



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105120867 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 02

(21) 申请号 201480013812. 8

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 03. 12

A61K 31/4985(2006. 01)

(30) 优先权数据

61/782, 185 2013. 03. 14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 09. 10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/024922 2014. 03. 12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/159733 EN 2014. 10. 02

(71) 申请人 广州源生医药科技有限公司

地址 510663 广东省广州市广州科学城国际
企业孵化器 D 区 10 楼

(72) 发明人 安松柱

(74) 专利代理机构 北京金思港知识产权代理有
限公司 11349

代理人 邵毓琴 李晶

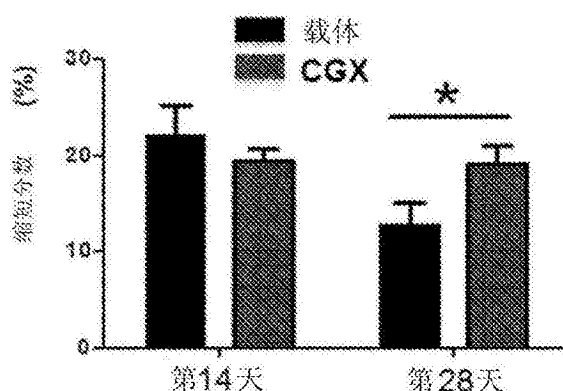
权利要求书7页 说明书67页 附图6页

(54) 发明名称

用于治疗纤维化疾病的化合物

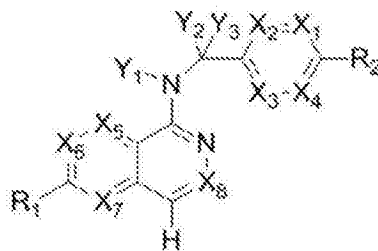
(57) 摘要

本发明涉及作为 WNT 信号传导通路的抑制剂的化合物以及包含该化合物的组合物。进一步而言,本发明涉及所述化合物在治疗纤维化方面的应用。纤维化是指在修复过程中或反应过程中在器官或组织内形成过多的纤维结缔组织。纤维化是由多种刺激诱导的慢性炎症反应的最终结果,所述多种刺激包括持续感染,自体免疫反应,过敏反应,化学侵害,辐射和组织损伤。



1. 一种治疗需要接受治疗的受治者体内的纤维化相关疾病的方法,所述方法包括:

将药物组合物给药于所述受治者,所述药物组合物包含治疗有效量的下述通式化合物或其生理学上可接受的盐,



其中:

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ 独立地为 CR_4 或 N;

Y_1 是氢或 CR_4 ; Y_2, Y_3 独立地为氢、卤素或 CR_3 ;

R_1 是吗啉基,哌嗪基,喹啉基, , 芳基, C_{1-6} 杂环, 包含 1 至 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基;

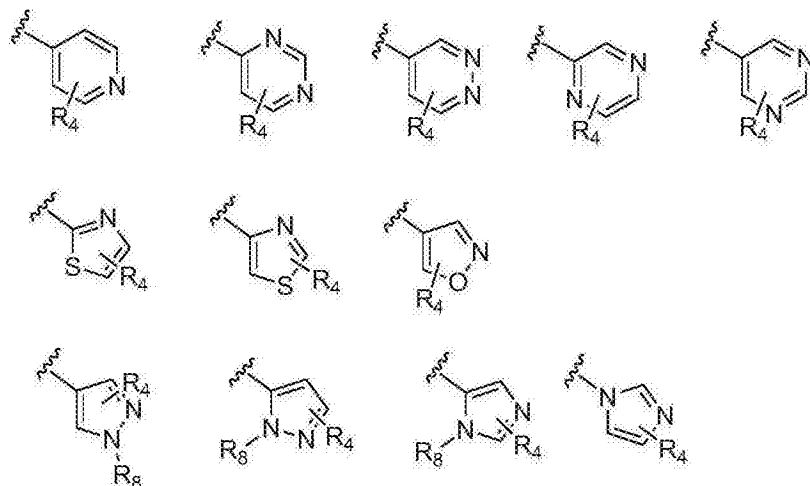
R_2 是氢, 卤素, 吗啉基, 哌嗪基, 喹啉基, , 芳基, C_{1-6} 杂环, 包含 1 至 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基;

R_3 是氢, 卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, 被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基;

R_4 是氢, 卤素, C_{1-6} 烷氧基, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 它们中的每一个可被卤素, 氨基, 羟基, 烷氧基或氰基任选地取代;

R_5, R_6 和 R_7 独立地为氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 它们中的每一个可被卤素, 氨基, 羟基, 烷氧基或氰基任选地取代。

2. 如权利要求 1 所述的方法, 其中, 所述 5 元或 6 元杂芳基选自:



其中,

R_4 是氢, 卤素, C_{1-6} 烷氧基, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 它们中的每一个可被卤素, 氨基, 羟基, 烷氧基或氰基任选地取代;

R_5, R_6 和 R_7 独立地为氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 它们中的每一个可被卤素, 氨

基,羟基,烷氧基或氰基任选地取代;并且

R₈是氢或C₁₋₆烷基。

3. 如权利要求1或2所述的方法,其中,R₁和R₂被1或2个R₄基团独立地取代。

4. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,任何上述取代基中的原子是H,²H,³H,¹¹C,¹³C,¹⁴C,¹⁵N,¹⁷O,¹⁸O,³⁵S,¹⁸F,³⁶I和/或¹²³I。

5. 如权利要求1至3中任一项所述的方法,其中,所述化合物选自:

N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-((5-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-(4-吗啉基苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-((6-吗啉基吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-((6-(2-甲基吗啉基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

4-(5-(((7-苯基喹啉-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)硫代吗啉1,1-二氧化物;

N-((6-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-((6-(5-甲基吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

7-苯基-N-((6-(吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

7-苯基-N-((6-(吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

7-苯基-N-((6-(吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

7-苯基-N-((6-(哒嗪-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

7-苯基-N-((6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

7-苯基-N-((6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

N-((6-(2-氟代吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-((5-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-(4-(2-氟代吡啶-4-基)苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

N-苯甲基-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(4-甲基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(4-甲氧基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(4-氟代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(4-氯代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(4-溴代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(4-(三氟代甲基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

4-(((7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-基)氨基)甲基)苯甲腈;

N-(4-吗啉基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(4-苯基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(3-氟代-4-苯基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

N-(4-(3-氟代苯基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

7-(3-氟代苯基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;
7-(3-氯代苯基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;
N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-m-甲苯基喹唑啉-4-胺;
3-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)苯甲腈;
4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)苯甲腈;
7-(2-甲基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

7-(6-甲基吡啶-3-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

7-(5-甲基吡啶-3-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺;
N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺;
N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺;
N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(哒嗪-4-基)喹唑啉-4-胺;
N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡嗪-2-基)喹唑啉-4-胺;
N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(嘧啶-5-基)喹唑啉-4-胺;
7-(2-氟代吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

7-(2-(三氟代甲基)吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

7-(3-甲基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-吗啉基喹唑啉-4-胺;

N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(哌啶-1-基)喹唑啉-4-胺;

7-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

1-(4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)哌嗪-1-基)乙酮;

4-(4-(((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)氨基)喹唑啉-7-基)硫代吗啉1,1-二氧化物;

7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

1-(4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)哌啶-1-基)乙酮;

N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-7-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)喹唑啉-4-胺;

7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

7-(异恶唑-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺;

N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺;

N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺;

N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(吡嗪-2-基)喹唑啉-4-胺;

N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-氟代吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺;

N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-吗啉基喹唑啉-4-胺;

2-(3-氟代苯基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

2-(3-氟代苯基)-N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

2-(3-氟代苯基)-N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(3-氟代苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啶-1-胺;

6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

(S)-6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

(R)-6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

1-(4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮;

6-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(1H-四唑-5-基)-2,7-萘啶-1-胺;

6-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(噻唑-5-基)-2,7-萘啶-1-胺;

- N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(恶唑-5-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-3-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- N-((3-氟代-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(5-氟代吡啶-3-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- 4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸甲酯；
- 4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌嗪-2-酮；
- 2-(4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)乙腈；
- 2-甲基-4-(4-(((6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-基)氨基)甲基)苯基)吡啶-1-氧化物；
- 6-(2-氯代吡啶-4-基)-N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-2,7-萘啶-1-胺；
- 6-(2-氯代吡啶-4-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺；
- 2'-甲基-4-(((6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-基)氨基)甲基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮；
- 2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(((6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-基)氨基)甲基)苯甲腈；
- N-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- N-((3-氯代-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺；
- 2'-甲基-5-(((6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-基)氨基)甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-甲腈；
- N-(4-(2-(二氟代甲基)吡啶-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺。
6. 如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中,所述药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。
7. 如权利要求6所述的方法,其中,所述药物组合物是口服组合物、可注射组合物或栓剂。
8. 如权利要求7所述的方法,其中,所述药物组合物是口服组合物并且是片剂或明胶胶囊。

9. 如权利要求 8 所述的方法, 其中, 所述药物组合物包含稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂或添加剂, 或者它们的组合。

10. 如权利要求 9 所述的方法, 其中, 所述稀释剂是乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和 / 或甘氨酸。

11. 如权利要求 9 或 10 所述的方法, 其中, 所述润滑剂是二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸的镁盐或钙盐和 / 或聚乙二醇。

12. 如权利要求 9 或 10 所述的方法, 其中, 所述粘合剂是硅酸镁铝盐、淀粉糊、明胶、tragamayth、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和 / 或聚乙烯吡咯烷酮。

13. 如权利要求 9 或 10 所述的方法, 其中, 所述崩解剂是淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或者泡腾混合物。

14. 如权利要求 9 或 10 所述的方法, 其中, 所述添加剂是吸收剂、着色剂、调味剂和 / 或增甜剂。

15. 如权利要求 7 所述的方法, 其中, 所述药物组合物是可注射组合物并且是水性等溶液或悬浮液。

16. 如权利要求 7 所述的方法, 其中, 所述药物组合物是栓剂并且由脂肪乳剂或悬浮液制备。

17. 如权利要求 9 所述的方法, 其中, 所述药物组合物还包括佐剂, 其中, 所述佐剂是防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和 / 或缓冲剂。

18. 如权利要求 17 所述的方法, 其中, 所述药物组合物还包含增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和 / 或防腐剂。

19. 如权利要求 18 所述的方法, 其中, 所述药物组合物用于局部施用并且是水性溶液、软膏、霜剂或凝胶。

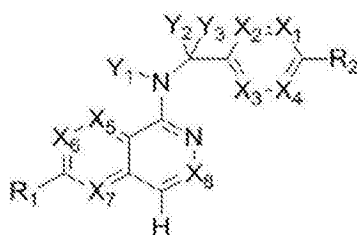
20. 如权利要求 1 至 19 中任一项所述的方法, 其中, 所述化合物的治疗有效量是约 0.03mg/kg 体重至 2.5mg/kg 体重的每日剂量。

21. 如权利要求 20 所述的方法, 其中, 所述化合物的治疗有效量对于人类而言为约 0.5mg 至约 500mg。

22. 如权利要求 1 至 21 中任一项所述的方法, 其中, 所述药物组合物肠道给药, 口服给药, 肠胃外给药, 局部给药或以鼻喷剂或栓剂形式给药。

23. 如权利要求 1 至 22 中任一项所述的方法, 其中, 所述纤维化疾病是心肌重塑、肺纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化或肾纤维化, 所述心肌重塑包括 MI 之后的心肌纤维化和肥厚性生长。

24. 下述通式化合物或其生理学上可接受的盐在制备用于治疗纤维化疾病的药物中的应用,



其中:

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8$ 独立地为 CR_4 或 N;

Y_1 是氢或 CR_4 ; Y_2, Y_3 独立地为氢、卤素或 CR_3 ;

R_1 是吗啉基, 哌嗪基, 喹啉基, , 芳基, C_{1-6} 杂环, 包含 1 至 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基;

R_2 是氢, 卤素, 吗啉基, 哌嗪基, 喹啉基, , 芳基, C_{1-6} 杂环, 包含 1 至 2 个选自 N, O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基;

R_3 是氢, 卤素, 氰基, C_{1-6} 烷基, 被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基;

R_4 是氢, 卤素, C_{1-6} 烷氧基, $-S(O)_2R_5$, $-C(O)OR_5$, $-C(O)R_5$, $-C(O)NR_6R_7$, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 它们中的每一个可被卤素, 氨基, 羟基, 烷氧基或氰基任选地取代;

R_5, R_6 和 R_7 独立地为氢, C_{1-6} 烷基, C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基, 它们中的每一个可被卤素, 氨基, 羟基, 烷氧基或氰基任选地取代。

25. 如权利要求 24 所述的应用, 其中, 所述纤维化疾病是心肌重塑、肺纤维化、肝纤维化、皮肤纤维化或肾纤维化, 所述心肌重塑包括 MI 之后的心肌纤维化和肥厚性生长。

用于治疗纤维化疾病的化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2013 年 3 月 14 日提交的美国临时专利申请第 61/782,185 号的权益和优先权,该美国临时专利申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及作为 WNT 信号传导通路的抑制剂的化合物,以及包含该化合物的组合物。进一步而言,本发明涉及所述化合物在治疗纤维化疾病方面的应用。

背景技术

[0004] 纤维化是指在修复过程中或反应过程中在器官或组织内形成过多的纤维结缔组织。纤维化是由多种刺激诱导的慢性炎症反应的最终结果,所述刺激包括持续感染、自体免疫反应、过敏反应、化学侵害、辐射和组织损伤。纤维化通过细胞外基质 (ECM) 的累积和重组来表征。虽然大多数慢性纤维化疾病具有明显的病因和临床指征,但是大多数慢性纤维化疾病普遍具有维持生长因子、蛋白质水解酶、血管生成因子和成纤维细胞因子的生成的持续刺激,这些生长因子、蛋白质水解酶、血管生成因子和成纤维细胞因子一同刺激结缔组织成分沉积,尤其是胶原蛋白和蛋白聚糖的沉积,这种沉积逐渐重塑和破坏正常组织结构。

[0005] 包括肺纤维化、系统性硬化症、肝硬化、心血管疾病、进行性肾病和黄斑变性的纤维化疾病是致病率和致死率的主要病因并且可影响所有组织和器官系统。纤维化组织重塑还可影响癌症转移并且加速移植受体体内的慢性移植排斥。

[0006] WNT 信号传导对成体动物的胚胎发育和成体稳态具有至关重要的作用。WNT 通路总体上由调节下列三个过程的蛋白质网络构成:1、WNT 蛋白的产生和分泌;2、WNT 与细胞受体的结合;以及 3、细胞内传导由相互作用触发的生物化学反应 (Mikels 和 Nusse, 2006; MacDonald, 2009; Moon, 2005)。

[0007] 通过 WNT 蛋白与细胞表面共受体卷曲蛋白 (Frizzled) LRP5/6 的结合而触发的经典 WNT 通路导致到达细胞核的 β -链蛋白的量发生改变,在细胞核中, β -链蛋白和 TCF/LEF 家族转录因子发生相互作用,从而促进特定基因的转录。

[0008] 由一系列不同的细胞内蛋白传导的非经典 WNT 通路控制昆虫体内平面细胞极性以及诸如脊椎动物体内原肠胚形成之类的若干种过程。

[0009] 本领域已知 WNT 信号传导在控制胚胎干细胞和成体干细胞的多能性和分化方面发挥作用 (Nusse, 2008)。举例来说,在原肠胚形成的过程中,原条的形成与类胚体内局部 WNT 活化有关 (ten Berge, 2008)。从胚胎干细胞或 iPS 细胞中衍生诸如心脏细胞、胰腺 β 细胞,多巴胺神经元和肝细胞之类的多种类型的细胞都受到 WNT 调控的影响 (Yang, 2008; D'Amour, 2006; Inestrosa 和 Arenas, 2010; Sullivan, 2010)。WNT 通路在诸如骨形成和软骨形成之类的骨骼组织的发育中发挥非常重要的作用 (Hoepfner, 2009; Chun, 2008)。WNT 信号传导还与成体中枢神经系统的神经元再生有关 (Lie, 2005)。

[0010] WNT 通路活性的改变可引发许多疾病。例如,经典 WNT 通路的超活化可导致异常细

胞生长 (Reya 和 Clevers, 2005)。最值得关注的是, 90% 的结肠直肠癌是由腺瘤性结肠息肉 (APC) 基因的缺失引起的, 所述腺瘤性结肠息肉 (APC) 是 WNT/ β -链蛋白通路的抑制因子 (Kinzler 和 Vogelstein, 1996)。WNT 蛋白的表达提高和通常抑制 WNT 蛋白功能的细胞外抑制剂的缺失可引发 WNT- 依赖性肿瘤 (Polakis, 2007)。另一方面, 非经典 WNT 通路也表现出在一些癌症的发展过程中发挥作用 (Camilli 和 Weeraratna, 2010)。最新的研究成果也显示 WNT 信号传导还涉及癌症干细胞 (Takahashi-Yanaga 和 Kahn, 2010)。

[0011] 有证据显示靶向 Wnt- 介导的信号传导通路在对很多种疾病的治疗中是有用的 (Barker 和 Clevers, 2006)。导致典型 Wnt 通路发生组成性活化的 APC、 β -链蛋白或者轴蛋白-1 的突变是多种人类癌症中的至关重要的事件, 所述人类癌症包括结肠直肠癌、黑色素瘤、肝细胞癌、胃癌、卵巢癌和其他癌症 (Polakis, 2007)。使用遗传学方法或化学方法阻断多种癌症中的 Wnt 通路已表现出限制异常细胞生长 (Herbst 和 Kolligs, 2007)。更进一步而言, 抑制这条通路可直接影响如下细胞: 所述细胞维持癌细胞生长且使癌细胞转移, 并且所述细胞被认为对传统化疗剂具有耐受性。

[0012] 除了受体下游的基因产物的突变而引起的 Wnt 通路的活化之外, 由其它机制引起的异常 Wnt 通路活性也与许多癌症有关。这些癌症包括但不限于: 肺 (小细胞和非小细胞) 癌、乳腺癌、前列腺癌、类癌、膀胱癌、上皮恶性肿瘤、食道癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、间皮瘤、黑色素瘤、肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤、甲状腺癌、硬纤维瘤、急性粒细胞白血病 (AML)、慢性粒细胞白血病 (CML)。本领域已有多种依赖于上调的自分泌或者旁分泌的 Wnt 信号传导的癌细胞实例, 并且来自骨肉瘤、乳腺癌、头颈癌和卵巢癌的细胞系已表现出通过自分泌或者旁分泌的 Wnt 信号传导防止上述细胞系受细胞凋亡的影响 (Kansara, 2009; Bafico, 2004; Akiri, 2009; DeAlmeida, 2007; Chan, 2007; Chen, 2009; 和 Rhee, 2002)。

[0013] 更进一步而言, 异常 Wnt 通路涉及纤维化的发生, 所述纤维化包括但不限于: 肺纤维化 (例如, 特发性肺纤维化和放射诱导的纤维化)、肾脏纤维化和肝纤维化 (Morrissey, 2003; Hwang, 2009; Cheng, 2008), 以及心肌纤维化 (心脏纤维化) (Duan J. 等人, Wnt1/ β catenin injury response activates the epicardium and cardiac fibroblasts to promote cardiac repair. EMBO J. 2011 Nov 15; 31(2): 429-42)。

[0014] 与异常 WNT 信号传导相关的其它疾病包括但不限于: 骨和软骨疾病 (例如, 骨质疏松症和骨关节炎); 与二型糖尿病相关的肥胖症; 神经退行性疾病 (例如阿尔兹海默症) (Hoepfner, 2009; Ouchi, 2010; Blom, 2010 和 Boonen, 2009)。WNT 信号传导还有助于 HSC 的自我更新和维持, 并且 WNT 信号传导的功能障碍会导致由 HSC 引发的各种疾病 (如白血病) 和多种其它血液相关癌症 (Reya, 2005)。

[0015] 因此, 调节 WNT 依赖性细胞反应的方法和化合物的发现可提供一条用于调节与通路的异常活性有关的生理功能的途径并且为与通路的异常活性有关的疾病提供了治疗方法。

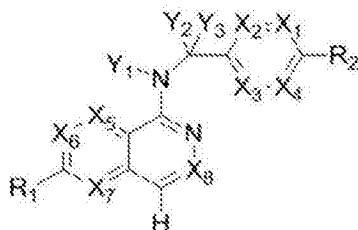
发明内容

[0016] 本发明总体上提供一种化合物及其药物组合物, 其中, 所述化合物用作 WNT 信号传导抑制剂, 并且本发明提供所述化合物在治疗诸如纤维化疾病之类的疾病中的应用。

[0017] 一方面, 本发明提供一种治疗需要这种治疗的受治者体内的纤维化疾病的方法,

所述方法包括将包含治疗有效量的下述通式化合物或其生理学上可接受的盐的药物组合物给药于所述受治者：

[0018]



[0019] 其中：

[0020] $X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ 和 X_8 独立地为 CR_4 或 N；

[0021] Y_1 为氢或 CR_4 ； Y_2, Y_3 独立地为氢、卤素或 CR_3 ；

[0022] R_1 是吗啉基、哌嗪基、喹啉基、、芳基、 C_{16} 杂环、含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；

[0023] R_2 是氢、卤素、吗啉基、哌嗪基、喹啉基、、芳基、 C_{16} 杂环、含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；

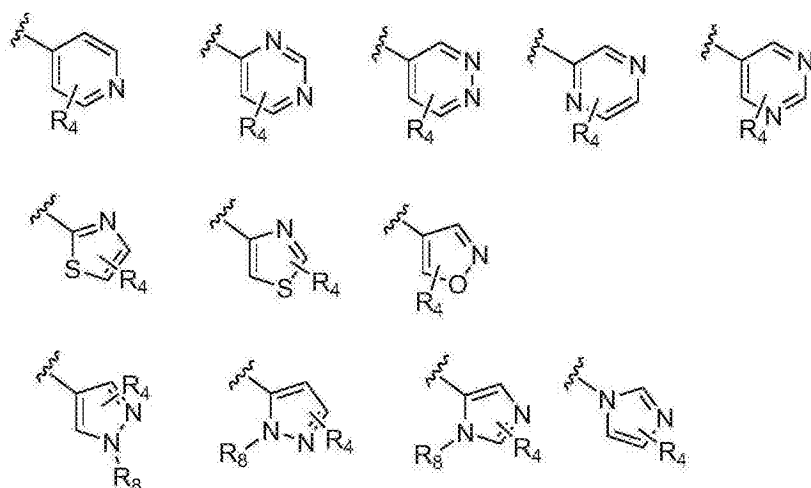
[0024] R_3 是氢、卤素、氰基、 C_{16} 烷基，被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代的 C_{16} 烷氧基；

[0025] R_4 是氢，卤素， C_{16} 烷氧基， $-S(O)_2R_5$ ， $-C(O)OR_5$ ， $-C(O)R_5$ ， $-C(O)NR_6R_7$ ， C_{16} 烷基， C_{26} 烯基或 C_{26} 炔基，它们中的每一个可被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代；

[0026] R_5, R_6 和 R_7 独立地为氢， C_{16} 烷基， C_{26} 烯基或 C_{26} 炔基，它们中的每一个可被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代。

[0027] 在一些实施方式中，所述 5 元或 6 元杂芳基选自：

[0028]



[0029] 其中，

[0030] R_4 是氢，卤素， C_{16} 烷氧基， $-S(O)_2R_5$ ， $-C(O)OR_5$ ， $-C(O)R_5$ ， $-C(O)NR_6R_7$ ， C_{16} 烷基， C_{26} 烯基或 C_{26} 炔基，它们中的每一个可被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代；

[0031] R_5, R_6 和 R_7 独立地为氢， C_{16} 烷基， C_{26} 烯基或 C_{26} 炔基，它们中的每一个可被卤素，

氨基,羟基,烷氧基或氰基任选地取代;以及

[0032] R_8 是氢或 C_{1-6} 烷基。

[0033] 在一些实施方式中, R_1 和 R_2 独立地被 1 或 2 个 R_4 基团取代。

[0034] 在一些实施方式中,任何取代基团中的原子是 H, 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}I 和 / 或 ^{123}I 。

[0035] 在一些实施方式中,所述化合物选自:

[0036] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0037] N-((5-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0038] N-(4-吗啉基苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0039] N-((6-吗啉基吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0040] N-((6-(2-甲基吗啉基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0041] N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)-吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0042] 4-(5-(((7-苯基喹啉-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物;

[0043] N-((6-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0044] N-((6-(5-甲基吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0045] 7-苯基-N-((6-(吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0046] 7-苯基-N-((6-(吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0047] 7-苯基-N-((6-(吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0048] 7-苯基-N-((6-(哒嗪-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0049] 7-苯基-N-((6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0050] 7-苯基-N-((6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0051] N-((6-(2-氟代吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0052] N-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0053] N-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0054] N-((5-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0055] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0056] N-(4-(2-氟代吡啶-4-基)苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0057] N-苯甲基-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0058] N-(4-甲基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0059] N-(4-甲氧基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0060] N-(4-氟代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0061] N-(4-氯代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0062] N-(4-溴代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0063] N-(4-(三氟代甲基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0064] 4-(((7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-基氨基)甲基)苯基)苯甲腈;

[0065] N-(4-吗啉基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0066] N-(4-苯基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0067] N-(3-氟代-4-苯基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

- [0068] N-(4-(3-氟代苯基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺；
- [0069] 7-(3-氟代苯基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0070] 7-(3-氯代苯基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0071] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-m-甲苯基喹唑啉-4-胺；
- [0072] 3-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)苯甲腈；
- [0073] 4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)苯甲腈；
- [0074] 7-(2-甲基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0075] 7-(6-甲基吡啶-3-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0076] 7-(5-甲基吡啶-3-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0077] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺；
- [0078] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺；
- [0079] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺；
- [0080] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(哒嗪-4-基)喹唑啉-4-胺；
- [0081] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡嗪-2-基)喹唑啉-4-胺；
- [0082] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(嘧啶-5-基)喹唑啉-4-胺；
- [0083] 7-(2-氟代吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0084] 7-(2-(三氟代甲基)吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0085] 7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0086] 7-(3-甲基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0087] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-吗啉基喹唑啉-4-胺；
- [0088] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(哌啶-1-基)喹唑啉-4-胺；
- [0089] 7-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0090] 1-(4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)哌嗪-1-基)乙酮；
- [0091] 4-(4-(((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)氨基)喹唑啉-7-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物；
- [0092] 7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0093] 7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)

喹唑啉-4-胺；

[0094] 1-(4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)哌啶-1-基)乙酮；

[0095] N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-7-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)喹唑啉-4-胺；

[0096] 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；

[0097] 7-(异恶唑-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；

[0098] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺；

[0099] N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺；

[0100] N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺；

[0101] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(吡嗪-2-基)喹唑啉-4-胺；

[0102] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-氟代吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺；

[0103] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-吗啉基喹唑啉-4-胺；

[0104] 2-(3-氟代苯基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺；

[0105] 2-(3-氟代苯基)-N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺；

[0106] 2-(3-氟代苯基)-N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺；

[0107] N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(3-氟代苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺；

[0108] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺；

[0109] N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺；

[0110] N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺；

[0111] N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺；

[0112] N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啶-1-胺；

[0113] 6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺；

[0114] (S)-6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺；

[0115] (R)-6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺；

[0116] 1-(4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌

嗪-1-基)乙酮;

[0117] 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0118] 6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0119] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(1H-四唑-5-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0120] 6-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0121] 6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0122] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(噻唑-5-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0123] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(恶唑-5-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0124] N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(5-甲基吡啶-3-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0125] N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0126] N-((3-氟代-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0127] N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(5-氟代吡啶-3-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0128] N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0129] N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0130] 4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-羧酸甲酯;

[0131] 4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌嗪-2-酮;

[0132] 2-(4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)乙腈;

[0133] 2-甲基-4-(4-(((6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-基)氨基)甲基)苯基)吡啶-1-氧化物;

