(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 111902404 A
(43)申请公布日 2020.11.06

(21)申请号 201980021810.6
(22)申请日 2019.02.04
(30)优先权数据
62/627,435 2018.02.07 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2020.09.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/016503 2019.02.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2019/156929 EN 2019.08.15
(71)申请人 艾克赛特赫拉制药有限责任公司
地址 美国马萨诸塞州
(72)发明人 B.L.切纳德 Y.徐 F.L.斯塔森 N.J.海沃德 Z.滕
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 何伟
(51)Int.Cl.
C07D 401/06(2006.01)
C07D 405/14(2006.01)
C07D 417/06(2006.01)

权利要求书33页 说明书196页

(54)发明名称

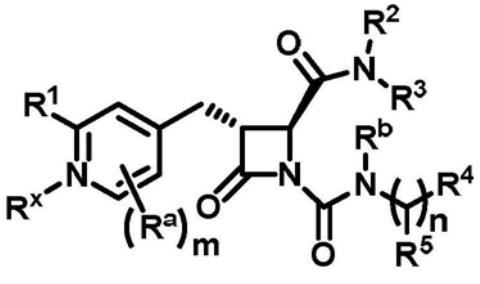
治疗化合物和组合物

(57)摘要

本发明提供抑制因子XIa或激肽释放酶的化合物及其药学上可接受的盐及其组合物。本发明还涉及使用这些化合物和组合物的方法。

CN 111902404 A

1.式(II)化合物或其药学上可接受的盐：



(II)

其中

R^1为氢或$-NR^8R^9$；

R^a为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基或$-OR^6$；

R^b为氢或C_{1-6}烷基；

R^2为任选取代的5-元杂芳基或任选取代的5-元杂环基；

R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或$-OR^6$；

R^5为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基或芳基，其中所述环烷基或芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或$-OR^6$，或者

R^4和R^5与它们所连接的碳原子一起形成环；

R^6为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

每个R^8和R^9独立地为氢、C_{1-6}烷基、$-C(O)R^{10}$或$-C(O)OR^{10}$；

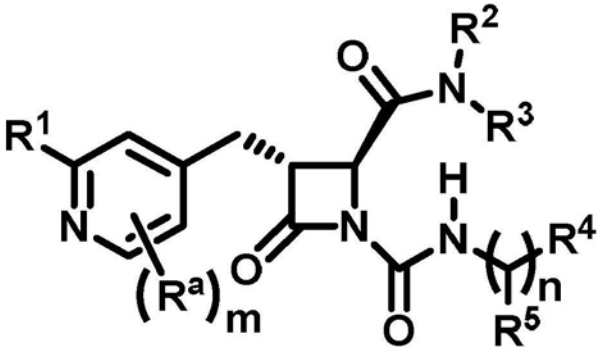
R^{10}为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

R^x为-O或不存在，其中当R^x为-O时，吡啶基环的氮原子带正电且R^x带负电，从而形成吡啶基N-氧化物；

m为0、1、2或3；和

n为0或1，其中如果n为0，则R^5为氢，且R^4不存在。

2.权利要求1的化合物，其中该化合物为式(I)化合物：



(I)。

3.权利要求1的化合物，其中R^x不存在。

4.权利要求1-3中任一项的化合物，其中R^6为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。

5.权利要求1-4中任一项的化合物，其中R^6为$-CH_3$或$-CF_3$。

6.权利要求1-5中任一项的化合物，其中R^1为氢、-NH_2或-$NHCH_3$。

7.权利要求1-6中任一项的化合物，其中R^1为氢。

8.权利要求1-6中任一项的化合物，其中R^1为-NH_2。

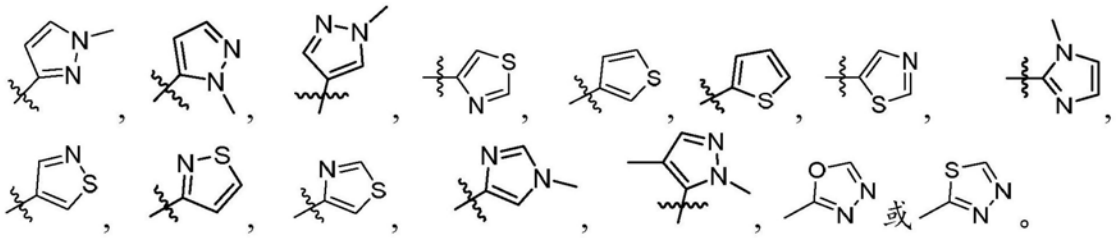
9.权利要求1-6中任一项的化合物，其中R^1为-$NHCH_3$。

10.权利要求1-9中任一项的化合物，其中R^2为任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代的5-元杂芳基。

11.权利要求1-10中任一项的化合物，其中R^2为吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基或噻二唑基，其中所述咪唑基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基或噻二唑基任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代。

12.权利要求1-11中任一项的化合物，其中R^2为吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基或噻二唑基，其中所述咪唑基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基或噻二唑基任选被一个或两个存在的-CH_3所取代。

13.权利要求1-12中任一项的化合物，其中R^2为



14.权利要求1-9中任一项的化合物，其中R^2为任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代的5-元杂环基。

15.权利要求1-14中任一项的化合物，其中R^3为C_{1-6}烷基。

16.权利要求1-15中任一项的化合物，其中R^3为-CH_3。

17.权利要求1-16中任一项的化合物，其中R^4为C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。

18.权利要求1-17中任一项的化合物，其中R^4为环己基、环丙基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、吡唑基、噻吩基或C_{1-6}烷基，其中所述环己基、环丙基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、吡唑基或噻吩基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。

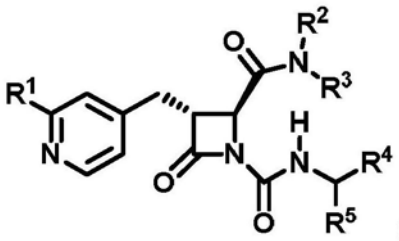
19.权利要求1-18中任一项的化合物，其中R^4为环己基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基，其中所述环己基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。

20.权利要求1-19中任一项的化合物，其中R^4为任选被一个、两个或三个存在的-F、-Cl或C_{1-6}烷基取代的苯基。

21.权利要求1-20中任一项的化合物，其中R^5为氢、-CH_3、-CH_2CH_3、-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-CF_3或未取代的环丙基。

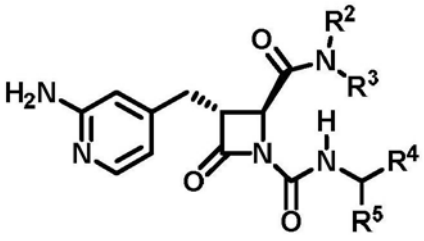
22.权利要求1-21中任一项的化合物，其中R^5为-CH_2CH_3、-CF_3或未取代的环丙基。

23.权利要求1-22中任一项的化合物，其中该化合物为式(I-a)化合物：



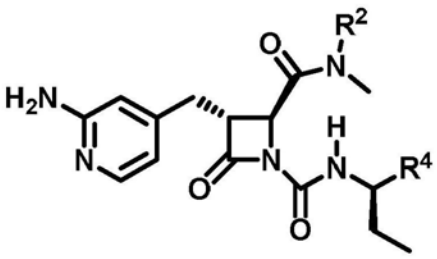
(I-a)。

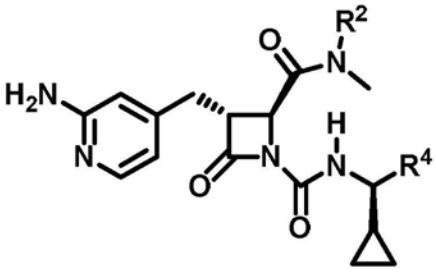
24.权利要求1-23中任一项的化合物，其中该化合物为式(I-b)化合物：

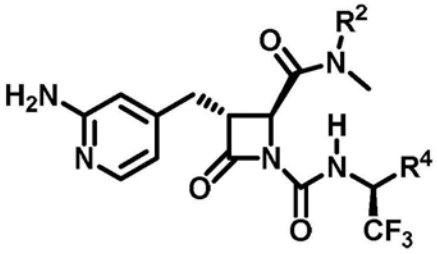


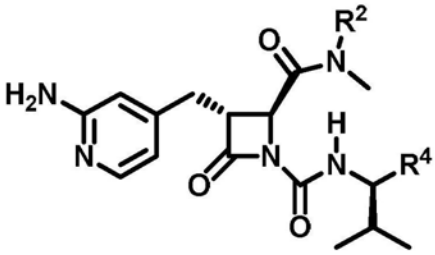
(I-b)。

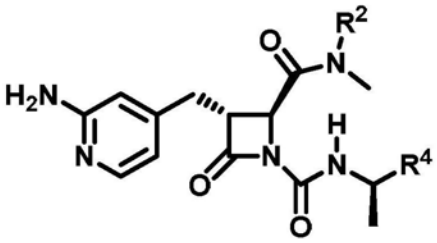
25.权利要求1-24中任一项的化合物，其中该化合物为式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-i)或式(I-j)化合物：

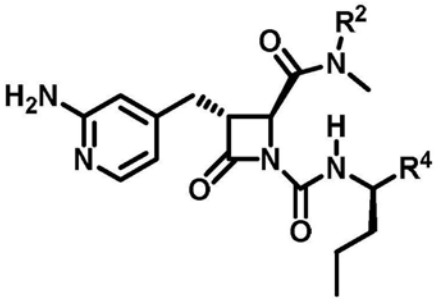

(I-c)

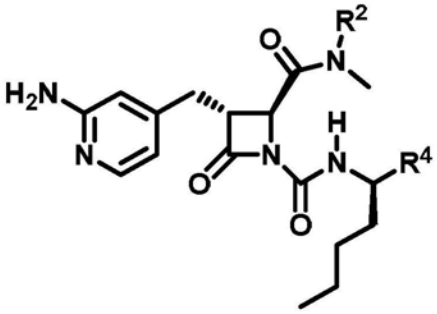

(I-d)

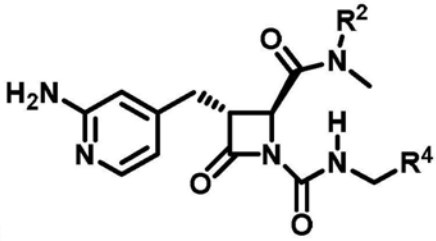

(I-e)


(I-f)

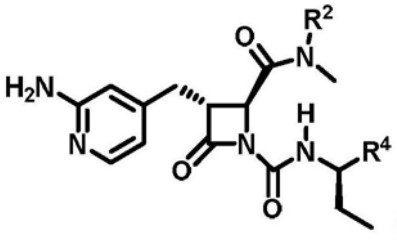

(I-g)


(I-h)

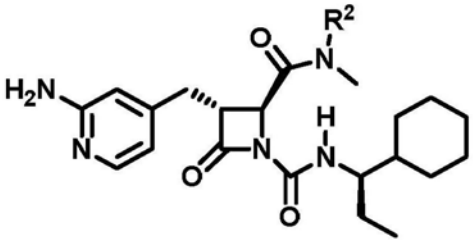

(I-i)


(I-j)。

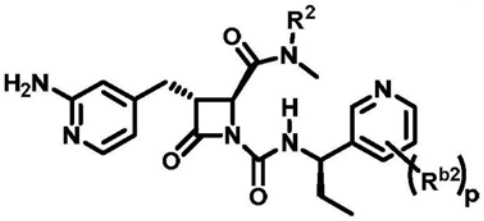
26.权利要求1-25中任一项的化合物,其中该化合物为式(I-c)化合物:


(I-c)。

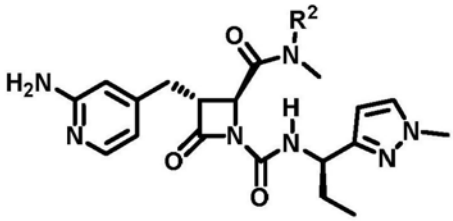
27.权利要求1-26中任一项的化合物,其中所述化合物是式(I-e)、式(I-k)、式(I-l)、式(I-m)、式(I-o)、式(I-p)、式(I-t)、式(I-u)或式(I-v)化合物:



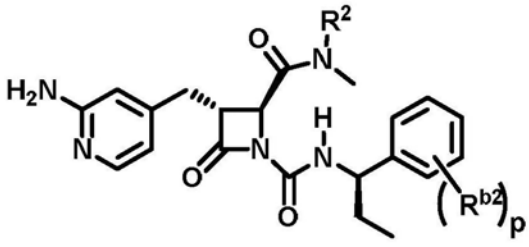
(I-k)



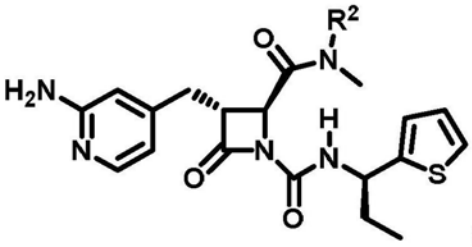
(I-l)



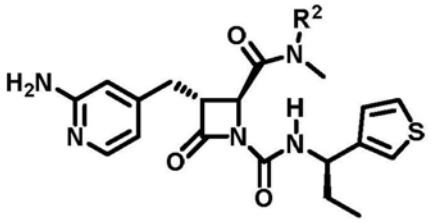
(I-m)



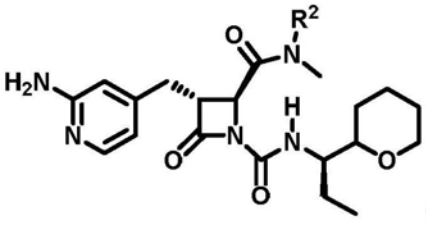
(I-n)



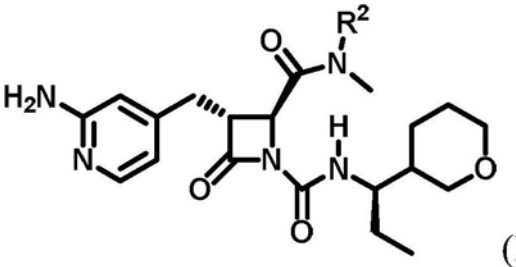
(I-o)



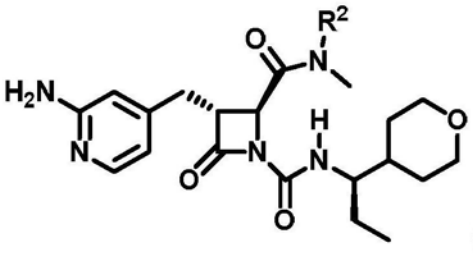
(I-p)



(I-t)



(I-u)



(I-v)

其中每个R^{b2}独立地为卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或$-OR^6$;且p为0、1、2或3。

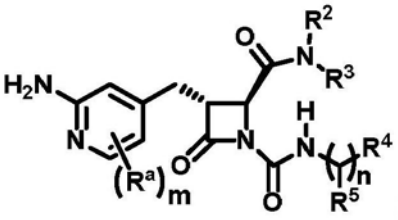
28.权利要求1-22中任一项的化合物,其中R^a为卤素或$-C_{1-6}$烷基。

29.权利要求1-22或28中任一项的化合物,其中R^a为F或$-CH_3$。

30.权利要求1-22或28-29中任一项的化合物,其中m为1。

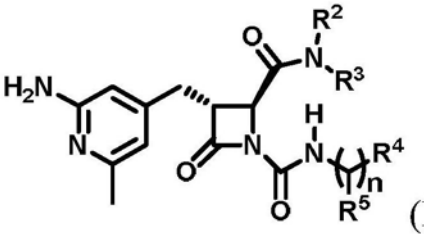
31.权利要求1-22或28-30中任一项的化合物,其中R^a为$-CH_3$,且m为1。

32.权利要求1-22中任一项的化合物,其中所述化合物是式(I-q)化合物:



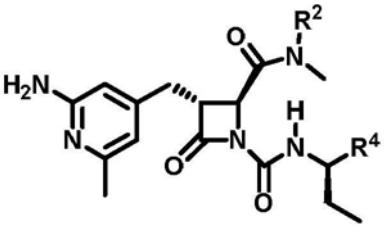
(I-q)。

33.权利要求1-22或32中任一项的化合物,其中所述化合物是式(I-r)化合物:



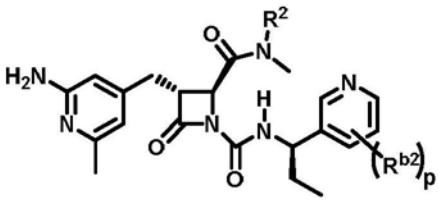
(I-r)。

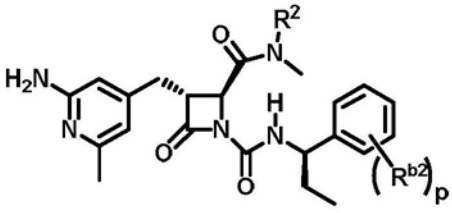
34.权利要求1-22、32或33中任一项的化合物,其中所述化合物是式(I-s)化合物:



(I-s)。

35.权利要求1-22或32-34中任一项的化合物,其中所述化合物是式(I-s1)或式(I-s2)化合物:


(I-s1),

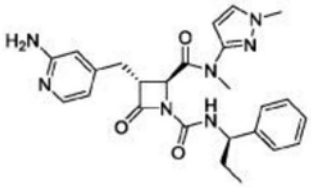

(I-s2)

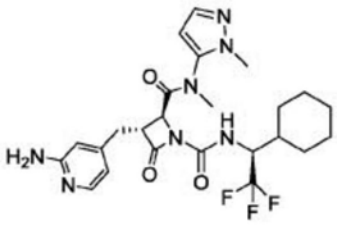
其中每个R^{b2}独立地为卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或$-OR^6$；且p为0、1、2或3。

