



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115768757 B

(45) 授权公告日 2025. 07. 11

(21) 申请号 202080096478.2

(22) 申请日 2020.12.16

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115768757 A

(43) 申请公布日 2023.03.07

(30) 优先权数据

62/950,488 2019.12.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/065238 2020.12.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/126923 EN 2021.06.24

(73) 专利权人 美利坚合众国,由健康及人类服

务部部长代表

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 R.R. 卡尔沃 B. 拜金亚姆

A.E. 杜尔塞 U. 鲁德洛夫

M.J. 亨德森 J.J. 马鲁根 X. 徐

N.T. 索撒尔 R.V. 萨博勒

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 许斐斐

(51) Int. Cl.

C07D 307/80 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2009215817 A1, 2009.08.27

US 2009163545 A1, 2009.06.25

审查员 王伟民

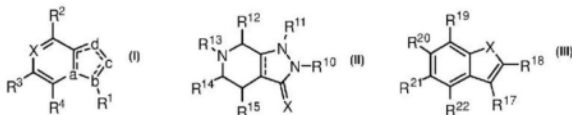
权利要求书10页 说明书55页 附图30页

(54) 发明名称

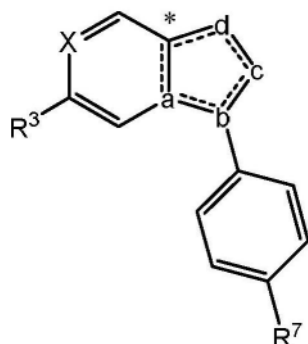
CD206调节剂及其用途和制备方法

(57) 摘要

本文公开了式I、式II和式III化合物及其药学上可接受的盐。本文公开了变量X、a、b、c、d、 R^{1-4} 、 R^{10-15} 和 R^{17-22} 。这些化合物可用于治疗癌症障碍,尤其是涉及巨噬细胞的M2表型的那些。还公开了含有式I或式II或式III化合物的药物组合物,和治疗方法,其包括施用式I和式II和式III化合物。



1. 治疗剂在制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述癌症选自胰腺癌、肺癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、肾癌、脑癌、皮肤癌、睾丸癌、卵巢癌、恶性上皮肿瘤、肉瘤、膀胱癌、子宫内膜癌、血液癌症、甲状腺癌和脊髓癌,其中所述治疗剂是下式化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

(a) X为N, a为N, b为C, c为N且d为CH, 且星号标记的桥头碳与d之间的键为双键; c与d之间的键为单键, b与c之间的键为双键, 且a与星号标记的桥头碳之间的键为单键; 或

(b) X为N或CH, a为N, b为C, c为N且d为N, 且星号标记的桥头碳与d之间的键为双键; c与d之间的键为单键, b与c之间的键为双键, 且a与星号标记的桥头碳之间的键为单键; 或

(c) X为N, a为C, b为N, c为CH且d为N, 且星号标记的桥头碳与d之间的键为单键; c与d之间的键为双键, b与c之间的键为单键, a与星号标记的桥头碳之间的键为双键; 或

(d) X为N, a为C, b为N, c为CH, d为CH, 且星号标记的桥头碳与d之间的键为单键; c与d之间的键为双键, b与c之间的键为单键, a与星号标记的桥头碳之间的键为双键; 以及

R³是吡啶基, 或任选被卤素或C₁-C₆卤代烷基取代的苯基;

R⁷为-C(O)NR⁵R⁶或-C(O)-NR⁸-(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶;

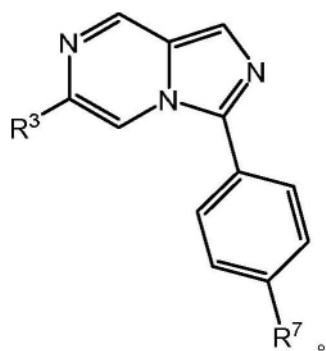
R⁵在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、未取代的(C₀-C₆烷基)环烷基、-(C₀-C₆烷基)苯基、-(C₀-C₆烷基)杂芳基、-C(O)C₁-C₆烷基和被一个或多个选自以下的基团取代的-(C₀-C₆烷基)环烷基: 卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、氧代、叠氮基、C₂-C₆烷酰基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷硫基以及其中烷基具有1-4个碳原子的单氨基烷基和二氨基烷基, 且

R⁶各自为氢或C₁-C₆烷基; 或

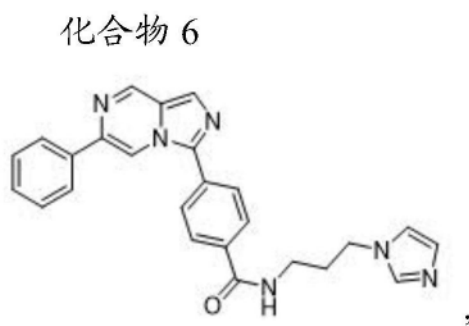
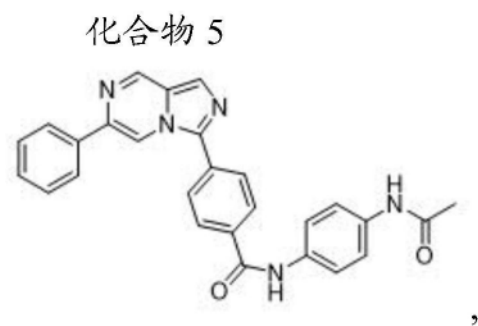
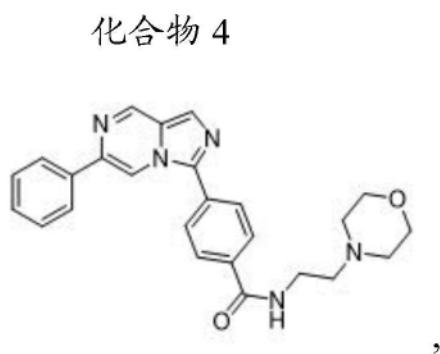
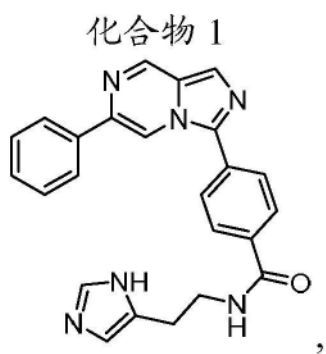
R⁵和R⁶一起形成4至7元单环杂环烷基环, 其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子, 其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代: 氧代、C₁-C₆烷基、CO₂C₁-C₆烷基、-C(O)NR⁸R⁹或-C(O)C₁-C₆烷基; 以及

R⁸和R⁹在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基和-C(O)C₁-C₆烷基。

2. 权利要求1所述的用途, 其中所述化合物是下式化合物:

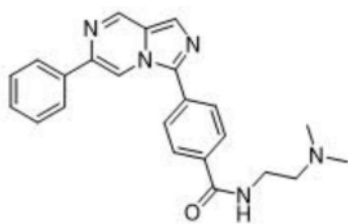


3. 权利要求2所述的用途, 其中所述化合物是由化合物1和化合物4至化合物29中的至少一个表示的化合物:

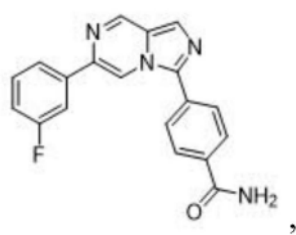


化合物 7

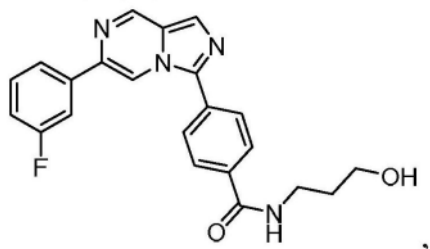
化合物 8



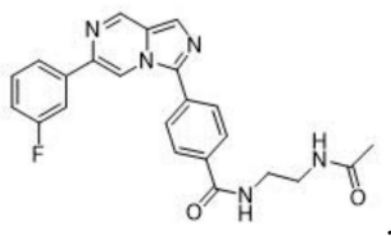
化合物 9



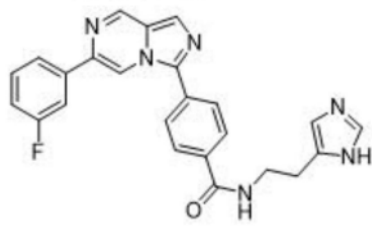
化合物 10



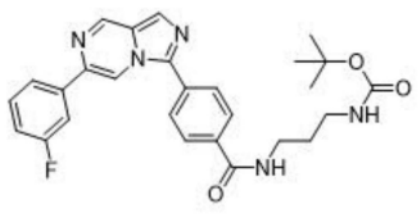
化合物 11



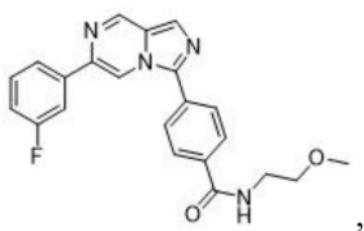
化合物 12



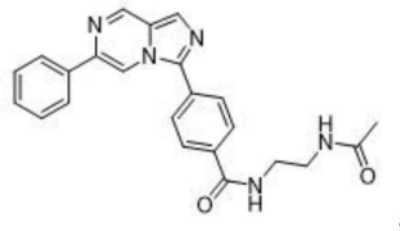
化合物 13



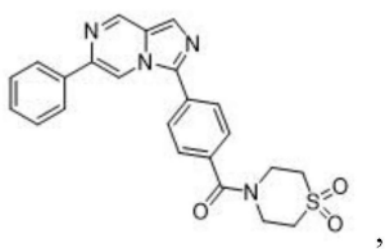
化合物 14



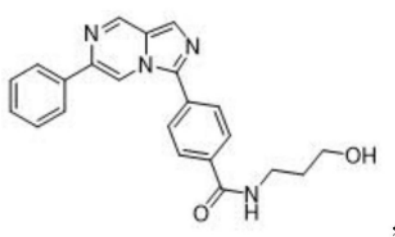
化合物 15



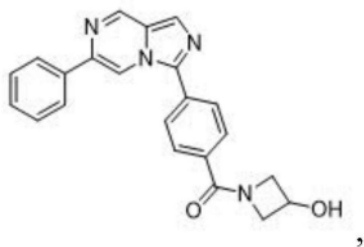
化合物 16



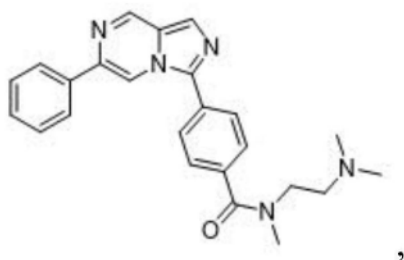
化合物 17



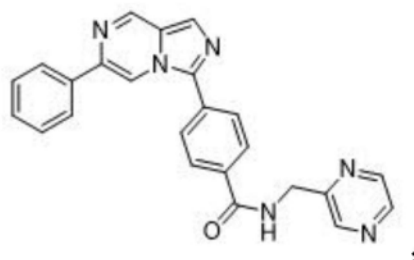
化合物 18



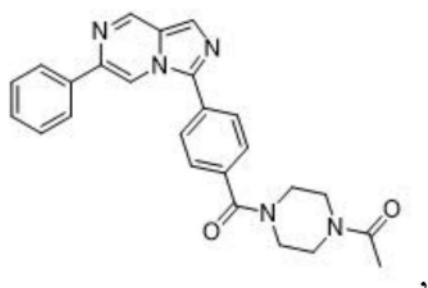
化合物 19



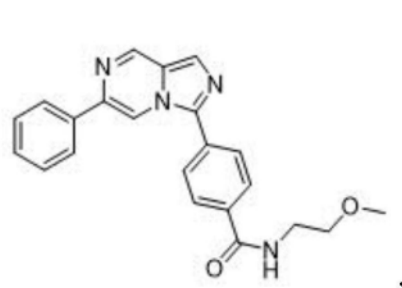
化合物 20



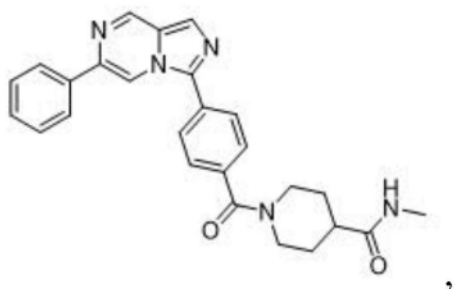
化合物 21



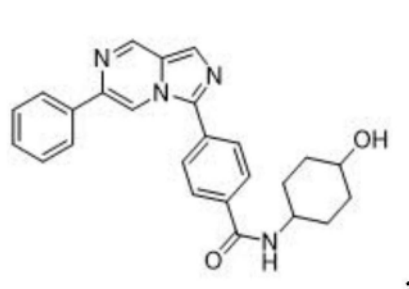
化合物 22



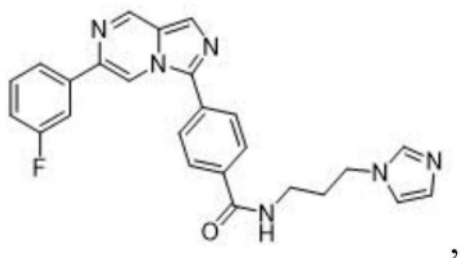
化合物 23



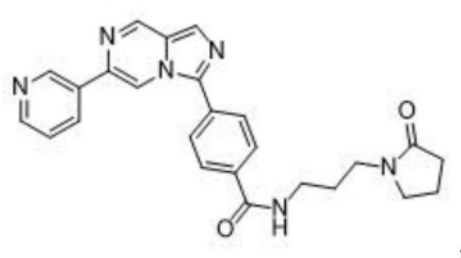
化合物 24



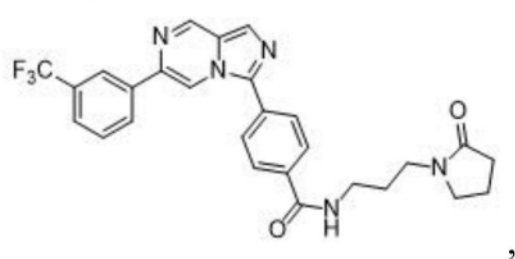
化合物 25



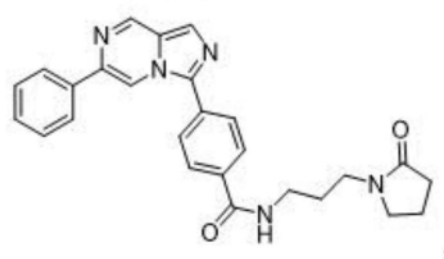
化合物 26



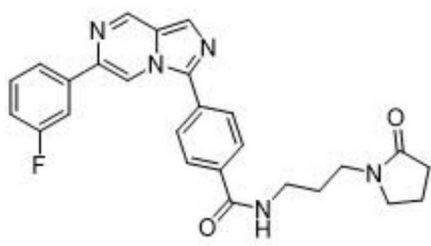
化合物 27



化合物 28

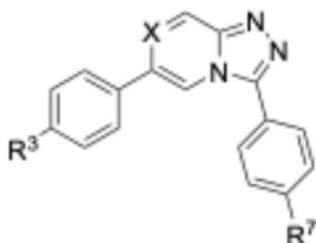


化合物 29



或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求1所述的用途,其中所述化合物是下式化合物:



其中

X为N或CH;

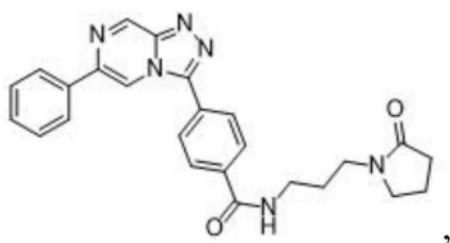
R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$;

与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 一起形成4至7元单环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子,其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代:氧代或C₁-C₆烷基;且

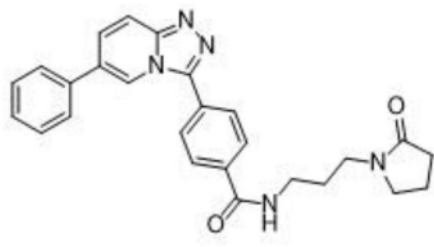
R^8 为氢。

5. 权利要求4所述的用途,其中所述化合物是由化合物30和化合物31中的至少一个表示的化合物:

化合物 30



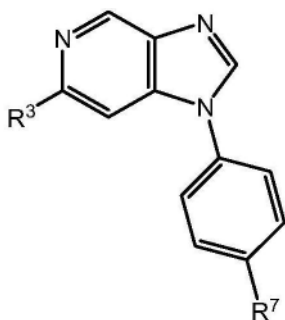
化合物 31



或其药学上

可接受的盐。

6. 权利要求1所述的用途,其中所述化合物是下式化合物:



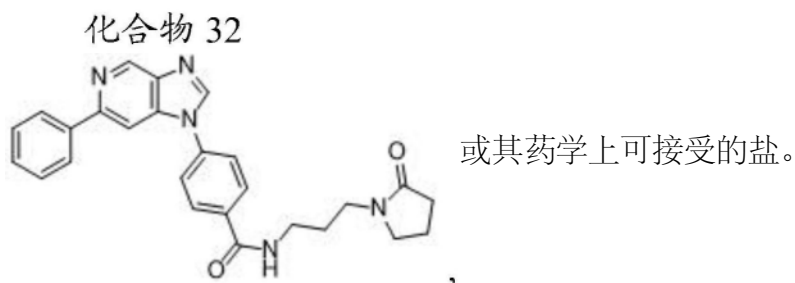
其中

R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$;

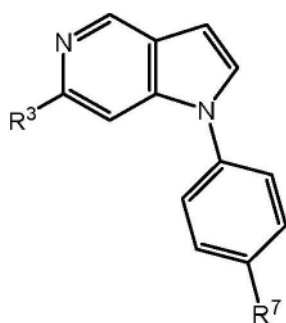
与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 一起形成4至7元单环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和 SO_2 的另外的杂原子,其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代:氧代或 C_1-C_6 烷基;且

R^8 为氢。

7. 权利要求6所述的用途,其中所述化合物是由化合物32表示的化合物:



8. 权利要求1所述的用途,其中所述化合物是下式化合物:



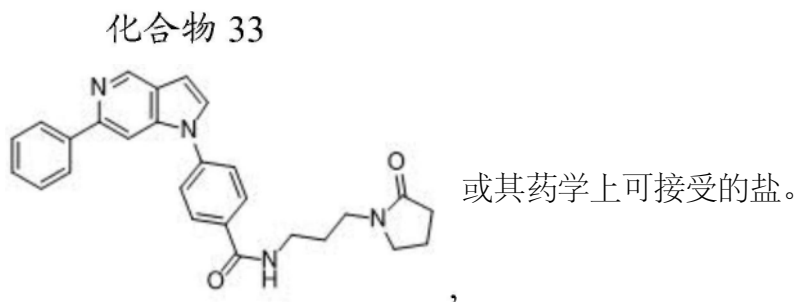
其中

R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$;

与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 一起形成4至7元单环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和 SO_2 的另外的杂原子,其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代:氧代或 C_1-C_6 烷基;且

R^8 为氢。

9. 权利要求8所述的用途,其中所述化合物是由化合物33表示的化合物:

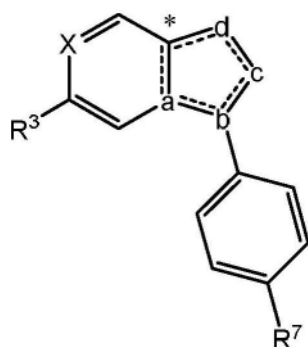


10. 权利要求1-9任一项所述的用途,其中所述癌症与CD206阳性的肿瘤相关巨噬细胞相关。

11. 权利要求1-9任一项所述的用途,其中所述癌症选自神经胶质瘤、急性骨髓性白血病、急性髓样白血病、慢性髓单核细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、胆管癌、软骨肉瘤、卡波西氏肉瘤和支气管癌。

12. 权利要求1-9任一项所述的用途,所述药物还包含至少一种另外的治疗剂。

13. 下式化合物:



或其药学上可接受的盐,其中

(a) X为N, a为N, b为C, c为N且d为CH, 且星号标记的桥头碳与d之间的键为双键; c与d之间的键为单键, b与c之间的键为双键, 且a与星号标记的桥头碳之间的键为单键, 且R³为吡啶基; 或

(b) X为N, a为N, b为C, c为N且d为N, 且星号标记的桥头碳与d之间的键为双键; c与d之间的键为单键, b与c之间的键为双键, 且a与星号标记的桥头碳之间的键为单键, 且R³是吡啶基, 或任选被卤素或C₁-C₆卤代烷基取代的苯基; 或

(c) X为N, a为C, b为N, c为CH且d为N, 且星号标记的桥头碳与d之间的键为单键; c与d之间的键为双键, b与c之间的键为单键, a与星号标记的桥头碳之间的键为双键, 且R³是吡啶基, 或任选被卤素或C₁-C₆卤代烷基取代的苯基; 或

(d) X为N, a为C, b为N, c为CH, d为CH, 且星号标记的桥头碳与d之间的键为单键; c与d之间的键为双键, b与c之间的键为单键, a与星号标记的桥头碳之间的键为双键, 且R³是吡啶基, 或任选被卤素或C₁-C₆卤代烷基取代的苯基; 以及

R⁷为-C(O)NR⁵R⁶或-C(O)-NR⁸-(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶;

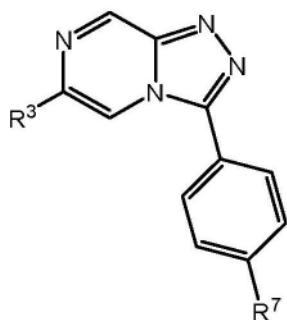
R⁵在每次出现时各自独立地选自氢、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、未取代的-(C₀-C₆烷基)环烷基、-(C₀-C₆烷基)苯基、-(C₀-C₆烷基)杂芳基、-C(O)C₁-C₆烷基和被一个或多个选自以下的基团取代的-(C₀-C₆烷基)环烷基: 卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、氧代、叠氮基、C₂-C₆烷酰基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷硫基以及其中烷基具有1-4个碳原子的单氨基烷基和二氨基烷基, 且

R⁶各自为氢或C₁-C₆烷基; 或

R⁵和R⁶一起形成4至7元单环杂环烷基环, 其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子, 其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代: 氧代、C₁-C₆烷基、CO₂C₁-C₆烷基、-C(O)NR⁸R⁹或-C(O)C₁-C₆烷基; 以及

R⁸和R⁹在每次出现时各自独立地选自氢、C₁-C₆烷基和-C(O)C₁-C₆烷基。

14. 权利要求13所述的化合物或盐, 其中所述化合物是下式化合物:



其中

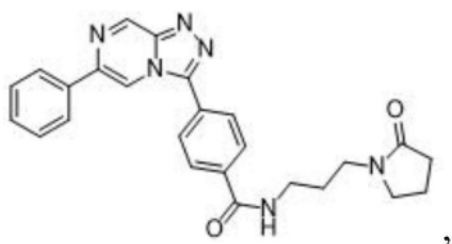
R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$;

与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 一起形成4至7元单环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子,其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代:氧代或C₁-C₆烷基;且

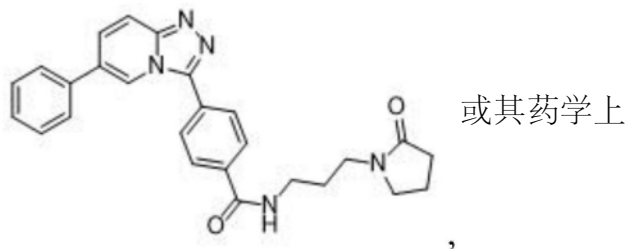
R^8 为氢。

15. 权利要求14所述的化合物或盐,其中所述化合物是由化合物30和化合物31中的至少一个表示的化合物:

化合物 30



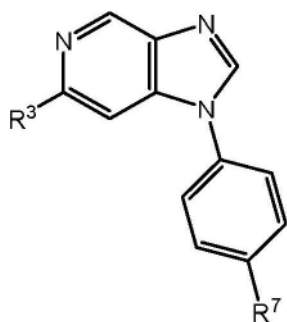
化合物 31



或其药学上

可接受的盐。

16. 权利要求13所述的化合物或盐,其中所述化合物是下式化合物:



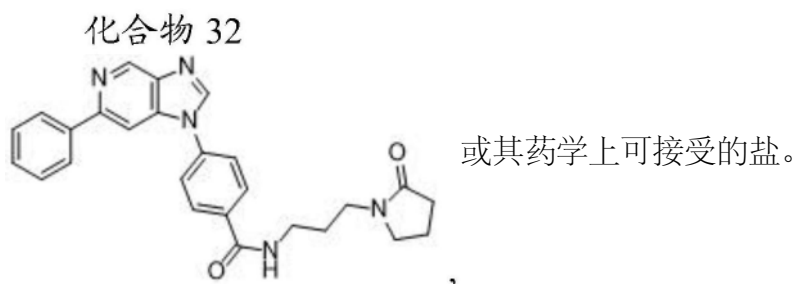
其中

R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$;

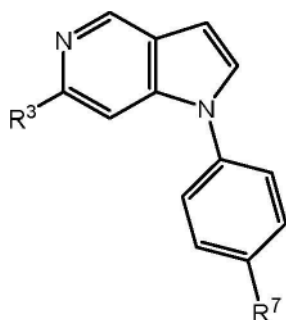
与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 一起形成4至7元单环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子,其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代:氧代或C₁-C₆烷基;且

R^8 为氢。

17. 权利要求16所述的化合物或盐,其中所述化合物是由化合物32表示的化合物:



18. 权利要求13所述的化合物或盐,其中所述化合物是下式化合物:



其中

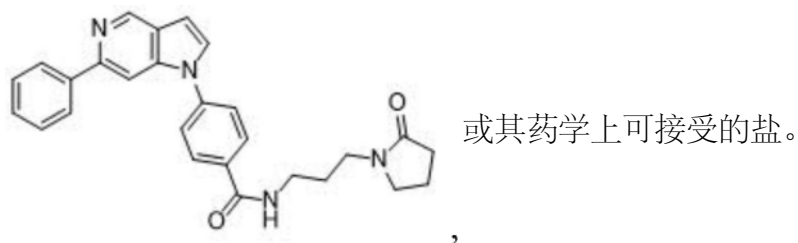
R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$;

与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 一起形成4至7元单环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子,其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代:氧代或C₁-C₆烷基;且

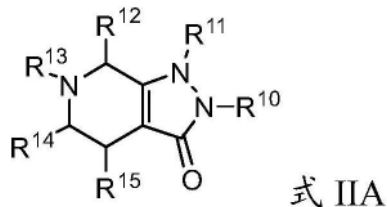
R^8 为氢。

19. 权利要求18所述的化合物或盐,其中所述化合物是由化合物33表示的化合物:

化合物33



20. 式IIA化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中

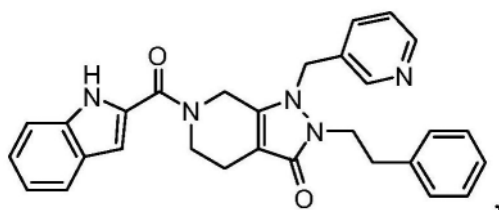
R^{10} 为 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基;

R^{11} 为 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 杂芳基;

R^{12} 、 R^{14} 和 R^{15} 为氢;

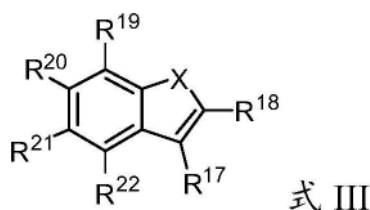
R^{13} 为-C(0)杂芳基。

21. 权利要求20所述的化合物或盐,其中所述式IIA化合物是化合物2:



或其药学上可接受的盐。

22. 式III化合物:



式 III

或其药学上可接受的盐,

其中

R^{17} 为-C(0) C_1 - C_6 烷基;

R^{18} 为 C_1 - C_6 烷基;

R^{19} 、 R^{20} 和 R^{22} 为氢;

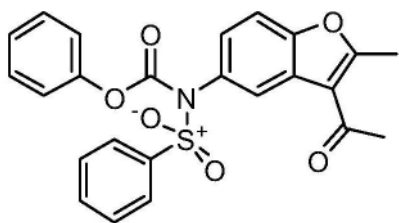
R^{21} 为-N R^{23} R^{24} ;

X为氧;

R^{23} 为-CO₂苯基;且

R^{24} 为-SO₂苯基。

23. 权利要求22所述的化合物或盐,其中所述式III化合物是化合物3:



或其药学上可接受的盐。

24. 治疗剂在制备用于治疗癌症的药物中的用途,所述癌症特征为在患者中选择性靶向M2巨噬细胞并将M2巨噬细胞重编程为M1表型,其中所述治疗剂为权利要求20至23中任一一项的化合物或其盐。

25. 权利要求24所述的用途,其中CD206,一种大型C型凝集素受体,靶向和调节M2巨噬细胞并诱导细胞死亡。

26. 权利要求24所述的用途,其中所述癌症选自神经胶质瘤、急性骨髓性白血病、急性髓样白血病、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、肉瘤、慢性髓单核细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、胆管癌、软组织瘤、结肠癌或胰腺癌。

27. 权利要求24所述的用途,还包括向有需要的患者施用至少一种另外的治疗剂。

CD206调节剂及其用途和制备方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年12月19日提交的美国临时申请系列第62/950,488号的优先权,通过引用将其整体并入本文。

[0003] 政府支持声明

[0004] 本发明部分得到美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)的政府支持,资助号为ZIA-BC011267。政府对本发明享有一定的权利。

背景技术

[0005] 1. 发明领域

[0006] 本发明涉及免疫治疗药物,更具体地涉及调节CD206的化合物及其用途和制备方法。

[0007] 2. 相关技术的简要说明

[0008] 胰腺癌是一种在胰腺组织中形成恶性(癌性)细胞的疾病。胰腺癌经常具有较差的预后,即使在早期诊断时。胰腺癌通常扩散快速,并且在其早期阶段中很少被发现,这是它作为癌症死亡的首要起因的主要原因。事实上,在美国(U.S.),胰腺癌是男性和女性的第四大癌症死亡主要原因,每年超过44,000例死亡。预计到2030年,胰腺癌将在美国所有癌症相关死亡中排名第二。此外,美国胰腺癌的5年生存率在实体器官肿瘤中排名最低。对于胰腺癌的早期发现,没有可靠的筛查试验。直到胰腺癌非常晚期才会出现体征和症状,并且不可能完全手术切除。

[0009] 包括手术、放射疗法和化疗在内的胰腺癌的标准治疗在很大程度上显示有限的疗效。事实上,批准的治疗,包括吉西他滨(gemcitabine)、folfirinox、吉西他滨和abraxane的组合、以及吉西他滨和厄洛替尼(erlotinib)的组合,最多可以将存活改善几个月。较新的疗法尚未表明更加成功,可能是由于厚基质,一种独特的免疫浸润物,其特征是缺乏细胞毒性肿瘤浸润T细胞、大量免疫抑制性前肿瘤骨髓细胞,以及胰腺中相对缺乏丰富的血管。胰腺导管腺癌(PDA)占胰腺癌病例的>90%,五年生存率为6%。

[0010] 免疫疗法的最新进展改变了许多癌症患者的护理方式。然而,这些积极的发现仅限于免疫学上“热”的癌症,而在大多数实体器官癌如胰腺癌(被归类为免疫学上“冷”的)中,通过T细胞激活进行免疫治疗的希望迄今为止在很大程度上未被患者获得。这些肿瘤创造了这样的免疫环境,所述免疫环境排除了细胞毒性T细胞,或通过频繁涉及天然免疫细胞的大量免疫躲避线索(immune evasive cues)诱导耗尽的T细胞表型。在当前的免疫肿瘤学疗法中,重振天然免疫细胞的策略很少见。

[0011] 肿瘤细胞吸引并重新编程包括肿瘤相关巨噬细胞(TAM)在内的天然免疫细胞,以支持肿瘤生长和转移扩散。虽然二分的M1与M2分类忽略了捕获TAM的个体发生和组织特异性线索,但一般而言,M1样TAM被认为是早期肿瘤阶段更常见的表型,而M2 TAM在更进化的癌症中更为突出。CD206^高M2 TAM通过促癌因子的排泄或通过促进血管生成、癌症干细胞的培育或免疫躲避微环境的产生来控制肿瘤生长。

[0012] CD206是大型C型凝集素受体家族的成员,可靶向和调节M2巨噬细胞。CD206通过其八个碳水化合物识别结构域参与识别和结合来自微生物的甘露聚糖和岩藻糖碳水化合物残基,或通过其纤连蛋白结构域II作为清除剂受体参与组织损伤和伤口愈合过程中产生的胶原蛋白片段的吞噬。配体结合或低pH值诱导“滚入(rolling-in)”(通过碳水化合物识别域之间的多个Ca²⁺依赖性分子内相互作用)和受体的封闭(“活性”)形式,在信号级联反应中,其尤其触发M2巨噬细胞,这通过GRB2介导的小Rho-GTP酶的NF- κ B信号传导激活的激活和吞噬和自噬的诱导来实现。

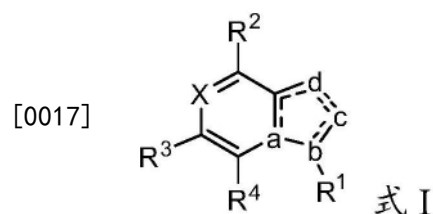
[0013] TAM表达清除剂受体,如CD206,其促进肿瘤血管生成、肿瘤细胞迁移、维持癌细胞的EMT样表型和转移。CD206^高表达与胰腺癌和其他实体器官癌的不良临床结果有关。M2肿瘤相关巨噬细胞的选择性消耗可能会改善抗肿瘤免疫和癌症结果。

[0014] 使用已知通过与C型凝集素受体(RP-182)结合来调节天然免疫功能的合成宿主防御肽设计,先前显示与CD206受体的氨基酸碳水化合物识别域5(CRD5)序列NFGDLVSIQSESEKK的结合:(1)激活M2巨噬细胞中的吞噬和自噬程序,导致这些细胞的代谢重编程和M1样表型,以及(2)NF- κ B的细胞内信号传导激活,导致通过自分泌TNF α 介导的半胱天冬酶8和3激活的CD206^高M2巨噬细胞的选择性杀伤(美国专利10,016,480)。然而,基于肽的天然免疫调节剂的不利药代动力学(PK)特性阻碍了RP-182等合成肽的临床前景。因此,非常需要CD206的小分子调节剂。

发明内容

[0015] 本文描述了靶向CD206受体的小分子调节剂、它们的制造方法、含有所述化合物的组合物以及使用所述化合物的方法。

[0016] 在第一方面,提供了式I化合物和式I化合物的药学上可接受的盐。



[0018] 在式I中,满足以下条件。

[0019] 以实线和虚线一起显示的每个键,===,可以是单键、双键或芳香键。

[0020] R¹为氢、卤素、羟基、氰基、-CO₂H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、-(C₀-C₆烷基)环烷基、C₁-C₆卤代烷基、-(C₀-C₆烷基)苯基、-(C₀-C₆烷基)芳基、-(C₀-C₆烷基)杂芳基、-C(O)C₁-C₆烷基、-C(O)NR⁸R⁹、-(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶、-CO₂R⁶、-C₆H₄-R⁷,以及具有1、2或3个独立地选自N、S和O的环原子的4至10个环原子的单环或双环杂环。

