



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112673001 B

(45) 授权公告日 2024. 06. 25

(21) 申请号 201980059544.6

(22) 申请日 2019.09.12

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112673001 A

(43) 申请公布日 2021.04.16

(30) 优先权数据  
62/730,611 2018.09.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2021.03.11

(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2019/050721 2019.09.12

(87) PCT国际申请的公布数据  
W02020/056074 EN 2020.03.19

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司  
地址 美国新泽西州

(72) 发明人 郭峻青 C·D·德兹尔巴  
A·C·哈特 J·E·玛考  
W·J·皮茨

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/416 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
US 2009203690 A1, 2009.08.13  
W0 2018067432 A1, 2018.04.12

审查员 唐建刚

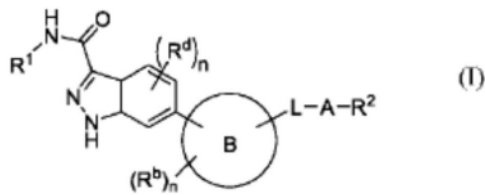
权利要求书2页 说明书30页

(54) 发明名称

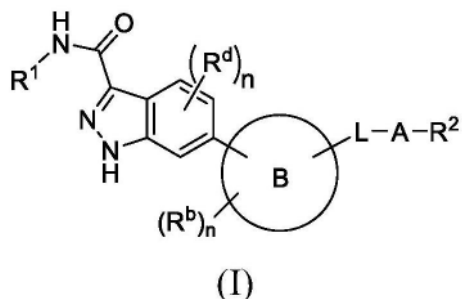
作为激酶抑制剂的吡唑甲酰胺

(57) 摘要

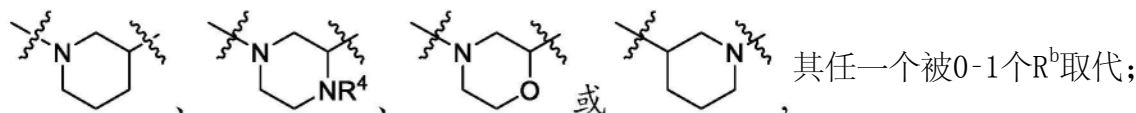
具有式(I)的化合物及其对映异构体和非对映异构体、立体异构体、药学上可接受的盐可用作包括RIPK1调节在内的激酶调节剂。所有的变量是如本文所定义的。



1. 一种具有式 (I) 的化合物或其盐, 其中



环B是



$R^1$  是H、卤基、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 氘代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基或 $C_{1-3}$ 氘代烷氧基;

$R^b$  是H、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 氘代烷基、 $C_{1-3}$ 氘代烷氧基、卤基、 $NH_2$ 或CN;

$R^d$  独立地是H、卤基或 $C_{1-3}$ 烷基;

L是C(O)NH;

A是 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)-$ 、 $-CH_2CH(OH)CH_2-O-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、-环己基-、-吡咯烷基- $CH_2-$ 或 $-CH_2-$ 环丙基-;

$R^2$  是被0-3个 $R^{2a}$ 取代的苯基;

$R^{2a}$  是卤基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基;

$R^4$  是H或 $C_{1-3}$ 烷基;且

n是0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物或其盐, 其中

$R^{2a}$  是卤基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐, 其中

$R^b$  是H、Cl、F、 $C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 烷氧基。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物或其盐, 其中所述化合物选自:

N-甲基-6-[3-({[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}氨基甲酰基)哌啶-1-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺;

6-(3-[(2-甲氧基苯基)甲基]氨基甲酰基)-4-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;

6-(2-[[3-(3,4-二氟苯基)-3-羟丙基]氨基甲酰基]吗啉-4-基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;

N-甲基-6-{3-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺;

N-甲基-6-{1-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺;

6-{3-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基甲酰基]哌啶-1-基}-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;

N-甲基-6-(3-[(2-苯氧基苯基)甲基]氨基甲酰基)哌啶-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺;

- 6- (3- {[3- (环己氧基) 丙基] 氨基甲酰基} 哌啶-1-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (3- {[3- (3-羟基-3-苯基丙基) 氨基甲酰基] 哌啶-1-基} -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (3- {[1-苄基-1H-吡唑-4-基] 氨基甲酰基} 哌啶-1-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (3- {[2- (环丙基甲氧基) 苯基] 甲基} 氨基甲酰基) 哌啶-1-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (3- {[3- (4-氟苯氧基) 丙基] 氨基甲酰基} 哌啶-1-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (3- {[3- (3,4-二氟苯基) -3-羟丙基] 氨基甲酰基} 哌啶-1-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
N-甲基-6- (3- [(3-苯基环己基) 氨基甲酰基] 哌啶-1-基) -1H-吡唑-3-甲酰胺;  
N-甲基-6- (3- [(3-苯基丁基) 氨基甲酰基] 哌啶-1-基) -1H-吡唑-3-甲酰胺, 非对映异构体混合物;  
6- (3- [(3-羟基-3-苯基丙基) 氨基甲酰基] -4-甲基哌嗪-1-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (3- {[3- (4-氟苯基) 丁基] 氨基甲酰基} -4-甲基哌嗪-1-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
N-甲基-6- (4-甲基-3- [(3-苯基丁基) 氨基甲酰基] 哌嗪-1-基) -1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (2- [(1-苄基-1H-吡唑-4-基) 氨基甲酰基] 吗啉-4-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
N-甲基-6- (2- [(3-苯基丁基) 氨基甲酰基] 吗啉-4-基) -1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (2- {[2- (3-氟苯基) 环丙基] 甲基} 氨基甲酰基) 吗啉-4-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (2- {[3- (4-氟苯基) 丁基] 氨基甲酰基} 吗啉-4-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺;  
6- (2- {[3- (4-氯苯基) -3-羟丙基] 氨基甲酰基} 吗啉-4-基) -N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺; 和  
N-甲基-6- (2- [(3-苯基环己基) 氨基甲酰基] 吗啉-4-基) -1H-吡唑-3-甲酰胺。  
5. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含根据权利要求1-4中任一项所述的一种或多种化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。  
6. 根据权利要求1-4中任一项所述的一种或多种化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于抑制患者体内的酪蛋白激酶RIPK1活性。  
7. 根据权利要求1-4中任一项所述的一种或多种化合物在制备药物中的用途, 所述药物用于治疗选自炎性肠病、银屑病、类风湿性关节炎 (RA) 和心力衰竭的疾病。  
8. 根据权利要求7所述的用途, 其中所述疾病是溃疡性结肠炎或克罗恩病。

## 作为激酶抑制剂的吡唑甲酰胺

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35U.S.C.§119(e),本申请有权享有2018年9月13日提交的美国临时专利申请号62/730,611的优先权,将该美国临时专利申请以其全文并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及抑制受体相互作用蛋白激酶的新型化合物以及制备和使用所述化合物的方法。具体来说,本发明涉及作为受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)抑制剂的吡唑甲酰胺。

### 背景技术

[0004] 凋亡和坏死代表细胞死亡的两种不同的机制。凋亡是涉及半胱氨酸蛋白酶的半胱天冬酶家族,并且特征在于细胞皱缩、染色质凝聚和DNA降解的高度受调控的过程。相比之下,坏死与细胞和细胞器肿胀以及质膜破裂连同随后发生的细胞内容物释放和继发性炎症相关(Kroemer等人,(2009)Cell Death Differ 16:3-11)。坏死一直被认为是细胞死亡的被动的不受调控的形式;然而,最近的证据表明一些坏死可以通过受调控的信号转导通路诱导,所述信号转导通路是例如尤其是在半胱天冬酶被抑制或不能被有效激活的条件下通过受体相互作用蛋白激酶(RIPK)介导的那些(Golstein P&Kroemer G(2007)Trends Biochem.Sci.32:37-43;Festjens等人(2006)Biochim.Biophys.Acta 1757:1371-1387)。已知在大多数细胞类型中,死亡结构域受体(DR)的Fas和TNFR家族的刺激通过激活非固有的半胱天冬酶通路来介导凋亡。另外,在缺乏半胱天冬酶-8或用泛半胱天冬酶抑制剂Z-VAD处理的某些细胞中,死亡结构域受体(DR)的刺激导致受体相互作用蛋白激酶1(RIPK1)依赖性程序性坏死性细胞死亡而非凋亡(Holler等人(2000)Nat.Immunol.1:489-495;Degterev等人(2008)Nat.Chem.Biol.4:313-321)。细胞死亡的这种新颖机制被称为“程序性坏死”或“坏死性凋亡”(Degterev等人,(2005)Nat Chem Biol 1:112-119)。

[0005] 坏死性凋亡可以由包括TNF受体激活、Toll样受体结合、基因毒应激和病毒感染的机制在内的多种机制引发。在多种刺激的下游,导致坏死性凋亡的信号传导通路依赖于RIPK1和RIPK3激酶活性。(He等人,(2009)Cell 137:1100-1111;Cho等人,(2009)Cell 137:1112-1123;Zhang等人,(2009)Science 325:332-336)。

[0006] 坏死性凋亡信号传导通路的失调与炎症疾病如动脉粥样硬化发展中的巨噬细胞坏死、病毒引起的炎症、全身性炎症反应综合征和乙醇引起的肝损伤、神经变性如视网膜脱离、缺血、肌萎缩性侧索硬化(ALS)和戈谢病(Gaucher's disease)有关(Trichonas等人,(2010)Proc.Natl.Acad.Sci.107,21695-21700;Lin等人,(2013)Cell Rep.3,200-210;Cho等人,(2009)Cell,137,1112-1123;Duprez等人,(2011)Immunity 35,908-918;Roychowdhury等人,Hepatology 57,1773-1783;Vandenabeele等人,(2010)Nature 10,700-714;Vandenabeele等人,(2010)Sci.Signalling 3,1-8;Zhang等人,(2010)Cellular&Mol.Immunology 7,243-249;Moriwaki等人,(2013)Genes Dev.27,1640-1649;Ito等人,

(2016)Science 353,603-608;Vitner等人,(2014)Nature Med.20,204-208)。

[0007] 有效力的具选择性的RIPK1活性小分子抑制剂将阻断RIPK1依赖性促炎信号传导,并且由此在特征在于提高的和/或调控异常的RIPK1激酶活性的炎症疾病中提供治疗益处。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明提供了可用作RIPK1抑制剂的新型吡唑甲酰胺,包括其立体异构体、互变异构体、同位素、前药、药学上可接受的盐、盐或溶剂化物。

[0010] 本发明还提供了制备本发明的化合物的方法和中间体。

[0011] 本发明还提供了药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体以及本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、前药、药学上可接受的盐、盐或溶剂化物中的至少一种。

[0012] 本发明的化合物可以用于治疗和/或预防与异常RIPK1活性相关的病症。

[0013] 本发明的化合物可以用于疗法。

[0014] 本发明的化合物可以用于制造治疗和/或预防与异常RIPK1活性相关的病症用的药剂。

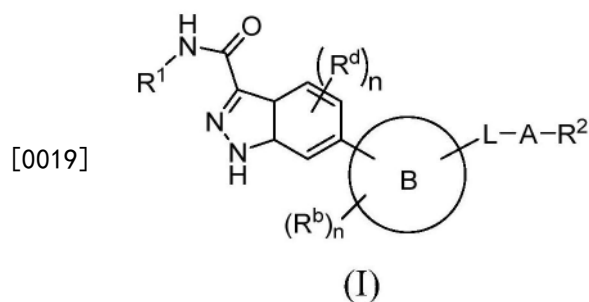
[0015] 在另一方面,本发明涉及治疗至少部分地由RIPK1介导的疾病的方法,所述疾病包括炎症疾病、缺血、神经变性和代谢病,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用如上所述的本发明的化合物。

[0016] 本发明的化合物可以单独使用,与本发明的其他化合物组合使用,或与一种或多种(优选地一种至两种)其他药剂组合使用。

[0017] 随着本公开文本的继续,本发明的这些和其他特征将以扩展的形式阐述。

## 具体实施方式

[0018] 在一方面,本发明尤其提供了式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中



[0020] 环B是哌啶基、哌嗪基或吗啉基;

[0021] R<sup>1</sup>是H、卤基、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>氘代烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基或C<sub>1-3</sub>氘代烷氧基;

[0022] R<sup>b</sup>是H、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-3</sub>氘代烷基、C<sub>1-3</sub>氘代烷氧基、卤基、NH<sub>2</sub>或CN;

[0023] R<sup>d</sup>独立地是H、卤基或C<sub>1-3</sub>烷基;

[0024] L是C(O)NR<sup>a</sup>;

[0025] R<sup>a</sup>独立地是H、C<sub>1-4</sub>烷基或C<sub>1-4</sub>氘代烷基;

[0026] A是A'或A'-L',

[0027] A'是被0-1个OH取代的C<sub>1-4</sub>烷基、被0-1个OH取代的C<sub>1-4</sub>氈代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>0-3</sub>-烷基-、C<sub>0-3</sub>-烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基-、吡咯基-C<sub>1-3</sub>-烷基-、C<sub>1-3</sub>-烷基-吡咯基-、吡唑基-C<sub>1-3</sub>-烷基-或C<sub>1-3</sub>-烷基-吡唑基-;

