(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115052604 A
(43)申请公布日 2022.09.13

(21)申请号 202080095552.9

(22)申请日 2020.12.04

(30)优先权数据
62/943599 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/US2020/063379 2020.12.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/113686 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 N·S·卡特沙尔 J·L·盖奇 权度延 T·L·利特尔 M·梅茨 P·K·诺勒特冯斯佩奇特 J·朝 J·H·阮 M·戴维斯 R·H·勒穆斯 S·K·克什佩迪 S·R·戈德斯泰因

(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 庞立志

(51)Int.Cl.
A61K 31/513(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 401/14(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07D 471/10(2006.01)
C07D 493/04(2006.01)
C07D 495/04(2006.01)
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)

权利要求书43页 说明书161页
序列表3页

(54)发明名称

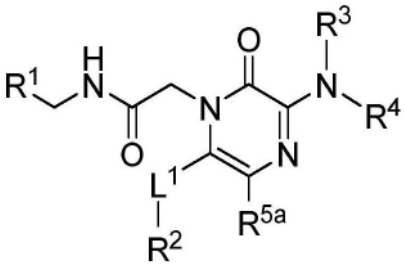
MASP-2抑制剂和使用方法

(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。

CN 115052604 A

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:

R^1为取代或未取代的杂芳基;

R^2为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

R^3为氢或烷基;

R^4是烷基、取代或未取代的芳基烷基、被选自取代或未取代的苯基或取代或未取代的吡啶基的取代基取代的杂环基,或R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成任选取代的4-10元杂环基;

R^{5a}是氢或卤素;

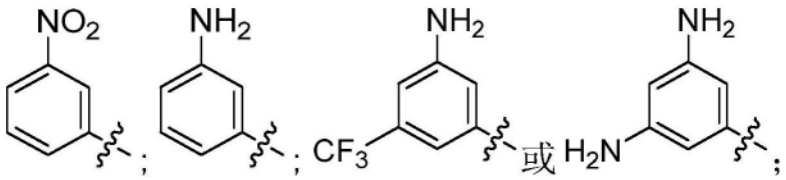
L^1为直接键、$-CH_2-$、$-S(O)_t-$、NR^{5b}、-O-、-C=C-或-C≡C-;

t为0、1或2;和

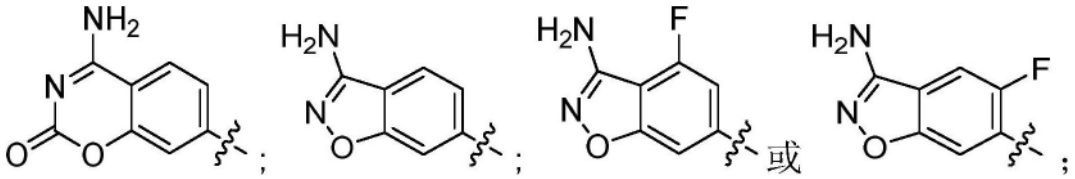
R^{5b}是氢、烷基、卤代烷基、(C=O)烷基、(C=O)O烷基、(C=O)环烷基、(C=O)O环烷基、(C=O)芳基、(C=O)O芳基、(C=O)杂芳基、(C=O)O杂芳基、(C=O)杂环基、(C=O)O杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基烷基或取代或未取代的杂环基烷基,

前提是:

A)R^2不具有以下结构之一:

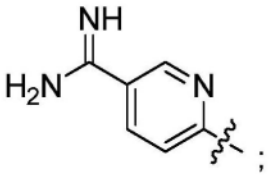
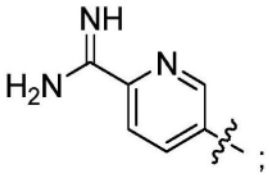
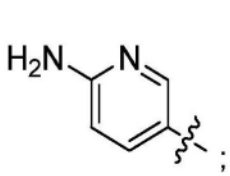
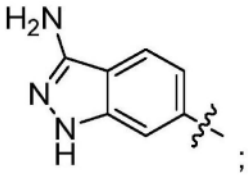
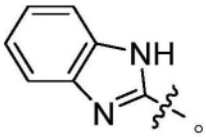


B)R^1不具有以下结构之一:



和

C)当R^2为未取代的苯基时,R^1不具有以下结构之一:

2.根据权利要求1的化合物，其中R^1是取代或未取代的5-10元杂芳基。

3.根据权利要求1或2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或取代或未取代的苯并咪唑基。

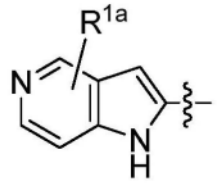
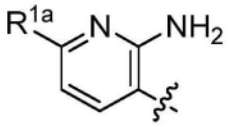
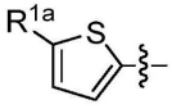
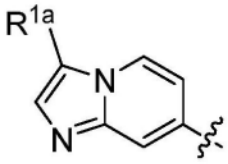
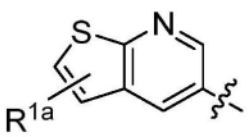
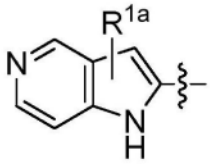
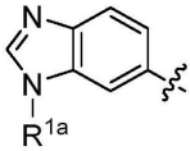
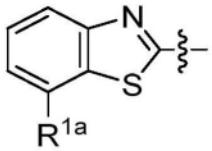
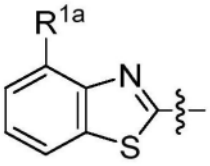
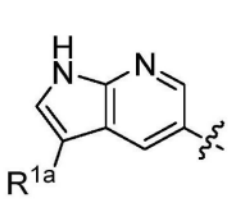
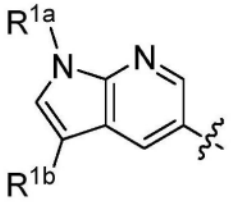
4.根据权利要求1-3中任一项的化合物，其中R^1被R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}中的一个或多个取代，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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，

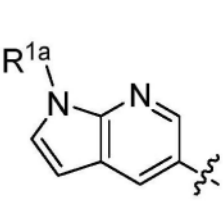
其中R^a、R^b、R^c和R^d在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

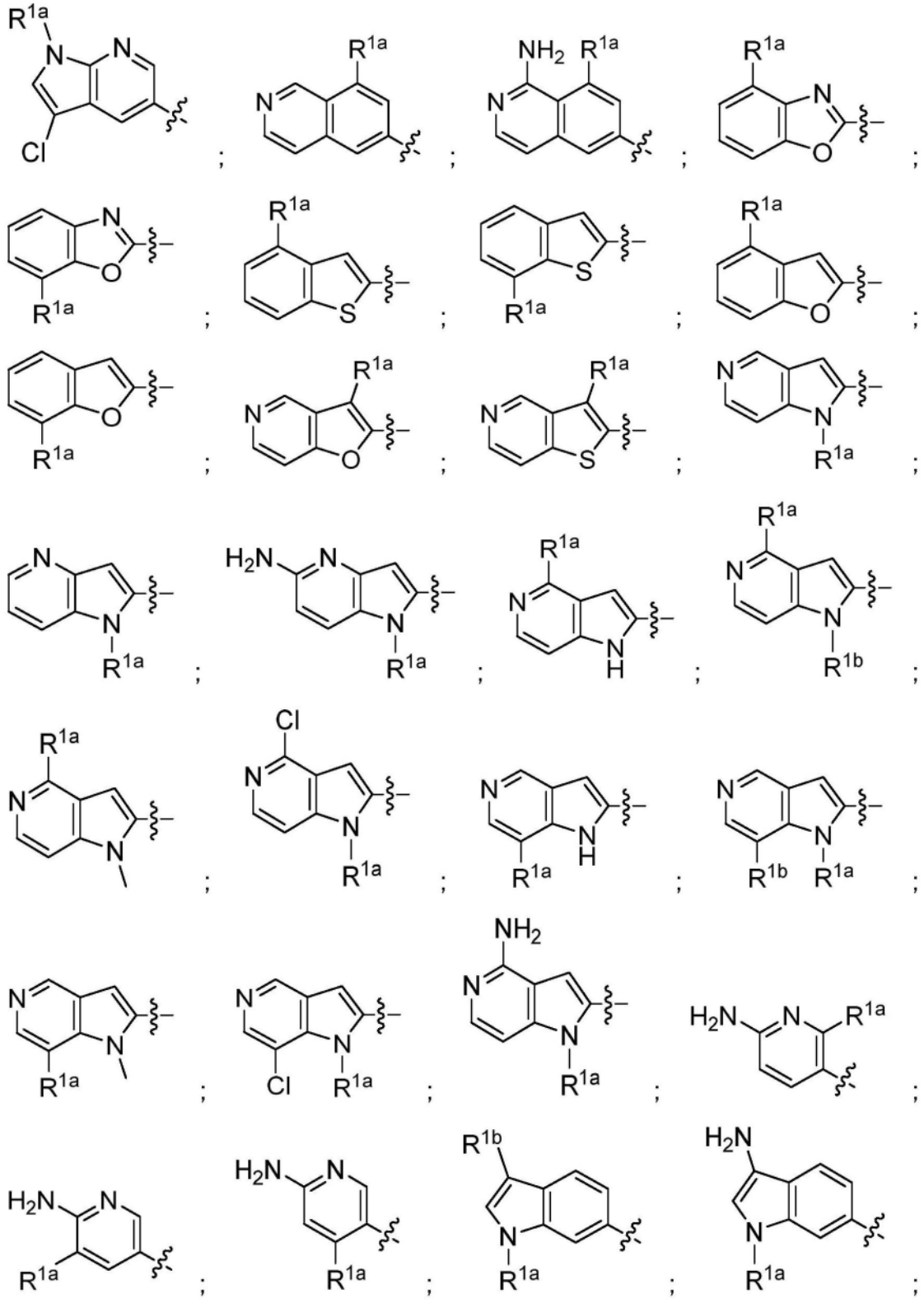
5.根据权利要求4的化合物，其中当R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}或R^{1e}是取代的C_{6-10}芳基、取代的C_{6-10}芳基烷基、取代的C_{6-10}芳氧基、取代的C_{6-10}芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基和取代的4-10元杂环基时，R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}或R^{1e}任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(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

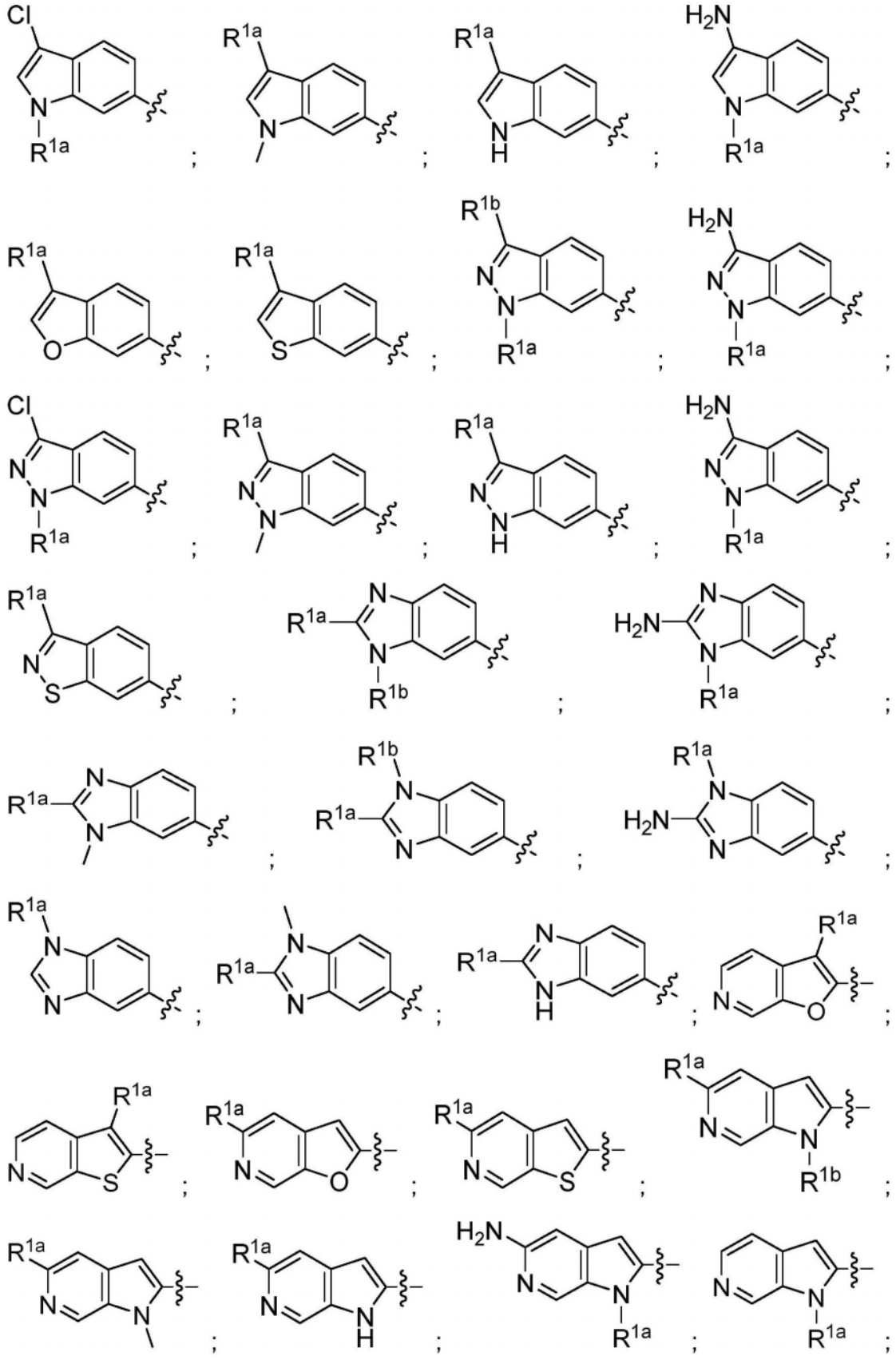
其中R^e、R^f、R^g和R^h在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

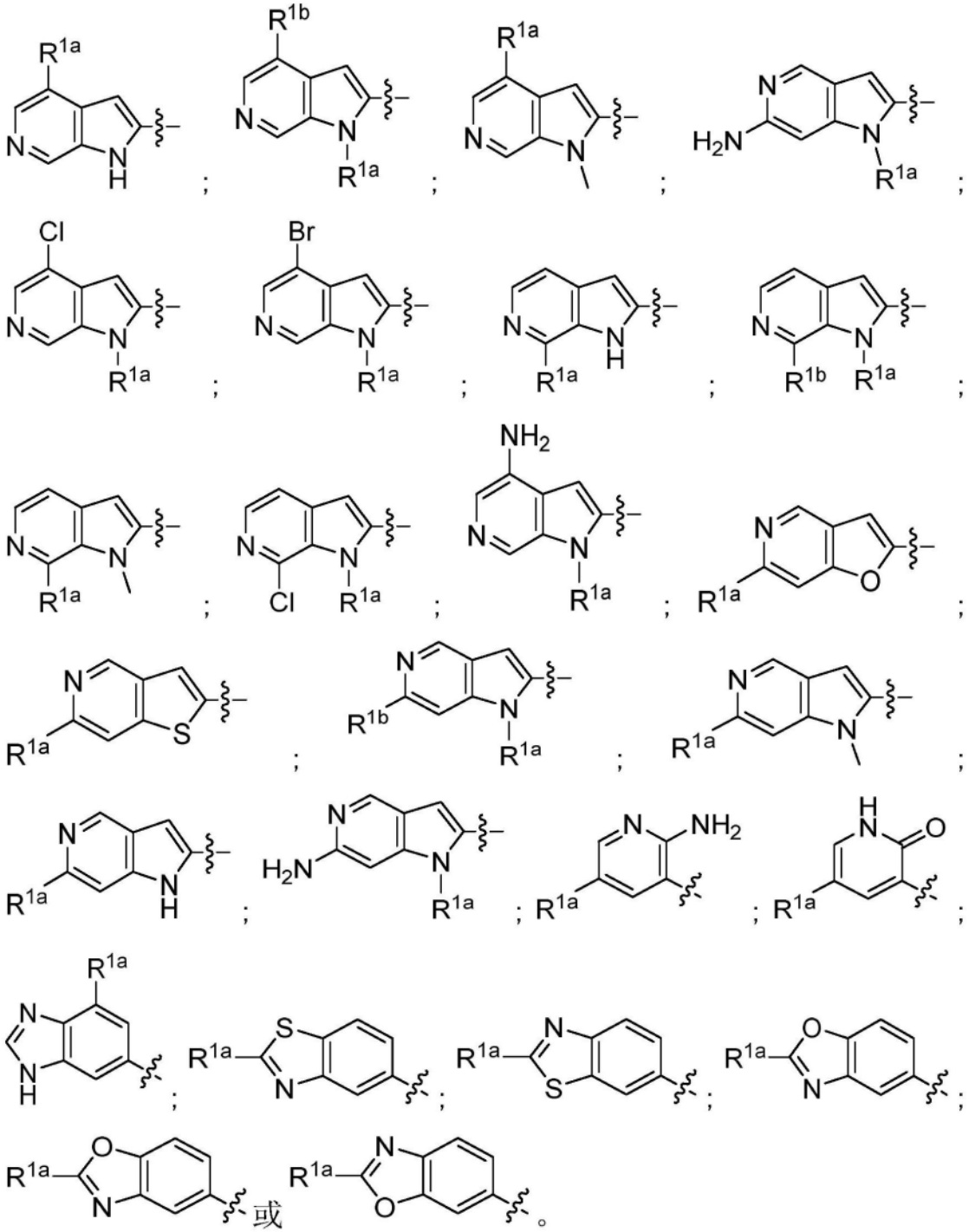
6.根据权利要求1-5中任一项的化合物，其中R^1具有以下结构之一：









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

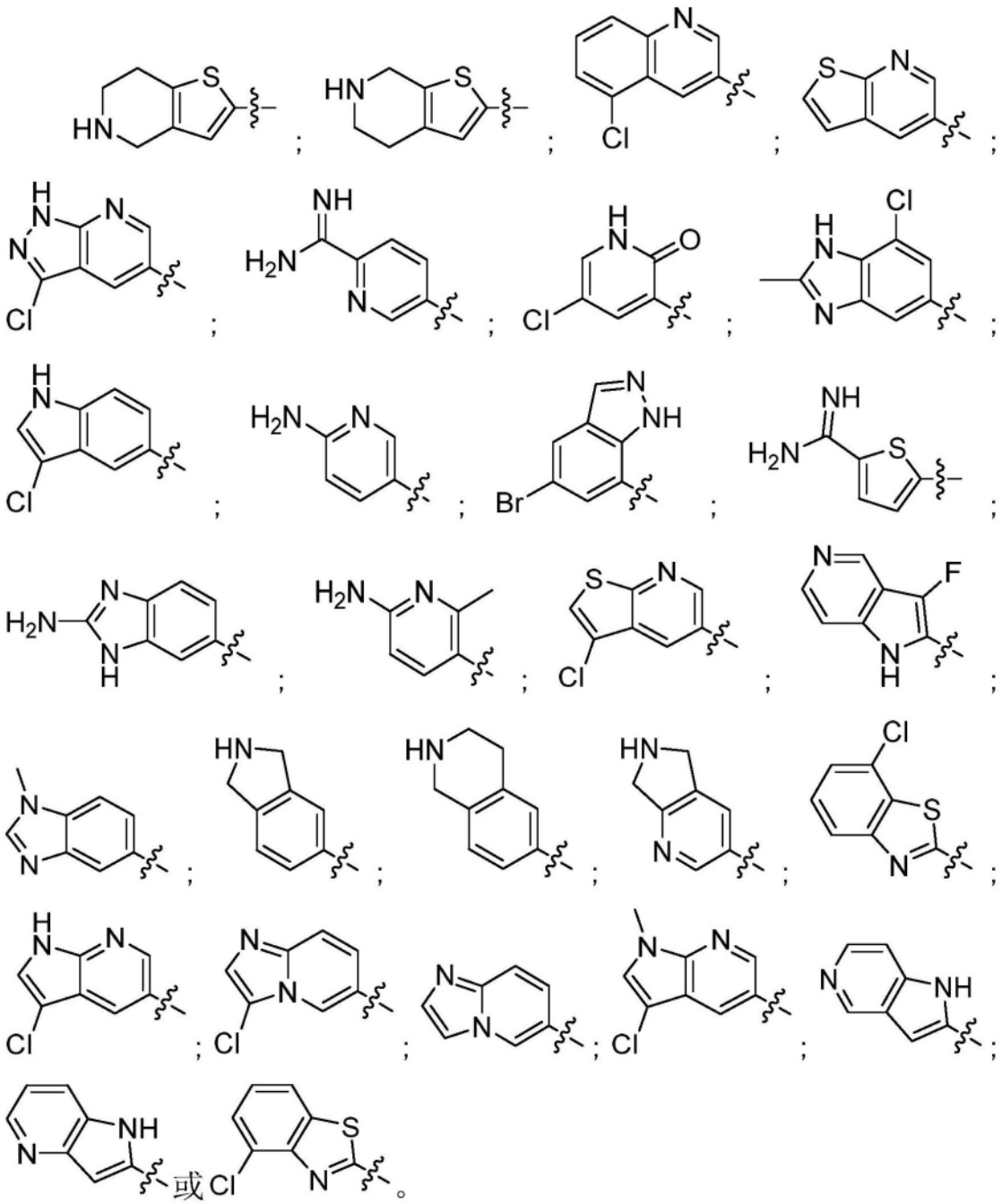
8.根据权利要求7的化合物，其中R^{1a}或R^{1b}是甲基。

9.根据权利要求7的化合物，其中R^{1a}或R^{1b}是F、Cl或Br。

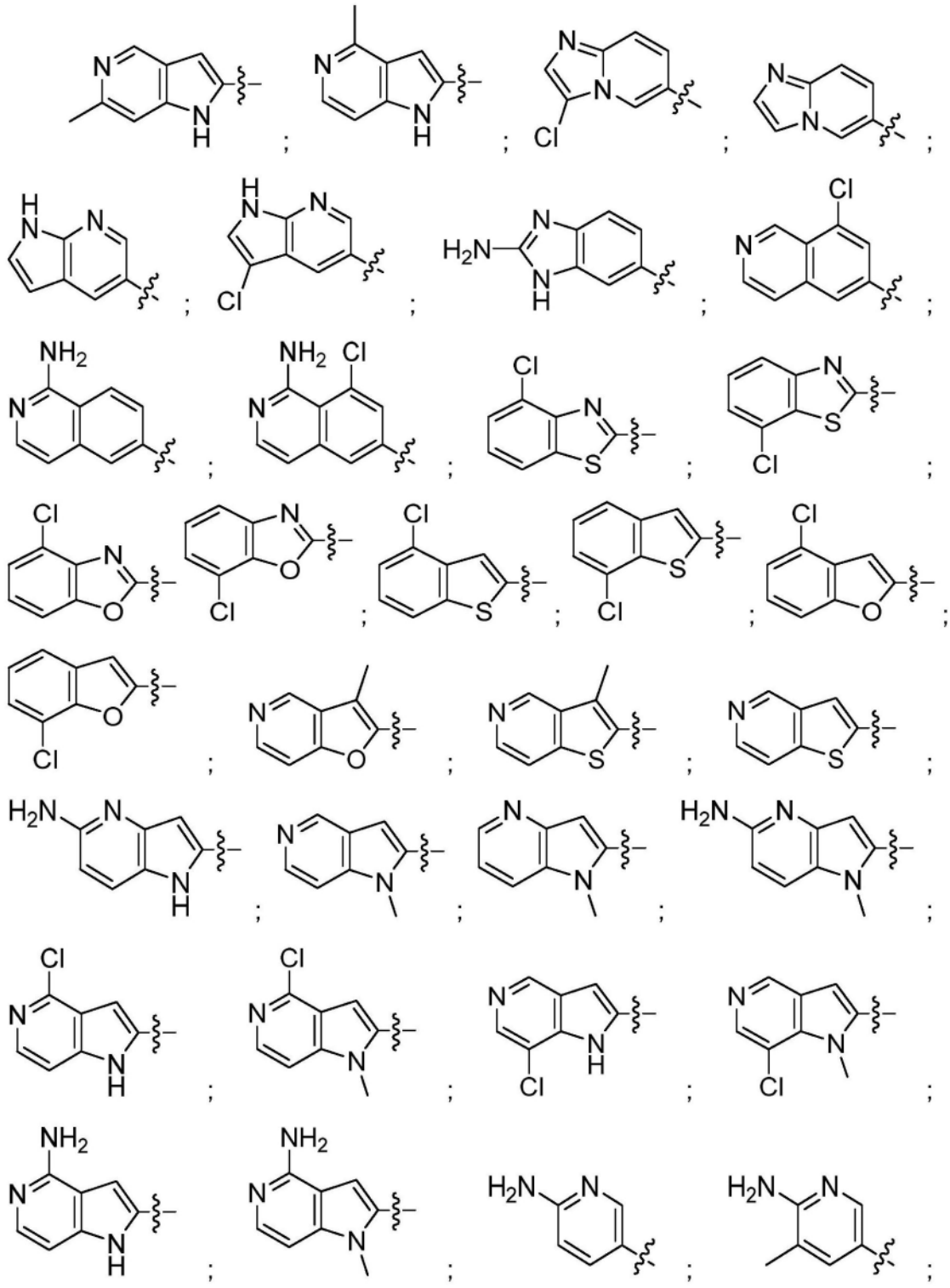
10.根据权利要求8的化合物，其中每个与氮连接的R^{1a}或R^{1b}是C_{1-6}烷基。

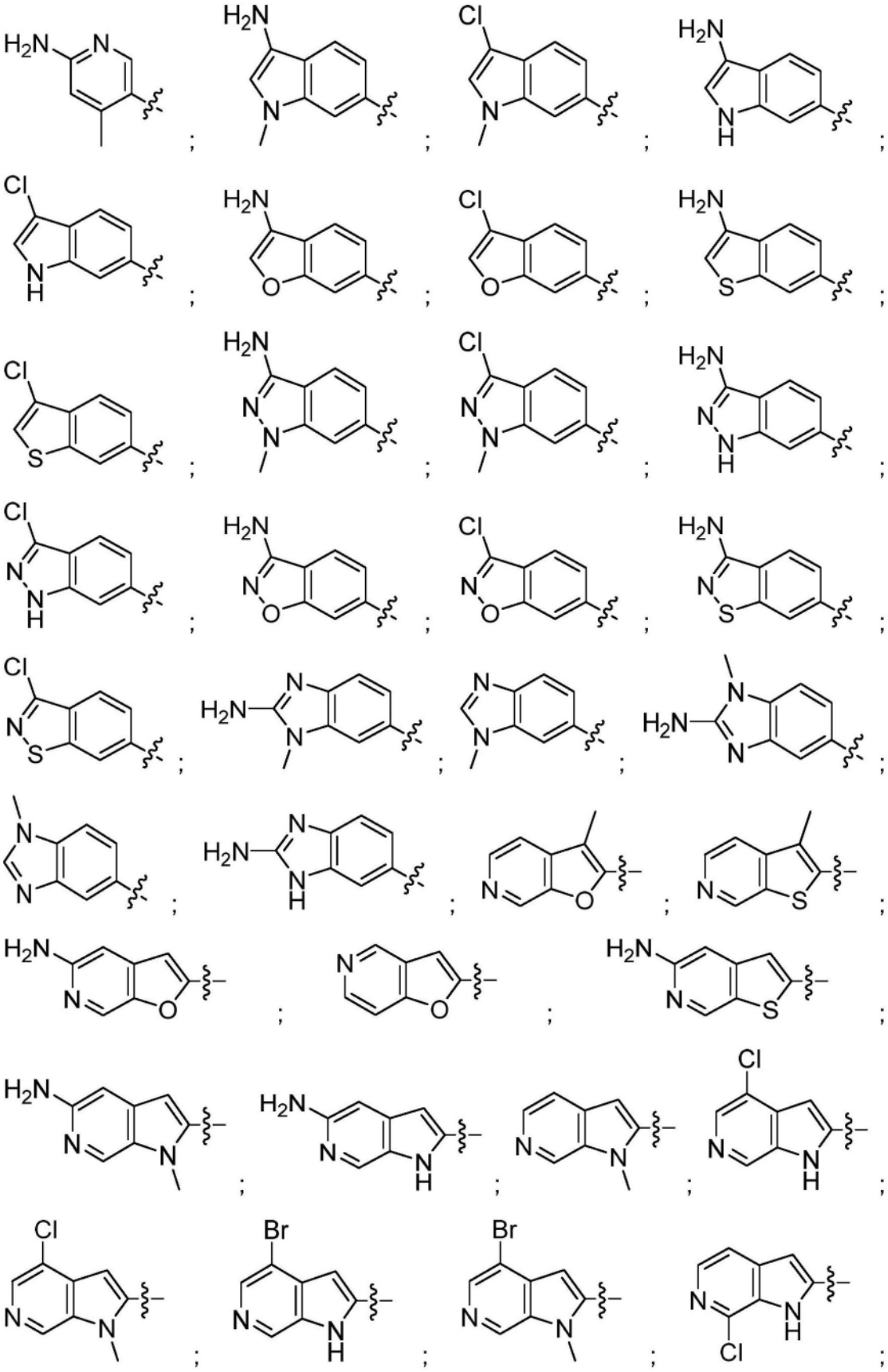
11.根据权利要求10的化合物，其中R^{1a}或R^{1b}是甲基或乙基。

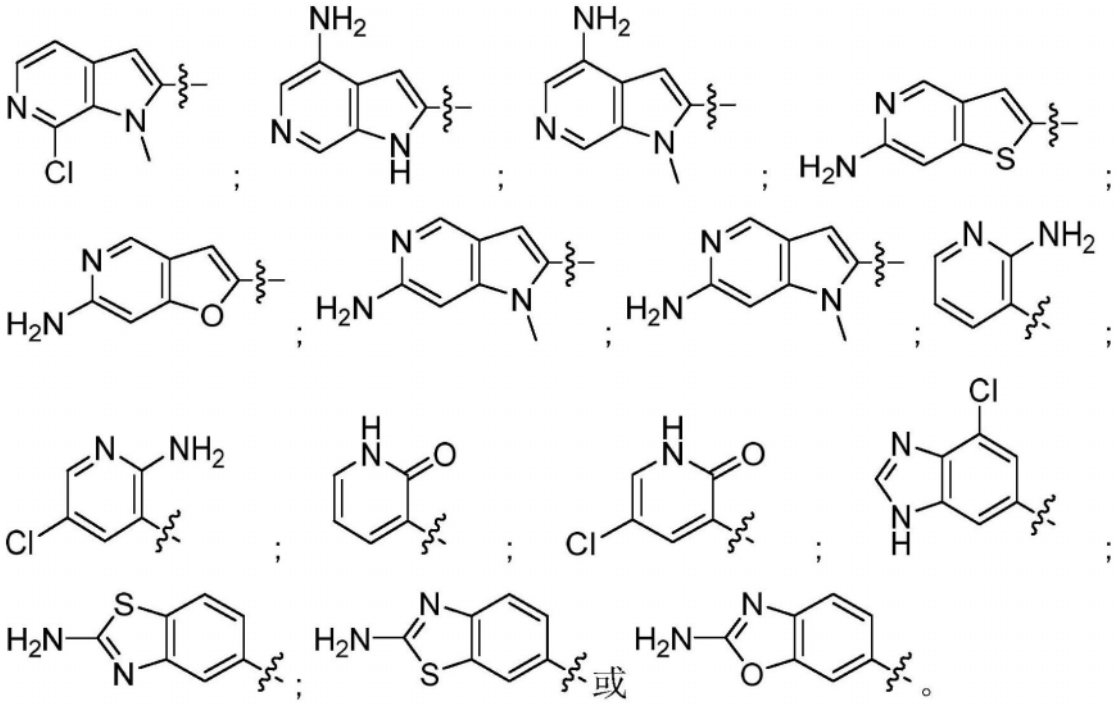
12.根据权利要求1-11中任一项的化合物，其中R^{1}具有以下结构之一：



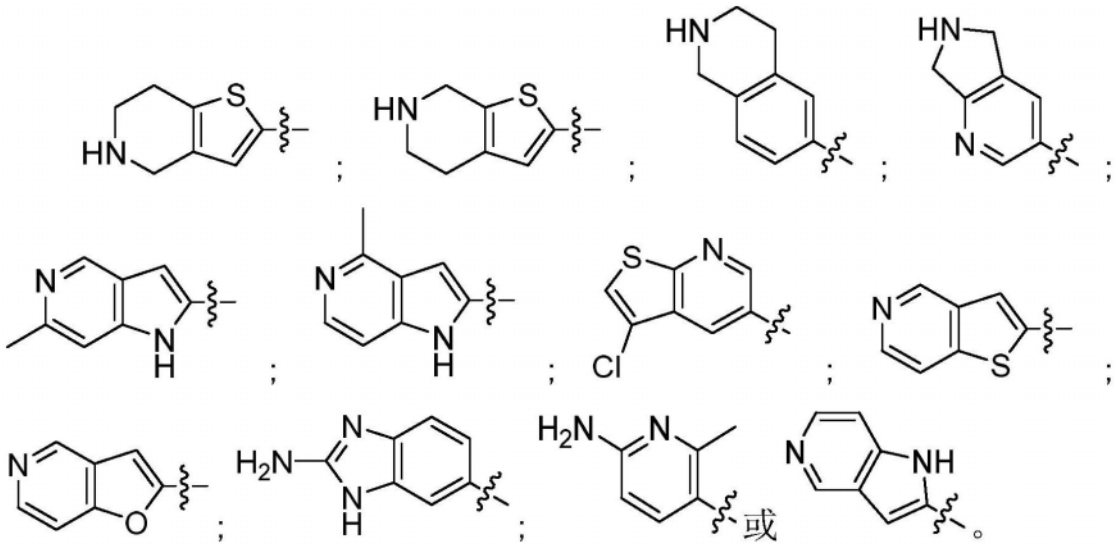
13.根据权利要求1-11中任一项的化合物,其中R^1具有以下结构之一：







14.根据权利要求1-11中任一项的化合物，其中R^1具有以下结构之一：



15.根据权利要求1-14中任一项的化合物，其中R^2是取代或未取代的6-10元芳基。

16.根据权利要求1-15中任一项的化合物，其中R^2是取代或未取代的苯基。

17.根据权利要求1-16中任一项的化合物，其中R^1是未取代的苯基。

18.根据权利要求1-16中任一项的化合物，其中R^2被R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}中的一个或多个取代，其中R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}和R^{2e}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、磷酸酯、膦烷基、磷烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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

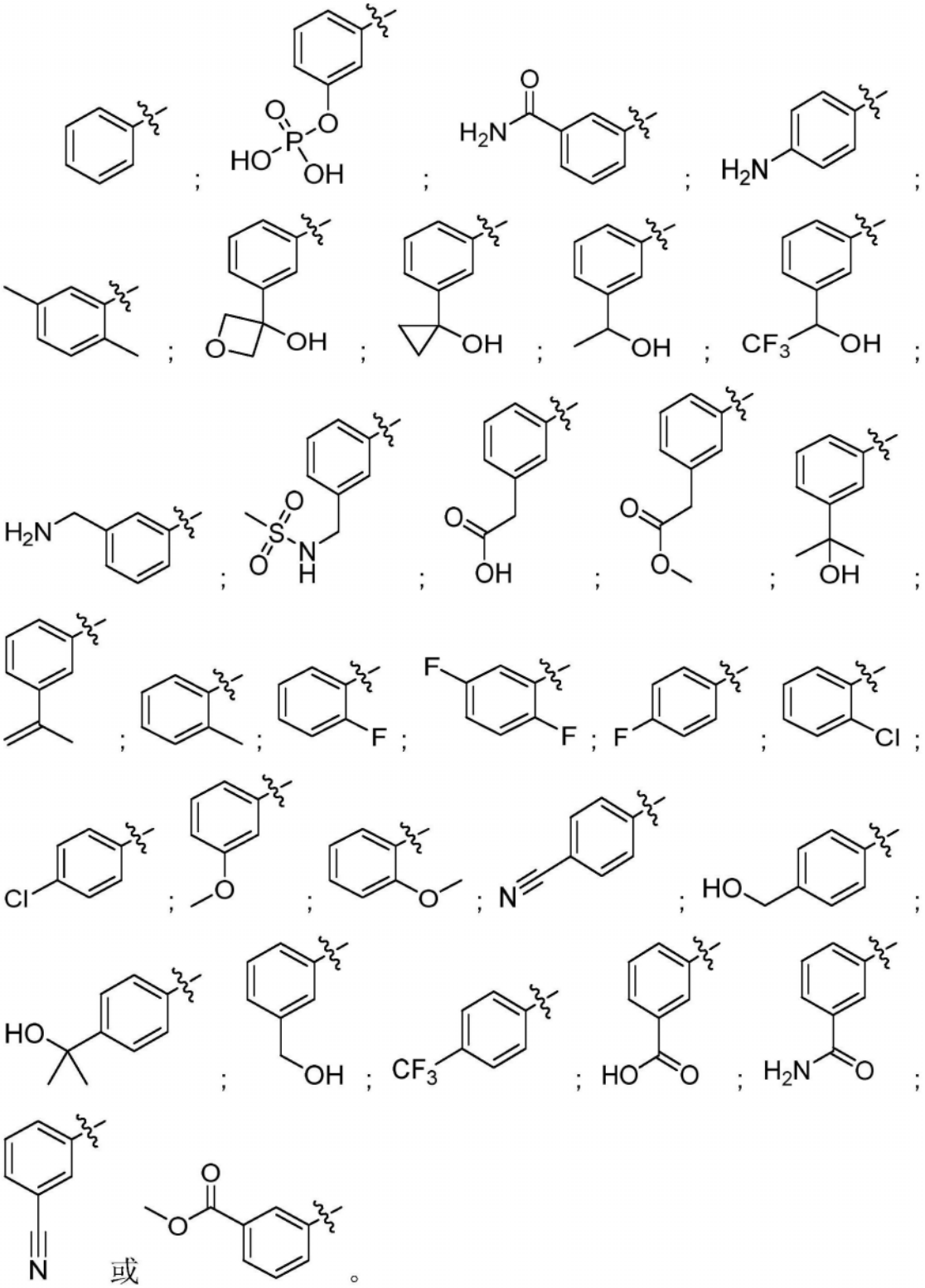
烷基和取代或未取代的4-10元杂环基，

其中R^a、R^b、R^c和R^d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。

19.根据权利要求18的化合物，其中当R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}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^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，

其中R^e、R^f、R^g和R^h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。

20.根据权利要求1-19中任一项的化合物，其中R^2具有以下结构之一：



或 。

21.根据权利要求1-14中任一项的化合物，其中R^2是取代或未取代的5-10元杂芳基。

22.根据权利要求1-14或21中任一项的化合物，其中R^2是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯并吡啶基或取代或未取代的苯并咪唑基。

23.根据权利要求1-14或21-22中任一项的化合物，其中R^2是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的异喹啉基或取代或未取代

的吡唑基。

24.根据权利要求1-14或21-23中任一项的化合物，其中R^1是未取代的吡啶基、未取代的吡咯基、未取代的嘧啶基或未取代的异喹啉基。

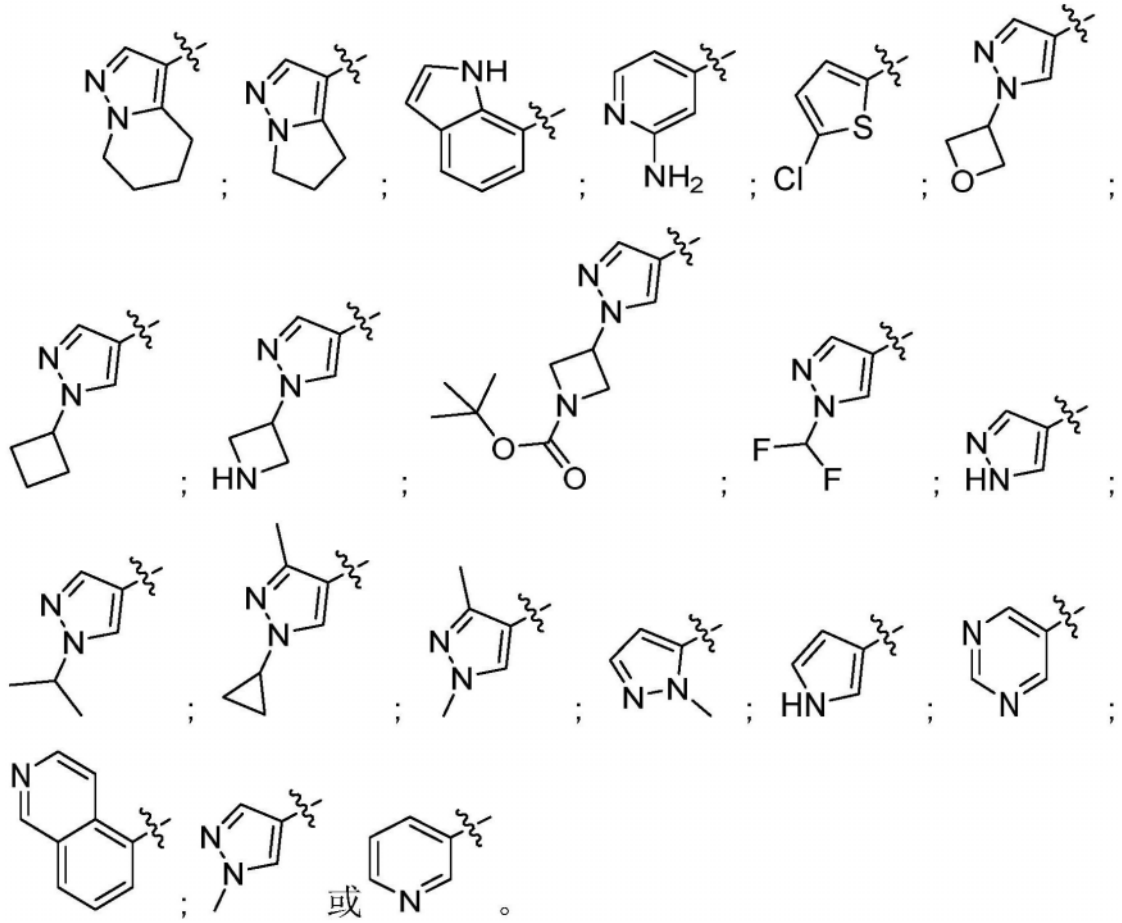
25.根据权利要求1-14或21-23中任一项的化合物，其中R^2被R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}中的一个或多个取代，其中R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}和R^{2e}各自独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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^a、R^b、R^c和R^d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。

26.根据权利要求25的化合物，其中当R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}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，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$，$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，

其中R^e、R^f、R^g和R^h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。

27.根据权利要求1-14任一项的化合物，其中R^2具有以下结构之一：



28.根据权利要求1-27中任一项的化合物,其中R^3是氢。

29.根据权利要求1-27中任一项的化合物,其中R^3是甲基。

30.根据权利要求1-27中任一项的化合物,其中R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成任选取代的4-10元杂环基。

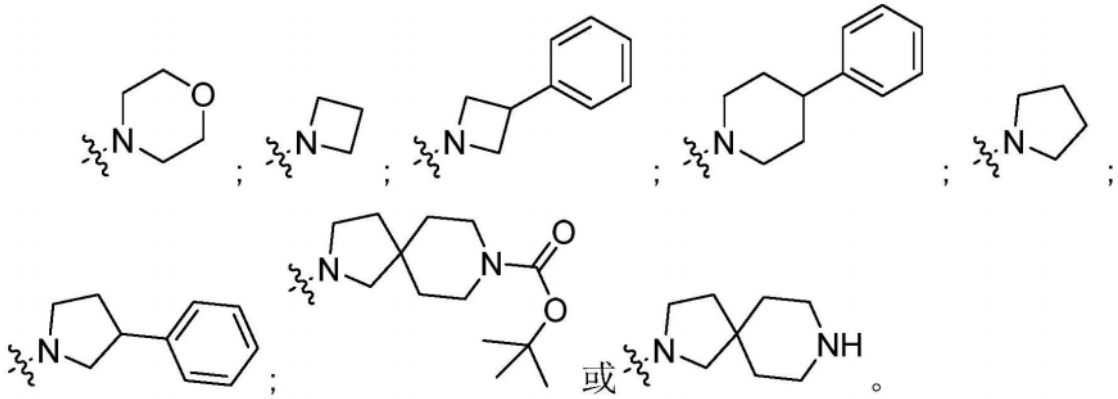
31.根据权利要求30的化合物,其中R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成未取代的4-6元杂环基。

32.根据权利要求30或31的化合物,其中R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成未取代的5元环。

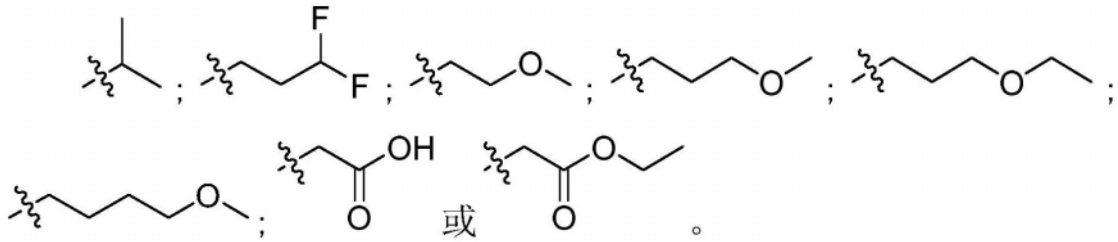
33.根据权利要求30-32中任一项的化合物,其中R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成未取代的吡咯烷基环。

34.根据权利要求30或31的化合物,其中R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成未取代的6元环。

35.根据权利要求1-13中任一项的化合物,其中R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成以下结构之一:

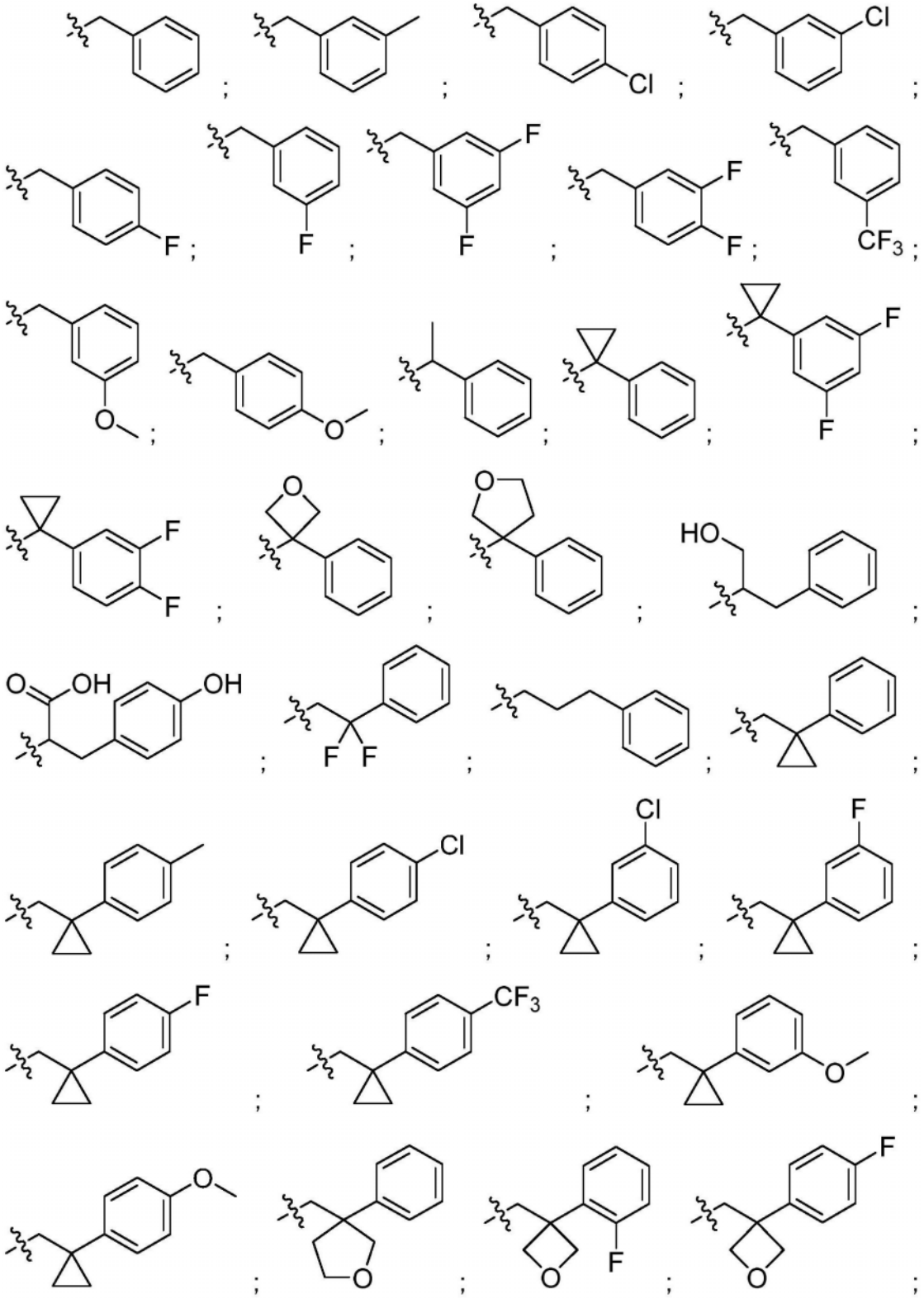


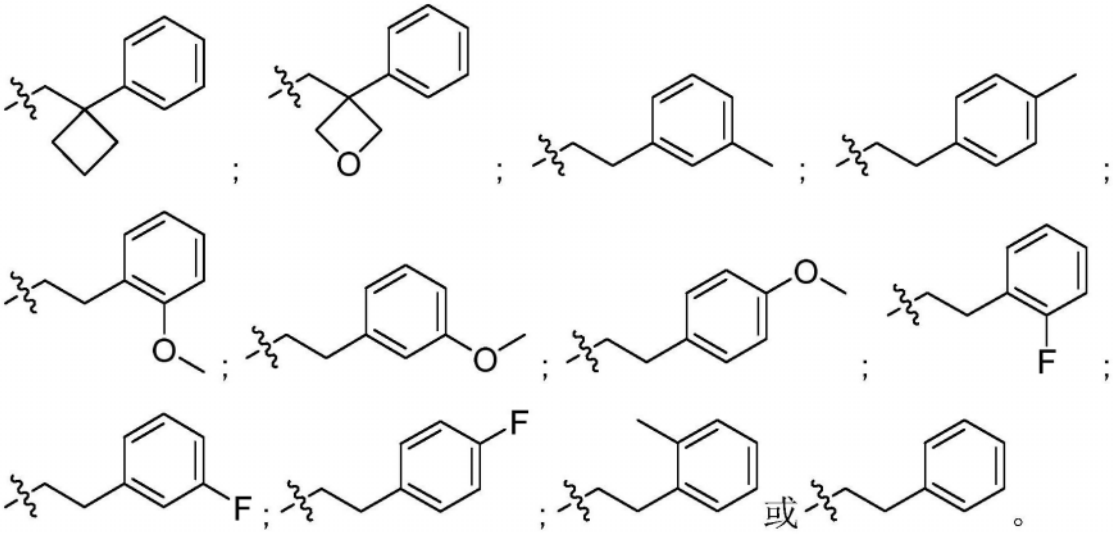
36.根据权利要求1-29中任一项的化合物,其中R^4是甲基或具有以下结构之一:



37.根据权利要求1-29中任一项的化合物,其中R^4是取代或未取代的芳基烷基。

38.根据权利要求1-29中任一项的化合物,其中R^4具有以下结构:



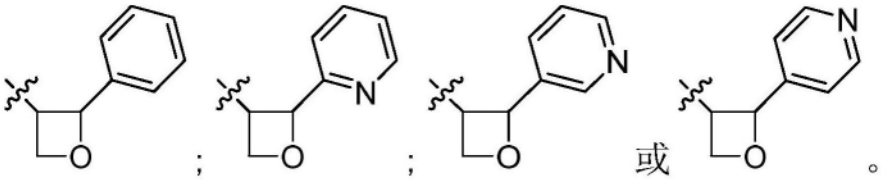


39.根据权利要求1-29中任一项的化合物，其中R^4是被选自取代或未取代的苯基或取代或未取代的吡啶基的取代基取代的杂环基。

40.根据权利要求39的化合物，其中R^4是4-6元杂环基环。

41.根据权利要求39-40中任一项的化合物，其中R^4包含氧。

42.根据权利要求40-41中任一项的化合物，其中R^4具有以下结构之一：



43.根据权利要求1-42中任一项的化合物，其中L^1是直接键、-CH_2-或-C≡C-。

44.根据权利要求1-43中任一项的化合物，其中L^1是直接键。

45.根据权利要求1-43中任一项的化合物，其中L^1是-CH_2-。

46.根据权利要求1-43中任一项的化合物，其中L^1是-C≡C-。

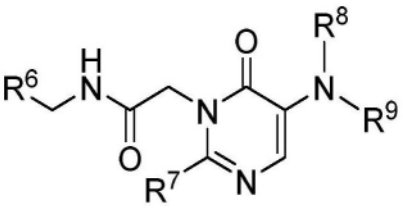
47.根据权利要求1-46中任一项的化合物，其中R^{5a}是氢。

48.根据权利要求1-46中任一项的化合物，其中R^{5a}是卤素。

49.根据权利要求1-46中任一项的化合物，其中R^{5a}是F、Br或Cl。

50.根据权利要求1-46中任一项的化合物，其中R^{5a}是Cl。

51.具有以下结构(II)的化合物：



(II)

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

R^6为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

R^7为烷基、-$NR^{10a}R^{10b}$、-SR^{10c}、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

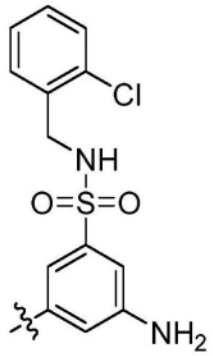
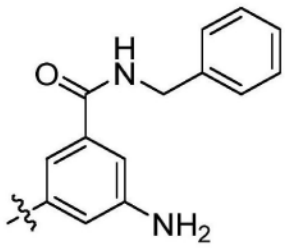
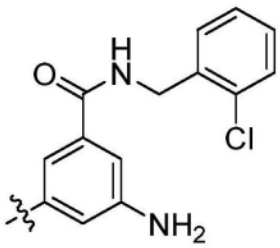
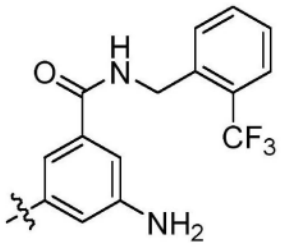
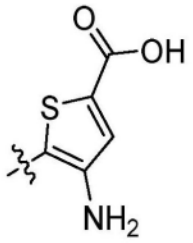
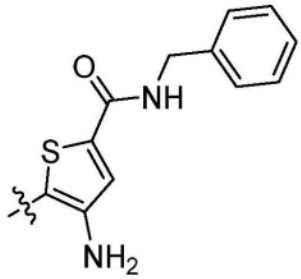
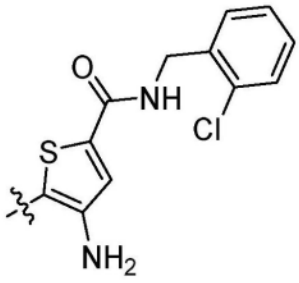
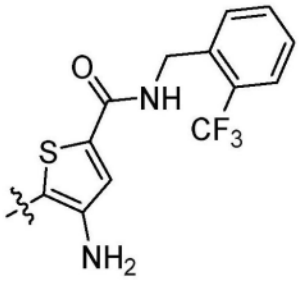
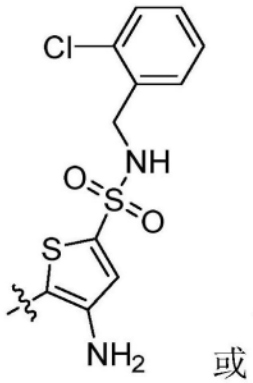
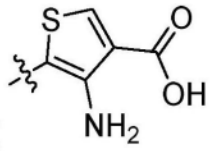
R^8是氢、烷基、卤代烷基、环烷基或取代或未取代的芳基烷基；

R^9是烷基、取代或未取代的-S(O)$_2$-芳基烷基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基烷基，或R^8和R^9与它们所连接的氮一起形成任选取代的4-10元杂环基；

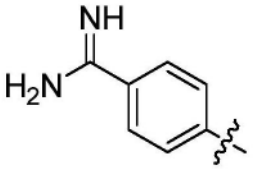
R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自独立地为氢、烷基、卤代烷基或环烷基；

前提是：

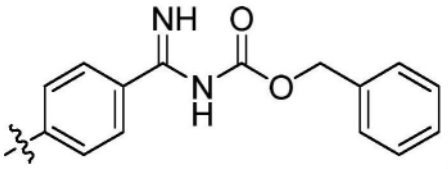
A)当R^7为未取代的苯基、3-((甲基磺酰基)氨基)苯基、2-甲基苯基、3-(二甲基氨基)苯基、3-(甲基氨基)苯基、3-甲基苯基、3-氨基甲基苯基、3-氨基苯基、未取代吡啶基、3-(甲基氨基)-2-噻吩基、3,4-二氨基-2-噻吩基、3-((甲基磺酰基)氨基)-2-噻吩基、3-氨基-2-噻吩基、3-氨基-5-5(氨基羰基)苯基，或具有以下结构之一：


；

；

；

；

；

；

；

；

或

，

R^6不具有以下结构：


；和

B)当R^7为未取代的苯基时，R^6不具有以下结构：



52.根据权利要求51的化合物，其中R^6是取代或未取代的芳基。

53.根据权利要求51或52的化合物，其中R^6是取代或未取代的C_6-C_{10}芳基。

54.根据权利要求51-53中任一项的化合物，其中R^6是取代或未取代的苯基。

55.根据权利要求51-54中任一项的化合物，其中R^6是取代的苯基。

56.根据权利要求51-55中任一项的化合物，其中R^6是被R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}中的一个或多个取代的苯基，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}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、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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，

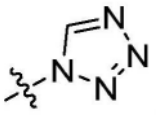
其中R^a、R^b、R^c和R^d在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

57.根据权利要求56的化合物，其中当R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}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，R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，

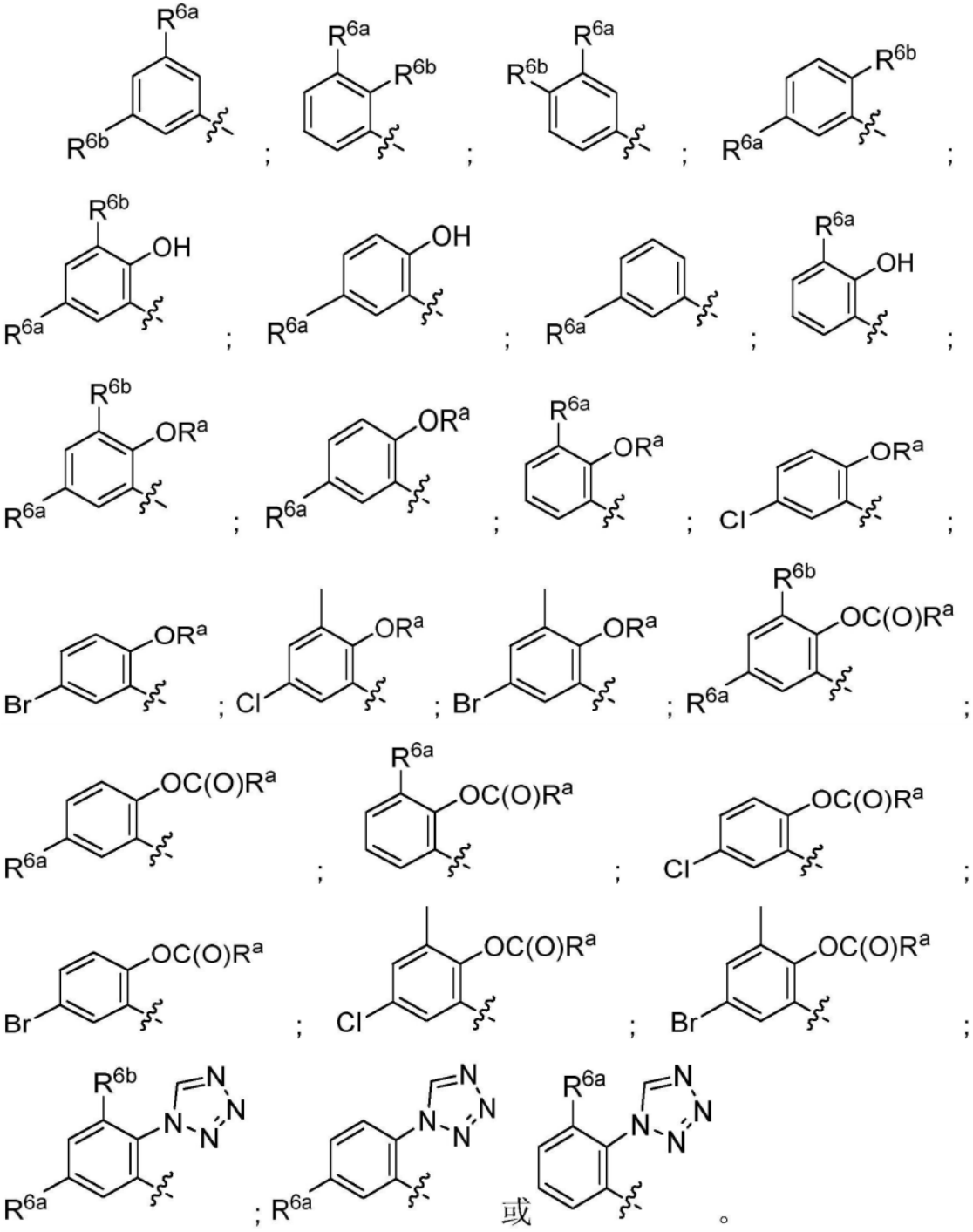
其中R^e、R^f、R^g和R^h在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

58.根据权利要求51-57中任一项的化合物，其中R^6是被至少一个选自卤素、卤代烷基、$C(=NR^a)NR^bR^c$、烷基和5-10元杂芳基的取代基取代的苯基。

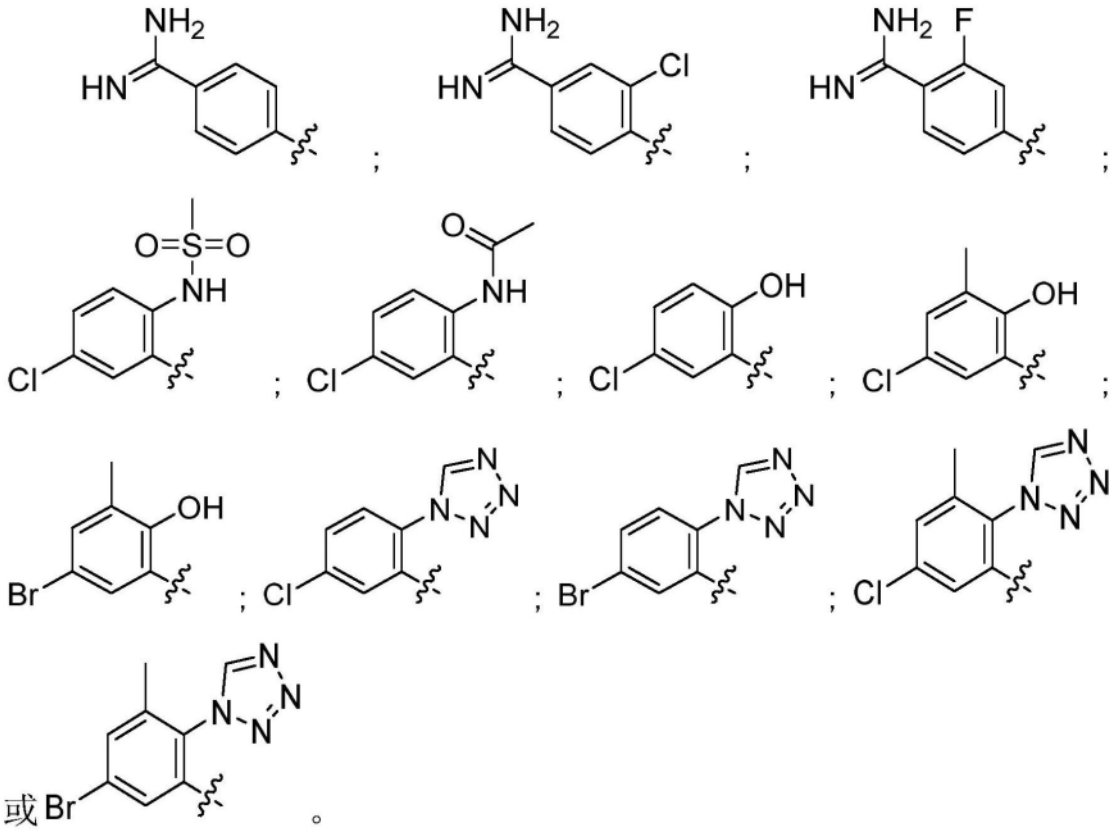
59.根据权利要求58的化合物，其中R^6被至少一个选自以下的取代基取代：$-C(=NH)NH_2$、氯、氟、甲基和



60.根据权利要求57-59中任一项的化合物，其中R^6具有以下结构之一：



61.根据权利要求51-60中任一项的化合物,其中R^6具有以下结构之一：



或

。

62.根据权利要求51-53中任一项的化合物，其中R^6是未取代的苯基。

63.根据权利要求51的化合物，其中R^6是取代或未取代的杂芳基。

64.根据权利要求51或63的化合物，其中R^6是取代或未取代的5-10元杂芳基。

65.根据权利要求51或63-64的化合物，其中R^6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。

66.根据权利要求51或63-65中任一项的化合物，其中R^6是被R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}中的一个或多个取代的杂芳基，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}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、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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，

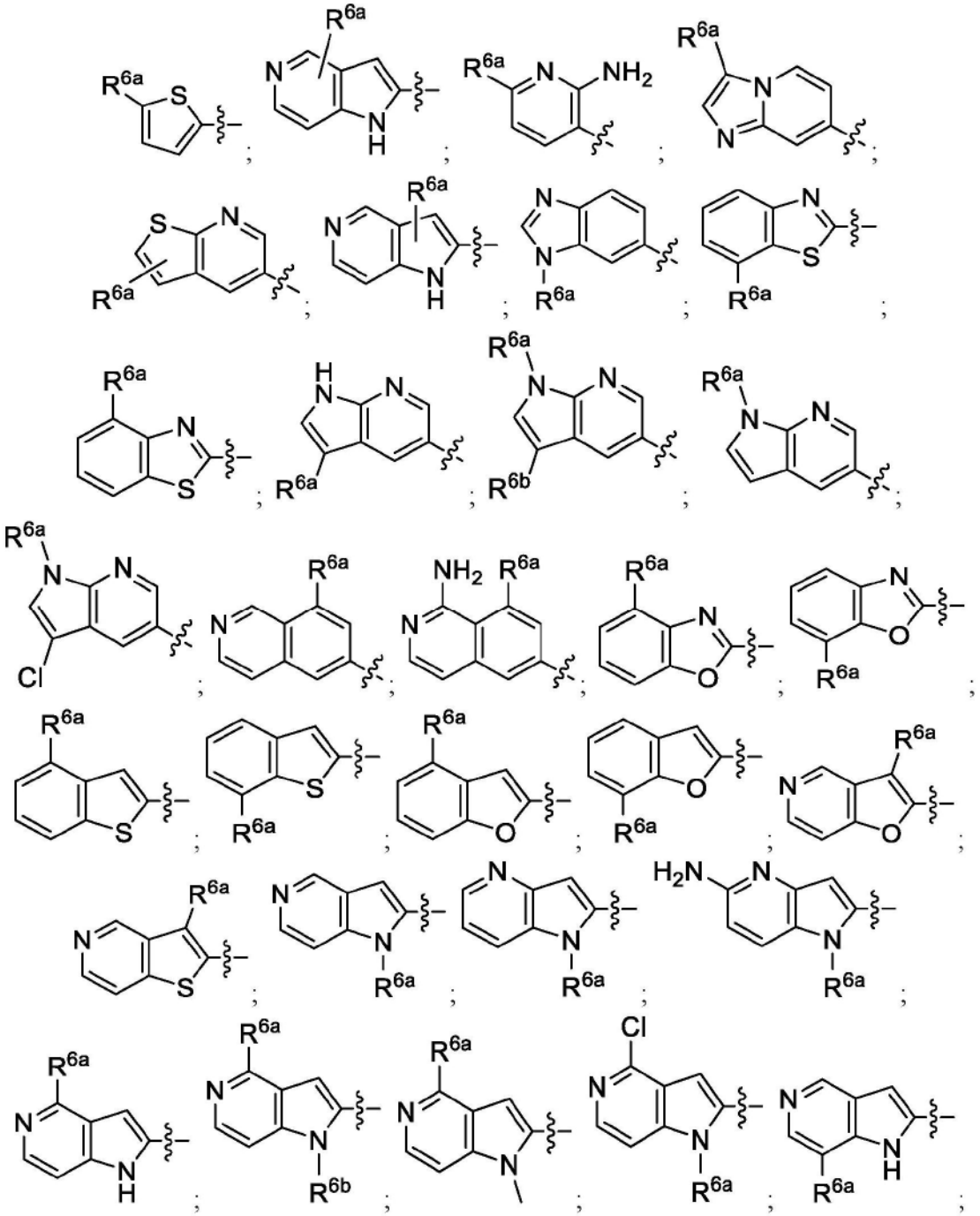
其中R^a、R^b、R^c和R^d在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

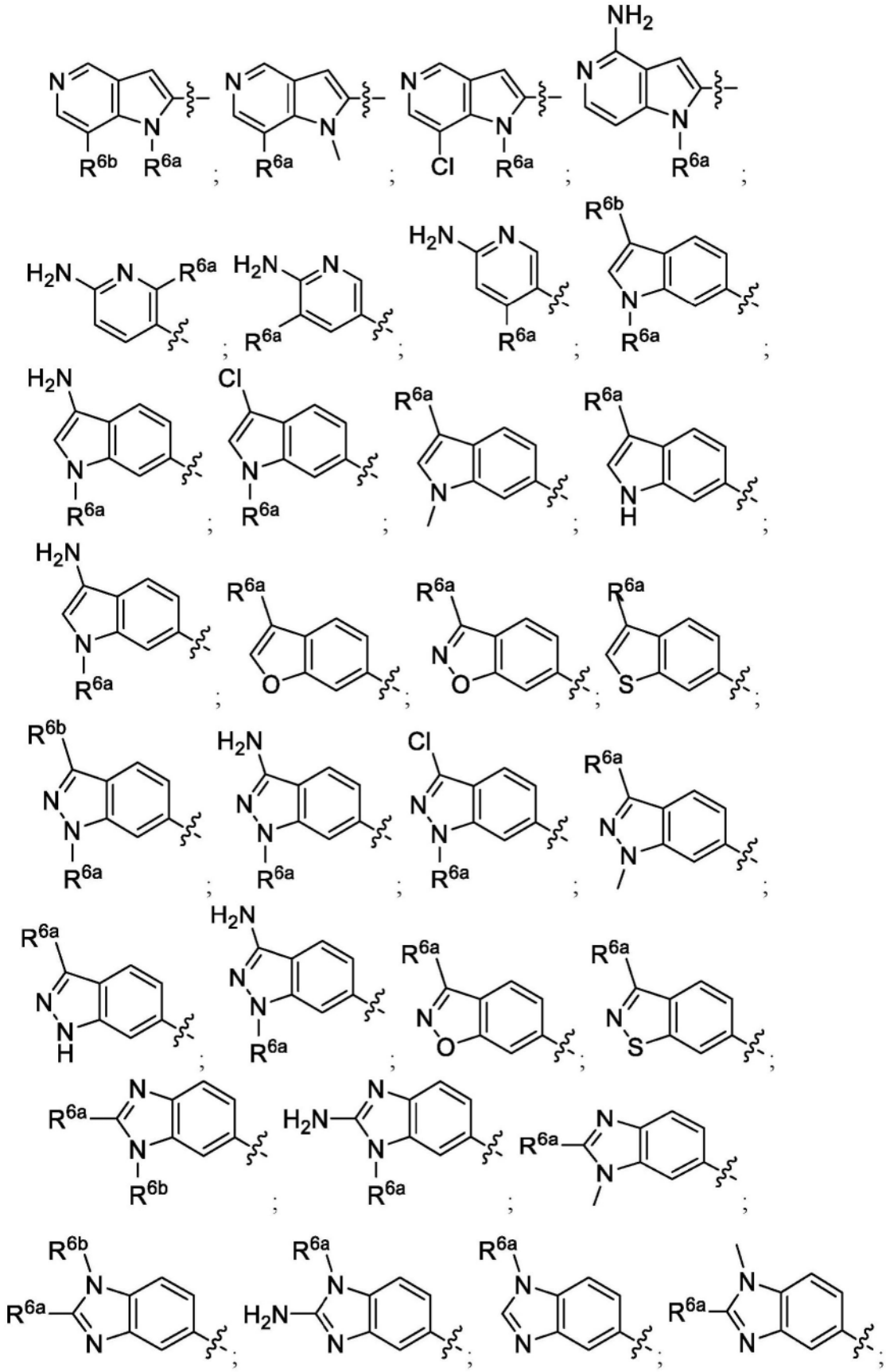
67.根据权利要求66的化合物，其中当R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}是取代的C_{6-10}芳基、取代的C_{6-10}芳基烷基、取代的C_{6-10}芳氧基、取代的C_{6-10}芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基和取代的4-10元杂环基时，R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}任选地被一个或多个选自以下的