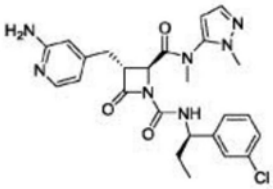
36.权利要求1或3-22中任一项的化合物，其中R^b为C_{1-6}烷基。

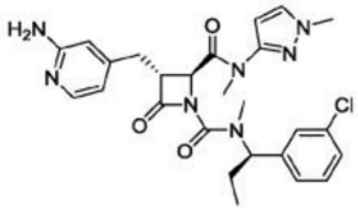
37.权利要求1、3-22或36中任一项的化合物，其中R^b为$-CH_3$。

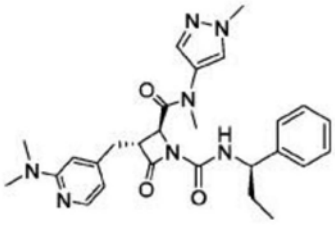
38.下式的化合物：

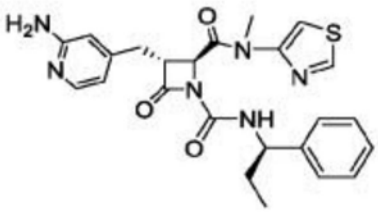


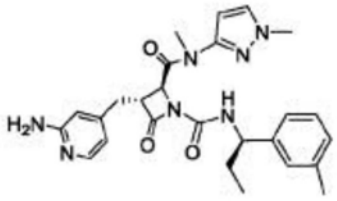


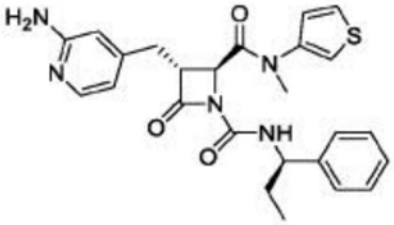


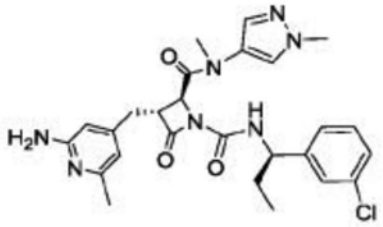


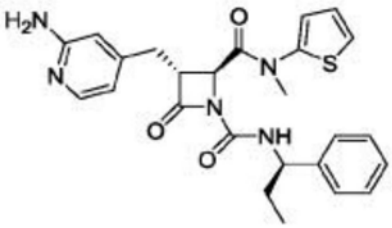


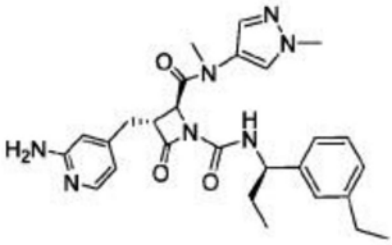


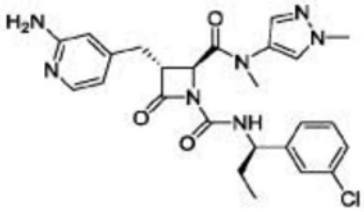


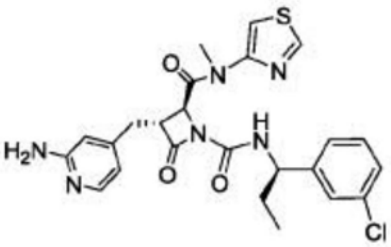


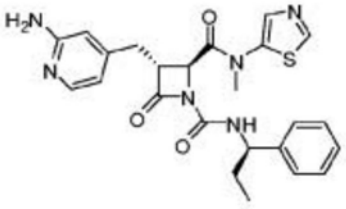


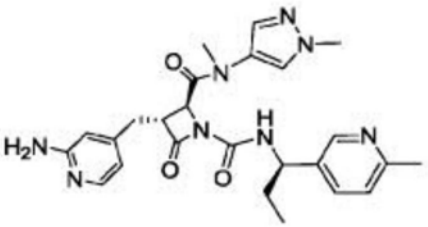


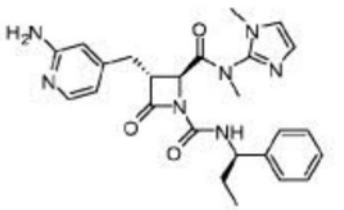


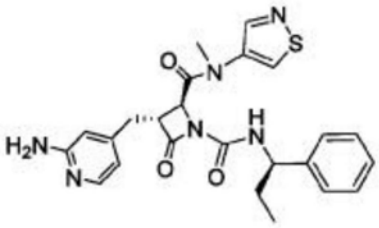


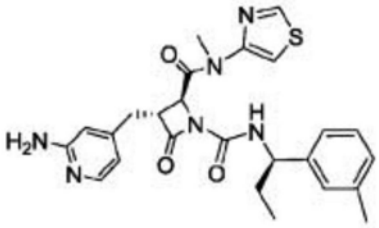


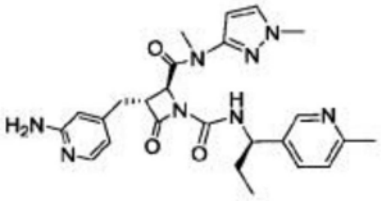


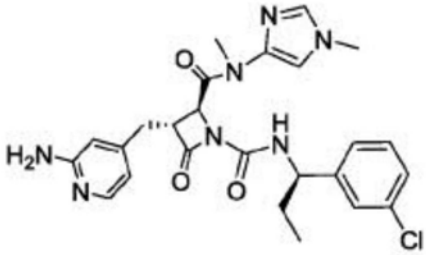


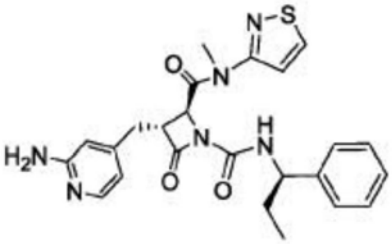


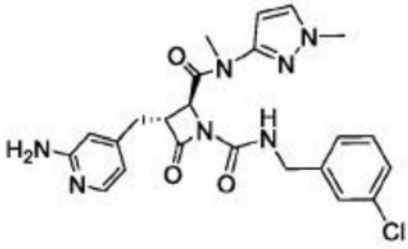


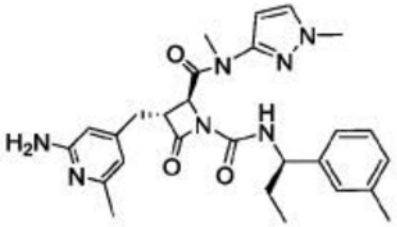


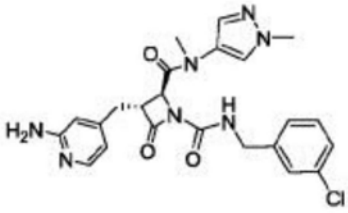


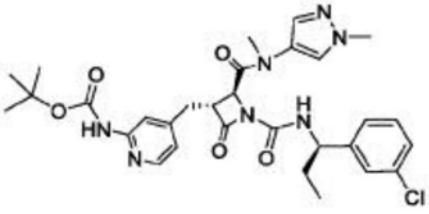


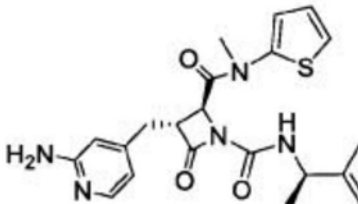


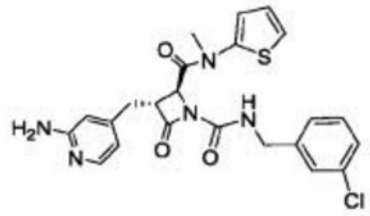


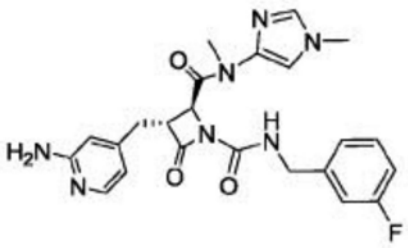


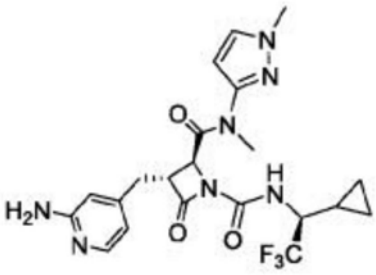


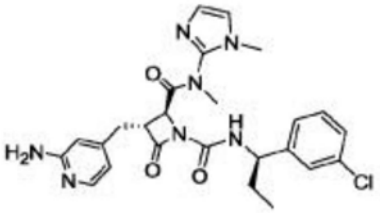


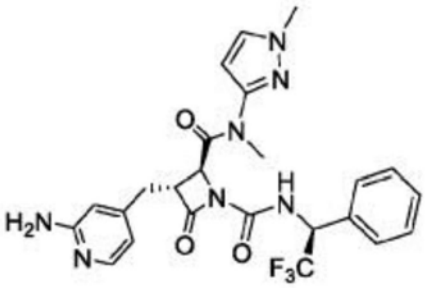


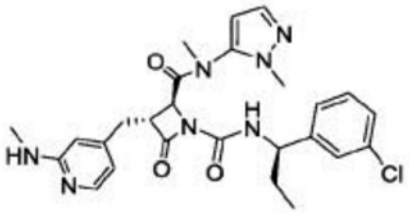


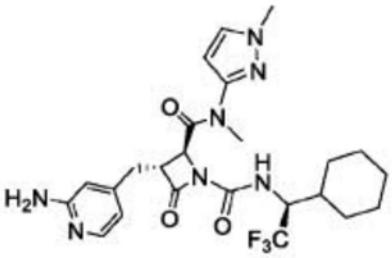


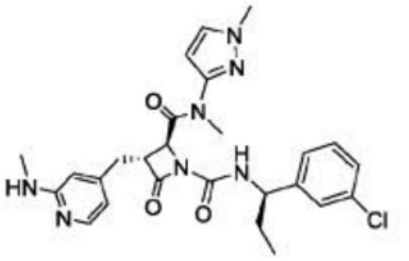


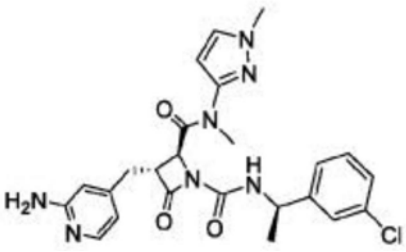


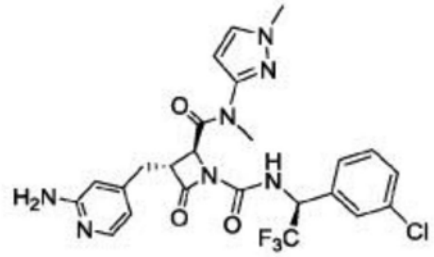


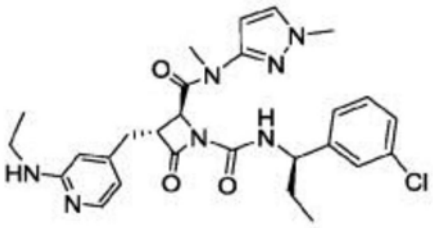


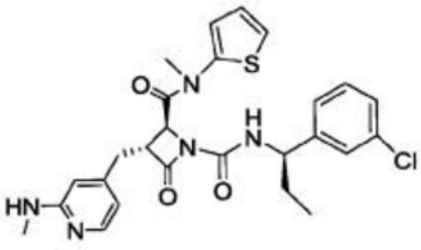


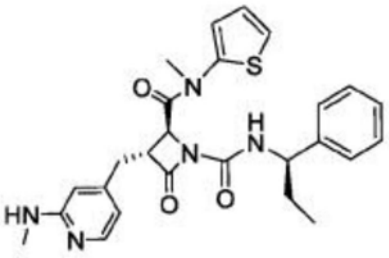


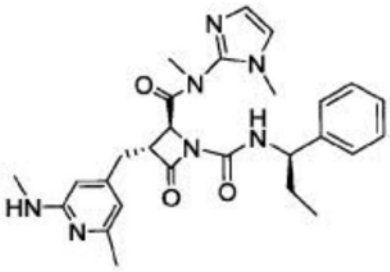


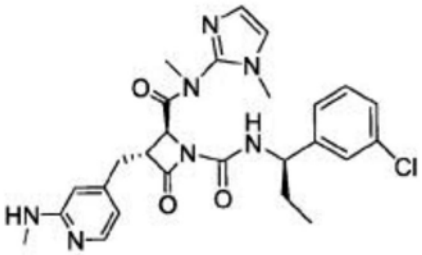


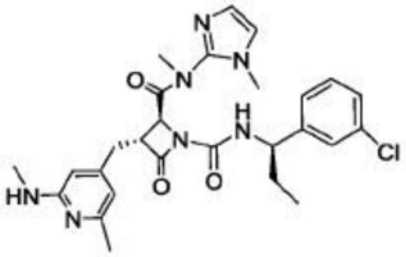


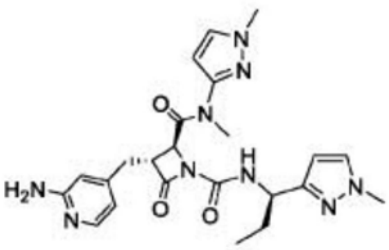


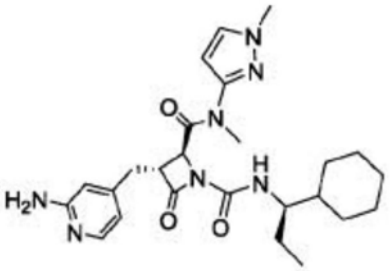


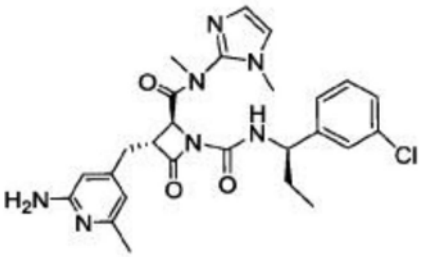


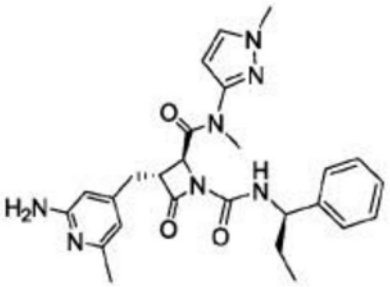


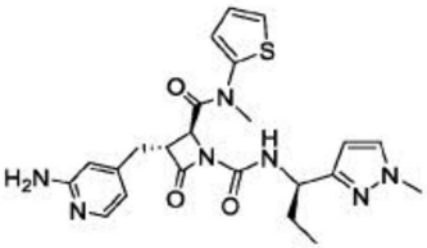


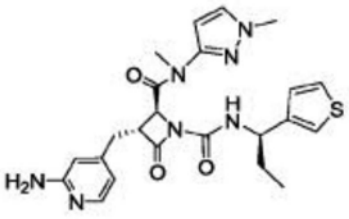


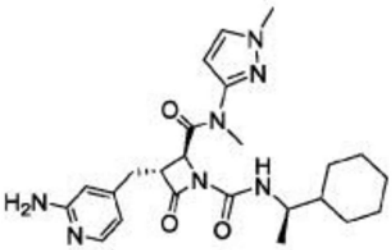


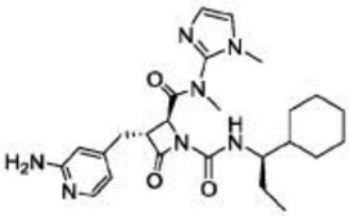


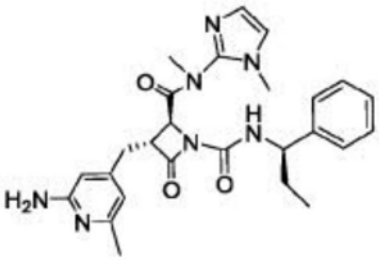


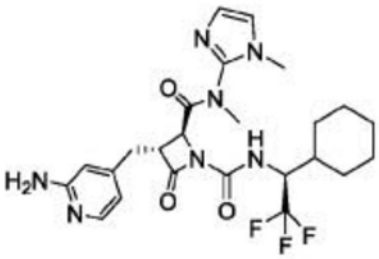


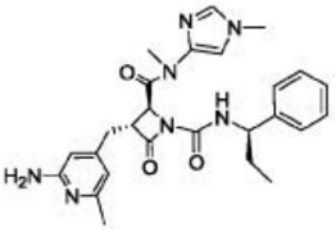


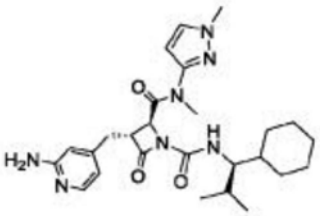


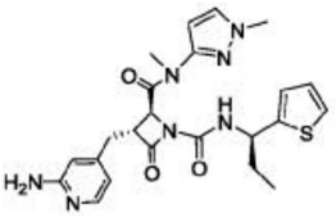


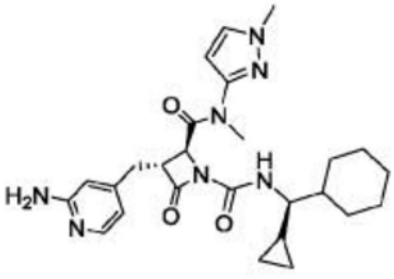


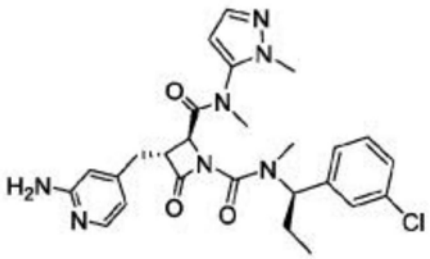


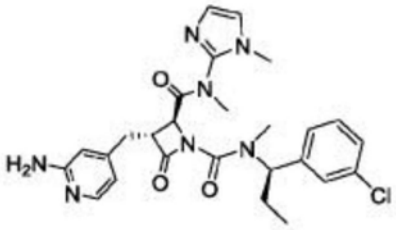


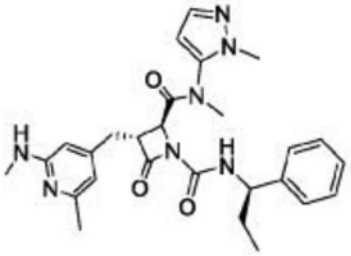


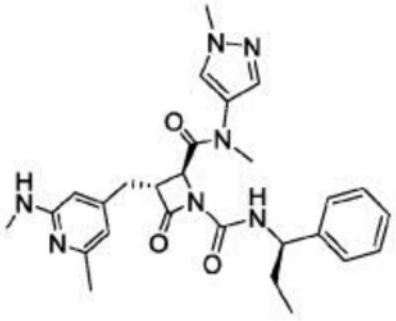


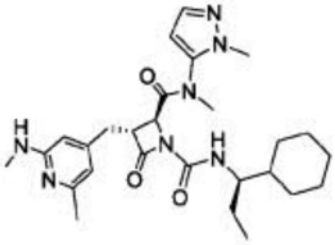


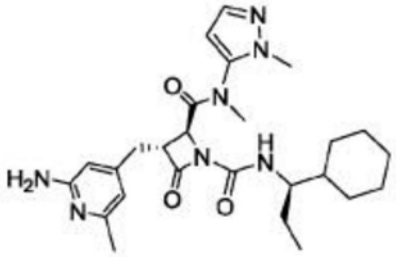


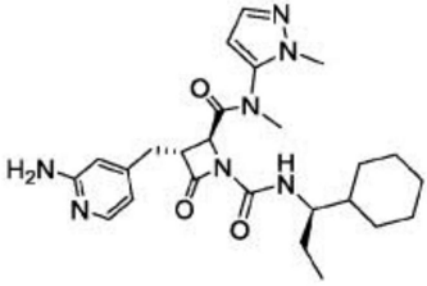


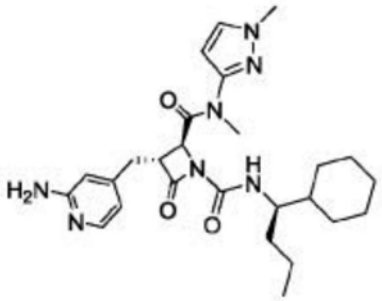


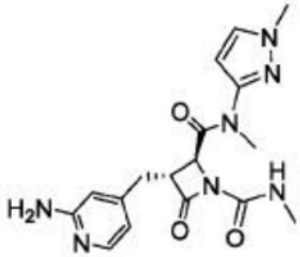


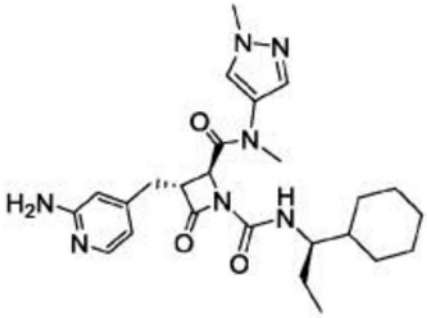


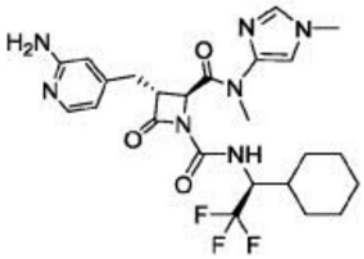


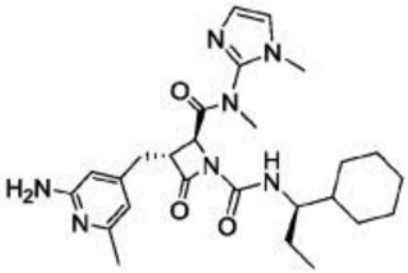


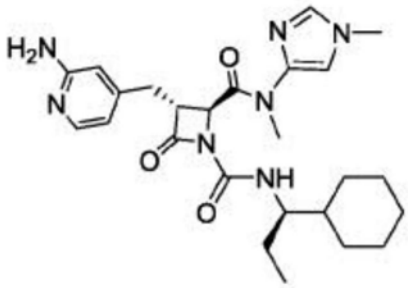


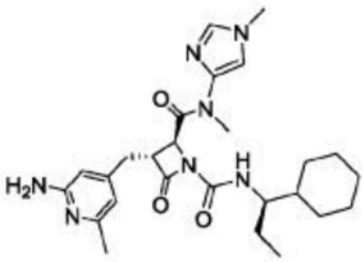


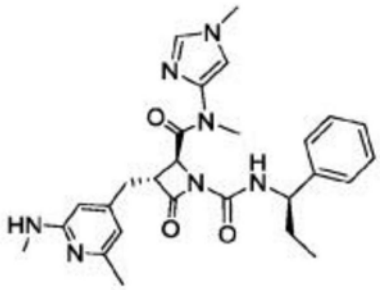


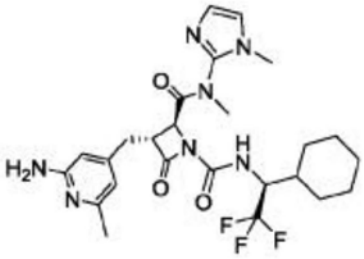


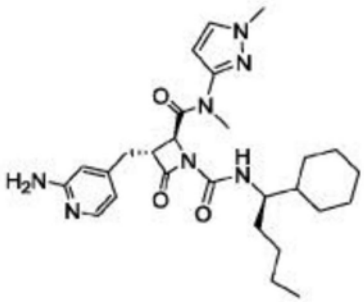


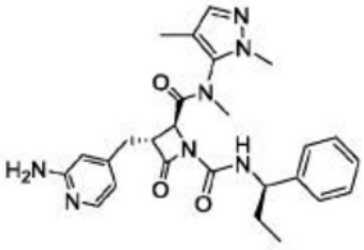


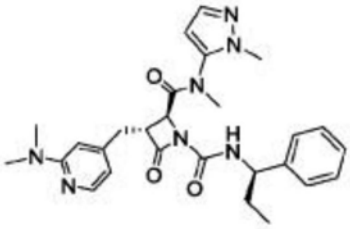


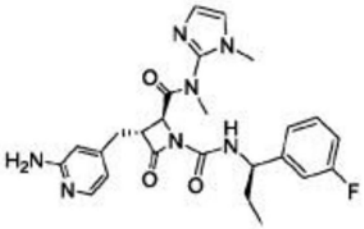


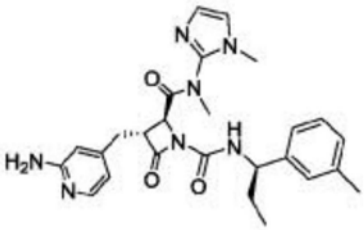


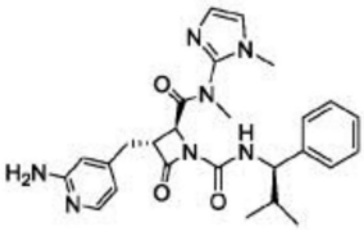


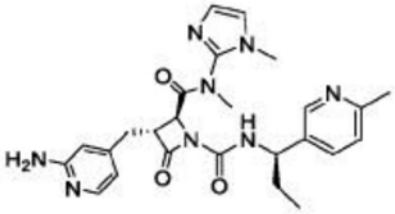


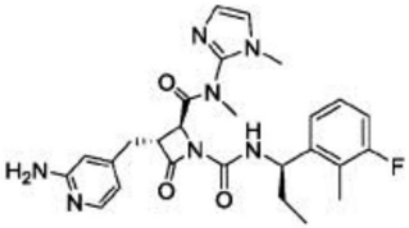


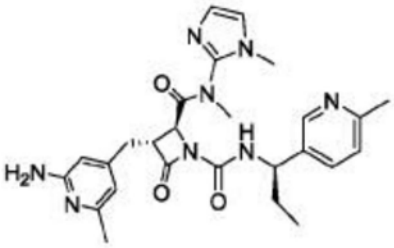


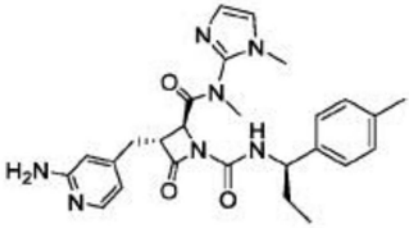


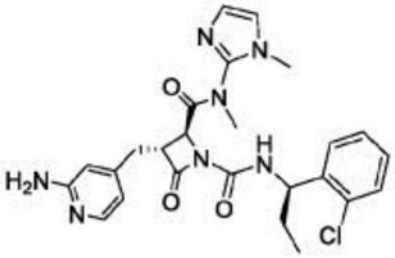


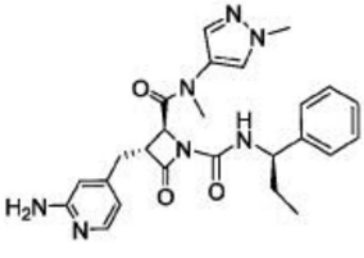


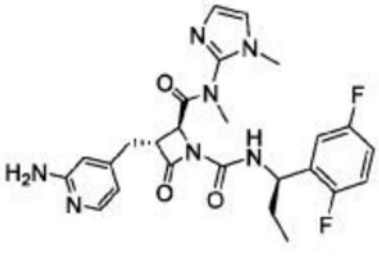


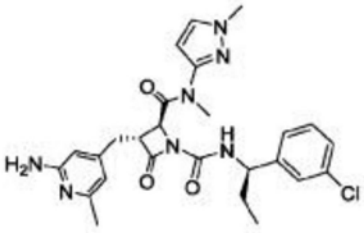


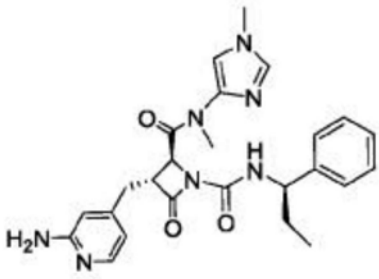


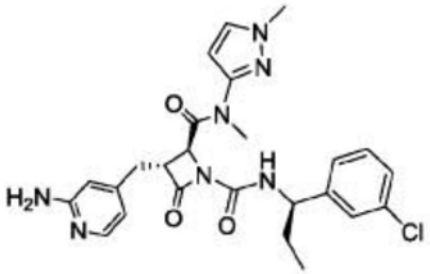


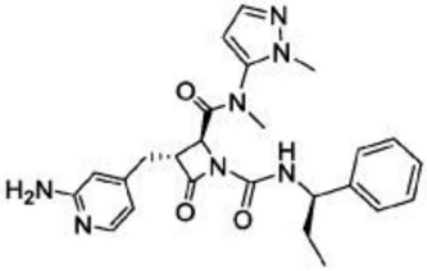


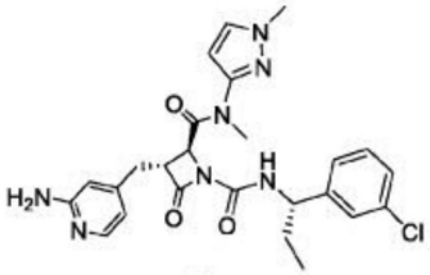


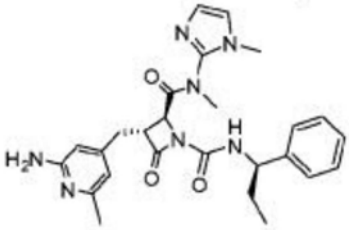


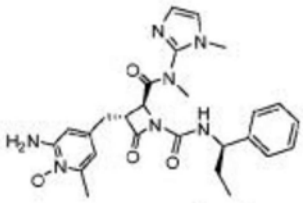


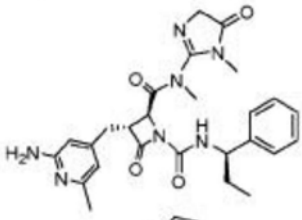


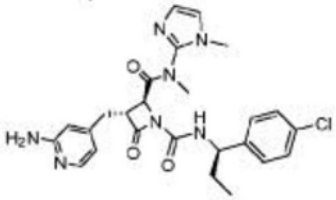


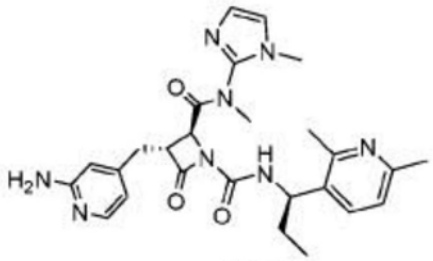


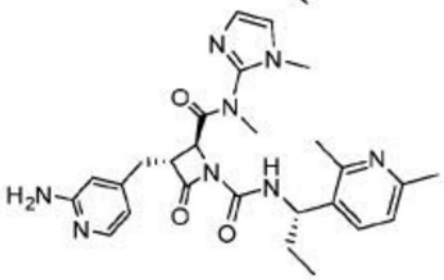


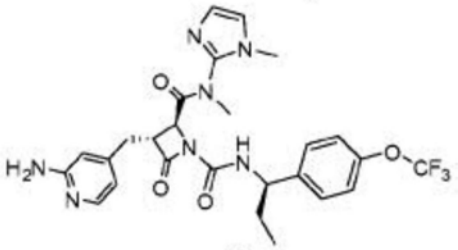


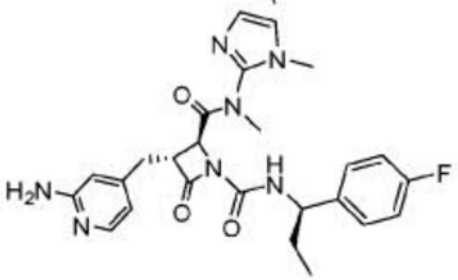


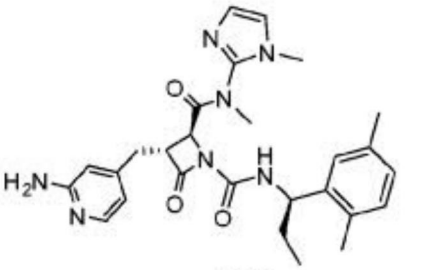


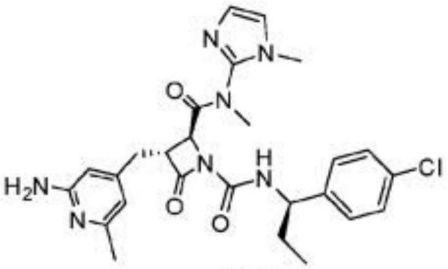


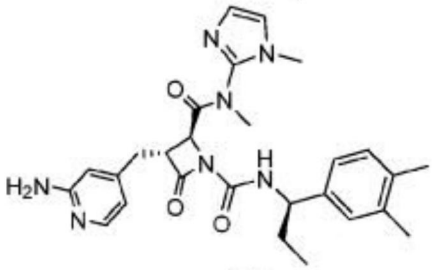


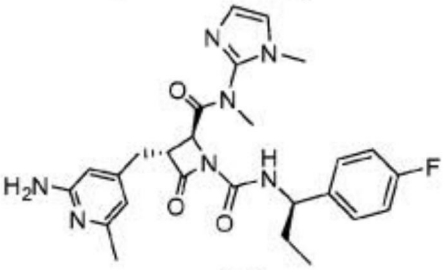


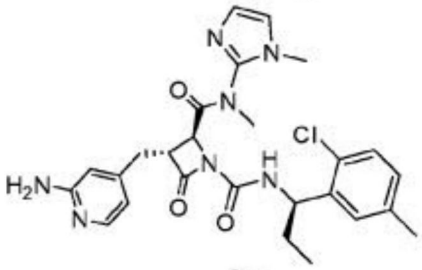


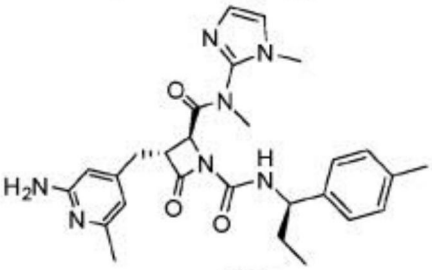


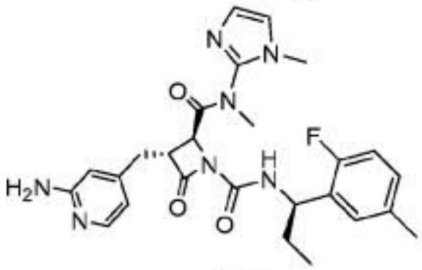


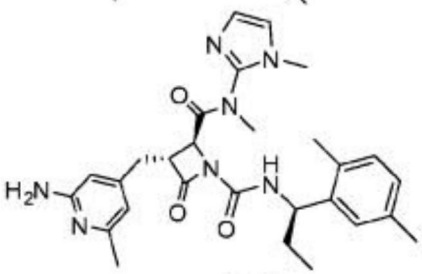


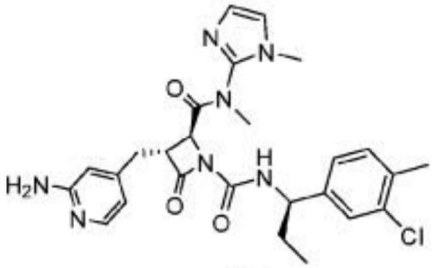


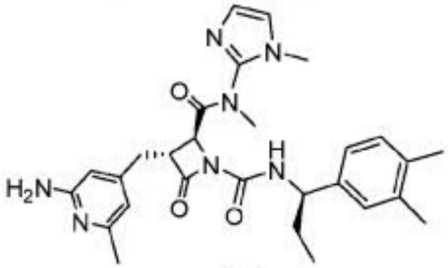


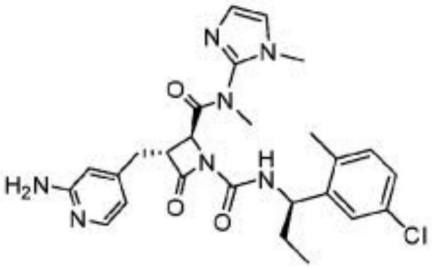


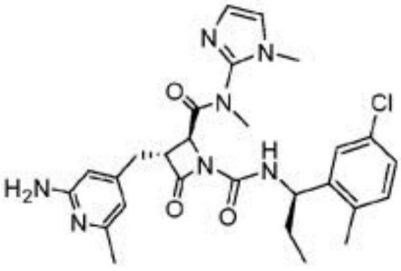


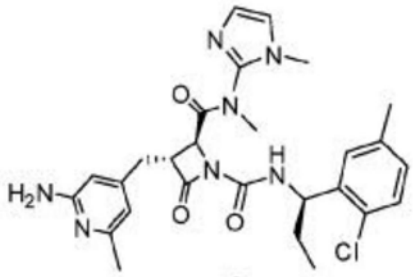


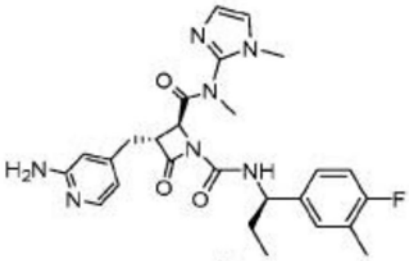


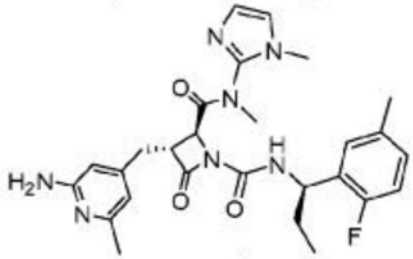


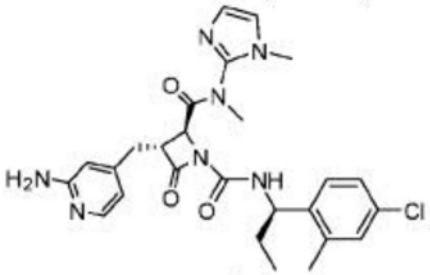


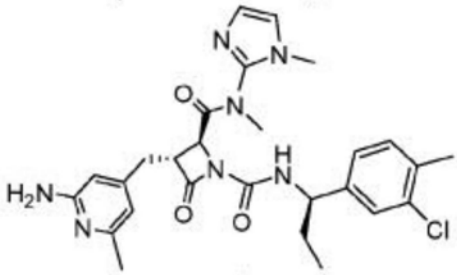


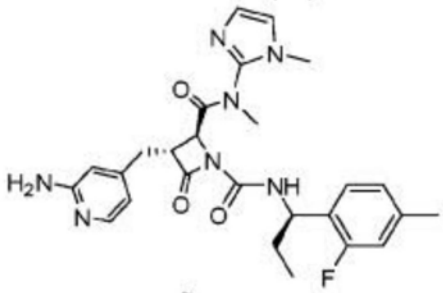


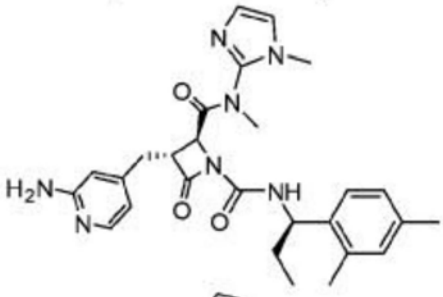


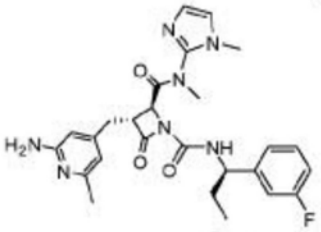


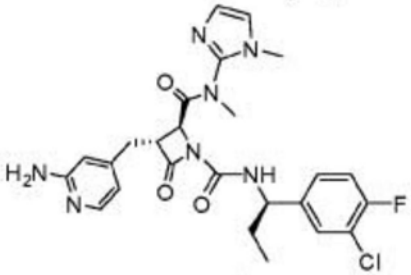


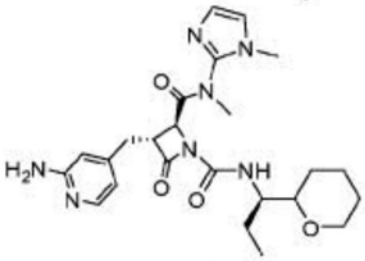


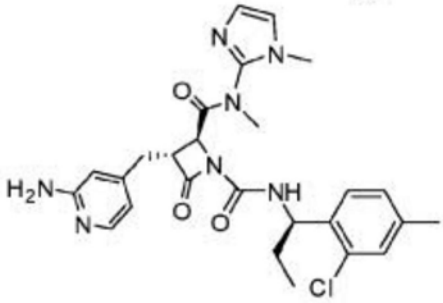


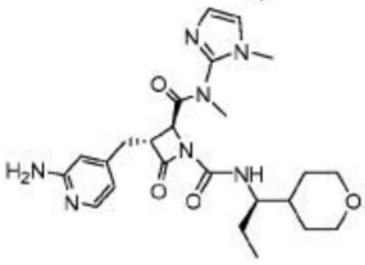


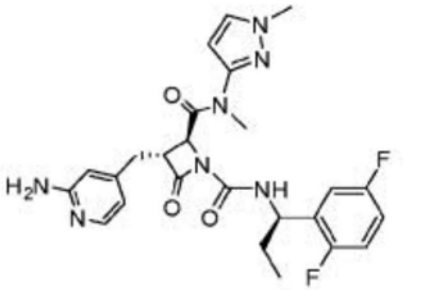


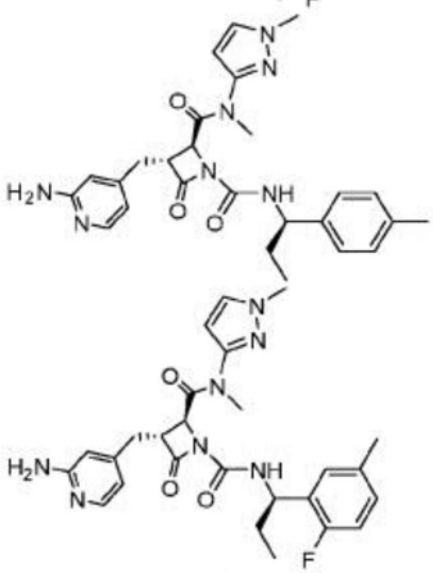


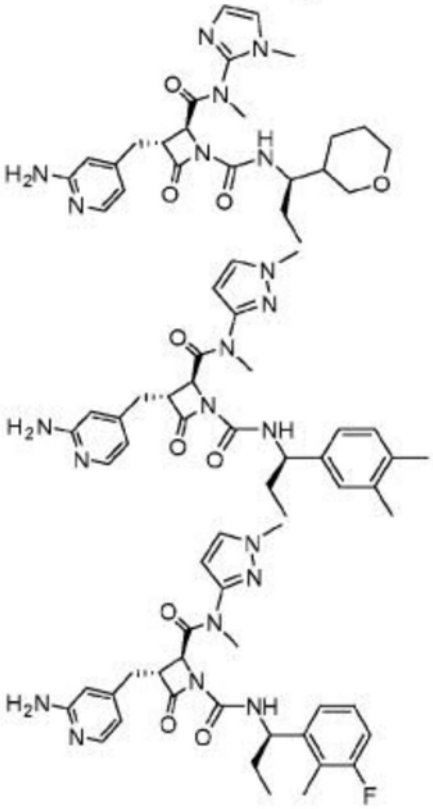


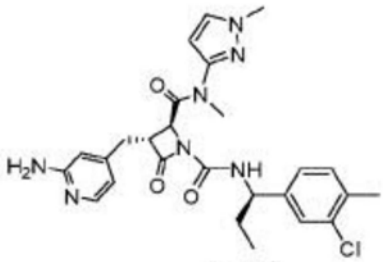


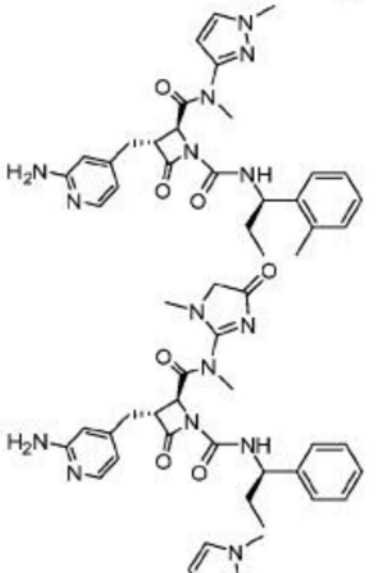


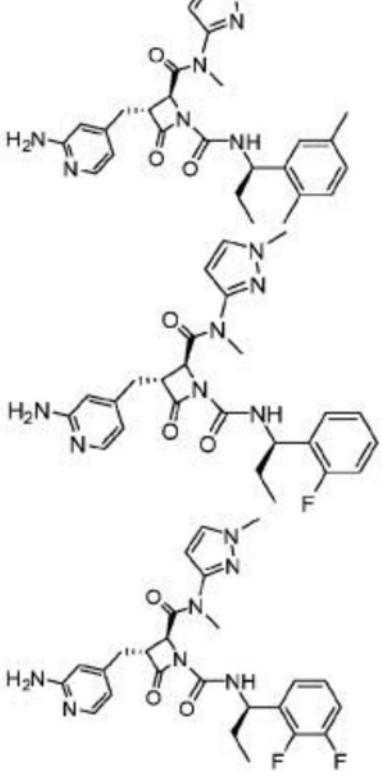


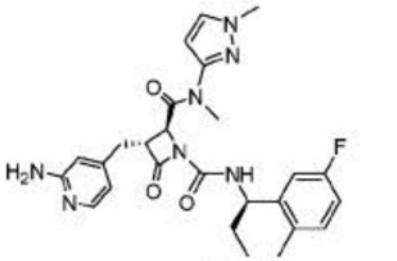


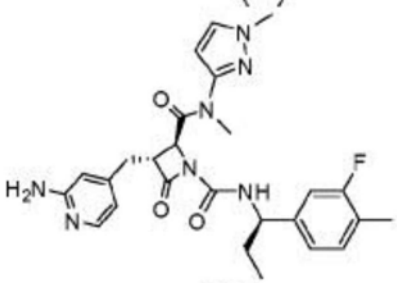


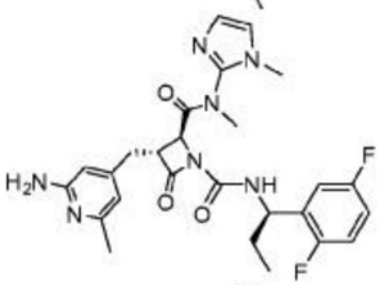


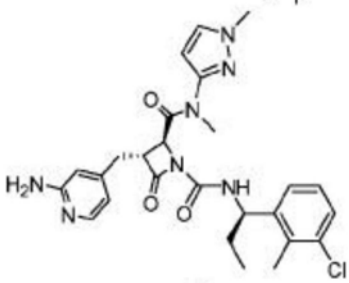


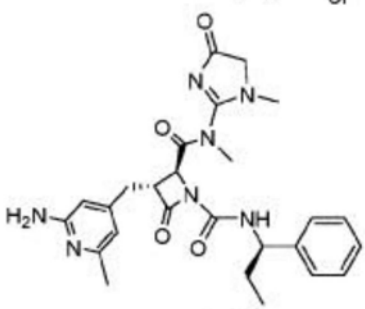


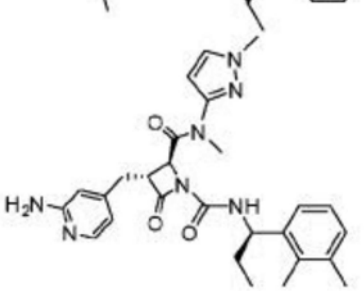


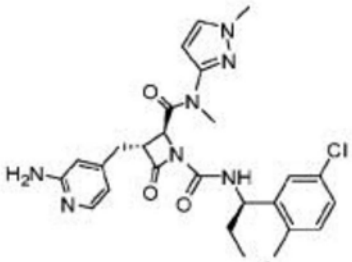


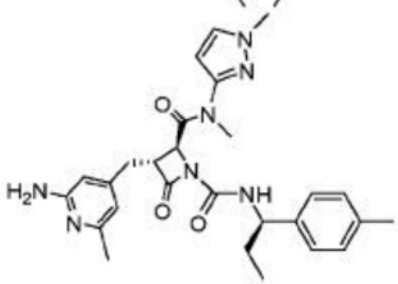


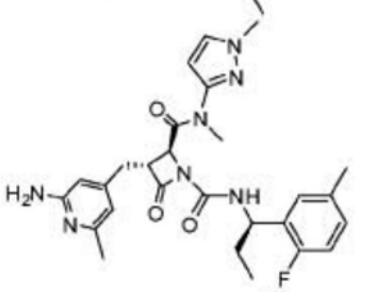


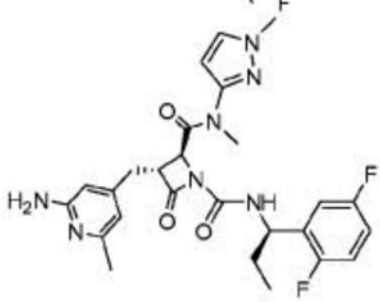


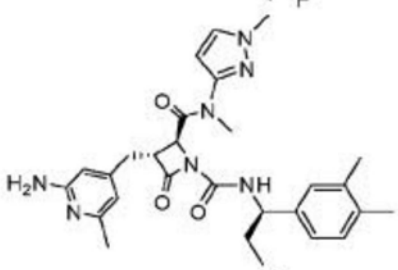


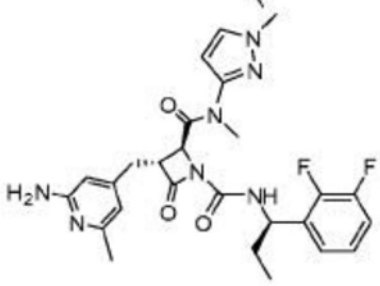


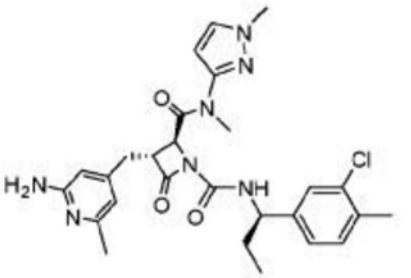


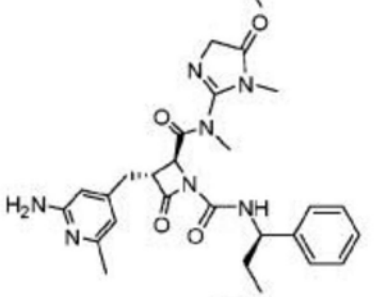


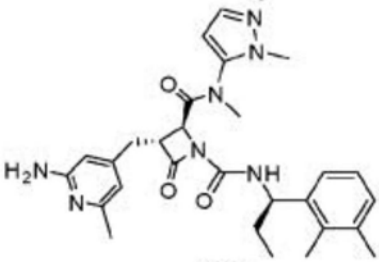


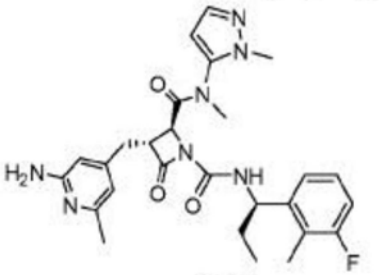


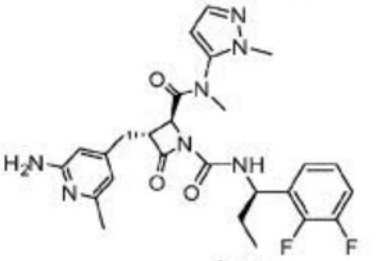


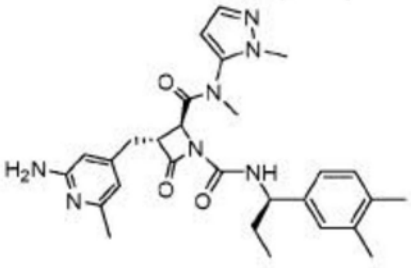


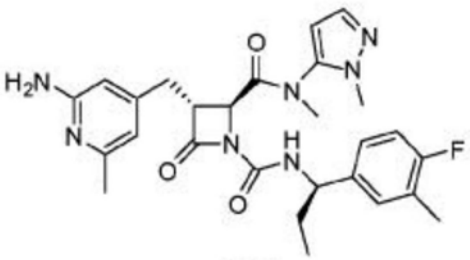


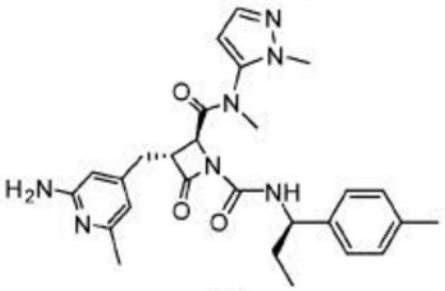


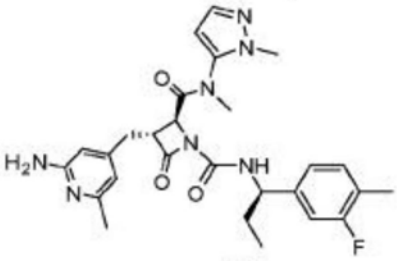


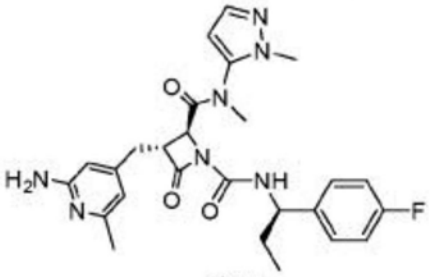


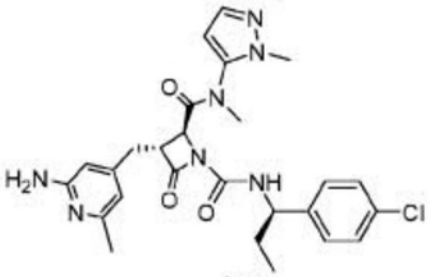


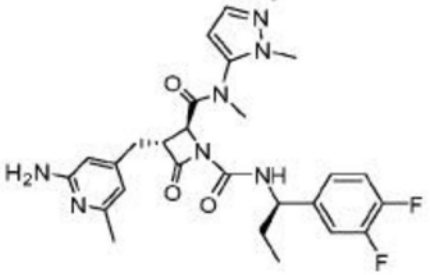


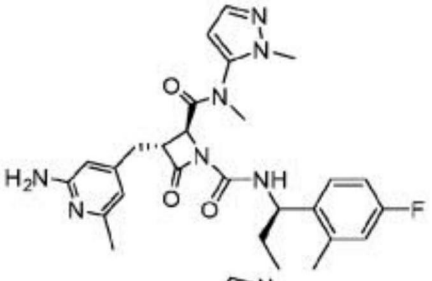


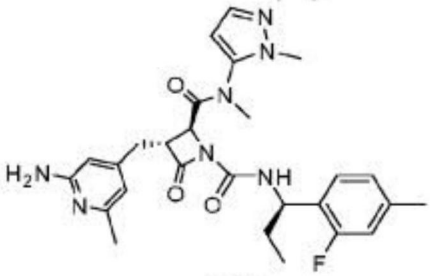


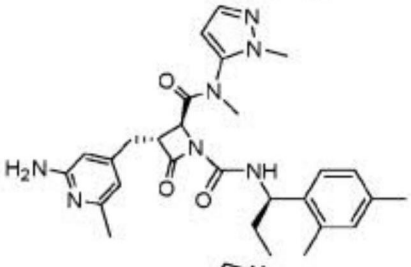


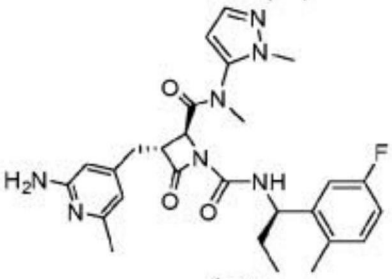


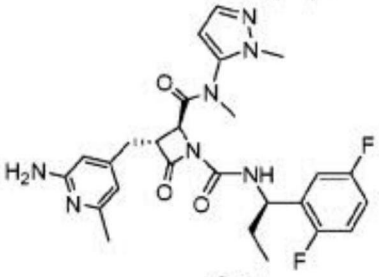


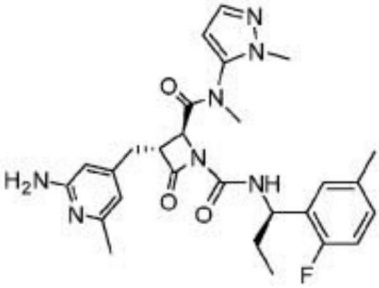


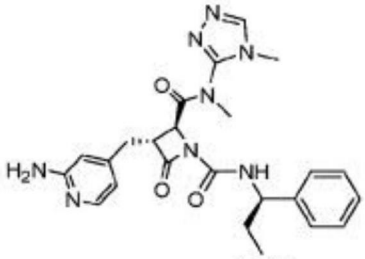


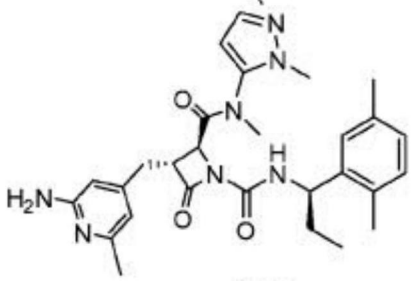


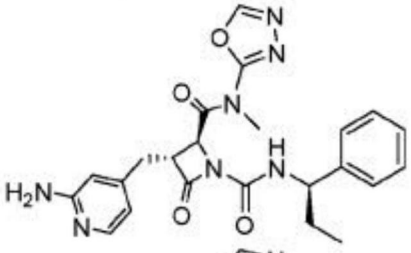


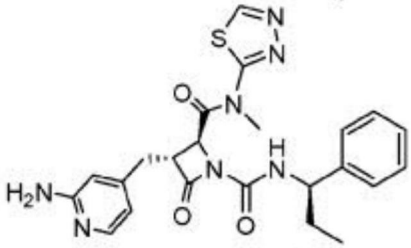


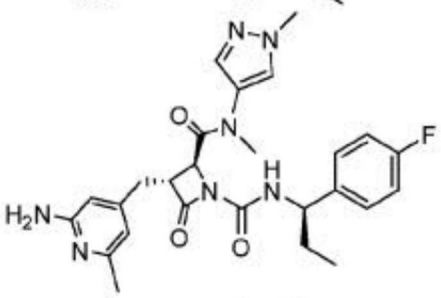


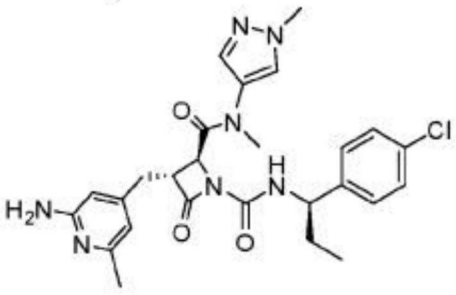


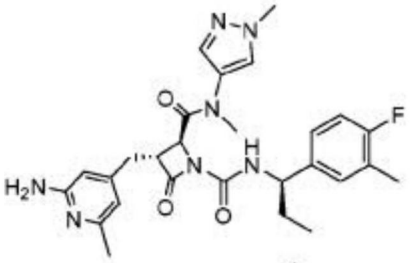


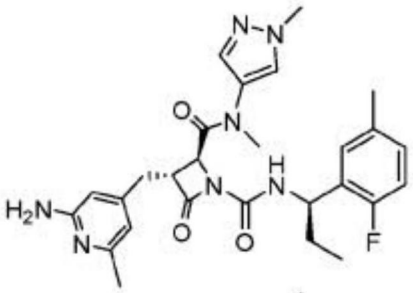


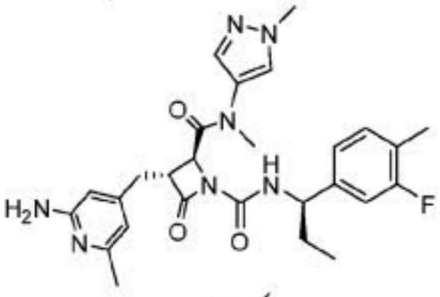


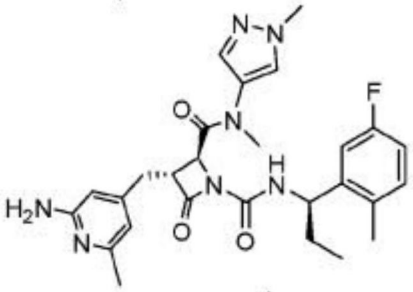


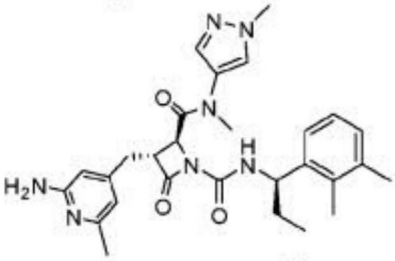


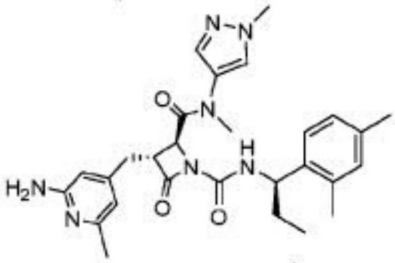


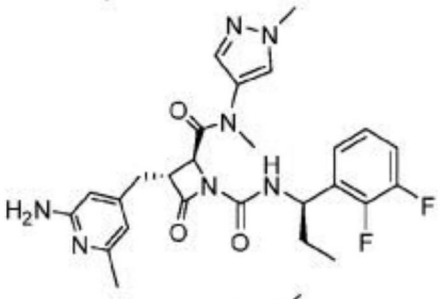


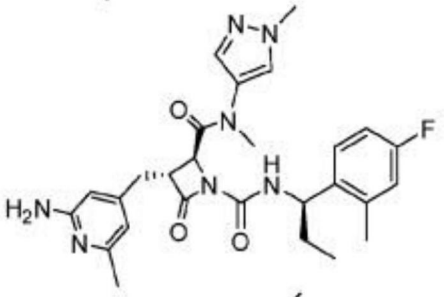


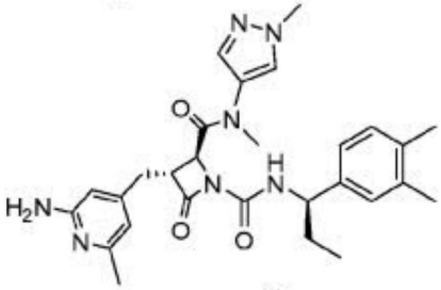


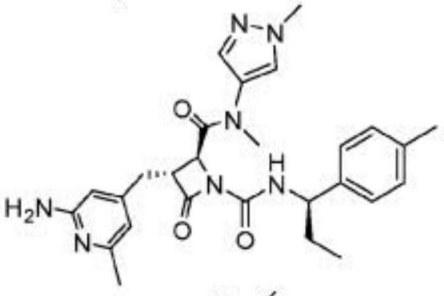


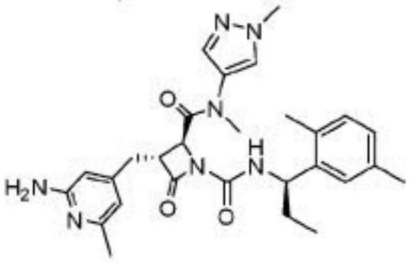


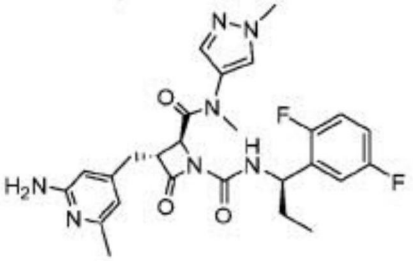


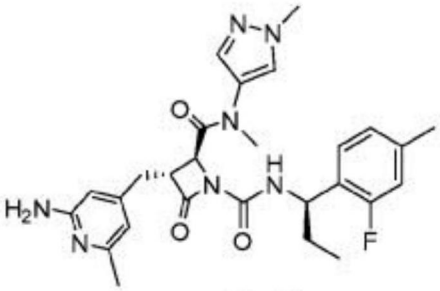


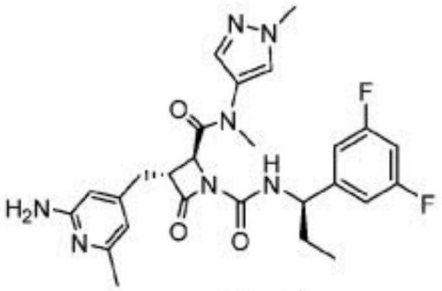


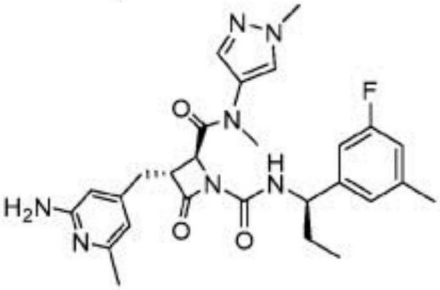


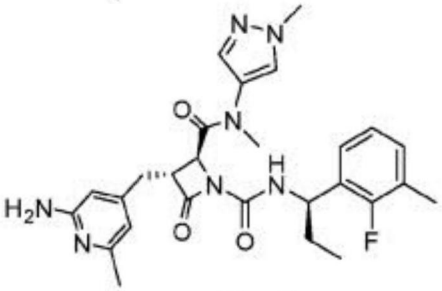


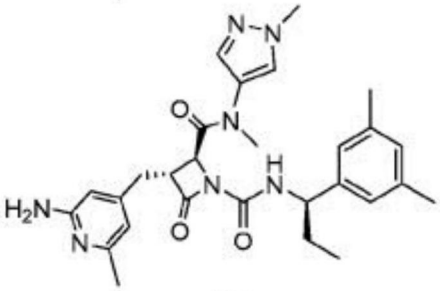


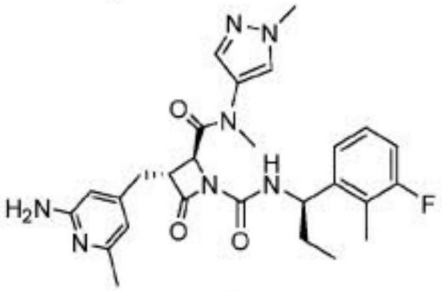


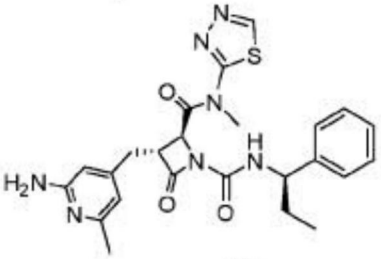


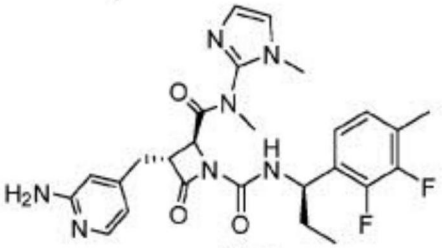


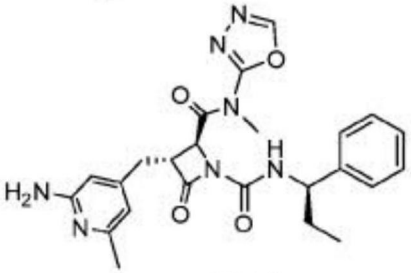


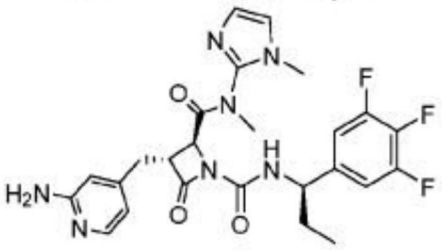


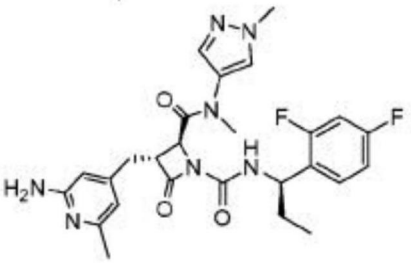


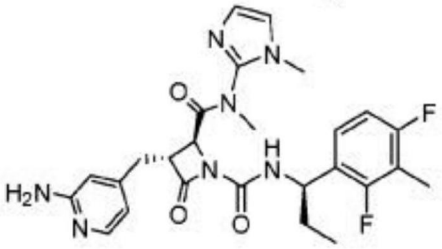


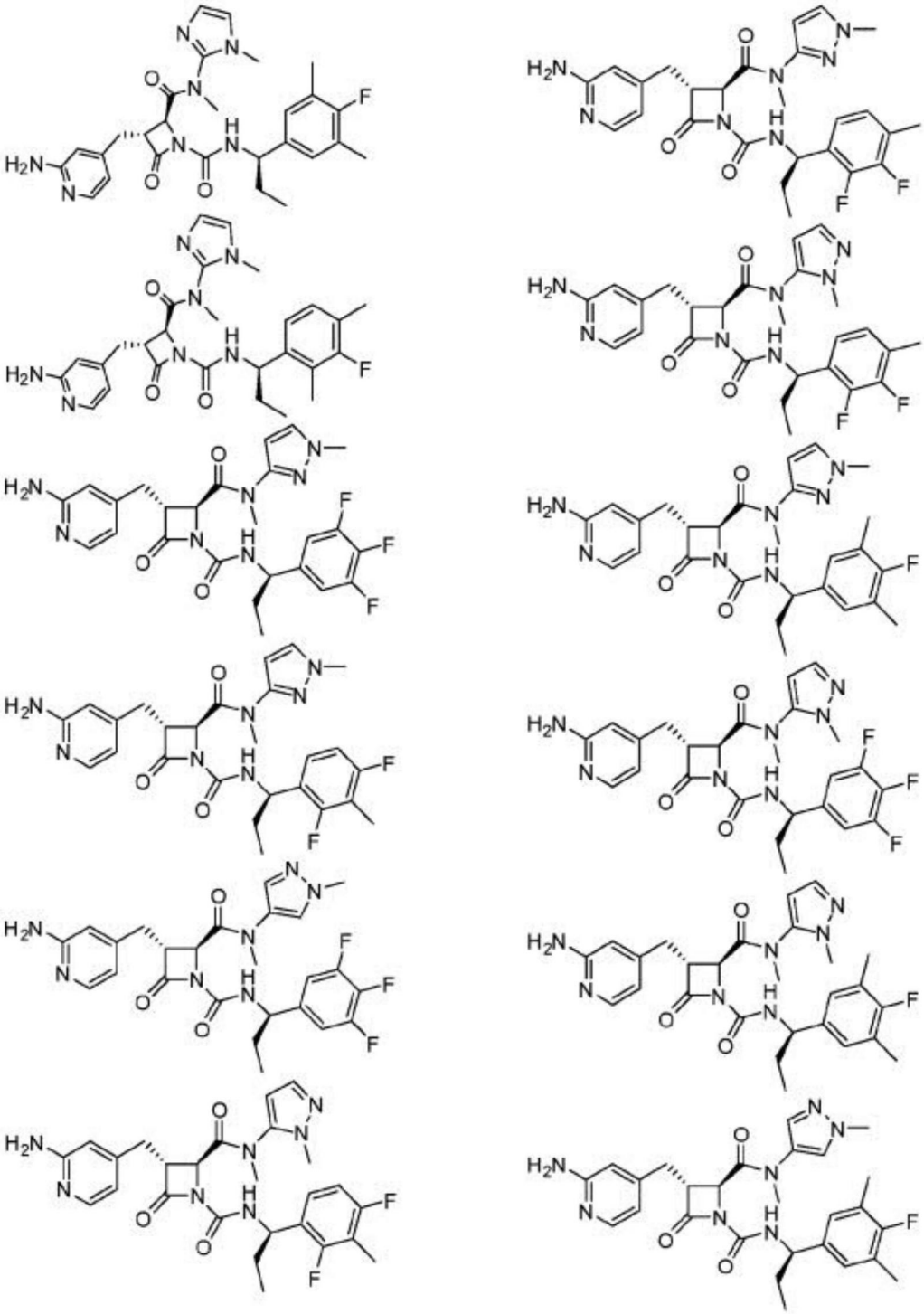


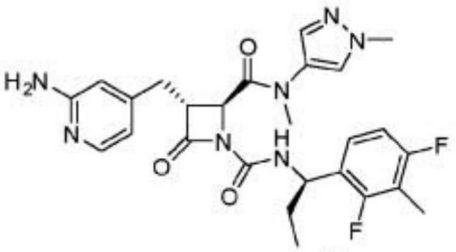


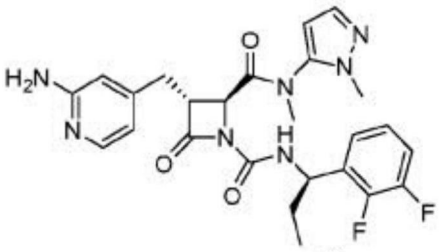


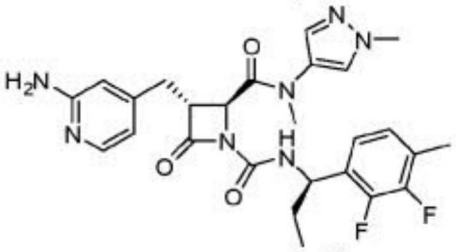


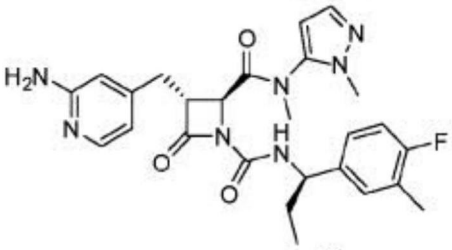


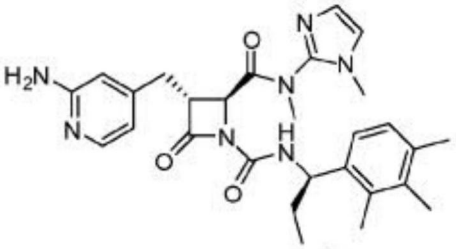


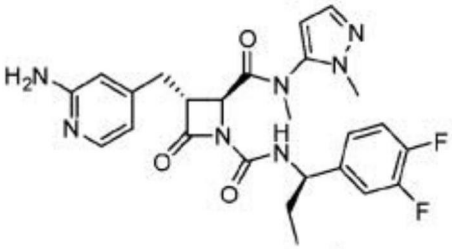


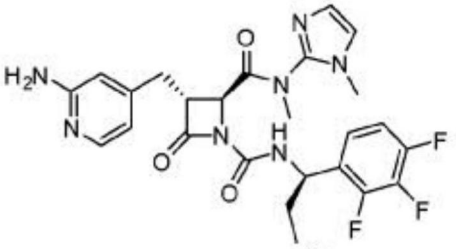


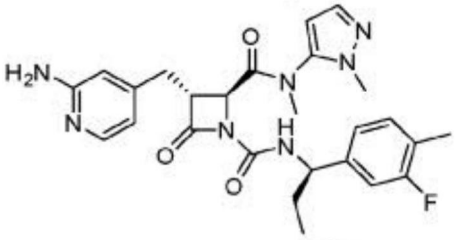


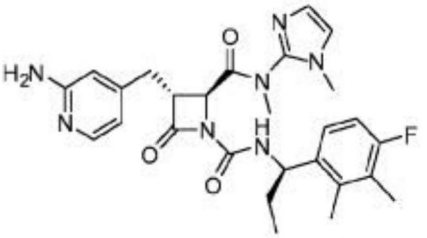


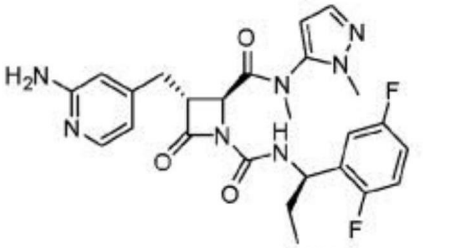


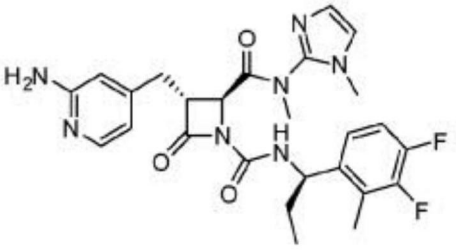


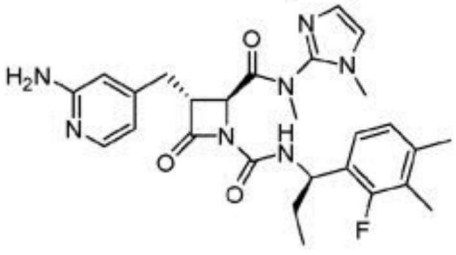


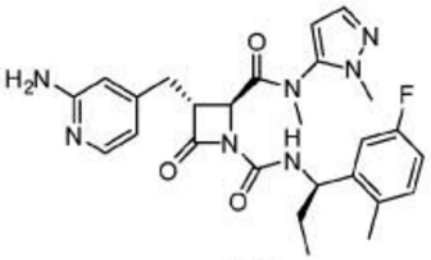


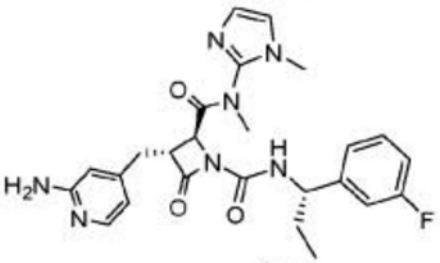


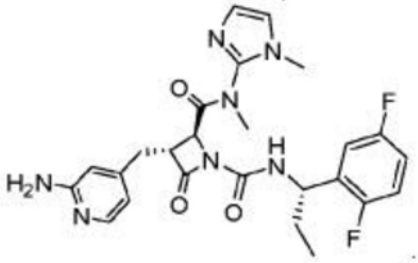












或

。

39.权利要求1-38中任一项的化合物的药学上可接受的盐。

40.药物组合物，其包含根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。

41.权利要求40的药物组合物，其中该组合物以液体制剂形式提供。

42.权利要求40的药物组合物，其中该组合物以固体制剂形式提供。

43.在已患有缺血性事件的受试者中降低中风风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

44.权利要求43的方法，其中相比于未给药所述化合物的受试者，所述给药降低了受试者中风的风险。

45.在患有心房颤动的受试者中降低中风或全身性栓塞风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

46.在已患有缺血性事件的受试者中降低非中枢神经系统全身性栓塞的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

47.权利要求46的方法，其中相比于未给药所述化合物的受试者，所述给药降低了受试者的非中枢神经系统全身性栓塞。

48.治疗深静脉血栓形成的方法，其包括向已患有缺血性事件的受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

49.降低深静脉血栓形成的复发风险的方法,其包括向已患有深静脉血栓形成的受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

50.权利要求49的方法,其中相比于未给药所述化合物的受试者,所述给药降低了受试者深静脉血栓形成的复发风险。

51.预防受试者中的深静脉血栓形成的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

52.权利要求51的方法,其中所述受试者正在接受矫形外科手术或膝关节或髋关节置换手术。

53.降低肺栓塞的复发风险的方法,其包括向已患有肺栓塞的受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

54.降低肺栓塞的复发风险的方法,其包括向已患有深静脉血栓形成的受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

55.权利要求53或54的方法,其中相比于未给药所述化合物的受试者,所述给药降低了受试者肺栓塞的复发风险。

56.在已患有深静脉血栓形成的受试者中治疗肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

57.在已患有肺栓塞的受试者中预防肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

58.在已患有肺栓塞的受试者中预防肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

59.在已患有深静脉血栓形成的受试者中预防肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

60.治疗已患有缺血性事件的受试者的方法,其包括:在受试者发生缺血性事件后12小时或更短、10小时或更短、9小时或更短、8小时或更短、7小时或更短、6小时或更短、或1小时或更短的时间内向所述受试者给药根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

61.治疗先前已给药抗凝血药的受试者的深静脉血栓形成的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

62.治疗先前已给药抗凝血药的受试者的肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中

任一项的组合物。

63.权利要求61或62的方法，其中将该抗凝血药肠胃外给药5-10天。

64.治疗已患有缺血性事件的受试者的方法，其包括：在受试者发生缺血性事件后在2小时以上至12小时，例如在2小时以上至10小时或更短、在2小时以上至8小时或更短的时间内向所述受试者给药根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

65.治疗受试者中的急性冠脉综合征的方法，其包括向有此需要的受试者给药根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

66.在受试者中抑制因子XIa的方法，其包括向已患有缺血的受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

67.权利要求66的方法，其中所述缺血是冠状动脉缺血。

68.治疗患有水肿的受试者的方法，其包括给药根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

69.在受试者中抑制激肽释放酶的方法，其包括向患有水肿的受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

70.治疗受试者中的血栓栓塞性后果或并发症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

71.权利要求70的方法，其中所述血栓栓塞性后果或并发症与周围血管介入、血液透析、导管消融术、脑血管介入、器官移植、外科手术、经导管主动脉瓣膜植入术、用于治疗动脉瘤的大口径介入、经皮冠状动脉介入疗法或血友病治疗有关。

72.权利要求71的方法，其中所述外科手术为矫形外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或心脏外科手术。

73.治疗受试者中的动脉损伤后再狭窄的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

74.权利要求73的方法，其中在颅动脉支架置入术后发生所述动脉损伤。

75.治疗受试者中的肝血管血栓形成的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

76.治疗非ST段抬高型心肌梗塞或ST段抬高型心肌梗塞的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

77.维持血管通畅的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

78.权利要求77的方法，其中所述受试者患有急性肾损伤。

79.权利要求78的方法，其中所述受试者另外接受连续的肾脏替代治疗。

80.治疗受试者中的高血压的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

81.权利要求80的方法，其中所述高血压是动脉高血压。

82.降低受试者中的高血压风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

83.权利要求82的方法，其中所述高血压是动脉高血压。

84.预防受试者中的高血压的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

85.权利要求84的方法，其中所述高血压是动脉高血压。

86.降低受试者中的炎症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

87.权利要求86的方法，其中所述炎症为血管炎症。

88.权利要求87的方法，其中所述血管炎症为血管紧张素II诱导的血管炎症。

89.预防受试者中的血管白细胞浸润的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

90.预防受试者中的血管紧张素II诱导的内皮功能障碍的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

91.预防受试者中的凝血酶增殖的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

92.治疗受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

93.预防受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

94.降低受试者中的高血压相关的肾功能不全风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

95.治疗受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

96.预防受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

97.降低受试者中的高血压相关的肾功能不全风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42

中任一项的组合物。

98.治疗受试者中的肾纤维化的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

99.预防受试者中的肾纤维化的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

100.降低受试者中的肾纤维化风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

101.治疗受试者中的肾损伤的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

102.预防受试者中的肾损伤的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

103.降低受试者中的肾损伤风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

104.在有此需要的受试者中治疗血栓栓塞性疾病的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物，其中所述受试者暴露于人工表面上。