[0021] R²、R³和R⁴在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、-CO₂H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、-(C₀-C₆烷基)环烷基、C₁-C₆卤代烷基、-(C₀-C₆烷基)苯基、-(C₀-C₆烷基)芳基、-(C₀-C₆烷基)杂芳基、-C(O)C₁-C₆烷基、-C(O)NR⁵R⁶、(C₀-C₆烷基)NR⁸R⁹、-CO₂R⁶和-C₆H₄-R⁷。

[0022] a、b、c、d和X在每次出现时各自独立地选自N、C和CH。

[0023] R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、

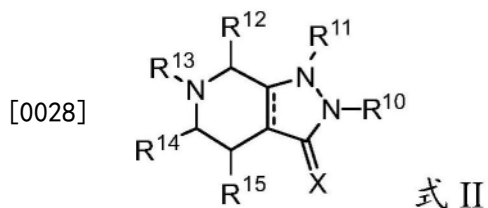
C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、取代的或未取代的- (C_0-C_6) 烷基)环烷基、- (C_0-C_6) 烷基)苯基、- (C_0-C_6) 烷基)芳基、- (C_0-C_6) 烷基)杂芳基、- $C(O)C_1-C_6$ 烷基、- $C(O)(C_0-C_6)$ 烷基)苯基、- (C_0-C_6) 烷基)NR⁸R⁹、- $C(O)(C_0-C_6)$ 烷基)芳基、- $C(O)(C_0-C_6)$ 烷基)杂芳基,以及具有1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的4至7元杂环烷基环。

[0024] 任何与相同氮原子结合的R⁵和R⁶可以一起形成4至7元单环杂环烷基环或6至11元桥连双环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子,其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代:卤素、羟基、氰基、氧代、二氧代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、- (C_0-C_6) 烷基)环烷基、- (C_0-C_6) 烷基)苯基、- (C_0-C_6) 烷基)芳基、- (C_0-C_6) 烷基)CO₂R⁸、- (C_0-C_6) 烷基)C(O)NR⁸R⁹、- (C_1-C_6) 烷基)OR⁸、- $C(O)C_1-C_6$ 烷基、- (C_0-C_6) 烷基)NR⁸R⁹或- $C(O)(C_0-C_6)$ 烷基)NR⁸R⁹。

[0025] R⁷为氢、卤素、羟基、氰基、-CO₂H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、- (C_0-C_6) 烷基)环烷基、- (C_0-C_6) 烷基)苯基、- (C_0-C_6) 烷基)芳基、- (C_0-C_6) 烷基)杂芳基、-CO₂R⁸、- $C(O)C_1-C_6$ 烷基、- $C(O)C_2-C_6$ 烯基、- $C(O)C_2-C_6$ 炔基、- $C(O)C_1-C_6$ 烷氧基、- $C(O)C_1-C_6$ 羟基烷基、- $C(O)-(C_0-C_6)$ 烷基)环烷基、- $C(O)-(C_0-C_6)$ 烷基)苯基、- $C(O)-(C_0-C_6)$ 烷基)芳基、- $C(O)-(C_0-C_6)$ 烷基)杂芳基、- $C(O)NR^8R^9$ 、- $C(O)NR^5R^6$ 、- $C(O)-(C_0-C_6)$ 烷基)NR⁵R⁶、- $C(O)-NR^8-(C_0-C_6)$ 烷基)NR⁵R⁶或 (C_0-C_6) 烷基)NR⁵R⁶。

[0026] R⁸和R⁹在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、- (C_0-C_6) 烷基)苯基、- (C_0-C_6) 烷基)芳基、- (C_0-C_6) 烷基)NR⁵R⁶、-CO₂R⁶、- $C(O)C_1-C_6$ 烷基和- (C_0-C_6) 烷基)环烷基。

[0027] 在第二方面,提供了式II化合物和式II化合物的药学上可接受的盐。



[0029] 在式II中,满足以下条件。

[0030] 以实线和虚线一起显示的每个键,==,可以是单键或双键。

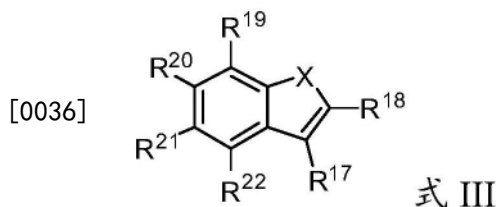
[0031] R¹⁰、R¹¹和R¹³在每次出现时各自独立地选自氢、羟基、-CO₂H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、- (C_0-C_6) 烷基)环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、- (C_0-C_6) 烷基)苯基、- (C_0-C_6) 烷基)芳基、- (C_0-C_6) 烷基)杂芳基、- $C(O)C_1-C_6$ 烷基、- $C(O)$ 杂芳基和-CO₂R¹⁶。

[0032] R¹²、R¹⁴和R¹⁵在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基和氰基。

[0033] X为O或S。

[0034] R¹⁶为氢、卤素、羟基、氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、- (C_0-C_6) 烷基)环烷基、- $C(O)C_1-C_6$ 烷基、- (C_0-C_6) 烷基)芳基、- (C_0-C_6) 烷基)杂芳基、- (C_0-C_6) 烷基)苯基,或具有1、2或3个独立地选自N、S和O的环原子的4至10个环原子的单环或双环杂环。

[0035] 在第三方面,提供了式III化合物和式III化合物的药学上可接受的盐。



[0037] 在式III中,满足以下条件。

[0038] R^{17} 、 R^{18} 和 R^{21} 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基、脞基、 $-NR^{23}R^{24}$ 、磺酸基或其盐、磷酸基或其盐、 $-CO_2H$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)苯基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)芳基、 $-(C_0-C_6$ 烷基)杂芳基、 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)(C_0-C_6$ 烷基)苯基、 $-C(O)(C_0-C_6$ 烷基)芳基、 $-C(O)(C_0-C_6$ 烷基)杂芳基、 $-C(O)NR^{23}R^{24}$ 、 $-(C_0-C_6$ 烷基) $NR^{23}R^{24}$ 、 $-CO_2R^{23}$ ，以及具有1、2或3个独立地选自N、S和O的环原子的4至10个环原子的单环或双环杂环。

[0039] X在每次出现时选自0和S。

[0040] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{22} 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、氰基和氨基。

[0041] R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基、- (C_0-C_6 烷基) 苯基、- (C_0-C_6 烷基) 芳基、- (C_0-C_6 烷基) 杂芳基、-C(O) (C_0-C_6 烷基) 苯基、-C(O) (C_0-C_6 烷基) 芳基、-C(O) (C_0-C_6 烷基) 杂芳基、-S(O) 苯基、-S(O) 芳基、-S(O) 杂芳基、-SO₂苯基、-SO₂芳基、-SO₂杂芳基、- (C_0-C_6 烷基) 环烷基和-CO₂ R^{25} 。

[0042] R²⁵为氢、卤素、羟基、氨基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆烷氧基、-(C₀-C₆烷基)环烷基、-C(O)C₁-C₆烷基、-(C₀-C₆烷基)芳基、-(C₀-C₆烷基)杂芳基、-(C₀-C₆烷基)苯基，或具有1、2或3个独立地选自N、S和O的环原子的4至10个环原子的单环或双环杂环。

[0043] 还公开了包含式I或式II或式III的化合物或盐与药学上可接受的载体的药物组合物。

[0044] 还公开了用于治疗癌症的方法,其可涉及在患者中选择性靶向M2巨噬细胞并将M2巨噬细胞重编程为M1表型,包括向有需要的患者施用式I或式II或式III的化合物或其盐的步骤。

[0045] 在一些实施方案中,用式I或式II或式III的化合物或盐靶向CD206 M2巨噬细胞可以具有双重作用:它可以将CD206 M2巨噬细胞重编程为M1巨噬细胞并且它可以直接杀死M2巨噬细胞。

[0046] 还公开了用于治疗以存在CD206阳性的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)为特征的癌症,例如神经胶质瘤(胶质母细胞瘤)、肉瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、胆管癌、结肠癌、肝细胞癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、肾细胞癌、子宫内膜癌或胰腺癌的方法,包括向需要此类治疗的患者施用治疗有效量的式I或式II或式III的化合物或盐。

附图说明

[0047] 以下详细说明,通过实施例给出,但不旨在将本发明限制于所描述的具体实施方案,其可以结合附图来理解,其中:

[0048] 图1A显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1的抗

细胞活力筛选；

[0049] 图1B显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物2的抗细胞活力筛选；

[0050] 图1C显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物3的抗细胞活力筛选；

[0051] 图2A是相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,显示了具有完整CD206(野生型)的M2极化巨噬细胞与缺乏CD206受体的同基因M2极化巨噬细胞中的细胞活力,阐明了化合物1的巨噬细胞活性是CD206依赖性的；

[0052] 图2B是相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,显示了具有完整CD206(野生型)的M2极化巨噬细胞与缺乏CD206受体的同基因M2极化巨噬细胞中的细胞活力,阐明了化合物2的巨噬细胞活性是CD206依赖性的；

[0053] 图2C显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,显示了具有完整CD206(野生型)的M2极化巨噬细胞与缺乏CD206受体的同基因M2极化巨噬细胞中的细胞活力,阐明了化合物3的巨噬细胞活性是CD206依赖性的；

[0054] 图3A显示了以立方毫米(mm^3)为单位的肿瘤体积与治疗天数的关系图,阐明了在完全免疫活性转基因Kras (G12D) /Trp53 (R172H) /Pdx-1-Cre (KPC) 小鼠(鼠胰腺癌模型)中化合物1的体内测试期间肿瘤体积的变化；

[0055] 图3B显示了在研究终点以克湿重表示的媒介物和化合物1中的肿瘤重量变化,阐明了在完全免疫活性转基因Kras (G12D) /Trp53 (R172H) /Pdx-1-Cre (KPC) 小鼠(鼠胰腺癌模型)中化合物1的体内测试期间肿瘤重量的变化；

[0056] 图3C显示了以立方毫米(mm^3)为单位的肿瘤体积与治疗天数的关系图,阐明了在同基因、免疫活性B16.F10同种异体移植模型(鼠黑色素瘤模型)中体内测试化合物1期间肿瘤体积的变化；

[0057] 图4显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物4的巨噬细胞活性,IC₅₀为8.95微摩尔(μM)；

[0058] 图5显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物5的巨噬细胞活性,IC₅₀为7.36 μM

[0059] 图6显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物6的巨噬细胞活性,IC₅₀为3.85 μM ；

[0060] 图7显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物7的巨噬细胞活性,IC₅₀为3.13 μM ；

[0061] 图8显示了在对于化合物1的人巨噬细胞的细胞活力测定中的相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1在分离自健康志愿者的人CD206^高M2巨噬细胞中具有活性；

[0062] 图9A显示了在一组CD206阴性对照细胞系中相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1对CD206^高M2巨噬细胞的活性；

[0063] 图9B显示了对于化合物1在一组树突细胞DC2.4中的相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1对CD206^高M2巨噬细胞的选择性；

[0064] 图9C显示了对于化合物1在一组成纤维细胞HTT中的相对细胞活力百分比与对数

摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1对CD206^高M2巨噬细胞的选择性;

[0065] 图9D显示了对于化合物1在一组非极化RAW264.7细胞中的相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1对CD206^高M2巨噬细胞的选择性;

[0066] 图9E显示对于化合物1在一组KPC癌细胞(鼠胰腺癌细胞)中的相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1对CD206^高M2巨噬细胞的选择性;

[0067] 图10A显示了化合物1的以小时(hr)为单位的时间与以纳克每毫升(ng/mL)为单位的浓度的关系图,阐明了当通过静脉内(IV)注射给予时在不同浓度的化合物1的药代动力学(PK)曲线;

[0068] 图10B显示了化合物1的时间(hr)与浓度(ng/mL)的关系图,阐明了当通过腹膜内(IP)注射给予时在不同浓度的化合物1的药代动力学(PK)曲线;

[0069] 图10C显示了化合物1的时间(hr)与浓度(ng/mL)的关系图,阐明了当通过口服给予时在不同浓度的化合物1的药代动力学(PK)曲线;

[0070] 图11A显示重组人CD206蛋白(UniProt ID P22897-1 NCBI ID:NP_002429.1)与媒介物相对于化合物1在1微摩尔(μ M)孵育30分钟的代表性电子显微镜图像,阐明了实施例38诱导了CD206受体的闭合构象(实线箭头表示CD206受体的开放构象;虚线箭头表示闭合构象);

[0071] 图11B显示了重组CD206与媒介物相对于化合物1在1 μ M孵育30分钟的代表性连续系列扫描电子显微镜图像,评定为闭合与开放。系列中CD206颗粒的数量被评定为闭合与开放,如底部所示,其显示了,总的来说,48%的CD206颗粒处于闭合状态(粗边框正方形),52%处于开放状态(无边框正方形),阐明了化合物1与CD206结合并诱导受体的构象转换;

[0072] 图12A显示了在鼠M1巨噬细胞和M2巨噬细胞中获得的定量相对荧光图以指示早期吞噬的诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中诱导早期吞噬但在M1巨噬细胞中不诱导;

[0073] 图12B显示了在鼠M1巨噬细胞和M2巨噬细胞中获得的定量相对荧光图以指示吞噬的诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中诱导吞噬但在M1巨噬细胞中不诱导;

[0074] 图12C显示了在鼠M1巨噬细胞和M2巨噬细胞中获得的定量相对荧光图以指示吞噬溶酶体形成的诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中诱导吞噬溶酶体形成但在M1巨噬细胞中不诱导;

[0075] 图12D显示了在鼠M1巨噬细胞和M2巨噬细胞中获得的定量相对荧光图以指示自噬的诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中诱导自噬但在M1巨噬细胞中不诱导;

[0076] 图12E显示了在鼠M1巨噬细胞和M2巨噬细胞中获得的定量相对荧光图以指示细胞凋亡的诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中诱导细胞凋亡但在M1巨噬细胞中不诱导;

[0077] 图13A显示了在第二只鼠中体外巨噬细胞模型中获得的定量相对荧光图,RAW264.7巨噬细胞极化为M1和M2,以指示与仅用媒介物处理的RAW264.7巨噬细胞相比,用化合物1处理的RAW264.7巨噬细胞中吞噬的诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中诱导吞噬;

[0078] 图13B显示了在第二只鼠中体外巨噬细胞模型中获得的定量相对荧光图,RAW264.7巨噬细胞极化为M1和M2,以指示与仅用媒介物处理的RAW264.7巨噬细胞相比,用化合物1处理的RAW264.7巨噬细胞中自噬的诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中诱导自噬;

[0079] 图13C显示了在第二只鼠中体外巨噬细胞模型中获得的定量相对荧光图, RAW264.7巨噬细胞极化为M1和M2,以指示与仅用媒介物处理的RAW264.7巨噬细胞相比,用化合物1处理的RAW264.7巨噬细胞中细胞凋亡的诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中诱导细胞凋亡;

[0080] 图14A显示了相对定量荧光图,以指示化合物1诱导的M2巨噬细胞中癌细胞吞噬的选择性诱导,阐明了化合物1在M2巨噬细胞中而不是在M1巨噬细胞中增加癌细胞吞噬;

[0081] 图14B显示了相对定量荧光图,以指示化合物28诱导的M2巨噬细胞中癌细胞吞噬的选择性诱导,阐明了化合物28在M2巨噬细胞中而不是在M1巨噬细胞中增加癌细胞吞噬;

[0082] 图15显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1的巨噬细胞活性,IC₅₀为2.86 μ M;

[0083] 图16显示了在用化合物1处理24小时的鼠M2巨噬细胞中测量诱导吞噬的相对诱导免疫荧光百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了通过化合物1的浓度依赖性的吞噬的诱导;

[0084] 图17显示了用媒介物、20 μ M化合物1和20 μ M化合物2处理2小时的鼠M2巨噬细胞的定量流式细胞术测量的M1标志物的阳性细胞分数百分比图,阐明了在M2巨噬细胞中M1标志物的诱导;

[0085] 图18A至18C显示了化合物1在原生KPC肿瘤中对肿瘤内免疫景观(intratumoral immune landscape)的重编程。图18A显示了相比于媒介物,用化合物1处理的KPC肿瘤(CD206=M2巨噬细胞;CD86=M1巨噬细胞;CD8a=CD8阳性T细胞;CD4=CD4阳性T细胞)中通过定量流式细胞术测量的肿瘤中总细胞的阳性细胞分数百分比图,阐明了用化合物1处理显示了CD206巨噬细胞减少、从CD206^高M2转变为CD86阳性M1巨噬细胞以及肿瘤内CD8细胞增加。图18B显示了通过CD11b+F4/80+Gr-1阴性细胞测量的肿瘤相关巨噬细胞群内CD206阳性细胞的减少。图18C显示了天然检查点信号调节蛋白 α (SIRP α)的减少,SIRP α 是来自SIRP家族的调节膜糖蛋白,其抑制由CD11b+F4/80+Gr-1阴性细胞确定的肿瘤相关巨噬细胞的癌细胞吞噬;

[0086] 图18D至18I显示了KPC肿瘤中通过定量流式细胞术测量的肿瘤内M1和M2巨噬细胞群的阳性细胞分数百分比图,以指示在KPC小鼠中用化合物1处理与媒介物相比三周后细胞因子谱(cytokine profile)的变化,阐明了相比于媒介物,化合物1显示了在肿瘤内M1和肿瘤内M2巨噬细胞群中M1标志物的诱导;

[0087] 图19显示了在C57BL/6小鼠中生长的KPC同种异体移植肿瘤的相对肿瘤生长,以表明在通过肿瘤内注射适应性转移M2巨噬细胞后,当肿瘤内注射的频率为每周3次,并且测量频率为每周2次时,当用化合物1处理时与媒介物相比M2巨噬细胞限制了肿瘤生长,其与注射相同数量的M1巨噬细胞类似,阐明了化合物1的处理显示了用化合物1预处理的M2巨噬细胞减少肿瘤生长,但用媒介物预处理时没有,其表明用化合物1处理并注射到肿瘤中的M2巨噬细胞具有肿瘤限制作用;

[0088] 图20显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物8的巨噬细胞活性,IC₅₀为0.45 μ M;

[0089] 图21显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物9的巨噬细胞活性,IC₅₀为0.73 μ M;

[0090] 图22显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物10的巨噬细胞活性,IC₅₀为5.45 μ M。

具体实施方式

[0091] 术语

[0092] 化合物使用标准命名法描述。除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域技术人员通常理解相同的含义。

[0093] 术语“一”和“一个”不表示对数量的限制,而是表示存在至少一个所提及的项目。术语“或”意指“和/或”。术语“包含(comprising)”、“具有(having)”、“包括(including)”和“含有(containing)”意图解释为开放式的术语(即,意味着“包括但不限于”)。

[0094] 除非本文另外指示,否则值范围的记载仅仅意图用作单独地表示落入所述范围的所有单独值的速记方法,并且将各单独值并入本说明书中犹如本文单独地描述地那样。所有范围的端点都包括在所述范围内并可独立组合。

[0095] 可按任何适合的顺序来执行本文所述的全部方法,除非本文另外指明或上下文明显矛盾。任何以及全部实例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用意图说明并且除非另外要求,否则不对本公开的范围施加限制。本说明书中的语言不应解释为将任何非要求的元素解释为实践本发明所必需。除非另外定义,否则本文所使用的技术和科学术语具有与本公开所属领域的技术人员通常所理解相同的意义。

[0096] 此外,本公开包括所有这样的变化、组合和排列,其中一个或多个限制、要素、条款以及描述性术语,从所列出的权利要求中的一个或多个被引入到另一权利要求。例如,任何从属于另一权利要求的权利要求可以被修改以包括在任一其他从属于同一基本权利要求的权利要求中所见的一个或多个限制。在要素被呈现为列表例如以马库什组格式时,所述要素的每个子组也被公开,并且任何要素可以从所述组移除。

[0097] 所有化合物都被理解为包括化合物中出现的原子的所有可能的同位素。同位素包括原子序数相同但质量数不同的那些原子。作为一般示例,但非限制地,氢的同位素包括氕和氘,并且碳的同位素包括¹¹C、¹³C和¹⁴C。

[0098] 式I包括式I的所有药学上可接受的盐。

[0099] 式II包括式II的所有药学上可接受的盐。

[0100] 式III包括式III的所有药学上可接受的盐。

[0101] 开放式术语“包括”包括中间和封闭式术语“基本上由...组成”和“由...组成”。

[0102] 术语“取代”意指指定原子或基团上的任何一个或多个氢被所选的指定基团替代,前提是不超过指定原子的正常化合价。在取代基是氧代基(即,=O)时,那么原子上的2个氢被替代。当芳族部分被氧代基取代时,芳环被相应的部分不饱和的环替代。例如,被氧代基取代的吡啶基是吡啶酮。只有当此类组合产生稳定化合物或可用的合成中间体时取代基和/或变量的组合才是允许的。稳定化合物和稳定结构意思是指足够稳固以经受得住从反应混合物中分离,和随后配制成为有效治疗剂的化合物。

[0103] 可存在于“任选取代的”位置上的合适的基团包括但不限于例如卤素、氰基、羟基、氨基、硝基、氧代基、叠氮基、烷酰基(诸如C₂-C₆烷酰基,诸如酰基等(-C(=O)烷基));甲酰胺基;烷基酰胺;烷基、烷氧基、烷硫基(包括具有一个或多个硫醚键的那些)、烷基亚磺酰基

(包括具有一个或多个亚磺酰基键的那些)、烷基磺酰基(包括具有一个或多个磺酰基键的那些)、单-氨基烷基和双-氨基烷基(包括具有一个或多个N原子的那些),所有前述任选的烷基取代基可具有一个或多个被氧或-NH-替代的亚甲基并且具有约1个至约8个、约1个至约6个或1个至约4个碳原子、环烷基;苯基;苯基烷基(其中苄基是示例性苯基烷基)、苯基烷氧基(其中苄氧基是示例性苯基烷氧基)。烷硫基和烷氧基分别连接到它们被硫或氧原子取代的位置。

[0104] 不在两个字母或符号之间的短线(“-”)和(“{”)用于指示用于取代基的连接点。

[0105] “烷基”包括具有指定数目的碳原子(通常为1个至约8碳原子)的支链和直链的饱和脂族烃基。如本文所用术语 C_1-C_6 烷基指示具有1个、2个、3个、4个、5个或6个碳原子的烷基。其他实施方案包括具有1个至8个碳原子、1个至4个碳原子或1个或2个碳原子的烷基,例如 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_2 烷基。当在本文中 C_0-C_n 烷基与另一基团一起使用时,例如 $-C_0-C_2$ 烷基(苯基),所指出的基团,在此情况中为苯基,通过单个共价键(C_0 烷基)直接连接,或通过具有指定数目的碳原子(在此情况中1个、2个、3个或4个碳原子)的烷基链附接。烷基也可通过其他基团诸如杂原子附接,如在 $-O-C_0-C_4$ 烷基(C_3-C_7 环烷基)中。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、3-甲基丁基、叔丁基、正戊基以及仲戊基。

[0106] “烯基”是支链或直链脂族烃基,其具有可沿所述链在任何稳定点出现的一个或多个碳-碳双键,具有指定数目的碳原子。烯基的实例包括但不限于乙烯基和丙烯基。

[0107] “炔基”是支链或直链脂族烃基,其具有可沿所述链在任何稳定点出现的一个或多个碳-碳三键,具有指定数目的碳原子。

[0108] “烷氧基”是如上所定义的烷基,其中指示数目的碳原子共价地键合到其通过氧桥($-O-$)取代的基团。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、2-丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、2-戊氧基、3-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、正己氧基、2-己氧基、3-己氧基以及3-甲基戊氧基。类似地,“烷硫基”或“硫代烷基”是如上所定义的烷基,其中指示数目的碳原子共价地键合到其通过硫桥($-S-$)取代的基团。

[0109] “芳基”是具有1至60个环碳原子的取代的稳定单环或多环芳环。芳基包括但不限于甲苯基、二甲苯基、萘基、菲基和蒽基。

[0110] “环烷基”是饱和的烃环基团,具有指定数目的碳原子,通常3个至约7个碳原子。环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基或环己基以及桥联或笼状饱和环基团,诸如降莰烷或金刚烷。“ $-(C_0-C_n)$ 环烷基”是附接到其被单个共价键(C_0)或具有1个至n个碳原子的亚烷基连接基取代的位置的环烷基基团。

[0111] “卤代”或“卤素”意指氟代、氯代、溴代或碘代。

[0112] “杂芳基”是稳定的单环芳环,其具有包含选自N、O和S的1个至3个或在一些实施方案中1个至2个杂原子的指示数目的环原子,其中剩余的环原子是碳;或包含至少一个5元至7元芳环的稳定的双环或三环系统,所述芳环包含选自N、O和S的1个至3个或在一些实施方案中1个至2个杂原子,其中剩余的环原子是碳。单环杂芳基通常具有5个至7个环原子。在一些实施方案中,双环杂芳基是9元至10元杂芳基,即,包含9个或10个环原子的基团,其中一个5元至7元芳环稠合到第二芳环或非芳环。当杂芳基中S和O原子的总数目超过1时,这些杂原子彼此不邻近。优选的是杂芳基中的S和O原子的总数目不超过2。特别优选的是芳族杂环

中S和O原子的总数目不超过1。杂芳基包括但不限于噁唑基、哌嗪基、吡喃基、吡嗪基、吡唑并嘧啶基、吡唑基、哒嗪基(pyridiziny1)、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、喹啉基、四唑基、噻唑基、噻吩基吡唑基、噻吩基、三唑基、苯并[d]噁唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、二氢苯并二氧杂环己烯基(dihydrobenzodioxyny1)、呋喃基、咪唑基、吡啶基、异噻唑基以及异噁唑基。

[0113] “杂环”是饱和、不饱和或芳族环基团,其具有包含选自N、O和S的1个至约3个杂原子的指示数目的环原子,其中剩余的环原子是碳。杂环基团的实例包括哌嗪基和噻唑基。

[0114] “杂环烷基”是饱和环基团,其具有包含选自N、O和S的1个至约3个杂原子的指示数目的环原子,其中剩余的环原子是碳。杂环烷基的实例包括四氢呋喃基和吡咯烷基。

[0115] “卤代烷基”是指具有指定数目的碳原子的支链和直链烷基两者,其被一个或多个卤素原子取代,通常最高至最大允许数目的卤素原子。卤代烷基的实例包括但不限于三氟甲基、二氟甲基、2-氟乙基以及五氟乙基。

[0116] “卤代烷氧基”是如上所定义的通过氧桥(醇基团的氧)所附接的卤代烷基。

[0117] “药物组合物”意指包含至少一种活性剂诸如式(I)的化合物或盐和至少一种其他物质诸如载体的组合物。药物组合物符合美国FDA对人类或非人类药物的GMP(良好生产规范)标准。

[0118] “载体”意指使用其来施用活性化合物的稀释剂、赋形剂或媒介物。“药学上可接受的载体”是指总体上安全、无毒,并且在生物学上以及其他方面并非不合需要的适用于制备药物组合物的物质,例如赋形剂、稀释剂或媒介物,并且包括可为兽医用途以及人类药物用途所接受的载体。“药学上可接受的载体”包括一种以及多于一种此类载体。

[0119] “患者”意指需要医疗治疗的人类或非人类动物。医疗治疗可包括治疗现有病症,诸如疾病或障碍或诊断治疗。在一些实施方案中,患者是人类患者。

[0120] “提供”意指给予、施用、销售、分销、转让(以或不以盈利为目的)、制造、复合或分配。

[0121] “治疗(Treatment)”或“治疗(treating)”意指以足以可测量地降低任何癌症症状、延缓癌症进展或引起癌症消退的量向患者提供活性化合物。在某些实施方案中,可在患者出现疾病症状之前开始治疗癌症。

[0122] 药物组合物的“治疗有效量”是指当施用至患者时提供治疗益处,诸如改善症状、降低癌症进展或引起癌症消退的有效量。

[0123] 显著的变化是在统计学显著性的标准参数检验中(诸如Student T检验)具有统计学上显著的任何可检测的变化,其中 $p < 0.05$ 。

[0124] 化学描述

[0125] 式I或式II或式III的化合物可包含一个或多个不对称要素,诸如立体中心、立体轴等,例如,不对称的碳原子,使得化合物可以不同的立体异构形式存在。这些化合物可以是例如外消旋物或光学活性形式。对于具有两个或更多个不对称要素的化合物,这些化合物可另外地是非对映体的混合物。对于具有不对称中心的化合物,包含纯形式的所有光学异构体及其混合物。在这些情况下,单一对映体,即光学活性形式,可通过不对称合成、从光学纯前体合成或通过拆分外消旋物获得。外消旋物的拆分也可例如通过常规方法诸如在拆分剂存在下进行结晶或使用例如手性HPLC柱的色谱法来完成。在本文中预期了所有形式,

无论用于获得它们的方法为何。

[0126] 活性剂的所有形式(例如溶剂化物、光学异构体、对映体形式、互变异构体、多晶型物、游离化合物和盐)都可单独使用或组合使用。

[0127] 术语“手性”是指具有镜像配偶体(mirror image partner)的不重叠性的分子。

[0128] “立体异构体”是具有相同化学组成但原子或基团的空间排列不同的化合物。

[0129] “非对映体”是具有两个或更多个手性中心且分子不为彼此的镜像的立体异构体。非对映体具有不同物理特性,例如熔点、沸点、光谱性质及反应性。非对映体的混合物可在高分辨率分析程序,诸如电泳下分离,在拆分剂存在下结晶分离或使用例如手性HPLC柱的色谱法分离。

[0130] “对映体”是指化合物的两个彼此为不可重叠镜像的立体异构体。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋物,其可在化学反应或过程中不存在立体选择性或立体特异性时出现。

[0131] 本文使用的立体化学定义及惯例通常遵循S.P.Parker编,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company,New York;及Eliel,E.和Wilén,S.,Stereochemistry of Organic Compounds(1994)John Wiley&Sons,Inc.,New York。许多有机化合物以光学活性形式存在,即其能够使平面偏振光的平面旋转。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于指示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表明化合物使平面偏振光旋转的符号,其中(-)或l意指化合物为左旋的。前缀为(+)或d的化合物为右旋的。

[0132] “外消旋混合物”或“外消旋物”是两种对映体物质的等摩尔(或50:50)混合物,没有光学活性。外消旋混合物可在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性的情况下出现。

[0133] “互变异构体”或“互变异构体形式”是是容易相互转化的结构异构体,通常通过氢原子的迁移结合单键和双键的转换而实现。

[0134] “药学上可接受的盐”包括所公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制成其无机和有机、无毒、酸加成盐或碱加成盐进行修饰。本发明的化合物的盐可通过常规化学方法自包含碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般来说,可通过使游离酸形式的这些化合物与化学计量的适当碱(诸如Na、Ca、Mg或K氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等)反应或通过使游离碱形式的这些化合物与化学计量的适当酸反应来制备这类盐。这类反应通常在水中或在有机溶剂中或在水与有机溶剂的混合物中进行。一般来说,在可行的情况下,使用非水性介质,诸如醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。本发明化合物的盐还包括化合物和化合物盐的溶剂化物。

[0135] 药学上可接受的盐的实例包括,但不限于,碱性残基(如胺)的无机酸或有机酸盐;酸性残基(如羧酸)的碱盐或有机盐;等。药学上可接受的盐包括例如由无毒无机酸或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐和季铵盐。例如,常规无毒酸盐包括来源于诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸、硝酸等的无机酸的那些盐;以及从有机酸制备的盐,所述有机酸诸如醋酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、双羧萆酸、马来酸、羟基马来酸、苯基乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、甲苯磺酸、甲烷磺酸、乙烷二磺酸、草酸、羟乙磺

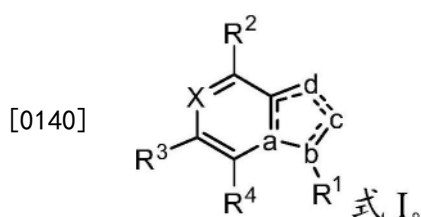
酸、 $\text{HOO}(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ (其中 n 为0-4)等。另外的合适的盐的列表可见于例如G.Steffen Paulekuhn等, *Journal of Medicinal Chemistry* 2007, 50, 6665和Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts: Properties, Selection and Use, P.Heinrich Stahl和Camille G.Wermuth Editors, Wiley-VCH, 2002。

[0136] 化学描述

[0137] 本文公开了调节CD206的分子。

[0138] 除了发明内容部分中所示的式I、式II和式III的化合物之外, 本公开还包括其中变量例如为 X 和 R^1 至 R^{25} 具有以下定义的化合物。本公开包括这些定义的所有组合, 只要产生稳定的化合物即可。

[0139] 本公开包括式I的以下具体实施方案



[0141] (A) 在一个实施方案中, R^1 为氢、卤素、羟基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 、 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}^7$, 以及具有1、2或3个独立地选自N、S和O的环原子的4至10个环原子的单环或双环杂环。

[0142] R^2 和 R^4 为H。

[0143] R^3 为氢、卤素、羟基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^6$ 和 $-\text{C}_6\text{H}_4\text{-R}^7$ 。

[0144] a、b、c和d在每次出现时各自独立地选自N、C和CH。

[0145] X为N。

[0146] R^5 和 R^6 在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、取代的或未取代的 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 环烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 杂芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 苯基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 芳基、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 杂芳基, 以及具有1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的4至7元杂环烷基环。

[0147] 任何与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 可以一起形成4至7元单环杂环烷基环或6至11元桥连双环杂环烷基环, 其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和 SO_2 的另外的杂原子, 其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代: 卤素、羟基、氰基、氧代、二氧化、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 环烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{C}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

[0148] R^7 为氢、卤素、羟基、氰基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 环烷基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 芳基、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})$ 杂芳基、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{-C}_6\text{烯基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_2\text{-C}_6\text{炔基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷氧基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}$ 、 $-(\text{C}_0\text{-C}_6\text{烷基})\text{NR}^8\text{R}^9$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基}\text{NR}^8\text{R}^9$ 。

C₆羟基烷基、-C(O)-(C₀-C₆烷基)环烷基、-C(O)-(C₀-C₆烷基)苯基、-C(O)-(C₀-C₆烷基)芳基、-C(O)-(C₀-C₆烷基)杂芳基、-C(O)NR⁸R⁹、-C(O)NR⁵R⁶、-C(O)-(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶、-C(O)-NR⁸-(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶或(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶。

[0149] R⁸和R⁹在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、-(C₀-C₆烷基)苯基、-(C₀-C₆烷基)芳基、-(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶、-CO₂R⁶、-C(O)C₁-C₆烷基和-(C₀-C₆烷基)环烷基。