[0028] L'是-O-;

[0029] R<sup>2</sup>是苯基,或具有1-4个选自N和O的杂原子的5至6元杂环,其中苯基或杂环基团中的任一个被0-3个R<sup>2a</sup>取代;

[0030] R<sup>2a</sup>是卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基-C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氈代烷基、C<sub>1-6</sub>氈代烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>卤代环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-3</sub>烷氧基-、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-3</sub>氈代烷氧基-、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-3</sub>烷基-、C<sub>3-6</sub>环烷氧基-C<sub>1-3</sub>烷基-、C<sub>1-4</sub>烷基-SO<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-SO<sub>2</sub>-、C<sub>6-10</sub>芳基-S-、NR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>CO-、杂环-、杂环-O-、杂环-CH<sub>2</sub>-,其中每个杂环独立地是具有1-2个选自N和O的杂原子的4-6元环,并且其中每个烷基、环烷基或杂环被0-2个R<sup>2b</sup>取代;

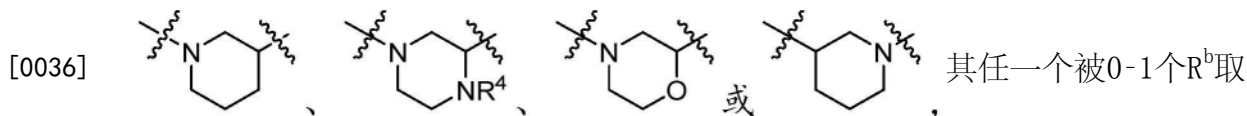
[0031] R<sup>2b</sup>在每次出现时独立地是C<sub>1-3</sub>烷基、卤基、C=O或C<sub>1-3</sub>卤代烷基;

[0032] R<sup>2c</sup>和R<sup>2d</sup>独立地选自H、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>氈代烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基,或与其附接的N一起形成4-6元杂环,具有0-1个额外的选自N、O和S的杂原子,并被选自氈或卤基的0-4个取代基取代;且

[0033] n是0、1或2。

[0034] 另一个实施方案提供了式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0035] 环B是



代;且

[0037] R<sup>4</sup>是H或C<sub>1-3</sub>烷基。

[0038] 另一个实施方案提供了式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0039] R<sup>2</sup>是苯基或吡啶基或吡咯基,其任一个被0-3个R<sup>2a</sup>取代。

[0040] 另一个实施方案提供了式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0041] A'是被0-1个OH取代的C<sub>1-4</sub>烷基,或被0-1个OH取代的C<sub>1-4</sub>氈代烷基。

[0042] 另一个实施方案提供了式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0043] R<sup>2a</sup>是卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基或C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-3</sub>烷氧基-。

[0044] 另一个实施方案提供了式(I)的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中

[0045] R<sup>b</sup>是H、Cl、F、C<sub>1-3</sub>烷基或C<sub>1-3</sub>烷氧基;

[0046] 另一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中

[0047] A 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CD}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$  或  $-\text{CH}_2-$  环丙基-。

[0048] 另一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中

[0049] A 是  $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、环己基-、吡咯烷基- $\text{CH}_2-$  或  $-\text{CH}_2-$  环丙基-。

[0050] 另一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中

[0051] L 是  $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ ; 且

[0052]  $\text{R}^2$  是被 0-3 个  $\text{R}^{2a}$  取代的苯基。

[0053] 另一个实施方案提供了式 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药, 其中所述化合物选自实施例。

[0054] 本发明还涉及可用于治疗与激酶调节 (包括受体相互作用蛋白激酶例如 RIPK1 的调节) 相关的疾病的药物组合物, 所述药物组合物包含式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或稀释剂。

[0055] 本发明进一步涉及治疗与激酶调节 (包括受体相互作用蛋白激酶例如 RIPK1 的调节) 相关的疾病的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的根据式 (I) 的化合物。

[0056] 本发明还提供了制备本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的方法和中间体。

[0057] 本发明还提供了用于治疗增殖性疾病、过敏性疾病、自身免疫性疾病和炎症疾病和纤维化疾病的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的宿主施用治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药中的至少一种。

[0058] 本发明还提供了用于治疗疾病的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的化合物, 其中所述疾病是炎症肠病、克罗恩病或溃疡性结肠炎、银屑病、系统性红斑狼疮 (SLE)、类风湿性关节炎、多发性硬化症 (MS)、移植排斥、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 或缺血再灌注。

[0059] 本发明还提供了治疗病症的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式 (I) 的化合物, 其中所述病症选自系统性红斑狼疮 (SLE)、多发性硬化症 (MS)、移植排斥、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、实体瘤、眼部新生血管、和婴儿血管瘤、B 细胞淋巴瘤、系统性红斑狼疮 (SLE)、银屑病关节炎、多发性血管炎、特发性血小板减少性紫癜 (ITP)、重症肌无力、过敏性鼻炎、多发性硬化症 (MS)、移植排斥、I 型糖尿病、膜性肾炎、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性甲状腺炎、冷和暖凝集素病、伊文思综合征、溶血性尿毒症综合征/血栓性血小板减少性紫癜 (HUS/TTP)、结节病、舍格伦综合征、周围神经病变、寻常型天疱疮和哮喘、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 或缺血再灌注。

[0060] 本发明还提供了治疗病症的方法, 所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗

有效量的式(I)的化合物,其中所述病症选自动脉粥样硬化形成中的巨噬细胞坏死、病毒诱导的炎症、系统性炎症反应综合征和乙醇诱导的肝损伤、神经变性(例如视网膜脱离、视网膜变性、湿性和干性年龄相关性黄斑变性(AMD))、缺血、肌萎缩性侧索硬化(ALS)和戈谢病。

[0061] 本发明还提供了治疗病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物,其中所述病症选自炎症肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、类风湿性关节炎(RA)、心力衰竭和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。

[0062] 本发明还提供了治疗病症的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物,其中所述病症选自炎症肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎和银屑病。

[0063] 本发明还提供了治疗病症的方法,该方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物,其中所述病症选自非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和缺血再灌注。

[0064] 本发明还提供了用于治疗类风湿性关节炎的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用治疗有效量的式(I)的化合物,

[0065] 本发明还提供了治疗疾病的方法,所述方法包括向需要这种治疗的患者施用与其他治疗剂组合的治疗有效量的式(I)的化合物或药学上可接受的盐。

[0066] 本发明还提供了本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,用于在疗法中使用。

[0067] 在另一个实施方案中,式(I)的化合物选自例示的实施例或例示的实施例的组合或者本文的其他实施方案。

[0068] 本发明还提供了本发明的化合物或其立体异构体、互变异构体、同位素、盐、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药用于制造治疗癌症、过敏性疾病、自身免疫性疾病或炎症疾病用的药剂的用途。

[0069] 本发明可以在不脱离其精神或本质属性的情况下以其他特定形式实施。本发明包括本文所述的本发明的优选方面和/或实施方案的所有组合。应理解,可以采用本发明的任何和所有实施方案结合任何其他一个或多个实施方案来描述另外的实施方案。还应理解,实施方案的每个单独要素是其本身的独立实施方案。此外,实施方案的任何要素意在与来自任何实施方案的任何和所有其他要素组合以描述另一实施方案。

[0070] 下文是本说明书和随附权利要求中所用术语的定义。除非另有指示,否则为本文中的基团或术语提供的初始定义单独地或作为另一基团的一部分在整个说明书和权利要求中适用于该基团或术语。


[0071] 在任何变量(例如, $R^3$ )在化合物的任何成分或式中出现一次以上时,其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。因此,例如,如果显示基团被0-2个 $R^3$ 取代,则所述基团可以任选地被最多两个 $R^3$ 基团取代,并且 $R^3$ 在每次出现时独立地选自 $R^3$ 的定义。同样,仅在取代基和/或变量的组合产生稳定化合物时,此类组合才是允许的。

[0072] 在显示到取代基的键与连接环中两个原子的键交叉时,则这个取代基可以键结至环上的任何原子。在列出取代基而不指示这个取代基经哪个原子键结至给定式的化合物的其余部分时,则这个取代基可以经这个取代基中的任何原子来键结。仅在取代基和/或变量的组合产生稳定化合物时,此类组合才是允许的。

[0073] 在本发明的化合物上存在氮原子(例如,胺)的情况下,这些氮原子可以通过用氧化剂(例如,MCPBA和/或过氧化氢)处理来转化为N-氧化物,以提供本发明的其他化合物。因

此,认为所有显示和要求保护的氮原子都同时包涵所显示的氮及其N-氧化物(N→O)衍生物。

[0074] 根据本领域中使用的惯例,在本文的结构式中使用

[0075] 

[0076] 来描绘作为部分或取代基与核或骨架结构附接的点的键。

[0077] 不位于两个字母或符号之间的短划线“-”用于指示取代基的附接点。例如,-CONH<sub>2</sub>是通过碳原子附接。

[0078] 关于式(I)的化合物的特定部分(例如,任选取代的杂芳基),术语“任选取代”是指具有0个、1个、2个或更多个取代基的部分。例如,“任选经取代的烷基”包括如下文所定义的“烷基”和“经取代的烷基”。本领域技术人员应理解,关于含有一个或多个取代基的任何基团,此类基团不旨在引入空间上不切实际、合成上不可行和/或固有地不稳定的任何取代或取代模式。

[0079] 如本文所用,术语“烷基”或“亚烷基”旨在包括具有指定数目的碳原子的支链和直链饱和脂肪族烃基。例如,“C<sub>1-10</sub>烷基”(或亚烷基)旨在包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub>和C<sub>10</sub>烷基基团。另外,例如,“C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有1至6个碳原子的烷基。烷基基团可以是未经取代的或经取代的,使得其一个或多个氢由另一化学基团替代。示例性烷基基团包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如,正丙基和异丙基)、丁基(例如,正丁基、异丁基、叔丁基)、戊基(例如,正戊基、异戊基、新戊基)等。

[0080] 在术语“烷基”与另一基团一起使用时,例如在“芳基烷基”中,此结合以更高特异性定义了经取代的烷基将含有的至少一个取代基。例如,“芳基烷基”是指如上文所定义的经取代的烷基基团,其中至少一个取代基是芳基,例如苄基。因此,术语芳基(C<sub>6-10</sub>)烷基包括具有至少一个芳基取代基的经取代的低级烷基,并且还包括直接键结至另一基团的芳基,即芳基(C<sub>6</sub>)烷基。术语“杂芳基烷基”是指如上文所定义的经取代的烷基基团,其中至少一个取代基是杂芳基。

[0081] “烯基”或“亚烯基”旨在包括直链或支链构型并且具有一个或多个可以在沿链的任何稳定点出现的碳-碳双键的烃链。例如,“C<sub>2-6</sub>烯基”(或亚烯基)旨在包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>烯基基团。烯基的例子包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、2-甲基-2-丙烯基、4-甲基-3-戊烯基等。

[0082] “炔基”或“亚炔基”旨在包括直链或支链构型并且具有一个或多个可以在沿链的任何稳定点出现的碳-碳三键的烃链。例如,“C<sub>2-6</sub>炔基”(或亚炔基)旨在包括C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>和C<sub>6</sub>炔基基团;如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0083] 在提及经取代的烯基、炔基、亚烷基、亚烯基或亚炔基基团时,这些基团被一个至三个如上文针对经取代的烷基基团定义的取代基取代。

[0084] 术语“烷氧基”是指经如本文所定义的烷基或经取代的烷基取代的氧原子。例如,术语“烷氧基”包括基团-O-C<sub>1-6</sub>烷基,例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊基氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。“低级烷氧基”是指具有一个至四个碳的烷氧基基团。

[0085] 应当理解,对所有基团(包括例如烷氧基、硫代烷基和氨基烷基)的选择将由本领域技术人员作出以提供稳定化合物。

[0086] 如本文所用,术语“经取代的”意指,指定原子或基团上的任何一个或多个氢由来自所指示组的选择替代,前提是不超过指定原子的正常化合价。在取代基为氧代基或酮基(即, $=O$ )时,则原子上的2个氢被替代。酮基取代基不存在于芳香族部分上。除非另外指定,否则取代基是针对核心结构来命名。例如,应理解,在将(环烷基)烷基列为可能的取代基时,这个取代基与核心结构的附接点在烷基部分中。如本文所用,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$ )。

[0087] 仅在取代基和/或变量的组合产生稳定化合物或有用的合成中间体时,此类组合才是允许的。稳定化合物或稳定结构意在暗示足够稳健以经受住从反应混合物中分离至有用纯度和随后配制为有效治疗剂的化合物。优选的是,目前所列举的化合物不含N-卤基、S(O)<sub>2</sub>H或S(O)H基团。

