



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105524058 B

(45)授权公告日 2018.03.27

(21)申请号 201510460751.6

(22)申请日 2015.07.29

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105524058 A

(43)申请公布日 2016.04.27

(66)本国优先权数据  
201410562805.5 2014.10.21 CN

(73)专利权人 广州艾格生物科技有限公司  
地址 510663 广东省广州市科学城掬泉路3号

(72)发明人 陆小云 汤健 丁克 张天宇  
张现涛 涂正超 伍甜 万军庭  
曹元元 何盛江

(74)专利代理机构 广州华进联合专利商标代理有限公司 44224

代理人 林青中 万志香

(51)Int.Cl.  
C07D 471/04(2006.01)  
A61K 31/4545(2006.01)  
A61K 31/437(2006.01)  
A61K 31/444(2006.01)  
A61K 31/506(2006.01)  
A61K 31/496(2006.01)  
A61P 31/06(2006.01)

审查员 于治萍

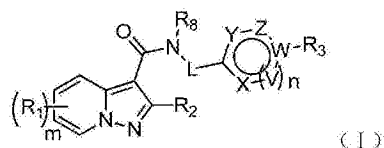
权利要求书9页 说明书44页 附图2页

(54)发明名称

吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物及其应用

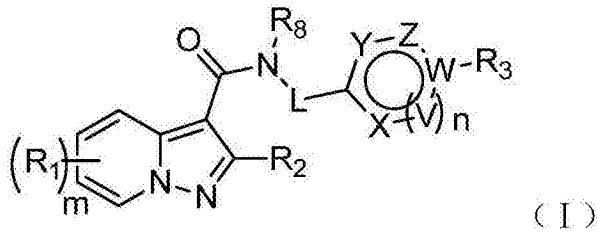
(57)摘要

本发明公开一种具有式(I)结构特征的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其前药分子及其应用。该类化合物具有良好的体外抗结核病菌活性,化合物的最小抑菌浓度(MIC)低于0.1 μg/mL,部分达到0.01 μg/mL,对临床分选的耐多药结核菌(MDR-TB)菌株具有很强的抑制作用。体内实验中,本发明所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物在20mg/kg/d的剂量下,可有效清除小鼠体内H37Ra的感染量,是一类新型的抗结核化合物。



CN 105524058 B

1. 具有式 (I) 结构特征的吡唑并 [1,5-a] 吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体:



m 为 0, 1, 2, 3 或 4;

L 任选自: C<sub>0</sub>~C<sub>5</sub> 直链或支链的烷烃;

R<sub>8</sub> 为 H 或甲基;

R<sub>1</sub> 任选自:

- 1) H;
- 2) 卤素;
- 3) 0<sub>a</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> 烷基;
- 4) 苯基;

所述烷基、苯基分别任选被 0, 1, 2 或 3 个选自 R<sub>6</sub> 的取代基取代;

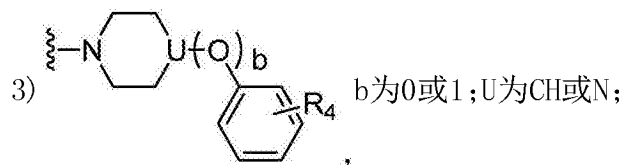
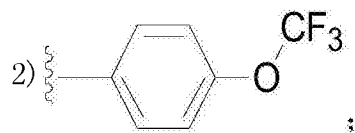
R<sub>2</sub> 任选自:

- 1) H;
- 2) 0<sub>a</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> 烷基;
- 3) C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub> 环烷基;
- 4) 苯基;

所述烷基、苯基分别任选被 0, 1, 2 或 3 个选自 R<sub>6</sub> 的取代基取代;

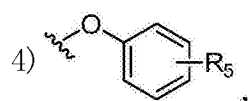
R<sub>3</sub> 任选自:

1) 0<sub>a</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> 烷基;



R<sub>4</sub> 任选自:

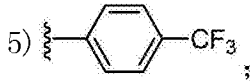
- a) F, Cl, Br;
- b) C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 烷基;
- c) C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub> 烷氧基;



R<sub>5</sub> 任选自:

- a) F, Cl, Br;

b)  $0_aC_1 \sim C_3$ 烷基;



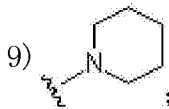
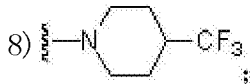
6)  $(C=O)_cO_dR_7$ , 其中,  $c$ 为0或1;  $d$ 为0或1;

$R_7$ 任选自:

a)  $CF_3$ ;

b)  $C_1 \sim C_5$ 烷基;

7)  $-N(CH_3)_2$ ;

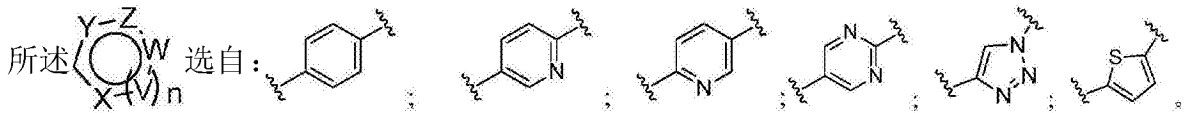


所述烷基、苯基分别任选被0, 1, 2或3个选自 $R_6$ 取代基取代,

其中, 所述 $a$ 为0或1;

所述 $R_6$ 任选自:

1) 卤素;



2. 根据权利要求1所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其特征在于,

所述 $R_1$ 任选自:

1) H;

2) F, Cl, Br, I;

3)  $OCH_3, OEt, OCF_3$ ;

4) 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基;

5)  $CF_3$ ;

6) 苯基;

所述 $R_2$ 任选自:

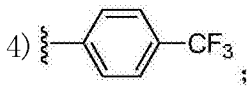
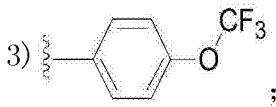
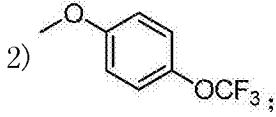
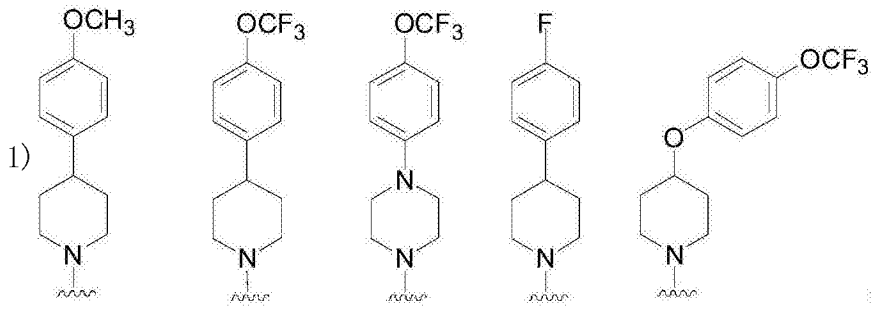
1) H;

2) 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 叔丁基;

3) 环丙基;

4) 苯基;

所述 $R_3$ 任选自:



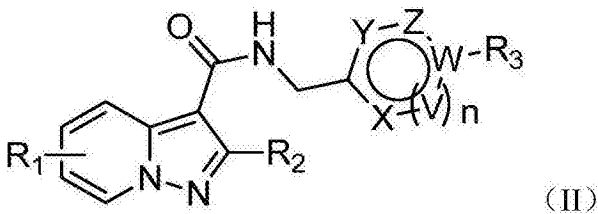
5)  $(C=O)_c O_d R_7$ , 其中,  $c$  为 0 或 1;  $d$  为 0 或 1;

$R_7$  任选自:

a)  $CF_3$ ;

b)  $C_1 \sim C_5$  烷基。

3. 根据权利要求 1 所述的吡唑并 [1,5-a] 吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体, 其特征在于, 具有如式 (II) 所示结构特征:



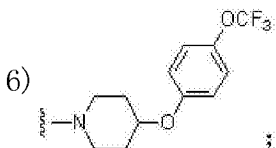
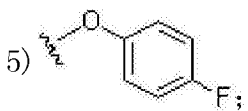
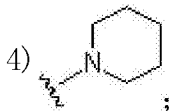
所述  $R_1$  为甲基;  $R_2$  为甲基;

所述  $R_3$  任选自:

1)  $-N(CH_3)_2$ ;

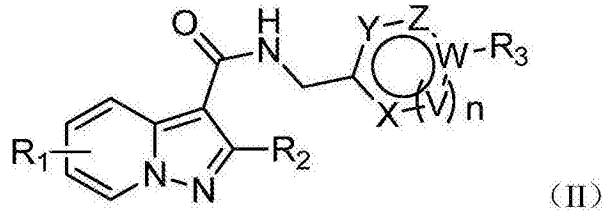


3)  $-C(CH_3)_3$ ;



$n=1$ 。

4. 根据权利要求1或2所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体,其特征在于,具有如式(II)所示结构特征:



所述R<sub>1</sub>任选自:

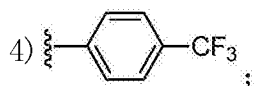
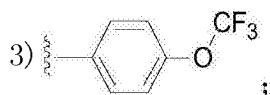
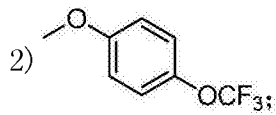
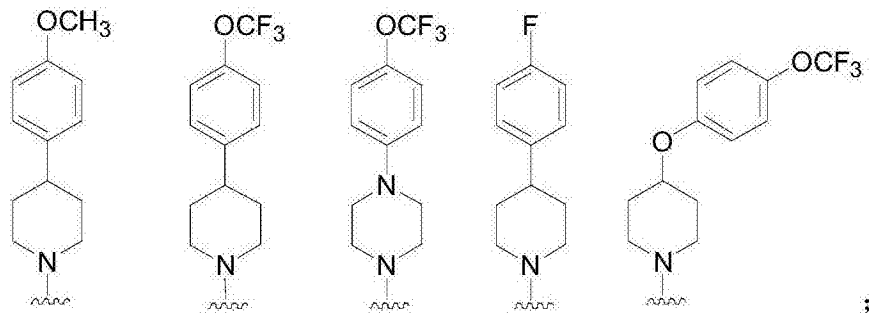
- 1) H;
- 2) F, Cl, Br, I;
- 3) OCH<sub>3</sub>, OEt, OCF<sub>3</sub>;
- 4) 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基;
- 5) CF<sub>3</sub>;
- 6) 苯基;

所述R<sub>2</sub>任选自:

- 1) H;
- 2) 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基;
- 3) 环丙基;
- 4) 苯基;

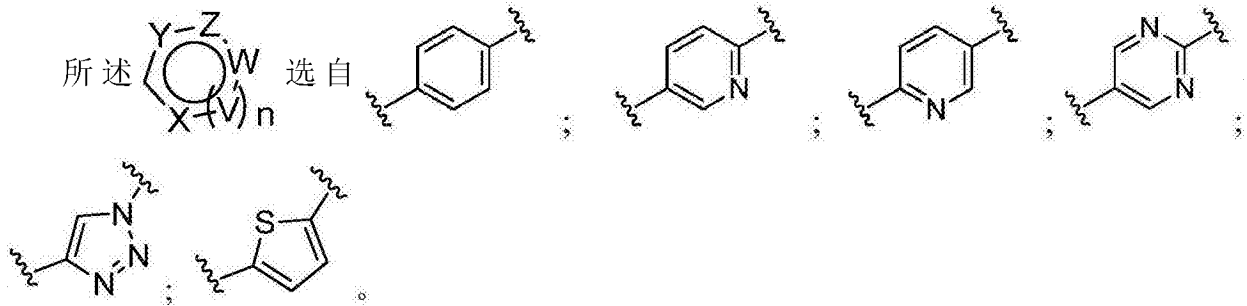
所述R<sub>3</sub>任选自:

1)

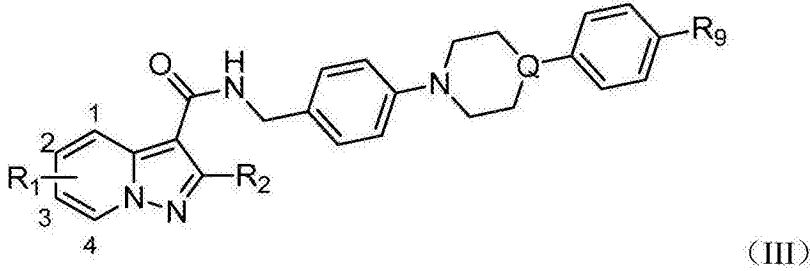


5) CF<sub>3</sub>;

6) (C=O) OMe;



5. 根据权利要求1所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体,其特征在于,具有如式(III)所示结构特征:



所述R<sub>1</sub>任选自:

- 1) H;
- 2) F, Cl, Br;
- 3) OCH<sub>3</sub>, OEt;
- 4) 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基;
- 5) CF<sub>3</sub>;
- 6) 苯基;

所述R<sub>2</sub>任选自:

- 1) H;
- 2) 甲基, 乙基, 丙基;
- 3) 环丙基;
- 4) 苯基;

所述R<sub>9</sub>任选自:

- 1) F, Cl, Br;
- 2) OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>;

所述Q任选自: CH, N。

6. 根据权利要求5所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体,其特征在于,

所述R<sub>1</sub>任选自:

- 1) 2-Cl, 2-Br;
- 2) 2-OCH<sub>3</sub>, 2-OEt;
- 3) 2-甲基, 2-乙基, 3-甲基, 3-乙基;
- 4) H;

所述R<sub>2</sub>任选自:

1) 甲基,乙基,丙基;

2) 环丙基;

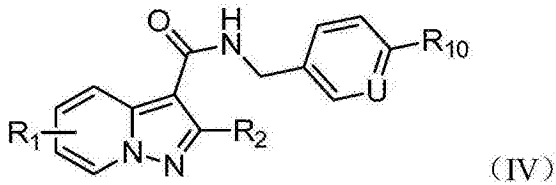
所述R<sub>9</sub>任选自:

1) F, Cl;

2) OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>;

所述Q任选自: CH, N。

7. 根据权利要求4所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体,其特征在于,具有如式(IV)所示结构特征:



所述R<sub>1</sub>任选自:

1) H;

2) F, Cl, Br;

3) OCH<sub>3</sub>, OEt;

4) 甲基,乙基,异丙基,叔丁基;

5) CF<sub>3</sub>;

6) 苯基;

所述R<sub>2</sub>任选自:

1) H;

2) 甲基,乙基,丙基;

3) 环丙基;

4) 苯基;

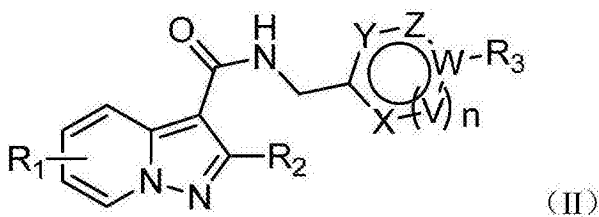
所述R<sub>10</sub>任选自:

1) CF<sub>3</sub>;

2) ;

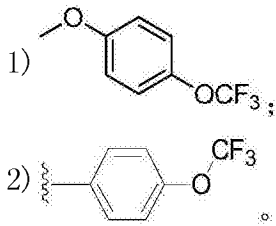
所述U任选自: CH, N。

8. 根据权利要求4所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体,其特征在于,具有如式(II)所示结构特征:



所述R<sub>1</sub>为甲基;R<sub>2</sub>为甲基;

所述R<sub>3</sub>任选自:



9. 根据权利要求1所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体,其特征在于,所述化合物选自:

5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-乙基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-环丙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-苄基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

4-((5-氯-2-乙基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺)甲基)苯甲酸甲酯

5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,7-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,6-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,4-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-甲氧基-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-乙基-N-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-乙基-N-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-乙基-N-(2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)丙烷-2-取代)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺



5-三氟甲基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-溴-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-苄基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-乙基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-甲氧基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-乙基-N-(1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)乙醇)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-异丙基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-叔丁基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-乙基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-甲基-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-甲基-2-乙氧基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噁吩-2-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

N-(4-(叔丁基)苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

N-(4-(二甲氨基)苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

N-(4-(4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-取代)苄基)-2,5-二甲基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

胺

N-(4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-取代)苄基)-2,5-二甲基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺  
2,5-二甲基-N-(4-(哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

N-(4-(4-氟苯氧基)苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-(4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-((2-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪啶-5-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

N-(4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-取代)苄基)-2,5-二甲基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺

2,5-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺。

10. 权利要求1-9任一项所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体在制备具有抗结核病作用的药物中的应用。

11. 一种抗结核病药物组合物,其特征在于,其活性成分包括权利要求1-9任一项所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体。

## 吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于化学医药领域,特别是涉及吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物及其应用。

### 背景技术

[0002] 结核病(Tuberculosis, TB)是由结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)感染引起的,是全球流行最广的疾病之一。在人类结核病中,最常见的是肺结核,占各器官结核病总数的80-90%。由于耐药结核菌的出现和艾滋病的并行感染,使得现有临床药物的治疗效果大大降低。

[0003] 根据第18次WHO全球结核病报告显示,在2012年世界范围内约有860万人结核病新生患者,死亡人数达到130万人。在中国,结核病的发病率占世界发病率的12%(100万人)居世界第二,死亡人数4.4万居世界第五。而且耐多药结核菌在世界范围内进一步广泛传播,2012年约有45万的新生耐病例。而我国是全球27个耐多药结核病流行严重的国家之一,约有1.6万人被报道为耐多药结核病。

[0004] 目前使用的治疗方案是一线药物异烟肼,利福平,吡嗪酰胺和乙胺丁醇等与二线药物的联合用药,治疗时间达6-9个月,且对耐药结核菌和持留菌没有较好的治疗效果,给患者带来很大的困扰和经济负担。目前使用的一线抗结核药物的耐药机理都已比较明确,主要原因是由于药物的不当使用,导致相应的作用靶点基因或药物活化相关酶基因或者相关调节基因发生突变,致使药物失效。因此,在全球抗结核药物开发联盟(the Global Alliance for TB Drug Development)的发动下,人们又开始重新关注抗结核药物的研发工作。新型的药物应当具有以下特征:①开发能将治疗周期缩短的新药;②开发对耐药结核菌有疗效的药物;③开发可有效治疗潜伏态细菌感染的新药。

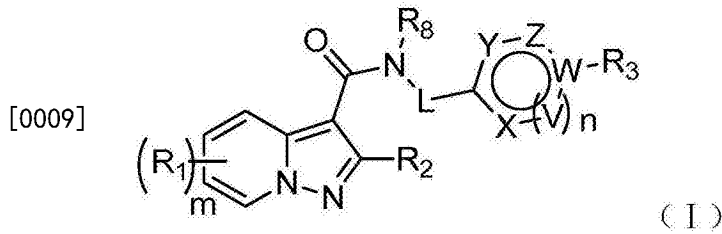
[0005] 抗结核药物的研究与开发主要有三个方面:天然物筛选、新结构类型化合物设计合成、抗菌药物的再修饰。近年来国内外一些新合成的抗结核药物有喹啉类、硝基咪唑吡喃类、恶唑烷酮类、吡咯类、咪唑并吡啶类等。2012年底,双芳基喹啉类药物bedaquiline被FDA加速批准上市,作为成人耐多药结核病联合治疗方案的组分之一,这也是自1970年引进利福平以来首个新型抗结核药物。但是后续的临床试验表明bedaquiline还表现出一定的毒副作用,安全隐患依然存在。所以进一步开发安全有效的抗结核药物以克服临床上耐药性结核病的危害具有重大意义。

### 发明内容

[0006] 基于此,本发明的目的在于提供一种吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物及其应用。

[0007] 为实现上述目的,本发明采取以下技术方案:

[0008] 具有式(I)结构特征的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其前药分子:



[0010] m为0, 1, 2, 3或4; n为0或1; V为CH或N; W为CH或N; X任选自: CH, O, N或S; Y任选自: CH, O, N或S; Z任选自: CH, O, N或S; L任选自: C<sub>0</sub>~C<sub>5</sub>直链或支链的烷烃; R<sub>8</sub>为H或甲基;

[0011] R<sub>1</sub>任选自: 1) H; 2) 卤素; 3) O<sub>a</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>烷基; 4) C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>环烷基; 5) 芳基; 6) 氨基, 羟基, 氰基, 硝基; 7) 杂芳基; 所述烷基、芳基、环烷基和杂芳基分别任选被0, 1, 2或3个选自R<sub>6</sub>的取代基取代;

[0012] R<sub>2</sub>任选自: 1) H; 2) O<sub>a</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>烷基; 3) C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>环烷基; 4) 芳基; 5) 杂芳基;

