



(10) 授权公告号 CN 112135821 B

(45) 授权公告日 2024.05.31

(21) 申请号 201980029405.9

(22) 申请日 2019.05.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112135821 A

(43) 申请公布日 2020.12.25

(30) 优先权数据
18171084.9 2018.05.07 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2020.10.30

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2019/061532 2019.05.06

(87) PCT国际申请的公布数据
W02019/215075 EN 2019.11.14

(73) 专利权人 方济各安吉利克化学联合股份有
限公司
地址 意大利罗马

(72) 发明人 G·弗尔洛蒂 C·卡瓦里斯基亚
R·布翁菲戈里欧 R·姆布拉托
T·亚科安杰利

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 李华英

(51) Int.Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 102239150 A, 2011.11.09
CN 103929963 A, 2014.07.16
CN 104093712 A, 2014.10.08
CN 106535890 A, 2017.03.22
CN 112020501 A, 2020.12.01
CN 104080781 A, 2014.10.01

审查员 申俊杰

权利要求书2页 说明书30页

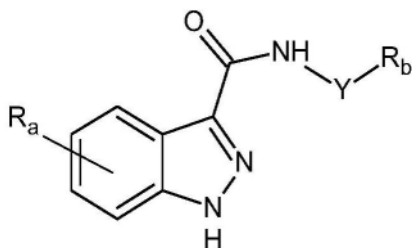
(54) 发明名称

作为糖原合酶激酶3 β 抑制剂的1H-吡啶-3-
甲酰胺化合物

(57) 摘要

本发明涉及作为糖原合酶激酶3 β (GSK-3 β) 抑制剂的1H-吡啶-3-甲酰胺化合物及其在治疗GSK-3 β -相关疾病中的用途,例如, (i) 胰岛素抵抗疾病; (ii) 神经变性疾病; (iii) 情感障碍; (iv) 精神分裂性障碍; (v) 癌性疾病; (vi) 炎症; (vii) 骨质疏松症; (viii) 心脏肥大; (ix) 癫痫; 和(x) 神经性疼痛。

1. 具有如下通式 (I) 的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物及其与药学上可接受的有机酸和碱的加成盐或其与药学上可接受的无机酸和碱的加成盐:



其中

R_a 为具有3-12个成员的脂族或芳族碳环或杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、羟基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基氨基;

Y为价键、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

R_b 为具有由碳原子和至少一个选自S和O的杂原子组成的5-10个成员的脂族杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

条件是,当 R_b 为噁烷基时,Y不为价键,且当 R_b 为氧杂环戊烷基且 R_a 为吡啶基或一氟吡啶基时,Y不为 $-CH_2-$ 基团。

2. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中 R_a 为具有4-10个成员的脂族或芳族碳环或杂环。

3. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中 R_a 为具有5-6个成员的脂族或芳族碳环或杂环。

4. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中 R_a 为具有6个成员的芳族碳环或杂环。

5. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中Y为价键或 C_1 - C_6 烷基。

6. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中 R_b 为具有由碳原子和至少一个选自S和O的杂原子组成的5-6个成员的脂族杂环。

7. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中 R_b 为具有由碳原子和至少一个氧原子组成的5-6个成员的脂族杂环。

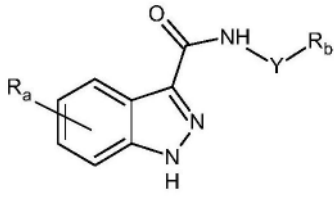
8. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中 R_b 为硫杂环戊烷基、氧杂环戊烷基、硫杂环己烷基或噁烷基。

9. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中 R_b 为1,1-二氧化硫杂环戊烷基、氧杂环戊烷基或噁烷基。

10. 权利要求1的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中所述 C_1 - C_6 烷基氨基为 C_1 - C_6 烷基,其中烷基链的一个或多个氢原子被具有式 $-NR_1R_2$ 的氨基取代,其中 R_1 和 R_2 独立地为氢原子、 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基和苯基,或 R_1 和 R_2 与氮原子一起形成具有5-6个成员的脂族杂环,其任选地包含至少另一个选自N、S和O的杂原子。

11. 权利要求10的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其中由 R_1 和 R_2 与上述 $-NR_1R_2$ 氨基的氮原子一起形成的所述脂族杂环为吡咯烷、噁唑烷、噻唑烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉环。

12. 具有如下通式 (I) 的 1H-吡唑-3-甲酰胺化合物及其与药学上可接受的有机酸和碱的加成盐或其与药学上可接受的无机酸和碱的加成盐在制备用于治疗归因于 GSK-3 β 的不受控制的活化和/或超表达的疾病的药物中的用途:



其中

R_a 为具有 3-12 个成员的脂族或芳族碳环或杂环, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、羟基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基氨基;

Y 为价键、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

R_b 为具有由碳原子和至少一个选自 S 和 O 的杂原子组成的 5-10 个成员的脂族杂环, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、氧代 (=O)、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

所述疾病选自: (i) 胰岛素抵抗疾病; (ii) 神经变性疾病; (iii) 情感障碍; (iv) 精神分裂性障碍; (v) 炎症; (vi) 骨质疏松症; (vii) 心脏肥大; (ix) 癫痫; 和 (x) 神经性疼痛。

13. 权利要求 12 的 1H-吡唑-3-甲酰胺的用途, 其中所述胰岛素抵抗疾病选自 2 型糖尿病、X 综合征、肥胖症和多囊卵巢综合征。

14. 权利要求 12 的 1H-吡唑-3-甲酰胺的用途, 其中所述神经变性疾病选自帕金森病和亨廷顿病。

15. 权利要求 12 的 1H-吡唑-3-甲酰胺的用途, 其中所述情感障碍选自双相情感障碍和抑郁症。

16. 权利要求 15 的 1H-吡唑-3-甲酰胺的用途, 其中所述情感障碍选自 I 型双相情感障碍、II 型双相情感障碍、循环性精神病和未另行说明的双相情感障碍 (BD-NOS)。

17. 权利要求 15 的 1H-吡唑-3-甲酰胺的用途, 其中所述抑郁症选自非典型抑郁症 (AD)、忧郁性抑郁症、重症精神病性抑郁症 (PMD)、紧张型抑郁症、产后抑郁症 (PPD)、季节性情感障碍 (SAD)、心境恶劣和未另行说明的抑郁症 (DD-NOS)。

18. 权利要求 12 的 1H-吡唑-3-甲酰胺的用途, 其中所述精神分裂性障碍选自偏执型精神分裂症、错乱型精神分裂症、紧张型精神分裂症、单纯型精神分裂症、残留型精神分裂症和未分化型精神分裂症。

19. 药物组合物, 包含有效量的至少一种如上述权利要求 1-11 任一项中所定义的式 (I) 的化合物、其与药学上可接受的有机酸或碱的盐、或其与药学上可接受的无机酸或碱的盐和至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂。

作为糖原合酶激酶3 β 抑制剂的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物

技术领域

[0001] 本发明涉及作为糖原合酶激酶3 β (GSK-3 β) 抑制剂起作用的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物及其在治疗GSK-3 β -相关疾病中的用途,所述疾病例如为(i)胰岛素抵抗疾病(insulin-resistance disorder);(ii)神经变性疾病;(iii)情感障碍;(iv)精神分裂性障碍;(v)癌性疾病;(vi)炎症;(vii)骨质疏松症;(viii)心脏肥大;(ix)癫痫和(x)神经性疼痛。

背景技术

[0002] 蛋白激酶构成结构相关酶的大家族,其将磷酸基团从高能供体分子(例如腺苷三磷酸,ATP)转移至特异性底物,通常是蛋白质。磷酸化后,该底物进行功能改变,通过这种改变激酶可以调节各种生物功能。

[0003] 一般而言,可以根据被磷酸化的底物的不同将蛋白激酶分成几个种类。例如,丝氨酸/苏氨酸激酶使丝氨酸或苏氨酸氨基酸侧链上的羟基磷酸化。

[0004] 糖原合酶激酶3 (GSK-3) 是组成型活性多功能酶,其在最近被发现,属于丝氨酸/苏氨酸激酶种类。

[0005] 人GSK-3被两种不同和独立的基因编码,产生分别具有约51和47kDa分子量的GSK-3 α 和GSK-3 β 蛋白。两种同种型在其激酶结构域中共有几乎相同的序列,而在激酶结构域外部,其序列显著不同(Benedetti等人,Neuroscience Letters,2004,368,123-126)。GSK-3 α 是多功能蛋白丝氨酸激酶,而GSK-3 β 是丝氨酸-苏氨酸激酶。

[0006] 已经发现GSK-3 β 广泛地在所有组织中表达,其中广泛的表达在成年人脑中,这启示了在神经元信号传导途径中的基础作用(Grimes和Jope,Progress in Neurobiology,2001,65,391-426)。对糖原合酶激酶3的关注归因于其在各种生理学途径中的作用,例如,代谢、细胞周期、基因表达、胚胎发育、癌发生和神经保护(Geetha等人,British Journal Pharmacology,2009,156,885-898)。

[0007] GSK-3 β 最初因其在调节糖原合酶在将葡萄糖转化成糖原中的作用而被鉴定(Embi等人,Eur J Biochem,1980,107,519-527)。GSK-3 β 显示对糖原合酶的高度特异性。

[0008] 2型糖尿病是涉及GSK-3 β 的第一种疾病状态,这归因于其在胰岛素信号传导途径的几个方面中的负调节作用。在这种途径中,3-磷酸肌醇-依赖性蛋白激酶1 (PKB) 活化PKB,其进而使GSK-3 β 失活。这种GSK-3 β 的失活导致糖原合酶去磷酸化和活化,这有助于糖原合成(Cohen等人,FEBS Lett.,1997,410,3-10)。此外,预计GSK-3 β 选择性抑制剂增强前驱糖尿病(prediabetic)胰岛素抵抗大鼠骨骼肌中的胰岛素信号传导,由此使得GSK-3 β 成为治疗前驱糖尿病状态中骨骼肌胰岛素抵抗的富有吸引力的靶标(Dokken等人,Am J.Physiol.Endocrinol.Metab.,2005,288,E1188-E1194)。

[0009] 还发现GSK-3 β 为因胰岛素抵抗疾病例如X综合征、肥胖症和多囊性卵巢综合征导致的其他病理状态中的潜在药物靶标(Ring DB等人,Diabetes,2003,52:588-595)。

[0010] 已经发现GSK-3 β 涉及阿尔茨海默病中的病理性tau的异常磷酸化(Hanger等人,

Neurosci.Lett.,1992,147,58-62;Mazanetz and Fischer,Nat Rev Drug Discov.,2007,6,464-479;Hong和Lee,J.Biol.Chem.,1997,272,19547-19553)。此外,经证实载脂蛋白ApoE4和 β -淀粉样蛋白诱导的GSK-3 β 早期活化可以导致细胞凋亡和tau高度磷酸化(Cedazo-Minguez等人,Journal of Neurochemistry,2003,87,1152-1164)。在阿尔茨海默病的其他方面中,还报道了GSK-3 β 在分子水平上活化的相关性(Hernandez和Avila,FEBS Letters,2008,582,3848-3854)。

[0011] 此外,已经证实GSK-3 β 涉及与帕金森病相关的神经变性的起源和维持(Duka T.等人,The FASEB Journal,2009;23,2820-2830)。

[0012] 根据这些实验观察结果,GSK-3 β 抑制剂可以应用于治疗与Tau病变(tauopathies)相关神经病理学后果以及认知和注意缺陷;阿尔茨海默病;帕金森病;亨廷顿病(GSK-3 β 涉及这样的缺陷和疾病公开在Meijer L.等人,TRENDS Pharm Sci,2004;25,471-480中);痴呆,例如、但不限于血管性痴呆、外伤后痴呆、因脑膜炎导致的痴呆等;急中风;跌打损伤;脑血管意外;脑和脊髓创伤;周围神经病;视网膜病变和青光眼(GSK-3 β 涉及这样的病症公开在W02010/109005中)。

[0013] 此外,GSK-3 β 与情感障碍相关,例如双相情感障碍、抑郁症和精神分裂症。

[0014] 抑制GSK-3 β 可能是情绪稳定剂的重要治疗靶标且调节GSK-3 β 可能涉及用于精神病学的其他药物的治疗作用。在情感障碍、双相情感障碍、抑郁症和精神分裂症中失调的GSK-3 β 可以具有多重作用,其可能影响神经可塑性,例如调节神经元结构、神经发生、基因表达和神经元对应激的潜在致命性情况的响应能力(Jope和Roh,Curr.Drug Targets,2006,7,1421-1434)。

[0015] 在锂和丙戊酸盐研究中突出显示了GSK-3 β 在情感障碍中的作用(Chen等人,J.Neurochem.,1999,72,1327-1330;Klein和Melton,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1996,93,8455-8459),它们两者均为GSK-3 β 抑制剂并且用于治疗情感障碍。还存在来自遗传观点的报告,它们支持GSK-3 β 在双相情感障碍的疾病生理学中的作用(Gould,Expert.Opin.Ther.Targets,2006,10,377-392)。

[0016] 据报道在具有精神分裂症的个体的外周淋巴细胞和脑中AKT1蛋白水平及其GSK-3 β 在丝氨酸-9上的磷酸化减少。因此,这一发现支持了AKT1-GSK-3 β 信号传导中的改变促成了精神分裂症发病机制的提议(Emamian等人,Nat Genet,2004,36,131-137)。

[0017] 另外,GSK-3 β 在癌症中的作用是被普遍接受的现象。

[0018] 已经证实抑制GSK-3 β 的小分子在一些具体癌症治疗中的潜在作用(Jia Luo,Cancer Letters,2009,273,194-200)。GSK-3 β 表达和活化与前列腺癌进展相关(Rinnab等人,Neoplasia,2008,10,624-633),且还提出抑制GSK3 β 作为胰腺癌(Garcea等人,Current Cancer Drug Targets,2007,7,209-215)和卵巢癌(Qi Cao等人,Cell Research,2006,16,671-677)的特异性靶标。在结肠直肠癌细胞中紧急抑制GSK-3 β 活化p53-依赖性细胞凋亡并且拮抗肿瘤生长(Ghosh等人,Clin Cancer Res 2005,11,4580-4588)。