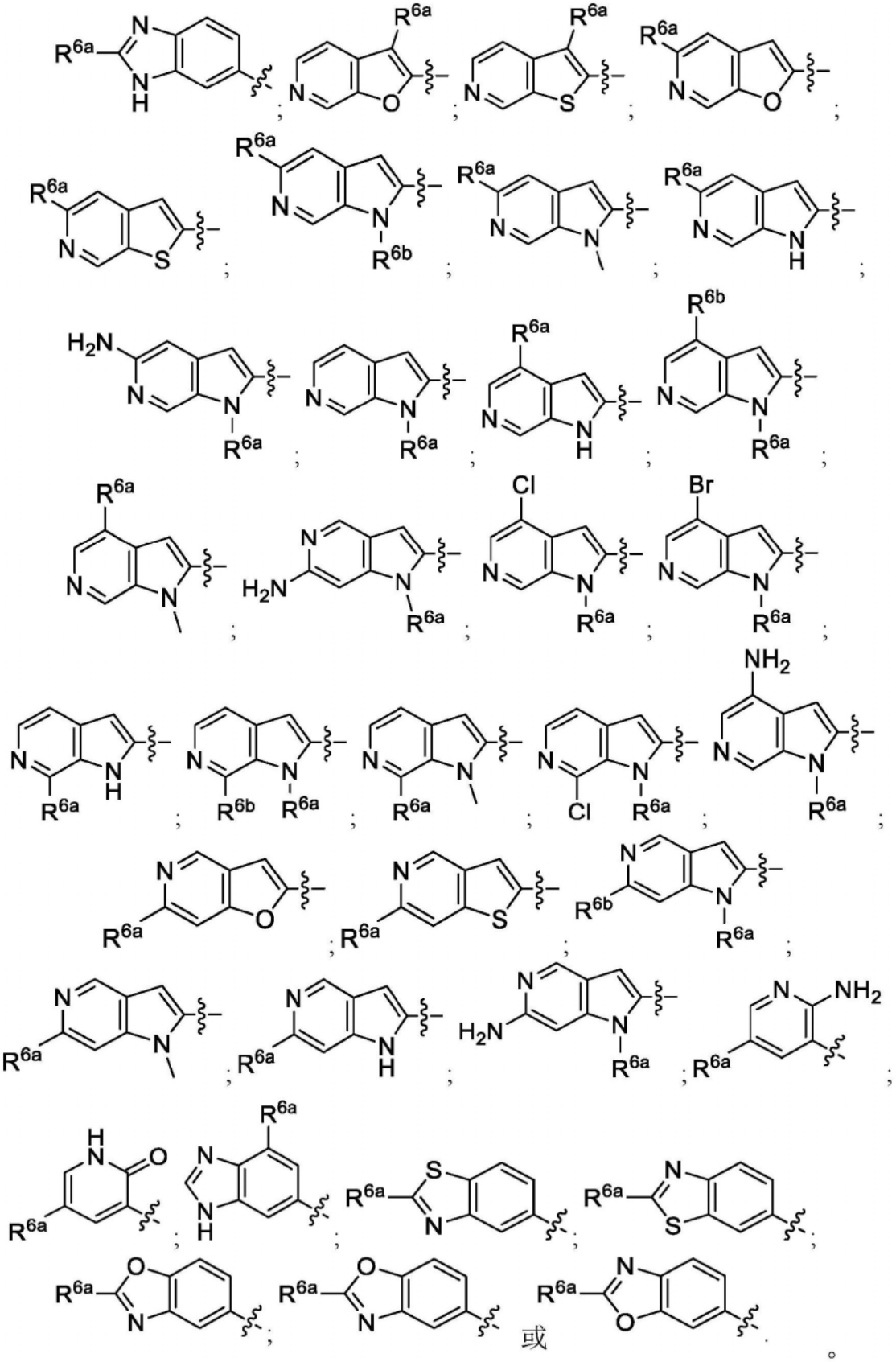
取代基取代:卤素、CN、OR^e、SR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^f、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^f、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、C(=NR^e)NR^fR^g、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、S(O)R^e、S(O)NR^eR^f、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代,

其中R^e、R^f、R^g和R^h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51或63-66中任一项的化合物,其中R^6具有以下结构之一:







69.根据权利要求68的化合物，其中R^{6a}或R^{6b}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、氨基或卤素。

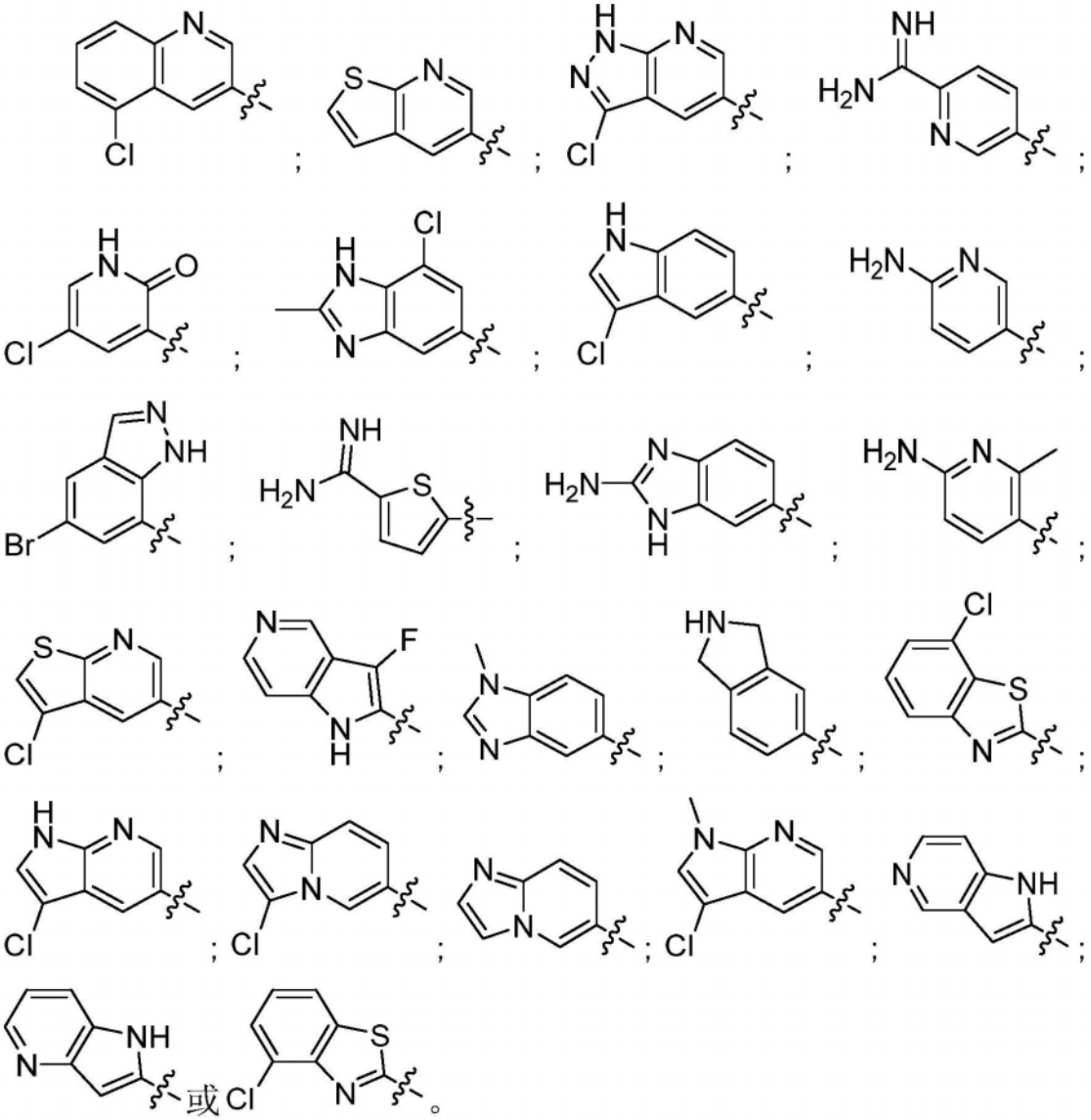
70.根据权利要求69的化合物，其中R^{6a}或R^{6b}是甲基。

71.根据权利要求69的化合物，其中R^{6a}或R^{6b}是F、Cl或Br。

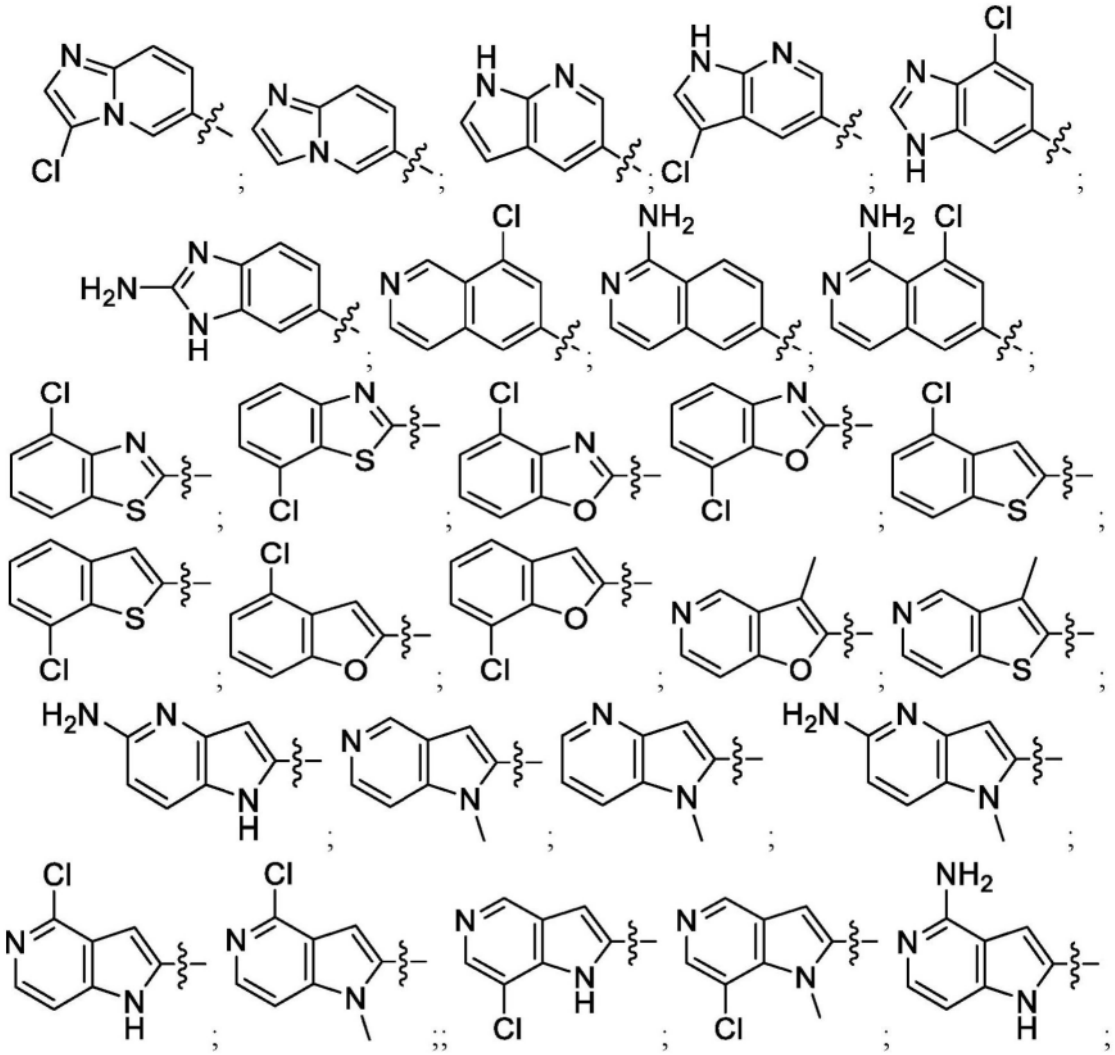
72.根据权利要求70的化合物，其中每个与氮相连的R^{6a}或R^{6b}是C_{1-6}烷基。

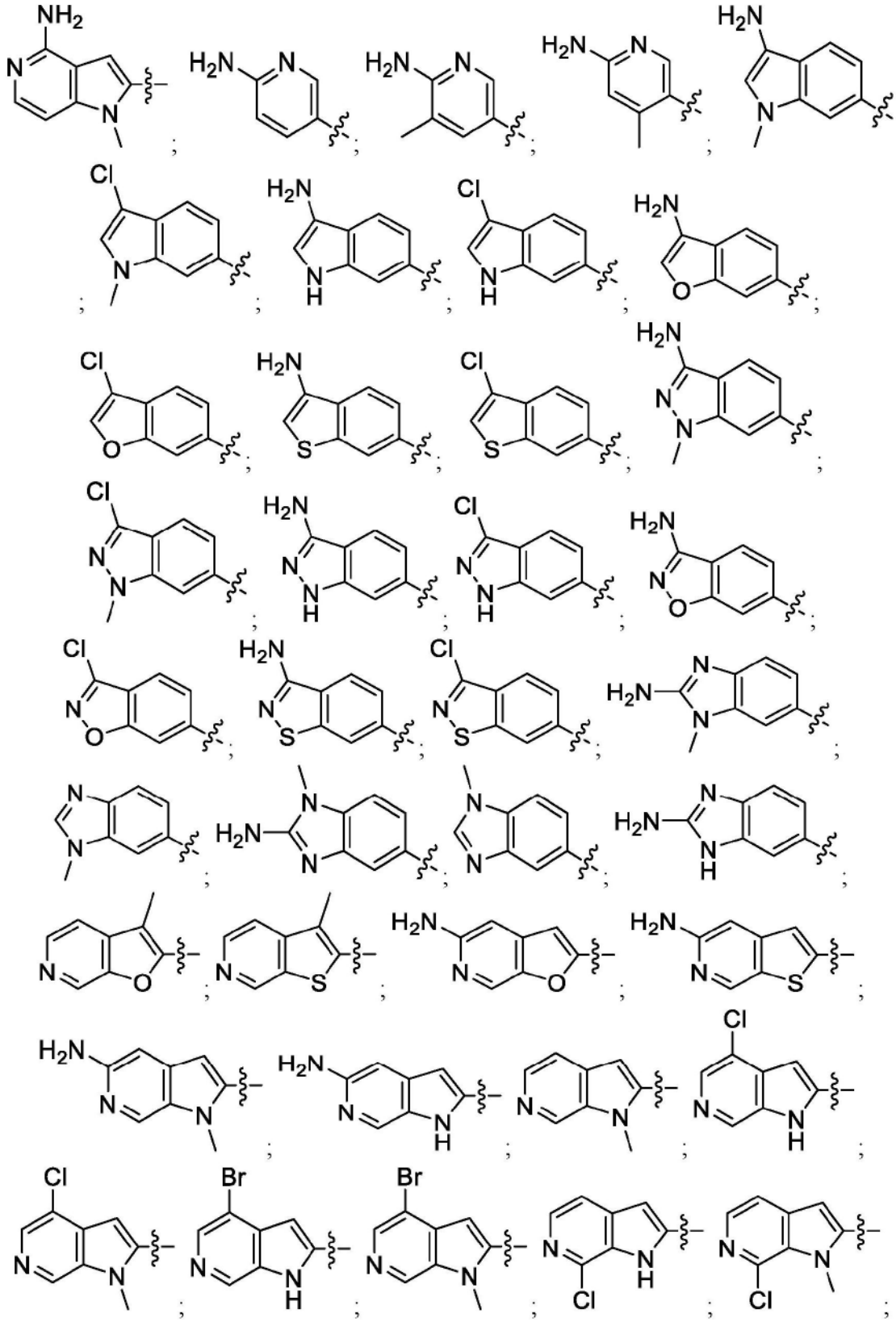
73.根据权利要求72的化合物，其中R^{6a}或R^{6b}是甲基或乙基。

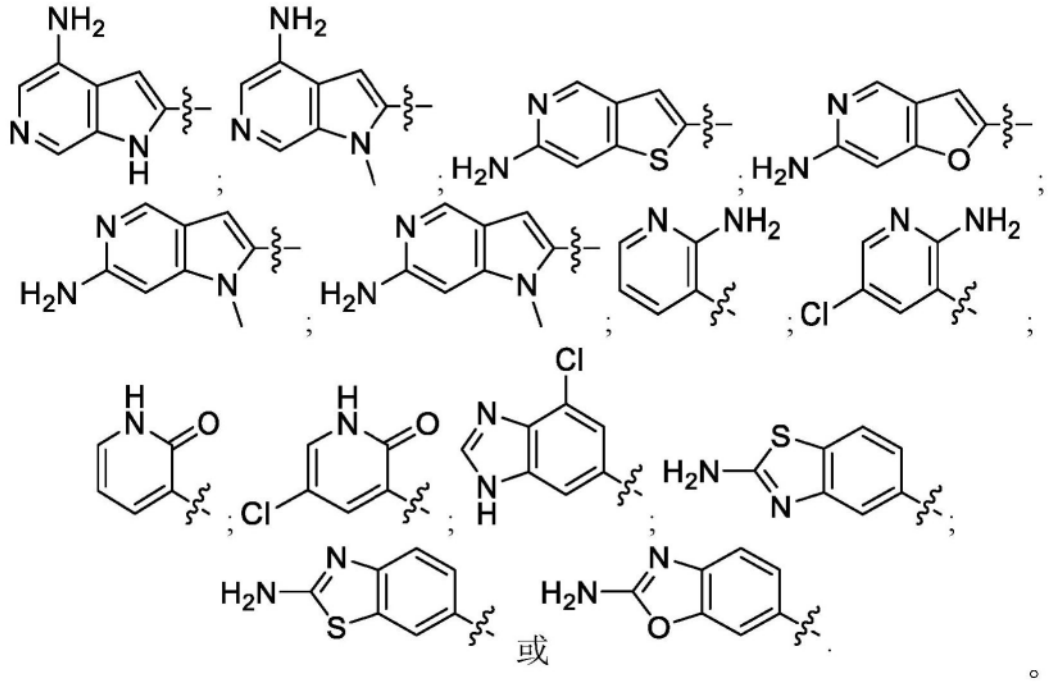
74.根据权利要求51或53-67中任一项的化合物，其中R^{6}具有以下结构之一：


或

75.根据权利要求51或63-65中任一项的化合物，其中R^{6}具有以下结构之一：



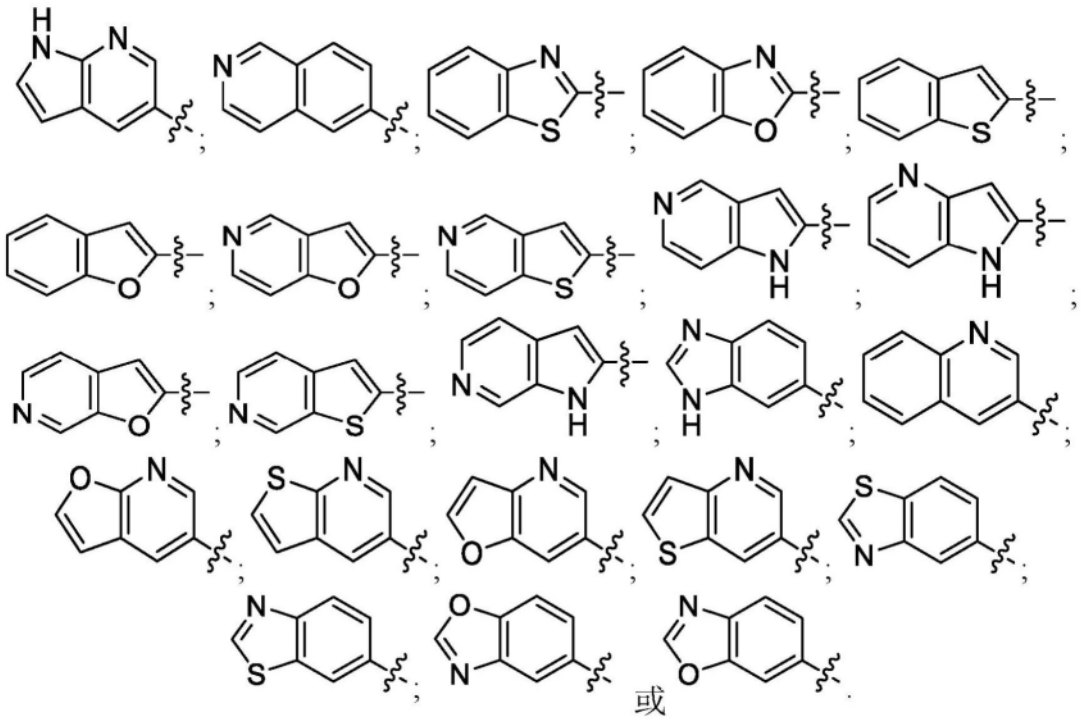




或

。

76.根据权利要求51或63-65中任一项的化合物，其中R^6具有以下结构之一：



或

。

77.根据权利要求51-76中任一项的化合物，其中R^7是C_1-C_6烷基。

78.根据权利要求77的化合物，其中R^7是甲基。

79.根据权利要求51-76中任一项的化合物，其中R^7是-$NR^{10a}R^{10b}$或-SR^{10c}。

80.根据权利要求79的化合物，其中R^7具有以下结构之一：



或

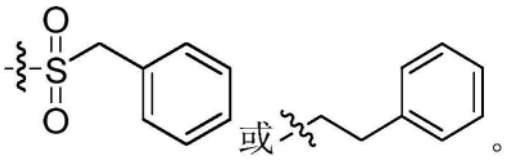
。

81.根据权利要求51-76中任一项的化合物，其中R^7是取代或未取代的芳基。

82.根据权利要求81的化合物，其中R^7是未取代的苯基。

83.根据权利要求51-82中任一项的化合物，其中R^8是氢、C_1-C_6烷基、未取代的-S(O)$_2$-芳基烷基或未取代的芳基烷基。

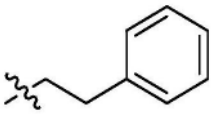
84.根据权利要求83的化合物，其中R^8是氢、-CH_3或具有以下结构之一：



85.根据权利要求51-84中任一项的化合物，其中R^9是取代或未取代的芳基烷基。

86.根据权利要求85的化合物，其中R^9是未取代的芳基烷基。

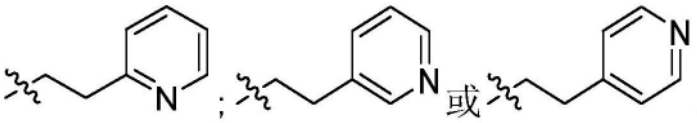
87.根据权利要求85或86的化合物，其中R^9具有以下结构：



88.根据权利要求51-87中任一项的化合物，其中R^9是取代或未取代的杂芳基烷基。

89.根据权利要求88的化合物，其中R^9是未取代的杂芳基烷基。

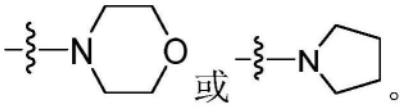
90.根据权利要求88或89的化合物，其中R^9具有以下结构之一：



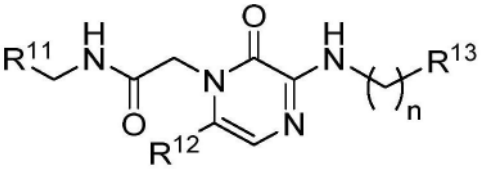
91.根据权利要求51-82中任一项的化合物，其中R^8和R^9与它们所连接的氮一起形成任选取代的4-7元杂环基。

92.根据权利要求91的化合物，其中R^8和R^9与它们所连接的氮一起形成任选取代的4、5或6元杂环基。

93.根据权利要求90或91的化合物，其中R^8和R^9与它们所连接的氮一起，形成以下结构之一：



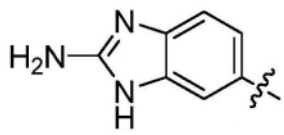
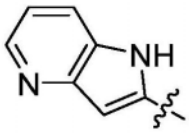
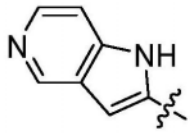
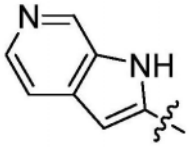
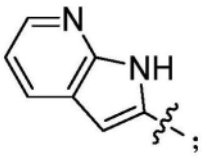
94.具有以下结构(III)的化合物：



(III)

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

R^{11}具有以下结构之一：


；

；

；

或

；

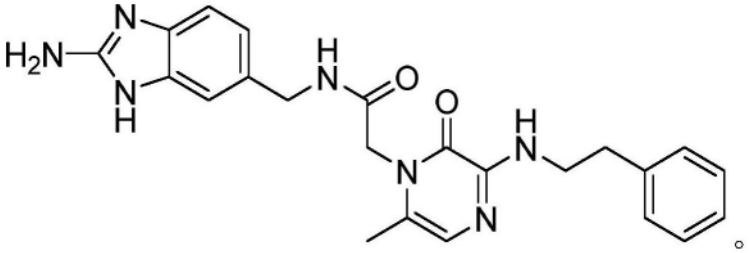
R^{12}是甲基、烷氧基或卤素；

R^{13}为取代或未取代的芳基；和

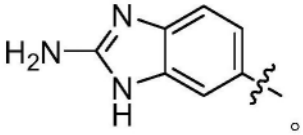
n为1或2

前提是：

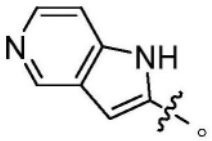
结构(III)的化合物不具有以下结构：


。

95.根据权利要求94的化合物，其中R^{11}具有以下结构：


。

96.根据权利要求94的化合物，其中R^{11}具有以下结构：


。

97.根据权利要求94-96中任一项的化合物，其中R^{12}是甲基。

98.根据权利要求94-96中任一项的化合物，其中R^{12}是卤素或丁氧基。

99.根据权利要求98的化合物，其中R^{12}是Br。

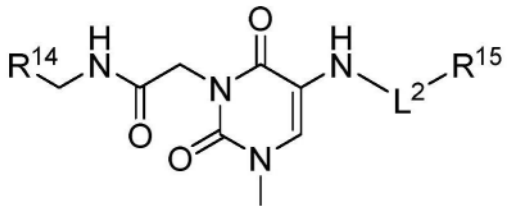
100.根据权利要求94-99中任一项的化合物，其中n为1。

101.根据权利要求94-99中任一项的化合物，其中n为2。

102.根据权利要求94-99中任一项的化合物，其中R^{13}是取代或未取代的苯基。

103.根据权利要求102的化合物，其中R^{13}是未取代的苯基。

104.具有以下结构(IV)的化合物：



(IV)

或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

R^{14}为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

R^{15}为取代或未取代的芳基烷基，或取代或未取代的杂芳基烷基；

L^2是直接键、-C(=O)或-S(=O)$_t$-；和

t为0、1或2。

105.根据权利要求104的化合物，其中R^{14}是取代或未取代的芳基。

106.根据权利要求104或105的化合物，其中R^{14}是取代或未取代的C_6-C_{10}芳基。

107.根据权利要求104-106中任一项的化合物，其中R^{14}是取代或未取代的苯基。

108.根据权利要求104-107中任一项的化合物，其中R^{14}是取代的苯基。

109.根据权利要求104-108中任一项的化合物，其中R^{14}是被R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}中的一个或多个取代的苯基，其中R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}和R^{14e}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、硝基、OR^a、SR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^b、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^aR^b、NR^aR^b、N(R^a)C(O)R^b、N(R^a)C(O)NR^bR^c、N(R^a)C(O)OR^b、C(=NR^a)NR^bR^c、C(=NOR^a)NR^bR^c、C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c、C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c、N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d、S(O)R^a、S(O)NR^aR^b、S(O)$_2R^a$、N(R^a)S(O)$_2R^b$、S(O)$_2NR^aR^b$、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，

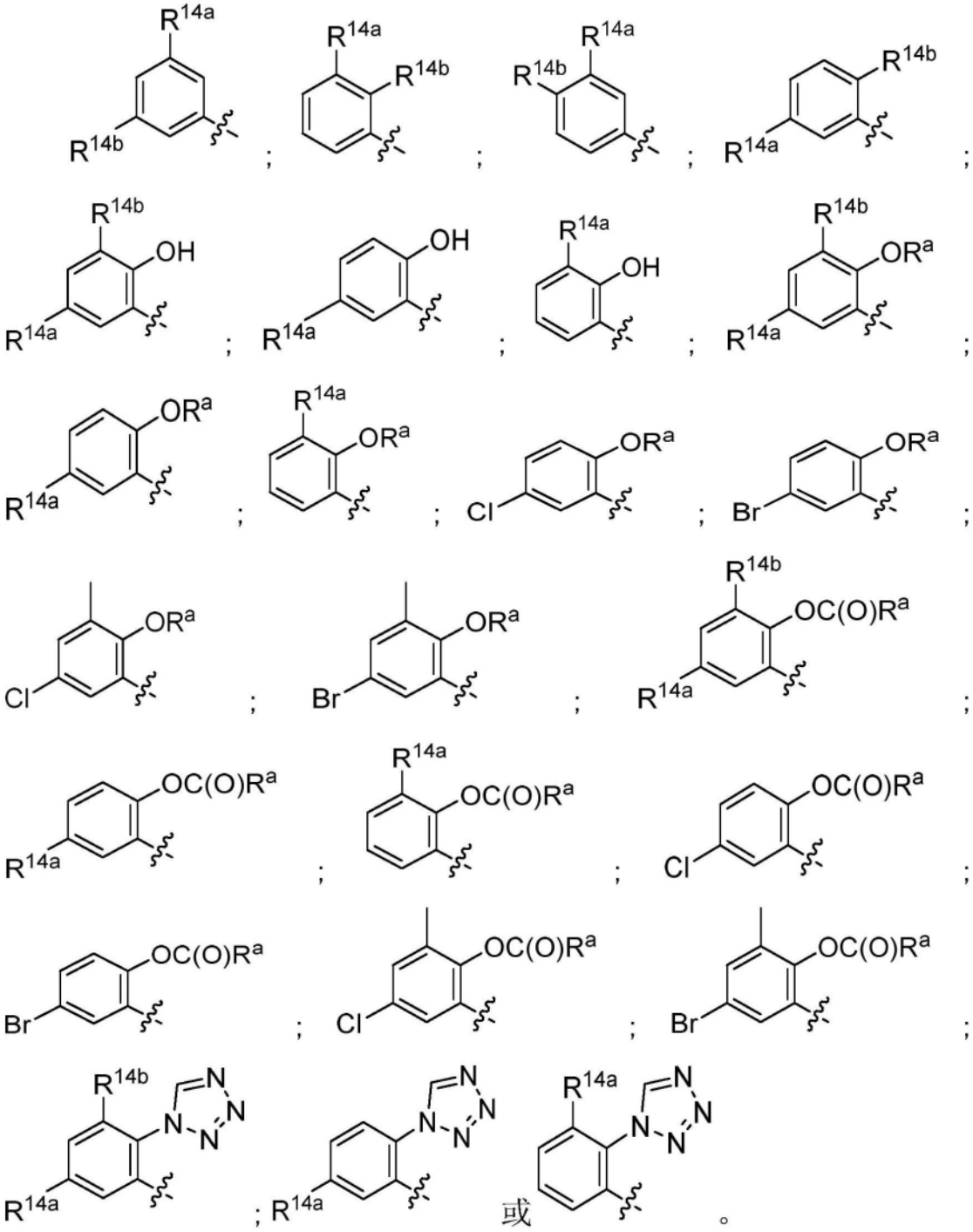
其中R^a、R^b、R^c和R^d在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

110.根据权利要求109的化合物，其中当R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}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^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、C(O)R^e，C(O)NR^eR^f、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^f、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、C(=NR^e)NR^fR^g、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、S(O)R^e、S(O)NR^eR^f、S(O)$_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、S(O)$_2NR^eR^f$和氧代，

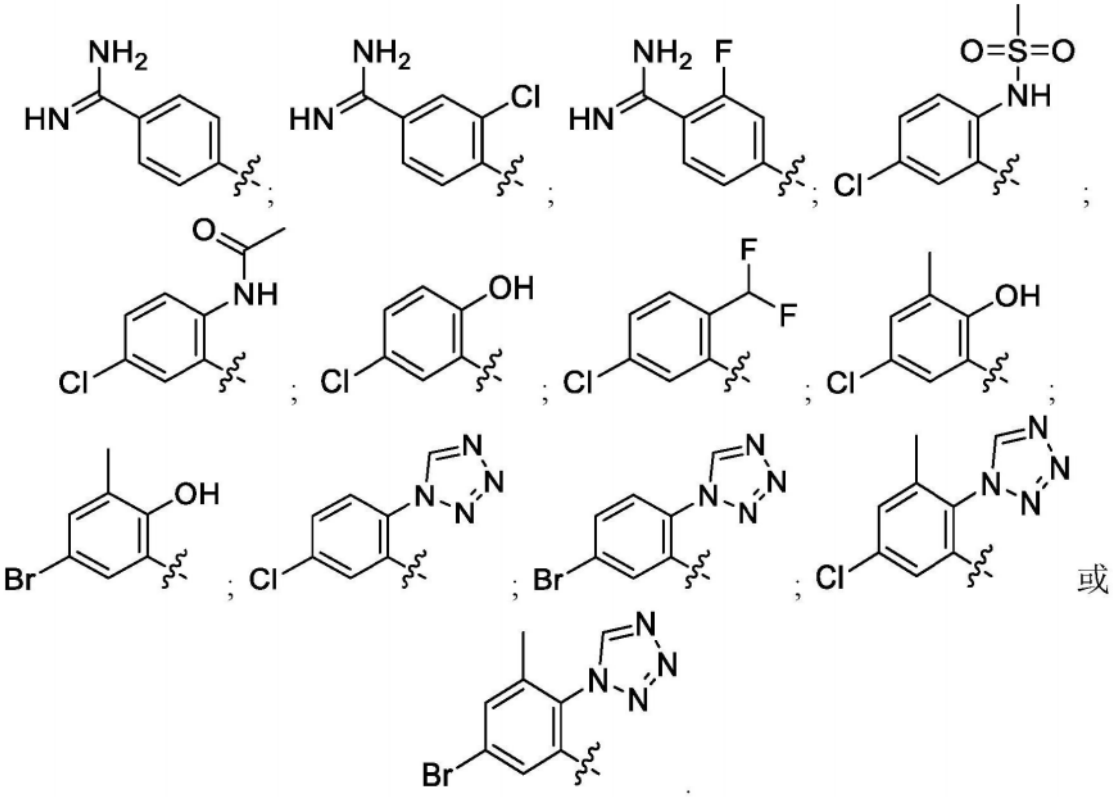
其中R^e、R^f、R^g和R^h在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

111.根据权利要求104-110中任一项的化合物，其中R^{14}是被至少一个选自卤素、烷基、羟基、氨基和C(=NR^a)NR^bR^c的取代基取代的苯基。

112.根据权利要求109-111中任一项的化合物，其中R^{14}具有以下结构之一：

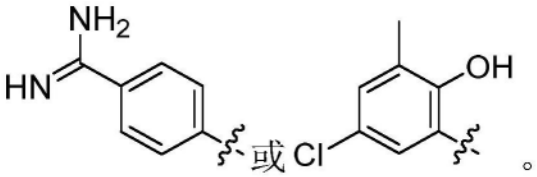


113.根据权利要求104-111中任一项的化合物,其中R^{14}具有以下结构之一:



。

114.根据权利要求109的化合物，其中R^{14}具有以下结构之一：



。

115.根据权利要求104-109中任一项的化合物，其中R^{14}是未取代的苯基。

116.根据权利要求104的化合物，其中R^{14}是取代或未取代的杂芳基。

117.根据权利要求104或116的化合物，其中R^{14}是取代或未取代的5-10元杂芳基。

118.根据权利要求104或116-117的化合物，其中R^{14}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。

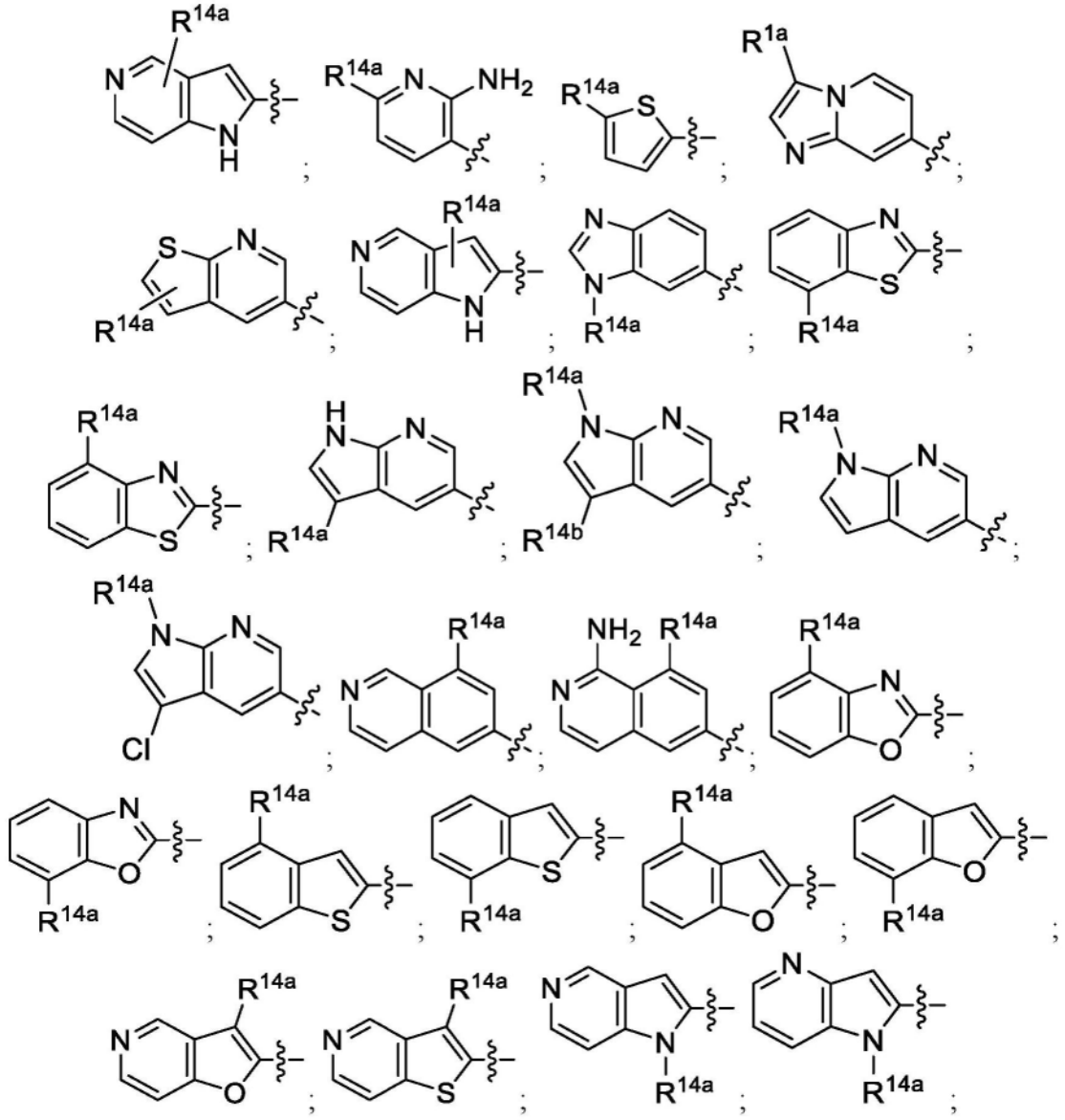
119.根据权利要求104或116-118中任一项的化合物，其中R^{14}是被R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}中的一个或多个取代的杂芳基，其中R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}和R^{14e}各自独立地选择选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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^a、R^b、R^c和R^d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

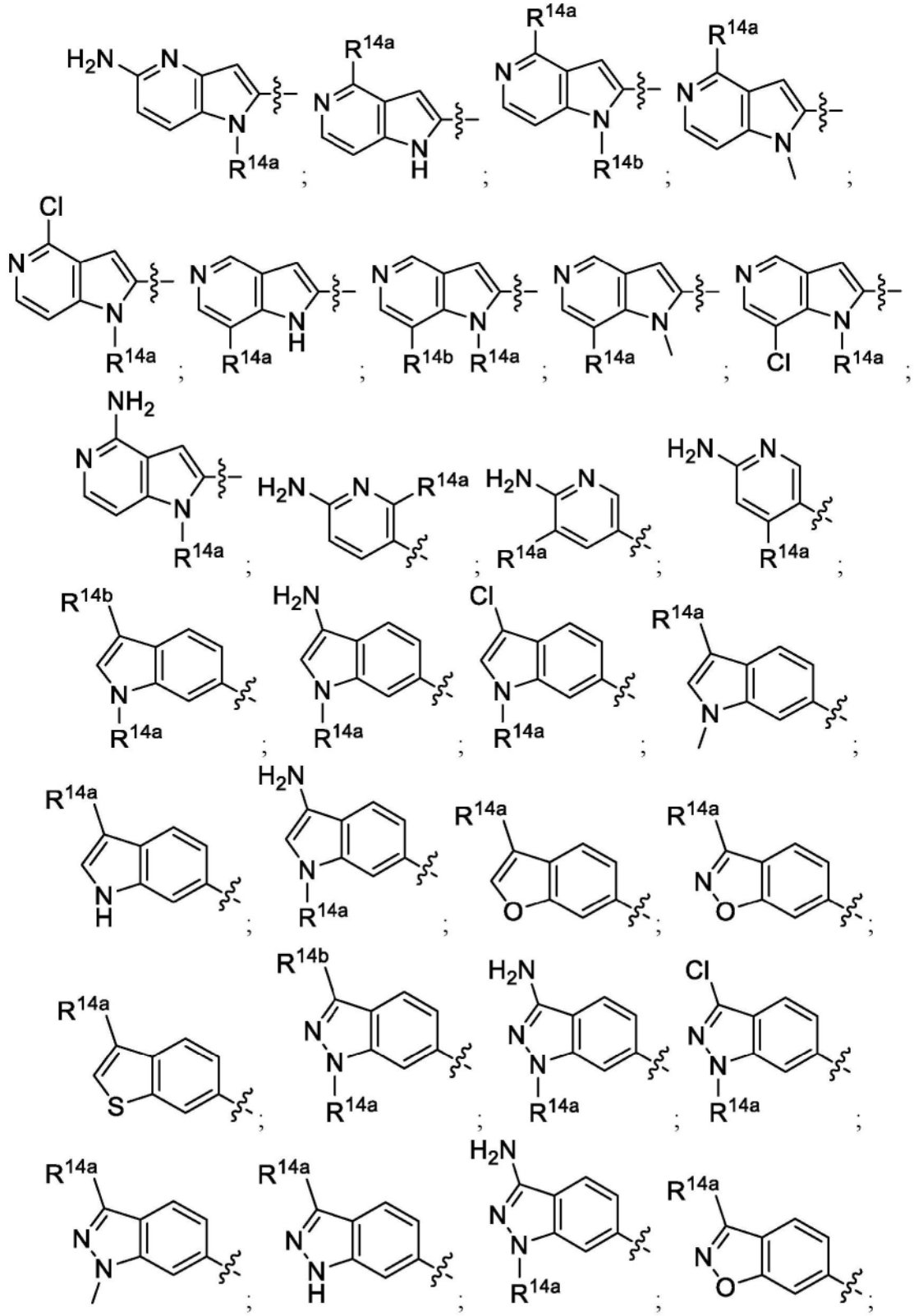
氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

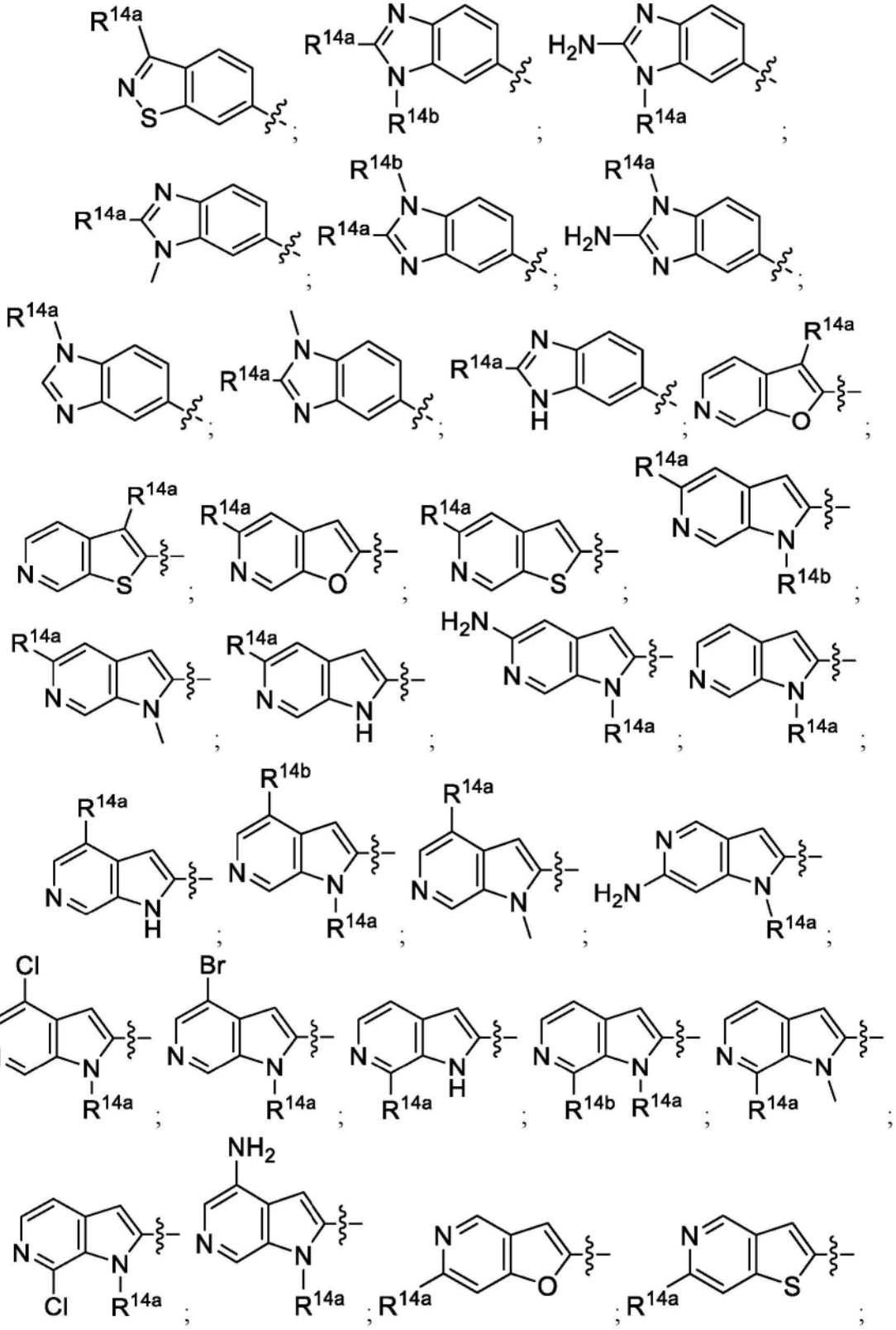
120.根据权利要求119的化合物，其中当R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}是取代的C_{6-10}芳基、取代的C_{6-10}芳基烷基、取代的C_{6-10}芳氧基、取代的C_{6-10}芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基和取代的4-10元杂环基时，R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，

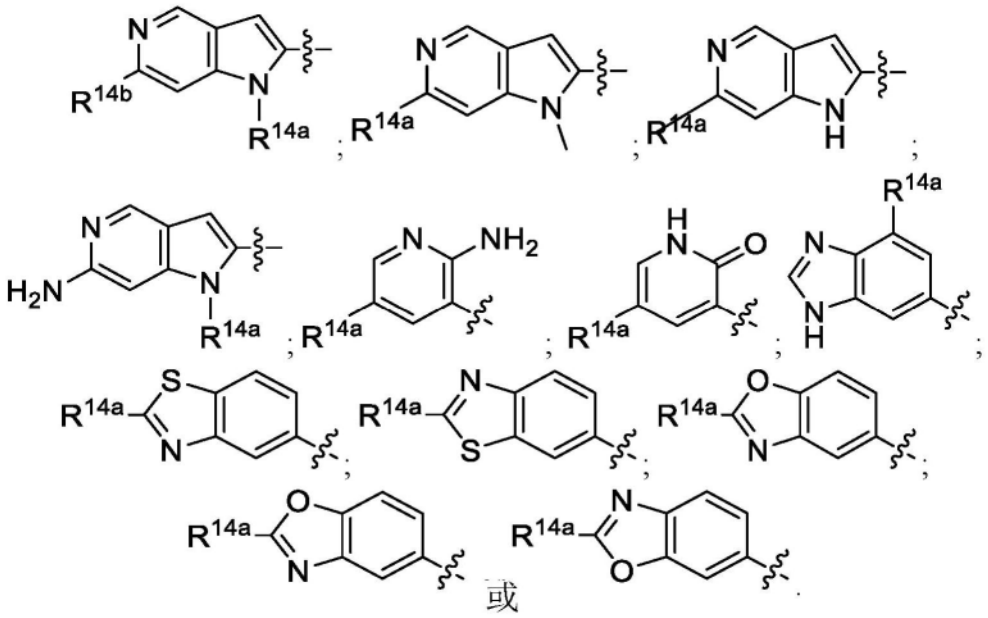
其中R^e、R^f、R^g和R^h在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

121.根据权利要求104或116-120中任一项的化合物，其中R^{14}具有以下结构之一：









或

。

122.根据权利要求121的化合物，其中R^{14a}或R^{14b}独立地为C_{1-6}烷基、氨基或卤素。

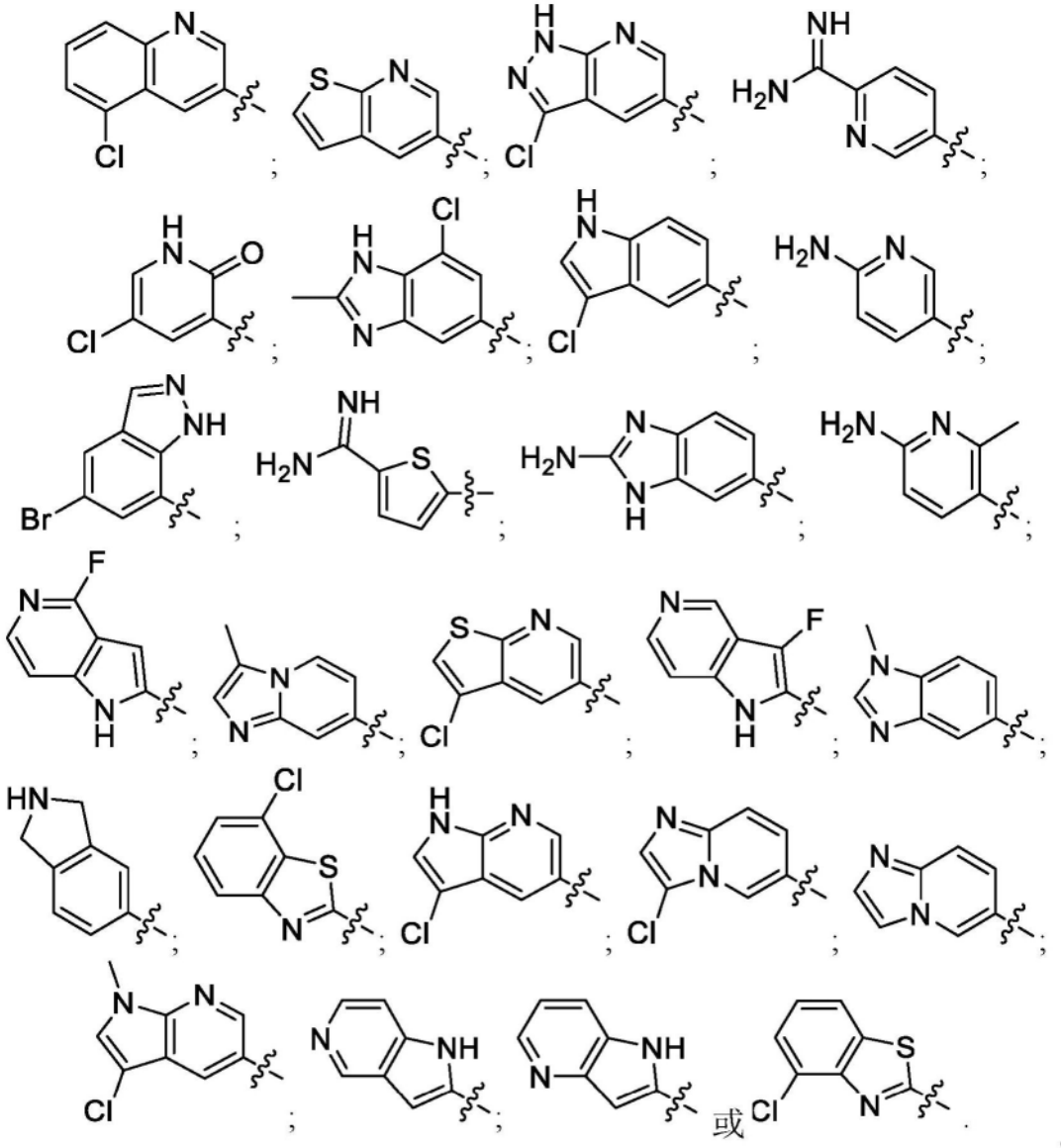
123.根据权利要求122的化合物，其中R^{14a}或R^{14b}是甲基。

124.根据权利要求122的化合物，其中R^{14a}或R^{14b}是F、Cl或Br。

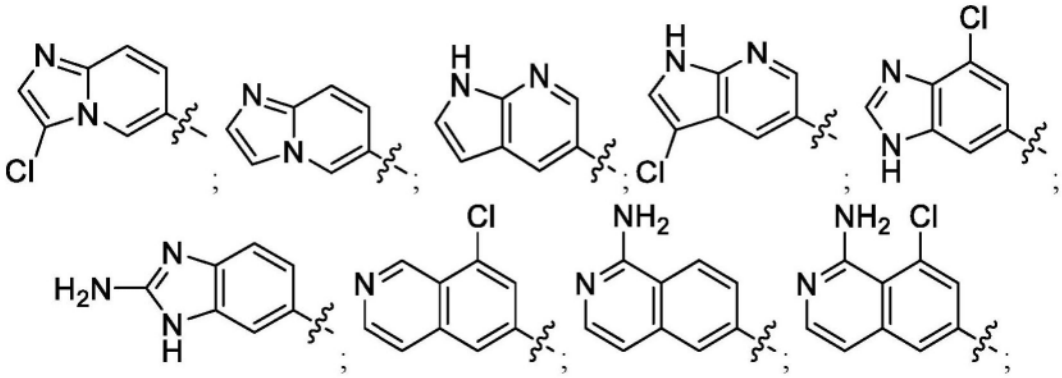
125.根据权利要求122的化合物，其中每个与氮连接的R^{14a}或R^{14b}是C_{1-6}烷基。

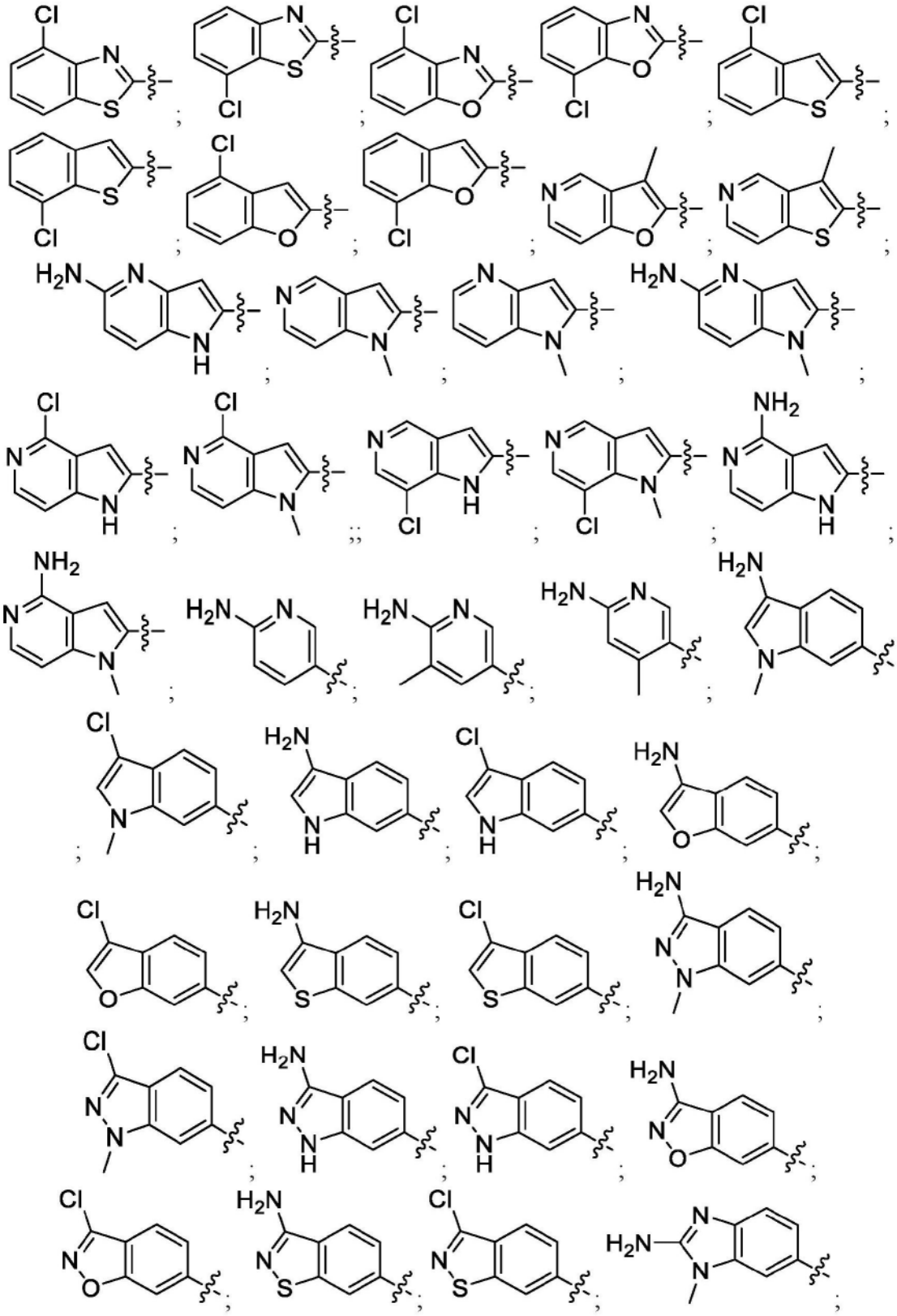
126.根据权利要求125的化合物，其中R^{14a}或R^{14b}是甲基或乙基。

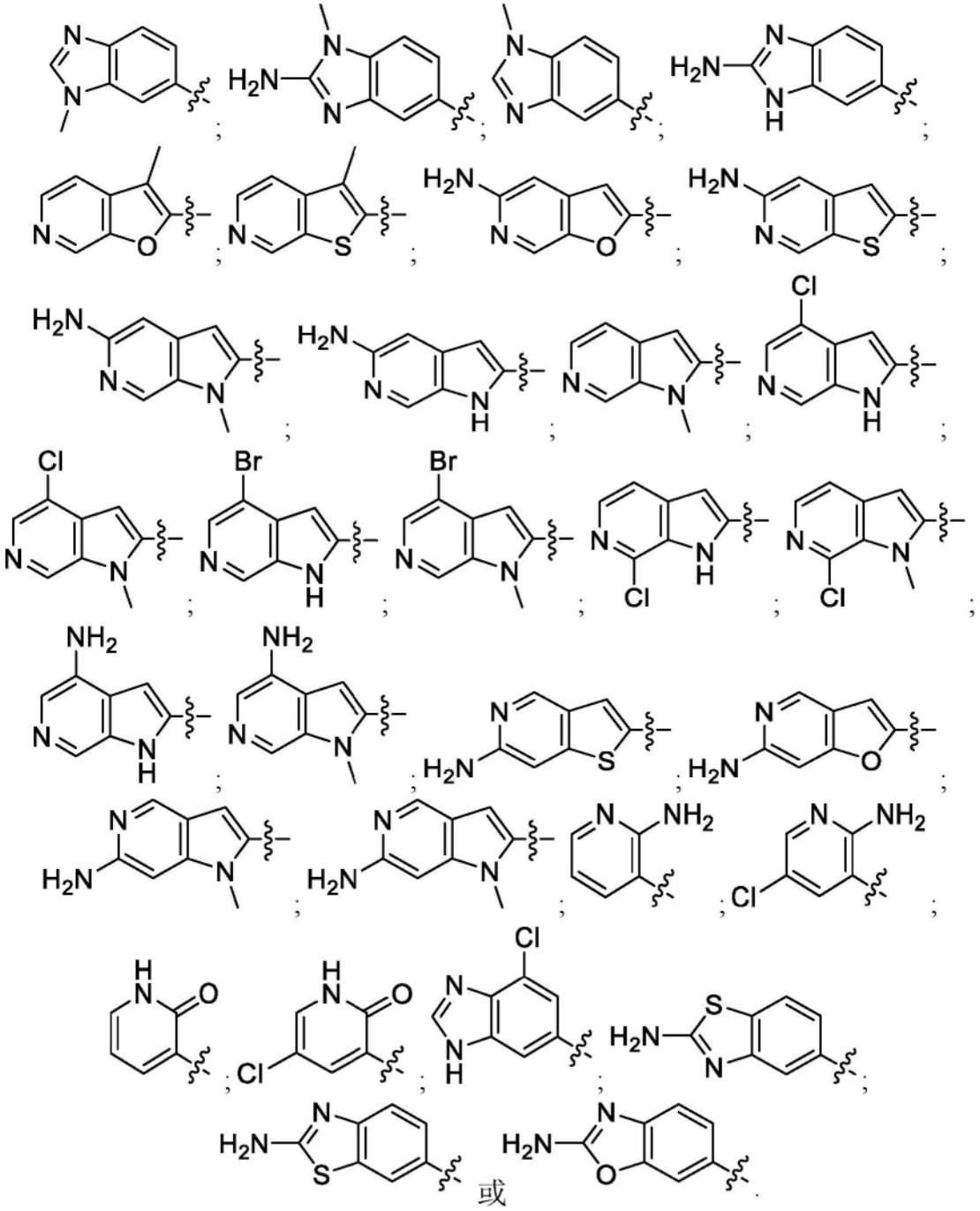
127.根据权利要求104或116-118中任一项的化合物，其中R^{14}具有以下结构之一：



128.根据权利要求104或116-118中任一项的化合物，其中R^{14}具有以下结构之一：



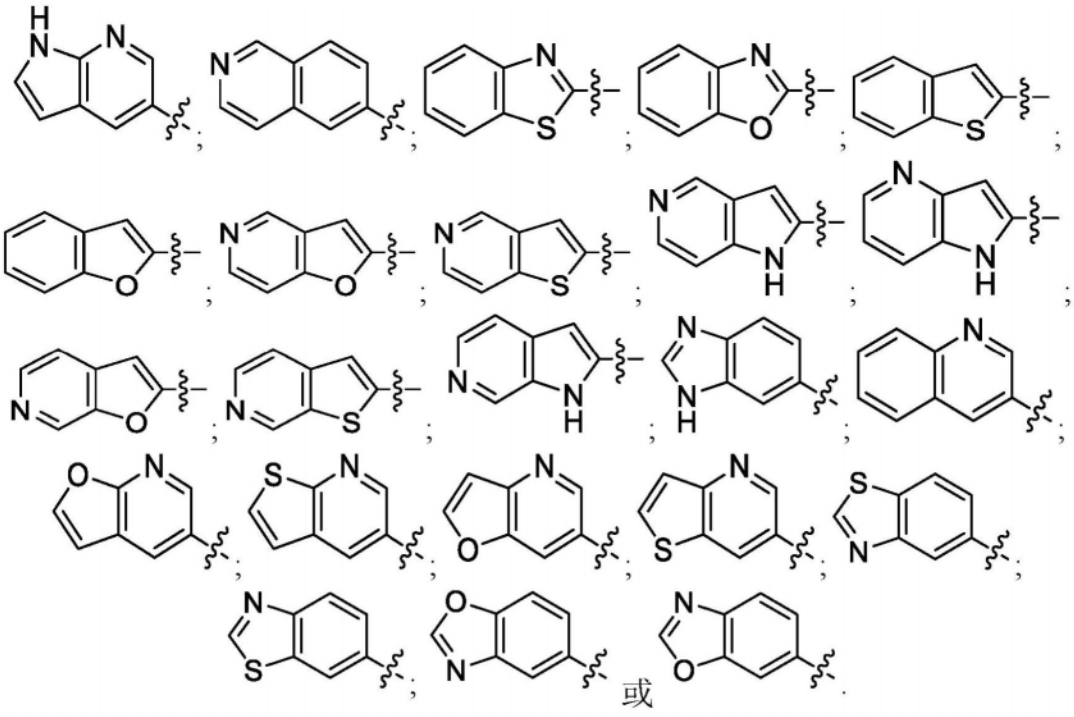




或

。

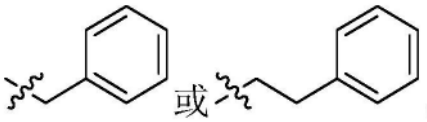
129.根据权利要求104或116-118中任一项的化合物,其中R^{14}具有以下结构之一:



130.根据权利要求104-129中任一项的化合物，其中R^{15}是取代或未取代的芳基烷基。

131.根据权利要求104-130中任一项的化合物，其中R^{15}是未取代的芳基烷基。

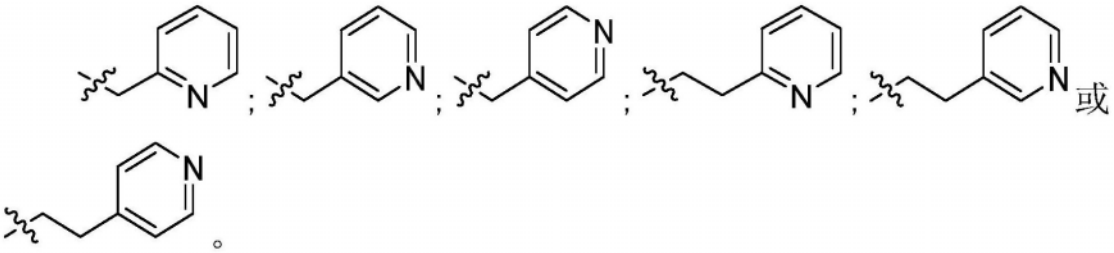
132.根据权利要求104-131中任一项的化合物，其中R^{15}具有以下结构之一：



133.根据权利要求104-129中任一项的化合物，其中R^{15}是取代或未取代的杂芳基烷基。

134.根据权利要求104-129或133中任一项的化合物，其中R^{15}是未取代的杂芳基烷基。

135.根据权利要求104-129或133-134中任一项的化合物，其中R^{15}具有以下结构之一：



136.根据权利要求104-135中任一项的化合物，其中L^2是直接键。

137.根据权利要求104-135中任一项的化合物，其中L^2是-C(=O)-。

138.根据权利要求104-135中任一项的化合物，其中L^2是$-S(=O)_2-$。

139.根据权利要求104-135中任一项的化合物，其中L^2是-S-。

140.根据权利要求104-135中任一项的化合物，其中L^2是-S(O)-。

141.具有表1中的结构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。

142.一种药物组合物，其包含权利要求1-141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。

143.一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1-141中任一项的化合物或根据权利要求142所述的药物组合物。

144.根据权利要求143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。

145.根据权利要求143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。

146.根据权利要求143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。

147.根据权利要求143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。

148.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是移植物抗宿主病。

149.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是弥漫性肺泡出血(DAH)。

150.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是静脉闭塞性疾病(VOD)。

151.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是肾脏病况。

152.根据权利要求143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。

153.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是肾纤维化、蛋白尿或其组合。

154.根据权利要求143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。

155.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是缺血再灌注损伤(I/R)。

156.根据权利要求143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。

157.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是心血管疾病或病症。

158.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是炎性胃肠病症。

159.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是肺部病症。

160.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是体外暴露引发的炎性反应。

161.根据权利要求160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。

162.根据权利要求143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。

163.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是皮肤病症。

164.根据权利要求143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。

165.根据权利要求143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。

166.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是泌尿生殖系统病症。

167.根据权利要求143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。

168.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是血管生成依赖性癌症。

169.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是血管生成依赖性良性肿瘤。

170.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是内分泌病症。

171.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是眼科疾病或病症。

172.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是眼血管生成疾病或病况。

173.根据权利要求143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。

174.根据权利要求143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。

175.根据权利要求143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)。

176.根据权利要求143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。

177.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是免疫球蛋白A肾病(IgAN)。

178.根据权利要求143的方法，其中所述疾病或病症是狼疮肾炎(LN)。

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_424WO_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。

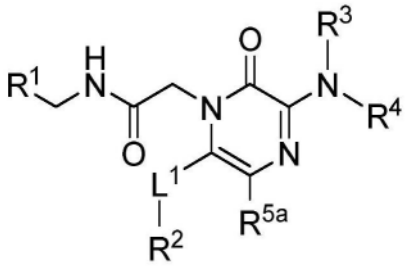
[0004] 背景

[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。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;Schwaeble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。

[0006] 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。

[0007] 简要概述

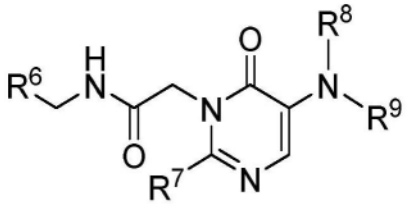
[0008] 一个实施方案提供了一种具有以下结构(I)的化合物:

[0009] 

(I)

[0010] 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^{5a}和L^1定义如下。

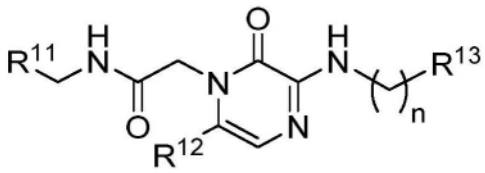
[0011] 另一个实施方案提供了具有以下结构(II)的化合物：

[0012] 

(II)

[0013] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R^6、R^7、R^8和R^9定义如下。

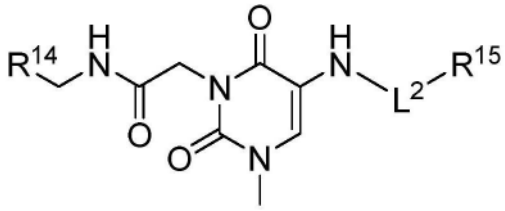
[0014] 另一个实施方案提供了具有以下结构(III)的化合物：

[0015] 

(III)

[0016] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R^{11}、R^{12}、R^{13}和n定义如下。

[0017] 另一个实施方案提供了具有以下结构(IV)的化合物：

[0018] 

(IV)

[0019] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中R^{14}、R^{15}和L^2定义如下。

[0020] 本公开的另外的实施方案提供药物组合物，其包含结构(I)、(II)、(III)或(IV)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。

[0021] 结构(I)、(II)、(III)或(IV)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)、(II)、(III)或(IV)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。

[0022] 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。

[0023] 详细说明

[0024] I.定义

[0025] 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相同含义。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。

[0026] 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上。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。

[0027] 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。

[0028] 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±百分之20(％)内；优选地，在±10％内；和更优选在±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”。

[0029] 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O00187(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-O00187(MASP-2_HUMAN))包括残基445-686(或由残基445-686组成)。

[0030] 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。

[0031] 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。

[0032] 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。

[0033] 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Clq。

[0034] 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)。

[0035] 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。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:

[0036] (1)甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸;