105.在有此需要的受试者中降低血栓栓塞性疾病风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物，其中所述受试者暴露于人工表面上。

106.在有此需要的受试者中预防血栓栓塞性疾病的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物，其中所述受试者暴露于人工表面上。

107.在有此需要的受试者中治疗肝素诱发的血小板减少症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

108.在有此需要的受试者中降低肝素诱发的血小板减少症风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

109.在有此需要的受试者中预防肝素诱发的血小板减少症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

110.在有此需要的受试者中治疗肝素诱导的血小板减少性血栓形成的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

111.在有此需要的受试者中降低肝素诱导的血小板减少性血栓形成风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

112.在有此需要的受试者中预防肝素诱导的血小板减少性血栓形成的方法，其包括向

所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

113.在有此需要的受试者中预防血栓栓塞性疾病的方法，其包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物，其中所述受试者患有癌症。

114.在有此需要的受试者中治疗血栓性微血管病的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的式(II)化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

115.在有此需要的受试者中降低血栓性微血管病风险的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

116.在有此需要的受试者中预防血栓性微血管病的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的根据权利要求1-38中任一项的化合物或其药学上可接受的盐、或权利要求40-42中任一项的组合物。

117.权利要求43-116中任一项的方法，其中所述受试者是患有非瓣膜性心房颤动的受试者。

118.权利要求117的方法，其中所述受试者具有一种或多种以下中风的风险因素：既往的中风、短暂性脑缺血发作或非-CNS全身性栓塞。

119.权利要求118的方法，其中所述受试者具有一种或多种以下中风风险因素：75岁或以上的年龄、高血压、心力衰竭或左心室射血分数或糖尿病。

120.权利要求117的方法，其中将所述化合物在缺血性事件之后进行给药。

121.权利要求120的方法，其中将所述化合物在缺血性事件之后大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天或更久进行给药。

122.权利要求120的方法，其中将所述化合物在缺血性事件之后大约1、2、3、4、5、6、7或8周或更久进行给药。

123.权利要求120的方法，其中将所述化合物在缺血性事件之后约1、2、3、4、5或6个月或更长时间进行给药。

124.权利要求117的方法，其中将所述化合物与另外的治疗剂组合给药。

125.权利要求124的方法，其中所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后进行给药。

126.权利要求124的方法，其中将所述另外的治疗剂口服给药。

127.权利要求124的方法，其中将所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后至少1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16、18、20或24小时或更久进行给药。

128.权利要求124的方法，其中将所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后至少1、2、3、4、5、6、7、14、21或28天或更久进行给药。

129.权利要求124的方法，其中将所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后大约1天、大约2天、大约3天、大约4天、大约5天、大约6天、大约7天或更久进行给药。

130.权利要求124的方法，其中将所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后进行长期给药。

131.权利要求124的方法，其中所述另外的治疗剂为NSAID、血小板聚集抑制剂或抗凝

血药。

132.权利要求124的方法,其中所述另外的治疗剂引起额外的治疗效果。

133.权利要求124的方法,其中所述另外的治疗剂引起协同的治疗效果。

134.权利要求43-133中任一项的方法,其中将所述化合物口服或胃肠外给药。

135.权利要求43-133中任一项的方法,其中将所述化合物口服给药。

136.权利要求43-133中任一项的方法,其中将所述化合物胃肠外给药。

137.权利要求43-133中任一项的方法,其中在受试者停止使用直接口服抗凝血药后将所述化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物进行给药。

138.权利要求137的方法,其中该受试者曾使用直接口服抗凝血药。

139.权利要求43-138中任一项的方法,其中该受试者为哺乳动物。

140.权利要求43-139中任一项的方法,其中该哺乳动物为人。

治疗化合物和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年2月7日提交的U.S.S.N.62/627,435的优先权,将其并入本文作为参考。

[0003] 发明背景

[0004] 血液凝固是受伤后抵抗失血的第一道防线。所述血液凝固“级联”涉及多个循环丝氨酸蛋白酶酶原、调节辅因子和抑制剂。各个酶,一旦从其酶原中产生,特异性地切割该级联中的下一个酶原从而产生活性蛋白酶。重复这一过程直到最终凝血酶将血纤维蛋白肽从纤维蛋白原切割以生成纤维蛋白,其聚合形成血块。尽管有效凝血限制创伤部位的失血,但也造成全身凝血的风险,从而导致大规模血栓形成。在正常情况下,止血作用维持血块形成(凝血)和血块溶解(纤维蛋白溶解)之间的平衡。但是,在一些疾病状态下(例如急性心肌梗塞和不稳定型心绞痛),已确定的粥样硬化斑块的破裂导致冠状动脉血管系统中的异常血栓形成。

[0005] 起源于血液凝固的疾病(例如心肌梗塞、不稳定型心绞痛、心房颤动、中风、肺栓塞和深静脉血栓形成)在发达国家中是死亡的主要原因之一。现有的抗凝治疗,例如可注射的未分级和低分子量(LMW)肝素和口服给药华法林(香豆素),带来出血发作的风险并呈现出患者与患者间的差异性,其导致需要密切监控并滴定治疗剂量。因此,对不存在现有药物的一些或全部副作用的新抗凝血药物存在巨大的医疗需求。

[0006] 因子XIa是有吸引力的治疗靶点,其参与与这些疾病相关的路径。升高水平的因子XIa或因子XIa活性已在多个血栓栓塞性病症中观察到,包括静脉血栓形成(Meijers等人.,N.Engl.J.Med.342:696,2000)、急性心肌梗塞(Minnema等人,Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:2489,2000)、急性冠脉综合征(Butenas等人,Thromb Haemost 99:142,2008)、冠状动脉病(Butenas等人,Thromb Haemost 99:142,2008)、慢性阻塞性肺病(Jankowski等人,Thromb Res 127:242,2011)、主动脉狭窄(Blood Coagul Fibrinolysis,22:473,2011)、急性脑血管缺血(Undas等人,Eur J Clin Invest,42:123,2012)和由缺血性心肌病导致的收缩期心衰(Zabcyk等人,Pol Arch Med Wewn.120:334,2010)。由于遗传因子XI缺乏导致缺少因子XI的患者呈现出极少的(如果有的话)缺血性中风(Salomon等人,Blood,111:4113,2008)。同时,因子XIa活性的丧失(其保留引起凝血的路径之一不受影响)并不会破坏止血。在人类中,因子XI缺乏可导致轻度至中度出血性疾病,尤其是在局部纤维蛋白溶解活性水平高的组织中,例如泌尿道、鼻、口腔和扁桃体。此外,止血作用在因子XI缺乏的小鼠中几乎是正常的(Gailani,Blood Coagul Fibrinolysis,8:134,1997)。此外,还发现抑制因子XI可减轻动脉高血压和其他疾病和功能障碍,包括血管炎症(Kossmann等人.Sci.Transl.Med.9,eaah4923(2017))。

[0007] 因此,抑制因子XIa的化合物具有预防或治疗大范围的病症的潜力,同时避免了会困扰药物抑制凝血途径其他成分的副作用和治疗挑战。此外,由于一些用于抑制不希望的血栓形成(例如深静脉血栓形成、肝静脉血栓形成和中风)的现有疗法的有限的疗效和不良副作用,需要改善的化合物和方法(例如,与因子XIa有关的那些)来预防或治疗不希望的血

栓形成。

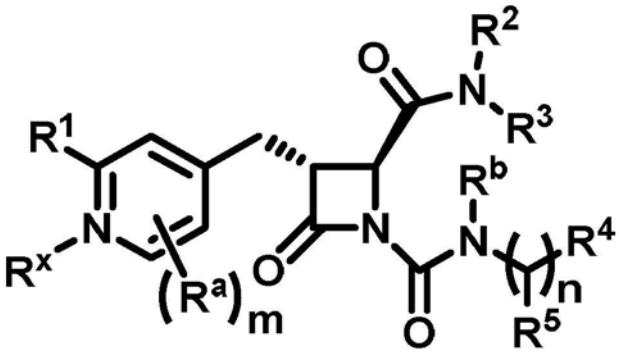
[0008] 另一治疗靶点是激肽释放酶。人血浆激肽释放酶是丝氨酸蛋白酶，其可用于活化多种下游因子(例如，缓激肽和纤溶酶)，所述因子对于凝血和例如，血压、炎症和疼痛的控制是至关重要的。激肽释放酶表达于例如，前列腺、表皮和中枢神经系统(CNS)并可参与例如，精液液化的调节、细胞粘着蛋白的裂解和CNS中的神经元可塑性。此外，激肽释放酶可参与肿瘤形成和癌症和血管性水肿(例如，遗传性血管性水肿)的发展。激肽释放酶-激肽路径的过度活化可造成各种疾病，包括血管性水肿，例如遗传性血管性水肿(Schneider等人，J.Allergy Clin.Immunol.120:2,416,2007)。迄今为止，对于HAE仅有有限的治疗选择(例如，WO2003/076458)。因此，需要预防或治疗这些疾病的疗法。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明描述了抑制因子XIa或激肽释放酶的化合物和预防或治疗不希望的血栓形成或血管性水肿(例如，遗传性血管性水肿)的方法，其通过向哺乳动物单独给药这些化合物中的一种或多种或与其他分子组合给药。本发明还提供了使用这些结构来设计或选择其他因子XIa或激肽释放酶抑制剂的方法。理想地是，这些化合物具有具体的结构、物理和空间特性，使得所述化合物与因子XIa或激肽释放酶的活性位点的特定残基相互作用。

[0011] 在一个方面中，本发明涉及式(II)化合物或其药学上可接受的盐：

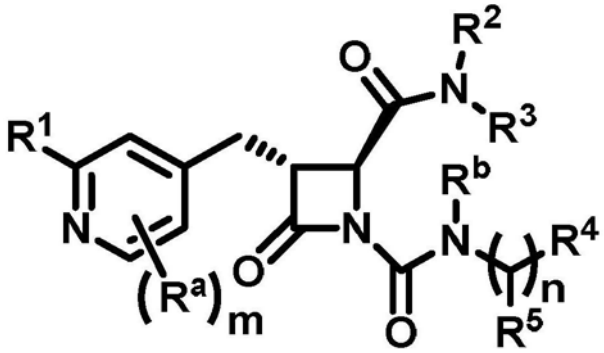
[0012]



(II)

[0013] 其中R^1为氢或-NR^8R^9；R^a为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基或-OR^6；R^b为氢或C_{1-6}烷基；R^2为任选取代的5-元杂芳基或任选取代的5-元杂环基；R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或-OR^6；R^5为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基或芳基，其中所述环烷基或芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或-OR^6，或者R^4和R^5与它们所连接的碳原子一起形成环；R^6为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；每个R^8和R^9独立地为氢、C_{1-6}烷基、-C(O)R^{10}或-C(O)OR^{10}；R^{10}为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；R^x为-O或不存在，其中当R^x为-O时，吡啶基环的氮原子带正电且R^x带负电，从而形成吡啶基N-氧化物；m为0、1、2或3；且n为0或1，其中如果n为0，则R^5为氢，且R^4不存在。

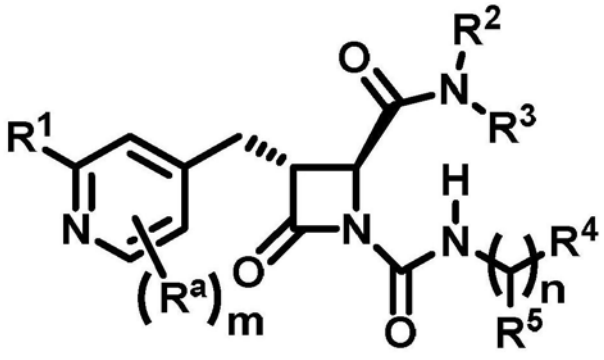
[0014] 在一个方面中，本文描述的是式(II)化合物或其药学上可接受的盐：

[0015] 

(II)

[0016] 其中R^1为氢或-NR^8R^9;R^a为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基或-OR^6;R^b为氢或C_{1-6}烷基;R^2为任选取代的5-元杂芳基;R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代:卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或-OR^6;R^5为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基或芳基,其中所述环烷基或芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代:卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或-OR^6,或者R^4和R^5与它们所连接的碳原子一起形成环;R^6为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;每个R^8和R^9独立地为氢、C_{1-6}烷基、-C(O)R^{10}或-C(O)OR^{10};R^{10}为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;m为0、1、2或3;且n为0或1,其中如果n为0,则R^5为氢,且R^4不存在。

[0017] 在一些实施方案中,该化合物为式(I)化合物:

[0018] 

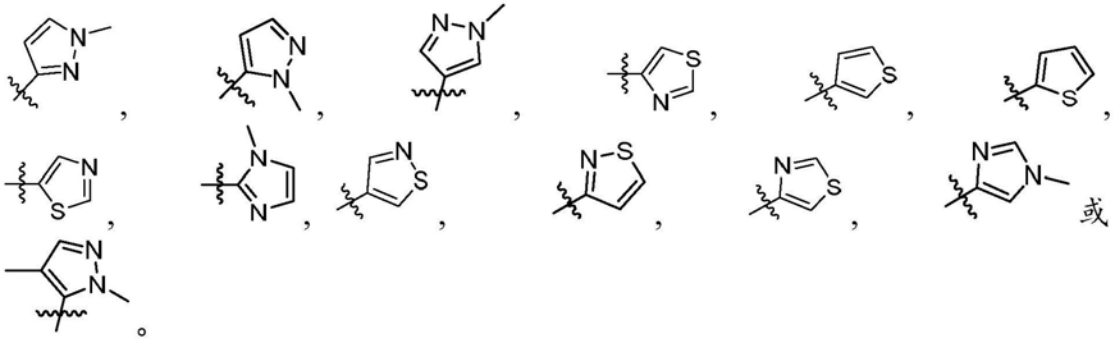
(I)。

[0019] 在一些实施方案中,R^6为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中,R^6为-CH_3或-CF_3。

[0020] 在一些实施方案中,R^1为氢、-NH_2或-$NHCH_3$。

[0021] 在一些实施方案中,R^2为任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代的5-元杂芳基。在一些实施方案中,R^2为吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噻唑基或噻唑基,其中所述咪唑基、噻吩基、异噻唑基或噻唑基任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中,R^2为吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噻唑基或噻唑基,其中所述咪唑基、噻吩基、异噻唑基或噻唑基任选被一个或两个存在的-CH_3所取代。

[0022] 在一些实施方案中,R^2为

[0023] 

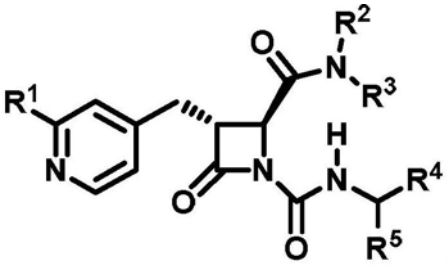
[0024] 在一些实施方案中，R^3为$-CH_3$。

[0025] 在一些实施方案中，R^4为C_{1-6}烷基、环烷基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为环己基、环丙基、苯基、吡啶基、吡唑基、噻吩基或C_{1-6}烷基，其中所述环己基、环丙基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为环己基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基，其中所述环己基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为任选被一个、两个或三个存在的-F、-Cl或C_{1-6}烷基取代的苯基。

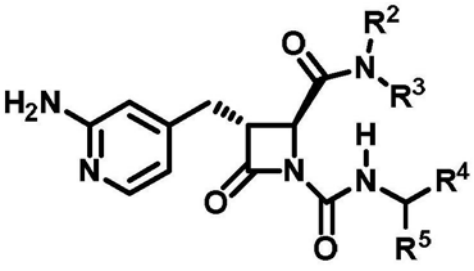
[0026] 在一些实施方案中，R^5为氢、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CF_3$或未取代的环丙基。在一些实施方案中，R^5为$-CH_2CH_3$、$-CF_3$或未取代的环丙基。

[0027] 在一些实施方案中，R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或$-OR^6$，且R^5为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基或芳基，其中所述环烷基或芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基或$-OR^6$，或者R^4和R^5与它们所连接的碳原子一起形成环。

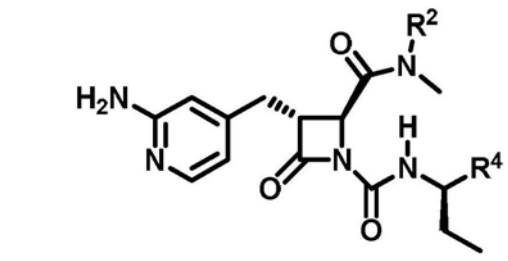
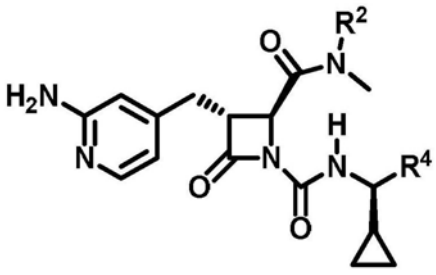
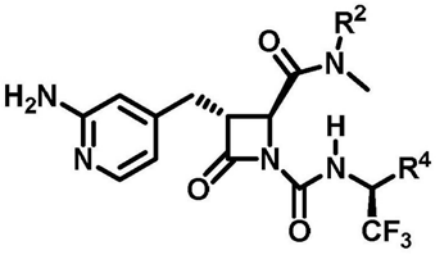
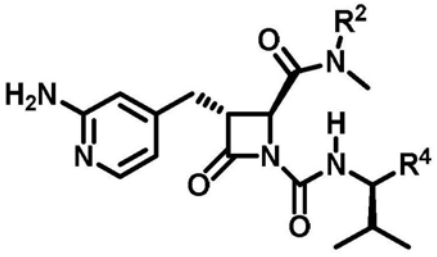
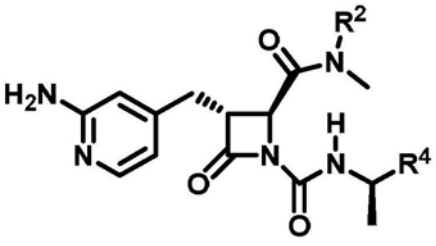
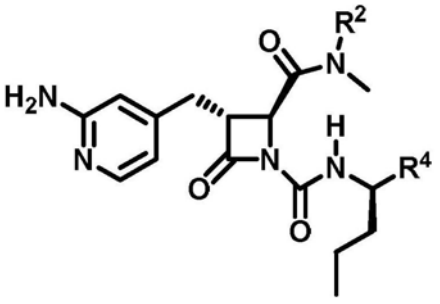
[0028] 在一些实施方案中，该化合物为式(I-a)化合物：

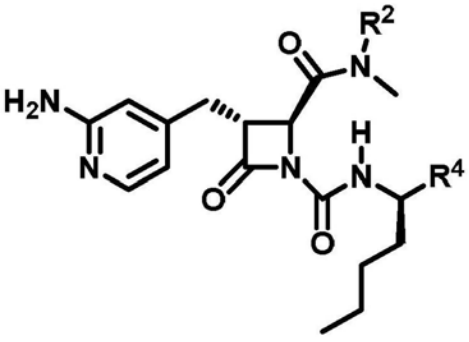
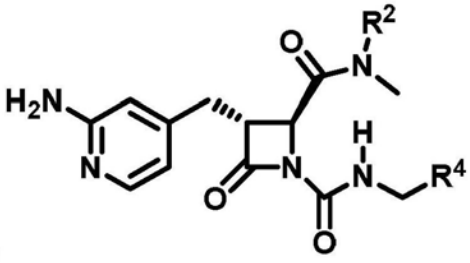
[0029]  (I-a)。

[0030] 在一些实施方案中，该化合物为式(I-b)化合物：

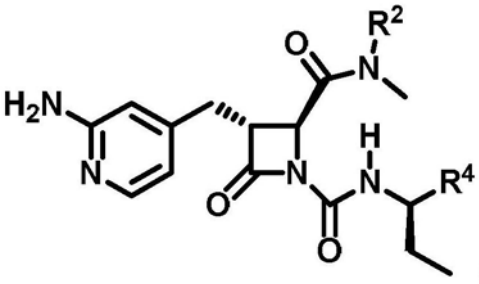
[0031]  (I-b)。

[0032] 在一些实施方案中，该化合物为式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-i)或式(I-j)化合物：

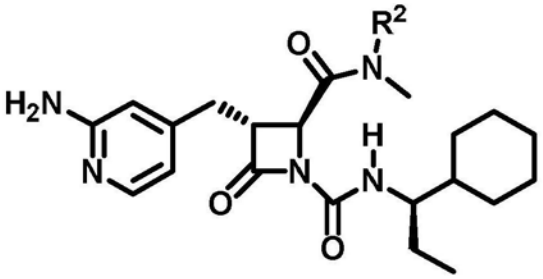
[0033]  (I-c)  (I-d)  (I-e)  (I-f)  (I-g)  (I-h)

[0034]  (I-i)  (I-j)。

[0035] 在一些实施方案中,该化合物为式(I-c)化合物:

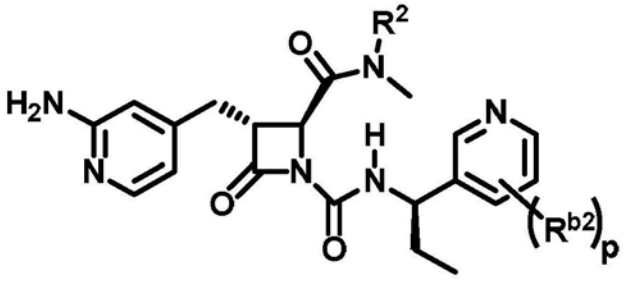
[0036]  (I-c)。

[0037] 在一些实施方案中,该化合物为式(I-e)、式(I-k)、式(I-l)、式(I-m)、式(I-o)或式(I-p)化合物:

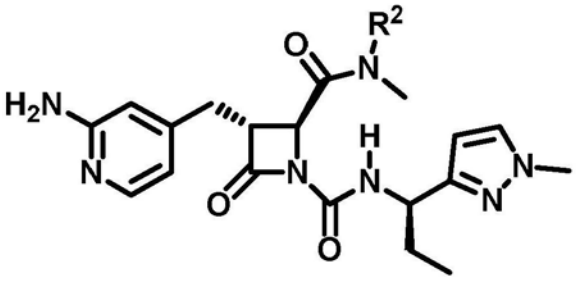


(I-k)

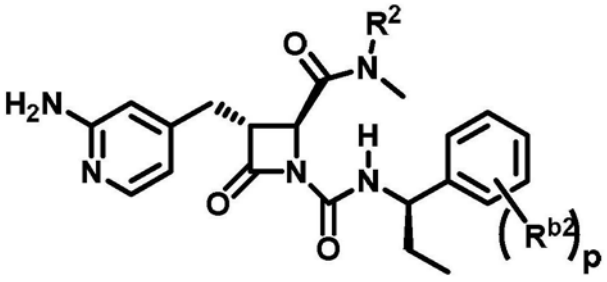
[0038]



(I-l)

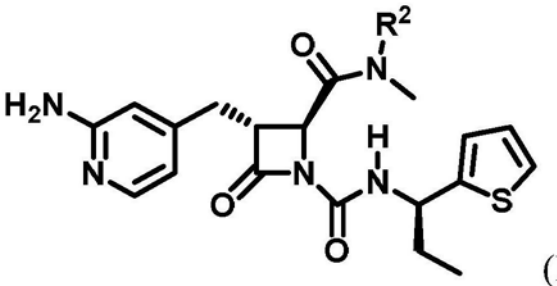


(I-m)

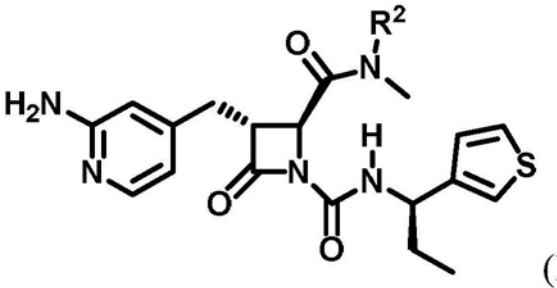


(I-n)

[0039]



(I-o)



(I-p)

[0040] 其中每个R^{b2}独立地为卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或$-OR^6$;且p为0、1、2或3。在一些实施方案中,R^a为$-C_{1-6}$烷基。

[0041] 在一些实施方案中,R^a为$-CH_3$。在一些实施方案中,R^a为$-CH_3$,且m为1。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,R^b为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为$-CH_3$。

[0042] 在一些实施方案中,该化合物是选自表1所列化合物中的化合物。

[0043] 在一些实施方案中,该化合物是药学上可接受的盐(例如盐酸盐(HCl)、氢溴酸盐(HBr)、酒石酸盐、油酸盐或柠檬酸盐)。在一个优选的实施方案中,该药学上可接受的盐是盐酸(HCl)盐。

[0044] 在一个方面中,本发明涉及药物组合物,其包含式(II)化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物以液体制剂(例如溶液)的形式提供。在一些实施方案中,所述组合物以固体制剂(例如胶囊、丸剂、片剂或粉剂)的形式提供。

[0045] 在一个方面中,本发明涉及在已患有缺血性事件(例如,短暂性缺血事件)的受试者中降低中风(例如,缺血,例如短暂性缺血事件)风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,相比于未给药所述化合物的受试者,所述给药降低了受试者中风的风险。在一些实施方案中,相比于未给药所述化合物的受试者,所述给药降低了受试者心房纤颤的风险。

[0046] 在一个方面中,本发明涉及在已患有缺血性事件(例如,短暂性缺血事件)的受试者中降低非中枢神经系统全身性栓塞(例如,缺血,例如,短暂性缺血事件)的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,相比于未给药所述化合物的受试者,所述给药降低了受试者的非中枢神经系统全身性栓塞。

[0047] 在一个方面中,本发明涉及治疗深静脉血栓形成的方法,其包括向已患有缺血性事件(例如,短暂性缺血事件)的受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0048] 在一个方面中,本文提供的是治疗受试者中的急性冠脉综合征的方法,其包括向有此需要的受试者给药本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0049] 在一个方面中,本发明涉及预防深静脉血栓形成的方法,其包括向已患有深静脉血栓形成的受试者(例如,先前接受过深静脉血栓形成治疗的受试者)给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一个方面中,本发明涉及降低深静脉血栓形成的复发风险的方法,其包括向已患有深静脉血栓形成的受试者(例如,先前接受过深静脉血栓形成治疗的受试者)给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,相比于未给药所述化合物的受试者,所述给药降低了受试者深静脉血栓形成的复发风险。

[0050] 在一个方面中,本发明涉及预防受试者中的静脉血栓栓塞例如深静脉血栓形成或肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或

本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述受试者正在接受手术。在一些实施方案中,在手术前、手术中或手术后向所述受试者给药该化合物、其药学上可接受的盐或其组合物。在一些实施方案中,所述受试者正在接受膝关节或髋关节置换手术。在一些实施方案中,所述受试者正在接受矫形外科手术。在一些实施方案中,所述受试者正在接受肺外科手术。在一些实施方案中,所述受试者正在接受癌症治疗(例如通过手术)。在一些实施方案中,所述受试者患有慢性疾病。在一些实施方案中,所述静脉血栓栓塞与癌症有关。在一些实施方案中,所述化合物、其药学上可接受的盐或本文所述的组合物是预防深静脉血栓形成或静脉血栓栓塞的主要药物。在一些实施方案中,所述化合物、其药学上可接受的盐或本文所述的组合物用作延长治疗(extended therapy)。在一个方面中,本发明涉及降低受试者中的静脉血栓栓塞例如深静脉血栓形成或肺栓塞风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述受试者正在接受手术。在一些实施方案中,在手术后向所述受试者给药该化合物、其药学上可接受的盐或其组合物。在一些实施方案中,所述受试者正在接受膝关节或髋关节置换手术。在一些实施方案中,所述受试者正在接受矫形外科手术。在一些实施方案中,所述受试者正在接受肺外科手术。在一些实施方案中,所述受试者正在接受癌症治疗(例如通过手术)。在一些实施方案中,所述受试者患有慢性疾病。在一些实施方案中,所述血栓栓塞性疾病与癌症有关。在一些实施方案中,所述化合物、其药学上可接受的盐或本文所述的组合物是降低血栓栓塞性疾病风险的主要药物。在一些实施方案中,所述化合物、其药学上可接受的盐或本文所述的组合物用作延长治疗。

[0051] 在一个方面中,本发明涉及在有此需要的受试者中降低中风或全身性栓塞风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物、或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述受试者患有心房颤动(例如非瓣膜性心房颤动)。在一些实施方案中,所述受试者患有肾脏疾病(例如晚期肾疾病)。

[0052] 在一个方面中,本发明涉及在有此需要的受试者中预防中风或全身性栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物、或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述受试者患有心房颤动(例如非瓣膜性心房颤动)。在一些实施方案中,所述受试者患有肾脏疾病(例如晚期肾疾病)。

[0053] 在一个方面中,本发明涉及降低肺栓塞(例如症状性肺栓塞)的复发风险的方法,其包括向已患有肺栓塞的受试者(例如,先前接受过肺栓塞治疗的受试者)给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,相比于未给药所述化合物的受试者,所述给药降低了受试者肺栓塞的复发风险。

[0054] 在一个方面中,本发明涉及在已患有肺栓塞的受试者(例如,先前接受过肺栓塞治疗的受试者)中预防肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0055] 在一个方面中,本发明涉及降低肺栓塞(例如症状性肺栓塞)的复发风险的方法,

其包括向已患有深静脉血栓形成的受试者(例如,先前接受过深静脉血栓形成治疗的受试者)给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,相比于未给药所述化合物的受试者,所述给药降低了受试者肺栓塞的复发风险。

[0056] 在一个方面中,本发明涉及在已患有深静脉血栓形成的受试者(例如,先前接受过深静脉血栓形成治疗的受试者)中预防肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0057] 在一个方面中,本文提供的是在已患有深静脉血栓形成的受试者中治疗肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0058] 在一个方面中,本发明描述了在先前已给药抗凝血药的受试者中治疗深静脉血栓形成的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,将该抗凝血药肠胃外给药5-10天。

[0059] 在一个方面中,本发明描述了在先前已给药抗凝血药的受试者中治疗肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,将该抗凝血药肠胃外给药5-10天。

[0060] 在一个方面中,本发明涉及治疗已患有缺血性事件(例如,短暂性缺血)的受试者的方法,其包括:向所述受试者给药式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,在受试者发生缺血性事件后24小时或更短,例如12、10、9、8、7、6小时或更短的时间内向所述受试者给药所述化合物。

[0061] 在一个方面中,本发明涉及治疗已患有缺血性事件(例如,短暂性缺血)的受试者的方法,其包括:向所述受试者给药式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,在受试者发生缺血性事件后超过2小时至12小时,例如超过2小时至10小时或更短、超过2小时至8小时或更短的时间内,向所述受试者给药所述化合物。

[0062] 在一个方面中,本发明涉及治疗受试者中的高血压例如动脉高血压的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述高血压例如动脉高血压导致动脉粥样硬化。在一些实施方案中,所述高血压为肺动脉高压。

[0063] 在一个方面中,本发明涉及降低受试者中的高血压例如动脉高血压风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述高血压例如动脉高血压导致动脉粥样硬化。在一些实施方案中,所述高血压为肺动脉高压。

[0064] 在一个方面中,本发明涉及预防受试者中的高血压例如动脉高血压的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述高血压例如动脉高血压导致

动脉粥样硬化。在一些实施方案中，所述高血压为肺动脉高压。

[0065] 在一个方面中，本发明涉及降低受试者中的炎症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述炎症为血管炎症。在一些实施方案中，所述血管炎症伴随动脉粥样硬化。在一些实施方案中，所述血管炎症伴随受试者中的血栓栓塞性疾病。在一些实施方案中，所述血管炎症为血管紧张素II诱导的血管炎症。

