(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119451959 A
(43)申请公布日 2025.02.14

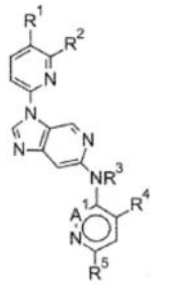
(21)申请号 202380050956.X
(22)申请日 2023.06.29
(30)优先权数据
22182508.6 2022.07.01 EP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.12.30
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2023/067759 2023.06.29
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/003209 EN 2024.01.04
(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司
地址 瑞士巴塞尔
(72)发明人 G·德科雷 K·格罗布克·泽宾登 W·哈普 L·克雷斯 X·卢卡斯·卡布瑞 E·劳贝
(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 郜红
(51)Int.Cl.
C07D 471/04(2006.01)
A61P 19/02(2006.01)
A61P 3/10(2006.01)
A61P 1/16(2006.01)
A61P 29/00(2006.01)

权利要求书4页 说明书31页

(54)发明名称

咪唑并[4,5-C]吡啶衍生物作为SIK调节剂用于类风湿性关节炎的治疗

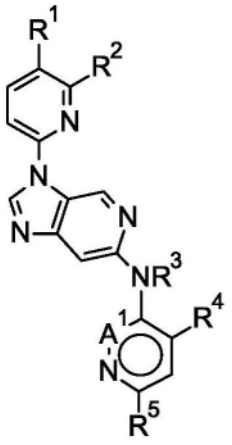
(57)摘要



(I)本发明涉及式(I)的咪唑并[4,5-c]吡啶衍生物作为SIK调节剂用于类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎的治疗或预防。

CN 119451959 A

1.一种式(I)化合物,



(I)

其中

R^1为羟基烷基、烷基羰基、环丙基、卤代烷基或氰基;

R^2为任选地经一个、两个或三个独立地选自烷基、卤代烷基、卤素、氰基、卤代烷氧基和烷氧基的取代基取代的杂芳基;

R^3为氢或烷基;

R^4为氢或烷基;或者R^3与R^4以及它们所连接的原子一起形成五元至七元杂环烷基或杂芳基环;

R^5为烷基或卤代烷基;并且

A^1为-CH-或-N-;

或其药用盐。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中R^1为羟基烷基或烷基羰基。

3.根据权利要求1或2所述的化合物,其中R^1为羟基乙基或甲基羰基。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R^2为氰基、卤代烷基或卤代烷氧基。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中R^2为氰基、二氟甲基或二氟甲氧基。

6.根据权利要求1至5中任一项所述的化合物,其中R^3为氢或甲基,并且R^4为氢;或者R^3与R^4以及它们所连接的原子一起形成五元至七元杂环烷基或杂芳基环。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的化合物,其中R^3为氢或甲基,并且R^4为氢;或者R^3与R^4以及它们所连接的原子一起形成3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪。

8.根据权利要求1至7中任一项所述的化合物,其中R^5为烷基。

9.根据权利要求1至8中任一项所述的化合物,其中R^5为甲基。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物,其中A^1为-N-。

11.根据权利要求1至10中任一项所述的化合物,其中A^1为-CH-。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的式(I)化合物,其选自

1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-

吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙醇;

1-[3-乙酰基-6-[6-[甲基-(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

1-[3-乙酰基-6-[6-(3-甲基-6,7-二氢哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪-8-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;和

1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙醇;

或其药用盐。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的式(I)化合物,其选自

1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

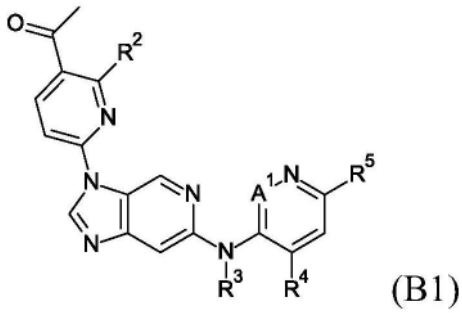
1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;和

1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙醇;

或其药用盐。

14.一种制备根据权利要求1至13中任一项所述的化合物的方法,所述方法包括以下步骤中的一个:

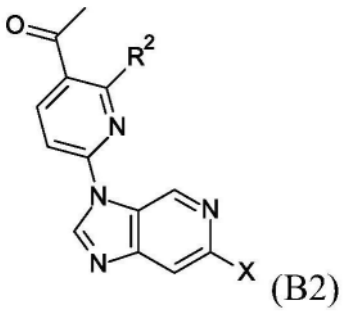
(a)使式(B1)化合物



(B1)

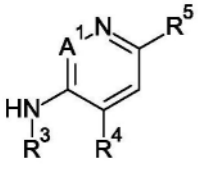
与合适的还原剂在合适的溶剂的存在下反应,

(b)使式(B2)化合物



(B2)

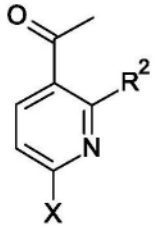
与式(B3)化合物



(B3)

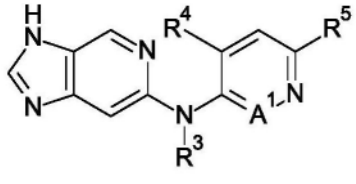
在合适的碱、合适的催化剂和合适的溶剂的存在下反应,或者

(c)使式(B4)化合物



(B4)

与式(B5)化合物



(B5)

在合适的碱的存在下反应,

其中X为卤素;A^1、R^2、R^3、R^4和R^5如权利要求1至9中任一项中所定义。

15.根据权利要求1至13中任一项所述的化合物,其根据权利要求14所述的方法进行制备。

16.根据权利要求1至13中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其用于作为治疗活性物质使用。

17.一种药物组合物,其包含根据权利要求1至13中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,以及治疗惰性载体。

18.根据权利要求1至13中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐用于类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎的治疗或预防的用途。

19.根据权利要求1至13中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎的治疗或预防。

20.根据权利要求1至13中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐,其用于在类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎的治疗或预防中使用。

21.一种用于类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎的治疗或预防的方法,所述方法包括向有此需要的患者施用有效量的根据权利要

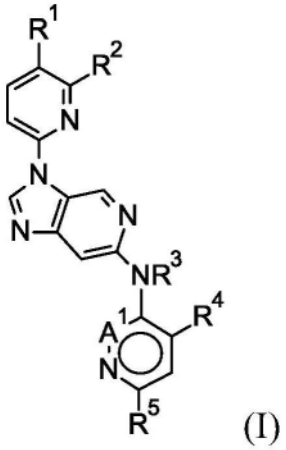
求1至13中任一项所述的式(I)化合物或其药用盐。

22.如说明书所述的本发明。

咪唑并[4,5-C]吡啶衍生物作为SIK调节剂用于类风湿性关节炎的治疗

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物的治疗和/或预防的有机化合物,并且特别地涉及调节SIK活性的化合物。

[0002] 本发明特别地涉及一种式(I)化合物,

[0003] 

(I)

[0004] 其中

[0005] R^1为羟基烷基、烷基羰基、环丙基、卤代烷基或氰基;

[0006] R^2为任选地经一个、两个或三个独立地选自烷基、卤代烷基、卤素、氰基、卤代烷氧基和烷氧基的取代基取代的杂芳基;

[0007] R^3为氢或烷基;

[0008] R^4为氢或烷基;或者R^3与R^4以及它们所连接的原子一起形成五元至七元杂环烷基或杂芳基环;

[0009] R^5为烷基或卤代烷基;并且

[0010] A^1为-CH-或-N-;

[0011] 或其药用盐。

[0012] 盐诱导激酶(SIK)属于AMP活化蛋白激酶(AMPK)亚家族,称为AMPK相关激酶。共有三个成员,分别命名为SIK1、SIK2和SIK3,它们的表达范围广泛。它们的主要生物学作用是通过控制两类关键转录调控因子的磷酸化和亚细胞定位来修饰基因表达:CRTC(cAMP调节的转录共活化因子)和IIa类HDAC(组蛋白脱乙酰酶)。事实上,在基础状态下,CRTC和HDAC均被SIK激酶磷酸化,并通过与其细胞质伴侣14-3-3相互作用而隔离在细胞质中。响应于通常会增加细胞内cAMP水平的细胞外信号,SIK激酶的活性受到抑制,CRTC和HDAC不再磷酸化,并且因此从14-3-3中释放。因此,它们可以易位到细胞核中并调节基因表达(Wein等人综述,Trends Endocrinol Metab.2018Oct;29(10):723-735)。

[0013] 在巨噬细胞中,SIK激酶的抑制导致1)CRTC3穿梭至细胞核并增加IL-10的转录;2)HDAC4/5易位到细胞核中,并随后NF-κB脱乙酰化,导致促炎细胞因子的转录减少(Clark等人,Proc Natl Acad Sci U S A.2012年10月16日;109(42):16986-91.)。

[0014] 巨噬细胞对于维持组织稳态、介导炎症和促进炎症消退至关重要。为了实现这种

功能的多样性,巨噬细胞有能力根据环境线索进行不同的“极化”。沿着其活化状态连续体的两种极端表型是“M1”或“促炎巨噬细胞”和“M2”或“促消退巨噬细胞”。

[0015] 引人注目的是,对细胞内SIK激酶的抑制覆盖了这些细胞外巨噬细胞极化信号,并将它们推向促消退表型。这伴随着IL-10的增加(通过干扰SIK-CRTC3途径)以及伴随的TNF-α、IL-12和IL-6的减少(通过干扰SIK-HDAC4/5和NF-κB途径)。SIK抑制后高水平的IL-10和低水平的促炎细胞因子将促进炎症的消退。对SIK途径的探索最初在巨噬细胞(Clark等人,Proc Natl Acad Sci U S A.2012年10月16日;109(42):16986-91)和树突状细胞(Sundberg等人,Proc Natl Acad Sci U S A.2014年8月26日;111(34):12468-73)中进行了描述,并且泛SIK抑制剂的治疗潜力已在小鼠LPS(脂多糖)攻击模型(Sundberg等人,ACS Chem Biol.2016年8月19日;11(8):2105-11)和结肠炎模型(Fu等人,Inflamm Bowel Dis.2021年10月20日;27(11):1821-1831)中得到证实。此后,SIK已被证明在包括肥大细胞在内的几种免疫细胞的功能中发挥着重要作用(Darling等人,J Biol Chem.2021年1-6月;296:100428)。重要的是,SIK1在巨噬细胞中表达较差,并且本发明的一个实施方案是不影响SIK1的SIK2/3抑制剂,从而限制潜在的SIK1相关毒性。

[0016] SIK抑制剂在以下疾病中具有很高的治疗潜力:1)以促炎性巨噬细胞流入组织以及组织稳态和愈合功能受损为特征的疾病,或2)抗TNF疗法有益(部分或完全)或IL10水平不足的疾病。具有炎症性巨噬细胞特征的疾病是例如类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、NASH、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎和炎症性肠病(“IBD”)、动脉粥样硬化、2型糖尿病和肾小球性肾炎。

[0017] 已证实与IL-10和TNF-α相关的疾病是IBD。降低IL-10功能的基因改变(诸如IL-10或其受体中的SNP)与人类IBD风险增加相关。另外,抗TNF疗法是成功的,但只有一小部分IBD患者有反应,而且这种有限的反应大部分会随着时间的推移而消失。所描述的SIK抑制剂的双重作用(增加IL-10和降低TNF-α)使其特别适用于IBD的治疗。

[0018] 所有三种SIK激酶亚型均在人体组织中广泛表达,其中在皮肤和脂肪组织中观察到SIK1的最高表达,在脂肪组织中观察到SIK2的最高表达,并在睾丸和大脑中观察到SIK3的最高表达。与它们在巨噬细胞中的作用类似,这些细胞中的SIK响应细胞外信号而磷酸化CRTC和II类HDCA,随后改变几种细胞因子的表达。

[0019] 除了其生理作用外,有报道称SIK表达失调与一些疾病有关。例如,SIK2被描述为原发性硬化性胆管炎的风险位点,原发性硬化性胆管炎是一种通常与IBD相关的纤维化疾病。另外,SIK2和SIK3在卵巢癌和前列腺癌中的表达较高,并且与低存活率相关(Miranda等人,Cancer Cell.2016年8月8日;30(2):273-289;Bon等人,Mol Cancer Res.2015年4月;13(4):620-635)。