[0150] (B) 在一个实施方案中, R¹为-C₆H₄-R⁷。

[0151] R²和R⁴为H。

[0152] R³为-(C₀-C₆烷基)苯基、-(C₀-C₆烷基)芳基或-(C₀-C₆烷基)杂芳基。

[0153] a、c和X为N。

[0154] b为C。

[0155] d为CH。

[0156] R⁷为-C(O)NR⁵R⁶或-C(O)-NR⁸-(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶。

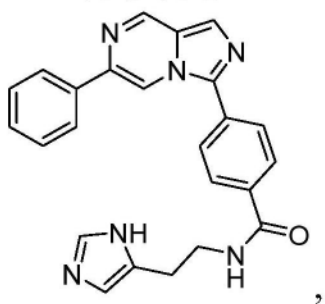
[0157] R⁵和R⁶在每次出现时各自独立地选自氢、取代的或未取代的-(C₀-C₆烷基)环烷基、-(C₀-C₆烷基)杂芳基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、-(C₀-C₆烷基)NR⁸R⁹, 以及具有1、2或3个独立地选自N、O和S的环原子的4至7元杂环烷基环。

[0158] 任何与相同氮原子结合的R⁵和R⁶可以一起形成4至7元单环杂环烷基环或6至11元桥连双环杂环烷基环, 其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子, 其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代: 卤素、羟基、氰基、氧代、二氧代、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、-(C₀-C₆烷基)环烷基、-(C₀-C₆烷基)苯基、-(C₀-C₆烷基)芳基、-(C₀-C₆烷基)CO₂R⁸、-(C₀-C₆烷基)C(O)NR⁸R⁹、-(C₁-C₆烷基)OR⁸、-CO₂R⁸、-C(O)C₁-C₆烷基、-(C₀-C₆烷基)NR⁸R⁹或-C(O)(C₀-C₆烷基)NR⁸R⁹。

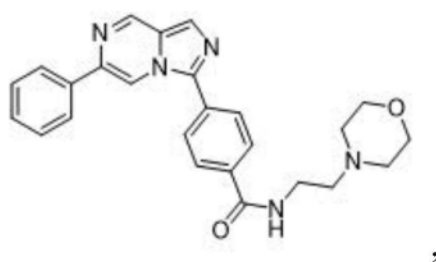
[0159] R⁸和R⁹在每次出现时各自独立地选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、-(C₀-C₆烷基)苯基、-(C₀-C₆烷基)芳基、-(C₀-C₆烷基)NR⁵R⁶、-CO₂R⁶、-C(O)C₁-C₆烷基和-(C₀-C₆烷基)环烷基。

[0160] (C) 在一个实施方案中, 式I化合物为化合物1、化合物4至化合物29中的至少一个表示的化合物:

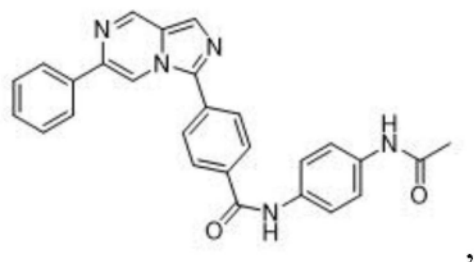
化合物 1



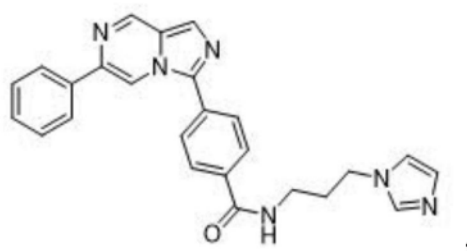
化合物 4



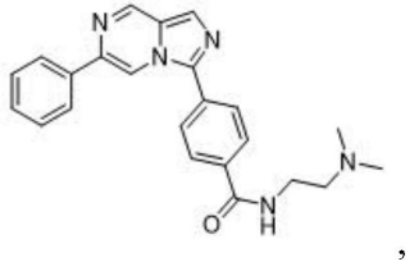
化合物 5



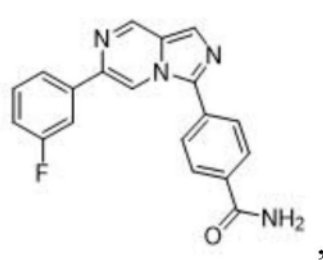
化合物 6



化合物 7

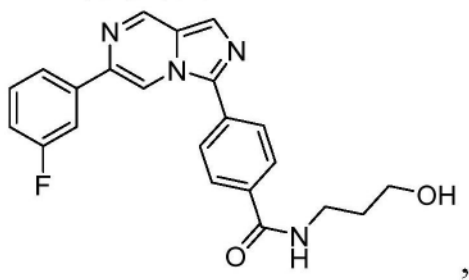


化合物 8

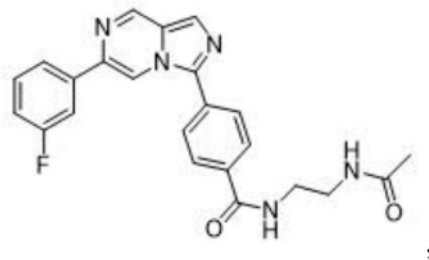


[0161]

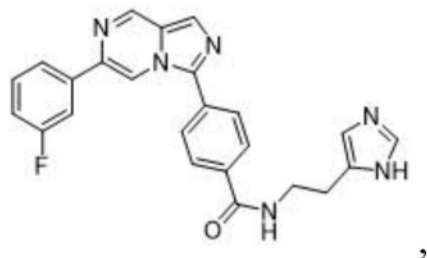
化合物 9



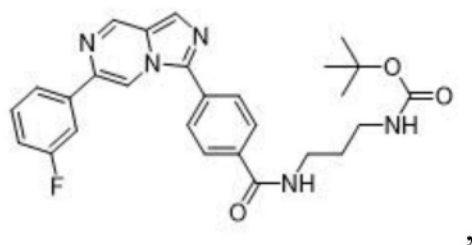
化合物 10



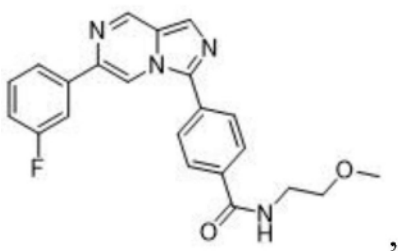
化合物 11



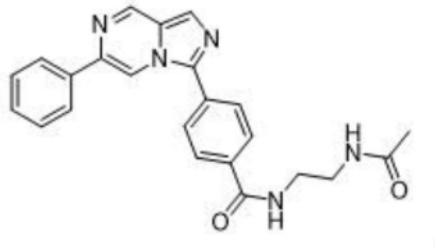
化合物 12



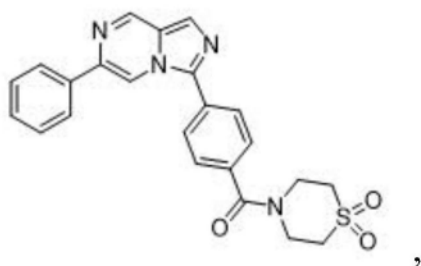
化合物 13



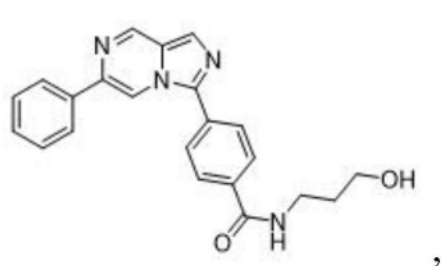
化合物 14



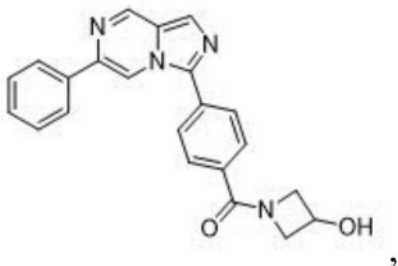
化合物 15



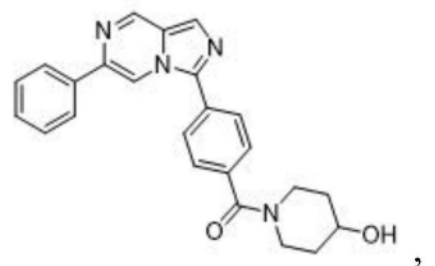
化合物 16



化合物 17

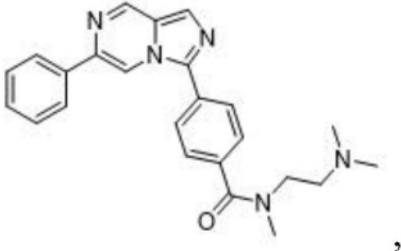


化合物 18

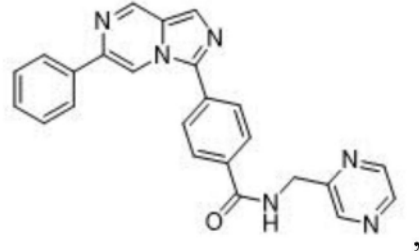


[0162]

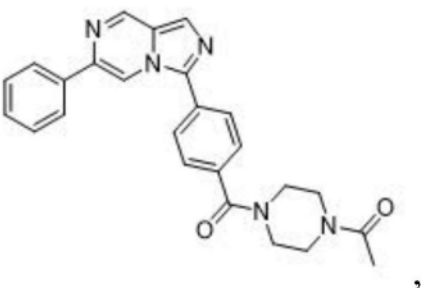
化合物 19



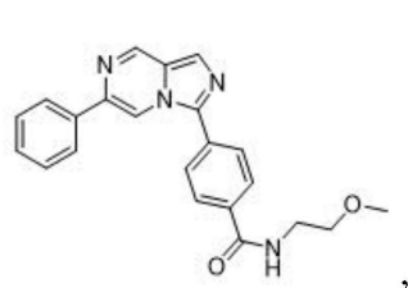
化合物 20



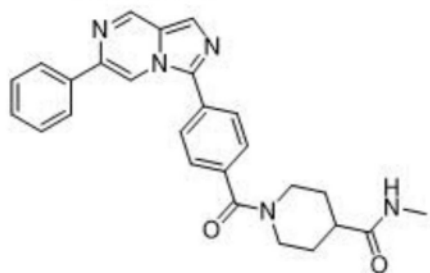
化合物 21



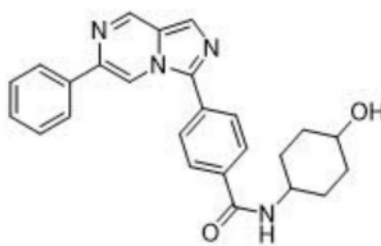
化合物 22



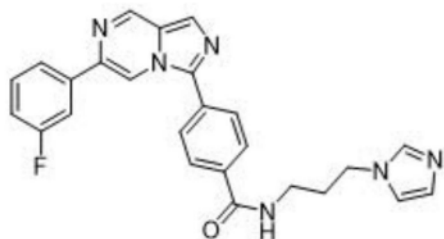
化合物 23



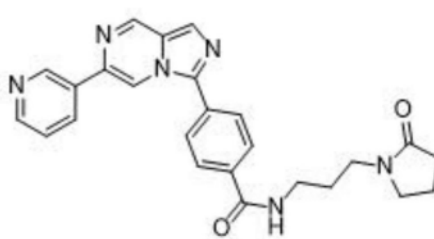
化合物 24



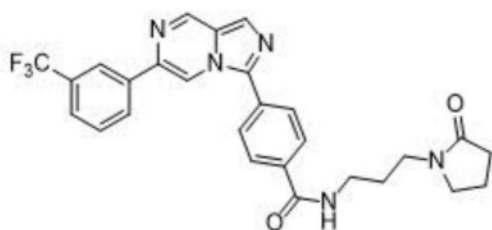
化合物 25



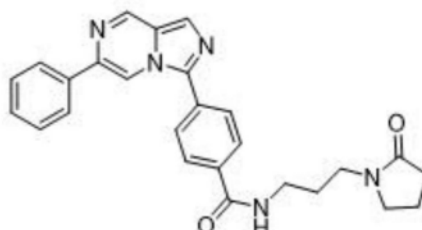
化合物 26



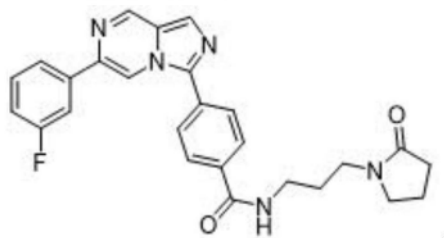
化合物 27



化合物 28



化合物 29



或其药学上可接受的盐。

[0163] (D) 在一个实施方案中, R^1 为 $-C_6H_4-R^7$ 。

[0164] R^2 和 R^4 为氢。

[0165] R^3 为 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 芳基或 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 杂芳基。

[0166] a、c、d 和 X 为 N。

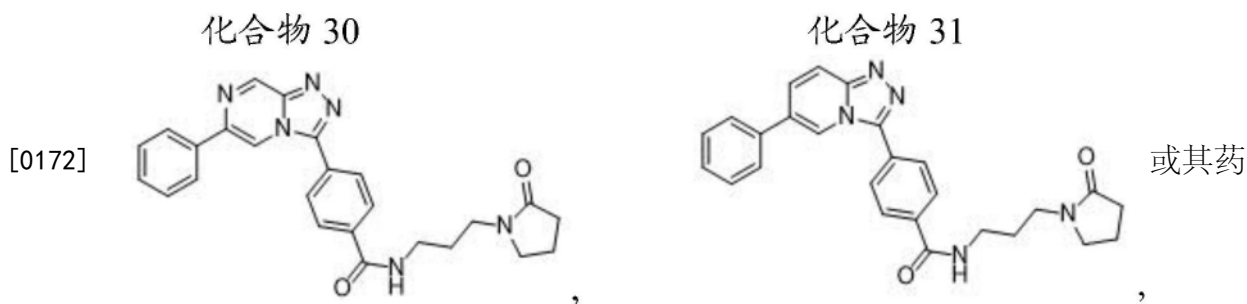
[0167] b 为 C。

[0168] R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$ 。

[0169] 与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 可以一起形成 4 至 7 元单环杂环烷基环或 6 至 11 元桥连双环杂环烷基环, 其中杂环烷基环含有 0、1 或 2 个选自 N、O、S、S(O) 和 SO_2 的另外的杂原子, 其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代: 卤素、羟基、氰基、氧代、二氧代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 环烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基或 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 芳基。

[0170] R^8 为氢。

[0171] (E) 在一个实施方案中,式I化合物是由化合物30和化合物31中的至少一个表示的化合物:



学上可接受的盐。

[0173] (F) 在一个实施方案中, R^1 为 $-C_6H_4-R^7$ 。

[0174] R^2 和 R^4 为氢。

[0175] R^3 为 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 芳基或 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 杂芳基。

[0176] a为C。

[0177] b、d和X为N。

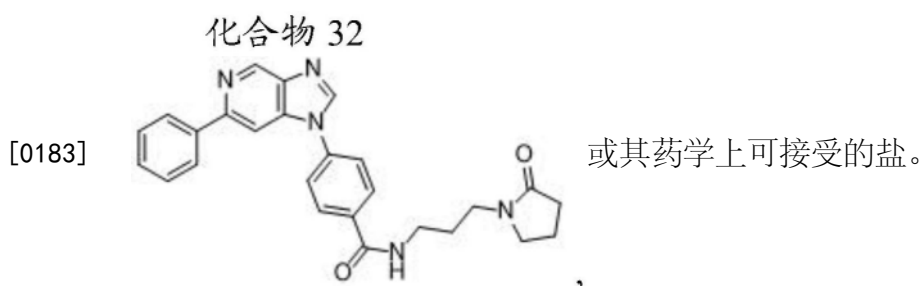
[0178] c为CH。

[0179] R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$ 。

[0180] 与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 可以一起形成4至7元单环杂环烷基环或6至11元桥连双环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子,其中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代:卤素、羟基、氰基、氧代、二氧代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 环烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基或 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 芳基。

[0181] R^8 为氢。

[0182] (G) 在一个实施方案中,式I化合物是由化合物32表示的化合物:



[0184] (H) 在一个实施方案中, R^1 为 $-C_6H_4-R^7$ 。

[0185] R^2 和 R^4 为氢。

[0186] R^3 为 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 芳基或 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 杂芳基。

[0187] a为C。

[0188] b和X为N。

[0189] c和d为CH。

[0190] R^7 为 $-C(O)-NR^8-(C_0-C_6\text{烷基})NR^5R^6$ 。

[0191] 与相同氮原子结合的 R^5 和 R^6 可以一起形成4至7元单环杂环烷基环或6至11元桥连双环杂环烷基环,其中杂环烷基环含有0、1或2个选自N、O、S、S(O)和SO₂的另外的杂原子,其

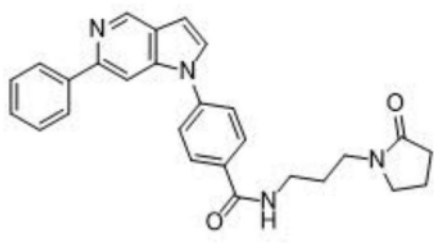
中杂环烷基环任选地在任何碳或杂环原子处被以下基团取代：卤素、羟基、氰基、氧代、二氧代、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 环烷基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基或 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 芳基。

[0192] R^8 为氢。

[0193] (I) 在一个实施方案中，式I化合物是由化合物33表示的化合物：

化合物 33

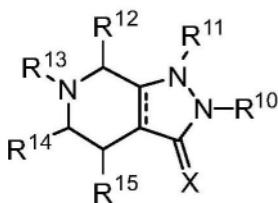
[0194]



或其药学上可接受的盐。

[0195] 本公开内容包括式II的以下具体实施方案

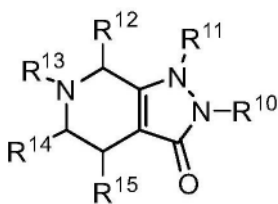
[0196]



式 II。

[0197] 在一些实施方案中，式II化合物是式IIA化合物

[0198]



式 IIA。

[0199] (A) 在一个实施方案中， R^{10} 和 R^{11} 在每次出现时各自独立地选自 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基、 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 芳基和 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 杂芳基。

[0200] R^{12} 、 R^{14} 和 R^{15} 为氢。

[0201] R^{13} 为 $-C(=O)$ 杂芳基。

[0202] (B) 在一个实施方案中， R^{10} 为 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 苯基。

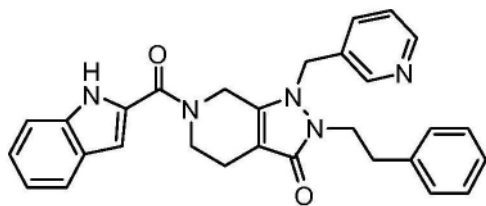
[0203] R^{11} 为 $-(C_0-C_6\text{烷基})$ 杂芳基。

[0204] R^{12} 、 R^{14} 和 R^{15} 为氢。

[0205] R^{13} 为 $-C(=O)$ 杂芳基。

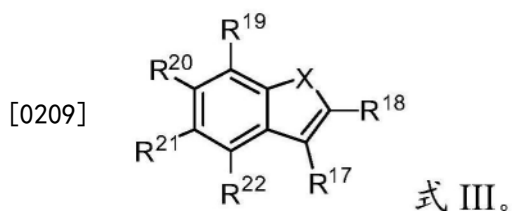
[0206] (C) 在一个实施方案中，式IIA的化合物是化合物2：

[0207]



或其药学上可接受的盐。

[0208] 本公开内容包括式III的以下具体实施方案



[0210] (A) 在一个实施方案中, R^{17} 为 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基、 $-C(O)(C_0-C_6$ 烷基) 苯基、 $-C(O)(C_0-C_6$ 烷基) 芳基或 $-C(O)(C_0-C_6$ 烷基) 杂芳基。

[0211] R^{18} 为 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 $-(C_0-C_6$ 烷基) 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基) 苯基、 $-(C_0-C_6$ 烷基) 芳基或 $-(C_0-C_6$ 烷基) 杂芳基。

[0212] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{22} 为氢。

[0213] R^{21} 为 $-NR^{23}R^{24}$ 。

[0214] X 在每次出现时选自 O 和 S。

[0215] R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时各自独立地选自 $-S(O)$ 苯基、 $-S(O)$ 芳基、 $-S(O)$ 杂芳基、 $-SO_2$ 苯基、 $-SO_2$ 芳基、 $-SO_2$ 杂芳基、 $-(C_0-C_6$ 烷基) 环烷基和 $-CO_2R^{25}$ 。

[0216] R^{25} 为 C_1-C_6 烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基) 环烷基、 $-(C_0-C_6$ 烷基) 芳基或 $-(C_0-C_6$ 烷基) 苯基。

[0217] (B) 在一个实施方案中, R^{17} 为 $-C(O)C_1-C_6$ 烷基。

[0218] R^{18} 为 C_1-C_6 烷基。

[0219] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{22} 为氢。

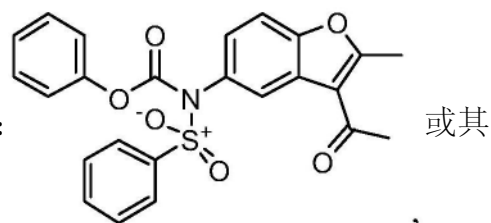
[0220] R^{21} 为 $-NR^{23}R^{24}$ 。

[0221] X 为氧。

[0222] R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时各自独立地选自取代或未取代的芳基磺酰基、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-SO_2$ 苯基、 $-SO_2$ 芳基和 $-SO_2R^{25}$ 。

[0223] R^{25} 为苯基。

[0224] 在一个实施方案中, 式 III 化合物是化合物 3:



药学上可接受的盐。

[0225] 治疗方法

[0226] 式 I、式 II 或式 III 的化合物或其盐以及包含所述化合物的药物组合物可用于治疗癌症, 包括实现体内肿瘤消退。治疗癌症或实现肿瘤消退的方法包括向患者提供有效量的式 I、式 II 或式 III 的化合物。在一个实施方案中, 患者是哺乳动物, 并且更具体地是人。本公开还提供了治疗非人患者, 诸如伴侣动物例如猫、犬和家畜动物的方法。药物组合物的有效量可以是足以抑制癌症或癌性肿瘤的进展; 或引起癌症或癌性肿瘤消退的量。

[0227] 在施用至患者时, 本文所述的化合物或药物组合物的有效量还将提供足够浓度的式 I、式 II 或式 III 的化合物。足够的浓度是化合物在患者体内对抗病症所必需的浓度。这种量可以实验方法确定, 例如通过分析化合物的血液浓度确定, 或在理论上通过计算生物利用度确定。

[0228] 治疗方法包括向患者提供一定剂量的式I、式II或式III的化合物。每种化合物为每天每千克体重约20毫克(mg)或更少的剂量水平适用于治疗以上指示的病症。剂量频率还可根据所使用的化合物和所治疗的具体疾病而变化。

[0229] 式I、式II或式III的化合物可用于治疗癌症并且实现肿瘤的消退,包括癌性肿瘤。在某些实施方案中,患者患有细胞增殖性障碍或疾病。细胞增殖性障碍可以是癌症、肿瘤(癌性或良性)、赘生物、新血管形成或黑色素瘤。用于治疗癌症包括实体癌症和扩散性癌症。可通过本文提供的方法治疗的示例性实体癌症(肿瘤)包括例如肺癌、前列腺癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、乳腺癌、肾癌、胰腺癌、脑癌、皮肤癌(包括恶性黑色素瘤和卡波西氏(Kaposi's)肉瘤)、睾丸癌或卵巢癌、恶性上皮肿瘤(carcinoma)、肾癌(肾细胞)以及肉瘤。

[0230] 可使用式I、式II或式III的化合物治疗的癌症还包括膀胱癌、乳腺癌、结肠癌、子宫内膜癌、肺癌、支气管癌、黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤、血液癌症、胰腺癌、前列腺癌、甲状腺癌、脑或脊髓癌以及白血病。示例性扩散性癌包括白血病或淋巴瘤,包括霍奇金氏病、多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、T细胞白血病、多发性骨髓瘤以及伯基特氏淋巴瘤。具体地本文包括通过向患者提供式I、式II或式III的化合物来治疗癌症的方法,其中,癌症是实体肿瘤或扩散性癌症。

[0231] 此外,包括通过向患者提供式I、式II或式III的化合物来治疗癌症的方法,其中癌症选自神经胶质瘤(胶质母细胞瘤)、急性骨髓性白血病、急性髓样白血病、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、肉瘤、慢性髓单核细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、星形细胞瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、胆管癌、软骨肉瘤或结肠癌。

[0232] 然而,应当了解的是用于任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、年龄、体重、总体健康状况、性别、膳食、施用时间、施途径以及排泄速率、药物组合和经受疗法的特定疾病的严重性。

[0233] 式I、式II或式III的化合物可单独施用(即,方案的唯一治疗剂)以治疗疾病和病症,诸如不期望的细胞增殖、癌症和/或肿瘤生长,或可与另一种活性剂组合施用。一种或多种式I、式II或式III的化合物可与一种或多种其他化疗剂的方案协同施用,所述一种或多种其他化疗剂诸如抗肿瘤药,例如烷化剂(例如,二氯甲基二乙胺、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑或异环磷酰胺)、抗代谢药诸如叶酸拮抗剂(例如,甲氨蝶呤)、嘌呤拮抗剂(例如6-巯基嘌呤)或嘧啶拮抗剂(例如,5-氟尿嘧啶)。可与一种或多种式I、式II或式III的化合物协同使用的化疗剂的其他非限制性实例包括紫杉烷和拓扑异构酶抑制剂。此外,活性治疗剂的其他非限制性实例包括通过特异性结合与癌症相关的信号转导途径中的受体或配体获得其治疗效果的生物试剂,例如单克隆抗体或IgG嵌合分子(例如,针对CD20的治疗性抗体(例如利妥昔单抗)或针对VEGF的治疗性抗体(例如贝伐珠单抗))。

[0234] 本文提供的治疗方法也可用于治疗除人之外的哺乳动物,包括用于兽医应用,例如治疗马和牲畜,例如牛、绵羊、奶牛、山羊、猪等以及宠物(伴侣动物)诸如狗和猫。

[0235] 对于诊断或研究应用,多种哺乳动物将是合适的受试者,包括啮齿类动物(例如小鼠、大鼠、仓鼠)、兔、灵长类和猪诸如近交猪等。此外,对于体外应用,诸如体外诊断和研究应用,上述受试者的体液(例如血液、血浆、血清、细胞间质液、唾液、粪便以及尿液)和细胞和组织样品将是适合使用的。

[0236] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗鉴定为需要这种治疗的患者的癌症的方

法,所述方法包括向患者提供有效量的式I、式II或式III的化合物。本文提供的式I、式II或式III的化合物和盐可单独施用或与一种或多种其他活性剂组合施用。

[0237] 在一个实施方案中,待治疗的癌症的特征在于在患者中选择性靶向M2巨噬细胞并将M2巨噬细胞重编程为M1表型。

[0238] 如图19所示与媒介物相比,在C57BL/6小鼠模型的KPC同种异体移植模型中的M2巨噬细胞适应性转移研究中,化合物1与M2巨噬细胞显示出肿瘤减少,其中肿瘤内注射的频率为每周3次,测量频率为每周2次。

[0239] 如图3B所示与媒介物相比,在完全免疫活性转基因Kras (G12D) /Trp53 (R172H) /Pdx-1-Cre (KPC) 小鼠(鼠胰腺癌模型)中化合物1的体内测试期间肿瘤生长受到抑制。这一点在图3A和3C中进一步说明,其中显示了用化合物-1治疗的小鼠和未治疗的小鼠(媒介物)的肿瘤体积比较。

[0240] 如图18A至18C所示与媒介物相比用化合物1处理的KPC肿瘤的流式细胞术分析表明用化合物1处理显示了CD206巨噬细胞减少、从CD206^高M2转变为CD86阳性M1巨噬细胞,以及瘤内CD8细胞增加;

[0241] 如图18D至18I所示,当在KPC小鼠中用化合物1治疗两周后的细胞因子和免疫检查点谱与媒介物进行比较时,其显示与M1巨噬细胞相比,化合物1选择性地浸润具有M2巨噬细胞的肿瘤。

[0242] 实施例

[0243] 缩写

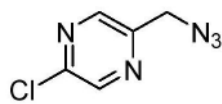
[0244]	ACN	乙腈
[0245]	AcOH	乙酸
[0246]	DCM	二氯甲烷
[0247]	DCE	1,2-二氯乙烷
[0248]	DIPEA	二异丙基乙胺
[0249]	DMF	二甲基甲酰胺
[0250]	DMSO	二甲基亚砷
[0251]	EDC	二氯乙烷
[0252]	EtOAc	乙酸乙酯
[0253]	EtOH	乙醇
[0254]	ESI	电喷雾电离
[0255]	HATU	氮杂苯并三唑四甲基脒鎓六氟磷酸盐
[0256]	HEX/Hex	己烷
[0257]	HOBt	1-羟基苯并三唑
[0258]	HPLC	高效液相色谱
[0259]	LCMS	液相色谱/质谱
[0260]	MHz	兆赫
[0261]	μL	微升
[0262]	mL	毫升
[0263]	mg	毫克

- [0264] mmol 毫摩尔
[0265] NMR 核磁共振
[0266] TLC 薄层色谱
[0267] 一般方法

[0268] 所有对空气或水分敏感的反应均在氮气正压下用烘箱干燥的玻璃器皿进行。无水溶剂如二氯甲烷、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、乙腈 (ACN)、甲醇 (MeOH) 和三乙胺 (Et₃N) 购自 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO)。在 Waters 半制备型 HPLC 系统 (Waters Corp., Milford, MA) 上进行制备型纯化。使用的色谱柱是流速为 45.0 mL/min 的 Phenomenex Luna C18 (5 微米, 30x75mm; Phenomenex, Inc., Torrance, CA)。流动相由乙腈和水 (各含 0.1% 三氟乙酸) 组成。在纯化过程中使用 8 分钟内 10% 至 50% 乙腈的梯度。级份收集由 220nm 的紫外检测触发。分析性分析在 Agilent LCMS (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 上进行。方法 1: 使用 4% 至 100% 乙腈 (含 0.025% 三氟乙酸) 在水 (含 0.05% 三氟乙酸) 中的 7 分钟梯度, 运行时间为 8 分钟, 流速为 1.0 mL/min。方法 2: 使用 4% 至 100% 乙腈 (含 0.025% 三氟乙酸) 在水 (含 0.05% 三氟乙酸) 中的 3 分钟梯度, 运行时间为 4.5 分钟, 流速为 1.0 mL/min。在 50°C 的温度使用 Phenomenex Luna C18 色谱柱 (3 微米, 3x75mm)。方法 1 和方法 2 均使用 Agilent 二极管阵列检测器进行纯度测定。使用具有正离子模式的电喷雾电离的 Agilent 6130 质谱仪进行质量测定。¹H NMR 光谱在 Varian 400MHz 光谱仪 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) 上记录。化学位移以 ppm 报告, 其中未氘化溶剂 (DMSO 为 2.50ppm, CHCl₃ 为 7.26ppm) 分别作为 DMSO-d₆ 和 CDCl₃ 溶液的内标。基于两种分析方法, 在生物测定中测试的所有类似物的纯度均大于 95%。在 Agilent 6210 飞行时间 (TOF) LCMS 系统上记录高分辨率质谱。使用 Agilent Masshunter 软件 (B.02 版) 用在正离子模式的电喷雾电离来确认分子式。起始材料购自 Combi-Blocks (San Diego, CA) 或 Sigma-Aldrich (St. Louis, MO), 未经进一步纯化直接使用。

[0269] 实施例 1

[0270] 合成 2-(叠氮基甲基)-5-氯吡嗪

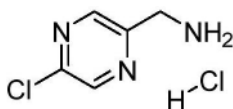


- [0271] 化学式: C₅H₄ClN₅
精确质量: 169.02
分子量: 169.57

[0272] 将亚硫酸氯 (505 μL, 6.92 mmol) 添加到 (5-氯吡嗪-2-基) 甲醇 (500 mg, 3.46 mmol) 和催化性 DMF 在 DCM (20.0 mL) 中的溶液中。将所得反应混合物在室温搅拌 1 小时 (h), 之后 LCMS 和 TLC (20% EtOAc/HEX) 分析显示完成。将反应混合物浓缩至干, 吸收在 DCM 中并再次浓缩至干。将残余物吸收在 DMF (10.0 mL) 中并加入碳酸钾 (478 mg, 3.46 mmol), 然后加入叠氮化钠 (270 mg, 4.15 mmol)。将所得反应混合物在室温搅拌 2 小时, 之后 LC-MS 分析显示完成。将反应混合物吸收在 H₂O 中, 用 EtOAc 萃取两次, 将合并的有机层用盐水洗涤两次, 经无水 MgSO₄ 干燥, 过滤并浓缩, 得到 2-(叠氮基甲基)-5-氯吡嗪 (587 mg, 3.46 mmol, 100% 产率), 为金色油状物, 其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H)。LCMS 保留时间 (RT) (方法 2) = 2.644 min, m/z 170.6 [M+H]⁺。

[0273] 实施例2

[0274] 合成 (5-氯吡嗪-2-基) 甲胺, HCl



[0275]

化学式: $C_5H_7Cl_2N_3$

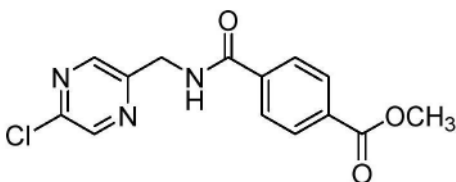
精确质量: 179.00

分子量: 180.03

[0276] 向2-(叠氮基甲基)-5-氯吡嗪 (587mg, 3.46mmol) 在MeOH (40.0mL) 中的溶液中加入三苯基膦 (1.36克 (g), 5.19mmol)。将所得反应混合物配备冷凝器并在80℃搅拌1.5小时, 之后LCMS和TLC (20% EtOAc/Hex) 分析显示完成。将反应混合物浓缩至干并将残余物吸收在甲苯 (25.0mL) 中, 用在二噁烷 (2.00mL, 8.00mmol) 中的4.0摩尔 (M) HCl处理, 产物以盐酸盐形式沉淀出。过滤固体, 用甲苯冲洗并风干, 得到粗品 (5-氯吡嗪-2-基) 甲胺, HCl (550mg, 3.05mmol, 88% 产率), 为棕褐色固体, 其无需进一步纯化即可使用。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.65 (s, 3H), 4.26 (s, 2H)。

[0277] 实施例3

[0278] 合成4-(((5-氯吡嗪-2-基) 甲基) 氨基甲酰基) 苯甲酸甲酯



[0279]

