



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107624110 B

(45) 授权公告日 2021.01.26

(21) 申请号 201680026238.9

C07D 213/38 (2006.01)

(22) 申请日 2016.03.03

C07D 213/81 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

C07D 401/04 (2006.01)

申请公布号 CN 107624110 A

C07D 213/56 (2006.01)

(43) 申请公布日 2018.01.23

C07D 213/75 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 45/06 (2006.01)

62/129,531 2015.03.06 US

A61K 31/4418 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4439 (2006.01)

2017.11.06

A61K 31/444 (2006.01)

(续)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2016/020731 2016.03.03

WO 2011150201 A3, 2012.05.03

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2011097594 A2, 2011.08.11

W02016/144702 EN 2016.09.15

WO 2012041476 A1, 2012.04.05

(73) 专利权人 法玛克亚公司

WO 2011150201 A3, 2012.05.03

地址 美国加利福尼亚州

Registry.CAS RN为1544074-67-0、

(72) 发明人 马丁·W·罗伯特姆

1543836-80-1、1543664-24-9、1543432-15-0.

约翰·霍华德·哈钦森

《STN express》.2014,

(续)

Registry.CAS RN为1270718-02-9、

1270700-69-0、1270589-17-7.《STN express》.2011,

Registry.CAS RN为1156824-90-6.《STN express》.2009,

Registry.CAS RN为1493615-64-7.《STN express》.2013,

Registry.CAS RN为1470575-43-9.《STN express》.2013,

Registry.CAS RN为1507533-77-8.《STN express》.2013,

Registry.CAS RN为953903-03-2.《STN express》.2007,

审查员 龙巧云

权利要求书6页 说明书115页

B

(54) 发明名称

合物和药物,以及使用此类化合物治疗与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的方法。

赖氨酰氧化酶样2抑制剂及其用途

(57) 摘要

CN

本文描述了作为LOXL2抑制剂的化合物,制备此类化合物的方法,包含此类化合物的药物组

[转续页]

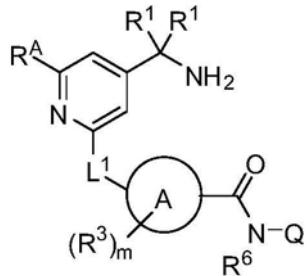
[接上页]

(72) 发明人 戴维·罗纳根

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

1. 式(VI)化合物,或其药学上可接受的盐:



式(VI)

其中,

每个R<sup>1</sup>独立地为H;

R<sup>A</sup>为H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、或者取代或未取代的苯基;

L<sup>1</sup>为不存在、-O-或-O-CH<sub>2</sub>-;

每个R<sup>3</sup>独立地为H、D、卤素或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基;

m为0、1或2;

每个R<sup>5</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)和-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基);

环A为苯基或包含1-4个N原子和0或1个O或S原子的双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环;

R<sup>6</sup>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基;

Q为取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、取代或未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基)、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基);其中如果Q被取代,则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代;

或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代;

每个R<sup>8</sup>独立地为D、卤素、CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、C(=O)R<sup>4</sup>、OC(=O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、-NHC(=O)OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基,或者取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基;

或者附接至同一碳原子的两个R<sup>8</sup>基团与它们所附接至的碳原子一起形成取代或未取代的碳环;

每个R<sup>4</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基和取代或未取代的C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基;

其中R<sup>A</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>8</sup>的取代的基团是被一个或多个分别独立地选自以下的取代基取代:卤素、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-S(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-S(=O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>杂烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷氧基、-SC<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>烷基、-S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基以及-S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

R<sup>A</sup>为H。

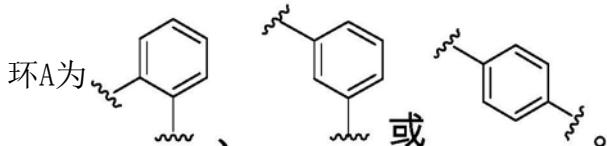
3. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

L<sup>1</sup>为-O-或-O-CH<sub>2</sub>-。

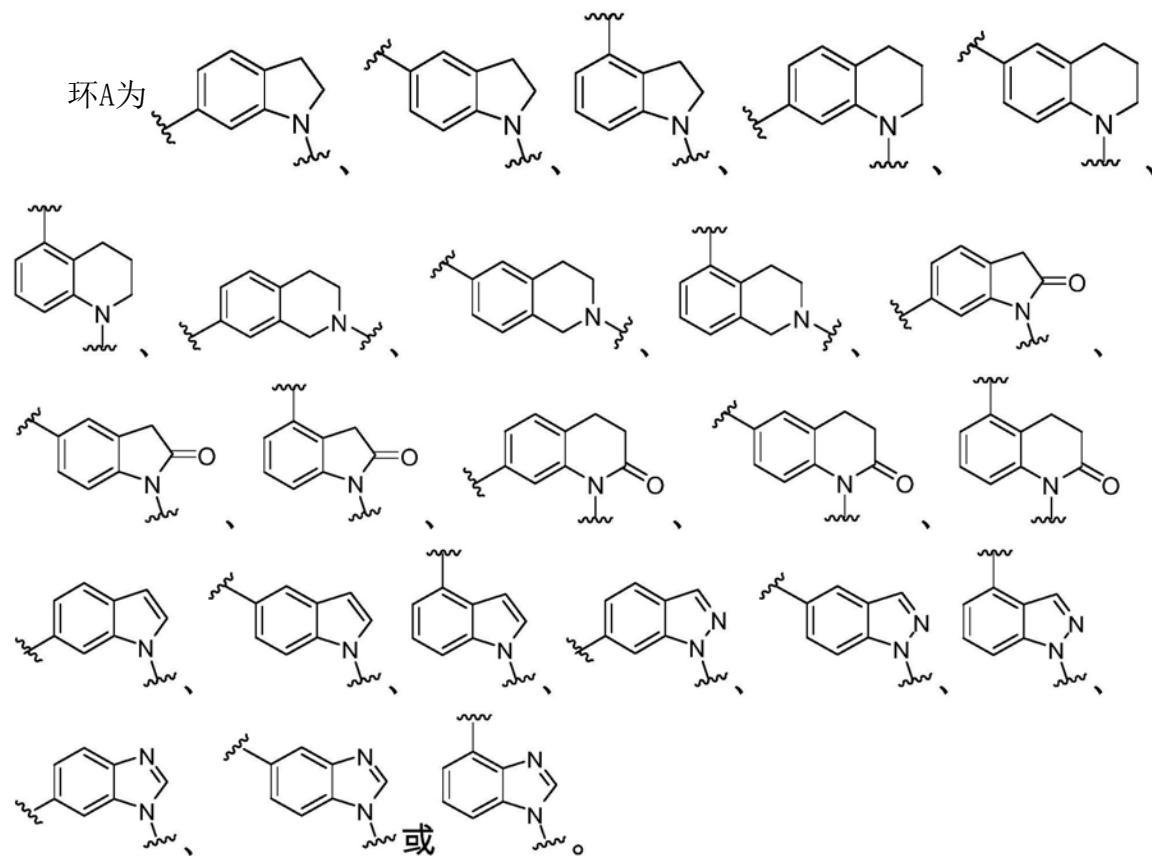
4. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

环A为苯基。

5. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:



6. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:



7. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

Q为取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、取代或未取代的苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的苯基)、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基);其中如果Q被取代,则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代;

或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的单环含N杂环,或者取代或未取代的双环含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

8. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

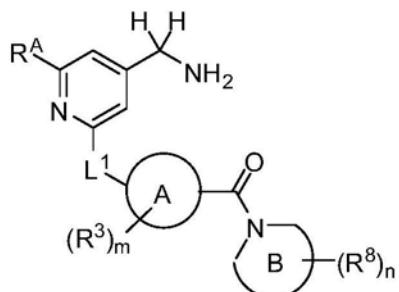
Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的单环含N杂环,

或者取代或未取代的双环含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

9. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的氮丙啶基、取代或未取代的氮杂环丁基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯烷酮基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌啶酮基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌嗪酮基、取代或未取代的吗哚啉基、取代或未取代的吲哚啉酮基、取代或未取代的1,2,3,4-四氢喹啉基、取代或未取代的1,2,3,4-四氢异喹啉基、取代或未取代的3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

10. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式(VII)结构:



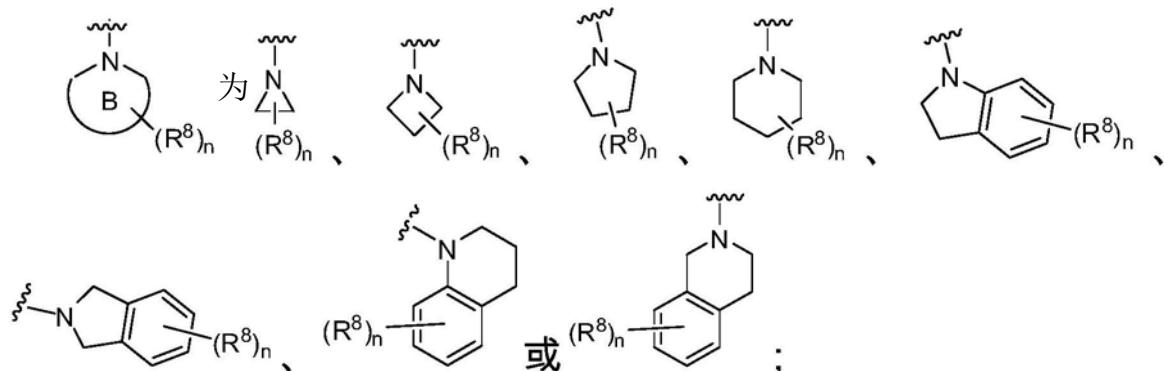
式(VII)

其中,

环B为单环含N杂环或双环含N杂环;

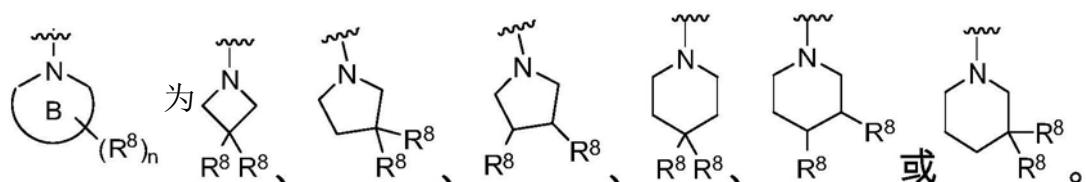
n为0、1、2或3。

11. 如权利要求10所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中:

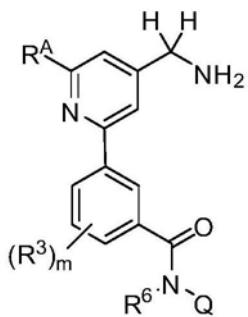


n为0、1或2。

12. 如权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

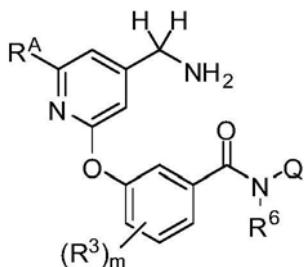


13. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式(X)结构:



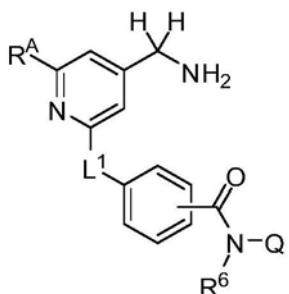
式(X)。

14. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式(XII)结构:



式(XII)。

15. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有式(XIII)结构:



式(XIII)

其中,

$\text{L}^1$ 为不存在、-O-或- $\text{CH}_2-$ 。

16. 一种化合物或其药学上可接受的盐,所述化合物为:

4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;

外消旋-(4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮;

4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苯基苯甲酰胺;

4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苄基苯甲酰胺;

3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺;

外消旋-(3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮;

3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苯基苯甲酰胺;

3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苄基苯甲酰胺;

3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(5-氯-2-甲基苯基)苯甲酰胺;

3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(6-氯-1H-吲哚-4-基)苯甲酰胺；  
4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺；  
外消旋-4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮；  
4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯基苯甲酰胺；  
4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苄基苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺；  
外消旋-(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯基苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苄基苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(3-甲氧基苯基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-甲氧基苯基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-氟苯基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2,4-二氟苯基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-溴苯基)苯甲酰胺；  
4-(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸甲酯；  
3-(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸乙酯；  
3-(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸；  
4-(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2,4-二氟苄基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-溴苄基)苯甲酰胺；  
4-((3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯；  
4-((3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸；  
3-((3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸；  
(R)-3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2-羟基-1-苯基乙基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(3-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苄基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯乙基苯甲酰胺；  
(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯甲酰胺；  
3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(吡嗪-2-基甲基)苯甲酰胺；  
3-(((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-N-苯基苯甲酰胺；  
(2-((1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺；  
(4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)(苯基)甲酮；  
4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯基-1H-吲哚-1-甲酰胺。  
17. 一种药物组合物，其包含如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接

受的盐,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

18. 如权利要求17所述的药物组合物,其中该药物组合物被配制用于通过静脉内给药、皮下给药、口服给药、吸入、经鼻给药、皮肤给药或眼部给药而施用于哺乳动物。

19. 如权利要求17所述的药物组合物,其中该药物组合物为片剂、丸剂、胶囊、液体、凝胶、软膏或洗剂的形式。

20. 如权利要求17所述的药物组合物,其中该药物组合物为悬浮液、分散液、溶液、乳液的形式。

21. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者如权利要求17-20中任一项所述的药物组合物在制备用于治疗哺乳动物的纤维化或癌症的药物中的应用。

22. 如权利要求21所述的应用,其中所述纤维化包括肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、腹膜纤维化、眼纤维化或皮肤纤维化。

23. 如权利要求21所述的应用,其中所述纤维化为骨髓纤维化。

## 赖氨酰氧化酶样2抑制剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2015年3月6日提交的美国临时专利申请62/129,531的权益,该临时申请通过引用整体并入本文。

### 技术领域

[0003] 本文描述了作为赖氨酰氧化酶样2(LOXL2)抑制剂的化合物,制备此类化合物的方法,包含此类化合物的药物组合物和药物,以及使用此类化合物治疗与LOXL2活性相关的病况、疾病或病症的方法。

### 背景技术

[0004] 赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)是催化细胞外基质蛋白交联的胺氧化酶。LOXL2也参与细胞内加工,如介导细胞的上皮至间充质转换。例如,LOXL2信号传导与纤维化疾病和癌症有关。

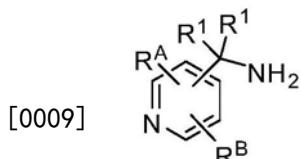
### 发明内容

[0005] 在一方面,本文描述了LOXL2抑制剂及其用途。在一些实施方案中,本文所述的LOXL2抑制剂具有式(I)结构,或其药学上可接受的盐。

[0006] 在一方面,本文描述了一种治疗哺乳动物中将会受益于赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)活性抑制或降低的疾病或病况的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用取代的吡啶基甲基胺化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该疾病或病况为纤维化或癌症。在一些实施方案中,该取代的吡啶基甲基胺化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物为赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)抑制剂。在一些实施方案中,该取代的吡啶基甲基胺化合物为取代的吡啶-4-基甲基胺化合物。

[0007] 在另一方面,本文描述了一种治疗哺乳动物中的纤维化的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用取代的吡啶基甲基胺化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该纤维化包括肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、腹膜纤维化、眼纤维化或皮肤纤维化。在一些实施方案中,该纤维化为骨髓纤维化。在一些实施方案中,该取代的吡啶基甲基胺化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物为赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)抑制剂。在一些实施方案中,该取代的吡啶基甲基胺化合物为取代的吡啶-4-基甲基胺化合物。

[0008] 在一些实施方案中,所述取代的吡啶基甲基胺化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物具有式(I)结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I)

[0010] 其中，

[0011] 每个R<sup>1</sup>独立地为H、D或F；

[0012] R<sup>A</sup>为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0013] R<sup>B</sup>为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0014] 或者R<sup>B</sup>为 ;

[0015] L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基；

[0016] X<sup>1</sup>为-0-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>C(=O)-或-NR<sup>2</sup>-；

[0017] R<sup>2</sup>为H、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基；

[0018] 每个R<sup>3</sup>独立地为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0019] m为0、1或2；

[0020] 每个R<sup>4</sup>独立地选自C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

[0021] 每个R<sup>5</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基)、取代或未取代的芳基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的芳基)、取代或未取代的杂芳基和-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的杂芳基)；或者同一N原子上的两个R<sup>5</sup>与它们所附接至的N原子一起形成取代或未取代的含N杂

环；

[0022] 环A为单环碳环、双环碳环、单环杂环或双环杂环；

[0023] L<sup>2</sup>为不存在、-X<sup>2</sup>-或-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基-X<sup>2</sup>-；

[0024] X<sup>2</sup>为-O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)R<sup>2</sup>-、-S(=O)NR<sup>6</sup>-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>C(=O)-、-NR<sup>6</sup>S(=O)R<sup>2</sup>-或-NR<sup>6</sup>-；

[0025] R<sup>6</sup>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基；

[0026] Q为H、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基)、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基)、取代或未取代的芳基、-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的芳基)、取代或未取代的杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基-(取代或未取代的杂芳基)；其中如果Q被取代，则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代；

[0027] 或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B，其中环B为取代或未取代的含N杂环，其中如果环B被取代，则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代；

[0028] 每个R<sup>8</sup>独立地为D、卤素、CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)R<sup>2</sup>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、C(=O)R<sup>4</sup>、OC(=O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NHC(=O)R<sup>4</sup>、-NHC(=O)OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0029] 或者附接至同一碳原子的两个R<sup>8</sup>基团与它们所附接至的碳原子一起形成取代或未取代的碳环或者取代或未取代的杂环。

[0030] 对于任何及所有实施方案，取代基选自所列出的替代选择的子集。例如，在一些实施方案中，每个R<sup>1</sup>独立地为H、D或F。在一些其他实施方案中，每个R<sup>1</sup>独立地为H或F。在其他实施方案中，每个R<sup>1</sup>为H。在一些实施方案中，每个R<sup>1</sup>为D。在一些实施方案中，每个R<sup>1</sup>为F。

[0031] 在一些实施方案中，R<sup>A</sup>为H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)R<sup>2</sup>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。在一些实施方案中，R<sup>A</sup>为H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、取代或未取代的单环C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。在一些实施方案中，R<sup>A</sup>为H。

[0032] 在一些实施方案中，R<sup>1</sup>为H。

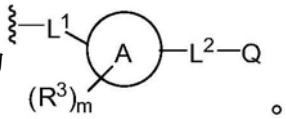
[0033] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(II)结构：



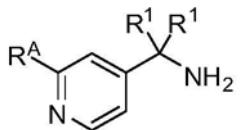
[0035] 在一些实施方案中，R<sup>B</sup>为H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)R<sup>2</sup>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取

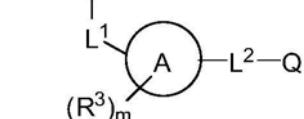
代的单环C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。

[0036] 在一些实施方案中,R<sup>B</sup>为H、D、F、Cl、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的单环C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。

[0037] 在一些实施方案中,或者R<sup>B</sup>为

[0038] 在一些实施方案中,所述化合物具有以下式(III)结构:



[0039] 

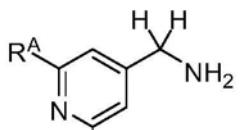
式(III)。

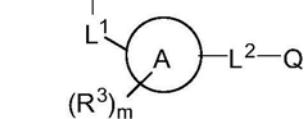
[0040] 在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>为H;L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>或X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>亚烷基。

[0041] 在一些实施方案中,X<sup>1</sup>为-O-。

[0042] 在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为不存在、-0-或-0-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)NHCH<sub>2</sub>-、-NHC(=O)-、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>-。

[0043] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(IV)结构,或其药学上可接受的盐:

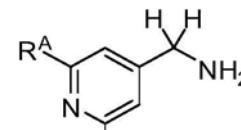


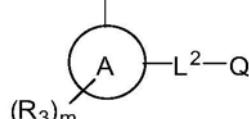
[0044] 

式(IV)。

[0045] 在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为-0-或-0-CH<sub>2</sub>-。

[0046] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(V)结构,或其药学上可接受的盐:



[0047] 

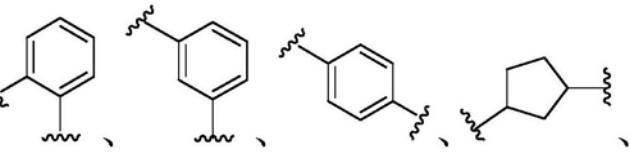
式(V)。

[0048] 在一些实施方案中,环A为单环C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>碳环、双环C<sub>5</sub>–C<sub>12</sub>碳环、单环C<sub>1</sub>–C<sub>5</sub>杂环、双环C<sub>5</sub>–C<sub>10</sub>杂环。

[0049] 在一些实施方案中,环A为单环C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>碳环、双环C<sub>9</sub>–C<sub>10</sub>碳环、单环C<sub>1</sub>–C<sub>5</sub>杂环、双环C<sub>6</sub>–

C<sub>9</sub>杂环。在一些实施方案中，环A为单环C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>碳环。在一些实施方案中，环A为苯基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中，环A为苯基。

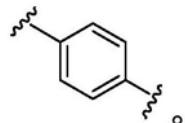
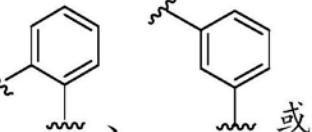
[0050] 在一些实施方案中，环A为



或



在一些实施方案中，环A为



[0051] 在一些实施方案中，环A为双环C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环。在一些实施方案中，环A为双环C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环，其为稠合C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环、桥连C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环或螺环C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环。

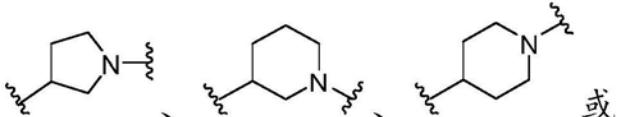
[0052] 在一些实施方案中，环A为双环C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>碳环。在一些实施方案中，环A为萘基、茚满基、茚基或四氢萘基。

[0053] 在一些实施方案中，环A为含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的单环杂环、含有0-4个N原子和1个O或S原子的单环杂环、含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的双环杂环、或含有0-4个N原子和1个O或S原子的双环杂环。

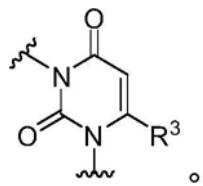
[0054] 在一些实施方案中，环A为吡咯烷基、吡咯烷酮基、四氢呋喃基、四氢呋喃酮基、二氢呋喃酮基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基或氮杂吲哚基。

[0055] 在一些实施方案中，环A为吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、吲唑基或苯并咪唑基。

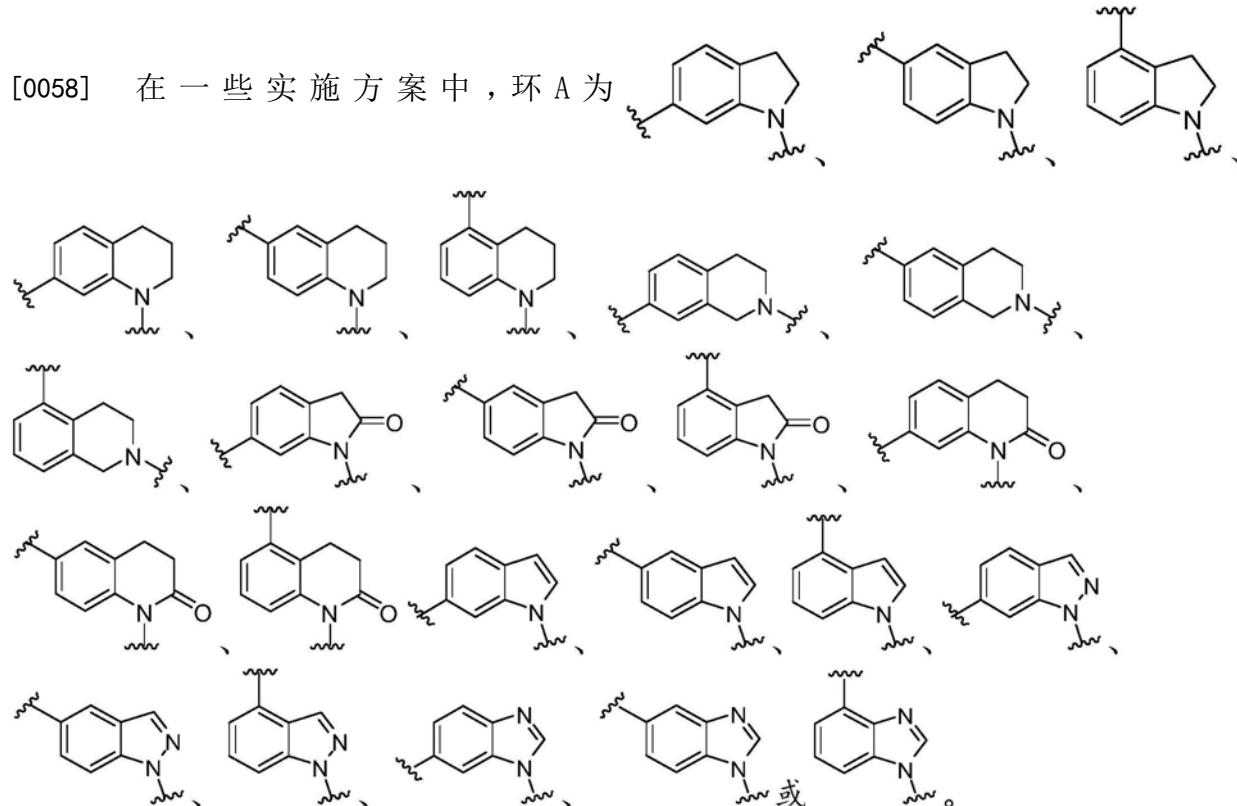
[0056] 在一些实施方案中，环A为



或



[0057] 在一些实施方案中，环A为含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环或含有0-4个N原子和1个O或S原子的双环杂环，其为稠合双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环、桥连双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环或螺双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环。



[0059] 在一些实施方案中，L<sup>2</sup>为不存在、-0-、-CH<sub>2</sub>-0-、-C(=O)-、-C(=O)NR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>C(=O)-、-NR<sup>6</sup>-或-CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-。

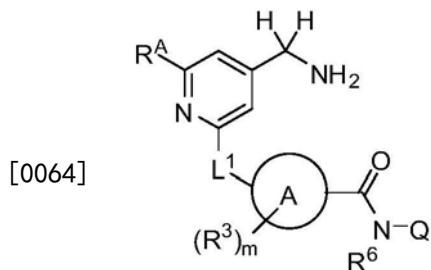
[0060] 在一些实施方案中，Q为H、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基）、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基）、取代或未取代的苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的苯基）、取代或未取代的杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的杂芳基）；其中如果Q被取代，则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代；或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B，其中环B为取代或未取代的单环含N杂环，或者取代或未取代的双环含N杂环，其中如果环B被取代，则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0061] 在一些实施方案中，Q为取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基）、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基）、取代或未取代的苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的苯基）、取代或未取代的杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的杂芳基）；其中如果Q被取代，则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代；或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B，其中环B为取代或未取代的单环含N杂

环,或者取代或未取代的双环含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0062] 在一些实施方案中,L<sup>2</sup>为-C(=O)NR<sup>6</sup>-或-CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-;Q为H、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基)、取代或未取代的苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的苯基)、取代或未取代的杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的杂芳基);其中如果Q被取代,则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代;或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的单环含N杂环,或者取代或未取代的双环含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0063] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有式(VI)结构,或其药学上可接受的盐:

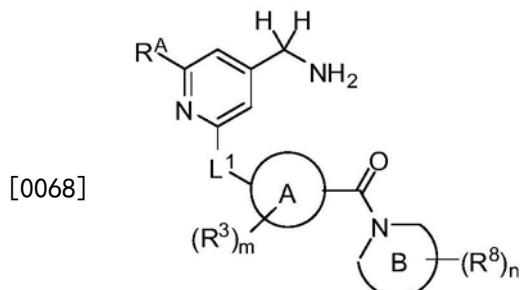


式(VI)。

[0065] 在一些实施方案中,-L<sup>2</sup>-Q为-C(=O)NR<sup>6</sup>-Q;Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的单环含N杂环,或者取代或未取代的双环含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0066] 在一些实施方案中,Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的氮丙啶基、取代或未取代的氮杂环丁基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯烷酮基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌啶酮基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌嗪酮基、取代或未取代的吲哚啉基、取代或未取代的吲哚啉酮基、取代或未取代的1,2,3,4-四氢喹啉基、取代或未取代的1,2,3,4-四氢异喹啉基、取代或未取代的3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0067] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(VII)结构,或其药学上可接受的盐:

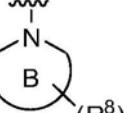
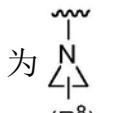
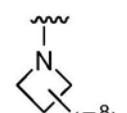
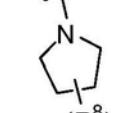
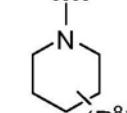


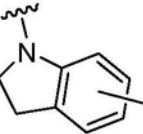
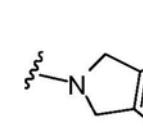
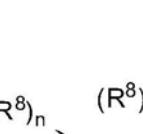
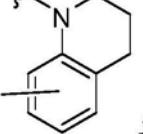
式(VII)

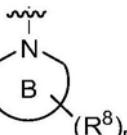
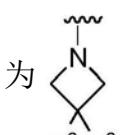
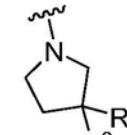
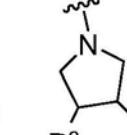
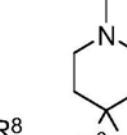
[0069] 其中,

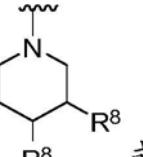
[0070] 环B为单环含N杂环或双环含N杂环;

[0071] n为0、1、2或3。

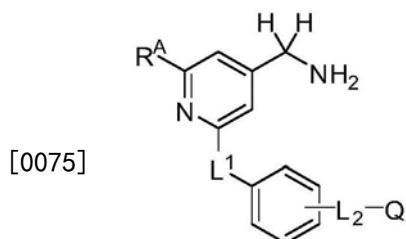
[0072] 在一些实施方案中， 为 、、、、

、、 或 ； n 为 0、1 或 2。

[0073] 在一些实施方案中， 为 、、、

 或 。

[0074] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(VIII)结构，或其药学上可接受的盐：



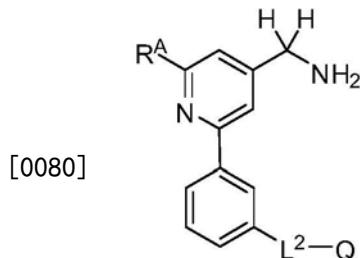
式(VIII)

[0076] 其中，

[0077] L<sub>1</sub>为不存在、-0-或-0-CH<sub>2</sub>-；

[0078] L<sup>2</sup>为不存在、-0-、-CH<sub>2</sub>-0-、-C(=O)-、-C(=O)NR<sup>6</sup>-、-NR<sup>6</sup>-或-CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-。

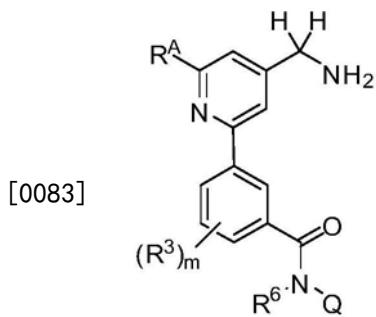
[0079] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(IX)结构，或其药学上可接受的盐：



式(IX)。

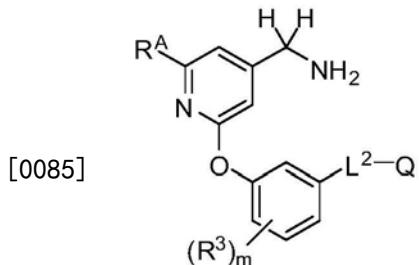
[0081] 在一些实施方案中，L<sup>2</sup>为不存在、-0-、-C(=O)NR<sup>6</sup>-或-CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-。

[0082] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(X)结构，或其药学上可接受的盐：



式(X)。

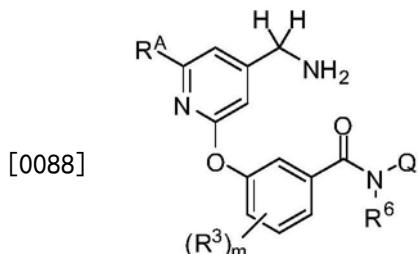
[0084] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(XI)结构,或其药学上可接受的盐:



式(XI)。

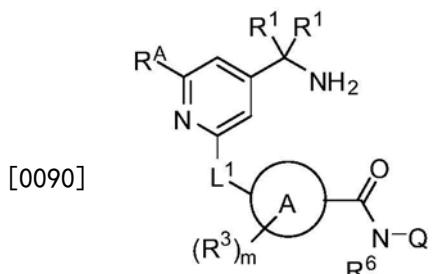
[0086] 在一些实施方案中,L<sup>2</sup>为不存在、-0-、-C(=O)NR<sup>6</sup>-或-CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-。

[0087] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(XII)结构,或其药学上可接受的盐:



式(XII)。

[0089] 在一方面,本文描述了式(VI)化合物,或其药学上可接受的盐:



式(VI)

[0091] 其中,

[0092] 每个R<sup>1</sup>独立地为H、D或F;

[0093] R<sup>A</sup>为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>F、CHF<sub>2</sub>、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代

或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0094] L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>–C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>亚烷基；

[0095] X<sup>1</sup>为–O–、–S–、–S(=O)–、–S(=O)<sub>2</sub>–、–C(=O)–、–C(=O)O–、–C(=O)NR<sup>2</sup>–、–NR<sup>2</sup>C(=O)–或–NR<sup>2</sup>–；

[0096] R<sup>2</sup>为H、取代或未取代的C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氟烷基或C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氘代烷基；

[0097] 每个R<sup>3</sup>独立地为H、D、卤素、–CN、–OR<sup>5</sup>、–SR<sup>5</sup>、–S(=O)R<sup>4</sup>、–S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、–S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、–NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、–C(=O)R<sup>4</sup>、–OC(=O)R<sup>4</sup>、–CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、–OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、–N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、–OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、–NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、–NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0098] m为0、1或2；

[0099] 每个R<sup>4</sup>独立地选自C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

[0100] 每个R<sup>5</sup>独立地选自H、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、–C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>亚烷基–(取代或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>环烷基)、取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>8</sub>杂环烷基、–C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>亚烷基–(取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>8</sub>杂环烷基)、取代或未取代的芳基、–C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>亚烷基–(取代或未取代的芳基)、取代或未取代的杂芳基和–C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>亚烷基–(取代或未取代的杂芳基)；或者同一N原子上的两个R<sup>5</sup>与它们所附接至的N原子一起形成取代或未取代的含N杂环；

[0101] 环A为单环碳环、双环碳环、单环杂环或双环杂环；

[0102] R<sup>6</sup>为H、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氟烷基或C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氘代烷基；

[0103] Q为取代或未取代的C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>环烷基、–C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>亚烷基–(取代或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>8</sub>环烷基)、取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>8</sub>杂环烷基、–C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>亚烷基–(取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>8</sub>杂环烷基)、取代或未取代的芳基、–C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>亚烷基–(取代或未取代的芳基)、取代或未取代的杂芳基或–C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>亚烷基–(取代或未取代的杂芳基)；其中如果Q被取代，则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代；

[0104] 或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B，其中环B为取代或未取代的含N杂环，其中如果环B被取代，则环B被1–3个R<sup>8</sup>取代；

[0105] 每个R<sup>8</sup>独立地为D、卤素、CN、–OR<sup>5</sup>、–SR<sup>5</sup>、–S(=O)R<sup>4</sup>、–S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、–NR<sup>5</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、C(=O)R<sup>4</sup>、OC(=O)R<sup>4</sup>、CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、OCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>、OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、–NHC(=O)R<sup>4</sup>、–NHC(=O)OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>–C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0106] 或者附接至同一碳原子的两个R<sup>8</sup>基团与它们所附接至的碳原子一起形成取代或未取代的碳环或者取代或未取代的杂环。

[0107] 在一些实施方案中，R<sup>A</sup>为H、D、F、Cl、Br、–CN、–OR<sup>5</sup>、–SR<sup>5</sup>、–S(=O)R<sup>4</sup>、–S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、–NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、–CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、–N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、–NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>–

C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。

[0108] 在一些实施方案中, R<sup>A</sup>为H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、取代或未取代的单环C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。

[0109] 在一些实施方案中, R<sup>A</sup>为H。

[0110] 在一些实施方案中, R<sup>1</sup>为H。

[0111] 在一些实施方案中, 每个R<sup>1</sup>为H; L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>或X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基。

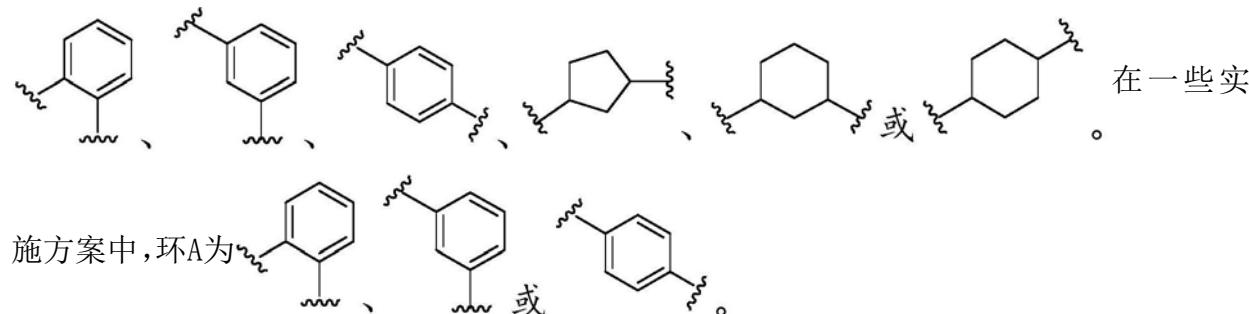
[0112] 在一些实施方案中, X<sup>1</sup>为-O-。

[0113] 在一些实施方案中, L<sup>1</sup>为不存在、-O-或-O-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)NHCH<sub>2</sub>-、-NHC(=O)-、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>-。

[0114] 在一些实施方案中, L<sup>1</sup>为-O-或-O-CH<sub>2</sub>-。

[0115] 在一些实施方案中, 环A为单环C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>碳环、双环C<sub>9</sub>–C<sub>10</sub>碳环、单环C<sub>1</sub>–C<sub>5</sub>杂环、双环C<sub>6</sub>–C<sub>9</sub>杂环。

[0116] 在一些实施方案中, 环A为单环C<sub>3</sub>–C<sub>6</sub>碳环。在一些实施方案中, 环A为苯基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, 环A为苯基。在一些实施方案中, 环A为



[0117] 在一些实施方案中, 环A为双环C<sub>9</sub>–C<sub>10</sub>碳环。在一些实施方案中, 环A为萘基、茚满基、茚基或四氢萘基。

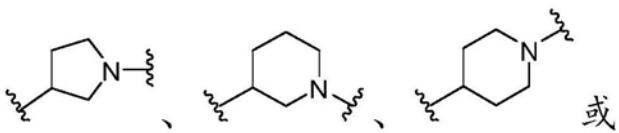
[0118] 在一些实施方案中, 环A为含有1–4个N原子和0或1个O或S原子的单环杂环、含有0–4个N原子和1个O或S原子的单环杂环、含有1–4个N原子和0或1个O或S原子的双环杂环、或含有0–4个N原子和1个O或S原子的双环杂环。

[0119] 在一些实施方案中, 环A为吡咯烷基、吡咯烷酮基、四氢呋喃基、四氢呋喃酮基、二氢呋喃酮基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、1,2,3,6–四氢吡啶基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、1,2,3,4–四氢喹啉基、1,2,3,4–四氢异喹啉基、3,4–二氢-2(1H)–喹啉酮基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基或氮杂吲哚基。

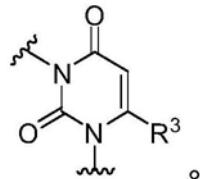
[0120] 在一些实施方案中, 环A为吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、吲哚啉基、吲哚

啉酮基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、吲唑基或苯并咪唑基。

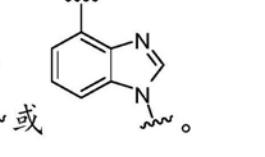
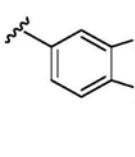
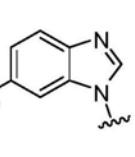
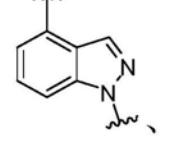
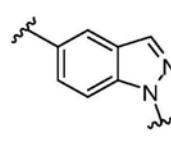
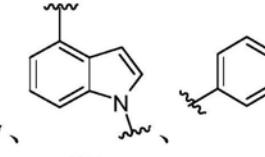
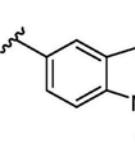
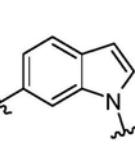
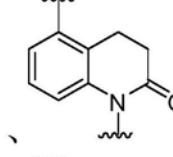
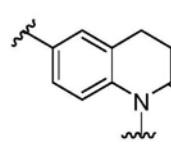
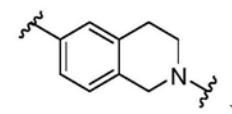
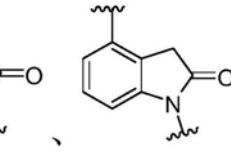
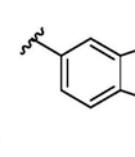
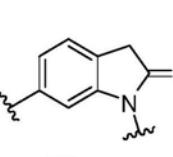
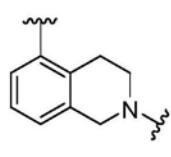
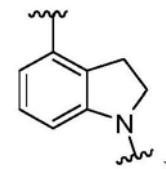
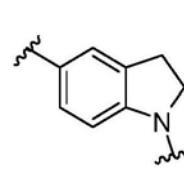
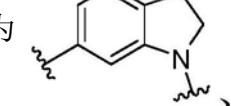
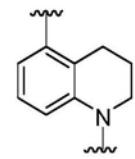
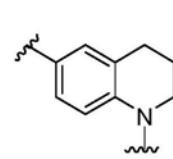
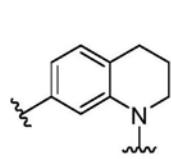
[0121] 在一些实施方案中，环 A 为



或



[0122] 在一些实施方案中，环 A 为



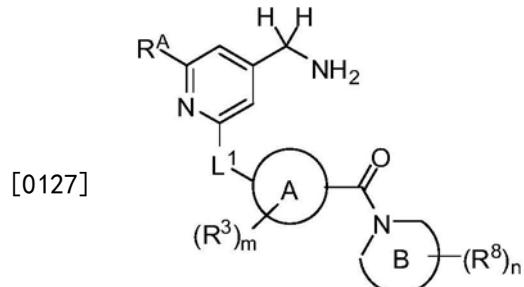
[0123] 在一些实施方案中，Q 为取代或未取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 亚烷基-(取代或未取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 环烷基)、取代或未取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 亚烷基-(取代或未取代的 C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 杂环烷基)、取代或未取代的苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 亚烷基-(取代或未取代的苯基)、取代或未取代的杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> 亚烷基-(取代或未取代的杂芳基)；其中如果 Q 被取代，则 Q 被一个或多个 R<sup>8</sup> 取代；或者 Q 和 R<sup>6</sup> 与它们所附接至的 N 原子一起形成环 B，其中环 B 为取代或未取代的单环含 N 杂环，或者取代或未取代的双环含 N 杂环，其中如果环 B 被取代，则环 B 被 1-3 个 R<sup>8</sup> 取代。

