



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111615388 A

(43)申请公布日 2020.09.01

(21)申请号 201880063421.5

(22)申请日 2018.07.27

(30)优先权数据

62/537,758 2017.07.27 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.27

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/044183 2018.07.27

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2019/023635 EN 2019.01.31

(71)申请人 斯汀格瑞治疗股份有限公司

地址 美国德克萨斯州

申请人 犹他大学

(72)发明人 哈里普拉萨德·梵卡亚拉帕提

刘晓慧 古鲁桑卡·拉玛穆尔蒂

苏尼尔·沙玛

莫汉·拉奥·卡迪奇

亚历克西斯·韦斯顿

特拉森·托德

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司

11332

代理人 刘明海 周瑞

(51)Int.Cl.

A61K 31/395(2006.01)

C07D 471/04(2006.01)

权利要求书5页 说明书63页 附图3页

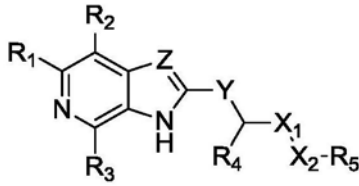
(54)发明名称

取代的-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶和1H-吡咯并[2,3-c]吡啶系列的新型外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶-1(ENPP1)和干扰素基因刺激物(STING)调节剂作为癌症免疫治疗剂

(57)摘要

取代的-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶和1H-吡咯并[2,3-c]吡啶系列的新型外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶-1(ENPP1)和相关化合物,它们可用作ENPP1的抑制剂;制备这些化合物的合成方法;包含所述化合物的药物组合物;以及使用所述化合物和组合物治疗与ENPP1功能障碍相关的病症的方法。

1. 一种如式I所示的化合物:



式 I

其中

Y是S;

Z是-H或-N;

X₁是-C=O或-NH,

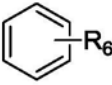
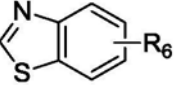
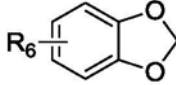
X₂是-C=O或-NH, 条件是如果X₁是-C=O, 则X₂是-NH; 以及如果X₁是-NH, 则X₂是-C=O;

R₁选自由如下组成的组: -H、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、OCH₃和-CH₃;

R₂选自由如下组成的组: -H、-NH₂、-OH和-CH₃;

R₃选自由如下组成的组: -H、-NH₂、-OH和-CH₃;

R₄选自由如下组成的组: -H、-CH₂-CH₃和-CH₃;

R₅选自由如下组成的组: ,  和  并且

R₆选自由如下组成的组: -OCH₃、OH、F、Cl、-CH₃、O-CH₂-CH₃和OCH₂-CF₃、OCHF₂、或其异构体或药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中

Z是-N;

X₁是-C=O,

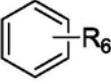
X₂是-NH;

R₁选自由如下组成的组: 卤素和-CN;

R₂选自由如下组成的组: -H和-CH₃;

R₃是-H;

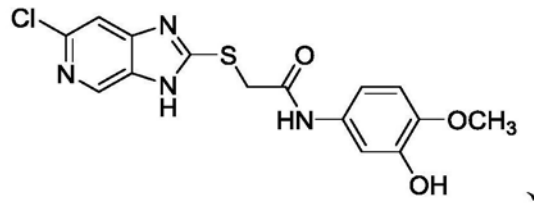
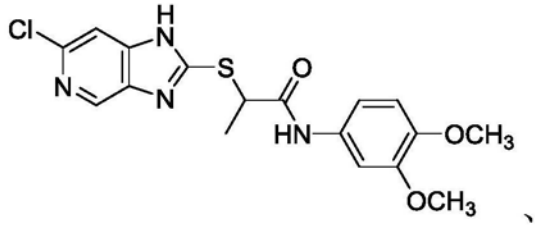
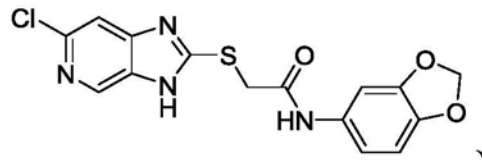
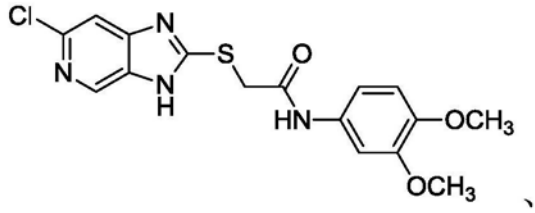
R₄是-H;

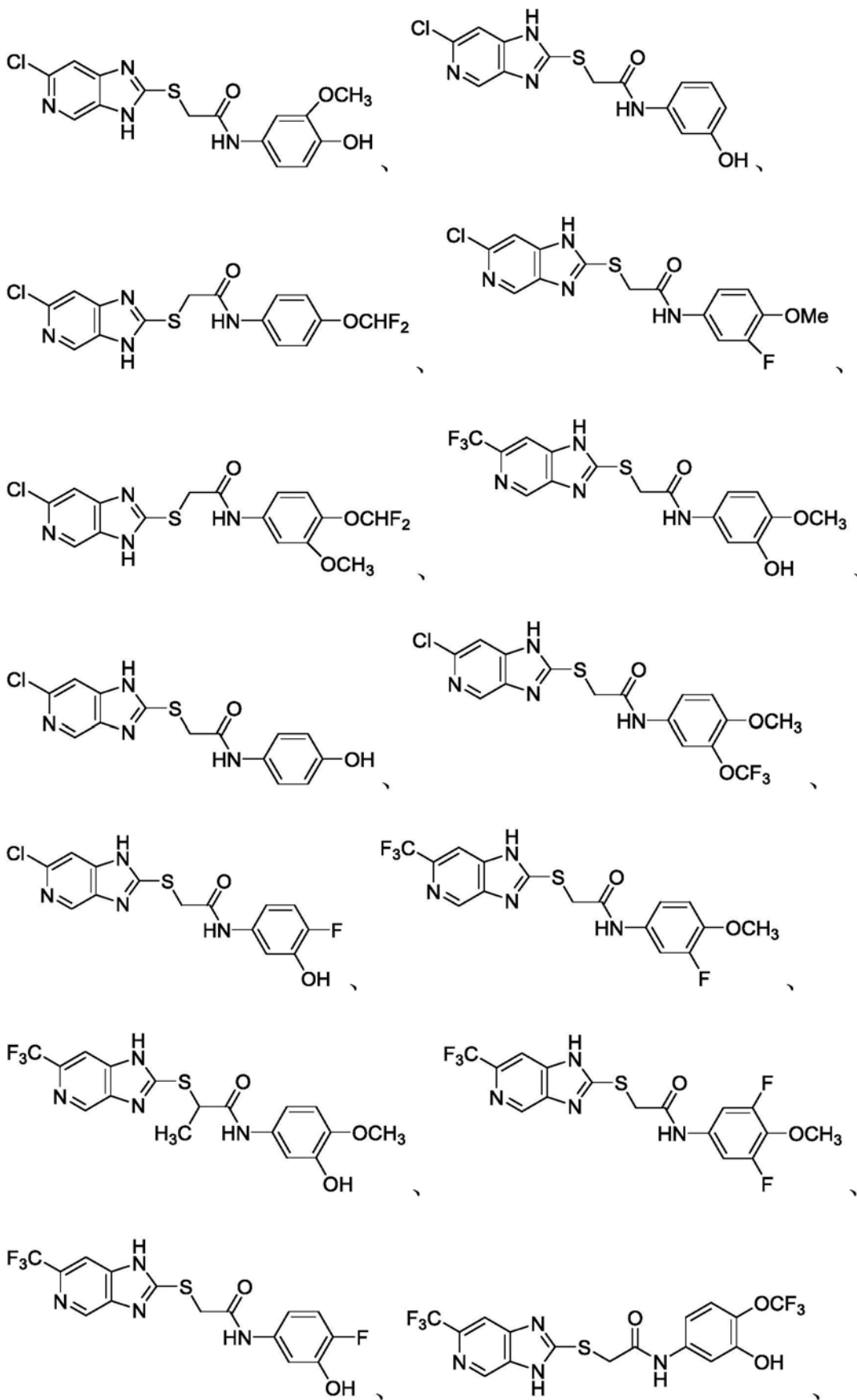
R₅是  并且

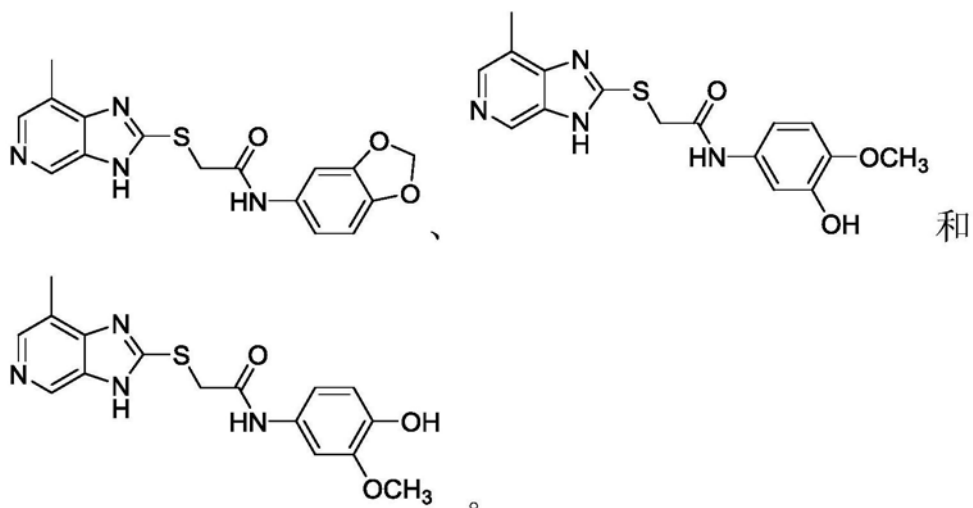
R₆选自由如下组成的组: -OCH₃和OH, 或其异构体或药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求2所述的化合物, 其中R₁选自由如下组成的组: Cl和-CN。

4. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物选自由如下组成的组:







5. 一种药物组合物,其包含治疗有效量的权利要求1所述的化合物和药学上可接受的载体。

6. 一种治疗哺乳动物的不受控制的细胞增殖病症的方法,所述方法包括给所述哺乳动物施用有效量的权利要求1所述的化合物的步骤。

7. 一种治疗哺乳动物的癌症的方法,所述方法包括给所述哺乳动物施用有效量的权利要求1所述的化合物的步骤。

取代的-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶和1H-吡咯并[2,3-c]吡啶系列的新型外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶-1 (ENPP1) 和干扰素基因刺激物 (STING) 调节剂作为癌症免疫治疗剂

背景技术

[0001] 外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶 (ENPP) 家族成员包括7种亚型, ENPP1-7, 其是II型跨膜糖蛋白或胞外酶。来自370多个蛋白质靶标的质谱分析和蛋白质组学分析结果使得细胞外蛋白质ENPP1被鉴定为表现出高水解活性的热门蛋白质之一。ATP是ENPP1的经鉴定的底物, 其水解为AMP和PPi。CD73将AMP转化为腺苷和无机磷酸盐 (PI)。动力学实验数据表明ENPP1能够水解ATP。这些外核苷酸酶参与细胞外核苷酸 (例如三磷酸、寡核苷酸) 中焦磷酸 (PPi) 和磷酸二酯键的水解, 并产生5' -单磷酸核苷。关键亚型之一, ENPP1 (浆细胞膜糖蛋白-1, PC-1) 涉及许多生理过程, 例如发育、形成和运输以及病理生理学状况。相对于正常乳腺上皮, 在乳腺癌中检测到异常ENPP1表达, 这是其在骨转移 (在约80%病例中发生)、霍奇金淋巴瘤、肝细胞癌、滤泡性淋巴瘤、胶质母细胞瘤和其它恶性肿瘤组织发展中的潜力的证据。

[0002] 最近的报道表明, 环二核苷酸 (CDN) (ENPP1的底物) 通过STING-依赖性干扰素基因激活来刺激先天免疫。与诸如抗PD-1或PD-L1的检查点抑制剂 (其是用于各种癌症的有前景的免疫治疗剂) 类似, ENPP1对STING途径激活的抑制对于肿瘤控制至关重要。此外, ENPP1的突变与多种病症有关, 包括婴儿动脉钙化 (婴儿广泛动脉钙化或GACI), 脊柱后纵韧带骨化以及胰岛素信号传导和抵抗。ENPP1在骨和软骨中高表达, 并与肺和肾纤维化有关。ENPP1的表达与星形细胞肿瘤的分级也有相关性。另一项研究报道了需要ENPP1来维持胶质母细胞瘤干细胞样细胞的未分化和增殖状态。因此, ENPP1是用于开发新型抗癌、心血管、糖尿病、肥胖和抗纤维化疗法的有吸引力的药物靶标。

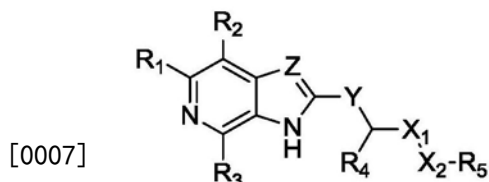
[0003] 从直接结合试验和体外细胞对MDA-MB231细胞的功效两方面进一步研究了ENPP1活性的重要性。在细胞特异性和体内实验中, 基于siRNA的ENPP1敲除显著降低了其催化活性。这些实验证明, ENPP1活性在用siRNA处理时被消除。这进一步支持该靶标在某些疾病中的有效性。最近已经表明, 内源性cGAMP的双磷酸盐类似物对ENPP1磷酸二酯酶的水解具有抗性, 特别是环二核苷酸 (CDNs) 通过抑制ENPP1活性和同时STING激活反应的机制在诱导人THP1细胞中的IFN- β 分泌方面更有效。

[0004] 有充分的证据表明, 相对于正常乳腺上皮, ENPP1在人类原发性乳腺肿瘤中显著表达, 在乳腺癌骨转移中观察到最高水平。这些数据不仅支持ENPP1在乳腺癌骨转移中的潜在作用, 也支持其作为乳腺癌的潜在预后标记。这些来自目标验证实验的结果清楚地支持了ENPP1在开发新的癌症免疫疗法中的药理学作用。

[0005] 此外, ENPP1活性也与细菌和/或病毒引起的疾病有关, 因此ENPP1的调节剂可用于治疗细菌和/或病毒疾病和病况。

发明内容

[0006] 在一方面, 本发明涉及式I的化合物:



式 I

[0008] 其中

[0009] Y是S;

[0010] Z为-H或-N;

[0011] X₁是-C=O或-NH,

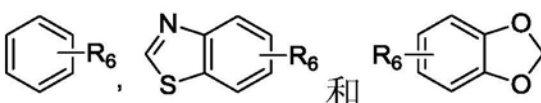
[0012] X₂是-C=O或-NH,条件是如果X₁是-C=O,则X₂是-NH;以及如果X₁是-NH,则X₂是-C=O;

[0013] R₁选自由如下组成的组:-H、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、OCH₃和-CH₃;

[0014] R₂选自由如下组成的组:-H、-NH₂、-OH和-CH₃;

[0015] R₃选自由如下组成的组:-H、-NH₂、-OH和-CH₃;

[0016] R₄选自由如下组成的组:-H、-CH₂-CH₃和-CH₃;

[0017] R₅选自由如下组成的组:  并且R₆选自由

如下组成的组:-OCH₃、OH、F、Cl、-CH₃、O-CH₂-CH₃和OCH₂-CF₃、OCHF₂、或其异构体或药学上可接受的盐。

[0018] 在一个优选实施方案中,

[0019] Z为-N;

[0020] X₁是-C=O,


[0021] X₂是-NH;

[0022] R₁选自由如下组成的组:卤素和-CN;

[0023] R₂选自由如下组成的组:-H和-CH₃;

[0024] R₃是-H;

[0025] R₄是-H;

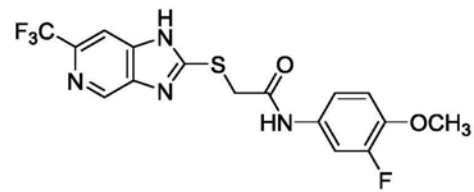
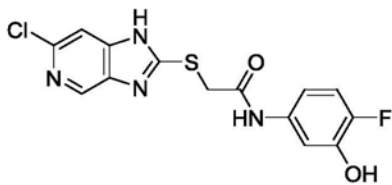
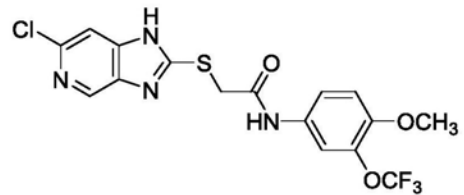
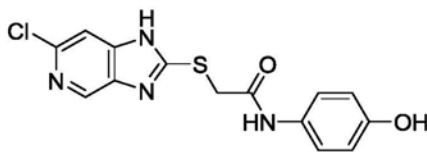
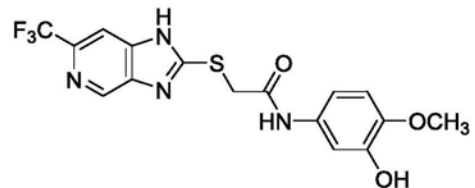
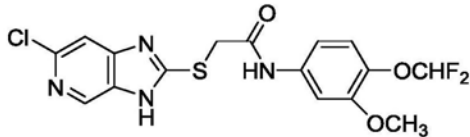
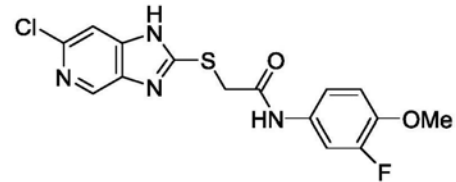
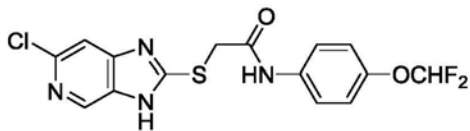
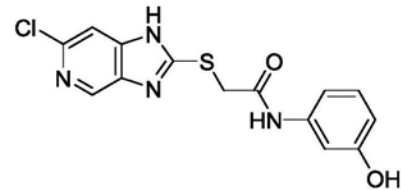
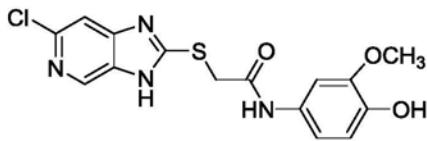
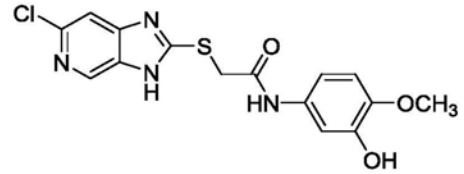
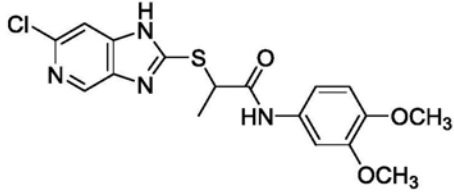
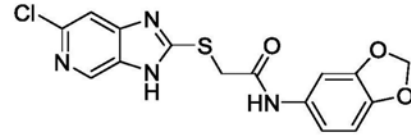
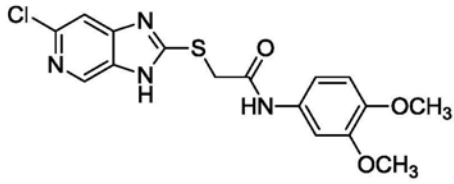
[0026] R₅是  并且

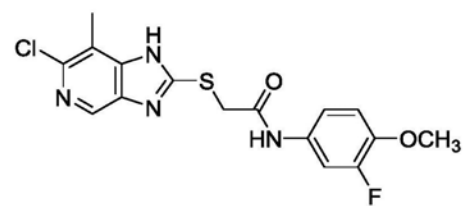
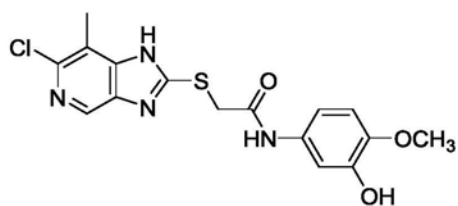
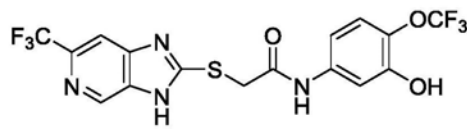
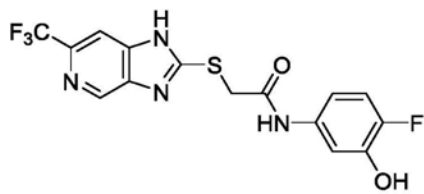
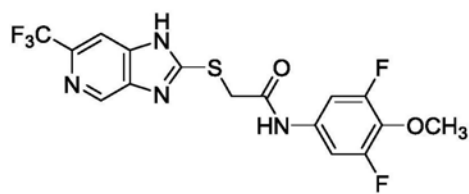
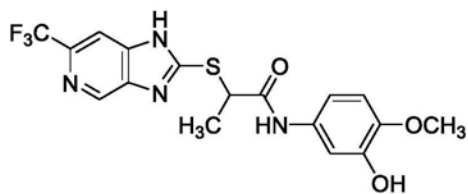
[0027] R₆选自由如下组成的组:-OCH₃和OH;

[0028] 在另一个优选的实施方案中,R₁选自由如下组成的组:-Cl和-CN。

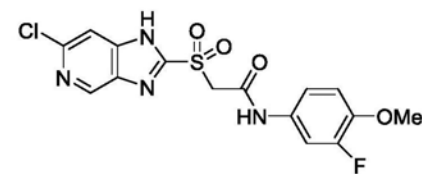
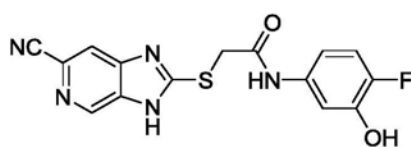
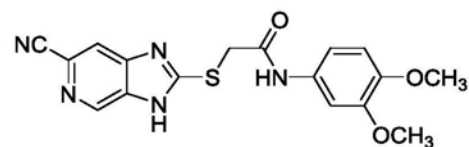
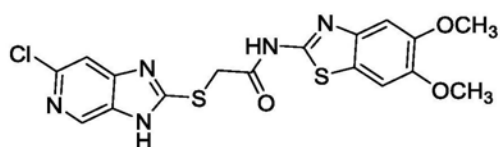
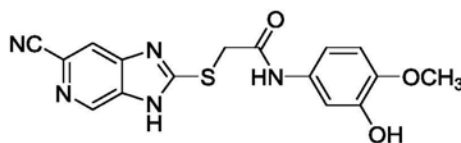
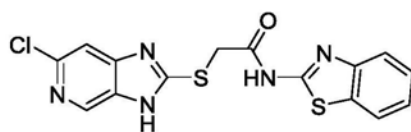
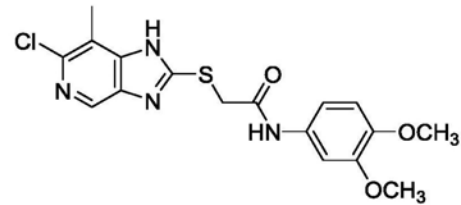
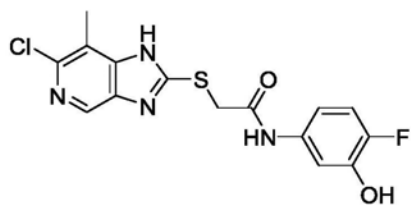
[0029] 所提供的化合物的实例包括:

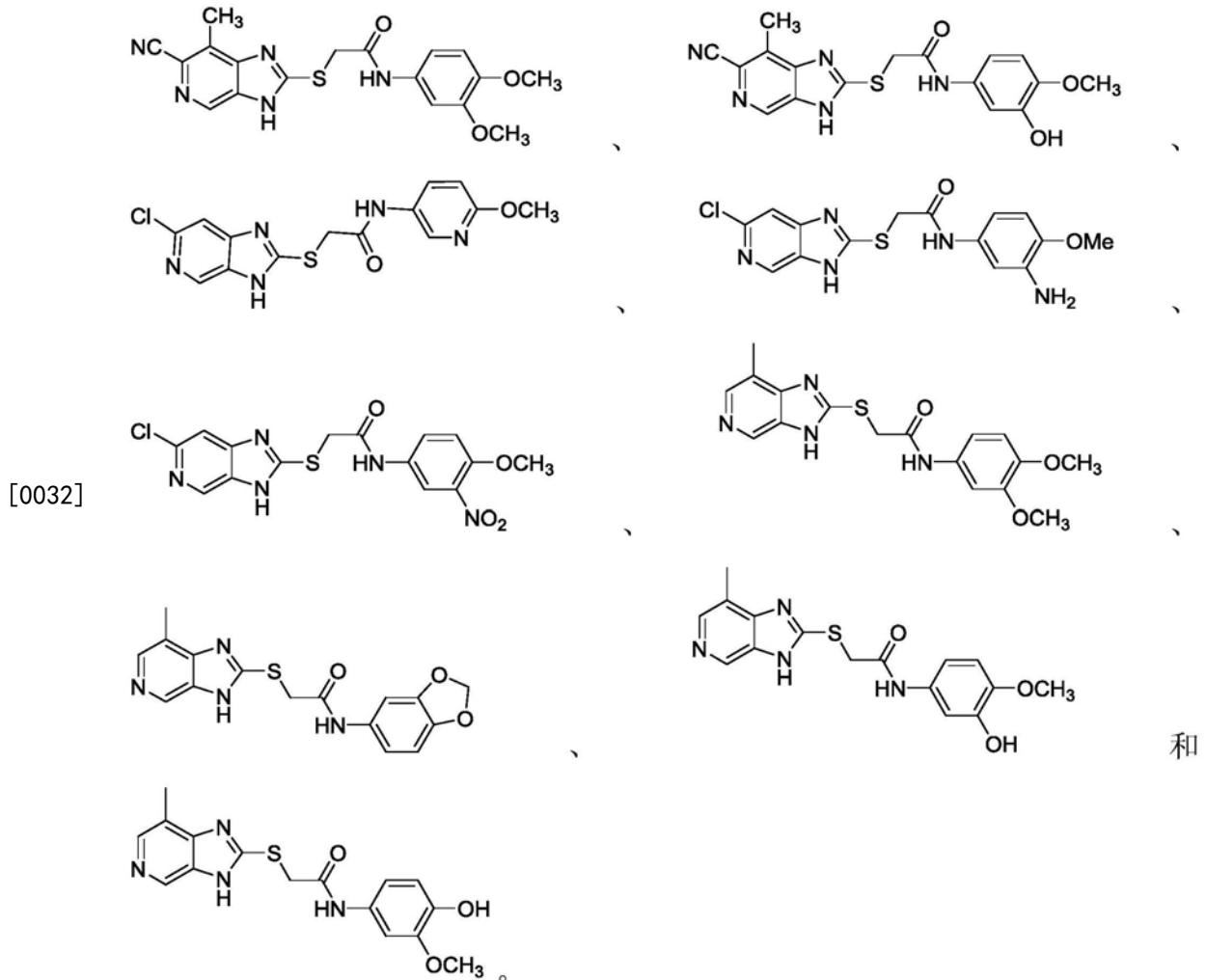
[0030]





[0031]





[0033] 本发明还包括所述化合物的水合物、溶剂合物、多晶型物、异构体、互变异构体、所述化合物的药学上可接受的盐和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0034] 本发明还提供包括所述化合物的药物制剂、药物；制备药物制剂、药物、化合物的方法；0和使用所提供的药物制剂和化合物治疗患者的方法。

[0035] 通过基于结构的计算对接和结合自由能来鉴定本发明的化合物。

[0036] 还公开了包含治疗有效量的所公开的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0037] 还公开了制备所公开的化合物的合成方法。在进一步的方面，公开了所公开的合成方法的产物。

[0038] 还公开了治疗哺乳动物中与ENPP1活性功能障碍相关的病症的方法，所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的所公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、异构体、水合物、溶剂合物或多晶型物的步骤。

[0039] 还公开了抑制哺乳动物中的ENPP1活性的方法，所述方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的至少一种所公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、异构体、水合物、溶剂合物或多晶型物的步骤。

[0040] 还公开了抑制至少一个细胞中的ENPP1活性的方法，所述方法包括使至少一个细胞与有效量的至少一种所公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、异构体、水合

物、溶剂合物或多晶型物接触的步骤。

[0041] 还公开了通过在哺乳动物中引发免疫治疗应答来治疗哺乳动物中与ENPP1活性功能障碍相关的病症的方法,包括向哺乳动物施用治疗有效量的所公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、异构体、水合物、溶剂合物或多晶型物,其中所述化合物引起有利于治疗与ENPP1活性相关的病症的免疫治疗应答。这种病症可以是,但不限于,任何类型的癌症或由细菌和/或病毒引起的任何疾病,其中涉及ENPP1活性。

[0042] 还公开了包含药学上可接受的载体和有效量的所公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、异构体、水合物、溶剂合物或多晶型物的药物组合物。

[0043] 还公开了包含至少一种所公开的化合物或其药学上可接受的盐、互变异构体、异构体、水合物、溶剂合物或多晶型物的试剂盒。

[0044] 还公开了用于制造药物的方法,所述方法包括将至少一种所公开的化合物或至少一种所公开的产品与药学上可接受的载体或稀释剂组合。在进一步的方面,本发明涉及所公开的化合物在制备用于治疗与ENPP1活性功能障碍相关的病症的药物中的用途。在进一步的方面,本发明涉及所公开的化合物在制备用于治疗不受控制的细胞增殖病症的药物中的用途。

[0045] 还公开了所公开的化合物或所公开的产品在制备用于治疗与哺乳动物中的ENPP1功能障碍相关的病症的药物中的用途。

[0046] 虽然可以在诸如系统法定类之类的特定法定类中描述和要求保护本发明的各方面,但是这仅是为了方便,并且本领域技术人员将理解,可以在任何法定类中描述和要求保护本发明的每个方面。除非另有明确说明,否则决不意味着这里阐述的任何方法或方面都需要以特定的顺序执行其步骤。因此,在方法权利要求没有在权利要求或描述中特别声明步骤将被限制为特定顺序的情况下,不旨在以任何方式推断顺序。这适用于任何可能的非表达基础的解释,包括与步骤或操作流程的安排有关的逻辑问题,从语法组织或标点符号中得出的普通含义、或说明书中描述的方面的数量或类型。