[0088] 术语“碳环基”或“碳环”是指饱和或不饱和或部分不饱和的单环或二环,其中所有环的所有原子都是碳。因此,所述术语包括环烷基和芳基环。单环碳环具有3至6个环原子,更通常地5或6个环原子。二环碳环具有例如布置为二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]系统的7至12个环原子,或布置为二环[5,6]或[6,6]系统的9或10个环原子。此类碳环的例子包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、[3.3.0]二环辛烷、[4.3.0]二环壬烷、[4.4.0]二环癸烷、[2.2.2]二环辛烷、茛基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基、蒽基和四氢萘基(四氢化萘)。如上所示,桥接环也包括在碳环的定义中(例如,[2.2.2]二环辛烷)。碳环可以包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和苯基。在使用术语“碳环”时,其旨在包括“芳基”。在一个或多个碳原子连接两个非相邻碳原子时,出现桥接环。优选的桥是一个或两个碳原子。应注意,桥总是将单环转化为二环。在环经桥接时,针对所述环所列举的取代基也可以存在于桥上。

[0089] 术语“芳基”是指环部分中具有6至12个碳原子的单环或二环芳香族烃基,例如苯基和萘基基团,其各自可以被取代。优选的芳基基团是任选经取代的苯基。

[0090] 术语“环烷基”是指环化烷基基团,包括单环、二环或多环系统。 $C_{3-7}$ 环烷基旨在包括 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 和 $C_7$ 环烷基。示例性环烷基基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等,其任选地可以在所述一个或多个环的任何可用原子处被取代。

[0091] 术语“杂环烷基”、“杂环基(heterocyclo)”、“杂环”、“杂环状”或“杂环基(heterocyclyl)”可以互换使用,并且是指经取代的和未经取代的芳香族或非芳香族3元至7元单环基团、7元至11元二环基团和10元至15元三环基团,其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含有杂原子的环优选地具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。这个含有杂原子的基团的每个环可以含有一个或两个氧或硫原子和/或一个至四个氮原子,前提是每个环中的杂原子总数为四或更小,并且另一前提是所述环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可任选地经氧化,并且氮原子可任选地经季铵化。完成二环和三环基团的稠环可以仅含有碳原子,并且可以为饱和、部分饱和或不饱和的。杂环基基团可以被附接在任何可用的氮或碳原子上。术语“杂环”包括“杂芳基”基团。在化合价允许时,如果所述另一环为环烷基或杂环基,则其另外任选地被 $=O$ (氧代基)取代。

[0092] 示例性单环杂环基基团包括氮杂环丁烷基、吡咯烷基、氧杂环丁烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂卓基、氮杂卓基、1-吡啶酮基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基亚砷、硫代吗啉基砷、1,3-二氧戊环和四氢-1,1-二氧化噻吩基等,包括“杂芳基”下所列的示例性基团。示例性二环杂环基基团包括奎宁环基。

[0093] 术语“杂芳基”是指经取代的和未经取代的芳香族5元或6元单环基团、9元或10元二环基团和11元至14元三环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含有杂原子的环优选地具有1、2或3个选自O、S和N的杂原子。含有杂原子的杂芳基基团的每个环可以含有一个或两个氧或硫原子和/或一个至四个氮原子,前提是每个环中的杂原子总数为四或更小,并且每个环具有至少一个碳原子。完成二环和三环基团的稠环可以仅含有碳原子,并且可以为饱和、部分饱和或不饱和的。氮和硫原子可任选地经氧化,并且氮原子可任选地经季铵化。作为二环或三环的杂芳基基团必须包括至少一个完全芳香族的环,但是其他一个或多个稠环可以是芳香族的或非芳香族的。杂芳基基团可以被附接在任何环的任何可用的氮或碳原子上。在化合价允许时,如果所述另一环为环烷基或杂环基,则其另外任选地被=O(氧代基)取代。

[0094] 示例性单环杂芳基基团包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基等。

[0095] 示例性二环杂芳基基团包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吲哚基、四氢喹啉基等。

[0096] 示例性三环杂芳基基团包括咔唑基、苯并吲哚基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、氧杂蒽基等。

[0097] 除非另有指示,否则在提及具体命名的芳基(例如,苯基)、环烷基(例如,环己基)、杂环基(例如,吡咯烷基、哌啶基和吗啉基)或杂芳基(例如,四唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、噻唑基和呋喃基)时,所述提及旨在包括视需要具有0至3个、优选地0至2个取代基的环。

[0098] 术语“卤基”或“卤素”是指氯、溴、氟和碘。

[0099] 术语“卤代烷基”意指具有一个或多个卤基取代基的经取代的烷基。例如,“卤代烷基”包括单氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0100] 术语“卤代烷基”意指具有一个或多个卤基取代基的经取代的烷基。例如,“卤代烷基”包括单氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0101] 术语“卤代烷氧基”意指具有一个或多个卤基取代基的烷氧基基团。例如,“卤代烷氧基”包括OCF<sub>3</sub>。

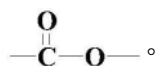
[0102] 术语“氘代烷基”意指具有一个或多个氘原子的经取代的烷基。例如,术语“氘代烷基”包括单氘代甲基、二氘代甲基和三氘代甲基。

[0103] 术语“杂原子”应当包括氧、硫和氮。

[0104] 在术语“不饱和”在本文中用于指代环或基团时,所述环或基团可以完全不饱和或

部分不饱和。

[0105] 本领域技术人员应理解,在本文中使用的名称“CO<sub>2</sub>”时,这个名称旨在指代基团



[0106] 在整个说明书中,基团及其取代基可以由本领域技术人员来选择,以提供稳定部分和化合物以及可用作药学上可接受的化合物的化合物和/或可用于制备药学上可接受的化合物的中间化合物。

[0107] 式(I)的化合物可以以游离形式(不电离)存在或可以形成盐,这些盐也在本发明的范围内。除非另有指示,否则提及本发明的化合物应理解为包括提及游离形式及其盐。术语“盐”表示与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐。此外,术语“盐”可包括两性离子(内盐),例如,当为式(I)的化合物时,含有碱性部分如胺或吡啶或咪唑环,以及酸性部分如羧酸。药学上可接受的(即,无毒的生理学上可接受的)盐是优选的,例如像可接受的金属盐和胺盐,其中阳离子对盐的毒性或生物活性无显著贡献。然而,其他盐可以用于例如制备期间可以采用的分离或纯化步骤中,并且因此考虑在本发明的范围内。式(I)的化合物的盐可以例如通过使式(I)的化合物与一定量的酸或碱(如当量量)在介质(如盐在其中沉淀的介质)中或在水性介质中反应,随后冻干而形成。

[0108] 示例性酸加成盐包括乙酸盐(例如与乙酸或三卤乙酸(例如三氟乙酸)形成的那些)、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐(与盐酸形成)、氢溴酸盐(与溴化氢形成)、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐(与马来酸形成)、甲磺酸盐(与甲磺酸形成)、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐(例如与硫酸形成的那些)、磺酸盐(例如本文所提及的那些)、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(toluenesulfonate)(例如甲苯磺酸盐(tosylate))、十一烷酸盐等。

[0109] 示例性碱式盐包括铵盐;碱金属盐,例如钠盐、锂盐和钾盐;碱土金属盐,例如钙盐和镁盐;钡盐、锌盐和铝盐;与有机碱(例如有机胺)的盐,所述有机碱是例如三烷基胺(例如三乙胺)、普鲁卡因、二苄胺、N-苄基-β-苄乙胺、1-二苯羟甲胺(ephenamine)、N,N'-二苄基乙烯-二胺、脱氢枞胺、N-乙基哌啶、苄胺、二环己胺或类似的药学上可接受的胺;以及与氨基酸的盐,所述氨基酸是例如精氨酸、赖氨酸等。碱性含氮基团可以被例如以下等试剂季铵化:低级烷基卤化物(例如,甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(例如,二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯)、长链卤化物(例如,癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂酰基的氯化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(例如,苄基和苯乙基的溴化物)等。在一个实施方案中,盐包括单盐酸盐、硫酸氢盐、甲磺酸盐、磷酸盐或硝酸盐。

[0110] 短语“药学上可接受的”在本文中用于指代在合理的医学判断范围内适用于与人类和动物的组织接触而不产生过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症且与合理的益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0111] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸式盐或碱式盐而修饰。药学上可接受的盐的例子包括但不限于例如胺等碱性

基团的无机酸或有机酸盐;和例如羧酸等酸性基团的碱性盐或有机盐。药学上可接受的盐包括例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如,此类常规无毒盐包括从如下无机酸衍生的那些:例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸;以及由如下有机酸制备的盐:例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羟萘酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸和羟乙磺酸等。

[0112] 本发明的药学上可接受的盐可以通过常规化学方法由含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常,此类盐可以通过以下方式来制备:使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量量的适当碱或酸在水中或在有机溶剂中或在二者的混合物中反应;通常,优选的是非水性介质,如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。适合盐的列表发现于Remington's Pharmaceutical Sciences,第18版,Mack Publishing Company,Easton,PA,1990中,将其公开内容通过引用特此并入。

[0113] 考虑了本发明的化合物的所有立体异构体,呈混合物或呈纯的或基本上纯的形式。立体异构体可以包括通过具有一个或多个手性原子为光学异构体的化合物、以及由于围绕一个或多个键的有限旋转为光学异构体的化合物(阻转异构体)。根据本发明的化合物的定义包括所有可能的立体异构体及其混合物。其非常特别地包括具有指定活性的外消旋形式和经分离的光学异构体。外消旋形式可以通过物理方法来拆分,所述方法是例如像非对映异构衍生物的分步结晶、分离或结晶,或通过手性柱色谱分离。单独的光学异构体可以由常规方法从外消旋体获得,所述方法是例如像用光学活性酸形成盐,随后结晶。

[0114] 本发明旨在包括本发明的化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。通过一般举例而非限制,氢的同位素包括氕和氘。例如,烷基取代基旨在覆盖具有氢、氕和/或其一些组合的烷基基团。碳的同位素包括 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ 。通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本文所述的那些类似的方法,使用适当的同位素标记的试剂代替原本使用的非标记的试剂来制备同位素标记的本发明的化合物。

[0115] 还考虑了本发明的化合物的前药和溶剂化物。术语“前药”表示在施用至受试者后通过代谢或化学过程经历化学转化以产生式(I)的化合物和/或其盐和/或溶剂化物的化合物。将在体内转化以提供生物活性剂(即,式(I)的化合物)的任何化合物都是在本发明的范围和精神内的前药。例如,含有羧基的化合物可形成生理上可水解的酯,其通过在体内水解产生式(I)化合物本身来用作前药。此类前药优选地口服施用,因为在许多情况下水解主要在消化酶的影响下发生。在酯本身具活性的情况下,或在水解发生在血液中的那些情况下,可以使用肠胃外施用。式(I)的化合物的生理学上可水解的酯的例子包括 $\text{C}_{1-6}$ 烷基苄基、4-甲氧基苄基、苄基、邻苯二甲酰基、甲氧基甲基、 $\text{C}_{1-6}$ 烷酰基氧基- $\text{C}_{1-6}$ 烷基(例如,乙酰氧基甲基、新戊酰氧基甲基或丙酰氧基甲基)、 $\text{C}_{1-6}$ 烷氧基羰基氧基- $\text{C}_{1-6}$ 烷基(例如,甲氧基羰基氧基甲基或乙氧基羰基氧基甲基)、甘氨酸氧基甲基、苄基甘氨酸氧基甲基、(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧杂环戊烯-4-基)-甲基和例如青霉素和头孢菌素领域中使用的其他熟知的生理学上可水解的酯。此类酯可以通过本领域已知的常规技术来制备。

[0116] 各种形式的前药在本领域是熟知的。关于此类前药衍生物的例子,参见:

[0117] a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard编辑, (Elsevier, 1985) 和 Methods in Enzymology, 第112卷, 第309-396页, K. Widder等人编辑 (Academic Press, 1985);

[0118] b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,第5章,“Design and Application of prodrugs,”H.Bundgaard编辑,第113-191页(1991);以及

[0119] c) H.Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 第8卷, 第1-38页(1992), 将其中的每一个通过引用并入本文。

[0120] 式(I)的化合物及其盐能以其互变异构形式存在,其中氢原子换位至分子的其他部分,并且分子的原子之间的化学键因而发生重排。应当理解,只要互变异构形式可以存在,所有互变异构形式都包括在本发明内。

[0121] 本发明的化合物可以具有一个或多个不对称中心。除非另有指示,否则本发明的化合物的所有手性(对映异构和非对映异构)和外消旋形式都包括在本发明中。烯烃、C=N双键等的许多几何异构体也可以存在于所述化合物中,并且所有此类稳定异构体都考虑在本发明中。描述了本发明的化合物的顺式和反式几何异构体并且其可以作为异构体的混合物或作为经分离的异构形式来分离。本发明的化合物能以光学活性或外消旋形式来分离。本领域熟知如何制备光学活性形式,例如通过拆分外消旋形式或通过从光学活性起始材料合成来制备。除非具体指出具体的立体化学或异构体形式,否则意图指结构的所有手性(对映异构和非对映异构)和外消旋形式以及所有几何异构形式。认为本文中提及的化合物的所有几何异构体、互变异构体、阻转异构体、水合物、溶剂化物、多晶型物和同位素标记形式及其混合物均在本发明的范围内。溶剂化的方法在本领域通常是已知的。