[0124] 在一些实施方案中，Q 和 R<sup>6</sup> 与它们所附接至的 N 原子一起形成环 B，其中环 B 为取代或未取代的单环含 N 杂环，或者取代或未取代的双环含 N 杂环，其中如果环 B 被取代，则环 B 被 1-3 个 R<sup>8</sup> 取代。

[0125] 在一些实施方案中，Q 和 R<sup>6</sup> 与它们所附接至的 N 原子一起形成环 B，其中环 B 为取代或未取代的氮丙啶基、取代或未取代的氮杂环丁基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯烷酮基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌啶酮基、取代或未取代的吗啉

基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌嗪酮基、取代或未取代的吲哚啉基、取代或未取代的吲哚啉酮基、取代或未取代的1,2,3,4-四氢喹啉基、取代或未取代的1,2,3,4-四氢异喹啉基、取代或未取代的3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基，其中如果环B被取代，则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0126] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(VII)结构，或其药学上可接受的盐：

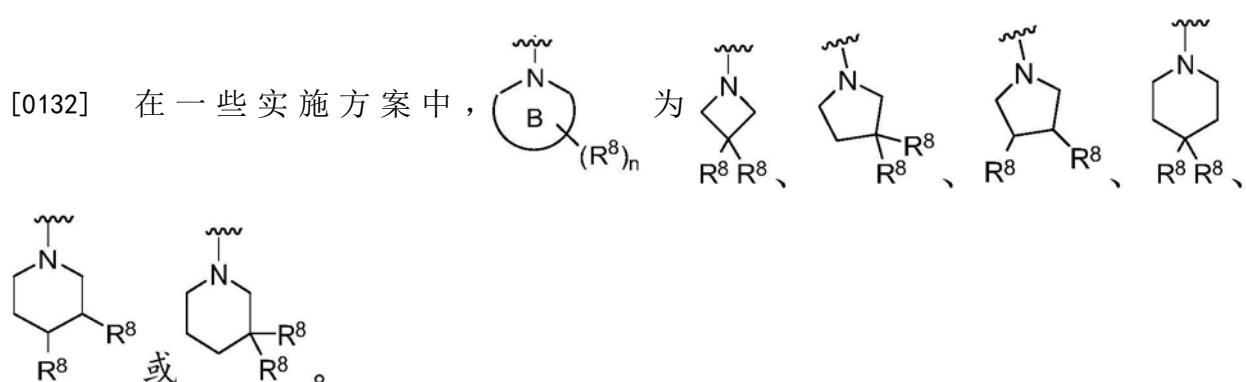
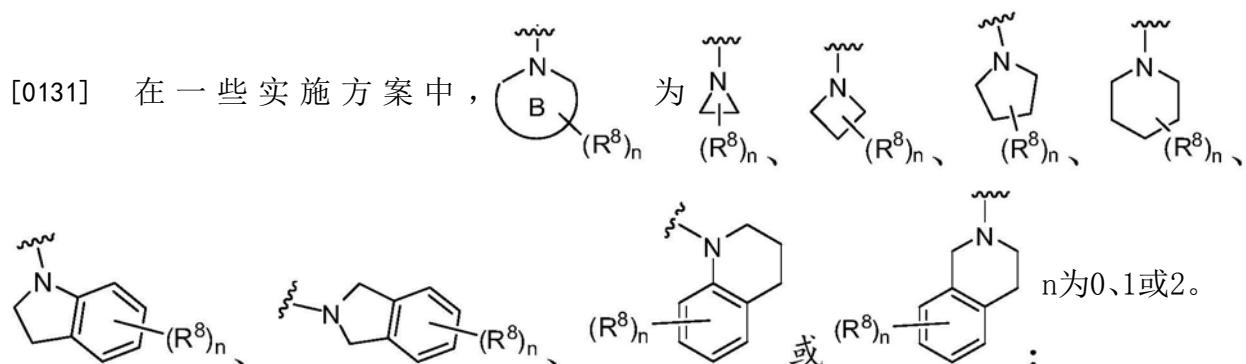


式(VII)

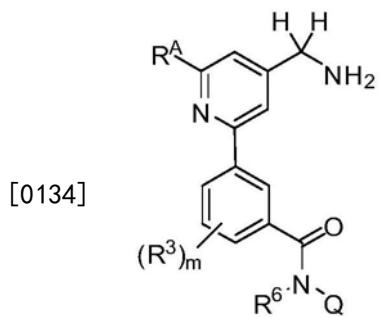
[0128] 其中，

[0129] 环B为单环含N杂环或双环含N杂环；

[0130] n为0、1、2或3。

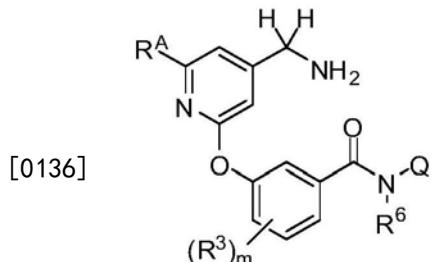


[0133] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(X)结构，或其药学上可接受的盐：



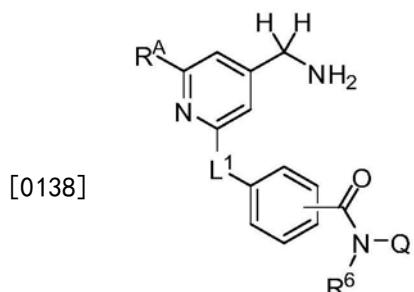
式(X)。

[0135] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(XII)结构,或其药学上可接受的盐:



式(XII)。

[0137] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(VIII)结构,或其药学上可接受的盐:



式(XIII)

[0139] 其中,

[0140] L<sub>1</sub>为不存在、-0-或-0-CH<sub>2</sub>-。

[0141] 本文涉及以上针对各种变量描述的基团的任意组合。在整篇说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

[0142] 在一个方面,本文描述了一种药物组合物,其包含本文所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该药物组合物被配制用于通过静脉内给药、皮下给药、口服给药、吸入、经鼻给药、皮肤给药或眼部给药而施用于哺乳动物。在一些实施方案中,该药物组合物被配制用于通过静脉内给药、皮下给药或口服给药而施用于哺乳动物。在一些实施方案中,该药物组合物被配制用于通过口服给药而施用于哺乳动物。在一些实施方案中,该药物组合物为片剂、丸剂、胶囊、液体、悬浮液、凝胶、分散液、溶液、乳液、软膏或洗剂的形式。在一些实施方案中,该药物组合物为片剂、丸剂或胶囊的形式。

[0143] 在一个方面,本文描述了治疗或预防任一种本文所述的疾病或病况的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐

或溶剂化物。

[0144] 在一个方面,本文描述了用于治疗或预防哺乳动物中的纤维化的方法,该方法包括向有需要的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在其他实施方案中,该纤维化适合于采用LOXL2抑制剂的治疗。在一些实施方案中,该纤维化为肺纤维化。在一些实施方案中,该方法除了施用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外,还包括向所述哺乳动物施用第二治疗剂。

[0145] 上述方面的任何方面是进一步的实施方案,其中将有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐:(a)全身施用于哺乳动物;和/或(b)口服施用于哺乳动物;和/或(c)静脉内施用于哺乳动物;和/或(d)通过吸入施用;和/或(e)通过经鼻给药而施用;和/或(f)通过注射施用于哺乳动物;和/或(g)局部施用于哺乳动物;和/或(h)通过眼部给药而施用;和/或(i)经直肠施用于哺乳动物;和/或(j)非全身性地或局部施用于哺乳动物。

[0146] 上述方面的任何方面是包括单次施用有效量的所述化合物的进一步的实施方案,包括这样的进一步的实施方案,其中将所述化合物每日一次施用于哺乳动物或将所述化合物在一天的时间段内多次施用于哺乳动物。在一些实施方案中,所述化合物依照连续给药时间表施用。在一些实施方案中,所述化合物依照连续每日给药时间表施用。

[0147] 涉及疾病或病况的治疗的任何上述方面是这样的进一步的实施方案,其包括除了施用本文所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐之外还施用至少一种其他药剂。在各个实施方案中,各种药剂以任意次序施用,包括同时施用。

[0148] 在本文公开的任何实施方案中,所述哺乳动物为人。

[0149] 在一些实施方案中,将本文提供的化合物施用于人。

[0150] 在一些实施方案中,口服施用本文提供的化合物。

[0151] 提供了这样的制品,其包括包装材料,在该包装材料内的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及标签,该标签指示该化合物或组合物、或其药学上可接受的盐、药学活性代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物用于抑制LOXL2的活性,或用于治疗、预防或改善将会受益于LOXL2活性抑制或降低的疾病或病况的一种或多种症状。

[0152] 本文所述的化合物、方法和组合物的其他目标、特征和优势将通过下面的详述而变得明显。然而,应理解,详述和具体实施例尽管说明了具体实施方案,但仅以说明性方式给出,因为在本发明的精神和范围内的各种变化和修改将通过该详述而对本领域技术人员变得明显。

### [0153] 发明详述

[0154] 赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)是赖氨酰氧化酶(LOX)家族的成员,该家族包括Cu<sup>2+</sup>和赖氨酸酪氨酸酰胺(tyrosylquinone)(LTQ)依赖性胺氧化酶。该家族包括五个基因:lox(LOX)、lox11(赖氨酰氧化酶样-1,LOXL1)、lox12(LOXL2)、lox13(赖氨酰氧化酶样-3,LOXL3)和lox14(赖氨酰氧化酶样-4,LOXL4)。已知LOX家族催化胶原蛋白和弹性蛋白中赖氨酸和羟基赖氨酸的ε-氨基的氧化脱氨,以促进这些分子的交联。胶原蛋白和弹性蛋白的交联对于维持细胞外基质的抗张强度而言是必不可少的。

[0155] 已证明LOXL2除了在细胞外基质重塑中的作用之外还具有细胞内功能。LOXL2通过促进上皮至间充质转换(EMT)转导物——Snai11——的稳定性和功能活性而正面地调节Snai11。LOXL2对黏着斑激酶(FAK)信号传导途径的活化具有积极的贡献,并且参与黏着斑

复合物的组织化。LOXL2基因的沉默导致上皮细胞极性的重新获取，并且降低乳腺细胞系的迁移和侵袭能力。已报道细胞粘附和细胞极性的调节是由细胞内LOXL2介导的。LOXL2通过依赖Snai11的和不依赖Snai11的机制在转录上阻抑E-钙粘蛋白以及紧密连接和细胞极性基因。最近描述LOXL2将与染色质缔合，并且报道其参与组蛋白H2脱氨，这是依赖于LOXL2催化域的功能。

[0156] 在一些实施方案中，本文公开的方法是抑制细胞内LOXL2的方法。在一些实施方案中，本文公开的方法是抑制细胞外(分泌的)LOXL2的方法。在一些实施方案中，本文公开的方法是抑制细胞外和细胞内LOXL2的方法。

[0157] 纤维化

[0158] 已表明LOXL2参与纤维化过程。纤维化过程包括细胞外基质组分如胶原蛋白的过度沉积，这改变了物理、生物化学和生物力学基质性质，导致器官功能缺陷和器官衰竭。组织纤维化也通过直接促进细胞转化和转移而与癌症进展相关。肿瘤一般比正常组织更硬，并且肿瘤硬度影响肿瘤转移。

[0159] 过度LOXL2酶活性与肿瘤硬度增加有关。升高的LOXL2水平也与罹患Wilson病和原发性胆汁性肝硬化的患者的肝纤维化病变相关。另外，施用LOXL2特异性单克隆抗体AB0023在减轻纤维化模型中的疾病方面是有效的。显示AB0023抑制生长因子和交联的胶原性基质的产生以及TGF- $\beta$ 信号传导。

[0160] 在一些实施方案中，本文公开了用本文公开的化合物治疗纤维化的方法。

[0161] 如本文所用的“纤维化”是指在创伤、炎症、组织修复、免疫反应、细胞增生和瘤形成之后发生的细胞外基质成分的积累。

[0162] 在一些实施方案中，本文公开了减少组织的纤维化的方法，该方法包括使纤维化细胞或组织与足以减少或抑制该纤维化的量的本文公开的化合物接触。在一些实施方案中，该纤维化包括纤维化病况。

[0163] 在一些实施方案中，所述纤维化包括肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、腹膜纤维化、眼纤维化或皮肤纤维化。在一些实施方案中，所述纤维化包括肺纤维化。在一些实施方案中，所述纤维化包括肝纤维化。在一些实施方案中，所述纤维化包括肾纤维化。在一些实施方案中，所述纤维化包括心脏纤维化。在一些实施方案中，所述纤维化包括腹膜纤维化。在一些实施方案中，所述纤维化包括眼纤维化。在一些实施方案中，所述纤维化包括皮肤纤维化。

[0164] 在一些实施方案中，减少纤维化或治疗纤维化病况包括减少或抑制以下的一种或多种：细胞外基质蛋白的形成或沉积；促纤维化细胞类型的数目(例如，成纤维细胞或免疫细胞数目)；纤维化病变内的细胞胶原或羟脯氨酸含量；纤维发生蛋白的表达或活性；或减少与炎性反应相关的纤维化。

[0165] 在一些实施方案中，所述纤维化病况为肺的纤维化病况。

[0166] 在一些实施方案中，所述纤维化病况为肝的纤维化病况。

[0167] 在一些实施方案中，所述纤维化病况为心脏的纤维化病况。

[0168] 在一些实施方案中，所述纤维化病况为肾的纤维化病况。

[0169] 在一些实施方案中，所述纤维化病况为皮肤的纤维化病况。

[0170] 在一些实施方案中，所述纤维化病况为眼的纤维化病况。

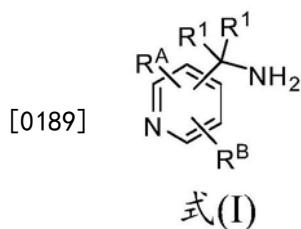
- [0171] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为胃肠道的纤维化病况。
- [0172] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为骨髓的纤维化病况。
- [0173] 在一些实施方案中,所述纤维化病况为特发性的。在一些实施方案中,所述纤维化病况关联于(例如,继发于)疾病(例如,感染性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、恶性或癌性疾病和/或结缔组织病);毒素;伤害(例如,环境危害(例如,石棉、煤尘、多环芳烃)、吸烟、创伤);医学治疗(例如,手术切口、化疗或放疗)或其组合。
- [0174] 在一些实施方案中,本文公开了一种治疗或预防哺乳动物中的纤维化的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。
- [0175] 在一些实施方案中,本文公开了一种改善哺乳动物的肺功能的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该哺乳动物已被诊断为具有肺纤维化。
- [0176] 在一些实施方案中,本文公开了一种治疗哺乳动物中的特发性肺纤维化的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。
- [0177] 在一些实施方案中,本文公开了一种控制哺乳动物组织中细胞、纤连蛋白、胶原蛋白的异常积累或活化或成纤维细胞募集增加的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,组织中细胞、纤连蛋白、胶原蛋白的异常积累或活化或成纤维细胞募集增加导致纤维化。
- [0178] 在一些实施方案中,本文公开了一种治疗或预防哺乳动物的硬皮病的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。
- [0179] 在一些实施方案中,本文公开了一种减少哺乳动物中不希望的或异常的皮肤增厚的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,该皮肤增厚与硬皮病有关。
- [0180] 在一些实施方案中,本文描述了一种控制哺乳动物组织中细胞、纤连蛋白、胶原蛋白的异常积累或活化或成纤维细胞募集增加的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,皮肤组织中细胞、纤连蛋白、胶原蛋白的异常积累或活化或成纤维细胞募集增加导致纤维化。在一些实施方案中,本文描述了一种减少具有纤维化的哺乳动物组织中羟脯氨酸含量的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所述的LOXL2抑制剂或其药学上可接受的盐。
- [0181] 癌症
- [0182] 已表明LOXL2参与同癌细胞生长、粘附、运动和侵袭有关的信号传导。具体而言,LOXL2诱导细胞的上皮至间充质转换(EMT),以促进肿瘤侵袭。LOXL2在低氧肿瘤环境中也上调,这导致肿瘤细胞的侵袭增强。还表明LOXL2在低氧肿瘤环境中促进血管生成。
- [0183] LOXL2表达增加与结肠肿瘤、食道肿瘤、口腔鳞状细胞癌、喉鳞状细胞癌和头颈鳞状细胞癌患者的不良预后相关。已经提出LOXL2参与乳腺癌、结肠癌、胃癌、头颈癌、肺癌和黑素瘤。
- [0184] 在一些实施方案中,本文公开了用本文公开的化合物治疗癌症的方法。
- [0185] 如本文所用的术语“癌症”是指倾向于以不受控的方式增殖并在一些情况下倾向于转移(扩散)的细胞异常生长。癌症的类型包括但不限于处于疾病的任何阶段的、有或没有转移的实体瘤(如膀胱、肠、脑、乳房、子宫内膜、心脏、肾、肺、肝、子宫、淋巴组织(淋巴

瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑素瘤或基底细胞癌)的实体瘤)或血液肿瘤(如白血病和淋巴瘤)。

[0186] 化合物

[0187] 本文所述的化合物,包括其药学上可接受的盐、前药、活性代谢物和药学上可接受的溶剂化物,是LOXL2抑制剂。在一方面,本文描述了LOXL2抑制剂及其用途。在一些实施方案中,本文所述的LOXL2抑制剂具有式(I)结构,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文描述的赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)抑制剂用于治疗或预防哺乳动物中将会受益于赖氨酰氧化酶样-2(LOXL2)活性抑制或降低的疾病或病况。在一些实施方案中,该疾病或病况为纤维化或癌症。在一些实施方案中,该LOXL2抑制剂为取代的吡啶基甲基胺化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,该取代的吡啶基甲基胺化合物为取代的吡啶-4-基甲基胺化合物。在一些实施方案中,该取代的吡啶-4-基甲基胺化合物为式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0188] 在一些实施方案中,所述取代的吡啶基甲基胺化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物具有式(I)结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

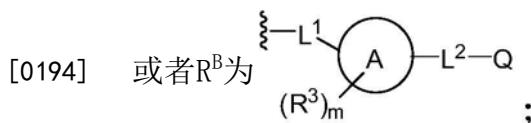


[0190] 其中,

[0191] 每个R<sup>1</sup>独立地为H、D或F;

[0192] R<sup>A</sup>为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

[0193] R<sup>B</sup>为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氯代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;



[0195] L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基;

[0196] X<sup>1</sup>为-0-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>C(=O)-或-NR<sup>2</sup>-;

[0197] R<sup>2</sup>为H、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氯代烷基;

[0198] 每个R<sup>3</sup>独立地为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-

$\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^2\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0199]  $m$ 为0、1或2；

[0200] 每个 $\text{R}^4$ 独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

[0201] 每个 $\text{R}^5$ 独立地选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基-（取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基）、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环烷基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基-（取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环烷基）、取代或未取代的芳基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基-（取代或未取代的芳基）、取代或未取代的杂芳基和 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基-（取代或未取代的杂芳基）；或者同一N原子上的两个 $\text{R}^5$ 与它们所附接至的N原子一起形成取代或未取代的含N杂环；

[0202] 环A为单环碳环、双环碳环、单环杂环或双环杂环；

[0203]  $L^2$ 为不存在、 $-\text{X}^2-$ 或 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 亚烷基 $-\text{X}^2-$ ；

[0204]  $\text{X}^2$ 为 $-0-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^6-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6-$ 、 $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^6\text{S}(=\text{O})_2-$ 或 $-\text{NR}^6-$ ；

[0205]  $\text{R}^6$ 为H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基；

[0206] Q为H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基-（取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基）、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环烷基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基-（取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 杂环烷基）、取代或未取代的芳基、 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基-（取代或未取代的芳基）、取代或未取代的杂芳基或 $-\text{C}_1\text{-C}_4$ 亚烷基-（取代或未取代的杂芳基）；其中如果Q被取代，则Q被一个或多个 $\text{R}^8$ 取代；

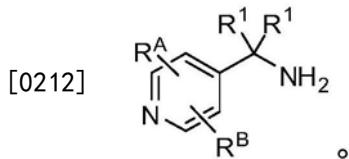
[0207] 或者Q和 $\text{R}^6$ 与它们所附接至的N原子一起形成环B，其中环B为取代或未取代的含N杂环，其中如果环B被取代，则环B被1-3个 $\text{R}^8$ 取代；

[0208] 每个 $\text{R}^8$ 独立地为D、卤素、 $\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{SR}^5$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $\text{NR}^5\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^4$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{OCO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^4$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氟烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 氘代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0209] 或者附接至同一碳原子的两个 $\text{R}^8$ 基团与它们所附接至的碳原子一起形成取代或未取代的碳环或者取代或未取代的杂环。

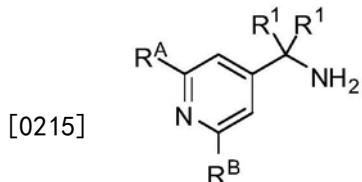
[0210] 对于任何及所有实施方案，取代基选自所列出的替代选择的子集。例如，在一些实施方案中，每个 $\text{R}^1$ 独立地为H、D或F。在一些其他实施方案中，每个 $\text{R}^1$ 独立地为H或F。在其他实施方案中，每个 $\text{R}^1$ 为H。在一些实施方案中，每个 $\text{R}^1$ 为D。在一些实施方案中，每个 $\text{R}^1$ 为F。

[0211] 在一些实施方案中，式(I)化合物具有以下结构：



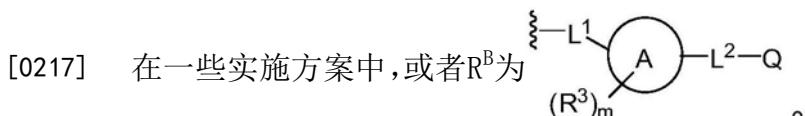
[0213] 在一些实施方案中,  $R^A$  为 H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,  $R^A$  为 H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、取代或未取代的单环C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,  $R^A$  为 H、D、F、Cl、Br、-CN、-OR<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 或 -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。在一些实施方案中,  $R^A$  为 H。

[0214] 在一些实施方案中, 式(I)化合物具有式(II)结构:

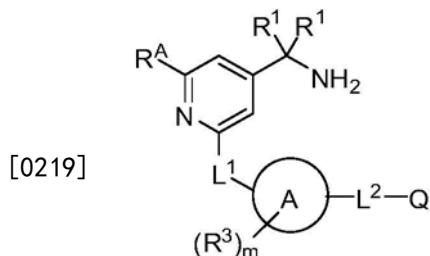


式(II)。

[0216] 在一些实施方案中,  $R^B$  为 H、D、F、Cl、Br、I、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氘代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的单环C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,  $R^B$  为 H、D、F、Cl、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-NR<sup>2</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的单环C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。在一些实施方案中,  $R^B$  为 H、D、F、Cl、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、取代或未取代的单环C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。



[0218] 在一些实施方案中, 所述化合物具有以下式(III)结构:



式(III)。

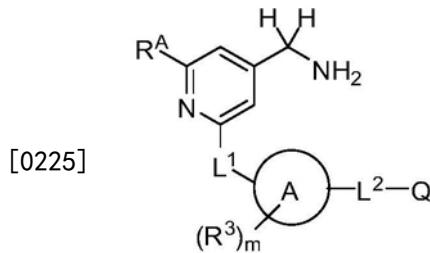
[0220] 在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>或X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。在一些实施方案中,L<sup>1</sup>不存在或为X<sup>1</sup>。在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为X<sup>1</sup>。在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。

[0221] 在一些实施方案中,每个R<sup>1</sup>为H;L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>或X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基。

[0222] 在一些实施方案中,X<sup>1</sup>为-0-。

[0223] 在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为不存在、-0-或-0-CH<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)NHCH<sub>2</sub>-、-NHC(=O)-、-NHC(=O)CH<sub>2</sub>-。

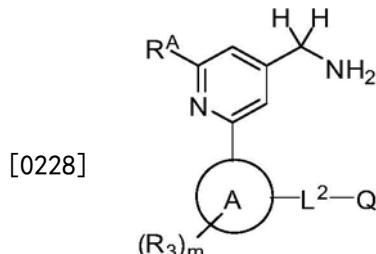
[0224] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(IV)结构,或其药学上可接受的盐:



式(IV)。

[0226] 在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为-0-或-0-CH<sub>2</sub>-。

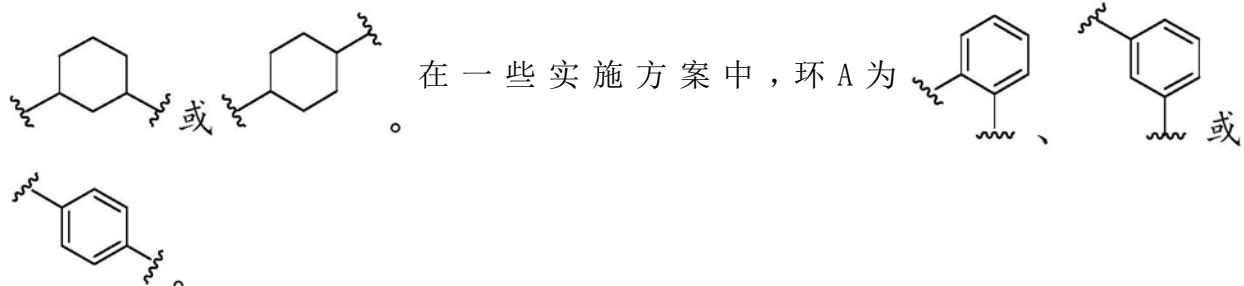
[0227] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(V)结构,或其药学上可接受的盐:



式(V)。

[0229] 在一些实施方案中,环A为单环C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>碳环、双环C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>碳环、单环C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>杂环、双环C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>杂环。在一些实施方案中,环A为单环C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>碳环。在一些实施方案中,环A为苯基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,环A为苯基。

[0230] 在一些实施方案中,环A为

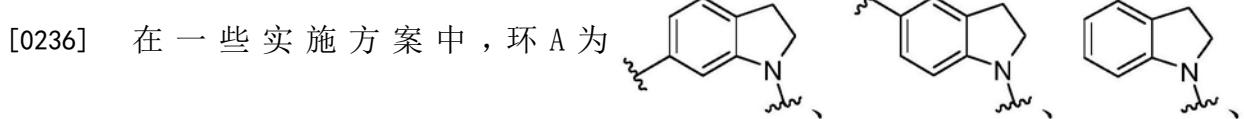
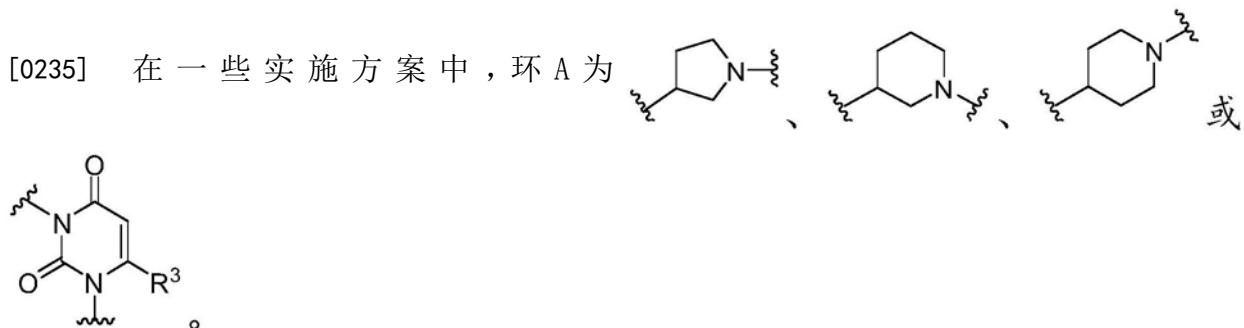


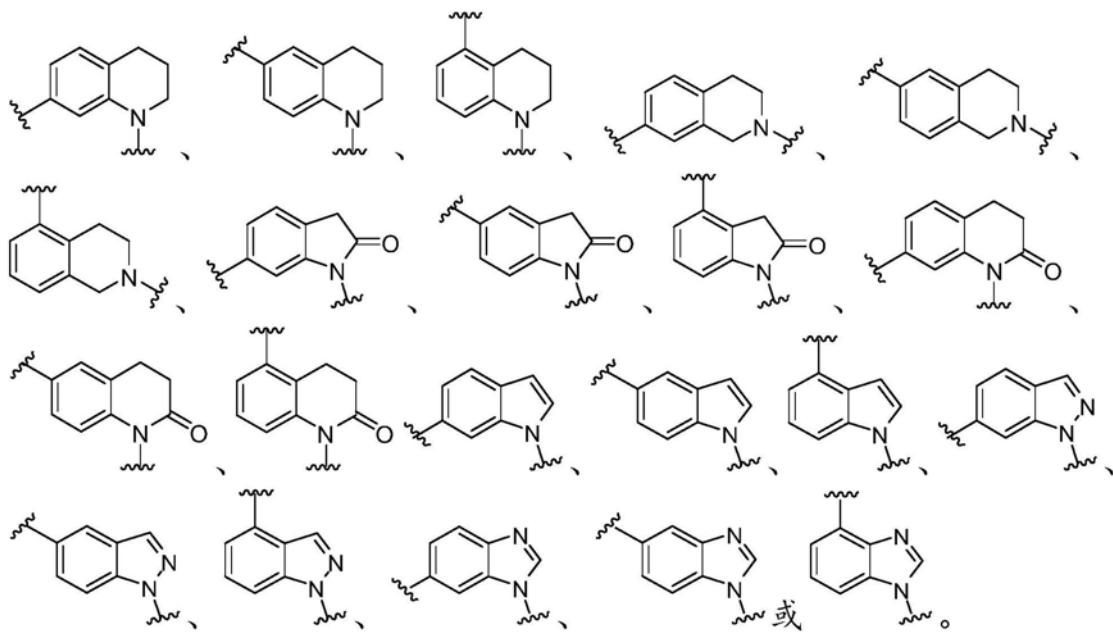
[0231] 在一些实施方案中，环A为双环C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>碳环。在一些实施方案中，环A为萘基、茚满基、茚基或四氢萘基。

[0232] 在一些实施方案中，环A为含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的单环杂环、含有0-4个N原子和1个O或S原子的单环杂环、含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的双环杂环、或含有0-4个N原子和1个O或S原子的双环杂环。

[0233] 在一些实施方案中，环A为吡咯烷基、吡咯烷酮基、四氢呋喃基、四氢呋喃酮基、二氢呋喃酮基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基或氮杂吲哚基。

[0234] 在一些实施方案中，环A为吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、吲唑基或苯并咪唑基。





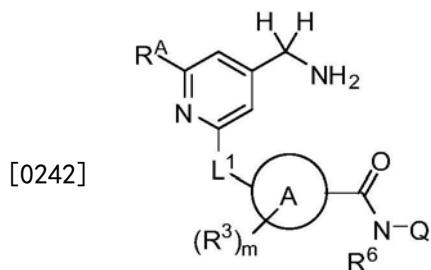
[0237] 在一些实施方案中,  $L^2$  为不存在、 $-O-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^6-$ 、 $-NR^6C(=O)-$ 、 $-NR^6-$  或  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ 。

[0238] 在一些实施方案中, Q为H、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基)、取代或未取代的苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的苯基)、取代或未取代的杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的杂芳基);其中如果Q被取代,则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代;或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的单环含N杂环或取代或未取代的双环含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0239] 在一些实施方案中, Q为取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基)、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基)、取代或未取代的苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的苯基)、取代或未取代的杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-(取代或未取代的杂芳基);其中如果Q被取代,则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代;或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的单环含N杂环,或者取代或未取代的双环含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0240] 在一些实施方案中,  $L^2$  为  $-C(=O)NR^6-$  或  $-CH_2-C(=O)NR^6-$ ;  $Q$  为 H、取代或未取代的  $C_1-C_6$  烷基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  氟烷基、取代或未取代的  $C_1-C_6$  杂烷基、取代或未取代的  $C_3-C_6$  环烷基、 $-C_1-C_2$  亚烷基- (取代或未取代的  $C_3-C_6$  环烷基)、取代或未取代的  $C_2-C_8$  杂环烷基、 $-C_1-C_2$  亚烷基- (取代或未取代的  $C_2-C_8$  杂环烷基)、取代或未取代的苯基、 $-C_1-C_2$  亚烷基- (取代或未取代的苯基)、取代或未取代的杂芳基或  $-C_1-C_2$  亚烷基- (取代或未取代的杂芳基); 其中如果  $Q$  被取代, 则  $Q$  被一个或多个  $R^8$  取代; 或者  $Q$  和  $R^6$  与它们所附接至的 N 原子一起形成环 B, 其中环 B 为取代或未取代的单环含 N 杂环, 或者取代或未取代的双环含 N 杂环, 其中如果环 B 被取代, 则环 B 被 1-3 个  $R^8$  取代。

[0241] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有式(VI)结构，或其药学上可接受的盐：

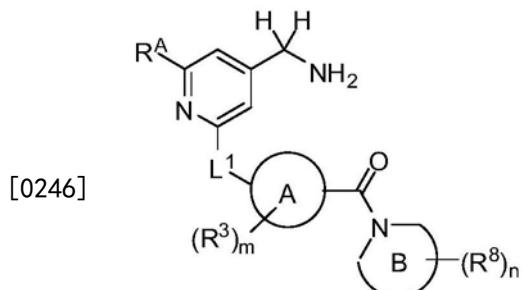


式(VI)。

[0243] 在一些实施方案中,  $-L^2-Q$  为  $-C(=O)NR^6-Q$ ;  $Q$  和  $R^6$  与它们所附接至的  $N$  原子一起形成环  $B$ , 其中环  $B$  为取代或未取代的单环含  $N$  杂环, 或者取代或未取代的双环含  $N$  杂环, 其中如果环  $B$  被取代, 则环  $B$  被 1-3 个  $R^8$  取代。

[0244] 在一些实施方案中,  $Q$  和  $R^6$  与它们所附接至的  $N$  原子一起形成环  $B$ , 其中环  $B$  为取代或未取代的氮丙啶基、取代或未取代的氮杂环丁基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯烷酮基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌啶酮基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌嗪酮基、取代或未取代的吲哚啉基、取代或未取代的吲哚啉酮基、取代或未取代的 1,2,3,4-四氢喹啉基、取代或未取代的 1,2,3,4-四氢异喹啉基、取代或未取代的 3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基, 其中如果环  $B$  被取代, 则环  $B$  被 1-3 个  $R^8$  取代。

[0245] 在一些实施方案中, 所述化合物具有式(VII)结构, 或其药学上可接受的盐:

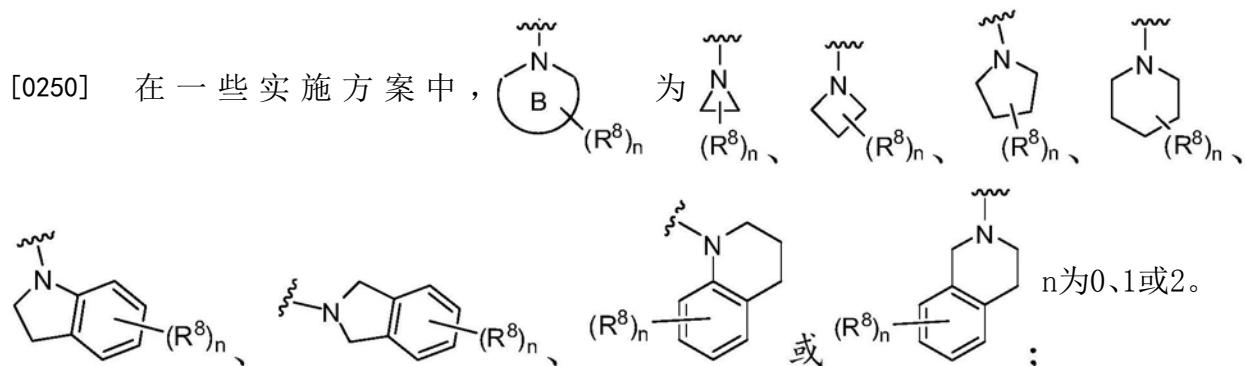


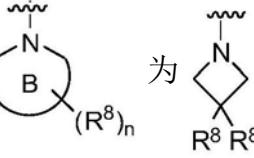
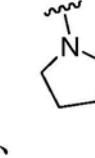
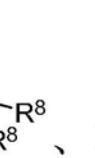
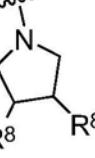
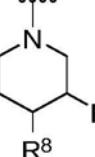
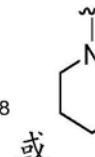
式(VII)

[0247] 其中,

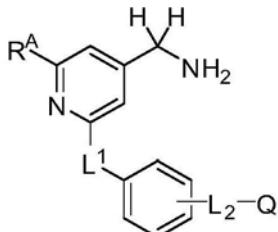
[0248] 环  $B$  为单环含  $N$  杂环或双环含  $N$  杂环;

[0249]  $n$  为 0、1、2 或 3。



[0251] 在一些实施方案中， $\text{N}(\text{B})(\text{R}^8)_n$  为 、、、、或 。

[0252] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(VIII)结构，或其药学上可接受的盐：



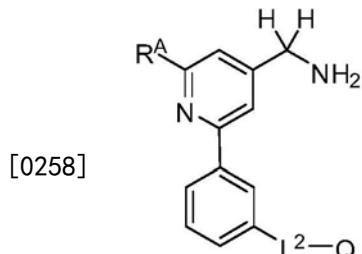
式(VIII)

[0254] 其中，

[0255]  $\text{L}_1$  为不存在、-0-或-0- $\text{CH}_2-$ ；

[0256]  $\text{L}^2$  为不存在、-0-、- $\text{CH}_2-\text{O}-$ 、- $\text{C}(=\text{O})-$ 、- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6-$ 、- $\text{NR}^6-$ 或- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6-$ 。

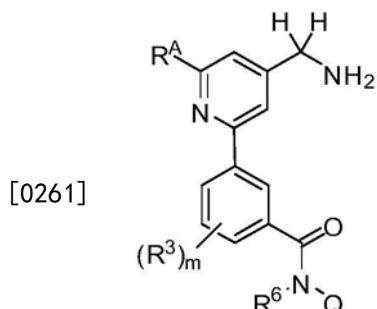
[0257] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(IX)结构，或其药学上可接受的盐：



式(IX)。

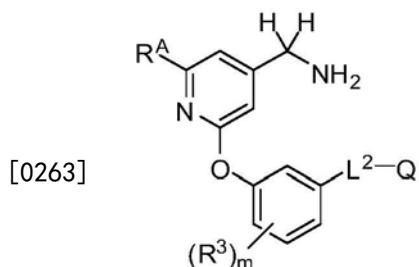
[0259] 在一些实施方案中， $\text{L}^2$  为不存在、-0-、- $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6-$ 或- $\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6-$ 。

[0260] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(X)结构，或其药学上可接受的盐：



式(X)。

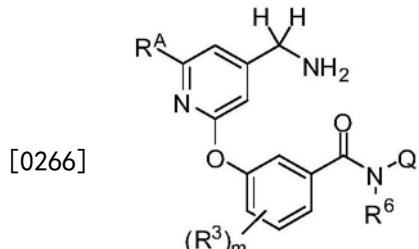
[0262] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(XI)结构，或其药学上可接受的盐：



式(XI)。

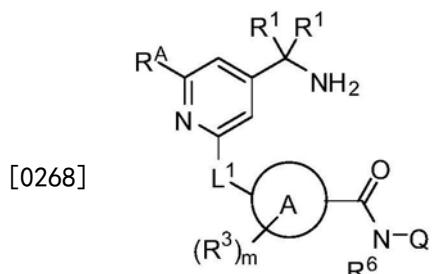
[0264] 在一些实施方案中,L<sup>2</sup>为不存在、-0-、-C(=O)NR<sup>6</sup>-或-CH<sub>2</sub>-C(=O)NR<sup>6</sup>-。

[0265] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(XII)结构,或其药学上可接受的盐:



式(XII)。

[0267] 在一方面,本文描述了式(VI)化合物,或其药学上可接受的盐:



式(VI)

[0269] 其中,

[0270] 每个R<sup>1</sup>独立地为H、D或F;

[0271] R<sup>A</sup>为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氯代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基;

[0272] L<sup>1</sup>为不存在、X<sup>1</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基;

[0273] X<sup>1</sup>为-0-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-C(=O)NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>C(=O)-或-NR<sup>2</sup>-;

[0274] R<sup>2</sup>为H、取代或未取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基或C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氯代烷基;

[0275] 每个R<sup>3</sup>独立地为H、D、卤素、-CN、-OR<sup>5</sup>、-SR<sup>5</sup>、-S(=O)R<sup>4</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>4</sup>、-S(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>S(=O)R<sup>4</sup>、-C(=O)R<sup>4</sup>、-OC(=O)R<sup>4</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、-N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>2</sup>C(=O)R<sup>4</sup>、-NR<sup>2</sup>C(=O)OR<sup>4</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氯代烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基、取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或

未取代的杂芳基；

[0276]  $m$ 为0、1或2；

[0277] 每个 $R^4$ 独立地选自 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_1-C_6$ 氘代烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $C_3-C_{10}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_2-C_{10}$ 杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

[0278] 每个 $R^5$ 独立地选自H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_1-C_6$ 氘代烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $C_3-C_{10}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_2-C_{10}$ 杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-C_1-C_4$ 亚烷基-（取代或未取代的 $C_3-C_8$ 环烷基）、取代或未取代的 $C_2-C_8$ 杂环烷基、 $-C_1-C_4$ 亚烷基-（取代或未取代的 $C_2-C_8$ 杂环烷基）、取代或未取代的芳基、 $-C_1-C_4$ 亚烷基-（取代或未取代的芳基）、取代或未取代的杂芳基和 $-C_1-C_4$ 亚烷基-（取代或未取代的杂芳基）；或者同一N原子上的两个 $R^5$ 与它们所附接至的N原子一起形成取代或未取代的含N杂环；

[0279] 环A为单环碳环、双环碳环、单环杂环或双环杂环；

[0280]  $R^6$ 为H、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基或 $C_1-C_6$ 氘代烷基；

[0281] Q为取代或未取代的 $C_1-C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_1-C_6$ 氟烷基、取代或未取代的 $C_1-C_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $C_3-C_8$ 环烷基、 $-C_1-C_4$ 亚烷基-（取代或未取代的 $C_3-C_8$ 环烷基）、取代或未取代的 $C_2-C_8$ 杂环烷基、 $-C_1-C_4$ 亚烷基-（取代或未取代的 $C_2-C_8$ 杂环烷基）、取代或未取代的芳基、 $-C_1-C_4$ 亚烷基-（取代或未取代的芳基）、取代或未取代的杂芳基或 $-C_1-C_4$ 亚烷基-（取代或未取代的杂芳基）；其中如果Q被取代，则Q被一个或多个 $R^8$ 取代；

[0282] 或者Q和 $R^6$ 与它们所附接至的N原子一起形成环B，其中环B为取代或未取代的含N杂环，其中如果环B被取代，则环B被1-3个 $R^8$ 取代；

[0283] 每个 $R^8$ 独立地为D、卤素、CN、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)_2$ 、 $NR^5S(=O)_2R^4$ 、C $(=O)R^4$ 、OC $(=O)R^4$ 、CO $_2R^5$ 、OCO $_2R^4$ 、N $(R^4)_2$ 、OC $(=O)N(R^5)_2$ 、 $-NHC(=O)R^4$ 、 $-NHC(=O)OR^4$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、 $C_1-C_6$ 氟烷基、 $C_1-C_6$ 氘代烷基、 $C_1-C_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $C_3-C_{10}$ 环烷基、取代或未取代的 $C_2-C_{10}$ 杂环烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0284] 或者附接至同一碳原子的两个 $R^8$ 基团与它们所附接至的碳原子一起形成取代或未取代的碳环或者取代或未取代的杂环。

