



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109153665 B

(45) 授权公告日 2021.10.15

(21) 申请号 201780027689.9

(22) 申请日 2017.02.28

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109153665 A

(43) 申请公布日 2019.01.04

(30) 优先权数据
16158542.7 2016.03.03 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.02

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2017/054577 2017.02.28

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/148902 DE 2017.09.08

(73) 专利权人 拜耳医药股份有限公司
地址 德国柏林

(72) 发明人 U·博特 H·斯贝内切
N·施密特 J·冈瑟
H·施托伊贝尔 U·伯默

M·兰格 R·努贝迈尔 N·C·雷
P·萨维

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 曲蕾 钟守期

(51) Int.Cl.
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2015104662 A1, 2015.07.16
W0 2015193846 A, 2015.12.23

审查员 王颖

权利要求书3页 说明书96页

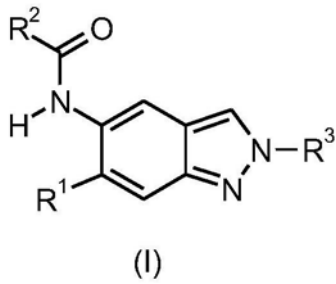
(54) 发明名称

新的2-取代的吡啶、其制备方法、包含其的药物制剂及其用于制备药物的用途

(57) 摘要

本发明涉及新的取代的吡啶、其制备方法、其单独或组合用于治疗 and/or 预防疾病的用途及其用于制备用于治疗 and/or 预防疾病的药物的用途,所述药物尤其用于治疗 and/or 预防子宫内膜异位症以及与子宫内膜异位症相关的疼痛和其他与子宫内膜异位症相关的症状如痛经、交媾困难、排尿困难和大便困难,淋巴瘤,类风湿性关节炎,脊椎关节炎(尤其是牛皮癣性脊椎关节炎和别赫捷列夫氏病),红斑狼疮,多发性硬化,黄斑变性,COPD,痛风,脂肪肝疾病,胰岛素抵抗,肿瘤疾病和银屑病。

1. 通式 (I) 的化合物



其中

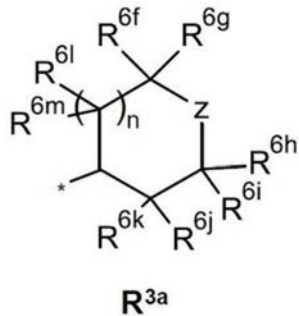
R^1 为 C_1 - C_6 -烷基, 其中 C_1 - C_6 -烷基基团可任选地被以下基团单取代:

羟基,

或为 C_1 - C_6 -烷氧基;

R^2 为在 6 位上被 C_1 - C_6 -烷基取代的吡啶-2-基基团, 其中 C_1 - C_6 -烷基任选被最多达 5 个氟原子取代;

R^3 为选自以下的基团:



其中*代表基团与分子其余部分的连接位点;

R^{6f} 为氢,

R^{6g} 为氢, 或

R^{6f} 和 R^{6g} 一起为氧代基团, 并且

R^{6h} 为氢, 并且

R^{6i} 为氢, 或

R^{6h} 和 R^{6i} 一起为氧代基团,

R^{6j} 为氢,

R^{6k} 为氢,

R^{6l} 为氢,

R^{6m} 为氢,

n 在式 R^{3a} 中为 0、1,

z 为选自 NR^7 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)(=NH)$ 的基团;

R^7 为氢。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^1 为 2-羟基丙-2-基。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中

R^2 为在 6 位上被以下基团取代的吡啶-2-基基团: 三氟甲基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²为6-(三氟甲基)吡啶-2-基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,其中

R¹为2-羟基丙-2-基,

R²为6-(三氟甲基)吡啶-2-基,

R³为四氢-2H-吡喃-4-基、1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基、四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基、(3R)-四氢呋喃-3-基或(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基,或

R³为哌啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-羟乙酰基哌啶-4-基、1'-甲基-1,4'-联哌啶-4-基、1-(乙酰基氨磺酰基)哌啶-4-基、[2-(二甲基氨基)乙基]哌啶-4-基、1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基、1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基或1-(3-羟基-3-甲基丁基)哌啶-4-基。

6. 根据权利要求1所述的化合物,如下:

(34) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

(36) N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

(38) N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

(40) N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

(41) N-{2-[(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基]-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

(43) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

(44) N-[2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

(46) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。

7. 如权利要求1至6中任一项所定义的通式(I)的化合物,其用于治疗和/或预防疾病。

8. 如权利要求1至6中任一项所定义的通式(I)的化合物,其用于治疗 and/或预防以下疾病的方法中:肿瘤病症、皮肤病症、妇科病症、心血管病症、肺部病症、眼部病症、神经障碍、代谢性病症、肝部病症、炎症性病症、自身免疫性病症和疼痛。

9. 如权利要求1至6中任一项所定义的通式(I)的化合物,其用于治疗 and/或预防以下疾病的方法中:淋巴瘤、黄斑变性、银屑病、红斑狼疮、多发性硬化、COPD、痛风、NASH、肝纤维化、胰岛素抵抗、代谢综合征、脊椎关节炎和类风湿性关节炎、子宫内膜异位症以及与子宫内膜异位症相关的疼痛和其他与子宫内膜异位症相关的症状。

10. 如权利要求1至6中任一项所定义的通式(I)的化合物,其用于治疗 and/或预防以下疾病的方法中:痛经、交媾困难、排尿困难和大便困难。

11. 如权利要求1至6中任一项所定义的通式(I)的化合物,其用于治疗 and/或预防疼痛的方法中,所述疼痛包括急性、慢性、炎性和神经性疼痛。

12. 如权利要求1至6中任一项所定义的通式(I)的化合物,其用于治疗和/或预防疼痛的方法中,所述疼痛包括痛觉过敏、异常性疼痛、关节炎疼痛、经期前疼痛、与子宫内膜异位症相关的疼痛、手术后疼痛、间质性膀胱炎疼痛、CRPS、三叉神经痛、前列腺炎疼痛、脊髓损伤引起的疼痛、炎症引发的疼痛、下腰痛、癌痛、化疗相关的疼痛、HIV治疗引发的神经病、烧伤引起的疼痛和慢性疼痛。

13. 如权利要求1至6中任一项所定义的通式(I)的化合物,其用于治疗 and/或预防疼痛的方法中,所述疼痛包括骨关节炎、类风湿性关节炎和椎关节炎疼痛。

14. 如权利要求1至6中任一项所定义的通式(I)的化合物用于制备药物的用途。

15. 根据权利要求14所述的用途,其中所述药物用于治疗 and/或预防肿瘤病症、皮肤病症、妇科病症、心血管病症、肺部病症、眼部病症、神经障碍、代谢性病症、肝部病症、炎症性病症、自身免疫性病症和疼痛。

16. 根据权利要求14或15所述的用途,用于治疗 and/或预防淋巴瘤、黄斑变性、银屑病、红斑狼疮、多发性硬化、COPD、痛风、NASH、肝纤维化、胰岛素抵抗、代谢综合征、椎关节炎和类风湿性关节炎、子宫内膜异位症以及与子宫内膜异位症相关的疼痛和其他与子宫内膜异位症相关的症状。

17. 根据权利要求14或15所述的用途,用于治疗 and/或预防痛经、交媾困难、排尿困难和大便困难。

18. 根据权利要求14或15所述的用途,用于治疗 and/或预防疼痛,所述疼痛包括急性、慢性、炎性和神经性疼痛。

19. 根据权利要求14或15所述的用途,用于治疗 and/或预防疼痛,所述疼痛包括痛觉过敏、异常性疼痛、关节炎疼痛、经期前疼痛、与子宫内膜异位症相关的疼痛、手术后疼痛、间质性膀胱炎疼痛、CRPS、三叉神经痛、前列腺炎疼痛、脊髓损伤引起的疼痛、炎症引发的疼痛、下腰痛、癌痛、化疗相关的疼痛、HIV治疗引发的神经病、烧伤引起的疼痛和慢性疼痛。

20. 根据权利要求14或15所述的用途,用于治疗 and/或预防疼痛,所述疼痛包括骨关节炎、类风湿性关节炎和椎关节炎疼痛。

21. 药物,其包含如权利要求1至6中任一项所定义的式(I)的化合物与惰性、无毒、药学上适合的赋形剂。

新的2-取代的吡唑、其制备方法、包含其的药物制剂及其用于制备药物的用途

[0001] 本申请涉及新的2-取代的吡唑、其制备方法、新的取代的吡唑用于治疗 and/或预防疾病的用途及其用于制备用于治疗 and/或预防疾病、尤其是以下疾病的药物的用途：增殖性病如自身免疫性病；代谢性和炎症性病，例如类风湿性关节炎、脊椎关节炎（尤其是牛皮癣性脊椎关节炎和别赫捷列夫氏病 (Bekhterev's disease)）、慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, 缩写: COPD)、多发性硬化、系统性红斑狼疮、痛风、代谢综合征、脂肪肝肝炎、胰岛素抵抗、子宫内膜异位症以及炎症诱发的疼痛或慢性疼痛；以及淋巴瘤。

[0002] 本发明涉及抑制白细胞介素-1受体相关激酶4 (IRAK4) 的通式 (I) 的新的2-取代的吡唑。

[0003] 人 IRAK4 (白细胞介素-1受体相关激酶4) 在免疫系统的激活中起关键作用。因此，该激酶是用于开发炎症抑制物质的重要治疗靶分子。IRAK4 由许多细胞表达并介导以下受体的信号转导：Toll样受体 (TLR) (除 TLR3 之外)，以及由 IL-1R (受体)、IL-18R、IL-33R 和 IL-36R 组成的白细胞介素 (IL)-1 β 家族受体 (Janeway and Medzhitov, *Annu. Rev. Immunol.*, 2002; Dinarello, *Annu. Rev. Immunol.*, 2009; Flannery and Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2010)。

[0004] IRAK4 敲除的小鼠和来自 IRAK4 缺失的患者的人细胞均对 TLR (除 TLR3 之外) 和 IL-1 β 家族的刺激不起反应 (Suzuki, Suzuki 等人, *Nature*, 2002; Davidson, Currie 等人, *The Journal of Immunology*, 2006; Ku, von Bernuth 等人, *JEM*, 2007; Kim, Staschke 等人, *JEM*, 2007)。

[0005] TLR 配体或 IL-1 β 家族配体与各自受体的结合导致 MyD88 [髓样分化因子初次应答基因 (88)] 募集并结合至受体。因此，MyD88 与 IRAK4 相互作用，导致形成活性复合物，所述活性复合物与激酶 IRAK1 或 IRAK2 相互作用并将其激活 (Kollewe, Mackensen 等人, *Journal of Biological Chemistry*, 2004; Precious 等人, *J. Biol. Chem.*, 2009)。由此，将 NF (核因子)- κ B 信号传导途径和 MAPK (促分裂原活化蛋白激酶) 信号传导途径激活 (Wang, Deng 等人, *Nature*, 2001)。NF- κ B 信号途径和 MAPK 信号途径两者的激活产生与不同的免疫过程相关的过程。例如，存在增加的多种炎症信号分子和酶 (如细胞因子、趋化因子和 COX-2 (环加氧酶-2)) 的表达，以及增强的炎症相关基因 (例如 COX-2、IL-6 (白细胞介素-6)、IL-8) 的 mRNA 稳定性 (Holtmann, Enninga 等人, *Journal of Biological Chemistry*, 2001; Datta, Novotny 等人, *The Journal of Immunology*, 2004)。此外，这些过程可与特定细胞类型 (例如单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、T 细胞和 B 细胞) 的增殖和分化相关 (Wan, Chi 等人, *Nat Immunol*, 2006; McGettrick and J. O'Neill, *British Journal of Haematology*, 2007)。

[0006] IRAK4 在各种炎症性病症的病理学中的核心作用已通过直接比较野生型 (WT) 小鼠与具有激酶失活形式的 IRAK4 (IRAK4 KDKI) 的遗传修饰动物而示出。在多发性硬化、动脉粥样硬化、心肌梗死和阿尔茨海默病的动物模型中，IRAK4 KDKI 动物具有改善的临床表现 (Rekhter, Staschke 等人, *Biochemical and Biophysical Research Communication*,

2008;Maekawa,Mizue等人,Circulation,2009;Staschke,Dong等人,The Journal of Immunology,2009;Kim,Febrario等人,The Journal of Immunology,2011;Cameron,Tse等人,The Journal of Neuroscience,2012)。此外,发现,动物模型中IRAK4的缺失通过改善抗病毒反应并同时降低全身炎症而防止病毒诱导的心肌炎(Valaperti,Nishii等人,Circulation,2013)。还表明IRAK4的表达与伏格特-小柳-原田综合征(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)的程度相关(Sun,Yang等人,PLoS ONE,2014)。此外,已显示IRAK4与通过浆细胞样树突细胞的免疫复合物介导的IFN α (干扰素- α)产生——系统性红斑狼疮(SLE)发病中的关键过程——高度相关(Chiang等人,The Journal of Immunology,2010)。此外,信号传导途径与肥胖相关(Ahmad,R.,P.Shibab等人,Diabetology&Metabolic Syndrome,2015)。

[0007] 除了IRAK4在先天性免疫中的关键作用,也存在这样的暗示:IRAK4影响所谓的Th17 T细胞——适应性免疫的成员——的分化。在没有IRAK4激酶活性的情况下,与WT小鼠相比,有较少的IL-17-生成T细胞(Th17 T细胞)产生。抑制IRAK4使得能够预防和/或治疗动脉粥样硬化、1型糖尿病、类风湿性关节炎、脊椎关节炎(尤其是牛皮癣性脊椎关节炎和别赫捷列夫氏病)、红斑狼疮、银屑病、白癜风、巨细胞动脉炎、慢性炎性肠病症和病毒性病症,例如HIV(人免疫缺陷病毒)、肝炎病毒(Staschke等人,The Journal of Immunology,2009; Marquez等人,Ann Rheum Dis,2014;Zambrano-Zaragoza等人,International Journal of Inflammation,2014;Wang等人,Experimental and Therapeutic Medicine,2015;Ciccia等人,Rheumatology,2015)。

[0008] 由于IRAK4在TLR(除TLR3之外)和IL-1受体家族的MyD88-介导的信号级联中的核心作用,抑制IRAK4可以用于预防和/或治疗由所述受体介导的病症。TLR以及IL-1受体家族的成员参与以下疾病的发病机理:类风湿性关节炎、牛皮癣性关节炎、重症肌无力、血管炎(例如贝切特氏病(**Behçet's disease**)、多血管炎肉芽肿病和巨细胞动脉炎肉芽肿病)、胰腺炎、系统性红斑狼疮、皮肤炎和多发性肌炎、代谢综合征包括例如胰岛素抵抗、高血压、异常脂蛋白血症和肥胖、糖尿病(1型和2型)、糖尿病肾病、骨关节炎、舍格伦综合征(**Sjögren syndrome**)和败血症(Yang,Tuzun等人,J Immunol,2005;Candia,Marquez等人,The Journal of Rheumatology,2007;Scanzello,Plaas等人,Curr Opin Rheumatol,2008;Deng,Ma-Krupa等人,Circ Res,2009;Roger,Froidevaux等人,PNAS,2009;Devaraj,Tobias等人,Arterioscler Thromb Vasc Biol,2011;Kim,Cho等人,Clin Rheumatol,2010;Carrasco等人,Clinical and Experimental Rheumatology,2011;Gambuzza,Licata等人,Journal of Neuroimmunology,2011;Fresno,Archives Of Physiology And Biochemistry,2011;Volin and Koch,J Interferon Cytokine Res,2011;Akash,Shen等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,2012;Goh and Midwood,Rheumatology,2012;Dasu,Ramirez等人,Clinical Science,2012;Ouziel,Gustot等人,Am J Patho,2012;Ramirez and Dasu,Curr Diabetes Rev,2012;Okiyama等人,Arthritis Rheum,2012;Chen等人,Arthritis Research&Therapy,2013;Holle,Windmoller等人,Rheumatology (Oxford),2013;Li,Wang等人,Pharmacology&Therapeutics,2013;Sedimbi,Hagglof等人,Cell Mol Life Sci,2013;Caso,Costa等人,Mediators of Inflammation,2014;Cordiglieri,Marolda等人,J Autoimmun,2014;Jialal,Major等人,J Diabetes

Complications,2014;Kaplan,Yazgan等人,Scand J Gastroenterol,2014;Talabot-Aye等人,Cytokine,2014;Zong,Dorph等人,Ann Rheum Di,2014;Ballak,Stienstra等人,Cytokine,2015;Timper,Seelig等人,J Diabetes Complications,2015)。皮肤病如银屑病、特应性皮炎、Kindler综合征、大疱性类天疱疮、变应性接触性皮炎、斑秃、反常性痤疮(acne inversa)和寻常痤疮(acne vulgaris)与IRAK4介导的TLR信号传导途径或IL-1R家族有关(Schmidt,Mittnacht等人,J Dermatol Sci,1996;Hoffmann,J Invest Dermatol Symp Proc,1999;Gilliet,Conrad等人,Archives of Dermatology,2004;Niebuhr,Langnickel等人,Allergy,2008;Miller,Adv Dermatol,2008;Terhorst,Kalali等人,Am J Clin Dermatol,2010;Viguier,Guigue等人,Annals of Internal Medicine,2010;Cevikbas,Steinhoff,J Invest Dermatol,2012;Minkis,Aksentijevich等人,Archives of Dermatology,2012;Dispenza,Wolpert等人,J Invest Dermatol,2012;Minkis,Aksentijevich等人,Archives of Dermatology,2012;Gresnigt and van de Veerdonk,Seminars in Immunology,2013;Selway,Kurczab等人,BMC Dermatology,2013;Sedimbi,Hagglof等人,Cell Mol Life Sci,2013;Wollina,Koch等人,Indian Dermatol Online,2013;Foster,Baliwag等人,The Journal of Immunology,2014)。

[0009] 肺部病症如肺纤维化、阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、间质性肺病(ILD)、结节病和肺动脉高压也显示与各种TLR介导的信号途径相关。肺部病症的发病机理可能为传染性介导的或非传染性介导的过程(Ramirez Cruz, Maldonado Bernal等人,Rev Alerg Mex,2004;Jeyaseelan,Chu等人,Infection and Immunity,2005;Seki,Tasaka等人,Inflammation Research,2010;Xiang,Fan等人,Mediators of Inflammation,2010;Margaritopoulos,Antoniou等人,Fibrogenesis& Tissue Repair,2010;Hilberath,Carlo等人,The FASEB Journal,2011;Nadigel, Prefontaine等人,Respiratory Research,2011;Kovach and Standiford,International Immunopharmacology,2011;Bauer,Shapiro等人,Mol Med,2012;Deng,Yang等人,PLoS One,2013;Freeman,Martinez等人,Respiratory Research,2013;Dubaniewicz,A.,Human Immunology,2013)。TLR以及IL-1R家族成员还参与其他炎症性病症如过敏症、贝切特氏病、痛风、红斑狼疮、成人斯蒂尔氏病(adult-onset Still's disease)、心包炎和慢性炎症肠病症如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病(Crohn's disease)、移植排斥反应和移植植物抗宿主反应的发病机理,因此,此处,抑制IRAK4是合适的预防和/或治疗方法(Liu-Bryan,Scott等人,Arthritis&Rheumatism,2005;Piggott,Eisenbarth等人,J Clin Inves,2005;Christensen,Shupe等人,Immunity,2006;Cario,Inflammatory Bowel Diseases,2010;Nickerson,Christensen等人,The Journal of Immunology,2010;Rakoff-Nahoum,Hao等人,Immunity,2006;Heimesaat,Fischer等人,PLoS ONE,2007;Heimesaat,Nogai等人,Gut,2010;Kobori,Yagi等人,J Gastroenterol,2010;Schmidt,Raghavan等人,Nat Immunol,2010;Shi,Mucsi等人,Immunological Reviews,2010;Leventhal and Schroppel,Kidney Int,2012;Chen,Lin等人,Arthritis Res Ther,2013;Hao,Liu等人,Curr Opin Gastroenterol,2013;Kreisel and Goldstein,Transplant International,2013;Li,Wang等人,Pharmacology&Therapeutics,2013;Walsh,Carthy等人,Cytokine&Growth Factor Reviews,2013;Zhu,Jiang等人,Autoimmunity,2013;Yap and Lai,Nephrology,

2013;Vennegaard,Dyring-Andersen等人,Contact Dermatitis,2014;D'Elia,Brucato等人,Clin Exp Rheumatol,2015;Jain,Thongprayoon等人,Am J Cardiol.,2015;Li,Zhang等人,Oncol Rep.,2015)。

[0010] 由TLR和IL-1R家族介导的妇科病症如子宫腺肌病(adenomyosis)、痛经、交媾困难和子宫内膜异位症,尤其是与子宫内膜异位症相关的疼痛和其他与子宫内膜异位症相关的症状如痛经、交媾困难、排尿困难和大便困难,可受到IRAK4抑制剂的预防性和/或治疗性使用的积极影响(Akoum,Lawson等人,Human Reproduction,2007;Allhorn,Boing等人,Reproductive Biology and Endocrinology,2008;Lawson,Bourcier等人,Journal Of Reproductive Immunology,2008;Sikora,Mielczarek-Palacz等人,American Journal of Reproductive Immunology,2012;Khan,Kitajima等人,Journal of Obstetrics and Gynaecology Research,2013;Santulli,Borghese等人,Human Reproduction,2013)。IRAK4抑制剂的预防性和/或治疗性使用还可对动脉粥样硬化具有积极影响(Seneviratne,Sivagurunathan等人,Clinica Chimica Acta,2012;Falck-Hansen,Kassiteridi等人,International Journal of Molecular Sciences,2013;Sedimbi,Hagglof等人,Cell Mol Life Sci,2013)。

[0011] 除了已经提及的病症外,在眼部病症的发病机理中也记载了IRAK4介导的TLR过程,所述眼部病症为例如视网膜缺血、角膜炎、变应性结膜炎、干燥性角结膜炎、黄斑变性和葡萄膜炎(Kaarniranta and Salminen,J Mol Med(Berl),2009;Sun and Pearlman,Investigative Ophthalmology&Visual Science,2009;Redfern and McDermott,Experimental Eye Research,2010;Kezic,Taylor等人,J Leukoc Biol,2011;Chang,McCluskey等人,Clinical&Experimental Ophthalmology,2012;Guo,Gao等人,Immunol Cell Biol,2012;Lee,Hattori等人,Investigative Ophthalmology&Visual Science,2012;Qi,Zhao等人,Investigative Ophthalmology&Visual Science,2014)。

[0012] 抑制IRAK4也是纤维化病症的合适治疗方法,所述纤维化病症如肝纤维化、心肌炎、原发性胆汁性肝硬化、囊性纤维化(Zhao,Zhao等人,Scand J Gastroenterol,2011;Benias,Gopal等人,Clin Res Hepatol Gastroenterol,2012;Yang,L.and E.Seki,Front Physiol,2012;Liu,Hu等人,Biochim Biophys Acta.,2015)。

[0013] 由于IRAK4在由TLR和IL-1R家族介导的病症中具有关键地位,可以用IRAK4抑制剂以预防性和/或治疗性方式来治疗慢性肝脏病症,例如脂肪肝肝炎,尤其是非酒精性脂肪肝(NAFLD)和/或非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)(Nozaki,Saibara等人,Alcohol Clin Exp Res,2004;Csak,T.,A.Velayudham等人,Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol,2011;Miura,Kodama等人,Gastroenterology,2010;Kamari,Shaish等人,J Hepatol,2011;Ye,Li等人,Gut,2012;Roh,Seki,J Gastroenterol Hepatol,2013;Ceccarelli,S.,V.Nobili等人,World J Gastroenterol,2014;Miura,Ohnishi,World J Gastroenterol,2014;Stojsavljevic,Palcic等人,World J Gastroenterol,2014)。

[0014] 由于IRAK4在TLR介导的过程中的核心作用,抑制IRAK4还能够治疗和/或预防心血管病症和神经病症,例如心肌再灌注损伤、心肌梗死、高血压(Oyama,Blais等人,Circulation,2004;Timmers,Sluijter等人,Circulation Research,2008;Fang and Hu,

Med Sci Monit,2011;Bijani,International Reviews of Immunology,2012;Bomfim,Dos Santos等人,Clin Sci (Lond),2012;Christia and Frangogiannis,European Journal of Clinical Investigation,2013;Thompson and Webb,Clin Sci (Lond),2013;Hernanz, Martínez-Revelles等人,British Journal of Pharmacology,2015;Frangogiannis,Curr Opin Cardiol,2015;Bomfim,Echem等人,Life Sciences,2015),以及阿尔茨海默病、中风、颅脑创伤、肌萎缩性侧索硬化(ALS)和帕金森氏病(Brough,Tyrrell等人,Trends in Pharmacological Sciences,2011;Carty and Bowie,Biochemical Pharmacology,2011;Denes,Kitazawa,Cheng等人,The Journal of Immunology,2011;Lim,Kou等人,The American Journal of Pathology,2011;Béraud and Maguire-Zeiss,Parkinsonism& Related Disorders,2012;Denes,Wilkinson等人,Disease Models&Mechanisms,2013;Noelker,Morel等人,Sci.Rep.,2013;Wang,Wang等人,Stroke,2013;Xiang,Chao等人,Rev Neurosci,2015;Lee, Lee等人,J Neuroinflammation,2015)。

[0015] 由于通过IRAK4的TLR介导的信号和IL-1受体家族介导的信号参与瘙痒和疼痛(包括急性、慢性、炎性和神经性疼痛),可以设想通过抑制IRAK4对所述适应症具有治疗作用。疼痛的实例包括痛觉过敏、异常性疼痛、经期前疼痛、与子宫内膜异位症相关的疼痛、手术后疼痛、间质性膀胱炎、CRPS(复杂性局部疼痛综合征)、三叉神经痛、前列腺炎、脊髓损伤引起的疼痛、炎症引发的疼痛、下腰痛、癌痛、化疗相关的疼痛、HIV治疗诱发的神经病、烧伤引起的疼痛和慢性疼痛(Wolf,Livshits等人,Brain,Behavior,and Immunity,2008;Kim, Lee等人,Toll-like Receptors:Roles in Infection and Neuropathology,2009;del Rey, Apkarian等人,Annals of the New York Academy of Sciences,2012;Guerrero,Cunha等人,European Journal of Pharmacology,2012;Kwok,Hutchinson等人,PLoS ONE,2012;Nicotra,Loram等人,Experimental Neurology,2012;Chopra and Cooper,J Neuroimmune Pharmacol,2013;David,Ratnayake等人,Neurobiology of Disease,2013;Han,Zhao等人,Neuroscience,2013;Liu and Ji,Pflugers Arch.,2013;Stokes,Cheung等人,Journal of Neuroinflammation,2013;Zhao,Zhang等人,Neuroscience,2013;Liu,Zhang等人,Cell Research,2014;Park,Stokes等人,Cancer Chemother Pharmacol,2014;Van der Watt,Wilkinson等人,BMC Infect Dis,2014;Won,K.A.,M.J.Kim等人,J Pain,2014;Min,Ahmad等人,Photochem Photobiol.,2015;Schrepf,Bradley等人,Brain Behav Immun,2015;Wong,L.,J.D.Done等人,Prostate,2015)。

[0016] 这也适用于一些肿瘤病症。具体的淋巴瘤如ABC-DLBCL(活化B细胞弥漫性大细胞B细胞淋巴瘤)、套细胞淋巴瘤和瓦尔登斯特伦氏病(**Waldenström's disease**),以及慢性淋巴性白血病、黑色素瘤、胰腺肿瘤和肝细胞癌的特征在于MyD88的突变或MyD88活性的变化,它们可通过IRAK4抑制剂进行治疗(Ngo,Young等人,Nature,2011;Puente,Pinyol等人,Nature,2011;Ochi,Nguyen等人,J Exp Med,2012;Srivastava,Geng等人,Cancer Research,2012;Treon,Xu等人,New England Journal of Medicine,2012;Choi,Kim等人,Human Pathology,2013;Liang,Chen等人,Clinical Cancer Research,2013)。此外,MyD88在ras-依赖性肿瘤中起重要作用,因此,IRAK4抑制剂也适于治疗ras-依赖性肿瘤(Kfoury,A.,K.L.Corf等人,Journal of the National Cancer Institute,2013)。还可以设想通过抑制IRAK4对乳腺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、头颈部癌、肺癌、前列腺癌具有治疗作用,因为所

述适应症与信号传导途径相关 (Szczepanski, Czystowska 等人, *Cancer Res*, 2009; Zhang, He 等人, *Mol Biol Rep*, 2009; Wang, Qian 等人, *Br J Cancer* Kim, 2010; Jo 等人, *World J Surg Oncol*, 2012; Zhao, Zhang 等人; *Front Immunol*, 2014; Chen, Zhao 等人, *Int J Clin Exp Pathol*, 2015)。

[0017] 炎症性病症如CAPS (冷吡啉相关的周期性综合征 (cryopyrin-associated periodic syndromes)), 包括FCAS (家族性寒冷型自身炎症综合征 (familial cold autoinflammatory syndrome))、MWS (Muckle-Wells综合征)、NOMID (新生儿多系统炎症性疾病 (neonatal-onset multisystem inflammatory disease)) 和CONCA (慢性婴儿神经皮肤关节 (chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular) 综合征); FMF (家族性地中海热)、HIDS (高-IgD综合征)、TRAPS (肿瘤坏死因子受体1相关的周期性综合征)、幼年特发性关节炎 (juvenile idiopathic arthritis)、成人斯蒂尔氏病、贝赛特氏综合征 (Adamantiades-**Behçet's** disease)、类风湿性关节炎、骨关节炎、干燥性角结膜炎、PAPA综合征 (化脓性关节炎、坏疽性脓皮症和痤疮)、Schnitzler氏综合征和舍格伦综合征, 通过阻断IL-1信号途径来治疗; 因此, 此处, IRAK4抑制剂也适于治疗所述疾病 (Narayanan, Corrales 等人, *Cornea*, 2008; Brenner, Ruzicka 等人, *British Journal of Dermatology*, 2009; Henderson and Goldbach-Mansky, *Clinical Immunology*, 2010; Dinarello, *European Journal of Immunology*, 2011; Gul, Tugal-Tutkun 等人, *Ann Rheum Dis*, 2012; Pettersson, *Annals of Medicine* Pettersson, 2012; Ruperto, Brunner 等人, *New England Journal of Medicine*, 2012; **Nordström**, Knight 等人, *The Journal of Rheumatology*, 2012; Vijmasi, Chen 等人, *Mol Vis*, 2013; Yamada, Arakaki 等人, *Opinion on Therapeutic Targets*, 2013; de Koning, *Clin Transl Allergy*, 2014)。IL-33R的配体IL-33特别参与急性肾衰竭的发病机理, 因此, 对于预防和/或治疗而言, 抑制IRAK4是合适的治疗方法 (Akcaay, Nguyen 等人, *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011)。IL-1受体家族成员与心肌梗死、不同的肺部病症 (如哮喘、COPD、特发性间质性肺炎)、变应性鼻炎、肺纤维化和急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 相关, 因此, 在所述适应症中, 预期通过抑制IRAK4实现预防性和/或治疗性作用 (Kang, Homer 等人, *The Journal of Immunology*, 2007; Imaoka, Hoshino 等人, *European Respiratory Journal*, 2008; Couillin, Vasseur 等人, *The Journal of Immunology*, 2009; Abbate, Kontos 等人, *The American Journal of Cardiology*, 2010; Lloyd, *Current Opinion in Immunology*, 2010; Pauwels, Bracke 等人, *European Respiratory Journal*, 2011; Haenuki, Matsushita 等人, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; Yin, Li 等人, *Clinical & Experimental Immunology*, 2012; Abbate, Van Tassell 等人, *The American Journal of Cardiology*, 2013; Alexander-Brett 等人, *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Bunting, Shadie 等人, *BioMed Research International*, 2013; Byers, Alexander-Brett 等人, *The Journal of Clinical Investigation*, 2013; Kawayama, Okamoto 等人, *J Interferon Cytokine Res*, 2013; Martínez-González, Roca 等人, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2013; Nakanishi, Yamaguchi 等人, *PLoS ONE*, 2013; Qiu, Li 等人, *Immunology*, 2013; Li, Guabiraba 等人, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2014; Saluja, Ketelaar 等人, *Molecular Immunology*, 2014; Lugrin, Parapanov 等人, *The*

Journal of Immunology, 2015)。

[0018] 现有技术公开了许多IRAK4抑制剂(参见,例如,Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117-133)。

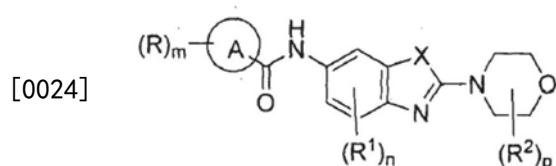
[0019] US8293923和US20130274241公开了具有3-取代的吡唑结构的IRAK4抑制剂。没有记载2-取代的吡唑。

[0020] W02013106254和W02011153588公开了2,3-二取代的吡唑衍生物。

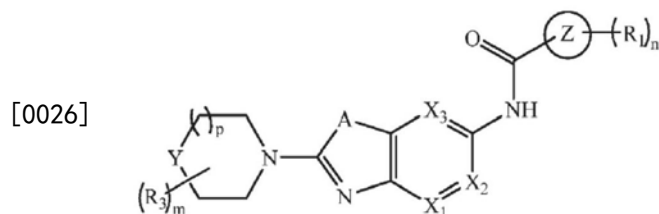
[0021] W02007091107记载了2-取代的吡唑衍生物用于治疗杜兴肌营养不良 (Duchenne muscular dystrophy)。W02007091107中未公开5,6-二取代的吡唑衍生物。

[0022] W02009024341记载了作为杀虫剂的吡唑,其在7位具有其他取代基。

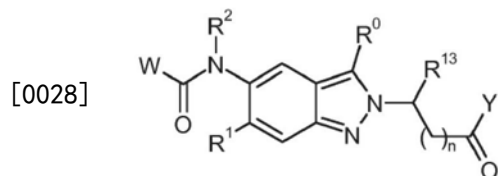
[0023] W02013042137记载了作为IRAK4抑制剂的苯并噁唑、苯并噻唑和苯并咪唑,它们各自在2位具有吗啉基团,但均不具有通过碳连接到2位的环状取代基。W02013042137未记载吡唑。



[0025] W02015104688还报道了具有稠合的6元和5元双环杂芳族环体系的双环IRAK4抑制剂。这些抑制剂在5元杂芳族环上被通过氮原子与双环体系键合的饱和含氮杂环取代。未记载吡唑作为双环体系。

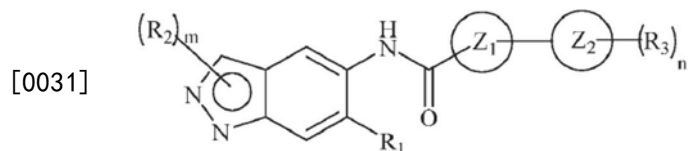


[0027] W02015091426记载了在2位上被羧酰胺侧链取代的吡唑。



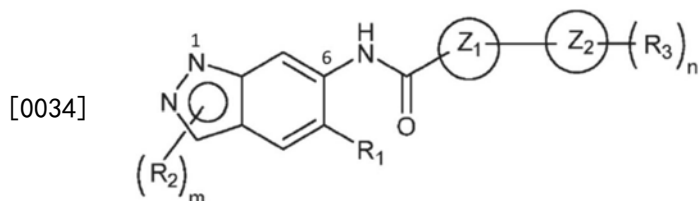
[0029] 没有公开具有直接键合到吡唑的2位的环状取代基的化合物。

[0030] W02015104662公开了以下通式的2-取代的吡唑:



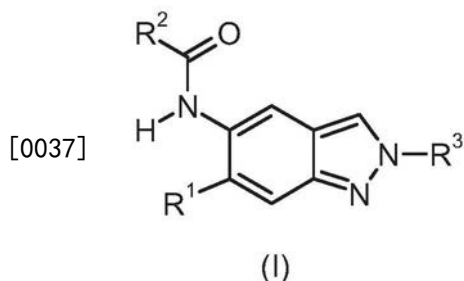
[0032] 其中R²为烷基或环烷基基团。明确记载了在2位上具有甲基、2-甲氧基乙基和环戊基基团的吡唑(实施例1、4、7和76)。在W02015104662中没有记载在吡唑的2位上具有通过碳原子键合的饱和杂环的2-取代的吡唑。

[0033] W02015193846公开了以下通式的2-取代的吡唑:



[0035] 其中 Z^1 和 Z^2 各自为任选取代的环烷基、芳基或杂芳基基团。 R^2 可为氢、卤素、氨基，或在每种情况下任选取代的烷基、环烷基、芳基、杂环基、芳基烷基或杂环烷基基团。明确记载了其中 R^2 为甲基基团且 Z^1 和/或 Z^2 为杂芳基基团的吡唑衍生物，其中 $-NH(C=O)Z^1-Z^2-(R^3)_n$ 取代基键合在吡唑骨架的6位。没有记载具有键合到5位的 $-NH(C=O)Z^1-Z^2-(R^3)_n$ 取代基的吡唑衍生物。在W02015193846中没有记载具有在2位上通过碳原子键合的饱和杂环的吡唑衍生物。本发明所解决的问题是提供作为白细胞介素-1受体相关激酶-4 (IRAK4) 的抑制剂的新化合物。

[0036] 本发明提供通式 (I) 的化合物，及其非对映异构体、对映异构体、代谢物、盐、溶剂合物或其盐的溶剂合物



[0038] 其中

[0039] R^1 为卤素、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $C(=O)R^d$ 、羟基或 C_1-C_6 -烷基，其中 C_1-C_6 -烷基基团可任选地被以下基团相同或不同地单取代或多取代：

[0040] 羟基、卤素、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、任选地被单氟至六氟取代的 C_1-C_6 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基、任选地被 R^c 相同或不同地单取代至三取代的4元至7元杂环烷基，

[0041] 或为 C_1-C_6 -烷氧基，其中 C_1-C_6 -烷氧基基团可任选地被以下基团相同或不同地单取代或多取代：

[0042] 羟基、卤素、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、任选地被单氟至四氟取代的 C_3-C_7 -环烷基、任选地被单氟至五氟取代的 C_1-C_6 -烷氧基、任选地被单氟至四氟取代的 C_3-C_7 -环烷氧基、任选地被 R^c 相同或不同地单取代或多取代的4元至7元杂环烷基，

[0043] 或为 C_3-C_7 -环烷氧基或4元至7元杂环烷氧基，其中 C_3-C_7 -环烷氧基和4元至7元杂环烷氧基可任选地被以下基团相同或不同地单取代或多取代：羟基、氟、氰基、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基；

[0044] R^a 为 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_7 -环烷基、4元至7元杂环烷基，其中 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_7 -环烷基和4元至7元杂环烷基可任选地被以下基团相同或不同地单取代或多取代：氟、羟基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷基；

[0045] R^b 为 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_7 -环烷基;

[0046] 或 R^a 和 R^b 与氮原子一起形成5元或6元杂环,所述5元或6元杂环可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代:羟基、卤素、氰基或 C_1-C_6 -烷基;