[0134] 6-(2-氯代吡啶-4-基)-N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0135] 6-(2-氯代吡啶-4-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0136] 2'-甲基-4-(((6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-基)氨基)甲基)-2H-[1,4'-联吡啶]-2-酮;

[0137] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-5-(((6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-基)氨基)甲基)苯甲腈;

[0138] N-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0139] N-((3-氯代-2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0140] 2'-甲基-5-(((6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-基)氨基)甲基)-[2,4'-联吡啶]-3-甲腈;

[0141] N-(4-(2-(二氟代甲基)吡啶-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺。

[0142] 在一些实施方式中,药物组合物包含至少一种药学上可接受的载体或稀释剂。在一些实施方式中,所述药物组合物是口服组合物、可注射组合物或栓剂。在一些实施方式中,所述药物组合物是口服组合物并且是片剂或明胶胶囊。在一些实施方式中,所述药物组合物包含稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂或添加剂或者它们的组合。在一些实施方式中,所述稀释剂是乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸。在一些实施方式中,所述润滑剂是二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸的镁盐或钙盐和/或聚乙二醇。在一些实施方式中,所述粘合剂是硅酸镁铝盐、淀粉糊、明胶、tragamayth、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮。在一些实施方式中,所述崩解剂是淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐,或泡腾混合物。在一些实施方式中,所述添加剂是吸收剂、着色剂、调味剂和/或增甜剂。

[0143] 在一些实施方式中,所述药物组合物是可注射组合物并且是水性等渗溶液或悬浮液。

[0144] 在一些实施方式中,所述药物组合物是栓剂并且由脂肪乳液或悬浮液制成。在一些实施方式中,所述药物组合物还包含佐剂,其中,所述佐剂是防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲剂。在一些实施方式中,所述药物组合物还包含增溶剂、稳定剂、吸收增强剂、缓冲剂和/或防腐剂。在一些实施方式中,所述药物组合物是用于局部应用并且是水性溶液、软膏、霜剂或凝胶。

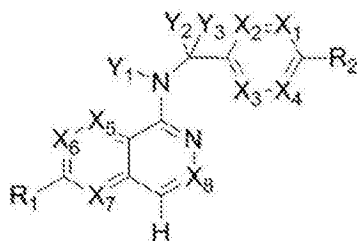
[0145] 在一些实施方式中,化合物的治疗有效量为每日剂量约 0.03mg/kg 体重至 2.5mg/kg 体重。在一些实施方式中,对于人类而言,化合物的治疗有效量为约 0.5mg 至约 500mg。

[0146] 在一些实施方式中,药物组合物肠内给药、口服给药、肠胃外给药、局部给药或以鼻喷剂或栓剂形式给药。

[0147] 在一些实施方式中,纤维化疾病是心肌重塑(包括MI之后的心肌纤维化和肥厚性生长)、肺纤维化、肝脏纤维化、皮肤纤维化或肾纤维化。

[0148] 另一方面,本发明提供下述通式化合物或其生理学上可接受的盐在制备用于治疗纤维化疾病的药物中的应用,

[0149]



[0150] 其中:

[0151] X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 独立地为 CR_4 或N;

[0152] Y_1 为氢或 CR_4 ; Y_2 、 Y_3 独立地为氢、卤素或 CR_3 ;

[0153] R_1 是吗啉基、哌嗪基、喹啉基、、芳基、 C_{1-6} 杂环、含有1至2个选自N、O

和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；

[0154] R_2 是氢、卤素、吗啉基、哌嗪基、喹啉基、芳基、 C_{1-6} 杂环、含有 1 至 2 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元或 6 元杂芳基；

[0155] R_3 是氢，卤素，氰基， C_{1-6} 烷基，被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基；

[0156] R_4 是氢，卤素， C_{1-6} 烷氧基， $-S(O)_2R_5$ ， $-C(O)OR_5$ ， $-C(O)R_5$ ， $-C(O)NR_6R_7$ ， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，它们中的每一个可被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代；

[0157] R_5 、 R_6 和 R_7 独立地为氢， C_{1-6} 烷基， C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，它们中的每一个可被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代。

[0158] 通过引用合并

[0159] 本发明说明书中所提到的所有公开出版物、专利或专利申请在此通过引用并入本文，这与特别地且独立地说明通过引用将各个单独的公开出版物、专利或专利申请通过引用并入本文的程度相同。

附图说明

[0160] 本发明的新颖性特征在后附的权利要求书中具体列出。参考下文以示例性的实施方式的形式给出的详细描述可更好地理解本发明的特点和优势，在下文的实施方式中使用本发明的原理，并且如下对本发明的实施方式所参考的附图进行说明：

[0161] 图 1 显示了在心肌梗塞 (MI) 之后 CGX 提高心脏功能。通过超声心动图确定作为心脏功能的测量值的缩短分数并且将其绘制为 MI 之后第 7 天与第 14 天或第 28 天的差异百分数 (平均值 + SEM)。载体对照组 $N = 9$ ；CGX 组 $N = 10$ 。在配对 t -测试中 $*P < 0.05$ 。

[0162] 图 2 显示了 MI 之后 CGX 提高存活率。绘制 MI 之后载体对照组或 CGX 治疗组的小鼠的存活率。对照组 $N = 9$ ，CGX 组 $N = 10$ 。

[0163] 图 3 显示了 MI 之后 CGX 使梗塞尺寸减小。制作 MI 之后 28 天的心脏切片并进行拍照。在 CGX 治疗的动物中由白色区域显示的梗塞面积显著较小。所显示的图片代表了每组中的一个动物。

[0164] 图 4 显示了 CGX 降低 MI 之后的心肌纤维化。MI 之后 28 天，将心脏组织固定在福尔马林中，嵌入石蜡中并制作切片。曼森氏三色染色法 (Masson's Trichrome) 用于检测胶原蛋白纤维 (蓝色) 和心肌 (染成红色)。假 MI 组没有进行动脉结扎，载体组进行结扎并且用载体治疗，而 CGX 组进行结扎并且用 CGX 治疗。所显示的图片代表每组中的一个动物。

[0165] 图 5 显示了给药博来霉素之后 CGX 改善存活率。用 CGX (10mg/kg) 每天一次治疗小鼠或用载体每天一次治疗小鼠，持续 15 天。对于两组而言， $N = 8$ 。

[0166] 图 6 显示了给药博来霉素之后 CGX 降低 BALF 中的总蛋白质和胶原蛋白。用 CGX (10mg/kg) 每天一次治疗小鼠或用载体治疗小鼠，持续 15 天。通过灌注收集 BALF，用于测量总蛋白质和胶原蛋白的量。左图：总蛋白质，右图：可溶胶原蛋白。对于两组而言， $N = 8$ 。通过 Student's t -测试分析结果 (平均 + SEM) 并且在 P 值小于 0.05 时认为结果具有统计学上的显著性。

[0167] 图 7 显示了给药博来霉素之后 CGX 改善肺部总体形态。通过 H. E. 染色对肺组织

切片进行染色。左图：载体对照；右图：CGX- 治疗。

[0168] 图 8 显示了给药博来霉素之后 CGX 降低肺部内的胶原蛋白沉积。通过用于胶原蛋白的曼森氏三色染色法对肺组织切片进行染色（蓝色）。左图：载体对照；右图：CGX- 治疗。

[0169] 图 9 显示了给药博来霉素之后 CGX 降低肺部内的成肌纤维细胞（ α -SMA）。通过用于 α -SMA 的免疫组化染色对肺组织切片进行染色（深棕色）。左图：载体对照；右图：CGX- 治疗。

[0170] 图 10 显示了在由主动脉缩窄而诱导的心脏肥大的小鼠模型中 CGX 降低了心脏器官的重量。

[0171] 图 11 显示了 CGX 提高经历了主动脉缩窄的小鼠的存活率。

具体实施方式

[0172] 下文参考用于举例说明的示例性的应用对本发明的许多方面进行描述。应当理解的是，所列举的很多具体细节、相互关系以及方法是为了提供对本发明的全面理解。然而，本领域技术人员知晓本发明可不采用具体细节中的一种或多种进行实施或者可采用其他方法实施。本发明不限于所举例说明的操作顺序或事件，一些操作可以不同的顺序进行和/或与其他操作或事件同时进行。

[0173] 而且，并不要求将所有举例说明的操作或事件用于实施根据本发明的方法。

[0174] 本文使用的术语仅仅是为了描述特定实施方式，无意对本发明进行限定。除非上下文另有明确说明，本文使用的单数形式“a”、“an”和“the”意在包括复数形式。而且，在一定程度上，具体实施方式和/或权利要求中使用术语“包括 (including, includes)”和“具有 (having, has, with)”或其变体，这些术语意在包括与术语“包含 (comprising)”类似的方式。

[0175] 术语“约”或“大约”是指在本领域技术人员所测定的特定值的可接收的误差范围内，该误差范围部分取决于如何测量或测定所述值，即，测量系统的限制。例如，根据本领域的实践操作，“约”可以是 1 或高于 1 的标准偏差范围内。可选地，“约”可指给定值的高达 20%。优选地高达 10%，更优选地高达 5%，以及尤为优选地高达 1% 的范围。可选地，特别是对于生物体系或过程而言，术语可指在某一数值的一定数量级范围内，优选地在 5 倍范围内，更优选地在 2 倍范围内。除非另有说明，在本申请和权利要求书中描述特定值的情况下，可假定术语“约”是指特定值的可接受的误差范围内。

[0176] I. 释义和缩写

[0177] 除非另有说明，本文使用的所有科技和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。总体而言，本文使用的命名法和细胞培养、分子遗传学、有机化学和核酸化学以及杂交中的实验规程是本领域熟知的且普遍使用的。采用标准技术进行核酸和肽合成。技术和规程通常根据本领域的常规方法和各种综合参考文献执行，所述常规方法和综合参考文献在整个文件中提供。本文使用的命名法和下文所述的分析化学和有机合成中的实验规程是本领域所熟知的并且是本领域普遍使用的。标准技术或其改良用于化学合成和化学分析。

[0178] 本文使用的“WNT 信号传导通路”或者“WNT 通路”是指 WNT 蛋白和细胞受体的结合导致细胞行为改变的通路。WNT 通路涉及多种蛋白，包括卷曲蛋白、蓬乱蛋白

(Disheveled)、轴蛋白 (Axin)、APC、GSK3 β 、 β -链蛋白、LEF/TCF 转录因子,以及与 WNT 蛋白的合成和分泌相关的分子。功能性 WNT 的分泌所涉及的蛋白质的实例包括但不限于:wntless/evenness interrupted (Wls/Evi)、porcupine (Porcn)、Vps35p。Wls/Evi 是一种具有七次跨膜结构的蛋白,其主要集中在高尔基体中并且是 Wg(果蝇)、MOM-2(秀丽隐杆线虫)和 Wnt3A 分泌所必需的。它包含保守结构基序,该基序的结构和功能目前还处于未知的状态。Porcupine (Porcn) 是棕榈酰转移酶的膜结合 O-酰基转移酶 (MBOAT) 家族的一员。Wnt 的脂肪酸修饰对于 Wnt 的功能非常重要。Wnt 在一个或者两个高度保守位点上进行棕榈酰化。因此, Porcn 的抑制剂可以阻断所有功能性 Wnt 信号传导。Vps35p 是被称作 retromer 复合物的多蛋白复合物的亚单位, retromer 蛋白复合物涉及细胞内蛋白的运输。Vps35p 在结合像 WNT 这样的目标蛋白以将其招募进入囊泡方面发挥作用。

[0179] “WNT 通路抑制剂”或者“WNT 信号传导抑制剂”是一种有机小分子,该分子的分子量一般为约 800g/mol 或小于约 800g/mol,其抑制 WNT 信号传导的活性。术语“抑制 WNT 通路的方法”是指抑制与功能性 WNT 蛋白的产生有关的或与 WNT 蛋白的细胞反应有关的已知的生物化学事件的方法。正如本文中所提到的,根据该定义,有机小分子可抑制 WNT 反应。

[0180] “WNT 蛋白”是一种与卷曲蛋白和 LRP5/6 共受体结合以活化经典或者非经典 WNT 信号传导的蛋白。WNT 蛋白的具体实例包括:WNT-1 (NM005430)、WNT-2 (NM003391)、WNT-2B/WNT-13 (NM004185)、WNT-3 (NM030753)、WNT3a (NM033131)、WNT-4 (NM030761)、WNT-5A (NM003392)、WNT-5B (NM032642)、WNT-6 (NM006522)、WNT-7A (NM004625)、WNT-7B (NM058238)、WNT-8A (NM058244)、WNT-8B (NM003393)、WNT-9A/WNT-14 (NM003395)、WNT-9B/WNT-15 (NM003396)、WNT-10A (NM025216)、WNT-10B (NM003394)、WNT-11 (NM004626)、WNT-16 (NM016087)。

[0181] “WNT 通路疾病”是指产生异常 WNT 信号传导的病症或者疾病状态。一方面,异常 WNT 信号传导是指在怀疑患有疾病的细胞或者组织中超出正常细胞或组织中的 WNT 信号传导水平的 WNT 信号传导水平。在一个特定的方面,WNT 介导的疾病包含癌症或纤维化。

[0182] 术语“癌症”是指特征为不受控制的细胞增殖的人体内病理状态。实例包括但不限于:恶性上皮肿瘤 (carcinoma)、淋巴瘤、母细胞瘤和白血病。癌症更具体的实例包括但不限于:肺(小细胞和非小细胞)癌、乳腺癌、前列腺癌、类癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝(肝细胞)癌、肝母细胞瘤、结直肠癌、头颈鳞状上皮细胞癌、食道癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、间皮瘤、黑色素瘤、肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤、甲状腺癌、硬纤维瘤、急性粒细胞白血病 (AML) 和慢性粒细胞白血病 (CML)。

[0183] 术语“纤维化”指通常特征为成纤维细胞的不受控增殖和组织硬化的人体内病理状态。特定实例包括但不限于:肺纤维化(特发性肺纤维化和放射诱导的纤维化)、肾脏纤维化、心脏纤维化和肝纤维化(包括肝硬化)。

[0184] “抑制”,“治疗”或者“治疗方法”是指缓解方法、治疗方法和预防或防治方法,其中,所述缓解方法、治疗方法和预防或防治方法的目的是缓解或者预防目标病理疾病或状况。在一个实例中,在给药 WNT 信号传导抑制剂之后,癌症患者可表现出肿瘤尺寸减小。“治疗”或者“治疗方法”包括:(1) 抑制患有或表现出疾病的病理学或症状的受治者体内的疾病;(2) 缓解患有或表现出疾病的病理学或症状的受治者体内的疾病;和/或(3) 使患有或表现出疾病的病理学或症状的受治者或患者体内的疾病产生任何可测量的降低。WNT 通路

抑制剂可在一定程度上防止癌细胞生长和 / 或者杀死癌细胞,所述 WNT 通路抑制剂可以是抑制细胞生长的和 / 或细胞毒性的。

[0185] 术语“治疗有效量”是指有效“治疗”受治者或哺乳动物体内的 WNT 通路疾病的 WNT 通路抑制剂的量。在癌症治疗中,治疗有效量的药物可以降低癌细胞的数量,减小肿瘤尺寸,抑制癌细胞渗透进入周围器官,抑制肿瘤转移,抑制肿瘤生长至一定程度,和 / 或在一定程度上缓解与癌症有关的症状中的一种或多种。

[0186] 与一种或多种其他治疗剂“联合”给药包括同步(同时)给药和以任何顺序连续给药。如本文使用的术语“药物组合”是指混合或者组合活性成分而获得的产品,并且“药物组合”包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”是指以单一实体的形式或单一剂型的形式将活性成分(例如通式(1)的化合物)和联合药剂同时给药于患者。术语“非固定组合”是指以作为分开的实体将活性成分(如通式(1)的化合物)和联合药剂同步、同时或顺序给药于患者而无特定时间限制,其中这种给药方式可以在患者体内提供治疗有效水平的活性成分。第二种给药方式也被应用于鸡尾酒式治疗,例如给药三种或者多于三种活性成分。

[0187] “化疗剂”是在治疗癌症中有用的化学化合物。实例包括但不限于:吉西他滨、伊立替康、阿霉素、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷(“Ara-C”)、环磷酰胺(Cyclophosphamide)、三胺硫磷、白消安、细胞毒素(Cytosine)、紫杉醇、氨甲喋呤、顺铂、美法仑、长春碱和卡铂。

[0188] 除非另有说明,术语“烷基”其自身或作为另一取代基的一部分是指含有指定数目的碳原子(即, C_1-C_{10} 是指1至10个碳原子)的直链或支链或环状烃自由基或者其组合,所述直链或支链或环状烃自由基或者其组合可为完全饱和的、单不饱和的或多不饱和的并且可包括二价和多价自由基。饱和的烃自由基的实例包括但不限于如下基团,例如,甲基、乙基、n-丙基、异丙基、n-丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基、它们的同系物或异构体,例如,n-戊基、n-己基、n-庚基、n-辛基等等。不饱和烷基为具有一个或一个以上双键或三键的烷基。不饱和烷基的实例包括但不限于:乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。除非另有说明,术语“烷基”还意在包括下文更加详细定义的那些烷基衍生物,例如,“杂烷基”。限定为烃基的烷基基团被称为“均烷基(homoalkyl)”。

[0189] 术语“亚烷基”其自身或作为另一取代基的一部分是指从烷烃衍生得到的二价自由基,例如,但不限于: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,并且还包括下面如“杂亚烷基”所描述的那些基团。通常,烷基(或亚烷基)基团可具有1至24个碳原子,本发明中优选地为具有10个或更少的碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链烷基或亚烷基基团,通常具有8个或更少的碳原子。

[0190] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)以其常规含义使用,并且分别是指通过氧原子、氨基基团或硫原子与分子的剩余部分连接的那些烷基基团。

[0191] 除非另有说明,术语“杂烷基”其自身或与另一术语结合是指由规定数目的碳原子和至少一个选自O、N、Si和S的杂原子构成的、稳定的直链或支链或环状烃自由基或者其组合,并且,其中,氮和硫原子可被任选地氧化并且氮杂原子可被任选地季铵化。杂原子O、N和S以及Si可位于杂烷基的任何内部位置或者位于烷基与分子的剩余部分连接的位置。

实例包括但不限于： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ， $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ， $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ，和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。最多两个杂原子可以连续，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。类似地，术语“杂亚烷基”其自身或作为另一取代基的一部分是指从杂烷基衍生得到的二价自由基，例如但不限于： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基基团而言，杂原子还可占据链端中的一个末端或者链端的两个末端（例如，亚烷基氧、亚烷基二氧、亚烷基氨基、亚烷基二氨基，等等）。而且，对于亚烷基和杂亚烷基的连接基团而言，连接基团的分子式的书写方向并不暗示连接基团的方向。例如，分子式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 代表 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 。

[0192] 一般而言，“酰基取代基”也选自上面列举的基团。如本文使用的术语“酰基取代基”指连接至羰基碳且满足羰基碳的化合价的基团，所述羰基碳直接或间接地连接至本发明化合物的多环核心。

[0193] 除非另有说明，术语“环烷基”和“杂环烷基”其自身或者与其他术语的组合分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。此外，对于杂环烷基而言，杂原子可占据杂环与分子的剩余部分连接的位置。环烷基的实例包括但不限于：环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基，等等。杂环烷基的实例包括但不限于：1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基，等等。

[0194] 除非另有说明，术语“卤代”或“卤素”其自身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。此外，诸如“卤代烷基”之类的术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C_1-C_4)烷基”意在包括但不限于：三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯代丁基、3-溴代丙基，等等。

[0195] 除非另有说明，术语“芳基”是指多不饱和的、芳香性烃取代基，其可以是单环或多环（优选1至3环），所述环稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指包含1个至4个选自N、O和S的杂原子的芳基基团（或环），其中，氮原子和硫原子被任选地氧化并且氮原子被任选地季铵化。杂芳基基团可通过杂原子与分子的其余部分连接。芳基和杂芳基的非限定实例包括：苯基，1-萘基，2-萘基，4-联苯基，1-吡咯基，2-吡咯基，3-吡咯基，3-吡唑基，2-咪唑基，4-咪唑基，吡嗪基，2-恶唑基，4-恶唑基，2-苯基-4-恶唑基，5-恶唑基，3-异恶唑基，4-异恶唑基，5-异恶唑基，2-噻唑基，4-噻唑基，5-噻唑基，2-呋喃基，3-呋喃基，2-噻吩基，3-噻吩基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，2-嘧啶基，4-嘧啶基，5-苯并噻唑基，嘌呤基，2-苯并咪唑基，5-吡嗪基，1-异喹啉基，5-异喹啉基，2-喹啉基，5-喹啉基，3-喹啉基，和6-喹啉基。上述芳基和杂芳基环系统中的每一个的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

[0196] 为了简洁起见，当与其他术语（例如，芳氧基、芳硫氧基、芳基烷基）组合使用时，术语“芳基”包括上述芳环和杂芳环。因此，术语“芳基烷基”意在包括其中芳基连接至烷基的那些自由基（例如，苯甲基、苯乙基、吡啶甲基，等等），所述烷基包括碳原子（例如，亚甲基）被例如氧原子取代的那些烷基（例如，苯氧基甲基、2-吡啶基氧甲基、3-(1-萘基氧)丙基，等等）。

[0197] 上述术语（例如“烷基”、“杂烷基”、“芳基”和“杂芳基”）中的每一个包括所指定的

自由基的取代形式和未取代形式这两者。每种类型的自由基的优选的取代基在下文提供。

[0198] 烷基和杂烷基自由基（包括通常称为亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团）的取代基通常分别被称为“烷基取代基”和“杂烷基取代基”，并且它们可为选自下列多种基团中的一种或一种以上，但不限于下列基团： $-\text{OR}'$ ， $=\text{O}$ ， $=\text{NR}'$ ， $=\text{N}-\text{OR}'$ ， $-\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{SR}'$ ，- 卤素， $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{CO}_2\text{R}'$ ， $-\text{CONR}'\text{R}''$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ ， $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ， $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$ ， $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NR}''''$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ，-CN 和 $-\text{NO}_2$ ，数量为 0 至 $(2m'+1)$ ，其中， m' 为该自由基的碳原子总数。优选地， R' ， R'' ， R''' 和 R'''' 分别独立地指氢、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的芳基（例如，被 1 个至 3 个卤素取代的芳基），取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基，或者芳基烷基基团。例如，当本发明的化合物包括一个以上 R 基团时，如各个 R' ， R'' ， R''' 和 R'''' 基团（当存在这些基团中的一个以上时）一样独立地选择 R 基团中的每一个。当 R' 和 R'' 连接至相同的氮原子时，它们可与氮原子结合形成 5 元环、6 元环或 7 元环。例如， $-\text{NR}'\text{R}''$ 意在包括但不限于：1- 吡咯烷基和 4- 吗啉基。通过以上对取代基的讨论，本领域技术人员会理解的是，术语“烷基”意在包括如下基团：该基团包括连接至除了氢基团以外的基团的碳原子，例如，卤代烷基（例如， $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）和酰基（例如， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，等等）。

[0199] 类似于对于烷基自由基的取代基的描述，芳基取代基和杂芳基取代基通常被分别称为“芳基取代基”和“杂芳基取代基”，并且是不同的，选自例如，卤素， $-\text{OR}'$ ， $=\text{O}$ ， $=\text{NR}'$ ， $=\text{N}-\text{OR}'$ ， $-\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{SR}'$ ，- 卤素， $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{CO}_2\text{R}'$ ， $-\text{CONR}'\text{R}''$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ ， $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ， $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NR}''''$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ，-CN 和 $-\text{NO}_2$ ， $-\text{R}'$ ， $-\text{N}_3$ ， $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ ，氟代 (C_1-C_4) 烷氧基和氟代 (C_1-C_4) 烷基，数量为 0 至芳香族环系统上开放的化合价的总数，并且其中， R' ， R'' ， R''' 和 R'''' 优选地独立地选自：氢、 (C_1-C_8) 烷基和杂烷基、未取代的芳基和杂芳基，（未取代的芳基）- (C_1-C_4) 烷基以及（未取代的芳基）氧- (C_1-C_4) 烷基。例如，当本发明的化合物包含一个以上 R 基团时，如各个 R' ， R'' ， R''' 和 R'''' 基团（当存在这些基团中的一个以上时）一样独立地选择 R 基团中的每一个。

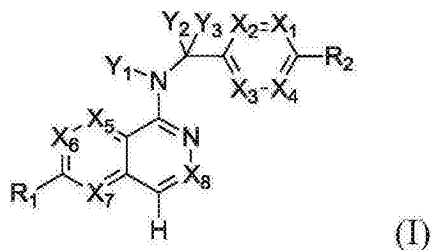
[0200] 芳环或杂芳环的相邻原子上的芳基取代基中的两个可任选地被通式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 的取代基取代，其中，T 和 U 独立地为 $-\text{NR}-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{CRR}'-$ 或单个化学键，并且 q 为 0 至 3 的整数。可选地，芳环或杂芳环的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被通式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基取代，其中，A 和 B 独立地为 $-\text{CRR}'-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{NR}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(\text{O})-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 或单个化学键，并且 r 为 1 至 4 的整数。由此形成的新环中的单个化学键中的一个可被双键任选地取代。可选地，芳基环或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被通式 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}-(\text{CR}''\text{R}''')_d-$ 的取代基取代，其中，s 和 d 独立地为 0 至 3 的整数，并且 X 为 $-\text{O}-$ ， $-\text{NR}'-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(\text{O})-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ ，或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'-$ 。优选地，取代基 R， R' ， R'' 和 R''' 独立地选自氢或者取代或未取代的 (C_1-C_6) 烷基。

[0201] 本文使用的术语“杂原子”包括氧 (O)、氮 (N)、硫 (S)、磷 (P) 和硅 (Si)。

[0202] II. 组合物

[0203] 一方面，本发明提供一种作为 WNT 信号传导抑制剂的化合物或其生理学上可接受的盐，所述化合物具有通式 I 的结构：

[0204]

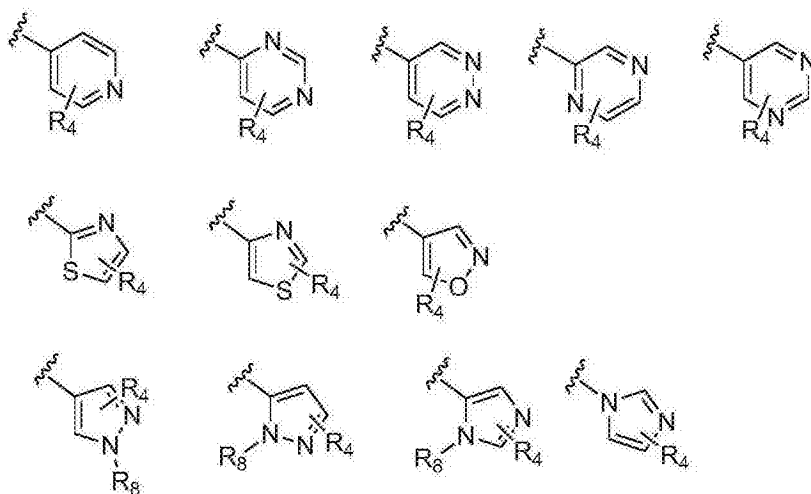


[0205] 其中：

[0206] X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 和 X_8 独立地为 CR_4 或N；[0207] Y_1 为氢或 CR_4 ；[0208] Y_2 、 Y_3 独立地为氢、卤素或 CR_3 ；[0209] R_1 是吗啉基、哌嗪基、喹啉基、芳基、 C_{1-6} 杂环、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5元或6元杂芳基；[0210] R_2 是氢、卤素、吗啉基、哌嗪基、喹啉基、芳基、 C_{1-6} 杂环、含有1至2个选自N、O和S的杂原子的5元或6元杂芳基；

[0211] 其中，5元或6元杂环包括下列基团但不限于此：

[0212]