[0037] (2)苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸;

[0038] (3)丝氨酸和苏氨酸;

[0039] (4)天冬氨酸和谷氨酸;

[0040] (5)谷氨酰胺和天冬酰胺;和

[0041] (6)赖氨酸、精氨酸和组氨酸。

[0042] 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。

[0043] “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。

[0044] 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。当本文中使用术语“化合物”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)。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。

[0045] “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。

[0046] 术语“皮下施用”是指在对象皮肤的所有层下施用制剂。

[0047] 除非另有说明,术语“组氨酸”明确包括L-组氨酸。

[0048] 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压计测量。

[0049] 术语“高渗”是指制剂的渗透压高于人的渗透压(即大于350mOsm/L)。

[0050] 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。

[0051] 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。

[0052] 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。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))。

[0053] 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。

[0054] 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)。

[0055] 基团“A或B”等同于“选自A和B”的基团。

[0056] 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。

[0057] 术语“高渗”是指制剂的渗透压高于人的渗透压(即大于350mOsm/Kg lHhO。)

[0058] 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。

[0059] “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。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℃至约30℃的温度。

[0060] 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、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基和C_6烷基。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。

[0061] 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。

[0062] 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。

[0063] “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)、$-S(O)_pOR^{102}$(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。

[0064] “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,烷基可任选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)$_p$$R^{102}$(其中p是1到2)、-S(O)$_p$$OR^{102}$(其中p是1至2)、-S(O)$_t$$R^{102}$(其中t为0至2)和-S(O)$_p$N($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。

[0065] "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。

[0066] "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分并通过单键连接到基团,或者在每个连接点通过单键连接到分子的两个部分。在一些实施方案中,烷基可任选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)$_p$$R^{102}$(其中p是1到2)、-S(O)$_p$$OR^{102}$(其中p是1至2)、-S(O)$_t$$R^{102}$(其中t为0至2)和-S(O)$_p$N($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。

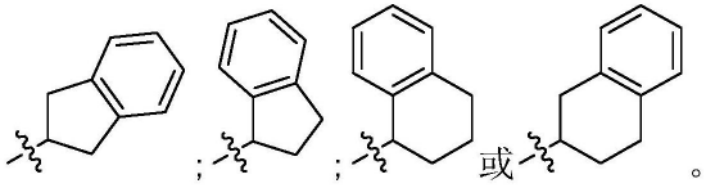
[0067] 术语"羟基烷基"是指如上定义的烷基,其中一个或多个氢原子已被羟基(即-OH)取代。术语"C_{n-m}羟基烷基"是指具有n至m个碳原子并且来自至少一个羟基的C_{n-m}烷基。在一些实施方案中,羟基烷基包括一个羟基。在某些方面,羟基烷基包含两个或更多个羟基(例如,"二羟基烷基"),每个在相同或不同的碳原子上。在某些方面,羟基烷基具有1、2、3、4、5、6或更多个羟基。实例可包括但不限于羟基甲基、2-羟基乙基和1-羟基乙基。

[0068] "氨基烷基"是指如上定义的烷基基团,其中一个或多个氢原子已被氨基基团取代(即-$NR^{100}R^{101}$其中R^{100}和R^{101}各自独立地为氢、烷基、烯基或炔基,如本文所定义)。在一些实施方案中,氨基烷基包含一个氨基。在一些实施方案中,氨基是-NH_2。

[0069] "羧基烷基"是指如上定义的烷基基团,其中一个或多个氢原子已被羧基基团(即-C(O)OH)取代。在一些实施方案中,羧基烷基包含一个羧基。

[0070] "芳基"是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳族环的烃环系统基团。出于本公开的目的,芳基可以是单环、双环、三环或四环环系统,其可以包括稠环或桥环系统。芳基包括但不限于衍生自醋蒽烯、苊、醋菲烯、蒽、薁、苯、䓛、荧蒽、芴、不对称引达省、对称引达省、茚满、茚、萘、非那烯、菲、七曜烯、苉和苯并菲。在一些实施方案中,芳基可任选地被一个或多个独立地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、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、-R^{101}-

OR^{100}、$-R^{101}OC(O)R^{100}$、$-R^{101}-N(R^{100})_2$、$-R^{101}-N(R^{100})-R^{103}-OR^{100}$、$-R^{101}-C(O)R^{100}$、$-R^{101}-C(O)OR^{100}$、$-R^{101}-C(O)N(R^{100})_2$、$-R^{101}-N(R^{100})C(O)OR^{102}$、$-R^{101}-N(R^{100})C(O)R^{102}$、$-R^{101}-N(R^{100})S(O)_pR^{102}$(其中p为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、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。在一些实施方案中,芳基具有以下结构:

[0071] 

[0072] "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-苯基乙基、4-甲基苄基和1,1,-二甲基-1-苯基甲基。在一些实施方案中,芳基烷基是任选取代的苄基。

[0073] "芳氧基"是指具有式-O-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)。

[0074] "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)。

[0075] "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烃基,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:

[0076] 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。

[0077] "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

如上定义的环烷基。当在说明书中具体说明时，亚烷基链和/或环烷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烷基的定义。

[0078] “烷氧基”是指具有下式“-O-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。

[0079] “烷氧基烷基”是指具有下式“-亚烷基-O-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-O-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。

[0080] “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，例如亚砜、砜基团时，形成N-氧化物基团。

[0081] “硫代”是指=S基团。

[0082] “氨基”是指-NH_2基团。

[0083] “氨基甲酰基”是指-C(O)NH_2基团。

[0084] “羧基”是指-C(O)OH基团。

[0085] “羰基”是指C(=O)基团，也可写作C(O)。

[0086] “氰基”或“腈”是指-C≡N基团，也可写作-CN。

[0087] “硝基”是指-NO_2基团。

[0088] “羟基”或“羟基”是指-OH基团。

[0089] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0090] “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。

[0091] 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。

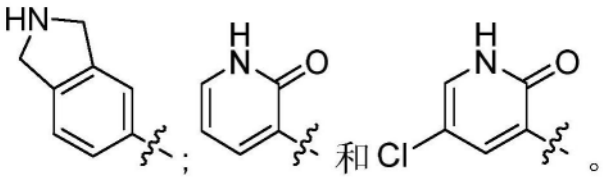
[0092] “杂环基”是指由2-12个碳原子和1-6个选自氮、氧和硫的杂原子组成的稳定的3-18元非芳族环基团。除非在说明书中另有特别说明，杂环基可以是单环、双环、三环或四环系统，其可以包括稠环、桥环和螺环系统；并且杂环基中的氮、碳或硫原子可以任选地被氧化；氮原子可以任选地被季铵化；杂环基可以是部分或完全饱和的。此类杂环基的实例包括但不限于氮杂环丁烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己-3-基、1-氮杂螺[3.3]庚-1-基、5-氮杂螺[2.3]己-5-基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛-6-基、1-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚-6-基、6-氧杂-1-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、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、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、$-R^{101}-OR^{100}$、$-R^{101}-OC(O)-R^{100}$、$-R^{101}-N(R^{100})-R^{103}-OR^{100}$、$-R^{101}-N(R^{100})_2$、$-R^{101}-C(O)R^{100}$、$-R^{101}-C(O)OR^{100}$、$-R^{101}-C(O)N(R^{100})_2$、$-R^{101}-N(R^{100})C(O)OR^{102}$、$-R^{101}-N(R^{100})C(O)R^{102}$、$-R^{101}-N(R^{100})S(O)_pR^{102}$(其中p是1到2)、$-R^{101}-N=C(OR^{100})R^{102}$、$-R^{101}-S(O)_pOR^{102}$(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。

[0093] “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。

[0094] “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、三环或四环环系统，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。实例包括但不限于吖庚因基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、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、咔唑基、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、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、中氮茚基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂萆基，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，喹唑啉基，喹唑啉酮基，喹喔啉基，喹喔啉酮基，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：

[0095] 

[0096] “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。

[0097] “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。

[0098] 本公开的化合物和方法还意在包括结构(I)、(II)、(III)和(IV)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。

[0099] 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^{2}H、^{3}H、^{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)、(II)、(III)或(IV)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^{3}H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。

[0100] 用较重的同位素(例如氘，即^{2}H)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)、(II)、(III)或(IV)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原料合成分子。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)、(II)、(III)或(IV)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。

[0101] 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。

[0102] “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。

[0103] “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。

[0104] “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。

[0105] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。

[0106] “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。

[0107] “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、苯乙胺、苄星、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。

[0108] 通常结晶产生本公开化合物(例如，结构(I)、(II)、(III)或(IV)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。

[0109] “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。

[0110] 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：

[0111] (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；

[0112] (b)抑制疾病或病症，即阻止疾病或病症的发展；

[0113] (c)缓解(或改善)疾病或病症，即导致疾病或病症消退；或者

[0114] (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。

[0115] 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。

[0116] 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)。

[0117] “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。

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 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。

[0121] 当任何两个基团或相同取代基的两个实例从一列供选方案中“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。

[0122] 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。

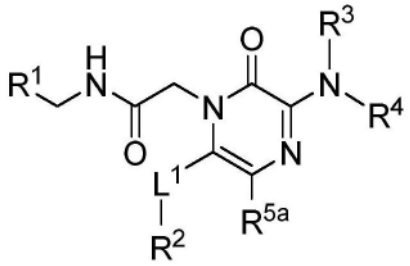
[0123] 在一些实施方案中，本文所述的化合物或其盐为基本上分离的。“基本上分离的”是指化合物至少部分或基本上与其在其中形成或检测的环境分离。部分分离可以包括例如富集本公开化合物的组合物。基本分离可包括含有至少约50重量％、至少约60重量％、至少约70重量％、至少约80重量％、至少约90重量％、至少约95重量％、至少约97重量％或至少约99重量％的本公开化合物或其盐的组合物。

[0124] 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：

[0125] μ(微)；℃(摄氏度)；Ac(乙酰基)；ACN(乙腈)；anhyd(无水的)；aq(水性的)；atm(大气压)；Bn(苄基)；Boc(叔丁氧基羰基)；Bu(丁基)；calcd(计算的)；Cbz(苄氧基羰基)；chrom.(色谱)；CPME(环戊基甲基醚)；CH_2Cl_2(二氯甲烷)；concd(浓缩的)；conc(浓度)；DCC(N,N'-二环己基碳二亚胺)；DIAD(偶氮二甲酸二异丙酯)；DIEA(N,N-二异丙基乙胺)；DMAP(4-(N,N-二甲基氨基)吡啶)；DMF(二甲基甲酰胺)；DMSO(二甲亚砜)；EDC(N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐)；equiv(当量)；ES(电喷雾)；Et(乙基)；Et_2O(乙醚)；g(克)；h(小时)；HATU(N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物)；HBTU(O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐,)；HPLC(高效液相色谱)；HOBt(1-羟基苯并三唑水合物)；L(升)；m(毫)；m-(间)；M(摩尔每升)；MeCN(乙腈)；min(分钟)；mL(毫升)；mol(摩尔;分子(如mol wt))；Ms(甲磺酰基)；MS(质谱)；MW(分子量)；NBS(N-溴代琥珀酰亚胺)；NCS(N-氯代琥珀酰亚胺)；NIS(N-碘代琥珀酰亚胺)；NHS(N-羟基琥珀酰亚胺)；NMM(4-甲基吗啉)；NMR(核磁共振)；o-(邻)；obsd(观测的)；p-(对)；Ph(苯基)；Phth(邻苯二甲酰亚胺)；ppt(沉淀)；Pr(丙基)；psi(磅每平方英寸)；temp(温度)；TFA(三氟乙酸)；THF(四氢呋喃)；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。

[0126] II.化合物

[0127] 在某些方面，本公开提供了具有以下结构(I)的化合物：

[0128] 

(I)

[0129] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0130] R^1为取代或未取代的杂芳基；

[0131] R^2为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0132] R^3为氢或烷基；

[0133] R^4是烷基、取代或未取代的芳基烷基、被选自取代或未取代的苯基或取代或未取代的吡啶基的取代基取代的杂环基，或R^3和R^4与它们分别连接的氮和碳一起形成任选取代的4-10元杂环基；

[0134] R^{5a}是氢或卤素；

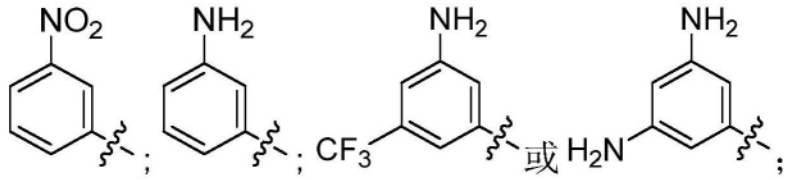
[0135] L^1为直接键、$-CH_2-$、$-S(O)_t-$、NR^{5b}、-O-、-C＝C-或-C≡C-；

[0136] t为0、1或2；和

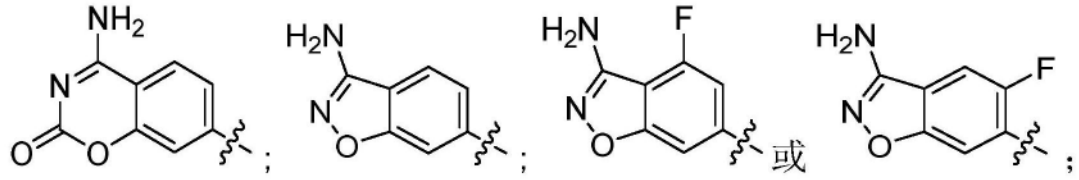
[0137] R^{5b}是氢、烷基、卤代烷基、(C＝O)烷基、(C＝O)O烷基、(C＝O)环烷基、(C＝O)O环烷基、(C＝O)芳基、(C＝O)O芳基、(C＝O)杂芳基、(C＝O)O杂芳基、(C＝O)杂环基、(C＝O)O杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基烷基或取代或未取代的杂环基烷基，

[0138] 前提是：

[0139] A)R^2不具有以下结构之一：

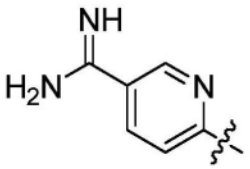
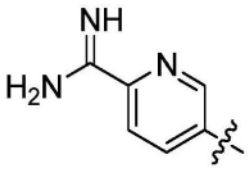
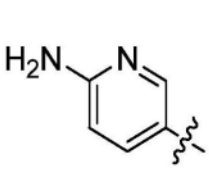
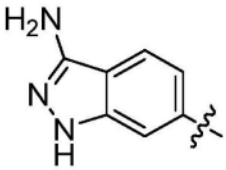
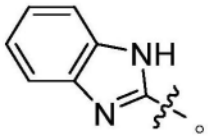
[0140] 

[0141] B)R^1不具有以下结构之一：

[0142] 

[0143] 和

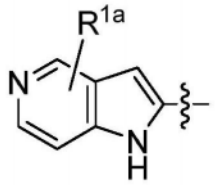
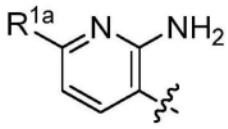
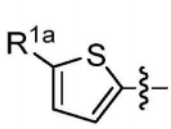
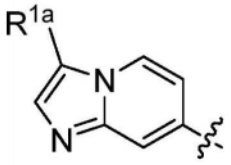
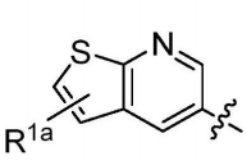
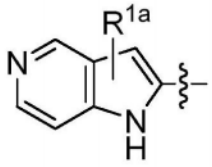
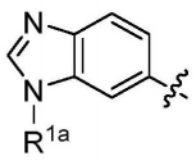
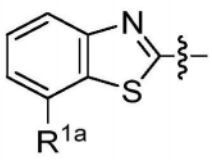
[0144] C)当R^2为未取代的苯基时，R^1不具有以下结构之一：

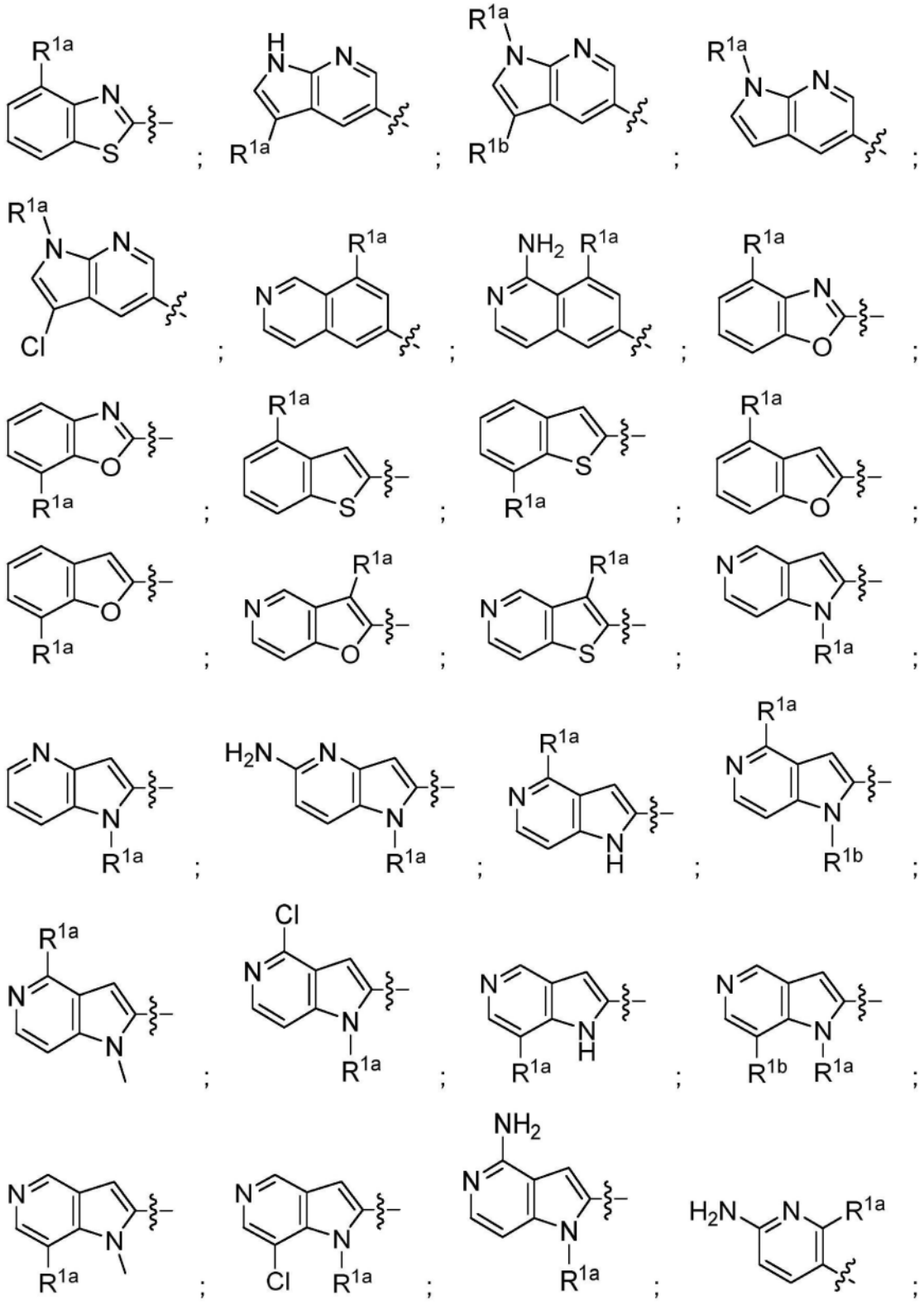
[0145] ; ; ; ; 。

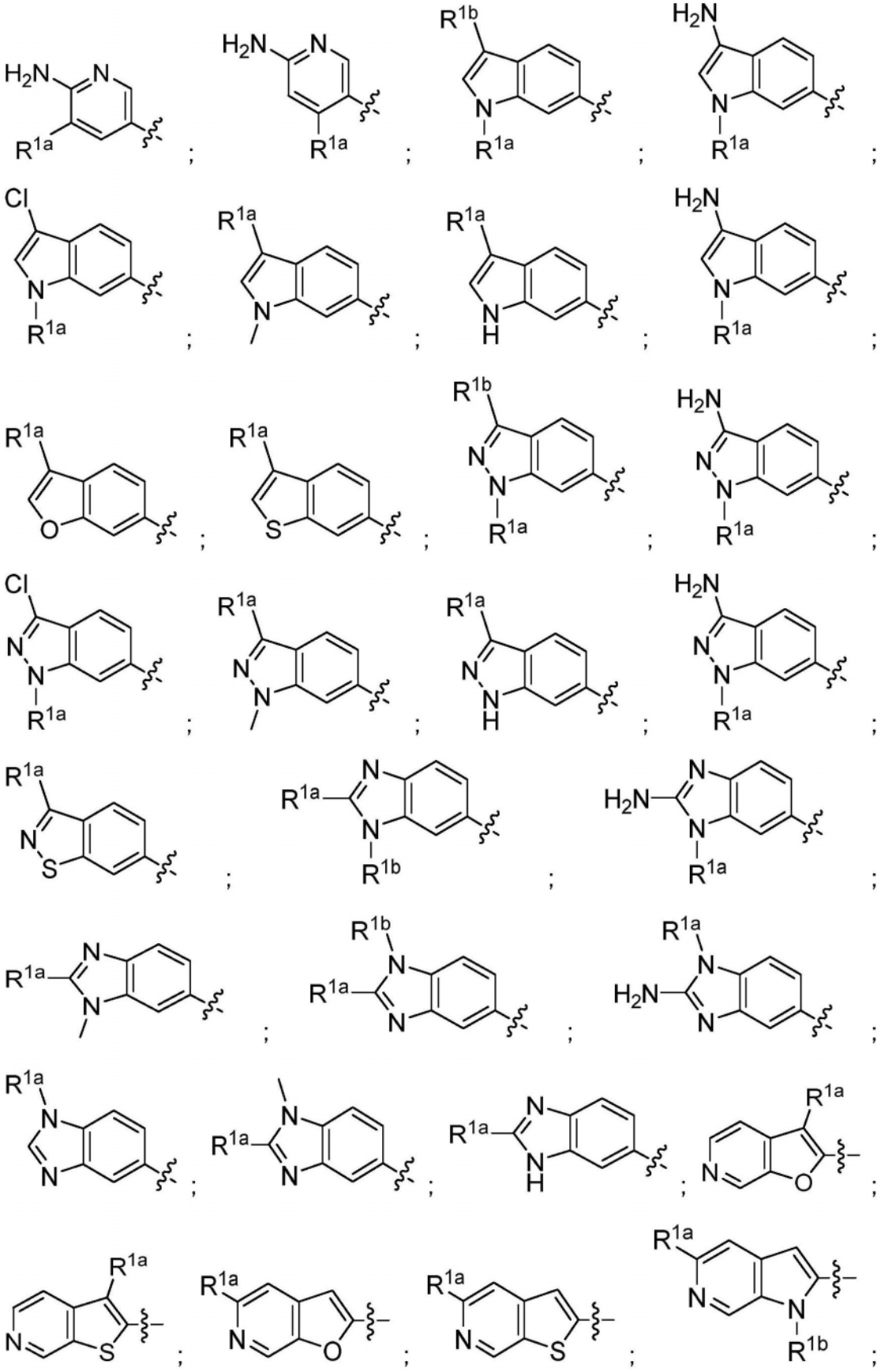
[0146] 在一些实施方案中，R^1是取代或未取代的5-10元杂芳基。在某些实施方案中，R^1是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯并吡啶基或取代或未取代的苯并咪唑基。

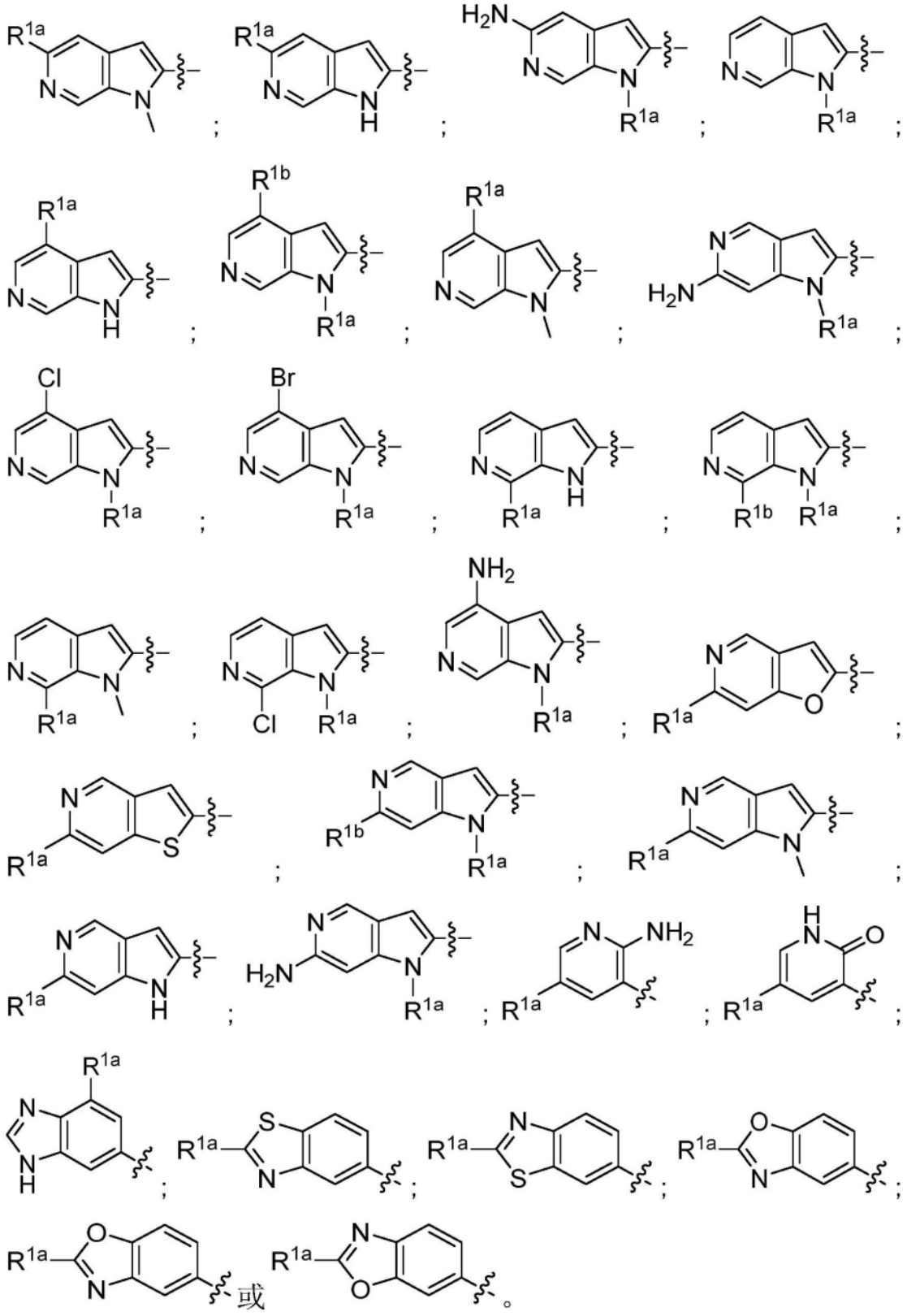
[0147] 在一些具体实施方案中，R^1被R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}中的一个或多个取代，其中R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、R^{1d}和R^{1e}各自独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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^a、R^b、R^c和R^d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。在某些具体实施方案中，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}任选被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，其中R^e、R^f、R^g和R^h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。

[0148] 在一些实施方案中，R^1具有以下结构之一：

[0149] ; ; ; ; ; ; ; ;

[0150] 

[0151] 

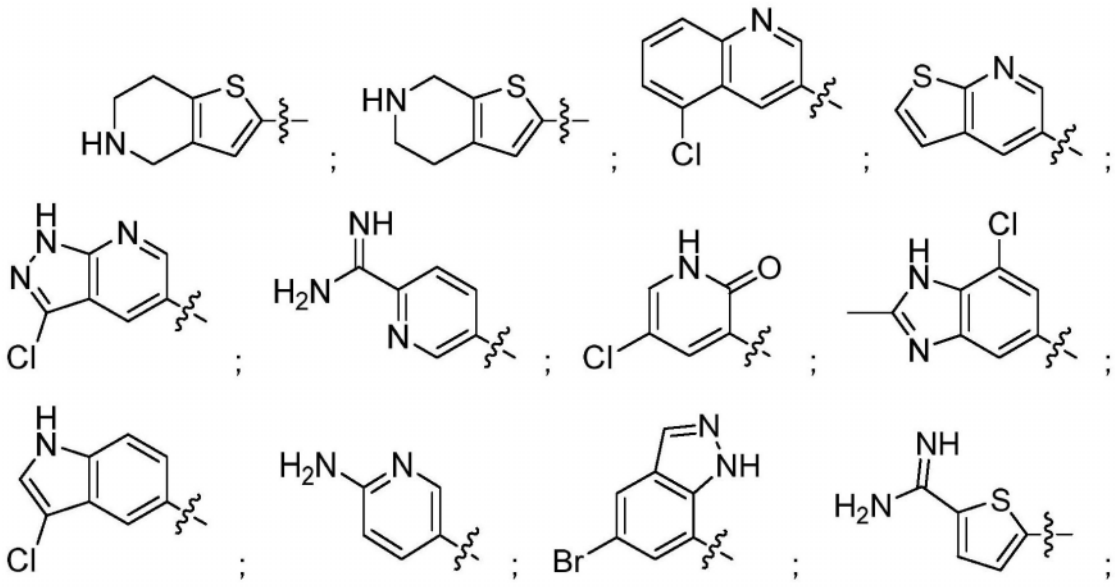
[0152] 

[0153] 在一些更具体的实施方案中，R^{1a}或R^{1b}独立地为C_{1-6}烷基、氨基或卤素。

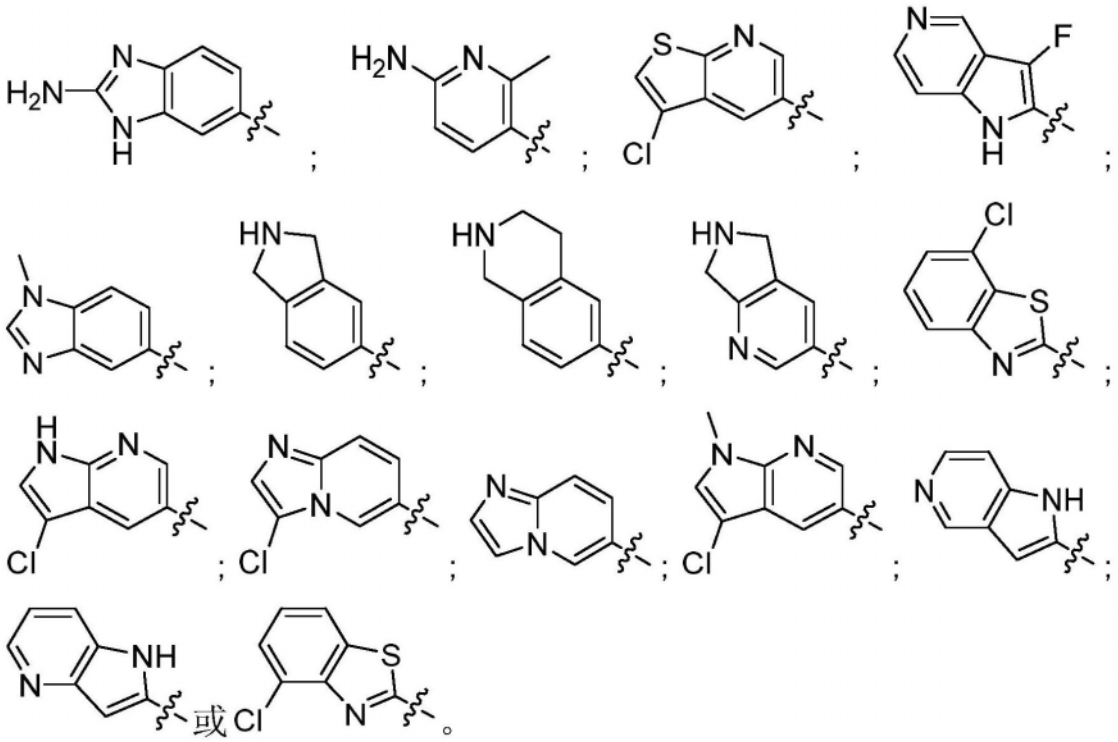
[0154] 在某些实施方案中，R^{1a}或R^{1b}是甲基。在一些实施方案中，R^{1a}或R^{1b}是F、Cl或Br。在某些具体实施方案中，每个与氮连接的R^{1a}或R^{1b}是C_{1-6}烷基。

[0155] 在一些更具体的实施方案中，R^{1a}或R^{1b}是甲基或乙基。

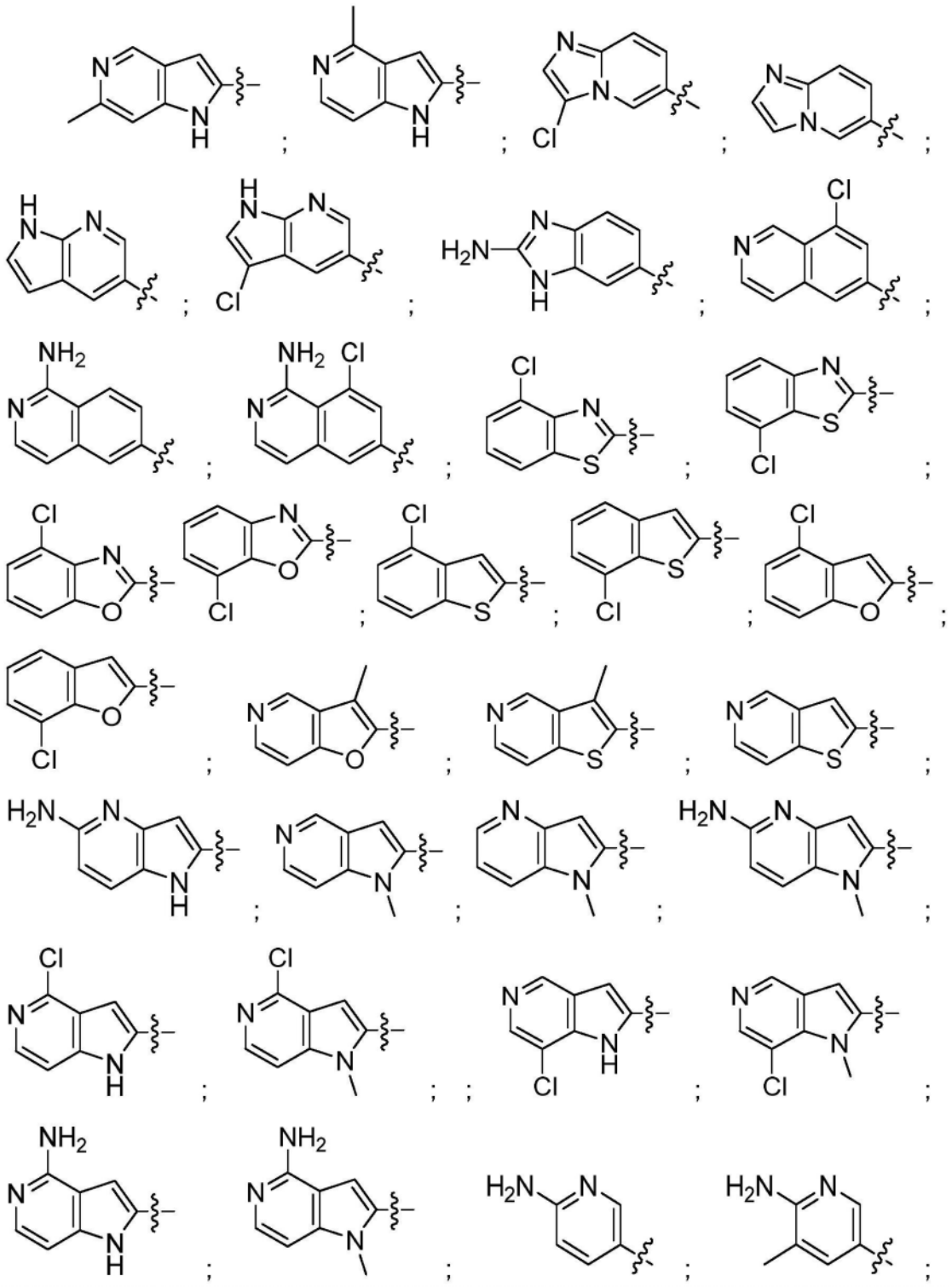
[0156] 在一些实施方案中，R^1具有以下结构之一：

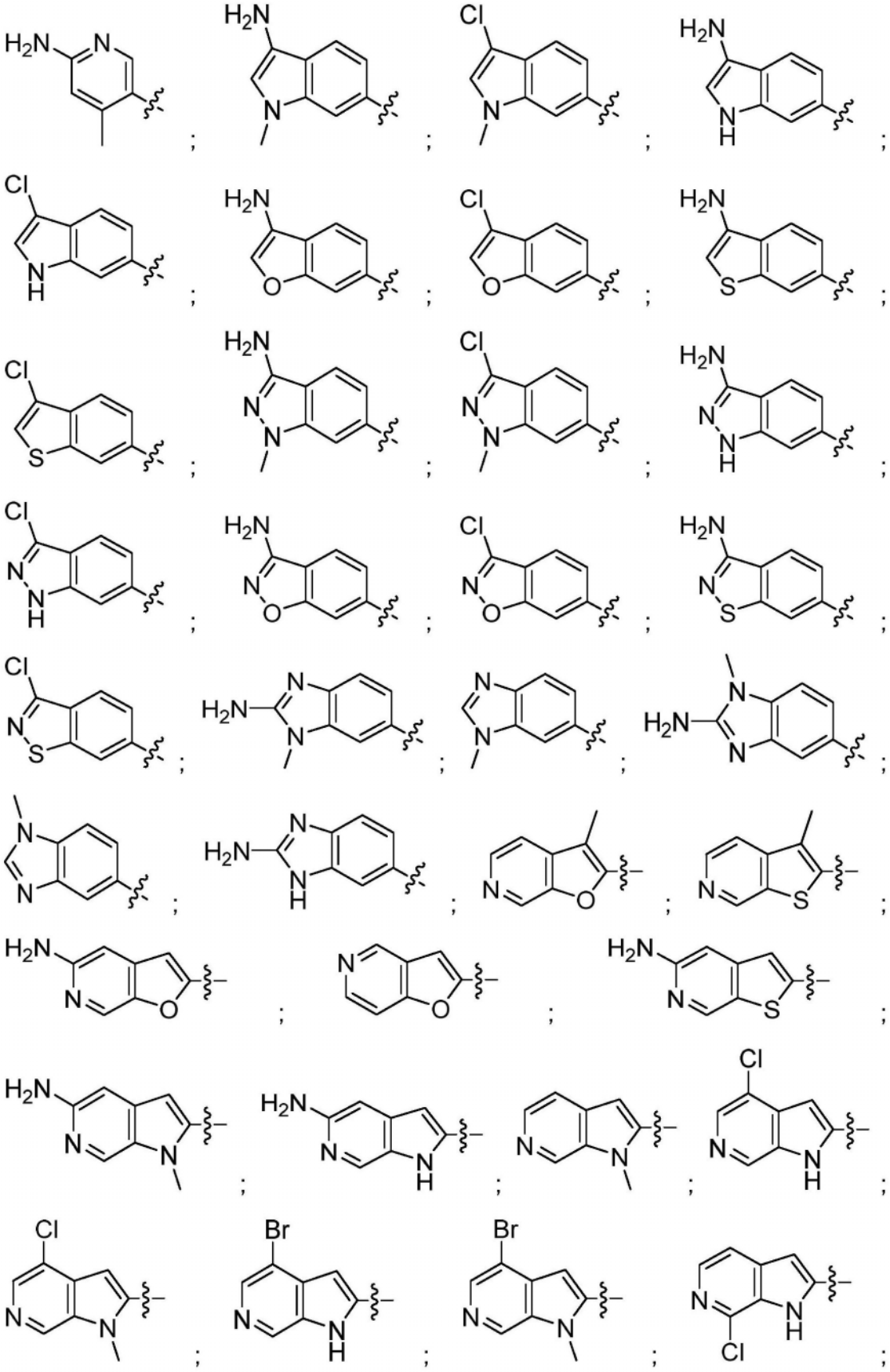


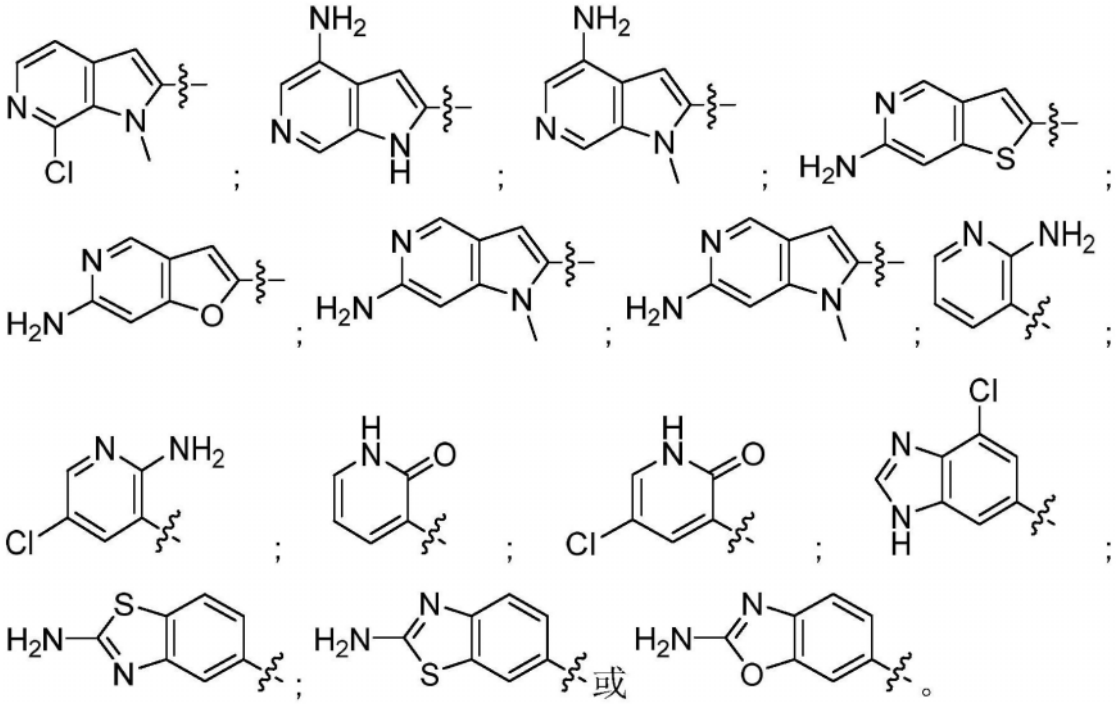
[0157]



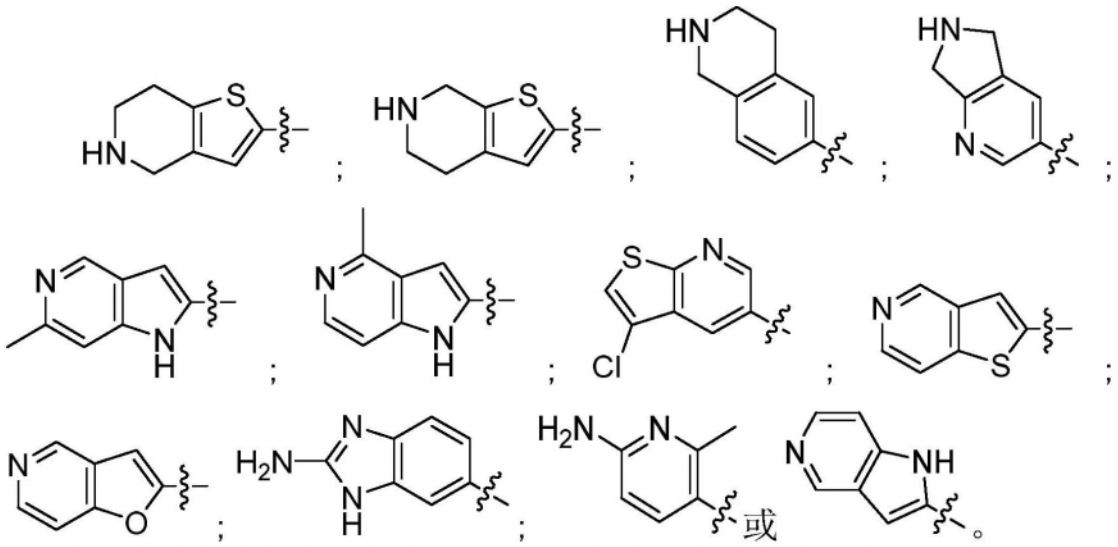
[0158] 在某些实施方案中，R^1具有以下结构之一：

[0159] 

[0160] 

[0161] 

[0162] 在某些实施方案中，R^1具有以下结构之一：

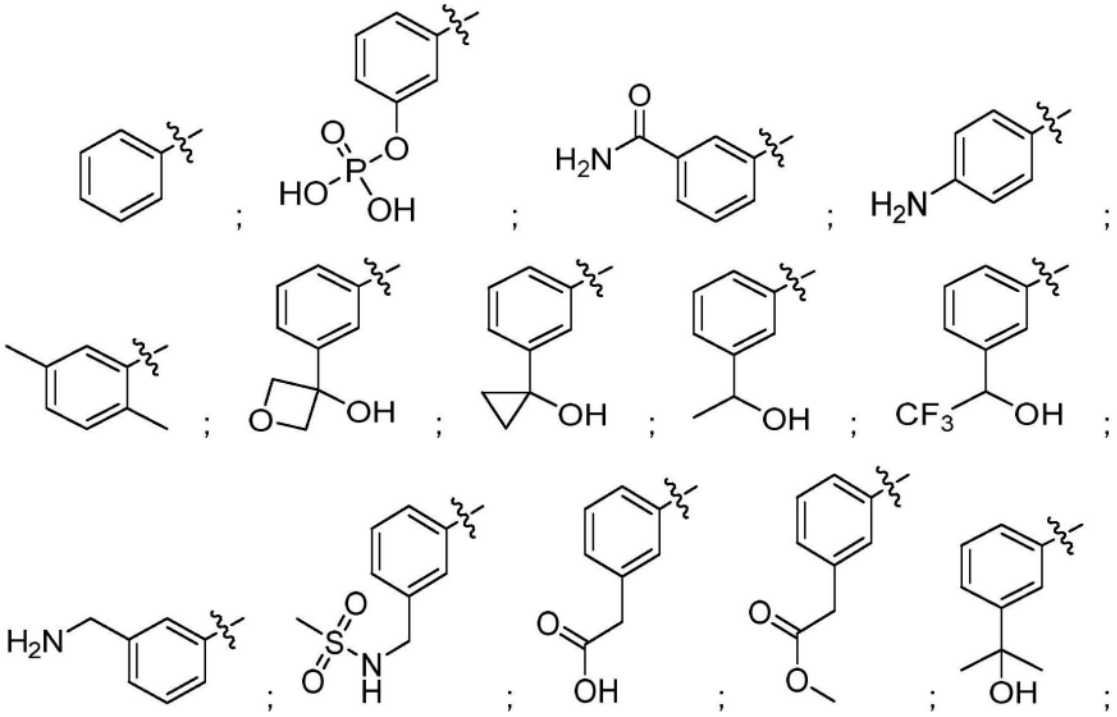
[0163] 

[0164] 在一些实施方案中，R^2是取代或未取代的6-10元芳基。在某些实施方案中，R^2是取代或未取代的苯基。在一些具体实施方案中，R^1是未取代的苯基。在某些具体实施方案中，R^2被R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}中的一个或多个取代，其中R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}和R^{2e}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、磷酸酯、膦烷基、磷烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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^a、R^b、R^c和R^d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

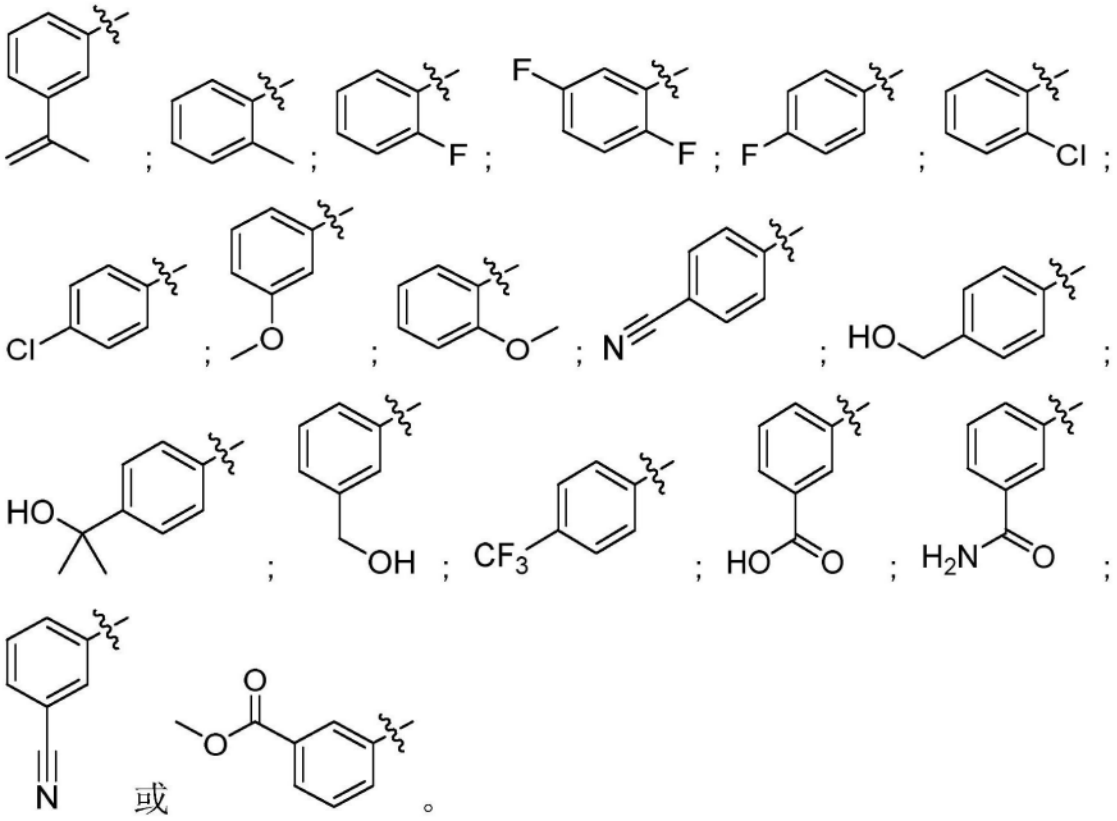
烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0165] 在某些实施方案中，当R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}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^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，其中R^e、R^f、R^g和R^h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。

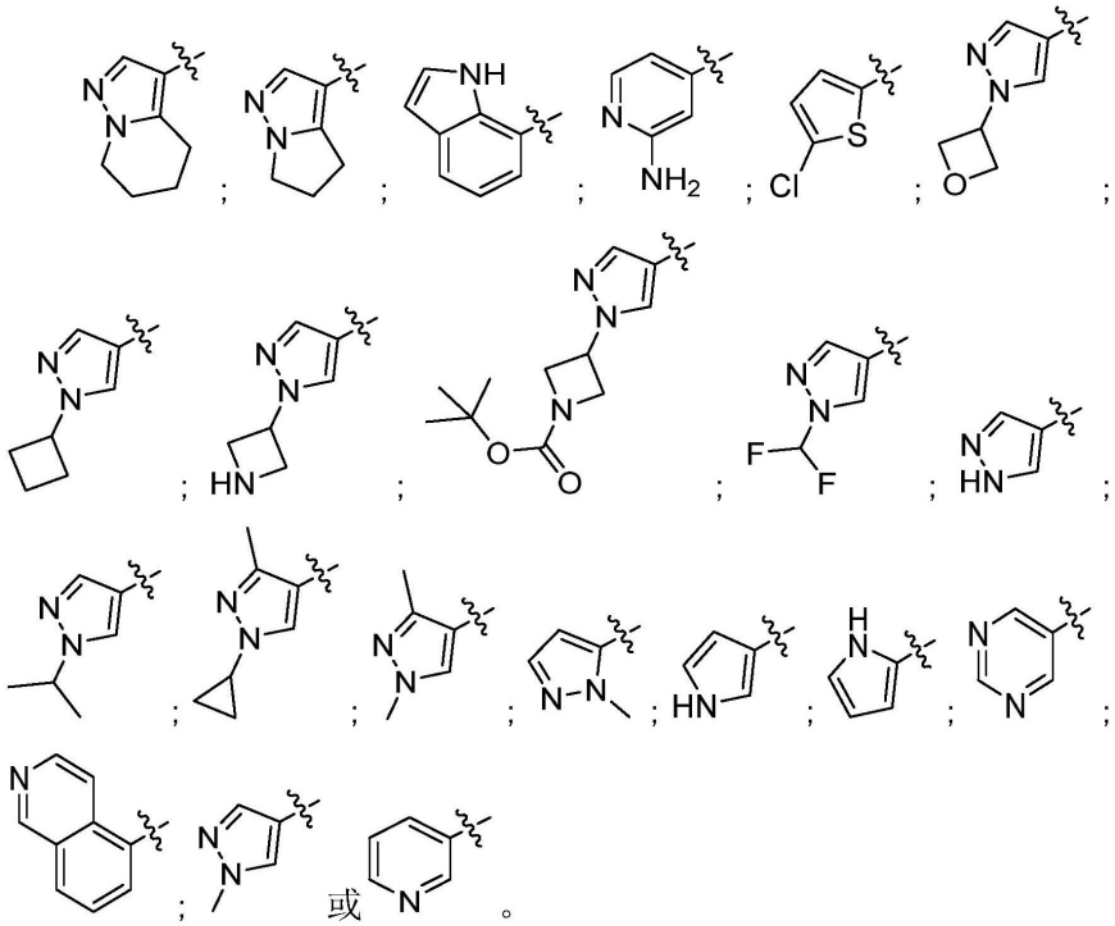
[0166] 在一些具体实施方案中，R^2具有以下结构之一：



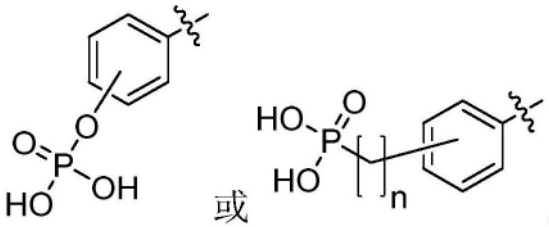
[0167]



[0168] 在一些实施方案中，R^2具有以下结构之一：

[0169] 

[0170] 在一些实施方案中，R^2具有以下结构之一：

[0171] 

[0172] 其中

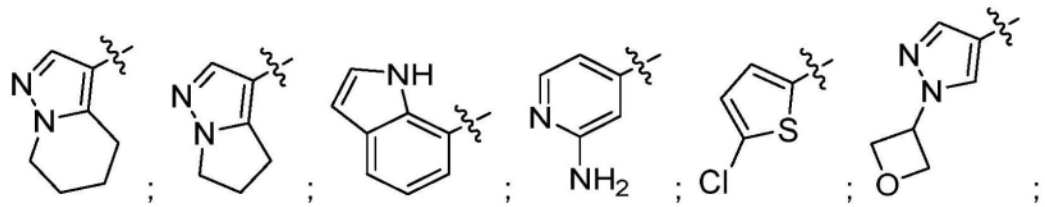
[0173] n是1、2、3、4、5或6。

[0174] 在一些实施方案中，R^2是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡咯并吡啶基或取代或未取代的苯并咪唑基。在某些实施方案中，R^2是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的异喹啉基或取代或未取代的吡唑基。在某些实施方案中，R^1是未取代的吡啶基、未取代的吡咯基、未取代的嘧啶基或未取代的异喹啉基。

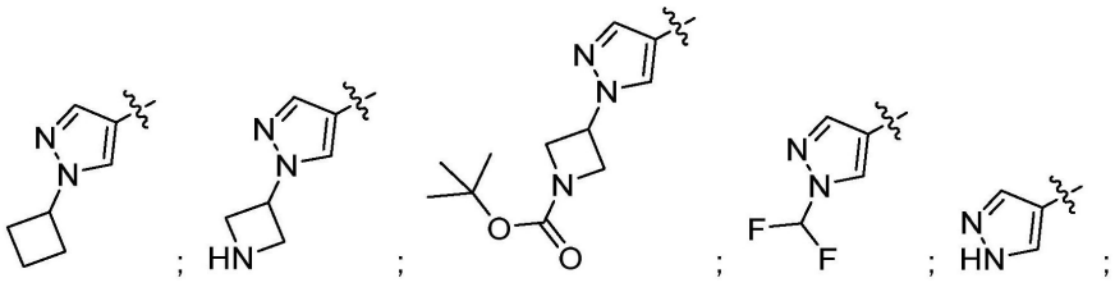
[0175] 在一些实施方案中，R^2被R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}中的一个或多个取代，其中R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}和R^{2e}各自独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、

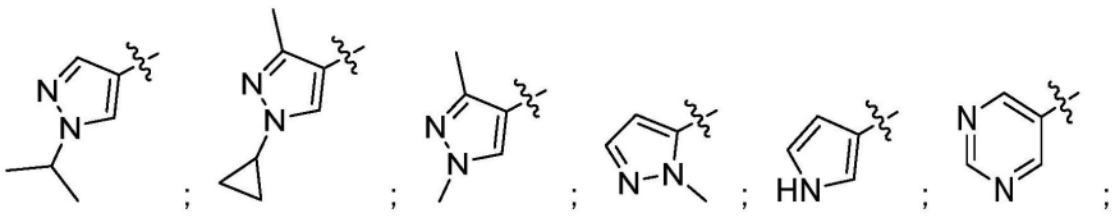
$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、氧代、取代或未取代的C_{6-10}芳基、取代或未取代的C_{6-10}芳基烷基、取代或未取代的C_{6-10}芳氧基、取代或未取代的C_{6-10}芳基烷氧基、取代或未取代的5-10元杂芳基、取代或未取代的C_{3-10}环烷基以及取代或未取代的4-10元杂环基，其中R^a、R^b、R^c和R^d在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。在某些实施方案中，当R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}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，R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}或R^{2e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，其中R^e、R^f、R^g和R^h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。

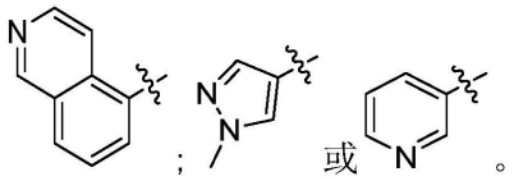
[0176] 在一些具体实施方案中，R^2具有以下结构：



[0177]





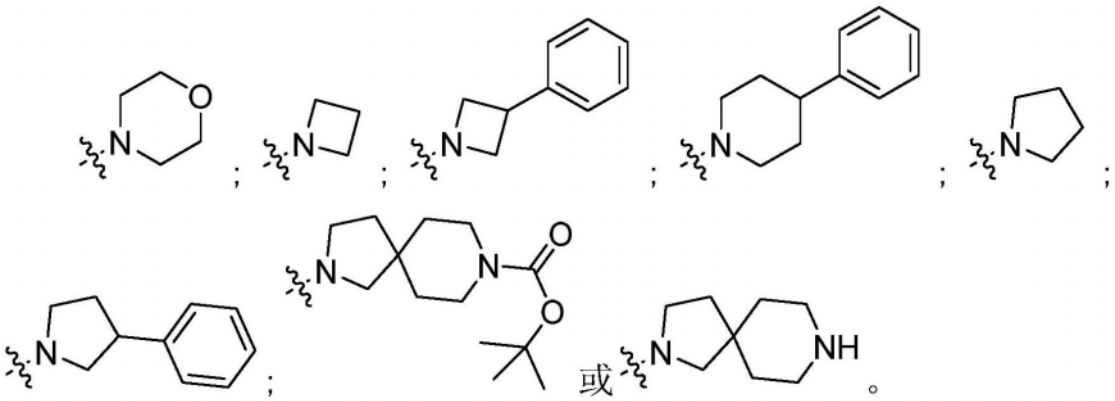


。

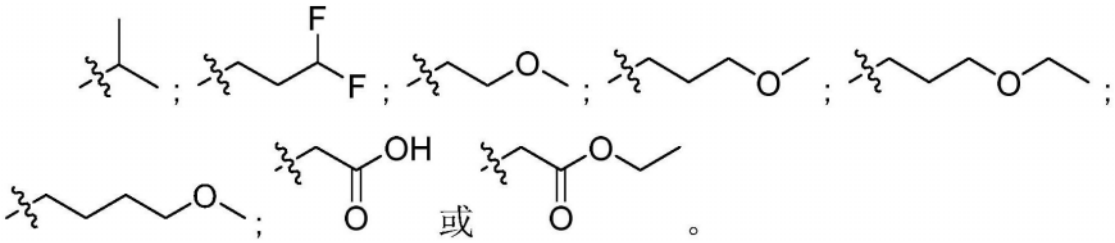
[0178] 在一些实施方案中，R^3是氢。在某些实施方案中，R^3是甲基。

[0179] 在一些具体实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成任选取代的4-10元杂环基。在一些更具体的实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成未取代的4-6元杂环基。在某些更具体的实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成未取代的5元环。在一些实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成未取代的6元环。在某些具体实施方案中，R^3和R^4与它们所连接的氮一起形成未取代的吡咯烷基环。在一些实施方案中，R^3和R^4与它们所

连接的氮一起形成以下结构之一：

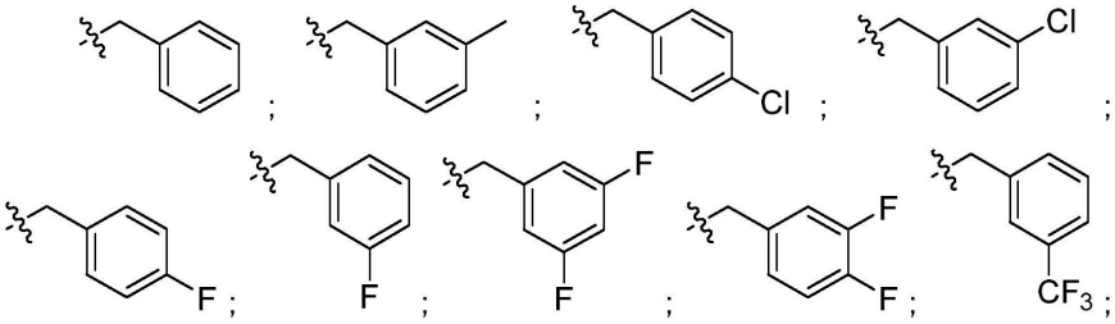
[0180] 

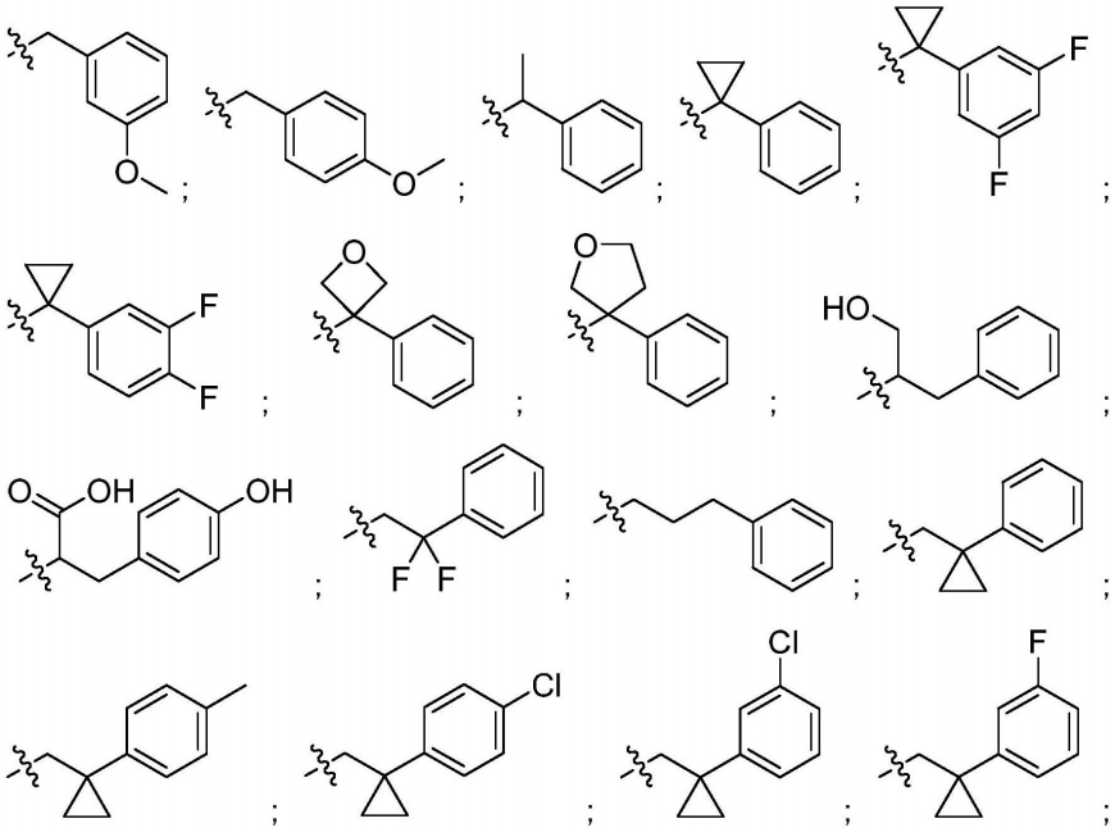
[0181] 在更具体的实施方案中，R^4是甲基或具有以下结构之一：

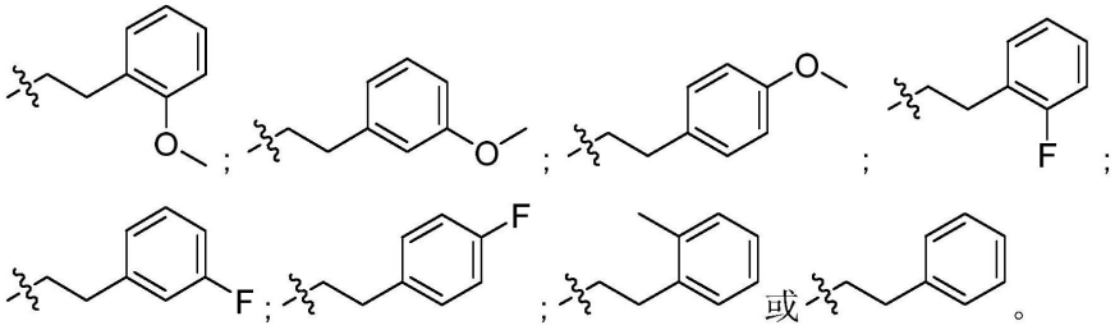
[0182] 

[0183] 在某些具体实施方案中，R^4是取代或未取代的芳基烷基。在一些实施方案中，R^4被取代。在一些实施方案中，芳基烷基被一个或多个选自以下的取代基取代：烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、环烷基、杂环基、羟基、羧基及其组合。在一些更具体的实施方案中，芳基烷基被一个或多个选自以下的取代基取代：甲基、氟、氯、三氟甲基、甲氧基、环丙基、环丁基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、羟基、羧基及其组合。在一些实施方案中，R^4是未取代的。在一些更具体的实施方案中，R^4是苄基或苯乙基。在一些实施方案中，R^4是苄基。在某些具体实施方案中，R^4是苯乙基。

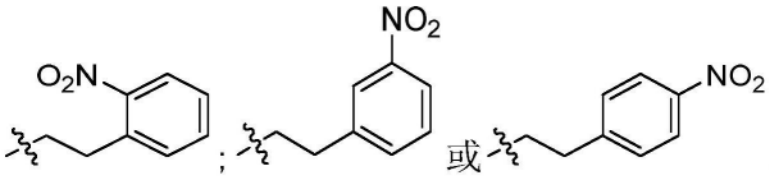
[0184] 在一些实施方案中，R^4具有以下结构：

[0185] 

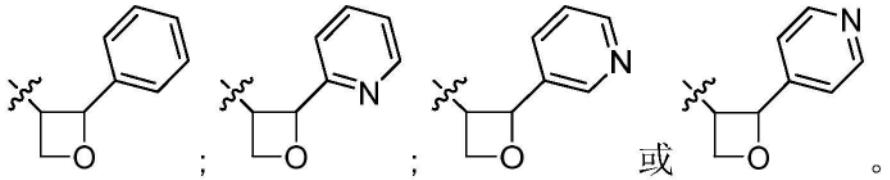
[0186] 

[0187] 

[0188] 在一些实施方案中，R^4具有以下结构之一：

[0189] 

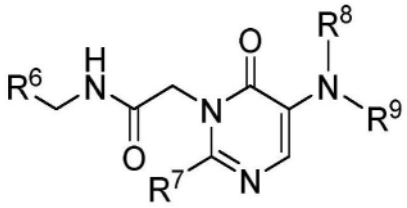
[0190] 在一些实施方案中，R^4是被选自取代或未取代的苯基或取代或未取代的吡啶基的取代基取代的杂环基。在一些更具体的实施方案中，R^4是4-6元杂环基环。在一些实施方案中，R^4包含氧。在某些实施方案中，R^4具有以下结构之一：

[0191] 

[0192] 在一些实施方案中，L^1是直接键、-CH_2-或-C≡C-。在一些实施方案中，L^1是直接键。在某些实施方案中，L^1是-CH_2-。在一些具体实施方案中，L^1是-C≡C-。

[0193] 在某些实施方案中，R^{5a}是氢。在一些实施方案中，R^{5a}是卤素。在一些具体实施方案中，R^{5a}是F、Br或Cl。在更具体的实施方案中，R^{5a}是Cl。

[0194] 另一个实施方案提供了具有以下结构(II)的化合物：

[0195] 

(II)

[0196] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0197] R^6为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0198] R^7为烷基、-$NR^{10a}R^{10b}$、-SR^{10c}、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

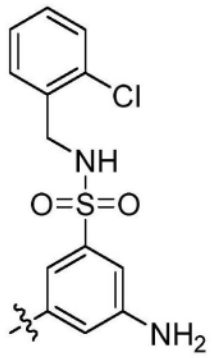
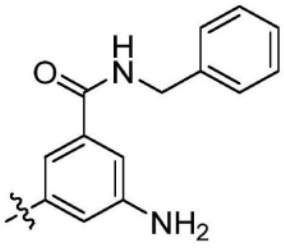
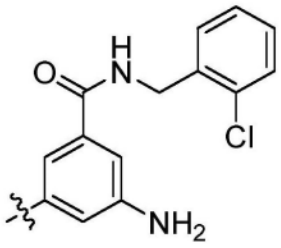
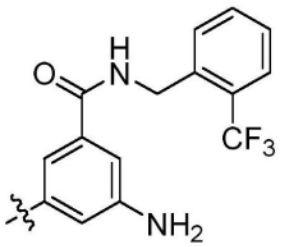
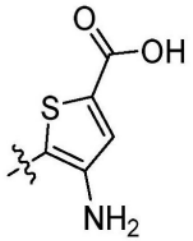
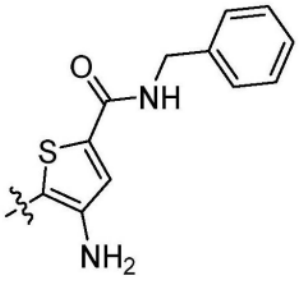
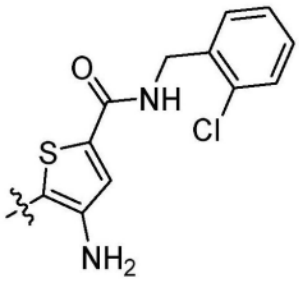
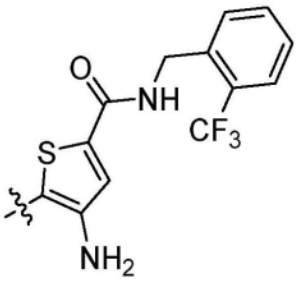
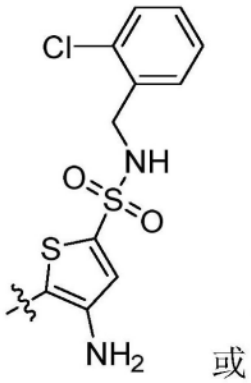
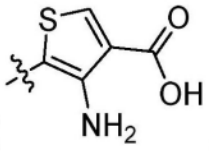
[0199] R^8是氢、烷基、卤代烷基、环烷基或取代或未取代的芳基烷基；

[0200] R^9是烷基、取代或未取代的-$S(O)_2$-芳基烷基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基烷基，或R^8和R^9与它们所连接的氮一起形成任选取代的4-10元杂环基；