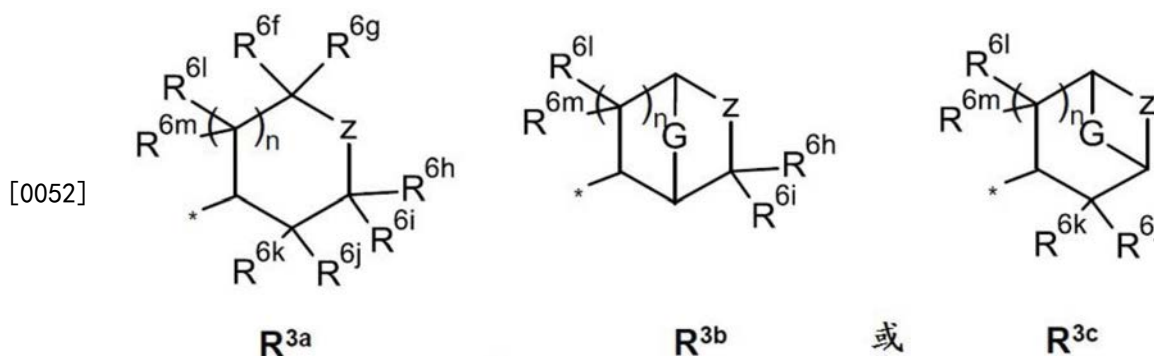
[0047] R^c 为羟基、氟、氯、氰基、 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基;

[0048] R^d 为氢、 C_3-C_7 -环烷基或可任选地被羟基取代的 C_1-C_6 -烷基;

[0049] R^2 为5元杂芳基,其被 R^4 单取代并被 R^5 单取代,或

[0050] R^2 为6元杂芳基,其被 R^4 单取代并被 R^5 相同或不同地单取代或二取代;

[0051] R^3 为选自以下的基团:



[0053] 其中*代表基团与分子其余部分的连接位点;

[0054] R^4 为氢、卤素、羟基、 $C(=O)OH$ 、氰基、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $N(H)C(=O)R^a$ 、 $(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)_2R^a$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2NHR^a$ 或 $S(=O)_2N(R^a)R^b$,

[0055] 或为 C_1-C_6 -烷基,其中

[0056] C_1-C_6 -烷基可任选地被1至5个氟原子取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代:羟基、溴、氯、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_7 -环烷氧基、三氟甲氧基,

[0057] 或为 C_1-C_6 -烷氧基,其中

[0058] C_1-C_6 -烷氧基可任选地被1至5个氟原子取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代:羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_7 -环烷氧基、三氟甲氧基,

[0059] 或为 C_3-C_7 -环烷基或为 C_3-C_7 -环烷氧基,其中

[0060] C_3-C_7 -环烷基和 C_3-C_7 -环烷氧基可任选地被1至4个氟原子取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代:羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)R^d$ 、 $C(=O)OH$ 、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基,

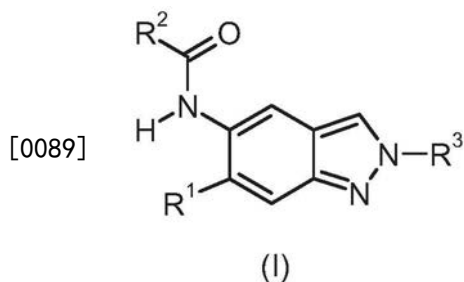
[0061] 或为4-7元杂环烷基,其可任选地被1至4个氟原子取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代:羟基、氯、溴、氰基、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 $C(=O)R^d$ 、 $C(=O)OH$ 、 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丙基甲基或 C_1-C_4 -烷氧基,

[0062] 或为苯基或5元或6元杂芳基,其中

[0063] 苯基和5元或6元杂芳基可任选地被以下基团相同或不同地单取代至二取代:氟、氯、溴、羟基、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_4$ -烷基、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 $N(H)C(=O)R^a$ 、 C_1-C_4 -烷氧基、三氟甲氧基或 C_1-C_4 -烷基,其中 C_1-C_4 -烷基可任选地被氟单取代至三取代;

- [0064] R^5 为氢、卤素、羟基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、三氟甲氧基或 C_1-C_6 -烷基,其中 C_1-C_6 -烷基可任选地被1至5个氟原子取代,
- [0065] R^{6f} 为氢、氟、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、三氟甲基、羟甲基、甲氧基甲基、氰基或 C_1-C_6 -烷基;
- [0066] R^{6g} 为氢、氟或 C_1-C_6 -烷基,或
- [0067] R^{6f} 和 R^{6g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3-C_7 -环烷基,或
- [0068] R^{6f} 和 R^{6g} 一起为氧代基团;
- [0069] R^{6h} 为氢、三氟甲基或 C_1-C_6 -烷基;
- [0070] R^{6i} 为氢或 C_1-C_6 -烷基,或
- [0071] R^{6h} 和 R^{6i} 一起为氧代基团;
- [0072] R^{6j} 为氢、氟、 NH_2 、 $N(H)R^a$ 、 $N(R^a)R^b$ 、 C_1-C_6 -烷基、羟基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、羟甲基、二甲基氨基甲基、三氟甲基;
- [0073] R^{6k} 为氢、氟或 C_1-C_6 -烷基,或
- [0074] R^{6j} 和 R^{6k} 与碳原子一起形成 C_3-C_7 -环烷基;
- [0075] R^{6l} 为氢或甲基;
- [0076] R^{6m} 为氢或甲基;
- [0077] G 为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;
- [0078] n 在式 R^{3a} 中为0、1或2,
- [0079] n 在式 R^{3b} 中为1或2,
- [0080] n 在式 R^{3c} 中为0或1,
- [0081] z 为选自 NR^7 、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)(=NH)$ 的基团;
- [0082] R^7 为氢、 $C(=O)R^e$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2R^a$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2N(R^a)H$ 、 $S(=O)_2N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_2CH_3$ 或 C_1-C_6 -烷基,其中
- [0083] C_1-C_6 -烷基可任选地被氟原子单取代至五取代并被以下基团相同或不同地单取代至二取代:羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基;
- [0084] 或为 C_3-C_7 -环烷基,其可任选地被氟原子单取代至四取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代至二取代:羟基、甲基、乙基、三氟甲基或氰基;
- [0085] 或为4-7元杂环烷基,其通过碳原子与分子的其余部分连接,或为4-7元杂环烷基- C_1-C_4 -烷基,其可任选地被氟原子单取代至六取代并被以下基团相同或不同地单取代至三取代:羟基、氯、溴、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲氧基、环丙基、环丙基甲基;
- [0086] R^e 为 C_1-C_6 -烷基,其中 C_1-C_6 -烷基可任选地被以下基团相同或不同地单取代至三取代:羟基、氟、氯、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OH$ 、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、三氟甲氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基,或
- [0087] R^e 为 C_3-C_7 -环烷基,其中 C_3-C_7 -环烷基可任选地被氟单取代至四取代并可任选地被羟基单取代。

[0088] 本发明的一个实施方案包括通式 (I) 的化合物, 及其非对映异构体、对映异构体、代谢物、盐、溶剂合物或其盐的溶剂合物



[0090] 其中

[0091] R^1 为卤素、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $C(=O)R^d$ 、羟基或 C_1-C_6 -烷基, 其中 C_1-C_6 -烷基基团可任选地被以下基团相同或不同地单取代或多取代:

[0092] 羟基、卤素、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、任选地被单氟至六氟取代的 C_1-C_6 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基、任选地被 R^c 相同或不同地单取代至三取代的 4 元至 7 元杂环烷基,

[0093] 或为 C_1-C_6 -烷氧基, 其中 C_1-C_6 -烷氧基基团可任选地被以下基团相同或不同地单取代或多取代:

[0094] 羟基、卤素、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、任选地被单氟至四氟取代的 C_3-C_7 -环烷基、任选地被单氟至五氟取代的 C_1-C_6 -烷氧基、任选地被单氟至四氟取代的 C_3-C_7 -环烷氧基、任选地被 R^c 相同或不同地单取代或多取代的 4 元至 7 元杂环烷基,

[0095] 或为 C_3-C_7 -环烷氧基或 4 元至 7 元杂环烷氧基, 其中 C_3-C_7 -环烷氧基和 4 元至 7 元杂环烷氧基可任选地被以下基团相同或不同地单取代或多取代: 羟基、氟、氰基、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_6 -烷氧基;

[0096] R^a 为 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_7 -环烷基、4 元至 7 元杂环烷基, 其中 C_1-C_6 -烷基、 C_3-C_7 -环烷基和 4 元至 7 元杂环烷基可任选地被以下基团相同或不同地单取代或多取代: 氟、羟基、氰基、 C_1-C_4 -烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷基;

[0097] R^b 为 C_1-C_6 -烷基或 C_3-C_7 -环烷基;

[0098] 或 R^a 和 R^b 与氮原子一起形成 5 元或 6 元杂环, 所述 5 元或 6 元杂环可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代: 羟基、卤素、氰基或 C_1-C_6 -烷基;

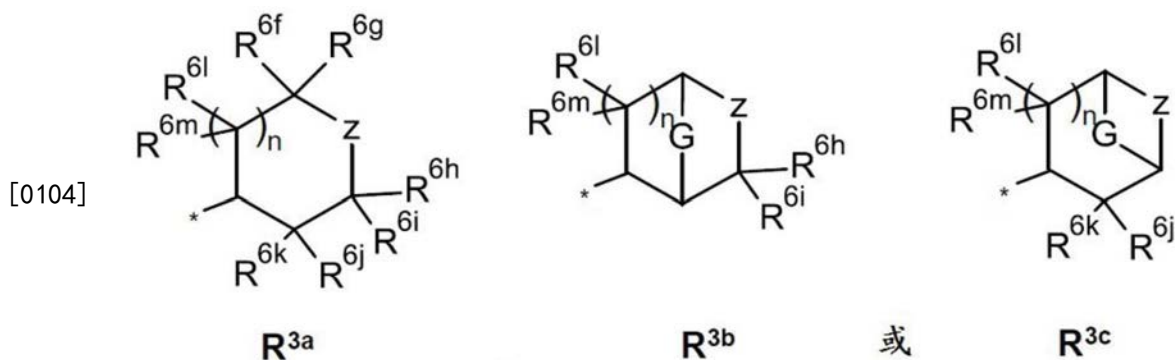
[0099] R^c 为羟基、氟、氯、氰基、 C_1-C_4 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基;

[0100] R^d 为氢、 C_3-C_7 -环烷基或可任选地被羟基取代的 C_1-C_6 -烷基;

[0101] R^2 为 5 元杂芳基, 其被 R^4 单取代并被 R^5 单取代, 或

[0102] R^2 为 6 元杂芳基, 其被 R^4 单取代并被 R^5 相同或不同地单取代或二取代;

[0103] R^3 为选自以下的基团:



[0105] 其中 * 代表基团与分子其余部分的连接位点；

[0106] R^4 为氢、卤素、羟基、 $C(=O)OH$ 、氰基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 $C(=O)R^a$ 、 $N(H)C(=O)R^a$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)R^a$ 、 $S(=O)_2R^a$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2NHR^a$ 或 $S(=O)_2N(R^a)R^b$ ，

[0107] 或为 C_1-C_6 -烷基，其中

[0108] C_1-C_6 -烷基可任选地被 1 至 5 个氟原子取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代：羟基、溴、氯、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_7 -环烷氧基、三氟甲氧基，

[0109] 或为 C_1-C_6 -烷氧基，其中

[0110] C_1-C_6 -烷氧基可任选地被 1 至 5 个氟原子取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代：羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、 C_3-C_7 -环烷氧基、三氟甲氧基，

[0111] 或为 C_3-C_7 -环烷基或为 C_3-C_7 -环烷氧基，其中

[0112] C_3-C_7 -环烷基和 C_3-C_7 -环烷氧基可任选地被 1 至 4 个氟原子取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代：羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)R^d$ 、 $C(=O)OH$ 、 C_1-C_6 -烷基或 C_1-C_4 -烷氧基，

[0113] 或为 4-7 元杂环烷基，其可任选地被 1 至 4 个氟原子取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代或二取代：羟基、氯、溴、氰基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 $C(=O)R^d$ 、 $C(=O)OH$ 、 C_1-C_6 -烷基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丙基甲基或 C_1-C_4 -烷氧基，

[0114] 或为苯基或 5 元或 6 元杂芳基，其中

[0115] 苯基和 5 元或 6 元杂芳基可任选地被以下基团相同或不同地单取代至二取代：氟、氯、溴、羟基、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_4$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 $N(H)C(=O)R^a$ 、 C_1-C_4 -烷氧基、三氟甲氧基或 C_1-C_4 -烷基，其中 C_1-C_4 -烷基可任选地被氟单取代至三取代；

[0116] R^5 为氢、卤素、羟基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、三氟甲氧基或 C_1-C_6 -烷基，其中 C_1-C_6 -烷基可任选地被 1 至 5 个氟原子取代，

[0117] R^{6f} 为氢、氟、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、三氟甲基、羟甲基、甲氧基甲基、氰基或 C_1-C_6 -烷基；

[0118] R^{6g} 为氢、氟或 C_1-C_6 -烷基，或

[0119] R^{6f} 和 R^{6g} 与它们所连接的碳原子一起形成 C_3-C_7 -环烷基，或

[0120] R^{6f} 和 R^{6g} 一起为氧代基团；

[0121] R^{6h} 为氢、三氟甲基或 C_1-C_6 -烷基；

- [0122] R^{6i} 为氢或 C_1-C_6 -烷基,或
- [0123] R^{6h} 和 R^{6i} 一起为氧代基团;
- [0124] R^{6j} 为氢、氟、 NH_2 、 $N(H)R^a$ 、 $N(R^a)R^b$ 、 C_1-C_6 -烷基、羟基、氰基、 C_1-C_4 -烷氧基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、羟甲基、二甲基氨基甲基、三氟甲基;
- [0125] R^{6k} 为氢、氟或 C_1-C_6 -烷基,或
- [0126] R^{6j} 和 R^{6k} 与碳原子一起形成 C_3-C_7 -环烷基;
- [0127] R^{6l} 为氢或甲基;
- [0128] R^{6m} 为氢或甲基;
- [0129] G为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;
- [0130] n在式 R^{3a} 中为0、1或2,
- [0131] n在式 R^{3b} 中为1或2,
- [0132] n在式 R^{3c} 中为0或1,
- [0133] z为选自 NR^7 、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 $S(=O)(=NH)$ 的基团;
- [0134] R^7 为氢、 $C(=O)R^e$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2R^a$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2N(R^a)H$ 、 $S(=O)_2N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_2CH_3$ 或 C_1-C_6 -烷基,其中
- [0135] C_1-C_6 -烷基可任选地被氟原子单取代至五取代,或
- [0136] C_1-C_6 -烷基可任选地被以下基团相同或不同地单取代至二取代:羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基,或
- [0137] C_1-C_6 -烷基可任选地被氟原子单取代至五取代并被以下基团相同或不同地单取代至二取代:羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基;
- [0138] 或为 C_3-C_7 -环烷基,其可任选地被氟原子单取代至四取代并可任选地被以下基团相同或不同地单取代至二取代:羟基、甲基、乙基、三氟甲基或氰基;
- [0139] 或为4-7元杂环烷基,其通过碳原子与分子的其余部分连接,或为4-7元杂环烷基- C_1-C_4 -烷基,其可任选地被氟原子单取代至六取代并被以下基团相同或不同地单取代至三取代:羟基、氯、溴、氰基、 C_1-C_6 -烷基、 C_1-C_6 -烷氧基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、三氟甲氧基、环丙基、环丙基甲基;
- [0140] R^e 为 C_1-C_6 -烷基,其中 C_1-C_6 -烷基可任选地被以下基团相同或不同地单取代至三取代:羟基、氟、氯、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OH$ 、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基、三氟甲氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基,或
- [0141] R^e 为 C_3-C_7 -环烷基,其中 C_3-C_7 -环烷基可任选地被氟单取代至四取代并可任选地被羟基单取代。
- [0142] 新的IRAK4抑制剂尤其适用于治疗和预防以反应过度的免疫系统为特征的增殖性、代谢性和炎症性病征。在本文中应特别提及炎症性皮肤病征、心血管病征、肺部病征、眼部病征、神经障碍、疼痛病征和癌症。

[0143] 此外,新的IRAK4抑制剂适用于治疗和预防

[0144] • 自身免疫性和炎症性疾病,尤其是类风湿性关节炎、多发性硬化、系统性红斑狼疮、脊椎关节炎和痛风,

[0145] • 代谢性疾病,尤其是肝脏病症如脂肪肝,以及

[0146] • 妇科病症,尤其是子宫内膜异位症和与子宫内膜异位症相关的疼痛,以及其他与子宫内膜异位症相关的症状如痛经、交媾困难、排尿困难和大便困难。

[0147] 对于下文所述的本发明的合成中间体和工作实施例,以相应的碱或酸的盐的形式具体指明的任何化合物,通常是通过各自制备和/或纯化方法得到的具有未知的精确化学计量组成的盐。因此,除非更详细地说明,否则对于这样的盐,增补的名称和结构式(如“盐酸盐”、“三氟乙酸盐”、“钠盐”或“x HCl”、“x CF₃COOH”、“x Na⁺”)不应以化学计量意义理解,而仅是关于其中所存在的形成盐的组分的说明性符号。

[0148] 如果合成中间体或工作实施例或其盐通过所述制备/或纯化方法以具有未知的化学计量组成的溶剂合物(例如水合物)的形式获得,这也相应地适用。

[0149] 本发明的化合物为式(I)的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,由式(I)涵盖且为下述式的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,以及由式(I)涵盖并在下文中作为工作实施例提及的化合物及其盐、溶剂合物和盐的溶剂合物,条件是由式(I)涵盖并在下文中提及的化合物并不是已经为盐、溶剂合物和盐的溶剂合物。

[0150] 在本发明的上下文中,优选的盐为本发明化合物的生理上可接受的盐。然而,本发明还包含其本身不适于药学应用但可用于例如分离或纯化本发明的化合物的盐。

[0151] 本发明化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如如下酸的盐:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸。

[0152] 本发明化合物的生理上可接受的盐还包括常规碱的盐,例如并优选碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)以及衍生自氨或具有1至16个碳原子的有机胺的铵盐,所述有机胺例如并优选乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙基胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己基胺、二甲氨基乙醇、普鲁卡因、二苄基胺、N-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸、乙二胺和N-甲基哌啶。

[0153] 在本发明的上下文中,溶剂合物描述为通过与溶剂分子配位形成固态或液态络合物的本发明化合物的那些形式。水合物是与水配位的溶剂合物的具体形式。

[0154] 根据其结构,本发明的化合物可以不同的立体异构形式存在,即以构型异构体的形式或——如果合适——作为构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括阻转异构体)存在。因此,本发明包含对映异构体和非对映异构体及其各自的混合物。可以用已知的方法从对映异构体和/或非对映异构体的这类混合物中分离出立体异构上均一的成分;为此目的优选使用色谱法,尤其是在非手性相或手性相上的HPLC色谱法。

[0155] 如果本发明的化合物可以互变异构的形式存在,则本发明包含所有的互变异构形式。

[0156] 本发明还包含本发明化合物的所有适合的同位素变体。在本文中,本发明化合物的同位素变体应理解为意指这样的化合物:其中本发明的化合物中至少一个原子被替换为原子序数相同但原子质量与在自然界中通常或主要存在的原子质量不同的另一原子。可纳

入本发明化合物的同位素的实例为氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,如 2H (氘)、 3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。本发明化合物的具体的同位素变体,例如尤其是其中已纳入一个或多个放射性同位素的变体,可以有益于例如研究体内的作用机理或活性成分分布;由于相对容易的可制备性和可检测性,用 ^3H 或 ^{14}C 同位素标记的化合物特别适于此目的。此外,由于化合物的更高的代谢稳定性,纳入同位素(例如氘)可产生特别的治疗益处,例如延长在体内的半衰期或减少所需的活性剂量;因此,在一些情况下,本发明化合物的此类修饰也可构成本发明的优选实施方案。本发明化合物的同位素变体可通过本领域技术人员已知的方法,例如通过下文进一步描述的方法以及在工作实施例中描述的方法,通过使用各自试剂和/或起始化合物的相应同位素修饰来制备。

[0157] 本发明还提供本发明化合物的所有可能的结晶形式和多晶型形式,其中多晶型物可作为单一多晶型物或作为所有浓度范围内的多个多晶型物的混合物存在。

[0158] 此外,本发明还包含本发明化合物的前药。在本文中,术语“前药”是指这样的化合物:本身可能有生物学活性或无生物学活性,但在体内停留期间反应(例如通过代谢或水解方法)得到本发明的化合物。

[0159] 在本发明的上下文中,除非另有说明,取代基具有以下含义:

[0160] 烷基在本发明的上下文中为具有指定的具体碳原子数的直链或支链烷基基团。实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、1-甲基丙基、2-甲基丙基、叔丁基、正戊基、1-乙基丙基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2,2-二甲基丙基、正己基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基和2-乙基丁基。优选甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基和2,2-二甲基丙基。特别优选甲基、乙基和异丙基。

[0161] 环烷基在本发明的上下文中为在每种情况下具有指定碳原子数的单环饱和烷基基团。实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。优选环丙基、环丁基、环戊基和环己基。特别优选环丙基。

[0162] 烷氧基在本发明的上下文中为具有指定的具体碳原子数的直链或支链烷氧基基团。优选具有1至6个碳原子。实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、异戊氧基、1-乙基丙氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基和正己氧基。特别优选具有1至4个碳原子的直链或支链烷氧基基团。优选可提及的实例为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基丙氧基、正丁氧基和异丁氧基。非常特别优选甲氧基和乙氧基。

[0163] 卤素在本发明的上下文中为氟、氯、溴和碘。优选氟和氯。特别优选氟。

[0164] 羟基在本发明的上下文中为 OH 。

[0165] 杂环烷基

[0166] 术语“4元至7元杂环烷基”指具有总共4至7个环原子的单环饱和杂环,其中一或两个环碳原子被相同或不同的选自 N 、 O 和 S 的杂原子替换;杂环烷基基团可通过任何一个碳原子或——如果存在——氮原子与分子的其余部分连接。

[0167] 杂环烷基基团可——虽然这并非意图构成限制——例如为4元环,如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基或硫杂环丁烷基(thietanyl);或5元环,如四氢呋喃基、1,3-二氧杂环戊

基、硫杂环戊基(thiolanyl)、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、1,1-二氧化硫杂环戊基(1,1-dioxidothiolanyl)、1,2-噁唑烷基、1,3-噁唑烷基或1,3-噻唑烷基;或6元环,如四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基或1,2-噁嗪烷基;或7元环,如氮杂环庚烷基、1,4-二氮杂环庚烷基或1,4-氧氮杂环庚烷基。

[0168] 优选4元至6元杂环烷基。

[0169] 特别优选氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、吗啉基、哌嗪基和哌啶基。

[0170] 杂环烷氧基

[0171] 术语“4元至7元杂环烷氧基基团”指具有总共4至7个环原子的单环饱和杂环烷氧基基团,其中一或两个环碳原子被相同或不同的选自N、O和S的杂原子替换。杂环烷氧基基团可通过任何碳原子与氧原子连接,所述氧原子将杂环烷氧基基团与分子的其余部分连接。环中优选的杂原子为氮原子或氧原子。

[0172] 优选4元至6元杂环烷氧基基团。实例包括氧杂环丁烷-3-基氧基、氮杂环丁烷-3-基氧基、四氢呋喃-3-基氧基、四氢-2H-吡喃-4-基氧基和哌啶-4-基氧基。

[0173] 优选氧杂环丁烷-3-基氧基和四氢呋喃-3-基氧基。

[0174] 杂芳基

[0175] 术语“杂芳基”应理解为意指单价单环芳环体系,其具有5或6个环原子并含有至少一个环杂原子和任选的一个、两个或三个选自N、O和S的其他环杂原子,并且其通过环碳原子或任选地(如果化合价允许)通过环氮原子与分子的其余部分连接。

[0176] 5元杂芳基基团(“5元杂芳基”)的实例包括噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基或四唑基。6元杂芳基基团(“6元杂芳基”)的实例包括吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基或三嗪基。

[0177] 通常,除非另有说明,杂芳基基团包括所有可能的异构形式,例如与分子其余部分的连接点相关的互变异构体和位置异构体。例如,术语“吡啶基”包括吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基。另一个说明性实例为术语“噻唑基”,其包括1,3-噻唑-4-基、1,3-噻唑-5-基和1,3-噻唑-2-基。引用所述实例是为了说明定义,决不应理解为限制所提及的术语。

[0178] 优选的5元杂芳基为噁唑基、噻唑基和吡唑基。特别优选吡唑-3-基、1,3-噻唑-4-基和1,3-噻唑-2-基。非常特别优选吡唑-3-基和1,3-噻唑-4-基。

[0179] 优选的6元杂芳基为吡啶基。特别优选吡啶-2-基和吡啶-4-基。非常特别优选吡啶-2-基。

[0180] 键上的符号*表示分子中的连接位点。

[0181] 当本发明化合物中的基团被取代时,所述基团可以是单取代或多取代的,除非另有说明。在本发明的上下文中,所有出现多于一的基团彼此独立地定义。优选被一个、两个或三个相同或不同的取代基取代。

[0182] 当 R^7 为 C_1-C_6 -烷基——其可任选地被氟原子单取代至五取代并被以下基团相同或不同地单取代至二取代:羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基——时, C_1-C_6 -烷基的取代应理解如下:

[0183] 当 R^7 为 C_1-C_6 -烷基时,

[0184] C_1-C_6 -烷基可未被取代或被氟原子单取代至五取代,或

[0185] C_1-C_6 -烷基可未被取代或被以下基团相同或不同地单取代至二取代:羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基,或

[0186] C_1-C_6 -烷基可未被取代或被氟原子单取代至五取代并被以下基团相同或不同地单取代至二取代:羟基、氯、溴、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、 $S(=O)_2-C_1-C_6$ -烷基、 NH_2 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基、 C_3-C_7 -环烷基、 C_1-C_4 -烷氧基或 C_3-C_7 -环烷氧基。

[0187] 本发明的优选实施方案为式(I)的化合物,其中

[0188] R^1 为被羟基取代的 C_1-C_3 -烷基基团。特别优选羟甲基、1-羟基乙基和2-羟基丙-2-基。非常特别优选2-羟基丙-2-基。

[0189] 本发明的其他优选实施方案为其中 R^1 为可任选地被 C_3-C_7 -环烷基取代的 C_1-C_6 -烷氧基基团的化合物。在本文中,优选 C_1-C_4 -烷氧基基团或环丙基甲氧基基团。特别优选环丙基甲氧基、乙氧基和甲氧基。非常特别优选环丙基甲氧基和甲氧基。

[0190] 在本发明的其他优选实施方案中, R^1 为2,2,2-三氟乙氧基基团或2,2-二氟乙氧基基团。

[0191] 在本发明的其他优选实施方案中, R^1 为 $C(=O)NH_2$ 。

[0192] 在本发明的其他优选实施方案中, R^1 为 $C(=O)OH$ 。

[0193] 在本发明的其他优选实施方案中, R^1 为 $C(=O)(C_1-C_4\text{-烷基})$ -基团。特别优选 $C(=O)CH_3$ 。

[0194] 本发明的优选实施方案为其中 R^2 为在6位被 C_1-C_6 -烷基取代的吡啶-2-基基团的化合物,其中 C_1-C_6 -烷基可任选地被最多达5个氟原子取代。或者, R^2 为在6位被以下基团取代的吡啶-2-基基团:氰基、氯、环丙基、环丙基甲基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 C_1-C_4 -烷氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-羟基丙-2-基、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基或哌嗪-1-基。

[0195] 对于 R^2 ,特别优选在6位被以下基团取代的吡啶-2-基基团:三氟甲基、二氟甲基、甲基、2,2,2-三氟乙基、1,1-二氟乙基、乙基、异丙基、叔丁基、氰基、氯、环丙基、环丙基甲基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4\text{-烷基})$ 、 $N(C_1-C_4\text{-烷基})_2$ 、 C_1-C_4 -烷氧基、2,2,2-三氟乙氧基、2-羟基丙-2-基、吗啉-4-基、4-甲基哌嗪-1-基或哌嗪-1-基。最优选地, R^2 为6-(三氟甲基)吡啶-2-基、6-(二氟甲基)吡啶-2-基、6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基、6-氨基吡啶-2-基和6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基。其中,优选6-(三氟甲基)吡啶-2-基。

[0196] 此外,对于 R^2 ,优选任选取代的1,3-噻唑基团,尤其是任选取代的1,3-噻唑-2-基或1,3-噻唑-4-基。特别优选4-环丙基-1,3-噻唑-2-基和1,3-噻唑-2-基,其中1,3-噻唑-2-基基团在4位被 C_1-C_6 -烷基取代,并且 C_1-C_6 -烷基基团可任选地被1至5个氟原子取代。还特别优选2-环丙基-1,3-噻唑-4-基和1,3-噻唑-4-基,其中1,3-噻唑-4-基基团在2位被 C_1-C_6 -烷基取代,并且 C_1-C_6 -烷基基团可任选地被1至5个氟原子取代。

[0197] 对于 R^2 ,尤其优选4-甲基-1,3-噻唑-2-基、2-甲基-1,3-噻唑-4-基、4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基或2-(三氟甲基)-1,3-噻唑-4-基。非常特别优选4-(三氟甲基)-1,3-噻

唑-2-基。

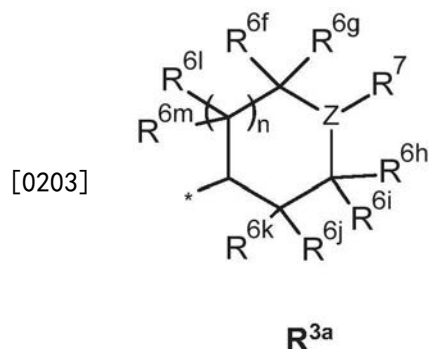
[0198] 对于 R^2 ，另一个优选的实施为吡唑基团，尤其是吡唑-3-基。特别优选1-(C_1 - C_6 -烷基)-1H-吡唑-3-基，其中 C_1 - C_6 -烷基取代基可含有1至5个氟原子。还特别优选1-环丙基-1H-吡唑-3-基和1-环丙基甲基-1H-吡唑-3-基。非常特别优选1-甲基-1H-吡唑-3-基、1-乙基-1H-吡唑-3-基、1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-基和1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基。其中，特别优选1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基。

[0199] 对于 R^3 ，优选的实施为四氢-2H-吡喃-4-基、2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基、(3R)-四氢呋喃-3-基和5,5-二甲基四氢呋喃-3-基。特别优选四氢-2H-吡喃-4-基、四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基和(3R)-四氢呋喃-3-基。

[0200] R^3 的其他优选实施方案为1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基、1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基、1-氧代四氢噻吩-3-基、1,1-二氧化四氢噻吩-3-基、(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基和(3R)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基。特别优选1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基、1,1-二氧化四氢噻吩-3-基、(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基和(3R)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基。

[0201] R^3 的其他优选实施方案为四氢-2H-噻喃-4-基和四氢噻吩-3-基。

[0202] 在另一个优选实施方案的情况下， R^3 为基团



[0204] 其中

[0205] z为氮；

[0206] R^{6f} 为氢或甲基，优选氢；

[0207] R^{6g} 为氢或甲基，优选氢；

[0208] R^{6h} 为氢或甲基，优选氢；

[0209] R^{6i} 为氢或甲基，优选氢；

[0210] R^{6j} 为氢或甲基，优选氢；

[0211] R^{6k} 为氢或甲基，优选氢；

[0212] R^{6l} 为氢或甲基，优选氢；

[0213] R^{6m} 为氢或甲基，优选氢；

[0214] R^7 为氢、 $C(=O)CH_2OH$ 、 $C(=O)C(CH_3)_2OH$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、 C_1 - C_4 -烷基、2,2,2-三氟乙基、环丙基、环丙基甲基、2-(二甲基氨基)乙基、2-氨基乙基、2-(二乙基氨基)乙基、2-(甲基氨基)乙基、3-(二甲基氨基)丙基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、2-羟基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、2-甲氧基乙基、氧杂环丁烷-3-基、氧杂环丁烷-3-基甲基、四氢呋喃-3-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、氮杂环

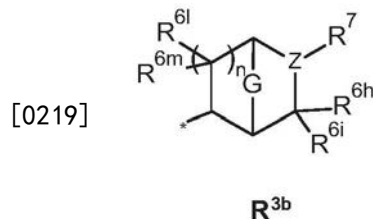
丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、氮杂环丁烷-3-基、氮杂环丁烷-3-基甲基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基甲基；

[0215] R^7 优选为氢、 $C(=O)CH_2OH$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、2-(二甲基氨基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基哌啶-4-基；

[0216] R^7 最优选为氢、甲基、2,2,2-三氟乙基、2-(二甲基氨基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁烷-3-基或1-甲基哌啶-4-基；

[0217] n 具有定义 $n=0,1$ ，优选 $n=1$ 。

[0218] 在另一个实施方案的情况下， R^3 为基团



[0220] 其中

[0221] z 为氮；

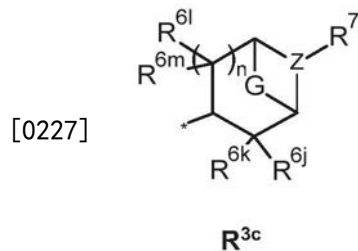
[0222] R^{6h} 、 R^{6i} 、 R^{6l} 、 R^{6m} 为氢；

[0223] G 具有定义 $-CH_2CH_2-$ 或 $-CH_2-$ ，且优选为 $-CH_2-$ ；

[0224] n 具有定义 $n=1,2$ ，优选 $n=1$ ；

[0225] R^7 为氢、 $C(=O)CH_2OH$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、2-(二甲基氨基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基哌啶-4-基，优选为氢或甲基。

[0226] 在另一个实施方案的情况下， R^3 为基团



[0228] 其中

[0229] z 为氮；

[0230] R^{6j} 、 R^{6k} 、 R^{6l} 、 R^{6m} 为氢；

[0231] G 具有定义 $-CH_2CH_2-$ ；

[0232] n 具有定义 $n=1$ ；

[0233] R^7 为氢、 $C(=O)CH_2OH$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、2-(二甲基氨基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基哌啶-4-基，优选为氢或甲基。

[0234] 对于 R^4 ，优选的实施方案为环丙基、 C_1-C_6 -烷基和被1至5个氟原子取代的 C_1-C_6 -烷基。特别优选甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、1,1-二氟乙基、二氟甲基和三氟甲基。非常特别

优选三氟甲基。

[0235] 对于 R^5 ，优选的实施方案为氢、氟、氯、氰基、甲氧基、 C_1-C_6 -烷基和被1至5个氟原子取代的 C_1-C_6 -烷基。特别优选氢、氟、氯、氰基、甲基、乙基和三氟甲基。非常特别优选氢、氟和甲基。尤其优选氢。

[0236] 对于 R^a ，优选的实施方案为 C_1-C_6 -烷基、环丙基、环丙基甲基、氧杂环丁烷-3-基、氮杂环丁烷-3-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、吡咯烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、2,2,2-三氟乙基、2-羟基乙基。特别优选 C_1-C_4 -烷基。非常特别优选甲基。

[0237] 对于 R^b ，优选的实施方案为 C_1-C_4 -烷基和环丙基。特别优选甲基和乙基。

[0238] 对于 R^c ，优选的实施方案为羟基、氟、甲基、乙基、甲氧基和乙氧基。特别优选氟和甲基。

[0239] 对于 R^d ，优选的实施方案为环丙基和可任选地被羟基单取代或二取代的 C_1-C_6 -烷基。特别优选可任选地被羟基单取代的 C_1-C_4 -烷基。最优选地， R^d 为甲基或羟甲基。

[0240] 对于 R^e ，优选的实施方案为可任选地被羟基单取代或二取代的 C_1-C_6 -烷基。特别优选被羟基单取代的 C_1-C_4 -烷基。最优选地， R^e 为羟甲基。

[0241] 还优选式(I)的化合物，其中

[0242] R^1 为氟、氯、氰基、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)N(H)R^a$ 、 $C(=O)N(R^a)R^b$ 、羟基或 C_1-C_6 -烷基，其中 C_1-C_6 -烷基基团可任选地被羟基取代，

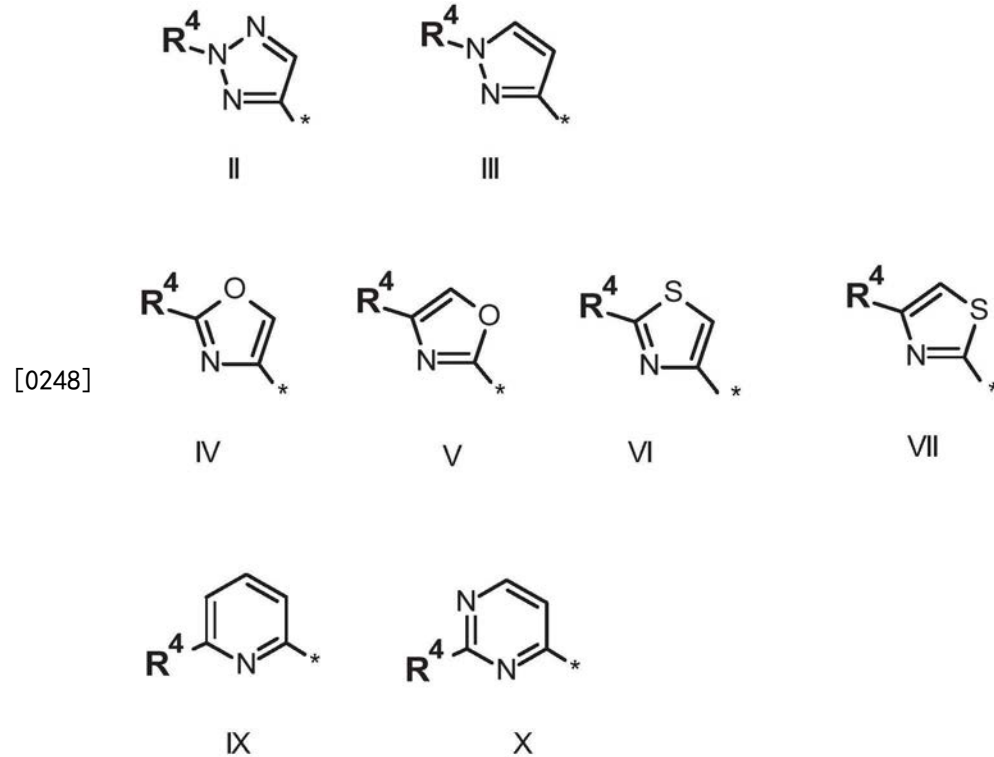
[0243] 或为 C_1-C_6 -烷氧基，其中 C_1-C_6 -烷氧基基团可任选地被氟单取代至三取代并任选地被羟基、被任选地单氟至二氟取代的 C_3-C_6 -环烷基或被任选地单氟至二氟取代的氧杂环丁烷或四氢呋喃取代，

[0244] 或为 C_3-C_6 -环烷氧基、氧杂环丁烷-3-基氧基或四氢呋喃-3-基氧基；

[0245] R^a 为 C_1-C_6 -烷基；

[0246] R^b 为 C_1-C_6 -烷基；

[0247] R^2 为选自以下通式II至VII、IX和X的基团，其中 R^2 任选被 R^5 单取代，并且



[0249] * 代表基团与分子其余部分的连接位点, 并且

[0250] 式II和III中的 R^4

[0251] 为氢、 $C(=O)R^a$ 或 C_1-C_6 -烷基, 其中 C_1-C_6 -烷基可任选地被氟单取代至三取代并被羟基单取代或被环丙基单取代,

[0252] 或为 C_3-C_6 -环烷基,

[0253] 或为吡啶基, 其任选地被氟、氯或 C_1-C_4 -烷基相同或不同地单取代或二取代, 并且

[0254] 式IV至VII中的 R^4

[0255] 为氢、氟、氯、羟基、氰基、 $C(=O)R^a$ 、 NHR^a 、 $N(R^a)R^b$ 或 C_1-C_6 -烷基, 其中 C_1-C_6 -烷基可任选地被氟单取代至三取代并任选地被羟基或环丙基单取代,

[0256] 或为 C_1-C_6 -烷氧基, 其可任选地被氟单取代至四取代,

[0257] 或为 C_3-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -环烷氧基或吡啶基, 其中吡啶基基团可任选地被氟、氯或 C_1-C_4 -烷基相同或不同地单取代或二取代, 并且

