(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112243440 A
(43)申请公布日 2021.01.19

(21)申请号 201980038883.6
(22)申请日 2019.06.05
(30)优先权数据
1809295.7 2018.06.06 GB
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.12.07
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/GB2019/051552 2019.06.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/234418 EN 2019.12.12
(71)申请人 癌症研究协会皇家癌症医院
地址 英国伦敦
(72)发明人 利昂·梁 基里·诺斯
黛博拉·史密森
穆罕默德·阿尔贾拉
迈克尔·布朗 本·艾尔斯
丹·尼库莱斯库-杜瓦兹
卡洛琳·斯普林格
(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332
代理人 刘明海 胡彬
(51)Int.Cl.
C07D 487/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61K 31/407(2006.01)

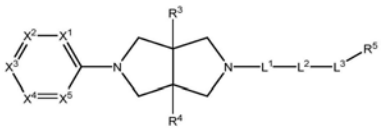
权利要求书9页 说明书130页

(54)发明名称

可用作LOX抑制剂的六羟基吡咯并[3,4-c]吡咯衍生物

(57)摘要

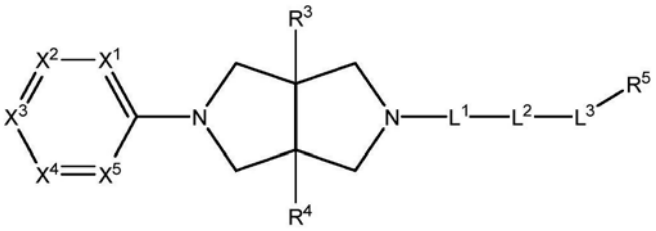
本披露内容涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐，其中X^1和X^5各自选自CR^1或N；X^2、X^3和X^4各自选自CR^1、CR^2或N，条件是X^2、X^3和X^4中的至少一个为CR^2并且条件是X^1、X^2、X^3、X^4和X^5中仅一个可为N。R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、L^1、L^2和L^3如本文所定义。根据式(I)的化合物在药理学上作为赖氨酰氧化酶(LOX)抑制剂有效，并且据信可用于治疗例如癌症。



式(I)

CN 112243440 A

1.一种化合物，该化合物具有式(I)的结构：



式 (I)

或其药学上可接受的盐，其中

X^1和X^5各自选自CR^1或N；

X^2、X^3和X^4各自选自CR^1、CR^2或N，条件是X^2、X^3和X^4中的至少一个为CR^2并且条件是X^1、X^2、X^3、X^4和X^5中仅一个可为N；

R^1在每次出现时独立地选自氢、卤基、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-羰基、C_1-C_6烷氧基-羰基、-C(O)NR^7R^8、-SO_2R^7或-$SO_2NR^7R^8$，其中

-R^1中的任何烷基、烯基、炔基或烷氧基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^7、-OR^7、-C(O)R^7、-OC(O)R^7或-C(O)OR^7；

R^2在每次出现时独立选自-O-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$、-S-Y^1-R^{2a}、-S-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$、-SO_2-Y^1-R^{2a}、-$NR^{2b}R^{2c}$或-NR^{2a}-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$；

Y^1选自键、C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基，其中

-Y^1中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R_6、-OR_6、-C(O)R_6或-C(O)OR_6；

Y^2选自C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基，其中

-Y^2中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

R^{2a}选自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烯基、3元至6元单环杂环基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

-R^{2a}中的任何烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

-R^{2a}中的任何苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；并且

-R^{2a}中的任何杂环基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基，其中

-R^{2b}和R^{2c}中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-

$NR^7SO_2NR^8R^9$、$-NR^7C(O)NR^8R^9$、$-NR^7C(O)OR^8$或$-OC(O)NR^7R^8$；

或者

R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成3元至7元杂环烷基，该杂环烷基任选地在环中包含一个或两个选自O、N或S的额外的杂原子，

-由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、$-OR^6$、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-C(O)NR^7R^8$、$-NR^7C(O)R^8$、$-NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$、$-NR^7SO_2R^8$、$-SR^7$、$-SO_2R^7$、$-SO_2OR^7$、$-OSO_2R^7$、$-NR^7SO_2NR^8R^9$、$-NR^7C(O)NR^8R^9$、$-NR^7C(O)OR^8$或$-OC(O)NR^7R^8$；

-由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基的环中的任何S可任选地被氧化；

任选地当(i)CR^1和CR^2相邻时，(ii)R^1为C_1-C_6烷基时，(iii)R^2为$-O-Y^1-R^{2a}$、$-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}$、$-S-Y^1-R^{2a}$或$-SO_2-Y^1-R^{2a}$时以及(iv)R^{2a}为C_1-C_6烷基时，则R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可形成在环中包含一个选自O或S的杂原子的4元至7元杂环烷基；

任选地当(i)CR^2和CR^2相邻时，(ii)每个R^2独立地选自$-O-Y^1-R^{2a}$、$-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}$、$-S-Y^1-R^{2a}$或$-SO_2-Y^1-R^{2a}$时，以及(iii)每个R^{2a}均为C_1-C_6烷基时，则第一个R^2和第二个R^2与它们所附接的碳原子一起可形成在环中包含两个选自O或S的杂原子的4元至7元杂环烷基；

R^3和R^4各自独立地选自氢、羟基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-羰基或C_1-C_6烷氧基-羰基；

-R^3和R^4中的任何烷基或烷氧基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基或羟基；或者

R^3和R^4与它们所附接的碳原子一起形成3元至7元环烷基，

-由R^3和R^4形成的所述环烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、$-OR^6$、$-C(O)R^6$或$-C(O)OR^6$；

L^1和L^3各自独立地选自键、C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基，其中

-L^3和L^1中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、$-OR^6$、$-C(O)R^6$或$-C(O)OR^6$；

L^2选自键、-O-、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-OC(O)-$、$-C(O)NR^7-$、$-NR^7C(O)-$、$-NR^7-$、$-SO_2NR^7-$、$-NR^7SO_2-$、-S-、$-SO_2-$、$-SO_2O-$、$-OSO_2-$、$-NR^7SO_2NR^8-$、$-NR^7C(O)NR^8-$、$-C(O)NR^7NR^8-$、$-NR^7NR^8C(O)-$、$-NR^7C(O)O-$或$-OC(O)NR^7-$；

R^5选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}环烷基、C_3-C_{12}环烯基、3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

-R^5中的任何杂环基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

-R^5中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、$-OR^6$、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-C(O)NR^6R^7$、$-NR^7C(O)R^8$、$-NR^6R^7$、$-SO_2NR^6R^7$、$-NR^7SO_2R^8$、$-SR^7$、$-SO_2R^7$、$-SO_2OR^7$、$-OSO_2R^7$、$-NR^8SO_2NR^6R^7$、$-NR^8C(O)NR^6R^7$、$-NR^7C(O)OR^8$或$-OC(O)NR^6R^7$；

-R^5中的任何环烷基、环烯基、杂环基、苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-C(O)R^7$、$-OC(O)R^7$、$-C(O)OR^7$、$-C(O)NR^7R^8$、$-NR^7C(O)R^8$、$-NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$、$-NR^7SO_2R^8$、$-SR^7$、$-SO_2R^7$、$-SO_2OR^7$、$-OSO_2R^7$、$-NR^7SO_2NR^8R^9$、$-NR^7C(O)NR^8R^9$、$-NR^7C(O)OR^8$或$-OC(O)NR^7R^8$；

R^6在每次出现时独立选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟烷基、C_1-C_4氰基烷基，

R^7、R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢或C_1-C_4烷基，其中

-R^7、R^8和R^9中的任何C_1-C_4烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

条件是当L^2通过氮原子与L^1连接时，则L^1不是键；

条件是当R^5为C_3-C_{12}环烷基、C_3-C_{12}环烯基、3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基时，则L^1、L^2和L^3中的至少一个不是键；

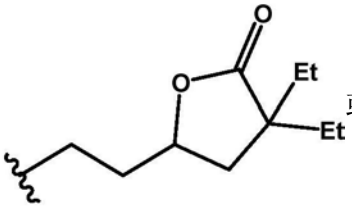
条件是-L^1-L^2-L^3-R^5不是苄基、苄氧羰基或叔丁氧羰基；

条件是当X^3为N且X^5和X^1中的每一个均为CR^1时，则R^1不是氰基；

条件是当X^2或X^4中的一个为N，X^2或X^4中的一个为CR^2且-L^1-L^2-L^3-R^5为2-吡啶基甲基或3-吡啶基甲基时，则R^2不是-O-苄基；

条件是当X^2或X^4中的一个为CR^2且X^3为CR^1时，则R^1不是氯；

条件是-L^1-L^2-L^3-R^5-不是



或其立体异构体；并且

条件是式I的化合物不是下面的化合物(i)至(xi)中的任一种或其立体异构体和/或盐：

(i)2-(5-乙氧基-3-吡啶基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(ii)2-[6-(乙硫基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(iii)2-[5-(乙硫基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(iv)2-[5-甲氧基-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(v)2-[5-乙氧基-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(vi)2-[5-丙氧基-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(vii)2-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(viii)2-[5-(苯基甲氧基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

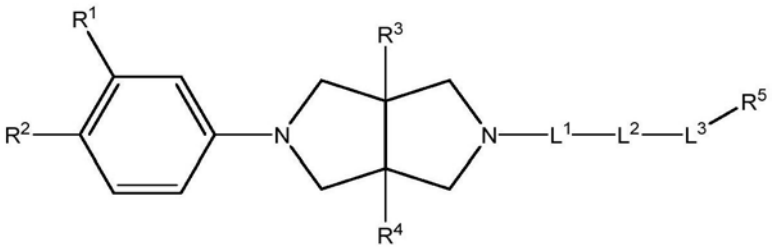
(ix)2-[5-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(x).2-甲基-5-[5-(苯基甲氧基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

(xi)2-[(2-氯-5-三氟甲氧基)苯基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

2.根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X^3为CR^2，任选地X^1、X^2、X^4和X^5中的每一个均选自CR^1或N；条件是X^1、X^2、X^4和X^5中仅一个可为N，或任选地X^1、X^2、X^4和X^5中的每一个均为CR^1。

3.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，该化合物具有式(II-a)的结构：



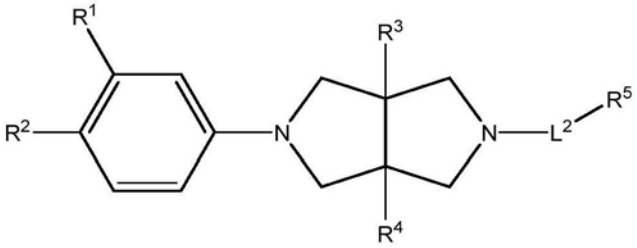
式 (II-a)

或其药学上可接受的盐。

4.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^1选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基,特别是L^1为键。

5.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^3选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基,特别是L^3为键。

6.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,该化合物具有式(IV-a)的结构:



式 (IV-a)

或其药学上可接受的盐。

7.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中

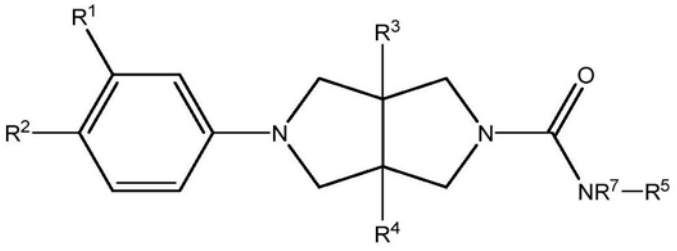
(i)L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^7-、-SO_2NR^7-、-SO_2-或-C(O)NR^7NR^8-;或

(ii)L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、-C(O)N(CH_3)-、-C(O)N(-CH_2CH_3OH)-、-SO_2NH-、-SO_2-或-C(O)NHNH-;或

(iii)L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)NR^7-;或

(iv)L^2选自键、-C(O)-或-C(O)NR^7-。

8.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,该化合物具有式(V)的结构:



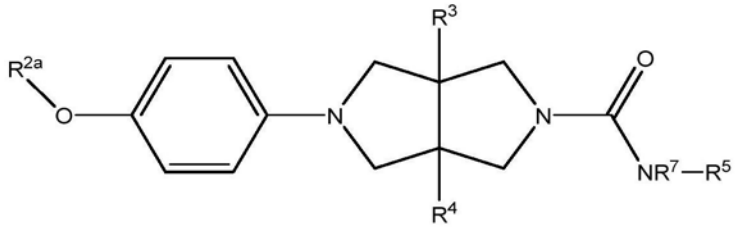
式 (V)

或其药学上可接受的盐。

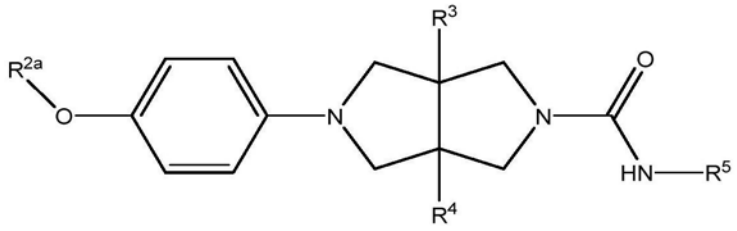
9.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2选自-O-Y^1-R^{2a}、-S-Y^1-R^{2a}、-SO_2-Y^1-R^{2a}或-$NR^{2b}R^{2c}$,任选地Y^1为键。

10.根据前述权利要求中任一项所述的化合物,该化合物具有式(VIII-c)或(VIII-d)

的结构：



式 (VIII-c)



式 (VIII-d)

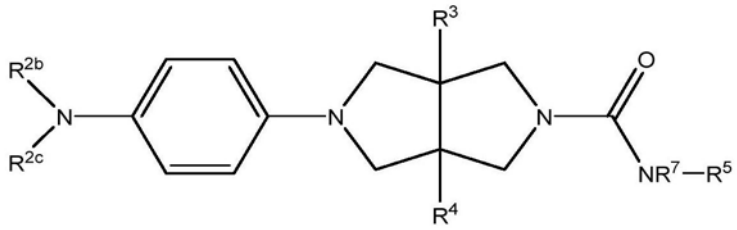
或其药学上可接受的盐。

11.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

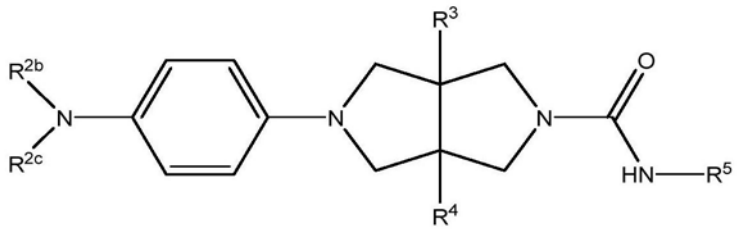
(i)R^{2a}选自未取代的C_1-C_4烷基、被C_1-C_4烷氧基取代的C_1-C_4烷基、未取代的C_3-C_6环烷基、未取代的3元至6元单环杂环烷基或未取代的苯基，特别是R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基；或

(ii)R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基，特别是甲基或乙基。

12.根据权利要求1至9中任一项所述的化合物，该化合物具有式(XII-c)或(XII-d)的结构：



式 (XII-c)



式 (XII-d)

或其药学上可接受的盐。

13.根据权利要求1至9或12中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

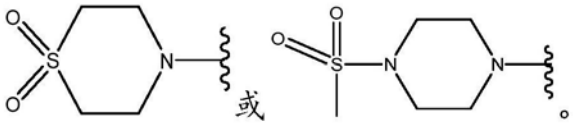
(i)R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自任选地被-NR^7R^8取代的C_1-C_6烷基，其中R^7和R^8各自独立地选自未取代的C_1-C_4烷基，特别是R^{2b}是未取代的C_1-C_4烷基并且R^{2c}是被-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_4烷基；或

(ii)R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成3元至7元杂环烷基，该杂环烷基任选地在环中包含一个选自N或S的额外的杂原子，

-由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基可以任选地被一个独立地选自羟基或$-SO_2R^7$的取代基取代；

-由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基的环中的任何S可任选地被氧化；

特别是R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成：



14.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^3和R^4各自独立地选自氢、羟基、羧基、未取代的C_1-C_6烷基(例如甲基)、未取代的C_1-C_6烷氧基(例如甲氧基)或未取代的C_1-C_6烷氧基羰基(例如甲氧基羰基)，特别是R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)，任选地R^3和R^4各自为氢。

15.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^3和R^4与它们所附接的碳原子一起形成3元至7元环烷基。

16.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

(i)R^1选自氢、卤基、氰基、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基，其中

-R^1中的任何烷基和烯基可任选地被一个选自氰基、羟基、羧基、-C(O)R^6或C(O)OR^6的取代基取代，其中R^6为C_1-C_4烷基；或者

(ii)R^1为氢。

17.根据前述权利要求中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

(i)R^5选自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}环烷基、3元至12元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

-R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

-R^5中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、$-OR^6$、SO_2R^7；

-R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$；或者

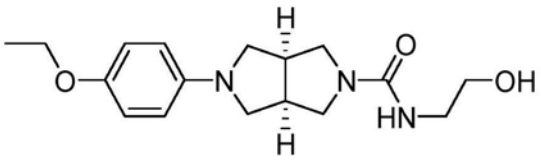
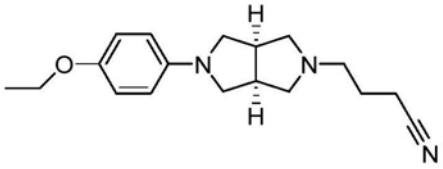
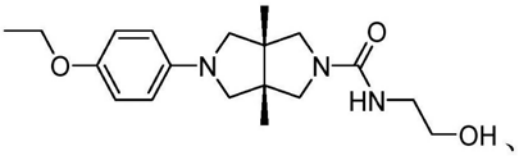
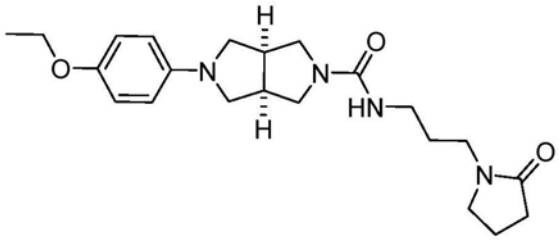
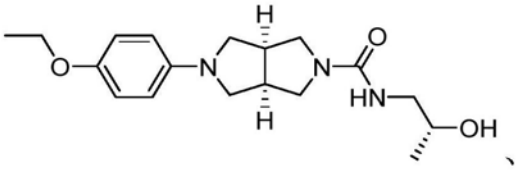
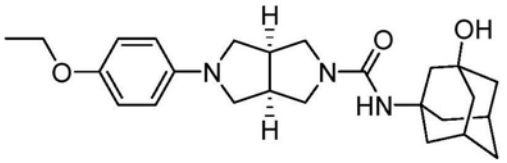
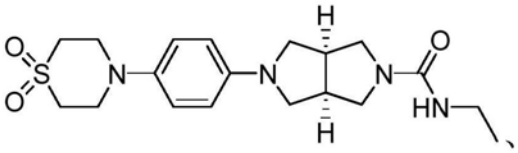
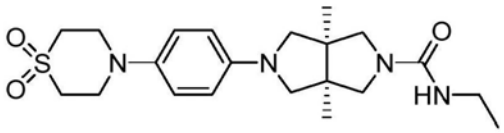
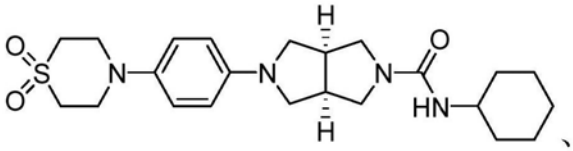
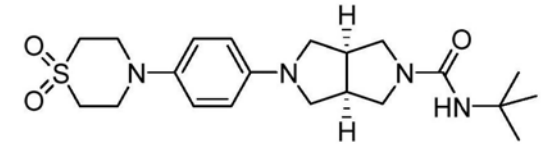
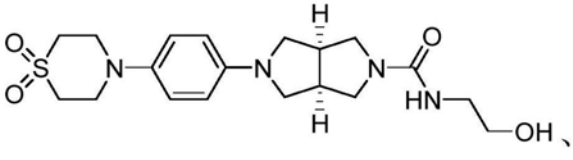
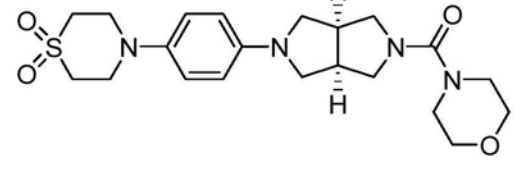
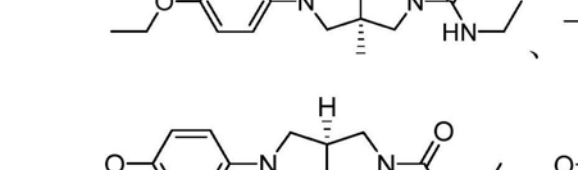
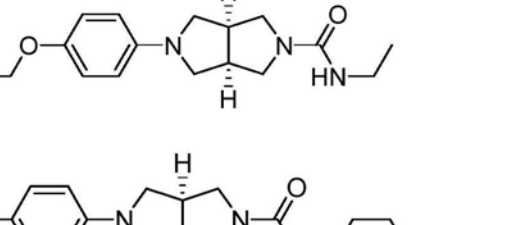
(ii)R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{12}环烷基、3元至12元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

-R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

-R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

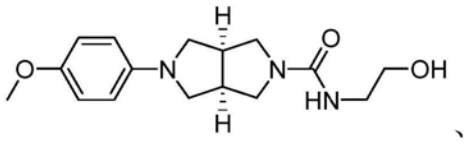
-R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代。

18.根据权利要求1所述的化合物，其中该化合物选自：

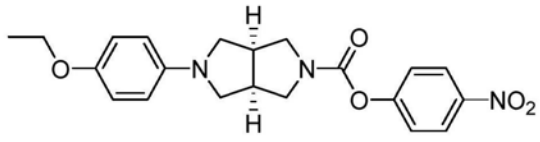

、


、


、


、


、


、


、


、

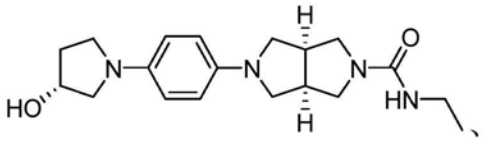

、

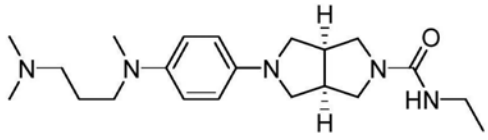
、



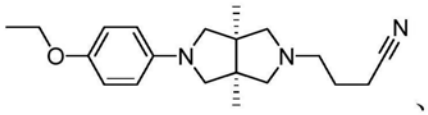
、



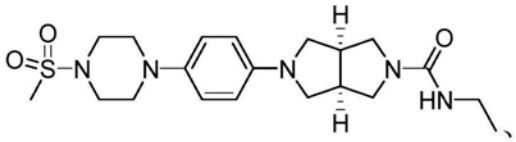
、



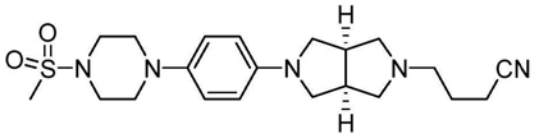
、



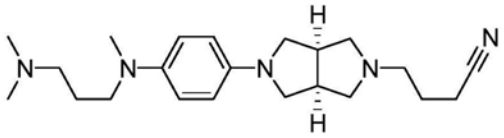
、



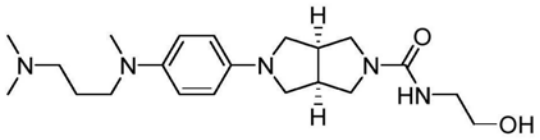
、



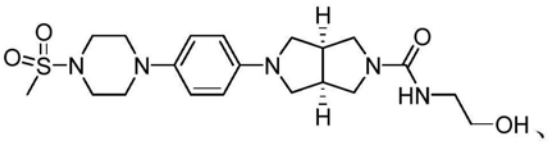
、



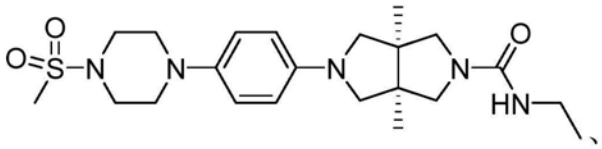
、



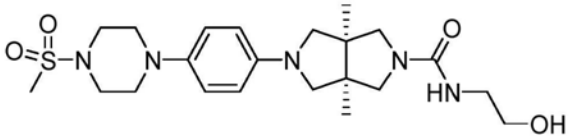
、



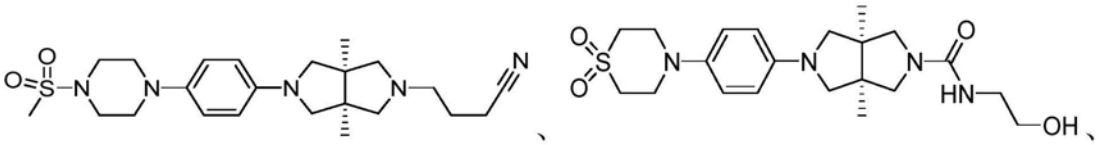
、



、



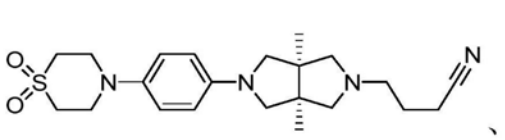
、



、

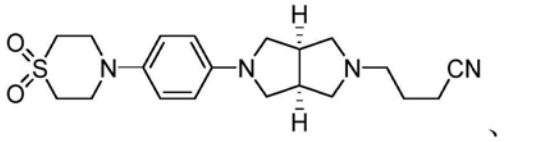
、

、



、

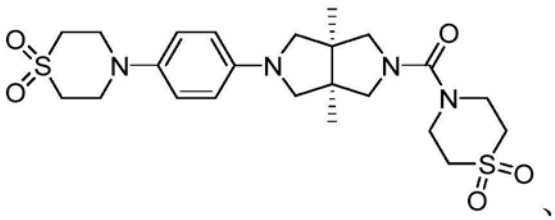
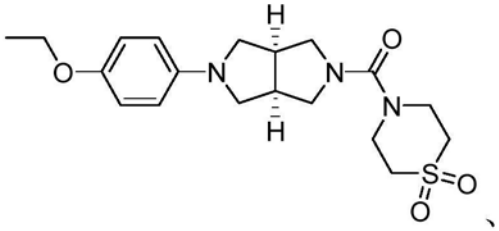
、

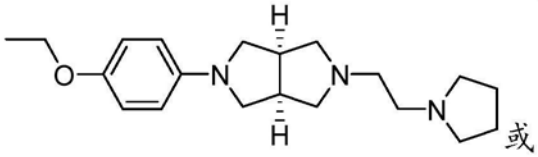
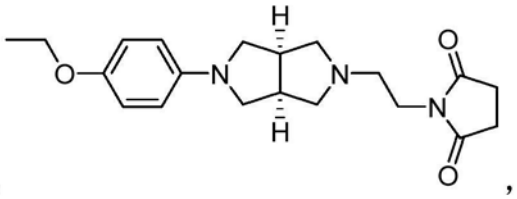


、

、

、

 、  、

 或  ，

或任何前述化合物的药学上可接受的盐。

19.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，该化合物用作药物。

20.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，该化合物用于治疗由LOX介导的疾病或医学病状。

21.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，其中该化合物用于治疗增生性疾病，特别是癌症。

22.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，该化合物用于治疗或预防与EGFR过表达相关的癌症，任选地该癌症选自由以下组成的组：NSCLC、胰腺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、头颈癌、神经胶质瘤、间皮瘤、表皮癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食道癌以及胆道癌，如胆管癌。

23.根据权利要求1至18中任一项所述的化合物，其中该化合物用于治疗纤维化疾病，如肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、骨髓纤维化或硬皮病。

可用作LOX抑制剂的六羟基吡咯并[3,4-c]吡咯衍生物

技术领域

[0001] 本披露内容涉及可用作赖氨酰氧化酶(LOX)和赖氨酰氧化酶样(LOXL)家族成员(LOXL1、LOXL2、LOXL3、LOXL4)的抑制剂的化合物,包含这些化合物的药物组合物,用于治疗由LOX和/或LOXL介导的病状(例如癌症)的化合物;以及用于治疗与EGFR相关的癌症的LOX抑制剂。

背景技术

[0002] LOX(蛋白质-6-赖氨酸氧化酶;EC 1.4.3.13)是一种胞外酶,其催化蛋白质(如胶原蛋白和弹性蛋白原)中赖氨酸和羟赖氨酸的伯胺氧化脱氨,生成肽基-[α]-氨基己二酸-[δ]-半醛,这是一种自发缩合形成链间和链内交联的醛(Lucero和Kagan 2006)。LOX调节细胞外基质(ECM)中蛋白质的成熟,从而有助于ECM的抗张强度和功能,因此在结缔组织重塑中起着重要作用。已有报道称其他蛋白质为LOX氧化的底物,如碱性成纤维细胞生长因子、PDGFR-β和其他阳离子蛋白质(Kagan和Li 2003,Li,Nugent等人2003,Lucero和Kagan 2006,Lucero,Ravid等人2008)。

[0003] LOX作为前体蛋白分泌,经前胶原C蛋白酶(骨形态发生蛋白1-BMP-1)和哺乳动物tolloid样蛋白(mTLL-1)进行蛋白水解加工(Uzel,Scott等人2001),生成18kDa的前肽和32kDa的活性LOX酶(Lucero和Kagan 2006)。催化结构域含有铜和赖氨酸-酪氨酰醌(LTQ)辅因子。LTQ是通过催化位点酪氨酸(Tyr349)的翻译后氧化而形成的,然后缩合到也在催化位点内的赖氨酸(Lys314)上,形成稳定的共价修饰,该稳定的共价修饰是催化机制的重要部分(Lucero和Kagan 2006)(Kagan和Li 2003)。

[0004] LOX是蛋白质家族的一部分,该蛋白质家族由五个旁系同源物组成,即LOX、LOX样1[LOXL1]、LOX样2[LOXL2]、LOX样3[LOXL3]和LOX样4[LOXL4]),全部含有保守性催化区域。LOX酶通过引发和调节细胞外基质(ECM)内胶原蛋白和弹性蛋白的交联,在维持ECM稳定性方面起着至关重要的作用。这些酶的活性是维持体内许多器官系统的结缔组织的正常拉伸和弹性特征的关键。LOX表达在衰老过程中降低,表明其活性在发育过程中尤为重要。

[0005] 除了在组织重塑中的作用外,LOX在原发性癌和转移中也起着至关重要的作用。研究证实,LOX在结直肠癌和肺癌(Gao,Xiao等人2010,Baker等人2011)以及成胶质细胞瘤(Mammoto,Jiang等人2013)中的原发性肿瘤的生长中起着基础作用。

[0006] 在超过70%的患有雌激素受体阴性疾病的乳腺癌患者中,在80%的头颈癌患者中,在33%的原发性结直肠癌(CRC)和48%的CRC患者的转移组织中(Baker,Cox等人2011),以及在有酗酒史的肝硬化肝细胞癌(HCC)患者中(Huang,Ho等人2013)中,LOX的表达均升高。如说明书中更详细地讨论的,LOX在包括肺癌、前列腺癌和胰腺癌在内的许多其他癌症中也过表达。

[0007] LOX表达升高也与转移和患者生存率降低相关(Baker,Cox等人2011,Wilgus,Borczuk等人2011)

[0008] LOX家族的其他成员牵涉癌症等增生性疾病。LOXL2是LOX家族的另一成员,其参与

细胞外胶原蛋白和弹性蛋白的交联(Vadasz,Kessler等人2005)(Kim,Kim等人2010)。除了保守性C端区域外,LOXL2蛋白还具有通常在细胞表面受体和粘附分子中发现的清道夫受体富半胱氨酸区域,以及细胞因子受体样结构域。

[0009] 在乳腺癌、胃癌、结肠癌、食管癌、头颈癌、肺癌和喉癌中,如Barker等人所综述的那样(Barker,Cox等人2012)以及在肾细胞癌(Hase,Jingushi等人2014)(Nishikawa,Chiyomaru等人2015)中,已经发现LOXL2表达上调。

[0010] 研究已经表明,LOX和LOXL2不会互相补偿,因为在结直肠癌模型中,对LOX表达的操纵不会影响LOXL2的水平(Baker,Cox等人2011)。因此,虽然LOX和LOXL2参与相似的细胞外过程,但它们似乎具有不同的作用。

[0011] 发现LOXL1在转移性非小细胞肺癌(NSCLC)中过表达,并且可以通过用LOXL1siRNA抑制来减少转移表型(Lee,Kim等人2011)。

[0012] LOXL3 mRNA在Hs578T高浸润性乳腺癌细胞中表达,但在低浸润性和非转移性乳腺癌细胞MCF7和T47D中不表达(Kirschmann,Seftor等人2002)。在MDCK上皮细胞中LOXL3的过表达诱导上皮-间质转化(EMT)过程,该过程是转移进展中的关键步骤(Peinado,Del Carmen Iglesias-de la Cruz等人2005)。

[0013] 在关于头颈部鳞状细胞癌中LOXL4 mRNA水平的研究中,在所有癌症的71%中而仅在健康粘膜样品的9%中检测到LOXL4基因的高表达,表明LOXL4可用作原发性和转移性头颈癌中的选择性分子标志物(Scola和Gorogh 2010)。LOXL4的上调在侵袭性HNC中得到证实,并且揭示了LOXL4的表达与局部淋巴结转移和更高的肿瘤分期之间的显著相关性(Goeroegh,Weise等人2007)。LOXL4会促进胃癌转移(Li,Zhao等人2015)。已发现在乳腺原位小鼠模型中转移性生态位形成需要LOXL4和LOXL2(Wong,Gilkes等人2011)。

[0014] LOX和LOXL牵涉纤维化疾病,如肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、骨髓纤维化和硬皮病。LOX和LOXL两者都在患有纤维化病状的患者的纤维化区域、周围成肌纤维细胞和血清中高度表达(Kagan 1994)(Kim,Peyrol等人1999)(Siegel,Chen等人1978)(Jourdan-Le Saux,Gleyzal等人1994)(Murawaki,Kusakabe等人1991)。

[0015] LOX也牵涉心血管疾病。如本发明的详细描述中所讨论的,LOX抑制可以证明在治疗或预防心血管病状中是有益的,这些心血管病状包括高血压心脏病、心力衰竭、心脏肥大和动脉粥样硬化。

[0016] LOX与阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease,AD)和遗传性脑出血伴荷兰型淀粉样变性(HCHWA-D)发病机理的淀粉样β蛋白(Aβ)相关病理学特点(如脑淀粉样血管病和老年斑)相关(Wilhelmus,Bol等人2013)。在阿尔茨海默氏病和非阿尔茨海默氏痴呆症的海马样品中,LOX活性增加(Gilad,Kagan等人2005)。在脑损伤部位(Gilad,Kagan等人2001)和脊髓损伤部位,LOX增加,并且在单侧脊髓解剖模型中(Gilad和Gilad 2001),对其抑制导致功能恢复加速。

[0017] LOXL牵涉肺病。LOXL2和LOXL3可能在原发性肺泡蛋白沉积症(PAP)中起作用,因为二者均在PAP组织中表达,但在正常肺组织中不表达(Neufeld和Brekhman2009)。

[0018] LOX抑制在各种眼病的治疗中可能是有益的。抑制LOX或LOXL2防止新生血管形成以及激光诱导的脉络膜新生血管形成(CNV)后的纤维化。因此,LOX和LOXL抑制剂可用于治疗以新生血管形成为特征的病状,如年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病和早产

儿视网膜病(Stalmans,Marshall等人2010)。

[0019] LOX牵涉炎性病状,并且可用于治疗包括但不限于急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的病状(Mambetsariev,Tian等人2014)。

[0020] LOX是在人体脂肪组织中表达的主要同工酶,并且其表达在肥胖患者的样品中强烈上调。β-氨基丙腈减少大鼠的体重增加并改善饮食引起的肥胖症的代谢状况(Miana,Galan等人2015),以及减轻局部脂肪组织的炎症(Halberg,Khan等人2009)。

[0021] LOX在子宫内膜异位症中上调并且可能牵涉子宫内膜异位病变的建立和进展(Ruiz,Dutil等人2011)(Dentillo,Meola等人2010)。

[0022] 某些LOX抑制剂是已知的。这些抑制剂包括β-氨基丙腈(BAPN)、卤代胺、1,2-二胺、烯丙基胺和炔丙基胺、肼、氨基脲和硫内酯、苄胺、巯基吡啶和哒嗪酮化合物(Pinnell和Martin 1968)(Tang,Simpson等人1984)(Palfreyman,McDonald等人1989)(Sayre 2007)(Carrington,Bird等人1984)(Levene,Sharman等人1992)(Liu,Nellaiappan等人1997)(Williamson和Kagan 1987)(Anderson,Bartlett等人2007)(Schohe-Loop,Burchardt等人2003)(Burchardt 2006,Aslam,Miele等人2015)。然而,通常这些化合物是非选择性的、缺乏效力或不适合在患者中使用。据信,唯一已经进入人类临床试验的LOX抑制剂是BAPN。然而,据信这种化合物自1978年以来尚未在临床上使用过。已经描述了较新的LOX和LOXL2抑制剂:含有肼和酰肼基团的LOX抑制剂(Burke等人,2017);LOXL2抑制剂:卤代烯丙基胺(Chang等人,2017)、吡啶(Rowbottom等人,2016a;Rowbottom等人,2016b)、嘧啶(Rowbottom和Hutchinson,2017a)和色烯酮(Rowbottom和Hutchinson,2017b)的衍生物。

[0023] WO 2017/141049A1披露了作为LOX抑制剂的甲胺衍生物。

[0024] WO 2004/110996 A1涉及披露会表现出神经激肽(NK)抑制特性并且可用于治疗神经激肽介导的病状的化合物。

[0025] WO 2007/027734 A2涉及披露作为一种或多种趋化因子受体(CCR)的调节剂有效并且可用于治疗炎性和免疫性病症病状和疾病的双环和桥接氮杂环。

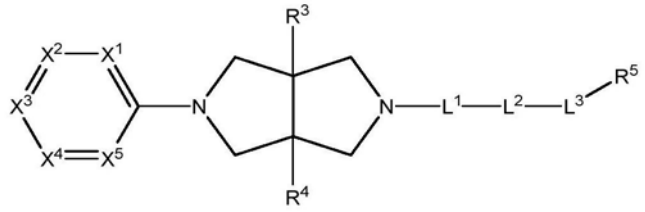
[0026] WO 2011/050198 A1和WO 2012/145581 A1涉及二取代的八氢吡咯并[3,4-c]吡咯,其被披露为食欲素受体调节剂并且可用于治疗由食欲素活性介导的疾病或病状,如失眠。

[0027] WO 2009/137308 A1涉及披露的神经元烟碱样受体(NNR)的选择性配体,并且可用于治疗其中调节α4β2NNR活性具有治疗益处的疾病或病状。

发明内容

[0028] 本发明的目的是提供可用于治疗受LOX影响和/或由LOX介导的疾病、病症和/或病状(如癌症或纤维化)的新型化合物。

[0029] 根据本发明,提供了具有式(I)的结构的化合物:

[0030] 

式 (I)

[0031] 或其药学上可接受的盐，其中

[0032] X^1和X^5各自选自CR^1或N；

[0033] X^2、X^3和X^4各自选自CR^1、CR^2或N，条件是X^2、X^3和X^4中的至少一个为CR^2并且条件是X^1、X^2、X^3、X^4和X^5中仅一个可为N；

[0034] R^1在每次出现时独立地选自氢、卤基、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-羰基、C_1-C_6烷氧基-羰基、-C(O)NR^7R^8、-SO_2R^7或-$SO_2NR^7R^8$，其中

[0035] R^1中的任何烷基、烯基、炔基或烷氧基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^7、-OR^7、-C(O)R^7或-C(O)OR^7；

[0036] R^2在每次出现时独立选自-O-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$、-S-Y^1-R^{2a}、-S-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$、-SO_2-Y^1-R^{2a}、-$NR^{2b}R^{2c}$或-NR^{2a}-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$；

[0037] Y^1选自键、C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基，其中

[0038] Y^1中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

[0039] Y^2选自C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基，其中

[0040] Y^2中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R_6、-OR_6、-C(O)R_6或-C(O)OR_6；

[0041] R^{2a}选自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烯基、3元至6元单环杂环基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[0042] R^{2a}中的任何烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

[0043] R^{2a}中的任何苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；并且

[0044] R^{2a}中的任何杂环基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0045] R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基，其中

[0046] R^{2b}和R^{2c}中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；或者

[0047] R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成3元至7元杂环烷基，该杂环烷基任选地

在环中包含一个或两个选自O、N或S的额外的杂原子(即,除-$NR^{2b}R^{2c}$的氮原子以外),

[0048] 由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8;

[0049] 由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基的环中的任何S可任选地被氧化;

[0050] 任选地当(i)CR^1和CR^2相邻时,(ii)R^1为C_1-C_6烷基时,(iii)R^2为-O-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}、-S-Y^1-R^{2a}或-SO_2-Y^1-R^{2a}时以及(iv)R^{2a}为C_1-C_6烷基时,则R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可形成在环中包含一个选自O或S的杂原子的4元至7元杂环烷基;

[0051] 任选地当(i)CR^2和CR^2相邻时,(ii)每个R^2独立地选自-O-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}、-S-Y^1-R^{2a}或-SO_2-Y^1-R^{2a}时,以及(iii)每个R^{2a}均为C_1-C_6烷基时,则第一个R^2和第二个R^2与它们所附接的碳原子一起可形成在环中包含两个选自O或S的杂原子的4元至7元杂环烷基;

[0052] R^3和R^4各自独立地选自氢、羟基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-羰基或C_1-C_6烷氧基-羰基;

[0053] R^3和R^4中的任何烷基或烷氧基可任选地被一个、两个或三个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基或羟基;或者

[0054] R^3和R^4与它们所附接的碳原子一起形成3元至7元环烷基,

[0055] 由R^3和R^4形成的所述环烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6;

[0056] L^1和L^3各自独立地选自键、C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基,其中

[0057] L^3和L^1中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6;

[0058] L^2选自键、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NR^7-、-NR^7C(O)-、-NR^7-、-SO_2NR^7-、-NR^7SO_2-、-S-、-SO_2-、-SO_2O-、-OSO_2-、-$NR^7SO_2NR^8$-、-NR^7C(O)NR^8-、-C(O)NR^7NR^8-、-NR^7NR^8C(O)-、-NR^7C(O)O-或-OC(O)NR^7-;

[0059] R^5选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}环烷基、C_3-C_{12}环烯基、3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基,其中

[0060] R^5中的任何杂环基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子;

[0061] R^5中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^6R^7、-NR^7C(O)R^8、-NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^8SO_2NR^6R^7$、-NR^8C(O)NR^6R^7、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^6R^7;

[0062] R^5中的任何环烷基、环烯基、杂环基、苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、-OR^7、-C(O)R^7、-OC(O)R^7、-C(O)OR^7、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8;

[0063] R^6在每次出现时独立选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟烷基、C_1-C_4氰基烷基;

[0064] R^7、R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢或C_1-C_4烷基,其中

[0065] R^7、R^8和R^9中的任何C_1-C_4烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

[0066] 条件是当L^2通过氮原子与L^1连接时，L^1不是键；

[0067] 条件是当R^5为C_3-C_{12}环烷基、C_3-C_{12}环烯基、3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基时，L^1、L^2和L^3中的至少一个不是键；

[0068] 条件是-L^1-L^2-L^3-R^5不是苄基、苄氧羰基或叔丁氧羰基；

[0069] 条件是当X^3为N且X^5和X^1中的每一个均为CR^1时，则R^1不是氰基；

[0070] 条件是当X^2或X^4中的一个为N，X^2或X^4中的一个为CR^2且-L^1-L^2-L^3-R^5为2-吡啶基甲基或3-吡啶基甲基时，则R^2不是-O-苄基；并且

[0071] 条件是当X^2或X^4中的一个为CR^2且X^3为CR^1时，则R^1不是氯。

[0072] 还提供了包含本发明的化合物、或其药学上可接受的盐、和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0073] 还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐，或本发明的药物组合物，用作药物。在一些实施例中，提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗由LOX介导的疾病或医学病状。

[0074] 还提供了一种治疗受试者中由LOX介导的疾病或医学病状的方法，该方法包括向受试者施用有效量的本发明的化合物或本发明的药物组合物。

[0075] 在一些实施例中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐或本发明的药物组合物用于治疗增生性疾病，特别是癌症。

[0076] 在一些实施例中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐或本发明的药物组合物用于治疗或预防与EGFR过表达相关的癌症。

[0077] 在一些实施例中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐或本发明的药物组合物用于治疗纤维化疾病，如肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、骨髓纤维化或硬皮病。

具体实施方式

[0078] 定义

[0079] 除非另有说明，否则说明书和权利要求书中使用的以下术语具有下文陈述的以下含义。

[0080] 应当理解，提及“治疗(treating或treatment)”包括预防以及缓解病症的已确定的症状。因此，对状态、病症或病状的“治疗”包括：(1)预防或延迟在人中发展的状态、病症或病状的临床症状的出现，该人可能患有或易患该状态、病症或病状但是还没有经历或显示该状态、病症或病状的临床或亚临床症状；(2)抑制该状态、病症或病状，即阻止、降低或延迟该疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状；或(3)减轻或减缓该疾病，即引起该状态、病症或病状或其至少一种临床或亚临床症状的消退。

[0081] “治疗有效量”意指当向哺乳动物施用以治疗疾病时，足以实现对该疾病的此类治疗的化合物的量。“治疗有效量”将根据化合物、疾病及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重等而变化。

[0082] 术语“卤基”或“卤素”是指周期表第17族的其中一种卤素。特别地，该术语是指氟、氯、溴和碘。优选地，该术语是指氟或氯。

[0083] 术语C_{m-n}是指具有m至n个碳原子的基团。C_{m-n}在本文中也称为C_m-C_n。

[0084] 术语“C_{1-6}烷基”是指含有1、2、3、4、5或6个碳原子的直链或支链烃链，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基和正己基。“C_{1-4}烷基”类似地是指含有至多4个碳原子的此类基团。亚烷基基团是二价烷基基团，并且同样可以是直链或支链的，并且与分子的其余部分具有两个附接点。此外，亚烷基基团可以例如对应于本段中列出的那些烷基基团之一。烷基基团和亚烷基基团可以未经取代或被一个或多个取代基取代。下面描述了可能的取代基。烷基基团的取代基可以是卤素(例如氟、氯、溴和碘)、OH、C_1-C_4烷氧基。可替代性地使用烷基基团的其他取代基。

[0085] 术语“C_{1-6}卤代烷基”，例如“C_{1-4}卤代烷基”是指被至少一个卤素原子取代的烃链，卤素在每次出现时独立地选自例如氟、氯、溴和碘。卤素原子可以存在于烃链上的任何位置。例如，C_{1-6}卤代烷基可以指氯甲基、氟甲基、三氟甲基、氯乙基(例如1-氯甲基和2-氯乙基)、三氯乙基(例如1,2,2-三氯乙基、2,2,2-三氯乙基)、氟乙基(例如1-氟甲基和2-氟乙基)、三氟乙基(例如1,2,2-三氟乙基和2,2,2-三氟乙基)、氯丙基、三氯丙基、氟丙基、三氟丙基。

[0086] 术语“C_{2-6}烯基”包括含有至少一个双键并具有2、3、4、5或6个碳原子的支链或直链烃链。双键可以作为E或Z异构体存在。双键可以在烃链的任何可能位置。例如，“C_{2-6}烯基”可以是乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基和己二烯基。

[0087] 术语“C_{2-6}炔基”包括含有至少一个三键并具有2、3、4、5或6个碳原子的支链或直链烃链。三键可以在烃链的任何可能位置。例如，“C_{2-6}炔基”可以是乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0088] 如本文所用，术语“环烷基”表示含有环碳原子的饱和单环或多环(例如双环)脂族环系。术语环烷基包括稠合和桥接的多环系统。

[0089] 术语“C_{3-6}环烷基”包括含有3、4、5或6个碳原子的饱和烃环系。例如，“C_3-C_6环烷基”可以是环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.1.1]己烷或双环[1.1.1]戊烷。

[0090] 如本文所用，“环烯基”是指在至少一个环中具有至少一个碳-碳双键的环烷基基团。

[0091] 术语“杂环基”、“杂环的”或“杂环”意指一个或多个非芳族的饱和或部分饱和的单环的、稠合的、桥接的或螺双环的杂环系统。单环杂环可含有约3至12(适当地3至7个)环原子，在环中具有1至5(适当地1、2或3)个选自氮、氧或硫的杂原子。双环杂环在环中可以含有7至17个成员原子，适当地7至12个成员原子。一个或多个双环杂环可以是稠环、螺环或桥环系统。杂环基团的实例包括环醚，如环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、二噁烷基和经取代的环醚。在环位置包含至少一个氮的杂环包括，例如氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢三嗪基、四氢吡唑基、四氢吡啶基、高哌啶基，高哌嗪基、3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛基、8-氮杂-双环[3.2.1]辛基、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚基等。典型的含硫杂环包括四氢噻吩基、二氢-1,3-二硫醇、四氢-2H-噻喃和六氢噻呯(hexahydrothiepine)。其他杂环包括二氢-氧杂硫醇基(oxathiolyl)、四氢噁唑基、四氢噁二唑基、四氢二噁唑基、四氢氧杂噻唑基、六氢三嗪基、四氢噁嗪基、四氢嘧啶基、二氧戊环

基(dioxolinyl)、八氢苯并呋喃基、八氢苯并咪唑基和八氢苯并噻唑基。对于含硫的杂环，还包括含有SO或SO_2基团的氧化硫杂环。实例包括亚砜和砜形式的四氢噻吩基和硫代吗啉基，如四氢噻吩1,1-二氧化物和硫代吗啉基1,1-二氧化物。带有1或2个氧代(=O)的杂环基基团的合适的值是例如2-氧代吡咯烷基、2-氧代咪唑烷基、2-氧代哌啶基、2,5-二氧代吡咯烷基、2,5-二氧代咪唑烷基或2,6-二氧代哌啶基。特定的杂环基基团是含有1、2或3个选自氮、氧或硫的杂原子的饱和单环3元至7元杂环基，例如氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吡咯烷基、吗啉基、四氢噻吩基、四氢噻吩基1,1-二氧化物、硫代吗啉基、硫代吗啉基1,1-二氧化物、哌啶基、高哌啶基、哌嗪基或高哌嗪基。如技术人员将理解的，任何杂环可以经由任何合适的原子(如经由碳或氮原子)连接到另一个基团。例如，术语“哌啶代”或“吗啉代”是指经由环氮连接的哌啶-1-基或吗啉-4-基环。

[0092] 如本文所用，术语“杂环烷基”是杂环基的子集，并且表示含有例如3至12个环原子的饱和单环或多环(例如双环)脂族环系，在环中至少一个环原子是选自氮、氧和硫的杂原子。

[0093] 术语“桥环系”包括其中两个环共享多于两个原子的环系，参见例如Advanced Organic Chemistry[高等有机化学]，由Jerry March编辑，第4版，威利国际科学出版社(Wiley Interscience)，第131-133页，1992。桥接的杂环基环系的实例包括氮杂-双环并[2.2.1]庚烷、2-氧杂-5-氮杂双环并[2.2.1]庚烷、氮杂-双环并[2.2.2]辛烷、氮杂-双环并[3.2.1]辛烷和奎宁环。

[0094] 术语“螺双环环系”包括其中两个环系共享一个共同的螺碳原子的环系，即杂环通过单个共同的螺碳原子与另一个碳环或杂环连接。螺环环系的实例包括3,8-二氮杂-双环[3.2.1]辛烷、2,5-二氮杂-双环[2.2.1]庚烷、6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、6-氧杂-2-氮杂螺[3.4]辛烷、2,7-二氮杂-螺[4.4]壬烷、2-氮杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷和2-氧杂-6-氮杂螺[3.5]壬烷。

[0095] “杂环基-C_{m-n}烷基”包括共价附接到C_{m-n}亚烷基基团的杂环基基团，两者都在本文中进行了定义。

[0096] 当整体应用于取代基时，术语“芳族”包括在环或环系内的共轭π系统中具有4n+2个电子的单环或多环环系，其中所有对共轭π系统起作用的原子都在同一平面内。

[0097] 术语“芳基”包括芳族烃环系。该环系在环内的共轭π系统中具有4n+2个电子，其中所有对共轭π系统起作用的原子都在同一平面内。例如，“芳基”可以是苯基和萘基。芳基系统本身可以被其他基团取代。

[0098] 术语“杂芳基”包括并入一个或多个(例如1-4个，特别是1、2或3个)选自氮、氧或硫的杂原子的芳族单环或双环。该环或环系在环内的共轭π系统中具有4n+2个电子，其中所有对共轭π系统起作用的原子都在同一平面内。

[0099] 杂芳基基团的实例是含有五至十二个环成员，并且更通常是五至十个环成员的单环和双环基团。杂芳基基团可以是例如5元或6元单环或者9元或10元双环，例如由稠合的五元和六元环或两个稠合的六元环形成的双环结构。每个环可以含有至多约四个通常选自氮、硫和氧的杂原子。通常，杂芳基环将含有至多3个杂原子，更通常至多2个，例如单个杂原子。在一个实施例中，杂芳基环含有至少一个环氮原子。杂芳基环中的氮原子可以是碱性

的，如在咪唑或吡啶的情况下那样，或基本上非碱性的，如在吲哚或吡咯氮的情况下那样。一般而言，存在于杂芳基基团(包括环的任何氨基基团取代基)中的碱性氮原子的数目将小于五。

[0100] 杂芳基的实例包括呋喃基、吡咯基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋咱基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基、蝶啶基、萘啶基、咔唑基、吩嗪基、苯并异喹啉基、吡啶并吡嗪基、噻吩并[2,3-b]呋喃基、2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、5H-吡啶并[2,3-d]-o-噁嗪基、1H-吡唑并[4,3-d]-噁唑基、4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、吡嗪并[2,3-d]哒嗪基、咪唑并[2,1-b]噻唑基和咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基。在环的位置包含至少一个氮的杂芳基基团的实例包括吡咯基、噁唑基、异噁唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、1,3,5-三氮烯基、吲哚基、异吲哚基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻唑基、吲唑基、嘌呤基、苯并呋喃氮基、喹啉基、异喹啉基、喹唑啉基、喹喔啉基、噌啉基和蝶啶基。“杂芳基”还涵盖部分芳族的双环或多环环系，其中至少一个环是芳环，并且一个或多个其他环是非芳族的、饱和或部分饱和的环，条件是至少一个环含有一个或多个选自氮、氧或硫的杂原子。部分芳族杂芳基基团的实例包括例如四氢异喹啉基、四氢喹啉基、2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、2,3-二氢-苯并[1,4]二噁英基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、2,2-二氧代-1,3-二氢-2-苯并噻吩基、4,5,6,7-四氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基、1,2,3,4-四氢吡啶并[2,3-b]吡嗪基和3,4-二氢-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪基。

[0101] 五元杂芳基基团的实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咱基、噁唑基、噁二唑基、氧杂三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基基团。

[0102] 六元杂芳基基团的实例包括但不限于吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0103] 包含与五元环稠合的六元环的双环杂芳基基团的特定实例包括但不限于：苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、异苯并呋喃基、吲哚基、异吲哚基、吲嗪基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、嘌呤基(例如，腺嘌呤基、鸟嘌呤基)、吲唑基、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、吡咯并吡啶、和吡唑并吡啶基基团。

[0104] 含有两个稠合六元环的双环杂芳基基团的具体实例包括但不限于喹啉基、异喹啉基、色满基、硫代色满基、色烯基、异色烯基、色满基、异色满基、苯并二噁烷基、喹嗪基、苯并噁嗪基、苯并二嗪基、吡啶并吡啶基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基和蝶啶基基团。

[0105] “杂芳基-C_{m-n}烷基-”包括共价附接到C_{m-n}亚烷基基团的杂芳基基团，两者都在本文中进行了定义。杂芳烷基基团的实例包括吡啶-3-基甲基等。

[0106] 如本文所用，术语“烷氧基”表示-O-烷基，其中烷基如上定义。C_1-C_6烷氧基包括具有1至6个碳原子的烷基。C_1-C_6烷氧基的非限制性实例是甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、2-甲基-1-丙氧基、2-甲基-2-丙氧基、2-甲基-1-丁氧基、3-甲基-1-丁氧基、2-甲基-3-丁氧基、2,2-二甲基-1-丙氧基、2-甲基-1-戊氧基、3-甲基-1-戊氧基、4-甲基-1-戊氧基、2-

甲基-2-戊氧基、3-甲基-2-戊氧基、4-甲基-2-戊氧基、2,2-二甲基-1-丁氧基、3,3-二甲基-1-丁氧基、2-乙基-1-丁氧基、丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基等。

