



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115103709 A

(43) 申请公布日 2022.09.23

(21) 申请号 202080095609.5

(22) 申请日 2020.12.04

(30) 优先权数据

62/943611 2019.12.04 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.08.03

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/063375 2020.12.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/113682 EN 2021.06.10

(71) 申请人 奥默罗斯公司

地址 美国华盛顿州

(72) 发明人 M·齐齐雷利 N·S·卡特沙尔

J·L·盖奇 S·R·戈德斯泰因

S·K·克什佩迪 权度延

R·H·勒穆斯 T·L·利特尔

M·梅茨 J·H·阮

P·K·诺勒特冯斯佩奇特

L·M·普赖斯 J·朝

S·B·瓦德拉

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

专利代理师 李进 初明明

(51) Int.Cl.

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

C07D 211/60 (2006.01)

C07D 231/12 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

权利要求书30页 说明书174页

序列表3页

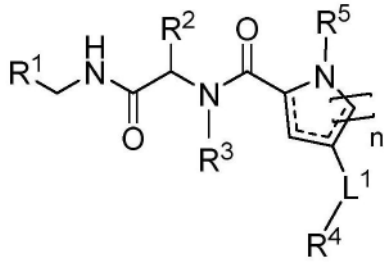
(54) 发明名称

MASP-2抑制剂和使用方法

(57) 摘要

本公开尤其提供了具有MASP-2抑制活性的化合物、此类化合物的组合物以及制备和使用此类化合物的方法。

1. 一种化合物, 具有以下结构 (I):



(I)

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐, 其中:

----在每次出现时, 独立地表示双键或单键;

R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

R²是氢、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、卤代烷氧基或环烷基;

R³是氢、烷基、卤代烷基或环烷基, 或R²和R³与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4-7元杂环基;

R⁴是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环基;

R⁵是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、膦烷基、(CH₂)_mC(=O)OR⁶、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、(CH₂)_mNR⁶S(O)₂R⁷或C(=O)NR⁶R⁷;

R⁶和R⁷在每次出现时独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基或芳基烷基;

L¹是直接键、-CR^{8a}R^{8b}-、-S(O)_t-、NR^{8c}或-O-;

R^{8a}和R^{8b}各自独立地为氢、烷基或R^{8a}和R^{8b}与它们所连接的碳一起形成任选取代的3-6元环烷基;

R^{8c}是氢、烷基、卤代烷基、(C=O)烷基、(C=O)O烷基、(C=O)环烷基、(C=O)O环烷基、(C=O)芳基、(C=O)O芳基、(C=O)杂芳基、(C=O)O杂芳基、(C=O)杂环基、(C=O)O杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基烷基或取代或未取代的杂环基烷基;

n是1或2;

m是1、2、3、4、5或6; 和

t是0、1或2,

条件是结构 (I) 的化合物不具有表A中的结构。

2. 根据权利要求1的化合物, 其中R¹是取代或未取代的芳基。

3. 根据权利要求1或2的化合物, 其中R¹是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基。

4. 根据权利要求1-3中任一项的化合物, 其中R¹是取代或未取代的苯基。

5. 根据权利要求1-4中任一项的化合物, 其中R¹是取代的苯基。

6. 根据权利要求1-5中任一项的化合物, 其中R¹是被R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}或R^{1e}中的一个或多个取代的苯基, 其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地选自C(=NH)NHC(=O)OR⁸、C(=NOC(=O)R⁸)NH₂、C(=NOC(=O)OR⁸)NH₂、C(=NOH)NH₂、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、OR⁹、SR⁹、C(O)R⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁹、OC(O)R⁹、OC(O)OR⁹、OC

(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、N(R⁹)C(O)R¹⁰、N(R⁹)C(O)NR¹⁰R¹¹、N(R⁹)C(O)OR¹⁰、C(=NR⁹)NR¹⁰R¹¹、C(=NOR⁹)NR¹⁰R¹¹、C(=NOC(O)R⁹)NR¹⁰R¹¹、C(=NR⁹)N(R¹⁰)C(O)OR¹¹、N(R⁹)C(=NR¹⁰)NR¹¹R¹²、S(O)R⁹、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂R⁹、N(R⁹)S(O)₂R¹⁰、S(O)₂NR⁹R¹⁰、氧代、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳氧基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的C₃₋₁₀环烷基和取代或未取代的4-10元杂环基，

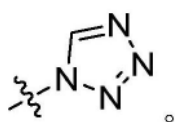
其中R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、羟基、C₁₋₆烷氧基、芳基、芳基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、环烷基、杂环基、杂芳基烷基和杂芳基。

7. 根据权利要求6的化合物，其中当R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}或R^{1e}是取代的C₆₋₁₀芳基、取代的C₆₋₁₀芳基烷基、取代的C₆₋₁₀芳氧基、取代的C₆₋₁₀芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的C₃₋₁₀环烷基，和取代的4-10元杂环基时，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}或R^{1e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR¹³、SR¹³、C(O)R¹³、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OR¹³、OC(O)R¹³、OC(O)NR¹³R¹⁴、NR¹³R¹⁴、NR¹³C(O)R¹⁴、NR¹³C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹³C(O)OR¹⁴、C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵、NR¹³C(=NR¹⁴)NR¹⁵R¹⁶、S(O)R¹³、S(O)NR¹³R¹⁴、S(O)₂R¹³、NR¹³S(O)₂R¹⁴、S(O)₂NR¹³R¹⁴和氧代，

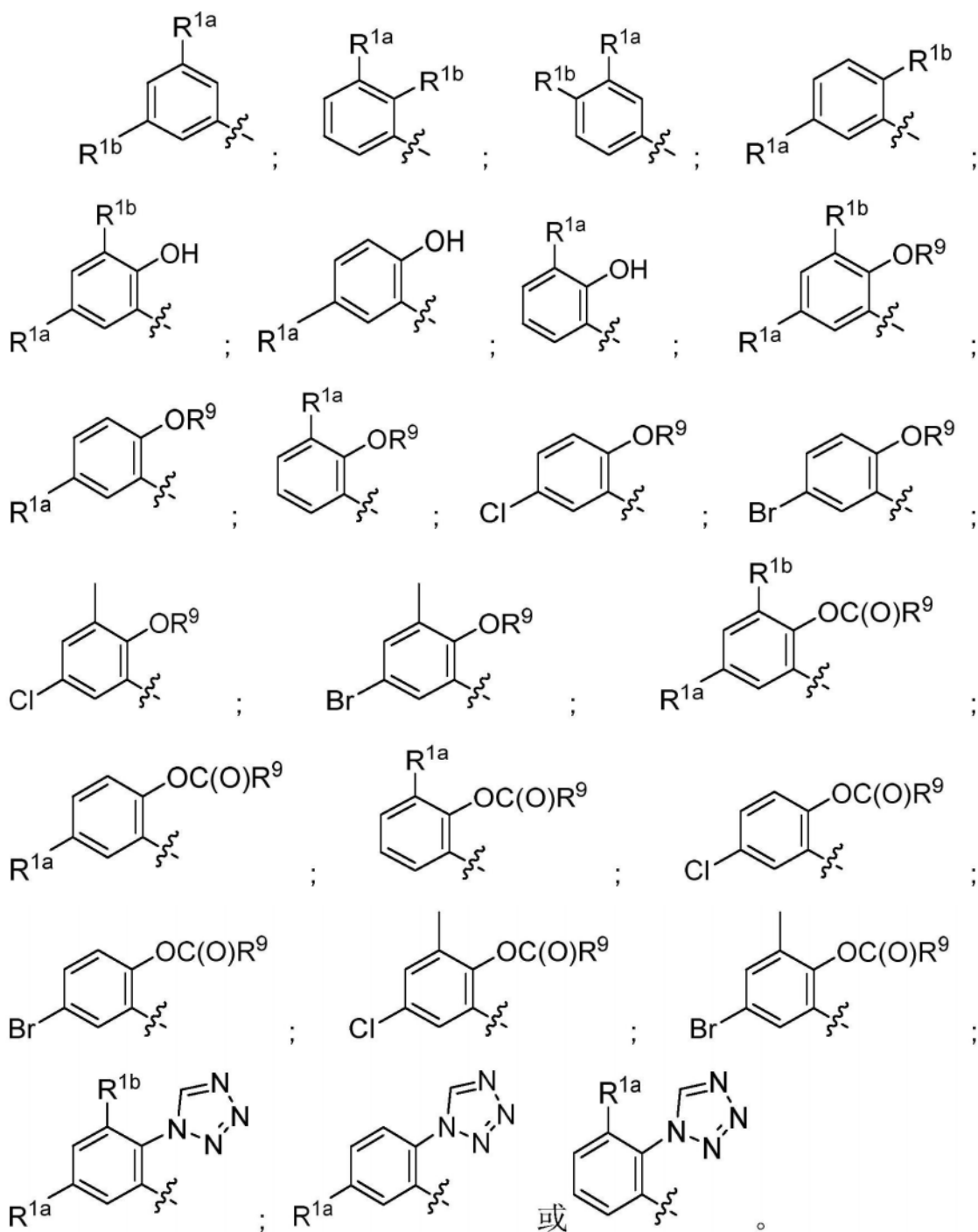
其中R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、羟基、C₁₋₆烷氧基、芳基、芳基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

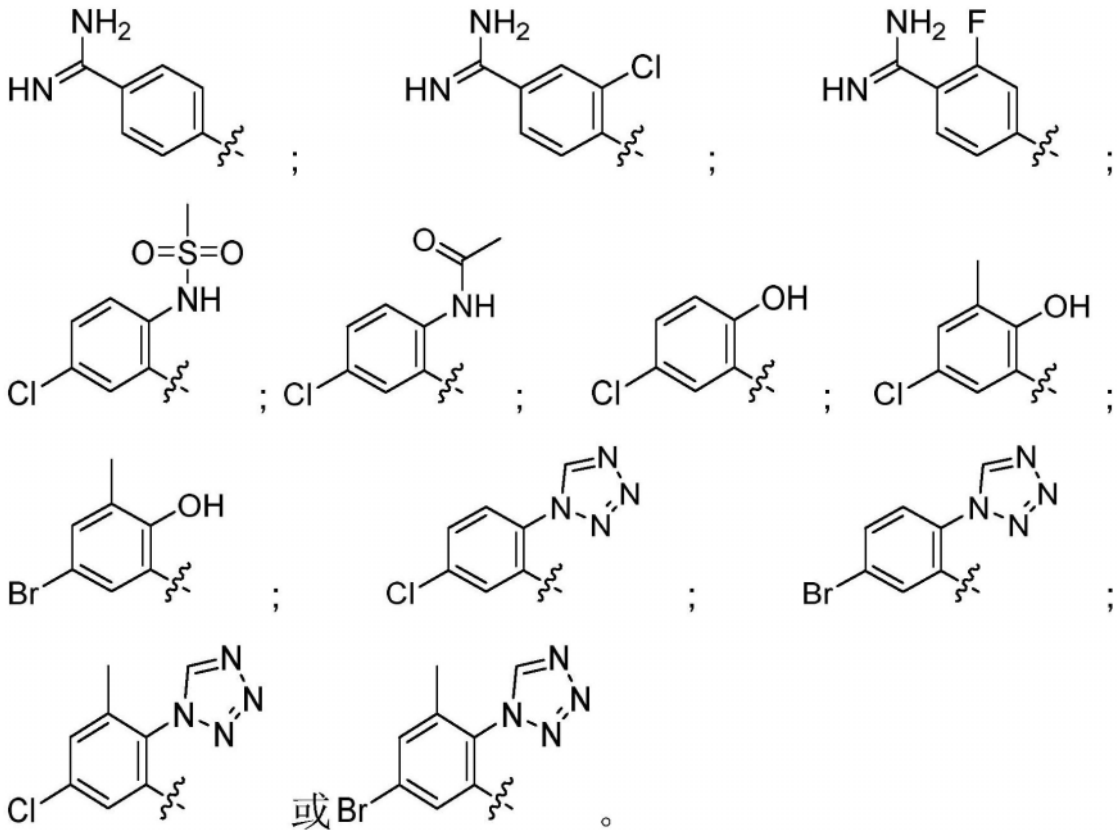
8. 根据权利要求1-7中任一项的化合物，其中R¹是被至少一个选自以下的取代基取代的苯基：卤素、卤代烷基、C(=NR⁹)NR¹⁰R¹¹、C(=NR⁹)NR¹⁰C(O)OR¹¹和5-10元杂芳基。

9. 根据权利要求8的化合物，其中R¹被至少一个选自以下的取代基取代：-C(=NH)NH₂、氯、氟、-CHF₂和

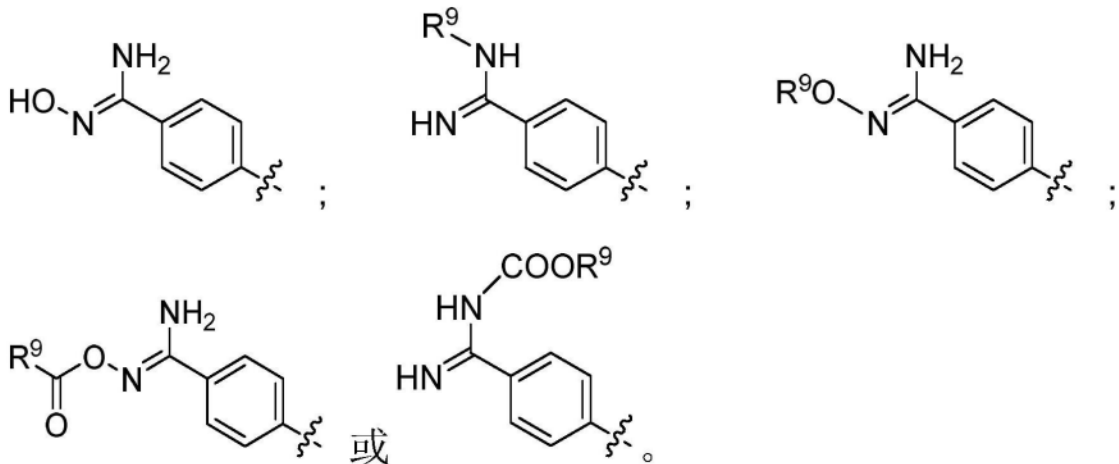


10. 根据权利要求7-9中任一项的化合物，其中R¹具有以下结构之一：





12. 根据权利要求7的化合物,其中 R^1 具有以下结构之一:



13. 根据权利要求12的化合物,其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

14. 根据权利要求13的化合物,其中 R^9 是甲基。

15. 根据权利要求13的化合物,其中 R^9 是三氟甲基。

16. 根据权利要求1-4中任一项的化合物,其中 R^1 是未取代的苯基。

17. 根据权利要求1的化合物,其中 R^1 是取代或未取代的杂芳基。

18. 根据权利要求1或17的化合物,其中 R^1 是取代或未取代的5-10元杂芳基。

19. 根据权利要求1或17-18的化合物,其中 R^1 是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯并吡啶基、取代或未取代的咪唑并吡啶基、取代或未取代的噻吩并吡啶基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的异吲哚啉基或取代或未取代的苯并噻唑基。

20. 根据权利要求1或17-19中任一项的化合物,其中 R^1 是杂芳基,被 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e}

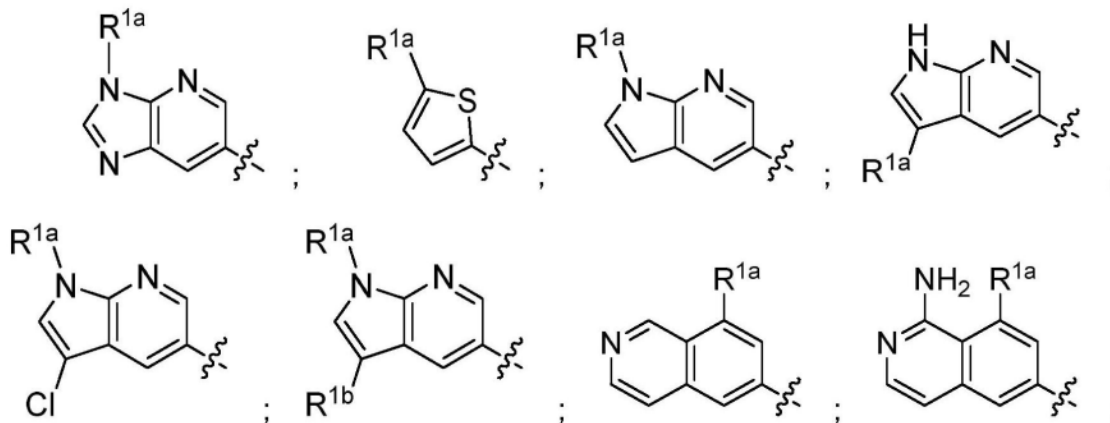
中的一个或多个取代,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $N(R^9)C(O)R^{10}$ 、 $N(R^9)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{10}$ 、 $C(=NR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOC(O)R^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^9)N(R^{10})C(O)OR^{11}$ 、 $N(R^9)C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基和取代或未取代的4-10元杂环基,

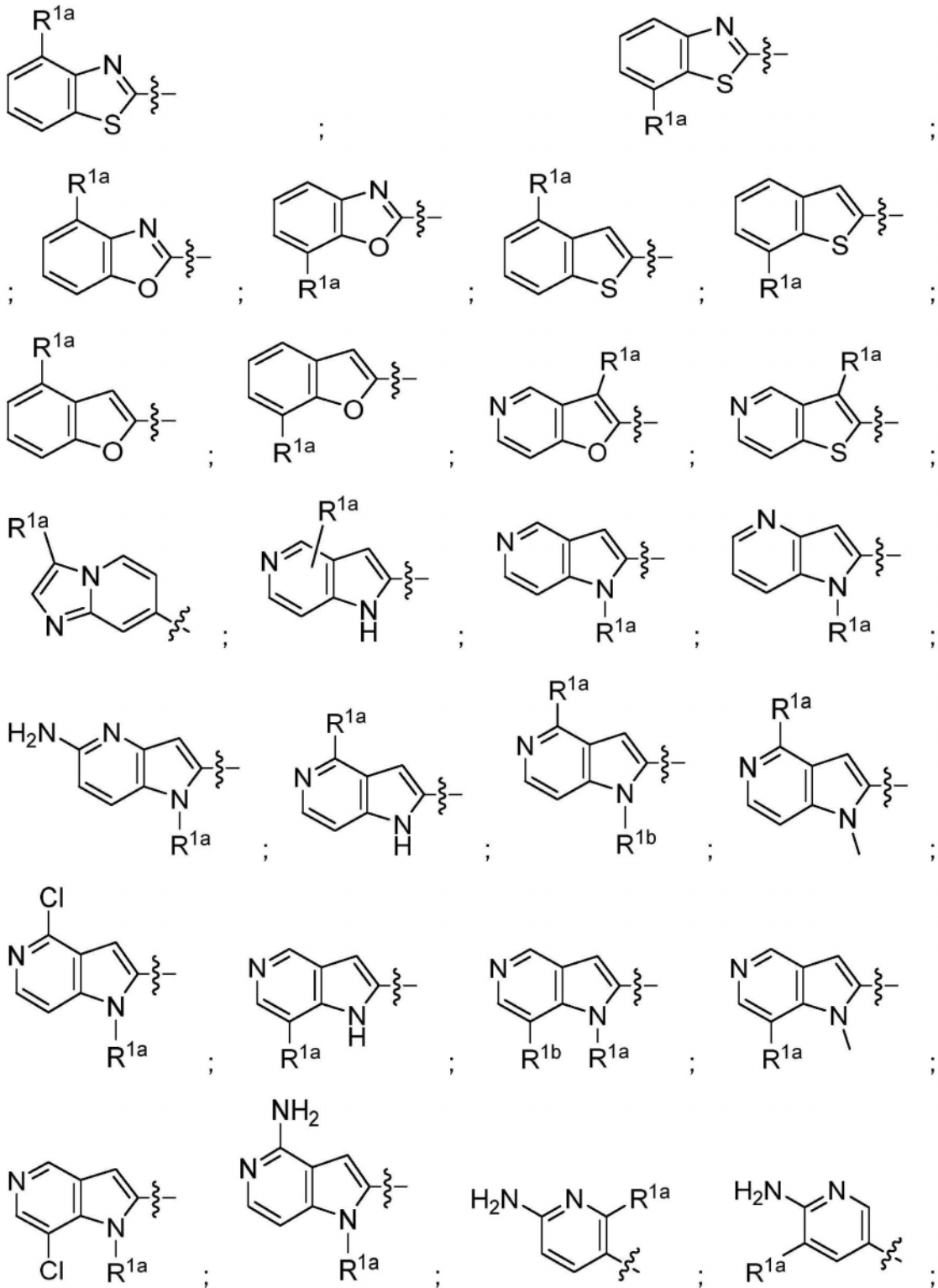
其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

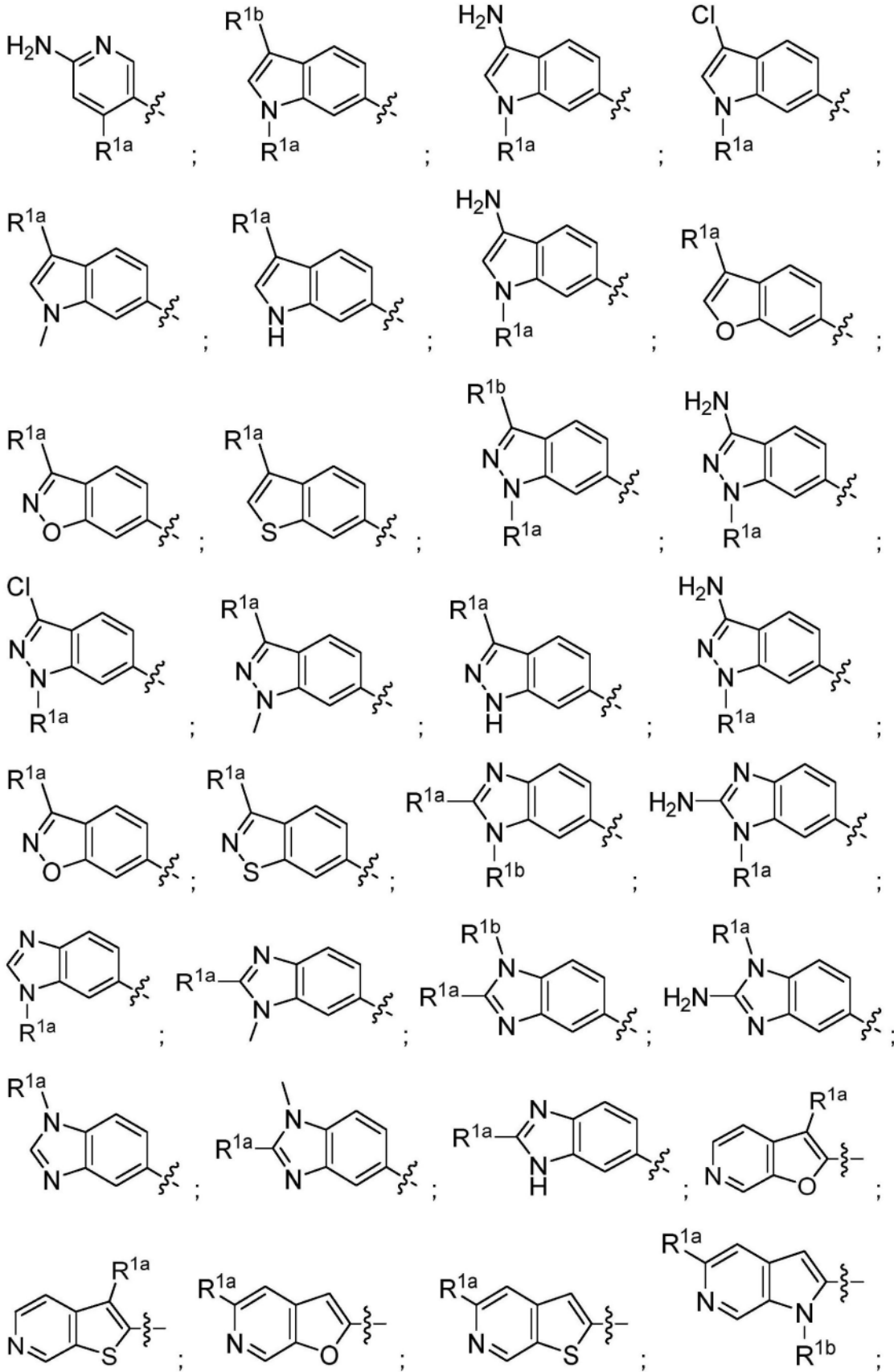
21. 根据权利要求20的化合物,其中当 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基,和取代的4-10元杂环基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 CN 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(=NR^{14})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 和氧代,

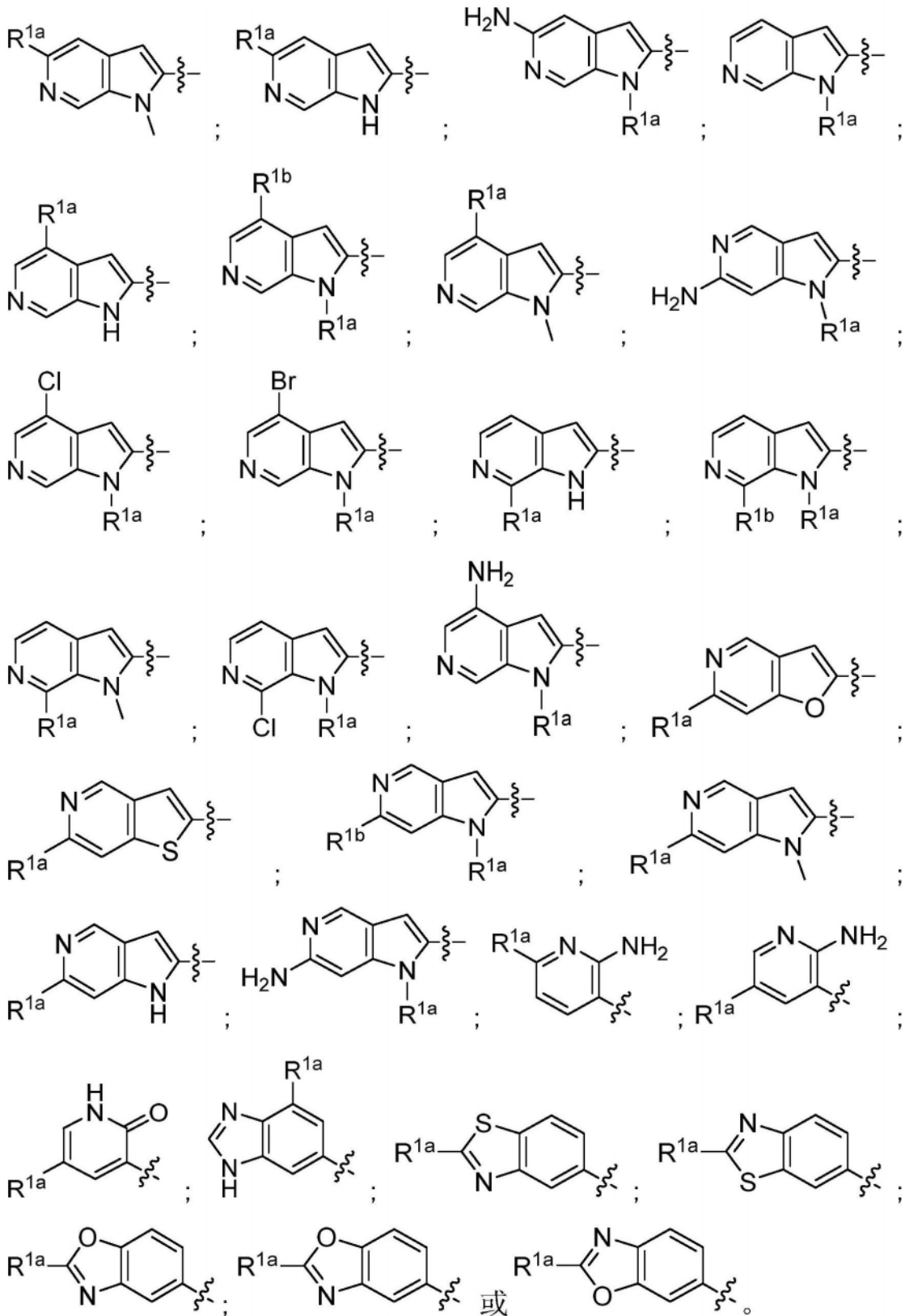
其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

22. 根据权利要求1或17-21中任一项的化合物,其中 R^1 具有以下结构之一:









23. 根据权利要求22的化合物,其中 R^{1a} 或 R^{1b} 独立地为 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、氨基或卤素。

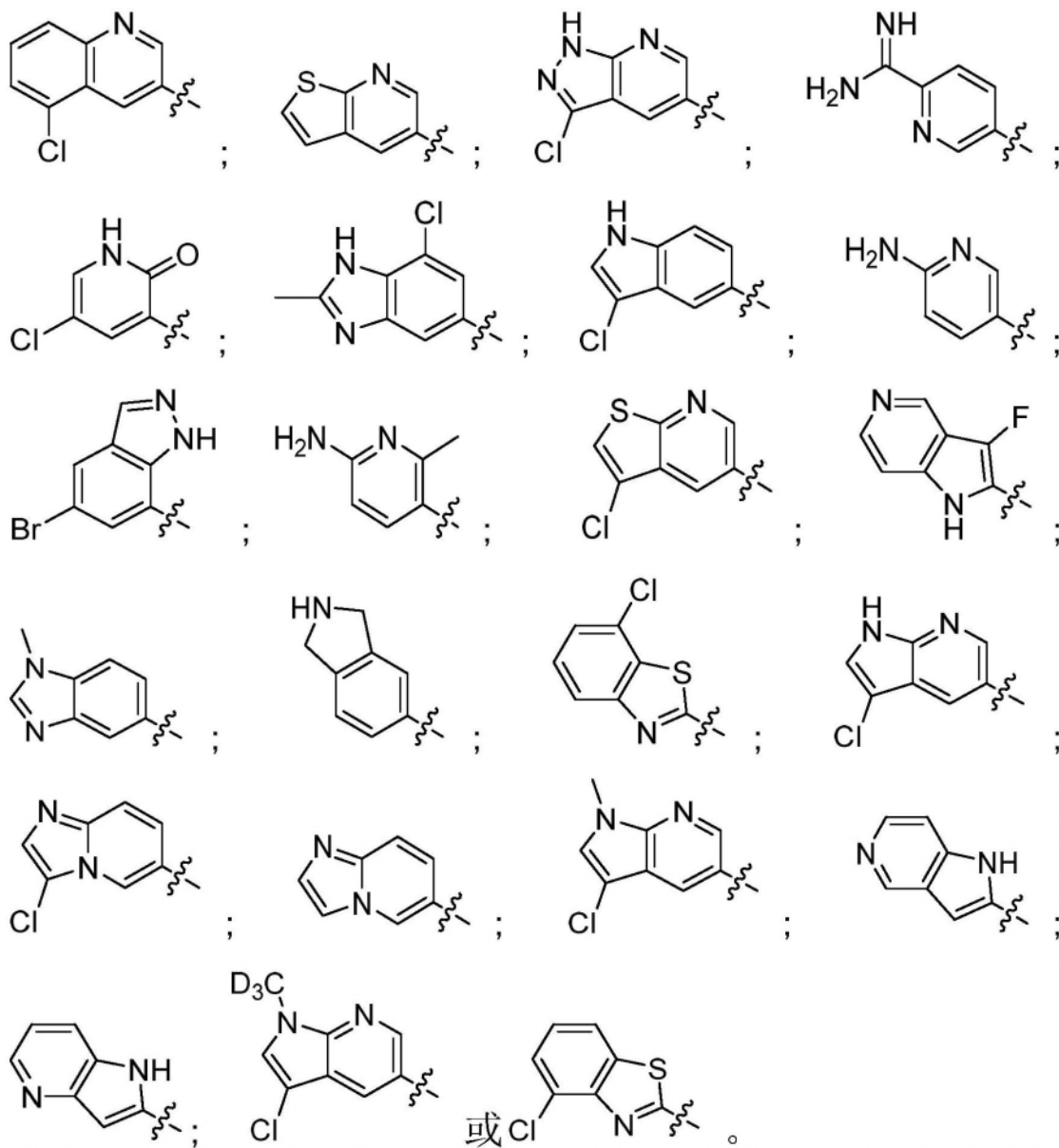
24. 根据权利要求23的化合物,其中 R^{1a} 或 R^{1b} 是甲基或 CD_3 。

25. 根据权利要求23的化合物,其中 R^{1a} 或 R^{1b} 是F、Cl或Br。

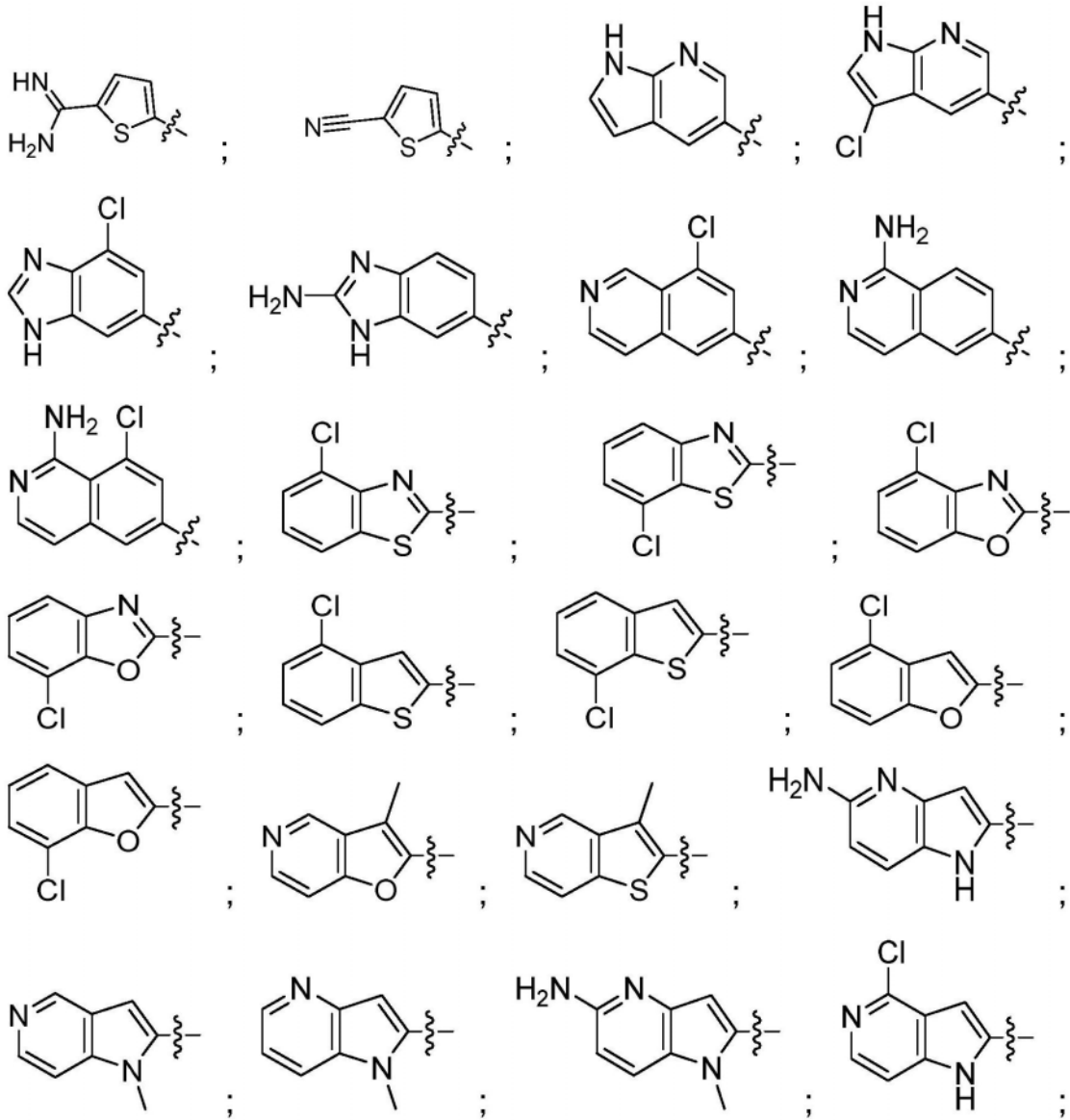
26. 根据权利要求23的化合物,其中每个与氮连接的 R^{1a} 或 R^{1b} 是 C_{1-6} 烷基。

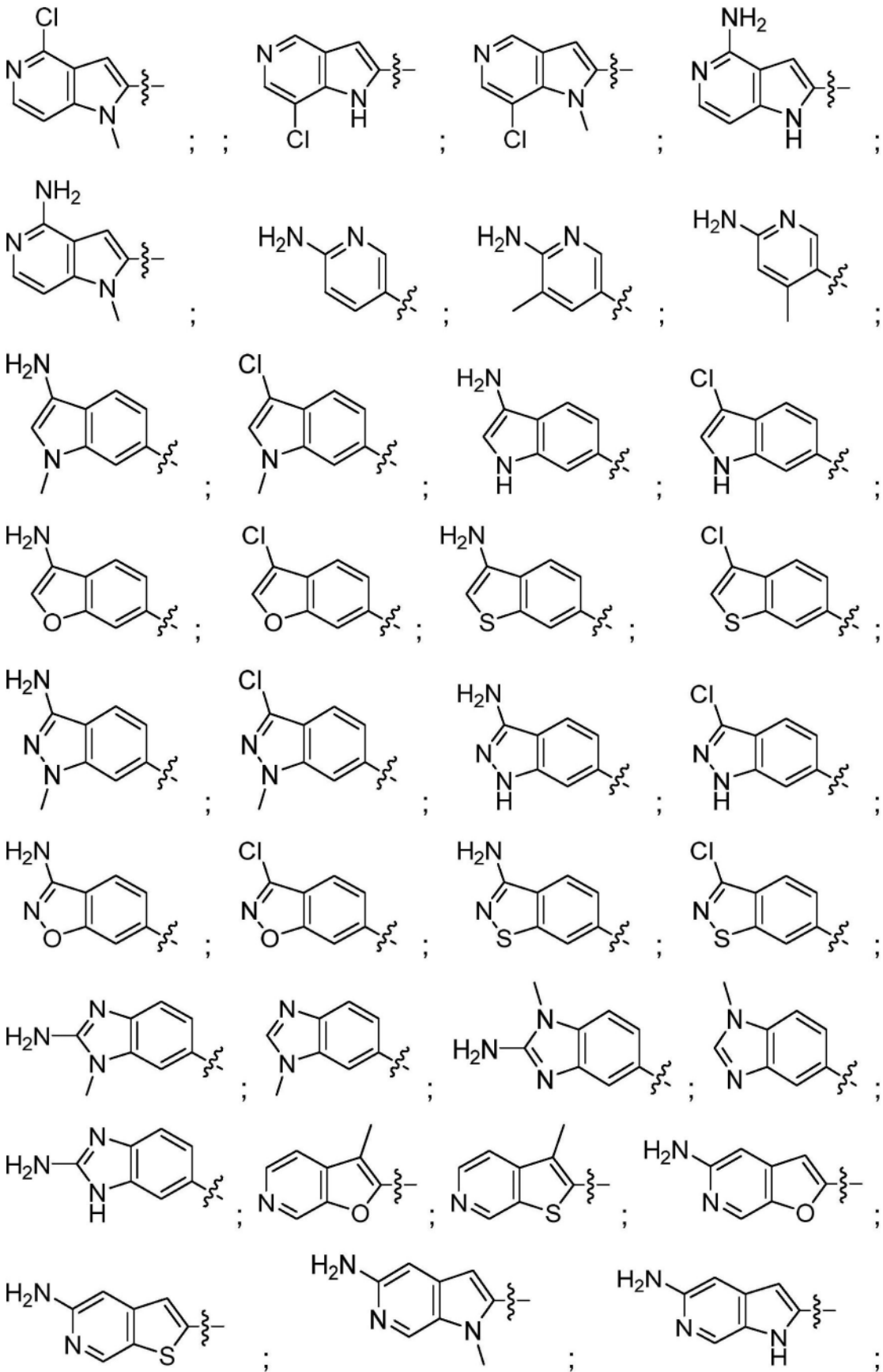
27. 根据权利要求26的化合物,其中 R^{1a} 或 R^{1b} 是甲基或乙基。

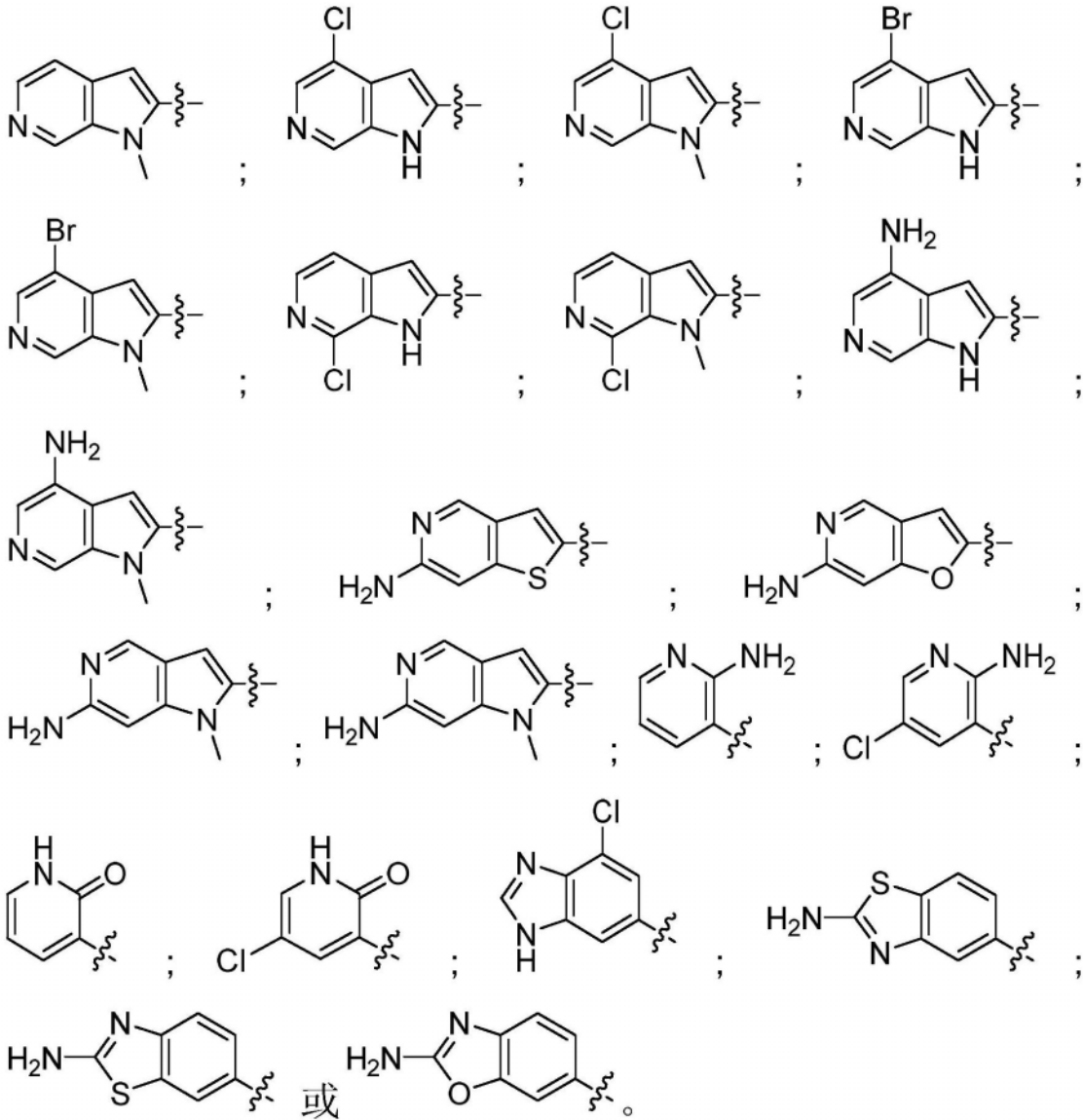
28. 根据权利要求1或17-19中任一项的化合物,其中 R^1 具有以下结构之一:



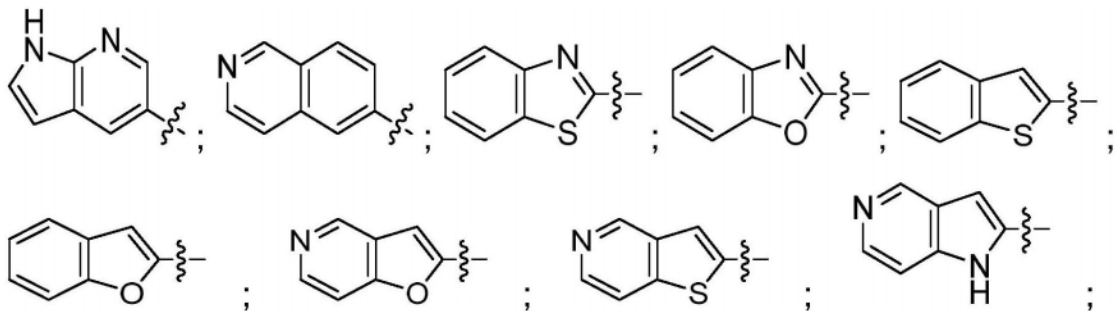
29. 根据权利要求1或17-19中任一项的化合物,其中 R^1 具有以下结构之一:

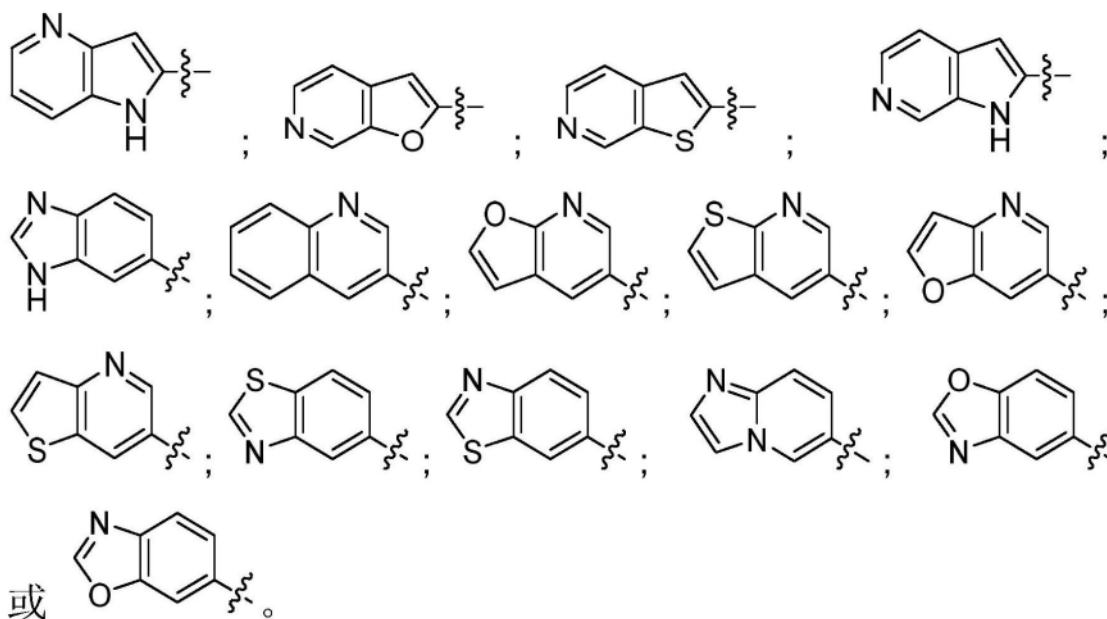






30. 根据权利要求1或17-19中任一项的化合物,其中R¹具有以下结构之一:





31. 根据权利要求1的化合物,其中 R^1 是取代或未取代的环烷基。

32. 根据权利要求1或31的化合物,其中 R^1 是取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。

33. 根据权利要求1或31-32中任一项的化合物,其中 R^1 是取代的 C_3 - C_6 环烷基。

34. 根据权利要求33的化合物,其中 R^1 是被 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 中的一个或多个取代的 C_3 - C_6 环烷基,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $N(R^9)C(O)R^{10}$ 、 $N(R^9)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{10}$ 、 $C(=NR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOC(O)R^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^9)N(R^{10})C(O)OR^{11}$ 、 $N(R^9)C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基,和取代或未取代的4-10元杂环基,

其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

35. 根据权利要求34的化合物,其中当 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基和取代的4-10元杂环基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 CN 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(=NR^{14})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 和氧代,

其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

36. 根据权利要求32的化合物,其中 R^1 是未取代的 C_3 - C_6 环烷基。

37. 根据权利要求1的化合物,其中 R^1 是取代或未取代的杂环基。

38. 根据权利要求1或37的化合物,其中 R^1 是取代或未取代的4-10元杂环基。

39. 根据权利要求1或37-38中任一项的化合物,其中R¹是取代的4-10元杂环基。

40. 根据权利要求39的化合物,其中R¹是被R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}或R^{1e}中的一个或多个取代的4-10元杂环基,其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、卤素、C₁₋₆卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、OR⁹、SR⁹、C(O)R⁹、C(O)NR⁹R¹⁰、C(O)OR⁹、OC(O)R⁹、OC(O)OR⁹、OC(O)NR⁹R¹⁰、NR⁹R¹⁰、N(R⁹)C(O)R¹⁰、N(R⁹)C(O)NR¹⁰R¹¹、N(R⁹)C(O)OR¹⁰、C(=NR⁹)NR¹⁰R¹¹、C(=NOR⁹)NR¹⁰R¹¹、C(=NOC(O)R⁹)NR¹⁰R¹¹、C(=NR⁹)N(R¹⁰)C(O)OR¹¹、N(R⁹)C(=NR¹⁰)NR¹¹R¹²、S(O)R⁹、S(O)NR⁹R¹⁰、S(O)₂R⁹、N(R⁹)S(O)₂R¹⁰、S(O)₂NR⁹R¹⁰、氧代、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳氧基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的C₃₋₁₀环烷基,以及取代或未取代的4-10元杂环基,其中R⁹、R¹⁰、R¹¹和R¹²在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、羟基、C₁₋₆烷氧基、芳基、芳基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

41. 根据权利要求40的化合物,其中在某些更具体的实施方案中,当R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}或R^{1e}是取代的C₆₋₁₀芳基、取代的C₆₋₁₀芳基烷基、取代的C₆₋₁₀芳氧基、取代的C₆₋₁₀芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的C₃₋₁₀环烷基和取代的4-10元杂环基时,R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}或R^{1e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:OR¹³、SR¹³、C(O)R¹³、C(O)NR¹³R¹⁴、C(O)OR¹³、OC(O)R¹³、OC(O)NR¹³R¹⁴、NR¹³R¹⁴、NR¹³C(O)R¹⁴、NR¹³C(O)NR¹⁴R¹⁵、NR¹³C(O)OR¹⁴、C(=NR¹³)NR¹⁴R¹⁵、NR¹³C(=NR¹⁴)NR¹⁵R¹⁶、S(O)R¹³、S(O)NR¹³R¹⁴、S(O)₂R¹³、NR¹³S(O)₂R¹⁴、S(O)₂NR¹³R¹⁴和氧代,

其中R¹³、R¹⁴、R¹⁵和R¹⁶在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、羟基、C₁₋₆烷氧基、芳基、芳基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

42. 根据权利要求37的化合物,其中R¹是未取代的4-10元杂环基。

43. 根据权利要求1-42中任一项的化合物,其中R²是氢、C₁-C₆烷基,或R²和R³与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4-7元杂环基。

44. 根据权利要求1-43中任一项的化合物,其中R²是C₁-C₆烷基。

45. 根据权利要求1-44中任一项的化合物,其中R²是-CH₃。

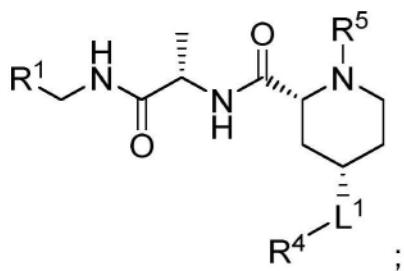
46. 根据权利要求1-44中任一项的化合物,其中R²是-CH₂OH。

47. 根据权利要求1-43中任一项的化合物,其中R²和R³与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4-7元杂环基。

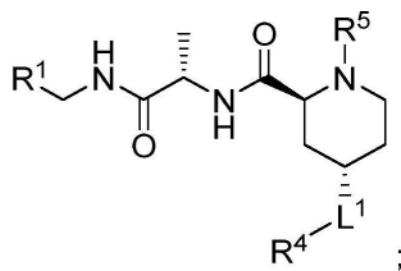
48. 根据权利要求47的化合物,其中R²和R³与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4、5或6元杂环基。

49. 根据权利要求47或48的化合物,其中R²和R³与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4-元杂环基。

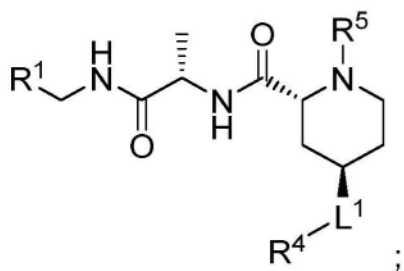
50. 根据权利要求1-45中任一项的化合物,其中化合物具有以下结构(IA1a)、(IB1a)、(IC1a)、(ID1a)、(IE1a)、(IF1a)、(IG1a)或(IH1a)之一:



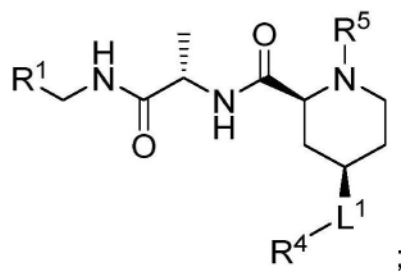
(IA1a)



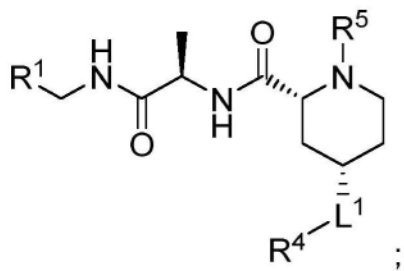
(IB1a)



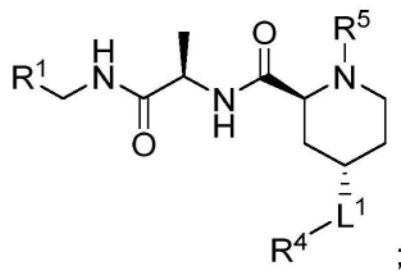
(IC1a)



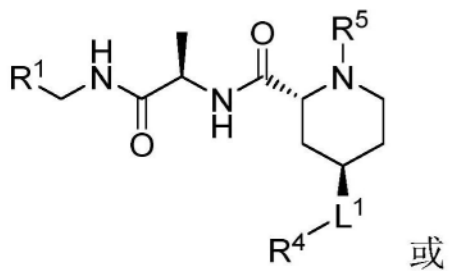
(ID1a)



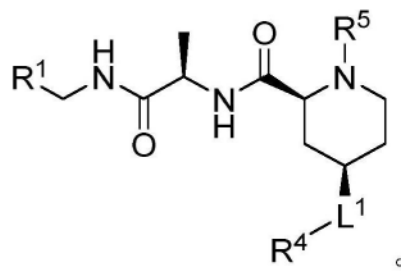
(IE1a)



(IF1a)

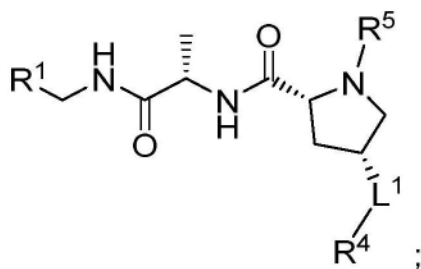


(IG1a)

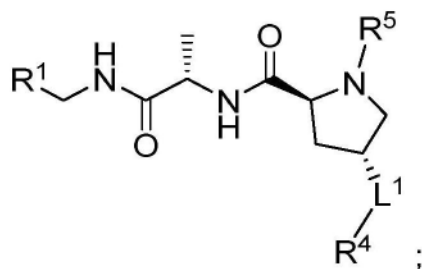


(IH1a)

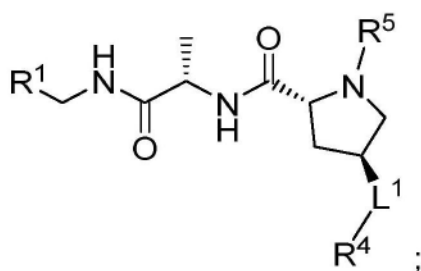
51. 根据权利要求1-45中任一项的化合物,其中化合物具有以下结构 (IA1b)、(IB1b)、(IC1b)、(ID1b)、(IE1b)、(IF1b)、(IG1b)或 (IH1b)之一:



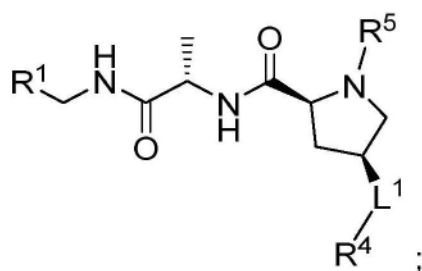
(IA1b)



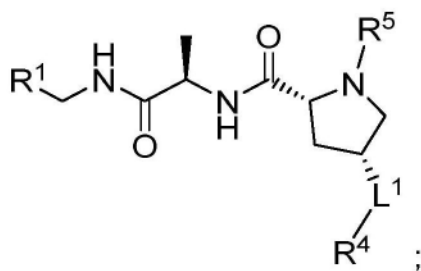
(IB1b)



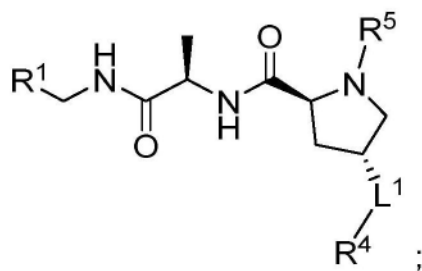
(IC1b)



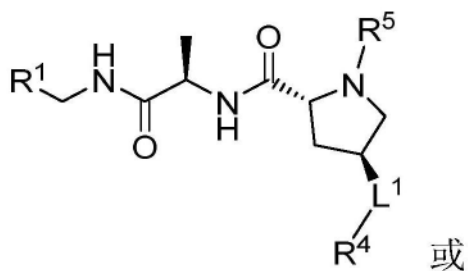
(ID1b)



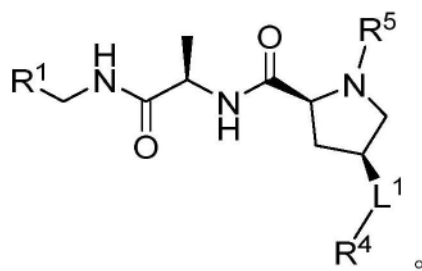
(IE1b)



(IF1b)

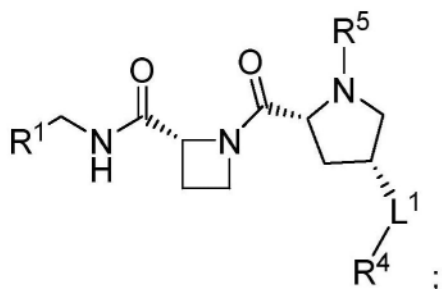


(IG1b)

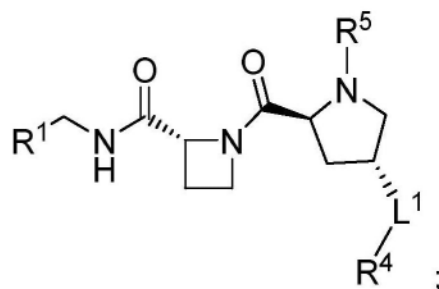


(IH1b)

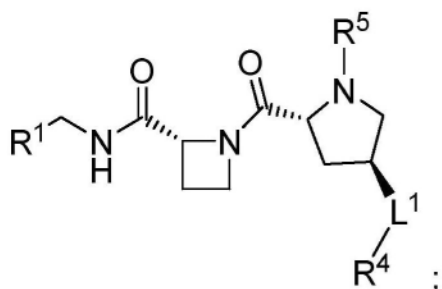
52. 根据权利要求1-43或47-49中任一项的化合物, 其中该化合物具有以下结构 (IA2a)、(IB2a)、(IC2a)、(ID2a)、(IE2a)、(IF2a)、(IG2a) 或 (IH2a) 之一:



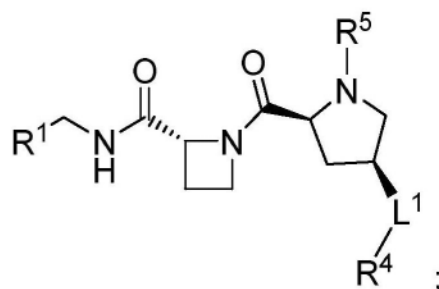
(IA2a)



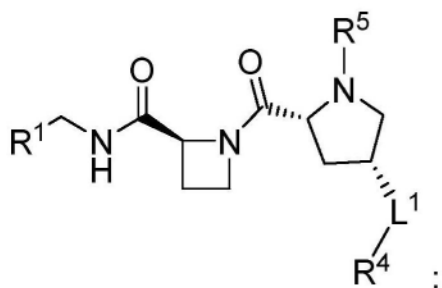
(IB2a)



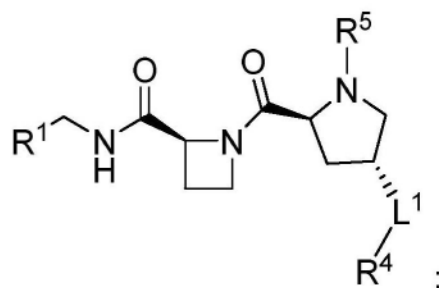
(IC2a)



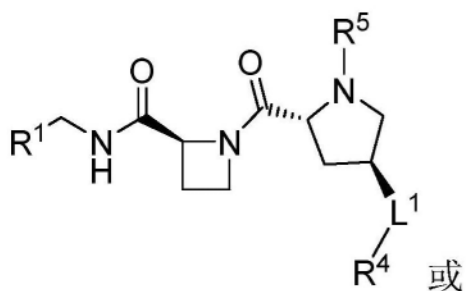
(ID2a)



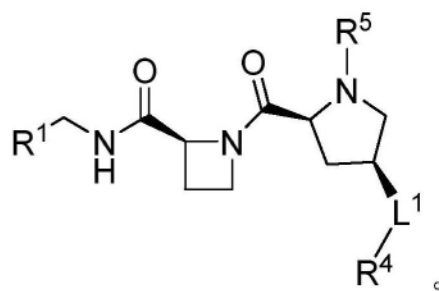
(IE2a)



(IF2a)

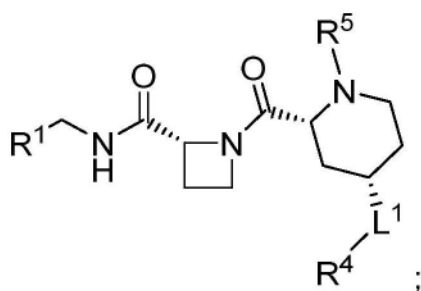


(IG2a)

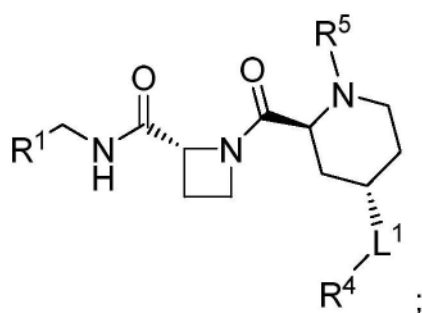


(IH2a)

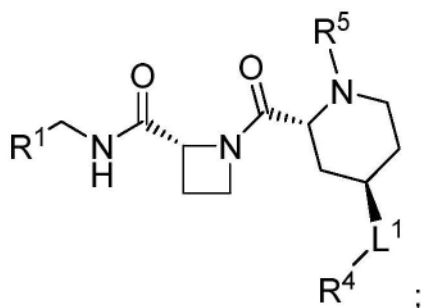
53. 根据权利要求1-43或47-49中任一项的化合物,其中化合物具有以下结构 (IA2b)、(IB2b)、(IC2b)、(ID2b)、(IE2b)、(IF2b)、(IG2b) 或 (IH2b) 之一:



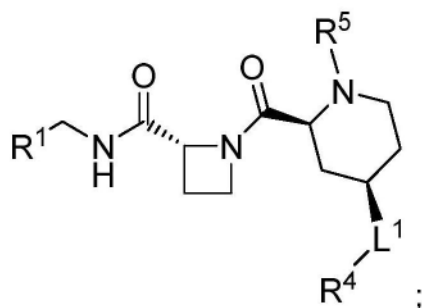
(IA2b)



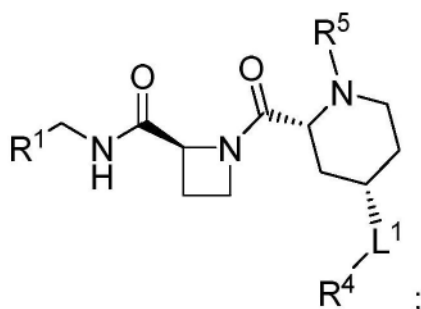
(IB2b)



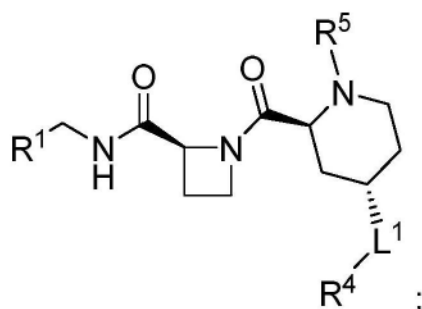
(IC2b)



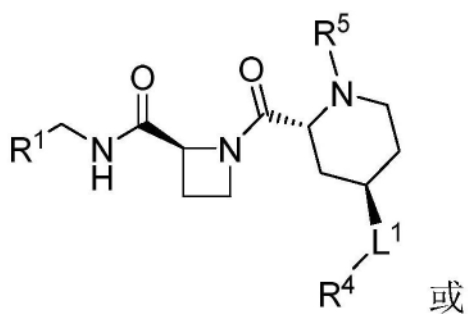
(ID2b)



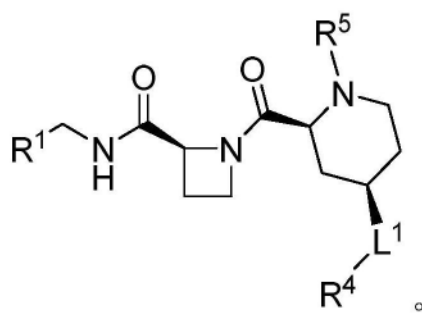
(IE2b)



(IF2b)

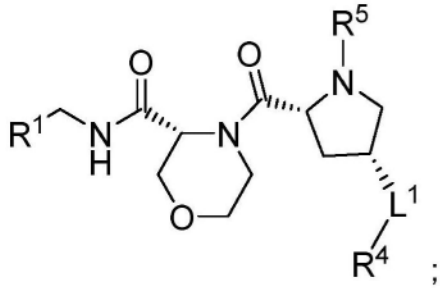


(IG2b)

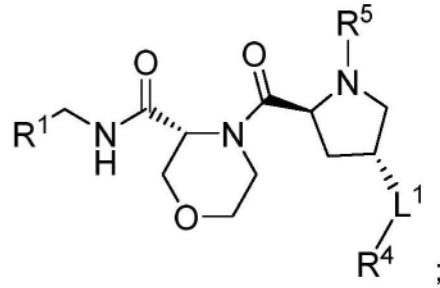


(IH2b)

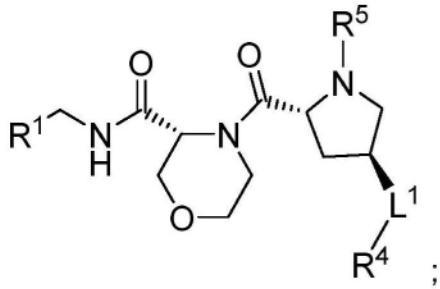
54. 根据权利要求1-43或47-48中任一项的化合物,其中化合物具有以下结构(IA3a)、(IB3a)、(IC3a)、(ID3a)、(IE3a)、(IF3a)、(IG3a)或(IH3a)之一:



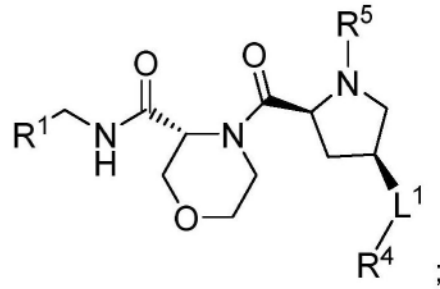
(IA3a)



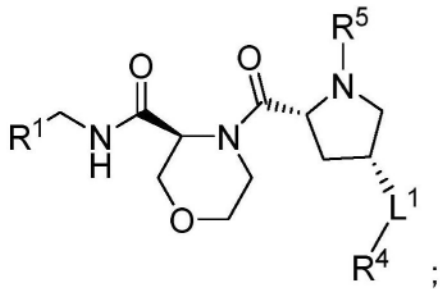
(IB3a)



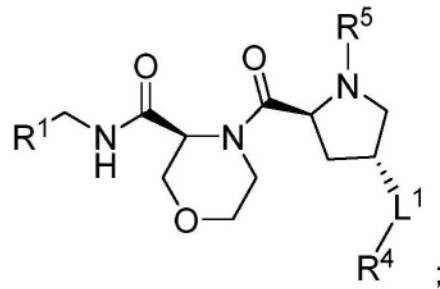
(IC3a)



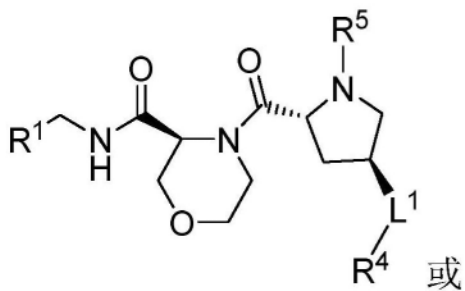
(ID3a)



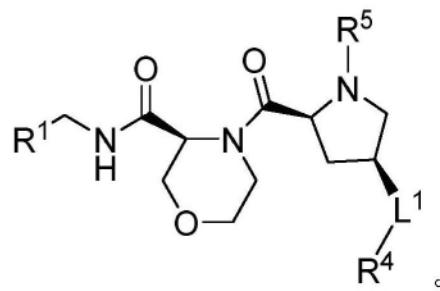
(IE3a)



(IF3a)

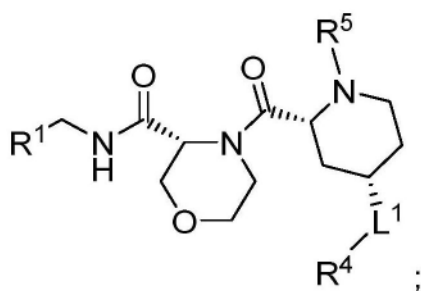


(IG3a)

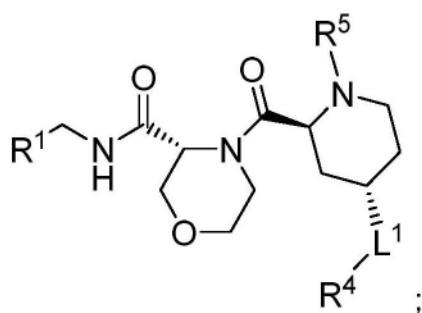


(IH3a)

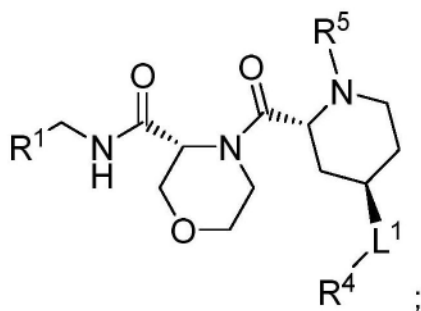
55. 根据权利要求1-43或47-48中任一项的化合物,其中化合物具有以下结构 (IA3b)、(IB3b)、(IC3b)、(ID3b)、(IE3b)、(IF3b)、(IG3b) 或 (IH3b) 之一:



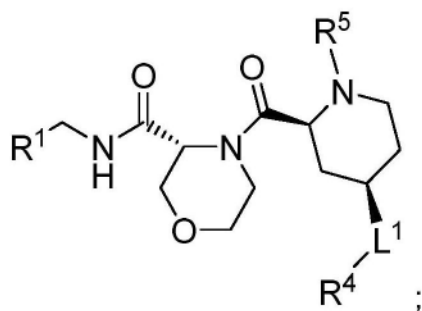
(IA3b)



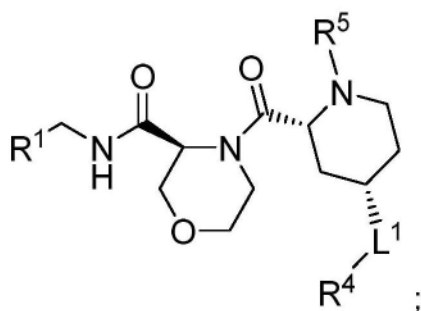
(IB3b)



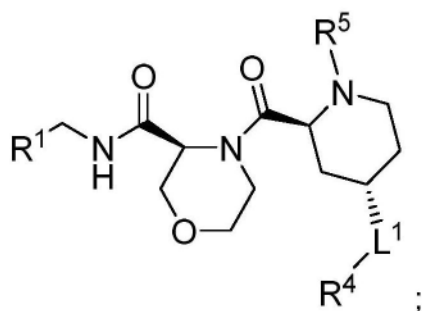
(IC3b)



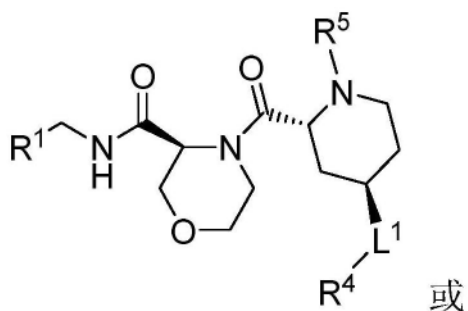
(ID3b)



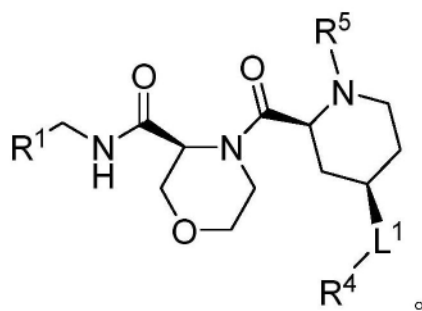
(IE3b)



(IF3b)

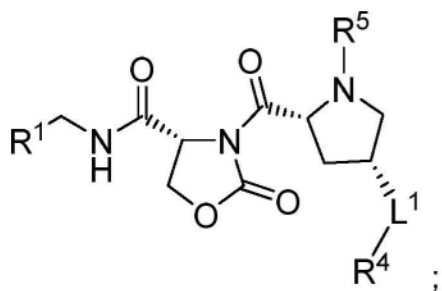


(IG3b)

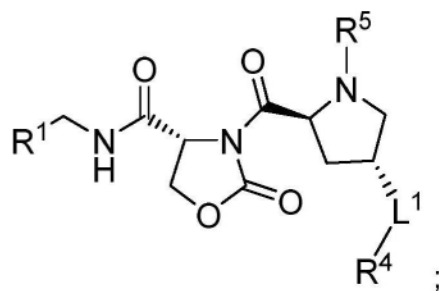


(IH3b)

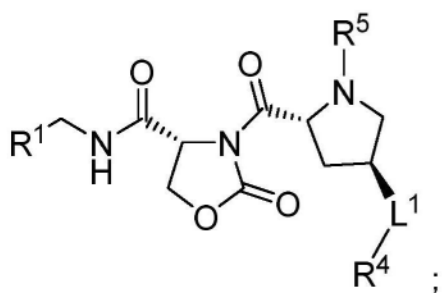
56. 根据权利要求1-43或47-48中任一项的化合物,其中化合物具有以下结构(IA4a)、(IB4a)、(IC4a)、(ID4a)、(IE4a)、(IF4a)、(IG4a)或(IH4a)之一:



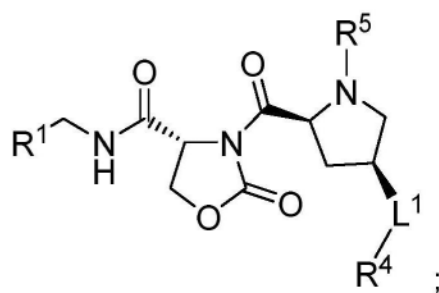
(IA4a)



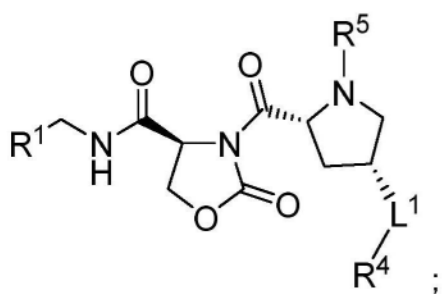
(IB4a)



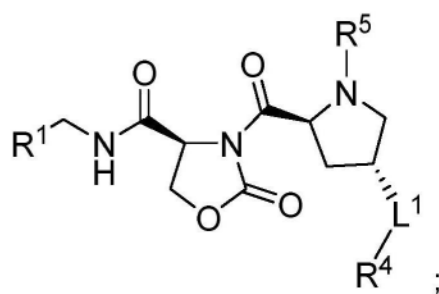
(IC4a)



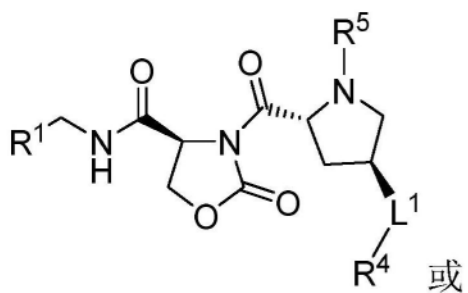
(ID4a)



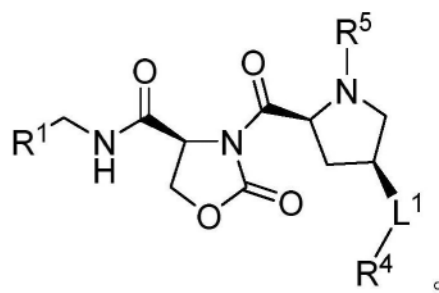
(IE4a)



(IF4a)

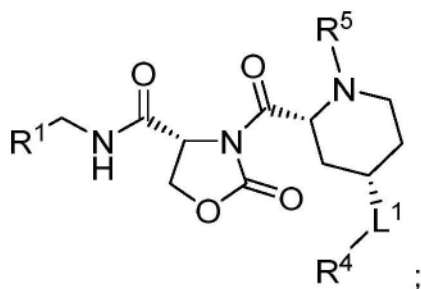


(IG4a)

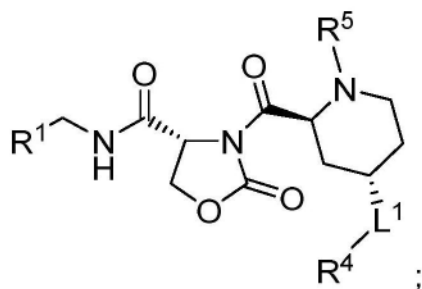


(IH4a)

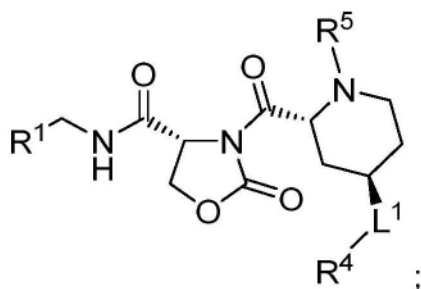
57. 根据权利要求1-43或47-48中任一项的化合物, 其中该化合物具有以下结构 (IA4b)、(IB4b)、(IC4b)、(ID4b)、(IE4b)、(IF4b)、(IG4b) 或 (IH4b) 之一:



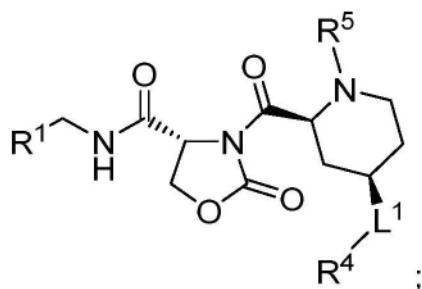
(IA4b)



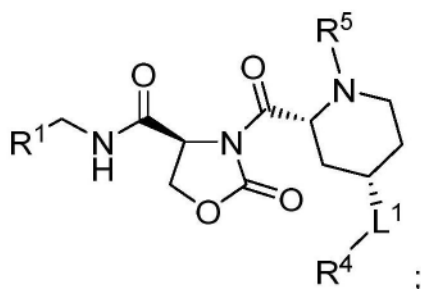
(IB4b)



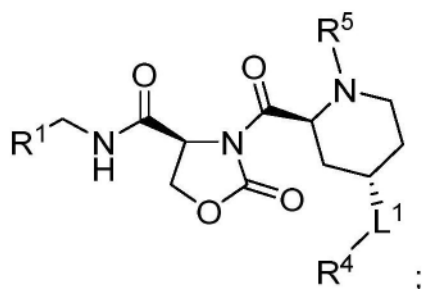
(IC4b)



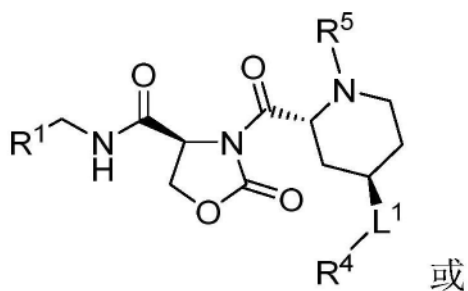
(ID4b)



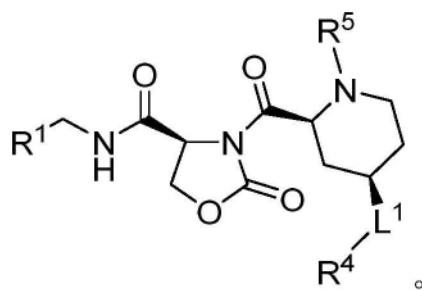
(IE4b)



(IF4b)

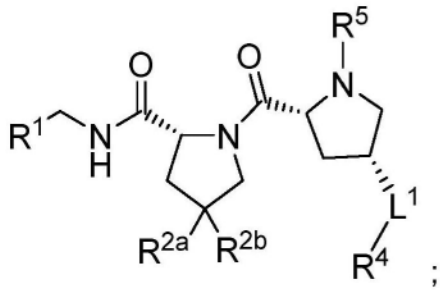


(IG4b)

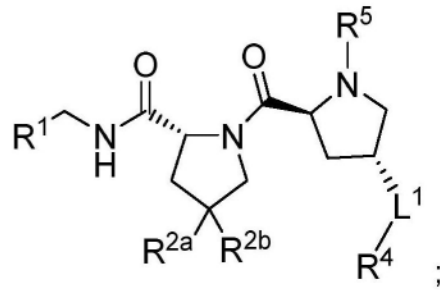


(IH4b)

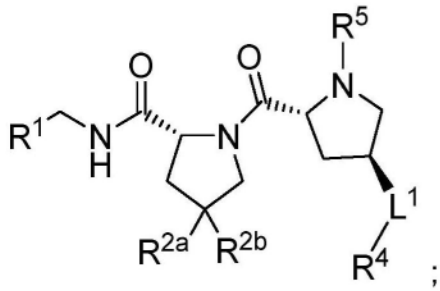
58. 根据权利要求1-43或47-48中任一项的化合物,其中化合物具有以下结构 (IA5a)、(IB5a)、(IC5a)、(ID5a)、(IE5a)、(IF5a)、(IG5a) 或 (IH5a) 之一:



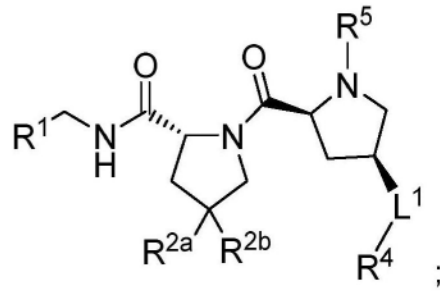
(IA5a)



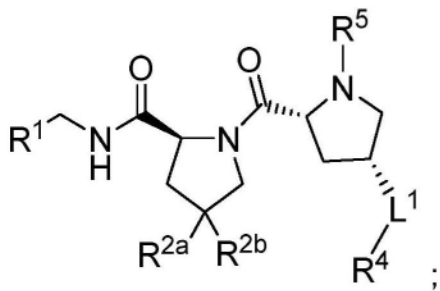
(IB5a)