[0258] 式IX和X中的 R^4

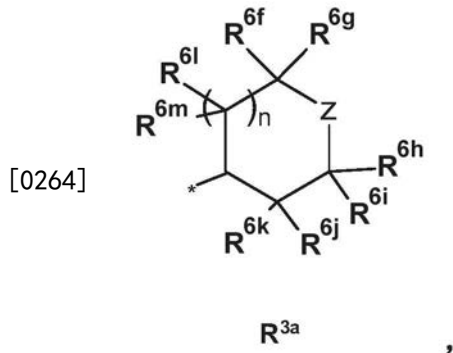
[0259] 为氢、氰基、 NH_2 、 NHC_1-C_4 -烷基、 $N(C_1-C_4-烷基)(C_1-C_4-烷基)$ 、环丙基或 C_1-C_6 -烷基, 其中 C_1-C_6 -烷基可任选地被氟单取代或三取代并可任选地被羟基或环丙基单取代,

[0260] 或为吡啶基, 其任选地被氟、氯或 C_1-C_4 -烷基相同或不同地单取代或二取代

[0261] 或为吗啉-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、哌嗪-1-基、哌啶-1-基、吡咯烷-1-基;

[0262] R^5 为氢、氟、氯、氰基、 C_1-C_4 -烷基;

[0263] R^3 为 R^{3a} 基团



[0265] 其中*代表基团与分子其余部分的连接位点；

[0266] R^{6f}为氢或C₁-C₄-烷基；

[0267] R^{6g}为氢或C₁-C₄-烷基；

[0268] R^{6h}为氢或C₁-C₄-烷基；

[0269] R⁶ⁱ为氢或C₁-C₄-烷基；

[0270] 或R^{6h}和R⁶ⁱ一起为氧代基团；

[0271] R^{6j}为氢或甲基；

[0272] R^{6k}为氢或甲基；

[0273] R^{6l}为氢；

[0274] R^{6m}为氢；

[0275] n为0或1；

[0276] z为选自以下的基团：NR⁷、O、S、S(=O)、S(=O)₂、S(=O)(=NH)；

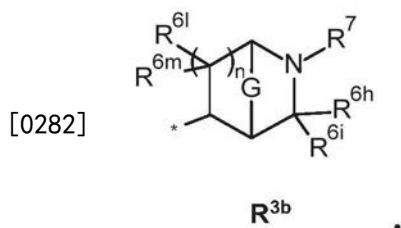
[0277] R⁷为氢、C(=O)R^e、S(=O)₂R^a、S(=O)₂NH₂、S(=O)₂N(R^a)H、S(=O)₂N(R^a)R^b、S(=O)₂NHC(=O)CH₃、S(=O)₂NHC(=O)CH₂CH₃或C₁-C₆-烷基，其中

[0278] C₁-C₆-烷基可任选地被氟单取代至三取代并可任选地被羟基单取代至二取代并可任选地被N(R^a)R^b、环丙基、甲氧基或乙氧基取代，

[0279] 或为C₃-C₆-环烷基或氧杂环丁烷-3-基、四氢呋喃-3-基、四氢-2H-吡喃-4-基、1-甲基氮杂环丁烷-3-基、1-甲基吡咯烷-3-基、1-甲基哌啶-4-基；

[0280] R^e为C₁-C₃-烷基，其中C₁-C₃-烷基可任选地被羟基取代；

[0281] 或R³为R^{3b}基团



[0283] 其中G为-CH₂-；

[0284] n为1；

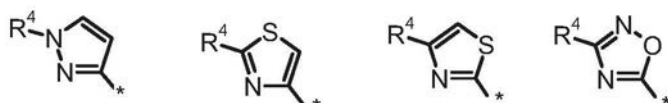
[0285] R^{6h}、R⁶ⁱ、R^{6m}、R^{6l}为氢；

[0286] R⁷为氢、C(=O)CH₂OH、S(=O)₂NH₂、S(=O)₂NHC(=O)CH₃、甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、2-(二甲基氨基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基-3-甲基丁基、氧杂环丁烷-3-基、1-甲基哌啶-4-基。

[0287] 特别优选式(I)的化合物,其中

[0288] R^1 为氯、 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)OMe$ 、 $C(=O)NH_2$ 、羟基、被羟基基团取代的 C_1-C_3 -烷基、未取代的 C_1-C_3 -烷氧基或环丙基甲氧基,

[0289] R^2 为选自以下通式III、VI、VII、VIII、IX或X的基团



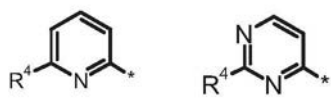
III

VI

VII

VIII

[0290]



IX

X

[0291] 并且

[0292] *代表基团与分子其余部分的连接位点,并且

[0293] 式III中的 R^4

[0294] 为氢或 C_1-C_4 -烷基,其中 C_1-C_4 -烷基可任选地被最多达3个氟原子取代或被羟基单取代,

[0295] 或为吡啶-4-基,并且

[0296] 式VI、VII和VIII中的 R^4

[0297] 为氢、氰基、 C_3-C_6 -环烷基或 C_1-C_4 -烷基,其中 C_1-C_4 -烷基可任选地被最多达3个氟原子取代或被羟基单取代,

[0298] 或为吡啶-4-基,并且

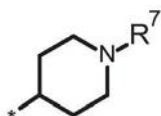
[0299] 式IX和X中的 R^4

[0300] 为氢、氰基、 NH_2 、 NHC_1-C_4 -烷基、 $N(C_1-C_4$ -烷基)(C_1-C_4 -烷基)、环丙基或 C_1-C_4 -烷基,其中 C_1-C_4 -烷基可任选地被最多达3个氟原子取代或被羟基单取代,

[0301] 或为吡啶基、吗啉-1-基、4-甲基哌嗪-1-基或哌嗪-1-基;

[0302] R^3 为四氢-2H-吡喃-4-基、1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基、1-亚氨基-1-氧代六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基、5-氧代吡咯烷-3-基、四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基、(3R)-四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢噻吩-3-基、1,1-二氧化四氢噻吩-3-基、(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基、(3R)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基或四氢-2H-噻喃-4-基,或

[0303] R^3 为 R^{3d} 基团



[0304]

 R^{3d}

[0305] 其中*代表基团与分子其余部分的连接位点;

[0306] R^7 为氢、 $C(=O)CH_2OH$ 、 $S(=O)_2NH_2$ 、 $S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ 、甲基、乙基、2,2,2-三氟乙基、2-(二甲基氨基)乙基、2-羟基乙基、3-羟基-3-甲基丁基或氧杂环丁烷-3-基、1-甲基哌啶-4-基。

[0307] 还优选式(I)的化合物,其中

[0308] R^1 为氯、 $C(=O)NH_2$ 、2-羟基丙-2-基、甲氧基、环丙基甲氧基,

[0309] R^2 为6-(三氟甲基)吡啶-2-基、6-(二氟甲基)吡啶-2-基、6-(1,1-二氟乙基)吡啶-2-基、6-(吗啉-4-基)吡啶-2-基、2-甲基-1,3-噻唑-4-基、6-氨基吡啶-2-基、2-异丙基嘧啶-4-基、6-(2-羟基丙-2-基)-吡啶-2-基、4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基、3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-基、3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基或1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基,

[0310] R^3 为四氢-2H-吡喃-4-基、1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基、1-亚氨基-1-氧代六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基、5-氧代吡咯烷-3-基、四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基、(3R)-四氢呋喃-3-基、1,1-二氧化四氢噻吩-3-基、(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基或(3R)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基,

[0311] 或

[0312] R^3 为哌啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-羟乙酰基(glycoloyl)哌啶-4-基、1'-甲基-1,4'-联哌啶-4-基、1-(乙酰基氨磺酰基)哌啶-4-基、[2-(二甲基氨基)乙基]哌啶-4-基、1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基、1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基、1-(3-羟基-3-甲基丁基)哌啶-4-基。

[0313] 同样非常特别优选式(I)的化合物,其中

[0314] R^1 为 $C(=O)NH_2$ 、2-羟基丙-2-基或甲氧基,

[0315] R^2 为6-(三氟甲基)吡啶-2-基、6-(二氟甲基)吡啶-2-基、6-氨基吡啶-2-基、4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基、1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-基,

[0316] R^3 为四氢-2H-吡喃-4-基、1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基、四氢呋喃-3-基、(3S)-四氢呋喃-3-基、(3R)-四氢呋喃-3-基或(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基

[0317] 或

[0318] R^3 为哌啶-4-基、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基、1-甲基哌啶-4-基、1-羟乙酰基哌啶-4-基、1'-甲基-1,4'-联哌啶-4-基、1-(乙酰基氨磺酰基)哌啶-4-基、[2-(二甲基氨基)乙基]哌啶-4-基、1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基、1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基或1-(3-羟基-3-甲基丁基)哌啶-4-基。

[0319] 根据本发明,非常特别优选以下化合物:

[0320] (1) N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0321] (2) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0322] (3) N-{6-甲氧基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]-2H-吡唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0323] (4) N-[6-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0324] (5) N-[2-(1-羟乙酰基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0325] (6) N-[6-甲氧基-2-(1'-甲基-1,4'-联哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0326] (7) N-[6-甲氧基-2-(1-氨磺酰基哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡

啶-2-甲酰胺

[0327] (8) N- {2- [1- (乙酰基氨基磺酰基) 哌啶-4-基] -6-甲氧基-2H-吡啶-5-基} -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0328] (9) N- (2- {1- [2- (二甲基氨基) 乙基] 哌啶-4-基} -6-甲氧基-2H-吡啶-5-基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0329] (10) N- {6-甲氧基-2- [1- (氧杂环丁烷-3-基) 哌啶-4-基] -2H-吡啶-5-基} -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0330] (11) N- [2- (1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基) -6-甲氧基-2H-吡啶-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0331] (12) N- [6-甲氧基-2- (1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基) -2H-吡啶-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0332] (13) N- {2- [1- (2-羟基乙基) 哌啶-4-基] -6-甲氧基-2H-吡啶-5-基} -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0333] (14) rel-N- {2- [(1R,4R,5S) -2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基] -6-甲氧基-2H-吡啶-5-基} -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0334] (15) rel-N- {2- [(1R,4R,5R) -2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基] -6-甲氧基-2H-吡啶-5-基} -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0335] (16) N- [2- (1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基) -6-羟基-2H-吡啶-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0336] (17) N- [6- (环丙基甲氧基) -2- (1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基) -2H-吡啶-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0337] (18) rel-N- {6-甲氧基-2- [(1R,4R,5S) -2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基] -2H-吡啶-5-基} -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0338] (19) rel-N- {6-甲氧基-2- [(1R,4R,5R) -2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基] -2H-吡啶-5-基} -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0339] (20) N- [2- (1-亚氨基-1-氧代六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基) -6-甲氧基-2H-吡啶-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺 (异构体1)

[0340] (21) N- [2- (1-亚氨基-1-氧代六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基) -6-甲氧基-2H-吡啶-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺 (异构体2)

[0341] (22) N- [6-甲氧基-2- (5-氧代吡咯烷-3-基) -2H-吡啶-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺

[0342] (23) 6- (二氟甲基) -N- [6-甲氧基-2- (四氢-2H-吡喃-4-基) -2H-吡啶-5-基] 吡啶-2-甲酰胺

[0343] (24) N- [6-甲氧基-2- (四氢-2H-吡喃-4-基) -2H-吡啶-5-基] -6- (吗啉-4-基) 吡啶-2-甲酰胺

[0344] (25) N- [6-甲氧基-2- (四氢-2H-吡喃-4-基) -2H-吡啶-5-基] -2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺

[0345] (26) 6-氨基-N- [6-甲氧基-2- (四氢-2H-吡喃-4-基) -2H-吡啶-5-基] 吡啶-2-甲酰胺

- [0346] (27) 2-异丙基-N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-4-甲酰胺
- [0347] (28) 6-(2-羟基丙-2-基)-N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲酰胺
- [0348] (29) N-[6-甲氧基-2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0349] (30) N-[6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0350] (31) N-[6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0351] (32) N-[6-氯-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-甲酰胺
- [0352] (33) 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯
- [0353] (34) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0354] (35) 2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯
- [0355] (36) N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0356] (37) 2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯
- [0357] (38) N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0358] (39) 2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯
- [0359] (40) N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0360] (41) N-{2-[(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基]-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0361] (42) 2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯
- [0362] (43) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0363] (44) N-[2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺
- [0364] (45) 2-(哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯
- [0365] (46) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡

啶-2-甲酰胺

[0366] (47) N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-甲酰胺

[0367] (48) N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺

[0368] (49) N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺

[0369] (50) N-[6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噁唑-2-甲酰胺

[0370] (51) 1-(二氟甲基)-N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-1H-吡啶-3-甲酰胺

[0371] (52) N-{2-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)哌啶-4-基]-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0372] (53) 2-(哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酰胺

[0373] (54) 2-(哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸

[0374] (55) 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯

[0375] (56) 2-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)哌啶-4-基]-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酰胺

[0376] (57) 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酰胺

[0377] (58) N-{6-甲氧基-2-[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。

[0378] 尤其优选以下化合物：

[0379] (34) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0380] (44) N-[2-(1,1-二氧化四氢-2H-噁喃-4-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0381] (46) N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0382] 本发明的化合物作为IRAK4激酶抑制剂作用并且具有不可预见的有用的药理学活性谱。

[0383] 因此,除了上文提及的主题之外,本发明还提供本发明的化合物用于治疗和/或预防人和动物的疾病的用途。

[0384] 特别优选使用本发明的IRAK4抑制剂治疗和/或预防妇科病症、炎症性皮肤病症、心血管病症、肺部病症、眼部病症、自身免疫性疾病、疼痛病症、代谢性疾病、痛风、肝脏病症、代谢综合征、胰岛素抵抗和癌症。

[0385] 本发明的化合物适于预防和/或治疗各种病症以及疾病相关状态,尤其是由TLR(除TLR3之外)和/或IL-1受体家族介导的病症和/或病理直接由IRAK4介导的病症。IRAK4相关病症包括多发性硬化、动脉粥样硬化、心肌梗死、阿尔茨海默病、病毒诱导的心肌炎、痛风、伏格特-小柳-原田综合征、红斑狼疮、银屑病、脊椎关节炎和关节炎。

[0386] 本发明的化合物还可用于预防和/或治疗由MyD88和TLR(除TLR3之外)介导的病症。这包括多发性硬化,类风湿性关节炎,脊椎关节炎(尤其是牛皮癣性脊椎关节炎和别赫捷列夫氏病),代谢综合征(包括胰岛素抵抗、糖尿病),骨关节炎,合格伦综合征,巨细胞动脉炎,脓毒病,多发性肌炎和皮炎,皮肤病症如银屑病、特应性皮炎、斑秃、反常性痤疮和寻常痤疮,肺部病症如肺纤维化、慢性阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、急性肺损伤(ALI)、间质性肺病(ILD)、结节病和肺动脉高压。

[0387] 由于本发明化合物的作用机理,它们适于预防和/或治疗TLR介导的病症:贝切特氏病、痛风、子宫内膜异位症和与子宫内膜异位症相关的疼痛以及其他与子宫内膜异位症相关的症状如痛经、交媾困难、排尿困难和大便困难。此外,本发明的化合物适于预防和/或治疗移植排斥反应、红斑狼疮、成人斯蒂尔氏病以及慢性炎性肠病症如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病。

[0388] 除了已经列出的病症之外,本发明化合物的使用还适合治疗和/或预防以下病症:眼部病症如角膜炎、变应性结膜炎、干燥性角结膜炎、黄斑变性和葡萄膜炎;心血管病症如动脉粥样硬化、心肌再灌注损伤、心肌梗死、高血压;以及神经病症如阿尔茨海默病、中风和帕金森氏病。

[0389] 本发明化合物的作用机理还使得能够预防和/或治疗由TLR和IL-1受体家族介导的肝脏病症,尤其是NAFLD、NASH、ASH、肝纤维化和肝硬化。

[0390] 本发明的化合物还提供对瘙痒和疼痛,尤其是急性、慢性、炎性和神经性疼痛的预防和/或治疗。

[0391] 由于本发明化合物的作用机理,它们适于预防和/或治疗肿瘤病症如淋巴瘤、慢性淋巴性白血病、黑色素瘤和肝细胞癌、乳腺癌以及Ras-依赖性肿瘤。

[0392] 此外,本发明的化合物适于治疗和/或预防通过IL-1受体家族介导的病症。这些病症包括:CAPS(冷吡啉相关的周期性综合征),包括FCAS(家族性寒冷型自身炎症综合征)、MWS(Muckle-Wells综合征)、NOMID(新生儿多系统炎症性疾病)和CONCA(慢性婴儿神经皮肤关节)综合征;FMF(家族性地中海热)、HIDS(高-IgD综合征)、TRAPS(肿瘤坏死因子受体1相关的周期性综合征)、幼年特发性关节炎、成人斯蒂尔氏病、贝赛特氏综合征、类风湿性关节炎、银屑病、关节炎、别赫捷列夫氏病、骨关节炎、干燥性角结膜炎以及舍格伦综合征、多发性硬化、红斑狼疮、斑秃、1型糖尿病、2型糖尿病和心肌梗死后遗症。以下病症与IL-1受体家族的调节异常有关并适合本发明化合物的治疗性和/或预防性使用:肺部病症如哮喘、COPD、特发性间质性肺炎和ARDS;妇科病症如子宫内膜异位症和与子宫内膜异位症相关的疼痛以及其他与子宫内膜异位症相关的症状如痛经、交媾困难、排尿困难和大便困难;慢性炎性肠病症如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎。

[0393] 本发明的化合物还可用于治疗 and/或预防由IL-1受体家族介导的神经障碍如中风、阿尔茨海默病、颅脑创伤,以及皮肤病症如银屑病、特应性皮炎、反常性痤疮、斑秃和变应性接触性皮炎。

[0394] 此外,本发明的化合物还适于治疗和/或预防疼痛病症,尤其是急性、慢性、炎性和神经性疼痛。这优选包括痛觉过敏、异常性疼痛、关节炎(例如骨关节炎、类风湿性关节炎和脊椎关节炎)疼痛、经期前疼痛、与子宫内膜异位症相关的疼痛、手术后疼痛、间质性膀胱炎疼痛、CRPS(复杂性局部疼痛综合征)、三叉神经痛、前列腺炎疼痛、脊髓损伤引起的疼痛、炎症引发的疼痛、下腰痛、癌痛、化疗相关的疼痛、HIV治疗引发的神经病、烧伤引起的疼痛和慢性疼痛。

[0395] 本发明另外还提供一种治疗和/或预防病症、尤其是上文所提及的病症的方法,所述方法使用有效量的至少一种本发明的化合物。

[0396] 在本发明的上下文中,术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”包括抑制、延缓、阻止(checking)、缓解、减轻、限制、减少、制止、抵抗或治愈疾病、病症(condition)、障碍、损伤或健康问题,或所述状态的发展、进程(course)或演进和/或所述状态的症状。术语“疗法(therapy)”在本文中应理解为与术语“治疗(treatment)”同义。

[0397] 在本发明的上下文中,术语“预防(prevention)”、“预防(prophylaxis)”和“防止(preclusion)”同义使用并指避免或减少感染、经受、遭受或患有疾病、病症、障碍、损伤或健康问题或所述状态的发展或演进和/或所述状态的症状的风险。

[0398] 可以部分或完全治疗或预防疾病、病症、障碍、损伤或健康问题。

[0399] 本发明的化合物可以单独使用或——如果需要——可与其他活性成分组合使用。本发明还提供包含至少一种本发明的化合物和一种或多种其他活性成分的药物,特别用于治疗 and/或预防上述病症。合适的组合活性成分的优选实例包括:

[0400] 通常,其包括活性成分例如抗细菌物质(例如青霉素、万古霉素、环丙沙星(ciprofloxacin)、抗病毒物质(例如阿昔洛维(aciclovir)、奥司他韦(oseltamivir)) and 抗真菌物质(例如萘替芬(naftifin)、制霉菌素);以及丙种球蛋白化合物、免疫调节化合物和免疫抑制化合物,如环孢菌素(cyclosporin)、**Methotrexat®**、TNF拮抗剂(TNF antagonist)(例如**Humira®**、依那西普(etanercept)、英夫利昔单抗(infliximab))、IL-1抑制剂(例如阿那白滞素(anakinra)、卡那单抗(canakinumab)、利洛纳塞(rilonacept))、磷酸二酯酶抑制剂(例如阿普斯特(apremilast))、Jak/STAT抑制剂(例如托法替尼(tofacitinib)、baricitinib、GLPG0634)、来氟米特(leflunomid)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、利妥昔单抗(rituximab)、贝利木单抗(belimumab)、他克莫司(tacrolimus)、雷帕霉素(rapamycin)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)、干扰素、类固醇(例如强的松(prednisone)、强的松龙(prednisolone)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、氢化可的松(hydrocortisone)、倍他米松(betamethasone))、环磷酰胺(cyclophosphamide)、硫唑嘌呤(azathioprine)和柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine);对乙酰氨基酚、非甾族抗炎物质(NSAIDS)(阿司匹林、布洛芬、萘普生(naproxen)、依托度酸(etodolac)、塞来昔布(celecoxib)、秋水仙碱)。

[0401] 对于肿瘤治疗,应提及以下:免疫疗法(例如阿地白介素(aldesleukin)、阿来组单抗(alemtuzumab)、巴利昔单抗(basiliximab)、卡妥索单抗(catumaxomab)、西莫白介素(celmoleukin)、地尼白介素2(denileukin-diftitox)、依库珠单抗(eculizumab)、依决洛单抗(edrecolomab)、吉妥单抗(gemtuzumab)、替伊莫单抗(ibritumomab-tiuxetan)、咪喹莫特(imiquimod)、干扰素 α (interferon-alpha)、干扰素 β (interferon-beta)、干扰素 γ

(interferon-gamma)、伊匹单抗(ipilimumab)、来那度胺(lenalidomid)、来格司亭(lenograstim)、米伐木肽(mifamurtid)、奥法木单抗(ofatumumab)、奥普瑞白介素(oprelvekin)、溶链菌(picibanil)、普乐沙福(plerixafor)、多糖K(polysaccharide-K)、沙格司亭(sargramostim)、sipuleucel-T、他索纳明(tasonermin)、替西白介素(teceleukin)、托珠单抗(tocilizumab)、抗增殖物质(例如但不限于:安吡啶(amsacrine)、阿加来必(arglabin)、三氧化二砷(arsenic trioxide)、天冬酰胺酶(asparaginase)、博来霉素(bleomycin)、白消安(busulfan)、更生霉素(dactinomycin)、多西他赛(docetaxel)、表柔比星(epirubicin)、培洛霉素(peplomycin)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、利妥昔单抗(rituximab)、阿托珠单抗(obinutuzumab)、奥法木单抗(ofatumumab)、托西莫单抗(tositumomab)、芳香酶(aromatase)抑制剂(例如依西美坦(exemestane)、法偈唑(fadrozole)、福美坦(formestane)、来曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、伏氯唑(vorozole)、抗雌激素(例如氯地孕酮(chlormadinone)、氟维司群(fulvestrant)、美雄烷(mepitiostane)、他莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifen)、雌激素(例如雌二醇、聚磷酸雌二醇(polyestradiol phosphate)、雷洛昔芬(raloxifen)、促孕激素(例如甲羟孕酮(medroxyprogesteron)、甲地孕酮(megestrol)、拓扑异构酶I抑制剂(例如依立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、拓扑异构酶II抑制剂(例如氨柔比星(amrubicin)、柔红霉素(daunorubicin)、依利醋铵(elliptinium acetate)、依托泊苷(etoposide)、伊达比星(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、替尼泊苷(teniposide)、微管(microtubuli)-活性物质(例如卡巴他赛(cabazitaxel)、艾日布林(eribulin)、紫杉醇(paclitaxel)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)、端粒酶抑制剂(例如伊美司他(imetelstat)、烷基化物质和组蛋白脱乙酰酶抑制剂(例如苯达莫司汀(bendamustine)、卡莫司汀(carmustine)、氮芥(chlormethine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamid)、洛莫司汀(lomustine)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴卫矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、泼尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、雷莫司汀(ranimustine)、链脲霉素(streptozotocine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、苏消安(treosulfan)、曲磷胺(trofosfamid)、伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat);影响细胞分化过程的物质如阿巴瑞克(abarelix)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、贝沙罗汀(bexarotene)、MMP抑制剂(肽模拟物、非肽模拟物和四环素如马立马司他(marimastat)、BAY 12-9566、BMS-275291、氯屈膦酸盐(clodronate)、普琳司他(prinomastat)、强力霉素(doxycycline)、mTOR抑制剂(例如西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)、佐他莫司(zotarolimus)、抗代谢剂(例如氯法拉滨(clofarabine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、氨甲喋呤(methotrexate)、5-氟尿嘧啶、克拉屈滨(cladribine)、阿糖胞苷(cytarabine)、氟达拉滨(fludarabine)、巯基嘌呤(mercaptapurine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、替加氟(tegafur)、硫鸟嘌呤(tioguanine)、铂化合物(例如卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、顺铂(cisplatinum)、依铂(eptaplatin)、洛铂(lobaplatin)、米铂(miriaplatin)、奈达铂(nedaplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin);抗血管生成化合物(例如

贝伐单抗 (bevacizumab)、抗雄激素化合物 (例如贝伐单抗 (bevacizumab)、恩杂鲁胺 (enzalutamide)、氟他胺 (flutamide)、尼鲁米特 (nilutamide)、比卡鲁胺 (bicalutamide)、环丙孕酮 (cyproterone)、醋酸环丙孕酮 (cyproterone acetate))、蛋白酶体抑制剂 (例如硼替佐米 (bortezomib)、卡非佐米 (carfilzomib)、奥普佐米 (oprozomib)、ONYX0914)、促性腺素释放素激动剂和拮抗剂 (例如阿巴瑞克 (abarelix)、布舍瑞林 (buserelin)、地洛瑞林 (deslorelin)、加尼瑞克 (ganirelix)、戈舍瑞林 (goserelin)、组氨瑞林 (histrelin)、曲普瑞林 (triptorelin)、地加瑞克 (degarelix)、亮丙瑞林 (leuprorelin))、甲硫氨酸氨肽酶抑制剂 (例如bengamide衍生物、TNP-470、PPI-2458)、乙酰肝素酶 (heparanase) 抑制剂 (例如SST0001、PI-88)；遗传修饰的Ras蛋白的抑制剂 (例如法尼基转移酶抑制剂如洛那法尼 (lonafarnib)、替比法尼 (tipifarnib))、HSP90抑制剂 (例如格尔德霉素 (geldamycin) 衍生物如17-烯丙基氨基格尔德霉素、17-脱甲氧基格尔德霉素 (17AAG)、17-DMAG、瑞他霉素盐酸盐 (retaspimycin hydrochloride)、IPI-493、AUY922、BIIB028、STA-9090、KW-2478)、驱动蛋白纺锤体蛋白抑制剂 (例如SB715992、SB743921、喷他脒 (pentamidine)/氯丙嗪 (chlorpromazine))、MEK (丝裂原活化蛋白激酶) 抑制剂 (例如曲美替尼 (trametinib)、BAY 86-9766 (refametinib)、AZD6244)、激酶抑制剂 (例如：索拉非尼 (sorafenib)、瑞戈非尼 (regorafenib)、拉帕替尼 (lapatinib)、索坦 (sutant)、达沙替尼 (dasatinib)、西妥昔单抗 (cetuximab)、BMS-908662、GSK2118436、AMG 706、埃洛替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、伊马替尼 (imatinib)、尼洛替尼 (nilotinib)、帕唑帕尼 (pazopanib)、ronaciclib、舒尼替尼 (sunitinib)、凡德他尼 (vandetanib)、威罗菲尼 (vemurafenib))、hedgehog信号抑制剂 (例如环杷明 (cyclopamine)、维莫德吉 (vismodegib))、BTK (布鲁顿氏酪氨酸激酶) 抑制剂 (例如依鲁替尼 (ibrutinib))、JAK/pan-JAK (Janus激酶) 抑制剂 (例如SB-1578、巴瑞替尼 (baricitinib)、托法替尼 (tofacitinib)、帕克替尼 (pacritinib)、momelotinib、鲁索替尼 (ruxolitinib)、VX-509、AZD-1480、TG-101348)、PI3K抑制剂 (例如BAY 1082439、BAY 80-6946 (copanlisib)、ATU-027、SF-1126、DS-7423、GSK-2126458、buparlisib、PF-4691502、BYL-719、XL-147、XL-765、艾代拉里斯 (idelalisib))、SYK (脾酪氨酸激酶) 抑制剂 (例如fostamatinib、Excellair、PRT-062607)、p53基因疗法、二膦酸盐 (例如依替膦酸盐 (etidronate)、氯屈膦酸盐、替鲁膦酸盐 (tiludronate)、帕米膦酸盐 (pamidronate)、阿仑膦酸 (alendronic acid)、伊班膦酸盐 (ibandronate)、利塞膦酸盐 (risedronate)、唑来膦酸盐 (zoledronate))。用于组合的活性成分的实例包括以下：利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素 (doxorubicin)、与雌酮 (oestrone) 组合的阿霉素、长春新碱、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、氟达拉滨、地塞米松 (dexamethasone)、克拉屈滨、强的松、131I-chTNT、阿比特龙 (abirateron)、阿柔比星 (acliarubicin)、阿利维A酸 (alitretinoin)、比生群 (bisantren)、亚叶酸钙 (calcium folinate)、左亚叶酸钙 (calcium levofolinate)、卡培他滨 (capecitabin)、卡莫氟 (carmofur)、氯膦酸 (clodronic acid)、罗米司亭 (romiplostim)、克立他酶 (crisantaspase)、 α 达贝泊汀 (darbepoetin alfa)、地西他滨 (decitabin)、地舒单抗 (denosumab)、二溴螺氯铵 (dibrospidium chloride)、艾曲波帕 (eltrombopag)、内皮他丁 (endostatin)、环硫雄醇 (epitiostanol)、 α 依泊汀 (epoetin alfa)、非格司亭 (filgrastim)、福莫司汀 (fotemustin)、硝酸镓、吉西他滨 (gemcitabin)、氧化型谷胱甘肽 (glutoxim)、二盐酸组胺 (histamine dihydrochloride)、羟基脲

(hydroxycarbamide)、英丙舒凡(improsulfan)、伊沙匹隆(ixabepilon)、兰瑞肽(lanreotid)、香菇多糖(lentinan)、左旋咪唑(levamisol)、利舒脲(lisurid)、氯尼达明(lonidamin)、马索罗酚(masoprocol)、甲睾酮(methyltestosterone)、甲氧沙林(methoxsalen)、氨基酮戊酸甲酯(methyl aminolevulinate)、米替福新(miltefosin)、米托胍脲(mitoguazon)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotan)、奈拉滨(nelarabin)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、nitracrin、奥美拉唑(omeprazol)、帕利夫明(palifermin)、帕木单抗(panitumumab)、培门冬酶(pegaspargase)、PEG倍他依泊汀(PEG epoetin beta)(甲氧基-PEG倍他依泊汀)、培非格司亭(pegfilgrastim)、聚乙二醇干扰素 α -2b(peg interferon alfa-2b)、喷他佐辛(pentazocin)、喷司他丁(pentostatin)、培磷酰胺(perfosamid)、吡柔比星(pirarubicin)、普卡霉素(plicamycin)、聚氨基葡萄糖(poliglusam)、吡吩姆钠(porfimer-sodium)、普拉曲沙(pralatrexate)、喹高莱(quinagolid)、雷佐生(razoxan)、西佐喃(sizofiran)、sobuzoxan、甘氨双唑钠(sodium glycididazole)、他米巴罗汀(tamibaroten)、替加氟(tegafur)和吉美拉西(gimeracil)和奥替拉西(oteracil)的组合物、睾酮(testosterone)、替曲膦(tetrofosmin)、沙利度胺(thalidomide)、胸腺法新(thymalfasin)、曲贝替定(trabectedin)、维A酸(tretinoin)、曲洛司坦(trilostan)、色氨酸(tryptophan)、乌苯美司(ubenimex)、伐普肽(vapreotid)、钇-90玻璃微珠(yttrium-90glass microbead)、净司他丁(zinostatin)、净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)。

[0402] 对于肿瘤治疗,还合适的是组合疗法:伴有用本发明的IRAK4抑制剂进行药物治疗的非药物疗法,如化学疗法(例如阿扎胞苷(azacitidine)、贝洛替康(belotecan)、依诺他滨(enocitabine)、美法仑(melphalan)、戊柔比星(valrubicin)、长春氟宁(vinflunin)、佐柔比星(zorubicin))、放射疗法(例如I-125粒子(I-125seeds)、钯-103粒子(palladium-103seed)、氯化镭-223(radium-223chloride))或光线疗法(例如替莫泊芬(temoporfin)、他拉泊芬(talaporfin));或者,在非药物肿瘤疗法如化学疗法、放射疗法或光线疗法结束之后,补充用本发明的IRAK4抑制剂进行药物治疗。

[0403] 除了上文提及的那些活性成分之外,本发明的IRAK4抑制剂还可以与以下活性成分组合:

[0404] 用于阿尔茨海默氏治疗的活性成分,例如乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐(donepezil)、雷司替明(rivastigmine)、加兰他敏(galantamin)、他克林(tacrine))、NMDA(N-甲基-D-天冬氨酸盐)受体拮抗剂(例如美金刚胺(memantine));用于治疗帕金森氏病的L-DOPA/卡比多巴(carbidopa)(L-3,4-二羟基苯丙氨酸)、COMT(儿茶酚-O-甲基转移酶)抑制剂(例如恩他卡朋(entacapone))、多巴胺激动剂(例如ropinrol、普拉克索(pramipexol)、溴隐亭(bromocriptin))、MAO-B(单胺氧化酶-B(monoaminooxidase-B))抑制剂(例如司来吉兰(selegilin))、抗胆碱能药(例如苯海索(trihexyphenidyl))和NMDA拮抗剂(例如金刚烷胺(amantadin));用于治疗多发性硬化的 β -干扰素(IFN- β)(例如IFN β -1b、IFN β -1a **Avonex®**和**Betaferon®**)、醋酸格拉替雷(glatiramer acetate)、免疫球蛋白、那他珠单抗(natalizumab)、芬戈莫德(fingolimod)以及免疫抑制剂如米托蒽醌、硫唑嘌呤和环磷酰胺;用于治疗肺部病症的物质,例如 β -2-拟交感神经药(例如沙丁胺醇(salbutamol))、抗胆碱能药(例如格隆铵(glycopyrronium))、甲基黄嘌呤(methylxanthines)(例如茶碱(theophylline))、白三烯受体拮抗剂(例如孟鲁司特(montelukast))、PDE-4(磷酸二酯酶4

型) 抑制剂(例如罗氟司特(rofiunilast))、氨甲喋呤、IgE抗体、硫唑嘌呤和环磷酰胺、含有皮质醇(cortisol)的制剂;用于治疗骨关节炎的物质如非甾族抗炎物质(NSAID)。除了所提及的两种疗法,对于类风湿性病症如类风湿性关节炎、脊柱关节炎和幼年特发性关节炎,应提及用于B-细胞和T-细胞疗法的氨甲喋呤和生物制剂(例如利妥昔单抗、阿巴西普(abatacept))。神经营养物质如乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如多奈哌齐)、MAO(单胺氧化酶)抑制剂(例如司来吉兰(selegiline))、干扰素和抗痉挛剂(例如加巴喷丁(gabapentin));用于治疗心血管病症的活性成分如 β -阻断剂(例如美托洛尔(metoprolol))、ACE抑制剂(例如贝那普利(benazepril))、血管紧张素受体阻断剂(例如氯沙坦(losartan)、缬沙坦(valsartan))、利尿剂(例如氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide))、钙通道阻断剂(例如硝苯地平(nifedipine))、他汀类(例如辛伐他汀(simvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin));抗糖尿病药,例如二甲双胍(metformin)、格列奈(glinides)(例如那格列奈(nateglinide))、DPP-4(二肽基肽酶-4)抑制剂(例如利格列汀(linagliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin))、SGLT2(钠/葡萄糖协同转运蛋白2)抑制剂/格列净(gliflozin)(例如达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin))、肠降血糖素模拟物(激素葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)和类高血糖素肽1(glucagon-like peptide 1)(GLP-1)类似物/激动剂(例如艾塞那肽(exenatide)、利拉鲁肽(liraglutide)、利司那肽(lixisenatide))、 α -葡糖苷酶抑制剂(例如阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、伏格列波糖(voglibiose))和磺酰脲类(例如格列本脲(glibenclamide)、甲苯磺丁脲(tolbutamide))、胰岛素增敏剂(例如吡格列酮(pioglitazone))和胰岛素疗法(例如低精蛋白胰岛素(NPH insulin)、赖脯胰岛素(insulin lispro))、用于治疗低血糖、治疗糖尿病和代谢综合征的物质。降脂药,例如贝特类(fibrates)(例如苯扎贝特(bezafibrate)、依托贝特(etofibrate)、非诺贝特(fenofibrate)、吉非罗齐(gemfibrozil))、烟酸衍生物(例如烟酸/拉罗匹仑(laropiprant))、依泽替米贝(ezetimib)、他汀类(statins)(例如辛伐他汀、氟伐他汀)、阴离子交换剂(例如考来烯胺(colestyramine)、考来替泊(colestipol)、考来维仑(colesevelam))。用于治疗慢性炎症肠病症的活性成分如美沙拉嗪(mesalazine)、柳氮磺胺吡啶、硫唑嘌呤、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)或氨甲喋呤,益生菌(Mutaflor、**VSL#3®**、乳杆菌GG(Lactobacillus GG)、植物乳杆菌(Lactobacillus plantarum)、嗜酸乳杆菌(L.acidophilus)、干酪乳杆菌(L.casei)、婴儿双歧杆菌(Bifidobacterium infantis) 35624、屎肠球菌(Enterococcus fecium) SF68、长双歧杆菌(Bifidobacterium longum)、大肠杆菌(Escherichia coli) Nissle 1917),抗生素如环丙沙星和甲硝唑(metronidazole),止泻药如洛哌丁胺(loperamide),或轻泻药(比沙可啶(bisacodyl))。用于治疗红斑狼疮的免疫抑制剂如糖皮质激素和非甾族抗炎物质(NSAID)、可的松(cortisone)、氯喹(chloroquin)、环孢菌素(cyclosporine)、硫唑嘌呤、贝利单抗(belimumab)、利妥昔单抗、环磷酰胺。例如但不限于,用于器官移植的钙调磷酸酶(calcineurin)抑制剂(例如他克莫司和环孢菌素(ciclosporin))、细胞分裂抑制剂(例如硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯、麦考酚酸(mycophenolic acid)、依维莫司或西罗莫司)、雷帕霉素、巴利昔单抗(basiliximab)、达利珠单抗(daclizumab)、抗CD3抗体、抗T淋巴细胞球蛋白/抗淋巴细胞球蛋白。用于皮肤病症的维生素D3类似物如钙泊三醇(calcipotriol)、他卡西醇(tacalcitol)或骨化三醇

(calcitriol)、水杨酸、脲、环孢菌素(ciclosporine)、氨甲喋呤、依法利珠单抗(efalizumab)。

[0405] 还应提及用于治疗 and/或预防上述病症的药物,所述药物包含至少一种本发明的化合物和一种或多种其他活性成分,特别是EP4抑制剂(前列腺素E2受体4抑制剂)、P2X3抑制剂(P2X嘌呤受体3)、PTGES抑制剂(前列腺素E合酶抑制剂)或AKR1C3抑制剂(醛酮还原酶家族1成员C3抑制剂)。

[0406] 本发明的化合物可全身地和/或局部地作用。为此,其可以适合的方式给药,例如通过口服、肠胃外、肺、鼻、舌下、舌、颊、直肠、真皮、经皮或结膜途径,经由耳,或作为植入物或支架给药。