[0013] 所述烷基、芳基、环烷基和杂芳基分别任选被0, 1, 2或3个选自R<sub>6</sub>的取代基取代;

[0014] R<sub>3</sub>任选自: 1) H; 2) 卤素; 3) O<sub>a</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>烷基; 4) C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>环烷基; 5) 6) ;

b为0或1; U为CH或N; R<sub>4</sub>任选自: H; F, Cl, Br; C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基; C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷氧基;

苯氧基; 7) R<sub>5</sub>任选自: H; F, Cl, Br; O<sub>a</sub>C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基; 8) (C=O) cO<sub>d</sub>R<sub>7</sub>, 其中, c为0或1; d为0或1; R<sub>7</sub>任选自: a) CF<sub>3</sub>; b) C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>烷基; 10) -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 11)

12) ;

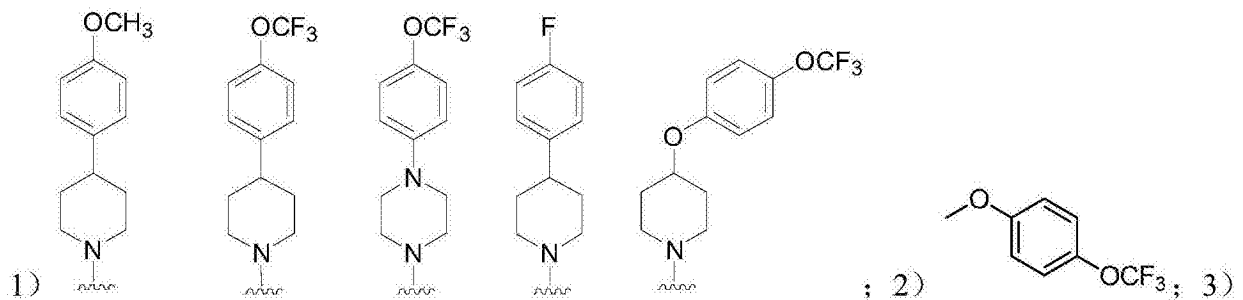
[0015] 所述烷基、芳基、环烷基、杂环烷基和杂芳基分别任选被0, 1, 2或3个选自R<sub>6</sub>取代基取代, 其中, 所述a为0或1; 所述R<sub>6</sub>任选自: 1) H; 2) C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>环烷基; 3) 杂环基; 4) C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>烷基; 5) C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>含氟烷基; 6) C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>亚烷基-杂环基; 7) 卤素。


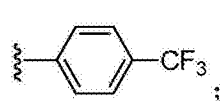
[0016] 在其中一个实施例中, 所述R<sub>1</sub>任选自: 1) H; 2) F, Cl, Br, I; 3) OH, OCH<sub>3</sub>, OEt, OCF<sub>3</sub>; 4) 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基; 5) 环丙基; 6) CF<sub>3</sub>; 7) 苯基;

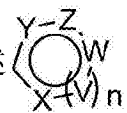
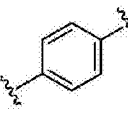
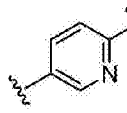
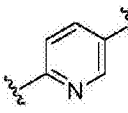
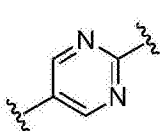
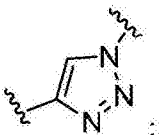
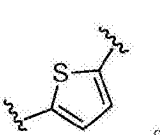
[0017] 所述R<sub>2</sub>任选自: 1) H; 2) 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基, 叔丁基; 3) 环丙基; 4) 苯基;

[0018] 所述R<sub>3</sub>任选自:

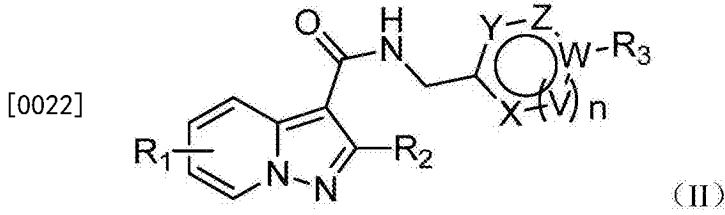
[0019]



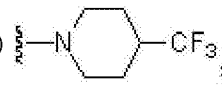
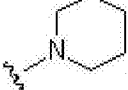
 ; 4)  ; 5) CF<sub>3</sub>; 6) (C=O)<sub>c</sub>O<sub>d</sub>R<sub>7</sub>, 其中, c 为 0 或 1; d 为 0 或 1; R<sub>7</sub> 任选自: a) CF<sub>3</sub>; b) C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub> 烷基; 7) H; 8) 卤素。

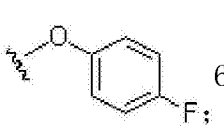
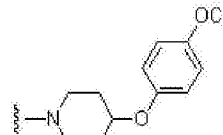
[0020] 在其中一个实施例中, 所述  选自:  ;  ;  ;  ;  ;  。

[0021] 在其中一个实施例中, 具有如式 (II) 所示结构特征:

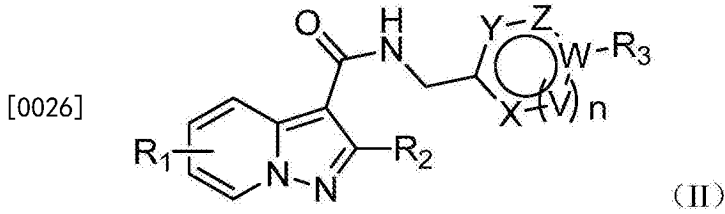


[0023] 所述 R<sub>1</sub> 为甲基; R<sub>2</sub> 为甲基;

[0024] 所述 R<sub>3</sub> 任选自: 1) -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2)  ; 3) -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; 4)  ; 5)

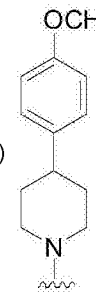
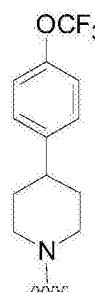
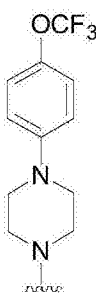
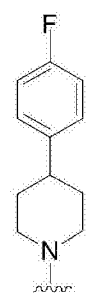
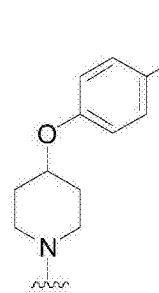
 6)  ; n=1。

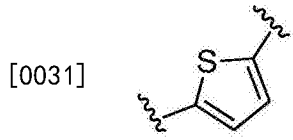
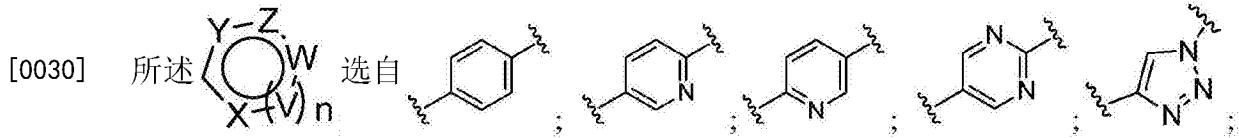
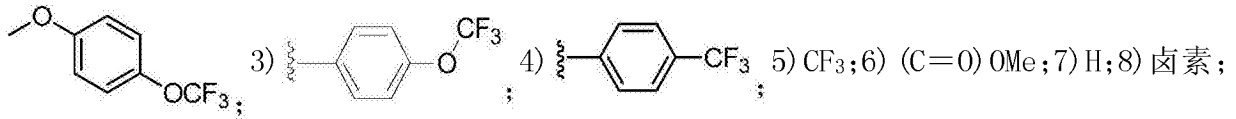
[0025] 在其中一个实施例中, 具有如式 (II) 所示结构特征:



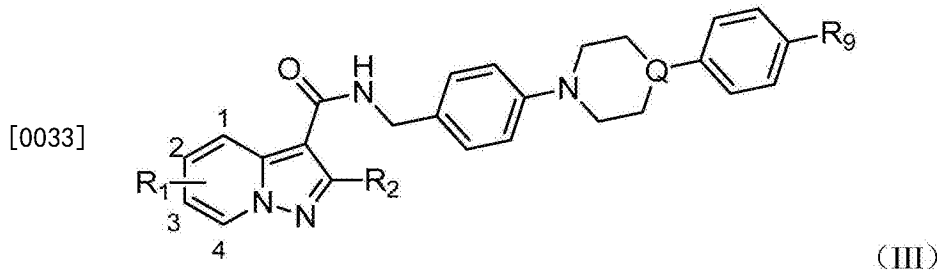
[0027] 所述 R<sub>1</sub> 任选自: 1) H; 2) F, Cl, Br, I; 3) OH, OCH<sub>3</sub>, OEt, OCF<sub>3</sub>; 4) 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基; 5) 环丙基; 6) CF<sub>3</sub>; 7) 苯基;

[0028] 所述 R<sub>2</sub> 任选自: H; 甲基, 乙基, 丙基, 异丙基; 环丙基; 苯基;

[0029] 所述 R<sub>3</sub> 任选自: 1)  ;  ;  ;  ;  2) ;



[0032] 在其中一个实施例中,具有如式(III)所示结构特征:



[0034] 所述R<sub>1</sub>任选自:1) H; 2) F, Cl, Br; 3) OH, OCH<sub>3</sub>, OEt; 4) 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基; 5) CF<sub>3</sub>; 6) 苯基;

[0035] 所述R<sub>2</sub>任选自:1) H; 2) 甲基, 乙基, 丙基; 3) 环丙基; 4) 苯基;

[0036] 所述R<sub>9</sub>任选自:1) F, Cl, Br; 2) OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>;

[0037] 所述Q任选自:CH, N。

[0038] 在其中一个实施例中,

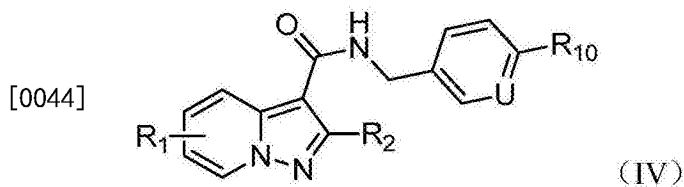
[0039] 所述R<sub>1</sub>任选自:1) 2-Cl, 2-Br; 2) 2-OCH<sub>3</sub>, 2-OEt; 3) 2-甲基, 2-乙基, 3-甲基, 3-乙基; 4) H;

[0040] 所述R<sub>2</sub>任选自:1) 甲基, 乙基, 丙基; 2) 环丙基;

[0041] 所述R<sub>9</sub>任选自:1) F, Cl; 2) OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>;

[0042] 所述Q任选自:CH, N。

[0043] 在其中一个实施例中,具有如式(IV)所示结构特征:



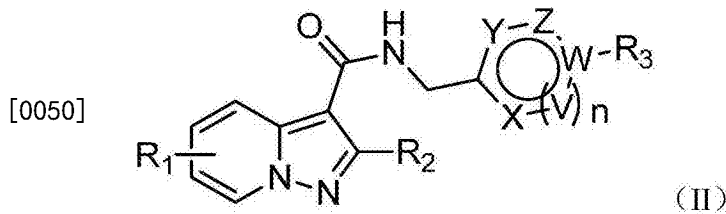
[0045] 所述R<sub>1</sub>任选自:1) H; 2) F, Cl, Br; 3) OH, OCH<sub>3</sub>, OEt; 4) 甲基, 乙基, 异丙基, 叔丁基; 5) CF<sub>3</sub>; 6) 苯基;

[0046] 所述R<sub>2</sub>任选自:1) H; 2) 甲基, 乙基, 丙基; 3) 环丙基; 4) 苯基;

[0047] 所述R<sub>10</sub>任选自:1) H; 2) F, Cl, Br; 3) CF<sub>3</sub>; 4)

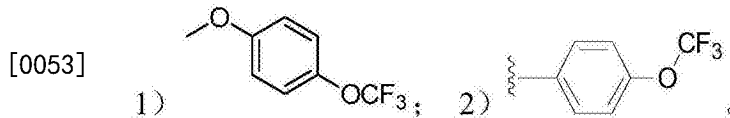
[0048] 所述U任选自:CH, N。

[0049] 在其中一实施例中,具有如式(II)所示结构特征:



[0051] 所述R<sub>1</sub>为甲基;R<sub>2</sub>为甲基;

[0052] 所述R<sub>3</sub>任选自:



[0054] 在其中一实施例中,所述化合物选自:

[0055] 5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-乙基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-环丙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;2,5-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-苄基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;4-((5-氯-2-乙基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺)甲基)苯甲酸甲酯;5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;2,7-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;2,6-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;2,4-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-甲氧基-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-乙基-N-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-乙基-N-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-乙基-N-(2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)丙烷-2-取代)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-三氟甲基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;2,5-二甲基-N-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-溴-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-苄基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-乙基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;2,5-二甲基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-甲氧基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;2-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺;5-氯-2-乙基-N-(1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)

哌啶-1-取代) 苄基) 乙醇) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 5-异丙基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 5-叔丁基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 5-乙基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 5-甲基-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 5-甲基-2-乙氧基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 噁吩-2-取代) 甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡啶-2-取代) 甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 吡啶-2-取代) 甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; N-(4-(叔丁基) 苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; N-(4-(二甲氨基) 苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; N-(4-(4-(4-甲氧基苄基) 哌啶-1-取代) 苄基)-2,5-二甲基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; N-(4-(4-(4-氟苄基) 哌啶-1-取代) 苄基)-2,5-二甲基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-(4-(哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; N-(4-(4-氟苄氧基) 苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-(4-(4-(三氟甲基) 哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-((2-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 噻啶-5-取代) 甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-取代) 甲基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; N-(4-(4-(4-氟苄基) 哌啶-1-取代) 苄基)-2,5-二甲基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-(4-(4-(三氟甲氧基) 苄基) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 2,5-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基) 苄氧基) 哌啶-1-取代) 苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; 5-氯-2-乙基-N-(4-氟苄基) 吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺; N-(4-氟苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺。

[0056] 本发明还提供所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其前药分子在制备具有抗结核病作用的药物中的应用。

[0057] 本发明还提供一种抗结核病药物组合物,其活性成分包括所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构体或其前药分子。

[0058] 本发明所述化合物,当任何变量(例如R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>等)在任何组分中出现超过一次,则其每次出现的定义独立于其它每次出现的定义。同样,允许取代基及变量的组合,只要这种组合使化合物稳定。自取代基划入环系统的线表示所指的键可连接到任何能取代的环原子上。如果环系统为多环,其意味着这种键仅连接到邻近环的任何适当的碳原子上。要理解本领域普通技术人员可选择本发明化合物的取代基及取代型式而提供化学上稳定的并可通过本领域技术和下列提出的方法自可容易获得的原料容易的合成的化合物。如果取代基自身被超过一个基团取代,应理解这些基团可在相同碳原子上或不同碳原子上,只要使结构稳定。

[0059] 本发明所述“C<sub>0</sub>~C<sub>5</sub>直链或支链的烷烃”中的C<sub>0</sub>烷烃即为H。

[0060] 本发明所述“任选被一个或多个取代基取代”被认为与短语“任选被至少一个取代基取代”相当,且在此情况下优选的实施方案将具有0-3个取代基。



[0061] 本发明所述“烷氧基”代表通过氧桥连接的指明数目的碳原子的环状的或非环状的烷基。因此“烷氧基”包括所述烷基和环烷基的定义。

[0062] 本发明所述“芳基”是指环中多达7个原子的任何稳定的单环或每个环中多达7个原子双环碳环,其中至少一个环为芳香环。这种“芳基”的实例包括但不限于:苯基、萘基、四氢萘基、茛满基、联苯基。在“芳基”取代基是双环的且一个环为非芳香性的例子中,应理解为经芳香环连接。

[0063] 本发明所述“杂芳基”代表环中多达7个原子的稳定的单环或每个环中多达7个原子双环碳环,其中至少一个环为芳香环且含有1-4个选自O、N和S的杂原子。这种“杂芳基”的实例包括但不限于:吡啶基、咪唑基、噻吩基、喹啉基、吡唑基(pyrrazolyl)、吡啶基、苯并三唑基、呋喃基、噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、喹啉基、异喹啉基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氢喹啉。所述“杂芳基”也理解为包括任何含有氮的杂芳基的N-氧化物衍生物。在“杂芳基”取代基是双环的且含有一个环为非芳香性或不含有杂原子的例子中,应理解各自经芳香环或经含杂原子环连接。

[0064] 本发明所述“杂环”或“杂环基”是指含有1-4个选自O、N和S的杂原子的5-10元芳香性或非芳香性杂环,且包括双环基团。因此所述“杂环基”包括所述“杂芳基”,也包括其二氢化及四氢化类似物。这种“杂环基”的实例包括但不限于:苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并吡啶基、苯并三唑基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、咪唑基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基, indolaziny1、吡啶基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑基、奈吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻唑啉、异噻唑啉、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、吡喃基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并吡啶基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、四氢吡喃基、四唑基、四唑并吡啶基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基、氮杂环丁烷基、1,4-二噻烷基、氮杂环庚烷基(hexallydroazepiny1)、哌嗪基、哌啶基、吡啶-2-酮基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基(thiomorpholiny1)、二氢苯并咪唑基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并噻唑基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噻唑基、二氢异噻唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡唑基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢喹啉基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、亚甲基二氧基苯甲酰基、四氢呋喃基和四氢噻吩基,及其N-氧化物。“杂环基”取代基的连接可通过碳原子或杂原子实现。

[0065] 作为优选地,本发明所述“杂环基”为2-氮杂卓酮、苯并咪唑基、2-二氮杂卓酮、咪唑基、2-咪唑啉酮、吡啶基、异喹啉基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、吡啶基、吡咯烷基、2-哌啶酮、2-嘧啶酮、2-吡咯烷酮、喹啉基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基或噻吩基。

[0066] 本发明所述“卤素”指氯、氟、溴和碘。

[0067] 除非另有定义,本发明所述烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基和杂环基取代基可为未被取代的或取代的。例如,C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基可被一个、两个或三个选自OH、氧代、卤素、烷氧基、二烷基氨基或杂环基(例如吗啉基或哌啶基)等的取代基取代。在这种情况下,如果一个取代基为氧代且另一个为OH,则定义包括如下实例:- (C=O)C H<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>、-(C=O)OH、-CH<sub>2</sub>(OH)CH<sub>2</sub>CH(O)等。

[0068] 本发明包括式(I)化合物的游离形式,也包括其药学上可接受的盐或立体异构体或前药分子。本发明中一些特定的示例性化合物为胺类化合物的质子化了的盐。术语“游离

形式”指以非盐形式的胺类化合物。包括在内的药学上可接受盐不仅包括本发明所述特定化合物的示例性盐,也包括所有式(I)化合物游离形式的典型的药学上可接受的盐。可使用本领域已知技术分离所述化合物特定盐的游离形式。例如,可通过用适当的碱稀水溶液,例如NaOH稀水溶液、碳酸钾稀水溶液、稀氨水及碳酸氢钠稀水溶液,处理该盐使游离形式再生。游离形式在某些物理性质,例如在极性溶剂中溶解度,与其盐形式多少有些区别,但是为发明的目的这种酸盐及碱盐在其它药学方面与其游离形式相当。

[0069] 可通过常规化学方法自含有碱性部分或酸性部分的本发明化合物合成本发明的药学上可接受的盐。通常,通过离子交换色谱或通过游离碱和化学计算量或过量的所需盐形式的无机或有机酸在适当溶剂或多种溶剂的组合中反应制备碱性化合物的盐。类似的,通过和适当的无机或有机碱反应形成酸性化合物的盐。

[0070] 因此,本发明化合物的药学上可接受的盐包括通过碱性的本发明化合物和无机或有机酸反应形成的本发明化合物的常规无毒盐。例如,常规无毒盐包括得自无机酸例如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等制备的盐,也包括自有机酸例如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基-苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙基磺酸、三氟乙酸等制备的盐。

[0071] 如果本发明化合物为酸性,则适当的“药学上可接受的盐”指通过药学上可接受的无毒碱包括无机碱及有机碱制备的盐。例如,常规无毒盐包括得自无机碱的盐包括铝盐、铵盐、钙盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。特别优选铵盐、钙盐、镁盐、钾盐和钠盐。得自药学上可接受的有机无毒碱的盐,所述碱包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代的胺包括天然存在的取代胺、环状胺及碱性离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、羟钴胺、异丙基胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪,哌啶、呱啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等。

[0072] 与现有技术相比,本发明具有以下有益效果:

[0073] (1) 本发明所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物具有良好的体外抗结核病菌活性,化合物的最小抑菌浓度(MIC)低于0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,部分达到0.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,对临床分选的耐多药结核菌(MDR-TB)菌株具有很强的抑制作用。体内实验中,本发明所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物在20mg/kg/d的剂量下,可有效清除小鼠体内H37Ra的感染量,是一类新型的抗结核化合物。