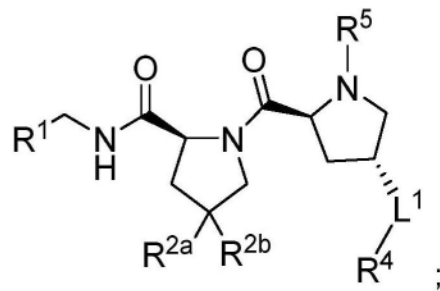
(IC5a)



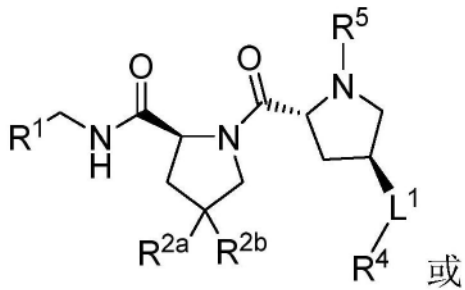
(ID5a)



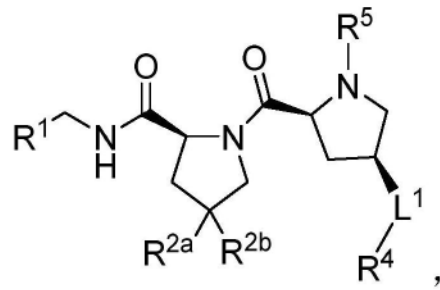
(IE5a)



(IF5a)



(IG5a)

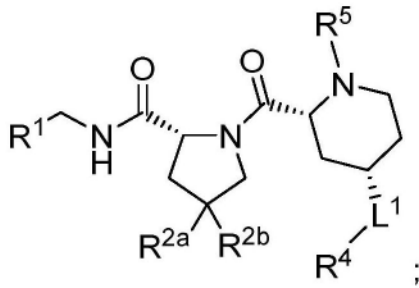


(IH5a)

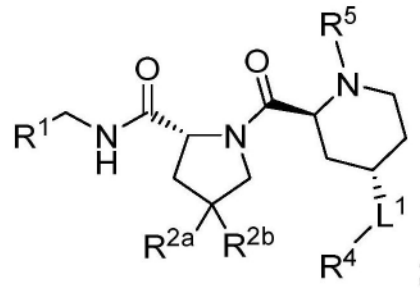
其中：

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为氢或卤素。

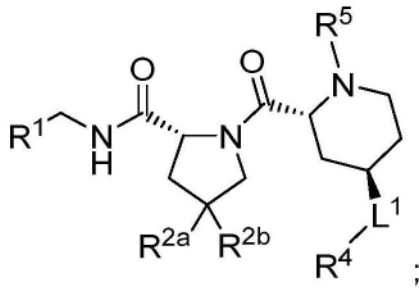
59. 根据权利要求1-43或47-48中任一项的化合物,其中化合物具有以下结构 (IA5b)、(IB5b)、(IC5b)、(ID5b)、(IE5b)、(IF5b)、(IG5b) 或 (IH5b) 之一:



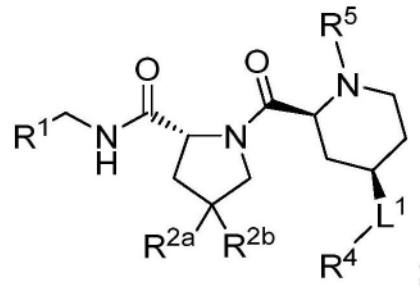
(IA5b)



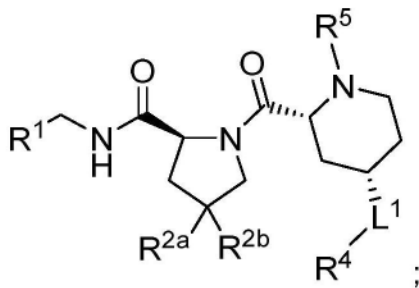
(IB5b)



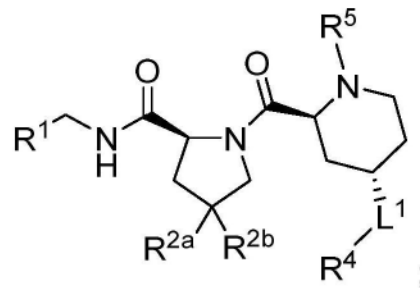
(IC5b)



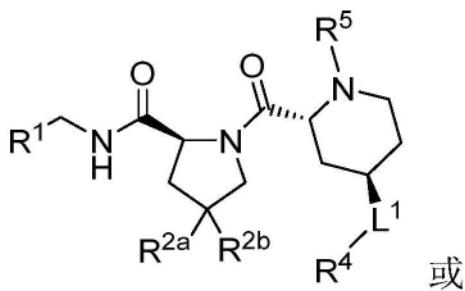
(ID5b)



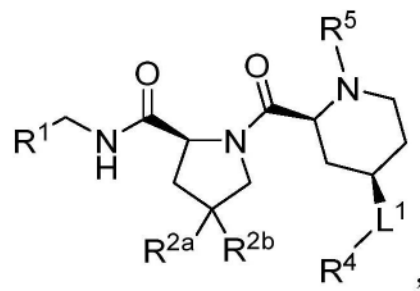
(IE2b)



(IF2b)



(IG5b)



(IH5b)

其中：

R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为氢或卤素。

60. 根据权利要求58或59的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 都是卤素。

61. 根据权利要求60的化合物，其中 R^{2a} 和 R^{2b} 都是氟。

62. 根据权利要求1-61中任一项的化合物，其中 R^4 是取代或未取代的芳基。

63. 根据权利要求1-62中任一项的化合物，其中 R^4 是取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基。

64. 根据权利要求1-63中任一项的化合物，其中 R^4 是取代或未取代的苯基。

65. 根据权利要求1-64中任一项的化合物，其中 R^4 是未取代的苯基。

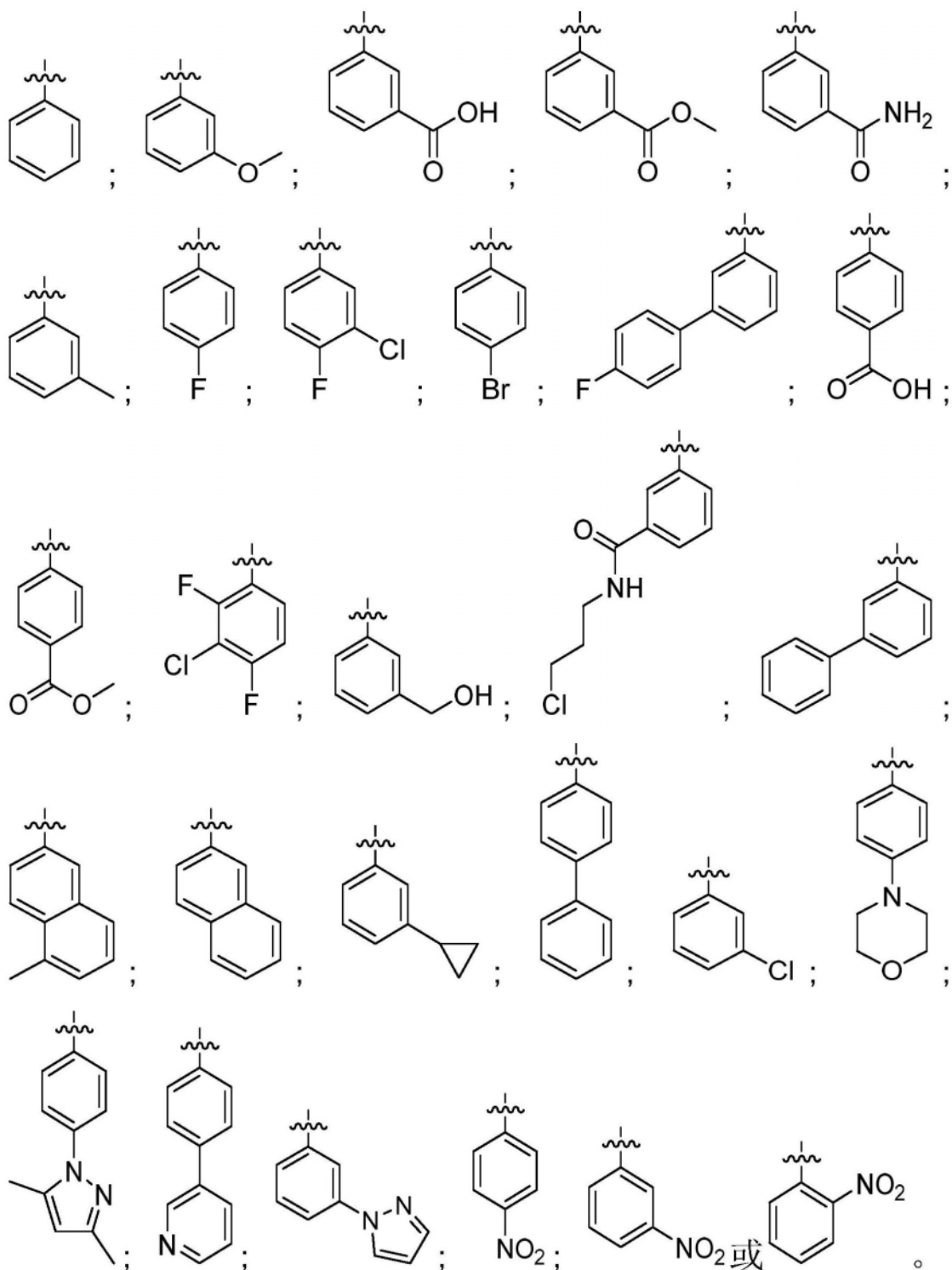
66. 根据权利要求1-64中任一项的化合物,其中 R^4 是被 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 中的一个或多个取代的苯基,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $C(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $C(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)R^{17}$ 、 $OC(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $N(R^{17})C(O)R^{18}$ 、 $N(R^{17})C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $N(R^{17})C(O)OR^{18}$ 、 $C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NOR^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NOC(O)R^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NR^{17})N(R^{18})C(O)OR^{19}$ 、 $N(R^{17})C(=NR^{18})NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2R^{18}$ 、 $S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基和取代或未取代的4-10元杂环基,

其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

67. 根据权利要求66的化合物,其中当 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基和取代的4-10元杂环基时, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: OR^{21} 、 SR^{21} 、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $C(O)OR^{21}$ 、 $OC(O)R^{21}$ 、 $OC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{21}C(O)R^{22}$ 、 $NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{21}C(O)OR^{22}$ 、 $C(=NR^{21})NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{21}C(=NR^{22})NR^{23}R^{24}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $NR^{21}S(O)_2R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 和氧代,

其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

68. 根据权利要求1-63中任一项的化合物,其中 R^4 具有以下结构之一:



69. 根据权利要求1-61中任一项的化合物,其中 R^4 是取代或未取代的杂芳基。

70. 根据权利要求1-61或69中任一项的化合物,其中 R^4 是4-10元杂芳基。

71. 根据权利要求1-61或69-70中任一项的化合物,其中 R^4 是未取代的4-10元杂芳基。

72. 根据权利要求1-61中任一项的化合物,其中 R^4 是被 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 中的一个或多个取代的4-10元杂芳基,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $C(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $C(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)R^{17}$ 、 $OC(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $N(R^{17})C(O)R^{18}$ 、 $N(R^{17})C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 N

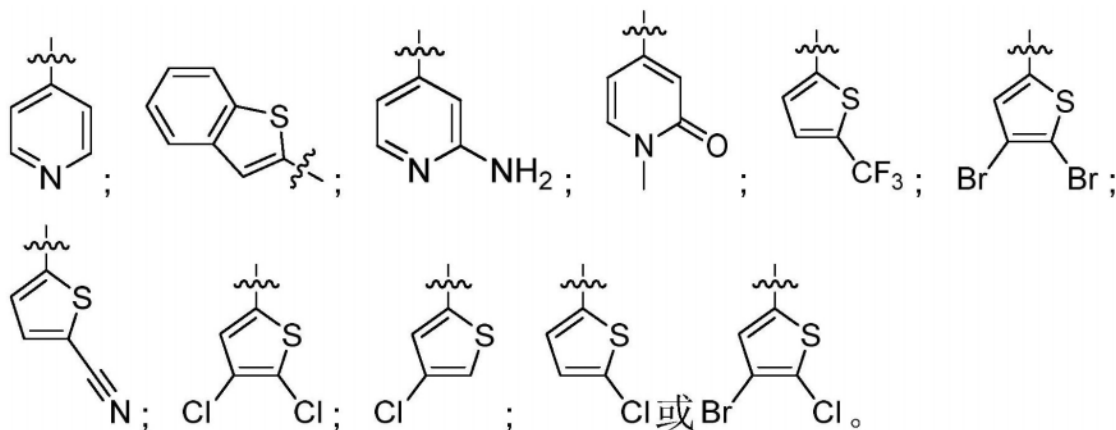
(R¹⁷)C(O)OR¹⁸、C(=NR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹、C(=NOR¹⁷)NR¹⁸R¹⁹、C(=NOC(O)R¹⁷)NR¹⁸R¹⁹、C(=NR¹⁷)N(R¹⁸)C(O)OR¹⁹、N(R¹⁷)C(=NR¹⁸)NR¹⁹R²⁰、S(O)R¹⁷、S(O)NR¹⁷R¹⁸、S(O)₂R¹⁷、N(R¹⁷)S(O)₂R¹⁸、S(O)₂NR¹⁷R¹⁸、氧化、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基烷基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳氧基、取代或未取代的C₆₋₁₀芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的C₃₋₁₀环烷基和取代或未取代的4-10元杂环基，

其中R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和R²⁰在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、羟基、C₁₋₆烷氧基、芳基、芳基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

73. 根据权利要求72的化合物，其中当R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}或R^{4e}是取代的C₆₋₁₀芳基、取代的C₆₋₁₀芳基烷基、取代的C₆₋₁₀芳氧基、取代的C₆₋₁₀芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的C₃₋₁₀环烷基和取代的4-10元杂环基时，R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}或R^{4e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR²¹、SR²¹、C(O)R²¹、C(O)NR²¹R²²、C(O)OR²¹、OC(O)R²¹、OC(O)NR²¹R²²、NR²¹R²²、NR²¹C(O)R²²、NR²¹C(O)NR²²R²³、NR²¹C(O)OR²²、C(=NR²¹)NR²²R²³、NR²¹C(=NR²²)NR²³R²⁴、S(O)R²¹、S(O)NR²¹R²²、S(O)₂R²¹、NR²¹S(O)₂R²²、S(O)₂NR²¹R²²和氧化，

其中R²¹、R²²、R²³和R²⁴在每次出现时独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、羟基、C₁₋₆烷氧基、芳基、芳基烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

74. 根据权利要求1-61中任一项的化合物，其中R⁴具有以下结构之一：



75. 根据权利要求1-74中任一项的化合物，其中R⁵是氢。

76. 根据权利要求1-74中任一项的化合物，其中R⁵是烷基、膦烷基、(CH₂)_mNR⁶S(O)₂R⁷或(CH₂)_mC(=O)OR⁶。

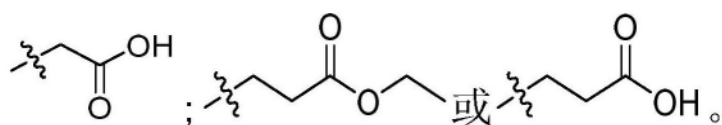
77. 根据权利要求76的化合物，其中R⁵是烷基。

78. 根据权利要求76或77的化合物，其中R⁵是甲基。

79. 根据权利要求76或77的化合物，其中R⁵是乙基。

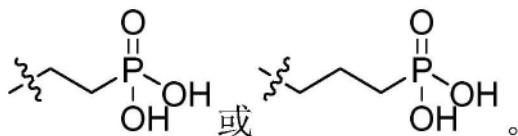
80. 根据权利要求76的化合物，其中R⁵是(CH₂)_mC(=O)OR⁶。

81. 根据权利要求76或80的化合物，其中R⁵具有以下结构之一：



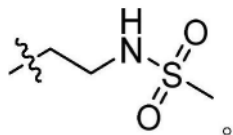
82. 根据权利要求76的化合物，其中R⁵是膦烷基。

83. 根据权利要求82的化合物,其中R⁵具有以下结构之一:



84. 根据权利要求76的化合物,其中R⁵是(CH₂)_mNR⁶S(O)₂R⁷。

85. 根据权利要求84的化合物,其中R⁵具有以下结构:



86. 根据权利要求1-85中任一项的化合物,其中===每次出现时表示单键。

87. 根据权利要求1-86中任一项的化合物,其中===至少一次出现时表示双键。

88. 根据权利要求1-87中任一项的化合物,其中L¹是直接键。

89. 根据权利要求1-87中任一项的化合物,其中L¹是-O-。

90. 根据权利要求1-87中任一项的化合物,其中L¹是-CH₂-。

91. 根据权利要求1-87中任一项的化合物,其中L¹是-CR^{8a}R^{8b}-并且R^{8a}和R^{8b}与它们所连接的碳一起形成任选取代的3-6元环烷基。

92. 根据权利要求87的化合物,其中R^{8a}和R^{8b}与它们所连接的碳一起形成任选取代的3、4或5元环烷基。

93. 根据权利要求87的化合物,其中R^{8a}和R^{8b}与它们所连接的碳一起形成任选取代的3元环烷基。

94. 根据权利要求93的化合物,其中3元环烷基是未取代的。

95. 具有表1中的结构之一的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

96. 一种药物组合物,其包含权利要求1-95中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体或赋形剂。

97. 一种在有需要的对象中治疗MASP-2相关疾病或病症的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的权利要求1-95中任一项的化合物或根据权利要求96所述的药物组合物。

98. 根据权利要求97的方法,其中所述化合物以足以抑制对象中MASP-2依赖性补体激活的量施用。

99. 根据权利要求97的方法,其中所述对象已被诊断为需要治疗凝集素补体相关疾病或病症。

100. 根据权利要求97的方法,其中疾病或病症是血栓性微血管病(TMA)、肾脏病况、由组织或器官移植引起的炎性反应、缺血再灌注损伤、与糖尿病相关的并发症、心血管疾病或病症、炎性胃肠病症、肺脏病况、眼科疾病或病症、弥散性血管内凝血、移植物抗宿主病、静脉闭塞病、弥散性肺泡出血、特发性肺炎综合征、毛细血管渗漏综合征、移植综合征、流体过载或其组合。

101. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是血栓性微血管病(TMA),血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、难治性TTP、Upshaw-Schulman综合征(USS)、溶血性尿毒综合征(HUS)、非典型溶血综合征(aHUS)、非H因子依赖性非典型溶血综合征、感染继发的aHUS、血

浆疗法抗性aHUS、癌症继发的TMA、化疗继发的TMA、移植继发的TMA、与造血干细胞移植相关的TMA或其组合。

102. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是移植物抗宿主病。

103. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是弥漫性肺泡出血(DAH)。

104. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是静脉闭塞性疾病(VOD)。

105. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是肾脏病况。

106. 根据权利要求97的方法,其中所述肾脏病况是系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎(系膜毛细血管性肾小球肾炎)、急性感染后肾小球肾炎(链球菌感染后肾小球肾炎)、C3肾小球病、冷球蛋白血症性肾小球肾炎、寡免疫性坏死性新月体性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、亨诺-施敏性紫癜性肾炎、IgA肾病或其组合。

107. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是肾纤维化、蛋白尿或其组合。

108. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是由组织或实体器官移植引起的炎性反应。

109. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是缺血再灌注损伤(I/R)。

110. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是与非肥胖型糖尿病相关的并发症、与1型糖尿病相关的并发症、与2型(成人发病)糖尿病相关的并发症或其组合。

111. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是心血管疾病或病症。

112. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是炎性胃肠病症。

113. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是肺部病症。

114. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是体外暴露引发的炎性反应。

115. 根据权利要求114的方法,其中所述方法进一步包括治疗经历体外循环程序的对象。

116. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是炎性关节炎、非炎性关节炎、肌肉骨骼病症或其组合。

117. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是皮肤病症。

118. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是外周神经系统(PNS)病症或损伤、中枢神经系统(CNS)病症或损伤或其组合。

119. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是脓毒症或由脓毒症引起的病况。

120. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是泌尿生殖系统病症。

121. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是用化学疗法、放射疗法或其组合治疗的对象中的炎性反应。

122. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是血管生成依赖性癌症。

123. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是血管生成依赖性良性肿瘤。

124. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是内分泌病症。

125. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是眼科疾病或病症。

126. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是眼血管生成疾病或病况。

127. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是弥散性血管内凝血(DIC)、补体介导的凝血病症或其组合。

128. 根据权利要求97的方法,其中所述疾病或病症是急性放射综合征、致密沉积物病、

德戈斯病、灾难性抗磷脂综合征 (CAPS)、贝切特氏病、冷球蛋白血症；阵发性睡眠性血红蛋白尿 (PNH)、冷凝集素疾病及其组合。

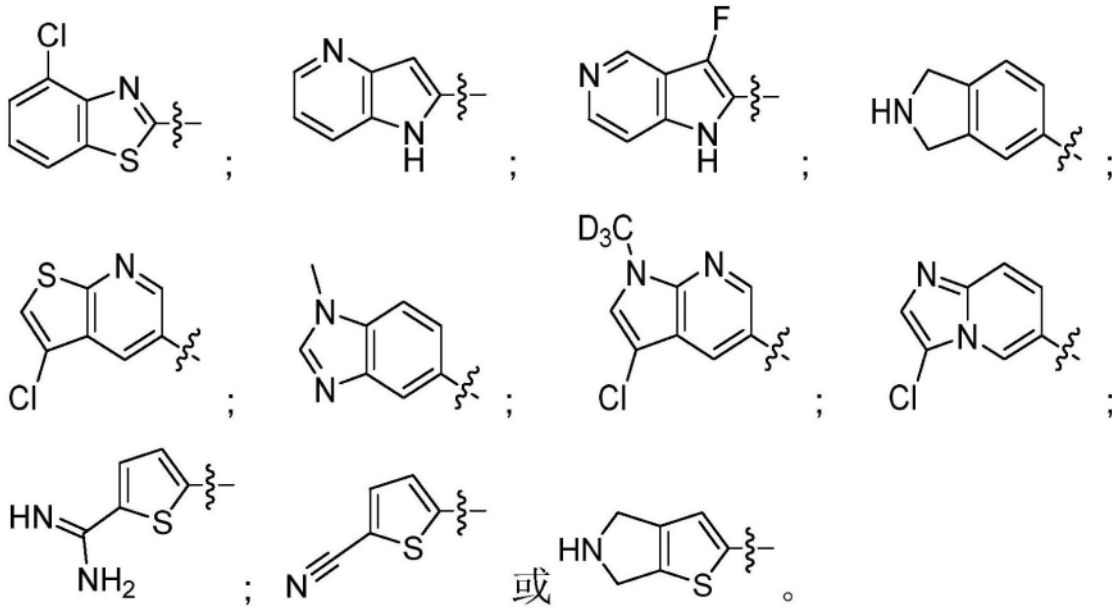
129. 根据权利要求97的方法，其中所述疾病或病症是非典型溶血性尿毒综合征 (aHUS)。

130. 根据权利要求97的方法，其中所述疾病或病症是与造血干细胞移植相关的TMA。

131. 根据权利要求97的方法，其中所述疾病或病症是免疫球蛋白A肾病 (IgAN)。

132. 根据权利要求97的方法，其中所述疾病或病症是狼疮肾炎 (LN)。

133. 根据权利要求1的化合物，其中R¹具有以下结构之一：



MASP-2抑制剂和使用方法

[0001] 关于序列表的声明

[0002] 与本申请相关的序列表以文本格式提供以代替纸质副本,并在此通过引用并入本说明书中。包含序列表的文本文件的名称是700128_423WO_SEQUENCE_LISTING.txt。文本文件为6.0KB,创建于2020年12月3日,并通过EFS-Web以电子方式提交。

技术领域

[0003] 本公开内容大体上涉及用于医学领域的组合物和方法。更具体地,本公开内容提供甘露聚糖-结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2)的合成抑制剂,包括相对于凝血酶选择性抑制MASP-2的抑制剂,其组合物,及其制备和使用方法。

[0004] 背景

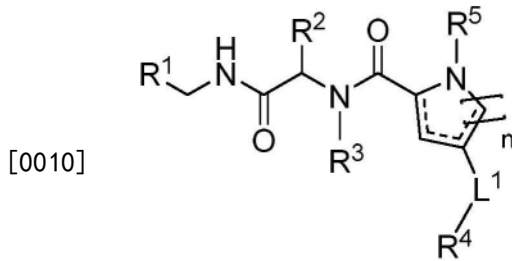
[0005] 补体系统在炎症反应中起作用,并且由于组织损伤或微生物感染而被激活。必须严格调节补体激活以确保选择性靶向侵入微生物并避免自身造成的损伤(Ricklin等人, Nat. Immunol. 11:785-797, 2010)。目前,广泛接受的是补体系统可以通过三种不同的途径激活:经典途径、凝集素途径和旁路途径。经典途径通常由结合到外来颗粒(即抗原)的宿主抗体组成的复合物触发,并且通常需要预先暴露于抗原以产生特异性抗体应答。由于经典途径的激活依赖于宿主先前的适应性免疫应答,经典途径是获得性免疫系统的一部分。相反,凝集素和旁路途径都不依赖于获得性免疫,并且是先天性免疫系统的一部分。

[0006] 已显示甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2)是凝集素途径功能所需要的,该途径是主要补体激活途径之一(Vorup-Jensen等人, J. Immunol 165:2093-2100, 2000; Ambrus等人, J Immunol. 170:1374-1382, 2003; Schwaebler等人, PNAS 108:7523-7528, 2011)。重要的是,抑制MASP-2似乎不干扰抗体依赖性经典补体激活途径,该途径是对感染的获得性免疫应答的关键组成部分。如美国专利No. 9,011,860(转让给Omeros公司)(其在此通过引用并入)所述,公开了已产生靶向人MASP-2的完全人单克隆抗体,其以高亲和力和力结合人MASP-2并阻断凝集素途径补体活性,因此可用于治疗各种凝集素补体途径相关的疾病和病症。

[0007] MASP-2依赖性补体激活已被暗示为有助于许多急性和慢性疾病状态的发病机理。因此,需要适合于施用/治疗患有MASP-2补体途径相关疾病和病症的对象的化合物,所述疾病和病症包括不被大分子生物抑制剂适当或有效治疗的疾病。

[0008] 简要概述

[0009] 一个实施方案提供了一种具有以下结构(I)的化合物:



(I)

[0011] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中 --- 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 L^1 和 n 如本文所定义。

[0012] 本公开的另外的实施方案提供药物组合物,其包含结构 (I) 的化合物或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0013] 结构 (I) 的化合物可用于治疗 MASP-2 相关疾病和病症,以及制备用于治疗 MASP-2 相关疾病和病症的药物。因此,本公开的其他实施方案提供治疗 MASP-2 相关疾病和病症的方法,包括向患者施用治疗有效量的结构 (I) 的化合物,或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[0014] 当阅读下面的详细描述和附图时,这些和其他方面、目的和实施方案将变得更加明显。

[0015] 详细说明

[0016] I. 定义

[0017] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。尽管与本文所述的方法和材料相似或等效的方法和材料可以用于本公开的主题的实践或测试,但是下面描述了合适的方法和材料。此外,材料、方法和实施例仅是说明性的而不是限制性的。

[0018] 在本文的某些实施方案中,提及了本公开的特征和方面,包括方法步骤。在本公开的实施方案中,这些特征和方面的所有可能的组合都被包括在内,至少在这样的组合不矛盾的程度。例如,如果实施方案呈现了方面 A、B 和 C,应理解这也公开了包括方面 A 和 B 两者、方面 B 和 C 两者、以及方面 A 和 C 两者的实施方案,以及具有方面 A、B 和 C 的实施方案。

[0019] 术语“一种”、“一个”或“该”不仅包括具有一个成员的方面,而且包括具有多于一个成员的方面。例如,单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物,除非上下文另外清楚地指明。因此,例如,提及“一个细胞”包括多个这样的细胞,并且提及“该试剂”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种试剂。

[0020] 考虑到测量的性质或精度,术语“约”和“大约”是指对于测量的量的可接受的误差度。典型的示例性误差度在给定值或给定值范围的 \pm 百分之 20 (%) 内;优选地,在 \pm 10% 内;和更优选在 \pm 5% 内。任何提及“约 X”都具体地表示至少 X、0.95X、0.96X、0.97X、0.98X、0.99X、1.01X、1.02X、1.03X、1.04X 和 1.05X 的值。因此,“约 X”旨在教导和提供对例如“0.98X”的权利要求限制的书面支持。或者,在生物系统中,术语“约”和“大约”可以指在给定值的数量级内,优选在 5 倍内,和更优选在 2 倍内的值。除非另有说明,本文给出的数值量是近似的,意味着当没有明确说明时,可以推断为术语“约”或“大约”。当“约”应用于数值范围的开始时,它应用于该范围的两端。因此,“约 5% 至 20%”等同于“约 5% 至约 20%”,当

“约”应用于一组值的第一个值时,其应用于该组中的所有值。因此,“约7、9或11mg/kg”等同于“约7、约9或约11mg/kg”。

[0021] 术语“MASP-2”是指甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2。人MASP-2蛋白具有UniProt登录号000187 (SEQ ID NO:1)。丝氨酸蛋白酶结构域(‘B-链’=甘露聚糖结合凝集素丝氨酸蛋白酶2B链,基于UniProtKB-000187 (MASP-2_HUMAN))包括残基445-686(或由残基445-686组成)。

[0022] 术语“MASP-2依赖性补体激活”是指凝集素途径的MASP-2依赖性激活,其在生理条件下(即在Ca⁺⁺存在下)发生,导致形成凝集素途径C3转化酶C4b2a并且在积累C3裂解产物C3b后随后形成C5转化酶C4b2a (C3b)n。

[0023] 术语“MASP-2依赖性补体相关的疾病或病症”是指与MASP-2依赖性补体激活相关的疾病或病症。

[0024] 术语“MASP-2相关的疾病或病症”是指与MASP-2的激活或活性相关的疾病或病症,包括MASP-2依赖性补体相关的疾病或病症,并且其中抑制MASP-2是治疗上有益的或预期是治疗上有益的。

[0025] 术语“凝集素途径”指通过血清和非血清碳水化合物结合蛋白(包括甘露聚糖结合凝集素(MBL)、CL-11和纤维胶凝蛋白(H-纤维胶凝蛋白、M-纤维胶凝蛋白或L-纤维胶凝蛋白))的特异性结合而发生的补体激活。术语“经典途径”指补体激活,其由结合至外源颗粒的抗体触发,并且需要结合识别分子C1q。

[0026] 氨基酸残基缩写如下:丙氨酸(Ala;A)、天冬酰胺(Asn;N)、天冬氨酸(Asp;D)、精氨酸(Arg;R)、半胱氨酸(Cys;C)、谷氨酸(Glu;E)、谷氨酰胺(Gln;Q)、甘氨酸(Gly;G)、组氨酸(His;H)、异亮氨酸(Ile)、亮氨酸(Leu)、赖氨酸(Lys;K)、甲硫氨酸(Met;M)、苯丙氨酸(Phe;F)、脯氨酸(Pro;P)、丝氨酸(Ser;S)、苏氨酸(Thr;T)、色氨酸(Trp;W)、酪氨酸(Tyr;Y)和缬氨酸(Val;V)。

[0027] 在最广泛的意义上,天然存在的氨基酸可以基于各氨基酸的侧链的化学特性而被分组。“疏水”氨基酸是指His、Leu、Met、Phe、Trp、Tyr、Val、Ala、Cys或Pro。“亲水”氨基酸是指Gly、Asn、Gln、Ser、Thr、Asp、Glu、Lys、Arg或His。这种氨基酸的分组可以进一步如下分成子类:“不带电荷的亲水性”氨基酸是指Ser、Thr、Asn或Gln。“酸性”氨基酸是指Glu或Asp。“碱性”氨基酸是指Lys、Arg或His。

[0028] 术语“保守氨基酸取代”通过以下各组内的氨基酸之间的取代来示例:

[0029] (1) 甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸;

[0030] (2) 苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;

[0031] (3) 丝氨酸和苏氨酸;

[0032] (4) 天冬氨酸和谷氨酸;

[0033] (5) 谷氨酰胺和天冬酰胺;和

[0034] (6) 赖氨酸、精氨酸和组氨酸。

[0035] 术语“对象”包括所有哺乳动物,包括但不限于人、非人灵长类动物、狗、猫、马、绵羊、山羊、牛、兔、猪和啮齿动物。

[0036] “哺乳动物”包括人和家畜,例如实验室动物和家庭宠物(例如,猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔),以及非家养动物,例如野生动物等。术语“小分子”和“小有机分子”是指分

子量为约2500道尔顿或更低的小的含碳分子。在一些实施方案中,小分子的分子量为约2000道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约1500道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约1000道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约750道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约500道尔顿或更低。在一些实施方案中,小分子的分子量为约50道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量为约75道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量为约100道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量为约150道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量为约250道尔顿或更高。在一些实施方案中,小分子的分子量范围可以为约50道尔顿至约500道尔顿、约50道尔顿至约750道尔顿、约50道尔顿至约1000道尔顿、约50道尔顿至约1500道尔顿、约50道尔顿至约2000道尔顿或约50道尔顿至约2500道尔顿。当本文中使用时,该术语明确地意在包括本文中定义的小分子化合物(包括其任何实施方案)。

[0037] 如本文所用,术语“疾病”和“病症”可以互换使用或可以不同,因为特定的疾病或病症可能没有已知的成因物(因此病因尚未解决),因此尚未被认为是疾病,而只是不良状况或综合征,其中临床医生已经确定了或多或少特定的症状组。在一些实施方案中,疾病是器官、身体部位或系统的病理状况,其由各种原因引起,例如感染、遗传缺陷或环境压力,其特征在于可识别的一组症状。

[0038] “治疗有效量”、“有效量”或“有效剂量”是指当给予哺乳动物(例如人)时足以实现哺乳动物,优选人的疾病或病症的如下定义的治疗的本公开化合物的量。构成“治疗有效量”的本公开化合物的量将根据化合物、病症及其严重程度、给药方式和待治疗哺乳动物的年龄而变化,但可以由本领域的普通技术人员根据他自己的知识和本公开常规确定。术语“皮下施用”是指在对象皮肤的所有层下施用制剂。

[0039] 除非另有说明,术语“组氨酸”明确包括L-组氨酸。

[0040] 术语“等渗”是指具有与人类血液基本上相同的渗透压的制剂。等渗制剂通常具有约250至约350mOsmol/L的渗透压。等渗度(isotonicity)可以使用例如蒸气压或冰点降低渗透压计测量。

[0041] 术语“高渗”是指制剂的渗透压高于人的渗透压(即大于350mOsm/L)。术语“氢键键合”是与更负电性的原子如氮(N)或氧(O)结合的氢(H)和另一个带有孤对电子的相邻原子之间的部分静电吸引。例如,当陈述氮充当“氢键供体”时,其意指与氮(N)结合的氢(H)由于其静电吸引到带有孤对电子的相邻原子(例如氧)上或被其接受而由氮提供。类似地,当陈述氧充当“氢键受体”时,其意指与更负电性的原子(例如氮(N))结合的氢(H)被静电吸引到带有孤对电子的相邻原子(例如氧)上或被其“接受”。有时,称为氢键键合的原子,而没有明确地说明中间氢原子的来源和存在。在LigPlot+软件使用其算法和氢键供体与受体之间最大距离为3.35Å的应用参数预测氢键键合相互作用的任何地方,使用术语“氢键键合”。实际上并非所有的氢键都可以同时处于适当的位置;这对于显示形成4个推定氢键的原子是显而易见的,然而,在任何给定的时间,仅3个氢键是化学上可能的。一般而言,尽管晶体结构如本文的共晶结构信息不直接显示或检测氢键键合,但用于描述共晶的软件确实预测存在这种氢键键合。因此,在整个公开内容中,当存在和描述H-键时,可以说它是通过软件“预测”存在的。术语离子键键合包括一种化学键,其涉及带相反电荷的离子之间的静电吸引,并且是离子化合物中发生的主要相互作用。

[0042] 术语“范德华”相互作用包括不带电荷的分子之间的弱的、短程的静电吸引力,其由永久或瞬时电偶极矩的相互作用引起。如LigPlot+软件采用源自相应结晶MASP-2化合物共结构的模型所测定的,这样的相互作用包括使用最大接触距离为3.90 Å的疏水与任何接触之间的相互作用的非键合接触参数计算的所有接触。

[0043] 术语“ π - π 相互作用”或“ π - π 堆积”相互作用包括芳环之间的吸引的非共价相互作用,这些芳环彼此大致平行或大致垂直(例如在“边对面(edge-face)”相互作用中)地取向,因为它们包含 π 键。

[0044] 通常,丝氨酸蛋白酶如MASP-2的活性位点的形状为裂缝(cleft),在这里多肽底物或抑制剂结合。Schechter和Berger从多肽底物的N端至C端如下标记氨基酸残基:Pi、...、P3、P2、P1、P1'、P2'、P3'、...、Pj)和它们各自的结合子位点Si、...、S3、S2、S1、S1'、S2'、S3'、...、Sj。在P1和P1'之间催化裂解(Schechter, I. & Berger, A. On the size of the active site in proteases. I. Papain. Biochem. Biophys. Res. Commun. 27 (1967))。

[0045] 术语“结合位点”是小分子可与之相互作用的蛋白上的区域,例如MASP-2表面上的区域。该结合位点或区域可不与活性位点重叠或仅与活性位点部分重叠,但却使MASP-2分子活性降低或失活。

[0046] 术语“或”是指替代性的,并且通常应当被非排他性地解释。例如,“包含A或B的组合物”的权利要求通常呈现包含A和B的组合物的一个方面。然而,“或”应当被解释为排除所呈现的在没有矛盾的情况下不能组合的那些方面(例如,组合物pH为9至10或7至8)。基团“A或B”等同于“选自A和B”的基团。

[0047] 连接术语(linking term)“包含”或“包括”不是封闭的。例如,“包含A的组合物”必须至少包括组分A,但它也可包括一种或多种其它组分(例如B; B和C; B、C和D; 等等)。因此,术语“包含”一般应被解释为不排除另外的成分。例如,“包含A的组合物”的权利要求将涵盖包含A和B; A、B和C; A、B、C和D; A、B、C、D和E; 等等的组合物。

[0048] 术语“高渗”是指制剂的渗透压高于人的渗透压(即大于350mOsm/Kg1Hh0。)

[0049] 术语“试剂”是指当加入到组合物中时,倾向于对组合物的性能产生影响的化合物或化合物的混合物。例如,包含增稠剂的组合物可能比不含增稠剂的其它方面相同的对比组合物更粘稠。

[0050] “合成的”化合物是指非天然存在的并且由人合成的化合物。除非上下文另有说明,否则本文提及化合物可理解为包括提及合成化合物。

[0051] 如本文所用,表述“环境温度”和“室温”在本领域中是可以理解的,并且通常是指温度,例如反应温度,即大约为进行反应的房间的温度,例如约20°C至约30°C的温度。

[0052] 在本说明书的不同地方,以组或范围公开了化合物的某些特征。特别地,这种公开内容意在包括这些组和范围的成员的每个和各个单独的子组合。例如,术语“C1-6烷基”和“C1-C6烷基”明确地意在单独地公开(但不限于)甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基和C₆烷基。

[0053] 术语“取代的”是指形式上替代氢作为与另一基团连接的“取代基”的原子或原子组。除非另有说明,术语“取代的”是指任何水平的取代,例如单-、二-、三-、四-、五-或更高取代,其中允许这样的取代(例如产生稳定的化合物)。取代基是独立选择的,并且取代可以在任何化学上可接近的位置。应当理解,在给定原子处的取代受化合价的限制。短语“任选

取代的”是指取代或未取代的。术语“取代的”是指至少氢原子被取代基取代。单个二价取代基,例如氧代,可以替代两个氢原子。术语“ C_{n-m} ”和“ C_n-C_m ”,其中n和m是整数,表示含有n至m个碳原子的基团。实例包括 C_{1-4} 、 C_{1-6} 等。该术语旨在明确地公开该范围内的每个成员,即 C_n 、 C_{n+1} 、 C_{n+2} ... C_{m-2} 、 C_{m-1} 、 C_m 。例如, C_{1-6} 意在公开 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 。如本文使用的,“ C_{n-m} ”的意思与“ C_n-C_m ”相同。

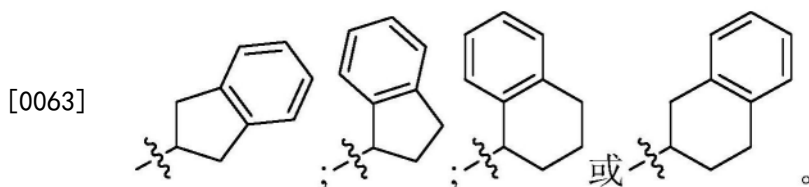
[0054] 术语“n-元”,其中n是整数(例如,6-元),通常描述成环原子数为n的部分中的成环原子数。其中n和m是整数的术语“n-m元”(例如,6-10元)描述了其中成环原子的数目为n至m的范围。例如,哌啶基是6元杂环基环的实例,吡唑基是5元杂芳基环的实例,吡啶基是6元杂芳基环的实例和1,2,3,4-四氢萘是10元环烷基的实例。

[0055] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,不含不饱和键,具有1至12个碳原子,优选1至8个碳原子,更优选1至6个碳原子,其通过单键连接到分子的其余部分,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等。在某些具体实施方案中,烷基基团可以任选地被以下基团之一取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{100}$ 、 $-OC(O)R^{100}$ 、 $-N(R^{100})_2$ 、 $-C(O)R^{100}$ 、 $-C(O)OR^{100}$ 、 $-C(O)N(R^{100})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{102}$ 、 $-N(R^{100})C(O)R^{102}$ 、 $-N(R^{102})S(O)_pR^{102}$ (其中p是1到2)、 $-S(O)_pR^{102}$ (其中p是1到2)、 $-S(O)_tR^{102}$ (其中t为0至2)和 $-S(O)_pN(R^{100})_2$ (其中p为1至2),其中每个 R^{100} 独立地为氢、烷基、卤代烷基,环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且每个 R^{102} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0056] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,包含至少一个双键,具有二至十二个碳原子,优选二至八个碳原子,并且其通过单键连接到分子其余部分,例如乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。在某些实施方案中,烯基可任选地被以下基团之一取代:烷基、烯基、卤素、卤代烯基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代、三甲基硅烷基、 $-OR^{100}$ 、 $-OC(O)R^{100}$ 、 $-N(R^{100})_2$ 、 $-C(O)R^{100}$ 、 $-C(O)OR^{100}$ 、 $-C(O)N(R^{100})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{102}$ 、 $-N(R^{100})C(O)R^{102}$ 、 $-N(R^{102})S(O)_pR^{102}$ (其中p是1到2)、 $-S(O)_pR^{102}$ (其中p是1至2)、 $-S(O)_tR^{102}$ (其中t为0至2)和 $-S(O)_pN(R^{100})_2$ (其中p为1至2),其中每个 R^{100} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基;且每个 R^{102} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0057] “炔基”是指对应于如上定义的烷基的具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链烃基。炔基形式上对应于一个CH键被烷基与化合物其余部分的连接点所取代的炔烃。术语“ C_{n-m} 炔基”和“ C_n-C_m 炔基”是指具有n至m个碳的炔基。示例性炔基包括但不限于乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基等。在一些实施方案中,炔基部分含有2至6、2至4或2至3个碳原子。除非另有说明,否则炔基任选地被取代。

[0058] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分连接到基团或连接分子的两个部分的直链或支链二价烃链,其仅由碳和氢组成,不含不饱和度并且具有1至12个碳原子,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。亚烷基链可以任选地包含一个或多个杂原子,其中亚烷基链中的碳被选自氧、氮或硫的杂原子取代。亚烷基链通过单键连接到分子的其余部



[0064] “芳基烷基”或“芳烷基”是指式-亚烷基-芳基的基团，其中亚烷基和芳基分别如本文所定义。在一些实施方案中，芳基烷基是 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，芳基烷基是 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中，芳基烷基是 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，芳基烷基是苯基- C_{1-3} 烷基。实例包括但不限于苄基、1-苄基乙基、4-甲基苄基和1,1,1-三甲基-1-苄基甲基。在一些实施方案中，芳基烷基是任选取代的苄基。

[0065] “芳氧基”是指具有式-0-芳基的基团，其中芳基是如上定义的基团。在一些实施方案中，芳氧基是- OC_{6-10} 芳基。在一些实施方案中，芳氧基是取代或未取代的苯氧基(即- OC_6 芳基)。

[0066] “芳基烷氧基”是指具有式-烷氧基-芳基的基团，其中烷氧基和芳基分别是如上所定义的基团。在一些实施方案中，芳基烷氧基是 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中，芳基烷氧基是 C_{6-10} 芳基- C_{1-4} 烷氧基。在一些实施方案中，芳基烷氧基是 C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中，芳基烷氧基是苯基- C_{1-3} 烷氧基(例如，甲氧基)。

[0067] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烷基，其可包括稠环或桥环系统，具有三至十五个碳原子，优选具有三至十个碳原子，并且它是饱和或不饱和的，并通过单键连接到分子的其余部分。单环基包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基等。在一些实施方案中，环烷基可任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：

[0068] 烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、硝基、氧代、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{101}-OR^{100}$ 、 $-R^{101}-OC(O)-R^{100}$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})-R^{103}-OR^{100}$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})_2$ 、 $-R^{101}-C(O)R^{100}$ 、 $-R^{101}-C(O)OR^{100}$ 、 $-R^{101}-C(O)N(R^{100})_2$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})C(O)OR^{102}$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})C(O)R^{102}$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})S(O)_pR^{102}$ (其中p是1到2)、 $-R^{101}-N-C(OR^{100})R^{100}$ 、 $-R^{101}-S(O)_pOR^{102}$ (其中p为1至2)、 $-R^{101}-S(O)_tR^{102}$ (其中t为0至2)和 $-R^{101}-S(O)_pN(R^{100})_2$ (其中p为1至2)，其中每个 R^{100} 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每个 R^{101} 独立地是直接键或直链或支链亚烷基链；每个 R^{102} 是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，且每个 R^{103} 是直接键或直链或支链亚烷基链。

[0069] “环烷基烷基”是指式- $R^{100}R^{101}$ 的基团，其中 R^{100} 是如上定义的亚烷基链并且 R^{101} 是如上定义的环境基。当在说明书中具体说明时，亚烷基链和/或环境基可以任选地被取代，如上文对于任选取代的亚烷基链和任选取代的环境基的定义。

[0070] “烷氧基”是指具有下式“-0-烷基”的基团，其中烷基如上文所定义。示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基和异丙氧基)、叔丁氧基等。在一些实施方案中，烷基具有1至6、1至4或1至3个碳原子。除非另有说明，否则烷氧基是任选取代的。

[0071] “烷氧基烷基”是指具有下式“-亚烷基-0-烷基”的基团，其中亚烷基和烷基分别如上文所定义。在一些实施方案中，烷氧基烷基包括一个-0-烷基。在一些实施方案中，烷氧基烷基包含两个或更多个烷氧基。实例可包括但不限于甲氧基甲基、乙氧基甲基、3-乙氧基乙

基和1-甲氧基乙基。除非另有说明,否则烷氧基烷基任选地被取代。

[0072] “氧代”是指=O基团。例如,与碳原子连接的氧代形成羰基(即,C=O)。或者,当氧代基团连接至杂原子,例如亚砷、砷基团时,形成N-氧化物基团。

[0073] “硫代”是指=S基团。

[0074] “氨基”是指-NH₂基团。

[0075] “氨基甲酰基”是指-C(O)NH₂基团。

[0076] “羧基”是指-C(O)OH基团。

[0077] “羰基”是指C(=O)基团,也可写作C(O)。

[0078] “氰基”或“腈”是指-C≡N基团,也可写作-CN。

[0079] “硝基”是指-NO₂基团。

[0080] “羟基”或“羟基”是指-OH基团。

[0081] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0082] “卤代烷基”是指如上定义的烷基,其被一个或多个如上定义的卤代基团取代,例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1-溴甲基-2-溴乙基等。卤代烷基的烷基部分可以任选地如上文对烷基所定义的那样被取代。

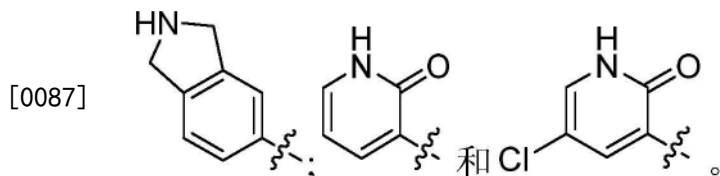
[0083] 单独使用或与其他术语组合使用的术语“卤代烷氧基”是指式-O-卤代烷基的基团,其中卤代烷基如上所定义。示例卤代烷氧基包括三氟甲氧基、二氟甲氧基、五氟乙氧基等。

[0084] “杂环基”是指由2-12个碳原子和1-6个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3-18元非芳族环基团。除非在说明书中另有特别说明,杂环基可以是单环、双环、三环或四环系统,其可以包括稠环、桥环和螺环系统;并且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化;杂环基可以是部分或完全饱和的。此类杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、1-氮杂螺[3.3]庚-1-基、5-氮杂螺[2.3]己-5-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基、6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚-1-基、6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、7-氧杂-2-氮杂螺[3.5]壬-2-基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基、二氧戊环基、二氧杂环己烯基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、1,2,4-噻二唑-5(4H)-亚基、四氢呋喃基、三噁烷基、三噻烷基、三氮杂环己烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、噻吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。在某些实施方案中,杂环基可任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R¹⁰¹-OR¹⁰⁰、-R¹⁰¹-OC(O)-R¹⁰⁰、-R¹⁰¹-N(R¹⁰⁰)-R¹⁰³-OR¹⁰⁰、-R¹⁰¹-N(R¹⁰⁰)₂、-R¹⁰¹-C(O)R¹⁰⁰、-R¹⁰¹-C(O)OR¹⁰⁰、-R¹⁰¹-C(O)N(R¹⁰⁰)₂、-R¹⁰¹-N(R¹⁰⁰)C(O)OR¹⁰²、-R¹⁰¹-N(R¹⁰⁰)C(O)R¹⁰²、-R¹⁰¹-N(R¹⁰⁰)S(O)_pR¹⁰²(其中p是1到2)、-R¹⁰¹-N=C(OR¹⁰⁰)R¹⁰²、-R¹⁰¹-S(O)_pOR¹⁰²(其中p为1至2)、-R¹⁰¹-S(O)_tR¹⁰²(其中t为0至2)和-R¹⁰¹-S(O)_pN(R¹⁰⁰)₂(其中p为1至2),其中每个R¹⁰⁰独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基,

杂芳基或杂芳基烷基；每个 R^{101} 独立地是直接键或直链或支链亚烷基链；每个 R^{102} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，且每个 R^{103} 是直接键或直链或支链亚烷基链。

[0085] “杂环基烷基”是指式 $-R^{100}R^{101}$ 的基团，其中 R^{100} 是如上定义的亚烷基链并且 R^{101} 是如上定义的杂环基，并且如果杂环基是含氮杂环基，则杂环基可以与氮原子上的烷基相连。在一些实施方案中，杂环基烷基的亚烷基链可以被任选取代，如上文对于任选取代的亚烷基链的定义。在一些实施方案中，杂环基烷基的杂环基部分可以任选地被取代，如上文对于任选取代的杂环基所定义。

[0086] “杂芳基”是指包含氢原子、1-13个碳原子、1-6个选自氮、氧和硫的杂原子和至少一个芳环的4-14元环系统基团。为了本公开的目的，杂芳基可以是单环、双环、三环或四元环系统，其可以包括稠环或桥环系统；并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化；氮原子可以任选地被季铵化。实例包括但不限于吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吡啶基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烷基、1,4-苯并二氧杂环己烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并噻吩基)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噁唑啉酮基、苯并咪唑亚硫酰基、咪唑基、肉桂基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、异吡啶基、中氮茛基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂茛基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧吡啶基、1-氧嘧啶基、1-氧吡嗪基、1-氧哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、蝶啶酮基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡啶酮基、吡嗪基、嘧啶基、嘧啶酮基、哒嗪基、吡咯基、吡啶并[2,3-d]嘧啶酮基、喹啉基、喹啉酮基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-酮基、噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-酮基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基(即噻吩基)。在某些实施方案中，杂芳基可任选被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烯基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、氰基、氧代、硫代、硝基、硫代、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^{101}-OR^{100}$ 、 $-R^{101}-OC(O)-R^{100}$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})-R^{103}-OR^{100}$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})_2$ 、 $-R^{101}-C(O)R^{100}$ 、 $-R^{101}-C(O)OR^{100}$ 、 $-R^{101}-C(O)N(R^{100})_2$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})C(O)OR^{102}$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})C(O)R^{100}C(O)R^{102}$ 、 $-R^{101}-N(R^{100})S(O)_pR^{102}$ (其中p是1至2)、 $-R^{101}-N=C(OR^{100})R^{100}$ 、 $-R^{101}-S(O)_pOR^{102}$ (其中p为1至2)、 $-R^{101}-S(O)_tR^{102}$ (其中t为0至2)和 $-R^{101}-S(O)_pN(R^{100})_2$ (其中p为1至2)，其中每个 R^{100} 独立地为氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基；每个 R^{101} 独立地是直接键或直链或支链亚烷基链；每个 R^{102} 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，且每个 R^{103} 是直接键或直链或支链亚烷基链。优选地，本文中 R^1 的任选取代的双环杂芳基上的任选取代基是卤素。优选地，本文中 R^1 的任选取代的单环杂芳基上的任选取代基是烷基。术语“杂芳基”包括例如以下结构：



[0088] “N-杂芳基”是指如上定义的含有至少一个氮的杂芳基。N-杂芳基与分子其余部分的连接点可以通过N-杂芳基中的氮原子或碳原子。当在说明书中具体说明时，N-杂芳基可以任选地被取代，如上文对于任选取代的杂芳基的描述。

[0089] “杂芳基烷基”是指式- $R^{100}R^{101}$ 的基团，其中 R^{100} 是如上定义的亚烷基链并且 R^{101} 是如上定义的杂芳基。当在说明书中具体说明时，杂芳基烷基的杂芳基部分可以被任选取代，如上文对于任选取代的杂芳基的定义。在一些具体的实施方案中，杂芳基烷基的亚烷基链部分可以任选地被取代，如上文对于任选取代的亚烷基链所定义。

[0090] 本公开的化合物和方法还意在包括结构(I)的所有药学上可接受的化合物，这些化合物通过一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子取代而被同位素标记。

[0091] 可以结合到所公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯和碘的同位素，分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 和 ^{125}I 。这些放射性标记的化合物可用于帮助确定或测量化合物的有效性，例如通过表征位点或作用方式或结合亲和力。结构(I)的某些同位素标记的化合物，例如结合放射性同位素的那些，可用于药物和/或底物组织分布研究。放射性同位素氚，即 ^3H 和碳14，即 ^{14}C ，鉴于它们易于结合和检测手段容易，对于此目的特别有用。

[0092] 用较重的同位素(例如氘，即 ^2H)取代，可提供因更高代谢稳定性而产生的某些治疗优势，例如，增加体内半衰期或减少剂量需求，因此在某些情况下可能是优选的。在一个实施方案中，结构(I)的化合物富含氘。此类氘代化合物可以通过本领域技术人员已知的方法获得，例如用氘交换质子或通过用富集的起始材料合成分子。

[0093] 用正电子发射同位素(例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N)进行取代可用于正电子发射形貌(PET)研究以检查底物受体的占有率。结构(I)的同位素标记的化合物通常可以通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于以下列出的实施例和制备中描述的那些的方法使用适当的同位素标记试剂代替以前使用的未标记试剂来制备。

[0094] 本公开内容还意在涵盖所公开化合物的体内代谢产物。此类产物可以由例如主要由于酶促过程的所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生。因此，本公开内容包括通过包括使本公开内容的化合物与哺乳动物接触足以产生其代谢产物的时间段的方法产生的化合物。此类产物通常通过向动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠、猴)或人施用可检测剂量的放射性标记化合物，允许足够的时间发生代谢，并将其转化产物从尿液、血液或其他生物样品分离来识别。

[0095] “稳定的化合物”和“稳定的结构”是指足够坚固的化合物，可以耐受从反应混合物中分离到有用的纯度，并配制成有效的治疗剂。

[0096] “任选”或“任选地”是指随后描述的情况事件可能会或可能不会发生，并且该描述包括所述事件或情况发生的实例和不发生的实例。例如，“任选取代的芳基”是指芳基可以被取代或可以不被取代，并且该描述包括取代的芳基和没有取代的芳基(“未取代的”)。当官能团被描述为“任选地被取代”并且进而官能团上的取代基也被“任选地取代”等时，为了

本公开的目的,这样的迭代被限制为五次,优选地这样的迭代被限制为两次。

[0097] “药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂,已被美国食品和药物管理局批准为可接受用于人类或家畜。“药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

[0098] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留游离碱的生物学有效性和性质的那些盐,其在生物学或其他方面不是不希望的,并且与无机酸以及有机酸形成,无机酸例如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,有机酸例如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸,十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡糖酸、葡糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、扑酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0099] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留游离酸的生物学有效性和性质的那些盐,它们在生物学或其他方面不是不希望的。这些盐是通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐是铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下的盐:伯胺、仲胺和叔胺;取代胺,包括天然存在的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂,例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、地阿诺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴胺、胆碱、甜菜碱、苄乙胺、苜蓿、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0100] 通常结晶产生本公开化合物(例如,结构(I)的化合物)的溶剂化物。如本文所用,术语“溶剂化物”是指包含一个或多个本公开化合物分子与一个或多个溶剂分子的聚集体。溶剂可以是水,在这种情况下溶剂化物可以是水合物。或者,溶剂可以是有机溶剂。因此,本公开的化合物可以作为水合物存在,包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等,以及相应的溶剂化形式。本公开的化合物可以是真正的溶剂化物,而在其他情况下,本公开的化合物可以仅保留外来水或者是水与一些外来溶剂的混合物。

[0101] “药物组合物”是指本公开的化合物和本领域普遍接受的用于将生物活性化合物递送至哺乳动物例如人的介质的制剂。这种介质包括所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0102] 如本文所用,“治疗”或“治疗”涵盖治疗患有关注的疾病或病症的哺乳动物,优选人的关注的疾病或病症,并且包括:

[0103] (a) 防止该疾病或病症在哺乳动物中发生,特别是当该哺乳动物易患该病症但尚未被诊断为患有该病症时;

[0104] (b) 抑制疾病或病症,即阻止疾病或病症的发展;

[0105] (c) 缓解(或改善)疾病或病症,即导致疾病或病症消退;或者

[0106] (d) 缓解(或改善)由疾病或病症引起的症状,例如,不解决潜在的疾病或病症。

[0107] 如本文所用,术语“疾病”和“病症”可以互换使用或可以不同,因为特定的疾病或病症可能没有已知的成因物(因此病因尚未解决),因此它尚未被认为是一种疾病,而只是一种不良状况或综合征,其中临床医生已经确定了或多或少特定的症状组。

[0108] 本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以含有一个或多个立体中心,因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构体形式,其可以在绝对立体化学方面定义为(R)-或(S)-或对于氨基酸定义为(D)-或(L)-。本公开旨在包括所有此类可能的异构体,以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分,例如,色谱和分级结晶。用于制备/分离单个对映异构体的常规技术包括从合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。当本文所述的化合物含有烯属双键或引起几何不对称的其他中心时,除非另有说明,否则该化合物旨在包括E和Z几何异构体。同样,所有互变异构形式也应包括在内。“立体异构体”是指由相同原子通过相同键键合构成但具有不同三维结构且所述结构不可互换的化合物。本公开考虑了各种立体异构体及其混合物并且包括对映异构体,其是指其分子是彼此不可重叠的镜像的两种立体异构体。有关对映异构体和立体异构体的结构和性质的详细描述,参见例如Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007)。

[0109] “互变异构体”是指质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子。本公开包括任何所述化合物的互变异构体。

[0110] 在取代基中使用圆括号和方括号在本文中用于节省空间。因此,在取代基中使用圆括号表示圆括号内的基团直接连接到圆括号前面的原子上。在取代基中使用方括号表示方括号内的基团也直接连接到圆括号前面的原子上。

[0111] 本文使用的化学命名协议和结构图是I.U.P.A.C.命名系统的修改形式,使用ChemBioDraw Ultra 14.0版软件程序。对于本文使用的复杂化学名称,取代基在其连接的基团之前命名。例如,环丙基乙基包含具有环丙基取代基的乙基主链。在化学结构图中,所有的键都被识别,除了一些碳原子,假设它们与足够的氢原子键合以完成化合价。

[0112] 在某些地方,定义或实施方案可指特定的环(例如氮杂环丁烷环、吡啶环等)。除非另有说明,这些环可以与任何环成员连接,条件是不超过原子的化合价。

[0113] 当任何两个基团或相同取代基的两个实例从一系列供选方案中“独立地选择”时,所述基团可以相同或不同。例如,如果 R^a 和 R^b 独立地选自烷基、氟、氨基和羟基烷基组成的组,则具有两个 R^a 基团和两个 R^b 基团的分子可具有均为烷基的基团(例如,四个不同的烷基)。或者,第一个 R^a 可以是烷基,第二个 R^a 可以是氟,第一个 R^b 可以是羟基烷基,和第二个 R^b 可以是氨基(或取自该组的任何其它取代基)。或者, R^a 和第一个 R^b 可以都是氟,而第二个 R^b 可以是烷基(即,一些取代基对可以相同,而其它对可以不同)。除非另外指明,如果存在具有相同定义的两个或更多个基团,但该定义提供了供选方案,则应当理解,相同基团的每次出现独立地选自可能的供选方案。例如,如果两个或更多个 R^a 基团存在于化合物中,并且 R^a 的定义规定 R^a 可以是A、B或C,则应当理解,存在于化合物中的每个 R^a 基团独立地选自A、B和C,使得

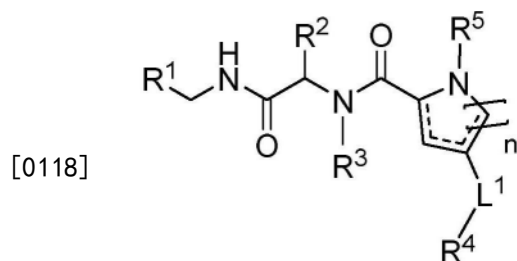
存在于化合物中的R^a基团可以相同或不同。

[0114] 化合物及其盐,包括药学上可接受的盐,可以与其它物质如水和溶剂一起(例如水合物和溶剂化物)发现,或者可以分离。当为固态时,本文所述的化合物及其盐可以以各种形式存在,并且可以例如采取溶剂化物的形式,包括水合物。化合物可以是任何固态形式,例如多晶型物或溶剂化物,因此除非另外明确指出,否则提及化合物及其盐应理解为包括化合物的任何固态形式。

[0115] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或其盐为基本上分离的。“基本上分离的”是指化合物至少部分或基本上与其在其中形成或检测的环境分离。部分分离可以包括例如富集本公开化合物的组合物。基本分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的本公开化合物或其盐的组合物。

[0116] II. 化合物

[0117] 在某些方面,本公开提供了具有以下结构(I)的化合物:



(I)

[0119] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐,其中:

[0120] \equiv 在每次出现时,独立地表示双键或单键;

[0121] R¹是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0122] R²是氢、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基烷基、卤代烷氧基或环烷基;

[0123] R³是氢、烷基、卤代烷基或环烷基,或R²和R³与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4-7元杂环基;

[0124] R⁴是取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环基;

[0125] R⁵是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、膦烷基、(CH₂)_mC(=O)OR⁶、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、(CH₂)_mNR⁶S(O)₂R⁷或C(=O)NR⁶R⁷;

[0126] R⁶和R⁷在每次出现时独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基或芳基烷基;

[0127] L¹是直接键、-CR^{8a}R^{8b}-、-S(O)_t-、NR^{8c}或-O-;

[0128] R^{8a}和R^{8b}各自独立地为氢、烷基或R^{8a}和R^{8b}与它们所连接的碳一起形成任选取代的3-6元环烷基;

[0129] R^{8c}是氢、烷基、卤代烷基、(C=O)烷基、(C=O)O烷基、(C=O)环烷基、(C=O)O环烷基、(C=O)芳基、(C=O)O芳基、(C=O)杂芳基、(C=O)O杂芳基、(C=O)杂环基、(C=O)O杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环基烷基;

[0130] n是1或2;

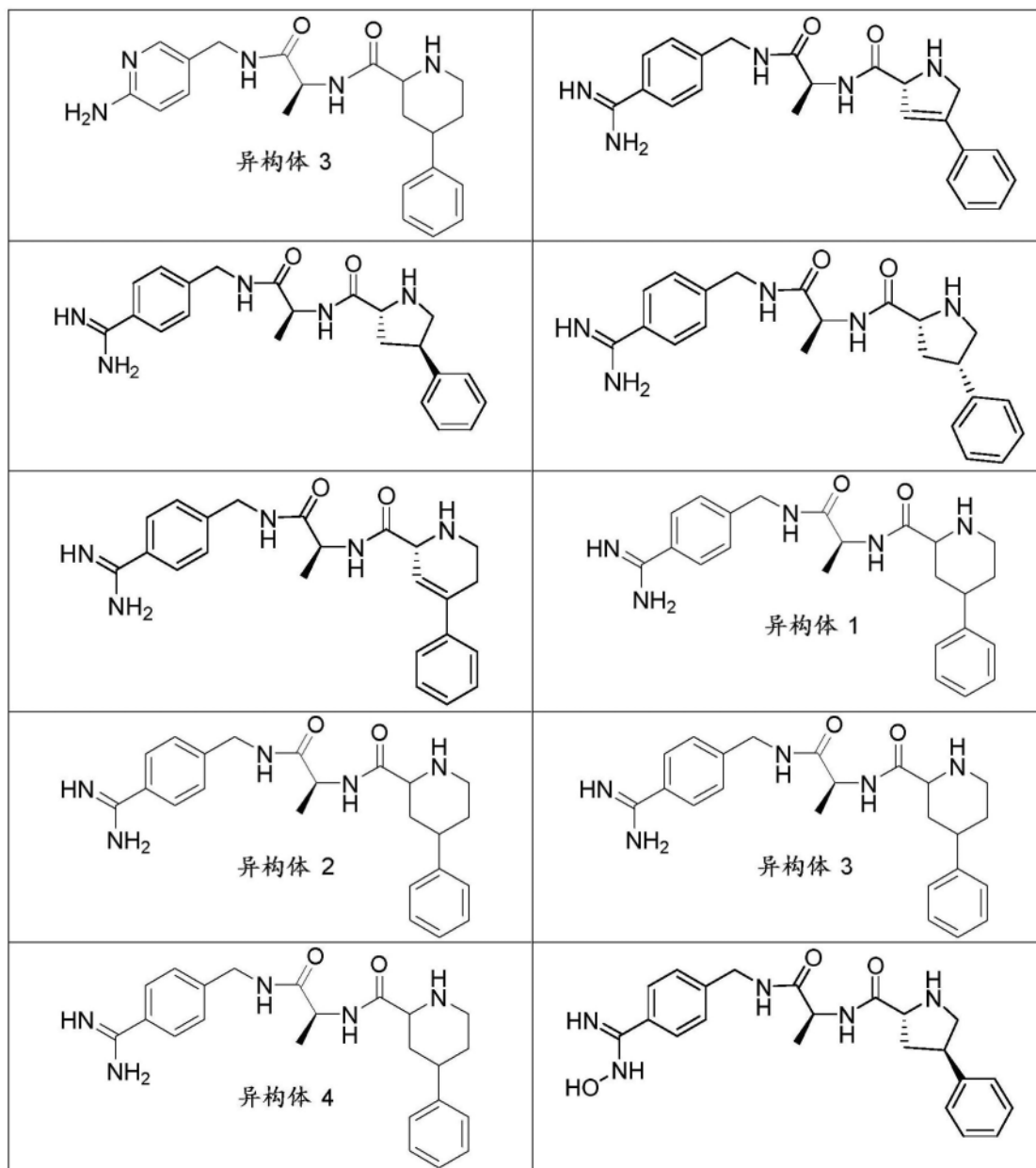
[0131] m是1、2、3、4、5或6;和

[0132] t是0、1或2,

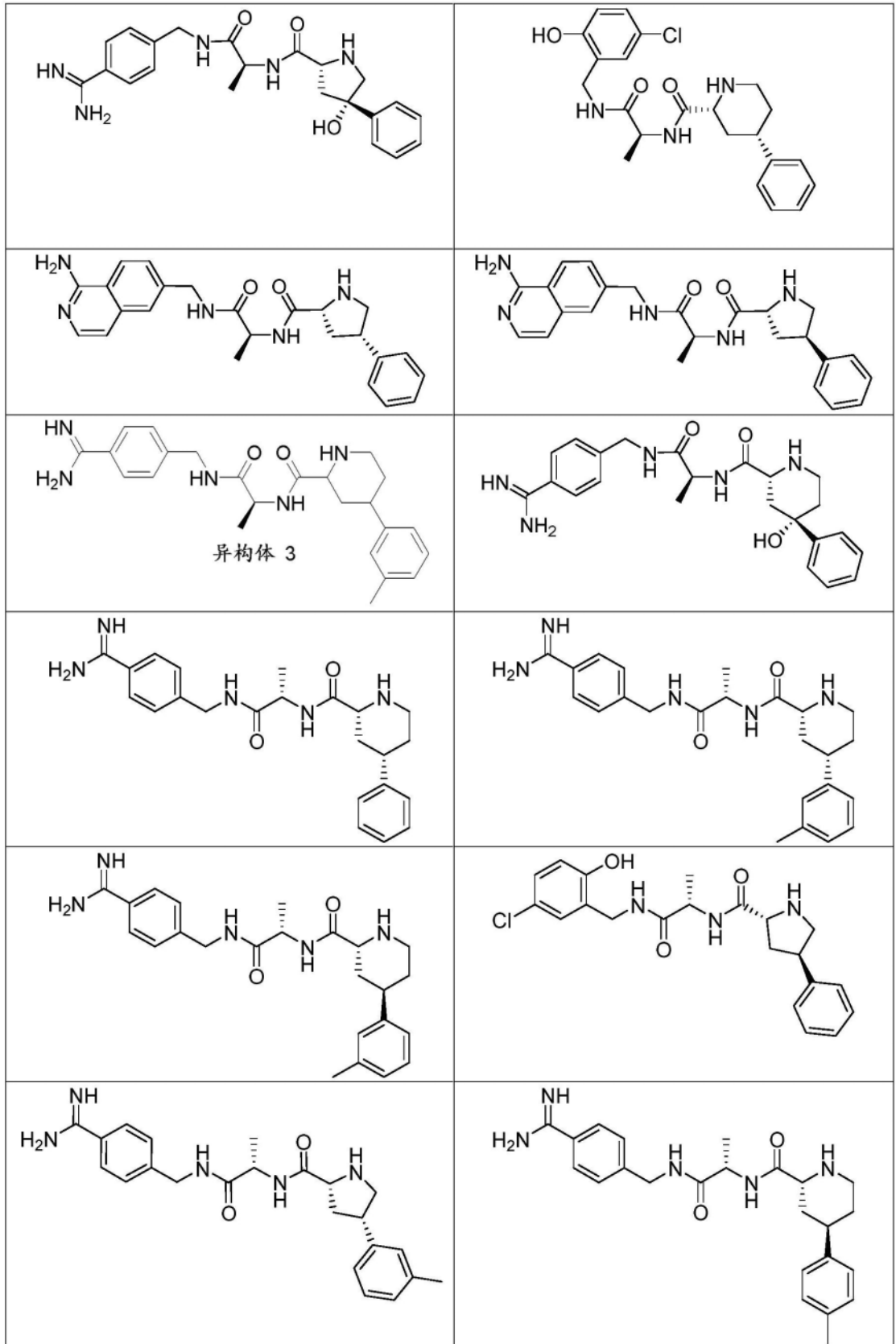
[0133] 条件是结构(I)的化合物不具有下表A中的结构:

[0134] 表A. 结构(I)中不包括的化合物

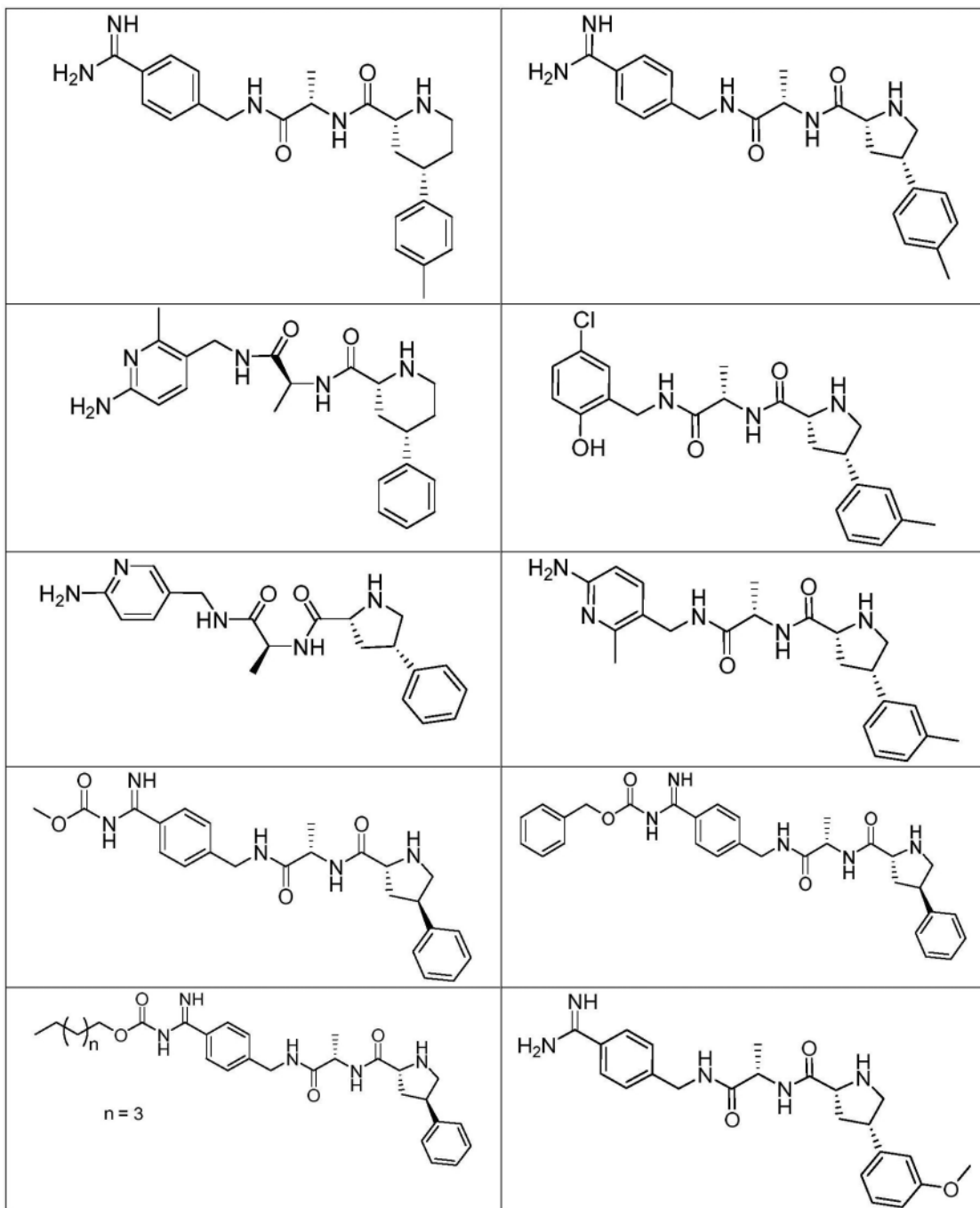
[0135]



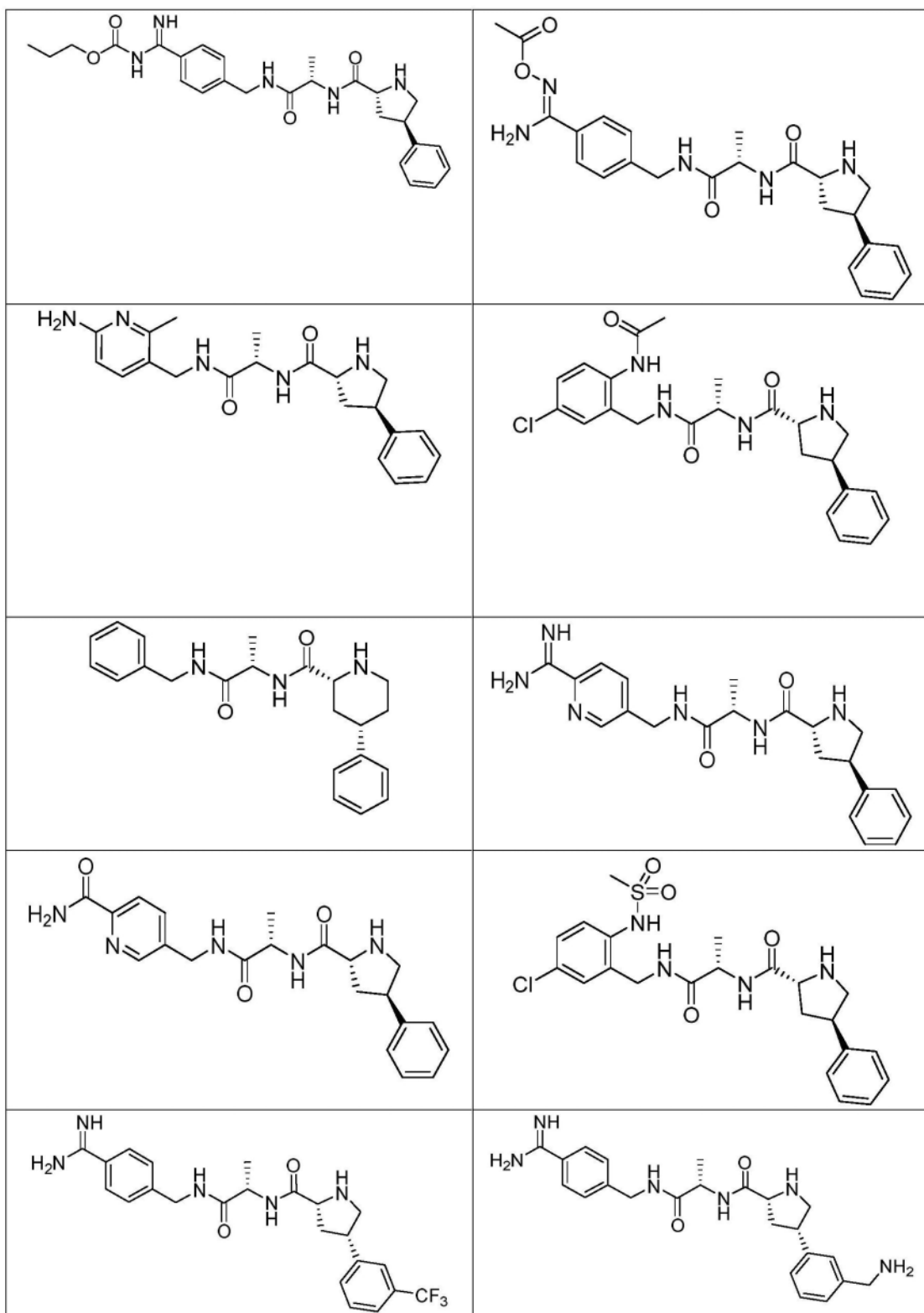
[0136]



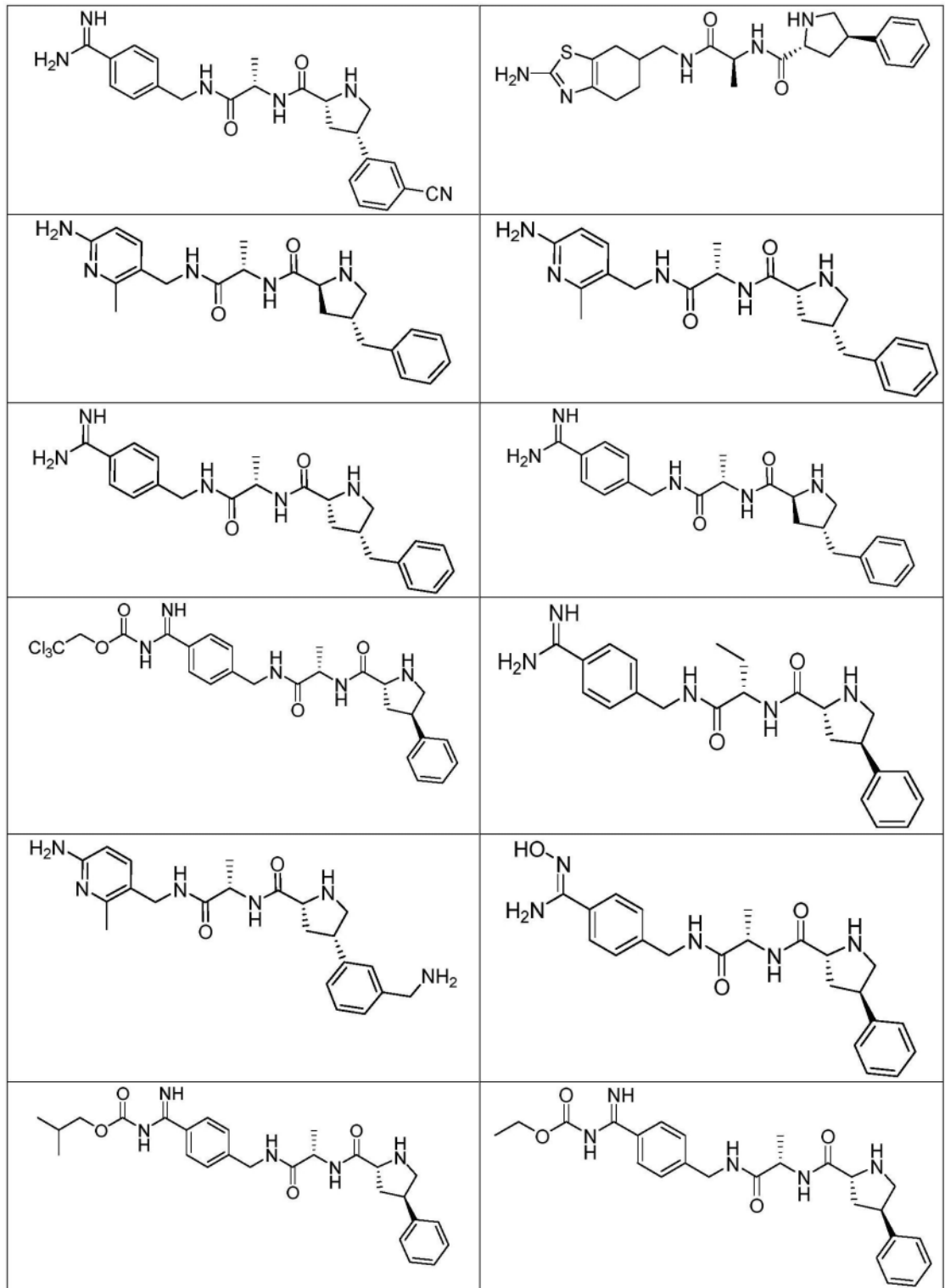
[0137]