[0285] 在一些实施方案中， $R^A$ 为H、D、F、Cl、Br、-CN、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-S(=O)R^4$ 、 $-S(=O)_2R^4$ 、 $-S(=O)_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^2S(=O)_2R^4$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-NR^2C(=O)R^4$ 、 $C_1-C_6$ 烷基、取代或未取代的 $C_3-C_6$ 环烷基、取代或未取代的 $C_2-C_6$ 杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。在一些实施方案中， $R^A$ 为H、D、F、Cl、Br、-CN、 $-OR^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-NR^2C(=O)R^4$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、取代或未取代的单环 $C_2-C_6$ 杂环烷基、取代或未取代的苯基、或者取代或未取代的单环杂芳基。在一些实施方案中， $R^A$ 为H、D、F、Cl、Br、-CN、 $-OR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-NR^2C(=O)R^4$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 或 $-C(CH_3)_3$ 。在一些实施方案中， $R^A$ 为H。

[0286] 在一些实施方案中， $R^1$ 为H。

[0287] 在一些实施方案中，每个 $R^1$ 为H； $L^1$ 为不存在、 $X^1$ 或 $X^1-C_1-C_6$ 亚烷基。

[0288] 在一些实施方案中， $X^1$ 为 $-O-$ 。

[0289] 在一些实施方案中， $L^1$ 为不存在、 $-O-$ 或 $-O-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NHCH_2-$ 、 $-NHC$

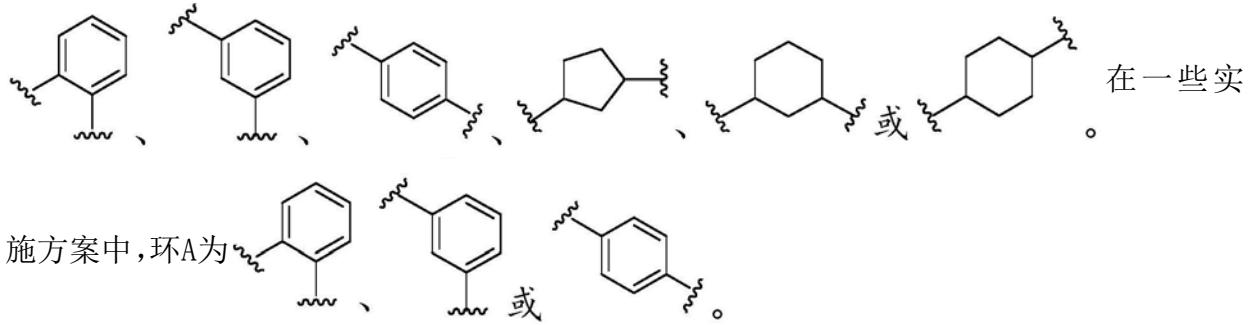
(=O)-,-NHC(=O)CH<sub>2</sub>-。

[0290] 在一些实施方案中,L<sup>1</sup>为-O-或-O-CH<sub>2</sub>-。

[0291] 在一些实施方案中,环A为单环C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>碳环、双环C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环、单环C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>杂环、双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环。

[0292] 在一些实施方案中,环A为单环C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>碳环、双环C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>碳环、单环C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>杂环、双环C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>杂环。

[0293] 在一些实施方案中,环A为单环C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>碳环。在一些实施方案中,环A为苯基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,环A为苯基。在一些实施方案中,环A为



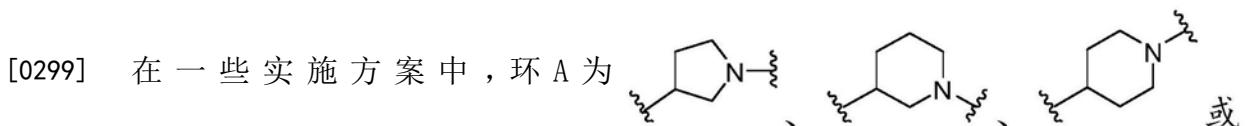
[0294] 在一些实施方案中,环A为双环C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环。在一些实施方案中,环A为双环C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环,其为稠合C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环、桥连C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环或螺环C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>碳环。

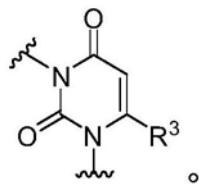
[0295] 在一些实施方案中,环A为双环C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>碳环。在一些实施方案中,环A为萘基、茚满基、茚基或四氢萘基。

[0296] 在一些实施方案中,环A为含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的单环杂环、含有0-4个N原子和1个O或S原子的单环杂环、含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的双环杂环、或含有0-4个N原子和1个O或S原子的双环杂环。

[0297] 在一些实施方案中,环A为吡咯烷基、吡咯烷酮基、四氢呋喃基、四氢呋喃酮基、二氢呋喃酮基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基、吲哚基、吲唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、噌啉基、酞嗪基、蝶啶基、吡啶并嘧啶基、吡唑并嘧啶基或氮杂吲哚基。

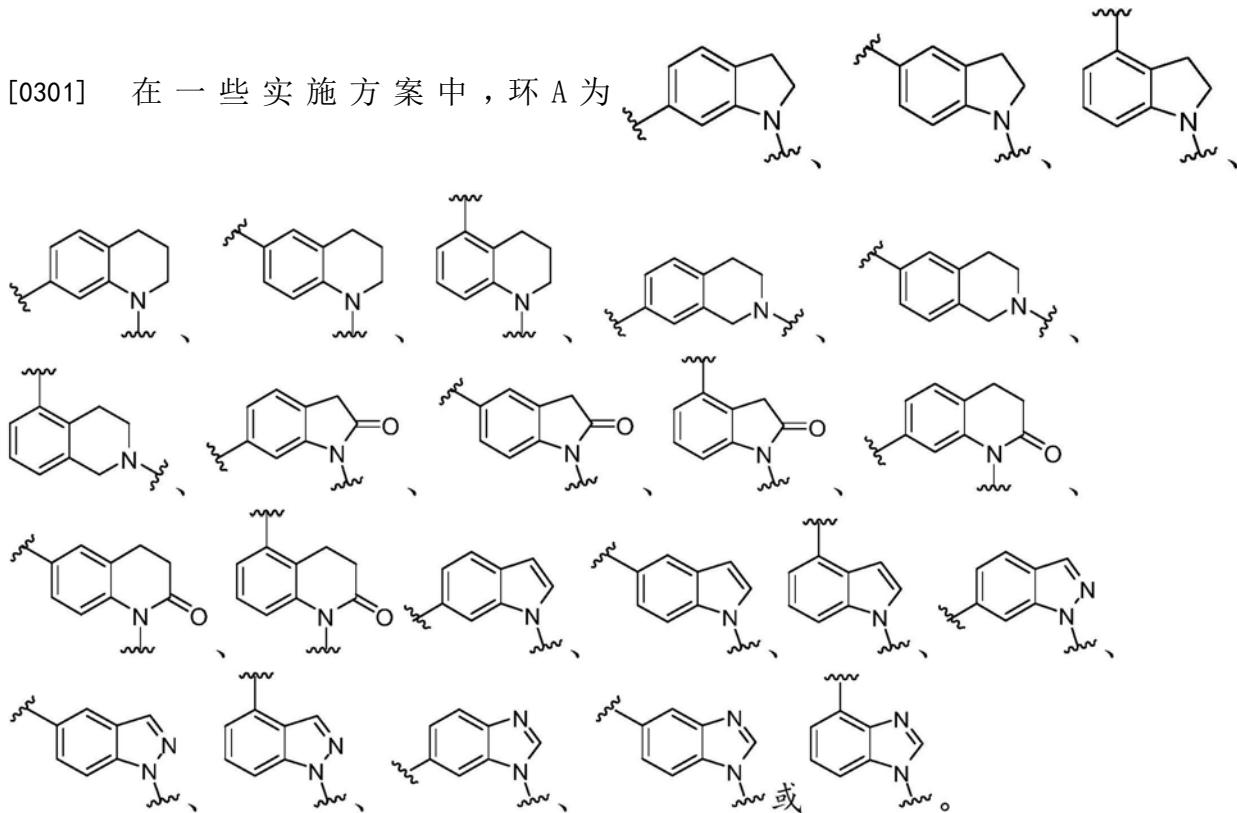
[0298] 在一些实施方案中,环A为吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、哌嗪基、吲哚啉基、吲哚啉酮基、1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、吲唑基或苯并咪唑基。



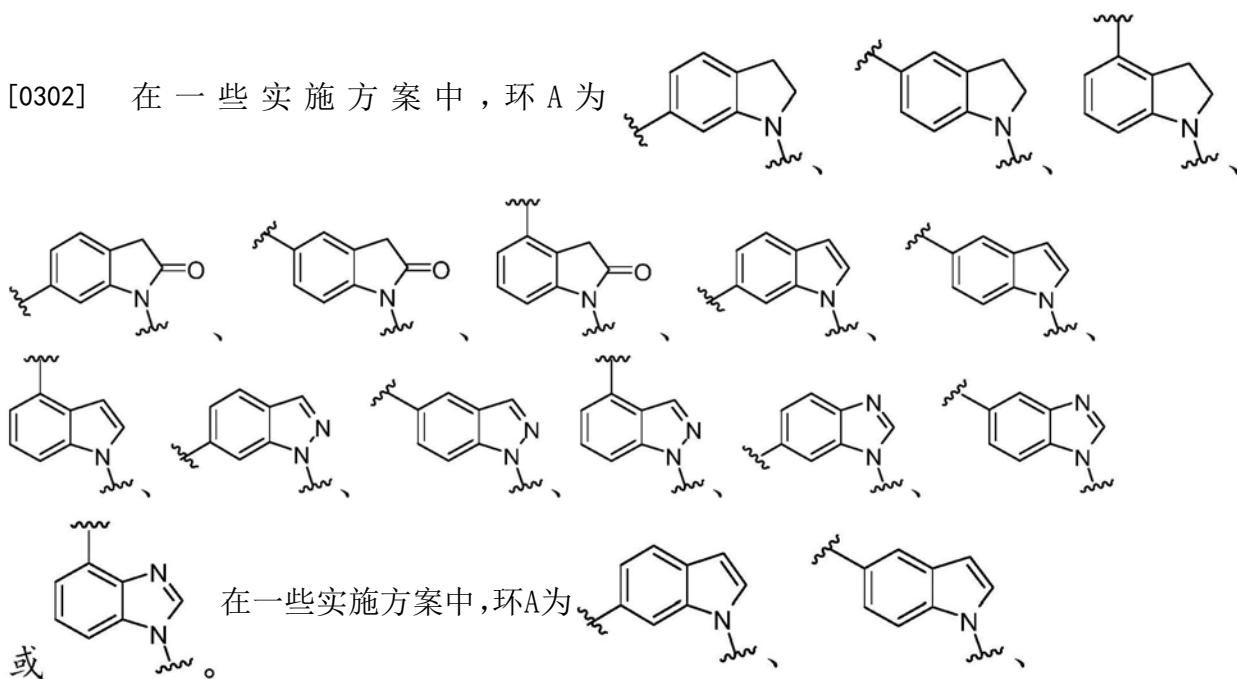


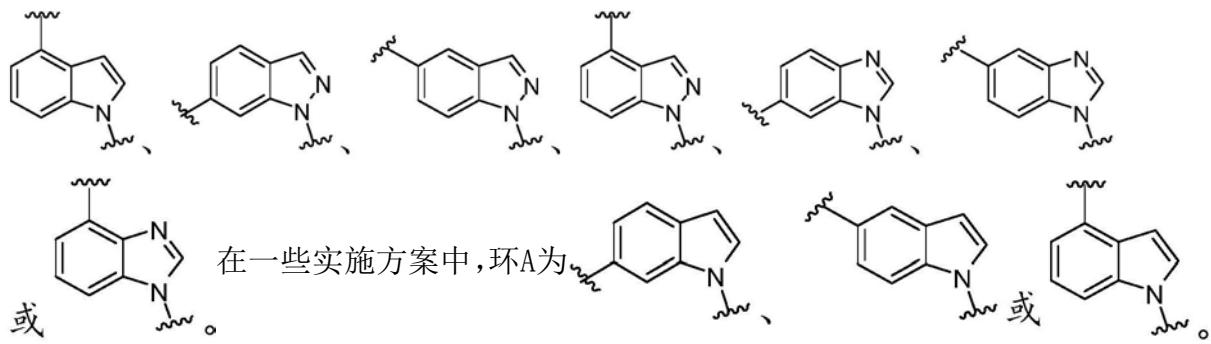
[0300] 在一些实施方案中，环A为含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环或含有0-4个N原子和1个O或S原子的双环杂环，其为稠合双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环、桥连双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环或螺双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环。

[0301] 在一些实施方案中，环A为



[0302] 在一些实施方案中，环A为

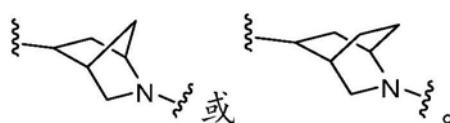




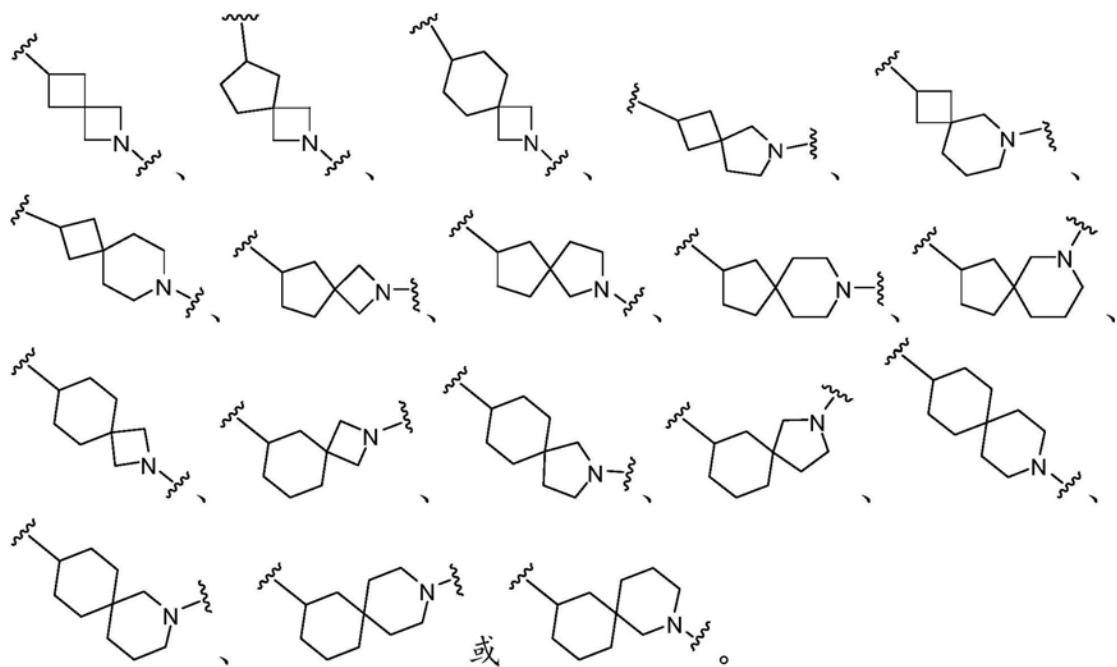
[0303] 在一些实施方案中，环A为含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的双环杂环或含有0-4个N原子和1个O或S原子的双环杂环。

[0304] 在一些实施方案中，环A为含有1-4个N原子和0或1个O或S原子的双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基或含有0-4个N原子和1个O或S原子的双环杂环，其为耦合双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基、桥连双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基或螺双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基。

[0305] 在一些实施方案中，环A为桥连双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基，其为



[0306] 在一些实施方案中，环A为螺双环C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基，其为

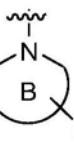


[0307] 在一些实施方案中，Q为取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基）、取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>杂环烷基）、取代或未取代的苯基、-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的苯基）、取代或未取代的杂芳基或-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>亚烷基-（取代或未取代的杂芳基）；其中如果Q被取代，则Q被一个或多个R<sup>8</sup>取代；或者Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B，其中环B为取代或未取代的单环含N杂环，或者取代或未取代的双环含N杂环，其中如果环B被取代，则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

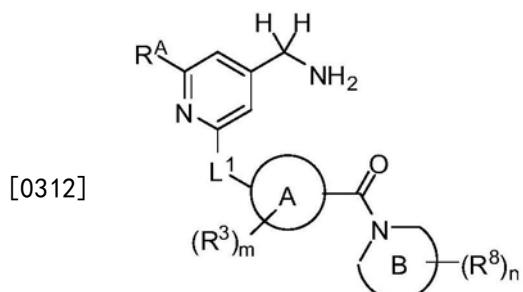
[0308] 在一些实施方案中，Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B，其中环B为取代

或未取代的单环含N杂环,或者取代或未取代的双环含N杂环,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0309] 在一些实施方案中,Q和R<sup>6</sup>与它们所附接至的N原子一起形成环B,其中环B为取代或未取代的氮丙啶基、取代或未取代的氮杂环丁基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吡咯烷酮基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的哌啶酮基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的硫代吗啉基、取代或未取代的哌嗪基、取代或未取代的哌嗪酮基、取代或未取代的吲哚啉基、取代或未取代的吲哚啉酮基、取代或未取代的1,2,3,4-四氢喹啉基、取代或未取代的1,2,3,4-四氢异喹啉基、取代或未取代的3,4-二氢-2(1H)-喹啉酮基,其中如果环B被取代,则环B被1-3个R<sup>8</sup>取代。

[0310] 在一些实施方案中,-NR<sup>6</sup>Q为(R<sup>8</sup>)<sub>n</sub>。

[0311] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(VII)结构,或其药学上可接受的盐:

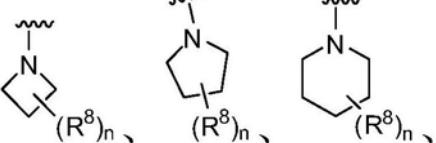


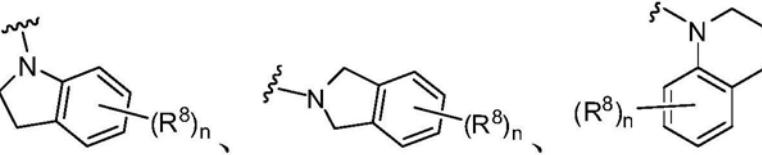
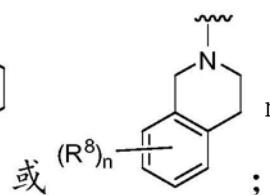
式(VII)

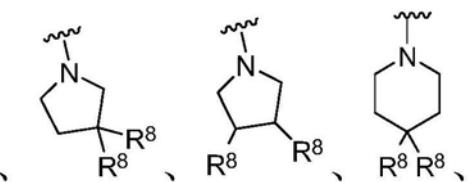
[0313] 其中,

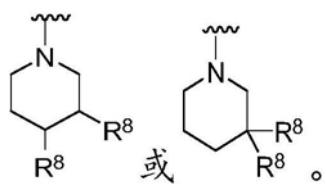
[0314] 环B为单环含N杂环或双环含N杂环;

[0315] n为0、1、2或3。

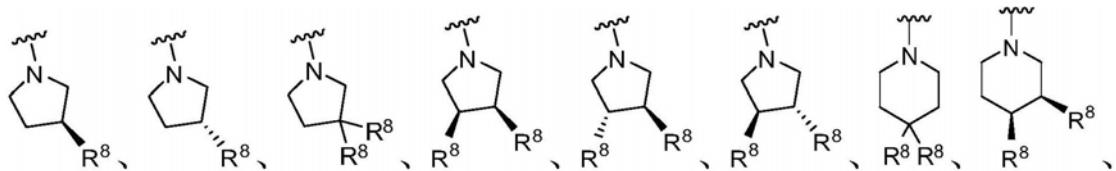
[0316] 在一些实施方案中,(R<sup>8</sup>)<sub>n</sub>为

 或 ; n为0、1或2。

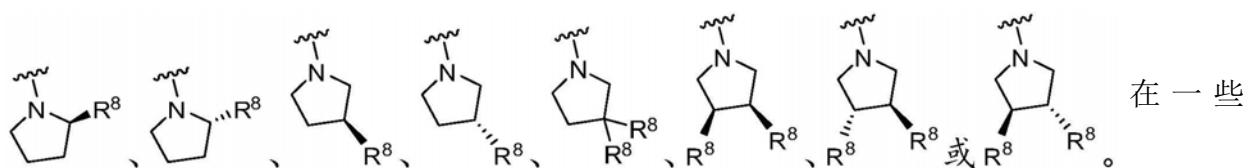
[0317] 在一些实施方案中,(R<sup>8</sup>)<sub>n</sub>为



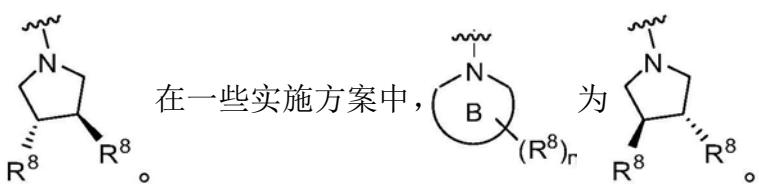
[0318] 在一些实施方案中， 为 、、、、



为 、、、。在一些实施方案中， 为



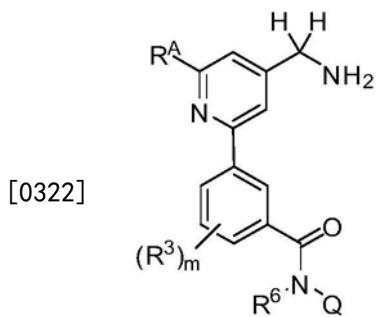
实施方案中， 为 或 。在一些实施方案中， 为



[0319] 在一些实施方案中，每个R<sup>8</sup>独立地为D、F、Cl、CN、-OH、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(=O)2CH<sub>3</sub>、-S(=O)2NH<sub>2</sub>、-S(=O)2N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)CH<sub>3</sub>、OC(=O)CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C≡CH、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>或-OCH<sub>2</sub>OH。

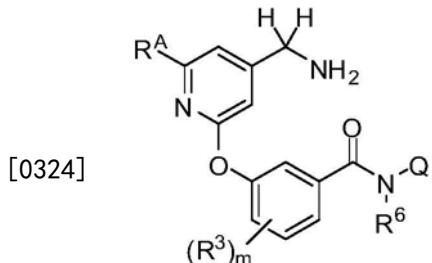
[0320] 在一些实施方案中，附接至同一碳原子的两个R<sup>8</sup>基团与它们所附接至的碳原子一起形成取代或未取代的单环3至6元碳环或者取代或未取代的单环3至6元杂环。

[0321] 在一些实施方案中，所述化合物具有式(X)结构，或其药学上可接受的盐：



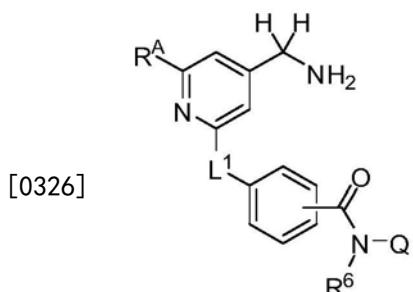
式(X)。

[0323] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(XII)结构,或其药学上可接受的盐:



式(XII)。

[0325] 在一些实施方案中,所述化合物具有式(VIII)结构,或其药学上可接受的盐:

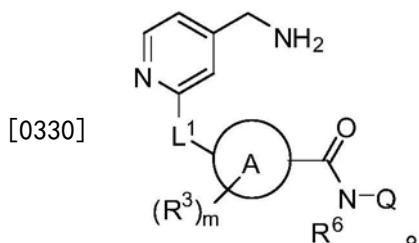


式(XIII)

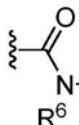
[0327] 其中,

[0328]  $\text{L}^1$ 为不存在、-0-或-0- $\text{CH}_2-$ 。

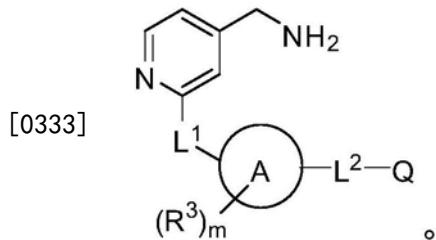
[0329] 在一些实施方案中,式(I)化合物具有以下结构:

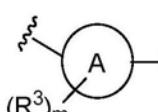


[0331] 在一些实施方案中,- $\text{L}^1-$ 如表1所述。在一些实施方案中,如表1所述。

在一些实施方案中，如表1所述。

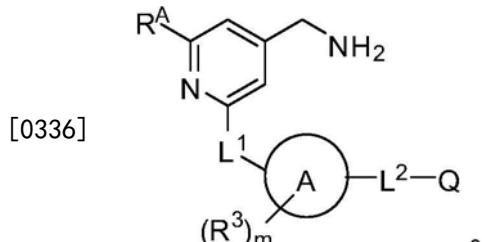
[0332] 在一些实施方案中，式(I)化合物具有以下结构：

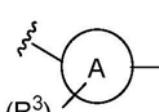


[0334] 在一些实施方案中，-L<sup>1</sup>-如表2所述。在一些实施方案中，如表2所述。

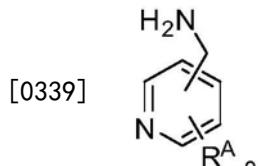
在一些实施方案中，-L<sup>2</sup>-Q如表2所述。

[0335] 在一些实施方案中，式(I)化合物具有以下结构：



[0337] 在一些实施方案中，R<sup>A</sup>如表3所述。在一些实施方案中，-L<sup>1</sup>-如表3所述。在一些实施方案中，如表3所述。在一些实施方案中，-L<sup>2</sup>-Q如表3所述。

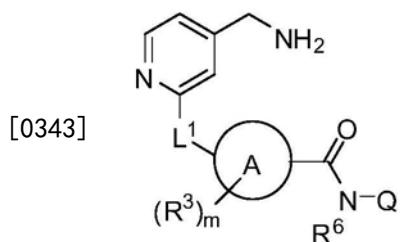
[0338] 在一些实施方案中，式(I)化合物具有以下结构：



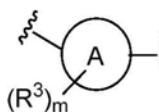
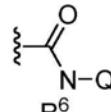
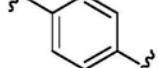
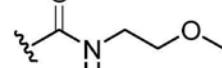
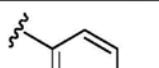
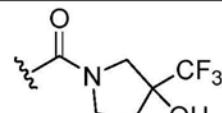
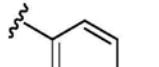
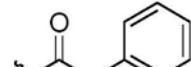
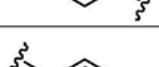
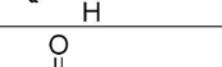
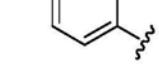
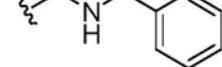
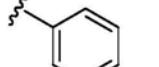
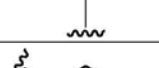
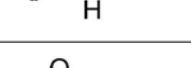
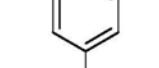
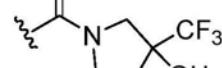
[0340] 在一些实施方案中，R<sup>A</sup>如本文所述。在一些实施方案中，R<sup>A</sup>如表4所述。

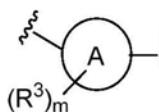
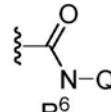
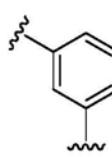
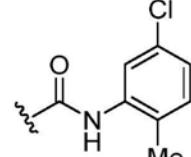
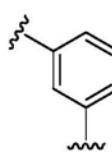
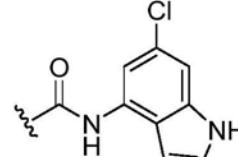
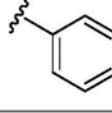
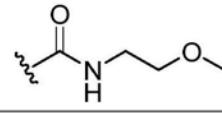
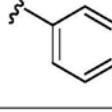
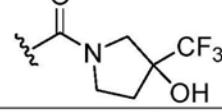
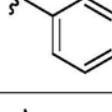
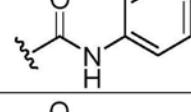
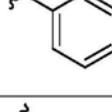
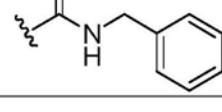
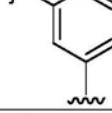
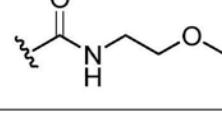
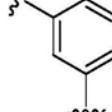
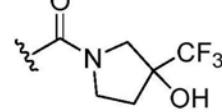
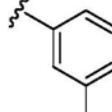
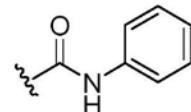
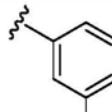
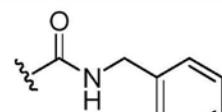
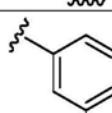
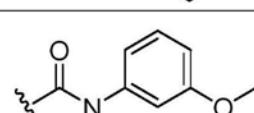
[0341] 在一些实施方案中，式(I)化合物包括但不限于表1中描述的化合物。

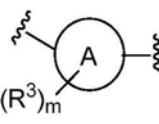
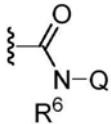
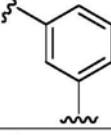
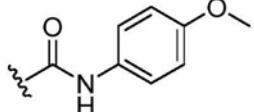
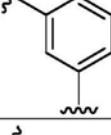
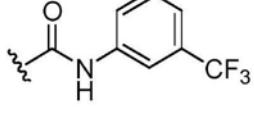
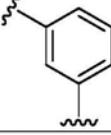
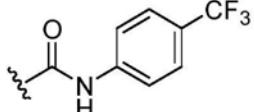
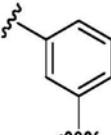
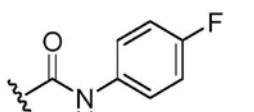
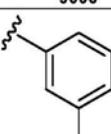
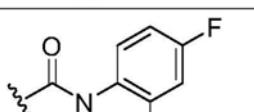
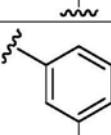
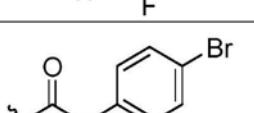
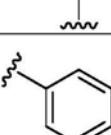
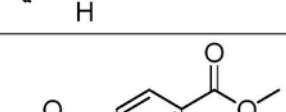
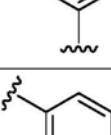
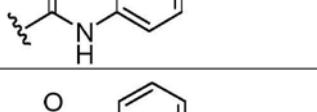
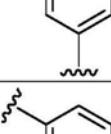
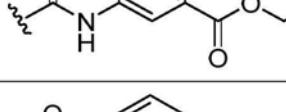
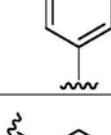
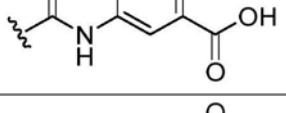
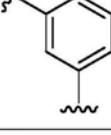
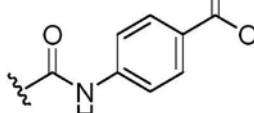
[0342] 表1

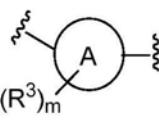
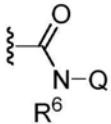
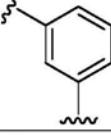
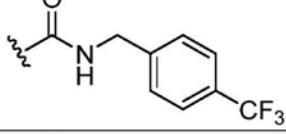
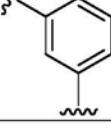
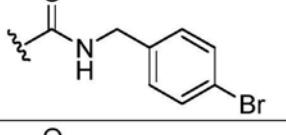
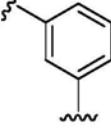
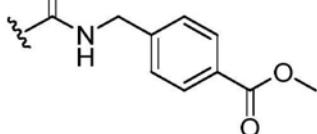
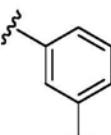
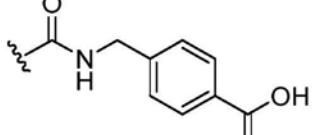
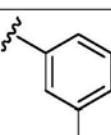
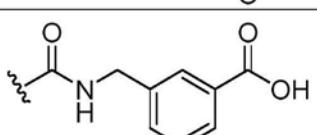
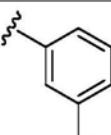
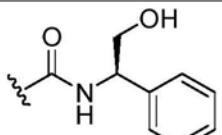
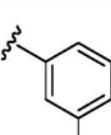
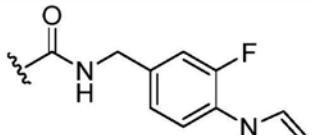
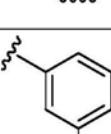
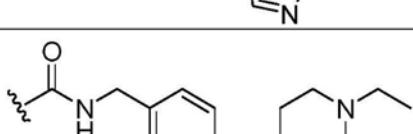
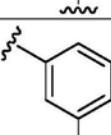
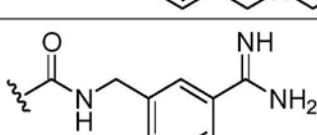
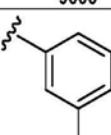
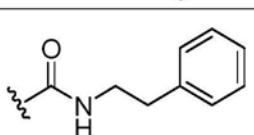


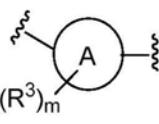
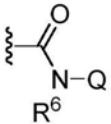
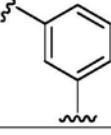
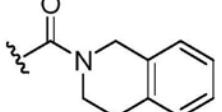
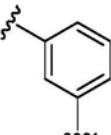
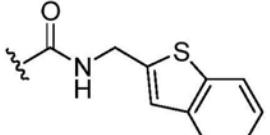
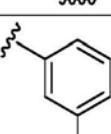
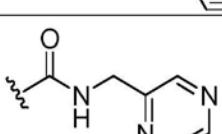
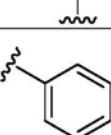
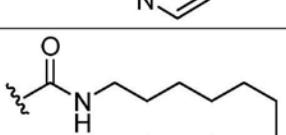
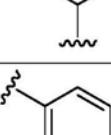
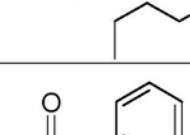
[0344]

化 合 物 编 号	$-L^1-$		
1-1	-		
1-2 (外消旋)	-		
1-3	-		
1-4	-		
1-5	-		
1-6 (外消旋)	-		
1-7	-		
1-8	-		

化 合 物 编 号	$-L^1-$		
1-9	-		
1-10	-		
1-11	O		
1-12 (外消旋)	O		
1-13	O		
[0345]			
1-14	O		
1-15	O		
1-16 (外消旋)	O		
1-17	O		
1-18	O		
1-19	O		

化 合 物 编 号	$-L^1-$		
1-20	O		
1-21	O		
1-22	O		
1-23	O		
1-24	O		
[0346]	1-25		
	1-26		
	1-27		
	1-28		
	1-29		
	1-30		

化 合 物 编 号	$-L^1-$		
1-31	O		
1-32	O		
1-33	O		
1-34	O		
[0347]	1-35		
	1-36		
	1-37		
	1-38		
	1-39		
	1-40		

化 合 物 编 号	$-L^1-$			
[0348]	1-41	O		
	1-42	O		
	1-43	O		
	1-44	O		
	1-45	OCH <sub>2</sub>		

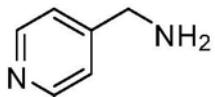
[0349] 在一些实施方案中,本文描述了一种化合物,其为:

- [0350] 4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(化合物1-1);
- [0351] 外消旋-(4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1-2);
- [0352] 4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苯基苯甲酰胺(化合物1-3);
- [0353] 4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苄基苯甲酰胺(化合物1-4);
- [0354] 3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(化合物1-5);
- [0355] 外消旋-(3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1-6);
- [0356] 3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苯基苯甲酰胺(化合物1-7);
- [0357] 3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苄基苯甲酰胺(化合物1-8);
- [0358] 3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(5-氯-2-甲基苯基)苯甲酰胺(化合物1-9);
- [0359] 3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(6-氯-1H-吲哚-4-基)苯甲酰胺(化合物1-10);
- [0360] 4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(化合物1-11);
- [0361] 外消旋-4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物1-12);
- [0362] 4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯基苯甲酰胺(化合物1-13);
- [0363] 4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苄基苯甲酰胺(化合物1-14);
- [0364] 3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(化合物1-15);

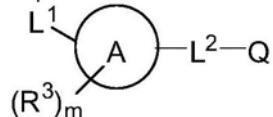
- [0365] 外消旋- (3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3-羟基-3- (三氟甲基) 吡咯烷-1-基) 甲酮(化合物1-16)；
- [0366] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N-苯基苯甲酰胺(化合物1-17)；
- [0367] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N-苄基苯甲酰胺(化合物1-18)；
- [0368] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (3-甲氧基苯基) 苯甲酰胺(化合物1-19)；
- [0369] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (4-甲氧基苯基) 苯甲酰胺(化合物1-20)；
- [0370] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (3- (三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺(化合物1-21)；
- [0371] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (4- (三氟甲基) 苯基) 苯甲酰胺(化合物1-22)；
- [0372] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (4-氟苯基) 苯甲酰胺(化合物1-23)；
- [0373] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (2,4-二氟苯基) 苯甲酰胺(化合物1-24)；
- [0374] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (4-溴苯基) 苯甲酰胺(化合物1-25)；
- [0375] 4- (3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸甲酯(化合物1-26)；
- [0376] 3- (3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸乙酯(化合物1-27)；
- [0377] 3- (3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸(化合物1-28)；
- [0378] 4- (3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯甲酰胺基) 苯甲酸(化合物1-29)；
- [0379] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (2,4-二氟苄基) 苯甲酰胺(化合物1-30)；
- [0380] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (4- (三氟甲基) 苄基) 苯甲酰胺(化合物1-31)；
- [0381] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (4-溴苄基) 苯甲酰胺(化合物1-32)；
- [0382] 4- ((3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸甲酯(化合物1-33)；
- [0383] 4- ((3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸(化合物1-34)；
- [0384] 3- ((3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯甲酰胺基) 甲基) 苯甲酸(化合物1-35)；
- [0385] (R)-3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (2-羟基-1-苯基乙基) 苯甲酰胺(化合物1-36)；
- [0386] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (3-氟-4- (1H-咪唑-1-基) 苄基) 苯甲酰胺(化合物1-37)；
- [0387] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (4- (4-乙基哌嗪-1-基) 苄基) 苯甲酰胺(化合物1-38)；
- [0388] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (3-甲脒基苄基) 苯甲酰胺(化合物1-39)；
- [0389] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- 苯乙基苯甲酰胺(化合物1-40)；
- [0390] (3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 苯基) (3,4-二氢异喹啉-2 (1H)-基) 甲酮(化合物1-41)；
- [0391] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (苯并 [b] 嘻吩-2-基甲基) 苯甲酰胺(化合物1-42)；
- [0392] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N- (吡嗪-2-基甲基) 苯甲酰胺(化合物1-43)；
- [0393] 3- ((4- (氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N-十三烷基苯甲酰胺(化合物1-44)；

[0394] 3-(((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-N-苯基苯甲酰胺(化合物1-45);或其药学上可接受的盐。

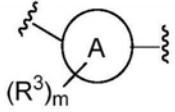
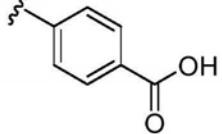
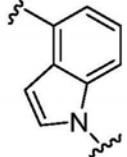
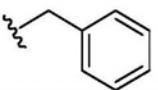
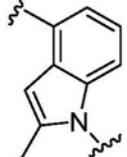
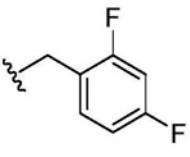
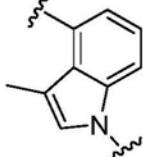
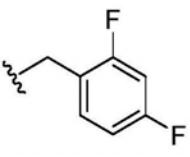
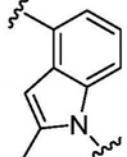
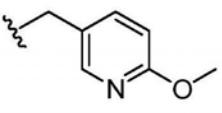
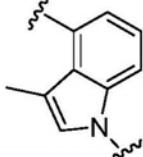
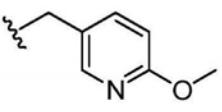
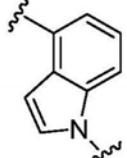
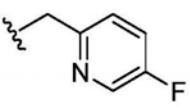
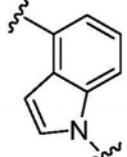
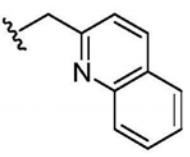
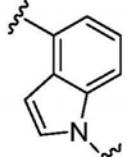
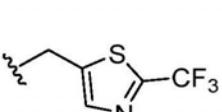
[0395] 表2

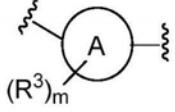
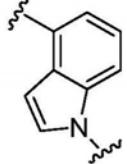
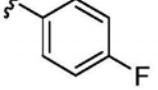
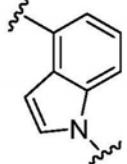
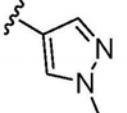
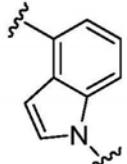
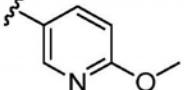
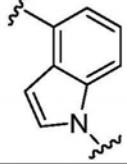
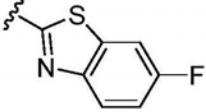
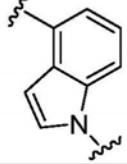
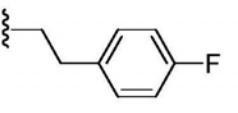
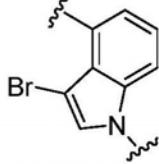
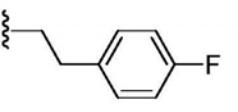
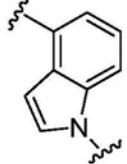
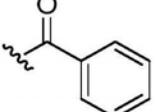
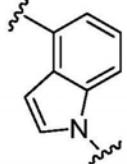
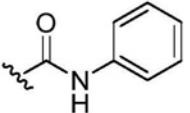
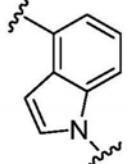
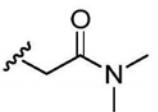


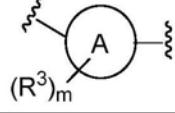
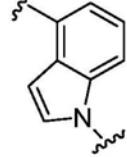
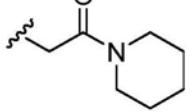
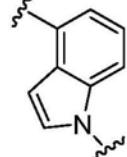
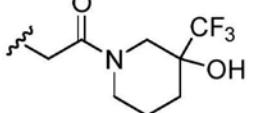
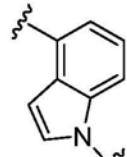
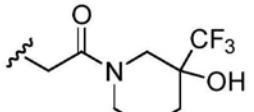
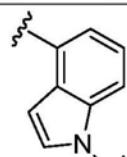
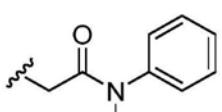
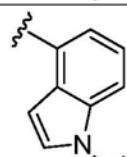
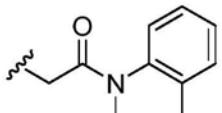
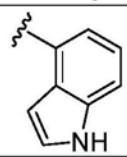
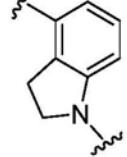
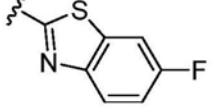
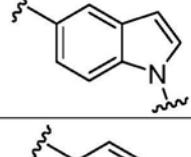
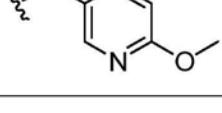
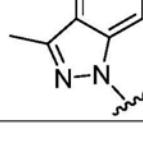
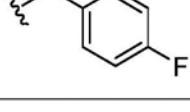
[0396]