[0074] (2) 本发明所述的吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物具有良好的药代动力学性质和很低的毒副作用,具备很好的成药性,且体内药效明显,具有很好的开发前景。

## 附图说明

[0075] 图1为所述化合物L298实时体内抗结核病菌活性测定结果;

[0076] 图2为所述化合物L385实时体内抗结核病菌活性测定结果;

[0077] 图3为所述化合物L372实时体内抗结核病菌活性测定结果;

[0078] 图4为所述化合物L298脾脏内抗结核活病菌性测定结果。

### 具体实施方式

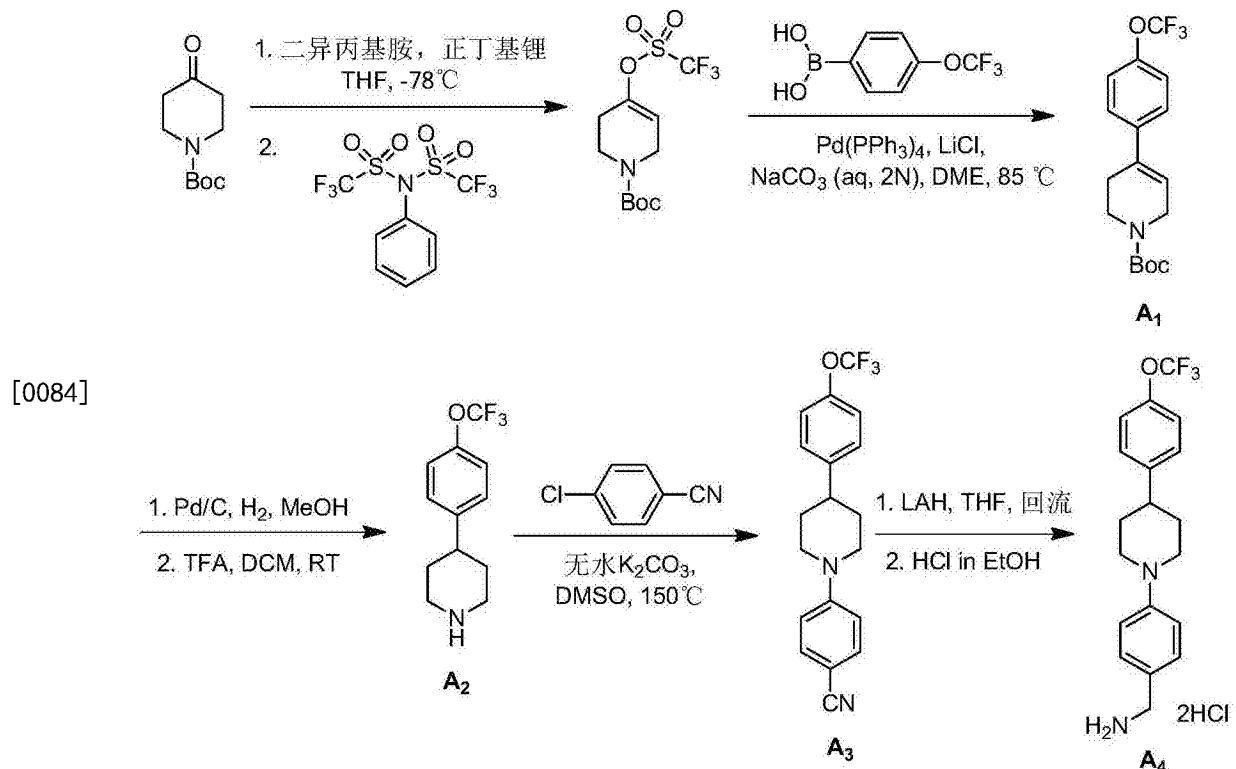
[0079] 根据标准药学技术,本发明化合物可单独或在药用组合物中与药学上可接受的载体组合给予哺乳动物,优选人。可口服或皮下、肌注、腹膜内、静脉、直肠、局部给予化合物。

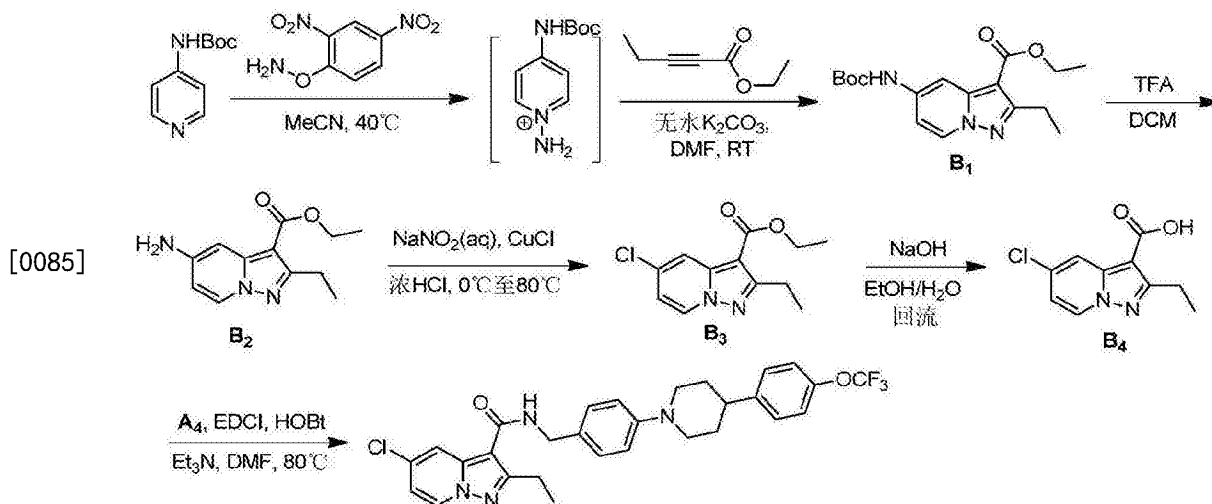
[0080] 所述口服给予,例如片剂、含片、锭剂、水或油混悬液、可分散粉剂或颗粒剂、乳剂、硬胶囊剂或软胶囊剂、或糖浆剂或酏剂等;所述皮下、肌注、腹膜内、静脉给予,可制成无菌可注射的水溶液;所述直肠给予,可制成栓剂形式;所述局部给予,可制成乳膏、软膏剂、凝胶剂、溶液剂或混悬液等。

[0081] 所述药学上可接受的载体可例如:惰性稀释剂例如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;制粒剂(granulating)和崩解剂例如微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠(sodium crosscarmellose)、玉米淀粉或海藻酸;粘合剂例如淀粉、明胶、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯胶;及润滑剂例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。片剂可不包衣或通过已知技术包衣从而掩盖药物的不良味道或延长在胃肠道中崩解和吸收且因而提供持续更长时间的药物效应。例如,可采用水溶性掩盖味道的原料例如羟丙基-甲基纤维素或羟丙纤维素,或采用延时原料例如乙基纤维素、醋酸丁酸纤维素。

[0082] 以下结合附图和具体实施例对本发明所述吡唑并[1,5-a]吡啶类化合物及其应用作进一步的阐述。

[0083] 实施例1:5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ170298)





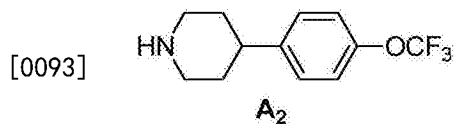
[0088] 在干燥的500mL的圆底烧瓶中加入重蒸THF (100mL) 和二异丙基胺 (5mL, 36mmol), 在Ar保护和-78°C的条件下, 滴加2.4M正丁基锂环己烷溶液 (36mmol, 15mL)。搅拌1h后, 将溶于25mL无水THF的1-Boc-4-哌啶酮 (36mmol, 7.2g) 滴加到反应体系中。反应1.5h后, 将溶于5mL无水THF的N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (39.6mmol, 14.15g) 滴加到烧瓶中, 再将反应升至室温搅拌过夜。减压蒸除溶剂, 得粗产品, 将粗产品直接投下一步, 无需进一步纯化。

[0089] 将所述粗产品和4-三氟甲氧基苯硼酸 (50mmol, 10.3g)、四三苯基磷钼 (0.21g, 0.5%)、无水LiCl (108mmol, 5.1g)、2N碳酸钠溶液 (48ml) 混合溶于125mL DME中, 加热至85°C反应9小时。反应结束后, 经2cm硅胶短柱过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗三次, 减压旋干溶剂。经柱层析得到A<sub>1</sub>, 黄色油状物9.60g (77.64%)。

[0090] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.38 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.0Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.64 (t, J=5.2Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.49 (s, 9H)。

[0091] MS (ESI), m/z: 344 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

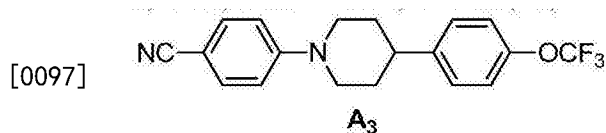
[0092] 步骤2: 4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶 (A<sub>2</sub>)



[0094] 将4-(4-(三氟甲氧基)苯基)-5,6-二氢吡啶-1(2H)-碳酸叔丁酯 (A<sub>1</sub>, 25.6mmol, 8.8g) 和10%Pd/C (1.32g) 溶于130mL甲醇中, 反应体系用氢气球置换三次后, 室温下搅拌24h。经2cm硅胶短柱过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗三次, 减压旋干溶剂, 得到黄色油状物。再将该油状物溶于无水DCM (150mL) 中, 冰浴条件下缓慢加入TFA (70mL), 室温下搅拌过夜。减压旋干溶剂, 用乙酸乙酯溶解, 再加入碳酸氢钠饱和溶液至水相pH=8.0, 分离有机相后, 用乙酸乙酯萃取水相三次。合并有机相, 减压旋干溶剂得到A<sub>2</sub>, 棕色粘稠状固体6.3g (100%)。

[0095] MS (ESI), m/z: 246 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

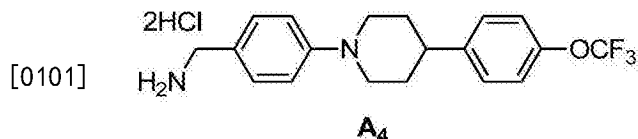
[0096] 步骤3: 4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯甲腈 (A<sub>3</sub>)



[0098] 4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶)甲腈(A<sub>2</sub>, 6.56mmol, 1.61g)、4-氯苯甲腈(32.8mmol, 4.5g)和无水碳酸钾(13.12mmol, 1.8g)溶于40mLDMSO中,加热至150℃反应过夜。冷却至室温加入大量水,将析出的固体用不是漏斗过滤,将滤渣用水洗三次后收集溶于乙酸乙酯,用无水硫酸钠干燥。经柱层析分离得到A<sub>3</sub>,白色固体1.70g(74.6%)。

[0099] MS(ESI), m/z: 347 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0100] 步骤4: 4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)甲胺盐酸盐A<sub>4</sub>

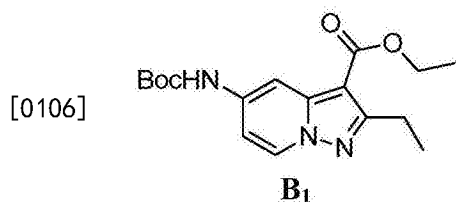


[0102] 4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯甲腈(A<sub>3</sub>, 4.9mmol, 1.7g)溶于无水THF

[0103] (110mL),冰浴条件下加入LAH(15.2mmol, 0.58g),搅拌半小时后升温回流过夜。冷却反应,冰浴条件下缓慢加入大量水淬灭反应。经2cm硅胶短柱过滤,滤渣用乙酸乙酯洗三次,减压旋干溶剂。加入过量的氯化氢乙醇溶液使其成盐,旋干溶剂得到A<sub>4</sub>,固体2.02g(97.2%)。

[0104] MS(ESI), m/z: 351 (M<sup>+</sup>)。

[0105] 步骤5: 2-乙基-5-((叔丁氧羰基)胺)-吡唑[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯B<sub>1</sub>

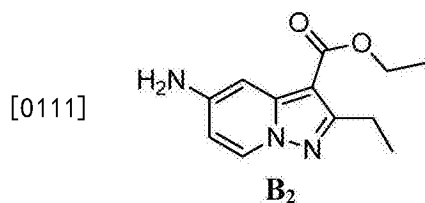


[0107] 将4-(叔丁氧羰基氨基)吡啶(1.2g, 6.2mmol)和2,4-二硝基羟胺(DNPH, 1.23g, 6.2mmol)溶于28mL乙腈中升温至40℃,反应18h后,旋干溶剂。再向反应体系中加入无水DMF

[0108] (15mL)、2-戊炔酸乙酯(0.78g, 6.2mmol)和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.71g, 12.4mmol)。室温下搅拌过夜,TLC检测反应完全。加入大量水,用乙酸乙酯萃取三次,收集有机相用盐水洗三次后经柱层析分离得到产物B<sub>1</sub>,0.71g(34.2%)。

[0109] MS(ESI), m/z: 334 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0110] 步骤6: 2-乙基-5-胺基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯B<sub>2</sub>

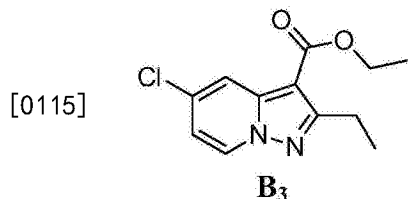


[0112] 将2-乙基-5-((叔丁氧羰基)胺)-吡唑[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯(B<sub>1</sub>, 0.69g, 2.07mmol)溶于28mL无水DCM中,滴加1.8mLTFA。室温搅拌过夜。旋干,加入NaHCO<sub>3</sub>饱和溶液

至pH=7-8,乙酸乙酯萃取三次,有机相用无水硫酸钠干燥,收集旋干得到产物B<sub>2</sub>,0.36g (75%)。

[0113] MS (ESI) ,m/z:234 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

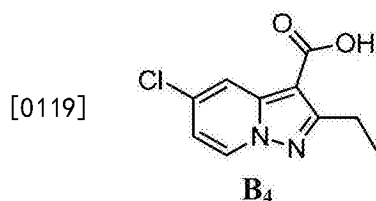
[0114] 步骤7:2-乙基-5-氯-吡唑[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯B<sub>3</sub>



[0116] 将2-乙基-5-氨基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯 (B<sub>2</sub>,0.1g,0.43mmol) 和CuCl (0.11g,1.1mmol) 溶于浓盐酸(1.5mL)中,冰浴条件下缓慢滴加0.4M的NaNO<sub>2</sub>溶液(0.038g,0.56mmol)。半小时后,将反应体系加热至80℃,反应15min后,TLC检测反应完全。冷却反应,加入1M NaOH溶液调pH至10,经2cm硅胶短柱过滤,滤渣用乙酸乙酯洗三次,减压旋干溶剂,经柱层析分离得到产物B<sub>3</sub>,0.08g (73.8%)。

[0117] MS (ESI) ,m/z:253 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

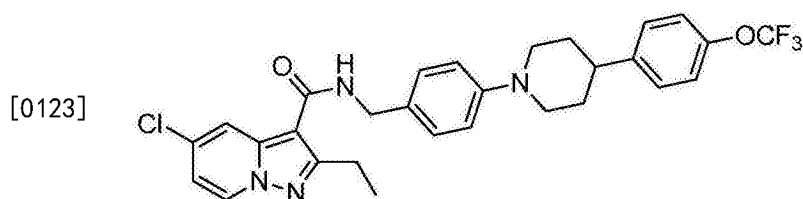
[0118] 步骤8:2-乙基-5-氯-吡唑[1,5-a]吡啶-3-羧酸B<sub>4</sub>



[0120] 将2-乙基-5-氯-吡唑[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯 (B<sub>3</sub>,0.27g,1.07mmol) 溶解于9mL乙醇和3mL水的混合溶剂中,加入NaOH(0.13g,3.2mmol),加热至回流过夜。冷却反应,旋干溶剂,加入1N HCl使体系pH=4.0,将析出的固体抽滤再真空干燥得到B<sub>4</sub>,固体0.29g (100%)。

[0121] MS (ESI) ,m/z:225 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0122] 步骤9:5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ170298)



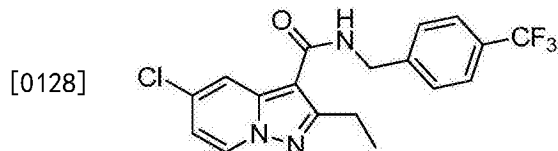
[0124] 将2-乙基-5-氯-吡唑[1,5-a]吡啶-3-羧酸 (B<sub>4</sub>,0.25g,1.1mmol)、EDCI·HCl (0.32g,1.65mmol)、HOBT (0.074g,0.55mmol) 溶于DMF (20mL) 中,再加入三乙胺(0.66g,6.6mmol) 和化合物A<sub>4</sub>(0.55g,1.3mmol)。将反应升温至80℃过夜。冷却反应后加入大量水用乙酸乙酯萃取三次,收集有机相用盐水洗三次后经柱层析分离得到TJ170298,固体0.46g (74.7%)。

[0125] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.72 (d, J=7.6Hz, 1H) ,8.17 (t, J=6.0Hz, 1H) ,7.90 (s, 1H) ,7.41 (d, J=8.8Hz, 1H) ,7.28 (d, J=8.0Hz, 2H) ,7.22 (d, J=8.8Hz, 2H) ,7.02 (dd, J=

7.2, 2.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 4.39 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.00 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.73 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.24 (t, J=7.6Hz, 2H)。

[0126] MS (ESI), m/z: 557 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0127] 实施例2: 5-氯-2-乙基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ170322)

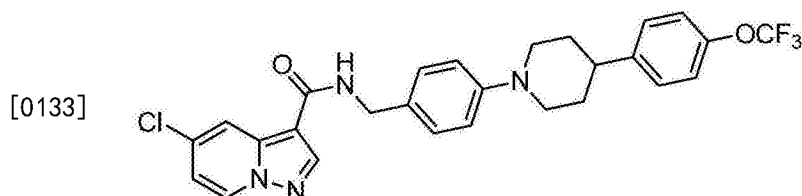


[0129] 合成方法如实施例1中的步骤5-9。

[0130] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.74 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.32 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.04 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.57 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.02 (q, J=7.4Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.4Hz, 2H)。

[0131] MS (ESI), m/z: 382 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0132] 实施例3: 5-氯-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ170371)

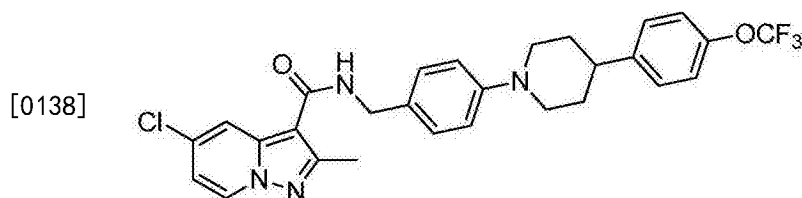


[0134] 合成方法如实施例1。

[0135] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.82 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.13 (d, J=7.2Hz, 2H), 6.94 (d, J=8.0Hz, 2H), 4.38 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.72 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

[0136] MS (ESI), m/z: 529 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0137] 实施例4: 5-氯-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ170372)

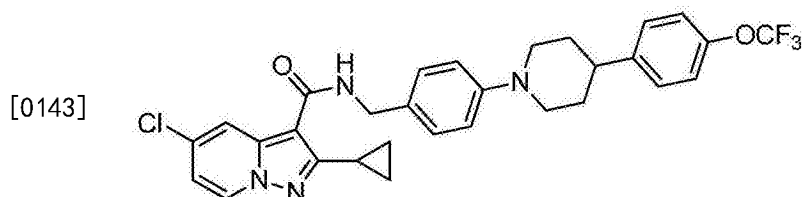


[0139] 合成方法如实施例1。

[0140] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.70 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.08 (t, J=4.4Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.29 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.22 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.03 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.95 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.39 (d, J=4.4Hz, 2H), 3.78 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

[0141] MS (ESI), m/z: 543 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0142] 实施例5:5-氯-2-环丙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ170375)