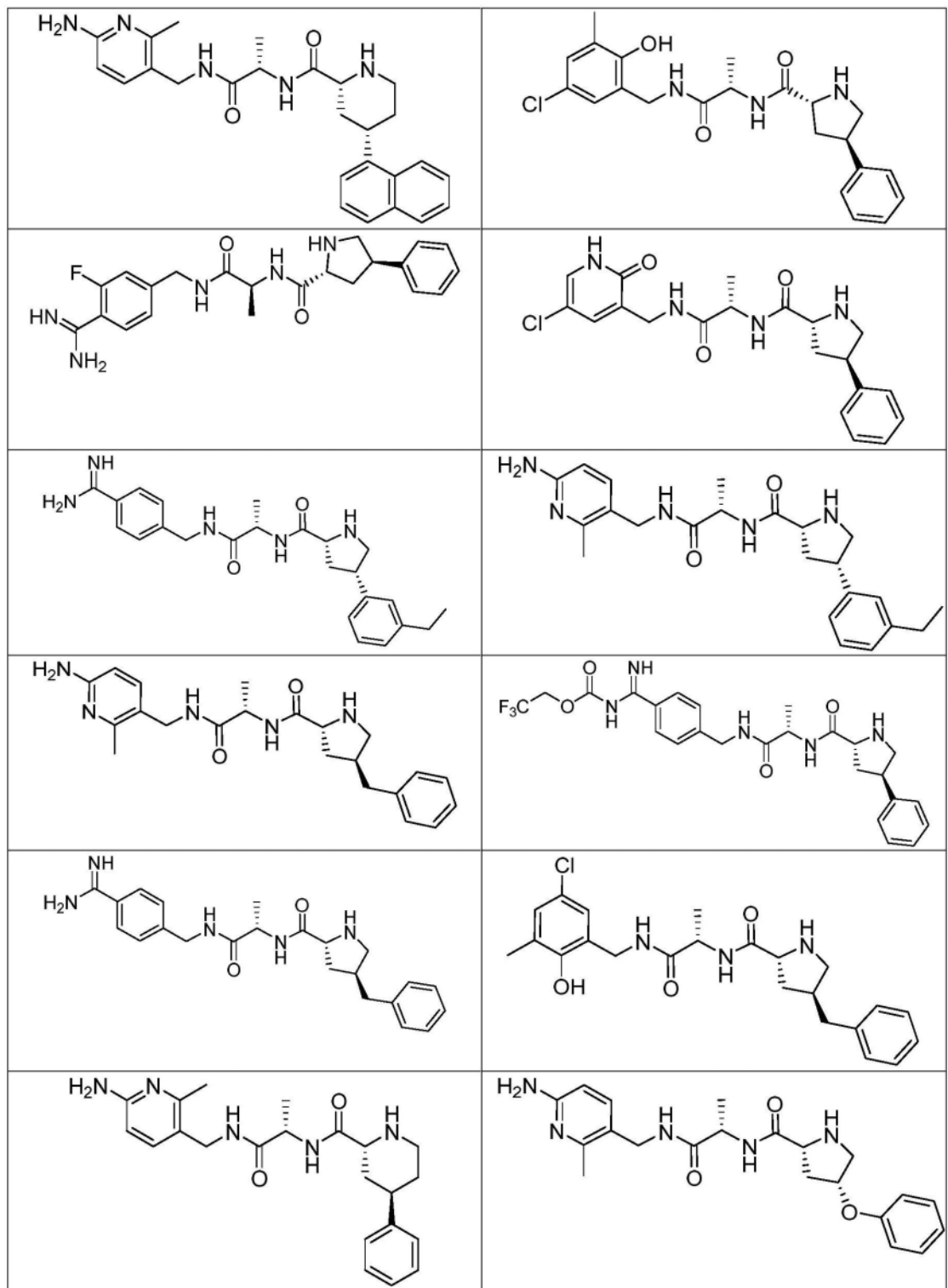
[0138]



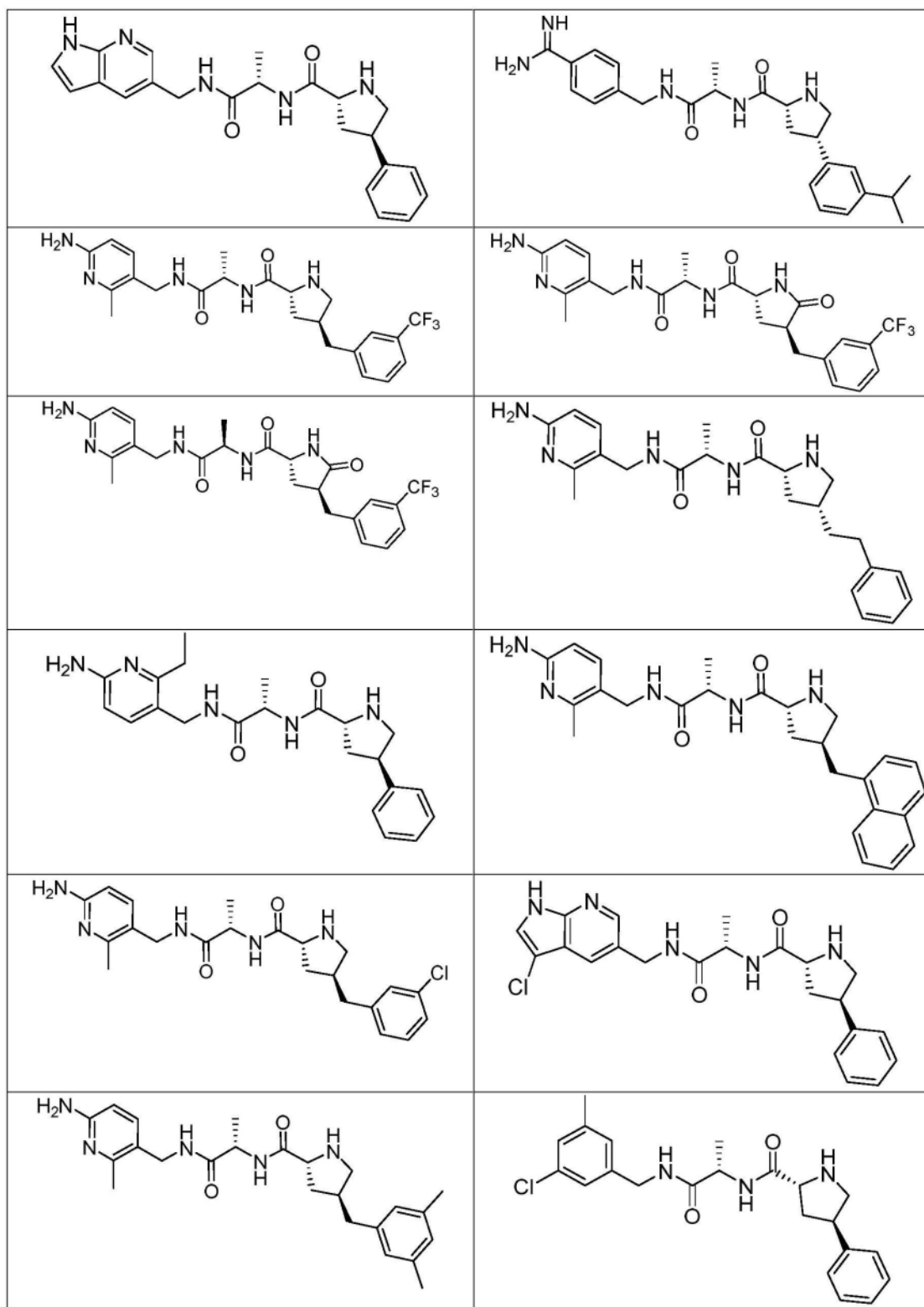
[0139]



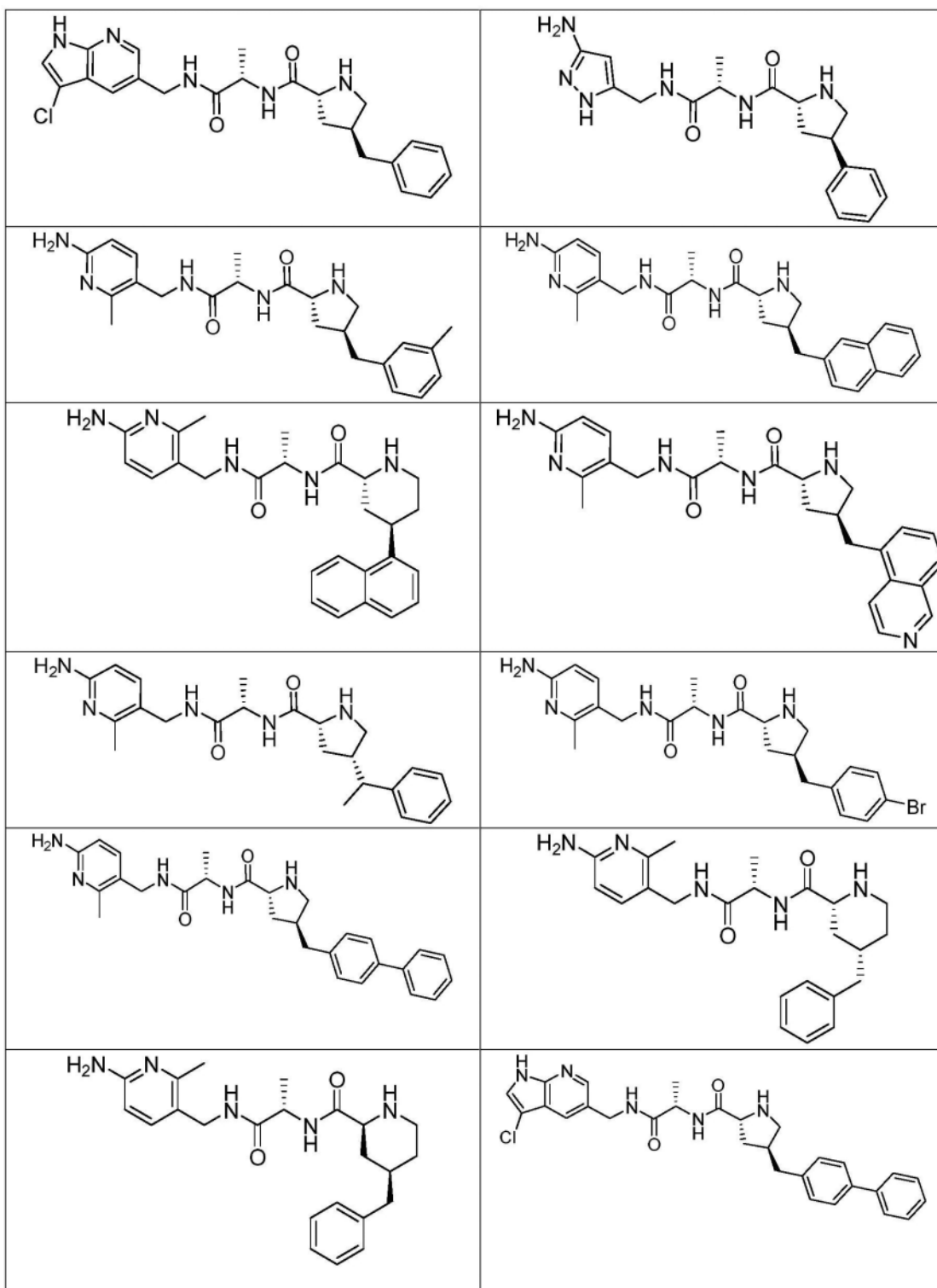
[0140]



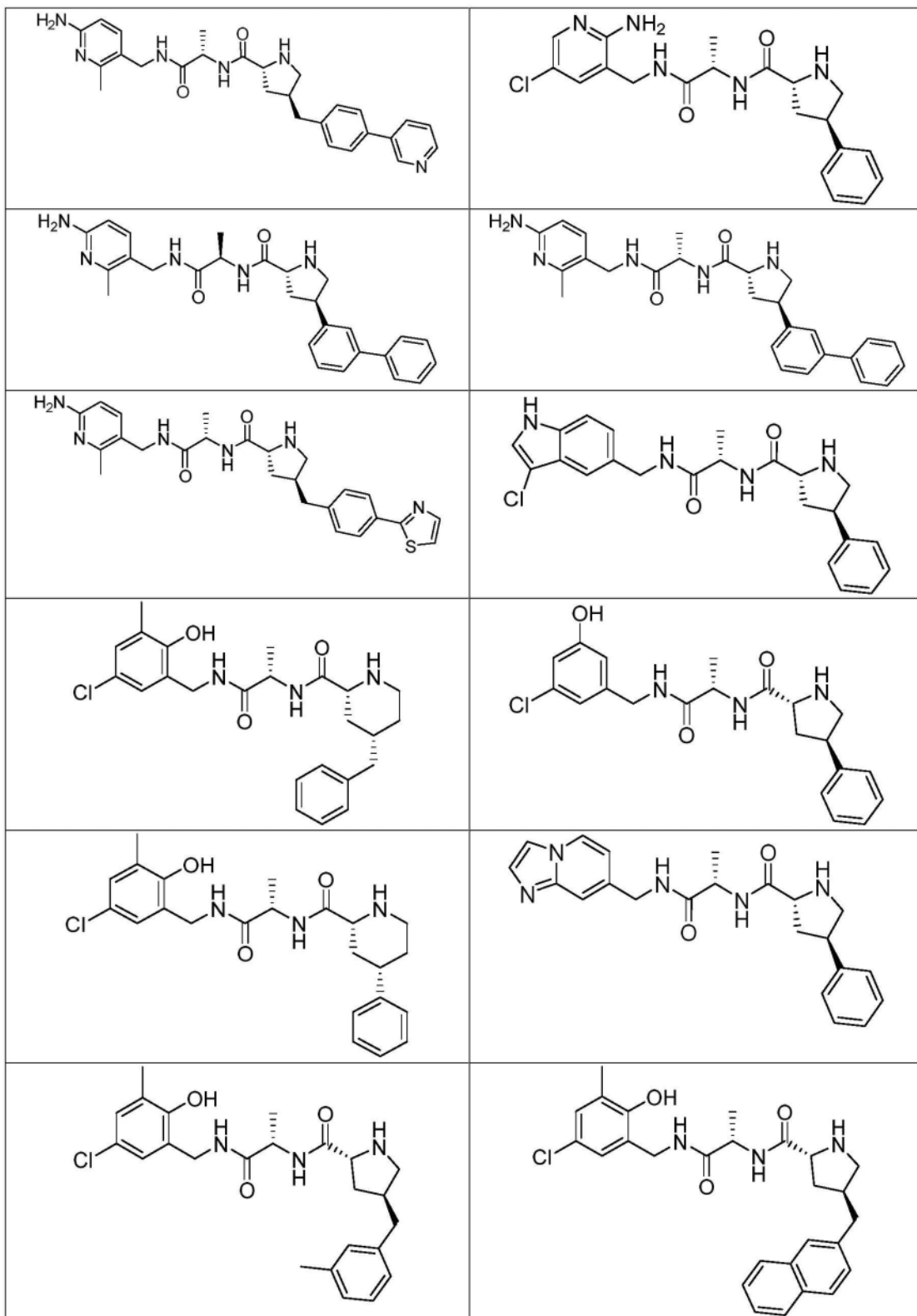
[0141]



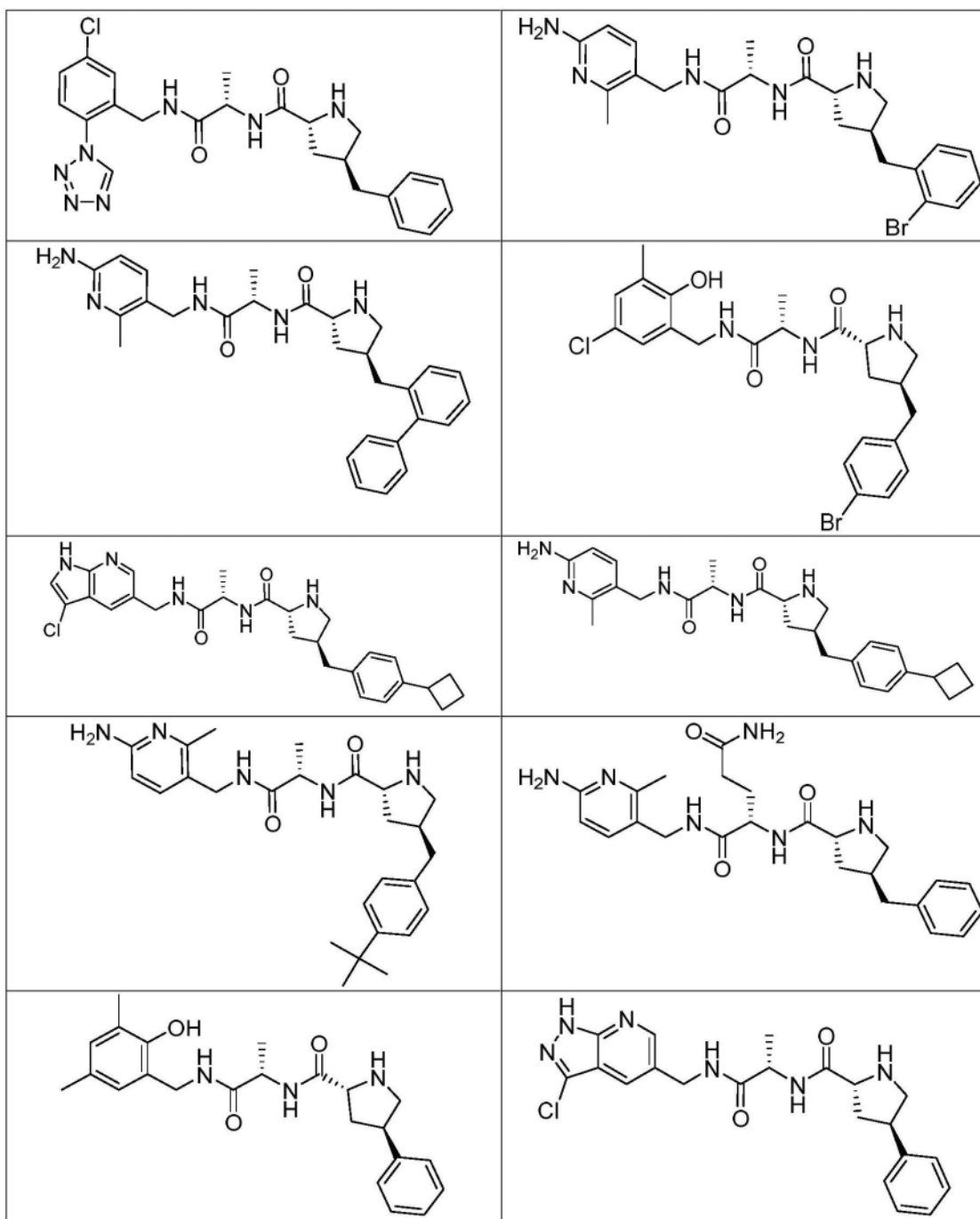
[0142]



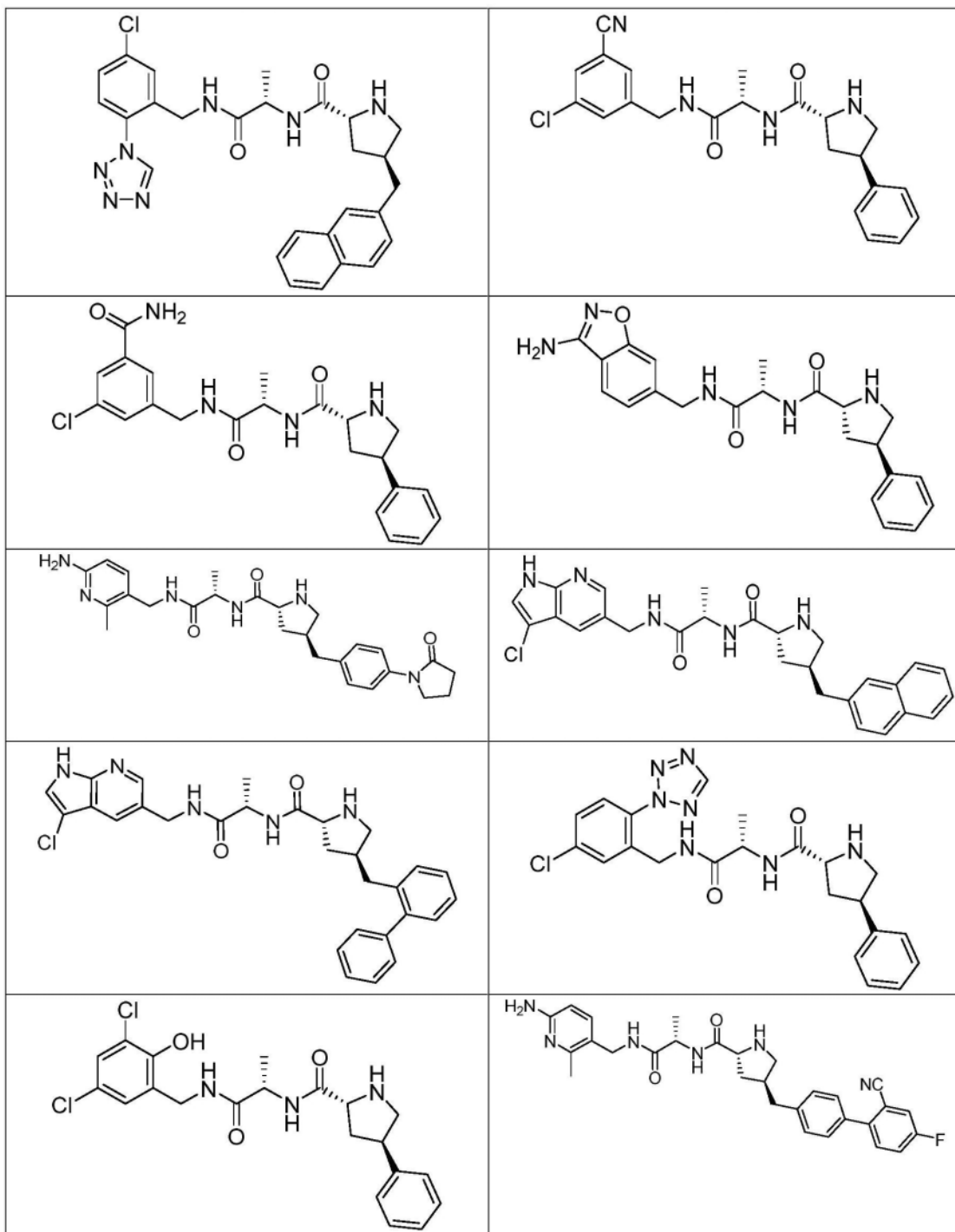
[0143]



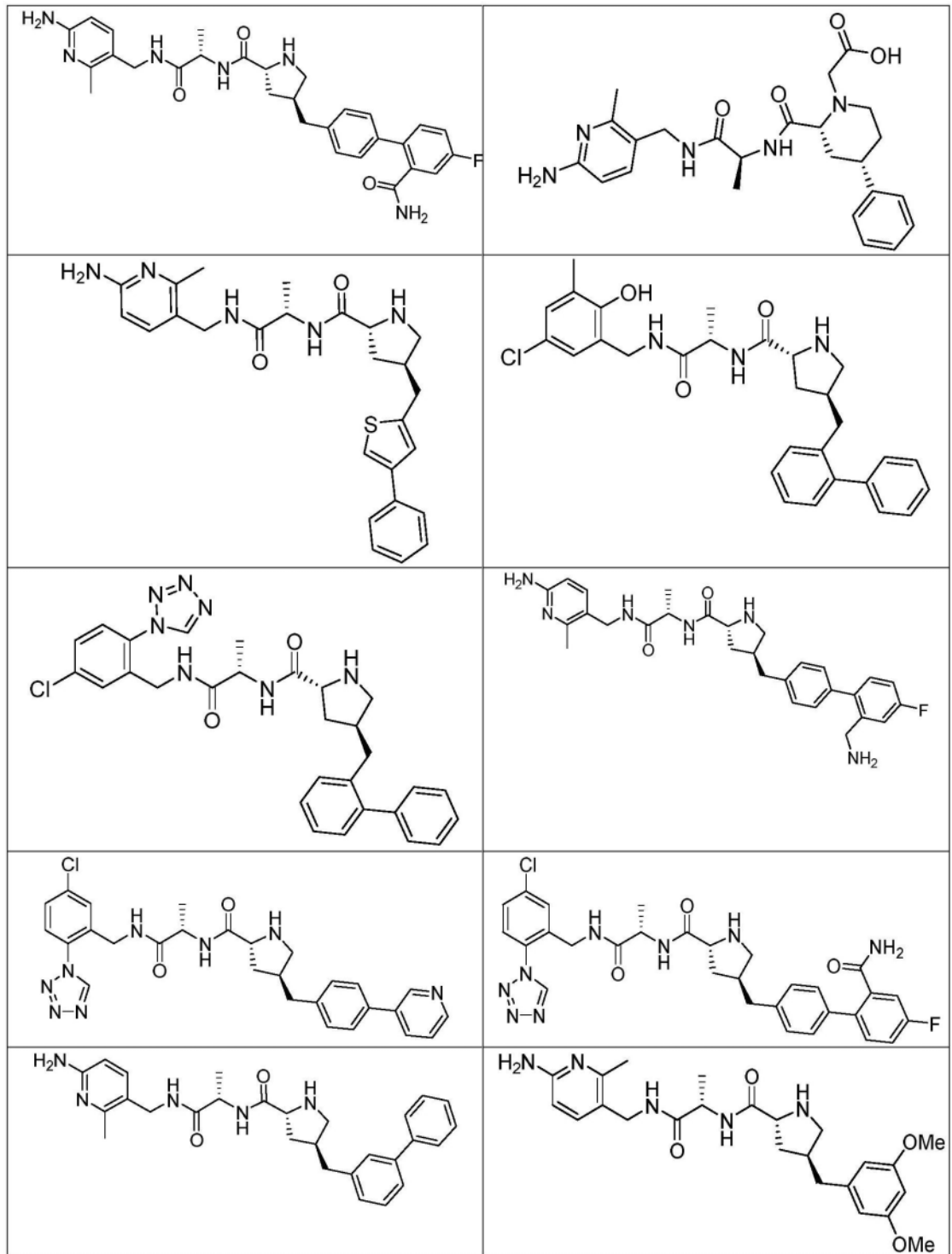
[0144]



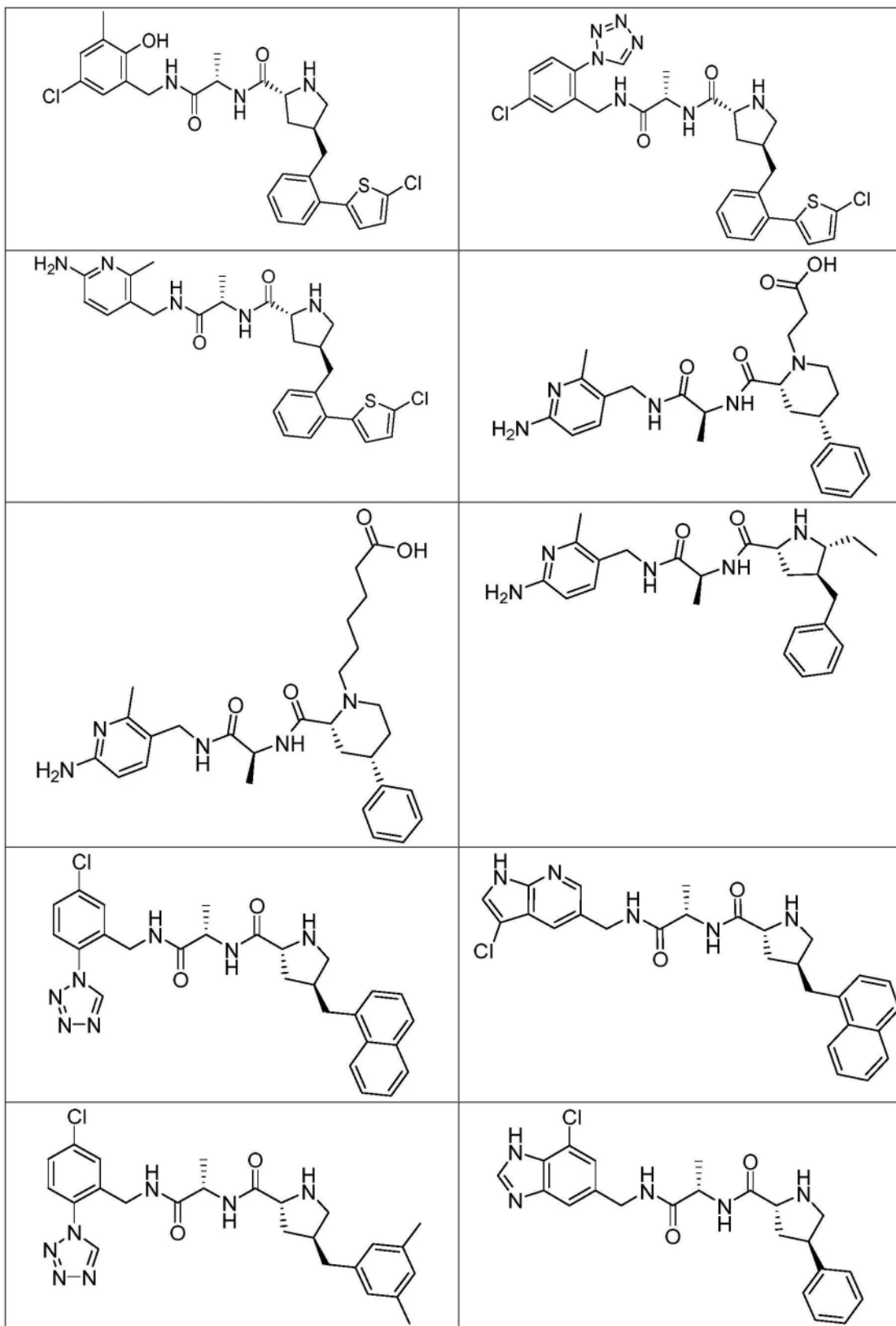
[0145]



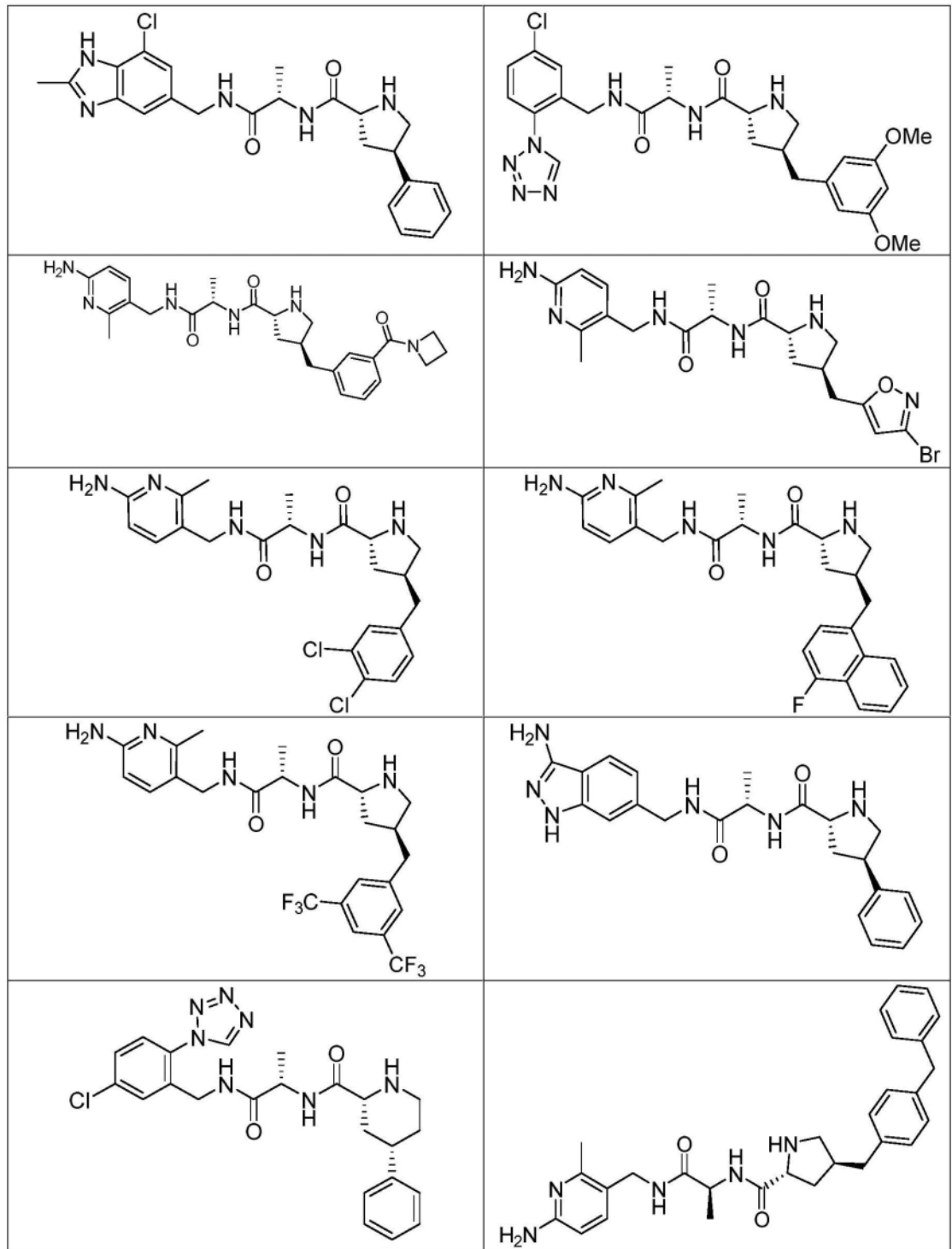
[0146]



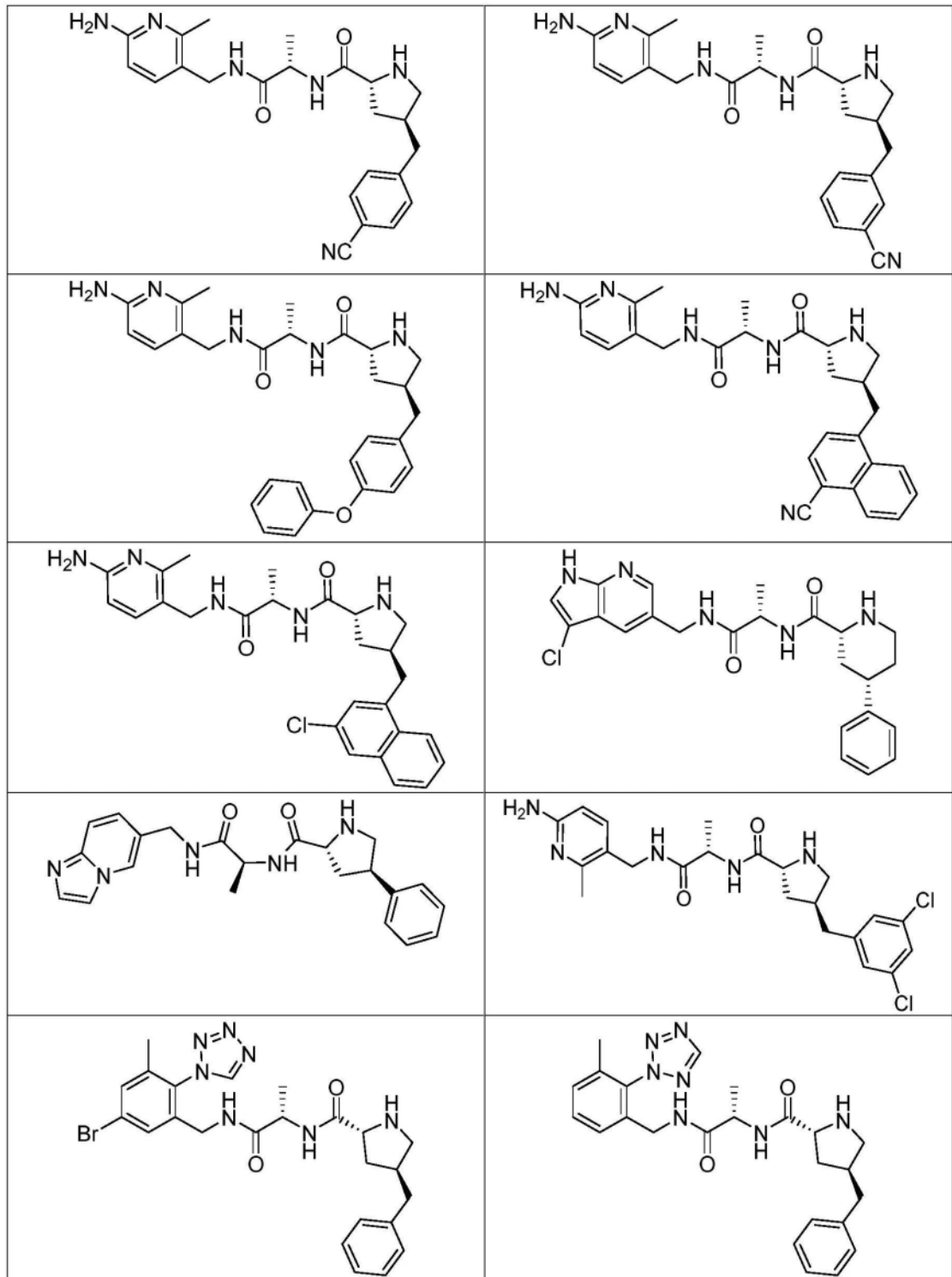
[0147]



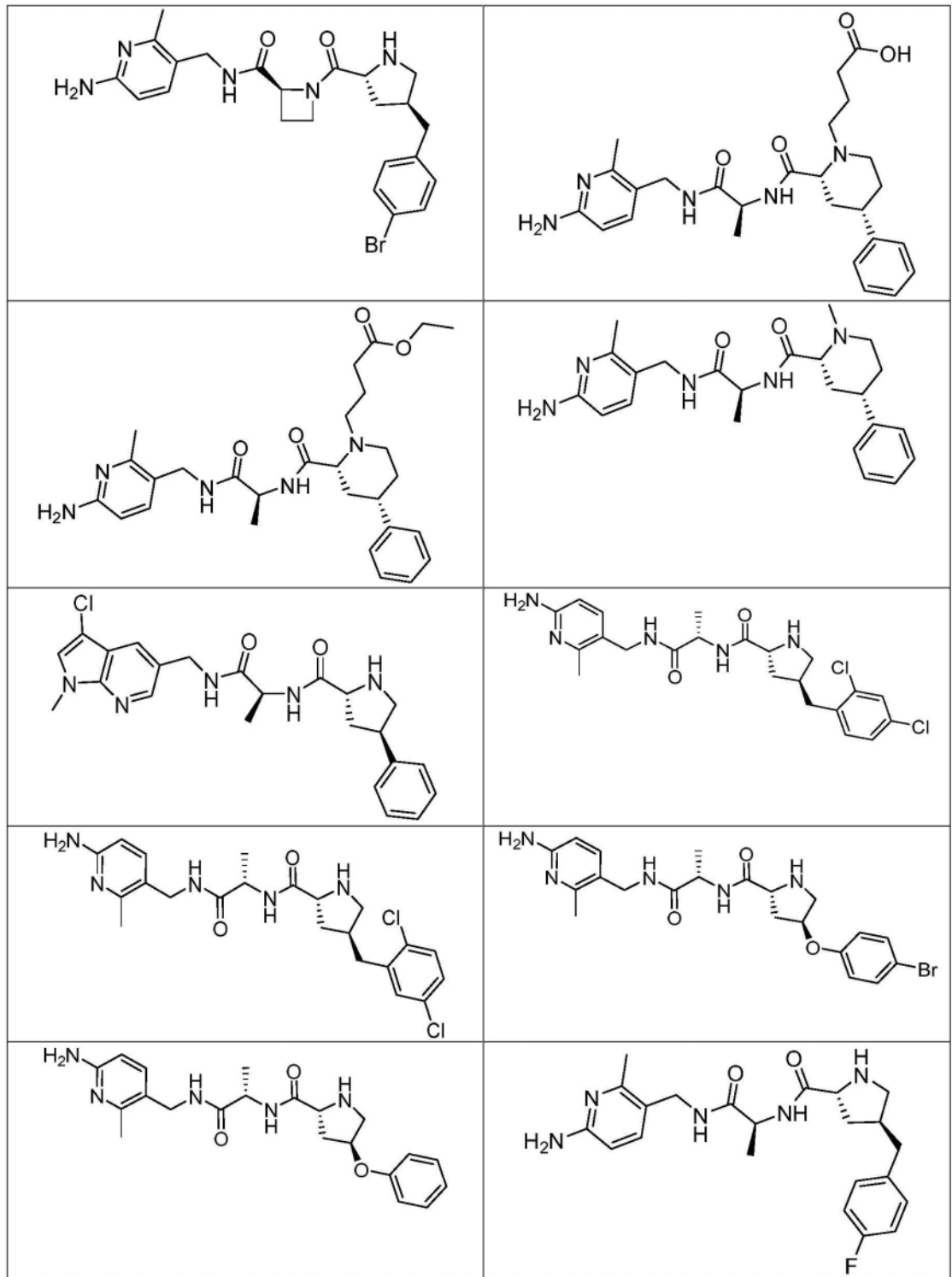
[0148]



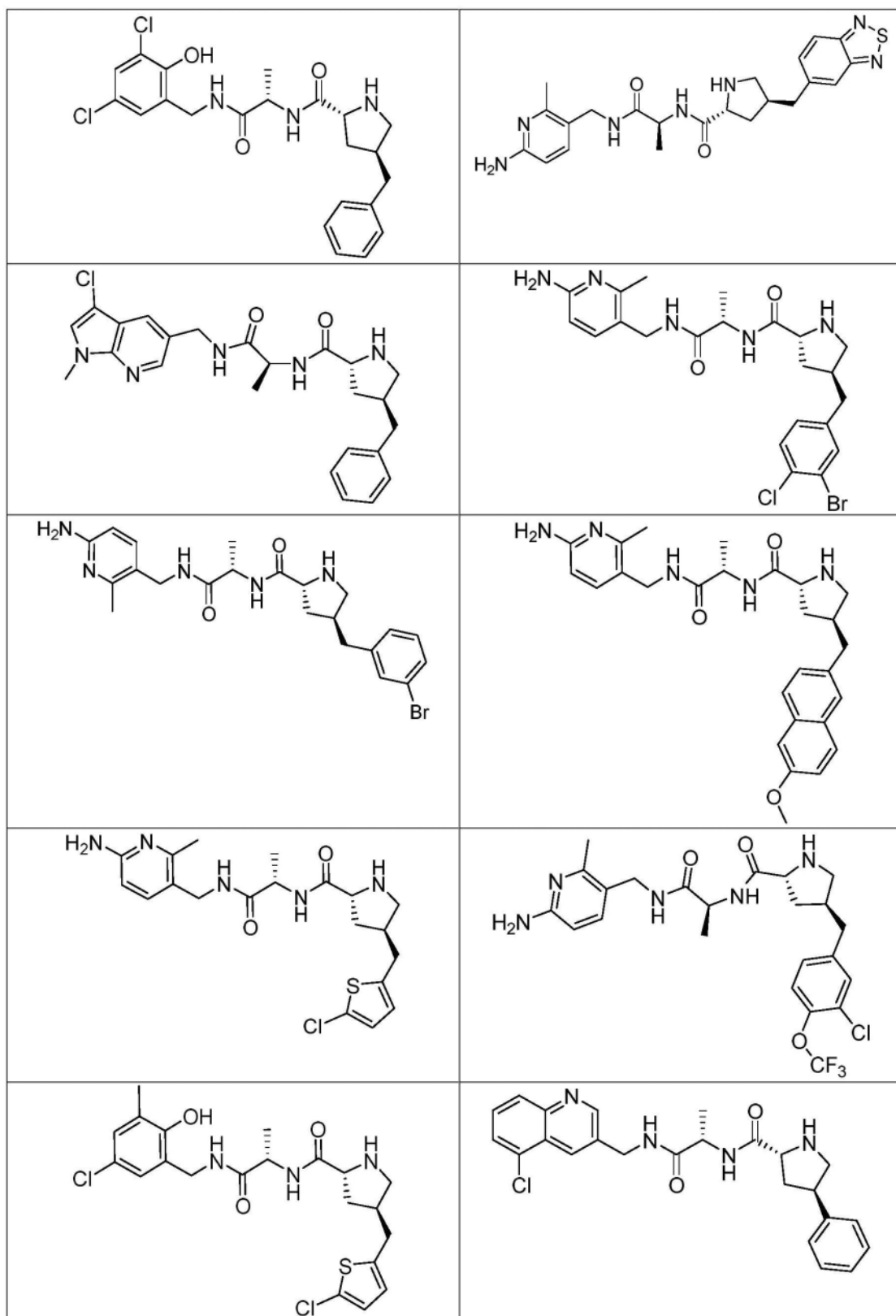
[0149]



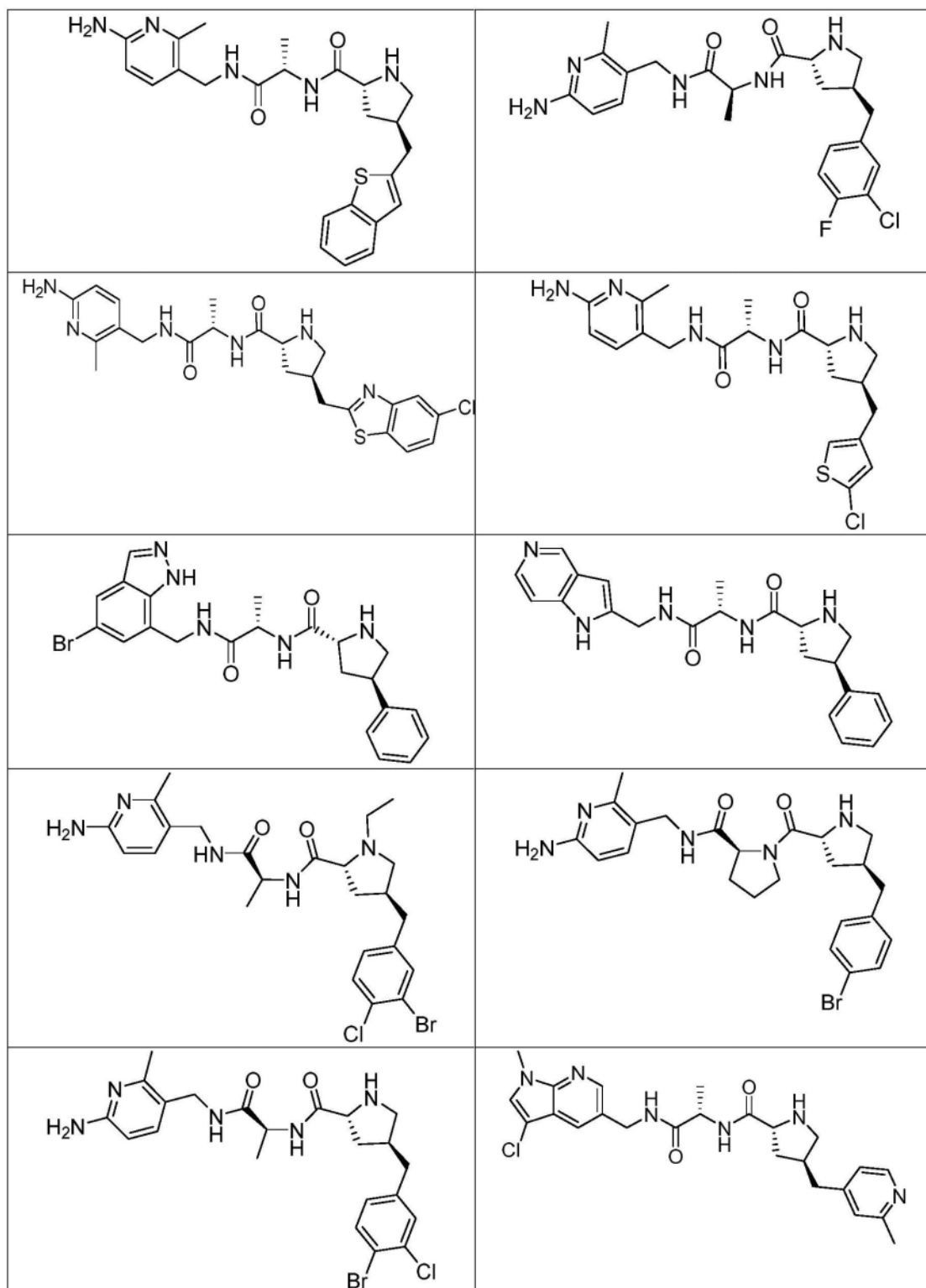
[0150]



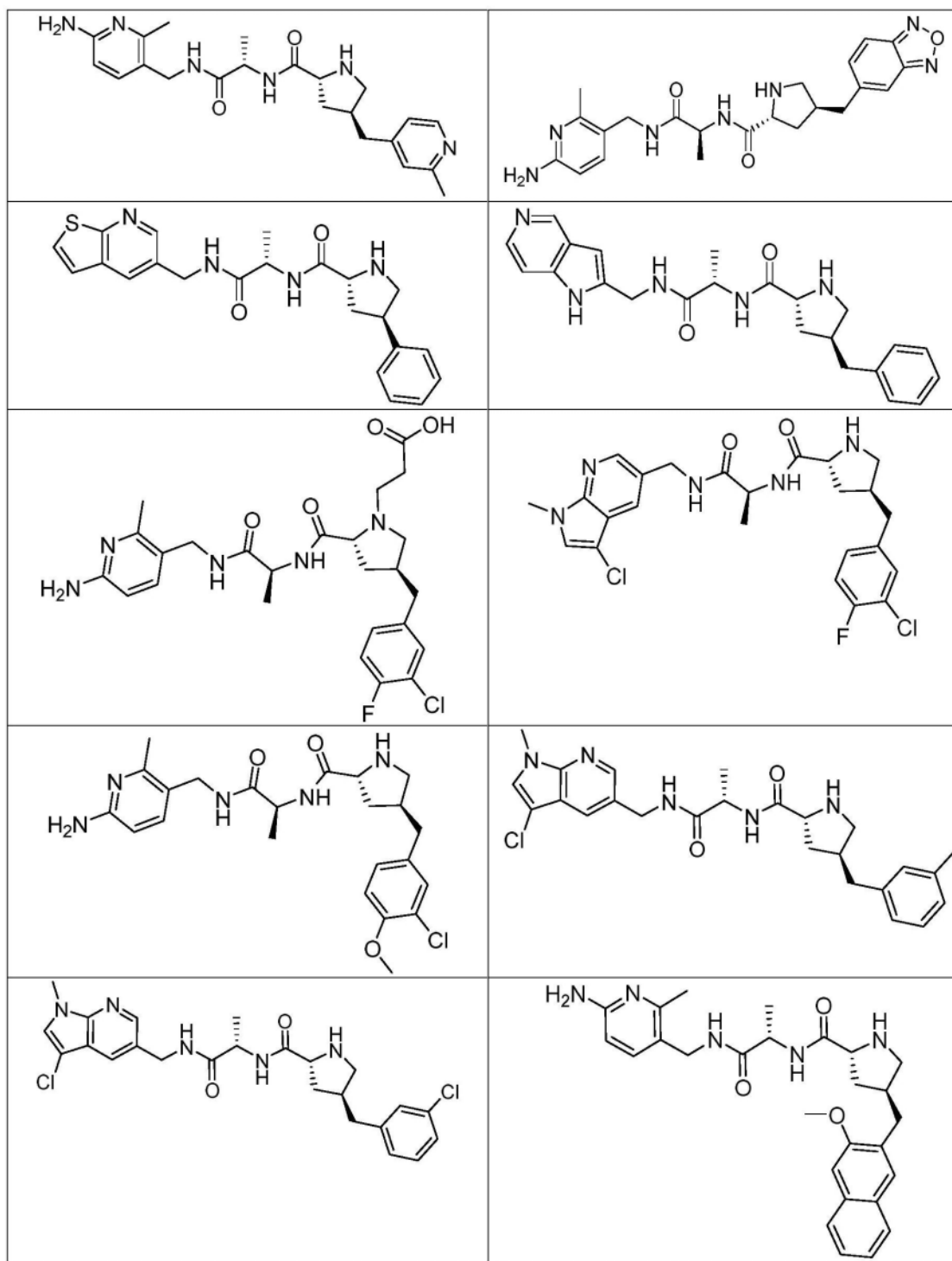
[0151]



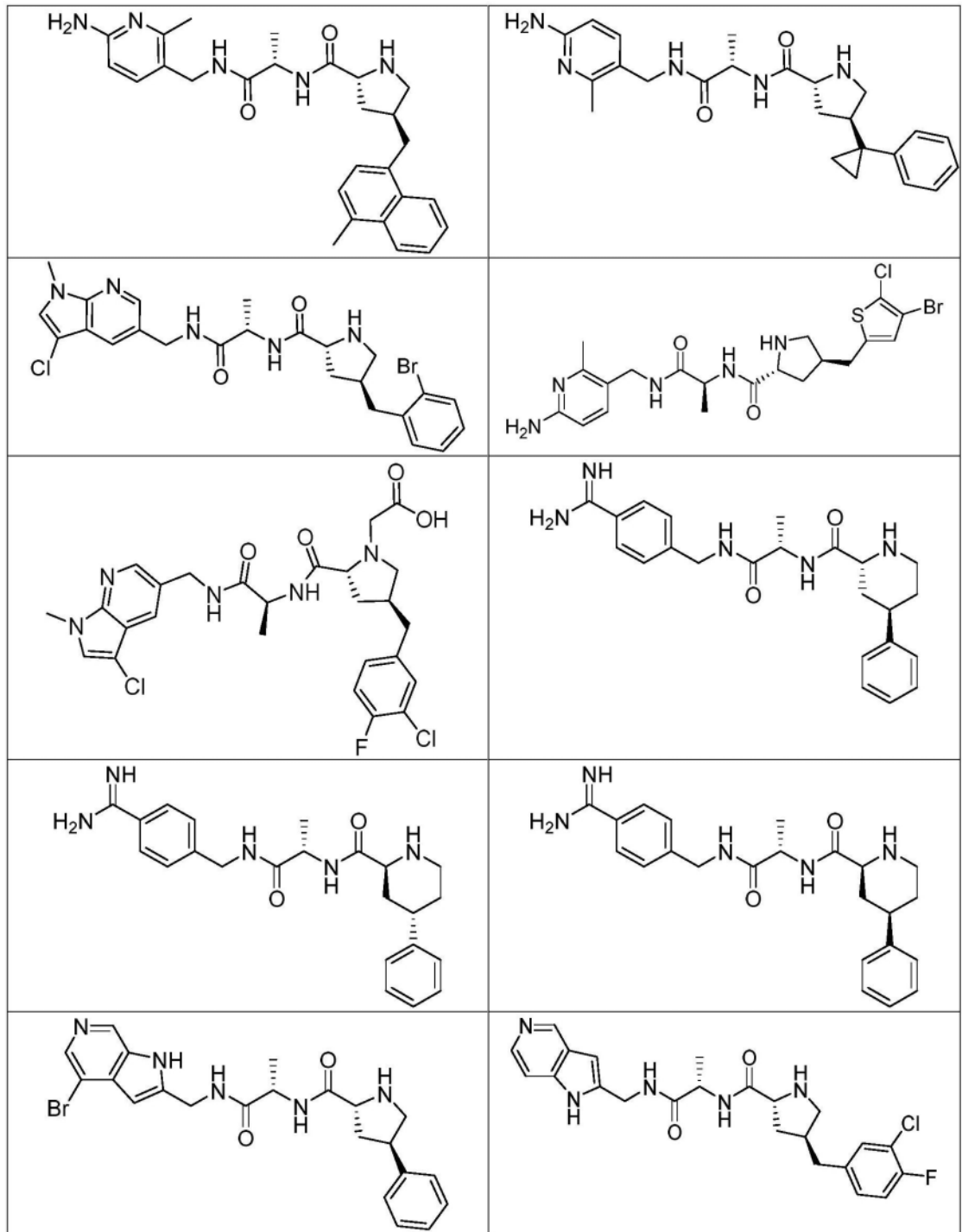
[0152]

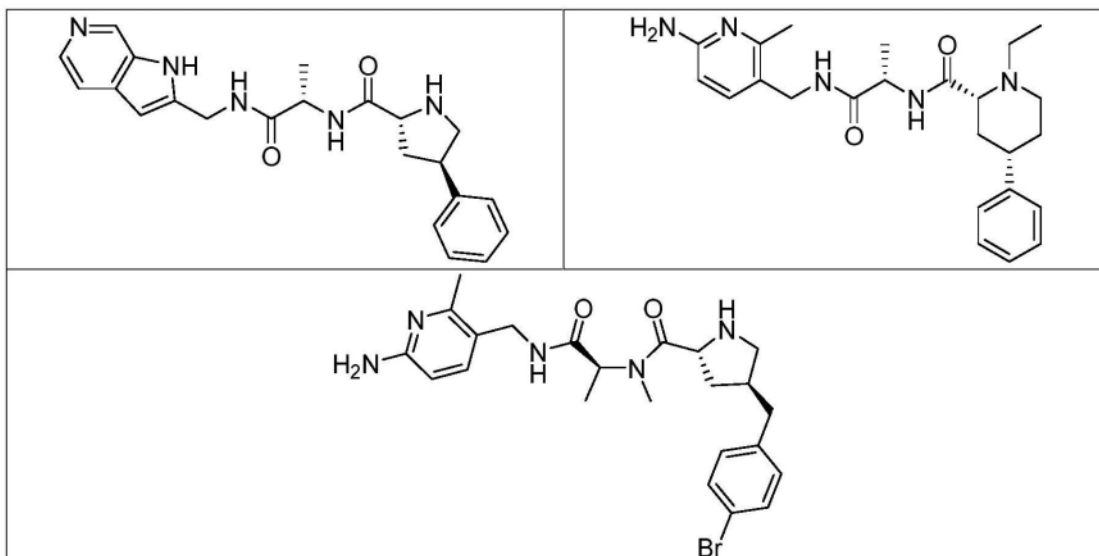


[0153]



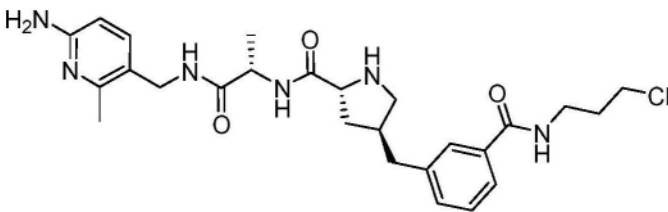
[0154]





[0155]

[0156] 在一些实施方案中,结构(I)的化合物不具有以下结构:



[0157]

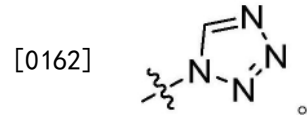
[0158] 在一些实施方案中,结构(I)的化合物不具有国际申请号PCT/US19/34225、国际申请号PCT/US19/34220或美国申请号16/425,791的任何化合物(例如,表1中列出的化合物或上述每个申请的实施例)的结构。

[0159] 在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的芳基。在某些实施方案中, R^1 是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在一些具体的实施方案中, R^1 是取代或未取代的苯基。在某些具体的实施方案中, R^1 是取代的苯基。在一些更具体的实施方案中, R^1 是被 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 中的一个或多个取代的苯基,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地选自 $C(=NH)NHC(=O)OR^8$ 、 $C(=NOC(=O)R^8)NH_2$ 、 $C(=NOC(=O)OR^8)NH_2$ 、 $C(=NOH)NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $N(R^9)C(O)R^{10}$ 、 $N(R^9)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{10}$ 、 $C(=NR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOC(O)R^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^9)N(R^{10})C(O)OR^{11}$ 、 $N(R^9)C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基和取代或未取代的4-10元杂环基,其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基、杂芳基烷基和杂芳基。

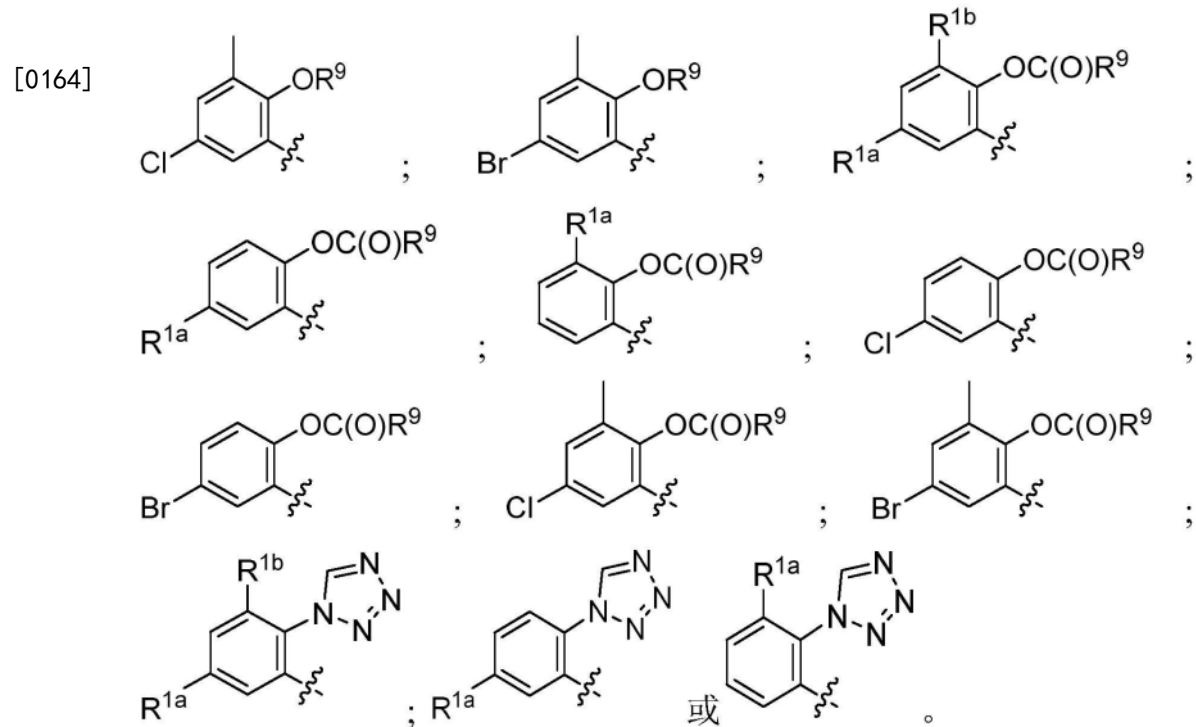
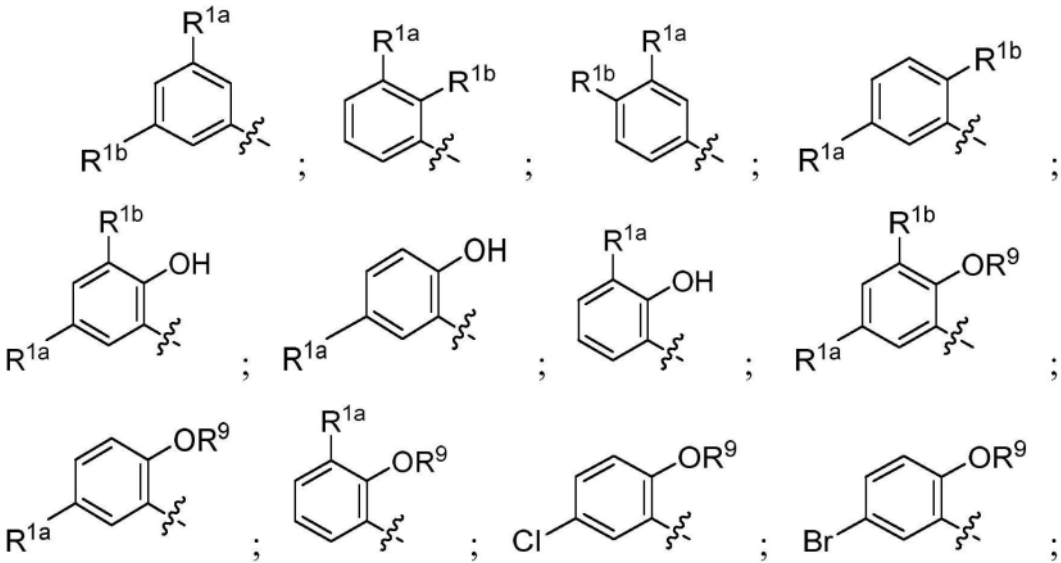
[0160] 在某些更具体的实施方案中,当 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基,和取代的4-10元杂环基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、CN、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、

$\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{13})\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{C}(=\text{NR}^{14})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 和氧代,其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

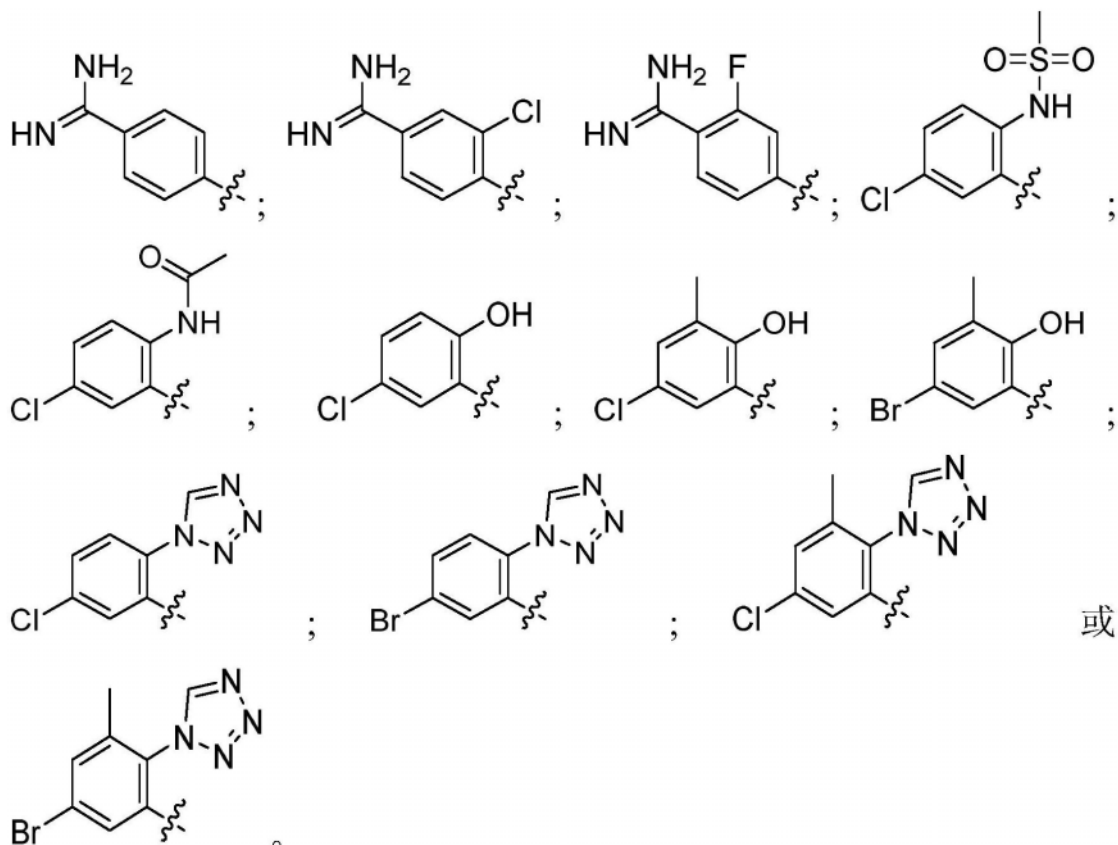
[0161] 在一些实施方案中, R^1 是被至少一个选自以下的取代基取代的苯基:卤素、卤代烷基、 $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^9)\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 和5-10元杂芳基。在某些更具体的实施方案中, R^1 被至少一个选自以下的取代基取代: $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、氯、氟、 $-\text{CHF}_2$ 和



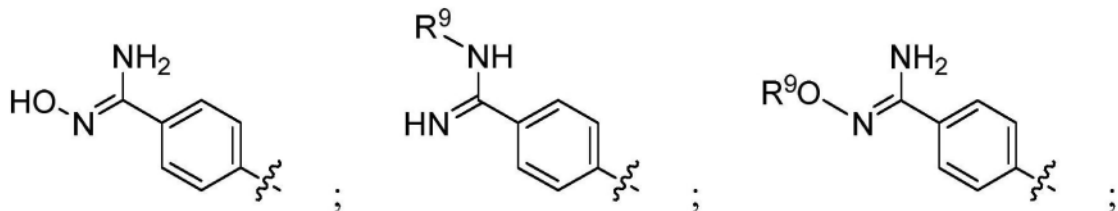
[0163] 在一些实施方案中, R^1 具有以下结构之一:



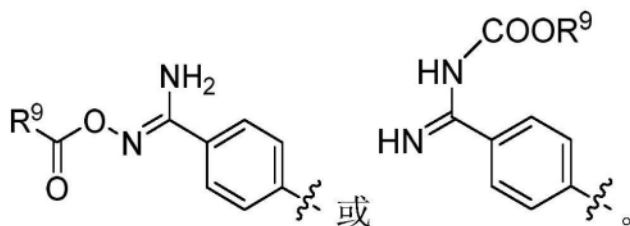
[0165] 在一些更具体的实施方案中, R^1 具有以下结构之一:



[0166] 在一些实施方案中, R^1 具有以下结构之一:



[0167]



[0168] 在一些实施方案中, R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在某些实施方案中, R^9 是甲基。在一些具体实施方案中, R^9 是三氟甲基。在某些具体实施方案中, R^1 是未取代的苯基。

[0169] 在一些更具体的实施方案中, R^1 是取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的 5-10 元杂芳基。在某些实施方案中, R^1 是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯并吡啶基、取代或未取代的咪唑并吡啶基、取代或未取代的噻吩并吡啶基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的异吲哚啉基或取代或未取代的苯并噻唑基。

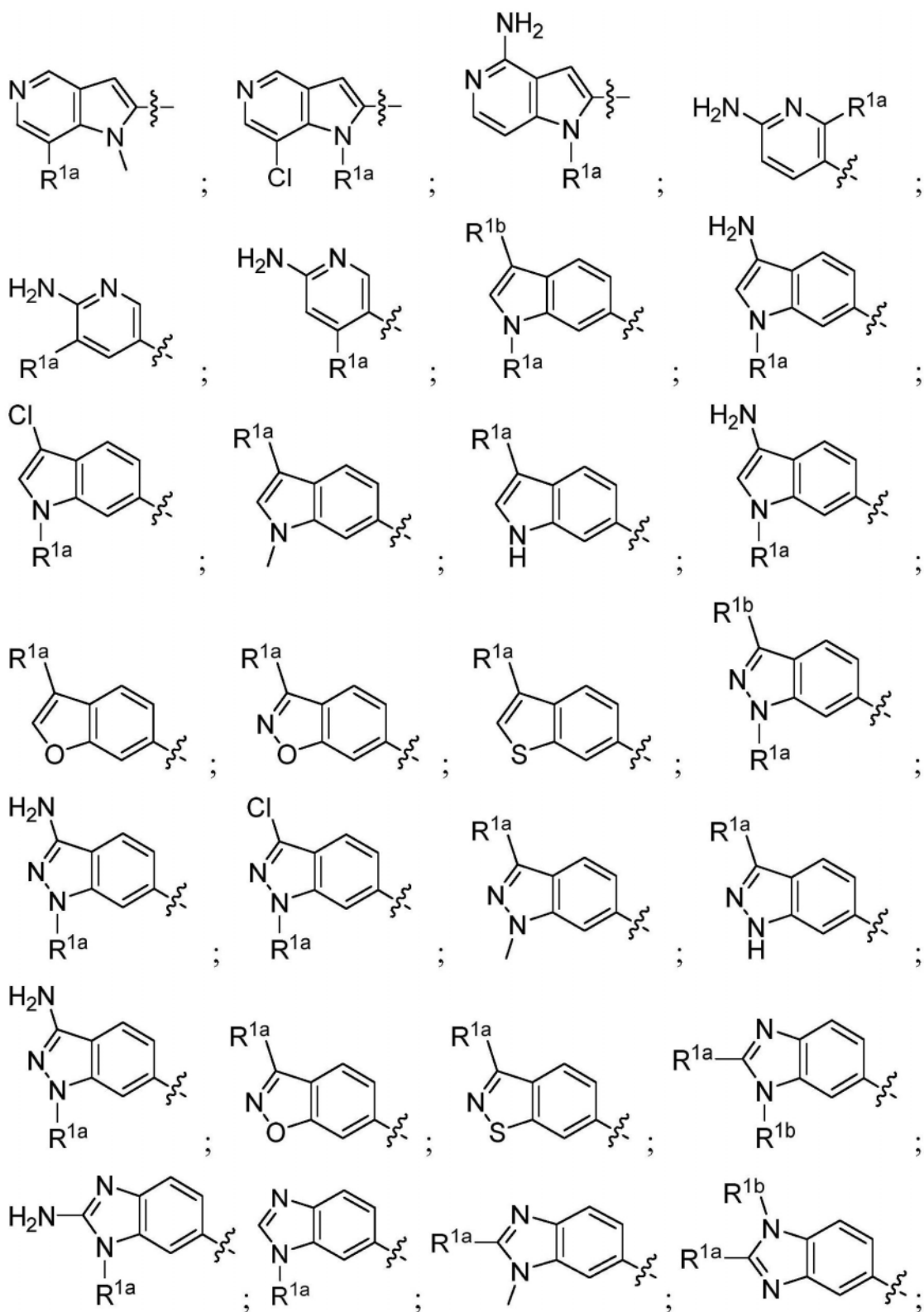
[0170] 在一些更具体的实施方案中, R^1 是杂芳基, 被 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 中的一个或多个取代, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $OC(O)$

R^9 、 $OC(O)OR^9$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $N(R^9)C(O)R^{10}$ 、 $N(R^9)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{10}$ 、 $C(=NR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOC(O)R^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^9)N(R^{10})C(O)OR^{11}$ 、 $N(R^9)C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基和取代或未取代的4-10元杂环基,其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

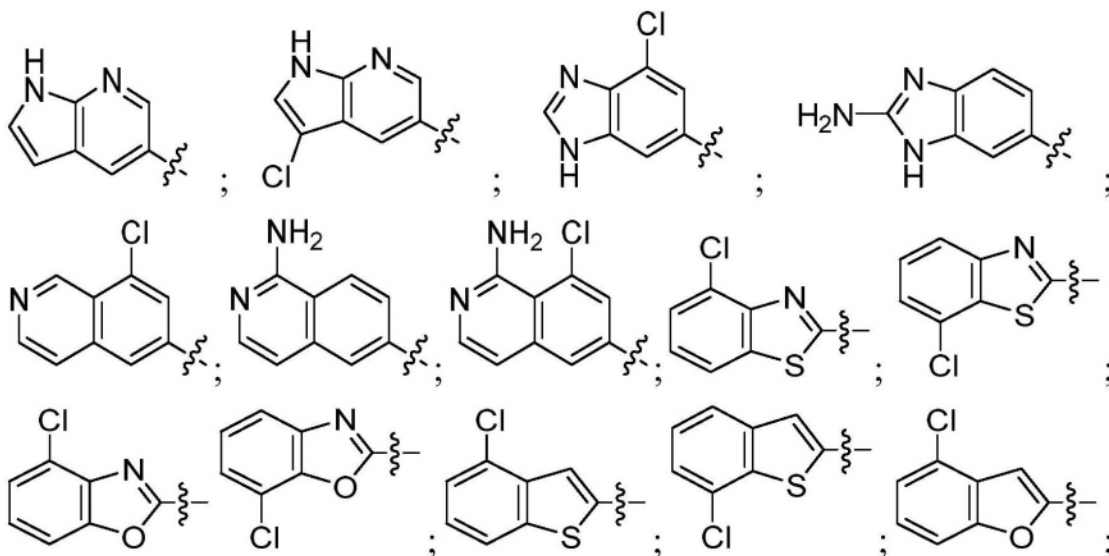
[0171] 在某些更具体的实施方案中,当 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基,和取代的4-10元杂环基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 CN 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(=NR^{14})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 和氧代,其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0172] 在一些实施方案中, R^1 具有以下结构之一:

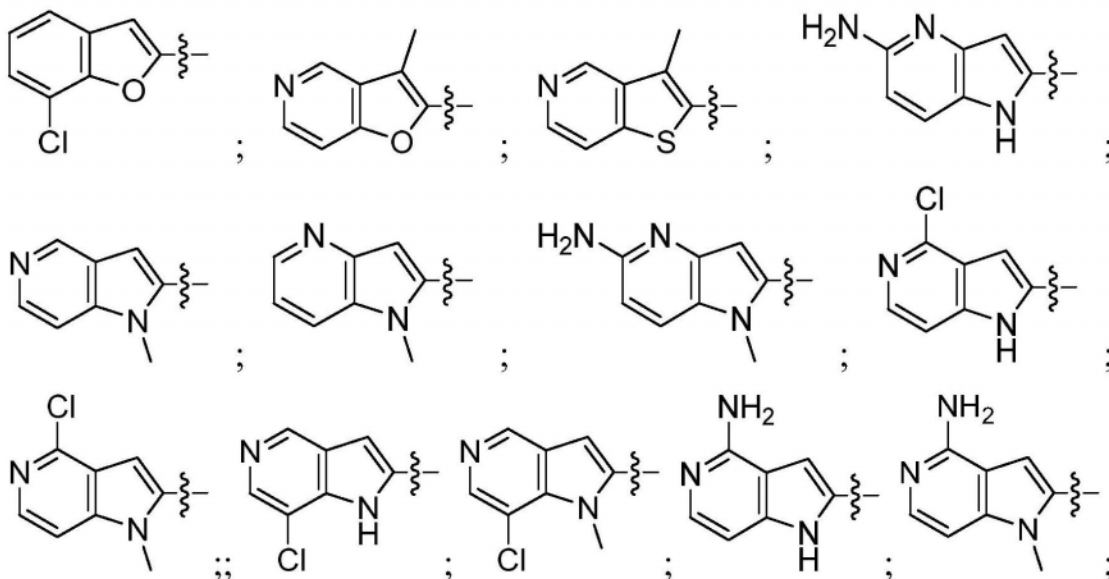
[0174]



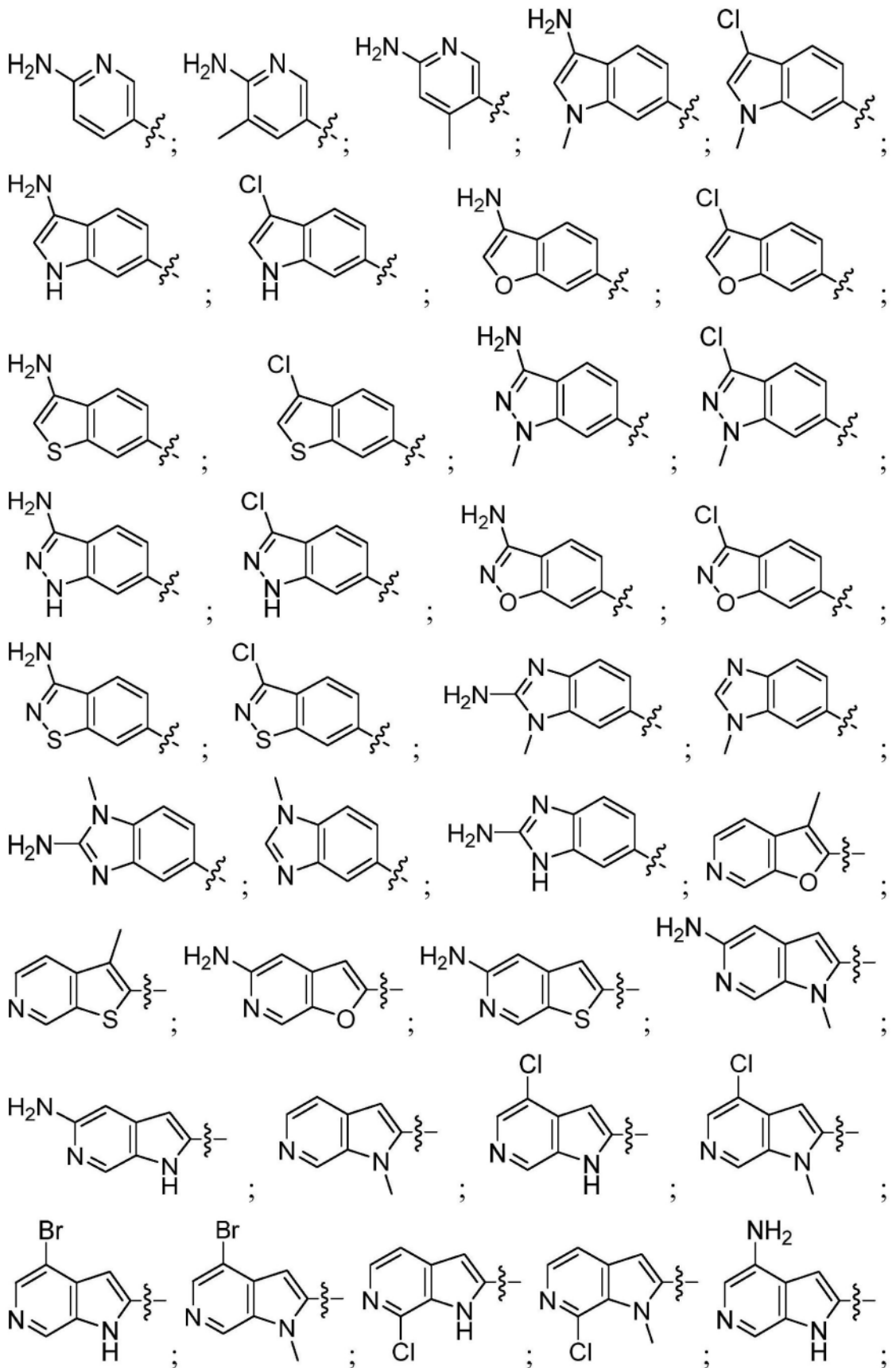
[0181] 在某些实施方案中, R^1 具有以下结构之一:

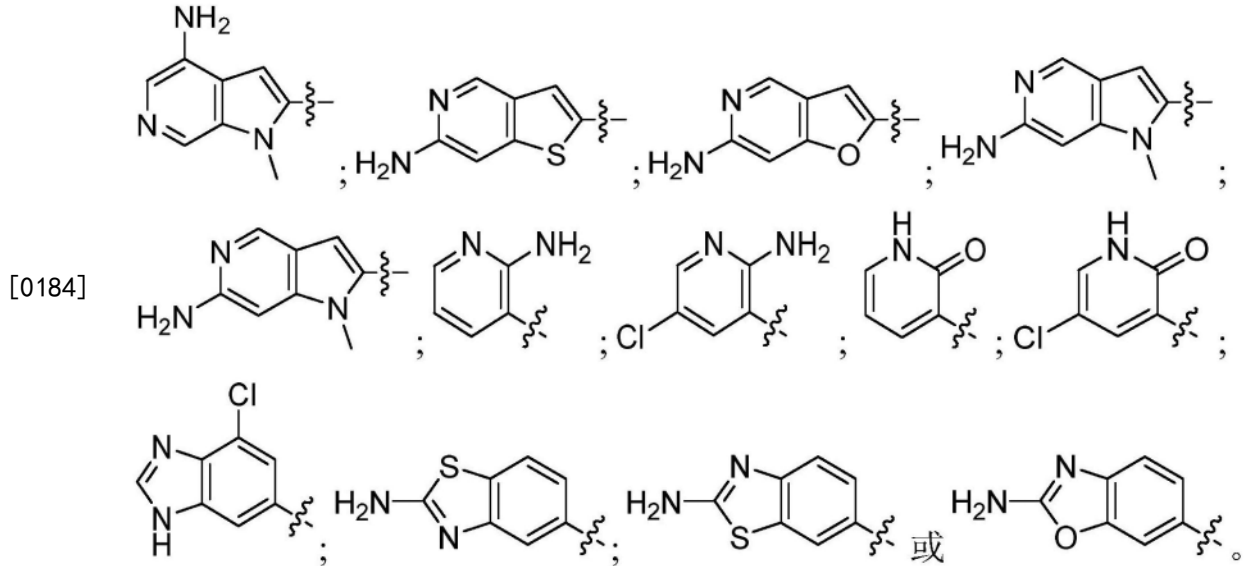


[0182]