[0019] GSK-3 β 在MLL-相关白血病中的功能作用的鉴定启示GSK-3 β 抑制可能是富有希望的疗法,其选择性地用于依赖于HOX超表达的转化的细胞(Birch等人,Cancer Cell,2010,17,529-531)。

[0020] GSK-3 β 涉及大量炎症性信号传导途径,例如,已经证实GSK-3 β 抑制诱导抗炎细胞

因子IL-10分泌等。根据这一发现,GSK-3 β 抑制剂可以用于调节炎症抑制(G.Klamer等人, *Current Medicinal Chemistry*,2010,17(26),2873-2281,Wang等人, *Cytokine*,2010,53,130-140)。

[0021] 近期研究还鉴定了GSK-3 β 在一些不同疾病中的作用,例如骨质疏松症、心肌肥大、癫痫和神经性疼痛。

[0022] 在上述情况中,已经证实抑制GSK-3 β 增加骨量,正如J.Feng等人在“Photoactivation of TAZ via Akt/GSK-3 β signaling pathway promotes osteogenic differentiation”,*Int J Biochem Cell Biol*.2015Sep;66:59-68中报道的。他揭示出小剂量激光疗法(LPLI)活化的Akt/GSK3 β /TAZ(具有PDZ-结合基元的转录辅激活物)促进成骨细胞分化的新机制。这项技术通过抑制依赖于Akt/GSK-3 β 信号传导的其丝氨酸磷酸化增加了蛋白水平和TAZ的核聚集。

[0023] GSK-3 β 为心脏细胞中的重要抗肥大因子,其可调节核内停留和特异性底物活化T细胞的核因子(NFAT)的活性。在肥大刺激下,即在睾酮的刺激下,GSK-3 β 在Ser9上被磷酸化,从而抑制了其活性,导致NFAT过度活化并随后增加了心肌细胞肥大(Duran J.等人, *GSK-3 β /NFAT Signaling Is Involved in Testosterone-Induced Cardiac Myocyte Hypertrophy*.*PLoS One*.2016年12月15日;11(12))。

[0024] Z.Li等人在“Valproate Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis in SH-SY5Y Cells via the AKT/GSK-3 β Signaling Pathway”,*Int J Mol Sci*.2017Feb 8;18(2)中强调了丙戊酸盐(VPA)与AKT和GSK-3 β 途径的相关性。VPA治疗上调AKT的磷酸化,并且抑制GSK-3 β 的表达。这一发现启示VPA的神经保护作用还通过活化AKT/GSK-3 β 信号传导途径来介导。

[0025] 最后,M.Rahmati等人在“Decreased Activity in Neuropathic Pain Form and Gene Expression of Cyclin-Dependent Kinase5 and Glycogen Synthase Kinase-3 Beta in Soleus Muscle of Wistar Male Rats”,*Iran Red Crescent Med J*.2015Jun;17(6)中证实,神经性疼痛中的GSK-3 β 增加可以进一步促进疼痛相关障碍和比目鱼肌萎缩。

[0026] 有关GSK-3 β 、其功能、其治疗潜能及其可能的抑制剂的综述在S.Phukan等人,“GSK-3 β :role in therapeutic landscape and development of modulators”,*British Journal of Pharmacology* (2010),160,1-19和E.Beurel等人,“Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3):Regulation,actions,and diseases”,*Pharmacology&Therapeutics* 148(2015)114-131中给出。

[0027] WO 2004/014864公开了1H-吡唑-3-甲酰胺化合物作为选择性细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂。推定这种化合物用于治疗癌症(通过CDK₂介导的机制)和神经变性疾病,特别是阿尔茨海默病(通过CDK₅介导的机制)和作为抗病毒药和抗真菌药(通过CDK₇、CDK₈和CDK₉介导的机制)。

[0028] 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)是丝氨酸/苏氨酸激酶,首先发现了它们在调节细胞周期中的作用。CDK还涉及调节转录、mRNA加工和神经细胞分化。这种激酶仅在其与调节亚单位即细胞周期蛋白发生相互作用和结合之后活化。

[0029] WO2015143380A1和US9745271B2公开了1H-吡唑-3-甲酰胺化合物,其作为治疗障碍(疾病)的活性成分,所述障碍的特征在于Wnt途径信号传导活化(例如癌症、异常细胞增

殖、血管发生、阿尔茨海默病、肺病、纤维变性疾病、软骨组织(软骨)缺陷和骨关节炎);调节由Wnt途径信号传导介导的细胞事件和与DYRK1A过表达相关的神经学病症/障碍/疾病。

[0030] 此外,还将1H-吡唑-3-甲酰胺化合物描述为治疗慢性和神经性疼痛的止痛药(例如,参见W02004/074275和W02004/101548)和用于治疗胃肠道病症、中枢神经系统障碍和心血管疾病的5-HT₄受体拮抗剂(例如,参见W01994/10174)。

[0031] 最终,某些作为糖原合酶激酶3 β (GSK-3 β)抑制剂的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物及其在治疗GSK-3 β -相关障碍中的用途已经在国际专利公开号W02013124158和W02013124169中公开,例如(i)胰岛素抵抗疾病;(ii)神经变性疾病;(iii)情感障碍;(iv)精神分裂性障碍;(v)癌症疾病;和(vi)炎症。

发明内容

[0032] 因为直到最近才发现GSK-3 β 为药理学靶标,所以对找到选择性抑制GSK-3 β 的化合物存在强烈需求。

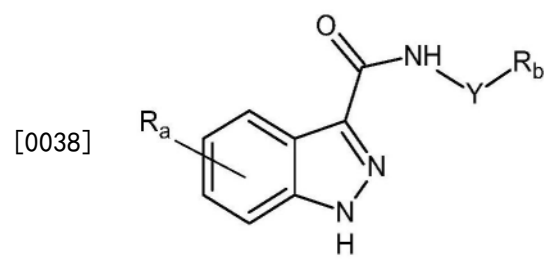
[0033] 申请人令人意外地发现下式(I)的新的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物。

[0034] 申请人还令人意外地发现,所述新化合物能够抑制GSK-3 β 并且在与其他激酶比较时对GSK-3 β 具有极高亲和力,并且在hERG通道方面具有增加的选择性。

[0035] 因此,所述化合物能够选择性地抑制GSK-3 β ,不与可能负责心血管系统中的不良副作用的hERG离子通道发生相互作用。

[0036] 因此,根据本发明的化合物能够用于治疗归因于GSK-3 β 不受控制的活化和/或超表达的病理状态,其选自:(i)胰岛素抵抗疾病,例如2型糖尿病、X综合征、肥胖症和多囊性卵巢综合征;(ii)神经变性疾病,例如帕金森病、阿尔茨海默病和亨廷顿病;(iii)情感障碍,例如双相情感障碍和抑郁症;(iv)精神分裂性障碍;(v)癌性疾病,例如前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌和结肠-直肠癌和MLL-相关白血病;(vi)炎症;(vii)骨质疏松症;(viii)心脏肥大;(ix)癫痫;和(x)神经性疼痛。

[0037] 然后在第一个方面中,本发明涉及具有如下通式(I)的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物及其与药学上可接受的有机和无机酸以及碱的加成盐:



[0039] 其中

[0040] R_a为具有3-12个成员的脂族或芳族碳环或杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、C₁-C₆烷基、羟基C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、羟基C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆烷基氨基;

[0041] Y为价键、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基或C₂-C₆炔基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、-NH₂、C₁-C₃烷基和C₁-C₃烷氧基;

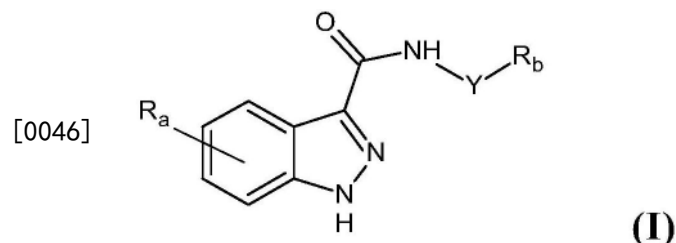
[0042] R_b为具有包含至少一个选自S和O的杂原子的5-10个成员的脂族杂环,其任选地被

一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、氧代(=O)、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基;

[0043] 条件是,当 R_b 为噁烷基(oxanyl)时,Y不为价键,且当 R_b 为氧杂环戊烷基(oxolanyl)且 R_a 为吡啶基或一氟吡啶基时,Y不为 $-CH_2-$ 基团。

[0044] 在第二个方面,本发明涉及药物组合物,其包含如上所述的式(I)的至少一种化合物和至少一种惰性药学上可接受的赋形剂。

[0045] 在第三个方面,本发明涉及具有如下通式(I)的1H-吲唑-3-甲酰胺化合物的用途:



[0047] 其中

[0048] R_a 为具有3-12个成员的脂族或芳族碳环或杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 C_1-C_6 烷基、羟基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、羟基 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷基氨基;

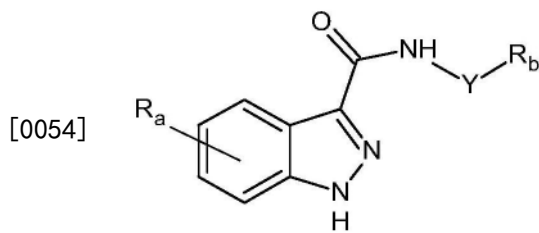
[0049] Y为价键、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基;

[0050] R_b 为具有包含至少一个选自S和O的杂原子的5-10个成员的脂族杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、氧代(=O)、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 烷氧基;

[0051] 及其与药学上可接受的有机和无机酸以及碱的加成盐;

[0052] 所述化合物用于治疗归因于GSK-3 β 不受控制的活化和/或超表达的病理状态,其选自:(i)胰岛素抵抗疾病,例如2型糖尿病、X综合征、肥胖症和多囊性卵巢综合征;(ii)神经变性疾病,例如帕金森病、阿尔茨海默病和亨廷顿病;(iii)情感障碍,例如双相情感障碍和抑郁症;(iv)精神分裂性障碍;(v)癌性疾病,例如前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌和结肠-直肠癌和MLL-相关白血病;(vi)炎症;(vii)骨质疏松症;(viii)心脏肥大;(ix)癫痫;和(x)神经性疼痛。

[0053] 在第四个方面,本发明涉及治疗归因于GSK-3 β 不受控制的活化和/或超表达的病理状态的方法,所述病理状态选自:(i)胰岛素抵抗疾病,例如2型糖尿病、X综合征、肥胖症和多囊性卵巢综合征;(ii)神经变性疾病,例如帕金森病、阿尔茨海默病和亨廷顿病;(iii)情感障碍,例如双相情感障碍和抑郁症;(iv)精神分裂性障碍;(v)癌性疾病,例如前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌和结肠-直肠癌和MLL-相关白血病;(vi)炎症;(vii)骨质疏松症;(viii)心脏肥大;(ix)癫痫;和(x)神经性疼痛,通过对有此需要的人体施用有效量的具有如下通式(I)的1H-吲唑-3-甲酰胺来进行:



[0055] 其中

[0056] R_a 为具有3-12个成员的脂族或芳族碳环或杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、羟基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基氨基;

[0057] Y为价键、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

[0058] R_b 为具有包含至少一个选自S和O的杂原子的5-10个成员的脂族杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基;

[0059] 及其与药学上可接受的有机和无机酸以及碱的加成盐。

[0060] 本发明还包括上述式(I)的化合物的前药、立体异构体和对映异构体。

[0061] 发明详述

[0062] 根据本发明的一个优选的实施方案,上述式(I)的 R_a 、 R_b 和Y的含义如下文中所定义。

[0063] 优选地, R_a 为具有4-10个成员的碳环或杂环,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、羟基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基氨基。

[0064] 更优选地, R_a 为具有5-6个成员的、任选地被一个或多个取代基取代的脂族或芳族碳环或杂环,所述取代基选自卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、羟基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基氨基。

[0065] 特别地,具有5-6个成员的脂族或芳族碳环或杂环可以选自苯基、环己烷、环戊烷、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、哌啶、哌嗪、咪唑、噻吩、吡咯、吡咯烷、咪唑、吗啉、噻唑、噻唑烷、噻二唑、噻二唑烷、噁唑、噁唑烷、异噁唑、异噁唑烷和吡唑。

[0066] 甚至更优选地, R_a 为具有6个成员的、任选地被一个或两个取代基取代的芳族碳环或杂环,所述取代基选自卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、羟基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、羟基 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基氨基。

[0067] 特别地, R_a 表示的芳族碳环为芳基或萘基。有利地, R_a 表示的芳族碳环为苯基。

[0068] 特别地, R_a 表示的芳族杂环为吡啶基、嘧啶基或吡咯基。有利地, R_a 表示的芳族杂环为吡啶基。

[0069] 优选地,Y为价键或 C_1 - C_6 烷基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基。

[0070] 更优选地,Y为 C_1 - C_6 烷基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、羟基、 $-NH_2$ 、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基。

[0071] 甚至更优选地,Y为 C_1 - C_3 烷基,其任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选

自卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基。

[0072] 优选地, R_b 为具有5-6个成员的包含至少一个选自S和O的杂原子的脂族杂环, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基。

[0073] 更优选地, R_b 为具有5-6个成员的包含至少一个氧原子的脂族杂环, 其任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自卤素、羟基、 $-\text{NH}_2$ 、氧代(=O)、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基。

[0074] 特别地, R_b 表示的脂族杂环为硫杂环戊烷基(thiolanyl)、氧杂环戊烷基(oxolanyl)、硫杂环己烷基(thianyl)和噁烷基(oxanyl)。有利地, R_b 表示的芳族杂环为1, 1-二氧化硫杂环戊烷基、氧杂环戊烷基或噁烷基。

[0075] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“ C_{1-6} 烷基”是指具有1—6个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、仲戊基、3-戊基、正己基、异己基、新己基、3-甲基-戊基、2,3-二甲基丁基。