化学式: $C_{14}H_{12}ClN_3O_3$

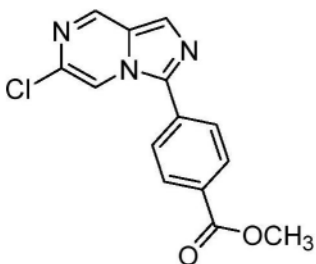
精确质量: 305.06

分子量: 305.72

[0280] 将4-(甲氧基羰基) 苯甲酸 (605mg, 3.36mmol) 和HATU (1394mg, 3.67mmol) 在DMF (10.0mL) 中的混合物搅拌10分钟 (min)。加入 (5-氯吡嗪-2-基) 甲胺, HCl (550mg, 3.05mmol) 并搅拌混合物5分钟, 然后加入DIPEA (1.87mL, 10.7mmol) 并将所得反应混合物搅拌过夜, 之后LCMS分析显示完成。将反应混合物用 H_2O 稀释并用EtOAc萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤两次, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱: 硅胶, 梯度为20-60% EtOAc/Hex纯化, 得到4-(((5-氯吡嗪-2-基) 甲基) 氨基甲酰基) 苯甲酸甲酯 (897mg, 2.93mmol, 96% 产率), 为灰白色固体。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.37 (t, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 2H), 8.03-7.99 (m, 2H), 4.63 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H)。LCMS RT (方法2) = 2.886min, m/z 635.6 [$2M+Na^+$]。

[0281] 实施例4

[0282] 合成4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸甲酯



[0283]

化学式: $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$

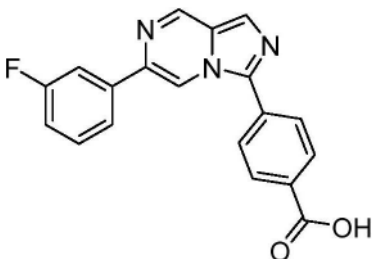
精确质量: 287.05

分子量: 287.70

[0284] 将1摩尔(M)的三氟甲磺酸酐(3.52mL, 3.52mmol)的DCM溶液缓慢添加到4-((5-氯吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯甲酸甲酯(897mg, 2.93mmol)和2-甲氧基吡啶(339 μ L, 3.23mmol)在DCE(10.0mL)中的溶液中。然后将所得反应混合物置于45℃预热的反应块中并搅拌2小时,之后LCMS分析显示完成。使反应混合物冷却至室温并通过加入饱和碳酸钠溶液淬灭,搅拌5分钟,用DCM和H₂O稀释,分离各层并用盐水洗涤有机相,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在含有10%己烷的EtOH中研磨,过滤,用己烷冲洗并风干,得到4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸甲酯(671mg, 2.33mmol, 79%产率),为浅棕褐色固体,其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.10(d, J=1.4Hz, 1H), 8.66(t, J=1.2Hz, 1H), 8.17(d, J=1.0Hz, 1H), 8.14(d, J=8.8Hz, 2H), 8.11(d, J=8.9Hz, 2H), 3.91(s, 3H)。LCMS RT(方法2)=3.071min, m/z 287.8[M⁺]

[0285] 实施例5

[0286] 合成4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸



[0287]

化学式: $C_{19}H_{12}FN_3O_2$

精确质量: 333.09

分子量: 333.32

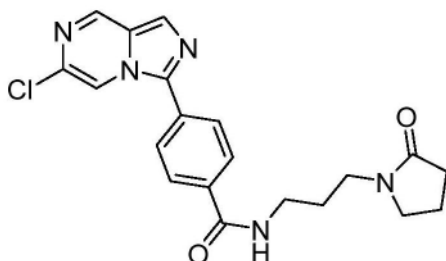
[0288] 将4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸甲酯(100mg, 0.348mmol)、(3-氟苯基)硼酸(58.4mg, 0.417mmol)、XPhosPd(crotyl)Cl(11.71mg, 0.017mmol)和K₃PO₄(148mg, 0.695mmol)的混合物置于小瓶中并用N₂吹扫2分钟。添加4:1二噁烷-H₂O(2.50mL)并继续脱气2分钟,然后将反应容器置于90℃的预热块中。在90℃搅拌30分钟后,LCMS分析显示完成。使反应混合物冷却至室温,用EtOAc和H₂O稀释,通过硅藻土过滤并分离各层。有机相用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在含有10%己烷的EtOH中研磨,过滤,用己烷冲洗并风干,得到中间体甲酯化合物,将其吸收在1:1EtOH-THF(5.00mL)中并用2M氢氧化钠(2.00mL, 4.00mmol)处理。将所得反应混合物在室温搅拌2小时,之后LCMS分析显示完成。将反应混合物浓缩成浆液,将残余物吸收在H₂O中并用AcOH将pH调节至~5,产物沉淀。然后通过过滤收集产物,用H₂O充分冲洗并使其风干以提供4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡

噻-3-基) 苯甲酸 (96.0mg, 0.289mmol, 83% 产率), 为灰白色固体, 其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (s, 1H), 9.30 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.89-8.84 (m, 1H), 8.15 (s, 4H), 8.10 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.53 (td, J=8.2, 6.3Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ -112.98 (td, J=9.9, 6.3Hz)。LCMS RT (方法2) = 3.144min, m/z 334.8 [M+H⁺]。

[0289] 实施例6

[0290] 合成4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)苯甲酰胺

[0291]



化学式: C₂₀H₂₀ClN₅O₂

精确质量: 397.13

分子量: 397.86

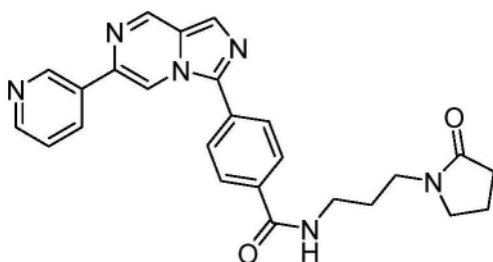
[0292] 将LiOH (125mg, 5.21mmol) 在H₂O (1.00mL) 中的溶液添加到4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸甲酯 (300mg, 1.043mmol) 在THF (4.00mL) 中的溶液中。将所得反应混合物在室温搅拌1小时, 之后LCMS分析显示完成。将反应混合物浓缩成浆液, 将残余物吸收在H₂O中并用AcOH将pH调节至~5, 产物沉淀。然后通过过滤收集产物, 用H₂O充分冲洗并使其风干以提供中间体酸, 其无需进一步纯化即可使用。

[0293] 将中间体4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸 (203mg, 0.742mmol) 和HATU (310mg, 0.816mmol) 在DMF (5.00mL) 中的混合物搅拌10分钟, 然后加入1-(3-氨基丙基) 吡咯烷-2-酮 (105mg, 0.742mmol)。将所得反应混合物搅拌20分钟, 然后加入DIPEA (259μL, 1.48mmol) 并将反应搅拌2小时, 之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物, 用H₂O和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱: 硅胶, 梯度为0-30% MeOH/EtOAc纯化, 得到4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基) 苯甲酰胺 (207mg, 0.520mmol, 70.1% 产率), 为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.87 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.21 (t, J=1.2Hz, 1H), 8.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 6H), 2.50 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H)。LCMS RT (方法2) = 2.772min, m/z 398.8 [M+H⁺]。

[0294] 实施例7

[0295] 合成N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酰胺 (化合物26)

[0296]

化学式: $C_{25}H_{24}N_6O_2$

精确质量: 440.20

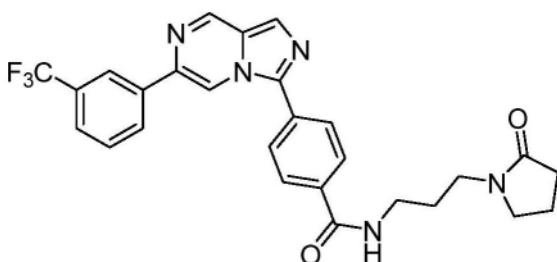
分子量: 440.51

[0297] 将4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)苯甲酰胺(10.0mg, 0.025mmol)、吡啶-3-基硼酸(3.71mg, 0.030mmol)、XPhosPd(crotyl)Cl(0.847mg, 1.26 μ mol)和 K_3PO_4 (10.7mg, 0.050mmol)的混合物置于小瓶中并用 N_2 吹扫2分钟。添加4:1二噁烷- H_2O (2.50mL)并继续脱气2分钟,然后将反应容器置于90℃的预热块中。在90℃搅拌30分钟后,LCMS分析显示完成。使反应混合物冷却至室温并直接加载到硅胶柱上并通过快速柱色谱:硅胶,梯度为5-50%MeOH/EtOAc纯化,得到N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-(吡啶-3-基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(9.3mg, 0.021mmol, 84%产率),为灰白色结晶固体。 1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 9.14(d, $J=1.6$ Hz, 1H), 9.13(dd, $J=2.4, 0.9$ Hz, 1H), 8.66(dd, $J=4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.50(dd, $J=1.6, 1.0$ Hz, 1H), 8.23(ddd, $J=8.0, 2.4, 1.7$ Hz, 1H), 8.20-8.16(m, 2H), 8.08(t, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.00(d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.98-7.93(m, 2H), 7.42(ddd, $J=8.0, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 3.46(tt, $J=7.4, 2.7$ Hz, 6H), 2.49(dd, $J=8.7, 7.6$ Hz, 2H), 2.17-2.06(m, 2H), 1.87-1.77(m, 2H)。LCMS RT(方法1) = 3.232min, m/z 441.9[M+ H^+]。

[0298] 实施例8

[0299] 合成N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物27)

[0300]

化学式: $C_{27}H_{24}F_3N_5O_2$

精确质量: 507.19

分子量: 507.52

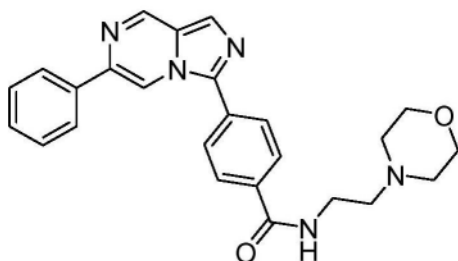
[0301] 将4-(6-氯咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)苯甲酰胺(10.0mg, 0.025mmol)、(3-(三氟甲基)苯基)硼酸(5.73mg, 0.030mmol)、XPhosPd(crotyl)Cl(0.847mg, 1.26 μ mol)和 K_3PO_4 (10.7mg, 0.050mmol)的混合物置于小瓶中并用 N_2 吹扫2分钟。添加4:1二噁烷- H_2O (2.50mL)并继续脱气2分钟,然后将反应容器置于90℃的预热块中。在90℃搅拌30分钟后,LCMS分析显示完成。使反应混合物冷却至室温并直接加载到硅胶柱上并通过快速柱色谱:硅胶,梯度为0-30%MeOH/EtOAc纯化,得到N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-

基)丙基)-4-(6-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(10.2mg, 0.020mmol, 80%产率), 为灰白色结晶固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.14 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.50 (dd, $J=1.7, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.23 (dd, $J=2.0, 1.1\text{Hz}$, 1H), 8.21-8.17 (m, 2H), 8.10-8.02 (m, 2H), 7.99 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.98-7.94 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.59 (dt, $J=7.8, 0.7\text{Hz}$, 1H), 3.46 (tt, $J=7.5, 2.7\text{Hz}$, 6H), 2.53-2.44 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.83 (qd, $J=7.7, 6.9, 5.1\text{Hz}$, 2H)。 ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ -62.60 (s, 3F)。LCMS RT (方法1) = 5.058min, m/z 508.8 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0302] 实施例9

[0303] 合成N-(2-吗啉乙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物4)

[0304]



化学式: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2$
精确质量: 427.20
分子量: 427.51

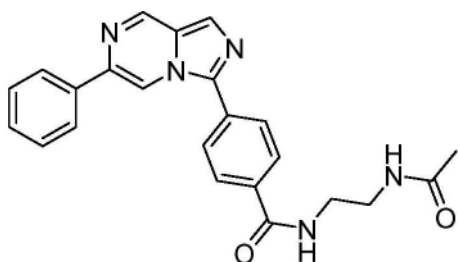
[0305] 将4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(50.0mg, 0.159mmol)和HATU(72.3mg, 0.190mmol)在DMF(2.00mL)中的混合物搅拌10分钟, 然后加入2-吗啉乙-1-胺(22.7mg, 0.174mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟, 然后加入DIPEA(69.2 μL , 0.396mmol)并将反应搅拌过夜, 之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物, 用 H_2O 和盐水洗涤, 经无水 MgSO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物在EtOH中研磨, 过滤并风干, 得到N-(2-吗啉乙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(49.3mg, 0.115mmol, 72.7%产率), 为淡金色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.14 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.47 (dd, $J=1.6, 1.0\text{Hz}$, 1H), 8.03-7.92 (m, 5H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.79-3.72 (m, 4H), 3.66-3.57 (m, 2H), 2.65 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.54 (t, $J=4.6\text{Hz}$, 4H)。LCMS RT (方法1) = 3.645min, m/z 428.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[0306] 图4显示化合物4的 IC_{50} 为8.95 μM 。

[0307] 实施例10

[0308] 合成N-(2-乙酰胺基乙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物14)

[0309]

化学式: $C_{23}H_{21}N_5O_2$

精确质量: 399.17

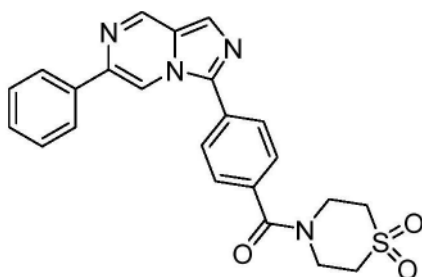
分子量: 399.45

[0310] 将4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(50.0mg,0.159mmol)和HATU(72.3mg,0.190mmol)在DMF(2.00mL)中的混合物搅拌10分钟,然后加入N-(2-氨基乙基)乙酰胺(17.8mg,0.174mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟,然后加入DIPEA(69.2 μ L,0.396mmol)并将反应搅拌过夜,之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物,用H₂O和盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱:硅胶,梯度为0-20% MeOH/EtOAc纯化,得到N-(2-乙酰胺基乙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(41.3mg,0.103mmol,65.2%产率),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.29(d,J=1.5Hz,1H),8.74(dd,J=1.6,1.0Hz,1H),8.67(t,J=5.6Hz,1H),8.15-8.03(m,7H),8.00(t,J=5.9Hz,1H),7.54-7.46(m,2H),7.46-7.38(m,1H),3.40-3.28(m,2H),3.28-3.19(m,2H),1.83(s,3H)。LCMS RT(方法1)=3.515min,m/z 400.1[M+H⁺]。

[0311] 实施例11

[0312] 合成(1,1-二氧化硫吗啉)(4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯基)甲酮(化合物15)

[0313]

化学式: $C_{23}H_{20}N_4O_3S$

精确质量: 432.13

分子量: 432.50

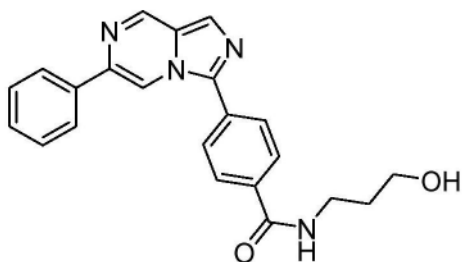
[0314] 将4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(50.0mg,0.159mmol)和HATU(72.3mg,0.190mmol)在DMF(2.00mL)中的混合物搅拌10分钟,然后加入硫吗啉1,1-二氧化物(21.4mg,0.159mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟,然后加入DIPEA(69.2 μ L,0.396mmol)并将反应搅拌过夜,之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物,用H₂O和盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物在EtOH中研磨,过滤并风干,得到(1,1-二氧化硫吗啉)(4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯基)甲酮(54.6mg,0.126mmol,80%产率),为淡金色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.15(d,J=1.6Hz,1H),8.44(dd,J=1.6,1.0Hz,1H),8.01-7.96(m,3H),7.92-7.86(m,2H),7.69-7.64(m,2H),7.53-7.47(m,2H),7.46-7.41(m,1H),4.16(s,4H),3.11(s,4H)。LCMS RT(方法1)=3.845min,m/z 433.1[M+H⁺]

⁺]

[0315] 实施例12

[0316] 合成N-(3-羟基丙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物16)

[0317]



化学式: $C_{22}H_{20}N_4O_2$

精确质量: 372.16

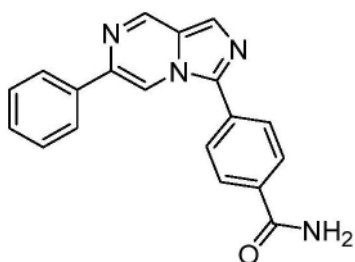
分子量: 372.43

[0318] 将4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(50.0mg, 0.159mmol)和HATU(72.3mg, 0.190mmol)在DMF(2.00mL)中的混合物搅拌10分钟, 然后加入3-氨基丙-1-醇(13.1mg, 0.174mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟, 然后加入DIPEA(69.2μL, 0.396mmol)并将反应搅拌过夜, 之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物, 用H₂O和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱: 硅胶, 梯度为0-20% MeOH/EtOAc纯化, 得到N-(3-羟基丙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(41.3mg, 0.111mmol, 69.9%产率), 为灰白色泡沫。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.29(d, J=1.5Hz, 1H), 8.74(dd, J=1.6, 1.0Hz, 1H), 8.60(t, J=5.6Hz, 1H), 8.15-8.00(m, 7H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.45-7.38(m, 1H), 4.49(t, J=5.2Hz, 1H), 3.49(td, J=6.3, 5.2Hz, 2H), 3.36(q, J=6.6Hz, 2H), 1.71(dq, J=7.6, 6.4Hz, 2H)。LCMS RT(方法1)=3.920min, m/z 373.1[M+H⁺]

[0319] 实施例13

[0320] 合成4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺

[0321]



化学式: $C_{19}H_{14}N_4O$

精确质量: 314.12

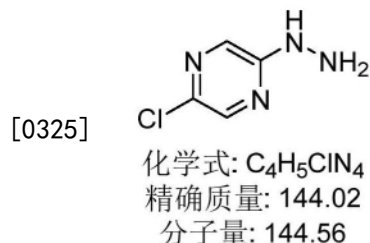
分子量: 314.35

[0322] 将4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(50.0mg, 0.159mmol)和HATU(72.3mg, 0.190mmol)在DMF(2.00mL)中的混合物搅拌10分钟, 然后加入7当量浓度(N)在MeOH中的氨(0.200mL, 1.40mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟, 然后加入DIPEA(0.069mL, 0.396mmol)并将反应搅拌过夜, 之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物, 用H₂O和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物在EtOH中研磨, 过滤并风干, 得到4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(25.0mg, 0.080mmol, 50.2%产率), 为

淡黄色-金色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.75 (dd, $J=1.6$, 0.9Hz, 1H), 8.15-8.03 (m, 8H), 7.49 (tq, $J=6.2, 1.4\text{Hz}$, 3H), 7.45-7.39 (m, 1H)。LCMS RT (方法1) = 4.038min, m/z 651.7 [$2\text{M}+\text{Na}^+$], 315.9 [$\text{M}+\text{H}^+$]。

[0323] 实施例14

[0324] 合成2-氯-5-胍基吡嗪



[0326] 将胍 (0.211mL, 6.71mmol) 添加到2,5-二氯吡嗪 (1.00g, 6.71mmol) 在EtOH (20.0mL) 中的溶液中。将所得反应混合物在80℃搅拌2小时,之后LC-MS分析显示完成。使反应混合物冷却至室温并沉淀产物。将混合物倒入冰 H_2O 中,剧烈搅拌5分钟,过滤,用 H_2O 冲洗并风干,得到2-氯-5-胍基吡嗪 (885mg, 6.12mmol, 91%产率),为白色粉末,其无需进一步纯化即可使用。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.32 (s, 2H)。

[0327] 实施例15

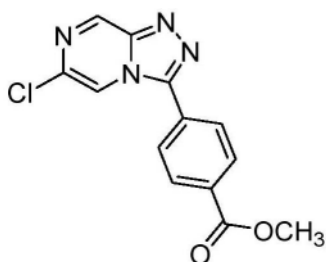
[0328] 合成4-(2-(5-氯吡嗪-2-基)胍-1-羰基)苯甲酸甲酯



[0330] 向2-氯-5-胍基吡嗪 (260mg, 1.80mmol)、4-(甲氧基羰基)苯甲酸 (405mg, 2.25mmol) 和DIPEA (0.942mL, 5.40mmol) 在DMF (5.00mL) 中的溶液中加入50%的丙基膦酸酐 (T3P) 在DMF (1.58mL, 2.70mmol) 中的溶液。将所得反应混合物在室温搅拌1小时,之后LC-MS分析显示完成。将反应混合物倒入冰 H_2O 中,搅拌10分钟,过滤收集产物,用 H_2O 充分冲洗并风干,得到4-(2-(5-氯吡嗪-2-基)胍-1-羰基)苯甲酸甲酯,为淡黄色固体,其无需进一步纯化即可使用。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.75 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.21 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 8.12-8.06 (m, 2H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.94 (d, $J=1.4\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H)。LCMS RT (方法2) = 2.784min, m/z 306.8 [M^+]。

[0331] 实施例16

[0332] 合成4-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)苯甲酸甲酯



[0333]

化学式: $C_{13}H_9ClN_4O_2$

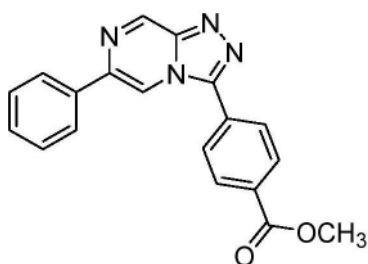
精确质量: 288.04

分子量: 288.69

[0334] 将全氯乙烷 (232mg, 0.978mmol) 添加到带有 4Å 分子筛 (MS) 的 4-(2-(5-氯吡嗪-2-基) 肼-1-羰基) 苯甲酸甲酯 (150mg, 0.489mmol)、三苯基膦 (257mg, 0.978mmol) 和 DIPEA (0.342mL, 1.96mmol) 在 ACN (5.00mL) 中的悬浮液中。将所得反应混合物在 80℃ 搅拌 2 小时, 之后 LCMS 分析显示完成。将反应混合物冷却至室温, 通过硅藻土过滤并将滤饼用 EtOAc 充分冲洗。将滤液减压浓缩并通过快速柱色谱: 硅胶, 梯度为 20-60% EtOAc/Hex 纯化残余物, 得到 4-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸甲酯 (105mg, 0.364mmol, 74.4% 产率)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.46 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H)。LCMS RT (方法2) = 2.972min, m/z 600.6 $[2M+Na^+]$, 289.9 $[M^+]$ 。

[0335] 实施例17

[0336] 合成 4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸甲酯



[0337]

化学式: $C_{19}H_{14}N_4O_2$

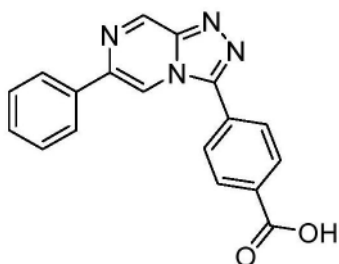
精确质量: 330.11

分子量: 330.35

[0338] 将 4-(6-氯-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸甲酯 (40.0mg, 0.139mmol)、苯基硼酸 (21.1mg, 0.173mmol)、XPhosPd(crotyl)Cl (4.67mg, 6.93 μ mol) 和 K_3PO_4 (58.8mg, 0.277mmol) 的混合物置于小瓶中并用 N_2 吹扫 2 分钟。添加 4:1 二噁烷: H_2O (2.50mL) 并继续脱气 2 分钟, 然后将反应容器置于 100℃ 的预热块中。在 100℃ 搅拌 30 分钟后, LCMS 分析显示完成。使反应混合物冷却至室温, 在盐水和 EtOAc 之间分配, 通过硅藻土过滤并分离各层。有机相用盐水洗涤, 经无水 $MgSO_4$ 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗品 4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸甲酯 (38.0mg, 0.115mmol, 83% 产率), 其无需进一步纯化即可使用。LCMS RT (方法2) = 3.319min, m/z 683.7 $[2M+Na^+]$ 。

[0339] 实施例18

[0340] 合成 4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸



[0341]

化学式: $C_{18}H_{12}N_4O_2$

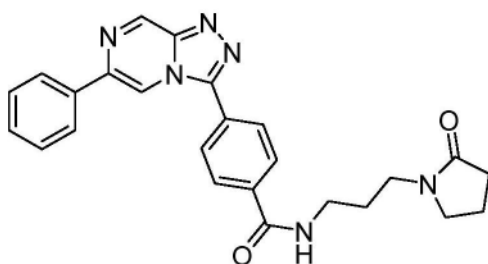
精确质量: 316.10

分子量: 316.32

[0342] 将2M氢氧化钠(1.00mL, 2.00mmol)添加到4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)苯甲酸甲酯(46.0mg, 0.139mmol)在EtOH(5.00mL)中的溶液中。将所得反应混合物在室温搅拌1小时,之后LCMS分析显示完成。将反应混合物浓缩成浆液,残余物在1M HCl和EtOAc之间分配,分离各层,有机相用盐水洗涤,经无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到粗品4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(44.0mg, 0.139mmol, 100%产率),其无需进一步纯化即可使用。LCMS RT(方法2) = 2.893min, m/z 317.0[M+H⁺]。

[0343] 实施例19

[0344] 合成N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物30)



[0345]

化学式: $C_{25}H_{24}N_6O_2$

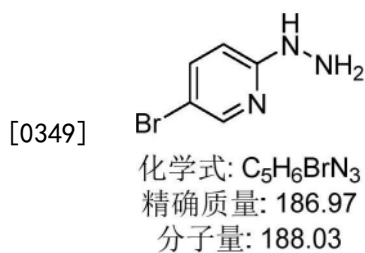
精确质量: 440.20

分子量: 440.51

[0346] 将4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(44.0mg, 0.139mmol)和HATU(63.5mg, 0.167mmol)在DMF(1.50mL)中的混合物搅拌10分钟,然后加入1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮(21.5 μ L, 0.153mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟,然后加入DIPEA(60.7 μ L, 0.348mmol)并将反应搅拌过夜,之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物,用 H_2O 和盐水洗涤,经无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱:硅胶,梯度为0-20% MeOH/EtOAc纯化,得到N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(24.0mg, 0.054mmol, 39.2%产率),为淡黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.63(d, J=1.6Hz, 1H), 8.92(d, J=1.6Hz, 1H), 8.68(t, J=5.7Hz, 1H), 8.20-8.15(m, 2H), 8.14-8.09(m, 4H), 7.56-7.50(m, 2H), 7.49-7.43(m, 1H), 3.37(t, J=7.1Hz, 2H), 3.32-3.23(m, 4H), 2.24(dd, J=8.3, 7.8Hz, 2H), 1.98-1.89(m, 2H), 1.75(p, J=7.0Hz, 2H)。LCMS RT(方法1) = 4.130min, m/z 882.3[2M+H⁺], 441.1[M+H⁺]。

[0347] 实施例20

[0348] 合成5-溴-2-胍基吡啶



[0350] 将5-溴-2-肼吡啶(1.00mL, 9.72mmol)和肼(1.52mL, 48.6mmol)在EtOH(10.0mL)中的溶液在100℃搅拌1小时,之后LCMS分析显示完成。将反应体积减半并使混合物冷却至室温,产物沉淀。将浆液倒入冰H₂O中并搅拌5分钟,过滤产物并用H₂O冲洗并风干,得到5-溴-2-肼基吡啶(1.60g, 8.51mmol, 88%产率),为灰白色蓬松固体,其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.02(dd, J=2.6, 0.7Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.58(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.69(dd, J=9.0, 0.7Hz, 1H), 4.15(s, 2H)。LCMS RT(方法2)=1.150min, m/z 189.3[M+H⁺]。

[0351] 实施例21

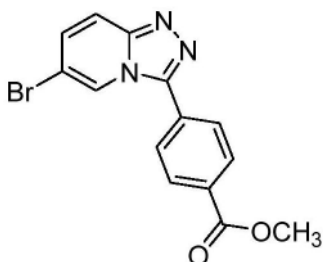
[0352] 合成4-(2-(5-溴吡啶-2-基)肼-1-羰基)苯甲酸甲酯



[0354] 向5-溴-2-肼基吡啶(500mg, 2.66mmol)、4-(甲氧基羰基)苯甲酸(599mg, 3.32mmol)和DIPEA(1.39mL, 7.98mmol)在DMF(5.00mL)中的溶液中加入50%的丙基膦酸酐(T3P)在DMF(2.33mL, 3.99mmol)中的溶液。将所得反应混合物在室温搅拌1小时,之后LCMS分析显示完成。将反应混合物倒入冰H₂O中,搅拌10分钟,过滤收集产物,用H₂O充分冲洗并风干,得到4-(2-(5-溴吡啶-2-基)肼-1-羰基)苯甲酸甲酯(906mg, 2.59mmol, 97%产率),为棕褐色固体,其无需进一步纯化即可使用。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ10.61(d, J=1.9Hz, 1H), 8.80(d, J=1.9Hz, 1H), 8.15(dd, J=2.5, 0.7Hz, 1H), 8.10-8.05(m, 2H), 8.05-8.00(m, 2H), 7.71(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 6.66(dd, J=8.9, 0.7Hz, 1H), 3.89(d, J=2.5Hz, 3H)。LCMS RT(方法2)=2.863min, m/z 352.3[M+H⁺]。

[0355] 实施例22

[0356] 合成4-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯



[0357]

化学式: $C_{14}H_{10}BrN_3O_2$

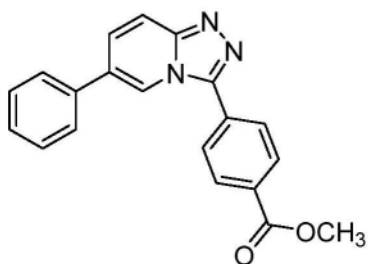
精确质量: 331.00

分子量: 332.16

[0358] 将全氯乙烷(946mg, 4.00mmol)添加到带有4Å MS的4-(2-(5-溴吡啶-2-基)胍-1-羰基)苯甲酸甲酯(700mg, 1.99mmol)、三苯基膦(1.05g, 4.00mmol)和DIPEA(1.39mL, 8.00mmol)在ACN(10.00mL)中的悬浮液中。将所得反应混合物在80℃搅拌2小时,之后LCMS分析显示完成。将反应混合物冷却至室温,通过硅藻土过滤并将滤饼用EtOAc充分冲洗。将滤液减压浓缩并通过快速柱色谱:硅胶,梯度为20-80%EtOAc/Hex纯化残余物,得到4-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(604mg, 1.818mmol, 91%产率)。LCMS RT(方法2)=3.004min, m/z 333.7[M+H⁺]。

[0359] 实施例23

[0360] 合成4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯



[0361]

化学式: $C_{20}H_{15}N_3O_2$

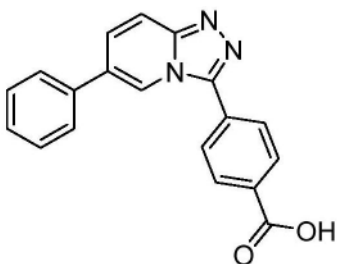
精确质量: 329.12

分子量: 329.36

[0362] 将4-(6-溴-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(300mg, 0.903mmol)、苯基硼酸(138mg, 1.13mmol)、XPhos Pd(crotyl)Cl(30.4mg, 0.045mmol)和K₃PO₄(383mg, 1.81mmol)的混合物置于小瓶中并用N₂吹扫2分钟。添加4:1二噁烷:H₂O(10.0mL)并继续脱气2分钟,然后将反应容器置于100℃的预热块中。在100℃搅拌30分钟后,LC-MS分析显示完成。使反应混合物冷却至室温,在盐水和EtOAc之间分配,通过硅藻土过滤并分离各层。有机相用盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱:硅胶,梯度为40-100%EtOAc/Hex纯化,得到4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(290mg, 0.880mmol, 97%产率),为灰白色固体。LCMS RT(方法2)=3.156min, m/z 330.1[M+H⁺]。

[0363] 实施例24

[0364] 合成4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸



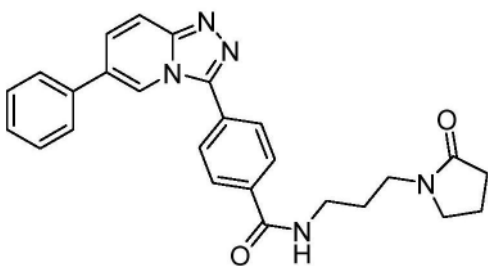
[0365]

化学式: $C_{19}H_{13}N_3O_2$
 精确质量: 315.10
 分子量: 315.33

[0366] 用2M氢氧化钠(2.00mL, 4.00mmol)处理4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(290mg, 0.880mmol)在EtOH(8.00mL)中的悬浮液。将所得反应混合物在室温搅拌30分钟,之后溶液变得澄清并且LCMS分析显示完成。将反应混合物浓缩成浆液并倒入冷的1M HCl溶液中并剧烈搅拌10分钟。过滤不溶产物,用H₂O冲洗并风干,得到4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸(248mg, 0.786mmol, 89%产率),为灰白色固体,其无需进一步纯化即可使用。LCMS RT(方法2)=2.956min, m/z 316.8[M+H⁺]。

[0367] 实施例25

[0368] 合成N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酰胺(化合物31)



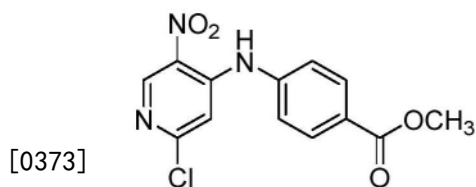
[0369]

化学式: $C_{26}H_{25}N_5O_2$
 精确质量: 439.20
 分子量: 439.52

[0370] 将4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酸(100mg, 0.317mmol)和HATU(145mg, 0.381mmol)在DMF(2.00mL)中的混合物搅拌10分钟,然后加入1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮(0.049mL, 0.349mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟,然后加入DIPEA(0.138mL, 0.793mmol)并将反应搅拌过夜,之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物,用H₂O和盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱:硅胶,梯度为0-30% MeOH/EtOAc纯化,得到N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基-[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶-3-基)苯甲酰胺(33.0mg, 0.075mmol, 23.68%产率),为白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.68-8.61(m, 2H), 8.14-8.10(m, 2H), 8.08(d, J=8.8Hz, 2H), 7.99(dd, J=9.6, 1.0Hz, 1H), 7.85-7.74(m, 3H), 7.54-7.48(m, 2H), 7.47-7.41(m, 1H), 3.40-3.34(m, 2H), 3.27(q, J=6.9Hz, 4H), 2.23(dd, J=8.6, 7.5Hz, 2H), 2.01-1.87(m, 2H), 1.74(p, J=7.0Hz, 2H)。LCMS RT(方法1)=4.071min, m/z 440.1[M+H⁺]。