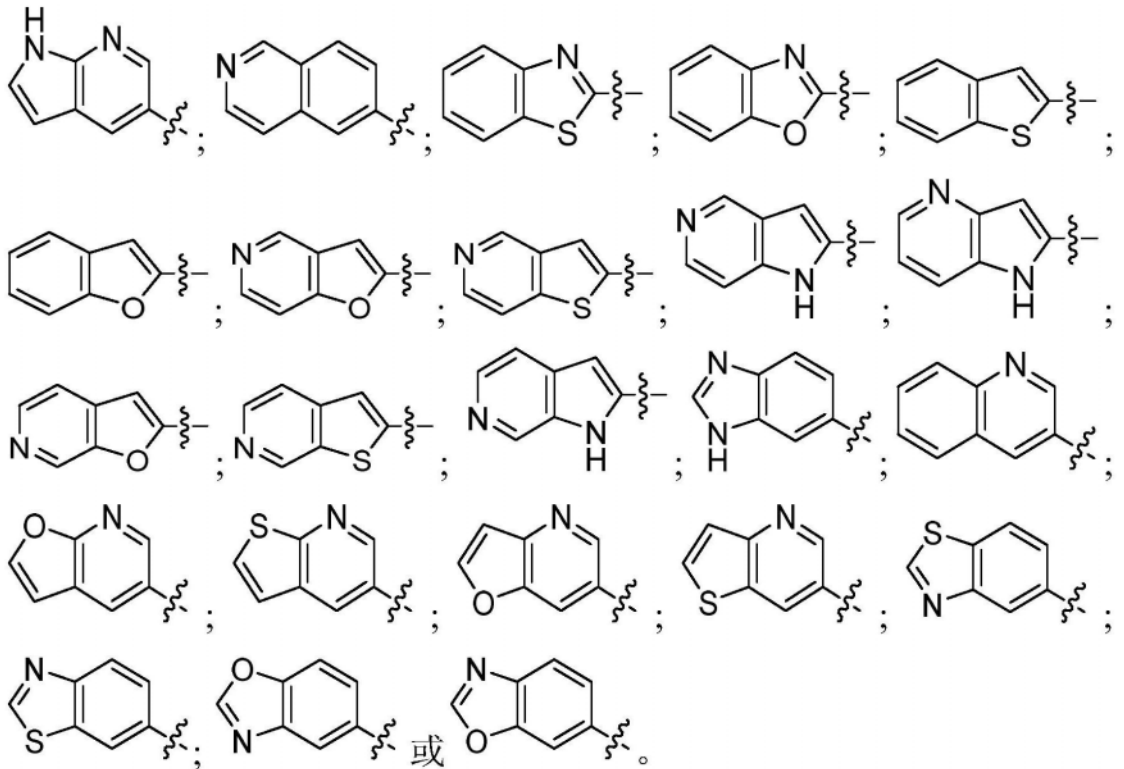


[0183]

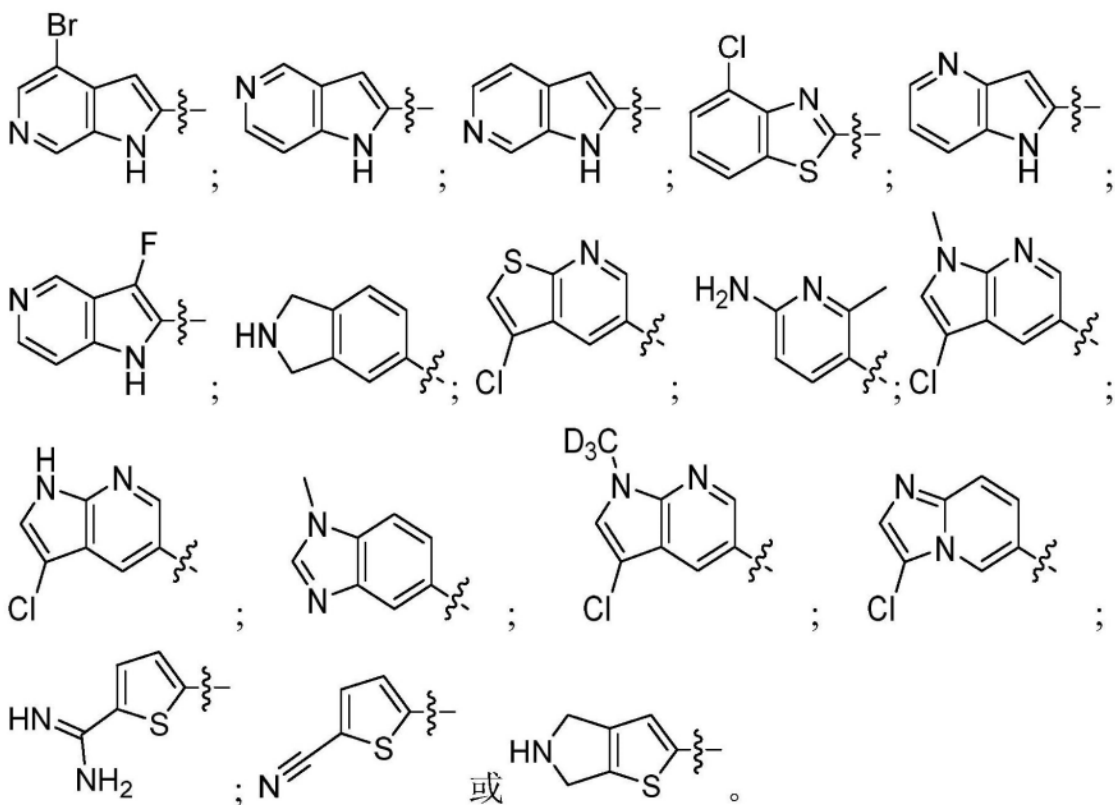




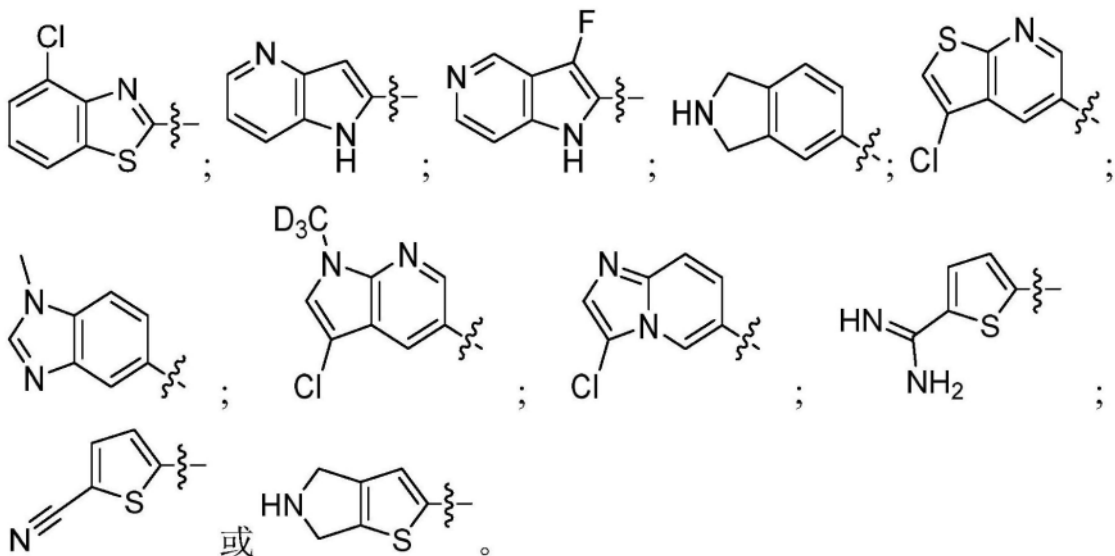
在一些实施方案中, R¹具有以下结构之一:



在一些实施方案中, R¹具有以下结构之一:



[0187] 在一些实施方案中, R^1 具有以下结构之一:



[0189] 在一些实施方案中, R^1 是取代或未取代的环烷基。在某些实施方案中, R^1 是取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在一些具体的实施方案中, R^1 是取代的 C_3 - C_6 环烷基。

[0190] 在一些更具体的实施方案中, R^1 是被 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 中的一个或多个取代的 C_3 - C_6 环烷基, 其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $N(R^9)C(O)R^{10}$ 、 $N(R^9)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{10}$ 、 $C(=NR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOC(O)R^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^9)N(R^{10})C(O)OR^{11}$ 、 $N(R^9)C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或

未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基,和取代或未取代的4-10元杂环基,其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0191] 在某些更具体的实施方案中,当 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基和取代的4-10元杂环基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 CN 、 OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(=NR^{14})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 和氧代,其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0192] 在一些实施方案中, R^1 是未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在某些实施方案中, R^1 是取代或未取代的杂环基。在一些具体实施方案中, R^1 是取代或未取代的4-10元杂环基。在某些具体实施方案中, R^1 是取代的4-10元杂环基。

[0193] 在一些更具体的实施方案中, R^1 是被 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 中的一个或多个取代的4-10元杂环基,其中 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 和 R^{1e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、 OR^9 、 SR^9 、 $C(O)R^9$ 、 $C(O)NR^9R^{10}$ 、 $C(O)OR^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 $OC(O)NR^9R^{10}$ 、 NR^9R^{10} 、 $N(R^9)C(O)R^{10}$ 、 $N(R^9)C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $N(R^9)C(O)OR^{10}$ 、 $C(=NR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOR^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NOC(O)R^9)NR^{10}R^{11}$ 、 $C(=NR^9)N(R^{10})C(O)OR^{11}$ 、 $N(R^9)C(=NR^{10})NR^{11}R^{12}$ 、 $S(O)R^9$ 、 $S(O)NR^9R^{10}$ 、 $S(O)_2R^9$ 、 $N(R^9)S(O)_2R^{10}$ 、 $S(O)_2NR^9R^{10}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基,以及取代或未取代的4-10元杂环基,其中 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0194] 在某些更具体的实施方案中,当 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基和取代的4-10元杂环基时, R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 或 R^{1e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: OR^{13} 、 SR^{13} 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $C(O)OR^{13}$ 、 $OC(O)R^{13}$ 、 $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $NR^{13}C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $C(=NR^{13})NR^{14}R^{15}$ 、 $NR^{13}C(=NR^{14})NR^{15}R^{16}$ 、 $S(O)R^{13}$ 、 $S(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $S(O)_2NR^{13}R^{14}$ 和氧代,其中 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

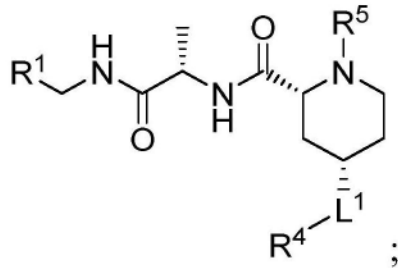
[0195] 在一些实施方案中, R^1 是未取代的4-10元杂环基。在某些实施方案中, R^2 是氢、 C_1 - C_6 烷基,或 R^2 和 R^3 与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4-7元杂环基。

[0196] 在一些具体实施方案中, R^2 是 C_1 - C_6 烷基。在某些具体实施方案中, R^2 是 $-CH_3$ 。在一些更具体的实施方案中, R^2 是 $-CH_2OH$ 。

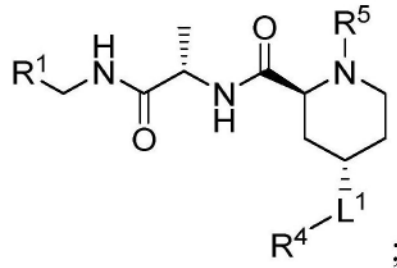
[0197] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4-7元杂环基。在某些实施方案中, R^2 和 R^3 与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4、5或6元杂

环基。在一些具体的实施方案中， R^2 和 R^3 与它们分别连接的碳和氮一起形成任选取代的4-元杂环基。

[0198] 在一些实施方案中，化合物具有以下结构 (IA1a)、(IB1a)、(IC1a)、(ID1a)、(IE1a)、(IF1a)、(IG1a) 或 (IH1a) 之一：

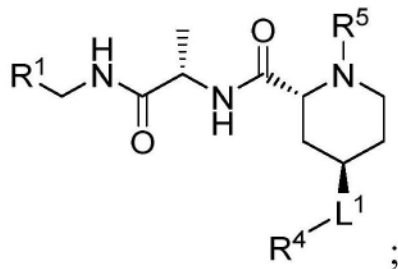


(IA1a)

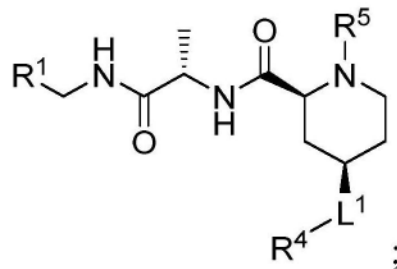


(IB1a)

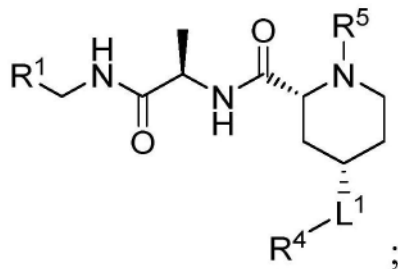
[0199]



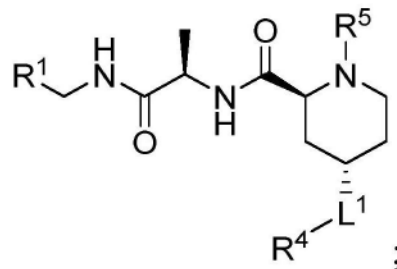
(IC1a)



(ID1a)

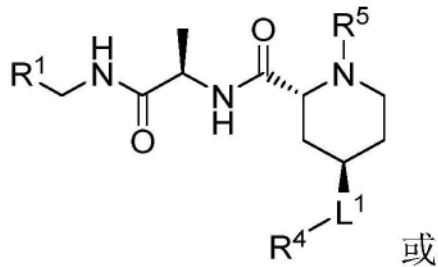


(IE1a)

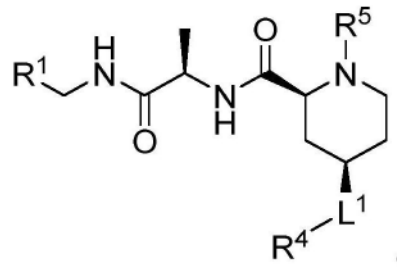


(IF1a)

[0200]

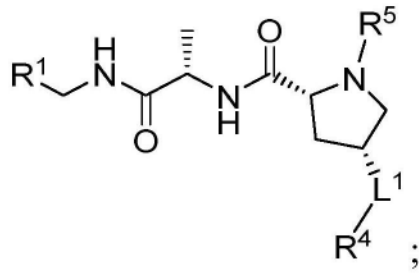


(IG1a)



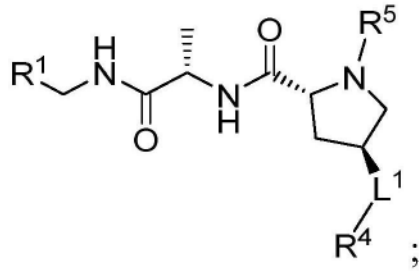
(IH1a)

[0201] 在某些实施方案中，化合物具有以下结构 (IA1b)、(IB1b)、(IC1b)、(ID1b)、(IE1b)、(IF1b)、(IG1b) 或 (IH1b) 之一：

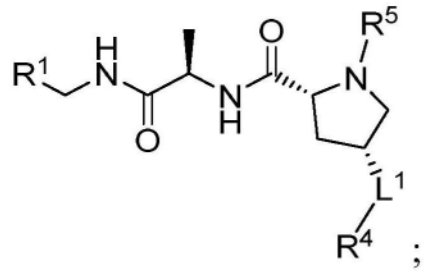


(IA1b)

[0202]

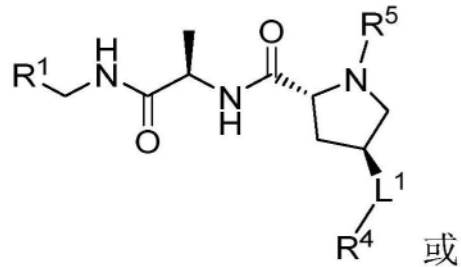


(IC1b)

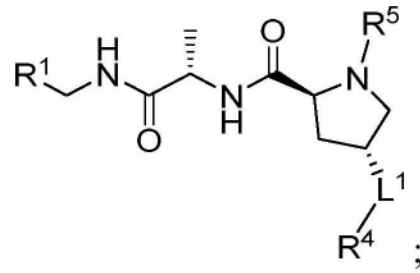


(IE1b)

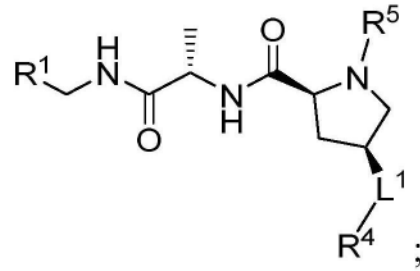
[0203]



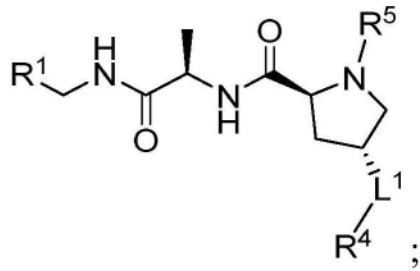
(IG1b)



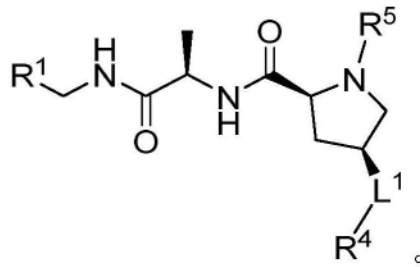
(IB1b)



(ID1b)

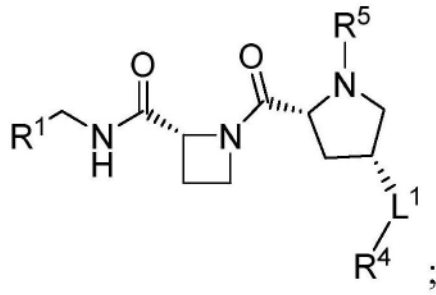


(IF1b)

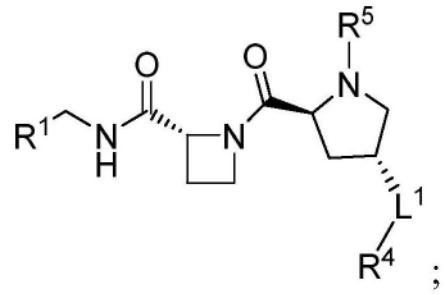


(IH1b)

[0204] 在一些实施方案中,该化合物具有以下结构 (IA2a)、(IB2a)、(IC2a)、(ID2a)、(IE2a)、(IF2a)、(IG2a) 或 (IH2a) 之一:

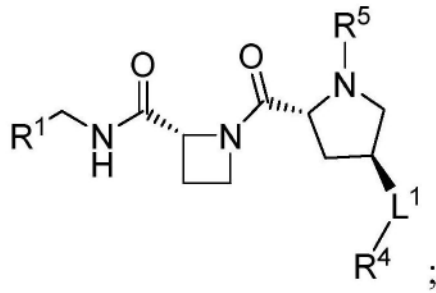


(IA2a)

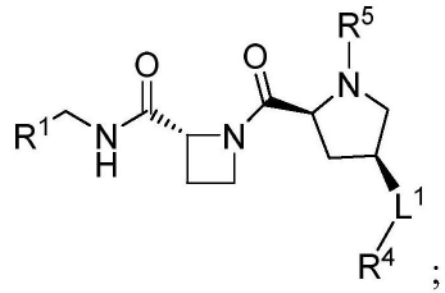


(IB2a)

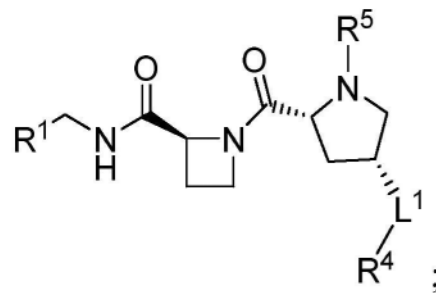
[0205]



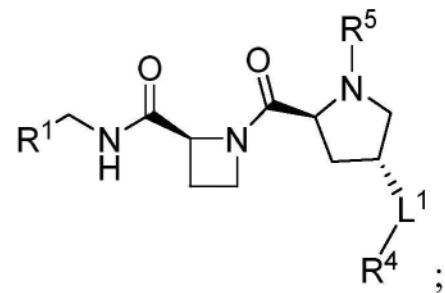
(IC2a)



(ID2a)

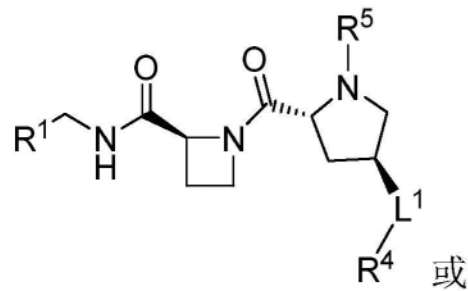


(IE2a)

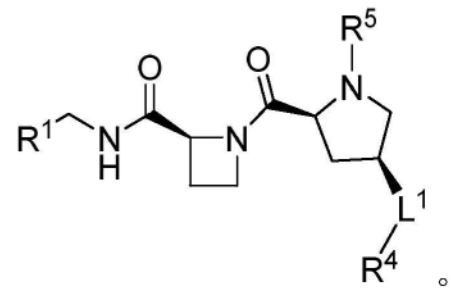


(IF2a)

[0206]

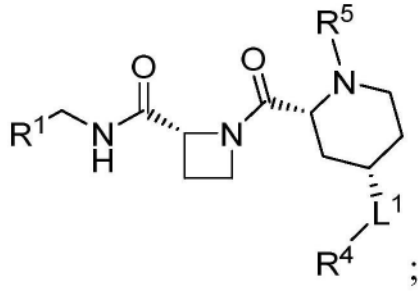


(IG2a)

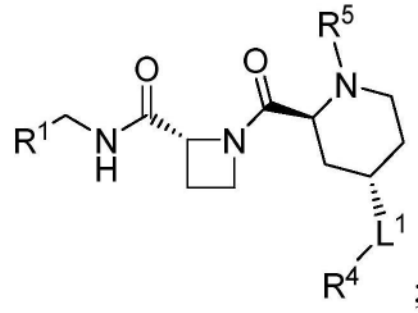


(IH2a)

[0207] 在某些具体实施方案中,化合物具有以下结构 (IA2b)、(IB2b)、(IC2b)、(ID2b)、(IE2b)、(IF2b)、(IG2b) 或 (IH2b) 之一:

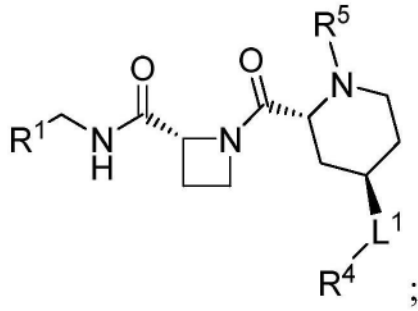


(IA2b)

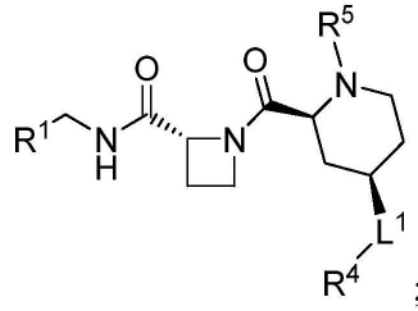


(IB2b)

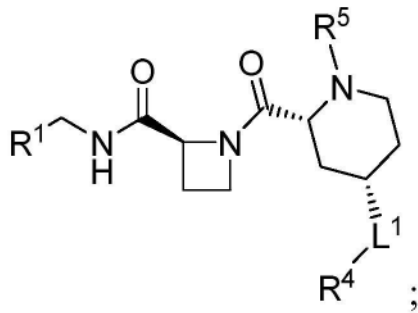
[0208]



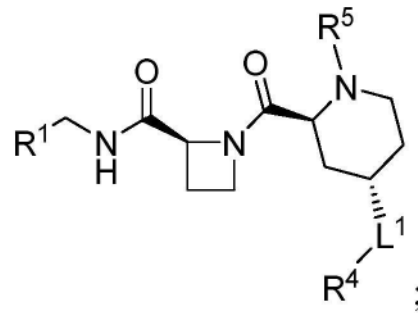
(IC2b)



(ID2b)

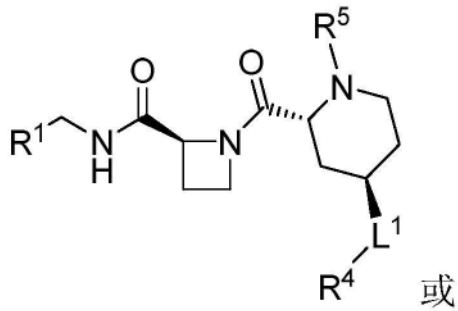


(IE2b)

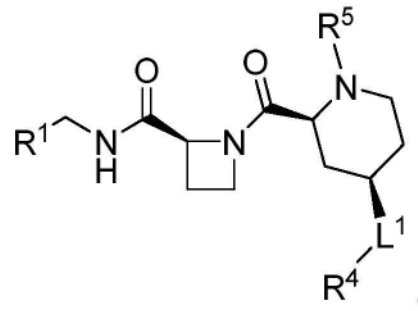


(IF2b)

[0209]

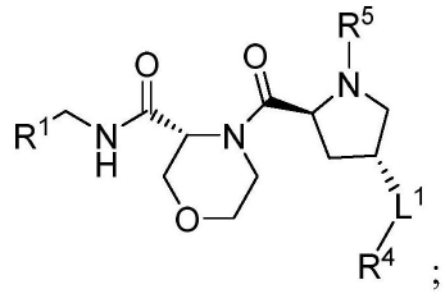
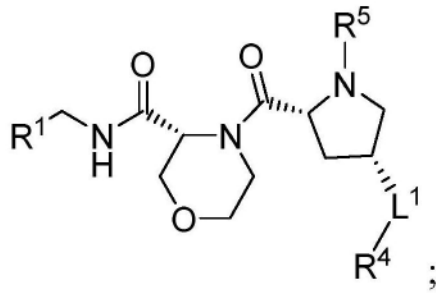


(IG2b)

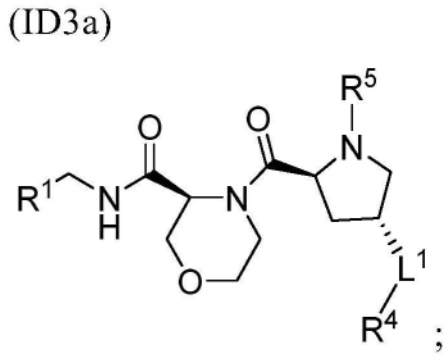
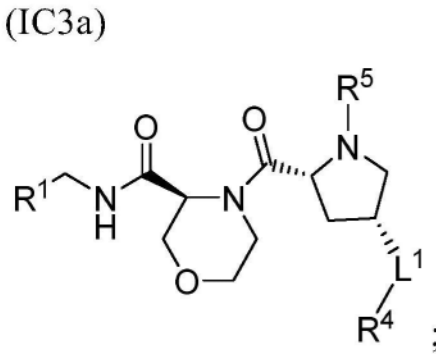
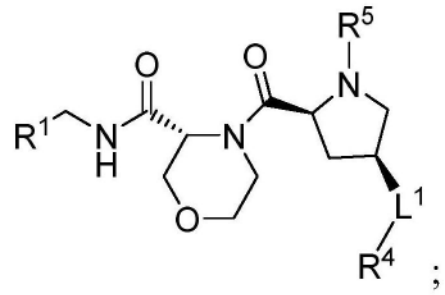
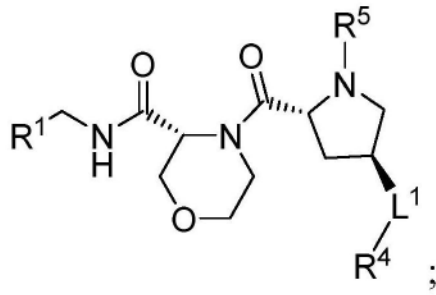


(IH2b)

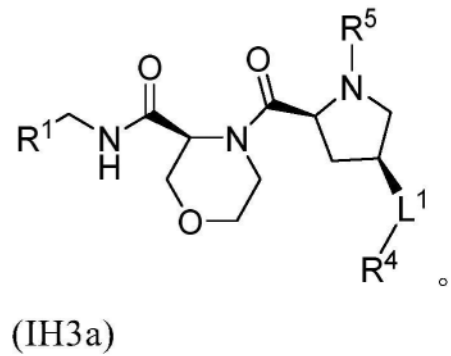
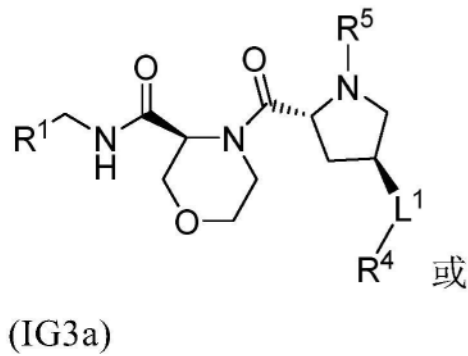
[0210] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构 (IA3a)、(IB3a)、(IC3a)、(ID3a)、(IE3a)、(IF3a)、(IG3a) 或 (IH3a) 之一:



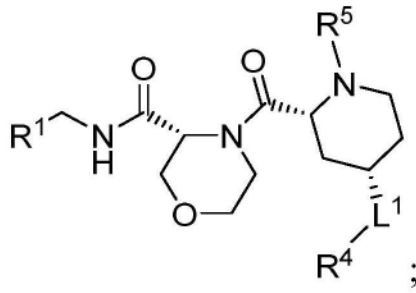
[0211]



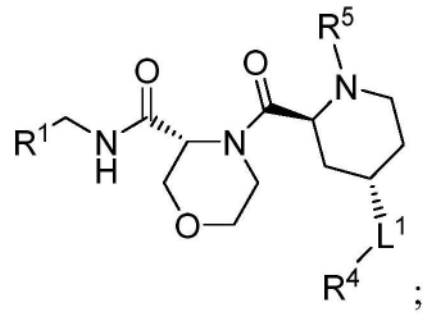
[0212]



[0213] 在某些实施方案中,化合物具有以下结构 (IA3b)、(IB3b)、(IC3b)、(ID3b)、(IE3b)、(IF3b)、(IG3b) 或 (IH3b) 之一:

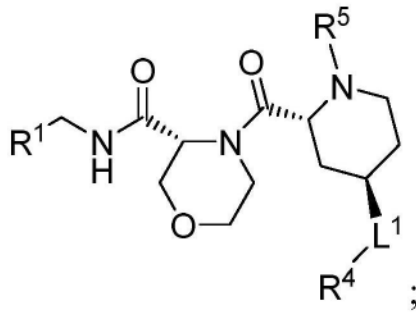


(IA3b)

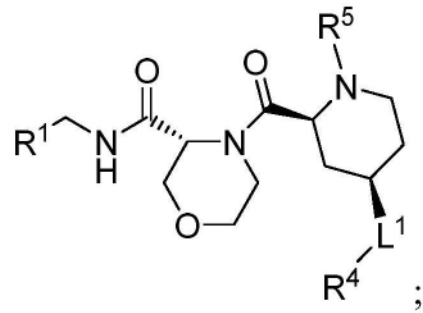


(IB3b)

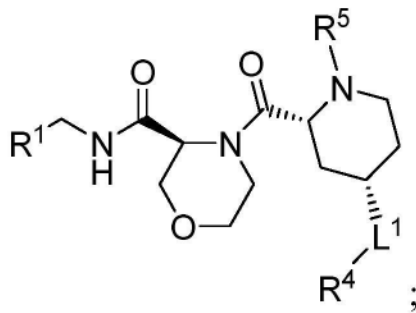
[0214]



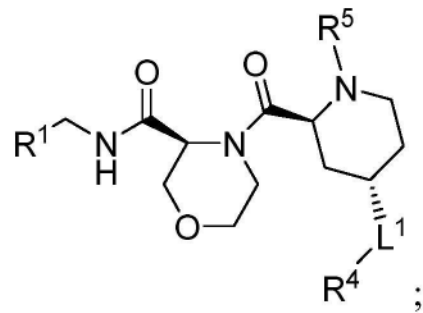
(IC3b)



(ID3b)

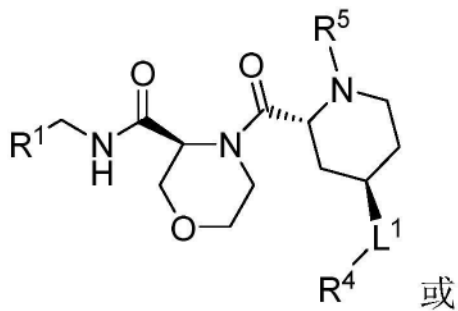


(IE3b)

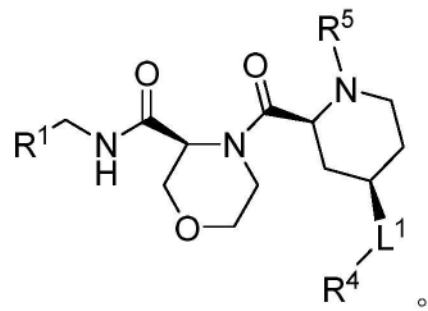


(IF3b)

[0215]



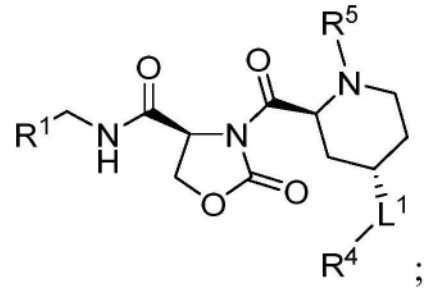
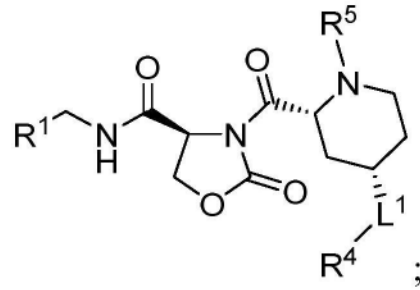
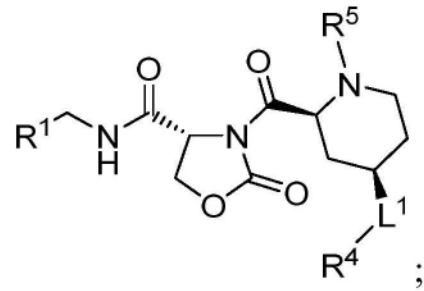
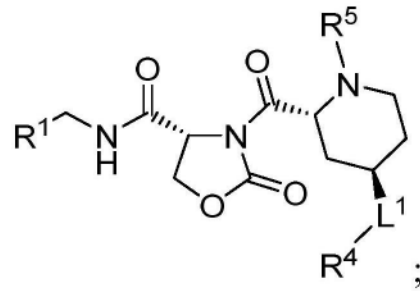
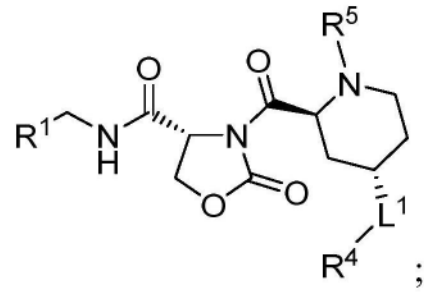
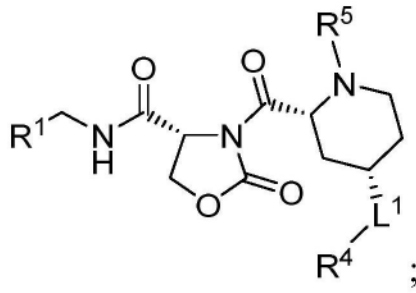
(IG3b)



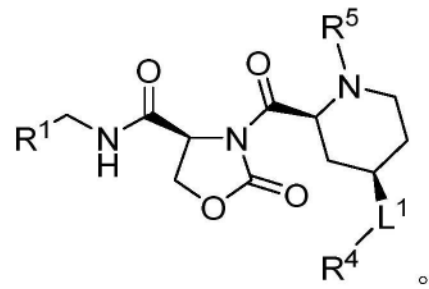
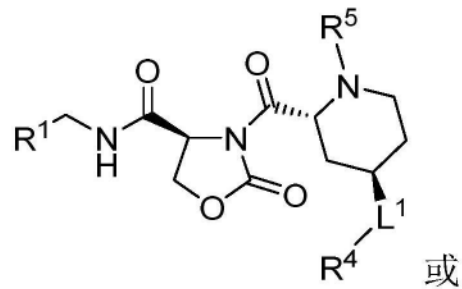
(IH3b)

[0216] 在某些实施方案中, 化合物具有以下结构 (IA4a)、(IB4a)、(IC4a)、(ID4a)、(IE4a)、(IF4a)、(IG4a) 或 (IH4a) 之一:

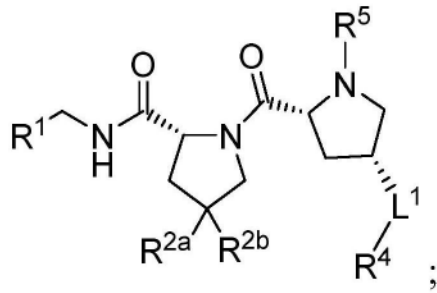
[0220]



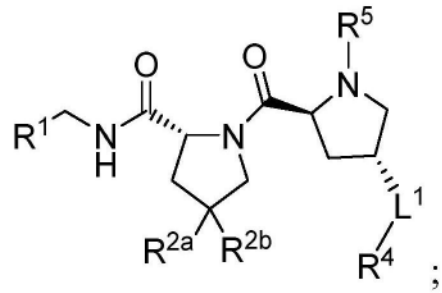
[0221]



[0222] 在一些更具体的实施方案中,化合物具有以下结构 (IA5a)、(IB5a)、(IC5a)、(ID5a)、(IE5a)、(IF5a)、(IG5a) 或 (IH5a) 之一:

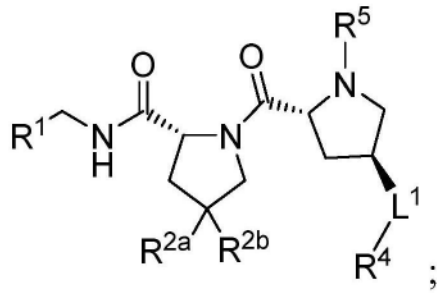


(IA5a)

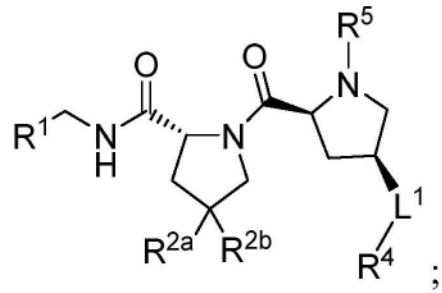


(IB5a)

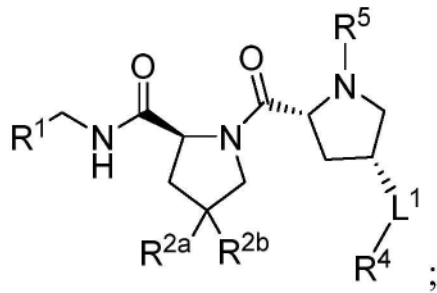
[0223]



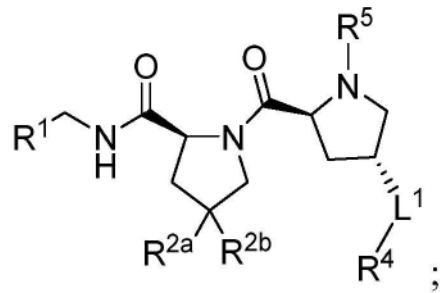
(IC5a)



(ID5a)

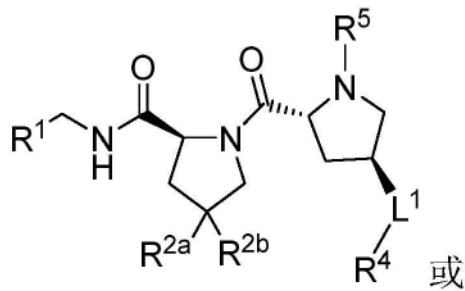


(IE5a)

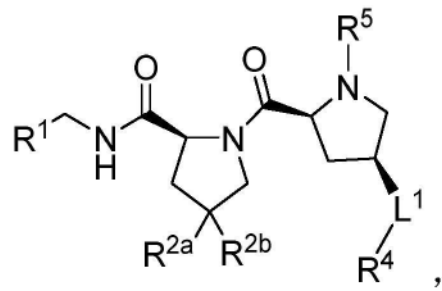


(IF5a)

[0224]



(IG5a)

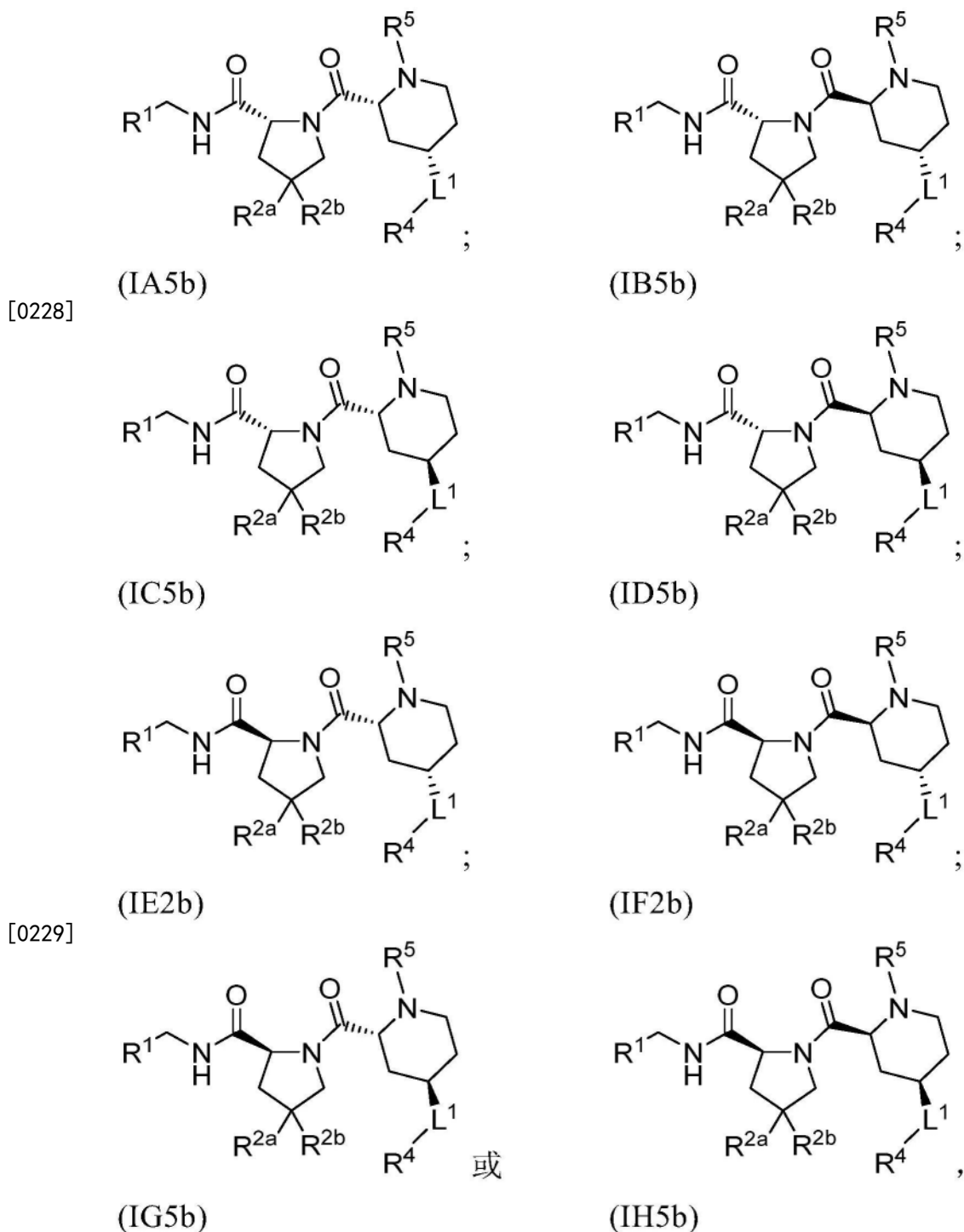


(IH5a)

[0225] 其中：

[0226] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为氢或卤素。

[0227] 在某些更具体的实施方案中，化合物具有以下结构 (IA5b)、(IB5b)、(IC5b)、(ID5b)、(IE5b)、(IF5b)、(IG5b) 或 (IH5b) 之一：



[0230] 其中：

[0231] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为氢或卤素。

[0232] 在一些实施方案中， R^{2a} 和 R^{2b} 都是卤素（例如，F、Br、Cl或I）。在某些实施方案中， R^{2a} 和 R^{2b} 都是氟。

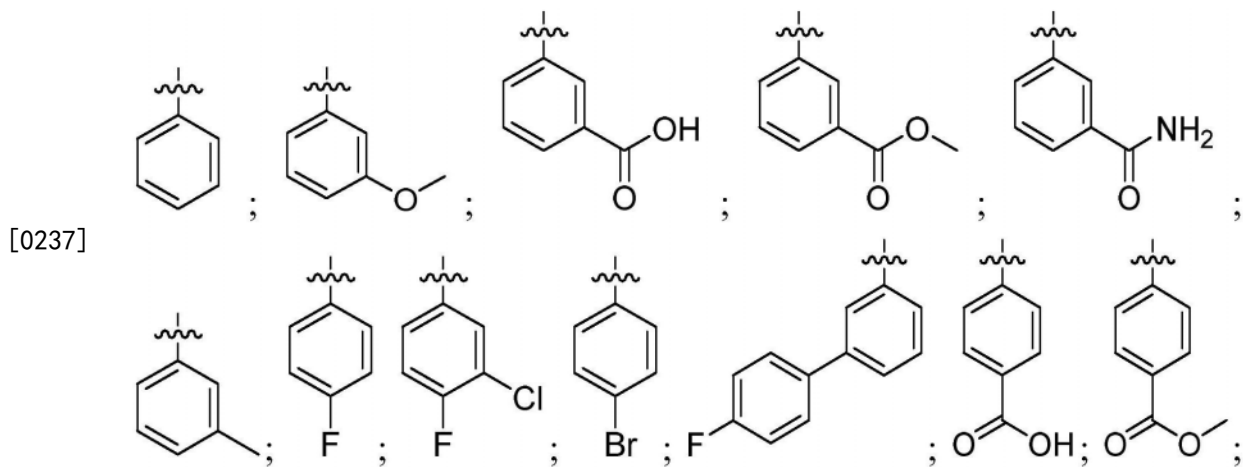
[0233] 在一些具体的实施方案中， R^4 是取代或未取代的芳基。在某些实施方案中， R^4 是取代或未取代的 C_6-C_{10} 芳基。在一些更具体的实施方案中， R^4 是取代或未取代的苯基。在某些实施方案中， R^4 是未取代的苯基。

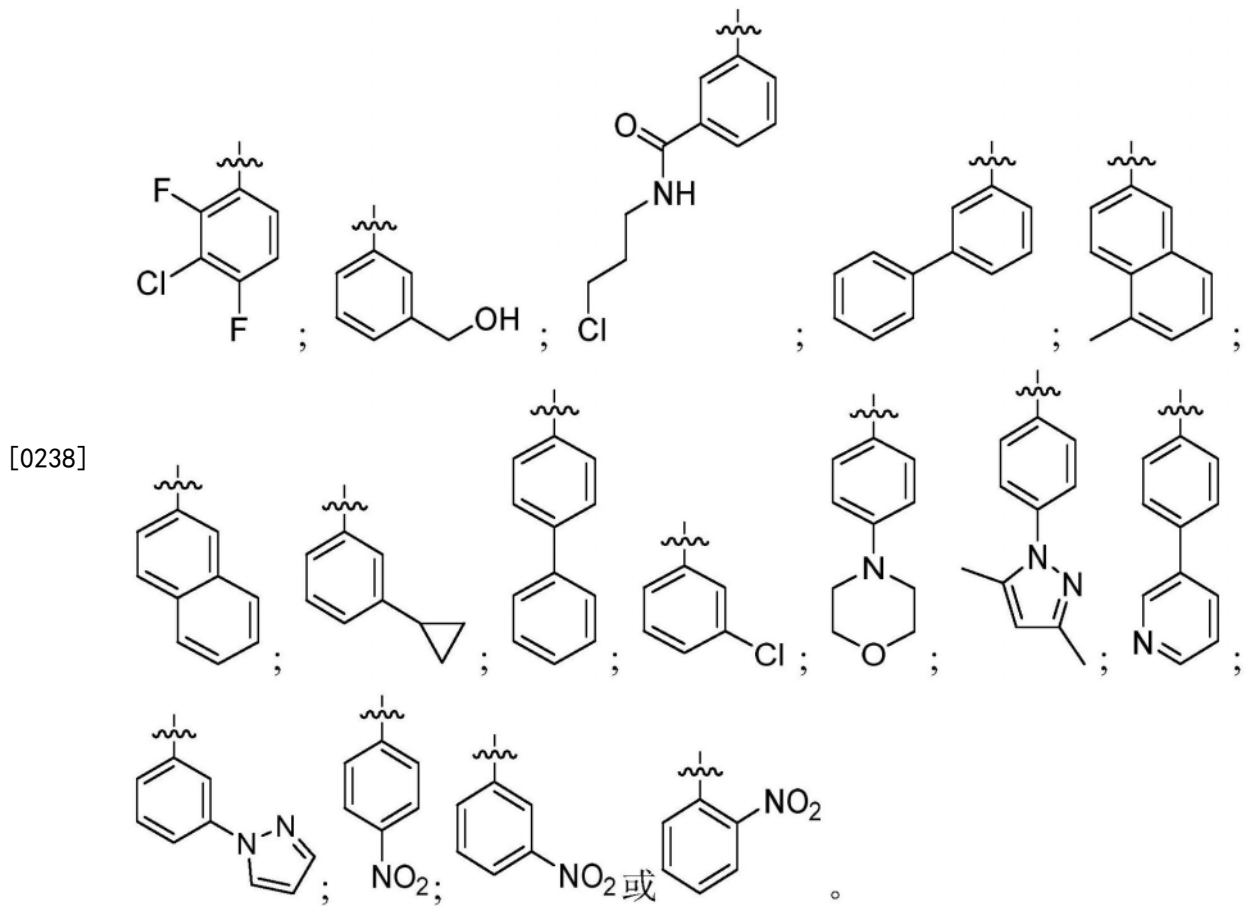
[0234] 在一些具体的实施方案中， R^4 是被 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 中的一个或多个取代的苯

基,其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $C(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $C(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)R^{17}$ 、 $OC(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $N(R^{17})C(O)R^{18}$ 、 $N(R^{17})C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $N(R^{17})C(O)OR^{18}$ 、 $C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NOR^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NOC(O)R^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NR^{17})N(R^{18})C(O)OR^{19}$ 、 $N(R^{17})C(=NR^{18})NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2R^{18}$ 、 $S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基和取代或未取代的4-10元杂环基,其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0235] 在一些实施方案中,当 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基和取代的4-10元杂环基时, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: OR^{21} 、 SR^{21} 、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $C(O)OR^{21}$ 、 $OC(O)R^{21}$ 、 $OC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{21}C(O)R^{22}$ 、 $NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{21}C(O)OR^{22}$ 、 $C(=NR^{21})NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{21}C(=NR^{22})NR^{23}R^{24}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $NR^{21}S(O)_2R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 和氧代,其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0236] 在一些实施方案中, R^4 具有以下结构之一:





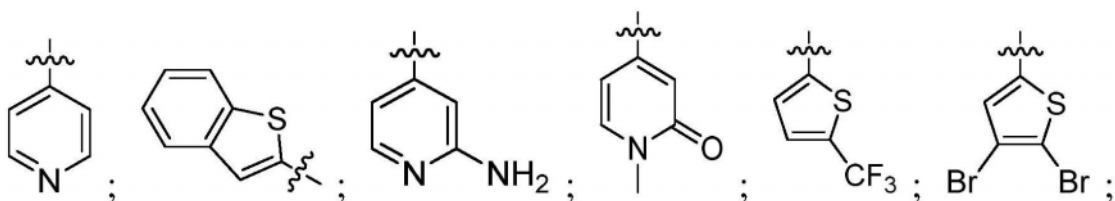
[0239] 在一些实施方案中, R^4 是取代或未取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^4 是 4-10 元杂芳基。在一些具体实施方案中, R^4 是未取代的 4-10 元杂芳基。

[0240] 在一些更具体的实施方案中, R^4 是被 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 中的一个或多个取代的 4-10 元杂芳基, 其中 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{4e} 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、卤素、 C_{1-6} 卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、 OR^{17} 、 SR^{17} 、 $C(O)R^{17}$ 、 $C(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $C(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)R^{17}$ 、 $OC(O)OR^{17}$ 、 $OC(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $NR^{17}R^{18}$ 、 $N(R^{17})C(O)R^{18}$ 、 $N(R^{17})C(O)NR^{18}R^{19}$ 、 $N(R^{17})C(O)OR^{18}$ 、 $C(=NR^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NOR^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NOC(O)R^{17})NR^{18}R^{19}$ 、 $C(=NR^{17})N(R^{18})C(O)OR^{19}$ 、 $N(R^{17})C(=NR^{18})NR^{19}R^{20}$ 、 $S(O)R^{17}$ 、 $S(O)NR^{17}R^{18}$ 、 $S(O)_2R^{17}$ 、 $N(R^{17})S(O)_2R^{18}$ 、 $S(O)_2NR^{17}R^{18}$ 、氧代、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代或未取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代或未取代的 5-10 元杂芳基、取代或未取代的 C_{3-10} 环烷基和取代或未取代的 4-10 元杂环基, 其中 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

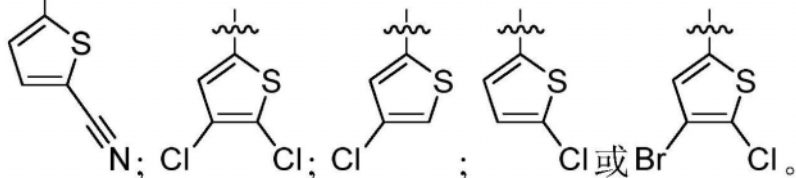
[0241] 在某些更具体的实施方案中, 当 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 是取代的 C_{6-10} 芳基、取代的 C_{6-10} 芳基烷基、取代的 C_{6-10} 芳氧基、取代的 C_{6-10} 芳基烷氧基、取代的 5-10 元杂芳基、取代的 C_{3-10} 环烷基和取代的 4-10 元杂环基时, R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 或 R^{4e} 任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 CN 、 OR^{21} 、 SR^{21} 、 $C(O)R^{21}$ 、 $C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $C(O)OR^{21}$ 、 $OC(O)R^{21}$ 、 $OC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $NR^{21}C(O)R^{22}$ 、 $NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{21}C(O)OR^{22}$ 、 $C(=NR^{21})NR^{22}R^{23}$ 、 $NR^{21}C(=NR^{22})NR^{23}R^{24}$ 、 $S(O)R^{21}$ 、 $S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_2R^{21}$ 、 $NR^{21}S(O)_2R^{22}$ 、 $S(O)_2NR^{21}R^{22}$ 和氧代, 其中 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 在每次出现时独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、羟基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳基烷基、 C_{1-6} 卤

代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0242] 在一些实施方案中, R^4 具有以下结构之一:

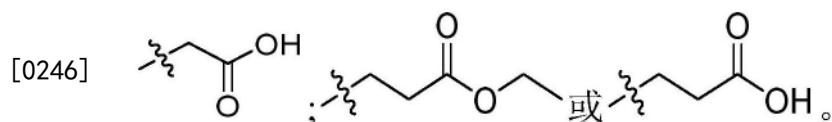


[0243]

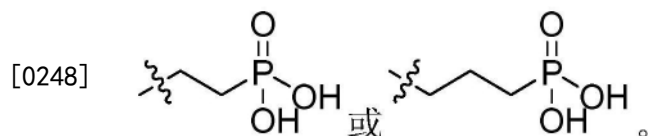


[0244] 在一些实施方案中, R^5 是氢。在某些实施方案中, R^5 是烷基、膦烷基、 $(CH_2)_m NR^6 S(O)_2 R^7$ 或 $(CH_2)_m C(=O) OR^6$ 。

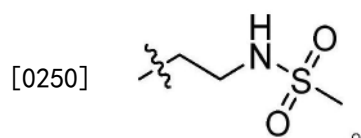
[0245] 在一些具体实施方案中, R^5 是烷基。在某些具体实施方案中, R^5 是甲基。在更具体的实施方案中, R^5 是乙基。在某些具体实施方案中, R^5 是 $(CH_2)_m C(=O) OR^6$ 。在一些实施方案中, R^5 具有以下结构之一:



[0247] 在一些实施方案中, R^5 是膦烷基。在更具体的实施方案中, R^5 具有以下结构之一:

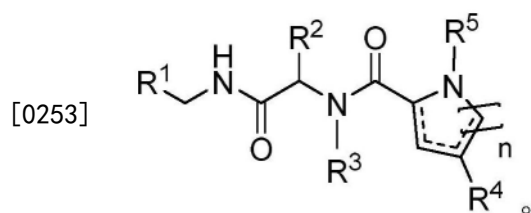


[0249] 在一些实施方案中, R^5 是 $(CH_2)_m NR^6 S(O)_2 R^7$ 。在更具体的实施方案中, R^5 具有以下结构:



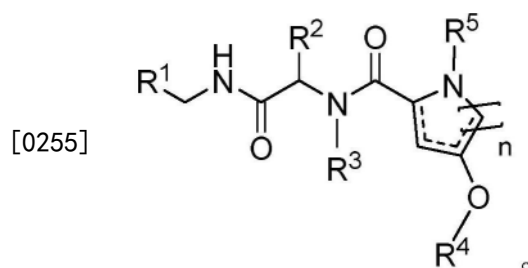
[0251] 在某些实施方案中, \equiv 每次出现时表示单键。在其他实施方案中, \equiv 至少一次出现时表示双键。在一些更具体的实施方案中, \equiv 在一次出现时表示双键。在某些更具体的实施方案中, \equiv 在两次出现时表示双键。

[0252] 在一些实施方案中, L^1 是直接键。也就是说, 在某些实施方案中, 结构(I)的化合物具有以下结构:

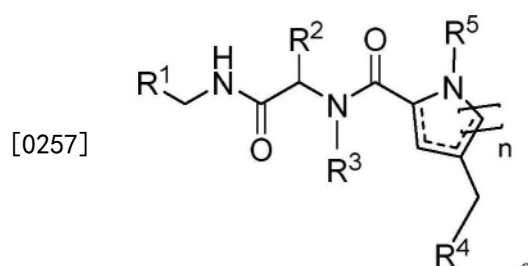


[0253]

[0254] 在一些实施方案中, L^1 是 $-O-$ 。也就是说, 在某些实施方案中, 结构 (I) 的化合物具有以下结构:

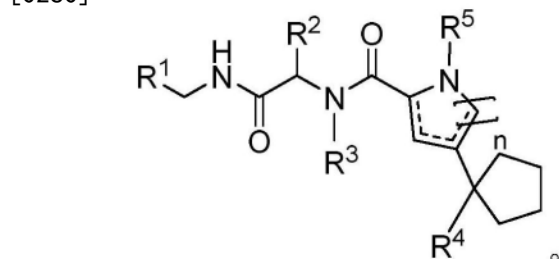
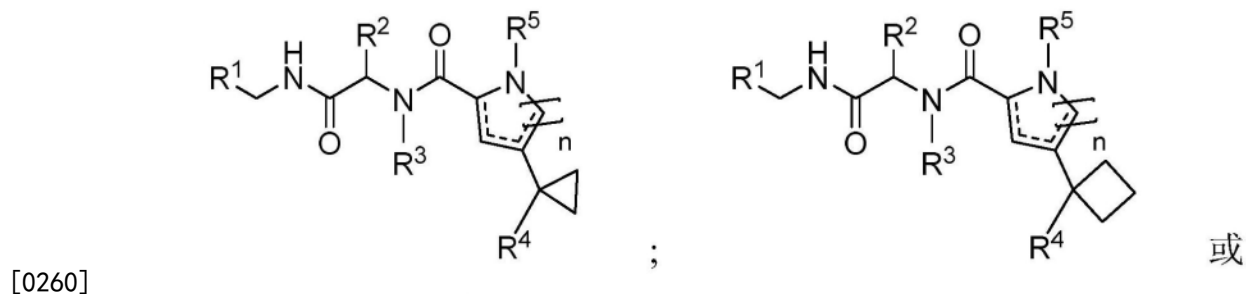


[0256] 在一些实施方案中, L^1 是 $-CH_2-$ 。也就是说, 在某些实施方案中, 结构 (I) 的化合物具有以下结构:



[0258] 在一些实施方案中, L^1 是 $-CR^{8a}R^{8b}-$ 并且 R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所连接的碳一起形成任选取代的3-6元环烷基。在某些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所连接的碳一起形成任选取代的3、4或5元环烷基。在一些具体实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 与它们所连接的碳一起形成任选取代的3元环烷基。在某些具体实施方案中, 3元环烷基是未取代的。

[0259] 在一些更具体的实施方案中, 结构 (I) 的化合物具有以下结构之一:



[0261] 在一些实施方案中, R^{8c} 是氢、烷基、卤代烷基或取代或未取代的环烷基。

[0262] 在一些实施方案中, 结构 (I) 的化合物和其实施方案可以为盐形式, 例如药学上可接受的盐。

[0263] 结构 (I) 的化合物和其实施方案可用作MASP-2的抑制剂并用于治疗用途。结构 (I) 的化合物和其实施方案可用于治疗MASP-2相关的疾病和病症, 和制备用于治疗MASP-2相关的疾病和病症的药物。本公开内容还提供治疗MASP-2相关的疾病和病症的方法, 其包括向

患者施用治疗有效量的结构 (I) 的化合物或其实施方案, 任选地为盐形式。在一些实施方案中, 以药物组合物的形式提供结构 (I) 的化合物或其实施方案, 所述药物组合物包含所述化合物或其盐, 例如药学上可接受的盐, 和至少一种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0264] 在某些方面, 所述化合物为选自实施例中所描述的结构 (I) 的化合物的一个或多个, 包括表1中列出的化合物 (例如相对于凝血酶, 对MASP-2具有选择性的化合物)。在某些方面, 定义结构 (I) 的化合物的一个或多个变量选自实施例结构中 (I) 的化合物中的相应取代基, 所述化合物包括在表1中列出的化合物, 优选相对于凝血酶, 对MASP-2具有选择性的那些化合物。

[0265] 在某些方面, 本公开提出立体化学纯的对映异构体或非对映异构体 (例如具有一个或多个立体中心的光学活性化合物)。除非另外具体指出, 对于具有一个或多个立体中心的任何化合物, 意在包括并描述纯的 (+) 和 (-) 对映异构体、任何其他非对映异构体、富含对映异构体或非对映异构体的混合物 (例如10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%或95%对映异构或非对映异构过量), 和对映异构体或非对映异构体的外消旋混合物。

[0266] 某些实施方案提供所示化学结构的药学上可接受的盐 (例如氢卤盐, 例如盐酸盐或二盐酸盐)。药学上可接受的盐的实例记载于例如Burge, S.M. 等人, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19中。它们包括氯化物、溴化物、碘化物、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、磺酸盐、芳基磺酸盐、烷基磺酸盐、脂肪酸的盐等。可以通过本领域技术人员已知的各种方法 (包括采用共轭酸或碱的沉淀) 制备盐 (例如采用气体HCl或HCl溶液处理)。

[0267] 在某些实施方案中, 提供了前药。前药是在生理条件下通常通过水解、氧化或还原转化成生物活性形式的化合物 (例如酯至酸形式; 氨基甲酸酯至氨基或羟基; 羟基脒至脒)。示例性前药记载于例如Tilley, J.W., "Prodrugs of Benzamide," *Prodrugs* 2007, 191-222; Peterlin-Masic等人 *Curr. Pharma. Design* 2006, 12, 73-91中。脒基团的前药包括偕胺脞、O-烷基偕胺脞、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。在某些方面, 所述化合物可用于相对于凝血酶选择性地抑制MASP-2, 所述方法包括施用本文所述的化合物。在某些方面, MASP-2: 凝血酶的选择性比为至少1.1:1、1.25:1、1.5:1、1.75:1、2:1、3:1、4:1、5:1、6:1、7:1、8:1、9:1、10:1、11:1、12:1、13:1、14:1、15:1、16:1、17:1、18:1、19:1、20:1、21:1、22:1、23:1、24:1、25:1或30:1。

[0268] III. 合成

[0269] 本文所述的化合物, 包括其盐, 可以使用已知的有机合成技术制备, 并且可以根据许多可能的合成途径 (例如以下实施例中所示例的那些) 中的任何一种合成。

[0270] 制备本文所述化合物的反应可在合适的溶剂中进行, 所述溶剂可由有机合成领域的技术人员容易地选择。合适的溶剂可以在反应进行的温度下, 例如在溶剂的凝固温度至溶剂的沸点温度范围内的温度下, 基本上不与起始物料 (反应物)、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。根据特定的反应步骤, 本领域技术人员可以选择用于特定反应步骤的合适溶剂。

[0271] 本公开化合物的制备可包括各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和脱保护的需要以及合适的保护基的选择。保护基化学描述于例如

Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith等人, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版. (Wiley, 2007); Petursson等人, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74 (11), 1297; 和 Wuts等人, Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, (Wiley, 2006) 中。

[0272] 可以根据本领域已知的任何合适的方法监测反应。例如, 产物形成可以通过光谱方法如核磁共振光谱 (例如 ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱、分光光度法 (例如UV-可见光)、质谱或通过色谱方法如高效液相色谱 (HPLC) 或薄层色谱 (TLC) 来监测。

[0273] 实施例中所用的具体合成方法提供了与制备本公开化合物有关的一般指导。本领域技术人员将理解, 可以使用有机化学的一般知识来修改或优化制备, 以制备本公开范围内的各种化合物。

[0274] 本文未描述其合成的起始物料、试剂和中间体或者是可商购的, 在文献中已知的, 或者可以通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0275] 本领域技术人员将理解, 所述方法不是本公开化合物可以合成的唯一方法, 并且可以获得合成有机反应的广泛集合以潜在地用于合成本公开化合物。本领域技术人员知道如何选择和实施合适的合成途径。起始物料、中间体和产物的合适合成方法可以通过参考文献来确定, 包括例如以下的参考文献来源: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 第1-107卷 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 第1-49卷 (*Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1964-2012); Carreira, 等人 (著) *Science of Synthesis*, 第1-48卷 (2001-2010) 和 *Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2* (Thieme, 2001-2012); Katritzky, 等人 (著) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky等人 (著); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 第2版, 2004); Katritzky等人 (著), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky等人, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* (Pergamon Press, 1996); Smith等人, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第6版. (Wiley, 2007); Trost等人 (著), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991)。

[0276] IV. 治疗方法

[0277] 在另一方面, 本公开内容提供治疗患有或有危险发生MASP-2相关的疾病或病症 (例如MASP-2依赖性补体-相关疾病或病症) 的患者的方法, 包括施用MASP-2的小分子抑制剂。

[0278] 所述化合物可以为任何MASP-2的小分子抑制剂。在一些实施方案中, 所述化合物可以为结合于MASP-2的丝氨酸蛋白酶结构域的MASP-2的小分子抑制剂。在一些实施方案中, 所述化合物可以为小分子抑制剂, 例如MASP-2的合成小分子抑制剂。在一些实施方案中, 所述化合物可以为结合于MASP-2的催化的底物结合区域的MASP-2的小分子抑制剂。在一些实施方案中, 相对于凝血酶, 所述化合物选择性地抑制MASP-2。例如, 在一些实施方案中, 所述化合物为任一前述实施方案中所述的结构(I)的化合物。

[0279] 如美国专利No. 7, 919, 094; 美国专利No. 8, 840, 893; 美国专利No. 8, 652, 477; 美国专利No. 8, 951, 522、美国专利No. 9, 011, 860、美国专利No. 9, 475, 885、美国专利No. 9, 644,

035、美国专利申请公开号US2013/0344073、US 2013/0266560、US 2015/0166675、US2017/0137537、US 2017/0166660、US 2017/0189525、US2017/0267781、US 2017/0283508、US 2017/0253667、US2018/0105604以及PCT公开号WO 2018/045054、WO 2019/036460和共同在审美国专利申请系列No.62/688,611(它们各自转让给Omeros Corporation,本申请的受让人,它们各自通过引用并入本文)中所述,MASP-2依赖性补体激活已被暗示为有助于许多急性和慢性疾病状态的发病机理。例如,如美国专利No.8,951,522中所述,补体系统(先天免疫系统的一部分)的主要功能是保护宿主免受传染剂的侵害,然而,补体系统的不适当或过度激活可导致严重的疾病,例如血栓性微血管病(TMA,包括aHUS、TTP和HUS),其中内皮损伤以及微血管中的纤维蛋白和富含血小板的血栓导致器官损伤。凝集素途径在内皮细胞应激或损伤的环境中在激活补体和防止MASP-2的激活中起主导作用,并且凝集素途径停止导致膜攻击复合物形成、血小板激活和白细胞募集的酶反应序列。如美国专利No.8,652,477中所述,除了启动凝集素途径之外,MASP-2也可激活凝血系统且能够将凝血酶原裂解为凝血酶。

[0280] 因此,在一些实施方案中,该方法包括对患有或有危险发生MASP-2依赖性补体相关疾病或病症的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗该疾病或病症。在一些实施方案中,所述方法可进一步包括在向所述患者施用本公开内容的化合物之前,确定所述患者罹患所述凝集素补体相关疾病或病症。

[0281] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症选自血栓性微血管病(TMA)、肾脏病况、由组织或器官移植引起的炎性反应、缺血再灌注损伤、与糖尿病相关的并发症、心血管疾病或病症、炎性胃肠病症、肺脏病况、眼科疾病或病症、弥散性血管内凝血、移植物抗宿主病、静脉闭塞病、弥散性肺泡出血或类似疾病或病症及其组合。

[0282] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是血栓性微血管病(TMA),包括血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、难治性TTP、Upshaw-Schulman综合征(USS)、溶血性尿毒综合征(HUS)、非典型溶血综合征(aHUS)、非H因子依赖性非典型溶血综合征、感染继发的aHUS、血浆疗法抗性aHUS、癌症继发的TMA、化疗继发的TMA、移植继发的TMA或与造血干细胞移植相关的TMA。

[0283] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生移植物抗宿主病(GVHD)(包括急性GVHD、慢性GVHD或类固醇抗性GVHD)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生GVHD的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[0284] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生弥漫性肺泡出血(DAH)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生DAH的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[0285] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生静脉闭塞性疾病(VOD)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生VOD的对象

先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[0286] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生特发性肺炎综合征(IPS)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生IPS的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[0287] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生毛细血管渗漏综合征(CLS)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生CLS的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[0288] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生移植综合征(ES)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。

[0289] 在一些实施方案中,患有或有危险发生ES的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[0290] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生流体过载(FO)的患者施用一定量的本公开内容的化合物,所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,患有或有危险发生FO的对象先前已经经历、正在经历或将经历造血干细胞移植。

[0291] 在一些实施方案中,该方法包括向患有任何上述疾病或病症的患者施用一定量的如PCT申请号PCT/US19/34225中公开的化合物,该申请全文并入本文。

[0292] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是肾脏病况,包括系膜增生性肾小球肾炎、膜性肾小球肾炎、膜增生性肾小球肾炎(系膜毛细血管性肾小球肾炎)、急性感染后肾小球肾炎(链球菌感染后肾小球肾炎)、C3肾小球病、冷球蛋白血症性肾小球肾炎、寡免疫性坏死性新月体性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、亨诺-施敏性紫癜性肾炎、IgA肾病等及其组合。

[0293] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是患有或有危险发生慢性肾病、慢性肾衰竭、肾小球疾病(例如局灶性节段性肾小球硬化症)、免疫复合性病症(例如IgA肾病、膜性肾病)、狼疮肾炎、肾病综合征、糖尿病肾病、肾小管间质性损伤和肾小球性肾炎(例如C3肾小球病)或与蛋白尿相关的疾病或病症的对象中的肾纤维化(例如肾小管间质纤维化)和/或蛋白尿,包括但不限于肾病综合征、先兆子痫、子痫、肾的毒性损害、淀粉样变性、胶原血管疾病(例如系统性红斑狼疮)、脱水、肾小球疾病(例如膜性肾小球性肾炎、局灶性节段性肾小球性肾炎、C3肾小球病、微小病变性肾病、脂质性肾病)、剧烈运动、应激、良性直立性(姿势性)蛋白尿(benign orthostatis(postural) proteinuria)、局灶性节段性肾小球硬化、IgA肾病(即Berger's病)、IgM肾病、膜增生性肾小球肾炎、膜性肾小球肾炎、微小病变性肾病、结节病、Alport综合征、糖尿病(糖尿病肾病)、药物引起的毒性(例如NSAIDs、尼古丁、青霉胺、碳酸锂、金和其他重金属、ACE抑制剂、抗生素(例如阿霉素)、阿片剂(例如海洛因)或其他肾毒素);法布里病、感染(例如HIV、梅毒、甲型、乙型或丙型肝炎、链球菌感染后综合征、尿血吸虫病);氨基酸尿、范可尼综合征、高血压性肾硬化、间质性肾炎、镰状细胞病、血红蛋白尿、多发性骨髓瘤、肌红蛋白尿、器官排斥(例如肾移植排斥)、埃博拉出血

热、指-髌骨综合征、家族性地中海热、HELLP综合征、系统性红斑狼疮、韦格纳肉芽肿病、类风湿性关节炎、I型糖原贮积病、古德帕斯丘综合征、Henoch-Schonlein紫癜、已扩散到肾的尿路感染、斯耶格伦综合征以及感染后肾小球性肾炎。

[0294] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是由组织或实体器官移植引起的炎性反应,所述移植包括整个器官(例如肾、心脏、肝、胰腺、肺、角膜等)或组织移植(例如瓣膜、腱、骨髓等)的同种异体移植或异种移植。

[0295] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关病症是缺血再灌注损伤(I/R),包括心肌I/R、胃肠I/R、肾I/R和主动脉瘤修复后的I/R,与心肺旁路、脑I/R、中风、器官移植或切断或受创伤的肢体或手指脚趾的再附着相关的I/R;移植和/或再植的血管再造,以及休克、手术程序后的血液动力学复苏或类似病症及其组合。

[0296] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是与非肥胖型糖尿病(1型糖尿病或胰岛素依赖型糖尿病)相关的并发症和/或与1型或2型(成人发病)糖尿病相关的并发症,包括糖尿病性血管病、糖尿病性神经病、糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿和类似疾病或病症及其组合。

[0297] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是心血管疾病或病症,包括Henoch-Schonlein紫癜性肾炎、系统性红斑狼疮相关的血管炎、与类风湿性关节炎相关的血管炎(也称为恶性类风湿性关节炎)、免疫复合性血管炎和Takayasu's病;扩张型心肌病;糖尿病性血管病;川崎氏症(动脉炎);静脉气栓子(VGE);以及抑制支架置入、冠状动脉旋磨术、经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后的再狭窄和类似疾病或病症及其组合。

[0298] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是炎性胃肠病症,包括胰腺炎、憩室炎和肠病症,包括克罗恩病、溃疡性结肠炎、肠易激综合征、炎性肠病(IBD)或类似疾病或病症及其组合。

[0299] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是肺部病症,包括急性呼吸窘迫综合征、输血相关的急性肺损伤、局部缺血/再灌注急性肺损伤、慢性阻塞性肺病、哮喘、韦格纳肉芽肿病、抗肾小球基底膜疾病(古德帕斯丘氏病)、胎粪吸入综合征、吸入性肺炎、闭塞性细支气管炎综合征、特发性肺纤维化、继发于烧伤的急性肺损伤、非心源性肺水肿、输血相关的呼吸抑制、肺气肿和类似疾病或病症及其组合。

[0300] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是体外暴露引发的炎性反应,并且所述方法包括治疗经历体外循环程序的对象。

[0301] 在一些实施方案中,所述体外循环程序包括血液透析、血浆去除术、白细胞去除术、体外膜氧合(ECMO)、肝素诱导的体外膜氧合LDL沉淀(HELP)、心肺旁路(CPB)等。

[0302] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症选自炎性或非炎性关节炎和其它肌肉骨骼病症,例如骨关节炎、类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、痛风、神经性关节炎、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎或其它脊椎关节病和结晶性关节炎、肌营养不良、系统性红斑狼疮(SLE)或类似疾病或病症及其组合。

[0303] 在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是皮肤病症,例如银屑病、自身免疫性大疱性皮肤病、嗜酸性海绵状炎、大疱性类天疱疮、后天性大疱性表皮松解症、特应性皮炎、妊娠疱疹和其它皮肤病症。在一些实施方案中,MASP-2依赖性补体相关疾病或病症是热烧伤、化学烧伤或其组合,包括由此引起的毛细血管渗漏。

[0304] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是外周神经系统 (PNS) 和/或中枢神经系统 (CNS) 病症或损伤, 包括多发性硬化 (MS)、重症肌无力 (MG)、亨廷顿氏病 (HD)、肌萎缩性侧索硬化 (ALS)、格林巴利综合征、中风后再灌注、椎间盘退变性疾病、脑创伤、帕金森病 (PD)、阿尔茨海默病 (AD)、Miller-Fisher 综合征、脑创伤和/或出血、创伤性脑损伤、脱髓鞘、脑膜炎或类似疾病或病症及其组合。

[0305] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是脓毒症或由脓毒症引起的病况, 包括严重脓毒症、脓毒性休克、由脓毒症引起的急性呼吸窘迫综合征、溶血性贫血、系统性炎症反应综合征、出血性休克或类似疾病或病症及其组合。

[0306] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是泌尿生殖系统病症, 包括膀胱疼痛疾病、感觉性膀胱疾病 (sensory bladder disease)、慢性非细菌性膀胱炎和间质性膀胱炎、男性和女性不育、胎盘功能障碍和流产、先兆子痫或类似疾病或病症及其组合。

[0307] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是用化学疗法和/或放射疗法治疗 (包括癌性病况的治疗) 的对象中的炎症反应。

[0308] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是血管生成依赖性癌症, 包括实体瘤、血源性肿瘤、高风险类癌瘤、肿瘤转移和类似疾病或病症, 包括其组合。

[0309] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是血管生成依赖性良性肿瘤, 包括血管瘤、听神经瘤、神经纤维瘤、沙眼、类癌瘤、化脓性肉芽肿或类似疾病或病症及其组合。

[0310] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是内分泌病症, 包括桥本甲状腺炎、应激、焦虑、涉及催乳素、生长或胰岛素样生长因子、肾上腺皮质激素从垂体的调节释放的其它潜在激素病症或类似疾病或病症及其组合。

[0311] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是眼科疾病或病症, 包括年龄相关性黄斑变性、青光眼、眼内炎和类似疾病或病症及其组合。

[0312] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是眼血管生成疾病或病况, 包括年龄相关性黄斑变性、葡萄膜炎、眼黑素瘤、角膜新生血管形成、原发性翼状胬肉、HSV 基质角膜炎、HSV-I 诱导的角膜淋巴管生成、增殖性糖尿病性视网膜病、糖尿病性黄斑水肿、早产儿视网膜病、视网膜静脉阻塞、角膜移植排斥、新生血管性青光眼、增殖性糖尿病性视网膜病继发的玻璃体出血、视神经脊髓炎、发红或类似疾病或病症及其组合。

[0313] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症是弥散性血管内凝血 (DIC) 或其它补体介导的凝血病症, 包括继发于脓毒症、严重创伤, 包括神经创伤 (例如急性头部损伤; 参见 Kumura 等人, *Acta Neurochirurgica* 55:23-28 (1987)、感染 (例如细菌、病毒、真菌、寄生虫)、癌症、产科并发症、肝病、严重毒性反应 (例如蛇咬、昆虫咬、输血反应)、休克、热中风、移植排斥、血管动脉瘤、肝衰竭、通过化学疗法或放射疗法的癌症治疗、烧伤或意外辐射暴露的 DIC。

[0314] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症选自急性放射综合征、致密沉积物病、德戈斯病、灾难性抗磷脂综合征 (CAPS)、贝切特氏病、冷球蛋白血症; 阵发性睡眠性血红蛋白尿 (PNH)、冷凝集素疾病及其组合。

[0315] 在一些实施方案中, MASP-2 依赖性补体相关疾病或病症选自 aHUS、HSCT-TMA、

IgAN、狼疮性肾炎 (LN) 及其组合。

[0316] 在一些实施方案中,该方法包括向患有或有危险发生与纤维蛋白诱导的补体系统激活和相关的凝血和/或接触系统激活相关的疾病、病症或病况的患者施用一定量的根据任一前述实施方案的化合物(例如结构(I)的化合物),所述量足以抑制所述哺乳动物对象中的MASP-2依赖性补体激活,从而治疗所述疾病或病症。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生与补体相关炎症、过度凝血或由纤维蛋白或激活的血小板引发的接触系统激活相关的疾病、病症或病况。在一些实施方案中,所述对象患有选自动脉血栓形成、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、手术后血栓形成、冠状动脉旁路移植和/或介入性心血管手术(例如血管成形术或支架置入术)后的再狭窄、动脉粥样硬化、斑块破裂、斑块不稳定性、再狭窄、低血压、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、系统性炎症反应综合征(SIRS)、弥散性血管内凝血(DIC)、静脉闭塞性疾病(VOD)、血栓性微血管病、狼疮肾炎、浅表血栓性静脉炎、因子V Leiden突变、缺血/再灌注损伤、人免疫缺陷病毒(HIV)感染、进行激素替代治疗(HRT)、阿尔茨海默氏病的疾病或病症和/或患有高凝血状态。

[0317] 在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生获得性高凝血状态,是由于以下中的至少一种或多种:用选自5-FU、GM-CSF、顺铂、肝素、COX-2抑制剂、造影剂、皮质类固醇和抗精神病药的药物进行治疗;静脉淤滞(固定、手术等)、抗磷脂综合征、癌症(早幼粒细胞白血病、肺肿瘤、乳腺肿瘤、前列腺肿瘤、胰腺肿瘤、胃肿瘤和结肠肿瘤)、由于创伤或手术引起的组织损伤、中心静脉中导管的存在、涉及凝块形成的蛋白(例如,蛋白C)的获得性缺陷、阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)、高半胱氨酸水平的升高、心力衰竭、机械瓣膜的存在、具有原位血栓形成的肺动脉高压、心房纤维性颤动、肝素诱导的血小板减少症(HIT)、肝素诱导的血小板减少症和血栓形成(HITT)、具有原位血栓的川崎病、具有原位血栓的高安氏动脉炎、转移癌的血栓形成倾向、升高的因子VIII水平、妊娠、炎性肠病(IBD),或由于引起或增加发生高凝血状态危险的遗传缺陷,例如选自凝血酶原20210基因突变、MTHFR突变、蛋白C的缺陷、蛋白S的缺陷、蛋白A的缺陷、蛋白Z的缺陷、抗凝血酶缺陷的遗传缺陷和产生血栓形成倾向的遗传病症。

[0318] 在一些实施方案中,对象患有或有危险发生适于用激肽释放酶抑制剂治疗的疾病或病症。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生适于用激肽释放酶抑制剂治疗的疾病或病症,所述疾病或病症选自遗传性血管性水肿、糖尿病性黄斑水肿和心肺转流术期间出血。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生适于用凝血酶抑制剂治疗的疾病或病症,例如动脉血栓形成、静脉血栓形成、肺栓塞、心房纤维性颤动、肝素诱导的血小板减少症、从一种抗凝血剂向另一种的转化、或在患有HIT的危重患者中用于连续肾替代疗法(CRRT)的体外回路开放的标签外使用(维持)。

[0319] 在一些实施方案中,该对象以前经历过、目前正患有、或有危险发生心房纤维性颤动,并且以足以降低所述对象中风危险的量施用MASP-2抑制性化合物(例如结构(I)的化合物)。在一些实施方案中,所述对象患有或有危险发生适合用因子XII抑制剂治疗的疾病或病症,例如深静脉血栓形成(初级预防和扩展治疗)、肺栓塞、非瓣膜性心房纤维性颤动、预防患有或没有心房纤维性颤动的对象中急性冠状动脉综合征后的复发性局部缺血、晚期肾病、脑局部缺血、心绞痛,或减少或预防与医疗装置(例如瓣膜、小口径移植术等)和/或体外回路相关的凝血。

[0320] 在一些实施方案中,该对象以前经历过、目前正患有或有危险发生非瓣膜性心房纤维性颤动,并且以足以降低所述对象中风和/或栓塞危险的量施用MASP-2抑制性化合物(例如结构(I)的化合物)。在一些实施方案中,对象患有增加血栓栓塞倾向的获得性疾病或病症,例如选自动脉粥样硬化、抗磷脂抗体、癌症(例如早幼粒细胞白血病、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌和结肠癌)、高同型半胱氨酸血症、感染、组织损伤、静脉停滞(例如由于手术、矫形或麻痹固定、心力衰竭、妊娠或肥胖)的疾病或病症,以及服用含有雌激素的口服避孕药的对象。

[0321] 在一些实施方案中,对象需要抗凝血疗法,并且MASP-2抑制性化合物(例如结构(I)的化合物)被用作标准抗凝血疗法(例如华法林)的替代品。在一些实施方案中,所述对象患有通常禁止标准抗凝血疗法的病况,例如CNS淀粉样血管病。在该方法的一些实施方案中,MASP-2抑制性化合物作为桥连剂围手术期施用于另外进行标准抗凝疗法的对象。在一些实施方案中,所述对象患有镰状细胞病,其是涉及血小板激活的血管闭塞病症。