[0066] 在一个方面中，本发明涉及预防受试者中的血管白细胞浸润的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0067] 在一个方面中，本发明涉及预防受试者中的血管紧张素II诱导的内皮功能障碍的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0068] 在一个方面中，本发明涉及预防受试者中的凝血酶增殖的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述凝血酶增殖发生在血小板上。

[0069] 在一个方面中，本发明涉及治疗受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0070] 在一个方面中，本发明涉及预防受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0071] 在一个方面中，本发明涉及降低受试者中的高血压相关的肾功能不全风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0072] 在一个方面中，本发明涉及治疗受试者中的肾纤维化的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0073] 在一个方面中，本发明涉及预防受试者中的肾纤维化的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0074] 在一个方面中，本发明涉及降低受试者中的肾纤维化风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0075] 在一个方面中，本发明涉及治疗受试者中的肾损伤的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0076] 在一个方面中，本发明涉及预防受试者中的肾损伤的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0077] 在一个方面中，本发明涉及降低受试者中的肾损伤风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一个方面中，本发明涉及在受试者中抑制因子XIa的方法，其包括向已患有缺血的所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述缺血是冠状动脉缺血。在一些实施方案中，所述受试者是哺乳动物(例如，人)。在一些实施方案中，所述受试者正进行外科手术(例如，膝关节置换手术或髋关节置换手术)。在一些实施方案中，所述缺血是冠状动脉缺血。在一些实施方案中，所述受试者是患有非瓣膜性心房颤动的受试者。在一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种以下中风的风险因素：既往的中风(例如，缺血性的、未知的、出血性的)、短暂性脑缺血发作或非-CNS全身性栓塞。在一些实施方案中，所述受试者具有一种或多种以下中风风险因素：75岁或以上的年龄、高血压、心力衰竭或左心室射血分数(例如，小于或等于35％)或糖尿病。

[0078] 在一些实施方案中，将所述化合物口服或胃肠外(例如，静脉内)给药进行给药。在一些实施方案中，将所述化合物口服给药进行给药。

[0079] 在一些实施方案中，将所述化合物在缺血性事件之前给药(例如，向有缺血性事件风险的受试者)。

[0080] 在一些实施方案中，将所述化合物在缺血性事件(例如，短暂性缺血事件)之后进行给药。在一些实施方案中，将所述化合物在缺血性事件(例如，短暂性缺血事件)之后大约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天或更久进行给药。在一些实施方案中，将所述化合物在缺血性事件(例如，短暂性缺血事件)之后大约1、2、3、4、5、6、7或8周或更久进行给药。

[0081] 在一些实施方案中，将所述化合物与另外的治疗剂组合给药。在一些实施方案中，所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后进行给药。在一些实施方案中，将所述另外的治疗剂口服给药。在一些实施方案中，将所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后至少1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16、18、20或24小时或更久进行给药。在一些实施方案中，将所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后至少1、2、3、4、5、6、7、14、21或28天或更久进行给药。在一些实施方案中，将所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后大约1天、大约2天、大约3天、大约4天、大约5天、大约6天、大约7天或更久进行给药。

[0082] 在一些实施方案中，将所述另外的治疗剂在给药所述化合物之后进行长期给药(例如，持续大约1天、大约2天、大约3天、大约4天、大约5天、大约6天、大约7天、大约8天、大约9天、大约10天、大约11天、大约12天、大约13天或大约14天或更久)。

[0083] 在一些实施方案中，所述另外的治疗剂治疗副作用(例如，活性病理出血或严重的超敏反应(例如，过敏反应)、脊椎和/或硬膜外血肿、胃肠道病症(例如，上腹部痛、消化不良、牙痛)、一般性障碍和给药部位病症(例如，疲劳)、感染和侵袭(例如，鼻窦炎、泌尿道感染)、肌肉骨骼和结缔组织病(例如，背部疼痛、骨关节炎)、呼吸、胸和纵隔疾病(例如，口咽疼痛)、外伤、中毒和手术并发症(例如，创伤分泌)、肌肉骨骼和结缔组织病(例如，四肢疼痛、肌肉痉挛)、神经系统疾病(例如，晕厥)、皮肤和皮下组织疾病(例如，瘙痒、水疱)、血液和淋巴系统疾病(例如，粒细胞缺乏症)、胃肠道病症(例如，腹膜后出血)、肝胆疾病(例如，黄疸、胆汁淤积、溶细胞性肝炎)、免疫系统障碍(例如，超敏反应、过敏反应、过敏性休克、血管性水肿)、神经系统疾病(例如，脑出血、硬膜下血肿、硬膜外血肿、轻偏瘫)、皮肤和皮下组

织疾病(例如,史-约综合症(Stevens-Johnson syndrome))。

[0084] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂是NSAID(例如,阿司匹林或萘普生)、血小板聚集抑制剂(例如,氯吡格雷)或抗凝血药(例如,华法林、依诺肝素)。

[0085] 在一些实施方案中,所述另外的治疗剂引起额外的治疗效果。在一些实施方案中,所述另外的治疗剂引起协同的治疗效果。

[0086] 在另一方面中,本发明描述了药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如式(II)化合物)及药学上可接受的赋形剂。

[0087] 在另一方面中,本发明描述了在患者中调节(例如抑制)因子XIa的方法。所述方法包括以下步骤:向有此需要的患者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物),从而调节(例如抑制)因子XIa。

[0088] 在另一方面中,本发明描述了治疗有此需要的受试者的血栓栓塞性疾病的方法。所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。所述血栓栓塞性疾病可为动脉心血管血栓栓塞性疾病、动脉血栓形成、静脉心血管血栓栓塞性疾病和在心室中的血栓栓塞性疾病;包括不稳定型心绞痛、急性冠脉综合征、首次心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血(例如冠状动脉缺血、缺血性猝死或短暂性脑缺血发作)、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓栓塞、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞,肺栓塞和由以下导致的血栓形成:(a)人工瓣膜或其他植入物,(b)留置导管,(c)支架,(d)心肺转流术,(e)血液透析,或(f)其中血液暴露于人工表面、促使血栓形成的其他过程。

[0089] 在另一方面中,本发明描述了预防受试者中的血栓栓塞性疾病的方法。所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。所述血栓栓塞性疾病可为动脉心血管血栓栓塞性疾病、动脉血栓形成、静脉心血管血栓栓塞性疾病和在心室中的血栓栓塞性疾病;包括不稳定型心绞痛、急性冠脉综合征、首次心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血(例如冠状动脉缺血、缺血性猝死或短暂性脑缺血发作)、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓栓塞、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由以下导致的血栓形成:(a)人工瓣膜或其他植入物,(b)留置导管,(c)支架,(d)心肺转流术,(e)血液透析,或(f)其中血液暴露于人工表面、促使血栓形成的其他过程。

[0090] 在另一方面中,本发明描述了降低受试者中的血栓栓塞性疾病风险的方法。所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。所述血栓栓塞性疾病可为动脉心血管血栓栓塞性疾病、动脉血栓形成、静脉心血管血栓栓塞性疾病和在心室中的血栓栓塞性疾病;包括不稳定型心绞痛、急性冠脉综合征、首次心肌梗塞、复发性心肌梗塞、缺血(例如冠状动脉缺血、缺血性猝死或短暂性脑缺血发作)、中风、动脉粥样硬化、外周闭塞性动脉疾病、静脉血栓栓塞、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由以下导致的血栓形

成：(a)人工心脏瓣膜或其他植入物，(b)留置导管，(c)支架，(d)心肺转流术，(e)血液透析，或(f)其中血液暴露于人工表面、促使血栓形成的其他过程。

[0091] 在一个方面中，本发明涉及治疗受试者中的晚期肾疾病的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0092] 在一个方面中，本发明涉及预防受试者中的晚期肾疾病的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0093] 在一个方面中，本发明涉及降低受试者中的晚期肾疾病风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0094] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中治疗血栓栓塞性疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)，其中所述受试者暴露于人工表面上。在一些实施方案中，所述人工表面与受试者的血液接触。在一些实施方案中，所述人工表面是体外表面。在一些实施方案中，所述人工表面是植入式装置例如机械瓣膜的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是透析导管的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是心肺旁路回路的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是人工心脏瓣膜的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是心室辅助装置的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是小口径移植物的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是中心静脉导管的表面。在一些实施方案中，在一些实施方案中，所述人工表面是体外膜式氧合(ECMO)仪器的表面。在一些实施方案中，所述人工表面引起血栓栓塞性疾病或与血栓栓塞性疾病相关。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为静脉血栓栓塞。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为深静脉血栓形成。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为肺栓塞。

[0095] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中降低血栓栓塞性疾病风险的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)，其中所述受试者暴露于人工表面上。在一些实施方案中，所述人工表面与受试者的血液接触。在一些实施方案中，所述人工表面是体外表面。在一些实施方案中，所述人工表面是植入式装置例如机械瓣膜的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是透析导管的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是心肺旁路回路的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是人工心脏瓣膜的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是心室辅助装置的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是小口径移植物的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是中心静脉导管的表面。在一些实施方案中，所述人工表面是体外膜式氧合(ECMO)仪器的表面。在一些实施方案中，所述人工表面引起血栓栓塞性疾病或与血栓栓塞性疾病相关。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为静脉血栓栓塞。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为深静脉血栓形成。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为肺栓塞。

[0096] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中预防血栓栓塞性疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其

药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物),其中所述受试者暴露于人工表面上。在一些实施方案中,所述人工表面与受试者的血液接触。在一些实施方案中,所述人工表面是体外表面。在一些实施方案中,所述人工表面是植入式装置例如机械瓣膜的表面。在一些实施方案中,所述人工表面是透析导管的表面。在一些实施方案中,所述人工表面是心肺旁路回路的表面。在一些实施方案中,所述人工表面是人工心脏瓣膜的表面。在一些实施方案中,所述人工表面是心室辅助装置的表面。在一些实施方案中,所述人工表面是小口径移植物的表面。在一些实施方案中,所述人工表面是中心静脉导管的表面。在一些实施方案中,所述人工表面是体外膜式氧合(ECMO)仪器的表面。在一些实施方案中,所述人工表面引起血栓栓塞性疾病或与血栓栓塞性疾病相关。在一些实施方案中,所述血栓栓塞性疾病为静脉血栓栓塞。在一些实施方案中,所述血栓栓塞性疾病为深静脉血栓形成。在一些实施方案中,所述血栓栓塞性疾病为肺栓塞。

[0097] 在另一方面中,本发明描述了在有此需要的受试者中治疗心房颤动的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述受试者还需要透析例如肾透析。在一些实施方案中,在受试者进行透析的同时将本文所述的化合物给药于所述受试者。在一些实施方案中,在接受透析之前或之后将所述化合物或药学上可接受的盐或组合物给药于所述受试者。在一些实施方案中,所述患者患有晚期肾疾病。在一些实施方案中,所述受试者不需要透析例如肾透析。在一些实施方案中,所述患者处于出血的高风险中。在一些实施方案中,所述心房颤动与另一种血栓栓塞性疾病(例如血块)有关。

[0098] 在另一方面中,本发明描述了在有此需要的受试者中降低心房颤动风险的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述受试者处于发生心房颤动的高风险中。在一些实施方案中,所述受试者还需要透析例如肾透析。在一些实施方案中,在受试者进行透析的同时将本文所述的化合物给药于所述受试者。在一些实施方案中,在接受透析之前或之后将所述化合物或药学上可接受的盐或组合物给药于所述受试者。在一些实施方案中,所述患者患有晚期肾疾病。在一些实施方案中,所述受试者不需要透析例如肾透析。在一些实施方案中,所述患者处于出血的高风险中。在一些实施方案中,所述心房颤动与另一种血栓栓塞性疾病(例如血块)有关。

[0099] 在另一方面中,本发明描述了在有此需要的受试者中预防心房颤动的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述受试者处于发生心房颤动的高风险中。在一些实施方案中,所述受试者还需要透析例如肾透析。在一些实施方案中,在受试者进行透析的同时将本文所述的化合物给药于所述受试者。在一些实施方案中,在接受透析之前或之后将所述化合物或药学上可接受的盐或组合物给药于所述受试者。在一些实施方案中,所述患者患有晚期肾疾病。在一些实施方案中,所述受试者不需要透析例如肾透析。在一些实施方案中,所述患者处于出血的高风险中。在一些实施方案中,所述心房颤动与另一种血栓栓塞性疾病(例如血块)有关。

[0100] 在另一方面中,本发明描述了在有此需要的受试者中治疗肝素诱发的血小板减少

症的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0101] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中降低肝素诱发的血小板减少症风险的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0102] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中预防肝素诱发的血小板减少症的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0103] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中治疗肝素诱导的血小板减少性血栓形成的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0104] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中降低肝素诱导的血小板减少性血栓形成风险的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0105] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中预防肝素诱导的血小板减少性血栓形成的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0106] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中预防血栓栓塞性疾病的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)，其中所述受试者患有癌症或正在接受化疗。在一些实施方案中，所述受试者正在同时接受化疗。在一些实施方案中，所述受试者的乳糖酶脱氢酶水平升高。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为静脉血栓栓塞。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为深静脉血栓形成。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性疾病为肺栓塞。

[0107] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中治疗血栓性微血管病的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述血栓性微血管病为溶血性尿毒症综合征(HUS)。在一些实施方案中，所述血栓性微血管病为血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。

[0108] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中降低血栓性微血管病风险的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述血栓性微血管病为溶血性尿毒症综合征(HUS)。在一些实施方案中，所述血栓性微血管病为血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。

[0109] 在另一方面中，本发明描述了在有此需要的受试者中预防血栓性微血管病的方法，所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其

药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述血栓性微血管病为溶血性尿毒症综合征(HUS)。在一些实施方案中,所述血栓性微血管病为血栓性血小板减少性紫癜(TTP)。

[0110] 在另一方面中,本发明描述了在有此需要的受试者中预防复发性缺血的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物),其中所述受试者患有急性冠脉综合征。在一些实施方案中,所述受试者患有心房颤动。在一些实施方案中,所述受试者没有心房颤动。在另一方面中,本发明描述了治疗被确定为有患中风或血栓形成风险(例如高风险)的受试者从而降低该受试者中风或血栓形成的可能性的方法。在一些实施方案中,所述受试者还被确定为有出血(例如,过度出血)或败血症的风险。在一些实施方案中,所述治疗是有效的而无出血倾向。在一些实施方案中,所述治疗是有效的,以维持输液口和线路的通畅。此外,本文所述的化合物(例如式(II)化合物)用于治疗和预防其他疾病,其中凝血酶的产生参与发挥生理学作用。例如,凝血酶通过它们经由特异性裂解和活化细胞表面凝血酶受体、促有丝分裂作用、不同的细胞功能(例如细胞增殖,例如,血管细胞的异常增殖从而导致再狭窄或血管发生)、释放PDGF和DNA合成来调节许多不同的细胞类型的能力,已涉及导致慢性和退行性疾病(例如癌症、关节炎、动脉粥样硬化、血管性痴呆和阿尔茨海默病)的发病和死亡。因子XIa的抑制有效地阻止凝血酶的产生并因此在各种细胞类型中中和凝血酶的任何生理效应。上文讨论的代表性适应症包括但不限于适用于用因子XIa抑制剂进行治疗的潜在的临床症状中的一些。

[0111] 在另一方面中,本发明描述了治疗患有水肿(例如血管性水肿例如遗传性血管性水肿)的受试者的方法,其包括向所述受试者给药式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0112] 在另一方面中,本发明描述了预防受试者中的水肿(例如血管性水肿例如遗传性血管性水肿)的方法,其包括向所述受试者给药式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0113] 在另一方面中,本发明描述了降低受试者中的水肿(例如血管性水肿例如遗传性血管性水肿)风险的方法,其包括向所述受试者给药式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0114] 在另一方面中,本发明描述了在受试者中抑制激肽释放酶的方法,其包括向患有水肿(例如血管性水肿例如遗传性血管性水肿)的所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0115] 在另一方面中,本发明描述了治疗受试者中的血栓栓塞性后果或并发症的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述血栓栓塞性后果或并发症与周围血管介入(例如四肢)、血液透析、导管消融术、脑血管介入、器官(例如肝脏)的移植、外科手术(例如矫形外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或心脏外科手术(例如心脏直视手术))、经导管主动脉瓣膜植入术、用于治疗动脉瘤的大口径介入、经皮冠状动脉介入疗法或血友病治疗有关。在一些实施方案中,所述外科手术为矫形外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或心脏外科手术。

[0116] 在另一方面中，本发明描述了预防受试者中的血栓栓塞性后果或并发症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性后果或并发症与周围血管介入(例如四肢)、血液透析、导管消融术例如用于心房颤动的导管消融术、脑血管介入、器官(例如肝脏)的移植、外科手术(例如矫形外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或心脏外科手术(例如心脏直视手术))、经导管主动脉瓣膜植入术、用于治疗动脉瘤的大口径介入、经皮冠状动脉介入疗法或血友病治疗有关。在一些实施方案中，所述外科手术为矫形外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或心脏外科手术。

[0117] 在另一方面中，本发明描述了降低受试者中的血栓栓塞性后果或并发症风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述血栓栓塞性后果或并发症与周围血管介入(例如四肢)、血液透析、导管消融术例如用于心房颤动的导管消融术、脑血管介入、器官(例如肝脏)的移植、外科手术(例如矫形外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或心脏外科手术(例如心脏直视手术))、经导管主动脉瓣膜植入术、用于治疗动脉瘤的大口径介入、经皮冠状动脉介入疗法或血友病治疗有关。在一些实施方案中，所述外科手术为矫形外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或心脏外科手术。

[0118] 在另一方面中，本发明描述了治疗受试者中的动脉损伤后再狭窄的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，在颅动脉支架置入术后发生所述动脉损伤。

[0119] 在另一方面中，本发明描述了预防受试者中的动脉损伤后再狭窄的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，在颅动脉支架置入术后发生所述动脉损伤。

[0120] 在另一方面中，本发明描述了降低受试者中的动脉损伤后再狭窄风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，在颅动脉支架置入术后发生所述动脉损伤。

[0121] 在另一方面中，本发明描述了治疗受试者中的肝血管血栓形成的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0122] 在另一方面中，本发明描述了预防受试者中的肝血管血栓形成的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0123] 在另一方面中，本发明描述了降低受试者中的肝血管血栓形成风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0124] 在另一方面中，本发明描述了治疗非ST段抬高型心肌梗塞或ST段抬高型心肌梗塞)的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本

文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0125] 在另一方面中,本发明描述了预防受试者中的非ST段抬高型心肌梗塞或ST段抬高型心肌梗塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0126] 在另一方面中,本发明描述了降低受试者中的非ST段抬高型心肌梗塞或ST段抬高型心肌梗塞风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0127] 在另一方面中,本发明描述了维持血管通畅的方法,其包括向所述受试者给药有效量的式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述受试者患有急性肾损伤。在一些实施方案中,所述受试者另外接受连续的肾脏替代治疗。

[0128] 在前述任何的一些实施方案中,将本文所述的化合物或其组合物进行口服或胃肠外给药。在一些实施方案中,将所述化合物或其组合物进行口服给药。在一些实施方案中,在受试者停止使用直接口服抗凝血药后将所述化合物或其组合物进行给药。在一些实施方案中,所述受试者使用直接口服抗凝药长达约2.5年。在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物,例如人类。

[0129] 发明详述

[0130] 定义

[0131] 除非另外提及,术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指直链或支链或环状烃基或其组合,其可为完全饱和的、单-或多不饱和的且可包括二价和多价基团,其具有指定的碳原子数(即,C_1-C_{10}是指一至十个碳)。饱和烃基的实例包括但不限于例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物和异构体。不饱和烷基是具有一个或多个双键或叁键的基团。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基和3-丙炔基、3-丁炔基和更高级的同系物和异构体。除非另外提及,术语“烷基”还指包括下文更详细限定的烷基的那些衍生物,例如“杂烷基”。被限定为烃基的烷基被称为“同烷基(homoalkyl)”。除非另外提及,烷基在每种情况下独立地任选被取代,即为未取代的(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基)所取代(“取代的烷基”)。在一些实施方案中,所述烷基是未取代的C_{1-10}烷基(例如,-CH_3)。在一些实施方案中,所述烷基是取代的C_{1-10}烷基。常见的烷基缩写包括Me(-CH_3)、Et(-CH_2CH_3)、iPr(-$CH(CH_3)_2$)、nPr(-$CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu(-$CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu(-$CH_2CH(CH_3)_2$)。

[0132] 术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分是指衍生自烷烃的二价基团,例如但不限于-$CH_2CH_2CH_2CH_2$--,且还包括下文中描述为“杂亚烷基”的那些基团。通常,烷基(或亚烷基)具有1至24个碳原子,那些具有10个或更少个碳原子的基团是本发明优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是短链烷基或亚烷基,其通常具有8个或更少的碳原子。

[0133] 术语“烯基”是指含有2-12个碳原子(除非另外提及)且具有一个或多个双键的直链或支链烃链。烯基的实例包括但不限于烯丙基、丙烯基、2-丁烯基、3-己烯基和3-辛烯基。所述双键碳中的一个可任选为烯基取代基的连接点。

[0134] 术语“亚烯基”是指二价烯基，例如-CH＝CH-、-CH_2-CH＝CH-和-CH＝CH-CH_2-。

[0135] 术语“炔基”是指含有2-12个碳原子(除非另外提及)且特征在于具有一个或多个叁键的直链或支链烃链。炔基的实例包括但不限于乙炔基、炔丙基和3-己炔基。所述叁键碳中的一个可任选地为该炔基取代基的连接点。

[0136] 术语“亚炔基”是指二价炔基，例如-CH≡CH-、-CH_2-CH≡CH-和-CH≡CH-CH_2-。

[0137] 术语“烷氧基”、“烷基氨基”和“烷基硫基”(或硫代烷氧基)以其常规意义使用，且是指分别通过氧原子、氨基或硫原子连接至分子剩余部分的那些烷基。

[0138] 术语“氰基”和“腈”是指基团-CN。

[0139] 除非另外提及，术语“环烷基”、“杂环烷基”或“杂环基”本身或与其他术语组合分别表示“烷基”和“杂烷基”的环状形式。此外，对于杂环烷基或杂环基而言，杂原子可位于所述杂环与分子的剩余部分相连的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、环辛基等。杂环烷基和杂环基的实例包括但不限于1-1,2,5,6-四氢吡啶基、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基、2-四氢吡喃基、3-四氢吡喃基、4-四氢吡喃基、1-甲基-1,5-二氢-2-咪唑-4-酮-基等。

[0140] 本文所用术语“杂烷基”是指如本文所定义的烷基，其在该母链中还包含1个或多个(例如，1、2、3或4个)杂原子(例如，氧、硫、氮、硼、硅、磷)，其中所述一个或多个杂原子插入到母碳链中的相邻碳原子之间和/或一个或多个杂原子插入到碳原子和母分子之间，即连接点之间。在一些实施方案中，杂烷基是指具有1-10个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-10}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1-9个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-9}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1-8个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-8}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1-7个碳原子和1、2、3或4个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-7}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1-6个碳原子和1、2或3个杂原子的基团(“杂C_{1-6}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1-5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-5}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1-4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-4}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1-3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-3}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1-2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_{1-2}烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C_1烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是具有2-6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C_{2-6}烷基”)。除非另外提及，杂烷基在每种情况下独立地为未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烷基”)。在一些实施方案中，杂烷基是未取代的杂C_{1-10}烷基。在一些实施方案中，杂烷基是取代的杂C_{1-10}烷基。

[0141] 当术语“杂环基”与其他术语组合使用时(例如，杂环基烷基)，其包括上文所定义的杂环基环。因此，术语“杂环基烷基”旨在包括其中杂环基与烷基相连的那些基团，所述烷基包括碳原子(例如，亚甲基)被例如氧原子取代的那些烷基。

[0142] 除非另外提及，术语“卤素”或“卤”本身或作为另一取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。

[0143] 本文所用术语“卤代烷基”是指本文所定义的烷基，其还包含1或多个(例如，1、2、3或4个)卤素原子(例如，氟、氯、溴或碘)，其中所述烷基被一个或多个卤素原子取代。在一些

实施方案中，卤代烷基是指具有1-10个碳原子和1、2、3或4个卤素原子的饱和基团(“卤代C_{1-10}烷基”)。此外，术语“卤代烷基”旨在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代烷基”旨在包括但不限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0144] 本文所用术语“卤代烷氧基”是指本文所定义的烷氧基，其还包含1或多个(例如，1、2、3或4个)卤素原子(例如，氟、氯、溴或碘)，其中所述烷氧基被一个或多个卤素原子取代。

[0145] 术语“羟基”是指基团-OH。

[0146] 除非另外提及，术语“芳基”是指多不饱和的、芳香的烃取代基，其可为单环或多环(优选1-3个环)，其可稠合到一起或共价连接。术语“杂芳基”是指芳基(或环)，其含有1-4个选自N、O和S的杂原子，其中所述氮和硫原子任选被氧化，且所述氮原子任选被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接至分子的剩余部分。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、3-异噻唑基、4-异噻唑基、5-异噻唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、1,3,4-噻二唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吲哚基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹喔啉基、5-喹喔啉基、3-喹啉基、6-喹啉基和四唑基。上述每个芳基和杂芳基环系统都可以被取代，并且取代基选自下述可接受的取代基。例如，取代的吡唑基的非限制性实例包括1-甲基-3-吡唑基、1-甲基-4-吡唑基、1-甲基-5-吡唑基，并且取代的咪唑基的非限制性实例包括1-甲基-2-咪唑基、1-甲基-4-咪唑基和1-甲基-5-咪唑基。简而言之，当术语“芳基”与其他术语组合使用时(例如，芳基氧基、芳基硫基、芳基烷基、芳烷基、杂芳烷基)，其包括上文定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳基烷基”、“芳烷基”和“杂芳烷基”旨在包括其中芳基或杂芳基连接至烷基的那些基团(例如，苄基、苯乙基、吡啶基甲基等)，所述烷基包括其中碳原子(例如，亚甲基)被例如氧原子取代的那些烷基(例如，苯氧基甲基、2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘氧基)丙基等)。

[0147] 术语“硝基”是指基团-NO_2。

[0148] 本文所用“保护基”是指底物的一部分，其在特定的反应条件下基本稳定，但在不同的反应条件下从该底物上裂解。也可选择保护基使其参与本发明化合物的芳香环组成部分的直接氧化。对于有用的保护基的实例，参见，例如，Greene等人，Protective Groups in Organic Synthesis，John Wiley&Sons，New York，1991。

[0149] 本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被取代(例如，“取代”或“未取代的”烷基、“取代”或“未取代的”烯基、“取代”或“未取代的”炔基、“取代”或“未取代的”环烷基、“取代”或“未取代的”杂环基、“取代”或“未取代的”芳基或“取代”或“未取代的”杂芳基)。通常，术语“取代的”，无论其前是否加上术语“任选”，均是指在基团(例如，碳或氮原子)上至少一个氢被可允许的取代基取代，所述取代基例如，一旦取代形成稳定化合物(例如，不自发进行转化的化合物，所述转化例如重排、环化、消除或其他反应)的取代基。除非另外提及，“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置具有取代基，且在任意给定结构中一个以上的位置被取代时，则该取代基在各位置相同或不同。术语“取代

的”预期包括用本文所述有机化合物的所有可允许的取代基的取代，其导致形成稳定的化合物。出于本发明的这个目的，杂原子(例如氮)可具有氢取代基和/或本文所述的任意合适的取代基，其满足杂原子的化合价并导致形成稳定的基团。

[0150] 示例性的碳原子取代基包括但不限于卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{aa}、-$ON(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_2$、-$N(R^{bb})_3^+X^-$、-$N(OR^{cc})R^{bb}$、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-$C(=O)R^{aa}$、-CO_2H、-CHO、-$C(OR^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-$OC(=O)R^{aa}$、-OCO_2R^{aa}、-$C(=O)N(R^{bb})_2$、-$OC(=O)N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$、-$NR^{bb}CO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$、-$C(=NR^{bb})R^{aa}$、-$C(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})R^{aa}$、-$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$、-$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$、-$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$NR^{bb}SO_2R^{aa}$、-$SO_2N(R^{bb})_2$、-$SO_2R^{aa}$、-$SO_2OR^{aa}$、-$OSO_2R^{aa}$、-$S(O)R^{aa}$-$S(=O)R^{aa}$、-$OS(=O)R^{aa}$、-$Si(R^{aa})_3$、-$OSi(R^{aa})_3$-$C(=S)N(R^{bb})_2$、-$C(=O)SR^{aa}$、-$C(=S)SR^{aa}$、-$SC(=S)SR^{aa}$、-$SC(=O)SR^{aa}$、-$OC(=O)SR^{aa}$、-$SC(=O)OR^{aa}$、-$SC(=O)R^{aa}$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$OP(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(R^{aa})_2$、-$OP(=O)(OR^{cc})_2$、-$P(=O)_2N(R^{bb})_2$、-$OP(=O)_2N(R^{bb})_2$、-$P(=O)(NR^{bb})_2$、-$OP(=O)(NR^{bb})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$、-$NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$、-$P(R^{cc})_2$、-$P(R^{cc})_3$、-$OP(R^{cc})_2$、-$OP(R^{cc})_3$、-$B(R^{aa})_2$、-$B(OR^{cc})_2$、-$BR^{aa}(OR^{cc})$、$C_{1-10}$烷基、$C_{1-10}$全卤代烷基、$C_{2-10}$烯基、$C_{2-10}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-14元杂环基、$C_{6-14}$芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0151] R^{aa}在每种情况下独立地选自：C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基，或两个R^{aa}基团连接在一起形成3-14元杂环基环或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0152] R^{bb}在每种情况下独立地选自：氢、-OH、-OR^{aa}、-$N(R^{cc})_2$、-CN、-$C(=O)R^{aa}$、-$C(=O)N(R^{cc})_2$、-CO_2R^{aa}、-SO_2R^{aa}、-$C(=NR^{cc})OR^{aa}$、-$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$、-$SO_2N(R^{cc})_2$、-SO_2R^{cc}、-SO_2OR^{cc}、-SOR^{aa}、-$C(=S)N(R^{cc})_2$、-$C(=O)SR^{cc}$、-$C(=S)SR^{cc}$、-$P(=O)_2R^{aa}$、-$P(=O)(R^{aa})_2$、-$P(=O)_2N(R^{cc})_2$、-$P(=O)(NR^{cc})_2$、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基，或两个R^{bb}基团连接在一起形成3-14元杂环基环或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0153] R^{cc}在每种情况下独立地选自：氢、C_{1-10}烷基、C_{1-10}全卤代烷基、C_{2-10}烯基、C_{2-10}炔基、C_{3-10}环烷基、3-14元杂环基、C_{6-14}芳基和5-14元杂芳基，或两个R^{cc}基团连接在一起形成3-14元杂环基环或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代；

[0154] R^{dd}在每种情况下独立地选自：卤素、-CN、-NO_2、-N_3、-SO_2H、-SO_3H、-OH、-OR^{ee}、-$ON(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_2$、-$N(R^{ff})_3^+X^-$、-$N(OR^{ee})R^{ff}$、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-$C(=O)R^{ee}$、-CO_2H、-CO_2R^{ee}、-$OC(=O)R^{ee}$、-OCO_2R^{ee}、-$C(=O)N(R^{ff})_2$、-$OC(=O)N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C(=O)R^{ee}$、-$NR^{ff}CO_2R^{ee}$、-$NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$、-$C(=NR^{ff})OR^{ee}$、-$OC(=NR^{ff})R^{ee}$、-$OC(=NR^{ff})OR^{ee}$、-$C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$、-$NR^{ff}SO_2R^{ee}$、-$SO_2N(R^{ff})_2$、-$SO_2R^{ee}$、-$SO_2OR^{ee}$、-$OSO_2R^{ee}$、-$S(=O)R^{ee}$、-$Si(R^{ee})_3$、-$OSi(R^{ee})_3$、-$C(=S)N(R^{ff})_2$、-$C(=O)SR^{ee}$、-$C(=S)SR^{ee}$、-$SC(=S)SR^{ee}$、-$P(=O)_2R^{ee}$、-$P(=O)(R^{ee})_2$、-$OP(=O)(R^{ee})_2$、-$OP(=O)(OR^{ee})_2$、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$全卤代烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-10}$环烷基、3-10元杂环基、$C_{6-10}$芳基、5-10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、

炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代或两个末端的R^{dd}取代基可连接形成=O或=S；

[0155] R^{ee}在每种情况下独立地选自：C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代；

[0156] R^{ff}在每种情况下独立地选自：氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、3-10元杂环基、C_{6-10}芳基和5-10元杂芳基，或两个R^{ff}基团连接在一起形成3-14元杂环基环或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{gg}基团取代；和

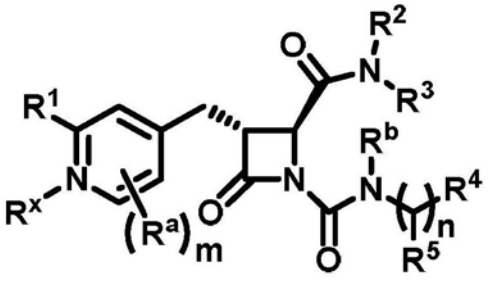
[0157] R^{gg}在每种情况下独立地为卤素、-CN、$-NO_2$、$-N_3$、$-SO_2H$、$-SO_3H$、-OH、$-OC_{1-6}$烷基、-ON(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)$_2$、-N(C_{1-6}烷基)$_3^+X^-$、-NH(C_{1-6}烷基)$_2^+X^-$、$-NH_2$(C_{1-6}烷基)$^+X^-$、$-NH_3^+X^-$、-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)、-N(OH)(C_{1-6}烷基)、-NH(OH)、-SH、$-SC_{1-6}$烷基、-SS(C_{1-6}烷基)、-C(=O)(C_{1-6}烷基)、$-CO_2H$、$-CO_2$(C_{1-6}烷基)、$-OC(=O)$(C_{1-6}烷基)、$-OCO_2$(C_{1-6}烷基)、$-C(=O)NH_2$、-C(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、$-OC(=O)NH$(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)、-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)、$-NHCO_2$(C_{1-6}烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)、$-NHC(=O)NH_2$、-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)、$-OC(=NH)$(C_{1-6}烷基)、$-OC(=NH)OC_{1-6}$烷基、-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)、$-C(=NH)NH_2$、$-OC(=NH)N$(C_{1-6}烷基)$_2$、$-OC(NH)NH$(C_{1-6}烷基)、$-OC(NH)NH_2$、-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)$_2$、-NHC(=NH)NH_2、$-NHSO_2$(C_{1-6}烷基)、$-SO_2N$(C_{1-6}烷基)$_2$、$-SO_2NH$(C_{1-6}烷基)、$-SO_2NH_2$、$-SO_2C_{1-6}$烷基、$-SO_2OC_{1-6}$烷基、$-OSO_2C_{1-6}$烷基、$-SOC_{1-6}$烷基、-Si(C_{1-6}烷基)$_3$、-OSi(C_{1-6}烷基)$_3$-C(=S)N(C_{1-6}烷基)$_2$、C(=S)NH(C_{1-6}烷基)、C(=S)NH_2、-C(=O)S(C_{1-6}烷基)、-C(=S)SC_{1-6}烷基、$-SC(=S)SC_{1-6}$烷基、$-P(=O)_2$(C_{1-6}烷基)、-P(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(C_{1-6}烷基)$_2$、-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}全卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-10}环烷基、C_{6-10}芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基；或两个末端的R^{gg}取代基可连接形成=O或=S；其中X^-为平衡离子。

[0158] 这些和其他示例性取代基在发明详述、实施例和权利要求中进行更加详尽的描述。本发明不旨在以任何方式通过上文示例性列举的取代基进行限定。

[0159] 化合物

[0160] 本文详述的是抑制因子XIa或激肽释放酶的化合物。

[0161] 在一个方面中，本文描述的是式(II)化合物或其药学上可接受的盐：

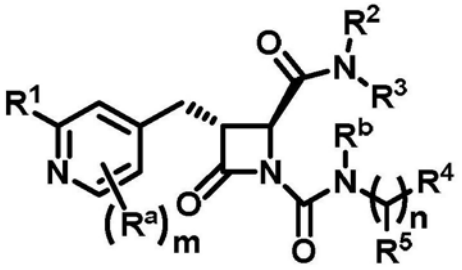
[0162] 

(II)

[0163] 其中R^1为氢或$-NR^8R^9$；R^a为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基或$-OR^6$；R^b为氢或C_{1-6}烷基；R^2为任选取代的5-元杂芳基或任选取代的5-元杂环基；R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}

卤代烷基、氰基或-OR^6；R^5为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基或芳基，其中所述环烷基或芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或-OR^6，或者R^4和R^5与它们所连接的碳原子一起形成环；R^6为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；每个R^8和R^9独立地为氢、C_{1-6}烷基、-C(O)R^{10}或-C(O)OR^{10}；R^{10}为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；R^x为-O或不存在，其中当R^x为-O时，吡啶基环的氮原子带正电且R^x带负电，从而形成吡啶基N-氧化物；m为0、1、2或3；且n为0或1，其中如果n为0，则R^5为氢，且R^4不存在。

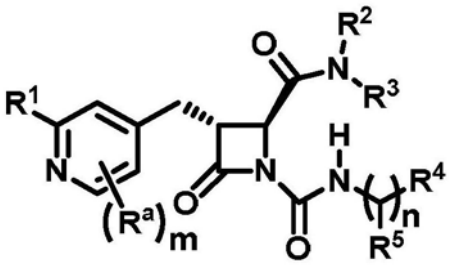
[0164] 在一个方面中，本发明涉及式(II)化合物或其药学上可接受的盐：

[0165] 
(II)

[0166] 其中R^1为氢或-NR^8R^9；R^a为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、卤素、氰基或-OR^6；R^b为氢或C_{1-6}烷基；R^2为任选取代的5-元杂芳基；R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或-OR^6；R^5为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基或芳基，其中所述环烷基或芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或-OR^6，或者R^4和R^5与它们所连接的碳原子一起形成环；R^6为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；每个R^8和R^9独立地为氢、C_{1-6}烷基、-C(O)R^{10}或-C(O)OR^{10}；R^{10}为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；m为0、1、2或3；且n为0或1，其中如果n为0，则R^5为氢，且R^4不存在。

[0167] 在一些实施方案中，R^x不存在。

[0168] 在一些实施方案中，该化合物为式(I)化合物：

[0169] 
(I)。

[0170] 在一些实施方案中，R^6为C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中，R^6为-CH_3或-CF_3。

[0171] 在一些实施方案中，R^1为氢、-NH_2或-$NHCH_3$。在一些实施方案中，R^1为氢。在一些实施方案中，R^1为-NH_2。在一些实施方案中，R^1为-$NHCH_3$。

[0172] 在一些实施方案中，5-元杂环基为含氮5-元杂环基。在一些实施方案中，含氮5-元杂环基是饱和或不饱和的。

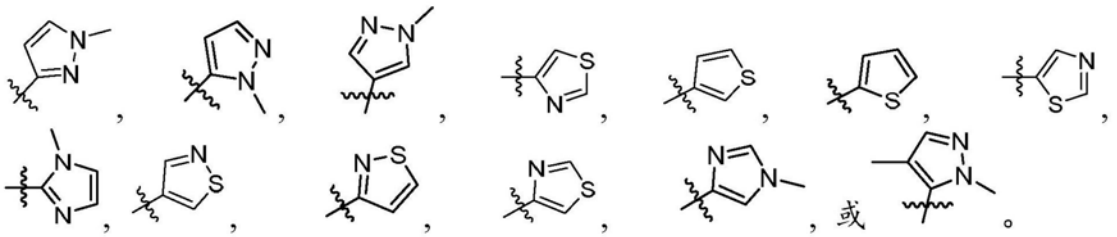
[0173] 在一些实施方案中，R^2为任选被一个、两个、三个或四个独立存在的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_2-C_6炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、氰基、C_{3-8}碳环基、C_{3-8}杂环基、芳基或杂芳基所取代的5-元杂环基。在一些实施方案中，所述含氮5-元杂环基任选被氧

代基(=O)取代。在一些实施方案中,R^2为任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代的5-元杂环基。

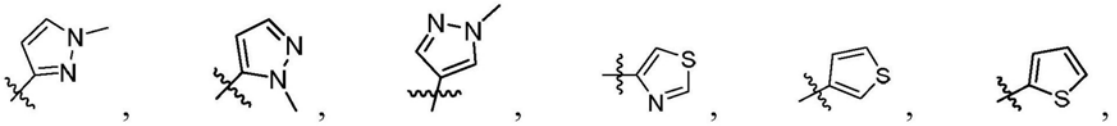
[0174] 在一些实施方案中,R^2为任选被一个、两个、三个或四个独立存在的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_2-C_6炔基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、卤素、氰基、C_{3-8}碳环基、C_{3-8}杂环基、芳基或杂芳基所取代的5-元杂芳基。

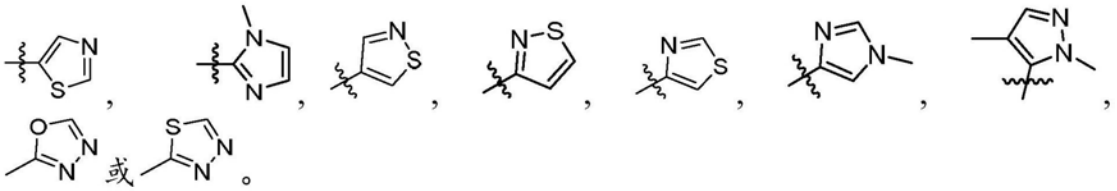
[0175] 在一些实施方案中,R^2为任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代的5-元杂芳基。在一些实施方案中,R^2为吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噻唑基或噻唑基,其中所述咪唑基、噻吩基、异噻唑基或噻唑基任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中,R^2为吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基或噻二唑基,其中所述咪唑基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基或噻二唑基任选被一个或两个独立存在的C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中,R^2为吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噻唑基或噻唑基,其中所述咪唑基、噻吩基、异噻唑基或噻唑基任选被一个或两个存在的-CH_3所取代。在一些实施方案中,R^2为吡唑基、咪唑基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基或噻二唑基,其中所述咪唑基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁二唑基或噻二唑基任选被一个或两个存在的-CH_3所取代。

[0176] 在一些实施方案中,R^2为

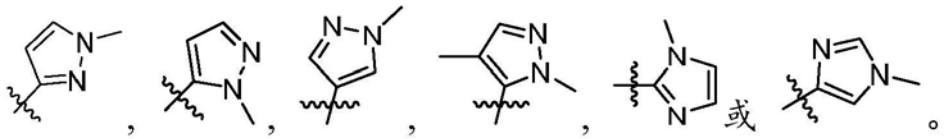
[0177] 

[0178] 在一些实施方案中,R^2为

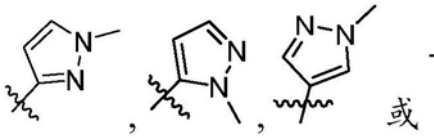
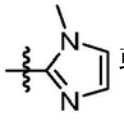
[0179] 

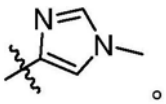
[0180] 

[0181] 在一些实施方案中,R^2为

[0182] 

[0183] 在一些实施方案中,R^2为

[0184]  在一些实施方案中,R^2为  或



。

[0185] 在一些实施方案中，R^3为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中，R^3为$-CH_3$。

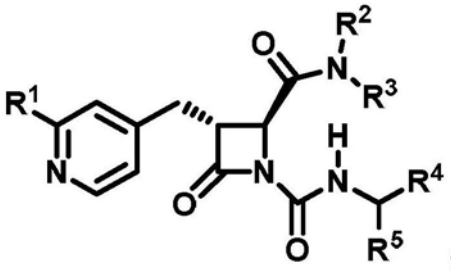
[0186] 在一些实施方案中，R^4为C_{1-6}烷基、环烷基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为环己基、环丙基、苯基、吡啶基、吡唑基、噻吩基或C_{1-6}烷基，其中所述环己基、环丙基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为环己基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基，其中所述环己基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为任选被一个、两个或三个存在的-F、-Cl或C_{1-6}烷基取代的苯基。