[0076] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“羟基 C_1 - C_6 烷基”具有“ C_1 - C_6 烷基”的含义, 其中烷基链的一个或多个氢原子被羟基取代。作为实例, 术语羟基 C_1 烷基是指基团 $\text{HO}-\text{CH}_2-$ 。

[0077] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“ C_{1-4} 烷基”是指具有1—4个碳原子的直链或支链烷基, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0078] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“ C_1 - C_3 烷基”是指包含1-3个碳原子的直链或支链烷基链, 例如甲基、乙基、丙基、异丙基。

[0079] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“羟基 C_1 - C_3 烷基”具有“ C_1 - C_3 烷基”的含义, 其中烷基链的一个或多个氢原子被羟基取代。

[0080] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“ C_1 - C_6 烷氧基”是指包含1-6个碳原子的直链或支链烷氧基链, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、叔戊氧基、仲戊氧基、3-戊氧基、正己氧基、异己氧基、新己氧基、3-甲基-戊氧基、2,3-二甲基丁氧基。

[0081] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“羟基 C_1 - C_6 烷氧基”具有“ C_1 - C_6 烷氧基”的含义, 其中烷基链的一个或多个氢原子被羟基取代。作为实例, 术语羟基 C_1 烷氧基是指基团 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

[0082] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“ C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基”具有“ C_1 - C_6 烷基”的含义, 其中烷基链的一个或多个氢原子被 C_1 - C_6 烷氧基取代。作为实例, 术语 C_1 烷氧基 C_1 烷基是指基团 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2-$ 。

[0083] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“ C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷氧基”具有“ C_1 - C_6 烷氧基”的含义, 其中烷基链的一个或多个氢原子被另一个 C_1 - C_6 烷氧基取代。作为实例, 术语 C_1 烷氧基 C_1 烷氧基是指基团 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{O}-$ 。

[0084] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“ C_1 - C_3 烷氧基”是指包含1-3个碳原子的直链或支链烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基。

[0085] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“羟基 C_1 - C_3 烷氧基”具有“ C_1 - C_3 烷氧基”的含义, 其中烷基链的一个或多个氢原子被羟基取代。

[0086] 在本说明书和如下权利要求中, 术语“ C_2 - C_6 烯基”是指包含2-6个碳原子的二价直

链或支链烯烃链,例如乙烯基(-CH=CH-)、丙烯基(-CH=CH-CH₂-或-C(CH₃)=CH-)或丁烯基(-CH=CH-CH₂CH₂-或-CH₂CH=CH-CH₂-或-C(CH₃)=CH-CH₂-)、戊烯基(-C=C-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH₂-C=C-CH₂-或-C(CH₂CH₃)-C=C-)或己烯基(-C=C-CH₂CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH₂C=C-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂C(CH₃)-C=C-)。

[0087] 在本说明书和如下权利要求中,术语“C₂-C₄烯基”是指包含2-6个碳原子的二价直链或支链烯烃链,例如乙烯基(-CH=CH-)、丙烯基(-CH=CH-CH₂-或-C(CH₃)=CH-)或丁烯基(-CH=CH-CH₂CH₂-或-CH₂CH=CH-CH₂-或-C(CH₃)=CH-CH₂-)。

[0088] 在本说明书和如下权利要求中,术语“C₂-C₆炔基”是指包含2-6个碳原子的二价直链或支链炔基,例如乙炔基(-C≡C-)、丙炔基(-C≡C-CH₂-或-CH₂-C≡C-)、丁炔基(-C≡C-CH₂CH₂-或-CH₂-C≡C-CH₂-或-C(CH₃)-C≡C-)、戊炔基(-C≡C-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH₂-C≡C-CH₂-或-C(CH₂CH₃)-C≡C-)或己炔基(-C≡C-CH₂CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH₂C≡C-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂C(CH₃)-C≡C-)。

[0089] 在本说明书和如下权利要求中,术语“C₂-C₄炔基”是指包含2-4个碳原子的二价直链或支链炔基链,例如乙炔基(-C≡C-)、丙炔基(-C≡C-CH₂-或-CH₂-C≡C-)、丁炔基(-C≡C-CH₂CH₂-或-CH₂-C≡C-CH₂-或-C(CH₃)-C≡C-)。

[0090] 在本说明书和如下权利要求中,术语“C₁-C₆烷基氨基”具有“C₁-C₆烷基”的含义,其中一个或多个氢原子被具有式-NR₁R₂的氨基取代,其中R₁和R₂独立地为氢原子、C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基、C₂-C₄炔基和苯基,或R₁和R₂与氮原子一起形成具有5-6个成员的脂族杂环,其任选地包含至少另一个选自N、S和O的杂原子。

[0091] 优选地,由R₁和R₂与-NR₁R₂氨基的氮原子一起形成的脂族杂环为吡咯烷、噁唑烷、噻唑烷、哌啶、哌嗪、吗啉或硫代吗啉。有利地,由R₁和R₂与-NR₁R₂氨基的氮原子一起形成的脂族杂环为吡咯烷、哌啶或吗啉环。

[0092] 本发明的某些化合物可以以互变异构体形式存在,且本发明包括那些化合物的所有这类互变异构体形式,另有具体描述的除外。

[0093] 除非另有说明,否则本文描述的结构还意在包括该结构的所有立体化学形式;即每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体和非对映体混合物在本发明的范围内。因此,本发明包括基本上不含其他异构体(>90%,且优选>95%不含其他立体异构体,以摩尔为基准)的每种非对映异构体或对映体,以及此类异构体的混合物。

[0094] 根据常规方法,通过拆分外消旋混合物,例如通过形成非对映体盐,通过用旋光性酸或碱处理,可以得到特定的旋光异构体。适合的酸的实例为酒石酸,二乙酰基酒石酸,二苯甲酰基酒石酸(dibenzoyltartaric),二甲苯酰基酒石酸(ditoluoyltartaric)和樟脑磺酸(camphorsulfonic acid),然后通过结晶分离非对映异构体的混合物,然后从这些盐中释放旋光性碱。分离旋光异构体的不同方法涉及使用手性色谱柱,该手性色谱柱的最佳选择是使对映异构体的分离最大化。另一种方法涉及通过使本发明的化合物与活化形式的光学纯酸或光学纯的异氰酸酯反应来合成共价非对映异构体。合成的非对映异构体可以通过常规方法,例如色谱,蒸馏,结晶或升华来分离,然后水解以递送对映体纯的化合物。本发明的旋光化合物可以通过使用活性起始原料获得。这些异构体可以为游离酸、游离碱、酯或盐的形式。

[0095] 本发明的化合物可以放射性标记的形式存在,即所述化合物可以含有一个或多个原子,该原子包含不同于自然界中通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数。氢、碳、磷、氟和氯的放射性同位素分别包括³H、¹⁴C、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。包含那些放射性同位素和/或其他原子的其他放射性同位素的本发明的化合物在本发明的范围内。氘化同位素,即³H,和碳-14,即¹⁴C,由于其易于制备和可检测性而特别优选。

[0096] 通常可以通过本领域技术人员众所周知的方法来制备本发明的放射性标记的化合物。便利地,这种放射性标记的化合物可以通过实施本文公开的步骤来制备,除了用易于得到的放射性标记的试剂替代非放射性标记的试剂。

[0097] 本发明的化合物优选作为与药学上可接受的有机或无机酸或碱的盐使用。

[0098] 优选地,所述药学上可接受的有机酸选自草酸、马来酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、酒石酸、乳酸。

[0099] 优选地,所述药学上可接受的有机碱选自氨丁三醇、赖氨酸、精氨酸、甘氨酸、丙氨酸和乙醇胺。

[0100] 优选地,所述药学上可接受的无机酸选自盐酸、氢溴酸、磷酸和硫酸。

[0101] 优选地,所述药学上可接受的无机碱选自碱金属或碱土金属例如钠、钾和钙的氢氧化物或碳酸盐。

[0102] 本发明还包括上述式(I)的化合物的前药、立体异构体和对映异构体。

[0103] 本文所用的术语“前药”是指这样的活性剂,其在体内通过一些生理化学过程转化成母体药物(例如前药在接触生理性pH时被转化成期望的药物形式)。前药通常是有用的,因为在一些情况中,它们比母体药物易于施用。例如,它们可以通过口服施用得到生物利用,而母体药物不能。前药在药物组合中还可以具有超过母体药物的改善的溶解度。作为实例,但不限于此,前药可以是本发明的化合物,其中它作为酯(所述的“前药”)施用以有利于其中水溶性并非有益的跨细胞膜输送,然后,一旦进入其中水溶性是有益的细胞之中,则被代谢水解。

[0104] 前药具有许多有用的特性。例如,前药可以比最终的药物更具有水溶性,由此有利于药物的静脉内施用。前药还可以具有高于最终药物的口服生物利用度水平。在施用后,前药被酶或化学裂解以便将最终药物递送至血液或组织内。

[0105] 特别关注本文公开的化合物的酯前药。酯可以由连接上述式(I)的化合物的羟基官能团通过与羧酸或氨基酸反应形成。尽管没有指定限定,但是酯可以是烷基酯、芳基酯或杂芳基酯。术语烷基具有本领域技术人员一般所理解的含义且是指直链、支链或环状烷基部分。C₁₋₆烷基酯类是特别有用的,其中酯的烷基部分具有1—6个碳原子,且包括、但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基异构体、己基异构体、环丙基、环丁基、环戊基、环己基及其具有1—6个碳原子的其组合。

[0106] 上述式(I)的本发明化合物可以用于治疗归因于GSK-3 β 不受控制的活化和/或超表达的病理状态,其选自(i)胰岛素抵抗疾病;(ii)神经变性疾病;(iii)情感障碍;(iv)精神分裂性障碍;(v)癌性疾病;(vi)炎症;(vii)骨质疏松症;(viii)心脏肥大;(ix)癫痫;和(x)神经性疼痛。

[0107] 有利地,胰岛素抵抗疾病选自2型糖尿病、X综合征、肥胖症和多囊性卵巢综合征。

[0108] 有利地,急性和慢性神经变性疾病选自帕金森病、阿尔茨海默病和亨廷顿病。

[0109] 有利地,情感障碍选自双相情感障碍和抑郁症,所述双相情感障碍例如I型双相情感障碍、II型双相情感障碍、循环性精神病(cyclothymia)和未另行说明的双相情感障碍(BD-NOS);所述抑郁症例如非典型抑郁症(AD)、忧郁性抑郁症、重症精神病性抑郁症(PMD)、紧张型抑郁症、产后抑郁症(PPD)、季节性情感障碍(SAD)、心境恶劣和未另行说明的抑郁症(DD-NOS)。

[0110] 有利地,精神分裂性障碍选自偏执型精神分裂症、错乱型精神分裂症、紧张型精神分裂症、单纯型精神分裂症、残留型精神分裂症和未分化型精神分裂症。

[0111] 有利地,癌性疾病选自前列腺癌、胰腺癌、卵巢癌和结肠-直肠癌和MLL-相关白血病。

[0112] 典型地,用于本发明的式(I)的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物以药物组合物的形式施用。

[0113] 因此,本发明的另一个方面涉及药物组合物,其包含至少一种如上所述的式(I)的化合物和至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂。

[0114] 优选地,将本发明的药物组合物被制备成适合的剂型,其包含有效量的至少一种如上所述的式(I)的化合物、其与药学上可接受的有机或无机酸或碱的盐、或其前药以及至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂。

[0115] 适合的剂型的实例是用于口服施用的片剂、胶囊、包衣片剂、颗粒、溶液和糖浆剂;用于局部施用的溶液、油剂(pomade)和软膏剂;用于透皮施用的含药贴剂;用于直肠施用的栓剂和可注射无菌溶液。

[0116] 其他适合的剂型是具有缓释的剂型和基于用于口服、注射或透皮施用的脂质体的那些剂型。

[0117] 如本文所述,本发明的药物组合物包含本发明的化合物以及药学上可接受的赋形剂,如本文所用,其包括适于所需特定剂型的任何和所有溶剂,稀释剂或其他赋形剂,分散或悬浮助剂,表面活性剂,等渗剂,增稠剂或乳化剂,防腐剂,固体粘合剂,润滑剂等。

[0118] 可以用作药学上可接受的赋形剂的材料的一些实例包括但不限于糖,例如乳糖,葡萄糖和蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠,乙基纤维素和乙酸纤维素;西黄蓍胶粉;麦芽;明胶;滑石粉;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油,棉籽油;红花油;芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;无热原水;等渗盐水;林格液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,其他无毒相容性润滑剂,例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,着色剂,脱模剂,包衣衣料,甜味剂,矫味剂和芳香剂,防腐剂和抗氧化剂。

[0119] 术语“药学上可接受的”和“生理学上可接受的”意在没有任何特别限制地定义适合于制备施用于生物体的药物组合物的任何材料。

[0120] 剂型还可以包含其他传统成分,例如:防腐剂,稳定剂,表面活性剂,缓冲剂,用于调节渗透压的盐,乳化剂,甜味剂,着色剂,矫味剂等。

[0121] 在本发明的药物组合物中,式(I)的1H-吡唑-3-甲酰胺或其酸加成的药学上可接受的盐的量可以根据已知因素在很宽的范围内变化,例如,病理学情况的类型,疾病的严重程度,患者的体重,剂型,所选的施用途径,每天的施用次数以及所选的式(I)的1H-吡唑-3-甲酰胺化合物的功效。然而,本领域技术人员可以容易且常规地确定最佳量。

[0122] 典型地,在本发明的药物组合物中,式(I)的化合物或其酸加成的药学上可接受的盐的量应确保0.0001-100mg/kg/天的施用水平。优选地,施用水平为0.001-50mg/kg/天,甚至更优选0.01-10mg/kg/天。

[0123] 如本领域技术人员将理解的,可能需要比上述剂量更低或更高的剂量。任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于多种因素,包括所用特定化合物的活性,年龄,体重,总体健康状况,性别,膳食,施用时间,排泄率,药物组合,疾病的严重程度和病程,以及患者对疾病的态度和治疗医师的判断。