[0122] 效用

[0123] 本发明的化合物调节激酶活性,包括RIPK1的调节。因此,式(I)的化合物具有治疗与激酶活性的调节、特别是RIPK1活性的选择性抑制相关的病症的效用。在另一个实施方案中,式(I)的化合物具有对于RIPK1活性有利的选择性,优选地选择性比其他激酶高从至少20倍至超过1,000倍。

[0124] 如本文所用,术语“治疗(treating或treatment)”包括对哺乳动物、特别是人的疾病状态的治疗,并且包括:(a) 预防或延迟哺乳动物的疾病状态的发生,特别是当这个哺乳动物易患疾病状态但尚未被诊断为患有疾病状态时;(b) 抑制疾病状态,即阻止其发展;和/或(c) 实现症状或疾病状态的完全或部分减少和/或缓解、改善、减轻或治愈疾病或障碍和/或其症状。

[0125] 鉴于它们作为RIPK1选择性抑制剂的活性,式(I)的化合物可用于治疗RIPK1相关病症,包括但不限于炎性疾病,例如克罗恩病和溃疡性结肠炎、炎性肠病、哮喘、移植物抗宿主病、慢性阻塞性肺病;自身免疫性疾病,例如格雷夫斯病、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病;破坏性骨障碍,例如骨吸收疾病、骨关节炎、骨质疏松症、多发性骨髓瘤相关骨障碍;增殖性障碍,例如急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病;血管生成障碍,例如包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤的血管生成障碍;感染性疾病,例如败血症、败血性休克和志贺氏菌病;神经变性疾病,例如阿尔茨海默病、帕金森病、ALS、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病;肿瘤和病毒性疾病,分别例如转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤,以及HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS;纤维化病症,例如非酒精性脂肪性肝炎(NASH);和心脏病症,例如缺血再灌注。

[0126] 更具体地,可以用本发明的化合物治疗的具体病症或疾病包括但不限于胰腺炎

(急性或慢性)、哮喘、过敏症、成人呼吸窘迫综合征、慢性阻塞性肺病、肾小球肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、ALS、多发性硬化症、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、银屑病、移植物抗宿主病、内毒素诱导的炎症反应、结核、动脉粥样硬化、肌肉变性、恶病质、银屑病关节炎、莱特尔综合征、痛风、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、胰腺 $\beta$ 细胞疾病；特征在于大量嗜中性白细胞浸润的疾病；类风湿性脊柱炎、痛风性关节炎和其他关节炎性病、脑型疟疾、慢性肺部炎症性疾病、矽肺、肺结节病、骨吸收疾病、同种异体移植物排斥、由于感染所致的发热和肌痛、继发于感染的恶病质、瘢痕疙瘩形成、瘢痕组织形成、溃疡性结肠炎、发热、流感、骨质疏松症、骨关节炎、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、转移性黑色素瘤、卡波西肉瘤、多发性骨髓瘤、败血症、败血性休克和志贺氏菌病；阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血或由创伤性损伤引起的神经变性疾病；血管生成障碍，包括实体瘤、眼部新生血管和婴儿血管瘤；病毒性疾病，包括急性肝炎感染（包括甲型肝炎、乙型肝炎和丙型肝炎）、HIV感染和CMV视网膜炎、AIDS、ARC或恶性病和疱疹；中风、心肌缺血、中风心脏病发作中的缺血、器官缺氧、血管增生、心肌和肾脏再灌注损伤、血栓形成、心肌肥大、凝血酶诱导的血小板聚集、内毒素血症和/或中毒性休克综合征、与前列腺素内过氧化酶合酶-2相关的病症和寻常型天疱疮。优选的治疗方法是其中病症选自炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎、同种异体移植物排斥、类风湿性关节炎、银屑病、强直性脊柱炎、银屑病关节炎和寻常型天疱疮和非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 以及缺血再灌注的那些。可替代地，优选的治疗方法是其中病症选自缺血再灌注损伤的那些，所述缺血再灌注损伤包括由中风引起的脑缺血再灌注损伤和由心肌梗塞引起的心肌缺血再灌注损伤。

[0127] 当在本文中使用术语“RIPK1相关病症”或“RIPK1相关疾病或障碍”时，每个术语旨在包括仿佛详尽重复的上文鉴定的所有病症、以及受RIPK1激酶活性影响的任何其他病症。

[0128] 因此，本发明提供了用于治疗此类病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的至少一种式 (I) 的化合物或其盐。“治疗有效量”旨在包括当单独或组合施用时有有效抑制RIPK1的本发明的化合物的量。

[0129] 治疗RIPK1激酶相关病症的方法可以包括单独地或与彼此和/或可用于治疗此类病症的其他合适的治疗剂组合地施用式 (I) 的化合物。因此，“治疗有效量”还旨在包括有效抑制RIPK1和/或治疗与RIPK1相关的疾病的所要求保护的化合物的组合的量。

[0130] 此类其他治疗剂的例子包括皮质类固醇、咯利普兰、卡弗他丁 (calphostin)、细胞因子抑制性消炎药 (CSAID)、白介素-10、糖皮质激素、水杨酸盐、一氧化氮和其他免疫抑制剂；核转位抑制剂，例如脱氧精胍菌素 (DSG)；非类固醇消炎药 (NSAID)，例如布洛芬、塞来昔布和罗非昔布；类固醇，例如泼尼松或地塞米松；消炎抗体，例如维多珠单抗 (vedolizumab) 和优特克单抗；消炎激酶抑制剂，例如TYK2抑制剂；抗病毒剂，例如阿巴卡韦；抗增殖剂，例如甲氨蝶呤、来氟米特、FK506 (他克莫司, Prograf)；细胞毒类药物，例如硫唑嘌呤和环磷酰胺；TNF- $\alpha$ 抑制剂，例如替尼达普、抗TNF抗体或可溶TNF受体、雷帕霉素 (西罗莫司或雷帕鸣 (Rapamune)) 或其衍生物以及FGF21激动剂。

[0131] 上述其他治疗剂在与本发明的化合物组合利用时可以例如以医师案头参考 (Physicians' Desk Reference, PDR) 中所指示或者如本领域普通技术人员以其他方式确定

的那些量来使用。在本发明的方法中,此类一种或多种其他治疗剂可以在施用本发明的化合物之前、同时或之后施用。本发明还提供了能够治疗RIPK1激酶相关病症的药物组合物,所述病症包括如上所述的IL-1、IL-6、IL-8、IFN $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ -介导的病症。

[0132] 本发明的组合物可以含有如上所述的其他治疗剂,并且可以例如通过采用常规的固体或液体媒介物或稀释剂以及适合于所需施用方式的类型的药物添加剂(例如,赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等)根据例如药物配制领域熟知的那些等技术来配制。

[0133] 因此,本发明还包括含有一种或多种式(I)的化合物和药学上可接受的载体的组合物。

[0134] “药学上可接受的载体”是指本领域通常接受用于将生物活性剂递送至动物、特别是哺乳动物的介质。药学上可接受的载体是根据本领域普通技术人员认知范围内的许多因素来配制。这些因素包括但不限于所配制活性剂的类型和性质;待施用含有药剂的组合物的受试者;组合物的既定施用途径;以及所靶向的治疗适应症。药学上可接受的载体包括水性和非水性液体介质、以及多种固体和半固体剂型。此类载体还可以包括除活性剂之外的许多不同的成分和添加剂,此类另外的成分出于本领域普通技术人员熟知的多种原因(例如,活性剂、粘合剂等)的稳定化)被包括在配制品中。合适的药学上可接受的载体及其选择中涉及的因素的描述发现于多种可容易获得的来源,例如像Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,1985,将其通过引用以其整体并入本文。

[0135] 式(I)的化合物可以通过适合于待治疗病症的任何手段施用,这可以取决于对位点特异性治疗或待递送的药物的量的需要。局部施用对于皮肤相关疾病通常是优选的,并且全身治疗对于癌性或癌变前病症是优选的,但也考虑了其他递送方式。例如,化合物可以口服递送,例如以片剂、胶囊、颗粒、粉末或包括糖浆在内的液体配制品的形式;局部递送,例如以溶液、悬浮液、凝胶或软膏的形式;舌下递送;经颊递送;肠胃外递送,例如通过皮下、静脉内、肌肉内或胸骨内注射或输注技术(例如,作为无菌可注射水性或非水性溶液或悬浮液);鼻腔递送,例如通过吸入喷雾;局部递送,例如以乳膏或软膏的形式;直肠递送,例如以栓剂的形式;或脂质体递送。可以施用含有无毒的药学上可接受的媒介物或稀释剂的剂量单位配制品。化合物能以适合于立即释放或延长释放的形式来施用。立即释放或延长释放可以用适合的药物组合物来实现,或者特别是在延长释放的情况下,用例如皮下植入器或渗透泵等装置来实现。

[0136] 用于局部施用的示例性组合物包括局部载体,例如PLASTIBASE<sup>®</sup>(用聚乙烯胶凝化的矿物油)。

[0137] 用于口服施用的示例性组合物包括悬浮液,其可以含有例如用于赋予体积的微晶纤维素、作为悬浮剂的海藻酸或海藻酸钠、作为粘度增强剂的甲基纤维素和甜味剂或调味剂,例如本领域已知的那些;以及立即释放片剂,其可以含有例如微晶纤维素、磷酸氢钙、淀粉、硬脂酸镁和/或乳糖和/或其他赋形剂、粘合剂、增量剂、崩解剂、稀释剂和润滑剂,例如本领域已知的那些。本发明的化合物还可以通过舌下和/或经颊施用来口服递送,例如采用模制、压缩或冷冻干燥的片剂。示例性组合物可以包括快速溶解的稀释剂,例如甘露糖醇、乳糖、蔗糖和/或环糊精。此类配制品中还可以包括高分子量赋形剂,例如纤维素(AVICEL<sup>®</sup>)或聚乙二醇(PEG);帮助粘膜粘附的赋形剂,例如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基

甲基纤维素 (HPMC)、羧甲基纤维素钠 (SCMC) 和/或马来酸酐共聚物 (例如, GANTREZ®); 和控制释放的试剂, 例如聚丙烯酸共聚物 (例如, CARBOPOL 934®)。也可以添加润滑剂、助流剂、香味剂、着色剂和稳定剂以便于制造和使用。

[0138] 用于鼻用气雾剂或吸入施用的示例性组合物包括溶液, 其可以含有例如苯甲醇或其他合适的防腐剂、用于增强吸收和/或生物利用度的吸收促进剂和/或其他增溶剂或分散剂, 例如本领域已知的那些。

[0139] 用于肠胃外施用的示例性组合物包括可注射溶液或悬浮液, 其可以含有例如合适的无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂, 例如甘露糖醇、1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液或其他合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂, 包括合成的甘油单酯或甘油二酯和脂肪酸 (包括油酸)。

[0140] 用于直肠施用的示例性组合物包括栓剂, 其可以含有例如合适的无刺激性赋形剂, 例如可可脂、合成甘油酯或聚乙二醇, 它们在常温下为固体但在直肠腔中液化和/或溶解以释放药物。

[0141] 本发明的化合物的治疗有效量可以由本领域普通技术人员确定, 并且包括对于哺乳动物的每天从约0.05至1000mg/kg、1-1000mg/kg、1-50mg/kg、5-250mg/kg、250-1000mg/kg体重的活性化合物的示例性剂量, 其能以单剂量或以单独的分剂量的形式 (例如每天1至4次) 施用。应理解, 用于任何特定受试者的具体剂量水平和剂量频率可以变化并且将取决于多种因素, 包括所采用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用长度、受试者的物种、年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食、施用方式和时间、排泄速率、药物组合和特定病症的严重程度。治疗的优选受试者包括动物, 最优选地哺乳动物物种, 例如人, 以及家畜, 例如犬、猫、马等。因此, 当术语“患者”用于本文中时, 此术语旨在包括受RIPK1酶水平的调节影响的所有受试者, 最优选地哺乳动物物种。