附图说明

[0047] 图1是本发明一些化合物的TMP的ENPP1抑制试验的图。

[0048] 图2A是ENPP2抑制试验中阳性对照的图。

[0049] 图2B是本发明一些化合物的ENPP2抑制试验的图。

[0050] 图3是本发明化合物的ENPP1热转变分析(Thermal Shift Assay)的图。

[0051] 图4是本发明一些化合物的ENPP1矿化分析的柱状图。

具体实施方式

[0052] A. 定义

[0053] 如本文所使用的,化合物(包括有机化合物)的命名可以使用通用名称、IUPAC、IUBMB或CAS建议的命名法来给出。当存在一个或多个立体化学特征时,可采用立体化学的Cahn-Ingold-Prelog规则来指定立体化学优先级、E/Z规范等。如果给出了名称,本领域技术人员可以通过使用命名规则对化合物结构进行系统还原,或者通过商业上可获得的软件(例如ChemDraw™(Cambridgesoft Corporation,U.S.A.))而容易地确定化合物的结构。

[0054] 除非上下文另有明确说明,如在说明书和所附权利要求中所使用的,单数形式“(a)”、“一个(an)”和“该(the)”包括复数指代物。因此,例如,提及“官能团”、“烷基”或“残基”包括两个或更多个这样的官能团、烷基或残基等的混合物。

[0055] 范围在这里可以表示为从“大约”一个特定值,和/或到“大约”另一个特定值。当表达这样的范围时,另一方面包括从一个特定值和/或到另一个特定值。类似地,当通过使用先行词“约”将值表示为近似值时,应当理解,特定值形成另一个方面。进一步理解,每个范围的端点相对于另一个端点以及独立于另一个端点都是重要的。还应当理解,本文公开了许多值,并且除了该值本身之外,每个值在本文中也被公开为“大约”该特定值。例如,如果公开了值“10”,则还公开了“约10”。还应当理解,还公开了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则还公开了11、12、13和14。

[0056] 说明书和结论性权利要求中对组合物中特定元素或组分的重量份数的引用表示该元素或组分与组合物或制品中表示重量份数的任何其它元素或组分之间的重量关系。因此,在含有2重量份组分X和5重量份组分Y的化合物中,X和Y以2:5的重量比存在,并且以这样的比率存在,而不管该化合物中是否含有另外的组分。

[0057] 除非有相反明确说明,否则组分的重量百分比(wt.%)是基于其中包括该组分的制剂或组合物的总重量。

[0058] 如本文所使用的,术语“ENPP1”是指外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶。

[0059] 如本文所使用的,术语“任选的”或“任选地”意味着随后描述的事件或情况可以发生或可以不发生,并且该描述包括所述事件或情况发生的情况和不发生的情况。

[0060] 如本文所用,术语“受试者”可以是脊椎动物,例如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此,本文公开的方法的受试者可以是人、非人灵长类、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语不表示特定年龄或性别。因此,成人和新生儿受试者以及胎儿(无论是男性还是女性)旨在被覆盖。在一方面,受试者是哺乳动物。“患者”是指患有疾病或病症的受试者。术语“患者”包括人类和兽类受试者。在所公开的方法的一些方面,在施用步骤之前,受试者已经被诊断为需要治疗与ENPP1功能障碍相关的不受控制的细胞增殖的病症。在所公开的方法的一些方面,在施用步骤之前,受试者已经被诊断为需要抑制ENPP1。

[0061] 如本文所用,术语“治疗”是指具有治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或病症的目的的患者的医疗管理。该术语包括主动治疗,即,特别针对疾病、病理状况或病症的改善的治疗,并且还包括病因治疗,即,针对消除相关疾病、病理状况或病症的原因的治疗。此外,该术语包括姑息治疗,即旨在缓解症状而不是治愈疾病、病理状况或病症的治疗;预防性治疗,即旨在最小化或部分或完全抑制相关疾病、病理状况或病症发展的治疗;和支持性治疗,即用于补充另一种针对相关疾病,病理状况或病症改善的特定治疗的治疗。在各个方面,术语涵盖对受试者的任何治疗,包括哺乳动物(例如,人),并且包括:(i)防止在可能易患所述疾病但尚未被诊断为患有所述疾病的受试者中发生所述疾病;(ii)抑制所述疾病,即阻止其发展;或(iii)缓解所述疾病,即引起所述疾病消退。在一方面,所述受试者是哺乳动物,例如灵长类动物,并且在进一步的方面,所述受试者是人。术语“受试者”还包括家养动物(例如,猫、狗等)、牲畜(如牛、马、猪、绵羊、山羊等)和实验动物(例如,小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇、斑马鱼等)。

[0062] 如本文所使用的,术语“预防(prevent)”或“预防(preventing)”是指排除、避免、

消除、预防、停止或阻碍某些事情发生,特别是通过预先行动。应理解,在本文中使用“减少”、“抑制”或“防止”的情况下,除非另有明确说明,否则另外两个词语的使用也被明确地公开。

[0063] 如本文所用,术语“确诊”是指已经由技术人员(例如,医师)进行身体检查,并且发现具有可以通过本文公开的化合物、组合物或方法进行诊断或治疗的病症。例如,“确诊为患有不受控制的细胞增殖病症”是指已经由技术人员(例如医师)进行了身体检查,并且发现患有可以通过抑制ENPP1的化合物或组合物来诊断或治疗的病症。作为另一个实例,“确诊为需要抑制ENPP1”是指已经由技术人员(例如,医师)进行身体检查,并且发现具有由ENPP1功能障碍表征的病况。如本文所讨论的,这种诊断可以涉及病症,例如不受控制的细胞增殖、癌症等的病症。例如,“确诊为需要治疗与ENPP1功能障碍相关的一种或多种不受控制的细胞增殖病症”是指已经由技术人员(例如,医师)进行身体检查,并且发现具有与ENPP1功能障碍相关的一种或多种不受控制的细胞增殖的病症。

[0064] 如本文所使用的,短语“被鉴定为需要治疗病症”等是指基于治疗疾病的需要选择受试者。例如,基于由技术人员进行的早期诊断,受试者可以被鉴定为具有治疗病症(例如,与ENPP1的功能障碍相关的病症)的需要,并且然后对该病症进行治疗。在一方面,可以预期的是,该鉴定可以由不同于做出诊断的人的人来执行。在进一步的方面,还可以预期的是,所述施用可以由随后进行施用的人进行。

[0065] 如本文所用,术语“施用(administering)”和“施用(administration)”可指向受试者提供药物制剂的任何方法。这些方法是本领域技术人员熟知的,包括但不限于口服施用、透皮施用、吸入施用、经鼻施用、局部施用、阴道内施用、眼部施用、耳内施用、脑内施用、直肠施用,舌下施用、经颊施用、尿道内施用和胃肠外施用,包括可注射的,如静脉内施用、动脉内施用、肌内施用和皮下施用。施用可以是连续的或间歇的。在各个方面,制剂可以治疗性施用;即,用于治疗现有的疾病或病症。在进一步的各个方面,制剂可以预防性施用;即,为了预防疾病或病症而施用。

[0066] 这里使用的术语“接触”是指将所公开的化合物和细胞、靶受体或其他生物实体结合在一起,使得该化合物能够直接地(即通过与靶标本身相互作用),或者间接地(即通过与靶标活性所依赖的另一种分子、辅因子、因子或蛋白质相互作用)影响靶标(例如受体、细胞等)的活性。

[0067] 如本文所用,术语“有效量”和“剂量有效的”是指足以实现所需结果或不期望的状况产生影响的量。例如,“治疗有效量”是指足以实现所需治疗结果或不期望症状产生影响但通常不足以引起不良副作用的量。任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所用的具体成分;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间;施用途径;所用特定化合物的排泄速率;治疗的持续时间;与所使用的特定化合物和医学领域中众所周知的类似因素组合或同时使用的药物。例如,本领域技术人员在低于达到所需治疗效果所需水平的水平下开始化合物的剂量,并逐渐增加剂量直到达到所需效果。如果需要,为了施用的目的,可以将有效日剂量分成多个剂量。因此,单剂量组合物可以包含这样的量或其约数以组成日剂量。在有禁忌症的情况下,剂量可由个体医师调整。剂量可以变化,并且可以每天一次或多次施用,持续一天或几天。可以在文献中可以找到给定类别药物产品的适当剂量的指南。在进一步的各个方面,制剂

可以“预防有效量”施用；即有效预防疾病或病症的量。

[0068] 本文所用的“EC₅₀”是指50%激动或激活生物过程或过程组分(包括蛋白质、亚单位、细胞器、核糖核蛋白等)所需的物质(如化合物或药物)的浓度。在一方面,如本文其他地方进一步定义的,EC₅₀可指体内50%激动或激活所需的物质的浓度。在进一步的方面,EC₅₀是指引起基线和最大响应之间的一半响应的激动剂或激活剂的浓度。

[0069] 本文所用的“IC₅₀”是指使生物过程或过程组分(包括蛋白质、亚单位、细胞器、核糖核蛋白等)抑制50%所需的物质(如化合物或药物)的浓度。例如,如本文别处进一步定义的,IC₅₀可以指50%体内抑制或体外测量的抑制所需的物质浓度。或者,IC₅₀是指物质的半数最大(50%)抑制浓度(IC)。可以在诸如AN3 CA、BT-20、BT-549、HCT 116、HER218、MCF7、MDA-MB-231、MDA-MB-235、MDA-MB-435S、MDA-MB-468、PANC-1、PC-3、SK-N-MC、T-47D、和U-87 MG细胞系中测量抑制。

[0070] 术语“药学上可接受的”描述的是不在生物学上或其他方面不期望的材料,即,即不会引起不可接受的不良生物效应或以有害的方式相互作用。

[0071] 本文所用的术语“稳定的”是指当经受允许其生产、检测以及在某些方面其回收、纯化和用于本文公开的一个或多个目的的条件时基本上没有改变的化合物。

[0072] 如本文所用,术语“衍生物”是指具有衍生自母体化合物(例如,本文所公开的化合物)结构的化合物,并且其结构与本文所公开的化合物足够相似,并且基于该相似性,本领域技术人员预期其表现出与所要求保护的化合物相同或相似的活性和效用,或者作为前体诱导与所要求保护的化合物相同或相似的活性和效用。示例性衍生物包括母体化合物的盐、酯、酰胺、酯或酰胺的盐、和N-氧化物。

[0073] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指无菌水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液,以及用于在使用前重新配制成无菌注射溶液或分散体的无菌粉末。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其合适的混合物、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯如油酸乙酯。可以保持适当的流动性,例如,通过使用包衣材料如卵磷脂,通过在分散体的情况下维持所需粒度,以及通过使用表面活性剂。这些组合物还可以包含佐剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包括各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保防止微生物的作用。还希望包括等渗剂,如糖、氯化钠等。可注射药物形式的延长吸收可通过包含延迟吸收的剂(如单硬脂酸铝和明胶)来实现。通过在可生物降解聚合物(例如聚丙交酯-聚乙交酯、聚(原酸酯)和聚(酸酐))中形成药物的微囊基质来制备可注射的储库形式。根据药物与聚合物的比例,以及所采用的具体聚合物的性质,可以控制药物释放的速率。储库注射制剂也可通过将药物包埋在与身体组织相容的脂质体或微乳剂中来制备。可注射制剂可被灭菌,例如通过细菌截留过滤器过滤或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,所述无菌固体组合物可在使用之前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。合适的惰性载体可以包括糖,例如乳糖。期望地,至少95重量%的活性成分颗粒具有在0.01至10微米范围内的有效粒度。

[0074] 如在说明书和结论性权利要求中使用的,化学物质的残基是指作为特定反应方案或后续制剂或化学产物中的化学物质的所得产物的部分,而不管该部分是否实际上是从化学物质中获得的。因此,聚酯中的乙二醇残基指的是聚酯中的一个或多个-OCH₂CH₂O-单元,

而与乙二醇是否用于制备聚酯无关。类似地,聚酯中的癸二酸残基是指聚酯中的一个或多个 $-CO(CH_2)_8CO-$ 部分,而与该残基是否是通过癸二酸或其酯反应获得聚酯而获得无关。

[0075] 如本文所用,术语“取代的”预期包括有机化合物的所有允许的取代基。在广义的方面,允许的取代基包括有机化合物的非环和环状、支链和无支链、碳环和杂环以及芳族和非芳族取代基。说明性的取代基包括例如下面描述的那些。对于合适的有机化合物,允许的取代基可以是一个或多个,并且相同或不同。出于本公开的目的,杂原子(如氮)可具有氢取代基和/或本文所述的满足杂原子化合价的有机化合物的任何允许的取代基。本公开并非旨在以任何方式受限于有机化合物的允许的取代基。同样,术语“取代”或“被……取代”包括隐含的条件,即这种取代符合取代的原子和取代基的允许的化合价,并且该取代导致稳定的化合物,例如不会自发经历例如重排、环化、消除等转化的化合物。还预期,在某些方面,除非明确指出相反的情况,单独的取代基可以进一步任选被取代(即,进一步被取代或未被取代)。

[0076] 在定义各种术语时,“A¹”、“A²”、“A³”和“A⁴”在本文中用作表示各种特定取代基的通用符号。这些符号可以是任何取代基,不限于本文公开的那些,并且当它们在一个实例中被定义为某些取代基时,它们在另一个实例中可以被定义为其它一些取代基。

[0077] 本文使用的术语“烷基”是具有1至24个碳原子的支链或无支链的饱和烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。烷基可以是环状的或非环状的。烷基可以是支链的或非支链的。烷基也可以是取代的或未取代的。例如,烷基可以被一个或多个基团取代,所述基团包括但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代或硫醇。“低级烷基”基团是含有1-6个(例如1-4个)碳原子的烷基基团。

[0078] 例如,“C1-C3烷基”基团可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基和环丙基,或选自其子集。在某些方面,“C1-C3烷基”基团可以任选被进一步取代。作为另一实例,“C1-C4烷基”基团可选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基和环丁基,或选自其子集。在某些方面,“C1-C4烷基”基团可以任选被进一步取代。为另一实例,“C1-C6烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷和环己烷,或其子集。在某些方面,“C1-C6烷基”基团可任选被进一步取代。作为另一实例,“C1-C8烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷、环己烷、庚烷、环庚烷、辛烷和环辛烷,或其子集。在某些方面,“C1-C8烷基”基团可以任选被进一步取代。作为另一实例,“C1-C12烷基”基团可以选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、叔戊基、新戊基、环戊基、正己基、异己基、3-甲基戊烷、2,3-二甲基丁烷、新己烷、环己烷、庚烷、环庚烷、辛烷、环辛烷、壬烷、环壬烷、癸烷、环癸烷、十一烷、环十一烷、十二烷和环十二烷,或其子集。在某些方面,“C1-C12烷基”基团可以任选被进一步取代。

[0079] 在整个说明书中,“烷基”通常用于指未取代的烷基和取代的烷基;然而,取代烷基

在本文中还通过鉴定烷基上的特定取代基而被特别提及。例如，术语“卤代烷基 (halogenated alkyl)”或“卤代烷基 (haloalkyl)”具体地是指被一个或多个卤化物 (例如氟、氯、溴或碘) 取代的烷基。如下所述，术语“烷氧基烷基”具体地是指被一个或多个烷氧基取代的烷基。如下所述，术语“烷基氨基”具体地是指被一个或多个氨基取代的烷基，等等。当在一种情况下使用“烷基”而在另一种情况下使用诸如“烷基醇”的特定术语时，这并不意味着术语“烷基”不指代诸如“烷基醇”等的特定术语。

[0080] 这种做法也适用于本文描述的其他基团。也就是说，虽然术语如“环烷基”既指未取代的环烷基部分，也指取代的环烷基部分，此外，取代的部分可以在本文中具体确定；例如，特定的取代环烷基可以被称为例如“烷基环烷基”。类似地，取代的烷氧基可以特定地被称为例如“卤代烷氧基”，特定的取代烯基可以是例如“烯基醇”等。同样，使用通用术语 (如“环烷基”) 和特定术语 (如“烷基环烷基”) 的做法并不意味着该通用术语不包括该特定术语。

[0081] 本文使用的术语“环烷基”是由至少三个碳原子组成的非芳香族碳基环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。术语“杂环烷基”是如上定义的一种环烷基，并且包括在术语“环烷基”的含义内，其中该环的至少一个碳原子被杂原子 (例如但不限于氮、氧、硫或磷) 取代。环烷基和杂环烷基可以是取代的或未取代的。环烷基和杂环烷基可以被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代、腈、磺酰胺或硫醇。

[0082] 本文使用的术语“芳基”是含有任何碳基芳族基团的基团，包括但不限于苯、萘、苯基、联苯、苯氧基苯等。术语“芳基”还包括杂芳基，其被定义为包含芳族基团的基团，该芳族基团具有至少一个结合在芳族基团的环内的杂原子。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷。同样，术语“非杂芳基”，也包括在术语“芳基”中，定义含有不含杂原子的芳基的基团。芳基可以是取代的或未取代的。芳基可以被一个或多个基团取代，所述基团包括但不限于如本文所述的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤素、羟基、酮、叠氨基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧代、腈、磺酰胺或硫醇。术语“联芳基”是特定类型的芳基，包括在“芳基”的定义中。联芳基是指两个芳基通过稠环结构连接在一起 (如在萘中)，或者通过一个或多个碳-碳键连接在一起 (如在联苯中)。

[0083] 如本文所用，术语“卤素”、“卤化物”和“卤”是指卤素氟、氯、溴和碘。还可以预期的是，在各个方面中，卤素可以选自氟、氯、溴和碘。例如，卤素可选自氟、氯和溴。作为另一实例，卤素可选自氟和氯。作为另一实例，卤素可选自氯和溴。作为另一实例，卤素可选自溴和碘。作为另一实例，卤素可选自氯、溴和碘。在一方面，卤素可以是氟。在进一步的方面，卤素可以是氯。在又进一步的方面，卤素是溴。在又进一步的方面，卤素是碘。

[0084] 还预期在某些方面，假卤素 (例如，三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯等) 可以用来代替卤素。例如，在某些方面，卤素可以被假卤素取代。作为另一个实例，假卤素可以选自三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和对溴苯磺酸酯。在一个方面，假卤素是三氟甲磺酸酯。在进一步的方面，假卤素是甲磺酸酯。在进一步的方面，假卤素为甲苯磺酸盐。在进一步的方面，假卤素为对溴苯磺酸酯。

[0085] 如本文所用，术语“杂环”是指单环和多环芳族或非芳族环体系，其中至少一个环成员不是碳。杂环包括氮杂环丁烷、二噁烷、咪唑、咪唑、异噻唑、异噻唑、吗啉、噁唑、噁唑

(包括1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑和1,3,4-噁二唑)、哌嗪、哌啶、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、吡咯烷、四氢呋喃、四氢吡喃、四嗪(包括1,2,4,5-四嗪)、四唑(包括1,2,3,4-四唑和1,2,4,5-四唑)、噻二唑(包括1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑和1,3,4-噻二唑)、噻唑、噻吩、三嗪(包括1,3,5-三嗪和1,2,4-三嗪)、三唑(包括1,2,3-三唑、1,3,4-三唑)等。

[0086] 如本文所用,术语“羟基”由下式表示—OH。

[0087] 如本文所用的“R¹”、“R²”、“R³”、“Rⁿ”(其中n是整数)可以独立地具有一个或多个上述基团。例如,如果R¹是直链烷基,则烷基的氢原子之一可以任选地被羟基、烷氧基、烷基、卤化物等取代。根据所选择的基团,第一基团可以结合在第二基团中,或者,第一基团可以侧悬(即,连接)到第二基团。例如,对于短语“包含氨基的烷基”,氨基可以结合在烷基的主链内。或者,氨基可以连接到烷基的主链上。被选择的(一个或多个)基团的性质将确定第一基团是否被嵌入或连接到第二基团。

[0088] 如本文所述,本发明的化合物可以包含“任选取代的”部分。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,意味着指定部分的一个或多个氢被合适的取代基取代。除非另有说明,“任选取代的”基团可以在该基团的每个可取代位置具有合适的取代基,并且当任何给定结构中的一个以上位置可以被选自特定基团的一个以上取代基取代时,该取代基可以在每个位置相同或不同。本发明设想的取代基的组合优选是那些导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些。还可以预期的是,在某些方面,除非有相反的确切说明,各个取代基可以进一步任选地被取代(即,被进一步取代或未被取代)。

[0089] 本文所述的化合物可以含有一个或多个双键,并且因此可能产生顺式/反式(E/Z)异构体,以及其它构象异构体。除非有相反的说明,本发明包括所有这些可能的异构体,以及这些异构体的混合物。

[0090] 除非有相反的说明,带有仅显示为实线而非楔形或虚线的化学键的分子式考虑了每种可能的异构体(例如每种对映异构体和非对映异构体),以及异构体的混合物(例如外消旋或部分消旋混合物)。本文所述的化合物可以含有一个或多个不对称中心,并且因此可能产生非对映异构体和光学异构体。除非有相反的说明,本发明包括所有这些可能的非对映异构体以及它们的外消旋混合物、它们基本上纯的拆分对映异构体、所有可能的几何异构体及其药学上可接受的盐。还包括立体异构体的混合物,以及分离的特定立体异构体。在用于制备这些化合物的合成过程中,或者在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化过程中,这些过程的产物可以是立体异构体的混合物。

[0091] 许多有机化合物以具有旋转平面偏振光的平面的能力的光学活性形式存在。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用来表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物对平面偏振光的旋转符号,用(-)或l表示该化合物是左旋的。以(+)或d为前缀的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些化合物(称为立体异构体)是相同的,除了它们是彼此不可重叠的镜像之外。特定的立体异构体也可以称为对映异构体,这种异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物。

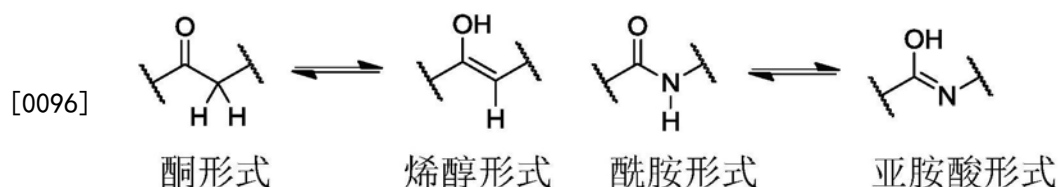
[0092] 本文所述的许多化合物可以具有一个或多个手性中心,因此可以以不同的对映体形式存在。如果需要,可以用星号(*)表示手性碳。当手性碳的键在所公开的式中被描绘为直线时,应该理解手性碳的(R)和(S)构型,以及因此对映异构体及其混合物都包含在式中。

如本领域所使用的,当期望指定关于手性碳的绝对构型时,手性碳的一个键可以被描绘为楔形(键合至平面上方的原子),并且另一个键可以被描绘为一系列或楔形的短平行线(键合至平面下方的原子)。Cahn-Ingold-Prelog系统可用于将(R)或(S)构型分配给手性碳。

[0093] 本文所述的化合物包含天然同位素丰度和非天然丰度的原子。所公开的化合物可以是与所述化合物相同的同位素标记的或同位素取代的化合物,但是事实上一个或多个原子被原子量或质量数不同于通常在自然界中发现的原子质量或质量数的原子取代。可以结合到本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。化合物进一步包括其前药,并且包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐在本发明的范围内。本发明的某些同位素标记的化合物,例如包含放射性同位素(如 ^3H 和 ^{14}C)的那些化合物,可用于药物和/或基质组织分布测定。氘化同位素(即 ^2H)和碳-14同位素(即 ^{14}C)因它们易于制备和可检测性而特别优选。此外,用较重的同位素(如氘(即 ^2H))替代可提供某些治疗优势,这些优势源于更高的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求,并且因此在一些情况下可能是优选的。本发明的同位素标记的化合物和其前体药物通常可以通过以下方法制备:用容易获得的同位素标记的试剂代替非同位素标记的试剂。

[0094] 本发明中所述的化合物可以作为溶剂合物存在。在一些情况下,用于制备溶剂合物的溶剂是水溶液,然后该溶剂合物通常被称为水合物。所述化合物可以作为水合物存在,其可以例如通过从溶剂或从水溶液中结晶而获得。就此而言,一个、两个、三个或任意数量的溶剂合物或水分子可以与根据本发明的化合物结合以形成溶剂合物和水合物。除非有相反的说明,本发明包括所有这些可能的溶剂合物。

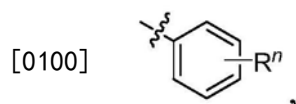
[0095] 还应当理解,本文所述的某些化合物可以作为互变异构体的平衡态存在。例如,具有 α -氢的酮可以以酮形式和烯醇形式的平衡态存在。



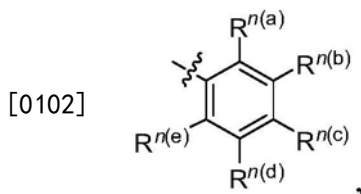
[0097] 同样,具有N-氢的酰胺可以以酰胺形式和亚胺酸形式的平衡态存在。除非有相反的说明,否则本发明包括所有这些可能的互变异构体。

[0098] 已知的是,化学物质形成以不同有序状态存在的固体,其被称为多晶型形式(form)或变体(modification)。多晶型物的不同变体可以在它们的物理性质方面有很大的不同。根据本发明的化合物可以以不同的多晶型形式存在,同时特定的变体可能是亚稳态的。除非有相反的说明,否则本发明包括所有这样的可能的多晶型形式。

[0099] 在一些方面,化合物的结构可以由下式表示:



[0101] 其被理解为等同于式:



[0103] 其中 n 通常是整数。也就是说, R^n 被理解为代表五个独立的取代基: $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ 。“独立的取代基”是指每个 R 取代基可以独立地被定义。例如,如果在一个实例中, $R^{n(a)}$ 是卤素,那么在该情况下, $R^{n(b)}$ 不一定是卤素。

[0104] 本文公开的某些材料、化合物、组合物和组分可以通过商业途径获得,或者使用本领域技术人员通常已知的技术容易地合成。例如,用于制备所公开的化合物和组合物的起始材料和试剂可以从商业供应商(如Sigma-Aldrich化学公司(Milwaukee,WI.)、Acros Organics(Morris Plains,NJ)、Fisher Scientific(Pittsburgh,PA.)、或Sigma(St.Louis,MO.))处获得,或通过本领域技术人员已知的方法,按照参考文献(如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17(John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40(John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); and Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989))中阐述的程序制备。

[0105] 除非另外明确地陈述,否则绝不意图将本文中所阐述的任何方法解释为要求以特定顺序执行其步骤。因此,在方法权利要求实际上没有叙述其步骤所遵循的顺序,或者在权利要求或说明书中没有特别声明这些步骤将被限制到特定的顺序的情况下,在任何方面都无意于推断出顺序。这适用于解释任何可能的非明示基础,包括:关于步骤安排或操作流程的逻辑问题;源自语法组织或标点符号的简单含义;和说明书中描述的实施方案的数量或类型。

[0106] 公开了用于制备本发明的组合物的组分以及将在本文公开的方法内使用的组合物本身。本文公开了这些和其他材料,并且应当理解,当公开这些材料的组合、子集、相互作用、组别等时,虽然不能明确公开这些化合物的各种单独的和集体的组合和排列的具体参考,但是本文具体考虑和描述了每一种。例如,如果公开和讨论了特定的化合物,并且讨论了可以对包括该化合物在内的许多分子进行的许多修饰,则特别考虑的是该化合物的每一种组合和排列以及可能的修饰,除非有相反的确切说明。因此,如果公开了一类分子A、B和C,以及一类分子D、E和F,并且公开了一个组合分子的例子,A-D,那么即使每一个没有被单独记载,每一个也被单独或集体地考虑为意指组合,认为A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E和C-F被公开了。同样地,还公开了这些的任何子集或组合。因此,例如,将认为A-E、B-F和C-E的子组被公开了。该概念适用于本申请的所有方面,包括但不限于制造和使用本发明的组合物的方法中的步骤。因此,如果有多种可以执行的附加步骤,可以理解,这些附加步骤中的每一个可以用本发明的方法的任何特定实施方案或实施方案的组合来执行。

[0107] 应理解,本文公开的组合物具有某些功能。本文公开了用于执行所公开的功能的某些结构要求,并且应当理解,存在可以执行与所公开的结构相关的相同功能的各种结构,并且这些结构通常将实现相同的结果。

[0108] B. 化合物

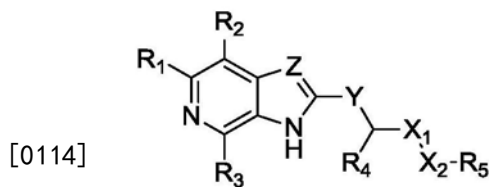
[0109] 在一个方面,本发明涉及用作ENPP1抑制剂的化合物。此外,在一个方面,本发明的化合物可用于治疗不受控制的细胞增殖的病症。在进一步的方面,不受控制的细胞增殖的病症是癌症或肿瘤。在又进一步的方面,不受控制的细胞增殖的病症与ENPP1功能障碍相关,如本文进一步描述的。

[0110] 在另一个方面,本发明的化合物可用于治疗细菌或病毒来源的疾病。因此,在一个方面,本发明提供了治疗由细菌或病毒引起的疾病的方法,包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物。

[0111] 预期每个公开的衍生物可以任选地被进一步取代。还预期任何一种或多种衍生物可以任选地从本发明中被省略。应当理解,所公开的化合物可以通过所公开的方法提供。还应当理解,所公开的化合物可以用于所公开的使用方法中。

[0112] 1. 结构

[0113] 在一个方面,本发明涉及式I的化合物:



式 I

[0115] 其中

[0116] Y是S;

[0117] Z是-H或-N;

[0118] X₁是-C=O或-NH,

[0119] X₂是-C=O或-NH,条件是如果X₁是-C=O,则X₂是-NH;以及如果X₁是-NH,则X₂是-C=O;