[0213] R_1 和 R_2 可独立地且任选地被1至2个 R_4 基团取代；[0214] R_3 是氢、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代的 C_{1-6} 烷氧基；[0215] R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷氧基、 $-S(O)_2R_5$ 、 $-C(O)OR_5$ 、 $-C(O)R_5$ 、 $-C(O)NR_6R_7$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，它们中的每一个可被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代；[0216] R_5 、 R_6 和 R_7 独立地为氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基，它们中的每一个可被卤素、氨基、羟基、烷氧基或氰基任选地取代；[0217] R_8 是氢或 C_{1-6} 烷基。[0218] 本文使用的任何取代基（例如， CH_2 ）中的H原子包括所有合适的同位素变体，例如，H、 2H 和 3H 。

[0219] 本文使用的任何取代基中的其他原子包括所有合适的同位素变体，包括但不限

于： ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}I 和 / 或 ^{123}I 。

[0220] 在一些实施方式中, 本发明的化合物的实例包括但不限于下列化合物或其生理学上可接受的盐:

[0221] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0222] N-((5-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-2-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0223] N-(4-吗啉基苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0224] N-((6-吗啉基吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0225] N-((6-(2-甲基吗啉基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0226] N-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)-吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0227] 4-(5-(((7-苯基喹啉-4-基)氨基)甲基)吡啶-2-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物;

[0228] N-((6-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0229] N-((6-(5-甲基吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0230] 7-苯基-N-((6-(吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0231] 7-苯基-N-((6-(吡啶-3-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0232] 7-苯基-N-((6-(吡啶-2-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0233] 7-苯基-N-((6-(哒嗪-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0234] 7-苯基-N-((6-(吡嗪-2-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0235] 7-苯基-N-((6-(嘧啶-5-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0236] N-((6-(2-氟代吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0237] N-((6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0238] N-((6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0239] N-((5-(6-甲基吡啶-3-基)吡啶-2-基)甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0240] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0241] N-(4-(2-氟代吡啶-4-基)苯甲基)-7-苯基喹啉-4-胺;

[0242] N-苯甲基-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0243] N-(4-甲基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0244] N-(4-甲氧基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0245] N-(4-氟代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0246] N-(4-氯代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0247] N-(4-溴代苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0248] N-(4-(三氟代甲基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0249] 4-(((7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-基)氨基)甲基)苯甲腈;

[0250] N-(4-吗啉基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0251] N-(4-苯基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0252] N-(3-氟代-4-苯基苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0253] N-(4-(3-氟代苯基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹啉-4-胺;

[0254] 7-(3-氟代苯基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

[0255] 7-(3-氯代苯基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹啉-4-胺;

- [0256] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-m-甲基苯基喹唑啉-4-胺；
- [0257] 3-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)苯甲腈；
- [0258] 4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)苯甲腈；
- [0259] 7-(2-甲基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0260] 7-(6-甲基吡啶-3-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0261] 7-(5-甲基吡啶-3-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0262] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-2-基)喹唑啉-4-胺；
- [0263] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-3-基)喹唑啉-4-胺；
- [0264] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺；
- [0265] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(哒嗪-4-基)喹唑啉-4-胺；
- [0266] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(吡嗪-2-基)喹唑啉-4-胺；
- [0267] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(嘧啶-5-基)喹唑啉-4-胺；
- [0268] 7-(2-氟代吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0269] 7-(2-(三氟代甲基)吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0270] 7-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0271] 7-(3-甲基吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0272] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-吗啉基喹唑啉-4-胺；
- [0273] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(哌啶-1-基)喹唑啉-4-胺；
- [0274] 7-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0275] 1-(4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)哌嗪-1-基)乙酮；
- [0276] 4-(4-(((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)氨基)喹唑啉-7-基)硫代吗啉 1,1-二氧化物；
- [0277] 7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0278] 7-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺；
- [0279] 1-(4-(4-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基氨基)喹唑啉-7-基)哌啶-1-基)乙酮；

[0280] N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-7-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)喹唑啉-4-胺;

[0281] 7-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

[0282] 7-(异恶唑-4-基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)喹唑啉-4-胺;

[0283] N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)-7-(噻唑-2-基)喹唑啉-4-胺;

[0284] N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺;

[0285] N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-甲基吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺;

[0286] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(吡嗪-2-基)喹唑啉-4-胺;

[0287] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-(2-氟代吡啶-4-基)喹唑啉-4-胺;

[0288] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-7-吗啉基喹唑啉-4-胺;

[0289] 2-(3-氟代苯基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

[0290] 2-(3-氟代苯基)-N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

[0291] 2-(3-氟代苯基)-N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

[0292] N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(3-氟代苯基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

[0293] 2-(2-甲基吡啶-4-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

[0294] N-((2'-甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

[0295] N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

[0296] N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶并[3,4-b]吡嗪-5-胺;

[0297] N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啶]-5-基)甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0298] 6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0299] (S)-6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0300] (R)-6-(2-甲基吗啉基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0301] 1-(4-(8-((4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)氨基)-2,7-萘啶-3-基)哌嗪-1-基)乙酮;

[0302] 6-(1H-咪唑-1-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘啶-1-胺;

[0303] 6-(4-甲基-1H-咪唑-1-基)-N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-2,7-萘

啉-1-胺；

[0304] N-(4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-6-(1H-四唑-5-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0305] 6-(5-甲基-1,3,4-恶二唑-2-基)-N-(4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0306] 6-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N-(4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0307] N-(4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-6-(噻唑-5-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0308] N-(4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-6-(恶唑-5-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0309] N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啉]-5-基)甲基)-6-(5-甲基吡啉-3-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0310] N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啉]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0311] N-((3-氟代-2'-甲基-[2,4'-联吡啉]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0312] N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啉]-5-基)甲基)-6-(5-氟代吡啉-3-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0313] N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0314] N-(3-氟代-4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-6-(吡嗪-2-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0315] 4-(8-((4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)氨基))-2,7-萘啉-3-基)哌嗪-1-羧酸甲酯；

[0316] 4-(8-((4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)氨基))-2,7-萘啉-3-基)哌嗪-2-酮；

[0317] 2-(4-(8-((4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)氨基))-2,7-萘啉-3-基)哌嗪-1-基)乙腈；

[0318] 2-甲基-4-(4-(((6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘啉-1-基)氨基)甲基)苯基)吡啉-1-氧化物；

[0319] 6-(2-氯代吡啉-4-基)-N-((2',3-二甲基-[2,4'-联吡啉]-5-基)甲基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0320] 6-(2-氯代吡啉-4-基)-N-(4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0321] 2'-甲基-4-(((6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘啉-1-基)氨基)甲基)-2H-[1,4'-联吡啉]-2-酮；

[0322] 2-(2-甲基吡啉-4-基)-5-(((6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘啉-1-基)氨基)甲基)苯甲腈；

[0323] N-(3-甲氧基-4-(2-甲基吡啉-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0324] N-((3-氯代-2'-甲基-[2,4'-联吡啉]-5-基)甲基)-6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘啉-1-胺；

[0325] 2'-甲基-5-(((6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘啉-1-基)氨基)甲基)-[2,4'-联吡啉]-3-甲腈；

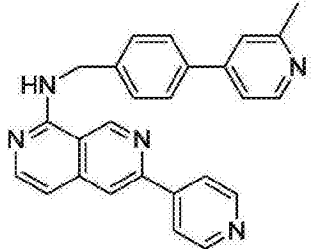
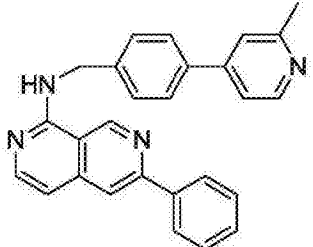
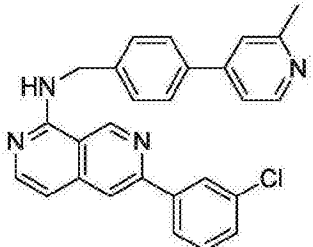
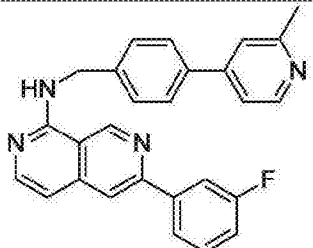
[0326] N-(4-(2-(二氟代甲基)吡啉-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啉-4-基)-2,7-萘

啉-1-胺。

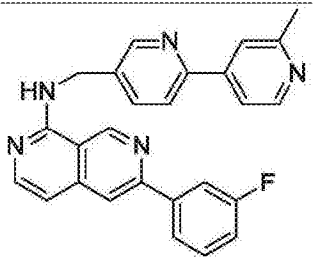
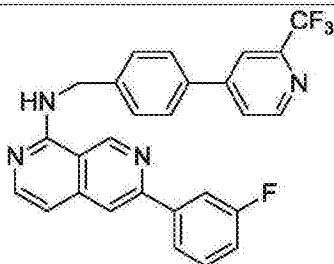
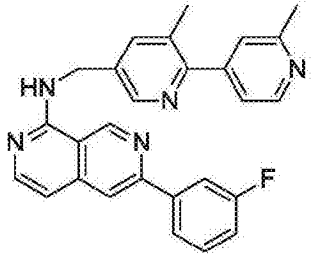
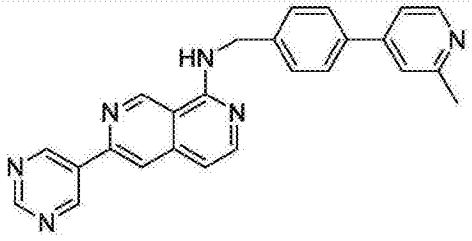
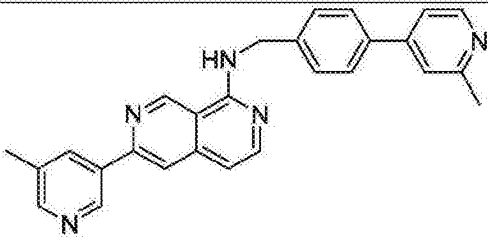
[0327] 在一些实施方式中,本发明的化合物的实例包括但不限于实施例 1 至 5 和表 1 中所提供的化合物。本领域技术人员可清楚地理解并知晓可通过与实施例 1 至 5 相同的方案制备其他化合物。

[0328] 表 1. 化合物列表

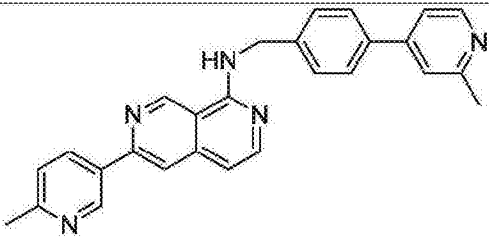
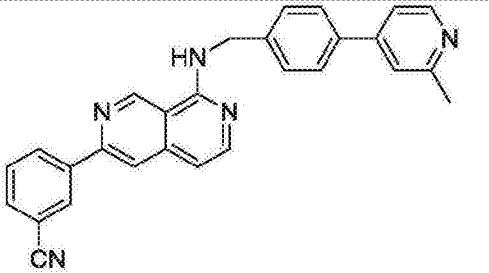
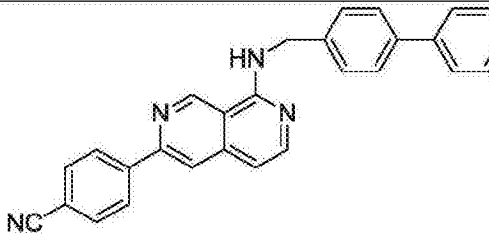
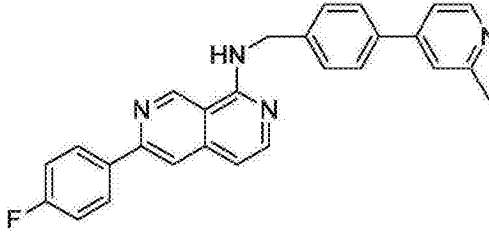
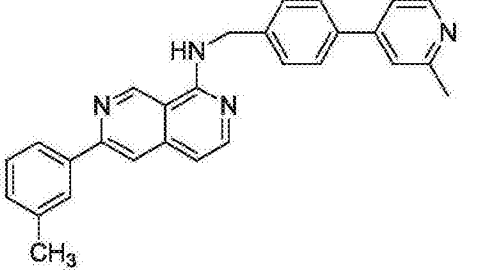
[0329]

编号	化合物结构	化合物物理表征
6		MS m/z=404.2 (M+1);
7		MS m/z=403.2 (M+1);
8		MS m/z=437.2 (M+1);
9		MS m/z=421.2 (M+1); ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.95-8.18 (m, 6H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.35 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.92 (d, J=6.0Hz, 1H), 2.70 (s, 3H)

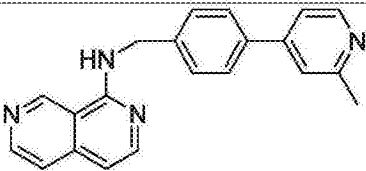
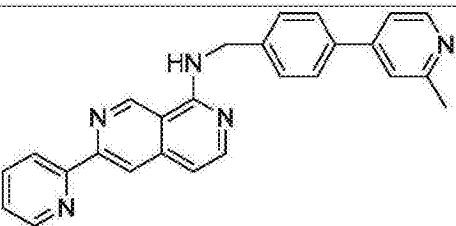
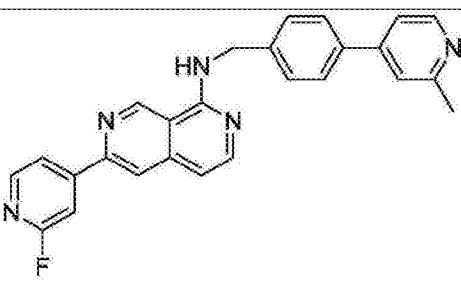
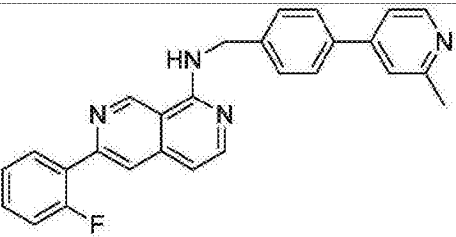
[0330]

10		MS m/z =422.2 (M+1);
11		MS m/z =475.2 (M+1);
12		MS m/z =436.2 (M+1);
13		MS m/z =405.2 (M+1);
14		MS m/z =418.2 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.46 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.94 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 5.94 (br, 1H), 6.97 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.20 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.30

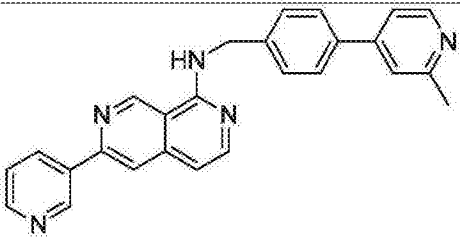
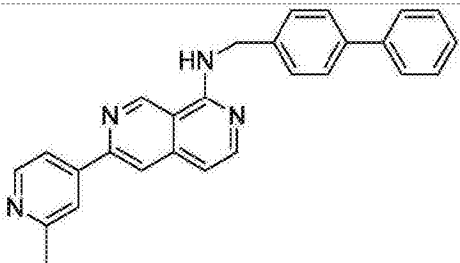
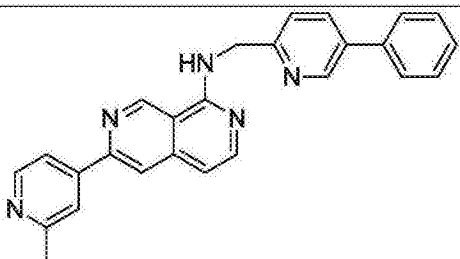
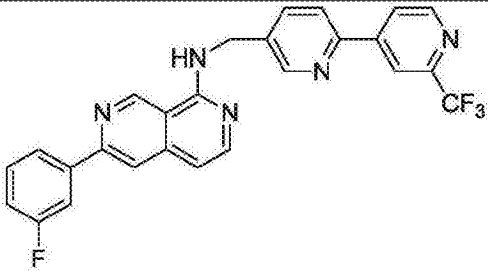
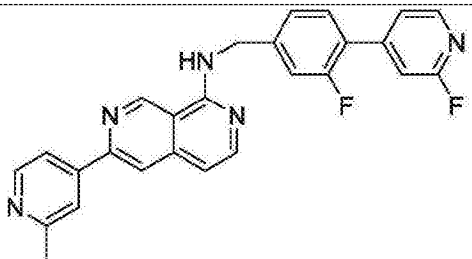
[0331]

		(s, 1H).
15		MS m/z=418.2 (M+1);
16		MS m/z=428.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.64 (s, 3H), 4.96 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 5.99 (br, 1H), 7.31 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.10 Hz, 1H), 9.33 (s, 1H).
17		MS m/z=428.2 (M+1);
18		MS m/z=420.2 (M+1);
19		MS m/z=417.2 (M+1);

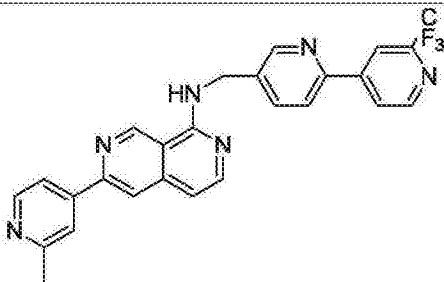
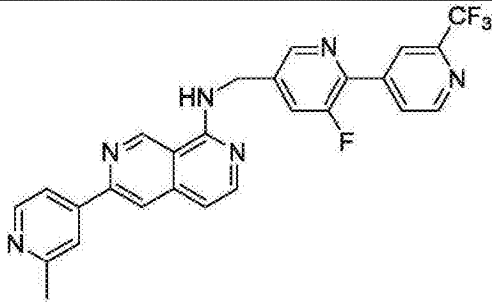
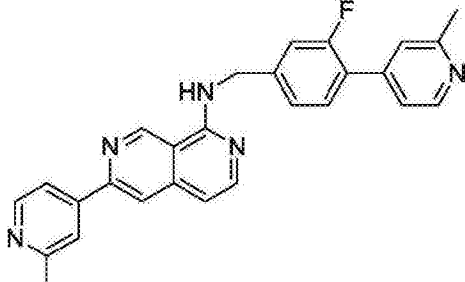
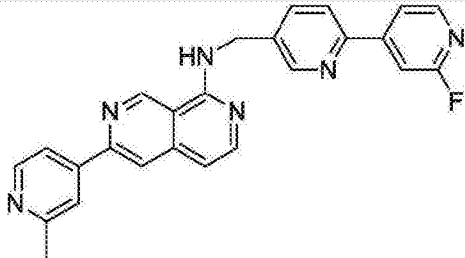
[0332]

20		MS m/z =326.1 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.58 (s, 3H), 4.90 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.96 (br, 1H), 6.91 (d, J =6.0Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.62 (d, J =5.7Hz, 1H), 7.70 (d, J =8.4Hz, 2H), 8.02 (d, J =5.7Hz, 1H), 8.40 (d, J =5.1Hz, 1H), 8.53 (d, J =5.7Hz, 1H), 9.50 (s, 1H).
21		MS m/z =404.2 (M+1);
22		MS m/z =422.2 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.64 (s, 3H), 4.96 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 5.96 (br, 1H), 7.01 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.10 Hz, 1H), 9.32 (s, 1H).
23		MS m/z =421.2 (M+1);

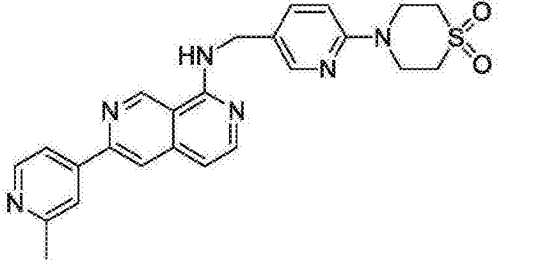
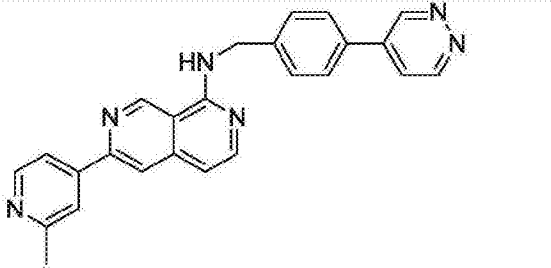
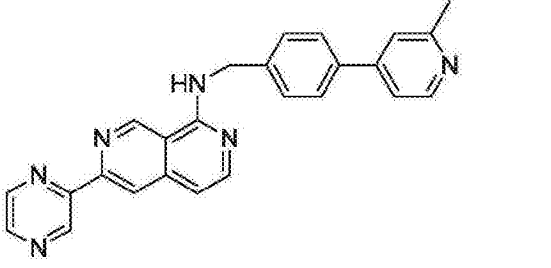
[0333]

24		MS m/z=404.2 (M+1);
25		MS m/z=403.2 (M+1);
26		MS m/z=404.2 (M+1);
27		MS m/z=476.2 (M+1);
28		MS m/z=440.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ 2.61 (s, 3H), 4.88 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 5.98 (br, 1H), 6.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.37 (t, J=7.8Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.11 (d, J= 6.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.55 (d,

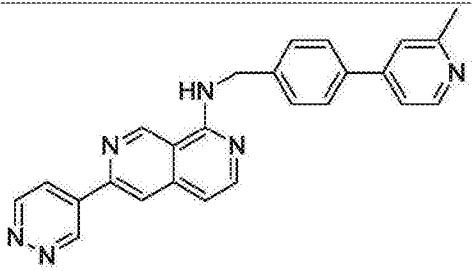
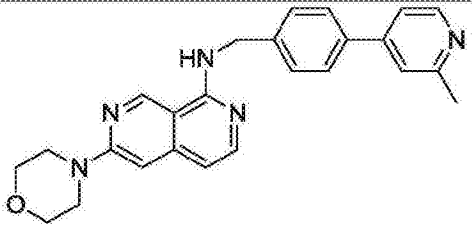
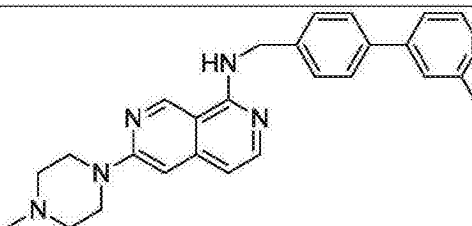
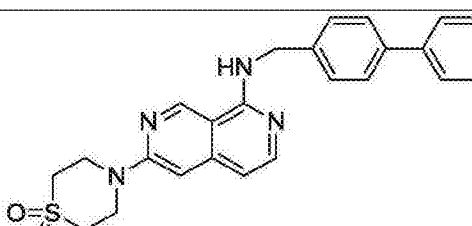
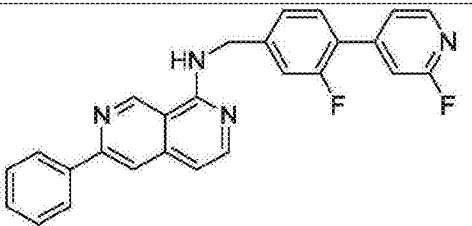
[0334]

		J=5.4Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).
29		MS m/z=473.2 (M+1);
30		MS m/z=497.2 (M+1);
31		MS m/z=436.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.63 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.96 (d, J = 5.70 Hz, 2H), 6.02 (br, 1H), 7.02 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.78 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 8.64 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 9.34 (s, 1H).
32		MS m/z=423.2 (M+1);

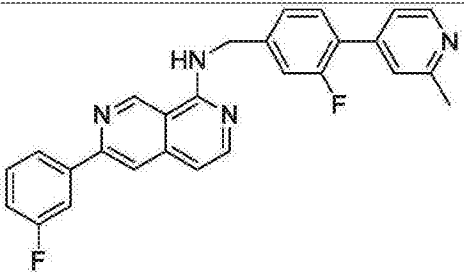
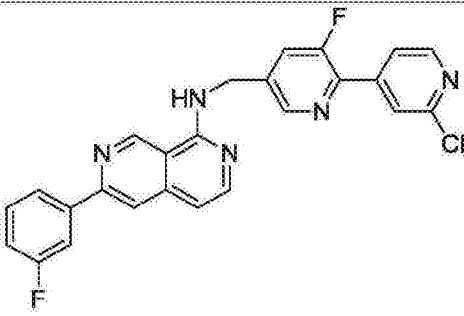
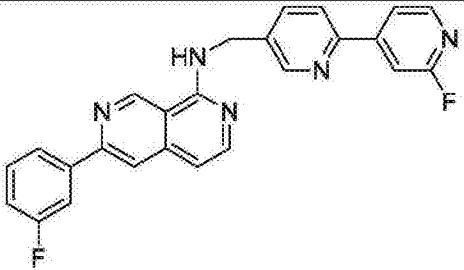
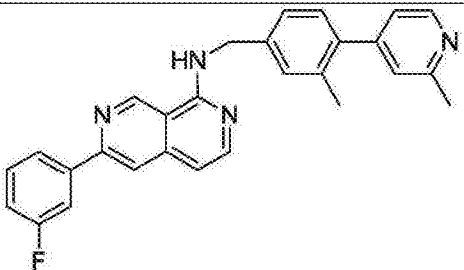
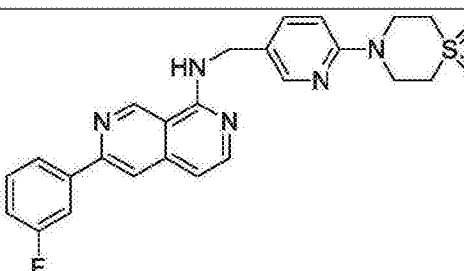
[0335]

33		MS m/z=461.2 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ2.69 (s, 3H), 3.06 (t, 4H), 4.18 (t, 4H), 4.79 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 5.85 (br, 1H), 6.76 (d, J = 8.70 Hz, 1H), 6.99 d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.69 (q, 1H), 7.76 (q, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).
34		MS m/z=405.2 (M+1);
35		MS m/z=405.2 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ2.64 (s, 3H), 4.96 (d, J = 5.40 Hz, 2H), 5.96 (br, 1H), 7.05 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.67 (m, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.71 (d, J = 1.50 Hz, 1H).