[0371] 实施例26

[0372] 合成4-((2-氯-5-硝基吡啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯



化学式: $C_{13}H_{10}ClN_3O_4$

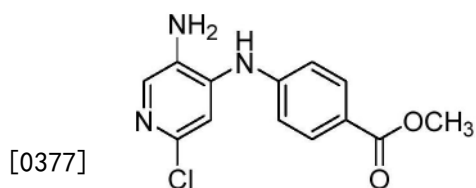
精确质量: 307.04

分子量: 307.69

[0374] 将2-氯-5-硝基吡啶-4-胺(200mg, 1.152mmol)、4-碘苯甲酸甲酯(302mg, 1.152mmol)、碘化亚铜(I)(32.9mg, 0.173mmol)和碳酸铯(563mg, 1.73mmol)的混合物置于小瓶中,密封并用 N_2 吹扫3分钟。添加DMF(4.00mL)并且通过鼓泡 N_2 通过混合物3分钟来净化反应混合物。将所得反应混合物置于120℃预热的反应块中并搅拌16小时,之后LCMS分析显示产物形成。将反应混合物在EtOAc和 H_2O 之间分配,通过硅藻土过滤,分离各层,有机相用盐水洗涤,经无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。粗残余物通过快速柱色谱:硅胶,梯度为10-30% EtOAc/Hex纯化,得到4-((2-氯-5-硝基吡啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(84.0mg, 0.273mmol, 23.69%产率)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。LCMS RT(方法2) = 3.334min, m/z 308.0 [$M+H^+$]。

[0375] 实施例27

[0376] 合成4-((5-氨基-2-氯吡啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯



化学式: $C_{13}H_{12}ClN_3O_2$

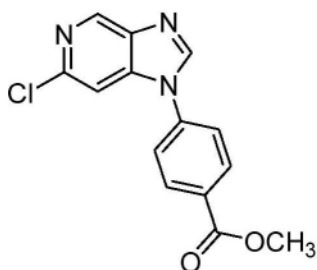
精确质量: 277.06

分子量: 277.71

[0378] 将4-((2-氯-5-硝基吡啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(80.0mg, 0.260mmol)、铁粉(72.6mg, 1.30mmol)和氯化铵(278mg, 5.20mmol)在1:1 EtOH- H_2O (10.0mL)中的混合物在70℃搅拌1小时,之后LCMS分析显示完成。使反应混合物冷却至室温并在盐水和EtOAc之间分配,通过硅藻土过滤并分离各层。有机相用盐水洗涤,经无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到粗品4-((5-氨基-2-氯吡啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(70.0mg, 0.252mmol, 97%产率),为棕褐色固体,其无需进一步纯化即可使用。LCMS RT(方法2) = 2.573min, m/z 278.0 [$M+H^+$]。

[0379] 实施例28

[0380] 合成4-(6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯



[0381]

化学式: $C_{14}H_{10}ClN_3O_2$

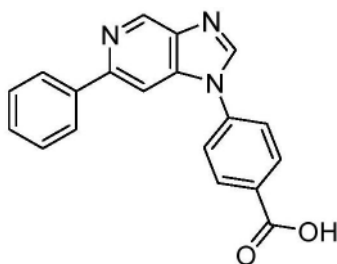
精确质量: 287.05

分子量: 287.70

[0382] 将4-((5-氨基-2-氯吡啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯(65.0mg, 0.234mmol)、原甲酸三乙酯(0.100mL, 0.601mmol)和催化性对甲苯磺酸(p-TsOH)(6.68mg, 0.035mmol)在THF(5.00mL)中的溶液在60℃搅拌过夜,之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物并用饱和NaHCO₃、盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗残余物通过快速柱色谱:硅胶,梯度为20-80%EtOAc/HEX纯化,得到4-(6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(41.0mg, 0.143mmol, 60.9%产率),为白色粉末。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.97(d, J=0.9Hz, 1H), 8.34-8.28(m, 2H), 8.22(s, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.54(d, J=0.9Hz, 1H), 4.00(s, 3H)。LCMS RT(方法2)=3.034min, m/z 287.8[M⁺]

[0383] 实施例29

[0384] 合成4-(6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲酸



[0385]

化学式: $C_{19}H_{13}N_3O_2$

精确质量: 315.10

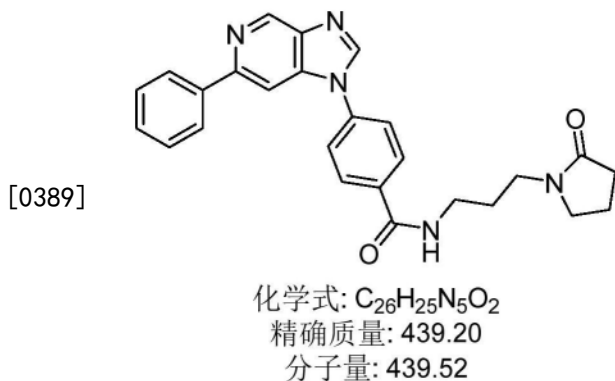
分子量: 315.33

[0386] 将4-(6-氯-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(35.0mg, 0.122mmol)、苯基硼酸(18.54mg, 0.152mmol)、XPhos Pd(crotyl)Cl(4.10mg, 6.08μmol)和K₃PO₄(51.6mg, 0.243mmol)的混合物置于小瓶中并用N₂吹扫2分钟。添加4:1二噁烷:H₂O(2.50mL)并继续脱气2分钟,然后将反应容器置于100℃的预热块中。在100℃搅拌30分钟后,LCMS分析显示完成。然后用2M氢氧化钠(0.500mL, 1.00mmol)处理反应混合物并在100℃继续搅拌30分钟,之后LCMS分析显示酯完全皂化。使反应混合物冷却至室温并用EtOAc和H₂O稀释。用AcOH将pH调节至~4-5,双相混合物通过硅藻土过滤,分离各层并用盐水洗涤有机相,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗品4-(6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲酸(35.0mg, 0.111mmol, 91%产率),其无需进一步纯化即可使用。LCMS RT(方法2)=2.601min, m/z 315.8[M⁺]

[0387] 实施例30

[0388] 合成N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-

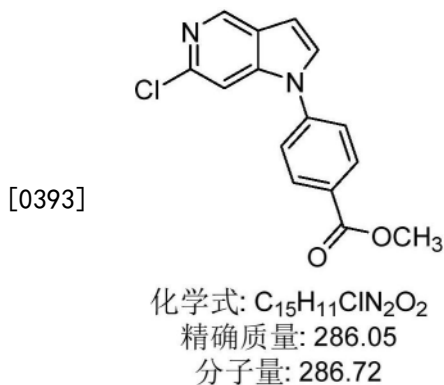
基) 苯甲酰胺 (化合物32)



[0390] 将4-(6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲酸(40.0mg, 0.127mmol)和HATU(57.9mg, 0.152mmol)在DMF(1.50mL)中的混合物搅拌10分钟, 然后加入1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮(19.57 μ L, 0.140mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟, 然后加入DIPEA(55.4 μ L, 0.317mmol)并将反应搅拌过夜, 之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物, 用H₂O和盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱: 硅胶, 梯度为0-20% MeOH/EtOAc纯化, 得到N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)苯甲酰胺(32.0mg, 0.073mmol, 57.4%产率), 为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.17(d, J=1.0Hz, 1H), 8.82(s, 1H), 8.65(t, J=5.7Hz, 1H), 8.19-8.08(m, 5H), 7.97-7.88(m, 2H), 7.51-7.44(m, 2H), 7.43-7.37(m, 1H), 3.37(t, J=7.0Hz, 2H), 3.28(dt, J=15.9, 6.9Hz, 4H), 2.24(dd, J=8.6, 7.4Hz, 2H), 1.94(ddd, J=15.4, 13.1, 6.4Hz, 2H), 1.75(p, J=7.1Hz, 2H)。LCMS RT(方法1)=3.523min, m/z 440.8[M+H⁺]。

[0391] 实施例31

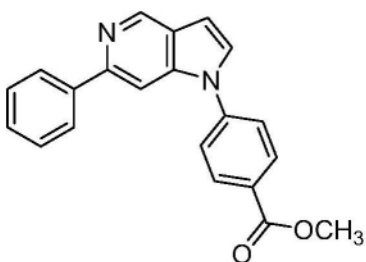
[0392] 合成4-(6-氯-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯



[0394] 将6-氯-1H-吡咯[3,2-c]吡啶(200mg, 1.31mmol)、4-碘苯甲酸甲酯(343mg, 1.31mmol)、碘化亚铜(I)(37.4mg, 0.197mmol)和碳酸铯(641mg, 1.97mmol)的混合物置于小瓶中, 密封并用N₂吹扫3分钟。添加DMF(4.00mL)并且通过鼓泡N₂通过混合物3分钟来净化反应混合物。将所得反应混合物置于120℃预热的反应块中并搅拌16小时, 之后LCMS分析显示产物形成。将反应混合物在EtOAc和H₂O之间分配, 通过硅藻土过滤, 分离各层, 有机相用盐水洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。粗残余物通过快速柱色谱: 硅胶, 梯度为5-35% EtOAc/Hex纯化, 得到4-(6-氯-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(213mg, 0.743mmol, 56.7%产率)。LCMS RT(方法2)=3.247min, m/z 287.0[M+H⁺]。

[0395] 实施例32

[0396] 合成4-(6-苯基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯



[0397]

化学式: $C_{21}H_{16}N_2O_2$

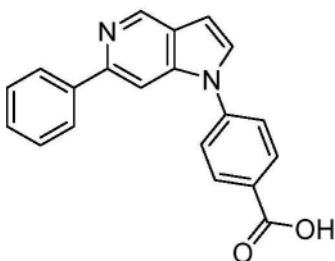
精确质量: 328.12

分子量: 328.37

[0398] 将4-(6-氯-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(100mg, 0.349mmol)、苯基硼酸(53.2mg, 0.436mmol)、XPhosPd(crotlyl)Cl(11.75mg, 0.017mmol)和 K_3PO_4 (148mg, 0.698mmol)的混合物置于小瓶中并用 N_2 吹扫2分钟。添加4:1二噁烷: H_2O (2.50mL)并继续脱气2分钟,然后将反应容器置于100℃的预热块中。在100℃搅拌30分钟后,LCMS分析显示完成。使反应混合物冷却至室温,在盐水和EtOAc之间分配,通过硅藻土过滤并分离各层。有机相用盐水洗涤,经无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩。粗产物通过快速柱色谱:硅胶,梯度为10-35%EtOAc/Hex纯化,得到4-(6-苯基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(110mg, 0.335mmol, 96%产率)。LCMS RT(方法2)=2.795min, m/z 329.1 $[M+H]^+$ 。

[0399] 实施例33

[0400] 合成4-(6-苯基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸



[0401]

化学式: $C_{20}H_{14}N_2O_2$

精确质量: 314.11

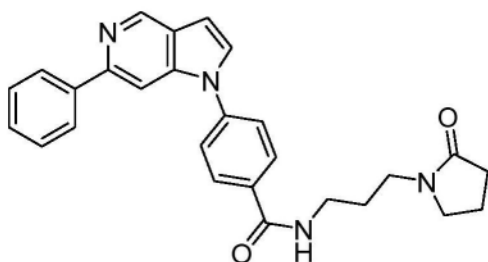
分子量: 314.34

[0402] 将2M氢氧化钠(2.00mL, 4.00mmol)添加到4-(6-苯基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸甲酯(100mg, 0.305mmol)在EtOH(5.00mL)中的溶液中。将所得反应混合物在室温搅拌2小时,之后LCMS分析显示完成。将反应混合物浓缩成浆液,残余物在1M HCl和EtOAc之间分配,分离各层,有机相用盐水洗涤,经无水 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩,得到粗品4-(6-苯基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸(55.0mg, 0.175mmol, 57.5%产率),其无需进一步纯化即可使用。LCMS RT(方法2)=2.664min, m/z 314.9 $[M]^+$ 。

[0403] 实施例34

[0404] 合成N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酰胺(化合物33)

[0405]

化学式: $C_{27}H_{26}N_4O_2$

精确质量: 438.21

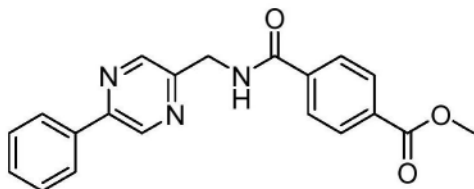
分子量: 438.53

[0406] 将4-(6-苯基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酸(25.0mg,0.080mmol)和HATU(36.3mg,0.095mmol)在DMF(1.50mL)中的混合物搅拌10分钟,然后加入1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮(12.3 μ L,0.087mmol)。将得到的反应混合物搅拌20分钟,然后加入DIPEA(34.7 μ L,0.199mmol)并将反应搅拌过夜,之后LCMS分析显示完成。用EtOAc稀释反应混合物,用H₂O和盐水洗涤,经无水MgSO₄干燥,过滤并浓缩。残余物通过快速柱色谱:硅胶,梯度为0-20% MeOH/EtOAc纯化,得到N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基-1H-吡咯[3,2-c]吡啶-1-基)苯甲酰胺(17.0mg,0.039mmol,48.7%产率),为灰白色固体。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04(s,1H),8.62(t,J=5.6Hz,1H),8.10(t,J=7.4Hz,4H),8.02(s,1H),7.88(d,J=3.4Hz,1H),7.83(d,J=8.4Hz,2H),7.46(t,J=7.5Hz,2H),7.37(t,J=7.2Hz,1H),6.93(d,J=3.3Hz,1H),3.37(t,J=7.0Hz,2H),3.27(q,J=7.1,6.6Hz,4H),2.23(t,J=8.1Hz,2H),1.93(p,J=7.5Hz,2H),1.74(p,J=7.1Hz,2H)。LCMS RT(方法1)=3.521min,m/z 439.1[M+H⁺]。

[0407] 实施例35

[0408] 合成4-(((5-苯基吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯甲酸甲酯

[0409]

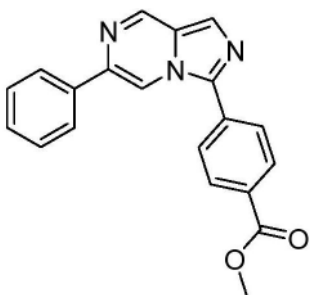


[0410] 由(5-苯基吡嗪-2-基)甲胺(关键有机物)(3.3g,17.82mmol)、4-(甲氧基羰基)苯甲酸(3.53g,19.60mmol)、HOBt(3.55g,23.16mmol)、DIPEA(9.33mL,53.4mmol)在DMF(100mL)中组成的非均相溶液在N₂下于65℃搅拌1分钟。向溶液中加入EDC(4.10g,21.38mmol)。将溶液在N₂下于65℃搅拌2.5小时。将溶液冷却至室温。向溶液中加入水(500mL)。将溶液冷却18小时。过滤溶液。将固体用水(3x)洗涤,在空气中,然后在真空中干燥,得到所需化合物(5.4g,87%)。(LCMS,ESI pos.)计算的C₂₀H₁₇N₃O₃:348.4(M+H),测量的:348.1。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.43(t,J=5.7Hz,1H),9.23(d,J=1.5Hz,1H),8.76(d,J=1.5Hz,1H),8.19-8.14(m,2H),8.13-8.05(m,4H),7.61-7.50(m,3H),4.72(d,J=5.7Hz,2H),3.93(s,3H)。

[0411] 实施例36

[0412] 合成4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸甲酯

[0413]

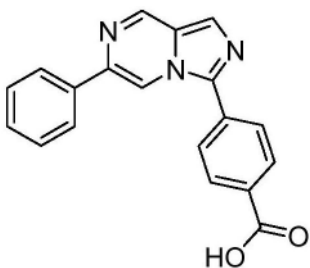


[0414] 4-(((5-苯基吡嗪-2-基)甲基)氨基甲酰基)苯甲酸甲酯(2.5g, 7.7mmol)和吡啶(3.49ml, 43.2mmol)在DCE(72.0ml)中的非均相溶液用POCl₃(28.8ml)在1分钟内逐滴处理。将非均相溶液在70℃在N₂下搅拌。将溶液在70℃搅拌5小时。将反应冷却至室温。将溶液冷却(冰浴)。向溶液中缓慢加入MeOH(10ml)。将溶液浓缩至小体积,使用梯度硅胶色谱(5% EtOAc/己烷至100% EtOAc,历时20分钟)进行色谱分离。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(1.8g, 76%)。(LCMS, ESI pos.) 计算的C₂₀H₁₅N₃O₂: 330.4 (M+H), 测量的: 330.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.82 (t, J=1.3Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.1Hz, 4H), 8.15-8.08 (m, 3H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.49-7.42 (m, 1H), 3.95 (d, J=1.2Hz, 3H)。

[0415] 实施例37

[0416] 合成4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸

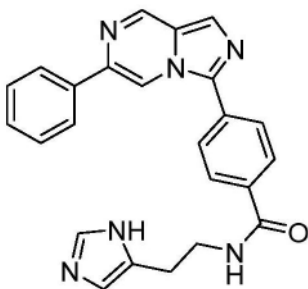
[0417]



[0418] 向4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸甲酯(1.8g, 5.47mmol)在MeOH/THF 1:1 (40ml)中的溶液中加入氢氧化钠(10.93ml, 10.93mmol)。将溶液在室温下在N₂下搅拌。3小时后,将反应溶液浓缩至小体积。使用冰/水浴冷却溶液。使用1N HCl(缓慢添加)将pH值调节至2(石蕊)。将该溶液置于冰箱中过夜。过滤溶液。用水洗涤固体(3x)。将固体在空气中,然后在真空中干燥,得到所需产物(1.0g, 58%)。(LCMS, ESI pos.) 计算的C₁₉H₁₃N₃O₂: 316.3 (M+H), 测量的: 316.1。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.23 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.07 (m, J=21.4Hz, 7H), 7.43 (m, J=23.8Hz, 3H)。

[0419] 实施例38

[0420] 合成N-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物1)



[0422] 用DIPEA (1.108ml, 6.34mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸 (1g, 3.17mmol) 在DMF (10.57ml) 中的溶液。向溶液中加入HATU (1.326g, 3.49mmol)。将溶液在室温在N₂下搅拌。30分钟后, 向溶液中加入组胺 (0.388g, 3.49mmol)。将反应溶液在室温在N₂下搅拌18小时。向反应溶液中加入1N NaOH (1.9mmol)。30分钟后将溶液浓缩至小体积。溶液在EtOAc和水之间分配。分离EtOAc层并依次用水 (2x)、盐水 (1x) 洗涤, 经无水MgSO₄干燥, 过滤并浓缩。使用C18反相色谱对残余物进行色谱分离, 得到所需化合物 (0.7g, 54%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的C₂₄H₂₀N₆O: 409.5 (M+H), 测量的: 409.2。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.87 (s, 1H), 9.33 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.84-8.71 (m, 2H), 8.22-8.03 (m, 7H), 7.69-7.40 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 3.57 (td, J=7.5, 5.5Hz, 2H), 2.83 (s, 2H)。

[0423] 图15显示化合物1的IC₅₀为2.86μM。

[0424] 如图10A至10C和表1所示,当使用口服和腹腔内注射两种途径施用时,不同浓度的化合物1在血浆、肝脏和胰腺显示出优异的PK曲线。

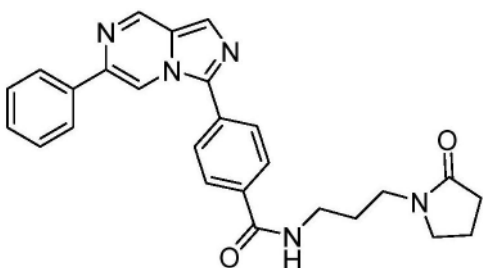
[0425] 表1

[0426]	化合物	化合物 1	化合物 1
	样本	血浆	血浆
	途径	IP (腹腔内)	PO (经口，口服)
	剂量(mg/kg)	20	30
	时间(h)	μM	μM
	0.157	7.89	0.011
	0.5	7.60	0.016
	1.0	11.10	0.023
	1.5	12.75	0.190
	2.0	5.84	0.163
	4.0	3.02	0.011
7.0	0.54	N/A	

[0427] 实施例39

[0428] 合成N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物28)

[0429]

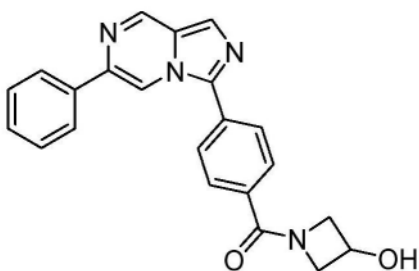


[0430] 用DIPEA(0.282ml, 1.617mmol)处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.255g, 0.809mmol)和HATU(0.369g, 0.970mmol)在DMF(2.70ml)中的溶液。将溶液在室温在N₂下搅拌。20分钟后,向该溶液中加入1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮(0.126g, 0.890mmol)在DMF(0.1ml)中的溶液。将反应溶液在室温在N₂下搅拌。18小时后,将反应溶液引入C18柱(15.5g, 用水平衡)并使用梯度(0-30%CH₃CN, 20分钟)纯化,得到所需化合物(0.142g, 40%)。(LCMS, ESI pos.) 计算的C₂₆H₂₅N₅O₂: 440.5 (M+H), 测量的: 440.2。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.79 (t, J=1.3Hz, 1H), 8.66 (t, J=5.7Hz, 1H), 8.19-8.05 (m, 7H), 7.53 (dd, J=8.3, 6.6Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 3.41 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.32 (dt, J=14.0, 6.9Hz, 4H), 2.27 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.78 (p, J=7.1Hz, 2H)。

[0431] 实施例40

[0432] 合成(3-羟基氮杂环丁-1-基)(4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯基)甲酮(化合物17)

[0433]

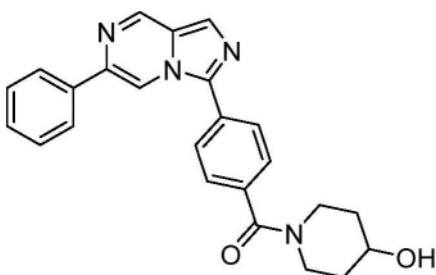


[0434] 用DIPEA(0.033ml, 0.190mmol)处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.05g, 0.159mmol)和HATU(0.066g, 0.174mmol)在DMF(0.317ml)中的溶液。10分钟后,将氮杂环丁-3-醇(0.012g, 0.159mmol)加入溶液中。将溶液在室温搅拌过夜。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10%MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.04g, 68%)。(LCMS, ESI pos.) 计算的C₂₂H₁₈N₄O₂: 371.4 (M+H), 测量的: 371.2。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.81-8.76 (m, 1H), 8.57 (dd, J=8.4, 1.4Hz), 8.16-8.06 (m, 4H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.57 (d, J=5.1Hz, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 1.29 (td, J=7.1, 5.1Hz, 3H)。

[0435] 实施例41

[0436] 合成(4-羟基哌啶-1-基)(4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯基)甲酮(化合物18)

[0437]

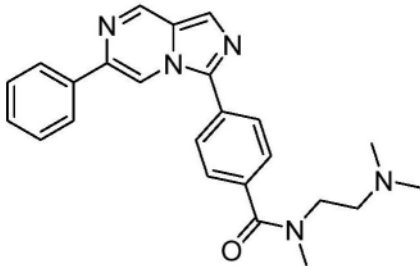


[0438] 用DIPEA (0.033ml, 0.190mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸 (0.05g, 0.159mmol) 和HATU (0.066g, 0.174mmol) 在DMF (0.5ml) 中的溶液。将溶液在室温搅拌10分钟。向溶液中添加哌啶-4-醇 (0.016g, 0.159mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度 (EtOAc至10%MeOH/EtOAc) 进行洗脱。合并所需级分, 浓缩并真空干燥, 得到所需化合物 (0.03g, 48%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{24}H_{22}N_4O_2$: 399.5 (M+H), 测量的: 399.2。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.32 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.80 (t, J=1.2Hz, 1H), 8.16-8.05 (m, 5H), 7.70-7.58 (m, 2H), 7.58-7.42 (m, 3H), 4.86 (s, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.44 (s, 3H)。

[0439] 实施例42

[0440] 合成N-(2-(二甲基氨基)乙基)-N-甲基-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺 (化合物19)

[0441]

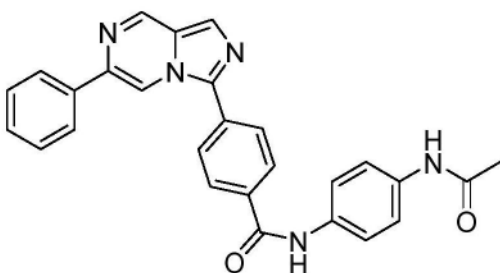


[0442] 用DIPEA (0.033ml, 0.190mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸 (0.05g, 0.159mmol) 和HATU (0.066g, 0.174mmol) 在DMF (0.5ml) 中的溶液。10分钟后加入N1, N1, N2-三甲基乙烷-1,2-二胺 (0.021ml, 0.159mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度 (EtOAc至10%MeOH/EtOAc) 进行洗脱。合并所需级分, 浓缩并真空干燥, 得到所需化合物 (0.03g, 47%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{24}H_{25}N_5O$: 400.5 (M+H), 测量的: 400.2。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.10 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.41 (t, J=1.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.87 (td, J=6.1, 2.8Hz, 4H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.40 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.09 (d, J=29.0Hz, 3H), 2.67-2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0443] 实施例43

[0444] 合成N-(4-乙酰胺基苯基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺 (化合物5)

[0445]



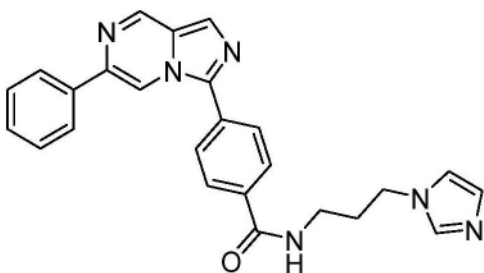
[0446] 用DIPEA (0.033ml, 0.190mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸 (0.05g, 0.159mmol) 和HATU (0.066g, 0.174mmol) 在DMF (0.5ml) 中的溶液。10分钟后, 将N-(4-氨基苯基) 乙酰胺 (0.024g, 0.159mmol) 加入溶液中。将溶液在室温搅拌。18小时后, 将溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度 (EtOAc至10%MeOH/EtOAc) 进行洗脱。合并所需级分, 浓缩并真空干燥, 得到所需化合物 (0.04g, 56%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{27}H_{21}N_5O_2$: 448.5 (M+H), 测量的: 448.2。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.10 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.41 (t, J=1.2Hz, 1H), 7.93 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.87 (td, J=6.1, 2.8Hz, 4H), 7.66-7.59 (m, 2H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.40 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.09 (d, J=29.0Hz, 3H), 2.67-2.38 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.10 (s, 3H)。

[0447] 图5显示化合物5的IC₅₀为7.36 μ M。

[0448] 实施例44

[0449] 合成N-(3-(1H-咪唑-1-基) 丙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酰胺 (化合物6)

[0450]



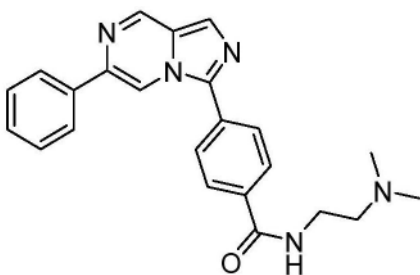
[0451] 用DIPEA (0.033ml, 0.190mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸 (0.05g, 0.159mmol) 和HATU (0.066g, 0.174mmol) 在DMF (0.5ml) 中的溶液。将溶液搅拌15分钟。向溶液中添加3-(1H-咪唑-1-基) 丙-1-胺 (0.020g, 0.159mmol)。将溶液在室温搅拌。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度 (EtOAc至10%MeOH/EtOAc) 进行洗脱。合并所需级分, 浓缩并真空干燥, 得到所需化合物 (0.03g, 45%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{25}H_{22}N_6O$: 423.5 (M+H), 测量的: 423.1。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.11 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.43 (dd, J=1.6, 0.9Hz, 1H), 7.93 (s, 5H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.51 (t, J=1.1Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.06 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.98 (t, J=1.3Hz, 1H), 6.60-6.49 (m, 1H), 4.09 (dt, J=11.4, 7.0Hz, 2H), 3.51 (q, J=6.5Hz, 2H), 2.15 (p, J=6.8Hz, 2H)。

[0452] 图6显示化合物6的IC₅₀为3.85 μ M。

[0453] 实施例45

[0454] 合成N-(2-(二甲基氨基) 乙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酰胺 (化合物7)

[0455]



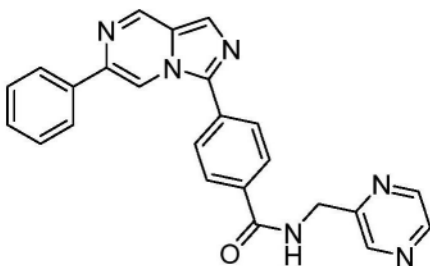
[0456] 用DIPEA (0.033ml, 0.190mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸 (0.05g, 0.159mmol) 和HATU (0.066g, 0.174mmol) 在DMF (0.5ml) 中的溶液。向溶液中添加N1, N1-二甲基乙烷-1,2-二胺 (0.017ml, 0.159mmol)。将溶液在室温搅拌过夜。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度 (EtOAc至10% MeOH/EtOAc) 进行洗脱。合并所需级分, 浓缩并真空干燥, 得到所需化合物 (0.045g, 74%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{23}H_{23}N_5O$: 386.5 (M+H), 测量的: 385.9。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.11 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J=1.7$, 0.9Hz, 1H), 8.00 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.61-3.51 (m, 2H), 2.54 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.28 (s, 6H)。

[0457] 图7显示化合物7的IC₅₀为3.13 μ M。

[0458] 实施例46

[0459] 合成4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-(吡嗪-2-基甲基) 苯甲酰胺 (化合物 20)

[0460]

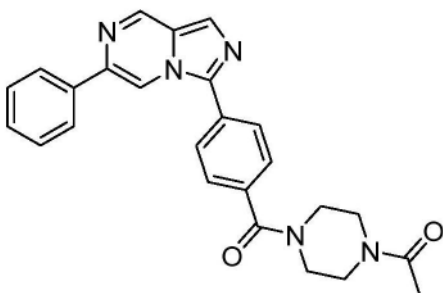


[0461] 用DIPEA (0.033ml, 0.190mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酸 (0.05g, 0.159mmol) 和HATU (0.066g, 0.174mmol) 在DMF (0.5ml) 中的溶液。向溶液中添加吡嗪-2-基甲胺 (0.017g, 0.159mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度 (EtOAc至10% MeOH/EtOAc) 进行洗脱。合并所需级分, 浓缩并真空干燥, 得到所需化合物 (0.045g, 74%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{24}H_{18}N_6O$: 407.5 (M+H), 测量的: 407.2。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.10 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 8.56-8.48 (m, 2H), 8.42 (t, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.96-7.90 (m, 3H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.53 (t, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 4.84 (d, $J=5.1$ Hz, 2H)。

[0462] 实施例47

[0463] 合成1-(4-(4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 乙-1-酮 (化合物21)

[0464]

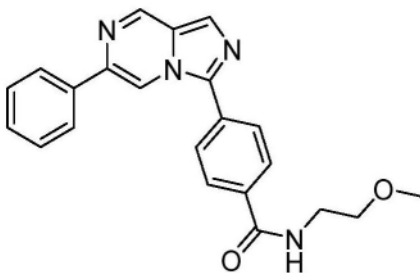


[0465] 用1-(哌嗪-1-基)乙-1-酮(0.020g,0.159mmol)处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.05g,0.159mmol)和HATU(0.066g,0.174mmol)在DMF(0.5ml)中的溶液。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10%MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.045g,74%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{25}H_{23}N_5O_2$:426.5(M+H),测量的:426.1。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.12(d,J=1.6Hz,1H),8.49-8.36(m,1H),7.96-7.90(m,3H),7.90-7.84(m,2H),7.65-7.60(m,2H),7.51-7.44(m,2H),7.44-7.38(m,1H),3.93-3.33(m,8H),2.13(s,3H)。

[0466] 实施例48

[0467] 合成N-(2-甲氧基乙基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物22)

[0468]

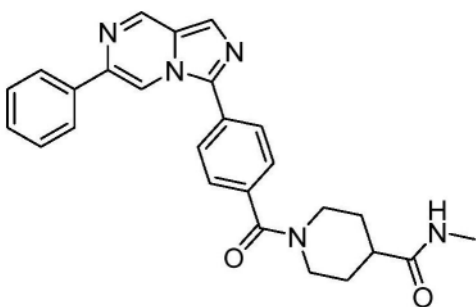


[0469] 用DIPEA(0.033ml,0.190mmol)处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.05g,0.159mmol)和HATU(0.066g,0.174mmol)在DMF(0.5ml)中的溶液。将溶液搅拌15分钟。向溶液中添加2-甲氧基乙-1-胺(0.014ml,0.159mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10%MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.040g,68%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{22}H_{20}N_4O_2$:373.4(M+H),测量的:372.9。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.12(d,J=1.6Hz,1H),8.44(t,J=1.2Hz,1H),8.02-7.92(m,5H),7.90-7.85(m,2H),7.47(dd,J=8.3,6.5Hz,2H),7.44-7.38(m,1H),6.60(s,1H),3.69(q,J=5.2Hz,2H),3.59(t,J=5.0Hz,2H),3.40(s,3H)。

[0470] 实施例49

[0471] 合成N-甲基-1-(4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰基)哌啶-4-甲酰胺(化合物23)

[0472]

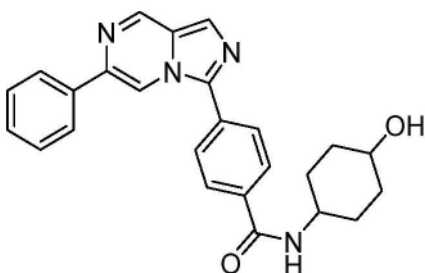


[0473] 用DIPEA (0.033ml, 0.190mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸 (0.05g, 0.159mmol) 和HATU (0.066g, 0.174mmol) 在DMF (0.5ml) 中的溶液。将溶液在室温搅拌15分钟。将N-甲基哌啶-4-甲酰胺 (0.023g, 0.159mmol) 加入溶液中。将反应溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度 (EtOAc至10%MeOH/EtOAc) 进行洗脱。合并所需级分, 浓缩并真空干燥, 得到所需化合物 (0.033g, 47%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{26}H_{25}N_5O_2$: 440.5 (M+H), 测量的: 439.9。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.08 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.39 (p, J=0.7Hz, 1H), 7.90 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.88-7.80 (m, 4H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.44 (dd, J=8.3, 6.5Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 5.84 (q, J=4.9Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.17-2.81 (m, 2H), 2.78 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.35 (tt, J=11.1, 4.1Hz, 1H), 1.83 (d, J=51.1Hz, 4H)。

[0474] 实施例50

[0475] 合成N-(4-羟基环己基)-4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺 (化合物24)

[0476]