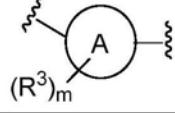
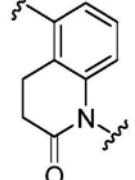
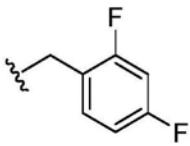
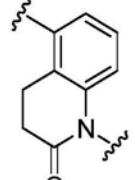
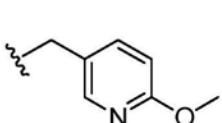
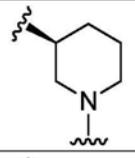
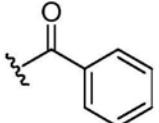
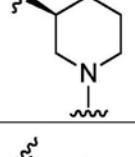
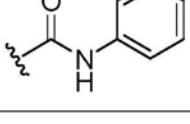
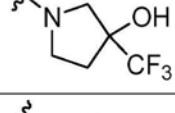
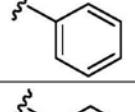
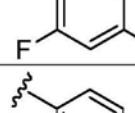
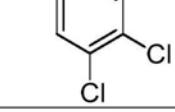


化 合 物 编 号	-L <sup>1</sup> -		-L <sup>2</sup> -Q
2-1 (外消旋 反式)	-		-
2-2 (外消旋)	-		-
2-3	-		-
2-4	-		-
2-5	-		-
2-6	-		-
2-7	O		-
2-8	O		

化 合 物 编 号	$-L^1-$		$-L^2-Q$
2-9	O		-
2-10	O		
2-11	O		
2-12	O		
[0398]	2-13		
	2-14		
	2-15		
	2-16		
	2-17		

化 合 物 编 号	$-L^1-$		$-L^2-Q$
2-18	O		
2-19	O		
2-20	O		
2-21	O		
[0399]	2-22		
	2-23		
2-24	O		
2-25	O		
2-26	O		

化 合 物 编 号	$-L^1-$		$-L^2-Q$
2-27	O		
2-28 (对映体 -1)	O		
2-29 (对映体 -2)	O		
2-30	O		
[0400]	2-31		
	2-32		-
2-33	O		
2-34	O		
2-35	O		

化 合 物 编 号	$-L^1-$		$-L^2-Q$
[0401]	2-36 O		
	2-37 O		
	2-38 O		
	2-39 O		
	2-40 (外消旋)		-
	2-41 C(=O)NHCH <sub>2</sub>		-
	2-42 NHC(=O)		-
	2-43 NHC(=O)CH <sub>2</sub>		-

[0402] 在一些实施方案中,本文描述了一种化合物,其为:

- [0403] 外消旋-反式-(1-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-4-氟吡咯烷-3-醇(化合物2-1);
- [0404] 外消旋-1-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-醇(化合物2-2);
- [0405] [2,3'-联吡啶]-4-基甲胺(化合物2-3);
- [0406] (2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲胺(化合物2-4);
- [0407] 3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氨基)苯甲酸(化合物2-5);
- [0408] 4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯甲酸(化合物2-6);
- [0409] (2-苯氧基吡啶-4-基)甲胺(化合物2-7);
- [0410] (2-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-4-基)甲胺(化合物2-8);
- [0411] 4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氨基)苯甲酸(化合物2-9);

- [0412] (2-((1-苄基-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-10)；  
[0413] (2-((1-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-11)；  
[0414] (2-((1-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-12)；  
[0415] (2-((1-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-13)；  
[0416] (2-((1-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-3-甲基-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-14)；  
[0417] (2-((1-((5-氟吡啶-2-基) 甲基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-15)  
[0418] (2-((1-(喹啉-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-16)  
[0419] (2-((1-((2-(三氟甲基) 嘻唑-5-基) 甲基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-17)  
[0420] (2-((1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-18)；  
[0421] (2-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-19)；  
[0422] (2-((1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-20)；  
[0423] (2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-21)；  
[0424] (2-((1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-22)；  
[0425] (2-((3-溴-1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-23)；  
[0426] (4-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基) (苯基) 甲酮(化合物2-24)；  
[0427] 4-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N-苯基-1H-吲哚-1-甲酰胺(化合物2-25)；  
[0428] 2-(4-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺(化合物2-26)；  
[0429] 2-(4-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(哌啶-1-基) 乙酮(化合物2-27)；  
[0430] (R) 或 (S)-2-(4-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基) 哌啶-1-基) 乙-1-酮(对映体1)(化合物2-28)；  
[0431] (R) 或 (S)-2-(4-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基) 哌啶-1-基) 乙-1-酮(对映体2)(化合物2-29)；  
[0432] 2-(4-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-N-甲基-N-苯基乙酰胺(化合物2-30)；  
[0433] 2-(4-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基) 乙酮(化合物2-31)；  
[0434] (2-((1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-32)；

- [0435] (2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)吲哚啉-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺(化合物2-33)；
- [0436] (2-((1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺(化合物2-34)；
- [0437] (2-((1-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺(化合物2-35)；
- [0438] 5-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1-(2,4-二氟苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物2-36)；
- [0439] 5-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮(化合物2-37)；
- [0440] (S)-(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮(化合物2-38)；
- [0441] (S)-3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺(化合物2-39)；
- [0442] 外消旋-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮(化合物2-40)；
- [0443] 4-(氨甲基)-N-苄基吡啶酰胺(化合物2-41)；
- [0444] N-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲酰胺(化合物2-42)；
- [0445] N-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酰胺(化合物2-43)；
- [0446] 或其药学上可接受的盐。

[0447] 表3

[0448]

[0449]

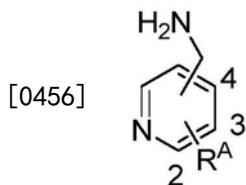
化 合 物 编 号	R <sup>A</sup>	-L <sup>1</sup> -	(R <sup>3</sup> ) <sub>m</sub>	-L <sup>2</sup> -Q
3-1		O		
3-2		O		
3-3		O		

[0450] 在一些实施方案中,本文描述了一种化合物,其为:

[0451] 4-(氨甲基)-N,N-二甲基-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺(化合物3-1)；

- [0452] 4-(氨甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺(化合物3-2)；  
 [0453] (2-(4-氟苯基)-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-4-基)甲胺(化合物3-3)；  
 [0454] 或其药学上可接受的盐

[0455] 表4



化 合 物 编 号	$\text{R}^{\text{A}}$	位 置
4-1	2-F	3
4-2	3-F	4
4-3	2-F	4
4-4	2-CF <sub>3</sub>	4
4-5	2-Cl	4
4-6	2-OBn	4
4-7	2-O- <i>c</i> -己基	4
4-8	2-(4-氟苯氧基)	4
4-9	2-(2-三氟甲基苯氧基)	4
4-10	2-(1-吡咯烷子基)	4
4-11	2-(咪唑-1-基)	4
4-12	2-(4-乙基哌嗪-1-基)	4
4-13	2-((2-甲氧基乙基)氨基甲酰基)	4
4-14	2-(3,3,3-三氟丙酰胺基)	4

[0458] 在一些实施方案中,本文描述了一种化合物,其为:

- [0459] 2-氟-3-(氨甲基)吡啶(化合物4-1)；  
 [0460] 3-氟-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-2)；  
 [0461] 2-氟-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-3)；  
 [0462] 2-三氟甲基-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-4)；  
 [0463] 2-氯-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-5)；  
 [0464] 2-苄基氧基-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-6)；

- [0465] 2-环己基氧基-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-7)；
- [0466] 2-(4-氟苯氧基)-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-8)；
- [0467] 2-(2-三氟甲基苯氧基)-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-9)；
- [0468] 2-(1-吡咯烷子基)-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-10)；
- [0469] 2-(咪唑-1-基)-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-11)；
- [0470] 2-(4-乙基哌嗪-1-基)-4-(氨甲基)吡啶(化合物4-12)；
- [0471] 4-(氨甲基)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶酰胺(化合物4-13)；
- [0472] 4-(氨甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶酰胺(化合物4-14)；
- [0473] 或其药学上可接受的盐。

[0474] 本文涉及以上针对各种变量描述的基团的任意组合。在整篇说明书中，基团及其取代基由本领域技术人员选择，以提供稳定的部分和化合物。

[0475] 在一方面，本文所述的化合物为药学上可接受的盐的形式。同样地，具有相同类型的活性的这些化合物的活性代谢物也包括在本发明的范围内。此外，本文所述的化合物可以以未溶剂化的形式以及用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等溶剂化的形式存在。本文所提出的化合物的溶剂化形式也被认为在本文中公开。

[0476] 如本文所用的“药学上可接受的”是指诸如载体或稀释剂的物质，其不消除化合物的生物活性或性质并且是相对无毒的，即，该物质施用于个体时不会引起不期望的生物效应或不会与其中所含的组合物的任意组分以有害的方式相互作用。

[0477] 术语“药学上可接受的盐”是指一种形式的治疗活性剂，其由治疗活性剂的阳离子形式与合适的阴离子组合而组成，或者在替代实施方案中，由治疗活性剂的阴离子形式与合适的阳离子组合而组成。Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M.Berge, L.D.Bighley, D.C.Monkhouse, J.Pharm.Sci.1977, 66, 1-19. P.H.Stahl和C.G.Wermuth编著, Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002。相比于非离子型物质，药用盐通常在胃液和肠液中溶解度更大且溶解更迅速，因此其固体剂型是有用的。而且，因为其溶解度通常为pH的函数，所以在消化道的一个或另一个部分中的选择性溶出是可能的，并且这种能力可作为延迟和持续释放性质的一个方面而被操控。同样，因为成盐分子可以与中性形式平衡，所以可以调节生物膜通过。

[0478] 在一些实施方案中，药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与酸反应而获得。在一些实施方案中，本文所述的化合物(即，游离碱形式)是碱性的并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括但不限于，1-羟基-2-萘甲酸；2,2-二氯乙酸；2-羟基乙磺酸；2-氧代戊二酸；4-乙酰氨基苯甲酸；4-氨基水杨酸；乙酸；己二酸；抗坏血酸(L)；天冬氨酸(L)；苯磺酸；苯甲酸；樟脑酸(+)；樟脑-10-磺酸(+)；羊蜡酸(癸酸)；羊油酸(己酸)；羊脂酸(辛酸)；碳酸；肉桂酸；柠檬酸；环拉酸；十二烷基硫酸；乙烷-1,2-二磺酸；乙磺酸；甲酸；富马酸；半乳糖二酸；龙胆酸；葡萄糖酸(D)；葡萄糖酸(D)；葡萄糖醛酸(D)；谷氨酸；戊二酸；甘油磷酸；乙醇酸；马尿酸；异丁酸；乳酸(DL)；乳糖酸；月桂酸；马来酸；苹果酸(-L)；丙二酸；扁桃酸(DL)；甲磺酸；富马酸单甲酯、萘-1,5-二磺酸；萘-2-磺酸；烟酸；油酸；草酸；棕榈酸；帕莫酸；磷酸；丙酸；焦谷氨酸(-L)；

水杨酸；癸二酸；硬脂酸；琥珀酸；硫酸；酒石酸(+L)；硫氰酸；甲苯磺酸(对)；和十一碳烯酸。

[0479] 在一些实施方案中，将本文所述的化合物制备成氯化物盐、硫酸盐、溴化物盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。在一些实施方案中，将本文所述的化合物制备为盐酸盐。

[0480] 在一些实施方案中，药学上可接受的盐通过使本文所述的化合物与碱反应而获得。在一些实施方案中，本文所述的化合物是酸性的并且与碱反应。在此类情况下，本文所述的化合物的酸性质子被金属离子如锂、钠、钾、镁、钙或铝离子所替代。在一些情况下，本文所述的化合物与有机碱配位，该有机碱例如是但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨基三醇(tromethamine)、葡甲胺、N-甲基葡萄糖胺、二环己胺、三(羟甲基)甲胺。在其他情况下，本文所述的化合物与诸如但不限于精氨酸、赖氨酸等氨基酸形成盐。用于与包含酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施方案中，将本文提供的化合物制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐或铵盐。在一些实施方案中，将本文提供的化合物制备为钠盐。

[0481] 应理解，提及药学上可接受的盐包括溶剂加成形式。在一些实施方案中，溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂，并且在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。此外，本文提供的化合物任选地以未溶剂化以及溶剂化的形式存在。

[0482] 本文所述的方法和制剂包括使用本文所述的化合物的N-氧化物(若合适)、结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐，以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。

[0483] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的有机基团(例如，烷基基团、芳香环)上的位点易发生各种代谢反应。在有机基团上并入合适的取代基将减少、最小化或消除该代谢途径。在具体的实施方案中，仅举例而言，用于减少或消除芳香环对代谢反应的敏感性的合适取代基为卤素、氘、烷基基团、卤代烷基基团或氘代烷基基团。

[0484] 在另一个实施方案中，本文所述的化合物通过同位素(例如，采用放射性同位素)或通过另外其他手段标记，包括但不限于使用生色团或荧光部分、生物发光标记物或化学发光标记物。

[0485] 本文所述的化合物包括同位素标记的化合物，除了一个或多个原子被原子质量或质量数与通常在自然中发现的原子质量或质量数不同的原子替代之外，该同位素标记的化合物与在本文提出的各个通式和结构中描述的那些化合物相同。可以并入到本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素，诸如，例如，<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>180</sup>、<sup>170</sup>、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl。在一个方面，本文所述的同位素标记的化合物，例如其中并入放射性同位素如<sup>3</sup>H和<sup>14</sup>C的那些化合物，在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。在一个方面，用同位素如氘取代提供了由更高的代谢稳定性导致的某些治疗优势，诸如，例如，延长的体内半衰期或降低的剂量需求。

[0486] 在一些实施方案中，本文所述的化合物具有一个或多个立体中心，并且每个立体中心独立地以R或S构型存在。本文提出的化合物包括所有非对映体、对映体、阻转异构体和

差向异构体形式及其合适的混合物。本文提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体及其合适的混合物。

[0487] 如果需要,通过诸如立体选择性合成和/或经由手性色谱柱分离立体异构体等方法来获得单独的立体异构体。在某些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物/盐,分离非对映体并回收光学纯的对映体,从而将本文所述的化合物制备成其单独的立体异构体。在一些实施方案中,采用本文所述的化合物的共价非对映体衍生物进行对映体的拆分。在另一个实施方案中,非对映体通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在其他实施方案中,通过色谱法或通过形成非对映体盐并通过重结晶或色谱法或其任意组合分离来进行立体异构体的分离。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H.Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981。在一些实施方案中,立体异构体通过立体选择性合成获得。

[0488] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物制备成前药。“前药”是指在体内转化成母体药物的药剂。前药通常是有用的,因为在一些情况下它们比母体药物更容易施用。例如,它们可通过口服而生物利用,而母体药物则不能。前药可以是转运蛋白的底物。进一步或替代地,前药还具有相对于母体药物在药物组合物中改善的溶解度。在一些实施方案中,前药的设计增加了有效的水溶解度。前药的非限制性实例是本文所述的化合物,其作为酯(“前药”)施用但随后被代谢水解以提供活性实体。前药的另一个实例是与酸基团键合的短肽(聚氨基酸),其中该肽被代谢从而露出活性部分。在某些实施方案中,在体内施用时,前药被化学转化成该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。在某些实施方案中,前药通过一个或多个步骤或过程被酶促代谢成该化合物的生物学、药学或治疗活性形式。

[0489] 本文所述的化合物的前药包括但不限于酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰基氧基烷基衍生物、叔胺的季胺衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯和磺酸酯。参见,例如Design of Prodrugs, Bundgaard, A. 编著, Elseview, 1985 和 Method in Enzymology, Widder, K. 等人, 编著; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. “Design and Application of Prodrugs”, 于A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编著, 1991, 第5章, p. 113-191; 以及 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, 每一篇文献均通过引用并入本文。在一些实施方案中,本文公开的化合物的羟基基团用于形成前药,其中该羟基基团并入到酰基氧基烷基酯、烷氧羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖脂、醚等中。在一些实施方案中,本文公开的化合物的羟基基团为一种前药,其中该羟基随后在体内代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中,使用羧基基团提供酯或酰胺(即,前药),该酯或酰胺随后在体内代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中,将本文所述的化合物制备为烷基酯前药。

[0490] 本文所述的化合物的前药形式(其中该前药在体内代谢以提供本文所述的化合物)包括在权利要求的范围内。在一些情况下,一些本文所述的化合物是另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0491] 在另外或进一步的实施方案中,本文所述的化合物在向有需要的生物体施用后被代谢,以产生代谢物,该代谢物随后用于产生期望的效果,包括期望的治疗效果。

[0492] 本文公开的化合物的“代谢物”是在该化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。

术语“活性代谢物”是指在化合物被代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。如本文所用的，术语“代谢”是指以下过程（包括但不限于水解反应和被酶催化的反应）的总和，通过这些过程，特定的物质被生物体改变。因此，酶可产生化合物的特定结构变化。例如，细胞色素P450催化多种氧化和还原反应，而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子向芳香醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基基团的转移。本文公开的化合物的代谢物任选地通过将化合物施用于宿主并分析来自该宿主的组织样品，或通过将化合物与肝细胞在体外温育并分析所得的化合物来进行鉴定。

[0493] 化合物的合成

[0494] 本文所述的式(I)化合物使用标准合成技术或使用本领域已知的方法结合本文所述的方法来合成。

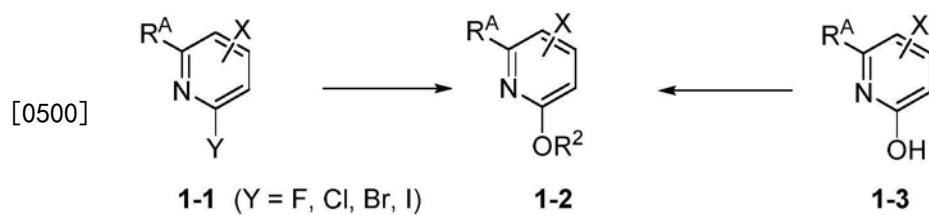
[0495] 除非另有说明，否则使用质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。

[0496] 化合物使用标准有机化学技术如在例如March's Advanced Organic Chemistry, 第6版, John Wiley and Sons, Inc.中描述的技术来制备。可以使用用于本文所述的合成转化的替代反应条件，如溶剂、反应温度、反应时间的变化以及不同化学试剂和其他反应条件。起始材料可从商业来源获得或易于制备。

[0497] 使用公知的合成路线制备吡啶（参见Allaix等人. Chem. Rev., 2014, 114, p10829–10868和其中引用的参考文献），并进一步采用多种方法进行官能化以提供2-取代的吡啶。在一些实施方案中，使用合适的氯化试剂，由吡啶的直接氯化获得2-氯吡啶。在一些实施方案中，该氯化试剂为Cl<sub>2</sub>。在一些实施方案中，通过用POCl<sub>3</sub>处理2-羟基吡啶来制备2-氯吡啶。在其他实施方案中，通过用合适的氯化试剂对吡啶-N-氧化物进行氯化来制备2-氯吡啶。在一些实施方案中，该氯化试剂为POCl<sub>3</sub>、光气或三光气。通过多种方法制备2-氨基吡啶。在一些实施方案中，使用Sandmeyer反应将2-氨基吡啶转化为2-卤代吡啶。在其他实施方案中，经由用叔丁胺/Ts<sub>2</sub>O处理，随后进行原位脱保护，由相应N-氧化物的反应制备2-氨基吡啶（参见Yin等人, J.Org.Chem., 2007, 72, p4554–4557和其中引用的参考文献）。

[0498] 在一些实施方案中，具有通用结构1-2的式(I)的O-连接的化合物如方案1所示制备。

[0499] 方案1

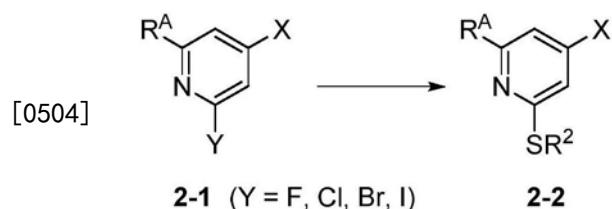


[0501] 在一些实施方案中，使用合适的极性溶剂，在强碱的存在下，4-取代的-2-卤代吡啶1-1与适当取代的醇R<sup>2</sup>OH反应，得到1-2。在一些实施方案中，该强碱为KO<sup>t</sup>Bu。在一些实施方案中，该极性溶剂为DMF。在一些实施方案中，如果R<sup>2</sup>为芳基或杂芳基，则可使用合适的较弱碱。在一些实施方案中，该较弱碱为Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。在其他实施方案中，由2-羟基吡啶(2-吡啶酮)1-3制备1-2。在一些实施方案中，用合适的碱和烷化剂在适当的有机溶剂中进行O-烷基化以得到1-2。在一些实施方案中，该合适的碱为Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。在其他实施方案中，该合适的烷化剂

为R<sup>2</sup>-Br或R<sup>2</sup>-I。在其他实施方案中,使用Mitsunobu条件来实现相同的转化。在这两种情况下,也可获得N-烷基化产物。

[0502] 在一些实施方案中,2-硫代烷基吡啶/2-硫代芳基吡啶如方案2所示制备。

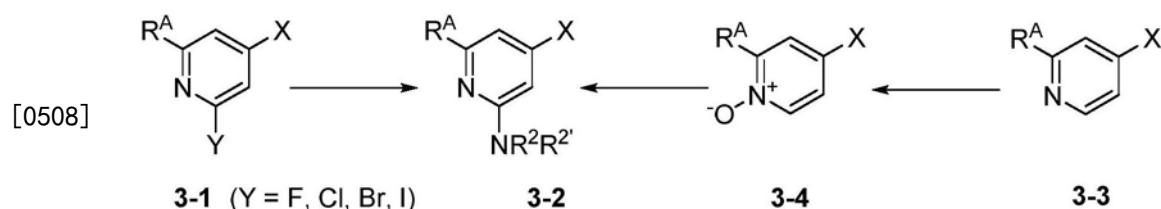
[0503] 方案2



[0505] 在一些实施方案中,通过在合适的溶剂中用适当的硫醇R<sup>2</sup>SH和合适的碱处理相应的2-卤代吡啶2-1制备2-硫代烷基吡啶/2-硫代芳基吡啶2-2(含有硫键的式(I)化合物)。在一些实施方案中,该合适的碱为Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。在一些实施方案中,该合适的溶剂为DMF。

[0506] 在一些实施方案中,其中存在胺连接基团( $Y = NR^2R^2'$ )的式(I)化合物按照方案3合成。

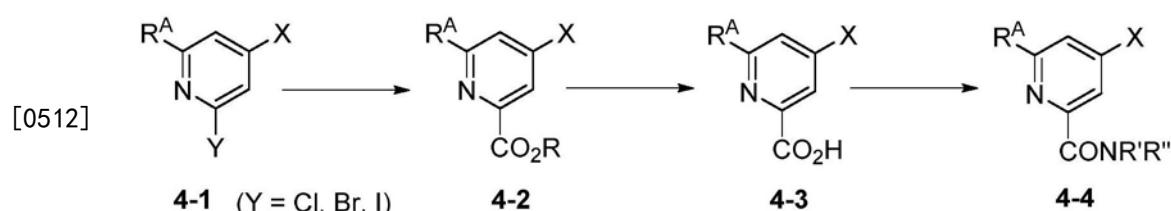
[0507] 方案3



[0509] 在一些实施方案中,在合适的有机溶剂中使用胺NHR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>和合适的碱进行2-卤代吡啶3-1的亲核置换得到3-2。在一些实施方案中,热和压力促进该反应。在一些实施方案中,该合适的碱为KOtBu。在一些实施方案中,该合适的有机溶剂为DMF。在一些实施方案中,也使用钯或铜催化剂。在一些实施方案中,使用合适的氧化剂将通用结构3-3的吡啶氧化为N-氧化物(3-4)。在一些实施方案中,该合适的氧化剂为mCPBA。在一些实施方案中,在溶剂中存在溴代三吡咯烷基六氟磷酸鎓(PyBroP)和合适的有机碱的情况下用胺NHR<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>处理N-氧化物得到3-2(参见Londregan Org.Lett., 2010, 12, p5254-5257)。在一些实施方案中,该合适的有机碱为<sup>i</sup>PrEt<sub>2</sub>N。在一些实施方案中,该合适的溶剂为CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>。

[0510] 在一些实施方案中,含有酰胺键的式(I)化合物(4-4)如方案4所示制备。

[0511] 方案4

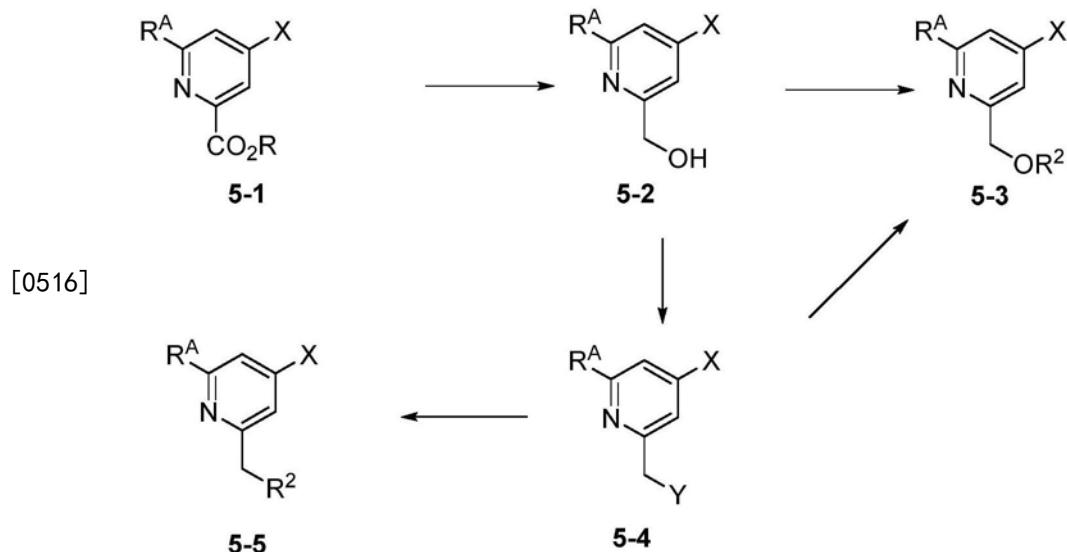


[0513] 在一些实施方案中,在合适的有机溶剂中,在合适的钯催化剂和合适的碱的存在下,用CO处理2-卤代吡啶4-1以得到酯4-2。在一些实施方案中,该钯催化剂为PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>。在一些实施方案中,该碱为NaOAc。在一些实施方案中,该有机溶剂为MeOH。在一些实施方案中,采用合适的有机溶剂,使用LiOH水溶液水解该酯以得到酸4-3。在一些实施方案中,该有机溶剂为MeOH或THF。在一些实施方案中,采用适当取代的胺HNR' R''的标准肽偶合反应条件

用来产生酰胺<sup>4-4</sup>。

[0514] 在一些实施方案中,含有亚甲基氨基或亚甲基键的式(I)化合物如方案5所示制备。

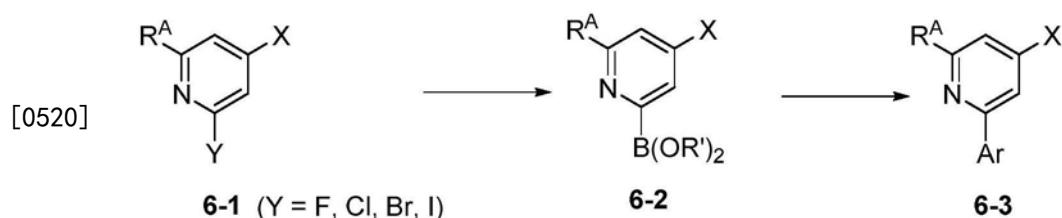
[0515] 方案5



[0517] 在一些实施方案中,在适当的溶剂中使用合适的还原剂将酯<sup>5-1</sup>还原为醇<sup>5-2</sup>。在一些实施方案中,该合适的还原剂为NaBH<sub>4</sub>。在一些实施方案中,该适当的溶剂为MeOH。在一些实施方案中,使用Mitsunobu反应方案将醇<sup>5-2</sup>转化为醚<sup>5-3</sup>。在其他实施方案中,使用适当的卤化剂将醇<sup>5-2</sup>转化为卤化的<sup>5-4</sup>。在一些实施方案中,在<sup>5-4</sup>中Y=Br。在一些实施方案中,该卤化剂为TPP或CBr<sub>4</sub>。在一些实施方案中,用醇或酚置换<sup>5-4</sup>上的离去基团如上所述产生<sup>5-3</sup>。在其他实施方案中,在合适的碱和合适的溶剂的存在下,化合物<sup>5-4</sup>与其他亲核试剂反应,得到亚甲基连接的化合物<sup>5-5</sup>。在一些实施方案中,该碱为NaH。在一些实施方案中,该合适的溶剂为THF。

[0518] 在一些实施方案中,含有与芳基(或杂芳基)取代基的键的式(I)化合物如方案6所示制备。

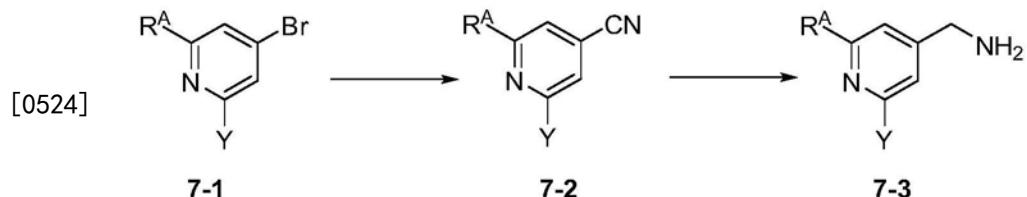
[0519] 方案6



[0520] 在一些实施方案中,使用标准方法,如Liu等人,ARKIVOC,2013,(i)p135-153所述的方法,将通用结构<sup>6-1</sup>的2-卤代吡啶化合物转化为相应的2-硼酸或2-硼酸酯衍生物<sup>6-2</sup>。在一些实施方案中,在合适的溶剂中,在合适的碱的存在下,使用钯催化剂,采用<sup>6-2</sup>和适当取代的芳基(或杂芳基)溴化物或碘化物的Suzuki反应得到化合物<sup>6-3</sup>。在一些实施方案中,该钯催化剂为Pd(OAc)<sub>2</sub>或Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>。在其他实施方案中,该合适的碱为K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>。在其他实施方案中,该溶剂为DMF。在其他实施方案中,使用Suzuki反应的标准条件,化合物<sup>6-1</sup>与芳基(或杂芳基)硼酸/酯偶合直接得到<sup>6-3</sup>。

[0522] 4-氨基吡啶以多种方式制备。在一些实施方案中,4-氨基吡啶如方案7所述制备。

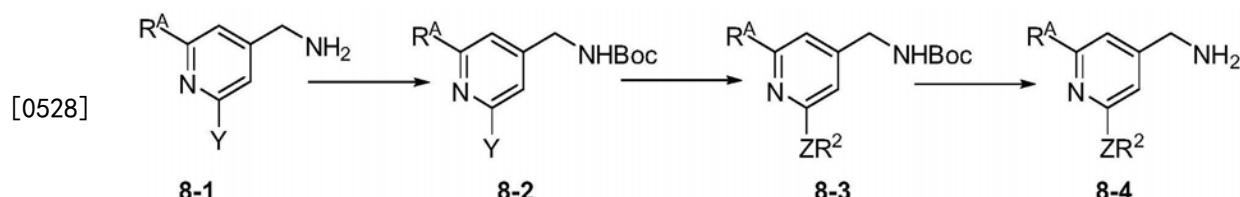
[0523] 方案7



[0525] 在一些实施方案中,在合适的钯催化剂的存在下,用 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 将4-溴-2-吡啶羧酸酯衍生物7-1转化为4-氰基类似物7-2。在一些实施方案中,该合适的钯催化剂为 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。在一些实施方案中,用合适的还原剂还原腈得到甲基胺7-3。在一些实施方案中,该还原剂为 $\text{CoCl}_2$ 和 $\text{NaBH}_4$ 。在一些实施方案中,使用 $\text{NaBD}_4$ 代替 $\text{NaBH}_4$ 允许制备相应的氘代甲胺。

[0526] 在一些实施方案中,含有4-氨基取代基的吡啶化合物如方案8所示制备。

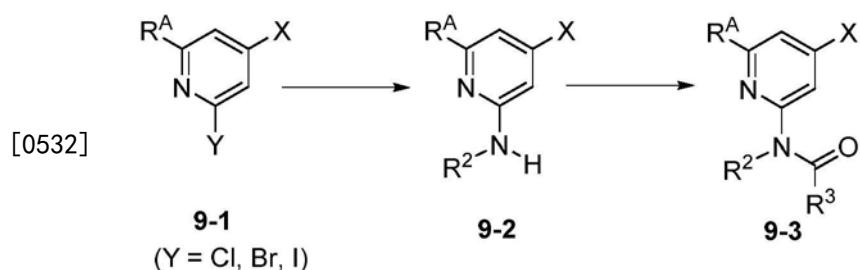
[0527] 方案8



[0529] 在一些实施方案中,用 $\text{Boc}_2\text{O}$ 处理适当官能化的4-氨基吡啶8-1以得到8-2。在一些实施方案中,使用本文所述的程序将8-2转化为8-3,以安置适当的取代基-ZR<sup>2</sup>。在一些实施方案中,用TFA或 $\text{HCl}$ 对胺的脱保护产生作为相应盐的8-4。

[0530] 在一些实施方案中,含有酰胺键的式(I)化合物(9-3)如方案9所示制备。

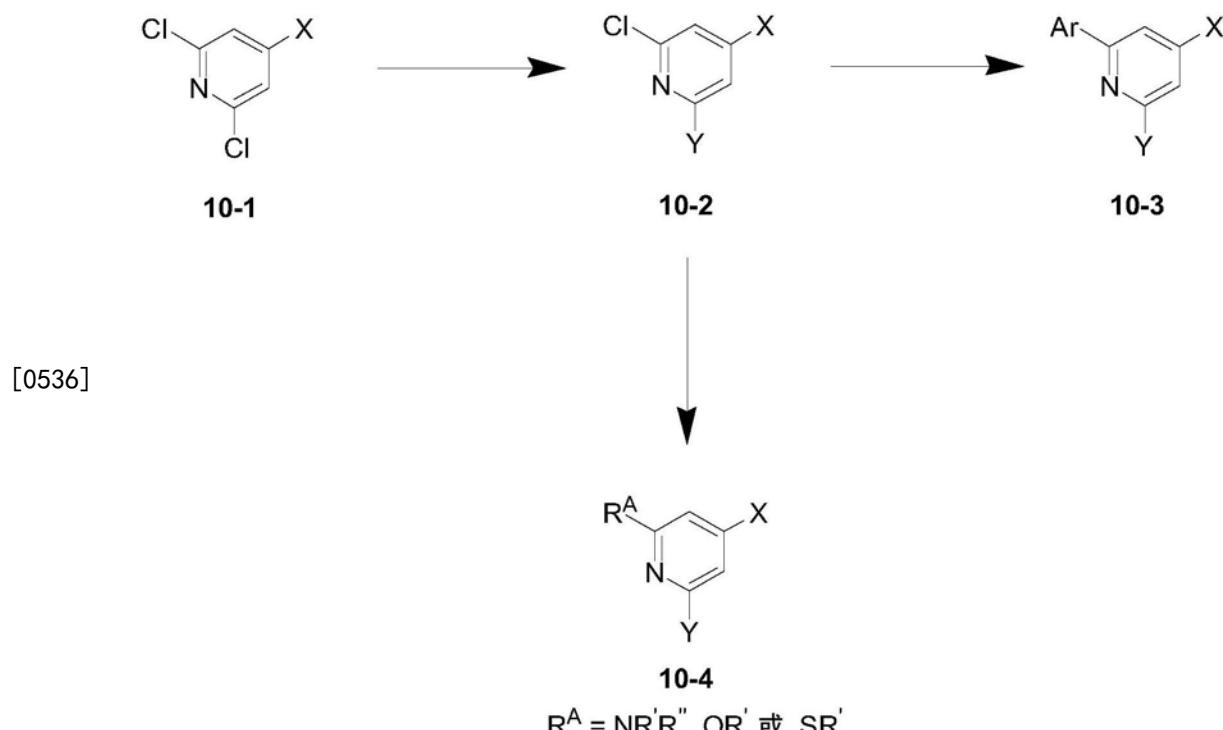
[0531] 方案9



[0533] 在一些实施方案中,在合适的碱的存在下并在有机溶剂中,用胺 $\text{NH}_2\text{R}^2$ 处理2-卤代吡啶9-1,得到9-2。在一些实施方案中,该合适的碱为 $\text{KO}^\ddagger\text{Bu}$ 。在一些实施方案中,该合适的有机溶剂为DMF。在一些实施方案中,采用适当取代的羧酸 $\text{R}^3\text{CO}_2\text{H}$ 的标准肽偶合反应条件得到酰胺9-3。

[0534] 2,6-二取代的吡啶以多种方式制备。在一些实施方案中,2,6-二取代吡啶如方案10所示制备。

[0535] 方案10



[0537] 在一些实施方案中,使用本文所述的程序并通过仔细控制所用试剂的量将2,6-二氯吡啶<sup>10-1</sup>转化为适当官能化的氯吡啶<sup>10-2</sup>。在一些实施方案中,采用Suzuki反应的标准条件,<sup>10-2</sup>与芳基(或杂芳基)硼酸/酯的反应生成<sup>10-3</sup>。在一些实施方案中,使用本文所述的程序将<sup>10-2</sup>转化为适当官能化的吡啶<sup>10-4</sup>。

[0538] 在一些实施方案中,如方案1-10中任一项所示,R<sup>A</sup>为氢。

[0539] 在一些实施方案中,如实施例所述制备化合物。

[0540] 某些术语

[0541] 除非另有说明,否则在本申请中所用的下列术语具有以下给出的定义。术语“包括”以及其他形式如“包含”的使用是非限制性的。本文所用的章节标题仅用于组织的目的,而不应理解为限制所描述的主题。

[0542] 如本文所用的,C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>包括C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>……C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>。仅举例而言,被称为“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>”的基团表示该部分中存在一到四个碳原子,即含有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子的基团。因此,仅举例而言,“C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基”表示该烷基基团中存在一到四个碳原子,即该烷基基团选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0543] “烷基”基团是指脂肪烃基团。烷基基团是支链或直链。在一些实施方案中,“烷基”基团具有1到10个碳原子,即C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基。每当其在本文中出现时,数值范围如“1到10”是指在该给定范围内的每个整数;例如,“1到10个碳原子”意味着该烷基基团由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直到并包括10个碳原子组成,但是本定义还包括没有指定数值范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中,烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。在一个方面,该烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。典型的烷基基团包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基或己基。

[0544] “亚烷基”基团是指二价的烷基基团。通过从烷基中去掉第二个氢原子,任何以上提到的单价烷基基团均可成为亚烷基。在一些实施方案中,亚烷基为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>亚烷基。在其他实

施方案中,亚烷基为C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>亚烷基。典型的亚烷基基团包括但不限于,-CH<sub>2</sub>-、-CH(CH<sub>3</sub>)-、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-等。

[0545] “氘代烷基”是指其中烷基的1个或多个氢原子被氘替代的烷基基团。

[0546] 术语“烯基”是指其中存在至少一个碳-碳双键的一类烷基基团。在一个实施方案中,烯基基团具有式-C(R)=CR<sub>2</sub>,其中R指该烯基基团的其余部分,其可以是相同的或不同的。在一些实施方案中,R为H或烷基。烯基基团的非限制性实例包括-CH=CH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>、-CH=CHCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>。

[0547] 术语“炔基”是指其中存在至少一个碳-碳三键的一类烷基基团。在一个实施方案中,烯基基团具有式-C≡C-R,其中R指该炔基基团的其余部分。在一些实施方案中,R为H或烷基。炔基基团的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡CCH<sub>3</sub>、-C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>C≡CH。

[0548] “烷氧基”基团是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。

[0549] 术语“烷基胺”是指-N(烷基)<sub>x</sub>H<sub>y</sub>基团,其中x为0且y为2,或者其中x为1且y为1,或者其中x为2且y为0。

[0550] 术语“芳族(芳香)”是指具有含4n+2个π电子的离域π-电子体系的平面环,其中n是整数。术语“芳族(芳香)”包括碳环芳基(“芳基”,例如,苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳族”)基团(例如,吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即,共享相邻碳原子对的环)基团。

[0551] 术语“碳环的”或“碳环”是指其中构成环骨架的原子都是碳原子的环或环系。因此,该术语将碳环与其中环骨架含有至少一个与碳不同的原子的“杂环状”环或“杂环”区分开。在一些实施方案中,双环碳环的两个环中的至少一个是芳族的。在一些实施方案中,双环碳环的两个环都是芳族的。在一些实施方案中,双环碳环是稠合的、桥连的或螺环的。

[0552] 如本文所用的,术语“芳基”是指其中构成环的每个原子均为碳原子的芳环。在一个方面,芳基是苯基或萘基。在一些实施方案中,芳基是苯基。在一些实施方案中,芳基是C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基。根据结构,芳基基团是单价或双价的(即,亚芳基基团)。

[0553] 术语“环烷基”是指其中构成环的每个原子(即骨架原子)均为碳原子的单环或多环脂肪族的非芳族基团。在一些实施方案中,环烷基是螺环或桥环化合物。在一些实施方案中,环烷基任选地与芳环稠合,并且连接点处于不是芳环碳原子的碳上。环烷基基团包括具有3至10个环原子的基团。在一些实施方案中,环烷基基团选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、螺[2.2]戊基、降冰片基和双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案中,环烷基是C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

[0554] 术语“卤代”或可替代的“卤素”或“卤”意指氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中,卤代是氟代、氯代或溴代。

[0555] 术语“氟烷基”是指其中一个或多个氢原子被氟原子替代的烷基。在一个方面,氟烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>氟烷基。

[0556] 术语“杂烷基”是指这样的烷基基团,其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子,例如,氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合。杂烷基在该杂烷基的碳原子处与该分子的其余部分连接。在一个方面,杂烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>杂烷基。

[0557] 术语“杂环”或“杂环的”是指在环中含有一到四个杂原子的杂芳环(也称为杂芳基)和杂环烷基环(也称为杂脂环基团),其中环中的每个杂原子选自O、S和N,其中每个杂环基团在其环系中具有3到10个原子,但条件为任何环均不含有两个相邻的O或S原子。非芳族

杂环基团(也称为杂环烷基)包括在其环系中具有3到10个原子的环,而芳族杂环基团包括在其环系中具有5到10个原子的环。杂环基团包括苯并稠环体系。非芳族杂环基团的实例为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、高哌啶基、氧杂环庚基、硫杂环庚基(thiepanyl)、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噁烷基、二噁戊环基(dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷基、3H-吲哚基、吲哚啉-2-酮基、异吲哚啉-1-酮基、异吲哚啉-1,3-二酮基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、异吲哚啉-1,3-二亚硫酰基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基和喹嗪基。芳族杂环基团的实例为吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。上述基团是C-连接的(或C-附接的)或N-连接的(如果这样是可能的)。例如,衍生自吡咯的基团包括吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。此外,衍生自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(均为N-连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(均为C-连接的)。杂环基团包括苯并稠环体系。非芳族杂环任选地被一个或两个氧代(=O)部分取代,例如吡咯烷-2-酮。在一些实施方案中,双环杂环的两个环中的至少一个是芳族的。在一些实施方案中,双环杂环的两个环均是芳族的。在一些实施方案中,双环杂环是稠合的、桥连的或螺环的。