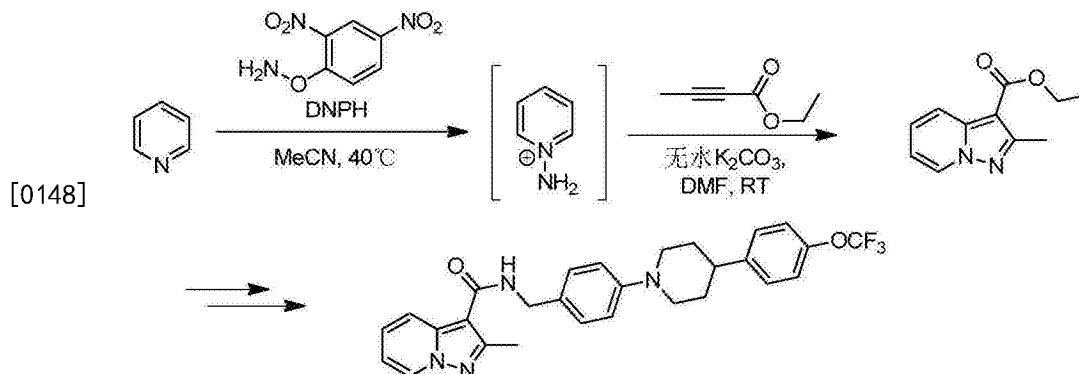


[0144] 合成方法如实施例1。

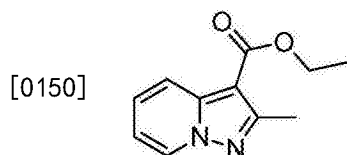
[0145]  $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 8.66 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.00 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.14 (d,  $J=5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.54 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.02 (m, 2H),  $\tau=0.96$  (s, 2H)。

[0146] MS (ESI),  $m/z$ : 569 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ )。

[0147] 实施例6:2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ170381)



[0149] 步骤1:2-甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯



[0151] 将吡啶(0.36g, 4.5mmol)和2,4-二硝基羟胺(DNPH, 1.0g, 5mmol)溶于25mL乙腈中升温至40℃,反应18h后,旋干溶剂。再向反应体系中加入无水DMF(25mL)、2-丁炔酸乙酯(0.75g, 6.75mmol)和无水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.24g, 9mmol)。室温下搅拌过夜,TLC检测反应完全。加入大量水,用乙酸乙酯萃取三次,收集有机相用盐水洗三次后经柱层析分离得到固体0.53g(57.27%)。

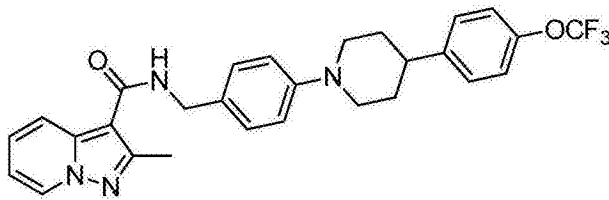
[0152]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 8.46 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 4.39 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.69 (s, 3H), 1.43 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H)。

[0153] MS (ESI),  $m/z$ : 205 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ )。

[0154] 步骤2:2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ170381)



[0155]



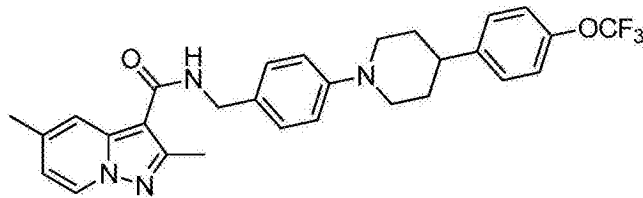
[0156] 合成方法如实施例1中的步骤8和9。

[0157]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.64 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (m, 3H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.95 (m, 3H), 4.40 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (d,  $J=11.6\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

[0158] MS (ESI),  $m/z$ : 509 ( $M^+ + H^+$ )。

[0159] 实施例7: 2,5-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ170385)

[0160]



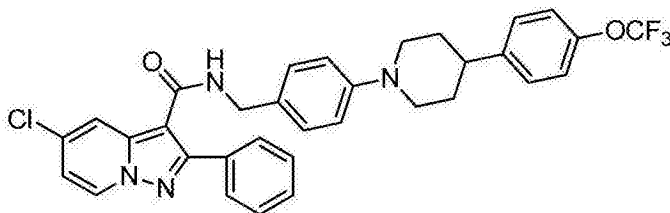
[0161] 合成方法如实施例6。

[0162]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.52 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.80 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.39 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

[0163] MS (ESI),  $m/z$ : 523 ( $M^+ + H^+$ )。

[0164] 实施例8: 5-氯-2-苄基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ170386)

[0165]

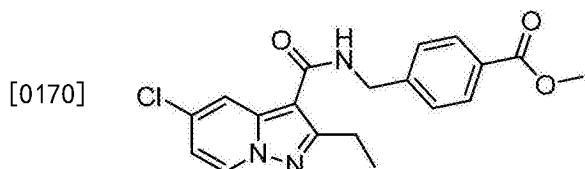


[0166] 合成方法如实施例6。

[0167]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.32 (s, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.41 (m, 5H), 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.18 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 4.35 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。

[0168] MS (ESI),  $m/z$ : 605 ( $M^+ + H^+$ )。

[0169] 实施例9: 4-((5-氯-2-乙基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺)甲基)苯甲酸甲酯 (TJ064814)

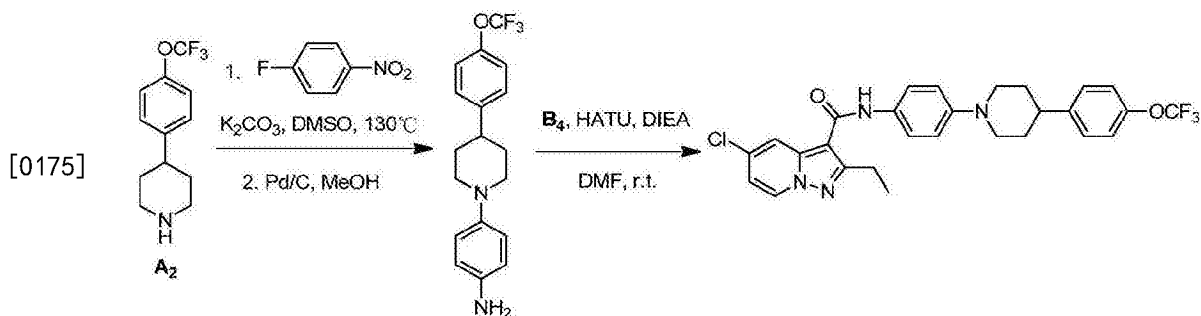


[0171] 合成方法如实施例1中步骤5-9。

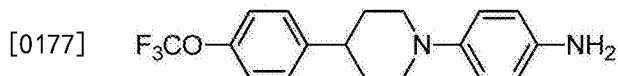
[0172]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.75 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.33 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (m, 3H), 7.48 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.56 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.84 (s, 3H), 3.01 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.24 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H)。

[0173] MS (ESI),  $m/z$ : 372 ( $M^+ + H^+$ )。

[0174] 实施例10: 5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064819)



[0176] 步骤1: 4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯胺

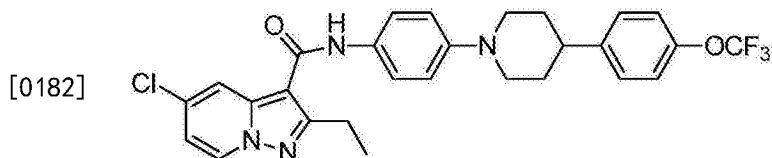


[0178] 将中间体A<sub>2</sub> (0.5g, 2mmol) 溶于DMSO (12mL) 中, 加入无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.55g, 4mmol) 和对氟硝基苯 (0.56g, 4mmol)。升温至130°C, 反应过夜。冷却至室温, 加入大量水, 将析出的固体用布氏漏斗抽滤, 水洗三次后将滤渣溶于乙酸乙酯。水洗三次, 有机相用无水硫酸钠干燥后经柱层析纯化得到中间体1-(4-硝基苯)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶0.68g (92.0%)。

[0179] 将得到的中间体1-(4-硝基苯)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶 (0.68g, 1.86mmol) 溶于MeOH (30mL), 加入催化量的Pd/C。氢气置换三次后, 室温搅拌7h。反应完全后, 经2cm硅胶短柱过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗三次, 减压旋干溶剂, 经柱层析分离得到4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯胺0.44g (70.9%)。

[0180] MS (ESI),  $m/z$ : 337 ( $M^+ + H^+$ )。

[0181] 步骤2: 5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064819)



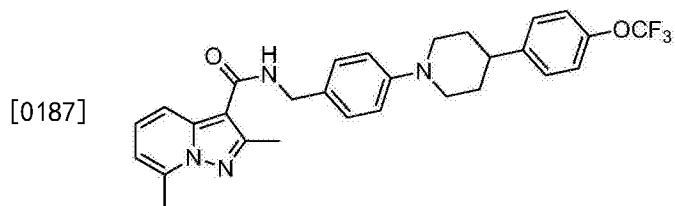
[0183] 将中间体B<sub>4</sub> (0.15g, 0.67mmol) 溶于DMF (10mL) 中, 加入HATU (0.38g, 1.0mmol) 和 DIEA (0.26g, 2.0mmol)。室温搅拌半小时后, 加入中间体4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯胺 (0.27g, 0.8mmol)。室温搅拌过夜, TLC检测反应完全后, 加入大量水。将析出的

固体用布氏漏斗抽滤,水洗三次后用将滤渣溶于乙酸乙酯。盐水洗三次后,减压旋干溶剂,经柱层析分离得到产物TJ064819,94mg (26.0%)。

[0184]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 9.64 (s, 1H), 8.77 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.43 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.30 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.05 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.76 (m, 2H), 3.02 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (m, 3H), 1.88 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.27 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0185] MS (ESI),  $m/z$ : 543 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ )。

[0186] 实施例11: 2,7-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064851)

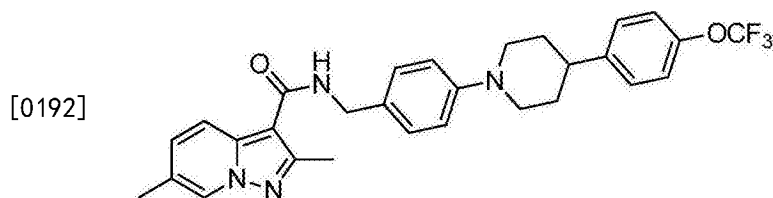


[0188] 合成方法如实施例6。

[0189]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 7.98 (s, 1H), 7.82 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (m, 3H), 7.23 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.88 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.73 (m, 2H)。

[0190] MS (ESI),  $m/z$ : 523 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ )。

[0191] 实施例12: 2,6-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064854)

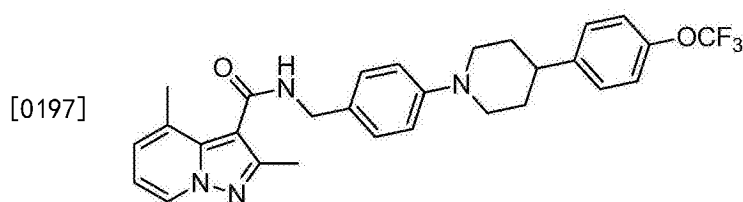


[0193] 合成方法如实施例6。

[0194]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 8.48 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.25 (m, 5H), 6.95 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.39 (d,  $J=4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。

[0195] MS (ESI),  $m/z$ : 523 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ )。

[0196] 实施例13: 2,4-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064872)

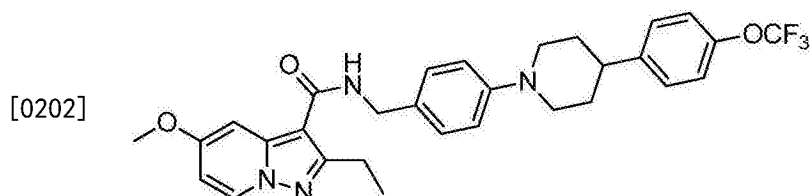


[0198] 合成方法如实施例6。

[0199]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.57 (s, 1H), 8.44 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.80 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 4.38 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.80 (m, 2H), 2.74 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。

[0200] MS (ESI),  $m/z$ : 523 ( $M^+ + H^+$ )。

[0201] 实施例14: 5-甲氧基-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064889)

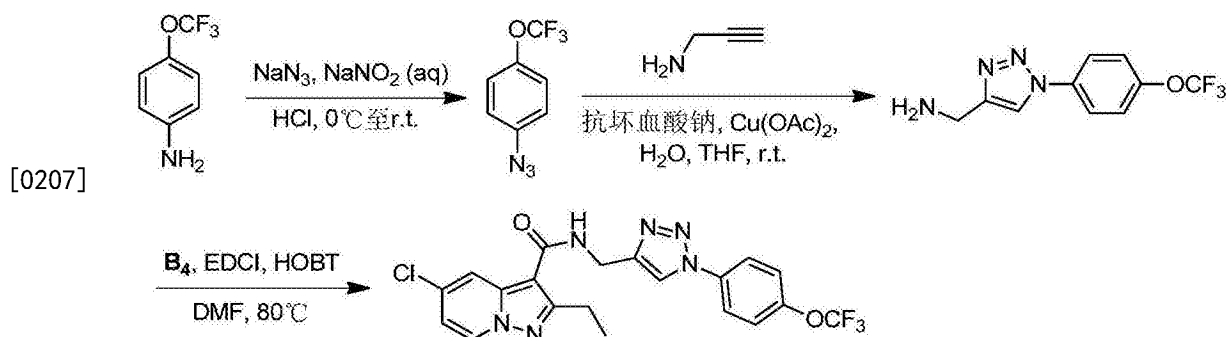


[0203] 合成方法如实施例6。

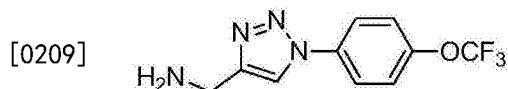
[0204]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.51 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.22 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (d,  $J=2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.62 (dd,  $J=7.4, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 2.94 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.72 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.23 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0205] MS (ESI),  $m/z$ : 553 ( $M^+ + H^+$ )。

[0206] 实施例15: 5-氯-2-乙基-N-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064983)



[0208] 步骤1: (1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲胺



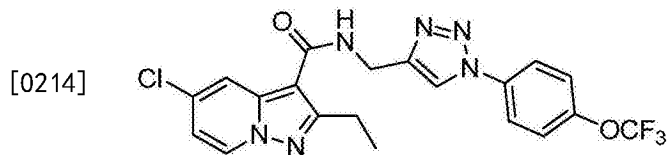
[0210] 将4-三氟甲氧基苯胺 (1.3g, 7.34mmol) 溶于水 (32mL) 和浓盐酸 (1.25mL) 的混合溶液中。在冰浴条件下, 向体系中缓慢滴加  $\text{NaNO}_2$  水溶液 (0.92M, 7.36mmol), 搅拌10min后, 缓慢滴加  $\text{NaN}_3$  水溶液 (1.1M, 8mL)。冰浴条件下继续搅拌45min后, 升温至室温继续搅拌1h。TLC 检测反应完全后用乙酸乙酯萃取三次, 收集有机相用无水硫酸钠干燥, 减压旋干得到油状物, 无需进一步纯化。

[0211] 将上述油状物溶于四氢呋喃 (27mL) 中, 加入炔丙胺 (0.44g, 8.07mmol) 和水 (13.5mL)。再向反应体系中加入现配置的抗坏血酸钠 (30mg, 0.15mmol) 和  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (14mg, 0.075mmol) 的水溶液 (13.5mL)。室温条件下搅拌12h后加入盐水, 用二氯甲烷萃取三

次后,收集有机相经柱层析分离得到产物(1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲胺,0.19g(两步总产率10.1%)。

[0212] MS (ESI),  $m/z$ : 259 ( $M^+ + H^+$ )。

[0213] 步骤2: 5-氯-2-乙基-N-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064983)

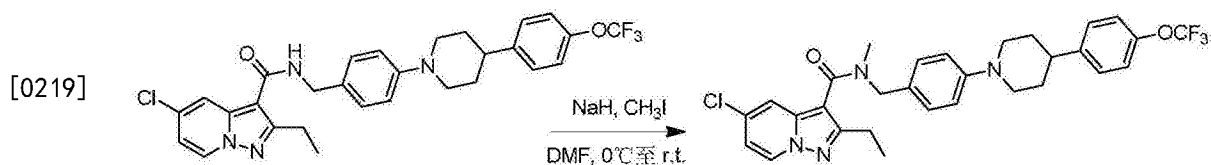


[0215] 合成方法如实施例1中的步骤9,产率64.0%。

[0216]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.73 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.03 (dd,  $J=7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.62 (d,  $J=5.2\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.26 (t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H)。

[0217] MS (ESI),  $m/z$ : 465 ( $M^+ + H^+$ )。

[0218] 实施例16: 5-氯-2-乙基-N-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064985)

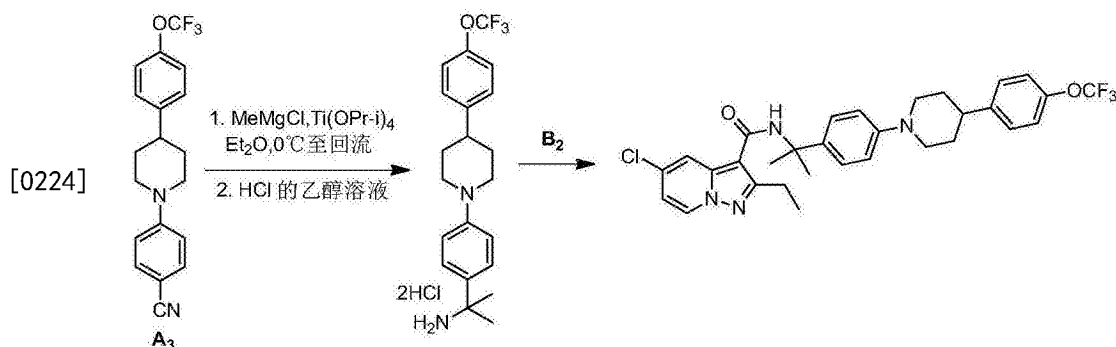


[0220] 将TJ170298 (0.2g, 0.34mmol) 溶于无水DMF (7mL) 中,冰浴条件下加入60%的NaH (0.02g, 0.51mmol), 搅拌0.5h后,加入 $\text{CH}_3\text{I}$  (0.063g, 0.44mmol)。反应移至室温,继续搅拌1h后,缓慢加入水淬灭反应。用乙酸乙酯萃取三次后,收集有机相,减压旋干溶剂,经柱层析分离得到产物TJ064985, 0.18g (92.2%)。

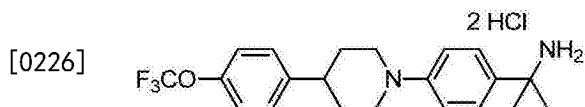
[0221]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.72 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.29 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.09 (m, 2H), 6.97 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.75 (m, 5H), 1.86 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.25 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H)。

[0222] MS (ESI),  $m/z$ : 571 ( $M^+ + H^+$ )。

[0223] 实施例17: 5-氯-2-乙基-N-(2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)丙烷-2-取代)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064987)



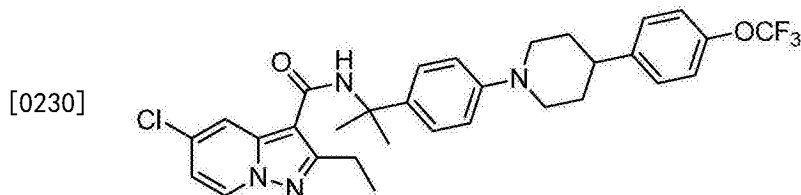
[0225] 步骤1: 2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)丙烷-2-胺盐酸盐



[0227] 将中间体A<sub>3</sub> (1.5g, 4.33mmol) 溶于经CaH<sub>2</sub>预处理的干燥乙醚(75mL)中, Ar置换三次后, 冰浴条件下缓慢滴加MeMgCl (8.7mL, 26mmol, 3M in THF), 搅拌0.5h后, 室温条件下滴加Ti(O*i*-Pr)<sub>4</sub> (1.23g, 4.33mmol), 滴加完毕, 升温至回流过夜。冷却反应, 加入10%NaOH (4.5mmol, 18mL), 继续室温搅拌20min后, 经2cm硅胶短柱过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗三次, 减压旋干溶剂, 经柱层析分离得到产物。将产物溶于乙醇中, 加入过量HCl的乙醇溶液, 旋干溶剂得到2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)丙烷-2-胺盐酸盐0.87g (44.6%)。

[0228] MS (ESI), *m/z*: 379 (M<sup>+</sup>)。

[0229] 步骤2: 5-氯-2-乙基-N-(2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)丙烷-2-取代)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064987)