[0322] 非典型溶血性尿毒综合征(aHUS)是一组称为“血栓性微血管病”的病况的一部分。在非典型形式的HUS(aHUS)中,该疾病与补体调节缺陷有关,并可以是散发性的或家族性的。aHUS的家族病例与编码补体激活或补体调节蛋白的基因中的突变有关,所述补体激活或补体调节蛋白包括补体因子H、因子I、因子B、膜辅因子CD46以及补体因子H相关蛋白1(CFHR1)和补体因子H相关蛋白3(CFHR3)。(Zipfel,P.F.等人,PloS Genetics 3(3):e41(2007))。与aHUS相关的这种多样化的基因突变阵列的统一特征是增强细胞或组织表面上的补体激活的倾向。在至少一种或多种指示aHUS的症状(例如,存在贫血、血小板减少症和/或肾功能不全)发作和/或从对象获得的活组织检查样品中存在血栓性微血管病时,对象有危险发生aHUS。确定对象是否有危险发生aHUS包括确定对象是否具有发生aHUS的遗传倾向性,这可以通过评估遗传信息(例如,来自含有对象基因型的数据库),或通过基因组测序或基因特异性分析(例如PCR分析)对对象进行至少一种遗传筛选测试以确定存在或不存在与aHUS相关的遗传标记(即,确定编码补体因子H(CFH)、因子I(CFI)、因子B(CFB)、膜辅因子CD46、C3、补体因子H相关蛋白1(CFHR1)或THBD(编码抗凝血蛋白血栓调节蛋白)或补体因子H相关蛋白3(CFHR3)或补体因子H相关蛋白4(CFHR4)的基因中存在或不存在与HUaS相关的遗传突变),和/或确定对象是否有aHUS家族史来进行。已经很好地建立了与aHUS相关的基因突变的存在或不存在的遗传筛选方法,例如参见Noris M等人“*Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome*,”2007年11月16日[更新版2011年3月10日]。In:Pagon RA,Bird TD,Dolan CR等人,著.GeneReviews™,Seattle(WA):University of Washington,Seattle。

[0323] 造血干细胞移植相关TMA(HSCT-TMA)是一种由内皮损伤引发的威胁生命的并发症。肾脏是最常受影响的器官,尽管HSCT-TMA可能是一种也涉及肺、肠、心脏和脑的多系统疾病。即使是轻度TMA的发生也与长期肾损伤有关。基于不同的诊断标准和条件以及移植物抗宿主疾病预防方案,同种异体HSCT术后相关TMA的发生在频率上不同,其中钙调磷酸酶抑制剂是最常牵涉的药物(Ho VT等人,Biol Blood Marrow Transplant,11(8):571-5,2005)。

[0324] 免疫球蛋白A肾病(IgAN)是一种自身免疫性肾病,导致肾内炎症和肾损伤。IgAN是全球最常见的原发性肾小球疾病。按照每年每100,000人中大约2.5人的发病率,估计在美国1400人中有1人会发生IgAN。多达40%的IgAN患者会发展为晚期肾病(ESRD)。患者通常出

现显微镜下血尿,伴有轻度至中度蛋白尿和不同水平的肾功能不全(Wyatt R.J.,等人, NEngl J Med 36S(25):2402-4,2013)。临床标志如肾功能受损、持续性高血压和重度蛋白尿(每天超过1g)与预后不良有关(Goto M等人, Nephrol Dial Transplant 24(10):3068-74, 2009; Berthoux F.等人, J Am Soc Nephrol 22(4):752-61,2011)。在多项大量观察研究和前瞻性试验中,蛋白尿是独立于其他风险因素的最强预后因素(Coppo R.等人, J Nephrol 18(5):503-12,2005; Reich H.N.等人, J Am Soc Nephrol 18(12):3177-83,2007)。据估计,如果不治疗,15-20%的患者在疾病发作的10年内达到ESRD(D'Amico G., Am J Kidney Dis 36(2):227-37,2000)。IgAN的诊断特点是IgA沉积物单独或与IgG、IgM或两者一起在肾小球系膜中占优势。

[0325] 系统性红斑狼疮(SLE)的主要并发症是肾炎,也称为狼疮性肾炎,其被分类为继发形式的肾小球肾炎。最高达60%的SLE成年人在病程后期具有某种形式的肾累及(Koda-Kimble等人, Koda-Kimble and Young's Applied Therapeutics: the clinical use of drugs, 第10版, Lippincott Williams&Wilkins: 第792-9页, 2012),在美国每100,000人中患病率为20-70人。狼疮性肾炎经常存在于具有其他活动性SLE症状的患者中,所述症状包括疲劳、发热、皮疹、关节炎、浆膜炎或中枢神经系统疾病(Pisetsky D.S.等人, Med Clin North Am 81(1):113-28,1997)。一些患者患有无症状狼疮性肾炎;然而,在定期随访期间,实验室异常如血清肌酐水平升高、白蛋白水平低或尿蛋白或沉淀物提示活动性狼疮性肾炎。

[0326] V. 组合物、剂量和施用

[0327] 本文所述的化合物(例如结构(I)的化合物)可以以与剂量制剂相容的方式施用,并且以有效或适于治疗的量施用。施用量取决于多种因素,包括例如个体的年龄、体重、身体活动和饮食,以及所需的效果。在某些实施方案中,剂量的大小还可以通过特定个体中伴随施用化合物的任何不良副作用的存在、性质和程度来确定。

[0328] 然而,应理解,对于任何特定患者的具体剂量水平和给药频率可由医师改变,并且将取决于多种因素,包括所用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时长、年龄、体重、遗传特征、一般健康状况、性别、饮食、施用模式和时间、排泄速率、药物组合、特定病况的严重程度和进行治疗的宿主。

[0329] 在某些实施方案中,剂量可以采取固体、半固体或液体形式,优选地以适于简单施用精确剂量的单位剂型。

[0330] 本文所用的术语“单位剂型”是指适合作为用于人和其它哺乳动物的单位剂量的物理上离散的单位,每个单位含有经计算产生所需起效、耐受性和/或有效作用的预定量的活性剂,以及合适的药用赋形剂(例如安瓿)。此外,可以制备更浓缩的剂型,然后可以由其制备更稀释的单位剂型。

[0331] 本文所述的化合物(例如结构(I)的化合物)可以使用本领域已知的方法,例如通过口服或通过注射,施用给需要治疗的对象。注射可以是例如皮下、静脉内、腹膜内或肌内。如本文所述,为了易于施用和剂量的均匀性,可以以剂量单位形式制备肠胃外制剂。本文所用的术语“单位剂型”是指适合作为用于待治疗的对象单位剂量的物理上离散的单位;每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量的活性化合物。本申请的药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物(例如结构(I)的化合物),其与一种或多种药学上可接受的载

体或赋形剂一起配制。本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指无毒的、惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或任何类型的制剂助剂。本申请的药物组合物可以口服、直肠、肠胃外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏或滴剂)、含服或作为口腔或鼻喷雾剂施用于人和其它动物。

[0332] 口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。除了活性化合物以外,液体剂型可以含有本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,及其混合物。除了惰性稀释剂,口服组合物还可以包含辅助剂,例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0333] 可注射制剂,包括例如无菌可注射水性或油性混悬液,根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液。在可接受的媒介物和溶剂中,可以使用的是水、林格氏溶液、U.S.P. 和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的不挥发性油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸被用于可注射制剂中。为了延长药物的效果,通常需要减慢药物从皮下或肌肉内注射的吸收。这可以使用水溶性差的结晶或无定形物质的液体混悬液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率又可能取决于晶体大小和晶形。或者,通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中来实现胃肠外施用剂型的延迟吸收。

[0334] 类似类型的固体组合物也可用作使用赋形剂如乳糖(lactose或milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等的软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂。

[0335] 活性化合物也可以是与一种或多种上述赋形剂一起的微囊形式。片剂、糖锭剂(dragee)、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳如肠溶衣、控释包衣和药物配制领域中公知的其它包衣制备。在这种固体剂型中,活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。按照常规实践,这种剂型还可以包含除惰性稀释剂之外的其它物质,例如压片润滑剂和其它压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0336] 用于局部或透皮施用前述实施方案公开的化合物(例如结构(I)的化合物)的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。例如,可以在无菌条件下将活性组分与药学上可接受的载体或赋形剂以及可能需要的任何所需的防腐剂或缓冲剂混合。透皮贴剂具有提供化合物向身体的受控递送的额外优点。这种剂型可以通过将化合物溶解或分散在适当的介质中来制备。吸收促进剂也可用于增加化合物穿过皮肤的流量。可通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制速率。

[0337] 根据本公开的治疗方法,通过以实现所需结果所必需的时间和量向对象施用治疗有效量的根据任一前述实施方案的化合物,在对象如人或其它动物中治疗或预防病症。如医学领域所熟知的,化合物的治疗有效量将处于适用于任何医学治疗的合理的效益/风险比。

[0338] 通常,化合物(例如结构(I)的化合物)将通过本领域已知的任何常用和可接受的

方式以治疗有效量单独或与一种或多种其他治疗剂组合施用。治疗有效量可根据疾病的严重程度、对象的年龄和相对健康状况、所用化合物的效力和其它因素而广泛变化。

[0339] 通常,在每体重约0.03-2.5mg/kg的日剂量下,指示系统性地获得满意的结果。在较大哺乳动物例如人中,指示日剂量为约0.5mg至约250mg、约5mg至约150mg、约5mg至约100mg、约10mg至约75mg、约10mg至约50mg,例如10、20、30、40或约50mg,方便地例如以每天至多四次的分剂量或以延迟形式施用。用于口服施用的合适的单位剂型包含约1至60mg活性成分。

[0340] 在某些实施方案中,化合物(例如结构(I)的化合物)的治疗量或剂量可在约0.1mg/kg至约500mg/kg,或者约1mg/kg至约50mg/kg的范围内。通常,本申请的治疗方案包括以单剂量或多剂量向需要这种治疗的患者每天施用约10mg至约1000mg的化合物。治疗量或剂量也将根据施用途以及与其它药剂共同使用的可能性而变化。

[0341] 在改善对象的状况后,如果需要,可以施用维持剂量的本申请的化合物、组合物或组合。随后,根据症状的变化,可以将施用剂量或频率或两者降低至一定水平,在该水平下,改善的状况得到保持,当症状已经减轻至所需水平时,应当停止治疗。然而,在疾病症状的任何复发时,对象可能需要长期的间歇治疗。

[0342] 然而,应理解,化合物(例如结构(I)的化合物)和其组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定患者的具体抑制剂量将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所用特定化合物的活性;所采用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所用特定化合物的施用时间、施用途和排泄速率;治疗的持续时间;与所用的特定化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域公知的类似因素。

[0343] 本申请还提供了药物组合,例如药盒,其包含:

[0344] a) 第一药剂,其是游离形式或药学上可接受的盐形式的如本文公开的本申请的化合物,和

[0345] b) 至少一种联合药剂。药盒可以包括其施用说明书。

[0346] 制备此类剂型的方法是本领域技术人员已知的(例如参见R_{EMINGTON'S} P_{HARMACEUTICAL} S_{CIENCES},第18版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1990))。剂型通常包括常规的药物载体或赋形剂,并且可以另外包括其它药剂、载体、助剂、稀释剂、组织渗透增强剂、增溶剂等。通过本领域公知的方法,可以根据特定的剂型和施用途定制合适的赋形剂(例如参见R_{EMINGTON'S} P_{HARMACEUTICAL} S_{CIENCES},第18版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1990))。

[0347] 在本文中可以使用以下缩写,除非另有说明,否则具有以下指示的含义:

[0348] ACN(乙腈);chrom(色谱);CH₂Cl₂(二氯甲烷);DIAD(偶氮二甲酸二异丙酯);m-(间);Ms(甲磺酰基);NCS(N-氯代琥珀酰亚胺);NIS(N-碘代琥珀酰亚胺);NMR(核磁共振);obsd(观测的);Phth(邻苯二甲酰亚胺);TPP(三苯基膦);和Tr(三苯甲基)。也可以使用其他缩写并且具有本领域技术人员将理解的含义。

实施例

[0349] 以下实施例仅以示例的方式提供,而不是限制。本领域技术人员将容易地认识到可以改变或修改各种非关键参数以产生基本上类似的结果。

[0350] 一般方法

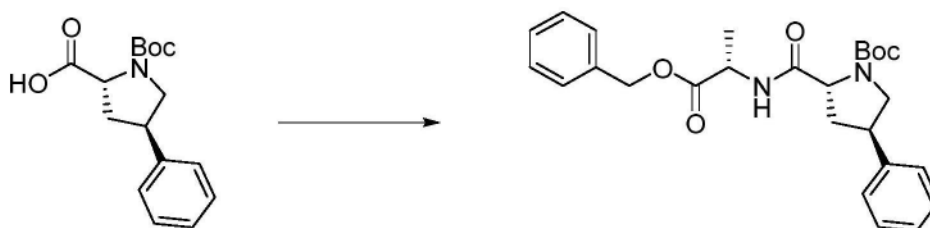
[0351] 如果没有另外说明,色谱法是指在硅胶上进行的快速色谱法。

[0352] 通过两种方法之一进行HPLC纯化。方法1:在Gilson制备型反相HPLC系统上,结合UV/ELS检测器(254nm和280nm)和ThermoFisher Hypersil GOLD Agilent (21.2×250mm) 5 μ m C₁₈色谱柱。洗脱液是水和乙腈(含0.05%三氟乙酸)的混合物。流速通常为20^{mL}/_{min},水/乙腈的线性梯度在45分钟内从2%到90%。注射体积为1至3mL,每次加载最多20mg。方法2:在Waters制备型反相HPLC系统上,结合UV/MS检测器(254nm和280nm)和Xbridge Prep (19×50mm) C₁₈ 10 μ M OBD色谱柱。洗脱液是水和乙腈(含0.05%三氟乙酸)的混合物。流速通常为50^{mL}/_{min},水/乙腈的线性梯度在8分钟内从5%到95%。注射体积为0.2至1mL,每次加载最多20mg。

[0353] 缩写

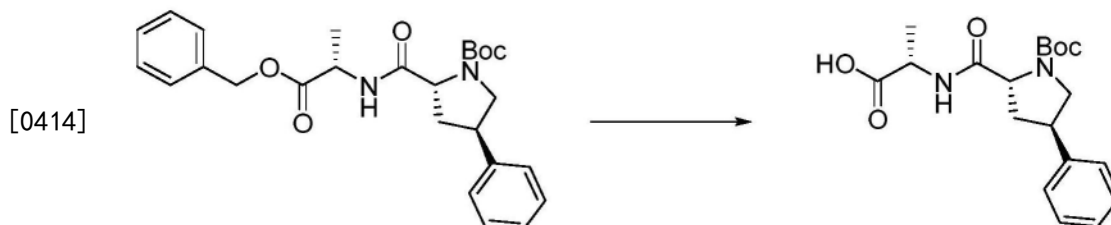
[0354]	μ	微
[0355]	°C	摄氏度
[0356]	Ac	乙酰基
[0357]	anhyd	无水的
[0358]	aq	水性的
[0359]	atm	大气压
[0360]	Bn	苄基
[0361]	Boc	叔丁氧基羰基
[0362]	Bu	丁基
[0363]	calcd	计算的
[0364]	Cbz	苄氧基羰基
[0365]	CPME	环戊基甲基醚
[0366]	concd	浓缩的
[0367]	conc	浓度
[0368]	DCC	N,N'-二环己基碳二亚胺
[0369]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0370]	DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
[0371]	DMF	二甲基甲酰胺
[0372]	DMSO	二甲亚砜
[0373]	EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0374]	equiv	当量
[0375]	ES	电喷雾
[0376]	Et	乙基
[0377]	Et ₂ O	乙醚
[0378]	g	克
[0379]	h	小时
[0380]	HATU	N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基
[0381]		亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物

[0382]	HBTU	N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六
[0383]		氟磷酸盐,0-(苯并三唑-1-基)-
[0384]	HPLC	高效液相色谱/高效液相色谱
[0385]	HOBt	1-羟基苯并三唑水合物
[0386]	iPrOH	异丙醇
[0387]	L	升
[0388]	LiOH	氢氧化锂
[0389]	m	毫
[0390]	M	摩尔每升
[0391]	MeCN	乙腈
[0392]	min	分钟
[0393]	mL	毫升
[0394]	mol	摩尔;分子(如mol wt)
[0395]	MS	质谱
[0396]	MW	分子量
[0397]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0398]	NHS	N-羟基琥珀酰亚胺
[0399]	NMM	4-甲基吗啉
[0400]	NMR	核磁共振
[0401]	o	邻
[0402]	obsd	观测的
[0403]	p	对
[0404]	Ph	苯基
[0405]	ppt	沉淀
[0406]	Pr	丙基
[0407]	psi	磅每平方英寸
[0408]	temp	温度
[0409]	TFA	三氟乙酸
[0410]	THF	四氢呋喃
[0411]	实施例1	
[0412]	(2R,4R)-N-((S)-1-((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-1)的制备	

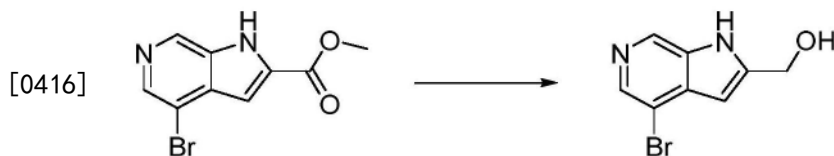


[0413] 步骤1:向(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酸(1.0g,3.43mmol)在乙腈中的溶液(70mL,0.05M)中加入HOBt(577mg,3.77mmol)、DIEA(2.39mL,13.7mmol)和EDC

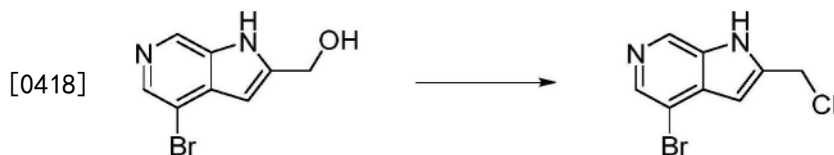
(585mg, 3.77mmol)。在室温下搅拌30分钟后,加入苄基L-丙氨酸盐酸盐(814mg, 3.77mmol)并搅拌16小时。将反应混合物浓缩并将残余物用乙酸乙酯和10%KHSO₄溶液分配。分离有机层并用H₂O和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到粗(2R, 4R)-2-(((S)-1-(苄氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.33g, 86%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。



[0415] 步骤2:将粗(2R, 4R)-2-(((S)-1-(苄氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.55g, 3.42mmol)在MeOH中的溶液(50mL, 0.07M)用氩气流脱气2分钟。添加10%Pd/C(70mg)并抽真空1分钟。加入H₂气球并监测反应起始材料的消耗1.5小时。过滤除去催化剂,蒸发溶液,得到((2R, 4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(1.24g, 100%产率)。



[0417] 步骤3:向4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-甲酸甲酯(1g, 3.9mmol)在THF中的0℃溶液(20mL, 0.2M)中加入锂氢化铝(1.0M/THF, 6.3mL, 6.3mmol)。在相同温度下搅拌1小时后,通过加入H₂O猝灭反应并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过色谱法(0-100%乙酸乙酯-己烷)纯化残余物,得到(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲醇(412mg, 46%产率)。

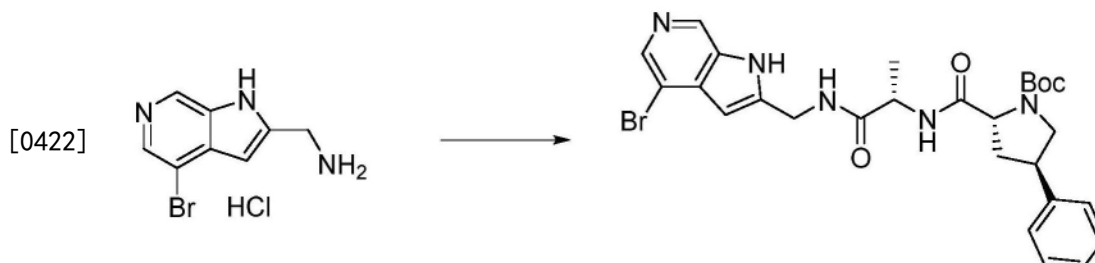


[0419] 步骤4:向(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲醇(206mg, 0.91mmol)在CH₂Cl₂中的溶液(1.5mL, 0.6M)中加入HCl(4.0M/二噁烷, 2.2mL)。在室温搅拌15分钟后,将反应混合物蒸发至干。在0℃向该残余物中加入亚硫酸氯(1mL)。将混合物加热至80℃并搅拌2分钟,此时残余物变成白色固体,表明完成。将残余物真空浓缩,得到粗品4-溴-2-(氯甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(256mg, 100%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

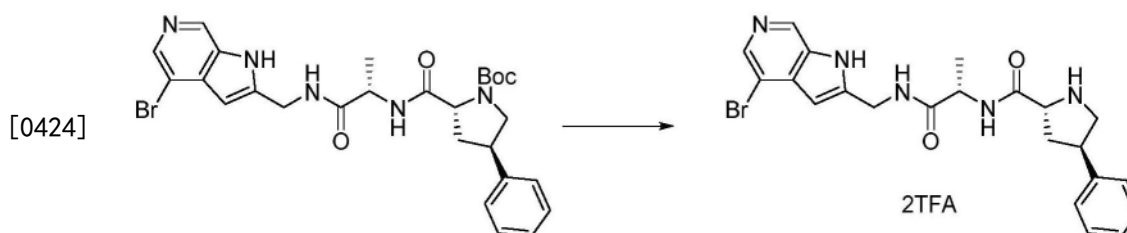


[0421] 步骤5:将亚氨基二甲酸二叔丁酯(295mg, 1.36mmol)溶解在DMF(5mL, 0.27M)中并分批加入氢化钠(50mg, 2.0mmol)。将反应混合物搅拌30分钟,此时滴加溶解在DMF中的4-溴-2-(氯甲基)-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶(256mg, 0.91mol)。将反应混合物在室温下搅拌2小

时,此时加入另外0.5当量的氢氧化钠。在相同温度下搅拌16小时后,通过加入H₂O猝灭反应并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解在CH₂Cl₂ (5mL) 中并加入HCl (4.0M/二噁烷,10mL)。在室温下搅拌22小时后,将反应混合物浓缩,得到粗品(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(233mg,100%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。



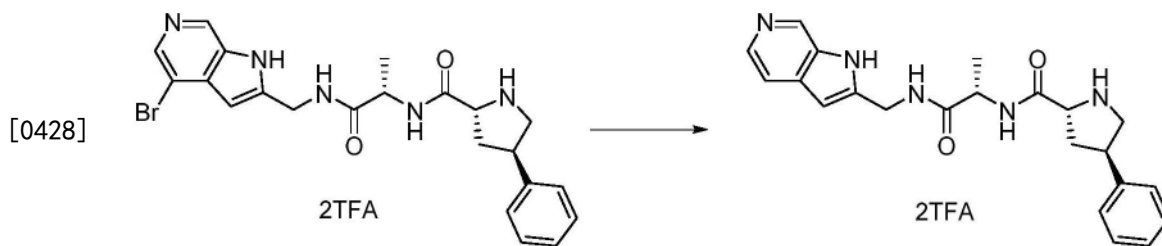
[0423] 步骤6:向(4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲胺盐酸盐(233mg,0.78mmol)在DMF (10mL,0.08mmol) 中的溶液中加入((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羧基)-L-丙氨酸(217mg,0.6mmol)。将所得混合物冷却至0℃。将HBTU(296mg,0.78mmol)和DIEA(0.42mL,2.4mmol)添加到上述混合物中。在相同温度下搅拌30分钟后,将反应升温至室温。将反应搅拌90分钟,然后真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯-CH₂Cl₂中,然后用10%KHSO₄、H₂O、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过色谱法(0-100% [5%7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂]-CH₂Cl₂)纯化,得到(2R,4R)-2-(((S)-1-(((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)乙酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(22mg,5%产率)。



[0425] 第7步:向(2R,4R)-2-(((S)-1-(((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)乙酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(22mg,0.04mmol)在CH₂Cl₂中的0℃溶液(0.5mL,0.08M)中加入20%TFA/CH₂Cl₂(0.5mL)。在室温搅拌2小时后,浓缩反应混合物。粗物质使用反相HPLC纯化,得到(2R,4R)-N-(((S)-1-(((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(1.5mg,25%产率)。

[0426] 实施例2

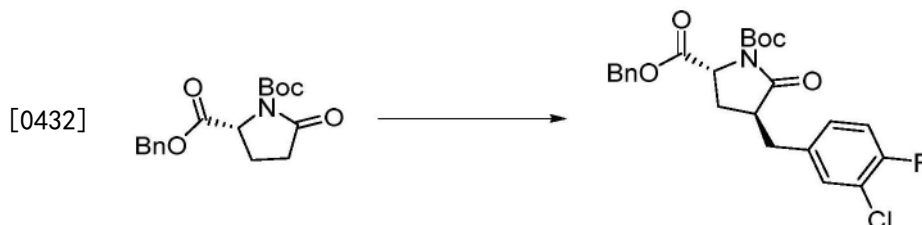
[0427] (2R,4R)-N-(((S)-1-(((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-3)的制备



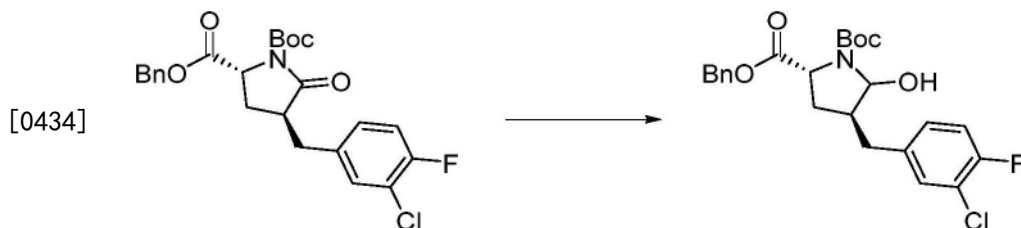
[0429] 步骤1: 将 (2R,4R)-N-((S)-1-(((4-溴-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐 (2mg, 0.004mmol, 根据化合物I-1步骤1-7的程序制备) 溶液用氩气流脱气2分钟。加入10%Pd/C (1.2mg) 并抽真空1分钟。加入H₂气球并监测反应起始材料的消耗4小时。过滤除去催化剂, 蒸发溶液, 得到 (2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (2.0mg, 100%产率)。

[0430] 实施例3

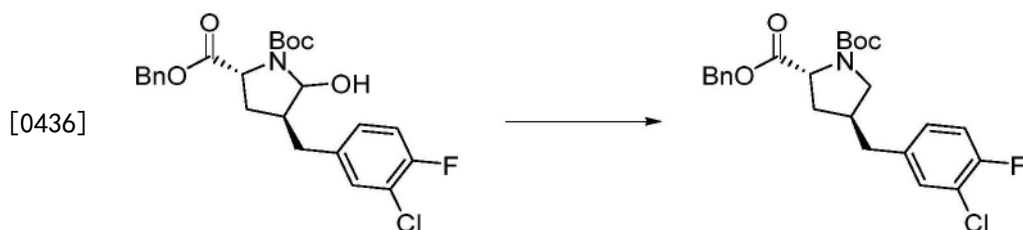
[0431] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物I-2) 的制备



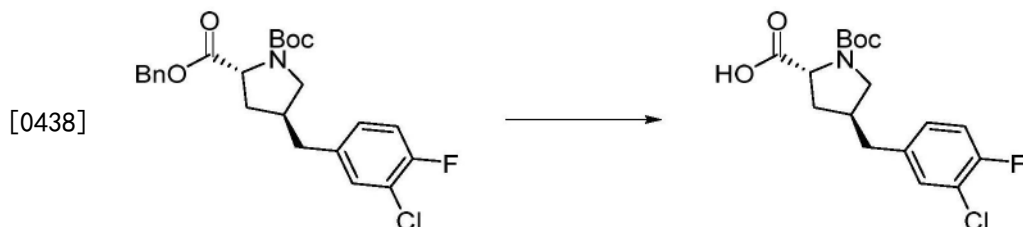
[0433] 步骤1: 在Ar下向 (R)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯 (600mg, 1.88mmol) 在THF (12.5mL) 中的-78℃的溶液中缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (1.0M/THF, 2.06mL, 2.06mmol)。在相同温度下搅拌1小时后, 加入1mL THF中的4-(溴甲基)-2-氯-1-氟苯 (505mg, 2.26mmol) 并继续搅拌另外2小时。通过加入饱和NH₄Cl水溶液猝灭反应混合物并用乙醚萃取。合并的萃取物经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。将残余物通过色谱法 (乙酸乙酯-己烷) 纯化, 得到 (2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯 (450mg, 62%产率)



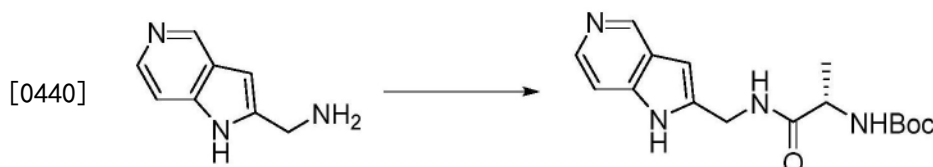
[0435] 第2步: 在Ar下向 (2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)-5-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯 (450mg, 0.97mmol) 在THF中的-78℃的溶液 (5mL, 0.2M) 中, 加入三乙基硼氢化锂溶液 (1.0M/THF, 1.07mL, 1.07mmol)。在相同温度下搅拌30分钟后, 将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液猝灭并升温至0℃。添加30% H₂O₂ (约10滴) 并将反应混合物在相同温度下搅拌30分钟。真空除去有机挥发物, 水层用CH₂Cl₂萃取。将合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 浓缩, 得到 (2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯 (350mg), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。



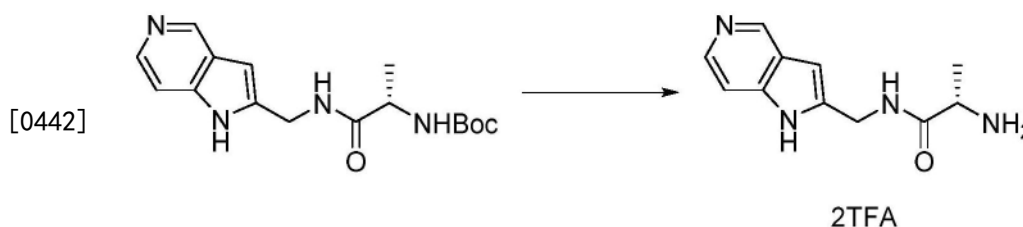
[0437] 第3步:在Ar下,向(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)-5-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(350mg,0.75mmol)在 CH_2Cl_2 中的 -78°C 的溶液(5mL,0.15M)中加入三乙基硅烷(0.25mL,1.56mmol)和三氟化硼乙醚合物(0.19mL,1.56mmol)。在相同温度下搅拌30分钟后,加入额外的三乙基硅烷(0.25mL,1.56mmol)和三氟化硼乙醚合物(0.19mL,1.56mmol)。在相同温度下搅拌2小时后,通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液(5mL)猝灭反应混合物并用 CH_2Cl_2 萃取。合并的萃取物经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,真空浓缩。通过色谱法(乙酸乙酯-己烷)纯化残余物,得到(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(220mg,51%产率,两步)。



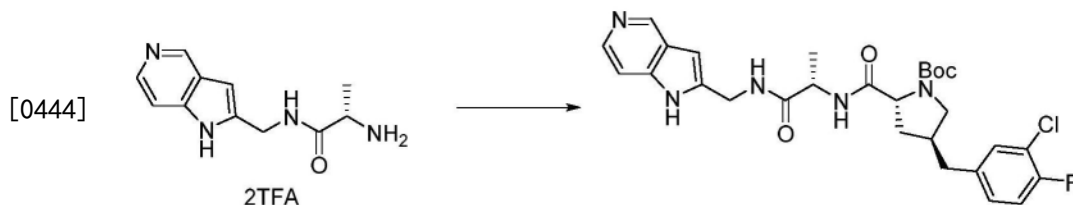
[0439] 步骤4:向(2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(220mg,0.49mmol)在THF(12mL)、MeOH(6mL)和水(6mL)中的溶液中加入氢氧化锂(176mg,7.4mmol)。在室温下搅拌4小时后,将6mL的1N HCl添加到反应混合物中并在真空下除去有机挥发物。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酸(158mg,90%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。



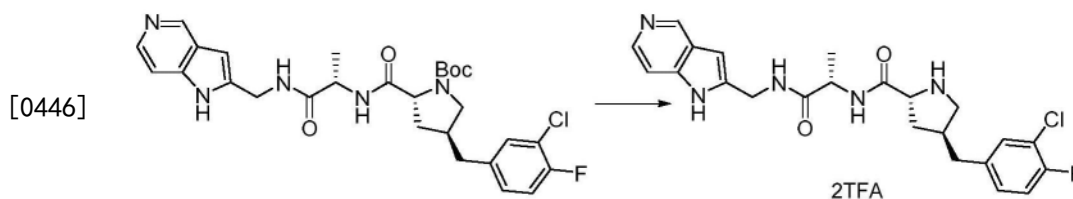
[0441] 步骤5:(S)-(1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(683mg,63%产率)由(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(500mg,3.4mmol)和(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(495mg,2.6mmol)根据化合物I-1步骤6的程序合成。



[0443] 步骤6:(S)-(1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(683mg,2.15mmol)的脱保护根据化合物I-1步骤7的程序进行。



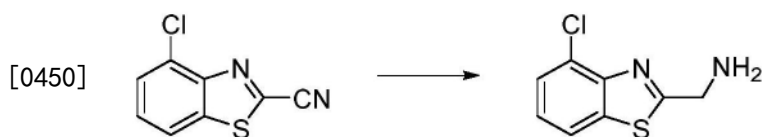
[0445] 步骤7: (2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (27mg, 69% 产率) 由 (S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸酯二-三氟乙酸盐 (37mg, 0.08mmol) 和 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酸 (25mg, 0.07mmol) 根据化合物I-1步骤6的程序合成。



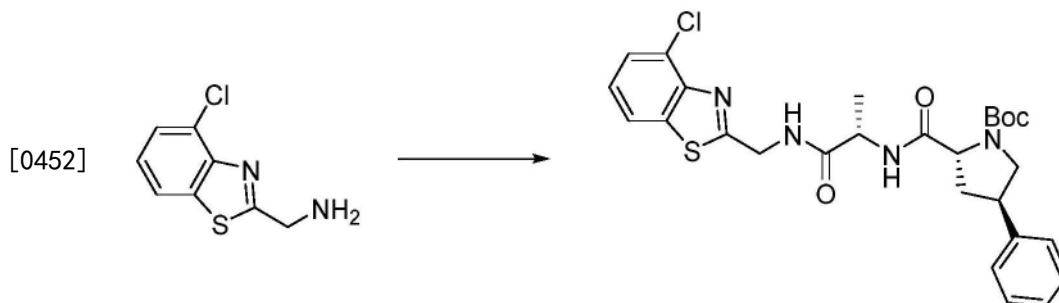
[0447] 步骤8: (2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (27mg, 0.05mmol) 的脱保护根据化合物I-1步骤7的程序进行。

[0448] 实施例4

[0449] (2R,4R)-N-((S)-1-(((4-氯苯并[d]噻唑-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物I-4) 的制备

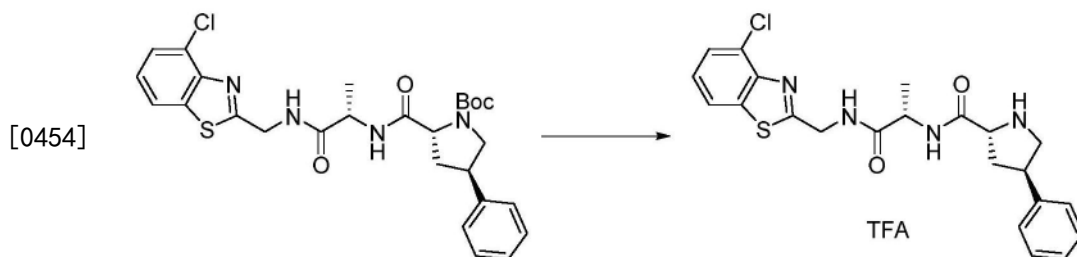


[0451] 步骤1: 用氩气流将4-氯苯并[d]噻唑-2-甲腈 (70mg, 0.36mmol) 在MeOH (1.5mL) 和 7N NH₃/MeOH (7mL) 中的溶液脱气2次。添加雷尼镍 (100mg) 并抽真空1分钟。加入H₂气球并将反应混合物在室温下搅拌16小时。完成后,将反应混合物用氩气流脱气2次。通过硅藻土过滤除去催化剂并浓缩溶液。将残余物收集在5% H₂O/MeOH中,过滤 (0.2μm注射式过滤器),滤液在真空下浓缩,得到3-(氨基甲基)-5-氯吡啶-2-胺 (55mg, 77% 产率)。



[0453] 步骤2: (2R,4R)-2-(((S)-1-(((4-氯苯并[d]噻唑-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (34mg, 29%) 由3-(氨基甲基)-5-氯吡啶-2-胺 (55mg, 0.28mmol) 和根据化合物I-1步骤2) 的程序制备的 ((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸 (77mg, 0.21mmol), 根据化合物I-1步骤6的程序合

成。



[0455] 步骤3: (2R,4R)-2-(((S)-1-(((4-氯苯并[d]噻唑-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(34mg,0.06mmol)的脱保护根据化合物I-1步骤7的程序进行。

[0456] 实施例5

[0457] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-5)的制备

[0458] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-2的程序合成。

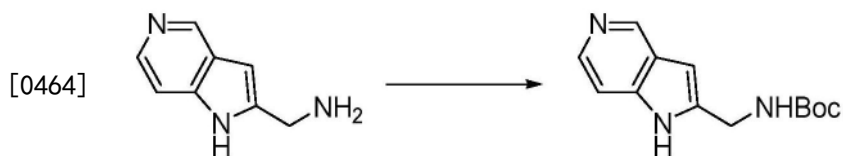
[0459] 实施例6

[0460] (2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-6)的制备

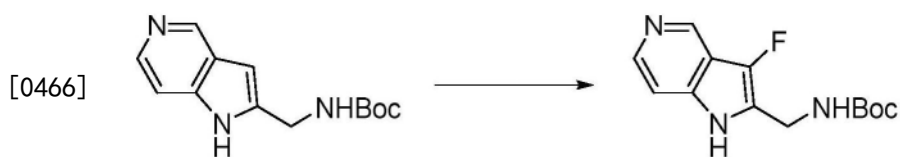
[0461] (2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-1的程序从市售的(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-基)甲胺开始合成。

[0462] 实施例7

[0463] (2R,4R)-N-((S)-1-(((3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-7)的制备

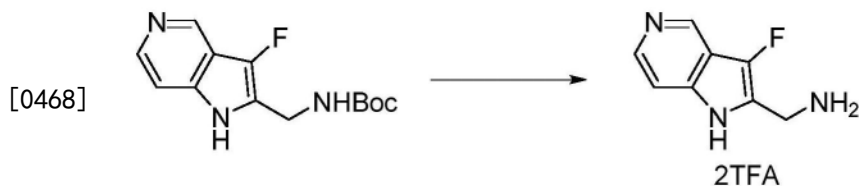


[0465] 步骤1:向(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(200mg,1.36mmol)在乙腈中的溶液(15mL,0.09M)中加入Et₃N(0.57mL,4.08mmol)、Boc₂O(593mg,2.72mmol)和DMAP(166mg,1.36mmol)。在室温搅拌16小时后,将反应混合物浓缩并将残余物用乙酸乙酯和H₂O分配。分离有机层,用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯-己烷),得到((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(69mg,21%产率)。

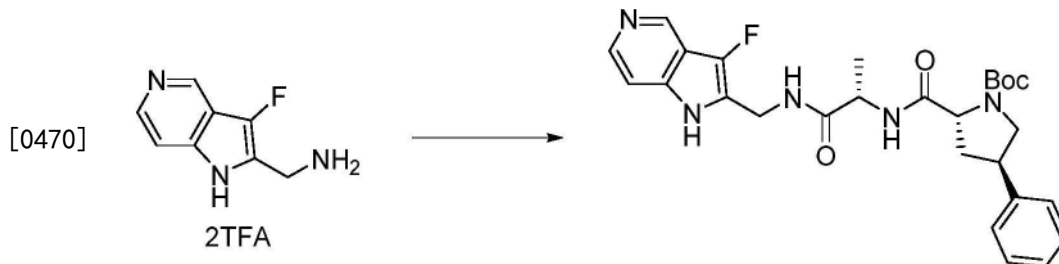


[0467] 第2步:向((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(69mg,0.28mmol)在乙腈(4mL)和乙酸(0.4mL)中的溶液中加入SelectfluorTM(148mg,0.42mmol)。

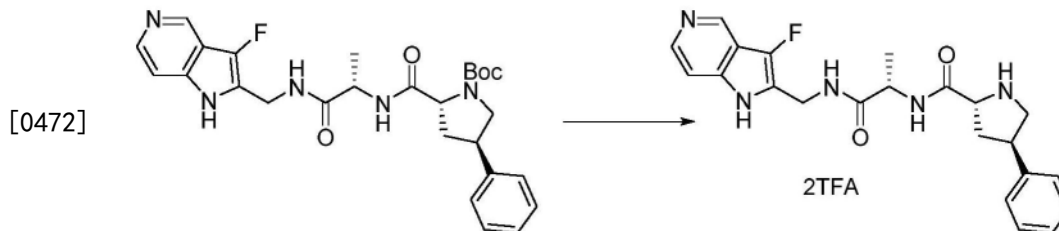
在N₂下在50℃搅拌1小时后,通过加入H₂O猝灭反应并用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。通过色谱法(0-100%乙酸乙酯-己烷)纯化残余物,得到((3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(14mg,19%产率)。



[0469] 步骤3: ((3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(14mg, 0.05mmol)的脱保护根据化合物I-1步骤7的程序进行。



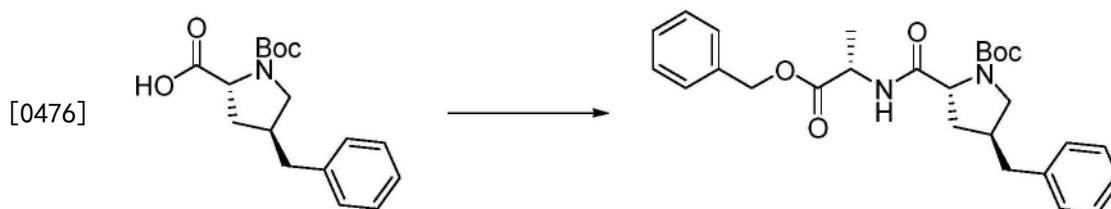
[0471] 步骤4: (2R,4R)-2-(((S)-1-(((3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由(3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺二-三氟乙酸盐(26mg,0.07mmol)和((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苄基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(19mg,0.05mmol,根据化合物I-1,步骤1-2的程序制备)根据化合物I-1步骤6的程序合成。



[0473] 步骤5: ((3-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(14mg, 0.05mmol)的脱保护根据化合物I-1步骤7的程序进行。

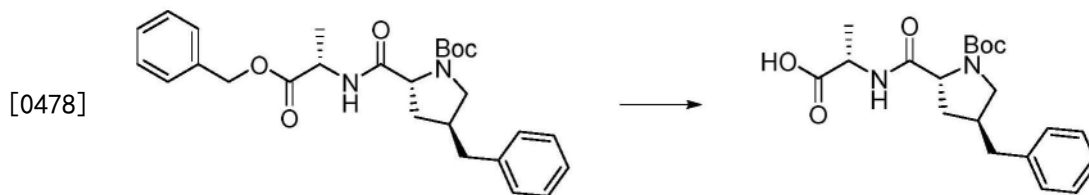
[0474] 实施例8

[0475] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((异吲哚啉-5-基甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-9)的制备

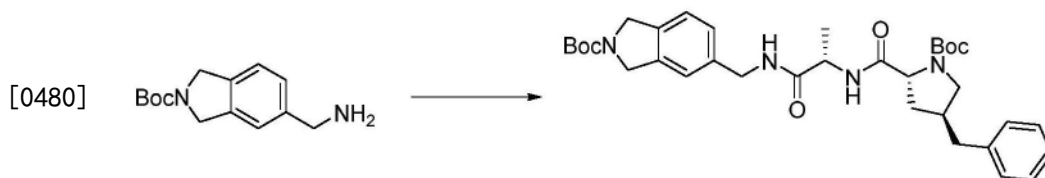


[0477] 步骤1: 向(2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(500mg,1.64mmol,根据化合物I-2步骤1-4的程序制备)在乙腈中的溶液(10mL,0.16M)中加入HOBt(326mg, 2.13mmol)、DIEA(1.14mL,6.55mmol)和EDC(391mg,2.05mmol)。在室温下搅拌30分钟后,加入苄基L-丙氨酸盐酸盐(423mg,1.97mmol)并搅拌16小时。将反应混合物浓缩并将残余物用

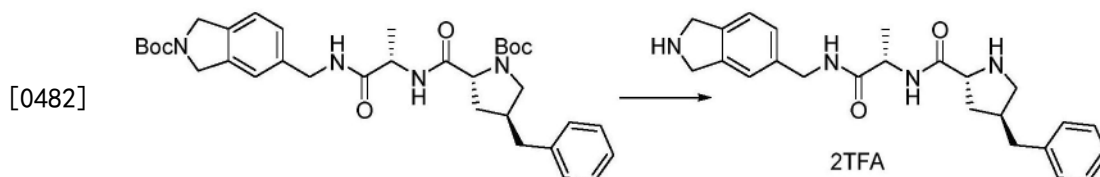
乙酸乙酯和10%KHSO₄溶液分配。分离有机层并用H₂O和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯-己烷),得到(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(苄氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(272mg,36%产率)。



[0479] 步骤2:粗品(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(苄氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸酯(272mg,0.58mmol)的溶液用氩气流脱气2分钟。添加10%Pd/C(13mg)并抽真空1分钟。加入H₂气球并监测反应起始材料的消耗1.5小时。过滤除去催化剂,蒸发溶液,得到((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(227mg,100%产率)。



[0481] 步骤3:5-(((S)-2-((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(42mg,58%产率)由5-(氨基甲基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯(39mg,0.16mmol)根据化合物I-1步骤6的程序合成。



[0483] 步骤4:5-(((S)-2-((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)异吲哚啉-2-甲酸叔丁酯二-三氟乙酸盐(45mg,0.12mmol)的脱保护根据化合物I-1的步骤7的程序进行。

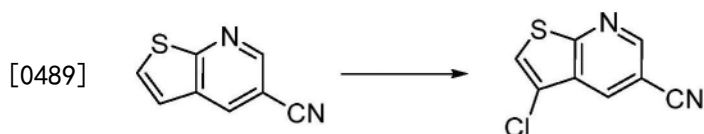
[0484] 实施例9

[0485] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((4-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-10)的制备

[0486] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((4-氟-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-7和化合物I-9步骤1-2的程序合成。

[0487] 实施例10

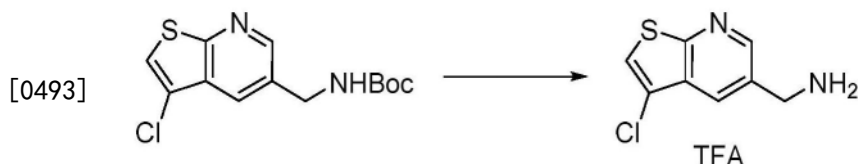
[0488] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-11)的制备



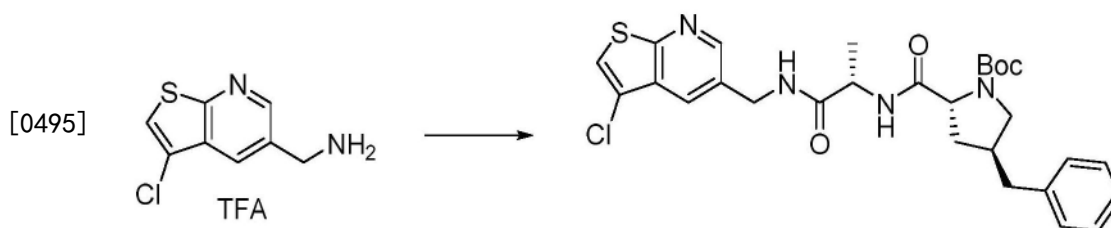
[0490] 步骤1:向噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(500mg, 3.12mmol)在乙酸中的溶液(10mL, 0.006M)中加入N-氯代琥珀酰亚胺(417mg, 3.12mmol)。在回流下搅拌20小时后,将反应混合物冷却至室温并用乙酸乙酯稀释。混合物用H₂O、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过色谱法纯化残余物(50-100%乙酸乙酯-己烷),得到3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(152mg, 25%产率)。



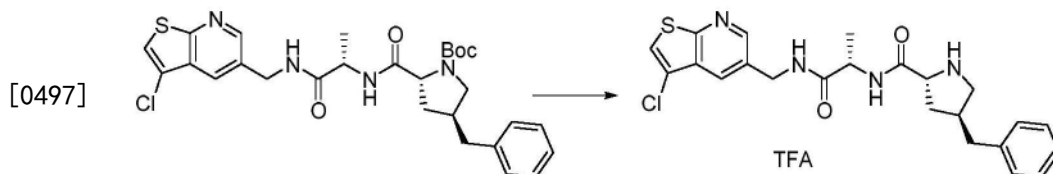
[0492] 步骤2:向3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(40mg, 0.21mmol)在MeOH中的0°C溶液(5mL, 0.04M)中加入NiCl₂(50mg, 0.21mmol)和二碳酸二叔丁酯(90mg, 0.41mmol)。向上述混合物中分批加入NaBH₄(100mg, 2.87mmol)并将反应混合物在室温下搅拌5天。完成后,浓缩反应混合物,并将残余物溶解在CHCl₃中。混合物用H₂O、饱和NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。将残余物通过色谱法(50-100%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到((3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg, 17%产率)。



[0494] 步骤3:((3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(11mg, 0.04mmol)的脱保护根据化合物I-1步骤7的程序进行。



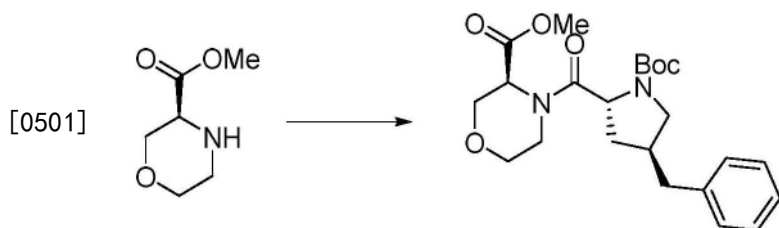
[0496] 步骤4:(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(((3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(17mg, 80%)由(3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺三氟乙酸盐(12mg, 0.04mmol)和((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(11mg, 0.03mmol)根据化合物I-1步骤6的程序合成。



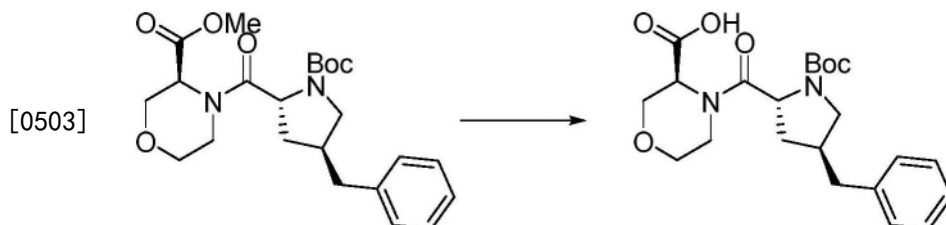
[0498] 步骤5:(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(((3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(17mg, 0.03mmol)的脱保护根据化合物I-1的步骤7的程序进行。

[0499] 实施例11

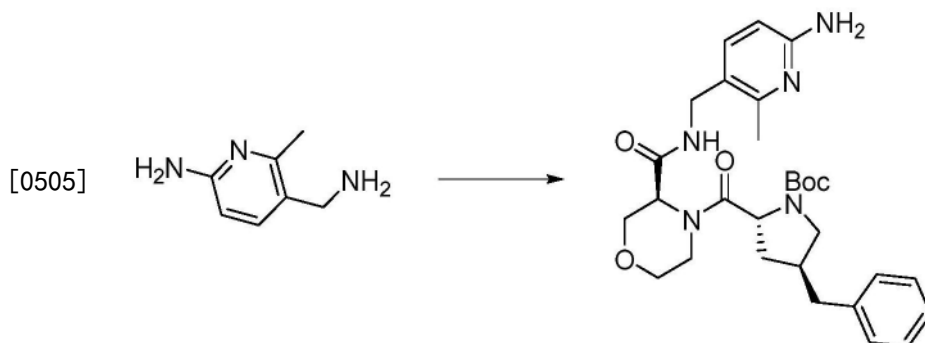
[0500] (S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-4-((2R,4S)-4-苄基吡咯烷-2-羰基)吗啉-3-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-12)的制备



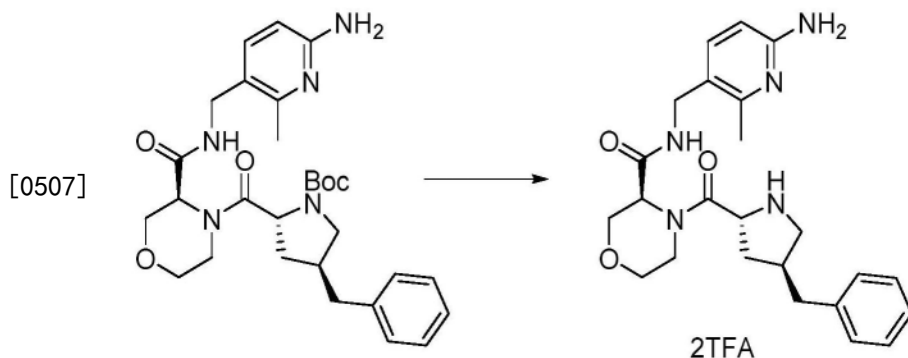
[0502] 步骤1: (S)-4-((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧基)吗啉-3-甲酸甲酯 (68mg, 58%产率) 由 (S)-吗啉-3-甲酸甲酯根据化合物I-9的步骤1的程序合成。



[0504] 步骤2: 向 (S)-4-((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧基)吗啉-3-甲酸甲酯 (68mg, 0.16mmol) 在 THF (1.5mL) 和 H₂O (1.5mL) 的溶液中加入氢氧化锂 (8mg, 0.32mmol)。在室温下搅拌4小时后, 浓缩反应混合物以除去THF。向上述混合物中加入10% KHSO₄溶液, 用乙酸乙酯萃取, 用无水Na₂SO₄干燥, 真空浓缩得到粗品 (S)-4-((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧基)吗啉-3-甲酸 (66mg, 100%产率), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。



[0506] 步骤3: (2R,4S)-2-(((S)-3-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)乙酰基)吗啉-4-羧基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (47mg, 56%产率, 2步) 由 5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺 (28mg, 0.2mmol) 和 ((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羧基)-L-丙氨酸 (66mg, 0.16mmol) 根据化合物I-1步骤6的程序合成。

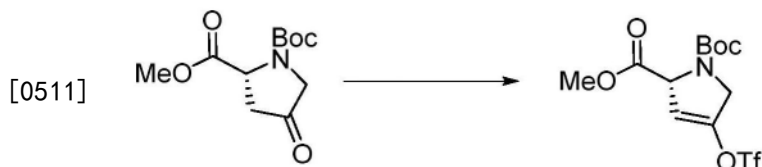


[0508] 步骤4: (2R,4S)-2-(((S)-3-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)乙酰基)吗

啉-4-羰基)-4-苄基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(47mg, 0.09mmol)的脱保护根据化合物I-1的步骤7的程序进行。

[0509] 实施例12

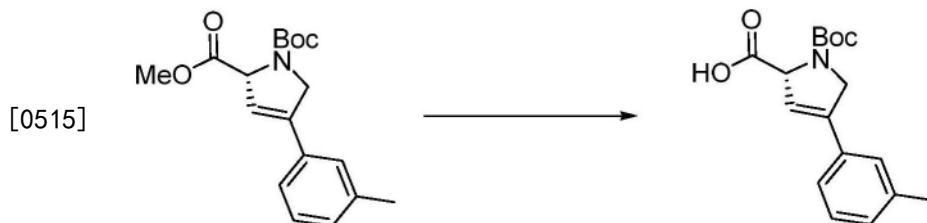
[0510] (2R, 4R)-N-((S)-1-((4-脛基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物I-13)的制备



[0512] 步骤1: 向(R)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(1.50g, 6.16mmol)在THF(15mL, 0.4mmol)中的-78℃溶液中加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M/THF, 7.40mL, 7.40mmol)。在相同温度下搅拌1小时后,加入在THF(5mL)中的Comin试剂(2.99g, 7.40mmol)并继续搅拌另外1小时。在-20℃搅拌18小时后,通过加入20mL水猝灭反应并用乙醚萃取。合并的萃取物用2N NaOH溶液洗涤,用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。将残余物通过色谱法(0-100%乙酸乙酯-己烷)纯化,得到(R)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(1.85g, 80%产率)。

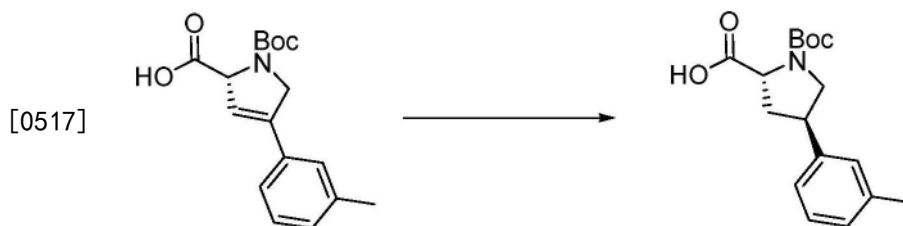


[0514] 步骤2: 向(R)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(400mg, 1.06mmol)在二噁烷(7mL, 0.15mmol)中的溶液中加入Pd(PPh₃)₄(123mg, 0.11mmol)和间甲苯基硼酸(215mg, 1.17mmol),然后加入K₂CO₃(442mg, 3.20mmol)水溶液(在1.5mL水中)。将混合物加热至80℃并搅拌30分钟,此时溶液已从橙色变为深黑色,表明完成。将反应混合物冷却至室温并真空浓缩。残余物用H₂O稀释,水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩。残余物通过色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯-己烷),得到(R)-4-(m-甲苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(330mg, 86%产率),为无色固体。



[0516] 步骤3: 向(R)-4-(m-甲苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(317mg, 1mmol)在THF(24mL)、MeOH(12mL)和水(12mL)中的溶液中加入氢氧化锂(360mg, 15mmol)。在室温下搅拌4小时后,将12mL的1N HCl添加到反应混合物中并在真空下除去有机挥发物。水层用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取物用无水Na₂SO₄干燥,过滤并真空浓缩,得到(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(m-甲苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸(288mg粗品, 95%产率)。

率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。



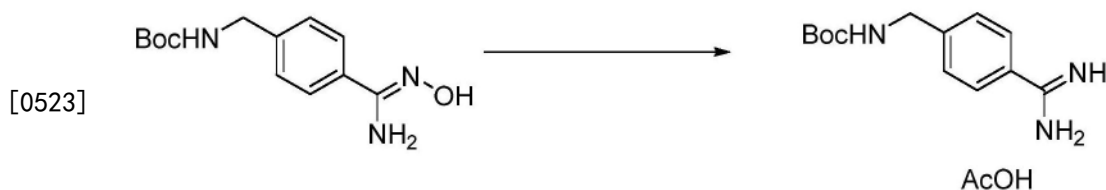
[0518] 步骤4:向(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(m-甲苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸(134mg, 0.44mmol)在THF(6mL)和MeOH(6mL)中的溶液加入Et₃N(0.06mL, 0.44mmol)和氯三(三苯基膦)铑(40mg, 0.04mmol),溶解在无水THF(15mL)、MeOH(15mL)和Et₃N(0.13mL, 0.95mmol)中。将混合物用氩气鼓泡5分钟并加入H₂气球,并监测反应起始材料的消耗3天。蒸发挥发物,残余物用饱和NaHCO₃水溶液稀释并用1N NaOH将pH值调节到大约10。混合物用乙酸乙酯洗涤,有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤,合并的水层使用1M HCl调节至pH3-4。水层随后用乙酸乙酯反萃取,合并的有机层用无水Na₂SO₄干燥,过滤,真空浓缩,得到(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-2-甲酸(80mg, 60%产率)。



[0520] 步骤5:将4-(氨基甲基)苄腈盐酸盐(20.1g, 119.2mmol)在乙腈(100mL, 1.19M)中的混合物置于N₂下,用DIEA(23mL)和(Boc)₂O(27.5g, 126mmol)在室温下处理。将反应在室温下搅拌过夜。减压蒸发挥发物。将残余物用乙酸乙酯稀释,用10%KHSO₄洗涤2次,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空过滤,减压蒸发,得到(4-氰基苯基)氨基甲酸叔丁酯(27.2g, 98%产率)。



[0522] 步骤6:将(4-氰基苯基)氨基甲酸叔丁酯(27.2g, 117.0mmol)和羟胺盐酸盐(32.5g, 468.0mmol)在MeOH(300mL, 0.39M)中的混合物置于N₂下并用DIEA(82.0mL, 471.0mmol)处理。将反应在90℃加热4小时。减压除去挥发物。将粗品与水(200mL)混合。形成白色固体,过滤收集,用水洗涤2次,干燥得到(Z)-(4-(N'-羟基脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(26g, 84%产率)。



[0524] 步骤7:(Z)-(4-(N'-羟基脒基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(25.9g, 97.6mmol)和乙酸酐(14.0mL, 148.0mmol)在乙酸中的溶液(220.0mL, 0.44M)用氩气脱气3分钟。添加10%Pd/C(1.45g)。在去除空气并用N₂回填5次后,从气球中引入H₂。将反应搅拌过夜,通过硅藻土垫过滤,并用MeOH(50.0mL)洗涤2次。减压蒸发挥发物。将残余物与乙醚(200mL)混合并过滤。收

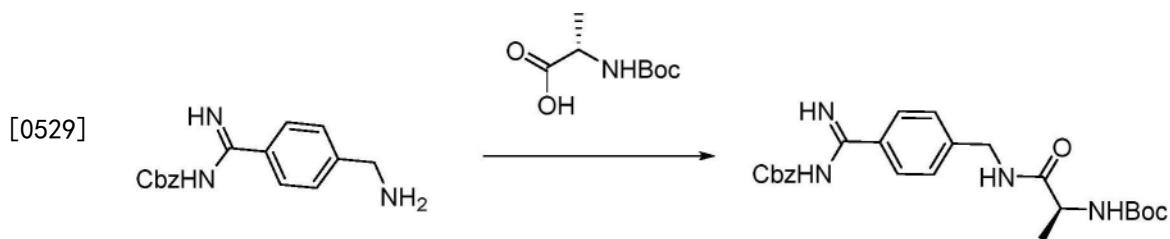
集白色固体,用乙醚(50mL)洗涤2次,干燥,得到(4-脞基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(24.5g,81%产率)。



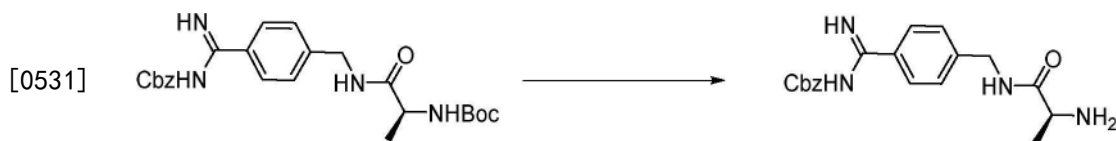
[0526] 步骤8: (4-脞基苄基)氨基甲酸叔丁酯乙酸盐(24.5g,79.2mmol)和在THF(220mL)中的饱和NaHCO₃溶液的混合物在室温下用CbzCl(12.3mL,87.2mmol)处理。将反应搅拌过夜并用乙酸乙酯稀释。收集有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空过滤,减压蒸发。将粗品溶解在CH₂Cl₂中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯-DCM),得到(4-(N-((苄氧基)羰基)脞基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(18.1g,60%产率)。



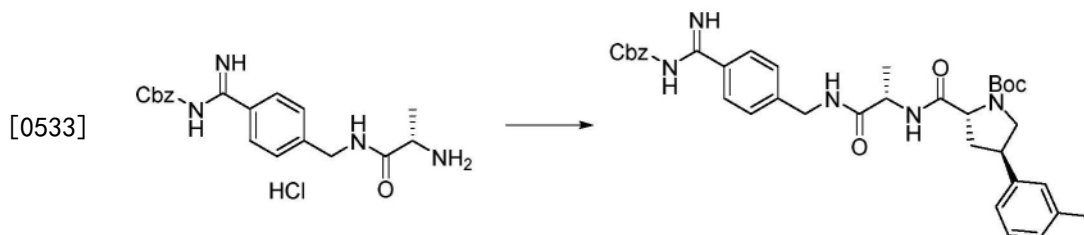
[0528] 步骤9: 将(4-(N-((苄氧基)羰基)脞基)苄基)氨基甲酸叔丁酯(4.6g,12.0mmol)在MeOH中的溶液(20mL,0.6M)置于N₂下并在0℃下用HCl/MeOH溶液(30mL,ca.10M)处理。将反应在室温下搅拌过夜。减压蒸挥发物,得到粗品((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐。将粗品溶解在CH₂Cl₂中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化(0-10%7N NH₃/MeOH-DCM)得到((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(2.71g,80%产率)。



[0530] 步骤10: (S)-((4-((2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯根据化合物I-17步骤3的程序合成

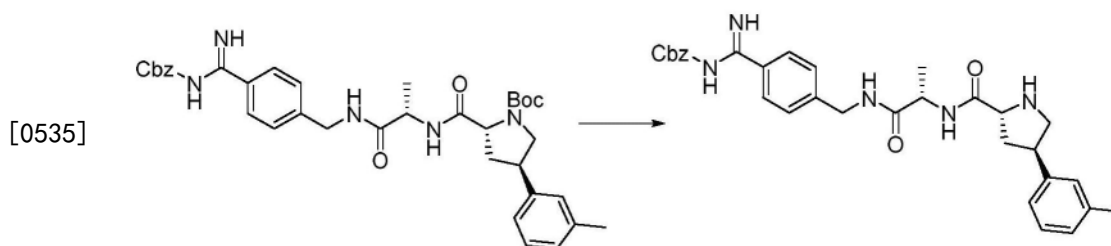


[0532] 步骤11: (S)-((4-((2-氨基丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯根据化合物I-17步骤4的程序合成。

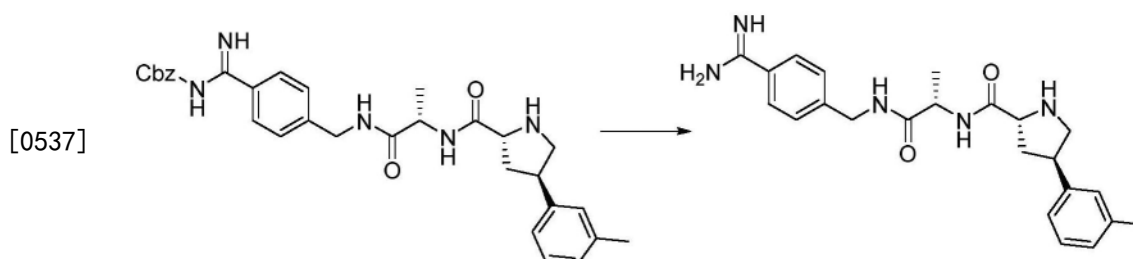


[0534] 步骤12: (2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脞基)苄基)氨基)-1-氧代

丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(69mg,41%产率)及其未知的非对映异构体(35mg,21%产率)由(S)-((4-((2-氨基丙酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(133mg,0.34mmol)和(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-2-甲酸(80mg,0.26mmol)根据化合物I-1步骤6的程序合成。



[0536] 步骤13: (2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)脞基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(69mg,0.11mmol)的脱保护根据化合物I-1的步骤7的程序进行,不同之处在于粗物质通过色谱法纯化(0-100% [5%7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂]-CH₂Cl₂)得到(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯。



[0538] 步骤14: (亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(63mg,0.12mmol)的脱保护根据化合物I-1步骤2的程序进行。

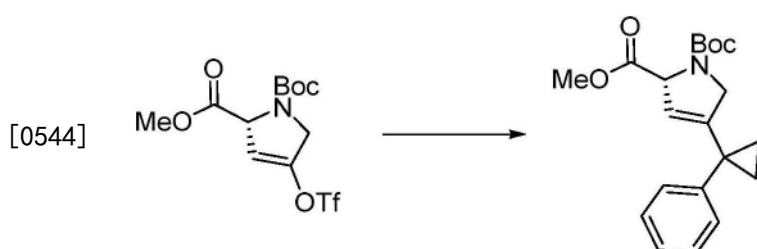
[0539] 实施例13

[0540] N-(1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺(化合物I-14)的制备

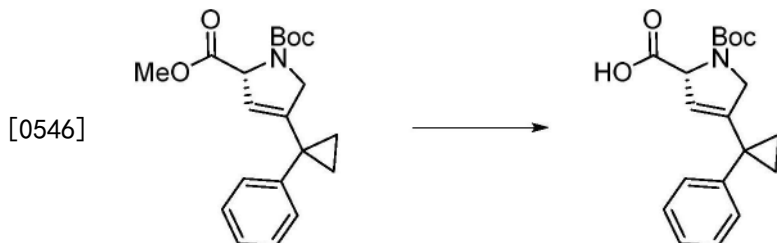
[0541] N-(1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-2-甲酰胺由(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)脞基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(m-甲苯基)吡咯烷-1-甲酸酯的非对映异构体(在化合物I-13的程序的步骤12中制备)根据化合物I-13的程序合成。

[0542] 实施例14

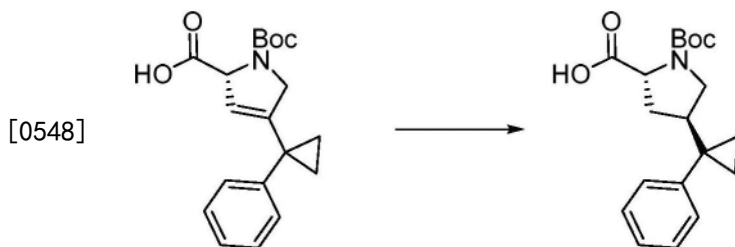
[0543] (2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(1-苯基环丙基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-8)的制备



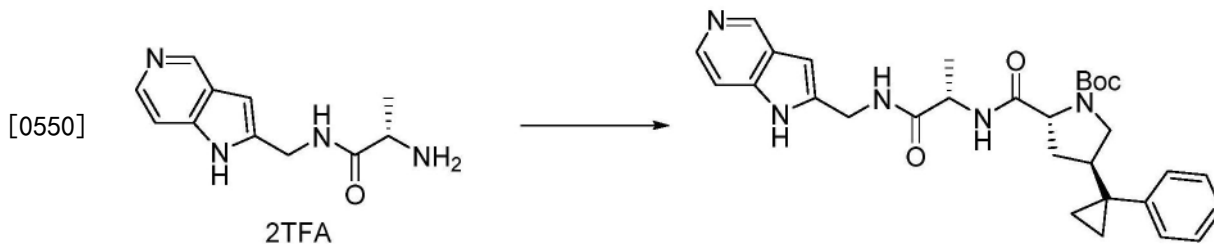
[0545] 步骤1:向(R)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(400mg,1.06mmol,根据化合物I-13步骤1的程序制备)在甲苯(20mL)和水(2mL)中的溶液中加入三氟(1-苯基环丙基)硼氢化钾(216mg,1mmol)、cataCXium®A Pd G3(30mg,0.05mmol)和Cs₂CO₃(652mg,2mmol)。通过将N₂鼓泡通过溶液10分钟使所得混合物脱气。在95℃搅拌2小时后,将反应混合物冷却至室温并通过硅藻土过滤除去催化剂并将溶液浓缩。残余物通过色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯-己烷),得到(R)-4-(1-苯基环丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(250mg,73%产率),为无色固体。



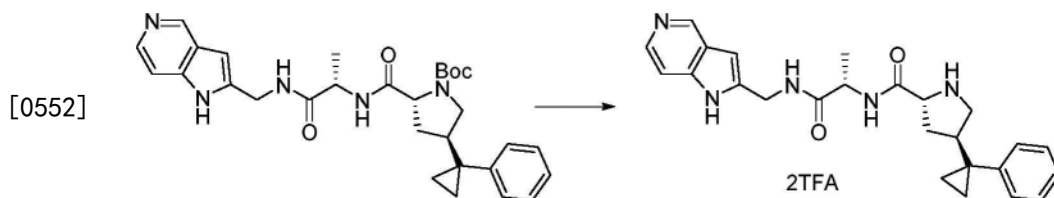
[0547] 步骤2:(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1-苯基环丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸(240mg,99%产率)由(R)-4-(1-苯基环丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(250mg,0.73mmol)根据化合物I-13步骤3的程序合成。



[0549] 步骤3:(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1-苯基环丙基)吡咯烷-2-甲酸(150mg,62%产率)由(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1-苯基环丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸(240mg,0.73mmol)根据化合物I-13步骤4的程序合成。



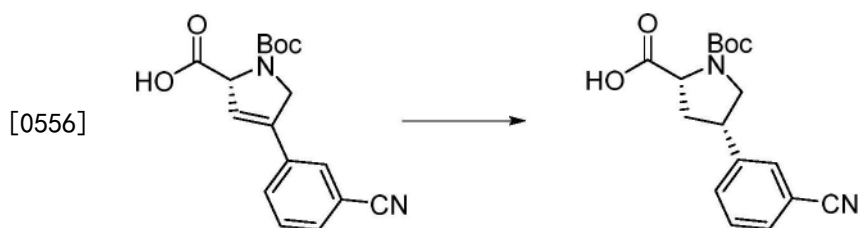
[0551] 步骤4:(2R,4R)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(1-苯基环丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(39mg,61%产率)由(S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯二-三氟乙酸盐(67mg,0.14mmol)和(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1-苯基环丙基)吡咯烷-2-甲酸(40mg,0.12mmol)根据化合物I-1的步骤1的程序合成,不同之处在于粗物质通过色谱法纯化(0-100% [5%7NNH₃/MeOH/CH₂Cl₂]-CH₂Cl₂)。



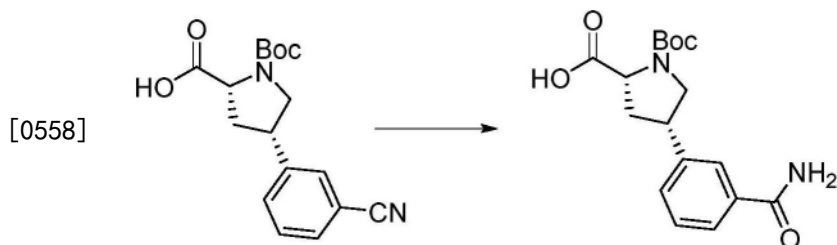
[0553] 步骤5: (2R,4R)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(1-苯基环丙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (39mg, 0.07mmol) 的脱保护根据化合物I-1步骤7的程序进行。

[0554] 实施例15

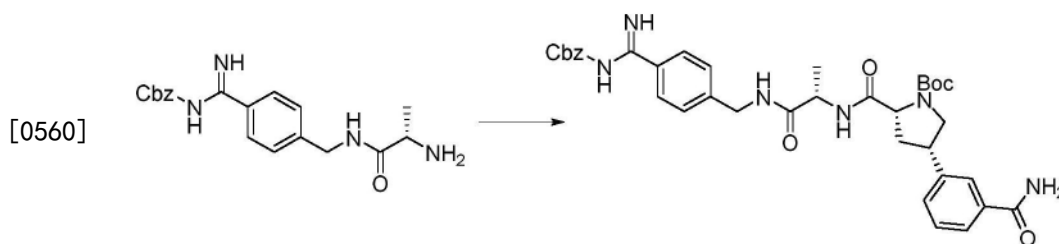
[0555] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氨基甲酰基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物I-15) 的制备



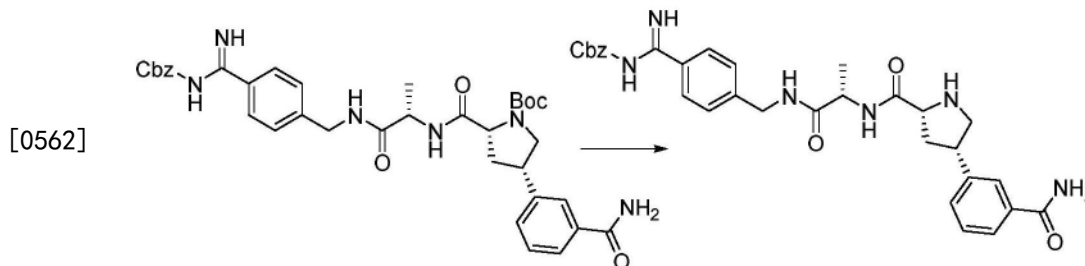
[0557] 步骤1: 粗品 (R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氰基苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸 (148mg, 0.47mmol, 根据化合物I-13步骤1-3的程序制备) 在MeOH中的溶液 (10mL, 0.05M) 用Ar气流脱气2分钟。添加10% Pd/C (10mg) 并抽真空1分钟。加入H₂气球并监测反应起始材料的消耗16小时。过滤除去催化剂, 蒸发溶液, 得到 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氰基苯基)吡咯烷-2-甲酸 (1.24g, 100% 产率)。



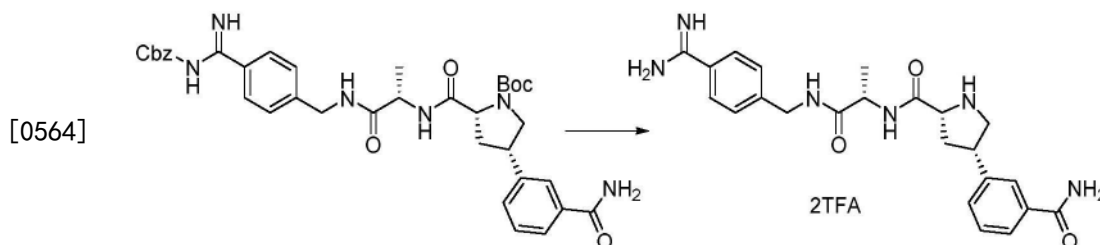
[0559] 步骤2: 向 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氰基苯基)吡咯烷-2-甲酸 (75mg, 0.24mmol) 在甲醇中的0℃溶液中加入30% H₂O₂ (0.08mL, 0.7mmol) 和1N NaOH (0.23mL) 在室温下搅拌4小时后, 通过在0℃加入饱和Na₂CO₃水溶液猝灭反应。混合物用乙酸乙酯洗涤, 有机层用饱和NaHCO₃水溶液洗涤, 使用10% KHSO₄将合并的水层调节至pH3-4。随后用乙酸乙酯和CH₂Cl₂反萃取水层。合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩。残余物通过色谱法纯化 (0-100% [5% 7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂]-CH₂Cl₂) 得到 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氨基甲酰基苄基)吡咯烷-2-甲酸 (25mg, 0.08mmol)。



[0561] 步骤3: (2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氨基甲酰基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (38mg, 78%产率) 由 (S)-((4-((2-氨基丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯 (35mg, 0.1mmol, 根据化合物I-13步骤5-11的程序制备) 和 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氨基甲酰基苯基)吡咯烷-2-甲酸 (25mg, 0.08mmol) 根据化合物I-13步骤12的程序制备。



[0563] 步骤4: (2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氨基甲酰基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (38mg, 0.06mmol) 的脱保护化合物I-13的步骤13的程序进行。



[0565] 步骤5: (2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氨基甲酰基苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (8mg, 0.01mmol) 的脱保护根据化合物I-13的步骤14的程序进行, 不同之处在于粗物质使用反向HPLC纯化。

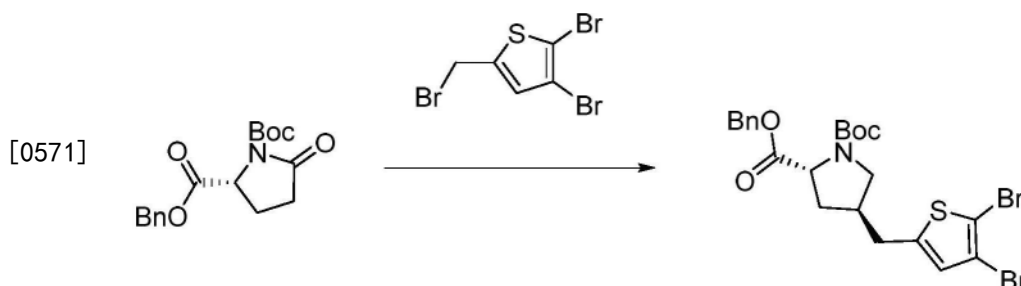
[0566] 实施例16

[0567] (2R,4R)-N-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐 (化合物I-16) 的制备

[0568] (2R,4R)-N-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-甲氧基苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-13的程序合成, 不同的是最终化合物被转化为盐酸盐。

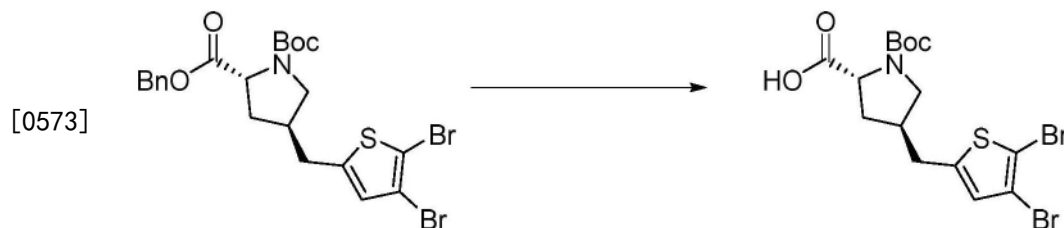
[0569] 实施例17

[0570] (2R,4R)-N-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4,5-二溴噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物I-17) 的制备

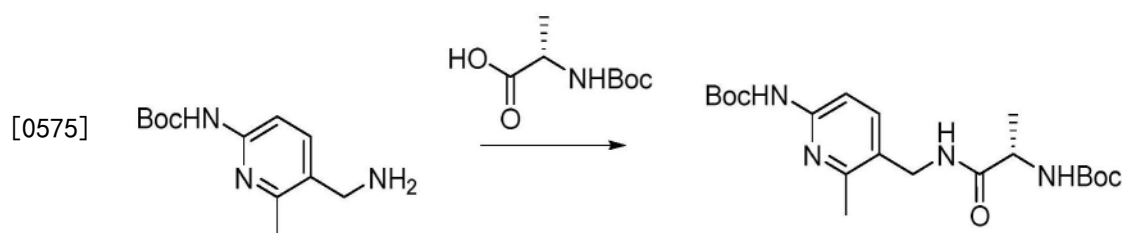


[0572] 步骤1: (2R,4R)-4-((4,5-二溴噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔

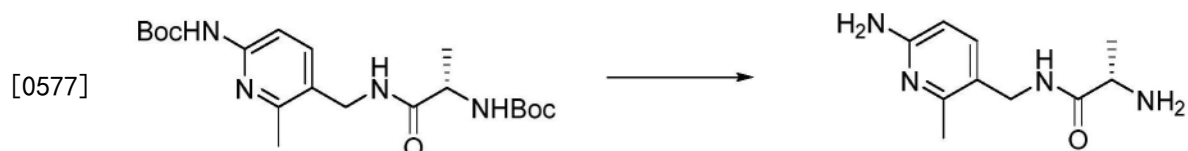
丁酯二-三氟乙酸盐根据化合物I-2步骤1-3的程序合成。



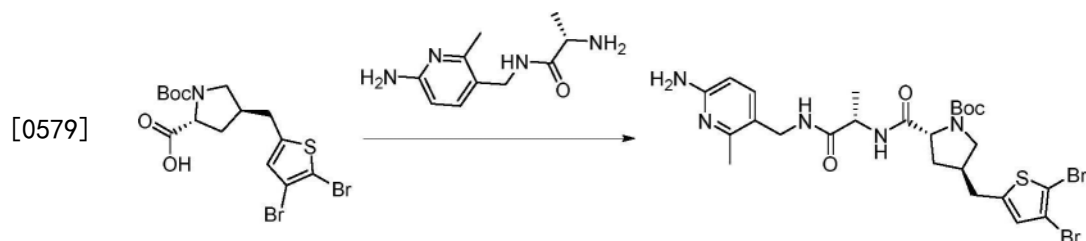
[0574] 第2步:向(2R,4R)-4-((4,5-二溴噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(87.6mg,0.157mmol)在THF(3.6mL)、MeOH(1.8mL)和水(1.8mL)中的溶液中添加氢氧化钾(56.7mg,2.37mmol)。将反应在室温搅拌16小时,用水稀释,并用乙酸乙酯洗涤。收集水层,用1M KHSO_4 溶液酸化至pH约3,并用乙酸乙酯萃取3次。合并有机层,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空过滤,减压蒸发,得到粗品(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-((4,5-二溴噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酸。