[0407] 本发明的化合物可以以适用于这些给药途径的给药形式进行给药。

[0408] 适用于口服给药的给药形式为根据现有技术起作用并且快速和/或以经修饰的方式释放本发明的化合物的给药形式,所述给药形式含有结晶和/或无定形和/或溶解形式的本发明的化合物,例如片剂(未包衣或包衣片剂,所述包衣片剂例如具有控制本发明化合物释放的抗胃液的包衣或延迟溶解包衣或不溶的包衣)、在口腔中迅速崩解的片剂或薄膜/糯米纸(oblade)、薄膜/冻干剂、胶囊剂(例如硬或软明胶胶囊剂)、糖衣片剂、颗粒剂、丸剂、粉末剂、乳剂、悬浮剂、气雾剂或溶液剂。

[0409] 肠胃外给药可通过避免吸收步骤(例如通过静脉内、动脉内、心内、脊椎内或腰椎内途径)或包括吸收(例如通过肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内途径)而完成。适用于肠胃外给药的给药形式包括溶液剂、悬浮剂、乳剂、冻干剂或无菌粉末剂形式的注射和输液用制剂。

[0410] 对于其他给药途径,适合的实例为吸入药物(包括粉末吸入剂、鼻喷雾剂)、滴鼻剂、溶液剂或喷雾剂;用于舌、舌下或颊给药的片剂,薄膜/糯米纸或胶囊剂,栓剂,耳用或眼用制剂,阴道胶囊剂,水悬剂(洗液、振荡合剂(shaking mixture)),亲脂性悬浮剂,软膏剂,乳膏(cream),经皮治疗系统(例如贴剂),乳剂(milk),糊剂,泡沫剂,粉剂(dusting powder),植入物或支架。

[0411] 优选口服或肠胃外给药,尤其是口服给药。

[0412] 本发明的化合物可转化成所提及的给药形式。这可以以本身已知的方式通过与惰性、无毒、药学上适合的助剂混合来完成。这些助剂包括载体(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧脱水山梨醇油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成和天然聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料,例如氧化铁)以及调味剂和/或矫味剂。

[0413] 本发明还提供包含至少一种本发明的化合物,通常同时包含一种或多种惰性、无毒、药学上适合的赋形剂的药物,及其用于上述目的的用途。

[0414] 通常,已发现有利的是,在肠胃外给药的情况下,为达到有效结果,给药量为约0.001至1mg/kg体重,优选约0.01至0.5mg/kg体重。在口服给药的情况下,剂量为约0.01至100mg/kg体重,优选约0.01至20mg/kg体重且最优选0.1至10mg/kg体重。

[0415] 然而,在一些情况下,可能需要偏离所述的量,具体地可随体重、给药途径、对活性成分的个体反应、制剂的性质以及给药时间或给药间隔来调整。因此,在一些情况下,少于

上述的最小量可能是足够的,而在其他情况下,必须超过所提及的上限。在更大量给药的情况下,可取的是在一天内将这些剂量分成几个单独的剂量。

[0416] 以下工作实施例说明本发明。本发明不限于所述实施例。

[0417] 除非另有说明,以下测试和实施例中的百分比为重量百分比;份为重量份。液体/液体溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据在各种情况下均基于体积计。

[0418] 本发明化合物的制备

[0419] 本发明化合物的制备通过以下合成方案说明。

[0420] 用于合成一些本发明化合物的起始物料为羧酸 R^2-CO_2H (其中 R^2 如式(I)中所定义),其市售可得或可通过由文献已知的路线或类似于由文献已知的路线来制备(参见,例如European Journal of Organic Chemistry 2003,8,1559-1568;Chemical and Pharmaceutical Bulletin,1990,38,9,2446-2458;Synthetic Communications 2012,42,658-666;Tetrahedron,2004,60,51,11869-11874)。一些羧酸 R^2-CO_2H (其中 R^2 如式(I)中所定义)可从羧酸酯开始通过水解来制备(参见,例如6-(羟甲基)吡啶-2-甲酸乙酯与氢氧化钠水溶液在甲醇中的反应,W02004113281)或——在叔丁酯的情况下——通过与酸如氯化氢或三氟乙酸反应来制备(参见,例如Dalton Transactions,2014,43,19,7176-7190)。羧酸 R^2-CO_2H 也可以以其碱金属盐的形式用于反应中。作为用于制备羧酸 R^2-CO_2H 的起始物料的羧酸酯可任选地由卤代单元 R^2-I 、 R^2-Br 或 R^2-Cl (其中 R^2 如式(I)中所定义)通过在以下条件下反应而制备:在一氧化碳气氛中,任选地在高压下,在膦配体(例如1,3-双(二苯基膦基)丙烷)、钯化合物(例如乙酸钯(II))和碱(例如三乙胺)的存在下,在溶剂(例如二甲基亚砜)中添加乙醇或甲醇(对于制备方法,参见,例如W02012112743;W0 2005082866;Chemical Communications (Cambridge,England),2003,15,1948-1949;W0200661715)。起始物料 R^2-I 、 R^2-Br 或 R^2-Cl 市售可得或可通过由文献已知的路线制备。示例性制备方法详述于W02012061926;European Journal of Organic Chemistry,2002,2,327-330;Synthesis,2004,10,1619-1624;Journal of the American Chemical Society,2013,135,32,12122-12134;Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,2014,24,16,4039-4043;US2007185058;W02009117421中。

[0421] 合成本发明化合物所需的一些叠氮化合物(中间体2)可根据合成方案1制备。从文献已知的(示例性合成方法:Synthesis,2009,12,2040-2060;Journal of Fluorine Chemistry,1995,70,39-44)或市售可得的合适的醛开始,可通过硝化制备中间体1。在本文中,可以使用本领域技术人员已知的硝化方法(示例性合成方法:W02013174744;Journal of Medicinal Chemistry,2013,56,4343-4356)。优选在浓硫酸中使用硝酸或硝酸钾。然后,可以将中间体1在溶剂(例如二甲基亚砜)中用叠氮化物(例如叠氮化钠)转化为中间体2。



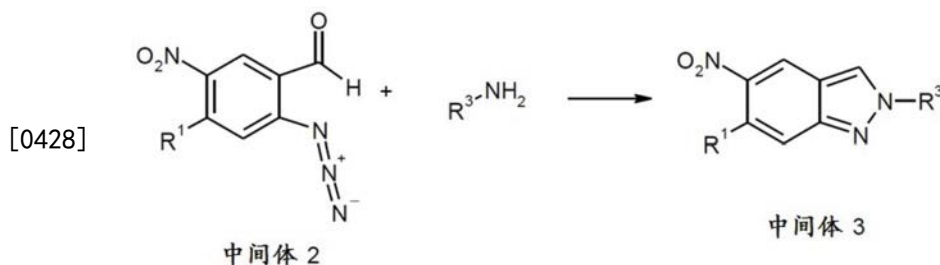
[0423] Hal为氟或氯,优选氟。

[0424] 取代基 R^1 具有通式(I)中所给出的定义。

[0425] 合成方案1

[0426] 从合适的叠氮化合物(中间体2)开始,可以通过与伯胺反应来制备吲唑(中间体3)(合成方案2)。为此,有用的方法例如包括来自Chemical Communications 2011,47,10133-10135和RSC Adv.,2014,4,34232-34236的那些方法。然而,或者,也可以使用例如Organic Process Research and Development,2011,15,4,831-840;Chemistry of Heterocyclic Compounds,2001,37,504-505和Organic Letters,2011,13,3542-3545中所述的相关方法。优选在活化分子筛的存在下,在溶剂(例如二氯甲烷)中,使中间体2与胺 R^3-NH_2 (其中 R^3 如式(I)中所定义)反应。或者,也可以使用三甲氧基甲烷(CAS 149-73-5)和甲苯作为溶剂。

[0427] 如果需要,所使用的胺 R^3-NH_2 可具有可预先用保护基团保护的官能团。该保护基团可以在反应后或在随后的合成本发明化合物的步骤中脱去(对于合适的保护基团的引入和脱去,还参见P.G.M.Wuts,T.W.Greene,Greenes' Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,ISBN:9780471697541)。

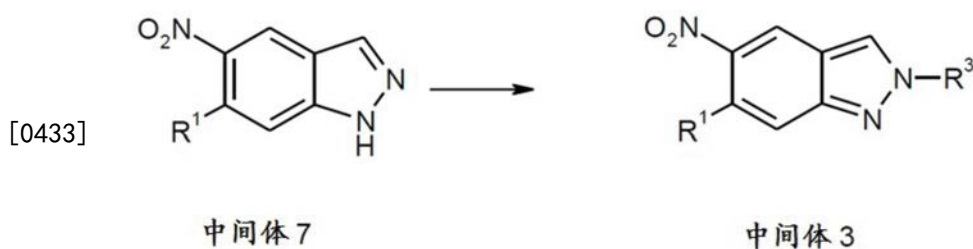


[0429] 取代基 R^1 和 R^3 具有通式(I)中所给出的定义。

[0430] 合成方案2

[0431] 或者,中间体3也可由中间体7开始制备(参见合成方案3)。为此,有用的反应为与氯化物(R^3-Cl)、溴化物(R^3-Br)、碘化物(R^3-I)、甲磺酸酯(R^3-OMs)或4-甲基苯磺酸酯(R^3-OTs)的那些反应。所使用的卤化物化合物或4-甲基苯磺酸酯市售可得,或者可类似于由文献已知的路线来制备(对于4-甲基苯磺酸酯的制备,一个实例是在三乙胺或吡啶的存在下,使合适的醇与4-甲基苯磺酰氯反应;参见,例如Bioorganic and Medicinal Chemistry,2006,14,12,4277-4294)。任选地,在使用氯化物或溴化物的情况下,还可以添加碱金属碘化物,如碘化钾或碘化钠。所使用的碱可为例如碳酸钾、碳酸铯或氢氧化钠。有用的溶剂包括例如1-甲基吡咯烷-2-酮、DMF、DMSO或THF。如果需要,所使用的卤素化合物或4-甲基苯磺酸酯可具有可预先用保护基团保护的官能团(也参见P.G.M.Wuts,T.W.Greene,Greenes' Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,ISBN:9780471697541)。例如,如果使用具有一个或多个羟基基团的卤素化合物或4-甲基苯磺酸烷基酯,则这些羟基基团可任选用本领域技术人员熟知的叔丁基(二甲基)甲硅烷基基团或类似的含有硅的保护基团进行保护。或者,也可用四氢-2H-吡喃(THP)基团或乙酰基或苯甲酰基基团来保护羟基基团。然后,所使用的保护基团可在合成中间体3之后脱去或作为释放大发明化合物的最后阶段而脱去。例如,如果使用叔丁基(二甲基甲硅烷基)基团作为保护基团,那么其可以例如在溶剂如THF中使用四丁基氟化铵脱去。THP保护基团可例如使用4-甲基苯磺酸(任选地以一水合物的形式)来脱去。乙酰基基团或苯甲酰基基团可通过用氢氧化钠水溶液处理来脱去。

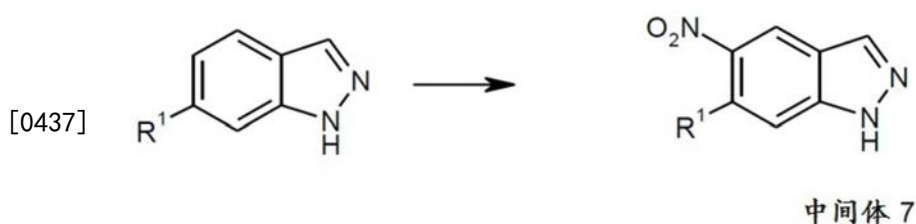
[0432] 或者,中间体3可通过中间体7与醇化合物(R^3-OH)的光延(Mitsunobu)反应来制备(参见,例如K.C.K.Swamy等人,Chem.Rev.2009,109,2551-2651)。可以使用各种膦(如三苯基膦、三丁基膦或1,2-二苯基膦基乙烷)与偶氮二甲酸二异丙酯(CAS 2446-83-5)或文献中提及的其他二氮烯衍生物(K.C.K.Swamy等人,Chem.Rev.2009,109,2551-2651)。优选使用三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯。如果醇化合物(R^3-OH)带有官能团,那么可以——如在上述与卤素化合物的反应中一样——使用已知的保护基团策略(其他指示可参见P.G.M.Wuts,T.W.Greene,Greenes' Protective Groups in Organic Synthesis,第四版,ISBN:9780471697541)。



[0434] 取代基 R^1 和 R^3 具有通式(I)中所给出的定义。

[0435] 合成方案3

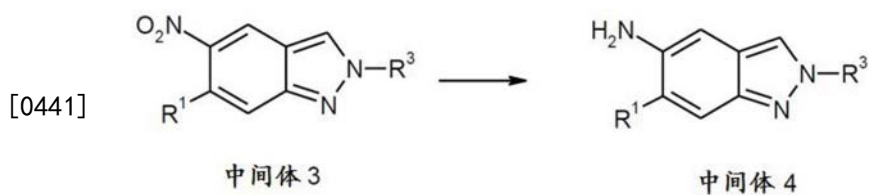
[0436] 所选择的中间体7可以通过合适的6-取代的吡唑的硝化获得(参见合成方案4)。用于此目的的有效方法是本领域技术人员已知的硝化方法,例如使用硝酸与浓硫酸。一些中间体7由文献已知或市售可得或可类似于由文献已知的路线合成(参见,例如,Bioorganic and Medicinal Chemistry,2004,12,2115-2137)。



[0438] 取代基 R^1 具有通式(I)中所给出的定义。

[0439] 合成方案4

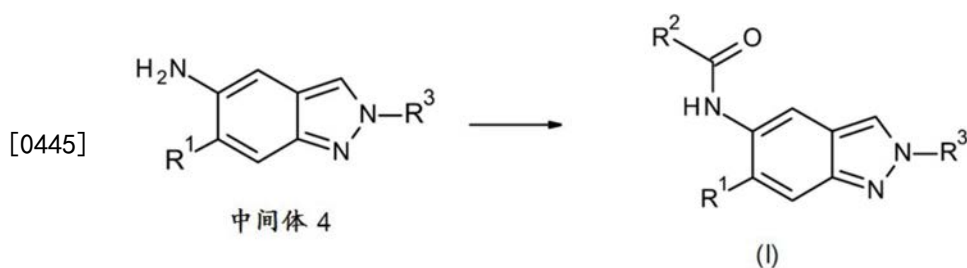
[0440] 从中间体3开始,可通过还原硝基来制备中间体4(参见合成方案5)。例如,硝基可在氢气气氛下用钯炭还原(参见,例如,W02013174744关于将6-异丙氧基-5-硝基-1H-吡唑还原为6-异丙氧基-1H-吡唑-5-胺),或通过在水或乙醇中使用铁和氯化铵还原(还参见,例如Journal of the Chemical Society,1955,2412-2419),或通过使用氯化亚锡(II)还原(CAS7772-99-8)(参见,例如Bioorganic and Medicinal Chemistry,2004,12,2115-2137)。优选在水和乙醇中使用铁和氯化铵以及在氢气气氛下使用钯炭。



[0442] 取代基 R^1 和 R^3 具有通式(I)中所给出的定义。

[0443] 合成方案5

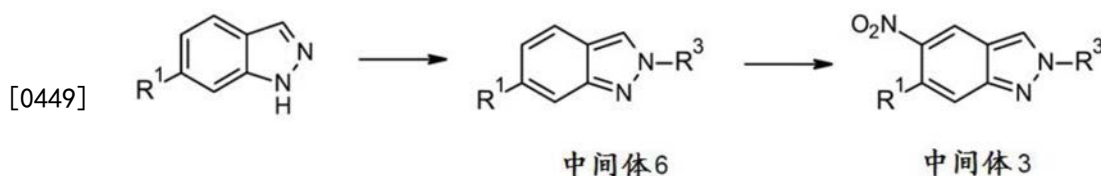
[0444] 从中间体4开始,可以制备本发明的通式(I)的化合物(参见合成方案6)。为此,可以使用由文献已知的各种偶联剂(Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry, 第3卷-Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Andrew B. Hughes, Wiley, 第12章-Peptide-Coupling Reagents, 407-442; Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606)。例如,可以使用1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐与1-羟基-1H-苯并三唑水合物(HOBt, W02012107475; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 2093)、(1H-苯并三唑-1-基氧基)(二甲基氨基)-N,N-二-甲基甲烷亚胺四氟硼酸盐(TBTU, CAS 125700-67-6)、(二甲基氨基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲烷亚胺六氟磷酸盐(HATU, CAS 148893-10-1)、丙烷膦酸酐(以乙酸乙酯溶液或DMF溶液的形式, CAS 68957-94-8)或二-1H-咪唑-1-基甲酮(CDI)作为偶联剂,其中在每种情况下向反应混合物中加入碱如三乙胺或N-乙基-N-异丙基丙-2-胺。偶联剂优选为HATU、N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二亚胺(EDC, CAS 1892-57-5)和1H-苯并三唑-1-醇水合物(1:1)(HOBt, CAS 123333-53-9)和TBTU。优选使用的碱为N-乙基-N-异丙基丙-2-胺。优选的溶剂为THF或DMF。



[0446] 由中间体4制备通式(I)的化合物。取代基 R^1 、 R^2 和 R^3 具有通式(I)中所给出的定义。

[0447] 合成方案6

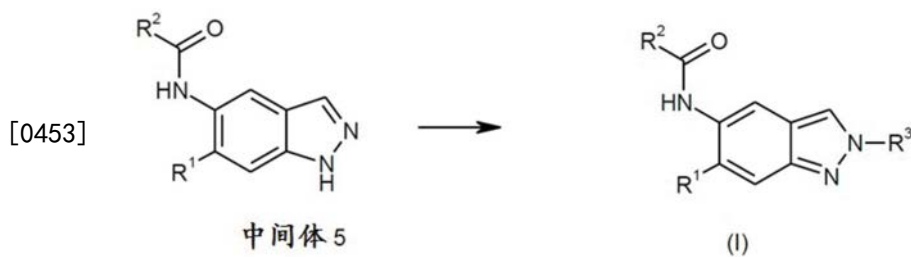
[0448] 从文献已知的或市售可得的6-取代的吡唑开始,可通过与醇(R^3 -OH)进行光延反应或通过与合适的卤化物试剂 R^3 -Cl、 R^3 -Br、 R^3 -I或甲磺酸酯(R^3 -OMs)或4-甲基苯磺酸酯(R^3 -OTs)进行烷基化而制备所选择的中间体6(参见合成方案7)。用于光延反应和烷基化的有用方法如合成方案3中所述。对于从中间体6开始合成中间体3而言,可以使用如合成方案4中所述硝化方法。



[0450] 中间体3的另一制备方法:取代基 R^1 和 R^3 具有通式(I)中所给出的定义。

[0451] 合成方案7

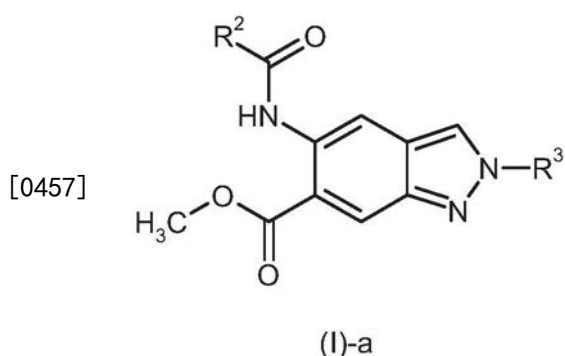
[0452] 或者,可以从中间体5开始获得通式(I)的化合物。为此,中间体5可如合成方案3中所述与卤素化合物 R^3 -I、 R^3 -Br、 R^3 -Cl、甲磺酸酯(R^3 -OMs)或4-甲基苯磺酸酯(R^3 -OTs)反应。中间体5可由相应的5-氨基吡唑通过在偶联剂的存在下与羧酸 R^2 -CO₂H进行酰胺合成而制备,如合成方案6中所述。合适的5-氨基吡唑是市售可得的或可通过由文献已知的路线来制备。



[0454] 由中间体5制备通式(I)的化合物。取代基 R^1 、 R^2 和 R^3 具有通式(I)中所给出的定义。

[0455] 合成方案8

[0456] 如果通式(I)中的 R^1 定义为 $-\text{CO}_2\text{Me}$ (参见式(I)-a),则该 CO_2Me 基团可以转化为本领域技术人员已知的替代性官能团。更具体而言,通过与甲基溴化镁反应,可以获得具有定义 $R^1 = -\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$ 的通式(I)的化合物。此外,通过与氨反应,可以制备其中 $R^1 = -\text{CO}_2\text{NH}_2$ 的通式(I)的化合物。



[0458] 取代基 R^2 和 R^3 具有通式(I)中所给出的定义。

[0459] 如果 R^3 具有合适的官能团,则这些官能团可以通过本领域技术人员已知的方法进行衍生化(参见,例如,Science of Synthesis,Georg Thieme Verlag)。例如,仲胺可以以烷基化的方式(参见,例如,在W02007142584中用1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷对1-(哌啶-4-基)-1H-吡唑进行烷基化或在US2015133422中用2-溴乙醇对吡唑-哌啶衍生物进行烷基化)或以还原胺化的方式(参见,例如W020148992关于用氧杂环丁烷-3-酮进行还原胺化或US2002156081关于用乙醛对哌啶衍生物进行还原胺化)转化为叔氨基基团。对于还原胺化,优选在乙酸的存在下使用三乙酰氧基硼氢化钠。对于烷基化,优选使用碳酸钾作为碱。此外,仲胺可以以酰胺偶联的方式与羧酸反应(例如通过使用如合成方案6中的条件)。

[0460] 例如,如果官能团为硫化物基团,则可以通过文献中已知的方法将其氧化为亚砷或砷基团。如果该基团为亚砷基团,则同样可以将其氧化为砷基团或亚砷亚胺(sulphoximine)基团(参见Angewandte Chemie,2013,125,9570)。对于氧化步骤,可以使用例如3-氯过氧苯甲酸(CAS 937-14-4)(在这方面,还参见例如US201094000关于将2-(甲基硫烷基)乙基-1H-吡唑衍生物氧化为2-(甲基亚磺酰基)乙基-1H-吡唑衍生物,以及将另一2-(甲基硫烷基)乙基-1H-吡唑衍生物氧化为2-(甲基磺酰基)乙基-1H-吡唑衍生物)。如果官能团为酮基,则可以通过本领域技术人员已知的还原方法将其还原为醇基团(参见,例如,Chemische Berichte,1980,113,1907-1920关于使用硼氢化钠)。

[0461] 实施例化合物的合成

[0462] 缩写及说明

[0463]	DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
	DMSO	二甲基亚砷
	THF	四氢呋喃
	RT	室温
	d. Th.	理论值的
	HPLC	高效液相色谱法
	h	小时
	min	分钟
	UPLC	超高效液相色谱法
	DAD	二极管阵列检测器
	ELSD	蒸发性光散射检测器 (evaporating light scattering detector)
[0464]	ESI	电喷雾电离 (electrospray ionization)
	SQD	单四极检测器 (single quadrupole detector)
	CPG	芯移出精密玻璃 (core-pulled precision glass)

[0465] 术语氯化钠溶液总是意指饱和氯化钠水溶液。

[0466] 中间体和实施例的化学名称使用ACD/LABS (Batch 12.01版) 软件生成。

[0467] 方法

[0468] 在一些情况下,本发明的化合物及其前体和/或中间体通过LC-MS进行分析。

[0469] LC-MS方法(分析型):

[0470] 方法A:

[0471] MS仪器:Waters ZMD质谱仪;HPLC仪器:Agilent 1100;柱:Phenomenex Luna C18 (2) 3.0微米30mm×4.6mm;流动相A:水0.1%甲酸,流动相B:乙腈0.1%甲酸;梯度:0.0min 95%A→0.5min 95%A→4.5min 5%A→5.5min 5%A;流速:2.0ml/min;UV检测:190-450nm。

[0472] 方法B:

[0473] MS仪器:Waters Micromass ZQ2000;HPLC仪器:Waters Acquity UPLC系统;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7微米100mm×2.1mm;流动相A:水0.1%甲酸,流动相B:乙腈0.1%甲酸;梯度:0.0min 95%A→0.4min 95%A→6.0min 5%A→6.8min 5%A;流速:0.4ml/min;UV检测:PDA。

[0474] 方法C:UPLC (MeCN-HCOOH):

[0475] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm;洗脱液A:水+0.1体积%的甲酸(99%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B, 1.6-2.0min 99%B;流速0.8ml/min;温度:60℃;进样量:2μl;DAD扫描:210-400nm;MS ESI+,ESI-,扫描范围160-1000m/z;ELSD。

[0476] 方法D:UPLC (MeCN-NH₃) :

[0477] 仪器:Waters Acquity UPLC-MS SQD 3001;柱:Acquity UPLC BEH C18 1.7 50×2.1mm;洗脱液A:水+0.2体积%的氨(32%),洗脱液B:乙腈;梯度:0-1.6min 1-99%B,1.6-2.0min 99%B;流速0.8ml/min;温度:60℃;进样量:2μl;DAD扫描:210-400nm;MS ESI+,ESI-,扫描范围160-1000m/z;ELSD。

[0478] 在一些情况下,本发明的化合物及其前体和/或中间体通过以下示例性的制备型HPLC方法进行纯化。

[0479] LC-MS方法(制备型):

[0480] 方法E:

[0481] MS仪器:Agilent 1260 Infinity纯化系统。Agilent 6100系列单四级LC/MS;柱:XSEECT CSH Prep C18 5μm OBD,30×150mm;流动相A:0.1%甲酸水溶液,流动相B:0.1%甲酸乙腈溶液;梯度:10%-95%,22min,以特定聚焦梯度为中心;流速:60ml/min。样品:进样20-60mg/ml的DMSO溶液(+任选地甲酸和水)。

[0482] 方法F:

[0483] MS仪器:Agilent 1260 Infinity纯化系统。Agilent 6100系列单四级LC/MS;柱:XBridge Prep C18 5μm OBD,30×150mm;流动相A:0.1%氨水溶液,流动相B:0.1%氨的乙腈溶液;梯度:10%-95%,22min,以特定聚焦梯度为中心;流速:60ml/min。样品:进样20-60mg/ml的DMSO溶液(+任选地甲酸和水)。

[0484] 方法G:

[0485] 系统:Waters自动纯化系统:泵2545,样品管理器2767,CF0,DAD 2996,ELSD 2424,SQD;柱:XBridge C18 5μm 100×30mm;洗脱液A:水+0.1体积%的甲酸,洗脱液B:乙腈;梯度:0-8min 10-100%B,8-10min 100%B;流速:50ml/min;温度:室温;溶液:最大250mg/最大2.5ml DMSO或DMF;进样量:1×2.5ml;检测:DAD扫描范围210-400nm;MS ESI+,ESI-,扫描范围160-1000m/z。

[0486] 方法H:

[0487] Waters自动纯化系统:泵254,样品管理器2767,CF0,DAD 2996,ELSD 2424,SQD 3100;柱:XBridge C18 5μm 100×30mm;洗脱液A:水+0.2体积%的氨(32%),洗脱液B:甲醇;梯度:0-8min 30-70%B;流速:50ml/min;温度:室温;检测:DAD扫描范围210-400nm;MS ESI+,ESI-,扫描范围160-1000m/z;ELSD。

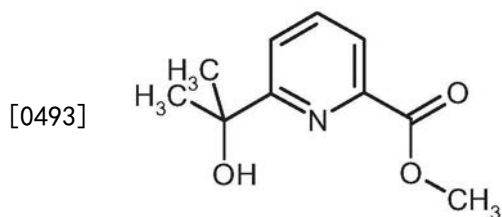
[0488] 在一些情况下,物质混合物通过硅胶柱色谱法进行纯化。

[0489] 为了制备一些本发明的化合物及其前体和/或中间体,在硅胶上使用购自Biotage的**Isolera**[®]装置进行柱色谱法纯化(“快速色谱法”)。这使用购自Biotage的柱完成,例如不同尺寸的“SNAP Cartridge,KP_SIL”柱和购自Interchim的不同尺寸的“Interchim Puriflash Silica HP 15UM flash column”柱。

[0490] 起始化合物

[0491] 中间体V2-1

[0492] 6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-甲酸甲酯

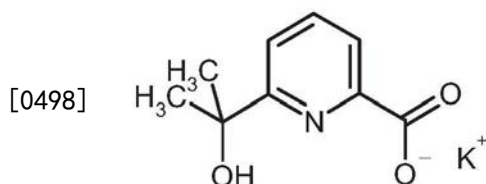


[0494] 将2.00g (9.26mmol) 2-(6-溴吡啶-2-基)丙-2-醇 (CAS 638218-78-7) 溶解于20ml 甲醇和20ml DMSO中。随后,加入250mg 1,3-双(二苯基膦基)丙烷、130mg乙酸钡(II)和3ml 三乙胺。将反应混合物在室温下用一氧化碳吹扫三次,并在13bar的一氧化碳气氛下搅拌30min。通过施加真空除去一氧化碳气氛,并将混合物在14bar的一氧化碳气氛下在100℃下搅拌24h。将高压釜减压,向反应混合物中加入水,将反应混合物用乙酸乙酯萃取三次,用饱和碳酸氢钠水溶液和氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。得到1.60g粗产物。

[0495] UPLC-MS (方法C): $R_t = 0.76\text{min}$ (UV检测器:TIC), 质量测量值195.00。

[0496] 中间体V3-1

[0497] 6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-甲酸钾

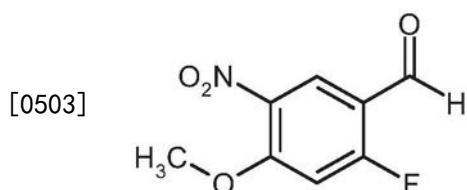


[0499] 首先将1.60g中间体0-1的粗产物加入到15ml甲醇中,加入0.74g氢氧化钾,并将混合物在50℃下搅拌16.5h。浓缩后,得到2.1g残余物,其无需进一步纯化即可使用。

[0500] UPLC-MS (方法C): $R_t = 0.47\text{min}$ (UV检测器:TIC), 质量测量值181.00。

[0501] 中间体1A

[0502] 2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛



[0504] 向21ml冷却的硫酸中加入3g (19.5mmol) 2-氟-4-甲氧基苯甲醛 [CAS:331-64-6], 并将溶液保持在-25℃至-15℃的温度范围内冷却。逐滴加入1.83g 70%的硝化酸 (nitrating acid), 并将混合物在-25℃和-15℃之间搅拌45分钟。将混合物加入到冰水 (100ml) 中并静置30分钟,将固体滤出并用水洗涤。将固体溶解于二氯甲烷中,将溶液用碳酸氢钠溶液洗涤并浓缩。通过快速色谱法纯化 (Biotage Isolera, 100g硅胶柱, 环己烷/乙酸乙酯梯度) 后,得到2.73g (13.7mmol) 标题化合物。

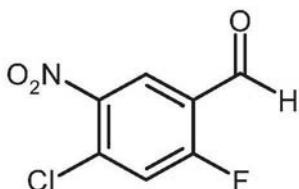
[0505] LC-MS (方法A): $R_t = 3.19\text{min}$; $m/z = 200$ (M+H)⁺

[0506] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta = 4.06$ (s, 3H), 6.87 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 10.22 (s, 1H)

[0507] 中间体1B

[0508] 4-氯-2-氟-5-硝基苯甲醛

[0509]



[0510] 向冷却至0℃的2.81g硝酸钾在21ml硫酸中的溶液中加入4.0g 4-氯-2-氟苯甲醛,将混合物在0℃下搅拌0.5h并在室温下搅拌1h。将混合物加入到冰水中并用二氯甲烷萃取两次。将合并的有机相用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,将有机相移出并浓缩。得到5.1g标题化合物。

[0511] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.47$ (d, 1H) , 8.46 (d, 1H) , 10.31 (s, 1H)

[0512] 中间体2A

[0513] 2-叠氮基-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛

[0514]



[0515] 向2.73g (13.7mmol) 2-氟-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛(中间体1A)在50ml二甲基亚砜中的溶液中加入1.78g (27mmol) 叠氮化钠,并将混合物在室温下搅拌0.5h。将混合物用500ml乙酸乙酯稀释,用水和氯化钠溶液洗涤三次,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。得到2.91g (13.1mmol) 标题化合物。

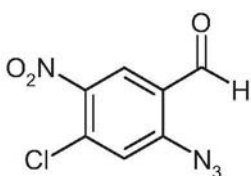
[0516] LC-MS (方法A) : $R_t = 3.41\text{min}$; 没有电离 (M+H) +

[0517] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 4.09$ (s, 3H) , 6.80 (s, 1H) , 8.46 (s, 1H) , 10.20 (s, 1H)

[0518] 中间体2B

[0519] 2-叠氮基-4-氯-5-硝基苯甲醛

[0520]



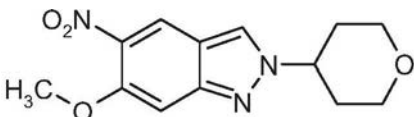
[0521] 类似于中间体1B的制备,使5.1g 4-氯-2-氟-5-硝基苯甲醛(中间体1B)与1.63g叠氮化钠在80ml DMSO中在1h内反应。得到5.35g标题化合物。

[0522] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 7.43$ (s, 1H) , 8.46 (s, 1H) , 10.28 (s, 1H)

[0523] 中间体3A

[0524] 6-甲氧基-5-硝基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑

[0525]



[0526] 向2.4g (10.8mmol) 2-叠氮基-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛(中间体2A)在70ml二氯甲烷中的溶液中加入1.12ml (10.8mmol) 四氢-2H-吡喃-4-胺[38041-19-9]和5g活化的4埃分子筛。将反应在室温下搅拌3h。将溶液通过硅藻土过滤,用二氯甲烷洗涤硅藻土,并在减压下除去溶剂。将粗产物溶解于50ml干燥甲苯中并在120℃下加热1h。使混合物达到室温,并

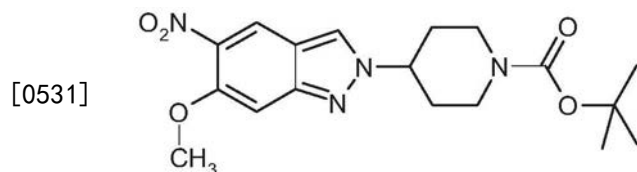
在减压下除去溶剂。将残余物通过快速色谱法纯化 (Biotage Isolera, 环己烷/乙酸乙酯)。得到2.22g (8.0mmol) 标题化合物。

[0527] LC-MS (方法A) :Rt=3.15min;m/z=278 (M+H) +

[0528] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ =2.19-2.29 (m, 4H) , 3.55-3.66 (m, 2H) , 3.97 (s, 3H) , 4.11-4.22 (m, 2H) , 4.56-4.68 (m, 1H) , 7.12 (s, 1H) , 8.08 (s, 1H) , 8.21 (s, 1H)

[0529] 中间体3B

[0530] 4-(6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



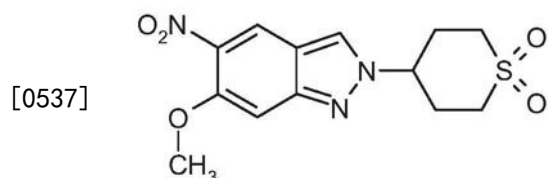
[0532] 向2.65g (11.9mmol) 2-叠氮基-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛(中间体2A)在50ml二氯甲烷中的溶液中加入2.38g (11.9mmol) 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯[87120-72-7]在20ml二氯甲烷中的溶液和5g活化分子筛(4埃)。之后,将混合物在室温下搅拌3.5h。再加入0.79g (4.0mmol) 4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯在20ml二氯甲烷中的溶液和5g活化的4埃分子筛,并将混合物在室温下搅拌19h。将溶液通过硅藻土过滤并用二氯甲烷洗涤,将滤液在减压下浓缩,溶解于50ml无水甲苯中,然后将混合物在120℃下加热1h。使混合物达到室温,在减压下除去溶剂,并将残余物通过快速色谱法纯化 (Biotage Isolera, 100g硅胶柱, 环己烷/乙酸乙酯), 得到4.25g (11.3mmol) 标题化合物。

[0533] LC-MS (方法A) :Rt=3.93min;m/z=399 (M+Na) +

[0534] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ =1.49 (s, 9H) , 2.08 (ddd, 2H) , 2.24 (d, 2H) , 2.95 (dd, 2H) , 3.97 (s, 3H) , 4.33 (d, 2H) , 4.47-4.59 (m, 1H) , 7.11 (s, 1H) , 8.06 (s, 1H) , 8.21 (s, 1H)

[0535] 中间体3C

[0536] 2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑



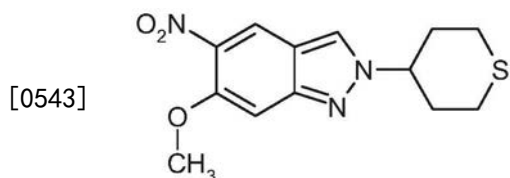
[0538] 将2.5g (13.5mmol) 四氢-2H-噻喃-4-胺1,1-二氧化物[116529-31-8]溶解于100ml二氯甲烷中。然后加入3.0g (13.5mmol) 2-叠氮基-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛(中间体2A)和12g活化的4埃分子筛。将混合物在室温下在氩气下搅拌18h,然后通过硅藻土过滤,并用二氯甲烷洗涤硅藻土。将滤液在减压下浓缩,加入60ml无水甲苯,然后将混合物在120℃下加热1.5h。将反应冷却至室温,并在减压下浓缩溶剂。得到4.39g (13.5mmol) 标题化合物。

[0539] LC-MS (方法A) :Rt=3.04min;m/z=326 (M+H) +

[0540] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ =2.41-2.48 (m, 2H) , 2.53-2.67 (m, 2H) , 3.27 (s, 2H) , 3.38-3.51 (m, 2H) , 3.91 (s, 3H) , 4.90-5.02 (m, 1H) , 7.31 (s, 1H) , 8.39 (s, 1H) , 8.67 (s, 1H)

[0541] 中间体3D

[0542] 6-甲氧基-5-硝基-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑



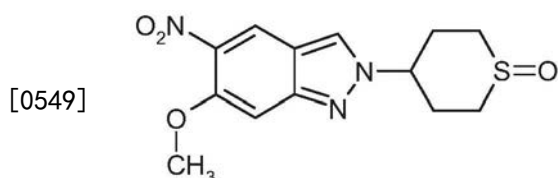
[0544] 向在75ml二氯甲烷中的0.949g (4.3mmol) 2-叠氮基-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛(中间体2A)中加入0.5g (4.3mmol) 四氢-2H-噻喃-4-胺[21926-00-1]和2g活化的4埃分子筛。之后,将混合物在室温下搅拌72h。再加入75mg (0.64mmol) 四氢-2H-噻喃-4-胺[21926-00-1]和2g活化的4埃分子筛,并将混合物在室温下搅拌4h。将混合物通过硅藻土过滤,将滤液在减压下浓缩,加入20ml无水甲苯,并将混合物在120℃下加热1.5h。将反应冷却至室温,并在减压下除去溶剂。将残余物纯化(Biotage Isolera (100g硅胶柱),环己烷/乙酸乙酯梯度)后,得到0.938g (3.2mmol) 标题化合物。

[0545] LC-MS (方法A) :Rt=3.64min;m/z=294 (M+H) +

[0546] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ =2.23-2.38 (m, 2H) , 2.51-2.60 (m, 2H) , 2.81-2.94 (m, 4H) , 3.97 (s, 3H) , 4.34-4.46 (m, 1H) , 7.11 (s, 1H) , 8.06 (s, 1H) , 8.21 (s, 1H)

[0547] 中间体3E

[0548] 6-甲氧基-5-硝基-2-(1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑(异构体混合物)