[0107] 如本文所用，“烷氧基-羰基”是指-C(O)-O-烷基。

[0108] 如本文所用，“烷基-羰基”是指-C(O)-烷基。

[0109] 如本文所用，术语“卤基”是指氟、氯、溴和碘。

[0110] 如本文所用，术语“硝基”是指-NO_2。

[0111] 如本文所用，术语“羟基”是指-OH。

[0112] 如本文所用，术语“羧基”是指-COOH。

[0113] 如本文所用，术语“腈”(有时也称为“氰基”)是指-CN。

[0114] 如本文所用，术语“氧代”是指=O。

[0115] 术语“任选取代的”包括被取代的基团、结构或分子以及未被取代的基团、结构或分子。

[0116] 当任选的取代基选自“一个或多个”基团时，应当理解，此定义包括选自指定基团之一的所有取代基或选自两个或更多个指定基团的取代基。

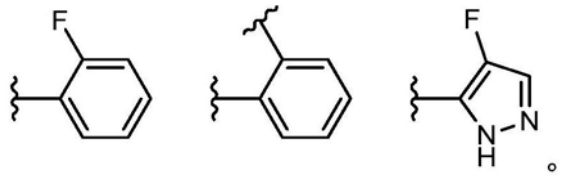
[0117] 短语“本发明的化合物”意指本文中总体上和具体地披露的那些化合物。

[0118] 以“ ”结尾的键表示该键与结构中未示出的另一个原子连接，并且指化学部分与分子或化学式的其余部分附接的点。终止于环状结构内部而不是终止于环结构的原子处的键表示该键可以在化合价允许的情况下连接至环结构中的任何原子。

[0119] 当一个部分被取代时，在化学上可能且与原子价要求一致的情况下，可以在该部分的任何点上取代。该部分可以被一个或多个取代基，例如1、2、3或4个取代基取代；任选地，基团上存在1或2个取代基。当存在两个或更多个取代基时，这些取代基可以是相同的或不同的。

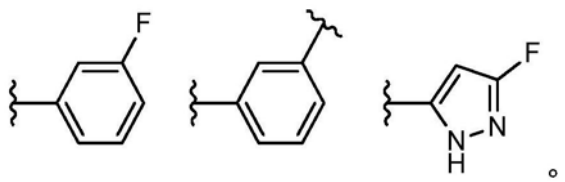
[0120] 取代基仅存在于它们在化学上可能的位置，本领域技术人员能够不费力地决定(实验上或理论上)在化学上可能的取代和在化学上不可能的取代。

[0121] 邻位、间位和对位取代是本领域众所周知的术语。毫无疑问，“邻位”取代是相邻碳具有取代基的取代模式，无论是单一基团(例如以下实例中的氟代基团)还是分子的其他部分，如以“ ”结束的键所示。

[0122] 

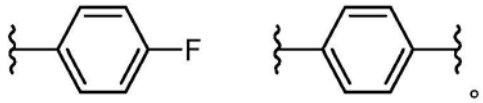
。

[0123] “间位”取代是其中两个取代基在碳上，彼此隔开一个碳，即在取代的碳之间具有单个碳原子的取代模式。换句话说，第二个原子上有一个取代基，远离具有另一个取代基的原子。例如，下面的基团是间位取代的。

[0124] 

。

[0125] “对位”取代是其中两个取代基在碳上，彼此隔开两个碳，即在取代的碳之间具有两个碳原子的取代模式。换句话说，第三个原子上有一个取代基，远离具有另一个取代基的原子。例如，下面的基团是对位取代的。

[0126]  。

[0127] 术语“酰基”包括由例如有机酸通过去除羟基基团而衍生的有机基团，例如具有式R-C(O)-的基团，其中R可以选自H、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、苯基、苄基或苯乙基，例如R为H或C_{1-3}烷基。在一个实施例中，酰基为烷基-羰基。酰基基团的实例包括但不限于甲酰基、乙酰基、丙酰基和丁酰基。特定的酰基基团为乙酰基(也表示为Ac)。

[0128] 贯穿本说明书的描述和权利要求，词语“包括”和“包含”以及它们的变型意味着“包括但不限于”，并且它们并不旨在(并且并不)排除其他部分、添加剂、组分、整数或步骤。贯穿本说明书的描述和权利要求，除非上下文另有要求，否则单数涵盖复数。特别地，当使用不定冠词时，除非上下文另有要求，否则本说明书应被理解为考虑到复数以及单数。

[0129] 结合本发明的具体方面、实施例或者实例一起描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应被理解为可适用于本文所描述的任何其他方面、实施例或实例，除非与之不相容。在本说明书中所披露的所有特征(包括任何所附权利要求书、摘要以及附图)和/或如此披露的任何方法或过程的所有步骤可以按任何组合的形式组合，这类特征和/或步骤中的至少一些相互排斥的组合除外。本发明并不限于任何前述实施例的细节。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求书、摘要以及附图)中所披露的特征的任何新颖特征或任何新颖组合，或扩展到如此披露的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0130] 读者的关注点是针对与本说明书同时或在本说明书之前连同本申请一起提交并且与本说明书一起开放以供公众检验的所有论文和文献，并且所有这类论文和文献的内容通过援引并入本文。

[0131] 通常选择构成本发明化合物的各种官能团和取代基，使得化合物的分子量不超过1000。更通常地，该化合物的分子量将小于750，例如小于700、或小于650、或小于600、或小于550。更优选地，分子量小于525，并且例如为500或更小。

[0132] 本发明任何化合物的合适或优选特征也可以是任何其他方面的合适特征。

[0133] 本发明考虑到本发明化合物的药学上可接受的盐。这些盐可以包括这些化合物的酸加成盐和碱式盐。这些盐可以是这些化合物的酸加成盐和碱式盐。

[0134] 适合的酸加成盐由形成无毒的盐的酸形成。实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐、盐酸化物/氯化物、氢溴化物/溴化物、氢碘化物/碘化物、羟乙磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酚盐、1,5-萘二磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸/磷酸二氢盐、糖质酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0135] 合适的碱式盐由形成无毒的盐的碱形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星青霉素

盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、环匹罗司乙醇胺盐、钾盐、钠盐、氨丁三醇盐以及锌盐。也可以形成酸和碱的半盐，例如半硫酸盐和半钙盐。有关合适的盐的综述，参见“Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection,and Use[药用盐手册:特性、选择和使用]”由Stahl和Wermuth编辑(德国魏因海姆的威利VCH出版公司(Wiley-VCH,Weinheim,Germany),2002)。

[0136] 本发明化合物的药学上可接受的盐可以通过例如以下一种或多种方法制备：

[0137] (i)通过使本发明的化合物与所需的酸或碱反应；

[0138] (ii)通过从本发明化合物的合适前体中去除酸或碱不稳定的保护基，或通过使用所需的酸或碱将合适的环状前体例如内酯或内酰胺开环;或者

[0139] (iii)通过与适当的酸或碱反应或借助于合适的离子交换柱将本发明化合物的一种盐转化为另一种盐。

[0140] 这些方法通常在溶液中进行。所得的盐可以沉淀出来并通过过滤收集，或者可以通过蒸发溶剂来回收。所得的盐中的电离度可以从完全电离到几乎未电离变化。

[0141] 具有相同分子式但其原子键合的性质或顺序或者其原子在空间中的排列不同的化合物称为“异构体”。其原子在空间中的排列不同的异构体称为“立体异构体”。彼此不成镜像的立体异构体称为“非对映异构体”，并且彼此是不能重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心，例如，该不对称中心键合到四个不同的基团时，可能有一对对映异构体。对映异构体可以其不对称中心的绝对构型来表征，并且通过Cahn和Prelog的R-和S-测序规则、或通过分子旋转偏振光平面的方式被描述并指定为右旋或左旋的(即，分别作为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单独的对映异构体或其混合物存在。含有相等比例对映异构体的混合物称为“外消旋混合物”。当本发明的化合物具有两个或更多个立体中心时，可以考虑(R)和(S)立体异构体的任何组合。(R)和(S)立体异构体的组合可以产生非对映异构体混合物或单一非对映异构体。本发明的化合物可以作为单一立体异构体存在或者可以是立体异构体的混合物，例如外消旋混合物和其他对映异构体混合物，以及非对映异构体混合物。当混合物是对映异构体的混合物时，对映异构体过量可以是以上披露的任何对映异构体。当化合物是单一立体异构体时，化合物仍可含有其他非对映异构体或对映异构体作为杂质。因此，单一立体异构体不一定具有100％的对映异构体过量(e.e.)或非对映异构体过量(d.e.)，但是可以具有至少约85％的e.e.或d.e.。

[0142] 本发明的化合物可具有一个或多个不对称中心;因此，此类化合物可以作为单独的(R)-或(S)-立体异构体或其混合物生成。除非另有说明，否则说明书和权利要求书中对特定化合物的描述或命名旨在包括单独的对映异构体及其外消旋混合物或其他混合物。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法在本领域中是众所周知的(参见“Advanced Organic Chemistry[高等有机化学]”中第4章的讨论，第4版，J.March，纽约的约翰·威利父子出版公司(John Wiley and Sons,New York)，2001)，例如通过从光学活性原材料合成或通过拆分外消旋形式。本发明的一些化合物可以具有几何异构中心(E-和Z-异构体)。应当理解，本发明涵盖具有LOX抑制活性的所有光学、非对映异构体和几何异构体及其混合物。

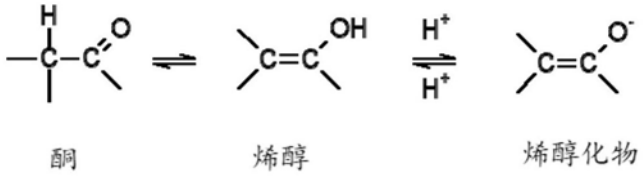
[0143] 本说明书中描述的化合物和盐可以是同位素标记的(或“放射性标记的”)。因此，一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界通常发现的原子质量或质量数的原子

置换。可掺入的放射性核素的实例包括^{2}H(对于氘也写为“D”)、^{3}H(对于氚也写为“T”)、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}O、^{17}O、^{18}O、^{18}F等。使用的放射性核素将取决于该放射性标记衍生物的具体应用。例如,对于体外竞争测定,^{3}H或^{14}C通常有用。对于放射性成像应用,^{11}C或^{18}F通常有用。在一些实施例中,放射性核素是^{3}H。在一些实施例中,放射性核素是^{14}C。在一些实施例中,放射性核素是^{11}C。并且在一些实施例中,放射性核素是^{18}F。

[0144] 还应当理解,本发明的某些化合物能以溶剂化形式以及非溶剂化形式存在,例如水合形式。应当理解,本发明涵盖具有LOX抑制活性的所有此类溶剂化形式。

[0145] 还应当理解,本发明的某些化合物可以表现出多态性,并且本发明涵盖具有LOX抑制活性的所有此类形式。

[0146] 本发明的化合物可以以许多不同的互变异构形式存在,并且提及本发明的化合物包括所有此类形式。为避免疑义,在化合物可以以几种互变异构形式中的一种存在,并且只明确描述或示出一种的情况下,所有其他形式仍然包括在本发明的化合物中。互变异构体形式的实例包括酮、烯醇和烯醇化物形式,例如,在以下互变异构体对中那样:酮/烯醇(在下文中示出)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脒/脒、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇和硝基/酸式硝基。

[0147] 

[0148] 本发明的化合物的体内作用可以部分地通过一种或多种代谢产物来发挥,这些代谢产物是在施用本发明的化合物后在人或动物体内形成的。

[0149] 贯穿本说明书的描述和权利要求,词语“包括”和“包含”以及它们的变型意味着“包括但不限于”,并且它们并不旨在(并且并不)排除其他部分、添加剂、组分、整数或步骤。贯穿本说明书的描述和权利要求,除非上下文另有要求,否则单数涵盖复数。特别地,当使用不定冠词时,除非上下文另有要求,否则本说明书应被理解为考虑到复数以及单数。

[0150] 结合本发明的具体方面、实施例或者实例一起描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应被理解为可适用于本文所描述的任何其他方面、实施例或实例,除非与之不相容。在本说明书中所披露的所有特征(包括任何所附权利要求书、摘要以及附图)和/或如此披露的任何方法或过程的所有步骤可以按任何组合的形式组合,这类特征和/或步骤中的至少一些相互排斥的组合除外。本发明并不限于任何前述实施例的细节。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求书、摘要以及附图)中所披露的特征的任何新颖特征或任何新颖组合,或扩展到如此披露的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0151] 读者的关注点是针对与本说明书同时或在本说明书之前连同本申请一起提交并且与本说明书一起开放以供公众检验的所有论文和文献,并且所有这类论文和文献的内容通过援引并入本文。

[0152] 实例部分提供了有关本发明化合物制备的进一步信息。实例中描述的通用反应方案和具体方法形成了本发明的另一方面。

[0153] 可以使用本领域众所周知的技术分离和纯化由以上定义的方法得到的本发明的

化合物。

[0154] 本发明的化合物可以以单一晶型或晶型混合物的形式存在，或者它们可以是无定形的。因此，旨在用于药物用途的本发明的化合物可以作为结晶产物或无定形产物施用。它们可以通过如沉淀、结晶、冷冻干燥或喷雾干燥或蒸发干燥的方法，例如作为固体塞、粉末或膜获得。为此，可以使用微波或射频干燥。

[0155] 本文定义的方法还可以包括使本发明的化合物进行盐交换的步骤，特别是在其中本发明的化合物作为不同盐形式的混合物形成的情况下。盐交换合适地包括将本发明的化合物固定在合适的固体载体或树脂上，并用适当的酸洗脱化合物以得到本发明化合物的单一盐。

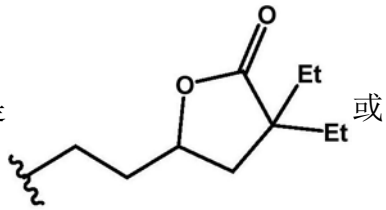
[0156] 在本发明的另一方面，提供了可通过本文定义的任何一种方法获得的本发明化合物。

[0157] 在以上反应方案和本文实例中描述的某些中间体是新型的。此类新型中间体或其盐，特别是其药学上可接受的盐形成本发明的另一方面。

[0158] 化合物

[0159] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当L^1、L^2和L^3中的每一个均为键时，则R^5不是氢。因此，在式(I)的化合物的实施例中，L^1-L^2-L^3-R^5不是氢。在一些实施例中，R^5不是氢。

[0160] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当L^1、L^2和L^3中的每一个均为键时，则R^5不是甲基。因此，在式(I)的化合物的实施例中，L^1-L^2-L^3-R^5不是甲基。

[0161] 在式(I)的化合物的特定实施例中，-L^1-L^2-L^3-R^5-不是  或

其立体异构体。

[0162] 在式(I)的化合物的特定实施例中，式(I)的化合物不是下面的化合物(i)至(xi)或其立体异构体和/或盐：

[0163] (i)2-(5-乙氧基-3-吡啶基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0164] (ii)2-[6-(乙硫基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0165] (iii)2-[5-(乙硫基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0166] (iv)2-[5-甲氧基-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0167] (v)2-[5-乙氧基-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0168] (vi)2-[5-丙氧基-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0169] (vii)2-[5-(2,2,2-三氟乙氧基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0170] (viii)2-[5-(苯基甲氧基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0171] (ix)2-[5-(1-甲基乙氧基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0172] (x).2-甲基-5-[5-(苯基甲氧基)-3-吡啶基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯；

[0173] (xi)2-[(2-氯-5-三氟甲氧基)苯基]八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。

[0174] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当X^3为N时，则R^1不是氰基。

[0175] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当X^1、X^2、X^3、X^4和X^5中的任何一个为N时，则R^1不

是氰基。

[0176] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当X^2或X^4中的一个为N且X^2或X^4中的一个为CR^2时，则R^2不是-O-苄基。

[0177] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当X^1、X^2、X^3、X^4和X^5中的任何一个为N时，则R^2不是-O-苄基。

[0178] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当X^2或X^4中的一个为CR^2时，则R^1不是氯。

[0179] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当X^2或X^4中的一个CR^2时，则R^1不是卤基。

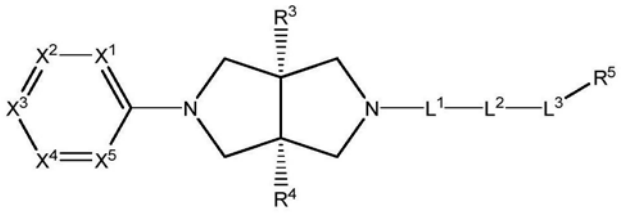
[0180] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当L^1为键且L^2为-C(O)-时，则R^5不是3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基。

[0181] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当L^2为-C(O)-时，则R^5不是3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基。

[0182] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当L^2为-C(O)NR^7-、-NR^7-、-SO_2NR^7-、-$NR^7SO_2NR^8$-、-$NR^7C(O)NR^8$-、-C(O)NR^7NR^8-或-OC(O)NR^7-并且R^5通过氮原子连接至L^3时，则L^3不是键。

[0183] 在式(I)的化合物的特定实施例中，当R^5通过氮原子连接至L^3并且L^3为键时，则L^2选自-C(O)-、-OC(O)-、-$NR^7C(O)$-、-NR^7SO_2-、-SO_2-、-OSO_2-或-$NR^7NR^8C(O)$-，特别是L^2为-C(O)-。

[0184] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(I-a)的化合物：

[0185] 

式 (I-a)

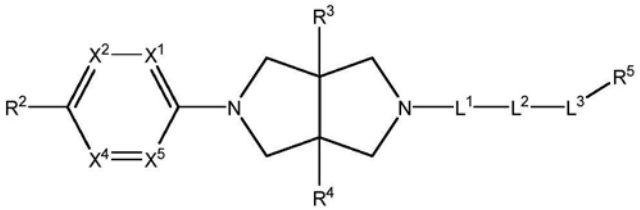
[0186] 或其药学上可接受的盐。

[0187] 在式(I)或(I-a)的化合物的实施例中，X_2、X_3和X_4中的一个或两个为CR^2。

[0188] 在式(I)或(I-a)的化合物的实施例中，X_2、X_3和X_4中的一个为CR^2，其余两个基团选自CR^1和N。

[0189] 在式(I)或(I-a)的化合物的实施例中，X^3为CR^2。

[0190] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(I-b)的化合物：

[0191] 

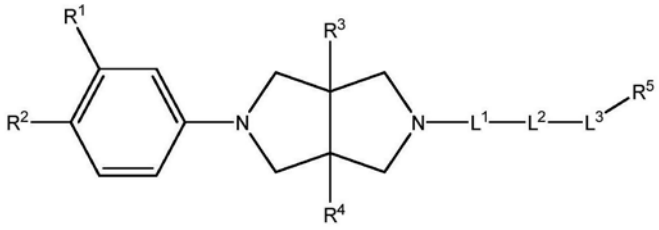
式 (I-b)

[0192] 或其药学上可接受的盐。

[0193] 在式(I-b)的化合物的实施例中，X^1、X^2、X^4和X^5中的每一个均选自CR^1或N；条件是X^1、X^2、X^4或X^5中仅一个可为N。

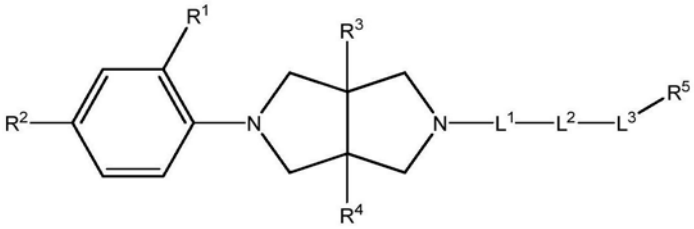
[0194] 在式(I-b)的化合物的实施例中，X^1、X^2、X^4和X^5中的每一个均为CR^1。

[0195] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(II-a)或式(II-b)的化合物：



式 (II-a)，或

[0196]

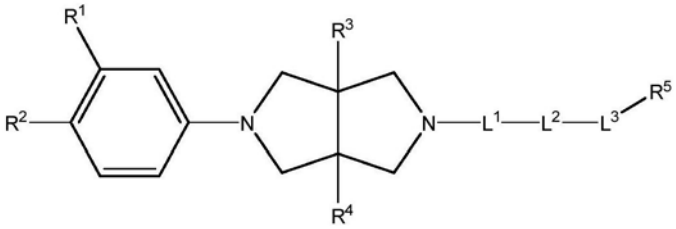


式 (II-b)，

[0197] 或其药学上可接受的盐。

[0198] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(II-a)的化合物：

[0199]

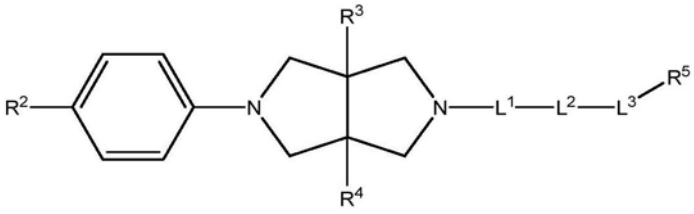


式 (II-a)

[0200] 或其药学上可接受的盐。

[0201] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(II-c)的化合物：

[0202]

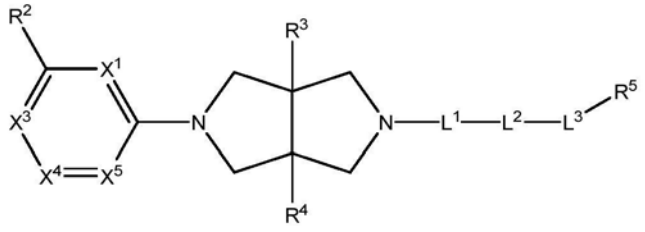


式 (II-c)

[0203] 或其药学上可接受的盐。

[0204] 在式(I)的化合物的实施例中，X^2和X^4中的一个为CR^2，且X^2和X^4中的一个为CR^1或N。

[0205] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(I-c)的化合物：

[0206] 

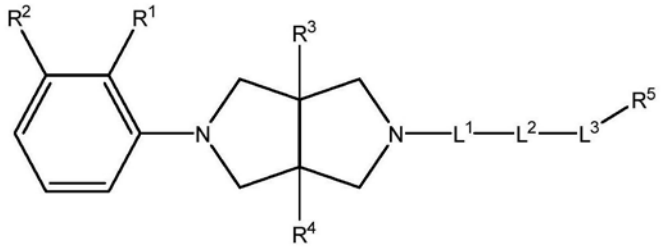
式 (I-c)

[0207] 或其药学上可接受的盐。

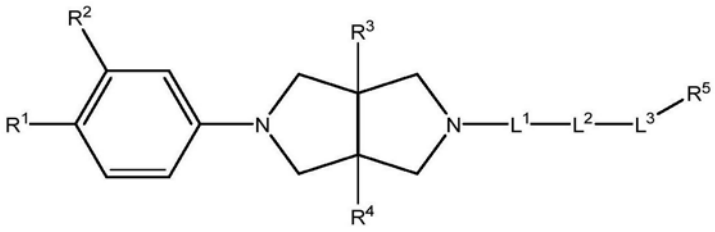
[0208] 在式(I-c)的化合物的实施例中，X^1、X^3、X^4和X^5中的每一个均选自CR^1或N；条件是X^1、X^2、X^3、X^4和X^5中仅一个可为N。

[0209] 在式(I-c)的化合物的实施例中，X^1、X^3、X^4和X^5中的每一个均为CR^1。因此，在式(I)的化合物的实施例中，X^2和X^4中的一个为CR^2，且X^2和X^4中的一个为CR^1，并且X^1、X^3和X^5中的每一个均为CR^1。

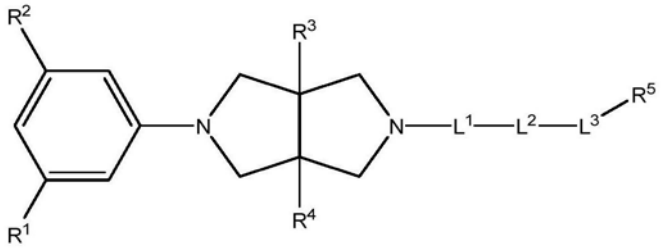
[0210] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(II-d)至(II-g)中任一个的化合物：



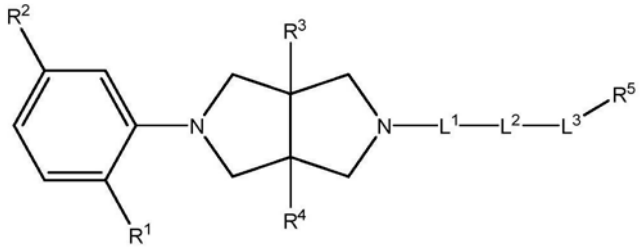
式 (II-d)

[0211] 

式 (II-e)



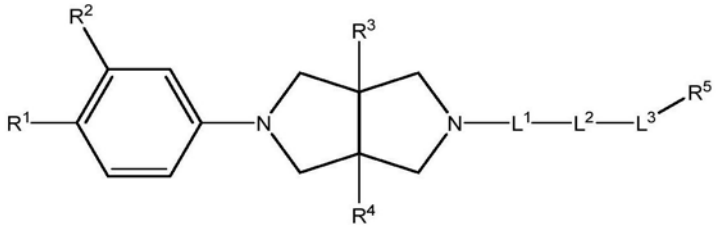
式 (II-f)，或

[0212] 

式 (II-g),

[0213] 或其药学上可接受的盐。

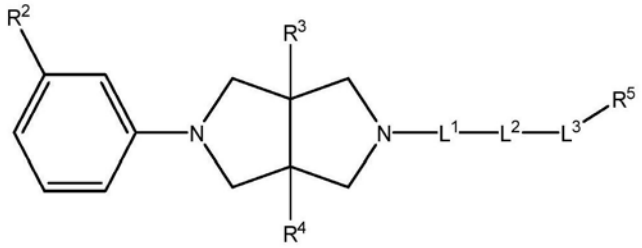
[0214] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(II-e)的化合物:

[0215] 

式 (II-e)

[0216] 或其药学上可接受的盐。

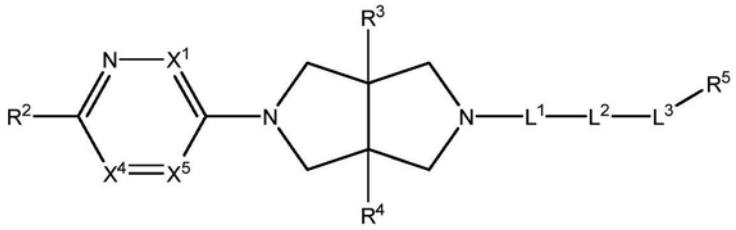
[0217] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(II-h)的化合物:

[0218] 

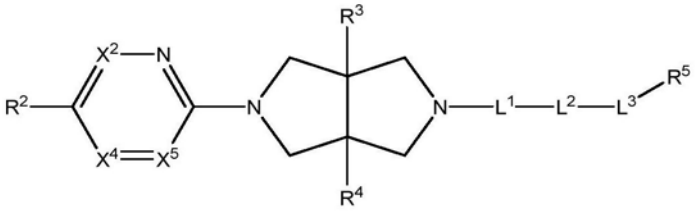
式 (II-h)

[0219] 或其药学上可接受的盐。

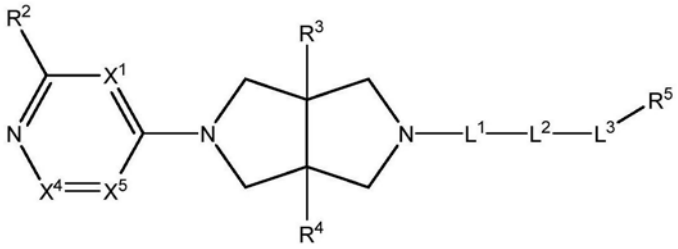
[0220] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(I-d)至(I-i)中任一个的化合物:

[0221] 

式 (I-d)

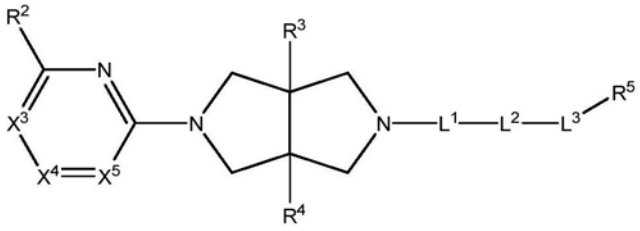


式 (I-e)

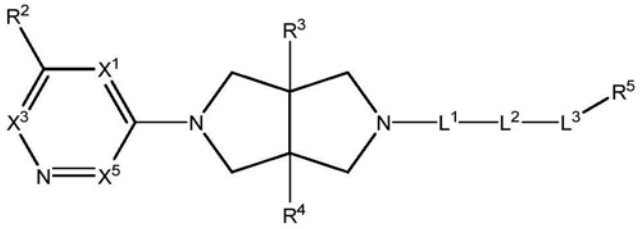


式 (I-f)

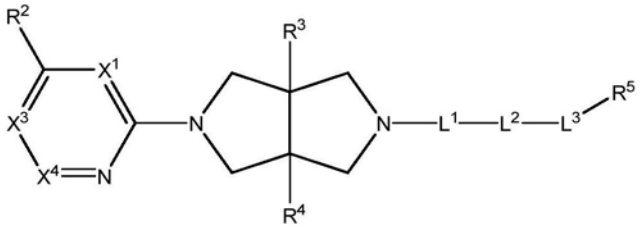
[0222]



式 (I-g)



式 (I-h)，或

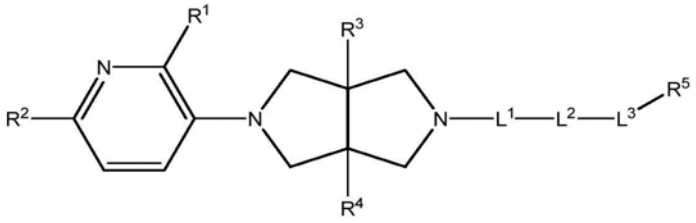


式 (I-i)，

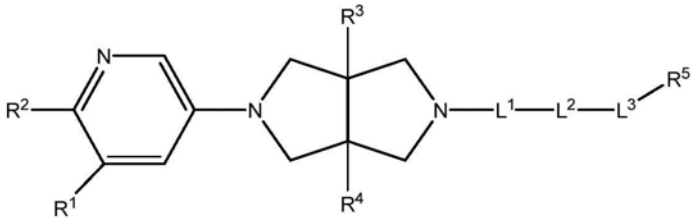
[0223] 或其药学上可接受的盐，

[0224] 其中X^1、X^2、X^4和X^5中的每一个均为CR^1。

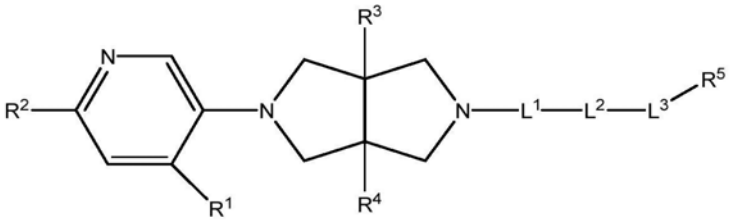
[0225] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(III-a)至(III-i)中任一个的化合物：



式 (III-a)

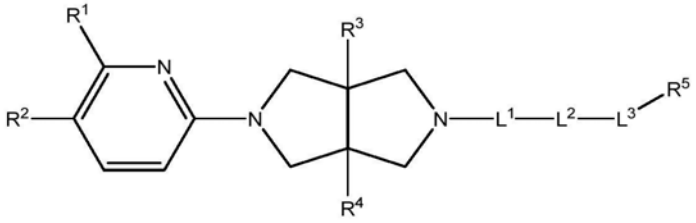


式 (III-b)

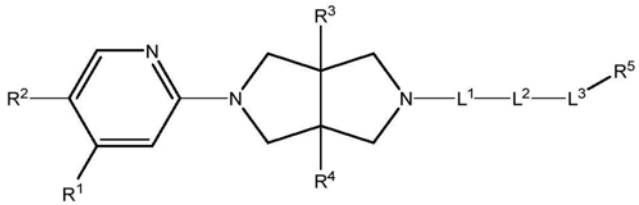


式 (III-c)

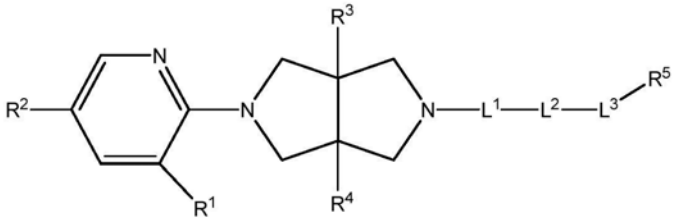
[0226]



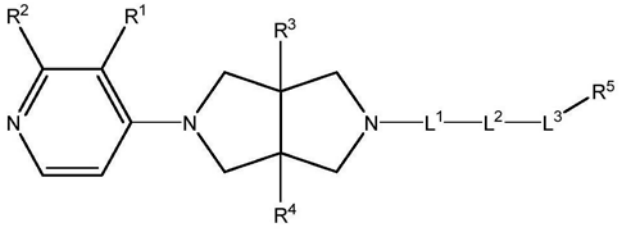
式 (III-d)



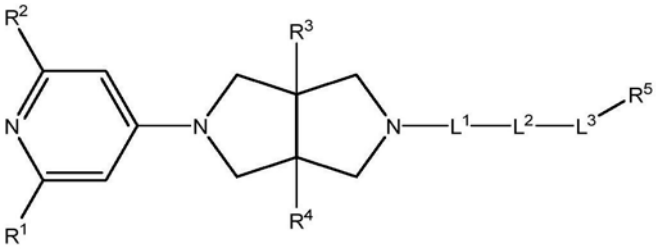
式 (III-e)



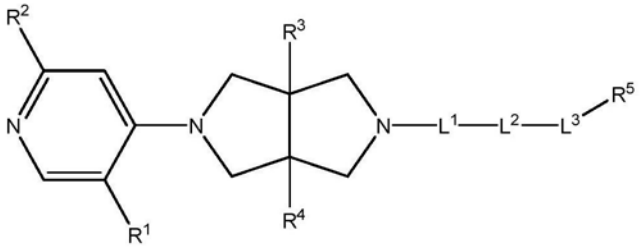
式 (III-f)



式 (III-g)

[0227] 

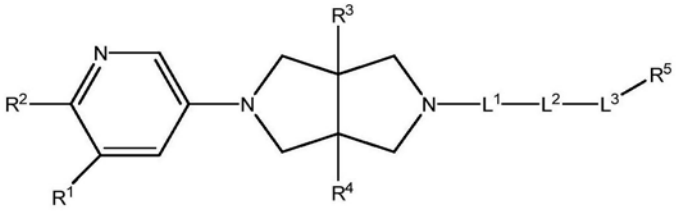
式 (III-h)，或



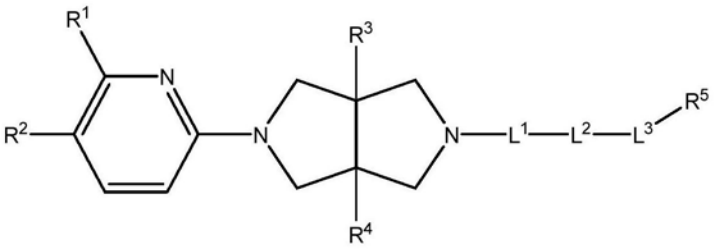
式 (III-i)，

[0228] 或其药学上可接受的盐。

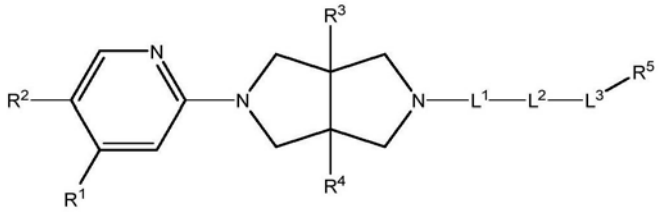
[0229] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(III-b)、(III-d)或(III-e)中任一个的化合物：



式 (III-b)

[0230] 

式 (III-d)，或

[0231] 

式 (III-e)，

[0232] 或其药学上可接受的盐。

[0233] 在如本文所披露的，特别是根据式(III-a)至(III-i)中任一个的化合物的实施例中，R^1为氢。

[0234] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)或(III-a)至(III-i)中任一个的化合物的实施例中，R^1为C_1-C_6烷基，R^{2a}为C_1-C_6烷基，R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起形成在环中包含一个选自O或S的杂原子的4元至7元杂环烷基。

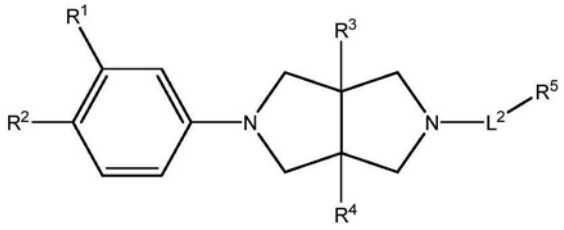
[0235] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)或(III-a)至(III-i)中任一个的化合物的实施例中，L^1选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，特别是L^1为键。

[0236] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)或(III-a)至(III-i)中任一个的化合物的实施例中，L^3选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，特别是L^3为键。

[0237] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)或(III-a)至(III-i)中任一个的化合物的实施例中，L^1选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，并且L^3选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基。

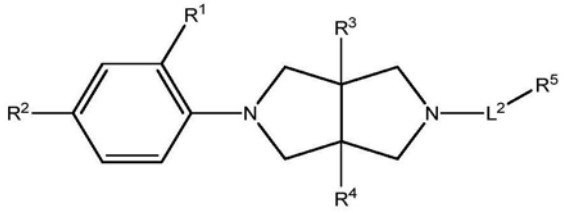
[0238] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)或(III-a)至(III-i)中任一个的化合物的实施例中，L^1为键并且L^3为键。

[0239] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(IV-a)或(IV-b)的化合物：



式 (IV-a)

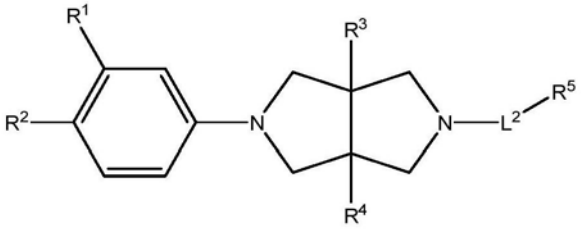
[0240]



式 (IV-b)

[0241] 或其药学上可接受的盐。

[0242] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(IV-a)的化合物:

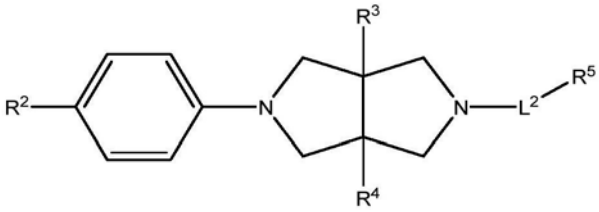
[0243] 

式 (IV-a)

[0244] 或其药学上可接受的盐。

[0245] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)或(IV-b)中任一个的化合物的实施例中,R^1为氢。

[0246] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(IV-c)的化合物:

[0247] 

式 (IV-c)

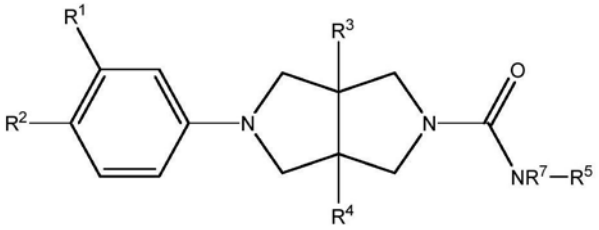
[0248] 或其药学上可接受的盐。

[0249] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)或(IV-a)至(IV-c)中任一个的化合物的实施例中,L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^7-、-SO_2NR^7-、-SO_2-或-C(O)NR^7NR^8-,如键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、-C(O)N(CH_3)-、-C(O)N(-CH_2CH_3OH)-、-SO_2NH-、-SO_2-或-C(O)NHNH。

[0250] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)或(IV-a)至(IV-c)中任一个的化合物的实施例中,L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)NR^7-,特别是L^2选自键、-C(O)-或-C(O)NR^7-。

[0251] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)或(IV-a)至(IV-c)中任一个的化合物的实施例中,L^2为-C(O)NH-。

[0252] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(V)的化合物:

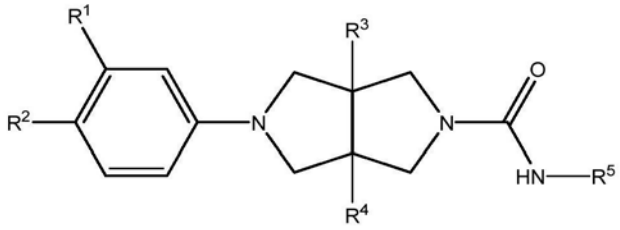
[0253] 

式 (V)

[0254] 或其药学上可接受的盐。

[0255] 在式(V)的化合物的实施例中,R^7是氢或任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基),特别是R^7选自氢、甲基或羟乙基。

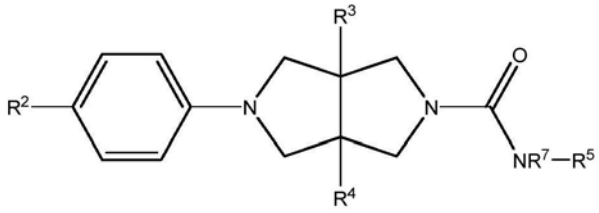
[0256] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(V-a)的化合物:

[0257] 

式 (V-a)

[0258] 或其药学上可接受的盐。

[0259] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(V-b)的化合物:

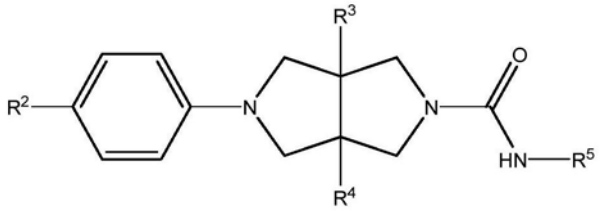
[0260] 

式 (V-b)

[0261] 或其药学上可接受的盐。

[0262] 在式(V-b)的化合物的实施例中,R^7是氢或任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基),特别是R^7选自氢、甲基或羟乙基。

[0263] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(V-c)的化合物:

[0264] 

式 (V-c)

[0265] 或其药学上可接受的盐。

[0266] 在式(V-a)或(V-c)的化合物的实施例中,R^5未通过氮原子连接至-C(O)NR^7-。

[0267] 在式(V-b)的化合物的实施例中,R^5未通过氮原子连接至-C(O)NH-。

[0268] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)或(V-a)至(V-c)中任一个的化合物的实施例中,R^2选自-O-Y^1-R^{2a}、-S-Y^1-R^{2a}、-SO_2-Y^1-R^{2a}或-$NR^{2b}R^{2c}$。

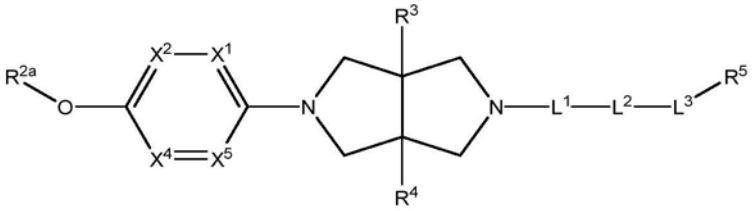
[0269] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)或(V-a)至(V-c)中任一个的化合物的实施例中,Y^1为键。

[0270] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)或(V-a)至(V-c)中任一个的化合物的实施例中,R^2选自-O-R^{2a}、-S-R^{2a}、-SO_2-R^{2a}或-$NR^{2b}R^{2c}$。

[0271] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)或(V-a)至(V-c)中任一个的化合物的实施例中,R^2选自-O-R^{2a}或-$NR^{2b}R^{2c}$。

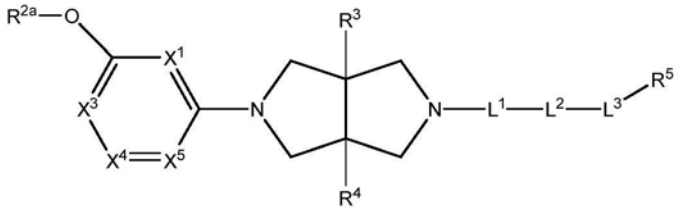
[0272] 在如本文所披露的,特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)或(V-a)至(V-c)中任一个的化合物的实施例中,R^2为-O-R^{2a}。

[0273] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(VI-a)或(VI-b)的化合物:



式 (VI-a)

[0274]

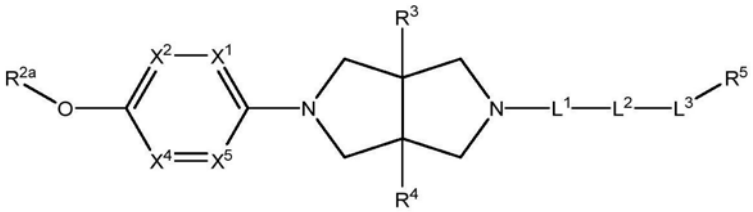


式 (VI-b)

[0275] 或其药学上可接受的盐。

[0276] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(VI-a)的化合物:

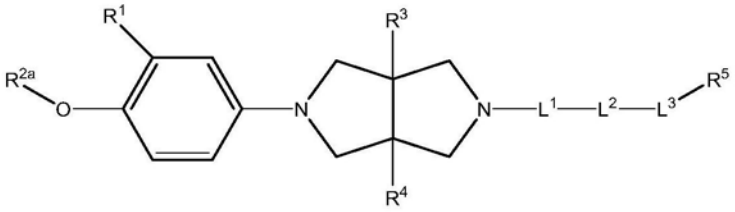
[0277]



式 (VI-a)

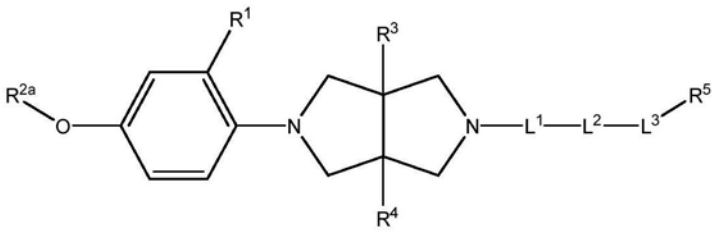
[0278] 或其药学上可接受的盐。

[0279] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(VII-a)至(VII-f)中任一个的化合物:

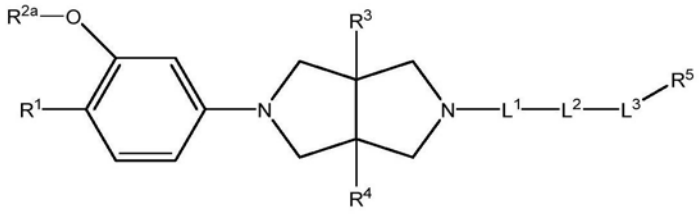


式 (VII-a)

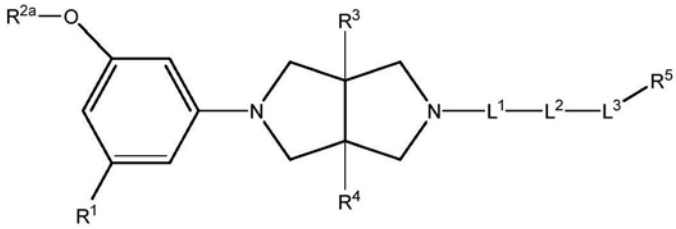
[0280]



式 (VII-b)

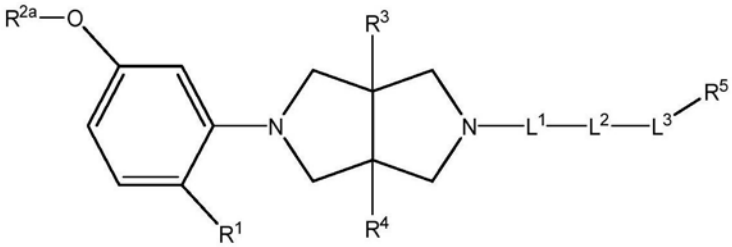


式 (VII-c)

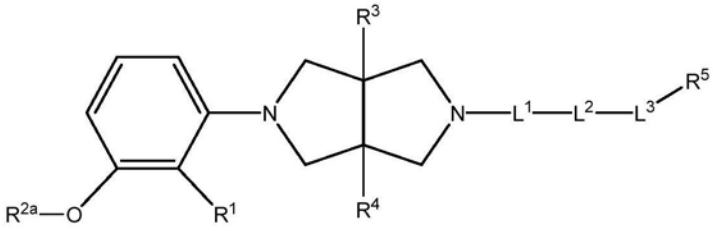


式 (VII-d)

[0281]



式 (VII-e)



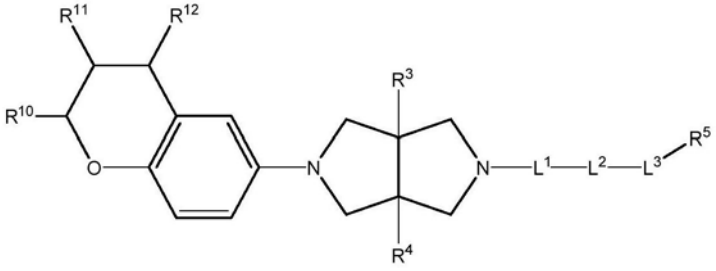
式 (VII-f)

[0282] 或其药学上可接受的盐。

[0283] 在式(VII-a)、(VII-b)、(VII-c)、(VII-d)或(VII-f)的化合物的实施例中,R^1为氢。

[0284] 在式(VII-a)的化合物的实施例中,是根据式(VII-a-a)的化合物:

[0285]

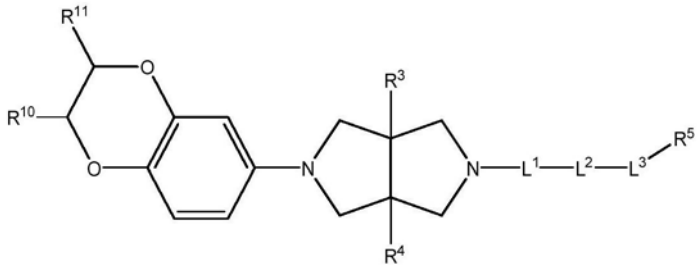


[0286] 式 (VII-a-a)

[0287] 或其药学上可接受的盐,其中

[0288] R^{10}、R^{11}和R^{12}在每次出现时独立地选自氢、卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6。

[0289] 在式(VII-a)的化合物的实施例中，是根据式(VII-a-b)的化合物：

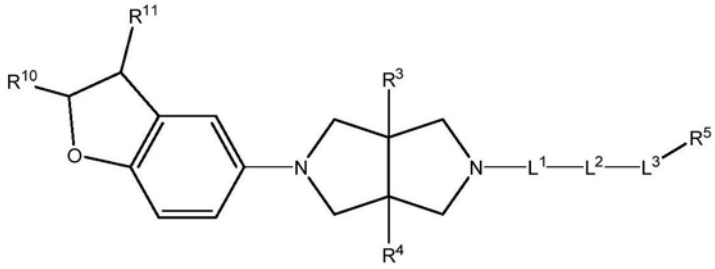
[0290] 

式 (VII-a-b)

[0291] 或其药学上可接受的盐，其中

[0292] R^{10}和R^{11}在每次出现时独立地选自氢、卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6。

[0293] 在式(VII-a)的化合物的实施例中，是根据式(VII-a-c)的化合物：

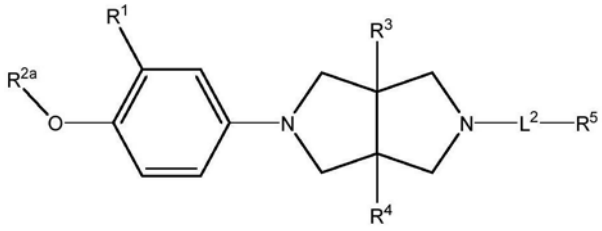
[0294] 

式 (VII-a-c)

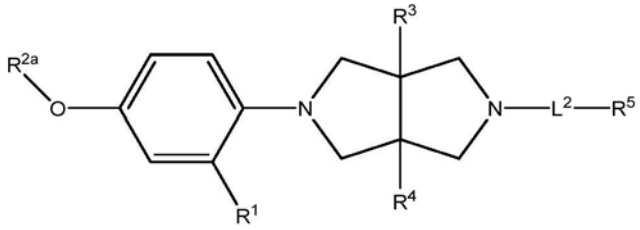
[0295] 或其药学上可接受的盐，其中

[0296] R^{10}和R^{11}在每次出现时独立地选自氢、卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6。

[0297] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(VIII-a)或(VIII-b)的化合物：

[0298] 

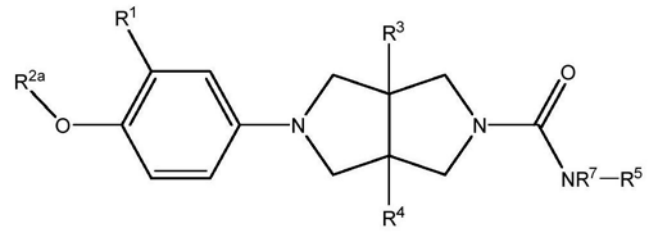
式 (VIII-a)

[0299] 

式 (VIII-b)

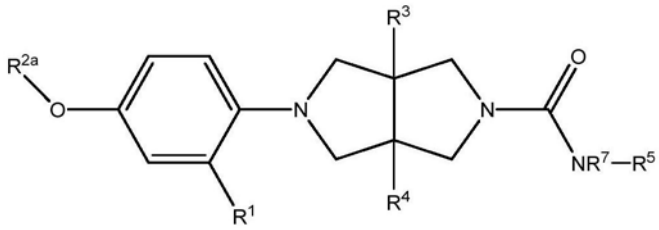
[0300] 或其药学上可接受的盐。

[0301] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(IX-a)或(IX-b)的化合物：



式 (IX-a)

[0302]



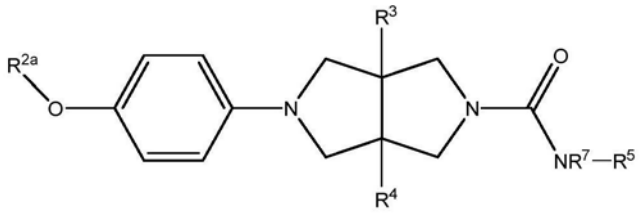
式 (IX-b)

[0303] 或其药学上可接受的盐。

[0304] 在式(IX-a)或(IX-b)的化合物的实施例中，R^7是氢或任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基)，特别是R^7选自氢、甲基或羟乙基。

[0305] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(IX-c)的化合物：

[0306]



式 (IX-c)

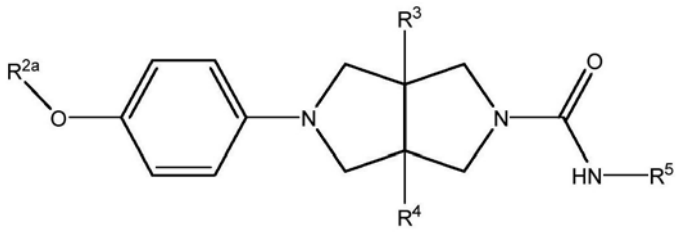
[0307] 或其药学上可接受的盐。

[0308] 在式(IX-c)的化合物的实施例中，R^7是氢或任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基)，特别是R^7选自氢、甲基或羟乙基。

[0309] 在式(IX-a)、(IX-b)或(IX-c)的化合物的实施例中，R^5未通过氮原子连接至-C(O)NR^7-。

[0310] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(IX-d)的化合物：

[0311]



式 (IX-d)

[0312] 或其药学上可接受的盐。

[0313] 在式(IX-d)的化合物的实施例中，R^5未通过氮原子连接至-C(O)NH-。

[0314] 在如本文所披露的化合物，特别是式(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)和(IX-a)至(IX-d)的化合物的实施例中，R^{2a}选自未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基)、C_1-C_4烷氧基取代的C_1-C_4烷基(例如甲氧基取代的乙基)、未取代的C_3-C_6环烷基(例如环丙基)、未取代的3元至6元单环杂环烷基(例如哌啶基)或未取代的苯基。

[0315] 在如本文所披露的化合物，特别是式(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)和(IX-a)至(IX-d)的实施例中，R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基，特别是甲基或乙基。

[0316] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)、(V-a)至(V-c)、(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)或(IX-a)至(IX-d)中任一个的化合物的实施例中，R^2为-O-R^{2a}并且R^{2a}选自未取代的C^1-C^4烷基(例如甲基或乙基)、C_1-C_4烷氧基取代的C_1-C_4烷基(例如甲氧基取代的乙基)、未取代的C_3-C_6环烷基(例如环丙基)、未取代的3元至6元单环杂环烷基(例如哌啶基)或未取代的苯基。

[0317] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)、(V-a)至(V-c)、(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)或(IX-a)至(IX-d)中任一个的化合物的实施例中，R^2为-O-R^{2a}并且R^{2a}为未取代的C_1-C_4烷基，如甲基或乙基。

[0318] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)、(V-a)至(V-c)、(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)或(IX-a)至(IX-d)中任一个的化合物的实施例中，R^2为-S-R^{2a}。