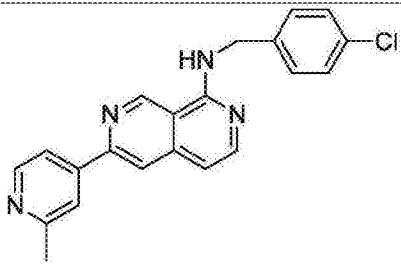
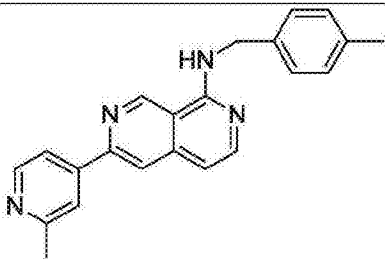
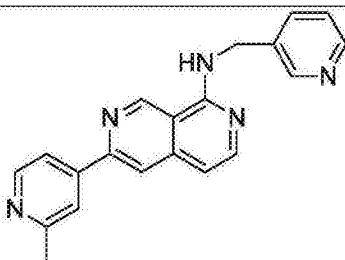
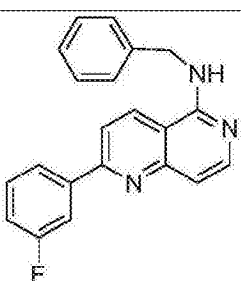
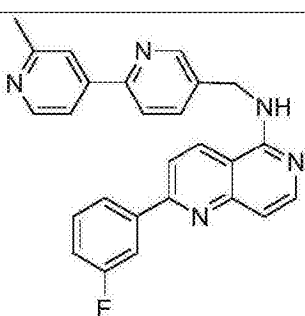
[0336]

36		MS m/z=405.2 (M+1);
37		MS m/z=412.2 (M+1);
38		MS m/z=425.2 (M+1);
39		MS m/z=460.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ2.56 (s, 3H), 3.13 (t, 4H), 4.28 (t, 4H), 4.81 (s, 2H), 6.79 (d, J = 6.30 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.55 (d, J = 6.60 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H).
40		MS m/z=443.2 (M+1);

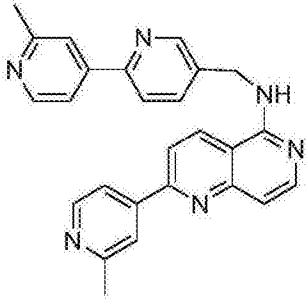
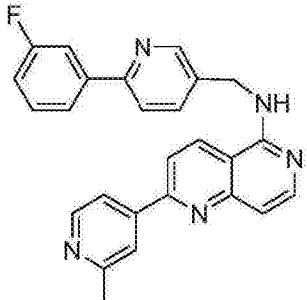
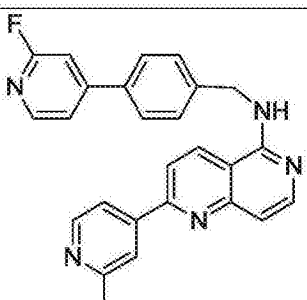
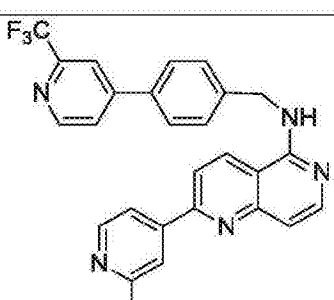
[0337]

41		MS m/z=439.2 (M+1);
42		MS m/z=494.2 (M+1);
43		MS m/z=426.2 (M+1);
44		MS m/z=435.2 (M+1);
45		MS m/z=464.2 (M+1);

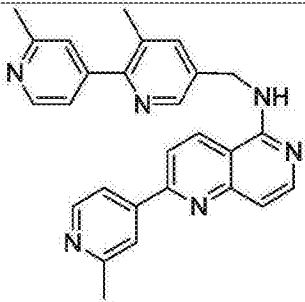
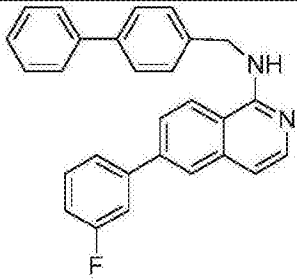
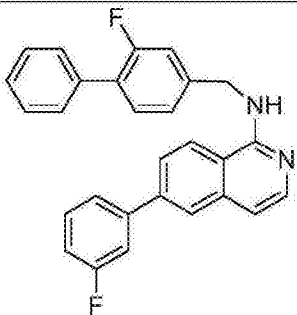
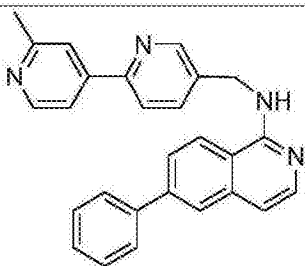
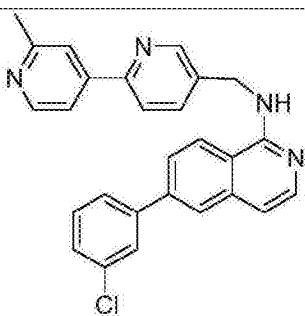
[0338]

46		MS m/z=361.2 (M+1);
47		MS m/z=341.1 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD): δ 2.31 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.76 (s, 2H), 6.98 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.80 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.10 Hz, 2H), 7.92 (m, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.40 Hz, 1H), 9.56 (s, 1H).
48		MS m/z=328.1 (M+1);
49		MS m/z = 330.1(M+1);
50		MS m/z=422.2 (M+1); ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.02-8.37 (m, 8H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.42 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.19 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.76 (s,

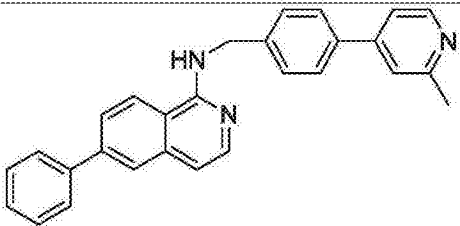
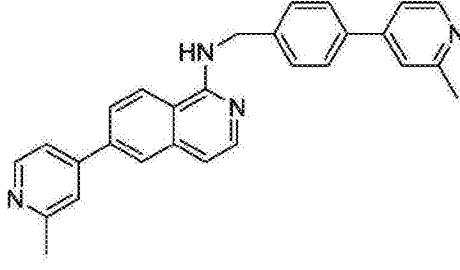
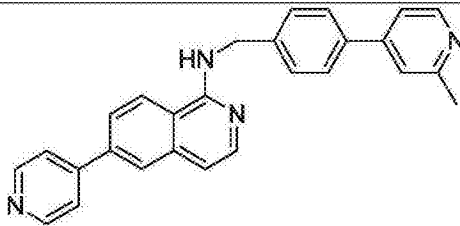
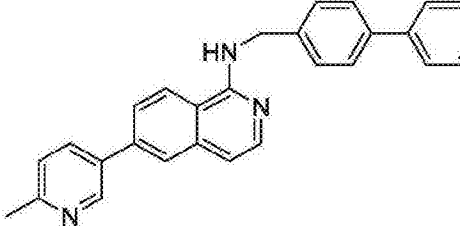
[0339]

		1H), 4.93 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.69 (s, 3H).
51		MS m/z=419.2 (M+1);
52		MS m/z=422.2 (M+1);
53		MS m/z=422.2 (M+1);
54		MS m/z=472.2 (M+1);

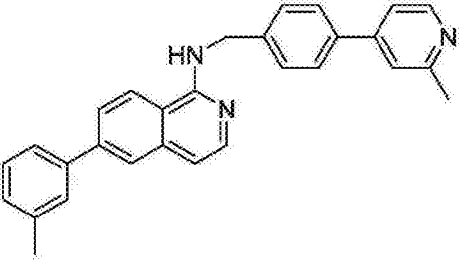
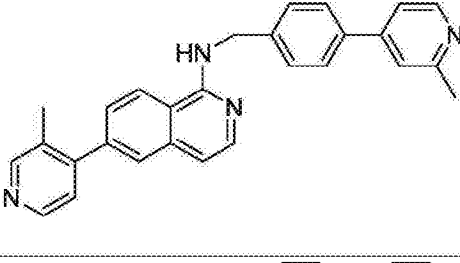
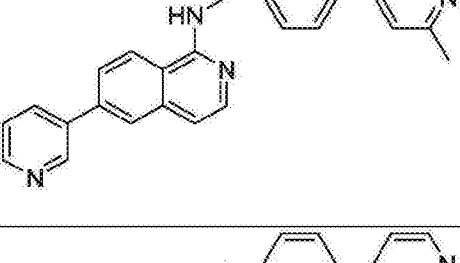
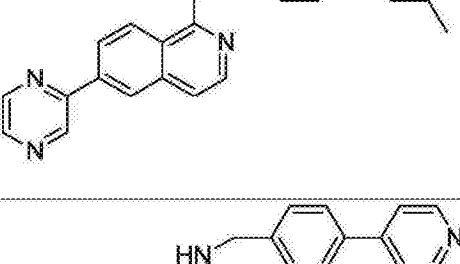
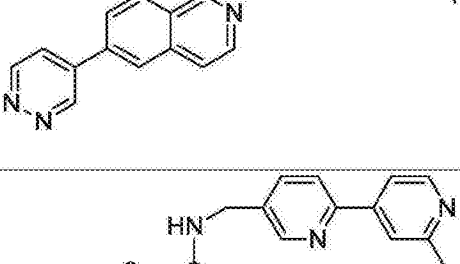
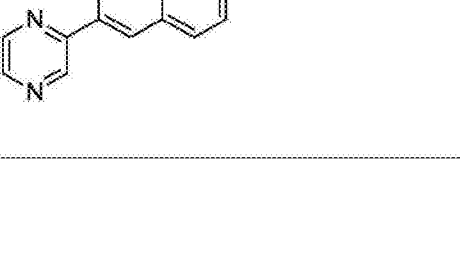
[0340]

55		MS m/z=433.2 (M+1);
56		MS m/z=405.2 (M+1);
57		MS m/z=423.2 (M+1);
58		MS m/z=403.2 (M+1);
59		MS m/z=437.2 (M+1);

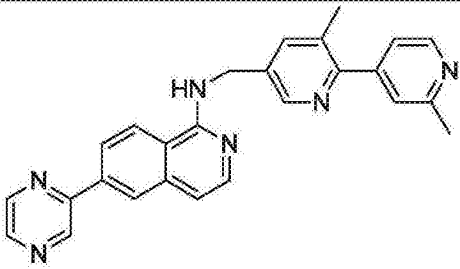
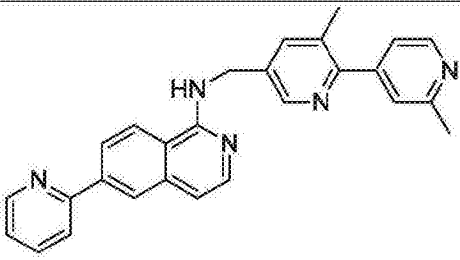
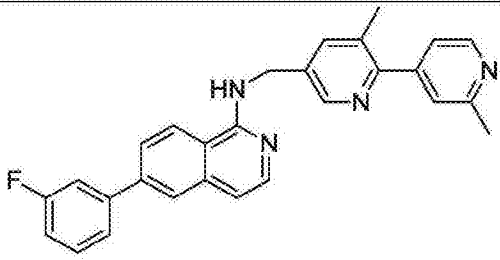
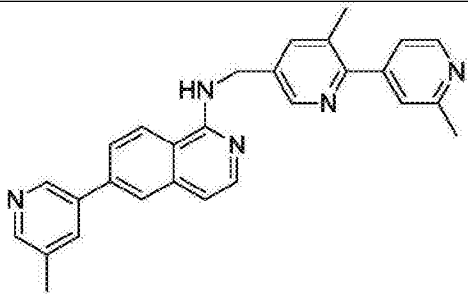
[0341]

60		MS $m/z=402.2$ (M+1);
61		MS $m/z=417.2$ (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.45 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 4.94 (d, $J = 5.10$ Hz, 2H), 5.93 (br, 1H), 7.00 (d, $J = 5.70$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.10$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.10$ Hz, 2H), 7.80 (m, 2H), 8.20 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.53 (m, 2H), 9.10 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).
62		MS $m/z=403.2$ (M+1);
63		MS $m/z=417.2$ (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.63 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 4.93 (d, $J = 5.10$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.10$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.10$ Hz, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.88 (m, 3H), 8.07 (d, $J = 6.00$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 5.10$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H).

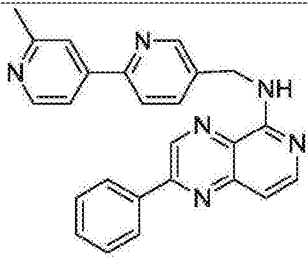
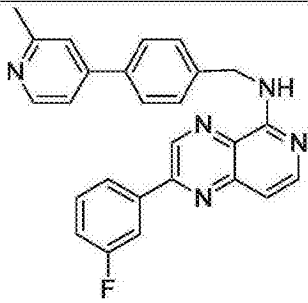
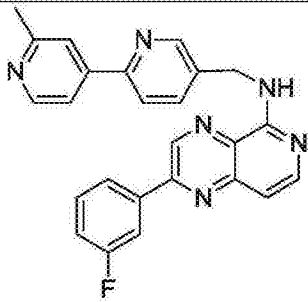
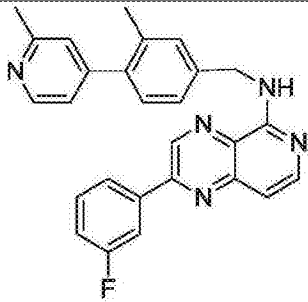
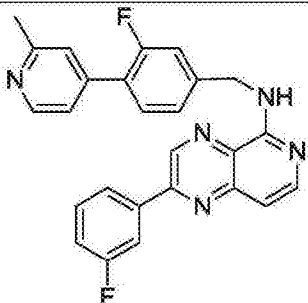
[0342]

64		MS m/z=416.2 (M+1);
65		MS m/z=417.2 (M+1);
66		MS m/z=403.2 (M+1);
67		MS m/z=404.2 (M+1);
68		MS m/z=404.2 (M+1);
69		MS m/z=405.2 (M+1); ¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ 9.52 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.92 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.84-8.86 (m, 1H), 8.75-8.82 (m, 4H), 8.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.42 (s, 1H),

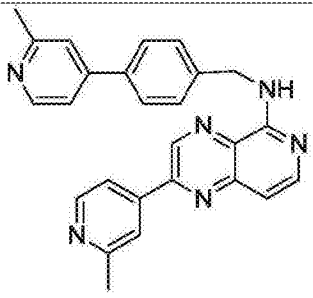
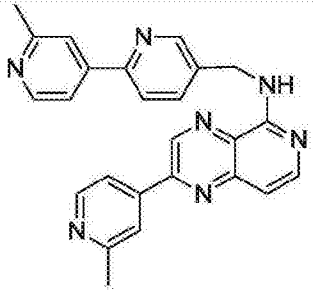
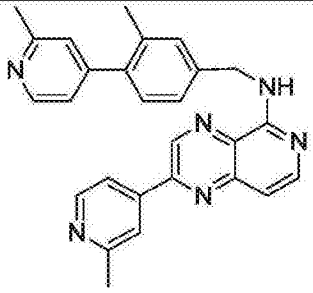
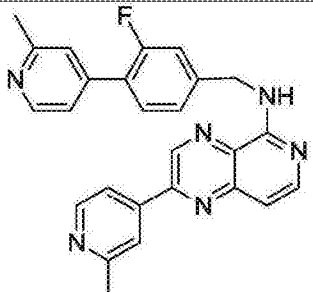
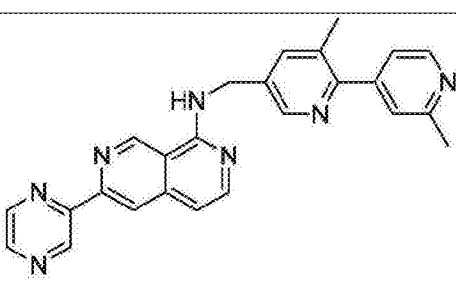
[0343]

		8.31 (d, J=8.8Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=6.8Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.00 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.73 (s, 1H).
70		MS m/z=419.2 (M+1);
71		MS m/z=418.2 (M+1);
72		MS m/z=435.2 (M+1);
73		MS m/z=432.2 (M+1);

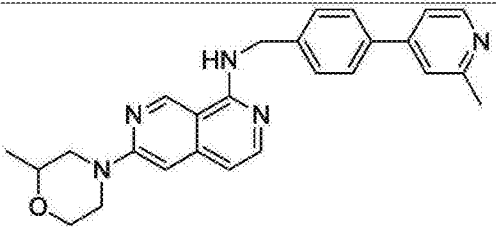
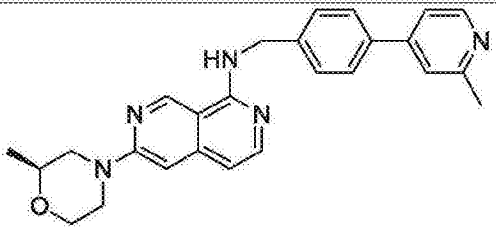
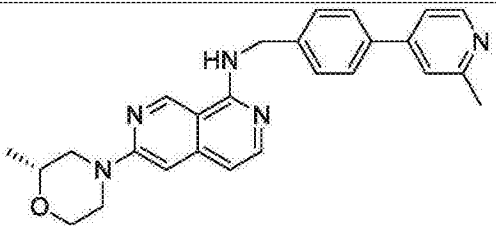
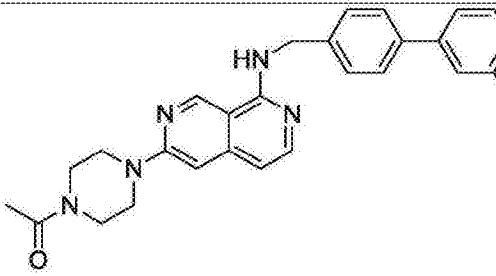
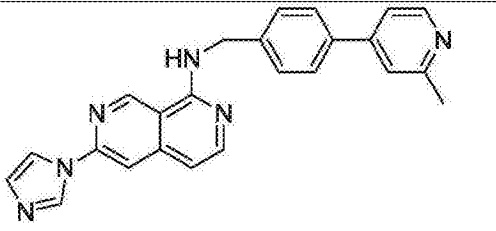
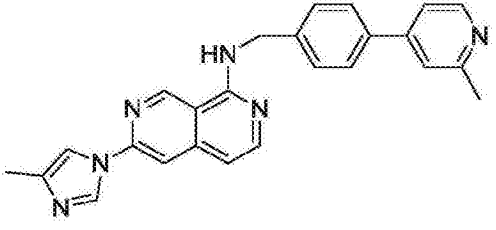
[0344]

74		MS m/z =405.2 (M+1);
75		MS m/z =422.2 (M+1);
76		MS m/z =423.2 (M+1);
77		MS m/z =436.2 (M+1);
78		MS m/z =440.2 (M+1);

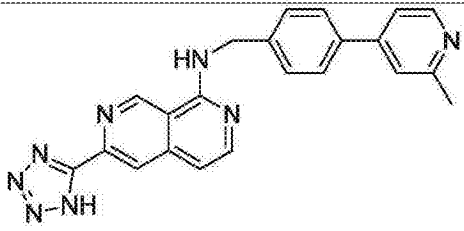
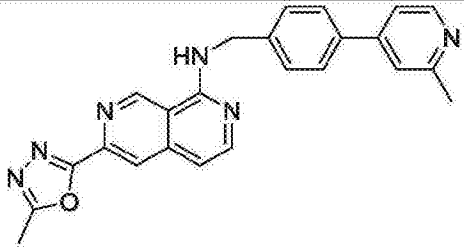
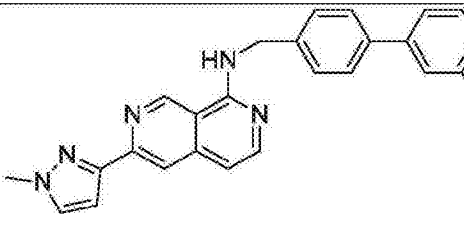
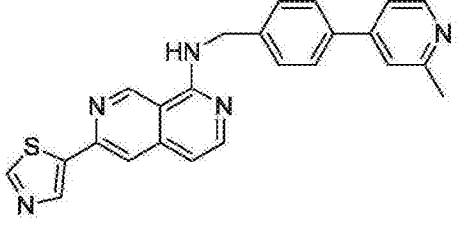
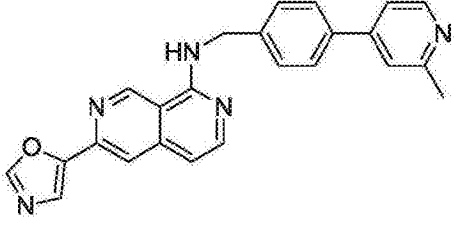
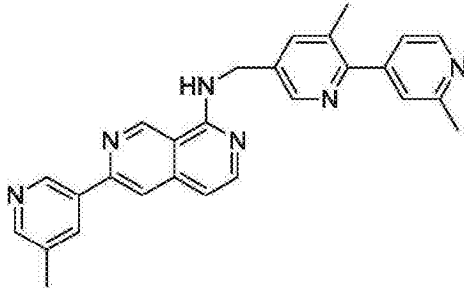
[0345]

79		MS m/z=419.2 (M+1);
80		MS m/z=420.2 (M+1);
81		MS m/z=433.2 (M+1);
82		MS m/z=437.2 (M+1);
83		MS m/z=420.2 (M+1);

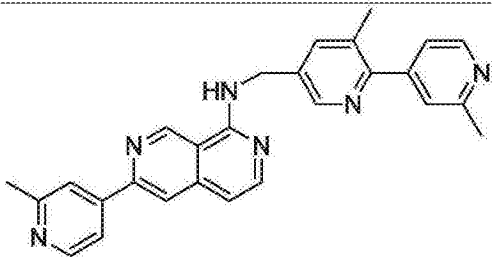
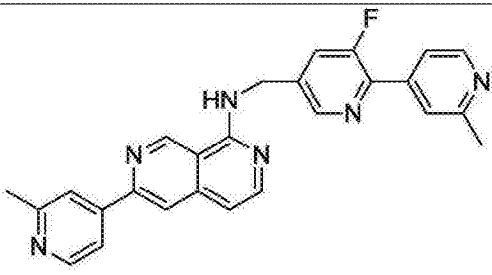
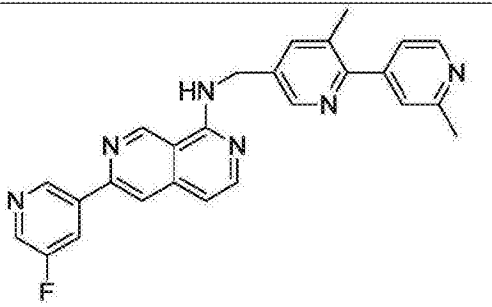
[0346]

84		MS m/z=426.2 (M+1);
85		MS m/z=426.2 (M+1);
86		MS m/z=426.2 (M+1);
87		MS m/z=453.2 (M+1);
88		MS m/z=393.1 (M+1);
89		MS m/z=407.2 (M+1);

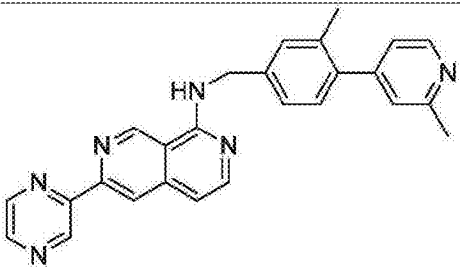
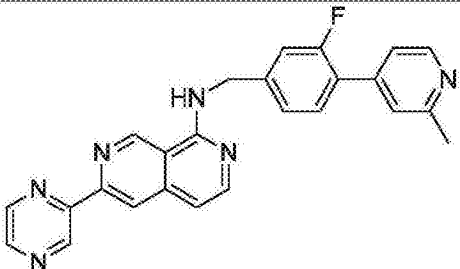
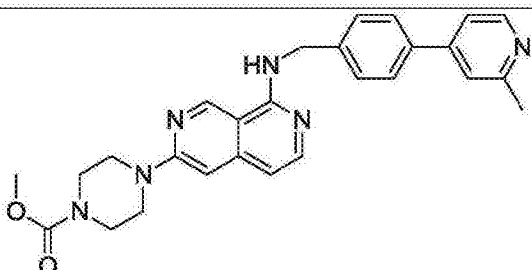
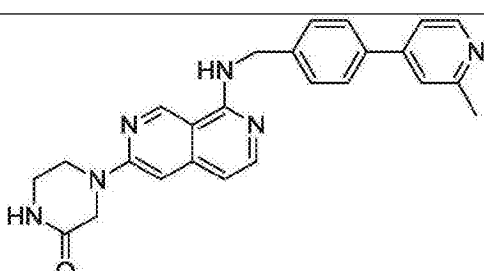
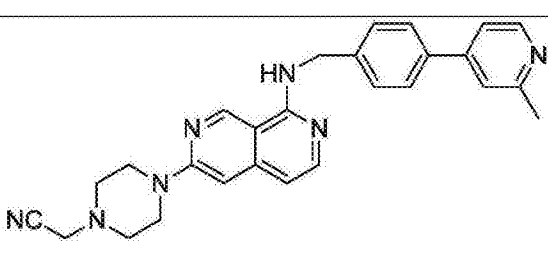
[0347]

90		MS m/z=395.1 (M+1);
91		MS m/z=409.2 (M+1);
92		MS m/z=407.2 (M+1);
93		MS m/z=410.2 (M+1);
94		MS m/z=394.1 (M+1);
95		MS m/z=433.2 (M+1);

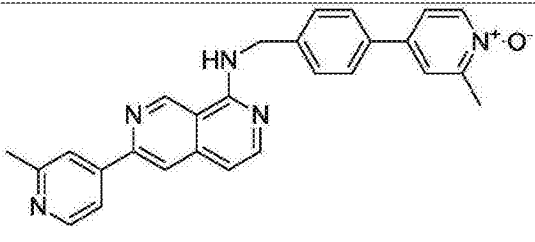
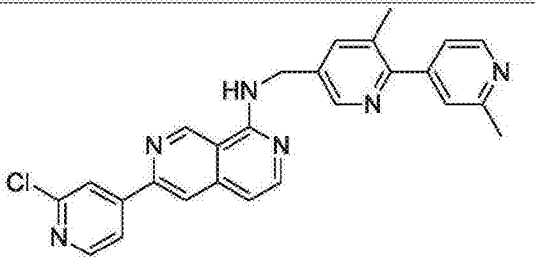
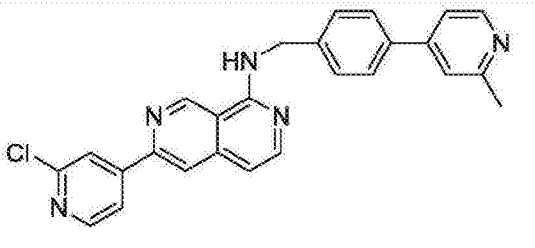
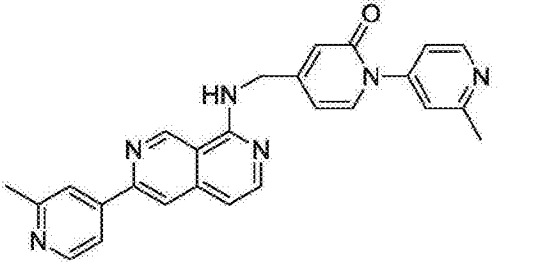
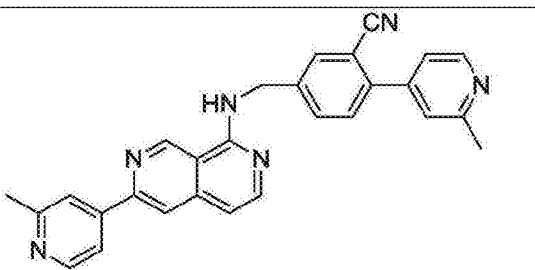
[0348]

96		MS m/z=433.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.30 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.86 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.98 (br, 1H), 6.94 (d, J = 5.7Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.56 (m, 2H), 9.25 (s, 1H).
97		MS m/z=437.2 (M+1); ¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃): δ2.31 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.90 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.00 (br, 1H), 6.94 (d, J = 5.7Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.14 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 9.25 (s, 1H).
98		MS m/z=437.2 (M+1);

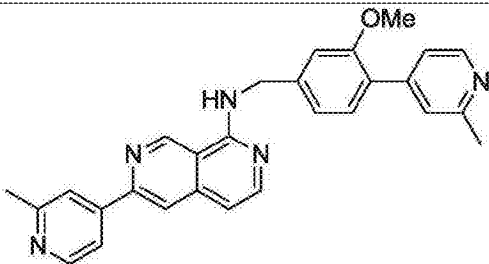
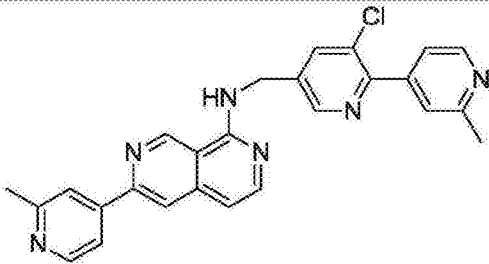
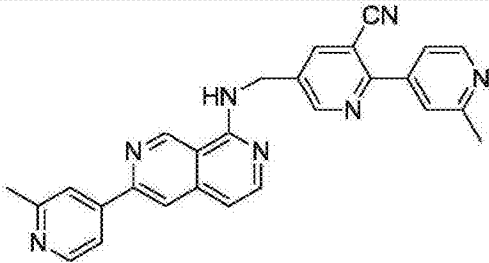
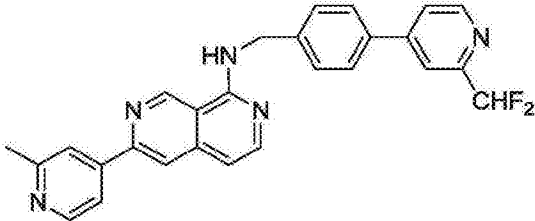
[0349]

99		MS m/z =419.2 (M+1);
100		MS m/z =423.2 (M+1);
101		MS m/z = 469.2(M+1);
102		MS m/z =425.2 (M+1);
103		MS m/z =450.2 (M+1);