[0187] 在一些实施方案中，R^4为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或$-OR^6$，且R^5为氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、环烷基或芳基，其中所述环烷基或芳基任选被一个、两个或三个独立存在的下列取代基所取代：卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基或$-OR^6$，或者R^4和R^5与它们所连接的碳原子一起形成环。

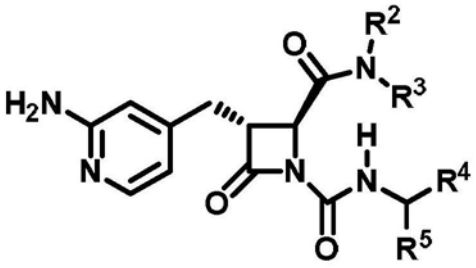
[0188] 在一些实施方案中，R^4为C_{1-6}烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、芳基或杂芳基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为环己基、环丙基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、吡唑基、噻吩基或C_{1-6}烷基，其中所述环己基、环丙基、苯基、四氢吡喃基、吡啶基、吡唑基或噻吩基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为环己基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基，其中所述环己基、苯基、吡啶基、吡唑基或噻吩基任选被一个、两个或三个独立存在的卤素或C_{1-6}烷基所取代。在一些实施方案中，R^4为任选被一个、两个或三个存在的-F、-Cl或C_{1-6}烷基取代的苯基。

[0189] 在一些实施方案中，R^5为氢、$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-CH_2CH_2CH_3$、$-CH(CH_3)_2$、$-CH_2CH_2CH_2CH_3$、$-CF_3$或未取代的环丙基。在一些实施方案中，R^5为$-CH_2CH_3$、$-CF_3$或未取代的环丙基。

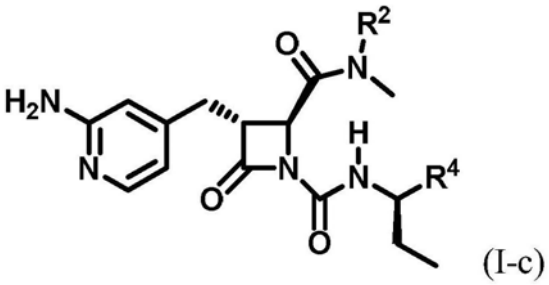
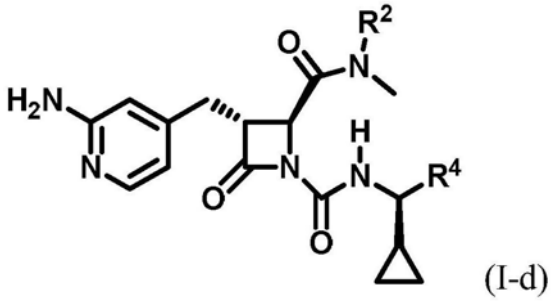
[0190] 在一些实施方案中，该化合物为式(I-a)化合物：

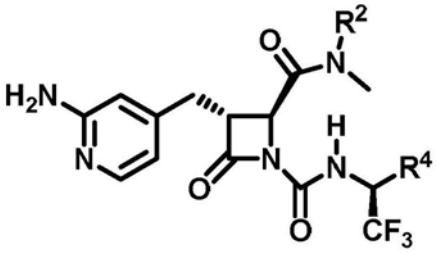
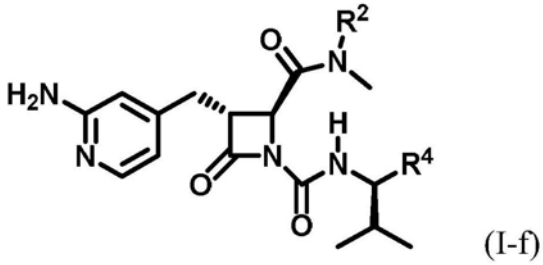
[0191] 
(I-a)。

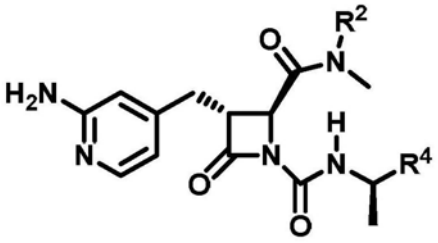
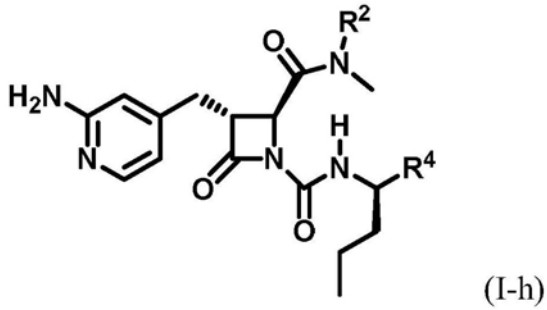
[0192] 在一些实施方案中，该化合物为式(I-b)化合物：

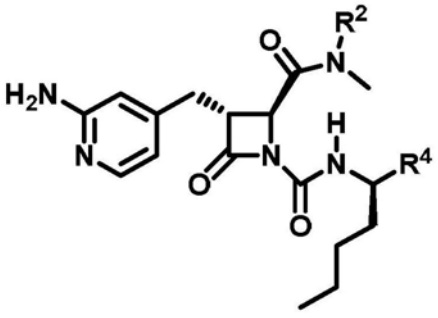
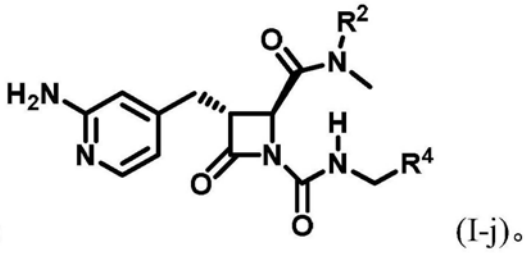
[0193]  (I-b)。

[0194] 在一些实施方案中，该化合物为式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-i)或式(I-j)化合物：

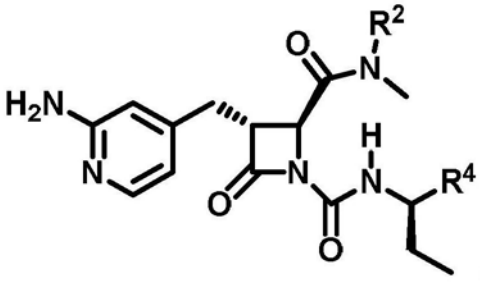
[0195]  (I-c)  (I-d)

 (I-e)  (I-f)

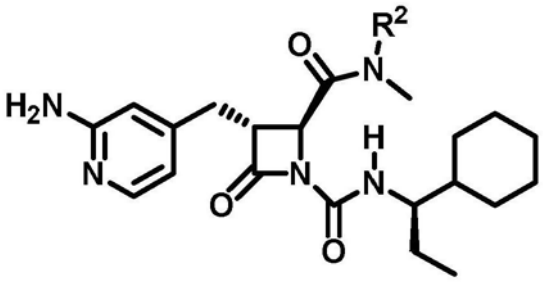
[0196]  (I-g)  (I-h)

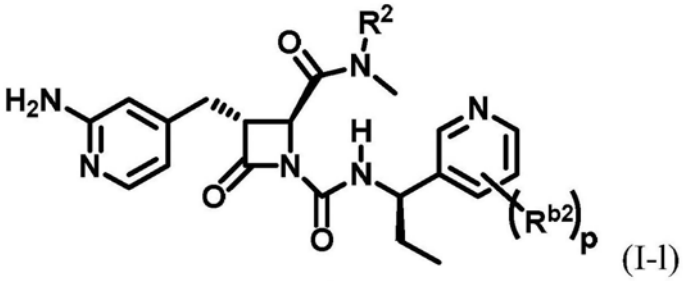
 (I-i)  (I-j)。

[0197] 在一些实施方案中，该化合物为式(I-c)化合物：

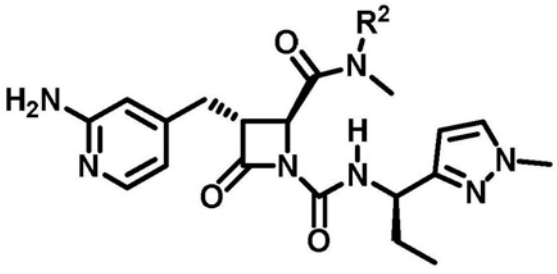
[0198] 
(I-c)。

[0199] 在一些实施方案中,所述化合物是式(I-e)、式(I-k)、式(I-l)、式(I-m)、式(I-o)、式(I-p)、式(I-t)、式(I-u)或式(I-v)化合物:

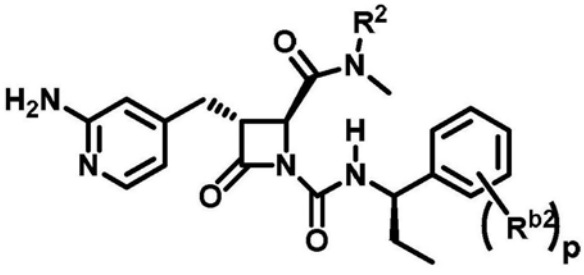
[0200] 
(I-k)



(I-l)

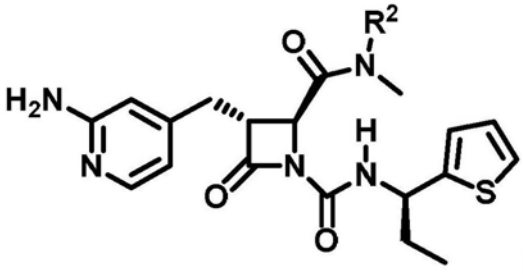


(I-m)

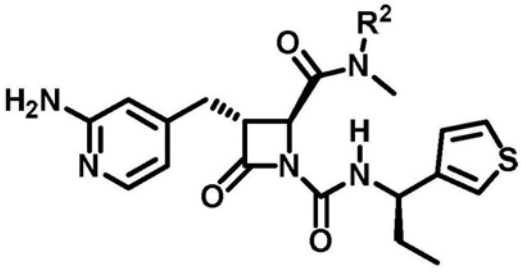


(I-n)

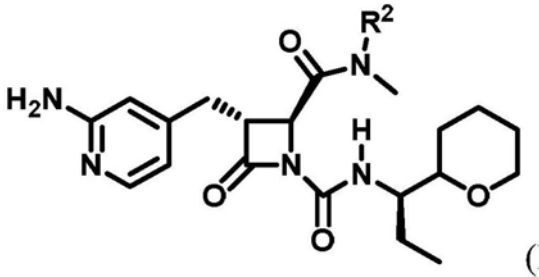
[0201]



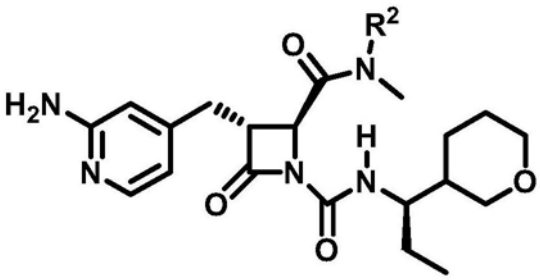
(I-o)

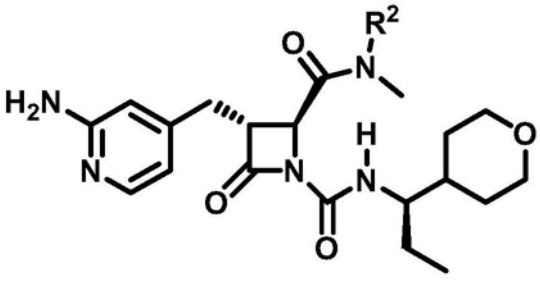


(I-p)



(I-t)

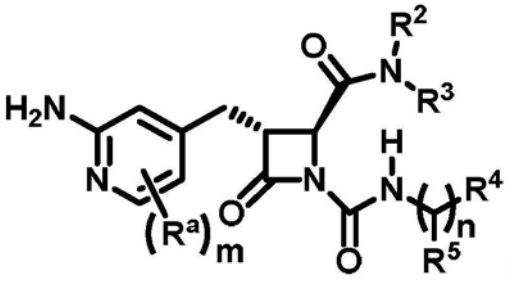
[0202] 
(I-u)


(I-v)

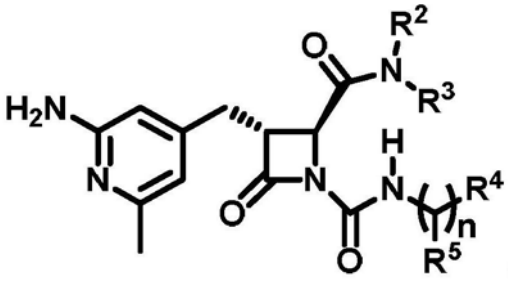
[0203] 其中每个R^{b2}独立地为卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或-OR^6;且p为0、1、2或3。

[0204] 在一些实施方案中,R^a为-C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为-CH_3。在一些实施方案中,R^a为-CH_3,且m为1。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,R^a为卤素或-C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^a为F或-CH_3。在一些实施方案中,R^b为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为-CH_3。

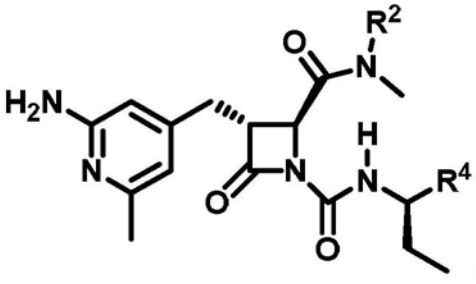
[0205] 在一些实施方案中,所述化合物是式(I-q)化合物:

[0206] 
(I-q)。

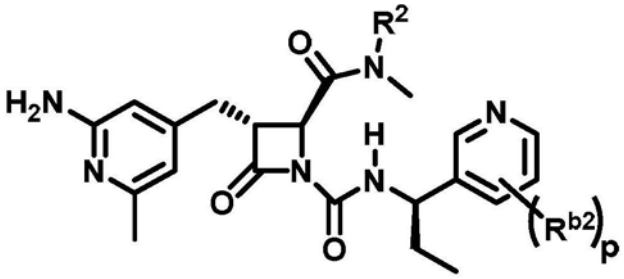
[0207] 在一些实施方案中,所述化合物是式(I-r)化合物:

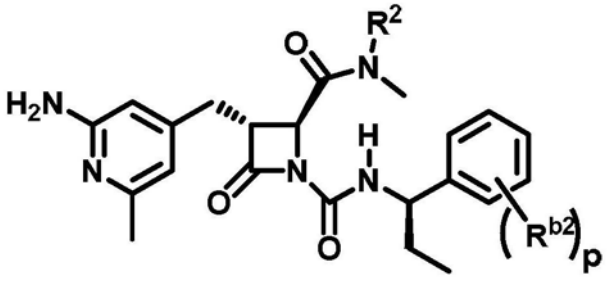
[0208] 
(I-r)。

[0209] 在一些实施方案中,所述化合物是式(I-s)化合物:

[0210]  (I-s)。

[0211] 在一些实施方案中,所述化合物是式(I-s1)或式(I-s2)化合物:

[0212]  (I-s1),

 (I-s2)

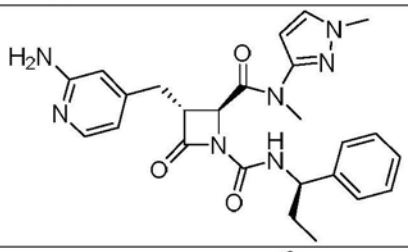
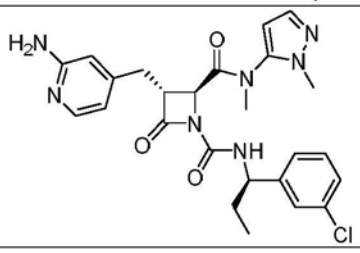
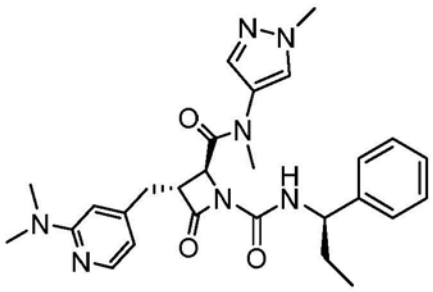
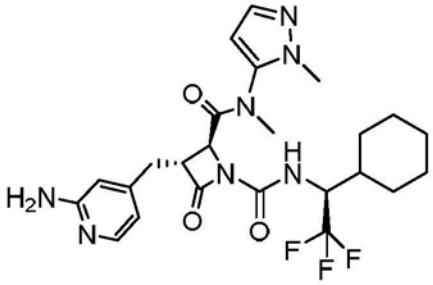
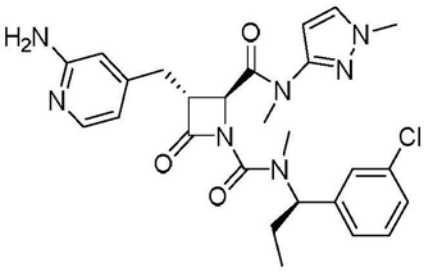
[0213] 其中每个R^{b2}独立地为卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、氰基或$-OR^6$;且p为0、1、2或3。

[0214] 在一些实施方案中,R^b为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,R^b为$-CH_3$。

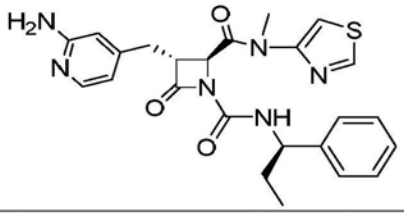
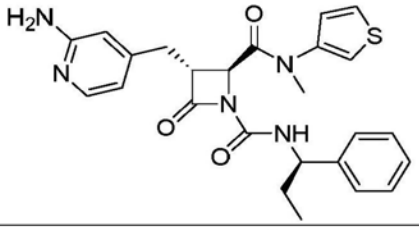
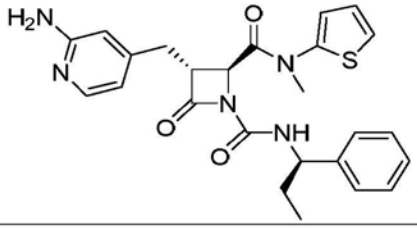
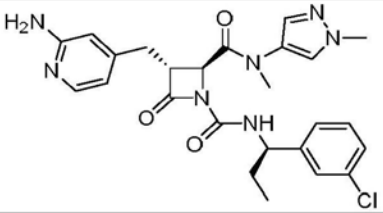
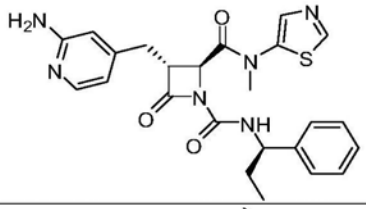
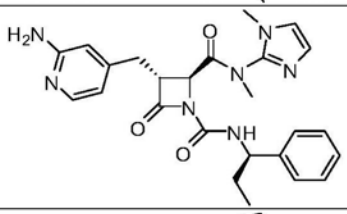
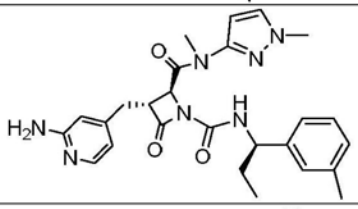
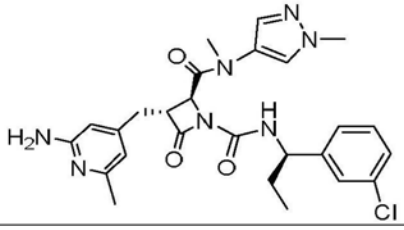
[0215] 示例性化合物包括但不限于下表1中所述的化合物:

[0216] 表1.示例性化合物。

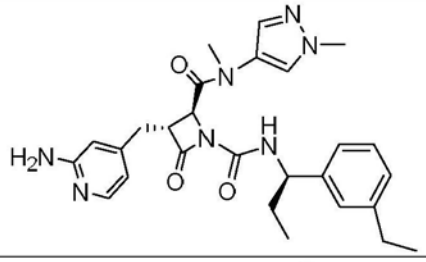
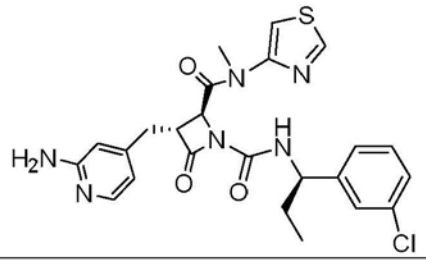
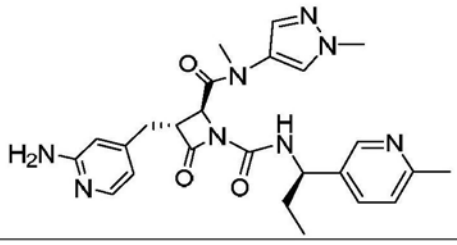
[0217]

化合物编号	结构
1-3	
1-4	
1-5	
1-6	
1-7	

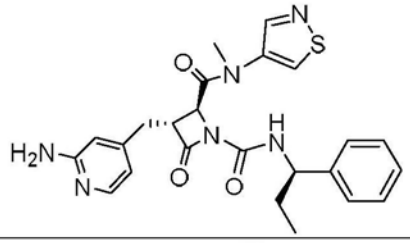
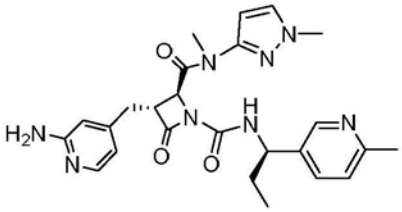
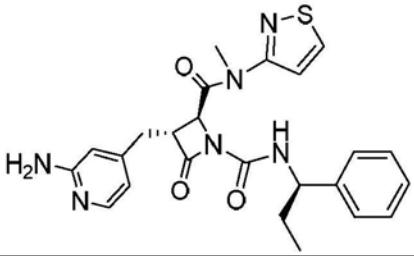
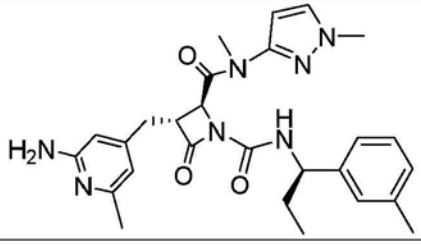
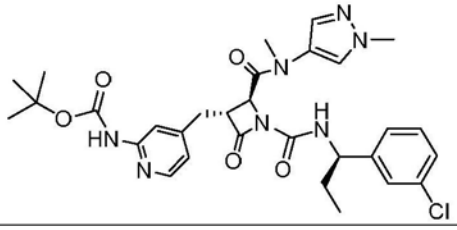
[0218]

化合物编号	结构
1-8	
1-9	
1-10	
1-11	
1-12	
1-13	
1-14	
1-15	

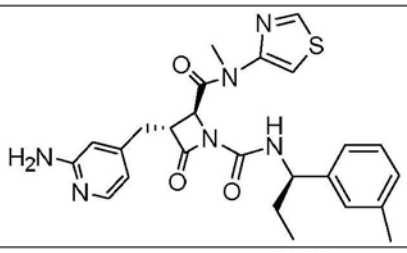
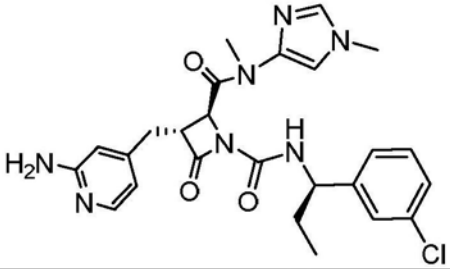
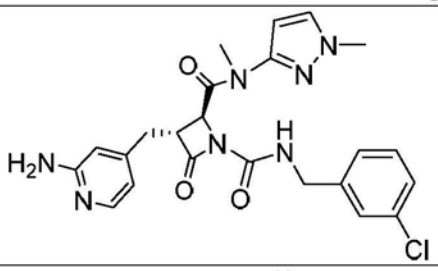
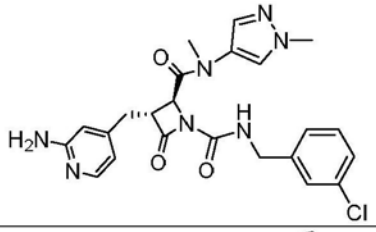
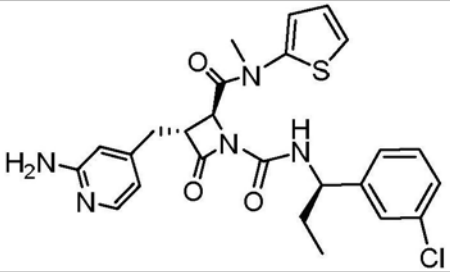
[0219]

化合物编号	结构
1-16	
1-17	
1-18	

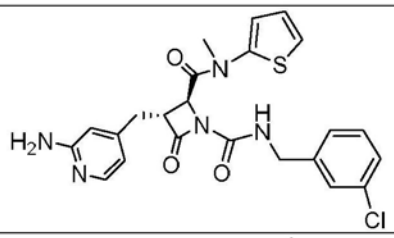
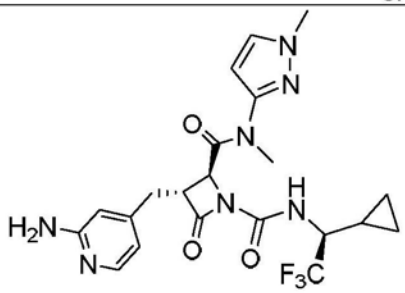
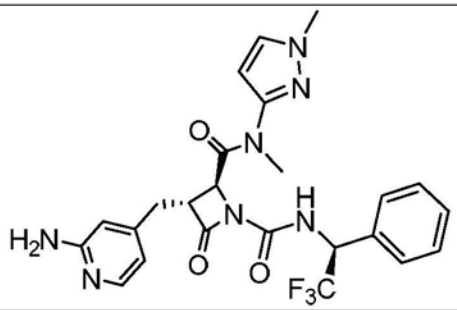
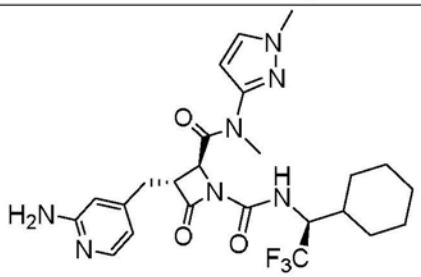
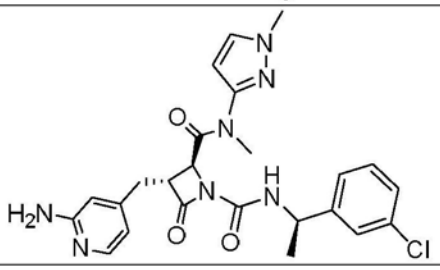
[0220]

化合物编号	结构
1-19	
1-20	
1-21	
1-22	
1-23	

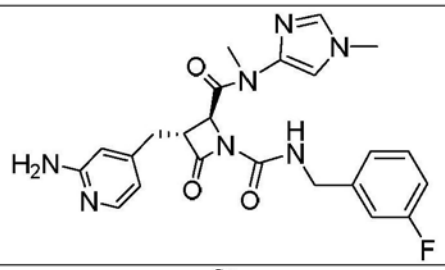
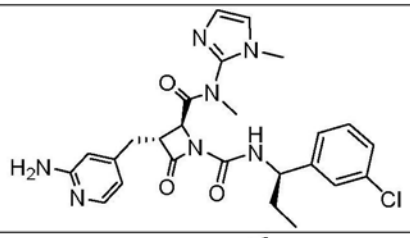
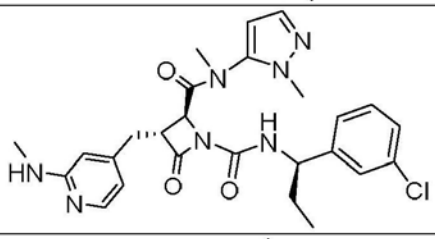
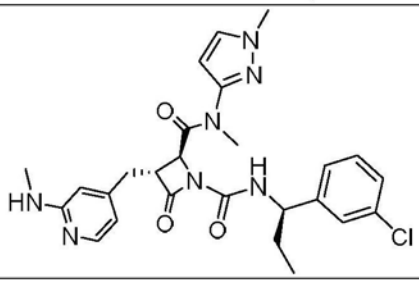
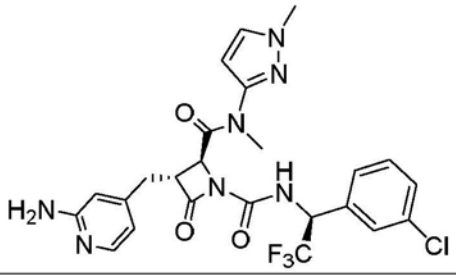
[0221]

化合物编号	结构
1-24	
1-25	
1-26	
1-27	
1-28	

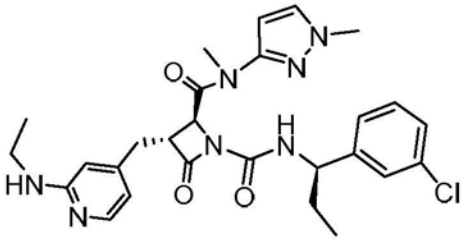
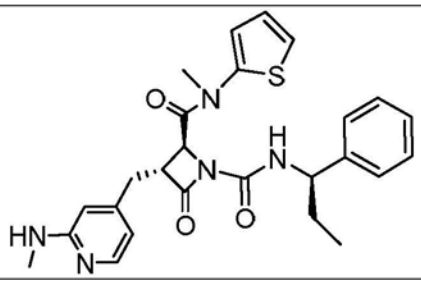
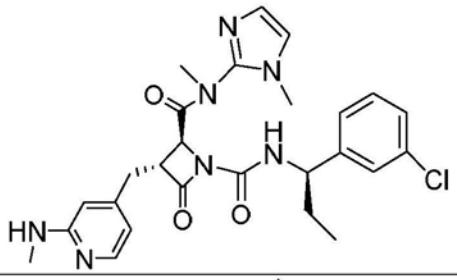
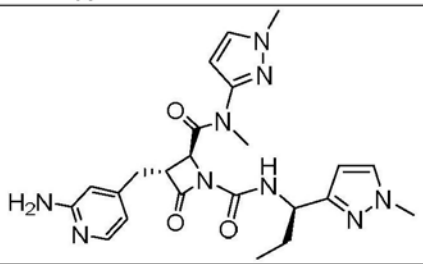
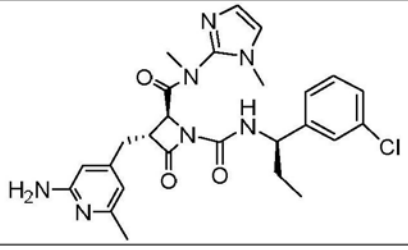
[0222]

化合物编号	结构
1-29	
1-30	
1-31	
1-32	
1-33	

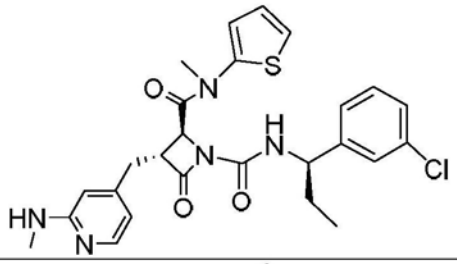
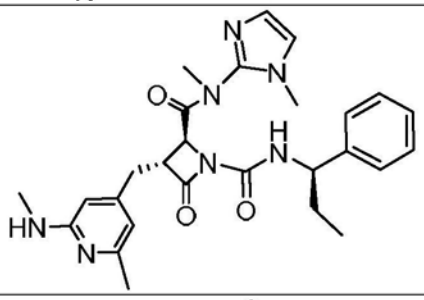
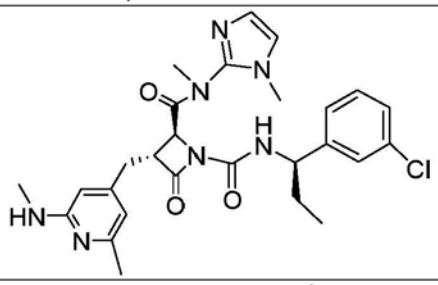
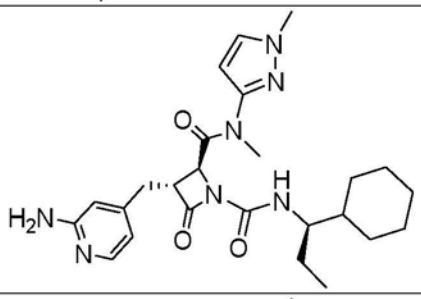
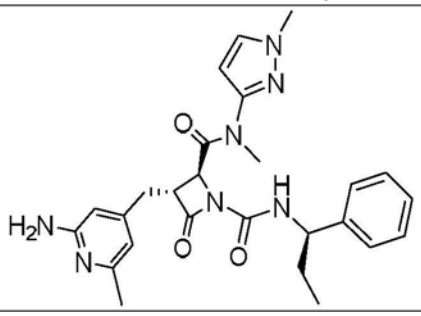
[0223]

化合物编号	结构
1-34	
1-35	
1-36	
1-37	
1-38	

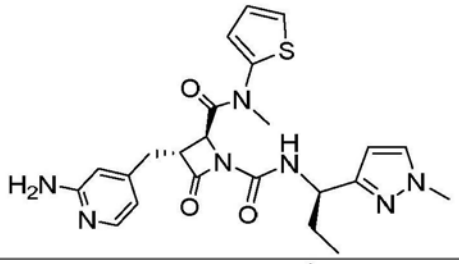
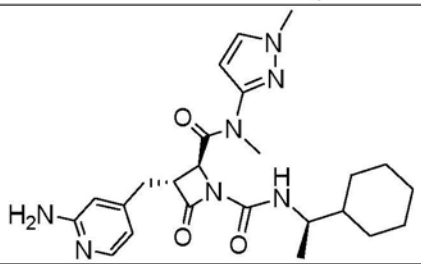
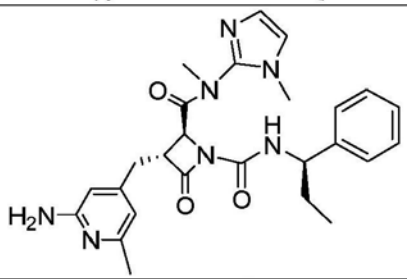
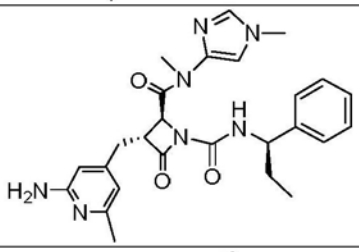
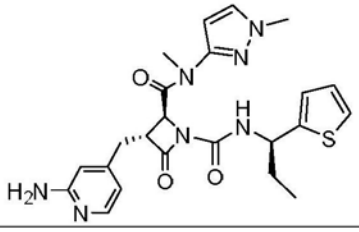
[0224]

化合物编号	结构
1-39	
1-40	
1-41	
1-42	
1-43	

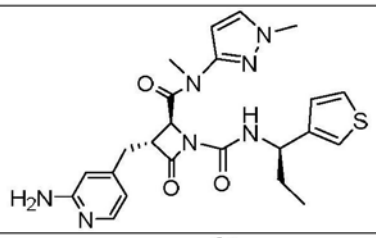
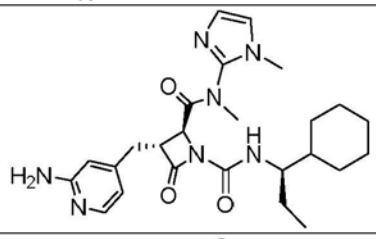
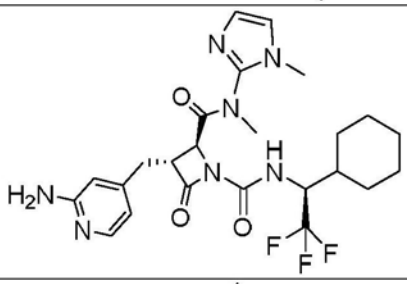
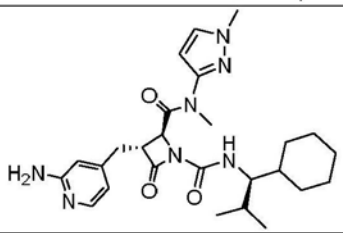
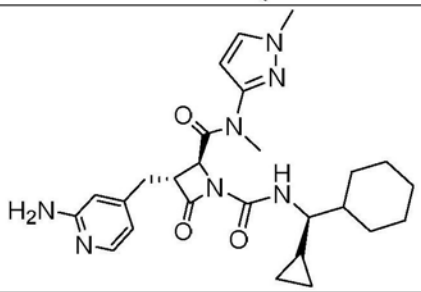
[0225]

化合物编号	结构
1-44	
1-45	
1-46	
1-47	
1-48	

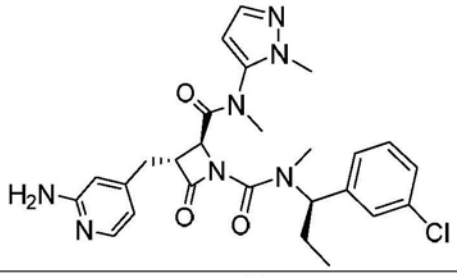
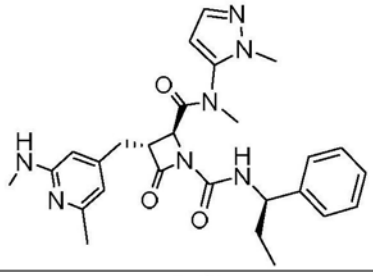
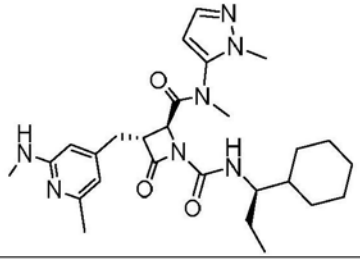
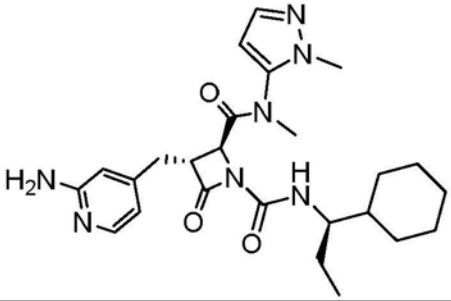
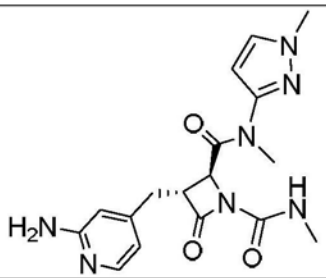
[0226]

化合物编号	结构
1-49	
1-50	
1-51	
1-52	
1-53	

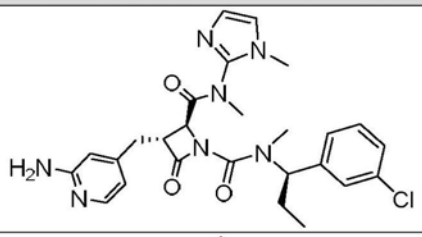
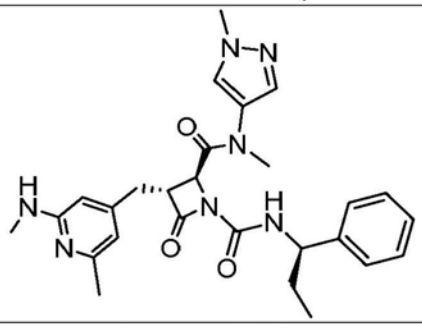
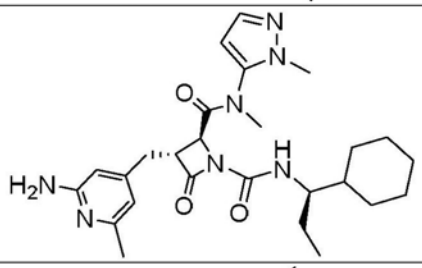
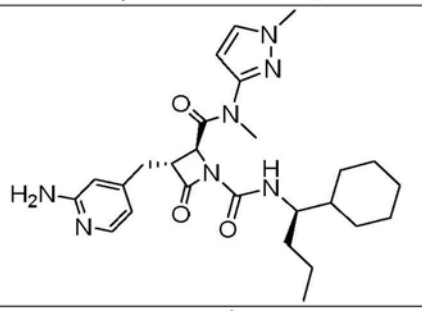
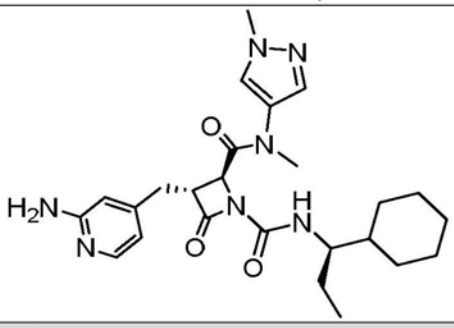
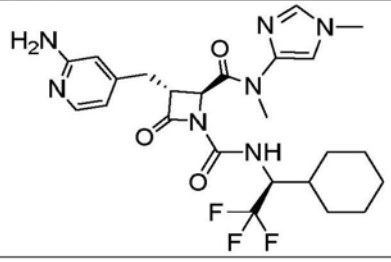
[0227]

化合物编号	结构
1-54	
1-55	
1-56	
1-57	
1-58	

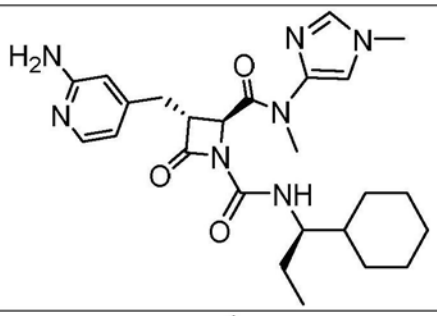
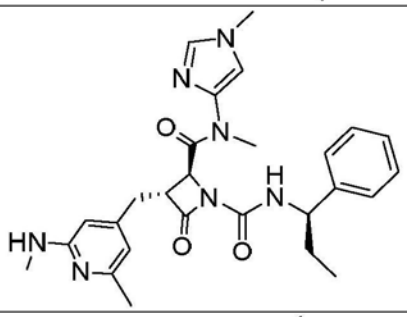
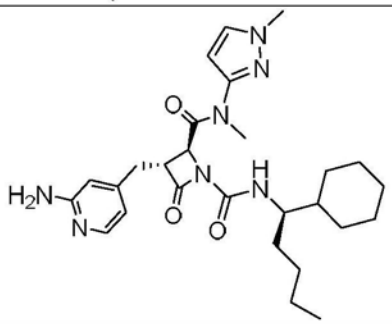
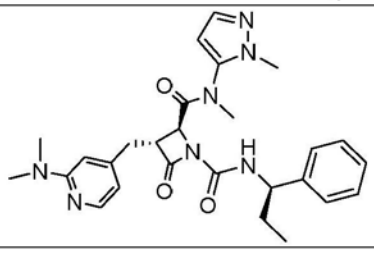
[0228]

化合物编号	结构
1-60	
1-61	
1-62	
1-63	
1-64	

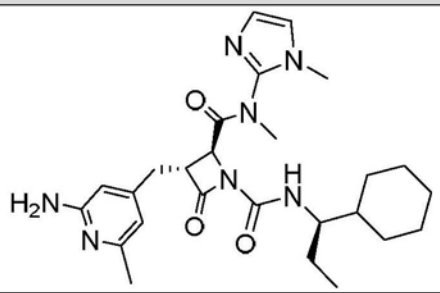
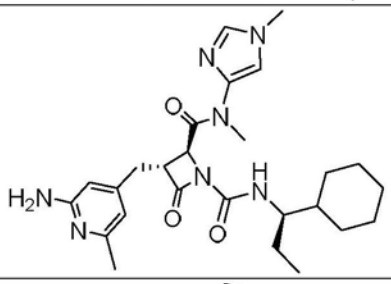
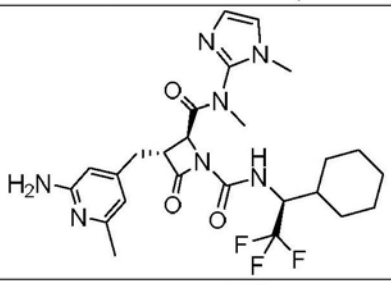
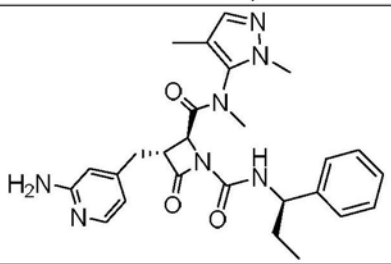
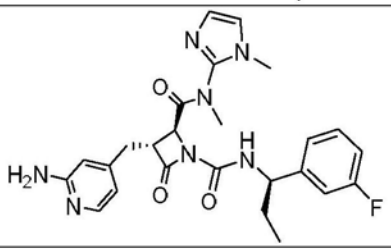
[0229]