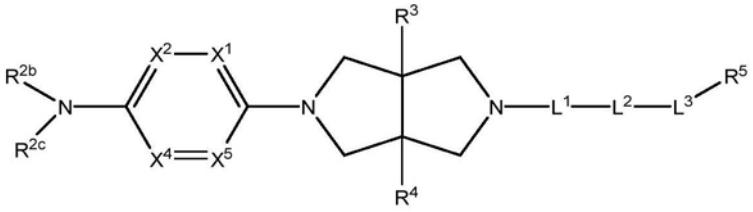
[0319] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)、(V-a)至(V-c)、(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)或(IX-a)至(IX-d)中任一个的化合物的实施例中，R^2为-S-R^{2a}并且R^{2a}为未取代的C_1-C_4烷基，如甲基或乙基。

[0320] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)、(V-a)至(V-c)、(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)或(IX-a)至(IX-d)中任一个的化合物的实施例中，R^2为-SO_2-R^{2a}。

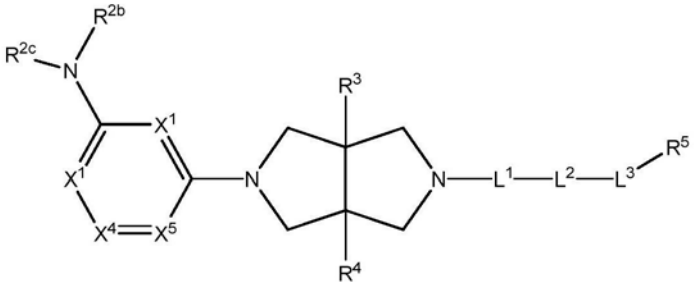
[0321] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)、(V-a)至(V-c)、(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)或(IX-a)至(IX-d)中任一个的化合物的实施例中，R^2为-SO_2-R^{2a}并且R^{2a}为未取代的C_1-C_4烷基，如甲基或乙基。

[0322] 在如本文所披露的，特别是根据式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)、(V-a)至(V-c)、(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VIII-a)、(VIII-b)或(IX-a)至(IX-d)中任一个的化合物的实施例中，R^2为-N$R^{2b}R^{2c}$。

[0323] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(X-a)或(X-b)的化合物：

[0324] 

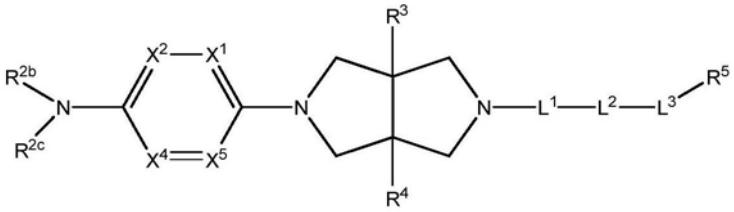
式 (X-a)

[0325] 

式 (X-b)

[0326] 或其药学上可接受的盐。

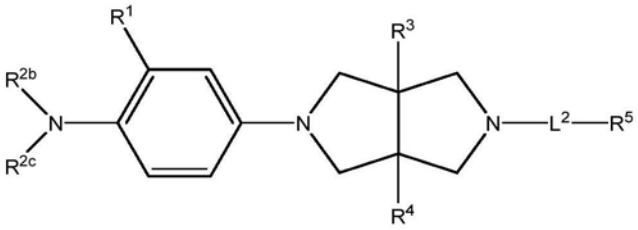
[0327] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(X-a)的化合物:

[0328] 

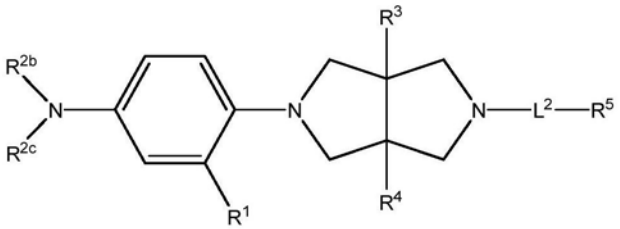
式 (X-a)

[0329] 或其药学上可接受的盐。

[0330] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(XI-a)或(XI-b)的化合物:



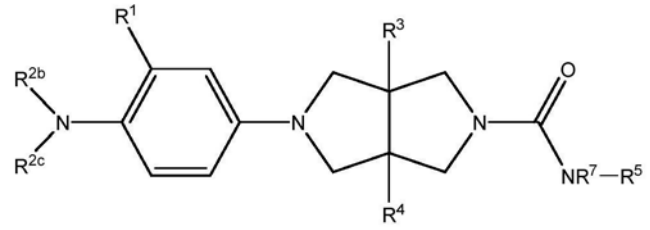
式 (XI-a)

[0331] 

式 (XI-b)

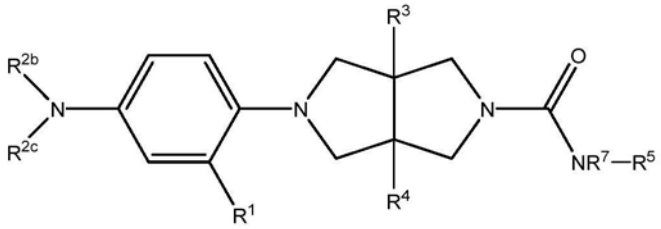
[0332] 或其药学上可接受的盐。

[0333] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(XII-a)或(XII-b)的化合物:



式 (XII-a)

[0334]



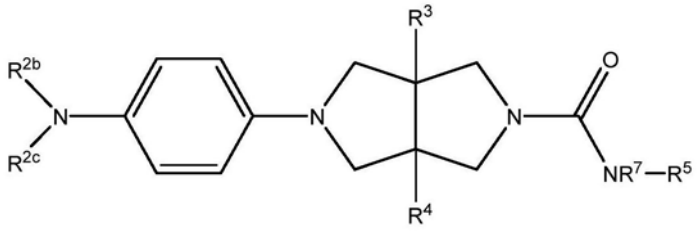
式 (XII-b)

[0335] 或其药学上可接受的盐。

[0336] 在式(XII-a)或(XII-b)的化合物的实施例中,R^7是氢或任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基),特别是R^7选自氢、甲基或羟乙基。

[0337] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(XII-c)的化合物:

[0338]



式 (XII-c)

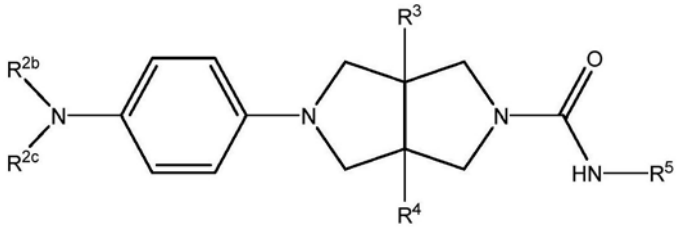
[0339] 或其药学上可接受的盐。

[0340] 在式(XII-c)的化合物的实施例中,R^7是氢或任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基),特别是R^7选自氢、甲基或羟乙基。

[0341] 在式(XII-a)、(XII-b)或(XII-c)的化合物的实施例中,R^5未通过氮原子连接至-C(O)NR^7-

[0342] 在实施例中,式(I)的化合物是根据式(XII-d)的化合物:

[0343]



[0344] 式 (XII-d)

[0345] 或其药学上可接受的盐。

[0346] 在式(XII-d)的化合物的实施例中,R^5未通过氮原子连接至-C(O)NH-。

[0347] 在如本文所披露的化合物,特别是式(X-a)、(X-b)、(XI-a)、(XI-b)和(XII-a)至

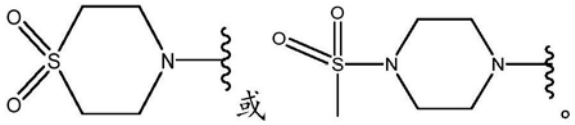
(XII-d)的化合物的实施例中，R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自任选地被-NR^7R^8取代的C_1-C_6烷基，其中R^7和R^8各自独立地选自未取代的C_1-C_4烷基，特别是R^{2b}是未取代的C_1-C_4烷基并且R^{2c}是被-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_4烷基。

[0348] 替代性地，在如本文所披露的化合物，特别是式(X-a)、(X-b)、(XI-a)、(XI-b)和(XII-a)至(XII-d)的化合物的实施例中，R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成3元至7元杂环烷基，

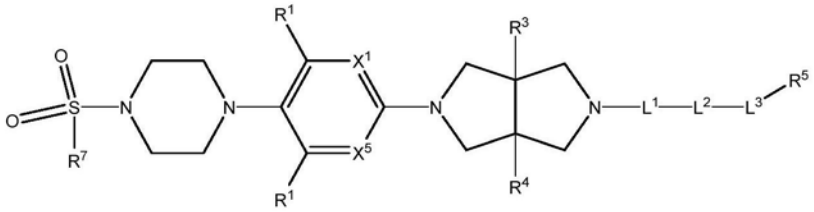
[0349] 任选地在环中包含一个选自N或S的额外的杂原子，

[0350] 由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基可以任选地被一个独立地选自羟基或-SO_2R^7的取代基取代；

[0351] 由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基的环中的任何S可任选地被氧化；特别是R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成：

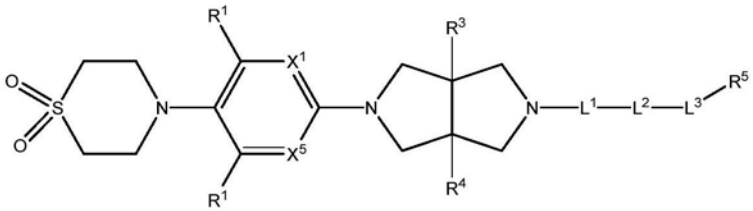
[0352] 

[0353] 在实施例中，式(I)的化合物是根据式(XIII-a)或式(XIII-b)的化合物：



式 (XIII-a)

[0354]



式 (XIII-b)

[0355] 在式(XIII-a)或(XIII-b)的化合物的实施例中，X^1和X^5中的每一个均选自CR^1或N；条件是X^1和X^5中仅一个可为N。

[0356] 在式(XIII-a)或(XIII-b)的化合物的实施例中，X^1和X^5中的每一个均为CR^1。

[0357] 在式(XIII-a)或(XIII-b)的化合物的特定实施例中，X^1和X^5中的每一个均为CH并且每个R^1均为氢。

[0358] 本发明的特定化合物包括例如式(I)、(I-a)至(I-i)、(II-a)至(II-h)、(III-a)至(III-i)、(IV-a)至(IV-c)、(V-a)至(V-c)、(VI-a)、(VI-b)、(VII-a)至(VII-f)、(VII-a-a)、(VII-a-b)、(VIII-a)、(VIII-b)或(IX-a)至(IX-d)、(X-a)、(X-b)、(XI-a)、(XI-b)、(XII-a)至(XII-c)、(XIII-a)或(XIII-b)中任一个的化合物，或其药学上可接受的盐，其中，除非另有说明，否则X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、R^1、R^2、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、Y^1、Y^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、L^1、L^2、L^3中的每一个具有前文或下文段落(1)至(70)中任一段落或多个段落中定义的任何含义：

[0359] 1.R^1选自氢、卤基、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-羰基或C_1-C_6-烷氧基-羰基，其中R^1中的任何烷基、烯基、炔基或烷氧基可以任选地被选自氰基、羟基、羧基、-C(O)R^6或C(O)OR^6的一个取代基取代，其中R^6是C_1-C_4烷基。

[0360] 2.R^1选自氢、卤基、氰基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基或C_2-C_6炔基，其中R^1中的任何烷基、烯基或炔基可以任选地被选自氰基、羟基、羧基、-C(O)R^6或C(O)OR^6的一个取代基取代，其中R^6是C_1-C_4烷基。

[0361] 3.R^1选自氢、卤基、氰基、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基，其中R^1中的任何烷基和烯基可任选地被选自氰基、羟基、羧基、-C(O)R^6或C(O)OR^6的一个取代基取代，其中R^6为C_1-C_4烷基。

[0362] 4.R^1为氢、氟、氰基、任选地被氰基或羧基取代的甲基、任选地被氰基或羧基取代的乙基，或任选地被氰基或羧基取代的乙烯基。

[0363] 5.R^1为氢。

[0364] 6.R^2选自-O-Y^1-R^{2a}、-S-Y^1-R^{2a}、-SO_2-Y^1-R^{2a}或-$NR^{2b}R^{2c}$。

[0365] 4.R^1为键。

[0366] 5.R^2选自-O-R^{2a}、-S-R^{2a}、-SO_2-R^{2a}或-$NR^{2b}R^{2c}$。

[0367] 6.R^2选自-O-R^{2a}或-$NR^{2b}R^{2c}$。

[0368] 7.R^2为-O-R^{2a}。

[0369] 8.R^{2a}选自未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基)、C_1-C_4烷氧基取代的C_1-C_4烷基(例如甲氧基取代的乙基)、未取代的C_3-C_6环烷基(例如环丙基)、未取代的3元至6元单环杂环烷基(例如哌啶基)或未取代的苯基。

[0370] 9.R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基，特别是甲基或乙基。

[0371] 10.R^2为-O-R^{2a}并且R^{2a}选自未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基)、C_1-C_4烷氧基取代的C_1-C_4烷基(例如甲氧基取代的乙基)、未取代的C_3-C_6环烷基(例如环丙基)、未取代的3元至6元单环杂环烷基(例如哌啶基)或未取代的苯基。

[0372] 11.R^2为-O-R^{2a}并且R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基，如甲基或乙基。

[0373] 12.R^2为-S-R^{2a}。

[0374] 13.R^2为-S-R^{2a}并且R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基，如甲基或乙基。

[0375] 14.R^2为-SO_2-R^{2a}。

[0376] 15.R^2为-SO_2-R^{2a}并且R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基，如甲基或乙基。

[0377] 16.R^2为-$NR^{2b}R^{2c}$。17.R^2为-$NR^{2b}R^{2c}$并且R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自任选地被-NR^7R^8取代的C_1-C_6烷基，其中R^7和R^8各自独立地选自未取代的C_1-C_4烷基。

[0378] 18.R^2为-$NR^{2b}R^{2c}$并且R^{2b}是未取代的C_1-C_4烷基，且R^{2c}是被-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_4烷基。

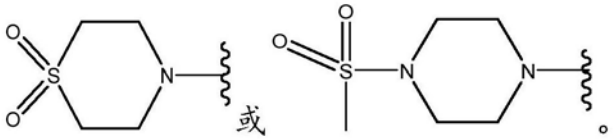
[0379] 19.R^2为-$NR^{2b}R^{2c}$，并且R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成3元至7元杂环烷基，

[0380] 任选地在环中包含一个选自N或S的额外的杂原子，

[0381] 由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基可以任选地被一个独立地选自羟基或-SO_2R^7的取代基取代；

[0382] 由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基的环中的任何S可任选地被氧化。

[0383] 20.R^2为-$NR^{2b}R^{2c}$并且R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成：

[0384] 

[0385] 21.R^3和R^4各自独立地选自氢、羟基、羧基、未取代的C_1-C_6烷基(例如甲基)、未取代的C_1-C_6烷氧基(例如甲氧基)或未取代的C_1-C_6烷氧基羰基(例如甲氧基羰基),特别是R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)。

[0386] 22.R^3和R^4是相同类型的取代基。例如,R^3和R^4中的每一个均为氢或R^3和R^4的每一个均为甲基。

[0387] 23.R^3和R^4的每一个均为氢。

[0388] 24.R^3和R^4与它们所附接的碳原子一起形成3元至7元环烷基。

[0389] 25.R^5选自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}环烷基、3元至12元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基,其中

[0390] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子;

[0391] R^5中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、$-OR^6$、SO_2R^7;

[0392] R^5中的任何环烷基、杂环烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$;

[0393] R^5中的任何苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代,这些取代基独立地选自卤基、氰基、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$。

[0394] 26.R^5是C_1-C_6烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基,任选地被一个、两个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、$-OR^6$、SO_2R^7的取代基取代。

[0395] 27.R^5是C_1-C_6烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基,任选地被一个、两个或三个独立地选自氰基、羟基或$-SO_2CH_3$的取代基取代。

[0396] 28.R^5是C_1-C_6烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基,任选地被一个或两个独立地选自氰基、羟基或$-SO_2CH_3$的取代基取代。

[0397] 29.R^5为$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2CN$、$-C(CH_3)_3$、$-CH_2CH_2CN$、$CH_2CH(OH)CN$、$-CH_2CH_2SO_2CH_3$或$-CH_2CH_2CH_3$。

[0398] 30.R^5是C_1-C_6烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基和叔丁基,任选地被一个或两个独立地选自氰基或羟基的取代基取代。

[0399] 31.R^5为$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2CN$或$-C(CH_3)_3$。

[0400] 32.R^5是C_2-C_6烯基,如乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基和己二烯基,任选地被一个、两个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、$-OR^6$、SO_2R^7的取代基取代。

[0401] 33.R^5是C_2-C_6烯基,如乙烯基、丙烯基、丁烯基、丁二烯基、戊烯基、戊二烯基、己烯基和己二烯基,任选地被一个、两个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、$-OR^6$、SO_2R^7的取代基取代。

[0402] 34.R^5是未取代的C_2-C_6烯基,如未取代的C_2-C_4烯基。

[0403] 35.R^5是C_2-C_6炔基,如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基,任选地被一个、两

个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、$-OR^6$、SO_2R^7的取代基取代。

[0404] 36.R^5是未取代的C_2-C_6炔基，如未取代的C_2-C_4烯基。

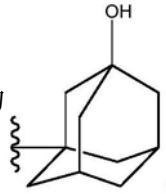
[0405] 37.R^5是C_3-C_{12}环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.1.1]己烷、双环[1.1.1]戊烷或三环[3.3.1.1]-癸烷，任选地被一个、两个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$的取代基取代。

[0406] 38.R^5选自未取代的C_3-C_{10}环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.1.1]己烷、双环[1.1.1]戊烷或三环[3.3.1.1]-癸烷。

[0407] 39.R^5选自未取代的C_3-C_6环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

[0408] 40.R^5为环己基。

[0409] 41.R^5是C_3-C_{10}环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.1.1]己烷、双环[1.1.1]戊烷或三环[3.3.1.1]-癸烷，被羟基取代。

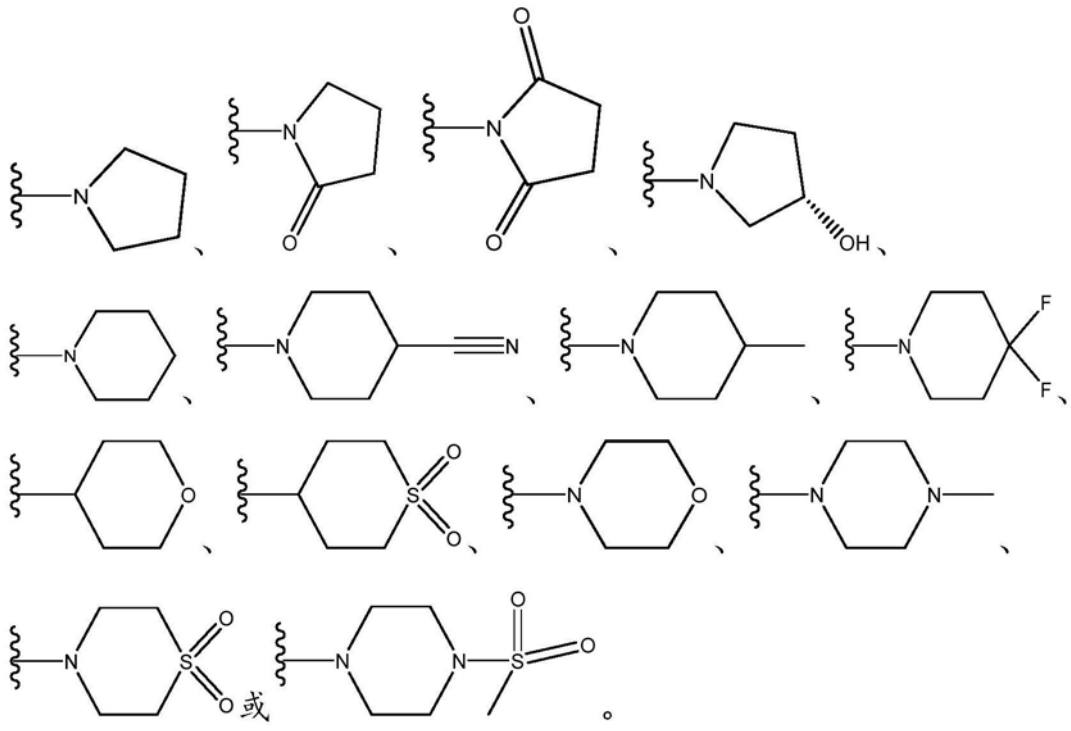
[0410] 42.R^5为 

。

[0411] 43.R^5是在环中包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的3元至12元杂环烷基，如吡咯烷基、硫代吗啉基、吗啉基、四氢吡喃基、哌嗪基和哌啶基，任选地被一个、两个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$的取代基取代。

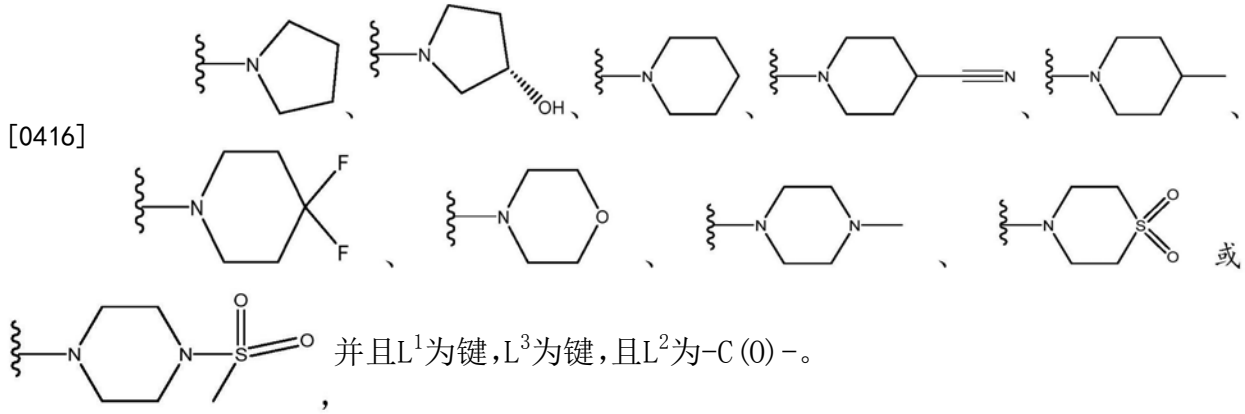
[0412] 44.R^5选自吡咯烷基、硫代吗啉基、吗啉基、四氢吡喃基、哌嗪基或哌啶基，任选地被一个或两个独立地选自卤基(例如氟)、氰基、氧代、羟基或$-SO_2CH_3$的取代基取代。

[0413] 45.R^5选自：

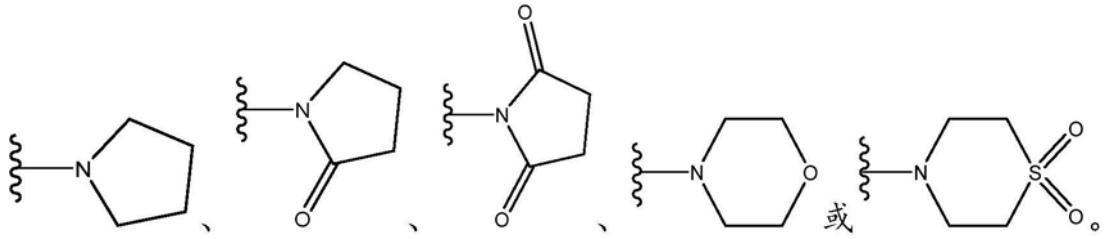
[0414] 

。

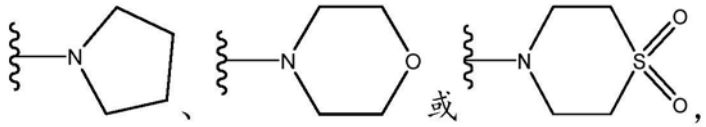
[0415] 46.R^5选自：

[0416] 

[0417] 47.R^5选自：

[0418] 

[0419] 48.R^5选自：

[0420] 

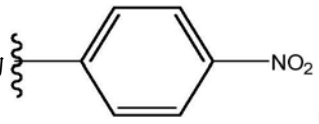
(0)-。

[0421] 49.R^5是任选地被一个、两个或三个取代基取代的苯基，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$。

[0422] 50.R^5是未取代的苯基。

[0423] 51.R^5是被卤基(例如氟)、硝基或C_1-C_4烷氧基(例如甲氧基)取代的苯基。

[0424] 52.R^5是被硝基取代的苯基。

[0425] 53.R^5为  。

[0426] 54.R^5是在环中包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子的5元或6元杂芳基，任选地被一个、两个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$的取代基取代。

[0427] 55.R^5是5元杂芳基，如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咕基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基，任选地被一个、两个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$的取代基取代。

[0428] 56.R^5是未取代的5元杂芳基，如吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、呋咕基、噁唑基、噁二唑基、噁三唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、三唑基和四唑基。

[0429] 57.R^5是6元杂芳基，如吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基，任选地被一个、两个或三个独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、$-OR^7$、$-SO_2R^7$的取代基取代。

[0430] 58.R^5是未取代的6元杂芳基，如吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基和三嗪基。

[0431] 59.R^5是未取代的吡啶基。

[0432] 60.R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{12}环烷基、3元至12元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[0433] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0434] R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

[0435] R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代。

[0436] 61.R^5选自

[0437] -未取代的C_1-C_6烷基；

[0438] -任选地被一个或多个独立地选自氰基或羟基的取代基取代的C_1-C_6烷基；

[0439] -未取代的C_3-C_{10}环烷基；

[0440] -被羟基取代的C_3-C_{10}环烷基，

[0441] -未取代的3元至10元杂环烷基；

[0442] -被羟基取代的3元至10元杂环烷基；

[0443] -未取代的苯基；或者

[0444] -被硝基取代的苯基。

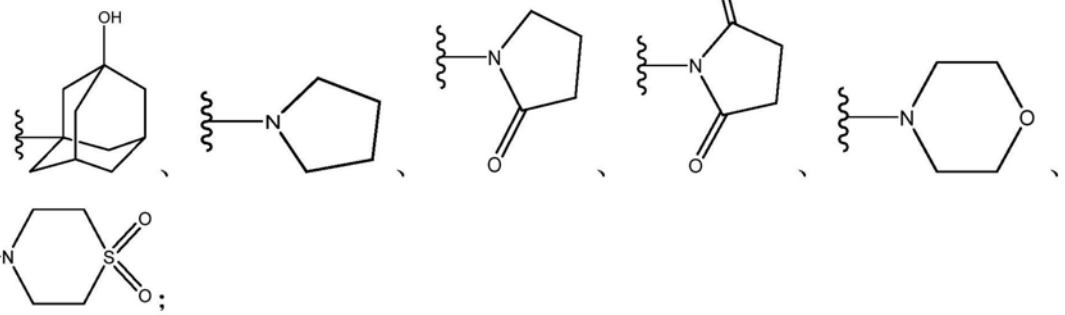
[0445] 62.R^5选自

[0446] -未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的正丙基、未取代的异丙基、未取代的正丁基、未取代的仲丁基、未取代的叔丁基；

[0447] -被氰基或羟基取代的甲基；被氰基和/或羟基取代的乙基，被氰基和/或羟基取代的正丙基，被氰基和/或羟基取代的异丙基，被氰基和/或羟基取代的正丁基，被氰基和/或羟基取代的仲丁基，被氰基和/或羟基取代的叔丁基；

[0448] -未取代的环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基、未取代的环己基；

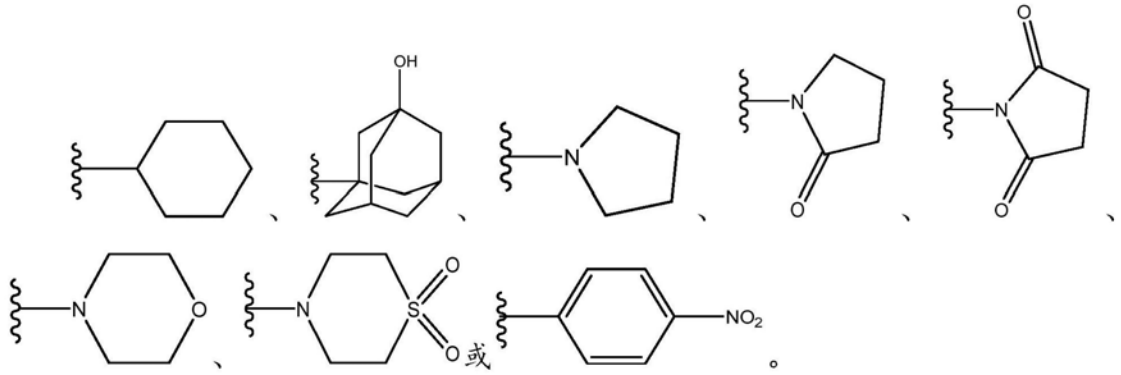
[0449] -被羟基取代的环丙基，被羟基取代的环丁基，被羟基取代的环戊基，被羟基取代的环己基；

[0450] 

[0451] -未取代的苯基；或者

[0452] -被硝基取代的苯基。

[0453] 63.R^5选自$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2OH$、$-CH_2CH_2CH_2CN$、$-C(CH_3)_3$；

[0454] 

[0455] 64.L^1选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，特别是L^1为键。

[0456] 65.L^3选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，特别是L^3为键。

[0457] 66.L^1选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，并且L^3选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基。

[0458] 67.L^1为键且L^3为键。

[0459] 68.L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^7-、-SO_2NR^7-、-SO_2-或-C(O)NR^7NR^8-，如键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、-C(O)N(CH_3)-、-C(O)N(-CH_2CH_3OH)-、-SO_2NH-、-SO_2-或-C(O)NHNH。

[0460] 69.L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)NR^7-，特别是L^2选自键、-C(O)-或-C(O)NR^7-。

[0461] 70.R^3和R^4为顺式构型，如式(I-a)所示。

[0462] 在具有式(I)的化合物的实施例中：

[0463] R^1为氢；

[0464] R^2为-O-R^{2a}；

[0465] R^{2a}选自未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基或乙基)、C_1-C_4烷氧基取代的C_1-C_4烷基(例如甲氧基取代的乙基)、未取代的C_3-C_6环烷基(例如环丙基)、未取代的3元至6元单环杂环烷基(例如哌啶基)或未取代的苯基，特别是R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基，如甲基或乙基；

[0466] L^1选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，特别是L^1为键；

[0467] L^3选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，特别是L^3为键；

[0468] L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-或-C(O)NH-，特别是L^2选自键、-C(O)-或-C(O)NH-；

[0469] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)；特别是R^3和R^4中的每一个均为氢，或者R^3和R^4中的每一个均为甲基；

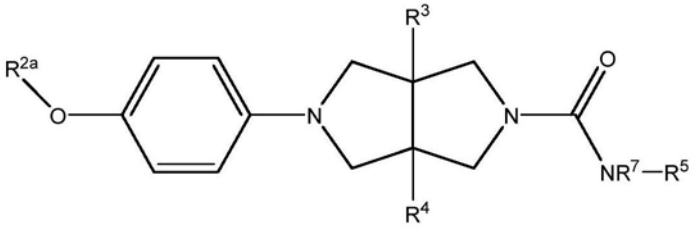
[0470] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[0471] -R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0472] -R^5中的任何烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^6R^7、-$NR^7C(O)R^8$、-NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^8SO_2NR^6R^7$、-$NR^8C(O)NR^6R^7$、-$NR^7C(O)OR^8$或-OC(O)NR^6R^7；

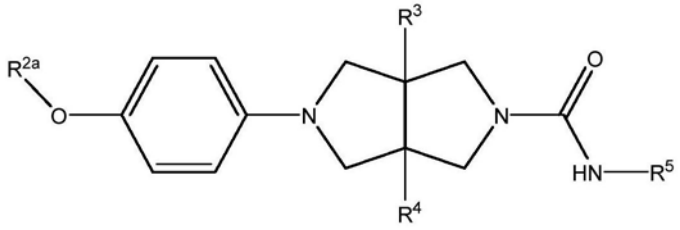
[0473] -R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、-OR^7、-C(O)R^7、-OC(O)R^7、-C(O)OR^7、-C(O)NR^7R^8、-$NR^7C(O)R^8$、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-$NR^7C(O)NR^8R^9$、-$NR^7C(O)OR^8$或-OC(O)NR^7R^8。

[0474] 在式(I)的化合物的实施例中,化合物具有式(VIII-c)或(VIII-d)的结构,



式 (VIII-c)

[0475]



式 (VIII-d)

[0476] 或其药学上可接受的盐,其中

[0477] R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基;

[0478] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基),特别是R^3和R^4中的每一个均为氢或者R^3和R^4中的每一个均为甲基;

[0479] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基,其中

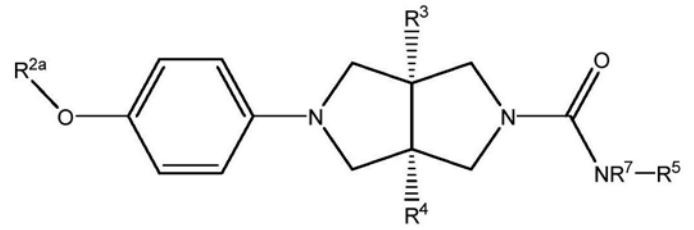
[0480] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子;

[0481] R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代;

[0482] R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代;并且

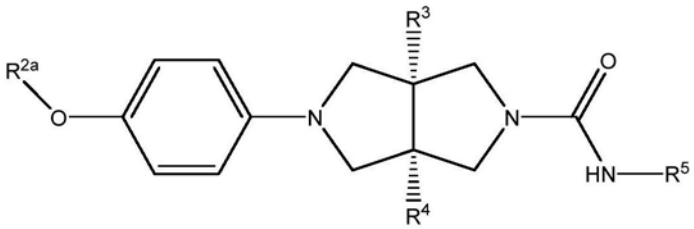
[0483] 当存在时,R^7是任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基。

[0484] 在式(I)的化合物的实施例中,化合物具有式(VIII-c')或(VIII-d')的结构,



式 (VIII-c')

[0485]



式 (VIII-d')

[0486] 或其药学上可接受的盐，其中

[0487] R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基；

[0488] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)，特别是R^3和R^4中的每一个均为氢或者R^3和R^4中的每一个均为甲基；

[0489] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

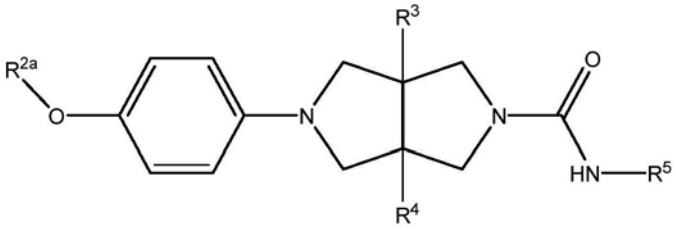
[0490] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0491] R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

[0492] R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代；并且

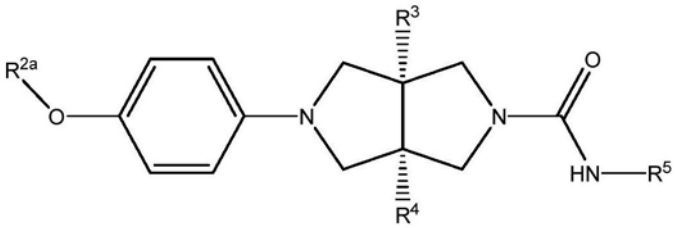
[0493] 当存在时，R^7是任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基。

[0494] 在式(I)的化合物的实施例中，化合物具有式(VIII-d)的结构，

[0495] 

式 (VIII-d),

[0496] 特别是式(VIII-d')的结构

[0497] 

式 (VIII-d'),

[0498] 或其药学上可接受的盐，其中

[0499] R^{2a}选自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烯基、3元至6元单环杂环基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[0500] -R^{2a}中的任何烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

[0501] -R^{2a}中的任何苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；并且

[0502] -R^{2a}中的任何杂环基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0503] R^3和R^4各自独立地选自氢、羟基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-羰基或C_1-C_6烷氧基-羰基；

[0504] -R^3和R^4中的任何烷基或烷氧基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基或羟基；或者

[0505] R^3和R^4与它们所附接的碳原子一起形成3元至7元环烷基，

[0506] -由R^3和R^4形成的所述环烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

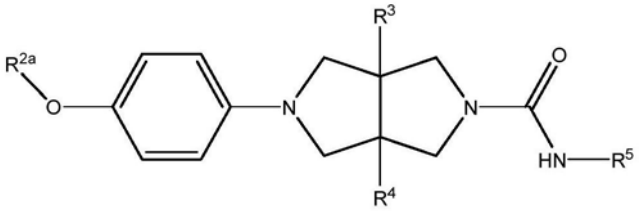
[0507] R^5选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}环烷基、C_3-C_{12}环烯基、3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[0508] -R^5中的任何杂环基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0509] -R^5中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^6R^7、-NR^7C(O)R^8、-NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^8SO_2NR^6R^7$、-NR^8C(O)NR^6R^7、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^6R^7；

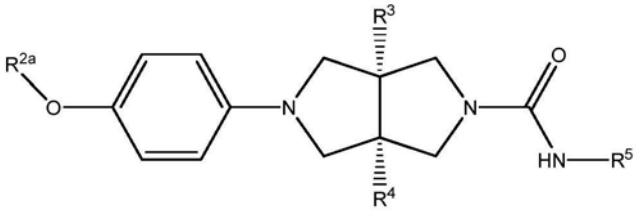
[0510] -R^5中的任何环烷基、环烯基、杂环基、苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、-OR^7、-C(O)R^7、-OC(O)R^7、-C(O)OR^7、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

[0511] 在式(I)的化合物的实施例中，化合物具有式(VIII-d)的结构，

[0512] 

式 (VIII-d)，

[0513] 特别是式(VIII-d')的结构

[0514] 

式 (VIII-d')，

[0515] 或其药学上可接受的盐，其中

[0516] R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基；

[0517] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)，特别是R^3和R^4中的每一个均为氢或者R^3和R^4中的每一个均为甲基；并且

[0518] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

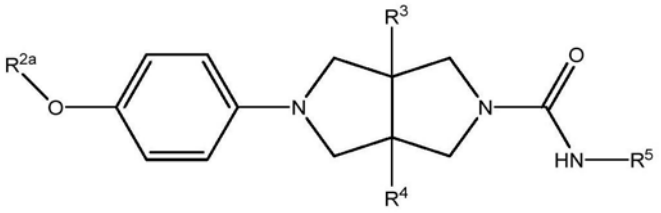
[0519] -R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0520] -R^5中的任何烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^6R^7、-NR^7C(O)R^8、-NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^8SO_2NR^6R^7$、-NR^8C

(O)NR^6R^7、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^6R^7；

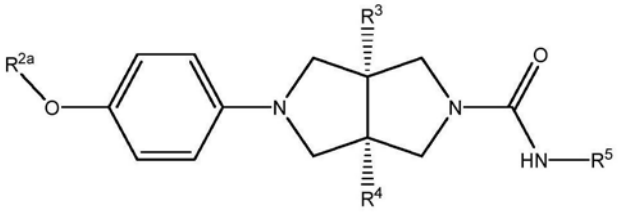
[0521] -R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、-OR^7、-C(O)R^7、-OC(O)R^7、-C(O)OR^7、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

[0522] 在式(I)的化合物的实施例中，化合物具有式(VIII-d)的结构，

[0523] 

式 (VIII-d)，

[0524] 特别是式(VIII-d')的结构

[0525] 

式 (VIII-d')，

[0526] 或其药学上可接受的盐，其中

[0527] R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基；

[0528] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)，特别是R^3和R^4中的每一个均为氢或者R^3和R^4中的每一个均为甲基；并且

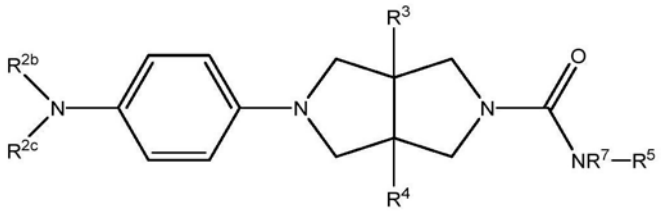
[0529] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[0530] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0531] R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

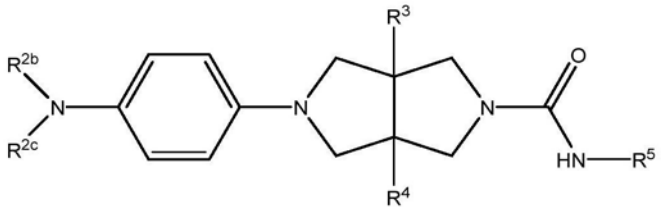
[0532] R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代。

[0533] 在式(I)的化合物的实施例中，化合物具有式(XII-c)或(XII-d)的结构，



式 (XII-c)

[0534]



式 (XII-d)

[0535] 或其药学上可接受的盐,其中

[0536] R^{2b}是未取代的C_1-C_4烷基,

[0537] R^{2c}是被-N$(CH_3)_2$取代的C_1-C_4烷基;

[0538] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基),特别是R^3和R^4中的每一个均为氢;

[0539] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基,其中

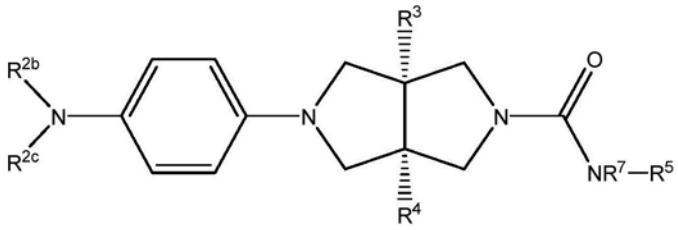
[0540] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子;

[0541] R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代;

[0542] R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代;并且

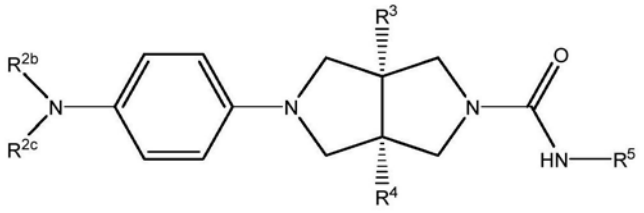
[0543] 当存在时,R^7是任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基。

[0544] 在式(I)的化合物的实施例中,化合物具有式(XII-c')或(XII-d')的结构,



式 (XII-c')

[0545]



式 (XII-d')

[0546] 或其药学上可接受的盐,其中

[0547] R^{2b}是未取代的C_1-C_4烷基,

[0548] R^{2c}是被-N(CH3)2取代的C1-C4烷基；

[0549] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C1-C4烷基(例如甲基)，特别是R^3和R^4中的每一个均为氢；

[0550] R^5选自C1-C6烷基、C3-C6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

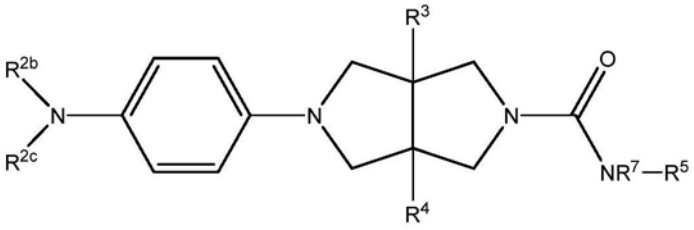
[0551] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0552] R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

[0553] R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代；并且

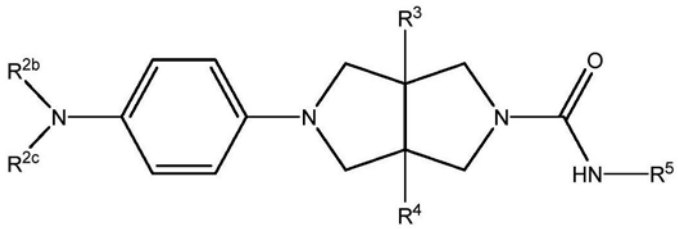
[0554] 当存在时，R^7是任选地被羟基取代的C1-C4烷基。

[0555] 在式(I)的化合物的实施例中，化合物具有式(XII-c)或(XII-d)的结构：



式 (XII-c)

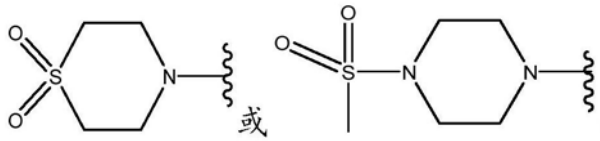
[0556]



式 (XII-d)

[0557] 或其药学上可接受的盐，其中

[0558] R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成：

[0559]  或 ；

[0560] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C1-C4烷基(例如甲基)，特别是R^3和R^4中的每一个均为氢；

[0561] R^5选自C1-C6烷基、C3-C6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

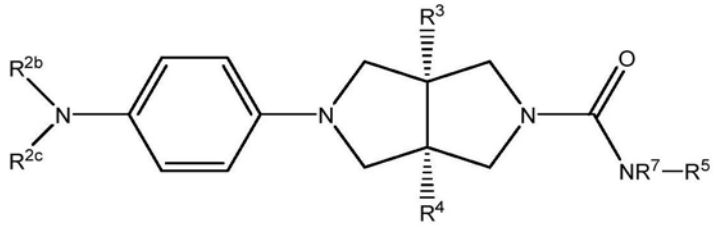
[0562] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[0563] R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

[0564] R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代；并且

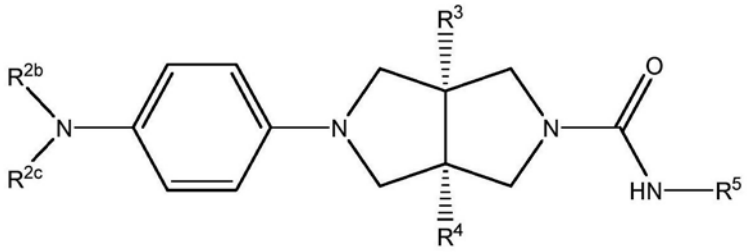
[0565] 当存在时，R^7是任选地被羟基取代的C1-C4烷基。

[0566] 在式(I)的化合物的实施例中，化合物具有式(XII-c')或(XII-d')的结构：



式 (XII-c')

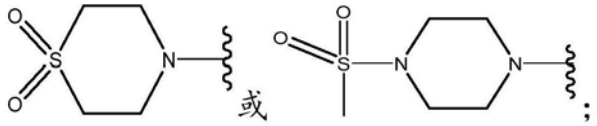
[0567]



式 (XII-d')

[0568] 或其药学上可接受的盐,其中

[0569] R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成:

[0570] 

[0571] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基),特别是R^3和R^4中的每一个均为氢;

[0572] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基,其中

[0573] R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子;

[0574] R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代;

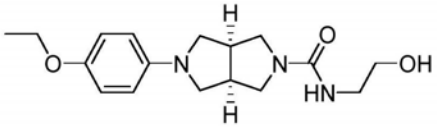
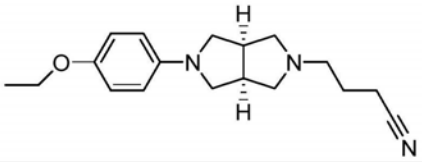
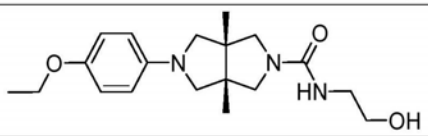
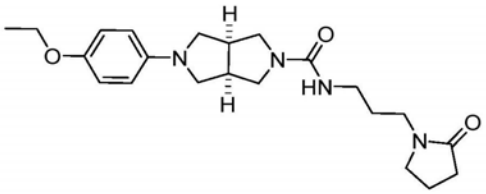
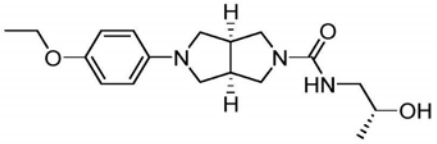
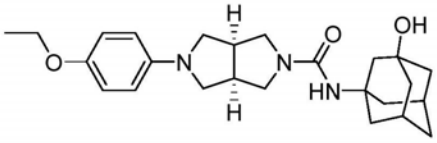
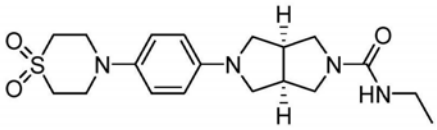
[0575] R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代;并且

[0576] 当存在时,R^7是任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基。

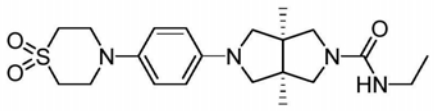
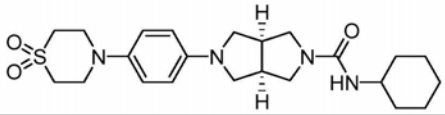
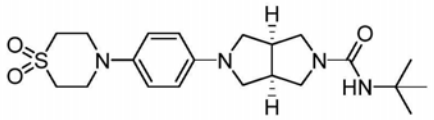
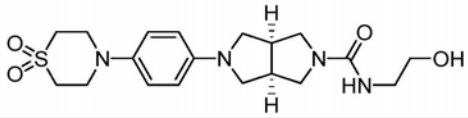
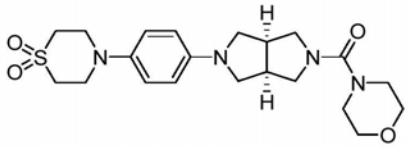
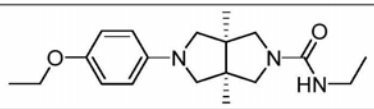
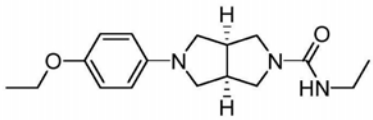
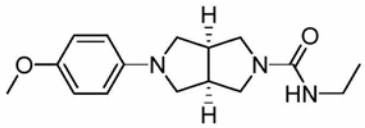
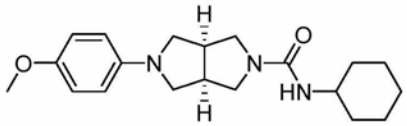
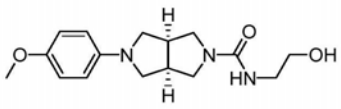
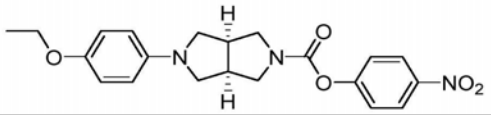
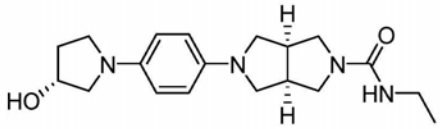
[0577] 在一个实施例中,式(I)的化合物是选自表1或表1a的化合物:

[0578] 表1

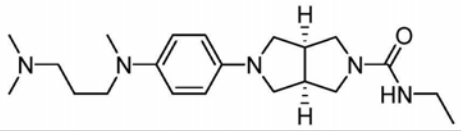
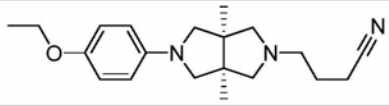
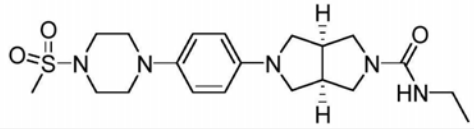
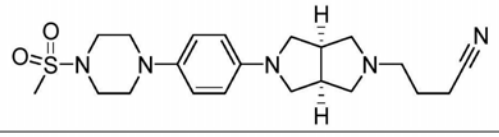
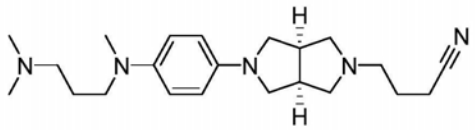
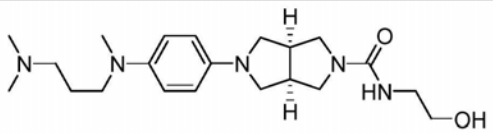
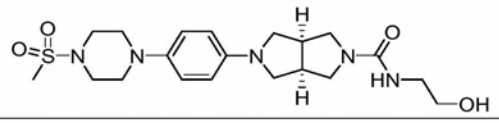
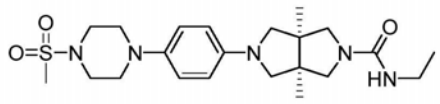
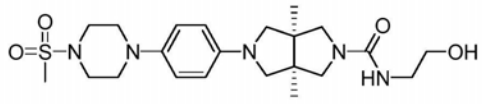
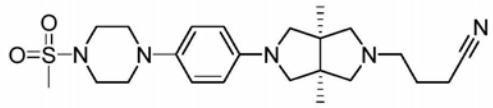
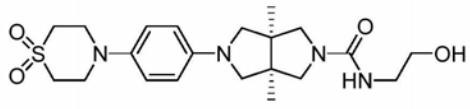
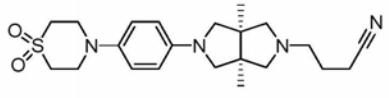
[0579]

化学名称	结构
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-(2-羟乙基)六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-((*R*)-2-羟丙基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-((1*r*,3*s*,5*R*,7*S*)-3-羟基-金刚烷-1-基)六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-*N*-乙基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	

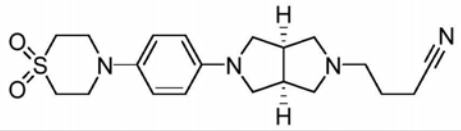
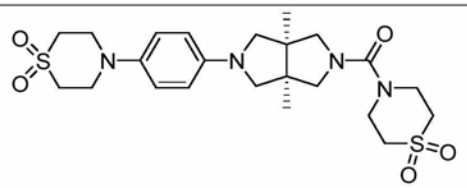
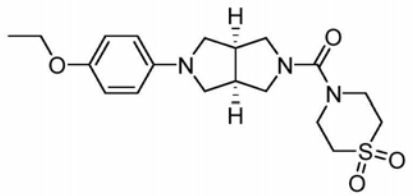
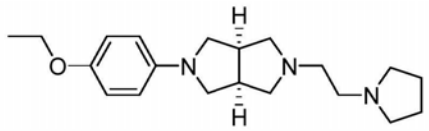
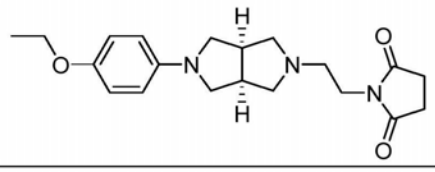
[0580]

顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-*N*-乙基-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-环己基-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)-苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-叔丁基-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-*N*-(2-羟乙基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)(吗啉代)甲酮	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-乙基-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-乙基-5-(4-甲氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-环己基-5-(4-甲氧基苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-(2-羟乙基)-5-(4-甲氧基苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
4-硝基苯基 5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酸盐	
顺式-*N*-乙基-5-(4-((*R*)-3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	

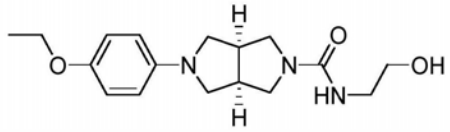
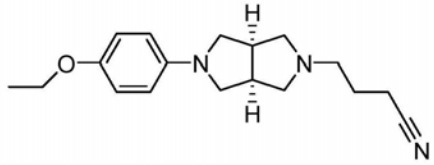
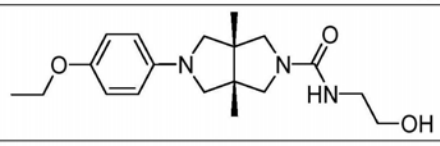
[0581]

顺式-5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)-苯基)-*N*-乙基六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(5-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-*N*-乙基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-4-(5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)-氨基)苯基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)-苯基)-*N*-(2-羟乙基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-(2-羟乙基)-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-乙基-3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-*N*-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	

[0582]