[0350]

104		MS m/z =434.2 (M+1);
105		MS m/z =453.2 (M+1);
106		MS m/z =438.2 (M+1);
107		MS m/z =435.2 (M+1);
108		MS m/z =443.2 (M+1); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.30 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 4.98 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.00 (br, 1H), 7.03 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.70 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.10 Hz, 2H), 8.66 (d, J = 5.10 Hz, 2H),

[0351]

		9.30 (s, 1H).
109		MS m/z=448.2 (M+1);
110		MS m/z=453.2 (M+1);
111		MS m/z=444.2 (M+1);
112		MS m/z=454.2 (M+1);

[0352] III. 医疗和药物用途

[0353] 本发明的化合物被表示为药物。根据本发明的又一方面,本发明提供本发明的化合物用作药物(如上文所述,在可应用的情况下用作药物,但没有任何附带条件)。本发明还提供本发明的化合物的合成形式用作药物(如上文所述,在可应用的情况下用作药物,但没有任何附带条件)

[0354] 为了避免疑虑,虽然本发明的化合物可具有药理学活性,但是,可存在或可制备本发明的化合物的一些药学上可接受的(例如,受到保护的)衍生物,所述衍生物可不具备这些活性,但是可在肠胃外给药或口服给药之后在体内代谢成本发明的化合物的形式。因此,这些化合物(其可具有一些药理学活性,条件是这种活性比其代谢得到的“活性”化合物的活性略低)可描述成本发明的化合物的“前药”。

[0355] “本发明的化合物的前药”包括在口服或肠胃外给药之后的预定时间内(例如约1小时内)形成实验可检测的量的本发明的化合物的化合物。本发明的化合物的所有前药包

括在本发明的范围内。

[0356] 而且,本发明的一些化合物可不具有药理学活性或具有最小的药理学活性,但是这些化合物可在肠胃外给药或口服给药之后在体内代谢形成具有药理学活性的本发明的化合物。这些化合物(还包括具有一些药理学活性但是该活性比其代谢得到的本发明的“活性”化合物的药理学活性略低)也可被描述为“前药”。

[0357] 因此,鉴于本发明的化合物具有药理学活性和/或在口服或肠胃外给药之后在体内代谢形成具有药理学活性的化合物,本发明的化合物是非常有用的。

[0358] 本发明的化合物(如上文所限定的,没有附带条件)可用于治疗癌症。“癌症”是指由细胞的不受控的生长(例如,不受控的分化)、入侵(例如,直接生长进入相邻组织)或转移而引发的任何疾病。“不受控的生长”包括癌细胞在数量和/或尺寸方面的增加(也称为增殖)。“转移”是指癌细胞从受治者体内的原发性肿瘤位点移动或迁移(例如,侵袭)至受治者体内的一个或多个其他区域(在该区域中,细胞可随后形成继发性肿瘤)。因此,在一种实施方式中,本发明提供化合物和用于整体或部分抑制患有癌症的受治者体内的继发性肿瘤的形成的方法。

[0359] 有利地是,本发明的化合物能够选择性地抑制癌细胞的增殖和/或转移。

[0360] “选择性地”是指本发明的化合物可在比调控非癌细胞的功能(例如增殖)更大的程度上抑制癌细胞增殖和/或转移。优选地,本发明的化合物仅仅抑制癌细胞的增殖和/或转移。

[0361] 另一方面,本发明提供包含本发明的化合物以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物,其中,所述化合物是游离形式或是药学上可接受的盐的形式。这种组合物可以是口服组合物、可注射组合物或栓剂。而且,所述组合物可通过混合、造粒或包被方法以常规方式制备。

[0362] 在本发明的实施方式中,所述组合物是口服组合物并且其可以是片剂或明胶胶囊。优选地,口服组合物包括本发明的化合物以及 a) 稀释剂,例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸;b) 润滑剂,例如,二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸的镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;对于片剂来说,所述口服组合物包括 c) 粘合剂,例如,硅酸镁铝盐、淀粉糊、明胶、tragamath、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;并且需要时,还可以包括 d) 崩解剂,例如,淀粉、琼脂、褐藻酸或其钠盐,或泡腾混合物;和/或 e) 添加剂,例如,吸收剂、着色剂、调味剂和增甜剂。

[0363] 在本发明的另一实施方式中,所述组合物是可注射组合物,其可以为水性等渗溶液或悬浮液。

[0364] 在本发明的再一实施方式中,所述组合物是栓剂,其可由脂肪乳液或悬浮液制备而成。

[0365] 优选地,所述组合物是无菌的和/或包含佐剂。所述佐剂可以是防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶液促进剂、用于调节渗透压的盐、缓冲剂和/或它们的任何组合。

[0366] 可选地或另外地,所述组合物还可以包含其它治疗上有价值的物质以用于不同的应用中,例如,增溶剂、稳定剂、吸收增强剂、缓冲剂和/或防腐剂。

[0367] 在本发明的实施方式中,所述组合物可以是适用于经皮施用的制剂。这种制剂包括有效量的本发明的化合物以及载体。优选地,所述载体可包括有助于穿透宿主皮肤的可

吸收的药学上可接受的溶剂。还可以使用包含所述制剂的经皮设备。所述经皮设备可以是绷带形式,所述绷带形式包含支撑件、含有所述化合物的储库、任选地以可控且预定的速率在一段较长的时间段内将所述化合物递送至宿主皮肤的控速屏障以及将所述设备固定至皮肤的工具,所述储库任选地包含载体。此外,还可以使用骨架经皮制剂。

[0368] 在本发明的另一实施方式中,所述组合物可以是适于局部施用(例如,施用于皮肤和眼睛)的制剂,并且,所述组合物可以是本领域众所周知的水性溶液、软膏、霜剂或凝胶。

[0369] 另一方面,本发明提供一种抑制 WNT 从细胞中分泌的方法。

[0370] 在一种实施方式中,所述细胞包含在哺乳动物体内,并且给药量为治疗有效量。在另一实施方式中,WNT 信号传导的抑制还导致细胞生长的抑制。在进一步的实施方式中,细胞是癌细胞。在其他实施方式中,细胞是纤维化细胞。

[0371] 细胞增殖使用本领域技术人员熟知的方法进行检测。例如,检测细胞增殖的一个方便的方法是 CellTiter-Glo™检测,由 Promega (Madison, WI) 公司销售提供。该检测包括:将 CellTiter-Glo®试剂加入到在多孔板上培养的细胞中。由光度计或成像设备测量的发光信号与存在的 ATP 数量成比例,而存在的 ATP 数量与培养物中的活细胞数量直接成比例。另外,细胞增殖还可使用本领域已知的集落形成试验来检测。

[0372] 本发明还提供一种使用有效量的本发明的化合物治疗与 WNT 信号传导通路相关的癌症或纤维化症的方法。本领域技术人员可易于通过使用本领域已知的多种技术中的一种分析癌细胞来确定癌症是否与 Wnt 通路相关。例如,本领域技术人员可以使用免疫和核酸检测方法在与 Wnt 信号传导相关的蛋白或 mRNA 水平上检测癌细胞畸变。

[0373] 与 Wnt 通路相关的癌症或纤维化症包括:其中 Wnt 信号传导通路中一个或者多于一个组分的活性相对于基础水平被上调的癌症或纤维化症。在一种实施方式中,抑制 Wnt 通路可包括抑制 Wnt 分泌。另一种实施方式中,抑制 Wnt 通路可包括抑制细胞表面受体的下游组分。另一种实施方式中,抑制 Wnt 分泌可包括抑制功能性 WNT 的分泌所涉及的任何蛋白的活性。

[0374] 而且,本发明提供了通过将治疗有效量的 WNT 抑制剂给药于受治者来治疗受治者的 WNT 通路疾病的方法。在一种实施方式中,所述疾病是与 WNT 信号传导的异常活性(例如活性提高)有关的细胞增殖性疾病。在另一实施方式中,所述疾病是由 WNT 蛋白的量增加引起的。在又一实施方式中,细胞增殖性疾病是癌症,包括但不限于:肺(小细胞和非小细胞)癌、乳腺癌、前列腺癌、类癌、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝(肝细胞)癌、肝母细胞瘤、结直肠癌、头颈鳞状上皮细胞癌、食道癌、卵巢癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、间皮瘤、黑色素瘤、肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤、甲状腺癌、硬纤维瘤、急性粒细胞白血病(AML)和慢性粒细胞白血病(CML)。在另一实施方式中,细胞增殖性疾病是纤维化,包括但不限于:肺纤维化(例如,特发性肺纤维化和放射引起的纤维化)、肾脏纤维化、心脏纤维化和肝纤维化(包括肝硬化)。在又一实施方式中,所述疾病是骨关节炎、帕金森病、视网膜病、黄斑变性。

[0375] 对于治疗用途而言,本发明的化合物可以通过本领域公知的任何可接受的方法以治疗有效量单独给药。在本文中,治疗有效量可根据疾病的严重程度、受治者的年龄和相对健康状态、所使用的化合物的药效和其他因素而发生很大改变。通常,在每日剂量为约 0.03mg/kg 受治者体重至 2.5mg/kg 受治者体重的条件下全身给药所获得的结果显示为令

人满意的结果。在一种实施方式中,诸如人类的较大的哺乳动物所需的每日剂量是约 0.5mg 至约 500mg。优选地,所述化合物以一天多达 4 次的分开剂量给药或以缓释形式给药。在另一实施方式中,用于口服给药的合适的单位剂型包括约 1mg 至 500mg 活性成分。

[0376] 可选地,本发明的化合物可以作为活性成分以治疗有效量与一种或多种治疗剂联合给药,如药物组合。当本发明的化合物与本领域已知的化疗剂联合使用时可以产生协同效应。联合给药的化合物的剂量可根据所使用的联合药物的类型、所使用的特定药物、正在被治疗的疾病等等而有所不同。

[0377] 本发明的化合物或其组合物可以通过任何常规途径给药。在一种实施方式中,本发明的化合物或其组合物肠内给药,例如口服给药,以及以片剂或胶囊的形式给药。在另一种实施方式中,本发明的化合物或其组合物肠胃外给药,以及以可注射的溶液或悬浮液的形式给药。在另一种实施方式中,本发明的化合物或其组合物局部给药以及以乳液、凝胶、软膏剂或霜剂的形式给药,或以鼻喷剂或栓剂形式给药。

[0378] 另一方面,本发明还提供了药物组合,优选试剂盒,其包括 a) 第一药剂,所述第一药剂是游离形式的本文公开的本发明的化合物或本发明的化合物的药学上可接受的盐的形式,以及 b) 至少一种联合药剂。此外,所述试剂盒可以包括其给药的说明书。

[0379] 本发明的组合可以体外使用或体内使用。优选地,理想的给药治疗效果可通过使细胞、组织或生物体接触单独的组合物或包含本发明的化合物和一种或多种药剂的药物制剂来实现,或者通过使细胞接触两种或多种不同的组合物或制剂来实现,其中,一种组合物包括一种药剂,另一组合物包括另一药剂。组合的药剂可同时给药或在一段时间段内分开给药。优选地,分开给药可产生理想的治疗效果。本发明的化合物可以通过数分钟至数周的间隔在另一药剂之前、与所述另一种试剂同时和 / 或在所述另一种试剂之后给药。本领域技术人员通常可确保每次递送的时间间隔,其中,分开给药的药剂仍然能够对所述细胞、组织或生物体产生有利的结合效果。在一种实施方式中,本领域技术人员会考虑到可使细胞、组织或生物体基本同时(即少于约一分钟)接触作为备选物质的两种、三种、四种或更多种形态。在另一种实施方式中,一种或多种药剂可以在约 1 分钟至 14 天内给药。

[0380] 另一方面,本发明提供一种制备本发明的化合物或其盐或衍生物的方法。

[0381] 在一种实施方式中,通式 (I) 的化合物可根据下述实施例中描述的合成方法中的任何一种制备。在所描述的反应中,当期望反应性官能团(例如,羟基、氨基、亚氨基、硫代基或羧基)存在于最终产物中时,这些基团可被保护以避免它们不必要地参加反应。常规的保护基团可根据标准实践方法使用(参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts,《有机化学中的保护基团》(Protecting Groups in Organic Chemistry), John Wiley 和 Sons, 1991)。在所描述的合成方法中使用的合适的离去基团包括卤素离去基团以及本领域已知的其他常规离去基团。优选地,所述离去基团是氯或溴。

[0382] 在另一实施方式中,本发明的化合物或其盐也可以水合物的形式获得,或者它们的晶体可以包括例如用于结晶的溶剂(以溶剂化物存在)。通常,盐可以通过用合适的碱性试剂处理,优选地用碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐或碱金属氢氧化物处理,更加优选地用碳酸钾或氢氧化钠处理而转化成游离形式的化合物。碱加成盐形式的本发明化合物可通过用诸如盐酸之类的合适的酸处理而转化成相应的游离酸。鉴于游离形式的新化合物及其

盐（包括可用作中间体的那些盐）形式之间的紧密关系，例如在新化合物的纯化和鉴定过程中，任何提及游离化合物的内容可被适当地理解为也提及了其对应的盐。

[0383] 带有成盐基团的本发明的化合物的盐可以采用本领域公知的方式制备。因此，通式 (I) 的化合物的酸加成盐可通过用酸或合适的阴离子交换剂处理获得。本发明的化合物的药学上可接受的盐可以通过使用有机酸或无机酸由带有碱性氮原子的通式 (I) 的化合物形成成为酸加成盐。

[0384] 优选地，合适的无机酸包括但不限于：氢卤酸（例如盐酸），硫酸或磷酸。

[0385] 优选地，合适的有机酸包括但不限于：羧酸，磷酸，磺酸或氨基磺酸，例如乙酸，丙酸，辛酸，癸酸，十二烷酸，乙醇酸，乳酸，富马酸，琥珀酸，己二酸，庚二酸，辛二酸，壬二酸，苹果酸，酒石酸，柠檬酸，氨基酸（例如谷氨酸或天冬氨酸），马来酸，羟基马来酸，甲基马来酸，环己烷羧酸，金刚烷羧酸，苯甲酸，水杨酸，4-氨基水杨酸，酞酸，苯基乙酸，扁桃酸，肉桂酸，甲烷-或乙烷-磺酸，2-羟基乙磺酸，乙烷-1,2-二磺酸，苯磺酸，2-萘磺酸，1,5-萘-二磺酸，2-,3-或4-甲基苯磺酸，甲基硫酸，乙基硫酸，十二烷基硫酸，N-环己基氨基磺酸，N-甲基-、N-乙基-或N-丙基-氨基磺酸，或其他有机质子酸，例如抗坏血酸。

[0386] 可选地，为了分离和纯化的目的，也可以使用药学上不可接受的盐，例如苦味酸盐或高氯酸盐。但是，为了治疗使用的目的，在应用于药物制剂形式中时，仅采用药学上可接受的盐或游离化合物。

[0387] 在另一实施方式中，非氧化形式的本发明的化合物可通过在合适的惰性有机溶剂中、在 0-80℃ 下，使用还原剂处理而由本发明的化合物的 N-氧化物来制备。优选地，所述还原剂是硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化磷或类似物。优选地，所述惰性有机溶剂是乙腈、乙醇、水性二氧六环，等等。

[0388] 在另一实施方式中，本发明的化合物的前药衍生物可通过本领域公知的方法来制备（详细描述请参见 Saulnier 等人 (1994)，生物有机和药物化学快报 (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)，第 4 卷，第 1985 页）。在优选的实施方式中，合适的前药可通过非衍生的本发明化合物与合适的氨基甲酰化剂（例如 1,1-酰氧基烷基氯碳酸酯 (1,1-acyloxyalkylcarbanochloridate)，对硝基苯基碳酸酯，等）的反应来制备。

[0389] 在又一实施方式中，被保护的本发明的化合物的衍生物可通过本领域已知的方式制备。对适用于生成保护基团以及除去保护基团的技术的详细描述可在 T. W. Greene 的《有机化学中的保护基团》中（第三版，John Wiley 和 Sons 有限公司，1999）中找到。

[0390] 在另一实施方式中，本发明的化合物可以被制备成其独立的立体异构体。制备过程包括：使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应以生成一对非对映异构体化合物，分离所述非对映异构体并回收光学纯对映异构体。对映异构体的拆分可使用本发明的化合物的共价非对映异构体的衍生物进行，或者通过使用可分离的复合物（例如结晶的非对映异构体的盐）来进行。非对映异构体具有不同的物理性能，表现在熔点、沸点、溶解度、反应活性等方面，并且非对映异构体可易于通过利用这些不同点来分离。非对映异构体可以通过分馏结晶、色谱法或者通过基于溶解度的差异的分离 / 拆分技术来分离。然后光学纯的对映异构体与拆分试剂一起通过不会导致外消旋的任何实践方法回收。应用于从外消旋混合物中拆分化合物的立体异构体的技术的更加详细的描述披露于 Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen,《对映体、外消旋物和离析》（“Enantiomers, Racemates

and Resolutions”) John Wiley 和 Sons 有限公司, 1981。

[0391] 综上所述, 本发明的化合物可以通过实施例中所描述的方法制备; 并且

[0392] 任选地, 本发明的化合物可转化为药学上可接受的盐;

[0393] 任选地, 本发明的化合物的非氧化形式可转化为药学上可接受的 N- 氧化物;

[0394] 任选地, 异构体混合物可拆分出本发明的化合物的独立的异构体; 以及

[0395] 任选地, 非衍生的本发明化合物可转化为药学上可接受的前药衍生物。

[0396] 在没有特别描述起始原料的制备过程的情况下, 化合物是已知的或者可以采用与本领域的公知方法类似的方法制备或者采用如下文的实施例中所披露的方法制备。本领域技术人员可以理解上述转变实例仅仅是制备本发明化合物的方法的代表, 并且同样可以使用其它众所周知的方法。

[0397] IV. 纤维化疾病的治疗

[0398] 另一方面, 本发明提供用于预防和 / 或治疗纤维化或纤维化疾病的组合物和方法, 所述纤维化或纤维化疾病包括心肌梗塞之后的纤维形成和肥大性重塑, 硬皮病, 系统性硬化, 硬皮病样失调, 无皮肤硬化的硬皮病, 肝硬化, 间质性肺纤维化, 杜普伊特伦氏挛缩 (Dupuytren' s contracture), 瘢痕, 慢性肾疾病, 慢性移植排斥, 和其他疤痕 / 伤口愈合异常, 手术后粘连以及反应性纤维化, 所述方法包括将组合物给药于有此需要的受治者, 所述组合物包含治疗有效量的通式 I 的化合物或其互变异构体, 其几何异构体, 作为对映异构体, 非对映异构体及其外消旋体形式的光学活性形式, 其药学上可接受的盐, 多晶型物, 或者它们的组合。

[0399] 1. 纤维化疾病

[0400] 纤维化是纤维组织的异常累积, 所述纤维组织的异常累积可作为伤口愈合过程的一部分在受损的组织中发生。纤维化的实例包括肝纤维化、肺纤维化 (例如, 矽肺病, 石棉肺, 特发性肺纤维化), 心肌纤维化, 口部纤维化, 心内膜心肌纤维化, 心肌梗塞之后的纤维化和肥大性重塑, 腹膜后纤维化, 三角肌纤维化, 肾纤维化 (包括糖尿病肾病) 以及肾小球硬化症。例如, 肝纤维化作为响应慢性肝损伤的伤口愈合的一部分发生。纤维化可作为血色素沉着病, 威尔逊氏 (Wilson' s) 疾病, 酒精中毒, 血吸虫病, 病毒性肝炎, 胆道堵塞, 暴露于毒素以及代谢失调的并发症发生。纤维化组织的形成被认为代表身体试图包裹受伤的组织。肝纤维化通过细胞外基质的累积表征, 所述细胞外基质的累积可与正常肝脏中的细胞外基质的累积定量区分。如果任细胞外基质累积发展下去, 肝纤维化就会发展成肝硬化 (通过被包裹的结节的存在来界定), 肝功能衰竭和死亡。心内膜心肌纤维化是由限制性心肌病的发展来表征的先天性失调。在心内膜心肌纤维化中, 潜在的过程产生心脏心内膜表面的不完整纤维化, 当心内膜表面变得更加普遍发生纤维化时, 产生依从性降低并且最终导致限制性生理机能。心内膜纤维化主要涉及右侧和左侧心室的流入道并且可影响房室瓣, 这导致三尖瓣和二尖瓣返流。口部粘膜下纤维化是口腔的慢性、令人衰弱的疾病, 其通过粘膜下组织 (固有层和更深层的结缔组织) 的炎症和进行性纤维化表征。口腔粘膜下纤维化导致显著的僵化以及最终不能开口。颊部粘膜是最常涉及的位点, 但是可涉及口腔的任何部分, 甚至涉及咽部。腹膜后纤维化由整个腹膜后腔的广泛纤维化的发展来表征, 通常位于第四和第五腰椎骨的前表面的中央。这种纤维化导致腹膜后结构特别是泌尿系统的压迫和堵塞。在大部分病例中, 未知病因。

[0401] 硬皮病是一种纤维化疾病,其在每一百万人中产生大约 19 个病例。未知硬皮病的病因。本领域认为硬皮病涉及自体免疫异常以及内皮细胞和成纤维细胞功能的改变。事实上,系统性硬化症可能是最严重的自体免疫疾病,其在确诊之后 5 年内产生 50% 的致死率。

[0402] 硬皮病是由皮肤和体内器官的纤维化表征的结缔组织疾病,其导致器官衰竭和死亡。硬皮病表现形式广泛并且具有多种治疗指征。硬皮病包括局部硬皮病,系统性硬化症,硬皮病样失调以及无皮肤硬化的硬皮病。

[0403] 虽然局部硬皮病是与纤维化有关的非常罕见的皮肤疾病并且限于在皮肤上表现,但是系统性硬化症是多系统疾病,其对所涉及的体内器官产生畸变风险并且在一定程度上改变皮肤疾病。系统性硬化症可扩散或受到限制。受到限制的系统性硬化症也称为 CREST(钙化症,雷诺氏食管功能障碍,指硬皮病,毛细血管扩张)。系统性硬化症包括:硬皮病肺病,硬皮病肾脏危象,心脏表现,肌肉弱化(包括疲劳或受限的 CREST),胃肠动力障碍和痉挛以及中枢、外周和自发神经系统异常。硬皮病样失调被认为与工业环境暴露有关。在无皮肤硬化的硬皮病疾病中涉及体内器官,但皮肤没有发生变化。

[0404] 硬皮病,尤其是系统性硬化症的主要症状或表现是不合适的过度胶原蛋白合成和沉积,内皮功能障碍,痉挛,塌陷和纤维化导致的闭塞。从诊断的角度而言,重要的临床参数是靠近掌指关节的皮肤变厚。雷诺氏现象是硬皮病频繁发生的、最普遍的现象。通过暴露于寒冷条件之后皮肤颜色的变化来诊断雷诺氏现象。局部缺血和皮肤变厚是雷诺氏疾病的症状。

[0405] 在疾病的发生、加剧和发展过程中涉及若干种潜在的生物过程,并且所述生物过程包括血管功能障碍,内皮细胞活化和损伤,白细胞累积,自体抗体产生和关键的不受控的纤维化反应,该纤维化反应可导致死亡。成纤维细胞在这种疾病的发病机制中起到关键作用。从患有硬皮病的患者体内获得的原发性成纤维细胞表现出体内看到的疾病的多种特征性质,显著的是细胞外基质合成和沉积的增加,胶原蛋白和纤连蛋白的显著合成和沉积,以及,诸如 TGF- β 和 CTGF 之类的生长因子和细胞因子的产量的改变(“Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro” J. Clin. Invest. 54, p. 880-89 LeRoy (1974)) [2]。

[0406] 最近的研究揭示了在导致纤维化的异常伤口修复中的 WNT 信号传导。在患有纤维化疾病的患者体内,通路中的成分的表达提高。在动物模型中,WNT 典型信号传导的活化参与导致纤维化发生的损伤修复 (Lam AP, Gottardi CJ. Curr Opin Rheumatol. 2011 Nov; 23(6):562-7)。

[0407] WNT 通路与几种类型的纤维化相关联。例如,特发性肺纤维化 (IPF) 患者的肺部具有 WNT/ β -链蛋白信号传导的异常活化 (Königshoff et al, PLoS One. 2008 May 14; 3(5):e2142)。而且,研究发现,相对于健康个体的皮肤中的成纤维细胞,在系统性硬化症的皮肤的成纤维细胞中, β -链蛋白的细胞核水平显著提高。 β -链蛋白的细胞核累积进一步表现出通过成纤维细胞特异性稳定 β -链蛋白直接影响小鼠体内纤维化的发展。相反,成纤维细胞特异性消耗 β -链蛋白显著降低博来霉素诱导的皮肤纤维化。Beyer C et al., Ann Rheum Dis. 2012 May; 71(5):761-7。

[0408] 最近已找到了典型 WNT 通路和熟知的纤维化通路之间的关联,即,转化生长因子- β (TGF- β) 通路。虽然典型 Wnt 通路的活化刺激体外成纤维细胞并且诱导体内纤维

化,但是 TGF- β 通过降低 WNT 拮抗剂 DKK-1 的表达刺激典型 WNT 信号传导。DKK-1 的转基因过表达改善由连续活化的 TGF- β 受体信号传导诱导的皮肤纤维化。这个发现不仅仅表明经典 WNT 通路对于 TGF- β 介导的纤维化是必需的,而且还揭示了纤维化的两个关键通路之间的新的相互作用 (Akhmetshina et al., Nat Commun. 2012 Mar 13 ;3 :735)。

[0409] 又一方面,本发明提供使用本文提供的 Wnt 抑制剂和标准护理中使用的药物对纤维化的联合治疗。在一些实施方式中,本发明提供使用本文提供的 Wnt 抑制剂和标准护理药物的组合对肺纤维化进行联合治疗,所述标准护理药物包括类固醇(强的松)或 Esbriet(吡非尼酮)。

[0410] 2. 急性心肌梗塞

[0411] 心肌梗塞是冠状动脉疾病的重要并发症并且通常由冠状动脉血流中期的严重降低致使冠状动脉血栓产生而引起。在急性心肌梗塞之后心脏组织的两种重要病理性改变是心脏组织的纤维化和肥大性生长。这两种变化(“重塑”)大大促进了心脏功能衰竭的发病。静脉内溶栓剂疗法已广泛用于恢复向堵塞的冠状动脉的流动。溶栓剂是能够溶解纤维蛋白-血小板血栓的药物,并且从而允许血液再次流过受到影响的血管。这些药剂包括链激酶,尿激酶,尿激酶原,瑞替普酶,阿替普酶和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)。即便使用溶栓剂进行治疗,患有急性心肌梗塞的患者的致死率仍然很高。

[0412] 本文中的“急性心肌梗塞”是指立即或突然(不是慢性)心肌的梗塞,即,动脉血流不足,这种动脉血流不足是由于冠状动脉堵塞而引起的,所述冠状动脉堵塞至少部分是由栓塞物或血栓使动脉阻断而引起的。

[0413] 作为控制干细胞命运的分化和形态形成的重要调节剂,WNT 通路是形成心脏的重要信号之一。事实上,心脏的器官形成受到 WNT 信号传导的严密控制 (Tzahor, Dev Cell. 2007 Jul ;13(1) :10-3)。

[0414] 这个发现已用于诱导中胚层以及随后通过使用 WNT 通路的调节剂在培养物中从人 ES 细胞中分化心脏。在早期阶段,经典 WNT 信号传导的活化提高中胚层诱导,而后期心脏分化需要抑制经典信号。对 WNT 通路的这种双向控制允许从人 ES 或 iPS 细胞中有效生成心肌细胞,并且 WNT 信号传导的调节剂已被假定为用于基础研究或心脏修复应用的有用工具或药物 (Paige, J Bone Miner Res. 2011 Jan ;26(1) :19-26 ;Lian, Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Jul 3 ;109(27) :E1848-57)。