化合物编号	结构
1-65	
1-66	
1-67	
1-68	
1-69	
化合物编号	结构
1-70	

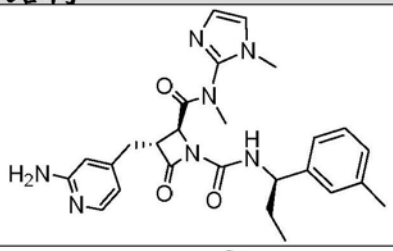
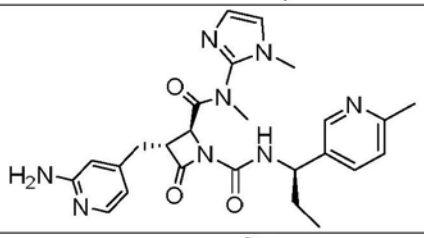
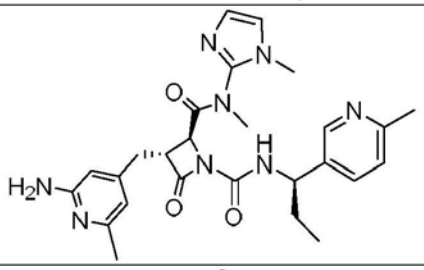
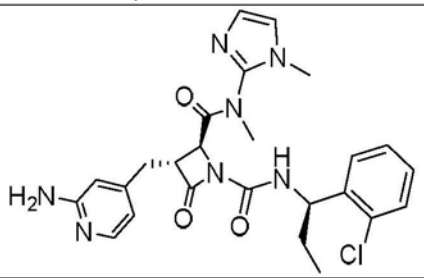
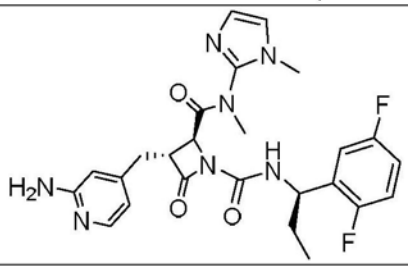
[0230]

1-71	
1-72	
1-73	
1-74	

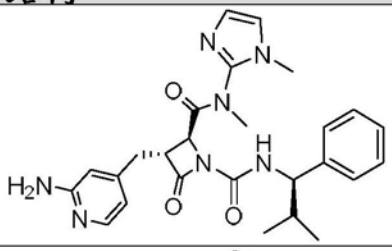
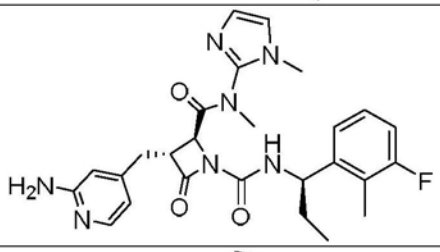
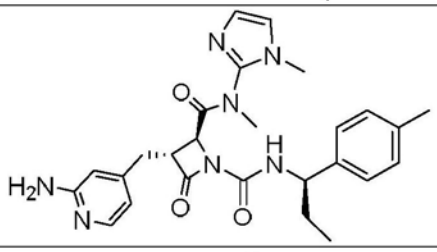
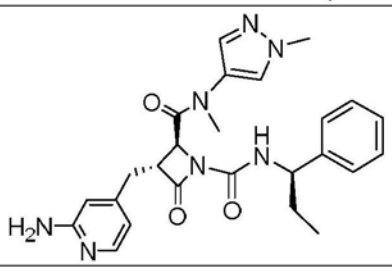
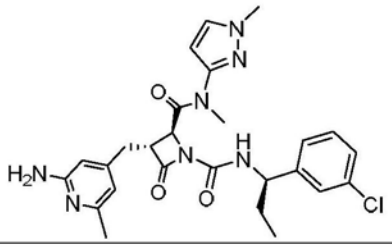
[0231]

化合物编号	结构
1-75	
1-76	
1-77	
1-78	
1-79	

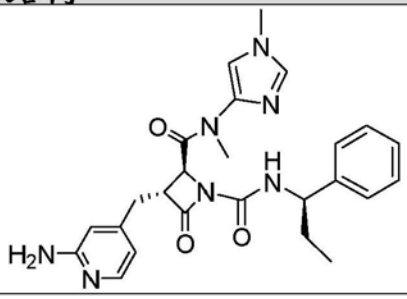
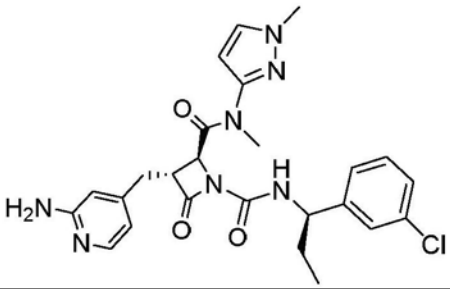
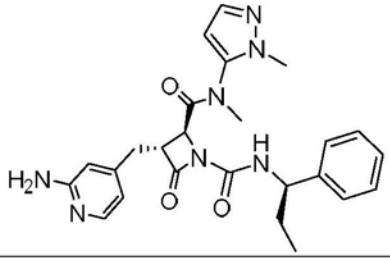
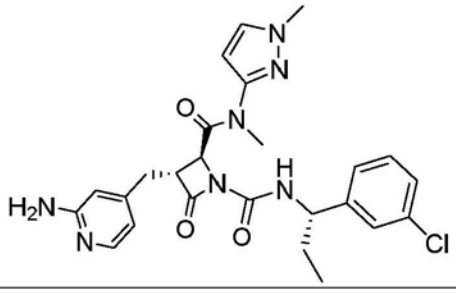
[0232]

化合物编号	结构
1-80	
1-81	
1-82	
1-83	
1-84	

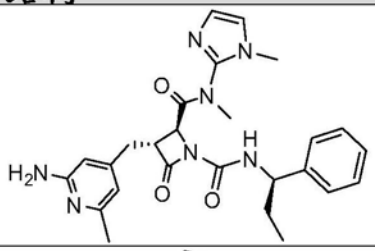
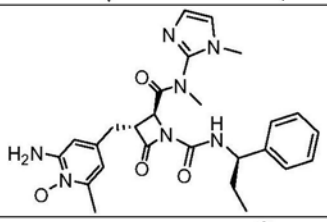
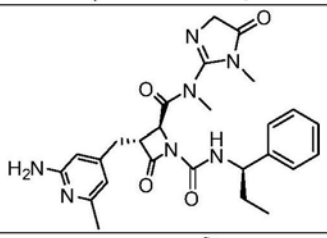
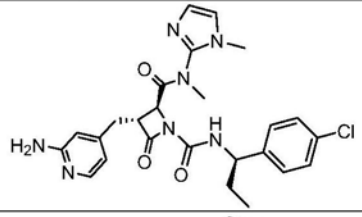
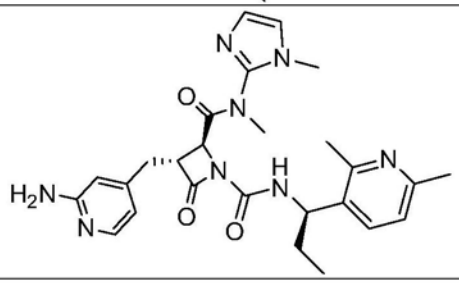
[0233]

化合物编号	结构
1-85	
1-86	
1-87	
1-88	
1-89	

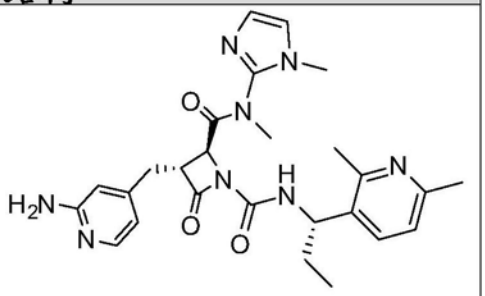
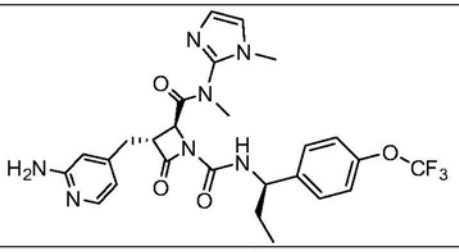
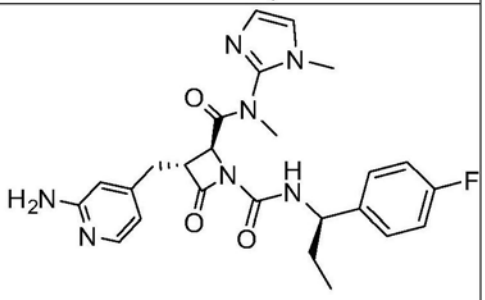
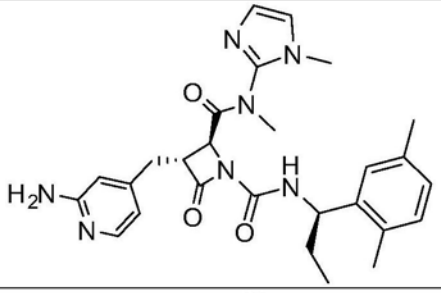
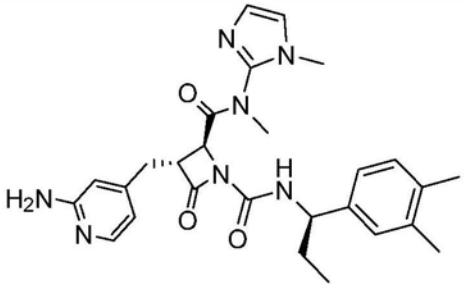
[0234]

化合物编号	结构
1-90	
1-91	
1-92	
1-93	

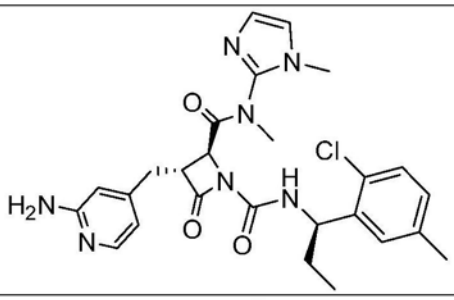
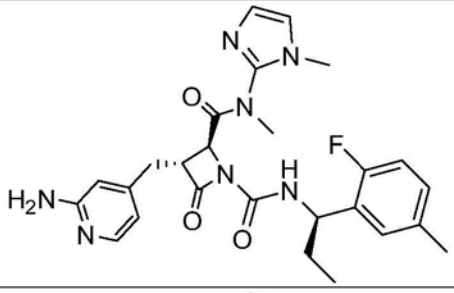
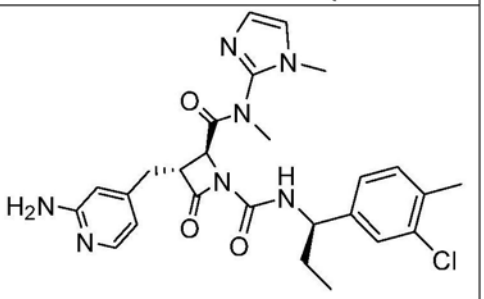
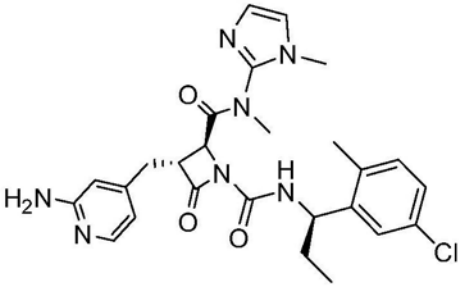
[0235]

化合物编号	结构
	
	
	
1-94	
1-95	

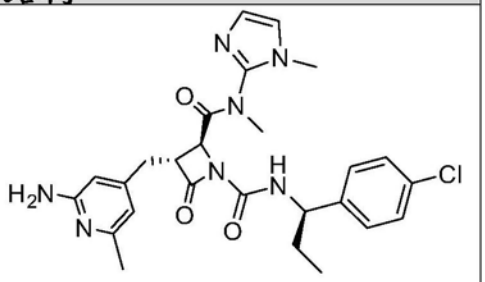
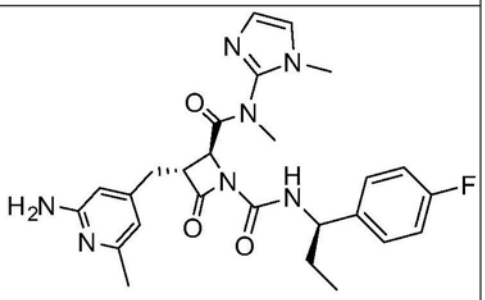
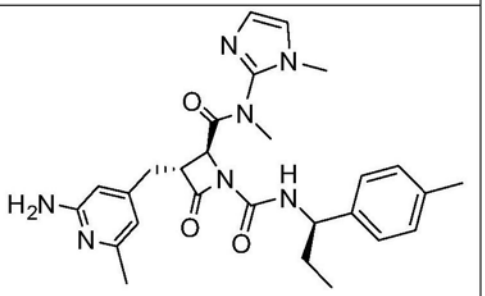
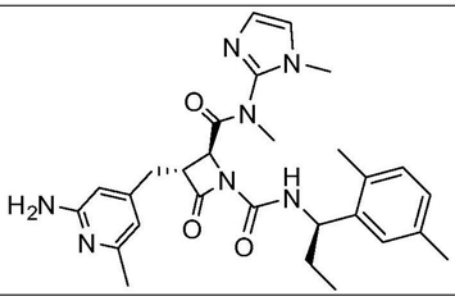
[0236]

化合物编号	结构
1-96	
1-97	
1-98	
1-99	
1-100	
化合物编号	结构

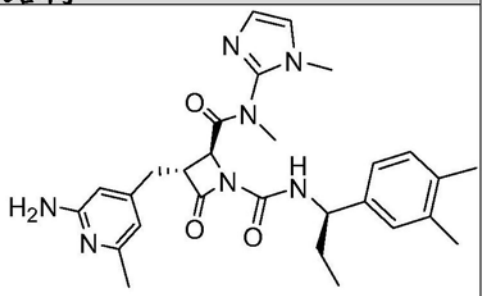
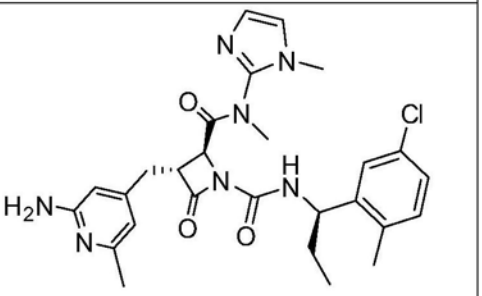
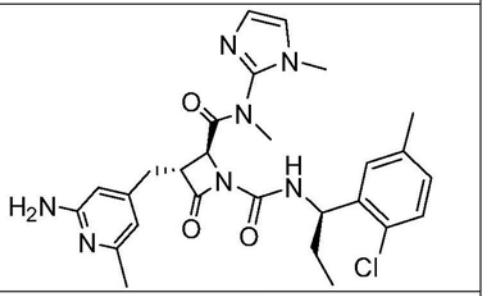
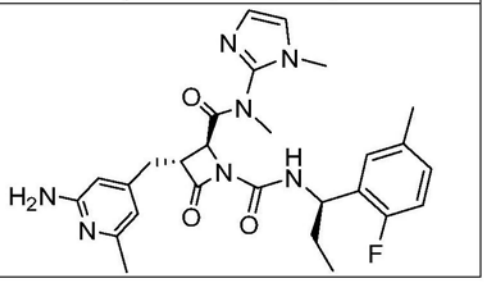
[0237]

1-101	
1-102	
1-103	
1-104	

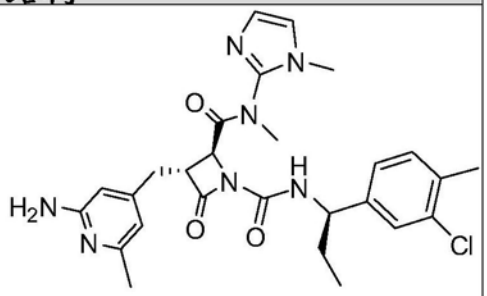
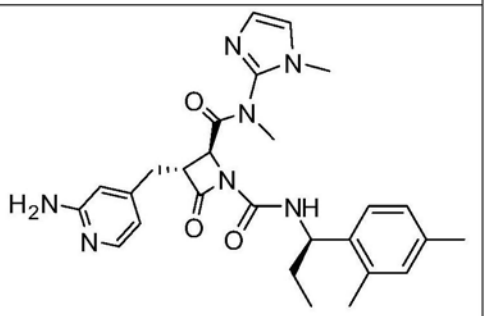
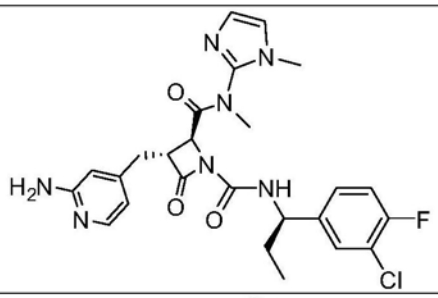
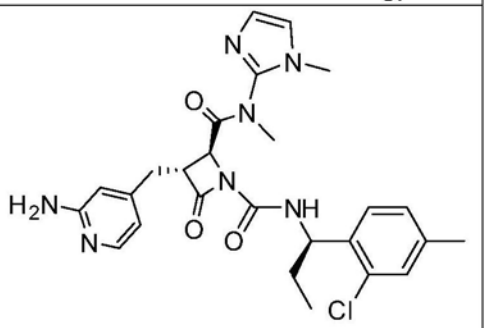
[0238]

化合物编号	结构
1-105	
1-106	
1-107	
1-108	

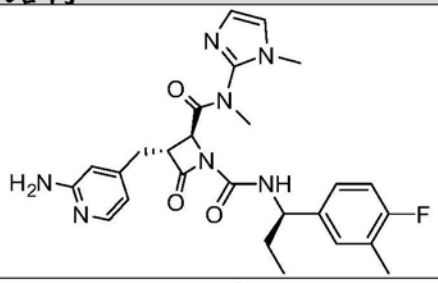
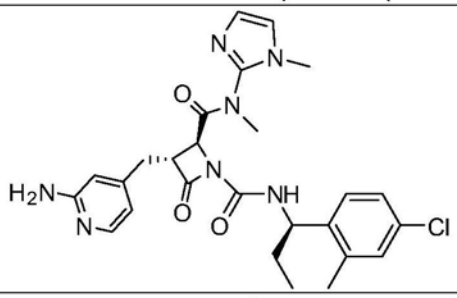
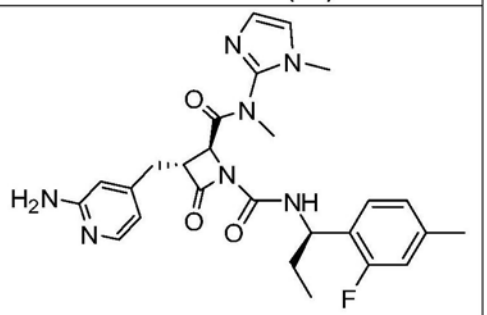
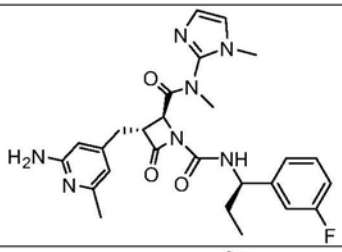
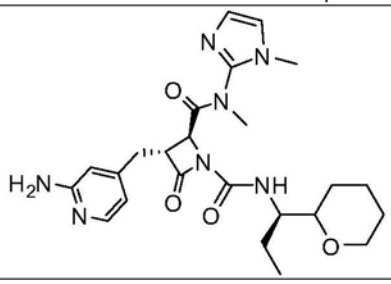
[0239]

化合物编号	结构
1-109	
1-110	
1-111	
1-112	

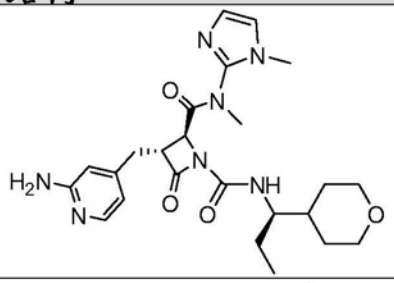
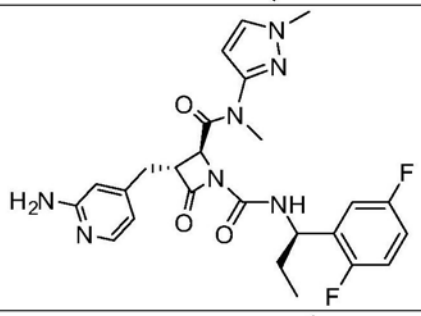
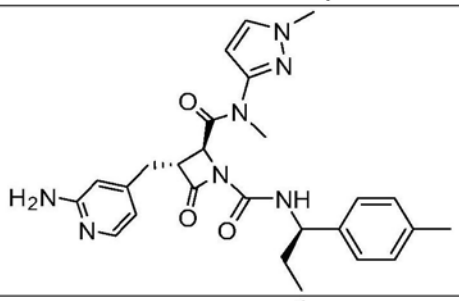
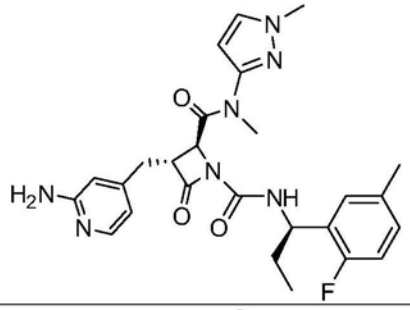
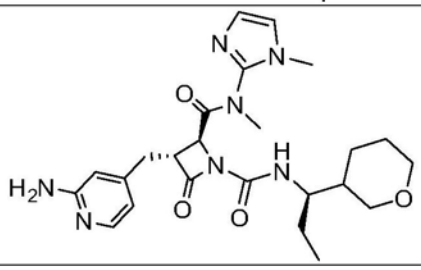
[0240]

化合物编号	结构
1-113	
1-114	
1-115	
1-116	

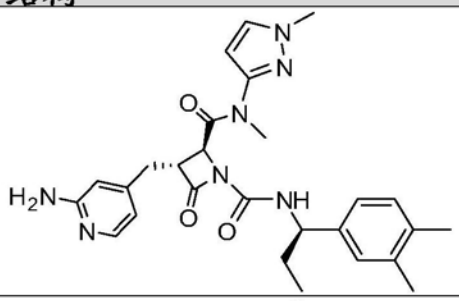
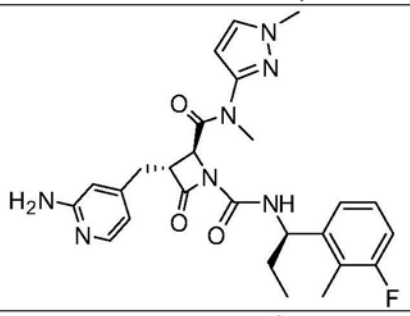
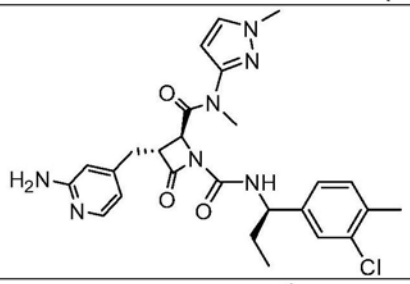
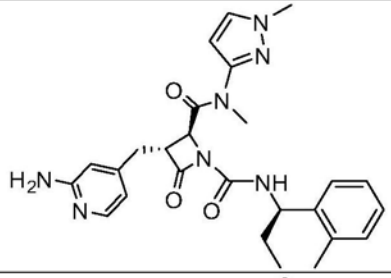
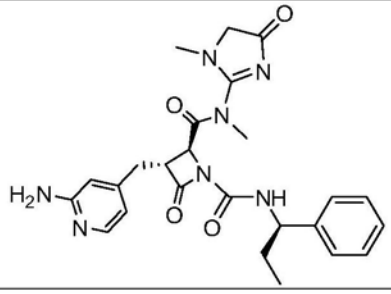
[0241]

化合物编号	结构
1-117	
1-118	
1-119	
1-120	
1-121	

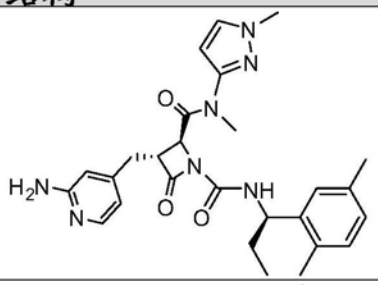
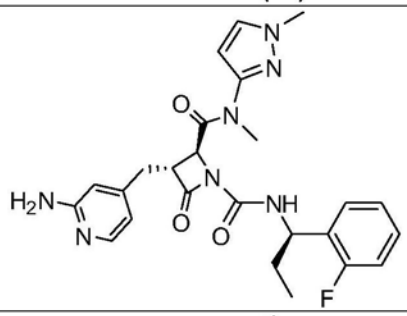
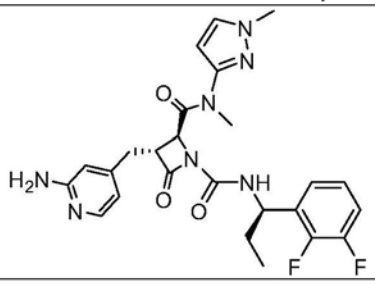
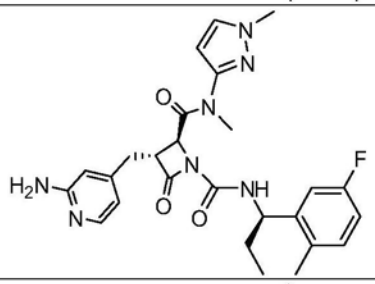
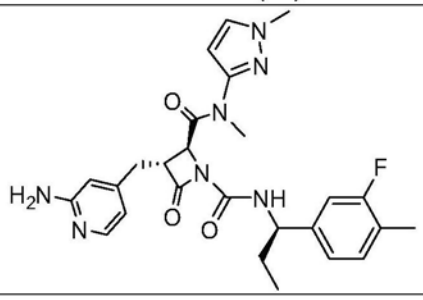
[0242]

化合物编号	结构
1-122	
1-123	
1-124	
1-125	
1-126	

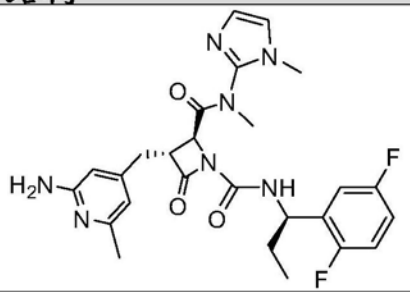
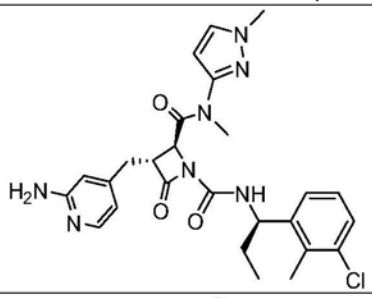
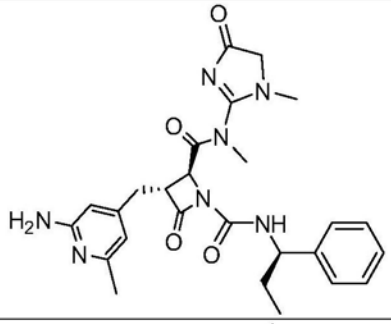
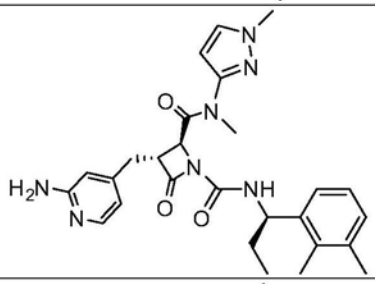
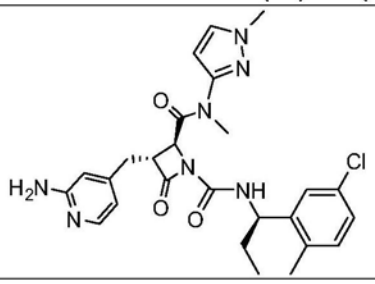
[0243]

化合物编号	结构
1-127	
1-128	
1-129	
1-130	
1-131	

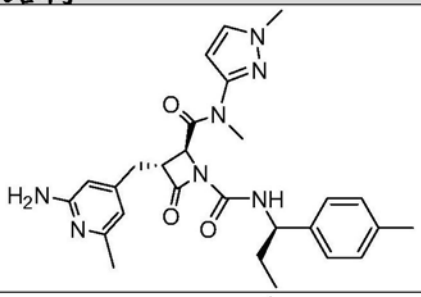
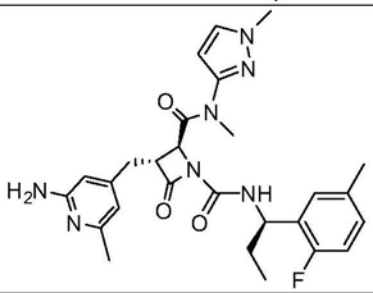
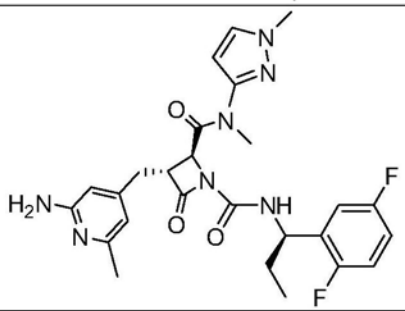
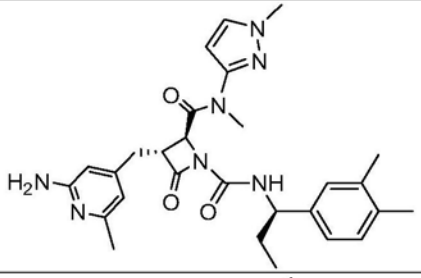
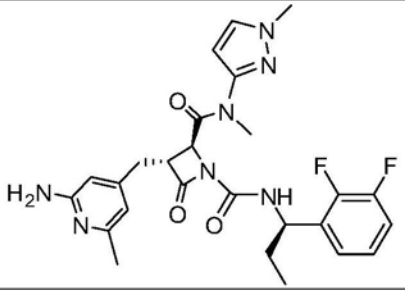
[0244]

化合物编号	结构
1-132	
1-133	
1-134	
1-135	
1-136	

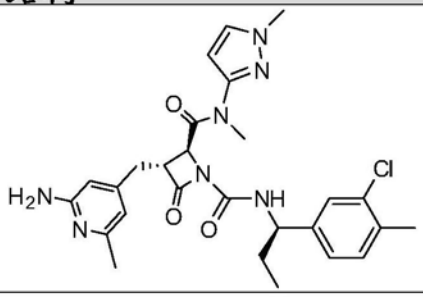
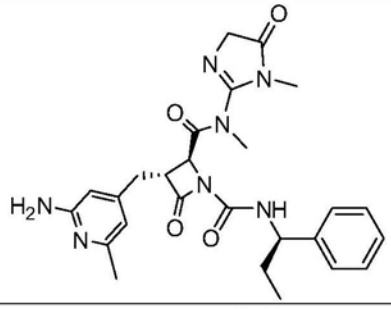
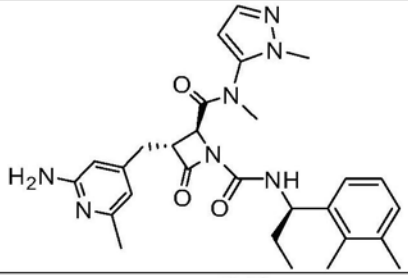
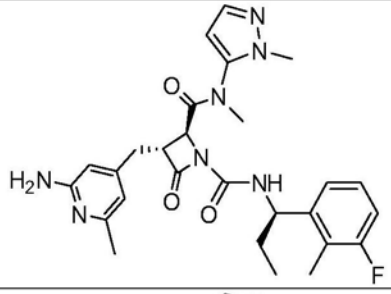
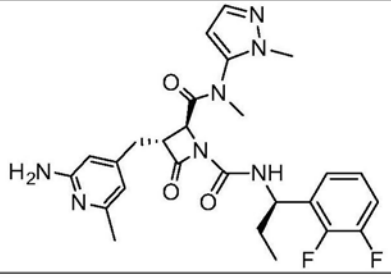
[0245]

化合物编号	结构
1-137	
1-138	
1-139	
1-140	
1-141	

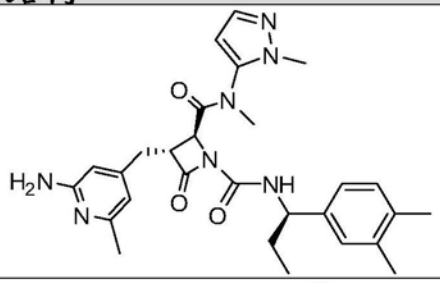
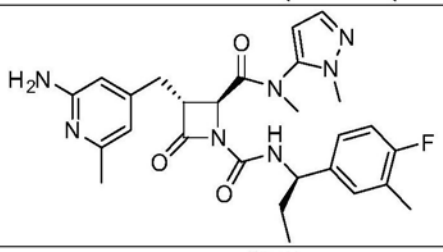
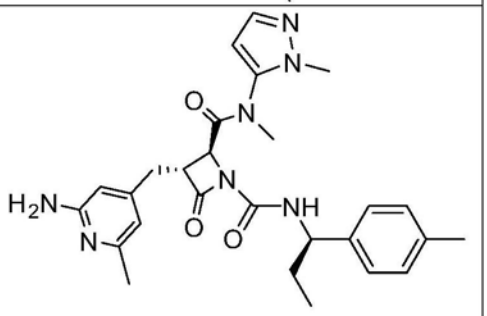
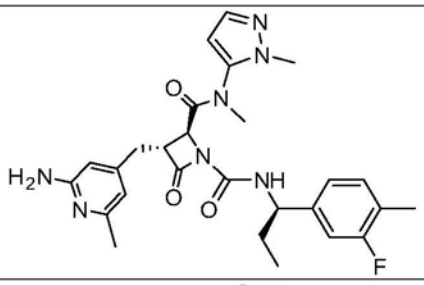
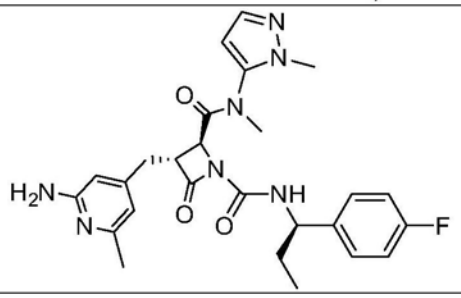
[0246]

化合物编号	结构
1-142	
1-143	
1-144	
1-145	
1-146	

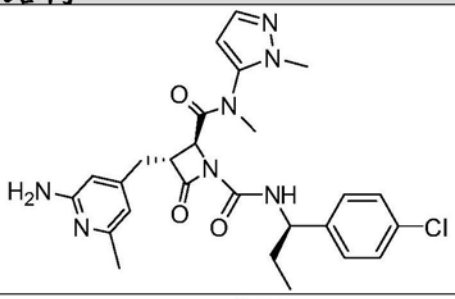
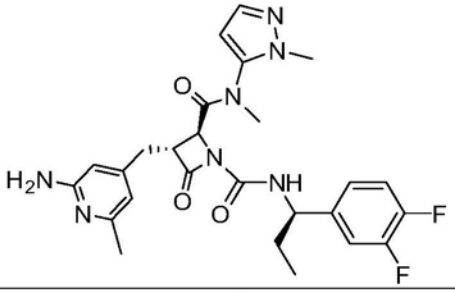
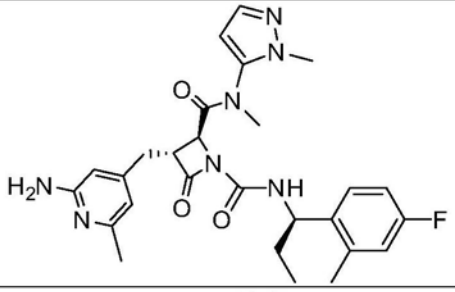
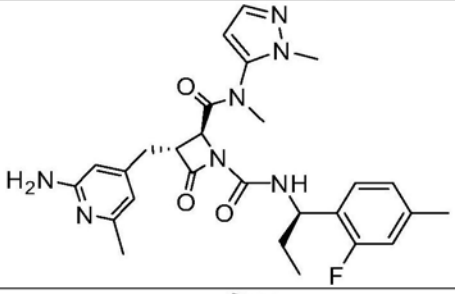
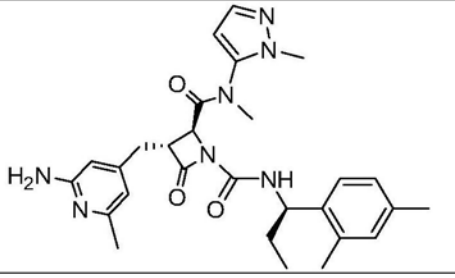
[0247]

化合物编号	结构
1-147	
1-148	
1-149	
1-150	
1-151	

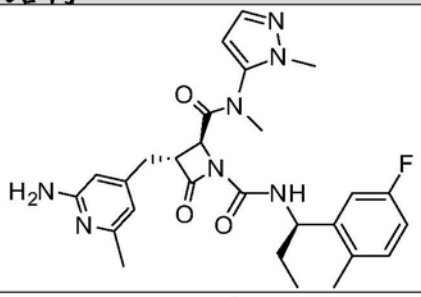
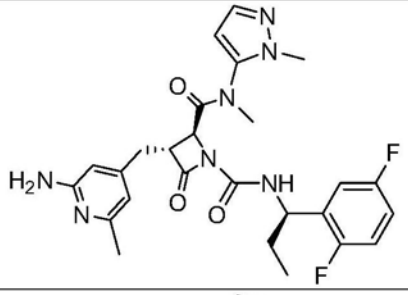
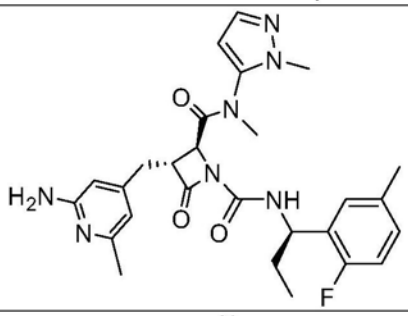
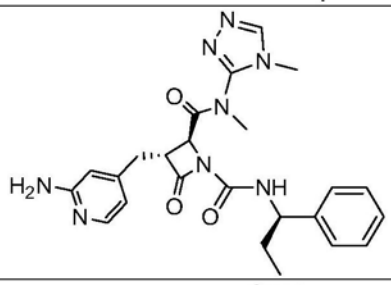
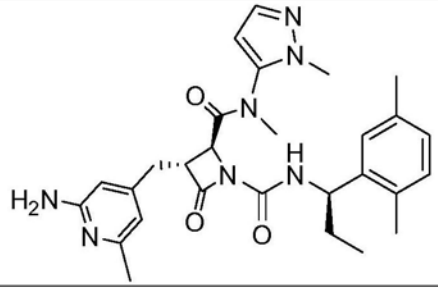
[0248]

化合物编号	结构
1-152	
1-153	
1-154	
1-155	
1-156	

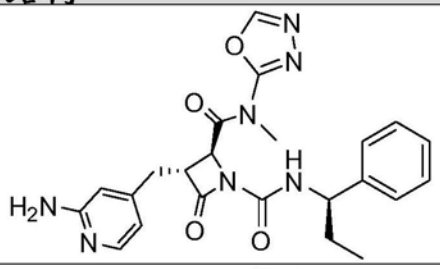
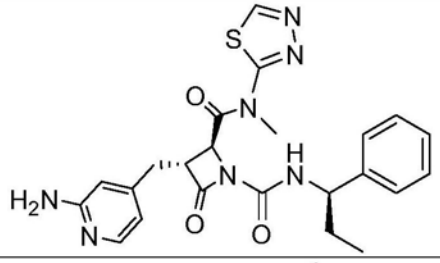
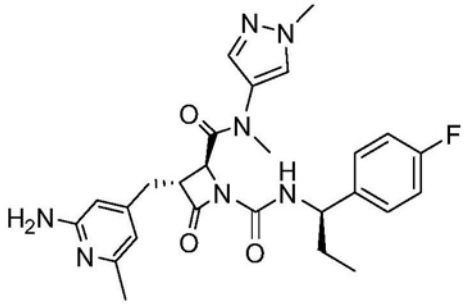
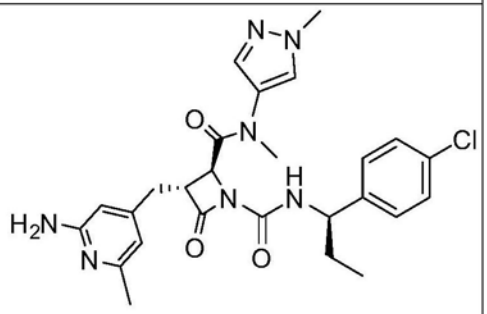
[0249]

化合物编号	结构
1-157	
1-158	
1-159	
1-160	
1-161	

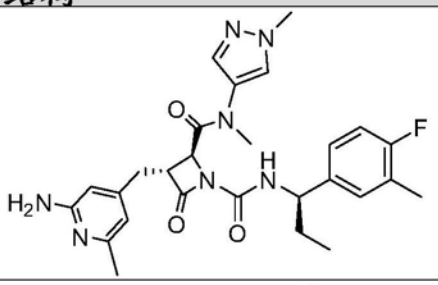
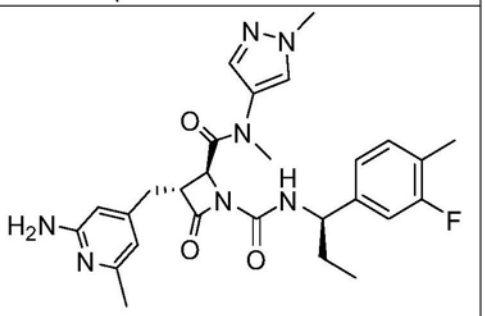
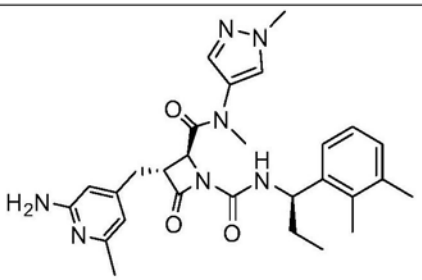
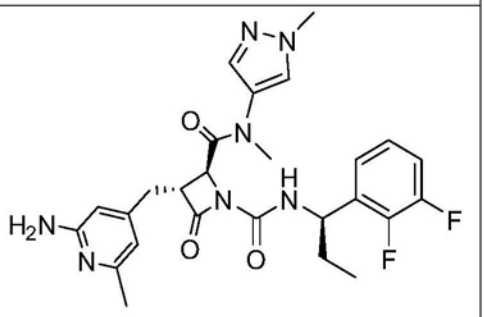
[0250]