[0558] 术语“杂芳基”或可替代的“杂芳族”的是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基基团。杂芳基基团的说明性实例包括单环杂芳基和双环杂芳基。单环杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基和呋咱基。单环杂芳基包括吲哚、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有0-4个N原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有1-4个N原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有0-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有1-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂芳基是C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。在一些实施方案中,单环杂芳基是C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>杂芳基。在一些实施方案中,单环杂芳基是5元或6元杂芳基。在一些实施方案中,双环杂芳基是C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>杂芳基。

[0559] “杂环烷基”或“杂脂环”基团是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基基团。在一些实施方案中,杂环烷基与芳基或杂芳基稠合。在一些实施方案中,杂环烷基是噁唑烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶-2-酮基、吡咯烷-2,5-二亚硫酰基、吡咯烷-2,5-二酮基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、咪唑烷-2-酮基或噁唑烷-2-酮基。术语杂脂环还包括所有环形式的碳水

化合物,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。在一个方面,杂环烷基是C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基。在另一个方面,杂环烷基是C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子。在一些实施方案中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子、0-2个O原子和0-1个S原子。

[0560] 当由键连接的原子被认为是较大亚结构的一部分时,术语“键”或“单键”是指两个原子或两个部分之间的化学键。在一个方面,当本文所述的基团是键时,所提及的基团是不存在的,从而允许在剩余的确定的基团之间形成键。

[0561] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分通常是嵌入分子中或附于分子上的公认的化学实体。

[0562] 术语“任选取代的”或“取代的”意指所提及的基团任选地被一个或多个其他基团所取代,该一个或多个其他基团单独且独立地选自卤素、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(烷基)、-N(烷基)<sub>2</sub>、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>烷基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-S(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)NH(烷基)、-S(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、-S(=O)NH(烷基)、-S(=O)N(烷基)<sub>2</sub>、烷基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些其他实施方案中,任选的取代基独立地选自卤素、-CN、-NH<sub>2</sub>、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-OH、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>、-S(=O)NH<sub>2</sub>、-S(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)、-S(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>杂烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>氟烷氧基、-SC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、-S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基和-S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。在一些实施方案中,任选的取代基独立地选自卤素、-CN、-NH<sub>2</sub>、-OH、-NH(CH<sub>3</sub>)、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>和-OCF<sub>3</sub>。在一些实施方案中,取代的基团被一个或两个前述基团所取代。在一些实施方案中,脂肪族碳原子(无环的或环状的)上的任选的取代基包括氧代(=O)。

[0563] 如本文所用的,与制剂、组合物或成分有关的术语“可接受的”意指对所治疗的受试者的总体健康没有持续有害的影响。

[0564] 如本文所用的术语“调节”意指与靶标直接或间接地相互作用,以改变该靶标的活性,仅举例而言,包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延伸靶标的活性。

[0565] 如本文所用的术语“调节剂”是指与靶标直接或间接地相互作用的分子。该相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂是拮抗剂。在一些实施方案中,调节剂是降解剂。

[0566] 如本文所用的,术语“施用”、“给药”及类似用语是指可用于使化合物或组合物能够递送至期望的生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和经直肠给药。本领域技术人员熟悉可以与本文所述的化合物和方法一起使用的给药技术。在一些实施方案中,口服施用本文所述的化合物和组合物。

[0567] 如本文所用的,术语“共施用”或类似用语意在包括选定治疗剂向单个患者的施用,并且旨在包括通过相同或不同的给药途径或在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。

[0568] 如本文所用的,术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药剂或化合物的足够量,该量将在一定程度上减轻所治疗的疾病或病况的一种或多种症状。结果包括疾病的指

征、症状或病因的减轻和/或缓解,或生物系统的任何其他期望的变化。例如,用于治疗用途的“有效量”是对于提供疾病症状的临床显著减少所需的、包含本文公开的化合物的组合物的量。在任何单独情况下的适当的“有效”量任选地采用诸如剂量递增研究的技术进行确定。

[0569] 如本文所用的,术语“增强”意指增加或延长所需效果的效力或持续时间。因此,就增强治疗剂的效果而言,术语“增强”是指在效力或持续时间方面增加或延长其他治疗剂对系统的效果的能力。如本文所用的“增强有效量”是指足以在所需的系统中增强另一种治疗剂的效果的量。

[0570] 如本文所用的术语“药物组合”意指由多于一种活性成分混合或组合而得的产物,并且其包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分例如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及助剂(co-agent)均以单个实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分例如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及助剂作为分开的实体同时、共同或者在没有特定间隔时间限制的情况下依次施用于患者,其中这样的施用在患者体内提供这两种化合物的有效水平。后者还适用于鸡尾酒疗法,例如,三种或更多种活性成分的施用。

[0571] 术语“药剂盒”和“制品”作为同义词使用。

[0572] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物纲的任何成员:人,非人灵长类动物如黑猩猩,以及其他猿类和猴类;农场动物,如牛、马、绵羊、山羊、猪;家养动物,如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿动物,如大鼠、小鼠和豚鼠,等等。在一个方面,该哺乳动物是人。

[0573] 如本文所用的术语“治疗”或“处理”包括预防性地和/或治疗性地缓解、缓和或改善疾病或病况的至少一种症状,预防其他症状,抑制疾病或病况,例如,阻止疾病或病况的发展、减轻疾病或病况、引起疾病或病况的消退、减轻由疾病或病况引起的状况,或终止疾病或病况的症状。

[0574] 药物组合物

[0575] 在一些实施方案中,将本文所述的化合物配制成药物组合物。采用一种或多种药学上可接受的非活性成分以常规方式配制药物组合物,该非活性成分有利于将活性化合物加工成药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的给药途径。本文所述的药物组合物的概述见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton, Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编著,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版.(Lippincott Williams&Wilkins1999)中,这些文献通过引用以其公开内容并入本文。

[0576] 在一些实施方案中,本文所述的化合物单独施用,或在药物组合物中与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合施用。本文所述的化合物和组合物的施用可通过使化合物能够递送至作用部位的任意方法来实现。这些方法包括但不限于,通过肠内途径(包括口服、胃或十二指肠饲管、直肠栓剂和直肠灌肠剂)、肠胃外途径(注射或输注,包括动脉内、心脏内、皮内、十二指肠内、髓内、肌内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外

和皮下)、吸入、经皮、经粘膜、舌下、经颊和局部(包括皮表、真皮、灌肠剂、滴眼剂、滴耳剂、鼻内、阴道)施用来递送,但最合适的途径可能取决于例如接受者的病况和病症。仅举例而言,本文所述的化合物可通过例如手术中的局部输注、局部施用如乳膏或软膏、注射、导管或植入物,而局部施用于需要治疗的区域。还可通过在病变组织或器官部位处直接注射来施用。

[0577] 在一些实施方案中,适于口服施用的药物组合物作为各自含有预定量的活性成分的离散单元如胶囊、扁囊剂或片剂;作为粉末或颗粒;作为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液而呈现。在一些实施方案中,活性成分为丸剂、药糖剂或糊剂而呈现。

[0578] 可口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊以及由明胶和塑化剂如甘油或山梨糖醇制成的密封软胶囊。片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中将任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的自由流动形式如粉末或颗粒的活性成分进行压制来制备。模制的片剂可通过在合适的机器中将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物进行模制来制备。在一些实施方案中,对片剂进行包衣或刻痕并且配制,以便提供其中活性成分的缓慢或控制释放。所有用于口服施用的制剂应为适合于该施用的剂量。推入配合式胶囊可含有与诸如乳糖等填充剂、诸如淀粉等粘合剂和/或诸如滑石或硬脂酸镁等润滑剂以及任选的稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可以溶解或悬浮于合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,添加稳定剂。糖锭核设置有合适的包衣。为达到该目的,可使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆(carbopol)凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加至片剂或糖锭包衣中,以用于标识或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0579] 在一些实施方案中,药物组合物被配制用于通过注射,例如通过团注或连续输注来胃肠外施用。用于注射的制剂可以以添加有防腐剂的单位剂量型呈现于例如安瓿或多剂量容器中。该组合物可以采取诸如在油性或水性载体中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可含有调配剂如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。该组合物可以呈现于单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以以粉末形式或在冷冻干燥(冻干)的条件下储存,仅需要在即将使用前添加无菌液体载体,例如盐水或无菌无热原的水。临时注射溶液和悬浮液可以由前面描述的这类无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0580] 用于肠胃外施用的药物组合物包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,该溶液可含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂以及使该制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,该悬浮液可包含悬浮剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油如芝麻油,或合成脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解度的试剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0581] 药物组合物还可配制为贮库型(depot)制剂。此类长效制剂可通过植入(例如皮下或肌内)或通过肌内注射而施用。因此,例如,化合物可以与合适的聚合物材料或疏水材料(例如,在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或者配制为微溶的衍生物,例

如,配制为微溶的盐。

[0582] 对于经颊或舌下施用,所述组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、软锭剂或凝胶的形式。这样的组合物可以包含在调味基质如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分。

[0583] 药物组合物也可配制成直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如,其含有常规栓剂基质,如可可脂、聚乙二醇或其他甘油酯。

[0584] 药物组合物可以局部施用,即通过非全身性给药而施用。这包括将本发明的化合物外部施用于表皮或颊腔,以及将这样的化合物滴注到耳朵、眼睛和鼻子中,使得该化合物不会显著地进入血流。相比之下,全身性施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[0585] 适用于局部施用的药物组合物包括适用于通过皮肤渗透到炎症部位的液体或半液体制剂,如凝胶、搽剂、洗剂、乳膏、软膏或糊剂,以及适用于向眼睛、耳朵或鼻子施用的滴剂。对于局部施用,活性成分可构成制剂的0.001%到10%w/w,例如1%到2% (重量)。

[0586] 用于通过吸入施用的药物组合物从吹入器、喷雾器加压包装或递送气雾喷雾剂的其他方便的装置方便地递送。加压包装可包含合适的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压的气雾剂的情况下,剂量单位可通过提供用于递送计量的量的阀门来确定。或者,对于吸入或吹入施用,药物制剂可采取干粉组合物的形式,例如化合物与合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以以单位剂量型呈现于例如可在吸入器或吹入器的帮助下从中施用粉末的胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中。

[0587] 应理解,除了上文特别提及的成分外,本文所述的化合物和组合物还可包含本领域中关于所讨论的制剂类型的其他常规的试剂,例如,适合于口服施用的那些试剂可包括调味剂。

#### [0588] 给药方法和治疗方案

[0589] 在一个实施方案中,使用本文所述的化合物或其药学上可接受的盐制备用于治疗哺乳动物中将会受益于LOXL2活性的抑制或降低的疾病或病况的药物。用于在需要这种治疗的哺乳动物中治疗本文所述的任何疾病或病况的方法包括以治疗有效量向所述哺乳动物施用包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、活性代谢物、前药或药学上可接受的溶剂化物的药物组合物。

[0590] 在某些实施方案中,施用含有本文所述的化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗性应用中,将组合物以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量施用于已经患有该疾病或病况的患者。对该用途有效的量取决于疾病或病况的严重性和进程、既往治疗、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医师的判断。任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法来确定治疗有效量。

[0591] 在预防性应用中,将含有本文所述的化合物的组合物施用于易患特定疾病、病症或病况或处于其风险下的患者。将这样的量定义为“预防有效量或剂量”。在该用途中,精确的量还取决于患者的健康状况、体重等。当用于患者时,用于该用途的有效量将取决于疾病、病症或病况的严重性和进程、既往治疗、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医师的判断。在一个方面,预防性治疗包括向哺乳动物(该哺乳动物之前经历过待治疗的疾病的至少一种症状并且目前正在缓解中)施用包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的

药物组合物,以便预防疾病或病况的症状的复发。

[0592] 在患者的状况没有改善的某些实施方案中,经医生判断,需长期进行化合物的施用,即持续延长的一段时间,包括患者的整个生命期,以便缓解或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0593] 在患者的状况得到改善的某些实施方案中,将所施用的药物的剂量暂时减少或暂时中止某一段时间(即,“休药期”)。在具体的实施方案中,休药期的长度为2天到1年,仅举例而言,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或多于28天。仅举例而言,休药期期间剂量减少10%-100%,仅举例而言,包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0594] 一旦患者的病况出现改善,如有必要,施用维持剂量。随后,在具体的实施方案中,根据症状的变化,将给药剂量或频率或两者降低至该改善的疾病、病症或病况得以保持的水平。然而,在某些实施方案中,在任何症状复发时,患者需要长期的间歇治疗。

[0595] 对应于这样的量的给定药剂的量根据诸如具体化合物、疾病状况及其严重性、需要治疗的受试者或宿主的特征(例如,体重、性别)等因素而变化,然而其仍根据与该病例有关的具体情况来确定,该具体情况包括例如所施用的具体药剂、给药途径、所治疗的病况以及所治疗的受试者或宿主。

[0596] 然而,通常,针对成年人治疗而采用的剂量一般在每天0.01mg-5000mg的范围内。在一个方面,针对成年人治疗而采用的剂量为每天约1mg到约1000mg。在一个实施方案中,所需的剂量方便地以单剂量或以分开的剂量呈现,该分开的剂量同时施用或以适当的间隔施用,例如每天2、3、4个或更多个亚剂量。

[0597] 在一个实施方案中,适于本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的每日剂量为约0.01到约50mg/kg体重。在一些实施方案中,基于与单个治疗方案有关的多个变量,每日剂量或在剂型中的活性物质的量比本文指出的范围更低或更高。在各个实施方案中,每日剂量和单位剂量根据多个变量而改变,该变量包括但不限于所用的化合物的活性、待治疗的疾病或病况、给药模式、受试个体的需求、所治疗的疾病或病况的严重性以及医生的判断。

[0598] 此类治疗方案的毒性和治疗功效通过在细胞培养物或实验动物中的标准药学程序来确定,包括但不限于LD<sub>50</sub>和ED<sub>50</sub>的确定。毒性效果与治疗效果之间的剂量比为治疗指数,并且将其表示为LD<sub>50</sub>与ED<sub>50</sub>之间的比值。在某些实施方案中,使用从细胞培养试验和动物研究中获得的数据来制定用于包括人类在内的哺乳动物的治疗有效的每日剂量范围和/或治疗有效的单位剂量。在一些实施方案中,本文所述的化合物的每日剂量处于包括具有最小毒性的ED<sub>50</sub>的循环浓度的范围内。在某些实施方案中,每日剂量范围和/或单位剂量根据采用的剂型和使用的给药途径在该范围内变化。

[0599] 上述方面的任何方面是这样的进一步的实施方案,其中将有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐:(a)全身施用于哺乳动物;和/或(b)口服施用于哺乳动物;和/或(c)静脉内施用于哺乳动物;和/或(d)通过注射施用于哺乳动物;和/或(e)局部施用于哺乳动物;和/或(f)非全身性地或局部施用于哺乳动物。

[0600] 上述方面的任何方面是包括单次施用有效量的所述化合物的进一步的实施方案,包括这样的进一步的实施方案,其中(i)所述化合物每日施用一次;或(ii)所述化合物

在一天的时间段内多次施用于哺乳动物。

[0601] 上述方面的任何方面是包括多次施用有效量的所述化合物的进一步的实施方案,包括这样的进一步的实施方案,其中(i)所述化合物连续或间歇地施用:如以单剂量;(ii)多次施用之间的时间为每6小时;(iii)每8小时向哺乳动物施用所述化合物;(iv)每12小时向哺乳动物施用所述化合物;(v)每24小时向哺乳动物施用所述化合物。在进一步的或替代的实施方案中,所述方法包括休药期,其中暂时中止所述化合物的施用或者暂时减少所施用的化合物的剂量;在休药期结束时,恢复所述化合物的给药。在一个实施方案中,休药期的长度在2天到1年之间不等。

[0602] 在某些情况下,将至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其他治疗剂联合施用是合适的。在某些实施方案中,药物组合物进一步包含一种或多种抗癌剂。

[0603] 在一个实施方案中,佐剂的施用增强了一种本文所述的化合物的治疗有效性(即,该佐剂自身具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂联合时对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,在一些实施方案中,将一种本文所述的化合物与同样具有治疗益处的另一种药剂(也包括治疗方案)一起施用增强了患者所感受到的益处。

[0604] 在一个具体的实施方案中,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与第二治疗剂共施用,其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病况的不同方面,由此提供比单独施用任一治疗剂更大的总体益处。

[0605] 在任何情况下,不论所治疗的疾病、病症或病况如何,患者所感受的总体益处可为两种治疗剂的加和,或者患者可感受到协同益处。

[0606] 在某些实施方案中,当本文公开的化合物与一种或多种其他药剂如其他治疗有效的药物、佐剂等联合施用时,本文公开的化合物的不同的治疗有效剂量将用于配制药物组合物和/或在治疗方案中使用。用于联合治疗方案的药物以及其他药剂的治疗有效剂量任选地通过与上文针对活性物质自身所述的那些手段相似的手段来确定。此外,本文所述的预防/治疗方法包括使用节律性给药,即,提供更频繁的、较低的剂量以便使毒性副作用最小化。在一些实施方案中,联合治疗方案包括这样的治疗方案,其中在用本文所述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始本文所述化合物或其药学上可接受的盐的施用,并且持续施用直到用第二药剂治疗期间或用第二药剂治疗结束之后的任意时间。还包括这样的治疗,其中本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及联合使用的第二药剂在治疗期间同时施用或在不同的时间施用和/或以减小或增加的间隔施用。联合治疗进一步包括在不同的时间开始和停止的周期性治疗,以协助患者的临床管理。

[0607] 应理解,用于治疗、预防或改善寻求缓解的病况的剂量方案根据多种因素(例如,受试者所患的疾病、病症或病况;受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗条件)而改变。因此,在一些情况下,实际采用的剂量方案与本文所述的剂量方案不同,并且在一些实施方案中偏离本文所述的剂量方案。

[0608] 对于本文所述的联合疗法,共施用的化合物的剂量根据采用的共施用的药物的类型、采用的具体药物、所治疗的疾病或病况等而变化。在另外的实施方案中,当本文提供的化合物与一种或多种其他治疗剂共施用时,其与该一种或多种其他治疗剂同时或依次施用。

[0609] 在联合疗法中,所述多种治疗剂(其中之一是一种本文所述的化合物)以任意次序或甚至同时施用。如果同时施用,则仅举例而言,所述多种治疗剂以单一统一的形式提供,或以多种形式(例如,作为单个丸剂或作为两个单独的丸剂)提供。

[0610] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐以及联合疗法在疾病或病况发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时机不同。因此,在一个实施方案中,本文所述的化合物用作预防药,并且连续地施用于具有发展病况或疾病倾向的受试者,以便阻止该疾病或病况的发生。在另一个实施方案中,所述化合物和组合物在症状发作期间或在症状发作之后尽可能快地施用于受试者。在具体的实施方案中,在检测到或怀疑疾病或病况发作之后,在可行的情况下尽可能快地施用本文所述的化合物,并持续对于治疗该疾病所必需的时长。在一些实施方案中,治疗所需的时长可变化,并且调整治疗时长以适应每个受试者的具体需求。例如,在具体的实施方案中,本文所述的化合物或含有该化合物的制剂施用至少2周、约1个月到约5年。

[0611] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与化疗、激素阻断疗法、放射疗法、单克隆抗体或其组合联合施用。

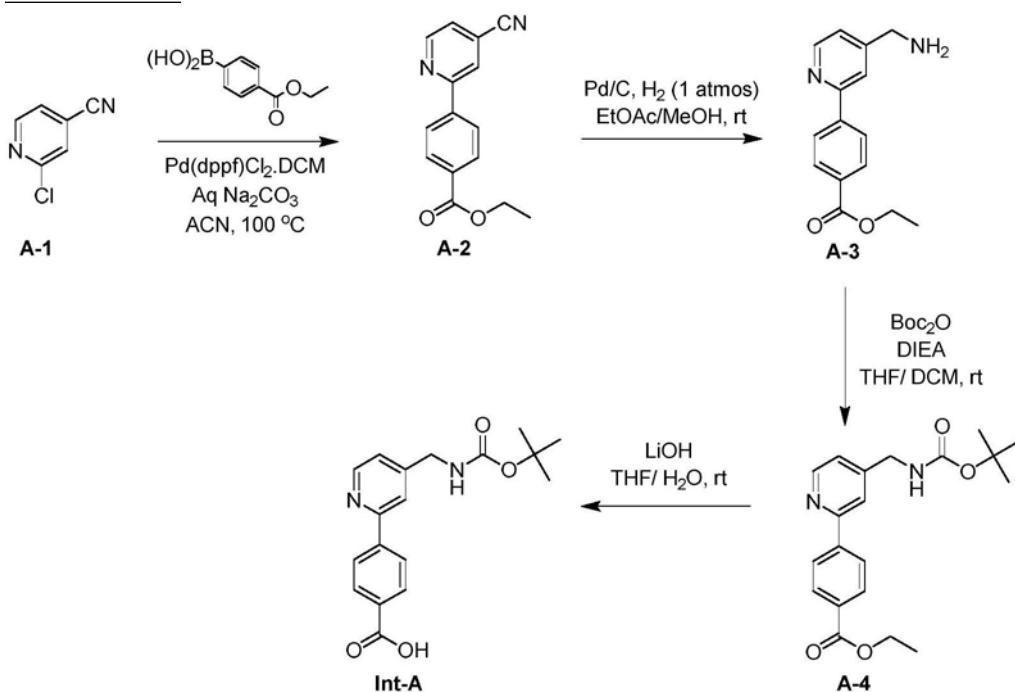
[0612] 化疗包括抗癌剂的使用。

[0613] 在一个方面,本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种抗癌剂联合施用或配制。

## 实施例

[0614] 提供以下实施例仅仅是为了说明目的,而并非限制此处提供的权利要求的范围。

[0615] Int-A的合成



[0616]

[0617] 步骤1:4-(4-氰基吡啶-2-基)苯甲酸乙酯(A-2)

[0618] 在室温下,将2-氯-4-吡啶甲腈A-1(1.0g, 7.22mmol)、4-乙氧基硼基苯基硼酸(1.68g, 8.66mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(4mL, 8.0mmol)和MeCN(12mL)的搅拌溶液用氮气流吹

扫10min。向混合物中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·DCM(264mg,0.36mmol)。将混合物密封并在100℃下加热45min。冷却至室温后,将混合物用MeCN(50mL)稀释,并且通过过滤收集所得固体并干燥,得到呈白色固体的化合物A-2(1.43g,79%),其不需要进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ88.94(m,1H),8.58(s,1H),8.28-8.31(m,2H),8.06-8.10(m,2H),7.88(m,1H),4.30-4.40(m,2H),1.25-1.40(m,3H);LCMS质量:253.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0619] 步骤2:4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯甲酸乙酯(A-3)

[0620] 将腈A-2(1.43g,5.67mmol)、10wt%Pd/C(0.28mmol,5mol%)和EtOAc:MeOH(1:1,100mL)的混合物在H<sub>2</sub>气(1个大气压)、室温下搅拌16h。将混合物通过硅藻土(celite)过滤并用另外的MeOH(100mL)洗涤该硅藻土。将合并的滤液减压浓缩,得到呈油状物的化合物A-3(1.14g,79%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ88.58(m,1H),8.21-8.24(m,2H),8.02-8.06(m,3H),7.36(m,1H),4.25-4.35(m,2H),4.11(br s,2H),3.15(s,2H),1.25-1.40(m,3H);LCMS质量:257.0(M<sup>+</sup>+1)。

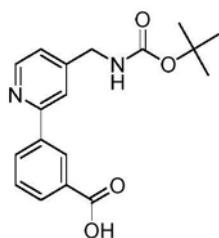
[0621] 步骤3:4-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)苯甲酸乙酯(A-4)

[0622] 向室温下胺A-3(1.14g,4.45mmol)在THF:DCM(2:1,30mL)的混合物中的搅拌溶液中添加二碳酸二叔丁酯(1.46g,6.67mmol)和DIEA(1.44g,11.13mmol)。将混合物在室温下搅拌15min。使混合物在DCM(100mL)和0.5M HCl水溶液(50mL)之间分配。将有机层分离,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶;在己烷中的0-70%EtOAc),得到呈固体的化合物A-4(1.42g,78%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ88.62(m,1H),8.17-8.20(m,2H),8.05-8.08(m,2H),7.89(m,1H),7.55(m,1H),7.25(m,1H),4.20-4.40(m,2H),4.15-4.30(m,2H),1.26-1.40(m,12H);LCMS质量:357.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0623] 步骤4:4-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)苯甲酸(Int-A)

[0624] 向室温下酯A-4(805mg,2.26mmol)在THF(17mL)中的搅拌溶液中添加2M LiOH水溶液(12mL,24mmol),并将混合物在室温下搅拌72h。将混合物冷却至0℃,用2M HCl水溶液中和,随后用饱和柠檬酸水溶液酸化至pH 3-4。使混合物在EtOAc(60mL)和水(20mL)之间分配。将有机层分离,并用EtOAc(30mL)反萃取水层。将合并的有机层干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩,得到呈白色固体的Int-A(741mg,100%),其不需要进一步纯化。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ88.61(m,1H),8.10-8.16(m,2H),8.00-8.06(m,2H),7.87(m,1H),7.56(m,1H),7.22(m,1H),4.20-4.25(m,2H),1.41(s,9H);LCMS质量:329.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0625] Int-B的合成



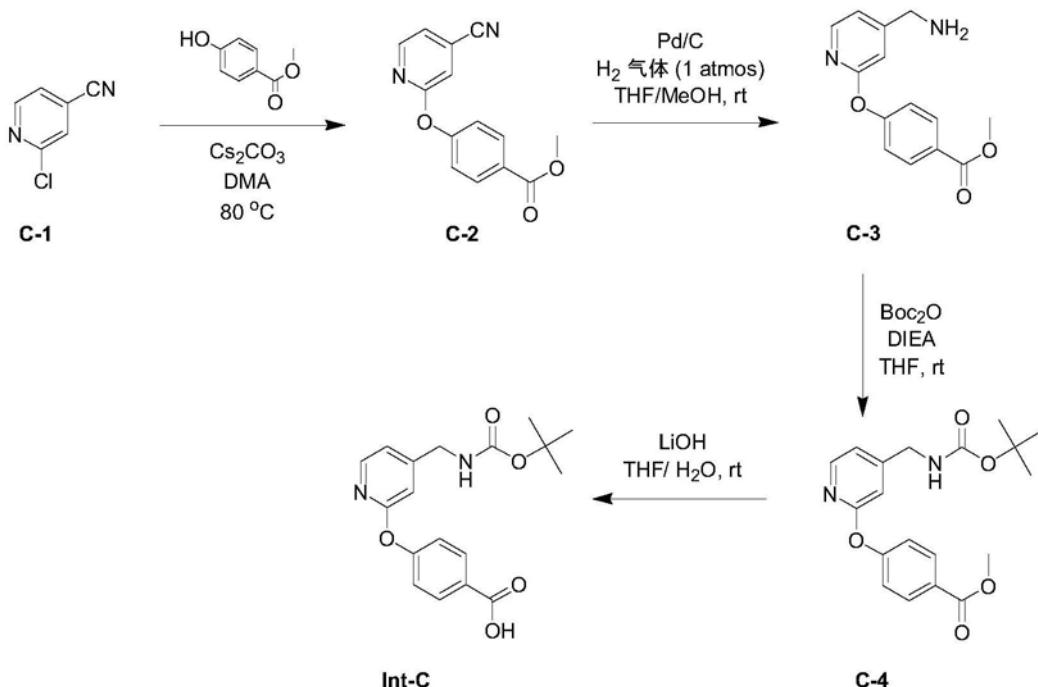
**Int-B**

[0627] 3-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)苯甲酸(Int-B)

[0628] 采用针对Int-A描述的程序,在步骤1中使用3-甲氧基羰基苯基硼酸频哪醇酯制备标题化合物(Int-B)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ12.99(s,1H),8.59-8.62(m,2H),8.28(m,1H),7.99(m,1H),7.86(m,1H),7.55-7.65(m,2H),7.23(m,1H),4.22-4.24(m,2H),1.40(s,

9H) ;LCMS质量:329.0 ( $M^++1$ )。

[0629] Int-C的合成



[0630]

[0631] 步骤1:4-((4-氰基吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(C-2)

[0632] 向2-氯-4-吡啶甲腈C-1(1.0g, 7.22mmol)和4-羟基苯甲酸甲酯(1.10g, 7.22mmol)在DMA(10ml)中的溶液中添加 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.53g, 10.83mmol)。将反应混合物在80°C加热1h。冷却至室温后,使混合物在水(200mL)和EtOAc(100mL)之间分配。将有机层分离,并用EtOAc(1x100ml)反萃取水层。将合并的有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ ),过滤,随后减压浓缩。将粗残余物纯化(硅胶;使用在己烷中的0-60%EtOAc洗脱),得到呈固体的化合物C-2(1.07g, 58%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.39(m, 1H), 7.99-8.03(m, 2H), 7.74(m, 1H), 7.63(m, 1H), 7.28-7.32(m, 2H), 3.84(s, 3H); LCMS质量:255.0 ( $M^++1$ )。

[0633] 步骤2:4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(C-3)

[0634] 使用针对化合物A-3描述的程序(参见Int-A步骤2),由4-((4-氰基吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(C-2)制备标题化合物(C-3)(1.09g, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.08(m, 1H), 7.96-8.00(m, 2H), 7.15-7.22(m, 3H), 7.10(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.78(s, 2H); LCMS质量:259.0 ( $M^++1$ )。

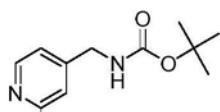
[0635] 步骤3:4-((4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(C-4)

[0636] 使用针对化合物A-4描述的程序(参见Int-A合成的步骤3),由4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(C-3)制备标题化合物(C-4)(1.01g, 67%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 88.10(m, 1H), 7.96-8.00(m, 2H), 7.52(m, 1H), 7.19-7.22(m, 2H), 7.04(m, 1H), 6.89(m, 1H), 4.15-4.18(m, 2H), 3.84(s, 3H), 1.37(s, 9H); LCMS质量:359.0 ( $M^++1$ )。

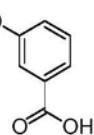
[0637] 步骤4:4-((4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酸(Int-C)

[0638] 使用针对化合物Int-A描述的程序(参见Int-A步骤4),由4-((4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酸甲酯(C-4)制备标题化合物(Int-C)(800mg, 83%)。LCMS质量:345.0 ( $M^++1$ )。

[0639] Int-D的合成



[0640]

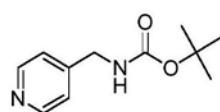


**Int-D**

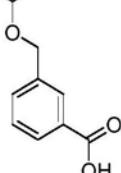
[0641] 3-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)吡啶-2-基)甲基苯甲酸(Int-D)

[0642] 采用针对Int-C描述的程序,在步骤1中使用3-羟基苯甲酸甲酯制备标题化合物(Int-D)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ12.99(s,1H),8.06(m,1H),7.76(m,1H),7.50-7.60(m,3H),7.37(m,1H),7.00(m,1H),6.86(m,1H),4.15-4.17(m,2H),1.37(s,9H);LCMS质量:345.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0643] Int-E的合成



[0644]

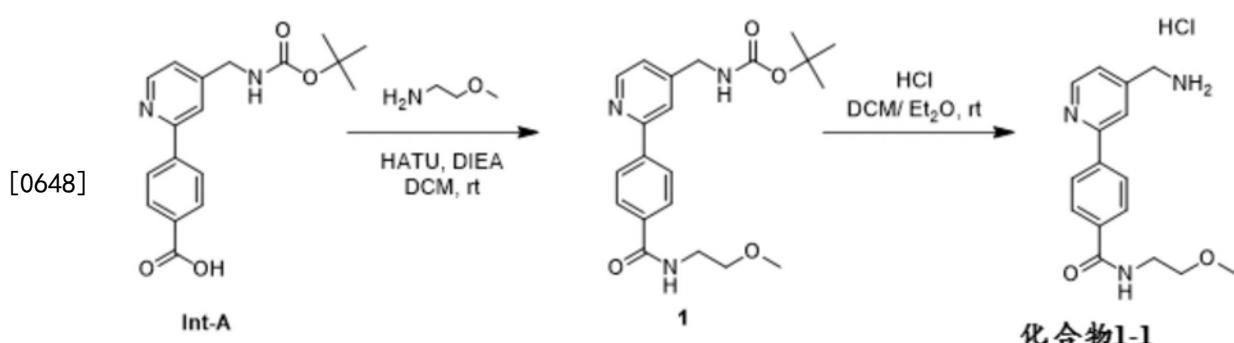


**Int-E**

[0645] 3-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)吡啶-2-基)甲基苯甲酸(Int-E)

[0646] 采用针对Int-C描述的程序,在步骤1中使用3-(羟基甲基)-苯甲酸甲酯制备标题化合物(Int-E)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ13.00(br s,1H),8.06(m,1H),7.98(m,1H),7.86(m,1H),7.66(m,1H),7.43-7.54(m,2H),6.85(m,1H),6.70(m,1H),5.40(s,2H),4.08-4.15(m,2H),1.37(s,9H);LCMS质量:359.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0647] 实施例1:4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-1)



[0649] 步骤1:((2-(4-(2-甲氧基乙基)氨基甲酰基)苯基)吡啶-4-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1)

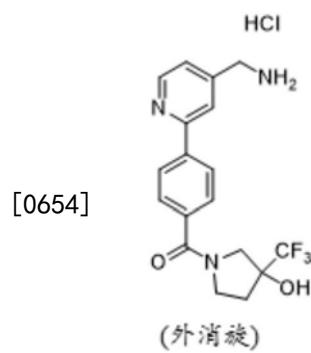
[0650] 向Int-A(80mg,0.244mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加HATU(139mg,0.364mmol),并将混合物在室温下搅拌10min。添加2-甲氧基乙胺(27mg,0.365mmol)和DIEA

(110mg, 0.854mmol), 并将混合物在室温下搅拌20h。减压蒸发DCM, 并使剩余的反应混合物在水(20mL)和EtOAc(20mL)之间分配。将有机层分离, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 随后减压浓缩。将粗残余物纯化(硅胶; 使用在己烷中的0-100% EtOAc洗脱), 得到呈白色固体的化合物1(94mg, 100%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.58-8.63(m, 2H), 8.10-8.15(m, 2H), 7.94-7.98(m, 2H), 7.87(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.22(m, 1H), 4.19-4.24(m, 2H), 3.40-3.50(m, 4H), 3.26(s, 3H), 1.40(s, 9H); LCMS质量: 386.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0651] 步骤2: 4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-1)

[0652] 向室温下酰胺1(94mg, 0.244mmol)在DCM(2mL)中的搅拌混合物中添加在Et<sub>2</sub>O中的2M HCl(2.0mL, 4.0mmol)。将混合物在室温下搅拌18h。将混合物减压浓缩, 得到呈白色固体的标题化合物1-1(73mg, 94%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.63-8.75(br m, 5H), 8.27(m, 1H), 8.15-8.21(m, 2H), 7.97-8.02(m, 2H), 7.52(m, 1H), 4.10-4.20(m, 2H), 3.40-3.50(m, 4H), 3.26(s, 3H); LCMS质量: 286.0(M<sup>+</sup>+1)。

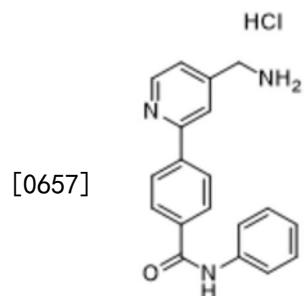
[0653] 实施例2: 外消旋-(4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐(化合物1-2)



### 化合物1-2

[0655] 采用针对实施例1的程序, 在步骤1中使用外消旋-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(1-2)。LCMS质量: 366.0(M<sup>+</sup>+1)。

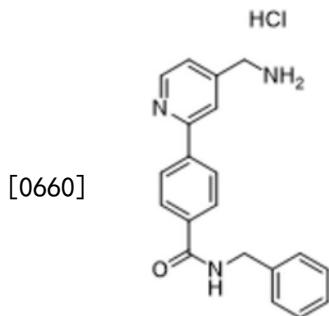
[0656] 实施例3: 4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苯基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-3)



### 化合物1-3

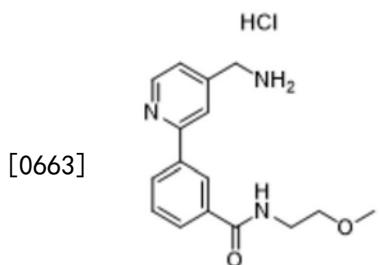
[0658] 采用针对实施例1的程序, 在步骤1中使用苯胺制备标题化合物(1-3)。LCMS质量: 304.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0659] 实施例4: 4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苄基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-4)

**化合物1-4**

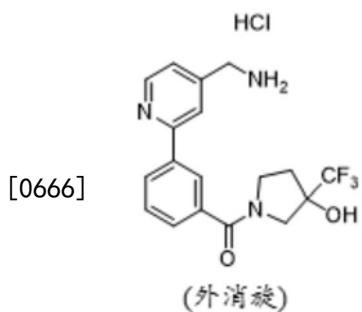
[0661] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用苯胺制备标题化合物(1-4)。LCMS质量:318.0 ( $M^++1$ )。

[0662] 实施例5:3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-5)

**化合物1-5**

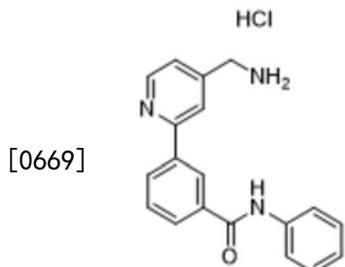
[0664] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-B制备标题化合物(1-5)。LCMS质量:286.0 ( $M^++1$ )。

[0665] 实施例6:外消旋-(3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐(化合物1-6)

**化合物1-6**

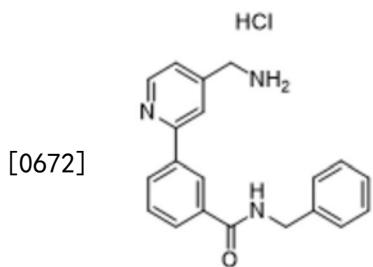
[0667] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-B和外消旋-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(1-6)。LCMS质量:366.0 ( $M^++1$ )。

[0668] 实施例7:3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苯基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-7)

**化合物1-7**

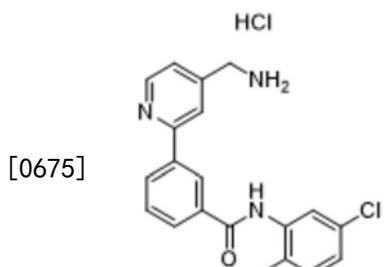
[0670] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-B和苯胺制备标题化合物(1-7)。LCMS质量:304.0 ( $M^++1$ )。

[0671] 实施例8:3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-苄基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-8)

**化合物1-8**

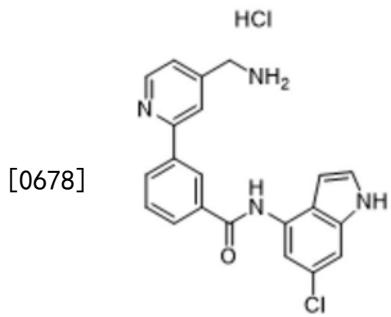
[0673] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-B和苄胺制备标题化合物(1-8)。LCMS质量:318.0 ( $M^++1$ )。

[0674] 实施例9:3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(5-氯-2-甲基苯基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-9)

**化合物1-9**

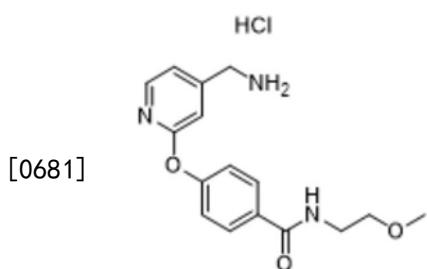
[0676] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-B和5-氯-2-甲基苯胺制备标题化合物(1-9)。LCMS质量:352.0 ( $M^++1$ )。

[0677] 实施例10:3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-N-(6-氯-1H-吲哚-4-基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-10)

**化合物1-10**

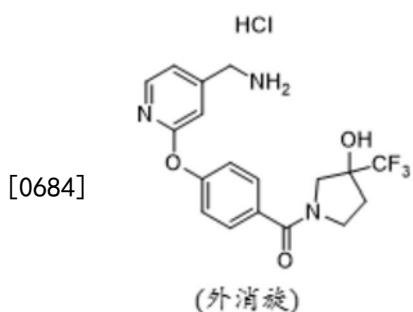
[0679] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-B和6-氯-1H-吲哚-4-胺制备标题化合物(1-10)。LCMS质量:377.0 ( $M^++1$ )。

[0680] 实施例11:4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-11)

**化合物1-11**

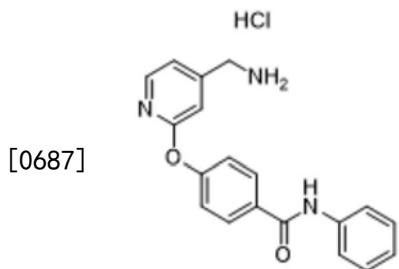
[0682] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-C制备标题化合物(1-11)。LCMS质量:302.0 ( $M^++1$ )。

[0683] 实施例12:外消旋-4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐(化合物1-12)

**化合物1-12**

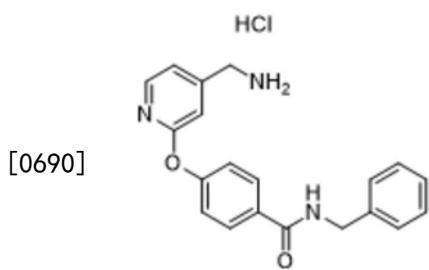
[0685] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-C和外消旋-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(1-12)。LCMS质量:382.0 ( $M^++1$ )。

[0686] 实施例13:4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-13)

**化合物1-13**

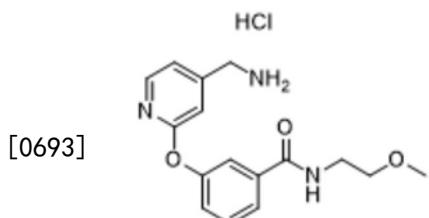
[0688] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-C和苯胺制备标题化合物(1-13)。LCMS质量:320.0 ( $M^++1$ )。

[0689] 实施例14:4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苄基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-14)

**化合物1-14**

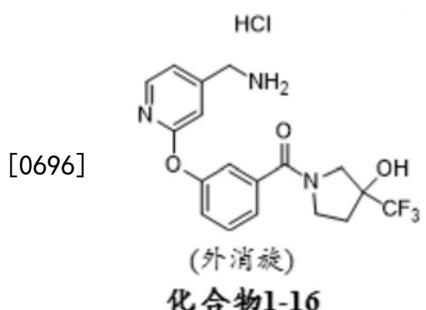
[0691] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-C和苄胺制备标题化合物(1-14)。LCMS质量:334.0 ( $M^++1$ )。

[0692] 实施例15:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-15)

**化合物1-15**

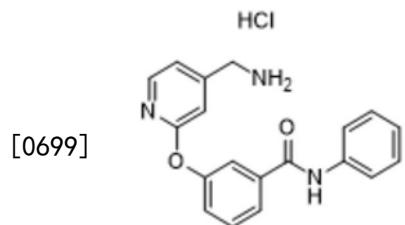
[0694] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D制备标题化合物(1-15)。LCMS质量:302.0 ( $M^++1$ )。

[0695] 实施例16:外消旋-(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐(化合物1-16)