[0020] 迄今为止,许多由先天免疫系统失调引起的疾病缺乏有效的疗法,并且对新疗法的医疗需求尚未得到满足。本发明涉及一种新颖化合物,其是用于治疗炎症性、过敏性和自身免疫性疾病的高活性SIK抑制剂。因此,除了炎症、过敏性和自身免疫性疾病之外,SIK抑制剂还可能与癌症、代谢性疾病、骨密度失调疾病、色素沉着相关疾病或美容、纤维化疾病和抑郁症具有潜在相关性。

[0021] 在本说明书中,术语“烷基”在单独或组合下指具有1至8个碳原子的直链或支链烷基基团、特别是具有1至6个碳原子的直链或支链烷基基团并且更特别是具有1至4个碳原子

的直链或支链烷基基团。直链和支链C1-C8烷基基团的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、异构戊基、异构己基、异构庚基和异构辛基,特别地为甲基、乙基、丙基、丁基和戊基。烷基的特定实例为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基和异丁基。甲基、乙基、丙基和丁基,如异丁基,为式(I)化合物中“烷基”的进一步特定实例。

[0022] 术语“环烷基”在单独或组合下指具有3至8个碳原子的环烷基环、特别是具有3至6个碳原子的环烷基环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。“环烷基”的特定实例为环丙基和环丁基。

[0023] 术语“杂环烷基”单独或组合表示具有4至12个环原子的单价饱和或部分不饱和的单环或双环体系,其包含1、2或3个选自N、O和S的杂原子,剩余的环原子是碳。双环意指由两个具有一个或两个共同环原子的环组成。“杂环烷基”可以包含羰基,其中碳是环系的一部分。环系可以通过选自C、N、S和O的原子,特别是通过N原子(“N-杂环烷基”)连接至剩余的化合物。“杂环烷基”的实例包括但不限于吗啉代、吗啉-4-基、吡咯烷基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-3-基、哌啶基、1-哌啶基、4-哌啶基、2-氧代吡咯烷-1-基、哌嗪基、哌嗪-1-基、氮杂环丁烷基、氮杂环丁烷-1-基、[3-氧代-哌嗪-1-基]、(1,1-二氧代-1,2-噻唑烷-2-基)、(4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)、(3-氧代-1,5,6,8-四氢噁唑并[3,4-a]吡嗪-7-基)、[外消旋-(3aR,6aS)-2,3,3a,5,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡咯-4-基]、[外消旋-(3aS,6aR)-2,3,3a,5,6,6a-六氢-1H-吡咯并[3,2-b]吡咯-4-基]、(4-氧代-6,7-二氢-5H-吡唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)、(6,7-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)、(4,7-二氮杂螺[2.5]辛烷-7-基)、(2-氧杂-5,8-二氮杂螺[3.5]壬烷-8-基)、3-氮杂双环[3.2.0]庚烷-3-基)、(5-氮杂螺[2.4]庚烷-5-基)、(2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基)、4-氧杂-7-氮杂螺[2.5]辛烷-7-基、(3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)、(6,7-二氢-4H-吡唑并[4,3-c]吡啶-1-基)、2-氧杂-7-氮杂螺[3.4]辛烷-7-基、(2-氧代-1-哌啶基)、(2,3-二氢呋喃并[4,5-b][1,4]噁嗪-8-基)、吡咯烷-1-基、2-氧代-嘧啶-4-基、吗啉代乙基、2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷-5-基、氧杂环丁烷-3-基、(2-氧代-1-哌啶基)、2-氧代-4-哌啶基、5-氧代-吡咯烷-3-基、2-氧杂-5-氮杂螺[3.4]辛烷-5-基、(7,8-二氢-5H-吡喃并[4,3-c]哒嗪-3-基)、[外消旋-(4aS,7aR)-4-甲基-2,3,4a,5,7,7a-六氢吡咯并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]、3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪基和[外消旋-(3aS,6aS)-6-氧代-2,3,3a,4,5,6a-六氢吡咯并[2,3-c]吡咯-1-基]。“杂环烷基”的特定实例是3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪。

[0024] 术语“杂芳基”单独或组合表示具有5个至12个环原子的芳族单环或双环体系,其包含1、2、3或4个各自独立地选自N、O和S的杂原子,剩余的环原子为碳。环系可以通过选自C、N、S和O的原子,特别是通过N原子(“N-杂芳基”)连接至剩余的化合物。杂芳基的实例包括但不限于吡唑基、吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、哒嗪基、哒嗪-3-基、哒嗪-4-基、吡嗪基、吡嗪-2-基、异噁唑基、异噁唑-3-基、异噁唑-4-基、嘧啶基、嘧啶-5-基、苯并三唑基、1H-苯并三唑-4-基、呋喃基、呋喃基、2-呋喃基、3-呋喃基、[6-氧代-1H-哒嗪-5-基]、三唑基、三唑-1-基、三唑-2-基、2-氧代-4-吡啶基、嘧啶-2-基、嘧啶-5-基、(1,3,4-噁二唑-2-基)、(1,3,4-噻二唑-2-基)、(1,2,4-三嗪-3-基)、2-氧代-嘧啶-4-基、(1-甲基-2-氧代-3-吡啶基)和(2,3-二氢呋喃并[4,5-b][1,4]噁嗪-8-基)。“杂芳基”的特定实例是吡唑-1-基、吡唑-4-基、哒嗪-3-基和嘧啶-5-基。

[0025] 术语“烷氧基(alkoxy)”或“烷氧基(alkyloxy)”单独或组合表示式“烷基-O-”的基

团,其中术语“烷基”具有先前给出的含义,诸如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。“烷氧基”的特定实例是甲氧基和乙氧基。

[0026] 术语“氧基”在单独或组合下指-O-基团。

[0027] 术语“氧代”单独或组合表示=O基团。

[0028] 术语“卤素”或“卤代”单独或组合地表示氟、氯、溴或碘并且特别地为氟、氯或溴,更特别地为氟。术语“卤代”与另一基团组合表示所述基团经至少一个卤素取代,特别是经一至五个卤素、特别是一至四个卤素即一个、两个、三个或四个卤素取代。

[0029] 术语“卤代烷基”单独或组合表示经至少一个卤素取代、特别是经一至五个卤素、特别是一至三个卤素、更特别是两至三个卤素取代的烷基基团。特定的“卤代烷基”为氟甲基、氟乙基、氟丙基、氟丁基、二氟甲基、二氟乙基、三氟甲基和三氟乙基。

[0030] 术语“卤代烷氧基”单独或组合表示经至少一个卤素取代、特别是经一至五个卤素、特别是一至三个卤素取代的烷氧基基团。特定“卤代烷氧基”是氟甲氧基、氟乙氧基和氟丙氧基。

[0031] 术语“羟基”(hydroxyl/hydroxy)在单独或组合下指-OH基团。

[0032] 术语“羰基”在单独或组合下指-C(O)-基团。

[0033] 术语“氨基”单独或组合地表示伯氨基基团(-NH_2)、仲氨基基团(-NH-)或叔氨基基团(-N-)。

[0034] 术语“烷基氨基”为连接至-NH-基团的烷基基团。术语“二烷基氨基”表示连接至-N-原子的两个烷基基团。

[0035] 术语“磺酰基”单独或组合表示-SO_2-基团。

[0036] 术语“药用盐”表示在生物学上或其他方面不是不期望的盐。“药用盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。“药用酸加成盐”是指与无机酸和有机酸形成的那些药用盐,所述无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、碳酸、磷酸等,所述有机酸可以选自脂肪族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类有机酸,诸如甲酸、乙酸、丙酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、天冬氨酸、抗坏血酸、谷氨酸、邻氨基苯甲酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、双羟萘酸、苯乙酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、和水杨酸等。术语“药用碱加成盐”表示与有机或无机碱形成的那些药用盐。可接受的无机碱的实例包括钠、钾、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰和铝盐。衍生自药用有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺,取代胺(包括天然存在的取代胺)、环胺和碱性离子交换树脂(诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二乙氨基乙醇、氨丁三醇、二环己胺,赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、哈胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶和多胺树脂)的盐。式(I)化合物的特定药用盐是例如其甲酸盐。

[0037] 术语“本发明的一种或多种化合物”是指式(I)化合物及其立体异构体、互变异构体、溶剂化物和盐(例如,药用盐)。

[0038] 互变异构形式,即与式(I)化合物互变的结构异构体,特别是在溶液中,在一些情况下可以存在并且应理解为包括在本发明中。

[0039] 如果式(I)的起始材料或化合物之一含有一个或多个在一个或多个反应步骤的反应条件下不稳定或有反应性的官能团,则可在应用本领域公知方法的关键步骤之前引入适

当的保护基团(如例如在T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,1999,Wiley,New York的“Protective Groups in Organic Chemistry”中所述)。此类保护基团可以在合成的后期使用文献中描述的标准方法除去。保护基团的实例是叔丁氧基羰基(Boc)、9-芴基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、苄氧基羰基(Cbz)和对甲氧基苄氧羰基(Moz)。

[0040] 式(I)化合物可含有几个不对称中心并且可以光学纯的对映体、对映体的混合物诸如例如外消旋体、非对映异构体的混合物、非对映异构外消旋体或非对映异构外消旋体的混合物的形式存在。

[0041] 术语“不对称碳原子”意指具有四个不同取代基的碳原子。根据Cahn-Ingold-Prelog顺序规则,不对称碳原子可以为“R”或“S”构型。

[0042] 此外,本发明包括式(I)化合物的全部光学异构体(只要适用),即,非对映异构体、非对映体混合物、外消旋混合物、它们的全部相应对映体和/或互变异构体以及其溶剂化物。

[0043] 如果需要,可以分离本发明化合物的外消旋混合物,从而分离单独的对映体。分离可以通过本领域熟知的方法进行,诸如将化合物的外消旋混合物偶联至对映体纯的化合物以形成非对映体混合物,接着通过标准方法诸如分级结晶或色谱法分离单独的非对映体。

[0044] 在一些提供光学纯对映体的实施方案中,光学纯对映体意为该化合物含有按重量计>90%的所希望的异构体,特别是按重量计>95%的所希望的异构体,或更特别是按重量计>99%的所希望的异构体,所述重量百分比基于该化合物的异构体的总重量。可通过手性选择性合成或通过对映体的分离来制备手性纯化合物或手性富集的化合物。可以对终产物,或者可替代地对合适的中间体进行对映体的分离。

[0045] 本文所描述的结构还意在包括仅在一个或多个富含同位素的原子存在下不同的化合物。放射性同位素的特定实例是^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C和^{18}F。例如,其中一个或多个氢原子被氘或氚替换,或者一个或多个碳原子被富含^{13}C或^{14}C的碳替换的结构在本发明的范围内。

[0046] 因此,本发明涉及:

[0047] 根据本发明所述的化合物,其中R^{1}为羟基烷基或烷基羰基;

[0048] 根据本发明所述的化合物,其中R^{1}为羟基乙基或甲基羰基;

[0049] 根据本发明所述的化合物,其中R^{2}为氰基、卤代烷基或卤代烷氧基;

[0050] 根据本发明所述的化合物,其中R^{2}为氰基、二氟甲基或二氟甲氧基;

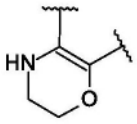
[0051] 根据本发明所述的化合物,其中R^{3}为氢或甲基,且R^{4}为氢;或者R^{3}与R^{4}以及它们所连接的原子一起形成五元至七元杂环烷基或杂芳基环;

[0052] 根据本发明所述的化合物,其中R^{3}为氢或甲基,且R^{4}为氢;或R^{3}与R^{4}以及它们所连接的原子一起形成3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪;

[0053] 根据本发明所述的化合物,其中R^{3}为氢或烷基,且R^{4}为氢;

[0054] 根据本发明所述的化合物,其中R^{3}与R^{4}以及它们所连接的原子一起形成五元至七元杂环烷基或杂芳基环;

[0055] 根据本发明所述的化合物,其中R^{3}与R^{4}以及它们所连接的原子一起形成3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪

[0056]  并且其中3,4-二氢-2H-1,4-噁嗪的双键是式(I)化合物的哒嗪的芳族体系的一部分;

[0057] 根据本发明所述的化合物,其中R^5为甲基或二氟甲基;