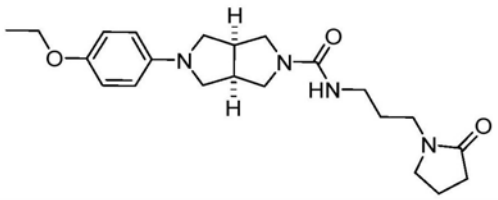
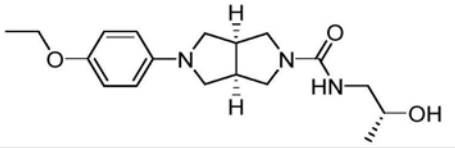
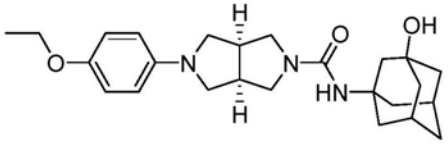
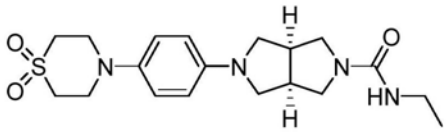
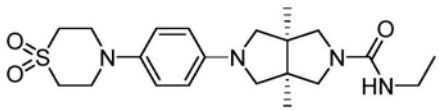
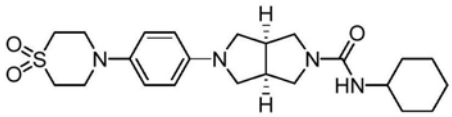
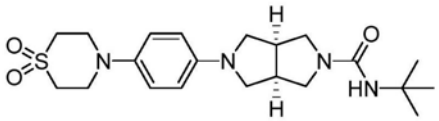
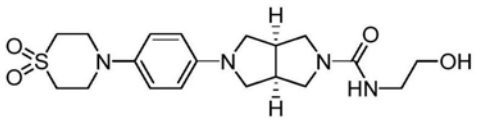
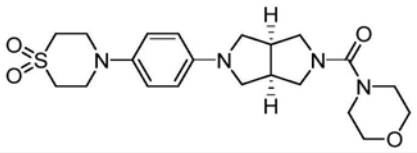
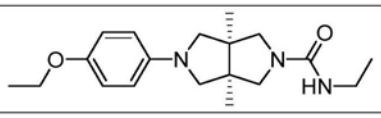
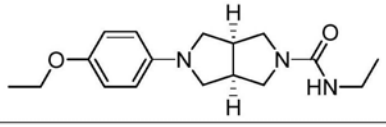
顺式-4-(5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)-苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-(1,1-二氧硫代吗啉代)-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮	
顺式-(1,1-二氧硫代吗啉代)(5-(4-乙氧基-苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮	
顺式-2-(4-乙氧基苯基)-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)八氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯	
顺式-1-(2-(5-(4-乙氧基苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙基)-吡咯烷-2,5-二酮	

[0583] 表1a

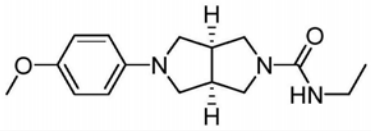
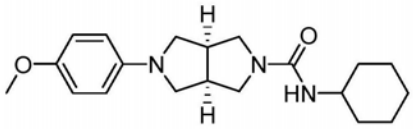
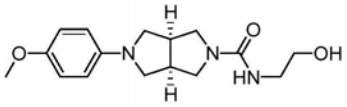
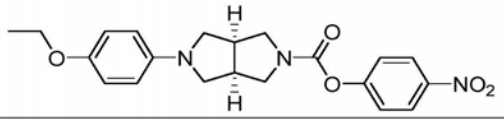
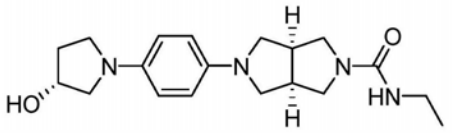
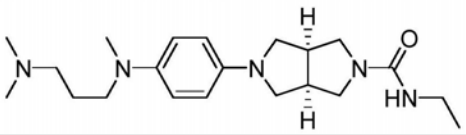
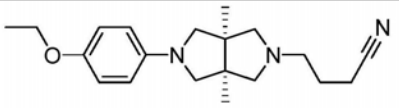
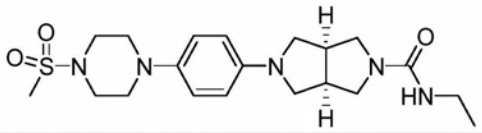
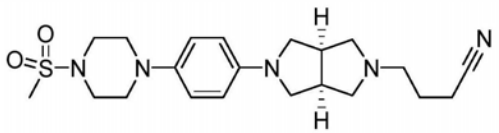
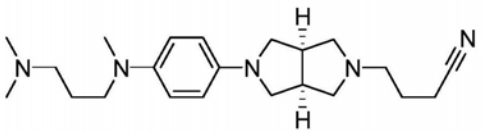
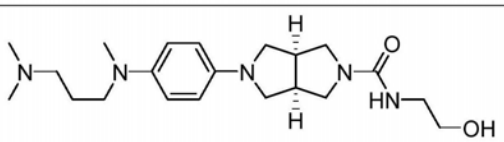
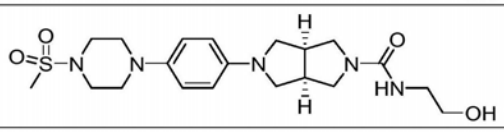
化学名称	结构
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-(2-羟乙基)六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	

[0584]

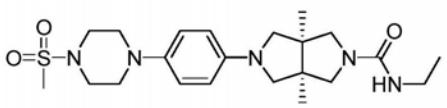
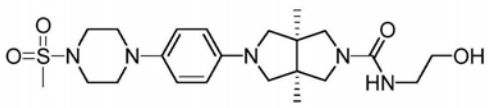
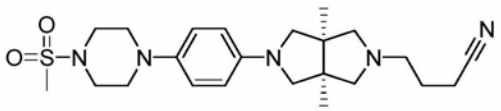
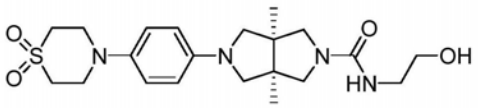
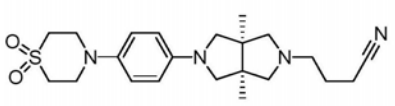
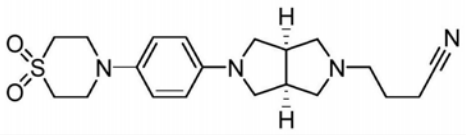
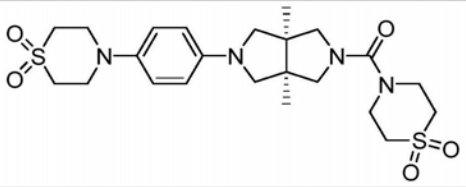
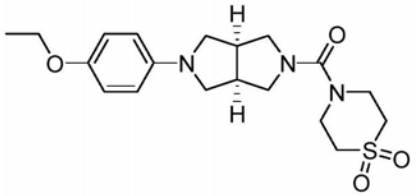
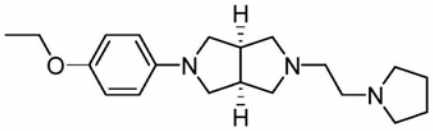
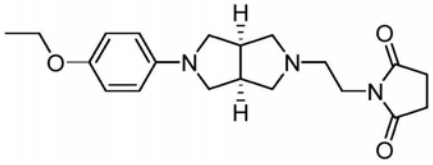
[0585]

顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-((*R*)-2-羟丙基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-((1*r*,3*s*,5*R*,7*S*)-3-羟基-金刚烷-1-基)六氢吡咯[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-*N*-乙基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-*N*-乙基-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-环己基-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)-苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-叔丁基-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-*N*-(2-羟乙基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)(吗啉代)甲酮	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-乙基-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	

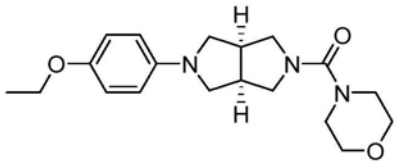
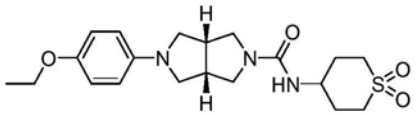
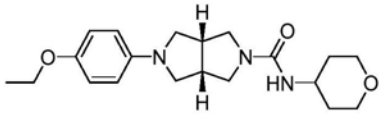
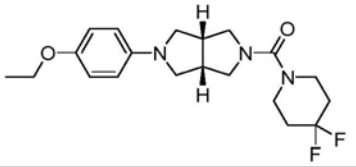
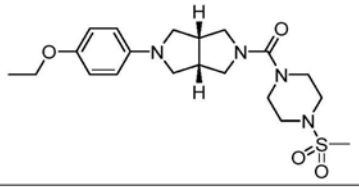
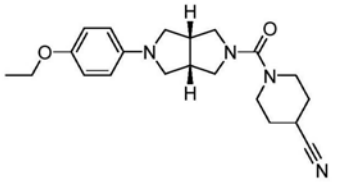
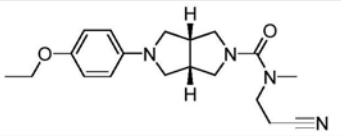
[0586]

顺式-*N*-乙基-5-(4-甲氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-环己基-5-(4-甲氧基苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-(2-羟乙基)-5-(4-甲氧基苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
4-硝基苯基 5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酸盐	
顺式-*N*-乙基-5-(4-((*R*)-3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)-苯基)-*N*-乙基六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(5-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-*N*-乙基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)-六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-4-(5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)-氨基)苯基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)-苯基)-*N*-(2-羟乙基)六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-(2-羟乙基)-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	

[0587]

顺式-*N*-乙基-3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-*N*-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-*N*-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-4-(3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-4-(5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)-苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)丁腈	
顺式-(1,1-二氧硫代吗啉代)-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮	
顺式-(1,1-二氧硫代吗啉代)(5-(4-乙氧基-苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮	
顺式-2-(4-乙氧基苯基)-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)八氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯	
顺式-1-(2-(5-(4-乙氧基苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙基)-吡咯烷-2,5-二酮	

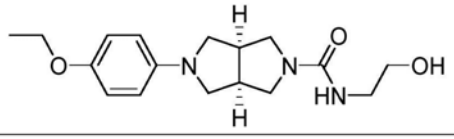
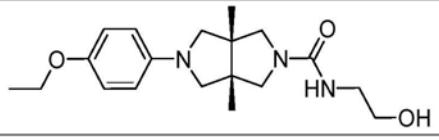
[0588]

顺式-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1*H*)-基)(吗啉代)甲酮	
顺式-N-(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺	
(4,4-二氟哌啶-1-基)(顺式-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮	
(顺式-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲酮	
1-(顺式-5-(4-乙氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)哌啶-4-腈	
顺式-N-(2-氰乙基)-5-(4-乙氧基苯基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺	

[0589] 或任何前述化合物的药学上可接受的盐。

[0590] 在本发明的一个实施例中,式(I)的化合物是选自以下的化合物:

[0591]

顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-(2-羟乙基)六氢-吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	
顺式-5-(4-乙氧基苯基)-*N*-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-羧酰胺	

[0592] 或这些化合物中任一种的药学上可接受的盐。

[0593] 药物组合物

[0594] 根据另一方面,本发明提供了包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物配制品。

[0595] 用于选择和制备合适的药物配制品的常规程序在例如“Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs[药物-剂型设计科学]”,M.E.Aulton,丘吉尔利文斯敦出版公司(Churchill Livingstone),1988中有所描述。

[0596] 本发明的组合物可以为适于以下方式使用的形式：口服使用(例如作为片剂、锭剂、硬胶囊或软胶囊、水性或油性混悬剂、乳剂、可分散性粉剂或颗粒剂、糖浆剂或酏剂)，局部使用(例如作为霜剂、软膏剂、凝胶，或者水性或油性溶液剂或混悬剂)，通过吸入施用(例如作为细粉或液体气溶胶剂)，通过吹入施用(例如作为细粉)或肠胃外施用(例如作为用于静脉内、皮下、肌肉内、腹膜内或肌肉内给药的无菌水性或油性溶液剂，或者作为用于直肠给药的栓剂)。

[0597] 本发明的组合物可以使用常规药物赋形剂，通过本领域众所周知的常规程序获得。因此，旨在口服使用的组合物可以包含例如一种或多种着色剂、甜味剂、调味剂和/或防腐剂。

[0598] 在病状的疗法中使用的本发明的化合物的有效量是足以在症状上缓解温血动物(特别是人)的病状症状或足以减缓病状进展的量。

[0599] 与一种或多种赋形剂组合以产生单一剂型的活性成分的量必定将根据所治疗的宿主和特定施用途径而变化。例如，旨在向人类口服施用的配制品将通常含有例如与适当且便利的量的赋形剂(按总组合物的重量计可以从约5％变化至约98％)配混的0.5mg至0.5g(更合适地0.5mg至100mg，例如1mg至30mg)的活性剂。

[0600] 本发明的化合物的用于治疗目的或预防目的的剂量的大小将根据病症的性质和严重程度、动物或患者的年龄和性别以及施用途径，根据众所周知的医学原理而自然地变化。

[0601] 在使用本发明的化合物用于治疗目的或预防目的时，通常这样施用该化合物：使得如果需要分剂量，则接受在一定范围内的日剂量，例如选自0.1mg/kg体重至100mg/kg体重、1mg/kg体重至75mg/kg体重、1mg/kg体重至50mg/kg体重、1mg/kg体重至20mg/kg体重或5mg/kg体重至10mg/kg体重的日剂量。一般而言，当采用肠胃外途径时，将施用较低剂量。因此，例如，对于静脉内或腹膜内施用，将通常使用例如0.1mg/kg体重至30mg/kg体重范围内的剂量。类似地，对于通过吸入施用，将使用例如0.05mg/kg体重至25mg/kg体重范围内的剂量。合适地，本发明的化合物口服施用，例如以片剂或胶囊剂型的形式。口服施用的日剂量可以是例如选自1mg至2000mg、5mg至2000mg、5mg至1500mg、10mg至750mg或25mg至500mg的总日剂量。通常，单位剂型将含有约0.5mg至0.5g的本发明化合物。

[0602] 治疗用途及应用

[0603] 根据另一方面，本发明提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐，用作药物。

[0604] 本发明的另一方面提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗由LOX介导的疾病或医学病状。

[0605] 还提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗由LOX介导的疾病或医学病状的药物中的用途。

[0606] 还提供了一种治疗有需要的受试者中由LOX介导的疾病或医学病状的方法，该方法包括向受试者施用有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0607] 除非另有说明，否则提及治疗由LOX介导的疾病或医学病状旨在涵盖由LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3或LOXL4中的任一种介导的疾病或医学病状。

[0608] 在本申请的以下部分中，提及用于治疗某些疾病或病状的本发明的化合物或药学上可接受的盐。应当理解，本文针对特定用途对化合物的任何提及也旨在提及(i)本发明的

化合物或其药学上可接受的盐在生产用于治疗该疾病或病状的药物中的用途;以及(ii)治疗受试者中的疾病或病状的方法,该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0609] 由LOX介导的疾病或医学病状可能是本申请中列出的任何疾病或医学病状。

[0610] 如背景技术中所讨论的,LOX家族的作用在如癌症等疾病中可具有不同的作用。因此,LOX的选择性抑制可能是有利的。在一个实施例中,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,用于选择性抑制LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3或LOXL4。在其他实施例中,抑制LOX家族的两个或更多个成员可能是有利的。因此在另一个实施例中,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,用于抑制LOX家族的选自LOX、LOXL1、LOXL2、LOXL3或LOXL4的两个或更多个成员。

[0611] 增生性疾病-LOX和癌症

[0612] 本发明的另一方面提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗增生性疾病。增生性疾病可能是恶性的或非恶性的。

[0613] 如本发明的背景技术中所提到的,LOX在原发性癌和转移中起着至关重要的作用。下面描述了支持LOX在原发性肿瘤生长和转移中的作用的证据。

[0614] 研究证实,LOX在结直肠癌和肺癌(Gao,Xiao等人2010,Baker等人2011)以及成胶质细胞瘤(Mammoto,Jiang等人2013)中的原发性肿瘤的生长中起着基础作用。PDAC $KRAS^{mut}/p53^{wt}$细胞(内源性表达低水平的LOX)经工程改造为表达高水平的人LOX。在使用这些细胞的小鼠同种异体移植模型中,原发性肿瘤生长显著增加(Miller,Morton等人2015)。在侵袭性胰腺导管腺癌(PDAC)的转基因小鼠模型中,赖氨酰氧化酶活性通过直接影响衰老稳定性而参与原发性肿瘤的生长(Wiel,Augert等人2013)。

[0615] 在超过70%的患有雌激素受体阴性疾病的乳腺癌患者中,在80%的头颈癌患者中,在33%的原发性结直肠癌(CRC)和48%的CRC患者的转移组织中(Baker,Cox等人2011),以及在有酗酒史的肝硬化HCC患者中(Huang,Ho等人2013)中,LOX的表达均升高。LOX在肺腺癌(Wilgus,Borczuk等人2011)、LKB1突变型肺癌(Gao,Xiao等人2010)、侵袭性前列腺腺癌(Stewart,Gray等人2008)、葡萄膜黑素瘤(Abourbih,Di Cesare等人2010)、口腔和口咽鳞状癌(Albinger-Hegyi,Stoeckli等人2010)、甲状腺癌(Boufraqech,Nilubol等人2015)、透明细胞肾细胞癌(Vitalba等人2016)、骨髓增生性肿瘤(尤其是骨髓纤维化)(Papadantonakis,Matsuura等人2012,Tadmor,Bejar等人2013)和胰腺癌(Sansom 2012,Miller,Morton等人2015)。

[0616] 赖氨酰氧化酶样同种型与癌症

[0617] LOXL2是LOX家族的另一成员,其参与细胞外胶原蛋白和弹性蛋白的交联(Vadasz,Kessler等人2005)(Kim,Kim等人2010)。除了保守性C端区域外,LOXL2蛋白还具有通常在细胞表面受体和粘附分子中发现的清道夫受体富半胱氨酸区域,以及细胞因子受体样结构域。

[0618] 在乳腺癌、胃癌、结肠癌、食管癌、头颈癌、肺癌和喉癌中,如Barker等人所综述的那样(Barker,Cox等人2012)以及在肾细胞癌(Hase,Jingushi等人2014)(Nishikawa,Chiyomaru等人2015)中,已经发现LOXL2表达上调。已将高的LOXL2表达与鳞状细胞癌、喉癌、食道癌和乳腺癌患者预后不良,结肠癌和乳腺癌的转移增加以及胰腺癌细胞的耐药性

关联起来-在Barker等人的文章中进行了综述(Barker,Cox等人2012)。另外,已证实LOXL2上调会增加其他非侵袭性乳腺癌细胞的侵袭性(Akiri,Sabo等人2003)。此外,在乳腺原位小鼠模型中转移性生态位的形成需要LOXL2和LOXL4(Wong等人,2011)。LOXL2的表达与胆管癌的淋巴结转移、组织学等级和预后不良相关,而敲低LOXL2会减少其侵袭和转移(Xu,Li等人2014)。HCC转移依赖于在HCC患者的肿瘤组织和血清中过表达的LOXL2(Wong,Tse等人2014)。

[0619] LOXL2转录受HIF-1调节,并且已经证实缺氧条件下LOXL2的上调会使E-钙粘蛋白下调,导致上皮间质转化(EMT)(Schietke,Warnecke等人2010),这是肿瘤进展、侵袭和转移中的关键步骤。这与其他报道一致,其中证实LOXL2在鼠鳞状细胞和梭形细胞癌中参与EMT和肿瘤进展(Fong,Dietzsch等人2007)(Moreno-Bueno,Salvador等人2011)。LOXL2表达在CRC中正相关(Offenberg,Brunner等人2008)。也已将LOXL2与Src激酶/粘着斑激酶(Src/FAK)通路激活联系起来,并且这似乎是分泌的LOXL2诱导胃肿瘤细胞侵袭和转移的主要通路(Peng,Ran等人2009)。

[0620] 在某些癌症,例如基底样乳腺癌和喉鳞状细胞癌中,LOXL2的核周表达是肿瘤侵袭性和预后不良的标志物(Moreno-Bueno,Salvador等人2011)(Peinado,Moreno-Bueno等人2008)。

[0621] Barry-Hamilton等人报道称,LOXL2抗体治疗显著减少心内注射乳腺癌细胞引起的骨转移(Barry-Hamilton,Spangler等人2010)。另外,Barker等人提供了临床前证据,表明LOXL2抑制抵抗乳癌细胞的自发性肺、肝和骨转移高度有效(Barker,Chang等人2011)。因此,LOXL2也代表了用于治疗原发性和转移性癌症的有希望的治疗靶标。

[0622] 如背景技术中所提到的,人们认为尽管LOX和LOXL2参与相似的细胞外过程,但似乎它们具有不同的作用。

[0623] LOX家族的其他成员,LOXL1、LOXL3和LOXL3也牵涉包括癌症在内的增生性病状(参见背景技术)。

[0624] 因此在一个实施例中,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗癌症。在一个实施例中,该癌症是非转移性的。因此,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗受试者的原发性肿瘤。

[0625] LOX在癌症转移中的作用

[0626] LOX表达升高与转移和患者生存率降低相关(Baker,Cox等人2011,Wilgus,Borczuk等人2011)。LOX表达增加与患有雌激素(ER)阴性肿瘤的乳腺癌患者(Erler,Bennewith等人2006)、头颈癌患者(Albinger-Hegyi,Stoeckli等人2010,Toustrup,Sorensen等人2011)、胃癌(Kasashima,Yashiro等人2015)、肝细胞癌(Zhu,Huang等人2015)、非小细胞肺癌(Liu,Ping等人2014)和星形细胞瘤(da Silva,Uno等人2015)、喉癌(Se,2017)中的疾病等级、远处转移增加和总体生存率降低相关。LOX表达是胰腺癌生存率低的决定因素(Miller,Morton等人2015)。抑制LOX可消除在患有原位生长的人乳腺癌的小鼠中的转移(Erler,Bennewith等人2006),并抑制人结直肠癌模型中的肿瘤血管生成(Baker,Bird等人2013)。

[0627] 针对LOX产生并证实会抑制其酶活性的多克隆抗体,能够在转移性人乳腺癌的原位模型中阻止肿瘤细胞向受体小鼠的肺和肝转移扩散(Erler等人,2006)。使用shRNA阻抑

LOX表达可阻断乳腺癌细胞的转移扩散，并且LOX的非选择性小分子抑制剂BAPN可以阻断小鼠中这些细胞的转移性肿瘤生长(Erler等人，2006)。此外，通过遗传(shRNA)、抗体(Ab)或不可逆非选择性小分子抑制剂BAPN抑制肿瘤分泌的LOX，显著减少小鼠中原位人乳腺肿瘤或循环性人乳腺癌细胞(Bondareva，Downey等人2009，Erler，Bennewith等人2009，Levental，Yu等人2009)、CRC(Baker，Cox等人2011)、HCC(Huang，Ho等人2013)、LKB1突变型肺腺癌(Gao，Xiao等人2010)、未分化甲状腺癌(Boufraqech，Nilubol等人2015)和PDAC(Sansom 2012；Miller，Morton等人2015)的侵袭和转移。LOX在原发性乳腺肿瘤中的高表达导致溶骨性病变的形成；LOX活性的沉默化或抑制可消除肿瘤驱动的骨转移(Cox，Rumney等人2015)。BAPN和新抑制剂CCT365623对LOX的抑制可显著降低转移至肺部的自发性乳腺癌小鼠模型中的转移性肺肿瘤负荷(Tang等人，2017)。

[0628] LOX家族成员(尤其是LOX和LOXL2)在癌细胞的转移扩散中起着至关重要的作用(Erler，Bennewith等人2006，Bondareva，Downey等人2009，Erler，Bennewith等人2009，Levental，Yu等人2009，Gao，Xiao等人2010)。响应缺氧(当实体瘤大小超过约1cm^{3}时，由于血液供应不足而引起的状况)，癌细胞产生LOX并将其分泌到循环中(Erler，Bennewith等人2009)。

[0629] LOX在体外调节癌细胞的侵袭。因此，表达高水平LOX的癌细胞显示出增强的侵袭3D胶原蛋白I和Matrigel基质的能力(Kirschmann，Seftor等人2002)(Erler，Bennewith等人2006)。此外，LOX的实验性过表达增强了癌细胞的侵袭性，而使用RNA干扰(RNAi；短发夹RNA[shRNA]或小干扰RNA[siRNA])或反义技术)进行的LOX基因敲低可抑制癌细胞的体外侵袭活性(Kirschmann，Seftor等人2002)(Erler，Bennewith等人2006)。类似地，LOX的非选择性小分子抑制剂β-氨基丙腈(BAPN)也阻断了几种人癌细胞系的体外侵袭活性(Kirschmann，Seftor等人2002)(Erler，Bennewith等人2006)。LOX增强缺氧诱导的EMT介导的宫颈癌细胞的侵袭和迁移，而BAPN可以抑制侵袭和迁移(Yang，Li等人2013)。这些研究暗示LOX参与癌细胞的侵袭行为。

[0630] LOX的关键功能之一似乎是远程作用，以预先调节未来转移部位的生态位。使用侵袭性骨髓来源的树突细胞(BMDC)在目的器官中形成的这些“转移前生态位”促进肿瘤细胞转移。当LOX沉积在靶器官中的离散部位时，引发“筑巢”活性(Erler，Bennewith等人2009)。研究证实，骨髓来源的细胞募集是生态位调节和癌症转移扩散中必不可少的步骤(Kaplan等人，2005)。这种机制强调了当癌细胞首次从原发性肿瘤中迁移出来时，LOX对于癌细胞的侵袭活性和转移最早阶段的重要性。已经证实，BMDC和LOX共同定位于人转移组织中，并且抑制LOX可以预防乳腺癌转移模型中的BMDC募集和转移(Erler，Bennewith等人2009)。

[0631] 除了它在转移早期阶段中的作用外，还有证据表明，一旦癌细胞到达新的转移部位，LOX就是维持癌细胞生长所必需的，因为即使在转移性疾病发展后，抑制LOX也会使这些病变消退(Erler，Bennewith等人2006)(Erler，Bennewith等人2009)(Bondareva，Downey等人2009)。研究证实，尽管LOX的耗竭并不影响肿瘤细胞在塑料上的增殖，但会阻抑其在重组基底膜(Matrigel)基质中的生长(Erler，Bennewith等人2006)。此外，当LOX受shRNA抑制时，癌细胞不会有效地在肺部定殖(Erler等人，2006)，并且发现当用LOX中和抗体治疗小鼠时，转移性肺部肿瘤消退(Erler，Bennewith等人2006)。值得注意的是，当人乳腺癌细胞与表达LOX的细胞的条件培养基一起注射时，人乳腺癌细胞在肺部的定植增强，但是如果在

BAPN或LOX抗体的存在下用条件培养基处理小鼠，则这被阻断(Erler,Bennewith等人2009)。这些发现证明维持转移性生长需要肿瘤分泌的LOX。

[0632] LOX对于整联蛋白信号传导下游的粘着斑激酶(FAK)的磷酸化至关重要(Erler,Bennewith等人2006)。FAK是一种酪氨酸激酶，与几种信号传导分子相互作用并且对细胞存活至关重要(van Nimwegen和van de Water 2007)。在CRC的体内和体外模型中，LOX介导的胶原蛋白交联引起组织硬度增加和FAK/SRC信号传导的激活。表达高水平的酶活性LOX的细胞具有增加的增殖、侵袭和转移能力。因此，LOX在几个水平上在转移性肿瘤生长中具有细胞依赖性作用和细胞自主性作用:可能通过增强远离原发部位的迁移来增强癌细胞局部侵袭的能力;调节未来转移部分，为BMDC的到来和之后肿瘤细胞的到来做准备;一旦癌细胞在生态位中定殖，就支持癌细胞的存活/增殖。

[0633] 宿主对肿瘤手术的反应可以促进LOX介导的机制中的进一步肺转移。阻断LOX活性可降低手术后发生肺转移的风险(Chen,2017)。

[0634] 因此，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗受试者的转移性癌症。

[0635] 在本发明的另一个实施例中，提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐，可用作肿瘤细胞运动性的抑制剂。在另一个实施例中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用作哺乳动物癌细胞的播散和侵袭性的抑制剂，导致转移性肿瘤生长抑制。具体而言，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以用作用于遏制和/或治疗实体瘤疾病的抗侵袭剂。在另一个实施例中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于预防或抑制癌症转移。

[0636] LOX家族、成纤维细胞和间质

[0637] 癌症相关的成纤维细胞由癌细胞募集，通过各种生长因子和细胞因子募集成纤维细胞，并形成促进癌症生长、存活、局部侵袭和转移的肌成纤维细胞微环境(Karagiannis,Poutahidis等人2012)。肌成纤维细胞在癌症中的持续存在促成结缔组织生成，这是一种癌症特有的纤维化类型。已将结缔组织生成和纤维化增加与几种癌症的进展相关联，这些癌症如为乳腺癌、胰腺癌、结直肠癌、胃癌和肝细胞癌(Barker,Cox等人2012)。结缔组织生成也是间质丰富的肿瘤对免疫疗法产生抗性的内在机制(Zhao和Subramanian,2017)。LOX和LOX家族成员在细胞外基质重塑和结缔组织生成中起重要作用(Levental,2009;Xiao,2012)。已经发现，由癌细胞或激活的成纤维细胞分泌的赖氨酰氧化酶家族成员的表达与几种癌症的肿瘤ECM、肿瘤间质或肿瘤相关的脉管系统相关，并且参与其进展和转移(Akiri,Sabo等人2003,Barry-Hamilton,Spangler等人2010,Barker,Bird等人2013)(Pickup,Laklai等人2013)，这些癌症如为结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、喉癌、子宫内膜癌、睾丸癌、肝细胞癌、肾癌(在Barker等人(Barker,Cox等人2012)中有综述)、胃癌(Kasashima,Yashiro等人2014)。LOXL4的表达在牙源性角化囊性瘤(KCOT)间质组织和原发性KCOT间质成纤维细胞中增强(Jiang,Sima等人2014)

[0638] 在一个实施例中，提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗结缔组织生成。

[0639] 如本文所讨论，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗癌症，该癌症可以是非转移性的或转移性的并且可以是实体瘤或血液(液体)癌症，选自例如:

[0640] (1)癌，包括例如源自复层鳞状上皮的肿瘤(鳞状细胞癌)和在器官或腺体内产生

的肿瘤(腺癌)。实例包括乳腺癌、结肠癌、肺癌、前列腺癌、卵巢癌、食道癌(包括但不限于食道腺癌和鳞状细胞癌)、基底样乳腺癌、基底细胞癌(皮肤癌的一种形式)、鳞状细胞癌(各种组织)、头颈癌(包括但不限于鳞状细胞癌)、胃癌(包括但不限于胃腺癌、胃肠道间质瘤)、印戒细胞癌、膀胱癌(包括移行细胞癌(膀胱恶性肿瘤))、支气管癌、结直肠癌(包括但不限于结肠癌和直肠癌)、肛门癌、胃癌、肺癌(包括但不限于小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌)(NSCLC)、肺腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌、细支气管肺泡癌和间皮瘤)、神经内分泌肿瘤(包括但不限于胃肠道、乳腺和其他器官的类癌)、肾上腺皮质癌、甲状腺癌、胰腺癌(包括但不限于胰腺导管腺癌、胰腺腺癌、腺泡细胞癌、导管内乳头状粘液性肿瘤伴侵袭性癌、粘液性囊性肿瘤侵袭性癌、胰岛细胞癌和神经内分泌肿瘤)、乳腺癌(包括但不限于导管癌、小叶癌、炎性乳腺癌、透明细胞癌、粘液癌)、卵巢癌(包括但不限于卵巢上皮癌或表面上皮间质瘤,包括浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤和粘液性囊腺癌、性索间质肿瘤)、肝胆管癌(包括但不限于肝细胞癌、胆管癌和血管瘤)、前列腺癌、腺癌、脑瘤(包括但不限于神经胶质瘤、成胶质细胞瘤和髓母细胞瘤)、生殖细胞瘤、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、肾癌(包括但不限于肾细胞癌、透明细胞癌和威尔姆氏肿瘤(Wilm's tumor))、髓样癌、导管原位癌或胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、宫颈癌、子宫癌(包括但不限于子宫内膜腺癌、子宫乳头状浆液性癌、子宫透明细胞癌、子宫肉瘤和平滑肌肉瘤、苗勒型混合瘤(mixed mullerian tumor))、睾丸癌、成骨癌、上皮癌、肉瘤样癌、鼻咽癌、喉癌;口腔和口咽鳞状癌;

[0641] (2)肉瘤,包括:骨肉瘤和骨源性肉瘤(骨);软骨肉瘤(软骨);平滑肌肉瘤(平滑肌);横纹肌肉瘤(骨骼肌);间皮肉瘤和间皮瘤(体腔的膜内衬);纤维肉瘤(纤维组织);血管肉瘤和血管内皮瘤(血管);脂肪肉瘤(脂肪组织);神经胶质瘤和星形细胞瘤(脑部发现的神经源性结缔组织);粘液肉瘤(原始胚胎结缔组织);脊索瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮细胞肉瘤、滑膜瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、间叶性和混合性中胚层瘤(混合结缔组织类型)和其他软组织肉瘤;

[0642] (3)骨髓瘤和多发性骨髓瘤;

[0643] (4)造血系统肿瘤,包括:骨髓性和粒细胞性白血病(髓样和颗粒性白血细胞系列的恶性肿瘤);淋巴、淋巴细胞和淋巴母细胞性白血病(淋巴样和淋巴细胞血细胞系列的恶性肿瘤);真性红细胞增多症和红细胞增多症(各种血细胞产物的恶性肿瘤,但以红细胞为主);骨髓纤维化。

[0644] (5)淋巴瘤,包括:霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;

[0645] (6)神经系统实体瘤,包括髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经母细胞瘤和神经鞘瘤;

[0646] (7)黑素瘤、葡萄膜黑素瘤和视网膜母细胞瘤;以及

[0647] (8)混合型,包括例如腺鳞癌、中胚叶混合瘤、癌肉瘤或畸胎癌。

[0648] 在一个特定的实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗选自胰腺癌、结直肠癌、乳腺癌和肺癌的癌症。

[0649] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗良性增生性疾病。良性疾病可以是良性肿瘤,例如血管瘤、肝细胞腺瘤、海绵状血管瘤、局灶性结节性增生、听神经瘤、神经纤维瘤、胆管腺瘤、胆管囊肿、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、结节性

再生性增生、颗粒性结膜炎、化脓性肉芽肿、胎块、子宫纤维瘤、甲状腺腺瘤、肾上腺皮质腺瘤或垂体腺瘤。良性病状可能是子宫内膜异位或牙源性角化囊性瘤。

[0650] 纤维化疾病

[0651] 如背景技术中所讨论的,LOX和LOXL牵涉于纤维化疾病。因此本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗纤维化病症。纤维化病症可以是特征在于过度纤维化的病症,例如组织或器官中过量的纤维结缔组织,例如由修复或反应性过程触发,例如对损伤反应(例如,瘢痕形成、愈合)或由单个细胞系产生的过量纤维化组织(例如纤维瘤)。

[0652] LOX牵涉于肾纤维化的发病机理并且对其抑制伴有症状的缓解(Di Donato,Ghiggeri等人1997,Haase 2009,Chen,Lin等人2015)。高尿酸血症会导致高血压、肾内血管疾病和肾损伤,并且与肾脏中赖氨酰氧化酶(LOX)和纤连蛋白的表达增加相关(Yang,Wang等人2010)。已将LOX活性增加与肾移植后延迟的移植失败联系起来,这可能是由于局部纤维化增加所致(Zhi,2017)

[0653] 对于肺纤维化而言,已经证明LOX或LOXL2类似地参与疾病的病理和症状的减轻(Barry-Hamilton,Spangler等人2010)(Haase 2009,Cox,Bird等人2013,Chien,Richards等人2014)。

[0654] LOX和LOXL2参与肝纤维化(Kagan 1994,Marshall和Smith 2011)(Ricard-Blum,Bresson-Hadni等人1996)(Smith和Van Vlasselaer 2011)(Georges,Hui等人2007)、肝硬化(肝纤维化晚期)(Kagan 1994)和相关疾病,如威尔逊氏病(Wilson's disease)和原发性胆汁性肝硬化(Vadasz,Kessler等人2005)。LOX家族抑制剂(如西妥珠单抗(simtuzumab),一种人源化LOXL2抗体)的治疗适应症包括许多纤维化病状:骨髓纤维化(原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多后或原发性血小板增多后骨髓纤维化)、特发性肺纤维化(IPF)、因非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、HIV和/或丙型肝炎感染或原发性硬化性胆管炎(PSC)引起的肝纤维化以及因NASH引起的代偿性肝硬化。在硬皮病和系统性硬化症患者中赖氨酰氧化酶水平升高(Chanoki,Ishii等人1995)(Rimar,Rosner等人2014)。

[0655] LOX抑制剂有助于人掌挛缩病(Dupuytren's)、瘢痕疙瘩和瘢痕成纤维细胞中的胶原蛋白重塑和胶原蛋白结构重建(Priyanka,2016)。

[0656] 纤维化病症可以是以上三段中讨论的那些中的任一种。在一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗选自以下的纤维化病症:

[0657] (i)影响肺部的纤维化病状,例如继发于囊性纤维化的肺纤维化;特发性肺纤维化;煤矿工人的进行性大块纤维化;隐源性纤维性肺泡炎、慢性纤维性间质性肺炎、间质性肺病(ILD)、弥漫性实质性肺病(DPLD)、肺气肿和慢性阻塞性肺病(COPD)或慢性哮喘;或者

[0658] (ii)影响肝脏的纤维化病状,例如肝硬化和相关病状,如慢性乙型或丙型病毒性肝炎、威尔逊氏病(Wilson's disease)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性胆汁性肝硬化(PBC)、胆汁性肝硬化或自身免疫性肝炎;或者

[0659] (iii)影响肾脏的纤维化病状,例如糖尿病性肾病、膀胱输尿管反流、肾小管间质性肾纤维化;肾小球肾炎(glomerulonephritis)或肾小球性肾炎(glomerular nephritis),包括局灶性节段性肾小球硬化症和膜性肾小球性肾炎或肾小球膜毛细血管性肾小球肾炎;

[0660] (iv)影响心脏或血管系统的纤维化病状，例如心内膜心肌纤维化；陈旧性心肌梗塞；心房纤维化；充血性心力衰竭、心肌病、高血压性心脏病(HHD)、高血压(例如肺动脉高压)和与高血压、动脉粥样硬化、再狭窄(例如冠状动脉、颈动脉和脑病变)相关的纤维化以及与心脏缺血事件相关的心脏病；或者

[0661] (v)影响纵隔的纤维化病状，例如纵隔纤维化；或者

[0662] (vi)影响骨骼的纤维化病状，例如骨髓纤维化，包括原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多后或原发性血小板增多后骨髓纤维化；或者

[0663] (vii)影响腹膜后腔的纤维化病状，例如腹膜后纤维化皮肤；或者

[0664] (viii)影响皮肤的纤维化病状，例如肾源性全身纤维化、瘢痕疙瘩形成和瘢痕形成、系统性硬化或硬皮病；或者

[0665] (ix)影响胃肠(GI)道的纤维化病状，例如纤维化肠病、炎性肠病、溃疡性结肠炎或克罗恩氏病(Crohn's disease)；或者

[0666] (x)影响结缔组织的纤维化病状，例如关节纤维化；或囊炎；或者

[0667] (xi)影响眼睛的纤维化病状，例如术后眼部纤维化或假性剥脱综合征青光眼。LOX家族、血管生成和血管通透性

[0668] 血管生成(新血管的形成)对于肿瘤的生长和进展至关重要。

[0669] LOX和LOXL2是许多肿瘤模型中促进血管生成的关键参与者，这些肿瘤模型如为结直肠癌(Baker,Bird等人2013)、卵巢癌、肺癌(Zaffryar-Eilot,Marshall等人2013)、黑素瘤(Osawa,Ohga等人2013)、成胶质细胞瘤(Mammoto,Jiang等人2013)。LOX在肿瘤内皮细胞中过表达(Osawa,Ohga等人2013)。LOX肿瘤表达增加与VEGF表达增加相关(Mammoto,Jiang等人2013)，(Baker,Bird等人2013)。

[0670] 另外，在卵巢异种移植和肺同种异体移植小鼠模型中，LOXL2抑制导致脉管系统正常化并增加肿瘤灌注(Zaffryar-Eilot,Marshall等人2013)。

[0671] 除了上面讨论的癌症之外，过度的血管生成还参与了许多疾病。LOX通过调节内皮屏障的硬度来介导血管通透性。如存在于如肺水肿和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)或内毒素诱导的肺损伤等疾病中的血管通透性异常可以通过LOX抑制而正常化(Mammoto,Mammoto等人2013)(Ingber和Mammoto 2014)。

[0672] 因此，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用作抗血管生成剂。本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于血管正常化。

[0673] 在一个实施例中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗肺栓塞、肺气肿、胸腔积液、肺水肿、脑肿胀、胸腔积液、心包积液和腹水。

[0674] 在一个实施例中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗缺血、缺血性中风、缺血性心脏病、脑梗塞、周围血管疾病、象皮病、淋巴管阻塞。

[0675] 在一个实施例中，该治疗是年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病和早产儿视网膜病的治疗。

[0676] 炎性病症

[0677] 炎症加剧和肺屏障功能障碍是急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的特点，急性呼吸窘迫综合征是一种发病率和死亡率极高的病状。已将LOX活性增加与细菌脂多糖(LPS)诱导的炎症相关联。通过LOX阻抑来抑制LPS诱导的ECM交联和变硬可减少EC炎症激活和肺功能障碍。

因此LOX抑制剂可用于治疗ARDS(Mambetsariev,Tian等人2014)。已将LOX和LOXL1的减少以及胶原蛋白交联的减少与血管紧张素II诱发的高血压模型中炎症减少相关联(Gonzalez,Rhaleb等人2014)。

[0678] 在一个实施例中,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其可用于治疗炎性病状。炎性病状可以是本文描述的那些中的任一种。例如,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗急性炎症(例如,由急性感染介导的炎症)。

[0679] 在一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗慢性炎性疾病,例如选自以下的疾病:炎性肠病(例如克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、银屑病、结节病、类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、赖特氏综合征(Reiter's syndrome)、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、痛风性关节炎和脊柱炎。

[0680] 在一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗类风湿性关节炎;骨关节炎;银屑病关节炎;赖特氏综合征;创伤性关节炎;风疹性关节炎;急性滑膜炎;痛风性关节炎;或脊柱炎;糖尿病或痛风。

[0681] 在一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗银屑病;湿疹;结节病;过敏性鼻炎;过敏性结膜炎;哮喘、急性呼吸窘迫综合征、急性肺损伤(ALI)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、内毒素诱导的肺损伤、肺部炎症、慢性阻塞性肺病和全身恶病质。

[0682] 在一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以用于治疗类风湿性关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、赖特氏综合征、创伤性关节炎、风疹性关节炎、急性滑膜炎、痛风性关节炎或脊椎炎、糖尿病或痛风。

[0683] 在一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以用于治疗内毒素血症;中毒性休克综合征、炎症性肠病、动脉粥样硬化、肠易激综合征、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、骨吸收疾病、骨质疏松症、糖尿病、再灌注损伤、移植物抗宿主反应、同种异体移植排斥、败血症、败血性休克、内毒素性休克、革兰氏阴性败血症、肾小球肾炎、再狭窄、血管炎或血栓形成。

[0684] 在另一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以用于治疗多肌炎、系统性狼疮或间质性肾炎。

[0685] 心血管疾病

[0686] BAPN处理中断通过LOX进行的胶原蛋白交联,减少小鼠模型中的心肌纤维化,这可作为胶原蛋白调节的并且由此作为年龄相关的心肌纤维化的潜在治疗靶向方法(Rosin,Sopel等人2015)。LOX的表达增加与心肌纤维化和心脏功能障碍相关(Zibadi,Vazquez等人2010)(Gao,Xiao等人2010)(Lopez,Gonzalez等人2010)。心房纤颤患者的左心房心肌表达更高水平的赖氨酰氧化酶并且具有更高水平的纤连蛋白表达以及胶原蛋白交联。纤连蛋白上调是由心脏成纤维细胞中的LOX介导的(Adam,Theobald等人2011)。LOX抑制剂可用于预防纤维化心房重塑。通过使用封闭性抗体来抑制LOX减少了小鼠模型中的心脏纤维化和梗塞膨展(Gonzalez-Santamaria,2016)。

[0687] 赖氨酰氧化酶在实验性肺动脉高压中起病因作用,用BAPN抑制可减轻症状(Nave,Mizikova等人2014)。LOX促进在患有高血压起源的高血压心脏病(HHD)和心力衰竭(HF)的患者中形成交联的,因此不溶的胶原蛋白以及随后的左心室僵硬和收缩功能障碍(Lopez,

Gonzalez等人2013)(Lopez,Querejeta等人2012)。已经提出LOXL1在心脏肥大中的作用,并且施用BAPN会抑制体内血管紧张素II诱导的心脏肥大(Ohmura,Yasukawa等人2012)。在高脂饮食诱导的肥胖症中,LOX敲低会减弱心脏和血管纤维化(Martinez-Martinez,2016)。

[0688] 已经提出抑制赖氨酰氧化酶作为减少或预防复发性再狭窄的治疗方法(Nuthakki,Fleser等人2004)(Brasselet,Durand等人2005)。在动脉粥样硬化中已经观察到LOX活性增加(Kagan,Raghavan等人1981)。LOX在与血栓形成增加相关的其他病理(如骨髓增生性肿瘤、慢性肾病和动脉狭窄)中过表达,并增强血小板聚集(Shinobu等人2016)。

[0689] 因此,在一个实施例中,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗心血管疾病,例如本部分中提到的任何一种疾病,例如治疗动脉粥样硬化、心肌纤维化,预防纤维化心房重塑、陈旧性心肌梗塞;充血性心力衰竭、心肌病、高血压性心脏病(HHD)、高血压(例如肺动脉高压)和与高血压、再狭窄(例如冠状动脉、颈动脉和脑病变)相关的纤维化以及与心脏缺血事件相关的心脏病。

[0690] 神经系统病状

[0691] 如背景技术中所讨论的,LOX与神经系统病状相关,神经系统病状包括阿尔茨海默氏病和其他神经系统病状。因此,在一个实施例中,提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐,其可用于治疗由LOX或LOXL介导的神经系统病状。神经系统病状可为阿尔茨海默氏病(AD)和遗传性脑出血伴荷兰型淀粉样变性(HCHWA-D)或非阿尔茨海默氏痴呆症。

[0692] 在脑损伤部位(Gilad,Kagan等人2001)和脊髓损伤部位,LOX增加,并且在单侧脊髓解剖模型中(Gilad和Gilad 2001),对其抑制导致功能恢复加速。因此,本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗神经损伤,例如促进脊髓损伤后神经再生长和/或恢复。

[0693] 肺病

[0694] LOXL2和LOXL3可能在原发性肺泡蛋白沉积症(PAP)中起作用,因为二者均在PAP组织中表达,但在正常肺组织中不表达(Neufeld和Brekhman 2009)。将过度的赖氨酰氧化酶活性与支气管肺发育不良的病理性肺功能联系起来(Kumarasamy,Schmitt等人2009)。本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗原发性肺泡蛋白沉积症(PAP)或支气管肺发育不良。

[0695] 眼病

[0696] 已将LOXL2水平升高与青光眼手术后的失败相关联,并且用LOXL2抗体治疗减少了病理性血管生成、炎症和眼部纤维化(Park,Kim等人2014)(Van Bergen,Marshall等人2013)(Stalmans,Van Bergen等人2011)。在年龄相关性黄斑变性(AMD)模型中,激光诱导的脉络膜新生血管形成(CNV)后,赖氨酰氧化酶型酶的表达增加,并伴有纤维化损害。抑制LOX或LOXL2可防止新生血管形成以及激光诱导的CNV)后的纤维化。因此,LOX和LOXL抑制剂可用于治疗以新生血管形成为特征的病状,如年龄相关性黄斑变性(AMD)、糖尿病性视网膜病和早产儿视网膜病(Stalmans,Marshall等人2010)。在假性剥脱综合征/青光眼组织中,在异常纤维发生的初始阶段,LOXL1表达增加(Zenkel,Krysta等人2011)(Schlotzer-Schrehardt,Pasutto等人2008)。

[0697] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗由LOX或LOXL介导的眼部病状,例如上一段中列出的眼部病状中的任一种。

[0698] 其他疾病

[0699] LOX是在人体脂肪组织中表达的主要同工酶，并且其表达在肥胖患者的样品中强烈上调。β-氨基丙腈可减少大鼠的体重增加并改善饮食引起的肥胖症的代谢状况(Miana,Galan等人2015)，并减轻局部脂肪组织的炎症(Halberg,Khan等人2009)。在一个实施例中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐可以用于治疗肥胖症。

[0700] 已提出LOX作为细菌感染和随后的纤维化并发症的新治疗靶标。LOX在金黄色葡萄球菌(Staphylococcus Aureus)感染中上调，而用BAPN抑制会影响所产生的脓肿形态和胶原蛋白化(Beerlage,Greb等人2013)。LOX还牵涉某些寄生虫病:LOX和LOXL在血吸虫病中的肝肉芽肿发展的早期上调(Decitre,Gleyzal等人1998)，BAPN抑制与抗寄生虫药物PZQ组合，与单独的PZQ相比，可降低肉芽肿的大小并降低抱卵量(Giboda,Zenka等人1992)，

[0701] 在一个实施例中，该化合物用于治疗细菌感染，例如用金黄色葡萄球菌感染。本发明的化合物可用于治疗或预防感染相关的纤维化，例如预防或抑制与感染相关的脓肿形成。脓肿的形成可以为细菌倍增提供有利的微环境。抑制脓肿形成可能是有益的，这是由于它可以增强感染部位细菌对抗生素的暴露，因为脓肿提供的屏蔽作用将被减少或消除。因此，包含本发明的化合物与抗生素剂的组合治疗可以提供增强的抗菌作用。本发明的化合物还可用于预防或抑制在感染根除和感染部位治愈后的组织纤维化。

[0702] 在一个实施例中，该化合物用于治疗寄生虫感染，例如血吸虫病。

[0703] EGFR介导的病状

[0704] 表皮生长因子受体(EGFR)、生长因子受体酪氨酸激酶和/或其配体的水平升高在许多癌症类型中被观察到，并且参与了肿瘤生长的促进。EGFR抑制剂已针对多种癌症类型，包括NSCLC、胰腺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌、肾癌、乳腺癌、头颈癌、神经胶质瘤、脑膜瘤、间皮瘤、宫颈癌、表皮癌(在Bianco等人(Bianco,Gelardi等人2007)中有综述)。发现EGFR升高可充当头颈癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食道癌预后不良的有力指标(Nicholson,Gee等人2001)。也已提议EGFR抑制剂用于治疗转移性前列腺癌(Ree,Bratland等人2008)、胆道癌，如有ERRFI1突变的胆管癌(Borad,Carpten等人2014)。

[0705] EGFR激酶活性的阻断未达到最大疗效。LOX抑制剂降低表面EGFR的水平，表明这些化合物将对降低EGFR激活具有作用的可能性(Tang等人,2017)。

[0706] EGFR抑制已被靶向作为对许多其他疾病的治疗，例如预防和治疗肥胖症(Threadgill和Barrick 2007)，治疗阿尔茨海默氏病(Ma 2013)，治疗衣原体感染和相关疾病(Tsang和Furdui 2015)，治疗病毒性疾病(Jung 2010)，促进轴突再生(He和Koprivica 2007)，治疗以角化过度、角化细胞增生和/或鱼鳞病为特征的遗传性皮肤病(Alexandrescu 2009)。

[0707] 考虑到LOX抑制在调节表面EGFR水平和EGFR信号传导中的作用，LOX抑制剂可用于治疗可通过EGFR抑制靶向的疾病。

[0708] 在一个实施例中，提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐，用于治疗通过抑制EGFR得到改善的病症(例如，疾病)。EGFR介导的病状可以是例如本部分中或说明书中其他地方列出的那些中的任一种。本发明的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗过表达EGFR的癌症。过表达EGFR的癌症可以是例如NSCLC、胰腺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、头颈癌、神经胶质瘤、间皮瘤、表皮癌、卵巢癌、宫颈

癌、膀胱癌和食道癌或胆道癌，如胆管癌。

[0709] 在一个实施例中，提供了在治疗中使用的本发明的化合物或其药学上可接受的盐，其中该化合物用于治疗纤维化疾病，如肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、骨髓纤维化或硬皮病。

[0710] 在一个实施例中，该化合物用于治疗病毒感染，例如鼻病毒、流感病毒、副流感病毒、冠状病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、小核糖核酸病毒、偏肺病毒、汉坦病毒、麻疹病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus)、单纯性疱疹病毒或巨细胞病毒。

[0711] 在一个实施例中，该化合物用于治疗衣原体感染。

[0712] 在一个实施例中，该化合物用于治疗遗传性皮肤病，例如，角化病选自达里埃氏病(Darier's disease)、黑利-黑利病(Hailey-Hailey disease)、红皮病性常染色体隐性板状鱼鳞病、非红皮病性常染色体隐性板状鱼鳞病、常染色体显性板状鱼鳞病、大疱性先天性鱼鳞病样红皮病、掌跖角化病、可变性红斑皮肤角化病、疣状表皮痣、毛发红糠疹、内塞顿综合征(Netherton syndrome)、特发性寻常型、寻常型鱼鳞病、念珠状发、毛发角化病、大疱性鱼鳞病样红皮病、非大疱性先天性鱼鳞病、格伦-拉松综合征(Sjogren-Larsson syndrome)、可变性红斑角化病、持久性豆状角化过度病、可变性图形红斑角化性皮病、残毁性掌跖角皮病、丑角样鱼鳞病和泰氏综合征(Tay's syndrome)。

[0713] LOX和EGFR

[0714] 一方面，本发明涉及用于治疗或预防与EGFR过表达相关的癌症的赖氨酰氧化酶抑制剂。

[0715] 另一方面，本发明涉及赖氨酰氧化酶抑制剂在生产用于治疗或预防与EGFR过表达相关的癌症的药物中的用途。

[0716] 合适地，在所有方面，癌症可以选自由以下组成的组：NSCLC、胰腺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、头颈癌、神经胶质瘤、间皮瘤、表皮癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食道癌以及胆道癌，如胆管癌。

[0717] 合适地，在所有方面，赖氨酰氧化酶抑制剂可以是本发明的化合物或本发明的药物组合物。

[0718] 合适地，在本发明的所有方面中，本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂可以下调MATN2的表达和/或激活SMAD2。合适地，本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂可以下调HTRA1的表达。任选地，在本发明的所有方面，本发明的赖氨酰抑制剂可以抑制赖氨酰氧化酶的成熟和/或抑制赖氨酰氧化酶的催化活性。合适地，本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂可能不抑制MAO-A和/或MAO-B。

[0719] 在另一方面，本发明涉及治疗或预防受试者的癌症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂，其中所述受试者患有与EGFR过表达相关的癌症。

[0720] 任选地，该方法可以包括测定所述受试者的生物样品中的EGFR水平，并且当确定生物样品中存在EGFR过表达时，向所述受试者施用本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂。

[0721] 任选地，该方法还可以包括以下步骤：测定所述受试者的生物样品中MATN2、pSMAD2或HTRA1或其组合的水平，并且在以下情况时向所述受试者施用本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂：

[0722] a)MATN2的水平高于参考样品;和/或

[0723] b)pSMAD2的水平低于参考样品;和/或

[0724] c)HTRA1的水平高于参考样品。

[0725] 任选地,所述受试者可患有选自由以下组成的组的癌症:NSCLC、胰腺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、头颈癌、神经胶质瘤、间皮瘤、表皮癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食道癌以及胆道癌,如胆管癌。

[0726] 合适地,在本发明的所有方面中,本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂可以下调MATN2或HTRA1的表达和/或激活SMAD2。任选地,在本发明的所有方面,本发明的赖氨酰抑制剂可以抑制赖氨酰氧化酶的成熟和/或抑制赖氨酰氧化酶的催化活性。合适地,本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂可能不抑制MAO-A和/或MAO-B。

[0727] 本文披露了一种增加本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂治疗患者群体中的癌症的敏感率(疗效率)的方法,所述方法包括选择过表达EGFR和/或MATN2和/或HTRA1生物标志物的亚群。任选地,所述亚组可能低表达pSMAD2。

[0728] 本文还披露了一种鉴定对本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂的反应或敏感可能性增加的受试者的方法,该方法包括:

[0729] a)测定受试者生物样品中EGFR、MATN2和HTRA1中的一种或多种的水平;

[0730] 其中与参考样品相比,EGFR、MATN2、HTRA1或其组合的水平增加,表明受试者对赖氨酰氧化酶抑制剂的反应或敏感可能性增加。

[0731] 本文还披露了一种鉴定对本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂具有反应性或敏感性的受试者的方法,该方法包括:

[0732] a)测定受试者生物样品中EGFR、MATN2和HTRA1中的一种或多种的水平;

[0733] 其中与参考样品相比,EGFR、MATN2和HTRA1中一种或多种的水平增加,将该受试者鉴定为对赖氨酰氧化酶抑制剂具有反应性或敏感性。

[0734] 任选地,在所有这些方法中,这些方法可以包括进一步的步骤:将受试者鉴定为对赖氨酰氧化酶抑制剂的反应或敏感可能性增加时,施用治疗有效量的本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂。

[0735] 在另一方面,本发明涉及一种确定患有癌症的受试者的治疗方案的方法,该方法包括:

[0736] a)测定生物样品中EGFR、MATN2和HTRA1中的一种或多种的水平;并且

[0737] b)当与参考样品相比EGFR、MATN2和HTRA1中的一种或多种的水平升高时,施用包含治疗有效量的本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂的治疗方案。

[0738] 生物标志物

[0739] 如本文所披露的,临床试验可用于预测对LOX抑制疗法的反应,优选在受试者开始LOX抑制疗法之前。此类试验将告知临床医生患者是否可能对LOX抑制疗法反应,并且如果预测患者不太可能反应,则使临床医生能够开始替代疗法。这样通过早期用适当疗法靶向治疗,而不是依赖于当前的"试错"方法,将会使患者受益。因此,当可以达到最大效果时,此类试验将使得能够在其疾病早期更好地使LOX抑制疗法靶向患者,并且由于它们以更具成本效益的方式使用,可导致更容易获得这些药物。