[0415] 在心肌梗塞之后,心脏再次活化形成心脏所涉及的多种信号传导通路以试图进行自身更新。经典 WNT 信号传导的抑制已表现出显著降低梗塞后致死率 and 功能性衰退。此外,WNT 信号传导在通过可溶卷曲相关蛋白(sFRP)重塑左心室(LV)的过程中被活化,所述可溶卷曲相关蛋白阻断经典 WNT 通路的 WNT 依赖性活化。在动物研究中,将 sFRP 注入心脏,减弱 LV 重塑。显著的是,sFRP 从骨髓衍生的单核细胞中分泌出来,这可作为这些细胞在人心脏功能衰竭患者的治疗操作的机理 (Bergmann, Circ Res. 2010 Nov 12 ;107(10) :1198-208)。

[0416] 心脏重塑过程中所涉及的 WNT 信号传导的细胞机理可涉及细胞机理在纤维化方面的作用。如上所述,WNT 通路在各种不同的器官的纤维化方面起到关键作用。本领域需要更多地研究 WNT 通路的作用并且更加有效地开发 WNT 通路在心脏功能衰竭的治疗进展方面的可能性 (Dawson K, Aflaki M, Nattel S. Role of the Wnt-Frizzled System in Cardiac Pathophysiology :A Rapidly Developing, Poorly Understood Area with Enormous

Potential. J Physiol. 2012 Dec 3. [Epub ahead of print])。

[0417] 本文使用的“血栓”或“栓塞”是指血管内的血块。“至少部分”阻断动脉是指动脉包含使动脉的横截面面积减小的栓塞或血栓。

[0418] 另一方面,本发明提供将本文提供的通式 (I) 的化合物和溶栓药剂结合以提供协同作用的联合疗法。

[0419] 本文中的“溶栓药剂”是指有效帮助溶解或分解堵塞的血栓的任何药剂。溶栓药剂可选自本领域已知的那些溶栓药剂。这些溶栓药剂包括但不限于:链激酶,尿激酶,尿激酶原,瑞替普酶,阿替普酶和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)及其生物活性变体。也可使用两种或多种溶栓药剂的组合。

[0420] 活性成分优选尽可能同时给药,优选在急性心肌梗塞的症状发作之后六小时内给药。如果想要在溶栓治疗过程中避免给药其他药物,例如可作为静脉内推注或输注给药的其他药物,通式 (I) 的化合物可在给药溶栓药剂之后顺序给药。

[0421] 虽然优选地是在溶栓治疗过程中或之后立即给药通式 (I) 的化合物,但是如果通式 (I) 的化合物在自溶栓疗法开始或优选地自急性心肌梗塞症状发作开始不晚于 5 天开始给药,优选地,不晚于三天开始给药,更优选地不晚于 48 小时开始给药,那么,联合给药仍然获得协同作用。

[0422] 活性成分的给药途径包括但不限于:肠道给药(例如口服或直肠给药),或者肠胃外给药(例如,静脉给药、肌肉内给药、腹膜内给药或透皮给药)。在治疗心肌梗塞的过程中,活性成分优选地通过肠胃外方式给药,特别优选地通过静脉途径给药。可给药单一剂量或多剂量。优选地,通过连续输注给药活性药剂。

[0423] 优选地,所述方法包括将组合的量给药于患者,所述组合的量是在降低患有心肌梗塞的患者的致死率方面协同起效的量。

[0424] 通式 (I) 的化合物可使用约 0.05 $\mu\text{g/kg/min}$ 至 0.4 $\mu\text{g/kg/min}$ 的输注速度静脉内给药。对于静脉推注而言,合适的剂量为约 5 $\mu\text{g/kg}$ 至 30 $\mu\text{g/kg}$ 。在治疗患有急性心肌梗塞的患者方面,需要在静脉推注之后进行连续输注。

[0425] 通式 (I) 的化合物可以约 0.1mg 至 8mg 的每日剂量每天一次口服给药于患者或者可分开多个剂量每天给药于患者,这取决于患者的年龄、体重和状态。给药于受治者的通式 (I) 的化合物的有效量取决于待治疗的病症,给药途径,年龄,体重和患者的状态。

[0426] 优选的溶栓药剂包括:链激酶,尿激酶,尿激酶原,瑞替普酶,阿替普酶和组织型纤溶酶原激活剂(t-PA)及其生物活性变体以及它们的任何组合。所述溶栓药剂可使用这些药剂的常规剂量范围给药,例如,当将所述药剂给药于作为单一疗法的溶栓治疗时使用的每日剂量。当然,所述范围随着所使用的溶栓药剂的改变而发生改变。普通剂量范围的实例如下:尿激酶-500,000 至 6,250,000 单位/患者;链激酶-140,000 至 2,500,000 单位/患者;尿激酶原-5,000 至 100,000 单位/患者;阿替普酶-10 至 100 单位/患者;t-PA-0.5 至 2.0mg/kg 体重。

[0427] 溶栓治疗通常作为单独的静脉内推注给予或最后给予静脉输注或者作为单独的输注给予。输注通常给药持续小于 1 小时至约 12 小时的时间范围,通常持续约 1 小时至 3 小时。例如,溶栓治疗可包括在 1 分钟至 5 分钟内以推注形式给药高达总剂量的 10% 并且随后在接下来的时间里以持续输注形式给药剩余的 90%。

[0428] 当症状已经缓解至理想水平,停止治疗。

[0429] 组合可补充有一个或多个其他活性成分,例如,抗凝剂或诸如血管形成术之类的手术方法。

[0430] 活性成分可根据本发明通过使用本领域已知的原理配制成适用于治疗的药物剂型。它们可自身给药于患者或优选地与合适的药物赋形剂组合以片剂、颗粒、胶囊、栓剂、乳剂、悬浮液或溶液的形式给药于患者,由此,制剂中的活性化合物的含量为约 0.5% 至 100% / 体重。选择对于组合物而言合适的成分是本领域技术人员的常规工作。明显地是,还可使用合适的载体、溶剂、凝胶形成成分、分散形成成分、抗氧化剂、色素、增甜剂、润湿化合物、控制释放成分和其他通常用于该技术领域的成分。

[0431] 活性成分可配制在相同的药物制剂中。优选地,这些溶栓药剂和通式 (I) 的化合物的药物组合物适于静脉内给药。这些组合物可通过将这些化合物与任选的药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合而制备成例如输注浓缩物或水性溶液,或者适于采用无菌水或输注用水性输注载体复溶的粉末的形式而存储。

[0432] 可选地,活性成分配制成分开的药物剂型。两种药物剂型的组合可包裹在单个医疗产品或试剂盒内,用于本发明的方法,任选地,所述医疗产品或试剂盒带有说明正确使用所述医疗产品的包装插页。

[0433] 适用于静脉给药的诸如注射或输注制剂之类的制剂包括活性成分的无菌等渗溶液和载体,优选地,水性溶液。通常,通式 (I) 的化合物的静脉内输注溶液包括约 0.01mg/ml 至 0.1mg/ml 的通式 (I) 的化合物。使用前储存的通式 (I) 的化合物组合物优选地是输注浓缩产品,其可采用无菌水或输注用水性输注载体复溶。

[0434] 对于片剂形式的通式 (I) 的化合物的口服给药而言,合适的载体和赋形剂包括例如,乳糖、玉米淀粉、硬脂酸镁、磷酸钙和滑石。对于胶囊形式的口服给药而言,有用的载体和赋形剂包括例如,乳糖、玉米淀粉、硬脂酸镁和滑石。对于控制释放口服组合物而言,可使用控制释放成分。典型的控制释放成分包括形成聚合物的亲水性凝胶,例如,羟丙基甲基纤维素,羟丙基纤维素,羧甲基纤维素,海藻酸或它们的混合物;植物脂肪和油类(包括植物固体油,例如,氢化大豆油,硬化的蓖麻油或蓖麻籽油(以 Cutina HR 商品名销售),棉花籽油(以 Sterotex 或 Lubritab 的商品名销售)或它们的混合物);脂肪酸酯(例如饱和脂肪酸的甘油三酯或它们的混合物,例如三硬脂酸甘油酯,三棕榈酸甘油酯,甘油三肉豆蔻酸酯,山嵛酸甘油酯(以 Compritol 商品名销售)以及棕榈酰硬脂酸甘油酯)。

[0435] 片剂可通过将通式 (I) 的化合物与载体和赋形剂混合并且将粉末状混合物压缩成片状来制备。胶囊可通过将通式 (I) 的化合物与载体和赋形剂混合并且将粉末状混合物放置于胶囊(例如,硬明胶胶囊)中来制备。通常,片剂或胶囊包括约 0.1mg 至 8mg 通式 (I) 的化合物,更加通常地,片剂或胶囊包括 0.2mg 至 5mg 通式 (I) 的化合物。

[0436] 临床实践中使用的溶栓药剂通常包含作为载体的水和本领域已知的药物佐剂(即,等渗剂、调节溶液 pH 的碱或缓冲物质);以及用于溶栓药剂的稳定剂。在使用前储存的溶栓药剂组合物是无菌冻干产品,其可由注射用无菌水复溶。

[0437] 组合物中溶栓药剂的浓度取决于溶栓药剂的性质。例如,组织纤溶酶原激活剂的量为 20mg/剂型至 100mg/剂型。冻干产品中的组织纤溶酶原激活剂的浓度通常为 1.5% 至 2% (w/w)。可使用作为 pH 调节剂的磷酸和任选地氢氧化钠,这样,在用注射用无菌水复溶

之后达到约 7.3 的 pH。可使用氨基酸作为溶栓药剂的稳定剂,例如,在使用组织纤溶酶原激活剂的情况下,可使用 L-精氨酸。所述稳定剂占冻干的溶栓药剂的大部分,通常占约 70% 至约 80% (w/w)。

[0438] 另一方面,本发明提供一种本文提供的化合物(例如通式(I)的化合物)和血流动力药剂(例如,ACE 抑制剂和 β 阻断剂)以及标准护理使用的其他药物的联合治疗。所有心脏功能衰竭患者的首要治疗是血管紧张素转移酶(ACE)抑制剂(即,依那普利,托卡普利,赖诺普利,雷米普利)。通常还可使用诸如口服袪利尿剂、 β 阻断剂、血管紧张素受体阻断剂、血管舒张剂以及醛固酮受体拮抗剂之类的其他药物并且这些药物可与本文提供的 WNT 抑制剂联合使用。

[0439] 虽然在本文中显示和描述了本发明的优选实施方式,但是对于本领域技术人员而言明显的是,这些实施方式仅仅是以举例说明的方式提供。在不背离本发明的条件下,本领域技术人员可对本发明做出多种改变、变化和替换。应当理解的是,本文描述的本发明的实施方式的各种替换方式可用于实施本发明。后附的权利要求意在限定本发明的范围并且这些权利要求或其等同物的范围内的方法和结构被后附的权利要求覆盖。

[0440] 参考文献:

[0441] Akiri G, Cherian MM, Vijayakumar S, Liu G, Bafico A, Aaronson SA. Wnt pathway aberrations including autocrine Wnt activation occur at high frequency in human non-small-cell lung carcinoma. *Oncogene*. 2009 May 28;28(21):2163-72.

[0442] Bafico A, Liu G, Goldin L, Harris V, Aaronson SA. An autocrine mechanism for constitutive Wnt pathway activation in human cancer cells. *Cancer Cell*. 2004 Nov;6(5):497-506.

[0443] Barker N, Clevers H. Mining the Wnt pathway for cancer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Dec;5(12):997-1014.

[0444] Blom AB, van Lent PL, van der Kraan PM, van den Berg WB. To seek shelter from the WNT in osteoarthritis? WNT-signaling as a target for osteoarthritis therapy. *Curr Drug Targets*. 2010 May;11(5):620-9.

[0445] Boonen RA, van Tijn P, Zivkovic D. Wnt signaling in Alzheimer's disease: up or down, that is the question. *Ageing Res Rev*. 2009 Apr;8(2):71-82.

[0446] Camilli TC, Weeraratna AT. Striking the target in Wnt-y conditions: intervening in Wnt signaling during cancer progression. *Biochem Pharmacol*. 2010 Sep 1;80(5):702-11.

[0447] Chan SL, Cui Y, van Hasselt A, Li H, Srivastava G, Jin H, Ng KM, Wang Y, Lee KY, Tsao GS, Zhong S, Robertson KD, Rha SY, Chan AT, Tao Q. The tumor suppressor Wnt inhibitory factor 1 is frequently methylated in nasopharyngeal and esophageal carcinomas. *Lab Invest*. 2007 Jul;87(7):644-50.

[0448] Chen B, Dodge ME, Tang W, Lu J, Ma Z, Fan CW, Wei S, Hao W, Kilgore J, Williams NS, Roth MG, Amatruda JF, Chen C, Lum L. Small molecule-mediated disruption of Wnt-dependent signaling in tissue regeneration and cancer. *Nat Chem Biol*. 2009 Feb;5(2):100-7. Cheng JH, She H, Han YP, Wang J, Xiong S, Asahina K, Tsukamoto H. Wnt

antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008 ;294(1) :G39-49.

[0449] Chun JS, Oh H, Yang S, Park M. Wnt signaling in cartilage development and degeneration. *BMB Rep*. 2008 Jul 31 ;41(7) :485-94.

[0450] Chien AJ, Moon RT. WNTS and WNT receptors as therapeutic tools and targets in human disease processes. *Front Biosci*. 2007 Jan 1 ;12 :448-57.

[0451] DeAlmeida VI, Miao L, Ernst JA, Koeppen H, Polakis P, Rubinfeld B. The soluble wnt receptor Frizzled-8CRD-hFc inhibits the growth of teratocarcinomas in vivo. *Cancer Res*. 2007 Jun 1 ;67(11) :5371-9

[0452] D' Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2006 Nov ;24(11) :1392-401.

[0453] Herbst A, Kolligs FT. Wnt signaling as a therapeutic target for cancer. *Method Mol Biol*. 2007 ;361 :63-91.

[0454] Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Apr ;13(4) :485-96.

[0455] Hwang I, Seo EY, Ha H. Wnt/beta-catenin signaling: a novel target for therapeutic intervention of fibrotic kidney disease. *Arch Pharm Res*. 2009 Dec ;32(12) :1653-62. Inestrosa NC, Arenas E. Emerging roles of Wnts in the adult nervous system. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Feb ;11(2) :77-86.

[0456] Lie DC, Colamarino SA, Song HJ, Désiré L, Mira H, Consiglio A, Lein ES, Jessberger S, Lansford H, Dearie AR, Gage FH. WNT signalling regulates adult hippocampal neurogenesis. *Nature* 437(7063) :1370-5, 2005.

[0457] Kansara M, et al. Wnt inhibitory factor 1 is epigenetically silenced in human osteosarcoma, and targeted disruption accelerates osteosarcomagenesis in mice. *J Clin Invest*. 2009

[0458] Apr ;119(4) :837-51

[0459] MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009 Jul ;17(1) :9-26.

[0460] Mikels AJ, Nusse R. Wnts as ligands: processing, secretion and reception. *Oncogene*. 2006 Dec 4 ;25(57) :7461-8.

[0461] Moon RT. Wnt/beta-catenin pathway. *Sci STKE*. ;2005(271) :cml.

[0462] Morrissey EE. Wnt signaling and pulmonary fibrosis. *Am J Pathol*. 2003 May ;162(5) :1393-7. Nusse R. WNT signaling and stem cell control" . *Cell Res*. 18(5) :523-7, 2008

[0463] Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, Oshima Y, Gokce N, Shibata R, Akasaki Y, Shimono A, Walsh K. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity. *Science*. 2010 Jul 23 ;329(5990) :454-7.

[0464] Reya T, Clevers H. Wnt signalling in stem cells and cancer. Nature. 2005 Apr 14; 434(7035): 843-50.

[0465] Rhee CS, Sen M, Lu D, Wu C, Leoni L, Rubin J, Corr M, Carson DA. Wnt and frizzled receptors as potential targets for immunotherapy in head and neck squamous cell carcinomas. Oncogene. 2002 Sep 26; 21(43): 6598-605.

[0466] Sullivan GJ, et al. Generation of functional human hepatic endoderm from human induced pluripotent stem cells. Hepatology. 2010 Jan; 51(1): 329-35.

[0467] Takahashi-Yanaga F, Kahn M. Targeting Wnt signaling: can we safely eradicate cancer stem cells? Clin Cancer Res. 2010 Jun 15; 16(12): 3153-62.

[0468] Ten Berge, D. et al. WNT signaling mediates self-organization and axis formation in embryoid bodies. Cell Stem Cell 3, 508-518, 2008.

[0469] Yang L, Soonpaa MH, Adler ED, Roepke TK, Kattman SJ, Kennedy M, Henckaerts E, Bonham K, Abbott GW, Linden RM, Field LJ, Keller GM. Human cardiovascular progenitor cells develop from a KDR+embryonic-stem-cell-derived population. Nature. 2008 May 22; 453(7194): 524-8.

[0470] 实施例

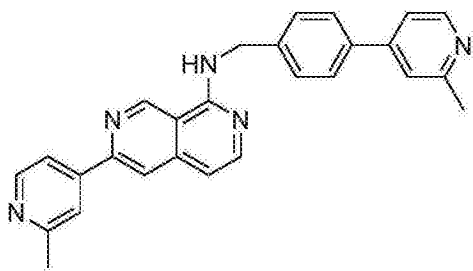
[0471] 本发明进一步通过下文和举例说明本发明的化合物的制备方法的实施例来说明，但不限于此。

[0472]	缩写	定义或解释
[0473]	DCM	二氯甲烷
[0474]	DIEA	N, N' - 二异丙基乙胺
[0475]	DMF	N, N- 二甲基甲酰胺
[0476]	eq.	等量
[0477]	TEA	三乙胺
[0478]	THF	四氢呋喃
[0479]	RT	室温
[0480]	EA	乙酸乙酯
[0481]	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	三(二苯叉丙酮)二钯(0)
[0482]	s-Phos	2-二环己基磷基-2',6'-二甲氧基联苯基
[0483]	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	四(三苯基膦)钯

[0484] 实施例 1

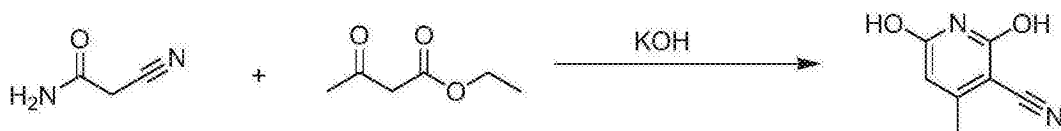
[0485] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺 (化合物 1) 的合成

[0486]



[0487] 步骤 1 :

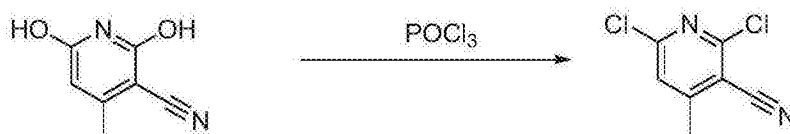
[0488]



[0489] 将 2-氨基乙酰胺 (50g, 601.8mmol) 和乙酰乙酸乙酯 (75mL, 601.8mmol) 溶解于 MeOH 中。将 KOH (37.0g, 1.1eq) 溶解于 MeOH 中, 并且逐滴地添加至混合物中, 出现一些白色固体。在油浴中将所述混合物加热回流 8h, 然后冷却至室温。过滤固体并且随后重新溶解在热水中, 然后再次过滤。在滤液中加入 6N HCl 中和直至 pH < 7。再次出现白色固体并过滤。进一步用 MeOH、水和 MeOH 洗涤所述固体, 然后真空干燥, 得到最终产物 3-乙炔基-4-甲基吡啶-2,6-二醇 (产率 ~ 41%)

[0490] 步骤 2 :

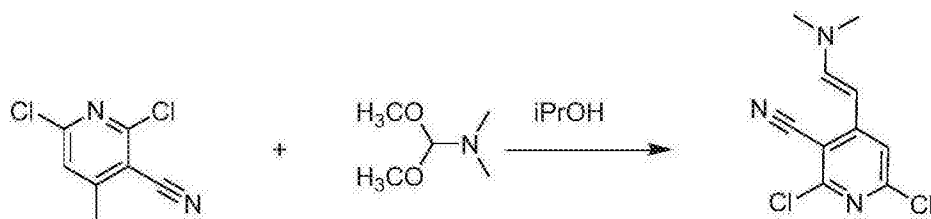
[0491]



[0492] 将 3-乙炔基-4-甲基吡啶-2,6-二醇 (28.0g, 195.2mmol) 溶解于 POCl₃ (60.0mL) 中。将反应混合物密封在压力管中并且加热至 180°C 持续 6h。在反应冷却至室温后, 在真空下除去过量的 POCl₃。缓慢地将碎冰添加至混合物中, 随后出现固体。将固体过滤并在真空下干燥, 得到最终产物 2,6-二氯-4-甲基吡啶-3-甲腈 (产率 ~ 92%), 无需进一步纯化。

[0493] 步骤 3 :

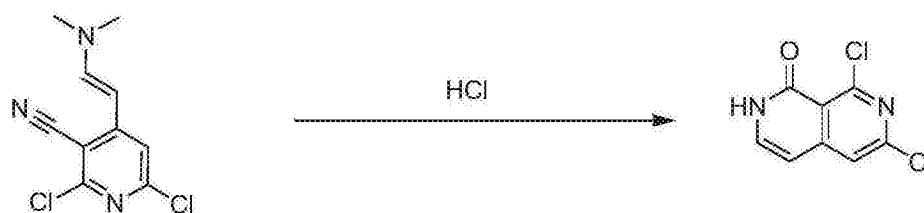
[0494]



[0495] 在 200mL 的 2,6-二氯-4-甲基吡啶-3-甲腈 (20.0g, 107.5mmol) 的异丙醇溶液中添加 N,N-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 (12.82g, 107.5mmol), 并且在 65°C 下搅拌反应持续 18h。在反应冷却至 RT 后, 通过过滤收集沉淀物并用 50mL 异丙醇洗涤, 风干, 获得产物 2,6-二氯-4-((E)-2-(二甲基氨基)乙烯基)吡啶-3-甲腈 (产率 ~ 26%), 无需进一步纯化。

[0496] 步骤 4 :

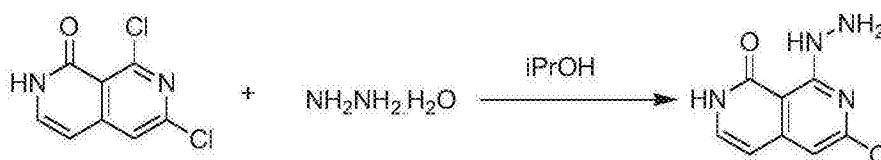
[0497]



[0498] 将 2,6-二氯-4-((E)-2-(二甲基氨基)乙烯基)吡啶-3-甲腈 (4.0g, 16.6mmol) 以及 20mL 浓 HCl 添加至密封管中。在 45℃ 下搅拌反应持续 18h。在反应冷却至 RT 后, 将冰水添加至溶液中, 形成深黄色的浆状物。通过过滤收集沉淀物并用冷水、乙醚和乙酸乙酯洗涤, 然后在真空下干燥, 获得淡黄色的固体 6,8-二氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (产率~80%)。MS m/z 215.0 (M+1). ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) : δ 11.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H)。

[0499] 步骤 5 :

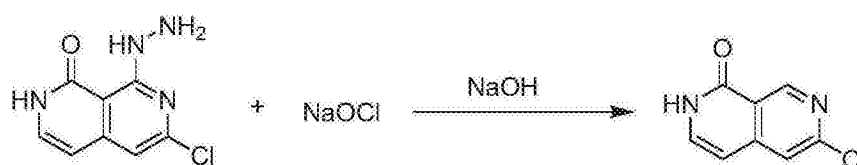
[0500]



[0501] 将 6,8-二氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (3.0g, 13.96mmol) 溶解于 iPrOH (120mL) 中形成一种悬浮液。在冰浴中将溶液冷却至 0℃, 然后逐滴地添加联氨溶液 (5.6g, 80%, 10eq)。在 RT 下搅拌混合物 15 分钟, 然后在 55℃ 的油浴中加热过夜。在反应混合物冷却至 RT 后, 过滤, 直接得到固体, 然后用 70mL MeOH 洗涤所述固体并在真空下干燥。产物 6-氯-8-胍基-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (产率~98%) 直接用于下一步骤反应中, 无需进一步纯化。

[0502] 步骤 6 :

[0503]



[0504] 将 6-氯-8-胍基-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (1.50g, 7.12mmol) 溶解于 MeCN (90mL) 中以生成一种悬浮液。添加 1N NaOH (17.80mL, 2.5eq), 然后将等量的水 (107.80mL) 添加至混合物中。在 50℃ 下加热并搅拌反应混合物直至所述混合物变为澄清的溶液。将所述溶液再次冷却至 0℃, 并且逐滴地添加 NaOCl (11.05g, 12% 溶液, 2.5eq), 然后在室温下搅拌反应过夜。在反应完成后, 将所述溶液冷却至 0℃, 然后加入 1N HCl 中和 (pH ~ 6)。收集沉淀物并且用 100mL x 2 EA 萃取滤液。将有机层合并并且通过 Na_2SO_4 干燥, 蒸发, 获得额外的粗产物。合并的固体物质 6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (产率~93%) 用于下一反应中, 无需进一步纯化。MS m/z 181.1 (M+1)。

[0505] 步骤 7 :

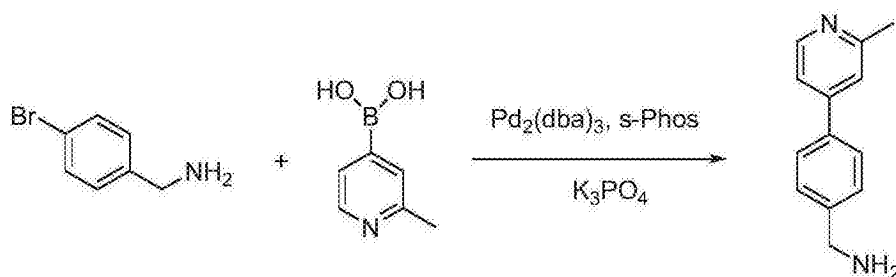
[0506]



[0507] 在压力管中将 6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (400mg, 2.2mmol) 添加至 POCl₃ (20.0mL) 中。将反应混合物加热至 160℃ 持续 4h, 得到澄清的溶液。将所述溶液冷却至室温并倒入 DCM 中, 然后缓慢地添加碎冰。将饱和的 NaHCO₃ 添加至混合物中以中和反应中产生的 HCl。在真空下除去 DCM 并且用 100mL x 2EA 萃取剩下的水溶液。用盐水洗涤一次合并的有机层, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 然后在真空下蒸发, 获得固体 1,6-二氯-2,7-萘啶 (产率~73%) 用于下一步骤反应, 无需进一步纯化。MS m/z 199.0 (M+1)。

[0508] 步骤 8:

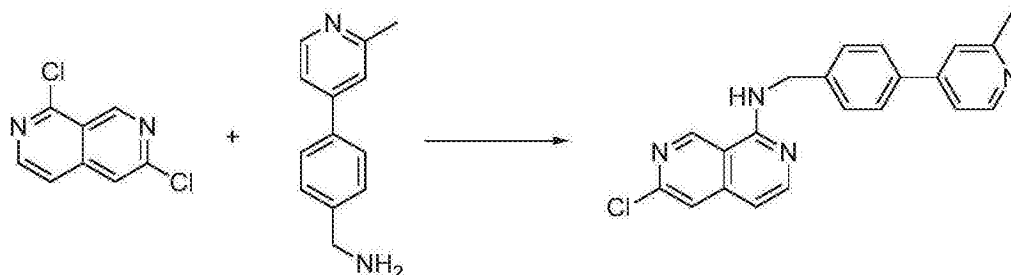
[0509]