[0058] 根据本发明所述的化合物,其中R^5为烷基;

[0059] 根据本发明所述的化合物,其中R^5为甲基;

[0060] 根据本发明所述的化合物,其中A^1为-N-;并且

[0061] 根据本发明所述的化合物,其中A^1为-CH-。

[0062] 本发明进一步涉及一种式(I)化合物,该化合物选自

[0063] 1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

[0064] 1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

[0065] 1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

[0066] 1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙醇;

[0067] 1-[3-乙酰基-6-[6-[甲基-(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

[0068] 1-[3-乙酰基-6-[6-(3-甲基-6,7-二氢哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪-8-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;和

[0069] 1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙醇;

[0070] 或其药用盐。

[0071] 本发明进一步涉及一种式(I)化合物,该化合物选自

[0072] 1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;

[0073] 1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈;和

[0074] 1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙醇;

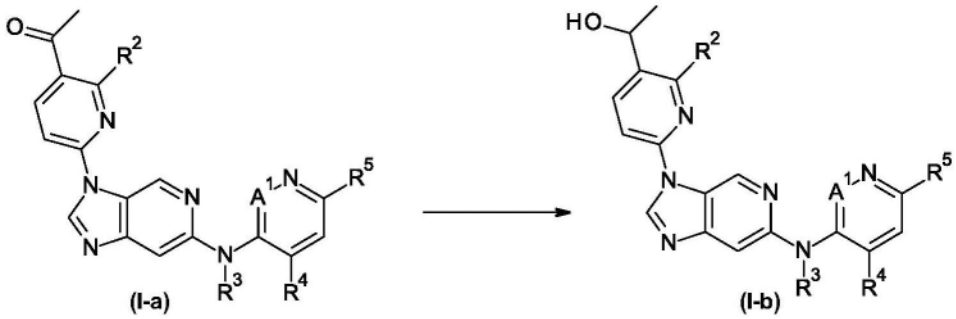
[0075] 或其药用盐。

[0076] 式(I)化合物的合成可以例如根据以下所述的通常方案1至6中的非详尽程序或者根据本领域技术人员已知的方法来完成。在一些情况下,可以修改反应步骤的顺序并且可以以如本文所公开的不同方式组合不同方案的各个步骤。

[0077] 方案1

[0078] 在方案1中,描述了从式(I-a)化合物开始的式(I-b)化合物的合成。在以下方案中,A^1、R^2、R^3、R^4和R^5如上所定义。式(I-a)化合物是如本文所述的式(I)化合物,其中R^1为甲

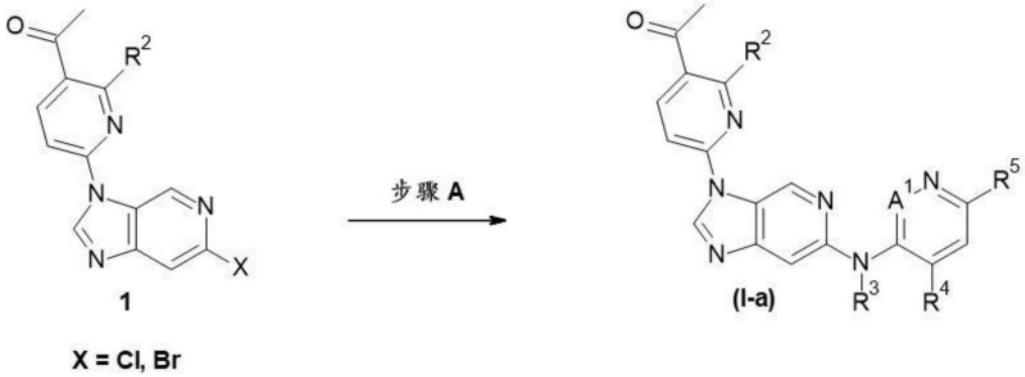
基羰基。式(I-b)化合物是如本文所述的式(I)化合物,其中R^1为羟基乙基。

[0079] 

[0080] 步骤A:在约-40℃与RT之间的温度下式(I-a)化合物可以用还原剂(诸如MeOH中的$NaBH_4$)与共溶剂(诸如THF、1,4-二噁烷、EtOH、MeOH、DCM)转化为式(I-b)化合物。

[0081] 方案2

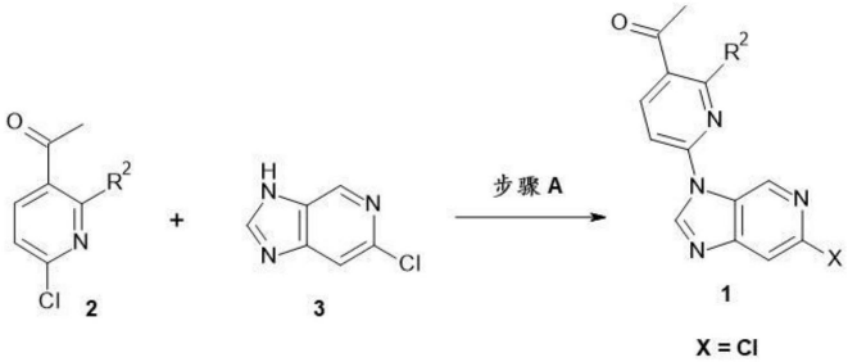
[0082] 在以下方案中,A^1、R^2、R^3、R^4和R^5如上所定义。式(I-a)化合物是如本文所述的式(I)化合物,其中R^1为甲基羰基。

[0083] 

[0084] 步骤A:可以使用合适的碱诸如例如Cs_2CO_3、K_2CO_3或K_3PO_4和合适的钯催化剂诸如例如t-BuXPhos-Pd-G3或[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf在合适的溶剂中诸如1,4-二噁烷,任选地以水作为共溶剂,在约80℃与约100℃之间的温度下,经由中间体3与氨基哒嗪反应物的Buchwald-Hartwig偶联将中间体1转化为式(I-a)化合物。

[0085] 方案3

[0086] 在以下方案中,R^2如本文所述。

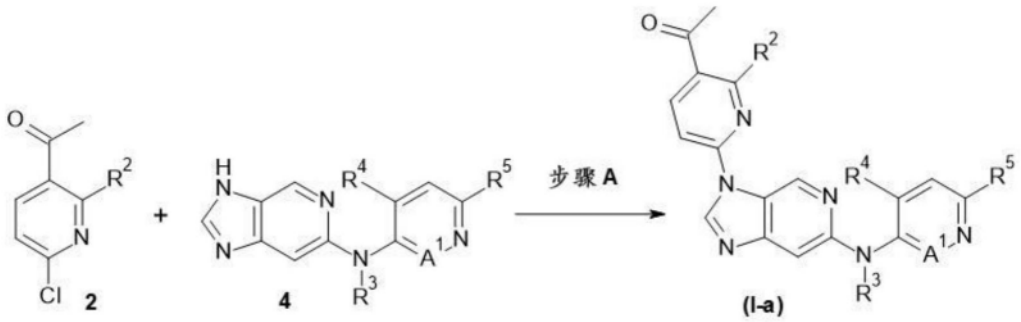
[0087] 

[0088] 步骤A:中间体2和3可以在合适的碱诸如例如DBU、K_2CO_3或Cs_2CO_3存在下在合适的溶剂诸如例如1,4-二噁烷或DMSO中,在约80℃的温度下反应,以得到中间体1。

[0089] 方案4

[0090] 在以下方案中,A^1、R^2、R^3、R^4和R^5如上所定义。式(I-a)化合物是如本文所述的式(I)

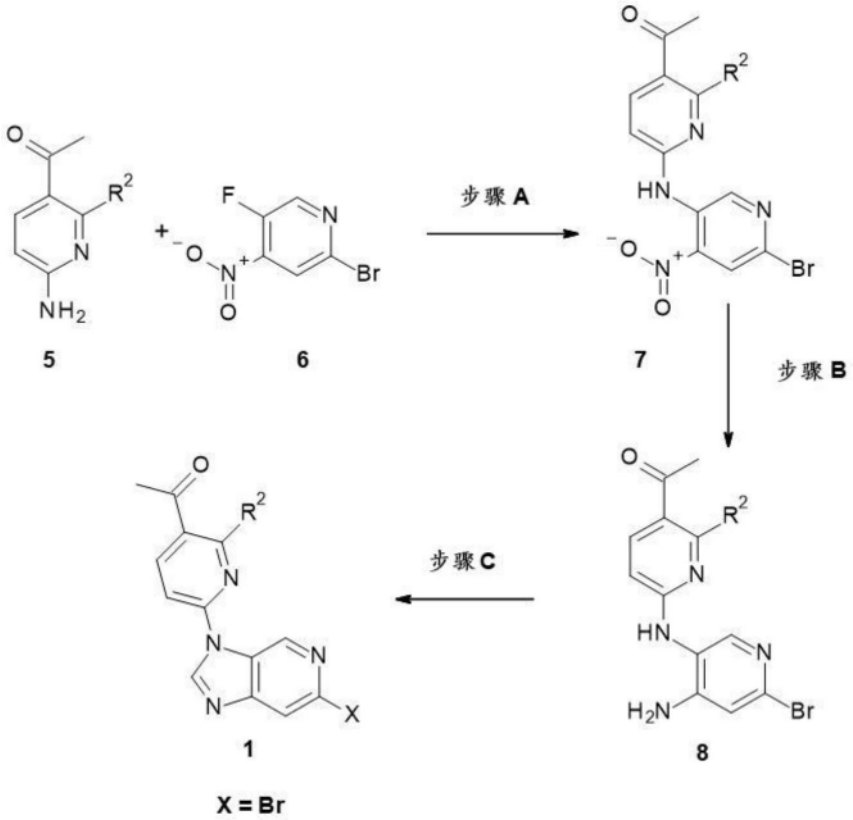
化合物,其中R^1为甲基羰基。

[0091] 

[0092] 步骤A:中间体2和4可以在合适的碱诸如例如DBU、K_2CO_3或Cs_2CO_3存在下在合适的溶剂诸如例如1,4-二噁烷、DMF、NMP、DMA或DMSO中,任选地以水作为共溶剂,在约50℃与约80℃之间的温度下反应,以得到式(I-a)化合物。

[0093] 方案5

[0094] 在以下方案中,R^2如本文所述。

[0095] 

[0096] 步骤A:中间体7可以通过使苯胺5和氟或氯吡啶6在溶剂诸如DMF、NMP或DMA中、在去质子化剂诸如例如NaH存在下在约-10℃与RT之间的温度下反应来获得。

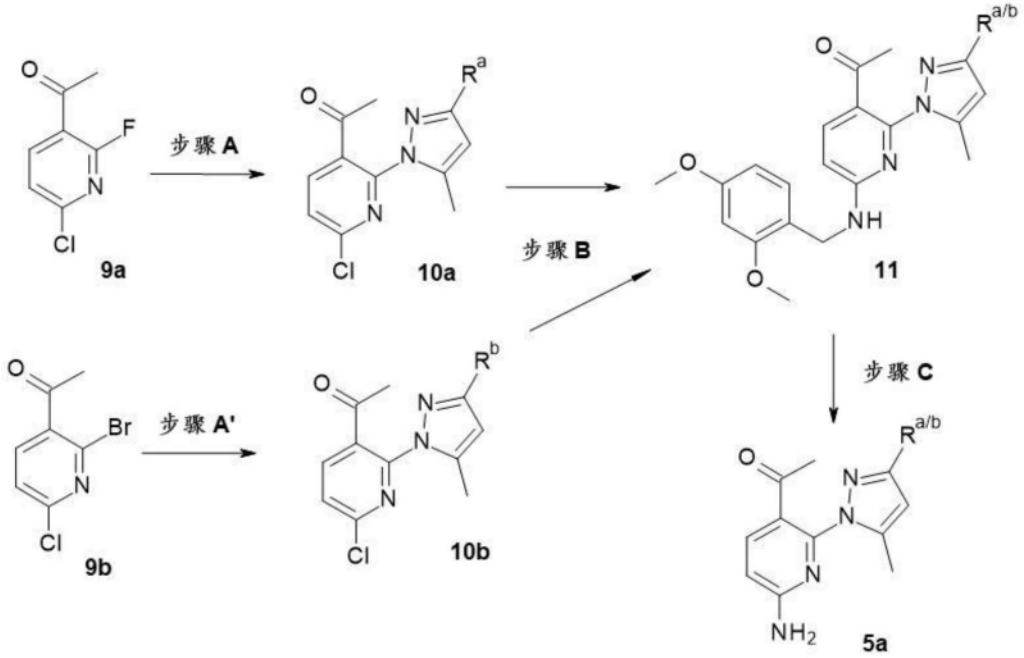
[0097] 步骤B:苯胺中间体8可以通过使用还原剂诸如活化的Zn在溶剂诸如EtOH或水中在HOAc存在下在约50℃的温度下还原对应的硝基前体7来获得。