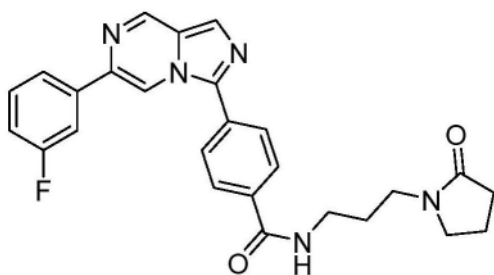


[0477] 用DIPEA (0.033ml, 0.190mmol) 处理4-(6-苯基咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸 (0.05g, 0.159mmol) 和HATU (0.066g, 0.174mmol) 在DMF (0.5ml) 中的溶液。将溶液在室温搅拌。10分钟后加入4-氨基环己烷-1-醇 (0.018g, 0.159mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度 (EtOAc至10%MeOH/EtOAc) 进行洗脱。合并所需级分, 浓缩并真空干燥, 得到所需化合物 (0.032g, 49%)。 (LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{25}H_{24}N_4O_2$: 413.5 (M+H), 测量的: 412.9。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.11 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.42 (t, J=1.3Hz, 1H), 7.94 (dd, J=3.4, 1.1Hz, 5H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 1H), 6.00 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.00 (tdt, J=11.5, 8.0, 4.1Hz, 1H), 3.66 (tt, J=10.3, 4.1Hz, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.04 (dd, J=12.0, 3.8Hz, 2H), 1.58-1.41 (m, 2H), 1.34 (qd, J=12.8, 3.1Hz, 2H)。

[0478] 实施例51

[0479] 合成4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)苯甲酰胺 (化合物29)

[0480]

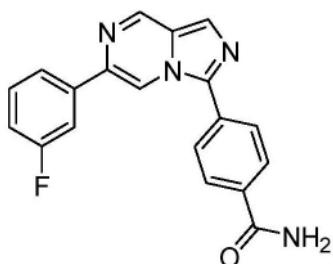


[0481] 用DIPEA(0.014ml,0.079mmol)处理4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.022g,0.066mmol)和HATU(0.028g,0.073mmol)在DMF(0.220ml)中的混合物。将溶液在室温搅拌。10分钟后,加入1-(3-氨基丙基)吡咯烷-2-酮(9.39mg,0.066mmol)。将溶液在室温搅拌。将溶液在室温搅拌3小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10%MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.007g,23%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{26}H_{24}FN_5O_2$:458.5(M+H),测量的:458.1。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.11(d,J=1.6Hz,1H),8.46(t,J=1.3Hz,1H),8.24-8.14(m,2H),8.06(t,J=6.4Hz,1H),8.02-7.91(m,3H),7.72-7.60(m,2H),7.43(td,J=8.2,5.9Hz,1H),7.10(tdd,J=8.3,2.6,1.0Hz,1H),3.46(ddt,J=9.2,6.1,2.9Hz,6H),2.57-2.42(m,2H),2.23-2.05(m,2H),1.90-1.77(m,2H)。

[0482] 实施例52

[0483] 合成4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物8)

[0484]



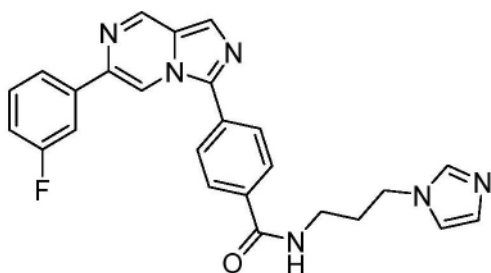
[0485] 用DIPEA(0.013ml,0.072mmol)处理4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.02g,0.060mmol)和HATU(0.025g,0.066mmol)在DMF(0.200ml)中的混合物。将溶液在室温搅拌10分钟。向溶液中添加氨(8.57 μ l,0.060mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。过滤溶液。用EtOAc/MeOH 1:1研磨固体。将溶液倒出。将固体真空干燥,得到所需化合物(7.7mg,39%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{19}H_{13}FN_4O$:333.3(M+H),测量的:333.1。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.96(t,J=1.2Hz,1H),8.38(d,J=1.5Hz,1H),7.90(d,J=8.1Hz,2H),7.82(d,J=1.0Hz,1H),7.74(d,J=8.1Hz,1H),7.70(d,J=5.7Hz),7.53-7.47(m,2H),7.20(td,J=7.9,5.8Hz,1H),6.91-6.82(m,1H),6.76(s,1H)。

[0486] 图20显示化合物8的IC₅₀为0.45 μ M。

[0487] 实施例53

[0488] 合成N-(3-(1H-咪唑-1-基)丙基)-4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物25)

[0489]

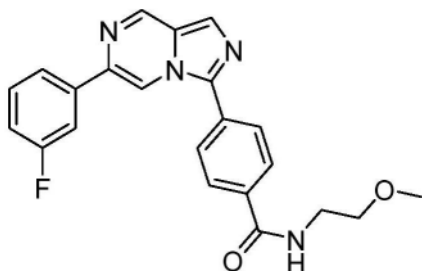


[0490] 用DIPEA(0.013ml,0.072mmol)处理4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.02g,0.060mmol)和HATU(0.025g,0.066mmol)在DMF(0.200ml)中的溶液。将溶液在室温搅拌10分钟。向溶液中添加3-(1H-咪唑-1-基)丙-1-胺(7.51mg,0.060mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10%MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.005g,19%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{25}H_{21}FN_6O$:441.5(M+H),测量的:441.1。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.08(t, $J=1.2$ Hz,1H),8.40(dt, $J=1.6,1.0$ Hz,1H),8.02(dd, $J=7.5,1.3$ Hz,2H),7.99-7.85(m,4H),7.78(s,1H),7.61(dt, $J=8.8,1.6$ Hz,2H),7.48-7.36(m,1H),7.09(tdd, $J=6.4,2.9,1.5$ Hz,2H),7.01(s,1H),4.20-4.05(m,2H),3.51(q, $J=6.4$ Hz,2H),2.18(p, $J=6.6$ Hz,2H)。

[0491] 实施例54

[0492] 合成4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-(2-甲氧基乙基)苯甲酰胺(化合物13)

[0493]

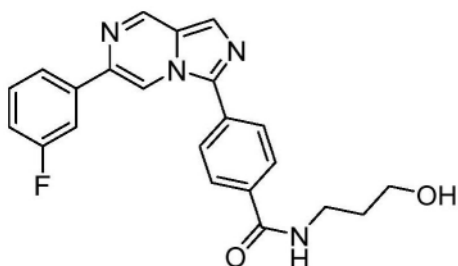


[0494] 用DIPEA(0.013ml,0.072mmol)处理4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.02g,0.060mmol)和HATU(0.025g,0.066mmol)在DMF(0.200ml)中的溶液。将溶液在室温搅拌10分钟。向溶液中添加2-甲氧基乙-1-胺(5.22 μ l,0.060mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10%MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.009g,39%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{22}H_{19}FN_4O_2$:391.4(M+H),测量的:391.2。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.12(d, $J=1.6$ Hz,1H),8.44(dd, $J=1.6,1.0$ Hz,1H),8.04-7.97(m,3H),7.97-7.88(m,2H),7.67-7.59(m,2H),7.43(td, $J=8.2,6.0$ Hz,1H),7.16-7.05(m,1H),6.60(s,1H),3.69(td, $J=5.6,4.3$ Hz,2H),3.63-3.55(m,2H),3.40(d, $J=0.9$ Hz,3H)。

[0495] 实施例55

[0496] 合成4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)-N-(3-羟基丙基)苯甲酰胺(化合物9)

[0497]



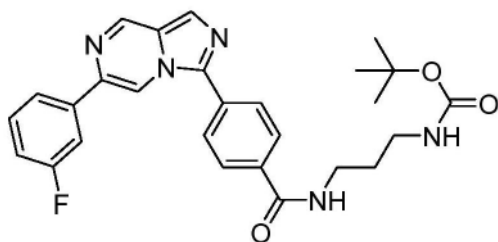
[0498] 用DIPEA(0.013ml,0.072mmol)处理4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.02g,0.060mmol)和HATU(0.025g,0.066mmol)在DMF(0.200ml)中的混合物。将溶液在室温搅拌10分钟。向溶液中添加3-氨基丙-1-醇(4.56 μ l,0.060mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10%MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.002g,9%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{22}H_{19}FN_4O_2$:391.4(M+H),测量的:391.2。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.14(d,J=1.6Hz,1H),8.43(t,J=1.3Hz,1H),8.04-7.97(m,3H),7.97-7.89(m,2H),7.68-7.59(m,2H),7.43(td,J=8.2,5.9Hz,1H),7.15-7.06(m,1H),6.96(d,J=10.7Hz,1H),3.78(t,J=5.5Hz,2H),3.68(q,J=6.0Hz,2H),1.85(p,J=5.6Hz,2H)。

[0499] 图21显示化合物9的IC₅₀为0.73 μ M。

[0500] 实施例56

[0501] 合成(3-(4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺)丙基)氨基甲酸叔丁酯(化合物12)

[0502]

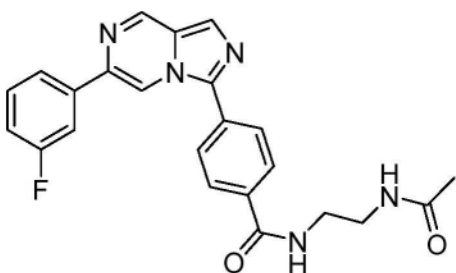


[0503] 用DIPEA(0.013ml,0.072mmol)处理4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酸(0.02g,0.060mmol)和HATU(0.025g,0.066mmol)在DMF(0.200ml)中的混合物。将溶液在室温搅拌10分钟。向溶液中添加(3-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯(10.45mg,0.060mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10%MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.002g,7%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{27}H_{28}FN_5O_3$:490.6(M+H),测量的:490.3。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.10(d,J=1.6Hz,1H),8.45(t,J=1.3Hz,1H),8.08(d,J=8.1Hz,2H),7.97-7.90(m,3H),7.68-7.61(m,2H),7.51(d,J=12.0Hz,1H),7.42(td,J=8.2,6.0Hz,1H),7.09(tdd,J=8.3,2.5,1.1Hz,1H),4.86(s,1H),3.54(q,J=6.1Hz,2H),3.28(q,J=6.4Hz,2H),1.74(p,J=6.1Hz,2H),1.45(s,9H)。

[0504] 实施例57

[0505] 合成N-(2-乙酰胺基乙基)-4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基)苯甲酰胺(化合物10)

[0506]



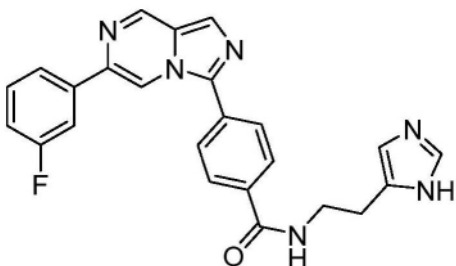
[0507] 用DIPEA(0.013ml,0.072mmol)处理4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯甲酸(0.02g,0.060mmol)和HATU(0.025g,0.066mmol)在DMF(0.200ml)中的溶液。将溶液在室温搅拌。10分钟后,该溶液用N-(2-氨基乙基)乙酰胺(6.13mg,0.060mmol)处理。将溶液在室温搅拌。过滤溶液。用EtOAc/MeOH1:1研磨固体。将溶液倒出。将固体真空干燥,得到所需化合物(2.4mg,10%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{23}H_{20}FN_5O_2$:418.4(M+H),测量的:417.8。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.19(d,J=1.5Hz,1H),8.43-8.39(m,1H),8.26(s,1H),8.11-8.05(m,2H),7.90(d,J=8.1Hz,2H),7.64-7.52(m,3H),7.40-7.33(m,1H),7.04(td,J=8.4,2.2Hz,1H),3.51(d,J=5.7Hz,2H),3.39(d,J=8.1Hz,2H),1.96-1.91(m,3H)。

[0508] 图22显示化合物10的IC₅₀为5.45 μ M。

[0509] 实施例58

[0510] 合成N-(2-(1H-咪唑-5-基)乙基)-4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯甲酰胺(化合物11)

[0511]



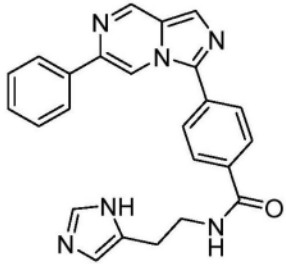
[0512] 用DIPEA(0.025ml,0.144mmol)处理4-(6-(3-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯甲酸(0.04g,0.120mmol)和HATU(0.050g,0.132mmol)在DMF(0.400ml)中的混合物。将溶液在室温搅拌10分钟。向溶液中添加2-(1H-咪唑-5-基)乙-1-胺(0.013g,0.120mmol)。将溶液在室温搅拌18小时。将该溶液引入用EtOAc平衡的24g硅胶柱中。用梯度(EtOAc至10% MeOH/EtOAc)进行洗脱。合并所需级分,浓缩并真空干燥,得到所需化合物(0.005g,10%)。(LCMS,ESI pos.)计算的 $C_{24}H_{19}FN_6O$:427.5(M+H),测量的:427.1。 1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 9.33(d,J=1.5Hz,1H),8.87(t,J=1.3Hz,1H),8.78(t,J=5.6Hz,1H),8.52(dd,J=4.3,1.4Hz,1H),8.34(dd,J=8.4,1.4Hz,1H),8.18-8.06(m,4H),8.01-7.93(m,1H),7.66(d,J=1.3Hz,1H),7.57(td,J=8.2,6.2Hz,1H),7.34(dd,J=8.4,4.3Hz,1H),7.29(ddd,J=10.4,8.1,2.6Hz,1H),6.91(s,1H),3.58(td,J=7.4,5.5Hz,1H),2.84(t,J=7.4Hz,1H)。

[0513] 实施例59.酶测定

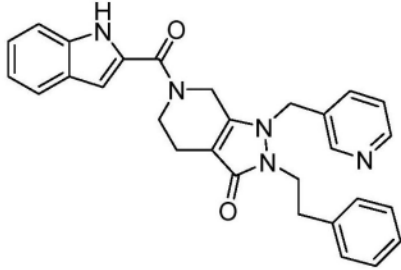
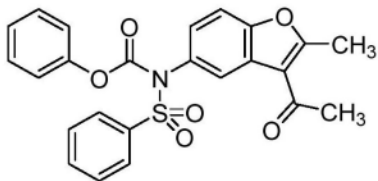
[0514] 测定在96孔黑色实心底板中进行,最终测定体积为100 μ L。如表2所示,化合物1-3显示了激活CD206并选择性靶向M2巨噬细胞的IC₅₀值。

[0515] 表2

[0516]

化合物	IC ₅₀ (μM)	M2 选择性	
化合物 1 	2.86	是	(LCMS, ESI pos.) 计算的 C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O: 409.5 (M + H), 测量的: 409.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.87 (s, 1H), 9.33 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.84 – 8.71 (m, 2H), 8.22 – 8.03 (m, 7H), 7.69 – 7.40 (m, 4H), 6.90 (s, 1H), 3.57 (td, <i>J</i> = 7.5, 5.5 Hz, 2H),

[0517]

			2.83 (s, 2H)。
化合物 2 	4.591	是	LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{29}H_{27}N_5O_2$: 478.6 (M + H), 测量的: 478.1 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 (dq, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (dq, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 7H), 7.11 (ddd, J = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.98 – 6.91 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86 (s, 3H), 3.93 (dd, J = 16.7, 9.1 Hz, 5H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 1H)。
化合物 3 	3.879	是	(LCMS, ESI pos.) 计算的 $C_{24}H_{19}NO_6S$: 450.5 (M + H), 测量的: 450.0 1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 – 8.03 (m, 2H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 3H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 1H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H)。

[0518] 图1A-1C显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了分别通过化合物1-3降低M2巨噬细胞活力确定的选择性抗M2巨噬细胞活性。

[0519] 当重组CD206与化合物1一起孵育时,电子显微镜研究表明化合物1与CD206结合并诱导受体的构象转换。图11A和11B阐明了当与化合物1一起孵育时CD206上的构象变化。

[0520] 与M2巨噬细胞选择性合成肽RP-182的活性相似,化合物1-3的抗M2巨噬细胞活性也是CD206依赖性的。图2A-2C显示了相对细胞活力百分比与对数摩尔浓度的关系图,阐明了化合物1-3的巨噬细胞活性分别是CD206依赖性的。

[0521] 实施例60. 基于细胞的测定

[0522] 基于细胞的2HG定量测定在96孔透明板中进行,最终测定体积为100 μ L。

[0523] 在使用M1和M2巨噬细胞的两个体外模型中研究了吞噬、自噬和细胞凋亡的诱导。首先在骨髓衍生巨噬细胞(BMDM)体外模型中,化合物1显示出在M2巨噬细胞中诱导吞噬、自噬和细胞凋亡的优异选择性,但在M1巨噬细胞中没有。图12A至12E阐明了这种选择性。在RAW264.7细胞体外模型中,化合物1也显示出在M2巨噬细胞中诱导吞噬、自噬和细胞凋亡的优异选择性,但在M1巨噬细胞中没有。图13A至13C阐明了这种选择性

[0524] 化合物1选择性地增加M2巨噬细胞中的癌细胞吞噬,但在M1巨噬细胞中没有。图14A至14B阐明了对M2巨噬细胞的这种选择性。此外,如图16所示,化合物1在吞噬的诱导中表现出全剂量反应。

[0525] 如图8所示,与M1样巨噬细胞相比,化合物1在源自健康志愿者的人CD206^高M2巨噬细胞中具有活性。用一组CD206阴性对照细胞系的筛选显示化合物1的活性对CD206^高M2巨噬细胞具有选择性(图9A)。在树突细胞DC2.4活力(图9B)、成纤维细胞HTT活力(图9C)、RAW细胞活力(图9D)和KPC活力(图9E)中观察到类似的选择性。

[0526] 图14A显示了相对定量荧光图,以指示由化合物1诱导的M2巨噬细胞中癌细胞吞噬的选择性诱导,阐明了化合物1增加M2巨噬细胞中的癌细胞吞噬但在M1巨噬细胞中没有。

[0527] 图14B显示了相对定量荧光图,以指示由化合物28诱导的M2巨噬细胞中癌细胞吞噬的选择性诱导,阐明了化合物28增加M2巨噬细胞中的癌细胞吞噬但在M1巨噬细胞中没有。

[0528] 图17显示了用媒介物、20 μ M化合物1和20 μ M化合物2处理2小时的鼠M2巨噬细胞的定量流式细胞术测量的M1标志物的阳性细胞分数百分比图,阐明了在M2巨噬细胞中M1标志物的诱导。