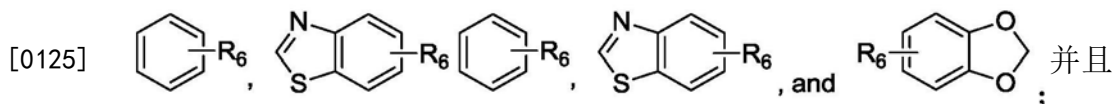
[0120] R₁选自由如下组成的组:-H、卤素、-OCF₃、-CF₃、-CN、OCH₃和-CH₃;

[0121] R₂选自由如下组成的组:-H、-NH₂、-OH和-CH₃;

[0122] R₃选自由如下组成的组:-H、-NH₂、-OH和-CH₃;

[0123] R₄选自由如下组成的组:-H、-CH₂-CH₃和-CH₃;

[0124] R₅选自由如下组成的组:



[0126] R₆选自由如下组成的组:-OCH₃、OH、F、Cl、-CH₃、O-CH₂-CH₃和OCH₂-CF₃、OCHF₂,

[0127] 或其异构体或其药学上可接受的盐。

[0128] 在一个优选实施方案中,

[0129] Z是-N;

[0130] X₁是-C=O;


[0131] X₂是-NH;

[0132] R₁选自自由如下组成的组:卤素和-CN;

[0133] R₂选自自由如下组成的组:-H和-CH₃;

[0134] R₃是-H;

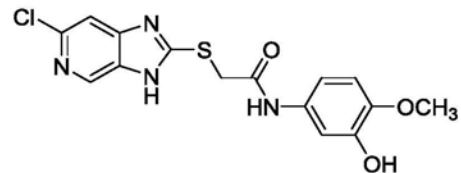
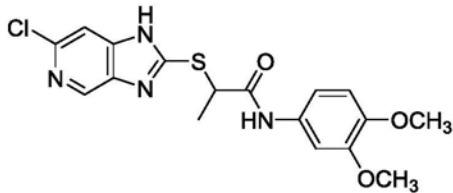
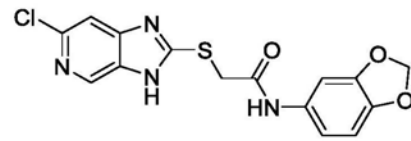
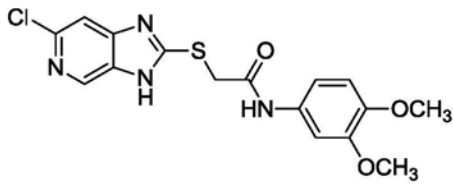
[0135] R₄是-H;

[0136] R₅是  R₆ 并且

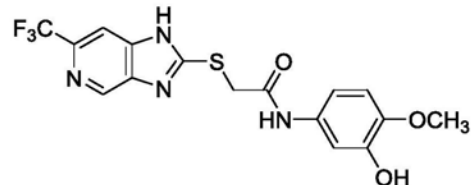
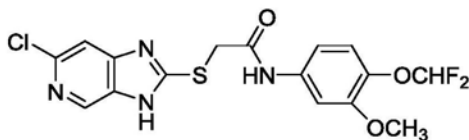
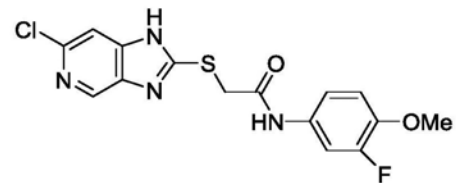
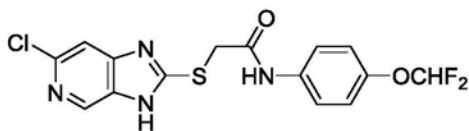
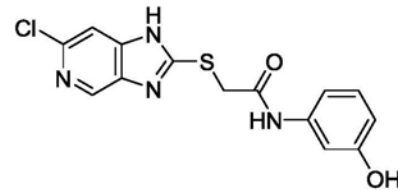
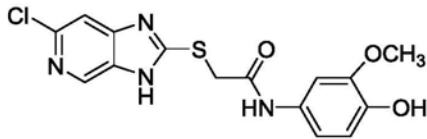
[0137] R₆选自自由如下组成的组:-OCH₃和OH。

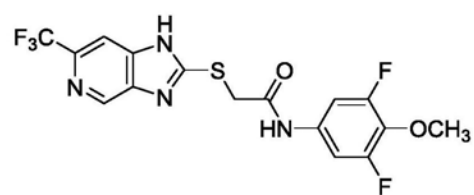
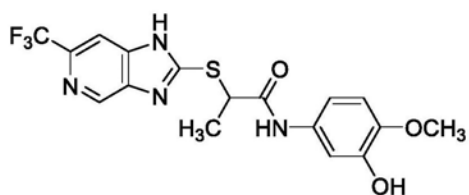
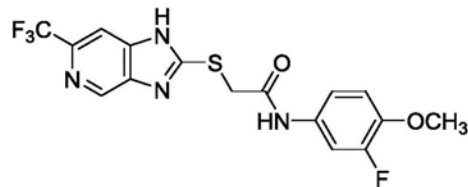
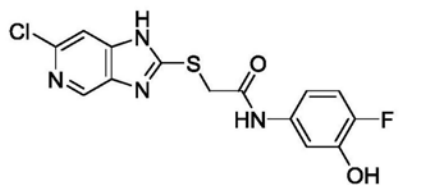
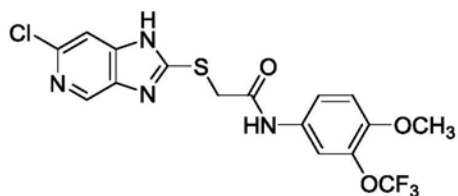
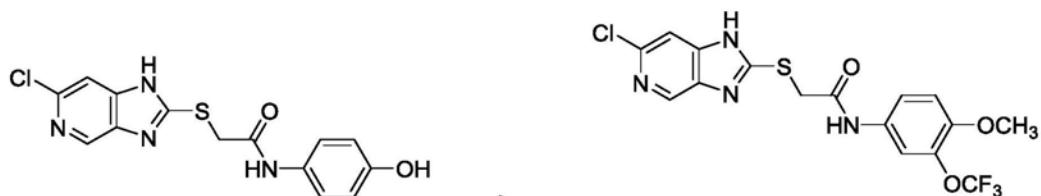
[0138] 在另一个优选的实施方案中,R₁选自自由如下组成的组:-Cl和-CN。

[0139] 所提供的化合物的实例包括:

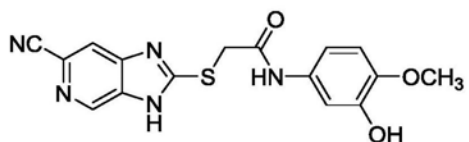
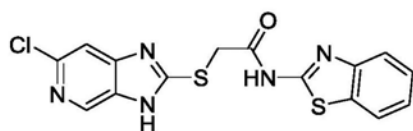
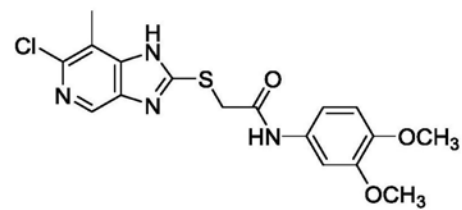
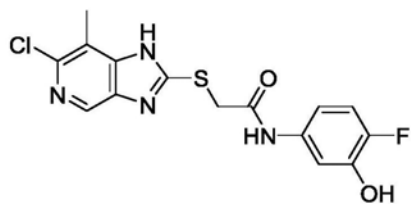
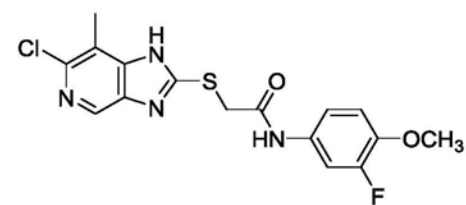
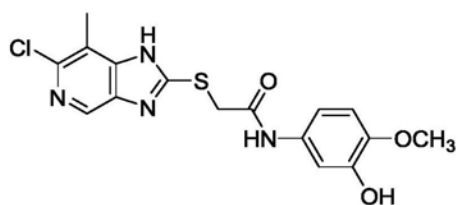
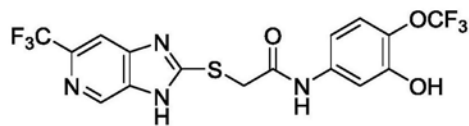
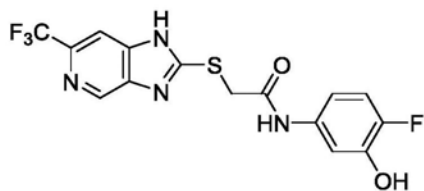


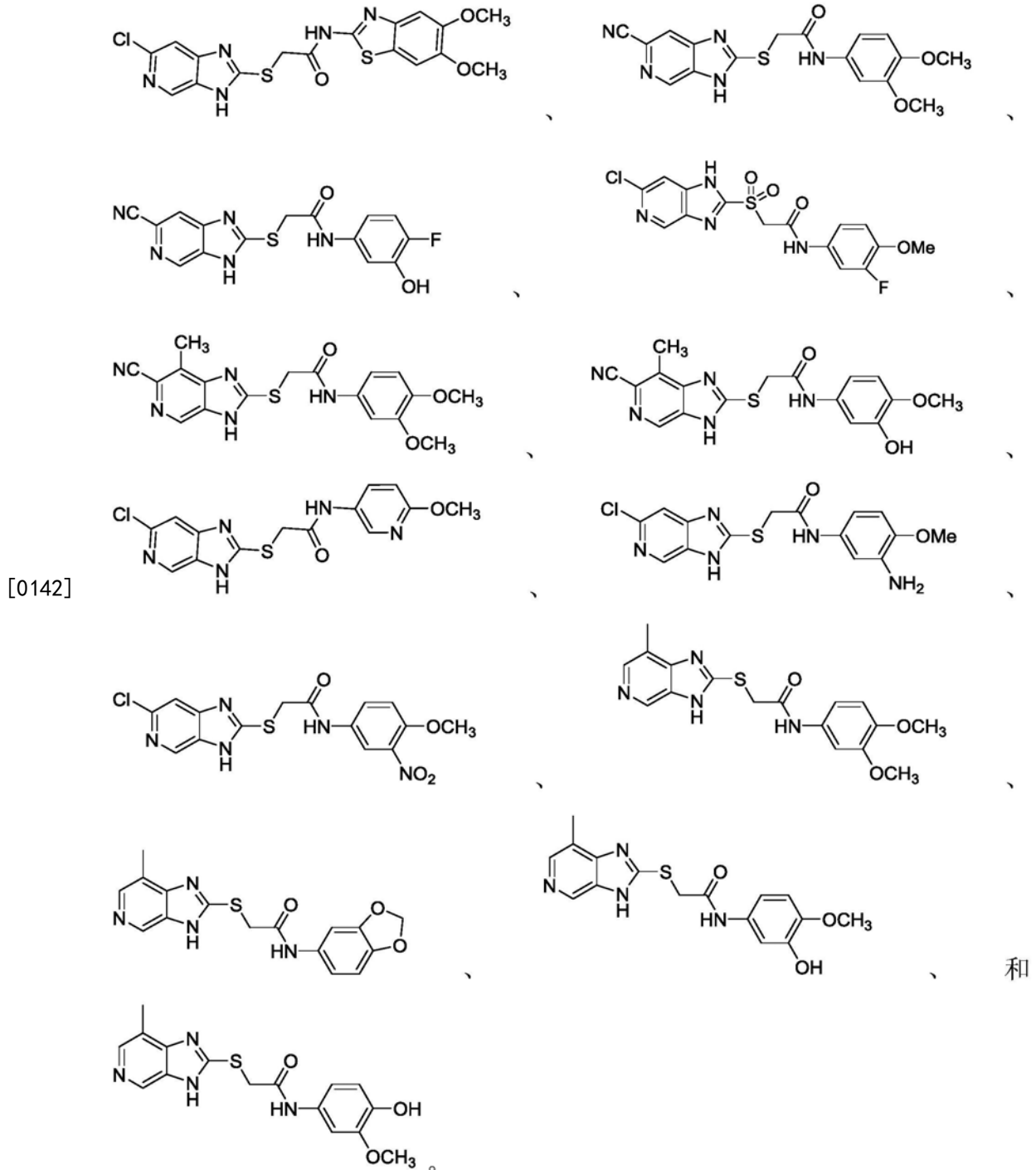
[0140]





[0141]





[0143] 本发明还提供了包含治疗有效量的任何本发明化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0144] 本发明还提供了用于治疗哺乳动物不受控制的细胞增殖的病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的任何本发明化合物的步骤。

[0145] 本发明还提供降低哺乳动物中ENPP1活性的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的任何本发明化合物的步骤。

[0146] 本发明还提供抑制哺乳动物中的ENPP1活性的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的任何本发明化合物的步骤。

[0147] C. 制备化合物的方法

[0148] 在一个方面,本发明涉及制备用作ENPP1抑制剂的化合物的方法。在进一步的方面,所公开的制备方法的产物是ENPP1活性的调节剂。

[0149] 除了文献中已知的其它标准操作之外,本发明的化合物可以通过使用如下方案所示的反应来制备,这些操作在实验部分中举例说明或者对于本领域技术人员来说是清楚的。为了清楚起见,示出了具有单个取代基的实例,其中在本文公开的定义下允许多个取代基。

[0150] 除了文献中已知的其它标准操作或本领域技术人员已知的其它标准操作之外,通过使用如以下反应方案中所示的反应来制备用于产生本发明化合物的反应。提供以下实施例是为了更全面地理解本发明,这些实施例仅是说明性的,并且不应理解为限制性的。

[0151] 在一个方面,所公开的化合物包括本文所述的合成方法的产物。在进一步的方面,所公开的化合物包括通过本文所述的合成方法产生的化合物。在又进一步的方面,本发明包括药物组合物,其包含治疗有效量的所公开的方法的产物和药学上可接受的载体。在又进一步的方面,本发明包括一种用于制造药物的方法,其包括将任何公开的化合物的至少一种化合物或所公开的方法的至少一种产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0152] 在没有说明反应条件和成分的量的情况下,认为本领域技术人员能够确定它们。预期每个公开的方法还可以包括附加的步骤、操作和/或组分。还可以预期的是,可以可选地从本发明中省略任何一个或多个步骤、操作和/或组分。应理解,所公开的方法可用于提供所公开的化合物。还应当理解,所公开的方法的产品可以用于所公开的使用方法中。

[0153] D. 药物组合物

[0154] 在一个方面,本发明涉及包含所公开的化合物的药物组合物。也就是说,可以提供包含治疗有效量的至少一种所公开的化合物或至少一种所公开的方法的产物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0155] 在进一步的方面,本发明涉及包含药学上可接受的载体和有效量的所公开的合成方法的产物的药物组合物。在进一步的方面,有效量是治疗有效量。在进一步的方面,有效量是预防有效量。在进一步的方面,所述化合物是所公开的化合物。

[0156] 在某些方面,所公开的药物组合物包含作为活性成分的所公开的化合物(包括其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和任选的其它治疗成分或佐剂。本发明的组合物包括适于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的那些,尽管在任何给定的情况下最合适的途径将取决于特定宿主,以及活性成分被施用的病症的性质和严重性。药物组合物可以方便地以单位剂量形式存在,并通过药学领域公知的任何方法制备。

[0157] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒碱或酸制备的盐。当本发明的化合物为酸性时,其相应的盐可以方便地由药学上可接受的无毒碱(包括无机碱和有机碱)制备。衍生自这样的无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜(高价态(-ic)和低价态(-ous))、三价铁、亚铁、锂、镁、锰(高价态和低价态)、钾、钠、锌等盐。特别优选的是铵、钙、镁、钾和钠盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺的盐,以及环状胺和取代胺(例如天然存在的和合成的取代胺)的盐。可形成盐的其它药学上可接受的有机无毒碱包括离子交换树脂,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡糖胺(glucamine)、葡萄糖胺(glucosamine)、组氨酸、海巴明、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗

啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

[0158] 如本文所用,术语“药学上可接受的无毒酸”包括无机酸、有机酸和由其制备的盐,例如,乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙基、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸,硝酸、聚酰胺酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸、对甲苯磺酸等。优选的是柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸和酒石酸。

[0159] 实际上,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以根据常规的药物复配技术作为活性成分与药物载体紧密混合。取决于施用所需的制剂的形式,载体可以采取多种形式,例如口服或肠胃外(包括静脉内)。因此,本发明的药物组合物可作为适于口服施用的离散单元存在,例如胶囊、扁囊剂或片剂,其各自含有预定量的活性成分。此外,组合物可以作为粉末、作为颗粒、作为溶液、作为水性液体中的悬浮液、作为非水性液体、作为水包油乳液或作为油包水液体乳液的形式存在。除了上述常用剂型之外,本发明的化合物和/或其药学上可接受的盐也可以通过控释途径和/或递送装置施用。所述组合物可以通过任何药学方法制备。通常,这样的方法包括使活性成分与构成一种或多种必需成分的载体结合的步骤。通常,通过将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀和密切混合来制备组合物。然后,产品可以方便地成型为所需的外观。

[0160] 因此,本发明的药物组合物可以包括药学上可接受的载体和本发明化合物或其药学上可接受的盐。本发明的化合物或其药学上可接受的盐也可以与一种或多种其它治疗活性化合物组合地包括在药物组合物中。

[0161] 所采用的药物载体可以是例如固体、液体或气体。固体载体的实例包括乳糖、白土(terra alba)、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶、硬脂酸镁和硬脂酸。液体载体的实例是糖浆、花生油、橄榄油和水。气态载体的实例包括二氧化碳和氮气。

[0162] 在制备用于口服剂型的组合物时,可以使用任何方便的药物介质。例如,水、乙二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等可用于形成口服液体制剂(例如悬浮液、酞剂和溶液);而如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、制粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等载体可用于形成口服固体制剂(如粉末、胶囊和片剂)。由于易于施用,片剂和胶囊是优选的口服剂量单位,由此使用固体药物载体。任选地,片剂可以通过标准水性或非水性技术包衣。

[0163] 含有本发明组合物的片剂可以通过压制或模塑制备,任选含有一种或多种辅助成分或佐剂。压制片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分来制备,任选与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。

[0164] 本发明的药物组合物包含作为活性成分的本发明化合物(或其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和任选的一种或多种其它的治疗剂或佐剂。本发明的组合物包括适合于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌内和静脉内)施用的组合物,尽管在任何给定的情况下最适合的途径将取决于特定宿主,以及活性成分施用的病症的性质和严重性。药物组合物可以方便地以单位剂量形式存在,并通过药学领域公知的任何方法制备。

[0165] 适于肠胃外施用的本发明的药物组合物可以作为活性化合物在水中的溶液或悬浮液制备。可以包括合适的表面活性剂,例如羟丙基纤维素。还可以在甘油、液体聚乙二醇及其在油类中的混合物中制备分散体。此外,可以包括防腐剂以防止不利的微生物生长。

[0166] 适于注射使用的本发明的药物组合物包括无菌水溶液或分散体。此外,组合物可以是用于临时制备这种无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末的形式。在所有情况下,最终的可注射形式必须是无菌的,并且必须是易于注射的有效液体。药物组合物在生产 and 储存条件下必须稳定;因此,优选地,应该防止微生物如细菌和真菌的污染作用。载体可以是包含例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)、植物油及其合适混合物的溶剂或分散介质。

[0167] 本发明的药物组合物可以是适用于局部使用的形式,例如气雾剂、乳膏剂、软膏剂、洗剂、隔离剂(dusting powder)、漱口水、含漱液等。此外,组合物可以是适于在透皮装置中使用的形式。可以通过常规的加工方法利用本发明的化合物或其药学上可接受的盐制备这些制剂。例如,通过将亲水性材料和水与约5重量%至约10重量%的化合物混合来制备乳膏剂或软膏剂,以产生具有所需稠度的乳膏或软膏。

[0168] 本发明的药物组合物可以是适于直肠施用的形式,其中载体是固体。优选地,混合物形成单位剂量栓剂。合适的载体包括可可脂和本领域常用的其它材料。栓剂可以通过首先将组合物与软化或融化的载体混合,接着在模具中冷却和成形来方便地形成。

[0169] 除了上述载体成分之外,上述药物制剂可以适当地包括一种或多种另外的载体成分,例如稀释剂、缓冲剂、调味剂、粘合剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等。此外,可以包括其它佐剂以使制剂与预期接受者的血液等渗。含有本发明化合物和/或其药学上可接受的盐的组合物也可以粉末或液体浓缩物形式制备。

[0170] 在需要抑制或负调节ENPP1蛋白活性的治疗条件下,合适的剂量水平通常为每天约0.01至500mg/kg患者体重,并且可以单剂量或多剂量施用。优选地,剂量水平为每天约0.1至约250mg/kg;更优选每天0.5至100mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01-250mg/kg,每天约0.05-100mg/kg,或每天约0.1-50mg/kg。在该范围内,剂量可以是每天0.05至0.5、0.5至5.0或5.0至50mg/kg。对于口服施用,组合物优选以片剂形式提供,其含有1.0至1000毫克活性成分,特别是1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克活性成分,用于对待治疗患者的剂量进行对症调整。该化合物可以每天1至4次,优选每天一次或两次施用。可以调节该施用方案以提供最佳治疗反应。

[0171] 然而,应理解,任何特定患者的特定剂量水平将取决于多种因素。这些因素包括患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食。其它因素包括施用的时间和途径、排泄率、药物组合以及进行治疗的特定疾病的类型和严重性。

[0172] 本发明还涉及一种制备用于抑制或负调节哺乳动物(例如,人类)中ENPP1蛋白活性(例如,治疗不受控制的细胞增殖的病症,或一种或多种与ENPP1功能障碍相关的神经退行性病症)的药物的方法,所述方法包括将一种或多种所公开的化合物、产品或组合物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。因此,在一个方面,本发明涉及一种用于制造药物的方法,其包括将至少一种所公开的化合物或至少一种公开的产品与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0173] 所公开的药物组合物可以进一步包含其它治疗活性化合物,其通常应用于上述病理状况的治疗中。

[0174] 应理解,所公开的组合物可以由所公开的化合物制备。还应当理解,所公开的组合物可以用于所公开的使用方法中。

[0175] E. 使用化合物和组合物的方法

[0176] 所公开的化合物可以用作单一药剂或与一种或多种其它药物组合,用于治疗、预防、控制、改善或降低上述疾病、病症和病况的风险,其中式I的化合物或其它药物对所述疾病、病症和病况具有效用,其中药物组合在一起比单独的任一药物更安全或更有效。其他药物可以与所公开的化合物以通常使用的途径和量同时或依次施用。当所公开的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,优选含有这样的药物和所公开的化合物的、单位剂量形式的药物组合物。然而,组合疗法也可以以重叠的方案施用。还可以预期,一种或多种活性成分和所公开的化合物的组合将比任一种作为单一剂更有效。

[0177] 本发明的药物组合物和方法可进一步包含本文所述的其它治疗活性化合物,其通常应用于上述病理状况的治疗中。

[0178] 1. 治疗方法

[0179] 本文公开的化合物可用于治疗、预防、改善、控制或降低多种病症的风险,其中患者或受试者将受益于ENPP1的抑制或负调节。一方面,提供了一种治疗或预防受试者的病症的方法,其包括以在受试者中有效治疗所述病症的剂量和量向所述受试者施用至少一种所公开的化合物;至少一种公开的组合物;和/或至少一种公开的产品步骤。

[0180] 还提供了一种在受试者中治疗一种或多种病症的方法,预计抑制ENPP1对所述病症的治疗是有益的,所述方法包括以在受试者中有效治疗所述病症的剂量和量向所述受试者施用至少一种所公开的化合物;至少一种公开的组合物;和/或至少一种公开的产品步骤。

[0181] 一方面,提供了一种治疗不受控制的细胞增殖病症的方法,其包括:以在受试者中有效治疗所述病症的剂量和量向所述受试者施用至少一种所公开的化合物;至少一种公开的组合物;和/或至少一种公开的产品。在进一步的方面,提供了一种治疗或预防神经退行性病症的方法,其包括:以在受试者中有效治疗所述病症的剂量和量向所述受试者施用至少一种所公开的化合物;至少一种公开的组合物;和/或至少一种公开的产品。还提供了用于治疗哺乳动物中的病症的方法,包括向所述哺乳动物施用至少一种所公开的化合物、组合物或药物的步骤。

[0182] 本发明涉及所述化学组合物用于治疗患者(优选人)的疾病或病症的用途,其中,通过施用一种或多种所公开的化合物或产品,预计ENPP1抑制将具有治疗效果,例如不受控制的细胞增殖的病症(例如癌症)和神经退行性病症(例如阿尔茨海默病、亨廷顿病和帕金森病),由细菌和/或病毒引起的疾病。

[0183] 本发明的化合物还可用于免疫疗法。在一个实施方案中,本发明的化合物通过免疫疗法治疗不受控制的细胞增殖病症和/或由细菌和/或病毒引起的疾病,这意味着所述化合物引发治疗这些疾病的免疫治疗应答。

[0184] 本文公开的化合物可用于治疗、预防、改善、控制或降低各种不受控制的细胞增殖病症的风险。

[0185] 还提供了使用所公开的化合物、组合物或药物的方法。在一个方面,所述使用方法涉及病症的治疗。在进一步的方面,所公开的化合物可以用作单一药剂或与一种或多种其它药物组合,用于治疗、预防、控制、改善或降低化合物或其它药物具有效用的前述疾病、病症和病况的风险,其中药物组合在一起比单独的任一药物更安全或更有效。其他药物可以

与所公开的化合物以通常使用的途径和量同时或依次施用。当所公开的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,优选含有这样的药物和所公开的化合物的单位剂量形式的药物组合物。然而,组合疗法也可以以重叠的方案施用。还可以预期,一种或多种活性成分和所公开的化合物的组合可以比作为单一剂更有效。

[0186] 可用所提供的化合物治疗的病症的实例包括不受控制的细胞增殖的病症。在又进一步的方面,不受控制的细胞增殖的病症是癌症。在又进一步的方面,所述癌症是白血病。在更进一步的方面,所述癌症是肉瘤。在又进一步的方面,所述癌症是实体瘤。在又进一步的方面,所述癌症是淋巴瘤。

[0187] 应理解,“癌症”是指或描述哺乳动物中通常以不受调控的细胞生长为特征的生理状况。所述癌症可以是多药物抗性(MDR)或药物敏感性的。癌症的实例包括但不限于恶性上皮肿瘤(carcinoma)、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病。此类癌症的更具体实例包括乳腺癌、前列腺癌、结肠癌、鳞状细胞癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、胃肠癌、胰腺癌、子宫颈癌、卵巢癌、腹膜癌、肝癌(例如,肝癌、膀胱癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌),肾癌和甲状腺癌。

[0188] 在各个方面,癌症的进一步的例子是基底细胞癌、胆道癌;骨癌;脑癌和CNS癌;绒癌;结缔组织癌;食道癌;眼癌;头颈癌;胃癌;上皮内肿瘤;喉癌;淋巴瘤(包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤);黑色素瘤;骨髓瘤;神经母细胞瘤;口腔癌(例如,唇、舌、口和咽);视网膜母细胞瘤;横纹肌肉瘤;直肠癌;呼吸系统癌症;肉瘤;皮肤癌;胃癌;睾丸癌;子宫癌;泌尿系统癌症以及其他癌症和肉瘤。

[0189] 在进一步的方面,所述癌症是血液学癌症。在更进一步的方面,血液学癌症选自急性髓细胞白血病(AML)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、慢性髓细胞白血病(CML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、毛细胞白血病、慢性粒单核细胞白血病(CMML)、幼儿粒单核细胞白血病(JMML)、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤,单发性骨髓瘤、局部骨髓瘤和髓外骨髓瘤。在更进一步的方面,所述癌症选自慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤和大B细胞淋巴瘤。

[0190] 在进一步的方面,所述癌症是脑癌。在更进一步的方面,脑癌选自神经胶质瘤、髓母细胞瘤、原始神经外胚层肿瘤(PNET)、听神经瘤、神经胶质瘤、脑膜瘤、脑垂体腺瘤、神经鞘瘤、CNS淋巴瘤、原始神经外胚层肿瘤、颅咽管瘤、脊索瘤、髓母细胞瘤、脑神经母细胞瘤、中枢神经细胞瘤、松果体细胞瘤、松果体母细胞瘤、非典型畸胎样横纹肌样瘤、软骨肉瘤、软骨瘤、脉络丛瘤、脉络丛乳头状瘤、颅咽管瘤、胚胎发育不良的神经上皮肿瘤,神经节细胞瘤,生殖细胞瘤,血管母细胞瘤,血管内皮细胞瘤和转移性脑瘤。在又进一步的方面,神经胶质瘤选自室管膜瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和少突星形细胞瘤。在更进一步的方面,神经胶质瘤选自幼年毛细胞星形细胞瘤、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、神经节细胞胶质瘤、室管膜下瘤、多形性黄色星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、脑干神经胶质瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜瘤、少突星形细胞瘤、小脑星形细胞瘤、婴儿促纤维增生性星形细胞瘤(desmoplastic infantile astrocytoma)、室管膜下巨细胞星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、混合神经胶质瘤、视神经胶质瘤、脑胶质瘤病、多灶性胶质瘤、多中心性多形性胶质母细胞瘤、副神经节瘤和神经节细胞瘤。

[0191] 在一个方面,癌症可以是选自血液、脑、泌尿生殖道、胃肠道、结肠、直肠、乳腺、肾脏、淋巴系统、胃、肺、胰腺和皮肤的癌症。在进一步的方面,所述癌症选自前列腺癌、多形性

胶质母细胞瘤、子宫内膜癌、乳腺癌和结肠癌。在进一步的方面,所述癌症选自乳腺、卵巢、前列腺、头、颈和肾的癌症。在又进一步的方面,所述癌症选自血液、脑、泌尿生殖道、胃肠道、结肠、直肠、乳腺、肝脏、肾、淋巴系统、胃、肺、胰腺和皮肤的癌症。在又进一步的方面,所述癌症选自肺部和肝脏的癌症。在更进一步的方面,所述癌症选自乳腺、卵巢、睾丸和前列腺的癌症。在又进一步的方面,所述癌症是乳腺的癌症。在又进一步的方面,所述癌症是卵巢的癌症。在更进一步的方面,所述癌症是前列腺的癌症。在又进一步的方面,所述癌症是睾丸的癌症。