[0124] 本发明的药物组合物可以口服,肠胃外,通过吸入喷雾,局部,直肠,鼻,口含,阴道或经植入的储库施用。本文所用的术语“肠胃外”包括皮下,皮内,静脉内,肌内,关节内,滑膜内,胸骨内,鞘内,病灶内和颅内注射或输注技术。

[0125] 本发明的药物组合物也可以通过鼻气雾剂或吸入施用或通过植入(例如手术)进行递送,例如使用可植入或留置装置,例如支架。

[0126] 本发明药物组合物的剂型可以通过药物化学家熟知的技术来制备,包括混合,制粒,压缩,溶解,灭菌等。

[0127] 本领域技术人员拥有关于杂环和其他可利用的相关化学转化、回收和纯化技术的成熟文献,结合以下实施例中包含的信息,可以获得对合成策略、保护基以及可用于合成、回收和表征本发明化合物(包括含有 R_a 、Y和 R_b 各种选择的化合物)的其他材料和方法的指导。

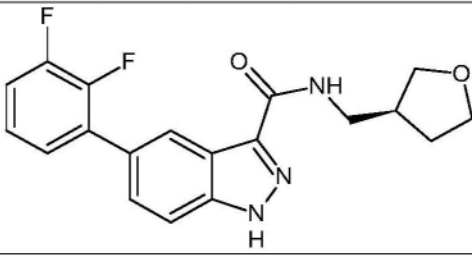
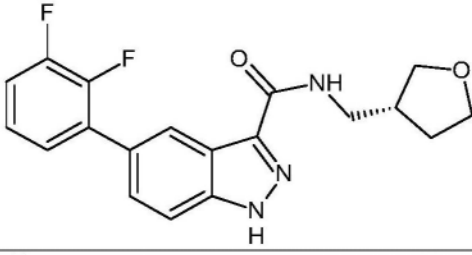
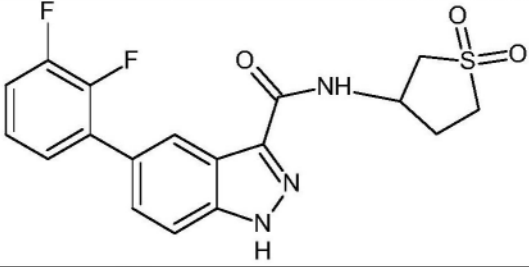
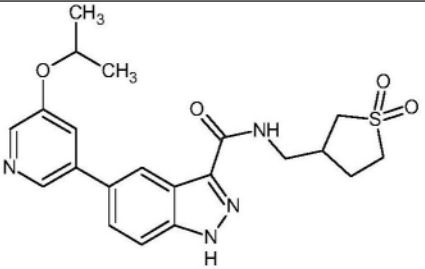
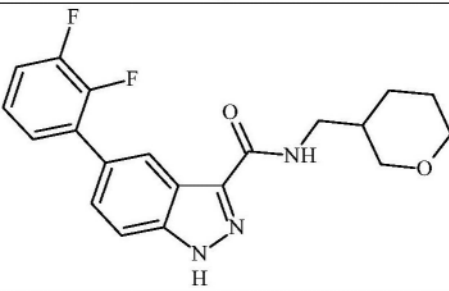
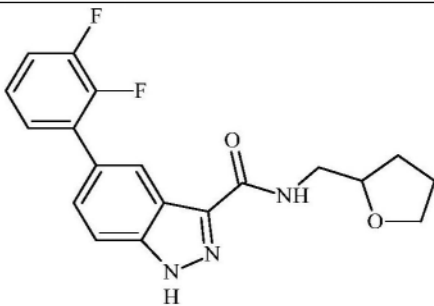
[0128] 不同的合成方法可用于生产本文所述的化合物,包括以下图示描述的方法。本领域技术人员将理解,在这些方法中可以使用保护基。“保护基”是用于暂时阻断在潜在反应性位置(位点)上的化学反应的基团(例如,胺,羟基,硫羟基(thiol),醛等),以便可以在多官能化合物的另一个位置上选择性地反应。在优选的实施方案中,保护基以良好的收率选择性反应,得到适合于所计划反应的被保护底物;该保护基团应通过易于利用、优选以不会过度攻击所存在的其他官能团的无毒试剂选择性地以良好的收率除去;保护基优选形成易于分离的衍生物(更优选不产生新的立体异构中心);并且保护基优选具有最少的附加官能度,以避免其他反应位置复杂化。用于部署和去除它们的各种保护基和策略、试剂和条件在本领域中是已知的。

[0129] 此外,可以选择富含期望的同位素的试剂,例如用氘替代氢,以产生含有这种同位素的本发明化合物。本发明涵盖在一个或多个位置上包含氘替代氢或包含C、N、P和O的各种同位素的化合物,并且可用于例如研究化合物的代谢和/或组织分布或改变代谢的速率或路径或生物学功能的其他方面。本发明的化合物可以使用以下描述的方法,以及合成有机化学领域中已知的合成方法,或者通过本领域技术人员可以理解的其变化形式来合成。优选的方法包括、但不限于以下描述的那些。反应在适合于所用试剂和材料并适合于进行转化的溶剂中进行。有机合成领域的技术人员将理解,分子上存在的官能团应与提出的转化一致。为了得到期望的本发明化合物,有时需要做出一些判断来改变合成步骤的顺序或选择一种特定的工艺方案而不是另一种。

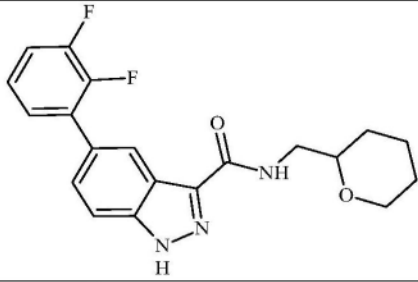
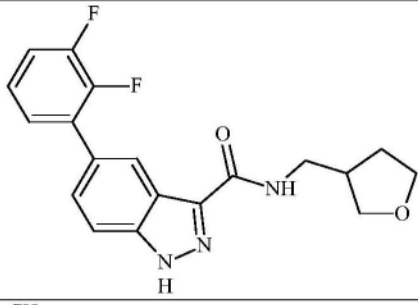
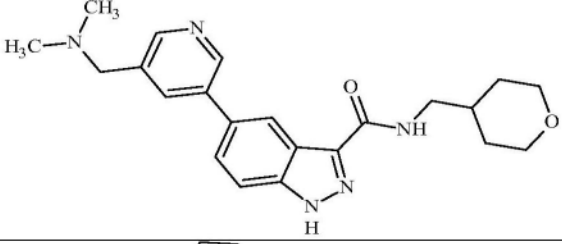
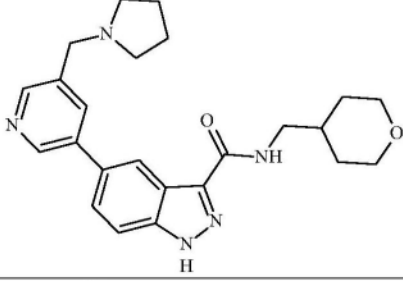
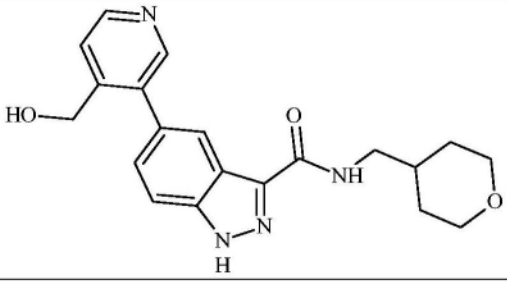
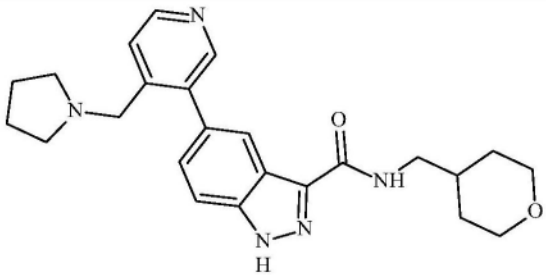
[0130] 本发明式(I)的化合物的非限制性实例为下表A的那些化合物。

[0131] 表A

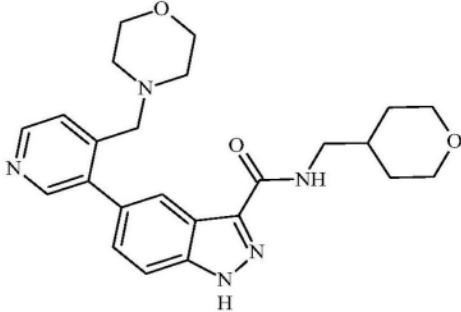
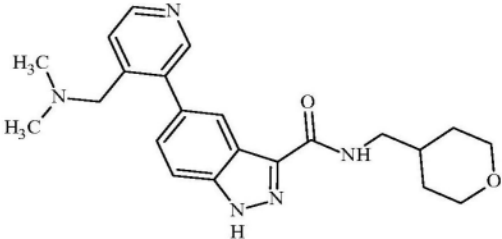
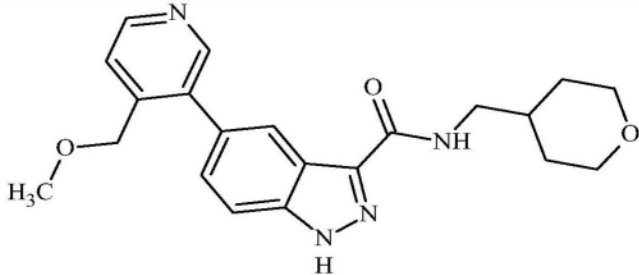
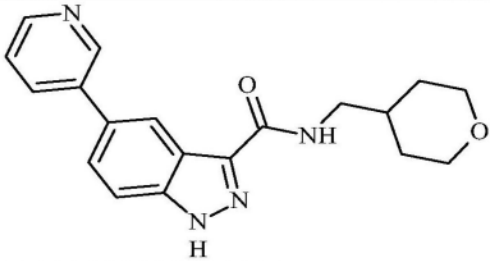
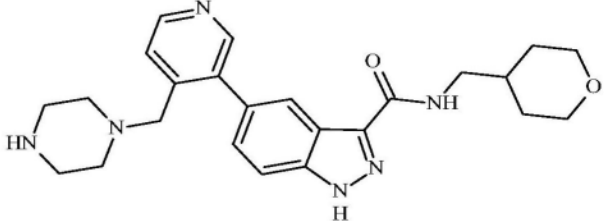
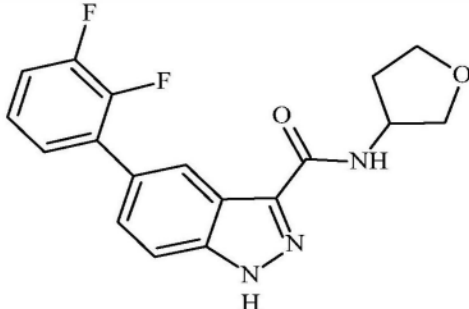
实施例	结构式
[0132] 1	 <chem>CCOCOC1=CC=C(C=C1C2=CN3C=CC=C3N2)C(=O)NCC4OCCO4</chem>
2	 <chem>COCOC1=CC=C(C=C1C2=CN3C=CC=C3N2)C(=O)NCC4OCCO4</chem>
3	 <chem>OCC1=CC=C(C=C1C2=CN3C=CC=C3N2)C(=O)NCC4OCCO4</chem>
[0133] 4	 <chem>CC(C)OCOC1=CC=C(C=C1C2=CN3C=CC=C3N2)C(=O)NCC4OCCO4</chem>
5	 <chem>COCOC1=CC=C(C=C1C2=CN3C=CC=C3N2)C(=O)NCC4C(=O)S(=O)(=O)CC4</chem>
6	 <chem>OCC1=CC=C(C=C1C2=CN3C=CC=C3N2)C(=O)NCC4C(=O)S(=O)(=O)CC4</chem>
7	 <chem>Fc1ccc(F)cc1C1=CC=C(C=C1C2=CN3C=CC=C3N2)C(=O)NCC4OCCO4</chem>

实施例	结构式
8	
9	
10	
11	
12	
13	

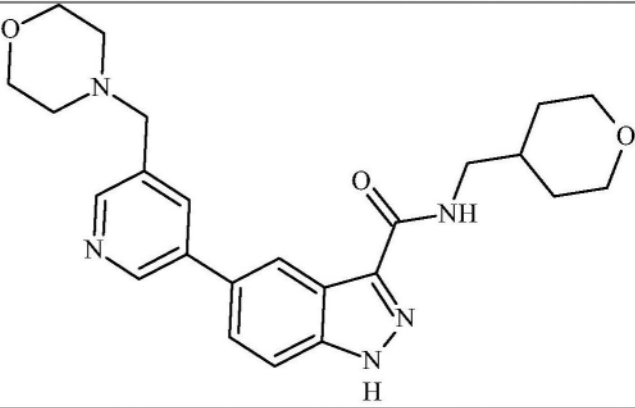
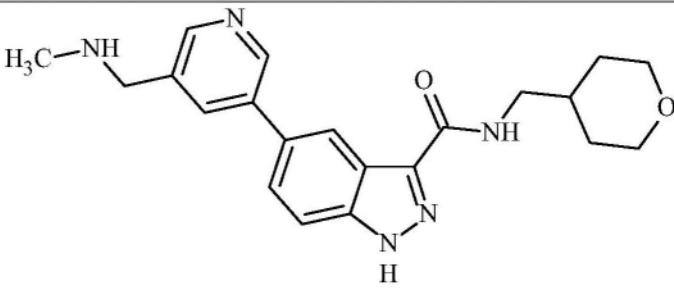
[0134]

实施例	结构式
14	
15	
16	
17	
18	
19	

[0135]

实施例	结构式
20	
21	
22	
23	
24	
25	

[0136]

实施例	结构式
27	
28	

[0137]