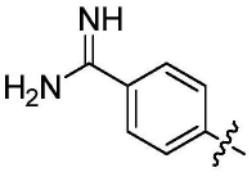
[0201] R^{10a}、R^{10b}和R^{10c}各自独立地为氢、烷基、卤代烷基或环烷基；

[0202] 前提是：

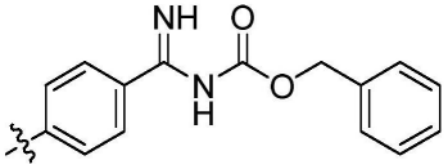
[0203] A)当R^7为未取代的苯基、3-((甲基磺酰基)氨基)苯基、2-甲基苯基、3-(二甲基氨基)苯基、3-(甲基氨基)苯基、3-甲基苯基、3-氨基甲基苯基、3-氨基苯基、未取代吡啶基、3-(甲基氨基)-2-噻吩基、3,4-二氨基-2-噻吩基、3-((甲基磺酰基)氨基)-2-噻吩基、3-氨基-2-噻吩基、3-氨基-5-5(氨基羰基)苯基，或具有以下结构之一：

[0204]  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  或  ,

[0205] R^6不具有以下结构：

[0206]  ;和

[0207] B)当R^7为未取代的苯基时，R^6不具有以下结构：

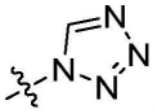
[0208]  。

[0209] 在一些实施方案中，R^6是取代或未取代的芳基。在某些实施方案中，R^6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^6是取代或未取代的苯基。在一些实施方案中，R^6是取代的苯基。

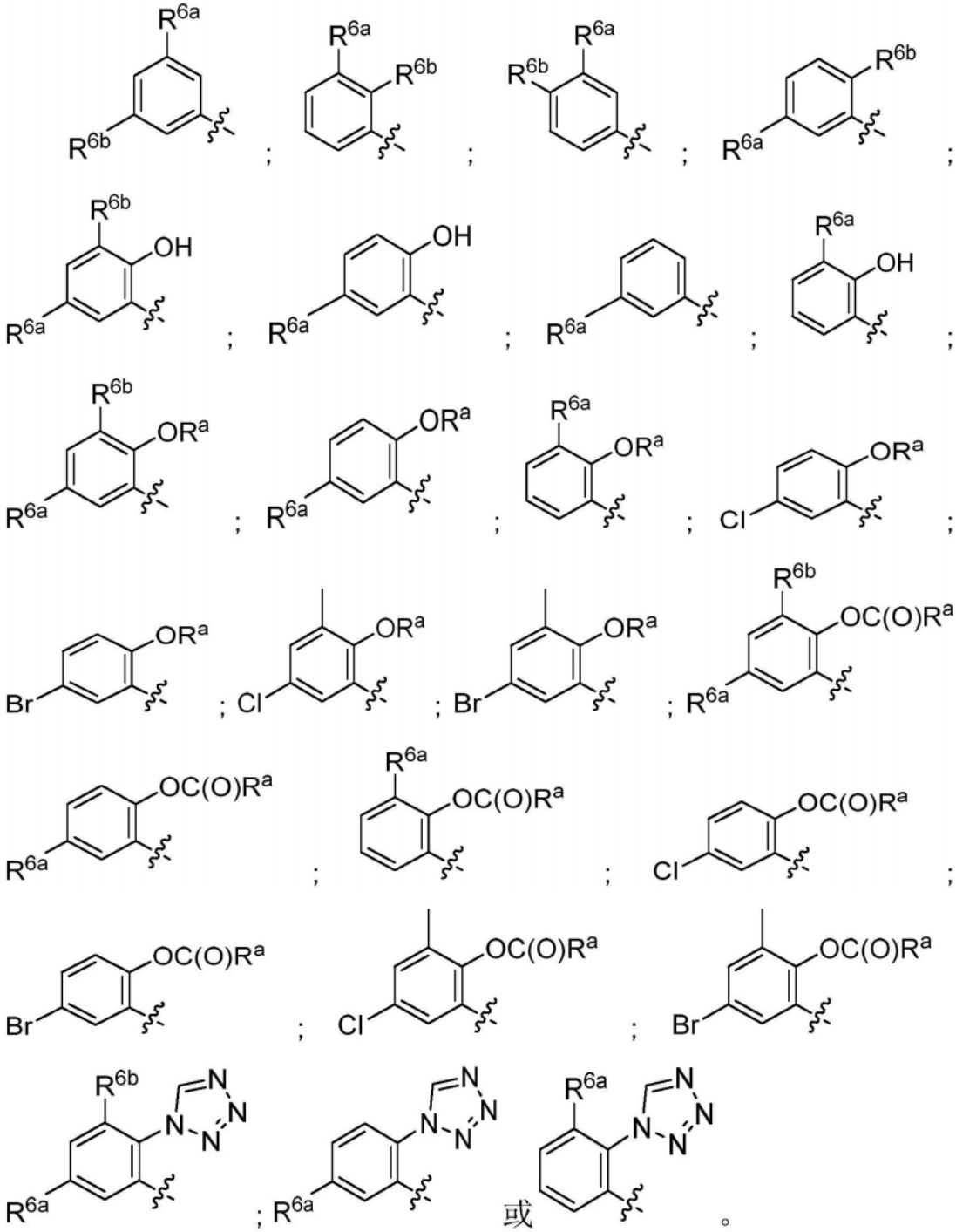
[0210] 在一些实施方案中，R^6是被R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}中的一个或多个取代的苯基，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}各自独立地选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、OC

(O)OR^{a}、OC(O)NR^{a}R^{b}、NR^{a}R^{b}、N(R^{a})C(O)R^{b}、N(R^{a})C(O)NR^{b}R^{c}、N(R^{a})C(O)OR^{b}、C(=NR^{a})NR^{b}R^{c}、C(=NOR^{a})NR^{b}R^{c}、C(=NOC(O)R^{a})NR^{b}R^{c}、C(=NR^{a})N(R^{b})C(O)OR^{c}、N(R^{a})C(=NR^{b})NR^{c}R^{d}、S(O)R^{a}、S(O)NR^{a}R^{b}、S(O)$_{2}$R^{a}、N(R^{a})S(O)$_{2}$R^{b}、S(O)$_{2}$NR^{a}R^{b}、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^{a}、R^{b}、R^{c}和R^{d}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。在某些实施方案中，当R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}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，R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^{e}、SR^{e}、C(O)R^{e}、C(O)NR^{e}R^{f}、C(O)OR^{e}、OC(O)R^{e}、OC(O)NR^{e}R^{f}、NR^{e}R^{f}、NR^{e}C(O)R^{f}、NR^{e}C(O)NR^{f}R^{g}、NR^{e}C(O)OR^{f}、C(=NR^{e})NR^{f}R^{g}、NR^{e}C(=NR^{f})NR^{g}R^{h}、S(O)R^{e}、S(O)NR^{e}R^{f}、S(O)$_{2}$R^{e}、NR^{e}S(O)$_{2}$R^{f}、S(O)$_{2}$NR^{e}R^{f}和氧代，其中R^{e}、R^{f}、R^{g}和R^{h}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。

[0211] 在一些实施方案中，R^{6}是被至少一个选自卤素、卤代烷基、C(=NR^{a})NR^{b}R^{c}、烷基和5-10元杂芳基的取代基取代的苯基。在一些更具体的实施方案中，R^{6}被至少一个选自以下的取代基取代：-C(=NH)NH$_{2}$、氯、氟、甲基和

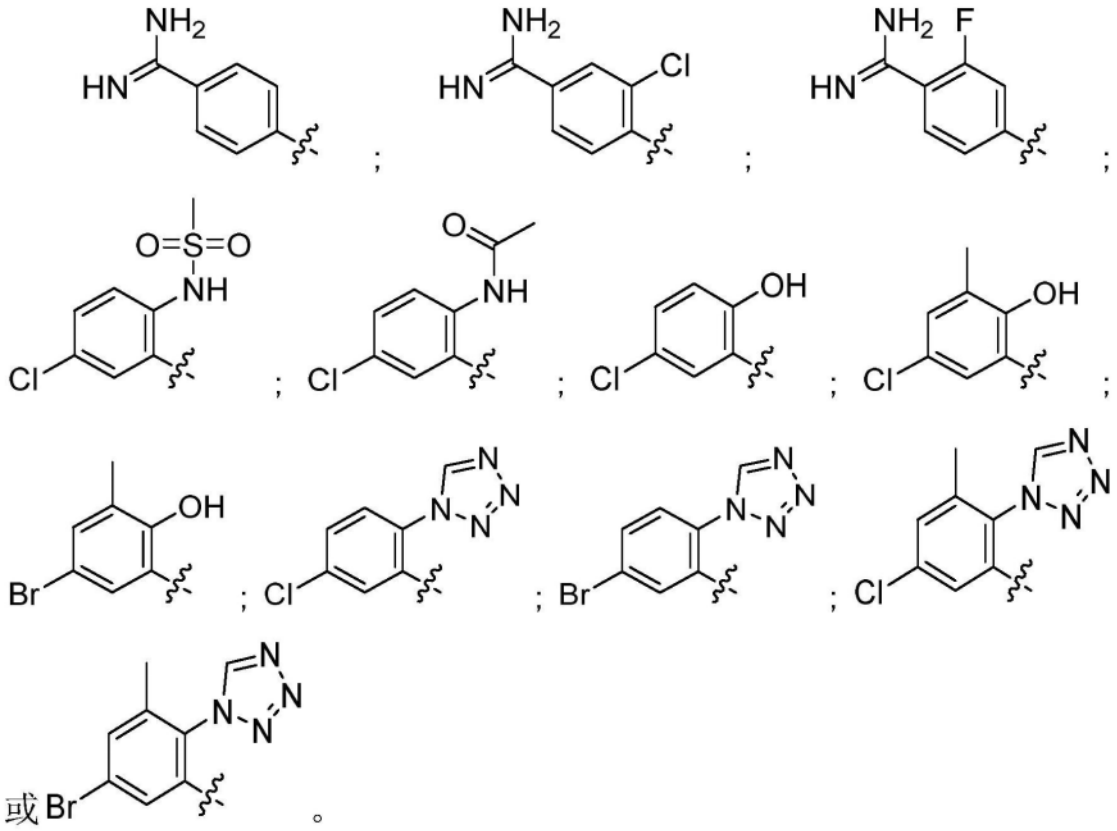
[0212] 。

[0213] 在一些实施方案中，R^{6}具有以下结构之一：

[0214] 

[0215]

[0216] 在一些实施方案中，R^6具有以下结构之一：



[0217]

[0218] 在某些实施方案中，R^6是未取代的苯基。

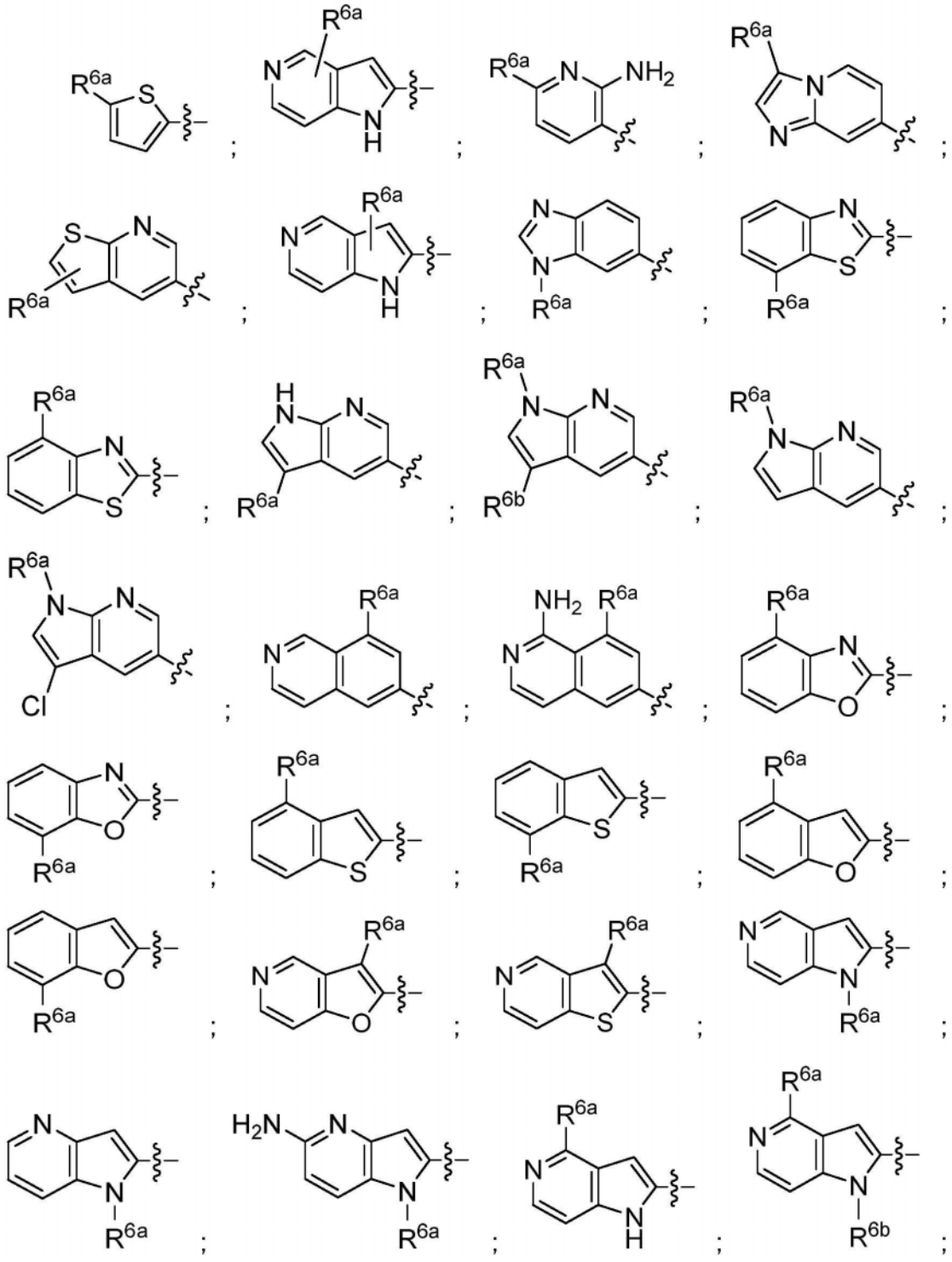
[0219] 在一些其他实施方案中，R^6是取代或未取代的杂芳基。在一些更具体的实施方案中，R^6是取代或未取代的5-10元杂芳基。在一些实施方案中，R^6是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯并吡啶基、取代或未取代的咪唑并吡啶基、取代或未取代的噻吩并吡啶基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的异吲哚啉基或取代或未取代的苯并噻唑基。

[0220] 在更具体的实施方案中，R^6是被R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}中的一个或多个取代的杂芳基，其中R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}和R^{6e}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、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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^a、R^b、R^c和R^d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。

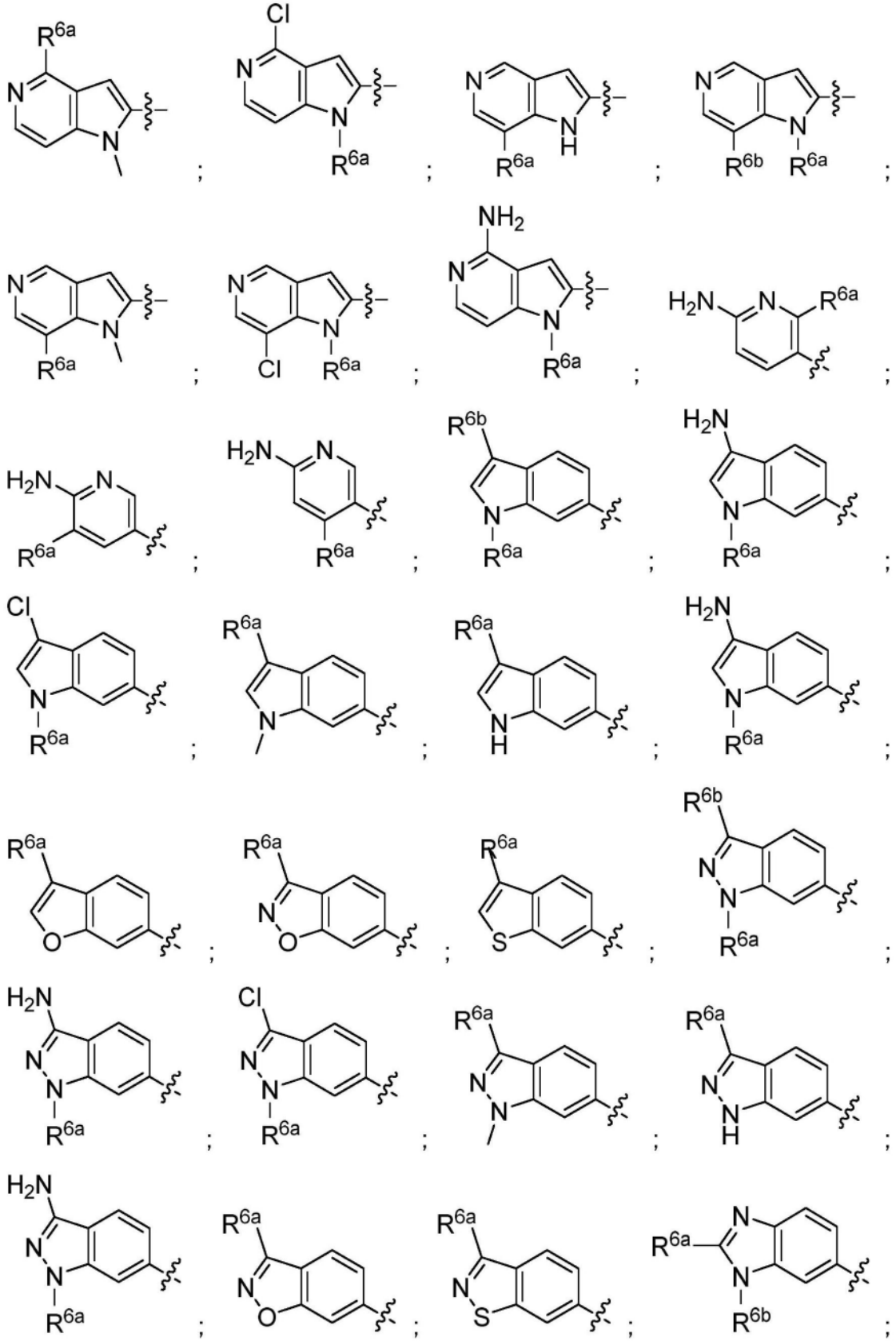
[0221] 在一些具体实施方案中，当R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}是取代的C_{6-10}芳基、取代的C_{6-10}芳基烷基、取代的C_{6-10}芳氧基、取代的C_{6-10}芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基和取代的4-10元杂环基时，R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}或R^{6e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、

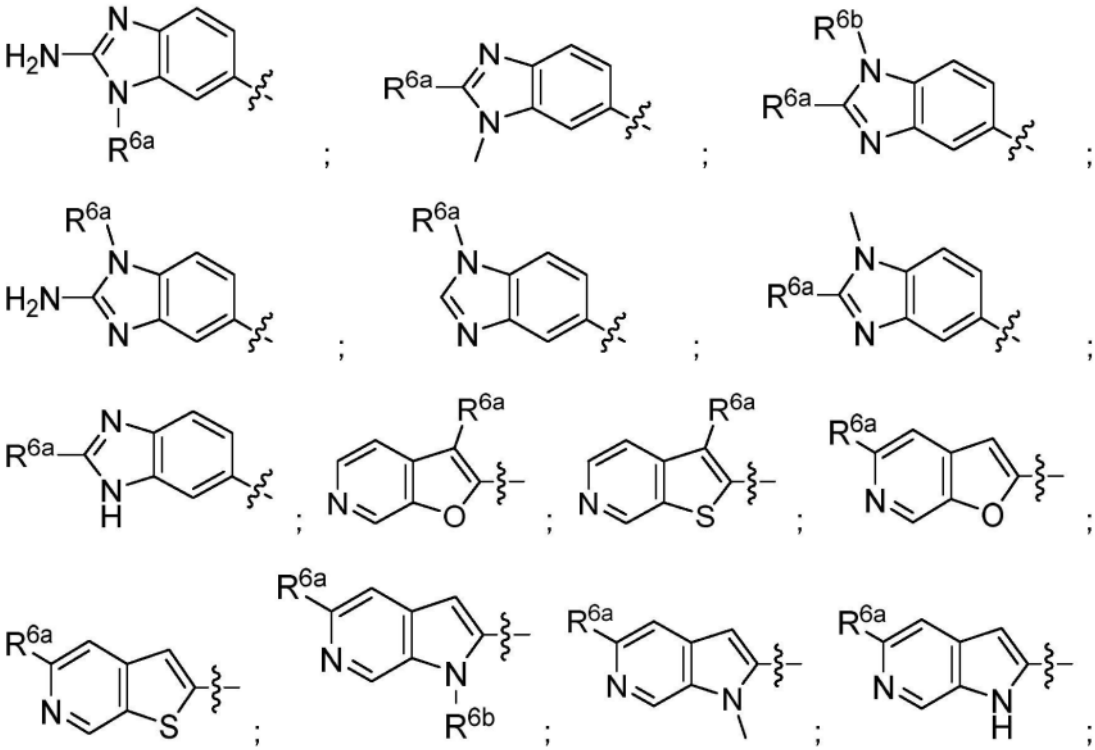
$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，其中R^e、R^f、R^g和R^h在每次出现时独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基，C_{2-6}炔基、羟基、C_{1-6}烷氧基、芳基、芳基烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、环烷基、杂环基和杂芳基。

[0222] 在一些实施方案中，R^6具有以下结构之一：

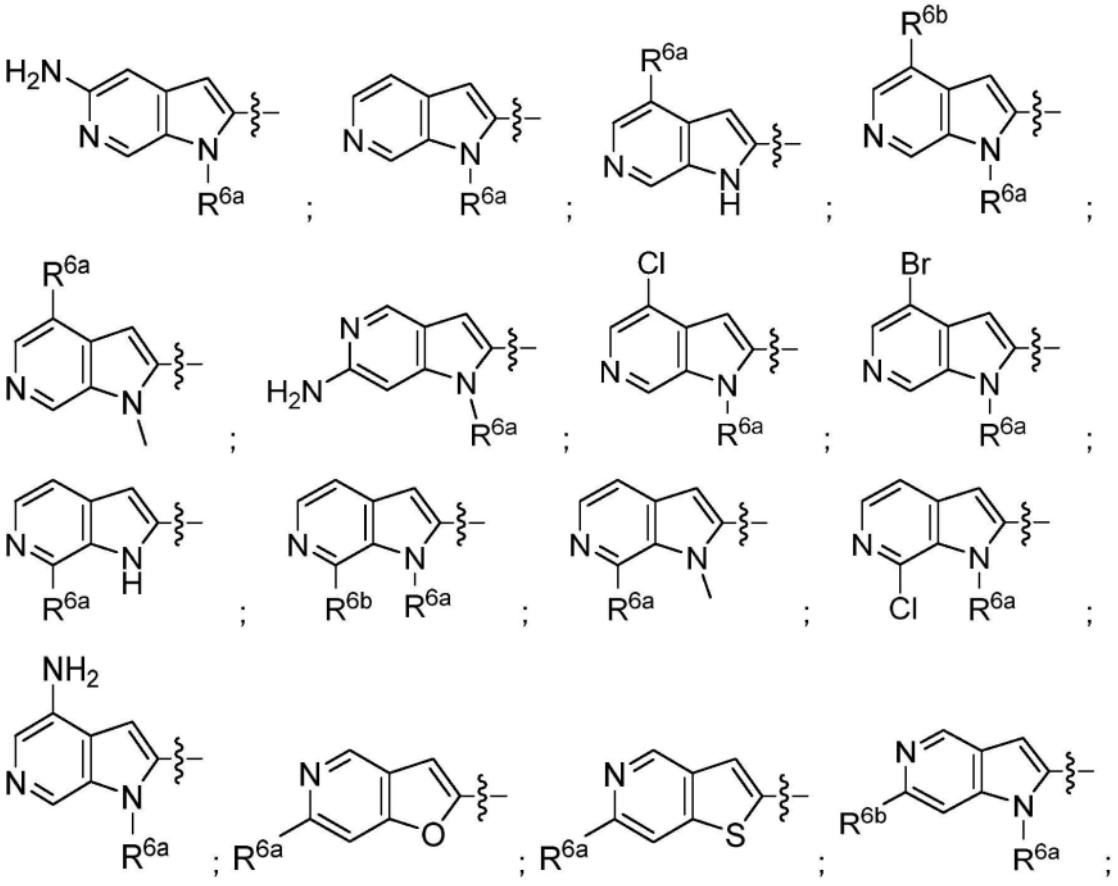


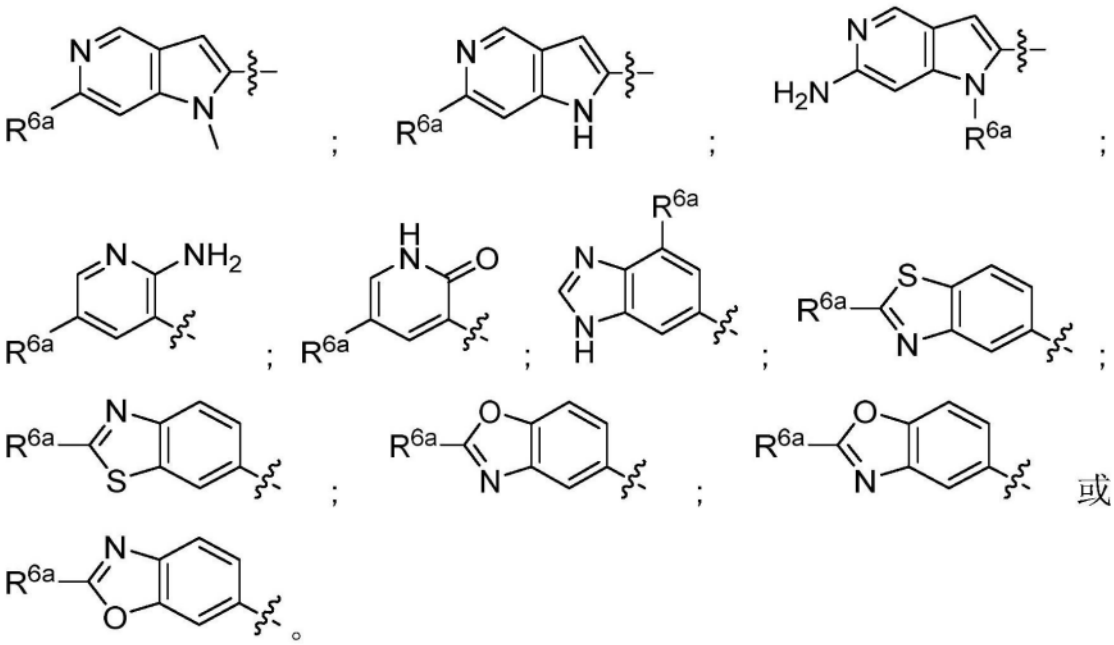
[0223]

[0224] 



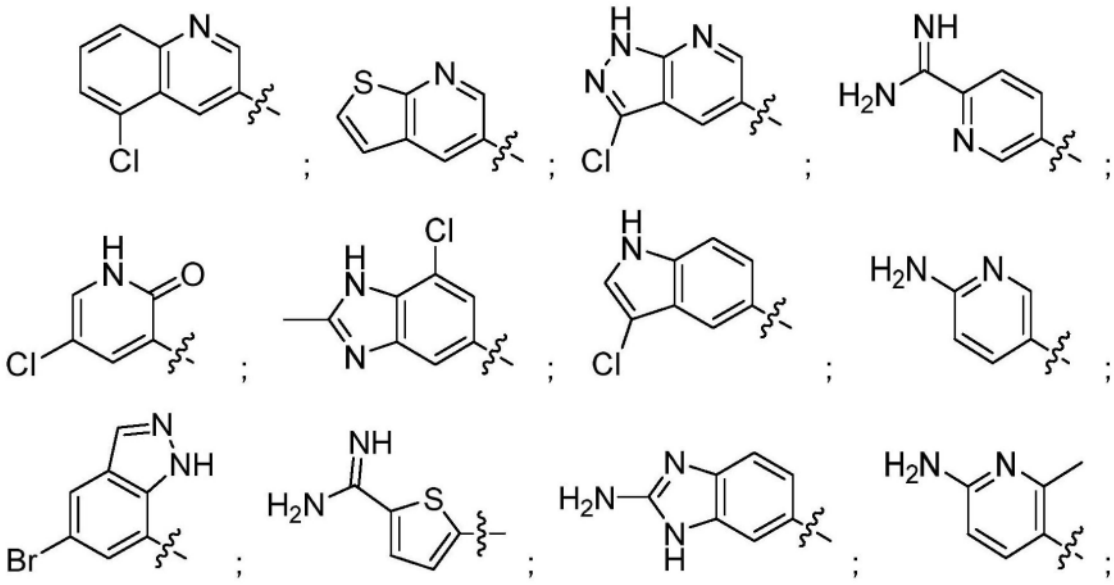
[0225]

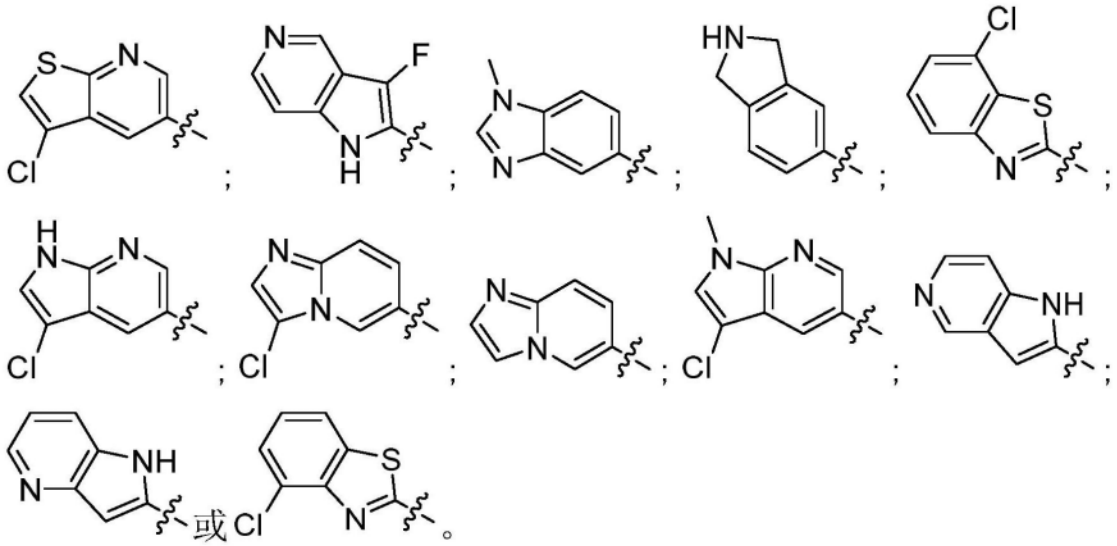


[0226] 

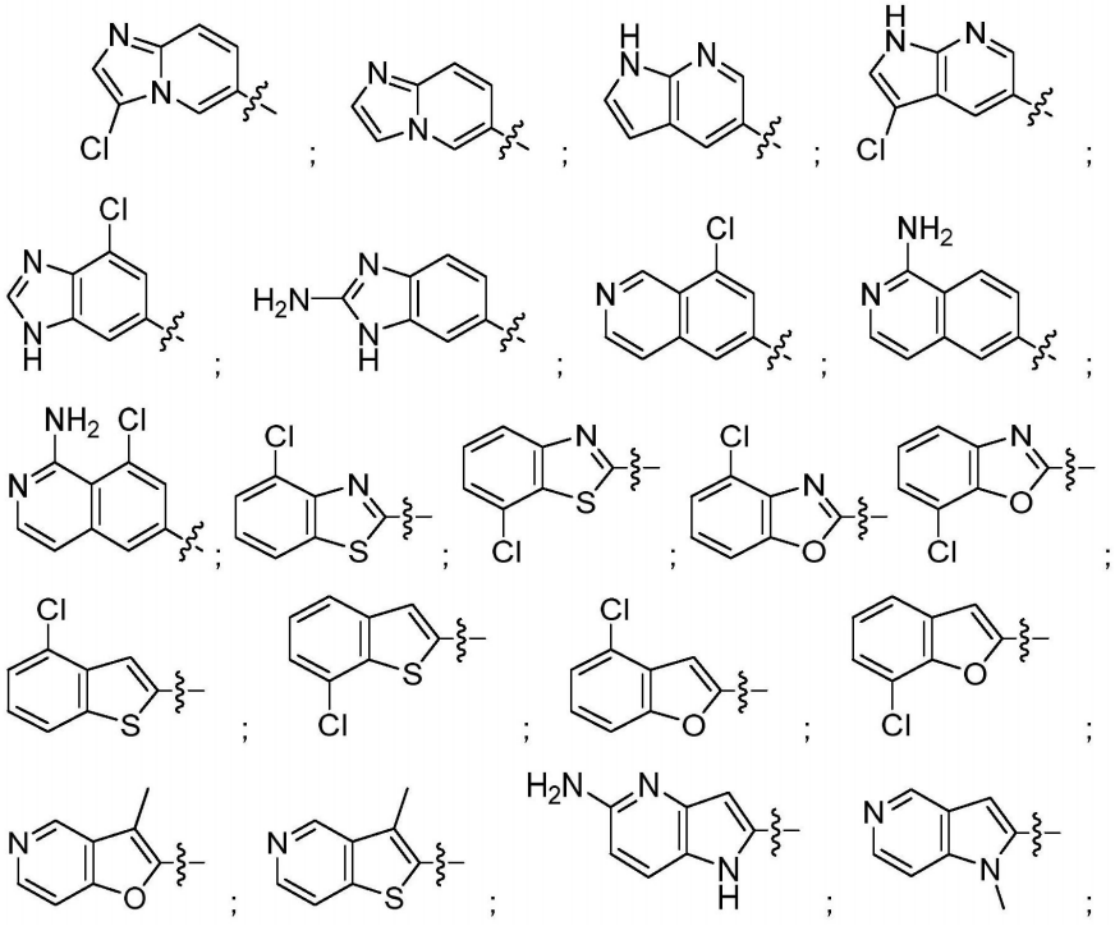
[0227] 在一些实施方案中，R^{6a}或R^{6b}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、氨基或卤素。在某些实施方案中，R^{6a}或R^{6b}是甲基。在一些具体实施方案中，R^{6a}或R^{6b}是F、Cl或Br。在一些实施方案中，每个与氮相连的R^{6a}或R^{6b}是C_{1-6}烷基。在更具体的实施方案中，R^{6a}或R^{6b}是甲基或乙基。

[0228] 在一些实施方案中，R^{6}具有以下结构之一：

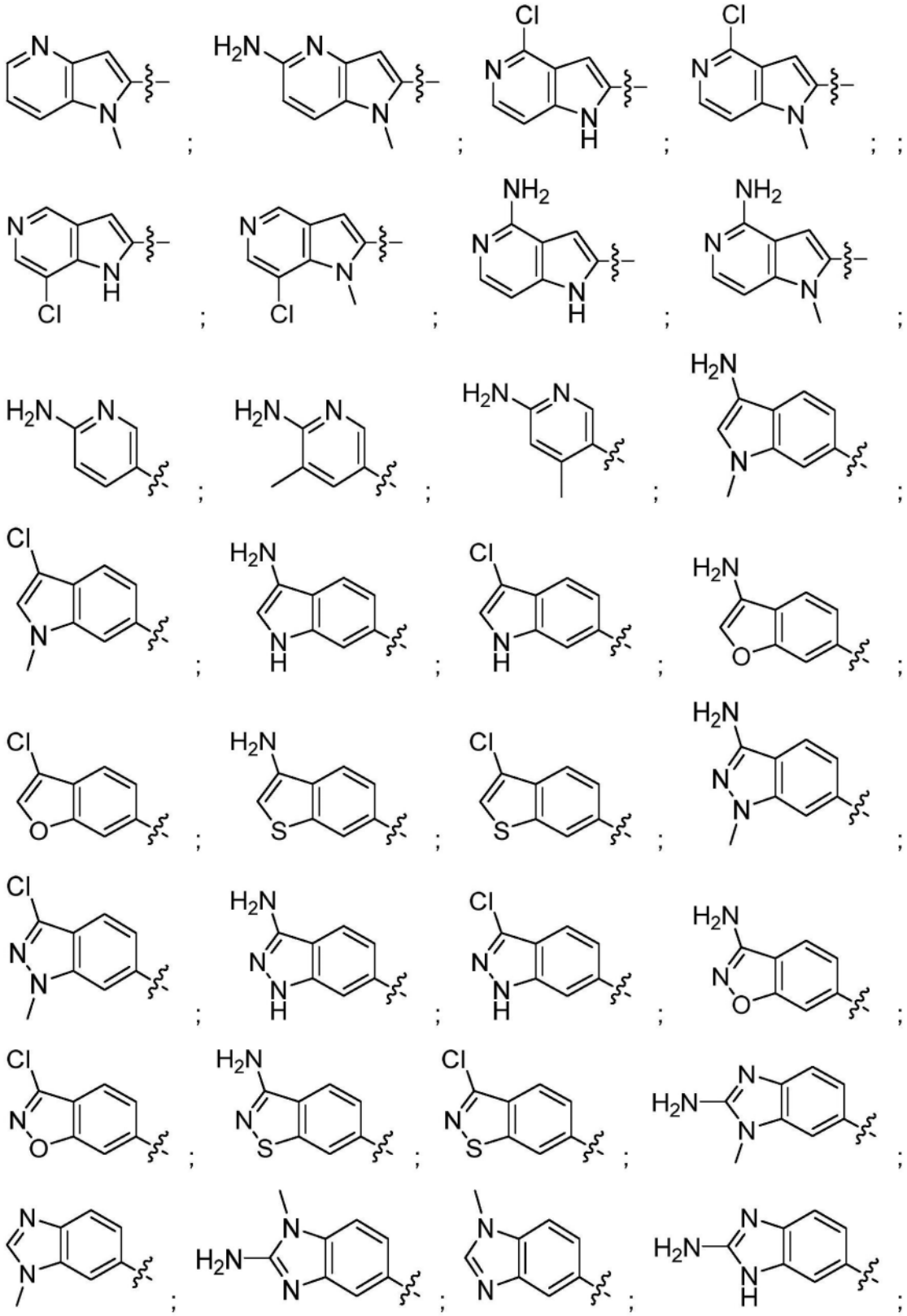
[0229] 

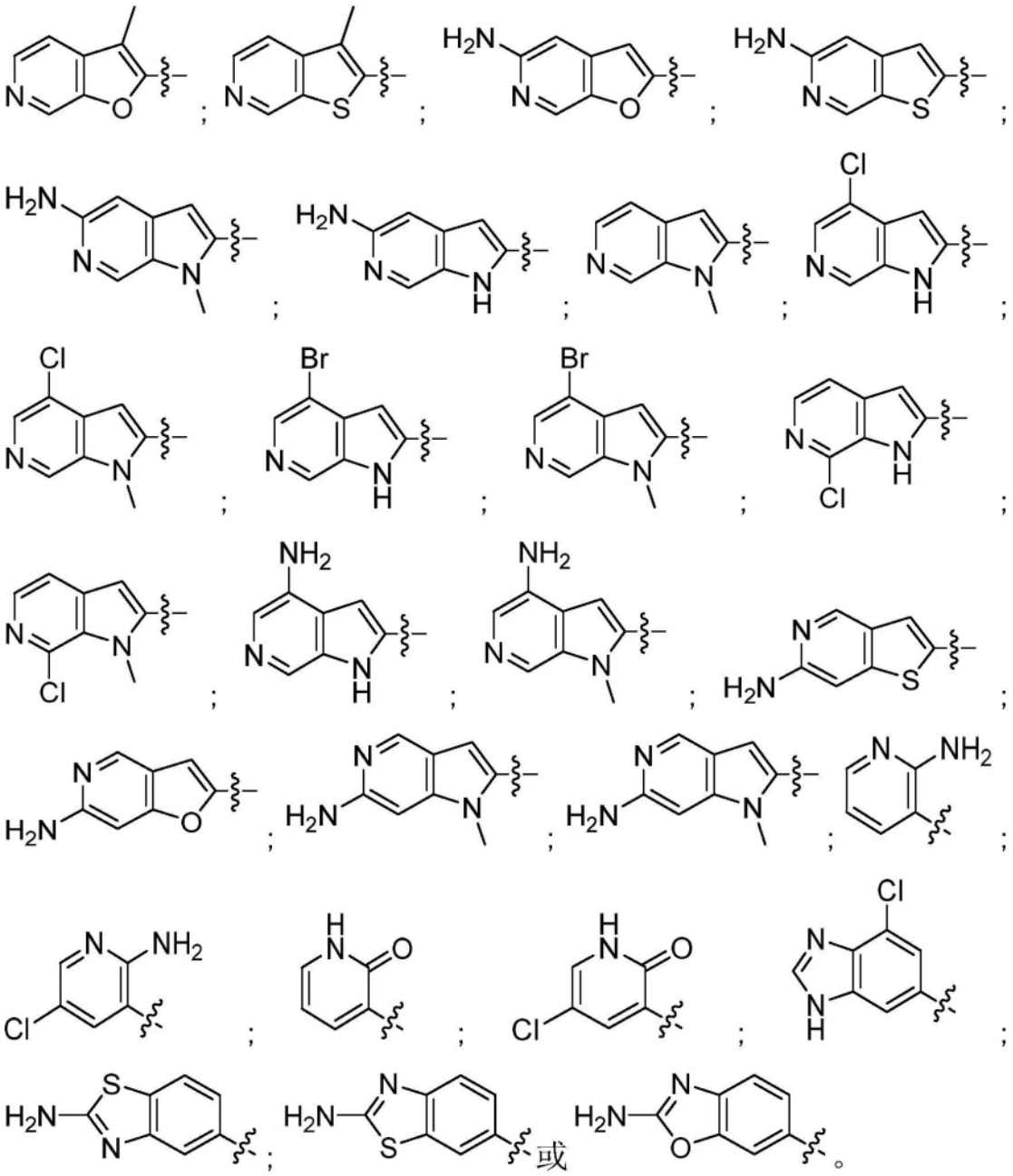
[0230] 

[0231] 在某些实施方案中,R^6具有以下结构之一:



[0232]

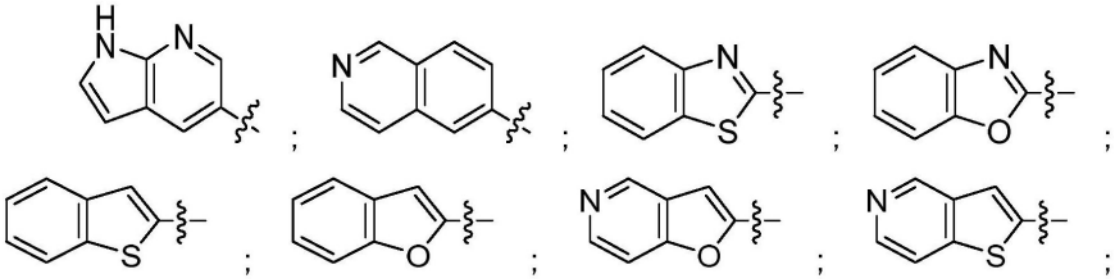
[0233] 

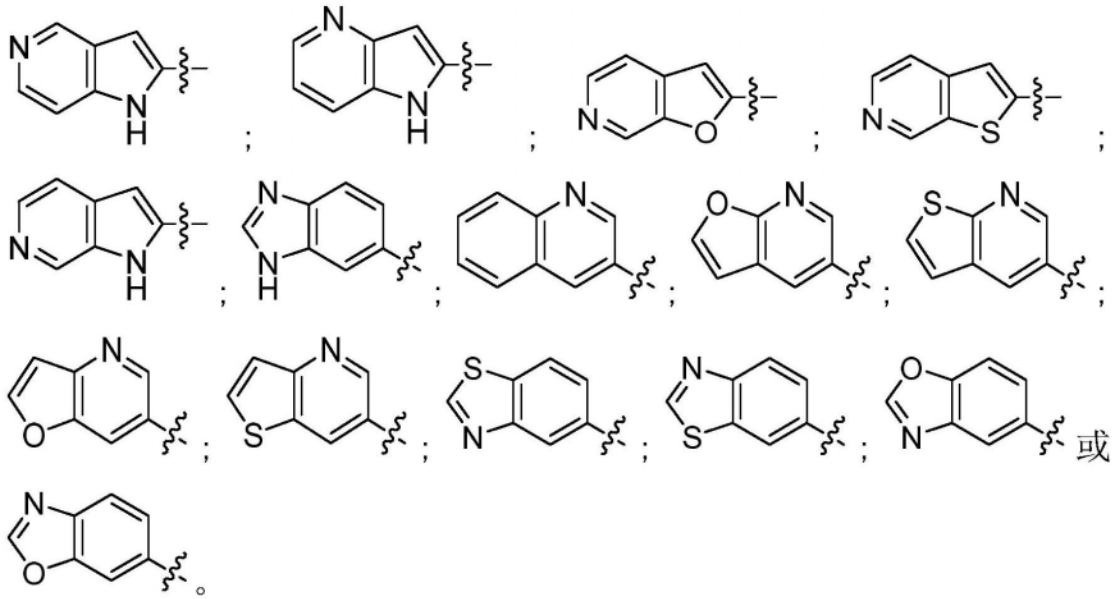


[0234]

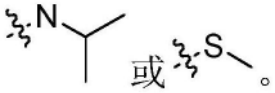
[0235] 在一些更具体的实施方案中,R^6具有以下结构之一:

[0236]



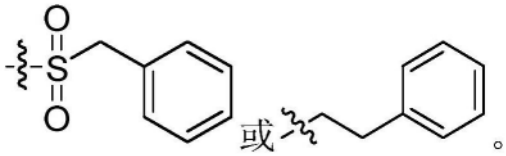
[0237] 

[0238] 在一些实施方案中，R^7是C_1-C_6烷基。在更具体的实施方案中，R^7是甲基。在更多实施方案中，R^7是-$NR^{10a}R^{10b}$或-SR^{10c}。在某些实施方案中，R^7具有以下结构之一：

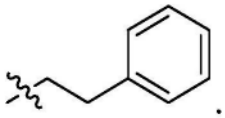
[0239] 

[0240] 在一些实施方案中，R^7是取代或未取代的芳基。在某些实施方案中，R^7是未取代的苯基。

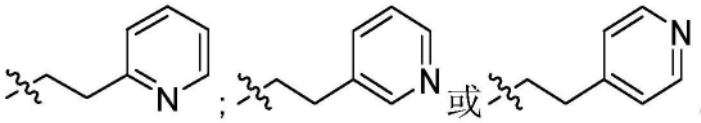
[0241] 在一些实施方案中，R^8是氢、未取代的芳基烷基或C_1-C_6烷基。在更具体的实施方案中，R^8是氢、-CH_3或具有以下结构之一：

[0242] 

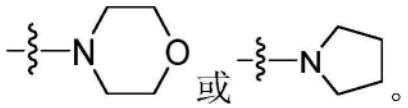
[0243] 在某些实施方案中，R^9是取代或未取代的芳基烷基。在一些具体实施方案中，R^9是未取代的芳基烷基。在某些具体实施方案中，R^9具有以下结构：

[0244] 

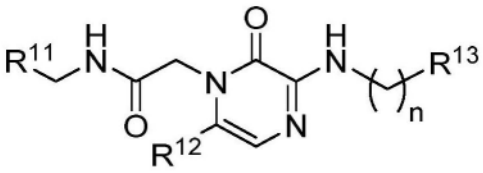
[0245] 在某些实施方案中，R^9是取代或未取代的杂芳基烷基。在更具体的实施方案中，R^9是未取代的杂芳基烷基。在更具体的实施方案中，R^9具有以下结构之一：

[0246] 

[0247] 在某些实施方案中，R^8和R^9与它们所连接的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^8和R^9与它们所连接的氮一起形成任选取代的4、5或6元杂环基。在一些实施方案中，R^8和R^9与它们所连接的氮一起，形成以下结构之一：

[0248]  或 。

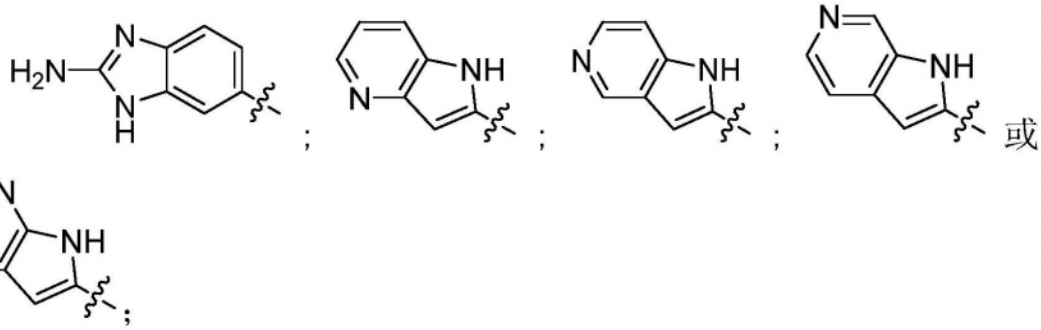
[0249] 另一个实施方案提供了具有以下结构(III)的化合物：

[0250] 

(III)

[0251] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0252] R^{11}具有以下结构之一：

[0253] 

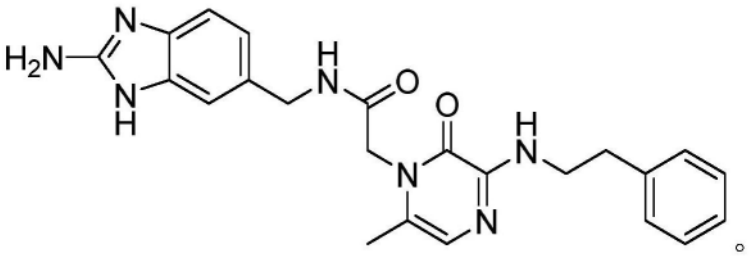
[0254] R^{12}是甲基、烷氧基或卤素；

[0255] R^{13}为取代或未取代的芳基；和

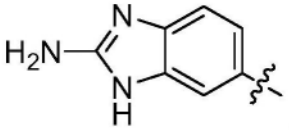
[0256] n为1或2

[0257] 前提是：

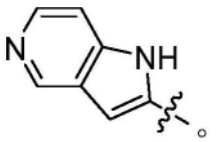
[0258] 结构(III)的化合物不具有以下结构：

[0259] 

[0260] 在一些实施方案中，R^{11}具有以下结构：

[0261] 

[0262] 在某些实施方案中，R^{11}具有以下结构：

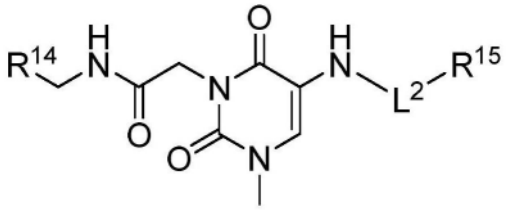
[0263] 

[0264] 在一些实施方案中，R^{12}是甲基。在某些实施方案中，R^{12}是卤素或丁氧基。在更具体的实施方案中，R^{12}是Br。

[0265] 在一些实施方案中，n为1。在某些实施例中，n为2。

[0266] 在一些实施方案中，R^{13}是取代或未取代的苯基。在某些实施方案中，R^{13}是未取代的苯基。

[0267] 又一个实施方案提供了具有以下结构(IV)的化合物：

[0268] 

(IV)

[0269] 或其立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，其中：

[0270] R^{14}为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0271] R^{15}为取代或未取代的芳基烷基，或取代或未取代的杂芳基烷基；

[0272] L^2是直接键、-C(=O)或-S(=O)$_t$-；和

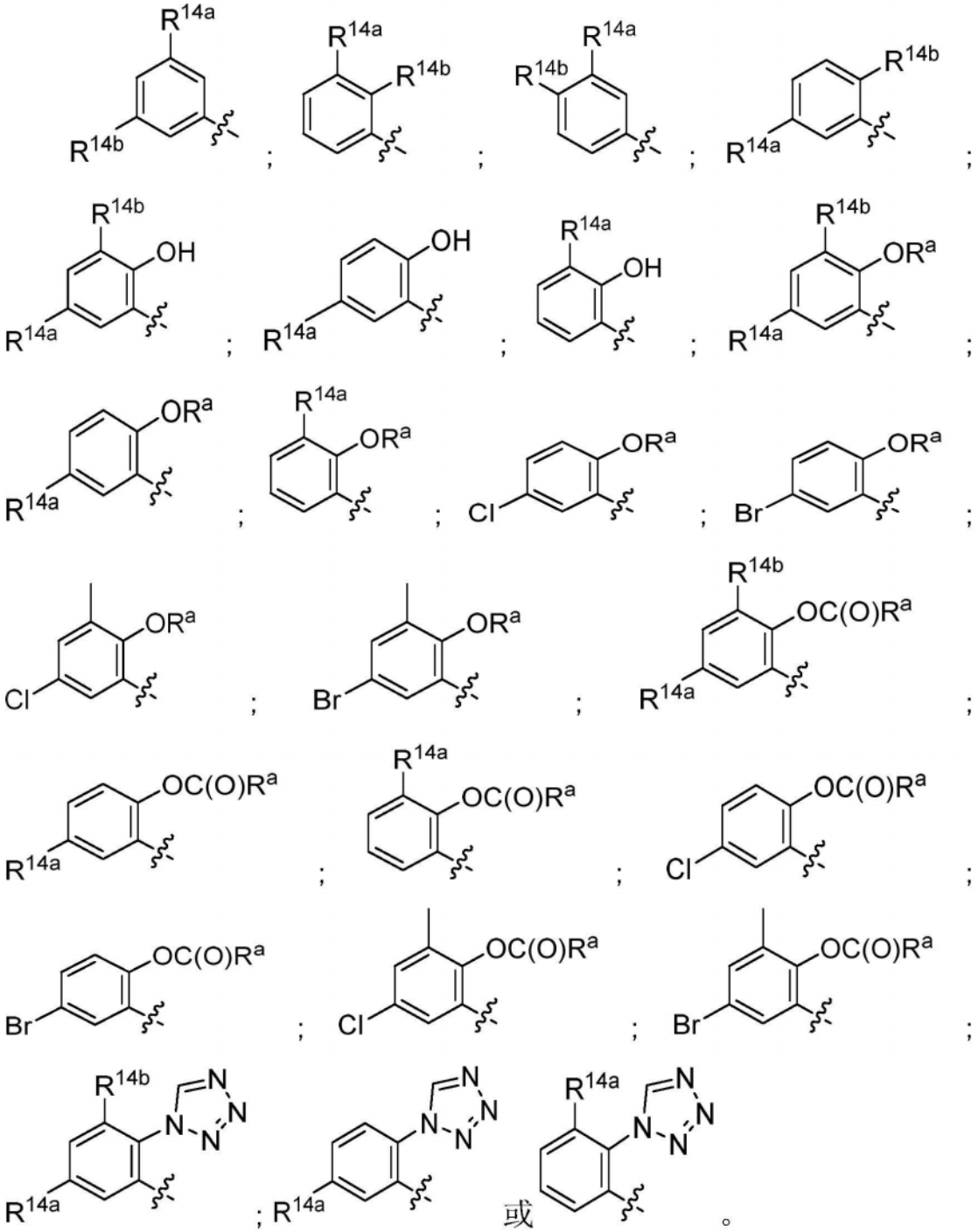
[0273] t为0、1或2。

[0274] 在一些实施方案中，R^{14}是取代或未取代的芳基。在某些实施方案中，R^{14}是取代或未取代的C_6-C_{10}芳基。在一些具体实施方案中，R^{14}是取代或未取代的苯基。在某些具体实施方案中，R^{14}是取代的苯基。

[0275] 在一些实施方案中，R^{14}是被R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}中的一个或多个取代的苯基，其中R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}和R^{14e}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、硝基、OR^a、SR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^b、C(O)OR^a、OC(O)R^a、OC(O)OR^a、OC(O)NR^aR^b、NR^aR^b、N(R^a)C(O)R^b、N(R^a)C(O)NR^bR^c、N(R^a)C(O)OR^b、C(=NR^a)NR^bR^c、C(=NOR^a)NR^bR^c、C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c、C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c、N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d、S(O)R^a、S(O)NR^aR^b、S(O)$_2R^a$、N(R^a)S(O)$_2R^b$、S(O)$_2NR^aR^b$、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^a、R^b、R^c和R^d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。

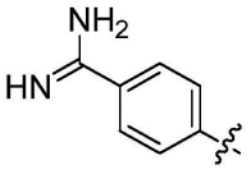
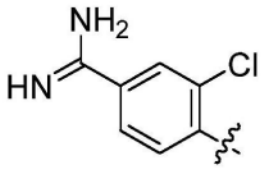
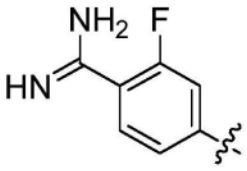
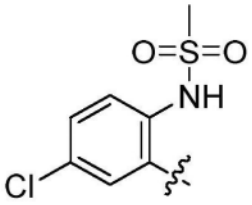
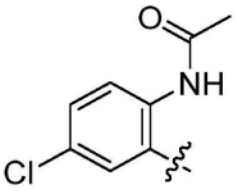
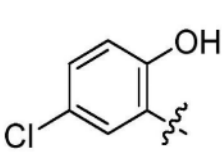
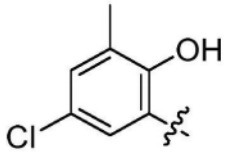
[0276] 在某些实施方案中，当R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}是取代的C_{6-10}芳基、取代的C_{6-10}芳基烷基、取代的C_{6-10}芳氧基、取代的C_{6-10}芳基烷氧基、取代的5-10元杂芳基、取代的C_{3-10}环烷基和取代的4-10元杂环基时，R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、C(O)R^e，C(O)NR^eR^f、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^f、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、C(=NR^e)NR^fR^g、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、S(O)R^e、S(O)NR^eR^f、S(O)$_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、S(O)$_2NR^eR^f$和氧代，其中R^e、R^f、R^g和R^h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。

[0277] 在一些具体实施方案中，R^{14}是被至少一个选自卤素、烷基、羟基、氨基和C(=NR^a)NR^bR^c的取代基取代的苯基。在更具体的实施方案中，R^{14}具有以下结构之一：

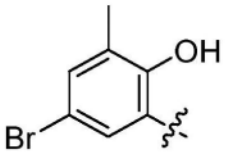
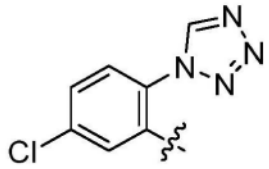
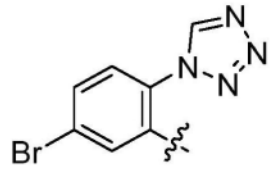
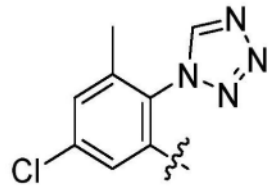
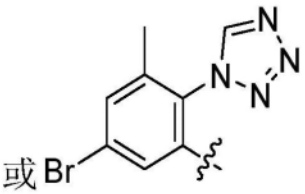


[0278]

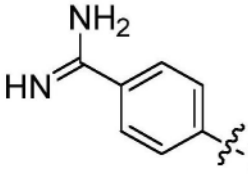
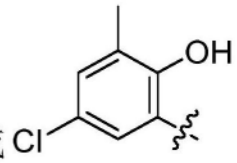
[0279] 在一些实施方案中，R^{14}具有以下结构之一：


；

；

；

；

；

；

；

[0280]


；

；

；

或

。

[0281] 在一些实施方案中，R^{14}具有以下结构之一：

[0282] 
或

。

[0283] 在一些实施方案中，R^{14}是未取代的苯基。

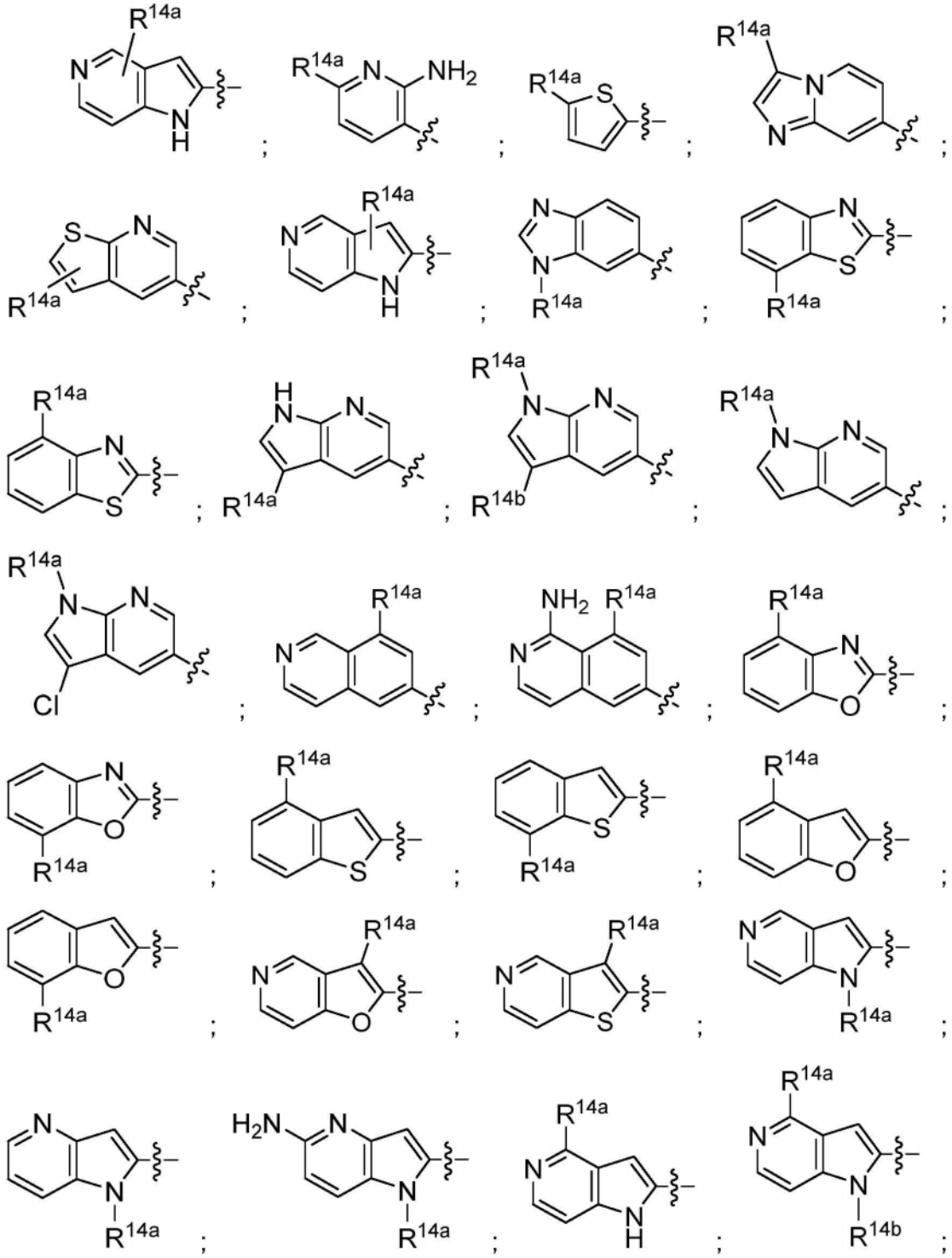
[0284] 在某些实施方案中，R^{14}是取代或未取代的杂芳基。在一些更具体的实施方案中，R^{14}是取代或未取代的5-10元杂芳基。在某些实施方案中，R^{14}是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡咯并吡啶基、取代或未取代的咪唑并吡啶基、取代或未取代的噻吩并吡啶基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的异吲哚啉基或取代或未取代的苯并噻唑基。

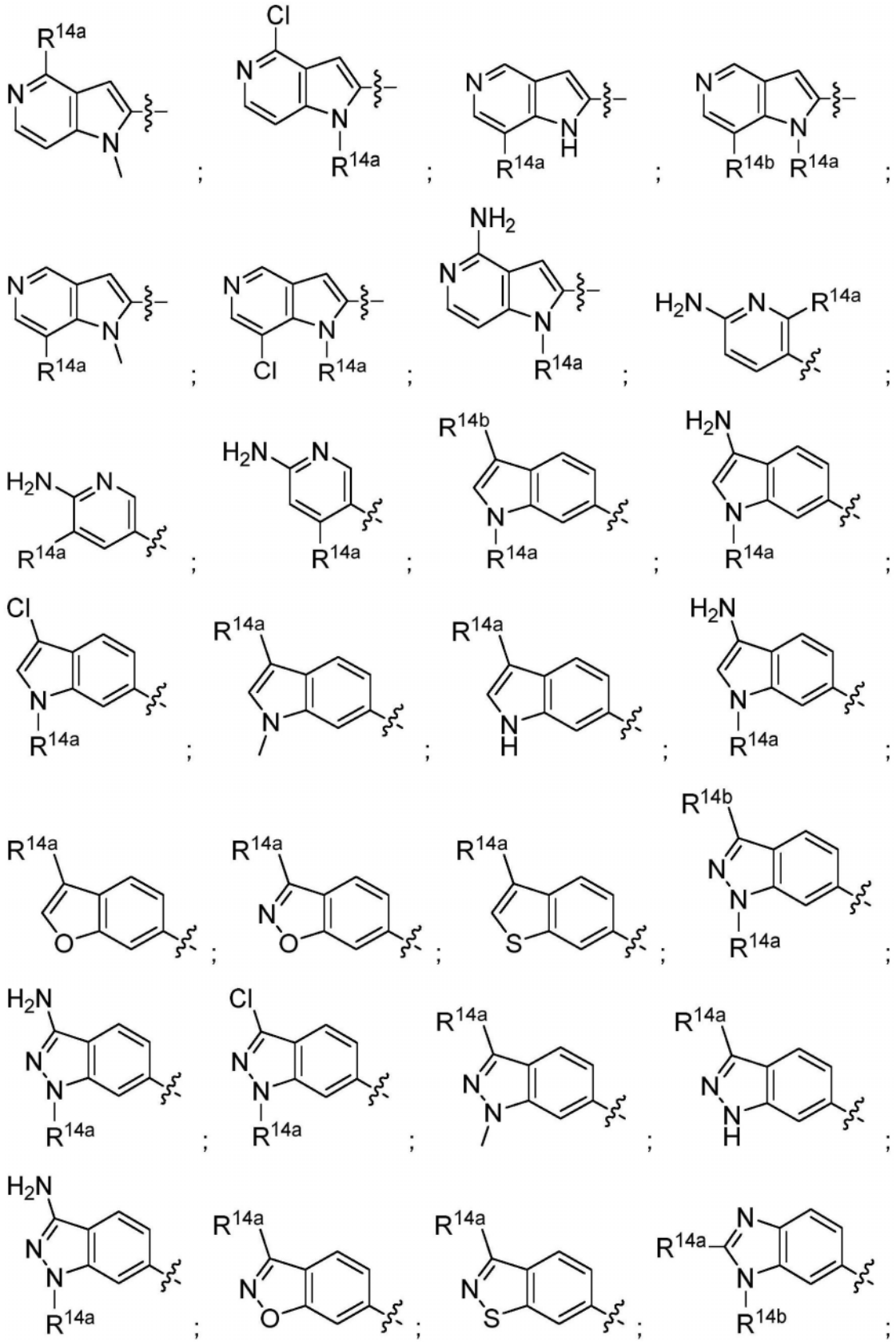
[0285] 在一些实施方案中，R^{14}是被R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}中的一个或多个取代的杂芳基，其中R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}和R^{14e}各自独立地选择选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}氘代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、氰基、硝基、OR^a、SR^a、$C(O)R^a$、$C(O)NR^aR^b$、$C(O)OR^a$、$OC(O)R^a$、$OC(O)OR^a$、$OC(O)NR^aR^b$、NR^aR^b、$N(R^a)C(O)R^b$、$N(R^a)C(O)NR^bR^c$、$N(R^a)C(O)OR^b$、$C(=NR^a)NR^bR^c$、$C(=NOR^a)NR^bR^c$、$C(=NOC(O)R^a)NR^bR^c$、$C(=NR^a)N(R^b)C(O)OR^c$、$N(R^a)C(=NR^b)NR^cR^d$、$S(O)R^a$、$S(O)NR^aR^b$、$S(O)_2R^a$、$N(R^a)S(O)_2R^b$、$S(O)_2NR^aR^b$、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^a、R^b、R^c和R^d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

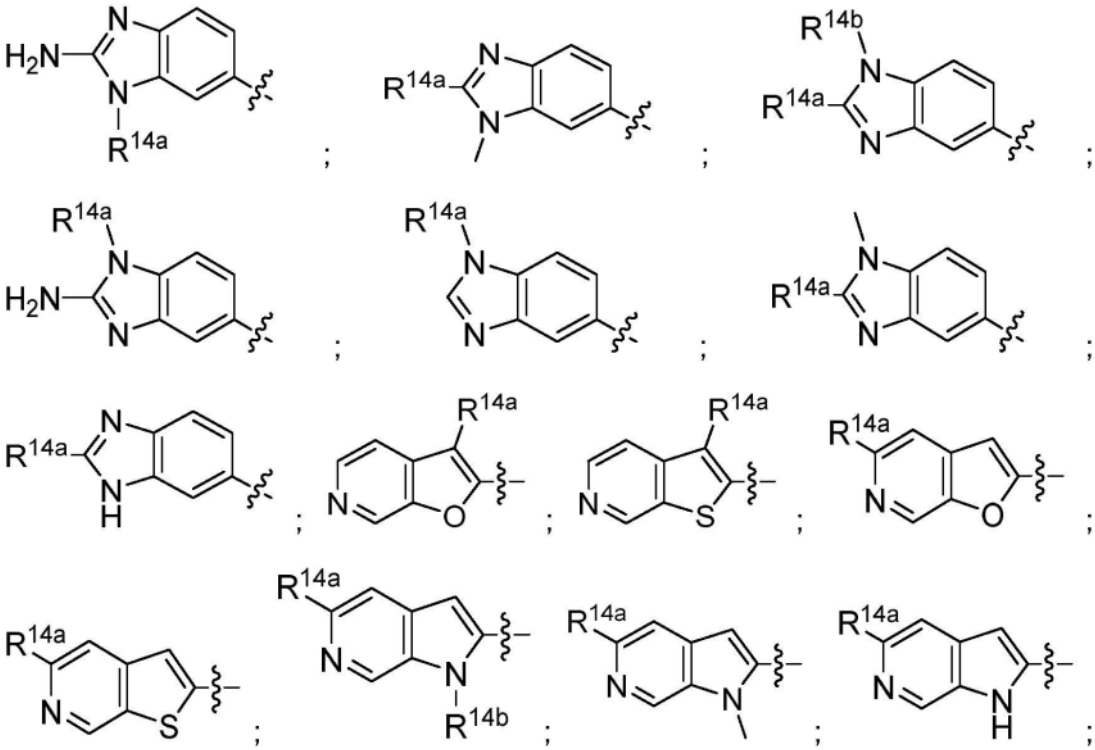
基和杂芳基。

[0286] 在一些具体实施方案中，当R^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}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^{14a}、R^{14b}、R^{14c}、R^{14d}或R^{14e}任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、CN、OR^e、SR^e、$C(O)R^e$、$C(O)NR^eR^f$、$C(O)OR^e$、$OC(O)R^e$、$OC(O)NR^eR^f$、NR^eR^f、$NR^eC(O)R^f$、$NR^eC(O)NR^fR^g$、$NR^eC(O)OR^f$、$C(=NR^e)NR^fR^g$、$NR^eC(=NR^f)NR^gR^h$、$S(O)R^e$、$S(O)NR^eR^f$、$S(O)_2R^e$、$NR^eS(O)_2R^f$、$S(O)_2NR^eR^f$和氧代，其中R^e、R^f、R^g和R^h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。