**化合物1-16**

[0697] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和外消旋-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(1-16)。LCMS质量:382.0 ( $M^++1$ )。

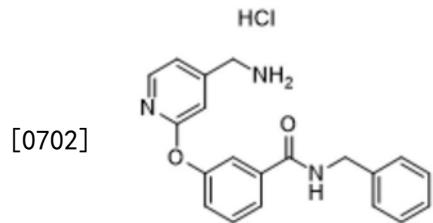
[0698] 实施例17:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-17)



**化合物1-17**

[0700] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和苯胺制备标题化合物(1-17)。LCMS质量:320.0 ( $M^++1$ )。

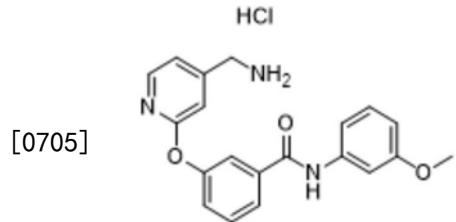
[0701] 实施例18:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苄基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-18)



**化合物1-18**

[0703] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和苄胺制备标题化合物(1-18)。LCMS质量:334.0 ( $M^++1$ )。

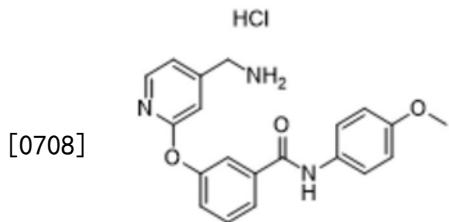
[0704] 实施例19:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(3-甲氧基苯基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-19)



**化合物1-19**

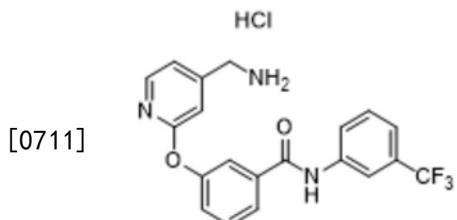
[0706] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和3-甲氧基苯胺制备标题化合物(1-19)。LCMS质量:350.0 ( $M^++1$ )。

[0707] 实施例20:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-甲氧基苯基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-20)

**化合物1-20**

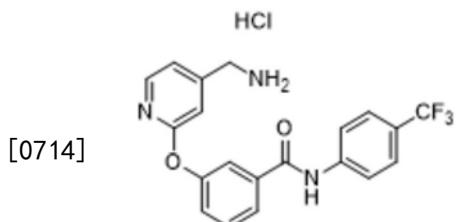
[0709] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和4-甲氧基苯胺制备标题化合物(1-20)。LCMS质量:350.0 ( $M^++1$ )。

[0710] 实施例21:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(3-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-21)

**化合物1-21**

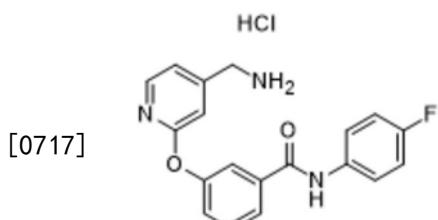
[0712] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和3-(三氟甲基)苯胺制备标题化合物(1-21)。LCMS质量:388.0 ( $M^++1$ )。

[0713] 实施例22:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-22)

**化合物1-22**

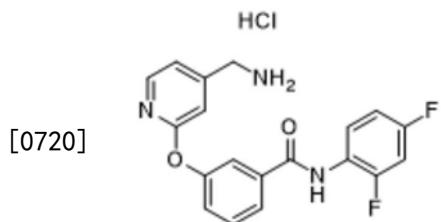
[0715] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和4-(三氟甲基)苯胺制备标题化合物(1-22)。LCMS质量:388.0 ( $M^++1$ )。

[0716] 实施例23:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-氟苯基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-23)

**化合物1-23**

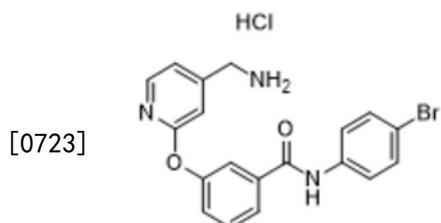
[0718] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和4-氟苯胺制备标题化合物(1-23)。LCMS质量:338.0 ( $M^++1$ )。

[0719] 实施例24:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2,4-二氟苯基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-24)

**化合物1-24**

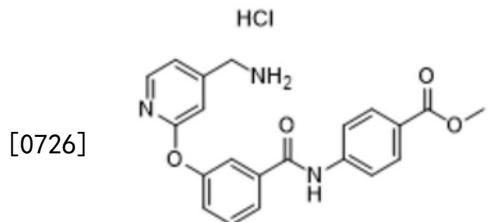
[0721] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和2,4-二氟苯胺制备标题化合物(1-24)。LCMS质量:356.0 ( $M^++1$ )。

[0722] 实施例25:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-溴苯基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-25)

**化合物1-25**

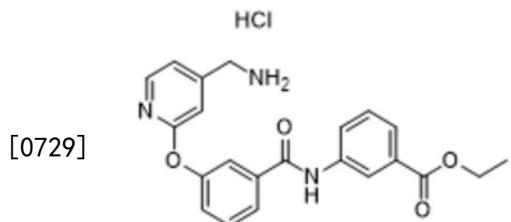
[0724] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和4-溴苯胺制备标题化合物(1-25)。LCMS质量:398.0和400.0 ( $M^++1$ ) (Br同位素模式)。

[0725] 实施例26:4-(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸甲酯盐酸盐(化合物1-26)

**化合物1-26**

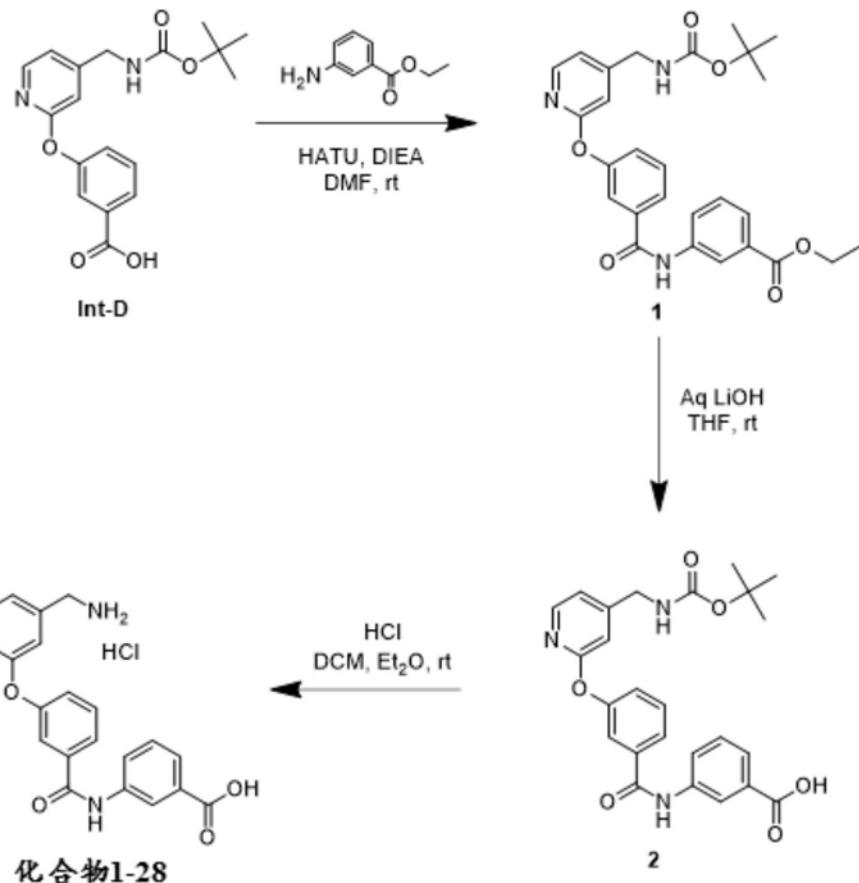
[0727] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和4-氨基苯甲酸甲酯制备标题化合物(1-26)。LCMS质量:378.0 ( $M^++1$ )。

[0728] 实施例27:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸乙酯盐酸盐(化合物1-27)

**化合物1-27**

[0730] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和3-氨基苯甲酸乙酯制备标题化合物(1-27)。LCMS质量:392.0 ( $M^+ + 1$ )。

[0731] 实施例28:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸盐酸盐(化合物1-28)



[0732]

[0733] 步骤1:3-((4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸乙酯(1)

[0734] 向Int-D(200mg,0.58mmol)在DMF(4mL)中的搅拌溶液中添加HATU(442mg,1.16mmol),并将混合物在室温下搅拌20min。添加3-氨基苯甲酸乙酯(144mg,0.87mmol)和DIEA(224mg,1.74mmol),并将混合物在室温下搅拌20h。将反应混合物用水(15mL)和盐水(1mL)稀释,并用EtOAc(3x10mL)萃取混合物。将合并的有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,随后减压浓缩。将粗残余物纯化(硅胶;使用在己烷中的0-80%EtOAc洗脱),得到呈黄色油状物的化合物1(155mg,54%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ10.46(s,1H),8.40(m,1H),8.03-8.10(m,2H),7.85(m,1H),7.67-7.76(m,2H),7.46-7.62(m,3H),7.37(m,1H),7.02(m,1H),6.87(m,1H),4.28-4.35(m,2H),4.14-4.20(m,2H),1.38(s,9H),1.30-1.37(m,3H);LCMS质量:514.0( $M^+ + Na$ )。

[0735] 步骤2:3-((4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸(2)

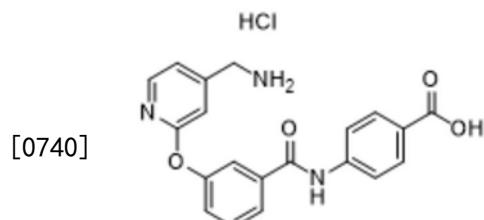
[0736] 向室温下酯1(111mg,0.226mmol)在THF(1.5mL)中的搅拌溶液中添加2M LiOH水溶液(1.5mL,3.0mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物用水(4mL)稀释,随后用饱和柠檬酸水溶液酸化至pH 3-4。用EtOAc(2x30mL)萃取混合物,并将合并的有机层干燥

( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) ,过滤并减压浓缩。将粗残余物纯化(硅胶;使用在己烷中的0-100% $\text{EtOAc}$ 洗脱),得到呈白色固体的化合物2(69mg,68%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$  12.99 (s, 1H) , 10.43 (s, 1H) , 8.39 (m, 1H) , 8.00-8.10 (m, 2H) , 7.85 (m, 1H) , 7.74 (m, 1H) , 7.68 (m, 1H) , 7.42-7.62 (m, 3H) , 7.35 (m, 1H) , 7.02 (m, 1H) , 6.87 (m, 1H) , 4.15-4.25 (m, 2H) , 1.38 (s, 9H) ; LCMS质量: 486.0 ( $\text{M}^++\text{Na}$ ) 。

[0737] 步骤3:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-28)

[0738] 使用实施例1步骤2中所述的程序,由3-((4-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺(2)(48mg,89%)获得标题化合物(1-28)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : $\delta$  10.49 (s, 1H) , 8.56 (br s, 3H) , 8.40 (m, 1H) , 8.19 (m, 1H) , 8.04 (m, 1H) , 7.87 (m, 1H) , 7.56-7.73 (m, 3H) , 7.46 (m, 1H) , 7.38 (m, 1H) , 7.24-7.30 (m, 2H) , 4.09-4.16 (m, 2H) ; LCMS质量: 364.0 ( $\text{M}^++1$ ) 。

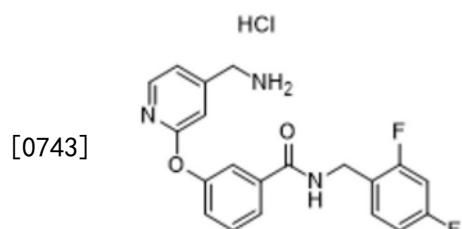
[0739] 实施例29:4-((3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)苯甲酸盐酸盐(化合物1-29)



**化合物1-29**

[0741] 采用针对实施例28的程序,在步骤1中使用4-氨基苯甲酸甲酯制备标题化合物(1-29)。LCMS质量: 364.0 ( $\text{M}^++1$ ) 。

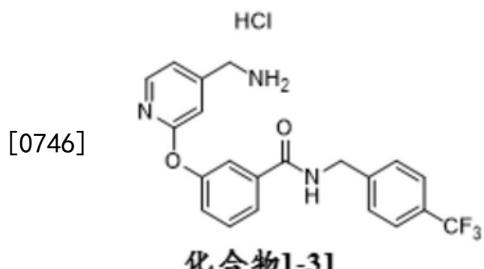
[0742] 实施例30:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2,4-二氟苄基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-30)



**化合物1-30**

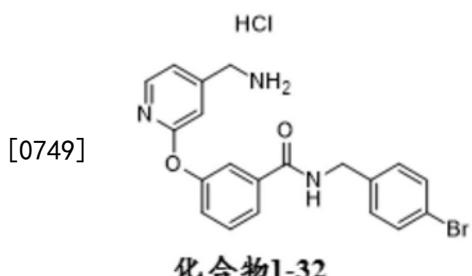
[0744] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和2,4-二氟苄胺制备标题化合物(1-30)。LCMS质量: 370.0 ( $\text{M}^++1$ ) 。

[0745] 实施例31:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-(三氟甲基)苄基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-31)



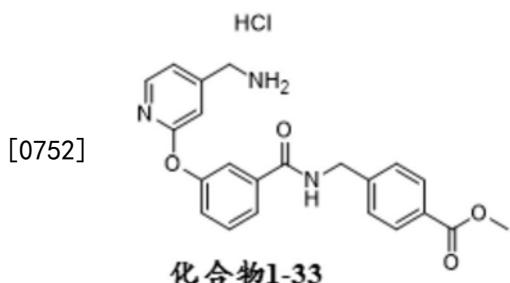
[0747] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和4-(三氟甲基) 苄胺制备标题化合物(1-31)。LCMS质量:402.0 ( $M^++1$ )。

[0748] 实施例32:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(4-溴苄基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-32)



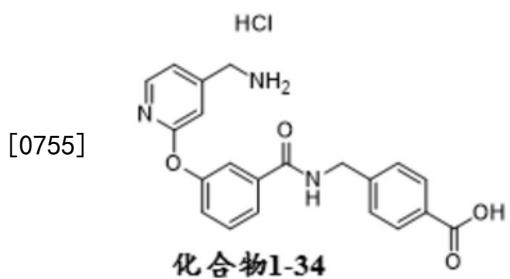
[0750] 采用针对实施例1的程序，在步骤1中使用Int-D和4-溴苄胺制备标题化合物(1-32)。LCMS质量:412.0和414.0( $M^++1$ ) (Br同位素模式)。

[0751] 实施例33:4-((3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐(化合物1-33)



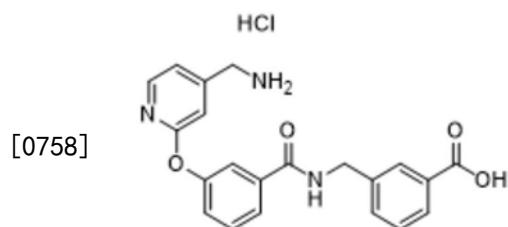
[0753] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和4-(氨甲基)苯甲酸甲酯盐酸盐制备标题化合物(1-33)。LCMS质量:392.0 ( $M^++1$ )。

[0754] 实施例34:4-((3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸盐酸盐(化合物1-34)



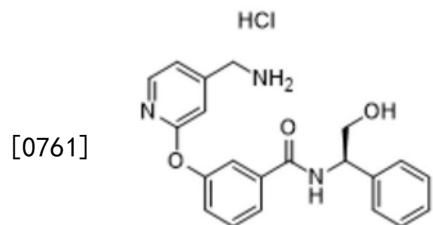
[0756] 采用针对实施例28的程序，在步骤1中使用4-(氨甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物(1-34)。LCMS质量:378.0 ( $M^++1$ )。

[0757] 实施例35:3-((3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酰胺基)甲基)苯甲酸盐酸盐(化合物1-35)

**化合物1-35**

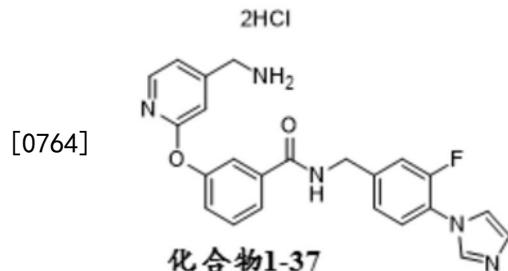
[0759] 采用针对实施例28的程序,在步骤1中使用3-(氨甲基)苯甲酸甲酯制备标题化合物(1-35)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.23 (m, 1H), 8.59 (br s, 3H), 8.17 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 4.47-4.52 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H); LCMS质量:378.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0760] 实施例36:(R)-3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(2-羟基-1-苯乙基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-36)

**化合物1-36**

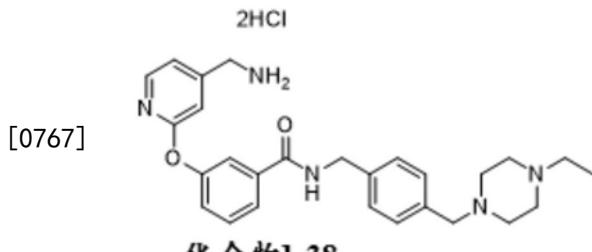
[0762] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和(R)-(-)-2-苯甘氨醇制备标题化合物(1-36)。LCMS质量:364.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0763] 实施例37:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(3-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苄基)苯甲酰胺二盐酸盐(化合物1-37)

**化合物1-37**

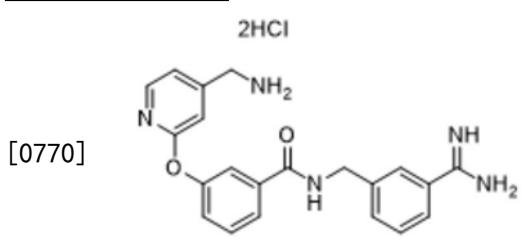
[0765] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和[3-氟-4-(1H-咪唑-1-基)苯基]甲胺制备标题化合物(1-37)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.58 (s, 1H), 9.41 (m, 1H), 8.69 (br s, 3H), 8.12-8.17 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.26-7.81 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.25-7.33 (m, 3H), 4.52-4.54 (m, 2H), 4.07-4.13 (m, 2H); LCMS质量:418.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0766] 实施例38:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(4-(4-乙基哌嗪-1-基)苄基)苯甲酰胺二盐酸盐(化合物1-38)



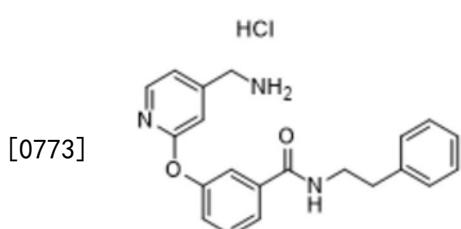
[0768] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和4-(4-乙基哌嗪-1-基甲基)苄胺制备标题化合物(1-38)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.23 (m, 1H), 8.58 (br s, 3H), 8.16 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.50-7.63 (m, 4H), 7.22-7.39 (m, 5H), 4.46-4.48 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.00-4.11 (m, 2H), 3.05-3.70 (m, 10H), 1.19-1.24 (m, 3H); LCMS质量:460.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0769] 实施例39:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(3-甲脒基苄基)苯甲酰胺二盐酸盐(化合物1-39)



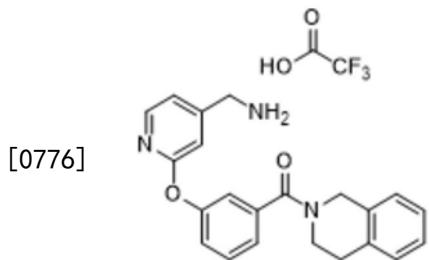
[0771] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和3-氨基甲基苯甲脒二盐酸盐制备标题化合物(1-39)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.35 (m, 1H), 8.78 (br s, 3H), 8.49 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 7.70-7.82 (m, 3H), 7.64 (m, 1H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 3H), 4.49-4.51 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H); LCMS质量:376.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0772] 实施例40:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-苯乙基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-40)



[0774] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和2-苯乙胺制备标题化合物(1-40)。LCMS质量:348.0 (M<sup>+</sup>+1)。

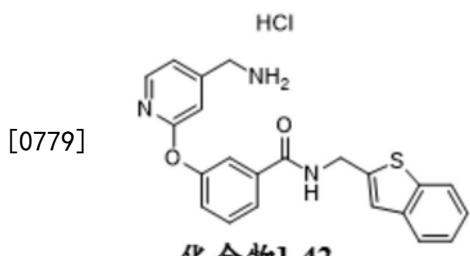
[0775] 实施例41:(3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯基)(3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基)甲酮三氟乙酸盐(化合物1-41)



化合物1-41

[0777] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和1,2,3,4-四氢异喹啉制备标题化合物(1-41)。LCMS质量:360.0 ( $M^++1$ )。

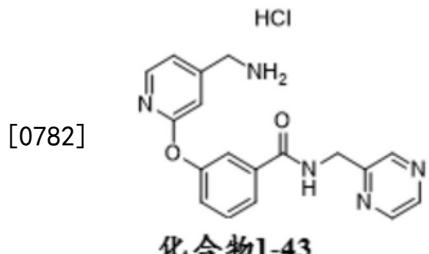
[0778] 实施例42:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-N-(苯并[b]噻吩-2-基甲基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-42)



化合物1-42

[0780] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和1-苯并噻吩-2-基甲基胺制备标题化合物(1-42)。LCMS质量:390.0 ( $M^+ + 1$ )。

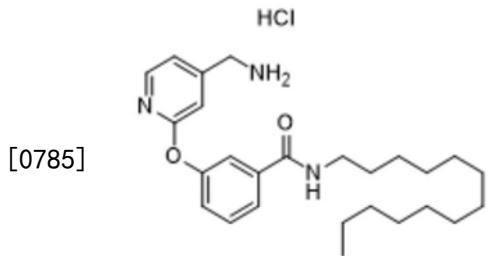
[0781] 实施例43:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-(吡嗪-2-基甲基)苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-43)



化合物1-43

[0783] 采用针对实施例1的程序，在步骤1中使用Int-D和2-(氨甲基)吡嗪制备标题化合物(1-43)。LCMS质量:336.0 ( $M^++1$ )。

[0784] 实施例44:3-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-十三烷基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-44)

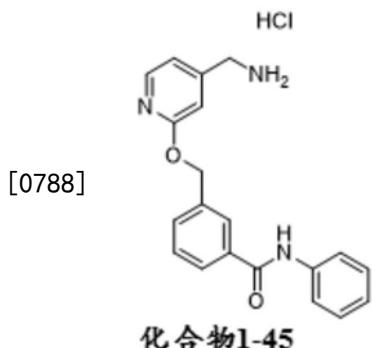


化合物1-44

[0786] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-D和十三烷胺制备标题化合物(1-

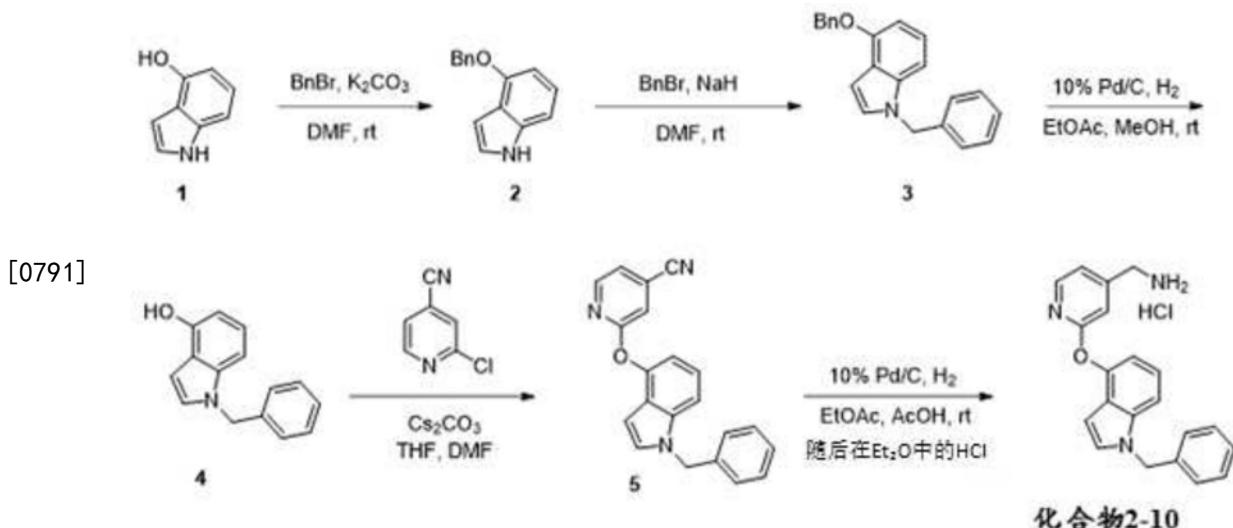
44) LCMS质量:426.0 ( $M^++1$ )。

[0787] 实施例45:3-(((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)甲基)-N-苯基苯甲酰胺盐酸盐(化合物1-45)



[0789] 采用针对实施例1的程序,在步骤1中使用Int-E和苯胺制备标题化合物(1-45)。LCMS质量:334.0 ( $M^++1$ )。

[0790] 实施例46:(2-((1-苄基-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-10)



[0792] 步骤1:4-(苄氧基)-1H-吲哚(2)

[0793] 向室温下1H-吲哚-4-醇1(3.2g,12.9mmol)在DMF(17mL)中的搅拌溶液中添加苄基溴(2.43g,14.2mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.35g,38.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1.5h。添加另外的苄基溴(0.40g,2.33mmol),并将混合物在室温下搅拌30min。将混合物用水(200mL)稀释并用EtOAc(3x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将粗品纯化(硅胶;0-60%EtOAc/己烷洗脱),得到呈琥珀色油状物的化合物2(2.88g,100%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ11.08(s,1H),7.20-7.55(m,5H),6.93-7.10(m,3H),6.58(m,1H),6.48(m,1H),5.19(s,2H)。

[0794] 步骤2:1-苄基-4-(苄氧基)-1H-吲哚(3)

[0795] 向室温下化合物2(250mg,1.12mmol)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中添加NaH(56mg,矿物油中的60%分散体,1.40mmol)。将混合物在室温下搅拌15min,然后冷却至0℃。添加苄基溴(210mg,1.23mmol)在DMF(0.7mL)中的溶液,并将混合物升温至室温并搅拌2h。将混合物减压浓缩,随后在水(50mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机层分离,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤

并减压浓缩。将粗品纯化(硅胶;0-60%EtOAc/己烷洗脱),得到呈白色固体的化合物3(302mg,86%)。LCMS质量:314.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0796] 步骤3:1-苄基-1H-吲哚-4-醇(4)

[0797] 在惰性气氛下,向化合物3(302mg,0.96mmol)在EtOAc(10mL)和MeOH(7mL)中的搅拌溶液中添加10%Pd/C(10%wt%,5mol%)。将反应混合物抽真空,并在室温、H<sub>2</sub>气氛(气球)下搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并将残余物纯化(硅胶;0-100%EtOAc/己烷洗脱),得到呈白色固体的化合物4(214mg,100%)。LCMS质量:224.0(M<sup>+</sup>+1)。

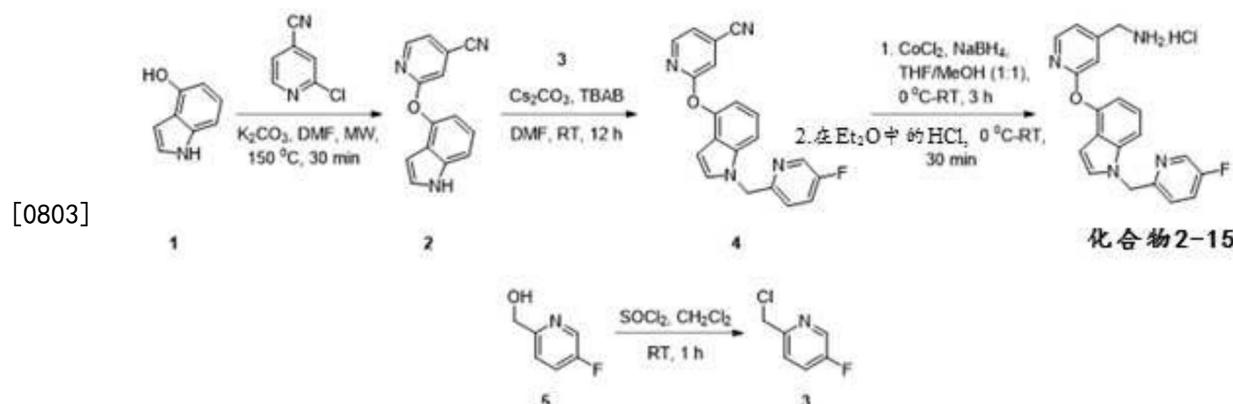
[0798] 步骤4:2-((1-苄基-1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈(5)

[0799] 向室温下2-氯吡啶-4-甲腈(29mg,0.210mmol)和化合物4(50mg,0.210mmol)在THF:DMF(1:1,3mL)中的搅拌溶液中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(205mg,0.63mmol)。将混合物在60℃下搅拌4h。添加另外的2-氯吡啶-4-甲腈(10mg,0.07mmol),并将混合物在40℃下搅拌60h。将混合物减压浓缩,并将残余物纯化(硅胶;0-100%EtOAc/己烷洗脱),得到呈橙色油状物的化合物5(52mg,73%)。LCMS质量:326.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0800] 步骤5:(2-((1-苄基-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-10)

[0801] 向化合物5(52mg,0.160mmol)在EtOAc(1.5mL)和HOAc(1mL)的混合物中的搅拌溶液中添加10%Pd/C(10%wt%,5mol%)。将反应混合物抽真空,并在室温、H<sub>2</sub>气氛(气球)下搅拌3.5h。添加另外的10%Pd/C(10%wt%,5mol%),并将混合物在H<sub>2</sub>气氛(气球)下再搅拌1.5h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤并用EtOAc(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩,并将残余物通过HPLC(Waters XTerra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50×100mm柱;使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)纯化,得到呈三氟乙酸盐的(2-((1-苄基-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺。将该盐溶于水和EtOAc的混合物中并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液碱化。将混合物用EtOAc萃取,并将有机层分离,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将残余物溶于THF(1mL)中,并向其添加在乙醚(1mL)中的2M HCl。将混合物在室温下搅拌30min。减压浓缩,得到呈浅黄色固体的化合物2-10(29mg,50%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.32(br s,3H),8.10(m,1H),7.45(m,1H),7.15-7.38(m,8H),7.09(m,1H),6.74(m,1H),6.10(m,1H),5.42(s,2H),4.06(s,2H);LCMS质量:330.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0802] 实施例47:(2-((1-(5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-15)



[0804] 步骤1:2-((1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈(2)

[0805] 向1H-吲哚-4-醇1(1g, 7.52mmol)在DMF(10mL)中的搅拌溶液中添加2-氯异烟腈(0.52g, 3.76mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5g, 11.28mmol)。将反应混合物在微波合成仪中在150℃下加热30min。将反应混合物冷却至室温,用水(40mL)稀释,随后用Et<sub>2</sub>O(2x60mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(20mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将粗残余物纯化(硅胶;20%EtOAc/己烷洗脱),得到呈浅棕色固体的化合物2(250mg, 14%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.30(br s, 1H), 8.32(dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 7.58-7.56(m, 1H), 7.53(dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 2H), 7.11(t, J=7.9Hz, 1H), 6.79(d, J=7.6Hz, 1H), 6.08-6.05(m, 1H); LCMS质量: 235.9(M<sup>+</sup>+1)。

[0806] 步骤2: 2-(氯甲基)-5-氟吡啶(3)

[0807] 向室温、惰性气氛下的(5-氟吡啶-2-基)甲醇5(500mg, 3.94mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)中的搅拌溶液中逐滴添加SOC<sub>l</sub><sub>2</sub>(0.43mL, 5.9mmol),并将混合物搅拌1h。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>(40mL)猝灭,并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x50mL)萃取。将合并的有机萃取物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩,得到呈浅棕色粘性液体的化合物3(620mg)。该物质无需纯化即可使用。

[0808] 步骤3: 2-((1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈(4)

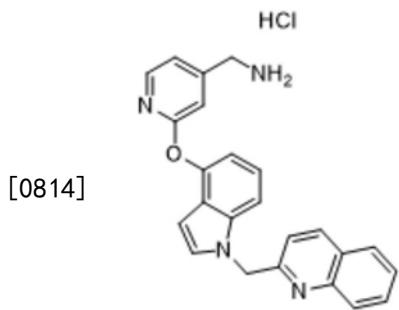
[0809] 向室温、惰性气氛下化合物2(100mg, 0.42mmol)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加2-(氯甲基)-5-氟吡啶3(92mg, 0.64mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(276mg, 0.85mmol)和nBu<sub>4</sub>NBr(催化剂)。将混合物在室温下搅拌12h。将反应混合物用水(20mL)猝灭,并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶;10%EtOAc/己烷洗脱),得到呈灰白色固体的化合物4(110mg, 75%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 88.53(d, J=2.9Hz, 1H), 8.30(d, J=4.9Hz, 1H), 7.69(td, J=8.7, 2.9Hz, 1H), 7.62(s, 1H), 7.54(dd, J=5.1, 1.0Hz, 1H), 7.45(d, J=2.9Hz, 1H), 7.37(d, J=8.1Hz, 1H), 7.25(dd, J=8.7, 4.3Hz, 1H), 7.12(t, J=8.0Hz, 1H), 6.82(d, J=7.5Hz, 1H), 6.15(d, J=2.6Hz, 1H), 5.52(s, 2H); LCMS质量: 345.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0810] 步骤4: (2-((1-((5-氟吡啶-2-基)甲基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-15)

[0811] 向0℃下化合物4(110mg, 0.32mmol)在THF/MeOH(1:1, 10mL)中的搅拌溶液中分批添加CoCl<sub>2</sub>(82mg, 0.64mmol)和NaBH<sub>4</sub>(121mg, 3.2mmol)。将混合物升温至室温并搅拌3h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将残余物用EtOAc(10mL)洗涤。将滤液减压浓缩。将残余物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将有机层分离,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩,得到所需的胺。

[0812] 在0℃下,向该胺中添加在Et<sub>2</sub>O(10mL)中的2M HCl,并将混合物搅拌30min。减压浓缩,随后用Et<sub>2</sub>O(2x5mL)磨碎,得到呈灰白色固体的化合物2-15(33mg, 27%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 88.54-8.42(m, 4H), 8.10(br d, J=4.9Hz, 1H), 7.72-7.63(m, 1H), 7.42(d, J=2.9Hz, 1H), 7.32(br d, J=8.2Hz, 1H), 7.23(br dd, J=8.6, 4.4Hz, 1H), 7.20-7.15(m, 2H), 7.09(br t, J=7.8Hz, 1H), 6.73(d, J=7.5Hz, 1H), 6.11(d, J=2.6Hz, 1H), 5.50(s, 2H), 4.09-4.06(m, 2H); LCMS质量: 349.0(M<sup>+</sup>+1)。

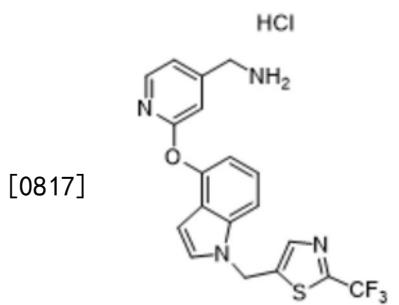
[0813] 实施例48: (2-((1-(喹啉-2-基甲基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-16)



化合物2-16

[0815] 采用针对实施例47的程序,在步骤3中使用2-(溴甲基)喹啉制备标题化合物(2-16)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.58 (br s, 2H), 8.46 (br d, J=8.7Hz, 1H), 8.13 (br d, J=5.5Hz, 2H), 8.02 (br d, J=7.8Hz, 1H), 7.86 (br t, J=7.5Hz, 1H), 7.67 (br t, J=7.4Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.40 (br d, J=8.4Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.11 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.21 (d, J=2.9Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.11-4.08 (m, 2H); LCMS质量:381.0 (M<sup>+</sup>+1)。

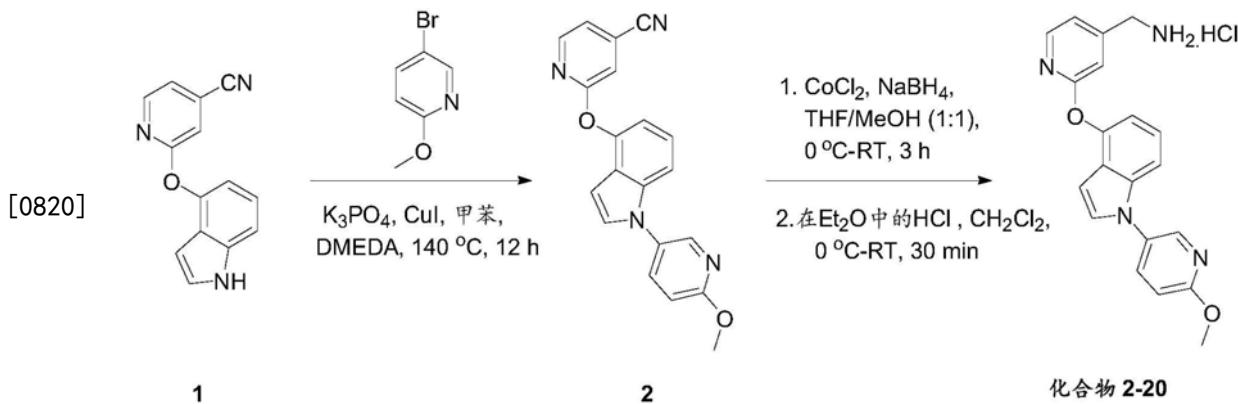
[0816] 实施例49: (2-((1-((2-(三氟甲基)噻唑-5-基)甲基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-17)



化合物2-17

[0818] 采用针对实施例47的程序,在步骤3中使用5-(溴甲基)-2-(三氟甲基)噻唑(关于制备参见US5324837 A1, 1994)制备标题化合物(2-17)。LCMS质量:405.0 ( $M^++1$ )。

[0819] 实施例50: (2-((1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-基)氨基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-20)



[0821] 步骤1:2-((1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-基)氨基)异烟腈(2)

[0822] 将2-((1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈1(来自实施例47,步骤1)(100mg,0.42mmol)在甲苯(5mL)中的溶液在室温、氩气下脱气30min。向混合物中添加5-溴-2-甲氧基吡啶(88mg,

0.47mmol)、N,N'-二甲基乙二胺(15mg,0.17mmol)、磷酸钾(225mg,1.1mmol)和CuI(8mg,0.04mmol)。将混合物密封并在140℃下加热12h。将反应混合物用EtOAc(30mL)稀释,通过硅藻土垫过滤,并将残余物用EtOAc(10mL)洗涤。将滤液部分减压浓缩并用水(10mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶;10%EtOAc/己烷洗脱),得到呈浅绿色固体的化合物2(130mg,89%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.37–8.32(m,2H),7.71(dd,J=8.8,2.7Hz,1H),7.33–7.26(m,2H),7.25–7.17(m,3H),6.98–6.90(m,2H),6.43(d,J=2.9Hz,1H),4.02(s,3H);LCMS质量:343.0(M<sup>+</sup>+1)。

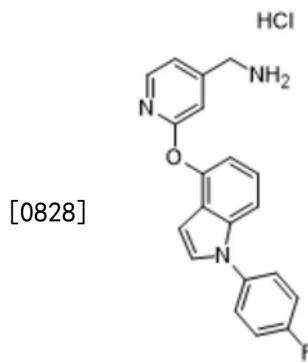
[0823] 步骤2:(2-((1-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-20)

[0824] 向0℃下化合物2(130mg,0.38mmol)在THF/MeOH(1:1,8mL)中的搅拌溶液中分批添加CoCl<sub>2</sub>(98mg,0.76mmol)和NaBH<sub>4</sub>(144mg,3.8mmol)。将混合物升温至室温并搅拌3h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,并将残余物用在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中的10%MeOH洗涤。将滤液用盐水(10mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将残余物通过用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/正戊烷(2x5mL)磨碎进行纯化,得到所需的胺。

[0825] 在0℃下,向在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2mL)中的该胺中添加在Et<sub>2</sub>O(3mL)中的2M HCl,并搅拌30min。将混合物减压浓缩,并将获得的固体用Et<sub>2</sub>O/正戊烷(2x5mL)磨碎,得到呈浅绿色固体的化合物2-20(80mg,49%)。

[0826] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.68(br s,2H),8.42(d,J=2.3Hz,3H),8.14(d,J=5.1Hz,1H),7.98(dd,J=8.8,2.8Hz,1H),7.55(d,J=3.2Hz,1H),7.31–7.25(m,3H),7.23–7.18(m,1H),7.05(d,J=8.9Hz,1H),6.88(dd,J=7.6,0.7Hz,1H),6.32(dd,J=3.3,0.7Hz,1H),4.11(q,J=5.8Hz,2H),3.94(s,3H);LCMS质量:347.1(M<sup>+</sup>+1)。

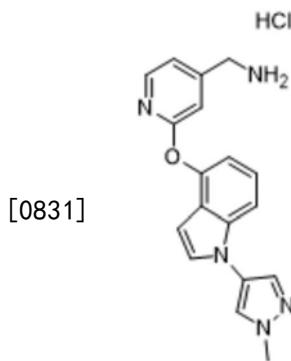
[0827] 实施例51:(2-((1-(4-氟苯基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-18)



**化合物2-18**

[0829] 采用针对实施例50的程序,在步骤1中使用1-溴-4-氟苯制备标题化合物(2-18)。LCMS质量:334.4(M<sup>+</sup>+1)。

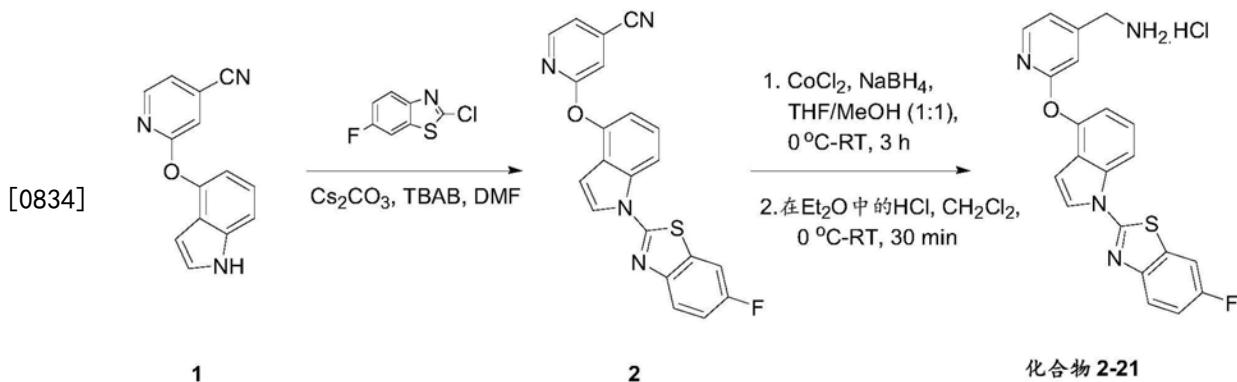
[0830] 实施例52:(2-((1-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-19)



化合物2-19

[0832] 采用针对实施例50的程序,在步骤1中使用4-溴-1-甲基-1H-吡唑制备标题化合物(2-19)。LCMS质量:320.3 ( $M^++1$ )。

[0833] 实施例53: (2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吲哚-4-基)氨基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-21)