[0192] 在不同的方面,与ENPP1功能障碍相关的病症包括神经退行性病症。在进一步的方面,神经退行性疾病选自阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病。

[0193] 所述化合物还可用于预防、治疗、控制、改善或降低本文所述的疾病、病症和病况的风险的方法中。所述化合物还可与其它药剂组合用于预防、治疗、控制、改善或降低前述疾病、病症和病况的风险的方法中。

[0194] 本发明还涉及施用ENPP1抑制剂,用于在不受控制的细胞增殖病症(包括癌症)的情况下改善治疗结果。也就是说,在一个方面,本发明涉及一种联合治疗(cotherapeutic)方法,其包括给哺乳动物施用有效量和剂量的至少一种与癌症疗法相关的本发明化合物的步骤。

[0195] 在进一步的方面,施用改善了癌症疗法的治疗结果。与癌症疗法相关的施用可以是连续的或间歇的。施用不需要与疗法同时,并且可以在疗法之前、期间和/或之后。例如,可以在施用化合物之前或之后的1、2、3、4、5、6、7天内提供癌症疗法。作为另一实例,可在施用化合物之前或之后的1、2、3或4周内提供癌症疗法。作为又一个实例,可以在施用之前或之后在施用的化合物的1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个半衰期的时间段内提供认知或行为疗法。

[0196] 在一个方面,所公开的化合物可与一种或多种其它药物组合用于治疗、预防、控制、改善或降低所公开的化合物或其它药物可对其具有效用的疾病或病况的风险,其中药物组合在一起比单独的任一药物更安全或更有效。这样的其它药物可以与本发明的化合物以通常使用的途径和量同时或依次施用。当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,优选含有这样的其它药物和所公开的化合物的单位剂量形式的药物组合物。然而,组合疗法还可包括其中所公开的化合物和一种或多种其它药物以不同的重叠方案施用的疗法。还可以预期的是,当与一种或多种其它活性成分组合使用时,所公开的化合物和其它活性成分可以以比单独使用时更低的剂量使用。

[0197] 因此,药物组合物包括除了本发明的化合物外,还含有一种或多种其它活性成分的那些。

[0198] 上述组合不仅包括所公开的化合物与一种其它活性化合物的组合,还包括所公开的化合物与两种或更多种其它活性化合物的组合。同样,所公开的化合物可以与用于预防、治疗、控制、改善或降低所公开的化合物适用的疾病或病况的风险的其它药物组合使用。这样的其它药物可以与本发明的化合物通过通常使用的途径和量同时或依次施用。当本发明的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,含有除了所公开的化合物之外的这样的其它药物的药物组合物是优选的。因此,药物组合物还包括那些除了本发明的化合物外还含有一种或多种其它活性成分的药物组合物。

[0199] 所公开的化合物与第二活性成分的重量比可以变化并且将取决于每种成分的有效剂量。通常,将使用每一种的有效剂量。因此,例如,当本发明的化合物与另一种剂组合时,所公开的化合物与另一种剂的重量比通常在约1000:1至约1:1000的范围内,优选在约200:1至约1:200的范围内。本发明的化合物和其它活性成分的组合通常也在上述范围内,但在每种情况下,应当使用每种活性成分的有效剂量。

[0200] 在这样的组合中,所公开的化合物和其它活性剂可以单独或结合(in conjunction)施用。此外,一种成分的施用可以在施用其它剂之前、同时或之后。

[0201] 因此,本发明化合物可以单独使用,或者与已知在本发明适应症中有益的其他剂或影响受体或酶的其他药物组合使用,所述受体或酶增加了所公开化合物的功效、安全性、便利性,或者减少了不希望的副作用或毒性。本发明化合物和其他剂可以以伴同疗法(concomitant therapy)或固定组合的方式共同施用。

[0202] 在一个方面,所述化合物可以与抗癌治疗剂或其它已知的治疗剂组合使用。

[0203] 在需要抑制或负调节ENPP1的病况的治疗中,适当的剂量水平通常为每天约0.01至1000mg/kg患者体重,其可以单剂量或多剂量施用。优选地,剂量水平为每天约0.1至约250mg/kg;更优选每天约0.5至100mg/kg。合适的剂量水平可以是每天约0.01-250mg/kg,每天约0.05-100mg/kg,或每天约0.1-50mg/kg。在该范围内,剂量可以是每天0.05至0.5、0.5至5或5至50mg/kg。对于口服施用,组合物优选以片剂形式提供,其含有1.0至1000毫克活性成分,特别是1.0、5.0、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400、500、600、750、800、900和1000毫克活性成分,用于对待治疗患者的剂量进行对症调整。所述化合物可以以每天1至4次,优选每天一次或两次施用。可以调节该剂量方案以提供最佳治疗反应。然而,应当理解,任何特定患者的特定剂量水平和剂量频率可以变化,并且将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、施用方式和时间,排泄速率、药物组合、特定病症的严重性和接受治疗的宿主。

[0204] 因此,在一个方面,本发明涉及用于抑制或负调节至少一个细胞中的ENPP1的方法,所述方法包括使至少一个细胞与至少一种本发明化合物接触的步骤,所述化合物的量能有效调节或激活例如至少一个细胞中的ENPP1活性应答。在进一步的方面,所述细胞是哺乳动物的,例如人的。在进一步的方面,所述细胞在接触步骤之前已与受试者分离。在进一步的方面,接触是通过向受试者施用。

[0205] a. 不受控制的细胞增殖病症的治疗

[0206] 在一个方面,本发明涉及治疗哺乳动物的不受控制的细胞增殖的病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的至少一种所公开的化合物或所公开的制备化合物的方法的产物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物或多晶型物的步骤,从而治疗不受控制的细胞增殖的病症。

[0207] 在又进一步的方面,有效量是治疗有效量。在又进一步的方面,有效量是预防有效量。

[0208] 在进一步的方面,所述哺乳动物是人。在又进一步的方面,所述方法还包括鉴定需要治疗不受控制的细胞增殖的病症的哺乳动物的步骤。在又进一步的方面,已经在施用步骤之前诊断出哺乳动物需要治疗不受控制的细胞增殖的病症。

[0209] 在进一步的方面,不受控制的细胞增殖的病症是癌症。在又进一步的方面,所述癌

症是白血病。在更进一步的方面,所述癌症是肉瘤。在又进一步的方面,所述癌症是实体瘤。在又进一步的方面,所述癌症是淋巴瘤。在更进一步的方面,所述癌症选自慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、B细胞非霍奇金淋巴瘤和大B细胞淋巴瘤。在又进一步的方面,所述癌症选自血液、脑、泌尿生殖道、胃肠道、结肠、直肠、乳腺、肝脏、肾、淋巴系统、胃、肺、胰腺和皮肤的癌症。在又进一步的方面,所述癌症选自肺部和肝脏的癌症。在更进一步的方面,所述癌症选自乳腺、卵巢、睾丸和前列腺的癌症。在又进一步的方面,所述癌症是乳腺的癌症。在又进一步的方面,所述癌症是卵巢的癌症。在更进一步的方面,所述癌症是前列腺的癌症。在又进一步的方面,所述癌症是睾丸的癌症。

[0210] 实施例

[0211] F. 实验部分

[0212] 提出以下实施例是为了向本领域普通技术人员提供如何制造和评价本文所要求保护的化合物、组合物、制品、装置和/或方法的完整公开和描述,并且旨在纯粹作为本发明的示例,而不旨在限制发明人认为其发明的范围。已经努力确保数字(例如,数量、温度等)的准确性,但是应该考虑到一些误差和偏差。除非另有说明,份数为重量份,温度以 $^{\circ}\text{C}$ 表示或为环境温度,压力为大气压或接近大气压。

[0213] 制备本发明化合物的几种方法在以下实施例中说明。起始材料和必要的中间体在一些情况下是可商购的,或者可以根据文献程序或如本文所示制备。

[0214] 合成了本发明的以下示例性化合物。本文提供的实施例是为了说明本发明,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。根据IUPAC命名惯例,实施例通常以游离碱(free base)形式描绘。然而,一些实施例以盐形式获得或分离。

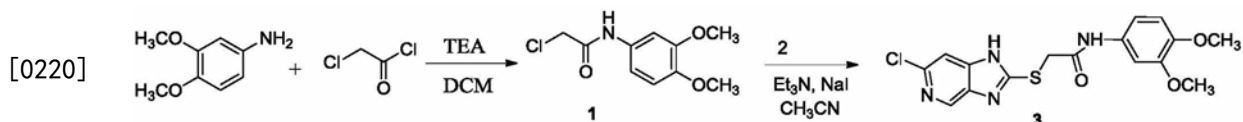
[0215] 一些实施例是作为一种或多种对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物获得的。本领域技术人员可以将化合物分离以分离单独的对映异构体。分离可通过将化合物的外消旋混合物与对映异构纯的化合物偶联以形成非对映异构体混合物,然后通过标准方法(例如分步结晶或色谱法)分离单独的非对映异构体来进行。也可以通过使用手性固定相的色谱方法直接分离化合物的外消旋或非对映异构体混合物。

[0216] 实验化学

[0217] 合成方案、方法和程序:

[0218] 6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(化合物2)

[0219] 将6-氯吡啶-3,4-二胺(100mg, 0.697mmol)、二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(124mg, 0.697mmol)在四氢呋喃(4mL, 0.697mmol)中的反应混合物在室温下搅拌过夜。过滤沉淀物,得到6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(100mg, 0.539mmol, 77%收率)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), ESI-MS: m/z 185.82 (M+H) $^+$



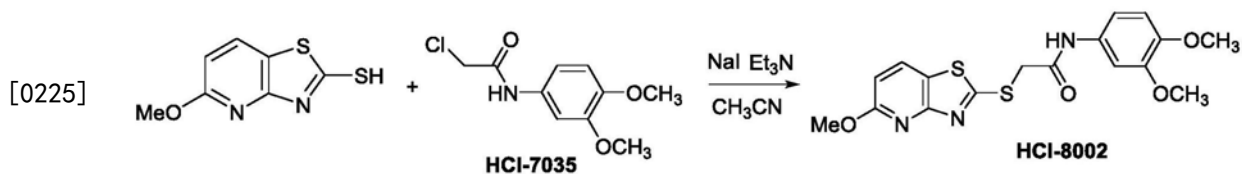
[0221] 2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(化合物1)

[0222] 在室温下,向3,4-二甲氧基苯胺(200mg, 1.306mmol)、TEA (0.546mL, 3.92mmol)在DCM (5mL)中的溶液中加入2-氯乙酰氯(0.125mL, 1.567mmol)。1小时后,浓缩并在combiflash上(4g, EtOAc/己烷)纯化,得到2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(232mg,

1.010mmol, 77%产率)。¹HNMR (400MHz, CDC13) δ 7.28 (J=2Hz, 1H), 6.95 (d, J=6Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.19 (s, 2H) 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H)。

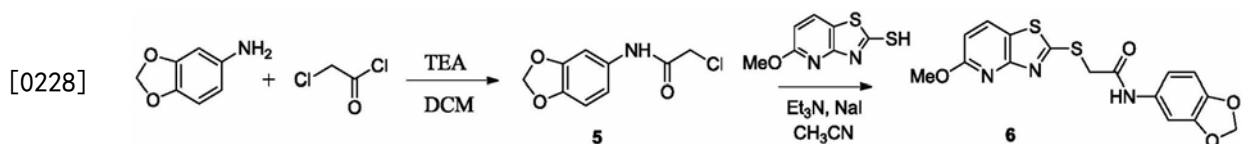
[0223] 2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(化合物3)

[0224] 将6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(13mg, 0.070mmol)、2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(16.08mg, 0.070mmol)、碘化钠(1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺(0.029mL, 0.210mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物在65 $^{\circ}$ C加热1.5小时。浓缩并在combiflash上(4g, MeOH/DCM)纯化,得到2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(13mg, 0.034mmol, 49.0%产率)。¹HNMR (400MHz, CDC13) δ 9.81 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.84 (m, 6H)。ESI-MS:m/z 379.02 (M+H)⁺



[0226] N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物4)

[0227] 将5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇(17.27mg, 0.087mmol)、2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(20mg, 0.087mmol)、碘化钠(1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺(0.036mL, 0.261mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物在65 $^{\circ}$ C加热2小时。浓缩并在combiflash上(4g, MeOH/DCM)纯化,得到N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(13.5mg, 0.034mmol, 39.6%产率)。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.31 (d, J=2Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.30 (m, 6H)。ESI-MS:m/z 392.04 (M+H)⁺



[0229] N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-氯乙酰胺(化合物5)

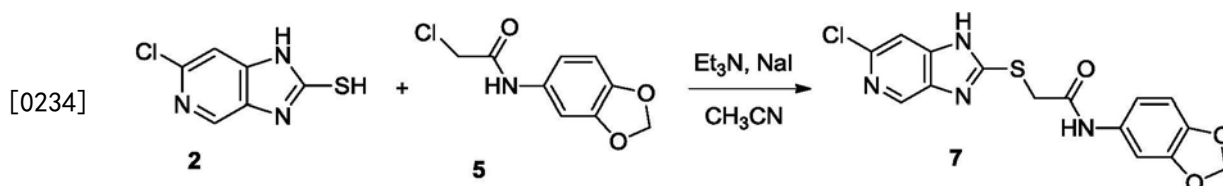
[0230] 在室温下,将2-氯乙酰氯(0.139mL, 1.75mmol)加入到苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺(200mg, 1.458mmol)、TEA(0.610mL, 4.38mmol)在DCM(5mL)中的溶液中。1小时后,浓缩并在combiflash上(4g, EtOAc/己烷)纯化,得到N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-氯乙酰胺(239mg, 1.119mmol, 77%产率)。

[0231] ¹HNMR (400MHz, CDC1₃) δ 8.12 (br-s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.85 (d, J=8Hz, 1H), 6.78 (d, J=8Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.18 (s, 2H) ESI-MS:m/z 213.96 (M+H)⁺

[0232] N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物6)

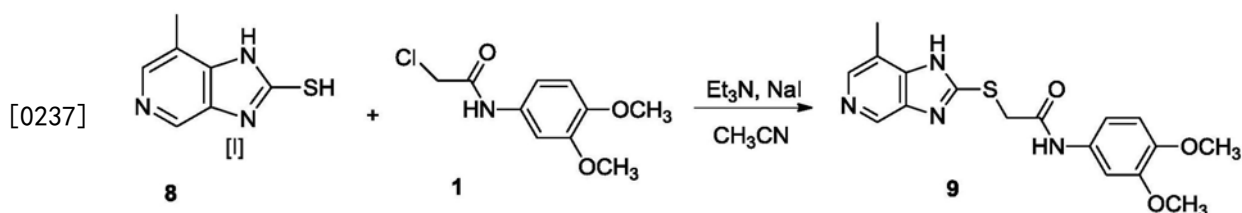
[0233] 将5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇(18.56mg, 0.094mmol)、N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-氯乙酰胺(20mg, 0.094mmol)、碘化钠(1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺(0.039mL, 0.281mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物在65 $^{\circ}$ C加热1.5小时。浓缩并在

combiflash上(4g, MeOH/DCM)纯化,得到N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(17.8mg, 0.047mmol, 50.6%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 5.93 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), ESI-MS: m/z 376.0 (M+H)⁺



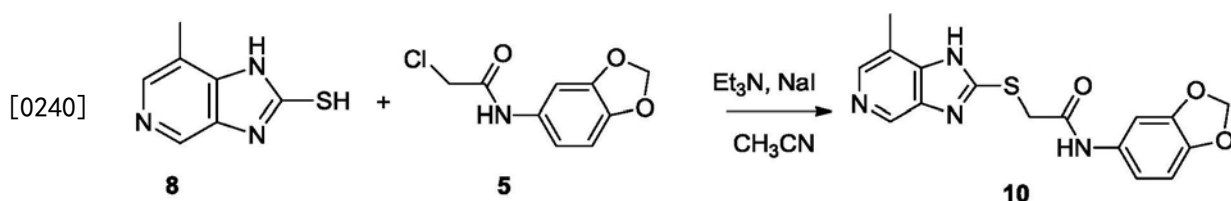
[0235] N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物7)

[0236] 将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(17.38mg, 0.094mmol)、N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-氯乙酰胺(20mg, 0.094mmol)、碘化钠(1mg, 6.67μmol)、三乙胺(0.039mL, 0.281mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物在65℃加热1.5小时。浓缩并在combiflash上(4g, MeOH/DCM)纯化,得到N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(11.8mg, 0.033mmol, 34.7%产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), ESI-MS: m/z 362.98 (M+H)⁺



[0238] N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-((7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物9)

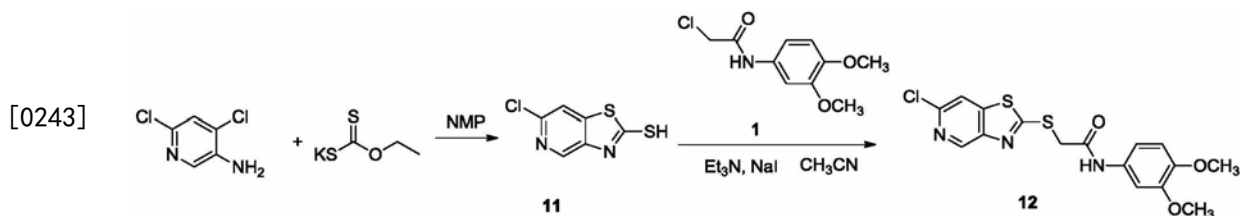
[0239] 将7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(14.39mg, 0.087mmol)、2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(20mg, 0.087mmol)、碘化钠(1mg, 6.67μmol)、三乙胺(0.036mL, 0.261mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物在65℃加热2小时。浓缩并在combiflash上(4g, DCM/MeOH)纯化,得到N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-((7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(33mg, 0.092mmol, 100%收率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.8 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.59 (s, 3H). ESI-MS: m/z 359.05 (M+H)⁺



[0241] N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-((7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物10)

[0242] 将7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(15.47mg, 0.094mmol)、N-(苯并[d][1,

3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-氯乙酰胺 (20mg, 0.094mmol)、碘化钠 (1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺 (0.039mL, 0.281mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物在 65 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。浓缩并在 combiflash 上 (4g, DCM/MeOH) 纯化, 得到 N-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-2-((7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺 (33.7mg, 0.098mmol, 100% 收率)。 1 HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (m, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.69 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 2.52 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 342.98 (M+H) $^+$



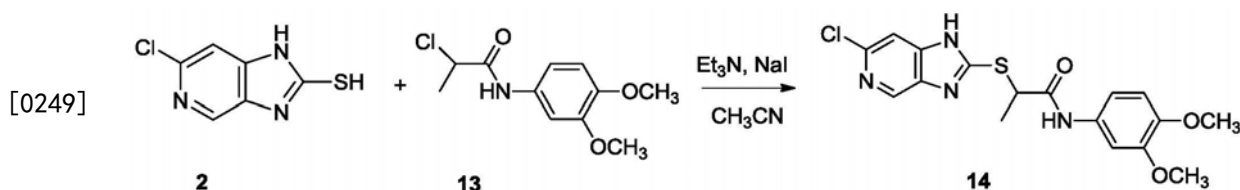
[0244] 6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (化合物11)

[0245] 将 4,6-二氯吡啶-3-胺 (50mg, 0.307mmol)、乙基黄原酸钾 (potassium O-ethyl carbonodithioate) (73.8mg, 0.460mmol) 在 NMP (2mL) 中的反应混合物加热至 150 $^{\circ}$ C 过夜。加入乙酸 (60 μ L) 和水。过滤沉淀并干燥, 得到 6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (52mg, 0.257mmol, 84% 收率)。 1 HNMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.44 (s, 1H)。ESI-MS: m/z 202.78 (M+H) $^+$

[0246] 2-((6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺 (化合物12)

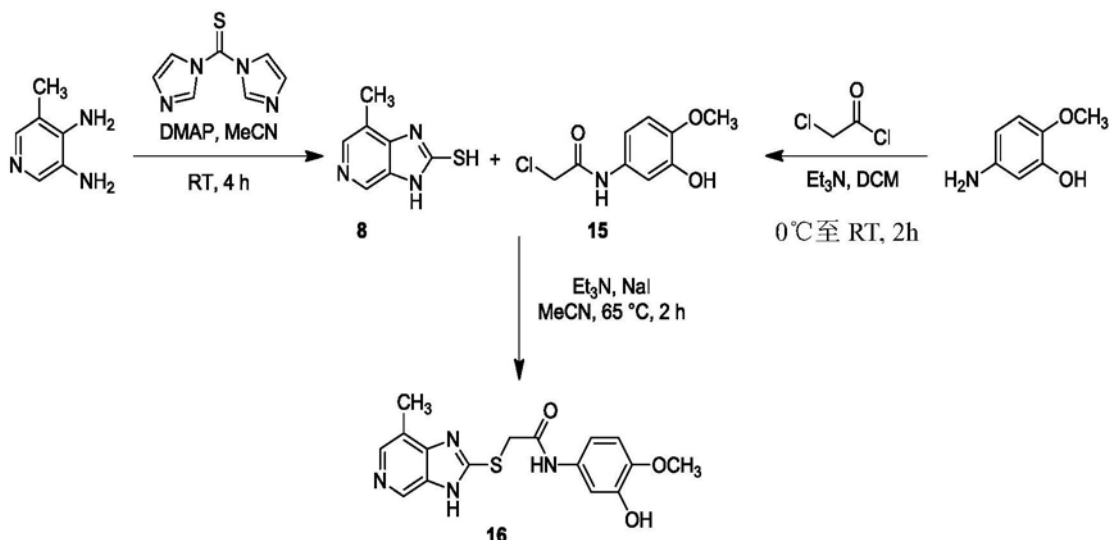
[0247] 将 6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (17.65mg, 0.087mmol)、2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺 (20mg, 0.087mmol)、碘化钠 (1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺 (0.036mL, 0.261mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物在 65 $^{\circ}$ C 加热 1.5 小时。浓缩并通过 Prep-TLC (MeOH/DCM) 纯化, 得到 2-((6-氯咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺 (5.7mg, 0.014mmol, 16.53% 产率)。

[0248] 1 HNMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 395.97 (M+H) $^+$



[0250] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰胺 (化合物14)

[0251] 将 6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (15.24mg, 0.082mmol)、2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰胺 (20mg, 0.082mmol)、碘化钠 (1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺 (0.034mL, 0.246mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物在 65 $^{\circ}$ C 下加热过夜。过滤固体并干燥, 得到 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰胺 (17mg, 0.043mmol, 52.7% 产率)。ESI-MS: m/z 393.06 (M+H) $^+$

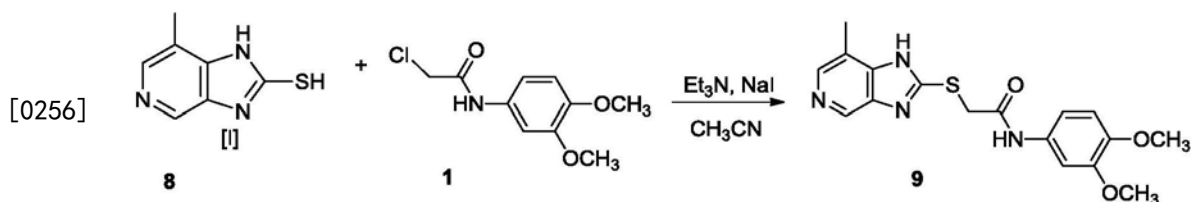


[0252]

[0253] 7-甲基-1,3-二氢-2H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫酮(化合物8):向5-甲基吡啶-3,4-二胺(100mg,0.812mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(109mg,0.893mmol)在MeCN中的溶液中分批加入二(1H-咪唑并-1-基)甲硫酮(217mg,1.218mmol)。将混合物在室温下搅拌4小时。过滤形成的沉淀,用水、Et₂O、DCM洗涤并干燥得到浅红色固体形式的7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-硫酮(100mg,75%产率)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 12.73(brs,2H), 8.20(s,1H), 8.06(s,1H), 2.33(s,3H);ESI-MS:m/z 165.84(M+H)⁺。

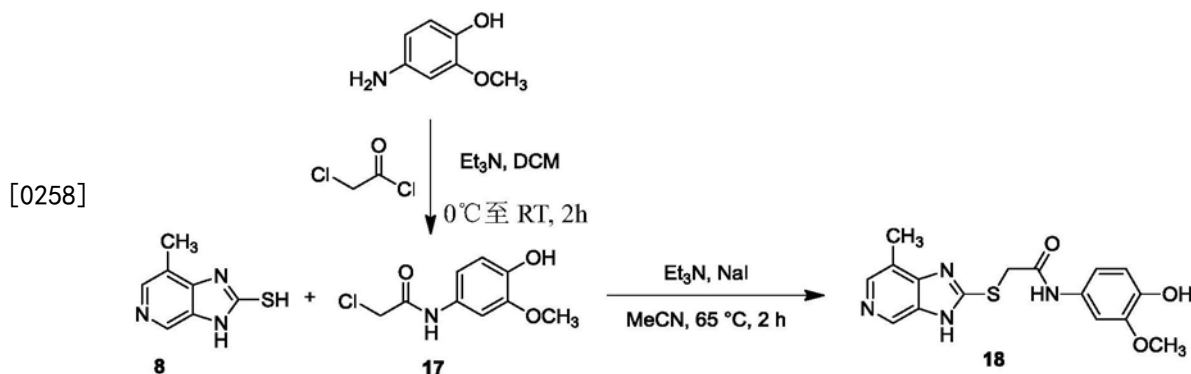
[0254] 2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物15):将5-氨基-2-甲氧基苯酚(100mg,0.719mmol)和三乙胺(0.150mL,1.078mmol)在DCM中的溶液冷却至0°C,并滴加2-氯乙酰氯(0.060mL,0.755mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到棕色固体形式的2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(58mg,37%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.11(brs,1H), 7.14(d,1H,J=4Hz), 7.04(dd,1H,J=4Hz and J=8Hz), 6.81(d,1H,J=12Hz), 4.18(s,2H), 3.88(s,3H);ESI-MS:m/z 215.90(M+H)⁺。

[0255] N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物16):将2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(15mg,0.070mmol)、7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-硫酮(12.64mg,0.077mmol)、碘化钠(10.43mg,0.070mmol)和三乙胺(0.015mL,0.104mmol)在MeCN中的混合物加热至65°C达2小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-10%MeOH-DCM)纯化,得到呈灰白色固体形式的N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(11mg,46%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD/CDCl₃) δ ppm 8.52(s,1H), 7.93(s,1H), 7.08(d,1H,J=4Hz), 6.92(dd,1H,J=4Hz,J=8Hz), 6.77(d,1H,J=8Hz), 4.07(s,2H), 3.80(s,3H), 2.54(s,3H);ESI-MS:m/z 345.03(M+H)⁺。



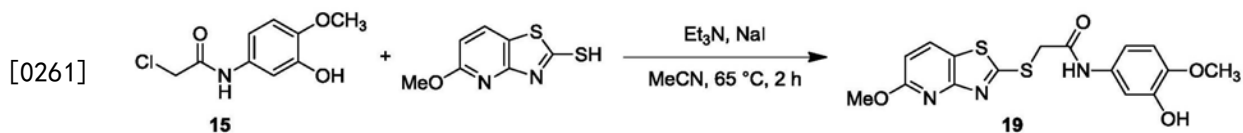
[0257] 将7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(14.39mg,0.087mmol)、2-氯-N-(3,4-

二甲氧基苯基) 乙酰胺 (20mg, 0.087mmol)、碘化钠 (1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺 (0.036mL, 0.261mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物在 65 $^{\circ}$ C 加热 2 小时。浓缩并在 combiflash 上 (4g, DCM/MeOH) 纯化, 得到 N-(3,4-二甲氧基苯基)-2-((7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代) 乙酰胺 (33mg, 0.092mmol, 100% 收率)。 1 H-NMR (400MHz, $CDCl_3$), 10.8 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.59 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 359.05 (M+H) $^+$



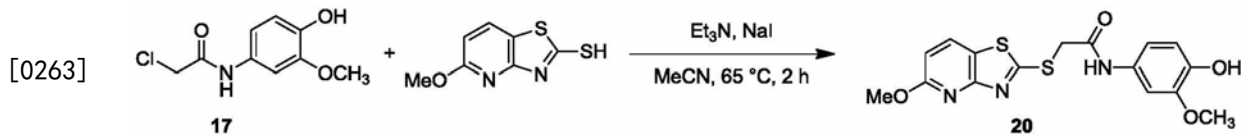
[0259] 2-氯-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酰胺 (化合物17): 将4-氨基-2-甲氧基苯酚 (100mg, 0.719mmol) 和三乙胺 (0.150mL, 1.078mmol) 在DCM中的溶液冷却至0 $^{\circ}$ C, 并滴加2-氯乙酰氯 (0.060mL, 0.755mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂, 粗产物通过 combiflash SiO_2 色谱 (0-5% MeOH-DCM) 纯化, 得到棕色固体形式的2-氯-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酰胺 (55mg, 36% 收率)。 1 H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.14 (brs, 1H), 7.38 (d, 1H, $J=2.4$ Hz), 6.87 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.80 (dd, 1H, $J=4$ Hz and $J=8$ Hz), 4.18 (s, 2H), 3.90 (s, 3H); ESI-MS: m/z 215.90 (M+H) $^+$ 。

[0260] N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-((7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代) 乙酰胺 (化合物18): 向7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2(3H)-硫酮 (13.79mg, 0.083mmol)、2-氯-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酰胺 (15mg, 0.070mmol)、碘化钠 (10.431mg, 0.070mmol) 在 MeCN 中的混合物中加入三乙胺 (0.012mL, 0.083mmol), 并加热至 65 $^{\circ}$ C 持续 1h。除去溶剂, 粗产物用 combiflash (0-10% DCM-MeOH) 纯化, 得到白色固体形式的 N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-((7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代) 乙酰胺 (14mg, 58%)。 1 H-NMR (400MHz, $CD_3OD/CDCl_3$) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.27 (d, 1H, $J=4$ Hz), 6.77 (dd, 1H, $J=4$ Hz, $J=8$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J=8$ Hz), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); ESI-MS: m/z 345.04 (M+H) $^+$ 。

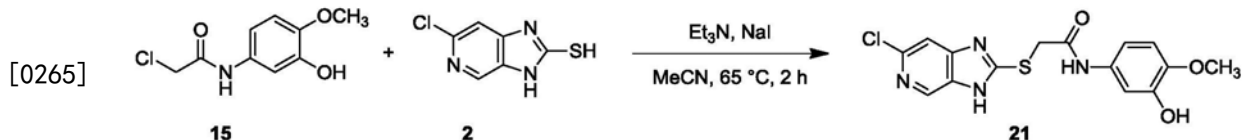


[0262] N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 硫代) 乙酰胺 (化合物19): 向5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇 (20mg, 0.101mmol)、2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺 (23.93mg, 0.111mmol) 和碘化钠 (15.02mg, 0.101mmol) 在 MeCN (1mL) 中的混合物中加入三乙胺 (0.021mL, 0.151mmol), 并在 65 $^{\circ}$ C 下搅拌 2 小时。除去溶剂, 粗产物用 0-10% MeOH-DCM 进行 combiflash 色谱分离, 得到淡橙色固体形式的 N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((5-甲氧基咪唑并[4,5-b]吡啶-2-基) 硫代) 乙酰胺 (23mg, 60%)。 1 H-NMR

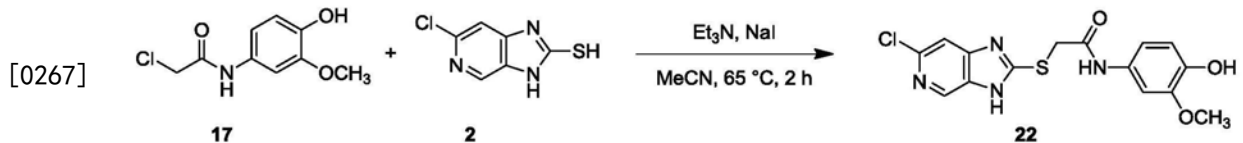
(400MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ ppm 9.56 (brs, 1H), 7.98 (d, 1H, J=12Hz), 7.05 (dd, 1H, J=1.2Hz, J=4Hz), 6.92 (dd, 1H, J=4Hz, J=8Hz), 6.83 (d, 1H, J=8Hz), 6.74 (d, 1H, J=12Hz), 4.00 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ESI-MS: m/z 378.02 (M+H)⁺.