[0576] 步骤3:向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(3.4g,18.0mmol)在DCM(300mL)中的溶液加入NHS(2.3g,20.0mmol)和DCC(4.0g,19.4mmol)。在用 N_2 吹扫后,将反应在室温下搅拌45分钟并加入(5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯(4.7g,19.8mmol)。将反应在室温下搅拌16小时并在减压下蒸发至干。将粗品溶解在 CH_2Cl_2 中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化(0-10%MeOH- CH_2Cl_2)得到(S)-(1-(((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.4g,87%)。

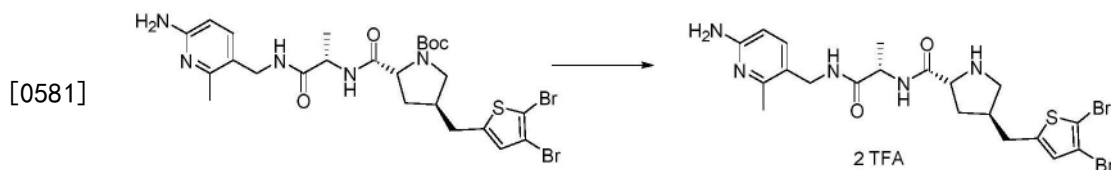


[0578] 步骤4:向(S)-(1-(((6-((叔丁氧基羰基)氨基)-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(6.4g,15.7mmol)在MeOH(30mL)中的溶液中加入HCl/MeOH溶液(ca.10M)。将反应在室温下搅拌16小时并在减压下蒸发至干。将粗品溶解在 CH_2Cl_2 中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化(0-10%7N NH_3 /MeOH- CH_2Cl_2)得到(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺(3.0g,92%产率)。



[0580] 步骤5:(2R,4R)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基酰基)-4-((4,5-二溴噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯根据化合物

I-17的步骤3的程序合成。



[0582] 步骤6: (2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4,5-二溴噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺的脱保护根据化合物I-1的步骤7的程序合成。

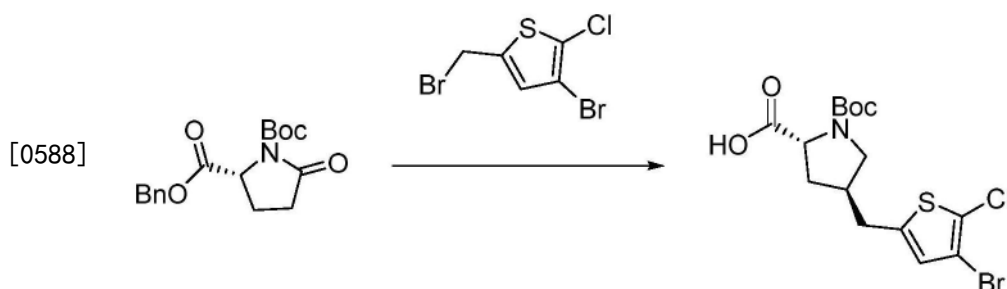
[0583] 实施例18

[0584] (2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-18)的制备

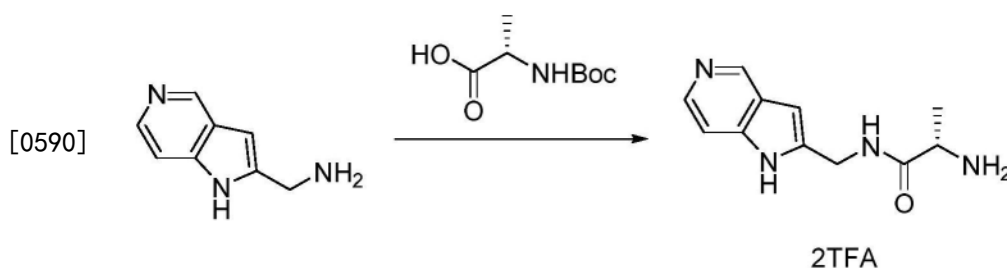
[0585] (2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-17步骤1-6的程序合成。

[0586] 实施例19

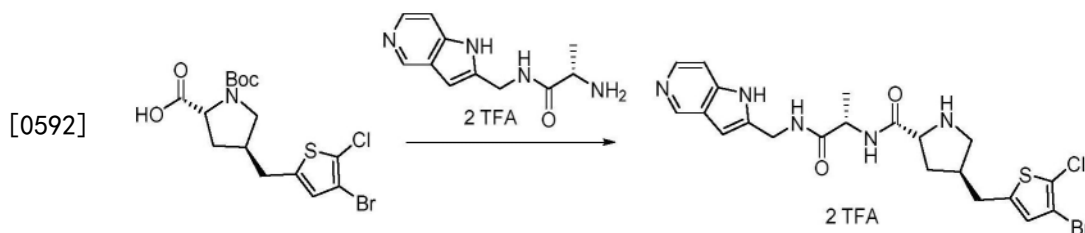
[0587] (2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4-溴-5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-21)的制备



[0589] 步骤1: (2R,4R)-4-((4-溴-5-氯噻吩-2-基)甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸根据化合物I-17步骤1-2的程序合成。



[0591] 步骤2: (S)-N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-氨基丙酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-2步骤5-6的程序合成。



[0593] 步骤3: (2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4-溴-5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-1步骤6-7的程序合成,不同的是使用反相HPLC纯化最终产物。

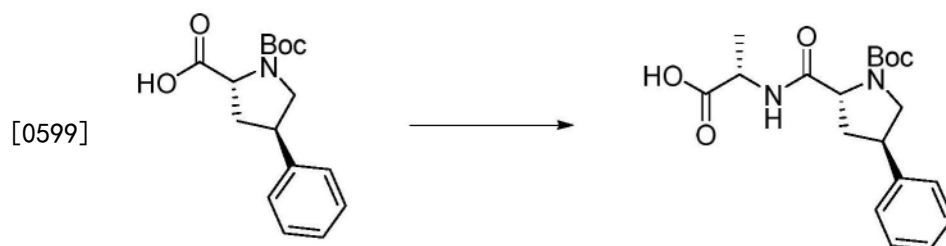
[0594] 实施例20

[0595] (2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-22)的制备

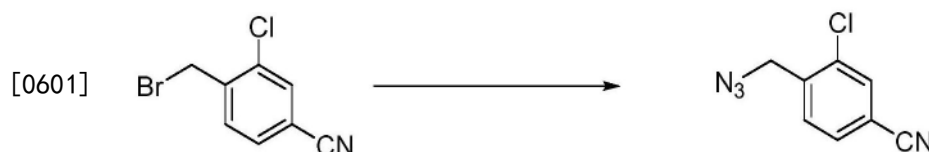
[0596] (2R,4R)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-21步骤1-3的程序合成。

[0597] 实施例21

[0598] (2R,4R)-N-((S)-1-((4-脒基-2-氯苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-24)的制备



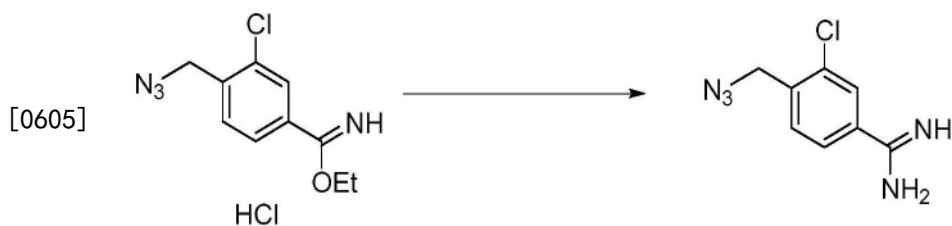
[0600] 步骤1: ((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸根据化合物I-1的步骤1-2的程序合成。



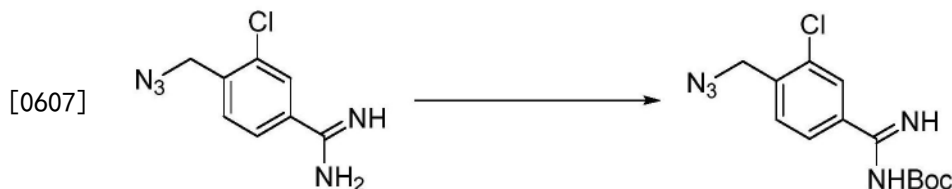
[0602] 步骤2: 向4-(溴甲基)-3-氯苄腈(4.08g, 17.7mmol)在DMF(28mL)中的溶液中加入NaN₃(2.3g, 35.4mmol)。将反应置于N₂下,在室温下搅拌过夜,并用水猝灭。混合物用乙酸乙酯萃取3次。合并有机层,用水洗涤3次,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空过滤,减压蒸发。将粗品溶解在CH₂Cl₂中并吸附在硅胶上。通过色谱法(0-40%乙酸乙酯-己烷)纯化得到4-(叠氮基甲基)-3-氯苄腈(3.61g, 93%产率)。



[0604] 步骤3: 将4-(叠氮基甲基)-3-氯苄腈(3.88g, 20.2mmol)在EtOH(100mL)中的溶液置于Ar下并在0℃下用HCl气体鼓泡45分钟。将反应升温至室温并搅拌5.5小时。减压除去挥发物,得到粗品4-(叠氮基甲基)-3-氯苄甲亚胺酸乙酯盐酸盐,将其用于下一步骤。



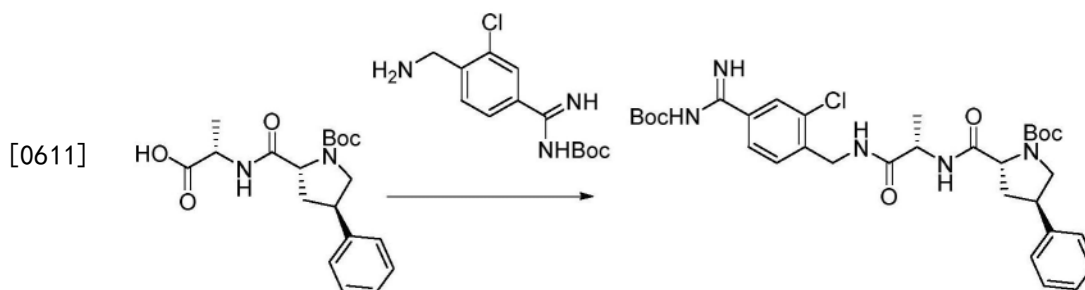
[0606] 步骤4:将粗品4-(叠氮基甲基)-3-氯苯甲亚胺酸乙酯盐酸盐在EtOH(75mL)中的混合物置于氩气下并在0°C下用NH₃气体鼓泡10分钟。将溶液升温至室温并搅拌过夜。减压除去挥发物,得到粗品4-(叠氮基甲基)-3-氯苯甲亚胺酰胺,将其用于下一步骤。



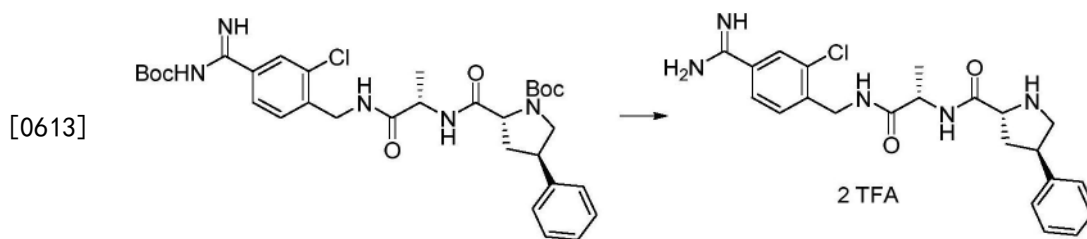
[0608] 步骤5:向粗品4-(叠氮基甲基)-3-氯苯甲亚胺酰胺在THF(50mL)和乙腈(25mL)中的溶液中加入DIEA(7.5mL,43.1mmol)和Boc₂O(4.7g,21.5mmol)。将反应置于N₂下并在室温下搅拌过夜并浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯中。有机层用10%KHSO₄洗涤2次,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空过滤,减压蒸发。将粗品溶解在CH₂Cl₂中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化(0-100%乙酸乙酯-己烷),得到((4-(叠氮基甲基)-3-氯苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(5.5g,88%产率,3步)。



[0610] 步骤6:向((4-(叠氮基甲基)-3-氯苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(534mg,1.72mmol)在THF(6mL)和水(0.69mL)中的溶液中加入PPh₃(676mg,2.58mmol)。将反应在室温搅拌过夜,用1M KHSO₄(40mL)猝灭,并用水洗涤3次。弃去醚层。通过添加5M NaOH溶液将水层的pH调节至12。碱性水层用乙酸乙酯萃取3次。合并有机层,用盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,真空过滤,减压蒸发。将粗品溶解在CH₂Cl₂中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化(0-10%7N NH₃/MeOH-CH₂Cl₂)得到((4-(氨基甲基)-3-氯苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(309mg,63%产率)。



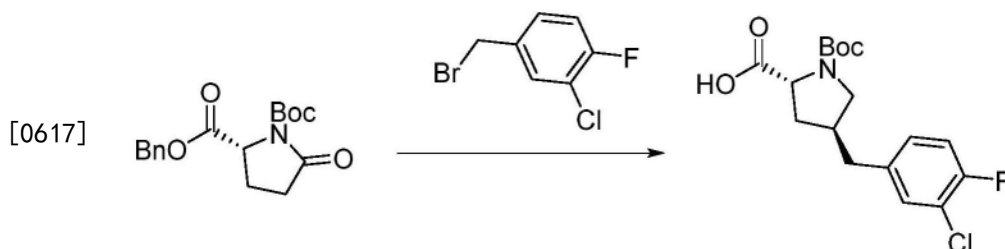
[0612] 步骤7:(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(叔丁氧基羰基)脒基)-2-氯苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯根据化合物I-17的步骤3的程序合成。



[0614] 步骤8:向(2R,4R)-2-(((S)-1-((4-(N-(叔丁氧基羰基)脒基)-2-氯苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(29.2mg,0.0442mmol)在DCM(1mL)中的溶液中在室温下加入TES(50μL)。将反应置于N₂下并冷却至0°C。添加TFA(0.5mL)并将反应升温至室温并搅拌过夜。减压蒸发挥发物。残余物通过反相HPLC纯化,得到(2R,4R)-N-((S)-1-((4-脒基-2-氯苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(11mg,37%产率)。

[0615] 实施例22

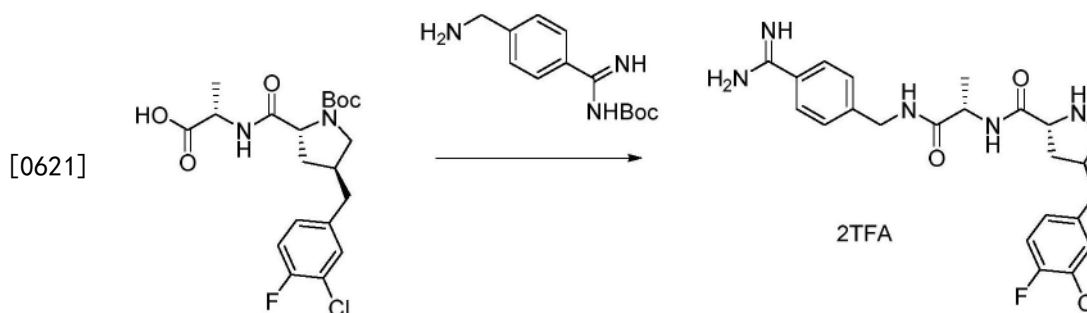
[0616] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-23)的制备



[0618] 步骤1:(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酸根据化合物I-17步骤1-2的程序合成。



[0620] 步骤2:((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸叔丁酯根据化合物I-24的步骤2-6的程序合成



[0622] 步骤3:(2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺根据化合物I-24步骤7-8的程序合成。

[0623] 实施例23

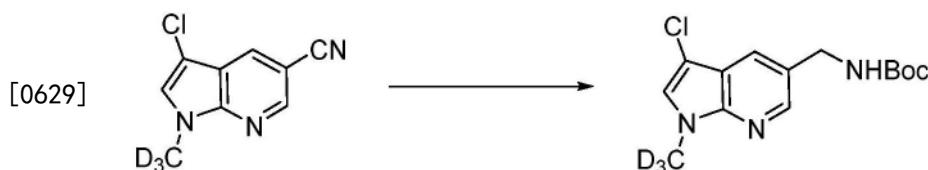
[0624] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((3-氯-1-(甲基-d3)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(化合物I-45)的制备



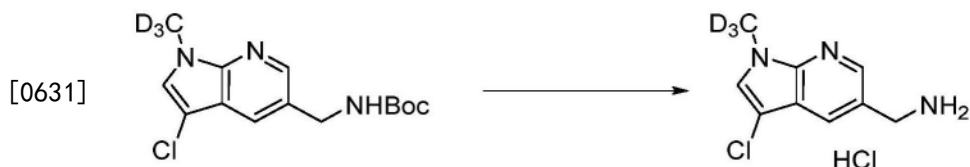
[0626] 步骤1: 在氩气下向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(1.04g, 7.24mmol) 在无水DMF (14mL) 中的溶液中加入NCS (1.06g, 6.9mmol)。将混合物在55℃加热2.5小时, 冷却至室温, 然后用H₂O稀释直到最终体积为~90mL。将混合物冷却并通过过滤分离固体, 用H₂O冲洗并在真空烘箱中(在室温下)干燥, 得到3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(1.2g, 93%产率)。



[0628] 步骤2: 在Ar下将3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(215mg, 1.21mmol) 在无水DMF (7mL) 中的溶液加入NaH (60%, 在油中; 538mg, 13.4mmol) 在无水DMF (2mL) 中冰冷的悬浮液中。在室温下搅拌30分钟后, 将混合物在冰浴上冷却并在5分钟内加入碘甲烷-d₃ (0.22ml, 3.5mmol)。将混合物缓慢升温至室温, 搅拌3小时, 然后在冰浴上冷却。反应用H₂O猝灭, 然后加入乙酸乙酯。分离各层。水层用乙酸乙酯萃取, 合并的有机物用盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄) 并真空浓缩。通过色谱法纯化(10-35%乙酸乙酯-己烷) 得到3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(226mg, 97%产率)。



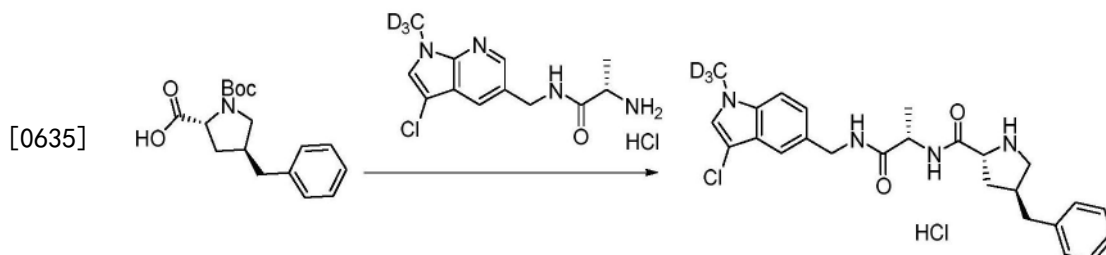
[0630] 步骤3: 向3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.50g, 2.8mmol) 在MeOH (75mL) 中的悬浮液中加入二碳酸二叔丁酯(1.29g, 5.9mmol) 和CoCl₂·6H₂O(0.36g, 1.5mmol)。在20分钟内分4份加入NaBH₄(0.37g, 9.8mmol)。将混合物搅拌2小时, 然后加入额外的NaBH₄(0.21g, 5.6mmol) 并搅拌过夜。将反应用0.5M KHSO₄酸化直到pH为中性。在真空下除去挥发物, 然后用10%MeOH-CH₂Cl₂萃取水性混合物两次。将水层重新调节至中性pH并用10%MeOH-CH₂Cl₂萃取。在真空下浓缩合并的有机物以除去所有挥发物和H₂O。通过色谱法纯化(两次运行: 用0-5%MeOH-CH₂Cl₂然后用0-25%丙酮-CH₂Cl₂) 得到((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(307mg, 39%产率)。



[0632] 步骤4: 向((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸酯(305mg, 1.08mmol) 在MeOH (6mL) 中的悬浮液中加入3M HCl-环戊基甲基醚(CPME; 9mL)。将所得溶液搅拌2.5小时, 然后加入另外的3M HCl-CPME (5mL)。搅拌45分钟后, 将溶液真空浓缩。将残余物溶解在甲醇中并真空浓缩。将固体悬浮在MeOH-Et₂O中, 过滤收集固体并风干, 得到(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺盐酸盐(285mg, quant.)。



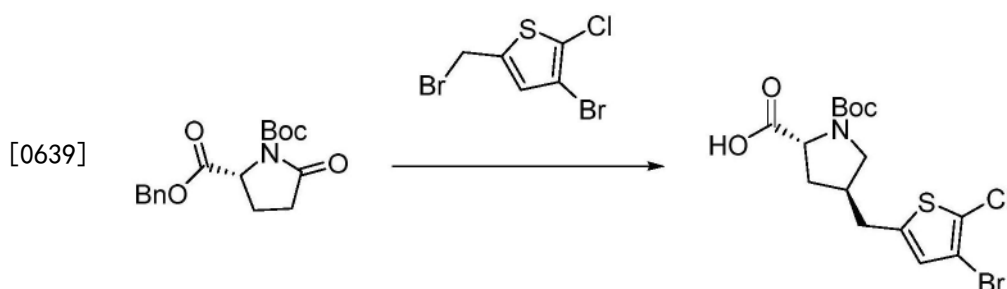
[0634] 步骤5: (S)-2-氨基-N-((3-氯-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)丙酰胺盐酸盐根据化合物I-44步骤4-5的程序合成。



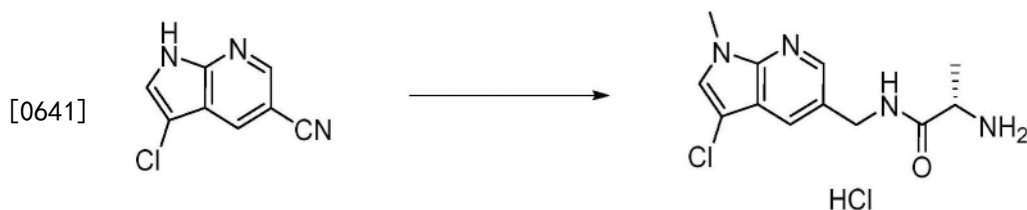
[0636] 步骤6: (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((3-氯-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐根据化合物I-44步骤6-7的程序合成。

[0637] 实施例24

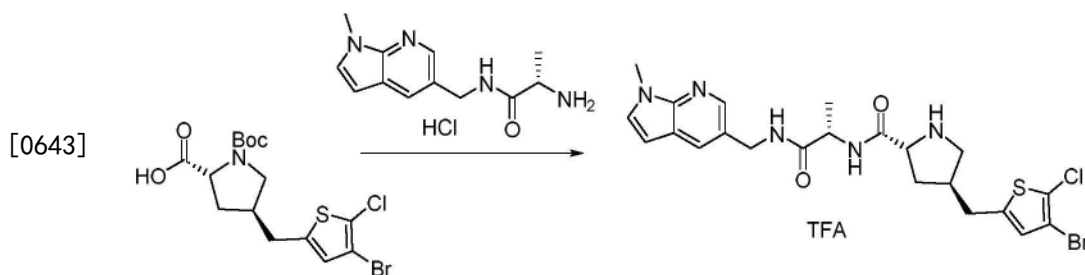
[0638] (2R,4R)-4-((4-溴-5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-19)的制备



[0640] 步骤1: (2R,4R)-4-((4-溴-5-氯噻吩-2-基)甲基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸根据化合物I-17步骤1-2的程序合成。



[0642] 步骤2: (S)-2-氨基-N-((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)丙酰胺根据化合物I-45步骤1-4的程序合成。



[0644] 步骤3: (2R,4R)-4-((4-溴-5-氯噻吩-2-基)甲基)-N-((S)-1-(((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐根据化合物I-1的步骤6-7的程序合成,不同的是使用反相HPLC纯化最终产物。

[0645] 实施例25

[0646] (2R,4R)-4-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)-N-((S)-1-(((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-20)的制备

[0647] (2R,4R)-4-((4,5-二氯噻吩-2-基)甲基)-N-((S)-1-(((1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐根据化合物I-19步骤1-3的程序合成。

[0648] 实施例26

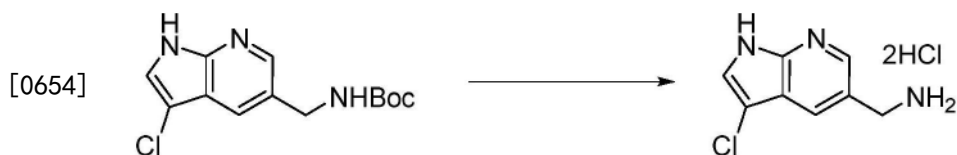
[0649] (2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-25)的制备



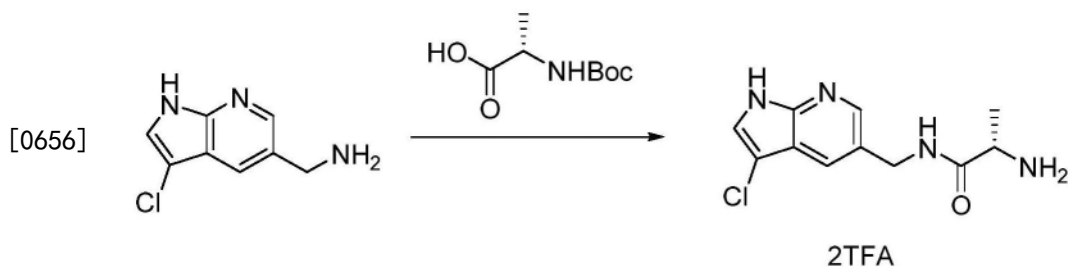
[0651] 步骤1:在氩气下向1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(1.04g,7.24mmol)在无水DMF(14mL)中的溶液中加入N-氯代琥珀酰亚胺(1.06g,6.9mmol)。将混合物在55℃加热2.5小时,冷却至室温,然后用H₂O稀释直到最终体积为~90mL。将混合物冷却并通过过滤分离固体,用H₂O冲洗并在真空烘箱中(在室温下)干燥,得到3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(1.2g,93%产率)。



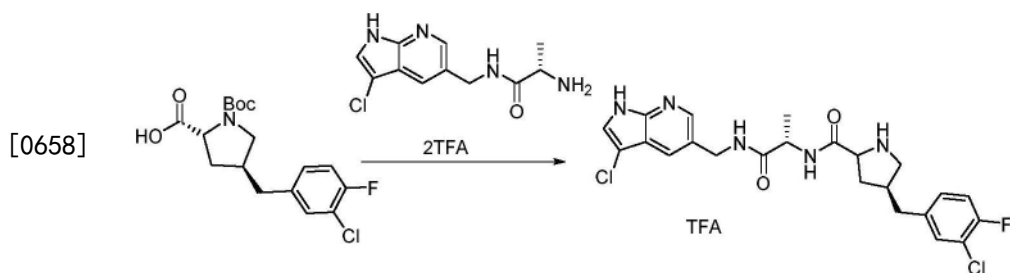
[0653] 步骤2:向3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(0.50g,2.8mmol)在MeOH(75mL)中的悬浮液中加入二碳酸二叔丁酯(1.29g,5.9mmol)和CoCl₂·6H₂O(0.36g,1.5mmol)。在20分钟内分4份加入NaBH₄(0.37g,9.8mmol)。将混合物搅拌2小时,然后加入额外的NaBH₄(0.21g,5.6mmol)并搅拌过夜。将反应用0.5M KHSO₄酸化直到pH为中性。减压除去挥发物,然后将水性混合物用10%MeOH-CH₂Cl₂萃取两次。将水层重新调节至中性pH并用10%MeOH-CH₂Cl₂萃取。在减压下浓缩合并的有机物以除去所有挥发物和H₂O。通过色谱法纯化(两次运行:用0-5%MeOH-CH₂Cl₂然后用0-25%丙酮-CH₂Cl₂)得到((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(307mg,39%产率)。



[0655] 步骤3: 向((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(305mg, 1.08mmol)在MeOH(6mL)中的悬浮液中添加3M HCl-CPME(9mL)。将所得溶液搅拌2.5小时,然后加入另外的3M HCl-CPME(5mL)。搅拌45分钟后,减压浓缩溶液。将残余物溶解在MeOH中并减压浓缩。将固体悬浮在MeOH-Et₂O中,过滤收集固体并风干,得到(3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺二盐酸盐(285mg, quant. 产率)。



[0657] 步骤4: (S)-2-氨基-N-((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)丙酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-2步骤5-6的程序合成,



[0659] 步骤5: (4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐根据化合物I-1步骤6-7的程序合成。

[0660] 实施例27

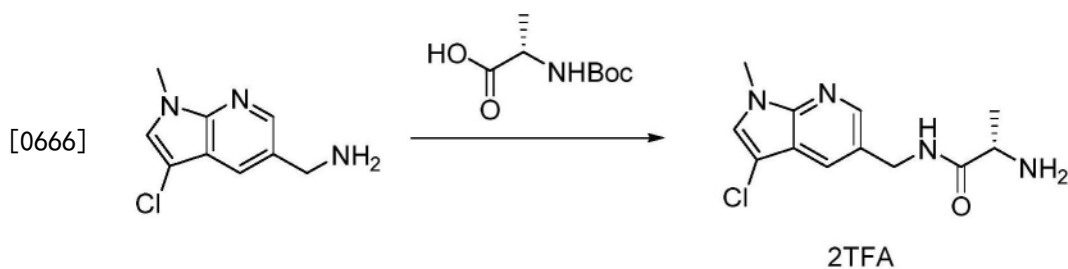
[0661] (2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)-1-乙基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物I-26)的制备



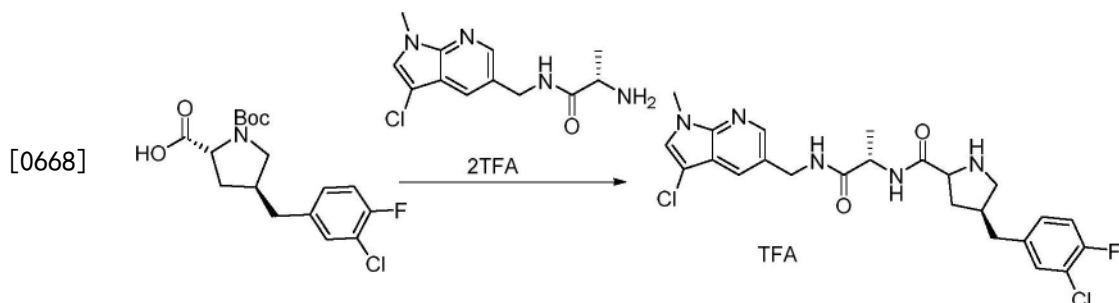
[0663] 步骤1: 将3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(215mg, 1.21mmol, 根据化合物I-61的程序制备)在无水DMF(7mL)中的溶液在Ar下加入NaH(60%, 在油中, 538mg, 13.4mmol)在无水DMF(2mL)中的冰冷的悬浮液中。在室温下搅拌30分钟后,将混合物在冰浴上冷却并在5分钟内加入碘甲烷(0.22μl, 3.5mmol)。将混合物缓慢升温至室温,搅拌3小时,然后在冰浴上冷却。反应用H₂O猝灭,然后加入乙酸乙酯。分离各层。水层用乙酸乙酯萃取,合并的有机物用盐水洗涤,用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。通过色谱法纯化(10-35%乙酸乙酯-己烷)得到3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈(226mg, 97%产率)。



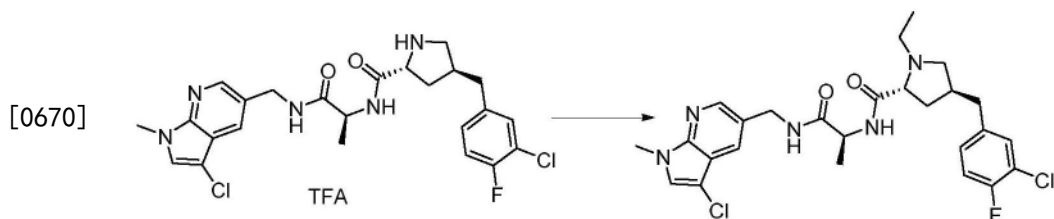
[0665] 步骤2-3: 3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-甲腈使用化合物I-25步骤2-3所述的两步程序还原得到(3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺二盐酸盐(75mg, 54%, 两步)。



[0667] 步骤4: (S)-2-氨基-N-((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)丙酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-2步骤5-6的程序合成。



[0669] 步骤5: (4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐根据化合物I-1步骤6-7的程序合成。



[0671] 步骤6: 向(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(35mg, 0.048mmol)在DCM(1mL)和Et₃N(0.1mL)中的搅拌溶液在氩气氛下加入溴乙烷(0.017ml, 0.24mmol)。在室温下搅拌18小时后,将反应混合物浓缩并在胺柱上使用100%乙酸乙酯作为流动相进行纯化,得到(2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)-1-乙基吡咯烷-2-甲酰胺(12mg, 47%)。

[0672] 实施例28

[0673] (2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代

丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)-1-乙基吡咯烷-2-甲酰胺(化合物I-27)的制备

[0674] (2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)-1-乙基吡咯烷-2-甲酰胺根据化合物I-26的程序合成。

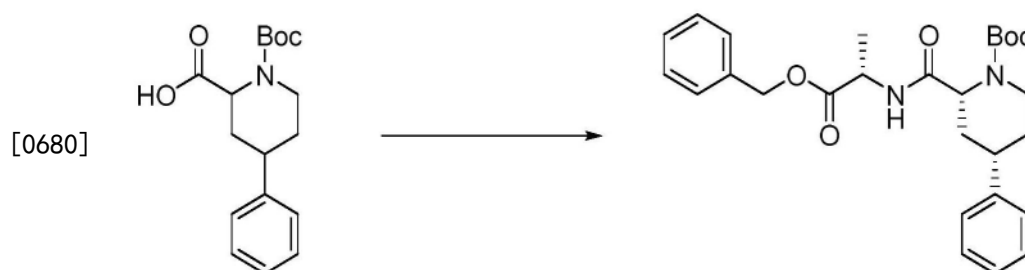
[0675] 实施例29

[0676] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-30)的制备

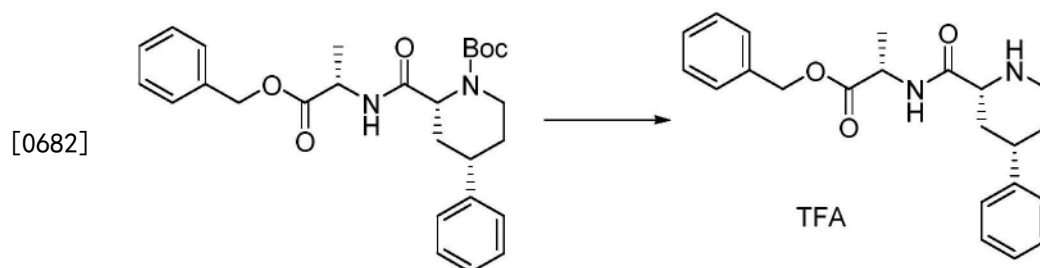
[0677] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐根据化合物I-10的程序使用市售的(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲胺合成。

[0678] 实施例30

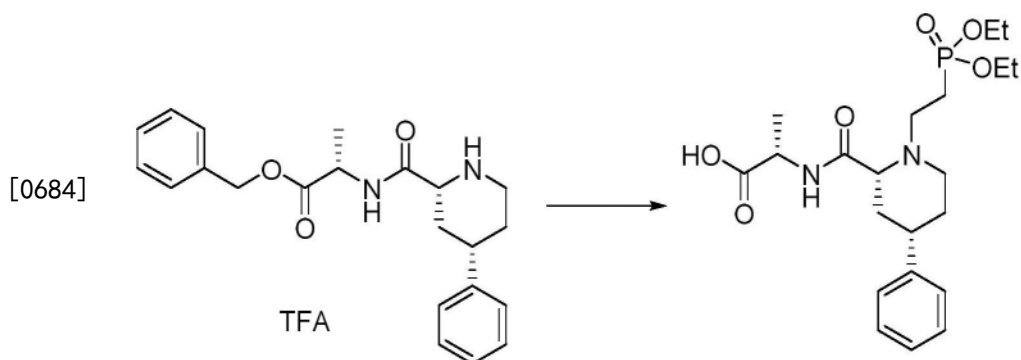
[0679] (2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基哌啶-1-基)乙基)膦酸二-三氟乙酸盐(化合物I-39)的制备



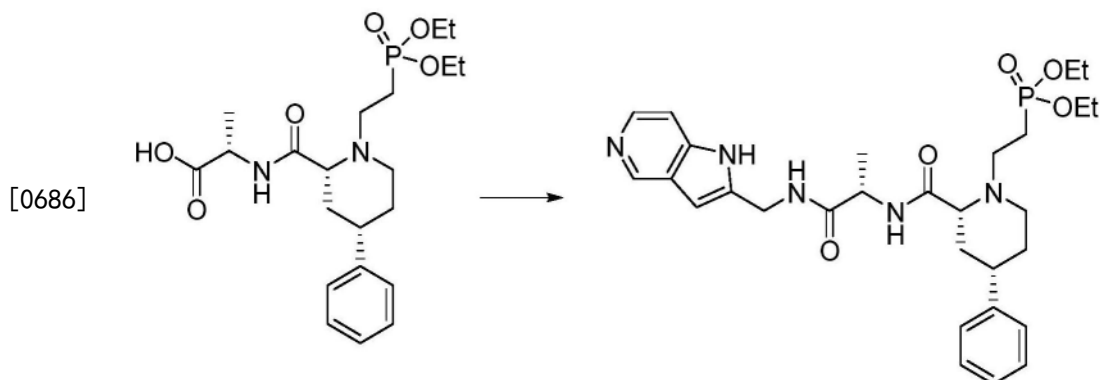
[0681] 步骤1:向(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苄基哌啶-2-甲酸(4.5g,14.7mmol)在DMF中的溶液(35mL,0.42M)中加入HOBt(2.2g,16.2mmol)、DIEA(3mL)和EDC(3.1g,16.2mmol)。在室温下搅拌30分钟后,加入苄基L-丙氨酸盐酸盐(3.5g,16.2mmol)并搅拌16小时。反应混合物在真空下浓缩,残余物用乙酸乙酯和10%KHSO₄溶液分配。分离有机层并用H₂O和饱和NaHCO₃水溶液洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。通过色谱法纯化残余物(0-20%乙酸乙酯-己烷;从柱中洗脱的第3种UV活性物质)得到(2R,4S)-2-(((S)-1-(苄氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.59g,34%产率)。



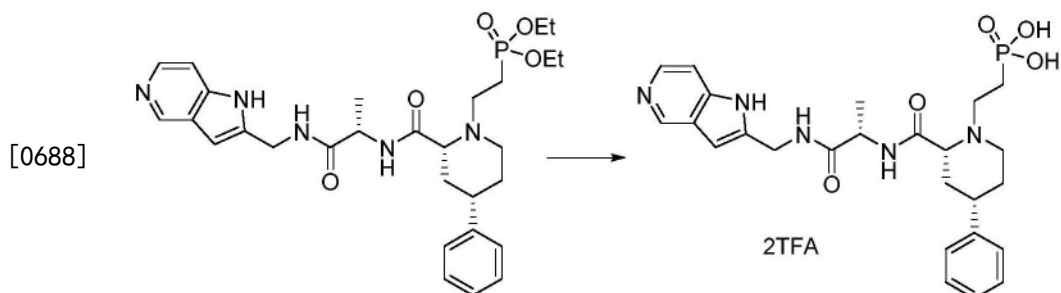
[0683] 步骤2:向(2R,4S)-2-(((S)-1-(苄氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,0.43mmol)在DCM(2mL)中的搅拌溶液中添加TFA(1mL)并在室温下搅拌1小时。将反应在真空下浓缩,得到((2R,4S)-4-苄基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸苄酯三氟乙酸盐(201mg,100%产率)。



[0685] 步骤3:向溶解在DMF (2mL) 中的 (2R,4S)-4-苯基哌啶-2-羧基)-L-丙氨酸酯三氟乙酸盐 (70mg, 0.15mmol) 中加入 K_2CO_3 (100mg, 0.72mmol) 并搅拌30分钟。向上述混合物中加入(2-溴乙基)磷酸二乙酯 (0.2mL) 并在50℃搅拌2小时。通过LCMS监测反应。将粗反应混合物用水猝灭并用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。将粗品溶解在MeOH中并在氩气下加入10% Pd/C (7mg)。将反应在 H_2 气氛下搅拌1小时。粗反应混合物经硅藻土过滤,用甲醇洗涤并真空浓缩,得到((2R,4S)-1-(2-(二乙氧基磷酰基)乙基)-4-苯基哌啶-2-羧基)-L-丙氨酸。粗物质不经进一步纯化即用于下一步反应。



[0687] 步骤4:向(2R,4S)-1-(2-(二乙氧基磷酰基)乙基)-4-苯基哌啶-2-羧基)-L-丙氨酸 (50mg, 0.11mmol) 在DCM (5mL) 中的搅拌溶液中加入NHS (13mg, 0.11mmol) 直至溶解。加入DCC (23mg, 0.11mmol) 并搅拌1小时,然后加入1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基胺 (32mg, 0.22mmol) 并超声处理并在室温下搅拌过夜。过滤溶液并蒸发至干。胺柱上的快速色谱得到(2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙基)磷酸二乙酯 (70mg, 82%产率, 2步), 为白色固体。

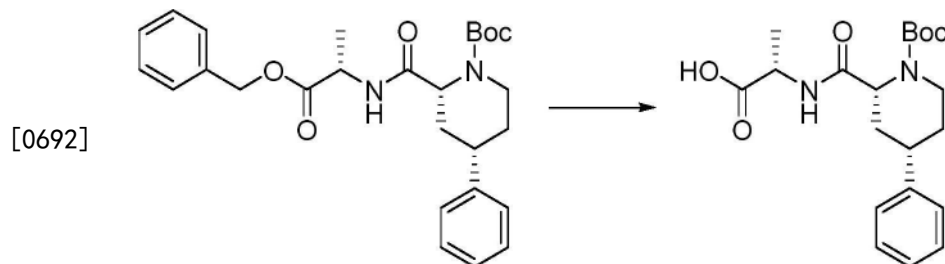


[0689] 步骤5:向(2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙基)磷酸二乙酯 (70mg, 0.12mmol)

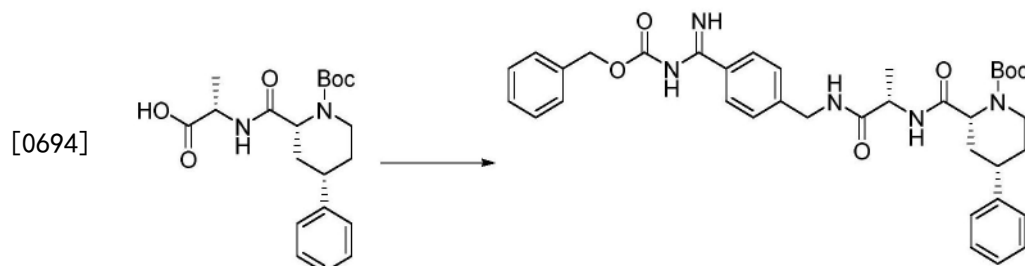
在DCM中的搅拌溶液中加入TMSBr (1mL) 并在40℃下搅拌3小时。通过TLC监测反应,然后在0℃用MeOH (2mL) 缓慢猝灭。在真空下蒸发溶剂并重新悬浮在MeOH中并通过HPLC纯化,得到(2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙基)膦酸二-三氟乙酸盐 (71mg, 80%产率), 为白色固体。

[0690] 实施例31

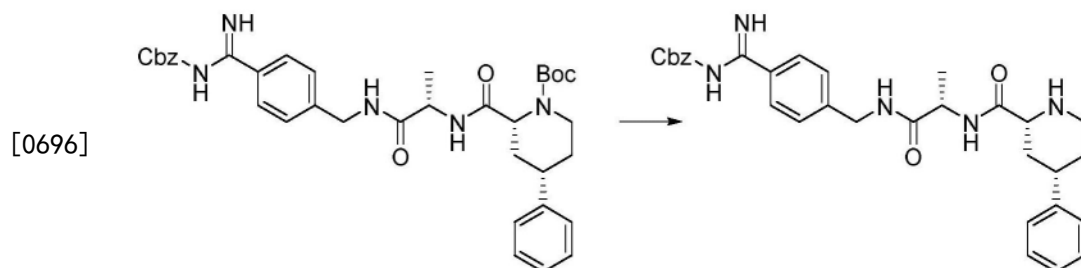
[0691] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯(化合物I-31)的制备



[0693] 步骤1: (2R,4S)-2-(((S)-1-(苄氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (2.59g, 5.54mmol) (根据化合物I-39步骤1的程序制备) 的溶液用氩气流脱气2分钟。加入10%Pd/C (130mg) 并抽真空1分钟。加入H₂气球并监测反应起始材料的消耗1.5小时。过滤除去催化剂,蒸发溶液,得到((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸 (1.8g, 86%)。

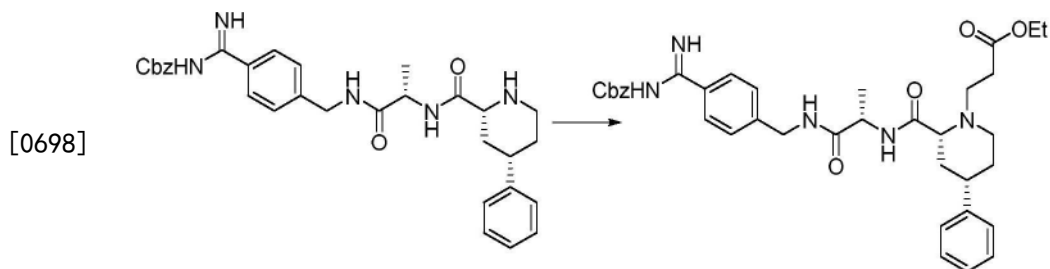


[0695] 步骤2: 向(2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.53mmol) 在DCM中的搅拌溶液中加入DCC (109mg, 0.53mmol)、NHS (61mg, 0.53mmol) 并在室温下搅拌30分钟。将(4-(氨基甲基)苄基)(亚氨基)甲基氨基甲酸苄酯盐酸盐 (170mg, 0.53mmol) 悬浮于饱和NaHCO₃溶液中,添加到反应混合物中并在室温下搅拌30分钟。将反应混合物用水稀释并用DCM (3×20mL) 萃取。粗品使用快速色谱法 (100%乙酸乙酯) 纯化,得到(2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (180mg, 53%产率), 为白色固体。

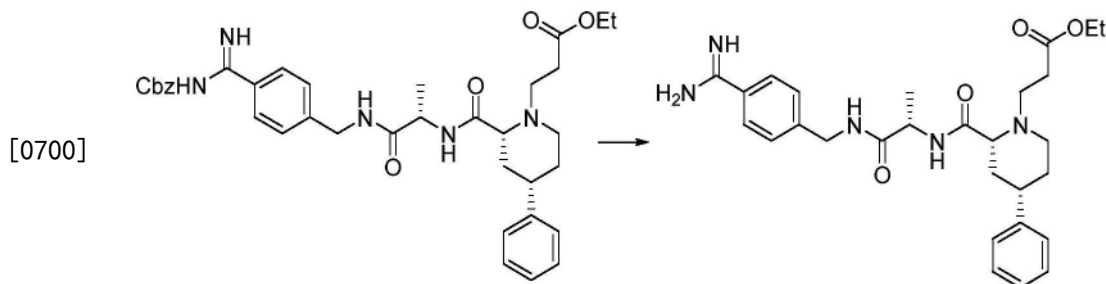


[0697] 步骤3: 向(2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代

丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸酯(180mg,0.28mmol)在DCM(5mL)中的搅拌溶液中加入TFA(0.5mL)并在室温下搅拌30分钟。将溶液浓缩并用于下一步反应而没有进一步纯化。



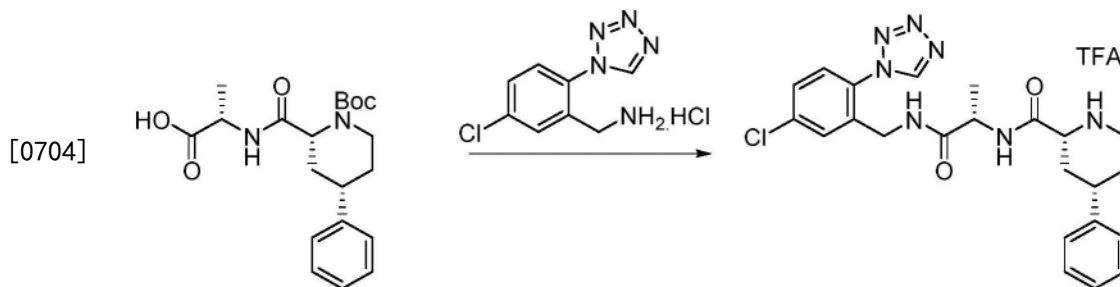
[0699] 步骤4:向(亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4S)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯三氟乙酸盐(100mg,0.14mmol)在DCM(2mL)和Et₃N(0.8mL)中的搅拌溶液在氩气氛下加入3-溴丙酸乙酯(0.2ml)。在室温下搅拌24小时后,将反应混合物浓缩并在胺柱上纯化,得到3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯(70mg,78%产率),为白色固体。



[0701] 步骤5:向3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯(55mg,0.085mmol)在MeOH(15mL)中的搅拌溶液中加入10%Pd/C(15mg)并在H₂下搅拌2小时。通过LCMS监测反应。通过硅藻土过滤反应混合物并用MeOH洗涤。将有机残余物浓缩以产生3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯(43mg,100%),为白色固体。

[0702] 实施例32

[0703] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯(化合物I-28)的制备



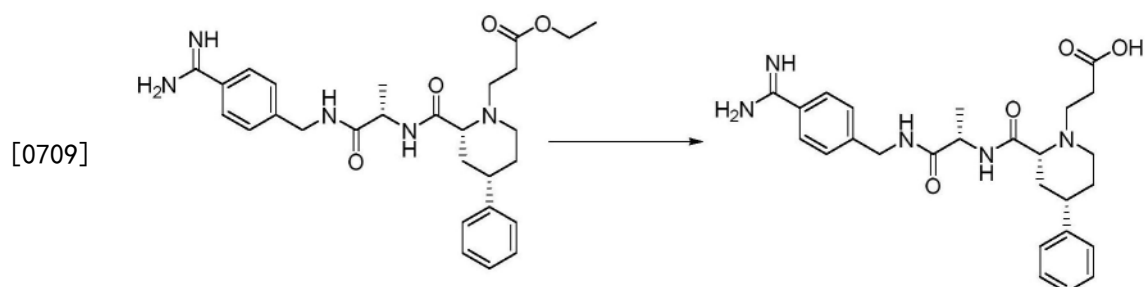
[0705] 步骤1:(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺根据合成化合物I-31的步骤2所述的程序使用市售的(5-氯-2-

(1H-四唑-1-基)苯基)甲胺盐酸盐和(2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(根据化合物I-31步骤1的程序合成)合成。

[0706] 步骤2:3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯根据化合物I-31的程序合成。

[0707] 实施例33

[0708] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸二-三氟乙酸盐(化合物I-32)的制备



[0710] 在室温下向3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯(20mg,0.04mmol,根据化合物I-31的程序制备)在THF(2mL)中的搅拌溶液中加入溶于2ml水中的LiOH(15mg)并在室温下搅拌18h。将反应混合物用TFA酸化并通过HPLC纯化,得到3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸二-三氟乙酸盐(15mg,53%产率),为白色固体。

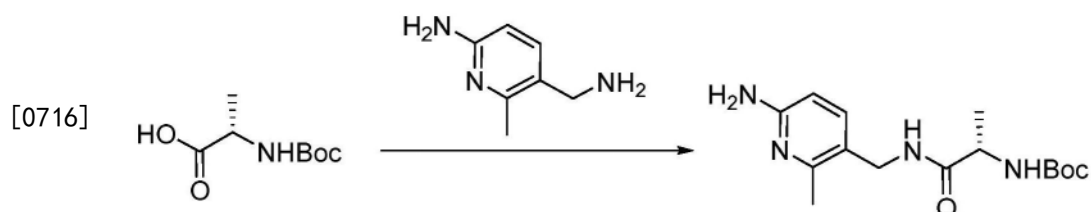
[0711] 实施例34

[0712] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸三氟乙酸盐(化合物I-29)的制备

[0713] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸三氟乙酸盐由化合物I-56使用合成化合物I-32的程序合成。

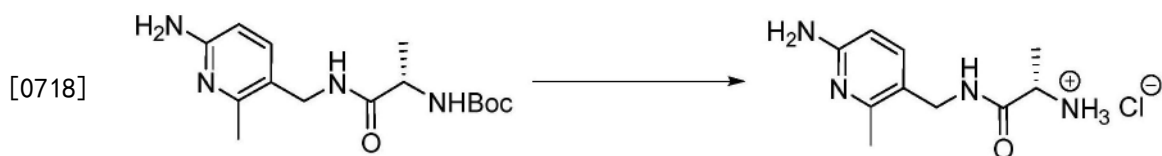
[0714] 实施例35

[0715] 2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-基)乙酸二-三氟乙酸盐(化合物I-33)的制备

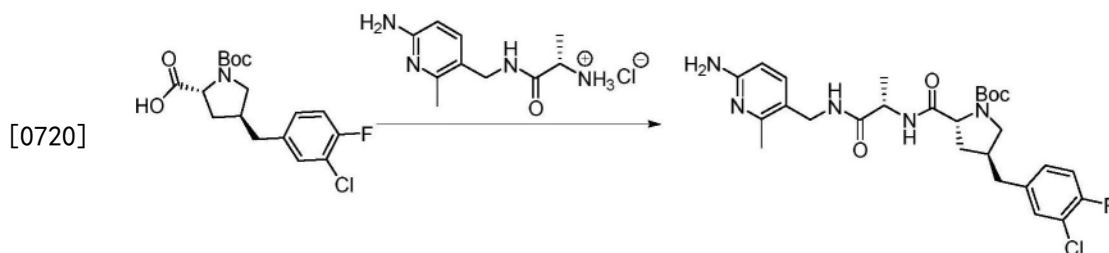


[0717] 步骤1:在室温下向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(1.96g,10.38mmol)在CH₂Cl₂(55mL)中的搅拌溶液中加入NHS(1.25g,10.89mmol)。向上述反应混合物中加入DCC(2.25g,10.9mmol)并将反应混合物搅拌1小时。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺添加到反应混合物中并超声处理5分钟。5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺完全溶解并在室温下搅拌1小时。将粗反应混合物过滤并减压浓缩。通过色谱法(MeOH/CH₂Cl₂)纯化粗反应混合物,得到(S)-

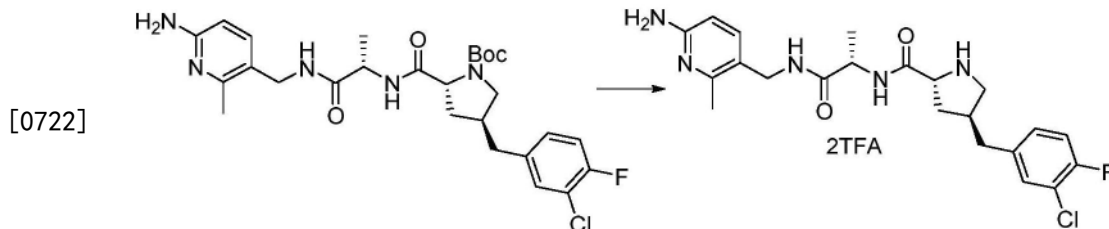
(1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g, 70%产率),为白色固体。



[0719] 步骤2:在室温下在搅拌下向(S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g, 7.62mmol)加入MeOH-HCl溶液(2M, 19mL)。搅拌1小时后,将溶液蒸发至干,加入MeOH(50mL)并蒸发至干以除去残留的HCl气体,得到(S)-2-氨基-N-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺)盐酸盐(1.60g, 90%产率),为灰白色固体(吸湿性)。



[0721] 步骤3: (2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯由(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酸(化合物I-2,步骤1-4)根据化合物I-17步骤3的程序合成。



[0723] 步骤4: (2R,4S)-N-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺)二-三氟乙酸盐根据化合物I-1步骤7的程序合成。

[0724] 步骤5: 2-(((2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-基)乙酸)二-三氟乙酸盐的合成根据化合物I-32的程序进行。

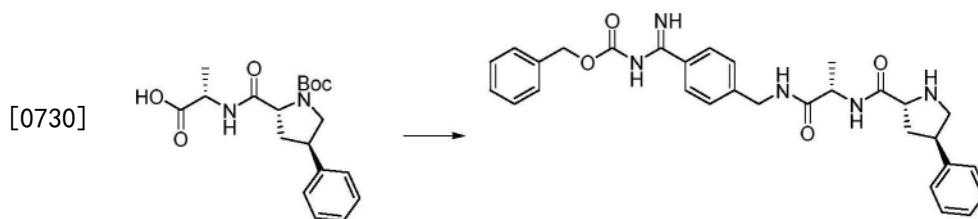
[0725] 实施例36

[0726] 2-(((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-咪基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基哌啶-1-基)乙酸)二-三氟乙酸盐(化合物I-34)的制备

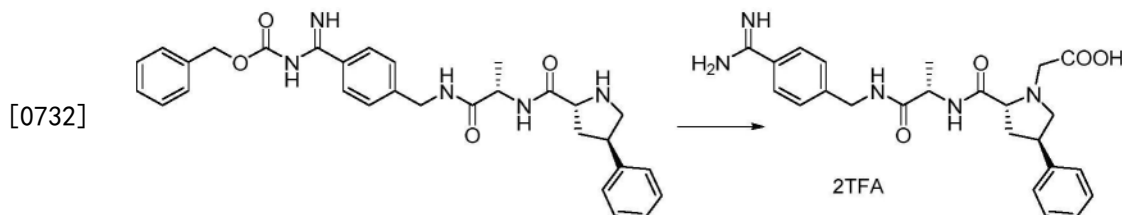
[0727] 2-(((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-咪基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基哌啶-1-基)乙酸)二-三氟乙酸盐的合成根据化合物I-32的程序进行。

[0728] 实施例37

[0729] 2-(((2R,4R)-2-(((S)-1-((4-咪基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苄基吡咯烷-1-基)乙酸)二-三氟乙酸盐(化合物I-35)的制备



[0731] 步骤1: (亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4R)-4-苯基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯三氟乙酸盐由((2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸(100mg, 0.27mmol, 根据化合物I-1步骤1-2的程序制备)根据化合物I-31步骤2-3的合成程序合成。



[0733] 步骤2: 2-((2R,4R)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基吡咯烷-1-基)乙酸二-三氟乙酸盐的合成根据化合物I-31步骤4和化合物I-32的程序进行。

[0734] 实施例38

[0735] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-基)丙酸二-三氟乙酸盐(化合物I-36)的制备

[0736] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-1-基)丙酸二-三氟乙酸盐的合成根据化合物I-32的程序,从化合物I-23所述的((4-(((S)-2-((2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯开始进行。

[0737] 实施例39

[0738] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-氟苄基)吡咯烷-1-基)丙酸二-三氟乙酸盐(化合物I-37)的制备

[0739] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-氟苄基)吡咯烷-1-基)丙酸二-三氟乙酸盐的合成根据化合物I-36的程序,从((4-(((S)-2-((2R,4S)-4-(3-氯-4-氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯开始进行。

[0740] 实施例40

[0741] (2-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙基)膦酸二-三氟乙酸盐(化合物I-38)的制备

[0742] (2-((2R,4S)-2-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙基)膦酸二-三氟乙酸盐的合成根据化合物I-32的程序进行,除了最后的脱保护步骤使用化合物I-39步骤5的程序进行。

[0743] 实施例41

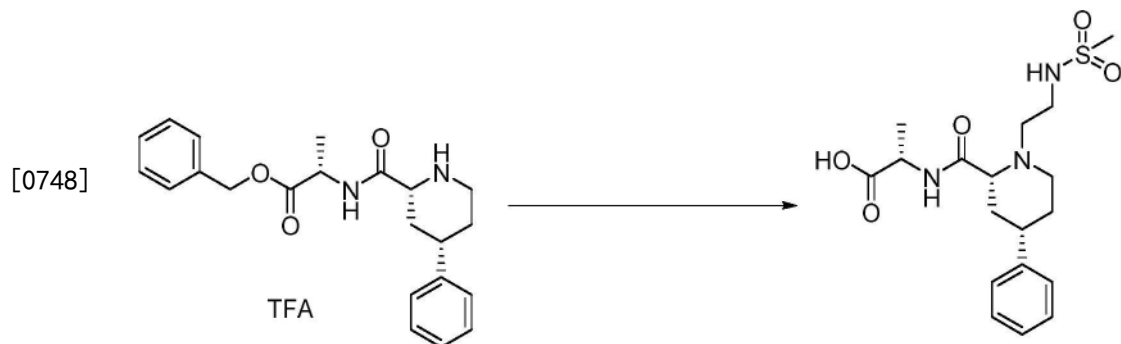
[0744] (3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-

基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙基)膦酸二-三氟乙酸盐(化合物I-40)的制备

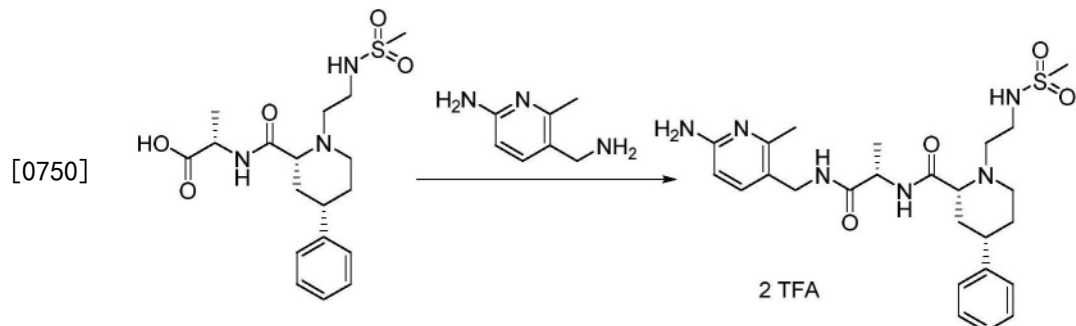
[0745] (3-((2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙基)膦酸三氟乙酸盐的合成根据化合物I-32的程序,从(2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺开始进行。使用化合物I-39步骤5的程序进行最后的脱保护步骤。

[0746] 实施例42

[0747] (2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-41)的制备



[0749] 步骤1: 向(2R,4S)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸酯三氟乙酸盐(154mg, 0.32mmol, 根据化合物I-39步骤1-2的程序制备)在DMF(2mL)中的溶液中加入 K_2CO_3 (200mg, 1.44mmol)。在室温搅拌30分钟后,加入N-(2-溴乙基)甲磺酰胺(130mg, 0.64mmol)并在70°C搅拌2小时。通过LCMS监测反应。将粗反应混合物用水猝灭并用乙酸乙酯(2×20mL)萃取并减压浓缩。粗物质不经进一步纯化即用于下一步反应。



[0751] 步骤2: 在室温搅拌下向((2R,4S)-1-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸(75mg, 0.19mmol)在DCM(15mL)中的搅拌的溶液中加入NHS(22mg, 0.19mmol)直至溶解。加入DCC(42mg, 0.19mmol)并搅拌1小时,然后在超声下加入5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(26mg, 0.19mmol)并在室温下搅拌过夜。过滤溶液并蒸发至干。通过反相HPLC色谱纯化,得到(2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(30mg, 18%产率, 2步),为白色固体。

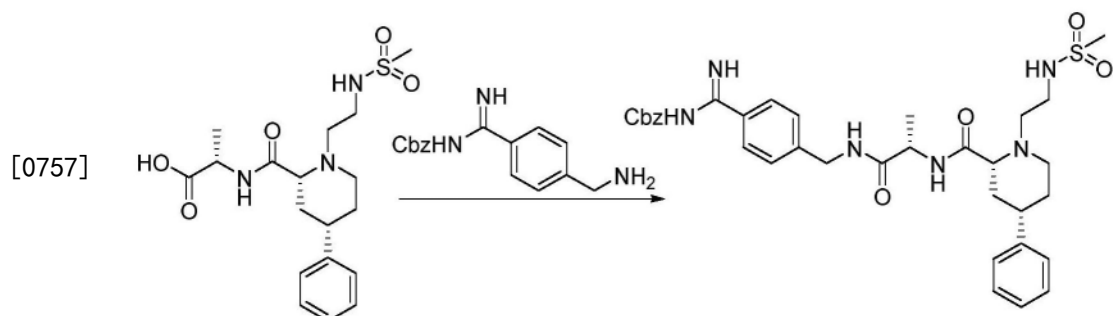
[0752] 实施例43

[0753] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-42)的制备

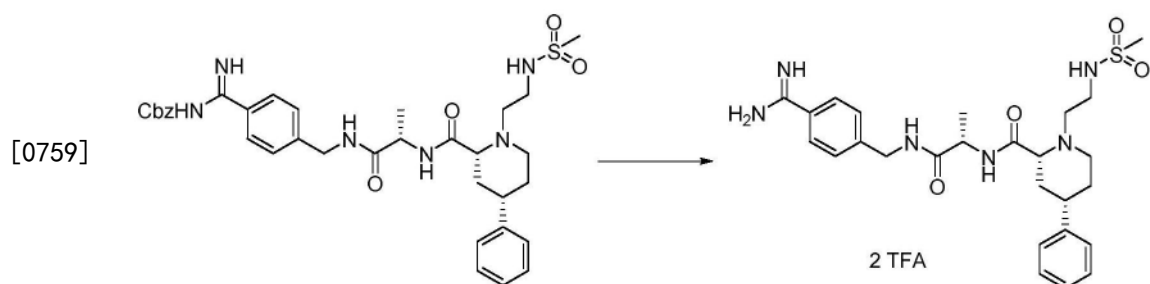
[0754] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺三氟乙酸盐的合成根据化合物I-41的程序进行,除了市售的(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺用于步骤2。

[0755] 实施例44

[0756] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-43)的制备



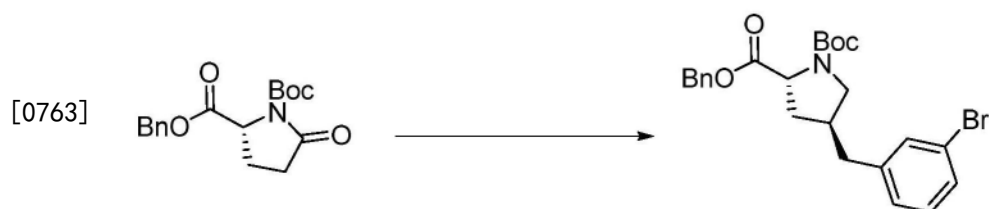
[0758] 步骤1: (亚氨基(4-(((S)-2-((2R,4S)-1-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯的合成根据化合物I-41步骤2的程序使用((4-(氨基甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(根据化合物I-13步骤5-9的程序合成)进行。



[0760] 步骤2: (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-1-(2-(甲基磺酰胺基)乙基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺的合成根据化合物I-31步骤5的程序进行,不同的是最终化合物在反相HPLC系统上纯化。

[0761] 实施例45

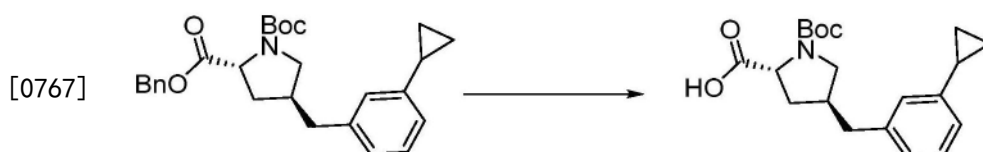
[0762] (2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-环丙基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-44)的制备



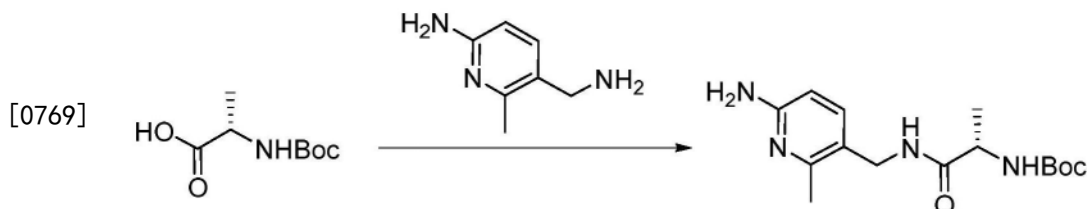
[0764] 步骤1: (2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯根据化合物I-2步骤1-3的程序合成。



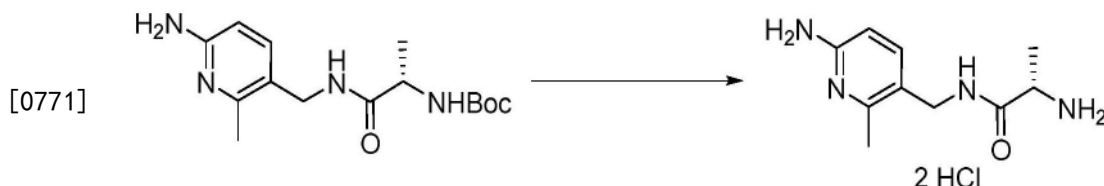
[0766] 步骤2:在配备搅拌棒和隔膜的10mL圆底烧瓶中加入(2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(150mg,0.31mmol)、环丙基硼酸(82mg,0.95mmol)、Pd(dppf)Cl₂(12mg,0.015mmol)、磷酸三钾(202mg,0.95mmol)和1,4-二噁烷(1mL)。通过将N₂鼓泡通过溶液10分钟使所得混合物脱气。然后将反应加热至90℃保持12小时。冷却至室温后,将反应混合物通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗脱,浓缩并通过色谱法使用乙酸乙酯-己烷纯化,得到(2R,4S)-4-(3-环丙基苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(60mg,43%产率),为无色粘性液体。



[0768] 步骤3:(2R,4S)-4-(3-环丙基苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(60mg,0.14mmol)在MeOH(2mL)中的溶液用Ar气鼓泡5分钟。将10%Pd/C(6mg)添加到反应混合物中并将反应在1atm的H₂下搅拌2小时。将反应混合物过滤(0.2μm注射式过滤器),滤液在真空下浓缩,得到(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-环丙基苄基)吡咯烷-2-甲酸(40mg,85%产率)。

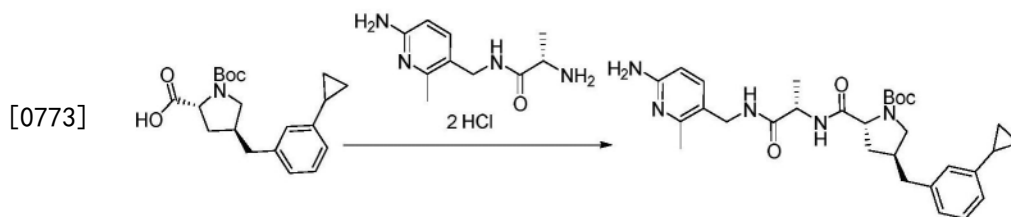


[0770] 步骤4:在室温下向(叔丁氧基羰基)-L-丙氨酸(1.96g,10.38mmol)在CH₂Cl₂(55mL)中的溶液中加入NHS(1.25g,10.89mmol)。向反应混合物中加入DCC(2.25g,10.9mmol)并将反应混合物搅拌1小时。将5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(1.42g,10.38mmol)加入反应混合物中并超声处理5分钟。5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺完全溶解并在室温下搅拌1小时。将粗反应混合物过滤并减压浓缩。使用MeOH-CH₂Cl₂通过色谱法纯化残余物,得到(S)-1-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,70%产率),为白色固体。

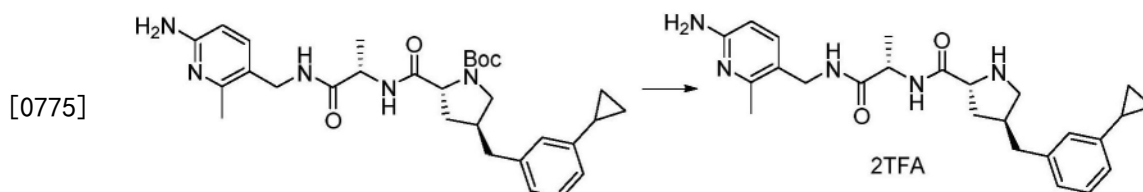


[0772] 步骤5:在室温搅拌下向(S)-1-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.35g,7.62mmol)加入MeOH-HCl溶液(19mL,2M),同时监测起始材料的消耗(约1小时)。将溶液蒸发至干,加入MeOH(50mL)并蒸发至干以除去残留的HCl

气体,得到(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺二盐酸盐(1.60g,76%产率),为灰白色固体(吸湿性)。



[0774] 步骤6:在室温下向(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-环丙基苄基)吡咯烷-2-甲酸(40mg,0.11mmol)在无水DMF(1mL)中的溶液中加入HOBt(16mg,0.11mmol)、DIEA(0.07mL,0.42mmol)和EDC(22mg,0.11mmol)。在相同温度下搅拌30分钟后,将(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺二盐酸盐(26mg,0.12mmol)加入到反应混合物中并搅拌过夜。将溶液蒸发至干并将残余物用乙酸乙酯(10mL)和10%KHSO₄(5mL)分配。分离有机层并用饱和NaHCO₃溶液(10mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥并真空浓缩。残余物通过色谱法使用MeOH-CH₂Cl₂纯化,得到(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-环丙基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(49mg,80%产率),为白色固体。



[0776] 步骤7:在室温搅拌下向(2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-环丙基苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(49mg,0.09mmol)加入MeOH-HCl溶液(2.0mL,3M),同时监测起始材料的消耗(约1小时)。将溶液蒸发至干并使用反相HPLC纯化残余物以提供(2R,4S)-N-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-环丙基苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(22.2mg,67%产率),为白色固体。

[0777] 实施例46

[0778] 3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸甲酯二盐酸盐(化合物I-47)的制备



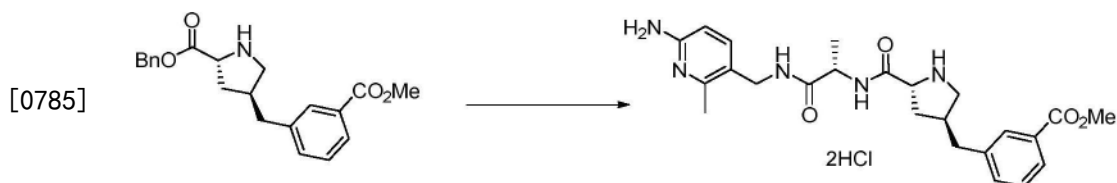
[0780] 步骤1:(2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯根据化合物I-2步骤1-3的程序合成。



[0782] 步骤2: 在空气中在装配有搅拌棒的25mL小瓶中加入 $(\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O})_2$ (80mg, 0.63mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1mg, 0.0042)、xantphos (2.5mg, 0.0042)、(2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-2-甲酸苄酯 (200mg, 0.42mmol)、 Ac_2O (60 μL , 0.633mmol)、DIEA (0.11mL, 0.63mmol) 和 DMF (2.0mL)。该管用 **Teflon®** 高压阀快速密封, 在液氮中冷冻, 抽真空并用 N_2 回填 (5次)。在 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌6小时后, 将反应混合物冷却至室温。将反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 用 2M HCl (5mL, 一次) 酸化, 并用盐水 (5mL, 两次) 洗涤。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到 3-(((3S,5R)-5-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸 (45mg, 25% 产率), 不经进一步纯化直接用于下一步。



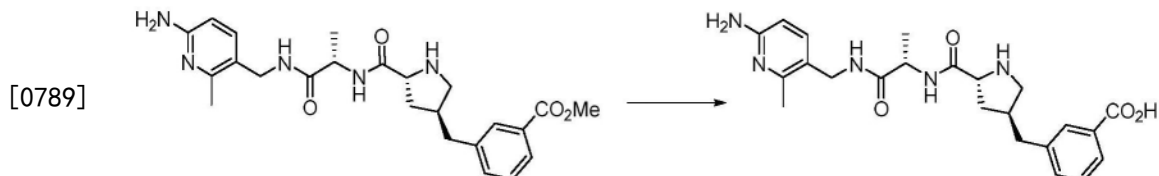
[0784] 第3步: 在 0 $^\circ\text{C}$ 下向 3-(((3S,5R)-5-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸 (45mg, 0.10mmol) 和碳酸钾 (27.6mg, 0.20mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液中加入碘甲烷 (12 μL , 0.20mmol)。将反应混合物在室温搅拌4小时并在减压下除去溶剂。将残余物通过色谱法 (乙酸乙酯-己烷) 纯化, 得到 (2R,4S)-4-(3-(甲氧基羰基)苄基)吡咯烷-2-甲酸苄酯 (50mg, 99%)。



[0786] 步骤4: 3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸甲酯二盐酸盐根据化合物 I-44 步骤 3-7 的程序合成, 不同的是最终产物未经进一步纯化即提供。

[0787] 实施例 47

[0788] 3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸二-三氟乙酸盐 (化合物 I-48) 的制备



[0790] 步骤1: 在室温下向 3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸甲酯 (23mg, 0.057mmol) 在 THF (1mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液中加入 LiOH (12mg, 0.507mmol)。在相同温度下搅拌过夜后,

将TFA添加到反应混合物中以将pH调节至~3-4。将溶液蒸发至干并使用反相HPLC纯化所得粗反应混合物以提供3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸二-三氟乙酸盐(13.3mg,56%产率),为白色固体。

[0791] 实施例48

[0792] 4-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸甲酯二盐酸盐(化合物I-50)的制备

[0793] 4-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸甲酯二盐酸盐根据化合物I-47的程序合成。

[0794] 实施例49

[0795] 4-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸二-三氟乙酸盐(化合物I-51)的制备

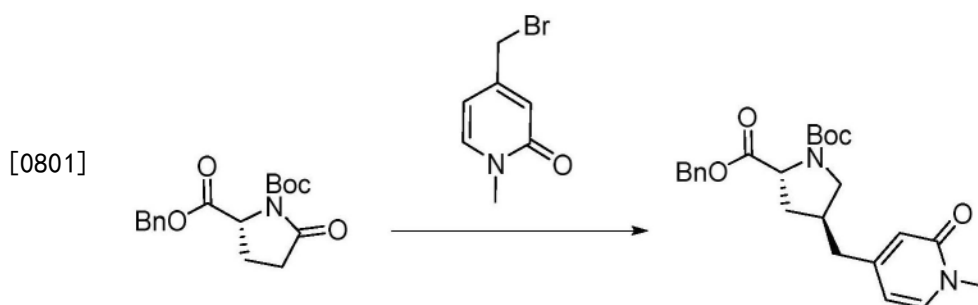
[0796] 4-(((3S,5R)-5-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸二-三氟乙酸盐根据化合物I-48的程序合成。

[0797] 实施例50

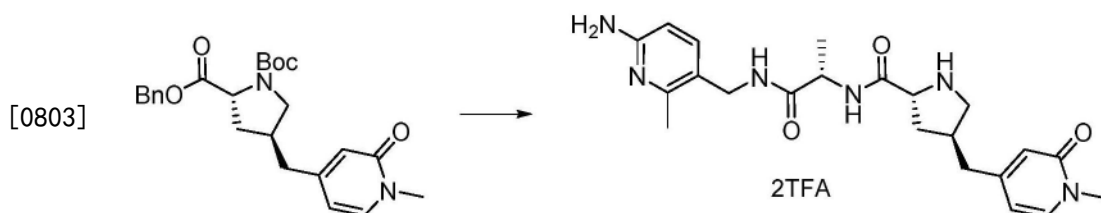
[0798] (2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-53)的制备



[0800] 步骤1:在0℃向4-(羟基甲基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(700mg,5.02mmol)在DMF(20mL)中的溶液中加入PBr₃(0.33mL,3.51mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。将水(100mL)添加到反应混合物中并用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用Na₂SO₄彻底干燥,过滤并浓缩,得到4-(溴甲基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(707mg粗品,3.51mmol),其直接用于下一步而没有进一步纯化。



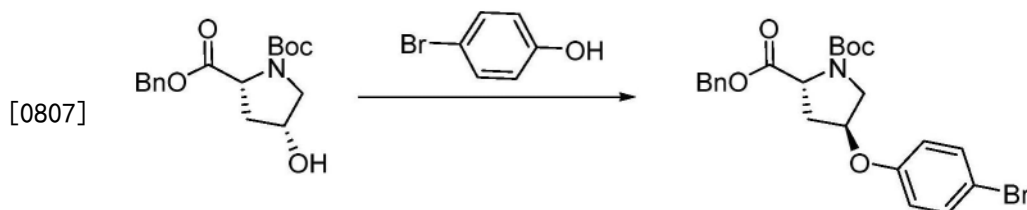
[0802] 步骤2:(2R,4S)-4-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯根据化合物I-2步骤1-3的程序合成。



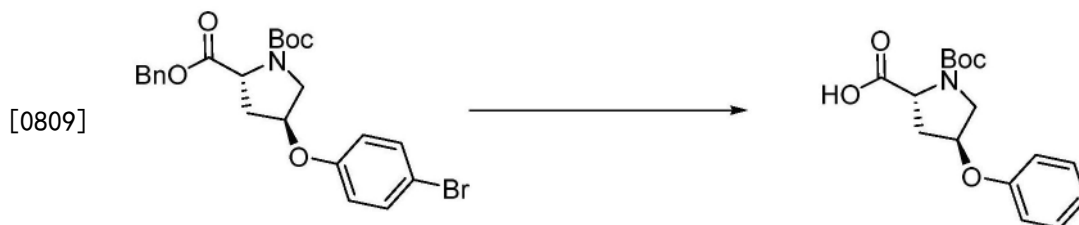
[0804] 步骤3: (2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-44步骤3-7的程序合成。

[0805] 实施例51

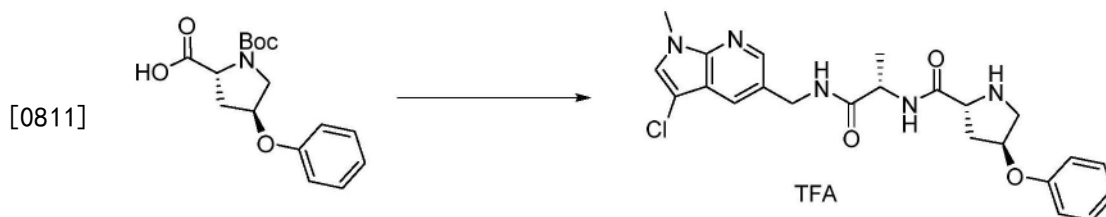
[0806] (2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-46)的制备



[0808] 第1步: 向(2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(410mg, 1.27mmol)、4-溴苯酚(242mg, 1.39mmol)和TPP(367mg, 1.39mmol)在THF(6.35mL)中的溶液中加入DIAD(0.27mL, 1.39mmol)。在室温下搅拌过夜后,将反应混合物真空浓缩,残余物通过色谱法使用乙酸乙酯-己烷纯化,得到(2R,4S)-4-(4-溴苯氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯(533mg, 88%产率),为无色固体。



[0810] 步骤2: (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酸由(2R,4S)-4-(4-溴苯氧基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯根据化合物I-44步骤3的程序合成。

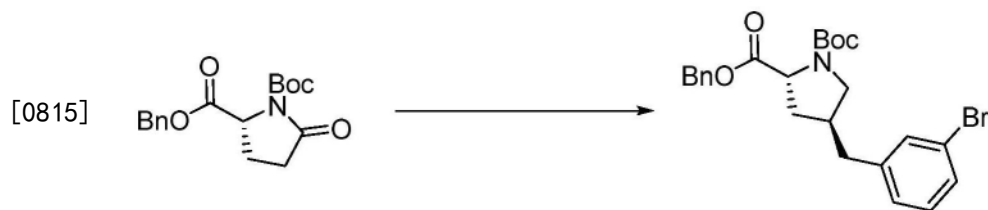


[0812] 步骤3: (2R,4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐由(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酸根据化合物I-44步骤6-7的程序合成。