[0740] 这使得能够鉴定可能的反应者和无反应者,从而可以为无反应者提供替代治疗,

而为不是无反应者(因此可能是中度或良好反应者)的那些提供LOX抑制疗法。作为其结果，因此可以按更有靶向性和更具成本效益的方式使用LOX抑制疗法。

[0741] 为了本文披露的生物标志物和分层方面的目的，“LOX抑制剂”是能够降低LOX表达，降低LOX催化活性或防止LOX成熟的药剂。合适地，LOX抑制剂是本发明的化合物或其药学上可接受的盐。

[0742] 赖氨酰氧化酶的任何合适来源都可以用于确定LOX抑制。该酶可以从本领域已知的任何来源(包括酵母，微生物和哺乳动物)得到、分离或重组产生，这些来源将容许可以生成可检测试剂或在合适的测定法中将会具有生物活性的合适产物的生成。在一个实施例中，赖氨酰氧化酶是人、牛或其他哺乳动物来源的。参见，例如，Williams等人，Anal.Biochem.[分析生物化学]113:336(1985)；Kirschmann等人，同上；Cancer Res.[癌症研究]62:4478-83(2002)；LOX可以从登录号NP00238(前蛋白序列)；登录号NM02317(DNA序列)获得。也可以使用仍基本上保留赖氨酰氧化酶催化氧化的酶活性的赖氨酰氧化酶的功能片段或衍生物。赖氨酰氧化酶有时可以是前原蛋白、原蛋白、蛋白或其生物活性片段。

[0743] 赖氨酰氧化酶的酶活性可以通过任何合适的方法来评估。评估赖氨酰氧化酶活性的示例性方法包括例如以下的方法：Trackman等人，Anal.Biochem.[分析生物化学]113:336-342(1981)；Kagan等人，Methods Enzymol.[酶学方法]82A:637-49(1982)；Palamakumbura等人，Anal.Biochem.[分析生物化学]300:245-51(2002)；Albini等人，Cancer Res.[癌症研究]47:3239-45(1987)；Kamath等人，Cancer Res.[癌症研究]61:5933-40(2001)。

[0744] 赖氨酰氧化酶的酶活性可以通过对以下的检测和/或定量来评估：“赖氨酰氧化酶副产物”，如H_2O_2的产量；胶原蛋白吡啶鎓残留铵的产量；醛类产物的产量；赖氨酰氧化或脱氧吡啶啉(Dpd)。还可以检测和定量体外细胞侵袭能力；体外细胞粘附和生长；及体内转移性生长。体内模型包括但不限于合适的同基因模型、人肿瘤异种移植模型、原位模型、转移模型、转基因模型和基因敲除模型。参见例如，Teicher，Tumors Models in Cancer Research[肿瘤研究中的肿瘤模型](Humana Press 2001)。

[0745] 当相对于不存在化合物时观察到的赖氨酰氧化酶的表达或活性，该化合物降低赖氨酰氧化酶的表达或活性时，该化合物是赖氨酰氧化酶表达或生物学活性的抑制剂。在一个实施例中，当相对于不存在化合物时所观察到的转移发生率，该化合物降低了转移发生率，并且在进一步测试中，抑制转移性肿瘤生长时，该化合物是赖氨酰氧化酶的抑制剂。

[0746] 可以使用任何便利的测量方法来定量肿瘤抑制。例如，可以通过检查相对播散(例如，所涉器官系统的数量)和这些部位的相对肿瘤负荷来评估转移发生率。转移生长可以视情况通过微观或宏观分析来确定。肿瘤转移可减少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％、95％或更多。

[0747] 可以使用启动子分析来评估赖氨酰氧化酶的表达。可以采用任何便利的启动子活性分析系统。通常，报告基因系统允许使用赖氨酰氧化酶启动子检测启动子活性，赖氨酰氧化酶启动子附接到报告分子上，使得使启动子活性导致报告分子的表达。参见，例如，Ausubel等人，Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学现行规范](约翰威利父子公司(John Wiley&Sons)，现行版)第9.6章。

[0748] 同样，LOX可因其mRNA的降解而受到抑制。这种形式的基因调节的方法在Wilson

et al.“Modulation of LDL receptor mRNA stability by phorbol esters in human liver cell culture models[人肝脏细胞培养模型中佛波酯对LDL受体mRNA稳定性的调节],”Lipid Res.[脂质研究]38,437-446(1997)中有描述。

[0749] 本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂化合物可用于本文所述的LOX抑制疗法中。

[0750] 本文披露了一种使用指示有利反应的生物标志物来预测对抗LOX抑制疗法的反应的方法。

[0751] 在本部分中,术语患者和受试者在本文中可互换使用,是指希望确定对LOX抑制疗法可能反应的个体。此类个体可患有癌症,或易患癌症,或预计会发展癌症。

[0752] 如本文所用的生物标志物是过程、事件或状况的生物学来源的指示物。生物标志物可用于诊断方法,例如临床筛查和预后评估以及用于监测治疗结果,鉴定最有可能对特定治疗性处理反应的患者,药物筛查和开发。生物标志物可以是在LOX抑制疗法的反应者和无反应者之间表现出差异性表达的基因。可以通过测量基因(本文称为靶分子)的表达产物来确定生物标志物基因的表达(转录和任选地翻译)。两种或更多种生物标志物的组合在本文中可以称为与对LOX抑制疗法的可能反应相关的组或遗传特征。

[0753] 预测反应意指确定受试者可能的治疗效果。预测通常意指在开始相关治疗之前进行的评估,但是应理解,可以在受试者接受替代治疗的同时对特定治疗的可能反应做出预测。在本发明的范围内,预测对疗法的反应还可以包括评估对LOX抑制疗法的可能持续反应。因此,对反应的预测可以包括在LOX抑制疗法的过程中确定可能的反应。

[0754] 样品可以选自包括组织样品(如活检样品)和体液样品的组。体液样品可以是血液样品。血液样品可以是外周血样品。它可以是全血样品或其细胞提取物。在一个实施例中,优选地,样品是组织样品。

[0755] 本文中靶分子的水平是指样品中靶分子的量的量度。该水平可以基于指示特定生物标志物(即DNA、RNA或蛋白质)特异的表达的一种类型的靶分子的量度。该水平可以替代性地基于指示特定生物标志物(即DNA、RNA和蛋白质中的两种或更多种)特异的表达的两种或更多种类型的靶分子的组合的量度。靶分子的水平可以表示为靶分子的量的直接量度(例如浓度(mg/vol样品)或RPKM)。

[0756] 水平升高意指靶分子的水平(即,量)与未患癌症的受试者中相同靶分子的水平相比增加。水平升高包括与对照相比,任何统计学上显著的增加。指示在未患癌症或与EGFR的过表达相关的疾病的受试者中生物标志物的表达的靶分子的水平可以称为参考值或基线值。

[0757] 可以通过将研究中的患者样品中存在的靶分子的量与指示对照样品中靶分子的量的参考值进行比较来评估代表基因表达的靶分子的水平升高。

[0758] 本文提及靶分子或生物标志物表达的“相同”水平表明,样品的生物标志物表达与参考值或基线值相同。本文提及靶分子或生物标志物表达的“相似”水平表明,样品的生物标志物表达与参考值或基线值不相同,但是它们之间的差异在统计学上不显著,即,水平具有同等的量。

[0759] 用于测定参考值或基线值的合适的对照样品可以源自未患与EGFR过表达相关的疾病且未患癌症的个体。对照样品可以与研究中的患者年龄匹配。参考值或基线值可以从合适的个体获得,并用作进行多重分析的通用参考值。

[0760] 对LOX抑制疗法的有利反应可以包括但不限于治疗或预防以及缓解病状的已确定的症状。因此，对状态、病症或病状的“治疗”包括：(1)预防或延迟在人中发展的状态、病症或病状的临床症状的出现，该人可能患有或易患该状态、病症或病状但是还没有经历或显示该状态、病症或病状的临床或亚临床症状；(2)抑制该状态、病症或病状，即阻止、降低或延迟该疾病的发展或其复发(在维持治疗的情况下)或其至少一种临床或亚临床症状；或(3)减轻或减缓该疾病，即引起该状态、病症或病状或其至少一种临床或亚临床症状的消退。因此，对LOX抑制疗法的有利反应包括延迟或减少肿瘤生长的增殖和/或延迟转移。

[0761] 如本文所用的靶分子可以选自由以下组成的组：生物标志物蛋白；和编码该生物标志物蛋白的核酸。核酸可以是DNA或RNA。在一个实施例中，核酸为mRNA。本文提及靶分子可以包括一种类型的生物分子(即DNA或RNA或蛋白质)或两种或更多种类型的此类生物分子的组合，所有生物分子都指示同一生物标志物的表达。

[0762] 结合伴侣可以选自由以下组成的组：互补核酸；适体；受体、抗体或抗体片段。特异性结合伴侣意指能够以可区别于与不是靶分子的分子的非特异性结合的方式与至少一种此类靶分子结合的结合伴侣。合适的区分可以例如基于此类结合的幅度上的可区别差异。

[0763] 可以使用一种或多种靶分子，其中每种靶分子均指示选自由以下组成的组的不同生物标志物的表达：EGFR、MATN2、HTRA1和pSMAD2。可以使用两种或更多种或三种或更多种靶分子，每种靶分子均指示选自由以下组成的组的不同生物标志物的表达：EGFR、MATN2、HTRA1和pSMAD2。

[0764] 可以使用指示EGFR表达的靶分子。

[0765] 可以使用指示MATN2表达的靶分子。

[0766] 可以使用两种或更多种靶分子或三种或更多种生物标志物，每种生物标志物均指示不同生物标志物的表达。例如，其中生物标志物是EGFR和MATN2；MATN2和pSMAD2或EGFR和pSMAD2。

[0767] 因此，所披露的方法鉴定了表达特征，该表达特征鉴定了不太可能对LOX抑制疗法作出反应或可能对LOX抑制疗法作出反应的受试者。该特征可通过MATN2的上调、EGFR的上调、同源三聚体HTRA1的上调、pSMAD2的下调或其组合进行表征。

[0768] 根据本发明，提高敏感(疗效)率或鉴定对LOX抑制剂反应的可能性增加的方法将优选地在体外进行，但是应当理解，本发明的方法也可以在体内进行。

[0769] 可以使用靶分子的结合伴侣来研究靶分子的水平。结合伴侣可以对靶分子具有特异性。对靶分子具有特异性的结合伴侣将能够以可区别于与不是靶分子的分子的非特异性结合的方式与至少一种此类靶分子结合。合适的区分可以例如基于此类结合的幅度上的可区别差异。

[0770] 提及蛋白质靶标可以包括在基因表达时产生的转录产物翻译时产生的前体或变体。因此，在蛋白质在第一次翻译与其成熟形式之间进行修饰的情况下，前体和/或成熟蛋白质可用作合适的靶分子。如上所述，可以将蛋白质靶分子保持在患者样品内，从而促进其检测的技术对于本领域技术人员而言将是众所周知的。蛋白质靶标可以在患者样品的细胞内发现，或者可以从细胞中分泌或释放出来。

[0771] 在靶分子是蛋白质的情况下，可以使用结合伴侣来测定从受试者获得的样品中的蛋白质水平。合适的结合伴侣可以选自由以下组成的组：适体；受体和抗体或抗体片段。用

于测定样品中的蛋白质水平的合适方法是本领域可获得的。例如，在本发明的方法或装置的某些实施例中，结合伴侣是抗体或抗体片段，并且靶分子的检测利用免疫学方法。免疫学方法可以是酶联免疫吸附测定(ELISA)，包括变型如夹心ELISA;放射免疫测定(RIA)或者免疫学方法可以利用侧向流动装置。其他合适的技术可以包括多重测定，如Luminex或蛋白质组MRM或荧光激活细胞分选术(FACS);化学发光。

[0772] 可以例如使用报告因子部分如荧光团、生色底物或生色酶来标记结合伴侣。在希望本发明将利用报告因子部分的情况下，报告因子部分可以直接附接至结合伴侣，例如利用经标记的抗体。替代性地，报告因子部分可以附接至与结合伴侣相互作用的报告分子，例如利用通过生物素/亲和素复合物间接附接至报告因子部分的抗体。

[0773] 当靶分子是核酸时，结合伴侣可以是例如在微阵列或芯片中提供的互补核酸和适体。用于测定样品中核酸靶分子的水平的方法是本领域可获得的。代表基因表达的合适靶分子可以包含可翻译产生蛋白质的RNA转录产物。这种mRNA通常将会在患者样品中发现。具体而言，已经发现患者样品的白细胞(例如嗜中性粒细胞)的转录组会提供具有改善的敏感性和特异性的生物标志物特征，以确定对抗TNF疗法的无反应者和/或良好反应者，以及mRNA并且特别是转录组的使用可以代表优选的实施例。使用mRNA作为靶分子的优点在于，用于检测mRNA的测定法(如定量rtPCR等)往往比用于检测蛋白质的方法(如ELISA)便宜。mRNA测定法可以更容易地复用，从而允许进行高通量分析;核酸通常显示出比其蛋白质对应物更高的稳定性;并且处理样品以获得并扩增核酸通常比蛋白质更简单。

[0774] 可以在必要时收集、纯化和扩增mRNA的技术是本领域技术人员众所周知的。转录组分析可用于确定生物标志物表达。用于测定样品中的RNA水平的合适技术(例如通过转录组分析)，可以包括杂交技术(例如通过检测与核酸文库的结合)、定量PCR和高通量测序(包括基于标签的测序，如SAGE(基因表达系列分析)和RNA-seq)。

[0775] 以上实例是非限制性的，并且可以使用可以检测必需靶分子的存在或水平升高的任何适当测定法。应当理解，可以参考待检测的靶分子的性质和/或待使用的患者样品的性质来确定合适的测定法。

[0776] 可以同时、依序或单独处理多个样品。可以同时，例如以高通量方法处理多个样品。

[0777] 合适地，可以提供用于进行本文披露的分层或生物标志物方法的试剂盒。此类试剂盒可含有可通过其检测必要靶分子的存在或水平升高的化合物，如本发明的一种或多种生物标志物的抗体。任选地，该试剂盒还可以包含以下的一种或多种:一组使用说明书;提供至少要使用该试剂盒检测的生物标志物的参考值或基线值的图表;和试剂。

[0778] 一旦确定患者样品中靶分子的量或浓度，就可以将该信息用作评估对LOX抑制疗法的预测反应的基础，该评估进而可以用于为患者建议合适的治疗过程。该评估可以是定性的或者定量的。

[0779] 升高的生物标志物水平可以包括与基线值或参考值水平相比，增加至少10％、15％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或100％或更多。在一个实施例中，升高的水平可以是相对于基线值或参考值相差1倍或更多倍，如1.5、2.0、2.5、3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.5、6.0、6.5、7.0、7.5、8.0、8.5、9.0、9.5、10、10.5、11、11.5、12、12.5、15或20或它们之间的任何范围的倍数差。在一个实施例中，较高水平相对于基线水平相差1至15倍，

如相对于基线水平相差1.5至12倍。在另一个实施例中，较高水平相对于基线水平相差1至7倍。应当理解，根据所使用的靶分子，升高水平可与相同的生物标志物不同。在核酸和蛋白质靶分子用于任何特定的生物标志物的情况下，升高的水平可以针对靶分子单独表示，或者可以表示为靶分子的总和或平均值。

[0780] 该方法可以基于生物标志物或生物标志物的总和的升高值产生定量输出。替代性地，该方法可以基于可能的反应来提供定性输出，例如是/否；升高；未升高；反应者/无反应者；基于EULAR标准的良好、中等或低下，等等。在测定两种或更多种靶分子的水平时，可以确定综合得分，可以将该综合得分与相同靶分子的参考值的综合得分进行比较。

[0781] 所披露的方法或装置可以进一步涉及研究患者的生理测量结果。

[0782] 根据本发明，提供了一种用于治疗患有癌症的受试者的方法，其中之前已确定(或之前已估计)，与参考值相比，该癌症与EGFR的过表达相关，该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的LOX抑制剂。

[0783] 在另一个实施例中，提供了一种用于治疗患有癌症的受试者的方法，其中之前已确定(或之前已估计)，与参考值相比，在来自受试者的样品中指示MATN2表达的靶分子增加，该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的LOX抑制剂。

[0784] 在另一个实施例中，提供了一种用于治疗患有癌症的受试者的方法，其中之前已确定(或之前已估计)，与参考值相比，在来自受试者的样品中指示同源三聚体HTRA1表达的靶分子增加，该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的LOX抑制剂。

[0785] 在另一个实施例中，提供了一种用于治疗患有癌症的受试者的方法，其中之前已确定(或之前已估计)，与参考值相比，在来自受试者的样品中指示pSMAD2表达的靶分子减少，该方法包括向受试者施用治疗有效量的本发明的LOX抑制剂。

[0786] LOX抑制剂可以破坏EGFR膜定位，阻断EGFR信号传导，从而阻抑与EGFR过表达相关的癌症中的肿瘤生长。因而，LOX抑制剂将在与EGFR过表达相关的癌症的治疗中具有特定效用。

[0787] 一方面，本发明涉及用于治疗或预防与EGFR过表达相关的癌症的本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂。

[0788] 另一方面，本发明涉及本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂在生产用于治疗或预防与EGFR过表达相关的癌症的药物中的用途。

[0789] 在另一方面，本发明涉及治疗或预防受试者的癌症的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂，其中所述受试者患有癌症或有患与EGFR过表达相关的癌症的倾向。

[0790] 任选地，该方法可以包括测定所述受试者的生物样品中的EGFR水平，并且当确定生物样品中存在EGFR过表达时，向所述受试者施用本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂。

[0791] “EGFR过表达”意指与相同组织类型的非癌细胞相比，癌细胞中或癌细胞上存在拷贝数增加的EGFR基因或增加的EPGR蛋白(优选在表面)。因此，在一个实施例中，过表达可以定义为通过荧光原位杂交(FISH)确定EGFR基因至少扩增两倍，或定义为在免疫组织化学(IHC)测定中使用抗EGFR抗体染色为阳性。另外，或替代性地，过表达可以通过用特异性抗体标记的细胞膜的分数来度量；因此，EGFR的过表达可以定义为至少1％或至少2％或至少3％的膜染色和1+(或2+或3+)强度，或至少10％的膜染色。此外，可以将细胞分类为不表达

或具有不可检测的EGFR水平的细胞，表达低水平的EGFR(约1000个至约100,00个受体/个细胞)、中等水平的EGFR(约10,000个至约100,000个受体/个细胞)的细胞和表达高水平的EGFR(约1×10^6个或更多个受体/个细胞)的细胞。因此，对使用本发明的LOX抑制剂治疗敏感的癌症是特征在于EGFR基因扩增两倍或更多倍，IHC测定为阳性(1+、2+或3+)，至少1％或至少10％的膜染色，中等或高水平的EGFR的癌症，并且优选是特征在于高水平的EGFR的癌细胞。合适地，可以在免疫组织化学(IHC)测定中使用抗EGFR抗体(优选抗HER1)来确定过表达。

[0792] 任选地，该方法还可以包括以下步骤：测定所述受试者的生物样品中MATN2、pSMAD2或MATN2和pSMAD2两者的水平，并且在以下情况时向所述受试者施用本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂：

[0793] a)MATN2的水平高于参考样品；

[0794] b)pSMAD2的水平低于参考样品；或者

[0795] c)MATN2的水平高于参考样品，而pSMAD2的水平低于参考样品。

[0796] 合适地，癌症可以选自由以下组成的组：NSCLC、胰腺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、头颈癌、神经胶质瘤、间皮瘤、表皮癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食道癌以及胆道癌，如胆管癌。

[0797] 任选地，在本发明的所有方面，赖氨酰氧化酶抑制剂可以抑制赖氨酰氧化酶的成熟和/或抑制赖氨酰氧化酶的催化活性。合适地，赖氨酰氧化酶抑制剂可能不抑制MAO-A和/或MAO-B。合适地，可以使用如实例中描述的体外氧化酶-A/-B活性测定法来确定对MAO-A和/或MAO-B的抑制。合适地，赖氨酰氧化酶抑制剂可能不抑制DAO和/或hERG。

[0798] 本文还披露了一种增加本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂治疗患者群体中的癌症的敏感率(疗效率)的方法，所述方法包括选择过表达EGFR并且任选地过表达MATN2和/或HTRA1的亚群。任选地，所述亚组还可以表现出pSMAD2表达降低。

[0799] “对LOX抑制剂的反应或敏感可能性增加”是指对与LOX抑制疗法相关的有利作用的更高预测。

[0800] 在另一方面，本发明涉及一种确定患有癌症的受试者的治疗方案的方法，该方法包括：

[0801] a)测定生物样品中EGFR(以及任选地MATN2或HTRA1)的水平；并且

[0802] b)当与参考样品相比EGFR的水平升高(以及任选地MATN2和/或HTRA1增加)时，施用包含治疗有效量的本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂的治疗方案。

[0803] MATN2

[0804] 母系蛋白2(Matrilin2，MATN2)是一种具有10个EGF样重复序列的分泌蛋白(Wagener,R.等人The matrilins--adaptor proteins in the extracellular matrix.[母系蛋白-细胞外基质中的衔接蛋白]FEBS Lett[欧洲生化学会联合会快报]579,3323-3329,doi:10.1016/j.febslet.2005.03.018(2005))。人MATN2的蛋白序列可以从uniprot(通用蛋白资源)参考号O00339-1获得。

[0805] 在WO 2017/141049A1中显示，重组人MATN2增加细胞表面的EGFR水平，因此MATN2强烈增强EGF诱导的EGFR激活。不希望受理论的束缚，据信MATN2结合将EGFR捕获在细胞表面以将其呈递给EGF以进行激活。

[0806] 惊人地发现,LOX抑制剂可以下调MATN2的表达,这导致EGFR的内化增加。因此,本发明的LOX抑制剂可在与参考样品相比MATN2水平升高的癌症的治疗中具有特定效用。

[0807] 合适地,可以使用可商购的抗人MATN2抗体(例如,来自R&D),使用免疫荧光来测定MATN2的水平。例如,可以使样品与抗MATN2一抗,然后与荧光二抗(如可从生命技术公司(Life Technologies)获得的那些)一起孵育,然后使用共聚焦成像测定水平。对参考样品进行相同的程序,以便可以确定MATN2水平是否增加。

[0808] 因此,MATN2(任选地与EGFR组合)可以用作生物标志物,以预测患有癌症的患者对用本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂治疗的反应性或敏感性。任选地,可以使用一种或多种其他生物标志物,如pSMAD2。

[0809] 本文还披露了一种增加本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂治疗患者群体中的癌症的敏感率(疗效率)的方法,所述方法包括选择具有增强的MATN2表达的亚群。任选地,所述亚组还可以表现出pSMAD2表达降低。

[0810] 本文还披露了一种鉴定对本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂的反应或敏感可能性增加的受试者的方法,该方法包括:

[0811] a)测定受试者的生物样品中的MATN2水平;

[0812] 其中与参考样品相比,MATN2水平增加,表明受试者对赖氨酰氧化酶抑制剂的反应或敏感可能性增加。

[0813] 本文还披露了一种鉴定对本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂具有反应性或敏感性的受试者的方法,该方法包括:

[0814] a)测定受试者的生物样品中的MATN2水平;

[0815] 其中与参考样品相比,MATN2水平增加,将受试者鉴定为对本发明的赖氨酰氧化酶抑制剂具有反应性或敏性。

[0816] 任选地,在本文披露的所有方法中,这些方法可以包括进一步的步骤:将受试者鉴定为对赖氨酰氧化酶抑制剂的反应或敏感可能性增加时,施用治疗有效量的赖氨酰氧化酶抑制剂。

[0817] 本文还披露了为患有癌症的受试者确定治疗方案的方法,该方法包括:

[0818] a)测定生物样品中的MATN2水平;并且

[0819] b)当与参考样品相比MATN2水平升高时,施用包含治疗有效量的赖氨酰氧化酶抑制剂的治疗方案。

[0820] SMAD2

[0821] Smad蛋白是介导多种信号通路的信号转导因子和转录调节因子。SMAD2介导转化生长因子(TGF)-β的信号,从而调节多个细胞过程,如细胞增殖、凋亡和分化。该蛋白通过与Smad受体激活锚定蛋白(SARA)的相互作用而被募集到TGF-β受体处。响应于TGF-β信号,该蛋白受TGF-β受体磷酸化。人蛋白序列可以从uniprot(通用蛋白资源)参考号Q15796获得。

[0822] 在WO 2017/141049A1中显示在LOX缺陷细胞中SMAD2强烈激活并且TGFβ1下调MATN2 mRNA。不受理论的束缚,据信LOX抑制剂可激活SMAD2,这将导致MATN2的下调。因此,SMAD2的激活(可以通过磷酸SMAD2(pSMAD2)的上调来测量)将导致细胞表面EGFR的减少。因此,SMAD2可以用作生物标志物以确定对用LOX抑制剂治疗的反应。

[0823] 合适地,可以使用抗pSMAD2抗体(如可从密理博(Millipore)商购的那些)来测定

pSMAD2的水平。

[0824] HTRA1

[0825] HTRA1是一种分泌的丝氨酸蛋白酶,已知可通过裂解成熟的TGFβ1来阻断TGFβ1信号传导。HTRA1的蛋白序列可以从uniprot(通用蛋白资源)参考Q92743版本1获得。

[0826] 在WO 2017/141049A1中显示,LOX耗竭会降低细胞外同源三聚体HTRA1的水平,在LOX耗竭的细胞中该酶的活性形式和HTRA1阻抑SMAD2激活并减少MATN2的表达。不希望受到理论的束缚,据信减少HTRA1将会激活SMAD2,从而引起MATN2 mRNA表达的减少。在WO 2017/141049A1中显示,MATN2结合将EGFR捕获在细胞表面以将其呈递给EGF以进行激活,据信提高的HTRA1蛋白质稳定性将表明对用LOX抑制剂治疗的反应可能性增加。因此,HTRA1可以用作生物标志物。

[0827] 因此,LOX抑制剂可在与参考样品相比HTRA1水平升高的癌症的治疗中具有特定效用。

[0828] 合适地,可以使用可商购的抗人HTRA1抗体(抗人HTRA1抗体,R&D),使用免疫荧光来测定HTRA1的水平。例如,可以使样品与抗HTRA1一抗,然后与荧光二抗(如可从生命技术公司获得的那些)一起孵育,然后使用共聚焦成像测定水平。对参考样品进行相同的程序,以便可以确定HTRA1水平是否增加。

[0829] 本文披露了为患有癌症的受试者确定治疗方案的方法,该方法包括:

[0830] a)测定生物样品中的HTRA1水平;并且

[0831] b)当与参考样品相比HTRA1水平升高时,施用包含治疗有效量的赖氨酰氧化酶抑制剂的治疗方案。

[0832] 体外方法

[0833] 本发明还提供了使EGFR在细胞中内化或减少细胞中的EGFR表达的体外方法,所述方法包括使细胞与本发明的LOX抑制剂接触的步骤。

[0834] 另一方面,本发明还包括下调细胞中的MATN2表达的体外方法,该方法包括使细胞与本发明的LOX抑制剂接触的步骤。

[0835] 另一方面,本发明还提供了上调细胞中的pSMAD2,包括使细胞与本发明的LOX抑制剂接触。

[0836] 合适地,在所有方面,该细胞可以是细胞系,优选哺乳动物细胞系。

[0837] 合适地,该细胞可以是癌细胞,优选与EGFR过表达相关的癌细胞。

[0838] 例如用于治疗癌症的组合疗法

[0839] 抑制LOX可以是提高其他药物疗效或解决通过多种机制对药物治疗的抗性的有用方法。siRNA对LOX的特异性抑制可诱导喉癌Hep-2细胞凋亡,并增强Hep-2细胞对化疗药物(如顺铂)(Dong,Lu等人2014)和对辐射(Dong,Xin等人2014)的敏感性。响应于电离辐射(IR)和缺氧,LOX的表达和分泌增加,表明LOX可促成亚致死照射的肿瘤细胞中IR诱导的迁移表型和肿瘤进展;因此LOX抑制剂可与放射疗法组合使用,以减少接受减少的辐射剂量的周围组织中的副作用(Shen,Sharma等人2014)。抑制LOX和LOXL2可以改变肿瘤环境中的血管通透性或使脉管系统正常化,从而可以增强药物的递送或有效性(Ingber和Mammoto 2014)(Marshall,Spangler等人2012),例如改善在卵巢异种移植和肺同种异体移植小鼠模型中用化学治疗剂如紫杉醇治疗的疗效(Zaffryar-Eilot,Marshall等人2013)。赖氨酰氧

化酶的药理学抑制改善了药物递送并逆转了VEGF消融对抗VEGF抗性肿瘤中的药物递送和治疗反应的负面影响(Roehrig等人,2017)。已经提出细胞外基质在对化学治疗剂的抗性中具有重要作用。已经证实,抑制胶原蛋白中生长的细胞的LOX(作为ECM的替代物)可逆转其胶原蛋白依赖性的对化学治疗剂(如厄洛替尼(erlotinib)、顺铂或氨甲蝶呤)的抗性(Smith和Holzer 2010)。在3D细胞培养中(非2D中),LOX和LOXL对ECM的酶促作用降低了药物的扩散和功效,并且可通过BAPN抑制来恢复对多柔比星(doxorubicin)和紫杉醇的敏感性(Schuetze,Roehrig等人2015)。在胰腺小鼠模型中,LOX抑制与吉西他滨(gemcitabine)协同作用杀伤肿瘤并显著延长无肿瘤生存期。这与间质改变相关并且增加巨噬细胞和嗜中性粒细胞向肿瘤的浸润。因此,靶向LOX可以改善可手术切除的疾病的结果(Miller,Morton等人2015)。

[0840] 本发明的化合物可以单独使用以提供疗效。本发明的化合物也可以与一种或多种额外的抗肿瘤剂和/或放射疗法组合使用。

[0841] 此类化学疗法可以包括以下类别的抗癌剂中的一种或多种:

[0842] (i)抗增殖药/抗肿瘤药及其组合,如烷化剂(例如顺铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂(carboplatin)、环磷酰胺、氮芥、尿嘧啶芥、苯达莫司汀(bendamustin)、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、盐酸氮芥(chlormethine)、白消安(busulphan)、替莫唑胺(temozolamide)、亚硝基脲、异环磷酰胺(ifosamide)、美法仑(melphalan)、哌泊溴烷(pipobroman)、三亚乙基三聚氰胺、三亚乙基硫代磷胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫斯汀(lomustine)、链脲佐菌素(stroptozocin)和达卡巴嗪(dacarbazine));抗代谢物(例如吉西他滨和抗叶酸剂,如氟嘧啶(如5-氟尿嘧啶和喃氟啶(tegafur))、雷替曲塞(raltitrexed)、甲氨蝶呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、氟尿苷(floxuridine)、阿糖胞苷(cytarabine)、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、喷司他丁(pentostatine),及吉西他滨和羟基脲,以及三氟尿苷和三氟尿嘧啶);抗生素(例如蒽环类,如阿霉素(adriamycin)、博来霉素(bleomycin)、多柔比星(doxorubicin)、柔红霉素(daunomycin)、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素-C(mitomycin-C)、放线菌素D(dactinomycin)和光辉霉素(mithramycin));抗有丝分裂剂(例如长春花生物碱(如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨)和紫杉烷(如紫杉醇和泰索帝)以及polo激酶抑制剂;艾日布林(eribulin));蛋白酶体抑制剂,例如卡非佐米(carfilzomib)和硼替佐米(bortezomib);干扰素疗法;以及拓扑异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(如依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷(teniposide))、安吖啶(amsacrine)、拓扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)和喜树碱(camptothecin));博来霉素、放线菌素D、正定霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、ara-C、紫杉醇(Taxol™)、白蛋白结合型紫杉醇(nabpaclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、光辉霉素、脱氧助间型霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、干扰素(尤其是IFN-α)、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、DNA去甲基化剂(例如,阿扎胞苷(azacitidine)或地西他滨(decitabine));以及组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂(例如伏立诺他(vorinostat)、MS-275、帕比司他(panobinostat)、罗米地辛(romidepsin)、丙戊酸、莫西司他(mocetinostat)(MGCD0103)和普拉司他(pracinostat)SB939;和贝利司他(belinostat)、帕比司他

(panobinostat));曲贝替定(trabectedin);

[0843] (ii)细胞生长抑制剂,如抗雌激素药(例如他莫昔芬、氟维司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬和吲哚昔芬(iodoxyfene))、抗雄激素药(例如比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特和醋酸环丙孕酮)、LHRH拮抗剂或LHRH激动剂(例如戈舍瑞林、亮丙瑞林和布舍瑞林)、孕激素(例如醋酸甲地孕酮)、芳香酶抑制剂(例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦)以及5α-还原酶抑制剂(如非那雄胺);和诺维本(navelbene)、CPT-11、阿那曲唑(anastrazole)、来曲唑(letrazole)、卡培他滨(capecitabine)、环磷酰胺、异环磷酰胺和屈洛昔芬(droloxafine);和阿比特龙(abiraterone)、恩杂鲁胺(Enzalutamide);生长抑素类似物,如兰瑞肽(lanreotide);

[0844] (iii)抗侵袭剂,例如达沙替尼(dasatinib)和博舒替尼(bosutinib)(SKI-606),以及金属蛋白酶抑制剂、尿激酶纤溶酶原激活剂受体功能抑制剂或乙酰肝素酶的抗体;

[0845] (iv)生长因子功能的抑制剂:例如,此类抑制剂包括生长因子抗体和生长因子受体抗体,例如抗erbB2抗体曲妥珠单抗(trastuzumab)[Herceptin™]、抗HER2抗体培妥珠单抗(pertuzumab);抗EGFR抗体帕尼单抗(panitumumab)、抗erbB1抗体西妥昔单抗(cetuximab)、酪氨酸激酶抑制剂,例如表皮生长因子家族的抑制剂(例如EGFR家族酪氨酸激酶抑制剂,如吉非替尼、厄洛替尼、6-丙烯酰胺基-N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(3-吗啉代丙氧基)-喹唑啉-4-胺(CI 1033)、阿法替尼(afatinib)、凡德他尼(vandetanib)、奥希替尼(osimertinib)和罗西替尼(rociletinib)),erbB2酪氨酸激酶抑制剂如拉帕替尼(lapatinib))和共刺激分子如CTLA-4、4-1BB和PD-1的抗体,或细胞因子(IL-10、TGF-β)的抗体;成纤维细胞生长因子受体家族的小分子抑制剂,如帕纳替尼(ponatinib)、尼达尼布(nintedanib)、乐伐替尼(levitinib)、多韦替尼(dovitinib)、德立替尼(luccitanib)、丹斯替尼(danusertinib)、PD173074、PD-166866、AZD4547、BGJ398、LY2874455、TAS-120、ARQ087、JNJ42756493、BLU9931、DEBIO 1347、FGF401、BAY-1163877、FIIN-2、H3B-6527、PRN1371、BLU554、S49076、SU5416;阻断FGF配体结合的抗体(配体阱),如FP-1039;阻碍FGFR二聚化的抗体,如MFGR1877S;肝细胞生长因子家族的抑制剂;胰岛素生长因子家族的抑制剂;细胞凋亡蛋白调节因子的调节剂(例如Bcl-2抑制剂);血小板衍生生长因子家族的抑制剂,如伊马替尼和/或尼罗替尼(AMN107);丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如Ras/Raf信号传导抑制剂,如法尼基转移酶抑制剂,索拉非尼(sorafenib)、替吡法尼(tipifarnib)和洛那法尼(lonafarnib)、威罗菲尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)),通过MEK进行的细胞信号传导的抑制剂(如曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib))和/或AKT激酶的抑制剂,c-kit抑制剂、abl激酶抑制剂(如帕纳替尼(ponatinib))、PI3激酶抑制剂、Plt3激酶抑制剂、CSF-1R激酶抑制剂、IGF受体、激酶抑制剂;极光激酶抑制剂和周期蛋白依赖性激酶抑制剂,如CDK2和/或CDK4抑制剂,或CDK4/CDK6抑制剂,如帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)和阿贝西尼(abemaciclib);CCR2、CCR4或CCR6拮抗剂;mTOR激酶抑制剂,如依维莫司(Everolimus);Janus激酶家族抑制剂,如鲁索替尼(ruxolitinib);Brunton酪氨酸激酶抑制剂,如依鲁替尼(Ibrutinib);间变性淋巴瘤激酶-ALK抑制剂-如色瑞替尼(ceritinib)、克里唑替尼(crizotinib)、阿来替尼(alectinib);c-Met激酶抑制剂,如卡博替尼(cabozantinib);刺猬信号通路抑制剂,如维莫德吉(vismodegib)、索尼德吉(sonidegib);和RAF激酶抑制剂,如BAL3833或WO 2006043090、WO 2009077766、WO

2011092469或WO 2015075483中描述的其他RAF抑制剂;

[0846] (v)抗血管生成剂,如抑制血管内皮生长因子作用的抗血管生成剂,[例如抗血管内皮细胞生长因子抗体贝伐单抗(bevacizumab)(Avastin™)、抗VEGF2抗体雷莫芦单抗(ramucirumab);重组融合蛋白阿柏西普(ziv-aflibercept)];沙利度胺(thalidomide);泊马度胺(pomalidomide);来那度胺(lenalidomide);以及例如,VEGF受体酪氨酸激酶抑制剂,如瑞格非尼(regorafenib)、凡德他尼(vandetanib)、瓦他拉尼(vatalanib)、舒尼替尼(sunitinib)、阿西替尼(axitinib)以及帕唑帕尼(pazopanib)和乐伐替尼(lenvatinib);

[0847] (vi)基因治疗方法,包括例如置换异常基因如异常p53或异常BRCA1或BRCA2的方法;溶瘤病毒,如塔里木真·拉帕尔帕维奇(talimogene laherparepvec);

[0848] (vii)免疫治疗方法,包括例如抗体疗法,如地诺单抗(denosumab)、奥比妥珠单抗(obinutuzumab)、比纳土木单抗(blinatomumab)、地努图希单抗(dinutuximab)、依达珠单抗(idarucizumab)、达雷木单抗(daratumumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、埃罗妥珠单抗(elotuzumab)、奥拉单抗(olaratumab)、阿仑单抗(alemtuzumab)、利妥昔单抗(rituximab)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)(Zevalin®)和奥法木单抗(ofatumumab);干扰素,如干扰素α、聚乙二醇干扰素α-2b;白介素,如IL-2(阿地白介素);白介素抑制剂,例如IRAK4抑制剂;癌症疫苗,包括预防疫苗和治疗疫苗,如HPV疫苗,例如Gardasil、Cervarix、Oncophage和Sipuleucel-T(Provenge);gp100;基于树突细胞的疫苗(如Ad.p53 DC);toll样受体调节剂,例如TLR-7或TLR-9激动剂;PD-1、PD-L1、PD-L2和CTL4-A调节剂(例如纳武单抗(Nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、阿特珠单抗(atezolizumab))、抗体和疫苗;其他IDO抑制剂(如吲哚莫德(indoximod));抗PD-1单克隆抗体(如MK-3475和纳武单抗);抗PDL1单克隆抗体(如MEDI-4736和RG-7446);抗PDL2单克隆抗体;和抗CTLA-4抗体(如伊匹单抗(ipilumumab));抗体-药物偶联物,如本妥昔单抗(Brentuximab vedotin)、曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)。

[0849] (viii)细胞毒性剂,例如氟达拉滨(福达华)、克拉屈滨(cladribine)、喷司他丁(Nipent™);

[0850] (ix)靶向疗法,例如PI3K抑制剂,例如艾代拉里斯(idelalisib)和哌立福辛(perifosine);SMAC(第二线粒体来源的半胱天冬酶激活因子)模拟物,也称为凋亡蛋白抑制剂(IAP)拮抗剂(IAP拮抗剂)。这些药剂起到阻抑IAP,例如XIAP、cIAP1和cIAP2的作用,从而重新建立细胞凋亡通路。特定的SMAC模拟物包括Birinapant(TL32711,泰特拉洛吉克药业公司(TetraLogic Pharmaceuticals))、LCL161(诺华公司(Novartis))、AEG40730(埃格拉医疗公司(Aegera Therapeutics))、SM-164(密歇根大学(University of Michigan))、LBW242(诺华公司)、ML101(桑福德-伯纳姆医学研究所(Sanford-Burnham Medical Research Institute))、AT-406(阿森达治疗公司(Ascenta Therapeutics)/密歇根大学)、GDC-0917(基因泰克公司(Genentech))、AEG35156(艾格拉治疗公司(Aegera Therapeutic))和HGS1029(人类基因组科学公司(Human Genome Sciences));以及靶向泛素蛋白酶体系统(UPS)的药剂,例如硼替佐米、伊沙佐米(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)、马里佐米(marizomib)(NPI-0052)和MLN9708;DNA修复抑制剂,如奥拉帕尼(Olaparib)、卢卡帕尼(rucaparib);抗凋亡BCL蛋白家族抑制剂,如维奈托克

(venetoclax)。

[0851] (xii)嵌合抗原受体、抗癌疫苗和精氨酸酶抑制剂。

[0852] 额外的抗肿瘤剂可以是单一药剂或本文列出的其他药剂中的一种或多种。

[0853] 可与本发明的化合物一起使用的特定抗癌剂包括例如：

[0854] 此类组合治疗可以通过同时、依序或单独地将该治疗的各个组分给药的方式来实现。此类组合产品采用在上文所述的治疗有效剂量范围内的本发明化合物，以及在其批准的剂量范围内的其他药物活性剂。

[0855] 本文中，在使用术语“组合”的情况下，应当理解，这是指同时、单独或依序施用。在本发明的一方面，“组合”是指同时施用。在本发明的另一方面，“组合”是指单独施用。在本发明的另一方面，“组合”是指依序施用。在依序施用或单独施用的情况下，延迟施用第二组分不应当导致该组合的有益作用丧失。

[0856] 在其中使用组合治疗的一些实施例中，当组合时，本发明的化合物的量和其他药物活性剂的量在治疗上有效地治疗患者的靶向病症。在这种情况下，如果在组合时，它们足以减轻或完全缓解病症的症状或其他有害影响；治愈病症；逆转、完全终止或减缓病症的进展；或降低病症恶化的风险，则组合量是“治疗有效量”。通常，此类量可以由本领域技术人员通过例如从本说明书中针对本发明的化合物描述的剂量范围和其他药物活性化合物的批准或以其他方式公开的剂量范围开始确定。

[0857] 根据本发明的另一方面，提供了如上文所定义的本发明的化合物和如上文所定义的额外的抗癌剂，用于癌症的联合治疗。

[0858] 根据本发明的另一方面，提供了包含如上文所定义的本发明的化合物和如上文所定义的额外的抗癌剂的药物产品，用于癌症的联合治疗。

[0859] 根据本发明的另一方面，提供了一种治疗患有癌症的人或动物受试者的方法，该方法包括与上文所定义的额外的抗癌剂同时、依序或单独地向受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0860] 根据本发明的另一方面，提供了本发明的化合物或其药学上可接受的盐，与上文所定义的额外的抗癌剂同时、依序或单独使用，用于治疗癌症。

[0861] 本发明的化合物也可以与放射疗法组合使用。合适的放射疗法包括例如X射线疗法、质子束疗法或电子束疗法。放射治疗还可以涵盖使用放射性核素剂，例如^{131}I、^{32}P、^{90}Y、^{89}Sr、^{153}Sm或^{223}Ra。此类放射性核素疗法是众所周知的并且可商购。

[0862] 根据本发明的另一方面，提供了如上文所定义的本发明的化合物或其药学上可接受的盐，与放射疗法联合用于治疗癌症。

[0863] 根据本发明的另一方面，提供了一种治疗患有癌症的人或动物受试者的方法，该方法包括与放射疗法同时、依序或单独地向受试者施用治疗有效量的本发明化合物或其药学上可接受的盐。

[0864] 合成

[0865] 在下文所述的合成方法的描述中以及在用于制备原材料的参考合成方法中，应当理解，本领域技术人员可以选择所有提出的反应条件，包括溶剂、反应气氛、反应温度、实验持续时间和后处理程序的选择。

[0866] 有机合成领域的技术人员应当理解，存在于分子各部分上的官能度必须与所用试

剂和反应条件相容。

[0867] 可以通过有机化学的标准程序获得必要的原材料。结合以下代表性过程变型并在所附实例中描述了此类原材料的制备。替代性地，必需的原材料可以通过与所示的在有机化学家的普通技术范围内的那些类似的程序获得。

[0868] 应当理解，在以下定义的过程中合成本发明化合物期间，或在某些原材料的合成期间，可能需要保护某些取代基基团以防止其不希望的反应。熟练的化学家将会理解，何时需要此类保护，以及怎样才能将此类保护基团置于合适的位置并且随后去除。

[0869] 关于保护基团的实例，参见关于所述主题的许多一般文本之一，例如Theodora Green的“Protective Groups in Organic Synthesis[有机合成中的保护基团]”(出版社：约翰·威利父子出版公司(John Wiley&Sons))。保护基团可以通过文献中描述的或熟练的化学家已知的任何方便的、适合于去除所讨论的保护基团的方法除去，选择此类方法以便在分子中其他地方的基团的最小扰动的情况下来实现保护基团的去除。

[0870] 因此，如果反应物包括例如基团，如氨基、羧基或羟基，则可能需要在本文提及的一些反应中保护该基团。

[0871] 举例来说，氨基或烷基氨基基团的合适的保护基团是例如酰基基团(例如烷酰基基团如乙酰基或三氟乙酰基)、烷氧基羰基基团(例如甲氧基羰基、乙氧基羰基或叔丁氧基羰基基团)、芳基甲氧基羰基基团(例如苄氧基羰基)、或芳酰基基团(例如苯甲酰基)。上述保护基团的脱保护条件必然随保护基团的选择而变化。因此，例如，可以通过用合适的碱如碱金属氢氧化物(例如氢氧化锂或氢氧化钠)进行水解来除去酰基基团如烷酰基或烷氧基羰基基团或芳酰基基团。替代性地，可以例如通过用合适的酸如盐酸、硫酸或磷酸或三氟乙酸处理来去除酰基基团如叔丁氧基羰基基团，并且可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢，或通过用路易斯酸例如$BF_3.OEt_2$处理来去除芳基甲氧基羰基基团如苄氧基羰基基团。伯氨基基团的合适的替代性保护基团是例如邻苯二甲酰基基团，其可以通过用烷基胺(例如二甲基氨基丙胺)或用肼进行处理而去除。

[0872] 羟基基团的合适的保护基团是例如酰基基团(例如烷酰基基团如乙酰基、芳酰基基团例如苯甲酰基)、或芳基甲基基团(例如苄基)。上述保护基团的脱保护条件将必然随保护基团的选择而变化。因此，例如，可以例如通过用合适的碱(如碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠，或氨)进行水解来去除酰基基团如烷酰基或芳酰基基团。替代性地，可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢来除去芳基甲基基团如苄基基团。

[0873] 羧基基团的合适的保护基团是例如酯化基团，例如甲基或乙基基团(其可以例如通过用碱如氢氧化钠进行水解而除去)，或例如叔丁基基团(其可以例如通过用酸例如有机酸如三氟乙酸进行处理而除去)，或例如苄基基团(其可以例如通过经催化剂如钯碳的加氢而除去)。

[0874] 树脂也可以用作保护基团。

[0875] 缩写：

[0876] 使用以下缩写：

[0877] DCM:二氯甲烷

[0878] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0879] DMSO:二甲亚砜

[0880] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0881] DCl:氘代盐酸

[0882] HPLC:高效液相色谱法

[0883] min:分钟

[0884] h:小时

[0885] rt:室温

[0886] RPM:每分钟转数

[0887] TFA:三氟乙酸

[0888] THF:四氢呋喃

[0889] TFE:2,2,2-三氟乙醇

[0890] Boc:叔丁氧基羰基

[0891] Me:甲基

[0892] Et:乙基

[0893] Bu:丁基

[0894] ^{t}Bu:叔丁基

[0895] Ac:乙酰基

[0896] Bn:苄基

[0897] NaO^{t}Bu:叔丁醇钠

[0898] Et_3N:三乙胺

[0899] EtOAc:乙酸乙酯

[0900] AcOH:乙酸

[0901] XPhos:2-二环己基膦基-2′,4′,6′-三异丙基联苯

[0902] $Pd(OAc)_2$:乙酸钯(II)

[0903] MeOH:甲醇

[0904] BuOH:丁醇

[0905] Et_2O:乙醚

[0906] EtNCO:异氰酸乙酯

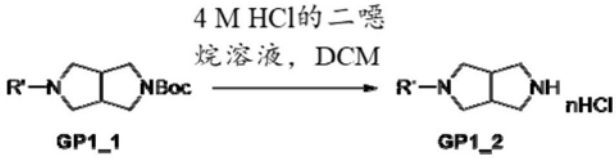
[0907] $CDCl_3$:氘代氯仿

[0908] $(CD_3)_2SO$:氘代二甲亚砜(DMSO)

[0909] NMR:核磁共振

[0910] HRMS:高分辨率质谱法

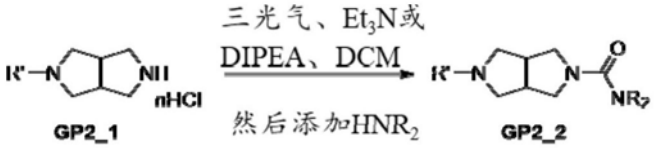
[0911] 通用程序GP1

[0912] 

[0913] 将4M HCl的二噁烷溶液添加到氨基甲酸酯GP1_1(纯的或溶于DCM中的)，并将混合物在室温下搅拌1-4h。减压去除溶剂(替代性地，可以将混合物以3000RPM离心5min，随后通过倾析去除溶剂)，得到胺盐酸盐GP1_2，如有必要，可以将胺盐酸盐进一步纯化为游离碱形

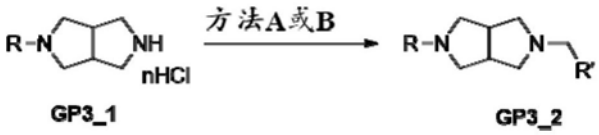
式。

[0914] 通用程序GP2

[0915] 

[0916] 在0℃下，将三光气添加到Et_3N或DIPEA与胺或胺盐酸盐GP2_1在DCM中的混合物中，并将反应混合物搅拌0.5-1h。然后添加HNR_2，并将混合物再搅拌1-16h。将混合物用DCM稀释，并将有机相用H_2O洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并减压去除溶剂。如有必要，可以通过色谱法进一步纯化粗产物以得到脲GP2_2。

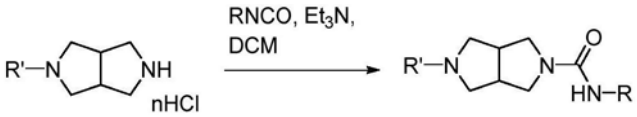
[0917] 通用程序GP3

[0918] 

[0919] 方法A-将烷基溴$BrCH_2R'$(例如4-溴丁腈)添加到胺或盐酸盐胺GP3_1和Et_3N或K_2CO_3在DMF中的混合物中，并将反应混合物搅拌1-16h。用EtOAc稀释后，将有机相用H_2O(3×)和盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并减压去除溶剂，得到腈GP3_2，如有必要，可以将腈通过色谱法进一步纯化。

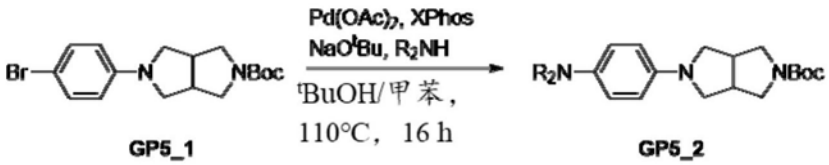
[0920] 方法B-将烷基溴$BrCH_2R'$(例如4-溴丁腈)添加到胺或胺盐酸盐GP3_1和Et_3N在MeCN中的混合物中，并将反应混合物在75℃下搅拌1-16h。用EtOAc稀释后，将有机相用H_2O(3×)和盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并减压去除溶剂，得到腈GP3_2，如有必要，可以将腈通过色谱法进一步纯化。

[0921] 通用程序GP4

[0922] 

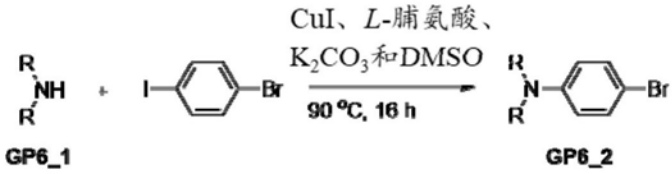
[0923] 将异氰酸酯RNCO添加到胺或胺盐酸盐GP4_1和Et_3N在DCM中的混合物中，并将反应混合物在室温下搅拌1h。减压去除溶剂。如有必要，可以通过色谱法进一步纯化粗产物以得到脲GP4_2。

[0924] 通用程序GP5

[0925] 

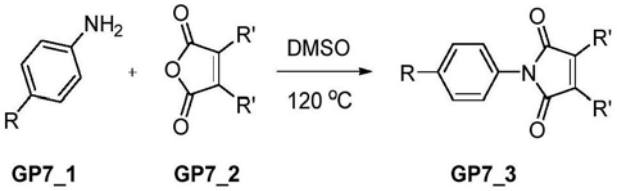
[0926] 将芳基溴GP5_1、R_2NH、$Pd(OAc)_2$、XPhos和NaO^tBu在^{t}BuOH/甲苯(1:5)中的混合物用氩气脱气，并在110℃下搅拌16h。将混合物冷却至室温，并减压去除溶剂。如有必要，可以通过色谱法进一步纯化粗产物以得到苯胺GP5_2。

[0927] 通用程序GP6

[0928] 

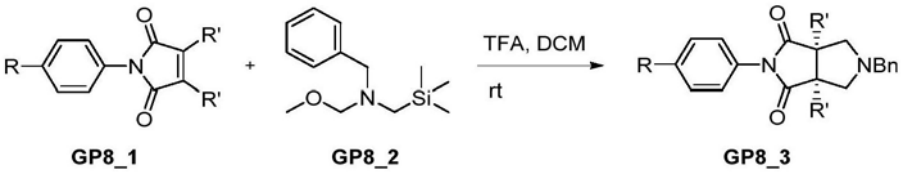
[0929] 将胺GP6_1、4-溴-1-碘苯、CuI、L-脯氨酸、K_2CO_3和DMSO的混合物在90℃下搅拌16h。冷却至室温之后，将混合物用EtOAc稀释。将有机相用H_2O(3×)和盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，过滤并减压去除溶剂。如有必要，可以通过柱色谱法进一步纯化粗产物以得到苯胺GP6_2。

[0930] 通用程序GP7

[0931] 

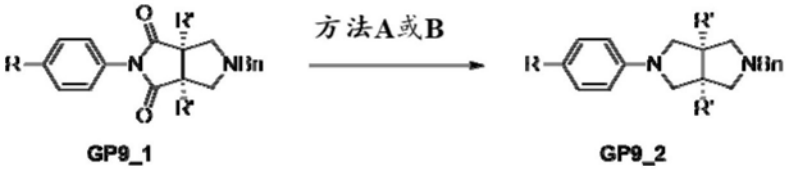
[0932] 将苯胺GP7_1、酸酐GP7_2和DMSO(或AcOH)的混合物在120℃下搅拌～20h。冷却至室温后，将混合物用二氯甲烷稀释并用水洗涤。将有机相干燥($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩，得到马来酰亚胺GP7_3，如有必要，可以将马来酰亚胺通过色谱法进一步纯化。替代性地，将苯胺GP7_1、酸酐GP7_2在乙醇中的混合物回流搅拌4h。冷却至室温并真空浓缩后，通过从乙醇中重结晶获得马来酰亚胺GP7_3。

[0933] 通用程序GP8

[0934] 

[0935] 将N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺GP8_2、马来酰亚胺GP8_1和TFA在DCM中的混合物在室温下搅拌～20h。将反应混合物用DCM稀释并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机层干燥($MgSO_4$)，过滤并真空浓缩，得到马来酰亚胺GP8_3，如有必要，可以将马来酰亚胺通过色谱法进一步纯化。

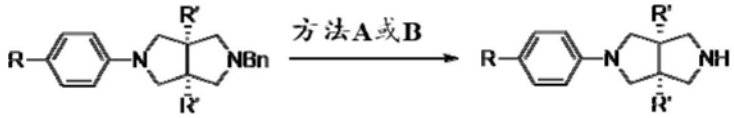
[0936] 通用程序GP9

[0937] 

[0938] 方法A-在0℃下将氢化铝锂(1M的Et_2O溶液)滴加到马来酰亚胺GP9_1和四氢呋喃的溶液中。将该反应物在室温下搅拌～20h。将反应混合物冷却至0℃，并小心地添加少量水，然后添加少量10％的氢氧化钠水溶液和水。过滤所得悬浮液，并将滤液干燥且真空浓缩，得到苯胺GP9_2，如有必要，可将苯胺通过色谱法进一步纯化。