[0264] N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-((5-甲氧基噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物20):向2-氯-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酰胺(20mg, 0.093mmol)、5-甲氧基噻唑并[4,5-b]吡啶-2-硫醇(20.23mg, 0.102mmol)和碘化钠(13.81mg, 0.093mmol)在MeCN中的混合物中加入三乙胺(0.019ml, 0.139mmol),并在65℃搅拌2小时。除去溶剂,粗产物用0-10%MeOH-DCM进行色谱分离,得到浅橙色固体形式的N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2-((5-甲氧基噻唑并[4,5-b]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(22mg, 63%)。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ ppm 7.88 (d, 1H, J=12Hz), 7.22 (d, 1H, J=2Hz), 6.73 (d, 1H, J=12Hz), 6.65 (d, 1H, J=8Hz), 6.61 (dd, 1H, J=4Hz, J=8Hz), 3.97 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); ESI-MS: m/z 378.04 (M+H)⁺.



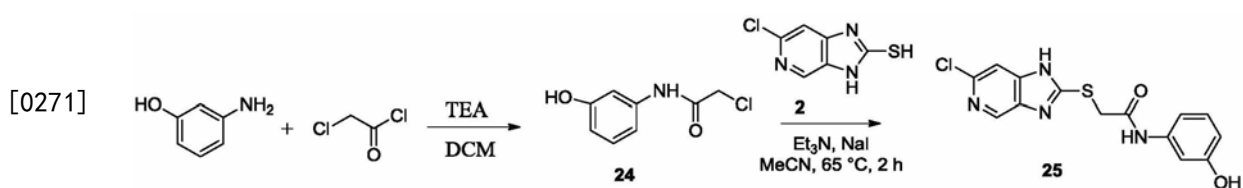
[0266] 2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物21):将2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(15mg, 0.070mmol)、6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(15.50mg, 0.083mmol)、碘化钠(10.43mg, 0.070mmol)和三乙胺(0.015ml, 0.104mmol)在MeCN中的混合物加热至65℃持续2h。将粗产物进行combiflash硅胶色谱(0-10%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(15mg, 59%)。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.94 (dd, 1H, J=4Hz, J=8Hz), 6.83 (d, 1H, J=8Hz), 4.18 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ESI-MS: m/z 365.02 (M+H)⁺.



[0268] 2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物20):将2-氯-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酰胺(17.42mg, 0.081mmol)、6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(15mg, 0.081mmol)、碘化钠(12.11mg, 0.081mmol)和三乙胺(0.011ml, 0.081mmol)在MeCN中的混合物加热至65℃持续2h。粗产物通过combiflash硅胶色谱(0-10%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-羟基-3-甲氧基苯基)乙酰胺(17mg, 58%)。¹H-NMR(400MHz, CD₃OD/CDCl₃) δ ppm 8.49 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.84 (dd, 1H, J=4Hz, J=8Hz), 6.73 (d, 1H, J=8Hz), 4.15 (s, 2H), 3.81 (s, 3H); ESI-MS: m/z 365.01 (M+H)⁺.

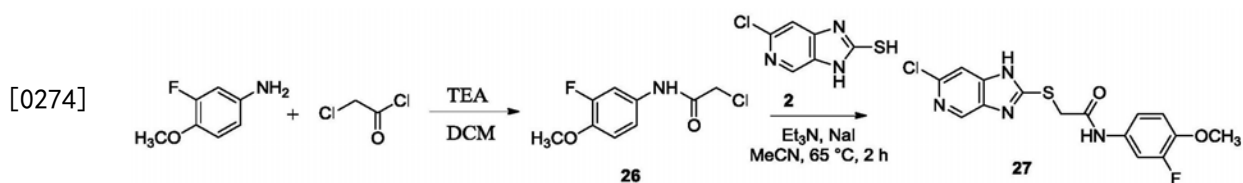


[0270] 2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰胺(化合物23):向3,4-二甲氧基苯胺(100mg, 0.653mmol)和三乙胺(0.136mL, 0.979mmol)在DCM中的冷却溶液中加入2-氯丙酰氯(0.076mL, 0.783mmol),并在室温下搅拌12小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash色谱(0-50%EtOAc-己烷)纯化,得到2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)丙酰胺(140mg, 88%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.19 (brs, 1H), 7.33 (d, 1H, J=4Hz), 6.93 (dd, 1H, J=4Hz, J=8Hz), 6.83 (d, 1H, J=8Hz), 4.55 (q, 1H, J=8Hz), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 1.83 (d, 3H, J=8Hz); ESI-MS:m/z 243.90 (M+H)⁺。



[0272] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基苯基)乙酰胺(化合物25)

[0273] 6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(15.00mg, 0.081mmol)、2-氯-N-(3-羟基苯基)乙酰胺(15mg, 0.081mmol)、碘化钠(1mg, 6.67μmol)、三乙胺(0.034mL, 0.242mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物在65°C下加热2小时。浓缩并在combiflash上(4g, MeOH/DCM)纯化,得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基苯基)乙酰胺(5mg, 0.015mmol, 18.48%产率)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.96 (s, J=8Hz, 1H), 6.53 (d, J=8Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), ESI-MS:m/z 334.96 (M+H)⁺



[0275] 2-氯-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物26)

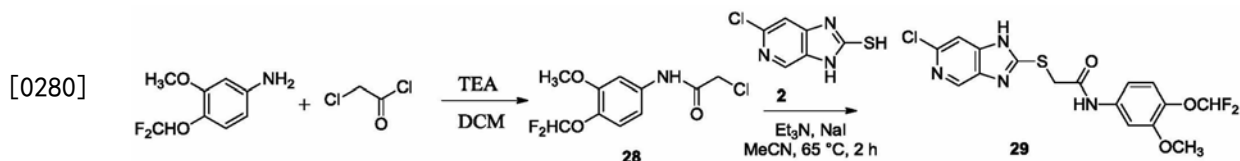
[0276] 向3-氟-4-甲氧基苯胺(200mg, 1.417mmol)和TEA(0.593mL, 4.25mmol)在DCM(5mL)中的溶液中加入2-氯乙酰氯(0.135mL, 1.700mmol)。1小时后,将反应混合物浓缩并在combiflash上(12g, DCM/MeOH)纯化,得到2-氯-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(208mg, 0.956mmol, 67.5%产率)。

[0277] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), ESI-MS:m/z 217.88 (M+H)⁺

[0278] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物27)

[0279] 将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(17.06mg, 0.092mmol)、2-氯-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(20mg, 0.092mmol)、碘化钠(1mg, 6.67μmol)、三乙胺(0.038mL,

0.276mmol) 在CH₃CN中的反应混合物在65℃加热2小时。浓缩并在combiflash上(4g, MeOH/DCM) 纯化, 得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基) 乙酰胺(16mg, 0.044mmol, 47.5% 产率) ¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.18 (d, J=8Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), ESI-MS:m/z 366.97 (M+H)⁺

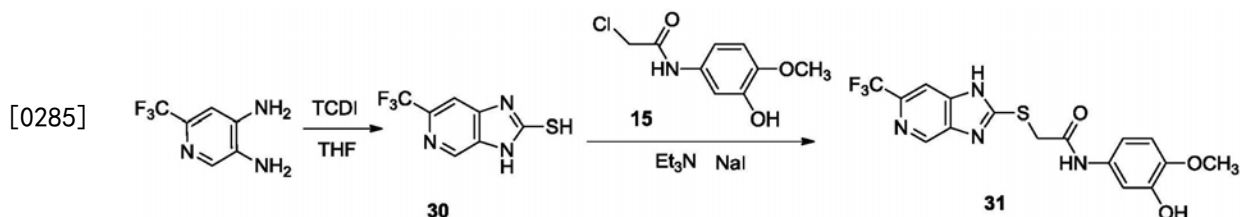


[0281] 2-氯-N-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基) 乙酰胺(化合物28)

[0282] 向4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯胺(150mg, 0.793mmol)、TEA(0.334mL, 2.379mmol) 在DCM(4mL) 中的反应混合物中滴加2-氯乙酰氯(0.076mL, 0.952mmol)。室温下1小时后, 将混合物浓缩并在combiflash上(12g, DCM/MeOH) 纯化, 得到2-氯-N-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基) 乙酰胺(134mg, 0.504mmol, 63.6% 产率) ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.13 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.7, 6.51 (d, J=75Hz, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.89 (s, 3H). ESI-MS:m/z, 265.92 (M+H)⁺

[0283] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基) 乙酰胺(化合物29)

[0284] 将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(13.98mg, 0.075mmol)、2-氯-N-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基) 乙酰胺(20mg, 0.075mmol)、碘化钠(11.29mg, 0.075mmol)、三乙胺(0.031mL, 0.226mmol) 在乙腈(1mL) 中的反应混合物加热至65℃持续2小时。浓缩并在combiflash上(4g, DCM/MeOH) 纯化, 得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(4-(二氟甲氧基)-3-甲氧基苯基) 乙酰胺(24mg, 0.058mmol, 77% 产率) ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.02 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.43 (t, J=76Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.80 (s, 1H) ESI-MS:m/z 414.97 (M+H)⁺



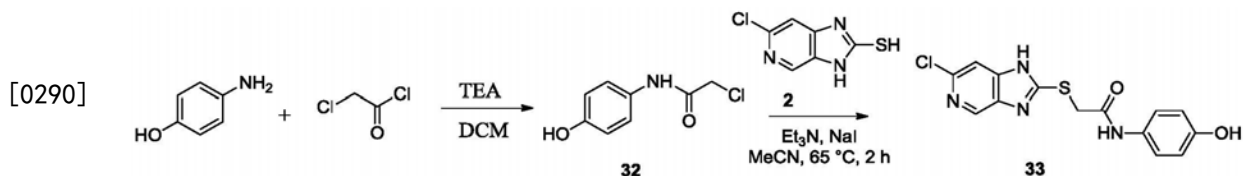
[0286] 6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(化合物30)

[0287] 6-(三氟甲基)吡啶-3,4-二胺(100mg, 0.565mmol)、二(1H-咪唑-1-基) 甲硫酮(101mg, 0.565mmol) 在四氢呋喃(4mL, 0.565mmol) 中的反应混合物。过夜, 过滤沉淀, 得到6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(70mg, 0.319mmol, 56.6% 产率)。¹HNMR (400MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), ESI:m/z 219.8 (M+H)⁺

[0288] N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代) 乙酰胺(化合物31)

[0289] 将6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(15.25mg, 0.070mmol)、2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基) 乙酰胺(15mg, 0.070mmol)、碘化钠(10.43mg, 0.070mmol)、三乙胺

(0.029mL, 0.209mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物加热至65℃持续2小时。浓缩并在 combiflash 上 (4g, DCM/MeOH) 纯化, 得到N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺 (24mg, 0.060mmol, 87% 产率) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.03 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.50 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.03 (m, 3H). ESI-MS: m/z 399.06 (M+H) $^+$

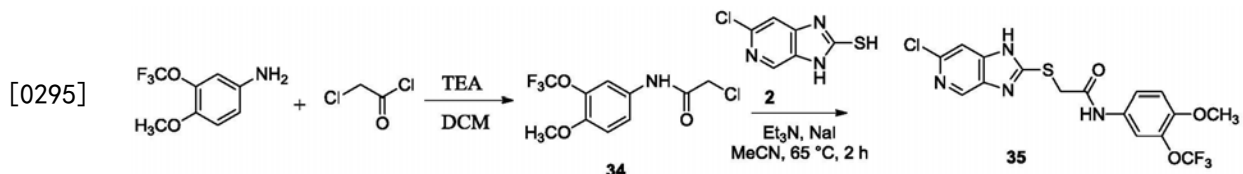


[0291] 2-氯-N-(4-羟基苯基)乙酰胺 (化合物32)

[0292] 向4-氨基苯酚 (200mg, 1.833mmol)、TEA (0.772mL, 5.50mmol) 在DCM (4mL) 中的反应混合物中滴加2-氯乙酰氯 (0.146mL, 1.833mmol)。室温下1小时后, 将混合物浓缩并在 combiflash 上 (12g, DCM/MeOH) 纯化, 得到2-氯-N-(4-羟基苯基)乙酰胺 (134mg, 0.722mmol, 39.4% 产率) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.79 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.15 (s, 2H) ESI-MS: m/z 185.84 (M+H) $^+$

[0293] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-羟基苯基)乙酰胺 (化合物33)

[0294] 将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (15.00mg, 0.081mmol)、2-氯-N-(4-羟基苯基)乙酰胺 (15mg, 0.081mmol)、碘化钠 (12.11mg, 0.081mmol)、三乙胺 (0.034mL, 0.242mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物加热至65℃持续2小时。浓缩并通过 combiflash 纯化, 得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-羟基苯基)乙酰胺 (24mg, 0.072mmol, 89% 产率) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H) 7.19 (s, 1H), 6.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.98 (s, 2H), ESI-MS: m/z 334.99 (M+H) $^+$



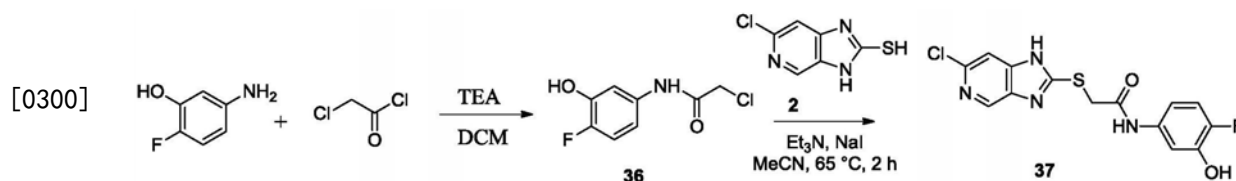
[0296] 2-氯-N-(4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺 (化合物34)

[0297] 向4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯胺 (200mg, 0.965mmol)、TEA (0.407mL, 2.90mmol) 在DCM (4mL) 中的反应混合物中滴加2-氯乙酰氯 (0.092mL, 1.159mmol)。室温下1小时后, 将混合物浓缩并在 combiflash 上 (12g, DCM/MeOH) 纯化, 得到2-氯-N-(4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺 (212mg, 0.747mmol, 77% 产率) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H) 4.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). ESI-MS: m/z 283.87 (M+H) $^+$

[0298] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺 (化合物35)

[0299] 将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (9.82mg, 0.053mmol)、2-氯-N-(4-甲氧基-3-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺 (15mg, 0.053mmol)、碘化钠 (7.93mg, 0.053mmol)、三乙胺 (0.022mL, 0.159mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物加热至65℃持续2小时。浓缩并通过

combiflash (4g, DCM/MeOH) 纯化, 得到 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(4-甲氧基-3-(三氟甲氧基) 苯基) 乙酰胺 (25mg, 0.058mmol, 100% 产率) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). ESI-MS: m/z 432.97 (M+H) $^+$

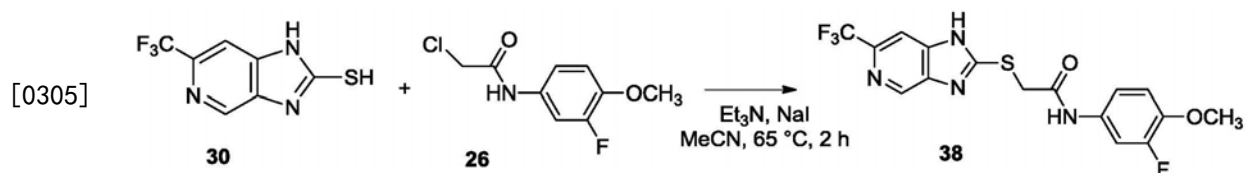


[0301] 2-氯-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(化合物36)

[0302] 向5-氨基-2-氟苯酚(200mg, 1.573mmol)、TEA(0.663mL, 4.72mmol)在DCM(4mL)中的反应混合物中滴加2-氯乙酰氯(0.125mL, 1.573mmol)。室温下1小时后, 将混合物浓缩并在combiflash上(12g, DCM/MeOH)纯化, 得到2-氯-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(169mg, 0.830mmol, 52.8% 产率) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.22 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.07 (s, 2H) ESI-MS: m/z 203.79 (M+H) $^+$

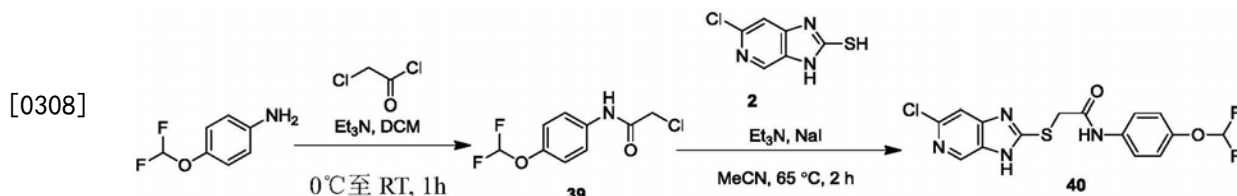
[0303] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(化合物37)

[0304] 将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(13.68mg, 0.074mmol)、2-氯-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(15mg, 0.074mmol)、碘化钠(11.04mg, 0.074mmol)、三乙胺(0.031mL, 0.221mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物加热至65°C持续2小时。浓缩并通过combiflash(4g, DCM/MeOH)纯化, 得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(24mg, 0.068mmol, 92% 产率) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.50 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.28 (m, 1H) 6.95 (m, 2H), 4.21 (s, 2H). ESI-MS: m/z 352.93 (M+H) $^+$



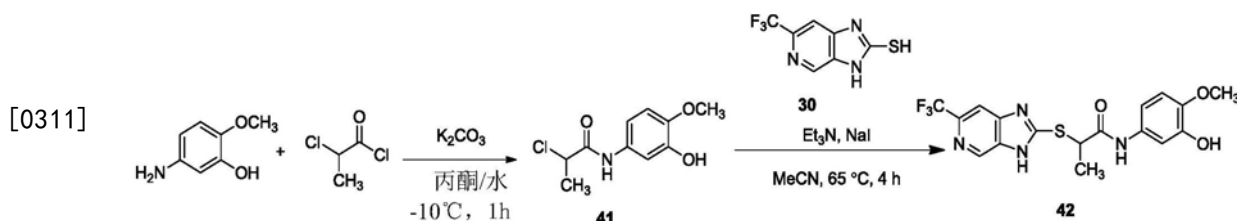
[0306] N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)乙酰胺(化合物38)

[0307] 将6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(15.11mg, 0.069mmol)、2-氯-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(15mg, 0.069mmol)、碘化钠(1mg, 6.67 μmol)、三乙胺(0.029mL, 0.207mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物加热至65°C持续2小时。浓缩并通过combiflash(4g, DCM/MeOH)纯化, 得到N-(3-氟-4-甲氧基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)乙酰胺(23mg, 0.057mmol, 83% 产率) $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.02 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.33 (s, 3H). ESI-MS: m/z 400.99 (M+H) $^+$



[0309] 2-氯-N-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酰胺(化合物39):在0°C下,向4-(二氟甲氧基)苯胺(0.078mL,0.628mmol)和三乙胺(0.131mL,0.943mmol)在DCM中的溶液中加入2-氯乙酰氯(0.060mL,0.754mmol)。混合物在室温下搅拌2小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash色谱(0-30%EtOAc-己烷)纯化,得到浅橙色固体形式的2-氯-N-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酰胺(110mg,0.467mmol,74.3%收率)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.24(brs,1H),7.55(dd,2H,J=2Hz,J=4Hz),7.13(d,2H,J=8Hz),6.48(t,1H,J=71.5Hz),4.20(s,2H);ESI-MS:m/z 235.86(M+H)⁺。

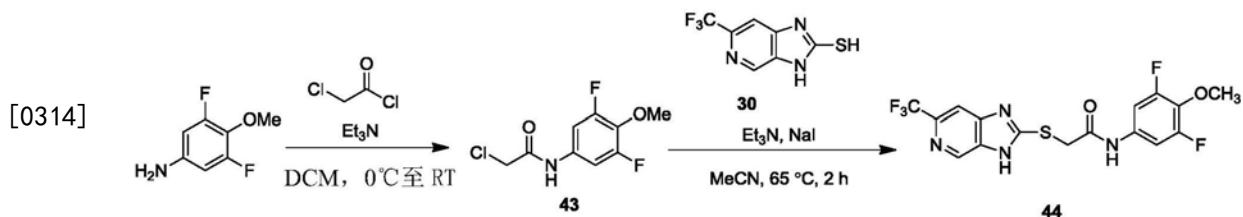
[0310] 2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酰胺(化合物40):向2-氯-N-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酰胺(15mg,0.064mmol)、6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(13.00mg,0.070mmol)和碘化钠(9.55mg,0.066mmol)在MeCN中的混合物中加入三乙胺(0.013mL,0.095mmol),将混合物在65°C下搅拌2小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-100%EtOAc-己烷)纯化,得到为白色固体形式的2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-(二氟甲氧基)苯基)乙酰胺(21mg,0.055mmol,86%产率)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD-CDCl₃) δ ppm 8.48(s,1H),7.52(d,2H,J=8Hz),7.42(s,1H),7.05(d,1H,J=8Hz),6.53(t,1H,J=76Hz),4.12(s,2H);ESI-MS:m/z 384.97(M+H)⁺。



[0312] 2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酰胺(化合物41):冷却5-氨基-2-甲氧基苯酚(100mg,0.719mmol)和碳酸钾(109mg,0.791mmol)在丙酮/水中的溶液,并加入2-氯丙酰氯(0.084mL,0.862mmol)。将混合物在-10°C搅拌1小时。用EtOAc稀释反应,用0.5M盐酸、水、盐水洗涤,并用无水Na₂SO₄干燥。除去溶剂,粗制棕色固体形式的2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酰胺(130mg,0.566mmol,79%收率)不经纯化用于后续使用。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.09(d,1H,J=2.4Hz),6.96(dd,1H,J=2.4Hz and J=8.8Hz),6.77(d,1H,J=8.8Hz),4.47(q,1H,J=6.8Hz),3.81(s,3H),1.68(d,3H,J=6.8Hz);ESI-MS:m/z 229.89(M+H)⁺。

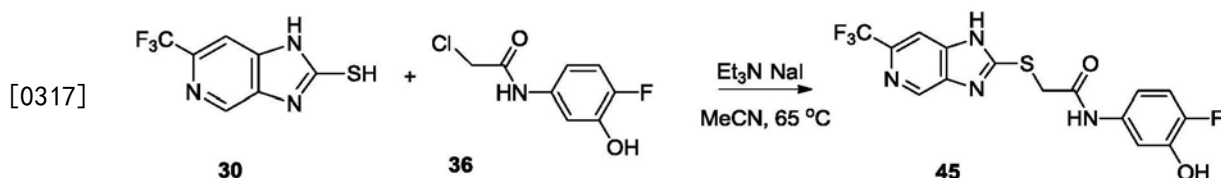
[0313] N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)丙酰胺(化合物42):2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙酰胺(12mg,0.052mmol)、6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(13.74mg,0.063mmol)、碘化钠(3.92mg,0.063mmol)和三乙胺(10.92μl,0.078mmol)在乙腈(1mL)中的混合物在65°C下搅拌4小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到橙色固体形式的N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)丙酰胺

(10mg, 0.024mmol, 46.4%产率)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.84 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.12 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.94 (dd, 1H, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.78 (q, 1H, J=7.2), 3.81 (s, 3H), 1.72 (d, 3H, J=7.2Hz); ESI-MS: m/z 413.02 (M+H)⁺。



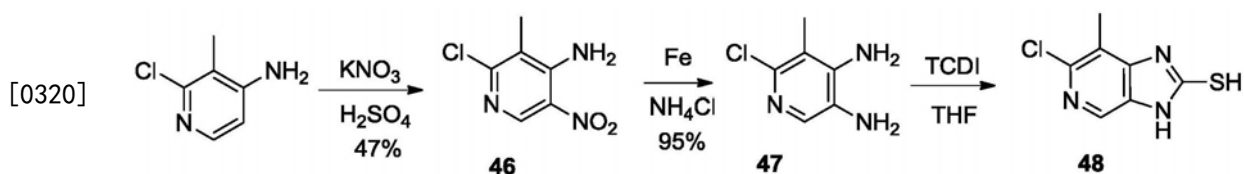
[0315] 2-氯-N-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物43):将3,5-二氟-4-甲氧基苯胺(100mg, 0.628mmol)和三乙胺(131升, 0.943mmol)在DCM中的溶液冷却,并加入2-氯乙酰氯(60.0μl, 0.754mmol)。反应混合物在室温下搅拌2小时。反应用DCM稀释,用0.5M HCl、水、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并蒸发。粗棕色固体形式的2-氯-N-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(120mg, 0.509mmol, 81%收率)无需纯化用于下一步。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J=8Hz), 4.18 (s, 1H), 3.97 (s, 3H); ESI-MS: m/z 235.82 (M+H)⁺。

[0316] N-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物44):将2-氯-N-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(14.19mg, 0.060mmol)、6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(12mg, 0.055mmol)、碘化钠(4.10mg, 0.027mmol)和三乙胺(0.011ml, 0.082mmol)在MeCN中的混合物在65°C搅拌1h。粗产物通过combiflash色谱(0-100% EtOAc-己烷)纯化,得到白色固体形式的N-(3,5-二氟-4-甲氧基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(20mg, 0.048mmol, 87%收率)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.81 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (d, 2H, J=8Hz), 4.27 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); ESI-MS: m/z 419.00 (M+H)⁺。



[0318] N-(4-氟-3-羟基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物45)

[0319] 将6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(12mg, 0.055mmol)、2-氯-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(12.26mg, 0.060mmol)、碘化钠(8.21mg, 0.055mmol)、三乙胺(0.023mL, 0.164mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物加热至65°C持续2小时。浓缩并通过combiflash(4g, DCM/MeOH)纯化,得到N-(4-氟-3-羟基苯基)-2-((6-(三氟甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(15mg, 0.039mmol, 70.9%产率)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.82 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28 (dd, J₁=2.4Hz, J₂=8Hz, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), ESI-MS: m/z 387.03 (M+H)⁺



[0321] 2-氯-3-甲基-5-硝基吡啶-4-胺(化合物46)

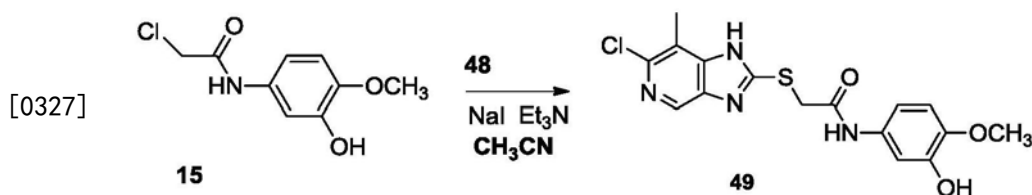
[0322] 在0℃下,向2-氯-3-甲基吡啶-4-胺(250mg,1.753mmol)的硫酸(2.63mL,49.3mmol)溶液中加入硝基过氧酸钾(355mg,3.51mmol)。将混合物加热至室温,并保持搅拌过夜。将混合物倒入冰水中,用EtOAc萃取。有机层用MgSO₄干燥并浓缩。在combiflash(12g,己烷/EtOAc)上纯化,得到2-氯-3-甲基-5-硝基吡啶-4-胺(157mg,0.837mmol,47.7%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃),δ 8.96(s,1H),2.32(s,3H)ESI-MS:m/z 187.84(M+H)⁺

[0323] 6-氯-5-甲基吡啶-3,4-二胺(化合物47)