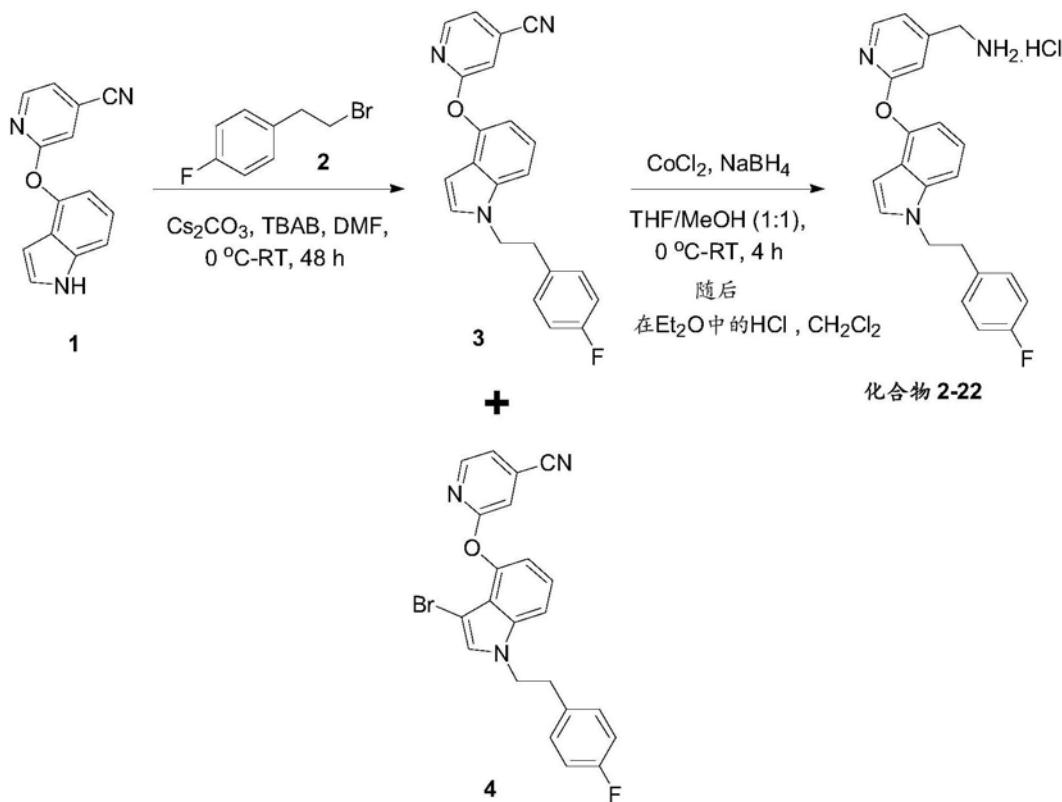
化合物 2-21

[0835] 步骤1:2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吲哚-4-基)氨基)异烟腈(2)

[0836] 将2-((1H-吲哚-4-基)氨基)异烟腈1(来自实施例47,步骤1)(100mg,0.42mmol)、2-氯-6-氟苯并[d]噻唑(117mg,0.63mmol)、nBu<sub>4</sub>NBr(5mol%)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(293mg,0.9mmol)和DMF(5mL)的混合物在室温下搅拌16h。使混合物在水和EtOAc之间分配。将有机层分离,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)，过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶;EtOAc/己烷洗脱)，得到化合物2(125mg,77%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ88.49(m,1H),8.33(m,1H),7.90(m,1H),7.61(m,1H),7.53(m,1H),7.46(m,1H),7.21-7.25(m,3H),7.09(m,1H),6.56(m,1H);LCMS质量:387.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0837] 步骤2: (2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吲哚-4-基)氨基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-21)

[0838] 使用实施例50步骤2中所述的程序,由2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈2制备标题化合物(2-21)(13mg,9%)。LCMS质量:391.0(M<sup>+</sup>+1)。  
[0839] 实施例54:(2-((1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐



[0840]

[0841] 步骤1:2-((1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈(3)和2-((3-溴-1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈(4)

[0842] 向0°C下2-((1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈1(150mg,0.64mmol)(来自实施例47,步骤1)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加1-(2-溴乙基)-4-氟苯2(194mg,0.96mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(416mg,1.28mmol)和nBu<sub>4</sub>NBr(10mg,0.03mmol)。将混合物升温至室温并搅拌48h。将反应混合物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC进行纯化,得到均呈浅黄色油状物的化合物3(70mg,30%)和化合物4(70mg,25%)。

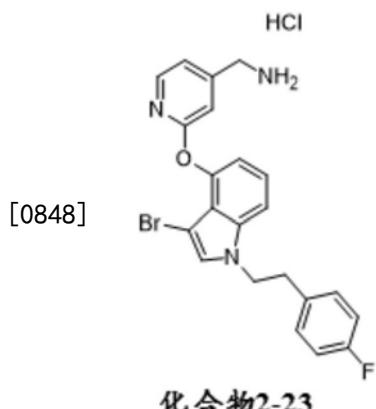
[0843] 化合物3的分析数据:<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.34(dd,J=5.1,0.7Hz,1H),7.24-7.22(m,2H),7.18(dd,J=5.1,1.3Hz,1H),7.09-7.07(m,1H),7.03-6.88(m,5H),6.84(d,J=3.2Hz,1H),6.16(d,J=3.1Hz,1H),4.34(t,J=7.2Hz,2H),3.10(t,J=7.2Hz,2H);LCMS质量:358.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0844] 化合物4的分析数据:<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.30(d,J=4.9Hz,1H),7.26-7.21(m,2H),7.19-7.16(m,2H),7.06-6.90(m,6H),4.31(t,J=7.2Hz,2H),3.10(t,J=7.2Hz,2H);LCMS质量:438.0(M<sup>+</sup>+2)。

[0845] 步骤2:(2-((1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-22)

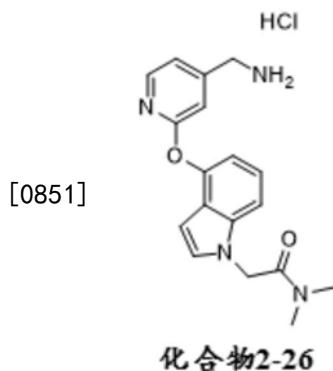
[0846] 使用实施例50步骤2中所述的程序,由2-((1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈3制备标题化合物(2-22)(100mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.45(br s,2H),8.14(d,J=5.1Hz,1H),7.39(d,J=8.3Hz,1H),7.28-7.18(m,4H),7.17-7.05(m,4H),6.75(d,J=7.1Hz,1H),6.03(dd,J=3.1,0.7Hz,1H),4.40(t,J=7.4Hz,2H),4.09(q,J=5.7Hz,2H),3.07(t,J=7.4Hz,2H);LCMS质量:362.6(M<sup>+</sup>+1)。

[0847] 实施例55: (2-((3-溴-1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-23)



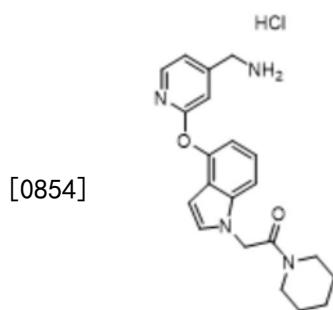
[0849] 使用实施例50步骤2中所述的程序,由2-((3-溴-1-(4-氟苯乙基)-1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈(来自实施例54步骤1的化合物4)制备标题化合物(2-23)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) : δ 8.17 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.17 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.13-7.08 (m, 3H), 7.04-7.02 (m, 1H), 6.96 (t, J=8.8Hz, 2H), 6.84 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.42 (t, J=7.0Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.11 (t, J=7.1Hz, 2H); LCMS质量:441.4 (M<sup>+</sup>+1).

[0850] 实施例56:2-((4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)-N,N-二甲基乙酰胺盐酸盐(化合物2-26)



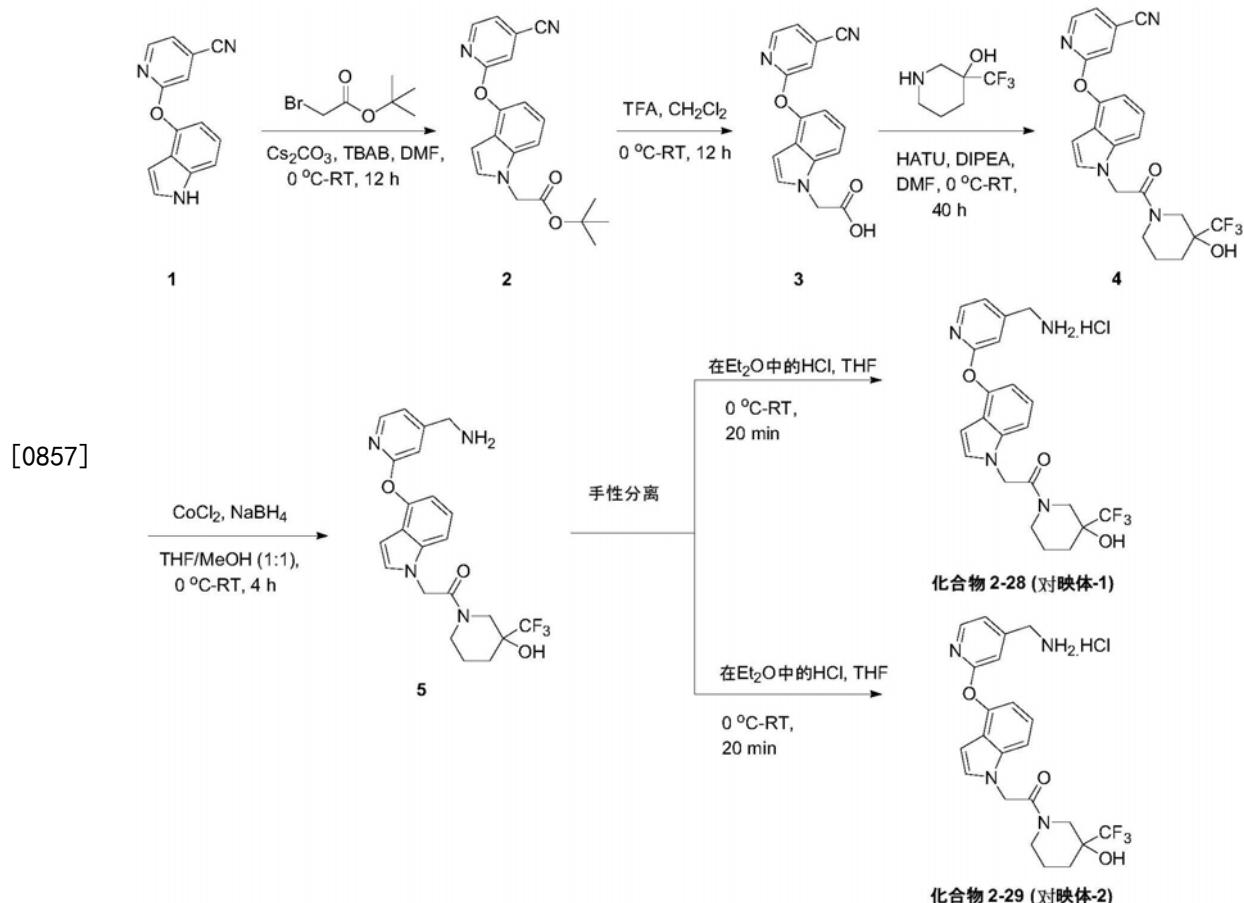
[0852] 采用针对实施例47的程序,在步骤3中使用2-溴-N,N-二甲基乙酰胺制备标题化合物(2-26)。LCMS质量:325.1 (M<sup>+</sup>+1)。

[0853] 实施例57:2-((4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(哌啶-1-基)乙酮盐酸盐(化合物2-27)



[0855] 采用针对实施例47的程序,在步骤3中使用1-(溴乙酰基)哌啶制备标题化合物(2-27)。LCMS质量:365.0 ( $M^++1$ )。

[0856] 实施例58和59: (R) 或 (S)-2-((4-(氨甲基)吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮盐酸盐(对映体1)(化合物2-28), 和(R)或(S)-2-((4-(氨甲基)吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)乙烷-1-酮盐酸盐(对映体2)(化合物2-29)



[0858] 步骤1:2-((4-氰基吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)乙酸叔丁酯(2)

[0859] 向0°C下2-((1H-吲哚-4-基) 氧基)异烟腈1(100mg, 0.42mmol)(来自实施例47, 步骤1)在DMF(2.5mL)中的搅拌溶液中添加2-溴乙酸叔丁酯(0.09mL, 0.64mmol)、 $Cs_2CO_3$ (276mg, 0.85mmol)和nBu4NBr(7mg, 0.02mmol)。将混合物升温至室温并搅拌12h。将反应混合物用水(20mL)猝灭并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶; 15% EtOAc/己烷洗脱), 得到呈无色粘性固体的化合物2(140mg, 95%)。 $^1H$  NMR(500MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.34 (d,  $J=5.2Hz$ , 1H), 7.26–7.22 (m, 1H), 7.20–7.16 (m, 2H), 7.11–7.04 (m, 2H), 6.92 (d,  $J=7.5Hz$ , 1H), 6.29 (d,  $J=3.2Hz$ , 1H), 4.76 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); LCMS质量:350.0 ( $M^++1$ )。

[0860] 步骤2:2-((4-氰基吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)乙酸(3)

[0861] 向0°C下化合物2(140mg, 0.4mmol)在 $CH_2Cl_2$ (4mL)中的搅拌溶液中添加TFA(0.8mL)。将混合物升温至室温并搅拌12h。将反应混合物减压浓缩。将残余物用水(20mL)稀释并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤, 干燥( $Na_2SO_4$ ), 过滤并减压浓缩。将粗品通过用Et2O/正戊烷(2x5mL)磨碎进行纯化, 得到呈灰白色固体的化合物3

(120mg, 99%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.98 (br s, 1H), 8.31 (dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 7.61 (t, J=0.9Hz, 1H), 7.52 (dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 7.31–7.26 (m, 2H), 7.13 (t, J=7.9Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.09 (dd, J=3.2, 0.7Hz, 1H), 5.02 (s, 2H); LCMS质量: 293.9 (M<sup>+</sup>+1)。

[0862] 步骤3: 外消旋-2-((1-(2-(3-羟基-3-(三氟甲基)哌啶-1-基)-2-氧代乙基)-1H-吲哚-4-基) 氧基) 异烟腈 (4)

[0863] 向0℃下化合物3 (120mg, 0.41mmol) 在DMF (10mL) 中的搅拌溶液中添加HATU (310mg, 0.82mmol) 和DIEA (0.14mL, 0.82mmol)。将混合物升温至室温并搅拌20min。添加外消旋-3-(三氟甲基) 哌啶-3-醇 (83mg, 0.49mmol) 在DMF (2mL) 中的溶液, 并将混合物在室温下搅拌16h。添加另外的DIEA (0.28mL, 1.63mmol) 并继续搅拌24h。将反应混合物用水 (25mL) 破灭并用EtOAc (2x30mL) 萃取。将合并的有机萃取物用盐水 (15mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶; 用15–30% EtOAc/己烷洗脱), 得到呈棕色固体的化合物4 (80mg, 44%)。LCMS质量: 445.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0864] 步骤4: 外消旋-2-((4-(4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基) 哌啶-1-基) 乙烷-1-酮 (5)

[0865] 向0℃下化合物4 (80mg, 0.18mmol) 在THF/MeOH (1:1, 6mL) 中的搅拌溶液中分批添加CoCl<sub>2</sub> (46mg, 0.36mmol) 和NaBH<sub>4</sub> (68mg, 1.8mmol)。将混合物升温至室温并搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤, 并将残余物用10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30mL) 洗涤。将滤液用盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并减压浓缩。将粗品通过用正戊烷磨碎进行纯化, 得到化合物5 (35mg)。LCMS质量: 449.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0866] 步骤5: (R) 或 (S)-2-((4-(4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基) 哌啶-1-基) 乙烷-1-酮盐酸盐 (对映体1) (化合物2-28), 和 (R) 或 (S)-2-((4-(4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基) 哌啶-1-基) 乙烷-1-酮盐酸盐 (对映体2) (化合物2-29)

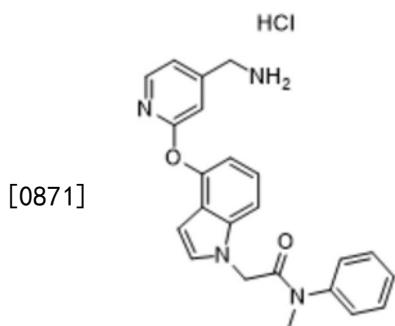
[0867] 通过手性HPLC (Chiralpak-IB, 250x20mm, 5μm) 分离外消旋-2-((4-(4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3-羟基-3-(三氟甲基) 哌啶-1-基) 乙烷-1-酮 (5); 流动相 (A) 在正己烷中的0.1% DEA (B) EtOH (A:B, 65:35); 流速: 18.0mL/min, 得到单独的游离胺对映体。

[0868] 将第一次洗脱的对映体 (8mg) 溶解于THF (2mL) 中, 并在0℃下向其添加在Et<sub>2</sub>O (3mL) 中的2M HCl, 并将混合物搅拌20min。通过过滤收集所得固体并将该固体真空干燥, 得到呈白色固体的化合物2-28 (对映体-1) (7.5mg, 87%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.35 (br s, 3H), 8.15 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.22–7.15 (m, 3H), 7.11 (t, J=7.7Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 6.08 (d, J=3.0Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.29–4.24 (m, 1H), 4.16–4.08 (m, 2H), 3.94–3.88 (m, 1H), 3.44–3.38 (m, 1H), 3.25–3.23 (m, 1H), 3.05 (br d, J=13.4Hz, 1H), 1.88–1.83 (m, 2H), 1.70–1.65 (m, 1H), 1.58–1.55 (m, 1H); LCMS质量: 449.5 (M<sup>+</sup>+1); 手性HPLC: R<sub>t</sub>=13.56min (98.69%); (Chiralpak-IB, 250x4.6mm, 5μm); 流动相 (A) 在正己烷中的0.1% DEA (B) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:CH<sub>3</sub>OH (50:50) (A:B, 70:30); 流速: 1.0mL/min。

[0869] 如上所述处理第二次洗脱的对映体 (10mg), 得到呈白色固体的化合物2-29 (对映体-2) (8.9mg, 82%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.47 (br s, 3H), 8.14 (d, J=5.1Hz, 1H),

7.23–7.15 (m, 3H) , 7.11 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 6.76 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H) , 6.46 (br s, 1H) , 6.08 (d,  $J=3.1\text{Hz}$ , 1H) , 5.22 (s, 2H) , 4.30–4.24 (m, 1H) , 4.15–4.07 (m, 2H) , 3.94–3.89 (m, 1H) , 3.41 (br d,  $J=14.0\text{Hz}$ , 1H) , 3.28–3.19 (m, 1H) , 3.05 (br d,  $J=13.3\text{Hz}$ , 1H) , 1.92–1.78 (m, 2H) , 1.70–1.65 (m, 1H) , 1.58–1.53 (m, 1H) ; LCMS质量:449.5 ( $M^++1$ ) ; 手性HPLC: $R_t=14.74\text{min}$  (99.58%) ; (Chiralpak-IB, 250x4.6mm, 5 $\mu\text{m}$ ) ; 流动相(A)在正己烷中的0.1%DEA (B)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : $\text{CH}_3\text{OH}$  (50:50) (A:B, 70:30) ; 流速:1.0mL/min。

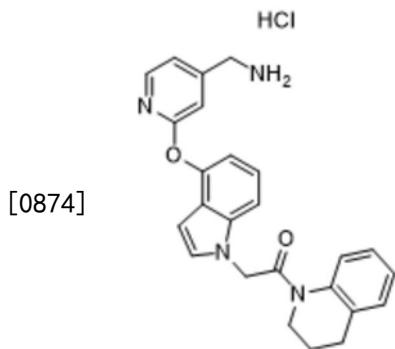
[0870] 实施例60:2-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)-N-甲基-N-苯乙酰胺盐酸盐(化合物2-30)



**化合物2-30**

[0872] 采用针对实施例47的程序,在步骤3中使用2-溴-N-甲基-N-苯乙酰胺制备标题化合物(2-30)。LCMS质量:387.5 ( $M^++1$ )。

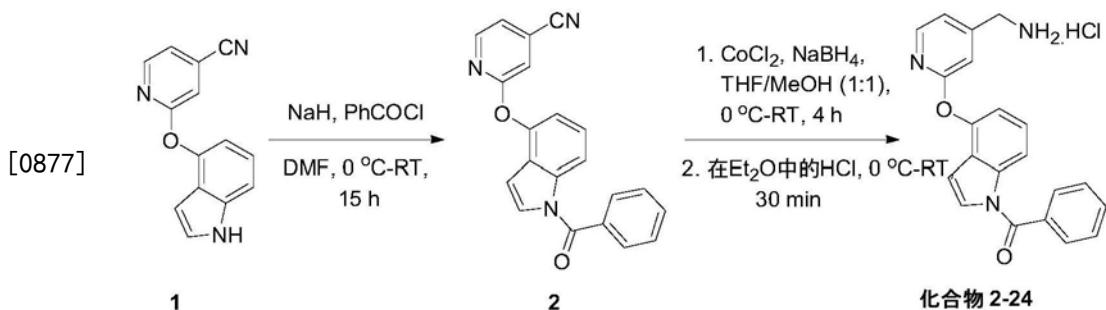
[0873] 实施例61:2-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)-1-(3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)乙酮盐酸盐(化合物2-31)



**化合物2-31**

[0875] 采用针对实施例47的程序,在步骤3中使用1-(溴乙酰基)-1,2,3,4-四氢喹啉(如W02003/087057 A1中所述制备)制备标题化合物(2-31)。LCMS质量:413.2 ( $M^++1$ )。

[0876] 实施例62:(4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)(苯基)甲酮盐酸盐(化合物2-24)



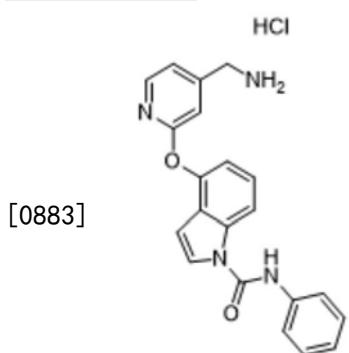
[0878] 步骤1:2-((1-苯甲酰基-1H-吲哚-4-基)氨基)异烟腈(2)

[0879] 向0℃下2-((1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈1(100mg,0.42mmol)(来自实施例47,步骤1)在DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加NaH(26mg,矿物油中60%,0.64mmol)。将混合物升温至室温并搅拌3h。将混合物冷却至0℃,随后添加苯甲酰氯(0.05mL,0.47mmol)。将混合物升温至室温并搅拌12h。将反应混合物用冰冷的水(20mL)猝灭并用EtOAc(2x30mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(15mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶;用10%EtOAc/己烷洗脱),得到呈浅黄色固体的化合物2(85mg,59%)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ88.31(d,J=5.2Hz,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),7.78-7.72(m,3H),7.71-7.66(m,1H),7.62-7.55(m,3H),7.42(t,J=8.1Hz,1H),7.34(d,J=3.8Hz,1H),7.14(d,J=7.8Hz,1H),6.44(d,J=3.5Hz,1H);LCMS质量:340.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0880] 步骤2: (4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1H-吲哚-1-基)(苯基)甲酮盐酸盐(化合物2-24)

[0881] 使用实施例50步骤2中所述的程序,由2-((1-苯甲酰基-1H-吲哚-4-基)氨基)异烟腈(2)制备标题化合物(2-24)(32mg,28%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CD<sub>3</sub>OD):δ88.26(br d,J=8.3Hz,2H),7.78-7.74(m,2H),7.68(t,J=7.4Hz,1H),7.59(t,J=7.2Hz,2H),7.43(t,J=8.1Hz,1H),7.36(d,J=3.7Hz,1H),7.26-7.24(m,1H),7.16-7.09(m,2H),6.46(br d,J=3.3Hz,1H),4.21(s,2H);LCMS质量:344.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0882] 实施例63:4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氨基)-N-苯基-1H-吲哚-1-甲酰胺盐酸盐  
(化合物2-25)

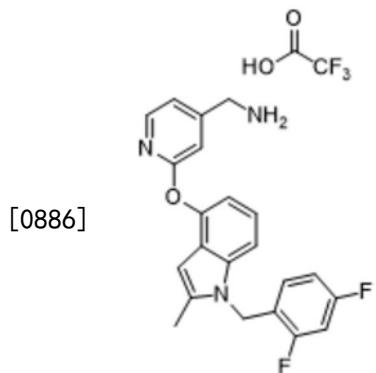


化合物2-25

[0884] 采用针对实施例62的程序,在步骤1中使用异氰酸苯酯制备标题化合物(2-25)。 $^1\text{H}$  NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  10.18 (s, 1H), 8.50 (s, 3H), 8.14 (d,  $J$ =5.5Hz, 1H), 8.09 (d,  $J$ =8.4Hz, 1H), 8.02 (d,  $J$ =3.8Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$ =7.8Hz, 2H), 7.38 (t,  $J$ =8.0Hz, 2H), 7.32 (t,  $J$ =8.1Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.14 (t,  $J$ =7.4Hz, 1H), 6.96 (d,  $J$ =7.8Hz, 1H), 6.38 (d,  $J$ =

=3.5Hz, 1H), 4.14–4.10 (m, 2H); LCMS质量:359.3 (M<sup>+</sup>+1)。

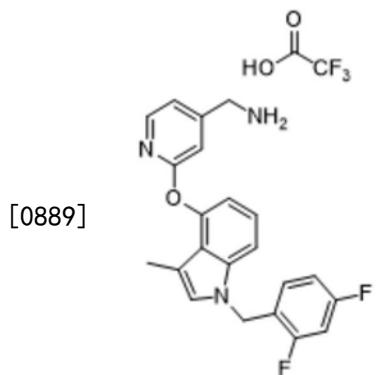
[0885] 实施例64: (2-((1-(2,4-二氟苄基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺三氟乙酸盐(化合物2-11)



**化合物2-11**

[0887] 采用针对实施例46的程序,在步骤1中使用2-甲基-1H-吲哚-4-醇并在步骤2中使用2,4-二氟苄基溴制备标题化合物(2-11)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC (Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱; 使用含0.1%TFA的10–90% ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上) 进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:380.0 (M<sup>+</sup>+1)。

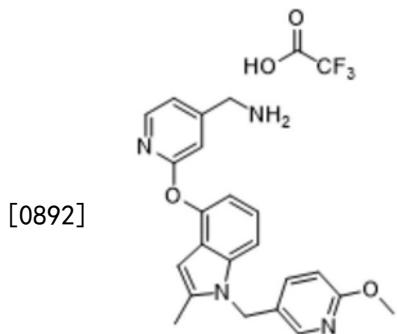
[0888] 实施例65: (2-((1-(2,4-二氟苄基)-3-甲基-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺三氟乙酸盐(化合物2-12)



**化合物2-12**

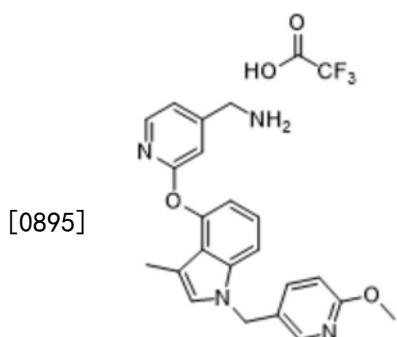
[0890] 采用针对实施例46的程序,在步骤1中使用3-甲基-1H-吲哚-4-醇并在步骤2中使用2,4-二氟苄基溴制备标题化合物(2-12)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC (Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱; 使用含0.1%TFA的10–90% ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上) 进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:380.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0891] 实施例66: (2-((1-((6-甲氧基吡啶-3-基) 甲基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基) 氧基) 吡啶-4-基) 甲胺三氟乙酸盐(化合物2-13)

**化合物2-13**

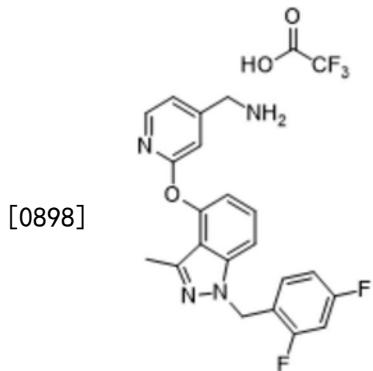
[0893] 采用针对实施例46的程序,在步骤1中使用2-甲基-1H-吲哚-4-醇并在步骤2中使用5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶制备标题化合物(2-13)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters XTerra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱;使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:375.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0894] 实施例67: (2-((1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3-甲基-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺三氟乙酸盐(化合物2-14)

**化合物2-14**

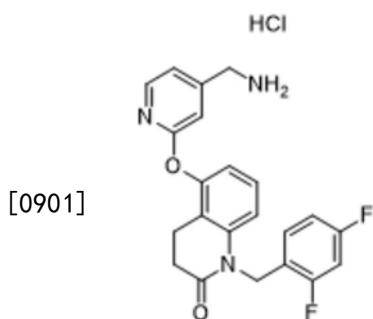
[0896] 采用针对实施例46的程序,在步骤1中使用3-甲基-1H-吲哚-4-醇并在步骤2中使用5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶制备标题化合物(2-14)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters XTerra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱;使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:375.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0897] 实施例68: (2-((1-(2,4-二氟苯基)-3-甲基-1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺三氟乙酸盐(化合物2-35)

**化合物2-35**

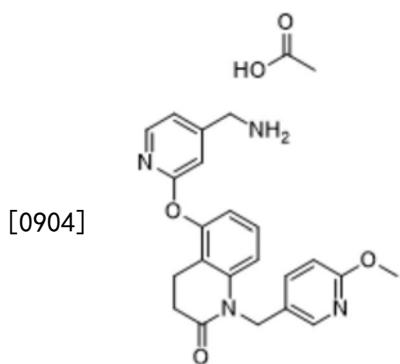
[0899] 采用针对实施例46的程序,在步骤1中使用3-甲基-1H-吲唑-4-醇并在步骤2中使用2,4-二氟苄基溴制备标题化合物(2-35)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱; 使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:381.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0900] 实施例69:5-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1-(2,4-二氟苄基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮盐酸盐(化合物2-36)

**化合物2-36**

[0902] 采用针对实施例46的程序,在步骤1中使用5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮并在步骤2中使用2,4-二氟苄基溴制备标题化合物(2-36)。LCMS质量:396.0 (M<sup>+</sup>+1)。

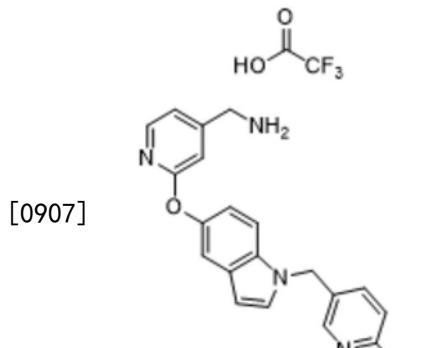
[0903] 实施例70:5-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮乙酸盐(化合物2-37)

**化合物2-37**

[0905] 采用针对实施例46的程序,在步骤1中使用5-羟基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮并在

步骤2中使用5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶制备标题化合物(2-37)。在步骤5中,通过用EtOAc磨碎直接纯化,得到乙酸盐。LCMS质量:391.0 ( $M^++1$ )。

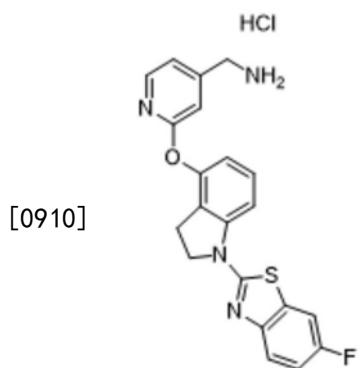
[0906] 实施例71: (2-((1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-1H-吲哚-5-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺三氟乙酸盐(化合物2-34)



化合物2-34

[0908] 采用针对实施例46的程序,在步骤1中使用5-羟基-1H-吲哚并在步骤2中使用5-(氯甲基)-2-甲氧基吡啶制备标题化合物(2-34)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5 $\mu$ M 50x100mm柱;使用含0.1%TFA的10-90% ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:361.0 ( $M^++1$ )。

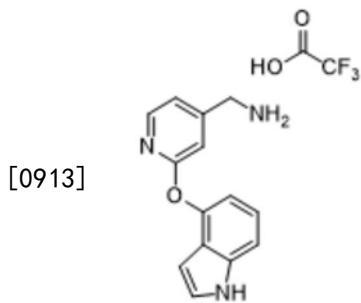
[0909] 实施例72: (2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)吲哚啉-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-33)



化合物2-33

[0911] 使用实施例50步骤2中所述的程序,由2-((1-(6-氟苯并[d]噻唑-2-基)-1H-吲哚-4-基)异烟腈(来自实施例53,步骤1)制备标题化合物(2-33)(31mg,25%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.45(br s,3H),8.20(m,1H),8.10(m,1H),7.88(m,1H),7.70(m,1H),7.36(m,1H),7.18-7.20(m,3H),6.78(m,1H),4.10-4.21(m,4H),3.01-3.10(m,2H);LCMS质量:393.4 ( $M^++1$ )。

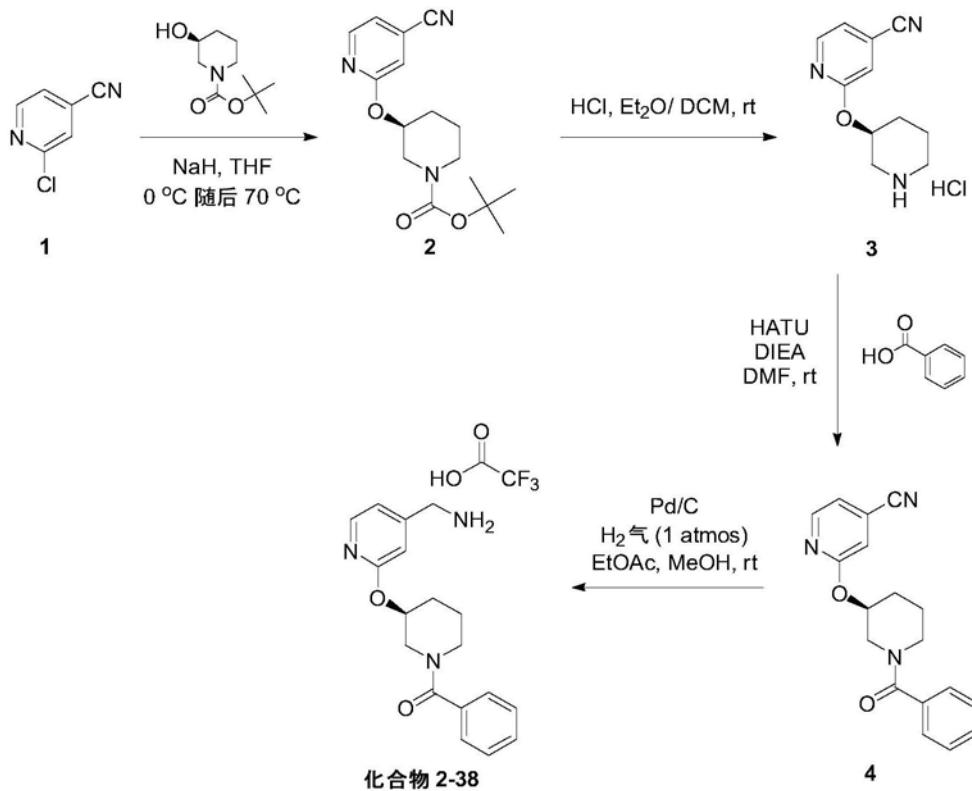
[0912] 实施例73: (2-((1H-吲哚-4-基)氧基)吡啶-4-基)甲胺三氟乙酸盐(化合物2-32)



化合物2-32

[0914] 采用针对A-3的合成描述的程序(参见Int-A的合成,步骤2),由2-((1H-吲哚-4-基)氧基)异烟腈(来自实施例47,步骤1)制备标题化合物(2-32)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱;使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:240.4(M<sup>+</sup>+1)。

[0915] 实施例74: (S)-(3-((4-(氨基甲基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-基)(苯基)甲酮三氟乙酸盐(化合物2-38)



[0917] 步骤1: (S)-3-((4-氰基吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(2)

[0918] 向0℃下(S)-1-boc-3-羟基哌啶(1g,4.97mmol)在THF(25mL)中的搅拌溶液中添加NaH(203mg,矿物油中的60%分散体,5.07mmol)。将混合物在0℃下搅拌10min。添加2-氯-4-吡啶甲腈(1)(688mg,4.97mmol),并使混合物升温至室温并搅拌1.5h。随后将混合物在70℃下加热19h。将混合物冷却至室温并用水(25mL)、盐水(25mL)和饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(25mL)稀释。将混合物用EtOAc(3x20mL)萃取。将合并的有机层干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶;0-40%EtOAc/己烷洗脱),得到呈无色油状物的化合物2(875mg,58%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.39(m,1H),7.40(m,1H),7.34(br s,1H),4.99(m,1H),3.75(br

m, 1H) , 3.20 (br m, 1H) , 1.60-2.00 (br m, 2H) , 1.20-1.50 (br m, 4H) , 1.10 (br s, 9H) ; LCMS 质量: 204.0 ( $M^+ + 2\text{-Boc}$ )。

[0919] 步骤2: (S)-2-(哌啶-3-基氧基) 异烟腈盐酸盐(3)

[0920] 使用实施例1步骤2中所述的程序,由化合物2制备标题化合物(3) (688mg, 100%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.50 (br s, 1H) , 9.06 (br s, 1H) , 8.39 (m, 1H) , 7.45 (m, 1H) , 7.35 (m, 1H) , 5.30 (m, 1H) , 3.35 (m, 1H) , 3.15 (m, 1H) , 2.95-3.10 (m, 2H) , 1.65-2.00 (m, 4H) ; LCMS 质量: 204.0 ( $M^+ + 1$ )。

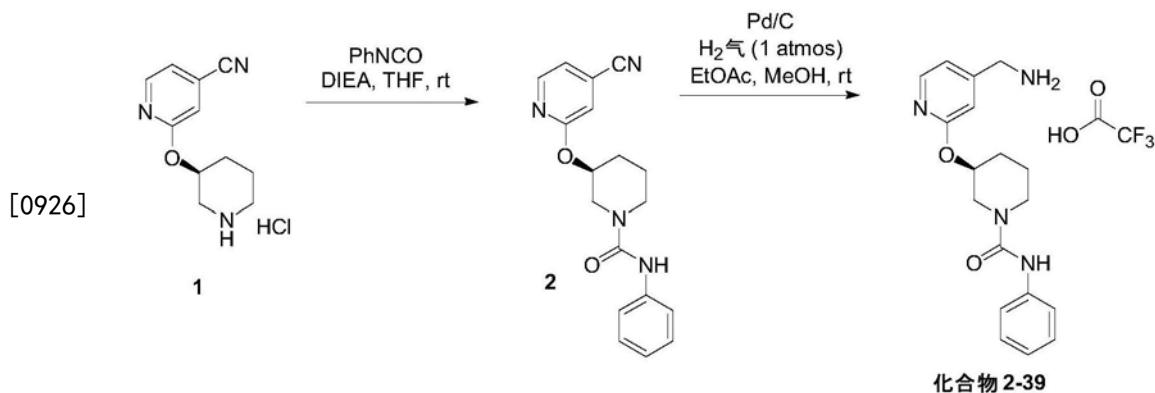
[0921] 步骤3: (S)-2-((1-苯甲酰基哌啶-3-基) 氧基) 异烟腈(4)

[0922] 向苯甲酸 (51mg, 0.417mmol) 在DMF (3mL) 中的搅拌溶液中添加HATU (317mg, 0.834mmol), 并将混合物在室温下搅拌20min。向该混合物中添加化合物3 (100mg, 0.417mmol) 和DIEA (161mg, 1.25mmol), 并将混合物在室温下搅拌16h。将混合物用水 (20mL)、盐水 (20mL) 和2M HCl水溶液 (5mL) 稀释。将混合物用EtOAc (4x10mL) 萃取, 并将合并的有机层干燥 (MgSO<sub>4</sub>), 过滤, 随后减压浓缩。将粗残余物纯化 (硅胶; 使用在己烷中的0-60% EtOAc洗脱), 得到呈油状物的化合物4 (64mg, 50%)。LCMS质量: 308.0 ( $M^+ + 1$ )。

[0923] 步骤4: (S)-(3-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基) 哌啶-1-基) (苯基) 甲酮三氟乙酸盐 (化合物2-38)

[0924] 使用针对A-3的合成描述的程序 (参见Int-A的合成, 步骤2), 由化合物4制备标题化合物(2-38)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC (Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱; 使用含0.1% TFA的10-90% ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上) 进行纯化, 得到TFA盐。LCMS质量: 312.0 ( $M^+ + 1$ )。

[0925] 实施例75: (S)-3-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物2-39)



[0927] 步骤1: (S)-3-((4-氰基吡啶-2-基) 氧基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺(2)

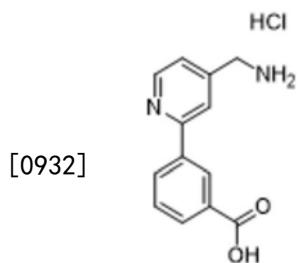
[0928] 将异氰酸苯酯 (149mg, 1.25mmol) 、DIEA (324mg, 2.5mmol) 和THF (5mL) 的混合物在室温下搅拌10min。添加(S)-2-(哌啶-3-基氧基) 异烟腈盐酸盐 (来自实施例74, 步骤2) (200mg, 0.834mmol) 并将混合物在室温下搅拌15min。将混合物减压浓缩, 并将残余物纯化 (硅胶; 使用在己烷中的0-50% EtOAc洗脱), 得到呈无色油状物的化合物2 (180mg, 67%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.35-8.45 (m, 2H) , 7.10-7.50 (m, 6H) , 6.90 (m, 1H) , 5.06 (m, 1H) , 3.80 (m, 1H) , 3.40-3.60 (m, 3H) , 1.45-2.10 (m, 4H) ; LCMS质量: 323.0 ( $M^+ + 1$ )。

[0929] 步骤2: (S)-3-((4-(氨甲基) 吡啶-2-基) 氧基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺三氟乙酸盐

(化合物2-39)

[0930] 使用针对A-3的合成描述的程序(参见Int-A的合成,步骤2),由化合物2制备标题化合物(2-39)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱;使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.47(m,1H),8.22(br s,3H),8.17(m,1H),7.36-7.42(m,2H),7.14-7.22(m,2H),7.00(m,1H),6.82-6.92(m,2H),5.06(m,1H),3.95-4.05(m,2H),3.79(m,1H),3.35-3.55(m,3H),2.00(m,1H),1.50-1.80(m,3H);LCMS质量:327.0(M<sup>+</sup>+1)。

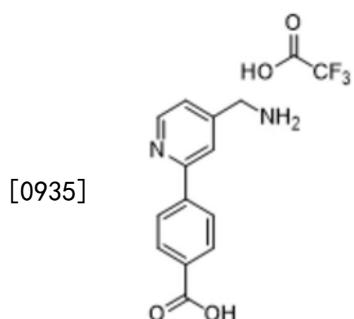
[0931] 实施例76:3-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基苯甲酸盐酸盐(化合物2-5)