[0939] 方法B-在0℃下将硼烷-四氢呋喃络合物(1M的THF溶液)滴加到马来酰亚胺GP9_1和四氢呋喃的溶液中。将反应物在60℃下搅拌～20h。将反应混合物冷却至0℃并小心地添加乙醇。将混合物在60℃下搅拌1h并真空浓缩，得到苯胺GP9_2，如有必要，可将苯胺通过色谱法进一步纯化。

[0940] 通用程序GP10

[0941] 

GP10_1 GP10_2

[0942] 方法A-将N-苄基吡咯烷GP10_1、钯黑(或Pd(OH)$_2$或Pd/C)和环己二烯(至多5当量)在2,2,2-三氟乙醇中的混合物在70℃-80℃下搅拌。30分钟后,添加另一份环己二烯(至多5当量)。将该反应物再搅拌1-3h。冷却至室温后,将反应混合物通过硅藻土过滤并真空浓缩,得到胺GP10_2,如有必要,可以将胺通过色谱法进一步纯化。

[0943] 方法B-将N-苄基吡咯烷GP10_1、钯黑(或Pd(OH)$_2$或Pd/C)和甲酸铵(至多10当量)在甲醇中的混合物在60℃下搅拌3-16h。冷却至室温后,将反应混合物通过硅藻土过滤并真空浓缩,得到胺GP10_2,如有必要,可以将胺通过色谱法进一步纯化。

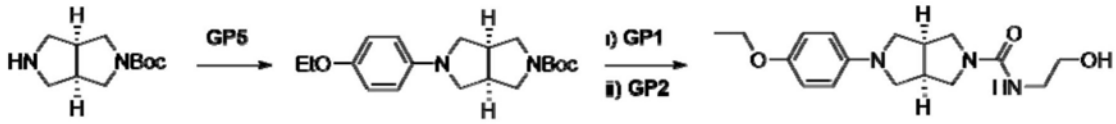
[0944] 分析方法

[0945] 快速色谱法是在Biotage Isolera或Combiflash Rf+快速纯化系统上用HPLC级溶剂进行的,该系统使用预填充的硅胶柱。

[0946] 对化学化合物的液相色谱-质谱法(LCMS)和高分辨率质谱法(HRMS)分析是在与具有多模式ESI源的6210飞行时间质谱仪耦合的Agilent 1200系列HPLC和二极管阵列检测器上,或与配备有多模式ESI/APCI源的Waters G2 QToF、SQD或QDa质谱仪耦合的Waters Acquity UPLC和二极管阵列检测器上进行的。

[0947] 使用内部氘锁在Bruker 500MHz或300MHz光谱仪上记录1H和13C NMR光谱。

[0948] 实例1:顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-(2-羟乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[0949] 

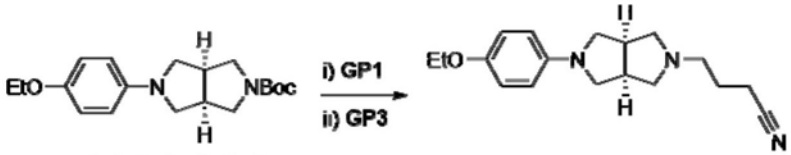
实例1

[0950] 使用通用程序GP5,由六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(5.0g,23.6mmol)、对乙氧基苯胺(3.57mL,23.6mmol)、Pd(OAc)$_2$(265mg,5%)、XPhos(1.0g,10%)、NaO^{t}Bu(2.72g,28.3mmol)和甲苯/^{t}BuOH(4:1;118mL)(110℃下16h)制备5-(4-乙氧基苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯。色谱分离(EtOAc/环己烷0→30%)得到浅褐色胶状物(7.0g,89%),可以通过从冷的甲苯中沉淀而进一步纯化该浅褐色胶状物。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.89-6.81(m,2H),6.56-6.48(m,2H),3.98(q,J=7.0,2H),3.68-3.59(m 2H),3.50-3.41(m 2H),3.38(d,J=10.5Hz,1H),3.25(d,J=10.5Hz,1H),3.17(dd,J=9.3,3.6Hz,2H),2.98(s,2H),1.46(s,9H),1.38(t,J=7.0Hz,3H)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ154.49,150.52,142.67,115.95,112.99,79.36,64.28,53.01,50.77和50.40,42.29和41.37,28.50,15.04。$C_{19}H_{29}N_2O_3$(M+H$^+$)的HRMS计算值为333.2159;实测值333.2173。

[0951] 使用通用程序GP1和GP2,由以下物质制备标题化合物:i)5-(4-乙氧基苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(40mg,0.12mmol)和4.0M HCl的1,4-二噁烷溶液(151μL,0.60mmol)(室温下1h);ii)三乙胺(252μL,1.81mmol)、三光气(50mg,0.17mmol)和

乙醇胺(165μL,2.74mmol)。色谱分离(MeOH/EtOAc5%→10%)得到白色固体(25mg,0.08mmol,65%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.86(d,J=9.0Hz,2H),6.52(d,J=9.0Hz,2H),4.71(t,J=5.7Hz,1H),3.98(q,J=7.0Hz,2H),3.75-3.69(m,2H),3.67(dd,J=10.1,7.2Hz,2H),3.57(br s,1H),3.48(dd,J=9.5,7.2Hz,2H),3.43-3.39(m,2H),3.36(dd,J=10.5,3.7Hz,2H),3.21(dd,J=9.5,3.7Hz,2H),3.10-3.00(m,2H),1.39(t,J=7.0Hz,3H)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ157.87,150.61,142.48,115.93,113.04,64.27,63.47,53.01,50.55,43.60,42.02,15.04。$C_{17}H_{26}N_3O_3$(M+H$^+$)的HRMS计算值为320.1969;实测值320.2049。

[0952] 实例2:顺式-4-(5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丁腈

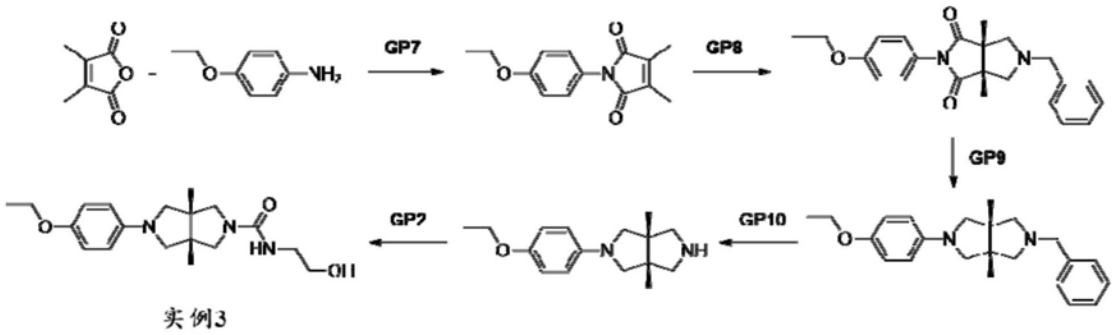
[0953] 

(关于合成途径,参见实例1)

实例2

[0954] 使用通用程序GP1和GP3,由以下物质制备标题化合物:i)5-(4-乙氧基苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(20mg,0.06mmol)和HCl(4.0M的二噁烷溶液,75μL)(室温下1h);ii)三乙胺(50μL,0.36mmol)、二异丙基乙胺(21μL,0.12mmol)和4-溴丁腈(9μL,0.09mmoL)、THF(1.0mL)(室温下16h)。获得无色油状物,无需进一步纯化(3mg,17%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.85(d,J=9.0,2H),6.67(d,J=9.0,2H),3.99(q,J=7.0,2H),3.28-2.97(m,6H),2.81-2.66(m,2H),2.55-2.41(m,6H),2.04-1.91(m,1H),1.39(t,J=7.0,4H)。$C_{18}H_{26}N_3O$(M+H$^+$)的HRMS计算值为300.2070;实测值300.1979。

[0955] 实例3:顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[0956] 

实例3

[0957] 使用通用程序GP7,由对乙氧基苯胺(2.55mL,19.8mmol)和2,3-二甲基马来酸酐(5.00g,39.6mmol)在DMSO(11.7mL)中(120℃,16h)制备1-(4-乙氧基苯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮。通过色谱法(甲苯)纯化,得到呈亮黄色结晶固体的1-(4-乙氧基苯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮(4.95g,100%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.21(d,J=9.0,2H),6.94(d,J=9.0,2H),4.02(d,J=7.0,2H),2.02(s,6H),1.40(t,J=7.0,3H)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ171.20,158.13,137.28,127.28,124.48,114.82,63.65,14.77,8.85。$C_{14}H_{16}NO_3$(M+H$^+$)的HRMS计算值为246.1125;实测值246.1127。

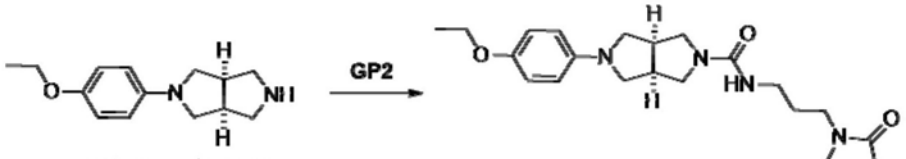
[0958] 使用通用程序GP8和GP9,由以下物质制备2-苄基-5-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯:i)N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)-苄胺(4.08mL,15.9mmol)、TFA(93μL,1.22mmol)、1-(4-乙氧基苯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮

(3.00g,12.2mmol)和DCM(30mL)(室温下16h);ii)氢化铝锂(1.0M的乙醚溶液,36.6mL,36.6mmol)、THF(123mL)和DCM(100mL)(室温下16h)。得到无色油状物,将其立即用于后续转化。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ7.38-7.17(m,5H),6.86(d,J=9.0,2H),6.63(d,J=9.0,2H),4.00(q,J=7.0,2H),3.58(s,2H),3.34(d,J=9.0,2H),3.04(d,J=9.0,2H),2.74(d,J=9.2,2H),2.41(d,J=9.1,2H),1.40(t,J=7.0,3H),1.13(s,6H)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ151.00,143.96,139.54,128.45,128.15,126.74,115.69,114.73,67.98,64.20,63.57,59.76,49.55,21.56,15.06。$C_{23}H_{31}N_2O$($M+H^+$)的HRMS计算值为351.2431;实测值351.2372。

[0959] 使用通用程序GP10,由$Pd(OH)_2$(20%碳载,470mg)、粗制的2-苄基-5-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(12.2mmol)、甲酸铵(7.69g,122mmol)和甲醇(400mL)(70℃下6h)制备2-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。将粗产物再溶于乙酸乙酯(100mL)和水(150mL)中。用NaOH将水层的pH调节至13。分离各层并用乙酸乙酯萃取水层,直到通过TLC观察到水层中没有产物为止。将合并的有机层干燥($MgSO_4$)并真空蒸发,得到呈白色固体的(3aR,6aS)-2-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯(3.17g,100%,分三步)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ151.11,142.03,115.84,113.51,64.18,59.46,55.37,50.22,18.90,15.01。

[0960] 使用通用程序GP2,由2-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯(1.00g,3.85mmol)、三光气(1.48g,5.00mmol)、二异丙基乙胺(3.34mL,19.2mmol)、乙醇胺(3.48mL,57.7mmol)和DCM(53mL)(室温下16h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→20%)纯化,得到无色油状物(963mg,72%)。^{1}H NMR(300MHz,$CDCl_3$)δ6.85(d,J=9.0,2H),6.42(d,J=9.0,2H),4.78(t,J=5.5,1H),4.97(q,J=7.0,2H),3.68(t,J=5.0,2H),3.53(d,J=10.0,2H),3.46-3.27(m,6H),3.21(d,J=9.3,2H),2.11(s,1H),1.38(t,J=7.0,3H),1.16(s,6H)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ157.91,150.30,142.16,116.09,112.04,64.39,63.69,58.75,56.32,49.62,43.66,18.92,15.05。$C_{19}H_{30}N_3O_3$($M+H^+$)的HRMS计算值为348.2282;实测值348.2276。

[0961] 实例4:顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-(3-(2-氧代吡咯烷-1-基)丙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[0962] 

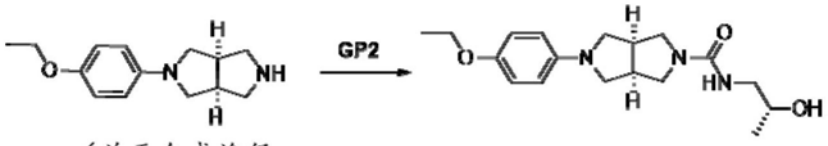
(关于合成途径,参见实例1)

实例4

[0963] 使用通用程序GP2,由2-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯(100mg,0.43mmol)、二异丙基乙胺(375μL,2.16mmol)、三光气(165mg,0.56mmol)、N-(3-氨基丙基)-2-吡咯烷(603μL,4.30mmol)、DCM(6.0mL)(室温下16h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 5%→30%)纯化,得到无色油状物(87mg,0.22mmol,51%)。^{1}H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ6.82(d,J=8.8,2H),6.49(d,J=8.8,2H),5.75(t,J=6.3,1H),3.96(q,J=7.0,2H),3.69(dd,J=10.2,7.3,2H),3.46(dd,J=8.3,7.7,2H),3.42-3.29(m,6H),3.21-3.11(m,4H),3.05-2.97(m,2H),2.40(t,J=7.9,2H),2.04(d,J=7.5,2H),1.71-1.60(m,2H),1.36(t,J=7.0,3H)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ176.01,156.93,150.44,142.66,115.90,112.99,

64.25,53.07,50.29,47.29,42.00,39.26,35.94,30.89,26.47,17.90,15.04。$C_{22}H_{33}N_4O_3$(M+H$^+$)的HRMS计算值为401.2547;实测值401.5243。

[0964] 实例5:顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-((R)-2-羟丙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

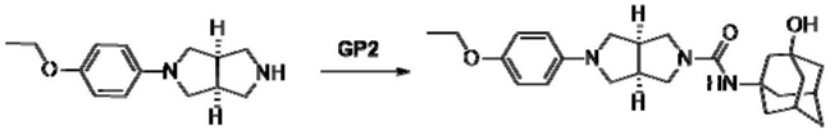
[0965] 

(关于合成途径,参见实例1)

实例5

[0966] 使用通用程序GP2,由2-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯(100mg,0.43mmol)、三乙胺(300μL,2.16mmol)、三光气(166mg,0.56mmol)、(R)-(-)-1-氨基-2-丙醇(203μL,2.58mmol)和DCM(6.0mL)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→15%)纯化,得到无色油状物(25mg,0.07mmol,17%)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ157.79,150.64,142.50,115.94,113.06,68.24,64.26,53.01,50.56,48.35,42.03,20.80,15.03。$C_{18}H_{28}N_3O_3$(M+H$^+$)的HRMS计算值为334.2125;实测值334.2115。

[0967] 实例6:顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-((1r,3s,5R,7S)-3-羟基金刚烷-1-基)六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

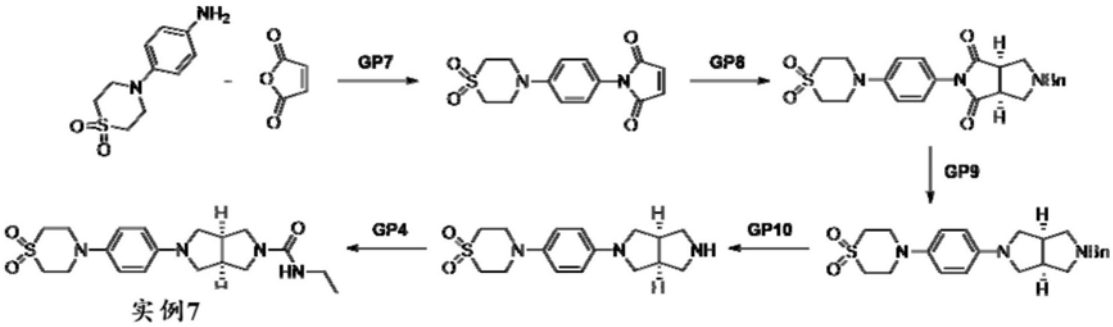
[0968] 

(关于合成途径,参见实例1)

实例6

[0969] 使用通用程序GP2,由2-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯(100mg,0.43mmol)、三乙胺(300μL,2.16mmol)、三光气(166mg,0.56mmol)、3-氨基-1-金刚烷醇(432mg,2.58mmol)和DCM(6.0mL)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→15%)纯化,得到无色油状物(22mg,0.05mmol,12%)。^{13}C NMR(126MHz,$CDCl_3$)δ155.73,150.56,142.57,115.94,112.97,69.36,64.26,53.81,52.99,50.15,50.01,44.17,42.06,41.26,35.03,30.75,15.03。$C_{25}H_{36}N_3O_3$(M+H$^+$)的HRMS计算值为426.2751;实测值426.2736。

[0970] 实例7:顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-N-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[0971] 

实例7

[0972] 根据通用程序GP7,由马来酸酐(2.60g,26.5mmol)、4-(4-氨基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(3.0g,13.3mmol)和DMSO(9mL)(120℃下23h)制备1-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯

基)-1H-吡咯-2,5-二酮。获得浅黄色固体,不需要进一步纯化(3.65g,76%)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):3.14(4H,t,J=5.1Hz),3.83(4H,t,J=5.1Hz),7.12(2H,d,J=9.1Hz),7.15(2H,s),7.19(2H,d,J=9.1Hz);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):47.0,50.3,116.1,123.2,128.5,135.1,147.4,170.8。HRMS(ESI+ve):实测值307.0742[M+H$^+$];$C_{14}H_{15}N_2O_4S$需要307.0747。

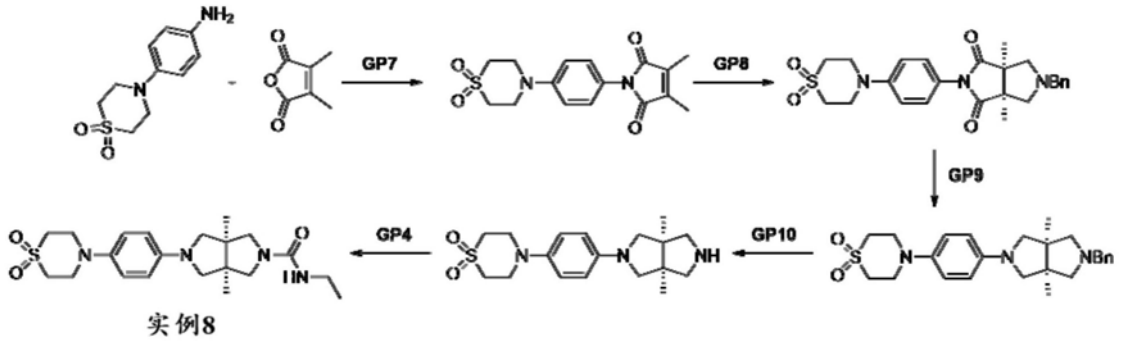
[0973] 根据通用程序GP8,由N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺(2.2mL,8.32mmol)、1-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(1.96g,6.40mmol)和TFA(49μL,0.64mmol)在DCM(20mL)中(室温下17h)制备5-苄基--2-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮。将粗残余物悬浮在二氯甲烷(40mL)中,并添加乙醚(50mL)。过滤所得悬浮液,得到呈灰白色粉末的纯净物(2.27g,81%)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):2.50(4H,a-t,J=5.2Hz),3.12(4H,t,J=5.2Hz),3.35(2H,dd,J=5.6,9.8Hz),3.42(2H,d,J=9.8Hz),3.65(2H,s),3.91(4H,t,J=5.2Hz),7.00-7.03(4H,m),7.25-7.34(7H,m);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):44.67,46.96,50.29,56.45,57.88,116.02,124.16,127.47,128.13,128.60,128.77,138.82,147.67,179.43。HRMS(ESI+ve):实测值440.1628[M+H$^+$];$C_{23}H_{26}N_3O_4S$需要440.1639。

[0974] 根据通用程序GP9,由硼烷-四氢呋喃络合物(1.0M的THF溶液,52.0mL,52.0mmol)、5-苄基-2-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(2.26g,5.14mmol)和THF(70mL)(80℃下22h)合成4-(4-(5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物。将粗残余物通过色谱法(甲醇/乙酸乙酯0→20%)纯化,得到白色粉末(1.44g,68%)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):2.35(2H,dd,J=3.1,9.0Hz),2.64(2H,dd,J=6.3,9.0Hz),2.80-2.87(2H,m),2.97(2H,dd,J=3.2,9.2Hz),3.14(4H,t,5.2Hz),3.26(2H,dd,J=7.8,9.2Hz),3.53-3.55(6H,m),6.61(2H,d,J=9.0Hz),6.92(2H,d,J=9.0Hz),7.21-7.32(5H,m);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):41.59,49.26,50.62,55.26,59.33,60.48,115.24,119.02,127.22,128.62,128.82,139.65,140.55,144.10。HRMS(ESI+ve):实测值412.2045[M+H$^+$];$C_{23}H_{30}N_3O_2S$需要412.2059。

[0975] 根据通用程序GP10和GP4,由以下物质合成标题化合物:i)钯黑(100mg)、4-(4-(5-苄基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(1.0g,2.43mmol)、4-环己二烯(2.3mL,24.3mmol)、2,2,2-三氟乙醇(40mL)(75℃下1h);ii)Et$_3$N(3.4mL,24.3mmol)、EtNCO(87.1μL,1.10mmol)和DCM(20mL)(室温下16h)。通过色谱法(甲醇/乙酸乙酯0→10%)纯化粗产物,得到所需化合物(761mg,80%,分两步)。^{1}H NMR(CDCl$_3$,500MHz):1.15(3H,t,J=7.2Hz),3.04-3.10(2H,m),3.16(4H,t,J=5.4Hz),3.22(2H,dd,J=2.9,9.1Hz),3.28(2H,dq,J=5.5,7.2Hz),3.35(2H,dd,J=3.8,10.0Hz),3.47-3.53(2H,m),3.63-3.70(6H,m),4.17(1H,t,J=5.5Hz),6.53(2H,d,J=8.6Hz),6.93(2H,d,J=8.6Hz);^{13}C NMR(CDCl$_3$,125MHz):15.76,35.48,42.02,50.08,50.23,51.27,52.56,112.88,120.28,139.79,143.67,156.79。HRMS(ESI+ve):实测值393.1940[M+H$^+$];$C_{19}H_{29}N_4O_3S$需要393.1960。

[0976] 实例8:顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-N-乙基-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[0977]



实例8

[0978] 根据通用程序GP7,由2,3-二甲基马来酸酐(3.34g,26.5mmol)、4-(4-氨基苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(3.0g,13.3mmol)和DMSO(6mL)(120℃下17h)制备1-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮。使粗制的残余物从DCM和乙醚中重结晶,得到黄色粉末(3.59g,81%)。^{1}H NMR($CDCl_3$,500MHz):2.04(6H,s),3.11(4H,t,J=5.2),3.86(4H,t,J=5.2Hz),6.98(2H,d,J=9.0Hz),7.26(2H,d,J=9.0Hz);^{13}C NMR($CDCl_3$,125MHz):8.93,47.78,50.45,116.71,124.93,127.36,137.47,146.52,171.12。HRMS(ESI+ve):实测值336.1046[M+H$^+$];$C_{16}H_{19}N_2O_4S$需要336.1053。

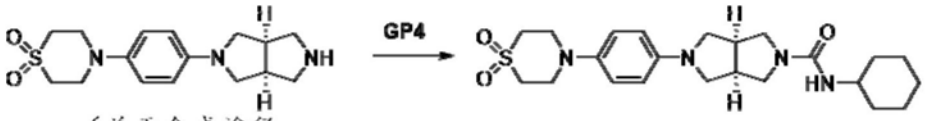
[0979] 根据通用程序GP8,由N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺(2.0mL,7.78mmol)、1-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮(2.0g,5.98mmol)和TFA(46μL,0.60mmol)在DCM(20mL)中(室温下20h)制备5-苄基-2-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3a,6a-二甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮。使粗产物从DCM和乙醚中重结晶,得到浅黄色固体(2.60g,93%)。^{1}H NMR($(CD_3)_2SO$,500MHz):1.23(6H,s),2.17(2H,d,J=9.6Hz),3.14(4H,t,J=5.0Hz),3.22(2H,d,J=9.6Hz),3.54(2H,s),3.84(4H,t,J=5.0Hz),7.10(2H,d,J=9.1Hz),7.14(2H,d,J=9.2Hz),7.22-7.26(3H,m),7.31(2H,t,J=7.2Hz);^{13}C NMR($(CD_3)_2SO$,125MHz):15.40,46.48,49.85,51.43,57.24,64.39,115.50,123.60,126.99,127.73,128.02,128.28,138.21,147.27,181.28。HRMS(ESI+ve):实测值468.1948[M+H$^+$];$C_{25}H_{30}N_3O_4S$需要468.1952;

[0980] 根据通用程序GP9,由硼烷-四氢呋喃络合物(1M的THF溶液,45.0mL,45.0mmol)、5-苄基-2-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3a,6a-二甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(2.1g,4.49mmol)和THF(60mL)(80℃下16h)合成4-(4-(5-苄基-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物。使粗产物从DCM和乙醚中重结晶,得到白色固体(1.37g,70%)。^{1}H NMR($(CD_3)_2SO$,500MHz):1.06(6H,s),2.33(2H,d,J=9.0Hz),2.62(2H,d,J=9.0Hz),2.93(2H,d,J=9.2Hz),3.13(4H,t,J=5.0Hz),3.25(2H,d,J=9.2Hz),3.51(2H,s),3.53(4H,t,J=5.0Hz),6.56(2H,d,J=8.9Hz),6.90(2H,d,J=8.9Hz),7.20-7.31(5H,m);^{13}C NMR($(CD_3)_2SO$,125MHz):21.19,48.75,48.95,50.1,58.97,62.69,67.53,114.45,118.51,126.66,128.12,128.16,139.17,139.91,143.60。HRMS(ESI+ve):实测值440.2366[M+H$^+$];$C_{25}H_{33}N_3O_2S$需要440.2366。

[0981] 根据通用程序GP10和GP4,由以下物质合成标题化合物:i)钯黑(10mg)、4-(4-(5-苄基-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(100mg,0.23mmol)、乙酸铵(143mg,2.28mmol)和2,2,2-三氟乙醇(TFE,5mL)(75℃下1h);ii)三乙胺(316μL,2.27mmol)、异氰酸乙酯(18μL,0.23mmol)和二氯甲烷(4mL)(室温下2h)。将粗残余物通过色谱法(甲醇/乙酸乙酯0→30%)纯化,得到白色结晶固体(10mg,10%)。^{1}H

NMR((CD3)2SO,500MHz):0.99(3H,t,J=7.1Hz),1.07(6H,s),3.01(2H,dq,J=5.5,7.1Hz),3.14(4H,t,J=5.2Hz),3.16(2H,d,J=9.5Hz),3.19(2H,d,J=10.2Hz),3.27(2H,d,J=9.5Hz),3.36(2H,d,J=10.2Hz),3.50(4H,t,J=5.2Hz),6.02(1H,t,J=5.5Hz),6.43(2H,d,J=9.1Hz),6.92(2H,d,J=9.1Hz);^{13}C NMR((CD3)2SO,125MHz):16.21,19.09,35.05,49.32,49.66,50.74,56.52,58.80,112.41,119.67,139.59,143.26,157.01。HRMS(ESI+ve):实测值421.2267[M+H$^+$];$C_{21}H_{33}N_4O_3S$需要421.2268。

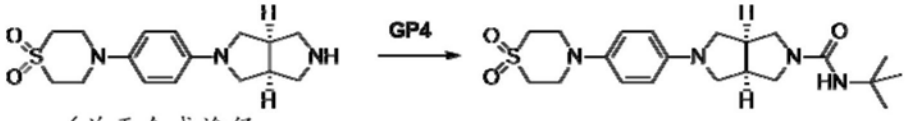
[0982] 实例9:顺式-N-环己基-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[0983] 

(关于合成途径,参见实例7)　　实例9

[0984] 使用通用程序GP4,由粗制的4-(4-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(~0.252mmol)与三乙胺(0.34mL,2.42mmol)、异氰酸环己酯(31μL,0.24mmol)和二氯甲烷(2.0mL)(室温下20h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→10%)纯化,得到所需化合物(94mg,87%,分两步)。^{1}H NMR((CD3)2SO,500MHz):1.03-1.07(1H,m),1.11-1.25(4H,m),1.53-1.56(1H,m),1.65-1.67(2H,m),1.71-1.73(2H,m),2.92-2.96(2H m),3.05(2H,dd,J=3.4,9.7Hz),3.12-3.16(6H,m),3.33-3.37(3H,m),3.48-3.51(6H,m),5.72(1H,d,J=8.0Hz),6.50(2H,d,J=8.9Hz),6.92(2H,d,J=8.9Hz);^{13}C NMR((CD3)2SO,125MHz):25.58,25.83,33.71,41.66,49.27,49.53,50.70,50.89,53.32,113.49,119.44,139.98,143.39,156.39。HRMS(ESI+ve):实测值447.2416[M+H$^+$];$C_{23}H_{35}N_4O_3S$需要447.2424。

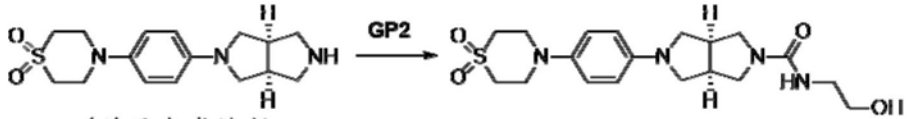
[0985] 实例10:顺式-N-叔丁基-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[0986] 

(关于合成途径,参见实例7)　　实例10

[0987] 使用通用程序GP4,由粗制的4-(4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(0.352mmol)与三乙胺(0.33mL,2.35mmol)、异氰酸叔丁酯(27μL,0.24mmol)和二氯甲烷(2.0mL)(室温下20h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→10%)纯化,得到所需化合物(84mg,85%,分两步)。^{1}H NMR((CD3)2SO,500MHz):1.25(9H,s),2.91-2.97(2H,m),3.07(2H,dd,J=3.4,9.5Hz),3.13-3.18(6H,m),3.36(2H,dd,J=7.3,9.5Hz),3.48-3.53(6H,m),5.24(1H,s),6.52(2H,d,J=9.0Hz),6.93(2H,d,J=9.0Hz);^{13}C NMR((CD3)2SO,125MHz):29.70,41.70,49.54,50.29,50.71,50.92,53.33,113.47,119.45,139.97,143.40,156.62。HRMS(ESI+ve):实测值421.2270[M+H$^+$];$C_{21}H_{33}N_4O_3S$需要421.2268。

[0988] 实例11:顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-N-(2-羟乙基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯2(1H)-羧酰胺

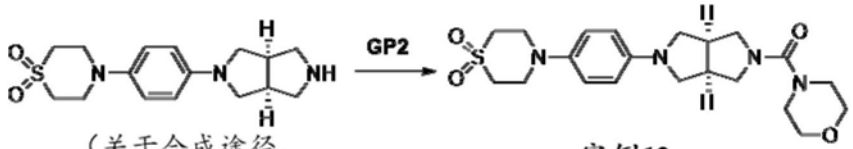
[0989] 

（关于合成途径，参见实例7）

实例11

[0990] 使用通用程序GP2，由4-(4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(～0.121mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.21mL,1.21mmol)、三光气(22mg,0.07mmol)和乙醇胺(181μL,3.03mmol)、DCM(3.0mL)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→15%)纯化，得到所需化合物(31mg,63%，分两步)。^{13}C NMR($CDCl_3$,125MHz):41.69,43.16,49.52,50.70,50.84,53.28,61.28,113.48,119.44,139.98,143.37,157.23。HRMS(ESI+ve):实测值409.1895[M+H$^+$];$C_{19}H_{29}N_4O_4S$需要409.1904。

[0991] 实例12:顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(吗啉代)甲酮

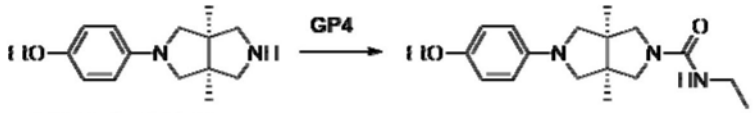
[0992] 

（关于合成途径，参见实例7）

实例12

[0993] 使用通用程序GP2，由粗制的4-(4-(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1,1-二氧化物(0.242mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.21mL,1.21mmol)、三光气(22mg,0.07mmol)、乙醇胺(181μL,3.03mmol)和DCM(3.0mL)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→15%)纯化，得到所需化合物(37mg,70%，分两步)。^{13}C NMR($(CD_3)_2SO$,125MHz):41.74,46.86,47.29,49.50,50.68,52.90,66.36,113.63,119.39,140.02,143.41,162.17。HRMS(ESI+ve):实测值435.2072[M+H$^+$];$C_{21}H_{31}N_4O_4S$需要435.2075。

[0994] 实例13:顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-乙基-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

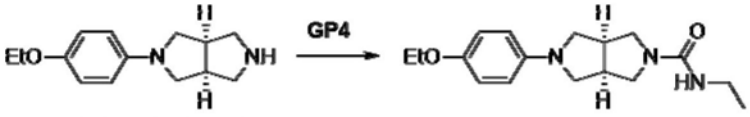
[0995] 

（关于合成途径，参见实例3）

实例13

[0996] 使用通用程序GP4，由2-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯(360mg,1.38mmol)与三乙胺(1.93mL,13.8mmol)、异氰酸乙酯(110μL,1.38mmol)和二氯甲烷(7.0mL)(室温下20h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc0→10%)纯化，得到所需化合物(458mg，定量)。^{1}H NMR($(CD_3)_2SO$,500MHz):0.99(3H,t,J＝7.2Hz),1.06(6H,s),1.26(3H,t,J＝7.2Hz),3.01(2H,td,J＝5.7,7.2Hz),3.11(2H,d,J＝9.4Hz),3.18(2H,d,J＝10.6Hz),3.25(2H,d,J＝9.4Hz),3.35(2H,d,J＝10.6Hz),3.89(2H,q,J＝7.2Hz),6.00(1H,t,J＝5.7Hz),6.40(2H,d,J＝9.0Hz),6.77(2H,d,J＝9.0Hz);^{13}C NMR($(CD_3)_2SO$,125MHz):14.9,15.7,18.7,34.6,48.9,56.1,58.6,63.4,112.0,115.6,142.4,149.5,156.5。HRMS(ESI+ve):实测值354.2141[M+Na$^+$];$C_{19}H_{29}N_3NaO_2$需要354.2152。

[0997] 实例14:顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

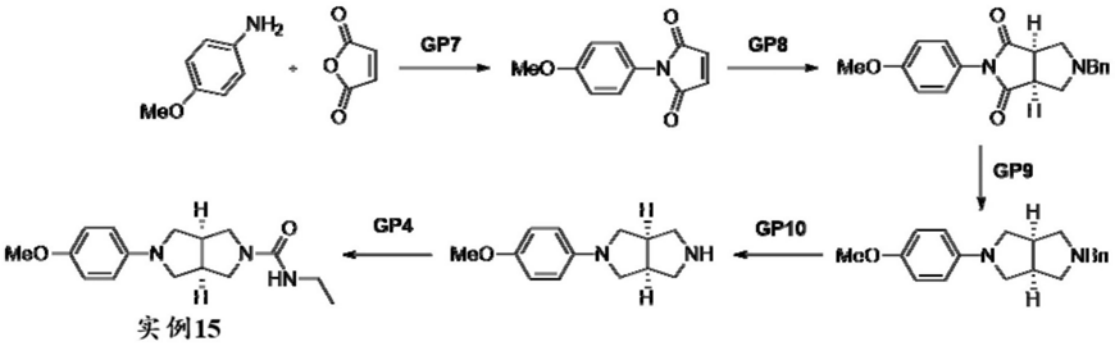
[0998] 

（关于合成途径，参见实例1）

实例14

[0999] 使用通用程序GP4，由粗制的2-(4-乙氧基苯基)-八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(～3.00mmol)与三乙胺(4.2mL,30.1mmol)、异氰酸乙酯(240μL,3.01mmol)和二氯甲烷(7.0mL)(室温下16h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→10％)纯化，得到呈灰白色固体的所需化合物(715mg,78％)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):0.99(3H,t,J＝7.3Hz),1.27(3H,t,J＝7.2Hz),2.91-3.05(6H,m),3.15(2H,dd,J＝3.8,10.5Hz),3.32-3.35(2H,m),3.49(2H,dd,J＝7.5,10.5Hz),3.90(2H,q,J＝7.2Hz),6.08(1H,t,J＝5.6Hz),6.49(2H,d,J＝9.0Hz),6.78(2H,d,J＝9.0Hz);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):14.8,15.8,34.6,41.2,50.4,53.2,63.3,113.1,115.4,142.6,149.9,156.5。HRMS(ESI+ve):实测值326.1831[M+Na$^+$];$C_{17}H_{25}N_3NaO_2$需要326.1839。

[1000] 实例15:顺式-N-乙基-5-(4-甲氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1001] 

实例15

[1002] 使用通用程序GP7，由4-甲氧基苯胺(9.0g,73.1mmol)、马来酸酐(14.3g,146.2mmol)和DMSO(27mL)(120℃下19h)制备1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮。获得黄色固体，其无需进一步纯化即可使用(15.8g,定量)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):3.78(3H,s),7.02(2H,d,J＝9.1Hz),7.15(2H,s),7.23(2H,d,J＝9.1Hz);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):55.4,114.1,124.1,128.3,134.6,158.6,170.2。

[1003] 使用通用程序GP8，由N-(甲氧基甲基)-N-(三甲基甲硅烷基甲基)苄胺(13.0mL,39.4mmol)、1-(4-甲氧基苯基)-1H-吡咯-2,5-二酮(8.0g,39.4mmol)和TFA(0.30mL,3.94mmol)在DCM(80mL)中(室温下17h)制备5-苄基-2-(4-甲氧基苯基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮。通过色谱法(乙酸乙酯/环己烷0→100％)纯化粗产物，得到浅黄色固体(10.5g,79％)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):2.39-2.42(2H,m),3.14(2H,d,J＝9.4Hz),3.39(2H,d,J＝7.2Hz),3.60(2H,s),3.79(3H,s),7.05(2H,d,J＝8.9Hz),7.14(2H,s,J＝8.9Hz),7.23-7.26(3H,m),7.33(2H,t,J＝7.7Hz);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):44.2,55.4,56.0,57.4,114.2,125.1,127.0,128.0,128.1,128.3,138.3,158.9,178.9。HRMS(ESI+ve):实测值359.1353[M+Na$^+$];$C_{20}H_{20}N_2NaO_6$需要359.1366。

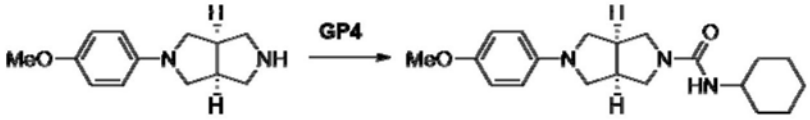
[1004] 使用通用程序GP9，由氢化锂铝(1M的Et$_2$O溶液,94mL,94mmol)、5-苄基-2-(4-甲氧基苯基)四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(10.5g,31.2mmol)在四氢呋喃和二氯甲烷的2:1混合物(300mL)中(室温下21h)制备2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-

c]吡咯。通过快速色谱法(乙酸乙酯/环己烷)纯化粗产物,得到浅褐色固体(10.6g,定量)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):2.34(2H,dd,J=3.5,9.2Hz),2.63(2H,dd,J=6.8,9.2Hz),2.78-2.89(2H,m),2.94(2H,dd,J=3.5,9.2Hz),3.24(2H,dd,J=7.8,9.2Hz),3.53(2H,s),3.66(3H,s),6.61(2H,d,J=9.2Hz),6.79(2H,d,J=9.2Hz),7.20-7.24(1H,m),7.26-7.31(4H,m);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):41.2,55.1,55.2,58.8,60.0,114.4,114.9,126.7,128.1,128.3,139.2,143.5,151.3。HRMS(ESI+ve):实测值309.1955[M+H$^+$];$C_{20}H_{24}N_2O$需要309.1961。

[1005] 使用通用程序GP10,由钯黑(100mg)、-2-苄基-5-(4-甲氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(1.0g,3.24mmol)和1,4-环己二烯(3.1mL,32.4mmol×2)在2,2,2-三氟乙醇(TFE,25mL)中(85℃下1h)制备2-(4-甲氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。获得灰白色固体,将其进一步纯化使用(860mg,定量)。

[1006] 使用通用程序GP4,由粗制的2-(4-甲氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(~1.08mmol)、三乙胺(1.5mL,10.8mmol)、异氰酸乙酯(86μL,1.08mmol)和二氯甲烷(4.0mL)(室温下16h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→10%)纯化,得到呈灰白色固体的所需化合物(197mg,63%)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):0.99(3H,t,J=6.9Hz),2.93-2.97(2H,m),2.99-3.05(4H,m),3.15(2H,dd,J=3.9,10.7Hz),3.34(2H,dd,J=7.1,9.5Hz),3.49(2H,dd,J=7.3,10.7Hz),3.65(3H,s),6.09(1H,t),6.51(2H,d,J=9.0Hz),6.79(2H,d,J=9.0Hz);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):15.8,34.6,41.2,50.4,53.2,55.3,113.1,114.6,142.7,150.7,156.5。HRMS(ESI+ve):实测值290.1861[M+H$^+$];$C_{16}H_{24}N_3O_2$需要290.1863。

[1007] 实例16:顺式-N-环己基-5-(4-甲氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

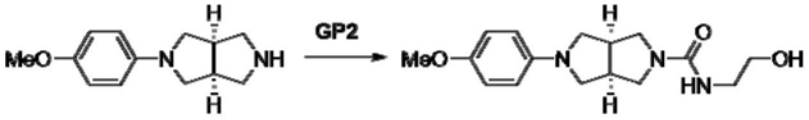
[1008] 

(关于合成途径,参见实例15) 实例16

[1009] 使用通用程序GP4,由粗制的2-(4-甲氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(~1.08mmol)、三乙胺(1.5mL,10.8mmol)、异氰酸环己酯(140μL,1.08mmol)和DCM(4.0mL)(室温下16h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→15%)纯化,得到呈灰白色固体的所需化合物(260mg,70%)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):1.01-1.26(4H,m),1.53-1.57(2H,m),1.64-1.74(4H,m),2.92-2.98(2H,m),3.04(2H,dd,J=3.4,9.5Hz),3.15(2H,dd,J=3.6,10.6Hz),3.22-3.40(3H,m),3.49(2H,dd,J=7.7,11.0Hz),3.65(3H,s),5.73(1H,d,J=8.2Hz),6.51(2H,d,J=9.2Hz),6.79(2H,d,J=9.2Hz);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):25.1,25.4,33.3,41.2,48.8,50.5,53.2,55.3,113.1,114.6,142.7,150.7,155.9。HRMS(ESI+ve):实测值344.2335[M+H$^+$];$C_{20}H_{30}N_3O_2$需要344.2333。

[1010] 实例17:顺式-N-(2-羟乙基)-5-(4-甲氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1011]

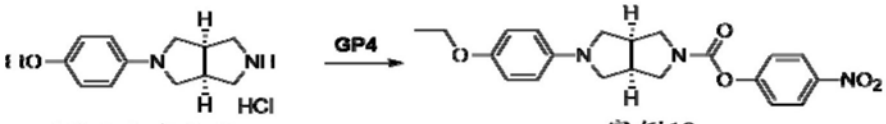


（关于合成途径，参见实例15）　　实例17

[1012] 使用通用程序GP2，由粗制的2-(4-甲氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(～1.08mmol)、二异丙基乙胺(1.9mL,10.8mmol)、三光气(193mg,0.65mmol)、乙醇胺(1.6mL,27.0mmol)、DCM(4.0mL)(室温下1h)制备标题化合物。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→10%)纯化，得到呈灰白色固体的所需化合物(202mg,61%)。^{1}H NMR((CD$_3$)$_2$SO,500MHz):2.94-2.97(2H,m),3.03-3.10(4H,m),3.15(2H,dd,J＝3.7,10.9Hz),3.32-3.38(4H,m),3.50(2H,dd,J＝7.3,10.1Hz),3.65(3H,s),4.63(1H,t,J＝5.6Hz),6.10(1H,t,J＝5.4Hz),6.51(2H,d,J＝9.1Hz),6.79(2H,d,J＝9.1Hz);^{13}C NMR((CD$_3$)$_2$SO,125MHz):41.3,42.7,50.5,53.1,55.3,60.8,113.1,114.6,142.7,150.7,156.8。HRMS(ESI+ve):实测值306.1807[M+H$^+$];$C_{16}H_{24}N_3O_3$需要306.1812。

[1013] 实例18:5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸4-硝基苯酯

[1014]

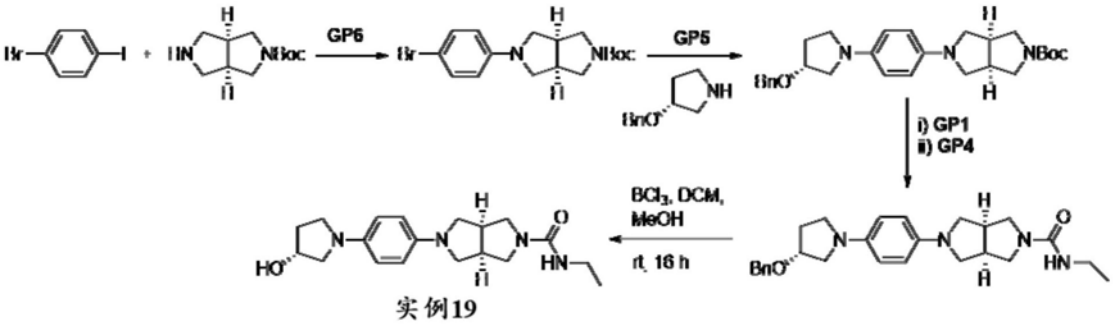


（关于合成途径，参见实例1）　　实例18

[1015] 根据通用程序GP4，由氯甲酸4-硝基苯酯(500mg,2.5mmol)、2-(4-乙氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯盐酸盐(600mg,2.2mmol)、三甲胺(980uL,7mmol)在THF(20mL)中(室温下48h)合成标题化合物。通过色谱法(EtOAc/环己烷0→45%)纯化粗产物，得到所需化合物(400mg,46%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d$_6$)δ8.30-8.23(m,2H),7.48-7.41(m,2H),6.84-6.77(m,2H),6.53(d,J＝8.9Hz,2H),3.95-3.83(m,3H),3.70(dd,J＝11.4,7.5Hz,1H),3.49(dd,J＝11.1,4.6Hz,1H),3.39-3.30(m,3H),3.20(td,J＝9.6,4.0Hz,2H),3.08(dtd,J＝13.7,7.2,6.7,3.7Hz,2H),1.27(t,J＝6.9Hz,3H)。MS(ESI)m/z 398[M+H]+。

[1016] 实例19:顺式-N-乙基-5-(4-((R)-3-羟基吡咯烷-1-基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1017]



实例19

[1018] 根据通用程序GP6，由4-溴-1-碘苯(1.39g,4.90mmol)、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(800mg,3.77mmol)、CuI(72.1mg,10%)、L-脯氨酸(86.8mg,20%)、K_2CO_3(67.7mg,4.90mmol)和DMSO(19mL)(90℃下16h)合成5-(4-溴苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯。色谱分离(EtOAc/环己烷0→25%)，得到白色固体(753mg,54%)。^{1}H

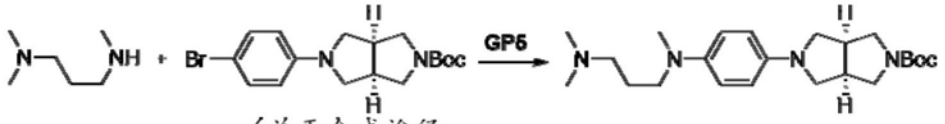
NMR(500MHz,丙酮-d_6)δ7.31-7.25(m,2H),6.55-6.50(m,2H),3.67-3.55(m,2H),3.55-3.44(m,2H),3.26(dd,J=11.4,3.9Hz,2H),3.23-3.14(m,2H),3.11-3.01(m,2H),1.42(s,9H)。MS(ESI)m/z 367/369$(M+H)^+$

[1019] 根据通用程序GP5,由Pd(OAc)$_2$(20.0mg,5%)、XPhos(65.2mg,10%)、NaO^{t}Bu(157mg,1.64mmol)、5-(4-溴苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(500mg,1.37mmol)、(R)-3-(苄氧基)吡咯烷(290mg,1.64mmol)和^{t}BuOH/甲苯(1:5,13.6mL)(100℃下16h)合成5-(4-((R)-3-(苄氧基)吡咯烷-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯。色谱分离(EtOAc/环己烷0→60%),得到白色固体(397mg,63%)。^{1}H NMR(500MHz,丙酮-d_6)δ7.44-7.19(m,5H),6.55(br,4H),4.59(d,J=15.0Hz,1H),4.57(d,J=15.0Hz,1H),4.32(m,1H),3.68-2.92(m,14H),2.24-2.09(m,2H),1.42(s,9H)。

[1020] 根据通用程序GP1和GP4,由以下物质合成5-(4-((R)-3-(苄氧基)吡咯烷-1-基)苯基)-N-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺:i)5-(4-((R)-3-(苄氧基)吡咯烷-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(392mg,0.847mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(4.2mL)和DCM(4.2mL)(室温下1h);ii)Et_3N(590μL,4.23mmol)、EtNCO(87.1μL,1.10mmol)和DCM(6.3mL)(室温下16h)。色谱分离(THF/DCM0→60%),得到米色固体(210mg,57%)。^{1}H NMR(500MHz,丙酮-d_6)δ7.44-7.18(m,5H),6.54(br,4H),5.43(br,1H),4.59(d,J=15.0Hz,1H),4.57(d,J=15.0Hz,1H),4.32(m,1H),3.67-2.96(m,16H),2.23-2.10(m,2H),1.04(t,J=7.2Hz,3H)。MS(ESI)m/z435$(M+H)^+$

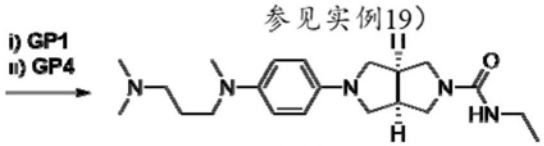
[1021] 将5-(4-((R)-3-(苄氧基)吡咯烷-1-基)苯基)-N-乙基六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺(210mg,0.484mmol)、BCl_3(1.0M的DCM溶液;2.42mL,2.42mmol)和DCM(2.9mL)的混合物在室温下搅拌16h。添加MeOH(2.9mL),并将混合物在室温下搅拌2h,然后小心地添加Et_3N(2.9mL)。再搅拌0.5h后,用DCM(10mL)稀释混合物。将该溶液用0.5M NaOH(20mL)洗涤,用$MgSO_4$干燥,过滤并减压去除溶剂。将粗产物通过色谱法(THF/DCM 0→100%)纯化,得到呈米色固体的标题化合物(139mg,84%)。^{1}H NMR(500MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ7.59-7.52(m,2H),7.11-7.06(m,2H),4.71(m,1H),3.93(dd,J=12.3,4.6Hz,1H),3.86-3.80(m,2H),3.79-3.70(m,4H),3.57-3.49(m,3H),3.45(dd,J=10.7,4.5Hz,2H),3.30-3.26(m,4H),2.40(m,1H),2.26-2.19(m,1H),1.17(t,J=7.2Hz,3H)。^{13}C NMR(126MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ158.46,145.60,139.00,122.70,117.28,70.59,66.06,58.21,56.10,51.76,42.72,37.29,35.13,15.44。$C_{19}H_{29}N_4O_2$($[M+H]^+$)的HRMS(ESI):计算值345.2290;实测值345.2272。

[1022] 实例20:顺式-5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)-苯基)-N-乙基六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺



(关于合成途径,参见实例19)

[1023]

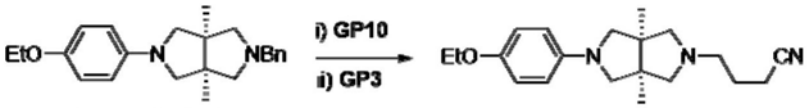


实例20

[1024] 根据通用程序GP5，由$Pd(OAc)_2$(10.0mg，5％)、XPhos(32.6mg，10％)、NaO^tBu(78.7mg，0.820mmol)、5-(4-溴苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(250mg，0.683mmol)、N,N,N-三甲基丙烷-1,3-二胺(120μL，0.820mmol)和^{t}BuOH/甲苯(1:5，6.8mL)(100℃下16h)合成5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯。色谱分离(20％Et_3N的THF溶液/DCM0→60％)，得到褐色油状物(197mg，72％)。^{1}H NMR(500MHz，丙酮-d_6)δ6.78-6.69(m,2H)，6.59-6.52(m,2H)，3.69-3.54(m,2H)，3.44-3.34(m,2H)，3.31-3.20(m,4H)，3.18-3.09(m,2H)，3.01(s,2H)，2.79(s,3H)，2.25(t，J＝6.9Hz,2H)，2.15(s,6H)，1.70-1.61(m,2H)，1.43(s,9H).MS(ESI)m/z 403$(M+H)^+$。

[1025] 根据通用程序GP1和GP4，由以下物质合成标题化合物：i)5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(85mg，0.211mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(1.5mL)和DCM(1.5mL)(室温下1h)；ii)Et_3N(441μL，3.16mmol)、EtNCO(21.7μL，0.274mmol)和DCM(3.0mL)(室温下16h)。色谱分离(20％Et_3N的THF溶液/DCM 0→80％)，得到褐色固体(49mg，63％)。^{1}H NMR(500MHz，DCl/甲醇-d_4，以DCM作为内标)δ7.67-7.55(m,2H)，6.89-6.77(m,2H)，3.82-3.62(m,6H)，3.40(dd，J＝10.9,3.8Hz,2H)，3.36-3.30(m,2H)，3.29-3.18(m,9H)，2.87(s,6H)，2.12-1.99(m,2H)，1.16(t，J＝7.2Hz,3H)。^{13}C NMR(126MHz，DCl/甲醇-d_4，以DCM作为内标)δ158.77,149.11,130.79,123.21,114.97,56.87,55.37,53.83,51.79,46.68,43.59,42.98,37.10,21.97,15.72。$C_{21}H_{36}N_5O$($[M+H]^+$)的HRMS(ESI)：计算值374.2920；实测值374.2916。

[1026] 实例21：顺式-4-(5-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丁腈

[1027] 

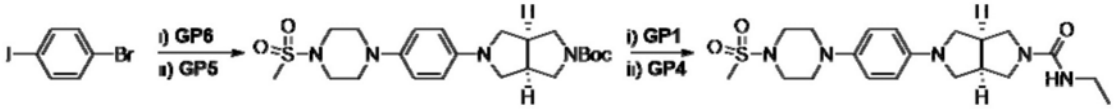
（关于合成途径，参见实例3） 实例21

[1028] 根据通用程序GP10，由2-苄基-5-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯(1.0g，2.85mmol)、10％Pd/C(606mg，20％)、环己二烯(2.70mL，28.5mmol)和2,2,2-三氟乙醇(14.3mL)(70℃下3h)合成2-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯。通过色谱法(2N NH_3的MeOH溶液/DCM 0→35％)纯化粗产物，得到粉色固体(536mg，72％)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ6.81-6.77(m,2H)，6.64-6.56(m,2H)，3.95(d，J＝7.1Hz,1H)，3.93(d，J＝7.0Hz,1H)，3.41(d，J＝9.4Hz,2H)，3.04(d，J＝11.6Hz,2H)，2.91(d，J＝9.4Hz,2H)，2.78(d，J＝11.6Hz,2H)，1.33(t，J＝7.0Hz,3H)，1.11(s,6H)。MS(ESI)m/z 261$(M+H)^+$。

[1029] 根据通用程序GP3，由4-溴丁腈(243μL，2.45mmol)、2-(4-乙氧基苯基)-3a,6a-二甲基六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯(530mg，2.04mmol)和Et_3N(341μL，2.45mmol)在DMF(10.2mL)中(室温下16h)合成标题化合物。色谱纯化(THF/环己烷0→50％)，得到浅褐色油状物(330mg，50％)。^{1}H NMR(500MHz，丙酮-d_6)δ6.81-6.75(m,2H)，6.63-6.56(m,2H)，3.95(d，J＝7.0Hz,1H)，3.92(d，J＝7.0Hz,1H)，3.30(d，J＝9.1Hz,2H)，2.97(d，J＝9.1Hz,2H)，2.70(d，J＝8.8Hz,2H)，2.53-2.44(m,4H)，2.40(d，J＝9.0Hz,2H)，1.82-1.73(m,2H)，1.30(t，J＝7.0Hz,3H)，1.12(s,6H)。^{13}C NMR(126MHz，丙酮-d_6)δ152.07,144.90,120.71,116.14,

115.62,68.74,64.32,64.25,54.17,50.11,25.19,21.70,15.32,14.91。$C_{20}H_{30}N_3O$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI):计算值328.2383;实测值328.2390。

[1030] 实例22:顺式-N-乙基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1031] 