[0324] 将2-氯-3-甲基-5-硝基吡啶-4-胺(10mg,0.053mmol)、铁(14.89mg,0.267mmol)、NH₄Cl(14.26mg,0.267mmol)在水(0.5mL)和乙醇(0.5mL)中的反应混合物加热至70℃持续1.5小时。通过prep-TLC(己烷/EtOAc)纯化,得到6-氯-5-甲基吡啶-3,4-二胺(8mg,0.051mmol,95%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃)δ 7.644(s,1H),2.22(s,3H)ESI-MS:m/z 157.83(M+H)⁺¹HNMR(400MHz,CDCl₃)δ 7.644(s,1H),2.22(s,3H)ESI-MS:m/z 157.83(M+H)⁺

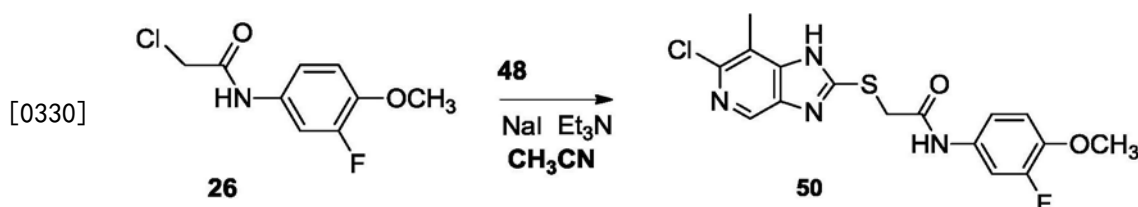
[0325] 6-氯-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(化合物48)

[0326] 6-氯-5-甲基吡啶-3,4-二胺(8mg,0.051mmol)、二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(9.05mg,0.051mmol)在四氢呋喃(0.5mL,0.051mmol)中的反应混合物。过夜。prep-TLC得到6-氯-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(6mg,0.030mmol,59.2%产率)¹HNMR(400MHz,CD₃OD)δ 7.996(s,1H),2.44(s,3H)ESI-MS:m/z 199.79(M+H)⁺



[0328] 2-((6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物49)

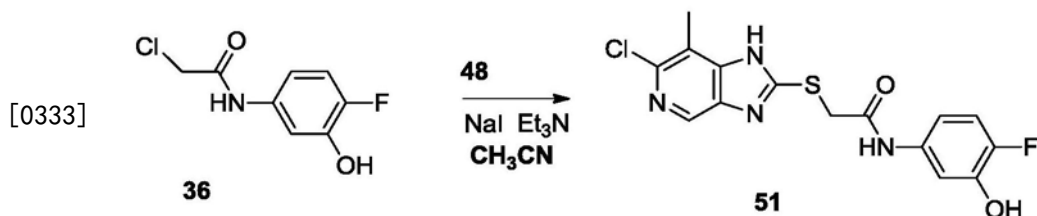
[0329] 将6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(6mg,0.030mmol)、2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(6.48mg,0.030mmol)、碘化钠(1mg,6.67μmol)、三乙胺(0.013mL,0.090mmol)在乙腈(1mL)中的反应混合物加热至65℃持续2小时。浓缩并通过prep-TLC(10%,DCM/MeOH)纯化,得到2-((6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(7mg,0.018mmol,61.5%产率)¹HNMR(400MHz,CD₃OD)δ 8.36(s,1H),7.11(d,J=2Hz,1H),6.95(dd,J₁=2Hz,J₂=8.8Hz,1H),6.84(8.8Hz,1H),4.19(s,2H),3.011(s,3H),2.54(s,3H).ESI-MS:m/z 379.00(M+H)⁺



[0331] 2-((6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物50)

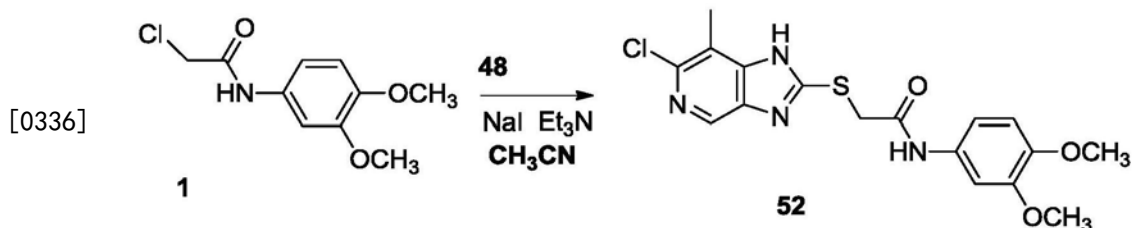
[0332] 将6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(10mg,0.050mmol)、2-氯-N-(3-

氟-4-甲氧基苯基) 乙酰胺 (10.90mg, 0.050mmol)、碘化钠 (1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺 (0.021mL, 0.150mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物在65 $^{\circ}$ C下加热2小时, 浓缩并在prep-TLC上纯化, 得到2-((6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基) 乙酰胺 (3.1mg, 8.14 μ mol, 16.25% 产率) 1 HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.50 (d, J=13.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.03 (t, J=9.2Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.84 (s, 3H) 2.53 (s, 3H), ESI-MS:m/z 381.05 (M+H)⁺



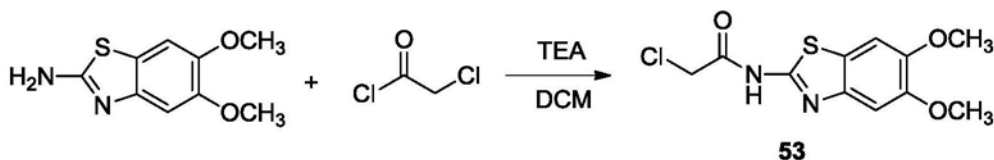
[0334] 2-((6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基) 乙酰胺 (化合物51)

[0335] 将6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (10mg, 0.050mmol)、2-氯-N-(4-氟-3-羟基苯基) 乙酰胺 (10.20mg, 0.050mmol)、碘化钠 (1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺 (0.021mL, 0.150mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物在65 $^{\circ}$ C加热2小时。浓缩并通过prep-TLC (15% MeOH/DCM) 纯化, 得到2-((6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基) 乙酰胺 (14.5mg, 0.040mmol, 79% 产率) 1 HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.36 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), ESI-MS:m/z 367.00 (M+H)⁺

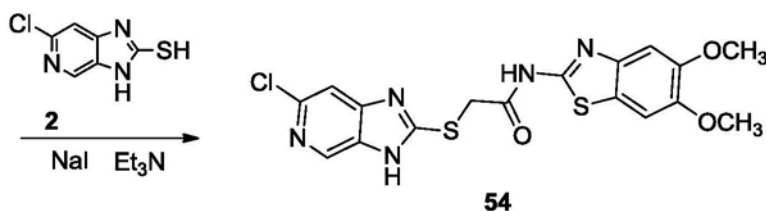


[0337] 2-((6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基) 乙酰胺 (化合物52)

[0338] 将6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (10mg, 0.050mmol)、2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基) 乙酰胺 (11.50mg, 0.050mmol)、碘化钠 (1mg, 6.67 μ mol)、三乙胺 (0.021mL, 0.150mmol) 在乙腈 (1mL) 中的反应混合物在65 $^{\circ}$ C下加热2小时。过滤得到2-((6-氯-7-甲基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基) 乙酰胺 (7.4mg, 0.019mmol, 37.6% 产率) 1 HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.79 (s, 6H), 2.54 (s, 3H) ESI-MS:m/z 393.05 (M+H)⁺



[0339]

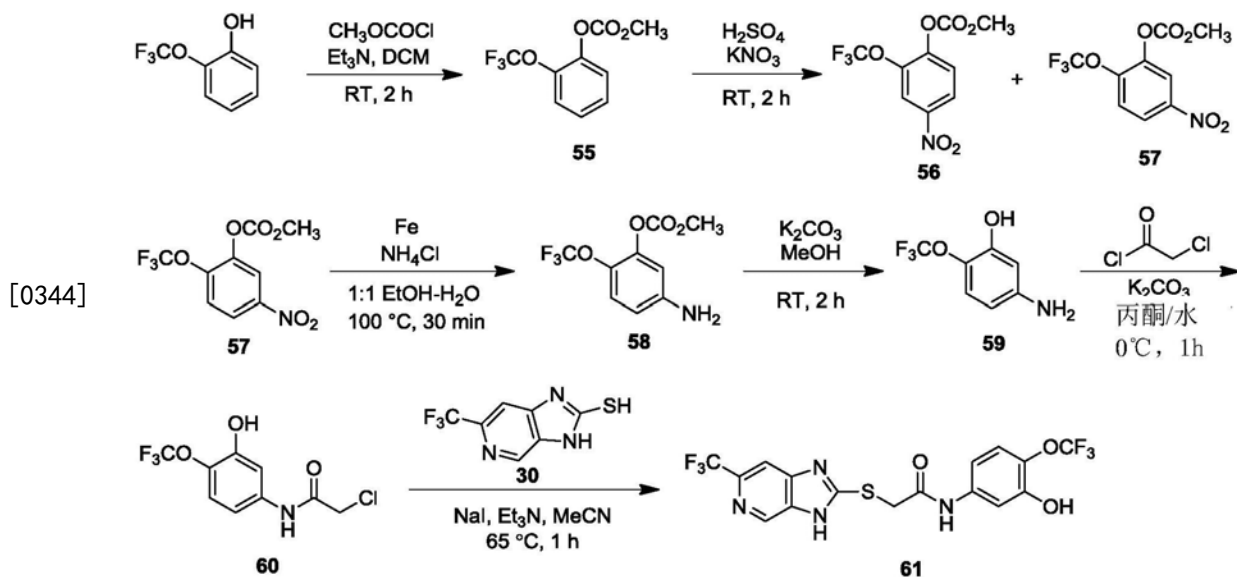


[0340] 2-氯-N-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺(化合物53)

[0341] 在室温下,将2-氯乙酰氯(0.023mL,0.285mmol)加入到5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-胺(50mg,0.238mmol)、TEA(0.100mL,0.713mmol)在DCM(1mL)中的反应混合物中。过夜,浓缩并在combiflash上(4g,MeOH/DCM)纯化,得到2-氯-N-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺(15mg,0.052mmol,22.00%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃),9.73(s,1H),7.26(s,1H),7.25(s,1H),4.30(s,2H),3.969s(6H)ESI-MS:m/z 286.94(M+H)⁺

[0342] 2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫)-N-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺(化合物54)

[0343] 将6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(6.47mg,0.035mmol)、2-氯-N-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺(10mg,0.035mmol)、碘化钠(1mg,6.67μmol)、三乙胺(0.015mL,0.105mmol)在CH₃CN(1mL)中的反应混合物在65℃下加热2小时。浓缩并在combiflash上(4g,DCM/MeOH)纯化,得到2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫)-N-(5,6-二甲氧基苯并[d]噻唑-2-基)乙酰胺(8mg,0.018mmol,52.6%产率)¹HNMR(400MHz,CD₃OD)δ 8.12(s,H),7.41(s,1H),7.33(s,2H),4.38(s,2H),3.89(s,3H),3.88(s,3H),ESI-MS:m/z 436.00(M+H)⁺



[0345] (2-(三氟甲氧基)苯基)碳酸甲酯(化合物55)

[0346] 向2-(三氟甲氧基)苯酚(0.51mL,3.93mmol)和三乙胺(1.1mL,7.86mmol)在DCM中的冷却溶液中缓慢加入氯甲酸甲酯(0.36mL,4.72mmol),并将反应在25℃下搅拌2小时。用

DCM稀释反应,用水、盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并蒸发。粗混浊油(750mg,81%)无需进一步纯化,用于下一步。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.30(m,4H),3.93(s,3H);¹⁹F-NMR(376.5MHz,CDCl₃) δ ppm-58.10(s,3F)。

[0347] (5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基)碳酸甲酯(化合物57)

[0348] 冷却(2-(三氟甲氧基)苯基)碳酸甲酯(750mg,3.18mmol)在硫酸(2.0mL,37.5mmol)中的悬浮液,并分批加入固体硝酸钾(250mg,2.473mmol)。将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物倒入冰水中,并用DCM萃取。用水、盐水洗涤合并的提取物,并用Na₂SO₄干燥。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%EtOAc-己烷)纯化,得到为棕褐色固体形式的(4-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基)碳酸甲酯(250mg,28%) and (5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基)碳酸甲酯(553mg,62%)。

[0349] (5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基)碳酸甲酯(低极性):¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.23(m,1H),8.21(dd,1H,J=2.4,8.8Hz),7.52(dd,1H,J=1.2,9.2Hz),3.98(s,3H);¹⁹F-NMR(376.5MHz,CDCl₃) δ ppm-57.77(s,3F)

[0350] (4-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基)碳酸甲酯(化合物56)(极性):¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.25(m,2H),7.52(dd,1H,J=4.4,5.2Hz),3.97(s,3H);¹⁹F-NMR(376.5MHz,CDCl₃) δ ppm-58.23(s,3F)。

[0351] 5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯基甲基碳酸酯(化合物58)

[0352] 向(5-硝基-2-(三氟甲氧基)苯基)碳酸甲酯(190mg,0.676mmol)和氯化铵(108mg,2.027mmol)在EtOH-水(1:1)中的溶液中加入铁(113mg,2.027mmol),混合物在微波反应器中于100℃搅拌30分钟。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-30%EtOAc-己烷)纯化,得到棕色固体形式的5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯基甲基碳酸酯(66mg,39%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.09(dd,1H,J=0.8,8.4Hz),6.54(d,1H,J=2.8Hz),6.51(dd,1H,J=2.8,8.8Hz),3.91(s,3H);¹⁹F-NMR(376.5MHz,CDCl₃) δ ppm-58.82(s,3F)。

[0353] 5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯酚(化合物59)

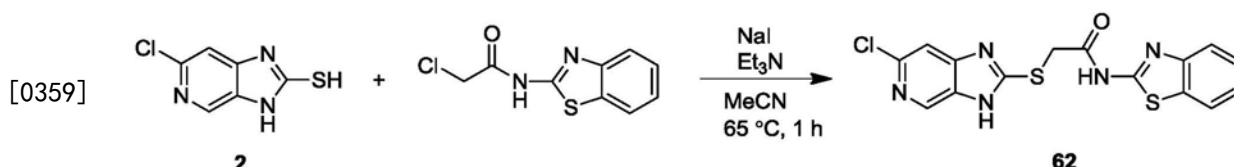
[0354] 将5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯基甲基碳酸酯(66mg,0.263mmol)和碳酸钾(73mg,0.526mmol)在MeOH-水(2:1)中的溶液在室温下搅拌1小时。除去MeOH,用0.5M HCl中和反应并用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥并蒸发。粗棕色固体,5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯酚(40mg,79%)不经纯化,用于下一步。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 6.88(dd,1H,J=0.8,8.8Hz),6.29(d,1H,J=2.8Hz),6.17(dd,1H,J=2.4,8.8Hz);¹⁹F-NMR(376.5MHz,CDCl₃) δ ppm-59.92(s,3F);ESI-MS:m/z 193.85(M+H)⁺。

[0355] 2-氯-N-(3-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺(化合物60)

[0356] 向5-氨基-2-(三氟甲氧基)苯酚(90mg,0.466mmol)和碳酸钾(77mg,0.559mmol)在丙酮-水(3:1)中的冷却溶液中缓慢加入2-氯乙酰氯(0.044mL,0.559mmol),并在0℃搅拌2小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-50%EtOAc-己烷)纯化,得到棕色固体形式的2-氯-N-(3-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺(98mg,78%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 7.40(d,1H,J=2.4Hz),7.10(d,1H,J=8.8Hz),6.95(dd,1H,J=2.0,8.8Hz),4.12(s,2H);¹⁹F-NMR(376.5MHz,CDCl₃) δ ppm-59.92(s,3F);ESI-MS:m/z 269.92(M+H)⁺。

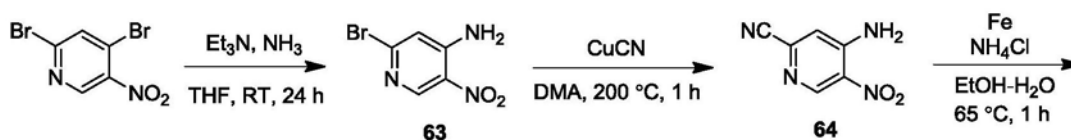
[0357] N-(3-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物61)

[0358] 将2-氯-N-(3-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基)乙酰胺(12mg,0.045mmol)、6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(11.71mg,0.053mmol)、三乙胺(9.31 μ l,0.067mmol)和碘化钠(3.34mg,0.022mmol)在MeCN中的混合物在65 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。粗产物用combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到灰白色固体形式的N-(3-羟基-4-(三氟甲氧基)苯基)-2-((6-(三氟甲基)-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(11mg,55%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.79(s,1H),7.87(s,1H),7.39(d,1H,J=2.4Hz),7.12(dd,1H,J=1.2,8.8Hz),6.97(dd,1H,J=2.8,8.8Hz),4.23(s,2H);¹⁹F-NMR(376.5MHz,CDCl₃) δ ppm-60.12(s,3F),-67.41(s,3F);ESI-MS:m/z 453.01(M+H)⁺。

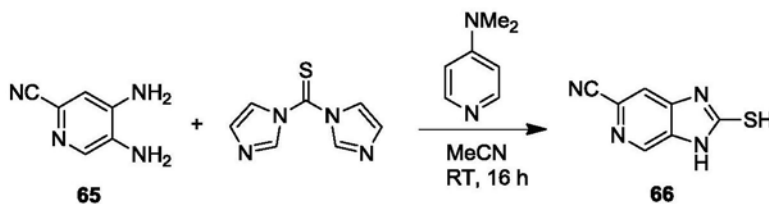


[0360] N-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(化合物62)

[0361] 向6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(10mg,0.054mmol)、N-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-氯乙酰胺(14.7mg,0.065mmol)和碘化钠(4.0mg,0.027mmol)在MeCN中的混合物中加入三乙胺(11 μ L,0.081mmol),在65 $^{\circ}$ C下搅拌反应1小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的N-(苯并[d]噻唑-2-基)-2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)乙酰胺(16mg,79%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 8.50(s,1H),7.95(d,1H,J=8Hz),7.75(d,1H,J=8Hz),7.51(s,1H),7.43(t,1H,J=7.2Hz),7.29(t,1H,J=7.2Hz),4.46(s,2H);ESI-MS:m/z 375.98(M)⁺,377.99(M+2H)⁺。



[0362]



[0363] 2-溴-5-硝基吡啶-4-胺(化合物63)

[0364] 向2,4-二溴-5-硝基吡啶(200mg,0.709mmol)和三乙胺(0.2mL,1.419mmol)在THF的溶液中加入7M氨(0.2mL,1.419mmol),并在室温下搅拌24小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-50%EtOAc-己烷)纯化,得到棕褐色固体形式的2-溴-5-硝基吡啶-4-胺(135mg,87%)¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.82(s,1H),7.11(s,1H);ESI-MS:m/z 219.69(M+H)⁺。

[0365] 4-氨基-5-硝基氰基吡啶(picolinonitrile)(化合物64)

[0366] 使用微波反应器将2-溴-5-硝基吡啶-4-胺(135mg,0.619mmol)和氰化铜(67mg,0.743mmol)在DMA中的溶液加热至200 $^{\circ}$ C持续1小时。将反应混合物在水和EtOAc之间分配,用celite过滤。水层用EtOAc萃取。用水、盐水洗涤合并的有机层,用Na₂SO₄干燥并减压浓缩。

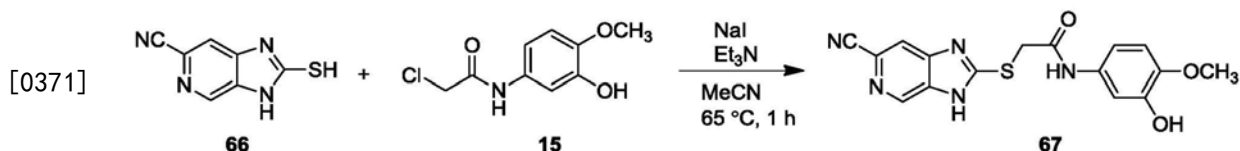
通过使用(0-50%EtOAc-己烷)的combiflash SiO₂色谱纯化粗产物,得到浅棕色固体形式的4-氨基-5-硝基氰基吡啶(70mg,69%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 9.07(s,1H),7.37(s,1H);ESI-MS:m/z 164.77(M+H)⁺。

[0367] 4,5-二氨基氰基吡啶(化合物65)

[0368] 向4-氨基-5-硝基氰基吡啶(70mg,0.427mmol)和铁(72mg,1.280mmol)在EtOH中的浆液中加入氯化铵(68mg,1.280mmol)水溶液,并将混合物加热至65℃持续1小时。将反应混合物通过celite过滤,除去溶剂。粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到浅棕色固体形式的4,5-二氨基氰基吡啶(32mg,56%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 7.72(s,1H),6.92(s,1H);ESI-MS:m/z 134.85(M+H)⁺。

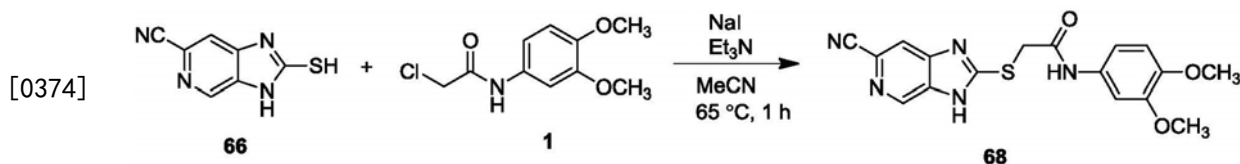
[0369] 2-巯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(化合物66)

[0370] 将4,5-二氨基氰基吡啶(32mg,0.239mmol)、二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(51mg,0.286mmol)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(29mg,0.239mmol)在MeCN中的溶液在室温下搅拌16小时。除去MeCN,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到棕褐色固体形式的2-巯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(30mg,71%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.43(s,1H),7.64(s,1H);ESI-MS:m/z 176.91(M+H)⁺。



[0372] 2-((6-氰基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物67)

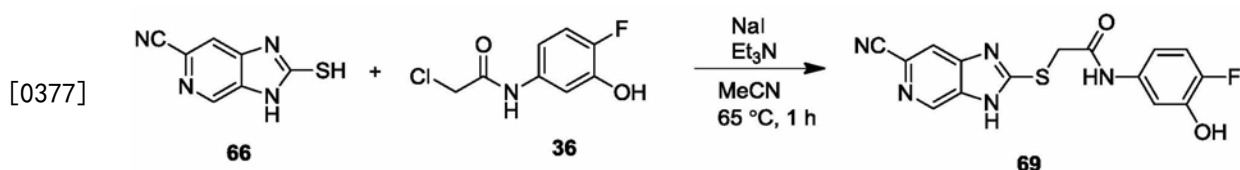
[0373] 向2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(3.3mg,0.015mmol)、2-巯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(3mg,0.017mmol)和碘化钠(1.2mg,7.74μmol)在MeCN中的混合物中加入三乙胺(2.6μL,0.019mmol),溶液在65℃下搅拌1小时。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到灰白色固体形式的2-((6-氰基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(5mg,91%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD-CDCl₃) δ ppm 8.77(s,1H),7.93(s,1H),7.10(d,1H,J=2.8Hz),6.94(dd,1H,J=2.8,8.8Hz),6.79(d,1H,J=8.8Hz),4.15(s,2H),3.80(s,3H);ESI-MS:m/z 375.98(M)⁺,356.04(M+2H)⁺。



[0375] 2-((6-氰基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(化合物68)

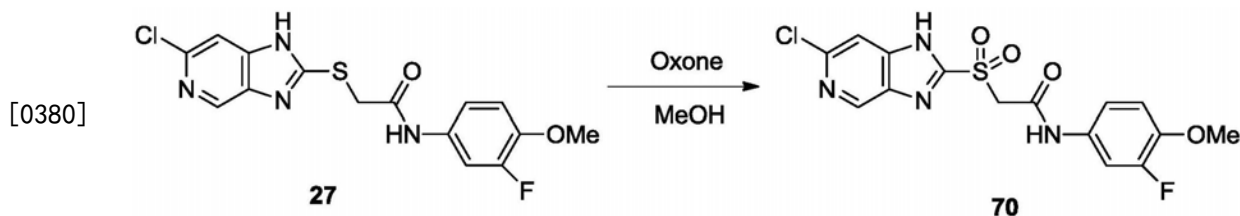
[0376] 向2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(14mg,0.062mmol)、2-巯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(10mg,0.057mmol)和碘化钠(4.3mg,0.028mmol)在MeCN中的混合物中加入三乙胺(12μL,0.085mmol),并在65℃下搅拌1小时。除去MeCN,粗产物用combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的2-((6-氰基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(15mg,72%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD-CDCl₃) δ ppm

8.80 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.33 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.01 (dd, 1H, J=2.4, 8.8Hz), 6.87 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.24 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.30 (s, 3H); ESI-MS: m/z 370.05 (M+H)⁺.



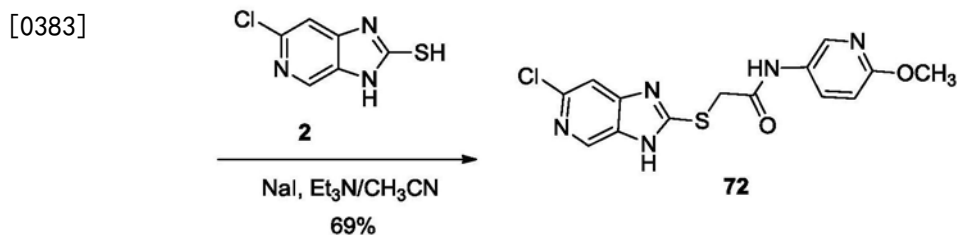
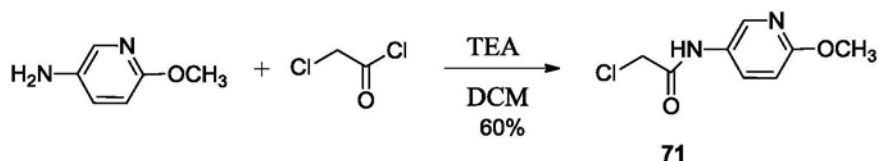
[0378] 2-((6-氰基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺 (化合物69)

[0379] 向2-氯-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺 (13mg, 0.062mmol)、2-巯基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈 (10mg, 0.057mmol) 和碘化钠 (4.3mg, 0.028mmol) 在MeCN中的混合物中加入三乙胺 (12μL, 0.085mmol), 并在65 °C下搅拌1小时。除去MeCN, 粗产物用combiflash SiO₂色谱 (0-5% MeOH-DCM) 纯化, 得到白色固体形式的2-((6-氰基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺 (11mg, 57%)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD-CDCl₃) δ ppm 8.79 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, J=2.4, 7.6Hz), 6.95 (d, 1H, J=8.8Hz), 6.91 (m, 1H), 4.19 (s, 2H); ESI-MS: m/z 344.01 (M+H)⁺.