[0098] 步骤C:中间体1可以任选地在TsOH存在下,在溶剂诸如MeOH中,在约80℃与约120℃之间的温度下苯胺中间体8通过与三甲氧基甲烷缩合来获得。

[0099] 方案6

[0100] 在方案6中,描述了中间体5a的合成。式5a化合物是式5化合物,其中R^2是任选地经

选自甲腈、烷基或卤代烷基的取代基R^a或选自氢、烷基和卤代烷基的取代基R^b取代的甲基-吡唑基。

[0101] 

[0102] 步骤A:中间体10a可以通过使结构单元9a与合适的吡唑结构单元在合适的溶剂诸如1,4-二噁烷、THF、DMF、DMA、NMP或DMSO中在合适的碱诸如DBU存在下在约80℃的温度下反应来获得。

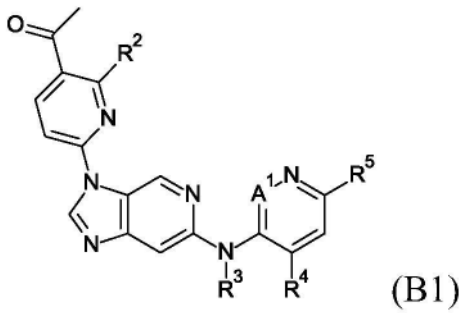
[0103] 步骤A':中间体10b可以通过在合适的碱诸如K_2CO_3和合适的催化剂诸如Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2存在下在溶剂诸如1,4-二噁烷中,任选地以水作为共溶剂,在约80℃的温度下使起始材料9b与合适的吡唑硼酸酯反应来获得。

[0104] 步骤B:中间体11可以通过在合适的溶剂诸如例如1,4-二噁烷、THF、DMF、DMA、NMP或DMSO中在合适的碱诸如例如DIPEA存在下,在RT与约80℃之间的温度下使中间体10与(2,4-二甲氧基苄基)胺反应来获得。

[0105] 步骤C:中间体5a可以通过用强酸诸如例如TFA在合适的溶剂诸如例如DCM中在RT下将中间体11脱保护来获得。

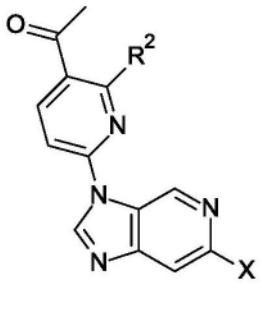
[0106] 因此,本发明还涉及用于制备根据本发明的化合物的方法,该方法包括以下步骤中的一个:

[0107] (a)使式(B1)化合物

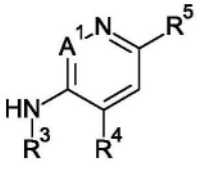
[0108] 
(B1)

[0109] 与合适的还原剂在合适的溶剂的存在下反应,

[0110] (b)使式(B2)化合物

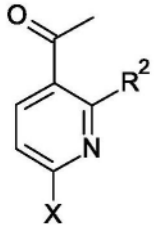
[0111] 
(B2)

[0112] 与式(B3)化合物

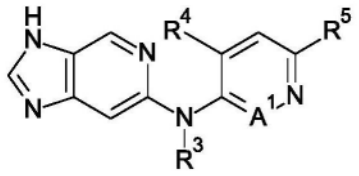
[0113] 
(B3)

[0114] 在合适的碱、合适的催化剂和合适的溶剂的存在下反应,或者

[0115] (c)使式(B4)化合物

[0116] 
(B4)

[0117] 与式(B5)化合物

[0118] 
(B5)

[0119] 在合适的碱的存在下反应。

[0120] 在以上方法中,X为卤素;A^1、R^2、R^3、R^4和R^5如本文所述。

[0121] 在步骤(a)的反应中,还原剂可以是例如$LiBH_4$或$NaBH_4$。

[0122] 在步骤(a)的反应中,溶剂可以是例如任选地具有合适的共溶剂的MeOH。共溶剂可以是例如THF、二噁烷、EtOH、二氯甲烷或其混合物。

[0123] 步骤(a)的便利条件是约-60℃与约室温之间,特别是约-40℃与室温之间。

[0124] 便利地,步骤(a)的条件是$NaBH_4$作为还原剂、具有合适的共溶剂的MeOH作为溶剂以及约-40℃与室温之间的反应温度。

[0125] 在步骤(b)的反应中,碱可以是例如Cs_2CO_3、K_2CO_3或K_3PO_4。

[0126] 在步骤(b)的反应中,催化剂可以是例如合适的Pd催化剂,特别是t-BuXPhos-Pd-G3或[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf。

[0127] 在步骤(b)的反应中,溶剂可以是例如1,4-二噁烷、THF、DMA、DMF、NMP、甲苯、二甲苯、水或其混合物。

[0128] 用于步骤(b)的便利条件可以在约60℃与120℃之间,特别是约70℃与约110℃之

间,更特别是约80℃与约100℃之间。

[0129] 便利地,用于步骤(b)的条件是Cs_2CO_3或K_2CO_3作为碱,t-BuXPhos-Pd-G3或[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf作为催化剂以及1,4-二噁烷作为溶剂,在约80℃与约100℃之间的反应温度下。

[0130] 在步骤(c)的反应中,碱可以是例如DBU、K_2CO_3或Cs_2CO_3。

[0131] 在步骤(c)的反应中,溶剂可以是例如1,4-二噁烷、DMF、NMP、DMA或DMSO。

[0132] 用于步骤(c)的便利条件可以在约30℃与120℃之间,特别是约40℃与约100℃之间,更特别是约50℃与约80℃之间。

[0133] 便利地,用于步骤(c)的条件是Cs_2CO_3或K_2CO_3作为碱,t-BuXPhos-Pd-G3或[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf作为催化剂以及1,4-二噁烷作为溶剂,在约80℃与约100℃之间的反应温度下。

[0134] 本发明还涉及根据本发明的方法制造的根据本发明的化合物。

[0135] 本发明还特别涉及:

[0136] 如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其用于作为治疗活性物质使用;

[0137] 一种药物组合物,其包含如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,以及治疗惰性载体;

[0138] 如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎、特别是炎症性肠病(IBD)的治疗或预防的用途;

[0139] 如本文所述的式(I)化合物或其药用盐用于制备药物的用途,该药物用于类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎、特别是炎症性肠病(IBD)的治疗或预防;

[0140] 如本文所述的式(I)化合物或其药用盐,其在类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎、特别是炎症性肠病(IBD)的治疗或预防中使用;以及

[0141] 一种用于类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性硬化性胆管炎、巨细胞血管炎、炎症性肠病(IBD)、动脉粥样硬化、2型糖尿病或肾小球性肾炎的治疗或预防的方法,该方法包括向有此需要的患者施用有效量的如本文所述的式(I)化合物或其药用盐。

[0142] 药物组合物

[0143] 本发明的另一实施方案提供一种含有本发明化合物和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明化合物来制备此类组合物和药物的方法。在一个实例中,式(I)化合物可通过在环境温度在适当的pH和期望的纯度下与生理学上可接受的载体(即在所用剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合而配制为盖伦(galenical)施用形式。配制物的pH主要取决于化合物的特定用途和浓度,但优选地在约3至约8的范围内。在一个实例中,将式(I)化合物在pH 5的乙酸盐缓冲液中配制。在另一实施方案中,式(I)化合

物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干配制物或作为水溶液储存。

[0144] 以与良好医学实践一致的方式配制、计量和施用组合物。在这种情况下需要考虑的因素包括所治疗的特定疾患、所治疗的特定哺乳动物、个体患者的临床病症、疾患的原因、药剂的递送部位、施用方法、施用的时间安排,以及执业医师已知的其他因素。

[0145] 本发明的化合物可通过任何合适的方式施用,包括口服、局部(包括含服和舌下)、直肠、阴道、透皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内、硬膜外和鼻内,并且如果需要局部治疗,则为病变内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。

[0146] 本发明化合物可以以任何便利的施用形式施用,例如,片剂、粉剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。此类组合物可以包含药物制剂中常规的组分,例如,稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0147] 通过混合本发明的化合物和载体或赋形剂来制备通常的配制物。适合的载体和赋形剂为本领域技术人员熟知的,并且在例如Ansel,Howard C.等人,Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2004;Gennaro,Alfonso R.等人Remington:The Science and Practice of Pharmacy.Philadelphia:Lippincott,Williams和Wilkins,2000;以及Rowe,Raymond C.Handbook of Pharmaceutical Excipients.Chicago,Pharmaceutical Press,2005中有详细描述。配制物还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、不透明剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、加香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂,以提供美观的药物(例如,本发明的化合物或其药物组合物)展示或有助于药物产品(例如,药物)的制备。

[0148] 现在将通过以下实例说明本发明,所述实例不具有限制性。

[0149] 实例

[0150] 缩写[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf烯丙基(2-二叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)三氟甲磺酸钯(II)(CAS号1798782-15-6)

[0151] ATP 三磷酸腺苷

[0152] aq. 水性

[0153] BINAP (2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘基)

[0154] Boc 叔丁氧羰基

[0155] DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯

[0156] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

[0157] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0158] DMSO 二甲基亚砜

[0159] dppf 1,1'-二茂铁二基-双(二苯基膦)

[0160] dtbpy 4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶

[0161] equiv. 当量

[0162] ESI 电喷射离子化

[0163] Et 乙基

[0164] EtOAc 乙酸乙酯

[0165] EtOH 乙醇

[0166] FA 甲酸

[0167] HPLC 高压液相色谱

[0168] LC-MS 高效液相色谱法

[0169] Me 甲基

[0170] MeOH 甲醇

[0171] Ms 甲磺酰基

[0172] NMR 核磁共振

[0173] PE 石油醚

[0174] psi 每平方英寸磅

[0175] RT 室温

[0176] sat. 饱和

[0177] SFC 超临界流体色谱

[0178] sol. 溶液

[0179] TBD 三氮杂双环癸烯

[0180] TBDMS 叔丁基二甲基甲硅烷基

[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf 三氟甲磺酸烯丙基[(2-二叔丁基膦-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(CAS号1798782-15-6)

[0181] t-BuXPhos-Pd-G3 [(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(CAS号1447963-75-8)

[0182] TEA 三乙胺

[0183] Tf 三氟甲磺酰基

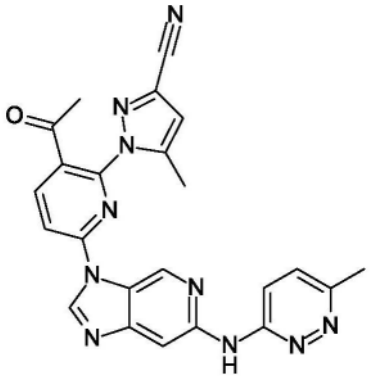
[0184] TFA 三氟乙酸

[0185] TFAA 三氟乙酸酐

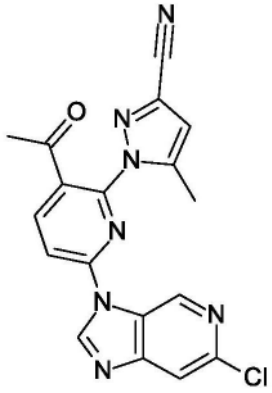
[0186] THF 四氢呋喃

[0187] 实例1

[0188] 1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

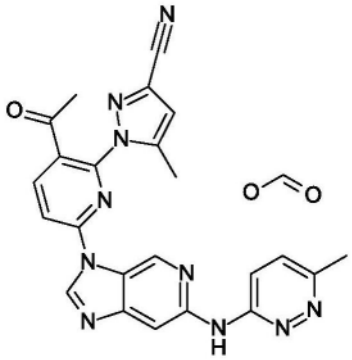
[0189] 