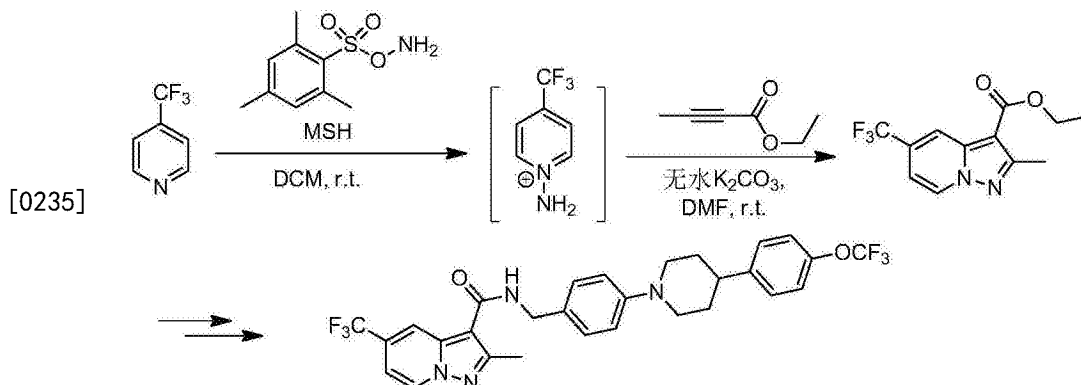


[0231] 合成方法如实施例1中的步骤9, 产率59.8%。

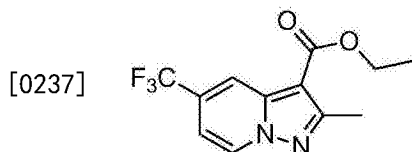
[0232] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.72 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.00 (dd, J=7.4, 2.2Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.77 (m, 2H), 2.96 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.25 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0233] MS (ESI), *m/z*: 585 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0234] 实施例18: 5-三氟甲基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ064995)



[0236] 步骤1: 5-三氟甲基-2-甲基-吡唑[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯

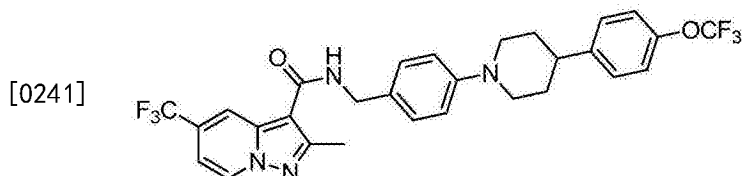


[0238] 将2-[(氨基氧基)磺酰]-1,3,5-三甲基苯 (1.63g, 7.56mmol) 溶于无水DCM (25mL)

中,冰浴条件下将其缓慢滴加至4-三氟甲基吡啶(1.11g,7.56mmol)的无水DCM(25mL)溶液中,室温搅拌2h后,减压旋干溶剂。加入20mL无水DMF(20mL),并加入2-丁炔酸乙酯(0.84g,7.56mmol)和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.1g15.12mmol)。室温搅拌过夜,TLC检测反应完全。加入大量水,用乙酸乙酯萃取三次,收集有机相用盐水洗三次后经柱层析分离得到5-三氟甲基-2-甲基-吡啶[1,5-a]吡啶-3-碳酸乙酯,固体0.94g(45.44%)。

[0239] MS(ESI),m/z:273(M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0240] 步骤2:5-三氟甲基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ064995)

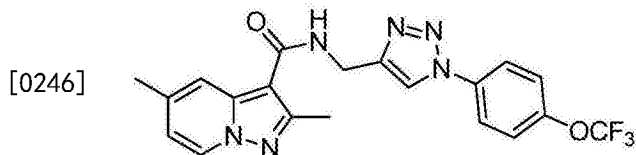


[0242] 合成方法如实施例1中的步骤8和9,两步总产率85.1%。

[0243] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.89(d,J=6.8Hz,1H),8.29(t,J=5.8Hz,1H),8.24(s,1H),7.40(d,J=8.4Hz,2H),7.28(d,J=8.4Hz,2H),7.23(m,3H),6.96(d,J=8.4Hz,2H),4.42(d,J=5.6Hz,2H),3.78(m,2H),2.73(m,3H),2.61(s,3H),1.86(m,2H),1.74(m,2H)。

[0244] MS(ESI),m/z:577(M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0245] 实施例19:2,5-二甲基-N-((1-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-1,2,3-三氮唑-4-取代)甲基)吡啶[15-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830003)

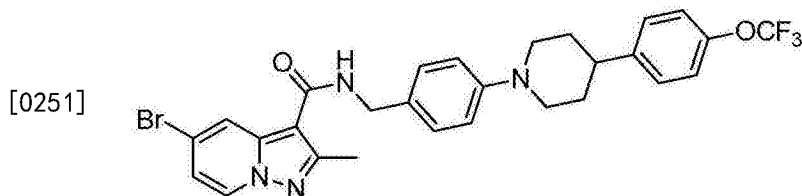


[0247] 合成方法如实施例15。

[0248] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.71(s,1H),8.53(d,J=6.8Hz,1H),8.06(d,J=9.2Hz,2H),8.01(t,J=5.6Hz,1H),7.76(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,2H),6.81(d,J=6.8Hz,1H),4.23(d,J=5.6Hz,2H),2.56(s,3H),2.38(s,3H)。

[0249] MS(ESI),m/z:431(M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0250] 实施例20:5-溴-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830008)



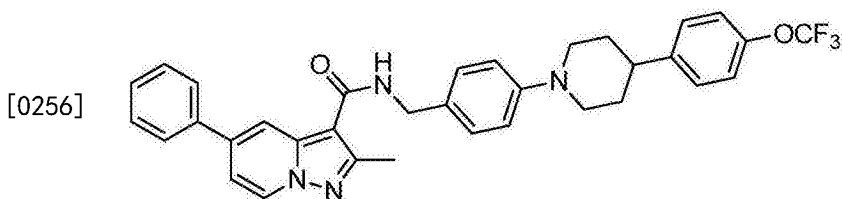
[0252] 合成方法如实施例1。

[0253] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>):δ8.62(d,J=7.2Hz,1H),8.10(s,2H),8.08(t,J=6.2Hz,1H),7.41(d,J=8.8Hz,2H),7.28(d,J=8.4Hz,2H),7.22(d,J=8.4Hz,2H),7.11(dd,J=7.2,2.0Hz,1H),6.95(d,J=8.8Hz,2H),4.40(d,J=5.6Hz,2H),3.79(m,2H),2.73

(m, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

[0254] MS (ESI),  $m/z$ : 587 ( $M^+ + H^+$ )。

[0255] 实施例21: 5-苯基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830012)

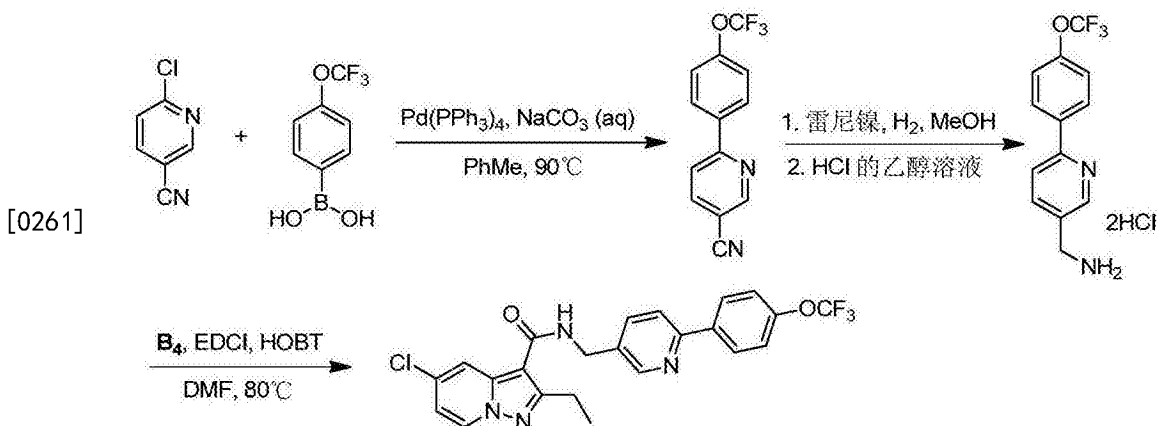


[0257] 合成方法如实施例6。

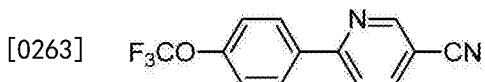
[0258]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.72 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.13 (m, 2H), 7.80 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.53 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (m, 5H), 6.96 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 4.43 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

[0259] MS (ESI),  $m/z$ : 585 ( $M^+ + H^+$ )。

[0260] 实施例22: 5-氯-2-乙基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830028)



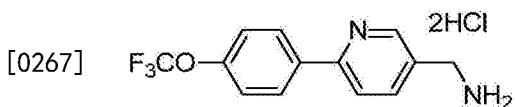
[0262] 步骤1: 6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-氰基吡啶



[0264] 将2-氯-5-氰基吡啶 (5.0g, 36.1mmol) 和4-三氟甲氧基苯硼酸 (11.12g, 54.0mmol) 溶于甲苯 (100mL), 加入四三苯基磷钯 (0.5g, 0.43mmol) 和  $\text{NaCO}_3$  (2M, 36mL)。氩气置换三次后, 升温至  $110^\circ\text{C}$ , 反应过夜后, 冷却至室温。经2cm硅胶短柱过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗三次, 减压旋干溶剂, 经柱层析分离得到产物6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-氰基吡啶, 7.62g (79.9%)。

[0265] MS (ESI),  $m/z$ : 265 ( $M^+ + H^+$ )。

[0266] 步骤2: (6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲胺盐酸盐

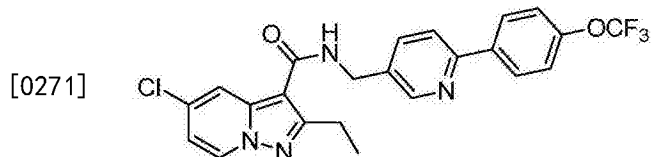




[0268] 将6-(4-(三氟甲氧基)苯基)-3-氰基吡啶(2.0g,7.57mmol)溶于甲醇(100mL)中,加入催化量雷尼镍。氢气球置换三次后,室温搅拌3.5h。反应结束后,经2cm硅胶短柱过滤,滤渣用乙酸乙酯洗三次,减压旋干溶剂,经柱层析分离得到产物。将产物溶于乙醇,加入过量的HCl的乙醇溶液使其成盐,减压旋干溶剂得到(6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲胺盐酸盐,固体1.5g(58.1%)。

[0269] MS (ESI),  $m/z$ : 269 ( $M^+$ )。

[0270] 步骤3:5-氯-2-乙基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830028)

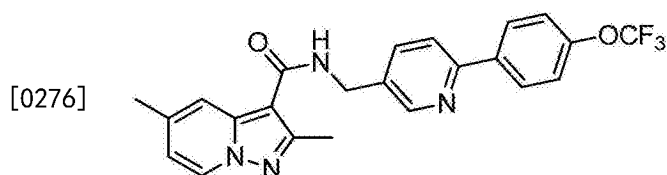


[0272] 合成方法如实施例1中的步骤9,产率57.9%。

[0273]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 8.74 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.68 (s, 1H), 8.32 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.98 (m, 2H), 7.88 (dd,  $J=8.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (dd,  $J=7.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 1.25 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0274] MS (ESI),  $m/z$ : 475 ( $M^+ + H^+$ )。

[0275] 实施例23:2,5-二甲基-N-((6-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-3-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830025)

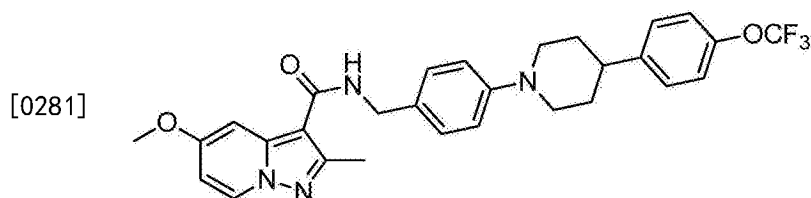


[0277] 合成方法如实施例22。

[0278]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 8.68 (s, 1H), 8.53 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.08 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.98 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.88 (dd,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 7.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (dd,  $J=7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.56 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[0279] MS (ESI),  $m/z$ : 441 ( $M^+ + H^+$ )。

[0280] 实施例24:5-甲氧基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830047)



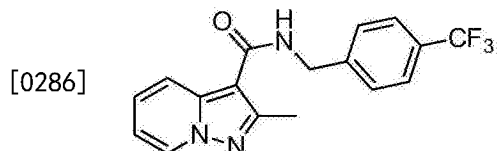
[0282] 合成方法如实施例6。

[0283]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$ 8.49 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.24 (m, 3H), 6.95 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.64 (dd,  $J$

=7.2, 2.4Hz, 1H), 4.40 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H)。

[0284] MS (ESI), m/z: 539 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0285] 实施例25: 2-甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830069)

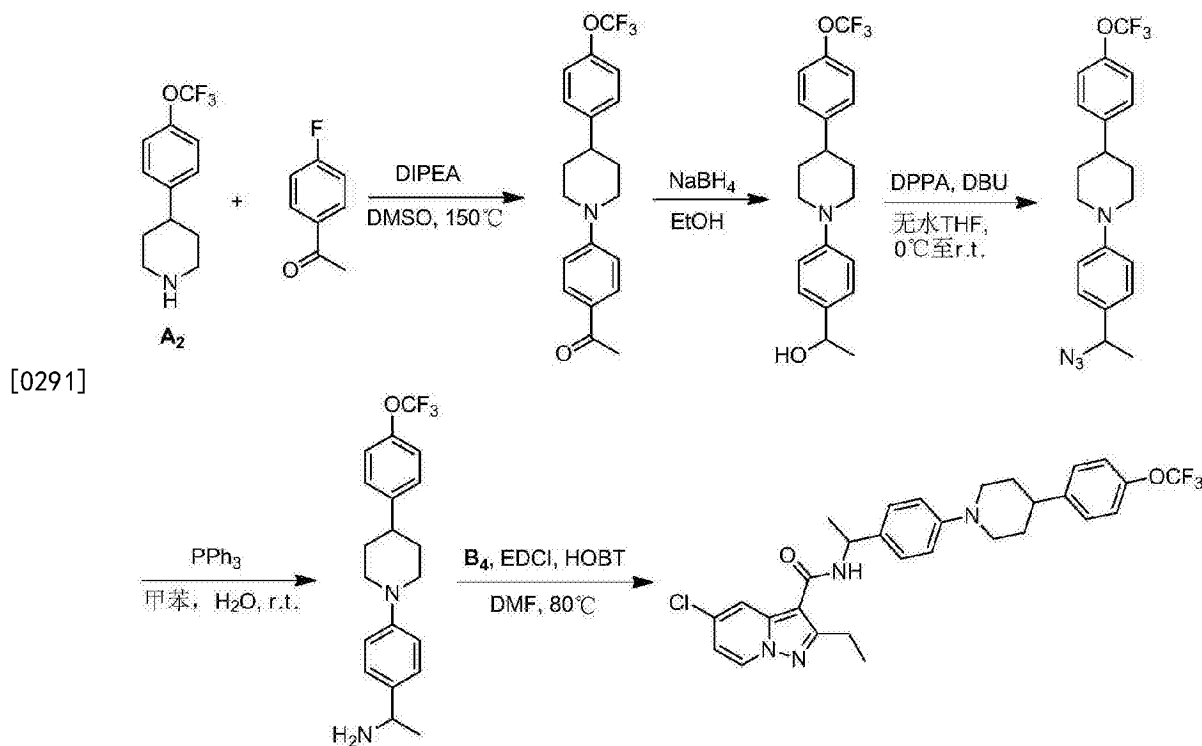


[0287] 合成方法如实施例6。

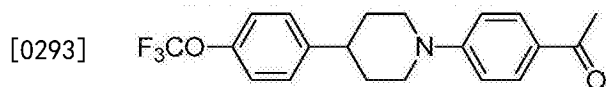
[0288] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.66 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.18 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.57 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)。

[0289] MS (ESI), m/z: 334 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0290] 实施例26: 5-氯-2-乙基-N-(1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)乙醇)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830070)



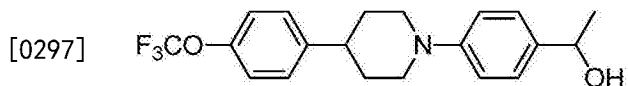
[0292] 步骤1: 1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)乙醇



[0294] 室温下, 将A<sub>2</sub> (1g, 4.08mmol) 和4-氟苯乙酮 (1.69g, 12.23mmol) 溶于DMSO (25mL) 中, 加入DIPEA (1.56g, 12.23mmol)。加热反应体系至150℃, 过夜。冷却反应至室温, 加入大量水, 乙酸乙酯萃取三次后, 收集有机相。经柱层析得到产物0.40g (27%)。

[0295] MS (ESI), m/z: 364 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

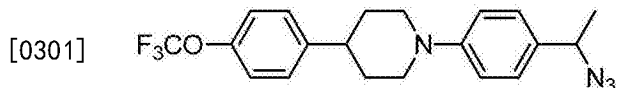
[0296] 步骤2:1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)乙醇



[0298] 将1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)乙醇(0.4g,1.1mmol)溶于无水乙醇(10mL)中,缓慢分批次加入NaBH<sub>4</sub>(46g,1.21mmol)。室温搅拌过夜后,向反应体系缓慢加入冰水,搅拌10min后,乙酸乙酯萃取三次后,收集有机相。减压旋蒸溶剂得到产物0.40g(99.2%)。

[0299] MS (ESI), m/z: 366 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

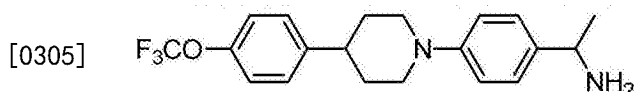
[0300] 步骤3:1-(4-(1-叠氮乙基)苯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶



[0302] 将1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)乙醇(0.4g,1.1mmol)溶于无水THF(10mL)中,氩气置换三次。在0℃条件下加入DPPA(0.6g,2.19mmol),搅拌5min后再缓慢滴加DBU(0.33g,2.19mmol)。升温至室温反应过夜后,加入大量水,乙酸乙酯萃取三次后,收集有机相。经柱层析得到产物0.32g(75.0%)。

[0303] MS (ESI), m/z: 391 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

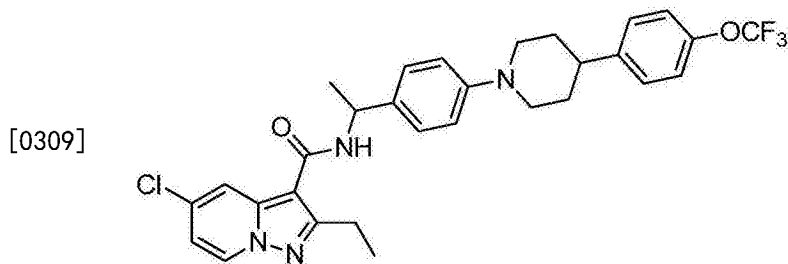
[0304] 步骤4:1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)乙胺



[0306] 将1-(4-(1-叠氮乙基)苯基)-4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶(0.32g,0.82mmol)溶于甲苯(8mL)和H<sub>2</sub>O(0.41mL,0.41mmol)的混合体系中,再加入三苯基膦(0.43g,1.64mmol)。室温条件下反应6h后,加入乙酸乙酯。向有机相加入1N的盐酸水溶液后收集水相,并用NaOH水溶液调pH至10,然后用DCM萃取三次,收集有机相,经柱层析得到产物0.22g(72.9%)。

[0307] MS (ESI), m/z: 365 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0308] 步骤5:5-氯-2-乙基-N-(1-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)乙醇)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830070)

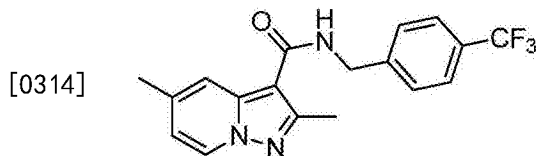


[0310] 合成方法如实施例1中的步骤9,产率51.1%。

[0311] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.72 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.76 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 0.5H), 7.41 (m, 1.5H), 7.34 (d, J=8.0Hz, 0.5H), 7.28 (m, 3.5H), 6.99 (m, 3H), 5.10 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.45 (m, 0.5H), 2.97 (q, J=7.6Hz, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.70 (m, 0.5H), 1.87 (m, 1.5H), 1.76 (m, 1.5H), 1.46 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.22 (d, J=7.6Hz, 3H)。

[0312] MS (ESI),  $m/z$ : 571 ( $M^+ + H^+$ )。

[0313] 实施例27: 2,5-二甲基-N-(4-(三氟甲氧基)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830072)