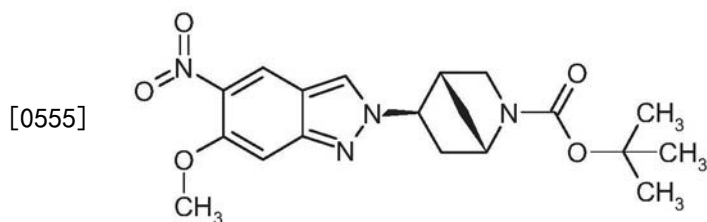
[0550] 在0℃下,向850mg (2.9mmol) 6-甲氧基-5-硝基-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑(中间体3D)在51ml 2:1四氢呋喃/水中的溶液中加入445mg (0.724mmol) 过硫酸氢钾制剂(Oxone),并将反应搅拌0.5h。在1h内两次加入过硫酸氢钾制剂,每次445mg (0.724mmol)。然后加入0.5g焦亚硫酸钠,将反应在水和乙酸乙酯之间分配,将有机相移出,将水相用乙酸乙酯萃取三次,将有机相合并,用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。纯化(Biotage Isolera, 50g硅胶柱,二氯甲烷/甲醇)后,得到710mg (2.3mmol) 标题化合物。

[0551] LC-MS (方法A) :Rt=2.76&2.83min;m/z=310 (M+H) +

[0552] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ =2.29-2.43 (m, 2H) , 2.71-3.03 (m, 4H) , 3.28 (d, 1H) 3.40-3.48 (m, 1H) , 3.96-4.03 (m, 3H) , 4.57-4.77 (m, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 8.09-8.22 (m, 2H)

[0553] 中间体3F

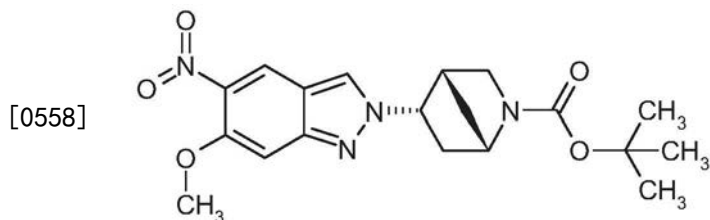
[0554] rel-(1S,4S,5R)-5-(6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0556] 中间体3G

[0557] rel-(1S,4S,5S)-5-(6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚

烷-2-甲酸叔丁酯



[0559] 向314mg (1.4mmol) 2-叠氮基-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛(中间体2A)在20ml二氯甲烷中的溶液中加入330mg (1.55mmol) 5-氨基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯[207405-62-7]在10ml二氯甲烷中的溶液和0.773ml (7.0mmol) 三甲氧基甲烷[149-73-5], 并将混合物在室温下搅拌24h。向混合物中加入30ml无水甲苯, 部分蒸发掉二氯甲烷, 然后将溶液在120℃下加热1h。使混合物达到室温, 在减压下除去溶剂, 通过硅胶柱色谱法进行纯化(Biotage Isolera (50g硅胶柱), 环己烷/乙酸乙酯), 得到193mg (0.5mmol) 中间体3F和336mg (0.87mmol) 中间体3G。

[0560] LC-MS (方法A) :Rt=4.03min;m/z=389 (M+H) +

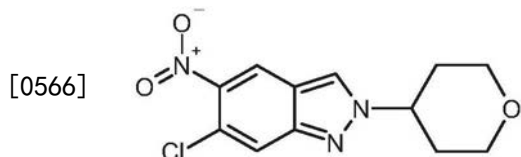
[0561] ¹H-NMR (300MHz, CDC13) :δ=1.48 (s, 9H) , 1.78 (dd, 1H) , 2.31-2.52 (m, 3H) , 2.89-2.93 (m, 1H) , 3.18 (dd, 1H) , 3.38 (dd, 1H) , 3.95 (s, 3H) , 4.42 (d, 1H) , 4.67 (dd, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 8.08 (s, 1H) , 8.18 (s, 1H)。(中间体3F)

[0562] LC-MS (方法A) :Rt=3.88min;m/z=333 (M-tBu+H) +

[0563] ¹H-NMR (300MHz, CDC13) :δ=1.47 (d, 9H) , 1.80-1.94 (m, 2H) , 2.34-2.57 (m, 2H) , 2.78 (dd, 1H) , 3.13-3.23 (m, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 4.39 (d, 1H) , 5.07-5.14 (m, 1H) , 7.08 (s, 1H) , 8.05 (d, 1H) , 8.19 (s, 1H) (中间体3G)

[0564] 中间体3H

[0565] 6-氯-5-硝基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑

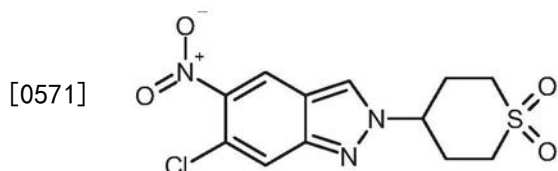


[0567] 向2.5g (11.0mmol) 2-叠氮基-4-氯-5-硝基苯甲醛(中间体2B)和1.1ml 4-氨基四氢-2H-吡喃在50ml二氯甲烷中的溶液中加入6ml (55mmol) 三甲氧基甲烷(CAS 149-73-5), 并将混合物在室温下搅拌17h。加入50ml无水甲苯, 部分蒸发溶剂, 并将残余物在120℃下加热1h。浓缩混合物, 并将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(Biotage Isolera, 环己烷/乙酸乙酯)。得到2.06g标题化合物, 其为黄色固体。

[0568] ¹H-NMR (300MHz, CDC13) :δ=2.20-2.30 (m, 4H) , 3.56-3.66 (m, 2H) , 4.14-4.23 (m, 2H) , 4.62-4.75 (m, 1H) , 7.85 (s, 1H) , 8.19 (s, 1H) , 8.34 (s, 1H)。

[0569] 中间体3I

[0570] 6-氯-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-5-硝基-2H-吡唑

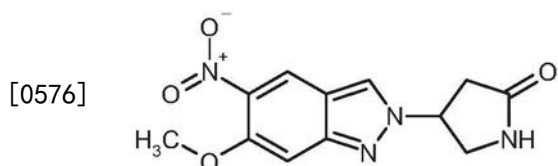


[0572] 将2.13g四氢-2H-咪唑-4-胺1,1-二氧化物盐酸盐(1:1)溶解于水和甲醇的混合物中,并通过SCX柱纯化(洗脱液:2M氨的甲醇溶液)。将所得胺溶解于50ml二氯甲烷中,并将该溶液加入到在50ml二氯甲烷中的2-叠氨基-4-氯-5-硝基苯甲醛(中间体2B)中。将混合物在室温下搅拌17h,加入50ml无水甲苯,并部分蒸发溶剂。然后将混合物在120℃下加热1.5h并使其达到室温,将固体滤出并用乙醚洗涤。得到3g标题化合物。

[0573] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.42-2.45$ (m, 2H), $2.53-2.69$ (m, 2H), $3.20-3.28$ (m, 2H), $3.40-3.53$ (m, 2H), $4.99-5.11$ (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.87 (d, 1H)

[0574] 中间体3J

[0575] 4-(6-甲氧基-5-硝基-2H-咪唑-2-基)吡咯烷-2-酮

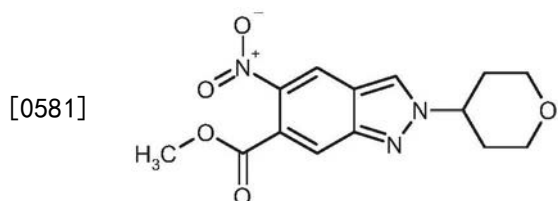


[0577] 类似于中间体3I的制备,使122mg (0.9mmol) 4-氨基吡咯烷-2-酮盐酸盐(1:1)与0.2g 2-叠氨基-4-甲氧基-5-硝基苯甲醛(中间体2A)反应。得到200mg标题化合物,其为黄色固体。

[0578] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): $\delta = 2.65$ (dd, 1H), 2.89 (dd, 1H), $3.48-3.53$ (m, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), $5.46-5.55$ (m, 1H), $7.31-7.32$ (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.66 (d, 1H)

[0579] 中间体3K

[0580] 5-硝基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-咪唑-6-甲酸甲酯



[0582] 制备方法a),硝化:

[0583] 向985mg 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-咪唑-6-甲酸甲酯(中间体6A,粗产物,含有三苯基氧化膦级分)在8ml硫酸中的冰冷溶液中分批加入528mg硝酸钾。将混合物在冰水冷却浴中搅拌2h并在室温下搅拌17h。将混合物加入到冰水中并用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。得到1.14g标题化合物。

[0584] UPLC-MS(方法C): $R_t = 0.96\text{min}$; 质量测量值305.00。

[0585] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = $2.00-2.21$ (m, 4H), 3.31 (s, 1H), $3.43-3.62$ (m, 2H), 4.03 (dt, 2H), $4.85-4.99$ (m, 1H), $8.07-8.12$ (m, 1H), 8.69 (s, 1H), $8.89-8.91$ (m, 1H)。

[0586] 制备方法b),光延反应:

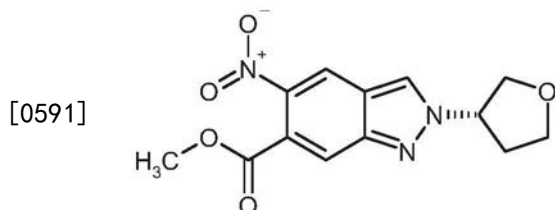
[0587] 首先将2.00g 5-硝基-1H-咪唑-6-甲酸甲酯(中间体7A)加入到15ml THF中。之后,

加入3.56g三苯基膦、1.20g四氢-2H-吡喃-4-醇、1.9ml N-乙基-N-异丙基丙-2-胺和1.9ml 偶氮二甲酸二异丙酯,并将混合物在室温下搅拌20h。之后,再加入0.3当量的四氢-2H-吡喃-4-醇、0.5当量的三苯基膦和0.5当量的偶氮二甲酸二异丙酯,并将混合物在室温下搅拌4.5h。加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将萃取物用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(Isolera,己烷/乙酸乙酯)。得到1.92g 标题化合物(含有三苯基氧化膦作为伴随组分)。

[0588] UPLC-MS (方法C): $R_t=0.96\text{min}$; 质量测量值305.00。

[0589] 中间体3L

[0590] 5-硝基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯

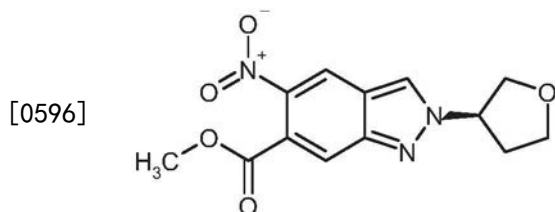


[0592] 首先将3.00g 5-硝基-1H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体7A)加入到25ml THF中。之后,加入5.34g三苯基膦、1.55g (3R)-四氢呋喃-3-醇、3.5ml N-乙基-N-异丙基丙-2-胺和4.0ml 偶氮二甲酸二异丙酯,并将混合物在室温下搅拌17h。之后,再加入0.3当量的(3R)-四氢呋喃-3-醇、0.5当量的三苯基膦和0.5当量的偶氮二甲酸二异丙酯,并将混合物在室温下搅拌4h。加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将萃取物用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(Isolera,己烷/乙酸乙酯)。得到1.85g 标题化合物(含有三苯基氧化膦作为伴随组分)。

[0593] UPLC-MS (方法C): $R_t=0.90\text{min}$; 质量测量值291.00。

[0594] 中间体3M

[0595] 5-硝基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯

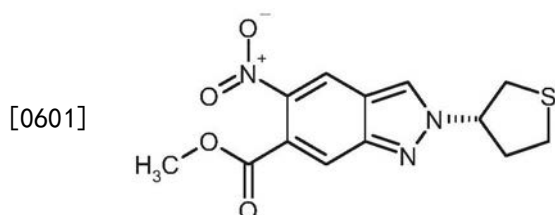


[0597] 类似于中间体3L的制备,使3.00g 5-硝基-1H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体7A)与1.55g (3S)-四氢呋喃-3-醇反应。得到3.41g 标题化合物(含有三苯基氧化膦作为伴随组分)。

[0598] UPLC-MS (方法C): $R_t=0.90\text{min}$; 质量测量值291.00。

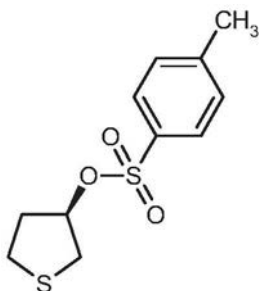
[0599] 中间体3N

[0600] 5-硝基-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



[0602] 步骤A:制备(3R)-四氢噻吩-3-基4-甲基苯磺酸酯

[0603]



[0604] 将1.00g (3R)-四氢噻吩-3-醇在20ml二氯甲烷中的溶液用冰水冷却浴冷却,并分批加入1.92g 4-甲基苯磺酰氯。之后,加入2.7ml三乙胺和56mg N,N-二甲基吡啶-4-胺(DMAP),并将混合物在室温下搅拌20h。将混合物加入到饱和碳酸氢钠溶液中并搅拌,将有机相移出。将水相用二氯甲烷萃取两次,将合并的有机相用1M盐酸溶液和饱和碳酸钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(Isolera,己烷/乙酸乙酯)。得到443mg无色油状物。

[0605] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.81-1.92 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.73-2.90 (m, 3H), 3.02 (dd, 1H), 5.22 (tt, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H)。

[0606] 步骤B:

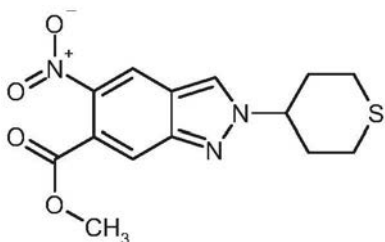
[0607] 首先将304mg 5-硝基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中间体7A)和338mg (3R)-四氢噻吩-3-基4-甲基苯磺酸酯加入到10ml 2-甲基四氢呋喃中。加入0.54g碳酸钾,并将混合物在70℃下搅拌41.5h。加入2ml DMSO,并将混合物在70℃下再搅拌21h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相浓缩并通过制备型HPLC纯化。得到175mg 5-硝基-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-吡啶-6-甲酸甲酯。

[0608] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.52-2.56 (m, 1H, 隐藏的信号), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.33-3.45 (m, 2H, 隐藏的信号), 3.85 (s, 3H), 5.48 (五重峰, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.94-8.96 (m, 1H)。

[0609] 中间体30

[0610] 5-硝基-2-[(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯

[0611]



[0612] 制备方法a):

[0613] 类似于中间体3N,步骤B的制备,在70℃下,在18h内,使2.71g 5-硝基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中间体7A)与5.00g四氢-2H-噻喃-4-基4-甲基苯磺酸酯在20ml DMF中在5.07g碳酸钾的存在下反应。

[0614] 在硅胶上进行柱色谱法纯化(Isolera,己烷/乙酸乙酯),得到1.09g标题化合物。

[0615] UPLC-MS(方法C): R_t = 1.12min; 质量测量值321.00。

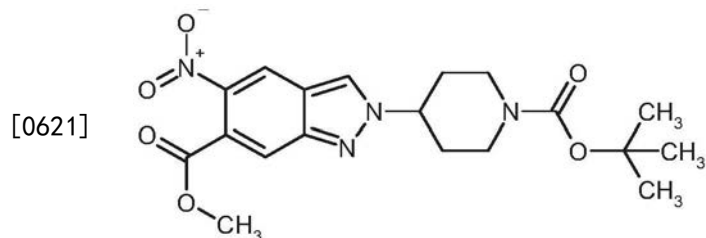
[0616] 制备方法b):

[0617] 类似于中间体3L的制备,使2.50g 5-硝基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中间体7A)与1.74g四氢-2H-噻喃-4-醇反应。在硅胶上进行柱色谱法纯化(Isolera,己烷/乙酸乙酯),得到1.42g标题化合物,其为粗产物。

[0618] UPLC-MS(方法C):Rt=1.12min;质量测量值321.00。

[0619] 中间体3P

[0620] 2-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-5-硝基-2H-吡啶-6-甲酸甲酯

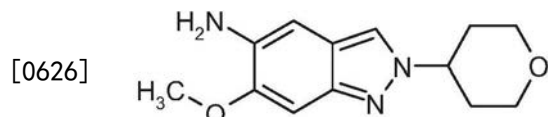


[0622] 类似于中间体3L的制备,在室温下,在20.5h内,使2.00g 5-硝基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(中间体7A)与2.37g 4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯、3.56g三苯基膦、2.3ml N-乙基-N-异丙基丙-2-胺和2.6ml偶氮二甲酸二异丙酯在20ml THF中反应。在硅胶上进行柱色谱法纯化后,得到1.44g标题化合物,其为粗产物(含有三苯基氧化膦级分以及其他成分)。

[0623] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , 所选信号): δ [ppm] = 1.43 (s), 2.12-2.19 (m, 2H), 2.97 (宽单峰, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.03 (d, 3H), 4.06-4.19 (宽信号, 2H), 4.82-4.91 (m, 1H), 7.52-7.67 (m, 13H), 8.07 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.89-8.91 (m, 1H)。

[0624] 中间体4A

[0625] 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-胺



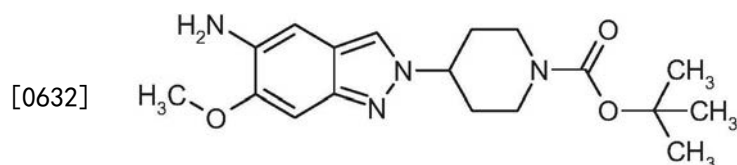
[0627] 首先在氮气下加入222mg 10%钯炭(50%w/w),然后加入2.22g(8.0mmol)6-甲氧基-5-硝基-2-(四氢-2H-吡喃-4)-2H-吡啶(中间体3A)在120ml乙醇中的溶液。然后将反应在氢气气氛中在标准压力下搅拌17h。将溶液通过硅藻土过滤,然后用乙醇和20%乙醇/二氯甲烷洗涤硅藻土。将滤液在减压下浓缩并与乙醇混合,将所形成的固体滤出并干燥。得到1.5g(6.0mmol)标题化合物。

[0628] LC-MS(方法A):Rt=0.43min;m/z=248(M+H)⁺

[0629] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl₃): δ = 2.14-2.24 (m, 4H), 3.53-3.63 (m, 2H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 2H), 4.45-4.57 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.63 (d, 1H)

[0630] 中间体4B

[0631] 4-(5-氨基-6-甲氧基-2H-吡啶-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0633] 首先加入220mg 10%钯炭(50%w/w),随后蒸发并用氮气吹扫。然后加入2.1g

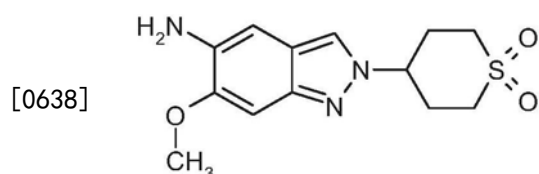
(5.6mmol) 4-(6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体3B)在80ml乙醇中的溶液。将混合物在氢气气氛中在标准压力下搅拌24h。将溶液通过硅藻土过滤并用乙醇洗涤,并将滤液在减压下浓缩。之后,加入二氯甲烷和环己烷,并浓缩混合物。得到1.81g (5.2mmol) 标题化合物。

[0634] LC-MS(方法A):Rt=2.53min;m/z=347(M+H)+

[0635] ^1H NMR(300MHz,CDCl₃): δ =1.48(9H,s),2.04(2H,ddd),2.19(2H,d),2.92(2H,t),3.84(2H,s),3.91(3H,s),4.21-4.34(2H,m),4.36-4.48(1H,m),6.75(1H,s),6.94(1H,s),7.60(1H,s)

[0636] 中间体4C

[0637] 2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-胺



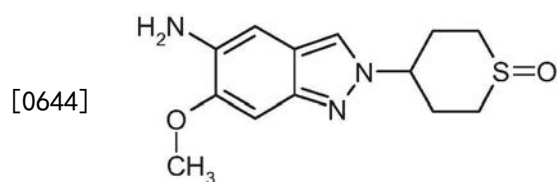
[0639] 将在150ml乙醇中的4.39g(13.5mmol) 2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑(中间体3C)和439mg 10%钯炭在氢气气氛下在室温下搅拌21h。除去氢气气氛,再加入439mg 10%钯炭,并将混合物在氢气气氛中搅拌71h。除去氢气气氛,再加入50ml乙醇和439mg 10%钯炭,并将混合物在氢气气氛下搅拌16h。将混合物通过硅藻土过滤,并将硅藻土用乙醇与10%乙醇/二氯甲烷和25%乙醇/二氯甲烷洗涤。浓缩后,得到2.55g(8.6mmol) 标题化合物。

[0640] LC-MS(方法A):Rt=0.43min;m/z=296(M+H)+

[0641] ^1H -NMR(300MHz,DMSO-d₆): δ =2.32-2.39(m,2H),2.44-2.58(m,2H),3.22-3.29(m,2H),3.37-3.45(m,2H),3.82(s,3H),4.62(s,2H),4.68-4.79(m,1H),6.62(s,1H),6.86(s,1H),7.91(s,1H)

[0642] 中间体4D

[0643] 6-甲氧基-2-(1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺(异构体混合物)



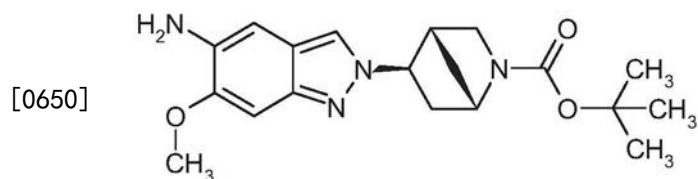
[0645] 将在50ml乙醇中的710mg(2.3mmol) 6-甲氧基-5-硝基-2-(1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑(中间体3E)和71mg 10%钯炭的混合物置于氢气气氛下24h。然后再加入71mg 10%钯炭,并将混合物在氢气气氛下搅拌5h。将反应通过硅藻土过滤,将硅藻土用乙醇洗涤,并将滤液在减压下浓缩。得到426mg(1.5mmol) 标题化合物。

[0646] LC-MS(方法A):Rt=0.44min;m/z=280(M+H)+

[0647] ^1H -NMR(300MHz,CDCl₃): δ =2.26-2.44(m,2H),2.63-2.96(m,4H),3.20-3.28(m,1H),3.35-3.46(m,1H),3.91-3.93(m,3H),4.50-4.62(m,1H),6.74-6.77(m,1H),6.92(s,1H),7.61-7.71(m,1H)

[0648] 中间体4E

[0649] rel-(1S,4S,5R)-5-(5-氨基-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯



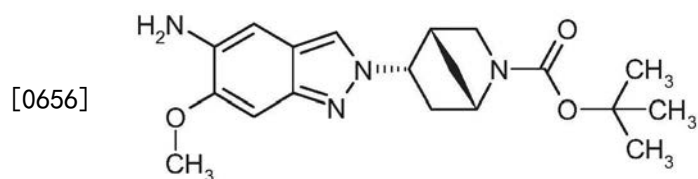
[0651] 将193mg (0.497mmol) rel-(1S,4S,5R)-5-(6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间体3F)和40mg 10%钯炭在20ml乙醇中的混合物用氢气气氛处理5h。将混合物通过硅藻土过滤并用乙醇洗涤,在减压下除去溶剂。得到150mg (0.418mmol) 目标化合物。

[0652] LC-MS(方法A):Rt=2.64min;m/z=359(M+H)⁺

[0653] ¹H-NMR(300MHz,CDC13): δ =1.49(s,9H),1.72(t,1H),2.23-2.42(m,3H),2.88(s,1H),3.11-3.21(m,1H),3.35(dd,1H),3.85(s,2H),3.91(s,3H),4.40(d,1H),4.58(dd,1H),6.73(s,1H),6.94(s,1H),7.63(s,1H)。

[0654] 中间体4F

[0655] rel-(1S,4S,5S)-5-(5-氨基-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯



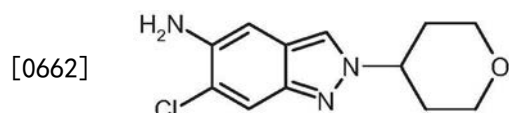
[0657] 将336mg (0.865mmol) rel-(1S,4S,5S)-5-(6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间体3G)和72mg 10%钯炭在20ml乙醇中的混合物用氢气气氛处理19h。将混合物通过硅藻土过滤并用乙醇洗涤,在减压下除去溶剂。得到297mg (0.829mmol) 标题化合物。

[0658] LC-MS(方法A):Rt=2.50&2.53min;m/z=359(M+H)⁺

[0659] ¹H-NMR(300MHz,CDC13): δ =1.45(d,9H),1.74-1.91(m,2H),2.27-2.51(m,2H),2.72-3.01(m,1H),3.08-3.18(m,2H),3.84-3.85(m,2H),3.91(s,3H),4.29-4.40(m,1H),5.00-5.07(m,1H),6.74(s,1H),6.89-6.94(m,1H),7.60-7.65(m,1H)。

[0660] 中间体4G

[0661] 6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺

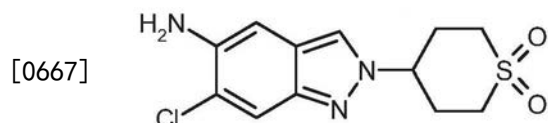


[0663] 首先将1.39g 6-氯-5-硝基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑(中间体3H)加入到20ml乙醇和3ml水中。之后,加入132mg氯化铵和2.76g铁,并将混合物在90℃下搅拌1.5h。将混合物通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤并浓缩。在此过程中,析出固体,将其抽滤出并用水和乙醚洗涤。将固体干燥后,得到183mg标题化合物。用二氯甲烷/THF混合物再次洗涤硅藻土,随后浓缩并通过与乙醚一起搅拌来萃取残余物并干燥,又得到617mg标题化合物。

[0664] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 1.99-2.12 (m, 4H) , 3.43-3.55 (m, 2H) , 3.93-4.03 (m, 2H) , 4.54-4.67 (m, 1H) , 4.93 (s, 2H) , 6.87 (s, 1H) , 7.60 (s, 1H) , 8.09 (s, 1H) 。

[0665] 中间体4H

[0666] 6-氯-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺

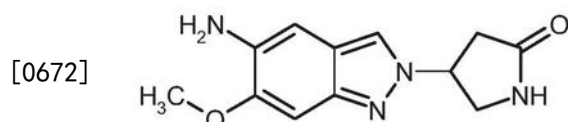


[0668] 向2.78g (8.4mmol) 6-氯-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-5-硝基-2H-吡唑(中间体3I)和2.35g (42mmol) 铁粉在44ml乙醇中的混合物中加入1.35g (25.3mmol) 氯化铵在22ml水中的溶液,并将混合物在70℃下加热40min。冷却至室温后,将混合物过滤(Whatman滤杯,用乙醇洗涤),并浓缩滤液。之后,将混合物在饱和碳酸氢钠水溶液和10%甲醇在二氯甲烷中的混合物之间分配。再次萃取水相,并过滤合并的有机相。在减压下浓缩后,得到2.22g标题化合物。

[0669] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDC13) : δ = 2.60-2.76 (m, 4H) , 3.06-3.18 (m, 2H) , 3.51-3.63 (m, 2H) , 4.00 (s, 2H) , 4.62-4.71 (m, 1H) , 6.87 (s, 1H) , 7.70 (s, 2H) 。

[0670] 中间体4I

[0671] rac-4-(5-氨基-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)吡咯烷-2-酮

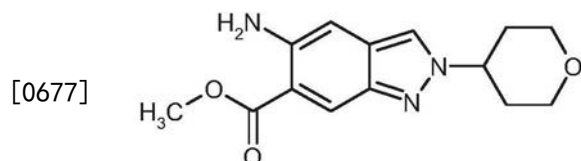


[0673] 向在20ml乙醇中的200mg (0.724mmol) 4-(6-甲氧基-5-硝基-2H-吡唑-2-基)吡咯烷-2-酮(中间体3J)中加入20mg 10%钯炭(50%水润湿),并将混合物在氢气气氛下搅拌18h。加入20mg 10%钯炭(50%水润湿),并将混合物在氢气气氛下搅拌21h。将混合物通过硅藻土过滤,用乙醇洗涤硅藻土,并浓缩滤液。得到119mg标题化合物(作为粗产物)。

[0674] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDC13) : δ = 2.93-2.99 (m, 2H) , 3.84-3.98 (m, 7H) , 5.23-5.33 (m, 1H) , 5.73-5.77 (m, 1H) , 6.72 (s, 1H) , 6.93 (s, 1H) , 7.65 (s, 1H)

[0675] 中间体4J

[0676] 5-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



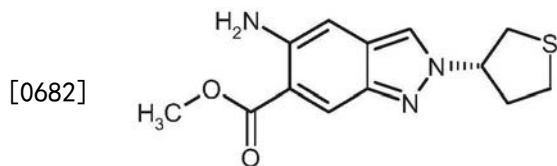
[0678] 首先将1.13g 5-硝基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体3K)加入到10ml乙醇和2ml水中。之后,加入84mg氯化铵和1.76g铁,并将混合物在90℃下搅拌2h。将混合物通过硅藻土过滤并用乙醇洗涤,并在旋转蒸发仪上除去一些溶剂。之后,将混合物用乙酸乙酯萃取,将萃取物用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。得到892mg标题化合物,其为粗产物。

[0679] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ [ppm] = 2.01-2.14 (m, 4H) , 3.44-3.55 (m, 2H) , 3.84 (s, 3H) , 3.95-4.03 (m, 2H) , 4.61-4.75 (m, 1H) , 5.81 (s, 2H) , 6.79-6.82 (m, 1H) , 8.11 (d, 1H) ,

8.18-8.21 (m, 1H)。

[0680] 中间体4K

[0681] 5-氨基-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯

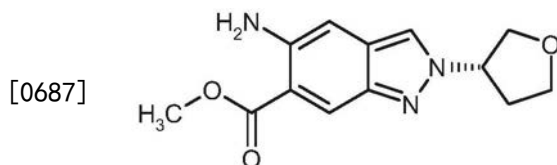


[0683] 类似于中间体4J的制备,在90℃下,在17.5h内,使167mg 5-硝基-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体3N)与303mg铁、15mg氯化铵在7.5ml乙醇和2.5ml水中反应。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到91mg标题化合物。

[0684] UPLC(方法C):Rt=0.83min;质量测量值277.00。

[0685] 中间体4L

[0686] 5-氨基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯

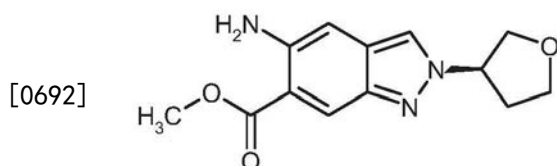


[0688] 向在4.9ml水和28ml乙醇中的1.85g 5-硝基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体3L,批料含有三苯基氧化膦)中加入1.24g铁粉和119mg氯化铵。将混合物在回流下加热3h,通过硅藻土过滤并用乙酸乙酯洗涤。将滤液部分地浓缩,加入乙酸乙酯,并将混合物用1N盐酸水溶液酸化至pH=3。分离各相,并将水相用乙酸乙酯萃取。将水相用1M氢氧化钠溶液调节至pH=8并用乙酸乙酯萃取。将合并的有机相浓缩。得到759mg带有少量三苯基氧化膦的标题化合物。

[0689] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.35-2.42 (m, 1H), 2.44-2.49 (m), 3.83-3.90 (m, 4H), 3.99-4.10 (m, 3H), 5.26-5.32 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 6.81 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.21 (s, 1H)。

[0690] 中间体4M

[0691] 5-氨基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



[0693] 类似于中间体4L的制备,在3小时内,使200mg 5-硝基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体3M,批料含有三苯基氧化膦)与383mg铁和37mg氯化铵在4ml乙醇和0.7ml水中在回流下反应。在第二反应批料中,使3.21g 5-硝基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体3M,批料含有三苯基氧化膦)与3.99g铁和383mg氯化铵在42ml乙醇和7ml水中反应。将两个反应批料合并,并像在中间体4L的制备中那样进行后处理。得到552mg标题化合物(粗产物),其为棕色固体。

[0694] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.31-2.49 (m), 3.83-3.90 (m, 5H), 3.98-4.12

(m, 3H), 5.26-5.33 (m, 1H), 5.84 (s, 2H), 6.80-6.83 (m, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.21 (s, 1H)。

[0695] 中间体4N

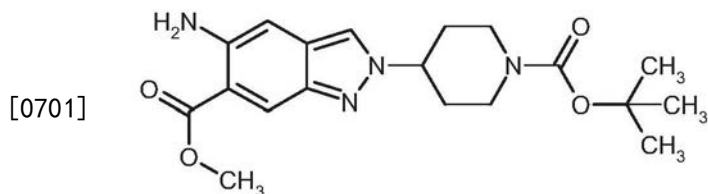
[0696] 5-氨基-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



[0698] 类似于中间体4J的制备,在85℃下,在20.5h内,使1.09g 5-硝基-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体30)与1.27g铁、61mg氯化铵在10ml乙醇和2ml水中反应。在类似的后处理后,得到992mg粗产物。

[0699] 中间体40

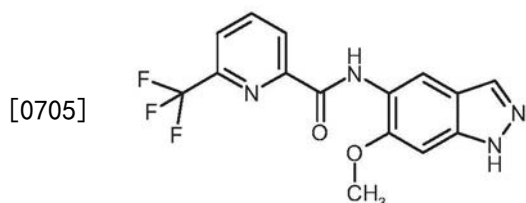
[0700] 5-氨基-2-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



[0702] 类似于中间体4J的制备,在85℃下,在19.5h内,使6.09g 2-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-5-硝基-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体3P)与6.06g铁、299mg氯化铵在35ml乙醇和7ml水中反应。在类似的后处理后,得到5.52g粗产物。

[0703] 中间体5A

[0704] N-(6-甲氧基-1H-吡唑-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0706] 将3.84g (23.5mmol) 6-甲氧基-1H-吡唑-5-胺(CAS号:749223-61-8)和4.95g (25.9mmol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸溶解于150ml四氢呋喃中,并在25℃下加入3.60g (23.5mmol) 1-羟基-1H-苯并三唑水合物、9.02g (47.1mmol) 1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐和9.84ml (70.6mmol) 三乙胺。将溶液在25℃下搅拌24h。浓缩溶液后,将残余物溶于乙酸乙酯中,加入水,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤并经硫酸钠干燥,并在过滤后,浓缩溶液。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(Isolera快速纯化系统(Biotage),己烷/乙酸乙酯)。得到3.75g标题化合物。

[0707] UPLC-MS(方法C): $R_t=1.12\text{min}$

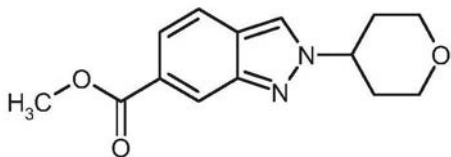
[0708] MS(ESIpos): $m/z=337\text{(M+H)}^+$

[0709] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta=4.01\text{(s, 3H)}, 7.13\text{(s, 1H)}, 8.02\text{(s, 1H)}, 8.21\text{(dd, 1H)}, 8.40\text{(t, 1H)}, 8.47\text{(d, 1H)}, 8.74\text{(s, 1H)}, 10.42\text{(s, 1H)}, 12.91\text{(s, 1H)}$ 。

[0710] 中间体6A

[0711] 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯

[0712]



[0713] 制备方法A:光延反应:

[0714] 将7.00g 1H-吡唑-6-甲酸甲酯在80ml THF中的悬浮液用冰水冷却浴冷却。加入4.5ml四氢-2H-吡喃-4-醇、3.1g三苯基膦和2.3ml偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD, CAS 2446-83-5),并将混合物在室温下搅拌19h。再加入3.1g三苯基膦和2.3ml偶氮二甲酸二异丙酯,将混合物在室温下搅拌71h并在70°C下搅拌5h。加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化(Isolera,洗脱液:己烷/乙酸乙酯)。得到11.0g固体,将其通过与乙醚一起搅拌而进行萃取。干燥后得到8.95g粗产物(根据UPLC分析,含有标题化合物与三苯基氧化膦)。浓缩乙醚洗涤相。得到1.78g固体(标题化合物作为粗产物,含有三苯基氧化膦)。

[0715] UPLC-MS(方法C):Rt=0.94min;质量测量值260.00

[0716] 制备方法B:烷基化

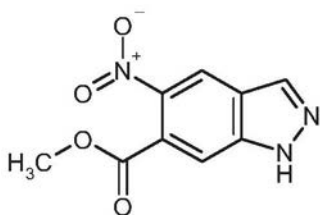
[0717] 首先将5.00g 1H-吡唑-6-甲酸甲酯加入到50ml DMF中。加入7.0g 4-溴四氢-2H-吡喃、11.8g碳酸钾和7.07g碘化钾,并将混合物在100°C下搅拌16.5h。加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取五次,将萃取物用氯化钠溶液洗涤并浓缩。得到8.99g油状物,将其首先加入到30ml DMF中。加入6.0g 4-溴四氢-2H-吡喃和10.2g碳酸钾,并将混合物在120°C下搅拌20.5h。加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取,将萃取物用氯化钠溶液洗涤并浓缩。得到5.73g残余物(根据UPLC,含有产物,Rt=0.94min)。将其与8.95g来自制备方法A的粗产物合并,并通过硅胶柱色谱法纯化(Isolera,己烷/乙酸乙酯)。得到1.41g固体,将其通过与乙醚一起搅拌而进行萃取。干燥后,得到991mg标题化合物。

[0718] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.08-2.19 (m, 4H), 3.54 (td, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.99-4.06 (m, 2H), 4.83 (tt, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.31 (q, 1H), 8.58 (d, 1H)。

[0719] 中间体7A

[0720] 5-硝基-1H-吡唑-6-甲酸甲酯

[0721]



[0722] 将4.60g (26.1mmol) 1H-吡唑-6-甲酸甲酯(CAS号:170487-40-8)溶解于120ml硫酸(96%)中,并在具有CPG搅拌器、滴液漏斗和内部温度计的三颈烧瓶中冷却至-15°C。在15min内,将预先制备并冷却的硝化酸(10ml 96%硫酸在5ml 65%硝酸中)滴加到该溶液中。滴加结束后,将混合物再搅拌1h(内部温度为-13°C)。将反应混合物加入到冰中,将沉淀物抽滤出,用水洗涤并在50°C的干燥箱中在减压下干燥。得到5.49g标题化合物。

[0723] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.87 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.70

(s,1H), 13.98 (br.s.,1H)。

[0724] 工作实施例

[0725] 实施例1

[0726] N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



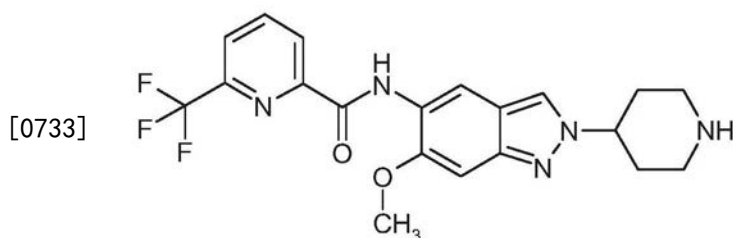
[0728] 向260mg (1.05mmol) 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺(中间体4A)、201mg (1.05mmol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸[CAS 131747-42-7]和440mg (1.2mmol) 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU) [148893-10-1]在5ml无水二甲基甲酰胺中的混合物中加入0.366ml (2.1mmol) N,N-二异丙基乙胺,并将混合物在室温下搅拌64h。向反应中加入乙酸乙酯和水,将有机相移出,并将水相用乙酸乙酯萃取两次。将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。纯化(Biotage Isolera, 50g硅胶柱,环己烷/乙酸乙酯)后,得到290mg (0.69mmol) 标题化合物。