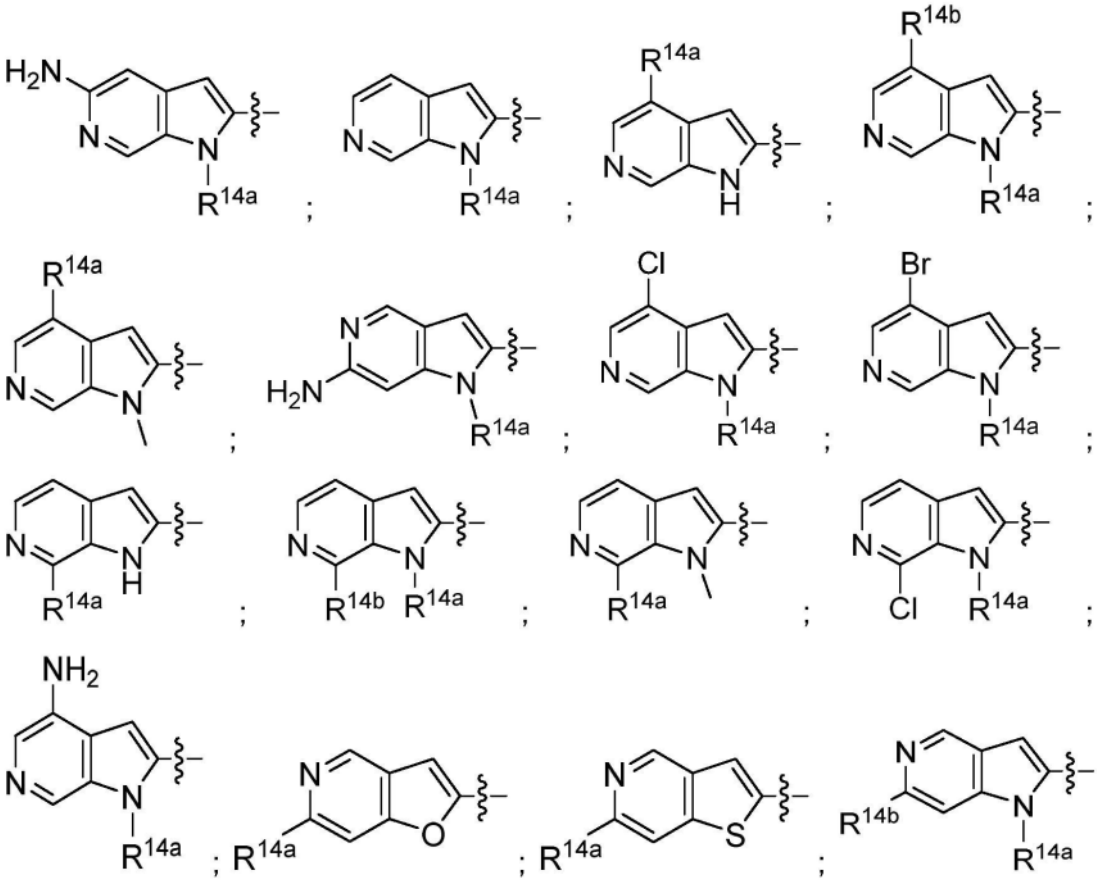
[0287] 在一些实施方案中，R^{14}具有以下结构之一：

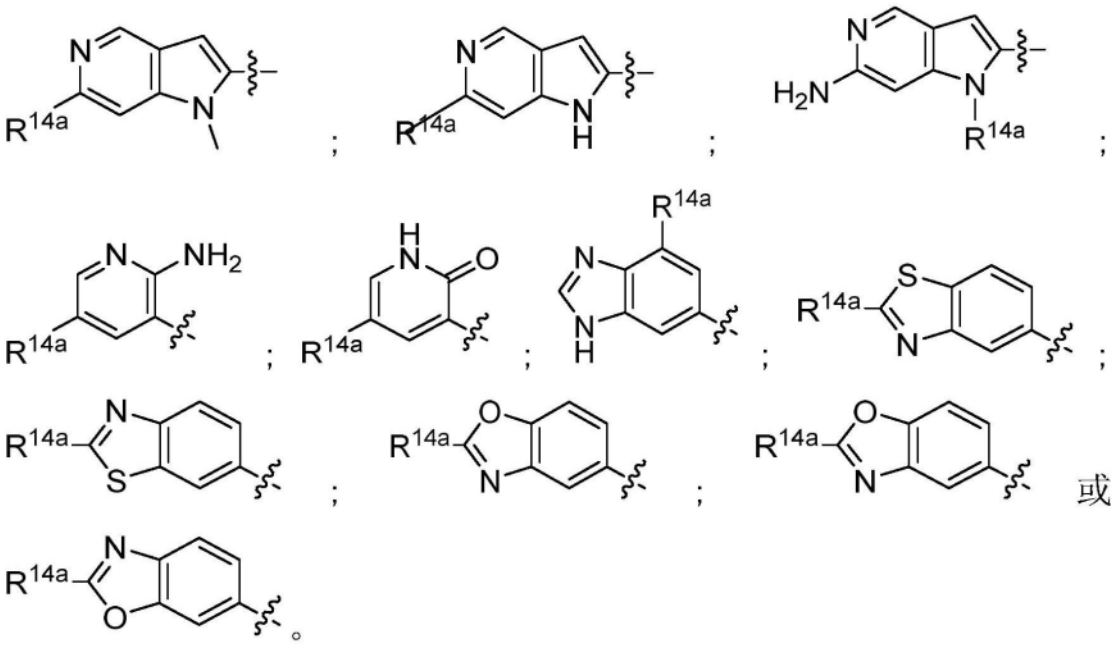
[0288] 

[0289] 



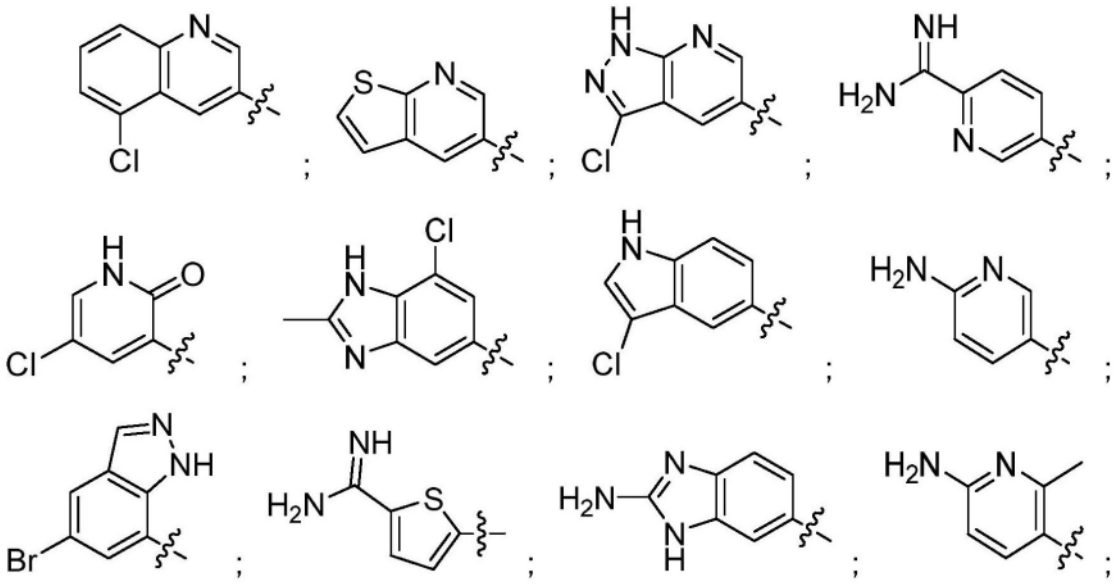
[0290]

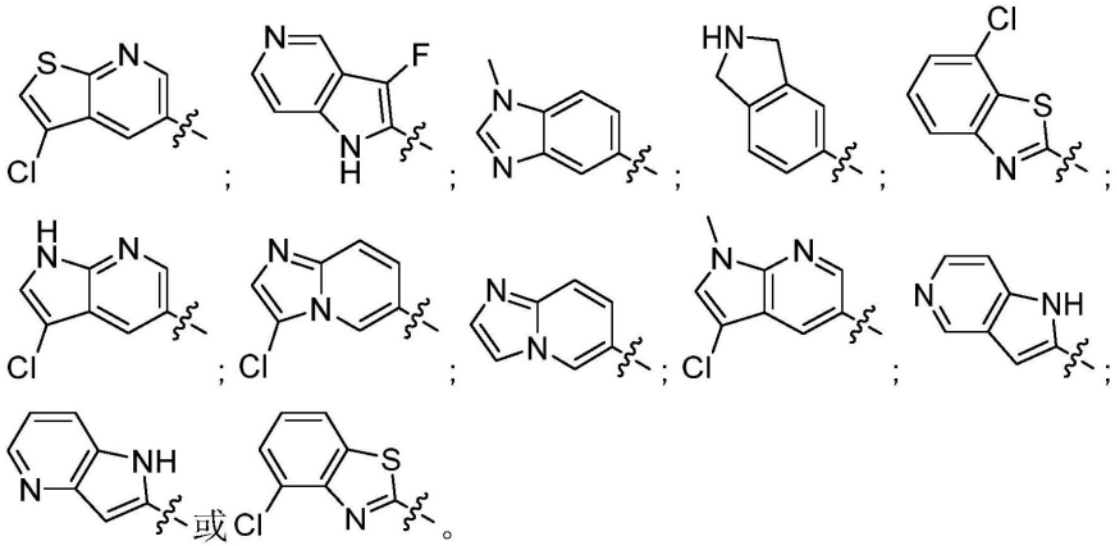


[0291] 

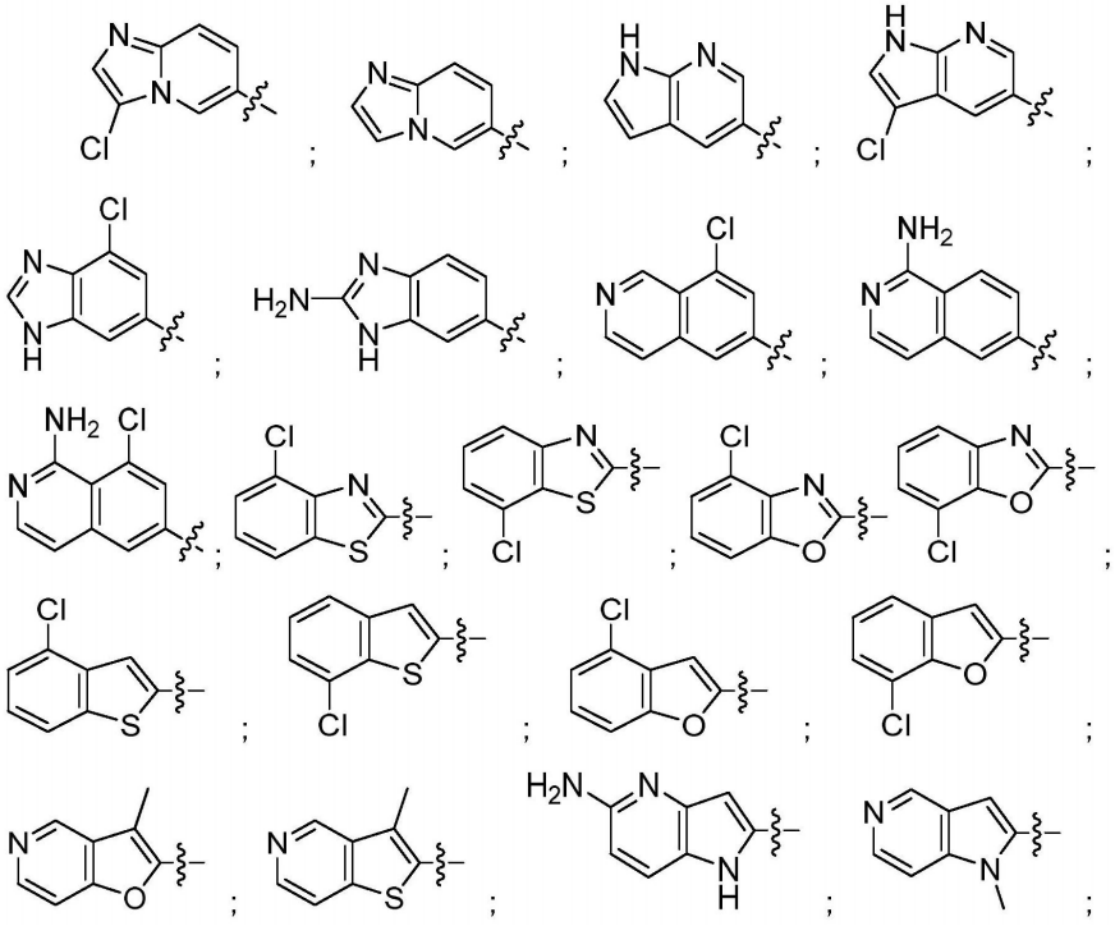
[0292] 在更具体的实施方案中，R^{14a}或R^{14b}独立地为C_{1-6}烷基、氨基或卤素。在一些实施方案中，R^{14a}或R^{14b}是甲基。在某些实施方案中，R^{14a}或R^{14b}是F、Cl或Br。在一些实施方案中，每个与氮连接的R^{14a}或R^{14b}是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^{14a}或R^{14b}是甲基或乙基。

[0293] 在一些实施方案中，R^{14}具有以下结构之一：

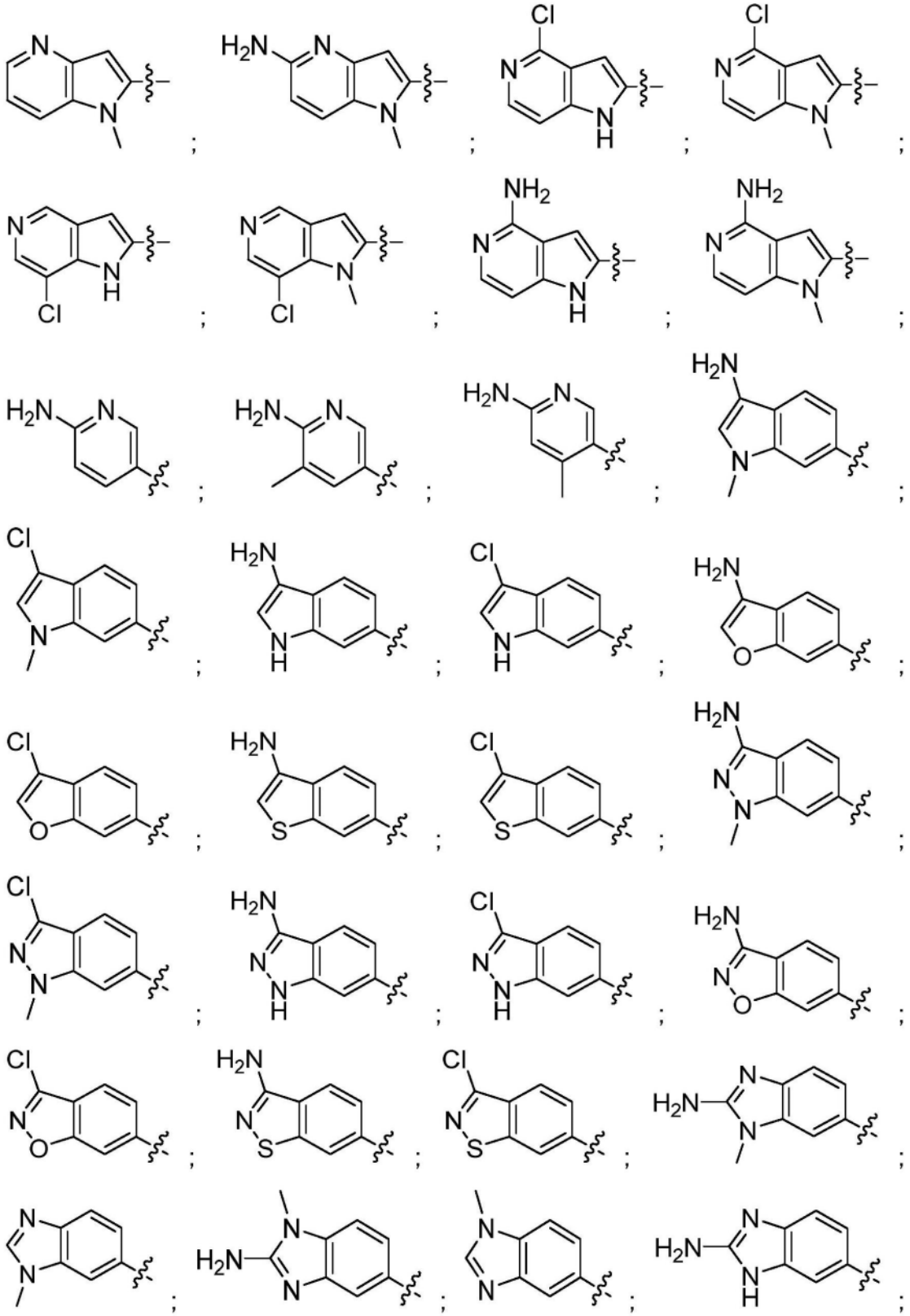
[0294] 

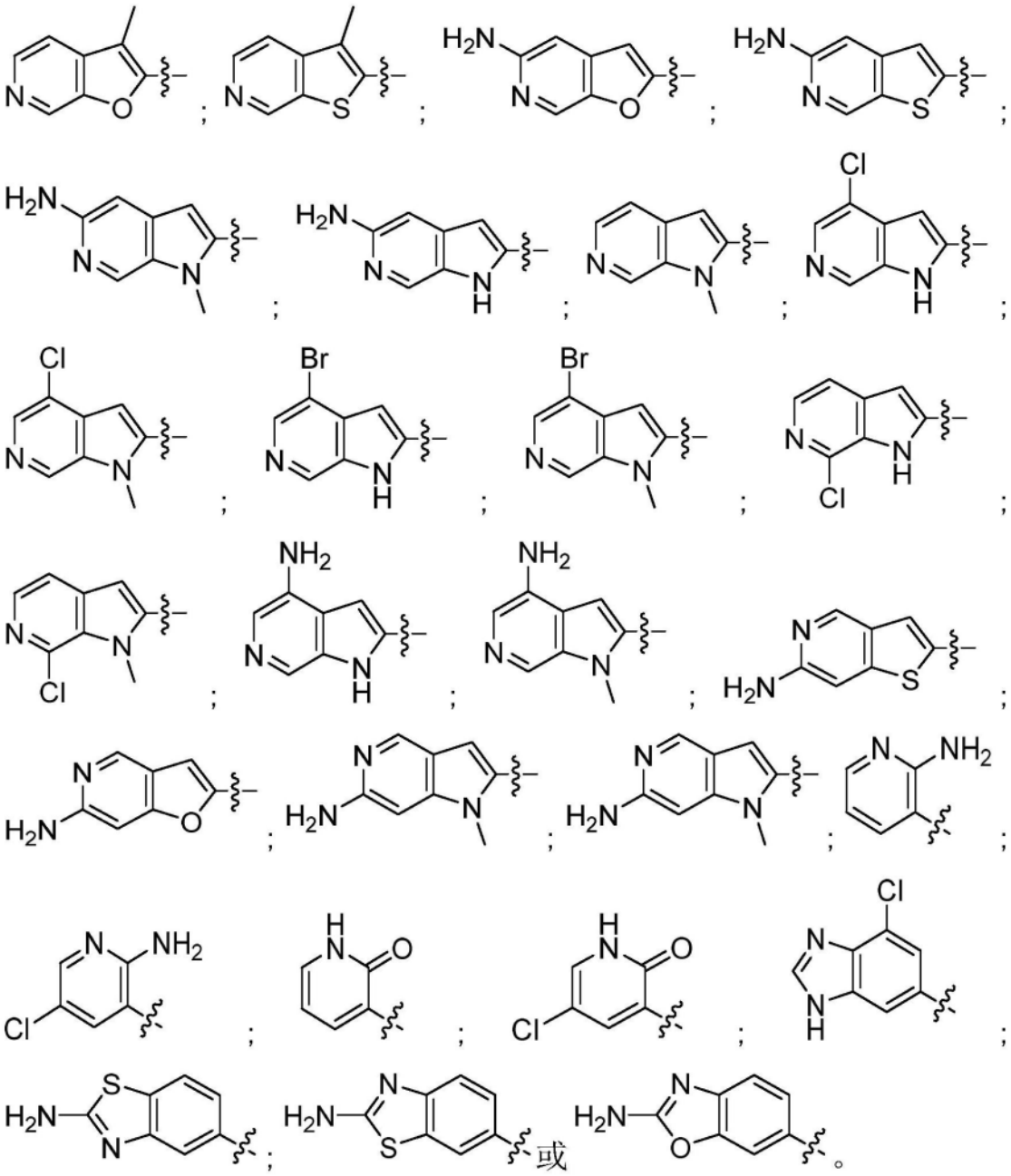
[0295] 

[0296] 在更具体的实施方案中，R^{14}具有以下结构之一：



[0297]

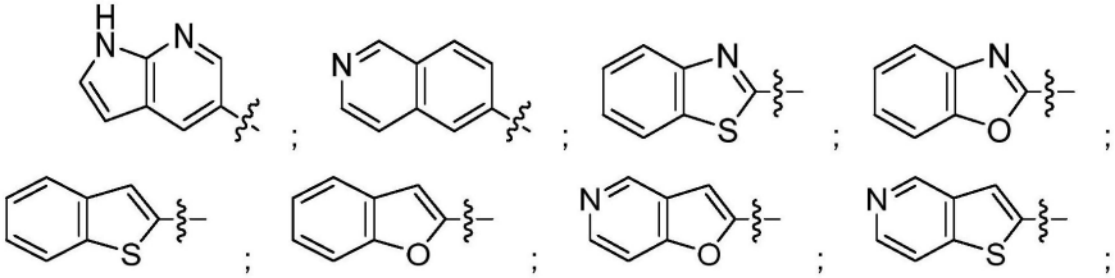
[0298] 

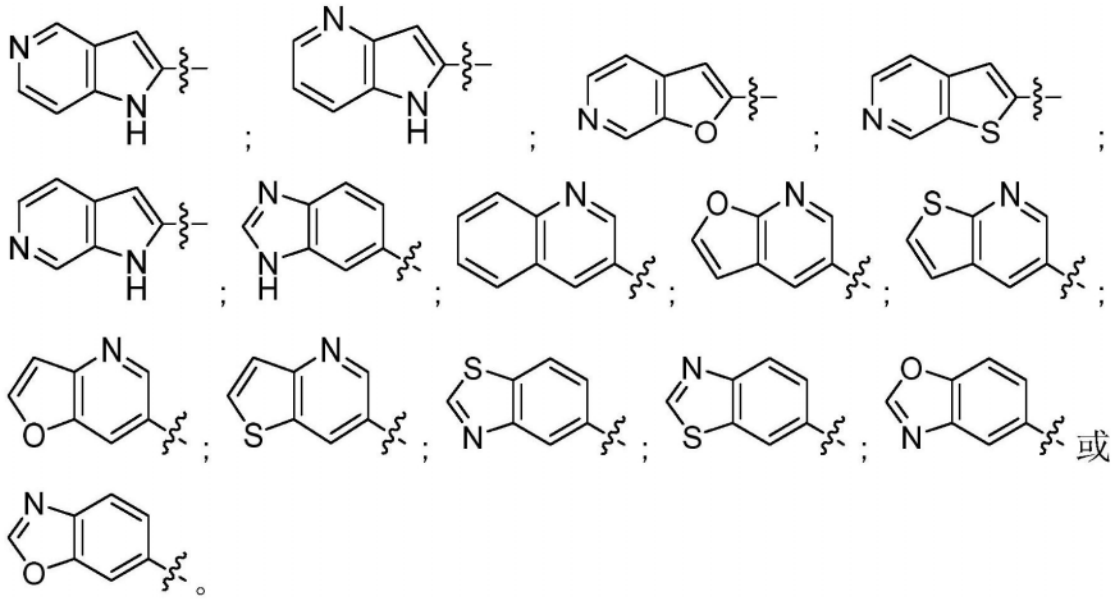


[0299]

[0300] 在一些实施方案中，R^{14}具有以下结构之一：

[0301]



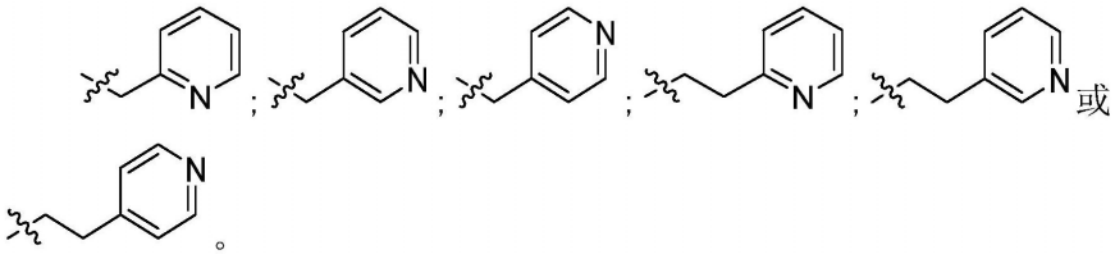
[0302] 

[0303] 在一些实施方案中，R^{15}是取代或未取代的芳基烷基。在某些实施方案中，R^{15}是未取代的芳基烷基。在一些更具体的实施方案中，R^{15}具有以下结构之一：

[0304] 

[0305] 在一些更具体的实施方案中，R^{15}是取代或未取代的杂芳基烷基。

[0306] 在某些实施方案中，R^{15}是未取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中，R^{15}具有以下结构之一：

[0307] 

[0308] 在某些实施方案中，L^2是直接键。在一些实施方案中，L^2是-C(=O)-。

[0309] 在某些实施方案中，L^2是$-S(=O)_2-$。在一些实施方案中，L^2是-S-。在其他实施方案中，L^2是-S(O)-。

[0310] 在一些实施方案中，结构(I)、(II)、(III)或(IV)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。

[0311] 结构(I)、(II)、(III)或(IV)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)、(II)、(III)或(IV)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)、(II)、(III)或(IV)的化合物或其实施方案，任选地为盐形式。

[0312] 在一些实施方案中，以药物组合物的形式提供结构(I)、(II)、(III)或(IV)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。

[0313] 在某些方面,所述化合物为选自实施例中所述的结构(I)、(II)、(III)或(IV)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)、(II)、(III)或(IV)的化合物的一个或多个变量选自实施例中结构(I)、(II)、(III)或(IV)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。

[0314] 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。

[0315] 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)。

[0316] 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;Peterli n-Masic等人Curr.Pharma.Design 2006,12,73-91中。脒基团的前药包括偕胺肟、O-烷基偕胺肟、酰基脒、氨基甲酸酯、1,2,4-噁二唑啉-4-酮等。

[0317] 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。在某些方面,MASP-2:凝血酶的选择性比至少为40:1,50:1,60:1,70:1,80:1,90:1,100:1,125:1,150:1,175:1,200:1,250:1,300:1,350:1,400:1,500:1,600:1,700:1,800:1,900:1,1000:1,2000:1,3000:1,4000:1,5000:1,7500:1,10,000:1,25,000:1或50,000:1或更高。

[0318] III.合成

[0319] 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。

[0320] 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。

[0321] 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);Peturssion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。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^{1}H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。

[0322] 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。

[0323] 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。

[0324] 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)。

[0325] IV.治疗方法

[0326] 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。

[0327] 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)、(II)、(III)或(IV)的化合物。

[0328] 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US 2013/0344073、US 2013/0266560、US 2015/0166675、US 2017/0137537、US 2017/0166660、US 2017/0189525、US 2017/0267781、US 2017/0283508、US 2017/0253667、US 2018/0105604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。

[0329] 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。

[0330] 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。

[0331] 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。

[0332] 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。

[0333] 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。

[0334] 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。

[0335] 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。

[0336] 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。

[0337] 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。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。

[0338] 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。

[0339] 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。

[0340] 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。

[0341] 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况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。

[0342] 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)或组织移植物(例如瓣膜、腱、骨髓等)的同种异体移植或异种移植。

[0343] 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。

[0344] 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。

[0345] 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。

[0346] 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。

[0347] 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。

[0348] 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。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(HE LP)、心肺旁路(CPB)等。

[0349] 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、神经性关节病、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病、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。

[0350] 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。

[0351] 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。

[0352] 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、系统性炎性反应综合征、出血性休克或类似疾病或病症及其组合。

[0353] 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。

[0354] 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)的对象中的炎性反应。

[0355] 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。

[0356] 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。

[0357] 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。

[0358] 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。

[0359] 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。

[0360] 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。

[0361] 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。

[0362] 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。

[0363] 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)、(II)、(III)或(IV)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)、系统性炎性反应综合征(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。

[0364] 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。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)。

[0365] 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)、(II)、(III)或(IV)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、小口径移植物等)和/或体外回路相关的凝血。

[0366] 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)、(II)、(III)或(IV)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。

[0367] 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)、(II)、(III)或(IV)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。

[0368] 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):Univer sity of Washington,Seattle。

[0369] 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,l l(8):571-5,2005)。

[0370] 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,NEnglJ 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。

[0371] 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酸酐水平升高、白蛋白水平低或尿蛋白或沉淀物提示活动性狼疮性肾炎。

[0372] V.组合物、剂量和施用

[0373] 本文所述的化合物(例如结构(I)、(II)、(III)或(IV)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在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。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。

[0374] 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。

[0375] 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。

[0376] 本文所述的化合物(例如结构(I)、(II)、(III)或(IV)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治疗效果的预定量的活性化合物。

[0377] 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)、(II)、

(III)或(IV)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。

[0378] 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、糖浆和酏剂。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、苄醇、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。

[0379] 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。

[0380] 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。

[0381] 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。

[0382] 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)、(II)、(III)或(IV)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。

[0383] 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。

[0384] 根据本公开的治疗方法，通过以实现所需结果所必需的量和时间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。

[0385] 通常,化合物(例如结构(I)、(II)、(III)或(IV)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。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。

[0386] 在某些实施方案中,化合物(例如结构(I)、(II)、(III)或(IV)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径以及与其它药剂共同使用的可能性而变化。

[0387] 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。

[0388] 然而,应理解,化合物(例如结构(I)、(II)、(III)或(IV)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、施用途径和排泄速率;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。本申请还提供了药物组合,例如药盒,其包含:

[0389] 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

[0390] b)至少一种联合药剂。药盒可以包括其施用说明书。

[0391] 制备此类剂型的方法是本领域技术人员已知的(例如参见REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,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径定制合适的赋形剂(例如参见REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES,第18版,Mack Publishing Co.,Easton,PA(1990))。

实施例

[0392] 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。

[0393] 一般方法如果没有另外说明,色谱法是指在硅胶上进行的快速色谱法。"胺柱"是指在Redisep Rf Gold高效胺柱上进行的快速色谱。

[0394] 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)5μm 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20mL/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)C_{18}10μM 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。

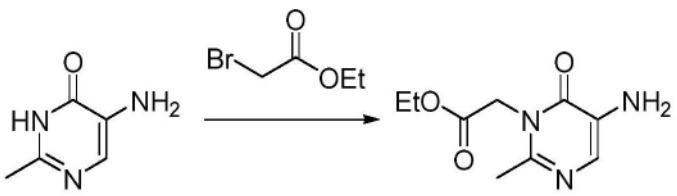
[0395] 缩写

[0396]	μ	微
[0397]	℃	摄氏度
[0398]	Ac	乙酰基
[0399]	anhyd	无水的
[0400]	aq	水性的
[0401]	atm	大气压
[0402]	Bn	苄基
[0403]	Boc	叔丁氧基羰基
[0404]	Bu	丁基
[0405]	calcd	计算的
[0406]	Cbz	苄氧基羰基
[0407]	CPME	环戊基甲基醚
[0408]	concd	浓缩的
[0409]	conc	浓度
[0410]	DCC	N,N'-二环己基碳二亚胺
[0411]	DIEA	N,N-二异丙基乙胺
[0412]	DMAP	4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
[0413]	DMF	二甲基甲酰胺
[0414]	DMSO	二甲亚砜
[0415]	EDC	N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐
[0416]	equiv	当量
[0417]	ES	电喷雾
[0418]	Et	乙基
[0419]	Et_2O	乙醚
[0420]	g	克
[0421]	h	小时
[0422]	HATU	N-[(二甲基氨基)-1H-1,2,3-三唑-[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基]-N-甲基甲铵六氟磷酸盐N-氧化物
[0423]	HBTU	N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐,O-(苯并三唑-1-基)-
[0424]	HPLC	高效液相色谱/高效液相色谱

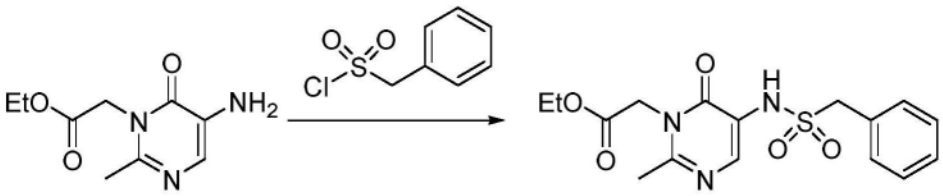
[0425]	HOBt	1-羟基苯并三唑水合物
[0426]	iPrOH	异丙醇
[0427]	L	升
[0428]	LiOH	氢氧化锂
[0429]	m	毫
[0430]	M	摩尔每升
[0431]	MeCN	乙腈
[0432]	min	分钟
[0433]	mL	毫升
[0434]	mol	摩尔;分子(如mol wt)
[0435]	MS	质谱
[0436]	MW	分子量
[0437]	NBS	N-溴代琥珀酰亚胺
[0438]	NCS	N-氯代琥珀酰亚胺
[0439]	NHS	N-羟基琥珀酰亚胺
[0440]	NMM	4-甲基吗啉
[0441]	NMR	核磁共振
[0442]	o	邻
[0443]	obsd	观测的
[0444]	p	对
[0445]	Pd-RuPhos-G2	氯(2-二环己基膦-2′,6′-二异丙氧基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)
[0446]	Pd-XPhos-G2	氯(2-二环己基膦-2′,4′,6′-三异丙基-1,1′-联苯基)[2-(2′-氨基-1,1′-联苯基)]钯(II)
[0447]	Ph	苯基
[0448]	ppt	沉淀
[0449]	Pr	丙基
[0450]	psi	磅每平方英寸
[0451]	RT	室温(例如～20-23℃)
[0452]	temp	温度
[0453]	TFA	三氟乙酸
[0454]	THF	四氢呋喃

[0455] 实施例1

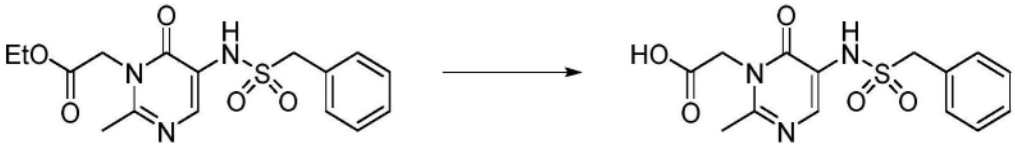
[0456] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-甲基-6-氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺,三氟乙酸盐(化合物1)的制备



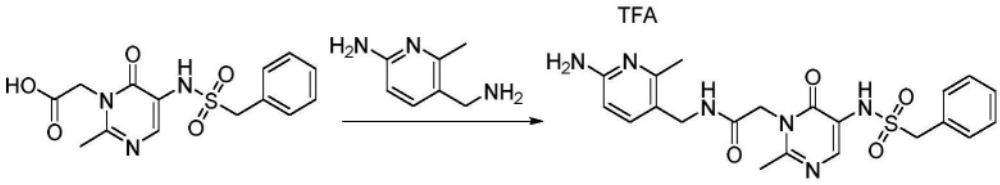
[0457] 步骤1:在100mL RBF中加入NaH(60%,在油中,440mg,11mmol)并在Ar下用己烷洗涤x3次。然后将5-氨基-2-甲基嘧啶-4(3H)-酮(1.25g,10mmol)、THF(10mL)和DMF(5mL)加入烧瓶中,并将混合物在室温搅拌1.5小时。然后加入纯溴乙酸乙酯(1.33mL,12mmol),并将反应在室温搅拌1.5小时。然后将反应用乙酸乙酯稀释,用H_2O猝灭并分离。有机层用5%LiCl水溶液和盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,用乙酸乙酯通过硅胶塞过滤并浓缩,得到N-/O-烷基化产物的4:1混合物(965mg,46%产率)。

[0458] 

[0459] 步骤2:将2-(5-氨基-2-甲基-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酸乙酯(110mg,0.52mmol)溶解在THF(5mL)中,冷却至0℃并用NMM(114μL,1.04mmol)处理。通过注射器缓慢加入在THF(5mL)中的磺酰氯(109mg,0.57mmol),然后将所得混合物在室温搅拌12小时。然后将反应用乙酸乙酯稀释,并用1N HCl、盐水、饱和$NaHCO_3$洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。然后通过色谱法(6-8%MeOH/DCM)纯化残余物,得到2-(2-甲基-6-氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)嘧啶-1(6H)-基)乙酸乙酯,为淡黄色固体(190mg,quant.)。

[0460] 

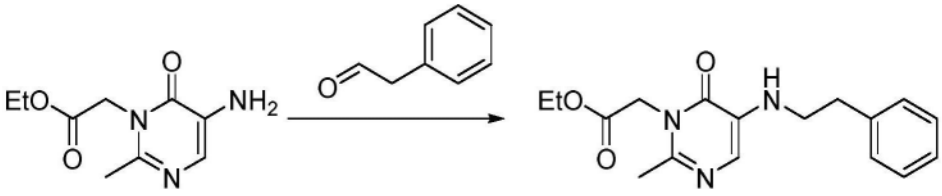
[0461] 步骤3:将2-(2-甲基-6-氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)嘧啶-1(6H)-基)乙酸乙酯(190mg,0.52mmol)溶解在MeOH(5mL)中并用1N NaOH(5mL)处理。将反应混合物在室温搅拌12小时,然后真空除去有机物。水层用1N HCl酸化,然后用乙酸乙酯(×3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到2-(2-甲基-6-氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)嘧啶-1(6H)-基)乙酸,为米色固体(39mg,22%产率)。

[0462] 

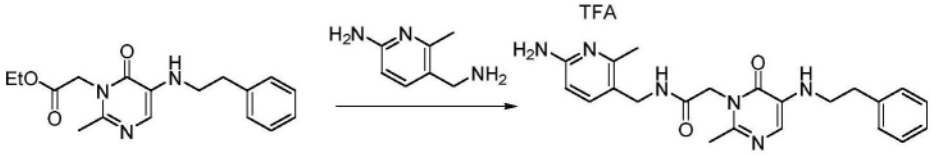
[0463] 步骤4:将2-(2-甲基-6-氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)嘧啶-1(6H)-基)乙酸(20mg,0.06mmol)溶解在DCM(2mL)中并用NHS(8mg,0.07mmol)和DCC(13mg,0.063mmol)处理。30分钟后,加入5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(10mg,0.07mmol)并将混合物搅拌30分钟。然后将反应浓缩,用H_2O稀释,过滤并通过制备型HPLC(35-65%乙腈/H_2O+TFA)纯化,得到标题化合物,为白色固体(12mg,35%产率)。

[0464] 实施例2

[0465] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-甲基-6-氧代-5-(苯乙基氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺,三氟乙酸盐(化合物2)的制备

[0466] 

[0467] 步骤1:将2-(5-氨基-2-甲基-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酸乙酯(385mg,1.8mmol)和苯乙醛(213μL,2mmol)溶解在1,2-DCE(5mL)中并冷却至0℃。将$NaBH_4$(79mg,2.1mmol)、乙酸(361μL,6.3mmol)和1,2-DCE(5mL)的溶液滴加到搅拌混合物中,然后将反应升温至室温并搅拌2H。完成后,将饱和$NaHCO_3$添加到反应中,然后用DCM萃取x3。合并的有机物用盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。将残余物通过色谱法(90%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到2-(2-甲基-6-氧代-5-(苯乙基氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酸乙酯,为黄色固体(138mg,24%产率)。

[0468] 

[0469] 步骤2-3:标题化合物根据化合物1程序的步骤3-4使用适当的原料制备为白色粉末。产率=11mg,87%。

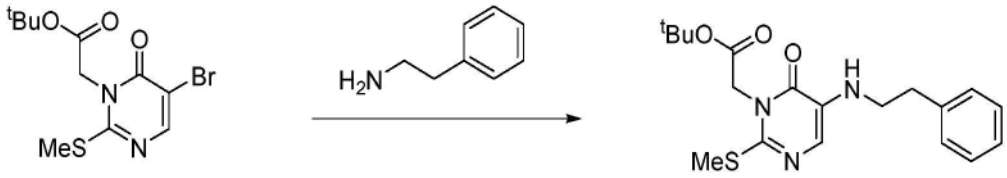
[0470] 根据上述程序合成以下化合物,用合适的胺原料代替:

[0471]

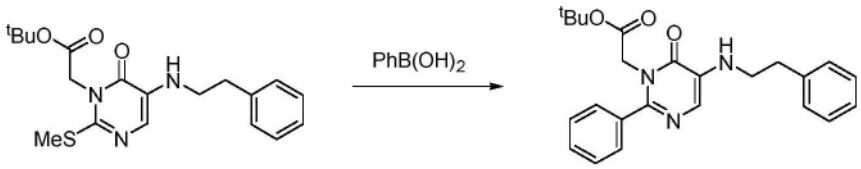
化合物名称	化合物编号
N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(2-甲基-6-氧代-5-(苯乙基氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	3

[0472] 实施例3

[0473] N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(6-氧代-5-(苯乙基氨基)-2-苯基嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺,三氟乙酸盐(化合物4)的制备

[0474] 

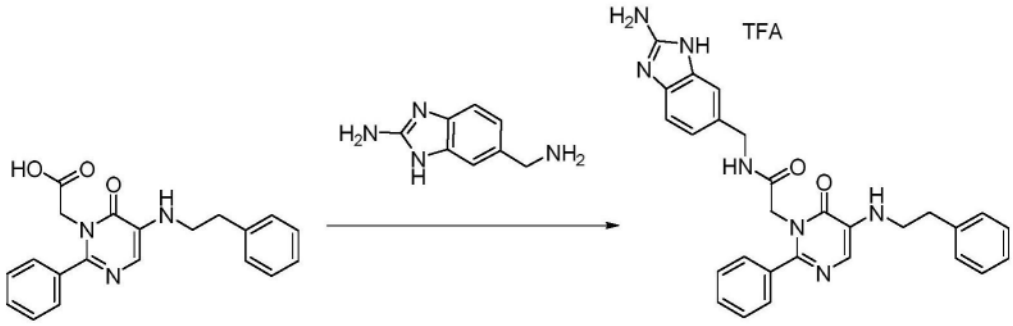
[0475] 步骤1:2-(5-溴-2-(甲硫基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(182mg,0.5mmol)、Cs_2CO_3(326mg,1mmol)、$Pd(OAc)_2$(11mg,0.05mmol)和rac-BINAP(62mg,0.1mmol)的混合物在氩气氛下在高压烧瓶中混合,并在Ar下加入甲苯(5mL)。加入苯乙胺(126μL,1mmol),反应在120℃下搅拌16h。然后冷却非均相混合物,通过中等烧结玻璃漏斗过滤,用乙酸乙酯洗涤并浓缩滤液。粗物质通过色谱法纯化(0-60%乙酸乙酯/己烷),得到2-(2-(甲硫基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯,为白色固体(166mg,82%产率)。

[0476] 

[0477] 步骤2:在100mL压力烧瓶中加入2-(2-(甲硫基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(334mg,1mmol)、苯基硼酸(244mg,2mmol)、CuTC(419mg,2.2mmol)和Pd$(PPh_3)_4$(116mg,10mol%)。在氩气氛下,加入无水的THF(15mL)。将反应密封并在55℃下搅拌18小时并通过LCMS监测。当反应完成时,将混合物冷却至环境温度,加入乙酸乙酯,并将混合物通过中等烧结玻璃漏斗过滤。滤液用盐水和饱和$NaHCO_3$洗涤。有机层用$MgSO_4$干燥,过滤,浓缩成粘稠油状物。通过色谱法(40%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物,得到2-(6-氧代-5-(苯乙基氨基)-2-苯基嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯,为无色固体(350mg78%产率)。

[0478] 

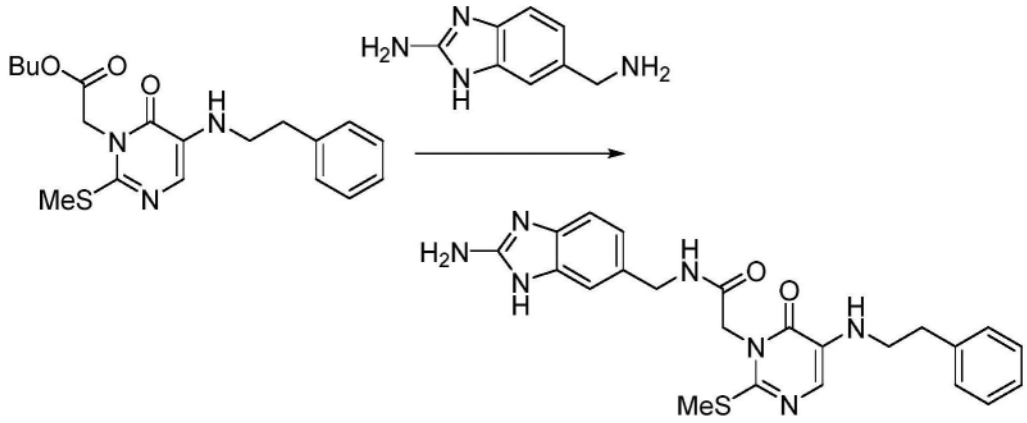
[0479] 步骤3:在装有磁力搅拌棒的100mL RBF中加入2-(6-氧代-5-(苯乙基氨基)-2-苯基嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(110mg,0.27mmol)、TFA(5mL)和DCM(10mL)。将该混合物在室温搅拌5小时并浓缩,得到2-(6-氧代-5-(苯乙基氨基)-2-苯基嘧啶-1(6H)-基)乙酸,为黄色泡沫(75mg,80%)。

[0480] 

[0481] 步骤4:将2-(6-氧代-5-(苯乙基氨基)-2-苯基嘧啶-1(6H)-基)乙酸(35mg,0.1mmol)、6-(氨基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-胺二盐酸盐(31mg,0.13mmol)、DIEA(67μL,0.39mmol)和DMF(1mL)的混合物在20mL反应瓶中混合。一次性加入HBTU(46mg,0.12mmol),反应在室温下搅拌直至完成。然后将混合物浓缩并通过制备型HPLC(H_2O/乙腈+TFA)纯化,得到标题化合物,为白色粉末(30mg,50%产率)。

[0482] 实施例4

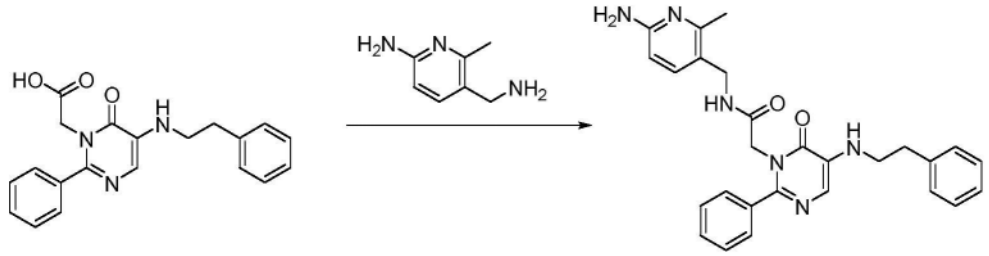
[0483] N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(2-(甲硫基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺(化合物5)的制备

[0484] 

[0485] 步骤1-2:标题化合物按照实施例3步骤3-4使用合适的原料制备为白色粉末,除了通过色谱法纯化(MeOH/DCM+NH_3)。产率=5mg,54%。

[0486] 实施例5

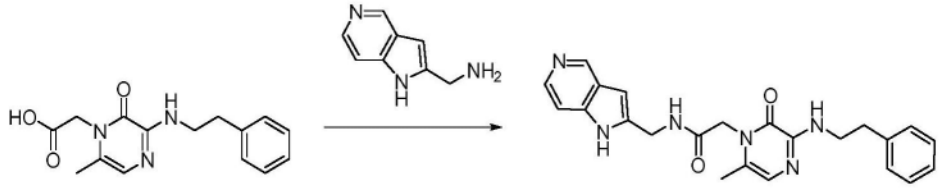
[0487] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-氧代-5-(苯乙基氨基)-2-苯基嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺(化合物6)的制备

[0488] 

[0489] 标题化合物按照实施例3步骤4使用合适的原料制备为白色蓬松粉末,除了通过色谱法纯化(MeOH/DCM+NH_3)。产率=8mg,40%。

[0490] 实施例6

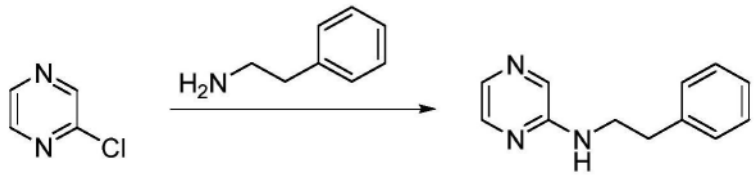
[0491] N-((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2-(6-甲基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物7)的制备

[0492] 

[0493] 标题化合物根据实施例3的步骤4使用合适的原料制备为白色粉末(32mg,64%产率),除了通过色谱法纯化(MeOH/DCM+NH_3)。

[0494] 实施例7

[0495] N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物8)的制备

[0496] 

[0497] 步骤1:将2-氯吡嗪(1.34mL,15mmol)和苯乙胺(1.89mL,15mmol)在NMP(5mL)中的

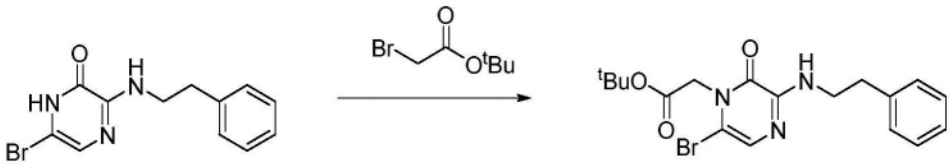
混合物在微波反应器中加热至150℃15min。将冷却的反应混合物倒入乙酸乙酯中，有机层用饱和$NaHCO_3$、盐水(x2)洗涤，经Na_2SO_4干燥，蒸发至干。

[0498] 

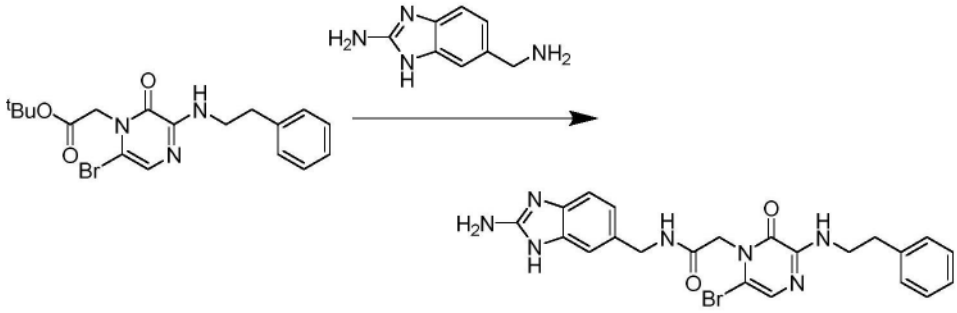
[0499] 步骤2：在0℃下向N-苯乙基吡嗪-2-胺(3g,15mmol)在DMSO(30mL)/H_2O(0.75mL)中的搅拌的溶液中分批NBS(6.66g,37.5mmol)。然后使反应混合物缓慢升温至室温并搅拌18小时。然后将反应混合物倒入冰冷的H_2O中并用乙酸乙酯(×3)萃取。合并的有机物用饱和$NaHCO_3$、盐水(x2)洗涤，并干燥以提供3,5-二溴-N-苯乙基吡嗪-2-胺，为棕色油状物(5.16g,97％产率,2步)。

[0500] 

[0501] 步骤3：将KOH(2.25g,40mmol)分批加入到3,5-二溴-N-苯乙基吡嗪-2-胺(2.83g,8mmol)在二噁烷(4mL)/H_2O(40mL)中的悬浮液中，然后将混合物回流18小时。加入额外的2当量KOH，混合物再回流6小时。然后将反应冷却并通过Celite®过滤。滤液用3N HCl酸化，形成白色沉淀，过滤收集，得到6-溴-3-(苯乙基氨基)吡嗪-2(1H)-酮(2.25g,96％产率)。

[0502] 

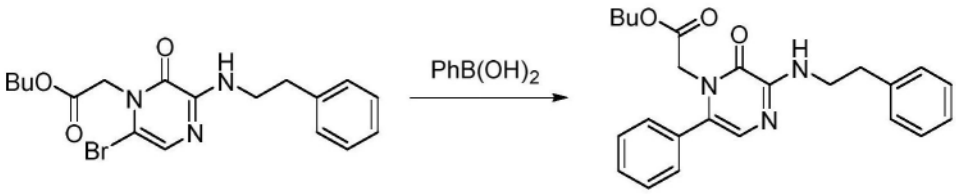
[0503] 步骤4：向氢化钙(505mg,12mmol)在THF(8mL)中的悬浮液中分批加入6-溴-3-(苯乙基氨基)吡嗪-2(1H)-酮(1.465g,5mmol)。将反应混合物回流30分钟，然后冷却至室温。将在THF(4mL)中的溴乙酸叔丁酯(886μL,6mmol)逐滴添加到搅拌反应中，然后将混合物回流18h。添加另0.5当量溴乙酸叔丁酯(369μL,2.5mmol)/THF(2mL)，并将反应再回流4小时。冷却后，将混合物倒入冰冷的H_2O中，并用乙酸乙酯(×3)萃取。合并的有机物用饱和NH_4Cl、盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥并蒸发至干。粗物质通过色谱法(20％乙酸乙酯/己烷)纯化，得到2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯，为白色固体(904mg,44％产率)。

[0504] 

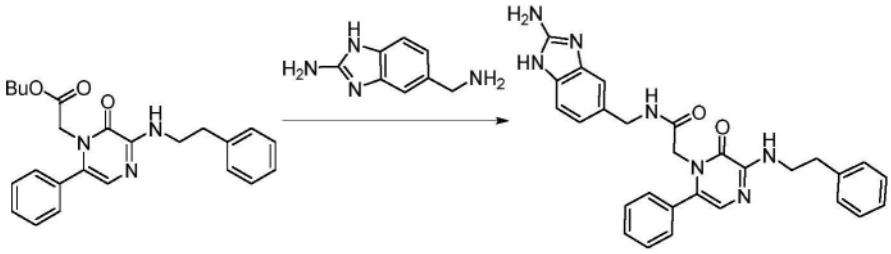
[0505] 步骤5-6：标题化合物根据实施例3的步骤3-4使用合适的原料制备为白色粉末(19mg,52％产率)，除了通过色谱法纯化(胺柱,15-20％MeOH/DCM)。

[0506] 实施例8

[0507] N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物9)的制备

[0508] 

[0509] 步骤1:在20mL压力瓶中加入2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(163mg,0.4mmol)、苯基硼酸(73mg,0.6mmol)、$Pd(PPh_3)_4$(46mg,0.04mmol)和Cs_2CO_3(261mg,0.8mmol)。将瓶用氩气吹扫,然后加入THF(2mL)和H_2O(200μL),将反应混合物密封并在65℃下搅拌12h。通过LCMS表明完成后,混合物用乙酸乙酯稀释,用饱和$NaHCO_3$、盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并蒸发至干。粗物质通过色谱法(35%乙酸乙酯/己烷)纯化,得到2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯,为黄色油状物(116mg,72%产率)。

[0510] 

[0511] 步骤2-3:标题化合物按照实施例3步骤3-4使用合适的原料制备为白色粉末,除了通过色谱法纯化(胺柱,0-20%MeOH/DCM)。产率=20mg,40%。

[0512] 使用合适的硼酸和胺原料根据前述程序制备以下化合物:

[0513]

化合物名称	化合物编号
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	10
N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(6-(3-氰基苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	14

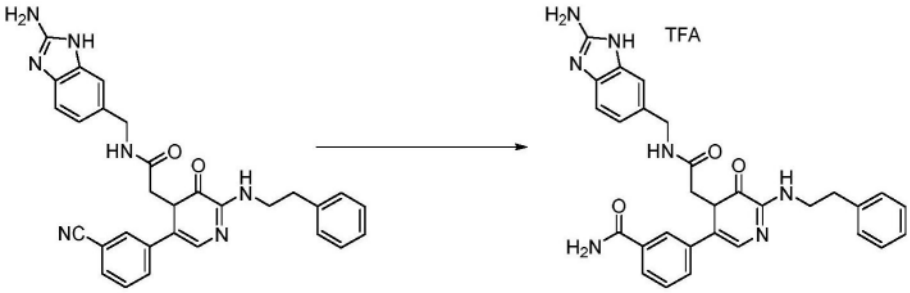
[0514] 根据前述程序,使用合适的硼酸和胺原料并通过制备型HPLC(乙腈/H_2O+TFA)纯化来制备以下化合物:

[0515]

化合物名称	化合物编号
3-(1-(2-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)-1,6-二氢吡嗪-2-基)苯甲酸甲酯	11
N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	12
N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(6-(4-氯苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	13

[0516] 实施例9

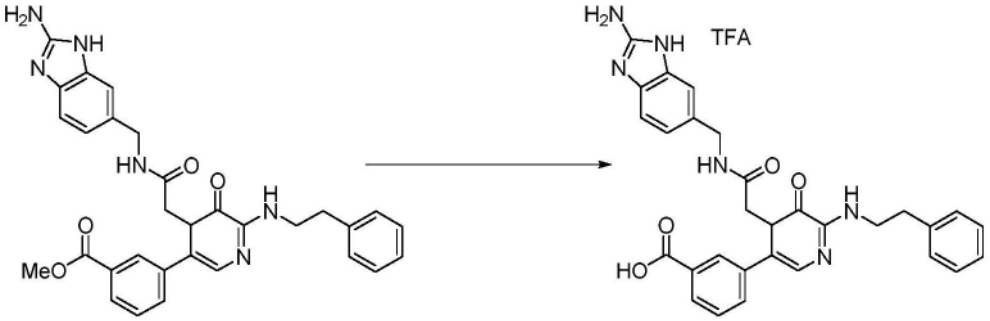
[0517] 3-(4-(2-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氧代-6-(苯乙基氨基)-4,5-二氢吡啶-3-基)苯甲酰胺,三氟乙酸盐(化合物15)的制备

[0518] 

[0519] 向过氧化氢脲(38mg,0.4mmol)在H_2O(0.25mL)中的搅拌的溶液中加入NaOH(9.5mg,0.24mmol)。将所得混合物在冰浴中冷却,然后加入N-((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)-2-(5-(3-氰基苯基)-3-氧代-2-(苯乙基氨基)-3,4-二氢吡啶-4-基)乙酰胺(35mg,0.07mmol)在EtOH(1mL)中的溶液。将反应混合物在室温剧烈搅拌2小时。混合物用乙酸乙酯稀释并用H_2O、饱和$NaHCO_3$和盐水洗涤,然后经$MgSO_4$干燥并真空浓缩。然后通过制备型HPLC(乙腈/H_2O+TFA)纯化残余物,得到标题化合物,为白色粉末(7.5mg,17%产率)。

[0520] 实施例10

[0521] 3-(4-(2-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氧代-6-(苯乙基氨基)-4,5-二氢吡啶-3-基)苯甲酸,三氟乙酸盐(化合物16)的制备

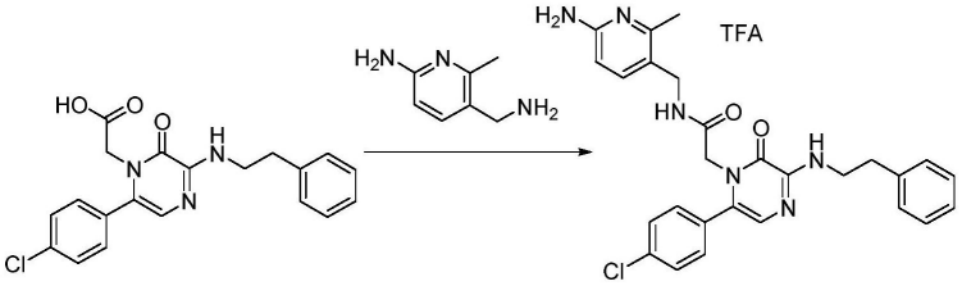
[0522] 

[0523] 向3-(4-(2-(((2-氨基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氧

代-6-(苯乙基氨基)-4,5-二氢吡啶-3-基)苯甲酸甲酯(14mg,0.02mmol)在THF(1mL)和H_2O(1mL)中的搅拌的溶液中加入氢氧化锂(5mg,0.2mmol),得到的混合物在室温搅拌过夜。然后将反应用三氟乙酸酸化并通过制备型HPLC(乙腈/H_2O+TFA)纯化,得到标题化合物,为白色粉末(2mg,13%产率)。

[0524] 实施例11

[0525] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(4-氯苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺,三氟乙酸盐(化合物17)的制备

[0526] 

[0527] 向2-(6-(4-氯苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(9mg,0.02mmol)在DMF(0.5mL)中的搅拌溶液中加入EDC·HCl(5mg,0.025mmol)、HOBt(4mg,0.03mmol)和DIEA(12μL,0.07mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后加入5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(4mg,0.03mmol)并在室温搅拌16小时。将反应混合物用H_2O稀释并用乙酸乙酯(×3)萃取。有机层用$MgSO_4$干燥并浓缩。然后通过制备型HPLC(乙腈/H_2O+TFA)纯化残余物,得到标题化合物,为黄色粉末(2.5mg,18%产率)。

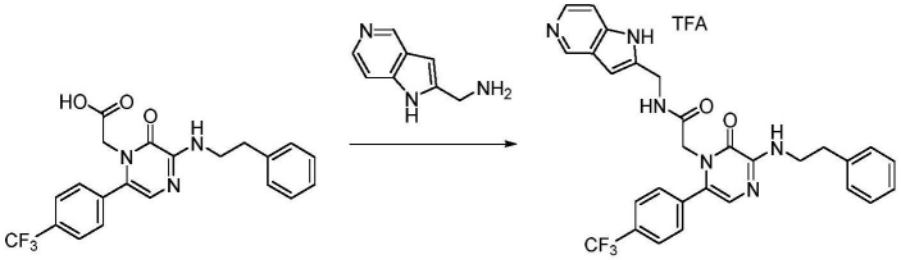
[0528] 下列化合物是根据前述程序使用合适的硼酸或三氟硼酸盐和胺原料制备的:

[0529]

化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	20
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(吡啶-3-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	18
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-苄基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	19

[0530] 实施例12

[0531] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺,三氟乙酸盐(化合物21)的制备

[0532] 

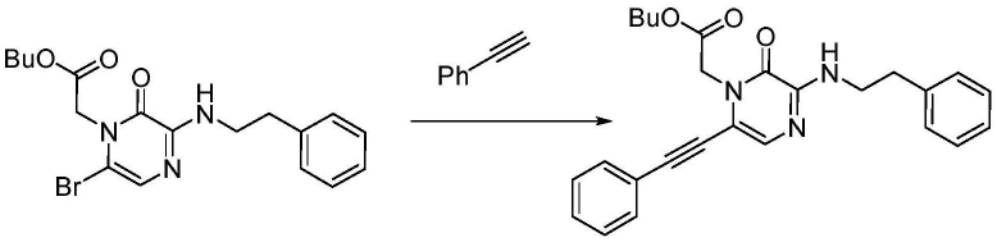
[0533] 向2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(4.2mg,0.01mmol)在DMF(0.2mL)中的溶液中加入HATU(4.2mg,0.011mmol)和DIEA(5μL,0.03mmol)。10分钟后,加入(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(2mg,0.012mmol)并将反应在室温搅拌直至完成。然后将反应混合物浓缩,残余物通过制备型HPLC(乙腈/H_2O+TFA)纯化,得到标题化合物,为白色粉末(2mg,30%产率)。使用合适的硼酸和胺原料根据前述程序制备以下化合物,并使用色谱法(C_{18},乙腈/H_2O)进行纯化。

[0534]

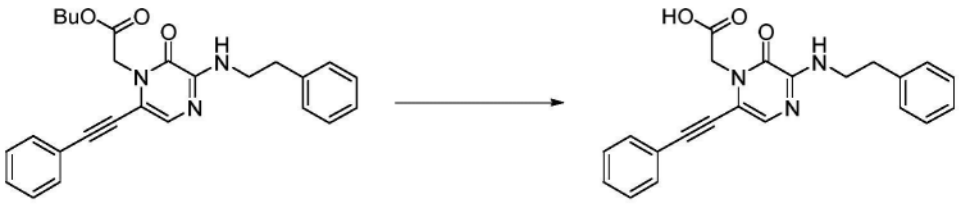
化合物名称	化合物编号
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(1H-吡咯-2-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	22
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(嘧啶-5-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	23
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(异喹啉-5-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	24
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	25

[0535] 实施例13

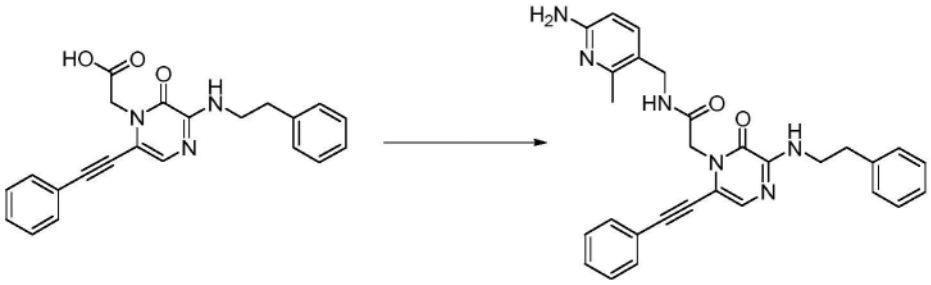
[0536] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(苯基乙炔基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物26)的制备

[0537] 

[0538] 步骤1:在20mL压力瓶中加入2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(28mg,0.07mmol)、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(2.8mg,0.004mmol)和碘化铜(1.3mg,0.007mmol)。用氩气吹扫反应容器,然后加入DMF(1mL)、DIEA(24μL,0.14mmol)和苯乙炔(12μL,0.11mmol),并在80℃下搅拌16h。然后将反应混合物浓缩并通过色谱法(20%乙酸乙酯/己烷)纯化残余物以提供2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(苯基乙炔基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(19mg,62%产率)。

[0539] 

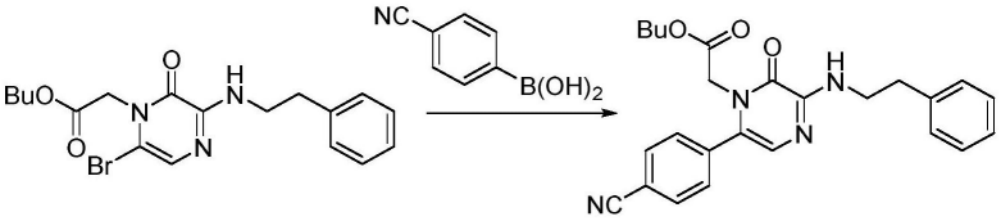
[0540] 步骤2:2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(苯基乙炔基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸根据实施例3的步骤3使用适当的原料制备为白色固体。

[0541] 

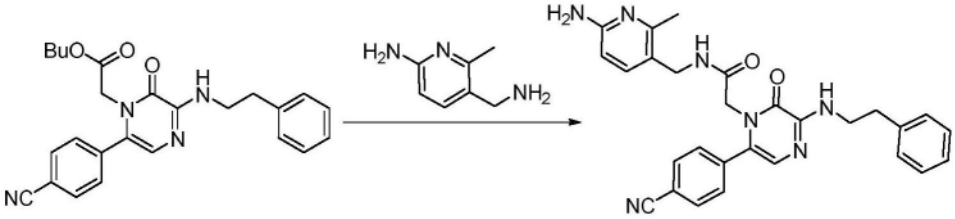
[0542] 步骤3:在20mL反应瓶中加入2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(苯基乙炔基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(16mg,0.043mmol)、HOBt(6.4mg,0.047mmol)、DCM(0.5mL)和DMF(0.5mL)。一次性加入DCC(31mg,0.052mmol),然后在10分钟后加入5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(6.5mg,0.047mmol)和NMM(14μL,0.13mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌直至完成,用DCM通过Celite®(即硅藻土)过滤并浓缩。所得残余物通过色谱法(胺柱,0-20%MeOH/DCM)纯化,得到标题化合物,为黄色粉末(13.6mg,64%产率)。

[0543] 实施例14

[0544] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(4-氰基苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物27)的制备

[0545] 

[0546] 步骤1:在20mL压力瓶中加入2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(41mg,0.1mmol)、4-氰基苯基硼酸(22mg,0.15mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$(7.3mg,0.01mmol)和Cs_2CO_3(65mg,0.2mmol)。将瓶用氩气吹扫,然后加入THF(1mL)和H_2O(100μL),并将反应混合物在55℃下搅拌12h。通过LCMS表明完成后,将混合物蒸发至干。粗物质通过色谱法(乙酸乙酯/己烷)纯化,得到2-(6-(4-氰基苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯,为黄色油状物(40mg,96%产率)。

[0547] 

[0548] 步骤2-3:标题化合物按照实施例13步骤2-3使用合适的原料制备为白色粉末,除

了通过反相色谱法(C18,乙腈/H_2O)纯化。产率＝13mg,28％。

[0549] 根据前述程序使用合适的硼酸原料并使用色谱法(MeOH/DCM)纯化,制备以下化合物:

[0550]

化合物名称	化合物编号
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(2-氯苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	29

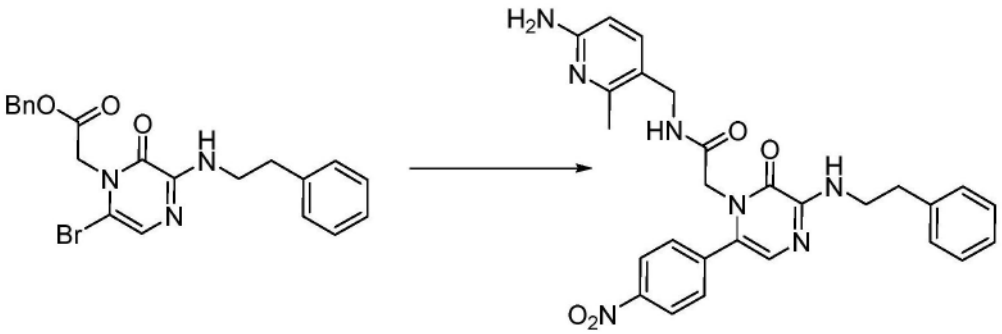
[0551] 根据前述程序使用合适的硼酸原料制备以下化合物,使用色谱法(MeOH/DCM+NH_3)纯化,用盐酸水溶液处理纯化的产物,并冷冻干燥,得到盐酸盐,为白色粉末:

[0552]

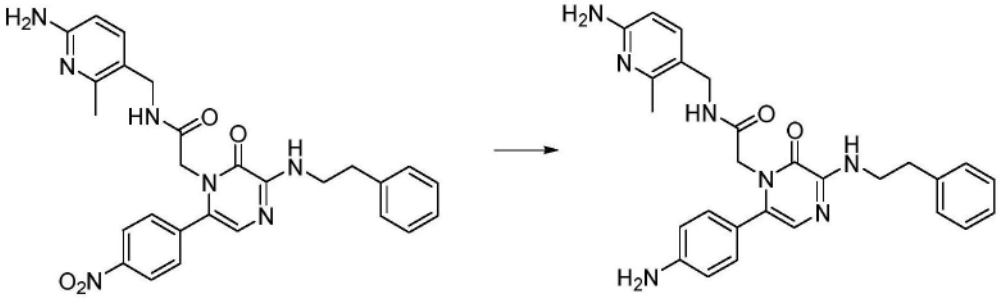
化合物名称	化合物编号
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(2-甲氧基苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 盐酸盐	28
3-(1-(2-(((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)-1,6-二氢吡嗪-2-基)苯甲酰胺 盐酸盐	30

[0553] 实施例15

[0554] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(4-氨基苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物31)的制备

[0555] 

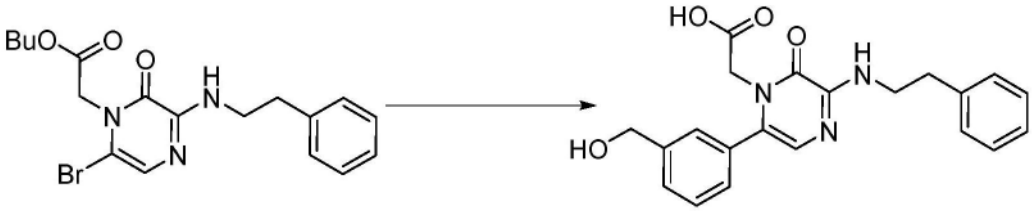
[0556] 步骤1-3:N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(4-硝基苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺根据实施例14使用合适的原料制备,但不经纯化直接用于下一步骤。

[0557] 