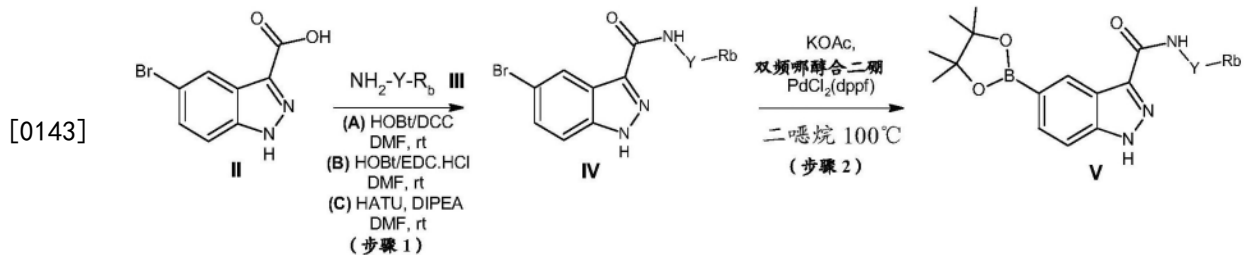
[0138] 实验部分

[0139] $^1\text{H-NMR}$ 光谱法:内标=四甲基硅烷;DMSO- d_6 =氘代二甲亚砜;(s)=单峰;(d)=双峰;(t)=三重峰;(br)=宽峰;(dd)=双联双峰;(dt)=双联三重峰;(ddd)=双重双联双峰;(dtd)=双重三联双峰;(m)=多重峰;J=偶合常数; δ =化学位移(以ppm计)。

[0140] 式(I)的化合物的制备

[0141] 式(I)的化合物可以通过应用本文所述的通用方法A、B、C和D中报道的化学转化得到。

[0142] 通用方法A:中间体IV和V的合成



[0144] 步骤1

[0145] 方法(A):在0°C将HOBt(1.1eq.)和DCC(1.07eq.)加入到5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,1eq.)在DMF中的溶液中。1小时后,在相同温度下加入适合的胺的溶液(III,1.2eq.)。将该混合物在0°C搅拌2小时,使其达到室温过夜,通过HPLC/MS检查该反应体系。然后浓缩该混合物,用EtOAc稀释,用2N NaOH水溶液和盐水洗涤。用无水MgSO₄干燥有机相,过滤,减压蒸发,得到具有式IV的中间体化合物。需要时,通过快速色谱法纯化。

[0146] 方法(B):将5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,1eq.)、适合的胺(III,1-1.2eq.)、HOBt(1.2eq.)和EDC.HCl(1.2eq.)在DMF中的混合物在室温搅拌过夜。通过HPLC/MS检查该反应体系。浓缩该混合物,然后用EtOAc稀释。用2N NaOH水溶液和盐水洗涤该溶液。用无水MgSO₄

干燥有机相,过滤,减压蒸发,得到具有式IV的中间体化合物。需要时,通过快速色谱法纯化。

[0147] 方法(C):在Ar气氛中向5-溴-1H-吡唑-3-羧酸II(1eq.)在无水DMF中的溶液中加入适合的胺(III,1.2eq.)、DIPEA(4.5eq.)和HATU(1.2eq.)。在室温搅拌过夜后,减压蒸发溶剂。用DCM稀释残余物,用水洗涤。用DCM萃取水层。用无水Na₂SO₄干燥合并的有机层,过滤,减压蒸发,得到具有式IV的中间体化合物。需要时,通过快速色谱法纯化。

[0148] 5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(IVa)。根据通用方法A步骤1的方法(A),使用5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,0.1g,0.415mmol)、四氢-2H-吡喃-4-基甲胺(IIIa,0.055g,0.481mmol)、HOBt(0.062g,0.456mmol)、DCC(0.092g,0.444mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.11g标题产物。收率=69%。HPLC-MS(ESI)m/z:338.1[M-H]⁺。

[0149] 5-溴-N-(1,1-二氧化四氢噻吩(英文:dioxidotetrahydrothiophen)-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(IVb)。根据通用方法A步骤1的方法(B),使用5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,0.3g,1.245mmol)、3-氨基四氢噻吩-1,1-二氧化物(IIIb,0.168g,1.245mmol)、HOBt(0.202g,1.494mmol)、EDC.HCl(0.286g,1.494mmol),得到标题化合物。将粗产物(0.22g)不经进一步纯化用于下一步。收率=49%。HPLC-MS(ESI)m/z:359.9[M-H]⁺。

[0150] 5-溴-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(IVc)。根据通用方法A步骤1的方法(B),使用5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,0.2g,0.830mmol)、(四氢呋喃-2-基)甲胺(IIIc,0.084g,0.830mmol)、HOBt(0.135g,0.996mmol)、EDC.HCl(0.191g,0.996mmol),得到标题化合物。将粗产物(0.16g)不经进一步纯化用于下一步。收率=59%。HPLC-MS(ESI)m/z:326.0[M-H]⁺。

[0151] 5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(IVd)。根据通用方法A步骤1的方法(B),使用5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,0.2g,0.830mmol)、(四氢-2H-吡喃-2-基)甲胺(IIIId,0.096g,0.830mmol)、HOBt(0.135g,0.996mmol)、EDC.HCl(0.191g,0.996mmol),得到标题化合物。将粗产物(0.15g)不经进一步纯化用于下一步。收率=40%。HPLC-MS(ESI)m/z:340.0[M-H]⁺。

[0152] 5-溴-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(IVe)。根据通用方法A步骤1的方法(B),使用5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,0.2g,0.830mmol)、(四氢呋喃-3-基)甲胺(IIIe,0.084g,0.830mmol)、HOBt(0.135g,0.996mmol)、EDC.HCl(0.191g,0.996mmol),得到标题化合物。将粗产物(0.27g)不经进一步纯化用于下一步。收率=29%。HPLC-MS(ESI)m/z:326.0[M-H]⁺。

[0153] 5-溴-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(IVf)。根据通用方法A步骤1的方法(B),使用5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,0.3g,1.245mmol)、四氢呋喃-3-胺(IIIIf,0.108g,1.245mmol)、HOBt(0.20g,1.494mmol)、EDC.HCl(0.29g,1.494mmol),得到标题化合物。将粗产物(0.30g)不经进一步纯化用于下一步。收率=77%。HPLC-MS(ESI)m/z:311.1[M-H]⁺。

[0154] 5-溴-N-(四氢-2H-吡喃-3-基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(IVg)。根据通用方法A步骤1的方法(B),得到标题化合物,使用5-溴-1H-吡唑-3-羧酸(II,0.4g,1.66mmol),四氢-2H-吡喃-3-胺盐酸盐(IIIg,0.274g,1.991mmol),HOBt(0.27g,1.991mmol),EDC.HCl(0.38g,1.991mmol)。通过快速色谱法纯化粗产物(SiO₂,环己烷/EtOAc),得到0.13g标题产物。收率

=21% .HPLC-MS (ESI)m/z:326.0[M-H]⁺.

[0155] 5-溴-N-[(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫杂环戊烷(英文:thiolan)-3-基)甲基]-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVh).根据通用方法A步骤1的方法(C),使用5-溴-1H-吡啶-3-羧酸(II,0.25g,1.3mmol)、3-(氨基甲基)-1 λ^6 -硫杂环戊烷-1,1-二酮(IIIh,0.23g,1.991mmol)、DIPEA(0.98ml,5.6mmol)和HATU(0.47g,1.3mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.23g标题产物。收率=60% .HPLC-MS (ESI)m/z:371[M-H]⁺.

[0156] 步骤2

[0157] 首先用N₂气流给化合物IV(1eq.)、双(频哪醇合)二硼(bis(pinacolato)diboron)(3eq.)和KOAc(2eq.)在1,4-二噁烷中的混合物脱气10分钟,然后加入PdCl₂(dppf)(0.2eq.)。再用N₂净化,将该混合物在100℃搅拌过夜,然后用MeOH稀释,通过经C盐过滤以除去不溶性固体。减压蒸发溶剂,通过快速色谱法纯化残余物,得到具有式V的中间体化合物。

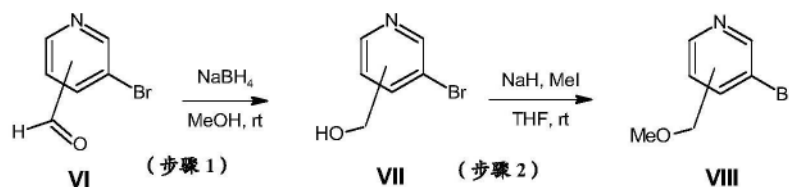
[0158] N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va).按照通用方法A,步骤2使用5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVa,1.5g,4.4mmol)、双(频哪醇合)二硼(3.4g,13mmol)、KOAc(0.87g,8.9mmol)、PdCl₂(dppf)(0.65g,0.89mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.77g标题产物。收率=45% .HPLC-MS (ESI)m/z:326.1[M-H]⁺.

[0159] N-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫杂环戊烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Vb).按照通用方法A,步骤2使用5-溴-N-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVb,0.2g,0.6mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.4g,1.7mmol)、KOAc(0.11g,1.2mmol)、PdCl₂(dppf)(0.08g,0.1mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.23g标题产物。收率=100% .HPLC-MS (ESI)m/z:406.1[M-H]⁺.

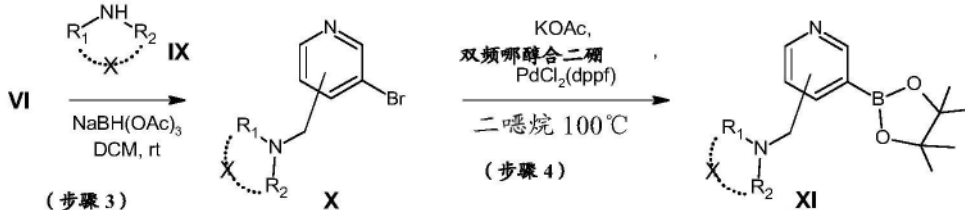
[0160] N-[(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫杂环戊烷-3-基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Vc).按照通用方法A,步骤2使用5-溴-N-[(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫杂环戊烷-3-基)甲基]-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVh,0.2g,0.6mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.4g,1.7mmol)、KOAc(0.11g,1.2mmol)、PdCl₂(dppf)(0.08g,0.1mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.24g标题产物。收率=100% .HPLC-MS (ESI)m/z:420.1[M-H]⁺.

[0161] 通用方法B:中间体R_a-Br(VI-VIII,X)和R_a-B(OR)₂(XI)的合成

[0162] 步骤1



[0163]



[0164] 步骤1

[0165] 向适合的溴吡啶-甲醛 (VI, 1eq.) 在 MeOH 中的溶液中逐步加入 NaBH_4 (2eq.)。将该混合物在室温搅拌 3 小时。此后, 加入水, 真空浓缩该混合物。用水稀释残余物, 用 DCM 萃取。用无水 MgSO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 减压蒸发, 得到具有式 VII 的中间体化合物, 不经进一步纯化用于下一步。

[0166] (5-溴吡啶-3-基) 甲醇 (VIIa)。根据通用方法 B, 步骤 1 使用 5-溴吡啶-3-甲醛 (VIa, 0.25g, 1.34mmol)、 NaBH_4 (0.10g, 2.69mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.15g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 60%。

[0167] (3-溴吡啶-4-基) 甲醇 (VIIb)。根据通用方法 B, 步骤 1 使用 3-溴吡啶-4-甲醛 (VIb, 0.25g, 1.34mmol)、 NaBH_4 (0.10g, 2.69mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.17g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 69%。

[0168] 步骤2

[0169] 在 0°C 向适合的溴吡啶-甲醇 (VII, 1eq.) 在 THF 中的溶液中加入 NaH 60% (2eq.)。将该混合物在 0°C 搅拌 30 分钟。此后, 加入 MeI (1.2eq.)。将该混合物在室温搅拌过夜。用水稀释该混合物, 用 Et_2O 萃取。用无水 MgSO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 减压蒸发, 得到具有式 VIII 的中间体化合物, 不经进一步纯化用于下一步。

[0170] 3-溴-5-(甲氧基甲基)吡啶 (VIIIa)。按照通用方法 B, 步骤 2 使用 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇 (VIIa, 0.15g, 0.81mmol)、NaH 60% (0.06g, 1.62mmol)、MeI (0.06mL, 0.97mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.12g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 70%。

[0171] 3-溴-4-(甲氧基甲基)吡啶 (VIIIb)。按照通用方法 B, 步骤 2 使用 (3-溴吡啶-4-基) 甲醇 (VIIb, 0.17g, 0.92mmol)、NaH 60% (0.07g, 1.84mmol)、MeI (0.07mL, 1.10mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.12g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 62%。

[0172] 步骤3

[0173] 将适合的溴吡啶-甲醛 (VI, 1eq.) 和胺 (IX, 1-5eq.) 在 DCM 中的溶液在室温搅拌 2 小时。此后, 加入 NaBH(OAc)_3 (1.5eq.)。将该混合物在室温搅拌过夜。通过 HPLC/MS 控制该反应体系。用 1N NaOH 水溶液稀释残余物, 搅拌 1 小时, 用 DCM 萃取。用无水 MgSO_4 干燥合并的有机相, 过滤, 减压蒸发, 得到具有式 X 的中间体化合物, 不经进一步纯化用于下一步。

[0174] 1-(5-溴吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺 (Xa)。按照通用方法 B, 步骤 3 使用 5-溴吡啶-3-甲醛 (VIa, 0.25g, 1.34mmol)、二甲胺 (IXa, 0.064g, 1.41mmol)、 NaBH(OAc)_3 (0.43g,

2mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.24g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 83%。HPLC-MS (ESI) m/z : 217.0 [M-H]⁺。

[0175] 3-溴-5-[(吡咯烷-1-基)甲基]吡啶 (Xb)。按照通用方法B, 步骤3使用5-溴吡啶-3-甲醛 (VIa, 0.25g, 1.34mmol)、吡咯烷 (IXb, 0.10g, 1.41mmol)、NaBH(OAc)₃ (0.43g, 2mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.29g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 89%。HPLC-MS (ESI) m/z : 243.0 [M-H]⁺。