[0190] 步骤1:1-[3-乙酰基-6-(6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0191] 

[0192] 在氩气气氛下,将6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(CAS2589-11-9,100mg,0.65mmol,1当量)溶解在二甲基亚砜(5mL)中。然后,添加1-(3-乙酰基-6-氯-2-吡啶基)-5-甲基-吡唑-3-甲腈(实例3、步骤1;254mg,0.98mmol,1.5当量)和1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(CAS 6674-22-2;109.0mg,108uL,0.72mmol,1.1当量)。将反应混合物在RT搅拌过夜。添加更多的1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(109mg,108uL,0.72mmol,1.1当量)。将反应混合物在80℃搅拌1小时,然后冷却至RT。将其在水与EtOAc之间分配并萃取。有机层经$MgSO_4$干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗品通过使用水/乙腈作为洗脱剂的反相色谱法纯化,以得到两种位置异构体(regioisomer)的混合物(219mg):通过使用35% MeOH的SFC色谱法分离位置异构体,以得到呈棕色固体的标题化合物(39mg,16%)。LC-MS:m/z=378.1$[M+H]^+$,ESI pos。

[0193] 步骤2:1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈、甲酸

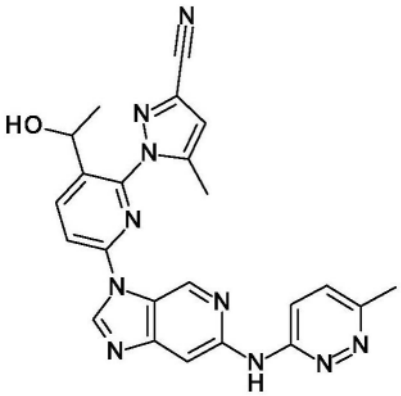
[0194] 

[0195] 在密封管中,将1-[3-乙酰基-6-(6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(41mg,0.11mmol,1当量)溶解在1,4-二噁烷(4mL)中。添加(6-甲基哒嗪-3-基)胺(23.7mg,0.22mmol,2当量)、Cs_2CO_3(70.7mg,0.22mmol,2当量)和水(29.3mg,29.3uL,1.63mmol,15当量)。将反应混合物用氩气冲洗,然后添加t-BuXPhos-Pd-G3(17.2mg,0.022mmol,0.2当量)。将反应混合物在90℃搅拌。2.5小时后,再次添加t-BuXPhos-Pd-G3(17.24mg,0.022mmol,0.20当量),并在90℃继续搅拌1小时。将反应混合物冷却至RT。添加一铲金属清除剂SiliaMetS®硫醇。将反应混合物在RT搅拌历经30分钟并过滤,用MeOH/DCM/FA(90/10/0.05)洗涤过滤器上的残余物。浓缩滤液。通过使用DCM/MeOH梯

度作为洗脱剂的硅胶色谱法,且然后通过使用1%甲酸水溶液/乙腈梯度作为洗脱剂的反相色谱法来纯化粗品,以得到呈浅黄色冻干粉末的标题化合物(4.5mg,8%)。LC-MS:m/z=453.3[M+H]$^+$,ESI pos。

[0196] 实例2

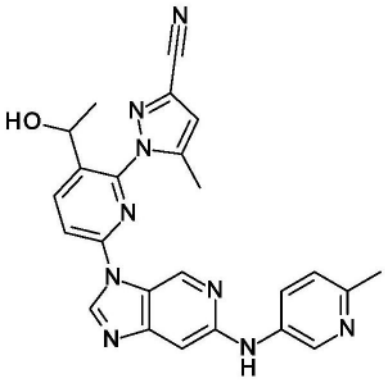
[0197] 1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0198] 

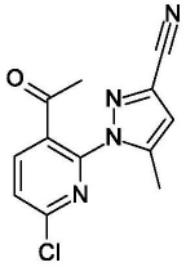
[0199] 在氩气气氛下,将1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(实例1;234mg,0.14mmol,1当量)溶解在甲醇(3.5mL)中。添加$NaBH_4$(15.9mg,0.42mmol,3当量)并且将反应混合物在RT搅拌30分钟。反应混合物用水稀释。通过使用0.1%三甲胺水溶液/乙腈梯度作为洗脱剂的反相色谱法纯化粗品,以得到呈冻干粉末的标题化合物(15mg,23%)。LC-MS:m/z=453.3[M+H]$^+$,ESI pos。

[0200] 实例3

[0201] 1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0202] 

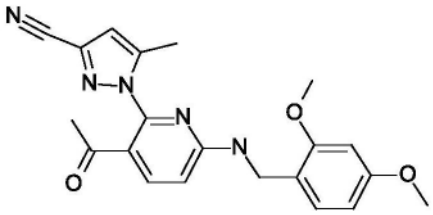
[0203] 步骤1:1-(3-乙酰基-6-氯-2-吡啶基)-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0204] 

[0205] 将1-(6-氯-2-氟-3-吡啶基)乙酮(CAS#1260663-13-5;5g,28.81mmol,1当量)、5-

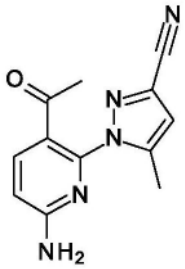
甲基-1H-吡唑-3-甲腈(2.93g,27.4mmol,0.95当量)和DIPEA(14.3mL,86.42mmol,3当量)在DMSO(50mL)中的溶液在80℃搅拌4小时。将反应混合物冷却至RT,倒入H_2O中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。通过使用石油醚/EtOAc梯度作为洗脱剂的快速色谱法纯化粗品,以得到呈黄色油状物的标题化合物(5.3g,71%产率)。LC-MS:m/z=261.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0206] 步骤2:1-[3-乙酰基-6-[(2,4-二甲氧基苄基)氨基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0207] 

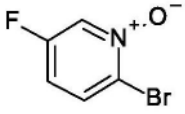
[0208] 在氩气气氛下,将1-(3-乙酰基-6-氯-2-吡啶基)-5-甲基-吡唑-3-甲腈(1.14g,4.37mmol,1当量)溶解在DMSO(8.6mL)中。添加DIPEA(1.9mL,10.9mmol,2.5当量)和(2,4-二甲氧基苄基)胺(803mg,723uL,4.8mmol,1.1当量)。将反应混合物在RT搅拌过夜。添加更多的(2,4-二甲氧基苄基)胺(802.9mg,723uL,4.8mmol,1.1当量)并将反应混合物再次在RT搅拌过夜。然后,将其在水与EtOAc之间分配。有机层经$MgSO_4$干燥;然后过滤并在真空中浓缩。通过使用庚烷/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法纯化粗品,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.85g,定量)。LC-MS:m/z=392.2[M+H]$^+$,ESI pos。

[0209] 步骤3:1-(3-乙酰基-6-氨基-2-吡啶基)-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0210] 

[0211] 在氩气气氛下,将1-[3-乙酰基-6-[(2,4-二甲氧基苄基)氨基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(1.95g,4.73mmol,1当量)溶解于DCM,特干(14.25mL)中。添加TFA(10.25g,6.93mL,89.92mmol,19当量),并将反应混合物在RT搅拌30分钟,变成深红色溶液。然后,将其用三乙胺中和并浓缩。将残余物在MeOH中研磨过夜,且然后过滤。浓缩滤液。通过利用NH_3的反相色谱法纯化粗品,以得到呈浅棕色粉末的标题化合物(830mg,72%)。LC-MS:m/z=242.1[M+H]$^+$,ESI pos。

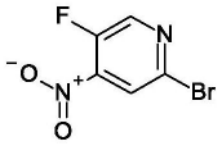
[0212] 步骤4:2-溴-5-氟-1-氧化-吡啶-1-鎓

[0213] 

[0214] 在氩气气氛下,将2-溴-5-氟-吡啶(CAS 41404-58-4;4.12g,22.9mmol,1当量)溶解在DCM(41.2mL)中。在0℃,添加TFAA(14.5g,9.7mL,68.8mmol,3当量),接着历经30分钟逐滴添加H_2O_2(2.68g,2.4mL,27.5mmol,1.2当量):非常放热!将反应混合物在RT搅拌过夜,然

后小心地倒入冰冷的水中。将水层用DCM萃取几次。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥并在真空中在RT浓缩。该化合物在热量形成下开始固化,且因此在冰浴中冷却30分钟。粗品不经任何进一步纯化即用于下一步。动态DSC扫描(30-500℃,10℃/min):放热分解的起始温度110℃,热函:490J/g。

[0215] 步骤5:2-溴-5-氟-4-硝基-吡啶

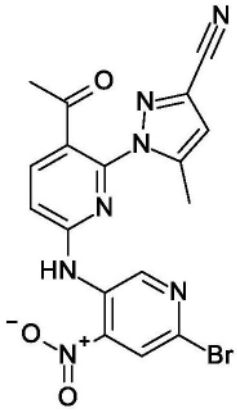
[0216] 

[0217] 在氩气气氛下,将2-溴-5-氟-1-氧化-吡啶-1-鎓(4.4g,18.33mmol,1当量)溶解于浓H_2SO_4(28.2g,15.3mL,287mmol,15.6当量)中以得到粉红色溶液。在0℃,缓慢添加发烟HNO_3(10.8g,7.65mL,171.2mmol,9.3当量)(放热:<10℃),产生浅黄色溶液。将反应混合物加热至120℃历经12小时。产生的氮氧化物烟雾被捕获在冷却的NaOH水溶液中。

[0218] 冷却至RT后,将反应混合物倒入冰冷的水上,用4M NaOH调节至pH 6并用DCM萃取。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥,并浓缩。通过使用庚烷/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法和通过使用DCM/MeOH梯度作为洗脱剂的第二硅胶色谱法纯化粗品,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.33g,33%)。

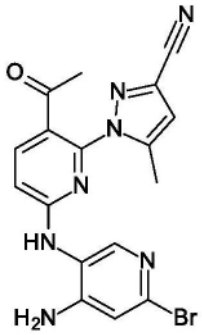
[0219] 动态DSC扫描(30-400℃,10℃/min):Tm=148℃:放热分解的起始温度:约173℃,热函:1594J/g。高能破坏!

[0220] 步骤6:1-[3-乙酰基-6-[(6-溴-4-硝基-3-吡啶基)氨基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0221] 

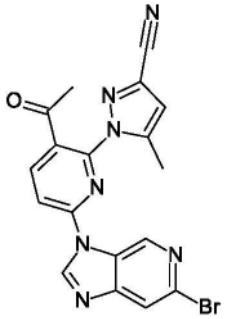
[0222] 在氩气气氛下,将1-(3-乙酰基-6-氨基-2-吡啶基)-5-甲基-吡唑-3-甲腈(650mg,2.7mmol,1当量)溶解于DMF,特干(10.8mL)中。在-10℃,添加NaH(168.1mg,3.5mmol,1.3当量)(气体逸出),接着添加含有2-溴-5-氟-4-硝基-吡啶(654.9mg,2.96mmol,1.1当量)在DMF,特干(5.4mL)中的溶液。反应混合物变黑并在-10℃搅拌30分钟。添加第二部分2-溴-5-氟-4-硝基-吡啶(178.6mg,0.81mmol,0.3当量),并将反应混合物在-10℃搅拌15分钟。然后,将其在NH_4Cl溶液与EtOAc之间分配。有机层经$MgSO_4$干燥,过滤,在真空中浓缩。通过使用DCM/MeOH梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法纯化粗品,以得到呈橙色胶状物的标题化合物(520mg,43%)。LC-MS:m/z=442.1$[M+H]^+$,ESI pos。

[0223] 步骤7:1-[3-乙酰基-6-[(4-氨基-6-溴-3-吡啶基)氨基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0224] 