化合物编号	结构
1-162	
1-163	
1-164	
1-165	
1-166	

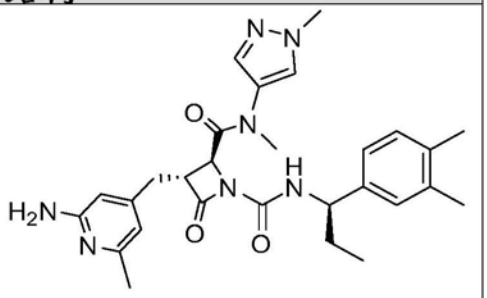
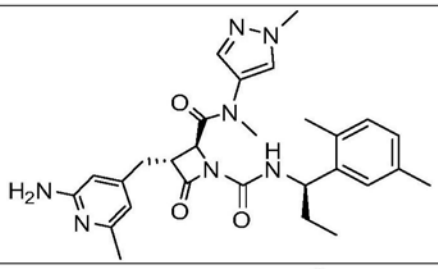
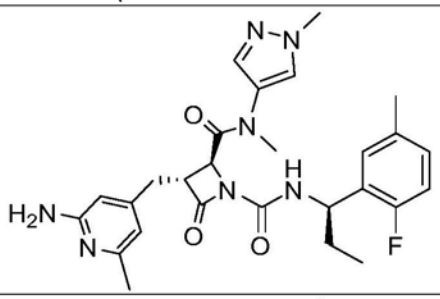
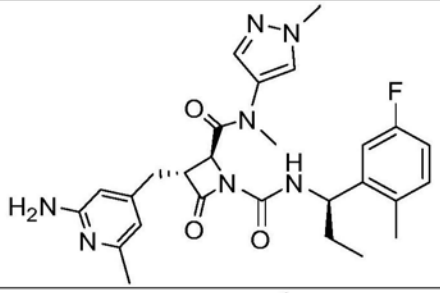
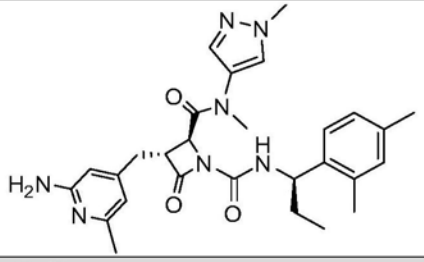
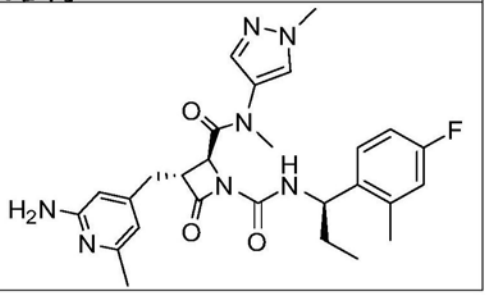
[0251]

化合物编号	结构
1-167	
1-168	
1-169	
1-170	

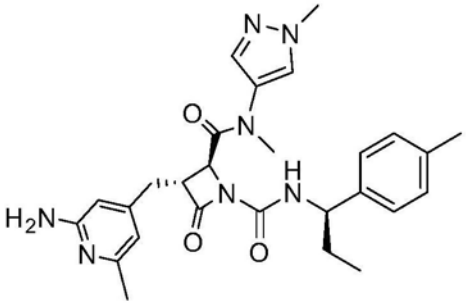
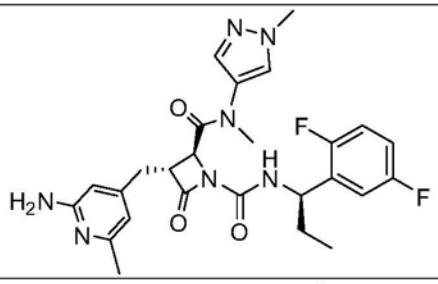
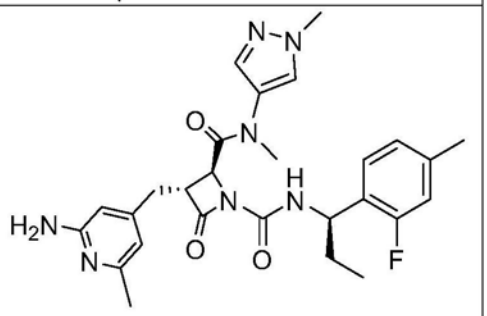
[0252]

化合物编号	结构
1-171	
1-172	
1-173	
1-174	

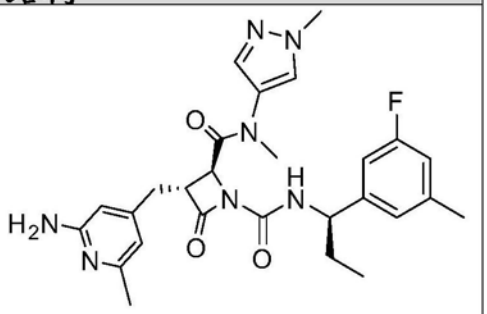
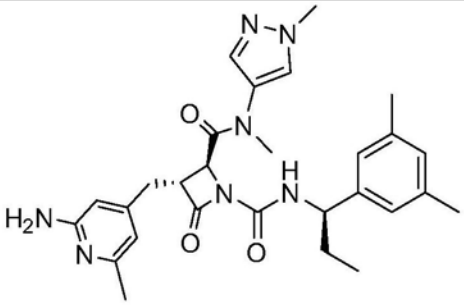
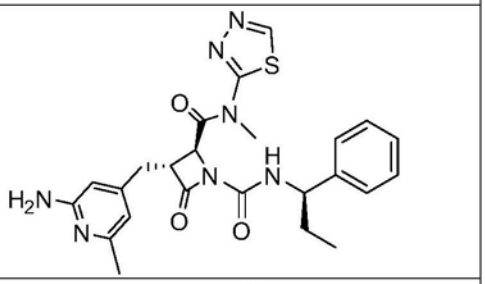
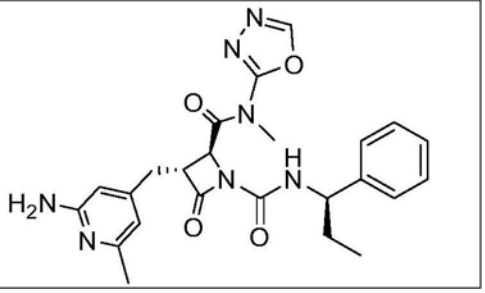
[0253]

化合物编号	结构
1-175	
1-176	
1-177	
1-178	
1-179	
化合物编号	结构
1-180	

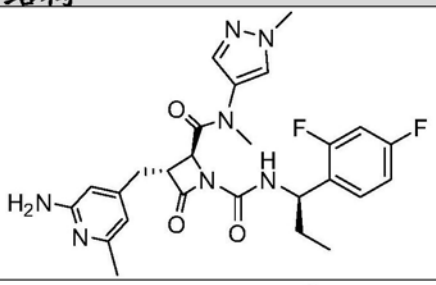
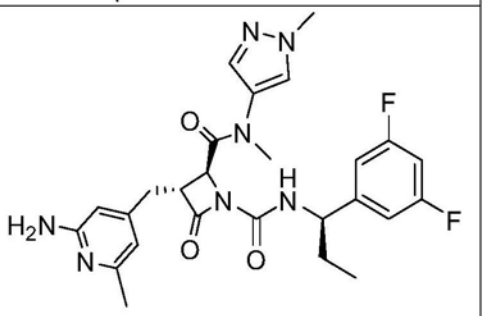
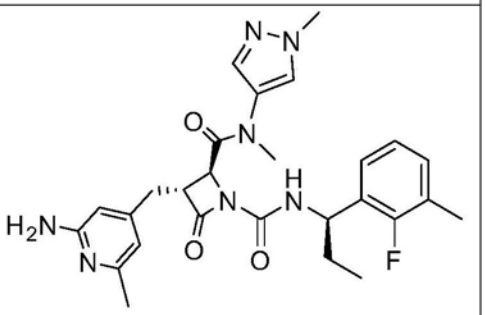
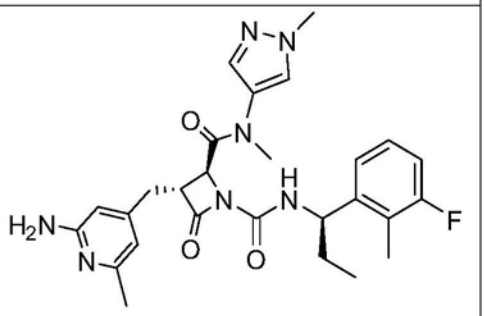
[0254]

1-181	
1-182	
1-183	

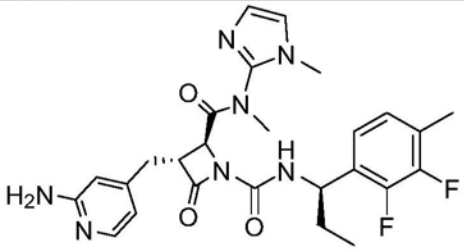
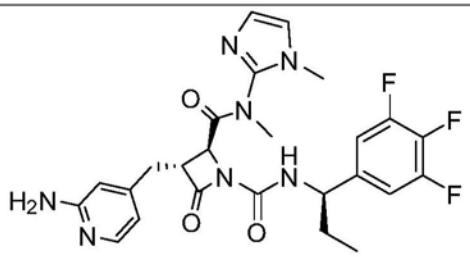
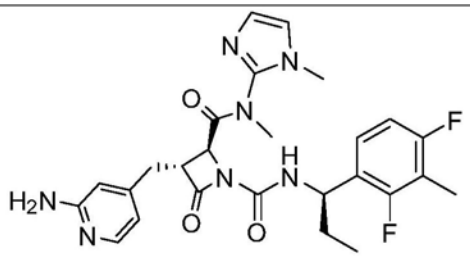
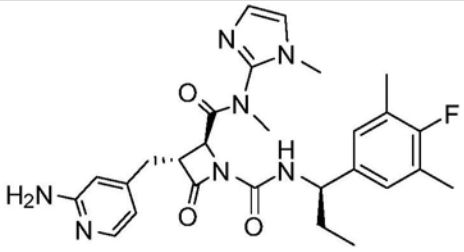
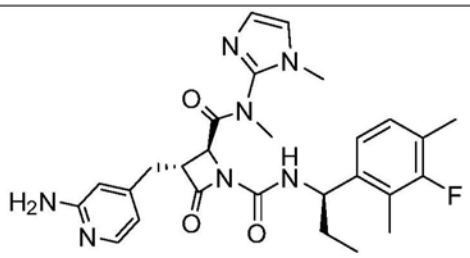
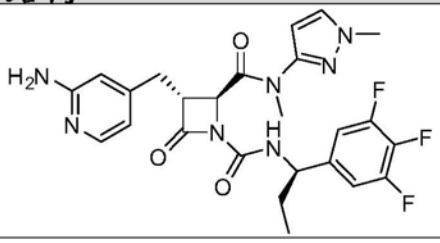
[0255]

化合物编号	结构
1-184	
1-185	
1-186	
1-187	

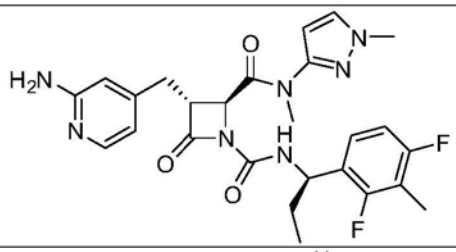
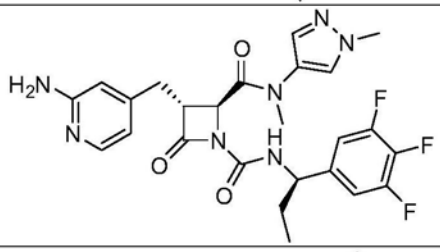
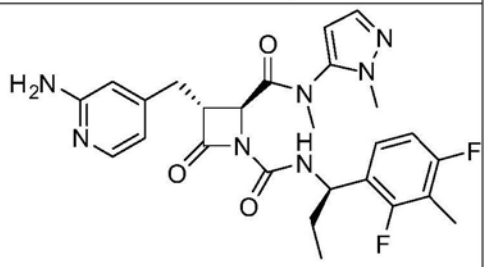
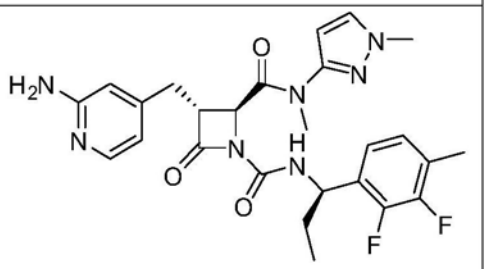
[0256]

化合物编号	结构
1-188	
1-189	
1-190	
1-191	

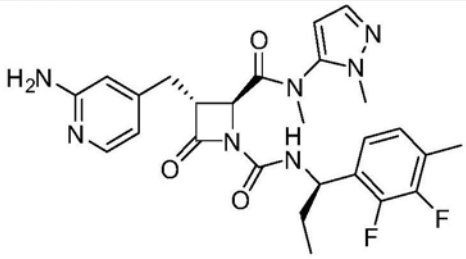
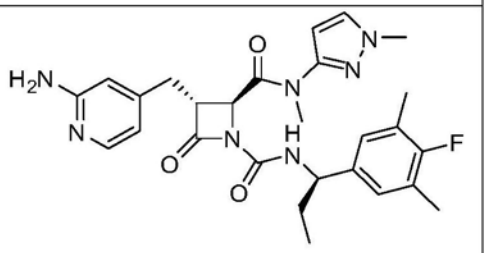
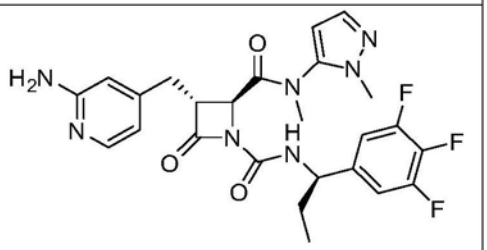
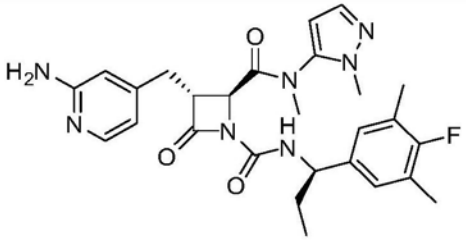
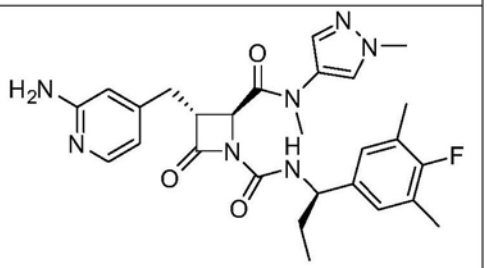
[0257]

化合物编号	结构
1-192	
1-193	
1-194	
1-195	
1-196	
化合物编号	结构
1-197	

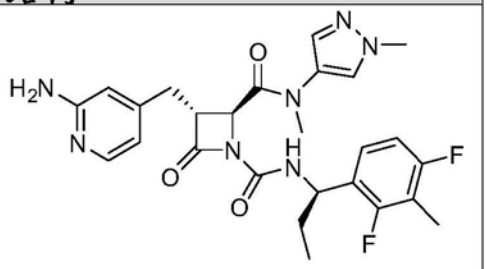
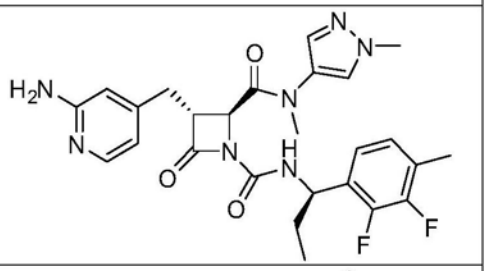
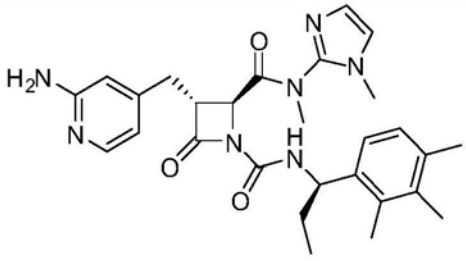
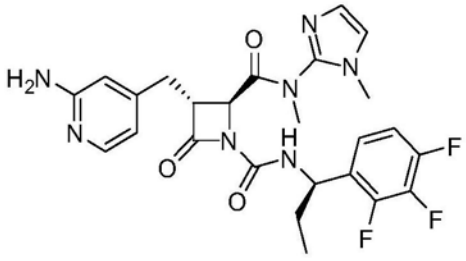
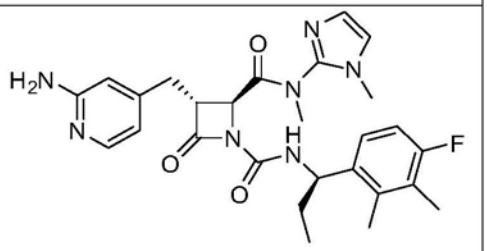
[0258]

1-198	
1-199	
1-200	
1-201	

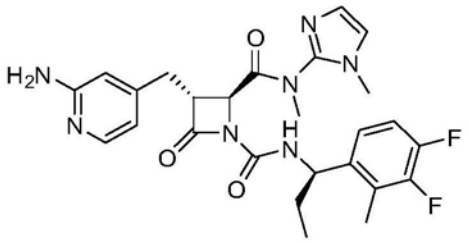
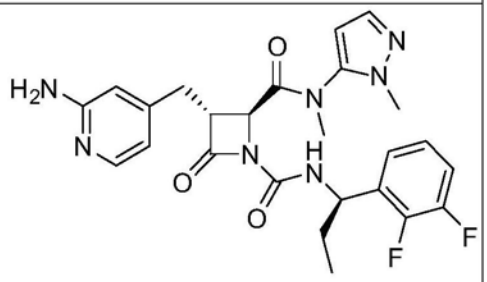
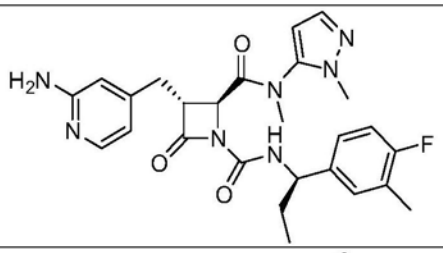
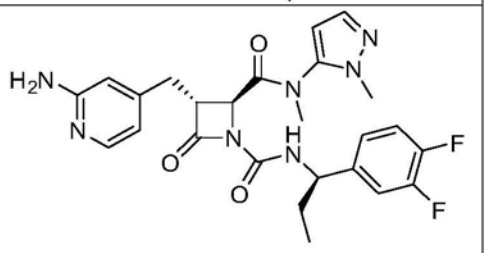
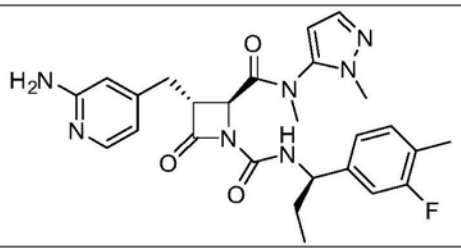
[0259]

化合物编号	结构
1-202	
1-203	
1-204	
1-205	
1-206	

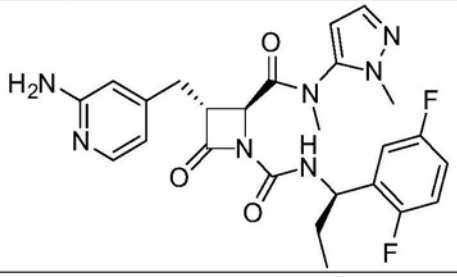
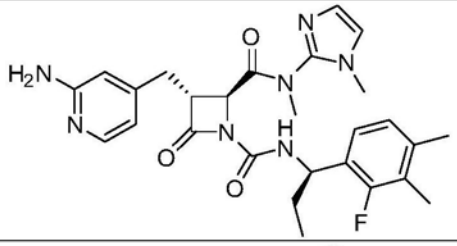
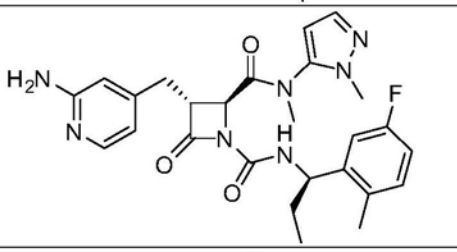
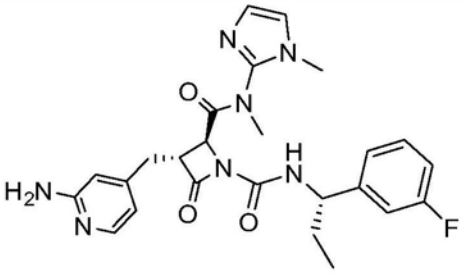
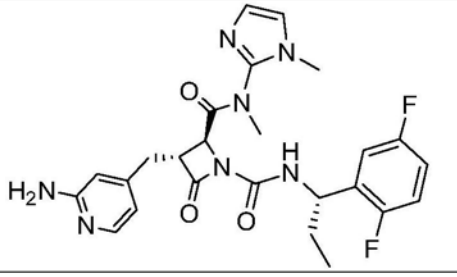
[0260]

化合物编号	结构
1-207	
1-208	
1-209	
1-210	
1-211	

[0261]

化合物编号	结构
1-212	
1-213	
1-214	
1-215	
1-216	

[0262]

化合物编号	结构
1-217	
1-218	
1-219	
1-220	
1-221	

[0263] 在一些实施方案中，本文所述的化合物形成盐。本文所述的化合物可以游离酸、两性离子或盐进行给药。还可在阳离子和本文所述化合物的带负电取代基之间形成盐。合适的阳离子平衡离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子(例如，四烷基铵阳离子，例如四甲基铵离子)。在包含带正电的取代基或碱性取代基的化合物中，可在阴离子和本文所述化合物的带正电取代基(例如，氨基)或碱性取代基(例如，吡啶基)之间形成盐。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根和乙酸根。

[0264] 本文所述化合物(例如式(II)、式(I)、式(I-a)、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、式(I-e)、式(I-f)、式(I-g)、式(I-h)、式(I-i)、式(I-j)、式(I-k)、式(I-l)、式(I-m)、式(I-n)、式

(I-o)、式(I-p)、式(I-r)、式(I-s)、式(I-s1)、式(I-s2)、式(I-t)、式(I-u)、式(I-v)化合物或表1的化合物)的药学上可接受的盐还包括衍生自药学上可接受的有机和无机酸和有机和无机碱的那些盐。合适的酸加成盐的实例包括乙酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、己二酸盐、藻酸盐、4-氨基水杨酸盐、天冬氨酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、碳酸盐、肉桂酸盐、环己氨基磺酸盐、癸酸盐、癸二酸盐(decanedioate)、2,2-二氯乙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、乙烷-1,2-二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、半乳糖二酸盐、葡糖庚酸盐、葡糖酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、1-羟基-2-萘甲酸盐、2-羟基乙磺酸盐、异丁酸盐、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、萘-1,5-二磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、辛酸盐、油酸盐、草酸盐、2-氧代戊二酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、膦酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐(sebacate)、琥珀酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、三氟乙酸盐和十一烷酸盐。

[0265] 衍生自适当的碱的盐包括碱金属(例如,钠)盐、碱土金属(例如,镁)盐、铵盐和N-(烷基)$_4^+$盐。本发明还涉及本文公开化合物的任意碱性含氮基团的季铵化。水或油溶性或可分散性产物可通过这类季胺化作用得到。

[0266] 如本文所用,本发明化合物(包括式(II)化合物)被限定为包括其药学上可接受的衍生物或前药。“药学上可接受的衍生物或前药”是指本发明化合物的任意药学上可接受的盐、酯、酯的盐或其他衍生物,一旦将其给药至接受者,便能够提供(直接或间接地)本发明化合物。特别有利的衍生物和前药是指当将本发明化合物给药至哺乳动物(例如,通过使口服给药的化合物更易吸收入血)时提高该化合物的生物利用度的那些或其相对于母体物质提高所述母体化合物到生物隔室(例如,脑或淋巴系统)的递送。优选的前药包括衍生物,其中提高水溶解度或跨肠膜的主动运输的基团与本文所述的结构式相连。

[0267] 本文所述的任意式或化合物还旨在表示所述化合物的未标记形式以及同位素标记形式,同位素标记化合物具有本文给定式中所描述的结构,除了一个或多个原子被具有选定的原子质量或质量数的原子所替代。可掺入到本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{51}P、^{32}P、^{35}S、^{36}Cl、^{125}I。本发明包括本文所定义的各种同位素标记化合物,例如,其中存在放射性同位素,例如^{3}H、^{13}C和^{14}C的那些。这种同位素标记的化合物可用于代谢研究(用^{14}C)、反应动力学研究(用,例如^{1}H或^{3}H)、检测或成像技术,例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层摄影(SPECT),包括药物或底物组织分布测定或用于患者的放射治疗。特别地,^{18}F或标记的化合物可特别用于PET或SPECT研究,本发明同位素标记化合物及其前药通常可通过进行方案或下述实施例及制备中公开的步骤,用易得的同位素标记试剂替换非同位素标记试剂而制备。

[0268] 此外,用较重的同位素,尤其是氘(即,^{2}H或D)的取代可由于更大的代谢稳定性而提供一定的治疗优势,例如提高的体内半衰期或降低的剂量需求或治疗指数的改善。应理解,本文中的氘被认为是本文所述式的化合物的取代基。这种较重的同位素(尤其是氘)的浓度可用同位素富集因子确定。本文所用术语“同位素富集因子”是指特定同位素的同位素

丰度和自然丰度的比率。如果本发明化合物的取代基表示为氘，则该化合物针对各指定的氘原子具有的同位素富集因子至少为3500(在各指定的氘原子中掺入52.5％氘)、至少4000(60％氘掺入)、至少4500(67.5％氘掺入)、至少5000(75％氘掺入)、至少5500(82.5％氘掺入)、至少6000(90％氘掺入)、至少6333.3(95％氘掺入)、至少6466.7(97％氘掺入)、至少6600(99％氘掺入)或至少8633.3(99.5％氘掺入)。

[0269] 本文所述的同位素标记化合物可通常由本领域技术人员已知的常规技术制备或通过与所附实施例及制备中描述的那些类似的方法使用合适的同位素标记的试剂代替之前使用的未标记的试剂进行制备。本发明的药学上可接受的溶剂合物包括其中所述结晶的溶剂可被同位素取代的那些，例如，D_2O、D_2-丙酮、D_2-DMSO。

[0270] 本发明化合物的任何不对称原子(例如，碳等)可呈现出外消旋或对映体富集，例如(R)-、(S)-或(RS)-构型，在一些实施方案中，各不对称原子具有至少50％对映体过量、至少60％对映体过量、至少70％对映体过量、至少80％对映体过量、至少90％对映体过量、至少95％对映体过量或至少99％对映体过量的(R)-或(S)-构型。在含不饱和键的原子上的取代基如果可能的话，可能呈现顺式-(Z)-或反式-(E)-形式。因此，如本文所用，本发明化合物可为以下可能的异构体形式中的一种：旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物，例如，作为基本上纯的几何(顺式或反式)异构体、非对映异构体、光学异构体(对映体(antipode))、外消旋体或其混合物。任何所得的异构体混合物可基于组分的物理化学差异被分离成纯的或基本纯的几何或光学异构体、非对映异构体、外消旋体，例如，通过色谱或分步结晶。

[0271] 合成本文所述的化合物(例如式(II)化合物)的方法可以独立地导致形成包含该化合物的两种或更多种非对映异构体的混合物的组合物。如本文所用，组合物的“非对映异构体过量”(“d.e.”)或“％非对映异构体过量”(“％d.e.”)是指相对于组合物中存在的一种或多种不同非对映异构体，一种非对映异构体为过量的。

[0272] 在一些实施方案中，相对于本文所述非对映异构体，组合物的d.e.相对于其他大于90％。在一些实施方案中，相对于本文所述非对映异构体，组合物的d.e.大于95％。在一些实施方案中，相对于本文所述非对映异构体，组合物的d.e.大于97％。在一些实施方案中，相对于本文所述非对映异构体，组合物的d.e.大于99％。在一些实施方案中，相对于本文所述非对映异构体，组合物的d.e.大于99.9％。

[0273] 最终产物或中间体的任意所得外消旋体可通过已知的方法拆分成光学对映体，例如，通过分离由光学活性的酸或碱得到的非对映异构体的盐并释放所述光学活性的酸性或碱性化合物。具体地，碱性部分可因此用于将本发明化合物拆分成其光学对映体，例如，通过分步结晶由光学活性酸形成的盐，所述光学活性酸例如，酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二乙酰基酒石酸、(+)-O,O′-二-对甲苯酰基-D-酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。外消旋产物还可通过手性色谱法拆分，例如，使用手性吸附剂的高压液相色谱(HPLC)。

[0274] 本文所述的化合物(例如式(II)化合物)还可以多个互变异构形式表示，例如，式(II)、(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-s1)、(I-s2)、(I-t)、(I-u)或(I-v)化合物。在这种情况下，本发明明确包括本文所述化合物的所有互变异构形式。本文所述化合物的所有晶体形式明确包括在本发明中。

[0275] 本文所述的化合物(例如式(II)化合物)可根据其调节(例如,抑制)因子XIa或激肽释放酶的能力进行评估。

[0276] 合成化合物的方法

[0277] 本文所述化合物可通过常规方法,使用市售可得的起始材料和试剂进行合成。例如,化合物可采用美国专利号7,501,404中提及的方法或如本文所述方法中所述进行合成。

[0278] 治疗、预防或降低风险的方法

[0279] 本文所述的化合物(例如式(II)化合物)可抑制因子XIa或激肽释放酶。在一些实施方案中,本文所述的化合物可抑制因子XIa和激肽释放酶二者。因此,这些化合物可用于治疗、预防或降低本文所述疾病的风险。示例性的疾病包括与冠状动脉和脑血管病相关的血栓形成事件、静脉或动脉血栓形成、凝血综合征、缺血(例如冠状动脉缺血)和心绞痛(稳定型和不稳定型)、深静脉血栓形成(DVT)、肝静脉血栓形成、弥散性血管内凝血病、卡萨巴赫-梅里特综合征(Kasabach-Merritt syndrome)、肺栓塞、心肌梗塞(例如ST段抬高型心肌梗塞或非ST段抬高型心肌梗塞(例如导管插入术前的非ST段抬高型心肌梗塞)、脑梗死、脑血栓形成、短暂性脑缺血发作、心房颤动(例如非瓣膜性心房颤动)、脑栓塞、外科手术(例如膝关节或髋关节置换手术、矫形外科手术、心脏外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或动脉内膜切除术)的血栓栓塞并发症和外周动脉闭塞,且还可用于治疗或预防心肌梗塞、中风、心绞痛和动脉粥样硬化斑块破裂的其他后果。具有因子XIa或激肽释放酶抑制活性的本发明化合物还可用于在癌症患者(包括那些接受化学疗法的人和/或那些乳糖酶脱氢酶(LDH)水平升高的人)中预防血栓栓塞性疾病例如静脉血栓栓塞,并用于预防基于组织纤维蛋白溶酶原活化剂或机械恢复的血管通畅之时或之后的血栓栓塞事件。具有因子XIa或激肽释放酶抑制活性的本发明化合物也可用作血液凝固抑制剂,例如在全血的制备、储存和分级分离的过程中。另外,本文所述的化合物可用于急性医院环境或围手术期,其中患者处于血栓栓塞性疾病或并发症的风险中,并且还用于处于高凝血状态的患者,例如癌症患者中。

[0280] 根据本发明,相比于抑制其他凝血丝氨酸蛋白酶(例如凝血酶或因子Xa),抑制因子XIa可为更有效且更安全的抑制血栓形成的方法。给药小分子因子XIa抑制剂对抑制凝血酶的产生和血块形成具有作用而不影响或基本上不影响出血时间并且很少或不破坏止血。这些结果实质上不同于其他“直接作用”的凝血蛋白酶抑制剂(例如,凝血酶和因子Xa的活性位点抑制剂)的那些结果,这证明了出血时间的延长以及抗血栓药的疗效与出血时间延长之间是密不可分的。本发明优选的方法包括向哺乳动物给药含有至少一种本发明化合物的药物组合物。

[0281] 本文所述的化合物(例如式(II)化合物)可抑制激肽释放酶,例如,式(II)、(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-s1)、(I-s2)、(I-t)、(I-u)或(I-v)化合物。因此,这些化合物可用于治疗、预防或降低炎症相关的疾病例如水肿(例如,脑水肿、黄斑水肿和血管性水肿(例如,遗传性血管性水肿))的风险。在一些实施方案中,本发明化合物可用于治疗或预防遗传性血管性水肿。本文所述的化合物(例如式(II)化合物)也可用于治疗、预防或降低例如中风、缺血(例如冠状动脉缺血)和手术期间的失血的风险,例如式(II)化合物例如式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-

j)、(I-k)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-s1)、(I-s2)、(I-t)、(I-u)或(I-v)化合物。本发明的方法可用于治疗或预防那些涉及因子XIa或激肽释放酶作用的病症。因此，本发明的方法用于治疗动脉粥样硬化斑块破裂的结果，包括与在血栓形成或血栓形成倾向的状态下激活凝血级联反应有关的心血管疾病。

[0282] 更具体地，本发明方法可用于治疗、预防或降低急性冠脉综合征，例如冠状动脉病、心肌梗塞、不稳定型心绞痛(包括递增型心绞痛)、缺血(例如，由血管闭塞造成的缺血)和脑梗死的风险。本发明方法还可用于治疗、预防或降低中风和相关的脑血管疾病(包括脑血管意外、血管性痴呆和短暂性脑缺血发作)；静脉血栓形成和血栓栓塞，例如深静脉血栓形成(DVT)和肺栓塞；与心房颤动、心室扩大、扩张型心肌病或心力衰竭有关的血栓形成；外周动脉疾病和间歇性跛行；动脉粥样硬化斑块的形成和移植物动脉粥样硬化；内源性(由于动脉粥样硬化斑块的破裂)或外源性(由于侵入性心脏病学过程，例如由于血管成形术或颅后动脉支架导致的血管壁损伤)诱导的动脉损伤后再狭窄；弥散性血管内凝血病、卡萨巴赫-梅里特综合征、脑血栓形成和脑栓塞的风险。

[0283] 此外，本发明方法可用于治疗、预防(例如防止)或降低与下列相关的血栓栓塞后果或并发症的风险：癌症、外科手术(例如髋关节置换术、矫形外科手术)、动脉内膜切除术、引入人工心脏瓣膜、周围血管介入(例如四肢)、脑血管介入、用于治疗动脉瘤的大口径介入、血管移植物、机械器官和植入(例如经导管主动脉瓣膜植入)或器官的移植(例如肝脏移植)、组织或细胞的移植)；经皮冠状动脉介入疗法；导管消融术；血友病治疗；血液透析；在患有心肌梗塞、中风、肺栓塞等病症的患者中用药(例如组织纤维蛋白溶酶原活化剂或类似药剂和血管通畅的外科修复)；用药(例如口服避孕药、激素替代品和肝素，例如，用于治疗肝素诱发的血小板减少症)；败血症(例如与弥漫性血管内凝血相关的败血症)；和妊娠或分娩；以及其他慢性疾病。本发明方法可用于治疗由于约束(即固定、住院、卧床休息或四肢固定，例如，使用固定铸型(immobilizing cast)等)造成的血栓形成。

[0284] 此外，本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或其组合物可用于治疗、预防和降低受试者中的血栓栓塞性疾病例如静脉血栓栓塞、深静脉血栓形成或肺栓塞或相关并发症的风险，其中所述受试者暴露于人工表面上。所述人工表面(例如作为体外表面或植入式装置的表面)可以接触受试者的血液。该人工表面包括但不限于透析导管、心肺旁路回路、人工心脏瓣膜例如机械性心脏瓣膜(MHV)、心室辅助装置、小口径移植物、中心静脉导管、体外膜式氧合(ECMO)仪器的那些表面。此外，所述血栓栓塞性疾病或相关并发症可能是由所述人工表面引起或与所述人工表面相关。例如，异物表面和机械性心脏瓣膜(MHV)的各种成分的表面具有促血栓形成作用，并通过内在的凝血途径促进凝血酶的产生。此外，凝血酶和FXa抑制剂禁用于由诸如那些MHV的人工表面引起的血栓栓塞性疾病或相关并发症，因为这些抑制剂在不会引起大量出血的血浆水平上不能有效阻断内在途径。因此，考虑将可用作例如因子XIa抑制剂的本发明化合物作为用于这些目的的替代疗法。

[0285] 本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或其组合物还可用于在有此需要的受试者中治疗、预防或降低心房颤动的风险。例如，所述受试者可能具有发生心房颤动的高风险。所述受试者也可能需要进行透析，例如肾透析。可以在透析之前、期间或之后给药本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或其组合

物。在这种情况下，心房颤动禁忌使用目前市售的直接口服抗凝血药(DOAC)，例如某些FXa或凝血酶抑制剂。因此，考虑将可用作例如因子XIa抑制剂的本发明化合物作为用于这些目的的替代疗法。此外，所述受试者可能处于出血的高风险。在一些实施方案中，所述受试者可能患有晚期肾疾病。在其他情况下，所述受试者不需要透析例如肾透析。此外，所述心房颤动可能与另一种诸如血块的血栓栓塞性疾病相关。

[0286] 此外，本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或其组合物可用于治疗、预防或降低受试者中的高血压例如动脉高血压的风险。在一些实施方案中，所述高血压例如动脉高血压可导致动脉粥样硬化。在一些实施方案中，所述高血压可为肺动脉高压。

[0287] 此外，本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或其组合物可用于治疗、预防或降低疾病例如肝素诱发的血小板减少症、肝素诱导的血小板减少性血栓形成或血栓性微血管病例如溶血性尿毒症综合征(HUS)或血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的风险。

[0288] 本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或其组合物可用于减轻受试者的炎症。在一些实施方案中，所述炎症可为血管炎症。在一些实施方案中，所述血管炎症可伴有动脉粥样硬化。在一些实施方案中，所述血管炎症可伴有受试者中的血栓栓塞性疾病。在一些实施方案中，所述血管炎症可为血管紧张素II诱导的血管炎症。

[0289] 本文所述的化合物(例如式(II)化合物)或其药学上可接受的盐或其组合物可用于治疗、预防或降低肾脏疾病或功能障碍(包括晚期肾疾病、受试者中的高血压相关的肾功能不全、肾纤维化和肾损伤)的风险。

[0290] 本发明方法还可用于，例如在接受经腔冠状动脉血管成形术或血管外科手术(例如旁路移植术、动脉重建、动脉粥样硬化斑块切除术、血管移植物、支架通畅和器官、组织或细胞植入和移植)的患者中维持血管通畅。本方法可用于抑制血液凝固以及制备、储存、分级或使用全血。例如，本发明方法可用于在例如分析和生物测试(例如，用于离体血小板和其他细胞功能研究、生物分析方法和含血成分的定量)所需的液体相中维持全血和分级血，或用于维持体外血液循环(如在肾脏替代溶液(例如血液透析)或外科手术(例如心脏直视手术，例如冠状动脉搭桥手术)中)。在一些实施方案中，所述肾脏替代溶液可用于治疗患有急性肾损伤的患者。在一些实施方案中，所述肾脏替代溶液可为连续的肾脏替代治疗。

[0291] 此外，本发明方法可用于治疗和预防癌症的血栓前并发症。该方法可用于治疗肿瘤生长(作为化疗的辅助)，用于预防血管发生并用于治疗癌症，更具体地，肺癌、前列腺癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌和骨癌。

[0292] 在一个方面中，本文提供的是在患有缺血性事件的受试者中降低中风风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物、或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，相比于未给药所述化合物的受试者，所述给药降低了受试者中风的风险。

[0293] 在一个方面中，本文提供的是在已患有心房颤动的受试者中降低中风或全身性栓塞风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物、或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0294] 在另一方面中，本文提供的是在已患有缺血性事件的受试者中降低非中枢神经系

统全身性栓塞的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物、或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，相比于未给药所述化合物的受试者，所述给药降低了受试者中的非中枢神经系统全身性栓塞。

[0295] 在一个方面中，本文提供的是治疗深静脉血栓形成的方法，其包括向已患有缺血性事件的受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物、或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0296] 在一个方面中，本文提供的是降低深静脉血栓形成的复发风险的方法，其包括向已患有深静脉血栓形成的受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物、或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，相比于未给药所述化合物的受试者，所述给药降低了受试者中的深静脉血栓形成的复发风险。

[0297] 在一个方面中，本文提供的是预防受试者中的深静脉血栓形成的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述受试者正在接受矫形外科手术或膝关节或髋关节置换手术。

[0298] 在一个方面中，本文提供的是降低肺栓塞的复发风险的方法，其包括向已患有肺栓塞的受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0299] 在一个方面中，本文提供的是降低肺栓塞的复发风险的方法，其包括向已患有深静脉血栓形成的受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，相比于未给药所述化合物的受试者，所述给药降低了受试者肺栓塞的复发风险。

[0300] 在一个方面中，本文提供的是在已患有深静脉血栓形成的受试者中治疗肺栓塞的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0301] 在一个方面中，本文提供的是在已患有肺栓塞的受试者中预防肺栓塞的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0302] 在一个方面中，本文提供的是在已患有肺栓塞的受试者中预防肺栓塞的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0303] 在一个方面中，本文提供的是在已患有深静脉血栓形成的受试者中预防肺栓塞的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0304] 在一个方面中，本文提供的是治疗已患有缺血性事件的受试者的方法，其包括：在受试者发生缺血性事件后12小时或更短、10小时或更短、9小时或更短、8小时或更短、7小时或更短、6小时或更短、或1小时或更短的时间内，向所述受试者给药本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组

合物)。

[0305] 在一个方面中,本文提供的是治疗先前已给药抗凝血药的受试者的深静脉血栓形成的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0306] 在一个方面中,本文提供的是治疗先前已给药抗凝血药的受试者的肺栓塞的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,将所述抗凝血药胃肠外给药5-10天。

[0307] 在一个方面中,本文提供的是治疗已患有缺血性事件的受试者的方法,其包括:在受试者发生缺血性事件后超过2小时至12小时,例如超过2小时至10小时或更短、超过2小时至8小时或更短的时间内,向所述受试者给药本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0308] 在一个方面中,本文提供的是治疗受试者中的急性冠脉综合征的方法,其包括向有此需要的受试者给药本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0309] 在一个方面中,本文提供的是在受试者中抑制因子XIa的方法,其包括向已患有缺血的受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述缺血是冠状动脉缺血。

[0310] 在一个方面中,本文提供的是治疗患有水肿的受试者的方法,其包括给药本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0311] 在一个方面中,本文提供的是抑制受试者中的激肽释放酶的方法,其包括向患有水肿的受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0312] 在一个方面中,本文提供的是治疗受试者中的血栓栓塞性后果或并发症的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,所述血栓栓塞性后果或并发症与周围血管介入、血液透析、导管消融术、脑血管介入、器官移植、外科手术、经导管主动脉瓣膜植入术、用于治疗动脉瘤的大口径介入、经皮冠状动脉介入疗法或血友病治疗有关。在一些实施方案中,所述外科手术为矫形外科手术、肺外科手术、腹部外科手术或心脏外科手术。

[0313] 在一个方面中,本文提供的是治疗受试者中的动脉损伤后再狭窄的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中,在颅动脉支架置入术后发生所述动脉损伤。

[0314] 在一个方面中,本文提供的是治疗受试者中的肝血管血栓形成的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0315] 在一个方面中，本文提供的是治疗非ST段抬高型心肌梗塞或ST段抬高型心肌梗塞的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0316] 在一个方面中，本文提供的是维持血管通畅的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述受试者患有急性肾损伤。在一些实施方案中，所述受试者还接受连续的肾脏替代治疗。

[0317] 在一个方面中，本文提供的是治疗受试者中的高血压的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述高血压为动脉高血压。

[0318] 在一个方面中，本文提供的是降低受试者中的高血压风险的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述高血压为动脉高血压。

[0319] 在一个方面中，本文提供的是预防受试者中的高血压的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述高血压为动脉高血压。

[0320] 在一个方面中，本文提供的是减轻受试者炎症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。在一些实施方案中，所述炎症为血管炎症。在一些实施方案中，所述血管炎症为血管紧张素II诱导的血管炎症。

[0321] 在一个方面中，本文提供的是预防受试者中的血管白细胞浸润的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0322] 在一个方面中，本文提供的是预防受试者中的血管紧张素II诱导的内皮功能障碍的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0323] 在一个方面中，本文提供的是预防受试者中的凝血酶增殖的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0324] 在一个方面中，本文提供的是治疗受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0325] 在一个方面中，本文提供的是预防受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法，其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如，包含式(II)化合物的组合物)。