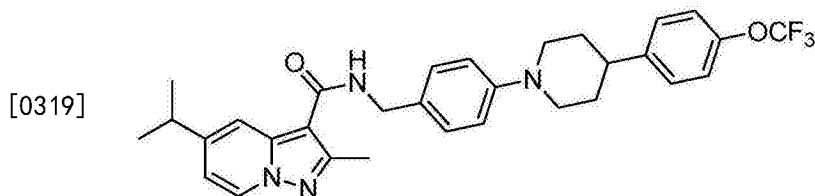


[0315] 合成方法如实施例6。

[0316]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.54 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.57 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.57 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[0317] MS (ESI),  $m/z$ : 348 ( $M^+ + H^+$ )。

[0318] 实施例28: 5-异丙基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830073)

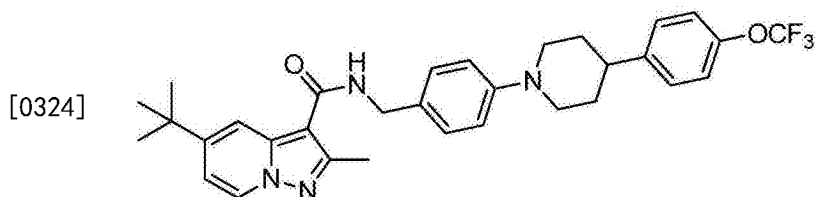


[0320] 合成方法如实施例6。

[0321]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.54 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.93 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.93 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H)。

[0322] MS (ESI),  $m/z$ : 551 ( $M^+ + H^+$ )。

[0323] 实施例29: 5-叔丁基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830075)



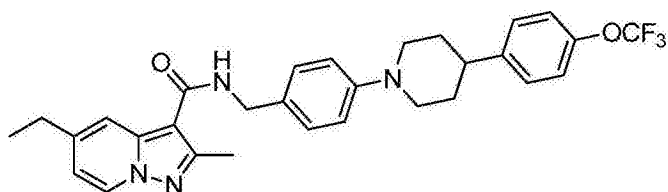
[0325] 合成方法如实施例6。

[0326]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.53 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.23 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.04 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 4.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.31 (s, 9H)。

[0327] MS (ESI),  $m/z$ : 565 ( $M^+ + H^+$ )。

[0328] 实施例30: 5-乙基-2-甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苄基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830082)

[0329]



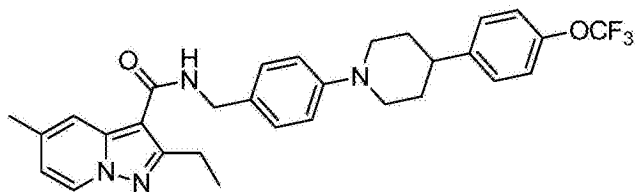
[0330] 合成方法如实施例6。

[0331]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 8.54 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.92 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.40 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) , 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.23 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) , 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 6.84 (dd,  $J=7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H) , 4.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) , 3.78 (m, 2H) , 2.70 (m, 5H) , 2.54 (s, 3H) , 1.86 (m, 2H) , 1.74 (m, 2H) , 1. (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 。

[0332] MS (ESI) ,  $m/z$ : 537 ( $M^+H^+$ ) 。

[0333] 实施例31: 5-甲基-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830102)

[0334]



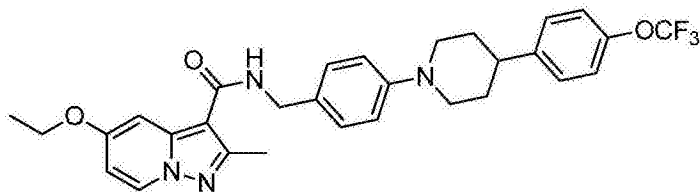
[0335] 合成方法如实施例6。

[0336]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 8.54 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.98 (t,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.67 (s, 1H) , 7.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.22 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) , 6.95 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) , 6.79 (dd,  $J=7.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H) , 4.39 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) , 3.78 (m, 2H) , 2.98 (q,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H) , 2.72 (m, 3H) , 2.37 (s, 3H) , 1.86 (m, 2H) , 1.74 (m, 2H) , 1.24 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H) 。

[0337] MS (ESI) ,  $m/z$ : 537 ( $M^+H^+$ ) 。

[0338] 实施例32: 5-甲基-2-乙氧基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830108)

[0339]

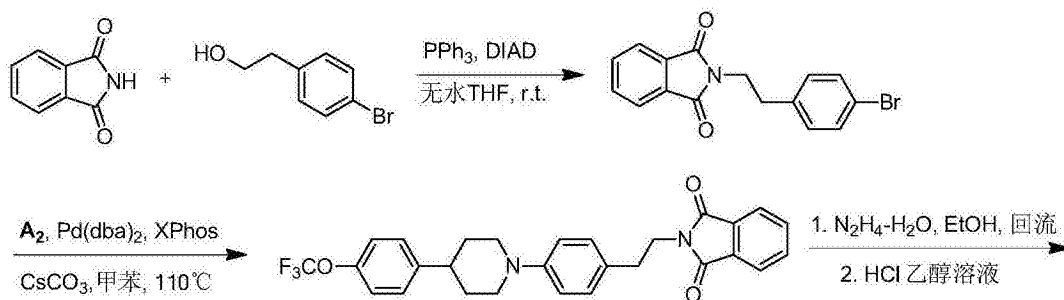


[0340] 合成方法如实施例6。

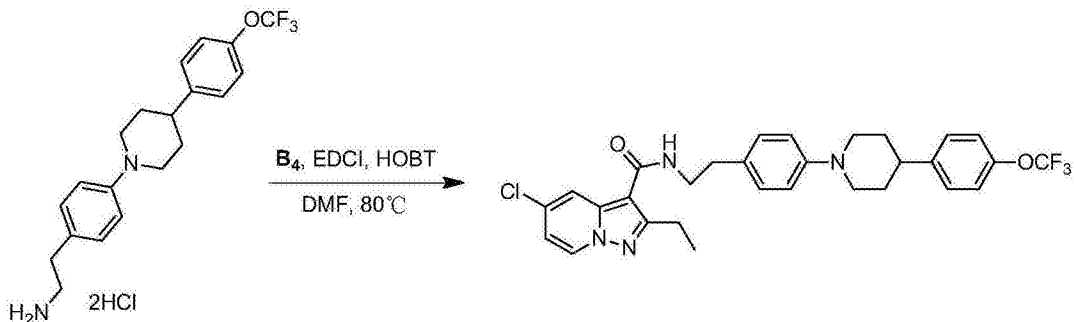
[0341]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 8.48 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.80 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.40 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) , 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.23 (m, 3H) , 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 6.61 (dd,  $J=7.6, 2.8\text{Hz}$ , 1H) , 4.39 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) , 4.10 (q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H) , 3.78 (m, 2H) , 2.72 (m, 3H) , 2.51 (s, 3H) , 1.86 (m, 2H) , 1.74 (m, 2H) , 1.37 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H) 。

[0342] MS (ESI) ,  $m/z$ : 553 ( $M^+H^+$ ) 。

[0343] 实施例33: 5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830128)

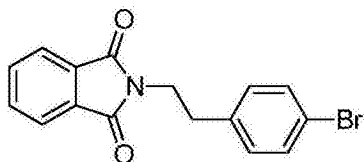


[0344]



[0345] 步骤1: 2-(4-溴苯乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0346]

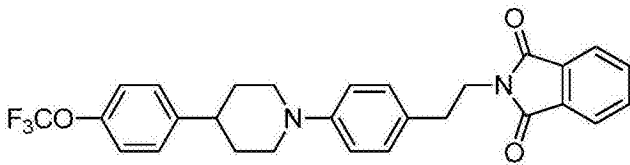


[0347] 将异吲哚啉-1,3-二酮 (0.33g, 2.27mmol), 2-(4-溴苯基)乙醇 (0.46g, 2.27mmol) 和三苯基膦 (0.59g, 2.27mmol) 溶于无水THF (7.5mL) 中, 再缓慢滴加DIAD (0.46g, 2.27mmol)。室温条件下搅拌3h, 后减压旋干, 经柱层析得到产物0.56g (产率75%)。

[0348] MS (ESI),  $m/z$ : 330 ( $M^+ + H^+$ )。

[0349] 步骤2: 2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

[0350]

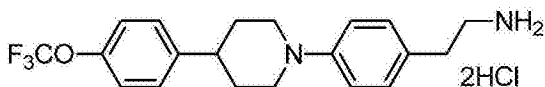


[0351] 将2-(4-溴苯乙基)异吲哚啉-1,3-二酮 (0.56g, 1.7mmol) 和A<sub>2</sub> (0.63g, 2.55mmol) 溶于甲苯 (15mL) 中, 再加入Pd(dba)<sub>2</sub> (59mg, 0.1mmol)、XPhos (97mg, 0.2mmol) 和碳酸铯 (2.21g, 6.8mmol)。反应体系用氩气置换三次后, 加热至110°C反应过夜。冷却反应至室温, 经2cm硅胶短柱过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗三次, 减压旋干溶剂, 经柱层析分离得到产物0.19g (26%)。

[0352] MS (ESI),  $m/z$ : 495 ( $M^+ + H^+$ )。

[0353] 步骤3: 2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯基)乙胺

[0354]

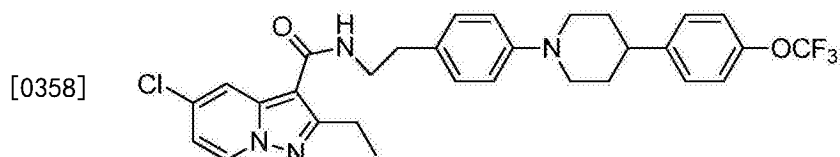


[0355] 将2-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯乙基)异吲哚啉-1,3-二酮

(0.19g, 0.38mmol) 溶于乙醇(4mL)中,加入80%水合联氨(0.072mL)后加热回流(80℃) 1.5h。反应结束后,减压旋干溶剂,用乙酸乙酯溶解,盐水洗三次。向有机相加入过量的盐酸乙醇溶液,减压旋干后得到产物0.13g(78.7%)。

[0356] MS (ESI),  $m/z$ : 365 ( $M^+ + H^+$ )。

[0357] 步骤4: 5-氯-2-乙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苯乙基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830128)

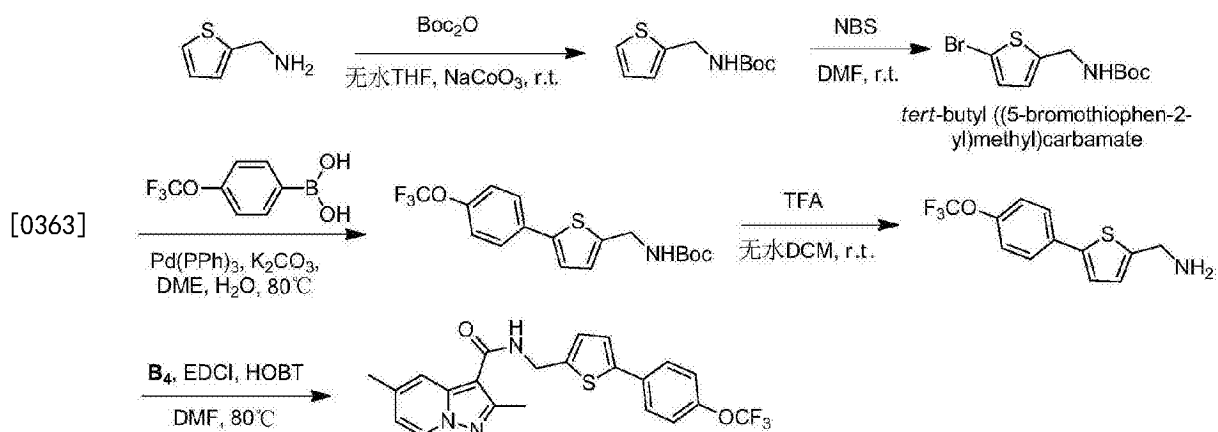


[0359] 合成方法如实施例1中的步骤9,产率63.8%。

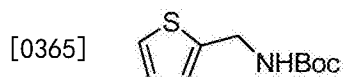
[0360]  $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.70 (d,  $J=7.2$ Hz, 1H), 7.75 (t,  $J=5.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d,  $J=8.0$ Hz, 2H), 7.12 (d,  $J=8.4$ Hz, 2H), 6.61 (dd,  $J=7.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d,  $J=8.8$ Hz, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.46 (q,  $J=6.8$ Hz, 2H), 2.93 (q,  $J=7.6$ Hz, 2H), 2.74 (m, 5H), 1.87 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.21 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H)。

[0361] MS (ESI),  $m/z$ : 571 ( $M^+ + H^+$ )。

[0362] 实施例34: 2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830132)



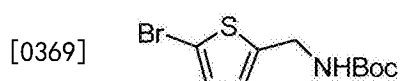
[0364] 步骤1: 叔丁基(噻吩-2取代甲基)氨基甲酸酯



[0366] 将噻吩-2-取代甲胺(1.4g, 12.36mmol)和碳酸氢钠(1.04g, 12.36mmol)溶于无水THF(20mL)中,缓慢滴加Boc<sub>2</sub>O(2.76g, 13.6mmol)。室温反应3h后,减压旋干溶剂,加入乙酸乙酯萃取。收集有机相经柱层析得到产物2.61g(99.1%)。

[0367] MS (ESI),  $m/z$ : 214 ( $M^+ + H^+$ )。

[0368] 步骤2: 叔丁基((5-溴噻吩-2取代)甲基)氨基甲酸酯

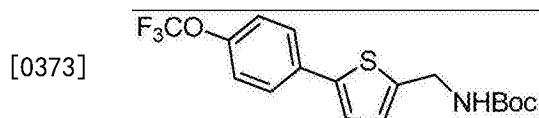


[0370] 将叔丁基(噻吩-2取代甲基)氨基甲酸酯(2.22g, 10.41mmol)溶于DMF(11mL)中,再加入NBS(2.04g, 11.45mmol)。室温反应5h后,加入大量水,乙酸乙酯萃取三次后,收集有机

相。经柱层析得到产物2.56g (84.3%)。

[0371] MS (ESI),  $m/z$ : 292 ( $M^+H^+$ )。

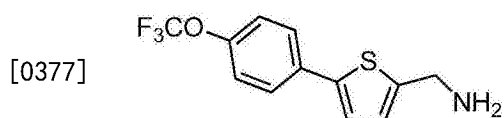
[0372] 步骤3: 叔丁基((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2-取代)氨基甲酸酯



[0374] 将叔丁基((5-溴噻吩-2-取代)甲基)氨基甲酸酯(1.0g, 3.42mmol)、4-三氟甲氧基苯硼酸(0.84g, 4.11mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.2g, 0.17mmol)和碳酸钾(2.66g, 12.5mmol)溶于H<sub>2</sub>O(6.3mL)和DME(8mL)中, 氩气置换三次后, 在80℃下反应过夜。冷却反应至室温, 经2cm硅胶短柱过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗三次, 减压旋干溶剂, 经柱层析分离得到产物1.2g (93.7%)。

[0375] MS (ESI),  $m/z$ : 374 ( $M^+H^+$ )。

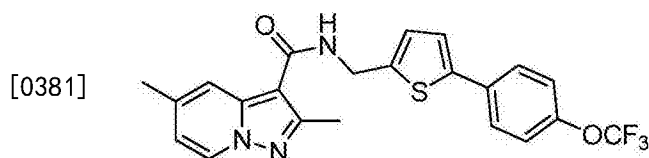
[0376] 步骤4: (5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2-取代)甲胺



[0378] 将叔丁基((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2-取代)氨基甲酸酯(1.2g, 3.2mmol)溶于无水DCM(40mL)中, 缓慢滴加TFA(2.76mL)。室温反应3h后, 减压旋干溶剂, 用乙酸乙酯溶解, 再加入碳酸氢钠饱和溶液至水相pH=8.0, 分离有机相后, 用乙酸乙酯萃取水相三次。合并有机相, 减压旋干溶剂得到产物0.58g (66.5%)。

[0379] MS (ESI),  $m/z$ : 274 ( $M^+H^+$ )。

[0380] 步骤5: 2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)噻吩-2-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830132)

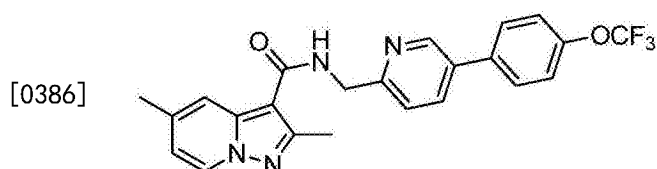


[0382] 合成方法如实施例1中的步骤9, 产率75.9%。

[0383] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.53 (d, J=6.8Hz, 1H), 8.15 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.05 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.82 (d, J=7.2, 1H), 4.64 (d, J=5.6Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[0384] MS (ESI),  $m/z$ : 446 ( $M^+H^+$ )。

[0385] 实施例35: 2,5-二甲基-N-((5-(4-(三氟甲氧基)苯基)吡啶-2-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830133)



[0387] 合成方法如实施22。

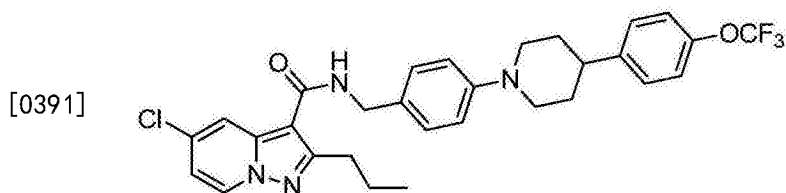
[0388] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.86 (s, 1H), 8.55 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.86 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 6.83 (dd, J=7.2, 1.6Hz, 1H), 4.64 (d, J=



6.0Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[0389] MS (ESI),  $m/z$ : 441 ( $M^+ + H^+$ )。

[0390] 实施例36: 5-甲基-2-丙基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830134)

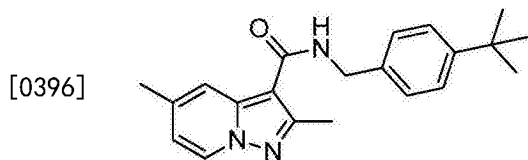


[0392] 合成方法如实施例1。

[0393]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.72 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.20 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.01 (dd,  $J=7.6, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 4.39 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (m, 2H), 2.95 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 2H), 2.73 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.72 (m, 5H), 0.90 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0394] MS (ESI),  $m/z$ : 571 ( $M^+ + H^+$ )。

[0395] 实施例37: N-(4-(叔丁基)苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830135)

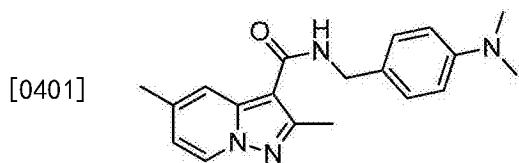


[0397] 合成方法如实施例6。

[0398]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.52 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.35 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.28 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.80 (dd,  $J=6.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.27 (s, 9H)。

[0399] MS (ESI),  $m/z$ : 336 ( $M^+ + H^+$ )。

[0400] 实施例38: N-(4-(二甲氨基)苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830136)



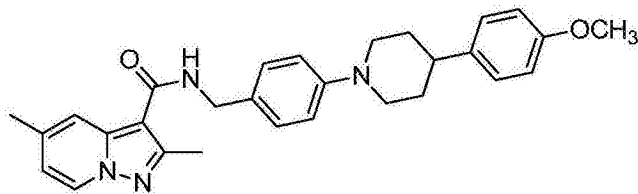
[0402] 合成方法如实施例6。

[0403]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.51 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.86 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.69 (s, 1H), 7.19 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.79 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 4.36 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.85 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0404] MS (ESI),  $m/z$ : 323 ( $M^+ + H^+$ )。

[0405] 实施例39: N-(4-(4-(4-甲氧基苯基)哌啶-1-取代)苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830140)

[0406]



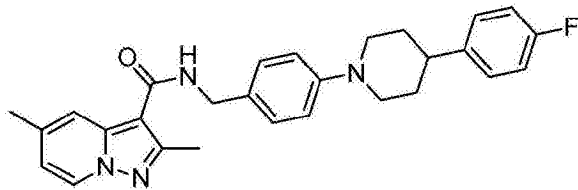
[0407] 合成方法如实施例6。

[0408]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 8.52 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H) , 7.90 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.20 (m, 4H) , 6.94 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 6.86 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) , 6.80 (dd,  $J=6.8$ , 1.2Hz, 1H) , 4.39 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) , 3.76 (m, 2H) , 3.72 (s, 3H) , 2.71 (m, 2H) , 2.60 (m, 1H) , 2.53 (s, 3H) , 2.37 (s, 3H) , 1.82 (m, 2H) , 1.71 (m, 2H) 。