[0176] 3-溴-4-[(吡咯烷-1-基)甲基]吡啶 (Xc)。按照通用方法B, 步骤3使用3-溴吡啶-4-甲醛 (VIb, 0.25g, 1.34mmol)、吡咯烷 (IXb, 0.12g, 1.74mmol)、NaBH(OAc)₃ (0.43g, 2mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.32g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 73%。HPLC-MS (ESI) m/z : 243.0 [M-H]⁺。

[0177] 4-[(3-溴吡啶-4-基)甲基]吗啉 (Xd)。按照通用方法B, 步骤3使用3-溴吡啶-4-甲醛 (VIb, 0.25g, 1.34mmol)、吗啉 (IXc, 0.15g, 1.74mmol)、NaBH(OAc)₃ (0.43g, 2mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.37g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 99%。HPLC-MS (ESI) m/z : 258.9 [M-H]⁺。

[0178] 1-(3-溴吡啶-4-基)-N,N-二甲基甲胺 (Xe)。按照通用方法B步骤3得到标题化合物, 使用3-溴吡啶-4-甲醛 (VIb, 0.5g, 2.69mmol), 二甲基胺 (IXa, 6.72mL, 13.44mmol), NaBH(OAc)₃ (0.86g, 4mmol)。将粗产物 (0.56g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 82%。HPLC-MS (ESI) m/z : 217.0 [M-H]⁺。

[0179] 4-[(3-溴吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (Xf)。按照通用方法B, 步骤3使用3-溴吡啶-4-甲醛 (VIb, 0.25g, 1.34mmol)、N-Boc-哌嗪 (IXd, 0.25g, 1.34mmol)、NaBH(OAc)₃ (0.12g, 2.02mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.36g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 76%。HPLC-MS (ESI) m/z : 358.1 [M-H]⁺。

[0180] 4-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]吗啉 (Xg)。按照通用方法B, 步骤3使用5-溴吡啶-3-甲醛 (VIa, 0.25g, 1.34mmol)、吗啉 (IXc, 0.12g, 1.34mmol)、NaBH(OAc)₃ (0.43g, 2mmol), 得到标题化合物。将粗产物 (0.32g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 78%。HPLC-MS (ESI) m/z : 258.9 [M-H]⁺。

[0181] 1-(5-溴吡啶-3-基)-N-甲基甲胺 (Xh)。按照通用方法B得到标题化合物, 步骤3使用5-溴吡啶-3-甲醛 (VIa, 0.25g, 1.34mmol), 甲胺 (IXe, 0.63g, 6.72mmol), NaBH(OAc)₃ (0.43g, 2mmol)。将粗产物 (0.085g) 不经进一步纯化用于下一步。收率 = 99%。HPLC-MS (ESI) m/z : 202.0 [M-H]⁺。

[0182] 步骤4

[0183] 将化合物X (1eq.)、双(频哪醇合)二硼 (1.5eq.) 和KOAc (3eq.) 在1,4-二噁烷中的混合物放入Schlenk试管。用N₂给得到的混合物脱气10分钟。然后加入PdCl₂(dppf) (0.2eq.), 将该混合物在100°C加热过夜。通过HPLC/MS检查转化率。用EtOAc/MeOH稀释该混合物, 通过经C盐过滤除去不溶性固体。减压蒸发溶剂, 通过快速色谱法纯化残余物, 得到具有式XI的中间体。

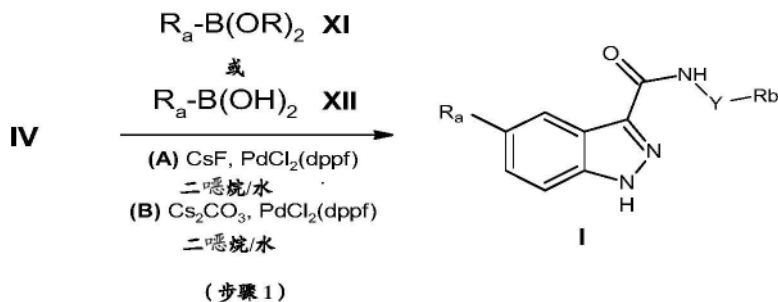
[0184] 哌嗪-1-羧酸叔丁基-4-[[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-4-基]甲基]酯 (XIa)。按照通用方法B, 步骤4使用4-[(3-溴吡啶-4-基)甲基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (Xf, 2.5g, 7.02mmol), 双(频哪醇合)二硼 (2.67g, 10.53mmol), KOAc (2.06g,

21.05mmol)、PdCl₂(dppf)(1.14g,1.40mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法纯化粗产物(SiO₂,CHCl₃/MeOH),得到1.23g标题产物。收率=50%。HPLC-MS(ESI)m/z:404.1[M-H]⁺。

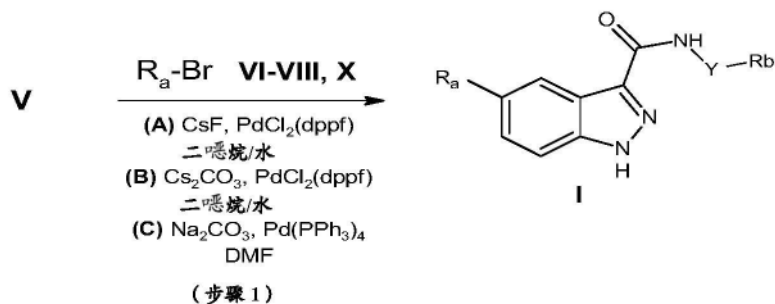
[0185] 4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲基)吗啉(XIb)。按照通用方法B,步骤4使用4-((5-溴吡啶-3-基)甲基)吗啉(Xg,0.317g,1.23mmol)、双(频哪醇合)二硼(0.626g,2.47mmol)、K₂OAc(0.242g,2.47mmol)、PdCl₂(dppf)(0.201g,0.25mmol),得到标题化合物。将粗产物(0.827g)不经进一步纯化用于下一步。收率=99%。HPLC-MS(ESI)m/z:305.0[M-H]⁺。

[0186] 通用方法C:化合物I(实施例1-11和13-28)的合成

[0187] 或



[0188]



[0189] 步骤1

[0190] 方法(A):将适合的中间体IV或V(1eq.)、中间体R_a-B(OR)₂(XI,2eq.)、R_a-B(OH)₂(XII,2eq.)或R_a-Br(VI-VIII,X,1.2-2eq.)和CsF(2eq.)在1,4-二噁烷和水(4:1)中的混合物放入Schlenk试管。用N₂给得到的混合物脱气10分钟。然后加入PdCl₂(dppf)(0.05-0.2eq.),将该混合物在100℃加热过夜。通过HPLC/MS检查转化率。用MeOH稀释该混合物,然后通过经C盐过滤除去不溶性固体。减压蒸发溶剂,通过快速色谱法纯化残余物,得到具有式I的最终化合物。

[0191] 方法(B):将适合的中间体IV或V(1eq.)、中间体R_a-B(OH)₂(XII,1.3-4eq.)或R_a-Br(VI-VIII,X,1.1eq.)和Cs₂CO₃(1.3-4eq.)在1,4-二噁烷和水(4:1)中的混合物放入Schlenk试管。用N₂给得到的混合物脱气10分钟。然后加入PdCl₂(dppf)(0.08-0.25eq.),将该混合物在130℃微波加热15分钟。通过HPLC/MS检查转化率。用EtOAc/MeOH稀释该混合物,然后通过经C盐过滤除去不溶性固体。减压蒸发溶剂,通过快速色谱法纯化残余物,得到具有式I的最终化合物。

[0192] 方法(C):将适合的中间体IV或V(1eq.)、中间体R_a-B(OH)₂(XII,2eq.)或R_a-Br(VI-VIII,X,1.1eq.)和2N Na₂CO₃水溶液(1.1eq.)在DMF中的混合物放入Schlenk试管。用N₂给得到的混合物脱气10分钟。然后加入Pd(PPh₃)₄(0.05eq.),将该混合物在100℃加热过夜。通过HPLC/MS检查转化率。用EtOAc/MeOH稀释该混合物,然后通过经C盐过滤除去不溶性固体。减

压蒸发溶剂,通过快速色谱法纯化残余物,得到具有式I的最终化合物。

[0193] 5-(5-异丙氧基吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例1)。根据通用方法C步骤1的方法(A),使用5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVa,0.1g,0.296mmol),(5-异丙氧基吡啶-3-基)硼酸(XIIa,0.080g,0.44mmol)、CsF(0.09g,0.59mmol)、PdCl₂(dppf)(0.024g,0.030mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.07g标题产物。收率=63%。HPLC-MS(ESI)m/z:395.1[M-H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.77(s,1H),8.65(s,1H),8.54-8.50(m,1H),8.47-8.44(m,1H),7.88-7.82(m,1H),7.82-7.77(m,1H),5.07-4.98(m,1H),4.01-3.92(m,2H),3.47-3.36(m,4H),2.00-1.90(m,1H),1.77-1.69(m,2H),1.47(d,J=6.0Hz,6H),1.45-1.33(m,2H)。

[0194] 5-(5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例2)。根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va,0.2g,0.29mmol),3-溴-5-(甲氧基甲基)吡啶(VIIIa,0.12g,0.57mmol)、CsF(0.087g,0.57mmol)、PdCl₂(dppf)(0.012g,0.014mmol),得到标题化合物。通过反相色谱法纯化粗产物(C18,NH₄HCO₃/ACN),得到0.015g标题产物。收率=13%。HPLC-MS(ESI)m/z:381.1[M-H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.79(d,J=2.2Hz,1H),8.54-8.47(m,2H),8.13(t,J=2.1Hz,1H),7.80-7.68(m,2H),4.59(s,2H),3.95(dd,J=11.5Hz,2.6Hz,2H),3.46(s,3H),3.45-3.38(m,2H),3.35(d,J=7.0Hz,2H),1.99-1.88(m,1H),1.75-1.68(m,2H),1.44-1.31(m,2H)。

[0195] 5-(5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例3)。根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va,0.1g,0.26mmol),(5-溴吡啶-3-基)甲醇(VIIa,0.098g,0.52mmol)、CsF(0.079g,0.52mmol)、PdCl₂(dppf)(0.019g,0.026mmol),得到标题化合物。通过反相色谱法纯化粗产物(C18,NH₄HCO₃/ACN),得到0.013g标题产物。收率=13%。HPLC-MS(ESI)m/z:367.1[M-H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.78(t,J=2.0Hz,1H),8.52(m,2H),8.14(m,1H),7.73(m,2H),4.76(s,2H),3.96(dd,J=11.2and 2.8Hz,2H),3.42(td,J=12.0and 2.4Hz,2H),3.36(d,J=7.2Hz,2H),1.94(m,1H),1.73(dd,J=12.3and 2.0Hz,2H),1.38(m,2H)。

[0196] 5-(5-异丙氧基吡啶-3-基)-N-((四氢吡喃-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例4)。根据通用方法C步骤1的方法(A),使用5-溴-N-((四氢吡喃-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVe,0.140g,0.40mmol),(5-异丙氧基吡啶-3-基)硼酸(XIIa,0.136g,0.50mmol)、CsF(0.131g,1.1mmol)、PdCl₂(dppf)(0.076g,0.1mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.1g标题产物。收率=52%。HPLC-MS(ESI)m/z:380.4[M-H]⁺。¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 10.67(s,1H),8.65(dd,J=1.7,0.9Hz,1H),8.53(d,J=1.9Hz,1H),8.30(d,J=2.7Hz,1H),7.71(dd,J=8.8,1.7Hz,1H),7.63(dd,J=8.8,0.9Hz,1H),7.55-7.47(m,1H),7.33(d,J=6.1Hz,0H),4.73(dq,J=12.1,6.1Hz,1H),4.05-3.87(m,2H),3.82(td,J=8.2,6.9Hz,1H),3.71(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),3.69-3.47(m,2H),2.76-2.65(m,1H),2.22-2.06(m,2H),1.78(td,J=12.8,6.9Hz,2H),1.42(d,J=6.1Hz,6H)。

[0197] 5-(5-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)-N-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例5).根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-[(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫杂环戊烷-3-基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Vc 0.23g,0.6mmol),3-溴-5-(甲氧基甲基)吡啶(VIIIa,0.12g,0.57mmol)、CsF(0.172g,1.1mmol)、PdCl₂(dppf)(0.083g,0.2mmol),得到标题化合物。通过反相色谱法纯化粗产物(C18,HCOOH/ACN)。将得到的甲酸盐溶于H₂O,用AcOEt洗涤,用10%NaHCO₃水溶液碱化水层。过滤出沉淀,用H₂O和Et₂O洗涤,得到0.080g标题产物。收率=26%。HPLC-MS(ESI)m/z:415.12[M-H]⁺.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 13.74(s,1H),8.84(d,J=2.3Hz,1H),8.74(t,J=6.1Hz,1H),8.53(d,J=1.9Hz,1H),8.44(s,1H),8.02(t,J=2.2Hz,1H),7.78(qd,J=8.8,1.3Hz,2H),4.56(s,2H),3.49-3.41(m,2H),3.37(s,3H),3.24-3.15(m,2H),3.13-3.01(m,1H),2.92(dd,J=13.2,9.2Hz,1H),2.80-2.68(m,1H),2.29-2.18(m,1H),1.98-1.79(m,1H)。

[0198] 5-(5-(羟基甲基)吡啶-3-基)-N-(1,1-二氧化四氢噻吩(英文:dioxidotetrahydrothiophen)-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例6).根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫杂环戊烷-3-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Vb,0.23g,0.6mmol),(5-溴吡啶-3-基)甲醇(VIIa,0.12g,0.60mmol)、CsF(0.172g,1.1mmol)、PdCl₂(dppf)(0.083g,0.2mmol),得到标题化合物。通过反相色谱法纯化粗产物(C18,HCOOH/ACN)。将得到的甲酸盐溶于H₂O,用AcOEt洗涤,用10%NaHCO₃水溶液碱化水层。过滤出沉淀,用H₂O和Et₂O洗涤,得到0.060g标题产物。收率=26%。HPLC-MS(ESI)m/z:387.1[M-H]⁺.¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ 13.83(s,1H),8.90(d,J=7.8Hz,1H),8.80(d,J=2.3Hz,1H),8.53(d,J=1.9Hz,1H),8.44(s,1H),8.03(d,J=2.3Hz,1H),7.79(d,J=3.0Hz,2H),5.43(d,J=6.3Hz,1H),4.79(p,J=7.7Hz,1H),4.65(d,J=4.6Hz,2H),3.57-3.40(m,2H),3.28-3.15(m,2H),2.39-2.24(m,2H)。