[0142] MLKL磷酸化高含量测定

[0143] 将HT29-L23人结直肠腺癌细胞维持在含有10%热灭活FBS、1%青霉素-链霉素和10mM HEPES的RPMI 1640培养基中。将细胞以2,000个细胞/孔接种在384孔组织培养处理的微孔板 (Greiner#781090-3B) 中, 并在37°C (5%CO<sub>2</sub>/95%O<sub>2</sub>) 下孵育2天。在测定当天, 将细胞用终浓度为6.25至0.106μM的测试化合物在37°C (5%CO<sub>2</sub>/95%O<sub>2</sub>) 下处理30min。使用人TNFα (35ng/mL) (Peprotech#300-01A)、SMAC模拟物 (来自US 2015/0322111 A1) (700nM) 和Z-VAD (140nM) (BD pharminogen#51-6936) 的混合物诱导坏死性凋亡。在37°C (5%CO<sub>2</sub>/95%O<sub>2</sub>) 下孵育6h后, 在室温下将细胞用4%甲醛 (ACROS 11969-0010) 固定15min, 然后用含有0.2% Triton-X-100的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 透化10min。使用抗MLKL (磷酸化S358) 抗体 (Abcam# ab187091) (1:1000稀释于封闭缓冲液 [PBS中补充0.1%BSA] 中) 并且在4°C下孵育来检测MLKL磷酸化。在PBS中洗涤三次后, 在室温下添加在封闭缓冲液中的山羊抗兔Alexa-488 (1:1000稀释) (Life Technologies, A11008) 和Hoechst 33342 (Life Technologies, H3570) (1:2000稀释) 持续1h。在PBS中洗涤另外的三个循环后, 将微孔板密封, 并且在配备有X1相机的Cellomics ArrayScan VTI高含量成像仪中获得细胞图像。对于核和MLKL磷酸化, 分别使用10倍物镜和386-23BGRFRN\_BGRFRN和485-20 BGRFRN\_BGRFRN滤光镜套件拍摄荧光图像。使用Compartmental Analysis Bioapplication软件 (Cellomics) 分析图像组。MLKL磷酸化水平作为MEAN\_CircRingAvgIntenRatio定量。通过由Nec1s (CAS#:852391-15-2, 6.25μ

M) 诱导的活性定义最大抑制反应。IC<sub>50</sub>值定义为产生50%最大抑制的化合物的浓度。使用4参数逻辑斯谛方程拟合数据来计算IC<sub>50</sub>和Y<sub>max</sub>值。

[0144] RIPK1 HTRF结合测定

[0145] 在FRET缓冲液(20mM HEPES、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.015%Brij-35、4mM DTT、0.05mg/mL BSA)中制备含有0.2nM抗GST-Tb(Cisbio, 61GSTTLB)、90.6nM探针和1nM His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)的溶液。使用Formulatrix Tempest, 将检测抗体/酶/探针溶液(2mL)分配到含有10nL的在DMSO中处于适当浓度的目标化合物的1536孔板(黑色低结合聚苯乙烯1536孔板(Corning, 3724))的孔中。将板在室温下孵育1h。使用EnVision读板仪测量FRET(激发: 340nm, 发射: 520nm/495nm)。从仅含有10nL DMSO的孔中计算总信号(0%抑制)。从含有10nL的15nM星状孢菌素和内部对照的孔中计算空白信号(100%抑制)。

[0146] RIPK1构建体的克隆和杆状病毒表达

[0147] 将侧接5'端的NdeI位点以及3'端的终止密码子TGA和XhoI位点的人RIPK1(1-324)的编码区进行密码子优化并且在GenScript USA Inc.(新泽西州皮斯卡塔韦)进行基因合成, 并且亚克隆进带有N末端His-GST-TVMV标签的经修饰的pFastBac1载体(Invitrogen, 加利福尼亚州卡尔斯巴德)中, 以产生His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)-pFB。合成片段的保真性通过测序来确定。

[0148] 根据制造商的方案, 使用Bac到Bac杆状病毒表达系统(Invitrogen)产生用于构建体的杆状病毒。简单来说, 将重组杆粒从经转化的DH10Bac大肠杆菌(E.coli)感受态细胞(Invitrogen)中分离, 并且用于转染草地贪夜蛾(Spodoptera frugiperda)(Sf9)昆虫细胞(Invitrogen)。转染后72小时收集杆状病毒, 并且通过以1/1000(v/v)的比率感染新鲜的Sf9细胞66小时来制备病毒原液。

[0149] 对于大规模蛋白质生产, 用病毒原液以1/100(v/v)的比率感染在ESF921昆虫培养基(Expression System)中以2×10<sup>6</sup>个细胞/ml生长的Sf9细胞(Expression System, 加利福尼亚州戴维斯)66小时。在22L细胞袋(GE Healthcare Bioscience, 宾夕法尼亚州匹兹堡)中以10L的规模, 或者在50L细胞袋中以20L的规模, 使用WAVE-Bioreactor System 20/50(GE Healthcare Bioscience)进行生产。通过在SORVALL®RC12BP离心机中在4℃下以2000rpm离心20min来收集受感染的细胞。在蛋白质纯化前, 将细胞沉淀在-70℃下储存。

[0150] His-GST-TVMV-hRIPK1(1-324)的纯化

[0151] 将含有RIPK1的细胞糊重悬浮于50mM Tris(pH 7.5)、150mM NaCl、10mM咪唑、5%甘油、5mM MgSO<sub>4</sub>、1mM TCEP、25U/ml Benzonase和完全蛋白酶抑制剂片剂(1/50ml, Roche Diagnostics, 印第安那州印第安纳波利斯)中。使用未经搅拌的压力容器(Parr Instrument Company, 伊利诺伊州莫林)在525PSI下通过氮气空化使细胞裂解。将悬浮液通过在4℃下以136,000x g离心40min澄清。使裂解物从沉淀中倾析出并且通过使用AKTA Pure(GE Healthcare)的5ml NiNTASuperflow柱体(Qiagen, 加利福尼亚州瓦伦西亚)。将柱用10CV线性梯度洗脱至50mM Tris 7.5、150mM NaCl、500mM咪唑、5%甘油、1mM TCEP。合并峰级分并且直接加载到5ml GStrap 4B柱(GE Healthcare)上。将柱用50mM Tris 7.0、150mM NaCl、5%甘油、1mM DTT洗涤并且用10CV线性梯度洗脱至50mM Tris 8.0、150mM NaCl、20mM还原型谷胱甘肽、5%甘油、1mM DTT。将通过SDS-PAGE鉴定为含有RIPK1的级分合并, 并且使用30kDa MWC0旋转离心管(Amicon Ultra-15, Millipore, 马萨诸塞州比勒里卡)

浓缩并且加载到用25mM Tris 7.5、150mM NaCl、2mM TCEP、5%甘油平衡的HiLoad 26/600Superdex 200柱(GE Healthcare)上。RIPK1蛋白以二聚体从SEC柱上洗脱下来。

[0152] 如通过考马斯染色的SDS-PAGE凝胶分析确定的,产率是约8mg/L,并且纯度>95%。蛋白质的LCMS分析显示,所述蛋白质缺失了N末端的甲硫氨酸,具有一个磷酸化位点并且已经部分乙酰化。将蛋白质等分并且在-80℃下储存。

[0153] 使用这些测定,确定以下化合物的IC<sub>50</sub>值。参见表A。

[0154] 表A

[0155]

实施例	RIPK1 HTRF (IC <sub>50</sub> , nM)	pMLKL(IC <sub>50</sub> , μM)
1	290	0.66
2	> 15,000	> 6.2
3	1100	4.3
4	1100	3.2
5	25	0.19
6	52	4.3
7	170	2.2
8	515	0.11
9	1000	3.5
10	410	3.6
11	540	2.5
12	110	0.29
13	1300	3.2
14	310	2.4
15	440	1.9
16	1600	3.1
17	22	0.20
18	> 15,000	2.4
19	790	0.69
20	2200	2.3
21	310	1.2
22	100	0.44
23	280	1.6
24	51	0.11
25	1600	4.5
26	290	2.5

**[0156] 制备方法**

**[0157]** 式(I)的化合物和用于制备式(I)的化合物的中间体可以使用以下实施例中示出的程序和相关程序来制备。这些实施例中使用的方法和条件以及在这些实施例中制备的实际化合物并不意在是限制性的,而是意在证明如何可以制备式(I)的化合物。当不通过本文所述的方法程序时,这些实施例中使用的起始材料和试剂通常是可商购的,或者报道在化学文献中,或者可以通过使用化学文献中描述的程序制备。

**[0158]** 如本文所用的缩写定义以下:“1x”代表一次,“2x”代表两次,“3x”代表三次,“aq”或“aq.”代表水性,“°C”代表摄氏度,“eq”代表当量,“g”代表克,“mg”代表毫克,“L”代表升,“mL”代表毫升,“μL”代表微升,“N”代表当量,“M”代表摩尔,“mmol”代表毫摩尔,“min”代表分钟,“h”代表小时,“rt”代表室温,“ON”代表过夜,“RT”代表保留时间,“atm”代表大气压,“psi”代表磅每平方英寸,“conc.”代表浓的,“sat”或“saturated”代表饱和的,“CV”代表柱体积,“MW”代表分子量,“mp”代表熔点,“ee”代表对映异构体过量,“MS”或“Mass Spec”代表质谱,“ESI”代表电喷雾离子化质谱,“HR”代表高分辨率,“HRMS”代表高分辨率质谱,“LCMS”或“LC/MS”代表液相色谱质谱,“HPLC”代表高压液相色谱,“RP HPLC”代表反相HPLC,“TLC”或“tlc”代表薄层色谱,“SFC”代表超临界流体色谱,“NMR”代表核磁共振光谱,“nOe”代表核奥氏效应光谱,“<sup>1</sup>H”代表质子,“δ”代表德尔塔,“s”代表单峰,“d”代表双峰,“t”代表三重峰,“q”代表四重峰,“m”代表多重峰,“br”代表宽峰,“MHz”代表兆赫兹,并且“α”、“β”、“R”、“S”、“E”和“Z”是本领域技术人员熟悉的立体化学名称。

<b>[0159]</b>	Me	甲基
<b>[0160]</b>	Et	乙基
<b>[0161]</b>	Pr	丙基
<b>[0162]</b>	i-Pr	异丙基
<b>[0163]</b>	Bu	丁基
<b>[0164]</b>	i-Bu	异丁基
<b>[0165]</b>	t-Bu	叔丁基
<b>[0166]</b>	Ph	苯基
<b>[0167]</b>	Bn	苄基
<b>[0168]</b>	Boc	叔丁氧基羰基
<b>[0169]</b>	AcOH或HOAc	乙酸
<b>[0170]</b>	Ac <sub>2</sub> O	乙酸酐
<b>[0171]</b>	Boc	(叔丁氧基)羰基
<b>[0172]</b>	BOP	苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐
<b>[0173]</b>	CBz	苄氧羰基
<b>[0174]</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	二氯甲烷
<b>[0175]</b>	CH <sub>3</sub> CN或ACN	乙腈
<b>[0176]</b>	CDCl <sub>3</sub>	氘代-氯仿
<b>[0177]</b>	CHCl <sub>3</sub>	氯仿
<b>[0178]</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸铯
<b>[0179]</b>	DCE	1,2-二氯乙烷