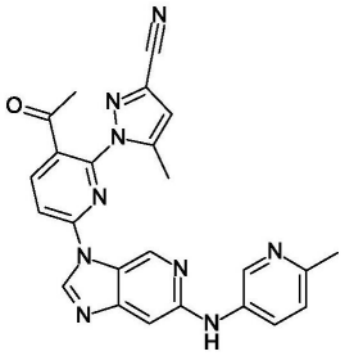
[0225] 在氩气气氛下且在装有机械搅拌器的烧瓶中,将1-[3-乙酰基-6-[(6-溴-4-硝基-3-吡啶基)氨基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(0.92g,2.1mmol,1当量)悬浮于乙醇(15.3mL)中。添加活化锌(1.36g,20.8mmol,10当量),并将橙色悬浮液冷却至0℃。逐滴添加含有乙酸(874mg,834uL,14.6mmol,7当量)在乙醇(7.7mL)中的溶液,同时将温度保持在5℃以下。反应混合物变黑并在0℃搅拌30分钟,然后在RT搅拌1小时。将反应混合物过滤并将滤饼用EtOAc洗涤。将滤液浓缩以得到粗品,将其不经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:m/z=413.1[M+H]+,ESI pos

[0226] 步骤8:1-[3-乙酰基-6-(6-溴咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0227] 

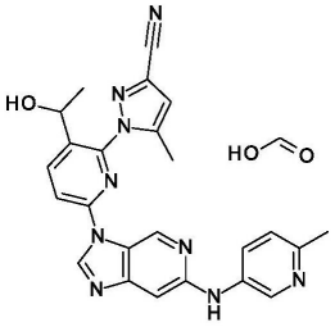
[0228] 在氩气气氛下,将1-[3-乙酰基-6-[(4-氨基-6-溴-3-吡啶基)氨基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(0.86g,2.1mmol,1当量)溶解于三甲氧基甲烷(14.47g,14.9mL,136.4mmol,65.5当量)中。将反应混合物在90℃搅拌4小时。蒸发挥发物。通过使用DCM/MeOH梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法和使用庚烷/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的第二硅胶色谱法纯化粗品,以得到呈红色固体的标题化合物(113mg,13%)。LC-MS:m/z=424.1$[M+H]^+$,ESI pos。

[0229] 步骤9:1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0230] 

[0231] 类似于实例1步骤2中所述的程序,使用(6-甲基-3-吡啶基)胺作为胺组分,获得呈黄色油状物的标题化合物。LC-MS:m/z＝450.3[M+H]$^+$,ESI pos。

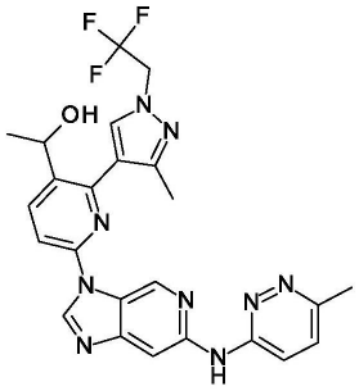
[0232] 步骤10:1-[3-(1-羟基乙基)-6-[6-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈、甲酸

[0233] 

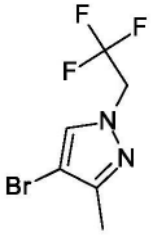
[0234] 在氩气气氛下,将1-[3-乙酰基-6-[6-[(6-甲基-3-吡啶基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(3mg,0.007mmol,1当量)溶解在MeOH(0.165mL)中。添加$NaBH_4$(757ug,0.020mmol,3当量)。将反应混合物在RT搅拌30分钟,然后通过添加水猝灭。通过使用0.1%甲酸水溶液/乙腈作为洗脱剂的反相色谱法纯化反应混合物,以得到呈白色冻干粉末的标题化合物(1mg,29%)。LC-MS:m/z＝496.4[M-H]$^-$,ESI neg。

[0235] 实例4

[0236] 1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙醇

[0237] 

[0238] 步骤1:4-溴-3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑

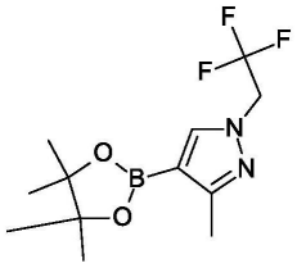
[0239] 

[0240] 将4-溴-3-甲基吡唑(与位置异构体的3:1混合物;15.0g,93.2mmol,1.0当量)、三氟甲磺酸2,2,2-三氟乙酯(22.71g,97.8mmol,1.05当量)和CS_2CO_3(25.33g,186.3mmol,2.0当量)在DMF(150mL)中的混合物于100℃搅拌12小时。然后将反应混合物过滤。将滤液用H_2O稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用饱和NaCl水溶液洗涤,经无水Na_2SO_4干燥,过滤并且浓缩。通过硅胶色谱法纯化粗品,以得到呈灰白色油状物的标题化合物及其位置异

构体4-溴-3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑的2:1混合物(19.5g,80.2mmol,86%)LC-MS:m/z=242.9[M+H]$^+$,ESI pos。

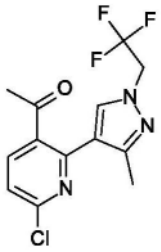
[0241] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=8.00(s,1H),5.09-4.99(m,2H),2.14(s,3H)。

[0242] 步骤2:3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑

[0243] 

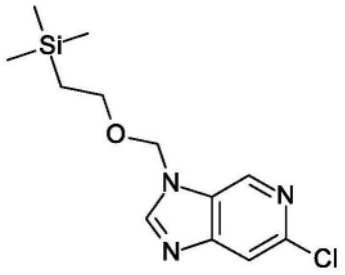
[0244] 向双(频哪醇合)二硼(17.24g,67.9mmol,1.5当量)以及4-溴-3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑和4-溴-5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑的2:1混合物(11.0g,45.26mmol,1.0当量)在1,4-二噁烷(200mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2(3.7g,4.53mmol,0.1当量)和乙酸钾(5.66mL,90.53mmol,2.0当量)。将反应混合物在氮气气氛下于100℃搅拌16小时,然后浓缩。将粗品通过使用石油醚/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂(0%-20%)的硅胶快速色谱法和通过使用已烷/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的制备型HPLC上的第二色谱法纯化,以得到呈灰白色油状物的第一批标题化合物(异构体的3:1混合物;6.0g,20.7mmol,33%产率)以及呈黄色油状物的第二批标题化合物(异构体的2:1混合物;2.0g,6.9mmol,11%)。LC-MS:m/z=291.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0245] 步骤3:1-[6-氯-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮

[0246] 

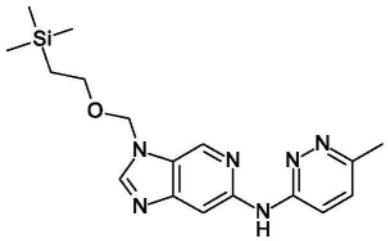
[0247] 将3-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)-吡唑(1.0g,3.45mmol,1.0当量)、1-(2-溴-6-氯-3-吡啶基)乙酮(808mg,3.45mmol,1.0eq)、碳酸钾(953mg,6.89mmol,2.0eq)和Pd(dppf)Cl_2•CH_2Cl_2(281mg,0.34mmol,0.1当量)在1,4-二噁烷(20mL)和水(2mL)中的混合物在氮气气氛下在80℃搅拌12小时。将反应混合物浓缩。通过使用石油醚/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的硅胶柱色谱法对粗品进行纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(790.0mg,2.29mmol,72%产率)。LC-MS:m/z=318.1,[M+H]$^+$,ESI pos。

[0248] 步骤4a:N-(6-甲基哒嗪-3-基)-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺

[0249] 

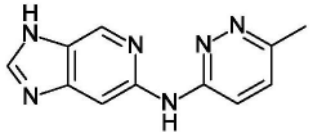
[0250] 向6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(880.0mg,5.73mmol,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液中添加2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(2.03mL,11.5mmol,2.0当量)和TEA(1.59mL,11.46mmol,2.0当量)。将混合物在20℃搅拌2小时。然后,添加水,接着用乙酸乙酯萃取。将合并的有机物用NaCl溶液洗涤,然后在减压下浓缩,以得到残余物。通过使用石油醚/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的硅胶柱色谱法对粗品进行纯化,以得到呈黄色油状物的标题化合物(1.1g,54%)。LC-MS:m/z=284.0,$[M+H]^+$,ESI pos。

[0251] 步骤5:N-(6-甲基哒嗪-3-基)-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺

[0252] 

[0253] 将2-[(6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)甲氧基]乙基-三甲基-硅烷(900.0mg,3.17mmol,1.0当量)、3-氨基-6-甲基哒嗪(1.04g,9.51mmol,3.0当量)、Cs_2CO_3(2.06g,6.3mmol,2.0当量)和烯丙基(三氟甲基磺酰基氧基)钯二叔丁基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(248mg,0.32mmol,0.1当量)在1,4-二噁烷(30mL)中的混合物在100℃在氮气气氛下搅拌12小时。将混合物过滤并浓缩。通过使用乙腈/0.1%甲酸水溶液梯度作为洗脱剂的反相快速色谱法纯化粗品,以得到呈黄色固体的标题化合物(670.0mg,1.88mmol,59%产率)。LC-MS:m/z=357.0,$[M+H]^+$,ESI pos。

[0254] 步骤5:N-(6-甲基哒嗪-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺

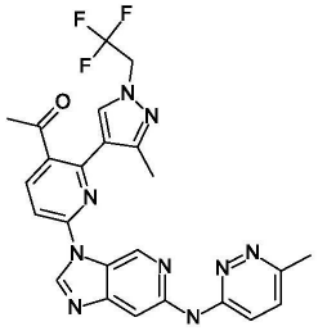
[0255] 

[0256] 将N-(6-甲基哒嗪-3-基)-3-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(670mg,1.88mmol,1.0当量)在TFA(7.0mL)中的溶液在25℃搅拌2小时。浓缩混合物。通过使用乙腈/0.1%甲酸水溶液梯度作为洗脱剂的反相快速色谱法纯化粗品,以得到呈黄色固体的标题化合物(580mg,2.56mmol,95%产率)。LC-MS:m/z=227.2,$[M+H]^+$,ESI pos。

[0257] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=11.59-11.31(m,1H),8.89(s,1H),8.55(s,1H),7.84-7.74(m,3H),2.57(s,3H)。

[0258] 步骤6:1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲

基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮

[0259] 

[0260] 向N-(6-甲基哒嗪-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(200.0mg,0.62mmol,1.0当量)在DMSO(5mL)中的溶液中添加1-[6-氯-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮(197mg,0.62mmol,1.0eq)和碳酸钾(171mg,1.24mmol,2.0eq)。将混合物在70℃搅拌12小时,然后用水猝灭并过滤。将滤液用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并浓缩。通过使用乙腈/0.1%甲酸水溶液梯度的反相快速色谱法纯化残余物以得到呈黄色固体的1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮、1-[6-[6-[(6-甲基-哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮、1-[6-[6-[(6-甲基-哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮和1-[6-[6-[(6-甲基-哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-2-[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮的混合物(150.0mg,0.3mmol,48%产率)。LC-MS:m/z=508.1,$[M+H]^+$,ESI pos。

[0261] 通过SFC(0.1% NH_3H_2O的异丙醇溶液)纯化4种异构体的混合物,以得到两种异构体各自的两种混合物。

[0262] 1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮和1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮(70mg)。

[0263] 1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮和1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-2-[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮(50mg)。

[0264] LC-MS:m/z=508.3$[M+H]^+$,ESI pos。

[0265] 将1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮和1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮的混合物(70.0mg)通过SFC(0.1% NH_3H_2O的异丙醇溶液)分离以得到呈黄色固体的标题化合物1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮(25mg)。LC-MS:m/z=508.2,$[M+H]^+$,ESI pos。

[0266] ^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ=9.94(s,1H),9.32(d,J=0.8Hz,1H),9.29(s,1H),8.36(d,J=0.6Hz,1H),8.29(d,J=8.6Hz,1H),8.09(s,1H),8.07(d,J=8.6Hz,1H),7.72

(d,J＝9.1Hz,1H),7.40(d,J＝9.1Hz,1H),5.21-5.10(m,2H),2.51(br s,3H),2.36(s,3H),2.30(s,3H)

[0267] 和

[0268] 呈白色固体的1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮(12mg)。LC-MS:m/z＝508.2,[M+H]$^+$,ESI pos。

[0269] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.04(s,1H),9.01(s,1H),8.81(s,1H),8.77(s,1H),8.35(d,J＝8.5Hz,1H),7.95(d,J＝8.5Hz,1H),7.90(s,1H),7.74(d,J＝9.1Hz,1H),7.41(d,J＝9.1Hz,1H),5.26-5.14(m,2H),2.52(br s,3H),2.41(s,3H),2.41(s,3H)