[0199] 5-(2,3-二氟苯基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例7).根据通用方法C步骤1的方法(B),使用5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVa,0.107g,0.316mmol)、2,3-二氟苯基硼酸(XIIb,0.200g,1.266mmol)、Cs₂CO₃(0.412g,1.266mmol)、PdCl₂(dppf)(0.058g,0.079mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法纯化粗产物(SiO₂,环己烷/EtOAc),得到0.016g标题产物。收率=14%。HPLC-MS(ESI)m/z:372.1[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 13.69(br.s.,1H),8.45-8.48(m,1H),8.33(br.s.,1H),7.70-7.73(m,1H),7.58-7.61(m,1H),7.36-7.47(m,2H),7.28-7.33(m,1H),3.80-3.84(2H,m),3.17-3.26(m,4H),1.79-1.88(m,1H),1.56-1.59(m,2H),1.14-1.24(m,2H)。

[0200] 5-(2,3-二氟苯基)-N-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例10).根据通用方法C步骤1的方法(B),使用5-溴-N-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVb,0.22g,0.614mmol)、2,3-二氟苯基硼酸(XIIb,0.194g,1.228mmol)、Cs₂CO₃(0.400g,1.228mmol)、PdCl₂(dppf)(0.045g,0.061mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法纯化粗产物(SiO₂,环己烷/EtOAc),得到0.072g标题产物。收率=28.5%。HPLC-MS(ESI)m/z:392.0[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 13.83(br.s.,1H),8.86-8.88(m,1H),8.33(br.s.,1H),7.73-7.76(m,1H),7.60-7.63(m,1H),7.28-7.47(m,3H),4.73-4.82(m,1H),

3.44-3.52(m, 1H), 3.34-3.40(m, 1H), 3.16-3.23(m, 2H), 2.38-2.44(m, 1H), 2.26-2.33(m, 1H).

[0201] 5-(5-异丙氧基吡啶-3-基)-N-(1,1-二氧化四氢噻吩-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例11).根据通用方法C步骤1的方法(A),使用5-溴-N-[(1,1-二氧化-1 λ^6 -硫杂环戊烷-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVh, 0.200g, 0.50mmol), (5-异丙氧基吡啶-3-基)硼酸(XIIa, 0.170g, 0.60mmol)、CsF(0.163g, 1.1mmol)、PdCl₂(dppf)(0.094g, 0.1mmol),得到标题化合物.通过快速色谱法(SiO₂, DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.1g标题产物.收率=48%.HPLC-MS(ESI)m/z:429.4[M-H]⁺.¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 13.75(s, 1H), 8.75(t, J=6.1Hz, 1H), 8.44(dd, J=12.4, 1.6Hz, 2H), 8.27(d, J=2.7Hz, 1H), 7.86-7.69(m, 2H), 7.66-7.52(m, 1H), 4.87(p, J=6.1Hz, 1H), 3.46(td, J=6.5, 2.1Hz, 2H), 3.29-3.17(m, 2H), 3.15-3.01(m, 1H), 2.93(dd, J=13.2, 9.3Hz, 1H), 2.83-2.67(m, 1H), 2.31-2.16(m, 1H), 1.99-1.80(m, 1H), 1.34(d, J=6.0Hz, 6H).

[0202] 5-(2,3-二氟苯基)-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例13).根据通用方法C步骤1的方法(B),使用5-溴-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVc, 0.158g, 0.487mmol)、2,3-二氟苯基硼酸(XIIb, 0.154g, 0.975mmol)、Cs₂CO₃(0.318g, 0.975mmol)、PdCl₂(dppf)(0.036g, 0.049mmol),得到标题化合物.通过快速色谱法纯化粗产物(SiO₂, 环己烷/EtOAc),得到0.060g标题产物.收率=31%.HPLC-MS(ESI)m/z:358.1[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 13.72(br. s., 1H), 8.33(br. s., 1H), 8.25-8.28(m, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.58-7.61(m, 1H), 7.36-7.47(m, 2H), 7.28-7.33(m, 1H), 3.98-4.04(m, 1H), 3.74-3.80(m, 1H), 3.59-3.64(m, 1H), 3.33-3.36(m, 2H), 1.75-1.93(m, 3H), 1.58-1.66(m, 1H).

[0203] 5-(2,3-二氟苯基)-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例14).根据通用方法C步骤1的方法(B),使用5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVd, 0.141g, 0.417mmol)、2,3-二氟苯基硼酸(XIIb, 0.132g, 0.834mmol)、Cs₂CO₃(0.27g, 0.834mmol)、PdCl₂(dppf)(0.031g, 0.042mmol),得到标题化合物.通过快速色谱法纯化粗产物(SiO₂, 环己烷/EtOAc),得到0.019g标题产物.收率=12%.HPLC-MS(ESI)m/z:372.1[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.35(br. s., 1H), 8.18-8.21(m, 1H), 7.73-7.75(m, 1H), 7.60-7.63(m, 1H), 7.36-7.48(m, 2H), 7.30-7.35(m, 1H), 3.87-3.90(m, 1H), 3.45-3.51(m, 2H), 3.27-3.30(m, 2H), 1.74-1.81(m, 1H), 1.61-1.64(m, 1H), 1.42-1.48(m, 3H), 1.16-1.25(m, 1H).

[0204] 5-(2,3-二氟苯基)-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例15).根据通用方法C步骤1的方法(B),使用5-溴-N-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVe, 0.269g, 0.830mmol)、2,3-二氟苯基硼酸(XIIb, 0.262g, 1.660mmol)、Cs₂CO₃(0.541g, 1.660mmol)、PdCl₂(dppf)(0.061g, 0.083mmol),得到标题化合物.通过快速色谱法纯化粗产物(SiO₂, 环己烷/EtOAc),得到0.015g标题产物.收率=5%.HPLC-MS(ESI)m/z:358.1[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 13.72(br. s., 1H), 8.59-8.62(m, 1H), 8.33(br. s., 1H), 7.71-7.73(m, 1H), 7.59-7.61(m, 1H), 7.28-7.47(m, 3H), 3.57-3.76(m, 3H), 3.47-3.51(m, 1H), 3.26-3.31(m, 2H), 2.52-2.56(m, 1H), 1.87-1.95(m, 1H), 1.58-1.66(m, 1H).然后通过手性色谱法分离外消旋混合物,得到两种最终的对映体5-(2,3-二氟苯基)-N-((S)-四氢

呋喃-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例8)和5-(2,3-二氟苯基)-N-((R)-四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例9)。

[0205] 5-(5-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例16)。根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va,0.1g,0.26mmol)、1-(5-溴吡啶-3-基)-N,N-二甲基甲胺(Xa,0.11g,0.52mmol)、CsF(0.079g,0.52mmol)、PdCl₂(dppf)(0.019g,0.026mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.046g标题产物。收率=45%。HPLC-MS(ESI)m/z:394.2[M-H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.78(d,J=1.9Hz,1H),8.53-8.48(m,1H),8.14(t,J=2.0Hz,1H),7.77-7.68(m,2H),3.95(dd,J=11.5,2.6Hz,2H),3.63(s,2H),3.40(td,J=11.9,2.1Hz,2H),3.36-3.33(m,2H),2.45(s,6H),1.98-1.87(m,1H),1.75-1.69(m,2H),1.43-1.32(m,2H)。

[0206] 5-(5-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例17)。根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va,0.1g,0.26mmol)、3-溴-5-[(吡咯烷-1-基)甲基]吡啶(Xb,0.13g,0.52mmol)、CsF(0.079g,0.52mmol)、PdCl₂(dppf)(0.019g,0.026mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.068g标题产物。收率=62%。HPLC-MS(ESI)m/z:420.2[M-H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.80(d,J=2.2Hz,1H),8.55-8.49(m,2H),8.15(t,J=2.1Hz,1H),7.78-7.67(m,2H),3.95(dd,J=11.5,2.7Hz,2H),3.84(s,2H),3.47-3.37(m,2H),3.37-3.34(m,2H),2.74-2.65(m,4H),1.97-1.89(m,1H),1.89-1.82(m,4H),1.76-1.67(m,2H),1.44-1.31(m,2H)。

[0207] 5-(4-(羟基甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例18)。按照通用方法步骤1的方法(C),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va,0.1g,0.26mmol)、3-溴吡啶-4-甲醛(VIb,0.053g,0.29mmol)、Na₂CO₃(0.055g,0.52mmol)、Pd(PPh₃)₄(0.015g,0.013mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂,DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.013g标题产物。收率=14%。HPLC-MS(ESI)m/z:367.1[M-H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.53(d,J=5.2Hz,1H),8.40(bs,1H),8.19-8.16(m,1H),7.69(dd,J=15.8,6.9Hz,2H),7.41(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),4.61(s,2H),3.94(dd,J=11.4,2.8Hz,2H),3.39(td,J=11.8,2.0Hz,2H),3.32(d,J=7.0Hz,2H),1.99-1.85(m,1H),1.75-1.65(m,2H),1.42-1.24(m,2H)。

[0208] 5-(4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例19)。根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va,0.1g,0.26mmol)、3-溴-4-(吡咯烷-1-基甲基)吡啶(Xc,0.094g,0.39mmol)、CsF(0.079g,0.52mmol)、PdCl₂(dppf)(0.011g,0.013mmol),得到标题化合物。通过反相色谱法纯化粗产物(C18,NH₄HCO₃/ACN),得到0.009g标题产物。收率=8%。HPLC-MS(ESI)m/z:420.2[M-H]⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD): δ 8.51(d,J=5.1Hz,1H),8.44(s,1H),8.24-8.21(m,1H),7.70-7.66(m,2H),7.44(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),3.98-3.92(m,2H),3.67(s,2H),3.40(td,J=

11.9, 2.1Hz, 2H), 3.35-3.32(m, 2H), 2.49-2.37(m, 4H), 1.98-1.87(m, 1H), 1.77-1.67(m, 6H), 1.44-1.30(m, 2H).

[0209] 5-(4-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例20).根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va, 0.1g, 0.26mmol)、4-[(3-溴吡啶-4-基)甲基]吗啉(Xd, 0.094g, 0.39mmol)、CsF(0.079g, 0.52mmol)、PdCl₂(dppf)(0.011g, 0.013mmol),得到标题化合物。通过反相色谱法纯化粗产物(C18, NH₄HCO₃/ACN),得到0.030g标题产物。收率=26%。HPLC-MS(ESI)m/z:436.2[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.50(d, J=5.2Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 8.27-8.25(m, 1H), 7.69-7.66(m, 2H), 7.45(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 3.98-3.93(m, 2H), 3.65-3.61(m, 4H), 3.50(s, 2H), 3.41(td, J=11.8, 2.0Hz, 2H), 3.35-3.33(m, 2H), 2.38-2.31(m, 4H), 1.99-1.87(m, 1H), 1.76-1.68(m, 2H), 1.43-1.31(m, 2H).

[0210] 5-(4-((二甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例21).根据通用方法C步骤1的方法(B),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va, 0.12g, 0.25mmol)、1-(3-溴吡啶-4-基)-N,N-二甲基甲胺(Xe, 0.064g, 0.30mmol)、Cs₂CO₃(0.16g, 0.50mmol)、PdCl₂(dppf)(0.019g, 0.026mmol),得到标题化合物。通过反相色谱法纯化粗产物(C18, NH₄HCO₃/ACN),得到0.013g标题产物。收率=13%。HPLC-MS(ESI)m/z:394.2[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.51(d, J=5.2Hz, 1H), 8.44(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.66(t, J=7.3Hz, 2H), 7.41(dd, J=8.6, 1.5Hz, 1H), 3.97-3.91(m, 2H), 3.40(td, J=11.8, 1.8Hz, 2H), 3.33(d, J=6.9Hz, 2H), 2.13(s,

[0211] 6H), 1.98-1.86(m, 1H), 1.74-1.67(m, 2H), 1.42-1.29(m, 2H).

[0212] 5-(4-(甲氧基甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例22).根据通用方法C步骤1的方法(A),使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va, 0.2g, 0.29mmol)、3-溴-4-(甲氧基甲基)吡啶(VIIIb, 0.079g, 0.39mmol)、CsF(0.079g, 0.52mmol)、PdCl₂(dppf)(0.021g, 0.026mmol),得到标题化合物。通过反相柱C18(NH₄HCO₃/ACN)纯化粗产物,得到0.046g标题产物。收率=6%。HPLC-MS(ESI)m/z:381.1[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.54(d, J=5.2Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.23-8.21(m, 1H), 7.69(dd, J=8.6, 0.8Hz, 1H), 7.65-7.62(m, 1H), 7.43(dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 3.98-3.93(m, 2H), 3.41(td, J=11.9, 2.1Hz, 2H), 3.35(s, 3H), 3.34(d, J=7.0Hz, 2H), 1.98-1.87(m, 1H), 1.75-1.68(m, 2H), 1.43-1.31(m, 2H).

[0213] 5-(吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例23).根据通用方法C步骤1的方法(A),使用5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVa, 0.150g, 0.44mmol)、3-吡啶基硼酸(XIIc, 0.11g, 0.89mmol)、CsF(0.13g, 0.89mmol)、PdCl₂(dppf)(0.033g, 0.044mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法(SiO₂, DCM/MeOH)纯化粗产物,得到0.053g标题产物。收率=35%。HPLC-MS(ESI)m/z:337.2[M-H]⁺.¹H NMR(400MHz, CD₃OD): δ 8.87(d, J=1.8Hz, 1H), 8.53-8.49(m, 2H), 8.19-8.15(m, 1H), 7.76-7.70(m, 2H), 7.54(dd, J=7.9, 4.9Hz, 1H), 4.00-3.93(m, 2H), 3.46-3.37(m, 2H), 3.36(d, J

=6.9Hz, 2H), 2.01-1.88(m, 1H), 1.76-1.68(m, 2H), 1.45-1.32(m, 2H).