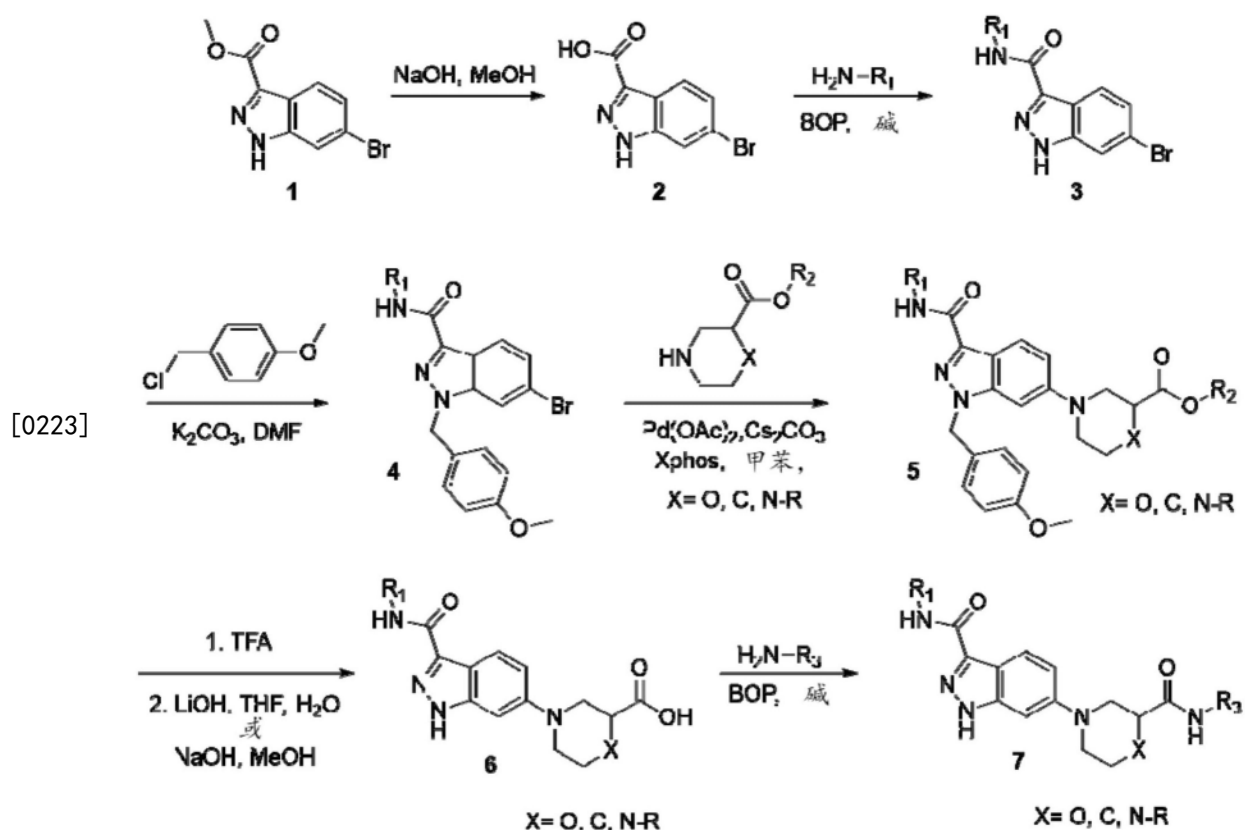
[0180]	DCM	二氯甲烷
[0181]	DIEA/DIPEA/胡宁氏碱	二异丙基乙胺
[0182]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0183]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0184]	DMF	二甲基甲酰胺
[0185]	DMSO	二甲基亚砷
[0186]	Et <sub>3</sub> N或TEA	三乙胺
[0187]	EtOAc	乙酸乙酯
[0188]	Et <sub>2</sub> O	乙醚
[0189]	EtOH	乙醇
[0190]	HCl	盐酸
[0191]	Hex	己烷
[0192]	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钾
[0193]	KOAc	乙酸钾
[0194]	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	磷酸钾
[0195]	LiOH	氢氧化锂
[0196]	MeOH	甲醇
[0197]	MeI	碘甲烷
[0198]	MgSO <sub>4</sub>	硫酸镁
[0199]	NaCl	氯化钠
[0200]	NaH	氢化钠
[0201]	NaHCO <sub>3</sub>	碳酸氢钠
[0202]	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	碳酸钠
[0203]	NaOH	氢氧化钠
[0204]	Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	亚硫酸钠
[0205]	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	硫酸钠
[0206]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0207]	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
[0208]	NH <sub>3</sub>	氨
[0209]	NH <sub>4</sub> Cl	氯化铵
[0210]	NH <sub>4</sub> OH	氢氧化铵
[0211]	Pd/C	钯碳
[0212]	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)
[0213]	PG	保护基团
[0214]	i-PrOH或IPA	异丙醇
[0215]	SiO <sub>2</sub>	二氧化硅
[0216]	TBAI	四正丁基碘化铵
[0217]	TFA	三氟乙酸
[0218]	THF	四氢呋喃

[0219] 本发明的化合物可以通过有机化学领域的技术人员可用的许多方法来合成(Maffrand, J.P. 等人, Heterocycles, 16(1):35-7 (1981))。制备本发明的化合物的通用合成方案如下所述。这些方案是说明性的, 并且不意在限制本领域技术人员可以用于制备本文所公开化合物的可能技术。制备本发明化合物的不同方法对于本领域技术人员将是显而易见的。另外, 合成中的多个步骤可以交替顺序进行, 以给出所需一种或多种化合物。

[0220] 通过通用方案中描述的方法制备的本发明的化合物的实施例在下文中展示的中间体和实施例章节中给出。通常实施例化合物是以外消旋混合物制备的。纯手性实施例的制备可以通过本领域技术人员已知的技术进行。例如, 可以通过手性相制备型HPLC分离外消旋产物来制备纯手性化合物。可替代地, 可以通过已知给出对映异构体富集产物的方法制备实施例化合物。这些包括但不限于, 将手性辅助官能团并入外消旋中间体中, 其用于控制转变的非对映体选择性, 在手性助剂裂解时提供对映体富集产物。

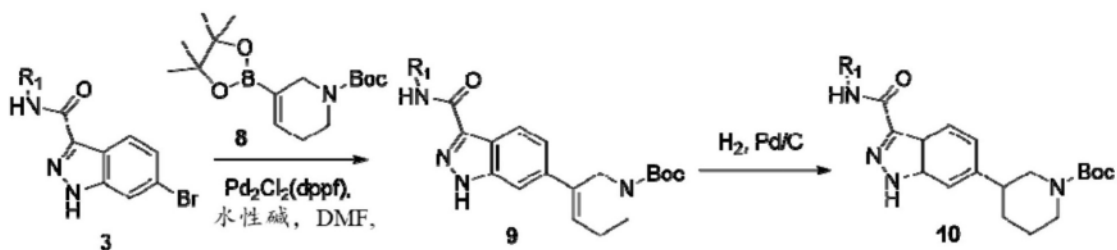
[0221] 方案1描述了化合物7的合成途径。水解和酰胺偶联可以产生3。在布赫瓦尔德反应之前, 用对甲氧基苄基基团保护3中的1H-吡唑基, 产生化合物5。在高温下, 在酸性条件下脱保护和水解提供类似于6的化合物。可以通过方案中所示的BOP试剂或替代的酰胺偶联试剂介导的酰胺偶联形成7例示的化合物。使用酸酐酰氯或甲酰氯也可以影响该转化。

[0222] 方案1

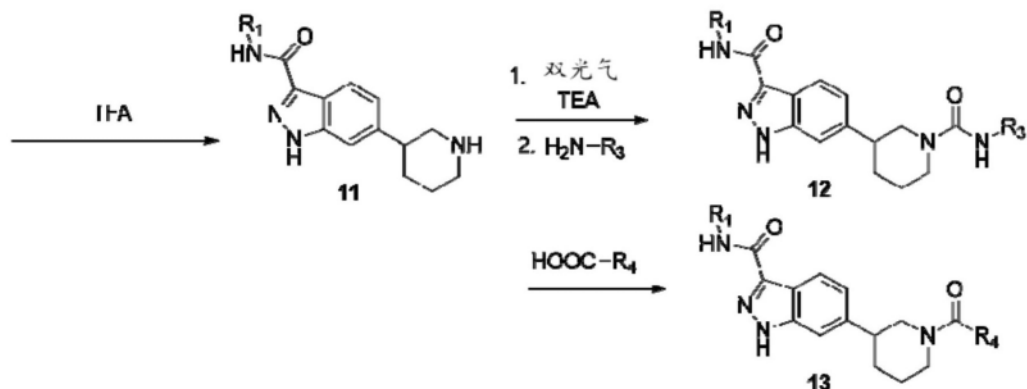


[0224] 方案2说明了获得含有3-哌啶接头的化合物(12, 13)的方法。化合物3可以与8进行铃木偶联反应, 产生类似9的化合物。9的还原和脱保护可以产生类似于11的哌啶。可以通过与双光气的一锅法偶联反应, 随后添加胺来获得化合物12例示的类似物。可以通过方案中所示的BOP试剂或替代的酰胺偶联试剂介导的酰胺偶联形成13例示的化合物。使用酸酐酰氯或甲酰氯也可以影响该转化。

## [0225] 方案2



## [0226]



[0227] 中间体和最终产物的纯化通过正相或反相色谱进行。除非另有指示,否则使用预装SiO<sub>2</sub>柱体进行基于ISCO系统的正相色谱(用己烷和乙酸乙酯的梯度或二氯甲烷和甲醇的梯度洗脱)。使用C18柱进行反相制备型HPLC或LCMS(用溶剂A(90%水、10%甲醇、0.1%TFA)和溶剂B(10%水、90%甲醇、0.1%TFA,UV 220nm)的梯度或者用溶剂A(95%水、5%乙腈、0.1%TFA)和溶剂B(5%水、95%乙腈、0.1%TFA,UV 220nm)的梯度或者用溶剂A(98%水、2%乙腈、0.05%TFA)和溶剂B(98%乙腈、2%水、0.05%TFA,UV 254nm)的梯度或者用溶剂A(95%水、含10mM乙酸铵的5%乙腈)和溶剂B(95%乙腈、含10mM乙酸铵的5%水)的梯度洗脱)。

[0228] 在大多数实施例中,使用两次分析型LCMS注射来确定最终纯度。

[0229] 方法A:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7 $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10mM乙酸铵的水;温度:50℃;梯度:经3分钟0-100%B,然后在100%B下保持0.75分钟;流速:1.11mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0230] 方法B:柱:Waters Acquity UPLC BEH C18,2.1x 50mm,1.7 $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%TFA的水;温度:50℃;梯度:经3min 0-100%B,然后在100%B下保持0.75min;流速:1.11mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0231] 在少数实施例中,使用分析型HPLC注射来确定最终纯度。

[0232] 方法A:柱:Sunfire C18,3.0x 150mm,3.5 $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%TFA的水;梯度:经10分钟0-100%B;流速:1mL/min;检测:在220nm和254nm下的UV

[0233] 方法B:柱:Xbridge Phenyl,3.0x 150mm,3.5 $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95乙腈:含0.1%TFA的水;流动相B:95:5乙腈:含0.1%TFA的水;梯度:经10分钟0-100%B;流速:1mL/min;检测:在220nm和254nm下的UV

[0234] 方法C:柱:XBridge C18,3.0x 150mm,3.5 $\mu$ m颗粒;流动相A:5:95甲醇:含10mM碳酸氢铵的水;流动相B:95:5甲醇:含10mM碳酸氢铵的水;梯度:经15分钟0-100%B;流速:1mL/

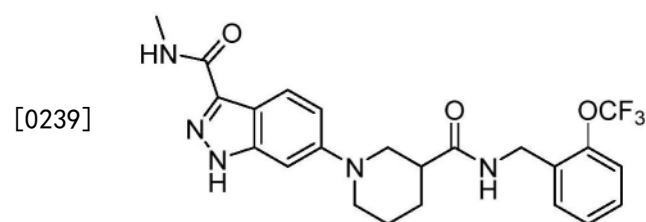
min;检测:在220nm和254nm下的UV。

[0235] 方法D:柱:XBridge Phenyl,3.0x 150mm,3.5 $\mu$ M颗粒;流动相A:5:95甲醇:含10mM碳酸氢铵的水;流动相B:95:5甲醇:含10mM碳酸氢铵的水;梯度:经15分钟0-100%B;流速:1mL/min;检测:在220nm和254nm下的UV。

[0236] 大多数质谱运行是:LCMS (ESI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> BEH C18,2.11x 50mm,1.7 $\mu$ m;流动相A:2:98水:含0.1%TFA的乙腈;流动相B:98:2乙腈:含0.1%TFA的水;梯度:经2分钟0-100%B;流速:0.8mL/min;检测:在220nm下的UV。

[0237] 除非另有说明,否则用水峰压制运行NMR谱。当水峰压制影响通过NMR对化合物的表征时,在文中指出。

[0238] 实施例1N-甲基-6-[3-({[2-(三氟甲氧基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡啶-1-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0240] 1A:6-溴-1H-吡唑-3-甲酸:将6-溴-1H-吡唑-3-甲酸甲酯(5g,19.60mmol)和1N NaOH(49.0mL,49.0mmol)在MeOH(70mL)中的溶液加热至80℃持续2h。浓缩反应混合物,产生粗产物,将其溶解在水(100mL)中。在0℃下用1N HCl溶液酸化水性溶液,直到pH达到约4-5。收集固体,为6-溴-1H-吡唑-3-甲酸(4.60g,19.08mmol,97%)。

[0241] MS ESI m/z 241.1(M+H)

[0242] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ 8.08(dd,J=8.7,0.6Hz,1H),7.87-7.77(m,1H),7.41(dd,J=8.7,1.6Hz,1H)。

[0243] 1B:6-溴-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向6-溴-1H-吡唑-3-甲酸(1.7g,7.05mmol)、甲胺、HCl(0.595g,8.82)和DIPEA(3.08mL,17.63mmol)在DMF(25mL)中的溶液中添加BOP(3.90g,8.82mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌16h。浓缩反应混合物。将水(100mL)添加到粗物质中,并将混合物超声处理10分钟。收集固体,为6-溴-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(1.95g,7.55mmol,107%)。

[0244] MS ESI m/z 254.0(M+H)。

[0245] 1C:6-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺:向6-溴-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(1.95g,7.67mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.65g,19.19mmol)在DMF(25mL)中的溶液中添加4-甲氧基苄基氯(1.359mL,9.98mmol)。将反应混合物加热至70℃持续1h。冷却至室温后,浓缩反应混合物并在硅胶柱上用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc(10/1)纯化,产生6-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(2.609g,6.72mmol,88%)。

[0246] MS ESI m/z 374.0(M+H)。

[0247] 1D:1-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吡啶-3-甲酸甲酯:将6-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(700mg,1.870mmol)、吡啶-3-甲酸甲酯、HCl(504mg,2.81mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(25.2mg,0.112mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1524mg,4.68mmol)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯、XPhos(89mg,0.187mmol)在DMF(8mL)中的