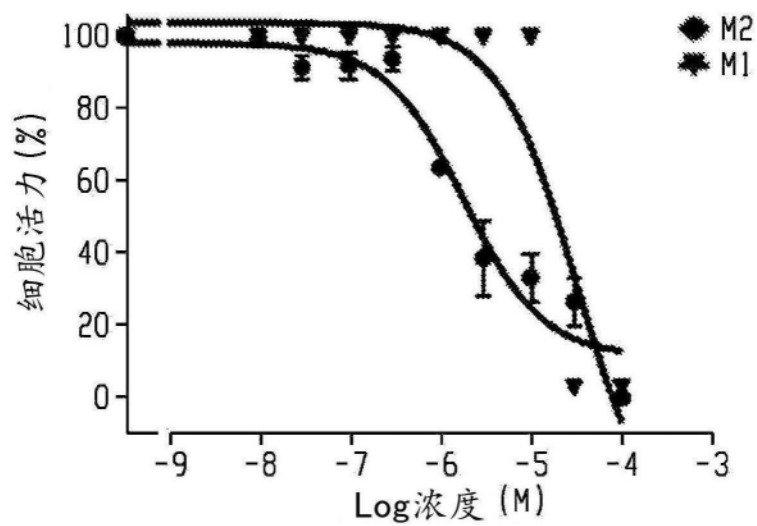


图1A

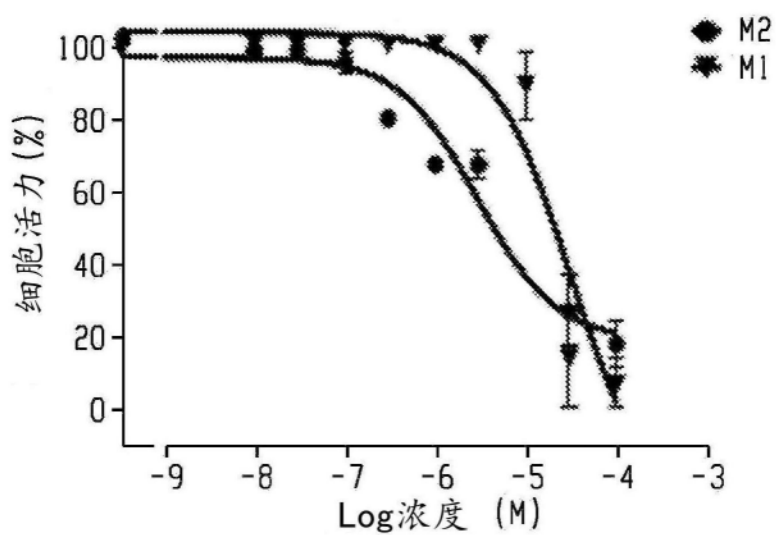


图1B

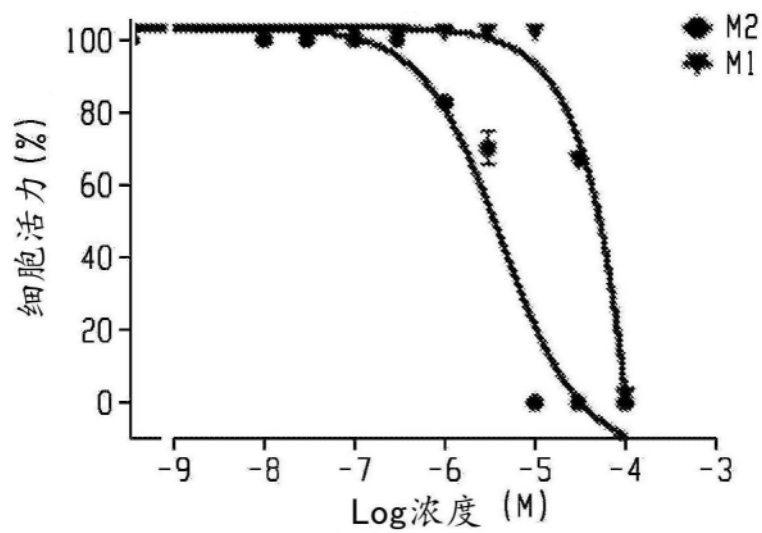


图1C

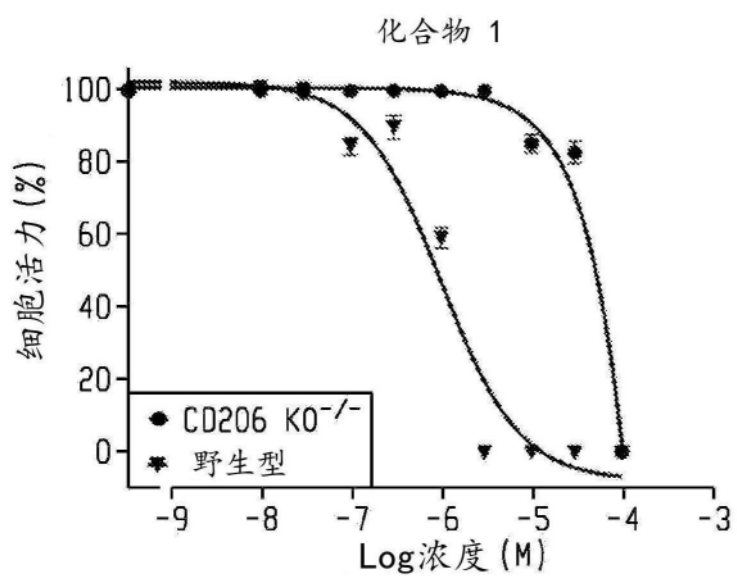


图2A

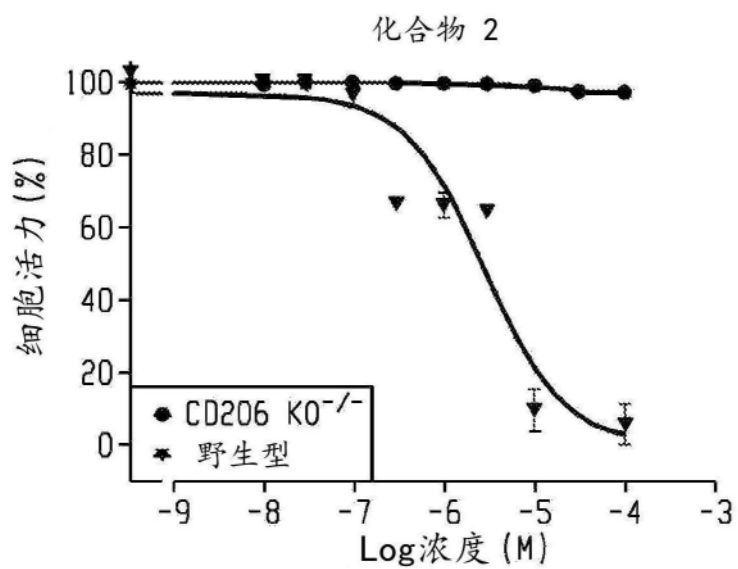


图2B

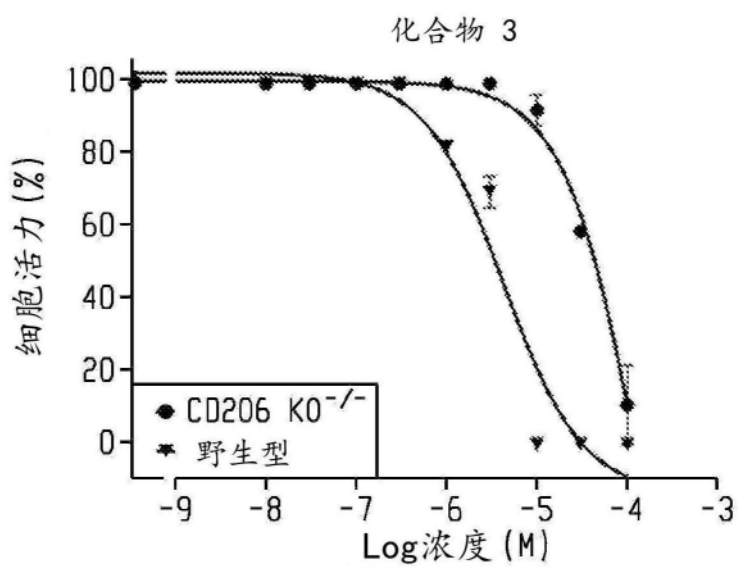


图2C

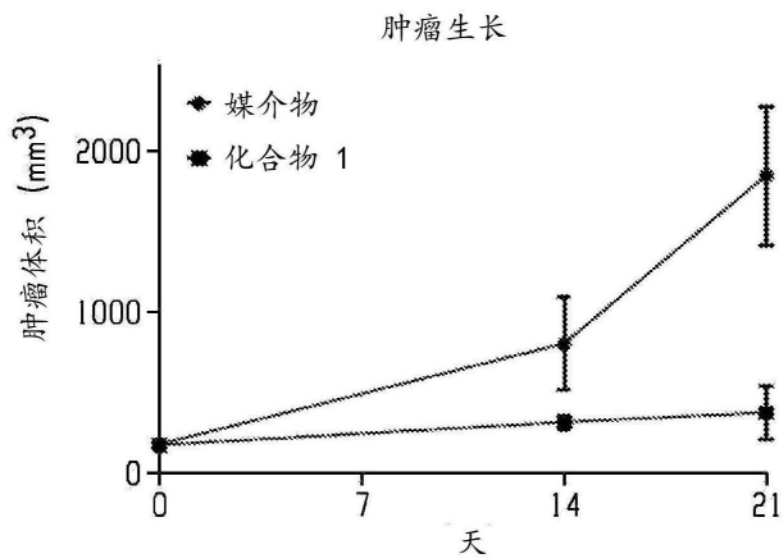


图3A

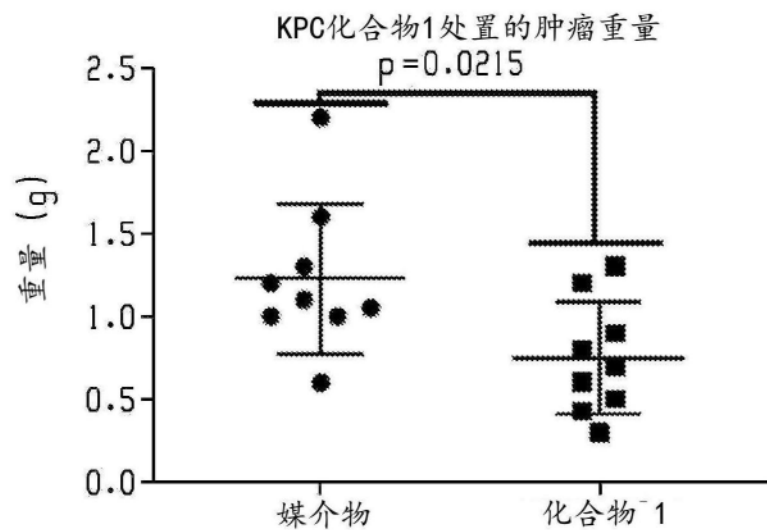


图3B

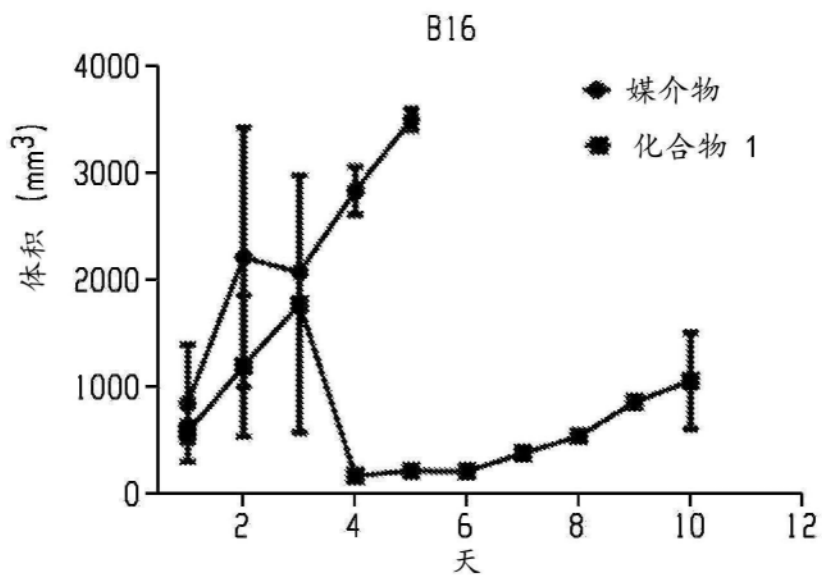


图3C

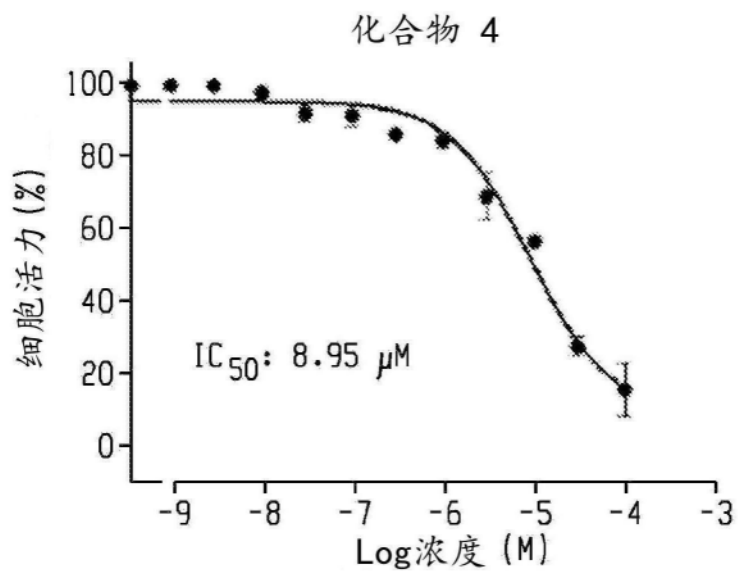


图4

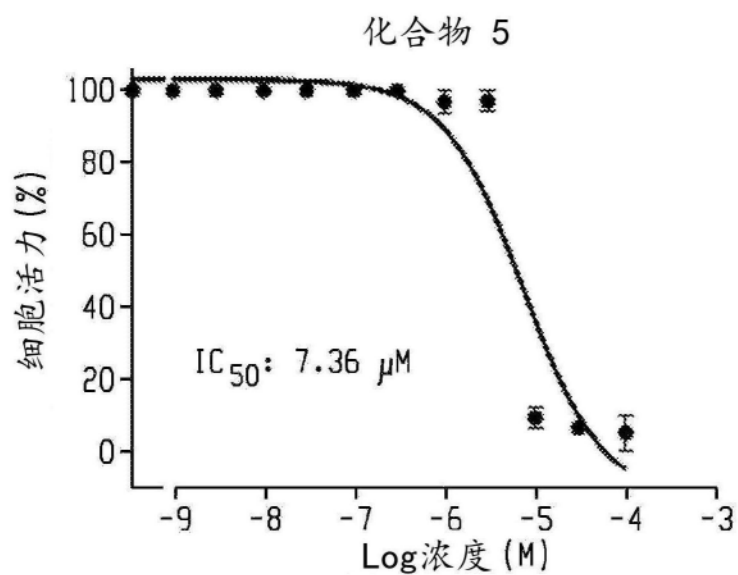


图5

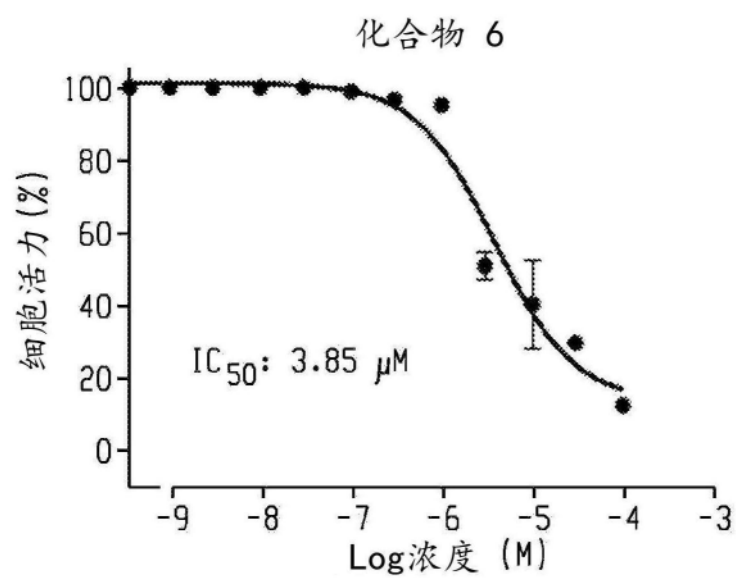


图6

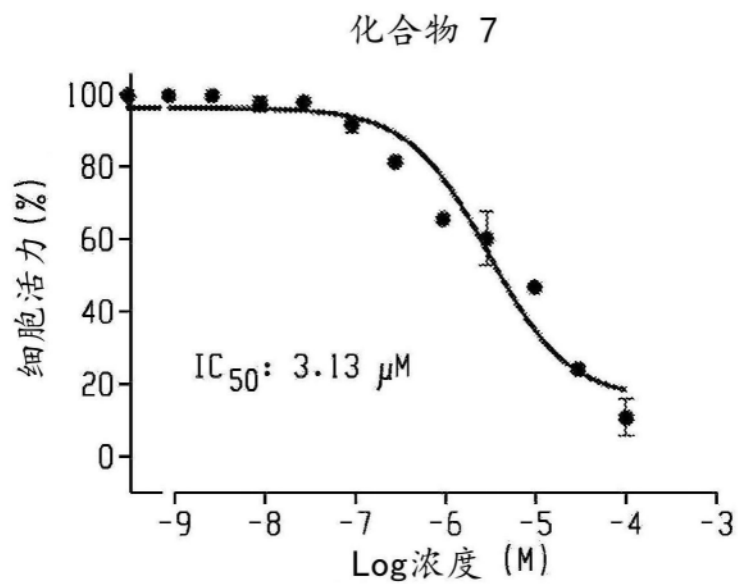


图7

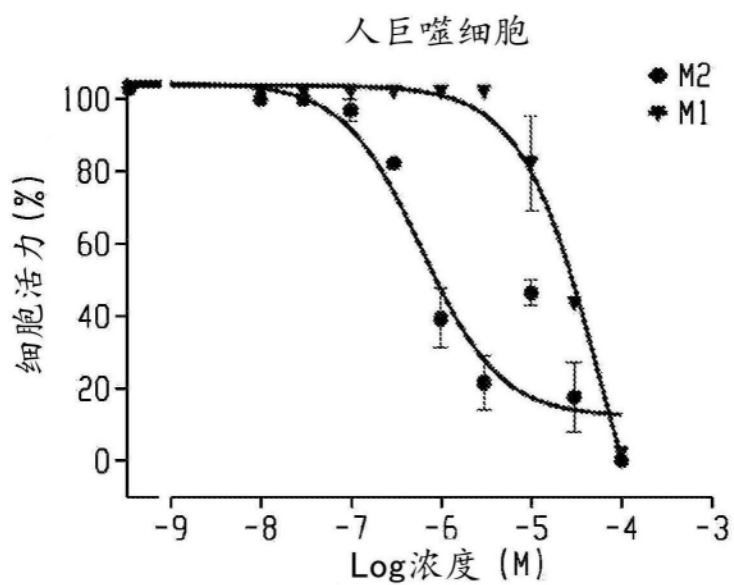


图8

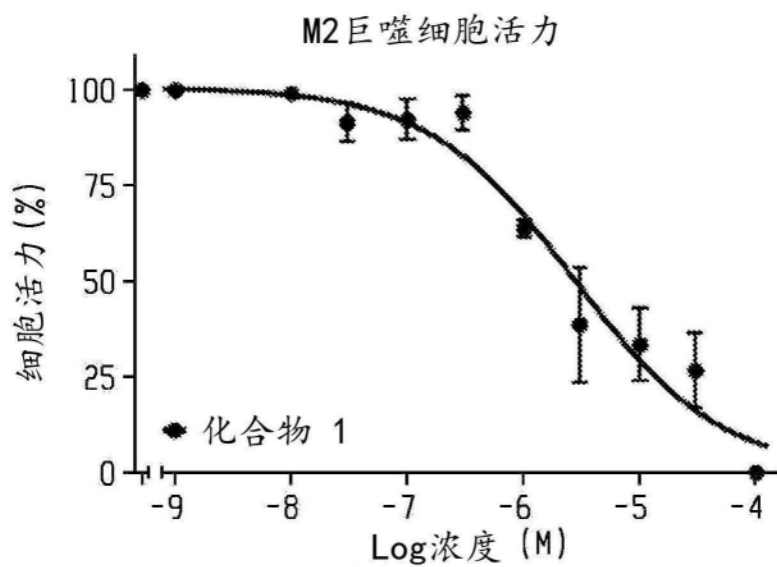


图9A

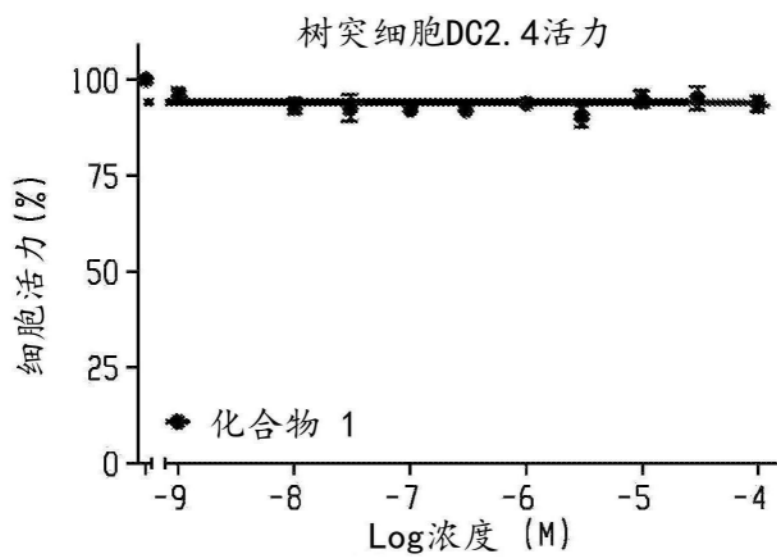


图9B

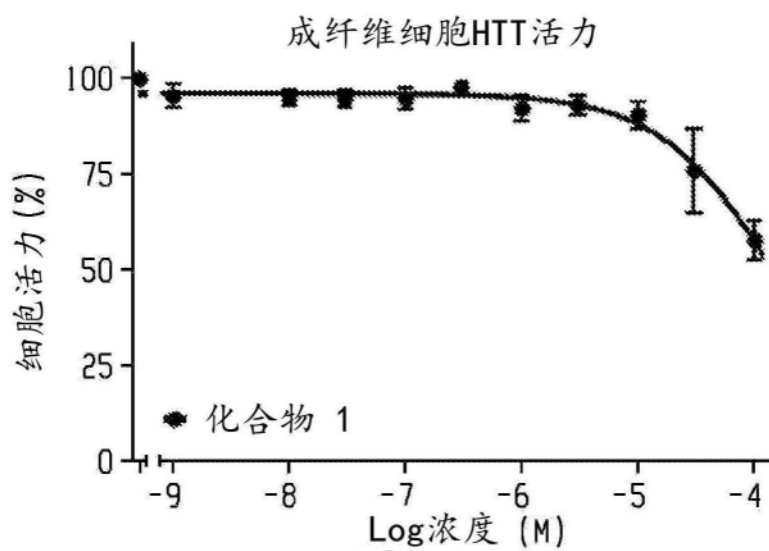


图9C

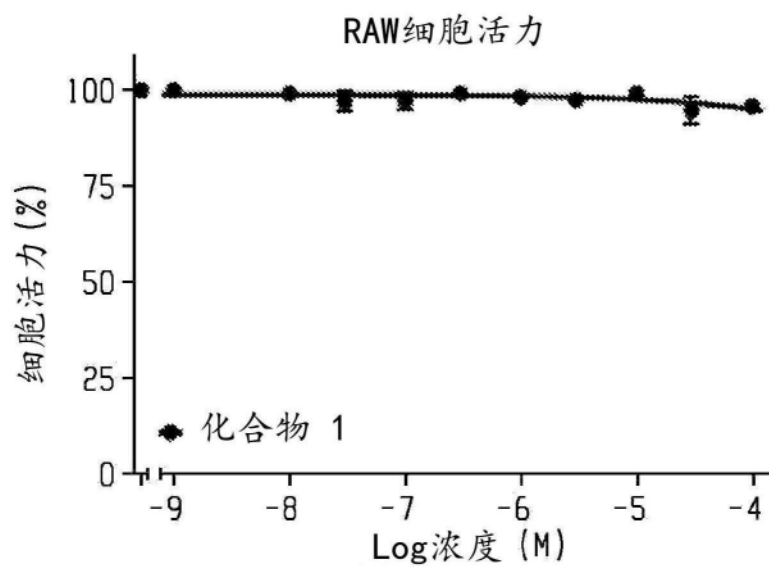


图9D

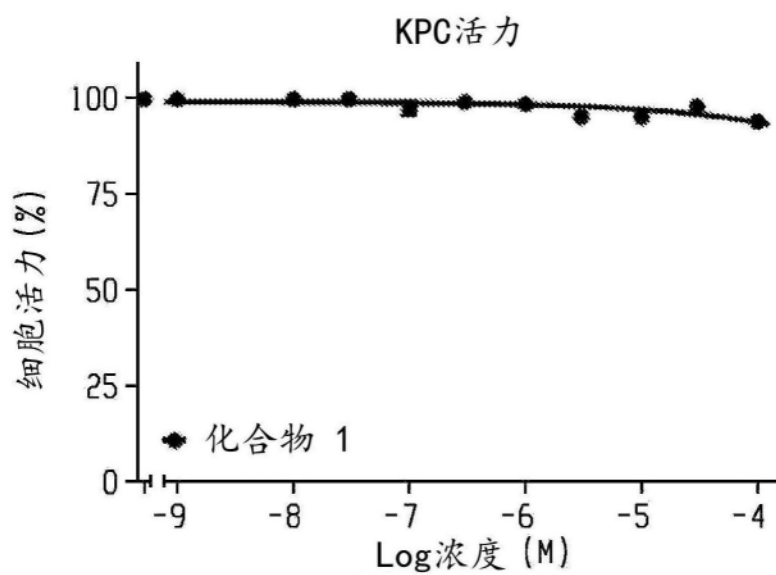


图9E

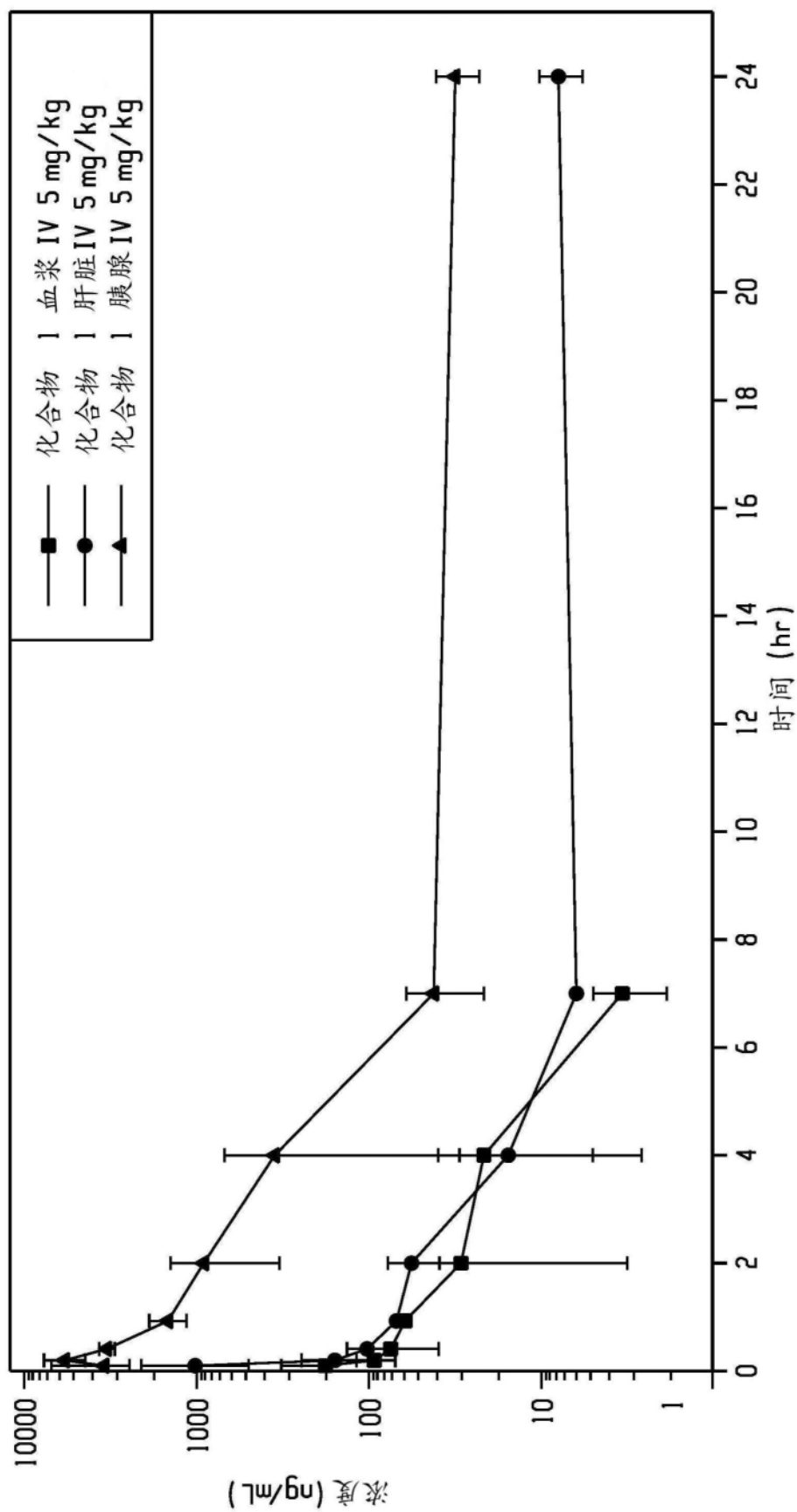


图10A

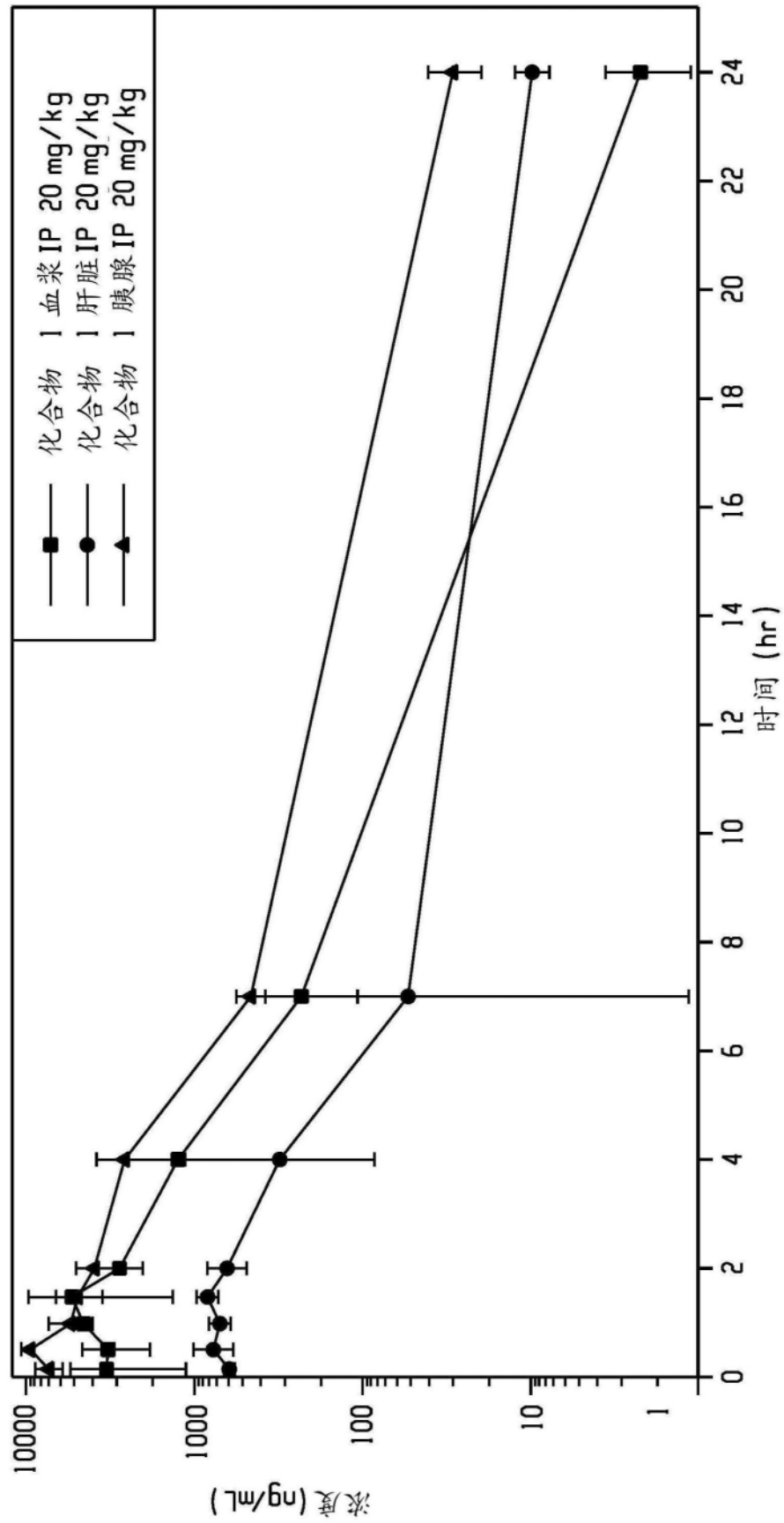


图10B

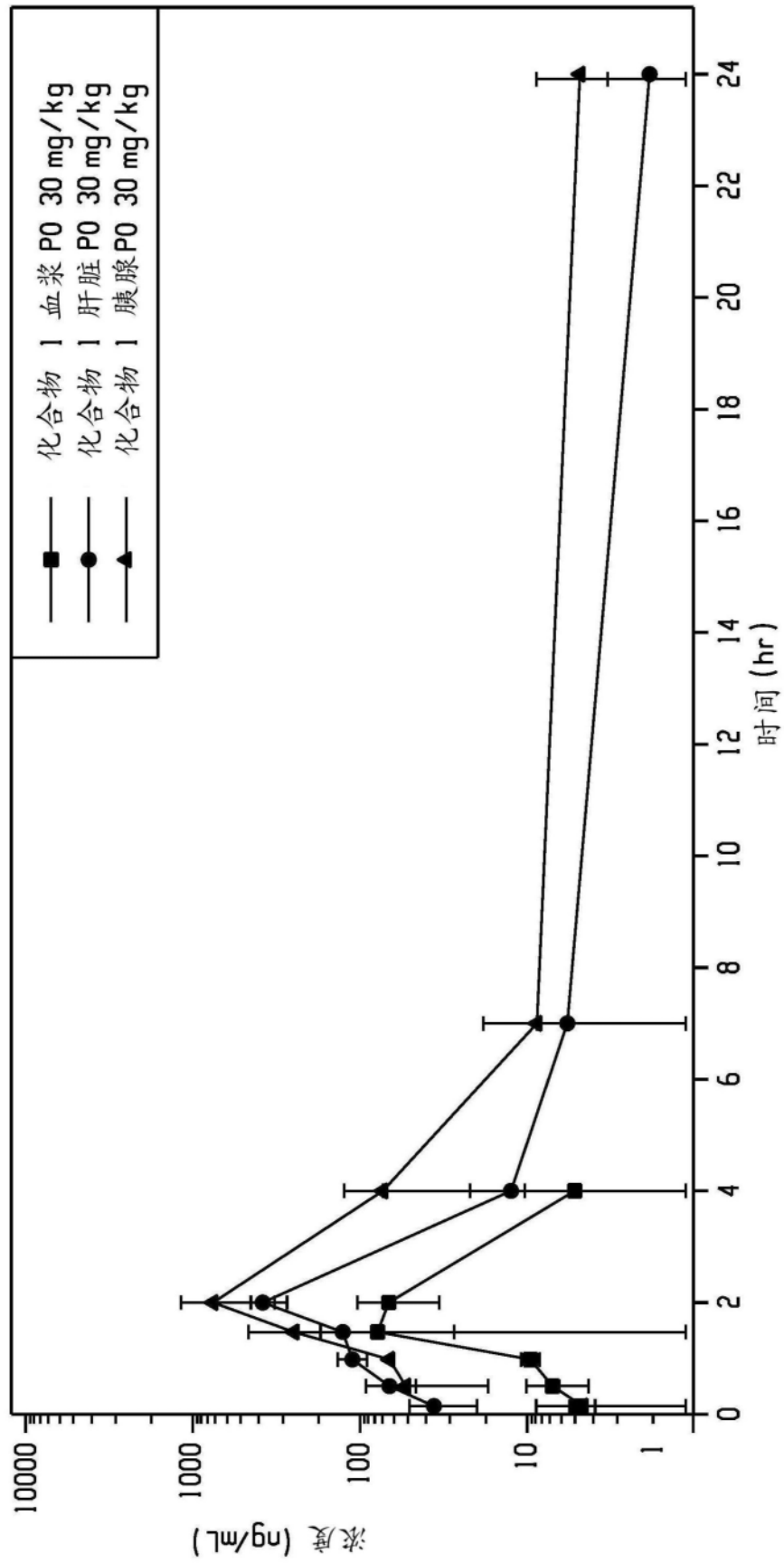
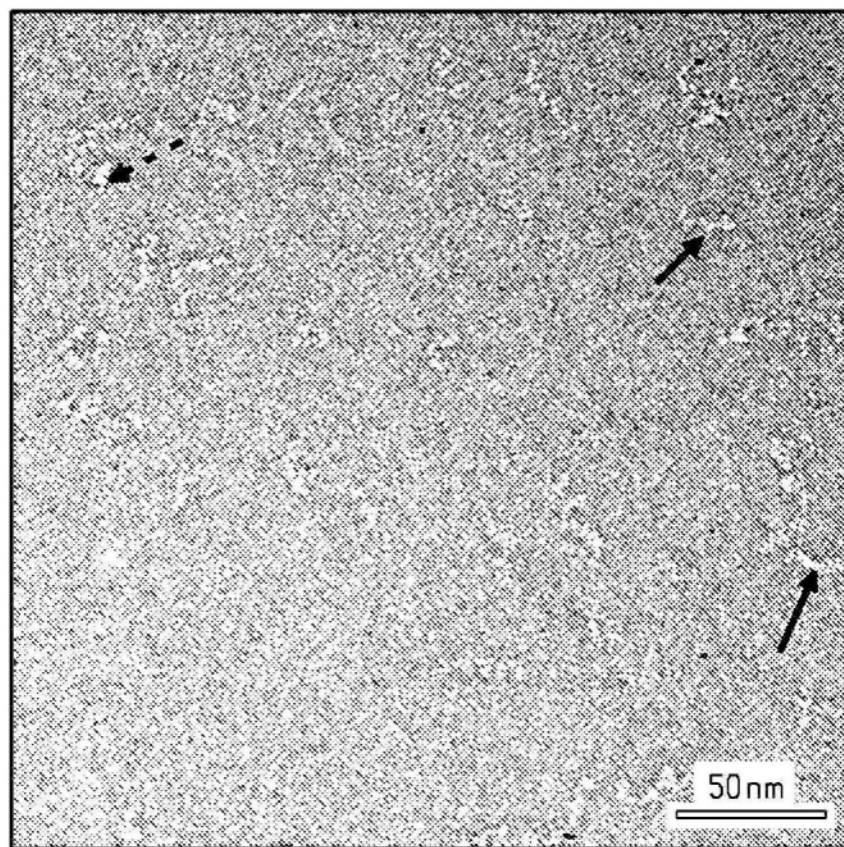