[0214] 5-(4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例24). 根据通用方法C步骤1的方法(A), 使用5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVa, 0.1g, 0.30mmol)、4-([3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-4-基]甲基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(XIa, 0.238g, 0.59mmol)、CsF(0.090g, 0.59mmol)、PdCl₂(dppf)(0.048g, 0.06mmol), 得到标题化合物. 通过快速色谱法纯化粗产物(SiO₂, CHCl₃/MeOH), 得到0.057g叔丁基5-(4-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺. 收率=19%. 然后使用2N HCl的Et₂O溶液(1.88mL, 3.76mmol)使中间体(0.13g, 0.25mmol)N-脱保护. 通过SCX柱(5g)洗脱粗产物, 得到0.100g标题产物. 收率: 87%. HPLC-MS (ESI) m/z: 435.1 [M-H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.53(d, J=5.1Hz, 1H), 8.49(s, 1H), 8.37(bs, 1H), 7.70(d, J=8.6Hz, 1H), 7.64(d, J=5.1Hz, 1H), 7.43(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 4.00-3.93(m, 2H), 3.58(s, 2H), 3.46-3.38(m, 2H), 3.34(d, J=6.9Hz, 2H), 3.18-3.13(m, 2H), 2.63-2.51(m, 4H), 1.98-1.88(m, 1H), 1.76-1.68(m, 2H), 1.44-1.30(m, 2H).

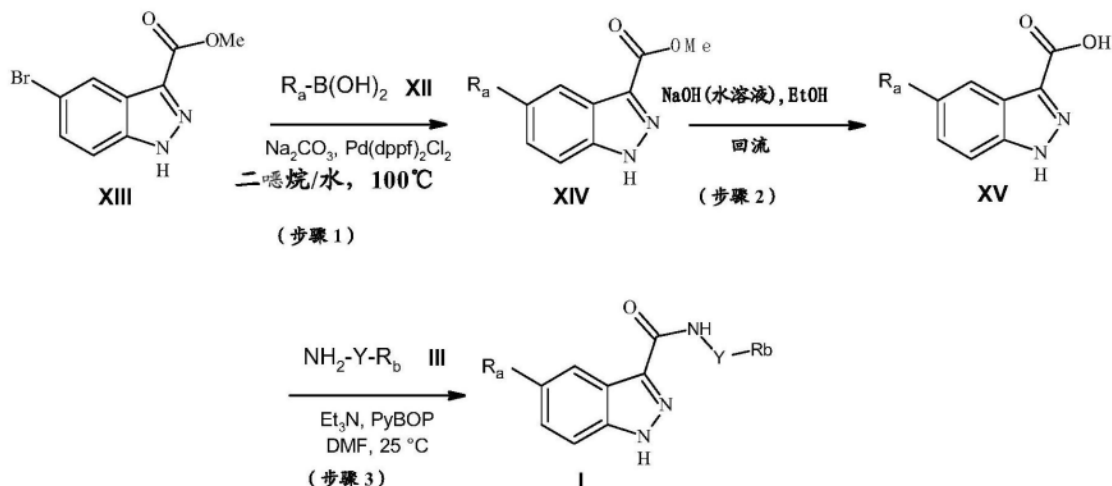
[0215] 5-(2,3-二氟苯基)-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例25). 根据通用方法C步骤1的方法(B), 使用5-溴-N-(四氢呋喃-3-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVf, 0.169g, 0.545mmol)、2,3-二氟苯基硼酸(XIIb, 0.172g, 1.090mmol)、Cs₂CO₃(0.35g, 1.09mmol)、PdCl₂(dppf)(0.04g, 0.054mmol), 得到标题化合物. 通过快速色谱法(SiO₂, DCM/MeOH)纯化粗产物, 得到0.027g标题产物. 收率=10%. HPLC-MS (ESI) m/z: 344.2 [M-H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃/CD₃OD): δ8.53(br. s., 1H), 7.54-7.66(m, 3H), 7.13-7.18(m, 2H), 4.75-4.83(m, 1H), 3.83-4.07(m, 5H), 2.34-2.44(m, 1H).

[0216] 5-(5-(吗啉代甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例27). 根据通用方法C步骤1的方法(A), 使用5-溴-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(IVa, 0.1g, 0.30mmol)、4-((5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)甲基)吗啉(XIb, 0.400g, 0.591mmol)、CsF(0.090g, 0.59mmol)、PdCl₂(dppf)(0.048g, 0.06mmol), 得到标题化合物. 通过反相色谱法纯化粗产物(C18, NH₄HCO₃/ACN), 得到0.024g标题产物. 收率=17%. HPLC-MS (ESI) m/z: 436.2 [M-H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.79(d, J=2.2Hz, 1H), 8.54-8.48(m, 2H), 8.16(t, J=2.1Hz, 1H), 7.78-7.70(m, 2H), 4.00-3.94(m, 2H), 3.74-3.70(m, 4H), 3.67(s, 2H), 3.47-3.39(m, 2H), 3.36(d, J=7.0Hz, 2H), 2.59-2.49(m, 2H), 2.01-1.88(m, 4H), 1.79-1.68(m, 2H), 1.45-1.33(m, 2H).

[0217] 5-(5-((甲基氨基)甲基)吡啶-3-基)-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(实施例28). 根据通用方法C步骤1的方法(A), 使用N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡啶-3-甲酰胺(Va, 0.1g, 0.26mmol)、1-(5-溴吡啶-3-基)-N-甲基甲胺(Xh, 0.078g, 0.389mmol)、CsF(0.079g, 0.519mmol)、PdCl₂(dppf)(0.011g, 0.013mmol), 得到标题化合物. 通过反相色谱法纯化粗产物(C18, NH₄HCO₃/ACN), 得到0.020g标题产物. 收率=19%. HPLC-MS (ESI) m/z: 380.1 [M-H]⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.78(d, J=1.9Hz, 1H), 8.53-8.48(m, 2H), 8.14(t, J=2.0Hz, 1H), 7.77-7.68(m, 2H), 3.95(dd, J=11.5, 2.6Hz, 2H), 3.40(td, J=11.9, 2.1Hz, 2H), 3.36-3.33(m, 2H), 2.45(s, 3H), 1.98-1.87(m, 1H), 1.75-1.69(m, 2H), 1.43-1.32(m, 2H).

[0218] 通用方法D:化合物I(实施例12)的合成

[0219] 二噁烷/水NaOH()回流步骤1步骤2步骤3



[0220]

[0221] 步骤1

[0222] 向5-溴-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(XIII, 1eq.)和适当的硼酸(II, 2.5eq.)在1,4-二噁烷中的混合物中加入 Na_2CO_3 (2eq.)水溶液。给该反应混合物脱气10分钟,加入 PdCl_2 (dppf) (0.05eq.; 1:1与二氯甲烷复合)。将该反应混合物在 100°C 在Ar气流中加热3小时,冷却,用水稀释,用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,干燥,过滤。蒸发溶剂,得到残留物,通过柱色谱法纯化,得到具有式XIV的中间体。

[0223] 5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(XIVa)。根据通用方法D步骤1,使用5-溴-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(XIII, 1.00g, 3.92mmol)、(2,3-二氟苯基)硼酸(IIb, 1.55g, 9.81mmol)、 Na_2CO_3 (0.83g, 7.83mmol)、 PdCl_2 (dppf) (0.17g, 0.21mmol),得到标题化合物。通过柱色谱法纯化粗产物(SiO_2 , 丙酮/正己烷),得到0.60g标题产物。收率=53%。

[0224] 步骤2

[0225] 将羧酸酯(XIV, 1eq.)和3N NaOH的EtOH溶液(1:1)的混合物回流加热3小时。冷却后,用1N HCl水溶液酸化该反应混合物($\text{pH}\approx 3$),用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,干燥,过滤。蒸发溶剂,得到残留物,通过快速色谱法纯化,得到具有式XV的中间体。

[0226] 5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(XVa)。按照通用方法D步骤2,使用5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-3-羧酸甲酯(XIVa, 0.60g, 2.08mmol)、3N在EtOH(8mL)中的NaOH溶液(8mL),得到标题化合物。通过快速色谱法纯化粗产物(SiO_2 , CHCl_3 /MeOH),得到0.55g标题产物。收率=96%。

[0227] 步骤3

[0228] 将酸(XV, 1eq.)、适合的胺(III, 1.5eq.)、 Et_3N (1.5eq.)和PyBOP(1eq.)在无水DMF中的混合物在 25°C 搅拌12小时,用水稀释,用EtOAc萃取。用盐水洗涤有机层,干燥,过滤。蒸发溶剂,得到残留物,通过快速色谱法纯化,得到具有式I的最终化合物。

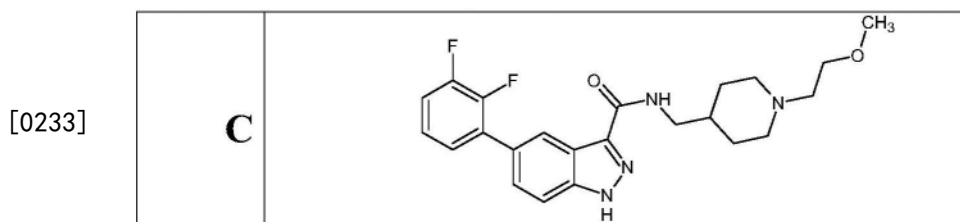
[0229] 5-(2,3-二氟苯基)-N-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(实施例12)。按照通用方法D步骤3,使用5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-3-羧酸(XVa, 0.07g, 0.25mmol)、(四氢-2H-吡喃-3-基)甲胺(IIIh, 0.04g, 0.37mmol)、 Et_3N (0.04g, 0.05mL, 0.37mmol)和PyBOP(0.13g, 0.25mmol),得到标题化合物。通过快速色谱法纯化粗产物

(SiO₂, CHCl₃/MeOH, 然后C18, H₂O/ACN/0.01% TFA), 得到0.02g标题产物。收率=18%。HPLC-MS (ESI) m/z: 372.1 [M-H]⁺. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 1.20-1.29 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.75-1.79 (m, 1H), 1.82-1.90 (m, 1H), 3.10-3.24 (m, 3H), 3.27-3.30 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.77 (dd, J=2.9和11.2Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.59-7.61 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.50 (t, J=6.1Hz, 1H), 13.67ppm (br s, 1H).

[0230] 药理学特性

[0231] 用于本发明的式(I)的化合物的药理学特性通过如下部分中所述的方法评价。

[0232] 将本发明的化合物与具有如下报道的结构对比化合物C(相当于W02013124158的化合物8)一起评价。



[0234] 试验I-对人GSK-3β的活性(体外试验)

[0235] 使用以下方法(根据Meijer等人, Chem. Biol., 2003-10: 1255-1266), 评价下表1中列出的本发明化合物和比较化合物C在以一式两份10-倍稀释的10μM-1nM范围的五种浓度下对人GSK-3β的活性。

[0236] 将人重组酶GSK-3β在化合物或赋形剂存在下, 在含有ATP+100nM未磷酸化特异性底物肽(Ulight-CFFKNIVTPRTPPPSQGK-酰胺)的反应缓冲液中, 于22℃温育90分钟。底物磷酸化通过LANCE技术(PerkinElmer, CT, USA)测定。

[0237] 通过对平均复制值产生的抑制曲线进行非线性回归分析, 使用希尔曲线方程拟合, 测定IC₅₀值(导致对对照特异性活性最大抑制的一半的浓度)。

[0238] 试验II-对hERG通道的选择性(体外试验)

[0239] 通过在Mathes, C. (2006), Expert Opin. Ther. Targets, 10(2): 230-241中描述的自动全细胞膜片钳试验, 使用稳定表达hERG离子通道的重组人细胞株CHO-K1来证实下表1中列出的本发明化合物与比较化合物C与钾通道的相互作用。

[0240] IC₅₀值(引起对对照特异性活性最大抑制的一半的浓度)在100μM-10nM范围的五个浓度下以一式两份稀释10-倍测定。

[0241] 抑制程度(%)通过在药物温育前后测量尾电流振幅得到, 尾电流振幅通过两秒的脉冲至+20mV后一秒测试脉冲至-40mV诱导(电流差对对照校准并且乘以100, 得到抑制百分比)。将浓度(log)响应曲线拟合到逻辑方程(推定在非常高的测试化合物浓度下电流完全阻断的三个参数)以生成50%抑制浓度(IC₅₀)的估计值。由电流振幅因顺序浓度降低的百分比构建每种化合物的浓度响应关系。

[0242] 试验I和II的结果

[0243] 得到的结果和hERG与GSK-3β值之比如下表1中所示。

[0244] 表1

[0245]

化合物 N°	GSK-3 β IC ₅₀ [μ M]	hERG IC ₅₀ [μ M]	hERG/ GSK-3 β 之比
1	0.0040	0.86	215
2	0.0060	5.7	950
3	0.0045	96	21,333
4	0.017	6.2	365
5	0.016	>100	-
6	0.017	>100	-
7	0.014	4	286
8	0.032	5.5	172
9	0.015	19	1,267
10	0.014	15	1,071
11	0.012	5.4	450
12	0.020	22	1,100
13	0.055	11	200
14	0.436	>100	-

[0246]

15	0.026	4.3	165
16	0.023	44	1,913
17	0.017	6.7	394
18	0.033	41	1,242
19	0.14	16	114
20	0.0185	46	2,487
21	0.22	40	182
22	0.028	47	1,679
23	0.022	49	2,227
24	0.12	93.8	782
25	0.13	13	100
27	0.013	3.5	269
28	0.0060	>100	-
C	0.0216	0.0499	2.3