脱气溶液加热至100℃持续16h。将反应混合物用EtOAc (150mL) 稀释。将溶液用10%LiCl溶液 (30mL x 2) 和盐水 (30mL) 洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤并浓缩, 产生粗产物, 将其在硅胶柱上用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (1/0-5/1) 纯化, 产生1- (1- (4-甲氧基苄基) -3- (甲基氨基甲酰基) -1H-吡啶-6-基) 哌啶-3-甲酸甲酯 (235mg, 0.535mmol, 29%)。

[0248] MS ESI m/z 437.2 (M+H)

[0249] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.00 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.05 (dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.80 (d, J=1.8Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.12 (dd, J=12.5, 9.3Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 3H)。

[0250] 1E: 1- (3- (甲基氨基甲酰基) -1H-吡啶-6-基) 哌啶-3-甲酸甲酯, TFA: 将1- (1- (4-甲氧基苄基) -3- (甲基氨基甲酰基) -1H-吡啶-6-基) 哌啶-3-甲酸甲酯 (242mg, 0.554mmol) 在TFA (0.043mL, 0.554mmol) 中的溶液在微波下加热至130℃持续45min。浓缩反应混合物以产生1- (3- (甲基氨基甲酰基) -1H-吡啶-6-基) 哌啶-3-甲酸甲酯, TFA, 将其立即用于随后的化学反应中。

[0251] MS ESI m/z 317.2 (M+H)。

[0252] 1F: 1- (3- (甲基氨基甲酰基) -1H-吡啶-6-基) 哌啶-3-甲酸: 将1- (3- (甲基氨基甲酰基) -1H-吡啶-6-基) 哌啶-3-甲酸甲酯 (175mg, 0.554mmol) 和1N NaOH (1.385mL, 1.385mmol) 在MeOH (10mL) 中的溶液在微波下加热至100℃持续30分钟。将反应混合物浓缩, 以产生粗产物。将水 (10mL) 添加到粗产物中, 并将溶液用1N HCl酸化, 直到pH为约4至5。收集固体 (205.4mg, 0.586mmol, 106%)。

[0253] MS ESI m/z 303.2 (M+H)。

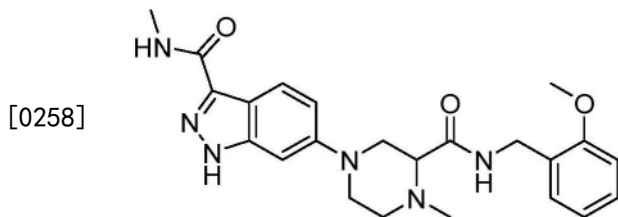
[0254] 1: 将试剂接收在粗短管中, 并放入Bohdan Miniblock XT中。通过将1- (3- (甲基氨基甲酰基) -1H-吡啶-6-基) 哌啶-3-甲酸 (150mg) 溶解在DMF (3.0mL) 中来制备溶液。通过将BOP (439mg) 溶解在DMF (3.0mL) 中制备另一种溶液。向包含 (2- (三氟甲氧基) 苯基) 甲胺 (12.7mg, 0.066mmol) 的小瓶中添加1- (3- (甲基氨基甲酰基) -1H-吡啶-6-基) 哌啶-3-甲酸 (10mg, 0.033mmol, 200μL的溶液), 随后添加BOP (29.3mg, 0.066mmol, 200μL的溶液) 和DIEA (0.029mL, 0.165mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。用以下条件通过制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经20分钟15%-60%B, 然后在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并并经由离心蒸发干燥。分离出N-甲基-6- [3- ({[2- (三氟甲氧基) 苯基] 甲基} 氨基甲酰基) 哌啶-1-基] -1H-吡啶-3-甲酰胺 (10.3mg, 21.7μmol, 65.6%)。

[0255] MS ESI m/z 476.3 (M+H)

[0256] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.46 (br t, J=5.6Hz, 1H), 8.18 (br d, J=4.6Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 4H), 7.04 (br d, J=8.9Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.44-4.27 (m, 2H), 3.82-3.64 (m, 2H), 2.86 (br t, J=11.6Hz, 1H), 2.79 (d, J=4.6Hz, 3H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.59 (br s, 1H), 1.91 (br d, J=3.4Hz, 1H), 1.77 (br s, 1H), 1.66-1.54 (m, 2H), NH在水峰压制中损失。

[0257] 实施例2 6- (3- {[ (2-甲氧基苄基) 甲基] 氨基甲酰基} -4-甲基哌嗪-1-基) -N-甲

基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0259] 2A:1-叔丁基2-甲基4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-1,2-二甲酸酯:将6-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(148mg, 0.395mmol)、1-N-Boc-哌嗪-2-甲酸甲酯(145mg, 0.593mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(5.33mg, 0.024mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(193mg, 0.593mmol)和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯、XPhos(18.85mg, 0.040mmol)在甲苯(1mL)中的脱气溶液加热到100℃持续2天。浓缩反应混合物。添加水,并将浆液超声处理10min。收集固体,为1-叔丁基2-甲基4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-1,2-二甲酸酯。

[0260] MS ESI m/z 538.4(M+H)。

[0261] 2B:1-(叔丁氧基羰基)-4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸:将1-叔丁基2-甲基4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-1,2-二甲酸酯(225mg, 0.419mmol)和1N NaOH溶液(0.628mL, 0.628mmol)在MeOH(2mL)中的溶液在微波下加热至100℃持续40min。将反应混合物浓缩。将水(10mL)加到粗残余物中,将其酸化至pH为约4。收集固体(186mg, 0.334mmol, 80%)。

[0262] MS ESI m/z 524.4(M+H)

[0263] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.03(d, J=9.0Hz, 1H), 7.21(d, J=8.8Hz, 2H), 6.90-6.84(m, 4H), 5.54(s, 2H), 4.78-4.65(m, 1H), 4.32-4.20(m, 1H), 4.00-3.91(m, 1H), 3.77-3.74(m, 4H), 3.59(br dd, J=7.2, 4.5Hz, 1H), 2.98-2.92(m, 4H), 2.84-2.70(m, 1H), 1.49(br d, J=11.9Hz, 9H)。

[0264] 2C:4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸, TFA:将1-(叔丁氧基羰基)-4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸(144.2mg, 0.275mmol)和TFA(0.424mL, 5.51mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中的溶液在23℃下搅拌1h。浓缩反应混合物,产生4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸, TFA(163mg, 0.274mmol, 100%)。

[0265] MS ESI m/z 424.2(M+H)。

[0266] 2D:4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸:将4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸, TFA(163mg, 0.303mmol)和甲醛(0.113mL, 1.516mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)和乙酸(0.050mL)中的溶液在23℃下搅拌1h。添加三乙酰氧基硼氢化钠(64.3mg, 0.303mmol),并将混合物搅拌16h。将反应混合物浓缩并在制备型HPLC上纯化,产生(88mg, 0.201mmol, 66%)。

[0267] MS ESI m/z 438.1(M+H)

[0268] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ8.10(d, J=8.9Hz, 1H), 7.20(d, J=8.7Hz, 2H), 7.14-7.08(m, 1H), 7.00-6.96(m, 1H), 6.89-6.82(m, 2H), 5.57(s, 2H), 4.14-4.00(m, 1H), 3.87-3.77(m, 1H), 3.75(s, 3H), 3.70-3.61(m, 1H), 3.44-3.33(m, 2H), 3.27-3.16(m, 2H), 3.05(s, 2H),

2.95 (s, 3H)。

[0269] 2E: 1-甲基-4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸, TFA: 将4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-1-甲基哌嗪-2-甲酸 (88mg, 0.201mmol) 在TFA (0.015mL, 0.201mmol) 和水 (0.030mL) 中的溶液在微波下加热至120℃持续25min。浓缩反应混合物, 产生1-甲基-4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸, TFA (113.6mg), 将其直接用于随后的化学反应中。

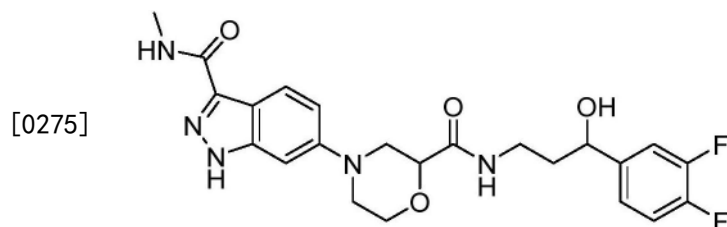
[0270] MS ESI  $m/z$  318.1 (M+H)。

[0271] 2: 向1-甲基-4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸 (15mg, 0.047mmol)、(2-甲氧基苄基)甲胺 (6.11 $\mu$ l, 0.047mmol) 和DIPEA (0.041mL, 0.236mmol) 在DMF (1mL) 中的溶液中添加BOP (31.4mg, 0.071mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌2天。用以下条件通过制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5- $\mu$ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经23min 10%-50%B, 然后在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并并经由离心蒸发干燥。分离出6-(3-[(2-甲氧基苄基)甲基]氨基甲酰基)-4-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (3mg, 6.9 $\mu$ mol, 14.6%)。

[0272] MS ESI  $m/z$  437.2 (M+H)

[0273]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.30-8.20 (m, 2H), 7.94 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (br t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (br d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (br d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (br d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (br t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (s, 1H), 4.28 (br d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.03-2.73 (m, 8H), 2.35-2.26 (m, 1H), 2.19 (s, 3H)。

[0274] 实施例3 6-(2-[[3-(3,4-二氟苄基)-3-羟丙基]氨基甲酰基]吗啉-4-基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0276] 3A: 4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸乙酯: 将6-溴-1-(4-甲氧基苄基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (195.6mg, 0.523mmol)、吗啉-2-甲酸乙酯 (125mg, 0.784mmol)、Pd(OAc) $_2$  (7.04mg, 0.031mmol)、Cs $_2$ CO $_3$  (255mg, 0.784mmol) 和2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯、XPhos (24.92mg, 0.052mmol) 在甲苯 (3mL) 中的脱气溶液加热至100℃持续16h。将反应混合物过滤并浓缩, 产生粗产物, 将其在硅胶柱上用CH $_2$ Cl $_2$ /EtOAc (2/1) 纯化, 产生4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸乙酯 (99mg, 0.208mmol, 40%)。

[0277] MS ESI  $m/z$  453.1 (M+H)

[0278]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  8.25 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.03 (dd,  $J=9.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.89-6.83 (m, 2H), 6.61 (d,  $J=1.7\text{Hz}$ , 1H), 5.46 (s, 2H), 4.36 (dd,  $J=9.0, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 4.31 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 4.18 (dt,  $J=11.5, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (dd,  $J=12.5, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 3.38-3.31 (m, 1H), 3.12 (dd,  $J=12.1, 8.9\text{Hz}$ , 1H),

3.07-2.99(m, 4H), 1.35(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0279] 3B: 4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸乙酯, TFA: 将4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸乙酯(100mg, 0.221mmol)在TFA(1mL)中的溶液在微波下加热至130℃持续45min。浓缩反应混合物以产生4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸乙酯, TFA, 将其直接用于随后的化学反应中。

[0280] MS ESI m/z 333.1(M+H)。

[0281] 3C: 4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸: 将4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸乙酯(73.5mg, 0.221mmol)和1N NaOH溶液(0.553mL, 0.553mmol)在乙醇(2mL)中的溶液在23℃下搅拌2h。浓缩反应混合物, 产生粗产物。添加水(5mL), 并用1N HCl溶液酸化该溶液, 直到pH为约4。收集固体, 为4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸(63.5mg, 0.199mmol, 90%)。

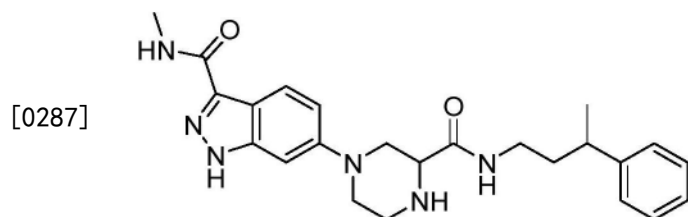
[0282] MS ESI m/z 305.1(M+H)。

[0283] 3: 向4-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)吗啉-2-甲酸(9mg, 0.030mmol)、3-氨基-1-(3,4-二氟苯基)丙烷-1-醇(5.54mg, 0.030mmol)和DIPEA(0.013mL, 0.074mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加BOP(15.70mg, 0.035mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌1h。用以下条件通过制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5-μm颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经18min 10%-60%B, 然后在100%B下保持3分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并并经由离心蒸发干燥。分离出6-(2-([3-(3,4-二氟苯基)-3-羟丙基]氨基甲酰基)吗啉-4-基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺(8.6mg, 18.2μmol, 60.5%)。

[0284] MS ESI m/z 473.9(M+H)

[0285] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.24(br d, J=4.5Hz, 1H), 7.99-7.89(m, 2H), 7.38-7.28(m, 2H), 7.15(br s, 1H), 7.05(br d, J=8.8Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 4.58(br s, 1H), 4.13-3.96(m, 2H), 3.52(br d, J=11.7Hz, 1H), 3.24-3.10(m, 2H), 2.86-2.74(m, 4H), 2.67(br t, J=11.3Hz, 1H), 1.84-1.67(m, 2H)。2个CH被水峰压制掩埋。