图10C



虚线箭头表示CD206的闭合构象
而实线箭头表示CD206的开放构象

图11A

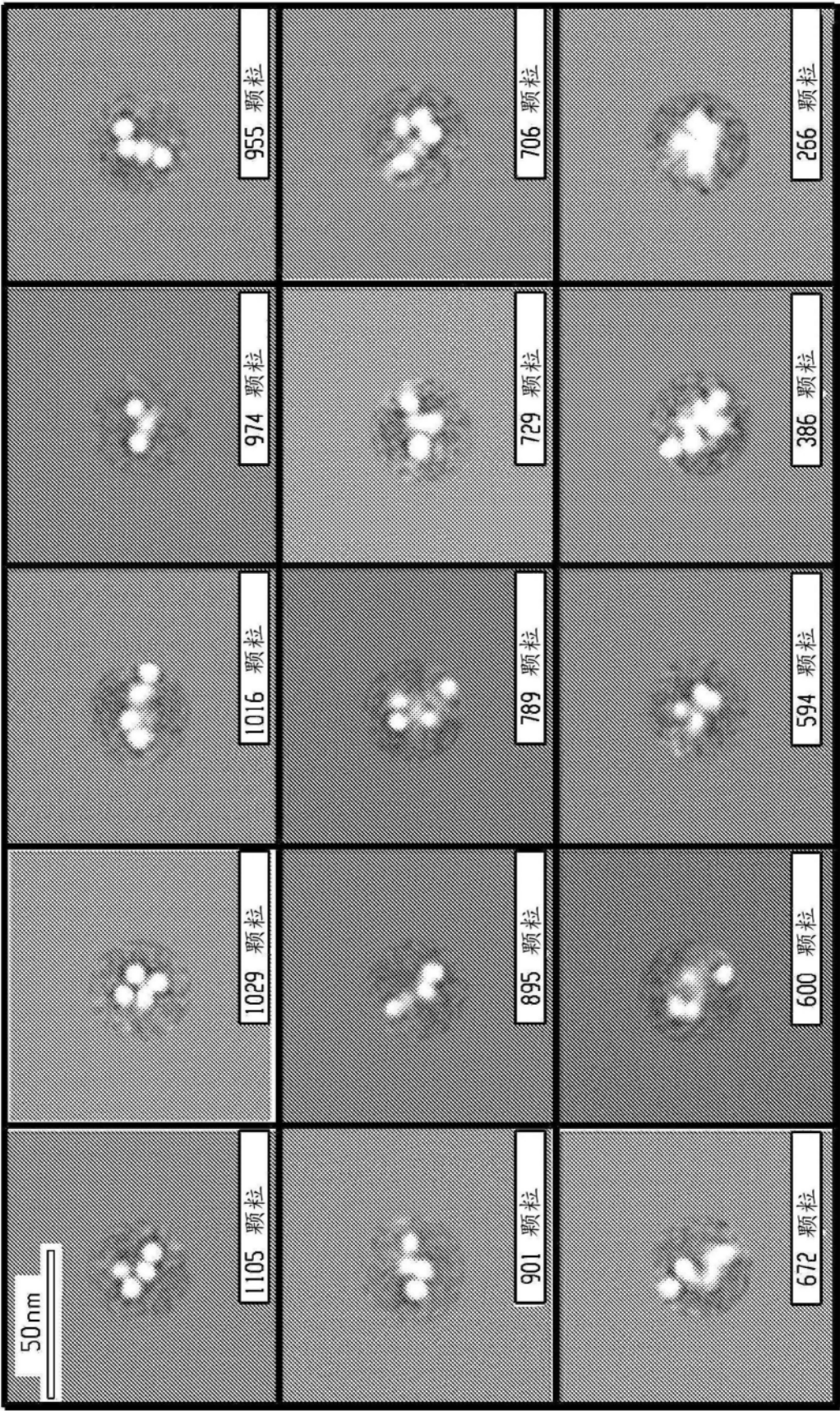


图11B

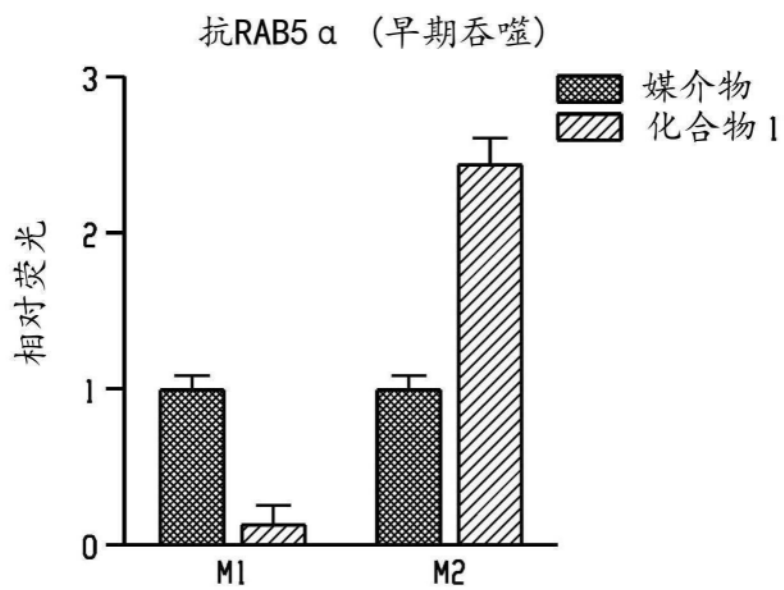


图12A

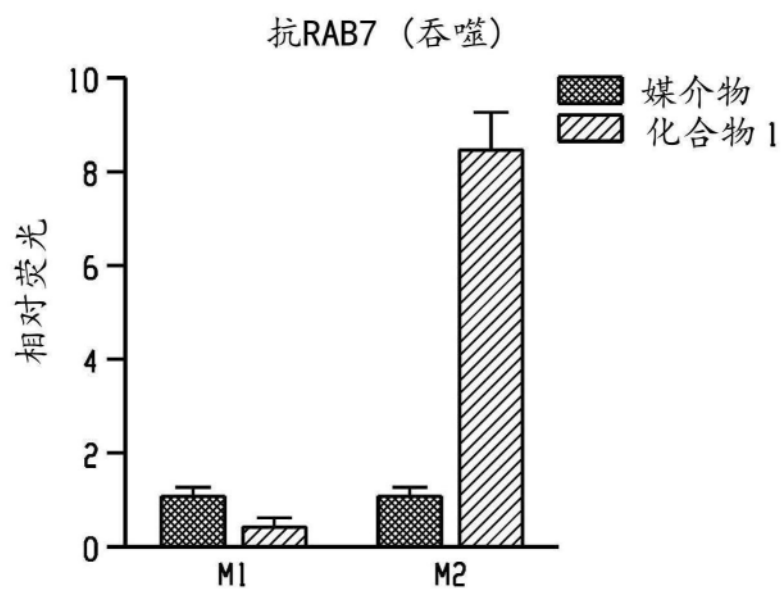


图12B

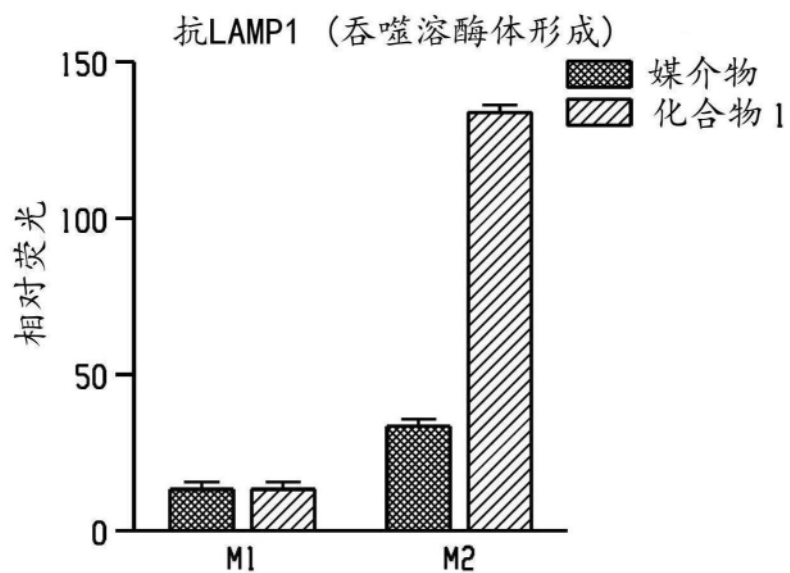


图12C

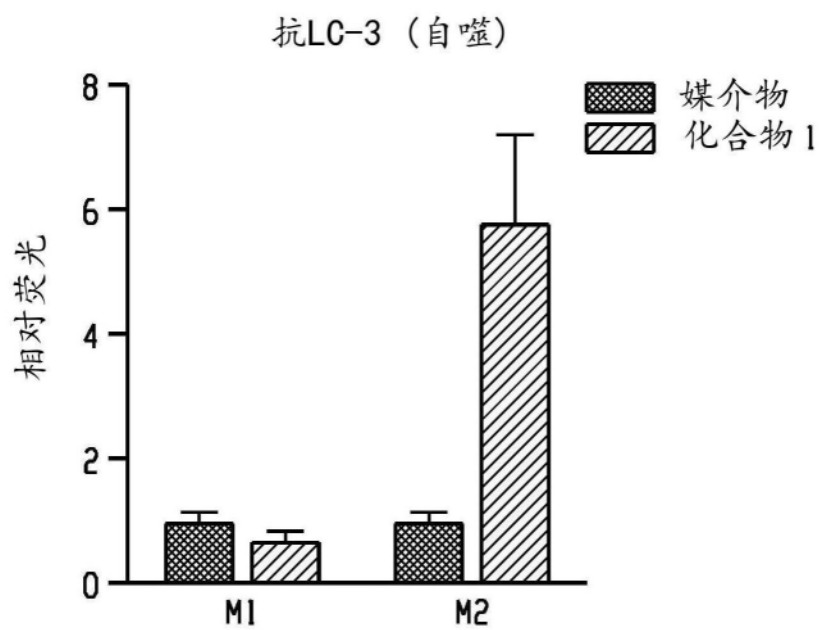


图12D

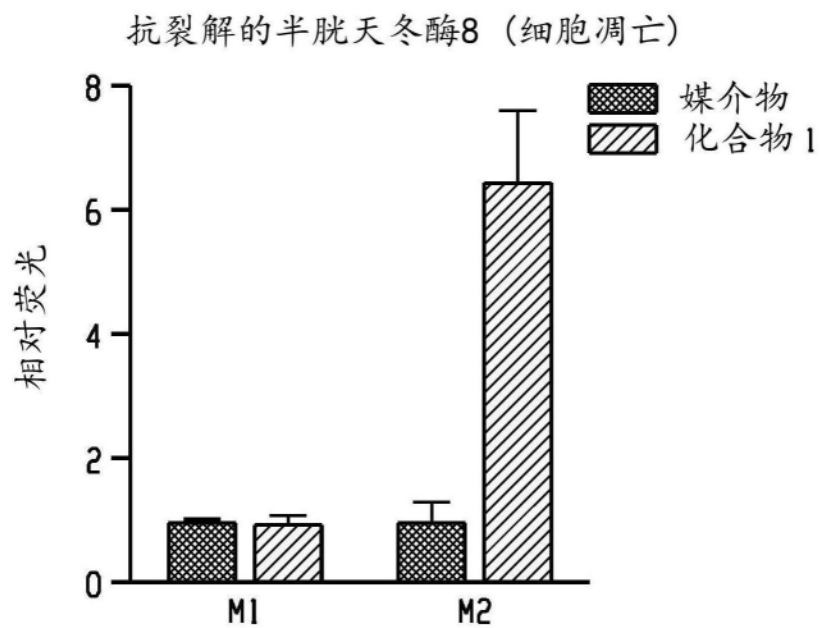


图12E

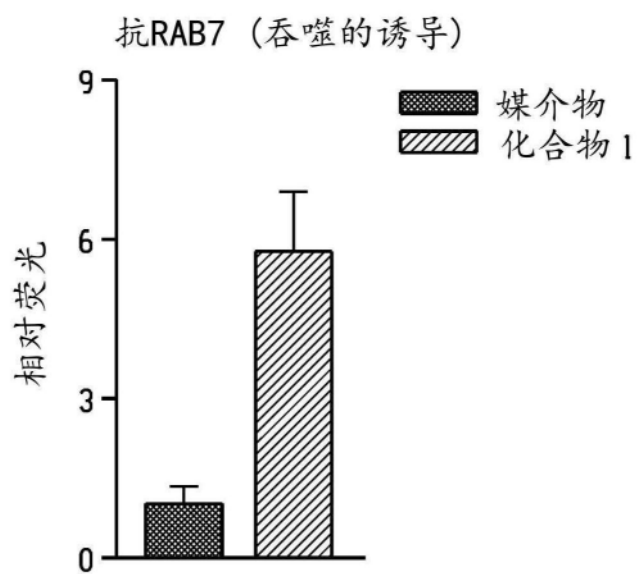


图13A

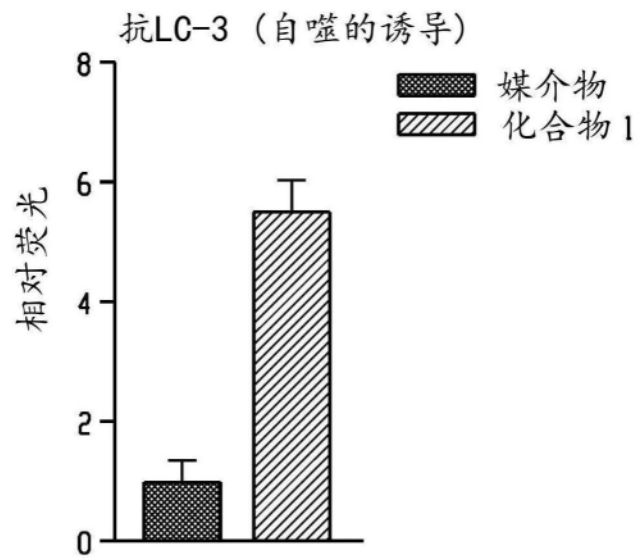


图13B

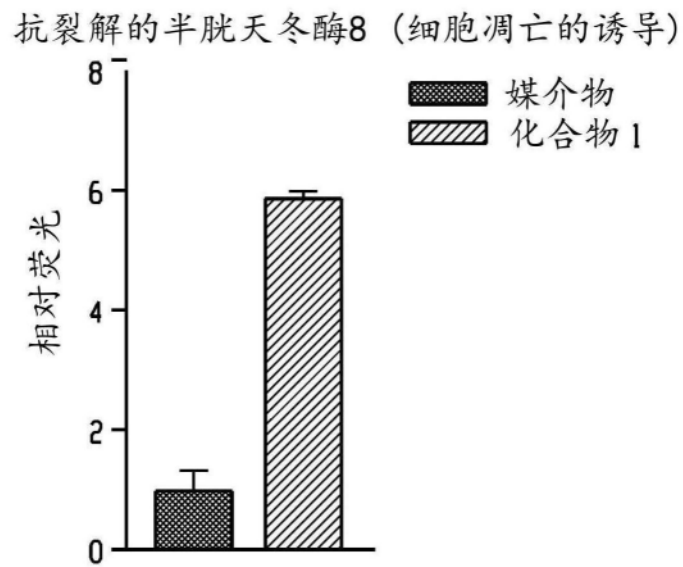


图13C

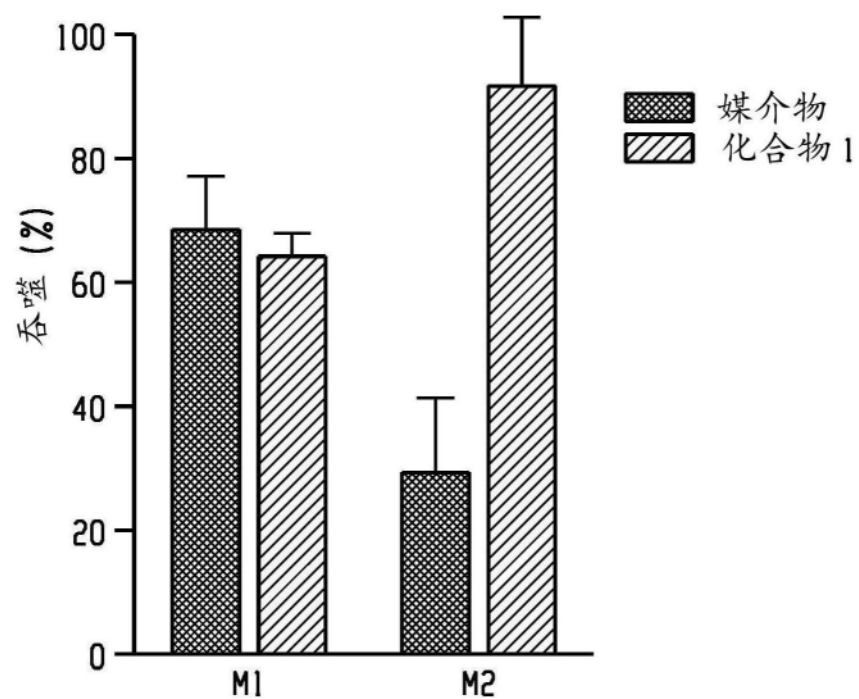


图14A

化合物 28

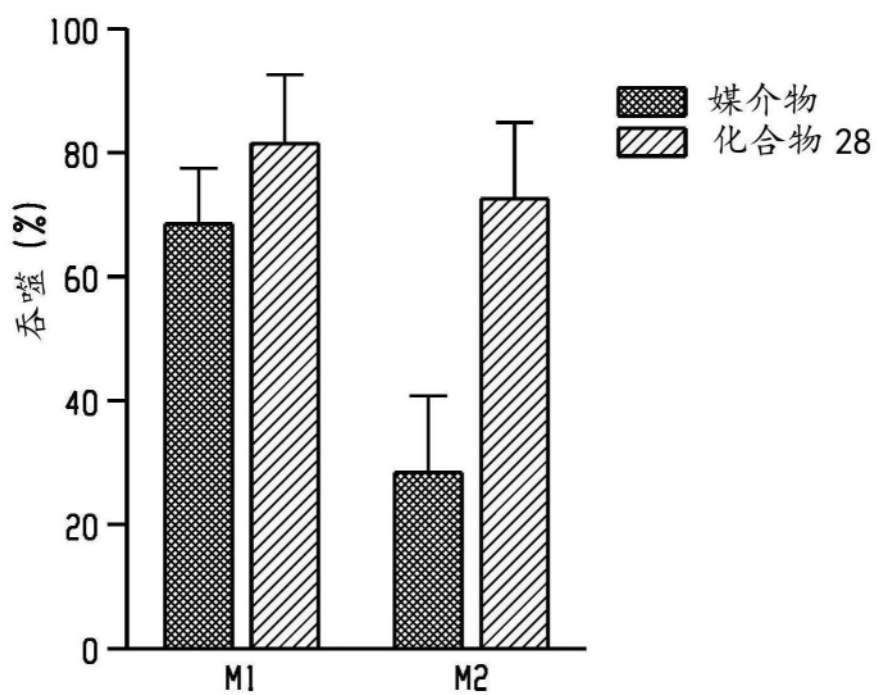


图14B

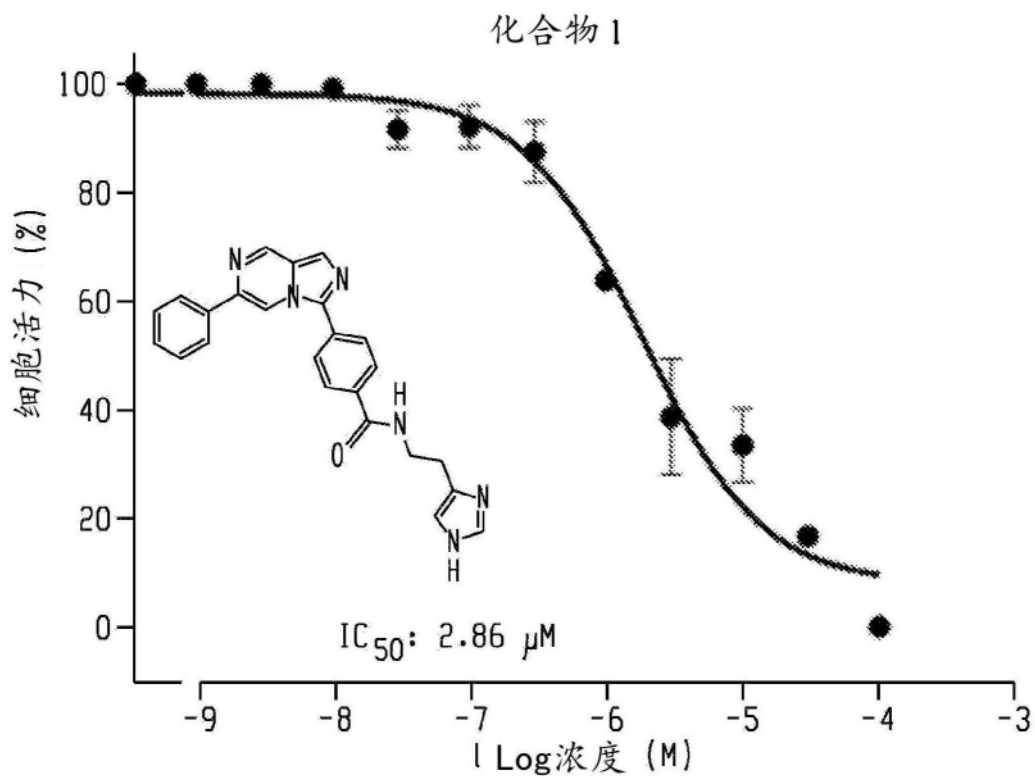


图15

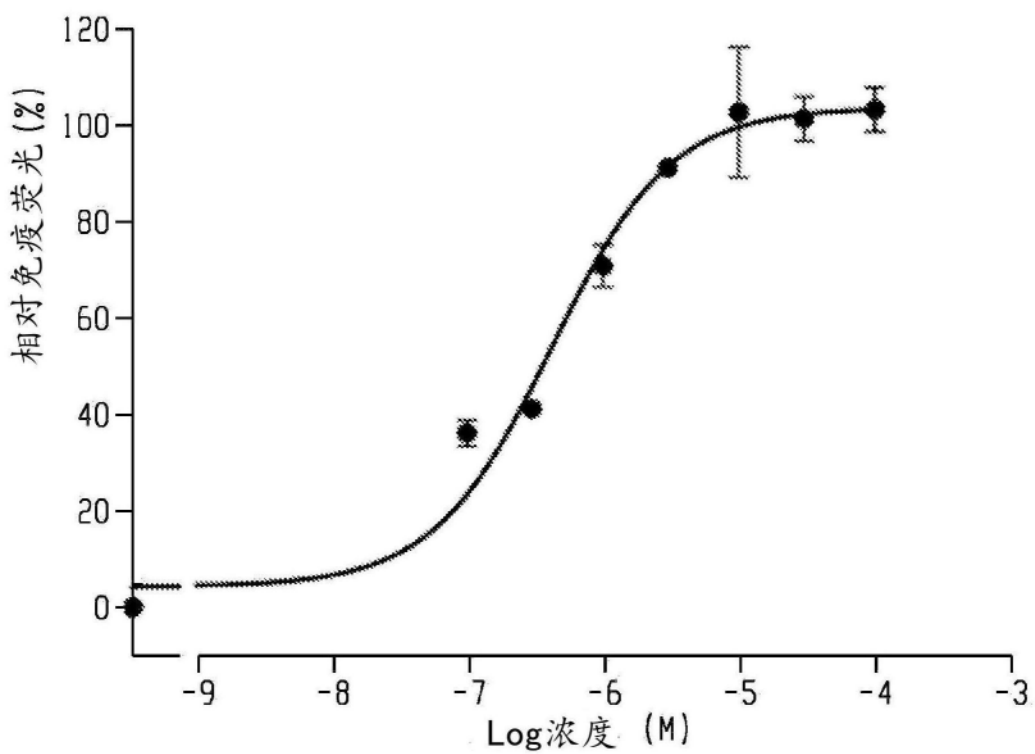


图16

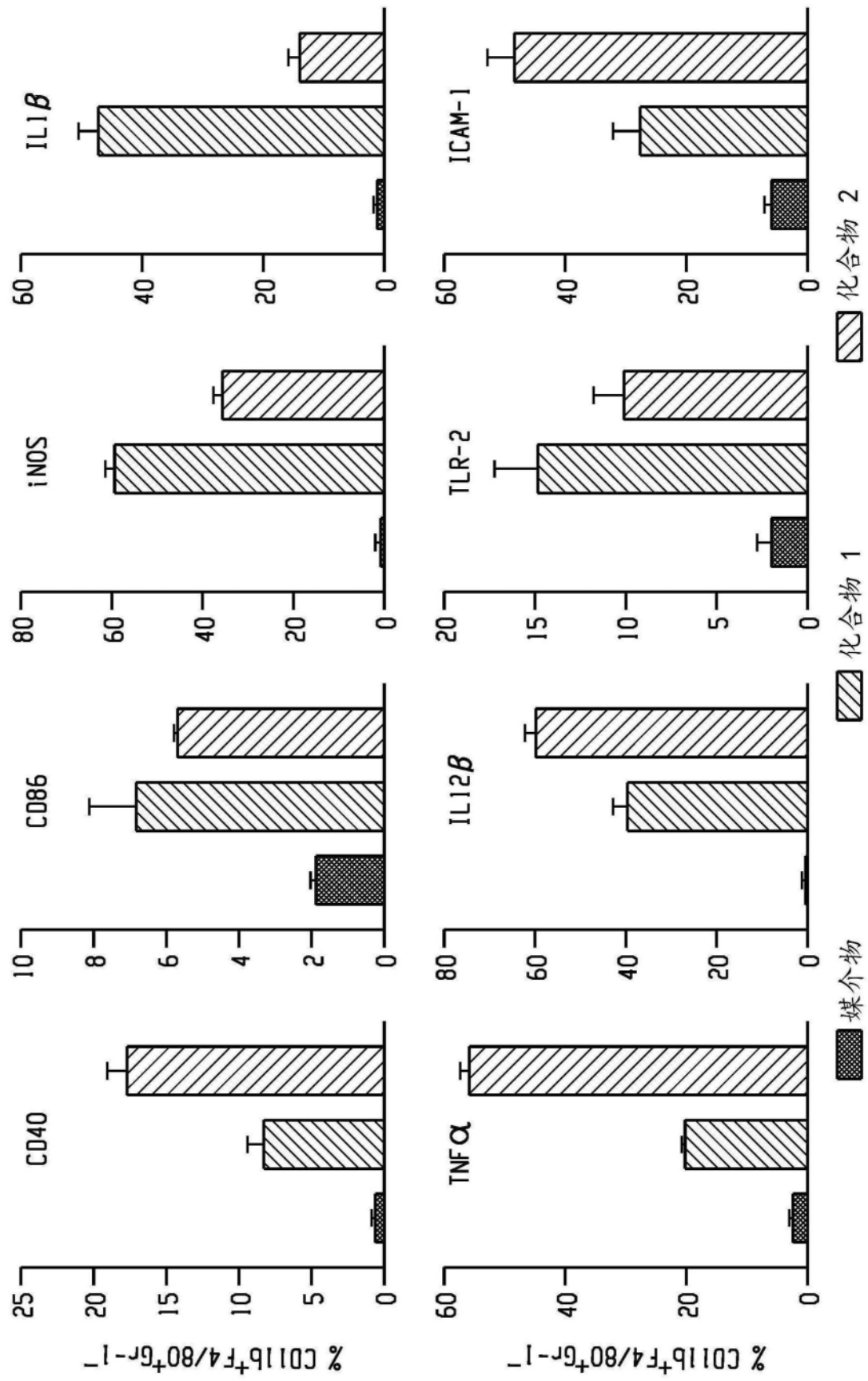


图17

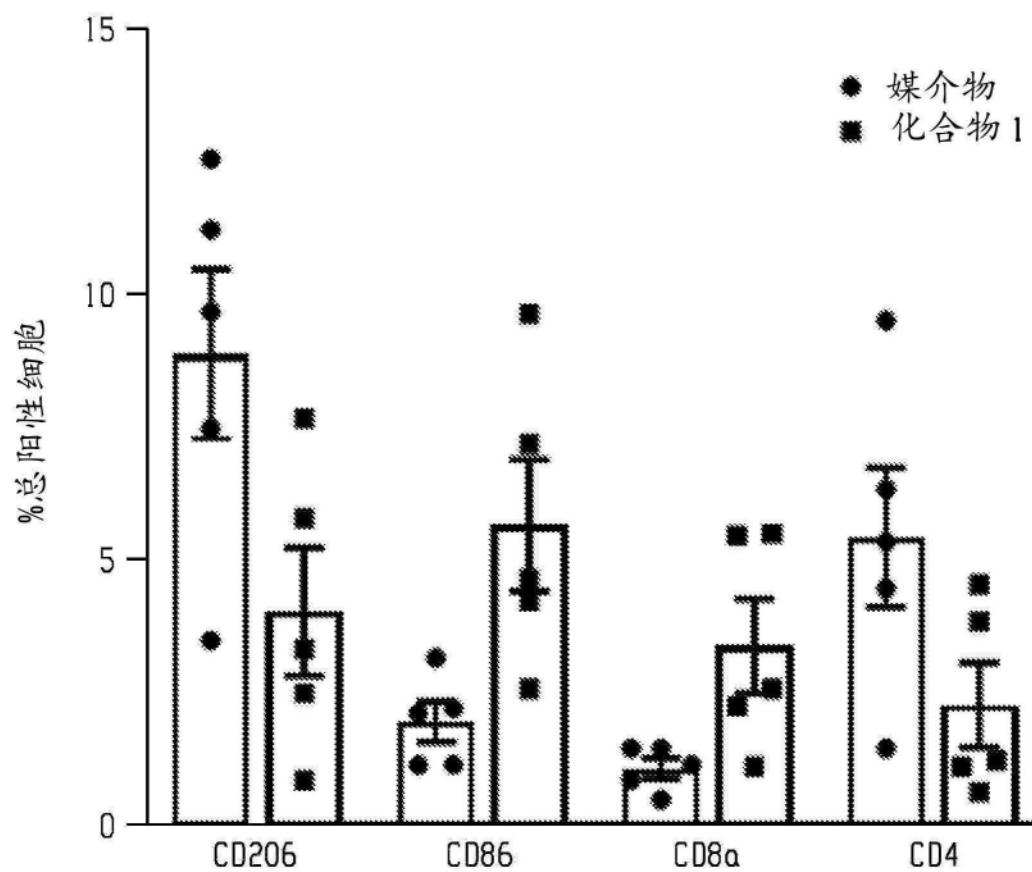


图18A

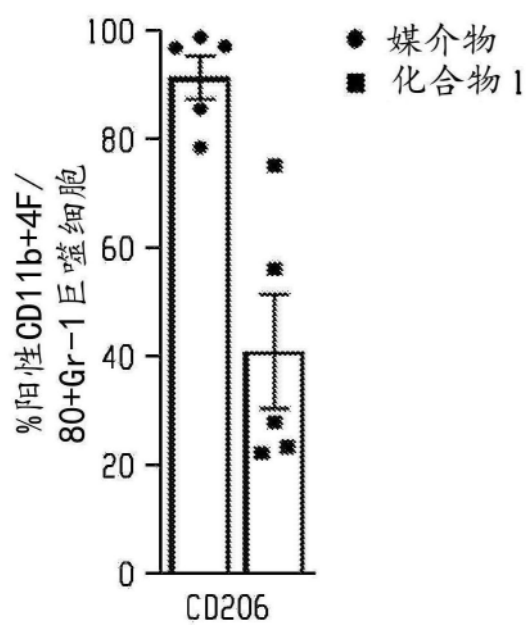


图18B

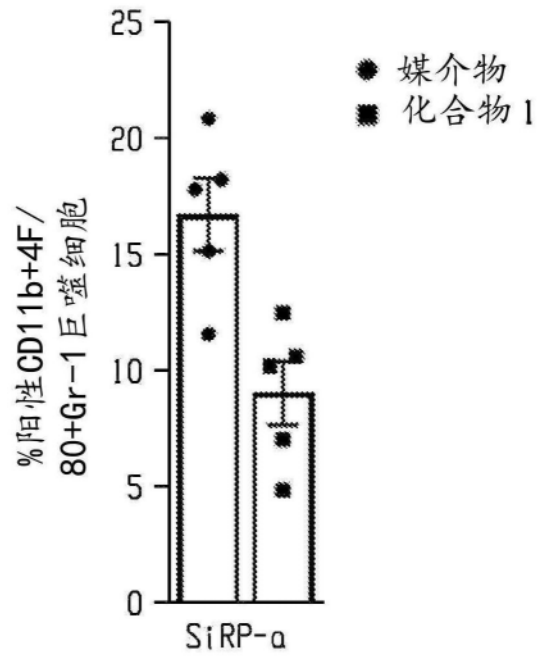


图18C

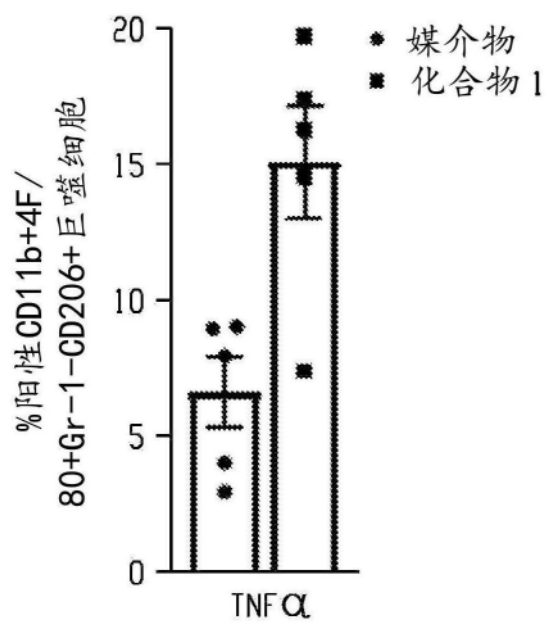


图18D

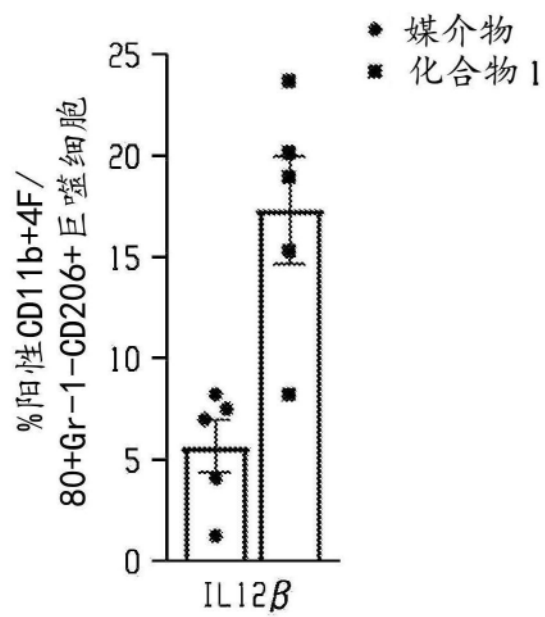


图18E

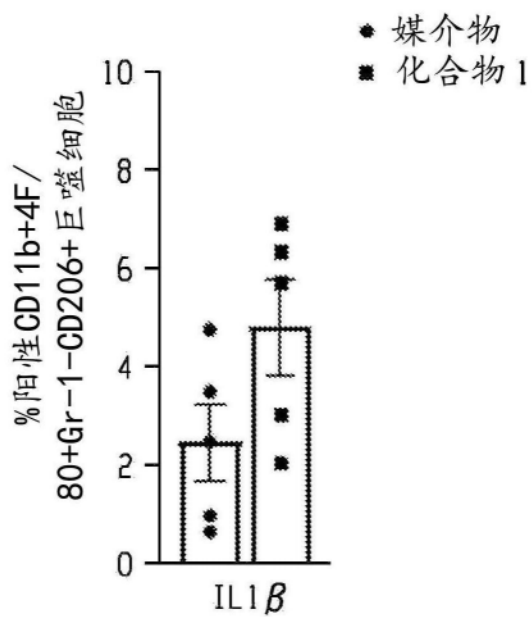


图18F

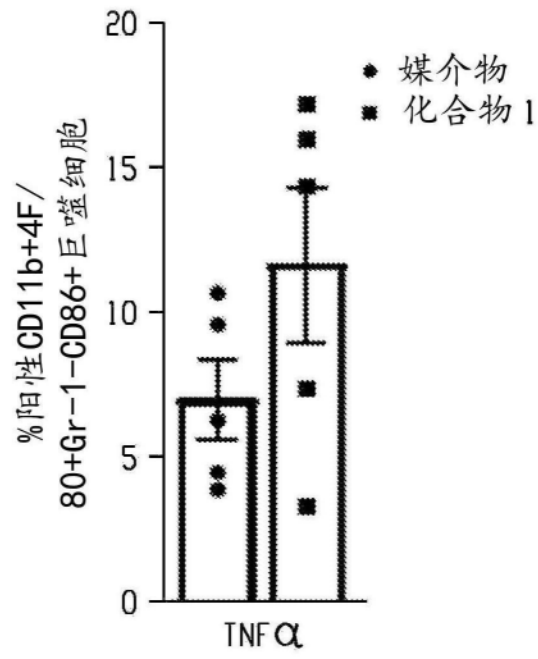


图18G

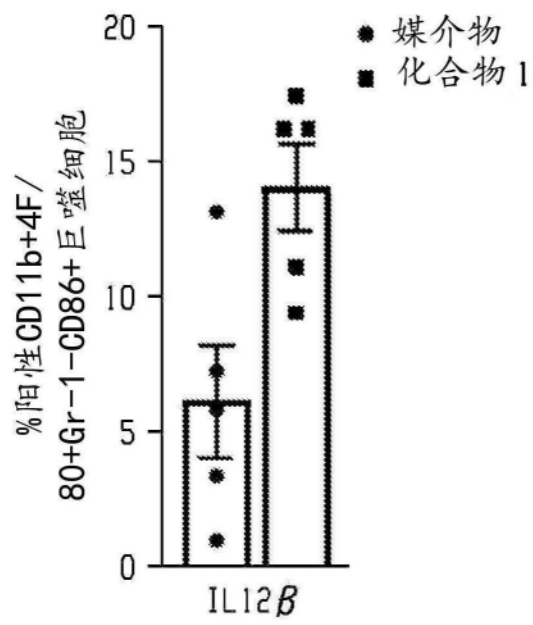


图18H

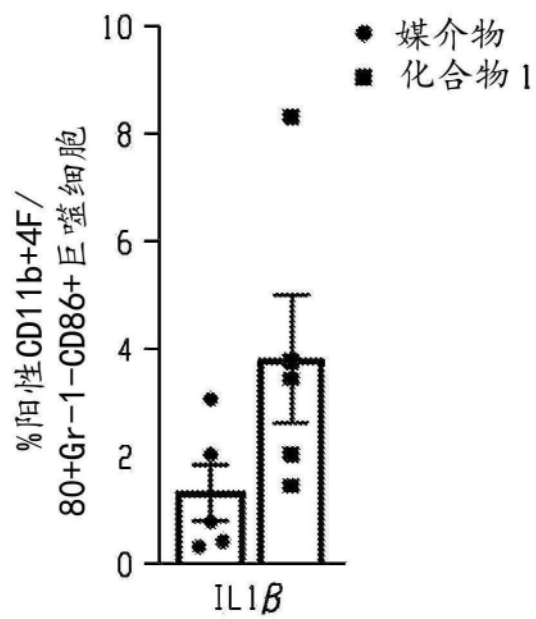


图18I

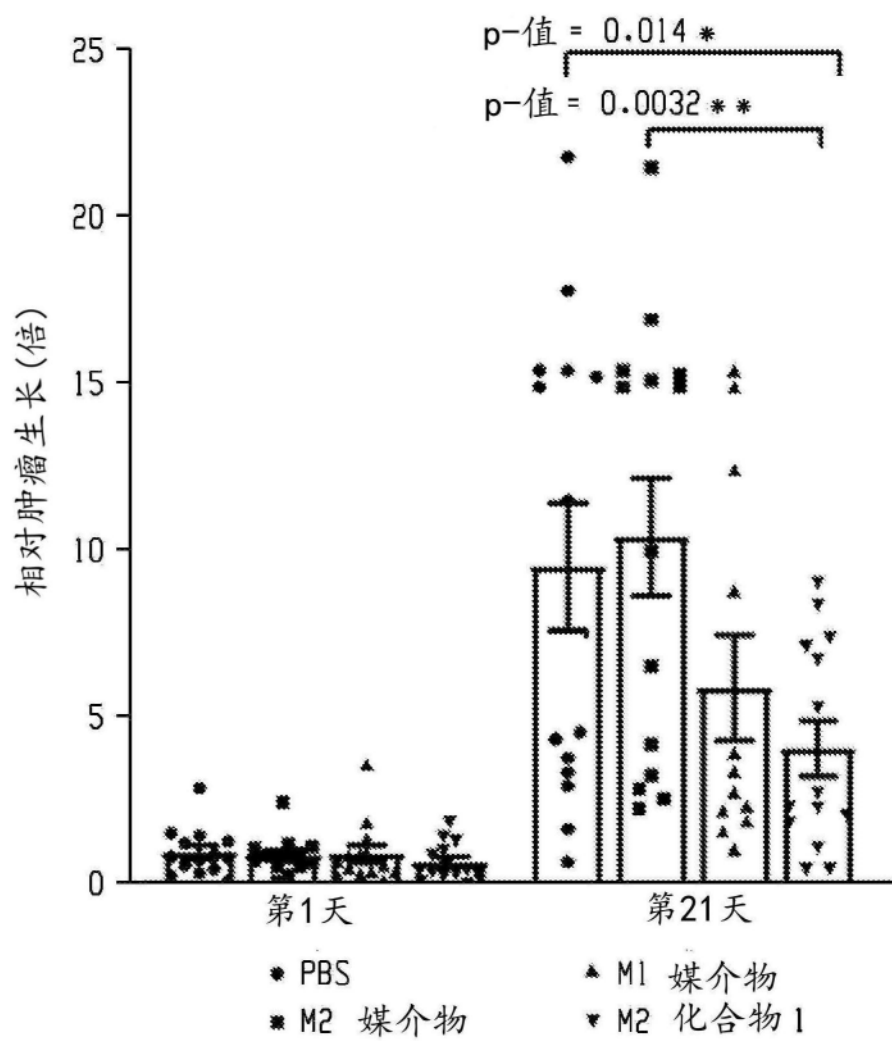


图19

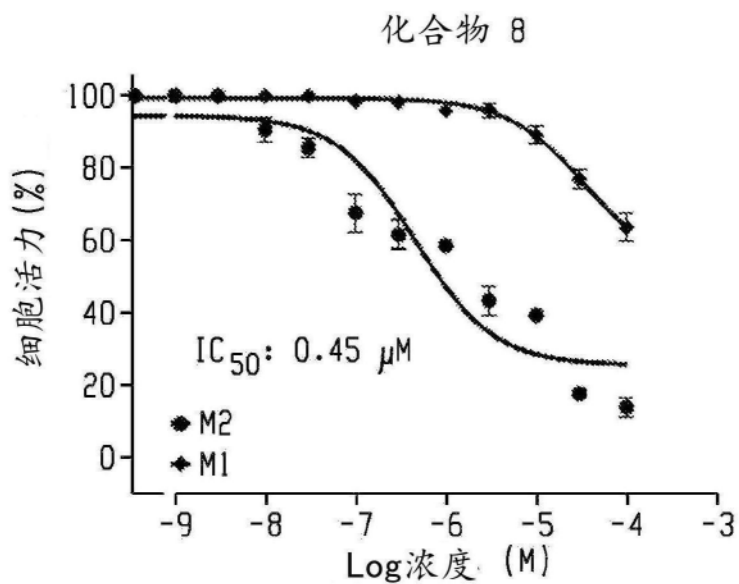


图20

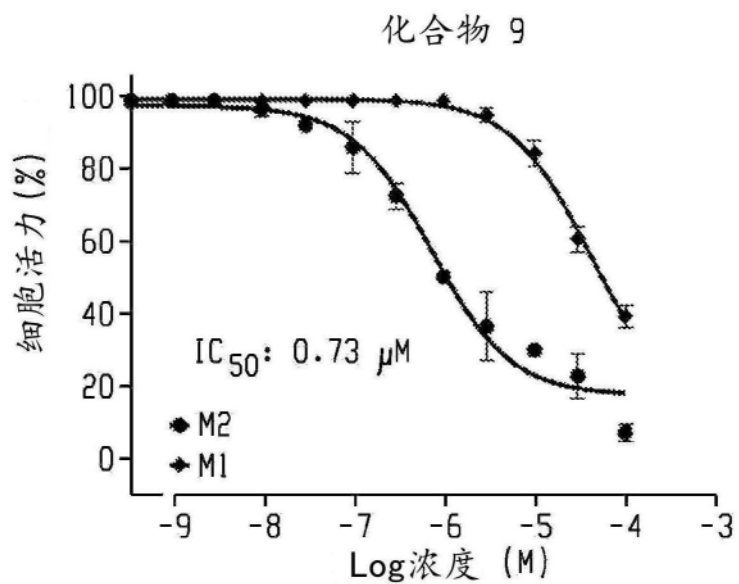


图21

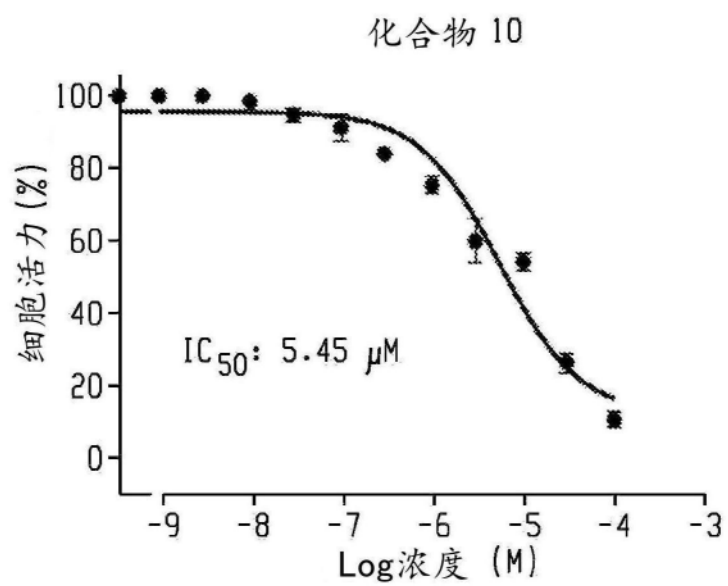


图22