[0729] LC-MS(方法B): Rt=4.51min; m/z=421 (M+H)⁺

[0730] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=2.02-2.11 (m, 4H), 3.47-3.54 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 5H), 4.59-4.69 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.35-8.45 (m, 3H), 8.67 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

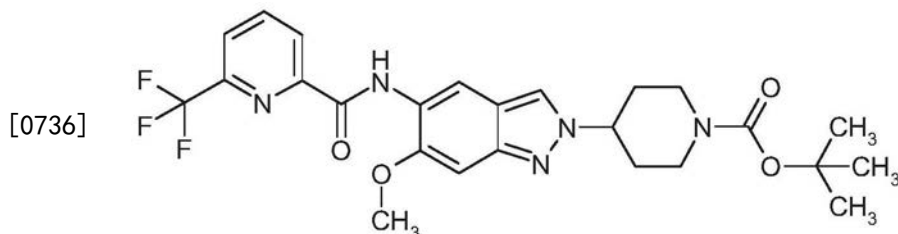
[0731] 实施例2

[0732] N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0734] 步骤A

[0735] 4-[6-甲氧基-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯



[0737] 向913mg (2.6mmol) 4-(5-氨基-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体4B)、500mg (2.6mmol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸[131747-42-7]和1.1g (2.9mmol) 0-

(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU) [148893-10-1]在10ml无水二甲基甲酰胺中的混合物中加入0.918ml (5.3mmol) N,N-二异丙基乙胺,并将混合物在室温下搅拌16h。加入乙酸乙酯和水,将有机相移出并用乙酸乙酯萃取两次,将有机相合并,用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过柱色谱法纯化(Biotage Isolera,50g硅胶柱,环己烷/乙酸乙酯)后,得到1.13g (2.2mmol) 4-[6-甲氧基-5-({6-(三氟甲基)吡啶-2-基}羰基)氨基]-2H-咪唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯。

[0738] LC-MS (方法A):Rt=4.49min;m/z=464 (M-(tBu+H))+

[0739] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =1.49 (s, 9H), 2.05-2.26 (m, 4H), 2.88-2.99 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.26-4.35 (m, 2H), 4.46-4.56 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 2H), 8.12 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)

[0740] 步骤B

[0741] 向1.13g (2.18mmol) 4-[6-甲氧基-5-({6-(三氟甲基)吡啶-2-基}羰基)氨基]-2H-咪唑-2-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯中加入10ml 4M氯化氢的二噁烷溶液和2ml甲醇,并将混合物在室温下搅拌45分钟。在减压下浓缩溶剂。将残余物纯化(SCX柱,洗脱液:2M氨的甲醇溶液),得到820mg (2.0mmol) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-咪唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。

[0742] LC-MS (方法B):Rt=3.23min;m/z=420 (M+H)+

[0743] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ =2.00-2.15 (m, 2H), 2.23-2.32 (m, 2H), 2.79-2.90 (m, 2H), 3.31 (td, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.40-4.52 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.83-7.90 (m, 2H), 8.12 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 10.68-10.72 (m, 1H)

[0744] 实施例3

[0745] N-{6-甲氧基-2-[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]-2H-咪唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



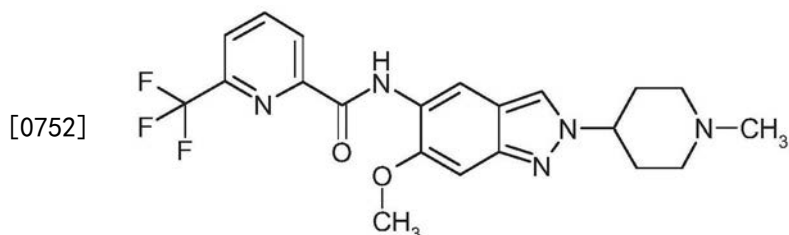
[0747] 向132mg (0.315mmol) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-咪唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例2)在5ml二氯甲烷中的溶液中加入0.088ml (0.63mmol) 三乙胺和0.091ml (0.63mmol) 2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯[6226-25-1],将反应在室温下搅拌2h。然后加入无水四氢呋喃,并将反应在55°C下加热19.5h。将反应冷却至室温,然后加入二氯甲烷和水,将有机相移出,将水相用二氯甲烷萃取两次,并将合并的有机相在减压下浓缩。纯化(Biotage Isolera,25g硅胶柱,环己烷/乙酸乙酯)后,得到107mg (0.213mmol) 标题化合物。

[0748] LC-MS (方法B):Rt=5.11min;m/z=502 (M+H)+

[0749] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ =2.02-2.12 (m, 4H), 2.52-2.61 (m, 2H), 3.03 (d, 2H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.35-4.45 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.35-8.45 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)

[0750] 实施例4

[0751] N-[6-甲氧基-2-(1-甲基哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0753] 向150mg (0.358mmol) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例2)在0.5ml四氢呋喃和0.5ml甲醇中的溶液中加入0.1ml 37%甲醛水溶液[50-00-0],然后将混合物在室温下搅拌20分钟。加入108mg (0.508mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠,并将混合物在室温下搅拌1h。将混合物用1M盐酸水溶液逐滴酸化并在减压下浓缩。在预纯化(SCX柱,2M氨的甲醇溶液)后,再通过柱色谱法进行纯化(Biotage Isolera, 25g硅胶柱,二氯甲烷/甲醇)。冷冻干燥后,得到113mg (0.261mmol) 标题化合物。

[0754] LC-MS(方法B): $R_t=3.24\text{min}$; $m/z=434$ (M+H)⁺

[0755] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta=2.05$ (dd, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.84-2.90 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.29-4.38 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.33-8.45 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)

[0756] 实施例5

[0757] N-[2-(1-羟乙酰基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



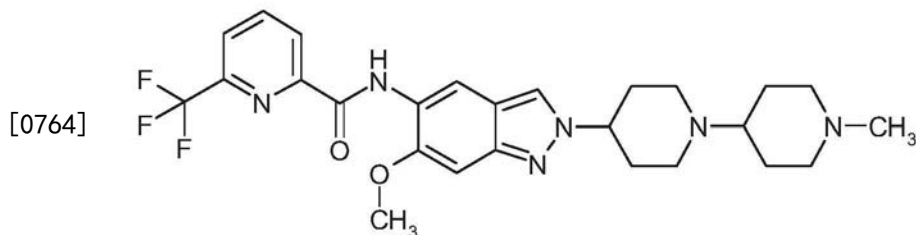
[0759] 向75mg (0.179mmol) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例2)、15mg (0.197mmol) 羟基乙酸[79-14-1]、75mg (0.197mmol) O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N''-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)[148893-10-1]在2ml N,N-二甲基甲酰胺中的混合物中加入0.062ml (0.358mmol) N,N-二异丙基乙胺,并将混合物在室温下搅拌22h。向混合物中加入乙酸乙酯和水,将有机相移出并用乙酸乙酯萃取两次,将有机相合并,用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。纯化(Biotage Isolera, 25g硅胶柱,乙酸乙酯/甲醇,然后基于质量的自动纯化(方法E))后,得到19.2mg (0.040mmol) 标题化合物。

[0760] LC-MS(方法B): $R_t=4.03\text{min}$; $m/z=478$ (M+H)⁺

[0761] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): $\delta=1.85-2.05$ (m, 2H), 2.12 (dd, 2H), 2.83 (dd, 1H), 3.16 (dd, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.13 (d, 2H), 4.46 (d, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.63-4.73 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.34-8.45 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)

[0762] 实施例6

[0763] N-[6-甲氧基-2-(1'-甲基-1,4'-联哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0765] 向在2ml二氯甲烷中的14mg (0.119mmol) 1-甲基哌啶-4-酮[1445-73-4]中加入50mg (0.119mmol) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例2)和7微升乙酸。将混合物在室温下搅拌45分钟,然后加入38mg (0.179mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠,并将混合物在室温下搅拌19h。再加入在1ml二氯甲烷中的14mg (0.119mmol) 1-甲基-4-哌啶酮和7微升乙酸,并将混合物在室温下搅拌45分钟。然后加入38mg (0.179mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠,并将混合物在室温下搅拌24h。在减压下除去溶剂,将混合物在饱和碳酸氢钠溶液和二氯甲烷/甲醇混合物之间分配,将有机相移出并在减压下浓缩。纯化(Biotage Isolera, 25g硅胶柱, 2M氨的甲醇/二氯甲烷溶液, 然后Biotage Isolera (11g KP-SI NH₂, 环己烷/乙酸乙酯和乙酸乙酯/甲醇梯度))和冻干后,得到21mg (0.041mmol) 标题化合物。

[0766] LC-MS (方法B): Rt=2.78min; m/z=517 (M+H)⁺

[0767] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=1.38-1.50 (m, 2H), 1.67 (d, 2H), 1.81 (dd, 2H), 1.97-2.09 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.18-2.35 (m, 3H), 2.77 (dd, 2H), 2.97 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.27-4.37 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.33-8.45 (m, 3H), 8.65 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)

[0768] 实施例7

[0769] N-[6-甲氧基-2-(1-氨磺酰基哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0771] 向在2ml二噁烷中的50mg (0.119mmol) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例2)中加入23mg (0.239mmol) 硫酰胺[7803-58-9]。将混合物加热至110℃持续10h。冷却混合物,加入二氯甲烷、甲醇和水,将有机相移出并过滤。在减压下浓缩溶剂,并将残余物通过快速色谱法纯化(Biotage Isolera, 25g硅胶柱, 二氯甲烷/甲醇)。得到45mg (0.090mmol) 标题化合物。

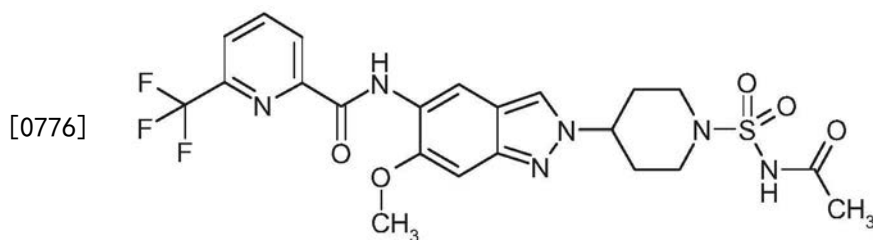
[0772] LC-MS (方法A): Rt=3.69min; m/z=499 (M+H)⁺

[0773] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆): 2.13-2.24 (m, 4H), 2.72-2.85 (m, 2H), 3.58-3.64 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.52-4.57 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.37-8.49 (m,

3H), 8.70 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)

[0774] 实施例8

[0775] N- {2- [1- (乙酰基氨磺酰基) 哌啶-4-基] -6-甲氧基-2H-吡唑-5-基} -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺



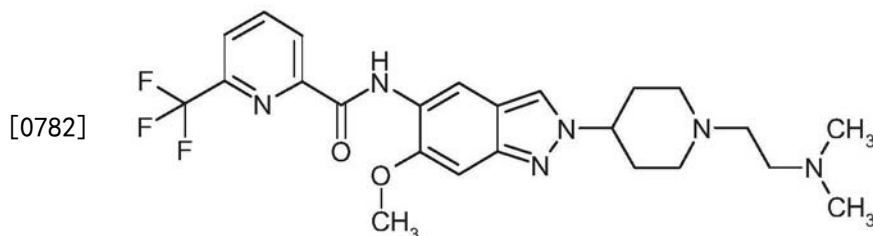
[0777] 向在2ml乙腈中的44mg (0.088mmol) N- [6-甲氧基-2- (1-氨磺酰基哌啶-4-基) -2H-吡唑-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺 (实施例7) 中加入0.031ml (0.177mmol) N,N-二异丙基乙胺、11mg (0.088mmol) N,N-二甲基吡啶-4-胺和0.1ml的0.1ml乙酰氯在1.0ml乙腈中的溶液。将混合物在室温下搅拌1h。加入乙酸乙酯和水,将有机相移出并用乙酸乙酯萃取两次,将有机相合并,用氯化钠溶液洗涤,过滤并在减压下浓缩。纯化 (Biotage Isolera, 25g 硅胶柱, 环己烷/乙酸乙酯) 并过夜冻干后,得到21.8mg (0.04mmol) 标题化合物。

[0778] LC-MS (方法B) :Rt=4.36min; m/z=541 (M+H) +

[0779] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 1.97 (s, 3H), 2.05-2.21 (m, 4H), 3.06 (t, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.51-4.61 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.34-8.45 (m, 3H), 8.67 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 11.48 (s, 1H)

[0780] 实施例:9

[0781] N- (2- {1- [2- (二甲基氨基) 乙基] 哌啶-4-基} -6-甲氧基-2H-吡唑-5-基) -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺



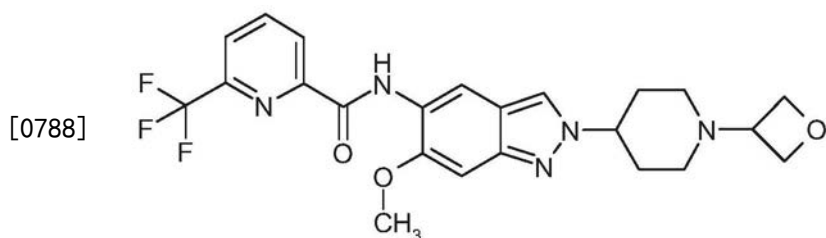
[0783] 向在2ml无水二甲基甲酰胺中的50mg (0.119mmol) N- [6-甲氧基-2- (哌啶-4-基) -2H-吡唑-5-基] -6- (三氟甲基) 吡啶-2-甲酰胺 (实施例2) 中加入41mg (0.298mmol) 碳酸钾和24mg (0.167mmol) 2-氯-N,N-二甲基乙胺盐酸盐 (1:1) [4584-46-7]。将混合物在室温下搅拌18h并在60°C下搅拌8h,然后冷却至室温。向混合物中加入乙酸乙酯和水,将有机相移出,将水相用乙酸乙酯萃取三次,并将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,干燥 (硫酸钠),然后过滤并浓缩。将残余物纯化 (Biotage Isolera (11g KP-NH₂), 环己烷/乙酸乙酯梯度, 甲醇/乙酸乙酯梯度, 然后过夜冻干) 后,得到6.9mg (0.014mmol) 标题化合物。

[0784] LC-MS (方法B) :Rt=2.91min; m/z=491 (M+H) +

[0785] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ=2.00-2.10 (m, 12H), 2.31-2.44 (m, 4H), 2.99 (d, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.30-4.39 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.34-8.45 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 10.47 (s, 1H)

[0786] 实施例:10

[0787] N- {6-甲氧基-2-[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]-2H-吡唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



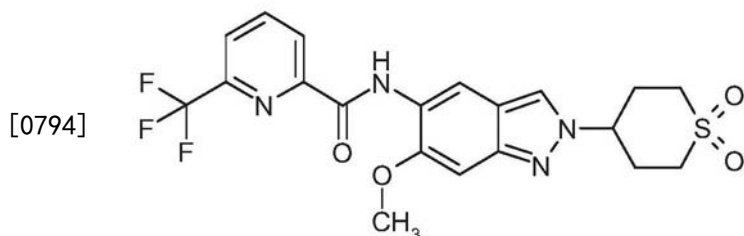
[0789] 向在3ml二氯甲烷中的100mg (0.24mmol) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例2)中加入26mg (0.36mmol) 3-氧杂环丁烷酮[6704-31-0]在1ml二氯甲烷中的溶液和0.027ml (0.48mmol) 乙酸。将混合物在室温下搅拌0.5h。加入76mg (0.36mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠,并将混合物在室温下搅拌67h。通过加入二氯甲烷/甲醇混合物和饱和碳酸氢钠溶液,产生两相,移出有机相,并在减压下除去溶剂。纯化(Biotage Isolera, 25g硅胶柱,二氯甲烷/甲醇)后,得到36.5mg (0.077mmol) 标题化合物。

[0790] LC-MS (方法B): Rt=3.27min; m/z=476 (M+H)⁺

[0791] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=1.95-2.12 (m, 6H), 2.81 (d, 2H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 4.41-4.46 (m, 3H), 4.54 (dd, 2H), 7.14 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.35-8.45 (m, 3H), 8.66 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

[0792] 实施例:11

[0793] N-[2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0795] 向2.55g (8.6mmol) 2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-甲氧基-2H-吡唑-5-胺(中间体4C)、1.73g (9.1mmol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸[131747-42-7]和3.45g (9.1mmol) 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N''-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)[148893-10-1]在30ml DMF中的混合物中加入3ml (17.3mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌15h。加入乙酸乙酯和水,将有机相移出并用乙酸乙酯萃取三次,将有机相合并,用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物与二氯甲烷混合,并将所得固体通过与100ml乙酸乙酯一起搅拌而进行萃取。在减压下浓缩溶剂,将残余物在60°C下干燥24h并在90°C下干燥24h。得到2.57g (5.5mmol) 标题化合物。

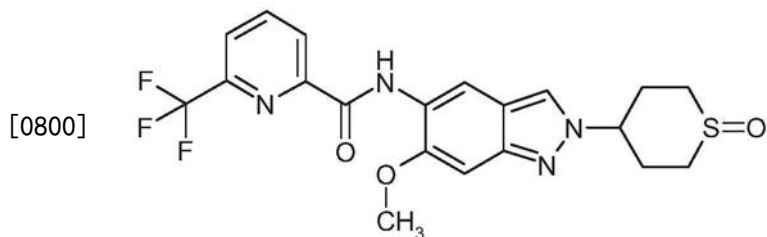
[0796] LC-MS (方法B): Rt=4.29min; m/z=469 (M+H)⁺

[0797] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ=2.40 (dd, 2H), 2.49-2.61 (m, 2H), 3.21-3.25 (m, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.80-4.89 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 8.19 (dd, 1H), 8.37-8.45 (m,

3H), 8.67 (s, 1H), 10.48 (s, 1H)

[0798] 实施例12

[0799] rac-N-[6-甲氧基-2-(1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



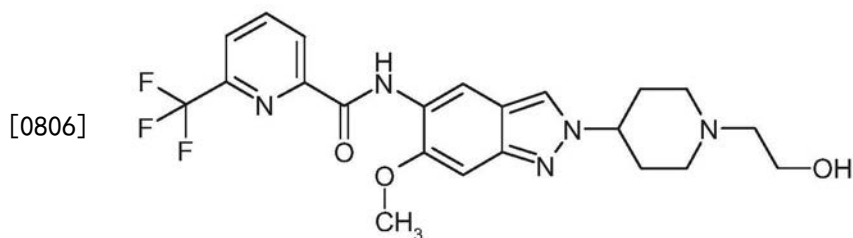
[0801] 向426mg (1.52mmol) rac-6-甲氧基-2-(1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡啶-5-胺(中间体4D)、306mg (1.6mmol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸[131747-42-7]和609mg (1.6mmol) 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N''-四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)[148893-10-1]在10ml二甲基甲酰胺中的混合物中加入0.531ml (3.0mmol) N,N-二异丙基乙胺,然后将混合物在室温下搅拌23h。向反应中加入乙酸乙酯和水,将有机相移出并用乙酸乙酯萃取三次,将有机相合并,用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下浓缩溶剂。纯化(Biotage Isolera, 50g硅胶柱,二氯甲烷/甲醇)后,得到560mg (1.2mmol) 标题化合物。

[0802] LC-MS (方法A): Rt=3.42&3.47min; m/z=453 (M+H)⁺

[0803] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): δ=2.31-2.47 (m, 2H), 2.66-3.02 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 4.04 (d, 3H), 4.62-4.70 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 8.12 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.84 (d, 1H), 10.71 (s, 1H)

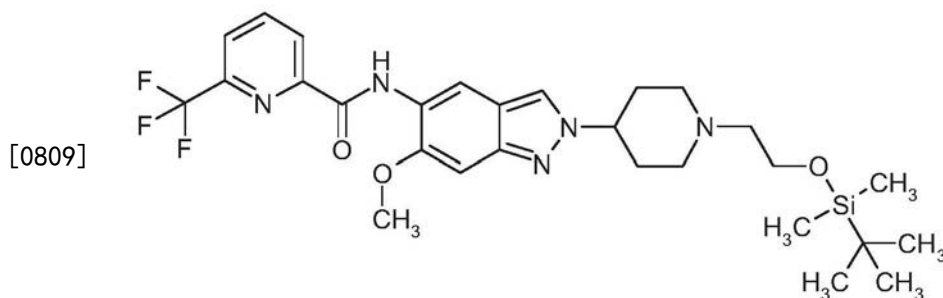
[0804] 实施例:13

[0805] N-{2-[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基]-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0807] 步骤A:

[0808] N-{2-[1-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌啶-4-基]-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0810] 向85mg (0.2mmol) N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例2)在5ml二氯甲烷中的溶液中加入0.155ml (0.81mmol) {[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙醛[102191-92-4]和0.046ml (0.81mmol) 乙酸。将混合物搅拌5分钟,然后加入86mg (0.41mmol) 三乙氧基硼氢化钠,并将混合物搅拌1小时。加入饱和碳酸氢钠溶液,将混合物搅拌5分钟并过滤,并在减压下除去溶剂。在硅胶上纯化(Biotage Isolera, 25g硅胶柱,环己烷/乙酸乙酯梯度,然后乙酸乙酯/甲醇梯度)后,得到57mg (0.099mmol) N-{2-[1-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌啶-4-基]-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。

[0811] LC-MS(方法A):Rt=3.41min;m/z=578 (M+H)⁺

[0812] ¹H-NMR (300MHz,CDCl₃):δ=0.08 (s,6H),0.91 (s,9H),2.24-2.26 (m,6H),2.57-2.66 (m,2H),3.06-3.18 (m,2H),3.75-3.83 (m,2H),4.03 (s,3H),4.30-4.40 (m,1H),7.06 (s,1H),7.83-7.90 (m,2H),8.11 (dd,1H),8.47-8.51 (m,1H),8.82 (s,1H),10.69-10.71 (m,1H)

[0813] 步骤B:

[0814] 向57mg (0.099mmol) N-{2-[1-(2-{[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基}乙基)哌啶-4-基]-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(步骤A)中加入3ml 4M氯化氢的二噁烷溶液,并将混合物在室温下搅拌1h。在减压下浓缩溶剂,并将残余物通过SCX柱纯化(溶剂:2M氨的甲醇溶液)。在减压下除去溶剂并过夜冻干后,得到41mg (0.088mmol) N-{2-[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基]-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。

[0815] LC-MS(方法B):Rt=3.22min;m/z=464 (M+H)⁺

[0816] ¹H-NMR (400MHz,DMSO-d₆):δ=2.01-2.19 (m,6H),2.42 (t,2H),2.98 (d,2H),3.50 (ddd,2H),3.96 (s,3H),4.34-4.39 (m,2H),7.14 (s,1H),8.19 (dd,1H),8.33-8.45 (m,3H),8.66 (s,1H),10.47 (s,1H)

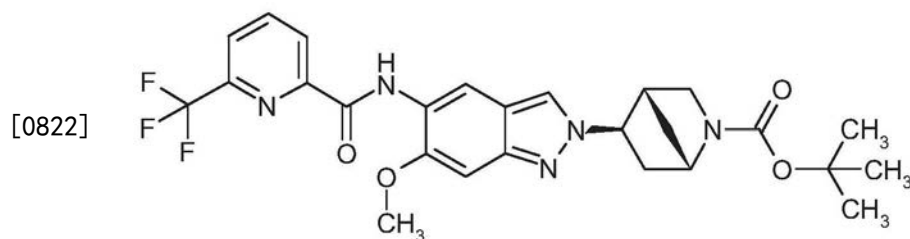
[0817] 实施例14

[0818] rel-N-{2-[(1S,4S,5R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0820] 步骤A:

[0821] rel-(1S,4S,5R)-5-[6-甲氧基-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-2-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0823] 向150mg (0.418mmol) rel-(1S,4S,5R)-5-(5-氨基-6-甲氧基-2H-吡啶-2-基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间体4E)、84mg (0.439mmol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸[131747-42-7]和167mg (0.439mmol) 0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU) [148893-10-1]在3ml DMF中的混合物中加入0.146ml (0.84mmol) N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌16h。加入水和乙酸乙酯,将有机相移出并用乙酸乙酯萃取两次,将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。纯化(Biotage Isolera (25g硅胶柱),环己烷/乙酸乙酯)后,得到151mg (0.284mmol) rel-(1S,4S,5R)-5-[6-甲氧基-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-2-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯。

[0824] LC-MS (Method A) :Rt=4.62min;m/z=532 (M+H) +

[0825] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ =1.50 (s, 9H), 1.81-1.72 (m, 1H), 2.28-2.43 (m, 3H), 2.93 (d, 1H), 3.14-3.40 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.41 (d, 1H), 4.64-4.69 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.11 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

[0826] 步骤B:

[0827] 向151mg (0.284mmol) rel-(1S,4S,5R)-5-[6-甲氧基-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-2-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯中加入3ml 4M氯化氢的二噁烷溶液和1ml甲醇,并将混合物在室温下搅拌1h,在减压下除去溶剂,用SCX柱进行纯化(洗脱液:2M氨的甲醇溶液),在减压下除去溶剂,得到116mg (0.269mmol) 标题化合物。

[0828] LC-MS (方法A) :Rt=2.73&2.82min;m/z=432 (M+H) +

[0829] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) : δ =1.59 (s, 1H), 2.14-2.31 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.78-2.89 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.64 (dd, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.83-7.92 (m, 2H), 8.11 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

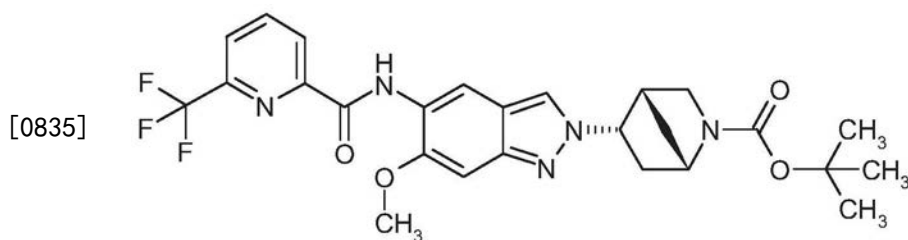
[0830] 实施例15

[0831] rel-N-{2-[(1S,4S,5S)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0833] 步骤A:

[0834] rel-(1S,4S,5S)-5-[6-甲氧基-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-2-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯



[0836] 向297mg (0.829mmol) *rel*-(1*S*,4*S*,5*S*)-5-[5-氨基-6-甲氧基-2*H*-吡啶-2-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯(中间体4F)、166mg (0.87mmol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸[131747-42-7]和331mg (0.87mmol) *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)[148893-10-1]在3ml DMF中的混合物中加入0.289ml (1.66mmol) *N*-乙基-*N*-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌17h。加入乙酸乙酯和水,将有机相移出,将水相用乙酸乙酯萃取两次,将有机相合并,用氯化钠溶液洗涤,经硫酸钠干燥并过滤,并在减压下除去溶剂。纯化(Biotage Isolera (25g硅胶柱),环己烷/乙酸乙酯)后,得到383mg (0.721mmol) *rel*-(1*S*,4*S*,5*S*)-5-[6-甲氧基-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2*H*-吡啶-2-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯。

[0837] LC-MS(方法A): $R_t=4.47\text{min}$; $m/z=532$ (M+H)⁺

[0838] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta=1.50$ (d, 9H), 1.80 (d, 1H), 1.88-1.95 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 2H), 2.53 (d, 0.5H), 2.98 (d, 0.5H), 3.13-3.21 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.38 (d, 1H), 5.07-5.07 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.83-7.91 (m, 2H), 8.12 (dd, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.68-10.73 (m, 1H)

[0839] 步骤B:

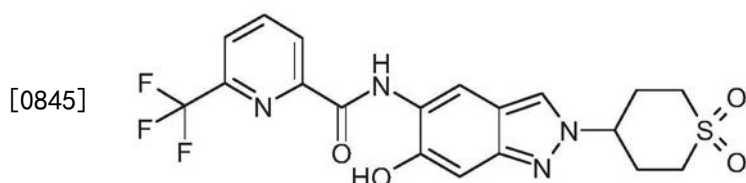
[0840] 向383mg (0.72mmol) *rel*-(1*S*,4*S*,5*S*)-5-[6-甲氧基-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2*H*-吡啶-2-基]-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲酸叔丁酯中加入3ml 4M氯化氢的二噁烷溶液和1ml 甲醇,并将混合物在室温下搅拌1h。在减压下除去溶剂,并将残余物用SCX柱用2M氨的甲醇溶液纯化。在减压下除去溶剂,得到245mg (0.568mmol) 标题化合物。

[0841] LC-MS(方法A): $R_t=2.74\&2.84\text{min}$; $m/z=432$ (M+H)⁺

[0842] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃): $\delta=1.79-1.89$ (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 2H), 2.65 (d, 1H), 2.78 (d, 1H), 2.97 (s, 1H), 3.69 (d, 1H), 4.03 (s, 3H), 4.96-5.02 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.70 (s, 1H)。

[0843] 实施例16

[0844] *N*-[2-(1,1-二氧化四氢-2*H*-噻喃-4-基)-6-羟基-2*H*-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0846] 在氩气下,将0.216g (0.461mmol) *N*-[2-(1,1-二氧化四氢-2*H*-噻喃-4-基)-6-甲氧基-2*H*-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例11)和0.187g (0.507mmol) 四正丁

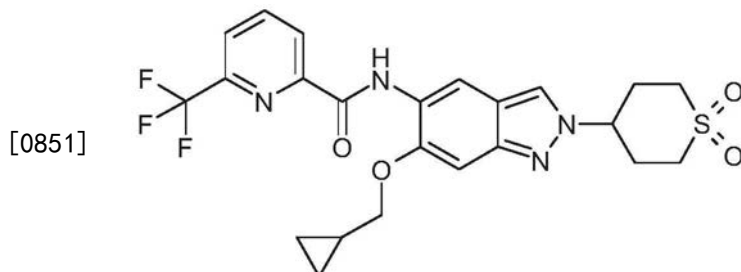
基碘化铵在10ml二氯甲烷中的混合物冷却至-70℃。逐渐加入3.7ml (3.7mmol) 1M三氯化硼的二氯甲烷溶液,并将混合物在-70℃下搅拌10分钟,然后在室温下搅拌1h。将混合物冷却至-70℃,再加入0.92ml (0.92mmol) 1M三氯化硼的二氯甲烷溶液,并将混合物在室温下搅拌7h。将混合物倒入水中并用二氯甲烷/甲醇(5×25ml 9:1,然后4×25ml 4:1)萃取。将水相用碳酸氢钠溶液碱化并用二氯甲烷/甲醇(10×25ml 4:1)萃取。将合并的有机相干燥,浓缩并通过快速色谱法纯化(Biotage Isolera (50g硅胶),甲醇的二氯甲烷溶液)。得到0.110g固体形式的标题化合物。

[0847] LC-MS (方法B) :Rt=3.41min;m/z=455 (M+H)⁺

[0848] ¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) :δ [ppm] = 2.35-2.65 (m, 4H, 在DMSO之下), 3.2-3.36 (m, 2H, 在HOD之下), 3.38-3.52 (m, 2H), 4.76-4.89 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.37-8.49 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 10.71 (s, 1H)。

[0849] 实施例17

[0850] N-[6-(环丙基甲氧基)-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



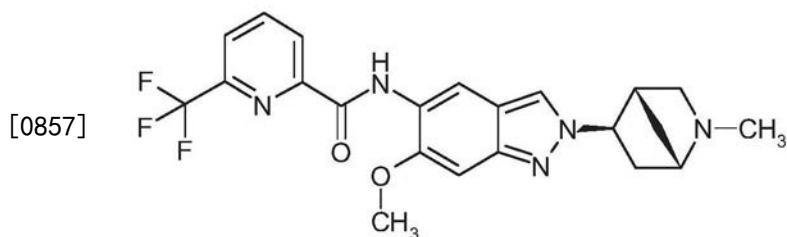
[0852] 向0.107g (0.235mmol) N-[2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-羟基-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例16)、0.080g (0.307mmol) 三苯基膦和0.022g (0.307mmol) 环丙基甲醇在4ml四氢呋喃中的混合物中加入0.060ml (0.307mmol) 偶氮二甲酸二异丙酯。将混合物在室温下在氩气下搅拌3h。将三苯基膦(约40mg)和偶氮二甲酸二异丙酯(约0.03ml)溶解于0.5ml四氢呋喃中,并将该溶液加入到反应混合物中。将混合物用水稀释并用二氯甲烷萃取三次,并将合并的有机相浓缩。将残余物通过快速色谱法(Biotage Isolera (50g硅胶),乙酸乙酯/环己烷)并另外通过制备型HPLC(方法F)纯化。得到0.015g固体形式的标题化合物。

[0853] LC-MS (方法B) :Rt=4.87min;m/z=509 (M+H)⁺

[0854] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) :δ [ppm] = 0.40-0.47 (m, 2H), 0.62-0.69 (m, 2H), 1.29-1.40 (m, 1H), 2.37-2.46 (m, 2H, 在DMSO之下), 2.51-2.63 (m, 2H), 3.23-3.33 (m, 2H, 在HOD之下), 3.4-3.5 (m, 2H), 4.03 (d, 2H), 4.82-4.91 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.38-8.49 (m, 3H), 8.75 (s, 1H), 10.71 (s, 1H)。

[0855] 实施例18

[0856] rel-N-{6-甲氧基-2-[(1S,4S,5R)-2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-2H-吡唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



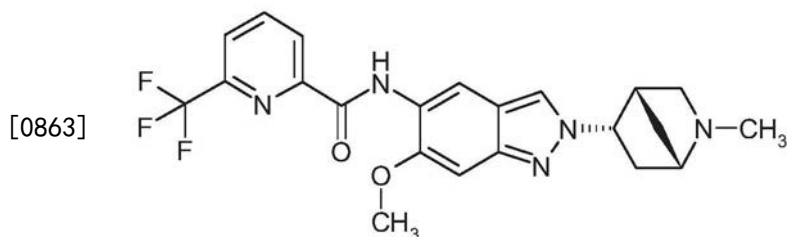
[0858] 向在0.5ml四氢呋喃和0.5ml甲醇中的114mg (0.265mmol) *rel*-N- {2- [(1*S*,4*S*,5*R*)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-甲氧基-2*H*-咪唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例14)中加入0.065ml 37% (重量百分比)的甲醛水溶液,并将混合物在室温下搅拌0.5h。加入80mg (0.376mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠,并将混合物在室温下搅拌1h。向混合物中加入1M盐酸,并用SCX柱用2M氨的甲醇溶液进行纯化。除去溶剂并干燥,得到104mg (0.233mmol) 标题化合物。

[0859] LC-MS (方法B): $R_t = 3.38\text{min}$; $m/z = 446 (M+H)^+$

[0860] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.59 (d, 1H)$, $1.92 (d, 1H)$, $2.10-2.17 (m, 1H)$, $2.25-2.28 (m, 4H)$, $2.30-2.40 (m, 1H)$, $2.59-2.60 (m, 1H)$, $2.67 (dd, 1H)$, $3.18 (s, 1H)$, $3.95 (s, 3H)$, $4.59 (dd, 1H)$, $7.15 (s, 1H)$, $8.19 (dd, 1H)$, $8.35-8.45 (m, 3H)$, $8.65 (s, 1H)$, $10.47 (s, 1H)$ 。

[0861] 实施例19

[0862] *rel*-N- {6-甲氧基-2- [(1*S*,4*S*,5*S*)-2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-2*H*-咪唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

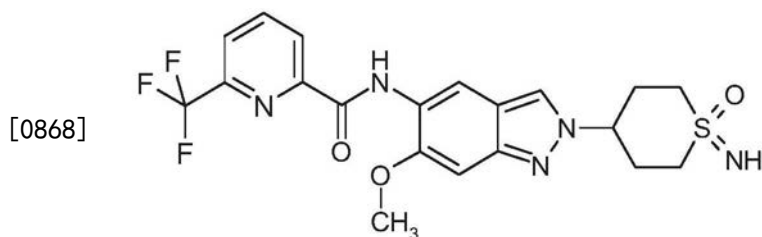


[0864] 向在2.0ml四氢呋喃和2.0ml甲醇中的245mg (0.568mmol) *rel*-N- {2- [(1*S*,4*S*,5*S*)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基]-6-甲氧基-2*H*-咪唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例15)中加入0.139ml 37% (重量百分比)的甲醛水溶液[50-00-0],并将混合物在室温下搅拌0.5h。加入171mg (0.807mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠,并将混合物搅拌1h。向混合物中加入1M盐酸,并用SCX柱用2M氨的甲醇溶液进行纯化。除去溶剂并干燥,得到237mg (0.532mmol) 标题化合物。

[0865] LC-MS (方法B): $R_t = 3.35\text{min}$; $m/z = 446 (M+H)^+$

[0866] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.60 (d, 1H)$, $1.78 (dd, 1H)$, $1.93-2.08 (m, 2H)$, $2.22 (s, 3H)$, $2.34-2.40 (m, 1H)$, $2.50-2.53 (m, 1H)$, $2.86 (dd, 1H)$, $3.13 (s, 1H)$, $3.96 (s, 3H)$, $4.86-4.93 (m, 1H)$, $7.15 (s, 1H)$, $8.19 (dd, 1H)$, $8.37-8.46 (m, 3H)$, $8.67 (s, 1H)$, $10.48 (s, 1H)$ 。

[0867] 实施例20和实施例21

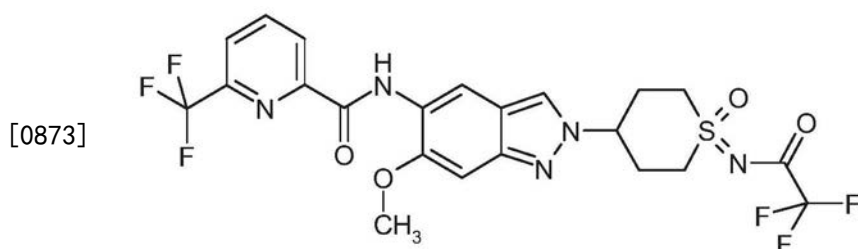


[0869] N-[2-(1-亚氨基-1-氧代六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(异构体1,实施例20)

[0870] N-[2-(1-亚氨基-1-氧代六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基)-6-甲氧基-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(异构体2,实施例21)

[0871] 步骤A:

[0872] N-(6-甲氧基-2-{1-氧代-1-[(三氟乙酰基)亚氨基]六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基}-2H-吡啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0874] 向在12ml二氯甲烷中的335mg (0.74mmol) rac-N-[6-甲氧基-2-(1-氧代四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例12)中加入167mg (1.48mmol) 2,2,2-三氟乙酰胺[354-38-1]、358mg (1.1mmol) 二乙酰氧基(苯基)- λ^3 -碘烷[3240-34-4]、119mg (3.0mmol) 氧化镁[1309-48-4]和32.7mg (0.074mmol) 乙酸铯(II)二聚体[15956-28-2],并将混合物在室温下在氩气下搅拌18h。加入167mg (1.48mmol) 2,2,2-三氟乙酰胺[354-38-1]、358mg (1.1mmol) 二乙酰氧基(苯基)- λ^3 -碘烷[3240-34-4]、119mg (3.0mmol) 氧化镁[1309-48-4]和32.7mg (0.074mmol) 乙酸铯(II)二聚体[15956-28-2],并将混合物再搅拌24h。加入50ml二氯甲烷,将混合物搅拌1h,然后过滤(Whatman PTFE滤杯)并用50ml二氯甲烷洗涤。在减压下除去溶剂,并将残余物纯化(Biotage Isolera (50g硅胶柱),环己烷/乙酸乙酯)。得到265mg (0.47mmol) N-(6-甲氧基-2-{1-氧代-1-[(三氟乙酰基)亚氨基]六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基}-2H-吡啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺。