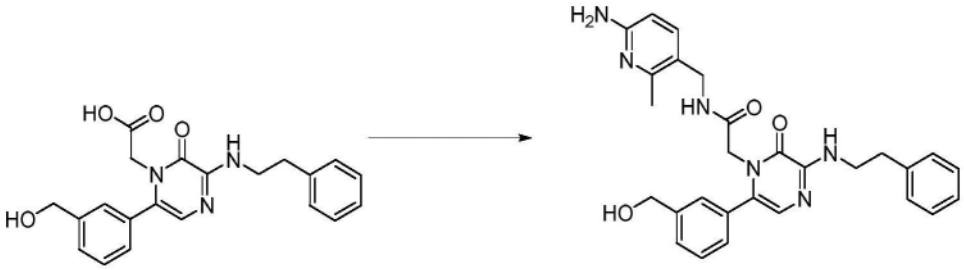
[0558] 步骤4:在25mL圆底烧瓶中加入N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(4-硝基苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(51mg,0.1mmol)、磁力搅拌棒和MeOH。将烧瓶抽空并用氩气(×3)回填,然后加入催化量的10%的Pd/C。然后将反应烧瓶抽空并用来自气球的H_2(×3)回填,并在室温下搅拌1小时。然后通过注射过滤器(0.2μm)过滤反应并浓缩。然后通过色谱法(10%MeOH/DCM+NH_3)纯化残余物,得到标题化合物,为白色粉末(7.7mg,17%产率,3步)。

[0559] 实施例16

[0560] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(3-(羟基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物32)的制备

[0561] 

[0562] 步骤1-2:2-(6-(3-(羟基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸根据实施例14的步骤1-2使用适当的原料制备为白色固体。

[0563] 

[0564] 步骤3:在20mL反应瓶中加入2-(6-(3-(羟基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(35mg,0.083mmol)、5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(16mg,0.12mmol)、DCM(1mL)和DMF(0.5mL)。5分钟后,还加入HATU(42mg,0.11mmol)和NMM(33μL,0.3mmol),并将反应在室温搅拌1小时。然后将反应混合物蒸发至干并通过色谱法(胺柱,0-15%MeOH/DCM)纯化残余物,得到标题化合物,为白色粉末(31mg,67%产率)。

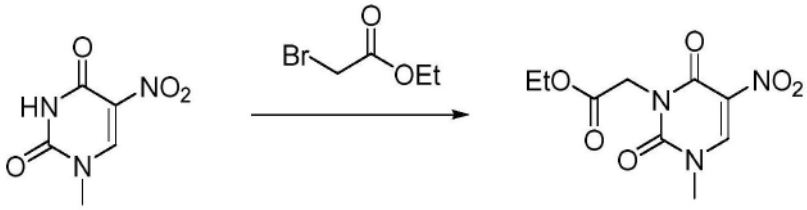
[0565] 使用合适的硼酸原料根据前述程序制备以下化合物:

[0566]

化合物名称	化合物编号
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(4-(羟基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	33

[0567] 实施例17

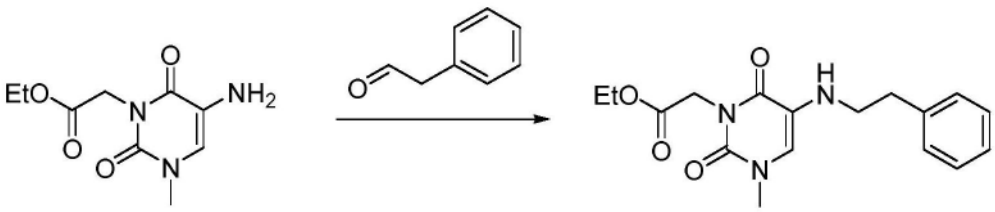
[0568] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-(苯乙基氨基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺(化合物34)的制备

[0569] 

[0570] 步骤1:在250mL RBF中加入磁力搅拌棒、1-甲基-5-硝基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(例如PCT公开号WO 97/46207中制备的)(1g,5.8mmol)、K_2CO_3(0.883g,6.4mmol)和DMF(12mL)。在室温下10分钟后,加入溴乙酸乙酯(713μL,6.4mmol)并将反应混合物在40℃搅拌5小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用H_2O和盐水洗涤,用$MgSO_4$干燥并浓缩。通过色谱法(15%乙酸乙酯/DCM)纯化残余物,得到2-(3-甲基-5-硝基-2,6-二氧代-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸乙酯,为黄色固体(976mg,65%)。

[0571] 

[0572] 步骤2:在100mL RBF中,将2-(3-甲基-5-硝基-2,6-二氧代-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸乙酯(514mg,2mmol)溶于乙醇(5mL)和乙酸乙酯(5mL)的混合物中。将烧瓶抽空并用氩气(×3)回填,然后加入催化量的10%的Pd/C。然后将反应烧瓶抽空并用来自气球的H_2(×3)回填,并在室温下搅拌1小时。然后通过注射过滤器(0.2μm)过滤反应并浓缩。通过色谱法(3%甲醇/DCM+NH_3)纯化残余物,得到2-(5-氨基-3-甲基-2,6-二氧代-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸乙酯,为片状固体(260mg,57%产率)。

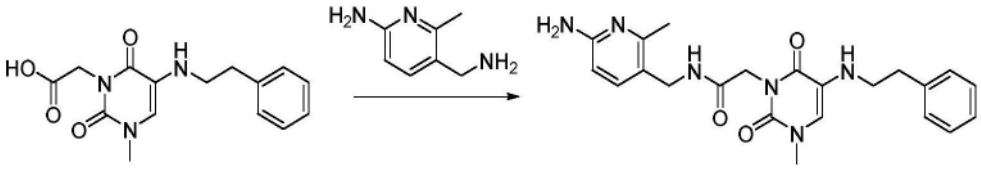
[0573] 

[0574] 步骤3:在100mL RBF中加入2-(5-氨基-3-甲基-2,6-二氧代-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸乙酯(114mg,0.5mmol)和1,2-DCE(5mL)。然后将苯乙醛(61μL,0.55mmol)和乙酸(29μL,0.5mmol)添加到反应中,并在室温下搅拌10分钟。一次性加入$NaBH(OAc)_3$(127mg,0.6mmol),并将反应混合物在室温搅拌4小时。然后将反应冷却至0℃并用1N NaOH猝灭,然后用DCM×2萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥并通过色谱法(40%乙酸乙酯/DCM)纯化,得到2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-(苯乙基氨基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸乙酯,为白色固体(58mg,37%产率)。

[0575] 

[0576] 步骤4:向2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-(苯乙基氨基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸乙酯(58mg,0.2mmol)在MeOH(1mL)中的搅拌溶液中加入1N NaOH(1mL)并将所得混合物在室温搅拌3小时。然后在真空中除去MeOH,将水层用乙酸乙酯(×2)洗涤。然后将水层用1N

HCl酸化并用乙酸乙酯(×3)萃取。合并的有机物用Na_sSO_4干燥并浓缩,得到2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-(苯乙基氨基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸,为白色固体(26mg,48%产率)。

[0577] 

[0578] 步骤5:标题化合物根据实施例3的步骤4使用合适的原料制备为白色粉末(30mg,79%产率),除了通过色谱法纯化(15%MeOH/DCM)。

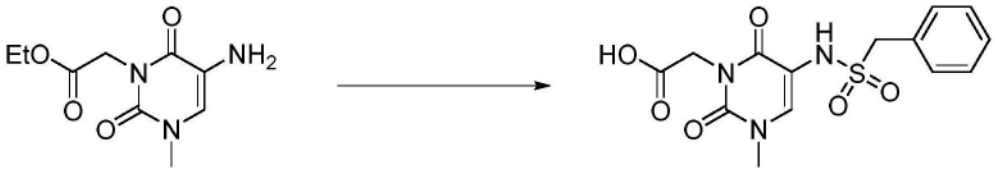
[0579] 根据前述程序,使用合适的胺原料并通过制备型HPLC(45-75%乙腈/H_2O+TFA)纯化,制备以下化合物:

[0580]

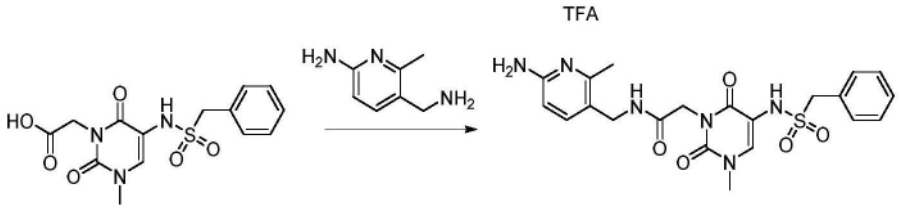
化合物名称	化合物编号
N-(5-氯-2-羟基-3-甲基苄基)-2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-(苯乙基氨基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	35

[0581] 实施例18

[0582] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺,三氟乙酸盐(化合物36)的制备

[0583] 

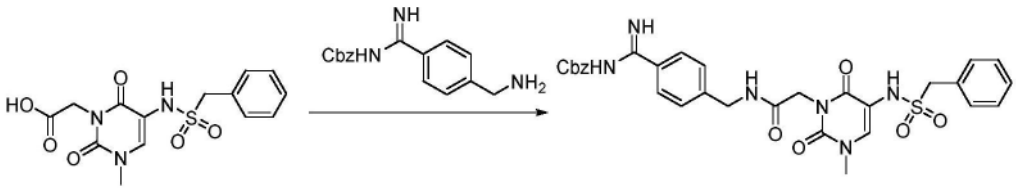
[0584] 步骤1-2:2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酸根据PCT公开号WO97/46207中描述的程序制备为白色固体(82mg,89%产率)。

[0585] 

[0586] 步骤3:标题化合物根据实施例1的步骤4,使用合适的原料制备为白色粉末。

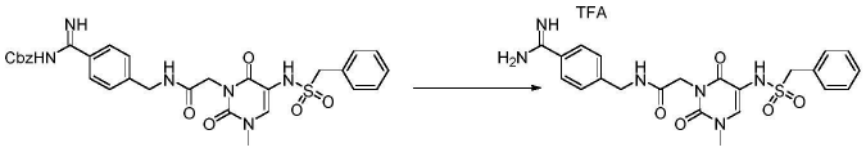
[0587] 实施例19

[0588] N-(4-脒基苄基)-2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺,三氟乙酸盐(化合物37)的制备

[0589] 

[0590] 步骤1:(亚氨基(4-((2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)-3,6-二

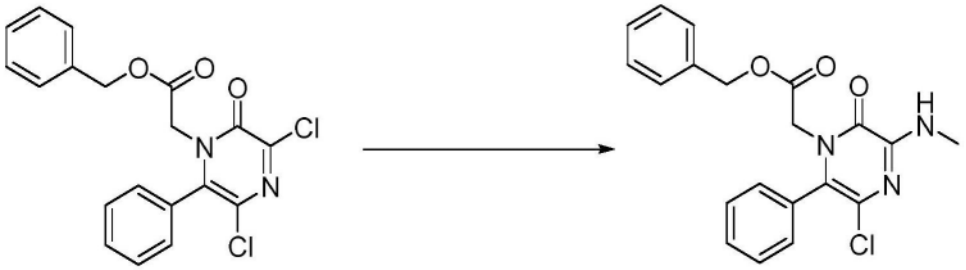
氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰氨基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯根据实施例11使用适当的原料制备。

[0591] 

[0592] 步骤2:将(亚氨基(4-((2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-((苯基甲基)磺酰胺基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰氨基)甲基)苯基)甲基)氨基甲酸苄酯溶解在MeOH(2mL)中并用Ar吹扫。将催化量的10%Pd/C添加到反应混合物中,将烧瓶抽空并并用H_2×3回填,然后在室温下搅拌3小时。然后将反应混合物通过注射过滤器(0.2μm)过滤并浓缩,然后通过制备型HPLC纯化残余物,得到标题化合物,为白色固体(2mg,34%产率)。

[0593] 实施例20

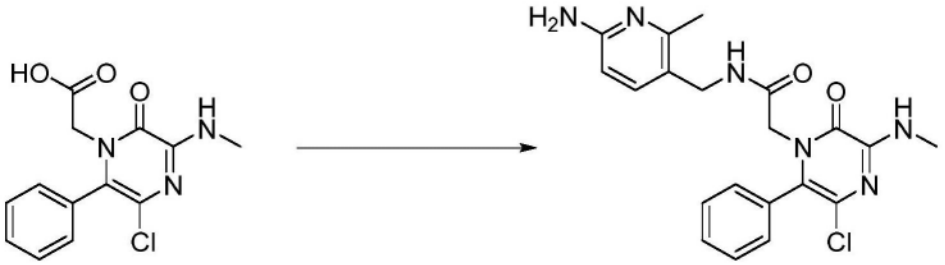
[0594] 1-(4-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)-2-氧代丁基)-5-氯-3-(甲基氨基)-6-苯基吡嗪-2(1H)-酮(化合物38)的制备

[0595] 

[0596] 步骤1:2-(3,5-二氯-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(300mg,0.77mmol;根据Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,13(14),2319-2325;2003制备)在甲基胺(2M/THF,5mL)中的溶液在室温下搅拌1小时。蒸发至干后,加入H_2O(5mL)和乙酸乙酯(20mL)并搅拌10分钟。有机层用Na_2SO_4干燥并蒸发,得到黄色固体产物(294mg,99%产率)。

[0597] 

[0598] 步骤2:将2-(5-氯-3-(甲基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(294mg,0.77mmol)在含有氢氧化锂(92mg,3.85mmol)的MeOH/THF/H_2O(2:1:1,6mL)中的溶液在室温搅拌过夜。蒸发至干后,加入H_2O(5ml)并涡旋,加入10%$KHSO_4$水溶液将pH值调节至~3。溶液用CH_2Cl_2(2×10ml)萃取,经Na_2SO_4干燥并蒸发,得到黄色固体产物(214mg,95%产率)。

[0599] 

[0600] 步骤3:向2-(5-氯-3-(甲基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(200mg,0.68mmol)在CH_2Cl_2中的溶液在搅拌下加入NHS(86mg,0.75mmol)直至溶解。添加DCC(155mg,0.75mmol)并在室温搅拌30分钟。将溶液过滤以除去DCU并向滤液中加入5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(0.82mmol)并在室温搅拌过夜。蒸发至干,然后经色谱法(3%MeOH-NH_3/CH_2Cl_2)得到黄色固体产物(147mg,51%产率)。

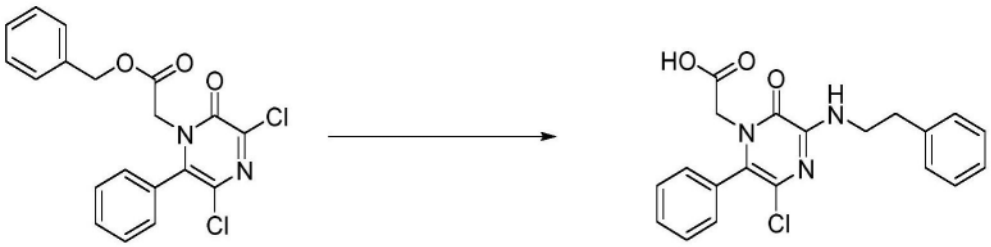
[0601] 下列化合物是根据前述程序使用合适的原料制备的:

[0602]

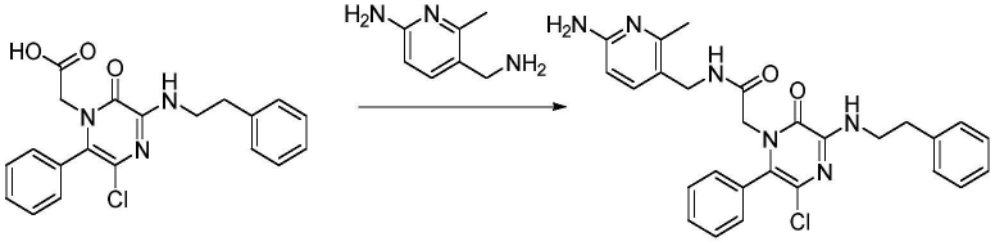
化合物名称	化合物编号
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(5-氯-3-(二甲基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	39
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(5-氯-2-氧代-6-苯基-3-(吡咯烷-1-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	40

[0603] 实施例21

[0604] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(5-氯-2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物41)的制备

[0605] 

[0606] 步骤1-2:2-(5-氯-2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸根据实施例20的步骤1-2制备为白色固体(19mg,quant.)。

[0607] 

[0608] 步骤3:标题化合物根据实施例12制备为白色蓬松粉末(32.3mg,64%产率),除了通过色谱(甲醇/DCM)纯化。

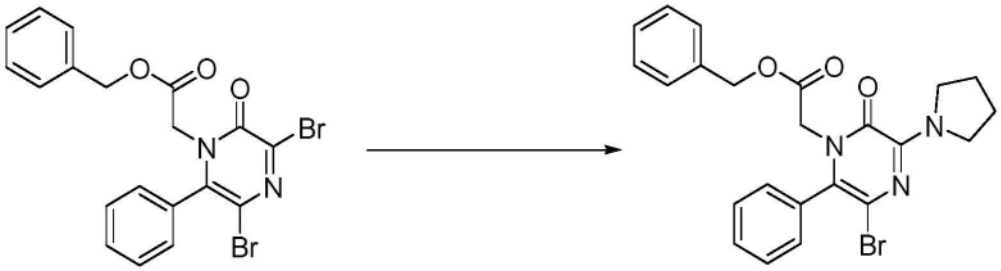
[0609] 根据前述程序使用色谱纯化(胺柱,甲醇/DCM)制备以下化合物:

[0610]

化合物名称	化合物编号
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(5-氯-2-氧代-6-苯基-3-((2-苯基氧杂环丁烷-3-基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	42

[0611] 实施例22

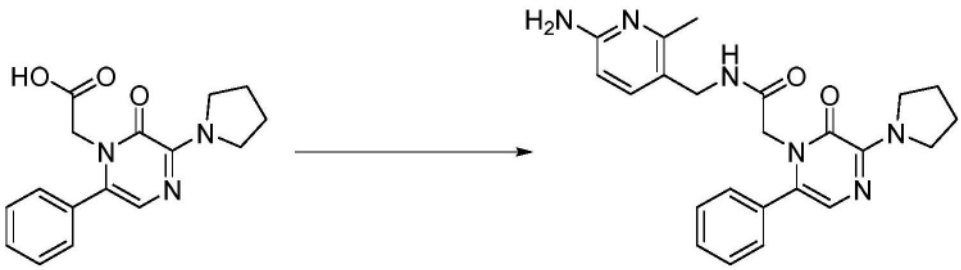
[0612] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(吡咯烷-1-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物43)的制备

[0613] 

[0614] 步骤1:向2-(3,5-二溴-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(300mg,0.63mmol;根据2003年4月10日的PCT国际申请2003029224制备)在THF(5ml)中的溶液中加入吡咯烷(134mg,1.9mmol)并在室温下搅拌过夜。蒸发至干后,加入H_2O(5mL)和乙酸乙酯(20mL)并搅拌10分钟。有机层用Na_2SO_4干燥并蒸发,得到黄色固体产物(290mg,99%产率)。

[0615] 

[0616] 步骤2:将2-(5-溴-2-氧代-6-苯基-3-(吡咯烷-1-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(290mg,0.62mmol)在乙醇(10mL)中的溶液用氩气流脱气约2-3分钟。添加10%Pd/C(200mg)并将混合物在80psi下氢化48小时。过滤除去催化剂并蒸发至干,得到179mg(96%)黄色固体,其没有进一步纯化即用于下一步骤。

[0617] 

[0618] 步骤3:向2-(2-氧代-6-苯基-3-(吡咯烷-1-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(170mg,0.57mmol)在CH_2Cl_2中的溶液在搅拌下加入NHS(73mg,0.63mmol)直到溶解。添加DCC(133mg,0.63mmol)并在室温搅拌30分钟。将溶液过滤以除去DCU并向滤液中加入5-(氨基甲基)-6-

甲基吡啶-2-胺(1.2当量,0.68mmol)并在室温搅拌过夜。蒸发至干,然后经色谱法(3%MeOH-NH_3/CH_2Cl_2)得到黄色固体产物(81mg,34%产率)。

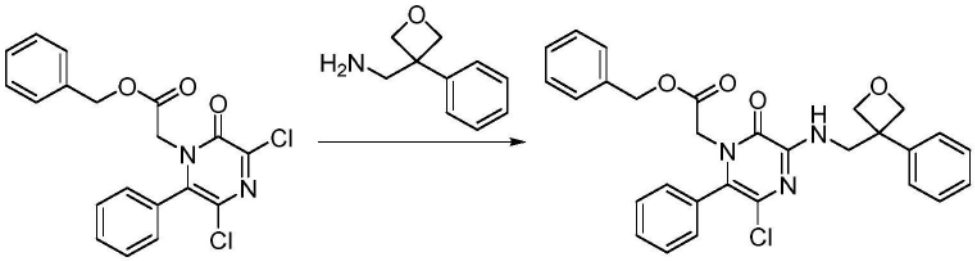
[0619] 下列化合物是根据前述程序使用合适的原料制备的:

[0620]

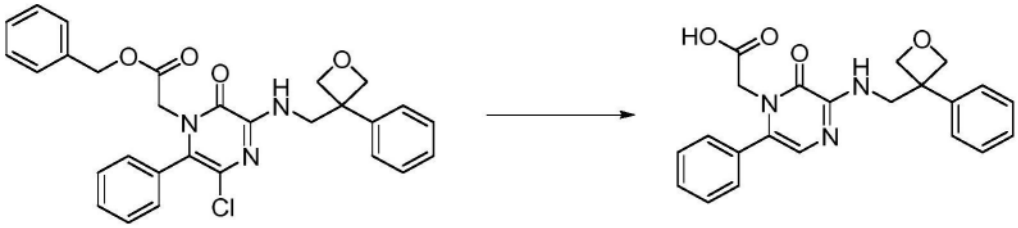
化合物名称	化合物编号
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(3-吗啉代-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	44
N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(3-(甲基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	45

[0621] 实施例23

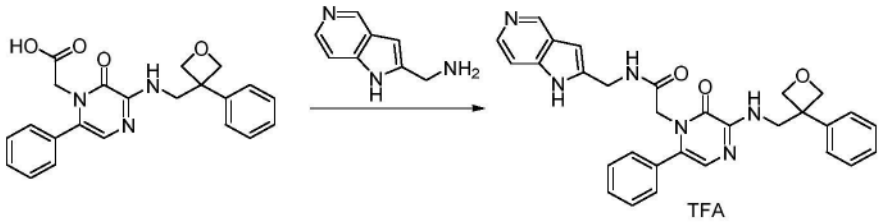
[0622] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(((3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物47)的制备

[0623] 

[0624] 步骤1:向2-(3,5-二氯-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(200mg,0.54mmol,根据Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,13(14),2319-2325;2003中描述的程序制备)在MeCN(5mL,0.1M)中的溶液中加入(3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲胺(137mg,0.77mmol)和DIEA(0.27mL,1.54mmol)。在70℃搅拌18小时后,将反应混合物冷却,用水洗涤,并用EtOAc萃取。有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。通过色谱法(0-100%EtOAc-己烷)纯化残余物,得到2-(5-氯-2-氧代-6-苯基-3-(((3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(265mg,95%产率)。

[0625] 

[0626] 步骤2:将2-(5-氯-2-氧代-6-苯基-3-(((3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(200mg,0.39mmol)在EtOAc(3mL)和MeOH(3mL)中的溶液用氩气流脱气1分钟。添加10%Pd/C(40mg),抽真空1分钟,并添加H_2气球。向上述混合物中加入Et_3N(0.1mL,0.78mmol)并将反应在室温搅拌16小时。过滤除去催化剂,蒸发溶液,得到2-(2-氧代-6-苯基-3-(((3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(152mg,99%产率)。

[0627] 

[0628] 第3步:向2-(2-氧代-6-苯基-3-(((3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(95mg,0.24mmol)在DMF(4mL,0.06M)中的溶液在搅拌下加入(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(43mg,0.29mmol)直至溶解。添加HATU(92mg,0.24mmol)和DIEA(0.15mL,0.88mmol)并将反应混合物在室温搅拌16小时。浓缩反应混合物并使用反相HPLC纯化残余物,得到N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(((3-苯基氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(61mg,48%产率)。

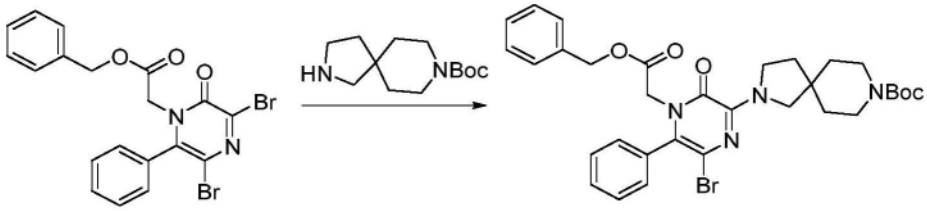
[0629] 下列化合物是根据前述程序使用合适的胺原料并通过反相HPLC纯化制备的:

[0630]

化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((2-甲氧基乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	120
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-甲氧基丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	121
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-甲氧基丁基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	124

[0631] 实施例24

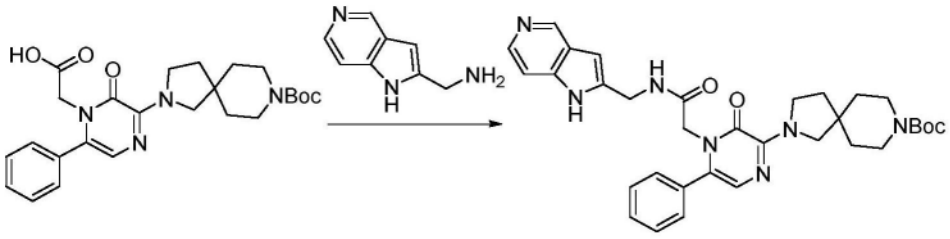
[0632] 2-(4-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(化合物53)的制备

[0633] 

[0634] 步骤1:2-(4-(2-(苄基氧基)-2-氧代乙基)-6-溴-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(258mg,97%产率)由2-(3,5-二溴-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(200mg,0.42mmol,根据2003年4月10日的PCT国际申请2003029224中描述的程序制备)根据实施例23,步骤1合成。

[0635] 

[0636] 步骤2:2-(3-(8-(叔丁氧基羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(177mg,90%产率)由2-(4-(2-(苄基氧基)-2-氧代乙基)-6-溴-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(258mg,0.4mmol)根据实施例23,步骤2合成。

[0637] 

[0638] 步骤3:2-(4-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(34mg,30%产率)由2-(3-(8-(叔丁氧基羰基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(94mg,0.2mmol)合成,不同之处在于粗物质通过色谱法纯化(0-100%EtOAc-己烷)。

[0639] 下列化合物是根据前述程序使用合适的胺原料并通过反相HPLC纯化制备的:

[0640]

化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-((3-苯基丙基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	48
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((1-羟基-3-苯基丙-2-基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	49
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(((3-苯基四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	50
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-((3-苯基氧杂环丁烷-3-基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	51
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(((1-苯基环丙基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	52
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	128
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((3-(4-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	55
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(((1-苯基环丁基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	56
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	57
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(4-氟苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	59

[0641]

N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(((1-(4-(三氟甲基)苯基)环丙基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	60
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(4-甲氧基苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	61
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((3-(2-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	62
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(((1-(对甲苯基)环丙基)甲基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	63
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(3-氟苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	64
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-((1-苯基环丙基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	66
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(3-甲氧基苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	68
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3,4-二氟苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	70
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(3-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	71
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-氯苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	73
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(3,4-二氟苯基)环丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	74
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-氯苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	75

[0642]

(4-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)-L-酪氨酸甲酯 三氟乙酸盐	163

[0643] 根据前述程序,使用合适的胺原料并通过色谱法纯化(胺柱,MeOH-CH_2Cl_2)制备以下化合物:

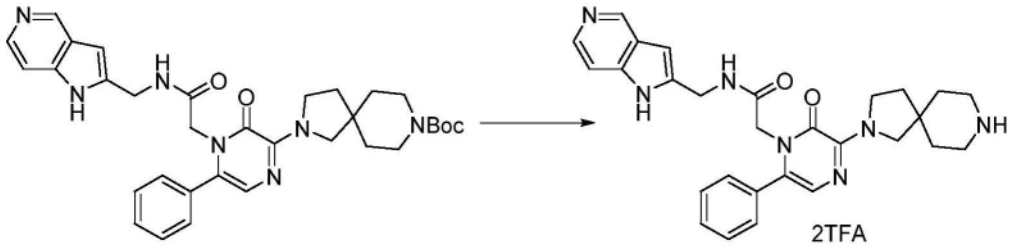
[0644]

化合物名称	化合物编号
(4-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)甘氨酸乙酯	117

[0645] 实施例25

[0646] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺二-三氟乙酸盐(化合物54)的制备

[0647]

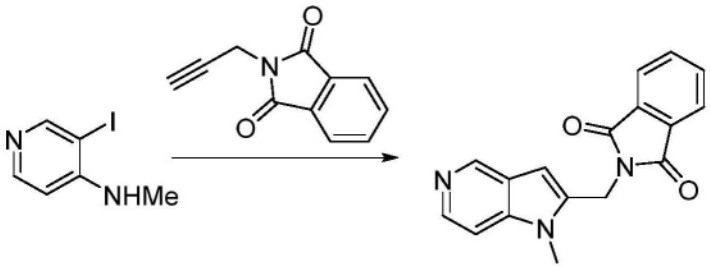


[0648] 向2-(4-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸叔丁酯(34mg,0.06mmol,根据实施例24,步骤1-3制备)在CH_2Cl_2(1.0mL,0.06M)中的0℃溶液中添加20%TFA/CH_2Cl_2(1.0mL)。在室温搅拌2小时后,浓缩反应混合物。粗物质使用反相HPLC纯化,得到N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(2,8-二氮杂螺[4.5]癸-2-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺二-三氟乙酸盐(31mg,74%产率)。

[0649] 实施例26

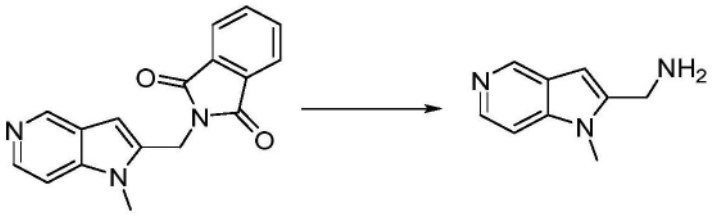
[0650] N-((1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物46)的制备

[0651]

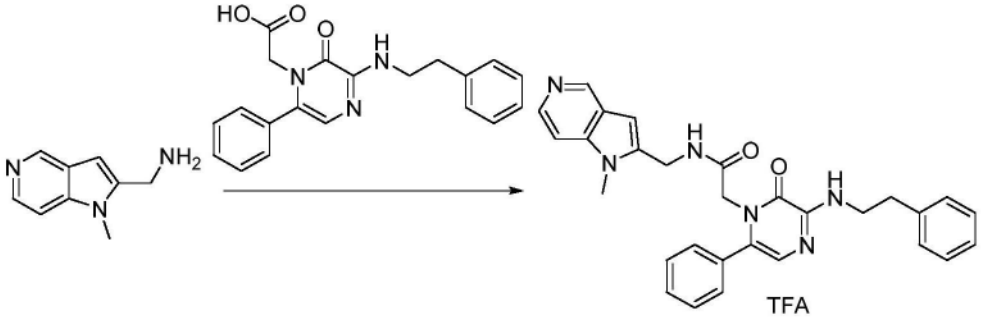


[0652] 步骤1:向3-碘-N-甲基吡啶-4-胺(632mg,2.7mmol)和2-(丙-2-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(500mg,2.7mmol)在DMF(10mL,0.3mmol)中的溶液中加入Pd$(PPh_3)_2Cl_2$(95mg,0.14mmol)、CuI(15mg,0.08mmol)和Et_3N(1.5mL,10.8mmol)。在100℃搅拌1.5小时后,将反应混合物冷却至50℃,加入DBU(0.8mL,5.4mmol)。在50℃搅拌30分钟后,将反应混合物冷却

至室温，用EtOAc稀释，并用饱和NH_4Cl水溶液、水和盐水洗涤。有机层用无水$NaSO_4$干燥，过滤并浓缩。粗物质通过色谱法(0-20％MeOH-CH_2Cl_2)纯化，得到2-((1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(62mg,8％产率)。

[0653] 

[0654] 步骤2：将2-((1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(62mg,0.21mmol)溶于水合肼(80％溶液,0.06mL)。在室温搅拌4小时后，将反应混合物真空浓缩，得到(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(34mg,100％)。粗物质不经进一步纯化用于下一步反应。

[0655] 

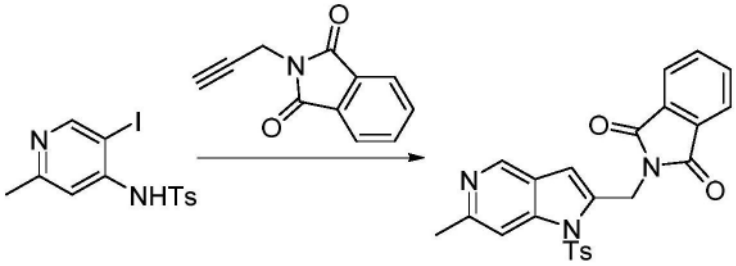
[0656] 步骤3：N-((1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐由(1-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(34mg,0.21mmol)和2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(61mg,0.17mmol,根据实施例23,步骤1-2使用2-苯基乙-1-胺制备)根据实施例23步骤3合成。

[0657] 实施例27

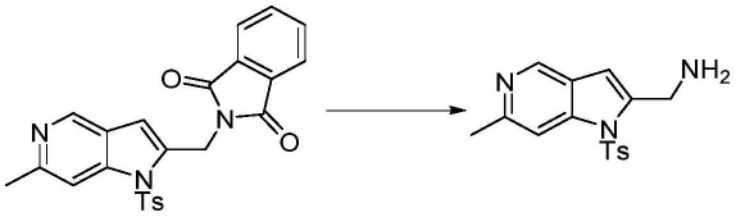
[0658] N-((6-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物67)的制备

[0659] 

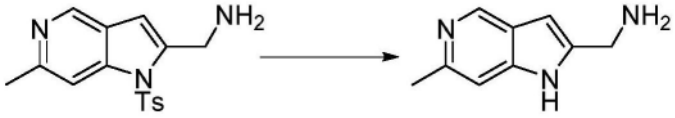
[0660] 步骤1：向5-碘-2-甲基吡啶-4-胺(100mg,0.43mmol)在吡啶(5mL,0.08M)中的0℃的溶液中每小时加入Ts_2O(209mg,0.64mmol)，共4小时。反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液洗涤并用CH_2Cl_2萃取。有机层用无水$NaSO_4$干燥，过滤并浓缩。粗物质通过色谱法纯化(0-100％EtOAc-己烷)，得到N-(5-碘-2-甲基吡啶-4-基)-4-甲基苯磺酰胺(80mg,48％产率)。

[0661] 

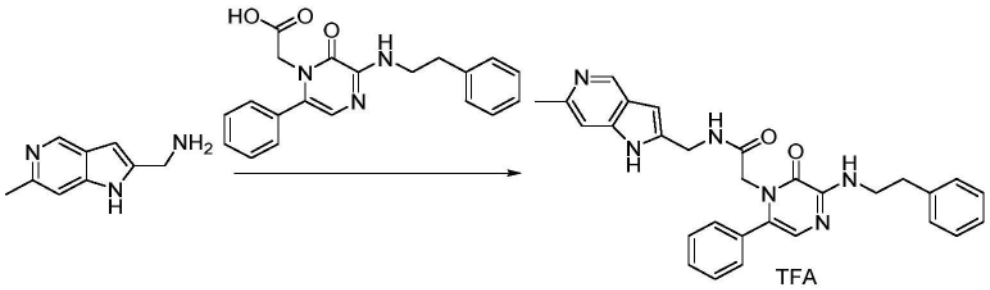
[0662] 步骤2:2-((6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮由N-(5-碘-2-甲基吡啶-4-基)-4-甲基苯磺酰胺(269mg,0.69mmol)和2-(丙-2-炔-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(642mg,3.46mmol)根据实施例26,步骤1合成。

[0663] 

[0664] 步骤3:(6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺由2-((6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮(120mg,0.27mmol)根据实施例26,步骤2合成。

[0665] 

[0666] 步骤4:向(6-甲基-1-甲苯磺酰基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(80mg,0.25mmol)在THF(3mL)和MeOH(3mL)中的溶液加入Cs_2CO_3(247mg,0.76mmol)。在室温搅拌16小时后,浓缩反应混合物并使用反相HPLC纯化残余物,得到(6-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺二-三氟乙酸盐(24mg,60%产率)。

[0667] 

[0668] 步骤5:N-((6-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐由(6-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺二-三氟乙酸盐(24mg,0.15mmol)根据实施例26的步骤3合成。

[0669] 下列化合物是根据前述程序使用合适的胺原料并通过反相HPLC纯化制备的:

[0670]

化合物名称	化合物编号
N-((6-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-((1-苯基环丙基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	76
2-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)-N-((6-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)乙酰胺 三氟乙酸盐	77

[0671] 根据前述程序使用合适的碘化物原料并通过反相HPLC纯化制备以下化合物：

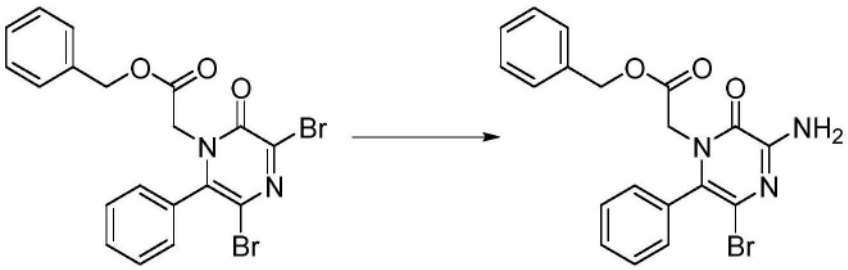
[0672]

化合物名称	化合物编号
N-((4-甲基-1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	72

[0673] 实施例28

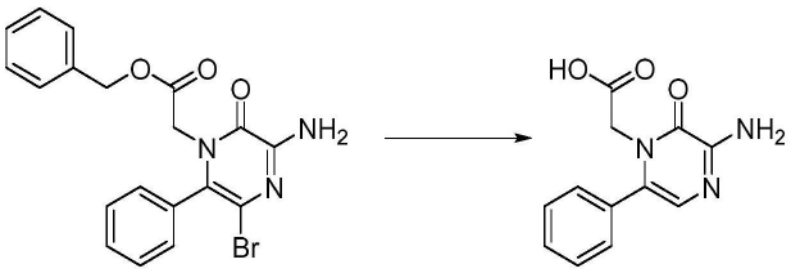
[0674] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(苄基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物58)的制备

[0675]

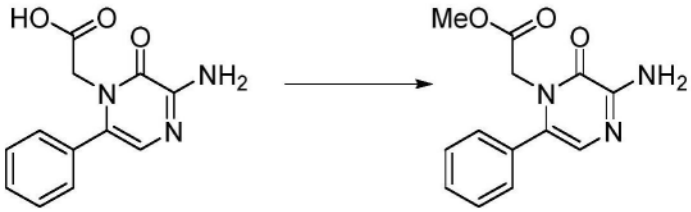


[0676] 步骤1：在20mL密封管中加入2-(3,5-二溴-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(1.0g,2.09mmol,根据Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters,13(14),2319-2325;2003中描述的程序制备)/THF(10mL,0.2M)。通过在-78℃下鼓泡加入NH_3气体。在室温搅拌16小时后，将反应混合物冷却至-78℃并用H_2O洗涤。水层用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用无水Na_2SO_4干燥，过滤，真空浓缩，得到2-(3-氨基-5-溴-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(745mg,86%产率)，其不经进一步纯化用于下一步。

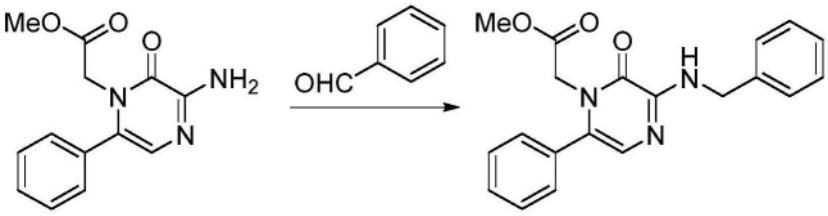
[0677]



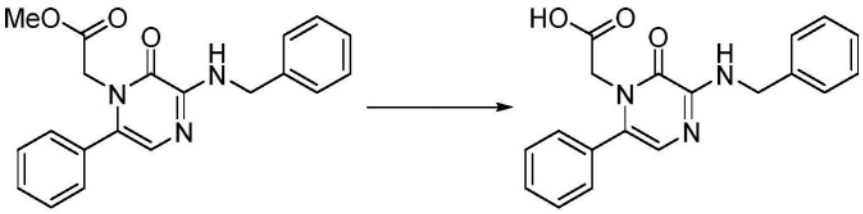
[0678] 步骤2：2-(3-氨基-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸由2-(3-氨基-5-溴-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(866mg,2.09mmol)根据实施例23，步骤2合成。

[0679] 

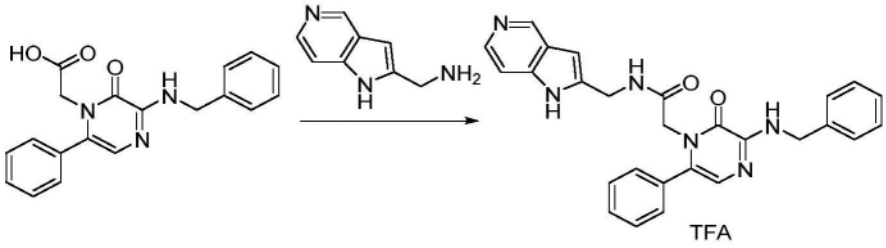
[0680] 步骤3:向2-(3-氨基-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(171mg,0.7mmol)在MeOH(3mL,0.23M)中的0℃溶液加入$TMSCH_2N_2$(10%/己烷,2.3mL,1.4mmol)。在室温搅拌1小时后,将反应混合物在真空下浓缩,得到2-(3-氨基-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸甲酯(100mg,55%产率)。粗物质不经进一步纯化用于下一步反应。

[0681] 

[0682] 步骤4:向2-(3-氨基-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸甲酯(100mg,0.39mmol)在二氯乙烷(3mL)和乙酸(3滴)中的混悬液中加入苯甲醛(0.16mL,1.54mmol)。在70℃搅拌1小时后,将反应混合物在40℃水浴上真空浓缩10分钟。将粗油溶解在二氯乙烷(3mL)中并加入$Na(OAc)_3BH$(409mg,1.93mmol)。在70℃搅拌30分钟后,将反应混合物用饱和$NaHCO_3$水溶液洗涤并用CH_2Cl_2萃取。有机层用无水$NaSO_4$干燥,过滤并浓缩。粗物质通过色谱法(0-100% EtOAc-己烷)纯化,得到2-(3-(苄基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸甲酯(57mg,42%产率)。

[0683] 

[0684] 步骤5:向2-(3-(苄基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸甲酯(57mg,0.16mmol)在THF(8mL)、MeOH(4mL)、H_2O(4mL)中的溶液中加入LiOH(59mg,2.45mmol)。在室温搅拌2小时后,浓缩反应混合物,加入10%$KHSO_4$,并用EtOAc萃取。有机层用无水$NaSO_4$干燥,过滤,真空浓缩,得到2-(3-(苄基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(56mg,98%产率)。粗物质不经进一步纯化用于下一步反应。

[0685] 

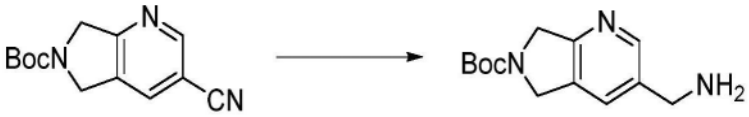
[0686] 步骤6:N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(苄基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐由2-(3-(苄基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(56mg,0.16mmol)根据实施例23,步骤3合成。

[0687] 实施例29

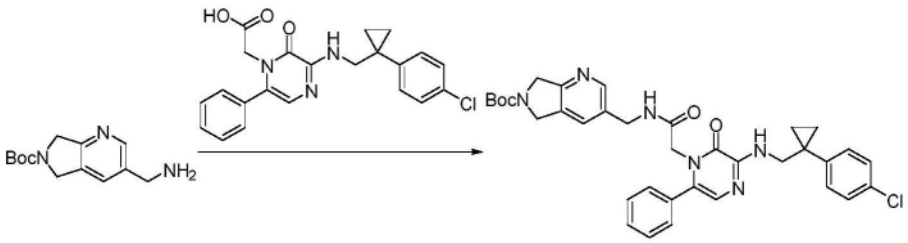
[0688] 2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)-N-((6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-基)甲基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物69)的制备

[0689] 

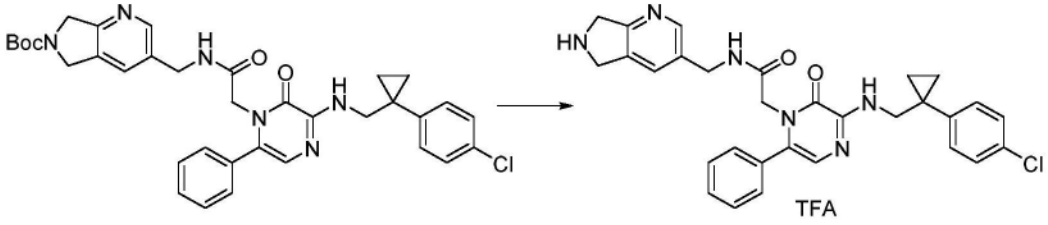
[0690] 步骤1:向6,7-二氢-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-3-甲腈(200mg,1.38mmol)在CH_2Cl_2中的溶液(7mL,0.2M)中加入Boc_2O(300mg,1.38mmol)和DMAP(169mg,1.38mmol)。在室温搅拌1小时后,浓缩反应混合物并通过色谱法(0-100%EtOAc-己烷)纯化残余物,得到3-氰基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(250mg,74%产率)。

[0691] 

[0692] 步骤2:3-氰基-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(250mg,1.02mmol)在MeOH(3mL)和7N NH_3/MeOH(14mL)中的溶液用Ar气流脱气2次。添加雷尼镍(200mg)并抽真空1分钟。加入H_2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Ar气流脱气2次。通过硅藻土过滤除去催化剂并浓缩溶液。将残余物吸收在5%H_2O/MeOH中过滤(0.2μm注射过滤器),并在真空下浓缩滤液,得到3-(氨基甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(203mg,80%产率)。

[0693] 

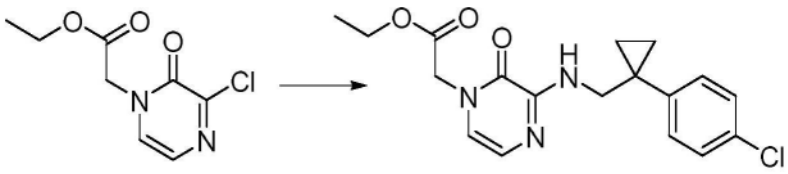
[0694] 步骤3:3-((2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰氨基)甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯由3-(氨基甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(20mg,0.08mmol)和2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(29mg,0.07mmol,根据实施例23,步骤1-2使用(1-(4-氯苯基)环丙基)甲胺制备)根据实施例23,步骤3合成,除了粗物质通过色谱法纯化(0-100%EtOAc-己烷)。

[0695] 

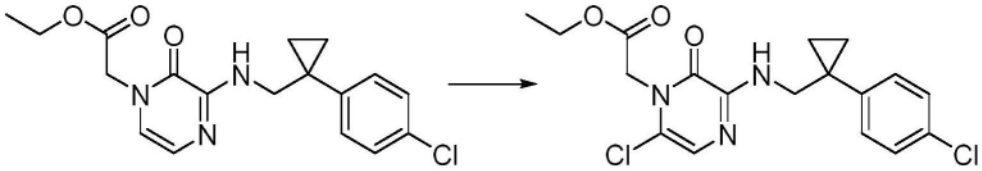
[0696] 步骤4:3-((2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰氨基)甲基)-5,7-二氢-6H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-甲酸叔丁酯(67mg,0.1mmol)的脱保护根据实施例25的步骤1进行。

[0697] 实施例30

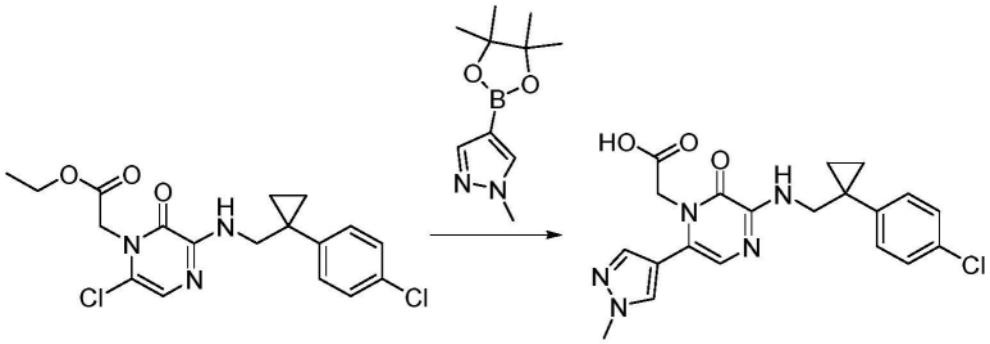
[0698] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物65)的制备

[0699] 

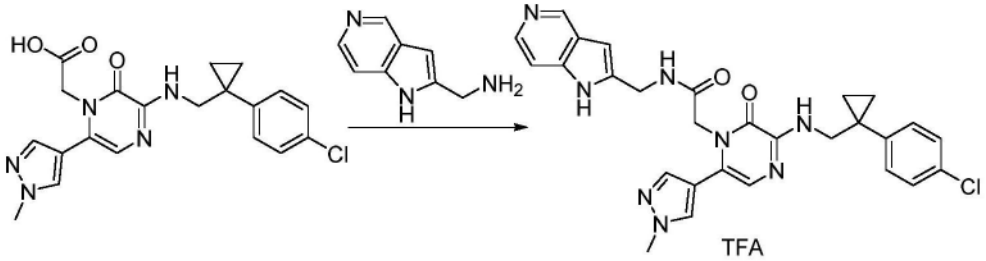
[0700] 步骤1:向2-(3-氯-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(100mg,0.46mmol)在乙腈中的溶液中(5mL,0.09M)加入(1-(4-氯苯基)环丙基)甲胺(91mg,0.5mmol)、DIEA(0.28mL,1.61mmol)和NaI(138mg,0.92mmol)。在70℃搅拌18小时后,将反应混合物用H_2O洗涤并用EtOAc萃取。有机层用无水Na_2SO_4干燥,过滤,真空浓缩。将残余物通过色谱法(0-100%EtOAc-庚烷)纯化,得到2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(80mg,48%产率)。

[0701] 

[0702] 步骤2:向2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(80mg,0.22mmol)在乙腈中的溶液(2mL,0.1M)中缓慢加入NCS(30mg,0.23mmol)。在70℃搅拌1.5小时后,浓缩反应混合物并将残余物通过色谱法(0-100%EtOAc-庚烷)纯化,得到2-(6-氯-3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(69mg,79%产率)。

[0703] 

[0704] 步骤3:在N_2下向2-(6-氯-3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(69mg,0.17mmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(44mg,0.21mmol)、K_2CO_3(72mg,0.52mmol)在二噁烷(2.4mL)和H_2O(0.6mL)中的溶液中加入$Pd(PPh_3)_4$(72mg,0.52mmol)。在100℃搅拌18小时后,将反应混合物用甲醇稀释并浓缩。将残余物吸收在MeOH中,过滤(0.2μm注射过滤器),并在真空下浓缩滤液。通过色谱法(0-20%MeOH-CH_2Cl_2)纯化残余物,得到2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸(43mg,60%产率)。

[0705] 

[0706] 步骤4:N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)-甲基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐由2-(3-(((1-(4-氯苯基)环丙基)甲基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸(43mg,0.1mmol)根据实施例23,步骤3合成。

[0707] 实施例31

[0708] 2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)-N-((4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)乙酰胺(化合物78)的制备

[0709] 

[0710] 步骤1:5-(叔丁氧基羰基)-4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-甲酸(1.01g,3.58mmol)在THF(7.5mL)中的搅拌溶液设置在N_2气氛下。在0℃下滴加1M BH_3·THF(14mL,14mmol)溶液。将反应在室温搅拌16小时。在0℃逐滴加入饱和$NaHCO_3$水溶液。反应混合物用EtOAc萃取3次。合并有机层,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空过滤,减压蒸发。将粗产物溶解在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)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(905mg,94%产率)。

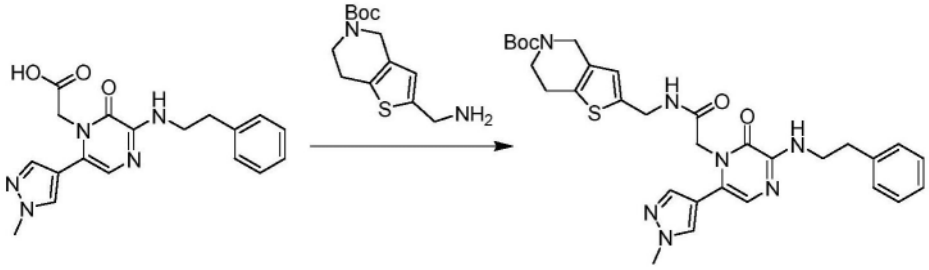
[0711] 

[0712] 步骤2:在室温下向2-(羟基甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(197mg,0.73mmol)在THF(3.7mL)中的搅拌溶液中加入DIAD(0.3mL,1.53mmol)和PPh_3(386mg,1.47mmol)。在用N_2吹扫之后,在0℃加入DPPA(0.32mL,1.48mmol)。将反应在室温搅拌5小时并用水猝灭。反应混合物用EtOAc萃取3次。合并有机层,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空过滤,减压蒸发。将粗产物溶解在CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过色谱法(0-10%EtOAc-己烷)纯化,得到2-(叠氮基甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(97mg,45%产率)。

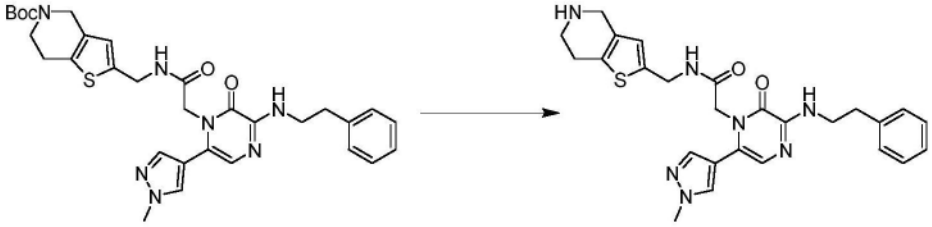
[0713] 

[0714] 步骤3:向2-(叠氮基甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(97.2mg,0.33mmol)在THF(1.2mL)和水(0.14mL)中的搅拌溶液中加入PPh_3(132mg,0.50mmol)。将反应在室温搅拌16小时并用1N $KHSO_4$猝灭。所得混合物用乙醚洗涤3次。通过添加5N NaOH溶液将水层的pH调节至12。用EtOAc萃取碱性水层3次。合并有机层,用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,真空过滤,减压蒸发。将粗产物溶解在CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过色

谱法(0-10%7N NH_3/MeOH-CH_2Cl_2)纯化提供2-(氨基甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(61.2mg,69%产率)。

[0715] 

[0716] 步骤4:在室温下向2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(31.4mg,0.09mmol,使用实施例7步骤1-4、实施例8步骤1和实施例3步骤3给出的程序,使用合适的原料制备)和2-(氨基甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(30mg,0.11mmol)在DMF(1mL)中的搅拌溶液中加入DIEA(50L,0.29mmol)。在用N_2吹扫并冷却至0℃后,加入HATU(37mg,0.097mmol)。将反应在室温搅拌16小时并在减压下蒸发至干。将粗产物溶解在CH_2Cl_2中并吸附在硅胶上。通过色谱法(0-10%MeOH-CH_2Cl_2)纯化得到2-((2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰氨基)甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(38.7mg,72%产率)。

[0717] 

[0718] 步骤5:在室温下向2-((2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰氨基)甲基)-6,7-二氢噻吩并[3,2-c]吡啶-5(4H)-甲酸叔丁酯(38.7mg,0.064mmol)在CH_2Cl_2(1mL)中的搅拌溶液中加入TES(100L,0.63mmol),然后在0℃下加入TFA(1mL)。将反应混合物在室温搅拌4小时。减压蒸发挥发物。粗产物通过色谱法使用(0-10%7N NH_3/MeOH-CH_2Cl_2)纯化,得到2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)-N-((4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)乙酰胺(25.3mg,78%产率)。

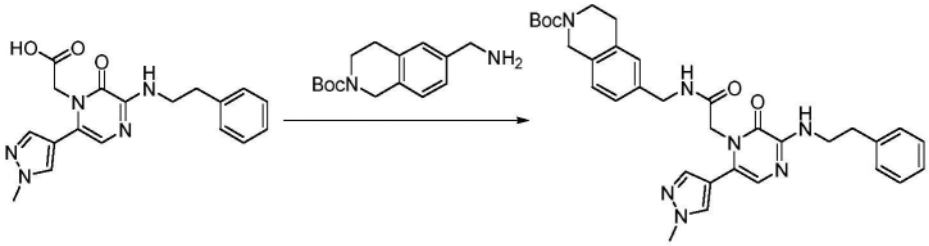
[0719] 使用合适的胺原料根据前述程序制备以下化合物:

[0720]

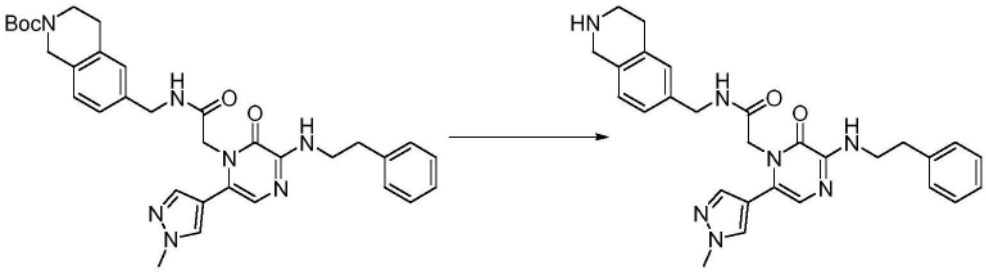
化合物名称	化合物编号
2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)-N-((4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)乙酰胺	79

[0721] 实施例32

[0722] 2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)-N-((1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基)甲基)乙酰胺(化合物80)的制备

[0723] 

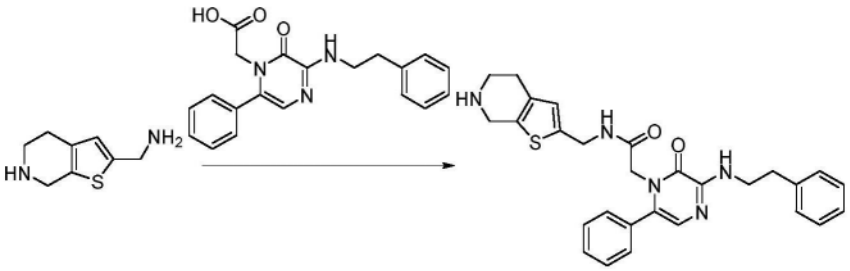
[0724] 步骤1:6-((2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰氨基)甲基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯根据实施例31步骤4合成。

[0725] 

[0726] 步骤2:标题化合物根据实施例31,步骤5合成。

[0727] 实施例33

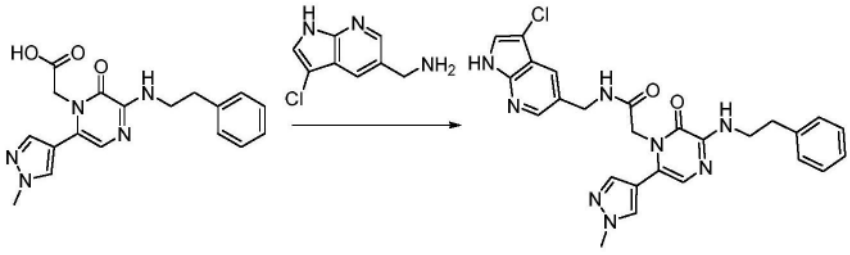
[0728] 2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)-N-((4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)乙酰胺(化合物83)的制备

[0729] 

[0730] 2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)-N-((4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)甲基)乙酰胺由(4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶-2-基)甲胺(35mg,0.2mmol)和2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(60mg,0.17mmol,根据实施例23,步骤1-2使用2-苯乙烷-1-胺制备)根据实施例23,步骤3合成。

[0731] 实施例34

[0732] N-((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物81)的制备

[0733] 

[0734] N-((3-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺通过根据实施例31,步骤4使2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸与(3-氯-1H-吡咯并[2,

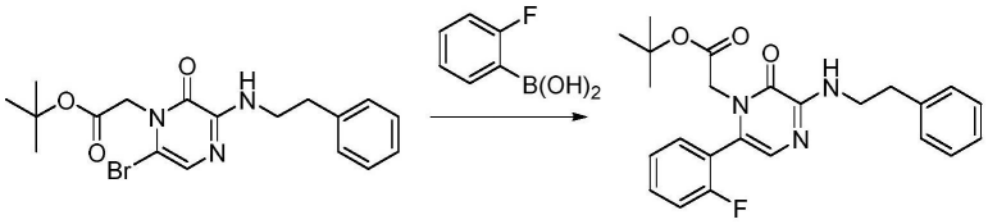
3-b]吡啶-5-基)甲胺(描述于PCT公开号2019/231935)偶联合成,不同之处在于最终产物通过色谱法使用(0-10%7N NH_3/MeOH-CH_2Cl_2)纯化。以下化合物根据PCT公开号2019/231935中所述的程序,使用合适的腈原料并通过反相HPLC纯化制备:

[0735]

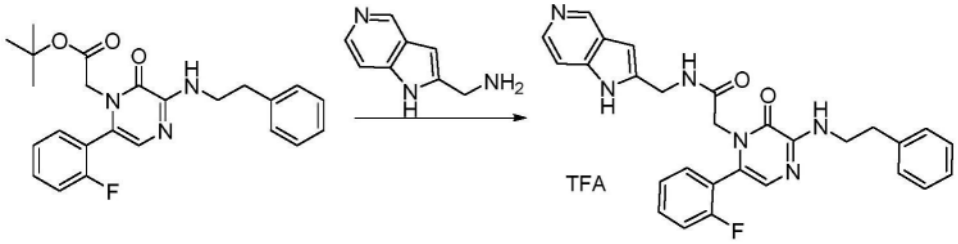
化合物名称	化合物编号
N-((3-氯噻吩并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	82

[0736] 实施例35

[0737] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(2-氟苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物86)的制备

[0738] 

[0739] 步骤1:在20mL压力瓶中加入2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(61mg,0.15mmol)、4-氟苯基硼酸(32mg,0.23mmol)、Pd(dppf)Cl_2(11mg,0.015mmol)和K_2CO_3(41mg,0.3mmol)。将瓶用氩气吹扫,然后加入1,4-二噁烷(1.5mL)和H_2O(150μL),将反应容器密封并在80℃搅拌12小时。通过LCMS表明完成后,将混合物蒸发至干。然后将粗物质通过色谱法(55%EtOAc-庚烷)纯化,得到2-(6-(2-氟苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯,为无色油状物(43mg,68%产率)。

[0740] 

[0741] 步骤2-3:标题化合物根据实施例3步骤3-4给出的程序,使用合适的胺原料,制备为白色粉末(14mg,22%产率)。

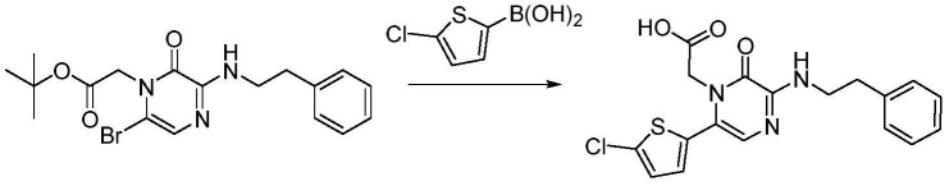
[0742] 下列化合物是根据前述程序使用合适的原料制备的:

[0743]

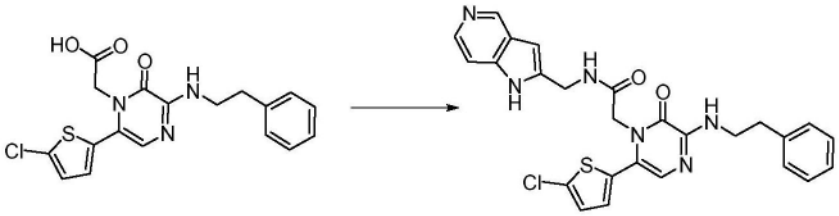
化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(邻甲苯基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	87
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(3-(羟基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	88

[0744] 实施例36

[0745] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(5-氯噻吩-2-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物89)的制备

[0746] 

[0747] 步骤1-2:2-(6-(5-氯噻吩-2-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸根据实施例35的步骤1-2使用合适的硼酸制备为无色油状物(9mg,52%产率)。

[0748] 

[0749] 步骤3:标题化合物根据实施例23步骤3,使用合适的胺原料,制备为黄色粉末(7mg,61%产率),不同之处在于粗物质通过色谱法(0-10%7N NH_3/MeOH-CH_2Cl_2)纯化。

[0750] 使用合适的硼酸和胺原料根据前述程序制备以下化合物:

[0751]

化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	90
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(3-(2-羟基丙-2-基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	92
2-(3-(1-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)-1,6-二氢吡嗪-2-基)苯基)乙酸甲酯 三氟乙酸盐	93
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(3-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)苯基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	97
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(3-(1-羟基环丙基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	98
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(3-(3-羟基氧杂环丁烷-3-基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	99

[0752] 根据前述程序,使用合适的硼酸和胺原料并通过柱色谱法(胺,MeOH-CH_2Cl_2)纯化,制备以下化合物:

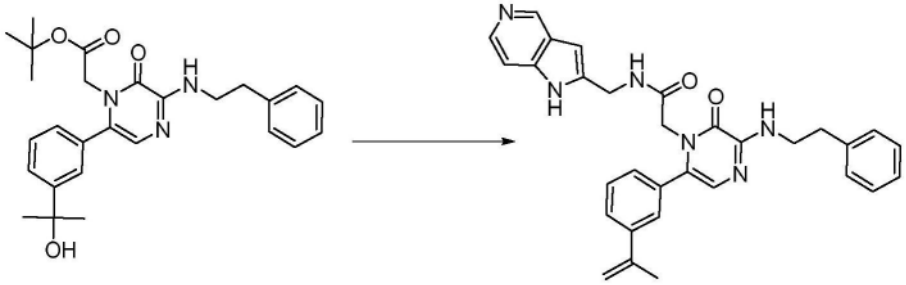
[0753]

化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(4-氟苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	106
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(2,5-二氟苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	107
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(2,5-二甲基苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	108

[0754] 实施例37

[0755] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(3-(丙-1-烯-2-基)苯基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物91)的制备

[0756]

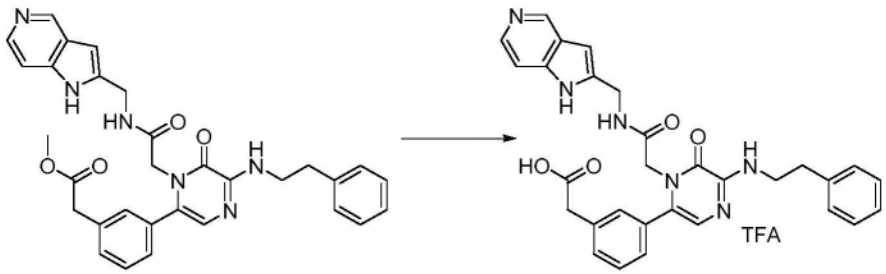


[0757] 标题化合物作为来自N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(3-(2-羟基

丙-2-基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺的制备的副产物(38mg,49%产率)分离。

[0758] 实施例38

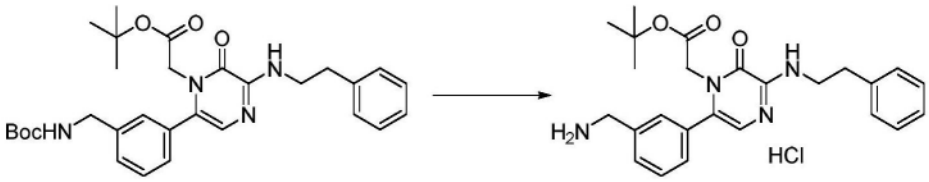
[0759] 2-(3-(1-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)-1,6-二氢吡嗪-2-基)苯基)乙酸三氟乙酸盐(化合物94)的制备

[0760] 

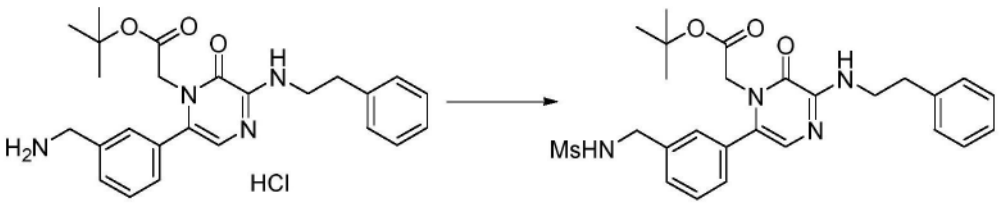
[0761] 标题化合物由2-(3-(1-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)-1,6-二氢吡嗪-2-基)苯基)乙酸甲酯使用实施例10给出的程序制备为白色粉末(48mg,53%产率)。

[0762] 实施例39

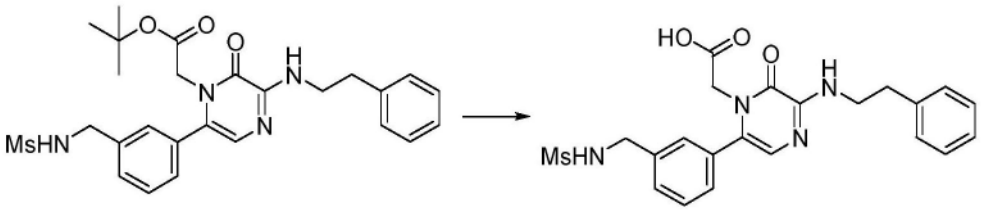
[0763] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(3-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物95)的制备

[0764] 

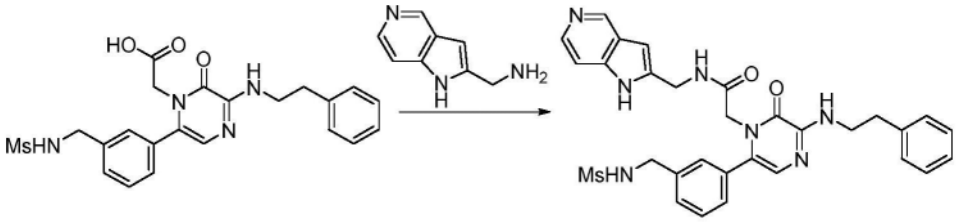
[0765] 步骤1:将2-(6-(3-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(240mg,0.45mmol,根据实施例36,步骤1制备)溶解在EtOAc(5mL)中并冷却至0℃。鼓入HCl气体并使所得溶液在室温下静置1小时。然后将反应混合物浓缩,吸收在MeCN/H_2O中并冷冻干燥,得到2-(6-(3-(氨基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸酯盐酸盐(212mg,100%产率),为白色固体。

[0766] 

[0767] 步骤2:将2-(6-(3-(氨基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯盐酸盐(70mg,0.15mmol)悬浮在CH_2Cl_2(1.5mL)中并用Et_3N(73μL,0.5mmol)处理。5分钟后,加入甲磺酰氯(12μL,0.15mmol)并将反应混合物搅拌1小时。完成后,将反应用CH_2Cl_2稀释,然后用饱和NH_4Cl和盐水洗涤。然后将有机层用Na_2SO_4干燥,过滤并浓缩,得到2-(6-(3-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯。粗产物直接用于下一步。

[0768] 