[0510] 将 (4-溴苯基) 甲胺 (1.00g, 5.37mmol) 和 2-甲基吡啶-4-基-4-硼酸 (883.30mg, 6.45mmol) 溶解于 BuOH (10.0mL) 和水 (2.0mL) 中。在 N₂ 下添加 K₃PO₄ (2.28g, 10.75mmol), Pd₂(dba)₃ (120.20mg, 0.27mmol) 和 S-phos (220.70mg, 0.54mmol)。将反应混合物密封在压力管中并且加热至 125℃ 持续 1h。在反应冷却至 RT 后, 将所述混合物倒入水中并且用 100mL x 3EA 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 通过 Na₂SO₄ 干燥并在真空下浓缩, 获得粗产物。通过硅胶柱用含 10% MeOH (包含~2N NH₃) 的 DCM 纯化固体, 获得纯 (4-(2-甲基吡啶-4-基) 苯基) 甲胺 (产率~89%)。MS m/z 199.1 (M+1)。

[0511] 步骤 9:

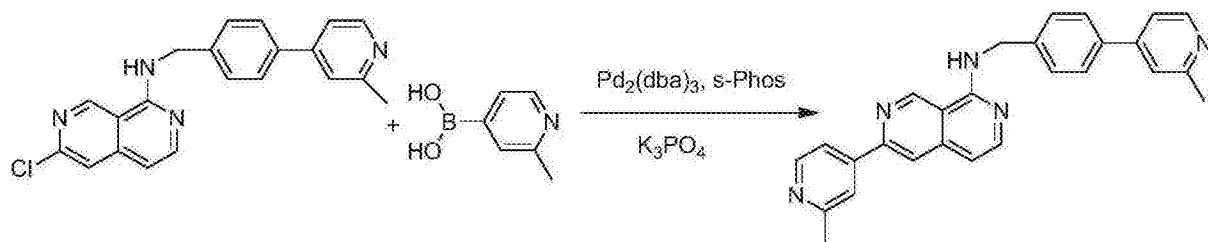
[0512]



[0513] 将 1,6-二氯-2,7-萘啶 (160mg, 0.80mmol) 和 (4-(2-甲基吡啶-4-基) 苯基) 甲胺 (239.10mg, 1.21mmol) 溶解于 BuOH (5.0mL) 中, 然后加热至 115℃ 过夜。在反应冷却至 RT 后, 在真空下除去有机溶剂。通过硅胶快速色谱法用 EA/ 己烷 (1:1) 纯化粗产物, 获得固体 N-(4-(2-甲基吡啶-4-基) 苯基)-6-氯-2,7-萘啶-1-胺 (产率~90%)。MS m/z 361.1 (M+1)。

[0514] 步骤 10:

[0515]

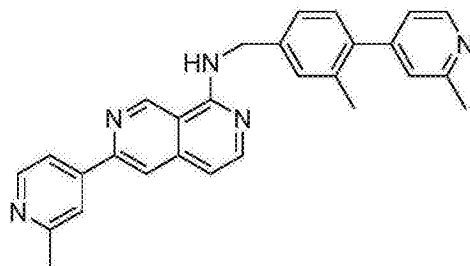


[0516] 将 N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-氯-2,7-萘啶-1-胺 (50.00mg, 0.14mmol) 和 2-甲基吡啶-4-基-4-硼酸 (56.90mg, 0.42mmol) 溶解于 BuOH (3.0mL) 和水 (0.6mL) 中。在 N₂ 下将 K₃PO₄ (88.20mg, 0.028mmol)、Pd₂(dba)₃ (6.20mg, 0.014mmol) 和 S-phos (11.40mg, 0.011mmol) 添加至混合物中。将反应混合物密封在压力管中, 然后加热至 105℃ 过夜。在反应冷却至 RT 后, 将所述混合物倒入水中并用 EA 萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并且在真空下浓缩。通过预制-TLC 法用含 5% MeOH 的 DCM 进一步纯化粗产物, 从而获得最终产物 N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺 (产率~70%)。MS m/z 418.2 (M+1). ¹HNMR (300MHz, CDCl₃): δ 2.46 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 4.94 (d, J = 5.10Hz, 2H), 5.94 (br, 1H), 6.97 (d, J = 5.70Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.20Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.10Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.40Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 8.19 (d, J = 6.00Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 9.08 (s, 1H), 9.30 (s, 1H)。

[0517] 实施例 2

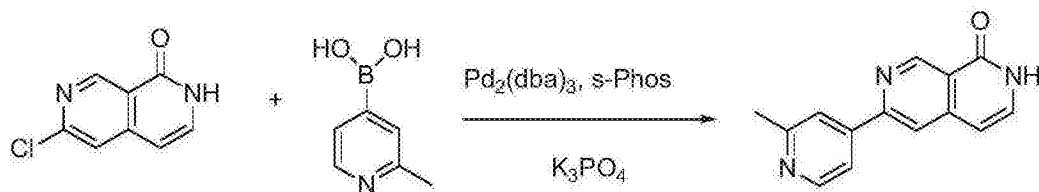
[0518] N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯甲基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺 (化合物 2) 的合成

[0519]



[0520] 步骤 1:

[0521]

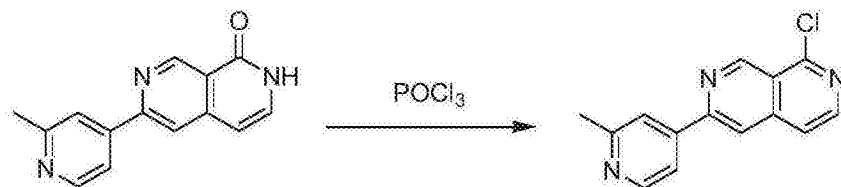


[0522] 将 6-氯-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (200mg, 1.10mmol) 和 2-甲基吡啶-4-基-4-硼酸 (227.60mg, 1.66mmol) 溶解于 BuOH (5.0mL) 和水 (1.0mL) 中。在 N₂ 下加入 K₃PO₄ (705.20g, 3.32mmol)、Pd₂(dba)₃ (49.60mg, 0.22mmol) 和 S-phos (91.00mg, 0.11mmol)。将压力管中的反应混合物加热至 130℃ 持续 1h。在反应冷却至 RT 后, 将混合物倒入水中, 用 EA 萃取三

次。用盐水洗涤合并的有机层,通过 Na_2SO_4 干燥,在真空下浓缩,获得粗产物。通过柱层析用含 5% MeOH 的 DCM 纯化所述粗产物以获得最终化合物 6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (产率~61%)。MS m/z 238.1(M+1)。

[0523] 步骤 2:

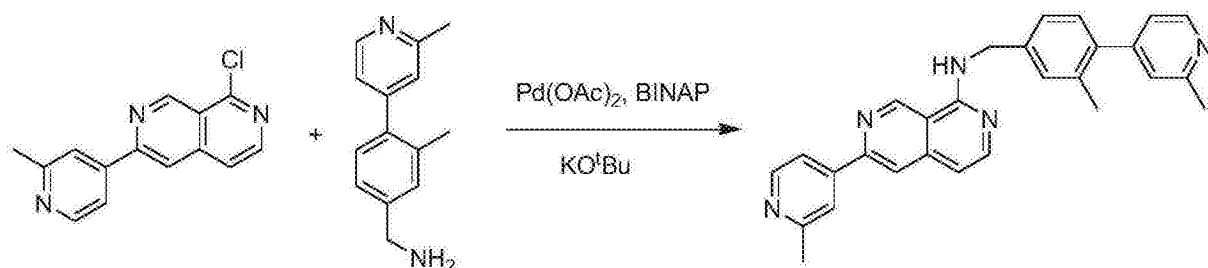
[0524]



[0525] 将 6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1(2H)-酮 (150mg, 0.63mmol) 溶解于 POCl_3 (15.0mL) 中,密封压力管并且加热至 160°C 持续 4h。在反应冷却至 RT 后,在真空下除去过量的 POCl_3 。将碎冰缓慢地加至混合物中,然后添加 NaHCO_3 中和直至 $\text{pH} \sim 7.5$ 。用 EA 萃取溶液三次,用盐水洗涤合并的有机层,通过 Na_2SO_4 干燥,在真空下浓缩。通过柱层析用 EA/己烷 (1:1) 纯化粗产物,获得化合物 1-氯-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶 (产率~55%)。MS m/z 256.1(M+1)。

[0526] 步骤 3:

[0527]

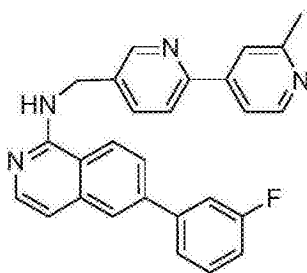


[0528] 将 1-氯-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶 (10.00mg, 0.039mmol) 和 (3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)甲胺 (10.00mg, 0.047mmol) 溶解于甲苯 (1.0mL) 中。在 N_2 下将 KO^tBu (8.80mg, 0.078mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.90mg, 0.0039mmol) 和 BINAP (4.90mg, 0.0078mmol) 添加至混合物中。将反应加热至 100°C 过夜。在所述反应冷却至 RT 后,将混合物倒入水中,用 EA 萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层, Na_2SO_4 干燥,然后在真空下浓缩。通过预制-TLC 用 EA/己烷 (4:1) 纯化粗产物以获得 N-(3-甲基-4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2,7-萘啶-1-胺 (8.8mg, 产率~52%)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 2.31 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 4.91 (d, $J = 5.10\text{Hz}$, 2H), 5.88 (br, 1H), 7.00 (d, $J = 5.40\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J = 5.10\text{Hz}$, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 7.50\text{Hz}$, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.77 (d, $J = 4.50\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 6.00\text{Hz}$, 1H), 8.53 (d, $J = 4.80\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J = 5.40\text{Hz}$, 1H), 9.31 (s, 1H). MS m/z 432.2(M+1)。

[0529] 实施例 3

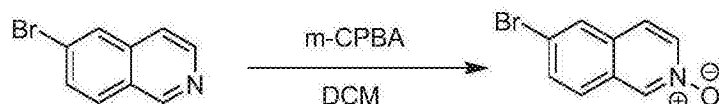
[0530] 6-(3-氟苯基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)异喹啉-1-胺 (化合物 3) 的合成

[0531]



[0532] 步骤 1 :

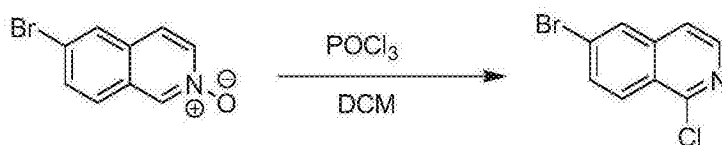
[0533]



[0534] 将 6-溴异喹啉 (1.80g, 8.66mmol) 溶解于 DCM (40mL) 中, 在反应冷却至 0℃ 后, 少量、缓慢地添加 m-CPBA (2.30g, 1.3eq, 最多 77%)。将反应升温至 RT 以生成一种白色悬浮液。在 4 个小时内, 将 100mL DCM 添加至溶液中, 然后用饱和 Na_2CO_3 溶液、水和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥分离的有机层并在真空下除去溶剂, 获得不需进一步纯化的黄色固体 N-氧化物 6-溴异喹啉 (1.82g, 产率 ~ 93%)。

[0535] 步骤 2 :

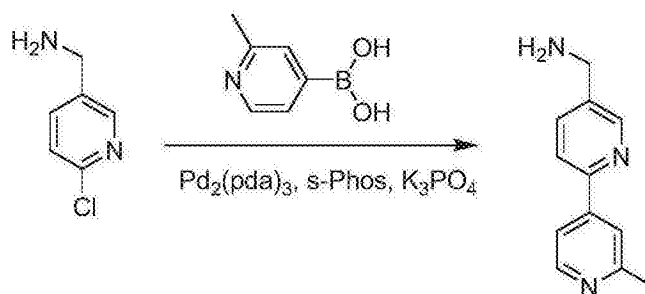
[0536]



[0537] 将 N-氧化物 6-溴异喹啉 (1.82g, 8.12mmol) 溶解于干燥的 DCM (80mL) 中, 在 RT 下逐滴添加 POCl_3 (1.12mL, 1.5eq)。将反应加热至 45℃ 持续 2 小时。在反应冷却至 RT 后, 在真空下除去 DCM 和过量的 POCl_3 。将粗产物重新溶解在 100mL DCM 中, 并用饱和 Na_2CO_3 、水和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥分离的有机层, 然后浓缩得到棕色固体。通过快速柱层析用含 2% MeOH 的 DCM 纯化粗产物以获得淡黄色固体 6-溴-1-氯异喹啉 (1.27g, 产率 ~ 65%)。MS m/z 242.0 (M+1)。

[0538] 步骤 3 :

[0539]

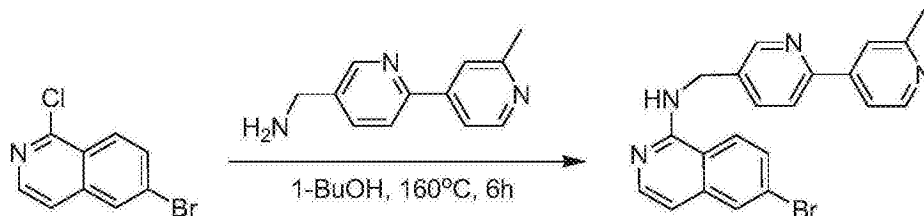


[0540] 在压力管中, 将 (6-氯吡啶-3-基) 甲胺 (300mg, 2.1mmol) 和 2-甲基吡啶-4-基硼酸 (345mg, 2.52mmol) 溶解于正丁醇 (10mL) 和水 (2mL) 中。在氮气保护下添加 K_3PO_4 (893mg, 4.2mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96.3mg, 0.105mmol) 和 S-phos (86.4mg, 0.21mmol)。将反应加热至 125℃ 持续 30 分钟, 然后冷却至室温。将溶液倒入水中并用 EA 萃取三次。用盐水洗涤合并

的有机层,并且用 Na_2SO_4 干燥,然后在真空下浓缩。通过快速色谱用含 10% MeOH (含有 ~ 2N NH_3) 的 DCM 进一步纯化粗产物以获得纯的 (6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲胺 (0.19g, 产率 ~ 45%)。MS m/z 200.1 (M+1)。

[0541] 步骤 4:

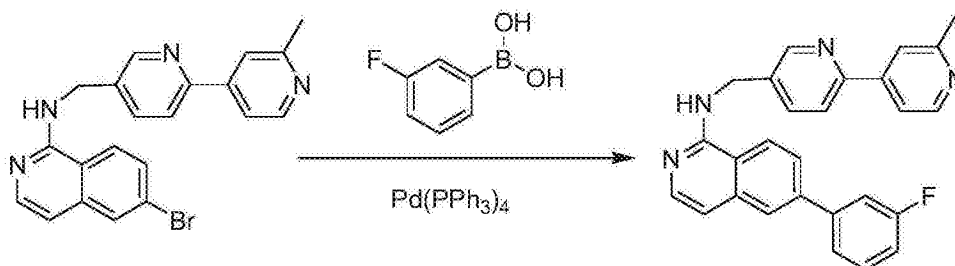
[0542]



[0543] 在密封管中,将 6-溴-1-氯异喹啉 (100mg, 0.41mmol) 和 (6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲胺 (165mg, 0.82mmol) 溶解于 0.5mL n-BuOH 中。将反应加热至 160°C 持续 6h, 然后冷却至 RT。通过快速色谱用含 8% MeOH (含有 ~ 2N NH_3) 的 DCM 纯化粗产物以获得纯的 6-溴-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)异喹啉-1-胺 (116mg, ~ 70%)。MS m/z 405.2 (M+1)。

[0544] 步骤 5:

[0545]

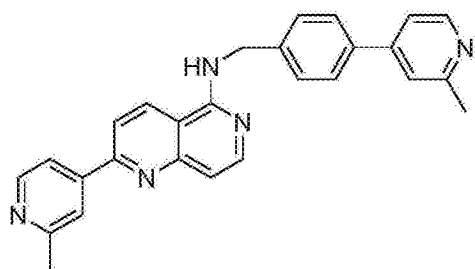


[0546] 将 6-溴-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)异喹啉-1-胺 (20mg, 0.05mmol)、3-氟苯基硼酸 (10.5mg, 0.075mmol)、 Na_2CO_3 (21mg, 0.2mmol) 和四(三苯基膦)钯 (5.8mg, 0.005mmol) 添加至压力管中。将二氧六环/水 (3 : 1, 2mL) 添加至管中, 并加热至 125°C 持续 10 分钟。在反应冷却至 RT 后, 用 50mL 水稀释溶液并用 EA 萃取 3 次。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并且在真空下浓缩。通过快速色谱用含 10% MeOH (含有 ~ 2N NH_3) 的 DCM 进一步纯化粗产物以获得纯的 6-(3-氟苯基)-N-((6-(2-甲基吡啶-4-基)吡啶-3-基)甲基)异喹啉-1-胺 (15.8mg, ~ 75%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 2.71 (s, 3H), 5.00 (d, J = 5.6Hz, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.75-7.83 (m, 3H), 8.10 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.27-8.31 (m, 2H), 8.39 (s, 2H), 8.72 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.79 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.6Hz, 1H), 10.02 (s, 1H)。MS m/z 421.2 (M+1)。

[0547] 实施例 4

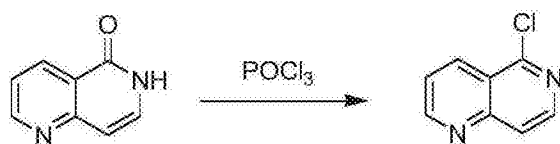
[0548] N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-(2-甲基吡啶-4-基)-1,6-萘啶-5-胺 (化合物 4) 的合成

[0549]



[0550] 步骤 1 :

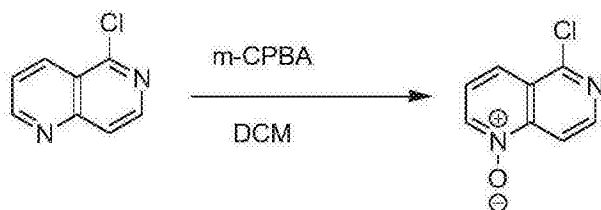
[0551]



[0552] 将 1,6-萘啶-5(6H)-酮 (2.9g, 19.84mmol) 溶解于 POCl_3 (40mL) 中, 然后加热至 100°C 持续 24h。在反应冷却至室温后, 在真空下除去过量的 POCl_3 。缓慢地加入带有少量碎冰的饱和 Na_2CO_3 溶液, 并且产生大量气泡和固体。过滤固体, 然后将用 EA 萃取溶液 3 次。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并在真空下浓缩。在真空下进一步干燥合并的固体以获得不需进一步纯化的 5-氯-1,6-萘啶 (2.6g, 产率 $\sim 80\%$)。MS m/z 165.1 (M+1)。

[0553] 步骤 2 :

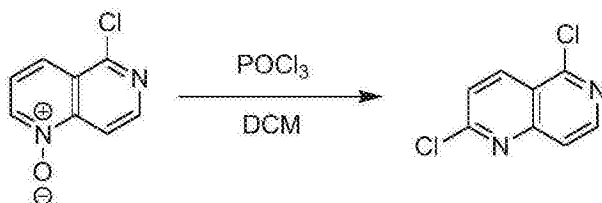
[0554]



[0555] 将 5-氯-1,6-萘啶 (1.5g, 9.11mmol) 溶解于 DCM (45mL) 中, 然后通过冰浴冷却, 少量、缓慢地添加 m-CPBA (3.7g, 2eq, 最多 77%)。将反应升温至 RT 并保持 3 小时。再将 100mL 的 DCM 添加至溶液中, 然后用饱和 Na_2CO_3 溶液、水和盐水洗涤。通过 Na_2SO_4 干燥有机层, 并且在真空下浓缩以获得不需进一步纯化的黄色固体 N-氧化物 5-氯-1,6-萘啶 (1.25g, 产率 $\sim 76\%$)。

[0556] 步骤 3 :

[0557]

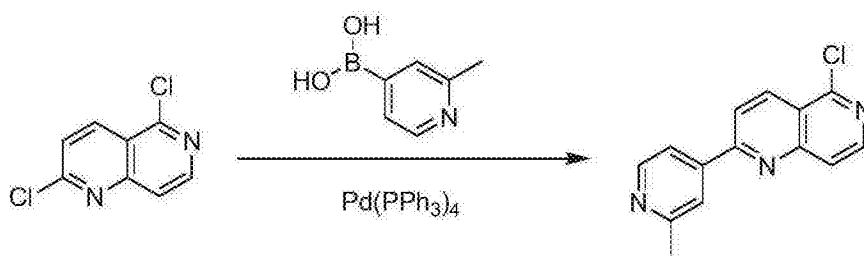


[0558] 将 N-氧化物 5-氯-1,6-萘啶 (1.2g, 6.64mmol) 溶解于干燥的 DCM (30mL) 中, 加入 Et_3N (1.85mL, 13.29mmol), 然后逐滴地添加溶于 5mL 干燥的 DCM 中的 POCl_3 (0.93mL, 9.97mmol)。将反应加热至 48°C 持续 2h。再向溶液中加入 100mL 的 DCM, 并且用饱和 Na_2CO_3 溶液、水和盐水洗涤。通过 Na_2SO_4 干燥有机层, 并且在真空下浓缩以获得黄色固体。通过

硅胶柱层析用 EA/ 己烷 (1 : 4) 进一步纯化粗产物以获得白色固体 2,5- 二氯 -1,6- 萘啶 (0.6g, 产率 ~ 45%)。MS m/z 199.0 (M+1)。

[0559] 步骤 4 :

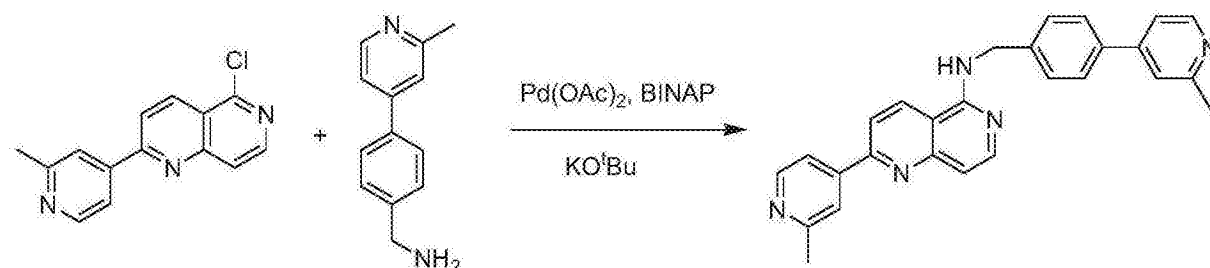
[0560]



[0561] 将 2,5- 二氯 -1,6- 萘啶 (200mg, 1.0mmol), 2- 甲基吡啶 -4- 基 -4- 硼酸 (137mg, 1.0mmol), Na_2CO_3 (424mg, 4.0mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (116mg, 0.1mmol) 加入烧瓶中, 再加入 16mL 二氧六环和 4mL 水。将反应充分搅拌并加热至 90℃ 持续 4h。在反应冷却至 RT 后, 用 100mL 水稀释溶液并用 EA 萃取 3 次。通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机层, 并且在真空下浓缩。通过快速色谱法用 EA/ 己烷 (1 : 1) 进一步纯化粗产物以获得固体 5- 氯 -2-(2- 甲基吡啶 -4- 基) -1,6- 萘啶 (143mg, 产率 ~ 56%)。MS m/z 256.1 (M+1)。

[0562] 步骤 5 :

[0563]

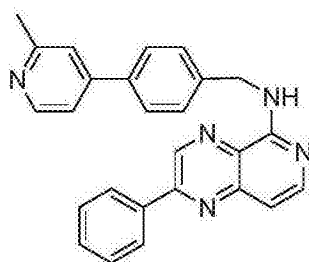


[0564] 将 5- 氯 -2-(2- 甲基吡啶 -4- 基) -1,6- 萘啶 (20.00mg, 0.078mmol) 和 (4-(2- 甲基吡啶 -4- 基) 苯基) 甲胺 (25mg, 0.118mmol) 溶解于甲苯 (2.0mL) 中。在 N_2 下将 KO^tBu (13.2mg, 0.118mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2.7mg, 0.012mmol) 和 BINAP (15.0mg, 0.024mmol) 添加至混合物中。将反应加热至 100℃ 过夜。在反应冷却至 RT 后, 将所述混合物倒入水中, 用 EA 萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层, 通过 Na_2SO_4 干燥, 然后在真空下浓缩。通过预制 -TLC 用含 8% MeOH 的 DCM 纯化粗产物以获得 N-(4-(2- 甲基吡啶 -4- 基) 苯基) -2-(2- 甲基吡啶 -4- 基) -1,6- 萘啶 -5- 胺 (31mg, 产率 ~ 61%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.12 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.77-8.83 (m, 2H), 8.49 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J = 6.4Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4Hz, 2H), 7.23 (d, J = 6.4Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.93 (d, J = 5.6Hz, 2H), 2.72 (s, 6H)。MS m/z 432.2 (M+1)。

[0565] 实施例 5

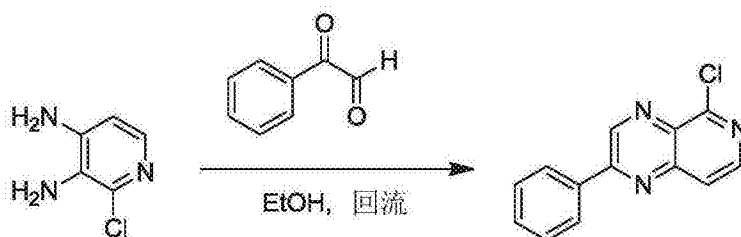
[0566] N-(4-(2- 甲基吡啶 -4- 基) 苯基) -2- 苯基吡啶并 [4,3-b] 吡嗪 -5- 胺 (化合物 5) 的合成

[0567]



[0568] 步骤 1 :

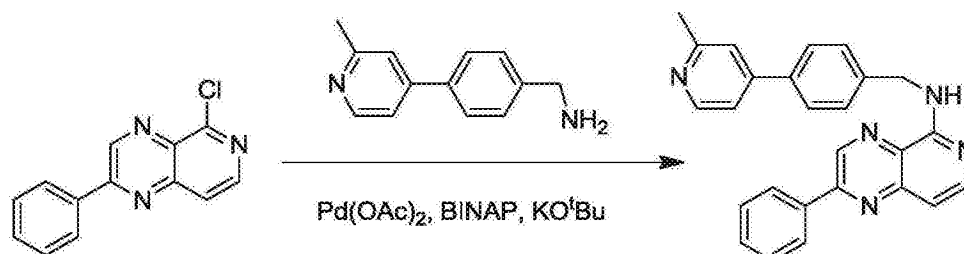
[0569]



[0570] 将苯基乙二醛一水合物 (940mg, 6.99mmol) 和 2-氯-3,4-二氨基吡啶 (1000mg, 6.99mmol) 加至 20mL 乙醇中。使混合物回流过夜。在反应冷却后, 将粗沉淀产物过滤并用 15mL 乙醇洗涤, 然后在真空下干燥, 获得不需进一步纯化的 5-氯-2-苯基吡啶并 [3,4-b] 吡嗪 (1.28g, 产率 ~ 76%), MS m/z 241.0 (M+1); ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.82 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.38–8.43 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.64–7.68 (m, 3H)。

[0571] 步骤 2 :

[0572]



[0573] 将 N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-苯基吡啶并 [3,4-b] 吡嗪-5-胺 (50mg, 0.21mmol) 和 (4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)甲胺 (42mg, 0.21mmol) 溶解于甲苯 (4.0mL) 中。在 N_2 下将 KO t Bu (24mg, 0.21mmol)、Pd(OAc) $_2$ (4.5mg, 0.021mmol) 和 BINAP (26.4mg, 0.042mmol) 添加至混合物中。将反应加热至 100 $^\circ\text{C}$ 过夜。在反应冷却至室温后, 将混合物倒入水中, 用 EA 萃取 3 次。用盐水洗涤合并的有机层, Na_2SO_4 干燥, 然后在真空下浓缩。通过快速色谱法用含 7% MeOH 的 DCM 纯化粗产物, 获得 N-(4-(2-甲基吡啶-4-基)苯基)-2-苯基吡啶并 [4,3-b] 吡嗪-5-胺 (61mg, 产率 ~ 72%)。MS $m/z = 404.2$ (M+1); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 8.35–8.39 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.60–7.65 (m, 5H), 7.14 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H), 2.71 (s, 3H)。