[0409] MS (ESI) ,  $m/z$ : 469 ( $M^+ + H^+$ ) 。

[0410] 实施例40: N-(4-(4-(4-氟苯基)哌啶-1-取代)苄基)-2,5-二甲基-吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830141)

[0411]



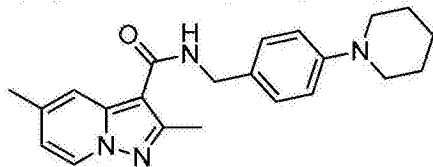
[0412] 合成方法如实施例6。

[0413]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 8.52 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 7.90 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.30 (m, 2H) , 7.22 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 7.11 (m, 2H) , 6.94 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) , 6.80 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H) , 4.39 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H) , 3.77 (m, 2H) , 2.69 (m, 3H) , 2.53 (s, 3H) , 2.37 (s, 3H) , 1.84 (m, 2H) , 1.73 (m, 2H) 。

[0414] MS (ESI) ,  $m/z$ : 457 ( $M^+ + H^+$ ) 。

[0415] 实施例41: 2,5-二甲基-N-(4-(哌啶-1-取代)苄基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830146)

[0416]

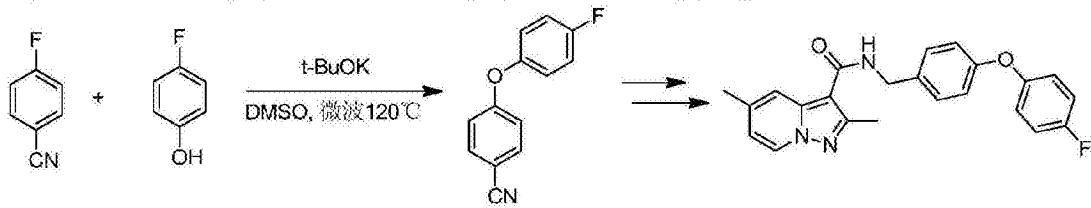


[0417] 合成方法如实施例1和6。

[0418]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$ 8.51 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.88 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H) , 7.70 (s, 1H) , 7.19 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H) , 6.88 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H) , 6.79 (dd,  $J=6.8$ , 1.6Hz, 1H) , 4.37 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H) , 3.08 (m, 4H) , 2.53 (s, 3H) , 2.37 (s, 3H) , 1.60 (m, 4H) , 1.51 (m, 2H) 。

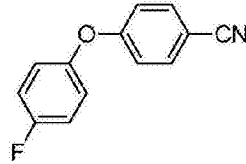
[0419] MS (ESI) ,  $m/z$ : 363 ( $M^+ + H^+$ ) 。

[0420] 实施例42: N-(4-(4-氟苯氧基)苄基)-2,5-二甲基吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830147)



[0421]

步骤1: 4-(4-氟苯氧基)苯甲腈

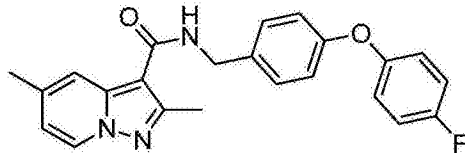


[0422] 将4-氟苯甲腈(0.6g,5mmol)、4-氟苯酚(0.85g,7.5mmol)和叔丁醇钾(1.1g,10mmol)溶于DMSO(10mL)中,在微波反应器中加热至120℃。反应15min后,冷却至室温,加入大量水,用乙酸乙酯萃取三次后,收集有机相。经柱层析得到产物0.42g(39.3%)

[0423] MS(ESI), $m/z$ :214( $M^+H^+$ )。

[0424] 步骤2:N-(4-(4-氟苯氧基)苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830147)

[0425]



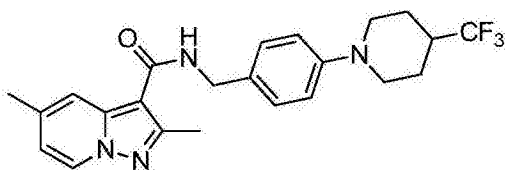
[0426] 合成方法如实施例1中的步骤4和9,两步产率80.6%。

[0427]  $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.52(d, $J=6.8$ Hz,1H),7.99(t, $J=6.0$ Hz,1H),7.72(s,1H),7.37(d, $J=8.4$ Hz,2H),7.20(m,2H),7.03(m,2H),6.97(d, $J=8.4$ Hz,2H),6.80(dd, $J=7.2,1.6$ Hz,1H),4.46(d, $J=6.0$ Hz,2H),2.54(s,3H),2.38(s,3H)。

[0428] MS(ESI), $m/z$ :390( $M^+H^+$ )。

[0429] 实施例43:2,5-二甲基-N-(4-(4-(三氟甲基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830149)

[0430]

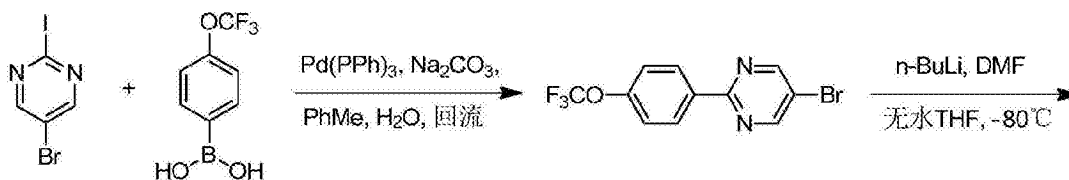


[0431] 合成方法如实施例1和6。

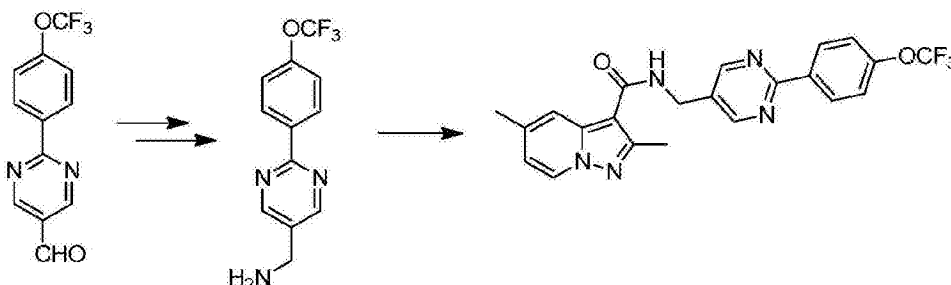
[0432]  $^1H$  NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ): $\delta$ 8.52(d, $J=6.8$ Hz,1H),7.90(t, $J=6.0$ Hz,1H),7.70(s,1H),7.21(d, $J=8.4$ Hz,2H),6.92(d, $J=8.4$ Hz,2H),6.79(dd, $J=6.8,1.6$ Hz,1H),4.38(d, $J=5.6$ Hz,2H),3.74(m,2H),2.68(m,2H),2.53(s,3H),2.44(m,1H),2.37(s,3H),1.86(m,2H),1.54(m,2H)。

[0433] MS(ESI), $m/z$ :431( $M^+H^+$ )。

[0434] 实施例44:2,5-二甲基-N-((2-(4-(三氟甲氧基)苄基)嘧啶-5-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺(TJ830150)

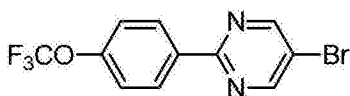


[0435]



[0436] 步骤1: 5-溴-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶

[0437]

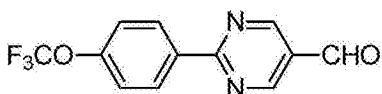


[0438] 将5-溴-2-碘嘧啶 (6.0g, 21.1mmol)、4-三氟甲氧基苯硼酸 (4.77g, 23.2mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.24g, 0.21mmol) 和碳酸钠 (4.46g, 42.12mmol) 溶于H<sub>2</sub>O (60mL) 和甲苯 (480mL) 的混合溶剂中, 加热至回流过夜。冷却反应至室温, 经2cm硅胶短柱过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗三次, 减压旋干溶剂, 经柱层析分离得到产物5.6g (83.6%)。

[0439] MS (ESI), m/z: 319 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0440] 步骤2: 2-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-5-甲醛

[0441]

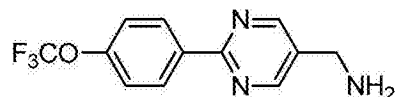


[0442] 将5-溴-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶 (3.2g, 9.72mmol) 溶于无水THF (100mL) 中, 氩气置换三次后降温至-80°C, 向反应体系中缓慢滴加2.4M正丁基锂 (4.86mL, 11.66mmol), 搅拌5min后, 再缓慢滴加无水DMF (12.4mL)。保持-80°C, 反应20min后, 升温至室温。向反应体系中缓慢加入大量水, 减压旋蒸溶剂, 再用乙酸乙酯萃取。经柱层析得到产物0.38g (14.8%)。

[0443] MS (ESI), m/z: 269 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0444] 步骤3: (2-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-5-取代)甲胺

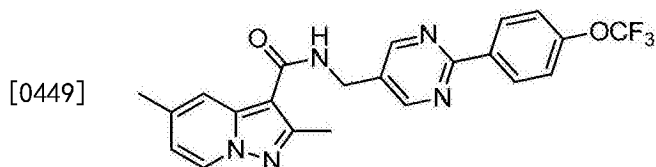
[0445]



[0446] 合成方法如实施例26中的步骤2、3和4。

[0447] MS (ESI), m/z: 270 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0448] 步骤: 4: 2,5-二甲基-N-((2-(4-(三氟甲氧基)苯基)嘧啶-5-取代)甲基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830150)

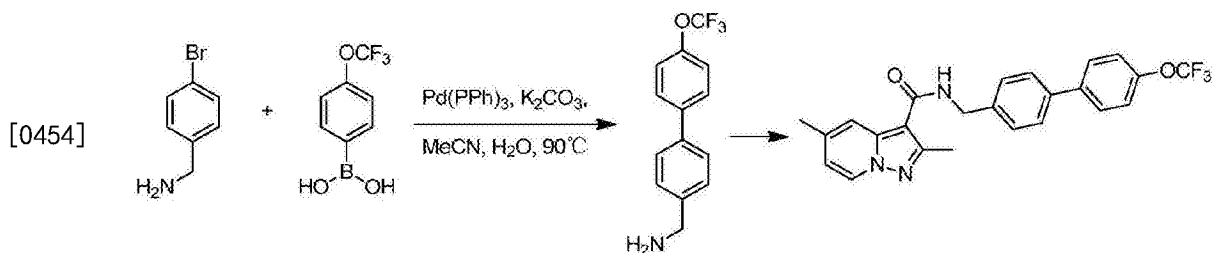


[0450] 合成方法如实施例1中的步骤9。

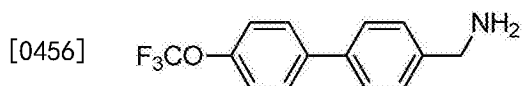
[0451]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.54 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.49 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.10 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 6.82 (dd,  $J=6.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.54 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (s, 3H), 2.39 (s, 3H)。

[0452] MS (ESI),  $m/z$ : 442 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ )。

[0453] 实施例45: 2,5-二甲基-N-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-取代)甲基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830151)



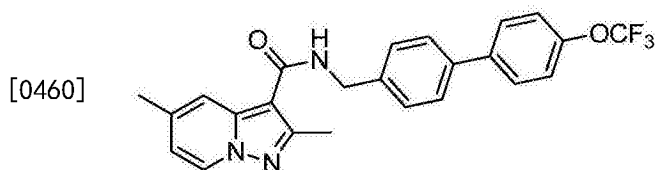
[0455] 步骤1: (4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-取代)甲胺



[0457] 将(4-溴苯基)甲胺(0.56g, 3.0mmol)、4-三氟甲氧基苯硼酸(0.68g, 3.3mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.17g, 0.15mmol)和碳酸钾(1.66g, 12mmol)溶于 $\text{H}_2\text{O}$ (6mL)和乙腈(34mL)的混合溶剂中,加热至 $90^\circ\text{C}$ 过夜。冷却反应至室温,经2cm硅胶短柱过滤,滤渣用乙酸乙酯洗三次,减压旋干溶剂,经柱层析分离得到产物0.72g(89.6%)。

[0458] MS (ESI),  $m/z$ : 268 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ )。

[0459] 步骤2: 2,5-二甲基-N-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-取代)甲基)吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830151)



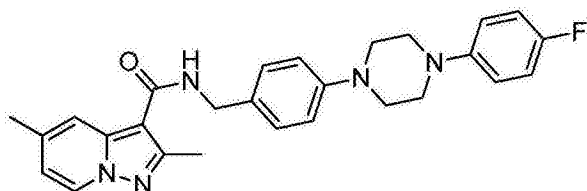
[0461] 合成方法如实施例1中的步骤9,产率67.3%。

[0462]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) :  $\delta$  8.53 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 78.04 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.77 (m, 3H), 7.66 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.45 (m, 4H), 6.81 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.56 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[0463] MS (ESI),  $m/z$ : 440 ( $\text{M}^+\text{H}^+$ )。

[0464] 实施例46: N-(4-(4-(4-氟苯基)哌嗪-1-取代)苄基)-2,5-二甲基-吡啶[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830152)

[0465]



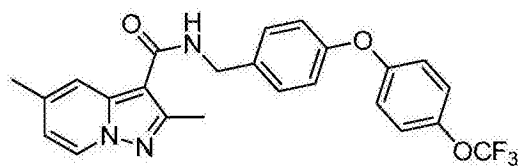
[0466] 合成方法如实施例1和6。

[0467]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.52 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.02 (m, 6H), 6.80 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.40 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.22 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。

[0468] MS (ESI),  $m/z$ : 458 ( $M^+ + H^+$ )。

[0469] 实施例47: 2,5-二甲基-N-(4-(4-(三氟甲氧基)苯基)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830153)

[0470]



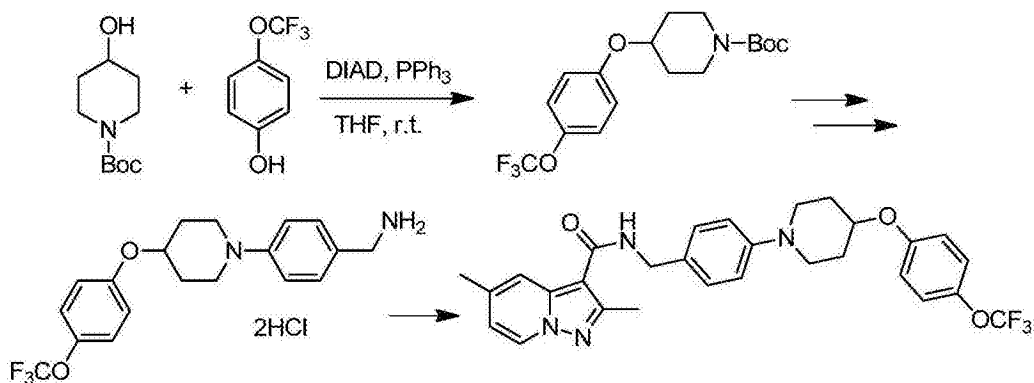
[0471] 合成方法如实施例42。

[0472]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.53 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.39 (m, 4H), 7.06 (m, 4H), 6.81 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 4.48 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[0473] MS (ESI),  $m/z$ : 456 ( $M^+ + H^+$ )。

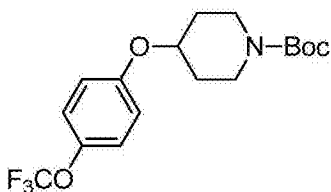
[0474] 实施例48: 2,5-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830161)

[0475]



[0476] 步骤1: 叔丁基4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-羧酸酯

[0477]



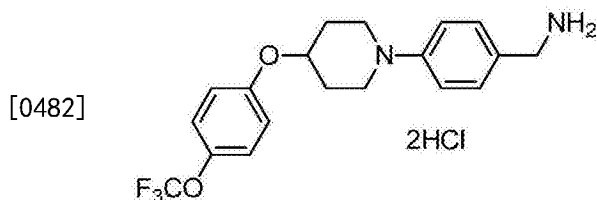
[0478] 将叔丁基4-羟基哌啶-1-羧酸酯 (1.08g, 5.37mmol)、4-三氟甲氧基苯酚 (1.05g, 5.9mmol) 和  $\text{PPh}_3$  (1.55g, 5.9mL) 溶于 THF (50mL) 中, 再向反应体系缓慢滴加 DIAD (1.19g, 5.9mmol)。反应 2h 后, 减压旋蒸溶剂, 加入大量水, 用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 经柱

层析得到产物1.37g (70.4%)。

[0479] tert-butyl 4-hydroxypiperidine-1-carboxylate

[0480] MS (ESI),  $m/z$ : 362 ( $M^+ + H^+$ )。

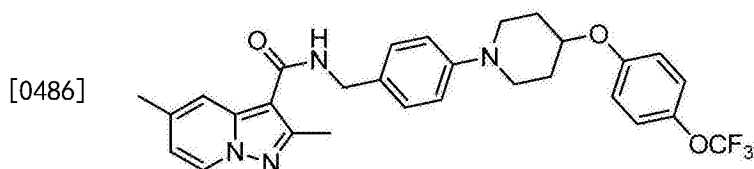
[0481] 步骤2: 4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-取代)苄基)甲胺二盐酸盐



[0483] 合成方法如实施例1中的步骤2, 3和4。

[0484] MS (ESI),  $m/z$ : 367 ( $M^+ + H^+$ )。

[0485] 步骤3: 2,5-二甲基-N-(4-(4-(4-(三氟甲氧基)苯氧基)哌啶-1-取代)苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ830161)

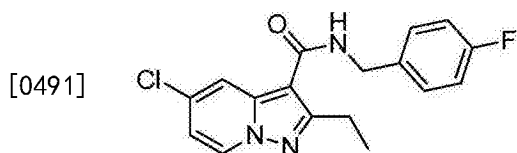


[0487] 合成方法如实施例1中的步骤9, 产率68.0%。

[0488]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.51 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.90 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (s, 1H), 7.27 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.08 (d,  $J=9.2\text{Hz}$ , 2H), 6.93 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.79 (dd,  $J=7.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 4.57 (m, 1H), 4.38 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.48 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.71 (m, 2H)。

[0489] MS (ESI),  $m/z$ : 539 ( $M^+ + H^+$ )。

[0490] 实施例49: 5-氯-2-乙基-N-(4-氟苄基)吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ4570004)

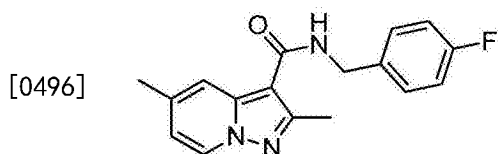


[0492] 合成方法如实施例1。

[0493]  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.73 (d,  $J=7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.25 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J=7.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 4.46 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.00 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.24 (t,  $J=7.6\text{Hz}$ , 3H)。

[0494] MS (ESI),  $m/z$ : 332 ( $M^+ + H^+$ )。

[0495] 实施例50: N-(4-氟苄基)-2,5-二甲基吡唑[1,5-a]吡啶-3-甲酰胺 (TJ4570006)



[0497] 合成方法如实施例6。

[0498]  $^1\text{HNMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.52 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (s,

1H), 7.39 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.80 (d, J=6.8Hz, 1H), 4.46 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。

[0499] MS (ESI), m/z: 298 (M<sup>+</sup>+H<sup>+</sup>)。

[0500] 实施例51:对自主发光结核菌的抑制活性。

[0501] 1.自主发光结核菌的准备:

[0502] 1.1培养发光菌

[0503] 将-80℃冻存的无抗性筛选标记的稳定的原代发光菌以2mL接种至含有50mL 7H9 (含有0.1%土温80)培养基的锥形瓶中,培养至OD值达到0.3-1.0之间。

[0504] 注:检测OD600值注意事项:将菌液加入检测杯后,用封口膜封住杯口,上下颠倒轻柔摇匀后立即检测,重复三次后取平均值。另外,在1.5mL EP管中检测荧光值,荧光值约在10-100万/mL以上为宜。

[0505] 1.2获得检测用菌液并置于384孔板

[0506] 将菌液以原液、稀释10、100及1000倍(稀释方法:取上一浓度100μL加入900μL 7H9培养基中为下一浓度,充分吹吸后继续依次稀释)。取荧光值达到2000-10000/25μL的稀释倍数稀释的菌液为检测用菌液。

[0507] 将稀释好的菌液用排枪加入到384孔板中,每孔25μL,将384孔板放入37℃孵箱内孵育约1-2小时后,检测各孔的荧光值,并将该荧光值的平均值纪录为Day 0荧光值。