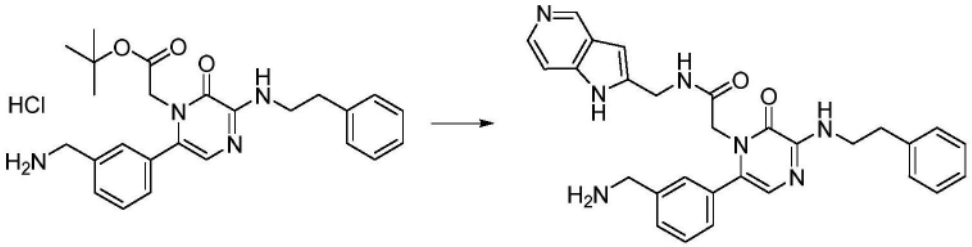
[0769] 步骤3:2-(6-(3-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸根据实施例3,步骤3给出的程序制备为无色油状物。

[0770] 

[0771] 步骤4:在20mL反应瓶中加入2-(6-(3-(甲基磺酰胺基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(68mg,0.15mmol)、NHS(21mg,0.18mmol)和CH_2Cl_2(1.5mL)。一次性加入DCC(35mg,0.17mmol),然后在10分钟后加入DMF(1mL)中的5-(氨基甲基)-6-甲基吡啶-2-胺(26mg,0.18mmol)。然后将反应混合物在室温搅拌直至完成,用CH_2Cl_2通过Celite®过滤并浓缩。得到的残余物通过色谱法(0-10%7N NH_3/MeOH-CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物,为白色粉末(4.2mg,5%产率,3步)。

[0772] 实施例40

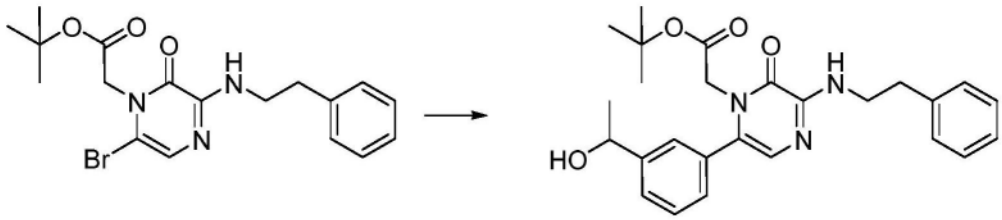
[0773] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(3-(氨基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物96)的制备

[0774] 

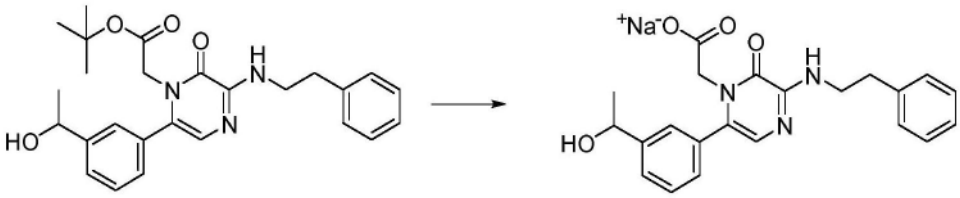
[0775] 标题化合物由2-(6-(3-(氨基甲基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯盐酸盐根据实施例39,步骤3-4制备为灰白色粉末(6mg,16%产率)。

[0776] 实施例40

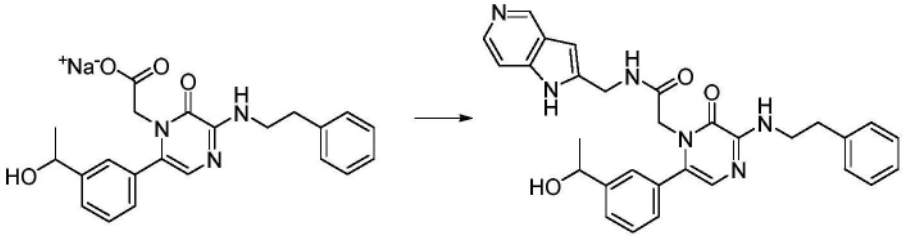
[0777] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(3-(1-羟基乙基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物100)的制备

[0778] 

[0779] 步骤1:2-(6-(3-(1-羟基乙基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯根据实施例35步骤1,使用合适的硼酸,制备为白色粉末(33mg,57%产率)。

[0780] 

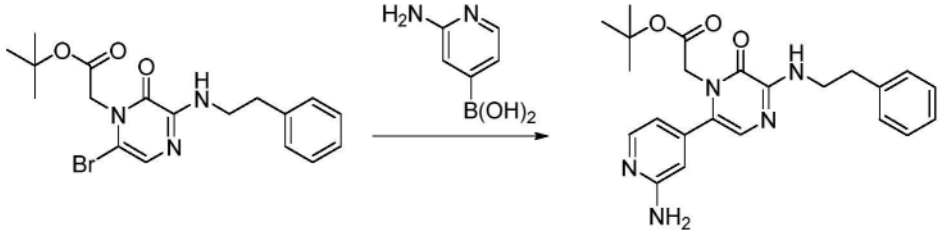
[0781] 步骤2:将2-(6-(3-(1-羟基乙基)苯基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(33mg,0.07mmol)溶解在MeOH(1mL)中并用1N NaOH(1mL)处理。完成后,将反应混合物在真空下浓缩,然后吸收在最少量的DMF中并通过细过滤漏斗过滤并进行下一步。

[0782] 

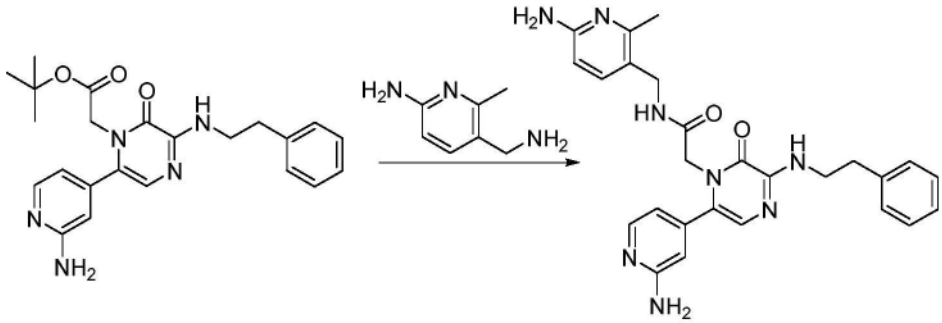
[0783] 步骤3:标题化合物根据实施例39,步骤4制备为白色粉末(9mg,25%产率,2步)。

[0784] 实施例41

[0785] N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)-2-(6-(2-氨基吡啶-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物84)的制备

[0786] 

[0787] 步骤1:在20mL压力瓶中加入2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯(41mg,0.1mmol)、(2-氨基吡啶-4-基)硼酸(21mg,0.15mmol)、Pd-XPhos-G2(4mg,0.005mmol)和K_3PO_4(43mg,0.2mmol)。用氩气吹扫瓶,然后加入1,4-二噁烷(1mL)和H_2O(100μL),将反应容器密封并在80℃下搅拌16小时。LCMS显示转化为所需产物和脱卤原料。将混合物蒸发至干并通过色谱法(胺柱,50%EtOAc-己烷)纯化,得到2-(6-(2-氨基吡啶-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯,为黄色固体(21mg,43%产率)。

[0788] 

[0789] 步骤2-3:标题化合物根据实施例36的步骤2-3,使用合适的胺原料,制备为黄色粉末(35mg,72%产率)。

[0790] 根据前述程序,使用合适的硼酸和胺原料并通过胺柱色谱法(MeOH-CH_2Cl_2)纯化,制备以下化合物:

[0791]

化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	101
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(1H-吡唑-4-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	102
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	103
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	104
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	105
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	110
3-(4-(1-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)-1,6-二氢吡嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯	111
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	113
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1-环丙基-3-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	114
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-3-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	115
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-3-(苯乙基氨基)-6-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	116

[0792]

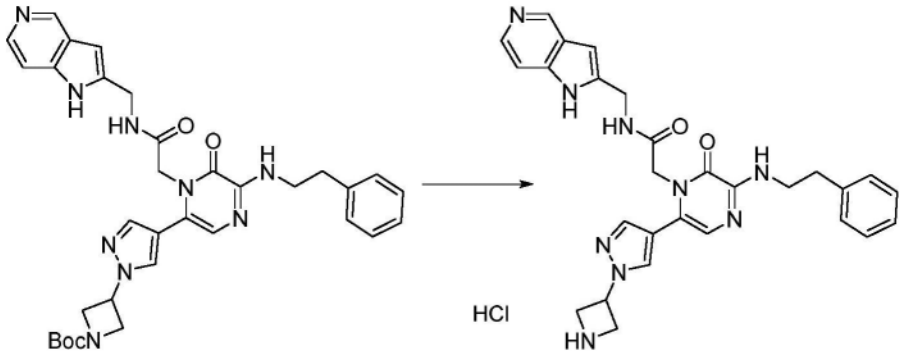
[0793] 根据前述程序使用合适的硼酸和胺原料并通过制备型HPLC纯化来制备以下化合物：

[0794]

化合物名称	化合物编号
2-(6-(1H-吲哚-7-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)-N-((6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)甲基)乙酰胺 三氟乙酸盐	85

[0795] 实施例42

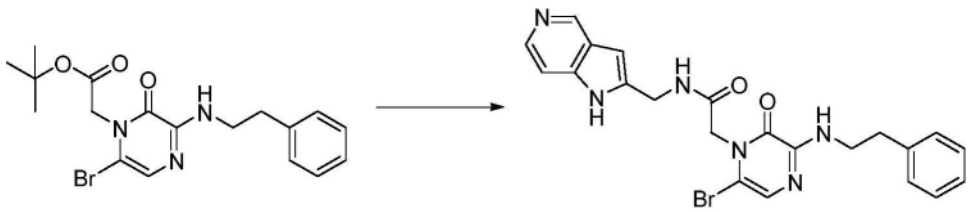
[0796] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-(1-(氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺盐酸盐(化合物112)的制备

[0797] 

[0798] 将3-(4-(1-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)-1,6-二氢吡嗪-2-基)-1H-吡唑-1-基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(851477,19mg,0.03mmol,根据实施例40使用合适的硼酸制备)用3M HCl/iPrOH(1mL)处理,并搅拌1小时,然后在真空下浓缩。然后将残余物重新溶解在乙腈/H_2O中并冷冻干燥,得到标题化合物,为白色粉末(16mg,100%产率)。

[0799] 实施例43

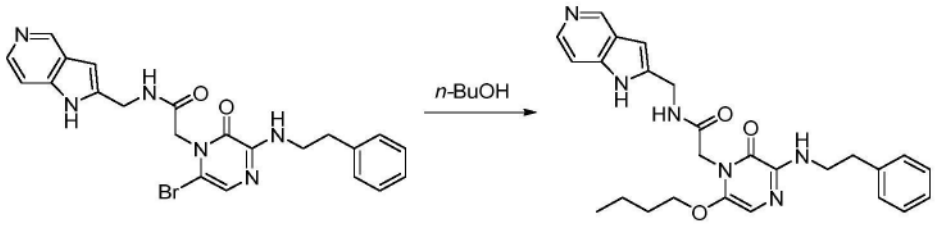
[0800] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物109)的制备

[0801] 

[0802] 标题化合物由2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸叔丁酯根据实施例36,步骤2-3制备为白色粉末(250mg,52%产率)。

[0803] 实施例44

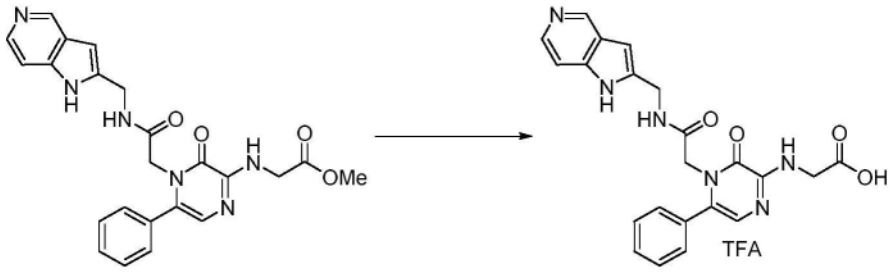
[0804] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-丁氧基-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物162)的制备

[0805] 

[0806] 标题化合物由N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(6-溴-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺根据实施例35步骤1制备为白色粉末(4mg,9%产率),除了在纯n-BuOH(1mL)中,并通过色谱法(胺柱,MeOH-CH_2Cl_2)纯化。

[0807] 实施例45

[0808] (4-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)甘氨酸三氟乙酸盐(化合物118)的制备

[0809] 

[0810] 标题化合物由(4-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)甘氨酸乙酯根据实施例10给出的程序制备为白色粉末(16mg,26%产率)。

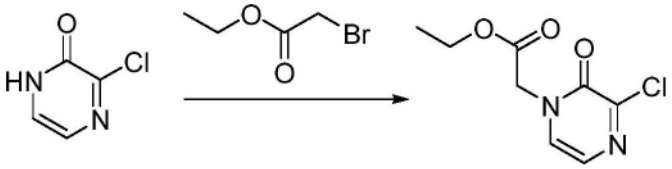
[0811] 下列化合物是根据前述程序使用合适的原料制备的:

[0812]

化合物名称	化合物编号
(4-(2-(((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)-3-氧代-5-苯基-3,4-二氢吡嗪-2-基)-L-酪氨酸 三氟乙酸盐	119

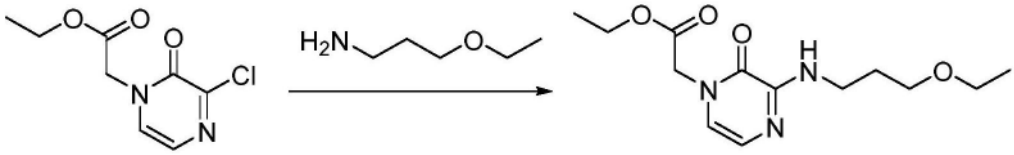
[0813] 实施例45

[0814] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物126)的制备

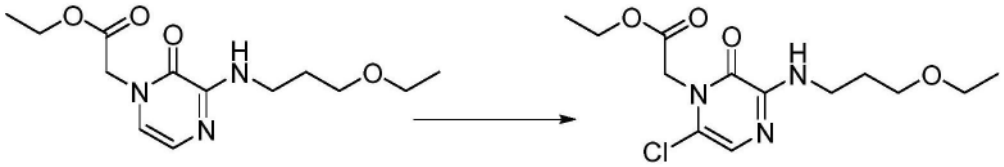
[0815] 

[0816] 步骤1:将3-氯吡嗪-2(1H)-酮(5g,38mmol)、2-溴乙酸乙酯(4.4mL,42mmol)和碳酸钾(11.2g,81mmol)溶解在DMF(76mL)中。将反应在室温搅拌1小时。粗物质用200mL EtOAc稀

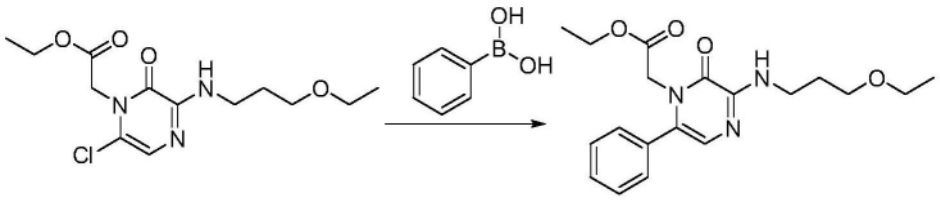
释，用200mL 1N HCl和200mL盐水洗涤。有机层用Na_2SO_4干燥并在真空下浓缩。通过色谱法(0-100％EtOAc-庚烷)纯化残余物，得到2-(3-氯-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(5.23g，63％产率)。

[0817] 

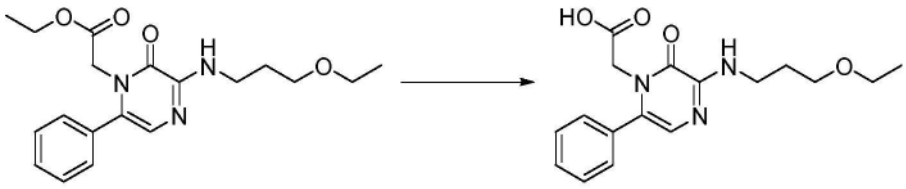
[0818] 步骤2：将2-(3-氯-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(250mg，1.15mmol)、3-乙氧基丙-1-胺(131mg，1.27mmol)和DIEA(400uL，2.3mmol)溶解在乙腈(5mL)中。在65℃搅拌2小时后，浓缩粗物质并通过色谱法(0-100％EtOAc-庚烷)纯化，得到2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(159mg，48％产率)。

[0819] 

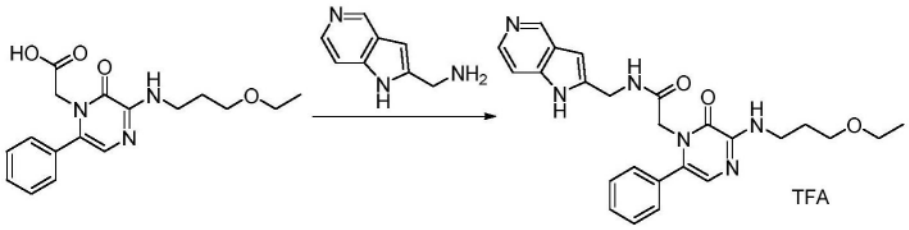
[0820] 步骤3：向2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(159mg，0.56mmol)在2mL乙腈中的溶液中逐滴加入溶解在1mL乙腈中的NCS(75mg，0.56mmol)。在60℃搅拌16小时后，浓缩粗物质并通过色谱法(0-100％EtOAc-庚烷)纯化，得到2-(6-氯-3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(143mg，80％产率)。

[0821] 

[0822] 步骤4：2-(6-氯-3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(45mg，0.14mmol)、苯基硼酸(26mg，21mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(16mg，14μmol)和碳酸钾(58mg，0.43mmol)在1.1mL二噁烷和0.4mL水中。将反应用氮气吹扫2分钟，加热至100℃并搅拌1小时。将粗物质浓缩并在硅胶色谱上纯化(0-20％MeOH-CH_2Cl_2)，得到2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(18.5mg，40％产率)。

[0823] 

[0824] 步骤5：将2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(18.5mg，51.5μmol)和氢氧化钾(8.6mg，154μmol)溶解在416μL THF和100μL水中。将反应加热至60℃并搅拌1小时。浓缩粗制的2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(17mg，100％产率)并用于下一步反应而没有进一步纯化。

[0825] 

[0826] 第6步：将2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(25mg,75.5μmol)、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(17mg,113μmol)、HATU(42mg,113μmol)和DIEA(80uL,453μmol)溶解在DMF(750μL)中。搅拌2小时后，粗物质使用反相HPLC纯化，得到N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(17mg,49％产率)，为白色固体。

[0827] 使用合适的硼酸酯原料根据前述程序制备以下化合物：

[0828]

化合物名称	化

[0829]

	合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-乙氧基丙基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	129

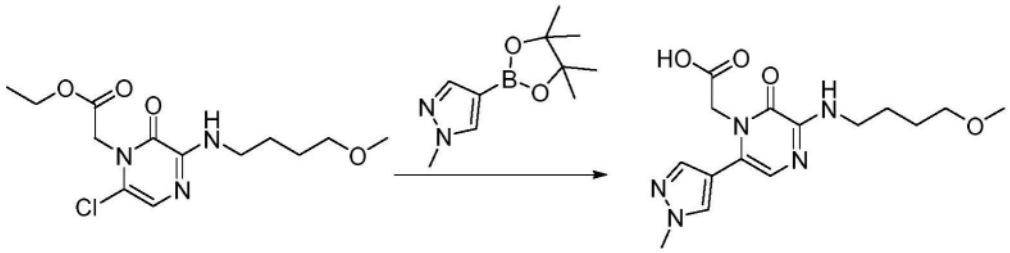
[0830] 根据前述程序使用合适的胺原料和硼酸酯原料制备以下化合物。硼酸酯的当量从1.5当量改为1.3当量：

[0831]

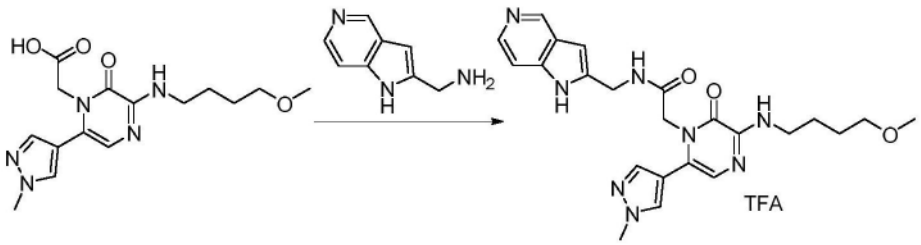
化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3,3-二氟丙基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	125
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3,3-二氟丙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺 三氟乙酸盐	127

[0832] 实施例46

[0833] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-甲氧基丁基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物122)的制备

[0834] 

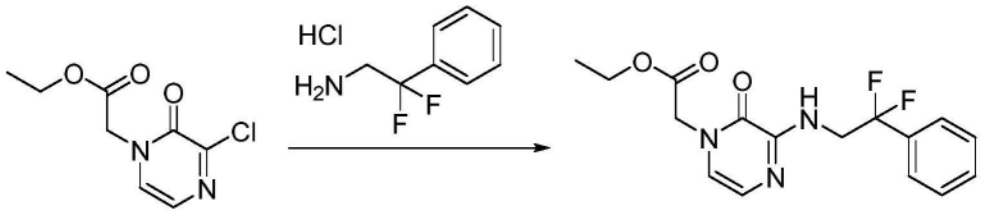
[0835] 步骤1:2-(6-氯-3-((4-甲氧基丁基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(50mg,0.157mmol,根据实施例45,步骤1-3使用适当的胺制备)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(40mg,0.188mmol)、四(三苯基膦)钯(0)(18mg,16μmol)和碳酸钾(65mg,0.47mmol)在1mL二噁烷和0.4mL水中。将反应用氮气吹扫2分钟,加热至100℃并搅拌1小时。将粗物质浓缩并通过色谱法(0-20%MeOH-CH_2Cl_2)纯化,得到2-(3-((4-甲氧基丁基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸(30mg,57%产率)。

[0836] 

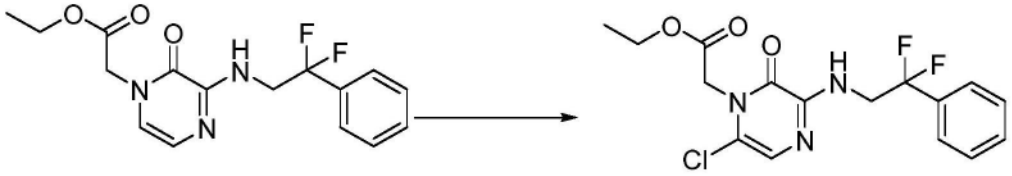
[0837] 步骤2:将2-(3-((4-甲氧基丁基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸(15mg,44.8μmol)、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(7mg,44.8μmol)、HATU(25mg,67.2μmol)和DIEA(46uL,268μmol)溶解在DMF(500μL)中。搅拌1小时后,粗物质使用反相HPLC纯化,得到N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-甲氧基丁基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸(14mg,70%产率),为白色固体。

[0838] 实施例47

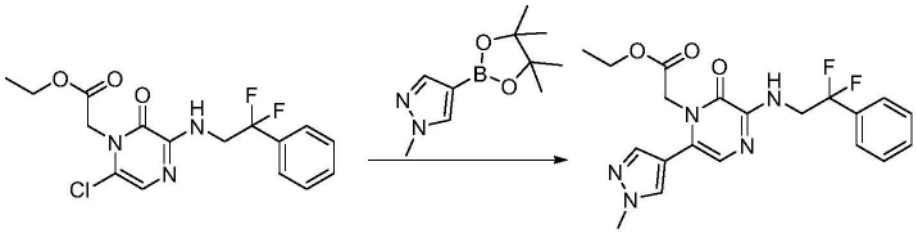
[0839] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(化合物123)的制备

[0840] 

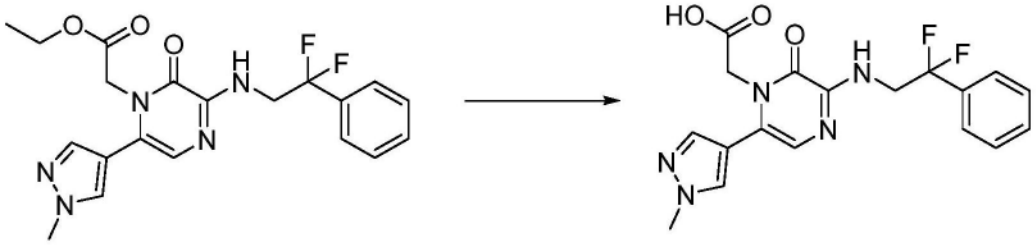
[0841] 步骤1:将2-(3-氯-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(100mg,0.46mmol,根据实施例45,步骤1制备)、2,2-二氟-2-苯乙烷-1-胺盐酸盐(89mg,0.46mmol)、碘化钠(138mg,0.92mmol)和DIEA(300uL,1.6mmol)溶解在乙腈(4mL)中。将反应在70℃搅拌1小时,然后通过微波辐射在130℃搅拌20分钟。粗物质用50mL EtOAc稀释并用50mL 1NHCl和50mL盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥并浓缩,得到2-(3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(72.5mg,50%产率)。

[0842] 

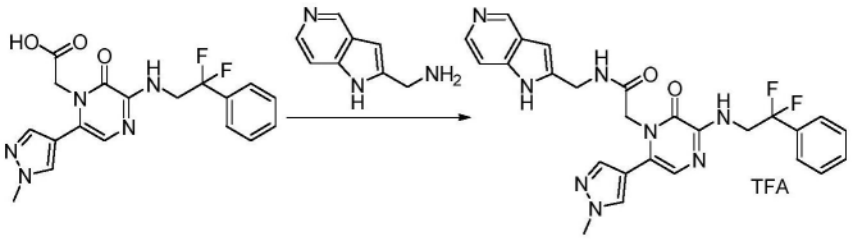
[0843] 步骤2:2-(6-氯-3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(34.8mg,44%产率)由2-(3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯根据实施例45,步骤3合成。

[0844] 

[0845] 步骤3:将2-(6-氯-3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(34.8mg,93.8μmol)、1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑(24mg,115μmol)、四(三苯基膦)钯(0)(18mg,9.4μmol)和碳酸钾(38mg,281μmol)溶解在800μL二噁烷和200μL水中。将反应用氮气吹扫2分钟,加热至100℃并搅拌0.5小时。将粗物质浓缩并通过色谱法(0-100%EtOAc-庚烷)纯化以提供2-(3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(20mg,51%产率)。

[0846] 

[0847] 步骤4:将2-(3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸乙酯(20mg,47.9μmol)和氢氧化钾(8mg,148μmol)溶解在800μL THF和200μL水中。将反应加热至40°C并搅拌2小时。将粗品2-(3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸(18.7mg,100%产率)浓缩并用于下一步反应而没有进一步纯化。

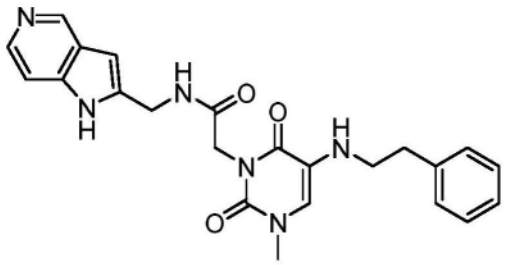
[0848] 

[0849] 步骤5:将2-(3-((2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酸(18.7mg,47.9μmol)、1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(8mg,52.7μmol)、HATU(27mg,52.7μmol)和DIEA(50uL,288μmol)溶解在DMF(500μL)中。搅拌1小时后,粗物质使用反相HPLC纯化,得到N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((2,2-二

氟-2-苯基乙基)氨基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺三氟乙酸盐(13mg,52%产率),为白色固体。

[0850] 实施例48

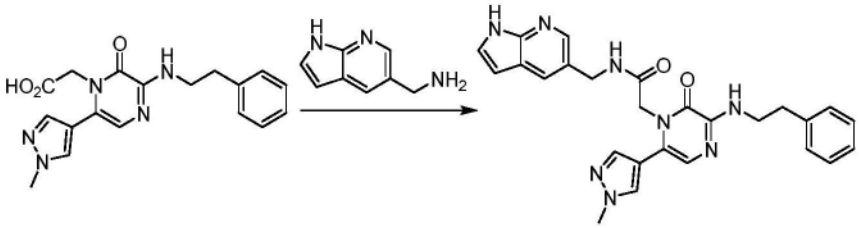
[0851] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-(苯乙基氨基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺(化合物161)的制备

[0852] 

[0853] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-甲基-2,6-二氧代-5-(苯乙基氨基)-3,6-二氢嘧啶-1(2H)-基)乙酰胺根据实施例17的程序合成,除了在步骤5中,使用来自实施例1步骤4的程序进行偶联。产物通过色谱法(胺柱,庚烷然后0-20%MeOH-CH_2Cl_2)纯化。

[0854] 实施例49

[0855] N-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物131)的制备

[0856] 

[0857] 向2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酸(25mg,0.07mmol,根据实施例41制备)和(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲胺(13mg,0.085mmol)在DMF(0.23mL)中的溶液中加入HATU(40mg,0.11mmol)和DIEA(60μL,0.35mmol)。在室温下搅拌反应直至完成,浓缩,残余物通过色谱法(胺柱:庚烷,然后0-20%MeOH-CH_2Cl_2)纯化,得到N-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(15.9mg,47%产率)。

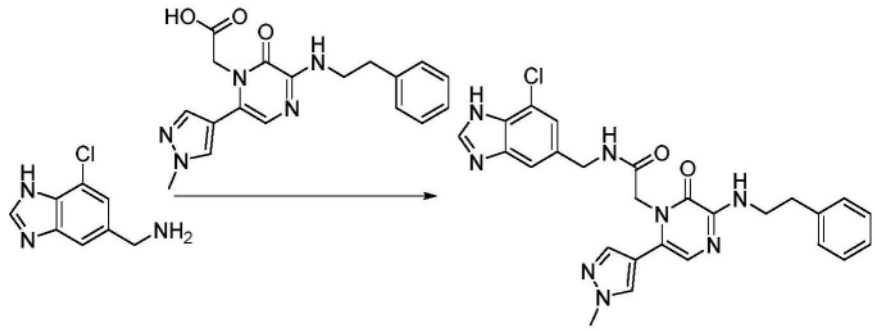
[0858] 使用合适的胺原料根据前述程序制备以下化合物:

[0859]

化合物名称	化合物编号
N-(呋喃并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	132

[0860] 实施例50

[0861] N-((7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物130)的制备

[0862] 

[0863] N-((7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)-2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺由(7-氯-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲胺(根据PCT公开号WO 2019/231935中描述的程序制备)根据实施例41合成。

[0864] 实施例51

[0865] 2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)-N-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)乙酰胺(化合物133)的制备

[0866] 

[0867] 步骤1:将噻吩并[3,2-c]吡啶甲酸甲酯(200mg,1mmol,1equiv)在无水四氢呋喃(3.3mL,0.3M)中的溶液冷却至0℃,添加氢化铝锂(60mg,1.55mmol,1.5equiv)。搅拌1小时后,将反应混合物用饱和氯化铵猝灭并过滤。滤液用EtOAc稀释并用盐水洗涤。浓缩有机层,得到产物,继续使用而没有进一步纯化。

[0868] 

[0869] 步骤2:将噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基甲醇(165mg,1mmol)和二苯基磷酰叠氮化物(323μL,1.5mmol)在无水四氢呋喃中的溶液(2.5mL,0.4M)冷却至0℃,加入DBU(224μL,1.5mmol)。将反应混合物密封并升温至65℃保持16小时。然后将反应混合物在乙醚和水之间分配,水层用乙醚萃取两次。将合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na_2SO_4干燥,浓缩并通过色谱法(0-100%EtOAc-庚烷)纯化,得到2-(叠氮基甲基)噻吩并[3,2-c]吡啶(126mg,66%产率,2步),为白色固体。

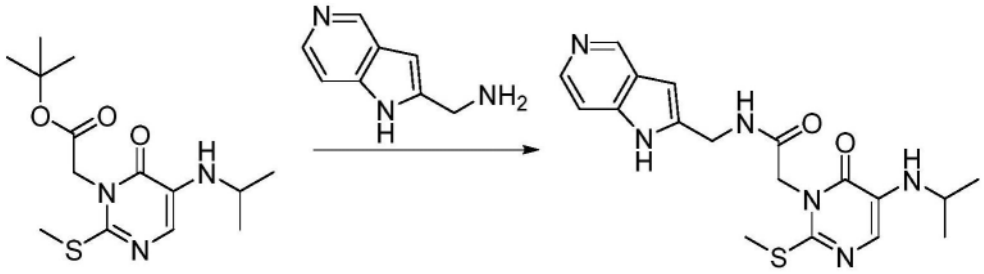
[0870] 

[0871] 步骤3:向2-(叠氮基甲基)噻吩并[3,2-c]吡啶(126mg,0.66mmol)和三苯基膦(350mg,1.3mmol)在无水四氢呋喃中的溶液(2.2mL,0.3M)加入28%氢氧化铵/水(84μL,7.9M)。将反应混合物密封并升温至40℃保持16小时。将反应混合物冷却至室温,浓缩,并通过色谱法(0-20%MeOH-CH_2Cl_2)纯化,得到噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基甲胺(92mg,85%产率),为白色固体。

[0872] 步骤4:2-(6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-氧代-3-(苯乙基氨基)吡嗪-1(2H)-基)-N-(噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基甲基)乙酰胺根据实施例41由噻吩并[3,2-c]吡啶-2-基甲胺合成。

[0873] 实施例52

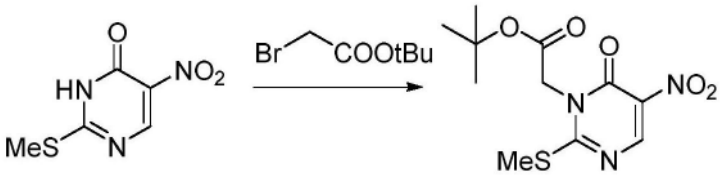
[0874] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(5-(异丙基氨基)-2-(甲硫基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺(化合物158)的制备

[0875] 

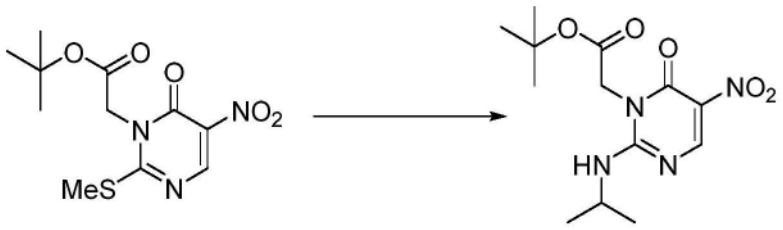
[0876] 步骤1-2:标题化合物根据实施例4给出的程序,使用(1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺合成。

[0877] 实施例53

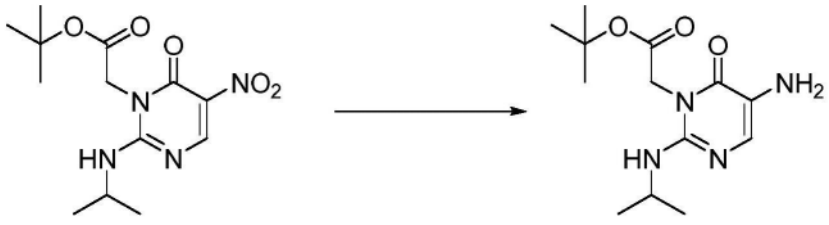
[0878] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-(异丙基氨基)-6-氧代-5-(((1-苯基环丁基)甲基)氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺二-三氟乙酸盐(化合物157)的制备

[0879] 

[0880] 步骤1:向2-(甲硫基)-5-硝基嘧啶-4(3H)-酮(550mg,2.67mmol)在THF(20mL)和DMF(5mL)中的溶液中加入2-溴乙酸叔丁酯(1mL),然后加入CaH_2(粉末,335mg,7.97mmol)。在80℃搅拌4小时后,加入3mL DMF,然后加入2-溴乙酸叔丁酯(0.5mL)。在100℃搅拌2小时后,将反应混合物用冰冷的水缓慢猝灭并用EtOAc(2×10mL)萃取。有机萃取物经无水$NaSO_4$干燥,过滤并浓缩。通过色谱法(0-100%EtOAc-庚烷)纯化残余物,得到2-(2-(甲硫基)-5-硝基-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(300mg,37%产率),为黄色固体。

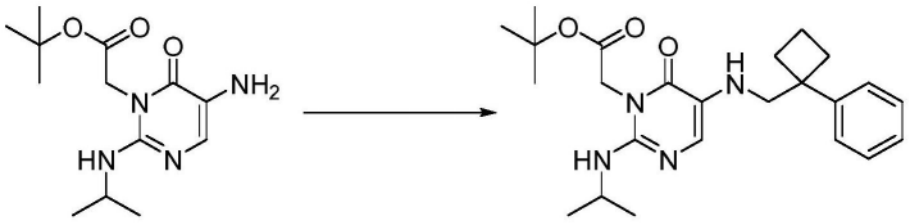
[0881] 

[0882] 步骤2:向2-(2-(甲硫基)-5-硝基-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(100mg,0.33mmol)在乙腈(2mL)中的悬浮液中加入异丙基胺(0.1mL)和DIEA(0.2mL)。在40℃搅拌1小时后,将反应混合物浓缩并用于下一步而没有进一步纯化。

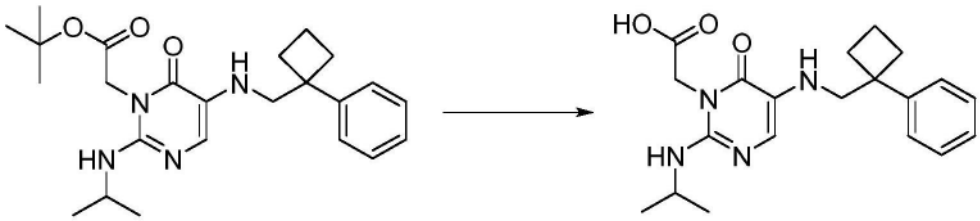
[0883] 

[0884] 步骤3:向2-(2-(异丙基氨基)-5-硝基-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(103mg,0.33mmol)在MeOH中的溶液(10mL,0.03M)加入10%Pd/C(20mg)并在H_2气氛下搅拌1小时。将反应混合物通过Celite®过滤,用MeOH冲洗,并浓缩。粗物质不经进一步纯化即用

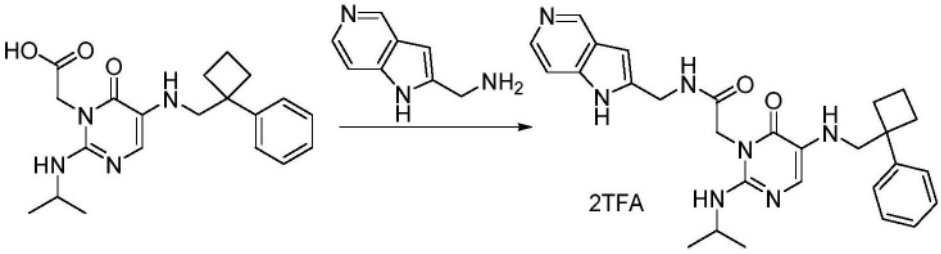
于下一步骤。

[0885] 

[0886] 步骤4:向2-(5-氨基-2-(异丙基氨基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(80mg,0.28mmol)在DCE(2mL)中的悬浮液中加入乙酸(0.05mL),然后加入1-苯基环丁烷-1-甲醛(200mg,1.28mmol)。在40℃搅拌10分钟后,将反应混合物在40℃水浴上真空浓缩。将残余物溶解在DCE(2mL)中,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(250mg,4.2mmol)。在40℃搅拌20分钟后,将粗混合物倒入饱和$NaHCO_3$(10mL)中并用CH_2Cl_2(3x20mL)萃取。有机萃取物经无水$NaSO_4$干燥,过滤并浓缩。将残余物通过色谱法(1%7N NH_3/MeOH-EtOAc)纯化,得到2-(2-(异丙基氨基)-6-氧代-5-(((1-苯基环丁基)甲基)氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(25mg,18%产率,3步)。

[0887] 

[0888] 步骤5:将2-(2-(异丙基氨基)-6-氧代-5-(((1-苯基环丁基)甲基)氨基)-嘧啶-1(6H)-基)乙酸叔丁酯(23mg,0.054mmol)溶解在TFA(2mL)中并将反应混合物在室温搅拌45分钟。将反应混合物在真空下浓缩,没有进一步纯化即用于下一步骤。

[0889] 

[0890] 步骤6:向2-(2-(异丙基氨基)-6-氧代-5-(((1-苯基环丁基)甲基)氨基)-嘧啶-1(6H)-基)乙酸(25mg,0.069mmol)在DMF(0.5mL)和DIEA(0.2mL)中的溶液中加入NHS(12mg,0.1mmol)、DCC(20mg,0.1mmol)和1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(20mg,0.13mmol)。在室温搅拌36小时后,过滤反应混合物并用CH_2Cl_2洗涤。将滤液浓缩并使用反相HPLC纯化,得到N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-(异丙基氨基)-6-氧代-5-(((1-苯基-环丁基)甲基)氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺二-三氟乙酸盐(9mg,33%产率,2步),为白色固体。使用合适的醛原料根据前述程序制备以下化合物:

[0891]

化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(5-(二苯乙基氨基)-2-(异丙基氨基)-6-氧代嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺	159

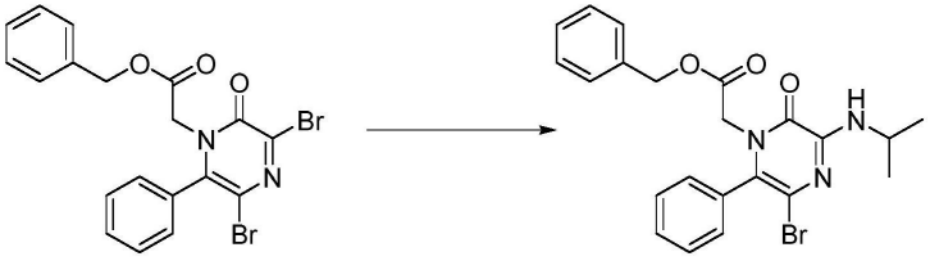
[0892] 根据前述程序使用合适的醛原料制备以下化合物，除了步骤6中的酰胺偶联反应根据实施例4中给出的程序进行：

[0893]

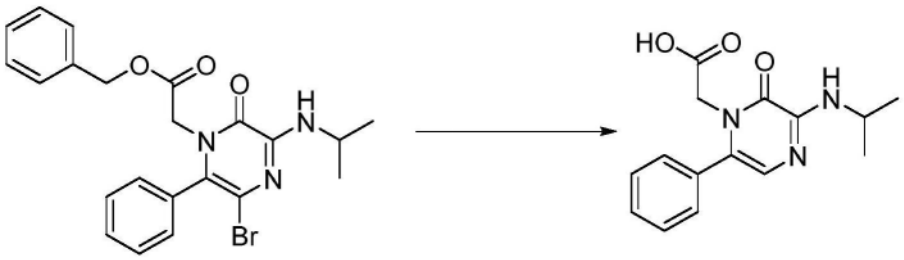
化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-(异丙基氨基)-6-氧代-5-(苯乙基氨基)嘧啶-1(6H)-基)乙酰胺	160

[0894] 实施例54

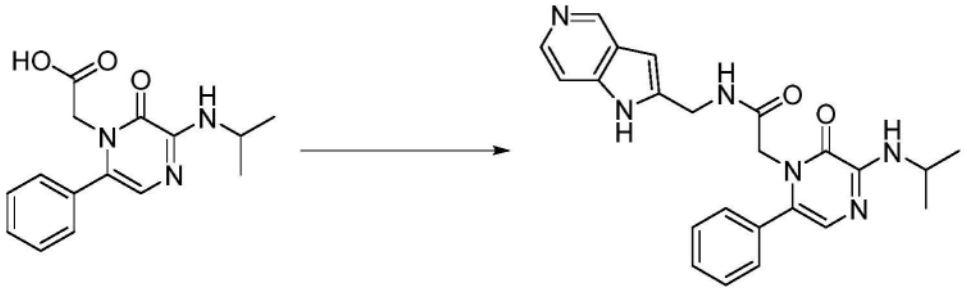
[0895] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(异丙基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物134)的制备

[0896] 

[0897] 步骤1：向2-(3,5-二溴-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(200mg,0.42mmol)在乙腈(5mL,0.08M)中的溶液加入异丙胺(37mg,0.63mmol)和DIEA(108mg,0.84mmol)。在70℃搅拌6小时后，将反应混合物蒸发至干，用水洗涤，并用EtOAc萃取。有机层经无水Na_2SO_4干燥，过滤并真空浓缩。将残余物通过色谱法(20％EtOAc-己烷)纯化，得到2-(5-溴-3-(异丙基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(177mg,92％产率)。

[0898] 

[0899] 步骤2：将2-(5-溴-3-(异丙基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯(170mg,0.37mmol)和DIEA(96mg,0.74mmol)在MeOH(5mL)中的溶液用Ar气流脱气1分钟。加入10％Pd/C(40mg)，抽真空1分钟，混合物在120psi下氢化过夜。过滤除去催化剂，蒸发溶液得到2-(3-(异丙基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(106mg,100％产率)，其不经进一步纯化即用于下一步。

[0900] 

[0901] 步骤3：向2-(3-(异丙基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸(106mg,0.37mmol)在DMF(3mL)中的溶液中加入NHS(51mg,0.44mmol)，搅拌直至溶解，然后加入DCC(91mg,0.44mmol)，再搅拌15分钟。加入1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲胺(65mg,0.44mmol)并在室温搅拌过夜。将混合物蒸发至干并将残余物涡旋并在3％7NNH_3/CH_2Cl_2(5mL)中进行超声处理。过滤混合物，蒸发至干，并通过色谱法(3％7N NH_3/MeOH-CH_2Cl_2)纯化，得到N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(异丙基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(69mg,45％产率)，为灰白色固体。

[0902] 使用合适的胺原料根据前述程序制备以下化合物：

[0903]

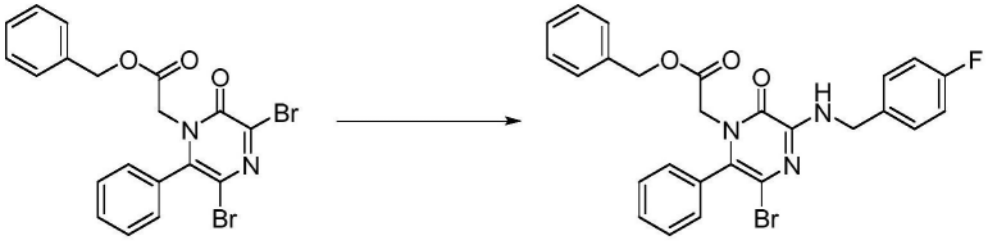
化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((2-甲基苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	135
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	136
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-甲基苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	137
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-甲基苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	138
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(3-苯基氮杂环丁烷-1-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	139
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(4-苯基哌啶-1-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	140

[0904]

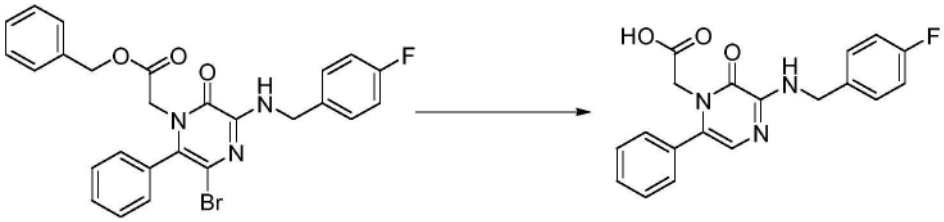
化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((2-甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	141
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-甲氧基苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	142
(R)-N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-(3-苯基吡咯烷-1-基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	143
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((2-氟苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	144
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-氟苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	145
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-氟苯乙基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	146
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(甲基氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	148
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-(氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	149

[0905] 实施例55

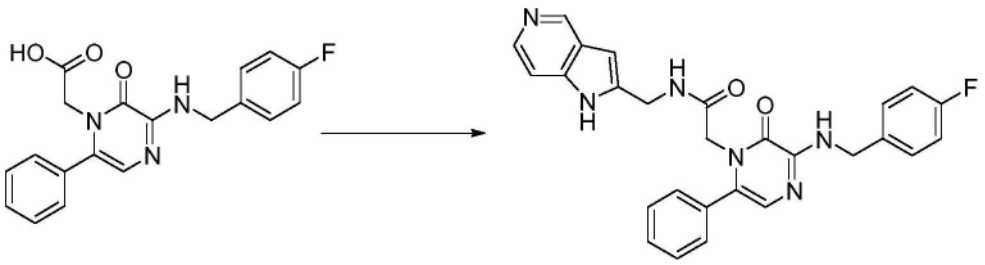
[0906] N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-氟苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺(化合物147)的制备

[0907] 

[0908] 步骤1:2-(5-溴-3-((4-氟苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸苄酯根据实施例54的步骤1制备。

[0909] 

[0910] 步骤2:2-(3-((4-氟苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酸根据实施例54的步骤2制备,不同的是反应时间减少到3小时,催化剂负载减少了一半。

[0911] 

[0912] 步骤3:N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-氟苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺根据实施例54步骤3制备。

[0913] 使用合适的胺原料根据前述程序制备以下化合物:

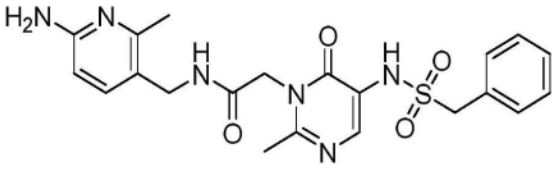
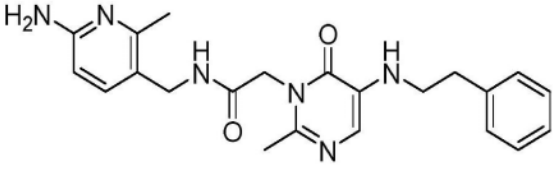
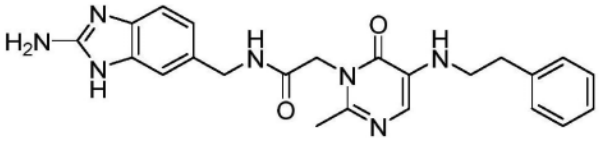
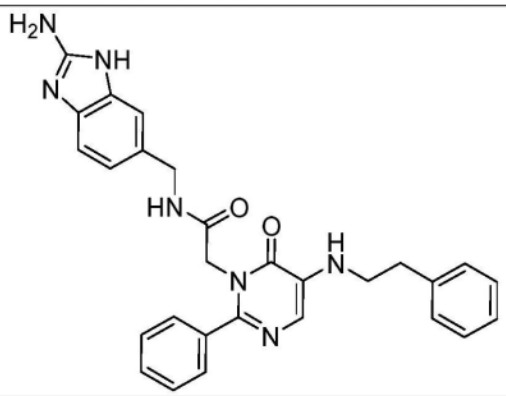
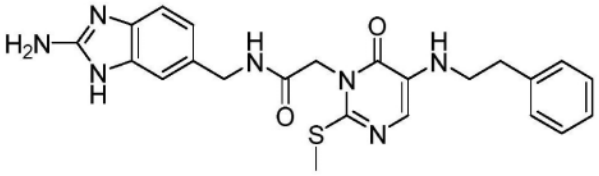
[0914]

化合物名称	化合物编号
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((4-甲氧基苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	150
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-氟苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	151
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-((3-(三氟甲基)苄基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	152
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-甲氧基苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	153
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3,5-二氟苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	154
N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(3-((3-甲基苄基)氨基)-2-氧代-6-苯基吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	155
(S)-N-((1H-吡咯并[3,2-c]吡啶-2-基)甲基)-2-(2-氧代-6-苯基-3-((1-苯基乙基)氨基)吡嗪-1(2H)-基)乙酰胺	156

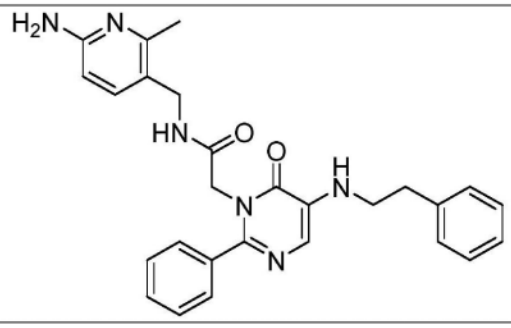
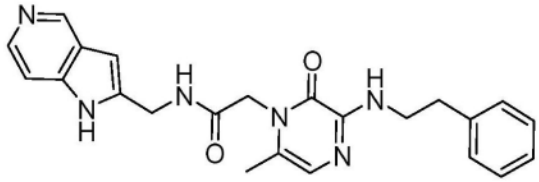
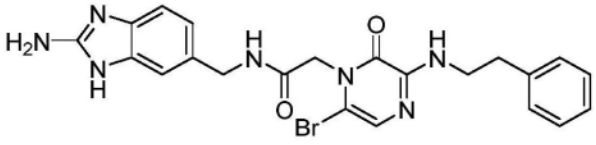
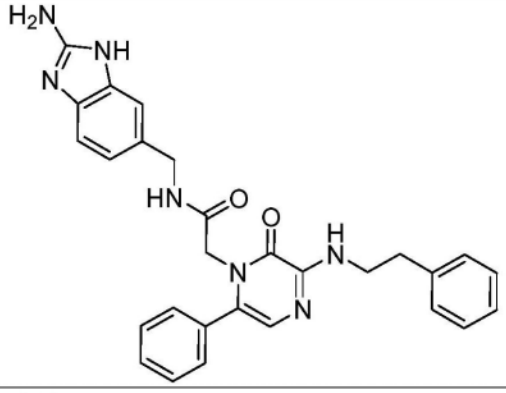
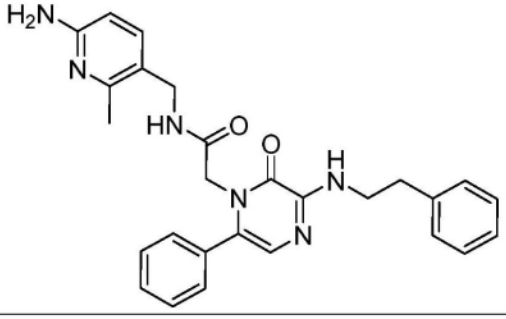
[0915] 表1列出了上述实施例的化合物,以及可以根据与上述化合物所述的那些类似的方法和本领域技术人员已知的其他方法制备的其他化合物。在一些实施方案中,化合物选自表1。

[0916] 表1.结构(I)、(II)、(III)和(IV)的实施例化合物

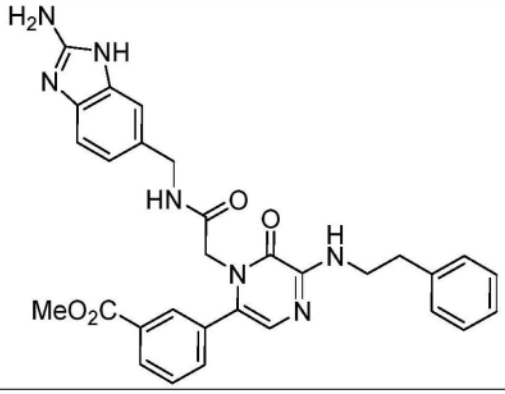
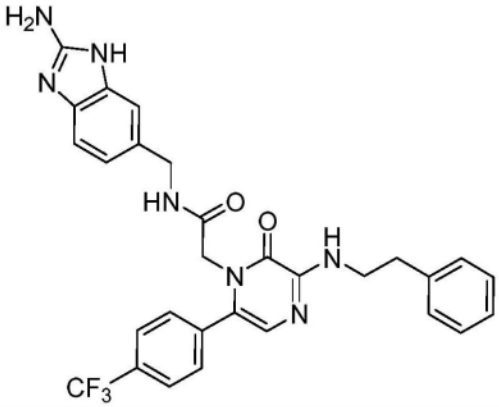
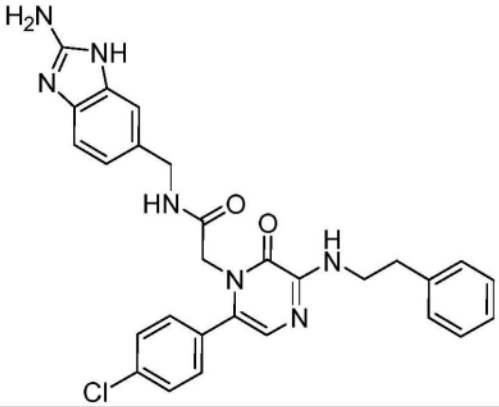
[0917]

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
1		TFA	457.05	456.16
2		TFA	407.16	406.21
3		TFA	432.12	431.21
4		TFA	494.10	493.22
5		-	464.06	463.18

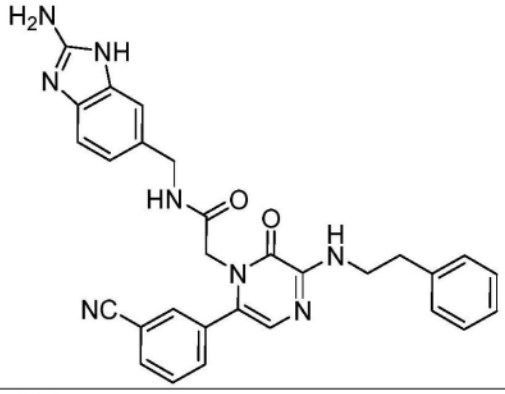
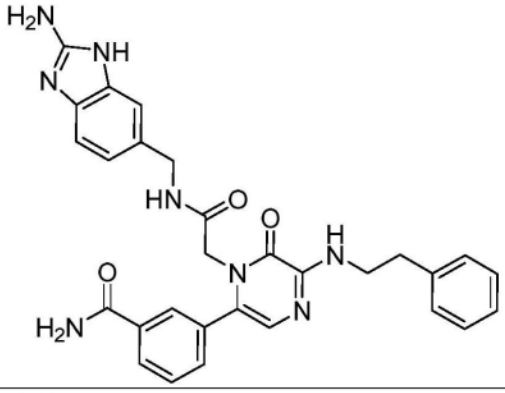
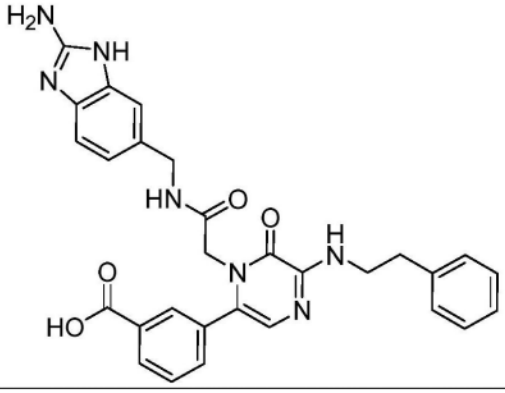
[0918]

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
6		-	469.11	468.23
7		-	417.09	416.20
8		-	495.97	495.10
9		-	491.99(ES-)	493.22
10		-	469.11	468.23

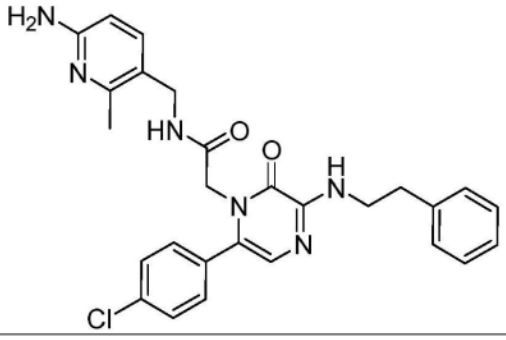
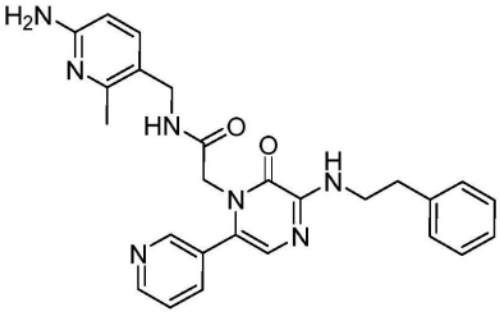
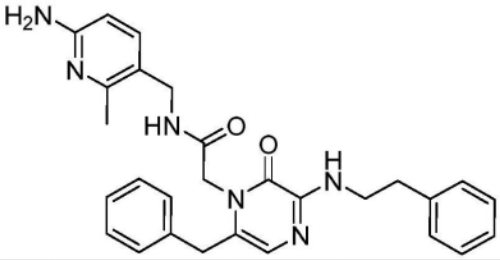
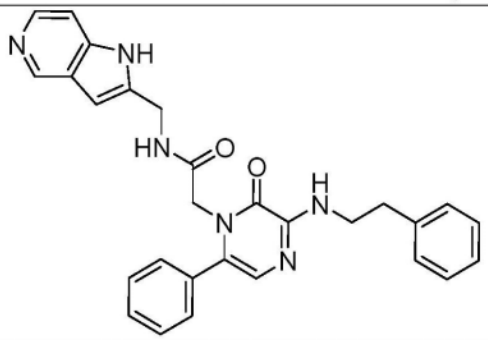
[0919]

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
11		-	551.94	551.23
12		TFA	561.89	561.21
13		TFA	527.92	527.18

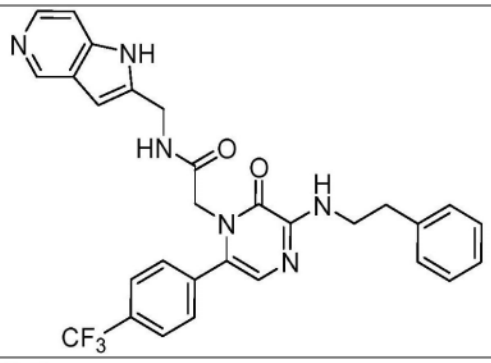
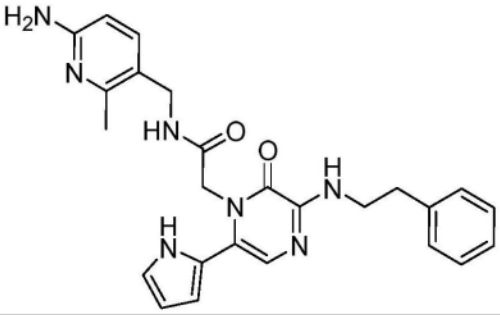
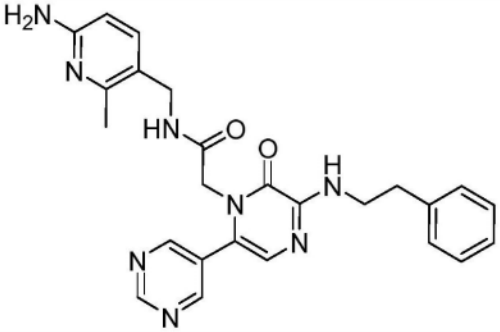
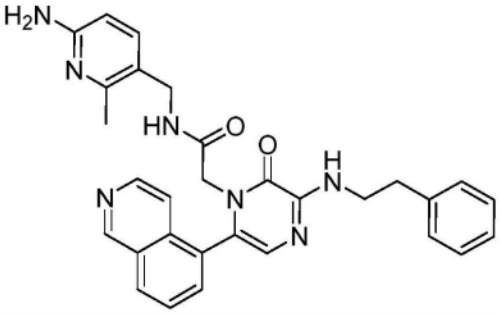
[0920]

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
14		-	518.95	518.22
15		TFA	535.10 (ES-)	536.23
16		TFA	536.18 (ES-)	537.21

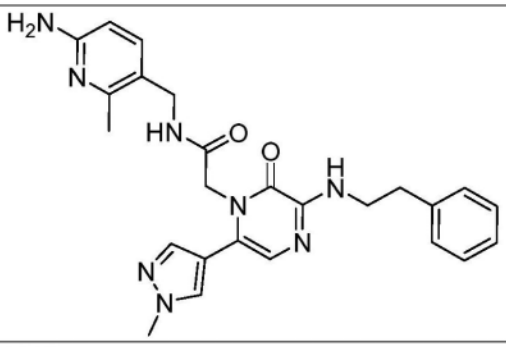
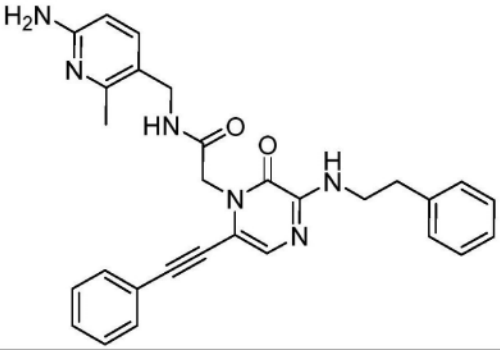
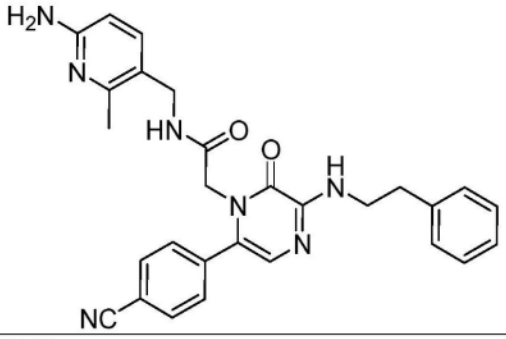
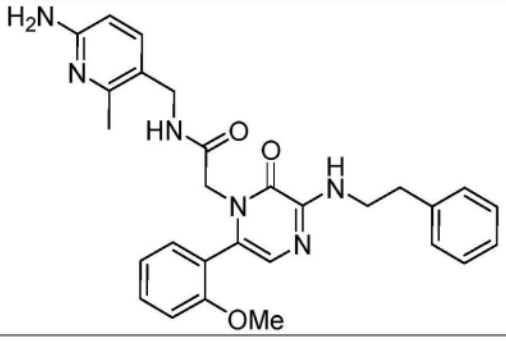
[0921]

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
17		TFA	503.13	502.19
18		2TFA	470.15	469.22
19		TFA	483.16	482.24
20		TFA	479.16	478.21

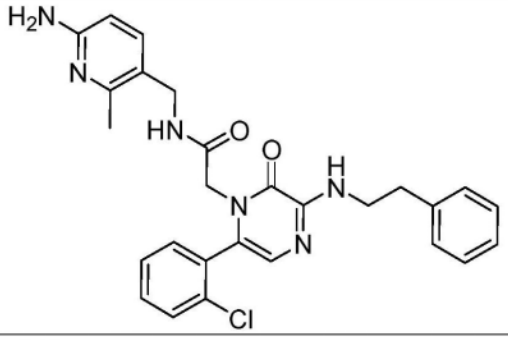
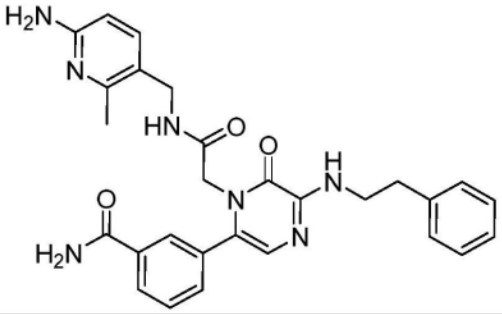
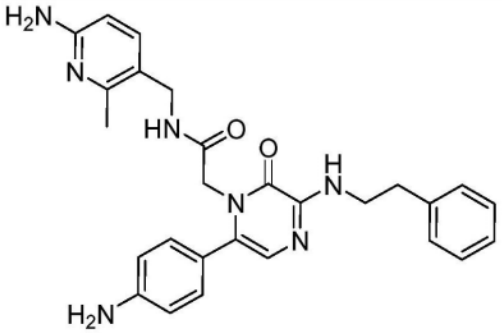
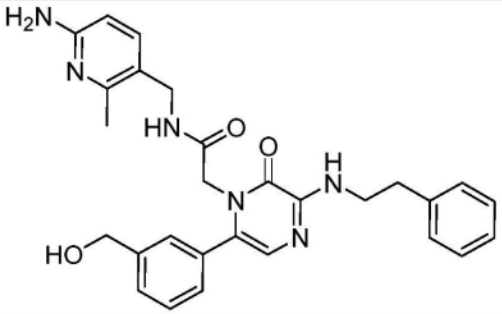
[0922]

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
21		TFA	547.09	546.20
22		-	458.12	457.22
23		-	471.19	470.22
24		-	520.18	519.24

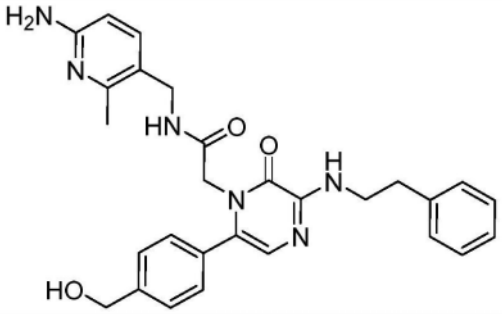
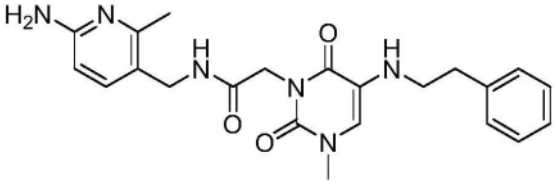
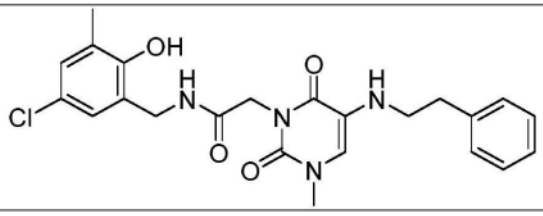
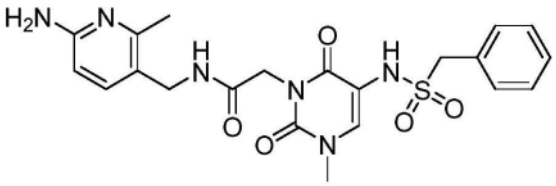
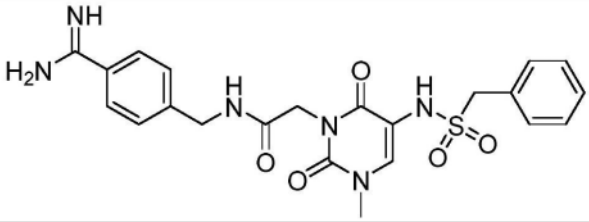
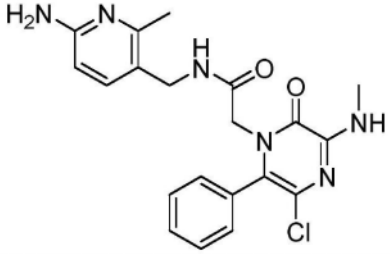
[0923]

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
25		-	473.18	472.23
26		-	493.06	492.23
27		-	494.16	493.22
28		HCl	499.14	498.24

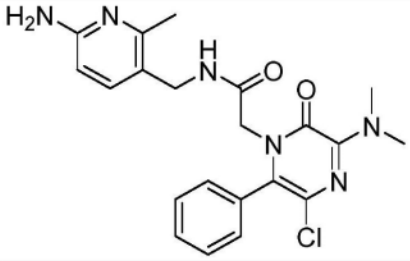
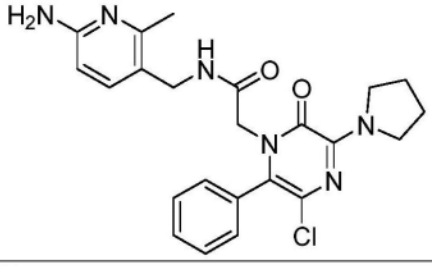
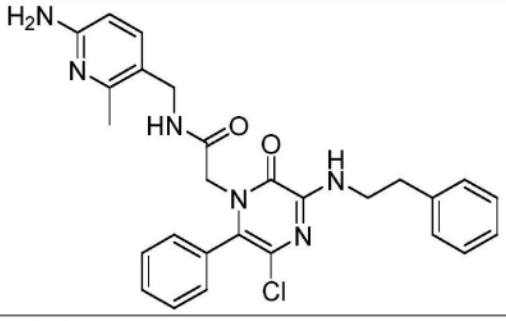
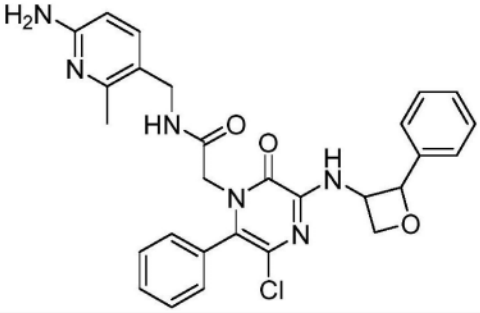
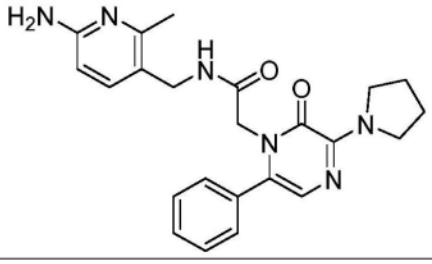
[0924]