### 化合物2-5

[0933] 使用实施例1步骤2中所述的程序,直接由Int-B制备标题化合物(2-5)。LCMS质量:229.0(M<sup>+</sup>+1)。

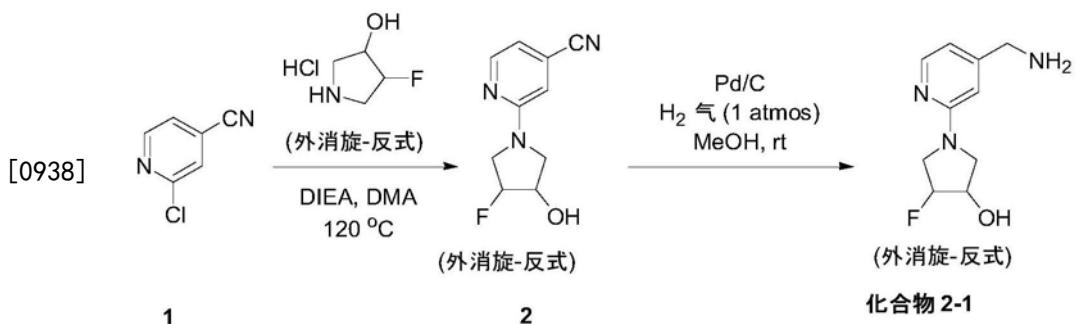
[0934] 实施例77:4-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)苯甲酸三氟乙酸盐(化合物2-6)



### 化合物2-6

[0936] 使用实施例1步骤2中所述的程序,直接由Int-A制备标题化合物(2-6)。将盐酸盐形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱;使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:229.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0937] 实施例78:外消旋-反式-(1-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-4-氟吡咯烷-3-醇(化合物2-1)



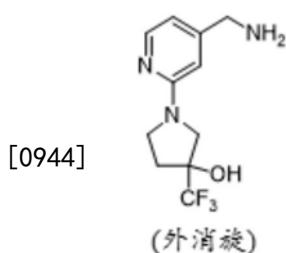
[0939] 步骤1:外消旋-反式-2-(3-氟-4-羟基吡咯烷-1-基)异烟腈(2)

[0940] 将2-氯-4-吡啶甲腈(1)(250mg,1.804mmol)、DIEA(466mg,3.61mmol)、外消旋-反式-4-氟-3-羟基吡咯烷盐酸盐(306mg,2.16mmol)和DMA(4mL)的搅拌混合物在120℃下加热4h。将混合物冷却至室温，随后在水(50mL)和EtOAc(30mL)之间分配。将有机层分离，干燥(MgSO<sub>4</sub>)，过滤并减压浓缩。将残余物纯化(硅胶；使用在己烷中的0-100%EtOAc洗脱)，得到呈固体的化合物2-1。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)：88.25(m,1H),6.95(m,1H),6.90(m,1H),5.58(m,1H),5.08(m,1H),4.34(m,1H),3.73(m,1H),3.40-3.70(m,3H);LCMS质量:208.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0941] 步骤2: 外消旋-反式-(1-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-4-氟吡咯烷-3-醇(化合物2-1)

[0942] 将腈(2)、10wt%Pd/C(5mol%)和MeOH(20mL)的混合物在室温、H<sub>2</sub>气(气球)下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤，并用另外的MeOH(20mL)洗涤该硅藻土。将合并的滤液减压浓缩。将残余物纯化(硅胶；首先用在己烷中的0-100%EtOAc，然后用在DCM中的0-20%MeOH洗脱)，得到呈固体的化合物2-1(61mg)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)：δ7.94(m,1H),6.54(m,1H),6.45(m,1H),5.03(m,1H),4.32(m,1H),3.38-3.70(m,7H)·LCMS质量：212.0(M<sup>+</sup>1)。

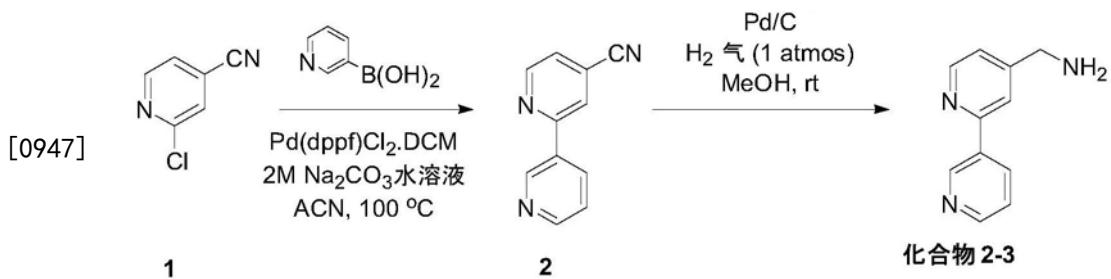
[0943] 实施例79:外消旋-1-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-醇(化合物2-2)



化合物2-2

[0945] 采用实施例78中所述的程序,在步骤1中使用外消旋-3-(三氟甲基)吡咯烷-3-醇制备标题化合物(2-2)。LCMS质量:262.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0946] 实施例80: [2,3'-联吡啶]-4-基甲胺(化合物2-3)



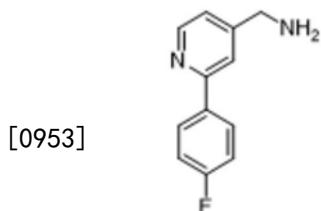
[0948] 步骤1:[2,3'-联吡啶]-4-甲腈(2)

[0949] 在室温下,将2-氯-4-吡啶甲腈(1) (250mg,1.804mmol)、吡啶-3-硼酸(332mg,2.71mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(1mL,2.0mmol)和MeCN(3mL)的搅拌溶液用N<sub>2</sub>流吹扫10min。向该混合物中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM(66mg,0.09mmol)。将混合物密封并在100℃下加热1h。冷却至室温后,使混合物在水(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机层分离,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,随后减压浓缩。将残余物纯化(硅胶;使用在己烷中的0-100%EtOAc洗脱),得到呈白色固体的化合物2(243mg,75%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ9.31(m,1H),8.94(m,1H),8.68(m,1H),8.58(m,1H),8.48(m,1H),7.88(m,1H),7.55(m,1H);LCMS质量:182.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0950] 步骤2:[2,3'-联吡啶]-4-基甲胺(化合物2-3)

[0951] 使用实施例78步骤2中所述的程序,由化合物2制备标题化合物(2-3)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ9.25(m,1H),8.56-8.70(m,2H),8.41(m,1H),8.01(m,1H),7.51(m,1H),7.36(m,1H),3.78(s,2H),2.05(br s,2H);LCMS质量:186.0(M<sup>+</sup>+1)。

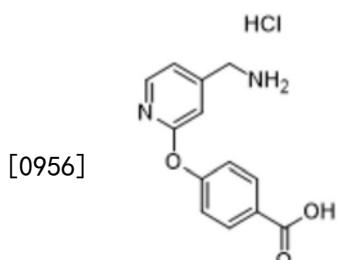
[0952] 实施例81:(2-(4-氟苯基)吡啶-4-基)甲胺(化合物2-4)



**化合物2-4**

[0954] 采用实施例80中所述的程序,在步骤1中使用4-氟苯基硼酸制备标题化合物(2-4)。LCMS质量:203.0(M<sup>+</sup>+1)。

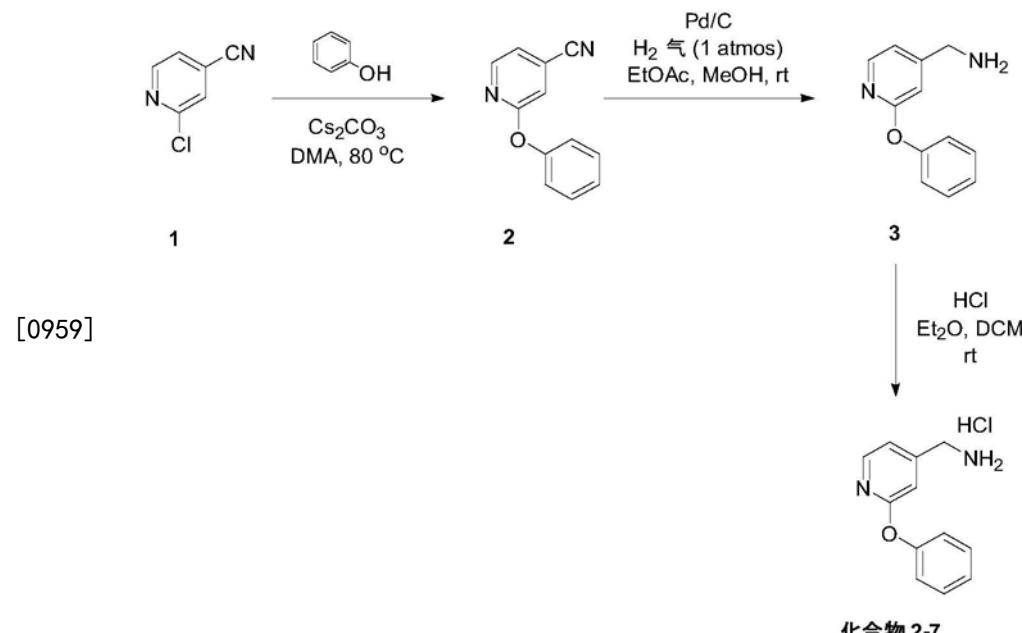
[0955] 实施例82:4-((4-(氨甲基)吡啶-2-基)氧基)苯甲酸盐酸盐(化合物2-9)



**化合物2-9**

[0957] 使用实施例1步骤2中所述的程序,直接由Int-C制备标题化合物(2-9)。LCMS质量:245.0(M<sup>+</sup>+1)。

[0958] 实施例83:(2-苯氧基吡啶-4-基)甲胺盐酸盐(化合物2-7)



[0960] 步骤1:2-苯氧基异烟腈(2)

[0961] 将苯酚(679mg, 7.22mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.53g, 10.83mmol)和DMA(10mL)的混合物在室温下搅拌30min。添加2-氯-4-吡啶甲腈(1)(1.0g, 7.22mmol)并将混合物在80°C下加热20h。将混合物冷却至室温并用水(100mL)、盐水(15mL)和2M HCl水溶液(15mL)稀释。将混合物用EtOAc(2x50mL)萃取，并将合并的有机层干燥( $\text{MgSO}_4$ )，过滤，随后减压浓缩，得到呈白色固体的化合物2(1.34g, 95%)，其不需要进一步纯化。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 88.35(m, 1H), 7.62(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.24(m, 1H), 7.14-7.17(m, 2H); LCMS质量: 197.0 ( $\text{M}^++1$ )。

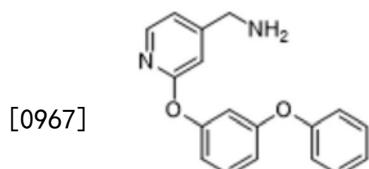
[0962] 步骤2: (2-苯氧基吡啶-4-基) 甲胺(3)

[0963] 使用针对A-3的合成描述的程序(参见Int-A的合成,步骤2)，由化合物2(250mg, 1.27mmol)制备标题化合物(3)(231mg, 91%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 88.02(m, 1H), 7.34-7.44(m, 2H), 6.99-7.21(m, 5H), 3.71-3.73(m, 2H)。

[0964] 步骤3: (2-苯氧基吡啶-4-基) 甲胺盐酸盐(化合物2-7)

[0965] 向室温下(2-苯氧基吡啶-4-基) 甲胺(3)(213mg, 1.15mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加在Et<sub>2</sub>O中的2M HCl(2mL, 4.0mmol)，并将混合物搅拌15min。将混合物减压浓缩，得到呈白色固体的化合物2-7(272mg, 100%)。LCMS质量: 201.0 ( $\text{M}^++1$ )。

[0966] 实施例84: (2-(3-苯氧基苯氧基) 吡啶-4-基) 甲胺(化合物2-8)

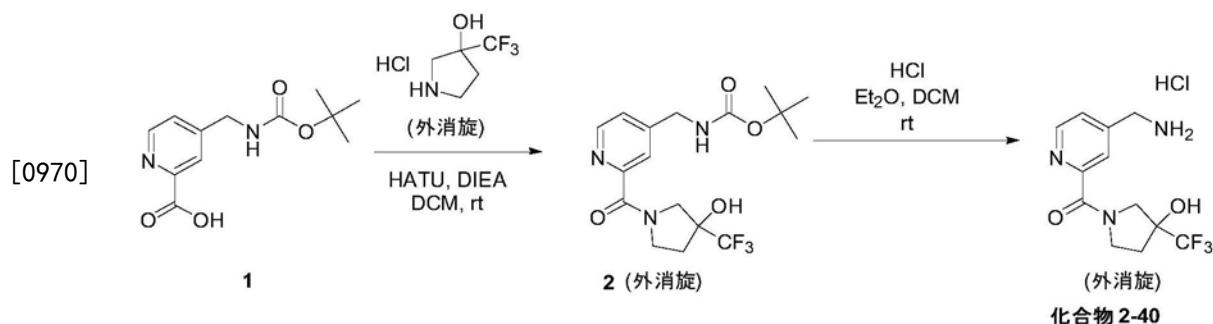


**化合物2-8**

[0968] 采用针对实施例83步骤1和2的程序，在步骤1中使用3-苯氧基苯酚制备标题化合物(2-8)。LCMS质量: 293.0 ( $\text{M}^++1$ )。

[0969] 实施例85: 外消旋-(4-(氨甲基) 吡啶-2-基) (3-羟基-3-(三氟甲基) 吡咯烷-1-基)

### 甲酮盐酸盐(化合物2-40)



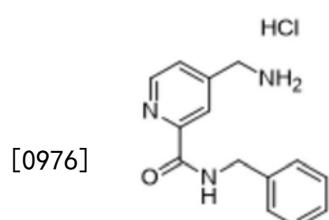
[0971] 步骤1: 外消旋 ((2-(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-羧基)吡啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(2)

[0972] 使用针对实施例1步骤1的程序,由4-[ (叔丁氧羰基氨基) 甲基] 吡啶-2-羧酸(1) 和外消旋-3-(三氟甲基) 吡咯烷-3-醇盐酸盐制备标题化合物(2) (30mg, 26%)。LCMS质量: 390.0 ( $M^+ + 1$ )。

[0973] 步骤2: 外消旋-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)(3-羟基-3-(三氟甲基)吡咯烷-1-基)甲酮盐酸盐(化合物2-40)

[0974] 使用实施例1步骤2中所述的程序,由化合物2制备标题化合物(2-40)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.65 (m, 1H), 8.58 (br s, 3H), 7.94 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H), 3.60-4.00 (m, 4H), 2.00-2.20 (m, 2H); LCMS质量: 290.0 (M<sup>+</sup>+1)。

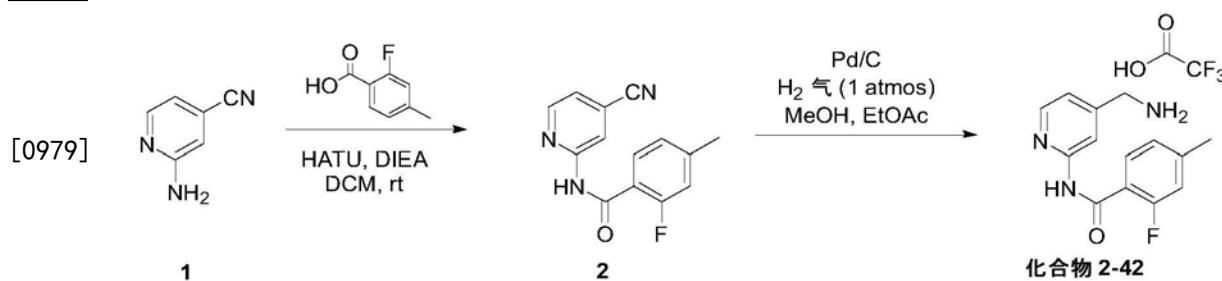
[0975] 实施例86:4-(氨基甲基)-N-苄基吡啶甲酰胺(化合物2-41)



化合物2-41

[0977] 采用针对实施例85的程序，在步骤1中使用苄胺制备标题化合物(2-41)。LCMS质量:242.0 ( $M^{+}+1$ )。

[0978] 实施例87:N-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐(化合物2-42)



[0980] 步骤1:N-(4-氰基吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲酰胺(2)

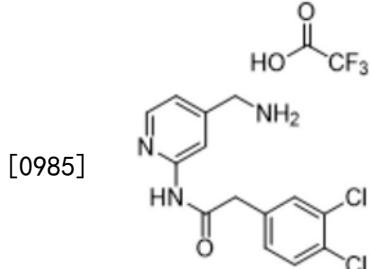
[0981] 向2-氟-4-甲基苯甲酸(168mg, 1.09mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加HATU(479mg, 1.26mmol), 并将混合物在室温下搅拌10min。添加2-氨基-异烟腈(1)(100mg,

0.839mmol) 和DIEA (325mg, 2.51mmol), 并将混合物在室温下搅拌20h。减压蒸发DCM, 并使剩余的反应混合物在水(20mL) 和EtOAc (20mL) 之间分配。将有机层分离, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤, 随后减压浓缩。将粗残余物纯化(硅胶; 使用在己烷中的0-100% EtOAc洗脱), 得到呈白色固体的化合物2 (40mg, 19%)。LCMS质量: 256.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0982] 步骤2:N-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-2-氟-4-甲基苯甲酰胺三氟乙酸盐(化合物2-42)

[0983] 将化合物2 (40mg, 0.157mmol)、10wt% C载Pd (0.0078mmol, 5mol%) 和EtOAc:MeOH (1:1, 15mL) 的混合物在室温、H<sub>2</sub>气(气球) 下搅拌3h。将混合物通过硅藻土过滤, 并用另外的MeOH (15mL) 洗涤该硅藻土。将合并的滤液减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC (Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱; 使用含0.1% TFA的10-90% ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上) 进行纯化, 得到呈固体的化合物2-42 (10mg, 25%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : δ 8.40-8.50 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.00-7.30 (m, 3H), 4.20 (s, 2H), 2.45 (s, 3H); LCMS质量: 260.0 (M<sup>+</sup>+1)。

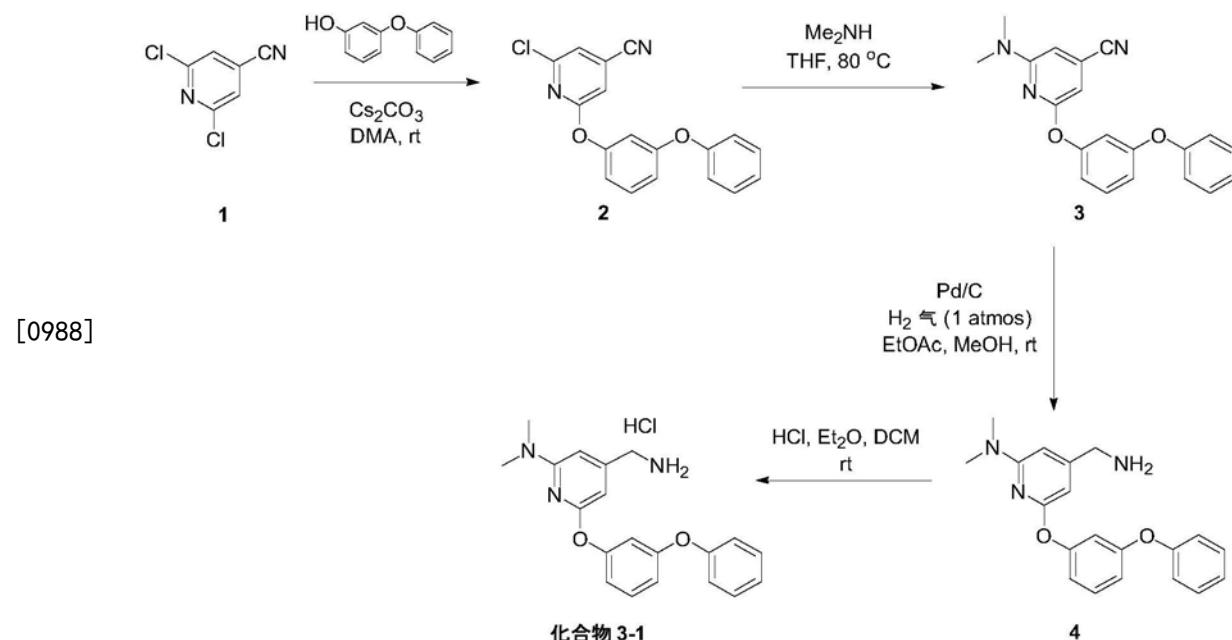
[0984] 实施例88:N-(4-(氨甲基)吡啶-2-基)-2-(3,4-二氯苯基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物2-43)



**化合物2-43**

[0986] 采用针对实施例87的程序, 在步骤1中使用3,4-二氯苯乙酸制备标题化合物(2-43)。LCMS质量: 310.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[0987] 实施例89:4-(氨甲基)-N,N-二甲基-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺盐酸盐(化合物3-1)



[0988] [0989] 步骤1:2-氯-6-(3-苯氧基苯氧基)异烟腈(2)

[0990] 将2,6-二氯异烟腈(1) (500mg, 2.89mmol)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1.41g, 4.34mmol)、3-苯氧基苯酚 (538mg, 2.89mmol) 和DMA (10mL) 的混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水 (100mL)、盐水 (10mL) 和2M HCl水溶液 (3mL) 稀释。将混合物用EtOAc (4x20mL) 萃取，并将合并的有机层干燥 ( $\text{MgSO}_4$ )，过滤，随后减压浓缩，得到呈琥珀色油状物的化合物2 (894mg, 96%)，其不需要进一步纯化。LCMS质量:323.0 ( $M^++1$ )。

[0991] 步骤2:2-(二甲基氨基)-6-(3-苯氧基苯氧基)异烟腈(3)

[0992] 将化合物2 (108mg, 0.335mmol) 和在THF中的2M二甲胺溶液 (4mL, 8.0mmol) 的搅拌混合物密封并在80 °C下加热3.5h。将混合物减压浓缩，得到呈黄色油状物的化合物3 (112mg, 100%)，其不需要进一步纯化。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-\text{d}_6$ ) : δ 7.35-7.43 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 2.88 (s, 6H)；LCMS质量:332.0 ( $M^++1$ )。

[0993] 步骤3:4-(氨甲基)-N,N-二甲基-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺(4)

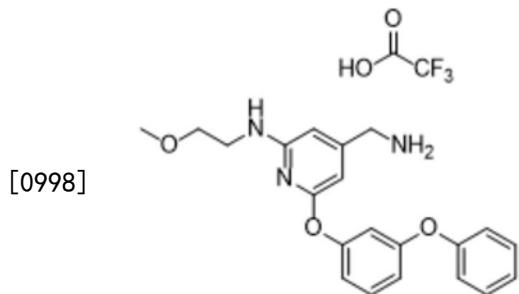
[0994] 将化合物3 (108mg, 0.326mmol)、10wt% C载Pd (0.0163mmol, 5mol%) 和EtOAc:MeOH (1:1, 1.0mL) 的混合物在室温、 $\text{H}_2$ 气 (气球) 下搅拌3h。将混合物通过硅藻土过滤，并用另外的MeOH (5mL) 洗涤该硅藻土。将合并的滤液减压浓缩。将残余物纯化 (硅胶；首先用在己烷中的0-100% EtOAc，然后用在DCM中的0-10% MeOH洗脱)，得到呈白色固体的化合物4 (23mg, 21%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{DMSO}-\text{d}_6$ ) : δ 7.36-7.41 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.88 (s, 6H)；LCMS质量:336.0 ( $M^++1$ )。

[0995] 步骤4:4-(氨甲基)-N,N-二甲基-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺盐酸盐(化合物3-1)

[0996] 向室温下4-(氨甲基)-N,N-二甲基-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺(4) (18mg, 0.0537mmol) 在THF (2mL) 和DCM (0.5mL) 的混合物中的搅拌溶液中添加在1,4-二氧杂环己烷中的4M HCl (0.20mL, 0.8mmol)。搅拌10min后，将混合物减压浓缩，得到呈黄色固体的化合

物3-1 (4mg, 20%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.50 (br s, 3H), 7.36-7.41 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 6.80-6.89 (m, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 2H), 2.88 (s, 6H); LCMS质量:336.0 (M<sup>+</sup>+1)。

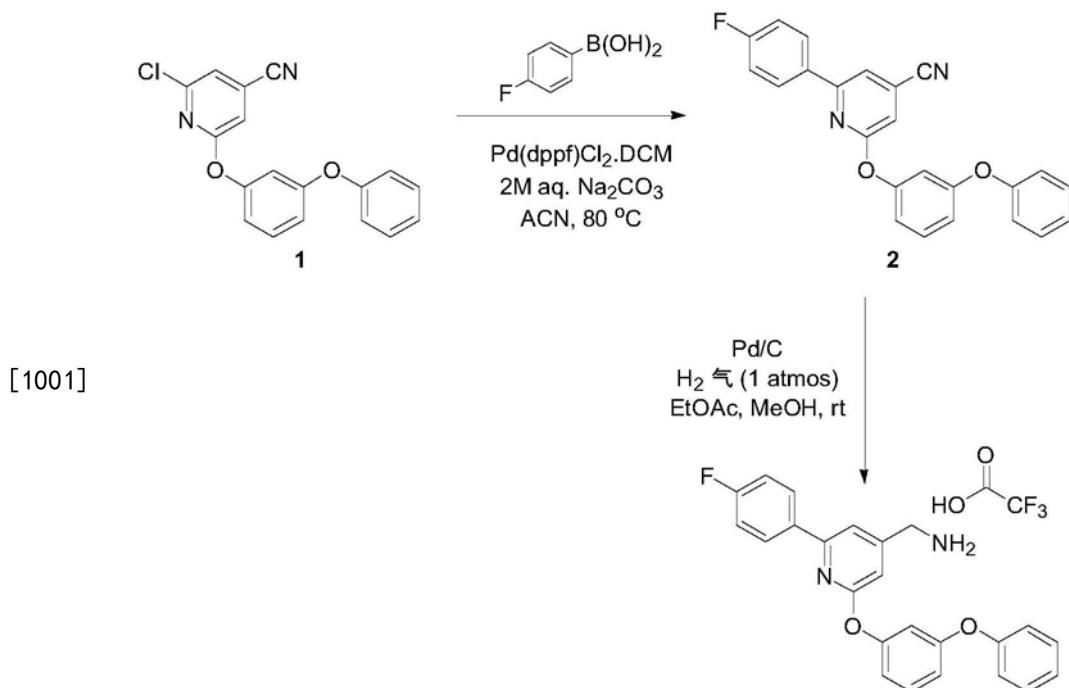
[0997] 实施例90:4-(氨甲基)-N-(2-甲氧基乙基)-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-2-胺三氟乙酸盐(化合物3-2)



**化合物3-2**

[0999] 采用针对实施例89步骤1至3的程序,在步骤2中使用2-甲氧基乙胺(5当量)和Et<sub>3</sub>N(5当量)制备标题化合物(3-2)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱; 使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。LCMS质量:366.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[1000] 实施例91:(2-(4-氟苯基)-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-4-基)甲胺三氟乙酸盐(化合物3-3)



**化合物 3-3**

[1002] 步骤1:2-(4-氟苯基)-6-(3-苯氧基苯氧基)异烟腈(2)

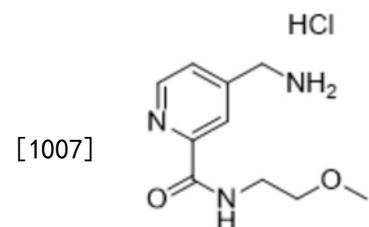
[1003] 在室温下,将2-氯-6-(3-苯氧基苯氧基)异烟腈(1)(来自实施例89,步骤1)(100mg,0.310mmol)、4-氟苯基硼酸(65mg,0.465mmol)、2M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.5mL,1.0mmol)和MeCN(1.5mL)的搅拌溶液用氮气流吹扫10min。向该混合物中添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.DCM

(11mg, 0.015mmol)。将混合物密封并在80°C下加热45min。冷却至室温后,使混合物在水(25mL)和EtOAc(25mL)之间分配。将有机层分离,干燥(MgSO<sub>4</sub>),过滤,随后减压浓缩。将残余物纯化(硅胶;使用在己烷中的0-20%EtOAc洗脱),得到呈无色油状物的化合物2(47mg, 39%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.21 (m, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 4H), 7.00-7.15 (m, 4H), 6.88-6.98 (m, 2H); LCMS质量:383.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[1004] 步骤2: (2-(4-氟苯基)-6-(3-苯氧基苯氧基)吡啶-4-基)甲胺三氟乙酸盐(化合物3-3)

[1005] 使用针对实施例89步骤3的程序,由化合物2制备标题化合物(3-3)(21mg, 44%)。将游离碱形式的标题化合物通过制备型HPLC(Waters Xterra® Prep MS C-18 OBD 5μM 50x100mm柱;使用含0.1%TFA的10-90%ACN/H<sub>2</sub>O洗脱20min以上)进行纯化,得到TFA盐。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32 (br s, 3H), 7.86-7.94 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 4H), 6.88-7.16 (m, 6H), 6.80 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 2H); LCMS质量:387.0 (M<sup>+</sup>+1)。

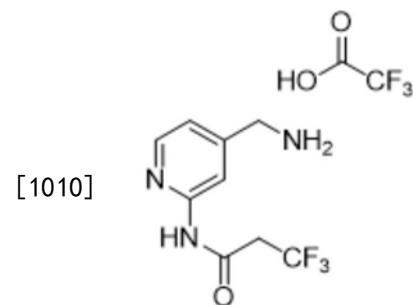
[1006] 实施例92:4-(氨甲基)-N-(2-甲氧基乙基)吡啶甲酰胺盐酸盐(化合物4-13)



### 化合物4-13

[1008] 采用针对实施例85的程序,在步骤1中使用2-甲氧基乙胺制备标题化合物(4-13)。LCMS质量:210.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[1009] 实施例93:4-(氨甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)吡啶甲酰胺三氟乙酸盐(化合物4-14)



### 化合物4-14

[1011] 采用针对实施例87的程序,在步骤1中使用3,3,3-三氟丙酸制备标题化合物(4-14)。LCMS质量:234.0 (M<sup>+</sup>+1)。

[1012] 实施例A-1:肠胃外药物组合物

[1013] 为制备适于通过注射(皮下、静脉内)施用的肠胃外药物组合物,将1-1000mg本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物溶解在无菌水中,随后与10mL的0.9%无菌盐水混合。任选地添加合适的缓冲液以及任选的酸或碱来调节pH。将混合物引入适于通

过注射施用的单位剂量型中。

[1014] 实施例A-2:口服溶液

[1015] 为制备用于口服递送的药物组合物,将足量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐添加至水(含有任选的增溶剂、任选的缓冲液和掩味赋形剂)中,以提供20mg/mL的溶液。

[1016] 实施例A-3:口服片剂

[1017] 通过将20-50重量%的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、20-50重量%的微晶纤维素、1-10重量%的低取代羟丙基纤维素以及1-10重量%的硬脂酸镁或其他合适的赋形剂混合来制备片剂。通过直接压制制备片剂。压制的片剂的总重量保持在100-500mg。

[1018] 实施例A-4:口服胶囊

[1019] 为制备用于口服递送的药物组合物,将10-500mg本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与淀粉或其他合适的粉末掺合物混合。将该混合物引入适于口服施用的口服剂量单位如硬明胶胶囊中。

[1020] 在另一个实施方案中,将10-500mg本文所述的化合物或其药学上可接受的盐置于4号胶囊或1号胶囊(羟丙甲纤维素或硬明胶)中,并将该胶囊封闭。

[1021] 实施例A-5:局部凝胶组合物

[1022] 为制备药用局部凝胶组合物,将本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与羟丙基纤维素、丙二醇、肉豆蔻酸异丙酯和纯化的醇USP混合。然后将所得凝胶混合物引入适于局部施用的容器如管中。

[1023] 实施例B-1:人LOXL2胺氧化酶活性测定

[1024] 通过使用来自稳定表达人LOXL2的CHO细胞的10-20倍浓缩条件培养基测量Amplex Red荧光来评估LOXL2胺氧化酶活性。为测定胺氧化酶活性,将10 $\mu$ L的浓缩条件培养基与2 $\mu$ L在DMSO中的测试化合物以及73 $\mu$ L测定缓冲液(50mM硼酸盐缓冲液,pH8)一起在37°C下温育2h。在2h的温育后,添加5 $\mu$ l在测定缓冲液中稀释的10mM 1,5-二氨基戊烷(DAP)和10 $\mu$ l的Amplex Red Mix(8.5 $\mu$ l测定缓冲液+0.5 $\mu$ l的10mM Amplex Red+1 $\mu$ l的500U/ml辣根过氧化物酶)并将板混合,并立即放置在FlexStation上进行荧光测量。以激发=544和发射=590,在动力模式下每2min读取一次荧光持续1小时。由曲线的线性部分的斜率来计算胺氧化酶活性。

[1025] 表5.

[1026]

化合物编号	IC <sub>50</sub>
1-1	A
1-2	A
1-3	A
1-4	A
1-5	A
1-6	A
1-7	A
1-8	A
1-9	A
1-10	A
1-11	B
1-12	A
1-13	A
1-14	A
1-15	A
1-16	A
1-17	A
1-18	A
1-19	A
1-20	A
1-21	A
1-22	A
1-23	A

1-24	A
1-25	A
1-26	A
1-27	A
1-28	A
1-29	A
1-30	A
1-31	A
1-32	A
1-33	A
1-34	A
1-35	A
1-36	A
1-37	A
1-38	A
1-39	A
1-40	A
1-41	A
1-42	A
1-43	A
1-44	A
1-45	A
2-1	C
2-2	C
2-3	A
2-4	A
2-5	B
2-6	B
2-7	B
2-8	A
2-9	B
2-10	A
2-11	A
2-12	A
2-13	A
2-14	A
2-15	A
2-16	A
2-17	A
2-18	A
2-19	A
2-20	A
2-21	A
2-22	A
2-23	A
2-24	A
2-25	A
2-26	A
2-27	A

[1027]

[1028]

2-28	A
2-29	B
2-30	A
2-31	A
2-32	A
2-33	A
2-34	
2-35	A
2-36	A
2-37	A
2-38	A
2-39	A
2-40	A
2-41	A
2-42	B
2-43	B
3-1	C
3-2	B
3-3	B
4-1	C
4-2	B
4-3	B
4-4	A
4-5	A
4-6	C
4-7	A
4-8	A
4-9	A
4-10	C
4-11	A
4-12	C
4-13	A
4-14	B

[1029] A&lt;0.3uM;B=0.3-1.0uM;C&gt;1.0uM

[1030] 实施例B-2:LOXL2人血液胺氧化酶活性测定

[1031] 使用Amplex Red测定来测量在人全血的情况下人LOXL2的胺氧化酶活性。将人、重组人LOXL2(购自Sino Biologicals,北京,中国)添加至在肝素真空采血管中收集的人血液中。简言之,将0.5-2μg重组人LOXL2(在水中重建)和在DMSO中的2μl测试化合物添加至192μl血液中,混合,并在37℃温育2h。在2h的温育后,将血液在室温下以2000×g离心15min以分离血浆。取出50μl血浆并与25μl的40mM DAP(在水中稀释)和25μl Amplex Red Mix(23.5μl 50mM硼酸盐缓冲液,pH8+0.5μl 10mM Amplex Red+1μl 500U/ml辣根过氧化物酶)混合。将样品混合并立即放置于FlexStation上进行荧光测量。以激发=544和发射=590,在动力模式下每2min读取一次荧光持续1小时。由曲线的线性部分的斜率来计算胺氧化酶活性。

[1032] 实施例B-3:小鼠口咽博来霉素的肺纤维化模型

[1033] 在C57B1/6雄性小鼠中通过经由口咽滴注施用博来霉素(0.1-4U/kg)来诱导肺纤维化。在博来霉素滴注之前(预防性给药)或博来霉素滴注后7-14天(治疗性给药),经口、腹膜内、静脉内或皮下用媒介物或测试化合物预处理小鼠(1天至1小时)。给药的途径和频率

是基于先前确定的LOXL2抑制剂在小鼠中的药代动力学性质。博来霉素滴注后，在处死之前，每天监测动物的体重减轻和临床体征，持续14-28天。在研究结束时对动物施以安乐死并称重，并收集血液(用于分离血浆)和支气管肺泡灌洗液，并冷冻用于随后的分析。将肺取出，称重，然后通过滴注10%福尔马林来膨胀并固定，并准备用于组织学检查，或者在1ml PBS中均质化，以便使用羟脯氨酸测定进行胶原蛋白测定。对于组织学检查，将肺切片用Masson三色法或Picro-Sirius红染色，以测量作为纤维化指标的交联胶原蛋白，并确定肺纤维化和炎性损伤的Ashcroft评分。此外，可以记录纤维化蛋白如 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白的免疫组织化学。对于肺羟脯氨酸含量，取出0.5ml的肺匀浆，并添加至0.5ml 12N HCl中，并将样品在120°C下加热过夜。酸水解后，将25-100 $\mu$ l的上清液干燥，重悬于25 $\mu$ l水中，并通过添加0.5ml氯胺T溶液(在6.5ml ddH<sub>2</sub>O+1ml正丙醇+2.5ml 1M醋酸钠中的140mg氯胺T)来确定羟脯氨酸含量，并在室温下温育20min。温育后，添加0.5ml Ehrlich溶液(在7ml正丙醇+2.88ml 60%高氯酸和0.12ml ddH<sub>2</sub>O中的1.48g 4-(二甲基氨基(苯甲醛))，并在65°C下温育15min，然后读取550nm处的吸光度。由羟脯氨酸(购自Sigma)标准曲线确定每个皮肤活检物中羟脯氨酸的浓度。

[1034] 实施例B-4: 小鼠皮下施用博来霉素的皮肤和肺纤维化模型

[1035] 在雌性C57B1/6小鼠中通过经由皮下注射至小鼠背部上的两个部位(50 $\mu$ g博来霉素/部位)施用博来霉素来诱导皮肤和肺纤维化。将动物用异氟烷麻醉，并每天在相同部位注射博来霉素(100 $\mu$ l，或PBS对照)，持续28天，以诱导皮肤和肺纤维化。在博来霉素注射之前(预防性给药)或博来霉素注射后7-14天(治疗性给药)，经口、腹膜内、静脉内或皮下用媒介物或测试化合物预处理小鼠(1天至1小时)。在研究结束时对动物施以安乐死并称重，并收集血液(用于分离血浆)和支气管肺泡灌洗液，并冷冻用于随后的分析。将肺取出，称重，然后在PBS中均质化，以便使用羟脯氨酸测定进行胶原蛋白含量测定，或通过滴注10%福尔马林来膨胀并固定，并准备用于通过三色染色或Picrosirius红染色进行组织学检查。使用6mm皮肤穿刺活检(Acuderm)从每个注射部位取出皮肤活检物。将一个穿刺活检物夹在具有海绵的盒中，放置于福尔马林中，并准备用于通过H&E染色、三色染色和/或Picrosirius红染色进行组织学检查。将另一个穿刺活检物置于0.5ml PBS中并用精细剪刀剪碎。然后添加500 $\mu$ l 12N HCl并将样品在120°C下加热过夜。酸水解后，将25-100 $\mu$ l的上清液干燥，重悬于25 $\mu$ l水中，并通过添加0.5ml氯胺T溶液(在6.5ml ddH<sub>2</sub>O+1ml正丙醇+2.5ml 1M醋酸钠中的140mg氯胺T)来确定羟脯氨酸含量，并在室温下温育20min。温育后，添加0.5ml Ehrlich溶液(在7ml正丙醇+2.88ml 60%高氯酸和0.12ml ddH<sub>2</sub>O中的1.48g 4-(二甲基氨基(苯甲醛))，并在65°C下温育15min，然后读取550nm处的吸光度。由羟脯氨酸(购自Sigma)标准曲线确定每个皮肤活检物中羟脯氨酸的浓度。

[1036] 实施例B-5: 大鼠/小鼠CC14的肝纤维化模型

[1037] 在小鼠(Balb/c或C57B1/6)中通过每周两次腹膜内施用在玉米油中稀释的CC14(0.5-2ml/kg体重)持续4-8周或通过使用递增剂量方案(Popov等人. 2011 Gastroenterology; 140 (5): 1642-1652.)每周2-3次经口施用来诱导肝纤维化。在大鼠中通过腹膜内施用(1-2.5ml/kg)或通过在油(矿物油、橄榄油或玉米油)中经口施用(每周两次，持续6-12周)来诱导肝纤维化。在初始CC14给药前(预防性给药)或初始CC14给药后1-4周(治疗性给药)，将LOXL2抑制剂经口、腹腔内、静脉内或皮下递送1天至1小时。在研究

结束时,通过在异氟烷下打开胸腔来处死小鼠,通过心脏穿刺将血液抽吸到EDTA真空采血管中并收获肝脏。将部分肝脏在10%中性缓冲的福尔马林中固定,以供随后通过H&E染色和Picrosirius红染色进行炎症和纤维化的组织病理学分析。将剩余的组织在-80℃下骤冻以供随后对总胶原蛋白含量的羟脯氨酸分析。

[1038] 实施例B-6: 小鼠Mdr2敲除的胆道纤维化模型

[1039] 在8至12周龄的患有桥连纤维化/早期肝硬化的BALB/c.Mdr2<sup>-/-</sup>小鼠模型中发展肝病(Ikenaga等人. 2015 Am J Pathology, 185:325-334)。从出生后第6周开始,每天一次将LOXL2抑制剂经口、腹膜内、静脉内或皮下递送至BALB/c.Mdr2<sup>-/-</sup>小鼠,持续6周。在研究结束时,通过精确汽化器用异氟烷(1.5% v/v)麻醉小鼠。剖腹术后,直接通过将高保真压力导管插入至门静脉并测量压力信号5分钟来测量门静脉压。收集血清用于肝脏(ALT、AST、ALP和胆红素)和肾(肌酐)生物化学分析。将部分肝脏在10%中性缓冲的福尔马林中固定,以供通过H&E染色和Picrosirius红染色进行炎症、坏死和纤维化的组织病理学分析。使用羟脯氨酸分析从一部分肝脏组织中确定胶原蛋白含量。

[1040] 实施例B-7: 小鼠肾纤维化Alport模型

[1041] 在肾小球基底膜胶原蛋白、胶原蛋白IV-a3/a4/a5基因之一中具有突变的小鼠具有肾小球功能缺陷,并发展肾纤维化。这些小鼠发生肾功能障碍,并且过早死于肾衰竭,具体时间取决于存在突变的品系背景。将LOXL2抑制剂预防性地(大约2-3周龄)或治疗性地(大约4-6周龄)经口施用于SV129背景的Col4A3缺陷小鼠。在预定时间(7-9周龄)处死小鼠或持续给药,直至小鼠体重损失>15%(在死亡前1-3天)。如果特别地终止,则用PBS经心脏(transcardially)灌注小鼠,并将一个肾脏夹在肾动脉而另一个用Dynabead灌注以用于肾小球的磁性分离。将另一个肾脏均分,并将肾皮质的小样品固定以供透射电子显微镜(TEM)分析,而将肾皮质的第二样品用于RNA分离。将平分的肾脏的另一半包埋在OCT中用于免疫组织化学分析。通过实时RT-PCR对来自肾小球和肾皮质的RNA分析感兴趣的基因,包括MMP-10、MMP-12、IL6、MCP-1、TGF-b1、CTGF、MMP-2和MMP-9。免疫组织化学分析包括胶原蛋白1、CD45、纤连蛋白、平滑肌肌动蛋白、WT-1和整合素α8/层粘连蛋白α5的染色。盲法分析胶原蛋白1染色用于纤维化评分,并盲法分析纤连蛋白染色用于肾小球硬化评分。对于所有研究,每周一次评估蛋白尿并在组织收获时评估BUN。

[1042] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且向本领域技术人员建议的各种修改或变化都将包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求书的范围内。