[0813] 实施例52

[0814] (2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-((3-氯丙基)氨基甲酰基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-49)的制

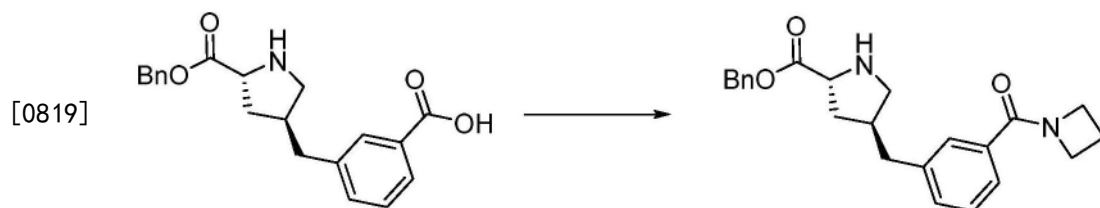
备



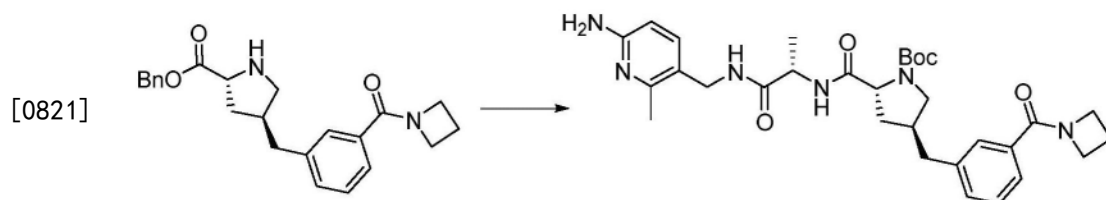
[0816] 步骤1: (2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯根据化合物I-2步骤1-3的程序合成。



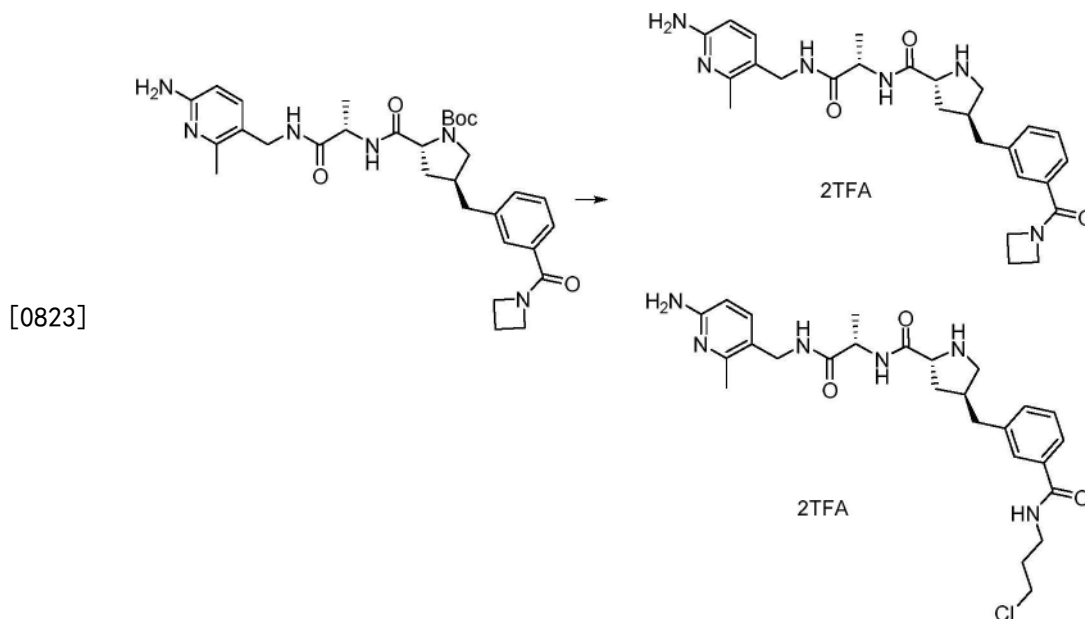
[0818] 步骤2: 在空气中在装配有搅拌棒的25mL小瓶中加入 $(\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{O})_2$ (80mg, 0.63mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1mg, 0.0042)、xantphos (2.5mg, 0.0042)、(2R,4S)-4-(3-溴苄基)吡咯烷-2-甲酸苄酯 (200mg, 0.42mmol)、 Ac_2O (60 μL , 0.633mmol)、DIEA (0.11mL, 0.63mmol) 和 DMF (2.0mL)。该管用 Teflon[®] 高压阀快速密封, 在液氮中冷冻, 抽真空并用 N_2 回填 (5次)。在 100 $^\circ\text{C}$ 搅拌6小时后, 将反应混合物冷却至室温。将反应混合物用乙酸乙酯 (10mL) 稀释, 用 2M HCl (5mL, 一次) 酸化, 并用盐水 (5mL, 两次) 洗涤。有机相用无水 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩, 得到 3-(((3S,5R)-5-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸 (45mg, 25% 产率), 不经进一步纯化直接用于下一步。



[0820] 步骤3: 在 0 $^\circ\text{C}$ 下向 3-(((3S,5R)-5-((苄氧基)羰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸 (45mg, 0.10mmol) 和三乙胺 (0.10mL, 0.70mmol) 在 CH_2Cl_2 (1mL) 中的溶液中加入草酰氯 (0.34 μL , 0.40mmol)、氮杂环丁烷 (30mg, 0.5mmol), 然后在 Ar 下加入 DMF (2滴)。在室温下搅拌过夜后, 减压除去溶剂。将残余物通过色谱法 (乙酸乙酯-己烷) 纯化, 得到 (2R,4S)-4-(3-(azetidine-1-羰基)苄基)吡咯烷-2-甲酸苄酯 (31mg, 61% 产率)。



[0822] 步骤4: (2R,4S)-2-(((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯根据化合物I-44步骤3-6的程序合成。



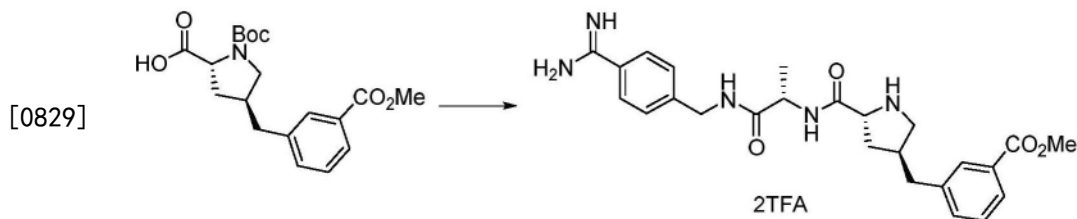
[0824] 步骤5:在室温搅拌下向(2R,4S)-2-(((S)-1-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)苄基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70mg,0.12mmol)中加入IPA-HCl溶液(3.0mL,6M),同时监测起始材料的消耗(2小时)。粗品LCMS展示了两种产品。将溶液蒸发至干并使用反相HPLC纯化所得粗反应混合物以分离两种化合物。(2R,4S)-N-((S)-1-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-((3-氯丙基)氨基甲酰基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(10mg,16%产率)首先从HPLC洗脱,为白色固体。(2R,4S)-N-((S)-1-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-(氮杂环丁烷-1-羰基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(9.3mg,17%产率)作为第二级分从HPLC洗脱,为白色固体。

[0825] 实施例53

[0826] 3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸甲酯二-三氟乙酸盐(化合物I-54)的制备



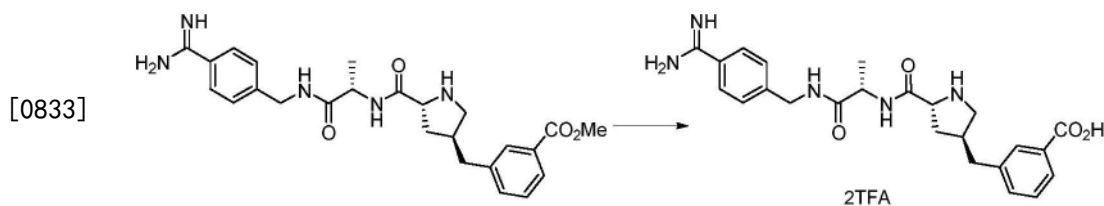
[0828] 步骤1: (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-(甲氧基羰基)苄基)吡咯烷-2-甲酸根据化合物I-44步骤3的程序合成



[0830] 步骤2:3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸甲酯二-三氟乙酸盐根据化合物I-13步骤5-14的程序合成。

[0831] 实施例54

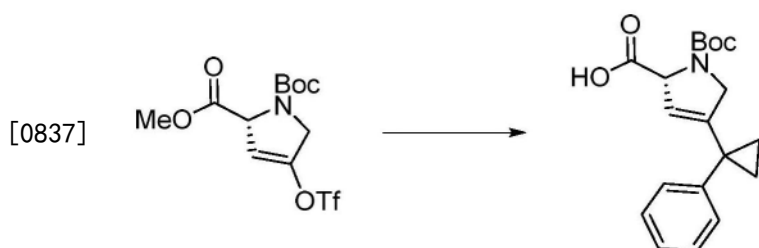
[0832] 3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸二-三氟乙酸盐(化合物I-55)的制备



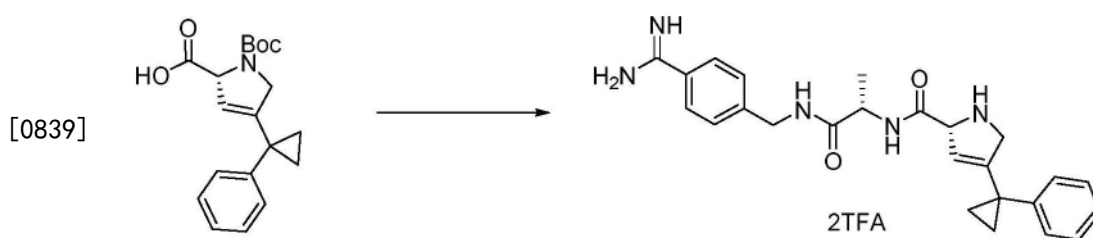
[0834] 步骤1: 3-(((3S,5R)-5-(((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-3-基)甲基)苯甲酸二-三氟乙酸盐根据化合物I-48步骤2的程序合成。

[0835] 实施例55

[0836] (R)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(1-苯基环丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-52)的制备



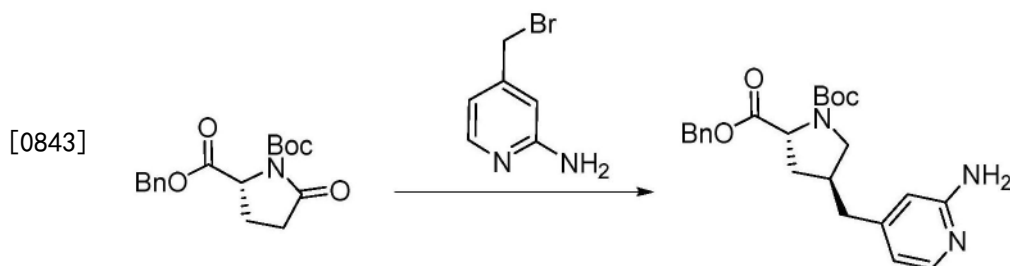
[0838] 步骤1: (R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(1-苯基环丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸根据化合物I-76步骤1-2的程序合成。



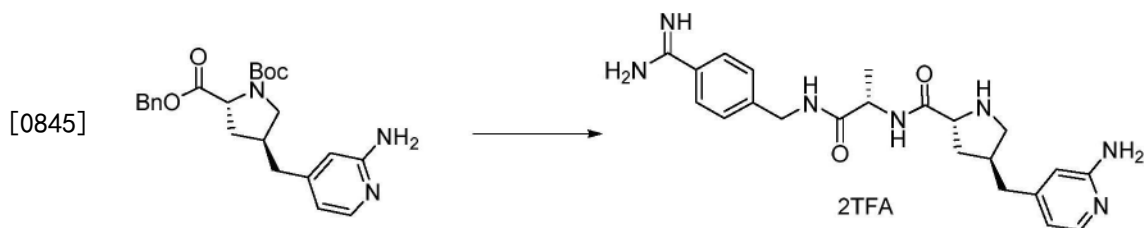
[0840] 步骤2: (R)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(1-苯基环丙基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-13步骤5-14的程序合成,不同之处在于步骤14中反应搅拌30分钟。

[0841] 实施例56

[0842] (2R,4S)-4-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-56)的制备



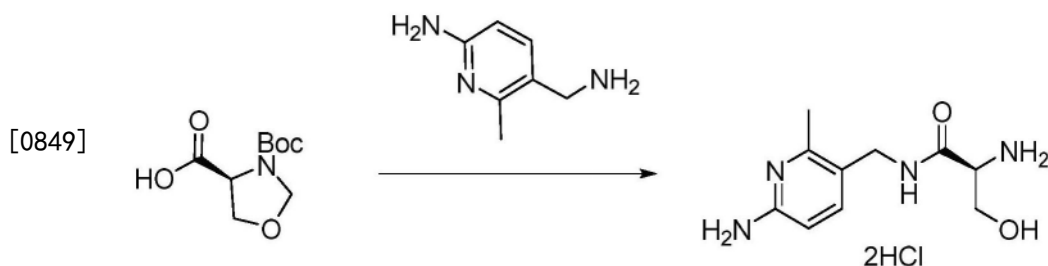
[0844] 步骤1: (2R,4S)-4-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯根据化合物I-44步骤1-3的程序合成。



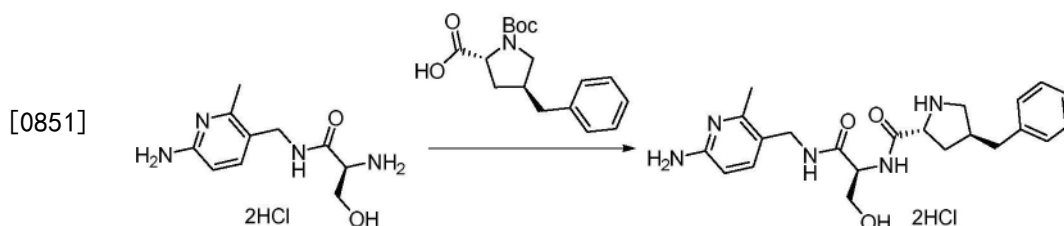
[0846] 步骤2: (2R,4S)-4-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-54步骤2-3的程序合成。

[0847] 实施例57

[0848] (2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-3-羟基-1-氧代丙-2-基)-4-苄基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-57)的制备



[0850] 步骤1-2: (S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-3-羟基丙酰胺二盐酸盐根据化合物I-44程序的步骤4-5使用合适的起始材料制备为白色结晶固体(1.09g, 86%产率, 2步)。



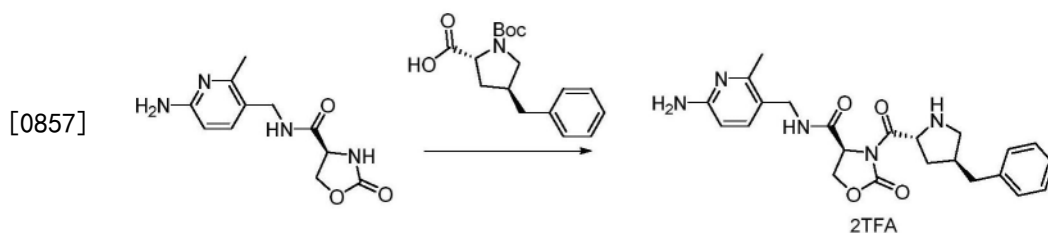
[0852] 步骤3-4: 标题化合物根据化合物I-44步骤6-7的程序, 使用合适的起始材料制备为白色固体(40.4mg, 66%产率, 2步), 不同之处是在最后一步之后不进行纯化。

[0853] 实施例58

[0854] (S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-3-((2R,4S)-4-苄基吡咯烷-2-羰基)-2-氧代噁唑烷-4-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-58)的制备



[0856] 步骤1: 在100mL圆底烧瓶中装入(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-3-羟基丙酰胺二盐酸盐(480mg, 1.6mmol)、DIEA(1.27mL, 7.3mmol)和DCM(10mL), 然后冷却至0℃。将三光气(297mg, 1.0mmol)加入搅拌混合物中, 然后将反应物缓慢升温至室温过夜。然后将反应混合物用H₂O猝灭, 用DCM稀释并分离。有机物经MgSO₄干燥, 真空浓缩并通过色谱法纯化(0-100% [5%7N NH₃/MeOH/CH₂Cl₂]-CH₂Cl₂)得到(S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-氧代噁唑烷-4-甲酰胺, 为白色固体(40mg, 16%产率)。



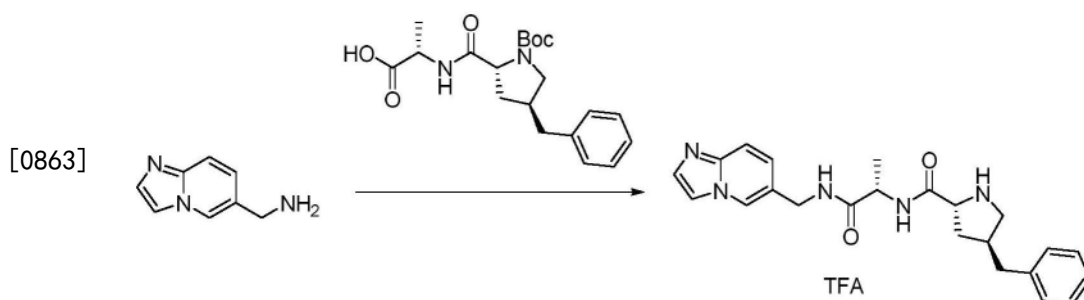
[0858] 步骤2-3: 标题化合物根据化合物I-44步骤4的程序和化合物I-39步骤2的程序使用适当的起始材料制备为白色固体 (40.4mg, 66%产率, 2步)。

[0859] 实施例59

[0860] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-59)的制备



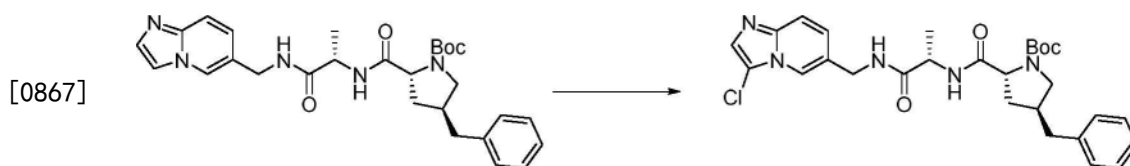
[0862] 步骤1: 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲胺根据化合物I-4程序的步骤1, 使用适当的起始材料制备为淡绿色固体 (82mg, quant.)。



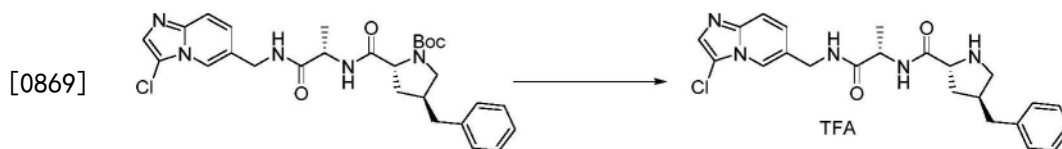
[0864] 步骤2-3: 标题化合物根据化合物I-44程序的步骤4-5, 使用适当的起始材料, 制备为黄色粒状固体 (3.2mg, 31%产率), 除了通过制备型HPLC (ACN/H₂O+TFA) 进行纯化。

[0865] 实施例60

[0866] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-(((3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-60)的制备



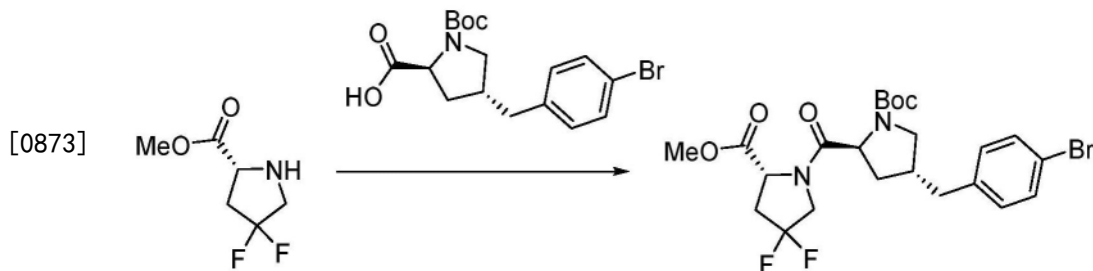
[0868] 步骤1: 将(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-((咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(28mg, 0.055mmol, 根据化合物I-59的程序制备)溶解在CHCl₃ (1mL) 中并用NCS (8.1mg, 0.06mmol) 在室温下处理。将所得混合物搅拌16小时, 然后浓缩并通过色谱法(乙酸乙酯/己烷) 纯化, 得到(2R,4S)-4-苄基-2-(((S)-1-(((3-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 为白色固体 (16mg, 74%产率)。



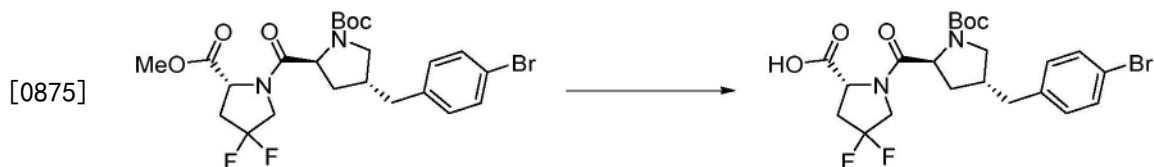
[0870] 步骤2:标题化合物根据化合物I-44步骤5的程序,使用适当的起始材料制备为白色粒状固体(7mg,42%产率)。

[0871] 实施例61

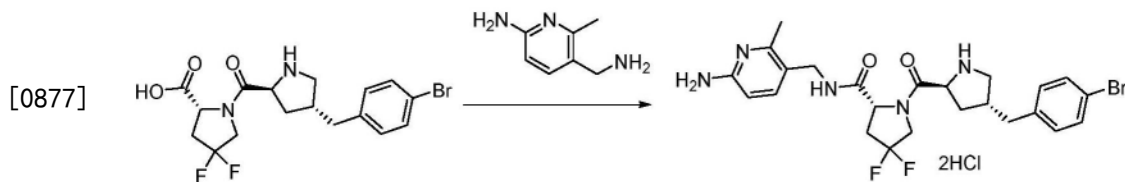
[0872] (R)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2S,4R)-4-(4-溴苄基)吡咯烷-2-羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-61)的制备



[0874] 步骤1:向(2S,4R)-4-(4-溴苄基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸(83mg,0.22mmol,根据化合物I-12的程序制备)在DMF(2mL)中的搅拌溶液中加入HATU(99mg,0.26mmol)和DIEA(115 μ L,0.66mmol)。在室温下搅拌10分钟后,添加(R)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸甲酯(43mg,0.26mmol)并将所得混合物再搅拌1.5h。完成后,将反应混合物稀释在乙酸乙酯中并用10%aq.KHSO₄、盐水和饱和NaHCO₃洗涤,然后用Na₂SO₄干燥并真空浓缩。所得残余物通过色谱法(30-60%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到(2S,4R)-4-(4-溴苄基)-2-((R)-4,4-二氟-2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯,为无色油状物(91mg,78%产率)。



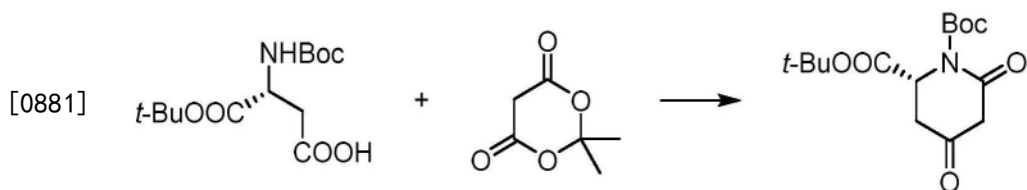
[0876] 步骤2:向(2S,4R)-4-(4-溴苄基)-2-((R)-4,4-二氟-2-(甲氧基羰基)吡咯烷-1-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(91mg,0.17mmol)在THF(1.5mL)和H₂O(1.5mL)中的溶液中加入LiOH(11mg,0.43mmol)。在室温下搅拌4小时后,浓缩反应混合物以除去THF。向该水溶液中加入10%KHSO₄溶液,真空过滤收集所得沉淀,用己烷洗涤,得到(R)-1-((2S,4R)-4-(4-溴苄基)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羰基)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸,为白色粉末(84mg,95%产率)。



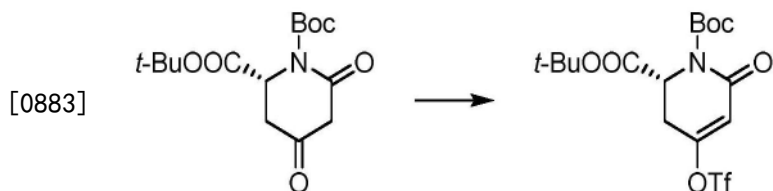
[0878] 步骤3-4:标题化合物根据化合物I-44的步骤4-5的程序,使用合适的起始材料,制备为白色蓬松固体(22mg,48%产率)。

[0879] 实施例62

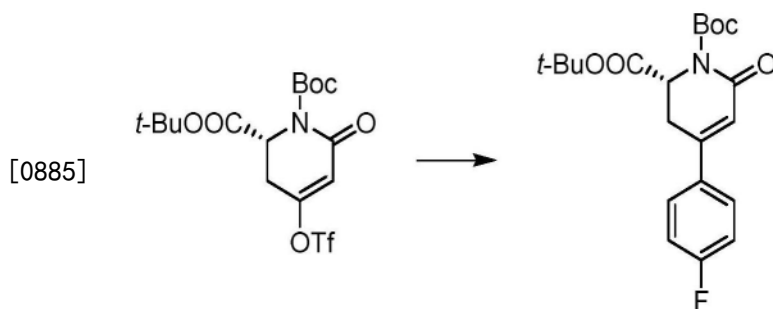
[0880] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-氟苯基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-67)的制备



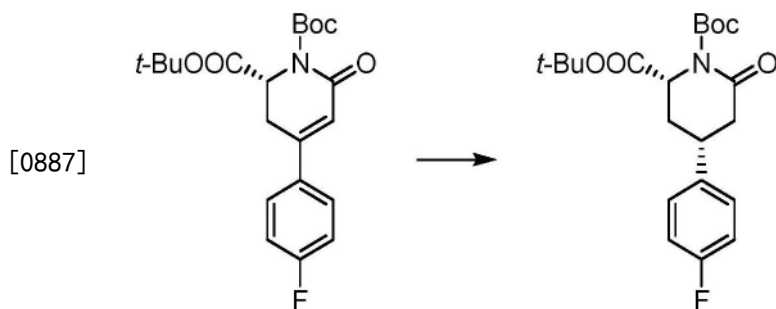
[0882] 步骤1:在0℃向N-Boc-D-天冬氨酸1-(叔丁基)酯(10g,35mmol)和Meldrum酸(5g,35mmol)在无水二氯甲烷中的溶液(140mL,0.25M)加入N,N-二甲氨基-4-吡啶(6.3g,52mmol),然后加入EDC(10g,52mmol)。温度在0℃保持1小时,然后升温至室温。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物用1N KHSO₄洗涤4次。然后将反应混合物用硫酸钠干燥,浓缩并在真空下严格干燥。然后将粗混合物溶解在无水甲苯(350mL,0.1M)中并加热至回流。反应完成后(通过TLC监测),将反应混合物冷却,真空浓缩,得到(R)-4,6-二氧代哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯,为浅黄色固体(10.34g,95%)。



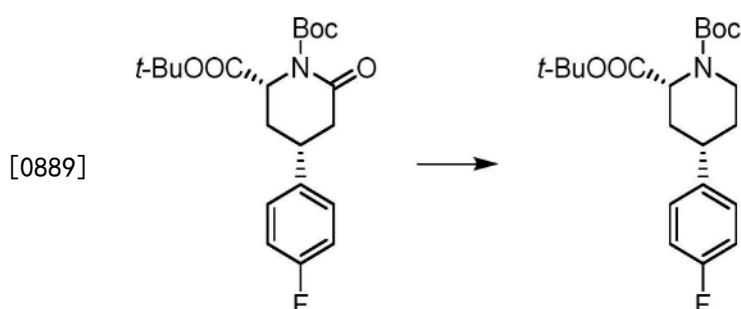
[0884] 步骤2:在0℃下,向(R)-4,6-二氧代哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯(10.34g,33mmol,)在无水二氯甲烷中的溶液(110mL,0.3M)加入N-苄基-双(三氟甲磺酰亚胺)(14g,40mmol),然后加入N,N-二异丙基乙胺(12mL,66mmol)。在0℃搅拌2小时后,将反应混合物浓缩并在硅胶柱上使用乙酸乙酯/庚烷纯化,得到(R)-6-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯,为白色固体(11.5g,78%)。



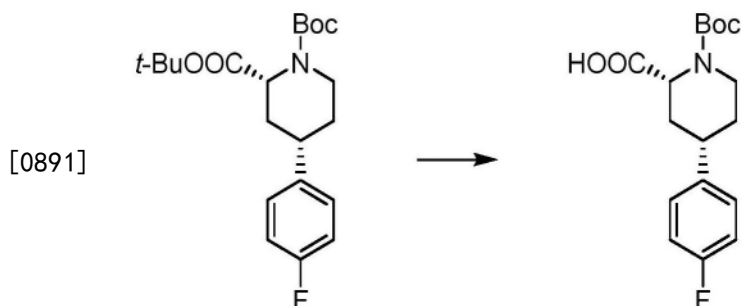
[0886] 第3步:向(R)-6-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯(500mg,1.1mmol)、4-氟硼酸(230mg,1.65mmol)和双(三苯基膦)氯化钯(II)(40mg,0.055mmol)在THF中的溶液(28mL,0.04M)加入碳酸钾溶液(2N水溶液,16mL,0.07M)。然后将溶液用氩气喷射10分钟并加热至40℃直至反应完成。然后将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并分配。然后将有机溶剂用硫酸钠干燥,浓缩并在硅胶柱上使用乙酸乙酯/庚烷纯化,得到(R)-4-(4-氟苯基)-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯,为白色固体(410mg,93%)。



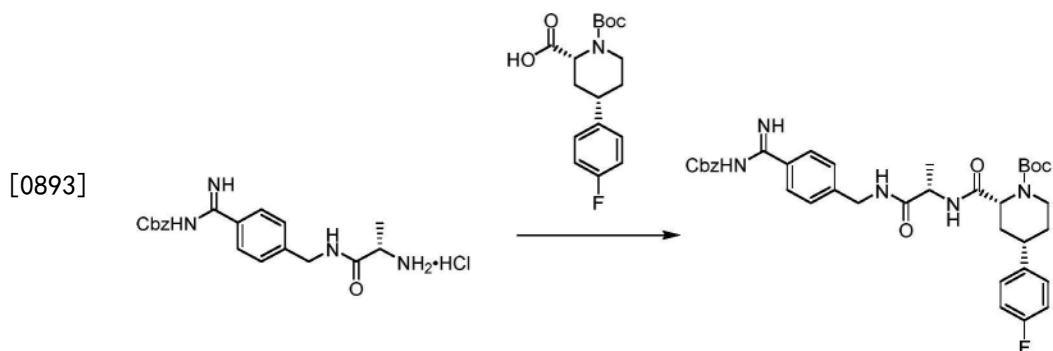
[0888] 步骤4: 将 (R)-4-(4-氟苯基)-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯 (410mg, 1mmol) 和 10% Pd/C (41mg) 在乙酸乙酯中的溶液 (5mL, 0.2M) 用氩气喷射 10 分钟, 然后用氢气喷射 10 分钟。将反应混合物在 H₂ 下搅拌过夜。然后将反应混合物用氩气喷射 10 分钟并经硅藻土过滤。然后将滤液真空浓缩, 得到 (2R,4R)-4-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯, 为白色固体, 不经进一步纯化即继续使用。



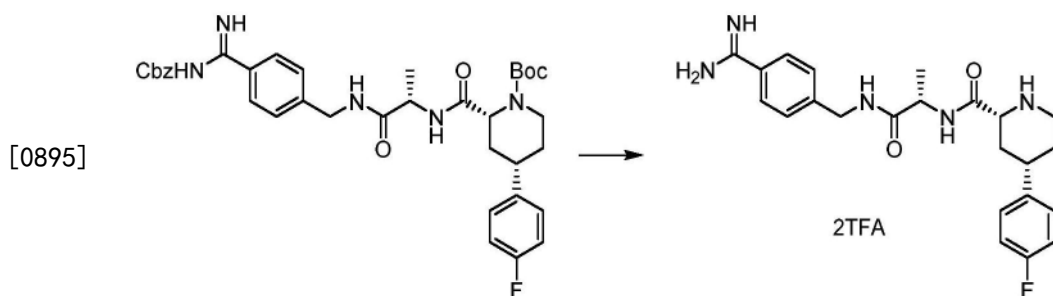
[0890] 步骤5: 在 0℃ 下, 向粗品 (2R,4R)-4-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (395mg, 1mmol) 在无水 THF 中的溶液 (6.3mL, 0.16M) 滴加硼烷-二甲基硫醚 (2M/THF, 2.6mL, 5.2mmol), 使反应混合物升温至室温过夜。然后将反应混合物冷却至 0℃ 并加入 1mL 甲醇以猝灭反应。搅拌 10 分钟后, 将反应混合物浓缩并在硅胶柱上使用乙酸乙酯/庚烷纯化, 得到 (2R,4S)-4-(4-氟苯基)哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (260mg, 66%, 2步), 为白色固体。



[0892] 步骤6: 向 (2R,4S)-4-(4-氟苯基)哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (260mg, 0.69mmol) 溶液中加入 HCl (4M/二噁烷, 3.4mL), 搅拌反应混合物中, 直至反应完成, 如 LCMS 监测。然后将反应混合物浓缩并重新溶解在二噁烷 (1.3mL, 0.5M) 和氢氧化钠水溶液 (1N, 2.8mL, 0.25M) 中。添加 Boc₂O (160mg, 0.72mmol) 并将混合物搅拌过夜。反应混合物用 1M 硫酸氢钾酸化并用乙酸乙酯萃取 3 次。然后将有机层在真空下浓缩, 得到 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯基)哌啶-2-甲酸 (159mg, 71%, 2步), 为白色固体。



[0894] 步骤7: 向 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-氟苯基)哌啶-2-甲酸 (100mg, 0.3mmol) 和 (S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)胺基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-氯化铵 (145mg, 0.37mmol, 根据化合物I-13步骤5-11制备) 在无水N,N-二甲基甲酰胺中的溶液 (7.4mL, 0.05M) 加入二异丙基乙胺 (220 μ L, 1.2mmol), 然后加入羟基苯并三唑 (50mg, 0.37mmol) 和1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺 (71mg, 0.37mmol)。搅拌过夜后, 反应混合物用乙酸乙酯稀释, 然后用饱和NH₄Cl、饱和NaHCO₃、水 (2次) 和盐水萃取。然后将有机层浓缩并在硅胶柱上使用乙酸乙酯/庚烷纯化, 得到 (2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)胺基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (110mg, 54%)。



[0896] 步骤8: 向 (2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)胺基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-氟苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (55mg, 0.08mmol) 在二氯甲烷中的溶液 (400 μ L, 0.2M) 加入三氟乙酸 (130 μ L, 1.7mmol)。搅拌1-3小时后, 通过LCMS监测反应完成。将反应混合物浓缩至干并重新溶解在添加了10%Pd/C (20mg) 的无水甲醇 (800 μ L, 0.1M)。将反应混合物用氩气喷射10分钟, 然后用H₂喷射10分钟。将反应混合物在H₂下搅拌约30分钟直到反应完成, 这由LCMS监测。然后将反应混合物用氩气喷射10分钟并经硅藻土过滤。然后将滤液在真空下浓缩, 得到 (2R,4R)-4-(4-氟苯基)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (53.6mg, quant. 2步), 冻干后为白色固体粉末。

[0897] 实施例63

[0898] (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-3-基)-N-((S)-1-((4-胺基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物I-68) 的制备

[0899] (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-3-基)-N-((S)-1-((4-胺基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成。

[0900] 实施例64

[0901] (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-N-((S)-1-((4-胺基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物I-69) 的制备

[0902] (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-N-((S)-1-((4-胺基苄基)氨基)-1-氧代丙-

2-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成。

[0903] 实施例65

[0904] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(萘-2-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-70)的制备

[0905] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(萘-2-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成。

[0906] 实施例66

[0907] (2R,4S)-4-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-71)的制备

[0908] (2R,4S)-4-(苯并[b]噻吩-2-基)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成。

[0909] 实施例67

[0910] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-72)的制备

[0911] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成。

[0912] 实施例68

[0913] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺三-三氟乙酸盐(化合物I-73)的制备

[0914] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺三-三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成,除了在步骤7中,(S)-N-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-氨基丙酰胺二-三氟乙酸盐(根据合成化合物I-2步骤1-6的程序制备)用作胺偶联配偶体。另外在步骤8中,不进行氢化。

[0915] 实施例69

[0916] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-74)的制备

[0917] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-74)的制备根据化合物I-73的程序合成。

[0918] 实施例70

[0919] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-75)的制备

[0920] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-67的程序合成,不同的是在步骤8中,使用HCl/异丙醇代替三氟乙酸并且使用无水甲醇作为溶剂。

[0921] 实施例71

[0922] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-吗啉代苯基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-76)的制备

[0923] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-吗啉代苄基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-67的程序合成。

[0924] 实施例72

[0925] (2R,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-77)的制备

[0926] (2R,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-67的程序合成。

[0927] 实施例73

[0928] (2R,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-78)的制备

[0929] (2R,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-67的程序合成,除了在步骤7中,(S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺二-三氟乙酸盐(根据化合物I-44步骤4和化合物I-1步骤7的程序制备)用作胺偶联配偶体。另外,在步骤8中,没有进行氢化。

[0930] 实施例74

[0931] (2R,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-79)的制备

[0932] (2R,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-67的程序合成,除了在步骤7中,(S)-2-氨基-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)丙酰胺二-三氟乙酸盐用作胺偶联配偶体。另外,在步骤8中,没有进行氢化。

[0933] 实施例75

[0934] (2R,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-80)的制备

[0935] (2R,4S)-4-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-67的程序合成,除了步骤7中,(S)-N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-氨基丙酰胺二-三氟乙酸盐(根据化合物I-2步骤1-6制备)用作胺偶联配偶体。另外,在步骤8中,没有进行氢化。

[0936] 实施例76

[0937] (S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2R,4S)-4-苄基哌啶-2-羰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-63)的制备

[0938] (S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-1-((2R,4S)-4-苄基哌啶-2-羰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成,除了在步骤7中,使用HATU进行酰胺偶联:

[0939] 向(S)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺盐酸盐(46mg, 0.16mmol, 根据化合物I-44步骤4-5的程序,使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸作为起始材料制备)、(2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苄基哌啶-2-甲酸(0.13mmol)、DIEA(120 μ L, 0.7mmol)/DMF(430 μ L, 0.3M)在室温搅拌下加入HATU(74mg, 0.2mmol),同时监测起

始材料的消耗(16h)。溶液用乙酸乙酯稀释并用饱和NH₄Cl水溶液洗涤。水层用乙酸乙酯再萃取2次,然后有机层用H₂O和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并蒸发至干。所得残余物在胺柱上使用乙酸乙酯,然后使用MeOH/CH₂Cl₂纯化得到(2R,4S)-2-((S)-2-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯二-三氟乙酸盐(43mg,53%),为灰白色薄膜。该产物按照化合物I-67步骤8的程序进一步脱保护,但没有氢化。

[0940] 实施例77

[0941] (S)-1-((2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)吡咯烷-2-羰基)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-62)的制备

[0942] (S)-1-((2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)吡咯烷-2-羰基)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-63从步骤7开始的程序合成,不同之处在于步骤7中偶联所用的酸是(2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)吡咯烷-2-甲酸(根据化合物I-2步骤1-4的程序制备)。

[0943] 实施例78

[0944] (S)-1-((2R,4R)-4-([1,1'-联苯基]-3-基)吡咯烷-2-羰基)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-64)的制备

[0945] (S)-1-((2R,4R)-4-([1,1'-联苯基]-3-基)吡咯烷-2-羰基)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-62从步骤7开始的程序合成,不同之处在于步骤7中用于偶联的酸是(2R,4R)-4-([1,1'-联苯基]-3-基)吡咯烷-2-甲酸(根据化合物I-13步骤1-4的程序制备)。

[0946] 实施例79

[0947] (S)-N-(4-脞基苄基)-1-((2R,4S)-4-苯基哌啶-2-羰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-66)的制备

[0948] (S)-N-(4-脞基苄基)-1-((2R,4S)-4-苯基哌啶-2-羰基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成,不同之处在于步骤7中,(S)-((4-((氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(根据化合物I-13步骤5-11的程序制备,使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸作为步骤10中的起始材料)用作步骤7中的偶联配偶体。产物通过反相HPLC纯化。

[0949] 实施例80

[0950] (S)-1-((2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-3-基)哌啶-2-羰基)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-65)的制备

[0951] (S)-1-((2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-3-基)哌啶-2-羰基)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-67的程序合成,不同之处在于步骤1中使用N-Boc-D-天冬氨酸1-甲酯,步骤7中使用(S)-((4-((氮杂环丁烷-2-甲酰胺基)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐(根据化合物I-44步骤4-5的程序制备,使用(S)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸作为步骤4中的起始材料)作为步骤7中的偶联配偶体。另外,代替步骤6,进行皂化:

[0952] 在室温搅拌下向(2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-3-基)哌啶-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(43mg,0.11mmol)/THF(2.2mL,0.05M)、MeOH(1.1mL,0.1M)、H₂O(1.1mL,0.1M)中加入

LiOH·H₂O (68mg, 1.6mmol), 同时监测起始材料的消耗 (16h)。用 1N HCl 将溶液调节至 pH3, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 然后用 Na₂SO₄ 干燥并蒸发至干。所得残余物没有进一步纯化即继续使用。

[0953] 实施例 81

[0954] (2R, 4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4'-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物 I-81) 的制备

[0955] (2R, 4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((4'-氟-[1,1'-联苯基]-3-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物 I-44 的程序合成。

[0956] 实施例 82

[0957] (2R, 4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐 (化合物 I-82) 的制备

[0958] (2R, 4S)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二-盐酸盐根据化合物 I-25 的程序合成。

[0959] 实施例 83

[0960] (2R, 4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐 (化合物 I-83) 的制备

[0961] (2R, 4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物 I-25 的程序合成。

[0962] 实施例 84

[0963] (2R, 4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐 (化合物 I-84) 的制备

[0964] (2R, 4R)-N-((S)-1-(((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((5-氯噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物 I-44 的程序合成, 不同之处在于使用 (S)-2-氨基-N-((3-氯-1-甲基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)丙酰胺代替 (S)-2-氨基-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)丙酰胺。

[0965] 实施例 85

[0966] (2R, 4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((5-甲基萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐 (化合物 I-80) 的制备

[0967] (2R, 4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((5-甲基萘-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物 I-44 的程序合成。

[0968] 实施例 86

[0969] (2R, 4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((5-氰基噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐 (化合物 I-86) 的制备

[0970] (2R, 4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-((5-氰基噻吩-2-基)甲基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物 I-44 的程序合成。

[0971] 实施例87

[0972] (2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-氯噻吩-2-基)甲基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-87)的制备

[0973] (2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-氯噻吩-2-基)甲基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-44的程序合成。

[0974] 实施例88

[0975] (2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-2,4-二氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-88)的制备

[0976] (2R,4S)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-氯-2,4-二氟苄基)吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-44的程序合成,其含有大约13%的未知非对映异构体。

[0977] 实施例89

[0978] (2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)甲基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐(化合物I-89)的制备

[0979] (2R,4R)-N-((S)-1-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(5-(三氟甲基)噻吩-2-基)甲基吡咯烷-2-甲酰胺二盐酸盐根据化合物I-44的程序合成。

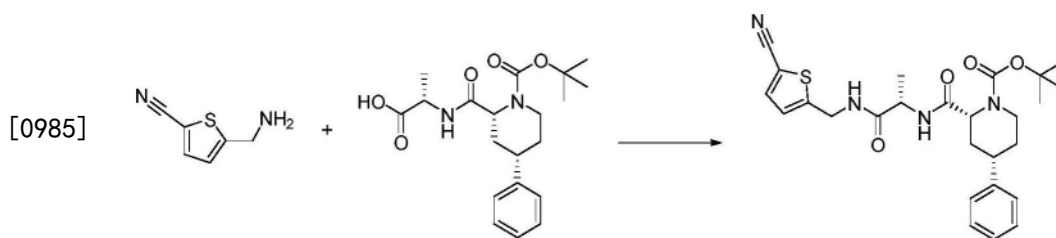
[0980] 实施例90

[0981] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-90)的制备

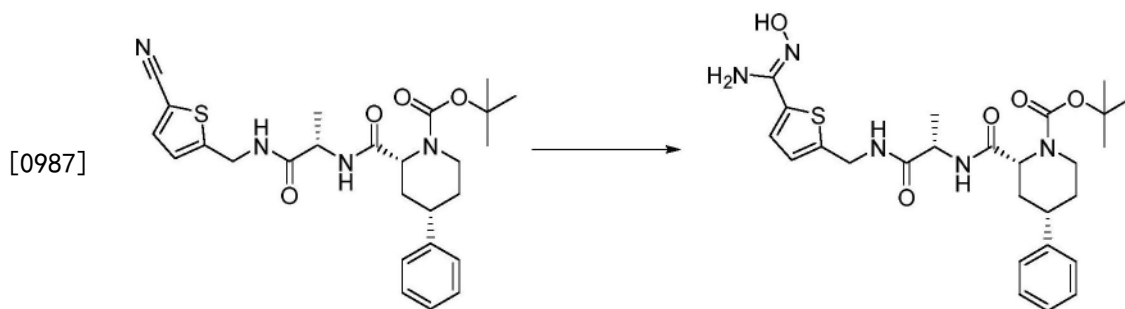
[0982] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐根据化合物I-2步骤5-7和化合物I-39步骤1-2的程序合成。

[0983] 实施例91

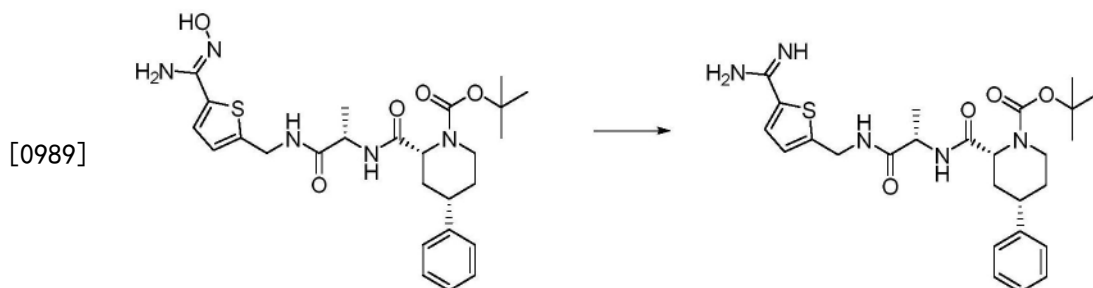
[0984] (2R,4S)-N-((S)-1-(((5-脒基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-91)的制备



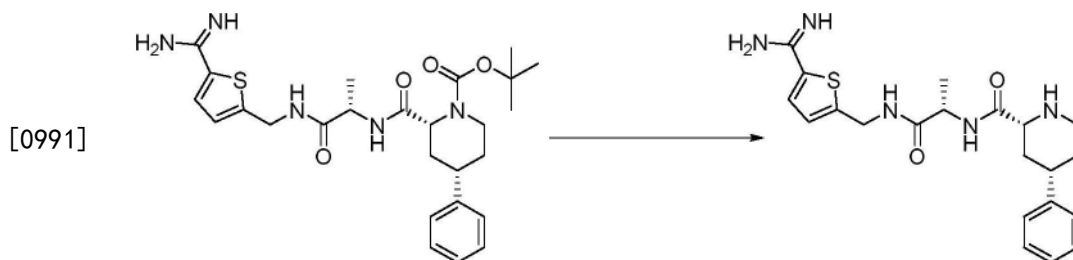
[0986] 步骤1:由((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸(100mg, 0.27mmol)和DCC(60mg, 0.29mmol)/DCM(6mL)组成的溶液在室温下搅拌1小时。然后将所得浆液加入到5-(氨基甲基)噻吩-2-甲腈盐酸盐(60mg, 0.33mmol)在饱和NaHCO₃水溶液(6mL)中的悬浮液中,并将混合物在室温搅拌1小时。将混合物分配并用DCM(3×40mL)萃取水性部分。合并有机层,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩。粗物质通过快速色谱法(SiO₂, 12g)使用0-100%庚烷/乙酸乙酯梯度纯化,得到(2R,4S)-2-(((S)-1-(((5-脒基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg, 97%),为灰白色固体。



[0988] 步骤2: 向(2R,4S)-2-(((S)-1-(((5-氰基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.2mmol)和羟胺盐酸盐(56mg, 0.8mmol)在甲醇(2mL)中的悬浮液加入DIEA(139 μ L, 0.8mmol)。将混合物加热至69 $^{\circ}$ C并在该温度搅拌过夜。在使反应冷却至室温并真空浓缩后,将残余物在水(5mL)中研磨并通过过滤收集固体。将固体用水(2 \times 5mL)洗涤并在真空干燥得到(2R,4S)-2-(((S)-1-(((5-(Z)-N'-羟基脒基)噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg, 94%),为灰白色固体。



[0990] 步骤3: 将(2R,4S)-2-(((S)-1-(((5-(Z)-N'-羟基脒基)噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(67mg, 0.13mmol)和乙酸酐(19 μ L, 0.20mmol)在乙酸(300 μ L, 5.06mmol)中的溶液与10%Pd/C(7mg)合并然后在室温下在氢气(1atm)下保持过夜。将反应混合物通过硅藻土过滤,用MeOH彻底洗涤并将滤液真空浓缩至干得到(2R,4S)-2-(((S)-1-(((5-脒基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(40mg, 53%),为灰白色固体。

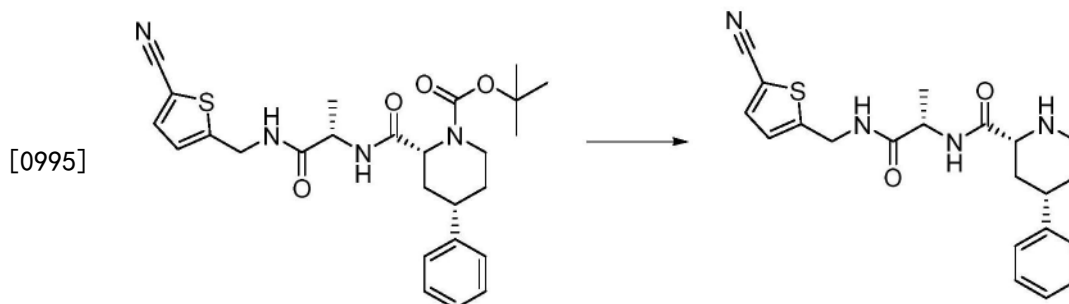


[0992] 步骤4: 将(2R,4S)-2-(((S)-1-(((5-脒基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯(40mg, 0.07mmol)在6M HCl/IPA(1mL)中的溶液在室温下搅拌1.5h。将反应浓缩并通过制备型HPLC纯化残余物,得到(2R,4S)-N-(((S)-1-(((5-脒基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(9.9mg, 29%),为灰白色固体。

[0993] 实施例92

[0994] (2R,4S)-N-(((S)-1-(((5-氰基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基

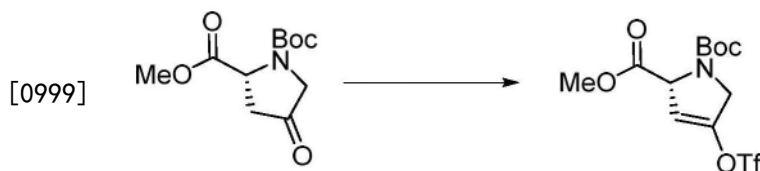
哌啶-2-甲酰胺盐酸盐 (化合物I-92) 的制备



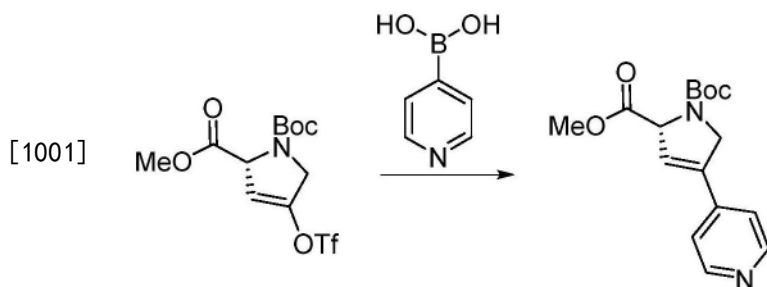
[0996] (2R,4S)-2-(((S)-1-(((5-氰基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-甲酸叔丁酯使用实施例91步骤4中描述的程序处理,得到(2R,4S)-N-((S)-1-(((5-氰基噻吩-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺盐酸盐(20mg,76%)。

[0997] 实施例93

[0998] (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺二氟乙酸盐 (化合物I-95) 的制备

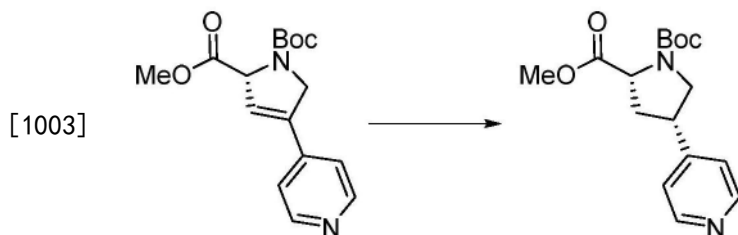


[1000] 步骤1: 在Ar下向(R)-4-氧代吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(1.50g, 6.16mmol)在THF中的-78℃溶液(15mL, 0.4M)中缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M/THF, 7.40mL, 7.40mmol)。在相同温度下搅拌1小时后,加入在THF(5mL)中的Comins试剂(2.99g, 7.40mmol)并继续搅拌另外1小时。在-20℃搅拌18小时后,通过加入20mL H₂O猝灭反应并用乙醚萃取。用2N NaOH溶液洗涤合并的提取物,用无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过色谱法(0-100%EtOAc-己烷)纯化,得到(R)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(1.85g, 80%产率)

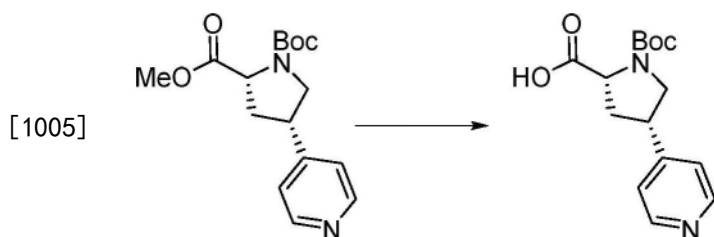


[1002] 步骤2: 向(R)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(300mg, 0.8mmol)在二噁烷中的溶液中(6mL, 0.13M)加入Pd(PPh₃)₄(93mg, 0.11mmol)和吡啶-4-基硼酸(98mg, 0.8mmol),然后加入K₂CO₃(332mg, 2.4mmol)水溶液(在1.2mL H₂O中)。将混合物加热至80℃并搅拌30分钟,此时溶液已从橙色变为深黑色,表明完成。将反应混合物冷却至室温并在真空下浓缩。残余物用H₂O稀释,水层用EtOAc萃取。合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。将残余物通过色谱法(0-100% EtOAc-己烷)纯化,得到(R)-4-(吡啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲

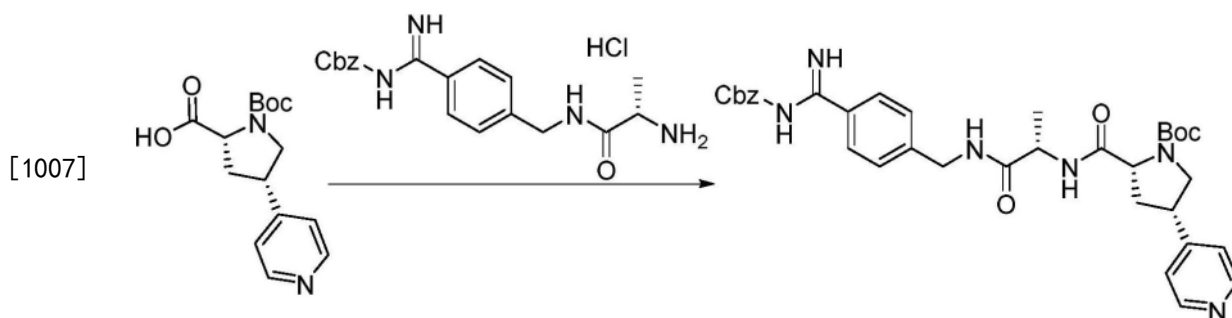
酯 (234mg, 96% 产率)。



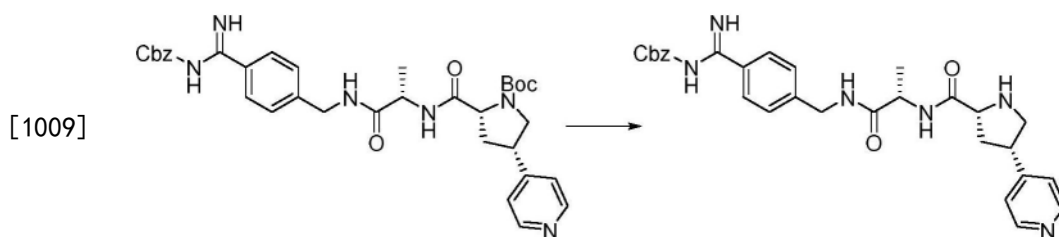
[1004] 步骤3: 将 (R)-4-(吡啶-4-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (234mg, 0.77mmol) / MeOH (50mL, 0.07M) 用Ar气流脱气2分钟。添加10%Pd/C (70mg), 抽真空1分钟, 并添加H₂气球。在室温搅拌16小时后, 过滤除去催化剂, 蒸发溶液, 得到 (2R, 4S)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯, 235mg, 99% 产率)。



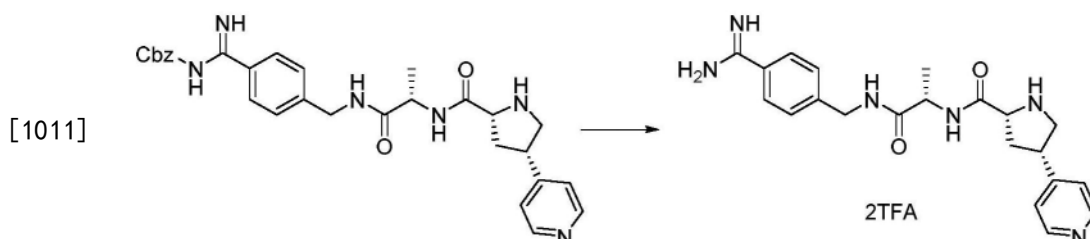
[1006] 步骤4: 向 (2R, 4S)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯 (235mg, 0.76mmol) 在THF (20mL)、MeOH (10mL) 和H₂O (10mL) 中的溶液中加入LiOH (275mg, 11.5mmol)。在室温搅拌3小时后, 使用11mL 1N HCl将pH调节至约3-4, 并浓缩混合物。含水混合物首先用EtOAc萃取, 然后用CH₂Cl₂萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤并真空浓缩, 得到粗品 (2R, 4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-2-甲酸 (7mg, 3% 产率), 其不经进一步纯化即用于下一步骤。



[1008] 步骤5: 向 (2R, 4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-2-甲酸 (7mg, 0.02mmol) 在DMF中的溶液 (2mL, 0.01M) 加入HOBt (4mg, 0.03mmol)、DIEA (0.014mL, 0.08mmol) 和EDC·HCl (5mg, 0.06mmol)。搅拌30分钟后, 添加 (S)-((4-((2-氨基丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯盐酸盐 (10mg, 0.03mmol, 根据PCT公开号W02019/231935中所述的程序制备)。在室温搅拌16小时后, 浓缩反应混合物并将残余物用EtOAc和10%KHSO₄分配。水层用CH₂Cl₂萃取, 有机层用H₂O、饱和NaHCO₃和盐水洗涤。用无水Na₂SO₄干燥后, 将有机层过滤、浓缩并通过色谱法 (0-100%EtOAc-己烷) 纯化残余物, 得到 (4S)-2-(((S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)咪基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (12mg, 95% 产率)。



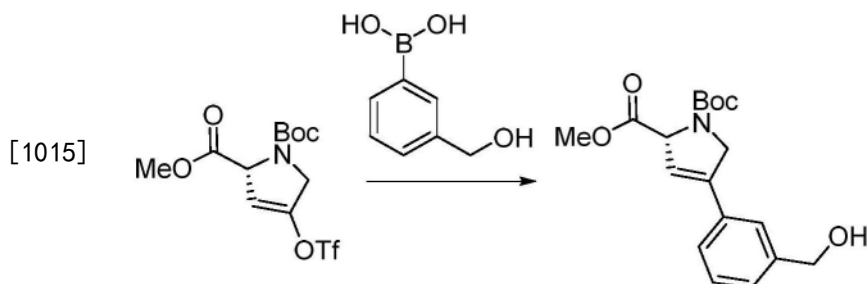
[1010] 步骤6:向(4S)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(74mg,0.12mmol)在 CH_2Cl_2 中的0℃的溶液(3mL,0.04M)中添加20%TFA/ CH_2Cl_2 (3mL)。在室温搅拌3小时后,浓缩反应混合物并通过色谱法(0-100%[5%7N $\text{NH}_3/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$]- CH_2Cl_2)纯化粗物质得到(亚氨基(4-(((2S)-2-((4S)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(20mg,32%产率)。



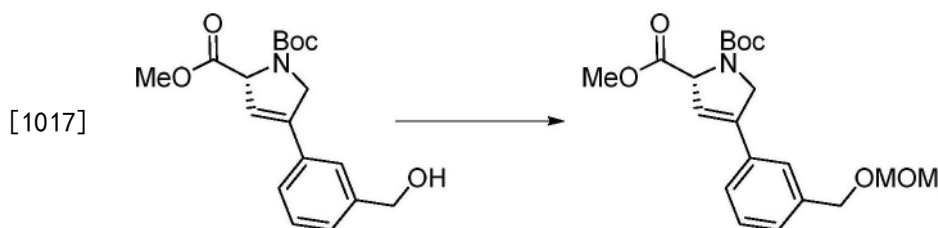
[1012] 步骤7:将(亚氨基(4-(((2S)-2-((4S)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(20mg,0.04mmol)在MeOH中的溶液(2mL,0.02M)用Ar气流脱气2分钟。添加10%Pd/C(3mg),抽真空1分钟并添加 H_2 气球。搅拌3小时后,过滤除去催化剂,蒸发溶液。粗物质使用反相HPLC纯化,得到(2R,4S)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(吡啶-4-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(15.1mg,67%产率)。

[1013] 实施例94

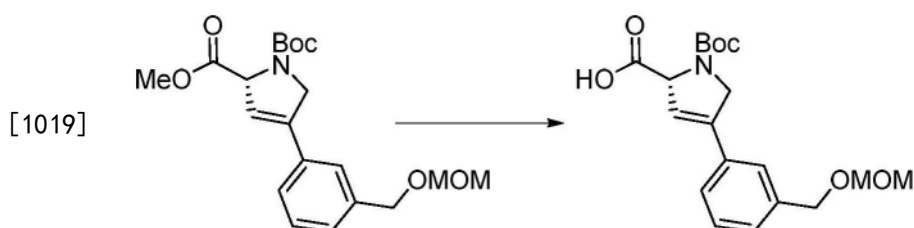
[1014] (2R,4R)-N-((S)-1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-(羟基甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-94)的制备



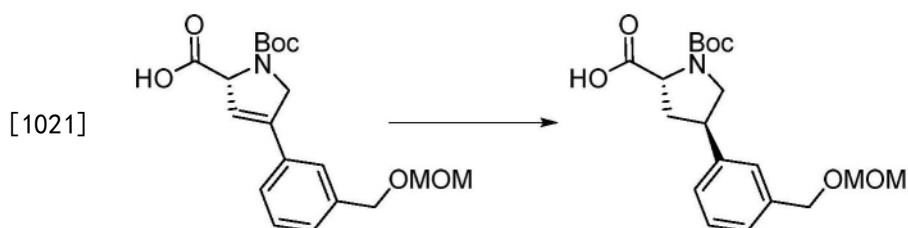
[1016] 步骤1:(R)-4-(3-(羟基甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(107mg,72%产率)由(R)-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(167mg,0.45mmol,根据实施例93步骤1制备)和(3-(羟基甲基)苯基)硼酸(67mg,0.45mmol)根据实施例93步骤2合成。



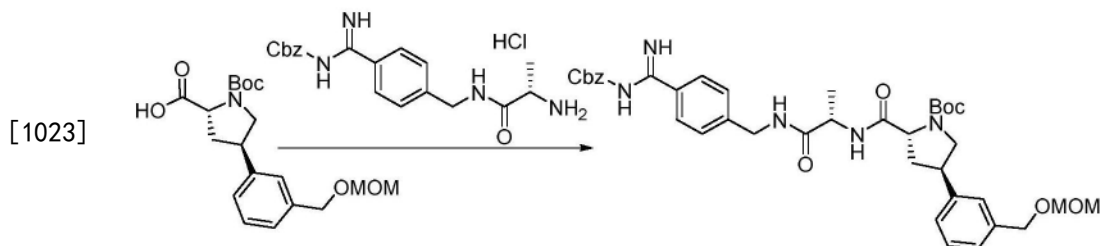
[1018] 步骤2:向(R)-4-(3-(羟基甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(107mg,0.32mmol)在 CH_2Cl_2 中的 0°C 溶液(3mL,0.1M)添加DIEA(0.11mL,0.64mmol)和氯甲基甲基醚(0.03mL,0.38mmol)。在室温搅拌16小时后,将反应混合物用 H_2O 洗涤并用 CH_2Cl_2 萃取,得到粗品(R)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(120mg,100%产率),其不经进一步纯化即用于下一步骤。



[1020] 步骤3:(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸(115mg,92%产率)由4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1,2-二甲酸1-叔丁酯2-甲酯(120mg,0.32mmol)根据实施例93步骤4合成。

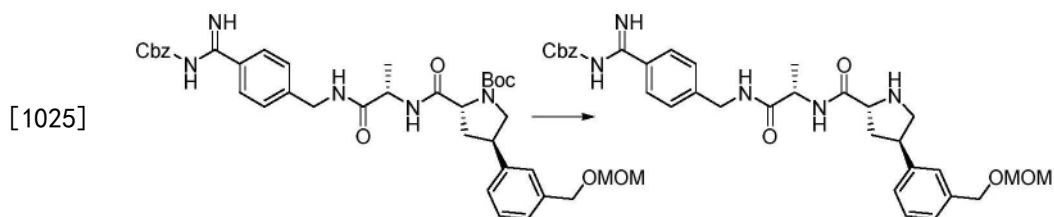


[1022] 步骤4:向(R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)-2,5-二氢-1H-吡咯-2-甲酸(115mg,0.32mmol)在THF(2.5mL)和MeOH(2.5mL)中的溶液加入 Et_3N (0.04mL,0.32mmol)并用Ar气流脱气2分钟。添加氯三(三苯基膦)铑(28mg,0.03mmol),抽真空1分钟并添加 H_2 气球。监测反应起始材料的消耗3天。蒸发挥发物后,将残余物用饱和 NaHCO_3 水溶液稀释并用1N NaOH将pH值调节到大约10。混合物用EtOAc洗涤,有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤,合并的水层使用1N HCl调节至pH3-4。随后将水层用EtOAc反萃取并将合并的有机萃取物用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩,得到(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酸(107mg,96%产率)。粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。

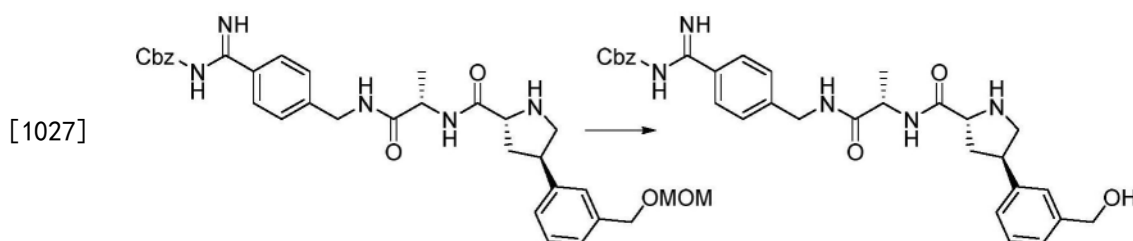


[1024] 步骤5:(4R)-2-(((S)-1-((4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-

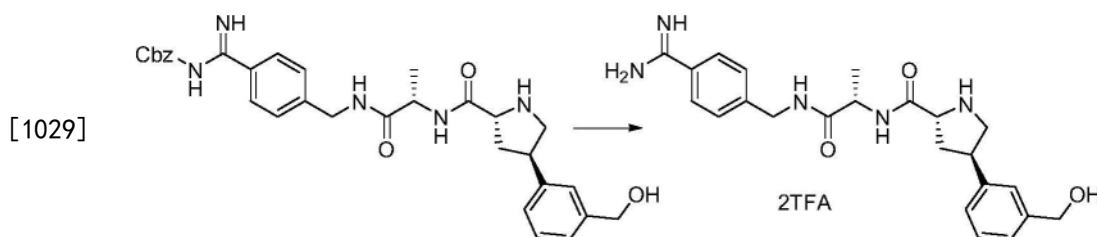
基)氨基甲酰基)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77mg,37%产率)由(2R,4R)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酸(107mg,0.3mmol)根据实施例93步骤5合成。



[1026] 步骤6: (亚氨基(4-(((2S)-2-((4R)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(67mg,100%产率)由(4R)-2-((S)-1-(4-(N-((苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(77mg,0.11mmol)根据实施例93步骤6合成。



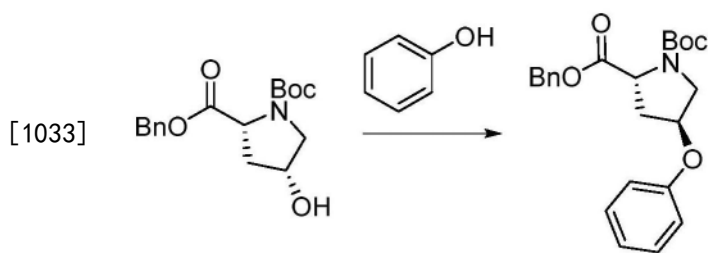
[1028] 步骤7: 将(亚氨基(4-(((2S)-2-((4R)-4-(3-((甲氧基甲氧基)甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯(67mg,0.11mmol)溶解在6N HCl/2-丙醇中。在室温搅拌4小时后,浓缩反应混合物得到粗品((4-(((2S)-2-((4R)-4-(3-(羟基甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯,其不经进一步纯化即用于下一步骤。



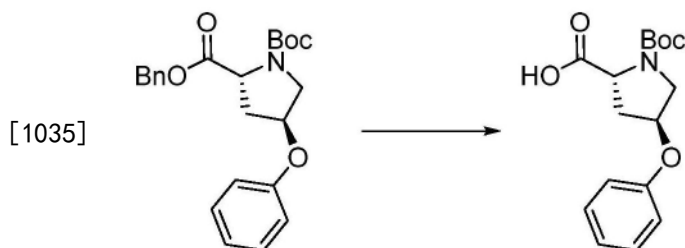
[1030] 步骤8: (4R)-N-((S)-1-(4-(脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(3-(羟基甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(12mg,26%产率)由((4-(((2S)-2-((4R)-4-(3-(羟基甲基)苯基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(67mg,0.11mmol)根据实施例93步骤7合成。

[1031] 实施例95

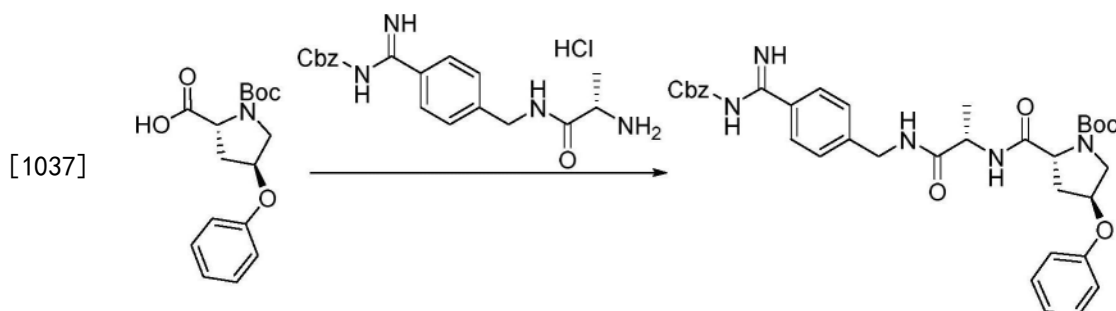
[1032] (2R,4S)-N-((S)-1-(4-(脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苄氧基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐(化合物I-96)的制备



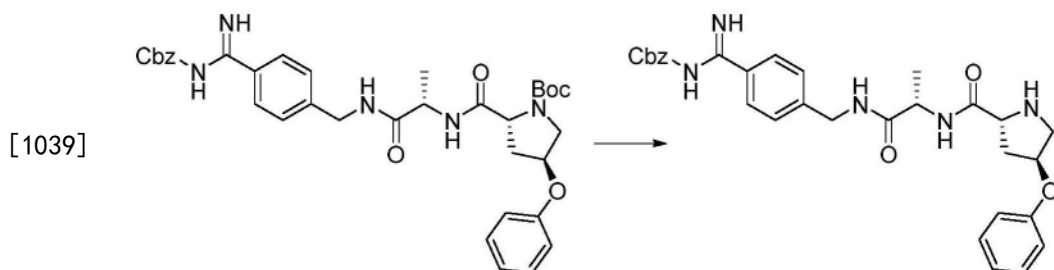
[1034] 步骤1: 向 (2R,4R)-4-羟基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯 (400mg, 1.24mmol) 在THF中的溶液 (6mL, 0.2M) 添加苯酚 (104mg, 1.37mmol)、TPP (359mg, 1.37mmol) 和DIAD (0.27mL, 1.37mmol)。在室温搅拌16小时后, 浓缩反应混合物并通过色谱法 (0-100% EtOAc-己烷) 纯化残余物, 得到 (2R,4S)-4-苯氧基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯 (372mg, 75%产率)。



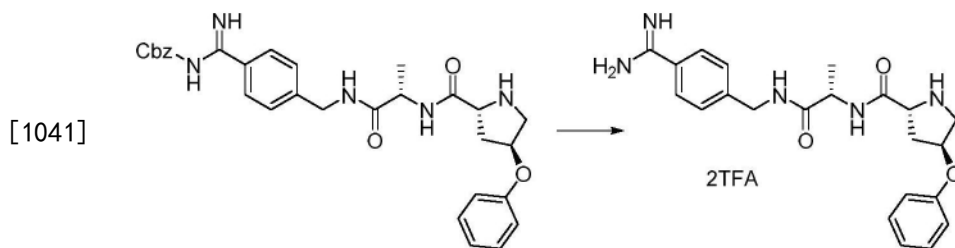
[1036] 步骤2: (2R,4S)-1-(叔丁氧羰基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酸 (268mg, 93%产率) 由 (2R,4S)-4-苯氧基吡咯烷-1,2-二甲酸2-苄酯1-叔丁酯 (372mg, 0.94mmol) 根据实施例93步骤7合成, 不同之处在于粗物质不经进一步纯化即用于下一步骤。



[1038] 步骤3: (2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (60mg, 75%产率) 由 (2R,4S)-1-(叔丁氧羰基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酸 (38mg, 0.12mmol) 根据实施例93步骤5合成。



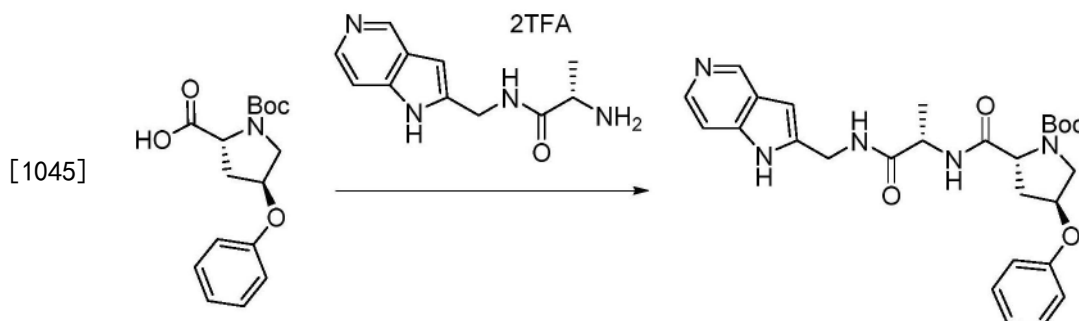
[1040] 步骤4: (亚氨基(4-(((2S)-2-((4S)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苄基)甲基)氨基甲酸苄酯 (60mg, 100%产率) 由 (2R,4S)-2-(((S)-1-((4-(N-(苄氧基)羰基)脒基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (60mg, 0.09mmol) 根据实施例93步骤6合成。



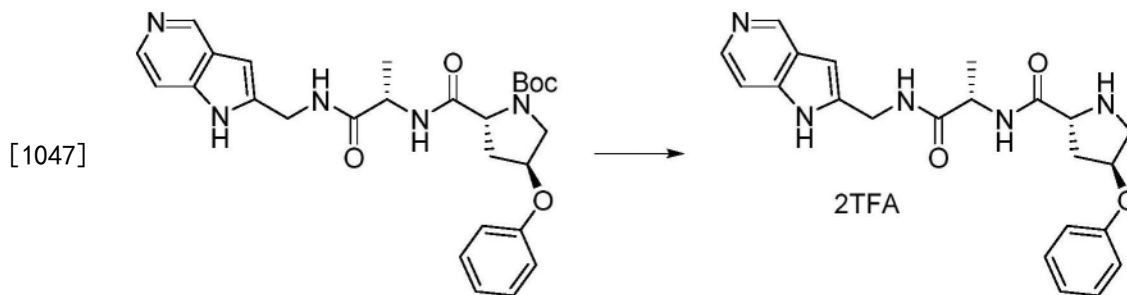
[1042] 步骤5: (2R,4S)-N-((S)-1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (20mg, 36% 产率) 由 (亚氨基(4-(((2S)-2-((4S)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯 (60mg, 0.09mmol) 根据实施例93 步骤7合成。

[1043] 实施例96

[1044] (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物I-97) 的制备



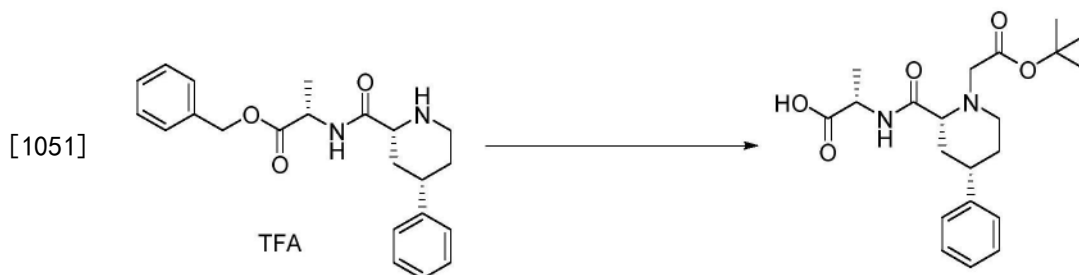
[1046] 步骤1: (4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (110mg, 52% 产率) 由 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酸 (127mg, 0.41mmol) 和 (S)-N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-氨基丙酰胺二-三氟乙酸盐 (230mg, 0.5mmol, 使用实施例3步骤5-6 给出的程序制备) 根据实施例93步骤5合成。



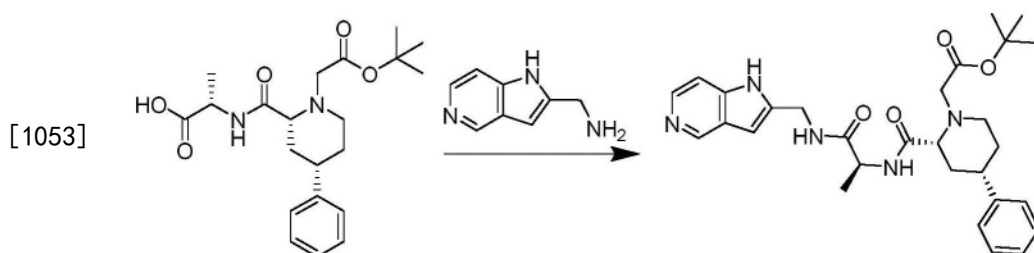
[1048] 步骤2: (2R,4S)-N-((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯氧基吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (19mg, 15% 产率) 由 (4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯氧基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (110mg, 0.22mmol) 根据实施例93步骤6合成。

[1049] 实施例97

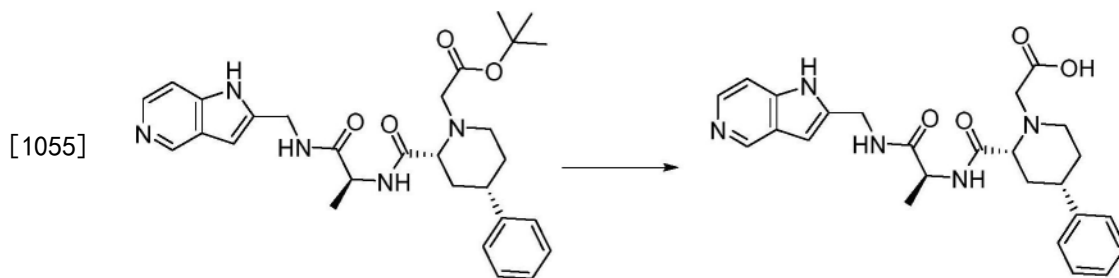
[1050] 2-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸二-三氟乙酸盐 (化合物I-105) 的制备



[1052] 步骤1:向溶解在DCM (2mL) 中的根据实施例30步骤1-2中描述的合成的 (2R, 4S) -4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸酯三氟乙酸盐 (100mg, 0.21mmol) 添加NEt₃ (0.1mL), 然后添加2-溴乙酸叔丁酯 (82mg, 0.42mmol) 并搅拌14小时。通过LCMS监测反应。将粗反应混合物用水稀释并用EtOAc (2×20mL) 萃取并真空浓缩。向溶解在MeOH中的粗物质中加入10% Pd/C (10mg)。在H₂气氛下搅拌1h后, 将反应混合物过滤并用于下一步反应而没有进一步纯化。



[1054] 第2步:2-((2R, 4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸叔丁酯使用步骤2中描述的合成化合物 I-41 的程序合成。使用胺柱进行纯化以产生2-((2R, 4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸叔丁酯, 两步产率为46%。



[1056] 步骤3:2-((2R, 4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸二-三氟乙酸盐由2-((2R, 4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸叔丁酯根据实施例94合成。1mL MeOH用作助溶剂以加速叔丁酯的水解。

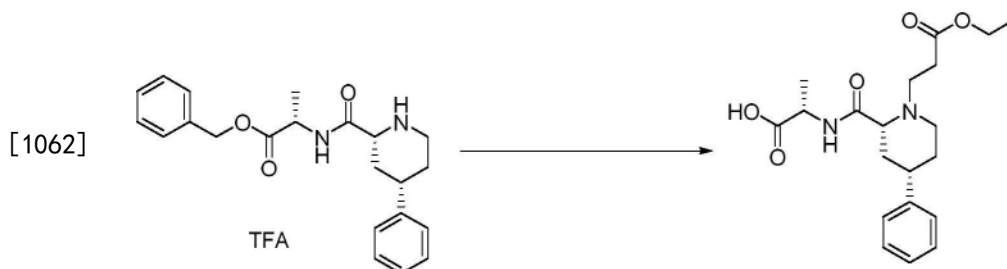
[1057] 实施例98

[1058] 2-((2R, 4S)-2-((R)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸二-三氟乙酸盐 (化合物I-104) 的制备