[0875] LC-MS(方法A):Rt=4.28min;m/z=564(M+H)⁺

[0876] ¹H-NMR(300MHz,CDC13): δ =2.69-3.04(m,6H),3.38(t,1H),3.83(s,1H),3.98(d,3H),4.20-4.25(m,1H),7.29(s,1H),7.88(d,1H),8.11-8.17(m,2H),8.53(d,1H),8.97(s,1H),10.77(d,1H)

[0877] 步骤B:

[0878] 向在20ml甲醇中的265mg (0.471mmol) N-(6-甲氧基-2-{1-氧代-1-[(三氟乙酰基)亚氨基]六氢-1 λ^4 -噻喃-4-基}-2H-吡啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺中加入325mg (2.4mmol) 碳酸钾,并将混合物在室温下搅拌2h。再加入325mg (2.4mmol) 碳酸钾,并将混合物在室温下搅拌67h。除去甲醇,加入水,将所得固体滤出并纯化(Biotage Isolera (25g硅胶柱),甲醇/二氯甲烷)。得到标题化合物的两种异构体(异构体1(实施例20)):46.2mg

(0.099mmol) 和异构体2(实施例21):10mg(0.021mmol)。

[0879] 实施例20

[0880] LC-MS(方法B):Rt=3.79min;m/z=468(M+H)⁺

[0881] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.26-2.34(m,2H),2.50-2.60(m,2H),3.10-3.18(m,2H),3.33-3.38(m,2H),3.65(s,1H),3.96(s,3H),4.77-4.86(m,1H),7.16(s,1H),8.19(dd,1H),8.45-8.33-8.45(m,3H),8.67(s,1H),10.48(s,1H)。

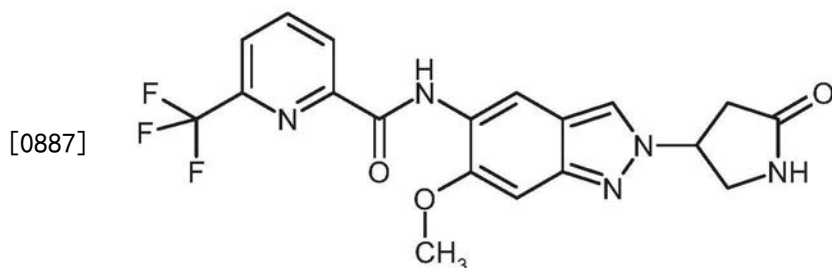
[0882] 实施例21

[0883] LC-MS(方法B):Rt=3.86min;m/z=468(M+H)⁺

[0884] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.34(dd,2H),2.50-2.58(m,2H),3.12-3.27(m,4H),3.80(s,1H),3.96(s,3H),4.75-4.84(m,1H),7.17(s,1H),8.19(dd,1H),8.36-8.45(m,3H),8.67(s,1H),10.48(s,1H)。

[0885] 实施例22

[0886] N-[6-甲氧基-2-(5-氧代吡咯烷-3-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0888] 将119mg(0.483mmol)4-(5-氨基-6-甲氧基-2H-吡唑-2-基)吡咯烷-2-酮(中间体4I)、92mg(0.483mmol)6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸和193mg(0.507mmol)HATU在5ml DMF和0.168ml(0.966mmol)N,N-二异丙基乙胺中的混合物在室温下搅拌18h。加入水和乙酸乙酯,然后在减压下部分除去溶剂,加入水,并用甲醇/二氯甲烷的混合物进行萃取。将混合物过滤并浓缩。之后,将粗产物从热乙醇中重结晶。得到64mg标题化合物。

[0889] ¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ=2.65(dd,1H),2.83(dd,1H),3.48(dd,1H),3.82(dd,1H),3.96(s,3H),5.34-5.42(m,1H),7.18(s,1H),7.83(s,1H),8.19(dd,1H),8.37-8.46(m,3H),8.67(s,1H),10.48(s,1H)。

[0890] 实施例23

[0891] 6-(二氟甲基)-N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]吡啶-2-甲酰胺



[0893] 向80mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺(中间体4A)、73mg 6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸[1256824-41-5]和124mg N-[3-(二甲基氨基)丙基]-N'-乙基碳二

亚胺(EDC,CAS 1892-57-5)以及50mg 1H-苯并三唑-1-醇水合物(1:1)(HOBt,CAS123333-53-9)在2.5ml二甲基甲酰胺中的混合物中加入135微升三乙胺,并将混合物在室温下搅拌17h。向反应中加入乙酸乙酯和水,移出有机相,并将水相用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机相浓缩,并将残余物通过制备型HPLC纯化。得到56mg标题化合物。

[0894] UPLC-MS(方法C): $R_t=1.11\text{min}$;质量测量值402.15。

[0895] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=2.02-2.16(m,4H),3.46-3.57(m,2H),3.95-4.04(m,5H),4.60-4.70(m,1H),7.14(t,1H),7.16(s,1H),7.97-8.00(m,1H),8.27-8.37(m,3H),8.69(s,1H),10.55(s,1H)。

[0896] 实施例24

[0897] N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(吗啉-4-基)吡啶-2-甲酰胺



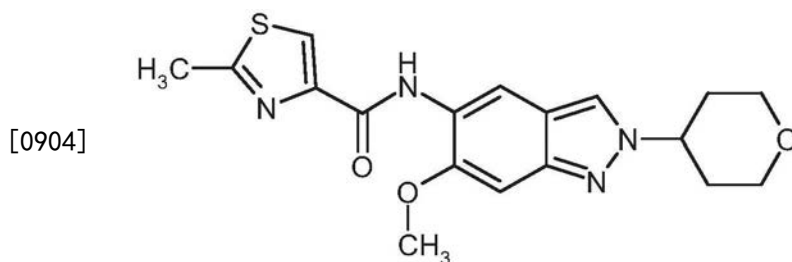
[0899] 类似于实施例23,使30mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-胺(中间体4A)与33mg 6-(吗啉-4-基)吡啶-2-甲酸反应。通过制备型HPLC纯化,得到9mg标题化合物。

[0900] UPLC-MS(方法C): $R_t=1.08\text{min}$;质量测量值437.21。

[0901] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=2.03-2.16(m,4H),3.48-3.57(m,2H),3.57-3.65(m,4H),3.76-3.85(m,4H),3.97(s,3H),3.98-4.05(m,2H),4.61-4.70(m,1H),7.13-7.19(m,2H),7.46(d,1H),7.82(dd,1H),8.35(s,1H),8.65(s,1H),10.80(s,1H)。

[0902] 实施例25

[0903] N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酰胺



[0905] 类似于实施例23,使30mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-胺(中间体4A)和23mg 2-甲基-1,3-噻唑-4-甲酸反应。通过制备型HPLC纯化,得到19mg标题化合物。

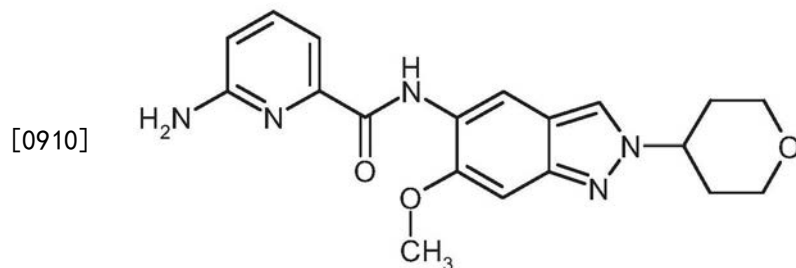
[0906] UPLC-MS(方法C): $R_t=1.03\text{min}$;质量测量值372.13。

[0907] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=2.03-2.16(m,4H),2.77(s,3H),3.47-3.59(m,2H),3.94-4.05(m,5H),4.61-4.71(m,1H),7.16(s,1H),8.30(s,1H),8.36(s,1H),8.63(s,

1H), 9.83 (s, 1H)。

[0908] 实施例26

[0909] 6-氨基-N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲酰胺



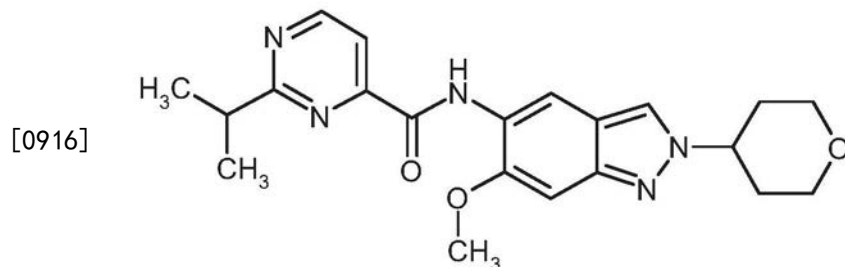
[0911] 类似于实施例23,使30mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-胺(中间体4A)和22mg 6-氨基吡啶-2-甲酸反应。通过制备型HPLC纯化,得到23mg标题化合物。

[0912] UPLC-MS(方法C):Rt=0.87min;质量测量值367.16。

[0913] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.01-2.14 (m, 4H), 3.45-3.56 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 5H), 4.59-4.68 (m, 1H), 6.35 (宽单峰, 2H), 6.66-6.71 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 1H), 7.59 (dd, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.57 (s, 1H)。

[0914] 实施例27

[0915] 2-异丙基-N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]嘧啶-4-甲酰胺



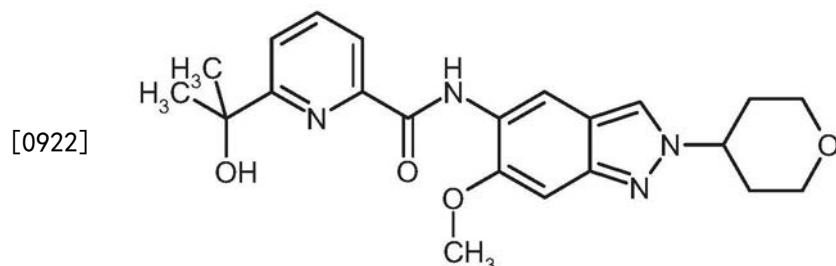
[0917] 类似于实施例23,使30mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-胺(中间体4A)和26mg 2-异丙基嘧啶-4-甲酸反应。对于后处理,将混合物加入到水中,将沉淀物抽滤出,用水和乙醚洗涤并干燥。得到33mg标题化合物。

[0918] UPLC-MS(方法C):Rt=1.19min;质量测量值395.00。

[0919] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.38 (d, 6H), 2.00-2.17 (m, 4H), 3.21-3.31 (m, 信号被DMSO信号隐藏), 3.45-3.59 (m, 2H), 3.94-4.06 (m, 5H), 4.60-4.71 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 10.81 (s, 1H)。

[0920] 实施例28

[0921] 6-(2-羟基丙-2-基)-N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]吡啶-2-甲酰胺



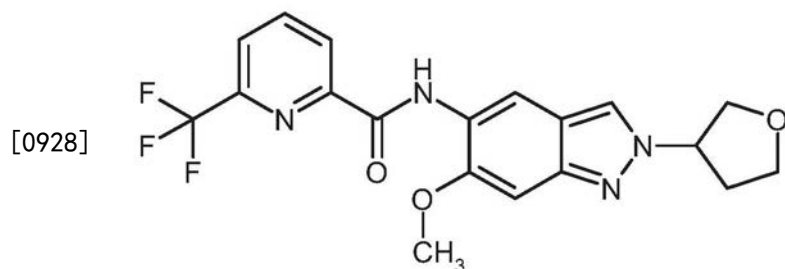
[0923] 类似于实施例23,使80mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-胺(中间体4A)和85mg 6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-甲酸钾(中间体V3-1)在THF中反应。通过制备型HPLC纯化,得到62mg标题化合物。

[0924] UPLC-MS(方法C):Rt=0.99min;质量测量值410.20。

[0925] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.56 (s, 6H), 2.02-2.15 (m, 4H), 3.47-3.56 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 5H), 4.58-4.70 (m, 1H), 5.43 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.98-8.08 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.91 (s, 1H)。

[0926] 实施例29

[0927] N-[6-甲氧基-2-(四氢呋喃-3-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

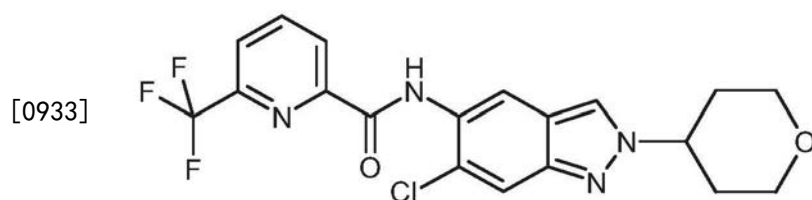


[0929] 将250mg N-(6-甲氧基-1H-吡啶-5-基)-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(中间体5A)、174mg 3-碘四氢呋喃(1.5当量)和244mg碳酸钾(3.0当量)在4ml DMF中的混合物在100℃下搅拌16h。再加入0.7当量的3-碘四氢呋喃和1.5当量的碳酸钾,并将混合物在100℃下搅拌24h。加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。将粗产物通过HPLC纯化。得到49.3mg标题化合物。

[0930] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.35-2.48 (m, 2H, 被溶剂信号隐藏), 3.89 (td, 1H), 3.97-4.12 (m, 6H), 5.25-5.32 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 8.21 (dd, 1H), 8.35-8.43 (m, 2H), 8.45-8.48 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 10.51 (s, 1H)。

[0931] 实施例30

[0932] N-[6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



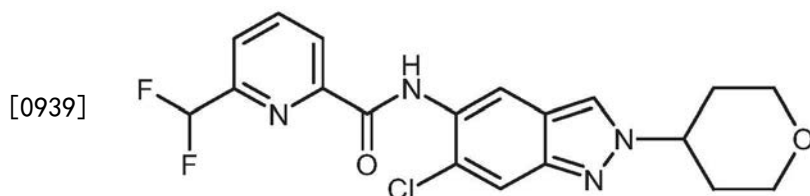
[0934] 将100mg 6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-胺(中间体4G)和99mg 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸类似于实施例23在THF中进行转化。通过制备型HPLC进行纯化,得到21mg标题化合物。

[0935] UPLC-MS(方法C):Rt=1.29min;质量测量值424.09。

[0936] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.03-2.19 (m, 4H), 3.43-3.59 (m, 2H), 3.96-4.06 (m, 2H), 4.76 (dt, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.37-8.48 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 10.52 (s, 1H)。

[0937] 实施例31

[0938] N-[6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



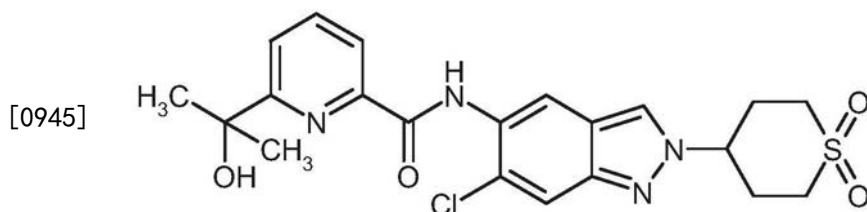
[0940] 将100mg 6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-咪唑-5-胺(中间体4G)和89mg 6-(二氟甲基)吡啶-2-甲酸类似于实施例23在THF中进行转化。对于后处理,将混合物与水混合,将沉淀物抽滤出,用水和乙醚洗涤并干燥。得到138mg标题化合物。

[0941] UPLC-MS(方法C):Rt=1.22min;质量测量值406.00。

[0942] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.04-2.17(m, 4H), 3.46-3.61(m, 2H), 3.96-4.05(m, 2H), 4.70-4.81(m, 1H), 7.13(t, 1H), 7.94(s, 1H), 7.97-8.04(m, 1H), 8.28-8.37(m, 2H), 8.52-8.58(m, 1H), 8.64(s, 1H), 10.58(s, 1H)。

[0943] 实施例32

[0944] N-[6-氯-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-咪唑-5-基]-6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-甲酰胺



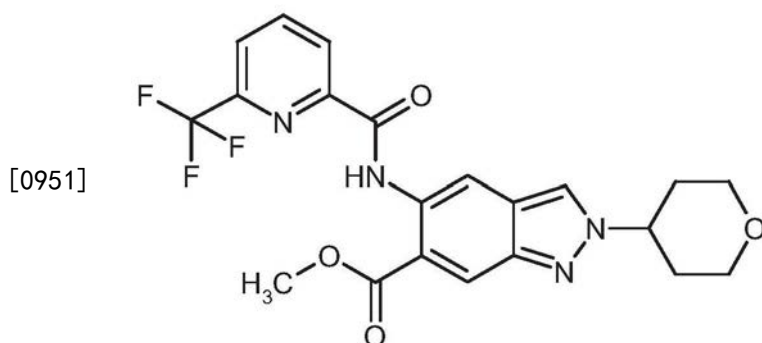
[0946] 将100mg 6-氯-2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-咪唑-5-胺(中间体4H)、110mg 6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-甲酸钾(中间体V3-1)、140mg HATU和63微升N-乙基-N-异丙基丙-2-胺在2ml DMF中的混合物在室温下搅拌20h。将混合物与水混合,将沉淀的固体滤出,用水洗涤三次,用乙醚洗涤三次并干燥。得到144mg标题化合物。

[0947] UPLC-MS(方法C):Rt=0.99min;质量测量值462.00。

[0948] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.55(s, 6H), 2.40-2.65(m, 部分被溶剂信号隐藏), 2.51-2.67(m, 3H), 3.22-3.28(m, 部分被溶剂信号隐藏), 3.41-3.52(m, 2H), 4.95(tt, 1H), 5.46(s, 1H), 7.92-8.10(m, 4H), 8.57(d, 1H), 8.74(s, 1H), 10.88(s, 1H)。

[0949] 实施例33

[0950] 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-咪唑-6-甲酸甲酯



[0952] 向450mg 5-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-咪唑-6-甲酸甲酯(中间体4J)在

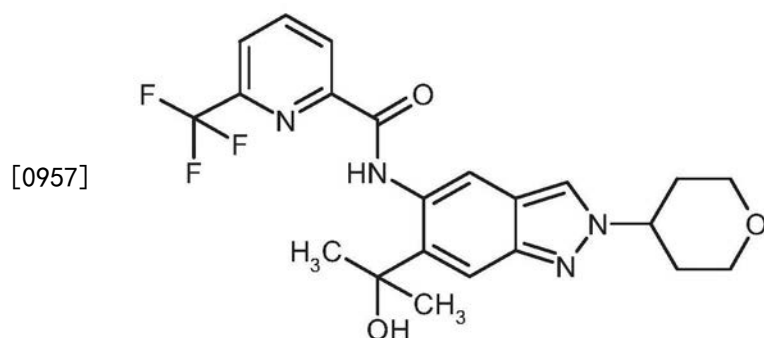
10ml DMF中的溶液中加入406mg 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸、684mg HATU和307微升N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌24h。将混合物与水混合,将沉淀物抽滤出,用水洗涤三次并用乙醚洗涤三次。干燥后,得到677mg标题化合物。

[0953] UPLC-MS (方法C): Rt=1.27min; 质量测量值448.00。

[0954] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.07-2.24 (m, 4H), 3.49-3.63 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.78-4.92 (m, 1H), 8.18-8.28 (m, 1H), 8.37-8.55 (m, 3H), 8.64 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 12.55 (s, 1H)。

[0955] 实施例34

[0956] N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



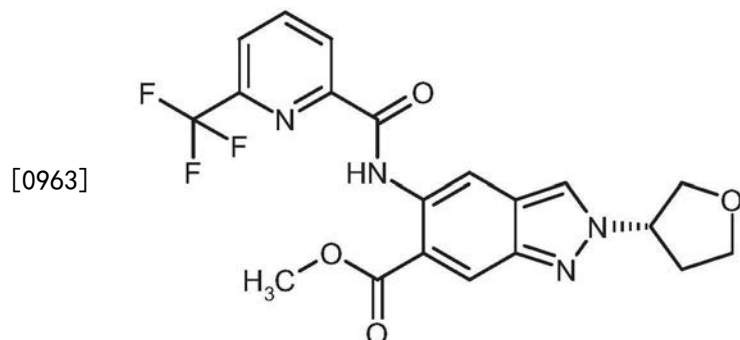
[0958] 首先将300mg 2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(实施例33)加入到5ml THF中。将混合物用冰水冷却浴冷却,并小心地加入1.1ml 3M甲基溴化镁溶液(在乙醚中)。将混合物在通过冷却浴冷却的同时搅拌1h,然后在室温下搅拌4.5h。加入饱和氯化铵水溶液,将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。将残余物与乙醚混合并搅拌10min。将固体抽滤出,用乙醚洗涤三次并干燥。得到241mg标题化合物。

[0959] UPLC-MS (方法C): Rt=1.11min; 质量测量值448.0。

[0960] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1.61 (s, 6H), 2.02-2.18 (m, 4H), 3.52 (td, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.71 (tt, 1H), 5.93 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.33-8.47 (m, 3H), 8.72 (s, 1H), 12.36 (s, 1H)。

[0961] 实施例35

[0962] 2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



[0964] 向759mg 5-氨基-2-[(3S)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体4L)在

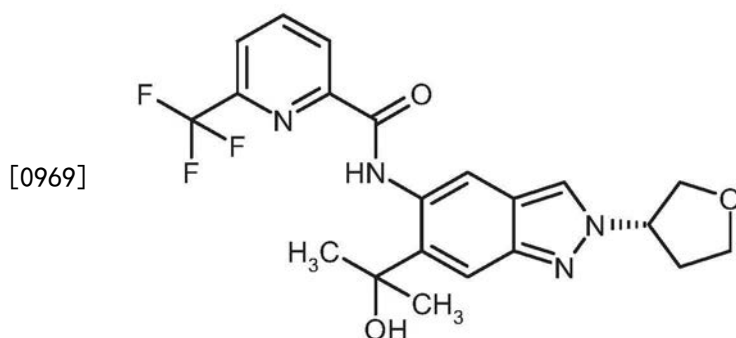
10ml THF中的溶液中加入666mg 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸、1.12g 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU,CAS 125700-67-6)和0.61ml N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌18h。加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将萃取物用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(Isolera, 己烷/乙酸乙酯),得到824mg标题化合物。

[0965] UPLC-MS (方法C): Rt=1.24min; 质量测量值434.00。

[0966] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 从粗产物中选择的信号): δ [ppm]=2.38-2.59 (m, 被溶剂信号掩盖), 3.85-3.98 (m, 4H), 4.03-4.14 (m, 3H), 5.38-5.46 (m, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 8.35-8.41 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 12.51 (s, 1H)。

[0967] 实施例36

[0968] N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3S)-四氢咪喃-3-基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0970] 类似于实施例34,使819mg 2-[(3S)-四氢咪喃-3-基]-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(实施例35)与2.42ml 3M甲基溴化镁溶液(在乙醚中)在13ml THF中反应。得到774mg粗产物,将其通过硅胶柱色谱法纯化(Biotage Isolera, 己烷/乙酸乙酯)。通过制备型HPLC进一步纯化后,得到431mg标题化合物(通过手性HPLC分析:ee 98.5%)。

[0971] 手性分析:

[0972]

系统:	Agilent 1260/ Agilent 1290
柱:	Chiralpak IB 3 μm 100\times4.6 mm
溶剂:	己烷/2-丙醇 5-50% B (v/v), 10 min + 0.1% DEA
流速:	1.0 ml/min
温度:	25$^{\circ}\text{C}$
溶液:	1.0 mg/ml EtOH/MeOH 1:1
进样量:	5.0 μl
检测:	DAD 254 nm

[0973]

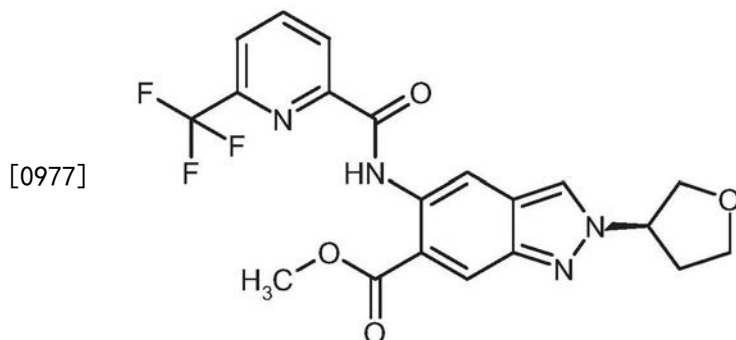
峰	Rt (min)	纯度 (%)	
1	9.52	99.2	ee: 98.5% (标题化合物)
2	10.18	0.8	对应于实施例38 (Rt: 10.16)

[0974] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.63 (s, 6H), 2.37-2.49 (m, 被溶剂信号隐藏), 2.53-2.58 (m, 1H), 3.90 (td, 1H), 3.99-4.15 (m, 3H), 5.30-5.38 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.60

(s,1H), 8.17 (dd,1H), 8.34-8.48 (m,3H), 8.73 (s,1H), 12.38 (s,1H)。

[0975] 实施例37

[0976] 2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯

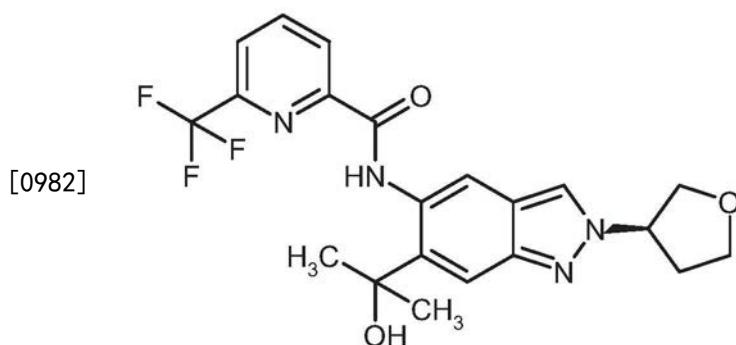


[0978] 类似于实施例35的制备,使552mg 5-氨基-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体4M)在10ml THF中与460mg 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸、773mg 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU,CAS 125700-67-6)和0.42ml N-乙基-N-异丙基丙-2-胺反应并纯化。得到794mg固体状的标题化合物。

[0979] UPLC-MS(方法C):Rt=1.23min;质量测量值434.00。

[0980] 实施例38

[0981] N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-2H-吡唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[0983] 类似于实施例36的制备,使794mg 2-[(3R)-四氢呋喃-3-基]-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(实施例37)与2.35ml 3M甲基溴化镁溶液(在乙醚中)在11ml THF中反应。得到777mg粗产物,将其通过硅胶柱色谱法纯化(Biotage Isolera,己烷/乙酸乙酯)。通过制备型HPLC进一步纯化后,得到394mg标题化合物(通过手性HPLC分析:ee 99.1%)。

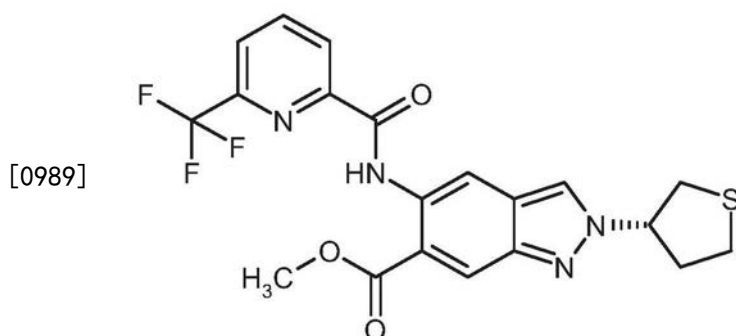
[0984] 手性分析:

[0985]	系统:	Agilent 1260/ Agilent 1290		
	柱:	Chiralpak IB 3 μ m 100 \times 4.6 mm		
	溶剂:	己烷/2-丙醇 5-50% B (v/v), 10 min + 0.1% DEA		
	流速:	1.0 ml/min		
	温度:	25 $^{\circ}$ C		
	溶液:	1.0 mg/ml EtOH/MeOH 1:1		
	进样量:	5.0 μ l		
	检测:	DAD 254 nm		
	峰	Rt (min)	纯度 (%)	
	1	9.57	0.4	对应于实施例36 (Rt: 9.52)
	2	10.16	99.6	ee: 99.1% (标题化合物)

[0986] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 2.37-2.49 (m, 被溶剂信号隐藏), 3.90 (td, 1H), 3.99-4.15 (m, 3H), 5.30-5.39 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.34-8.49 (m, 3H), 8.73 (s, 1H), 12.38 (s, 1H)。

[0987] 实施例39

[0988] 2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



[0990] 类似于实施例35的制备,使91mg 5-氨基-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体4K)在3ml THF中与72mg 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸、120mg 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐(TBTU, CAS 125700-67-6)和65微升N-乙基-N-异丙基丙-2-胺在室温下在23h内反应。水性后处理后,将粗产物与二甲基亚砷混合,将剩余的固体滤出,用乙醚洗涤三次并干燥。得到50mg标题化合物。

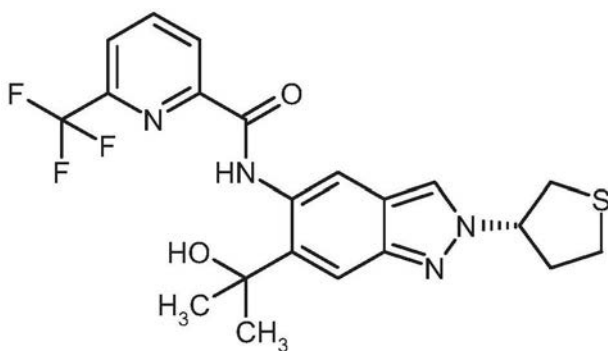
[0991] UPLC-MS (方法C): Rt=1.38min; 质量测量值450.00。

[0992] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.60-2.73 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 2H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.41 (五重峰, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.37-8.44 (m, 1H), 8.45-8.51 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 12.54 (s, 1H)。

[0993] 实施例40

[0994] N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-吡唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[0995]



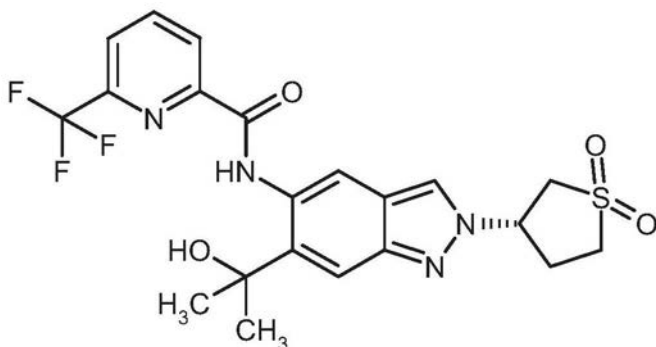
[0996] 将50mg 2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-咪唑-6-甲酸甲酯(实施例39)在2ml THF中的溶液用冰水冷却浴冷却,并加入甲基溴化镁溶液(3M,在乙醚中)。将混合物在用冰浴冷却的同时搅拌30min,然后在室温下搅拌69h。将混合物与饱和氯化铵水溶液混合并用乙酸乙酯萃取三次,将萃取物通过疏水性过滤器过滤并浓缩。得到51mg标题化合物,其为粗产物。

[0997] UPLC-MS(方法C): $R_t=1.23\text{min}$;质量测量值450.00。

[0998] 实施例41

[0999] N-{2-[(3S)-1,1-二氧化四氢噻吩-3-基]-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-咪唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[1000]



[1001] 将51mg N-{6-(2-羟基丙-2-基)-2-[(3S)-四氢噻吩-3-基]-2H-咪唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例40)在3ml二氯甲烷中的混合物用冰水冷却浴冷却。分批加入56mg 3-氯过氧苯甲酸(CAS 937-14-4,约77%),并将混合物在室温下搅拌19h。再加入50mg 3-氯过氧苯甲酸,并将混合物在室温下搅拌26h。浓缩混合物,并将残余物通过制备型HPLC纯化。得到7mg标题化合物,将其用戊烷和少量二氯甲烷覆盖三次,每次滗出溶剂。干燥,得到7mg标题化合物。

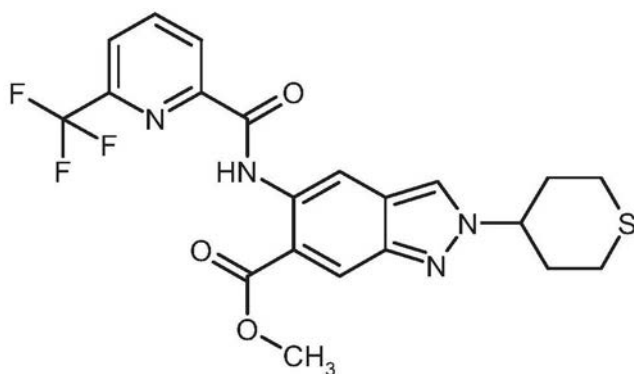
[1002] UPLC-MS(方法C): $R_t=1.08\text{min}$;质量测量值482.00。

[1003] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,CHLOROFORM-d): δ [ppm]=1.33-2.34(宽信号,在1.84ppm处含有单峰),2.88(q,2H),3.23-3.34(m,1H),3.62-3.76(m,2H),3.81-3.89(m,1H),5.39(五重峰,1H),7.75(s,1H),7.88(d,1H),8.02(s,1H),8.11-8.17(m,1H),8.53(d,1H),8.90(s,1H),12.35(s,1H)。

[1004] 实施例42

[1005] 2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-咪唑-6-甲酸甲酯

[1006]



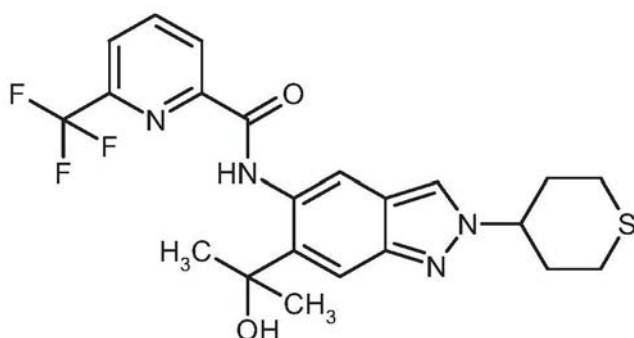
[1007] 类似于实施例35的制备,使992mg 5-氨基-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(中间体4N)在10ml THF中的溶液与694mg 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸、1.08g 0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒四氟硼酸盐(TBTU,CAS 125700-67-6)和0.59ml N-乙基-N-异丙基丙-2-胺反应。通过与乙醚一起搅拌而萃取粗产物,得到1.29g标题化合物。

[1008] UPLC-MS(方法C):Rt=1.39min;质量测量值464.00。

[1009] 实施例43

[1010] N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[1011]



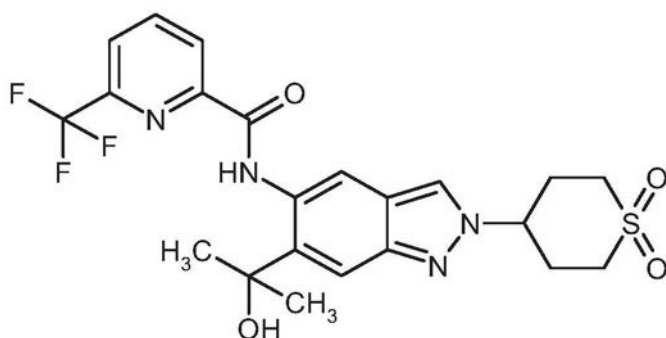
[1012] 类似于实施例34的制备,使1.29g 2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(实施例42)在10ml THF中与3.1ml 3M甲基溴化镁溶液(在乙醚中)反应。将在类似的水性后处理后得到的粗产物通过与乙醚一起搅拌而进行萃取。得到893mg标题化合物。

[1013] UPLC-MS(方法C):Rt=1.25min;质量测量值464.00。

[1014] 实施例44

[1015] N-[2-(1,1-二氧化四氢-2H-噻喃-4-基)-6-(2-羟基丙-2-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺

[1016]

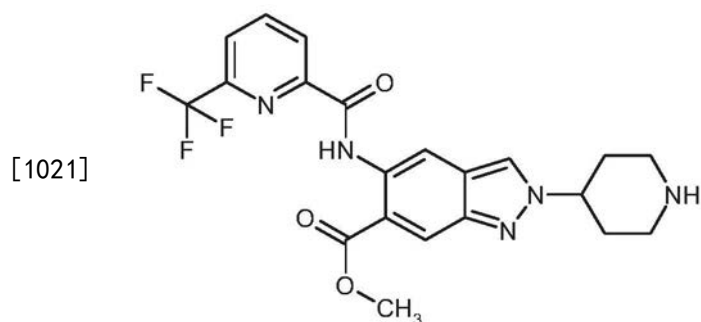


[1017] 将893mg N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(四氢-2H-噻喃-4-基)-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例43)在15ml二氯甲烷中的溶液用冰水冷却浴冷却,并分批加入1.16g 3-氯过氧苯甲酸(CAS 937-14-4,约77%)。之后,将混合物在冰水冷却浴中搅拌1h并在室温下搅拌19h。加入水,将有机相移出并用二氯甲烷萃取三次。将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物,得到342mg标题化合物。

[1018] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.63 (s, 6H), 2.38-2.66 (m, 部分被溶剂信号隐藏), 3.25-3.54 (m, 部分被溶剂信号隐藏), 4.93 (tt, 1H), 5.99 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.42-8.50 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 12.40 (s, 1H)。

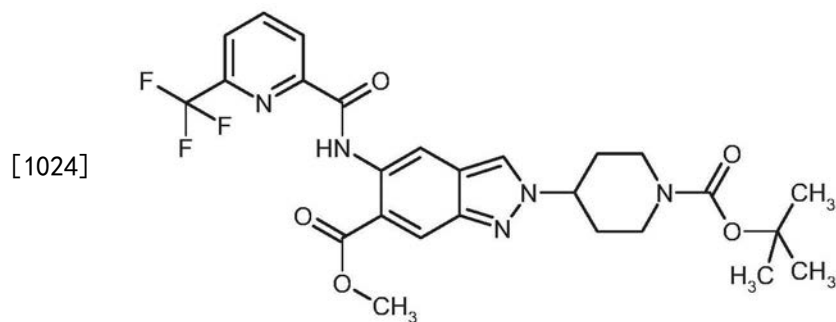
[1019] 实施例45

[1020] 2-(哌啶-4-基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯



[1022] 步骤A

[1023] 2-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯



[1025] 类似于实施例35的制备,使5.52g 5-氨基-2-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-2H-吡啶-6-甲酸甲酯(中间体40)在30ml THF中的溶液与2.66g 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸、3.58g 0-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU,CAS 125700-67-6)和1.9ml N-乙基-N-异丙基丙-2-胺反应。类似的后处理后,将粗产物通过硅胶柱色谱法纯化(Isolera,己烷/乙酸乙酯)。得到3.85g黄色泡沫状物,将其与乙醚混合。将剩余的固体抽滤出,用乙醚洗涤三次并干燥。得到1.70g标题化合物。

[1026] UPLC-MS(方法C): $R_t = 1.46\text{min}$; 质量测量值547.00。

[1027] 步骤B

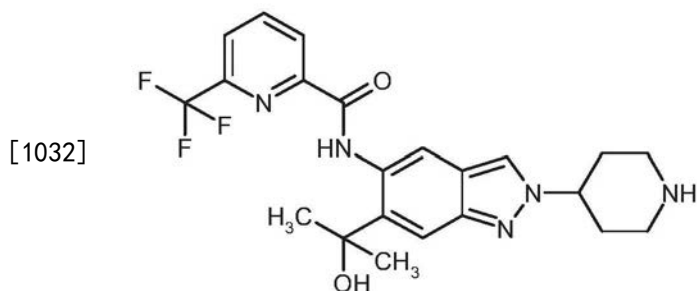
[1028] 首先将1.70g 2-[1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-基]-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡啶-6-甲酸甲酯加入到20ml二氯甲烷中。加入2.4ml三氟乙酸,并将混合