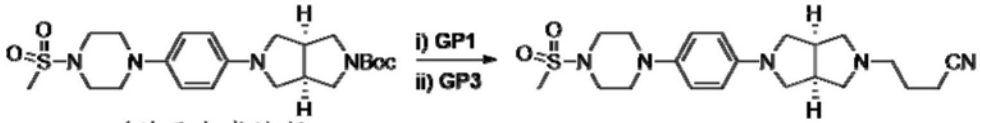
实例22

[1032] 根据通用程序GP6,由4-溴-1-碘苯(2.0g,7.07mmol)、1-(甲基磺酰基)哌嗪(1.16g,7.07mmol)、CuI(135mg,10%)、L-脯氨酸(81.3mg,10%)、K_2CO_3(1.17g,8.48mmol)和DMSO(23.6mL)(90℃下16h)合成1-(4-溴苯基)-4-(甲基磺酰基)哌嗪。色谱分离(THF/环己烷0→10%),得到白色固体(619mg,27%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.45-7.35(m,2H),6.93-6.82(m,2H),3.47-3.38(m,4H),3.32-3.25(m,4H),2.85(s,3H)。MS(ESI)m/z 319/321(M+H)$^+$。

[1033] 根据通用程序GP5,由Pd(OAc)$_2$(56.7mg,5%)、XPhos(184mg,10%)、NaO^{t}Bu(444mg,4.63mmol)、六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(981mg,4.63mmol)、1-(4-溴苯基)-4-(甲基甲磺酰基)哌嗪(1.23g,3.86mmol)和^{t}BuOH/甲苯(1:5,19.3mL)(100℃下16h)合成5-(4-(4-(甲基甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯。色谱分离(THF/DCM 0→100%,然后是20%Et_3N的THF溶液100%),得到黄色固体(839mg,48%)。MS(ESI)m/z 451(M+H)$^+$。

[1034] 根据通用程序GP1和GP4,由以下物质合成标题化合物:i)5-(4-(4-(甲基甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg,0.444mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(1.5mL)和DCM(1.5mL)(室温下1h);ii)Et_3N(371μL,2.66mmol)、EtNCO(45.7μL,0.577mmol)和DCM(3.0mL)(室温下16h)。色谱分离(丙酮/DCM 0→80%),得到白色固体(125mg,67%)。^{1}H NMR(500MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ7.67-7.61(m,2H),6.90-6.83(m,2H),3.83-3.71(m,10H),3.70-3.63(m,2H),3.42(dd,J=10.9,3.8Hz,2H),3.37-3.33(m,2H),3.29-3.19(m,4H),3.03(s,3H),1.16(t,J=7.2Hz,3H)。^{13}C NMR(126MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ158.59,148.26,133.08,122.80,115.27,56.06,54.24,51.76,44.44,42.84,37.15,35.98,15.53。$C_{20}H_{32}N_5O_3S$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI):计算值422.2220;实测值422.2203。

[1035] 实例23:顺式-4-(5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丁腈

[1036] 

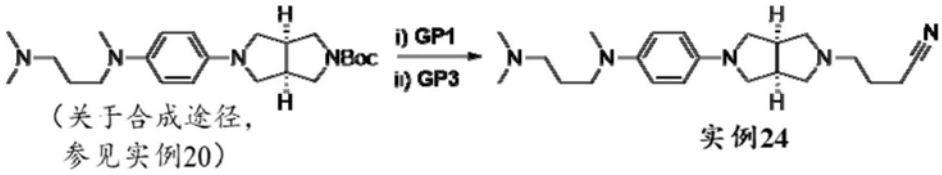
(关于合成途径,参见实例22)

实例23

[1037] 根据通用程序GP1和GP3,由以下物质合成标题化合物:i)5-(4-(4-(甲基甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg,0.444mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(1.5mL)和DCM(1.5mL)(室温下1h);ii)K_2CO_3(368mg,2.66mmol)、4-溴丁腈

(132μL,1.35mmol)和DMF(3.0mL)(90℃下16h)。色谱分离(20%Et_3N的THF溶液/DCM 0→80%),得到白色固体(55mg,30%)。^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ6.91-6.82(m,2H),6.64-6.55(m,2H),3.31-3.19(m,6H),3.08-3.00(m,4H),2.94(dd,J=9.1,3.2Hz,2H),2.91(s,3H),2.85-2.78(m,2H),2.65-2.57(m,2H),2.47(t,J=7.1Hz,2H),2.41(t,J=6.9Hz,2H),2.39-2.33(m,2H),1.70(p,J=7.1Hz,2H)。^{13}C NMR(126MHz,DMSO-d_6)δ143.67,142.35,120.65,118.33,114.58,59.95,54.92,53.14,49.90,45.54,41.05,33.75,23.90,14.19。$C_{21}H_{32}N_5O_2S$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI):计算值418.2271;实测值418.2254。

[1038] 实例24:顺式-4-(5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丁腈

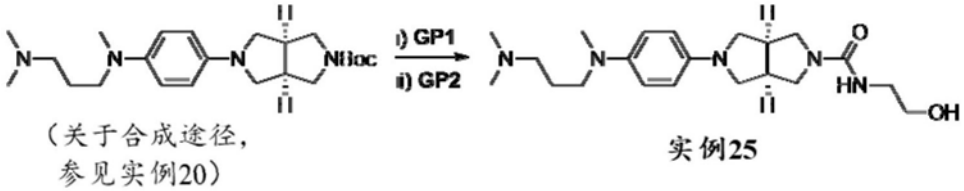
[1039] 

(关于合成途径,参见实例20)

实例24

[1040] 根据通用程序GP1和GP3,由以下物质合成标题化合物:i)5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg,0.498mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(1.5mL)和DCM(1.5mL)(室温下1h);ii)K_2CO_3(412mg,2.99mmol)、4-溴丁腈(742μL,7.46mmol)和DMF(2.5mL)(90℃下16h)。色谱分离(20%Et_3N的THF溶液/DCM 0→60%),得到无色油状物(95mg,52%)。两种主要旋转异构体的混合物的^1H NMR(500MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ7.62-7.56(m,2H),7.01-6.92(m,2H),4.06(m,1H),3.77-3.57(m,5H),3.56-3.31(m,6H),3.29-3.19(m,6H),3.07-2.98(m,1H),2.86(s,6H),2.66(q,J=7.2Hz,2H),2.20-2.11(m,2H),2.08-1.99(m,2H)。两种主要旋转异构体的混合物的^{13}C NMR(126MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ150.24,149.28,131.81,131.45,125.91,122.92,122.82,122.72,119.75,116.51,116.39,60.43,59.80,56.65,56.57,55.19,55.16,54.85,53.69,53.34,46.40,46.26,43.41,41.76,41.65,22.95,22.75,21.79,14.92,14.89。$C_{22}H_{36}N_5$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI):计算值370.2965;实测值370.2960。

[1041] 实例25:顺式-5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)苯基)-N-(2-羟乙基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1042] 

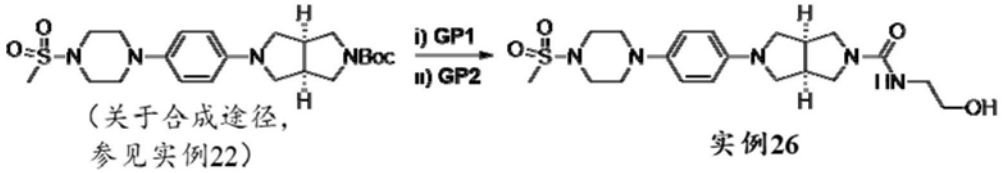
(关于合成途径,参见实例20)

实例25

[1043] 根据通用程序GP1和GP2,由以下物质合成标题化合物:i)5-(4-((3-(二甲基氨基)丙基)(甲基)氨基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg,0.498mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(1.5mL)和DCM(1.5mL)(室温下1h);ii)三光气(73.8mg,0.249mmol)、DIPEA(519μL,2.99mmol)和DCM(2.5mL)(室温下1h),然后添加乙醇胺(90.1μL,1.49mmol)(室温下16h)。色谱分离(20%Et_3N的EtOH溶液/DCM 0→60%),得到褐色固体(23mg,12%)。^1H NMR(500MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ7.61-7.54(m,2H),6.86-6.75(m,2H),3.80-3.57(m,8H),3.43-3.28(m,6H),3.27-3.15(m,7H),2.86(s,6H),2.08-1.97(m,2H)。^{13}C NMR(126MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ159.21,149.09,130.40,122.99,

114.60,62.22,56.71,55.23,53.55,51.54,46.54,44.26,43.46,42.88,21.85。$C_{21}H_{36}N_5O_2$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI):计算值390.2864;实测值390.2850。

[1044] 实例26:顺式-N-(2-羟乙基)-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢-吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

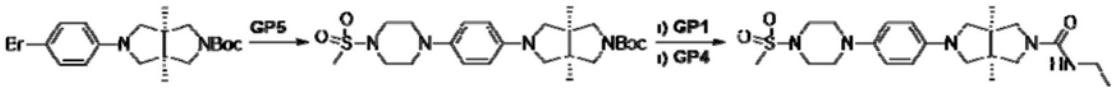
[1045] 

(关于合成途径,参见实例22)

实例26

[1046] 根据通用程序GP1和GP2,由以下物质合成标题化合物:i)5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg,0.444mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(1.5mL)和DCM(1.5mL)(室温下1h);ii)三光气(52.7mg,0.178mmol)、DIPEA(463μL,2.66mmol)和DCM(2.5mL)(室温下1h),然后添加乙醇胺(80.4μL,1.33mmol)(室温下16h)。色谱分离(丙-2-醇/DCM 0→45%),得到白色固体(42mg,22%)。^{1}H NMR(500MHz,DCl/甲醇-d_4,,以DCM作为内标)δ7.67-7.61(m,2H),6.94-6.85(m,2H),3.82-3.72(m,10H),3.70-3.63(m,4H),3.49-3.43(m,2H),3.41-3.34(m,4H),3.28-3.21(m,2H),3.03(s,3H)。^{13}C NMR(126MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ159.19,148.13,133.19,122.81,122.81,122.71,115.36,62.21,56.05,54.31,51.76,44.53,44.44,42.87,35.97。$C_{20}H_{32}N_5O_4S$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI):计算值438.2170;实测值438.2154。

[1047] 实例27:顺式-N-乙基-3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1048] 

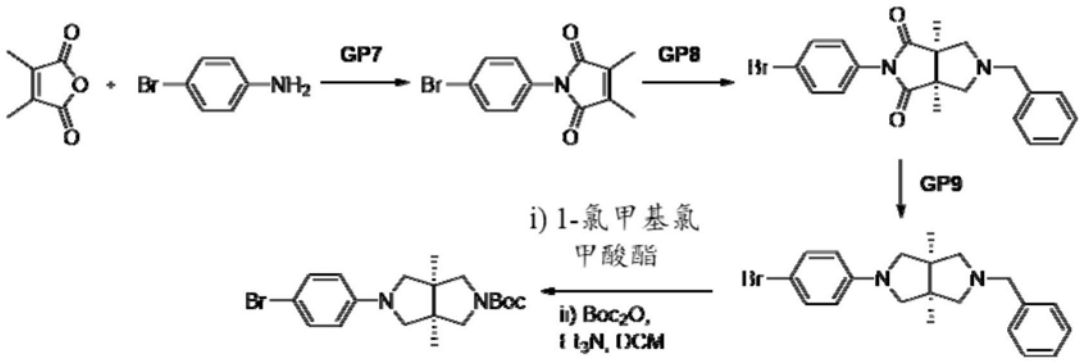
实例27

[1049] 根据通用程序GP5,由Pd(OAc)2(37.3mg,5%)、XPhos(121mg,10%)、NaO^{t}Bu(292mg,3.05mmol)、5-(4-溴苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1.0g,3.07mmol)、1-(甲基磺酰基)哌嗪(499mg,3.05mmol)和tBuOH/甲苯(1:5,12.7mL)(100℃下6h)合成3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯。色谱分离(THF/环己烷0→60),得到橙色固体(702mg,48%)。1H NMR(500MHz,丙酮-d6)δ6.95-6.90(m,2H),6.52-6.45(m,2H),3.46(d,J=11.1Hz,2H),3.38(d,J=9.5Hz,2H),3.36-3.26(m,6H),3.25-3.20(m,2H),3.12-3.06(m,4H),2.87(s,3H),1.43(s,9H),1.15(s,6H)。MS(ESI)m/z 479(M+H)+。

[1050] 根据通用程序GP1和GP4,由以下物质合成标题化合物:i)3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg,0.418mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(2.0mL)和DCM(2.0mL)(室温下1h);ii)Et$_3$N(350μL,2.51mmol)、EtNCO(40.0μL,0.502mmol)和DCM(2.8mL)(室温下16h)。色谱分离(THF/环己烷0→50%),得到白色固体(182mg,97%)。^{1}H NMR(500MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ7.64-7.57(m,2H),6.70-6.64(m,2H),3.83-3.73(m,8H),3.55(d,J=10.8Hz,2H),3.48(d,J=10.1Hz,2H),3.43(d,J=10.7Hz,2H),3.35-3.31(m,2H),3.25(q,J=7.2Hz,2H),3.03(s,3H),1.19(s,6H),1.15(t,J=7.2Hz,3H)。

[1051] $C_{22}H_{36}N_5O_3S$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI):计算值450.2533;实测值450.2503。

[1052] 5-(4-溴苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯的合成

[1053] 

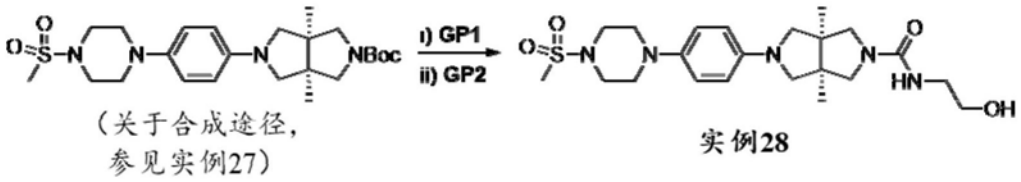
[1054] 根据通用程序GP7,由4-溴苯胺(1.37g,7.94mmol)、3,4-二甲基呋喃-2,5-二酮(1.0g,7.94mmol)和AcOH(8.0mL)(100℃下16h)合成1-(4-溴苯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮。通过色谱法(EtOAc/环己烷0→50%)纯化粗产物,得到白色固体(1.74g,79%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.61-7.56(m,2H),7.31-7.26(m,2H),2.07(s,6H)。MS(ESI)m/z 280/282(M+H)$^+$。

[1055] 根据通用程序GP8,由N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基)甲基)甲胺(39.0g,165mmol)、三氟乙酸(2.90mL,30%)和1-(4-溴苯基)-3,4-二甲基-1H-吡咯-2,5-二酮(35.4g,127mmol)在DCM(211mL)中(室温下20h)合成5-苄基-2-(4-溴苯基)-3a,6a-二甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮。使粗产物从EtOAc环己烷中重结晶,得到白色结晶固体(38.5g,73%)。^{1}H NMR(500MHz,丙酮-d_6)δ7.74-7.67(m,2H),7.35-7.21(m,7H),3.59(s,2H),3.42-3.34(m,2H),2.28-2.23(m,2H),1.33(s,6H)。MS(ESI)m/z 413/415(M+H)$^+$。

[1056] 根据通用程序GP9,由BH_3.THF(1.0M;194mL,194mmol)、5-苄基-2-(4-溴苯基)-3a,6a-二甲基四氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮(20.0g,48.4mmol)和1,4-二噁烷(194mL)(90℃下16h)合成2-苄基-5-(4-溴苯基)-3a,6a-二甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯。通过色谱法(THF/环己烷0→25%)纯化粗产物,得到无色浆液(13.8g,74%)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.34-7.19(m,7H),6.51-6.44(m,2H),3.60(s,2H),3.39(d,J=9.3Hz,2H),3.08(d,J=9.3Hz,2H),2.78(d,J=9.2Hz,2H),2.47-2.38(m,2H),1.13(s,6H)。MS(ESI)m/z 385/387(M+H)$^+$。

[1057] 将氯甲酸1-氯乙酯(4.62mL,42.8mmol)添加到2-苄基-5-(4-溴苯基)-3a,6a-二甲基八氢吡咯并[3,4-c]吡咯(13.7g,35.7mmol)在MeCN(119mL)中的溶液中,并将混合物在70℃下搅拌1h。冷却至室温后,减压去除溶剂。添加DCM(119mL),随后添加Et_3N(14.9mL,107mmol)和Boc_2O(9.82mL,42.8mmol),并将混合物在室温下搅拌16h。减压去除溶剂。添加环己烷(200mL)并将悬浮液搅拌10min。将混合物过滤,并用更多份环己烷洗涤固体。收集滤液并减压去除溶剂。将粗产物通过色谱法(EtOAc/环己烷0→20%)纯化,得到呈白色固体的5-(4-溴苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(14.1g,定量)。^{1}H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.32-7.28(m,2H),6.40-6.35(m,2H),3.62-3.12(m,8H),1.46(s,9H),1.14(s,6H)。MS(ESI)m/z 339/341(M-^{t}Bu+2H)$^+$。

[1058] 实例28:顺式-N-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

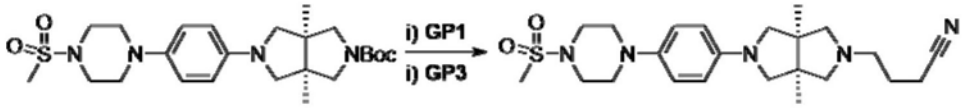
[1059] 

（关于合成途径，参见实例27）

实例28

[1060] 根据通用程序GP1和GP2，由以下物质合成标题化合物：i)3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg，0.418mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(2.0mL)和DCM(2.0mL)(室温下1h)；ii)三光气(49.7mg，0.167mmol)、DIPEA(437μL,2.51mmol)和DCM(2.8mL)(室温下15min)，然后添加乙醇胺(101μL,1.67mmol)(室温下16h)。色谱分离(20％Et_3N的THF溶液/DCM 0→100％)，得到淡黄色固体(103mg,53％)。^1H NMR(500MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ7.65-7.57(m,2H),6.72-6.64(m,2H),3.84-3.72(m,8H),3.65(t,J＝5.5Hz,2H),3.58(d,J＝10.8Hz,2H),3.51-3.43(m,4H),3.39-3.32(m,4H),3.04(s,3H),1.20(s,6H)。^{13}C NMR(500MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ159.40,149.80,130.76,122.97,113.35,62.31,58.93,57.57,56.54,50.72,44.53,44.46,36.14,18.71。$C_{22}H_{36}N_5O_4S$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI)：计算值466.2483;实测值466.2450。

[1061] 实例29：顺式-4-(3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)-哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丁腈

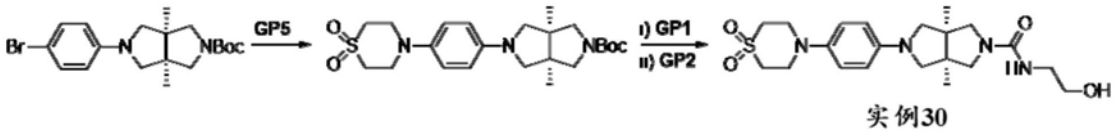
[1062] 

（关于合成途径，参见实例27）

实例29

[1063] 根据通用程序GP1和GP3，由以下物质合成标题化合物：i)3a,6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基甲磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg，0.418mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(2.0mL)和DCM(2.0mL)(室温下1h)；ii)K_2CO_3(346mg，2.51mmol)、4-溴丁腈(166μL,1.67mmol)和DMF(2.8mL)(室温下16h)。色谱分离(20％Et_3N的THF溶液/DCM 0→60％)，得到白色固体(100mg,54％)。旋转异构体混合物的^1H NMR(500MHz,DCl/Methanol-d_4,以DCM作为内标)δ7.68-7.61(m,2H),6.89-6.81(m,2H),3.94-3.71(m,12H),3.44-3.32(m,4H),3.14(dd,J＝10.6,1.8Hz,2H),3.03(s,3H),2.63(t,J＝7.3Hz,2H),2.23-2.11(m,2H),1.31(s,3H),1.30(s,3H)。旋转异构体混合物的^{13}C NMR(126MHz,DCl/甲醇-d_4,以DCM作为内标)δ150.12,149.97,132.25,132.08,122.91,122.82,119.78,115.61,115.18,65.89,65.50,60.97,60.42,56.36,56.20,55.96,54.78,51.31,50.91,44.33,36.03,22.80,19.54,19.51,14.91。$C_{23}H_{36}N_5O_2S$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI)：计算值446.2864;实测值446.2566。

[1064] 实例30：顺式-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-N-(2-羟乙基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

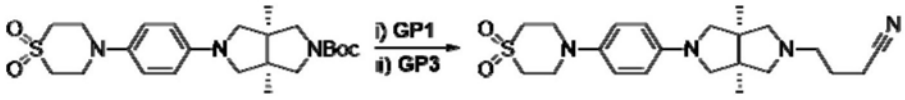
[1065] 

实例30

[1066] 根据通用程序GP5，由$Pd(OAc)_2$(37.3mg，5%)、XPhos(121mg，10%)、NaO^tBu(292mg，3.05mmol)、5-(4-溴苯基)-3a，6a-二甲基六氢吡咯并[3，4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(1.0g，3.07mmol)、硫代吗啉1，1-二氧化物(411mg，3.05mmol)和^{t}BuOH/甲苯(1:5，12.7mL)(100℃下6h)合成5-(4-(1，1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3a，6a-二甲基六氢-吡咯并[3，4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯。色谱分离(THF/环己烷0→60)，得到黄色泡沫状物(668mg，49%)。^{1}H NMR(500MHz，丙酮-d_6)δ7.01-6.94(m，2H)，6.51-6.44(m，2H)，3.61-3.55(m，4H)，3.46(d，J＝11.1Hz，2H)，3.38(d，J＝9.5Hz，2H)，3.34-3.19(m，4H)，3.12-3.07(m，4H)，1.42(s，9H)，1.15(s，6H)。MS(ESI)m/z 450$(M+H)^+$。

[1067] 根据通用程序GP1和GP2，由以下物质合成标题化合物：i)5-(4-(1，1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3a，6a-二甲基六氢-吡咯并[3，4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg，0.445mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(2.0mL)和DCM(2.0mL)(室温下1h)；ii)三光气(52.9mg，0.178mmol)、DIPEA(465μL，2.67mmol)和DMF(3.0mL)(室温下15min)，然后添加乙醇胺(107μL，1.78mmol)(室温下16h)。色谱分离(20%Et_3N的THF溶液/DCM 0→80%)，得到淡黄色泡沫状物(55mg，28%)。^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)^{1}H NMR(500MHz，甲醇-d_4)δ6.96(s，2H)，6.49(s，2H)，3.67-3.45(m，8H)，3.36(s，8H)，3.18-3.12(m，4H)，1.16(s，6H)。$C_{21}H_{33}N_4O_4S$($[M+H]^+$)的HRMS(ESI)：计算值437.2217；实测值437.2177。

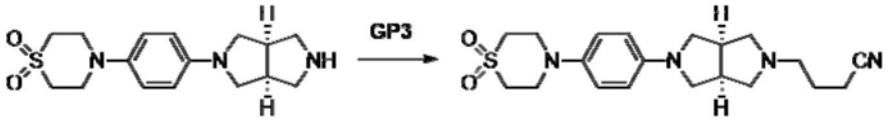
[1068] 实例31：顺式-4-(3a，6a-二甲基-5-(4-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)六氢吡咯并[3，4-c]吡咯-2(1H)-基)丁腈

[1069] 

实例31

[1070] 根据通用程序GP1和GP3，由以下物质合成标题化合物：i)5-(4-(1，1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3a，6a-二甲基六氢-吡咯并[3，4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg，0.445mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(2.0mL)和DCM(2.0mL)(室温下1h)；ii)K_2CO_3(369mg，2.67mmol)、4-溴丁腈(177μL，1.78mmol)和DMF(3.0mL)(室温下16h)。色谱分离(20%Et_3N的THF溶液/DCM 0→40%)，得到淡黄色固体(105mg，56%)。^{1}H NMR(500MHz，DCl/甲醇-d_4，以DCM作为内标)δ7.54-7.48(m，2H)，7.42-7.21(m，2H)，4.15-3.96(m，7H)，3.76(s，2H)，3.60(dt，J＝11.3，4.8Hz，4H)，3.54-3.35(m，5H)，2.70-2.64(m，2H)，2.25-2.16(m，2H)，1.42(s，6H)。$C_{22}H_{33}N_4O_2S$($[M+H]^+$)的HRMS(ESI)：计算值417.2319；实测值417.2302。

[1071] 实例32：顺式-4-(5-(4-(1，1-二氧硫代吗啉代)苯基)六氢吡咯并[3，4-c]吡咯-2(1H)-基)丁腈

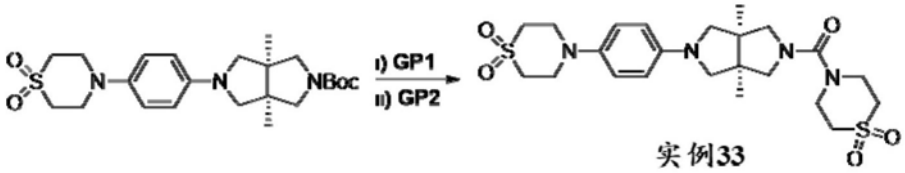
[1072] 

实例32

[1073] 根据通用程序GP3，由4-溴丁腈(52.0μL，0.523mmol)、4-(4-(六氢吡咯并[3，4-c]吡咯-2(1H)-基)苯基)硫代吗啉1，1-二氧化物(140mg，0.436mmol)、K_2CO_3(120mg，0.872mmol)和DMF(4.4mL)(60℃下3h)合成标题化合物。色谱纯化(THF/DCM0→100%)，得到白色固体(116mg，69%)。^{1}H NMR(500MHz，丙酮-d_6)δ6.97(dd，J＝8.7，1.9Hz，2H)，6.68-6.64

(m,2H),3.66-3.59(m,4H),3.42-3.35(m,2H),3.15-3.09(m,4H),3.04(dd,J＝9.2,3.4Hz,2H),2.94-2.88(m,2H),2.70-2.64(m,2H),2.52-2.47(m,6H),1.81(p,J＝6.9Hz,2H)。^{13}C NMR(126MHz,丙酮)δ145.31,141.56,138.29,120.01,115.64,60.95,55.92,54.03,51.67,50.33,42.51,25.29,14.97。$C_{20}H_{29}N_4O_2S$([M+H]$^+$)的HRMS(ESI):计算值389.2006;实测值389.1987。

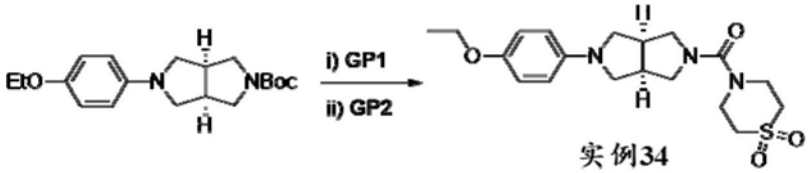
[1074] 实例33:顺式-(1,1-二氧硫代吗啉代)-5-(4-(1,1-二氧硫代吗啉代)苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮

[1075] 

实例33

[1076] 使用通用程序GP1和GP2,由以下物质合成标题化合物:i)5-(4-(1,1-d二氧硫代吗啉代)苯基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(130mg,0.289mmol)和4M HCl的二噁烷溶液(2.9mL)(室温下1h),然后添加ii)三光气(43mg,0.145mmol)、TEA(403μL,2.89mmol)和DCM(3.0mL)(室温下15min),然后添加硫代吗啉-1,1-二氧化物(195.3mg,1.45mmol)(室温下2天)。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→5%)纯化,然后通过制备型HPLC(MeOH/H_2O 40%→100%+0.1%HCOOH)纯化,得到白色固体(26.6mg,18%)。^{1}H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ6.94-6.89(m,2H),6.43-6.39(m,2H),3.60-3.45(m,10H),3.34-3.26(m,4H),3.16-3.08(m,10H),1.06(s,6H)。$C_{23}H_{35}N_4O_5S_2$(M+H$^+$)的HRMS计算值为511.2049;实测值511.2015。

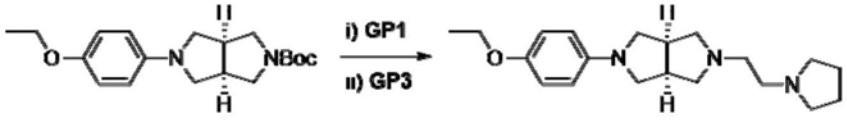
[1077] 实例34:顺式-(1,1-二氧硫代吗啉代)(5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮

[1078] 

实例34

[1079] 使用通用程序GP1和GP2,由以下物质制备标题化合物:i)5-(4-乙氧基苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(87.1mg,0.26mmol)和HCl(4.0M的二噁烷溶液,1.31mL)(室温下1h);然后添加ii)N,N-二异丙基乙胺(182μL,1.05mmol)、三光气(38.9mg,0.13mmol)、硫代吗啉-1,1-二氧化物(141.7mg,1.05mmol)和二氯甲烷(2.0mL)(室温下16h)。通过色谱法(MeOH/EtOAc 0→10%)纯化,然后通过制备型HPLC(MeOH/H_2O 10%→100%+0.1%HCOOH)纯化,得到白色固体(27.6mg,27%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.83-6.75(m,2H),6.54-6.47(m,2H),3.90(q,J＝6.9Hz,2H),3.70-3.52(m,6H),3.38-3.23(m,4H),3.18-3.03(m,6H),3.00-2.80(m,2H),1.27(t,J＝7.0Hz,3H);$C_{19}H_{28}N_3O_4S$(M+H$^+$)的HRMS计算值394.1801;实测值394.1759。

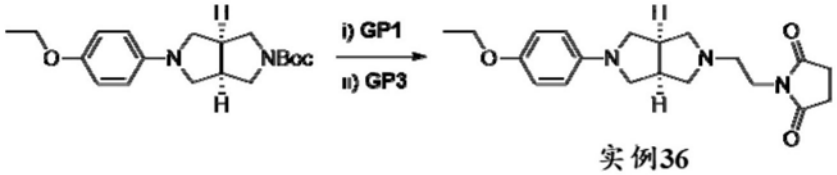
[1080] 实例35:顺式-2-(4-乙氧基苯基)-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯

[1081] 

实例35

[1082] 使用通用程序GP1和GP3，由以下物质合成标题化合物：i)5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(200mg，0.60mmol)和4M HCl的二噁烷溶液(1.0mL，4.0mmol)(室温下1h)；ii)三乙胺(0.25mL，1.8mmol)、1-(2-氯乙基)吡咯烷盐酸盐(123mg，0.72mmol)和乙腈(3mL)(75℃下24h)。将粗产物通过色谱法(碱性氧化铝；50％-100％乙酸乙酯/环己烷，然后是0-15％MeOH/乙酸乙酯)纯化，得到灰白色固体(52mg，26％收率)。^{1}H NMR($CDCl_3$，500MHz)δ6.82(d，2H，J＝9.0Hz)，6.63(d，2H，J＝9.0Hz)，3.97(q，2H，J＝7.0Hz)，3.22-3.19(m，2H)，3.14(dd，2H，J＝9.3，2.4Hz)，2.98-2.88(m，4H)，2.62(s，4H)，2.54(br s，4H)，2.32(dd，2H，J＝8.4，4.2Hz)，1.78-1.76(m，4H)，1.37(t，3H，J＝7.0Hz)；^{13}C NMR($CDCl_3$，125MHz)δ151.2，143.8，115.6，115.1，64.1，61.3，55.3，55.0，54.8，54.5，41.7，23.4，15.0；$C_{20}H_{32}N_3O$的LCMS m/z(M+H)$^+$实测值330.2538，计算值330.2540。

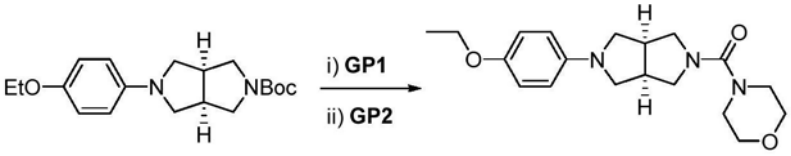
[1083] 实例36：顺式-1-(2-(5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙基)-吡咯烷-2,5-二酮

[1084] 

实例36

[1085] 使用通用程序GP1和GP3，由以下物质合成标题化合物：i)5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(300mg，0.90mmol)、4M HCl的二噁烷溶液(1.12mL，4.5mmol)(室温下1h)；ii)三乙胺(0.5mL，3.6mmol)、2-溴乙基琥珀酰亚胺(222mg，1.08mmol)和乙腈(4.5mL)(70℃下72h)。将粗产物通过色谱法(碱性氧化铝；20％-100％乙酸乙酯/环己烷，然后是二氧化硅，75％-100％(9.5:0.5乙酸乙酯:三乙胺)/环己烷，然后是0-10％甲醇/(9.5:0.5乙酸乙酯:三乙胺)纯化，得到灰白色固体固体(180mg，56％收率)。^{1}H NMR($CDCl_3$，500MHz)δ6.81(d，2H，J＝9.0Hz，ArH)，6.61(d，2H，J＝9.0Hz)，3.96(q，2H，J＝7.0Hz)，3.63(t，2H，J＝6.4Hz)，3.33-3.26(m，2H)，2.99(dd，2H，J＝9.1，2.4Hz)，2.86(br s，2H)，2.71(br s，2H)，2.66-2.62(m，2H)，2.58(s，4H)，2.51(dd，2H，J＝8.9，3.2Hz)，1.37(t，3H，J＝7.0Hz)；$C_{20}H_{28}N_3O_3$的LCMS m/z(M+H)$^+$实测值358.2117，计算值358.2125。

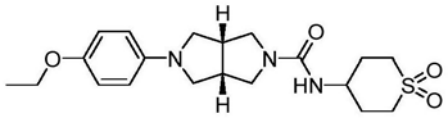
[1086] 实例37：顺式-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(吗啉代)甲酮

[1087] 

[1088] 使用通用程序GP1和GP2，由以下物质制备标题化合物：i)5-(4-乙氧基苯基)-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(259mg，0.78mmol)和HCl(4.0M的二噁烷溶液，7mL)(室温下4h)；然后添加ii)N,N-二异丙基乙胺(679μL，3.90mmol)、三光气(116mg，0.39mmol)、吗啉(336μL，3.90mmol)和二氯甲烷(6mL)(-20℃下1h，然后室温下16h)。重结晶

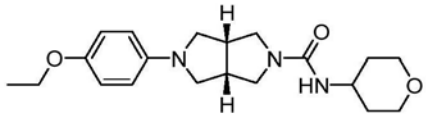
(乙腈)得到呈无色固体的顺式-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(吗啉代)甲酮(198mg,74%)。^{1}H NMR(300MHz,DMSO-d_6)δ6.78(d,J=9.0Hz,2H),6.50(d,J=9.0Hz,2H),3.90(q,J=7.0Hz,2H),3.69-3.49(m,6H),3.45-3.27(m,2H),3.22(dd,J=11.0,4.0Hz,2H),3.17-3.09(m,4H),3.04(dd,J=9.5,4.0Hz,2H),2.98-2.86(m,2H),1.27(t,J=7.0Hz,3H);MS(ES+)m/z=346(M+H$^+$,100)。

[1089] 实例38:顺式-N-(1,1-二氧四氢-2H-噻喃-4-基)-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1090] 

[1091] 将5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(120mg,0.36mmol)溶于4M HCl的二噁烷溶液(2.3mL,9.0.mmol)中,并且在室温下将反应混合物于氮气下搅拌1h,然后真空浓缩并在真空下干燥。然后用氮气吹扫烧瓶,并将残余物溶于无水二氯甲烷(5mL)中。先将二异丙基乙胺(0.38mL,2.16mmol),然后将三光气(53mg,0.18mmol)添加到溶液中,在室温下将溶液于氮气下搅拌1h,然后添加4-氨基四氢-2H-噻喃1,1-二氧化物(107mg,0.72mmol),继续搅拌48h。然后将反应混合物分离在二氯甲烷(20mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间。将水相用二氯甲烷(2×20mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,使用快速柱色谱法经碱性氧化铝纯化粗产物,用80%-100%乙酸乙酯/石油醚,然后用0-30%甲醇/乙酸乙酯洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(25mg,17%收率)。^{1}H NMR($CDCl_3$,300MHz)δ6.84(d,2H,J=9.0Hz),6.51(d,2H,J=9.0Hz),4.17(d,1H,J=7.5Hz),3.96(q,3H,J=6.9Hz),3.66-3.60(m,2H),3.49-3.43(m,2H),3.32(dd,2H,J=9.9,3.2Hz),3.19(dd,2H,J=9.4,3.0Hz),3.12-3.00(m,6H),2.36-2.26(m,2H),2.14-2.00(m,2H),1.37(t,3H,J=7.0Hz)ppm;$C_{20}H_{30}N_3O_4S$的LCMS m/z(M+H)$^+$实测值408.1,计算值408.1952。

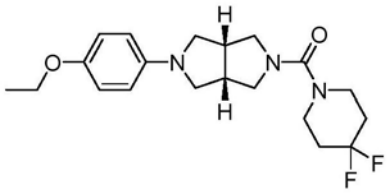
[1092] 实例39:顺式-5-(4-乙氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1093] 

[1094] 将5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(100mg,0.30mmol)溶于4M HCl的二噁烷溶液(1.9mL,7.5mmol)中,并且在室温下将反应混合物于氮气下搅拌1h,然后真空浓缩并在真空下干燥。然后用氮气吹扫烧瓶,并将残余物溶于无水二氯甲烷(4mL)中。先将二异丙基乙胺(0.31mL,1.82mmol),然后将三光气(45mg,0.15mmol)添加到溶液中,在室温下将溶液于氮气下搅拌1h,然后添加4-氨基四氢吡喃(0.078mL,0.75mmol),继续搅拌72h。然后将反应混合物分离在二氯甲烷(20mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间。将水相用二氯甲烷(2×20mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,用0-30%乙酸乙酯/石油醚洗涤粗产物,得到呈灰白色固体的标题化合物(91mg,84%收率)。^{1}H NMR($CDCl_3$,300MHz)δ6.84(d,2H,J=9.0Hz),6.53(d,2H,J=9.0Hz),4.00-3.91(m,5H),3.63(dd,2H,J=10.0,7.5Hz),3.50-

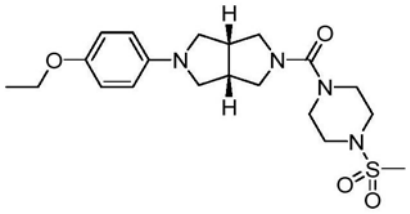
3.42(m,4H),3.33(dd,2H,J＝10.1,3.9Hz),3.19(dd,2H,J＝9.4,3.7Hz),3.08-3.01(m,2H),1.94-1.89(m,2H),1.55-1.43(m,3H),1.37(t,3H,J＝7.0Hz)ppm;$C_{20}H_{30}N_3O_3$的LCMS m/z(M+H)$^+$实测值360.1,计算值360.2282。

[1095] 实例40:(4,4-二氟哌啶-1-基)(顺式-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮

[1096] 

[1097] 将5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(100mg,0.30mmol)溶于4M HCl的二噁烷溶液(1.9mL,7.5.mmol)中,并且在室温下将反应混合物于氮气下搅拌1h,然后真空浓缩并在真空下干燥。然后用氮气吹扫烧瓶,并将残余物溶于无水二氯甲烷(4mL)中。先将二异丙基乙胺(0.31mL,1.81mmol),然后将三光气(45mg,0.15mmol)添加到溶液中,在室温下将溶液于氮气下搅拌1h,然后添加4,4-二氟哌啶盐酸盐(119mg,0.75mmol),继续搅拌72h。然后将反应混合物分离在二氯甲烷(20mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间。将水相用二氯甲烷(2×20mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,使用快速柱色谱法经碱性氧化铝纯化粗产物,用10%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到呈灰白色固体的标题化合物(102mg,89%收率)。^{1}H NMR($CDCl_3$,300MHz)δ6.84(d,2H,J＝9.0Hz),6.53(d,2H,J＝9.0Hz),3.97(q,2H,J＝7.0Hz),3.74(dd,2H,J＝10.9,7.6Hz),3.46-3.30(m,6H),3.17(dd,2H,J＝9.5,3.6Hz),3.01-2.95(m,2H),2.06-1.90(m,6H),1.37(t,3H,J＝7.0Hz)ppm;^{19}F NMR($CDCl_3$,282MHz)δ-97.2ppm;$C_{20}H_{28}N_3O_2F_2$的LCMS m/z(M+H)$^+$实测值380.1,计算值380.2144。

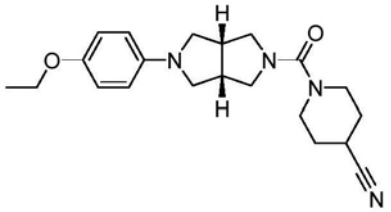
[1098] 实例41:(顺式-5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲酮

[1099] 

[1100] 将5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(100mg,0.30mmol)溶于4M HCl的二噁烷溶液(1.9mL,7.5.mmol)中,并且在室温下将反应混合物于氮气下搅拌1h,然后真空浓缩并在真空下干燥。然后用氮气吹扫烧瓶,并将残余物溶于无水二氯甲烷(4mL)中。先将二异丙基乙胺(0.31mL,1.81mmol),然后将三光气(45mg,0.15mmol)添加到溶液中,在室温下将溶液于氮气下搅拌1h,然后添加1-(甲基磺酰基)哌嗪(124mg,0.75mmol),继续搅拌72h。然后将反应混合物分离在二氯甲烷(20mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间。将水相用二氯甲烷(2×20mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,用20%乙酸乙酯/石油醚洗涤粗产物,然后使用柱色谱法经碱性氧化铝纯化,用5%-20%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到呈灰白色固体的标题化合物(122mg,96%收率)。^{1}H NMR(DMSO-d_6,300MHz)δ6.78(d,2H,J＝9.0Hz),6.50(d,

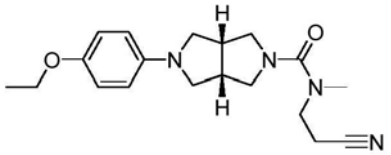
2H,J＝9.0Hz),3.90(q,2H,J＝7.0Hz),3.62(dd,2H,J＝10.9,7.3Hz),3.29-3.22(m,8H),3.12-3.05(m,8H),2.87(s,3H),1.27(t,3H,J＝7.0Hz)ppm;$C_{20}H_{31}N_4O_4S$的LCMS m/z(M+H)$^+$实测值423.1,计算值423.2061。

[1101] 实例42:1-(顺式-5-(4-乙氧基苯基)八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2-羰基)哌啶-4-腈

[1102] 

[1103] 将5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(100mg,0.30mmol)溶于4M HCl的二噁烷溶液(1.9mL,7.5mmol)中,并且在室温下将反应混合物于氮气下搅拌1h,然后真空浓缩并在真空下干燥。然后用氮气吹扫烧瓶,并将残余物溶于无水二氯甲烷(4mL)中。先将二异丙基乙胺(0.31mL,1.82mmol),然后将三光气(45mg,0.15mmol)添加到溶液中,在室温下将溶液于氮气下搅拌1h,然后添加4-腈哌啶(0.084mL,0.75mmol),继续搅拌72h。然后将反应混合物分离在二氯甲烷(20mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间。将水相用二氯甲烷(2×20mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,使用快速柱色谱法经碱性氧化铝纯化粗产物,用0-20%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(95mg,86%收率)。^{1}H NMR($CDCl_3$,300MHz)δ6.84(d,2H,J＝9.0Hz),6.53(d,2H,J＝9.0Hz),3.97(q,2H,J＝7.0Hz),3.72(dd,2H,J＝10.9,7.6Hz),3.53-3.40(m,5H),3.30(dd,2H,J＝11.0,4.4Hz),3.22-3.11(m,5H),3.00-2.94(m,2H),1.91-1.79(m,3H),1.37(t,3H,J＝7.0Hz)ppm;$C_{21}H_{29}N_4O_2$的LCMS m/z(M+H)$^+$实测值369.1,计算值369.2285。

[1104] 实例43:顺式-N-(2-氰乙基)-5-(4-乙氧基苯基)-N-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酰胺

[1105] 

[1106] 将5-(4-乙氧基苯基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(100mg,0.30mmol)溶于4M HCl的二噁烷溶液(1.9mL,7.5mmol)中,并且在室温下将反应混合物于氮气下搅拌1h,然后真空浓缩并在真空下干燥。然后用氮气吹扫烧瓶,并将残余物溶于无水二氯甲烷(4mL)中。先将二异丙基乙胺(0.31mL,1.82mmol),然后将三光气(45mg,0.15mmol)添加到溶液中,在室温下将溶液于氮气下搅拌1h,然后添加3-(甲基氨基)丙腈(0.07mL,0.75mmol),继续搅拌72h。然后将反应混合物分离在二氯甲烷(20mL)和饱和$NaHCO_3$水溶液(20mL)之间。将水相用二氯甲烷(2×20mL)萃取,并将合并的有机萃取物用盐水(50mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,使用快速柱色谱法经碱性氧化铝纯化粗产物,用0-20%甲醇/二氯甲烷洗脱,得到呈白色固体的标题化合物(86mg,83%收率)。^{1}H NMR($CDCl_3$,300MHz)δ6.84(d,2H,J＝9.0Hz),6.53(d,2H,J＝9.0Hz),3.97(q,2H,J＝7.0Hz),3.71(dd,2H,J＝10.9,7.6Hz),3.49-3.40(m,5H),3.35(dd,2H,J＝10.9,4.2Hz),3.18(dd,2H,J＝9.5,3.6Hz),2.95(s,3H),2.65(td,3H,J＝6.6,5.4Hz),1.37(t,3H,J＝

7.0Hz)ppm;$C_{19}H_{27}N_4O_2$的LCMS m/z(M+H)$^+$实测值343.1,计算值343.2129。

[1107] 生物学:材料与方法

[1108] 囊肿测定中的LOX活性(Tang等人,2017)。

[1109] 细胞培养和转染

[1110] 从美国典型培养物保藏中心(ATCC)购得细胞系。评估细胞的支原体污染情况,发现为阴性。在补充了10%胎牛血清(FBS)和1%青霉素链霉素溶液(Pen Strep)的杜尔贝科改良伊格尔培养基(DMEM):F12培养基中培养MDCK细胞系。将细胞在含5%CO2的加湿培养箱中于37℃下孵育。使用Lipofectamine 3000或慢病毒,用GFP构建体转染MDCK细胞,并以5mg/ml的G418(生命技术公司)选择细胞。细胞培养试剂购自生命技术公司。

[1111] 为了产生MDCK囊肿,在Matrigel(康宁公司(Corning))上培养细胞,其中2%Matrigel补充在含10%FBS的DMEM中。在后续研究之前,让囊肿形成10天。

[1112] LOX表达构建体的克隆

[1113] 从傲锐基因(OriGene)购得小鼠LOX cDNA。然后使用以下引物:GAGAGAGCTAGCATGCGTTTCGCCTGGG(正向引物)和TCTCTCCTCGAGATACGGTGAAATTGTGCAGCC(反向引物),将全长LOX cDNA PCR克隆到pEGFP-N1(克隆技术公司(Clonetech))或生物感受器载体proGFP2-N1(Hanson,2004)中。为了插入pEGFP-N1或proGFP2-N1中,将NheI和XhoI限制性位点相应地添加至正向引物和反向引物。按照制造商的方案,使用LOX-GFP作为模板,使用QuickChange II定点诱变试剂盒(安捷伦科技公司(Agilent Technologies))制备突变型LOX构建体。为了生成LOX突变型构建体的roGFP2型式,使用NheI和XhoI将LOX突变型cDNA从pEGFP-N1转移到proGFP2-N1。

[1114] 共聚焦成像和成像分析

[1115] 使用通过Leica TCS SP8 X共聚焦系统拍摄的活MDCK囊肿的显微照片对生物感受器成像。使用405nm激光激发氧化的生物感受器,而用488nm激光激发还原的生物感受器。使用顺序扫描在500nm～530nm范围记录生物感受器的发射。按照公开的方案{Kardash,2011#376}生成比值图像。注意,虽然公开的方案生成YFP/CFP比值图像,但我们用它来生成氧化/还原(roGFP2比值)比值图像。MDCK囊肿基底表面的roGFP2比值用于指示LOX抑制。在成像前30分钟添加LOX抑制剂。

[1116] 表2示出了与对照(经DMSO媒介物处理的)囊肿相比,在用LOX抑制剂处理的囊肿中对LOX的抑制作用。为了清楚起见,经DMSO处理的囊肿的读数表示0%抑制(无抑制),而将1mM的BAPN的读数用作100%抑制(完全抑制)。

[1117] 表2-对囊肿中LOX的抑制作用

[1118]

实例	在 10 μM 下的 LOX 生物感受器抑制（囊肿）	LOX 生物感受器 IC50（囊肿）[μM]
1	-	< 0.56
2	65%	
3	100%	1.62
9	100%	
18	97%	
28	94%	
30	59%	
32	100%	
37	100%	
42	72%	

[1119] LOX抑制剂的体内评估

[1120] 动物程序

[1121] 所有涉及动物的程序均已按照Animals(Scientific Procedures)Act 1986[动物(科学程序)法1986]根据国家内政部(National Home Office)规定,由癌症研究所的动物福利和伦理审查机构(Animal Welfare and Ethical Review Body of the Institute of Cancer Research)和英国曼彻斯特癌症研究所(Cancer Research UK Manchester Institute)批准,并且根据国家癌症研究所肿瘤委员会(Committee of the National Cancer Research Institute Tumour)的指南,肿瘤大小通过卡尺测量肿瘤的长度、宽度和深度来确定并且按照体积＝0.5236×长度×宽度×深度(mm)来计算体积。根据我们进行动物实验的许可,如果动物表现出痛苦、体重减轻过多(>20%)或生病的迹象,则将其从实验中排除。

[1122] LOX抑制剂的口服耐受性

[1123] 每天一次,连续4天,用试验化合物的悬浮液,以计划用于治疗的剂量(200mg/kg/天)在5.25%吐温20/盐水(v:v)或5%DMSO水溶液中,按0.2ml/20g体重通过金属管饲法向两只6周龄的CD1、NCR或Balb/c雌性小鼠口服给药。

[1124] 最后一次给药后观察小鼠直至15天,每4天测量一次它们的体重。如果体重在72小时内未下降>20%,则认为耐受该化合物。

[1125] 体内测试的本发明化合物在测试剂量下显示出良好的耐受性,并且在耐受性研究和进一步更长的治疗研究中表现出<5%的体重减轻或显示出体重增加。

[1126] 体内肿瘤模型研究

[1127] PDAC同种异体移植:在6周龄的CD1 nu/nu雌性小鼠的右胁腹皮下接种2×10^6个PDAC KPC TRP53 R172H(p53 mut)细胞,每只动物100ul悬浮液。在其他实例中,在5-6周龄的CD1 nu/nu雌性小鼠的右胁腹皮下接种2-8$\times10^6$个PDAC $KP^{fl}C$(LOX H1克隆)细胞,每只动物100ul悬浮液(p53wt,LOX o/e)。这些细胞系的起源和生成在Miller等人,2015中有所报道。在一些实例中,在细胞接种后两小时或细胞接种后一天开始通过金属管饲法口服给药,每只动物0.2ml/20g体重,每日一次持续2-4周,其中化合物溶于5.25%吐温20/盐水或5%DMSO/水中。在其他实例中,分配7-8只小鼠的组在肿瘤体积分层配置后进行治疗,肿瘤体积

的中值大小为约100mm^3。在第10天左右开始通过金属管饲法口服给药，每只动物0.2ml/20g体重，每天一次，持续2周，其中化合物溶于5.25％吐温20/盐水或5％DMSO/水中。对照动物接受相似剂量的媒介物(5.25％吐温20/盐水或5％DMSO/水)。使用卡尺每周测量两次肿瘤和重量。在研究结束时，挑选动物，并取样、固定或在液氮中速冻。将冷冻样品保持在-80摄氏度，直到进行分析，并根据所需标志物对固定样品进行染色。

[1128] SW620异种移植：在NCr小鼠的右胁腹皮下接种5×10^{6}个SW620细胞，每只动物100ul悬浮液。分配7-8只小鼠的组在肿瘤体积分层配置后进行治疗，肿瘤体积的中值大小为约100mm^3。在第10-13天左右开始给药，每只动物0.2ml/20g体重，每天一次，持续2周。以0.2ml/20g体重，通过金属管饲法口服施用给药，化合物溶于5.25％吐温20/盐水或5％DMSO/水中。对照动物接受相似剂量的媒介物(5.25％吐温20/盐水或5％DMSO/水)。使用卡尺每周测量两次肿瘤和重量。在研究结束时，挑选动物，并取样、固定或在液氮中速冻。将冷冻样品保持在-80摄氏度，直到进行分析，并根据所需标志物对固定样品进行染色。

[1129] MDA-MB-231异种移植。向来自查尔斯河(Charles River)的6周龄的Ncr雌性裸鼠的上方第三个乳头乳腺脂肪垫中注射溶于100ul PB(50:50Matrigel)的MDA-MB-231Luc(4×10^6)。当细胞接种后10天左右，肿瘤达到平均80mm^{3}时，将动物分为4组，每组8只。然后通过口服管饲法给药，以0.2ml/20g体重施用LOX抑制剂治疗，每天一次，连续28天。使用卡尺每周测量两次肿瘤和体重，并且可以使用IVIS 200成像仪，使用非侵入性方法通过生物发光对动物成像，每周腹膜内或皮下施用150mg/kg荧光素。在研究结束时，挑选动物，并取样、固定或在液氮中速冻。将冷冻样品保持在-80摄氏度，直到进行分析，并根据所需标志物对固定样品进行染色。

[1130] 转基因小鼠乳腺癌模型的LOX抑制剂治疗

[1131] MMTV-PyMT(Guy等人，1992)(FVB)雌性小鼠从出生后第70天起，当动物没有可检测到的肿瘤时，通过非统计方法随机分配到LOX抑制剂治疗组中。每天通过口服管饲法用在媒介物中的LOX抑制剂，或每天通过口服管饲法用媒介物(5％DMSO/2.5％吐温20的水溶液)处理小鼠。通过卡尺测量肿瘤的长度、宽度和深度，盲法测定肿瘤大小，并按照0.5236×长度×宽度×深度(mm)计算体积。在所有实验中，当原发性肿瘤达到伦理极限或不健康的迹象时，将人道地杀死小鼠并收集乳腺肿瘤和肺。

[1132] 为了评估疗效，计算化合物处理与媒介物对照处理之间的平均肿瘤体积之比(T/C)。与媒介物处理的对照组相比，化合物处理组的肿瘤体积减少导致T/C<1。在胰腺癌模型、结直肠癌模型和乳腺癌模型中通过T/C度量的本发明所述LOX抑制剂的功效示于表3中并且对于呈现的所有数据而言都是显著的($p<0.05$)。

[1133] 为了定量肺转移，将所有小鼠组织样品在10％福尔马林(西格马(Sigma))中固定，并包埋在石蜡中。将样品切片并进行苏木精和伊红(H&E)染色。用Leica SCN400幻灯片扫描仪对样品成像。使用ImageScope中的Pen工具手动选择肺转移。使用ImageScope对肺转移数进行计数并测量面积。研究人员对实验分组不知情。计算化合物处理与媒介物对照处理之间的平均转移表面比(T/C)。还计算了化合物处理与媒介物对照处理之间的平均转移数比(T/C)。与媒介物处理的对照组相比，化合物处理组的转移面积和/或转移数量的减少导致T/C<1。在向肺部转移的胰腺癌模型中通过T/C度量的本发明所述LOX抑制剂的抗转移功效示于表3中并且对于呈现的所有数据而言都是显著的($p<0.05$)。

[1134] 表3：

[1135]

实例	PDAC R172H（p53 mut）（小鼠胰腺癌）-原发性肿瘤 a) R172H(p53mut) b) p53wt，LOX o/e	SW620人结直肠癌细胞（突变型RAS）-原发性肿瘤	MDA-MB-231人乳腺腺癌-原发性肿瘤	MMT-PyMT乳腺转基因模型-原发性肿瘤	MMT-PyMT乳腺转基因模型-转移瘤 a) 计数 b) 面积
1	a) 0.54 b) 0.35	0.55	0.29	0.3（在67 mpk下）	a) 0.14（在67 mpk下） b) 0.02（在67 mpk下）
3	a) 0.58 b) 0.42				

[1136] 显著，$p<0.05$

[1137] 除非另有说明，否则所有值均为T/C，所有剂量均为200mg/kg，口服每天一次

[1138] 参考文献

[1139] Guy,C.T.,Cardiff,R.D.&Muller,W.J.Induction of mammary tumors by expression of polyomavirus middle T oncogene:a transgenic mouse model for metastatic disease.Mol Cell Biol 12,954-961(1992)

[1140] Hanson,G.T.,Aggeler,R.,Oglesbee,D.,Cannon,M.,Capaldi,R.A.,Tsien,R.Y.,Remington J.S.(2004).Investigating mitochondrial redox potential with redox-sensitive green fluorescent protein indicators.J.Biol.Chem.279,13044-13053.

[1141] Abourbih,D.A.,et al.(2010).“Lysyl oxidase expression and inhibition in uveal melanoma.”Melanoma research 20(2):97-106.

[1142] Adam,O.,et al.(2011).“Increased lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during atrial fibrillation.”J.Mol.Cell.Cardiol.50(4):678-685.