[0508] 2.配制化合物溶液并置于384孔板保存

[0509] 各检测样品统一用DMSO配置为10mg/mL的母液,并进行3倍梯度稀释,阳性药利福平(RIF)和异烟肼(INH)用DMSO配置两个浓度,2mg/mL和1mg/mL。将化合物加入到384孔板中。在384孔板中,每孔50μL检测样品,-20℃保存。

[0510] 3.加药

[0511] 使用Echo520超声微量移液系统进行加药,检测样品每孔打样25nL(在总体积为0.025mL的7H9培养基中进行操作),形成以化合物终浓度从10μg/mL开始的3倍梯度稀释,终浓度分别为10mg/mL,3mg/mL,1mg/mL,0.3mg/mL,0.1mg/mL,0.03mg/mL,0.01mg/mL,0.003mg/mL,0.001mg/mL,0.0003mg/mL,0.0001mg/mL,0.00003mg/mL,0.00001mg/mL,0.000003mg/mL,0.000001mg/mL。阳性药分别从2mg/mL的母液孔加样125nL和12.5nL,及从1mg/mL的母液孔2.5nL到终体积0.025nL的培养基中,最后阳性药终浓度分别为10μg/mL,1μg/mL,0.1μg/mL。DMSO作为对照。在振荡器上震荡5min,继续培养。

[0512] 4.检测及数据分析

[0513] 37℃孵箱孵育,分别于24小时、48小时、72小时用envision酶标仪检测荧光值。以荧光值随时间逐渐降低的样品为有活性,其中,RLU为荧光值的相对光单位。结果如表1所示。

[0514] 表1.化合物对自主发光结核菌的MIC<sub>lux</sub>值

[0515]

化合物编号	MIC <sub>lux</sub>		化合物编号	MIC <sub>lux</sub>
TJ170298	A		TJ170322	A
TJ170371	B		TJ170372	A
TJ170375	A		TJ170381	A



TJ170385	A		TJ170386	C
TJ064814	B		TJ064819	C
TJ064851	B		TJ064854	A
TJ064872	C		TJ064889	A
TJ064983	C		TJ064985	B
TJ064987	C		TJ064995	B
TJ830003	C		TJ830008	A
TJ830012	C		TJ830028	A
TJ830025	A		TJ830047	A
TJ830069	B		TJ830070	C
TJ830072	A		TJ830073	B

[0516]

TJ830075	C		TJ830082	A
TJ830102	A		TJ830108	A
TJ830128	B		TJ830132	A
TJ830133	A		TJ830134	A
TJ830135	A		TJ830136	A
TJ830140	A		TJ830141	A
TJ830146	A		TJ830147	A
TJ830149	A		TJ830150	A
TJ830151	A		TJ830152	A
TJ830153	A		TJ830161	A
TJ4570004	C		TJ4570006	B

[0517] 活性范围:A表示 $<1\mu\text{g}/\text{mL}$ ,B表示 $1-10\mu\text{g}/\text{mL}$ ,C表示 $>10\mu\text{g}/\text{mL}$ 。

[0518] 实施例52:平板法测定本发明所述化合物的结核分枝杆菌MIC(最低抑菌浓度)

[0519] 1. 结核分枝杆菌标准株H37Rv的液体培养:在7H9培养基中培养,37°C摇床长培养至菌液600nm下吸光值( $\text{OD}_{600}$ )为0.3-0.7。

[0520] 2. 制作各个化合物不同浓度(化合物的浓度设计如表2所示)的7H11平板:所述化合物用DMSO溶解,配制的浓度按照1:1000加入培养基中,而对照只用相同量的DMSO加入到没有药物的平板中。

[0521] 3. MIC检测:用无菌水稀释结核分枝杆菌标准株H37Rv培养液至50倍得到母液,再将母液稀释成 $10^{-3}$ 和 $10^{-5}$ 的浓度,然后将这两个浓度的菌液各取0.5mL铺于上述7H11平板上,各两个重复。以加阳性药异烟肼 $0.1\mu\text{g}/\text{mL}$ 为对照。

[0522] 表2. 化合物的浓度设计

[0523]

化合物	菌液浓度 $10^{-3}$					菌液浓度 $10^{-5}$				
	浓度(ng/mL)					浓度(ng/mL)				
TJ170322	6.25	12.5	25	50	100	6.25	12.5	25	50	100
TJ170372	6.25	12.5	25	50	100	6.25	12.5	25	50	100
TJ170381	6.25	12.5	25	50	100	6.25	12.5	25	50	100
TJ170385	1.25	2.5	5	10	-	1.25	2.5	5	10	-
TJ170375	6.25	12.5	25	50	100	6.25	12.5	25	50	100
阳性对照异烟肼 ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.1					1				

[0524] 4. 结果及结果分析:

[0525] 在37°C环境中培养4周,统计每板菌落个数,分析数据,得出各化合物的MIC值,结果如表3所示。

[0526] 表3. 各化合物的MIC值

[0527]

化合物	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
TJ170322	0.1
TJ170372	0.01
TJ170381	0.1

[0528]

TJ170385	0.01
TJ170375	0.1
阳性对照异烟肼	$\leq 0.1$
阴性对照DMSO	-

[0529] 实施例53:所述化合物对临床分选的耐多药结核菌(MDR-TB)菌株的敏感性测定

[0530] 1. 结核分枝杆菌标准株H37Rv及临床分选的MDR-TB菌P91, P105和P103的液体培养:在7H9培养基中培养,37°C摇床长培养至菌液600nm下吸光值( $OD_{600}$ )为0.7以上。

[0531] 2. 制作化合物TJ170298的不同浓度(化合物的浓度设计如表4所示)的7H11平板:所述化合物用DMSO溶解,配制的浓度按照1:1000加入培养基中。

[0532] 3. MIC检测:用无菌水稀释各菌株的培养液至50倍得到母液,再将母液稀释成 $10^{-3}$ 和 $10^{-5}$ 的浓度,然后将这两个浓度的菌液各取0.5mL铺于上述7H11平板,各两个重复。以加阳性药RIF 10 $\mu\text{g/mL}$ 和1 $\mu\text{g/mL}$ 为对照。

[0533] 表4. 研究药物的浓度设计

菌株	P91	P105	P103	H37Rv
[0534] 化合物浓度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	10	10	10	10
	5	5	5	5
	2.5	2.5	2.5	2.5
	1.25	1.25	1.25	1.25
	0.625	0.625	0.625	0.625
	0.3	0.3	0.3	0.3
	0.15	0.15	0.15	0.15
	0.075	0.075	0.075	0.075

[0535] 4. 结果及结果分析:检测化合物TJ170298对临床分选的MDR-TB菌及标准H37Rv的MIC如表5:

[0536] 表5. 各化合物对临床分选的MDR-TB菌及标准H37Rv的MIC值

药物	菌株	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )
[0537] TJ170298	P91	<0.075
	P105	0.15
	P103	<0.075
	H37Rv	0.012
RIF	P91	1-10
	P105	>10
	P103	>10
	H37Rv	-

[0538] 上述结果表明,临床分选的MDR-TB菌对化合物TJ170298有很好的敏感性。说明化合物TJ170298对临床分选的MDR-TB菌株具有较好的抗菌活性。

[0539] 实施例54:本发明化合物体内抗结核病菌活性测定

[0540] 1. 结核分枝杆菌自主发光菌H37Ra的液体培养:在7H9培养基中培养,37°C摇床长培养至菌液发光值为22,000,000RLU/mL。

[0541] 2. 购买5-6周龄BALB/c雄性小鼠,进行感染实验:用自主发光菌H37Ra对每只进行BALB/c雄性小鼠尾静脉注射感染。1天后测定被感染的BALB/c雄性小鼠的发光值,对于发光值大于700RLU/只的BALB/c雄性小鼠进行随机分组。

[0542] 3. 化合物体内活性测定:将不同浓度,不同种类的化合物分别对感染的BALB/c雄性小鼠在感染2天后开始进行灌胃治疗,每天灌胃一次,连续灌胃6天,具体治疗用量如表6所示:

[0543] 表6. 化合物治疗用量

化合物	溶剂	化合物 每次用量 ( $\mu\text{L}$ )	浓度( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	对应剂量 ( $\text{mg}/\text{kg}$ )
L298 (TJ170298)	CMCNa	200	10	100
	食用油	100	5	25
	CMCNa	200	2	20
L372 (TJ170372)	CMCNa	200	10	100
	食用油	200	5	50
	CMCNa	200	2	20
L385 (TJ170385)	CMCNa	200	10	100
	食用油	100	5	25
	CMCNa	200	2	20
阳性对照 利福平	CMCNa	200	4	40
阴性对照 CMCNa	CMCNa	200	-	-

[0544] 4. 实时监测化合物的体内抗结核病菌活性: 分别测定day0, day2, day4活体小鼠内自主发光菌的发光数值, 从而实时检测化合物体内抗结核病菌活性。

[0546] 实验结果如图1-4所示, 化合物L298, L385, L372对H37Ra有明显的体内抗结核病菌活性, 活性与阳性对照利福平相当或更优, 但对脾脏内抗结核病菌活性较阳性对照利福平差。

[0547] 实施例55: 化合物TJ170298和TJ170385的药代动力学研究

[0548] 1. 给药与样品采集

[0549] a. 大鼠静脉给药: SD大鼠3只, 体重180~220g。给药前禁食12h, 试验期间少量进食, 饮水自由。按2mg/kg的剂量静脉注射给予化合物TJ170298和TJ170385。给药后2min, 10min, 30min, 1.0h, 2.0h, 3.0h, 4.0h, 6.0h, 8.0h, 12.0h, 21h, 24.0h, 30h, 36h, 48h, 60h, 72h, 分别经眼眶取血约0.3mL, 置肝素化试管中, 6000rpm离心10min, 分离血浆, 4℃保存待测。

[0550] b. 大鼠口服给药: SD大鼠3只, 体重180~220g。给药前禁食12h, 试验期间少量进食, 自由饮水。分别按10mg/kg的剂量口服给予化合物TJ170298和TJ170385。给药后5min, 10min, 30min, 1.0h, 2.0h, 3.0h, 4.0h, 6.0h, 8.0h, 12.0h, 21h, 24.0h, 30h, 36h, 48h, 60h, 72h, 分别经眼眶取血约0.3mL置肝素化试管中, 6000rpm离心10min, 分离血浆, 4℃保存待测。

[0551] 2. 血浆样品测定

[0552] a. 血浆样品处理

[0553] 向50 $\mu\text{L}$ 上述血浆样品中加入150 $\mu\text{L}$ 内标溶液(5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 乙腈溶液), 混匀; 涡流混合2min, 离心30min(13000rpm, 4℃), 取上清于另一离心管中, 取20 $\mu\text{L}$ 进行LC/MS/MS分析。

[0554] b. 标准曲线的配制

[0555] 取大鼠空白血浆50 $\mu\text{L}$ , 依次加入化合物标准系列溶液10 $\mu\text{L}$ , 配制相当于血浆浓度

为20,50,100,500,1000,2000,4000,6000,12000,40000ng/mL的化合物血浆样品,按“血浆样品处理”项下操作,建立标准曲线。以待测物浓度(x)为横坐标,待测物与内标物的峰面积比值(y)为纵坐标,用加权( $W=1/x^2$ )最小二乘法进行回归运算,求得直线回归方程,即为标准曲线。

[0556] c.数据处理和分析

[0557] 采用DAS 2.0软件计算大鼠给药后的药代动力学参数。

[0558] 表7.化合物在SD大鼠体内的药代动力学性质参数

	TJ170298(盐酸盐)		TJ170385	
	口服	静脉	口服	静脉
动物数量	♂3	♂3	♂3	♂3
剂量 (mg/kg)	10	2	10	2
[0559] AUC(0-∞) (ug/L*h)	4697.704	3897.612	9591.85	2028.972
T <sup>1/2</sup> (h)	19.699	19.975	27.374	10.933
Tmax (h)	2	0.033	2	-
Cmax (ug/L)	509	1548.333	644.333	1042.5
BA (%)	24.1%		94.5%	

[0560] AUC(Area Under the Curve):血药浓度-时间曲线下的面积,代表药物的生物利用度(药物在人体中被吸收利用的程度),AUC大则生物利用度高,反之则低。AUC全称为area under concentration-time curve。

[0561] Cmax:药峰浓度(Peak Concentration)系指血药浓度——时间曲线上的最大血药浓度值,即用药后所能达到的最高血浆药物浓度。药峰浓度与药物的临床应用密切相关。药峰浓度达到有效浓度才能显效,而如高出了安全的范围则可显示毒性的反应。此外,药峰浓度还是衡量制剂吸收和安全性的一个重要指标。

[0562] T<sup>1/2</sup>(half life time):半衰期。是指体内药物浓度下降一半所需要的时间,反映药物通过生物转化或排泄从体内消除的快慢。

[0563] Tmax:(Peak Time)药峰时间,系指在给药后人体血浆药物浓度曲线上达到最高浓度(药峰浓度)所需的时间。药峰时间短,表示药物吸收快、起效迅速,但同时消除也快;而药峰时间长,则表明药物吸收和起效较慢,药物作用持续时间也往往延长。药峰时间是应用药物和研究制剂的一个重要指标。

[0564] BA(bioavailability):生物利用度。是指药物吸收进入大循环的速度和程度。生物利用度分为绝对生物利用度和相对生物利用度。绝对生物利用度是指该药物静脉注射时100%被利用,该药物的其它剂型与其剂量相等时被机体吸收利用的百分率;相对生物利用度则是以某种任意指定的剂型(如口服水制剂)为100%被利用,然后测定该药物其它剂型在相同条件下的百分利用率。

[0565] 由表7知,化合物TJ170298和TJ170385均有很好的药代动力学特性。

[0566] 以上所述实施例仅表达了本发明的几种实施方式,其描述较为具体和详细,但不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是,对于本领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干变形和改进,这些都属于本发明的保

---

护范围。因此,本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准。

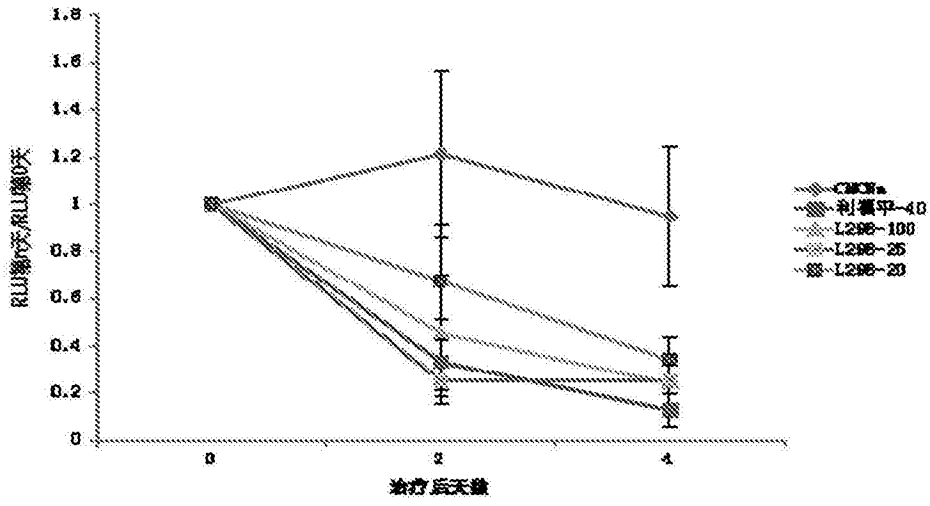


图1

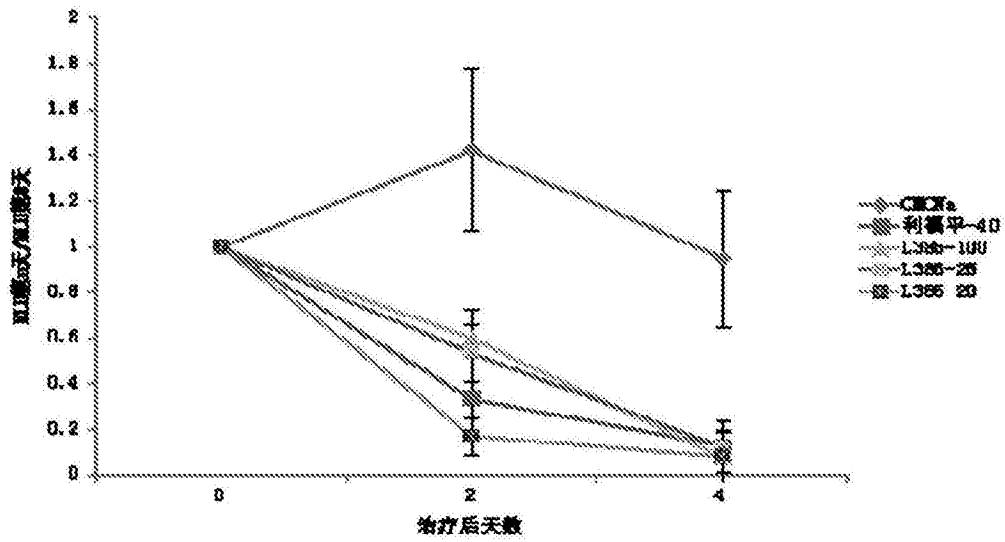


图2

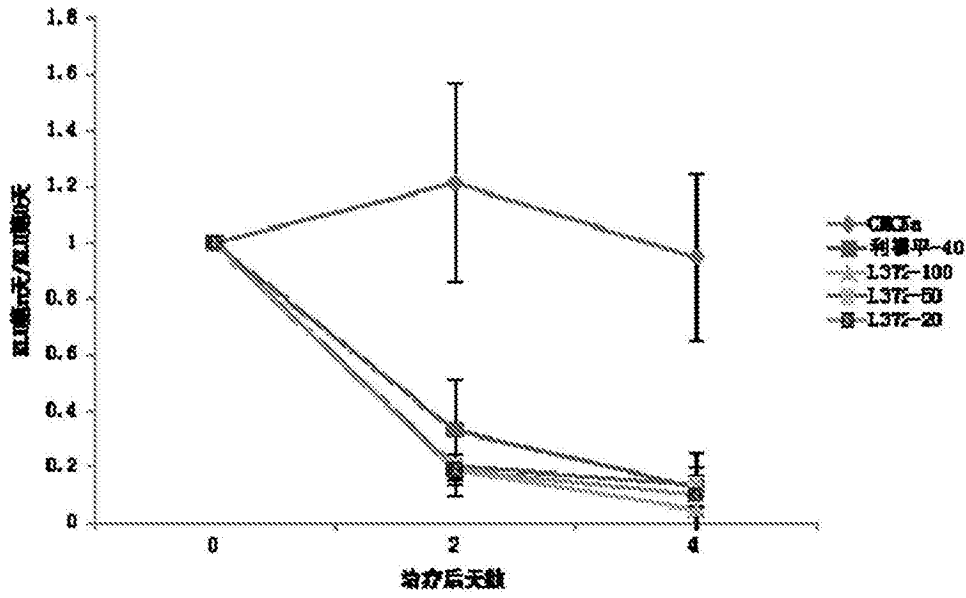


图3

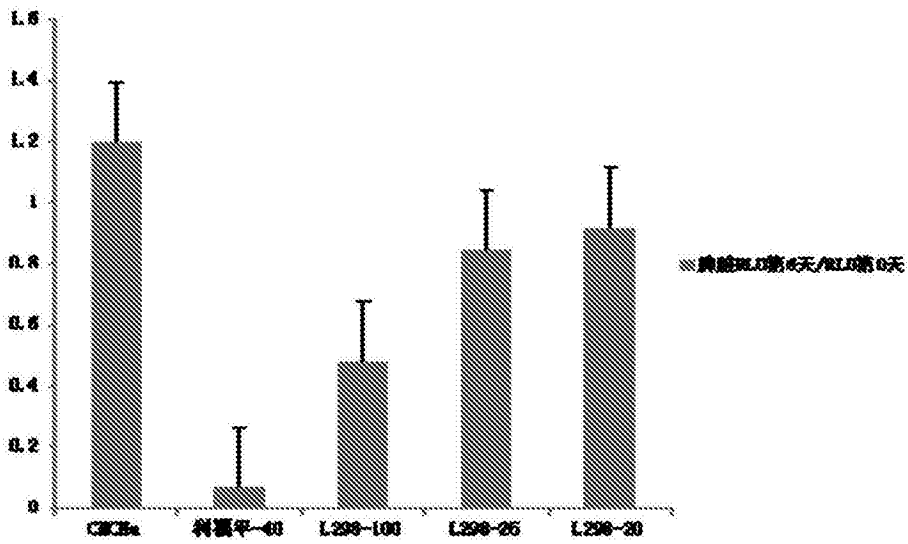


图4