[0270] 将1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮和1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-2-[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮的混合物(50mg)通过SFC(0.1% NH_3H_2O的异丙醇溶液)纯化以得到

[0271] 呈白色固体的1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮(35mg)。LC-MS:m/z＝508.2,[M+H]$^+$,ESI pos。

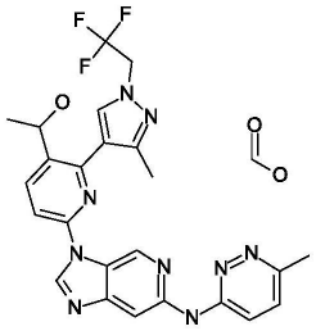
[0272] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝10.03(s,1H),9.08(s,1H),9.02(s,1H),8.78(s,1H),8.54(s,1H),8.37(d,J＝8.4Hz,1H),7.97(d,J＝8.5Hz,1H),7.63(d,J＝9.1Hz,1H),7.45(d,J＝9.1Hz,1H),5.24-5.13(m,2H),2.54(s,3H),2.44(s,3H),2.14(s,3H)

[0273] 和

[0274] 呈黄色固体的1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-2-[5-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮(18mg)。LC-MS:m/z＝508.2,[M+H]$^+$,ESI pos。

[0275] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.94(s,1H),9.33(s,1H),9.31(s,1H),8.38(s,1H),8.34(d,J＝8.5Hz,1H),8.07(d,J＝8.6Hz,1H),7.75(s,1H),7.70(d,J＝9.1Hz,1H),7.40(d,J＝9.1Hz,1H),5.28-5.18(m,2H),2.53-2.51(m,3H),2.41(s,3H),2.40(s,3H)。

[0276] 步骤7:1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙醇、甲酸

[0277] 

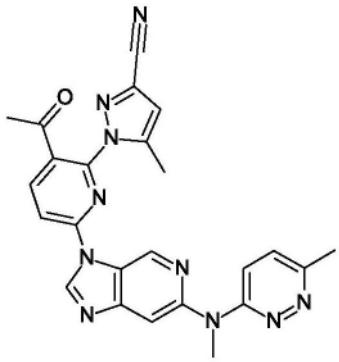
[0278] 在-70℃向1-[6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-[3-甲基-1-(2,2,2-三氟乙基)吡唑-4-基]-3-吡啶基]乙酮(23.0mg,0.05mmol,1.0当量)在甲醇(2mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(8.57mg,0.23mmol,5.0当量)。将混合物在-70℃搅拌0.5小时。在20℃通过添加NH_4Cl水溶液来猝灭反应混合物。通过使用0.1%甲酸水溶液/乙腈作为

洗脱剂的反相HPLC纯化粗品,以得到呈黄色固体的标题化合物(11.0mg,0.02mmol,46%产率)。LC-MS:m/z=510.3,$[M+H]^+$,ESI pos。

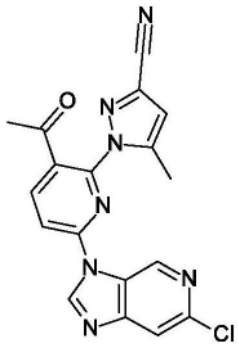
[0279] ^1H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ=9.32(s,1H),9.07(s,1H),8.29(d,J=8.5Hz,1H),8.25(s,1H),8.13(s,1H),8.02(s,1H),7.89(d,J=8.5Hz,1H),7.75(d,J=9.3Hz,1H),7.47(d,J=9.1Hz,1H),5.04-4.95(m,3H),2.56(s,3H),2.35(s,3H),1.46(d,J=6.4Hz,3H)。

[0280] 实例5

[0281] 1-[3-乙酰基-6-[6-[甲基-(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

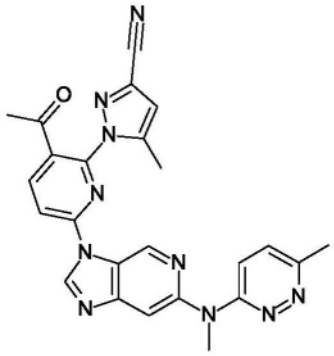
[0282] 

[0283] 步骤1:1-[3-乙酰基-6-(6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(对应实例1,步骤1)

[0284] 

[0285] 将6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶(520mg,3.381mmol,1.0当量)、1-(3-乙酰基-6-氯-2-吡啶基)-5-甲基-吡唑-3-甲腈(971mg,3.7mmol,1.1当量)在二甲亚砜(15.6mL)中的溶液与1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(567mg,561uL,3.72mmol,1.1当量)在80℃搅拌3小时。再次添加1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(567mg,561uL,3.72mmol,1.1当量)并在80℃继续搅拌6小时。将反应混合物倒入水中,并用EtOAc萃取。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。通过使用DCM/MeOH梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法纯化粗品,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(456mg,36%)。

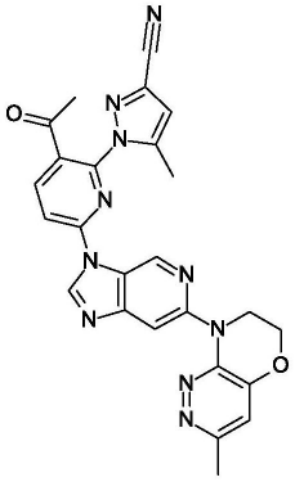
[0286] 步骤2:1-[3-乙酰基-6-[6-[甲基-(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0287] 

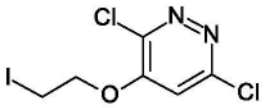
[0288] 在RT将1-[3-乙酰基-6-(6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(125mg,0.288mmol,1.0当量)、甲基-(6-甲基哒嗪-3-基)胺(CAS18591-82-7;73.4mg,0.595mmol,2.0当量)和Cs_2CO_3(485.1mg,1.488mmol,5.0当量)在1,4-二噁烷(8.2mL)中的悬浮液用氩气冲洗5分钟。然后添加[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf(23.3mg,0.03mmol,0.10当量)。将小瓶密封。将反应混合物加热至80℃,持续2小时。再次添加[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf(23.26mg,0.03mmol,0.10当量)并在80℃继续搅拌2小时。然后将反应混合物浓缩。通过使用DCM/MeOH梯度的硅胶色谱法和使用EtOAc/MeOH梯度作为洗脱剂的第二硅胶色谱法纯化粗品,以得到呈白色固体的标题化合物(33mg,30%)。LC-MS:m/z=242.1$[M+H]^+$,ESI pos。

[0289] 实例6

[0290] 1-[3-乙酰基-6-[6-(3-甲基-6,7-二氢哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪-8-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0291] 

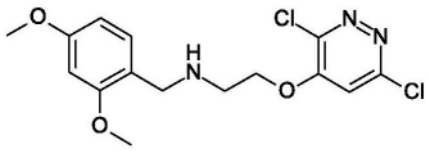
[0292] 步骤1:3,6-二氯-4-(2-碘乙氧基)哒嗪

[0293] 

[0294] 在0℃在氮气气氛下向3,4,6-三氯哒嗪(4.5g,24.5mmol,1当量)在THF(100mL)中的溶液中添加2-碘乙醇(4.43g,25.8mmol,1.05当量)。将反应混合物在0℃搅拌30分钟。然后,在0℃添加NaH(1.18g,29.44mmol,1.2当量)。将反应混合物在50℃搅拌16小时,然后溶解在饱和NH_4Cl水溶液中并用EtOAc萃取。合并的有机层经Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩。将粗品通过使用石油醚/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法纯化,以得到呈浅黄色固体的标

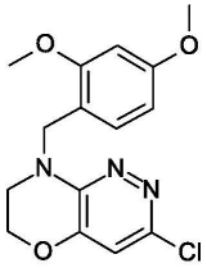
题化合物(3g,9.41mmol,38%产率)。LC-MS:m/z=318.9[M+H]$^+$,ESI pos。

[0295] 步骤2:2-(3,6-二氯哒嗪-4-基)氧基-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]乙胺

[0296] 

[0297] 向3,6-二氯-4-(2-碘乙氧基)哒嗪(3.0g,9.41mmol,1当量)和2,4-二甲氧基苄胺(1.7mL,11.3mmol,1.2当量)在DMSO(30mL)中的溶液中添加DIPEA(3.65g,28.2mmol,3当量)。将混合物在50℃搅拌12小时,然后倒入水中并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤,并且浓缩。将粗品通过使用石油醚/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法纯化,以得到呈黄色固体的标题化合物(1.25g,3.5mmol,37%产率)。LC-MS:m/z=358.2[M+H]$^+$,ESI pos。

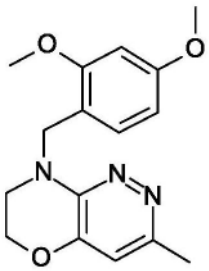
[0298] 步骤3:3-氯-8-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-6,7-二氢哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪

[0299] 

[0300] 向Cs_2CO_3(2.55g,7.82mmol,2当量)和2-(3,6-二氯哒嗪-4-基)氧基-N-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]乙胺(1.4g,3.91mmol,1当量)在甲苯(40mL)中的溶液中添加BINAP(340.7mg,0.55mmol,0.14当量)。将混合物在110℃搅拌2小时,然后用DCM稀释并且通过硅藻土垫过滤。将滤液用盐水洗涤。将有机层经Na_2SO_4干燥、过滤并浓缩。通过使用石油醚/乙酸乙酯梯度的硅胶柱色谱法纯化呈黄色固体的粗品(900mg,2.8mmol,72%产率)。LC-MS:m/z=322.1[M+H]$^+$,ESI pos。

[0301] ^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$-d)δ=7.03(d,J=8.3Hz,1H),6.65(s,1H),6.53-6.43(m,2H),4.40(s,2H),4.39-4.35(m,2H),3.82(s,6H),3.49-3.44(m,2H)。

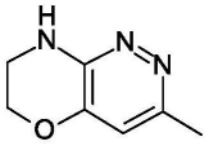
[0302] 步骤4:8-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-3-甲基-6,7-二氢哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪

[0303] 

[0304] 在氮气气氛下向三甲基环三硼氧烷(971.4mg,3.87mmol,1.5当量)和3-氯-8-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-6,7-二氢哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪(830.0mg,2.58mmol,1当量)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl_2(189mg,0.26mmol,0.1当量)和K_2CO_3(713mg,5.16mmol,2当量)。将混合物在100℃搅拌12小时,然后用DMF(10mL)和MeOH(40mL)

稀释。添加树脂上的硫脲,并继续搅拌3小时。将混合物过滤并浓缩。通过使用0.1%甲酸水溶液/乙腈梯度作为洗脱剂的制备型HPLC纯化粗品。将含有产物的馏分冻干,以得到呈黄色胶状物的标题化合物(600mg,1.99mmol,77%产率)。LC-MS:m/z=302.1[M+H]$^+$,ESI pos。

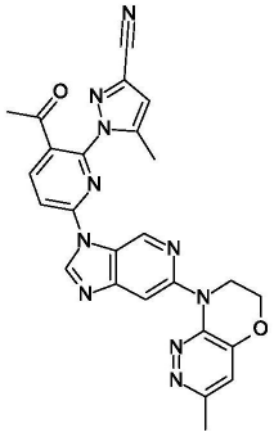
[0305] 步骤5:3-甲基-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪

[0306] 

[0307] 将3-氯-8-[(2,4-二甲氧基苯基)甲基]-6,7-二氢哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪(550.0mg,1.71mmol,1当量)在TFA(5.0mL,67.3mmol,39.5当量)中的溶液在25℃搅拌4小时。将混合物用DCM稀释,然后通过添加氨水碱化,使pH达到8-9。然后将混合物用水萃取。将水层在真空中浓缩。通过使用10mM NH_4CO_3水溶液/乙腈梯度作为洗脱剂的制备型HPLC纯化残余物。将含有产物的馏分冻干,以得到呈白色固体的标题化合物(88.8mg,0.59mmol,34%产率)。LC-MS:m/z=152.0[M+H]$^+$,ESI pos。

[0308] ^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ=6.54(s,1H),4.41-4.34(m,2H),3.50-3.42(m,2H),2.36(s,3H)。