物在室温下搅拌20h。随后浓缩,用乙酸乙酯稀释残余物并小心地加入饱和碳酸氢钠溶液。在此过程中,固体沉淀出来。在旋转蒸发仪上除去二氯甲烷和乙酸乙酯,将固体滤出,用水洗涤两次,用乙醚洗涤三次,并干燥。得到1.39g固体形式的2-(哌啶-4-基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯。

[1029] UPLC-MS (方法C): $R_t = 0.93\text{min}$; 质量测量值447.00。

[1030] 实施例46

[1031] N-[6-(2-羟基丙-2-基)-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



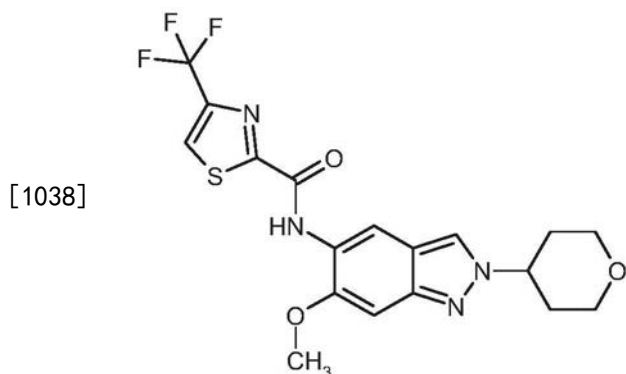
[1033] 首先将595mg 2-(哌啶-4-基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(实施例45)加入到10ml THF中。将混合物用冰水冷却浴冷却,并小心地加入2.2ml 3M甲基溴化镁溶液(在乙醚中)。将混合物在通过冷却浴冷却的同时搅拌2h,然后在室温下搅拌24h。再加入2.5当量的甲基溴化镁溶液,并将混合物在室温下搅拌93h。加入饱和氯化铵水溶液,将混合物用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机相用氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。通过制备型HPLC纯化残余物,得到81mg标题化合物。

[1034] UPLC-MS (方法C): $R_t = 1.02\text{min}$; 质量测量值447.19。

[1035] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1.62 (s, 6H), 1.88-2.11 (m, 4H), 2.39 (br. s., 1H), 2.65 (t, 2H), 3.09 (d, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.34-8.49 (m, 3H), 8.72 (s, 1H), 12.38 (s, 1H)。

[1036] 实施例47

[1037] N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲酰胺



[1039] 向80mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺(中间体4A)在2ml THF中的溶液中加入77mg 4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲酸、148mg HATU和68微升N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌21.5h。将混合物与水混合,将沉淀的固体抽滤出,

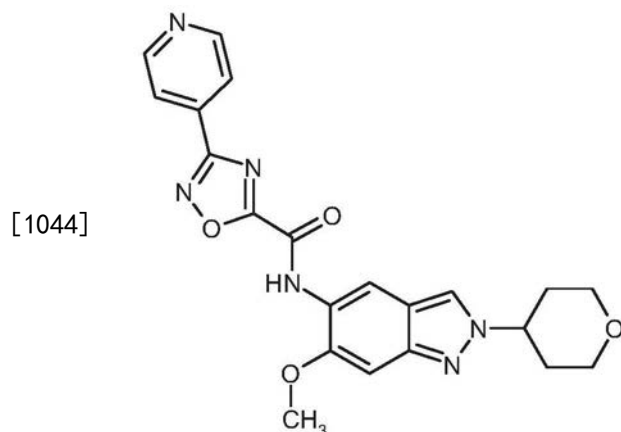
用水洗涤三次,用乙醚洗涤三次,并干燥。得到121mg标题化合物。

[1040] UPLC-MS (方法C): Rt=1.22min; 质量测量值426.00。

[1041] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.03-2.16 (m, 4H), 3.48-3.57 (m, 2H), 3.94-4.04 (m, 5H), 4.63-4.72 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.90 (d, 1H), 9.78 (s, 1H)。

[1042] 实施例48

[1043] N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺



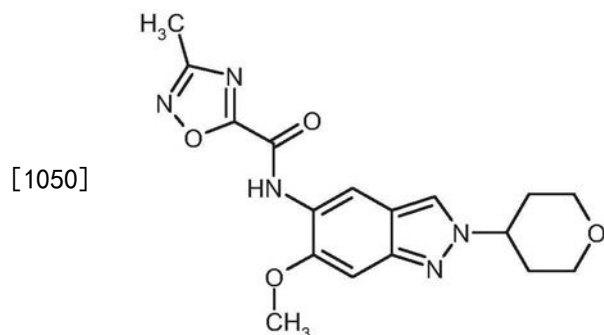
[1045] 向80mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺(中间体4A)在2ml THF中的溶液中加入77mg 3-(吡啶-4-基)-1,2,4-噁二唑-2-甲酸、148mg HATU和68微升N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌21.5h。将混合物与水混合,将沉淀的固体抽滤出,用水洗涤三次,用乙醚洗涤三次,并干燥。得到99mg标题化合物。

[1046] UPLC-MS (方法C): Rt=0.98min; 质量测量值420.00。

[1047] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.04-2.16 (m, 4H), 2.53 (br. s., 1H), 3.48-3.58 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 5H), 4.64-4.75 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.86-8.91 (m, 2H), 10.11 (s, 1H)。

[1048] 实施例49

[1049] N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酰胺



[1051] 向80mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺(中间体4A)在2ml THF中的溶液中加入50mg (1.2当量) 3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酸、148mg (1.2当量) HATU和68微升N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌21.5h。然后再加入0.6当量HATU

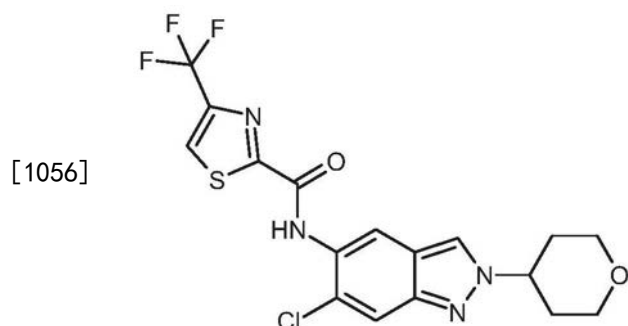
和0.6当量3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-甲酸,并将混合物在室温下搅拌24h。将混合物与水混合,将沉淀的固体抽滤出,用水洗涤三次,用乙醚洗涤三次,并干燥。通过制备型HPLC纯化固体,得到25mg固体形式的标题化合物。

[1052] UPLC-MS (方法C): $R_t=0.96\text{min}$; 质量测量值357.14。

[1053] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.03-2.16 (m, 4H), 2.49 (s, 被溶剂信号掩盖), 3.47-3.58 (m, 2H), 3.91-4.05 (m, 5H), 4.63-4.73 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 9.89 (br. s., 1H)。

[1054] 实施例50

[1055] N-[6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲酰胺



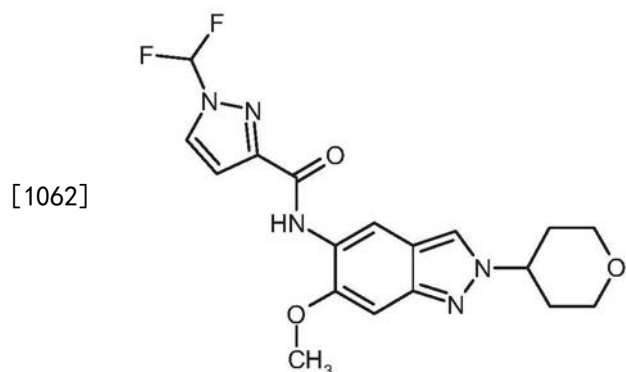
[1057] 向80mg 6-氯-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺(中间体4G)在2ml THF中的溶液中加入75mg 4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-甲酸、145mg HATU和66微升N-乙基-N-异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌20h。将混合物与水混合并用乙酸乙酯萃取三次,将合并的有机相浓缩并通过制备型HPLC纯化。得到84mg固体形式的标题化合物。

[1058] UPLC-MS (方法C): $R_t=1.27\text{min}$; 质量测量值430.05

[1059] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.05-2.18 (m, 5H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.74-4.83 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.90 (d, 1H), 10.54 (s, 1H)。

[1060] 实施例51

[1061] 1-(二氟甲基)-N-[6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-基]-1H-吡唑-3-甲酰胺



[1063] 向100mg 6-甲氧基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2H-吡唑-5-胺(中间体4A)在2.5ml THF中的溶液中加入50mg 1-(二氟甲基)-1H-吡唑-3-甲酸、185mg HATU和85微升N-乙基-N-

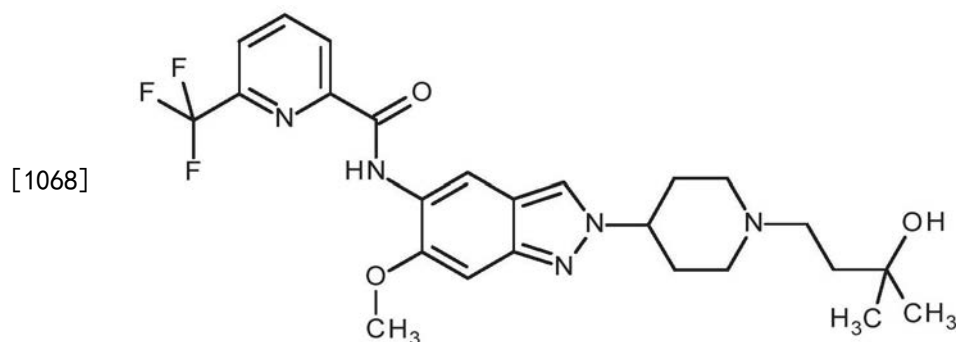
异丙基丙-2-胺,并将混合物在室温下搅拌21.5h。加入水,将混合物用乙酸乙酯萃取三次,并浓缩萃取物。将残余物通过制备型HPLC纯化(方法包括加入氨)。得到109mg固体形式的标题化合物。

[1064] UPLC-MS(方法D):Rt=0.99min;质量测量值391.15。

[1065] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.02-2.13(m,4H),3.51(td,2H),3.92-4.02(m,5H),4.64(tt,1H),7.02(d,1H),7.15(s,1H),7.96(t,1H),8.34-8.36(m,1H),8.44(d,1H),8.50(s,1H),9.39(s,1H)。

[1066] 实施例52

[1067] N-{2-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)哌啶-4-基]-6-甲氧基-2H-吡唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



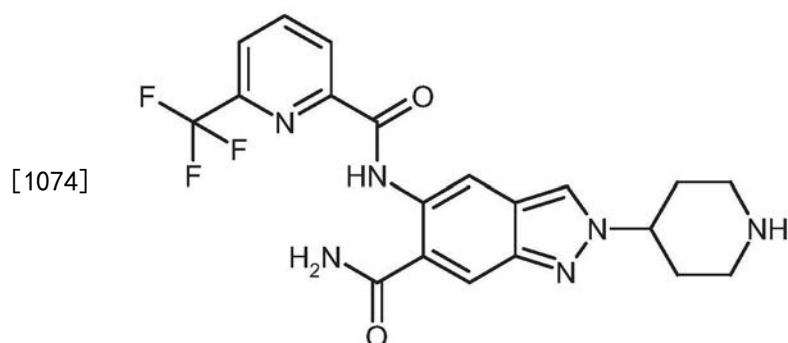
[1069] 类似于实施例9的制备,使200mg N-[6-甲氧基-2-(哌啶-4-基)-2H-吡唑-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例2)与88mg 4-溴-2-甲基丁-2-醇和碳酸钾以及碘化钾反应。通过制备型HPLC纯化,得到38mg标题化合物。

[1070] UPLC-MS(方法D):Rt=0.92min;质量测量值505.23

[1071] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=1.12(s,6H),1.53-1.60(m,2H),2.00-2.17(m,6H),2.43-2.49(m),3.03(d,2H),3.99(s,3H),4.40(dt,1H),7.18(s,1H),8.19-8.25(m,1H),8.36-8.49(m,3H),8.69(s,1H),10.51(s,1H)。

[1072] 实施例53

[1073] 2-(哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酰胺



[1075] 将100mg 2-(哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酰胺(实施例45)与氨溶液(7M,在甲醇中)一起在密闭容器中在室温下搅拌20.5h,并在50°C下搅拌22h。用水稀释后,固体沉淀出来。将反应混合物在旋转蒸发仪上稍微浓缩,将固体滤出并用水洗涤三次。由于洗涤相含有部分产物,将固体和洗涤相一起浓缩并通过制备型HPLC纯化(方法包括加入氨)。在通过搅拌从乙醚中萃取通过HPLC纯化的产物并干燥

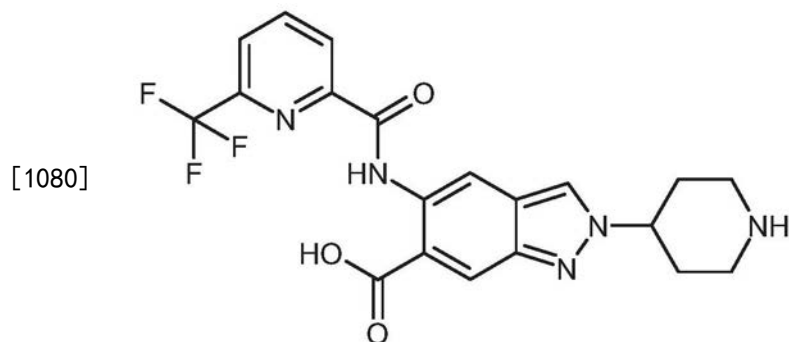
后,得到14mg标题化合物(根据UPLC分析,被次要组分轻微污染(89%标题化合物,11%次要组分:UV检测器-TIC平滑轨迹))。

[1076] UPLC-MS(方法D): $R_t=0.91\text{min}$;质量测量值432.15。

[1077] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=1.90-2.11(m,4H),2.60-2.72(m),3.04-3.15(m,2H),3.36-3.44(m,1H),4.57(tt,1H),7.89(s,1H),8.17(dd,1H),8.23(s,1H),8.31-8.41(m,2H),8.45(d,1H),8.52(s,1H),9.01(s,1H),13.07(s,1H)。

[1078] 实施例54

[1079] 2-(哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酸



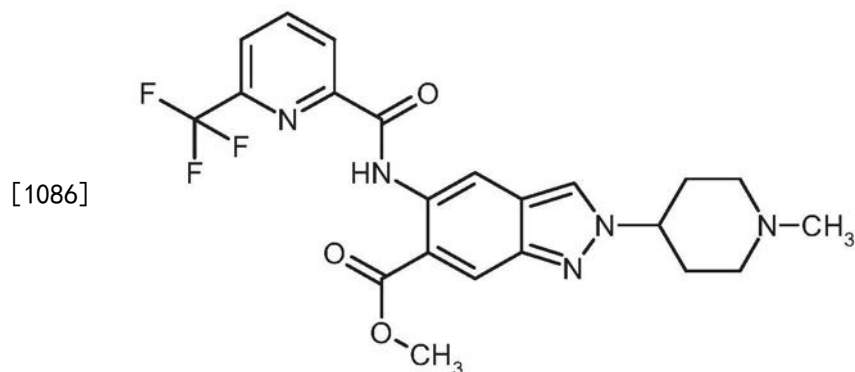
[1081] 首先将100mg 2-(哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(实施例45)加入到1ml THF和0.4ml甲醇中。加入94mg氢氧化锂一水合物在0.8ml水中的溶液,并将混合物在室温下搅拌19h。将混合物用水稀释,并用10%柠檬酸水溶液调至pH=7。将沉淀的固体滤出,用水洗涤三次,在减压下干燥,通过与乙醚一起搅拌而进行萃取,滤出,用乙醚洗涤并再次在减压下干燥。得到65mg标题化合物。

[1082] $^1\text{H-NMR}$ (在通过与乙醚一起搅拌而进行萃取前分析标题化合物,400MHz,DMSO- d_6): δ [ppm]=2.21(d,2H),2.45-2.59(被DMSO信号掩盖的信号),3.03-3.13(m,2H),3.43-3.51(被水信号掩盖的信号),4.74-4.90(m,1H),8.12(dd,1H),8.33(t,1H),8.37-8.43(m,2H),8.62(s,1H),9.01(s,1H),15.09(br.s.,1H)。

[1083] UPLC-MS(方法C): $R_t=0.84\text{min}$;质量测量值433.00。

[1084] 实施例55

[1085] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯



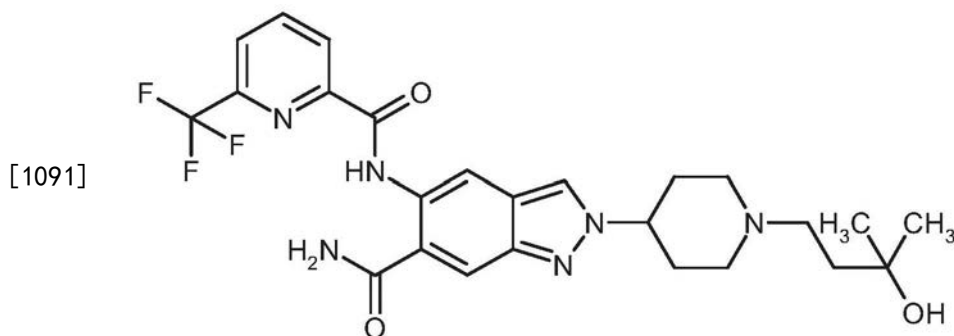
[1087] 向在1.5ml四氢呋喃和1.5ml甲醇中的250mg(0.56mmol)2-(哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(实施例45)中加入0.20ml甲醛溶

液(37%,在水中),并将混合物在室温下搅拌45分钟。加入200mg三乙酰氧基硼氢化钠,并将混合物在室温下搅拌18h。通过加入10%柠檬酸水溶液,将反应混合物酸化至pH 4,蒸发掉低沸点溶剂,并将混合物用水稀释。将沉淀的固体滤出并溶解于乙酸乙酯/水混合物中。将混合物与饱和碳酸氢钠水溶液混合,用乙酸乙酯萃取三次,用饱和氯化钠溶液洗涤,通过疏水性过滤器过滤并浓缩。得到191mg标题化合物。

[1088] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2.06-2.21 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.92 (d, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.49-4.58 (m, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.40 (t, 1H), 8.45-8.50 (m, 2H), 8.61-8.64 (m, 1H), 9.07 (s, 1H), 12.56 (s, 1H)。

[1089] 实施例56

[1090] 2-[1-(3-羟基-3-甲基丁基)哌啶-4-基]-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酰胺



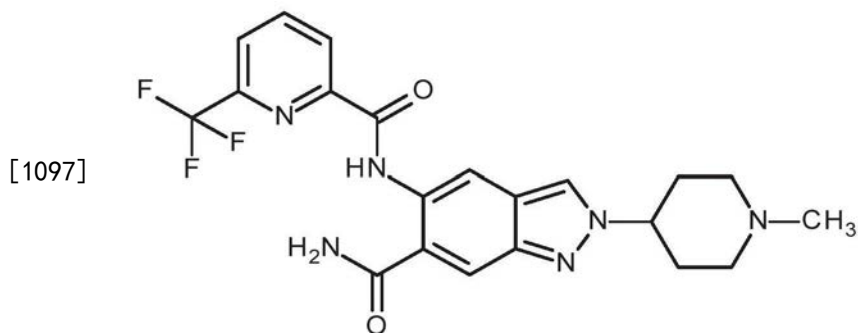
[1092] 将250mg 2-(哌啶-4-基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酸甲酯(实施例45)、112mg 4-溴-2-甲基丁-2-醇和463mg碳酸钾以及139mg碘化钾在3ml DMSO中的混合物在80℃下搅拌19.5h。加入2.8ml 2M氢氧化钠溶液,并将混合物在50℃下搅拌3h。用10%柠檬酸水溶液将混合物酸化至pH=4,将沉淀的固体滤出,用水洗涤三次并在减压下干燥。之后,将固体通过与乙醚一起搅拌而进行萃取。干燥后,得到135mg固体。将132mg该固体、130mg HATU、119微升N-乙基-N-异丙基丙-2-胺在3ml THF中的混合物在室温下搅拌45min。加入100微升氨溶液(33%),将混合物在室温下搅拌17h,用水稀释并用乙酸乙酯萃取四次,将合并的有机相浓缩并通过HPLC纯化(洗脱液含有甲酸)。冷冻干燥后,得到42mg标题化合物。

[1093] UPLC-MS (方法C): R_t =0.73min; 质量测量值518.23。

[1094] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6 , 标题化合物的物质样品中可能含有部分甲酸): δ [ppm] = 1.11 (s, 6H), 1.54-1.60 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 6H), 3.05 (br d, 3H), 3.35 (br s, 2H), 4.49-4.58 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.14-8.23 (m, 2.6H), 8.32-8.39 (m, 2H), 8.42-8.46 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 13.07 (s, 1H)。

[1095] 实施例57

[1096] 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)氨基)-2H-吡唑-6-甲酰胺



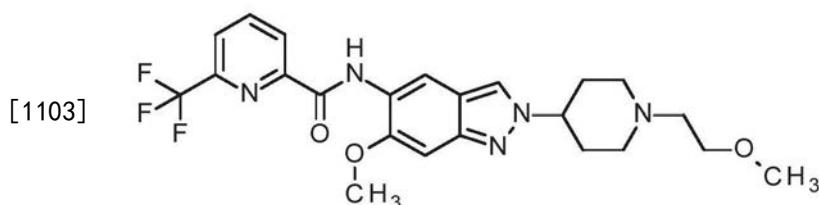
[1098] 在50℃下,将184mg 2-(1-甲基哌啶-4-基)-5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}氨基)-2H-咪唑-6-甲酸甲酯(实施例55)在5.0ml氨溶液(7M,在甲醇中)中的混合物在压力容器中搅拌47.5h。将混合物用水稀释并用乙酸乙酯萃取三次,并将合并的有机相浓缩。将残余物与二甲基亚砜混合,将剩余的固体滤出并用乙醚洗涤。在洗涤相中,固体再次沉淀出来,并将其滤出。将洗涤相浓缩并通过HPLC纯化(洗脱液含有甲酸)。冷冻干燥后,得到10mg标题化合物。

[1099] UPLC-MS(方法C): $R_t=0.71\text{min}$;质量测量值446.17。

[1100] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.08-2.21(m, 6H), 2.24(s, 3H), 2.87-2.97(m, 2H), 4.45-4.55(m, 1H), 7.88(s, 1H), 8.15-8.19(m, 1H), 8.23(s, 1H), 8.31-8.40(m, 2H), 8.42-8.46(m, 1H), 8.54(s, 1H), 9.00(s, 1H), 13.07(s, 1H)。

[1101] 实施例58

[1102] N-{6-甲氧基-2-[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]-2H-咪唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺



[1104] 在0℃下,将在5ml THF中的120mg N-{2-[1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基]-6-甲氧基-2H-咪唑-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(实施例13)与23mg氢化钠(60%,在矿物油中)混合,并将混合物搅拌0.5h。加入0.1ml的0.17ml碘甲烷在1.0ml THF中的溶液,并将混合物在3h内加热至室温。加入2ml DMF,并将混合物搅拌3h。加入水和乙酸乙酯,将有机相移出,将水相用乙酸乙酯萃取,用饱和氯化钠溶液洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。纯化(Biotage Isolera,硅胶,然后制备型HPLC),得到13mg标题化合物。

[1105] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]=2.03-2.09(m, 4H), 2.11-2.21(m, 2H), 2.51(dd, 2H), 2.98(d, 2H), 3.22(s, 3H), 3.44(t, 2H), 3.95(s, 3H), 4.29-4.39(m, 1H), 7.14(s, 1H), 8.18-8.20(m, 1H), 8.34-8.45(m, 3H), 8.66(s, 1H), 10.47(s, 1H)。

[1106] 生理学功效评价

[1107] IRAK4激酶测定

[1108] 本发明物质的IRAK4抑制活性在下文描述的IRAK4TR-FRET测定(TR-FRET=时间分辨荧光共振能量转移)中进行测量。

[1109] 使用来自于N-末端GST(谷胱甘肽-S-转移酶)和人IRAK4的重组融合蛋白作为酶,

所述重组融合蛋白在杆状病毒感染的昆虫细胞 (Hi5, BTI-TN-5B1-4, 购自 Invitrogen 的细胞系, 目录号 B855-02) 中表达并经由亲和色谱法纯化。用于激酶反应的底物为生物素化的 (biotinylated) 肽生物素-Ahx-KKARFSRFAGSSPSQASFAEPG (酰胺形式的 C 末端), 其可购自, 例如, Biosyntan GmbH (Berlin-Buch)。

[1110] 对于所述测定, 由 2mM 测试物质在 DMSO 中的溶液制备 20 μ M 至 0.073nM 范围内的 11 个不同的浓度。将 50nL 各溶液吸移到黑色低容量 384-孔微量滴定板 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) 中, 加入 2 μ L IRAK4 在测定缓冲液 [50mM HEPES pH 7.5, 5mM MgCl₂, 1.0mM 二硫苏糖醇, 30 μ M 活化的原钒酸钠, 0.1% (w/v) 牛 γ -球蛋白 (BGG) 0.04% (v/v) 诺乃洗涤剂-P40 (Sigma)] 中的溶液, 并将混合物温育 15min 以使所述物质在激酶反应之前预结合至所述酶。然后通过加入 3 μ L 三磷酸腺苷 (ATP, 1.67mM = 在 5 μ L 测定体积中的终浓度: 1mM) 和肽底物 (0.83 μ M = 在 5 μ L 测定体积中的终浓度: 0.5 μ M) 在测定缓冲液中的溶液来启动激酶反应, 并将所得混合物在 22 $^{\circ}$ C 下温育 45min 的反应时间。IRAK4 的浓度根据酶相应的活性来调节和设置以使测定在线性范围内进行。通常浓度在约 0.2nM 的量级上。通过加入 TR-FRET 检测试剂 [0.1 μ M 链霉抗生素蛋白-XL665 (Cisbio Bioassays; France, 目录号 610SAXLG)] 和 1.5nM 抗磷酸丝氨酸抗体 [Merck Millipore, “STK 抗体”, 目录号 35-002] 以及 0.6nM LANCE EU-W1024 标记的抗小鼠 IgG 抗体 (Perkin-Elmer, 产品号 AD0077; 或者可使用来自 Cisbio Bioassays 的钽穴合物标记的抗小鼠 IgG 抗体) 在 EDTA 水溶液 (100mM EDTA, 0.4% [w/v] 牛血清白蛋白 [BSA] 于 25mM HEPES pH 7.5) 中的 5 μ L 溶液来终止反应。

[1111] 将所得混合物在 22 $^{\circ}$ C 下温育 1h 以形成生物素化的磷酸化底物和检测试剂的复合物。然后, 磷酸化底物的量通过测量从钽螯合物标记的抗小鼠 IgG 抗体到链霉抗生素蛋白-XL665 的共振能量转移进行评价。为此, 在 TR-FRET 测量仪器, 例如 Rubystar (BMG Labtechnologies, Offenburg, Germany) 或 Viewlux (Perkin-Elmer) 中, 测量在 350nm 激发之后, 在 620nm 和 665nm 的荧光发射。取 665nm 和 622nm 的发射比作为磷酸化底物的量的量度。将数据归一化 (无测试物质的酶反应 = 0% 抑制; 具有所有其他测定组分而不合酶 = 100% 抑制)。通常, 将测试物质以 20 μ M 至 0.073nM 范围内的 11 个不同浓度 (20 μ M、5.7 μ M、1.6 μ M、0.47 μ M、0.13 μ M、38nM、11nM、3.1nM、0.89nM、0.25nM 和 0.073nM) 于相同的微量滴定板上测试。稀释系列在测定之前 (2mM 至 7.3nM, 在 100% DMSO 中) 通过系列稀释制备。使用 4-参数拟合计算 IC₅₀ 值。

[1112] 表 1: 在 IRAK4 激酶测定中实施例化合物的 IC₅₀ 值

[1113]

实施例	IC ₅₀ [nM]
1	3
2	1
3	7
4	1
5	2
6	2
8	8
9	1
10	3

实施例	IC ₅₀ [nM]
11	3
12	2
13	1
17	20
18	2
19	9
20	4
21	3
22	13

[1114]

实施例	IC ₅₀ [nM]
23	1
24	2
25	10
26	6
27	111
28	3
29	10
30	47
31	22
32	34
33	11
34	6
36	28
38	31
41	16

实施例	IC ₅₀ [nM]
44	5
46	3
47	65
48	691
49	3782
50	496
51	6
52	1
53	1
54	75
55	1
56	4
57	2
58	2

[1115] THP-1细胞中的TNF- α 分泌

[1116] 借助于该测试,可测试物质抑制THP-1细胞(人单核细胞急性白血病细胞系)中TNF- α (肿瘤坏死因子 α)分泌的能力。TNF- α 为参与炎症性过程的细胞因子。在该测试中,TNF- α 分泌通过与细菌脂多糖(LPS)温育而触发。

[1117] 将THP-1细胞保存于连续悬浮细胞培养基[含有L-Glutamax的RPMI 1460培养基(Gibco,目录号61870-044),补充有胎牛血清(FCS)10%(Invitrogen,目录号10082-147)、1%青霉素/链霉素(Gibco BRL,目录号15140-114)]中,并且不应超过 1×10^6 个细胞/ml的细胞浓度。所述测定在细胞培养基(含有L-Glutamax的RPMI 1460培养基,补充有FCS 10%)中进行。

[1118] 在各情况下,将每孔2-2.5 μ l的细胞悬浮液(对应4000个细胞)分配至384-孔测试板(Greiner,目录号784076)中,其中在各情况下,40-50nl物质均被溶解于100%DMSO中。对于每种物质,这使用在20 μ M至0.073nM范围内的10个不同浓度来完成。将细胞在室温下温育15min。然后将2-2.5 μ l的溶解于细胞培养基中的0.1 μ g/ml的LPS(Sigma,大肠杆菌(*Escherichia coli*) 055:B5,目录号L5418)(终浓度0.05 μ g/ml)分配至每孔中。作为中性对照,细胞用0.05 μ g/ml LPS和1%DMSO进行处理;作为抑制剂对照,只用1%DMSO处理。

[1119] 将板以80g离心30s并在37 $^{\circ}$ C、5%CO₂和95%大气湿度下温育17h。TNF- α 的量使用TNF- α HTRF检测试剂盒(Cisbio,目录号62TNFPB/C)进行测定。为此,在各情况下,加入2 μ l检测溶液——由抗-TNF- α -XL665缀合物和抗-TNF- α -穴合物缀合物组成,根据制造商的说明书溶解于复原缓冲液中——用于HTRF(均相时间分辨荧光)测试。加入后,将混合物在室温下温育3h或在4 $^{\circ}$ C下温育过夜。然后使用支持HTRF(HTRF-enabled)的测量仪器如BMG PheraStar读取620/665nm处的信号。

[1120] 物质的活性表示为以百分比计的中性对照和抑制剂对照之间的比例。使用4-参数拟合计算IC₅₀值。

[1121] 表2:实施例化合物关于THP-1细胞中TNF- α 分泌的IC₅₀值

[1122]

实施例	IC ₅₀ [μ M]
1	0.21
2	0.13
3	0.75
4	0.14
5	0.21
8	0.52
10	0.17
12	0.10
13	0.14
17	0.11
18	0.06

实施例	IC ₅₀ [μM]
19	0.19
20	0.06
21	0.17
22	0.15
23	0.23
24	0.17
25	0.84
26	0.22
27	1.79
28	0.41
29	0.63
30	0.28
31	0.09
32	0.28
33	1.80
34	0.23
36	0.54
38	0.63
44	0.17
46	0.09

[1123]

[1124] 体外LPS(脂多糖)诱导的人PBMC(外周血单核细胞)中细胞因子产生

[1125] 考察了本发明通式(I)的化合物对于诱导的人PBMC中细胞因子产生的作用。在本文中,细胞因子产生由LPS——TLR4配体,其导致IRAK4-介导的信号途径的激活——诱导。

[1126] 人PBMC由人抗凝全血获得。为此,首先将15ml Ficoll-Paque (Biochrom,目录号L6115)加入到Leucosep管中,并加入20ml人血。在室温下将所述血于800g离心15min后,移除并弃去包含血小板的血浆。将PBMC转移至离心管中并补充PBS(磷酸盐缓冲的盐水)(Gibco,目录号14190)。在室温下将细胞悬浮液于250g离心10min并弃去上清液。将PBMC重新悬浮于完全培养基(RPMI 1640,不含L-谷氨酰胺(PAA,目录号E15-039),10%FCS;50U/ml青霉素,50μg/ml链霉素(PAA,目录号P11-010)和1%L-谷氨酰胺(Sigma,目录号G7513))中。

[1127] 测定也在完全培养基中进行。将PBMC以 2.5×10^5 个细胞/孔的细胞密度接种到96孔板。将本发明的化合物在恒定体积的100% DMSO中进行系列稀释,并以10 μ M至3nM范围内的8个不同浓度用于测定中,使得最终DMSO浓度为0.4% DMSO。在实际刺激之前,将细胞随其预温育30min。为了诱导细胞因子分泌,将细胞用0.1 μ g/ml LPS (Sigma,大肠杆菌0128:B12,目录号L2887) 刺激24小时。细胞生存力使用CellTiter-Glo发光测定 (Promega,目录号G7571 (G755/G756A)) 按照制造商的说明书进行测定。细胞培养上清液中分泌的TNF- α 的量使用Human ProInflammatory 9-Plex Tissue Culture Kit (MSD,目录号K15007B) 按照制造商的说明书进行测定。例如,实施例化合物44和46以及实施例化合物52具有 $\leq 1\mu$ M的活性。

[1128] 细胞增殖测定

[1129] 在体外考察了在人ABC-DLBCL细胞中本发明通式(I)的化合物的抗增殖活性(参见表3)。为此,将生长培养基(RPMI (Biochrom:FG 1215), 20%FCS (Biochrom:S 0615))中的4000个TMD-8细胞(均来自ATCC)以30 μ l/孔转移到384孔板(Perkin Elmer,白色)中并在37 $^{\circ}$ C下温育过夜。24h后,将一个板(0h板)上的细胞用30 μ l/孔的CTG溶液(Promega Cell Titer Glo (目录号G755B和G756B))处理,并在室温下温育10min,通过VICTOR V (Perkin Elmer) 测量发光,以确定处理开始时的细胞生存力。将测试板上的细胞用本发明通式(I)的化合物处理,并在37 $^{\circ}$ C下温育72h。使用HP D300数字分配器将化合物以7阶段、3倍稀释系列加入到细胞中。作为对照,用赋形剂(DMSO)处理细胞。72h后,将细胞用30 μ l/孔的CTG溶液(Promega Cell Titer Glo (目录号G755B和G756B))处理并在室温下温育10min,通过VICTOR V (Perkin Elmer) 测量发光,以确定处理结束时的细胞生存力。对于每种测试物质,使用来自0h平板(=最大抑制)和DMSO对照(=最小抑制)的值确定以百分比计的对细胞生长的作用和由其得到的IC₅₀。使用4-参数拟合计算IC₅₀值。

[1130] 表3:实施例化合物关于TMD-8细胞中增殖抑制的IC₅₀值

[1131]

实施例	IC ₅₀ [mol/l]
2	8.61E-06
1	2.82E-05
4	4.08E-06
5	1.55E-05
23	8.52E-06
13	5.85E-06
24	2.81E-05
28	3.51E-06
10	2.33E-05
12	1.15E-05
21	1.48E-05
20	1.61E-05
18	3.45E-06
44	1.88E-05
46	1.41E-05

[1132] NF- κ B报告基因 (reporter) 测定

[1133] 在体外考察了在人DLBCL细胞中本发明通式 (I) 的化合物对NF- κ B信号传导途径的作用(参见表4)。将生长培养基(RPMI (Biochrom:FG 1215), 20%FCS (Biochrom:S 0615)) 中的10000个TMD-8-NF- κ B-luc报告基因细胞以30 μ l/孔转移到384孔板(Perkin Elmer, 白色)中并在37°C下温育过夜。24h后, 将细胞用测试物质处理并在37°C下温育6h。使用HP D300数字分配器将测试物质以7阶段、3倍稀释系列加入到细胞中。作为对照, 用赋形剂(DMSO) 处理细胞。6h后, 将细胞用30 μ l/孔的One-Glo溶液(Promega, E6110) 处理并在室温下温育10min, 使用VICTOR V (Perkin Elmer) 测量发光, 以确定处理结束时的NF- κ B报告基因活性。对于每种测试物质, 借助NF- κ B途径抑制剂(I- κ B激酶抑制剂) (-) -7-[2-(环丙基甲氧基)-6-羟基苯基]-5-[(3S)-3-哌啶基]-1,4-二氢-2H-吡啶并[2,3-d][1,3]噁嗪-2-酮(CAS号600734-02-9; 参见WO 2003076447) (=最大抑制) 和DMSO对照(=最小抑制) 的值确定以百分比计的对NF- κ B报告基因活性的作用和由其得到的IC₅₀。使用4-参数拟合计算IC₅₀值。

[1134] 表4: 实施例化合物关于TMD-8-NF- κ B-luc细胞中NF- κ B活性抑制的IC₅₀值

实施例	IC ₅₀ [mol/l]
2	9.45E-06
1	1.56E-05
4	7.41E-06
5	5.10E-06
23	3.84E-06
13	5.10E-06
24	2.26E-05
28	2.68E-06
10	2.89E-05
12	6.81E-06
21	5.19E-06
20	2.18E-05
18	5.52E-06
44	1.46E-05
46	1.34E-05

[1136] IL-1 β -介导的炎症的体内模型

[1137] 为了评价本发明通式 (I) 的化合物在IL-1 β -介导的病症中的潜在功效, 对雌性Balb/c小鼠(约8周大, Charles River Laboratories, Germany) 经腹膜内给予IL-1 β , 并考察了本发明的化合物对于IL-1 β -介导的细胞因子分泌的作用。每组有5只动物。对照组使用用于溶解所述物质和IL-1 β 的赋形剂进行处理。对于用物质处理的组和阳性对照组分别经腹膜内给予90 μ g IL-1 β /kg体重(R&D, 目录号401-ML/CF)。在给予IL-1 β 前, 在阳性对照组中给予所述物质或其载体。在给予IL-1 β 后2小时, 使用Mouse ProInflammatory 7-Plex Tissue Culture Kit (MSD, 目录号K15012B) 按照制造商的说明书在最终取血后测定血浆中的TNF- α 。

[1138] 体内佐剂诱导的关节炎模型

[1139] 为了测定本发明通式(I)的化合物的抗炎活性,在关节炎模型中考察它们的体内功效。为此,在第0天,将各雄性Lewis大鼠(约100-125g,Charles River Laboratories, Germany)向尾基部皮下给予100 μ l完全弗式佐剂(CFA)溶液(结核分枝杆菌(*M.tuberculosis*)H37Ra[Difo Lab,目录号-231141]溶解于不完全弗式佐剂[Difco Lab,目录号-263910]中)。每组有n=8只大鼠。健康对照组和疾病对照组均包括在研究中。各对照组仅用测试物质的载体进行口服处理。以预防方式,即从第0天开始,通过口服给药用不同剂量的测试物质进行治疗。在第0天,还根据疾病活动性评分(基于点系统的关节炎严重程度分级(rating of the severity of arthritis based on a points system))来确定动物的起始状况。在此评分系统中,根据关节发炎程度,对存在包括关节肿胀在内的红斑,将两双后爪判定为0至4分(0=无;1=轻度;2=中度;3=明显;4=严重),并加和。为了测定化合物的抗炎功效,从第8天(当动物最先出现关节炎迹象时)开始,借助疾病活动性评分对动物的疾病状态进行评分,随后每周3次,直到结束(第20天)。使用单因素方差分析(ANOVA)进行统计分析,并通过多重比较分析(Dunnett's检验)与对照组进行比较。

[1140] 在大鼠中的CFA皮下给药导致大鼠具有有明显关节发炎的急性关节炎。