[0381] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)磺酰基)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺 (化合物27)

[0382] 向2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺 (5mg, 0.014mmol) 的甲醇 (1mL, 0.014mmol) 溶液中加入Oxone (20.95mg, 0.068mmol)。过夜, 产物在Prep-TLC (MeOH/DCM) 上纯化, 得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)磺酰基)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺 (2.1mg, 5.27μmol, 38.6% 收率)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.72 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.83 (s, 3H) ESI-MS: m/z 399.0 (M+H)⁺



[0384] 2-氯-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺 (化合物71)

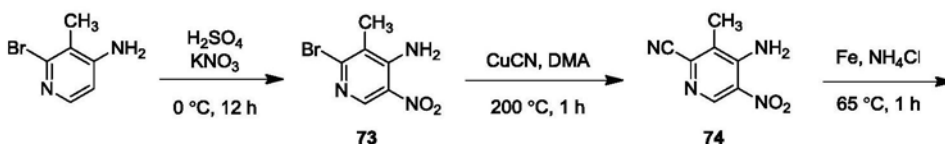
[0385] 在室温下, 向6-甲氧基吡啶-3-胺 (53mg, 0.427mmol)、TEA (0.179mL, 1.281mmol) 在

DCM (2mL) 中的溶液中加入 2-氯乙酰氯 (0.037mL, 0.470mmol)。1 小时后, 浓缩并在 combiflash 上 (4g, EtOAc/己烷) 纯化, 得到 2-氯-N-(6-甲氧基吡啶-3-基) 乙酰胺 (51mg, 0.254mmol, 59.5% 产率)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.18 (s, 2H)。ESI-MS:m/z 200.98 (M+H)⁺

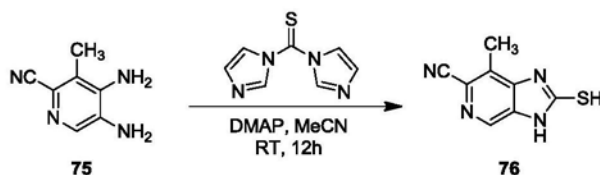
[0386] 2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基) 乙酰胺 (化合物72)

[0387] 将 6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (9.25mg, 0.050mmol)、2-氯-N-(6-甲氧基吡啶-3-基) 乙酰胺 (10mg, 0.050mmol)、碘化钠 (1mg, 6.67μmol)、三乙胺 (0.021mL, 0.150mmol) 在 CH₃CN (1mL) 中的反应混合物在 65°C 加热 2 小时。过滤得到 2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基) 乙酰胺 (12mg, 0.034mmol, 68.8% 产率) ¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.90 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.00 (s, 3H)

[0388] ESI-MS:m/z 349.95 (M+H)⁺



[0389]



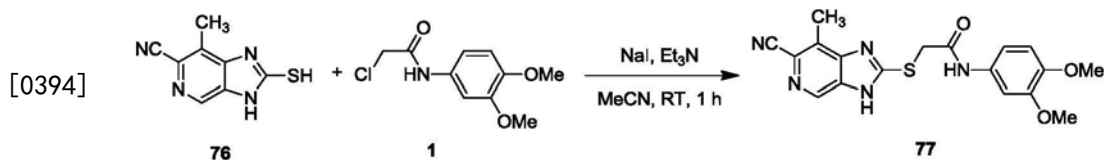
[0390] 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶-4-胺 (化合物73): 将 2-溴-3-甲基吡啶-4-胺 (100mg, 0.535mmol) 在硫酸 (849μl, 16.04mmol) 中的混合物冷却至 0°C, 并加入硝酸钾 (162mg, 1.604mmol)。混合物在 0°C 下再搅拌 1 小时, 并在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物倒入冰水中, 用饱和 NaHCO₃ 碱化, 并用 EtOAc 萃取。用水、盐水洗涤合并的 EtOAc 层, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。粗产物通过 combiflash SiO₂ 色谱 (0-20% EtOAc-己烷) 纯化, 得到为黄色固体形式的 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶-4-胺 (54mg, 44%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8.69 (s, 1H), 2.22 (s, 3H); ESI-MS:m/z 231.86 (M⁺) 233.85 (M+2H)⁺。

[0391] 4-氨基-3-甲基-5-硝基氨基吡啶 (化合物74): 在微波反应器中将 2-溴-3-甲基-5-硝基吡啶-4-胺 (52mg, 0.224mmol) 和氰基铜 (24.09mg, 0.269mmol) 在 DMA 中的溶液加热至 200°C, 保持 1 小时。将反应混合物倒入水中, 用 EtOAc 萃取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发。粗产物通过 combiflash SiO₂ 色谱 (0-30% EtOAc-己烷) 纯化, 得到淡黄色固体形式的 4-氨基-3-甲基-5-硝基氨基吡啶 (30mg, 75%)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 8.99 (s, 1H), 2.44 (s, 3H); ESI-MS:m/z 178.93 (M+H)⁺。

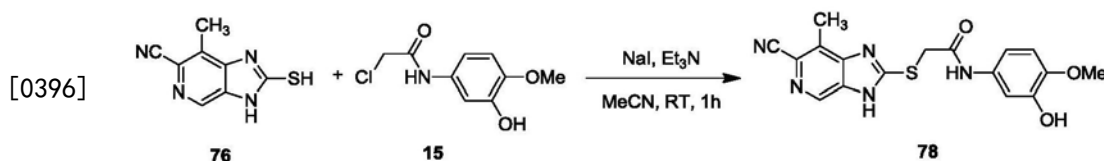
[0392] 4,5-二氨基-3-甲基氨基吡啶 (化合物75): 向 4-氨基-3-甲基-5-硝基氨基吡啶 (30mg, 0.168mmol) 在 EtOH 中的溶液中加入铁 (9.40mg, 0.168mmol), 随后加入氯化铵 (9.01mg, 0.168mmol) 水溶液, 并在 65°C 下搅拌 1 小时。反应混合物通过 celite 过滤并蒸发。粗产物通过 combiflash SiO₂ 色谱 (0-5% MeOH-DCM) 纯化, 得到棕色固体形式的 4,5-二氨基-3-甲基氨基吡啶 (15mg, 60%)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.77 (s, 1H), 2.29 (s, 3H)

.ESI-MS:m/z 148.97 (M+H)⁺

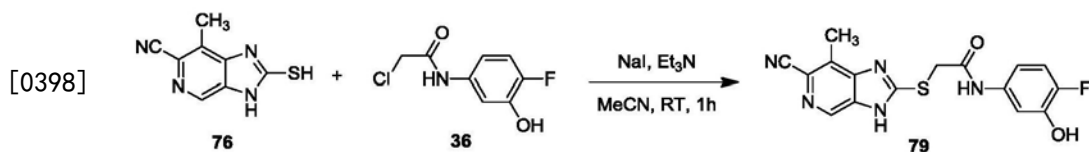
[0393] 2-巯基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(化合物76):将4,5-二氨基-3-甲基氰基吡啶(15mg,0.101mmol)、二(1H-咪唑-1-基)甲硫酮(27.1mg,0.152mmol)和N,N-二甲苯吡啶-4-胺(14.84mg,0.121mmol)在MeCN中的混合物在室温下搅拌16h。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到浅棕色固体形式的2-巯基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(17mg,88%)。¹H-NMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.31(s,1H),2.59(s,3H);ESI-MS:m/z 190.93(M+H)⁺。



[0395] 2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(化合物77):向2-巯基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(3mg,0.016mmol)、2-氯-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(4.35mg,0.019mmol)和碘化钠(1.182mg,7.89μmol)在MeCN中的混合物加入三乙胺(3.30μl,0.024mmol),并加热至65℃持续1h。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-10%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3,4-二甲氧基苯基)乙酰胺(4mg,66%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8.64(s,1H),7.32(s,1H),6.98(d,1H,J=7.6Hz),6.84(dd,1H,J=3.2,8.8Hz),4.20(s,2H),3.82(s,3H),3.81(s,3H),2.71(s,3H);ESI-MS:m/z 384.06(M+H)⁺。

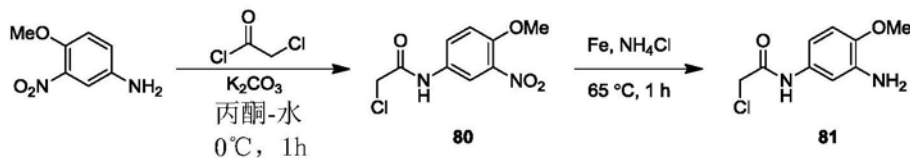


[0397] 2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物78):向2-巯基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(7mg,0.037mmol)、2-氯-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(8.73mg,0.040mmol)、碘化钠(2.76mg,0.018mmol)在MeCN中的混合物加入三乙胺(7.69μl,0.055mmol),并加热至65℃持续1h。除去溶剂,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-10%甲醇-二氯甲烷)纯化,得到白色固体形式的2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-羟基-4-甲氧基苯基)乙酰胺(7毫克,52%)。¹H-NMR(400MHz,CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8.64(s,1H),7.10(d,1H,J=2.4Hz),6.94(dd,1H,J=2.4,8.8Hz),6.84(d,1H,J=8.8Hz),4.18(s,2H),3.82(s,3H),3.81(s,3H),2.71(s,3H);ESI-MS:m/z 370.05(M+H)⁺。

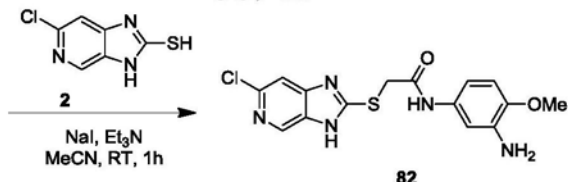


[0399] 2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(化合物79):向2-巯基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(11.21mg,0.059mmol)、2-氯-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(10mg,0.049mmol)和碘化钠(3.68mg,

0.025mmol) 在MeCN中的混合物加入三乙胺 (10.27 μ l, 0.074mmol), 并在65 $^{\circ}$ C下搅拌1h。除去MeCN, 粗产物通过combiflash SiO₂色谱 (0-5%MeOH-DCM) 纯化, 得到白色固体形式的2-((6-氨基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基) 乙酰胺 (10mg, 57%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8.22 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J=2.4, 8.0Hz), 6.49 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); ESI-MS: m/z 358.03 (M+H)⁺。



[0400]

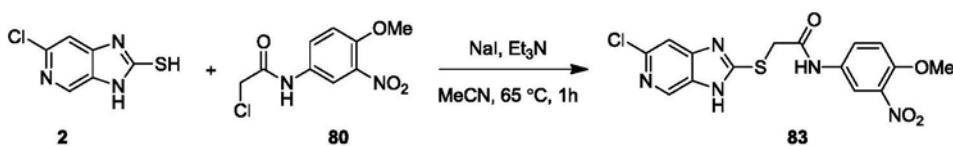


[0401] 2-氯-N-(4-甲氧基-3-硝基苯基) 乙酰胺 (化合物80): 将4-甲氧基-3-硝基苯胺 (100mg, 0.595mmol) 在丙酮中的溶液与碳酸钾 (123mg, 0.892mmol) 在水中的溶液混合, 并冷却, 之后加入2-氯乙酰氯 (0.061mL, 0.773mmol)。反应混合物在0 $^{\circ}$ C搅拌1小时。反应混合物用EtOAc稀释, 用1M HCl、饱和NaHCO₃、水、盐水洗涤, 并用Na₂SO₄干燥。除去溶剂, 粗制黄色固体形式的2-氯-N-(4-甲氧基-3-硝基苯基) 乙酰胺 (120mg, 82%) 无需进一步纯化用于下一步。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 8.25 (brs, 1H), 8.06 (d, 1H, J=2.4Hz), 7.80 (dd, 1H, J=2.4, 8.8Hz), 7.09 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.21 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ESI-MS: m/z 244.98 (M+H)⁺, 266.94 (M+Na)⁺。

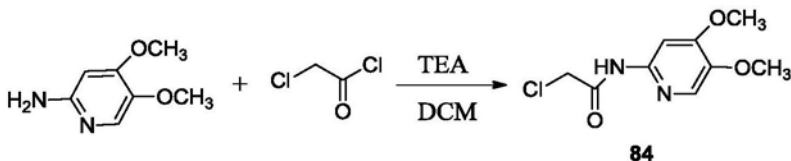
[0402] N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-氯乙酰胺 (化合物81): 向2-氯-N-(4-甲氧基-3-硝基苯基) 乙酰胺 (50mg, 0.204mmol) 和铁 (34.2mg, 0.613mmol) 在EtOH中的混合物, 加入氯化铵溶液 (32.8mg, 0.613mmol), 混合物在65 $^{\circ}$ C下搅拌1小时。反应通过celite过滤, 除去溶剂。粗制棕色固体形式的N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-氯乙酰胺 (30mg, 68%), 无需进一步纯化, 用于下一步。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 7.08 (s, 1H), 6.89 (d, 1H, J=8Hz), 6.79 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.15 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ESI-MS: m/z 214.99 (M+H)⁺。

[0403] N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代) 乙酰胺 (化合物82): 向N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-氯乙酰胺 (15mg, 0.070mmol)、6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇 (10.81mg, 0.058mmol) 和碘化钠 (4.36mg, 0.029mmol) 在MeCN中的混合物加入三乙胺 (12.18 μ l, 0.087mmol), 并在65 $^{\circ}$ C下搅拌1h。除去MeCN, 粗产物通过combiflash SiO₂色谱 (0-5%MeOH-DCM) 纯化, 得到白色固体形式的N-(3-氨基-4-甲氧基苯基)-2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基) 硫代) 乙酰胺 (5.5mg, 26%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8.51 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J=2.4Hz), 6.83 (dd, 1H, J=2.4, 8.8Hz), 6.76 (d, 1H, J=8.8Hz), 4.19 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); ESI-MS: m/z 363.97 (M+H)⁺。

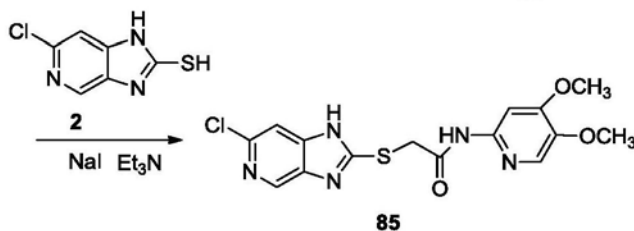
[0404]



[0405] 2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酰胺(化合物83):向2-氯-N-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酰胺(15.8mg,0.065mmol)、6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(10mg,0.054mmol)和碘化钠(8.07mg,0.054mmol)在MeCN中的混合物加入三乙胺(11 μ l,0.081mmol),并在65 $^{\circ}$ C下搅拌1h。除去MeCN,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的2-((6-氯-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-甲氧基-3-硝基苯基)乙酰胺(17mg,80%)。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 10.72(s,1H),8.51(s,1H),8.22(d,1H,J=2.4Hz),7.72(dd,1H,J=2.4,8.8Hz),7.52(s,1H),7.35(d,1H,J=8.8Hz),4.32(s,2H),3.87(s,3H);ESI-MS:m/z 393.98(M⁺)。

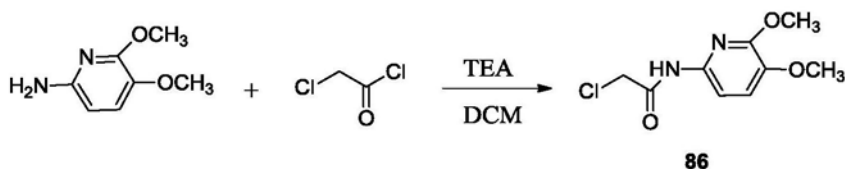


[0406]

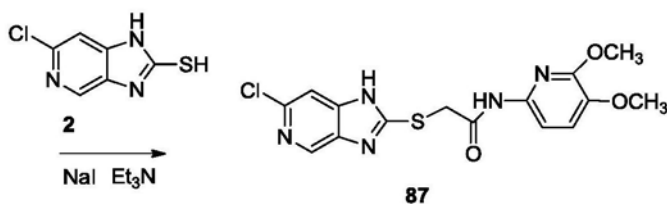


[0407] 2-氯-N-(4,5-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(化合物84)在室温下向4,5-二甲氧基吡啶-2-胺(50mg,0.324mmol)、TEA(0.113mL,0.811mmol)在DCM(2mL)的溶液中加入2-氯乙酰氯(0.028mL,0.357mmol)。1小时后,浓缩并在combiflash上(4g,EtOAc/己烷)纯化,得到2-氯-N-(4,5-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(19mg,0.082mmol,25.4%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.72(s,1H),7.87(s,1H),7.8(s,1H),4.18(s,2H),3.97(s,3H),3.92(s,3H)ESI-MS:m/z 230.91(M+H)⁺

[0408] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4,5-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(化合物85)将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(7.24mg,0.039mmol)、2-氯-N-(4,5-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(9mg,0.039mmol)、碘化钠(1mg,6.67 μ mol)、三乙胺(0.016mL,0.117mmol)在CH₃CN(1mL)中的混合物加热至65 $^{\circ}$ C持续2小时。浓缩并在combiflash上(4g,MeOH/DCM)纯化,得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4,5-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(9mg,0.024mmol,60.7%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.52(s,1H),7.82(s,1H),7.78(s,1H),7.51(s,1H),4.26(s,2H),3.88(s,3H),3.85(s,3H)。ESI-MS:m/z 379.96(M+H)⁺

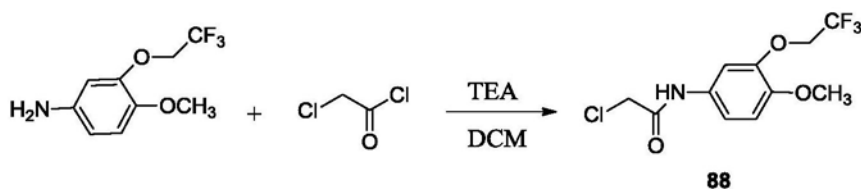


[0409]

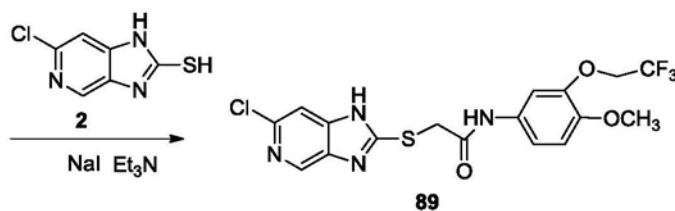


[0410] 2-氯-N-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(化合物86)在室温下向5,6-二甲氧基吡啶-2-胺(100mg,0.649mmol)、TEA(0.226mL,1.622mmol)在DCM(3mL)的溶液中加入2-氯乙酰氯(0.057mL,0.714mmol)。1小时后,浓缩并在combiflash上(4g,EtOAc/己烷)纯化,得到2-氯-N-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(85mg,0.369mmol,56.8%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.75(s,1H),7.95(d,J=8Hz,1H),7.54(s,1H),7.37(d,J=8Hz,1H),4.46(s,2H),4.25(s,3H),4.20(s,3H)。ESI-MS:m/z 231.12(M+H)⁺

[0411] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(化合物87)将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(8.05mg,0.043mmol)、2-氯-N-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(10mg,0.043mmol)、碘化钠(1mg,6.67μmol)和三乙胺(0.018mL,0.130mmol)在CH₃CN(1mL)中的反应混合物加热至65℃过夜。两种新的点(sport)通过pre-TLC(MeOH/DCM)纯化,得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(5,6-二甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(9mg,0.024mmol,54.7%收率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.51(s,1H),7.58(d,J=8.4Hz,1H),7.51(s,1H),7.22(d,J=8.4Hz,1H),4.23(s,2H),3.89(s,3H),3.80(s,3H)。ESI-MS m/z,380.09(M+H)⁺



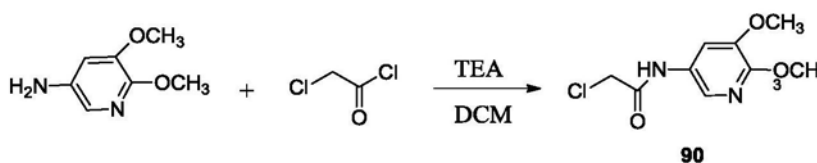
[0412]



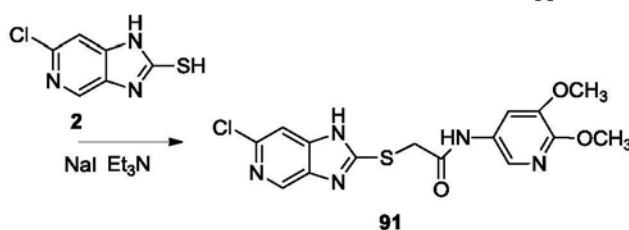
[0413] 2-氯-N-(4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙酰胺(化合物88)在室温下向4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯胺(50mg,0.226mmol)、TEA(0.079mL,0.565mmol)在DCM(2mL)的溶液中加入2-氯乙酰氯(0.020mL,0.249mmol)。1小时后,浓缩并在combiflash上(4g,EtOAc/己烷)纯化,得到2-氯-N-(4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙酰胺(49mg,0.165mmol,72.8%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.13(s,1H),7.36(s,1H),7.26(s,1H),7.13(d,J=8.8Hz,1H),6.89(d,J=8.8Hz,1H),4.39(m,2H),4.18(s,2H),3.87(s,3H)ESI-MS:m/z 297.92(M+H)⁺

[0414] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙

氧基)苯基)乙酰胺(化合物89)将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(10mg,0.054mmol)、2-氯-N-(4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙酰胺(16.04mg,0.054mmol)、碘化钠(1mg,6.67 μ mol)和三乙胺(0.023mL,0.162mmol)在CH₃CN(1mL)中的反应混合物加热至65℃。通过pre-TLC(MeOH/DCM)纯化两种新的点,得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-甲氧基-3-(2,2,2-三氟乙氧基)苯基)乙酰胺(9mg,0.020mmol,37.4%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.50(s,1H),7.50(s,1H),7.37(s,1H),7.16(d,J=8.8Hz,1H),6.97(d,J=8.8Hz,1H),4.47(m,2H),4.22(s,2H),3.83(s,3H)。ESI-MS m/z,447.01(M+H)⁺

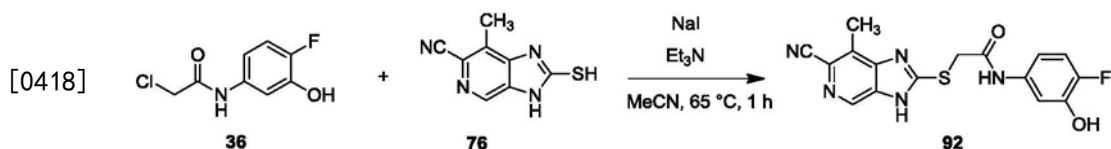


[0415]



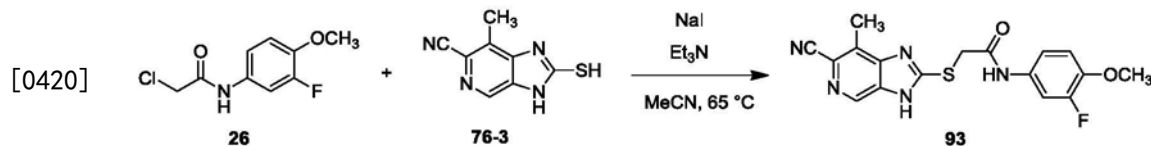
[0416] 2-氯-N-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺(化合物90)在室温下向5,6-二甲氧基吡啶-3-胺(50mg,0.324mmol)、TEA(0.113mL,0.811mmol)的DCM(3mL)溶液中加入2-氯乙酰氯(0.028mL,0.357mmol)。1小时后,浓缩并在combiflash上(4g,EtOAc/己烷)纯化,得到2-氯-N-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺(56mg,0.243mmol,74.9%产率)。¹HNMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 8.16(s,1H),7.71(s,J=2Hz,1H),7.62(d,J=2Hz,1H),4.21(s,2H),4.01(s,3H),3.90(s,3H)ESI-MS:m/z 230.99(M+H)⁺

[0417] 2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺(化合物91)将6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-硫醇(8.05mg,0.043mmol)、2-氯-N-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺(10mg,0.043mmol)、碘化钠(1mg,6.67 μ mol)和三乙胺(0.018mL,0.130mmol)在CH₃CN(1mL)中的反应混合物加热至65℃过夜。两种新的点通过pre-TLC(MeOH/DCM)纯化,得到2-((6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(5,6-二甲氧基吡啶-3-基)乙酰胺(13mg,0.034mmol,79%产率)。¹HNMR(400MHz,CD₃OD) δ ppm 8.50(s,1H),7.82(d,J=2Hz,1H),7.58(d,J=2Hz,1H),7.50(s,1H),4.25(s,2H),3.91(s,3H),3.82(s,3H),ESI-MS m/z,380.04(M+H)⁺

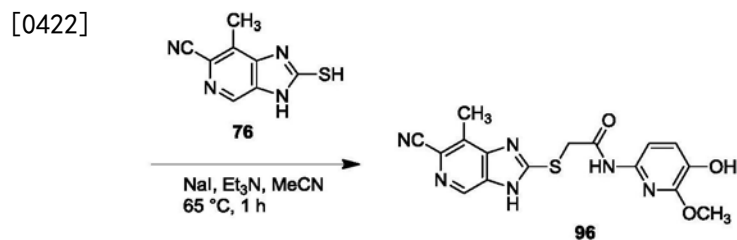
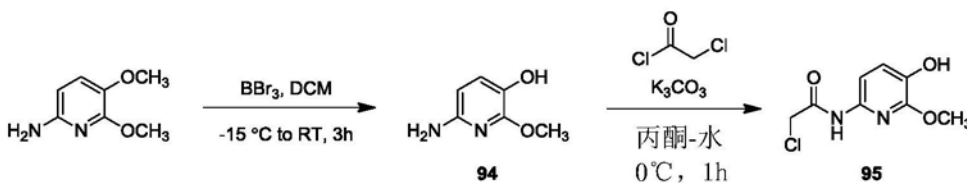


[0419] 2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(化合物92):向2-巯基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(11.21mg,0.059mmol)、2-氯-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺(10mg,0.049mmol)和碘化钠(3.68mg,0.025mmol)在MeCN中的混合物中加入三乙胺(10.27 μ l,0.074mmol),并在65℃下搅拌1h。除去MeCN,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的2-

((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(4-氟-3-羟基苯基)乙酰胺 (10mg, 57%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8.22 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H, J=2.4, 8.0Hz), 6.49 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); ESI-MS: m/z 358.03 (M+H)⁺。



[0421] 2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(化合物93):向2-氯-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(13.73mg, 0.063mmol)、2-巯基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(10mg, 0.053mmol)、碘化钠(3.94mg, 0.026mmol)在MeCN中的混合物中加入三乙胺(10.99μl, 0.079mmol),并加热至65℃持续1小时。除去MeCN,粗产物通过combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)乙酰胺(11mg, 56%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ ppm 8.65 (s, 1H), 7.49 (dd, 1H, J=2.8, 13.2Hz), 7.18 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.01 (t, 1H, J=9.2Hz), 4.24 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (s, 3H); ESI-MS: m/z 372.02 (M+H)⁺。



[0423] 6-氨基-2-甲氧基吡啶-3-醇(化合物94):向5,6-二甲氧基吡啶-2-胺(70mg, 0.454mmol)在DCM中的冷却溶液中,缓慢加入三溴硼烷(1.362mL, 1.362mmol)(1M在DCM中),混合物在室温下搅拌3小时。反应混合物用饱和Na₂CO₃淬灭,然后加入水。水层用DCM萃取,合并的有机层用水、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,并减压浓缩。粗产物通过combiflash SiO₂色谱纯化,得到棕色固体形式的6-氨基-2-甲氧基吡啶-3-醇(24mg, 38%)。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 6.91 (d, 1H, J=8Hz), 6.03 (d, 1H, J=8.4Hz), 3.87 (s, 3H); ESI-MS m/z 141.17 (M+H)⁺。

[0424] 2-氯-N-(5-羟基-6-甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(化合物95):在0℃下,向6-氨基-2-甲氧基吡啶-3-醇(24mg, 0.171mmol)和碳酸钾(28.4mg, 0.206mmol)在丙酮-水中的冷却混合物中缓慢加入2-氯乙酰氯(0.015mL, 0.188mmol),并搅拌1小时。用EtOAc稀释反应,并用水、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥并蒸发。粗制的棕色固体形式的2-氯-N-(5-羟基-6-甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(33mg, 89%)无需进一步纯化,用于下一步。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD) δ ppm 7.50 (d, 1H, J=8.4Hz), 7.07 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.19 (s, 2H), 3.93 (s, 3H); ESI-MS: m/z 217.00 (M+H)⁺。

[0425] 2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(5-羟基-6-甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(化合物96):向2-氯-N-(5-羟基-6-甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(10mg, 0.046mmol)、2-巯基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-6-腈(10.54mg, 0.055mmol)和碘化钠(3.46mg, 0.023mmol)在MeCN中的混合物中加入三乙胺(9.65 μ l, 0.069mmol),在65 $^{\circ}$ C下搅拌反应1小时。除去溶剂,粗产物用combiflash SiO₂色谱(0-5%MeOH-DCM)纯化,得到白色固体形式的2-((6-氰基-7-甲基-3H-咪唑并[4,5-c]吡啶-2-基)硫代)-N-(5-羟基-6-甲氧基吡啶-2-基)乙酰胺(13mg, 76%)。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13.69(s, 1H), 10.43(s, 1H), 9.22(s, 1H), 8.70(s, 1H), 7.40(d, 1H, J=8.4Hz), 7.05(d, 1H, J=8.0Hz), 4.34(s, 2H), 3.84(s, 3H), 2.62(s, 3H); ESI-MS: m/z 371.07 (M+H)⁺

[0426] 实验生物学:

[0427] 1. ENPP1抑制测定

[0428] 材料:

[0429] 测定缓冲液:1mM CaCl₂, 0.2mM ZnCl₂, 50mM Tris, pH 9.0

[0430] 底物:8mM胸苷5'-单磷酸对硝基苯酚酯钠盐(Sigma Cat#T4510)

[0431] 酶:5ng/ μ L重组人ENPP-1蛋白(R&D Cat#6136-EN-010)

[0432] DMSO

[0433] 96孔透明测定板

[0434] 方法:

[0435] 在测定缓冲液中以10x制备药物的八点系列稀释液,最终测定浓度以10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M...0 μ M开始。引入DMSO的稀释液作为对照。测定板如下设置,每个孔一式两份:81 μ L测定缓冲液+10 μ L ENPP1抑制剂或DMSO+5 μ L底物+4 μ L酶。酶和底物都被添加到孔的相对侧,以确保在所有孔都具有两种组分之前没有相互作用。然后将平板轻轻离心10秒,然后在37 $^{\circ}$ C孵育45分钟。通过使用Envision测量405nm处的吸光度来量化反应。

[0436] IC₅₀计算:IC₅₀值是使用GraphPad Prism 5软件确定的。数据以X-Y图的形式输入软件,作为药物各浓度的抑制百分比。对药物的浓度值进行对数转换,并使用GraphPad软件中的“S形剂量反应(可变斜率)”选项进行非线性回归,以对数据建模并计算IC₅₀值。所报告的IC₅₀值是达到50%抑制的药物浓度。

[0437] 该实验的结果显示在图1中。图1表明化合物21、68和78在抑制ENPP1的活性方面是有效的。

[0438] 2. ENPP2抑制测定

[0439] 材料:

[0440] 测定缓冲液:10mM CaCl₂, 5mM MgCl₂, 50mM Tris, 0.02%Brij-35, pH 8.5

[0441] 底物:2mM双(对硝基苯基)磷酸钠盐(Sigma Cat#N3002)

[0442] 酶:0.2ng/ μ L重组人ENPP-2/自分泌运动因子蛋白(Autotaxin Protein)(R&D Cat#5255-EN)

[0443] PF-3080

[0444] DMSO

[0445] 96孔透明测定板

[0446] 方法:

[0447] 在测定缓冲液中以10x制备药物的八点系列稀释液,最终测定浓度以10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M开始。引入DMSO的稀释液作为对照。测定板如下设置,每个孔一式两份:15 μ L测定缓冲液+10 μ L ENPP1抑制剂或DMSO+50 μ L底物+25 μ L酶。酶和底物都被添加到孔的相对侧,以确保在所有孔都具有两种组分之前没有相互作用。然后将平板轻轻离心10秒,然后在37 $^{\circ}$ C孵育45分钟。通过使用Envision测量405nm处的吸光度来量化反应。

[0448] IC₅₀计算:IC₅₀值是使用GraphPad Prism 5软件确定的。数据以X-Y图的形式输入软件,作为药物各浓度的抑制百分比。对药物的浓度值进行对数转换,并使用GraphPad软件中的“S形剂量反应(可变斜率)”选项进行非线性回归,以对数据建模并计算IC₅₀值。所报告的IC₅₀值是达到50%抑制的药物浓度。

[0449] 该实验的结果显示在图2A和2B中。图2A和2B表明化合物21和78及其各自的钠盐在抑制ENPP2活性方面无效。这些结果表明,化合物21和78在抑制ENPP1而非ENPP2方面是具有选择性的。

[0450] 3. ENPP1热转变分析

[0451] 材料:

[0452] 重组人ENPP-1蛋白(R&D Cat#6136-EN-010)

[0453] 测定缓冲液(1mM CaCl₂,0.2mM ZnCl₂,50mM Tris,pH9.0)