[1143] Akiri,G.,et al.(2003).“Lysyl oxidase-related protein-1promotes tumor fibrosis and tumor progression in vivo.”Cancer research 63(7):1657-1666.

[1144] Albinger-Hegyi,A.,et al.(2010).“Lysyl oxidase expression is an independent marker of prognosis and a predictor of lymph node metastasis in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma(OSCC).”International journal of cancer Journal international du cancer126(11):2653-2662.

[1145] Alexandrescu,D.T.(2009).“Treatment of skin disorders with EGFR inhibitors”.WO 2009091889 A1

[1146] Anderson,C.,et al.(2007).“Chemical genetics suggests a critical role for lysyl oxidase in zebrafish notochord morphogenesis.”Mol Biosyst 3(1):51-59.

[1147] Aslam,T.,et al.(2015).“Optical molecular imaging of lysyl oxidase activity-detection of active fibrogenesis in human lung tissue.”Chemical Science 6(8):4946-4953.

[1148] Baker,A.-M.,et al.(2013).“Lysyl oxidase plays a critical role in endothelial cell stimulation to drive tumor angiogenesis.”Cancer research 73

(2):583-594.

[1149] Baker,A.-M.,et al.(2011).“The role of lysyl oxidase in SRC-dependent proliferation and metastasis of colorectal cancer.”Journal of the National Cancer Institute 103(5):407-424.

[1150] Barker,H.E.,et al.(2013).“Tumor-Secreted LOXL2 Activates Fibroblasts through FAK Signaling.”Molecular Cancer Research 11(11):1425-1436.

[1151] Barker,H.E.,et al.(2011).“LOXL2-mediated matrix remodeling in metastasis and mammary gland involution.”Cancer research 71(5):1561-1572.

[1152] Barker,H.E.,et al.(2012).“The rationale for targeting the LOX family in cancer.”Nature reviews Cancer 12(8):540-552.

[1153] Barry-Hamilton,V.,et al.(2010).“Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment.”Nat Med 16(9):1009-1017.

[1154] Beerlage,C.,et al.(2013).“Hypoxia-inducible factor 1-regulated lysyl oxidase is involved in Staphylococcus aureus abscess formation.”Infect.Immun.81(7):2562-2573.

[1155] Bianco,R.,et al.(2007).“Rational bases for the development of EGFR inhibitors for cancer treatment.”The International Journal of Biochemistry& Cell Biology 39(7-8):1416-1431.

[1156] Bondareva,A.,et al.(2009).“The lysyl oxidase inhibitor,beta-aminopropionitrile,diminishes the metastatic colonization potential of circulating breast cancer cells.”PLoS One 4(5):e5620.

[1157] Borad,M.J.,et al.(2014).“Targeted chemotherapy of cancer using EGFR inhibitors”.WO 2014145751 A2

[1158] Boufraqech,M.,et al.(2015).“miR30a Inhibits LOX Expression and Anaplastic Thyroid Cancer Progression.”Cancer research 75(2):367-377.

[1159] Brasselet,C.,et al.(2005).“Collagen and elastin cross-linking:A mechanism of constrictive remodeling after arterial injury.”Am.J.Physiol.289(5,Pt.2):H2228-H2233.

[1160] Burchardt,E.R.(2006).“Preparation of 2-phenyl-3-pyridazinones as lysyl oxidase inhibitors”.DE 102004056226 A1

[1161] Burke A.A.,et al(2017)Comparing hydrazine-derived reactive groups as inhibitors of quinone-dependent amine oxidases,Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry,32:1,496-503,

[1162] Carrington,M.J.,et al.(1984).“The inhibition of lysyl oxidase in vivo by isoniazid and its reversal by pyridoxal.Effect on collagen cross-linking in the chick embryo.”Biochem J 221(3):837-843.

[1163] Chang,J.et al(2017)Pre-clinical evaluation of small molecule LOXL2 inhibitors in breast cancer.Oncotarget,8(16):26066-26078

[1164] Chanoki,M.,et al.(1995).“Increased expression of lysyl oxidase in skin with scleroderma.”Br J Dermatol 133(5):710-715.

[1165] Chen,W.-C.,et al.(2015).“Matrix-Stiffness-Regulated Inverse Expression of Krüppel-Like Factor 5 and Krüppel-Like Factor 4 in the Pathogenesis of Renal Fibrosis.”The American Journal of Pathology 185(9):2468-2481.

[1166] Chen,RT et al.(2017)“Blocking Surgically Induced Lysyl Oxidase Activity Reduces the Risk of Lung Metastases”.Cell Reports 19(4),774-784

[1167] Chien,J.W.,et al.(2014).“Serum lysyl oxidase-like 2 levels and idiopathic pulmonary fibrosis disease progression.”European Respiratory Journal 43(5):1430-1438.

[1168] Cox,T.R.,et al.(2013).“LOX-Mediated Collagen Crosslinking Is Responsible for Fibrosis-Enhanced Metastasis.”Cancer research 73(6):1721-1732.

[1169] Cox,T.R.,et al.(2015).“The hypoxic cancer secretome induces pre-metastatic bone lesions through lysyl oxidase.”Nature 522(7554):106-110.

[1170] Crowley,V.et al.(2016).“Development of Glucose Regulated Protein 94-Selective Inhibitors Based on the BnIm and Radamide Scaffold.”J Med.Chem.59,3471-3488.

[1171] Curtis,M.et al.(2013).“Phenicol antibacterials.”US 2013/0237502 A1.

[1172] da Silva,R.,et al.(2015).“LOX Expression and Functional Analysis in Astrocytomas and Impact of IDH1 Mutation.”PLoS One 10(3):e0119781.

[1173] Decitre,M.,et al.(1998).“Lysyl oxidase-like protein localizes to sites of de novo fibrinogenesis in fibrosis and in the early stromal reaction of ductal breast carcinomas.”Lab.Invest.78(2):143-151.

[1174] Dentillo,D.B.,et al.(2010).“Deregulation of LOXL1 and HTRA1 Gene Expression in Endometriosis.”Reproductive Sciences 17(11):1016-1023.

[1175] Di Donato,A.,et al.(1997).“Lysyl oxidase expression and collagen cross-linking during chronic adriamycin nephropathy.”Nephron 76(2):192-200.

[1176] Dong,K.-f.,et al.(2014).“Effects on apoptosis and chemosensitivity in human laryngeal cancer Hep-2 cells by silencing the lysyl oxidase gene expression.”Zhongguo Xiandai Yixue Zazhi 24(29):13-17.

[1177] Dong,K.,et al.(2014).“Effects of lox gene expression on proliferation,invasion and radiosensitivity of laryngeal cancer hep-2 cells.”Tianjin Yiyao 42(5):417-420.

[1178] Erler,J.T.,et al.(2009).“Hypoxia-induced lysyl oxidase is a critical mediator of bone marrow cell recruitment to form the premetastatic niche.”Cancer Cell 15(1):35-44.

[1179] Erler,J.T.,et al.(2006).“Lysyl oxidase is essential for hypoxia-

induced metastasis."Nature 440(7088):1222-1226.

[1180] Fong,S.F.,et al.(2007)."Lysyl oxidase-like 2 expression is increased in colon and esophageal tumors and associated with less differentiated colon tumors."Genes Chromosomes Cancer 46(7):644-655.

[1181] Gao,Y.,et al.(2010)."LKB1 inhibits lung cancer progression through lysyl oxidase and extracellular matrix remodeling."Proceedings of the National Academy of Sciences 107(44):18892-18897.

[1182] Georges,P.C.,et al.(2007)."Increased stiffness of the rat liver precedes matrix deposition:implications for fibrosis."Am.J.Physiol.293(6,Pt.1):G1147-G1154.

[1183] Giboda,M.,et al.(1992)."Experimental schistosomiasis mansoni:modulation of granulomas by inhibition of collagen cross-link formation.Preliminary report."Ann Trop Med Parasitol 86(6):631-636.

[1184] Gilad,G.M.and V.H.Gilad(2001)."β-Aminopropionitrile treatment can accelerate recovery of mice after spinal cord injury."Eur.J.Pharmacol.430(1):69-72.

[1185] Gilad,G.M.,et al.(2001)."Lysyl oxidase,the extracellular matrix-forming enzyme,in rat brain injury sites."Neurosci.Lett.310(1):45-48.

[1186] Gilad,G.M.,et al.(2005)."Evidence for increased lysyl oxidase,the extracellular matrix-forming enzyme,in Alzheimer's disease brain."Neurosci Lett 376(3):210-214.

[1187] Goeroegh,T.,et al.(2007)."Selective upregulation and amplification of the lysyl oxidase like-4(LOXL4)gene in head and neck squamous cell carcinoma."J Pathol 212(1):74-82.

[1188] Gonzalez-Santamaria,J et al,(2016)"Matrix cross-linking lysyl oxidases are induced in response to myocardial infarction and promote cardiac dysfunction".Cardiovascular Research 109,(1),67-78.

[1189] Gonzalez,G.E.,et al.(2014)."N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline reduces cardiac collagen cross-linking and inflammation in angiotensin II-induced hypertensive rats."Clin.Sci.126(1):85-94.

[1190] Gopalan Balasubramanian.(1990)"Biphenyl-substituted guanidine derivatives useful as hypoglycaemic agents."US 5302720.

[1191] Haase,V.H.(2009)."Pathophysiological Consequences of HIF Activation."Annals of the New York Academy of Sciences 1177(1):57-65.

[1192] Halberg,N.,et al.(2009)."Hypoxia-inducible factor 1αinduces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue."Mol.Cell.Biol.29(16):4467-4483.

[1193] Hase,H.,et al.(2014)."LOXL2 Status Correlates with Tumor Stage and Regulates Integrin Levels to Promote Tumor Progression in ccRCC."Molecular

Cancer Research 12(12):1807-1817.

[1194] He,Z.and V.Koprivica(2007)."EGFR inhibitors promote axon regeneration".WO 2007008338 A1

[1195] Herranz,N.,et al.(2012)."Lysyl Oxidase-like 2 Deaminates Lysine 4 in Histone H3."Molecular Cell 46(3):369-376.

[1196] Hornstra,I.K.,et al.(2003)."Lysyl oxidase is required for vascular and diaphragmatic development in mice."J Biol Chem 278(16):14387-14393.

[1197] Huang,C.-S.,et al.(2013)."Long-term ethanol exposure-induced hepatocellular carcinoma cell migration and invasion through lysyl oxidase activation are attenuated by combined treatment with pterostilbene and curcumin analogues."Journal of Agricultural and Food Chemistry 61(18):4326-4335.

[1198] Hynes,J.et al.(2009)."Imidazopyridine and imidazopyrazine compounds useful as kinase inhibitors."WO 2009/155388 A1.

[1199] Ingber,D.E.and A.Mammoto(2014)."Methods of altering vascular permeability by changing the mechanical properties of extracellular matrixes using agents such as lysyl oxidase(LOX)-modulating agents and uses for treatment of diseases".WO 2014152122 A2

[1200] Jiang,W.-P.,et al.(2014)."Identification of the involvement of LOXL4 in generation of keratocystic odontogenic tumors by RNA-Seq analysis."In J Oral Sci 6(1):31-38.

[1201] Jourdan-Le Saux,C.,et al.(1994)."Lysyl oxidase cDNA of myofibroblast from mouse fibrotic liver."Biochem Biophys Res Commun 199(2):587-592.

[1202] Jung,B.(2010)."Use of quinazoline derivatives for the treatment of viral diseases".WO 2010026029 A1

[1203] Kagan,H.M.(1994)."Lysyl oxidase:mechanism,regulation and relationship to liver fibrosis."Pathol Res Pract 190(9-10):910-919.

[1204] Kagan,H.M.and W.Li(2003)."Lysyl oxidase:properties,specificity,and biological roles inside and outside of the cell."Journal of cellular biochemistry 88(4):660-672.

[1205] Kagan,H.M.,et al.(1981)."Changes in aortic lysyl oxidase activity in diet-induced atherosclerosis in the rabbit."Arteriosclerosis 1(4):287-291.

[1206] Karagiannis,G.S.,et al.(2012)."Cancer-Associated Fibroblasts Drive the Progression of Metastasis through both Paracrine and Mechanical Pressure on Cancer Tissue."Molecular Cancer Research 10(11):1403-1418.

[1207] Kasashima,H.,et al.(2014)."Lysyl oxidase-like 2(LOXL2)from stromal fibroblasts stimulates the progression of gastric cancer."Cancer Letters 354(2):438-446.

[1208] Kasashima,H.,et al.(2015)."Lysyl oxidase is associated with the

epithelial-mesenchymal transition of gastric cancer cells in hypoxia."Gastric Cancer:1-12.

[1209] Kim,Y.-M.,et al.(2010)."The human lysyl oxidase-like 2 protein functions as an amine oxidase toward collagen and elastin."Mol.Biol.Rep.38(1):145-149.

[1210] Kim,Y.,et al.(1999)."Coexpression of the lysyl oxidase-like gene (LOXL)and the gene encoding type III procollagen in induced liver fibrosis." Journal of cellular biochemistry 72(2):181-188.

[1211] Kirschmann,D.A.,et al.(2002)."A molecular role for lysyl oxidase in breast cancer invasion."Cancer research 62(15):4478-4483.

[1212] Kumarasamy,A.,et al.(2009)."Lysyl oxidase activity is dysregulated during impaired alveolarization of mouse and human lungs." Am.J.Respir.Crit.Care Med.180(12):1239-1252.

[1213] Lee,G.-H.,et al.(2011)."Lysyl oxidase-like-1 enhances lung metastasis when lactate accumulation and monocarboxylate transporter expression are involved."Oncology Letters 2(5):831-838.

[1214] Levene,C.I.,et al.(1992)."Inhibition of chick embryo lysyl oxidase by various lathyrogens and the antagonistic effect of pyridoxal."Int J Exp Pathol 73(5):613-624.

[1215] Levental,K.R.,et al.(2009)."Matrix crosslinking forces tumor progression by enhancing integrin signaling."Cell 139(5):891-906.

[1216] Li,R.-k.,et al.(2015)."Lysyl oxidase-like 4(LOXL4)promotes proliferation and metastasis of gastric cancer via FAK/Src pathway."Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 141(2):269-281.

[1217] Li,W.,et al.(2003)."Lysyl oxidase oxidizes basic fibroblast growth factor and inactivates its mitogenic potential."Journal of cellular biochemistry 88(1):152-164.

[1218] Liu,G.,et al.(1997)."Irreversible inhibition of lysyl oxidase by homocysteine thiolactone and its selenium and oxygen analogues.Implications for homocystinuria."J Biol Chem 272(51):32370-32377.

[1219] Liu,J.,et al.(2014)."Correlations of lysyl oxidase with MMP2/MMP9 expression and its prognostic value in non-small cell lung cancer."Int J Clin Exp Pathol 7(9):6040-6047.

[1220] Lopez,B.,et al.(2010)."Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: from basic science to clinical aspects."Am.J.Physiol.299(1,Pt.2):H1-H9.

[1221] Lopez,B.,et al.(2013)."Osteopontin-mediated myocardial fibrosis in heart failure:a role for lysyl oxidase?"Cardiovasc.Res.99(1):111-120.

[1222] Lopez,B.,et al.(2012)."Collagen Cross-Linking But Not Collagen Amount Associates With Elevated Filling Pressures in Hypertensive Patients With

Stage C Heart Failure:Potential Role of Lysyl Oxidase."Hypertension 60(3):677-683.

[1223] Lucero,H.A.and H.M.Kagan(2006)."Lysyl oxidase:an oxidative enzyme and effector of cell function."Cellular and molecular life sciences:CMLS 63(19-20):2304-2316.

[1224] Lucero,H.A.,et al.(2008)."Lysyl oxidase oxidizes cell membrane proteins and enhances the chemotactic response of vascular smooth muscle cells."J Biol Chem 283(35):24103-24117.

[1225] Ma,W.(2013)."Methods for treating alzheimer's disease by administering certain synthetic compounds".WO 2013111013 A2

[1226] Maki,J.M.,et al.(2002)."Inactivation of the lysyl oxidase gene Lox leads to aortic aneurysms,cardiovascular dysfunction,and perinatal death in mice."Circulation 106(19):2503-2509.

[1227] Mambetsariev,I.,et al.(2014)."Stiffness-activated GEF-H1 expression exacerbates LPS-induced lung inflammation."PLoS One 9(4):e92670/92671-e92670/92612,92612pp.

[1228] Mammoto,A.,et al.(2013)."Control of lung vascular permeability and endotoxin-induced pulmonary oedema by changes in extracellular matrix mechanics."Nature communications 4:1759.

[1229] Mammoto,T.,et al.(2013)."Role of Collagen Matrix in Tumor Angiogenesis and Glioblastoma Multiforme Progression."The American Journal of Pathology 183(4):1293-1305.

[1230] Marshall,D.and V.Smith(2011)."In vivo screening assays for identifying inhibitors of LOXL2 activity".WO 2011022670

[1231] Marshall,D.,et al.(2012)."Anti-LOXL2 antibody,siRNA,shRNA,ribozyme and triplex oligonucleotide to increase efficacy of antitumor agent and treat cancer".WO 2012139045 A1

[1232] Martinez-Martinez,E et al.(2016).The lysyl oxidase inhibitor(β-aminopropionitrile)reduces leptin profibrotic effects and ameliorates cardiovascular remodeling in diet-induced obesity in rats.Journal of Molecular and Cellular Cardiology,92,96-104

[1233] Miana,M.,et al.(2015)."The lysyl oxidase inhibitorβ-aminopropionitrile reduces body weight gain and improves the metabolic profile in diet-induced obesity in rats."Dis.Models Mech.8(6):543-551.

[1234] Millanes-Romero,A.,et al.(2013)."Regulation of Heterochromatin Transcription by Snail1/LOXL2 during Epithelial-to-Mesenchymal Transition."Molecular Cell 52(5):746-757.

[1235] Miller,B.W.,et al.(2015)."Targeting the LOX/hypoxia axis reverses many of the features that make pancreatic cancer deadly:inhibition of LOX

abrogates metastasis and enhances drug efficacy."EMBO Mol Med 7(8):1063-1076.

[1236] Moreno-Bueno,G.,et al.(2011)."Lysyl oxidase-like 2(LOXL2),a new regulator of cell polarity required for metastatic dissemination of basal-like breast carcinomas."EMBO Mol Med 3(9):528-544.

[1237] Murawaki,Y.,et al.(1991)."Serum lysyl oxidase activity in chronic liver disease in comparison with serum levels of prolyl hydroxylase and laminin."Hepatology 14(6):1167-1173.

[1238] Nave,A.H.,et al.(2014)."Lysyl Oxidases Play a Causal Role in Vascular Remodeling in Clinical and Experimental Pulmonary Arterial Hypertension."Arterioscler.,Thromb.,Vasc.Biol.34(7):1446-1458.

[1239] Neufeld,G.and V.Brekhman(2009)."Use of shRNA targeting LOXL2 gene in modulating angiogenesis and treating tumors,metastasis,fibrosis,and pulmonary alveolar proteinosis".WO 2009010974 A2

[1240] Nicholson,R.I.,et al.(2001)."EGFR and cancer prognosis."European Journal of Cancer 37,Supplement 4:9-15.

[1241] Nishikawa,R.,et al.(2015)."Tumour-suppressive microRNA-29s directly regulate LOXL2 expression and inhibit cancer cell migration and invasion in renal cell carcinoma."FEBS letters 589(16):2136-2145.

[1242] Nuthakki,V.K.,et al.(2004)."Lysyl oxidase expression in a rat model of arterial balloon injury."J Vasc Surg 40(1):123-129.

[1243] Offenberg,H.,et al.(2008)."TIMP-1 expression in human colorectal cancer is associated with TGF-B1,LOXL2,INHBA1,TNF-AIP6 and TIMP-2 transcript profiles."Mol Oncol 2(3):233-240.

[1244] Ohmura,H.,et al.(2012)."Cardiomyocyte-specific transgenic expression of lysyl oxidase-like protein-1 induces cardiac hypertrophy in mice."Hypertens.Res.35(11):1063-1068.

[1245] Osawa,T.,et al.(2013)."Lysyl oxidase secreted by tumour endothelial cells promotes angiogenesis and metastasis."Br J Cancer 109(8):2237-2247.

[1246] Palfreyman,M.G.,et al.(1989)."Preparation of allylamines,inhibitors of lysyl oxidase".EP 330218 A2

[1247] Papadantonakis,N.,et al.(2012)."Megakaryocyte pathology and bone marrow fibrosis:the lysyl oxidase connection."Blood 120(9):1774-1781.

[1248] Park,H.-Y.L.,et al.(2014)."Lysyl oxidase-like 2 level and glaucoma surgical outcomes."Invest.Ophthalmol.Visual Sci.55(5):3337-3343.

[1249] Peinado,H.,et al.(2005)."A molecular role for lysyl oxidase-like 2 enzyme in snail regulation and tumor progression."EMBO J 24(19):3446-3458.

[1250] Peinado,H.,et al.(2008)."Lysyl Oxidase-Like 2 as a New Poor Prognosis Marker of Squamous Cell Carcinomas."Cancer research 68(12):4541-4550.

[1251] Peng,L.,et al.(2009)."Secreted LOXL2 is a novel therapeutic target

that promotes gastric cancer metastasis via the Src/FAK pathway." Carcinogenesis 30(10):1660-1669.

[1252] Pickup,M.W.,et al.(2013)."Stromally Derived Lysyl Oxidase Promotes Metastasis of Transforming Growth Factor-β-Deficient Mouse Mammary Carcinomas."Cancer Res.73(17):5336-5346.

[1253] Pinnell,S.R.and G.R.Martin(1968)."The cross-linking of collagen and elastin:enzymatic conversion of lysine in peptide linkage to alpha-aminoadipic-delta-semialdehyde(allysine)by an extract from bone."Proceedings of the National Academy of Sciences 61(2):708-716.

[1254] Priyanka,T.et al.(2016)"Lysyl oxidase(LOX)inhibitors as anti-scarring agents"Abstracts of Papers,252nd ACS National Meeting&Exposition, Philadelphia,PA,United States,August 21-25,2016,BIOL-98

[1255] Ree,A.H.,et al.(2008)."Treatment and diagnosis of metastatic prostate cancer with inhibitors of epidermal growth factor receptor(EGFR)".WO 2008125633 A2

[1256] Reynault,O.et al.(1997)."A convenient synthesis of new halothienylβ-aminoacids as versatile building block."Org.Prep.Proc.Int.29(4):488-494.

[1257] Ricard-Blum,S.,et al.(1996)."Mechanism of collagen network stabilization in human irreversible granulomatous liver fibrosis." Gastroenterology 111(1):172-182.

[1258] Rimar,D.,et al.(2014)."Brief report:lysyl oxidase is a potential biomarker of fibrosis in systemic sclerosis."Arthritis Rheumatol 66(3):726-730.

[1259] Roehrig,F et al.(2017)"VEGF-ablation therapy reduces drug delivery and therapeutic response in ECM-dense tumors"Oncogene 36(1),1-12.

[1260] Romero,F.et al.(2016)."4,5,6,7-Tetrahydro-1-H-pyrazolo[4,3-C] pyrimidine-3-amine compounds as CBP and/or EP300 inhibitors."WO 2016/086200 A1

[1261] Rosin,N.L.,et al.(2015)."Disruption of Collagen Homeostasis Can Reverse Established Age-Related Myocardial Fibrosis."Am.J.Pathol.185(3):631-642.

[1262] Rowbottom,M.W.et al.(2016a)."Preparation of substituted pyridinylmethylamine compounds as lysyl oxidase-like 2 inhibitors".WO 2016144702

[1263] Rowbottom,M.W.et al.(2016b)."Preparation of fluorinated pyridine derivatives as lysyl oxidase-like 2 inhibitors and uses thereof."WO 2016144703

[1264] Rowbottom,M.W.;Hutchinson,J.H.(2017a)."Preparation of pyrimidine derivatives as Lysyl oxidase-like 2 inhibitors useful for the treatment of

fibrosis."WO 2017003862

[1265] Rowbottom,M.W.;Hutchinson,J.H.(2017b)."Lysyl oxidase-like 2 inhibitors and uses thereof."WO 2017015221

[1266] Ruiz,L.A.,et al.(2011)."Single-nucleotide polymorphisms in the lysyl oxidase-like protein 4 and complement component 3 genes are associated with increased risk for endometriosis and endometriosis-associated infertility." Fertil Steril 96(2):512-515.

[1267] Sansom,O.(2012).Targeting the tumour microenvironment in pancreatic cancer.EACR-IACR Joint Conference:Tumour Microenvironment,Dublin,Ireland.

[1268] Sayre,L.M.(2007)."Amine compounds for amine oxidase inhibitors,and therapeutic use".WO 2007005737 A2

[1269] Schietke,R.,et al.(2010)."The lysyl oxidases LOX and LOXL2 are necessary and sufficient to repress E-cadherin in hypoxia:insights into cellular transformation processes mediated by HIF-1."J Biol Chem 285(9):6658-6669.

[1270] Schlotzer-Schrehardt,U.,et al.(2008)."Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients."American Journal of Pathology 173(6): 1724-1735.

[1271] Schohe-Loop,R.,et al.(2003)."Preparation of 2-phenyl-3(2H)-pyridazinones as lysyl oxidase inhibitors for preventing and treating fibrosis".DE 10216144 A1

[1272] Schuetze,F.,et al.(2015)."Inhibition of Lysyl Oxidases Improves Drug Diffusion and Increases Efficacy of Cytotoxic Treatment in 3D Tumor Models." Sci.Rep.5:17576.

[1273] Schweighauser,L.,et al.(2015)."Attraction or Repulsion?London Dispersion Forces Control Azobenzene Switches."Angew.Chem.Int ed 54(45): 13436-13439.

[1274] Scola,N.and T.Gorogh(2010)."LOXL4 as a selective molecular marker in primary and metastatic head/neck carcinoma."Anticancer Res 30(11):4567-4571.

[1275] Se,LY et al.(2017)"Expression of Lysyl Oxidase Predictive of Distant Metastasis of Laryngeal Cancer".Otolaryngology--head and neck surgery;156(3), 489-497

[1276] Shen,C.J.,et al.(2014)."Ionizing radiation induces tumor cell lysyl oxidase secretion."BMC Cancer 14:532/531-532/510.

[1277] Shinobu,M et al.(2016)"Lysyl oxidase is associated with increased thrombosis and platelet reactivity".Blood;127(11),1493-1501

[1278] Siegel,R.C.,et al.(1978)."Biochemical and immunochemical study of lysyl oxidase in experimental hepatic fibrosis in the rat."Proceedings of the

National Academy of Sciences 75(6):2945-2949.

[1279] Smith,V.and A.K.Holzer(2010)."Chemotherapeutic methods and compositions for treating cancer by inhibiting activity of lysyl oxidase-type enzyme".WO 2010080769 A2

[1280] Smith,V.and P.Van Vlasselaer(2011)."Tumor therapy by inhibiting the activity or expression of lysyl oxidase-like 2 with antibodies or inhibitory nucleic acids".WO 2011022710 A1

[1281] Stalmans,I.,et al.(2010)."Use of lysyl oxidase related protein inhibitors for treatment of ocular neovascularization and fibrotic damage".WO 2010091279 A1

[1282] Stalmans,I.,et al.(2011)."Methods of treatmenting ocular fibrosis by modulating the activity of lysyl oxidase-type enzymes".US 20110076285 A1

[1283] Stewart,G.D.,et al.(2008)."Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer:lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score."Oncol Rep 20(6):1561-1567.

[1284] Tadmor,T.,et al.(2013)."The expression of lysyl-oxidase gene family members in myeloproliferative neoplasms."American Journal of Hematology 88(5):355-358.

[1285] Tang,H et al."Lysyl oxidase drives tumour progression by trapping EGF receptors at the cell surface."Nat Commun.8:14909

[1286] Tang,S.S.,et al.(1984)."Beta-substituted ethylamine derivatives as suicide inhibitors of lysyl oxidase."J Biol Chem 259(2):975-979.

[1287] Threadgill,D.and C.J.Barrick(2007)."Use of EGFR inhibitors to prevent or treat obesity".WO 2007011702 A2

[1288] Toustrup,K.,et al.(2011)."Development of a hypoxia gene expression classifier with predictive impact for hypoxic modification of radiotherapy in head and neck cancer."Cancer research 71(17):5923-5931.

[1289] Tsang,A.W.and C.M.Furdui(2015)."Methods and compositions comprising epidermal growth factor receptor(EGFR)inhibitors for the treatment of Chlamydia infection and related diseases and disorders".WO 2015038755 A1

[1290] Uzel,M.I.,et al.(2001)."Multiple bone morphogenetic protein 1-related mammalian metalloproteinases process pro-lysyl oxidase at the correct physiological site and control lysyl oxidase activation in mouse embryo fibroblast cultures."J Biol Chem 276(25):22537-22543.

[1291] Vadasz,Z.,et al.(2005)."Abnormal deposition of collagen around hepatocytes in Wilson's disease is associated with hepatocyte specific expression of lysyl oxidase and lysyl oxidase like protein-2."J Hepatol 43(3):499-507.

[1292] Van Bergen,T.,et al.(2013)."The role of LOX and LOXL2 in scar

formation after glaucoma surgery."Invest.Ophthalmol.Visual Sci.54(8):5788-5796.

[1293] Van Bierbeek,A and Gingras,M.(1998)"Polysulfurated branched molecules containing functionalized m-phenylene sulfides."Tetrahedron Lett,39(35):6283-6286.

[1294] van Nimwegen,M.J.and B.van de Water(2007)."Focal adhesion kinase:a potential target in cancer therapy."Biochem Pharmacol 73(5):597-609.

[1295] Vitalba,DS et al.(2016)."Major Action of Endogenous Lysyl Oxidase in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Progression and Collagen Stiffness Revealed by Primary Cell Cultures"Am.J.Pathol.;186(9),2473-2485

[1296] Weihua,Z.,et al.(2008)."Survival of Cancer Cells Is Maintained by EGFR Independent of Its Kinase Activity."Cancer Cell 13(5):385-393.

[1297] Wiel,C.,et al.(2013)."Lysyl oxidase activity regulates oncogenic stress response and tumorigenesis."Cell Death Dis 4:e855.

[1298] Wilgus,M.-L.,et al.(2011)."Lysyl oxidase:A lung adenocarcinoma biomarker of invasion and survival."Cancer 117(10):2186-2191.

[1299] Wilhelmus,M.M.M.,et al.(2013)."Extracellular matrix modulator lysyl oxidase colocalizes with amyloid-beta pathology in Alzheimer's disease and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type."Exp.Gerontol.48(2):109-114.

[1300] Williamson,P.R.and H.M.Kagan(1987)."Electronegativity of aromatic amines as a basis for the development of ground state inhibitors of lysyl oxidase."J Biol Chem 262(30):14520-14524.

[1301] Wong,C.C.-L.,et al.(2011)."Hypoxia-inducible factor 1 is a master regulator of breast cancer metastatic niche formation."Proceedings of the National Academy of Sciences 108(39):16369-16374.

[1302] Wong,C.C.-L.,et al.(2014)."Lysyl oxidase-like 2 is critical to tumor microenvironment and metastatic niche formation in hepatocellular carcinoma."Hepatology(Hoboken,NJ,U.S.)60(5):1645-1658.

[1303] Xiao Q and Ge G.(2012)"Lysyl Oxidase,Extracellular Matrix Remodeling and Cancer Metastasis"Cancer Microenviron.5(3):261-273

[1304] Xu,J.,et al.(2014)."67 laminin receptor promotes the malignant potential of tumour cells up-regulating lysyl oxidase-like 2 expression in cholangiocarcinoma."Digestive and Liver Disease 46(8):750-757.

[1305] Yang,X.,et al.(2013)."Inactivation of lysyl oxidase byβ-aminopropionitrile inhibits hypoxia-induced invasion and migration of cervical cancer cells."Oncol Rep 29(2):542-548.

[1306] Yang,Z.,et al.(2010)."Uric acid increases fibronectin synthesis through upregulation of lysyl oxidase expression in rat renal tubular

epithelial cells."Am.J.Physiol.299(2,Pt.2):F336-F346.

[1307] Zaffryar-Eilot,S.,et al.(2013)."Lysyl oxidase-like-2 promotes tumour angiogenesis and is a potential therapeutic target in angiogenic tumours."Carcinogenesis 34(10):2370-2379.

[1308] Zenkel,M.,et al.(2011)."Regulation of lysyl oxidase-like 1(LOXL1)and elastin-related genes by pathogenic factors associated with pseudoexfoliation syndrome."Invest Ophthalmol Vis Sci 52(11):8488-8495.

[1309] Zhao X and Subramaian S.(2017)."Intrinsic Resistance of Solid Tumors to Immune Checkpoint Blockade Therapy"Cancer Res;77(4),817-822

[1310] Zhi,C et al.(2017)"Elevated ischaemia-associated lysyl oxidase activity in delayed graft failure 6-12 months after renal transplantation"Experimental Physiology 102(2),282-287

[1311] Zhu,J.,et al.(2015)."Lysyl Oxidase Is Predictive of Unfavorable Outcomes and Essential for Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor in Hepatocellular Carcinoma."Digestive Diseases and Sciences:1-13.

[1312] Zibadi,S.,et al.(2010)."T lymphocyte regulation of lysyl oxidase in diet-induced cardiac fibrosis."Cardiovasc Toxicol 10(3):190-198.

[1313] 本文引用的所有参考文献(包括出版物、专利申请和专利)均特此通过援引以全文并入,并且其程度如同单独且明确地指出每个参考文献通过援引并入并且在本文中进行整体阐述一样(至法律允许的最大程度)。

[1314] 所有标题和小标题在本文仅出于方便的目的来使用,并且不应被解释为以任何方式限制本发明。

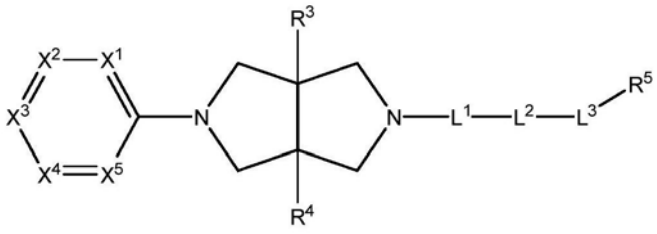
[1315] 本文提供的任何和所有实例或示例性语言(例如"如")的使用仅旨在更好地说明本发明,而不对另外分段列出的本发明范围做出限制。说明书中的语言不应当被解释为指示任何未分段列出的要素为实践本发明所必需的。

[1316] 本文中专利文件的引用和并入仅出于方便的目的,并且不反映此类专利文件的任何有效性、专利性、和/或强制性的观点。

[1317] 本发明包括被可适用法律允许的附在后面的段落中引证的主题的所有变更和等效物。

[1318] 本披露内容涉及根据条款1至56中披露的实施例:

[1319] 1.一种化合物,该化合物具有式(I)的结构:

[1320] 

式 (I)

[1321] 或其药学上可接受的盐,其中

[1322] X^1和X^5各自选自CR^1或N；

[1323] X^2、X^3和X^4各自选自CR^1、CR^2或N，条件是X^2、X^3和X^4中的至少一个为CR^2并且条件是X^1、X^2、X^3、X^4和X^5中仅一个可为N；

[1324] R^1在每次出现时独立地选自氢、卤基、氰基、羟基、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-羰基、C_1-C_6烷氧基-羰基、-C(O)NR^7R^8、-SO_2R^7或-$SO_2NR^7R^8$，其中

[1325] -R^1中的任何烷基、烯基、炔基或烷氧基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^7、-OR^7、-C(O)R^7、-OC(O)R^7或-C(O)OR^7；

[1326] R^2在每次出现时独立选自-O-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$、-S-Y^1-R^{2a}、-S-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$、-SO_2-Y^1-R^{2a}、-$NR^{2b}R^{2c}$或-NR^{2a}-Y^2-C(O)-Y^1-$NR^{2b}R^{2c}$；

[1327] Y^1选自键、C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基，其中

[1328] -Y^1中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R_6、-OR_6、-C(O)R_6或-C(O)OR_6；

[1329] Y^2选自C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基，其中

[1330] -Y^2中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

[1331] R^{2a}选自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、C_3-C_6环烯基、3元至6元单环杂环基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[1332] -R^{2a}中的任何烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基或杂环基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

[1333] -R^{2a}中的任何苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；并且

[1334] -R^{2a}中的任何杂环基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[1335] R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基，其中

[1336] -R^{2b}和R^{2c}中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

[1337] 或者

[1338] R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成3元至7元杂环烷基，该杂环烷基任选地在环中包含一个或两个选自O、N或S的额外的杂原子，

[1339] -由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

[1340] -由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基的环中的任何S可任选地被氧化；

[1341] 任选地当(i)CR^1和CR^2相邻时，(ii)R^1为C_1-C_6烷基时，(iii)R^2为-O-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}、-S-Y^1-R^{2a}或-SO_2-Y^1-R^{2a}时以及(iv)R^{2a}为C_1-C_6烷基时，则R^1和R^2与它们所附接的碳原子一起可形成在环中包含一个选自O或S的杂原子的4元至7元杂环烷基；

[1342] 任选地当(i)CR^2和CR^2相邻时，(ii)每个R^2独立地选自-O-Y^1-R^{2a}、-O-Y^2-C(O)-Y^1-R^{2a}、-S-Y^1-R^{2a}或-SO_2-Y^1-R^{2a}时，以及(iii)每个R^{2a}均为C_1-C_6烷基时，则第一个R^2和第二个R^2与它们所附接的碳原子一起可形成在环中包含两个选自O或S的杂原子的4元至7元杂环烷基；

[1343] R^3和R^4各自独立地选自氢、羟基、羧基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6烷基-羰基或C_1-C_6烷氧基-羰基；

[1344] -R^3和R^4中的任何烷基或烷氧基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基或羟基；或者

[1345] R^3和R^4与它们所附接的碳原子一起形成3元至7元环烷基，

[1346] -由R^3和R^4形成的所述环烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

[1347] L^1和L^3各自独立地选自键、C_1-C_4亚烷基、C_2-C_4亚烯基或C_2-C_4亚炔基，其中

[1348] -L^3和L^1中的任何亚烷基、亚烯基或亚炔基可任选地被一个或两个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

[1349] L^2选自键、-O-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)NR^7-、-NR^7C(O)-、-NR^7-、-SO_2NR^7-、-NR^7SO_2-、-S-、-SO_2-、-SO_2O-、-OSO_2-、-$NR^7SO_2NR^8$-、-NR^7C(O)NR^8-、-C(O)NR^7NR^8-、-NR^7NR^8C(O)-、-NR^7C(O)O-或-OC(O)NR^7-；

[1350] R^5选自氢、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}环烷基、C_3-C_{12}环烯基、3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[1351] -R^5中的任何杂环基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[1352] -R^5中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-C(O)NR^6R^7、-NR^7C(O)R^8、-NR^6R^7、-$SO_2NR^6R^7$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^8SO_2NR^6R^7$、-NR^8C(O)NR^6R^7、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^6R^7；

[1353] -R^5中的任何环烷基、环烯基、杂环基、苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、-OR^7、-C(O)R^7、-OC(O)R^7、-C(O)OR^7、-C(O)NR^7R^8、-NR^7C(O)R^8、-NR^7R^8、-$SO_2NR^7R^8$、-$NR^7SO_2R^8$、-SR^7、-SO_2R^7、-SO_2OR^7、-OSO_2R^7、-$NR^7SO_2NR^8R^9$、-NR^7C(O)NR^8R^9、-NR^7C(O)OR^8或-OC(O)NR^7R^8；

[1354] R^6在每次出现时独立选自C_1-C_4烷基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4羟烷基、C_1-C_4氰基烷基，

[1355] R^7、R^8和R^9在每次出现时独立地选自氢或C_1-C_4烷基，其中

[1356] -R^7、R^8和R^9中的任何C_1-C_4烷基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、R^6、-OR^6、-C(O)R^6或-C(O)OR^6；

[1357] 条件是当L^2通过氮原子与L^1连接时，则L^1不是键；

[1358] 条件是当R^5为C_3-C_{12}环烷基、C_3-C_{12}环烯基、3元至12元杂环基、苯基或5元或6元杂芳基时，则L^1、L^2和L^3中的至少一个不是键；

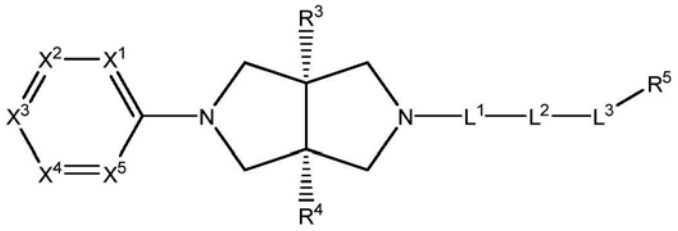
[1359] 条件是-L^1-L^2-L^3-R^5不是苄基、苄氧羰基或叔丁氧羰基；

[1360] 条件是当X^3为N且X^5和X^1中的每一个均为CR^1时，则R^1不是氰基；

[1361] 条件是当X^2或X^4中的一个为N，X^2或X^4中的一个为CR^2且-L^1-L^2-L^3-R^5为2-吡啶基甲基或3-吡啶基甲基时，则R^2不是-O-苄基；

[1362] 条件是当X^2或X^4中的一个为CR^2且X^3为CR^1时，则R^1不是氯。

[1363] 2.根据条款1所述的化合物，该化合物具有式(I-a)的结构：

[1364] 

式 (I-a)

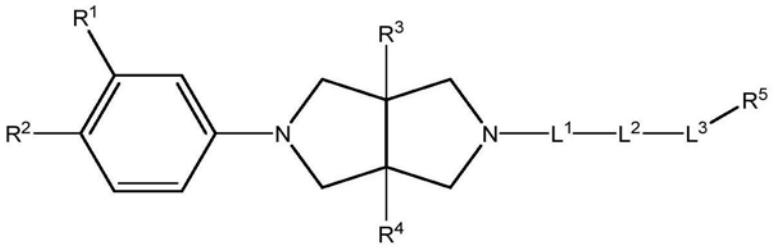
[1365] 或其药学上可接受的盐。

[1366] 3.根据条款1或条款2所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X^3是CR^2。

[1367] 4.根据条款3所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X^1、X^2、X^4和X^5中的每一个均选自CR^1或N；条件是X^1、X^2、X^4或X^5中仅一个可为N。

[1368] 5.根据条款4所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中X^1、X^2、X^4和X^5中的每一个均为CR^1。

[1369] 6.根据前述条款中任一项所述的化合物，该化合物具有式(II-a)的结构：

[1370] 

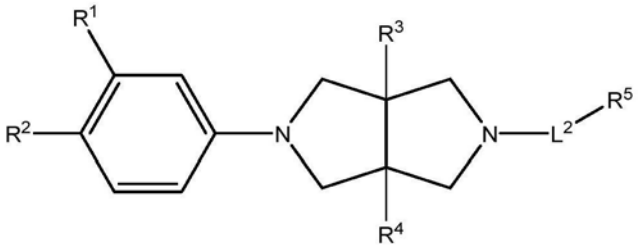
式 (II-a)

[1371] 或其药学上可接受的盐。

[1372] 7.根据前述条款中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中L^1选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，特别是L^1为键。

[1373] 8.根据前述条款中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中L^3选自键或未取代的C_1-C_4亚烷基，特别是L^3为键。

[1374] 9.根据前述条款中任一项所述的化合物，该化合物具有式(IV-a)的结构：

[1375] 

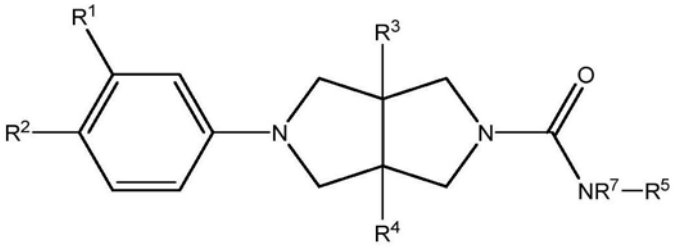
式 (IV-a)

[1376] 或其药学上可接受的盐。

[1377] 10.根据前述条款中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NR^7-、-SO_2NR^7-、-SO_2-或-C(O)NR^7NR^8-,特别是L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-、-C(O)N(CH_3)-、-C(O)N(-CH_2CH_3OH)-、-SO_2NH-、-SO_2-或-C(O)NHNH。

[1378] 11.根据前述条款中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L^2选自键、-C(O)-、-C(O)O-或--C(O)NR^7-,特别是L^2选自键、-C(O)-或-C(O)NR^7-。

[1379] 12.根据前述条款中任一项所述的化合物,该化合物具有式(V)的结构:

[1380] 

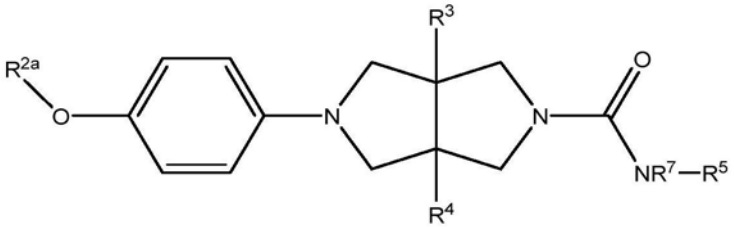
式 (V)

[1381] 或其药学上可接受的盐。

[1382] 13.根据前述条款中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^2选自-O-Y^1-R^{2a}、-S-Y^1-R^{2a}、-SO_2-Y^1-R^{2a}或-$NR^{2b}R^{2c}$。

[1383] 14.根据前述条款中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^1为键。

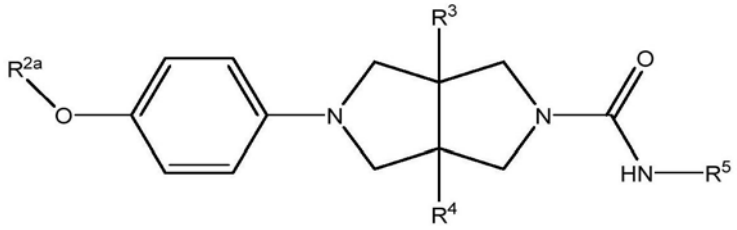
[1384] 15.根据前述条款中任一项所述的化合物,该化合物具有式(VIII-c)的结构:

[1385] 

式 (VIII-c)

[1386] 或其药学上可接受的盐。

[1387] 16.根据前述条款中任一项所述的化合物,该化合物具有式(VIII-d)的结构:

[1388] 

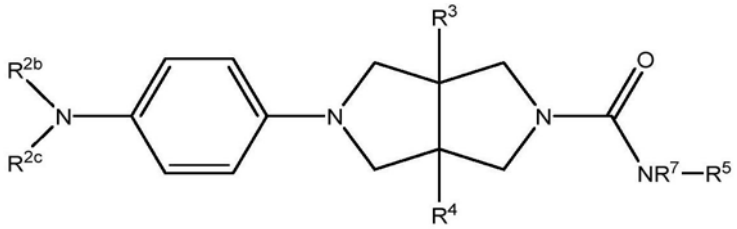
式 (VIII-d)

[1389] 或其药学上可接受的盐。

[1390] 17.根据前述条款中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}选自未取代的C_1-C_4烷基、被C_1-C_4烷氧基取代的C_1-C_4烷基、未取代的C_3-C_6环烷基、未取代的3元至6元单环杂环烷基或未取代的苯基,特别是R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基。

[1391] 18.根据前述条款中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基,特别是甲基或乙基。

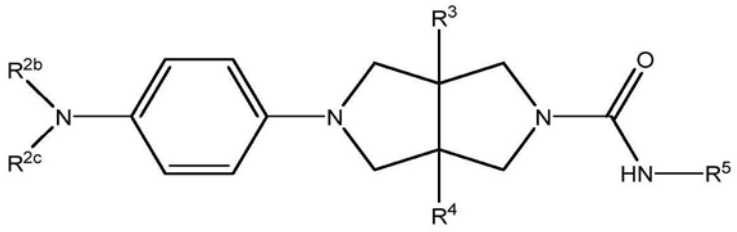
[1392] 19.根据条款1至14中任一项所述的化合物,该化合物具有式(XII-c)的结构:

[1393] 

式 (XII-c)

[1394] 或其药学上可接受的盐。

[1395] 20.根据条款1至14中任一项所述的化合物,该化合物具有式(XII-d)的结构:

[1396] 

式 (XII-d)

[1397] 或其药学上可接受的盐。

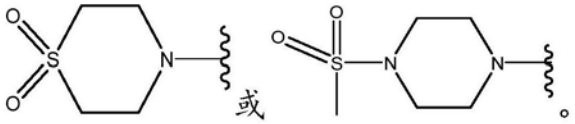
[1398] 21.根据条款1至14、19或20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}和R^{2c}各自独立地选自任选地被-NR^7R^8取代的C_1-C_6烷基,其中R^7和R^8各自独立地选自未取代的C_1-C_4烷基,特别是R^{2b}是未取代的C_1-C_4烷基并且R^{2c}是被-$N(CH_3)_2$取代的C_1-C_4烷基。

[1399] 22.根据条款1至14或19至21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成3元至7元杂环烷基,该杂环烷基任选地在环中包含一个选自N或S的额外的杂原子,

[1400] -由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基可以任选地被一个独立地选自羟基或-SO_2R^7的取代基取代;

[1401] -由R^{2b}和R^{2c}形成的所述杂环烷基的环中的任何S可任选地被氧化;

[1402] 特别是R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成：

[1403] 

[1404] 23.根据前述条款中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^3和R^4各自独立地选自氢、羟基、羧基、未取代的C_1-C_6烷基(例如甲基)、未取代的C_1-C_6烷氧基(例如甲氧基)或未取代的C_1-C_6烷氧基羰基(例如甲氧基羰基)，特别是R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)。

[1405] 24.根据前述条款中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^3和R^4各自为氢。

[1406] 25.根据条款1至22中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^3和R^4与它们所附接的碳原子一起形成3元至7元环烷基。

[1407] 26.根据前述条款中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1选自氢、卤基、氰基、C_1-C_6烷基或C_2-C_6烯基，其中

[1408] -R^1中的任何烷基和烯基可任选地被一个选自氰基、羟基、羧基、-C(O)R^6或C(O)OR^6的取代基取代，其中R^6为C_1-C_4烷基。

[1409] 27.根据前述条款中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^1为氢。

[1410] 28.根据前述条款中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^5选自C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_{12}环烷基、3元至12元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[1411] -R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[1412] -R^5中的任何烷基、烯基或炔基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、羟基、羧基、硝基、R^6、-OR^6、SO_2R^7；

[1413] -R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被一个、两个或三个取代基取代，这些取代基独立地选自卤基、氰基、氧代、硝基、R^7、-OR^7、-SO_2R^7。

[1414] 29.根据前述条款中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_{12}环烷基、3元至12元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[1415] -R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[1416] -R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

[1417] -R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代。

[1418] 30.根据条款15或条款16所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

[1419] R^{2a}是未取代的C_1-C_4烷基；

[1420] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)；

[1421] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[1422] -R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[1423] -R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

[1424] -R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代；并且

[1425] 当存在时，R^7是任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基。

[1426] 31.根据条款19或条款20所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

[1427] R^{2b}是未取代的C_1-C_4烷基，

[1428] R^{2c}是被-N$(CH_3)_2$取代的C_1-C_4烷基；

[1429] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)；

[1430] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[1431] -R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

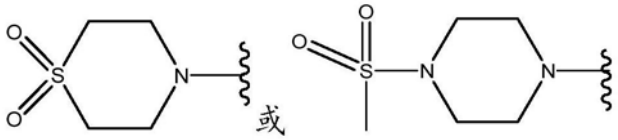
[1432] -R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

[1433] -R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代；并且

[1434] 当存在时，R^7是任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基。

[1435] 32.根据条款19或条款20所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中

[1436] R^{2b}和R^{2c}与它们所附接的氮原子一起形成：

[1437] 

[1438] R^3和R^4各自独立地选自氢或未取代的C_1-C_4烷基(例如甲基)；

[1439] R^5选自C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、3元至6元杂环烷基、苯基或5元或6元杂芳基，其中

[1440] -R^5中的任何杂环烷基或杂芳基在环中包含1个、2个或3个选自N、O或S的杂原子；

[1441] -R^5中的任何烷基可任选地被氰基或羟基取代；

[1442] -R^5中的任何环烷基、杂环烷基、苯基或杂芳基可任选地被氧代、硝基或羟基取代；

[1443] 当存在时，R^7是任选地被羟基取代的C_1-C_4烷基。

[1444] 33.根据条款1所述的化合物，其中该化合物选自表1或表1a中的任何化合物，或任何前述化合物的药学上可接受的盐。

[1445] 34.根据条款1至33中任一项所述的化合物，该化合物用作药物。

[1446] 35.根据条款1至33中任一项所述的化合物，其中该化合物用于治疗由LOX介导的疾病或医学病状。

[1447] 36.根据条款1至33中任一项所述的化合物，其中该化合物用于生产用于治疗由LOX介导的疾病或医学病状的药物。

[1448] 37.一种治疗有需要的受试者中由LOX介导的疾病或医学病状的方法，该方法包括向受试者施用有效量的根据条款1至33中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[1449] 38.根据条款1至33中任一项所述的化合物，其中该化合物用于治疗增生性疾病。

[1450] 39.根据条款38所述的化合物，其中该增生性疾病是癌症。

[1451] 40.根据条款1至33中任一项所述的化合物，该化合物用于治疗或预防与EGFR过表达相关的癌症。

[1452] 41.根据条款40所述使用的化合物，其中该癌症选自由以下组成的组：NSCLC、胰腺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、头颈癌、神经胶质瘤、间皮瘤、表皮癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食道癌以及胆道癌，如胆管癌。

[1453] 42.根据条款40或条款41所述使用的化合物，其中该化合物是赖氨酰氧化酶抑制剂，并且正如通过pSMAD2的上调所测量的，下调MATN2的表达和/或SMAD2的激活。

[1454] 43.根据条款40或条款41所述使用的化合物,其中该化合物是赖氨酰抑制剂并且抑制赖氨酰氧化酶的成熟。

[1455] 44.根据条款40或条款41所述使用的化合物,其中该化合物是赖氨酰抑制剂并且抑制赖氨酰氧化酶的催化的活性。

[1456] 45.根据条款40或条款41所述使用的化合物,其中该化合物是赖氨酰氧化酶抑制剂,不抑制MAO-A和/或MAO-B。

[1457] 46.根据条款1至33中任一项所述的化合物,其中该化合物用于治疗纤维化疾病,如肝纤维化、肺纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、骨髓纤维化或硬皮病。

[1458] 47.一种治疗或预防受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的赖氨酰氧化酶抑制剂,其中所述受试者患有与EGFR过表达相关的癌症,并且该赖氨酰氧化酶抑制剂是根据条款1至33中任一项所述的化合物。

[1459] 48.根据条款47所述的方法,其中所述方法包括测定所述受试者的生物样品中的EGFR水平,并且当确定生物样品中存在EGFR过表达时,向所述受试者施用赖氨酰氧化酶抑制剂。

[1460] 49.根据条款47或条款48所述的方法,其中该方法还包括以下步骤:测定所述受试者的生物学样品中MATN2、pSMAD2或HTRA1中的一种或多种的水平,并且响应于以下一种或多种向所述受试者施用赖氨酰氧化酶抑制剂:

[1461] a)MATN2的水平高于参考样品;

[1462] b)pSMAD2的水平低于参考样品;或者

[1463] c)HTRA1的水平高于参考样品,而pSMAD2的水平低于参考样品。

[1464] 50.根据条款47至49中任一项所述的方法,其中所述受试者患有选自由以下组成的组的癌症:NSCLC、胰腺癌、鳞状细胞癌、皮肤癌、甲状腺癌、结直肠癌、前列腺癌、肾癌、乳腺癌、头颈癌、神经胶质瘤、间皮瘤、表皮癌、卵巢癌、宫颈癌、膀胱癌和食道癌以及胆道癌,如胆管癌。

[1465] 51.根据条款47至50中任一项所述的方法,其中该赖氨酰氧化酶抑制剂下调MATN2的表达和/或上调pSMAD2。

[1466] 52.根据条款47至51中任一项所述的方法,其中该赖氨酰抑制剂抑制:赖氨酰氧化酶的成熟、赖氨酰氧化酶的催化活性或成熟和催化活性两者。

[1467] 53.根据条款47至52中任一项所述的方法,其中该赖氨酰氧化酶抑制剂不抑制MAO-A和/或MAO-B。

[1468] 54.一种为患有癌症的受试者确定治疗方案的方法,该方法包括:

[1469] a)测定生物样品中EGFR、MATN2和HTRA1中的一种或多种的水平;并且

[1470] b)当与参考样品相比EGFR、MATN2和HTRA1中的一种或多种的水平升高时,施用包含治疗有效量的根据条款1至33中任一项所述的化合物的治疗方案。

[1471] 55.根据条款54所述的方法,其中该HTRA1是同源三聚体HTRA1。

[1472] 56.一种药物组合物,该药物组合物包含根据条款1至33中任一项所述的化合物,和药学上可接受的载体。

[1473] 57.根据条款56所述的药物组合物,该药物组合物还包含额外的治疗活性成分。