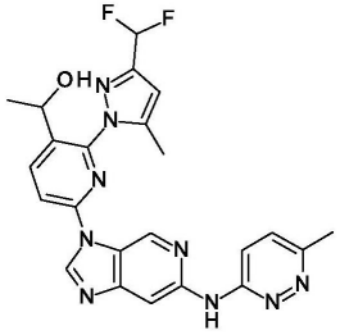
[0309] 步骤6:1-[3-乙酰基-6-[6-(3-甲基-6,7-二氢哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪-8-基)咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈

[0310] 

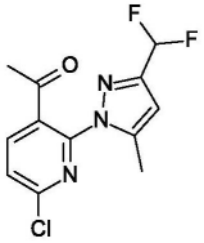
[0311] 在RT将1-[3-乙酰基-6-(6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基)-2-吡啶基]-5-甲基-吡唑-3-甲腈(实例1,步骤1;100mg,0.24mmol,1.0当量)、3-甲基-7,8-二氢-6H-哒嗪并[4,3-b][1,4]噁嗪(36.0mg,0.24mmol,1.0当量)和碳酸铯(388.1mg,1.19mmol,5.0当量)在1,4-二噁烷(6.56mL)中的悬浮液用氩气冲洗5分钟。然后添加[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf(18.6mg,0.024mmol,0.10当量)。将反应小瓶密封,并将混合物加热至80℃,持续2小时。再次添加[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf(18.61mg,0.024mmol,0.10eq)并继续加热至80℃持续2小时。将反应混合物冷却至RT,再次用氩气冲洗并用[tBuBrettPhos Pd(烯丙基)]OTf(18.61mg,0.024mmol,0.10当量)处理并在80℃搅拌1小时。将反应混合物浓缩。通过使用二氯甲烷/MeOH梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法纯化粗品。将含有产物的馏分浓缩。将残余物与乙醚一起研磨。将固体过滤并干燥,以得到呈浅棕色固体的标题化合物(23mg,18%)。LC-MS:m/z=493.2[M+H]$^+$,ESI pos。

[0312] 实例7

[0313] 1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙醇

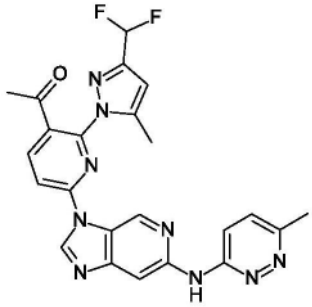
[0314] 

[0315] 步骤1:1-[6-氯-2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-3-吡啶基]乙酮

[0316] 

[0317] 将1-(6-氯-2-氟-3-吡啶基)乙酮(1.0g,5.76mmol,1.0当量)、3-(二氟甲基)-5-甲基-1H-吡唑(761.13mg,5.76mmol,1.0当量)和DIPEA(2.22g,17.3mmol,3.0当量)在DMSO(10mL)中的混合物在100℃搅拌12小时。通过使用乙腈/0.1%甲酸水溶液梯度作为洗脱剂的反相色谱法纯化粗品并冻干,以得到呈灰色固体的标题化合物(800mg,2.8mmol,49%产率)。LC-MS:m/z=286.1,$[M+H]^+$,ESI pos。

[0318] 步骤2:1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙酮

[0319] 

[0320] 向N-(6-甲基哒嗪-3-基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-胺(实例4,步骤6;230.0mg,0.71mmol,1.0当量)在DMSO(5mL)中的溶液中添加1-[6-氯-2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-3-吡啶基]乙酮(实例1,步骤1;203.3mg,0.71mmol,1.0当量)和K_2CO_3(196.7mg,1.42mmol,2.0当量)。将混合物在70℃搅拌12小时,然后用水稀释并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥并且浓缩。通过使用己烷/乙酸乙酯梯度作为洗脱剂的硅胶色谱法将残余物纯化两次,以得到呈黄色固体的位置异构体1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙酮和1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-3-吡啶基]乙酮的混合物(30.0mg,0.06mmol,9%产率)。LC-MS:m/

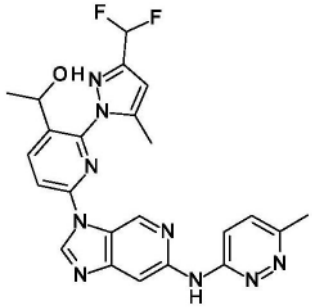
z＝476.2,[M+H]$^+$,ESI pos。

[0321] 通过使用乙腈/MeOH+0.1％NH3作为洗脱剂的SFC分离该混合物,以得到呈黄色固体的标题化合物1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙酮(10mg,32％产率)。LC/MS:m/z＝476.1,[M+H]$^+$,ESI pos。

[0322] ^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ＝9.99(s,1H),9.33(s,1H),9.22(d,J＝0.7Hz,1H),8.44(d,J＝8.4Hz,1H),8.34(s,1H),8.29(d,J＝8.4Hz,1H),7.76(d,J＝9.3Hz,1H),7.41(d,J＝9.2Hz,1H),7.22-6.90(m,1H),6.76(s,1H),2.59(s,3H),2.54(br s,3H),2.03(s,3H)。

[0323] 此外,呈黄色固体的位置异构体1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基]-3-吡啶基]乙酮(2mg,0.02mmol,7％产率)。LC-MS:m/z＝476.1,[M+H]$^+$,ESI pos。

[0324] 步骤3:1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙醇

[0325] 

[0326] 在-70℃向1-[2-[3-(二氟甲基)-5-甲基-吡唑-1-基]-6-[6-[(6-甲基哒嗪-3-基)氨基]咪唑并[4,5-c]吡啶-3-基]-3-吡啶基]乙酮(8.0mg,0.02mmol,1.0当量)在MeOH(2mL)中的溶液中添加$NaBH_4$(3.18mg,0.08mmol,5.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液。将混合物在-70℃搅拌0.5小时。通过在20℃添加氯化铵水溶液,使反应混合物猝灭。

[0327] 通过使用乙腈/0.1％甲酸水溶液梯度作为洗脱剂的反相色谱法纯化粗品,以得到呈冻干的白色固体的标题化合物(1.2mg,14％产率)。LC-MS:m/z＝478.2,[M+H]$^+$,ESI pos。

[0328] ^{1}H NMR(400MHz,MeOH-d_4)δ＝9.43(s,1H),9.27(s,1H),8.52(d,J＝8.5Hz,1H),8.20(d,J＝8.5Hz,1H),7.85(s,1H),7.77(s,2H),6.98-6.65(m,1H),6.61(s,1H),4.80-4.80(m,1H),2.61(s,3H),2.42(s,3H),1.39(d,J＝6.4Hz,3H)。

[0329] 实例8-磷酸化测定SIK1-3:

[0330] 在SIK2(分别为SIK1或SIK3)和ATP的存在下,CHK肽(具有C-末端精氨酸酰胺修饰的KKKVSRSGLYRSPSMPENLNRPR)在四个可行的丝氨酸之一处被磷酸化。在测定条件下仅观察到一种磷酸化。将60nl的DMSO中的每种化合物稀释系列(12点;稀释倍数3,通常为30μM至170pM)通过声学分配转移至测定板,并分别添加在测定缓冲液(12.5mM HEPES(pH 7.0)、10mM醋酸镁、0.005％ BSA)中的5μl SIK1(5nM)、5μl SIK2(0.5nM)或7μl SIK3(1.5nM)后预孵育30分钟(环境温度)。在测定缓冲液中分别为SIK1和SIK2添加10μM CHK-肽溶液和5μl 100μM ATP,为SIK3添加3μl,并在环境中孵育45分钟。添加40μl0.125％甲酸水溶液以猝灭反应。如下所述利用RapidFire(RF)质谱法生成数据。将通过MRM(多重反应监测;API5000或

6500+)或EIC(提取离子电流;QToF)测量的磷酸化和非磷酸化形式的多个带电物种(3-5个电荷)相加并计算比率(磷酸化物种总和/所有物种总和)以进行数据评估。基于非抑制对照DMSO和1μM YKL-05-099的市售SIK抑制剂(CAS号1936529-65-5),通过Genedata软件进行归一化。测定结果以半数最大抑制浓度(IC50)表示,并总结于下表1中。

[0331] RapidFire设置:

[0332] 样品通过真空抽吸最长600ms并装入C4盒(Agilent;号G9203A)以1.5ml/min用0.1%甲酸水溶液处理3000ms。然后将样品转移至API5000(API6500+)或QToF质谱仪,以1.25ml/min与90%乙腈;10%水;0.007% TFA;0.093甲酸持续4000ms。用0.1%甲酸水溶液将盒再处理另外的500ms。

[0333] MS设置Sciex API5000/API6500+:

[0334] 在MRM模式下使用以下MS设置进行所有MS分析:电喷雾正离子;离子喷雾电压:4000V;温度:550℃;碰撞气体:5;气帘气体:15;气体1:40;气体2:42;EP:10.DP=去簇电压;CE=碰撞能量;CXP=碰撞室出口电压。

[0335]

名称	Q1(m/z)	Q3(m/z)	时间(ms)	DP(V)	CE(V)	CXP(V)
CHK(4+)	676.0	84.2	50	46	99	18
CHK(5+)	541.0	84.2	50	51	71	36
pCHK(4+)	696.0	84.2	50	66	105	18
pCHK(5+)	557.0	84.2	50	51	53	4

[0336] MS设置Agilent QToF6545

[0337] 在MS模式下使用以下MS设置进行所有MS分析:双AJS电喷雾正离子;VCap:3000V;干燥和鞘气:340℃,8l/min;喷雾器:60psig;喷嘴电压:2000V;碎裂器:130V;撇渣器:35V;Oct1 RF Vpp:700V;5光谱/s时的参考质量

[0338]

名称	EIC(m/z)	宽度
CHK(3+)	900.8345	50ppm
CHK(4+)	675.8789	50ppm
CHK(5+)	540.9048	50ppm
pCHK(3+)	927.4961	50ppm
pCHK(4+)	695.8747	50ppm

[0339] 表1:用于抑制SIK1、SIK2和SIK3的IC50值:

[0340]

实例	SIK1 RF IC50 (uM)	SIK2 RF IC50 (uM)	SIK3 RF IC50 (uM)
1	4.524	0.042	0.121
2	0.366	0.005	0.003
3	0.078	0.022	0.022
4	0.396	0.003	0.003

[0341]

5	19.024	0.687	2.056
6	17.415	2.542	3.286
7	0.879	0.016	0.007

[0342] 实例A

[0343] 含有以下成分的膜包衣片剂可以以常规方式制造:

[0344]

成分	每个片剂	
内核：		
式(I)化合物或其药用盐	10.0mg	200.0mg
微晶纤维素	23.5mg	43.5mg
含水乳糖	60.0mg	70.0mg
聚维酮K30	12.5mg	15.0mg
淀粉羟乙酸钠	12.5mg	17.0mg
硬脂酸镁	1.5mg	4.5mg
(内核重量)	120.0mg	350.0mg
膜包衣：		
羟丙基甲基纤维素	3.5mg	7.0mg
聚乙二醇6000	0.8mg	1.6mg
滑石	1.3mg	2.6mg
氧化铁(黄)	0.8mg	1.6mg
二氧化钛	0.8mg	1.6mg

[0345] 将活性成分过筛并与微晶纤维素混合,并将混合物与聚乙烯吡咯烷酮在水中的溶液一起制粒。然后将颗粒与淀粉羟乙酸钠和硬脂酸镁混合并压制,以得到分别为120或350mg的内核。内核用上述膜包衣的水溶液/悬浮液上漆。

[0346] 实例B

[0347] 含有以下成分的胶囊可以以常规方式制造：

[0348]

成分	每个胶囊
式(I)化合物或其药用盐	25.0mg
乳糖	150.0mg
玉米淀粉	20.0mg
滑石	5.0mg

[0349] 将组分过筛并混合,并填充到尺寸为2的胶囊中。

[0350] 实例C

[0351] 注射溶液可以具有以下组合物：

[0352]

式(I)化合物或其药用盐	3.0mg
聚乙二醇400	150.0mg
乙酸	适量,将pH调节至5.0
注射溶液用水	加至1.0ml

[0353] 将活性成分溶解在聚乙二醇400和注射用水(部分)的混合物中。通过添加乙酸将pH调节至5.0。通过添加余量的水将体积调节至1.0ml。过滤溶液,使用适宜的超量填充到小瓶中并灭菌。