[0454] 5000x SYPRO Orange(ThermoFisher cat#S6651)

[0455] 384孔PCR板

[0456] 方法:

[0457] 每种药物在测定缓冲液中配制成10x溶液,SYPRO Orange在水中稀释至10x浓度。在384孔PCR板中如下所示设置孔,每孔一式两份:14 μ L测定缓冲液,2 μ L ENPP1抑制剂或DMSO,2 μ L (0.5 μ g) ENPP1蛋白。将每个孔混合并在冰上孵育5分钟。孵育后,将2 μ L SYPRO Orange混合到每个孔中,然后温和离心。使用ViiA7软件运行蛋白质熔解反应,温度从25 $^{\circ}$ C开始,以0.05 $^{\circ}$ C/s的速度增加到99 $^{\circ}$ C的最高温度。

[0458] 该实验的结果显示在图3中。图3表明化合物21在提高重组ENPP1蛋白的稳定性方面是有效的。ENPP1的T_m(蛋白质去折叠转变的中点)为64.2 $^{\circ}$ C,并且其在化合物21的存在下增加至67.84 $^{\circ}$ C。这些结果表明,化合物21与ENPP1直接结合并调节其活性。

[0459] 4. ENPP1矿化测定

[0460] 材料:

[0461] Saos-2细胞(ATCC CAT#HTB-85)

[0462] 培养基

[0463] 24孔组织培养板

[0464] 抗坏血酸,5mg/mL (100X)

[0465] β -甘油磷酸酯,1M (100X)

[0466] 磷酸盐缓冲盐水

[0467] 茜素红,40mM pH4.2

[0468] 70%乙醇

[0469] 染料提取试剂,10%甲醇+10%乙酸

[0470] 方法:

[0471] Saos-2细胞以 1.5×10^6 个细胞/孔的密度铺板,并在随后的1-2天内生长至100%汇合。一旦完全汇合,将培养基用补充了1x抗坏血酸、1x β -甘油磷酸酯和不同浓度ENPP1抑制剂(如果适用)的新鲜培养基代替。矿化成分的添加被认为是第一天。第3天,轻轻吸出培养基,无需洗涤,然后加入新鲜培养基、矿化成分和ENPP1抑制剂(如果适用)。第5天,轻轻吸出培养基,用PBS洗涤细胞两次。然后将细胞用冰冷的70%乙醇在4℃下固定1小时。细胞用PBS洗涤一次,并在室温下用茜素红轻轻旋转染色30分钟。染色的细胞在室温下用水轻轻旋转洗涤三次,每次10分钟。细胞成像后,将染料提取试剂加入每个孔中,并在室温下孵育30分钟。通过使用Envision在405nm波长下测量吸光度来定量茜素红。

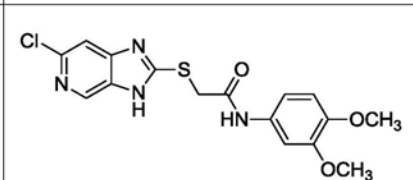
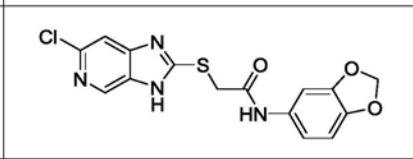
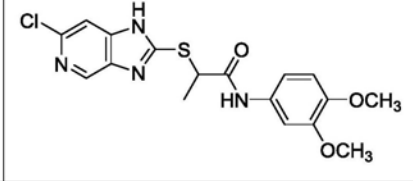
[0472] 该实验的结果如图4所示。图4显示,化合物21和68能有效抑制ENPP1产生矿化结节的能力。这些结果表明,对ENPP1的抑制可能改变了焦磷酸/磷酸的比率,而焦磷酸/磷酸的比率以前被报道用来调节细胞的基质矿化。

[0473] 使用上述ENPP1和ENPP2抑制测定、ENPP1蛋白稳定性测定和ENPP1矿化测定,来测定代表性所公开化合物调节各种生物化学和细胞活性的能力。

[0474] 表1和表2中示出了抑制ENPP1活性的 IC_{50} (μM)。

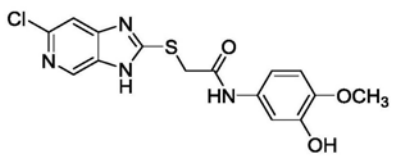
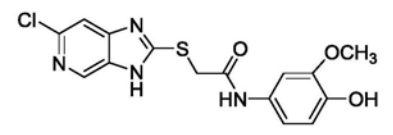
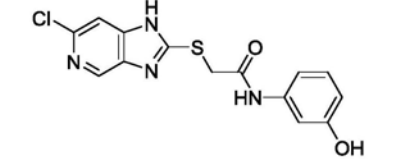
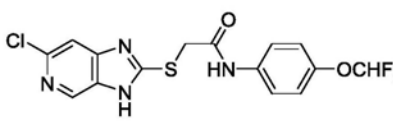
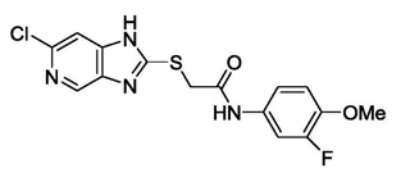
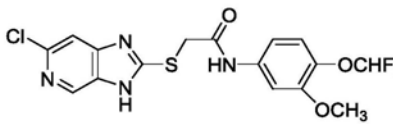
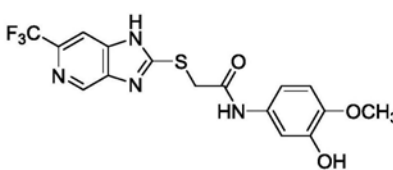
[0475] 如果 IC_{50} 或另一个测定结果显示为“ND”,则在所指示的测定中其未被测定。

[0476] 表1:ENPP1抑制剂的3H-咪唑并[4,5-c]吡啶系列1

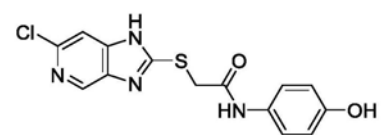
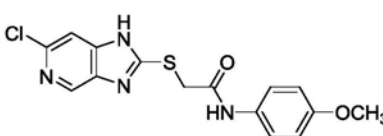
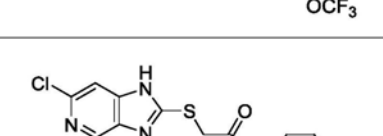
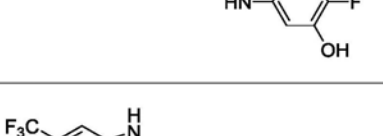
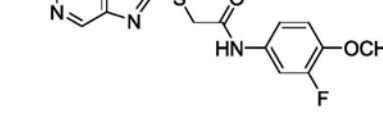
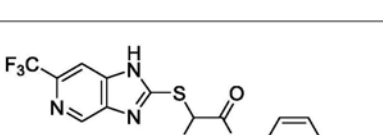
化合物编号	结构	MW.	ENPP1 抑制 (IC_{50}) (μM)	ENPP1 矿化测定(50 μM 时抑制 50%)
3		$C_{16}H_{15}ClN_4O_3S$ 378.83	0.58	NT
7		$C_{15}H_{11}ClN_4O_3S$ 362.79	>50.0	NT
14		$C_{17}H_{17}ClN_4O_3S$ 392.86	3.522	NT

[0477]

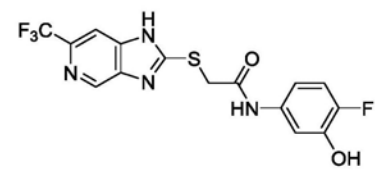
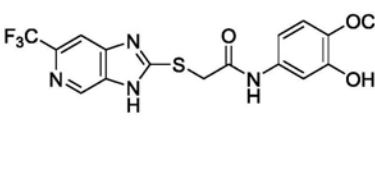
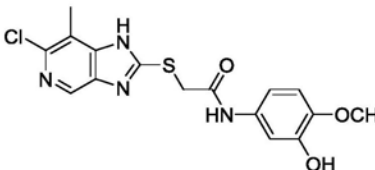
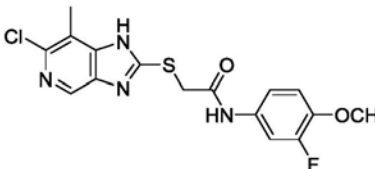
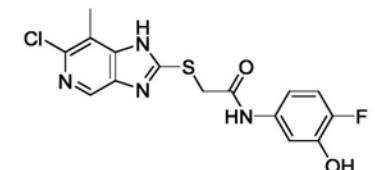
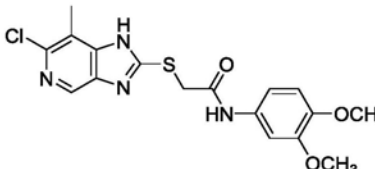
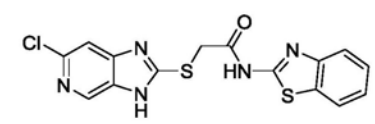
[0478]

21		$C_{15}H_{13}ClN_4O_3S$ 364.80	0.086	+
22		$C_{15}H_{13}ClN_4O_3S$ 364.80	1.161	+
25		$C_{14}H_{11}ClN_4O_2S$ 334. 78	7.932	NT
40		$C_{15}H_{11}ClF_2N_4O_2S$ 384.79	33.61	NT
27		$C_{15}H_{12}ClFN_4O_2S$ 366.80	0.400	NT
29		$C_{16}H_{13}ClF_2N_4O_3S$ 414.81	1.162	NT
31		$C_{16}H_{13}F_3N_4O_3S$ 398.36	0.181	+

[0479]

33		$C_{14}H_{11}ClN_4O_2S$ 334.78	7.921	NT
35		$C_{16}H_{12}ClF_3N_4O_3S$ 432.80	40.69	NT
37		$C_{14}H_{10}ClFN_4O_2S$ 352.77	0.170	+
38		$C_{16}H_{12}F_4N_4O_2S$ 400.35	0.487	+
42		$C_{17}H_{15}F_3N_4O_3S$ 412.39	11.35	NT
44		$C_{16}H_{11}F_5N_4O_2S$ 418.34	10.2	NT

[0480]

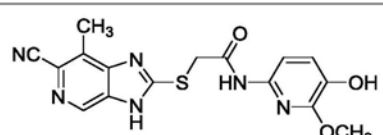
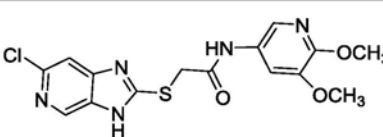
45		$C_{15}H_{10}F_4N_4O_2S$ 386.32	0.651	+
61		$C_{16}H_{10}F_6N_4O_3S$ 452.33	22.61	NT
49		$C_{16}H_{15}ClN_4O_3S$ 378.83	0.667	NT
50		$C_{16}H_{14}ClFN_4O_2S$ 380.82	5.627	NT
51		$C_{15}H_{12}ClFN_4O_2S$ 366.80	1.269	NT
52		$C_{17}H_{17}ClN_4O_3S$ 392.86	1.138	NT
62		$C_{15}H_{10}ClN_5OS_2$ 375.85	10.86	NT

[0481]

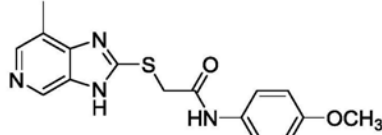
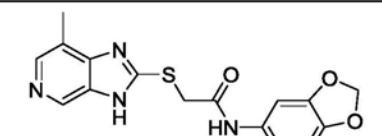
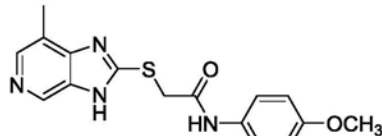
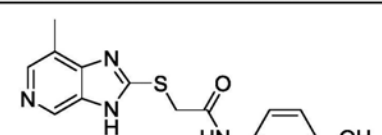
67		$C_{16}H_{13}N_5O_3S$ 355.3720	0.179	NT
54		$C_{17}H_{14}ClN_5O_3S_2$ 435.90	5.728	NT
68		$C_{17}H_{15}N_5O_3S$ 369.40	0.114	+
69		$C_{15}H_{10}FN_5O_2S$ 343.34	0.216	NT
70		$C_{15}H_{12}ClFN_4O_4S$ 398.79	30.18	NT
77		$C_{18}H_{17}N_5O_3S$ 383.42	0.265	NT
78		$C_{17}H_{15}N_5O_3S$ 369.40	0.079	+

[0482]

72		$C_{14}H_{12}ClN_5O_2S$ 349.79	3.295	NT
82		$C_{15}H_{14}ClN_5O_2S$ 363.82	6.02	NT
83		$C_{15}H_{12}ClN_5O_4S$ 393.81	4.55	NT
79		$C_{16}H_{12}FN_5O_2S$ 357.36	6.521	NT
85		$C_{15}H_{14}ClN_5O_3S$ 379.82	0.266	NT
93		$C_{17}H_{14}FN_5O_2S$ 371.39	0.224	NT
87		$C_{15}H_{14}ClN_5O_3S$ 379.82	1.977	NT
89		$C_{17}H_{14}ClF_3N_4O_3S$ 446.83	11.32	NT

[0483]	96		$C_{16}H_{14}N_6O_3S$ 370.39	2.058 NT
	91		$C_{15}H_{14}ClN_5O_3S$ 379.8	NT NT

[0484] 表2:ENPP1抑制剂的3H-咪唑并[4,5-c]吡啶系列1

	9		$C_{17}H_{18}N_4O_3S$ 358.42	4.459 NT
	10		$C_{16}H_{14}N_4O_3S$ 342.37	50.0 NT
[0485]	16		$C_{16}H_{16}N_4O_3S$ 344.4	2.294 NT
	18		$C_{16}H_{16}N_4O_3S$ 344.4	8.371 NT

[0486] NA:无活性;NT:未测定;+:浓度为50 μ M时有活性

[0487] 预测的药物组合物实施例

[0488] 在这些实施例中使用的“活性成分”涉及一种或多种本发明的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂合物、多晶型物、水合物和立体化学异构形式。以下以片剂,悬浮液,注射剂和软膏剂形式配制本发明化合物的实施例是预测性的。

[0489] 配制本发明的配方的典型实施例如下。各种其它剂型可以在此应用,例如填充明胶胶囊、液体乳剂/悬浮液、软膏剂、栓剂或咀嚼片形式,其采用根据本发明的所需剂量的所公开化合物。用于制备合适剂型的各种常规技术可用于制备预测的药物组合物,例如本文和标准参考文献(the British and US Pharmacopoeias,Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co.)and Martindale The Extra Pharmacopoeia(London The Pharmaceutical Press))中公开的那些。所述参考文献的公开内容作为参考在此引入

本文。

[0490] a. 用于口服施用的药物组合物

[0491] 片剂可以如下制备：

	组分	量
	活性成分	10 至 500 mg
	乳糖	100 mg
[0492]	结晶纤维素	60 mg
	硬脂酸镁	5
	淀粉(如马铃薯淀粉)	产生如下所示总重量所需的量
	总计(每个胶囊)	1000 mg

[0493] 或者,每片使用约100mg所公开的化合物、50mg乳糖(一水合物)、50mg玉米淀粉(天然)、10mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP 25)(例如来自BASF,路德维希港,德国)和2mg硬脂酸镁。活性成分、乳糖和淀粉的混合物用5%的PVP水溶液(m/m)造粒。干燥后,将颗粒与硬脂酸镁混合5分钟。这种混合物使用常规压片机成型(例如片剂形式:直径8mm,曲率半径12mm)。施加的模塑力通常约为15kN。

[0494] 或者,所公开的化合物可以以配制成口服用的悬浮液的形式施用。例如,将约100-5000mg所需的所公开的化合物、1000mg乙醇(96%)、400mg黄原胶和99g水搅拌混合。10ml口服悬浮液可提供所需所公开化合物的约10-500mg的单剂量。

[0495] 在这些实施例中,活性成分可以用相同量的根据本发明的任何化合物代替,特别是用相同量的任何示例化合物代替。在某些情况下,可能希望使用胶囊(例如填充明胶胶囊),而不是片剂形式。片剂或胶囊的选择将部分取决于所使用的特定公开化合物的物理化学特性。

[0496] 用于制备口服制剂的有用的替代载体的例子是乳糖、蔗糖、淀粉、滑石、硬脂酸镁、结晶纤维素、甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、甘油、海藻酸钠、阿拉伯树胶等。根据所需的溶解、吸收和制造特性,这些可选择的载体可以替代上面给出的载体。

[0497] 每片用于人用的药物组合物的所公开化合物的量由在合适的动物模型(例如大鼠和至少一种非啮齿类动物)中获得的毒理学和药代动力学数据确定,并基于人临床试验数据进行调整。例如,所公开的化合物以每片剂量单位约10至1000mg的水平存在可能是合适的。

[0498] b. 用于注射用途的药物组合物

[0499] 肠胃外组合物可以如下制备：

组分	量
活性成分	10 至 500 mg
碳酸钠	560 mg
[0500] 氢氧化钠	80 mg
蒸馏的, 无菌水	足以制备如下所示的总体积的量
总计(每个胶囊)	每安瓿 10 ml

[0501] *根据活性成分的量 and 活性成分的形式(如活性成分的特定盐形式), 调整维持生理pH需要的量。

[0502] 或者, 可以使用用于静脉注射的药物组合物, 所述组合物包含在盐水中的250g水、约100-5000mg的所公开的化合物、15g聚乙二醇400, 任选地具有多达约15%的Cremophor EL和任选地多达15%的乙醇, 和任选地使用多达2当量的药学上合适的酸(例如柠檬酸或盐酸)。这种可注射组合物的制备可以如下完成: 在搅拌下将所公开的化合物和聚乙二醇400溶解在水中。溶液经过无菌过滤(孔径为0.22 μ m), 并在无菌条件下装入加热灭菌的输液瓶。输液瓶用橡胶密封件密封。

[0503] 在进一步的实施例中, 可以使用用于静脉注射的药物组合物, 该组合物包含约10-500mg所公开的化合物、标准盐溶液、任选地具有多达15重量%的Cremophor EL、任选地多达15重量%的乙醇以及任选地多达2当量的药学上合适的酸(如柠檬酸或盐酸)。制备可以如下完成: 在搅拌下将所需的所公开化合物溶解在盐溶液中。任选加入Cremophor EL、乙醇或酸。溶液经过无菌过滤(孔径为0.22 μ m), 并在无菌条件下装入加热灭菌的输液瓶。输液瓶用橡胶密封件密封。

[0504] 在该实施例中, 活性成分可以用相同量的根据本发明的任何化合物代替, 特别是用相同量的任何示例化合物代替。

[0505] 用于人用药物组合物的每安瓿的所公开化合物的量由在合适的动物模型(例如大鼠和至少一种非啮齿类动物)中获得的毒理学和药代动力学数据确定, 并基于人临床试验数据进行调整。例如, 所公开的化合物以每片剂量单位约10至1000mg的水平存在可能是合适的。

[0506] 适于肠胃外制剂的载体是例如水、生理盐水溶液等, 其可以与三(羟甲基)氨基甲烷、碳酸钠、氢氧化钠等(用作增溶剂或pH调节剂)一起使用。肠胃外制剂优选每剂量单位含有50至1000mg所公开化合物。

[0507] 对本领域技术人员来说显而易见的是, 在不脱离本发明的范围或精神的情况下, 可以对本发明进行各种修改和变化。考虑到本文公开的本发明的说明书和实践, 本发明的其他实施方式对于本领域技术人员来说将是显而易见的。本说明书和实施例仅被认为是示例性的, 本发明的实际范围和精神由所附权利要求来指示。

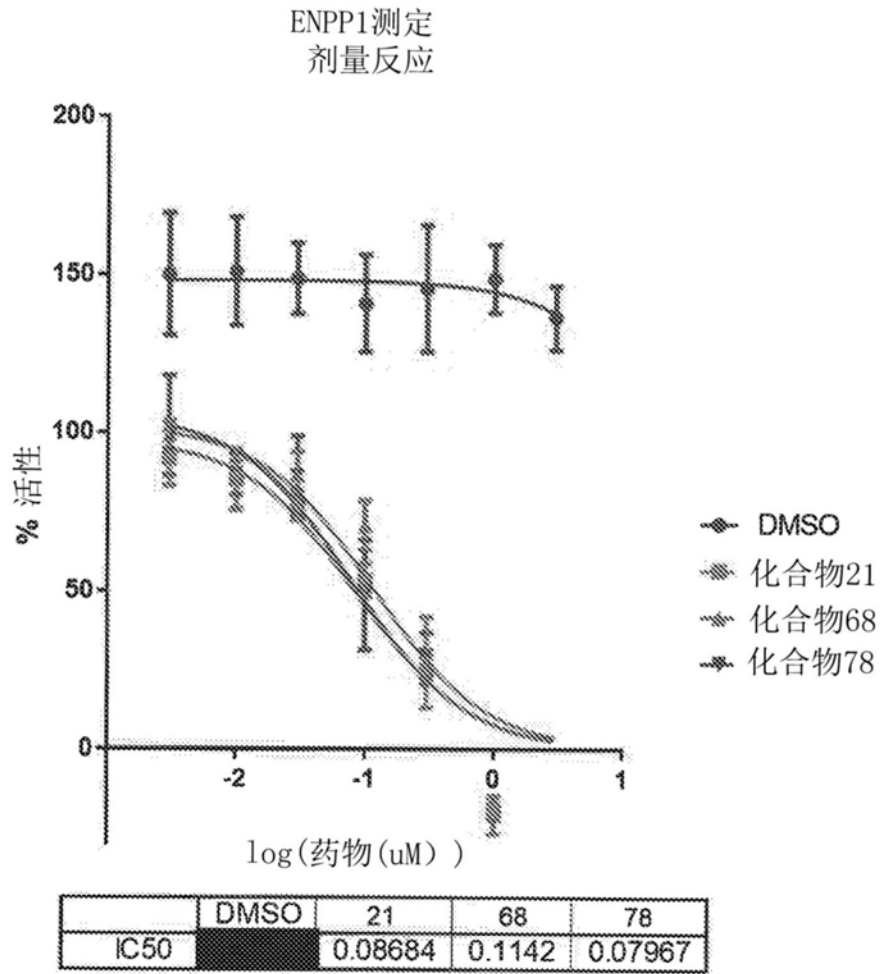


图1

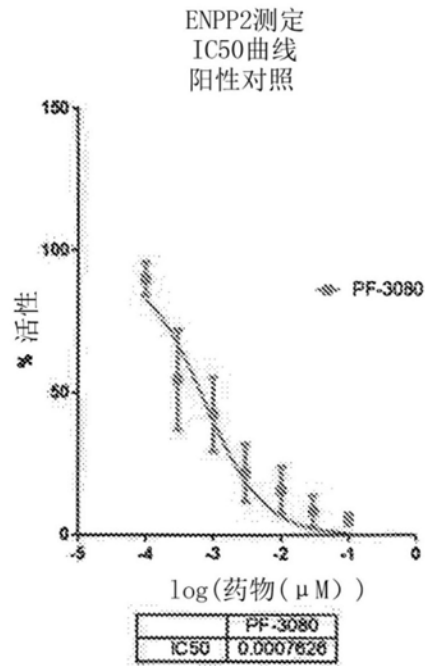


图2A

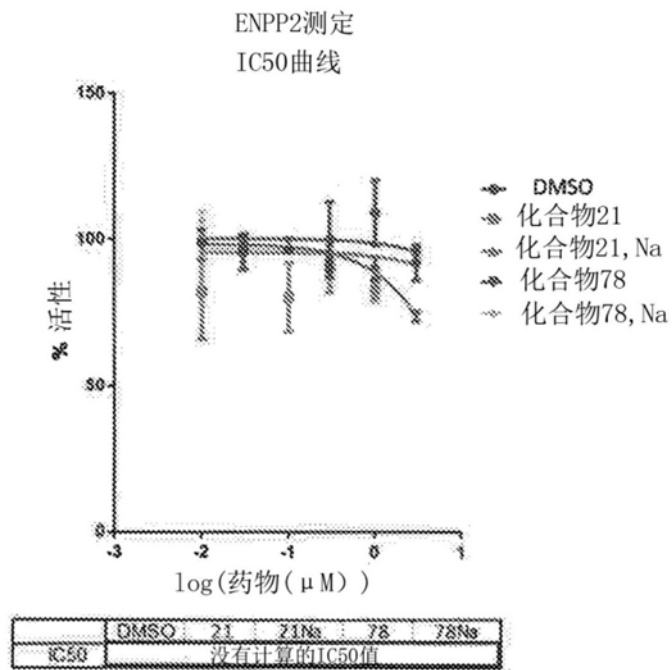


图2B

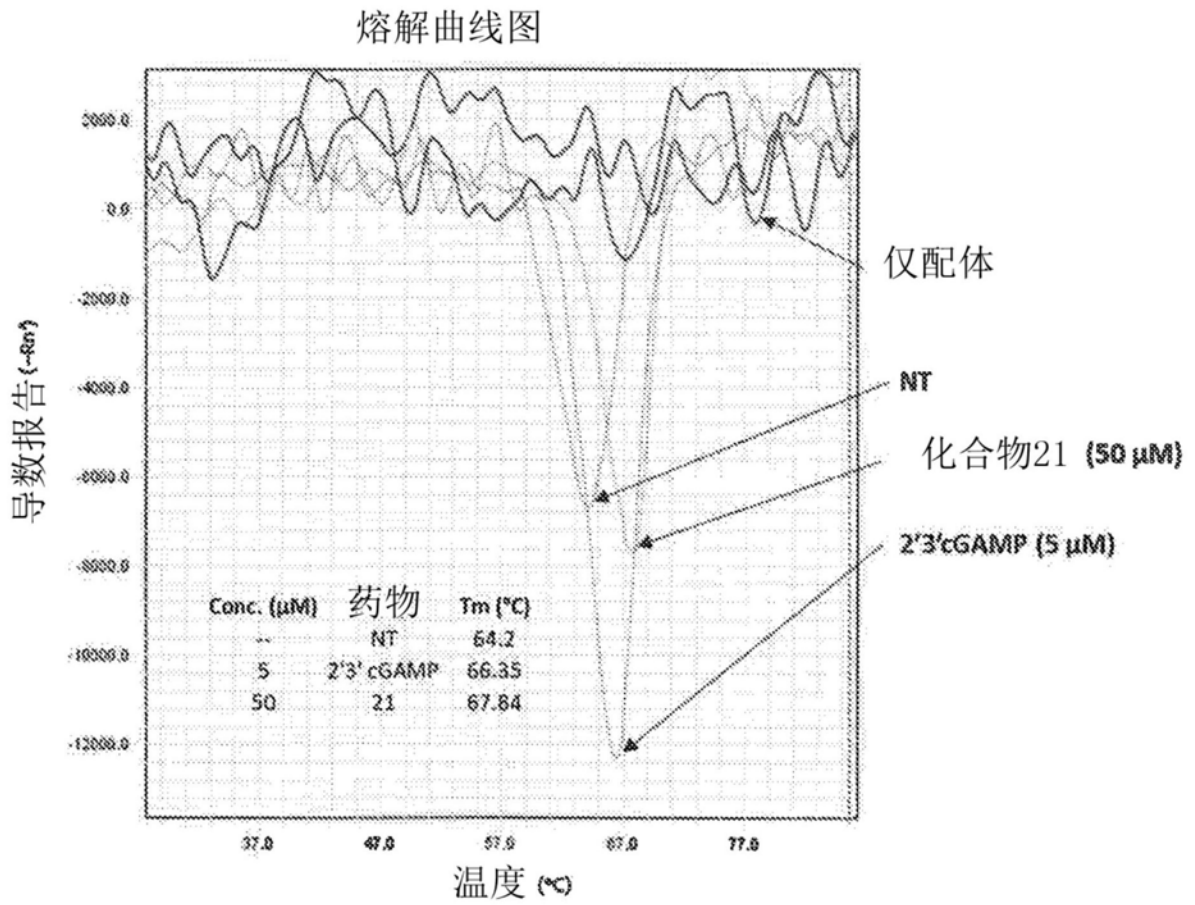


图3

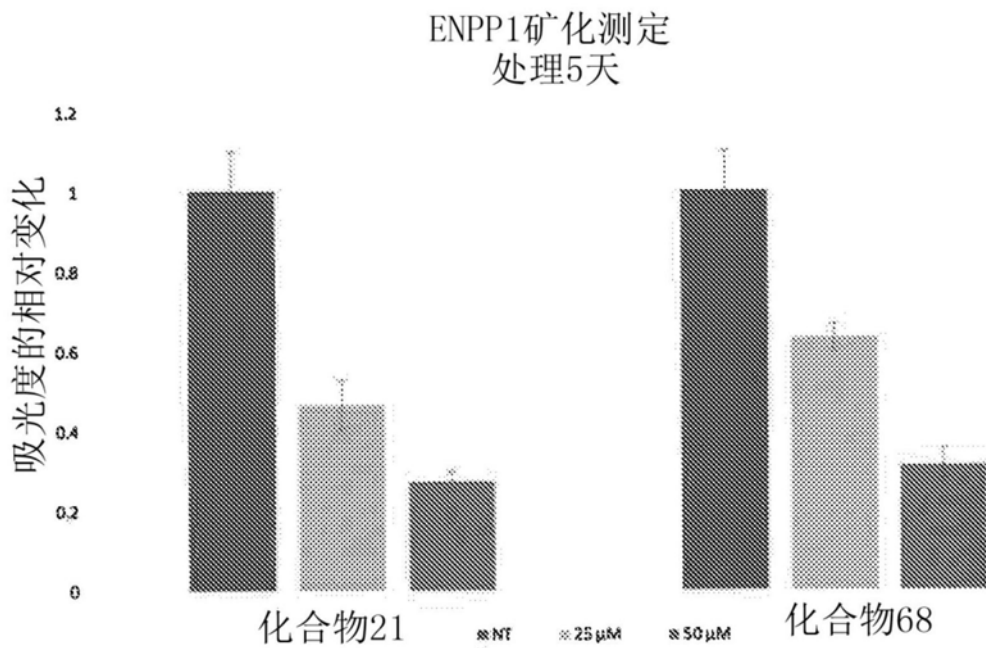


图4