[0286] 实施例4N-甲基-6-{3-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0288] 4A: 4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-2-((3-苯基丁基)氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯: 向1-(叔丁氧羰基)-4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌嗪-2-甲酸(25mg, 0.048mmol)、3-苯基丁烷-1-胺、HCl(8.87mg, 0.048mmol)和DIPEA(0.021mL, 0.119mmol)在DMF(1mL)中的溶液中添加BOP(25.3mg, 0.057mmol)。将反应混合物在23℃下搅拌1h。浓缩反应混合物, 添加水(2mL), 并将浆液超声处理5min。收集固体, 为4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-2-((3-苯基丁基)氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(58.2mg), 将其直接用于随后的化

学反应。

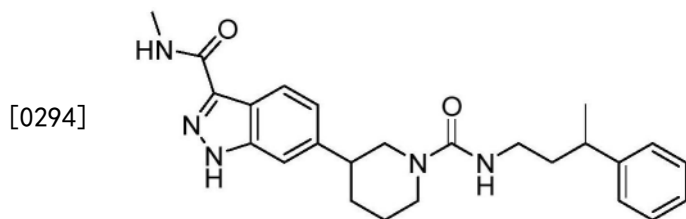
[0289] MS ESI  $m/z$  655.4 (M+H)

[0290] 4: 将4-(1-(4-甲氧基苄基)-3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-2-((3-苯基丁基)氨基甲酰基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (58.2mg, 0.089mmol) 在TFA (1mL) 中的溶液在23℃下搅拌30min。添加水 (0.030mL), 并将反应混合物在油浴中加热至100℃持续4h, 并在微波下于120℃加热30min。将反应混合物浓缩并溶解在MeOH (1mL) 中。用以下条件通过制备型LC/MS纯化粗材料: 柱: XBridge C18, 19x 200mm, 5- $\mu$ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 流动相B: 95:5乙腈: 含10-mM乙酸铵的水; 梯度: 经19分钟15%-55%B, 然后在100%B下保持5分钟; 流速: 20mL/min。将含有所需产物的级分合并并经由离心蒸发干燥。分离出N-甲基-6-{3-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]哌嗪-1-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺 (15.6mg, 35.9 $\mu$ mol, 40.3%)。

[0291] MS ESI  $m/z$  435 (M+H)

[0292]  $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.21 (br d,  $J=4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (br d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.28 (br d,  $J=4.2\text{Hz}$ , 2H), 7.21 (br d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.03 (br d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (s, 1H), 3.51 (br d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.11-2.67 (m, 11H), 1.78-1.64 (m, 2H), 1.19 (br d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H)。注释: 1个CH被NMR溶剂遮挡。

[0293] 实施例5N-甲基-6-{1-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺



[0295] 5A: 3-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯: 将6-溴-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺 (100mg, 0.394mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (122mg, 0.394mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>加合物 (19.28mg, 0.024mmol) 和磷酸三钾2M溶液 (0.590mL, 1.181mmol) 在DMF (2.0mL) 中的脱气溶液在100℃下搅拌4h。将反应混合物用EtOAc (50mL) 稀释, 将其用10% LiCl (20mL  $\times$  2)、盐水 (20mL) 洗涤, 并经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤并浓缩, 产生粗产物, 将其在MeOH (2mL) 中研磨。收集固体, 为3-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (96.5mg, 0.267mmol, 68%)。

[0296] MS ESI  $m/z$  357.3 (M+H)。

[0297] 5B: 3-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯: 将3-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-甲酸叔丁酯 (86.5mg, 0.243mmol) 和Pd/C (15.50mg, 0.015mmol) 在MeOH (5mL) 中的悬浮液在H<sub>2</sub>球囊 (0.489mg, 0.243mmol) 下搅拌24小时。将反应混合物过滤并浓缩, 产生 (64mg, 0.179mmol, 74%)。

[0298] MS (ESI)  $m/z$  357.4 (M-H)。

[0299] 5C: N-甲基-6-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺, HCl: 将3-(3-(甲基氨基甲酰基)-1H-吡唑-6-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (64mg, 0.179mmol) 和TFA (0.014mL, 0.179mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(1mL) 中的溶液在23℃下搅拌1h。浓缩反应混合物,产生粗物质。将粗产物使用反相Isco色谱法(Combiflash RF200,30g C18 Redisep Rf高性能金柱,溶剂A:水中的0.1%TFA/MeOH(90/10),溶剂B:水中的0.1%TFA/MeOH(10/90),流速:35mL/min,10%-70%B)纯化,以产生产物。将产物用EtOH中的2.5M HCl(0.5mL)处理,并浓缩,以提供N-甲基-6-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,HCl(37mg,0.126mmol,70%)。

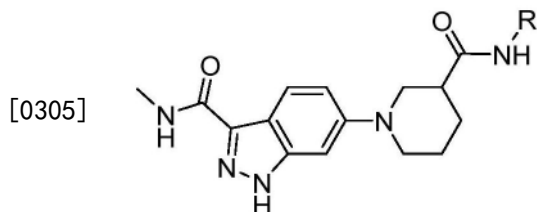
[0300] MS ESI  $m/z$  259.1(M+H)。

[0301] 5:向N-甲基-6-(哌啶-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺,6TFA(14.6mg,0.015mmol)和Et<sub>3</sub>N(10.80μl,0.077mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1mL)中的溶液在23℃下添加双光气(2.80μl,0.023mmol)。将反应混合物搅拌30min。向反应混合物中添加3-苯基丁-1-胺(11.56mg,0.077mmol),并继续搅拌48h。将粗物质用以下条件通过制备型LC/MS纯化:柱:XBridge C18,19x 200mm,5-μm颗粒;流动相A:5:95乙腈:含10-mM乙酸铵的水;流动相B:95:5乙腈:含10-mM乙酸铵的水;梯度:经22分钟20%-60%B,然后在100%B下保持5分钟;流速:20mL/min。将含有所需产物的级分合并并经由离心蒸发干燥。分离出N-甲基-6-{1-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]哌啶-3-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺(4.8mg,11.1μmol,73.8%)。

[0302] MS ESI  $m/z$  434.1(M+H)

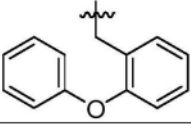
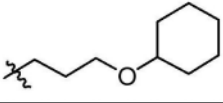
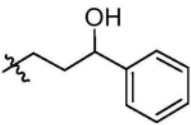
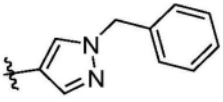
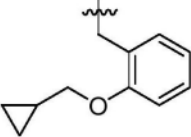
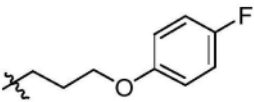
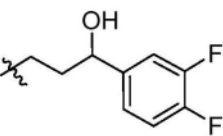
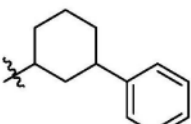
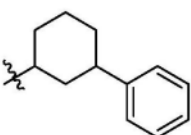
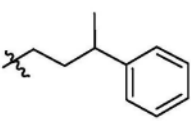
[0303] <sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.31(br d,J=4.6Hz,1H),8.07(d,J=8.3Hz,1H),7.41(s,1H),7.31-7.25(m,2H),7.24-7.13(m,4H),6.44(br s,1H),4.08-3.94(m,2H),3.02-2.92(m,1H),2.91-2.84(m,1H),2.80(d,J=4.7Hz,3H),2.77-2.62(m,4H),1.93(br d,J=9.7Hz,1H),1.75-1.64(m,4H),1.50-1.40(m,1H),1.18(d,J=6.9Hz,3H)。

[0304] 表1.表1中的化合物是通过类似于实施例1中所述的那些的方法制备的。除非另有说明,否则所有化合物都是外消旋的。



实施 例	名称	R	Obs离子 (M+H)
[0306] 6	6-{3-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基甲酰基]哌啶-1-基}-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺, 同手性, 未知异构体		452.2
	6-{3-[(2-羟基-3-苯氧基丙基)氨基甲酰基]哌啶-1-基}-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺, 同手性, 未知异构体		452.3

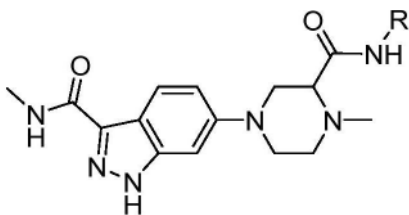
[0307]

8	N-甲基-6-(3-{{(2-苯氧基苯基)甲基}氨基甲酰基}哌啶-1-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺		484.0
9	6-(3-{{[3-(环己氧基)丙基]氨基甲酰基}哌啶-1-基})-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺		442.2
10	6-{3-[(3-羟基-3-苯基丙基)氨基甲酰基]哌啶-1-基}-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺, 非对映异构体混合物		436.3
11	6-{3-[(1-苄基-1H-吡唑-4-基)氨基甲酰基]哌啶-1-基}-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺		457.9
12	6-[3-{{[2-(环丙基甲氧基)苯基]甲基}氨基甲酰基}哌啶-1-基]-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺		462.3
13	6-(3-{{[3-(4-氟苯氧基)丙基]氨基甲酰基}哌啶-1-基})-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺		453.9
14	6-(3-{{[3-(3,4-二氟苯基)-3-羟丙基]氨基甲酰基}哌啶-1-基})-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺, 非对映异构体混合物		472.0
15	N-甲基-6-{3-[(3-苯基环己基)氨基甲酰基]哌啶-1-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺, 非对映异构体混合物, 未知顺式或反式		460.4
16	N-甲基-6-{3-[(3-苯基环己基)氨基甲酰基]哌啶-1-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺, 非对映异构体混合物, 未知顺式或反式		460.4
17	N-甲基-6-{3-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]哌啶-1-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺, 非对映异构体混合物		434.4

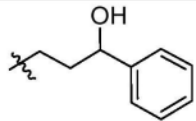
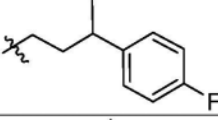
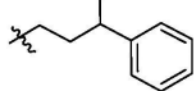
[0308] 表2. 表1中的化合物是通过类似于实施例2中所述的那些的方法制备的。

[0309] 所有化合物均为非对映异构体混合物。

[0310]



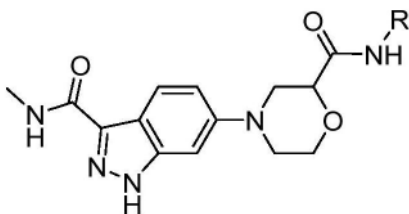
[0311]

实施 例	名称	R	Obs离子 (M+H)
18	6-6-{3-[(3-羟基-3-苯基丙基)氨基甲酰基]-4-甲基哌嗪-1-基}-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺		451.3
19	6-(3-{[3-(4-氟苯基)丁基]氨基甲酰基}-4-甲基哌嗪-1-基)-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺		467.1
20	N-甲基-6-{4-甲基-3-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]哌嗪-1-基}-1H-吡啶-3-甲酰胺		449.3

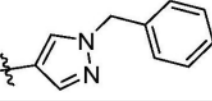
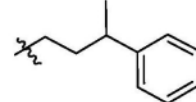
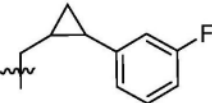
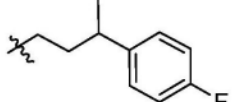
[0312] 表3.表1中的化合物是通过类似于实施例3中所述的那些的方法制备的。

[0313] 除非另有说明,否则所有化合物都是外消旋的。

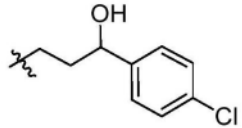
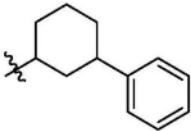
[0314]



[0315]

实施 例	名称	R	Obs离子 (M+H)
21	6-{2-[(1-苄基-1H-吡啶-4-基)氨基甲酰基]吗啉-4-基}-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺		460.2
22	N-甲基-6-{2-[(3-苯基丁基)氨基甲酰基]吗啉-4-基}-1H-吡啶-3-甲酰胺, 非对映异构体混合物		436.2
23	6-[2-({[2-(3-氟苯基)环丙基]甲基}氨基甲酰基)吗啉-4-基]-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺, TFA, 非对映体异构混合物		452.1
24	6-(2-{[3-(4-氟苯基)丁基]氨基甲酰基}吗啉-4-基)-N-甲基-1H-吡啶-3-甲酰胺, 非对映异构体混合物		454.2

[0316]

25	6-(2-{[3-(4-氯苯基)-3-羟丙基]氨基甲酰基}吗啉-4-基)-N-甲基-1H-吡唑-3-甲酰胺，非对映异构体混合物		472.0
26	N-甲基-6-{2-[(3-苯基环己基)氨基甲酰基]吗啉-4-基}-1H-吡唑-3-甲酰胺，非对映异构体混合物		462.1