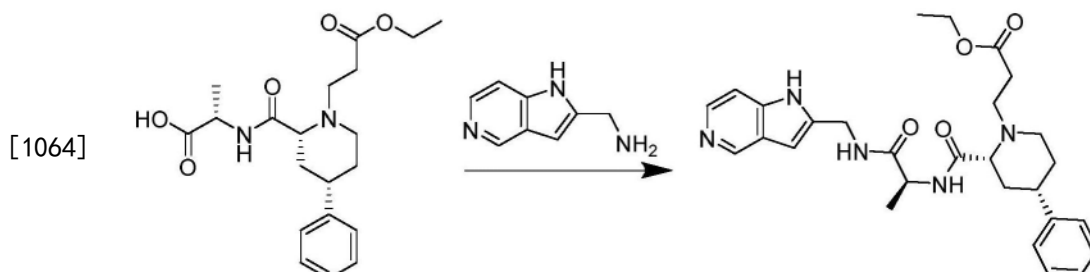
[1059] 2-((2R, 4S)-2-((R)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)乙酸二-三氟乙酸盐由于化合物I-105合成过程中的异构化作为副产物获得。

[1060] 实施例99

[1061] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯(化合物I-106)的制备



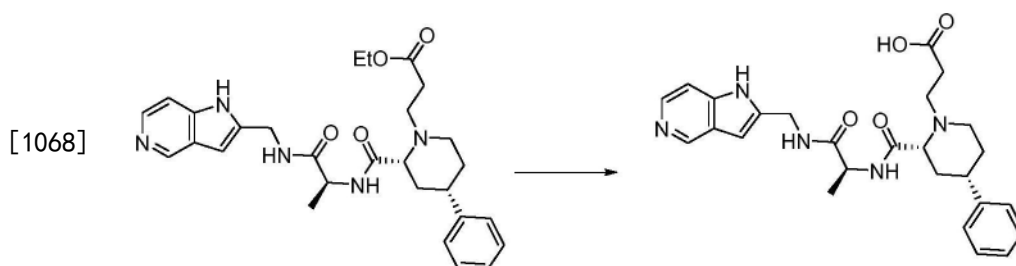
[1063] 步骤1:向溶解在DCM(2mL)中的根据实施例30步骤1-2中描述的程序合成的(2R,4S)-4-苯基哌啶-2-羧基)-L-丙氨酸酯三氟乙酸盐(100mg,0.21mmol)加入NEt₃(0.5mL),然后加入3-溴丙酸乙酯(155mg,0.86mmol)并搅拌14小时。通过LCMS监测反应。将粗反应混合物用水猝灭并用EtOAc(2×20mL)萃取并真空浓缩。向溶解在MeOH中的粗物质加入10%Pd/C(10mg)并在H₂气氛下搅拌1h。将反应混合物过滤并用于下一步反应而没有进一步纯化。



[1065] 步骤2:3-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸乙酯使用实施例42的步骤2中描述的程序合成。使用胺柱代替反相HPLC进行纯化。

[1066] 实施例100

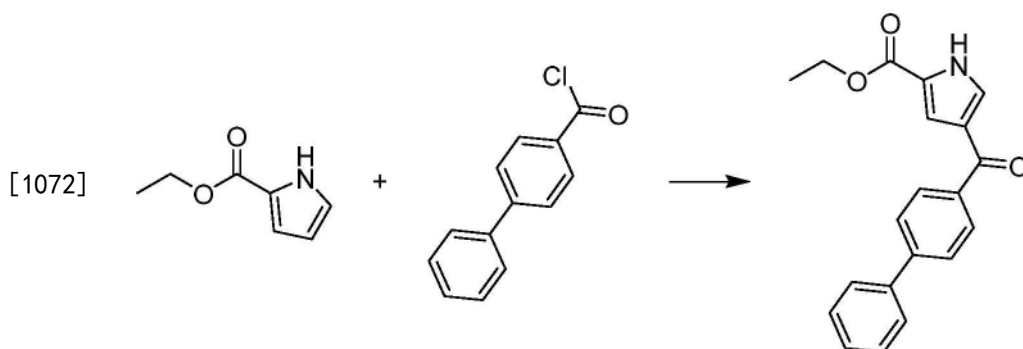
[1067] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸二-三氟乙酸盐(化合物I-107)的制备



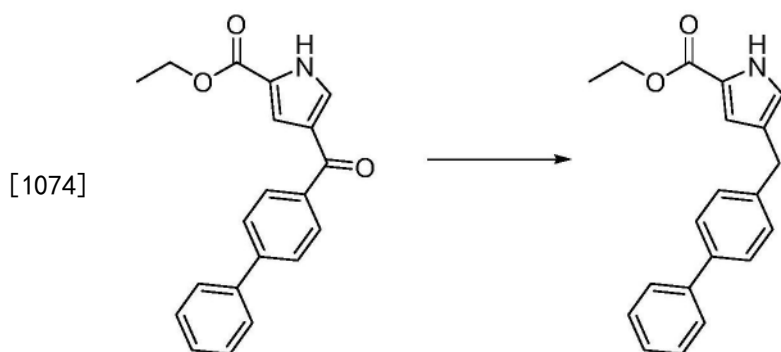
[1069] 3-((2R,4S)-2-(((S)-1-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-苯基哌啶-1-基)丙酸二-三氟乙酸盐由化合物I-106使用合成化合物I-32的程序合成。

[1070] 实施例101

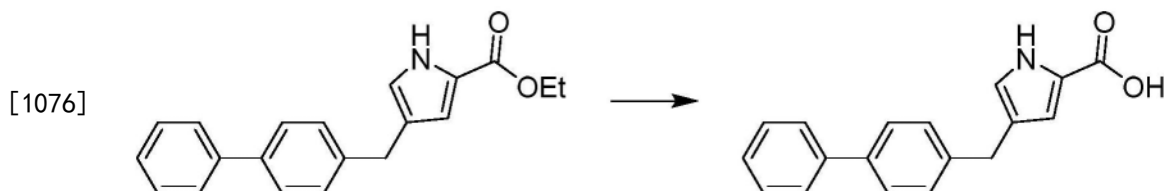
[1071] (S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-N-(1-((4-脒基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-100)的制备



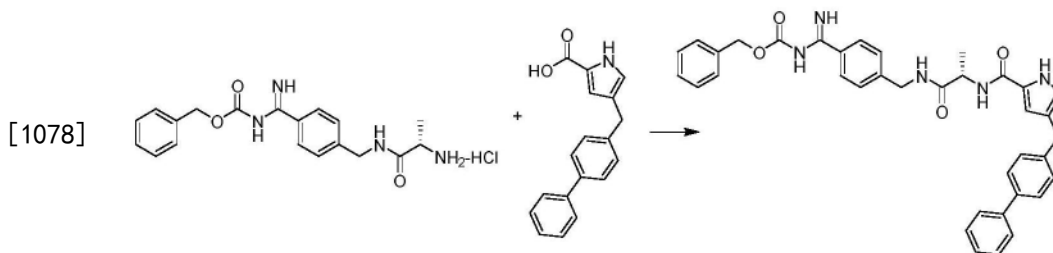
[1073] 步骤1:将 AlCl_3 (960mg, 7.2mmol) 和 [1,1'-联苯基]-4-酰氯 (1.56g, 7.2mmol) 在无水DCM (6.2mL) 中的悬浮液在 N_2 气氛下在 0°C 搅拌15分钟。在 0°C 将1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (500mg, 3.6mmol) 分批加入悬浮液中,将反应搅拌过夜,同时升温至室温。用 H_2O (20mL) 猝灭反应并用DCM ($3 \times 20\text{mL}$) 萃取。合并有机物,用1N NaOH水溶液 (20mL)、 H_2O (20mL)、盐水 (20mL) 洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并真空浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化,使用 SiO_2 (24g) 和0-100%EtOAc/庚烷的洗脱液,得到4-([1,1'-联苯基]-4-羰基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯,为灰白色固体 (600mg, 52%)。



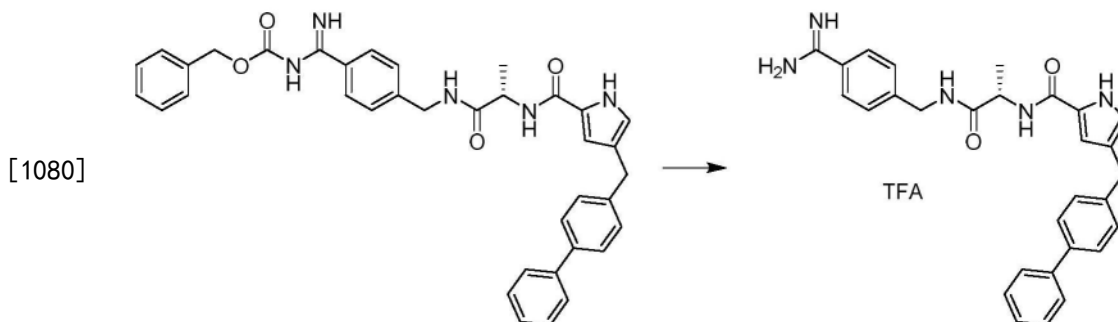
[1075] 步骤2:将三乙基硅烷 (681 μL , 4.26mmol) 添加到4-([1,1'-联苯基]-4-羰基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (486mg, 1.52mmol) 在TFA (3.23mL) 中的溶液。将反应加热至 40°C 并在该温度搅拌过夜。将反应真空浓缩并将残余物吸收在EtOAc (60mL) 中,用饱和 NaHCO_3 水溶液 (40mL)、盐水 (40mL) 洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩。粗物质通过快速色谱法使用 SiO_2 (24g) 和0-100%EtOAc/庚烷的洗脱液纯化,得到4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (370mg, 80%),为灰白色固体。



[1077] 步骤3:将氢氧化钾 (680mg, 12.1mmol) 添加到4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸乙酯 (370mg, 1.21mmol) 在THF:MeOH: H_2O (5mL:5mL:2.5mL) 中的混合物中,并在室温下搅拌过夜。真空除去有机溶剂并用 H_2O (30mL) 进一步稀释水性部分。用乙醚 ($3 \times 30\text{mL}$) 洗涤后,使用1N HCl水溶液将水层酸化至pH值为2-3,并用EtOAc ($3 \times 30\text{mL}$) 萃取。合并有机层,用盐水 (30mL) 洗涤,经 MgSO_4 干燥,过滤并浓缩,得到4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸 (315mg, 94%)。



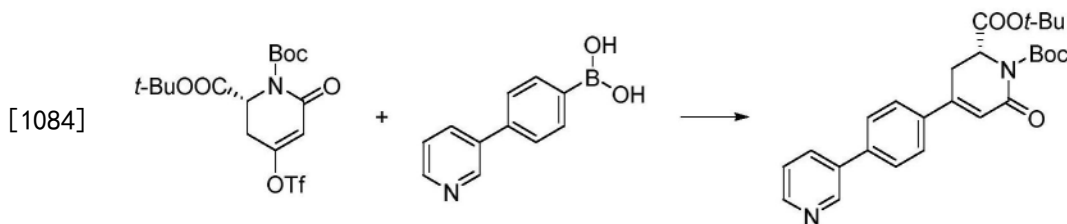
[1079] 步骤4: (S)-((4-((2-(4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(59mg, 44%)从(S)-((4-((2-氨基丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸酯盐酸盐(85mg, 0.22mmol)和4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酸(50mg, 0.18mmol)根据实施例93步骤5得到,为灰白色固体。



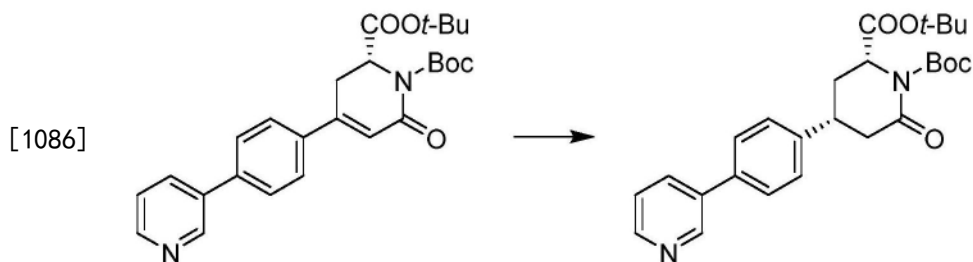
[1081] 步骤5: (S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-N-(1-((4-脞基苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-1H-吡咯-2-甲酰胺三氟乙酸盐(22mg, 39%)从(S)-((4-((2-(4-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-1H-吡咯-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)苯基)(亚氨基)甲基)氨基甲酸苄酯(59mg, 0.10mmol)根据实施例93步骤7得到,为灰白色固体。

[1082] 实施例102

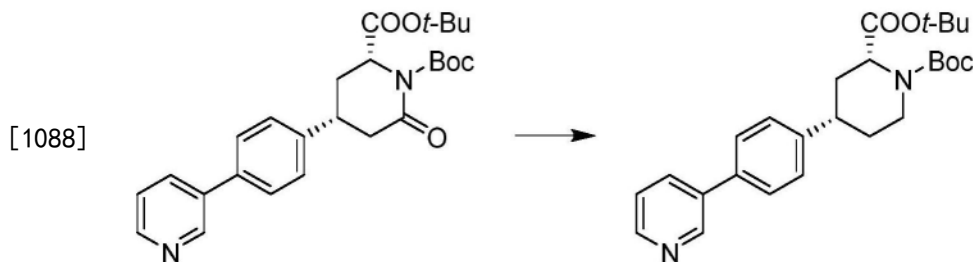
[1083] (2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺三氟乙酸盐(化合物I-101)的制备



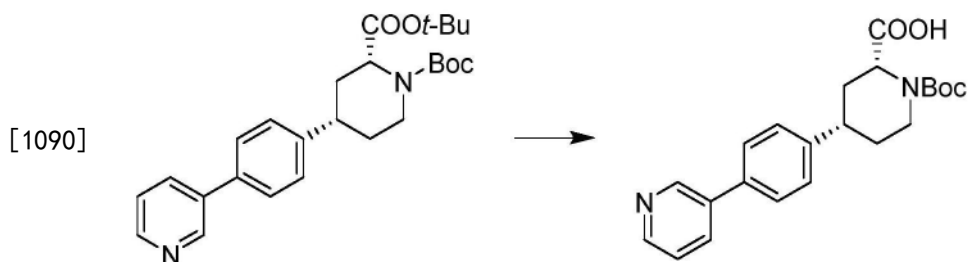
[1085] 步骤1: (R)-6-氧代-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯(440mg, 87%)从(R)-6-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯(500mg, 1.12mmol, 根据Synlett 2009(1):71-74中描述的程序制备)和4-(吡啶-3-基)苯基硼酸(335mg, 1.68mmol)使用实施例62步骤3中描述的程序制备,为橙色固体。



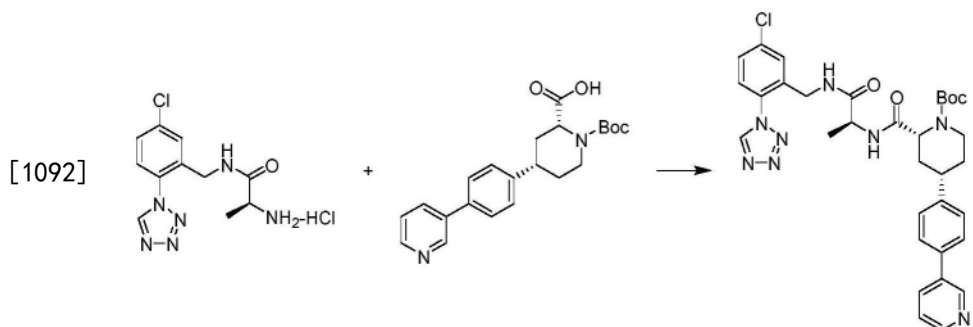
[1087] 步骤2: (2R,4R)-6-氧代-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (274mg, 94%) 从 (R)-6-氧代-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯 (288mg, 0.64mmol) 使用实施例62步骤4中描述的程序制备, 为灰白色固体。



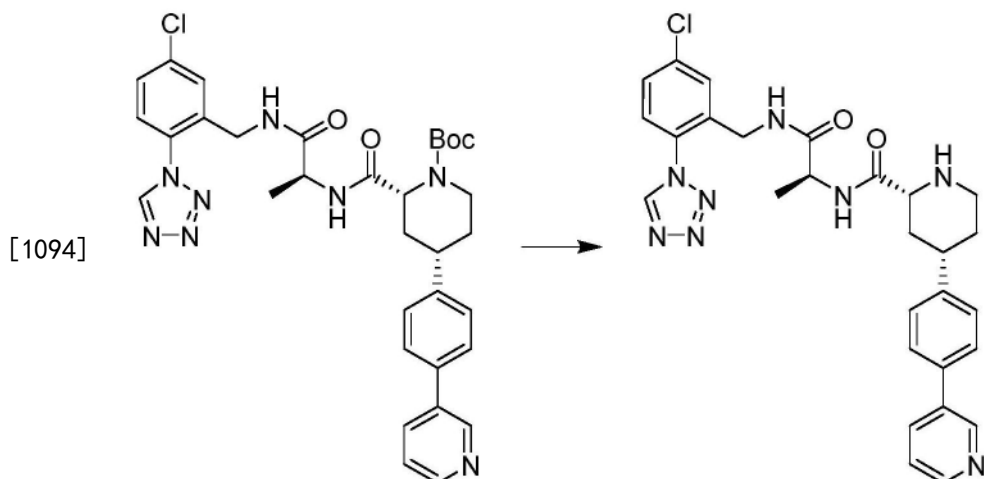
[1089] 步骤3: (2R,4S)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (157mg, 59%) 从 (2R,4R)-6-氧代-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (274mg, 0.61mmol) 使用实施例62步骤5中描述的程序制备, 为灰白色固体。



[1091] 步骤4: (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酸 (75mg, 54%, 两步) 从 (2R)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (157mg, 0.36mmol) 使用实施例62步骤6中描述的程序制备, 为灰白色固体。



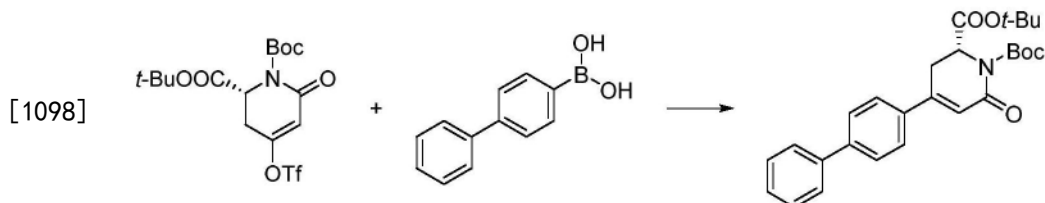
[1093] 步骤5: (2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39.4mg, 69%) 从 (S)-2-氨基-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苯基)丙酰胺盐酸盐 (34mg, 0.11mmol) 和 (2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酸 (34mg, 0.09mmol) 使用实施例62步骤7中描述的程序制备, 为灰白色固体。



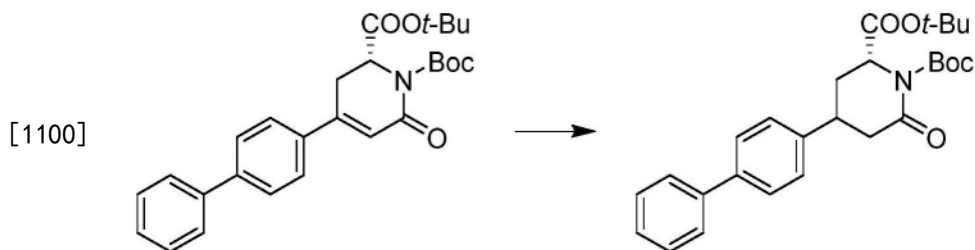
[1095] 步骤6: (2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺三氟乙酸盐 (34mg, 84%) 从 (2R,4S)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (39mg, 0.061mmol) 使用实施例12步骤9中描述的制备, 为灰白色固体。

[1096] 实施例103

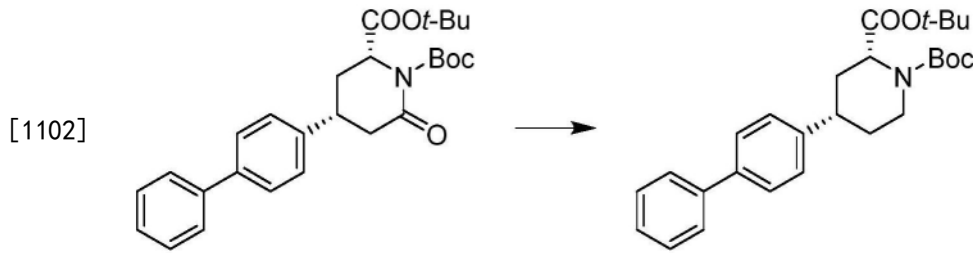
[1097] (2R,4S)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-(4-(吡啶-3-基)苯基)哌啶-2-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物I-102) 的制备



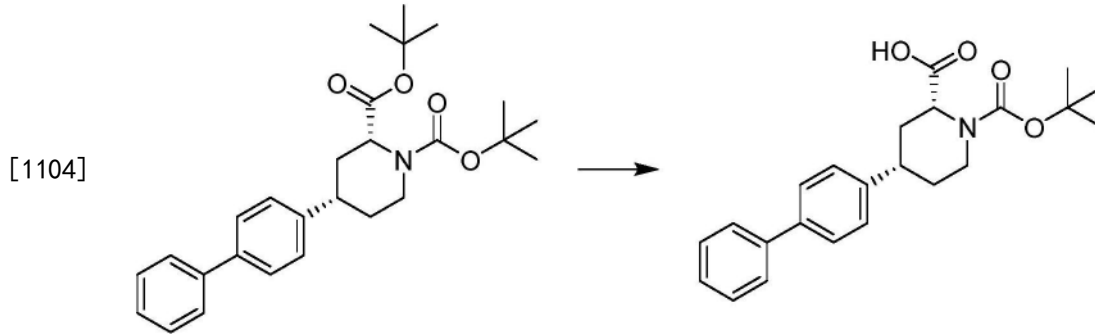
[1099] 步骤1: (R)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯 (415mg, 83%) 从 (R)-6-氧代-4-(((三氟甲基)磺酰基)氧基)-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸酯 (500mg, 1.12mmol) 和 [1,1'-联苯基]-4-基硼酸 (333mg, 1.68mmol) 使用实施例62步骤3中描述的制备, 为橙色固体。



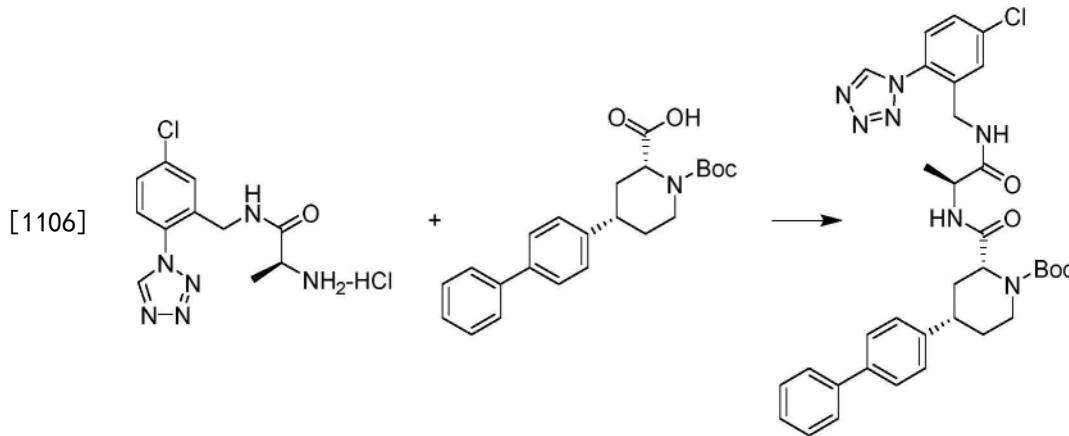
[1101] 步骤2: (2R)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (284mg, 64%) 从 (R)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-6-氧代-3,6-二氢吡啶-1,2(2H)-二甲酸二叔丁酯 (413mg, 0.92mmol) 使用实施例62步骤4中描述的制备, 为灰白色固体。



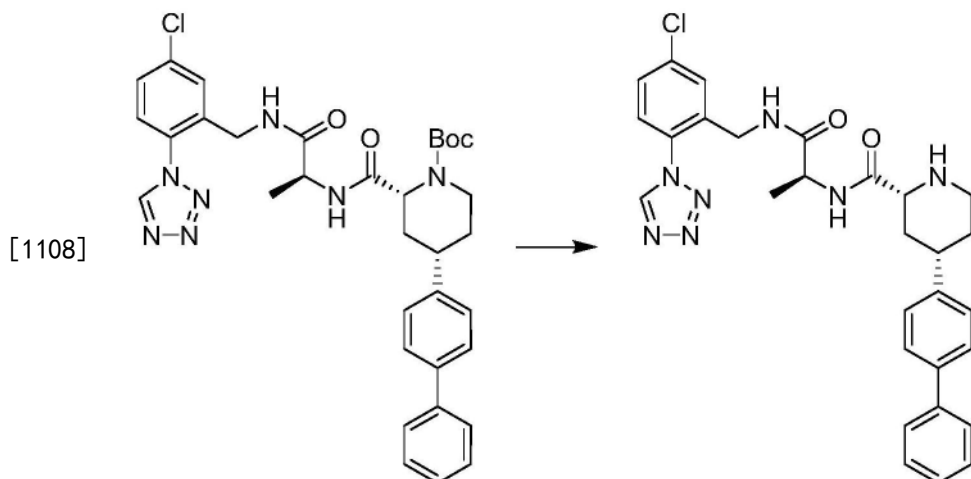
[1103] 步骤3: (2R,4S)-4-((1,1'-联苯基)-4-基)哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (189mg, 69%) 从 (2R,4R)-4-((1,1'-联苯基)-4-基)-6-氧代哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (284mg, 0.63mmol) 使用实施例62步骤5中描述的程序制备,为灰白色固体。



[1105] 第4步: (2R,4S)-4-((1,1'-联苯基)-4-基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸 (36mg, 23%, 2步) 从 (2R,4S)-4-((1,1'-联苯基)-4-基)哌啶-1,2-二甲酸二叔丁酯 (189mg, 0.43mmol) 使用实施例62步骤6中描述的程序得到,为灰白色固体。



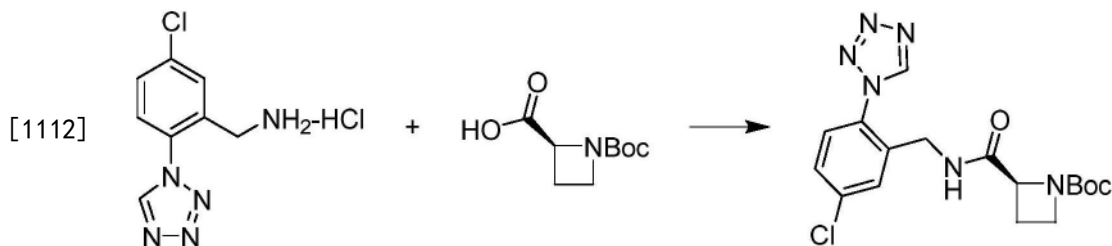
[1107] 步骤5: (2R,4S)-4-((1,1'-联苯基)-4-基)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41mg, 67%) 从 (S)-2-氨基-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)丙酰胺盐酸盐 (36mg, 0.12mmol) 和 (2R,4S)-4-((1,1'-联苯基)-4-基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸 (36mg, 0.01mmol) 使用实施例62步骤7中描述的程序制备,为灰白色固体。



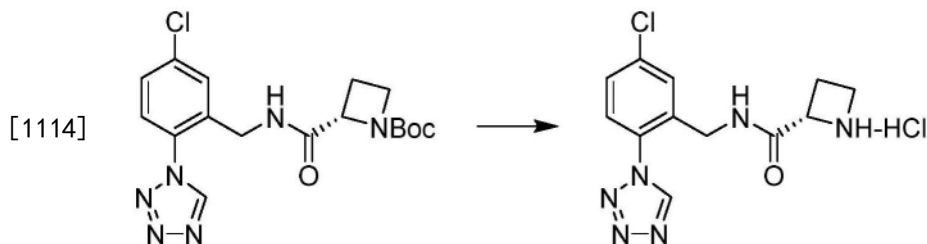
[1109] 步骤6: (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-N-((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)哌啶-2-甲酰胺三氟乙酸盐 (31mg, 84%) 从 (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-(((S)-1-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (41mg, 0.06mmol) 使用实施例12步骤9中描述的程序制备, 为灰白色固体。

[1110] 实施例104

[1111] (S)-1-((2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)哌啶-2-羰基)-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐 (化合物I-103) 的制备

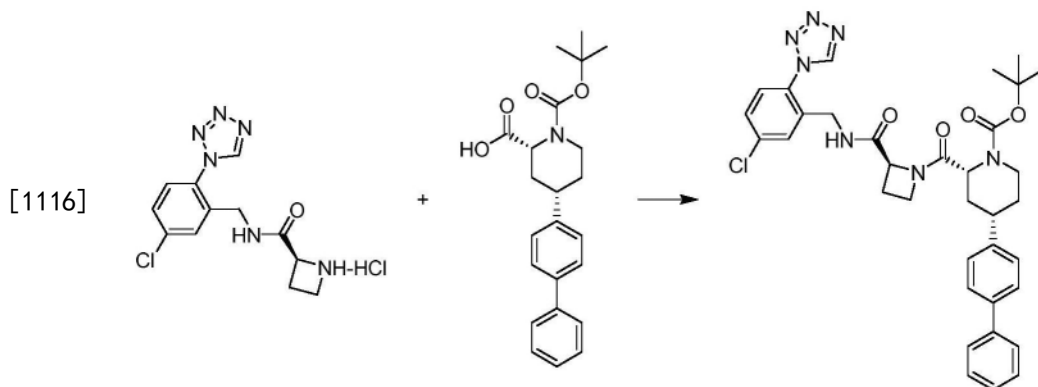


[1113] 步骤3: 向DCC (154mg, 0.75mmol) 和 (S)-1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-2-甲酸 (136mg, 0.68mmol) 在DCM (11mL) 中的溶液中加入N-羟基琥珀酰亚胺 (86mg, 0.75mmol)。在室温搅拌反应1小时后, 将混合物加入 (5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)甲胺盐酸盐 (200mg, 0.81mmol) 在饱和NaHCO₃水溶液 (11mL) 中的悬浮液中并将所得混合物在室温再搅拌1小时。分配有机层, 水层用DCM (2×20mL) 萃取。合并有机层, 用MgSO₄干燥, 过滤并浓缩后, 粗物质使用快速色谱法 (SiO₂) 使用0-100% EtOAc/庚烷的洗脱液纯化, 得到 (S)-2-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (242mg, 91%), 为灰白色固体。

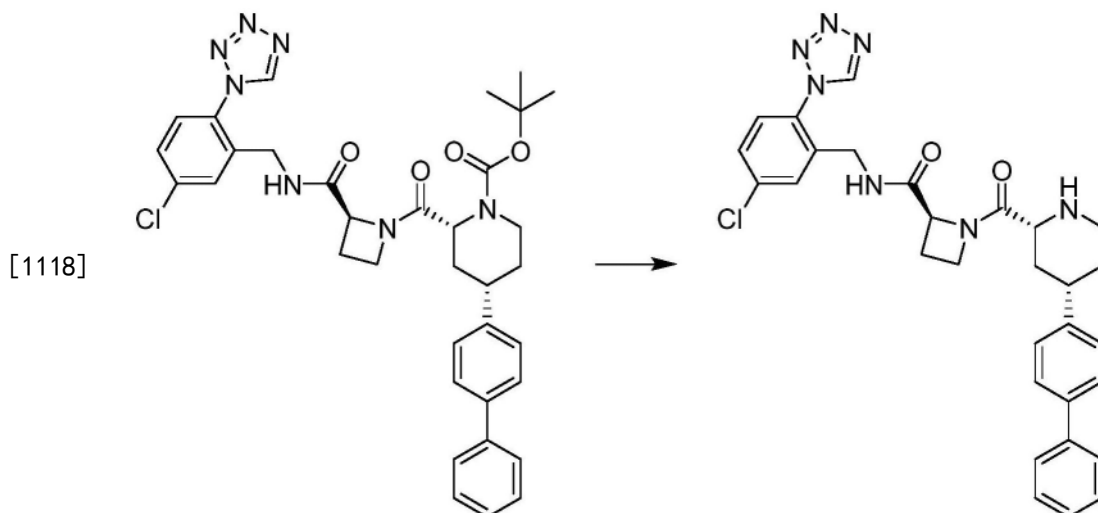


[1115] 步骤4: 将盐酸 (6N/IPA, 6.2mL) 添加到 (S)-2-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯 (242mg, 0.62mmol) 并将反应搅拌过夜。将反应浓缩, 得到 (S)-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺盐酸盐 (203mg, 99.5%),

为灰白色固体。



[1117] 步骤5: (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-((S)-2-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (60mg, 74%) 从 (S)-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺盐酸盐 (49mg, 0.15mmol) 和 (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-2-甲酸 (47mg, 0.12mmol) 使用实施例62步骤7中描述的程序制备, 为灰白色固体。



[1119] 步骤6: (S)-1-((2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)哌啶-2-羰基)-N-(5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氮杂环丁烷-2-甲酰胺三氟乙酸盐 (56mg, 93%) 从 (2R,4S)-4-([1,1'-联苯基]-4-基)-2-((S)-2-((5-氯-2-(1H-四唑-1-基)苄基)氨基甲酰基)氮杂环丁烷-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (60mg, 0.09mmol) 使用实施例12步骤9中描述的程序制备, 为灰白色固体。

[1120] 实施例105

[1121] (2R,4S)-N-((S)-1-(((5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)-4-苯基哌啶-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物I-98) 的制备

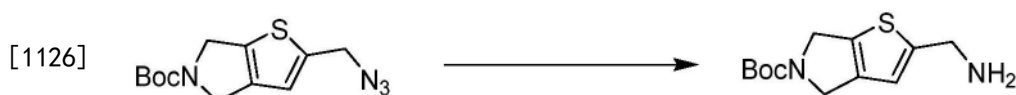


[1123] 步骤1: 在 N_2 气氛下, 将5-(叔丁氧基羰基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-甲酸 (100mg, 0.35mmol) 和N-甲基吗啉 (90 μ L, 0.82mmol) 在THF (1.6mL) 中的搅拌溶液在冰浴中冷却至0 $^{\circ}$ C。加入氯甲酸异丁酯 (50 μ L, 0.39mmol) 后, 将反应继续在室温下搅拌1小时, 然

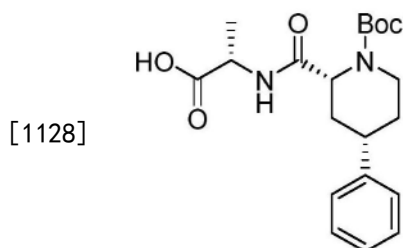
后通过注射过滤器过滤。将收集的滤液置于 N_2 气氛下,冷却至 $0^\circ C$,然后滴加 $NaBH_4$ (55mg, 1.45mmol) 在水 (300 μ L) 中的溶液。在将混合物在 $0^\circ C$ 搅拌30分钟并在室温搅拌3小时后,将反应混合物用水猝灭并用EtOAc (3x) 萃取。合并有机层,用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,真空过滤并减压蒸发。将粗品溶解在 CH_2Cl_2 中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化 (0-100%EtOAc-己烷),得到2-(羟基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (77.6mg, 86%产率)。



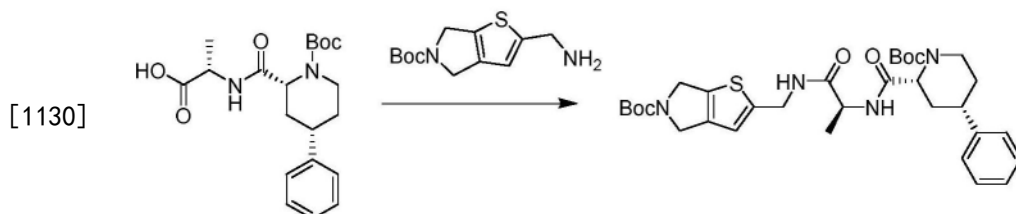
[1125] 步骤2:向2-(羟基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (77.6mg, 0.30mmol) 在THF (1.5mL) 中的搅拌溶液在室温下加入DIAD (130 μ L, 0.66mmol) 和 PPh_3 (170mg, 0.65mmol)。将混合物冷却至 $0^\circ C$ 后,用 N_2 吹扫溶液,然后添加DPPA (140 μ L, 0.65mmol)。将反应在室温下搅拌2天,用水猝灭,然后用EtOAc (3x) 萃取。合并有机层,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,真空过滤,并减压蒸发。将粗品溶解在 CH_2Cl_2 中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化 (0-10%EtOAc-己烷),得到2-(叠氮基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (48mg, 56%产率)。



[1127] 步骤3:向2-(叠氮基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (48mg, 0.17mmol) 在THF (1mL) 和水 (0.12mL) 中的搅拌溶液中加入 PPh_3 (68mg, 0.26mmol)。在室温搅拌反应16小时并用1M $KHSO_4$ 猝灭后,所得混合物用乙醚 (3x) 洗涤。弃去醚层并通过添加5M NaOH溶液将水层的pH调节至12。用EtOAc (3x) 萃取碱性水层。合并有机层,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,真空过滤,减压蒸发。将粗品溶解在 CH_2Cl_2 中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化 (0-10%7N NH_3 /MeOH- CH_2Cl_2 中) 提供了2-(氨基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (33mg, 75%产率)。

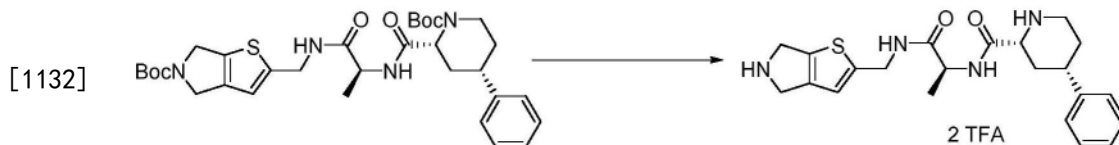


[1129] 步骤4:((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸根据化合物I-31步骤1的程序类似地合成。



[1131] 步骤5:在室温下向((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苯基哌啶-2-羰基)-L-丙氨酸 (38mg, 0.10mmol) 和2-(氨基甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯

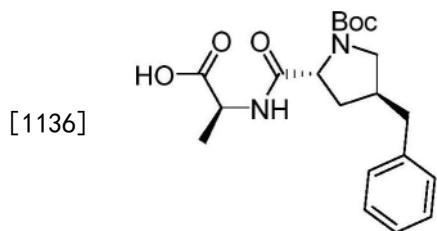
(32.5mg, 0.13mmol) 在DMF (1.5mL) 中的溶液加入DIEA (60 μ L)。用N₂吹扫后,溶液在冰浴中冷却至0℃并添加HATU (39mg, 0.10mmol)。将反应在室温下搅拌16小时并在减压下蒸发至干。将粗品溶解在CH₂Cl₂中并吸附在硅胶上。通过色谱法纯化 (0-10% MeOH-CH₂Cl₂) 得到2-(((S)-2-((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苄基哌啶-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (70mg, quant. 产率)。



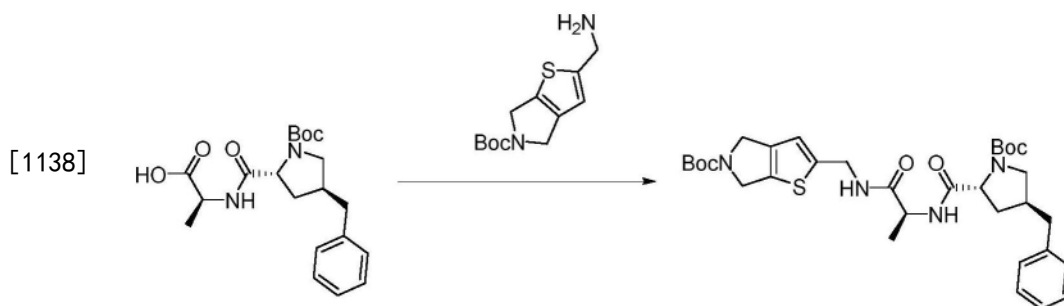
[1133] 步骤6: 在室温下向2-(((S)-2-((2R,4S)-1-(叔丁氧基羰基)-4-苄基哌啶-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯 (61mg, 0.10mmol) 在DCM (3.2mL) 中的溶液中加入TES (80 μ L, 0.5mmol)。将反应混合物冷却至冰浴温度后,加入TFA (1.6mL) 并将溶液在室温下搅拌2小时。将溶液减压蒸发至干,粗品通过反相HPLC纯化,提供了标题化合物 (14.2mg, 34% 产率)。

[1134] 实施例106

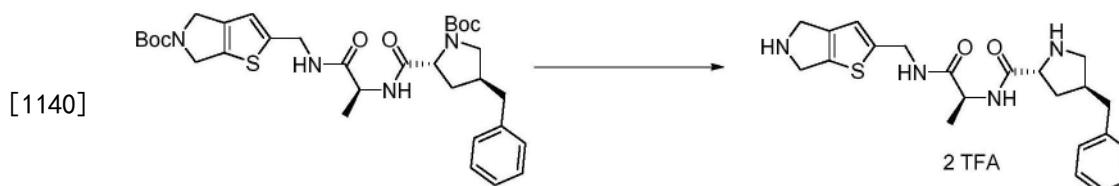
[1135] (2R,4S)-4-苄基-N-((S)-1-((5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基)甲基)氨基)-1-氧代丙-2-基)吡咯烷-2-甲酰胺二-三氟乙酸盐 (化合物I-99) 的制备



[1137] 步骤1: ((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-羰基)-L-丙氨酸根据化合物I-9步骤1-2的程序类似地合成。



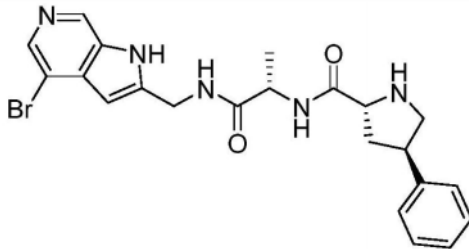
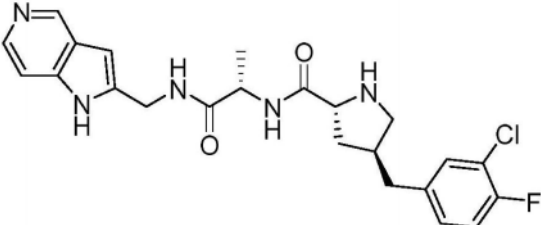
[1139] 步骤2: 2-(((S)-2-((2R,4S)-4-苄基-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酰胺基)丙酰胺)甲基)-4,6-二氢-5H-噻吩并[2,3-c]吡咯-5-甲酸叔丁酯根据实施例105步骤5类似地合成。

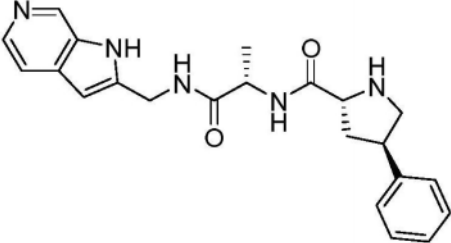
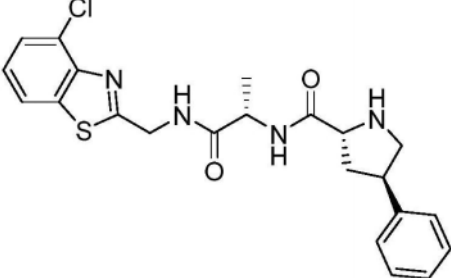
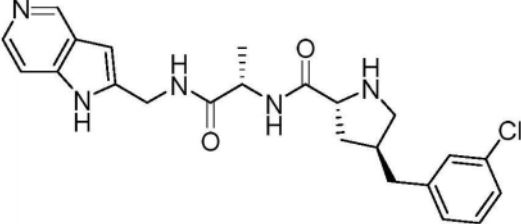
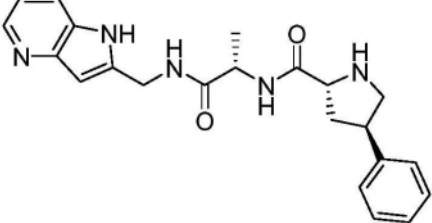
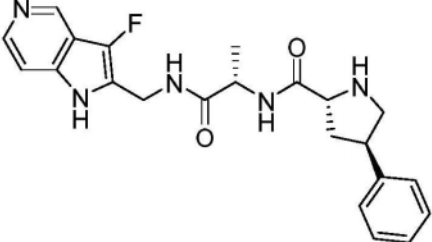


[1141] 步骤3: 标题化合物根据实施例105步骤6类似地合成。

[1142] 表1列出了上述实施例的化合物,以及可以根据与上述化合物所述的那些类似的方法和本领域技术人员已知的其他方法制备的其他化合物。在一些实施方案中,所述化合物选自表1,或是其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。

[1143] 表1. 结构(I)的实施例化合物

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
[1144] I-1		2TF A	470.03	469.1 1
I-2		2TF A	458.08	457.1 7

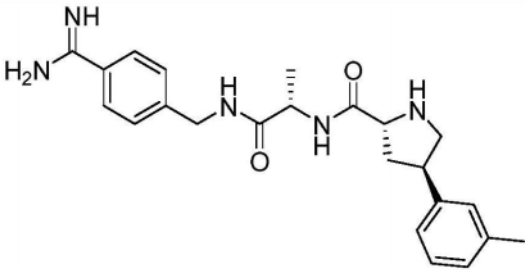
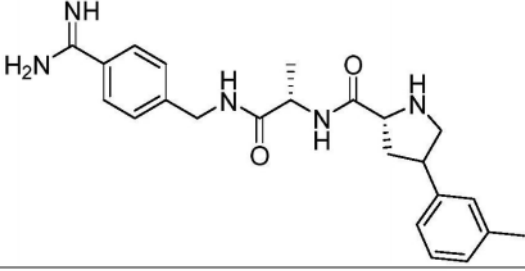
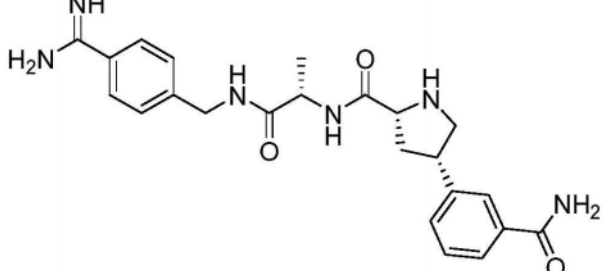
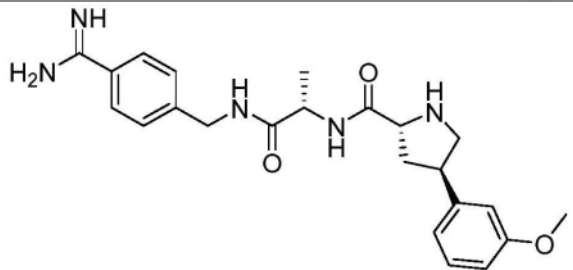
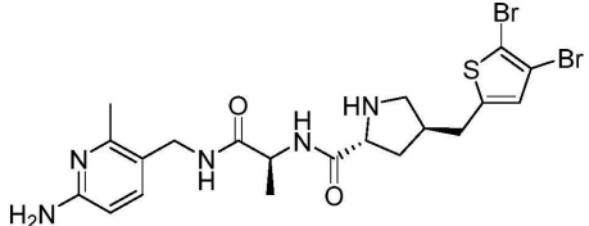
化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-3		2TF A	392.16	391.2 0
I-4		TFA	443.05	442.1 2
I-5		2TF A	438.87 (ES-)	439.1 8
I-6		2TF A	392.14	391.2 0
I-7		2TF A	410.06	409.1 9

[1145]

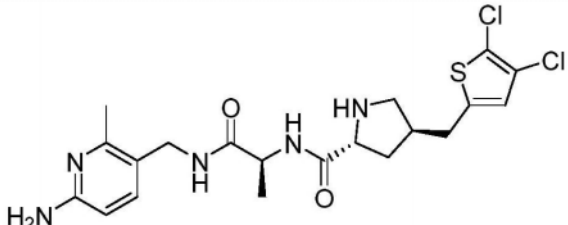
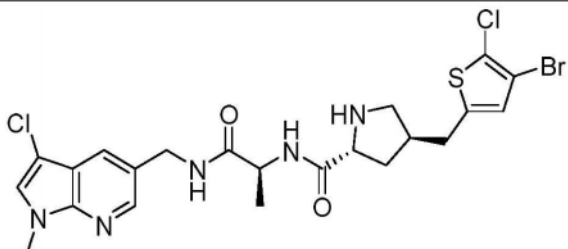
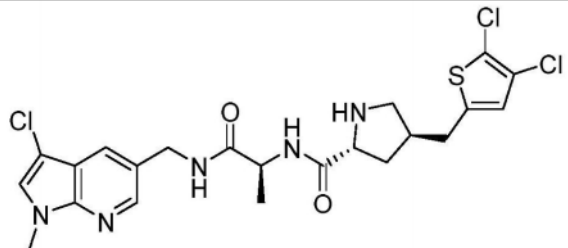
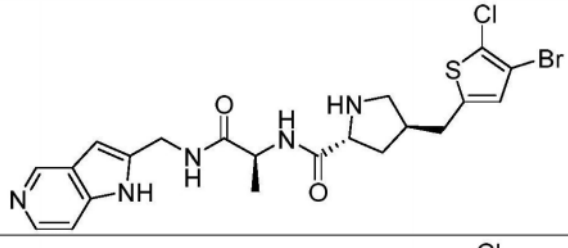
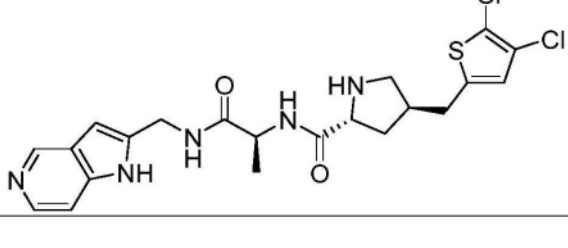
[1146]

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-8		2TF A	432.15	431.2 3
I-9		2TF A	407.12	406.2 4
I-10		2TF A	424.09	423.2 1
I-11		TFA	457.01	456.1 4
I-12		2TF A	438.10	437.2 4

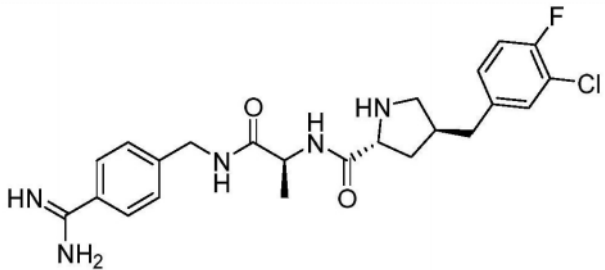
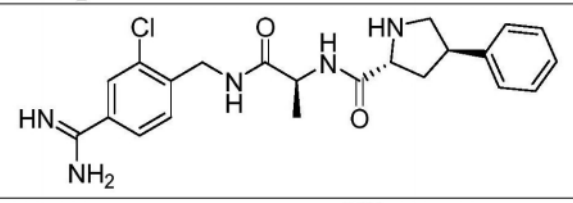
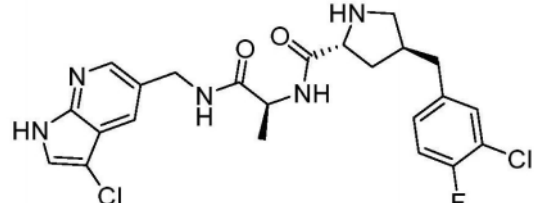
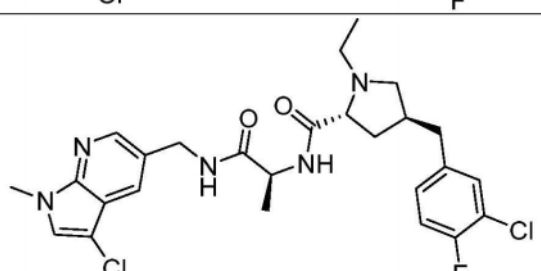
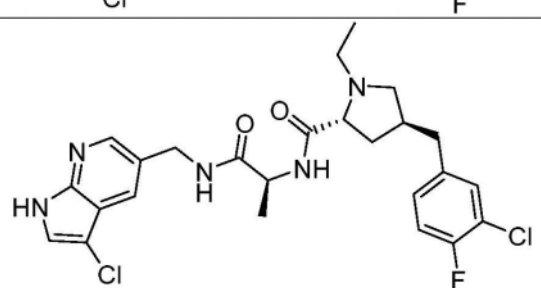
[1147]

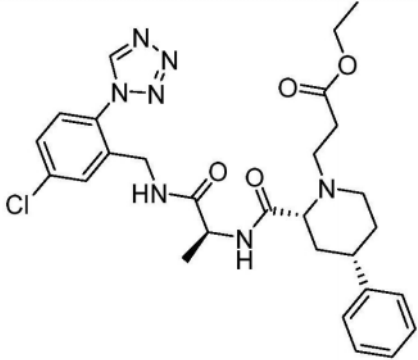
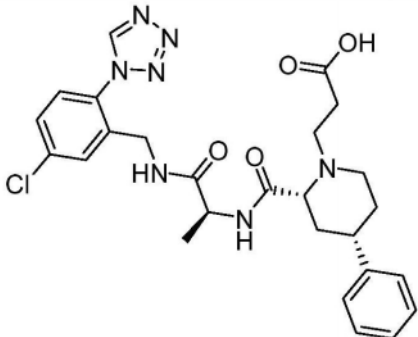
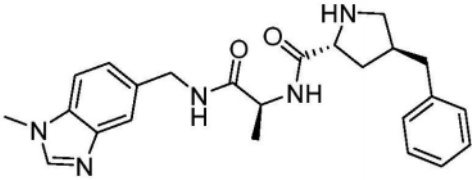
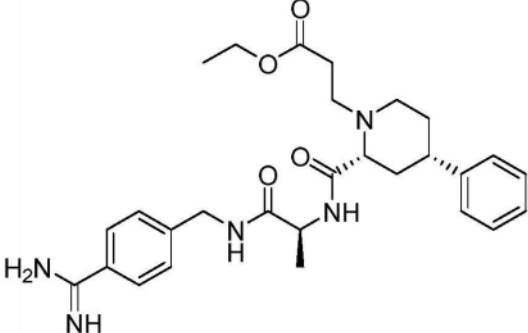
化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-13		-	408.10	407.2 3
I-14		-	408.08	407.2 3
I-15		2TF A	435.09 (ES-)	436.2 2
I-16		2HC 1	424.17	423.2 3
I-17		2TF A	559.87	559.3 2

[1148]

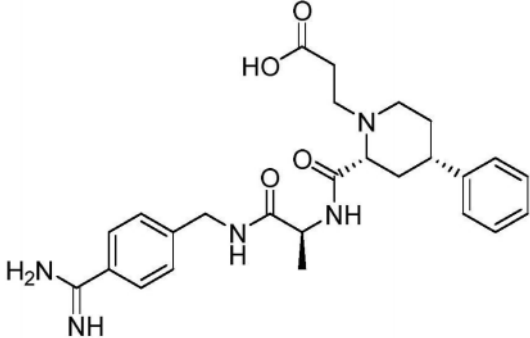
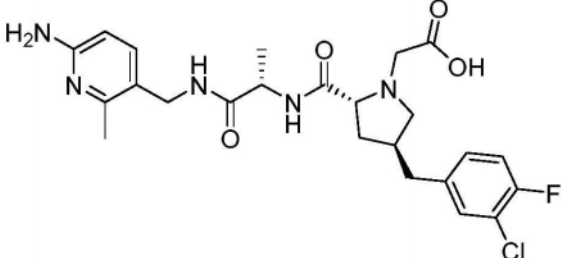
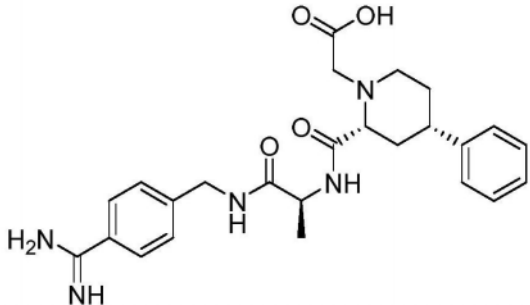
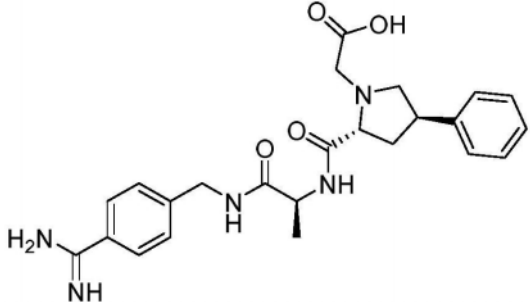
化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-18		2TF A	470.01	470.4 1
I-19		TFA	573.90	573.3 3
I-20		TFA	529.92	528.8 8
I-21		2TF A	525.93	524.8 6
I-22		2TF A	481.97	480.4 1

[1149]

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-23		2TF A	461.95	459.95
I-24		2TF A	428.11	427.93
I-25		2TF A	492.40	491.13
I-26		-	534.48	533.18
I-27		-	520.45	519.16

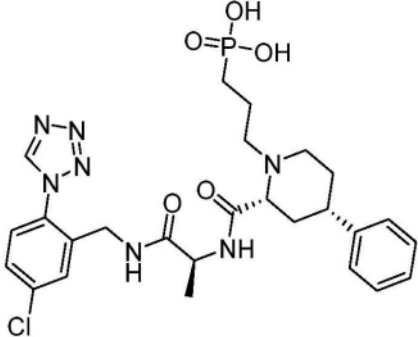
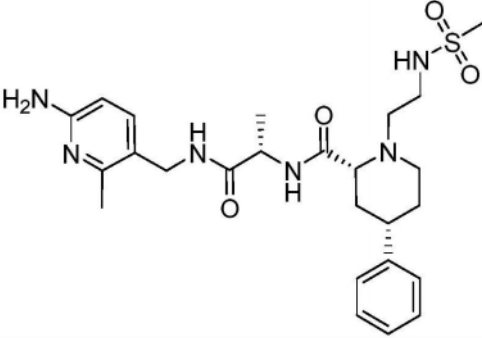
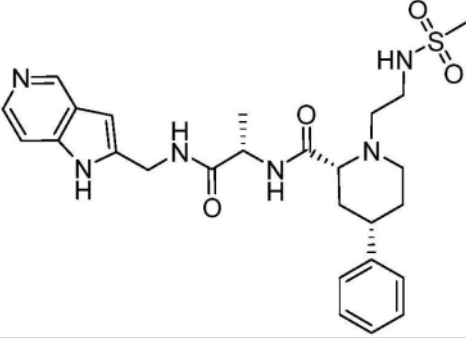
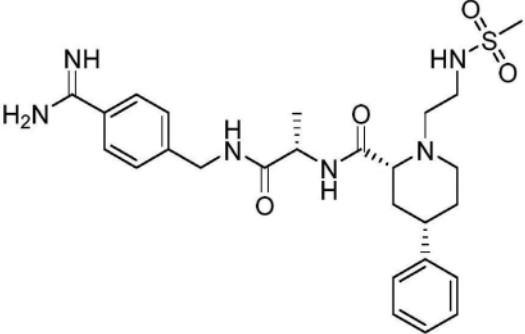
化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-28		-	568.52	567.24
[1150] I-29		TFA	540.47	539.20
I-30		TFA	420.16	419.23
I-31		-	508.56	507.28

[1151]

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES ⁺ ; M+H)	确切计算的质量
I-32		2TF A	480.61	479.2 5
I-33		2TF A	506.11	505.1 9
I-34		2TF A	466.20	465.2 4
I-35		2TF A	452.17	451.2 2

[1152]

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-36		2TF A	532.14	531.2 0
I-37		2TF A	498.17	497.2 4
I-38		2TF A	516.17	515.2 3
I-39		2TF A	514.14	513.2 1

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-40		2TF A	590.15	589.2 0
I-41		2TF A	517.21	516.2 5
I-42		2TF A	527.21	526.2 4
I-43		2TF A	529.21	528.2 5

[1153]

[1154]

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-44		2TF A	436.14	435.2 6
I-45		HCl	457.18	456.2 1
I-46		TFA	456.10	455.1 7
I-47		2HC 1	454.13	453.2 4
I-48		2TF A	440.13	439.2 2
I-49		2TF A	515.12	514.2 5

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-50		2HC 1	454.14	453.2 4
I-51		2TF A	440.14	439.2 2
I-52		2HC 1	432.16	431.2 3
I-53		2TF A	427.13	426.2 4
I-54		2TF A	466.12	465.2 4

[1155]

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-55		2TF A	452.14	451.2 2
I-56		2TF A	424.19	423.2 4
I-57		2HC 1	412.15	411.2 3
I-58		2TF A	438.11	437.2 1
I-59		TFA	406.13	405.2 2
I-60		HCl	440.08	439.1 8

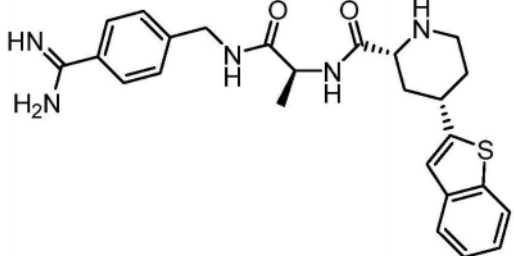
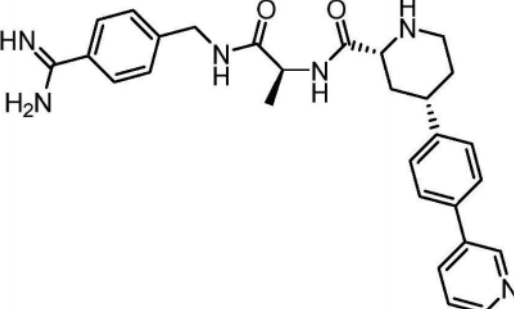
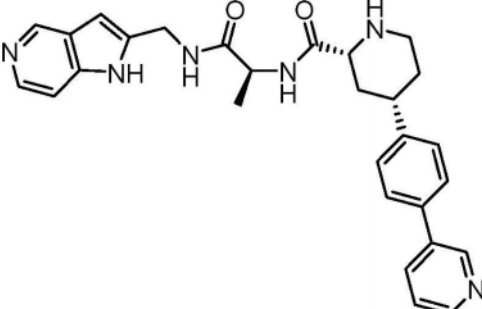
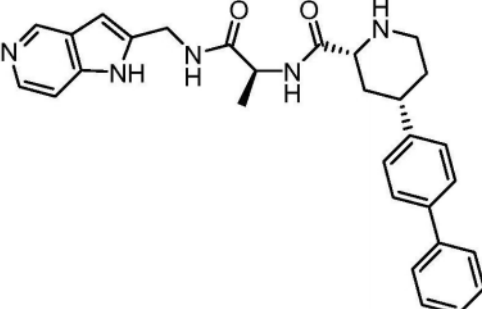
[1156]

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-61		2HC 1	536.05	535.1 4
I-62		2TF A	484.41	483.2 6
I-63		2TF A	408.47	407.2 3
I-64		2TF A	470.17	469.2 5
I-65		2TF A	484.24	483.2 6

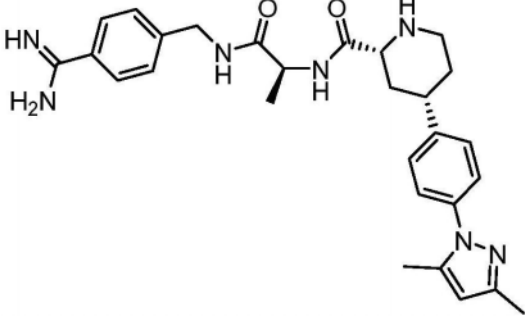
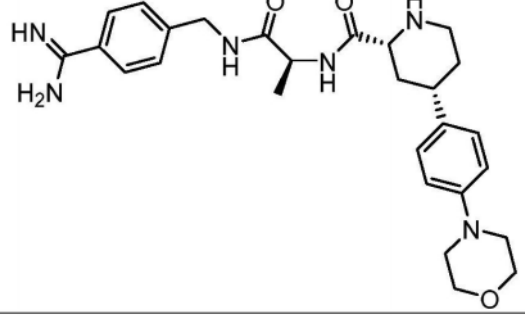
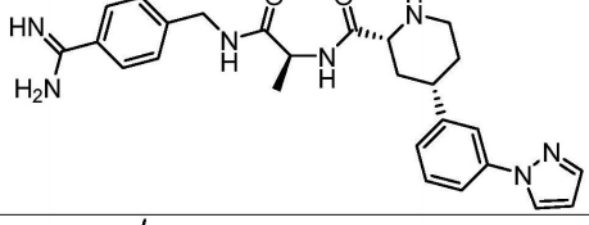
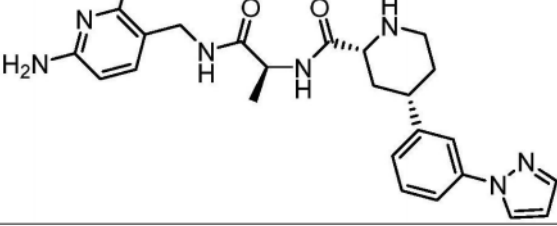
[1157]

[1158]

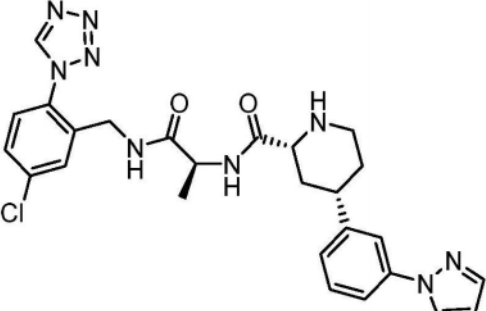
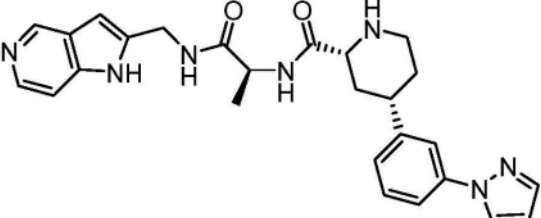
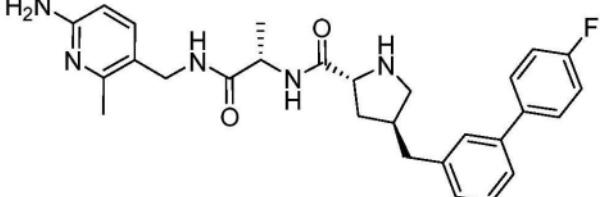
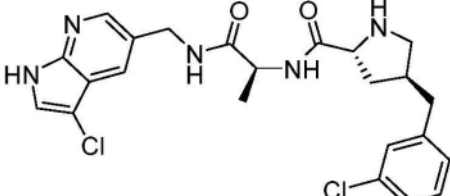
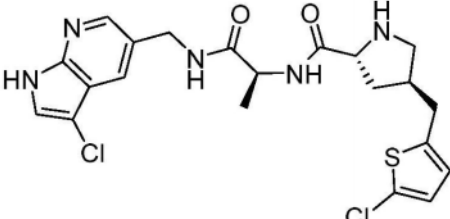
化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-66		2TF A	420.40	419.2 3
I-67		2TF A	426.40	425.2 2
I-68		2TF A	484.51	483.2 6
I-69		2TF A	484.46	483.2 6
I-70		2TF A	458.40	457.2 5

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-71		2TF A	464.34	463.2 0
I-72		2TF A	485.36	484.2 6
I-73		2TF A	483.46	482.2 4
I-74		2TF A	482.56	481.2 5

[1159]

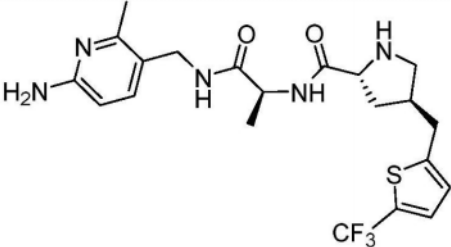
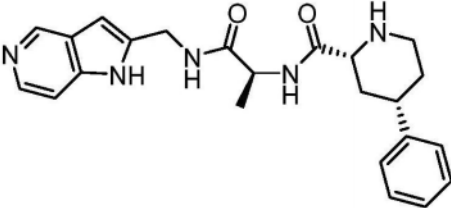
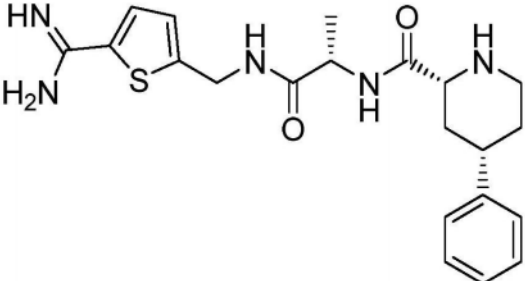
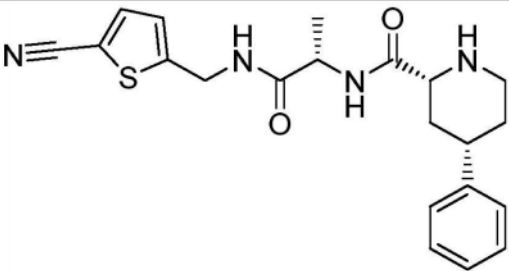
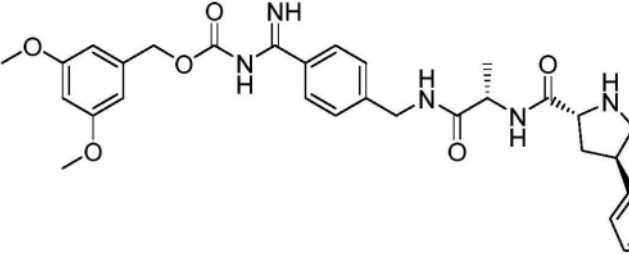
化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-75		2HC 1	502.53	501.2 9
I-76		2HC 1	493.39	492.2 8
I-77		2HC 1	474.57	473.2 5
I-78		2HC 1	462.49	461.2 5

[1160]

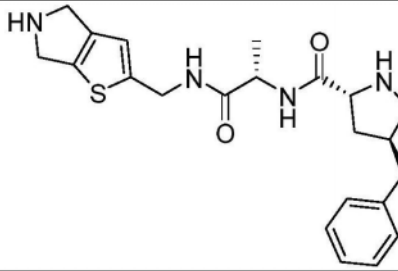
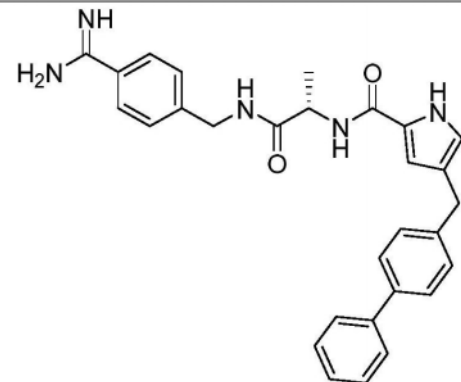
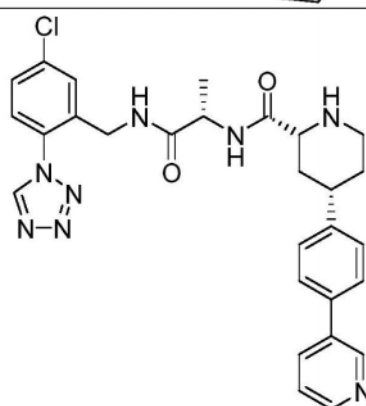
化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-79		HCl	534.43	533.2 1
I-80		2HCl	472.53	471.2 4
I-81		2TFA	490.49	489.5 8
I-82		2HCl	474.02	473.1 4
I-83		2HCl	480.01	479.0 9

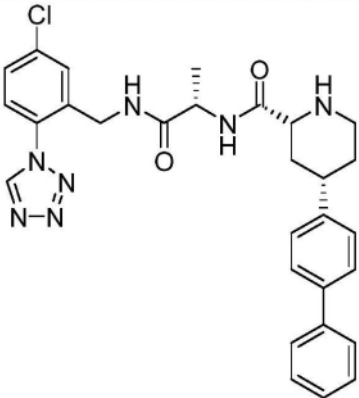
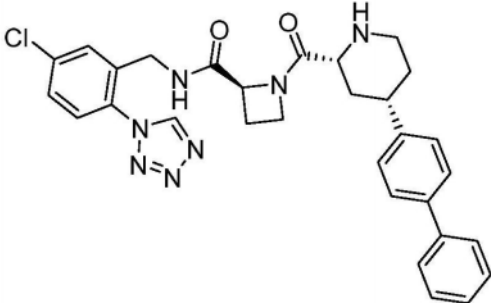
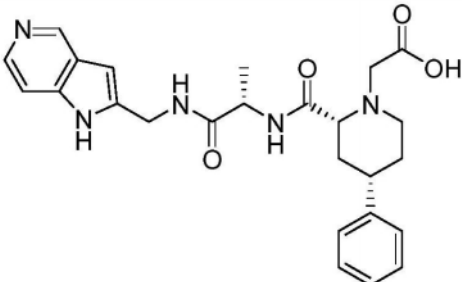
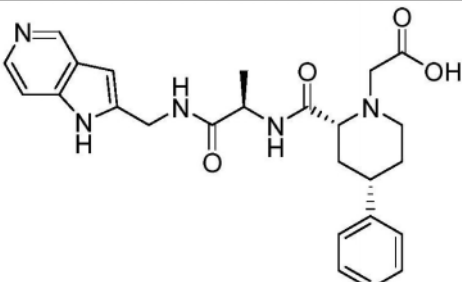
[1161]

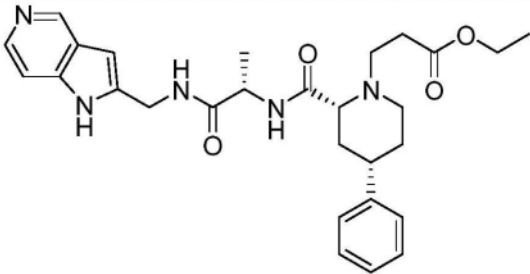
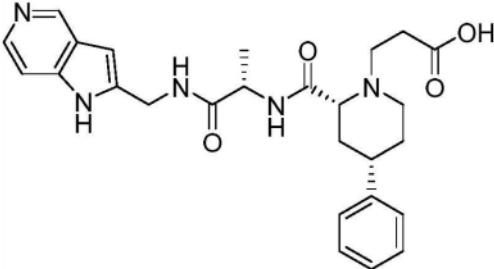
化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-84		2HC 1	494.02	493.1 1
I-85		2HC 1	460.17	459.2 6
[1162] I-86		2HC 1	427.06	426.1 8
I-87		2HC 1	436.04	435.1 5
I-88		2HC 1	466.02	465.1 7

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-89		2HC 1	470.04	469.1 8
I-90		2TF A	406.19	405.2 2
[1163] I-91		2TF A	414.46	413.5 4
I-92		HCl	397.44	396.5 1
I-93		-	-	587.6 7

[1165]

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-99		2TF A	413.17	412.1 9
I-100		TFA	480.32	479.2 3
I-101		TFA	545.54	544.2 1

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
I-102		TFA	544.58	543.2 1
[1166] I-103		TFA	556.47	555.2 1
I-104		2TFA	464.5	463.2
I-105		2TFA	464.5	463.2

化合物编号	结构	盐	确切观测的质量 (ES+; M+H)	确切计算的质量
[1167] I-106		-	506.5	505.3
I-107		2TF A	478.5	477.2

[1168] 实施例107.

[1169] MASP-2的酶测定

[1170] MASP-2测定利用基于其天然底物C2裂解位点的荧光底物。该测定在室温下在含有20mM HEPES、pH 7.4、140mM NaCl和0.1% Tween 20的测定缓冲液中进行。调节测定参数使得该测定在时间、酶和底物浓度方面是线性的。在这些优化的测定条件下， IC_{50} 值与 K_i 值等同，除了在“紧密结合”抑制剂的少数情况下。通过Copeland R.A. (2013) Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery. 第2版, John Wiley and Sons, Inc., 第5-7章中描述的方法处理“紧密结合”或可能的“缓慢结合”抑制剂的情况。

[1171] MASP-2测定方案如下进行。将测试化合物在DMSO中连续稀释，然后将100nL的每种稀释液转移至测定板。加入10 μ L测定缓冲液，然后加入15 μ L的酶 (MASP-2 (CCP1-CCP2-SP) 在测定缓冲液中的溶液。然后加入15 μ L的底物在测定缓冲液中的溶液并混合以开始反应。在室温下20分钟后，加入15 μ L终止溶液 (0.1M乙酸)，混合，并在SpectraMax i3x Microplate Reader上读板并输出为Excel文件。每个测定板包括“无抑制剂” (仅DMSO) 对照、“无酶”对照和参考抑制剂对照。 $\% \text{活性值} = 100 * (\text{平均测试化合物荧光} - \text{平均“无酶”荧光}) / (\text{平均“仅DMSO”荧光} - \text{平均“无酶”荧光})$ 。 IC_{50} 和 K_i 值是良好再现的，很好地落在 ± 2 倍内。

[1172] 表1所列化合物的生物学测定结果列于下表2中。

[1173] 表2. 结构 (I) 的实施例化合物的MASP-2抑制

[1174]

化合物	MASP-2 K _i (μM)	化合物	MASP-2 K _i (μM)	化合物	MASP-2 K _i (μM)
I-1	*	I-2	****	I-3	**
I-4	***	I-5	****	I-6	***
I-7	****	I-8	****	I-9	****
I-10	****	I-11	****	I-12	***
I-13	****	I-14	****	I-15	****
I-16	****	I-17	****	I-18	****
I-19	****	I-20	****	I-21	****
I-22	****	I-23	****	I-24	****
I-25	****	I-26	****	I-27	****
I-28	**	I-29	**	I-30	**
I-31	****	I-32	****	I-33	****
I-34	****	I-35	****	I-36	****
I-37	****	I-38	****	I-39	****
I-40	***	I-41	**	I-42	****
I-43	****	I-44	****	I-45	****
I-46	****	I-47	****	I-48	****
I-49	****	I-50	****	I-51	****
I-52	****	I-53	****	I-54	****
I-55	****	I-56	****	I-57	****
I-58	****	I-59	*	I-60	*
I-61	****	I-62	****	I-63	****
I-64	****	I-65	****	I-66	****
I-67	****	I-68	****	I-69	****
I-70	****	I-71	****	I-72	****
I-73	****	I-74	****	I-75	****
I-76	****	I-77	****	I-78	****

[1175]

化合物	MASP-2 K _i (μM)	化合物	MASP-2 K _i (μM)	化合物	MASP-2 K _i (μM)
I-79	****	I-80	****	I-81	****
I-82	****	I-83	****	I-84	****
I-85	****	I-86	****	I-87	****
I-88	****	I-89	****	I-90	****
I-91	****	I-92	**	I-93	--
I-94	****	I-95	***	I-96	****
I-97	****	I-98	****	I-99	****
I-100	****	I-101	****	I-102	****
I-103	****	I-104	****	I-105	****
I-106	****	I-107	****	-	--

[1176] MASP-2抑制K_i值:[1177] *K_i大于10μM

[1178] $**K_1$ 在 2.5-10 μ M 之间

[1179] $***K_1$ 在 0.5-2.5 μ M 之间

[1180] $****K_1$ 小于 0.5 μ M

[1181] -- 未测试

[1182] 应理解本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且将向本领域技术人员提出有鉴于此的各种修改或变化,并且将被包括在本申请的精神和范围内以及所附权利要求的范围内。在本申请中引用的每个参考文献,包括但不限于所有专利、专利申请和出版物,出于所有目的通过引用整体并入本文。

[1183] 本申请要求于 2019 年 12 月 4 日提交的美国临时申请第 62/943,611 号的优先权利,该申请的全部内容通过引用并入本文。

<110> Omeros Corporation
 <120> MASP-2抑制剂和使用方法
 <130> 700128.423W0
 <140> PCT
 <141> 2020-12-04
 <150> US 62/943,611
 <151> 2019-12-04
 <160> 1
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 686
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 1

```

Met Arg Leu Leu Thr Leu Leu Gly Leu Leu Cys Gly Ser Val Ala Thr
1           5           10           15
Pro Leu Gly Pro Lys Trp Pro Glu Pro Val Phe Gly Arg Leu Ala Ser
           20           25           30
Pro Gly Phe Pro Gly Glu Tyr Ala Asn Asp Gln Glu Arg Arg Trp Thr
           35           40           45
Leu Thr Ala Pro Pro Gly Tyr Arg Leu Arg Leu Tyr Phe Thr His Phe
           50           55           60
Asp Leu Glu Leu Ser His Leu Cys Glu Tyr Asp Phe Val Lys Leu Ser
65           70           75           80
Ser Gly Ala Lys Val Leu Ala Thr Leu Cys Gly Gln Glu Ser Thr Asp
           85           90           95
Thr Glu Arg Ala Pro Gly Lys Asp Thr Phe Tyr Ser Leu Gly Ser Ser
           100          105          110
Leu Asp Ile Thr Phe Arg Ser Asp Tyr Ser Asn Glu Lys Pro Phe Thr
           115          120          125
Gly Phe Glu Ala Phe Tyr Ala Ala Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Val
           130          135          140
Ala Pro Gly Glu Ala Pro Thr Cys Asp His His Cys His Asn His Leu
145           150          155          160
Gly Gly Phe Tyr Cys Ser Cys Arg Ala Gly Tyr Val Leu His Arg Asn
           165          170          175
Lys Arg Thr Cys Ser Ala Leu Cys Ser Gly Gln Val Phe Thr Gln Arg
           180          185          190
  
```

Ser Gly Glu Leu Ser Ser Pro Glu Tyr Pro Arg Pro Tyr Pro Lys Leu
 195 200 205
 Ser Ser Cys Thr Tyr Ser Ile Ser Leu Glu Glu Gly Phe Ser Val Ile
 210 215 220
 Leu Asp Phe Val Glu Ser Phe Asp Val Glu Thr His Pro Glu Thr Leu
 225 230 235 240
 Cys Pro Tyr Asp Phe Leu Lys Ile Gln Thr Asp Arg Glu Glu His Gly
 245 250 255
 Pro Phe Cys Gly Lys Thr Leu Pro His Arg Ile Glu Thr Lys Ser Asn
 260 265 270
 Thr Val Thr Ile Thr Phe Val Thr Asp Glu Ser Gly Asp His Thr Gly
 275 280 285
 Trp Lys Ile His Tyr Thr Ser Thr Ala Gln Pro Cys Pro Tyr Pro Met
 290 295 300
 Ala Pro Pro Asn Gly His Val Ser Pro Val Gln Ala Lys Tyr Ile Leu
 305 310 315 320
 Lys Asp Ser Phe Ser Ile Phe Cys Glu Thr Gly Tyr Glu Leu Leu Gln
 325 330 335
 Gly His Leu Pro Leu Lys Ser Phe Thr Ala Val Cys Gln Lys Asp Gly
 340 345 350
 Ser Trp Asp Arg Pro Met Pro Ala Cys Ser Ile Val Asp Cys Gly Pro
 355 360 365
 Pro Asp Asp Leu Pro Ser Gly Arg Val Glu Tyr Ile Thr Gly Pro Gly
 370 375 380
 Val Thr Thr Tyr Lys Ala Val Ile Gln Tyr Ser Cys Glu Glu Thr Phe
 385 390 395 400
 Tyr Thr Met Lys Val Asn Asp Gly Lys Tyr Val Cys Glu Ala Asp Gly
 405 410 415
 Phe Trp Thr Ser Ser Lys Gly Glu Lys Ser Leu Pro Val Cys Glu Pro
 420 425 430
 Val Cys Gly Leu Ser Ala Arg Thr Thr Gly Gly Arg Ile Tyr Gly Gly
 435 440 445
 Gln Lys Ala Lys Pro Gly Asp Phe Pro Trp Gln Val Leu Ile Leu Gly
 450 455 460
 Gly Thr Thr Ala Ala Gly Ala Leu Leu Tyr Asp Asn Trp Val Leu Thr
 465 470 475 480
 Ala Ala His Ala Val Tyr Glu Gln Lys His Asp Ala Ser Ala Leu Asp
 485 490 495
 Ile Arg Met Gly Thr Leu Lys Arg Leu Ser Pro His Tyr Thr Gln Ala