[0574] 实施例 6

[0575] WNT 通路报告基因分析

[0576] 材料和方法 : 用包含由 5 拷贝 TCF 元件驱动的荧光素酶基因的质粒转染 NIH3T3

小鼠成纤维细胞（美国典型培养物保藏中心，马纳萨斯，弗吉尼亚州）。由 1 μ g/mL 博来霉素（Gibco/Invitrogen, Carlsbad, 加拿大）筛选得到的稳定细胞在 37℃、气体氛围中、含有 5% CO₂ 的条件下，在补充有 10% FBS (Invitrogen), 50 单位/mL 青霉素, 50 μ g/mL 链霉素 (Invitrogen) 的 Dulbecco' s 改良的 Eagle' s 培养基 (DMEM, Invitrogen, Carlsbad, 加拿大) 中培养。用含有由 CMV 启动子驱动的全长人 WNT-3a cDNA 序列的质粒转染悬浮的 HEK293 细胞 (ATCC)。在补充有 100ug/mL G418 的 FreeStyle 293 培养基 (Invitrogen) 中筛选稳定细胞。

[0577] NIH3T3TCF-Luc 细胞和 293WNT3a 细胞在带有补充了 0.5% FBS 的 DMEM 培养基的 96 孔板中共同培养。16 小时后，在 Steady-GloTM 荧光素酶检测系统 (Promega) 中检测萤火虫荧光素酶的活性。在共同培养过程中，用不同浓度的本发明的化合物处理细胞。IC₅₀ 被定义为使发光强度降低 50% 的化合物浓度。为了标准化细胞的数量和活性，随后重复两次 CellTiter Glo 检测。

[0578] 在 WNT 信号通路报告基因分析中，本发明中的所有化合物的 IC₅₀ 值都小于 5 微摩尔 (IC₅₀ < 5 μ M)。所选择的化合物实例列于下表：

[0579] 表 2

[0580]

化合物编号	IC ₅₀ (μ M)
1	< 0.003
2	< 0.003
3	0.010
4	0.005
5	0.070
9	0.010
14	0.003
16	0.015
20	0.050
22	0.005
23	0.020
28	< 0.003
33	0.050

35	< 0.003
37	0.020
39	0.070
47	1.25

[0581]

50	0.035
61	0.005
63	0.005
68	0.025
69	0.015
70	< 0.003
75	0.005
84	0.015
96	0.001
97	0.001
104	0.005
108	0.008
110	0.002

[0582] 实施例 7[0583] WNT 通路抑制剂的机理研究

[0584] 对在初步分析中,抑制由共同培养的 Wnt-3a 细胞诱导的 TCF 报告基因活性的化合物随后进行了机理研究以确定化合物的作用点。评价了两个不同的活化剂,一个通过纯化的 Wnt-3a 重组蛋白 (StemRD Inc., Burlingame, CA) 进行评价,另一个通过 GSK-3b 的抑制剂 6- 溴靛红 -3' - 脲 (StemRD Inc., Burlingame, CA) 进行评价。

[0585] 该机理研究的结果显示本发明的一些活性化合物在 WNT-3a 与受体发生相互作用之前的点抑制 WNT 通路的活化,而不会抑制重组 WNT-3a 蛋白活化 TCF 报告基因。这种作用的候选物包括但不限于 :wntless/evenness interrupted (Wls/Evi)、porcupine (Porcn)、Vps35p。活性化合物的直接靶点最可能是 Porcn,因为 Porcn 转染进入表达 WNT-3a 的细胞,

而遏制了化合物的抑制作用。

[0586] 实施例 8

[0587] CGX 在心肌梗塞动物模型中的疗效

[0588] 心肌梗塞 (MI) 模型 : 由左侧冠状动脉结扎的小鼠建立心肌梗塞模型, 该模型在左心室 (LV) 的前外侧壁中产生梗塞。

[0589] 药物治疗 : 从结扎前的第一天开始, 每天一次腹膜内给药 2.5mg/kg CGX, 持续 28 天。

[0590] 图 1、图 2 和图 3 中的数据以 MI 之后 14 天或 28 天的缩短率的形式显示了由超声心动图测量的心脏功能通过 CGX 治疗显著增强。CGX 治疗还改善了 MI 之后的动物存活率, 可能是通过改善心脏功能和降低梗塞面积的尺寸来实现的。心脏组织的胶原蛋白组织学检查还表明相对于载体对照, 28 天后 CGX 治疗显著降低心肌纤维化。

[0591] 实施例 9

[0592] CGX 在肺纤维化的动物模型中的疗效

[0593] 肺纤维化动物模型 : 肺纤维化的小鼠模型通过气管内给药博来霉素 (10mg/g 体重) 在 Balb/c 小鼠体内建立。在给药博来霉素之前 1 天开始治疗, 通过每天一次口服给药 10mg/kg 的 WNT 抑制剂 CGX 化合物或相同量的载体对动物进行治疗。每天重复治疗, 持续 15 天。在第 15 天收集支气管肺泡灌洗液 (BALF) 和肺组织, 分别用于蛋白质测量和组织学分析。

[0594] 胶原蛋白分析 : 根据生产厂商的说明执行 Sircol 胶原蛋白分析。样品来自 BALF。

[0595] 组织学分析 : 肺组织由福尔马林固定, 脱水并随后嵌入石蜡。在石蜡切片上进行用于 α 平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的 H.E. 染色、曼森氏三色染色和免疫组化染色。

[0596] 图 5、图 6、图 7、图 8 和图 9 中的数据表明 CGX 治疗改善博来霉素诱导的肺纤维化之后的动物存活率。BALF 中的总蛋白质和胶原蛋白的量通过 CGX 治疗显著降低, 这表明纤维化反应降低。肺组织的组织学检查表明通过 CGX 治疗使整体肺结构得到改善, 胶原蛋白沉积降低并且成肌纤维细胞浸润降低。

[0597] 实施例 11

[0598] CGX 在心脏肥大动物模型中的疗效

[0599] 心脏肥大模型 : 负载诱导的心脏肥大模型通过主动脉横向缩窄在小鼠体内建立 (网页 : www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287666)。

[0600] 药物治疗 : 每天一次腹膜内给药 2.5mg/kg CGX 持续 28 天。

[0601] 图 10 中的数据表明相对于载体对照通过 CGX 治疗心脏重量降低。图 11 中的数据表明 CGX 治疗还改善了主动脉横向缩窄之后动物的存活率, 这可能是通过改善心脏功能实现的。

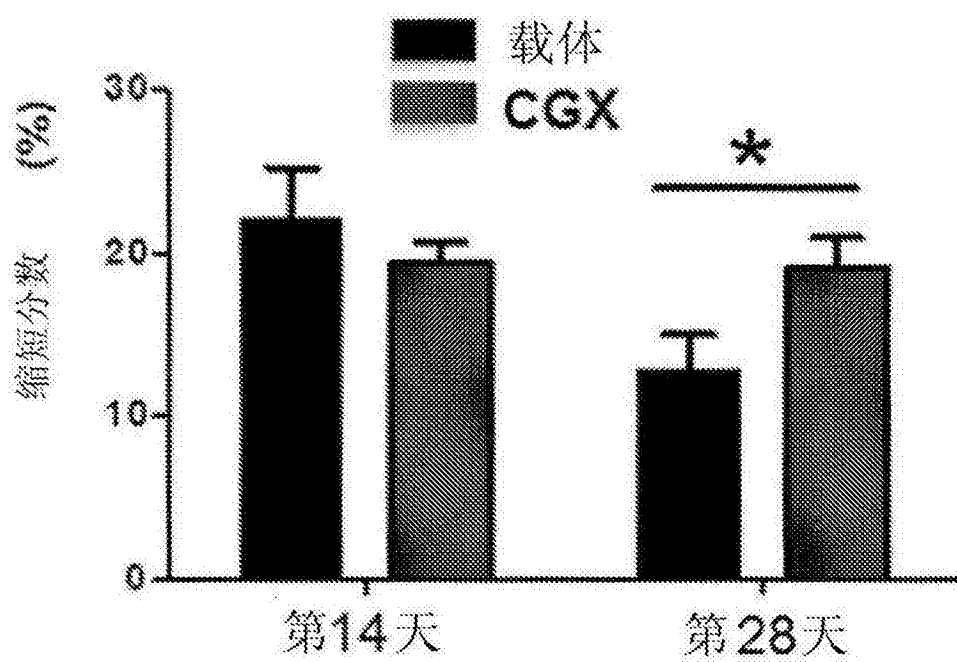


图 1

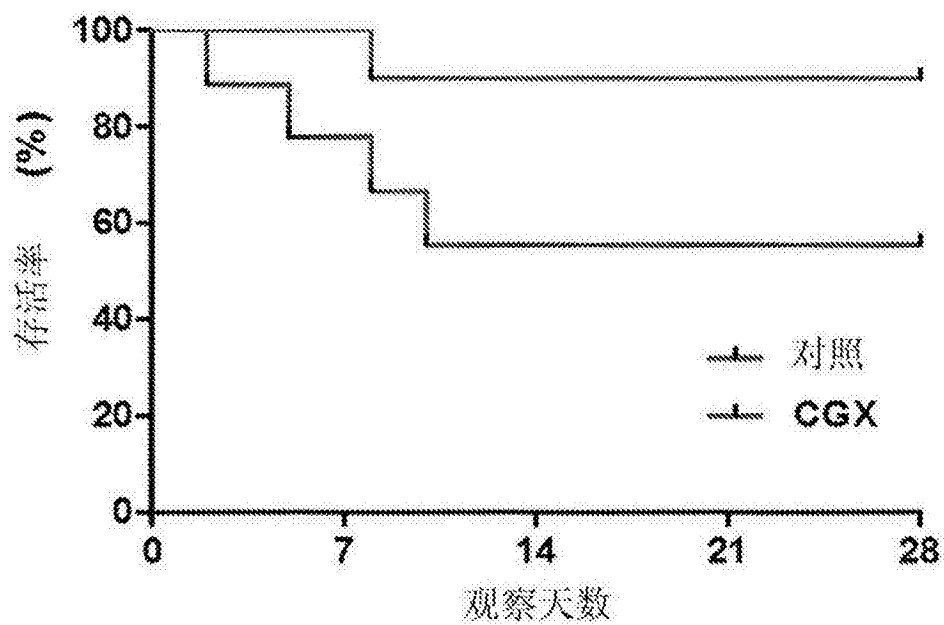


图 2

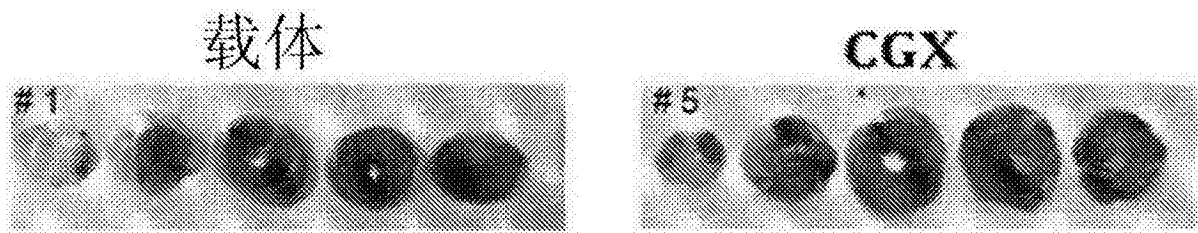


图 3

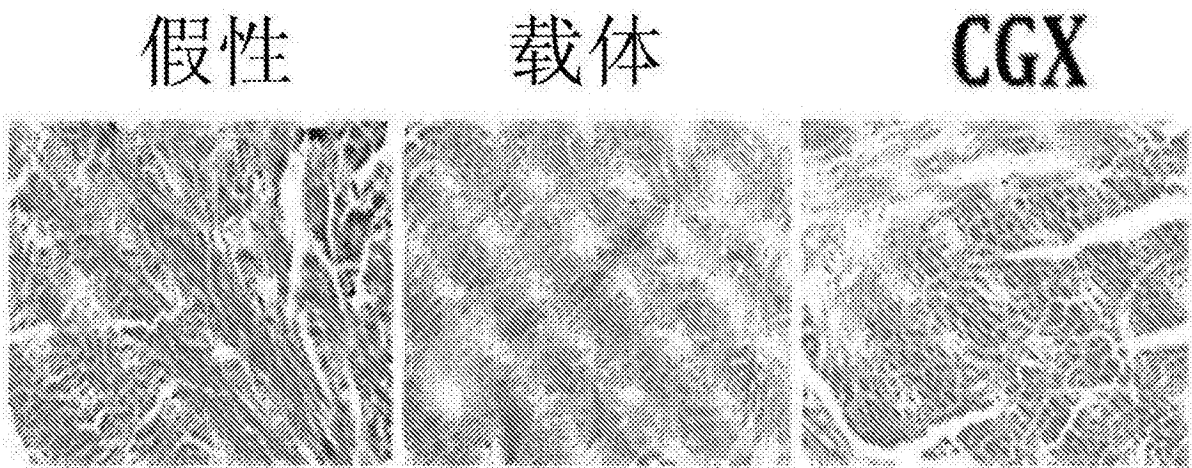


图 4

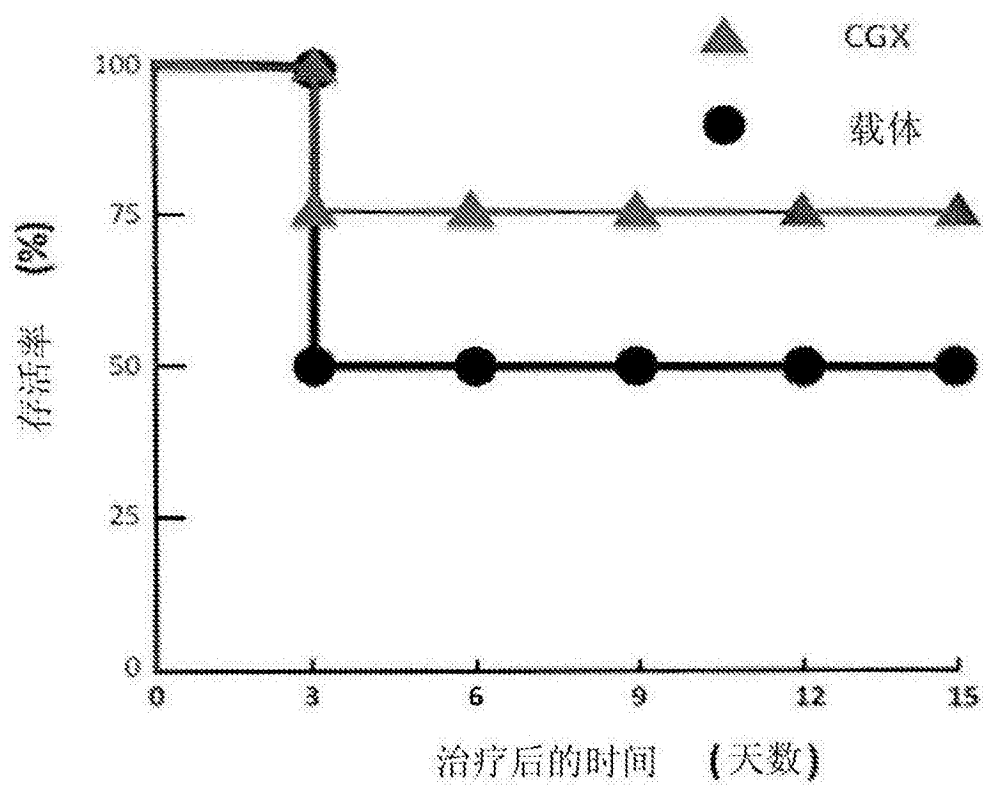


图 5

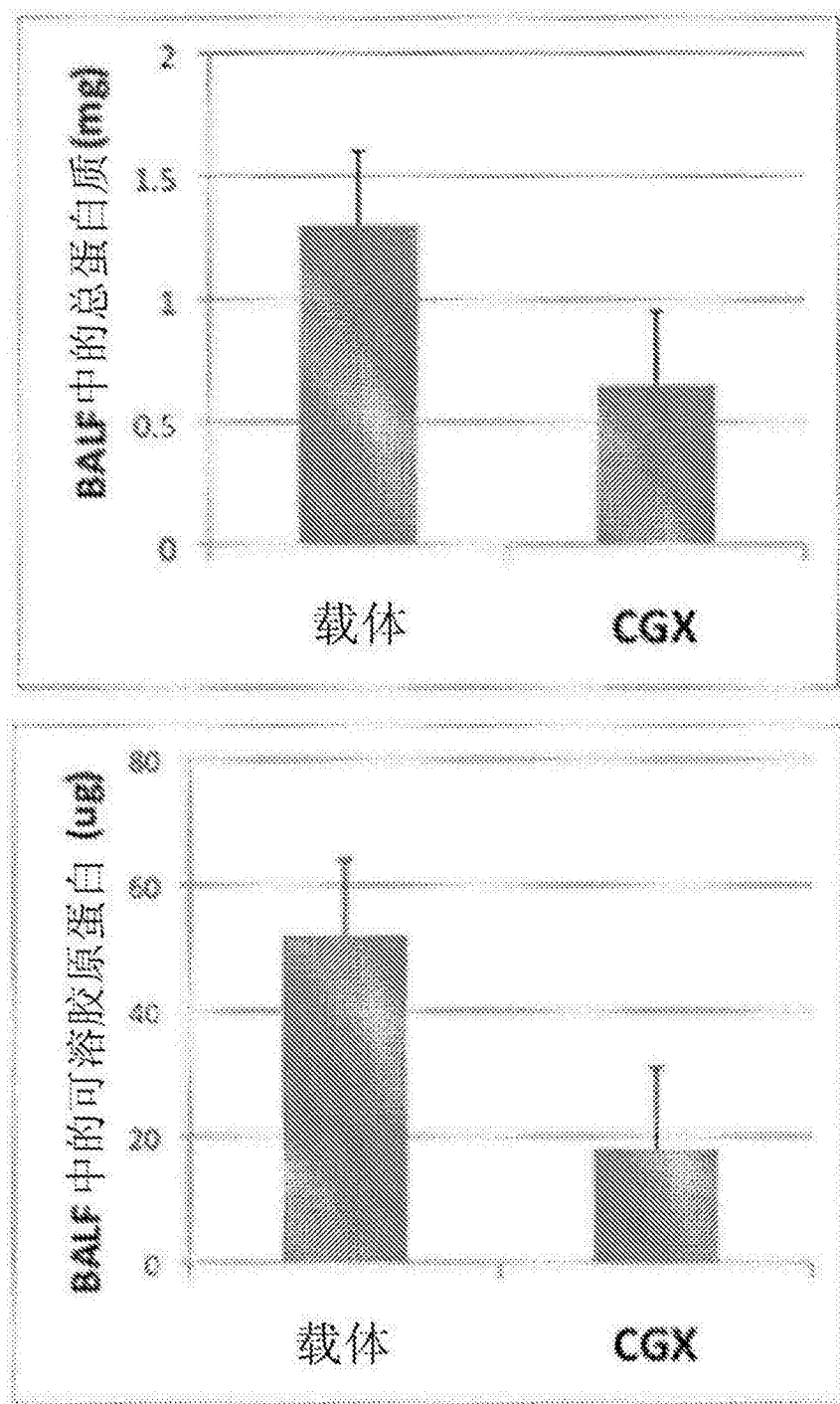


图 6

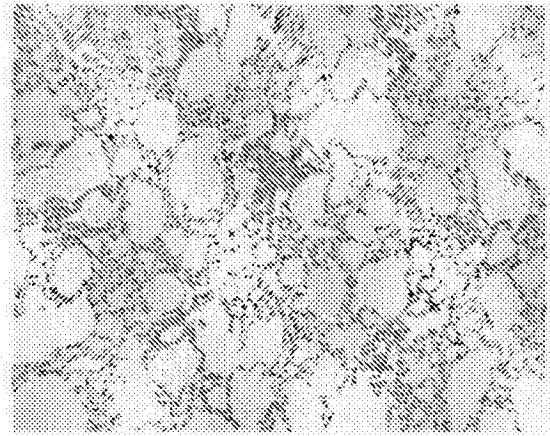
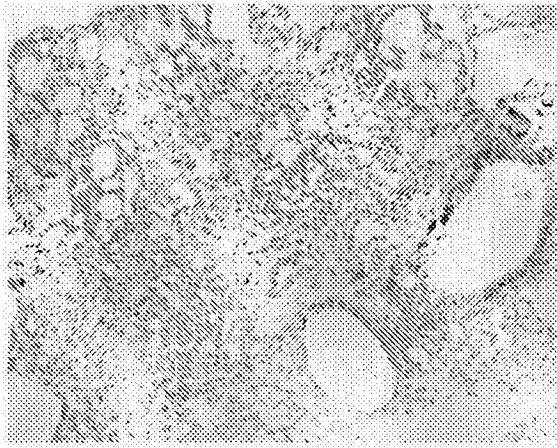


图 7

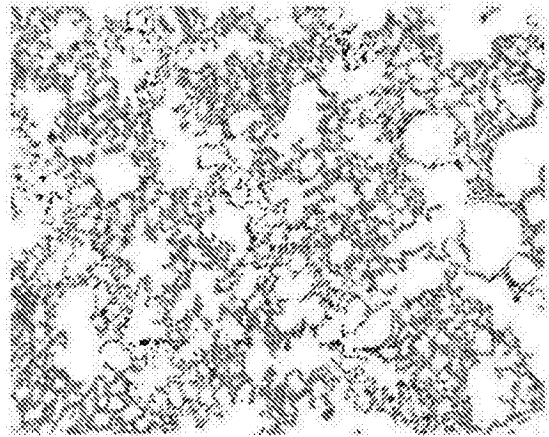
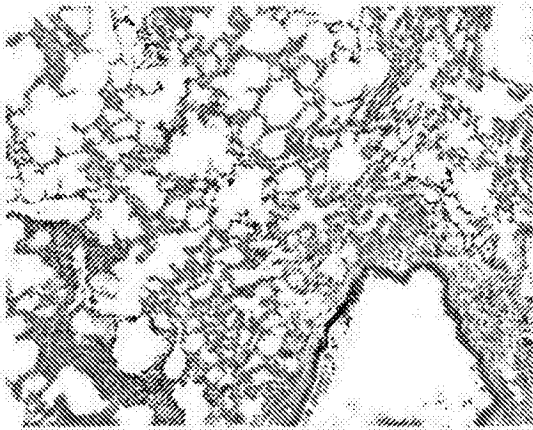


图 8

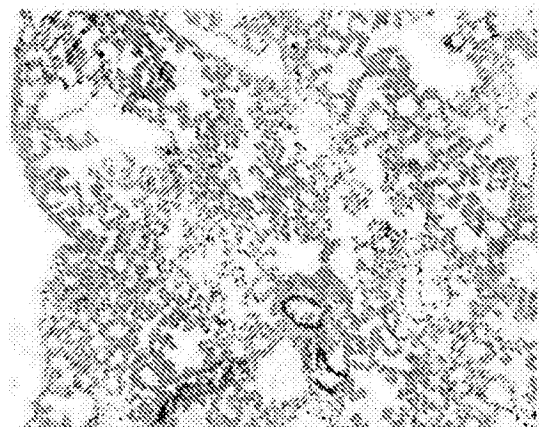
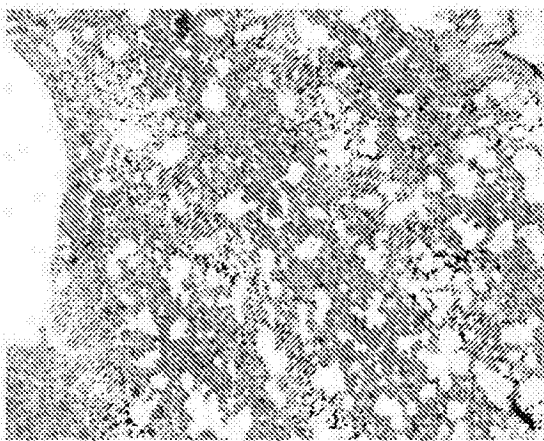


图 9

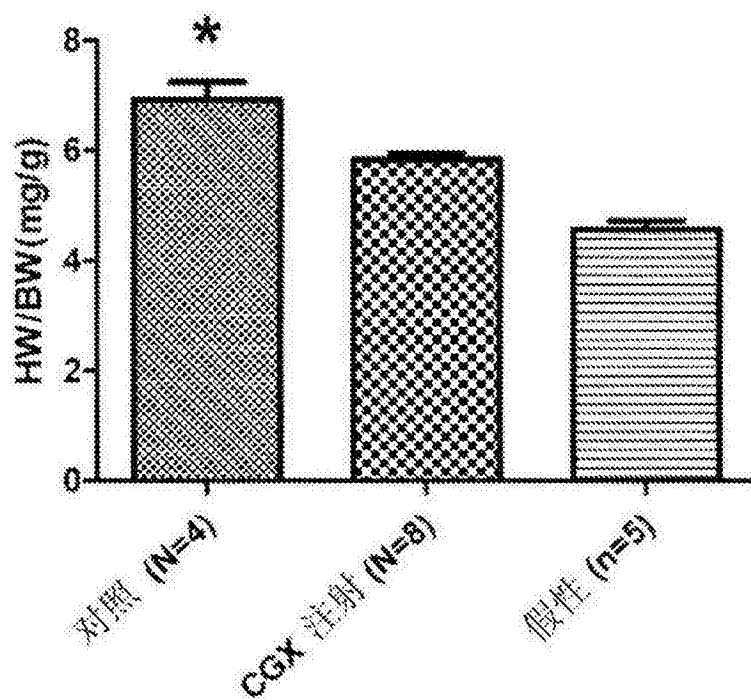


图 10

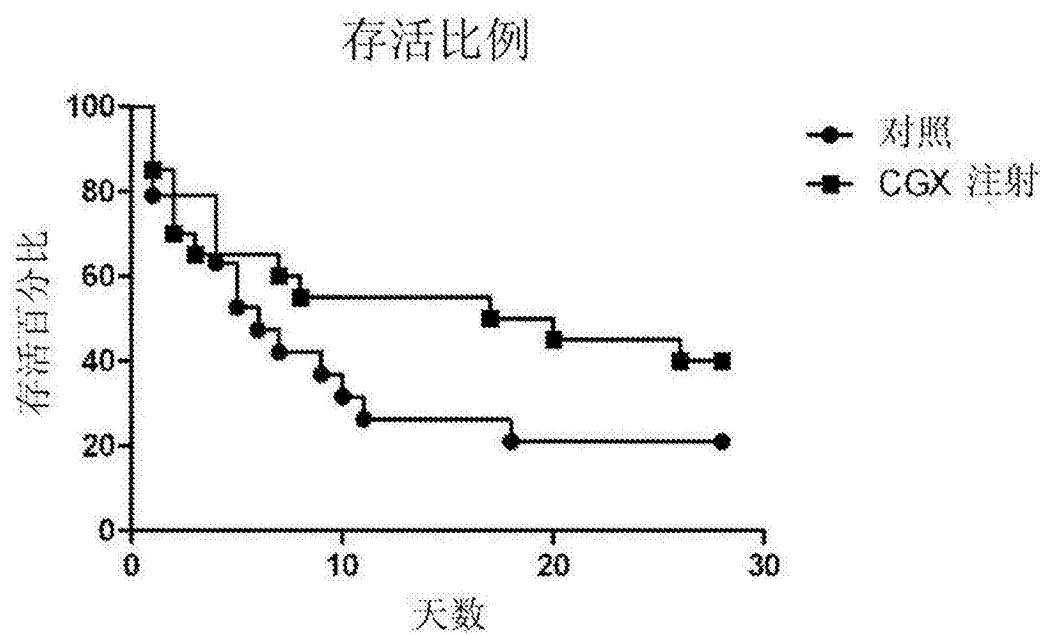


图 11