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
29		-	503.14	502.19
30		HCl	512.12	511.23
31		-	484.18	483.24
32		-	499.15	498.24

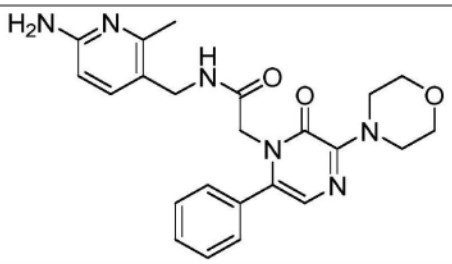
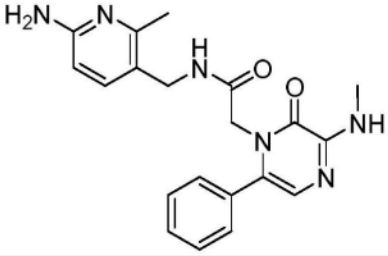
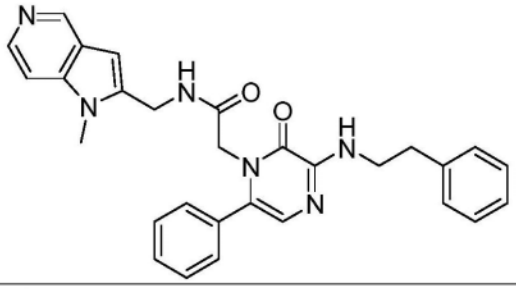
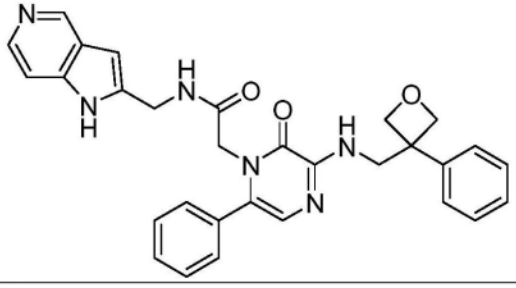
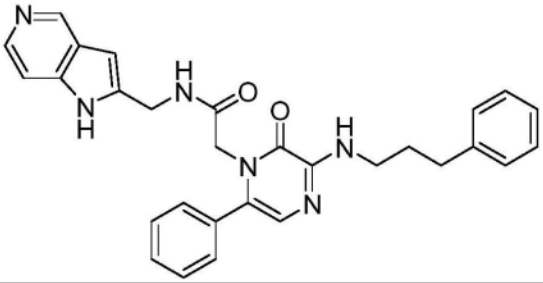
[0925]

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
33		-	499.15	498.24
34		-	423.13	422.21
35		TFA	457.00	456.16
36		TFA	473.06	472.15
37		TFA	485.04	484.15
38		-	413.00	412.14

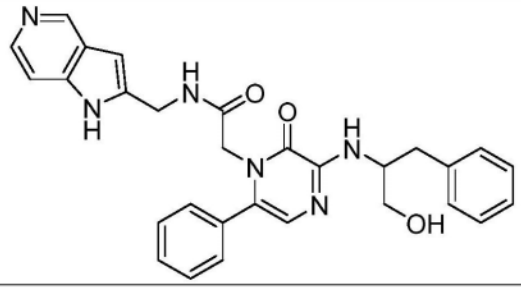
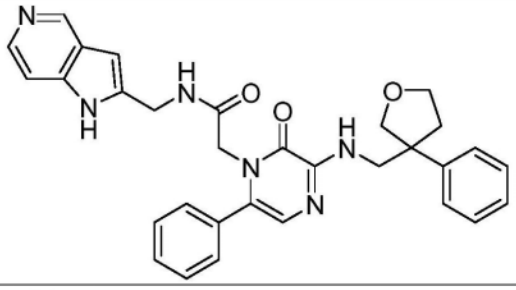
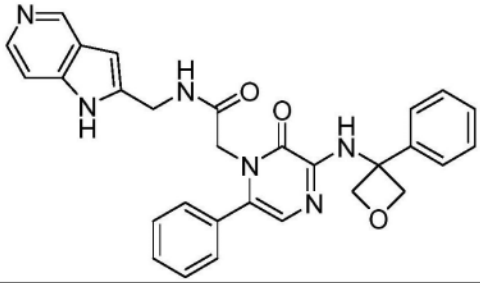
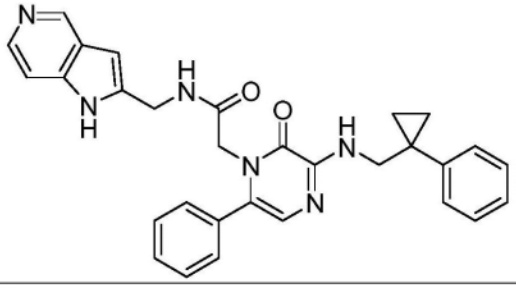
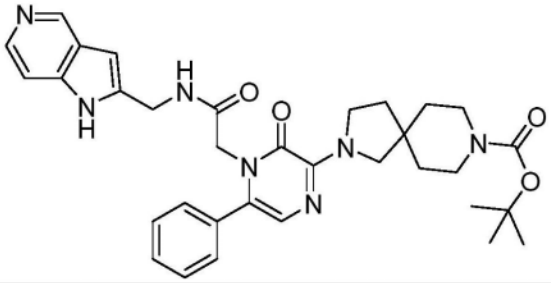
[0926]

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
39		-	427.01	426.16
40		-	453.06	452.17
41		-	503.13	502.19
42		-	531.08	530.18
43		-	419.17	418.21

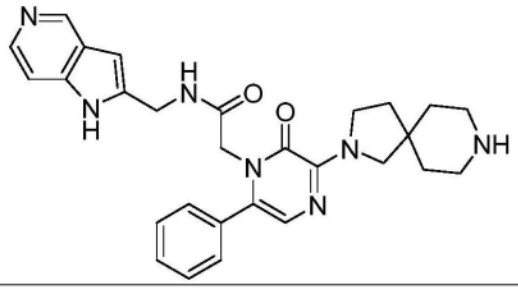
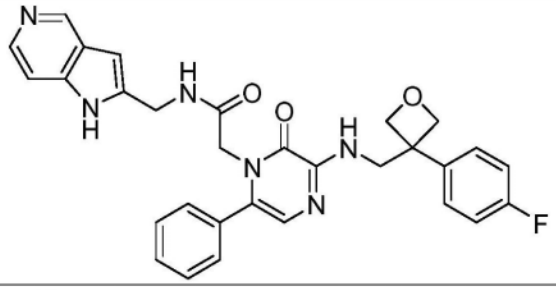
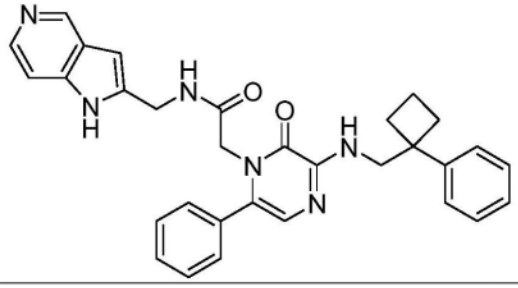
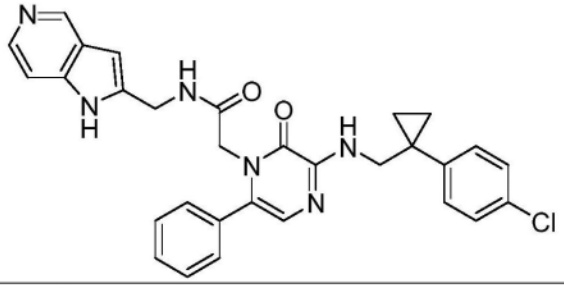
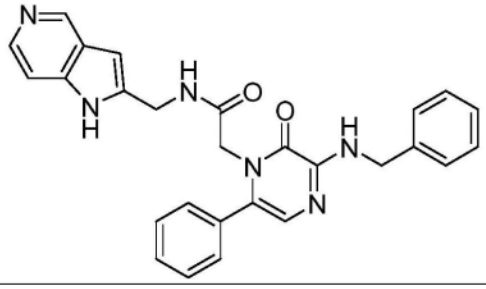
[0927]

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
44		-	435.16	434.21
45		-	379.14	378.18
46		TFA	493.14	492.23
47		TFA	521.17	520.22
48		TFA	493.24	492.23

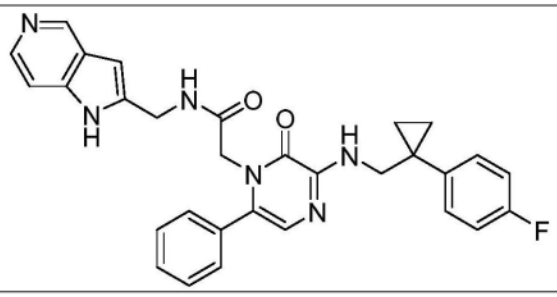
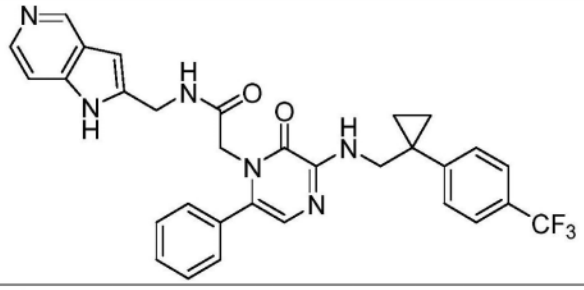
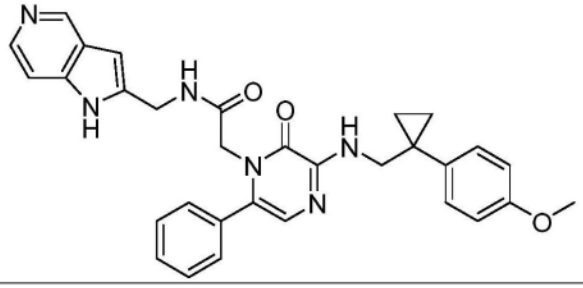
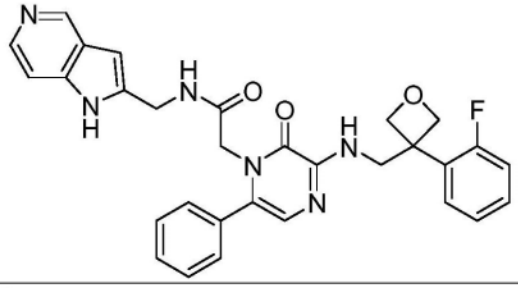
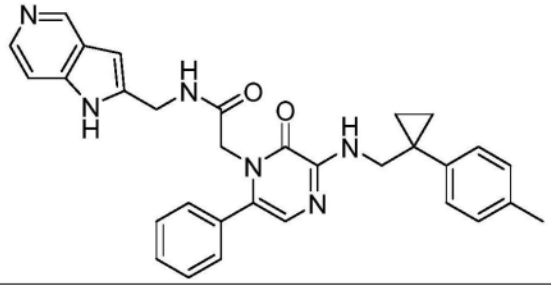
[0928]

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
49		TFA	509.18	508.22
50		TFA	535.71	534.24
51		TFA	507.57	506.21
52		TFA	505.17	504.23
53		-	598.22	597.31

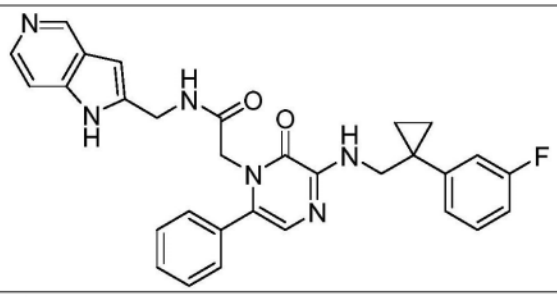
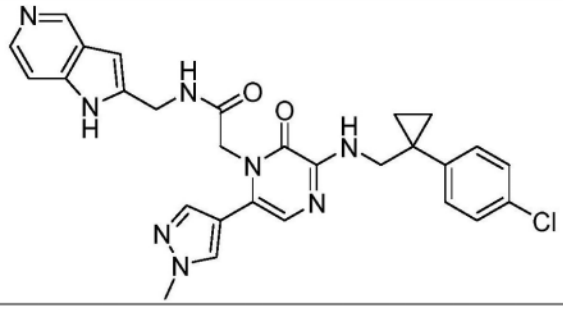
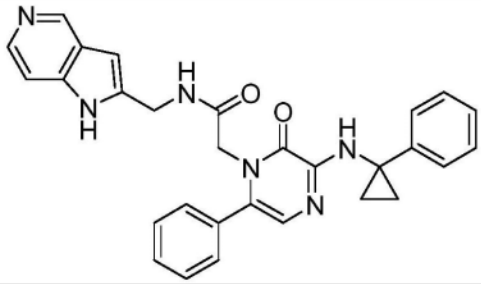
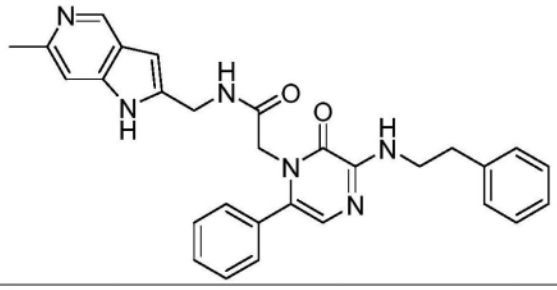
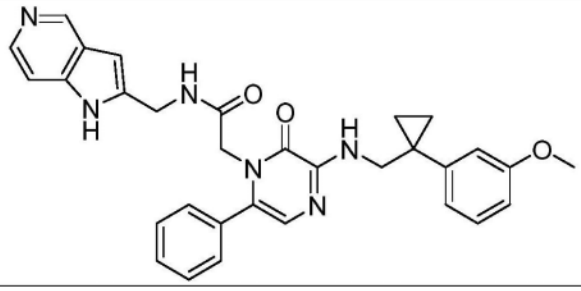
[0929]

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
54		2TFA	498.17	497.25
55		TFA	539.17	538.21
56		TFA	519.15	518.24
57		TFA	539.09	538.19
58		TFA	465.49	464.20

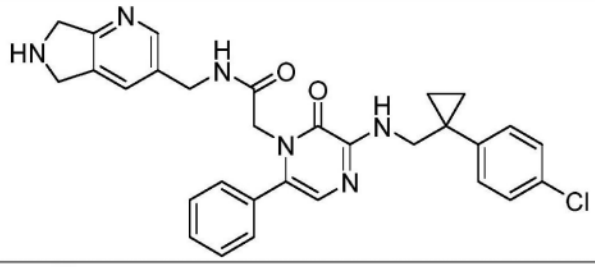
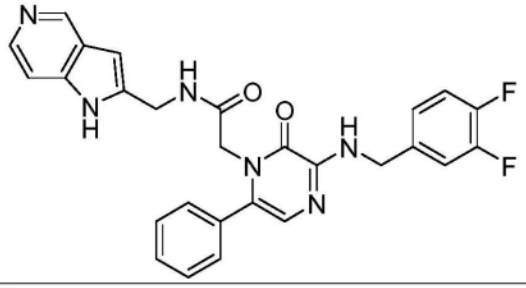
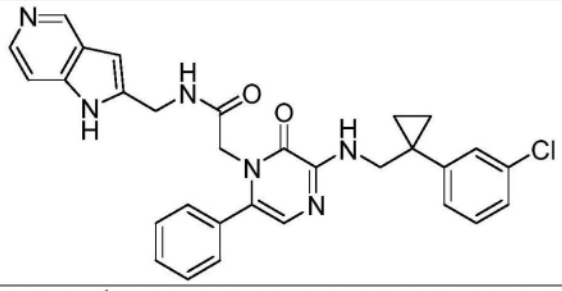
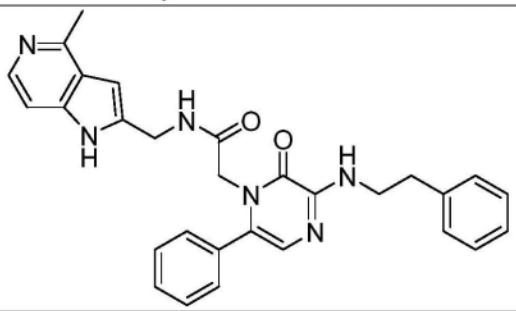
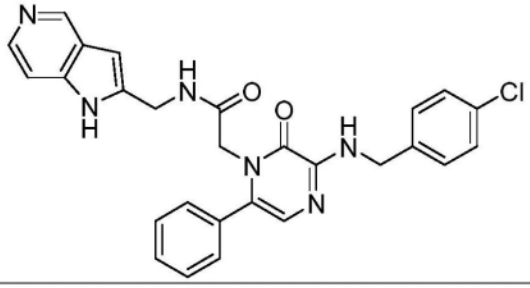
[0930]

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
59		TFA	523.58	522.22
60		TFA	573.39	572.21
61		TFA	535.71	534.24
62		TFA	539.02	538.21
63		TFA	519.14	518.24

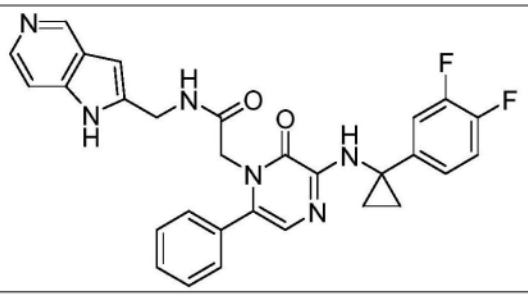
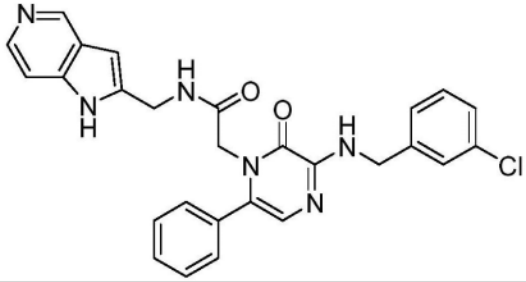
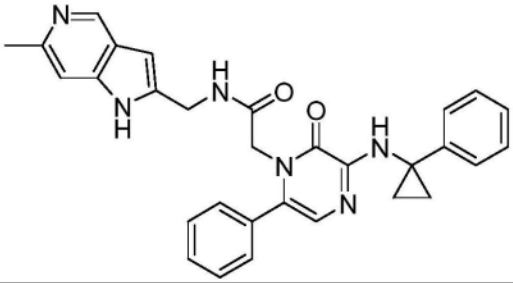
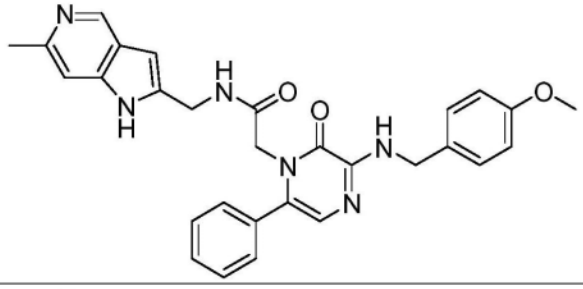
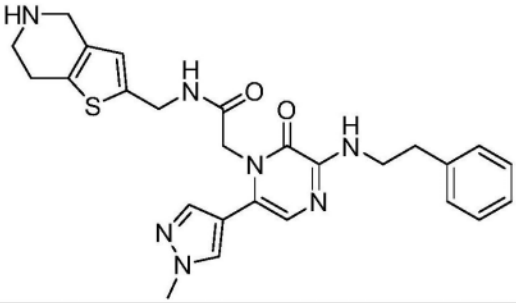
[0931]

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
64		-	523.12	522.22
65		TFA	543.08	542.19
66		TFA	491.07	490.21
67		TFA	493.07	492.23
68		TFA	535.11	534.24

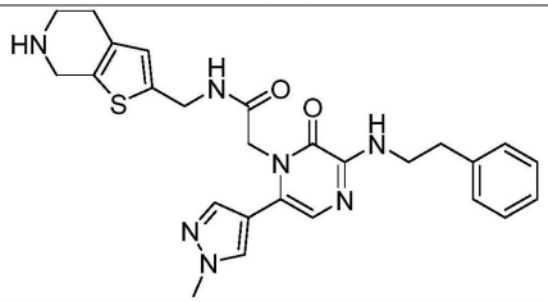
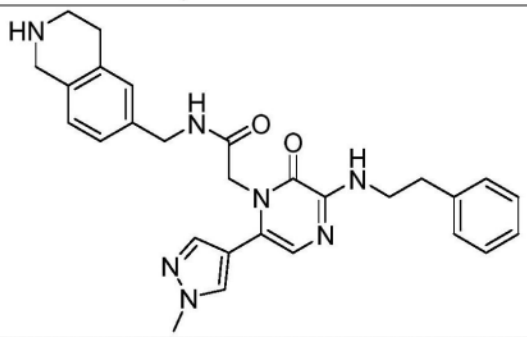
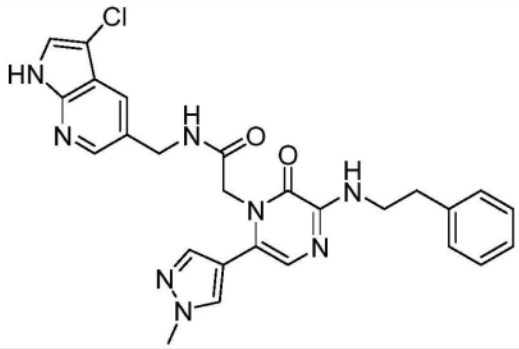
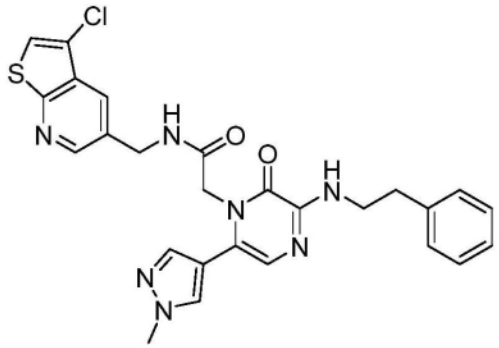
[0932]

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
69		TFA	541.06	540.20
70		TFA	501.02	500.18
71		TFA	538.98	538.19
72		TFA	493.06	492.23
73		TFA	498.94	498.16

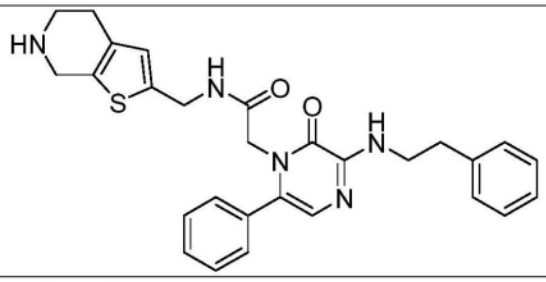
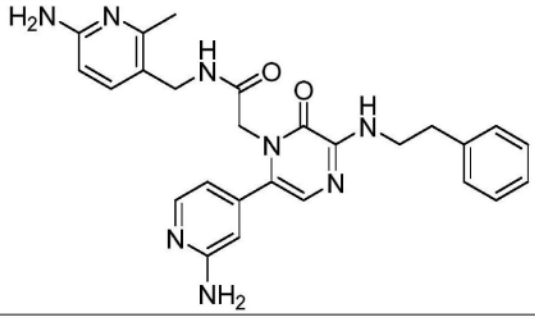
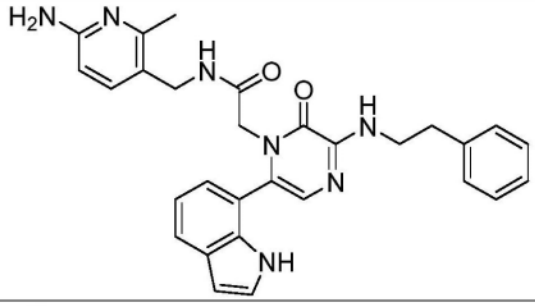
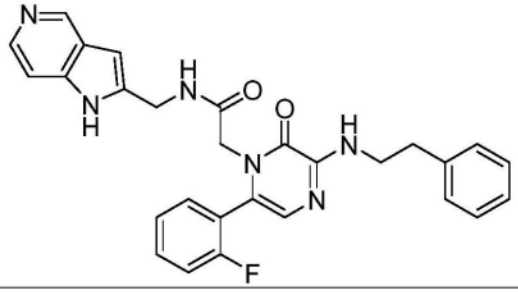
[0933]

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
74		TFA	526.98	526.19
75		TFA	499.07	498.16
76		TFA	505.13	504.23
77		TFA	509.15	508.22
78		-	504.51	503.21

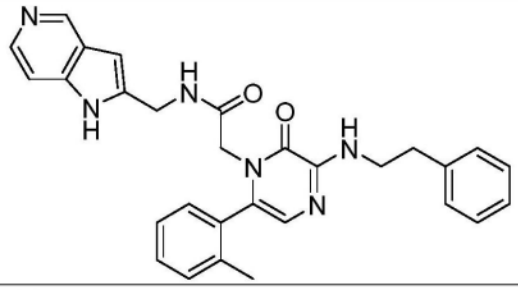
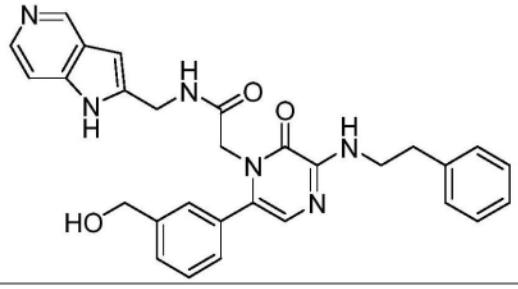
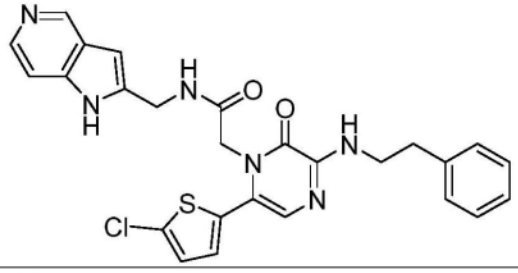
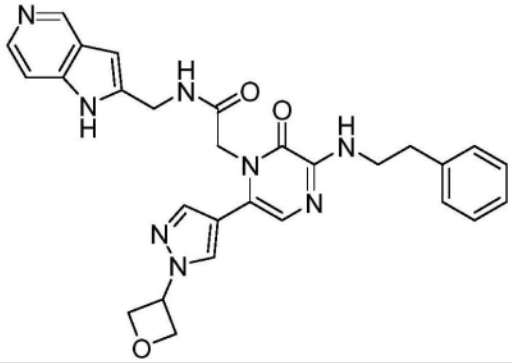
[0934]

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
79		-	504.51	503.21
80		-	498.21	497.25
81		-	517.11	516.18
82		-	533.93	533.14

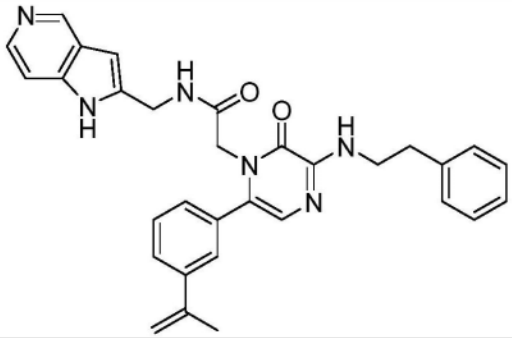
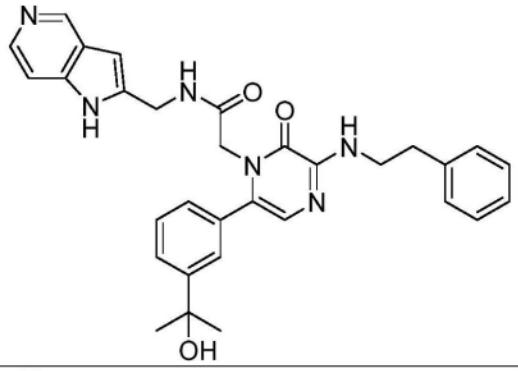
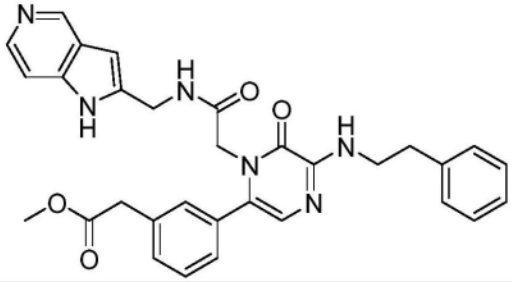
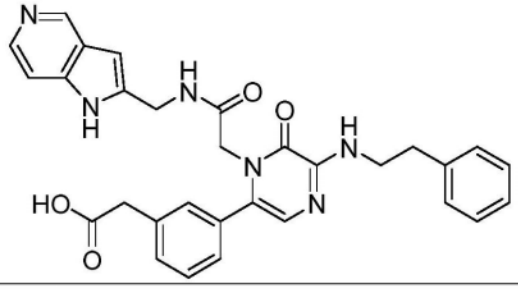
[0935]

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
83		-	500.09	499.20
84		-	485.47	484.6
85		TFA	508.24	507.6
86		TFA	497.15	496.5

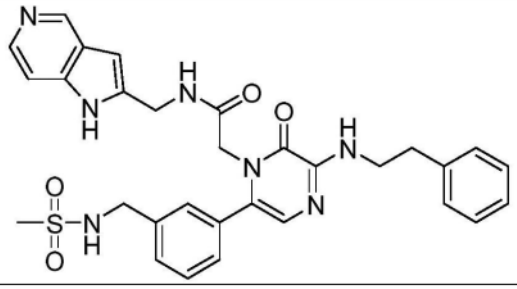
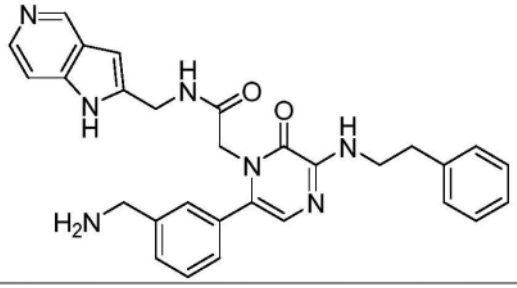
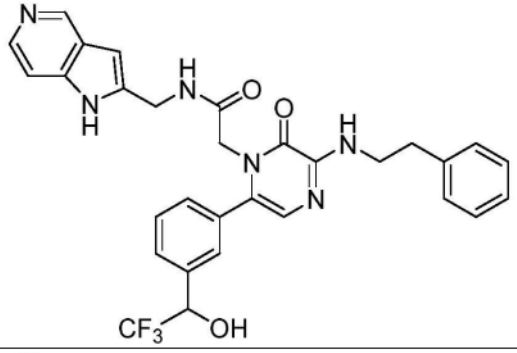
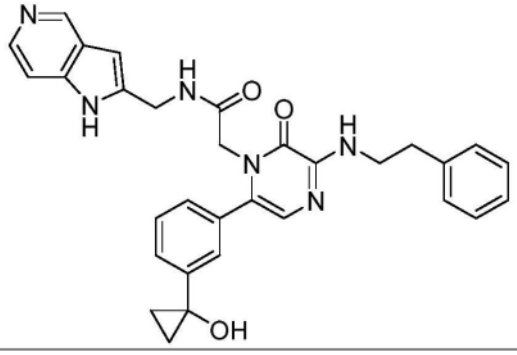
[0936]

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
87		TFA	493.15	492.6
88		TFA	509.13	508.6
89		-	519.05	519
90		TFA	525.16	524.6

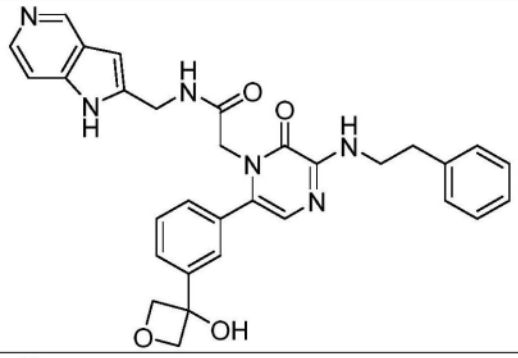
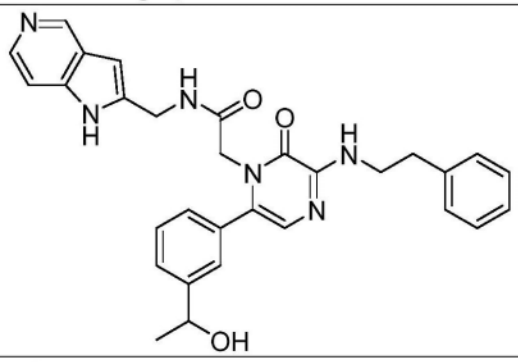
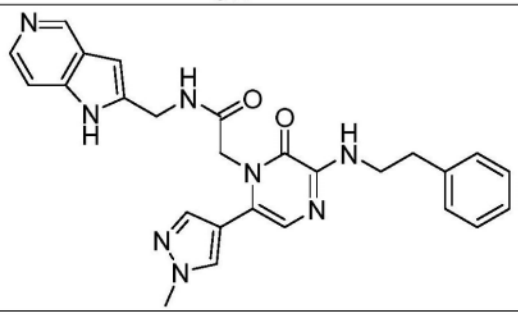
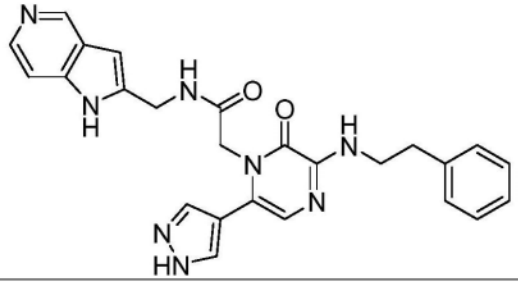
[0937]

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
91		-	519.20	518.6
92		-	537.18	536.6
93		TFA	551.25	550.6
94		TFA	537.22	536.6

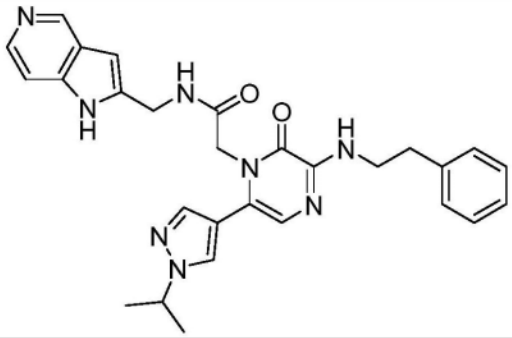
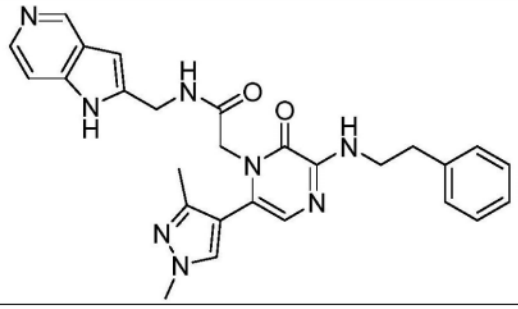
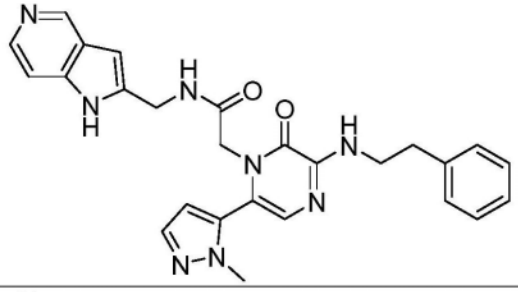
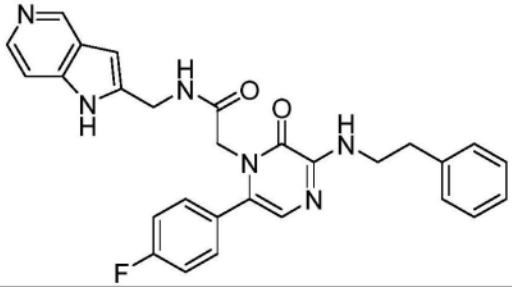
[0938]

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
95		-	586.24	585.7
96		-	508.26	507.6
97		-	577.59	576.6
98		-	577.59	576.6

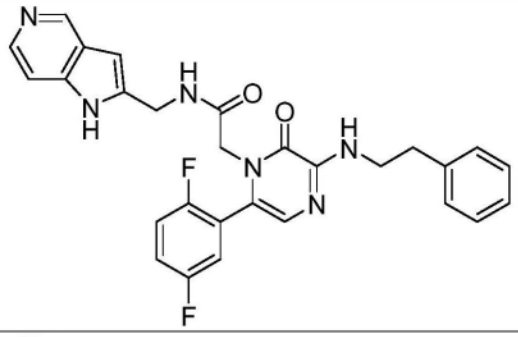
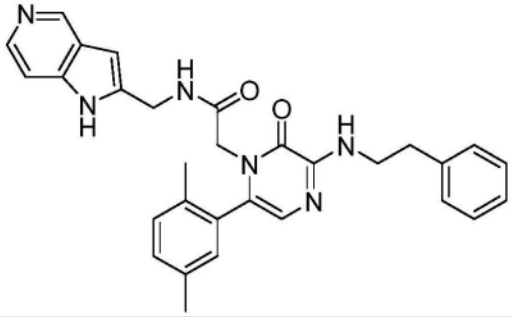
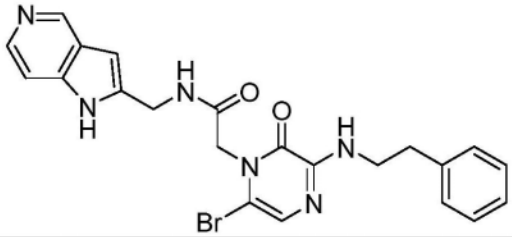
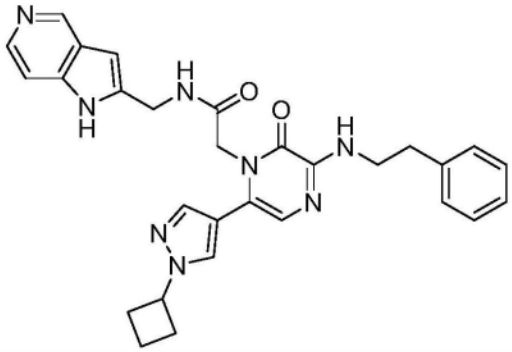
[0939]

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
99		-	551.61	550.6
100		-	523.62	522.6
101		-	483.14	482.5
102		-	469.17	468.5

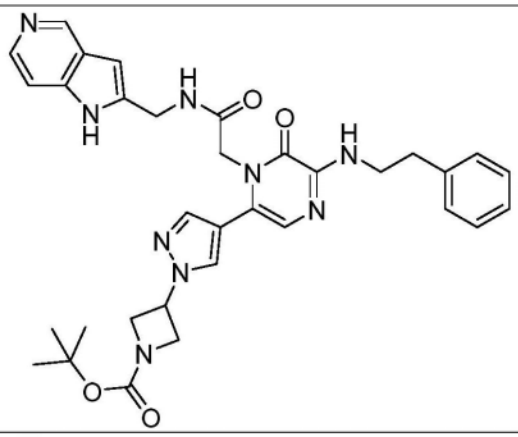
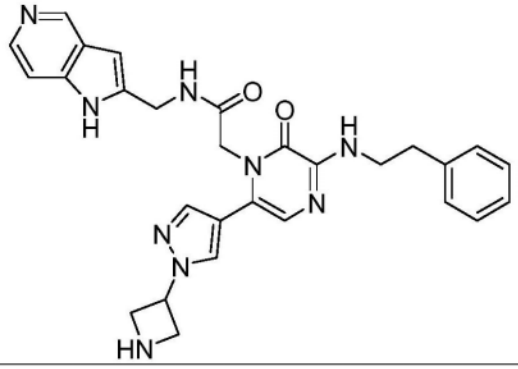
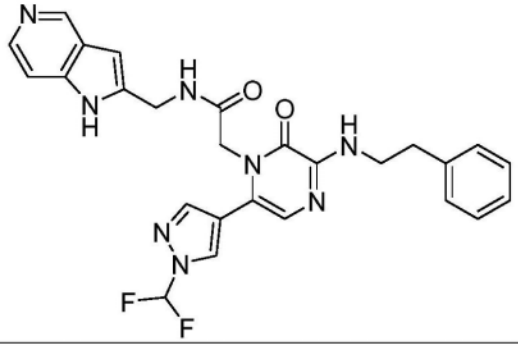
[0940]

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
103		-	511.16	510.6
104		-	497.18	496.6
105		-	483.17	482.5
106		-	497.51	496.5

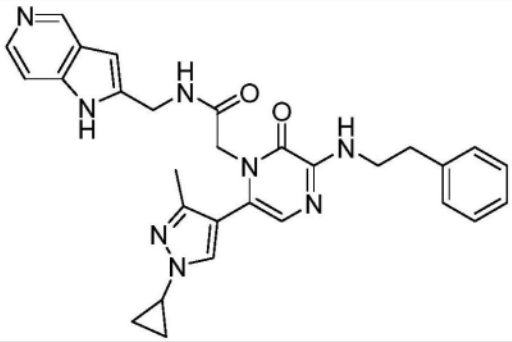
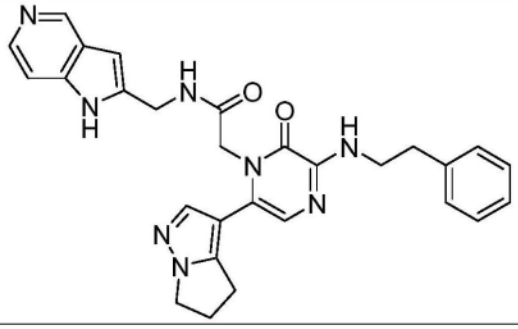
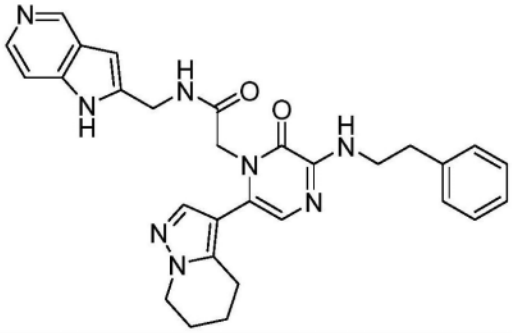
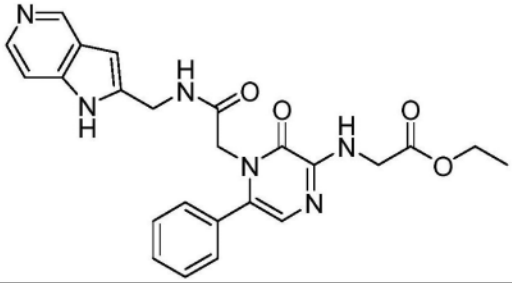
[0941]

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
107		-	515.53	514.5
108		-	507.48	506.6
109		-	480.97	481.3
110		-	523.06	522.6

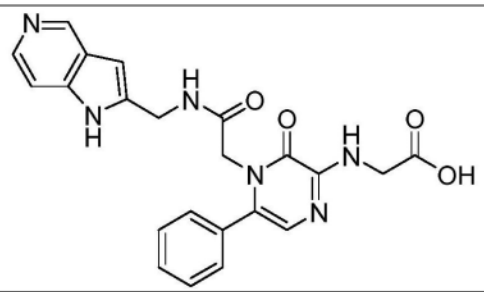
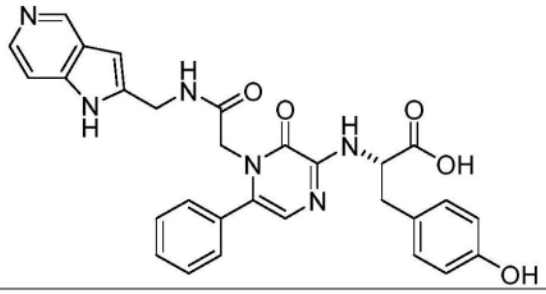
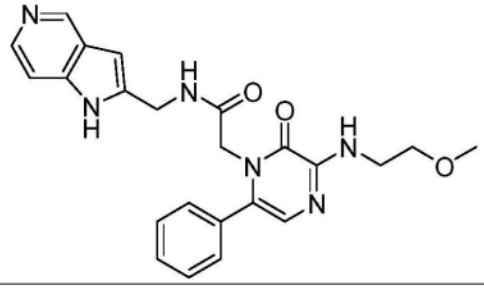
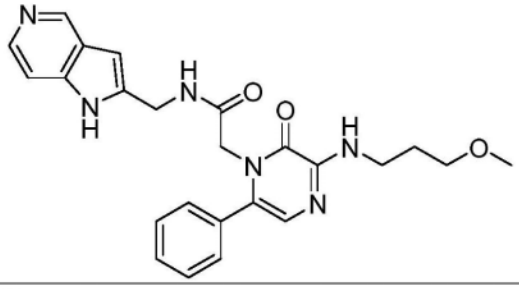
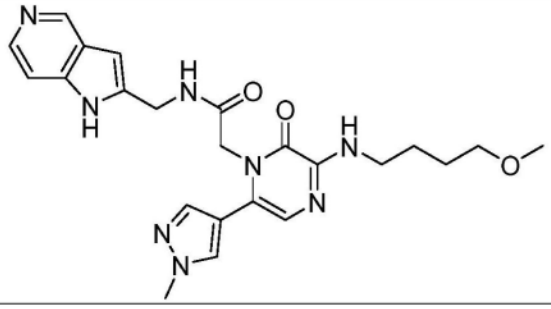
[0942]

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
111		-	624.06	623.7
112		HCl	524.04	523.6
113		-	519.00	518.5

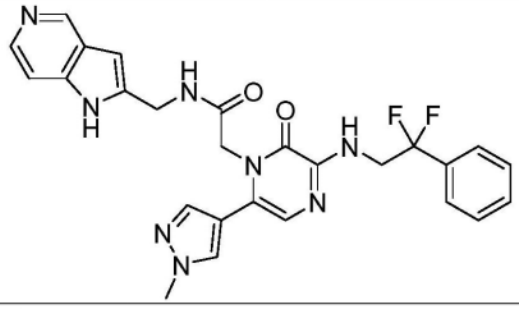
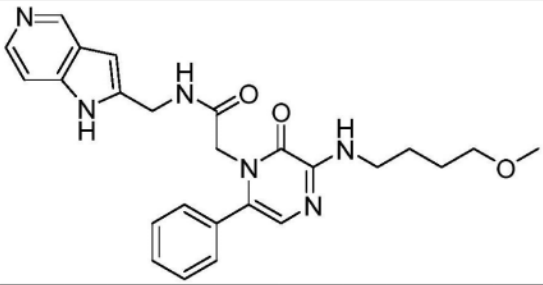
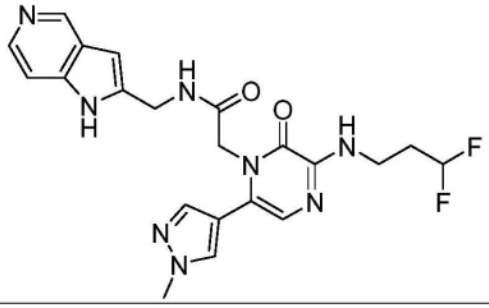
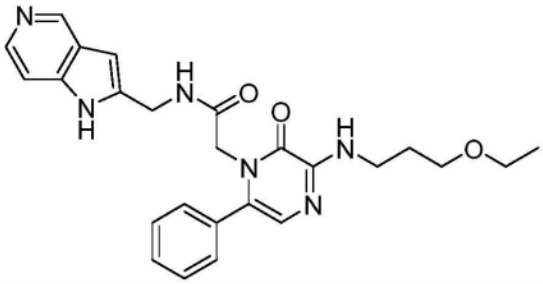
[0943]

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
114		-	523.04	522.6
115		-	509.03	508.6
116		-	523.05	522.6
117		-	461.18	460.49

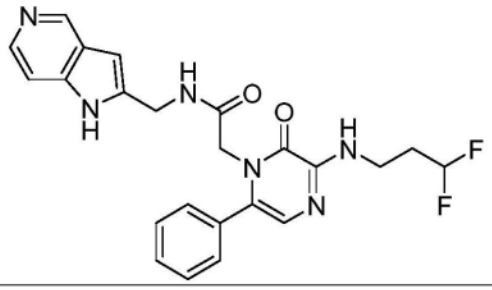
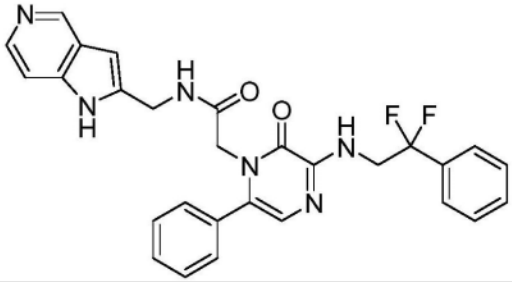
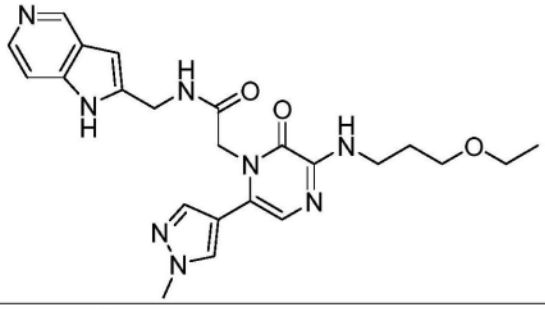
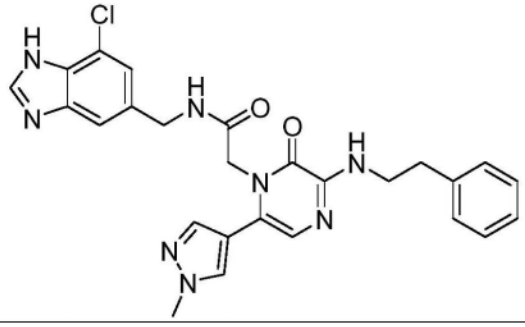
[0944]

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
118		TFA	433.15	432.4
119		TFA	539.12	538.6
120		TFA	433.18	432.19
121		TFA	447.19	446.21
122		TFA	465.20	464.23

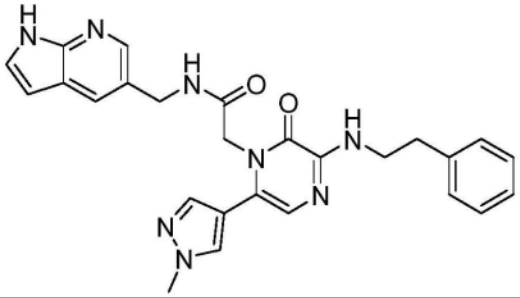
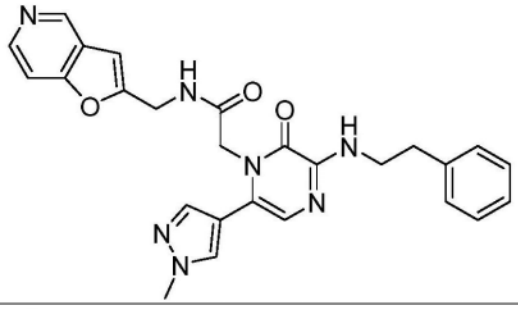
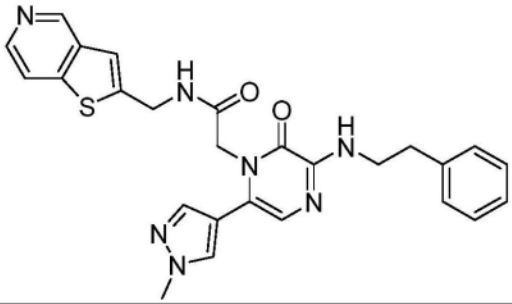
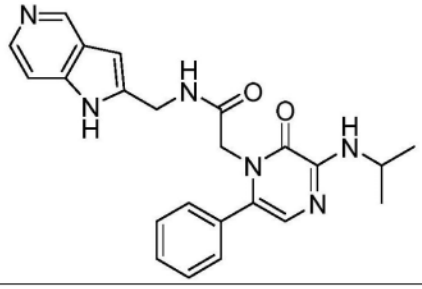
[0945]

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
123		TFA	519.14	518.2
124		TFA	461.65	460.22
125		TFA	457.44	456.18
126		TFA	461.55	460.22

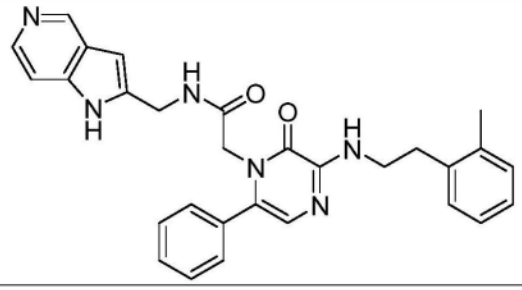
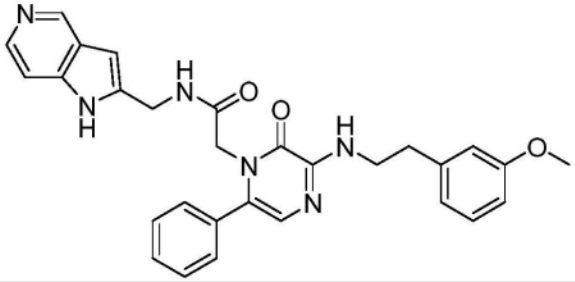
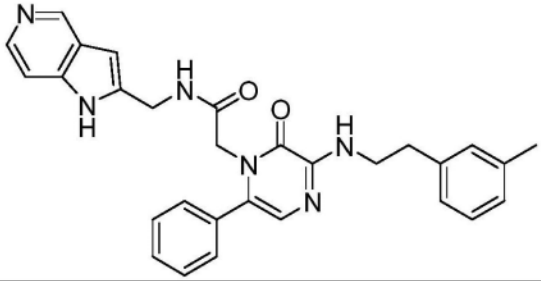
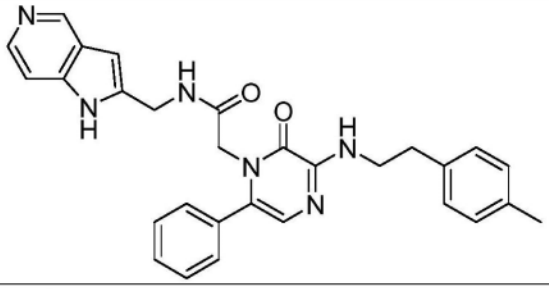
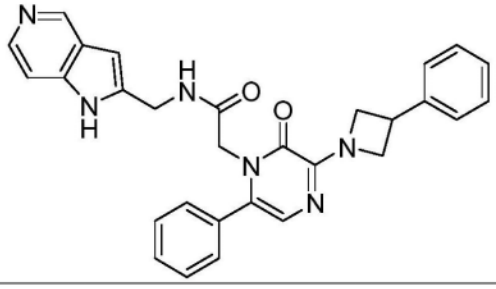
[0946]

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
127		TFA	453.42	452.18
128		TFA	515.53	514.19
129		TFA	465.49	464.23
130		-	517.37	516.18

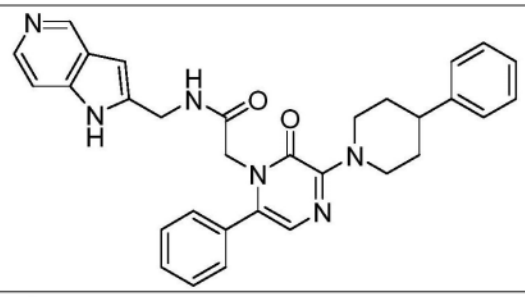
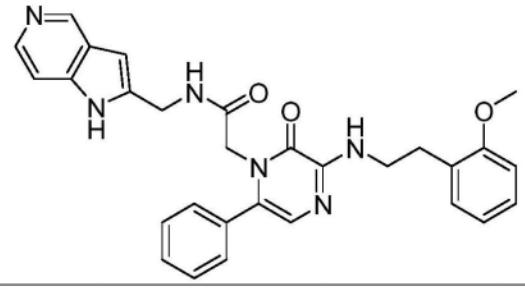
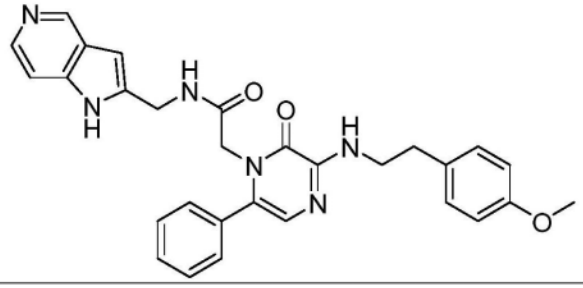
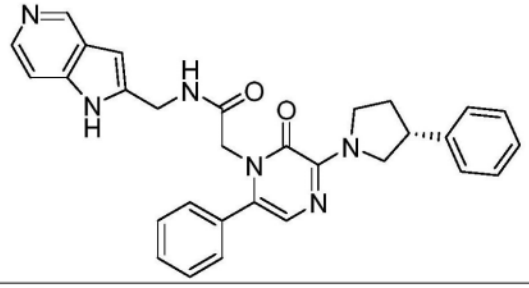
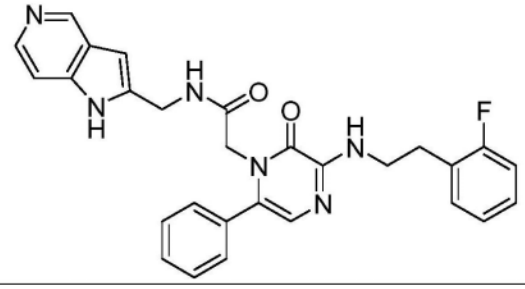
[0947]

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
131		-	483.60	482.22
132		-	484.56	483.20
133		-	500.49	499.18
134		-	417.23	416.20

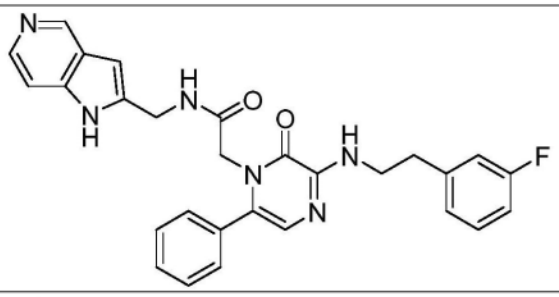
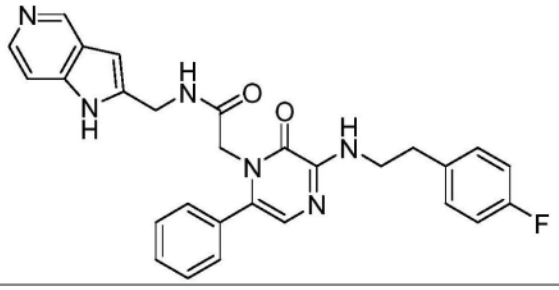
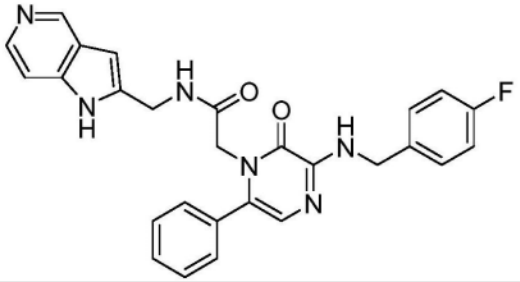
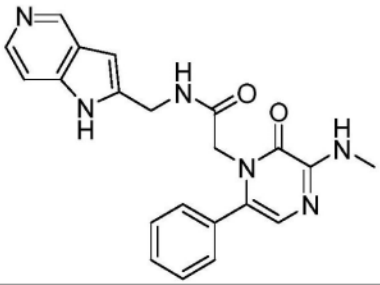
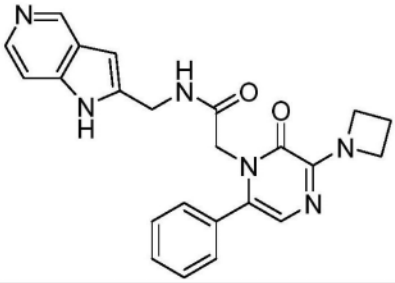
[0948]

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
135		-	493.18	492.23
136		-	509.17	508.22
137		-	493.17	492.23
138		-	493.16	492.23
139		-	491.18	490.21

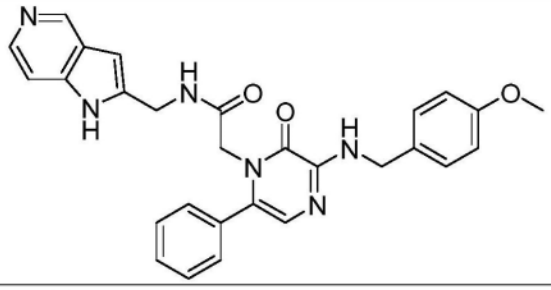
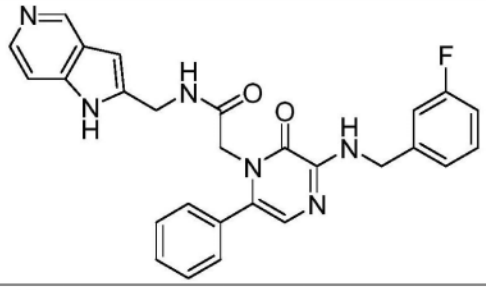
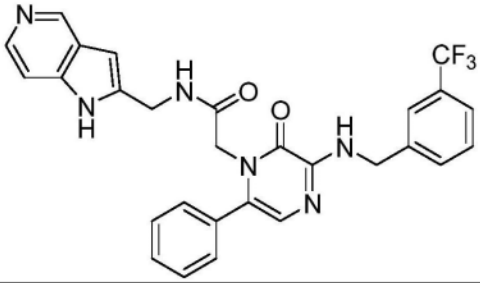
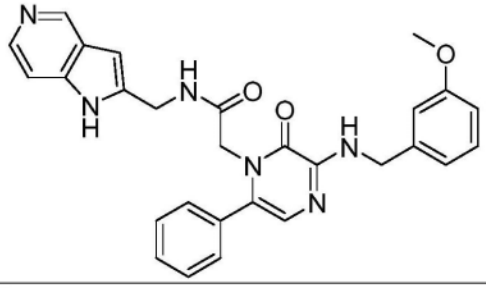
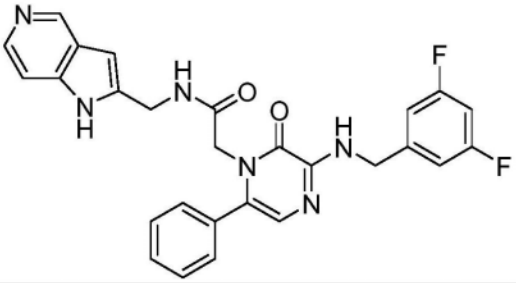
[0949]

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
140		-	519.17	518.24
141		-	509.16	508.22
142		-	509.14	508.22
143		-	505.17	504.23
144		-	497.17	496.20

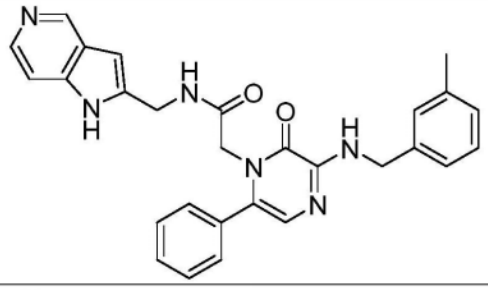
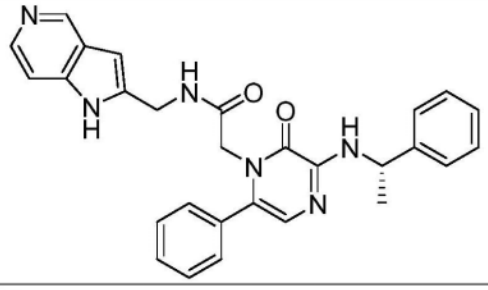
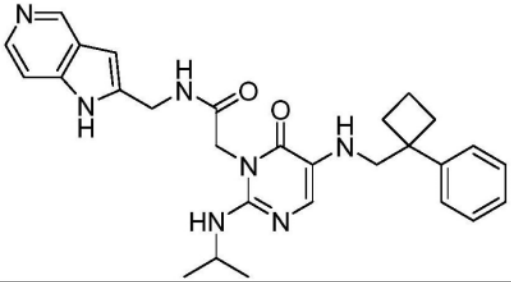
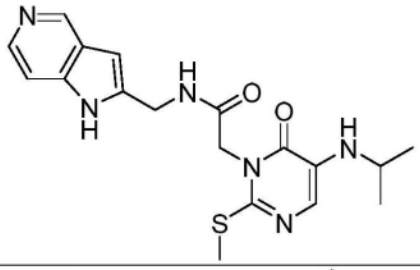
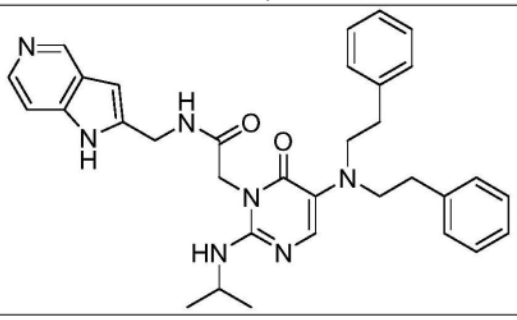
[0950]

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
145		-	497.17	496.20
146		-	497.15	496.20
147		-	483.07	482.19
148		-	389.10	388.16
149		-	415.12	414.18

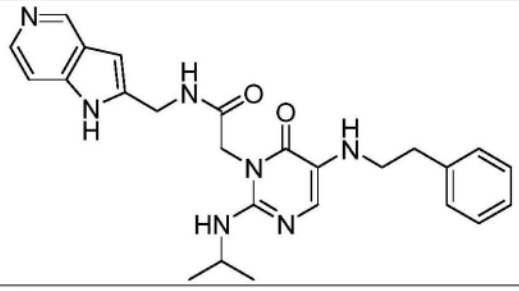
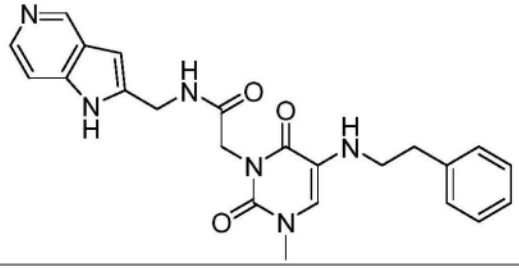
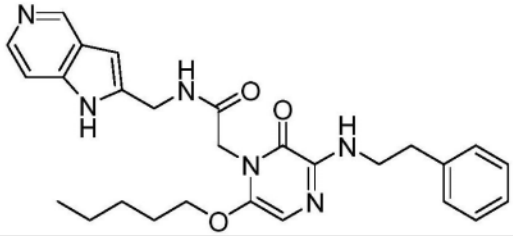
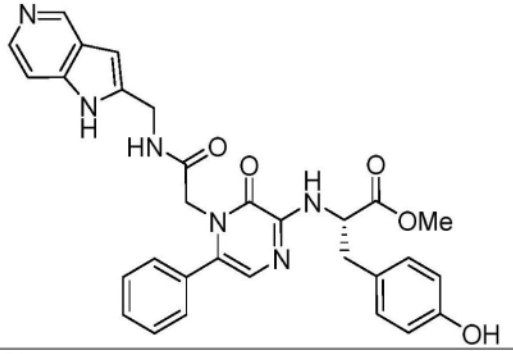
[0951]

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
150		-	495.06	494.21
151		-	483.06	482.19
152		-	533.02	532.18
153		-	495.04	494.21
154		-	500.99	500.18

[0952]

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
155		-	479.19	478.21
156		-	479.22	478.21
157		2TFA	500.6	499.3
158		-	387.1	386.1
159		-	564.6	563.3

[0953]

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
160		-	460.5	459.2
161		-	433.3	432.19
162		-	475.11	474.6
163		TFA	553.15	552.21

[0954] 实施例56.

[0955] MASP-2的酶测定

[0956] 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Ki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。

[0957] 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10μL测定缓冲液，然后加入15μL的酶(MASP-2(CCP1-CCP2-SP)在测定缓冲液中的溶液。然后加入15μL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15μL终止溶液(0.1M乙酸)，混合，并在Spect raMax 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。%活性值＝100*(平均测试化合物荧光-平均“无酶”荧光)/(平均“仅DMSO”荧光-平均“无酶”荧光)。IC_{50}和Ki值是可良好再现的，很好地落在±2倍内。

[0958] 表1所列化合物的生物学测定结果列于下表2中。

[0959] 表2.表1中化合物的MASP-2抑制

[0960]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	化合物	MASP-2 K_i (μM)	化合物	MASP-2 K_i (μM)
1	*	2	****	3	****
4	****	5	****	6	****
7	****	8	****	9	****
10	****	11	****	12	****
13	****	14	****	15	****
16	****	17	****	18	****
19	****	20	****	21	****
22	****	23	****	24	****
25	****	26	***	27	****
28	****	29	****	30	****
31	****	32	****	33	****

[0961]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	化合物	MASP-2 K_i (μM)	化合物	MASP-2 K_i (μM)
34	****	35	**	36	*
37	***	38	***	39	**
40	****	41	***	42	***
43	****	44	****	45	****
46	****	47	****	48	****
49	****	50	****	51	****
52	****	53	****	54	***
55	****	56	****	57	****
58	****	59	****	60	****
61	****	62	****	63	****
64	****	65	****	66	****
67	****	68	****	69	****
70	****	71	****	72	****
73	****	74	****	75	****
76	****	77	****	78	***
79	****	80	**	81	**
82	**	83	****	84	****
85	****	86	****	87	****
88	****	89	****	90	****
91	****	92	****	93	****
94	****	95	****	96	****
97	****	98	****	99	****
100	****	101	****	102	****
103	****	104	****	105	****
106	****	107	****	108	****
109	****	110	****	111	****
112	****	113	****	114	****
115	****	116	****	117	****
118	***	119	****	120	****
121	****	122	****	123	****
124	****	125	****	126	****
127	****	128	****	129	****
130	**	131	*	132	***

[0962]

化合物	MASP-2 K_i (μM)	化合物	MASP-2 K_i (μM)	化合物	MASP-2 K_i (μM)
133	****	134	****	135	****
136	****	137	****	138	****
139	****	140	****	141	****
142	****	143	****	144	****
145	****	146	****	147	****
148	****	149	****	150	****
151	****	152	****	153	****
154	****	155	****	156	****
157	*	158	****	159	*
160	**	161	****	162	****
163	****	-	--	-	--

[0963] MASP-2抑制K_i值：

[0964] *K_i大于10μM

[0965] **K_i在2.5-10μM之间

[0966] ***K_i在0.5-2.5μM之间

[0967] ****K_i小于0.5μM

[0968] --未测试

[0969] 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。

[0970] 本申请要求于2019年12月4日提交的美国临时申请第62/943,599号的优先权利益，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> 700128.424WO
<140> PCT
<141> 2020-12-04
<150> US 62/943,599
<151> 2019-12-19
<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

500 505 510

Trp Ser Glu Ala Val Phe Ile His Glu Gly Tyr Thr His Asp Ala Gly

515 520 525

Phe Asp Asn Asp Ile Ala Leu Ile Lys Leu Asn Asn Lys Val Val Ile

530 535 540

Asn Ser Asn Ile Thr Pro Ile Cys Leu Pro Arg Lys Glu Ala Glu Ser

545 550 555 560

Phe Met Arg Thr Asp Asp Ile Gly Thr Ala Ser Gly Trp Gly Leu Thr

565 570 575

Gln Arg Gly Phe Leu Ala Arg Asn Leu Met Tyr Val Asp Ile Pro Ile

580 585 590

Val Asp His Gln Lys Cys Thr Ala Ala Tyr Glu Lys Pro Pro Tyr Pro

595 600 605

Arg Gly Ser Val Thr Ala Asn Met Leu Cys Ala Gly Leu Glu Ser Gly

610 615 620

Gly Lys Asp Ser Cys Arg Gly Asp Ser Gly Gly Ala Leu Val Phe Leu

625 630 635 640

Asp Ser Glu Thr Glu Arg Trp Phe Val Gly Gly Ile Val Ser Trp Gly

645 650 655

Ser Met Asn Cys Gly Glu Ala Gly Gln Tyr Gly Val Tyr Thr Lys Val

660 665 670

Ile Asn Tyr Ile Pro Trp Ile Glu Asn Ile Ile Ser Asp Phe

675 680 685