[0326] 在一个方面中，本文提供的是降低受试者中的高血压相关的肾功能不全风险的方

法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0327] 在一个方面中,本文提供的是治疗受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0328] 在一个方面中,本文提供的是预防受试者中的高血压相关的肾功能不全的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0329] 在一个方面中,本文提供的是降低受试者中的高血压相关的肾功能不全风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0330] 在一个方面中,本文提供的是治疗受试者中的肾纤维化的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0331] 在一个方面中,本文提供的是预防受试者中的肾纤维化的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0332] 在一个方面中,本文提供的是降低受试者中的肾纤维化风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0333] 在一个方面中,本文提供的是治疗受试者中的肾损伤的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0334] 在一个方面中,本文提供的是预防受试者中的肾损伤的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0335] 在一个方面中,本文提供的是降低受试者中的肾损伤风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0336] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中治疗血栓栓塞性疾病的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物),其中所述受试者暴露于人工表面上。

[0337] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中降低血栓栓塞性疾病风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物),其中所述受试者暴露于人工表面上。

[0338] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中预防血栓栓塞性疾病的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可

接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物),其中所述受试者暴露于人工表面上。

[0339] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中治疗肝素诱发的血小板减少症的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0340] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中降低肝素诱发的血小板减少症风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0341] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中预防肝素诱发的血小板减少症的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0342] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中治疗肝素诱导的血小板减少性血栓形成的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0343] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中降低肝素诱导的血小板减少性血栓形成风险的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0344] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中预防肝素诱导的血小板减少性血栓形成的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0345] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中预防血栓栓塞性疾病的方法,其包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物),其中所述受试者患有癌症。

[0346] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中治疗血栓性微血管病的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的式(II)化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0347] 在一个方面中,本文提供的是在有此需要的受试者中降低血栓性微血管病风险的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0348] 在另一方面中,本发明描述了在有此需要的受试者中预防血栓性微血管病的方法,所述方法包括向所述受试者给药有效量的本文所述的化合物例如式(II)化合物或其药学上可接受的盐或本文所述的组合物(例如,包含式(II)化合物的组合物)。

[0349] 在一些实施方案中,所述受试者是患有非瓣膜性心房颤动的受试者。在一些实施方案中,所述受试者具有一种或多种以下中风的风险因素:既往的中风、短暂性脑缺血发作或非-CNS全身性栓塞。在一些实施方案中,所述受试者具有一种或多种以下中风风险因素:75岁或以上的年龄、高血压、心力衰竭或左心室射血分数或糖尿病。

[0350] 体外膜式氧合(ECMO)

[0351] 本发明的化合物可用于在有此需要的受试者中治疗、预防或降低血栓栓塞性疾病

的风险，其中所述受试者暴露于人工表面上，例如体外膜式氧合(ECMO)仪器(同上)的人工表面，所述人造表面可用作响应于心脏或肺衰竭的抢救疗法。直接与受试者接触的ECMO仪器的表面可能是血栓形成前表面，其可导致血栓栓塞性疾病，例如静脉血栓栓塞例如深静脉血栓形成或肺栓塞，从而引起难以治疗需要ECMO的患者。环路中的血凝块是最常见的机械并发症(19％)。严重的血凝块可导致充氧器故障以及肺部或全身性栓子。

[0352] 通常针对ECMO连续输注肝素作为抗凝血药以对抗血凝块形成。但是，套管的放置可能会损坏颈内静脉，从而引起大量内部出血。接受ECMO的患者中有30-40％发生出血，可能会危及生命。这种严重的出血是由于持续不断的肝素输注和血小板功能障碍所致。报告的死亡人数中约有50％是由于严重的出血并发症引起的。Aubron等人.Critical Care,2013,17:R73研究了与ECMO结果相关的因素。

[0353] 因此，可以用作例如因子XIa抑制剂的本发明化合物被认为是ECMO治疗中肝素的可选替代品。本发明的化合物被认为是在血浆水平上阻断内源性途径的有效药物，不会引起严重的出血。

[0354] 缺血

[0355] “缺血”或“缺血性事件”是一种血管疾病，其通常涉及血管闭塞或向组织供血的限制。缺血可导致细胞代谢所需的氧和葡萄糖的缺乏。缺血通常是由有问题的血管导致的，其引起组织的损伤或功能障碍。缺血还可以是指由于淤血(例如，血管收缩、血栓形成或栓塞)导致机体给定部分的血液或氧的局部损失。原因包括栓塞、动脉粥样硬化动脉的血栓形成、创伤、静脉问题、动脉瘤、心脏疾病(例如，心肌梗塞、二尖瓣疾病、慢性心房颤动、心肌病和假体)、创伤或创伤性损伤(例如，产生部分或全部血管阻塞的末端)、胸廓出口综合征、动脉粥样硬化、低血糖、心动过速、低血压、血管的外部挤压(例如，肿瘤所致)、镰刀形细胞病、局部的末端寒冷(例如，冻伤所致)、止血带的应用、谷氨酸受体刺激、动脉静脉畸形、供给组织或器官的重要血管的破裂和贫血。

[0356] 短暂性缺血事件通常是指由血流量损失造成的神经功能障碍的瞬时(例如，短暂的)发作(例如，在病灶大脑、脊髓或视网膜中)而无急性梗死(例如，组织死亡)。在一些实施方案中，所述瞬时缺血性事件持续少于72小时、48小时、24小时、12小时、10小时、8小时、4小时、2小时、1小时、45分钟、30分钟、20分钟、15分钟、10分钟、5分钟、4分钟、3分钟、2分钟或1分钟。

[0357] 血管性水肿

[0358] 血管性水肿是真皮、皮下组织、粘膜和粘膜下组织的迅速肿胀。血管性水肿通常分为遗传性或获得性。

[0359] “获得性血管性水肿”可为免疫的、非免疫的或特发的；由例如，过敏所导致，作为药物(例如，ACE抑制剂药物)的副作用。

[0360] “遗传性血管性水肿”或“HAE”是指一种遗传性疾病，其导致水肿的急性期(例如，肿胀)，其可发生在机体的几乎所有部分，包括面部、肢体、颈部、咽、喉、四肢、胃肠道和生殖器。HAE的发作通常可以是致命性的，其严重性取决于所影响的面积，例如，腹部发作可导致肠梗阻，而喉和上呼吸道的肿胀会导致窒息。遗传性血管性水肿的发病机制可能与由激肽释放酶或凝血因子(例如，因子XII)的初始产生导致的接触途径的无竞争激活有关。

[0361] 征兆和症状包括肿胀，例如，脸部、口腔或咽喉的粘膜和舌头的肿胀。发痒、疼痛、

受影响区域感觉减退、荨麻疹(即,假膜性喉头炎)或气道喘鸣也可为血管性水肿的迹象。但是,例如在遗传性血管性水肿中,可能没有伴随的发痒或荨麻疹。HAE受试者可出现腹痛(例如,腹痛持续1-5天,腹部发作增加受试者白细胞计数)、呕吐、虚弱、水泻或皮疹。

[0362] 缓激肽在血管性水肿(尤其是遗传性血管性水肿)中发挥重要作用。缓激肽是由响应于众多不同的刺激的各种细胞类型所释放且为疼痛传递质。缓激肽产生或降解的干扰可导致血管性水肿。在遗传性血管性水肿中,连续产生酶激肽释放酶可促进缓激肽的形成。抑制激肽释放酶可干扰缓激肽的产生;并治疗或抑制血管性水肿。

[0363] 药物组合物

[0364] 本文所述组合物包含本文所述的化合物(例如式(II)化合物例如式(I)、(I-a)、(I-b)、(I-c)、(I-d)、(I-e)、(I-f)、(I-g)、(I-h)、(I-i)、(I-j)、(I-k)、(I-l)、(I-m)、(I-n)、(I-o)、(I-p)、(I-q)、(I-r)、(I-s)、(I-s1)、(I-s2)、(I-t)、(I-u)或(I-v)化合物),以及另外的治疗剂(如果存在),其量有效实现疾病或疾病症状(例如,与因子XIa或激肽释放酶相关的疾病)的治疗。

[0365] 可用于所提供的药物组合物中的药学上可接受的载体、佐剂和载剂包括,但不限于,离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、自乳化药物递送系统(SEDDS)(例如d-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯)、用于药物剂型中的表面活性剂(例如Tweens或其他类似的聚合物递送基质)、血清蛋白(例如人血清白蛋白)、缓冲剂(例如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物、水、盐或电解质,例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。环糊精(例如α-,β-和γ-环糊精)或化学改性衍生物(例如羟基烷基环糊精,包括2-和3-羟基丙基-β-环糊精或其他溶解性衍生物)也可有利地用于提高本文所述式的化合物的递送。

[0366] 给药途径

[0367] 本文提供的药物组合物可通过口服、直肠或胃肠外(例如,静脉输注、静脉内推注、吸入、植入)进行给药。本文所用术语胃肠外包括皮下、皮内、静脉内(例如,静脉输注、静脉内推注)、鼻内、吸入、经肺、经皮、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或其他注入技术。本文提供的药物组合物可含有任何常规的无毒的药学上可接受的载体、佐剂或载剂。在一些情况下,该制剂的pH可用药学上可接受的酸、碱或缓冲剂进行调节以提高所配制的化合物或其递送形式的稳定性。

[0368] 所述药物组合物可为无菌注射剂的形式,例如,作为无菌可注射水性或油性溶液或混悬液。该混悬液可根据本领域已知的技术,使用合适的分散剂或润湿剂(例如,例如,Tween 80)和悬浮剂进行配制。该无菌注射剂也可为在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或混悬液,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。可采用的可接受的载剂和溶剂是甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,通常采用无菌不挥发油作为溶剂或混悬介质。出于这一目的,任何无刺激性的不挥发油均可采用,包括合成性的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸,例如油酸及其甘油酯衍生物用于制备注射剂,正如天然药学上可接受的油,例如橄榄油或蓖麻油,尤其是它们的聚氧乙烯化的形式。这些油溶液或混悬液也可含有长链醇稀释剂或分散剂或羧甲基纤维素或类似的分散剂,其通常可用于配制药学上可接

受的剂型，例如乳剂和或混悬剂。其他常用的表面活性剂例如Tweens或Spans或其他类似的乳化剂或常用于制备药学上可接受的固体、液体或其他剂型的生物利用度增强剂也可用于配制的目的。

[0369] 本文提供的药物组合物可以任何口服可接受的剂型进行口服给药，所述口服可接受的剂型包括但不限于胶囊、片剂、乳剂和水性悬浮液、分散液和溶液。在口服使用的片剂的情况下，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常也可加入润滑剂，例如硬脂酸镁。对于以胶囊形式进行的口服给药，有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当口服给药水性悬浮液或乳剂时，可将活性成分与乳化剂或悬浮剂组合混悬于或溶于油相中。如果需要的话，可加入一些甜味剂或调味剂或着色剂或味道掩蔽剂。

[0370] 本文所述化合物可，例如，通过注射、静脉内(例如，静脉输注、静脉内推注)、动脉内、皮下、腹膜内、肌内或皮下进行给药；或通过口服、含服、鼻内、经粘膜、局部进行给药，剂量范围为约0.5至约100mg/kg体重，或者剂量为1mg至1000mg/剂量，每4-120小时或根据具体药物所需进行给药。本文的方法涉及给药有效量的化合物或化合物组合物以实现所需或规定的效果。通常情况下，本文提供的药物组合物将每天给药约1至约6次(例如，通过静脉内推注)，或者作为连续输注。这种给药可用作慢性或急性疗法。可与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的主体和具体的给药方式而变化。典型的制剂将含有约5％至约95％的活性化合物(w/w)。或者，这种制剂含有约20％至约80％的活性化合物。

[0371] 在一些实施方案中，将配制成用于口服给药或静脉内给药的药物组合物向受试者每天给药1次至每天给药6次(例如每天2次或每天4次)。在一些实施方案中，将配制成用于口服给药的药物组合物向受试者每天给药1次至每天给药6次(例如每天2次或每天4次)持续约3至9个月。在一些实施方案中，将配制成用于口服给药的药物组合物向受试者每天给药1次至每天给药6次(例如每天2次或每天4次)持续他或她的余生。

[0372] 在一些实施方案中，将所述化合物口服或胃肠外给药。在一些实施方案中，将所述化合物口服给药。在一些实施方案中，将所述化合物胃肠外给药。在一些实施方案中，在受试者停止使用直接口服抗凝血药后将该化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物进行给药。在一些实施方案中，所述受试者曾使用直接口服抗凝血药。在一些实施方案中，所述受试者为哺乳动物。在一些实施方案中，所述哺乳动物为人。

[0373] 组合

[0374] 在实施本发明方法中，可能需要给药彼此组合的本发明化合物(例如因子XIa或激肽释放酶抑制剂)和一种或多种其他药剂以实现治疗益处，所述其他药剂例如抗血栓药或抗凝血药、抗高血压药、抗缺血药、抗心律不齐药、血小板功能抑制剂，等等。例如，本发明方法可通过以下进行：给药小分子因子XIa或激肽释放酶抑制剂组合小分子因子XIa或激肽释放酶抑制剂。更具体地，本发明方法可通过以下进行：给药小分子因子XIa或激肽释放酶抑制剂组合阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定或CS-747、华法林、低分子量肝素(例如依诺肝素)、GPIIb/GPIIIa阻断剂、PAI-1抑制剂(例如XR-330和T-686)、P2Y1和P2Y12受体拮抗剂；血栓素受体拮抗剂(例如伊非曲班)、前列环素模拟物、血栓素A合成酶抑制剂(例如吡考他胺)、血清素-2-受体拮抗剂(例如酮色林)；抑制其他凝血因子(例如FVII、FVIII、FIX、FX、凝血酶原、TAFI和纤维蛋白原)的化合物或抑制FXI或激肽释放酶的其他化合物；纤溶剂，例如TPA、链激酶、PAI-1抑制剂和α-2-抗纤维蛋白溶酶的抑制剂例如抗-α-2-抗纤维蛋白溶酶抗体纤

维蛋白原受体拮抗剂、α-1-抗胰蛋白酶的抑制剂、降血脂药，例如HMG-CoA还原酶抑制剂(例如，普伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、西立伐他汀、AZ4522和伊伐他汀)和微粒体甘油三酯转运蛋白抑制剂(例如公开于美国专利号5,739,135、5,712,279和5,760,246中)；抗高血压药，例如血管紧张素转换酶抑制剂(例如，卡托普利、赖诺普利或福辛普利)；血管紧张素-II受体拮抗剂(例如，厄贝沙坦、氯沙坦或缬沙坦)；ACE/NEP抑制剂(例如，奥马曲拉和格莫曲拉(gemopatrilat))；或β-阻断剂(例如普萘洛尔、纳多洛尔和卡维地洛)。本发明方法可通过以下实现：给药所述小分子因子XIa或激肽释放酶抑制剂组合抗心律失常药，例如用于心房颤动，例如，胺碘酮或多非利特。本发明的方法还可以联合用于治疗例如急性肾损伤的连续肾脏替代疗法进行。

[0375] 在实施本发明方法中，可能需要给药本发明化合物(因子XIa或激肽释放酶抑制剂)组合提高细胞的cAMP或cGMP水平的药物以得到治疗益处。例如，当本发明化合物与磷酸二酯酶抑制剂组合使用时，可具有有益的效果，所述磷酸二酯酶抑制剂包括PDE1抑制剂(例如在Journal of Medicinal Chemistry，第40卷，第2196-2210页[1997]中描述的那些)、PDE2抑制剂、PDE3抑制剂(例如瑞维齐农、匹莫苯或奥普力农)、PDE4抑制剂(例如咯利普兰、西洛司特或吡拉米司特)、PDE7抑制剂或其他PDE抑制剂，例如双嘧达莫、西洛他唑、西地那非、denbutyline、茶碱(1,2-二甲基黄嘌呤)、ARIFLOT.TM.(即，顺式-4-氰基-4-[3-(环戊基氧基)-4-甲氧基苯基]环己烷-1-甲酸)、阿罗茶碱(arofyline)、罗氟司特、C-11294A、CDC-801、BAY-19-8004、西潘茶碱、SCH351591、YM-976、PD-189659、mesiopram、普马芬群、CDC-998、IC-485和KW-4490。

[0376] 本发明方法可通过以下实现：给药本发明化合物组合促血栓溶解药物(prothrombolytic agent)，例如组织纤维蛋白溶酶原活化剂(天然或重组的)、链激酶、瑞替普酶、激活酶、拉诺替普酶、尿激酶、尿激酶原、分离的链激酶纤溶酶原活化剂复合物(ASPAC)、动物唾液腺纤溶酶原活化剂等。

[0377] 本发明方法可通过以下实现：给药本发明化合物组合β-肾上腺素能激动剂，例如沙丁胺醇、特布他林、福莫特罗、沙美特罗、比托特罗、pilbuterol或非诺特罗；抗胆碱药，例如异丙托溴铵；抗炎皮质甾类，例如倍氯米松、曲安西龙、布地奈德、氟替卡松、氟尼缩松或地塞米松；和抗炎药，例如色甘酸钠、奈多罗米、茶碱、齐留通、扎鲁司特、孟鲁司特(monteleukast)和普仑司特(pranleukast)。

[0378] 小分子因子XIa或激肽释放酶抑制剂可与一种或多种上述药物产生协同作用。因此，可使用降低剂量的血栓溶解剂，从而获得给药这些化合物的益处同时最小化潜在的出血性和其他副作用。

[0379] 治疗过程

[0380] 本文所述组合物包含有效量的本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)组合一种或多种其他药物(例如，另外的治疗剂)，例如抗血栓药或抗凝血药、抗高血压药、抗缺血药、抗心律失常药、血小板功能抑制剂等，用于实现治疗益处。

[0381] 在一些实施方案中，所述另外的治疗剂在给药本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)之后进行给药。在一些实施方案中，所述另外的治疗剂在给药本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)之后15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、10小时、12小时、14小时、18小时、24小时、48小时、72小时或更久进行给药。在一些实

施方案中，所述另外的治疗剂在离开医疗设施(例如，医院)之后进行给药(例如，口服)。

[0382] 在一些实施方案中，本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)和另外的治疗剂共同配制成单一组合物或剂量。在一些实施方案中，本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)和另外的治疗剂分开给药。在一些实施方案中，本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)和另外的治疗剂相继给药。在一些实施方案中，本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)和另外的治疗剂分开和相继给药。通常，至少一种本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)和另外的治疗剂经胃肠外(例如，鼻内、肌内、含服、吸入、植入、经皮、静脉内(例如，静脉输注、静脉内推注)、皮下、皮内、鼻内、经肺、经皮、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或其他输注技术)；口服；或直肠，例如，肌内注射或静脉内(例如，静脉输注、静脉内推注)进行给药。在一些实施方案中，本发明化合物经胃肠外给药(例如，鼻内、含服、静脉内(例如，静脉输注、静脉内推注)或肌内)。在一些实施方案中，另外的治疗剂口服给药。在一些实施方案中，本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)经胃肠外(例如，鼻内、含服、静脉内(例如，静脉输注、静脉内推注)或肌内)给药，且所述另外的治疗剂口服给药。

[0383] 在一些实施方案中，本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)可每天给药一次或多次。治疗持续时间可遵循，例如，每天一次，持续约1、2、3、4、5、6、7天或更久。在一些实施方案中，所述治疗是长期的(例如，持续终生)。在一些实施方案中，给药单一剂量单位或多个较小剂量单位形式的单次剂量或以一定时间间隔进行多次细分剂量的给药。例如，剂量单位可在损伤后约0小时至约1小时、约1小时至约24小时、约1至约72小时、约1至约120小时或约24小时至至少约120小时给药。或者，所述剂量单位可在损伤后约0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、40、48、72、96、120小时或更久进行给药。后续剂量单位可在初始给药后任意时间进行给药使实现治疗效果。在一些实施方案中，口服给药初始剂量。在一些实施方案中，初始剂量之后的剂量经胃肠外(例如，鼻内、肌内、含服、吸入、植入、经皮、静脉内(例如，静脉输注、静脉内推注)、皮下、皮内、鼻内、经肺、经皮、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内和颅内注射或其他输注技术)；口服；或直肠进行给药。

[0384] 在一些实施方案中，将本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)例如以用于摄入的液体或固体剂型经口服给药持续约5分钟至约1周；约30分钟至约24小时、约1小时至约12小时、约2小时至约12小时、约4小时至约12小时、约6小时至约12小时、约6小时至约10小时；约5分钟至约1小时、约5分钟至约30分钟；约12小时至约1周、约24小时至约1周、约2天至约5天或约3天至约5天。在一个实施方案中，将本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)以液体剂型经口服给药。在另一个实施方案中，将本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)以固体剂型经口服给药。

[0385] 一旦进行治疗的受试者在完成该治疗的第一循环后呈现出部分响应或复发，则可能需要后续疗程以实现部分或完整的治疗响应(例如，长期治疗，例如，持续终生)。

[0386] 在一些实施方案中，本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)通过静脉内给药，例如，静脉输注或静脉内推注，持续约5分钟至约1周；约30分钟至约24小时、约1小时至约12小时、约2小时至约12小时、约4小时至约12小时、约6小时至约12小时、约6小时至约10小时；约5分钟至约1小时、约5分钟至约30分钟；约12小时至约1周、约24小时至约1周、

约2天至约5天或约3天至约5天。在一个实施方案中，本发明化合物(例如，因子XIa或激肽释放酶抑制剂)通过静脉输注进行给药持续约5、10、15、30、45或60分钟或更久；约1、2、4、6、8、10、12、16或24小时或更久；约1、2、3、4、5、6、7、8、9或10天或更久。

[0387] 在一些实施方案中，将所述化合物在缺血性事件之后进行给药。在一些实施方案中，将所述化合物在缺血性事件之后约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天或更长时间进行给药。在一些实施方案中，将所述化合物在缺血性事件之后约1、2、3、4、5、6、7或8周或更长时间进行给药。在一些实施方案中，将所述化合物在缺血性事件之后约1、2、3、4、5或6个月或更长时间进行给药。

[0388] 在一些实施方案中，将所述化合物与另外的治疗剂组合给药。在一些实施方案中，在给药所述化合物之后给药所述另外的治疗剂。在一些实施方案中，将所述另外的治疗剂口服给药。在一些实施方案中，在给药所述化合物之后至少1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、16、18、20或24小时或更长时间给药所述另外的治疗剂。在一些实施方案中，在给药所述化合物之后至少1、2、3、4、5、6、7、14、21或28天或更长时间给药所述另外的治疗剂。在一些实施方案中，在给药所述化合物之后约1天、约2天、约3天、约4天、约5天、约6天、约7天或更长时间给药所述另外的治疗剂。在一些实施方案中，在给药所述化合物之后将所述另外的治疗剂长期给药。在一些实施方案中，所述另外的治疗剂为NSAID、血小板聚集抑制剂或抗凝血药。在一些实施方案中，所述另外的治疗剂引起额外的治疗效果。在一些实施方案中，所述另外的治疗剂引起协同的治疗效果。

[0389] 剂量和给药方案

[0390] 根据本发明给药的小分子因子XIa或激肽释放酶抑制剂的有效量可由本领域技术人员确定。任意特定受试者的具体剂量水平和给药频率可变化并将取决于各种因素，包括所用具体化合物的活性、化合物的代谢稳定性和作用持续时间、受试者的物种、年龄、体重、一般健康、性别和饮食、给药方式和时间、排泄速率、药物组合和具体病症的严重性。

[0391] 一旦患者病症得以改善，可视需要给药维持剂量的本文提供的化合物、组合物或组合。随后，随着症状的变化，当该症状已降低至所需水平时，给药剂量或频率或这二者可能会降低至所述改善的病症保持稳定的水平。但是，患者一旦出现疾病症状的任何复发，则可能需要长期的间歇疗法。

实施例

[0392] 在以下实施例中描述的起始原料和各种中间体可以从商业来源获得，由市售可得的有机化合物制备，或使用已知的合成方法制备。下面还列出了适合于制备本发明中间体的方法的代表性实例。

[0393] 通用方法

[0394] 所有非水反应均在氮气气氛下进行，以维持无水气氛并最大化产率。使用顶置搅拌组件或借助Telon涂覆的搅拌子磁力搅拌所有反应。描述“经干燥”是指将反应产物溶液在指定的干燥剂(例如硫酸镁或硫酸钠)上干燥，然后通过合适的滤纸或通过烧结的玻璃漏斗过滤该溶液。描述“浓缩”、“减压浓缩”或“蒸发”是指使用旋转蒸发仪在减压下去除溶剂。除非另有说明，色谱法或色谱法处理是指在硅胶上使用快速柱色谱法。快速色谱法可以使用气压(例如氮气)或可以使用机械泵来施加溶剂压力，例如由Biotage或其他供应商提供

的商业系统。制备型TLC是指硅胶板上的薄层色谱。快速色谱法是指在压力下的柱色谱法，并且可以使用诸如由Biotage生产的商业单元进行。保留时间是指在指定条件下通过HPLC洗脱产物的时间。除非另有说明，否则所有NMR波谱均为在指定溶剂中的质子光谱(^{1}H)。

[0395] 在以下实施例中，用于表征本文化合物的高效液相色谱/质谱(HPLC/MS)条件为：

[0396] 1.分析型HPLC/MS仪器：分析使用Waters 2545二元梯度模块(Binary Gradient Module)(Waters Corporation,Milford,MA)、Waters SFO系统流控组织器(System Fluidics Organizer)、Waters 2996二极管阵列检测器(Diode Array Detector)和Waters 2767自动取样器(auto-sampler)、3100质量检测器(mass detector)进行。使用MassLynxTM 4.0软件以及OpenLynxTM和AutoLynxTM处理来获取数据。

[0397] 2.分析型HPLC条件：4.6x 50mm柱；UV 10spectra/sec，总计220-340nm；流速2.0mL/min；进样量5μL；

[0398] 梯度条件A：流动相A是含有0.1％甲酸的水；流动相B是含有0.1％甲酸的乙腈，并且该梯度为1.50分钟99.0％A至95.0％B；保持0.5分钟；然后再循环至99.0％A，经0.5分钟。

[0399] 梯度条件B：流动相A是含有0.1％甲酸的水；流动相B是含有0.1％甲酸的乙腈，并且该梯度为3.00分钟95.0％A至95.0％B；保持2.0分钟；然后再循环至95.0％A，经0.5分钟。

[0400] 在实验实施例中使用的缩写在下面的缩写表中列出。

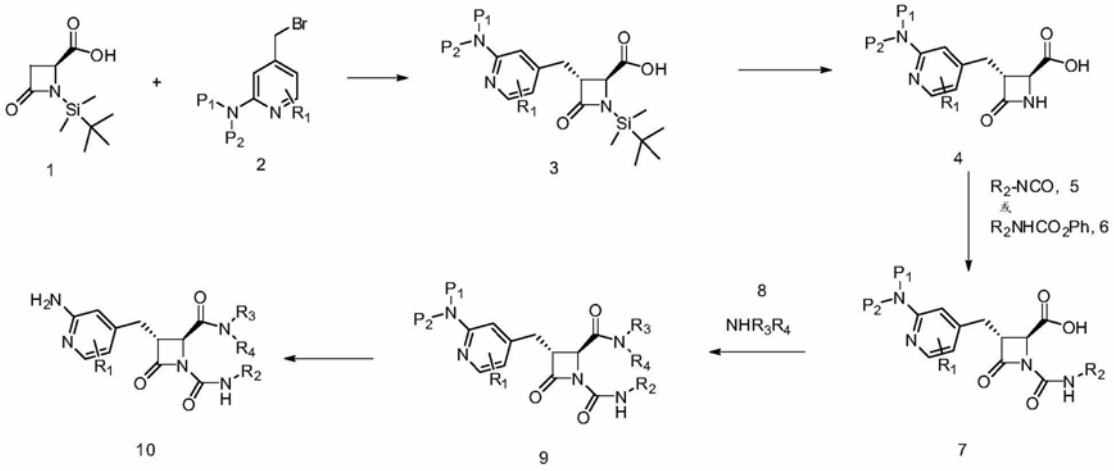
[0401] 缩写表

[0402]	ACN	乙腈
[0403]	氯化铵溶液	饱和的氯化铵水溶液
[0404]	氯化铵水溶液	饱和的氯化铵水溶液
[0405]	$NaHCO_3$水溶液	饱和的碳酸氢钠水溶液
[0406]	盐水	饱和的氯化钠水溶液
[0407]	BOC或Boc	叔丁氧基羰基
[0408]	Celite®	硅藻土
[0409]	DBU	1,8-二氮杂双环并[5.4.0]十一碳-7-烯
[0410]	DCM	二氯甲烷
[0411]	DMSO	二甲亚砜
[0412]	EA	乙酸乙酯
[0413]	Ether	乙醚
[0414]	H	小时
[0415]	HATU	1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐
[0416]	LC-MS	HPLC/MS
[0417]	LDA	二异丙基氨基锂
[0418]	Min	分钟
[0419]	NMR	核磁共振仪
[0420]	Pd/C	钯/炭
[0421]	PMB	4-甲氧基苄基
[0422]	保留时间	HPLC保留时间

[0423]	RT	室温
[0424]	TBME	叔丁基甲基醚
[0425]	TEA	三乙胺
[0426]	Tert	叔
[0427]	THF	四氢呋喃
[0428]	TMAF	四甲基氟化铵
[0429]	ACN	乙腈
[0430]	DMF	N-N-二甲基甲酰胺
[0431]	TLC	薄层色谱法
[0432]	X-phos	2-二环己基膦-2′,4′,6′-三异丙基联苯
[0433]	色谱法或色谱法处理	在硅胶上使用快速柱色谱法纯化产物
[0434]	浓缩或真空浓缩	使用旋转蒸发仪在减压下浓缩有机溶液

[0435] 方案1

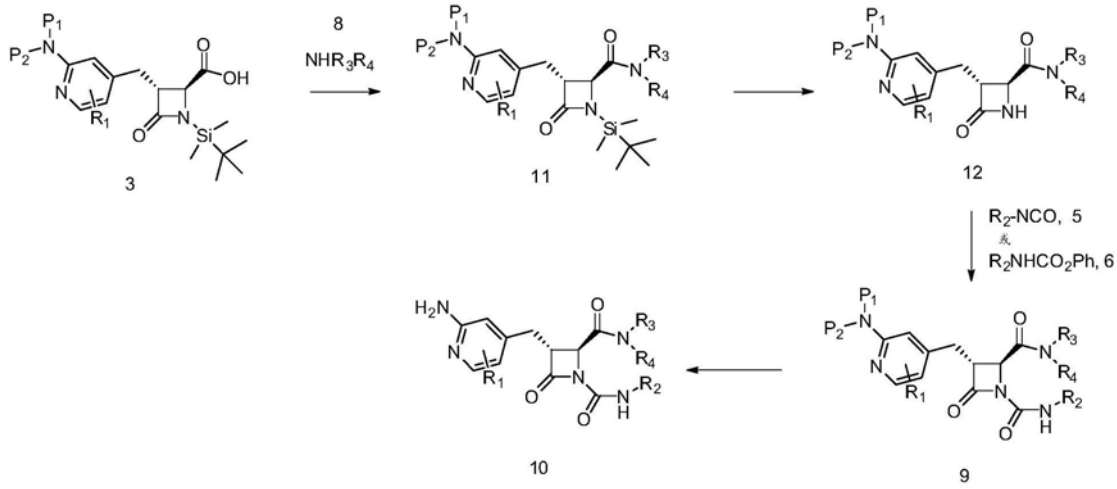
[0436]



[0437] 方案1示出了制备在2-位含有酰胺基的通式结构10的(2S,3R)-反式-二取代的-4-氧代氮杂环丁烷的通用方法。将化合物1的二价阴离子与可商购或容易制备的化合物2(如中间体7和8中所述)烷基化,得到所需的化合物3,主要为反式产物,并且保留了2-位的立体化学(Baldwin,J.E.,等人.,Tetrahedron,1990,46,4733)。除去N-1处的TBS保护基,得到化合物4,然后使其与异氰酸酯5或氨基甲酸苯基酯6反应,得到化合物7。在碱和偶联剂的存在下,将羧酸7与市售或易于制备的胺8(如中间体6中所述)偶联,得到化合物9。随后除去保护基P1和P2,得到化合物10。

[0438] 方案2

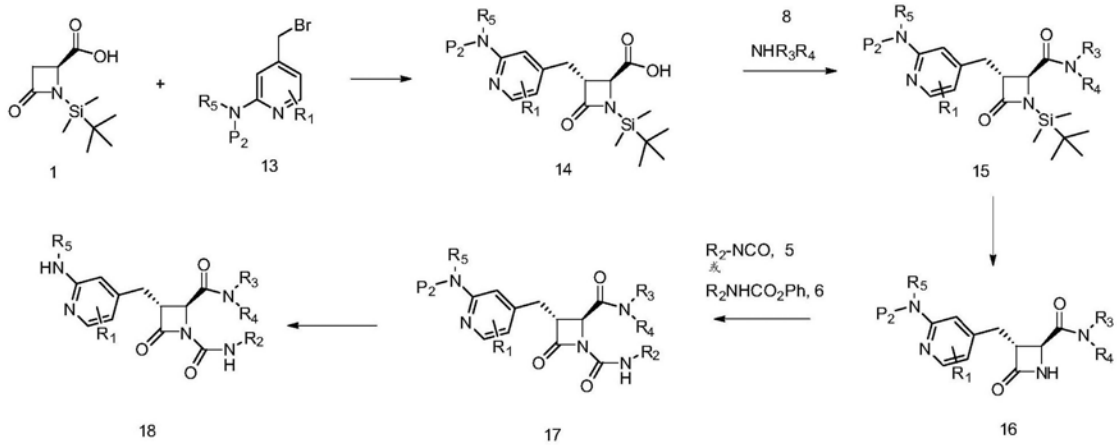
[0439]



[0440] 方案2示出了制备化合物10的另一种方法。在碱和偶联剂的存在下，将羧酸3与可商购或易于制备的胺8(如中间体6中所述)偶联，得到化合物11。除去N-1上的TBS保护基，得到化合物12，然后使其与异氰酸酯5或氨基甲酸苯基酯6反应，得到化合物9。随后除去保护基P1和P2，得到通式化合物10的实施例。

[0441] 方案3

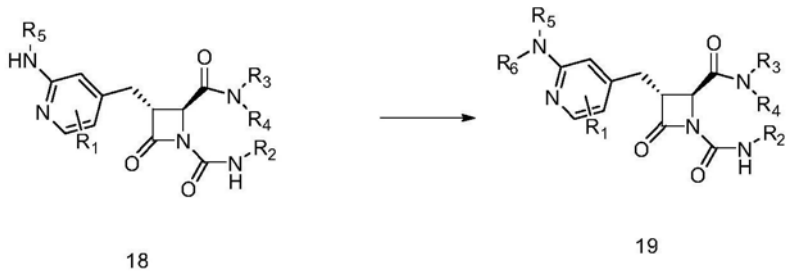
[0442]



[0443] 方案3示出了制备化合物18的一般方法。将化合物1的二价阴离子与可商购或容易制备的化合物13(如中间体9所述制备)烷基化，得到所需化合物14。在碱和偶联剂的存在下，将羧酸14与市售或易于制备的胺8(如中间体6中所述)偶联，得到化合物15。除去N-1上的TBS保护基，得到化合物16，然后使其与异氰酸酯5或氨基甲酸苯基酯6反应，得到化合物17。随后除去保护基P2，得到化合物18。

[0444] 方案4

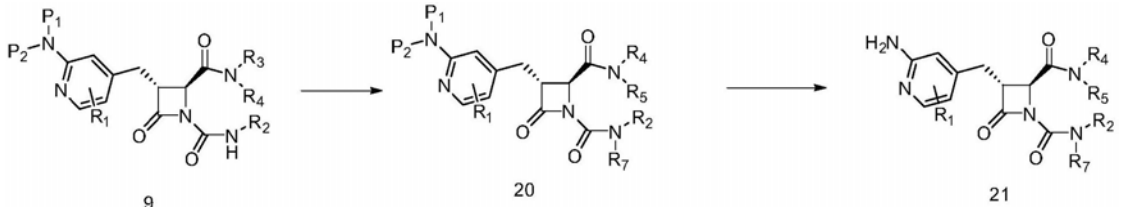
[0445]



[0446] 方案4示出了制备化合物19的一般方法。在碱的存在下，化合物18(R_5＝氢或烷基)与烷基卤进行烷基化，或在还原剂(例如$NaBH_3CN$等)的存在下，化合物18与烷基醛进行反

应,得到化合物19。

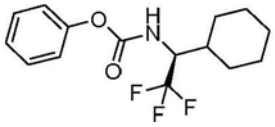
[0447] 方案5

[0448] 

[0449] 方案5示出了制备化合物21的一般方法。在碱的存在下,化合物9与烷基卤进行烷基化,得到化合物20。随后除去保护基P1和P2,得到化合物21。

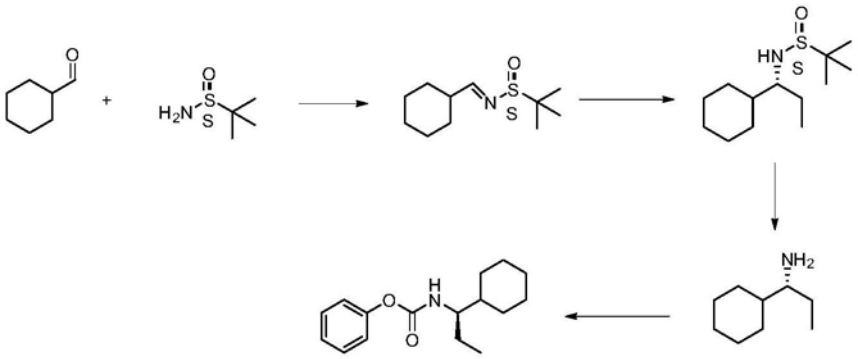
[0450] 实施例1.中间体的制备

[0451] 中间体1:N-[(1S)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基]氨基甲酸苯基酯

[0452] 

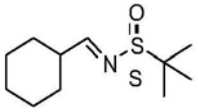
[0453] 在0℃下,用45分钟的时间向搅拌下的氯甲酸苯酯(714μL,5.69mmol)的干燥THF(30mL)溶液中滴加(1S)-1-环己基-2,2,2-三氟乙胺(1.00g,5.52mmol)和吡啶(536μL,6.63mmol)的THF(18mL)溶液。在0℃下再经过45分钟后,将该混合物用EA(50mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液(50mL)、水(40mL)和盐水(30mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将生成的固体用己烷(35mL)研磨,过滤分离,用少量己烷洗涤并干燥,得到1.51g(91%)的标题化合物,为白色固体,将其无需进一步纯化即可使用。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.40(m,2H),7.24(m,1H),7.17(m,2H),5.20(br d,1H),4.25(m,1H),1.92-1.68(m,6H),1.40-1.05(m,5H);MS(ESI+)m/z 302.1$(M+H)^+$,保留时间:2.03min.(方法A).

[0454] 中间体2:N-[(1R)-1-环己基丙基]氨基甲酸苯基酯

[0455] 

[0456] 方案6

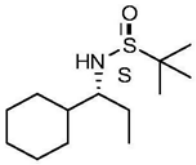
[0457] 步骤1.[N(E),S(S)]-N-(环己基亚甲基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的制备

[0458] 

[0459] 向环己烷甲醛(25g,0.223mol)、(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(28.4g,0.234mol)的THF(300mL)溶液中加入乙醇钛(IV)(101.7g,0.446mol)。将生成的反应混合物于75℃加热2小时。将该混合物冷却至室温。加入盐水(250mL),并将该混合物剧烈搅拌,然后通过Celite®过滤,并用EA(300mL)洗涤。将该水层用EA(2x 200mL)萃取。将合并的有机相

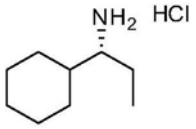
经$MgSO_4$干燥，过滤并浓缩。将粗产物进行色谱法处理(用4:1己烷:EA洗脱)，得到产物，为无色油状物(45.6g,95%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.97(1H,d,J＝4.6Hz),2.47(1H,m),1.92-1.68(7H,m),1.67-1.35(3H,m),1.20(9H,s).

[0460] 步骤2.[S(S)]-N-((1R)-1-环己基丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的制备

[0461] 

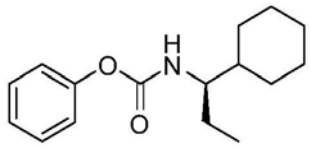
[0462] 将[N(E),S(S)]-N-(环己基亚甲基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(32.3g,0.15mol)溶于TBME(500mL)中。将该反应冷却至-40℃，并滴加乙基溴化镁(3M的乙醚溶液,100mL,0.3mol)，并将该反应于-25℃搅拌4小时。加入氯化铵水溶液，并然后加入EA。分离各层，并将该水层用EA萃取两次。将合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，浓缩，并进行色谱法处理(用2:1的己烷:EA洗脱)，得到[S(S)]-N-((1R)-1-环己基丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺，为无色油状物(22g,60%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ0.90-1.00(m,4H),1.12(m,1H),1.20(s,9H),1.44(m,1H),1.52-1.80(m,9H),2.88-3.00(m,2H).

[0463] 步骤3.(R)-1-环己基丙-1-胺盐酸盐的制备

[0464] 

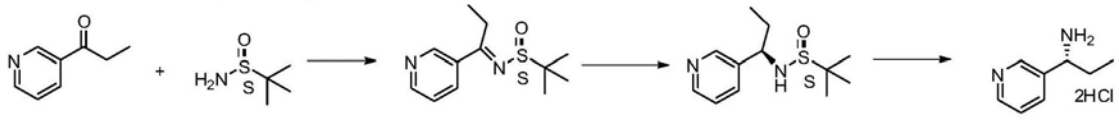
[0465] 将[S(S)]-N-((1R)-1-环己基丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(31.86g,0.129mol)溶于甲醇(200mL)中，并缓慢地加入4M HCl的1,4-二噁烷(100mL)溶液。将该反应溶液搅拌60分钟。将该反应浓缩留下固体残余物。将己烷(200mL)加入到该固体中，并将生成的悬浮液在室温下搅拌60分钟。将该固体过滤，用己烷冲洗并干燥，得到(R)-1-环己基丙-1-胺盐酸盐，为白色固体(12.8g,56%)。

[0466] 步骤4.N-[(1R)-1-环己基丙基]氨基甲酸苯基酯的制备

[0467] 

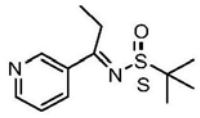
[0468] 在0℃下，向搅拌下的(R)-1-环己基丙-1-胺盐酸盐(5g,28.1mmol)的DCM(100mL)悬浮液中加入TEA(6.82g,67.4mmol)；然后缓慢地加入氯甲酸苯酯(4.84g,31mmol)。在室温下再搅拌45分钟后，将该混合物用DCM(50mL)稀释，用$NaHCO_3$水溶液(50mL)、水(40mL)和盐水(30mL)洗涤，经$MgSO_4$干燥并浓缩。将生成的固体用己烷(35mL)研磨。将该固体过滤收集，用少量己烷洗涤并干燥，得到6.3g(85%)的标题化合物，为白色固体，将其无需进一步纯化即可使用。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.40(m,2H),7.24(m,1H),7.17(m,2H),4.75(br d,1H),3.50(m,1H),1.92-1.68(m,6H),1.50--1.05(m,10H).MS(ESI+)262.2$(M+H)^+$,保留时间：2.09min(方法A).

[0469] 中间体3.(R)-1-(3-吡啶基)-1-丙胺二盐酸盐

[0470] 

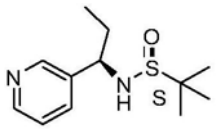
[0471] 方案7

[0472] 步骤1.[S(S)]-N-[1-(吡啶-2-基)亚丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0473] 

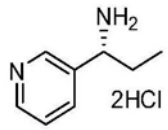
[0474] 将3-丙酰基吡啶(5g,37mmol)、(S)-(-)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.7g,38.8mmol)和乙醇钛(IV)(17.8g,78mmol)的THF(100mL)溶液于80℃加热3天。冷却后,加入盐水(100mL)和EA(100mL)。将该混合物在室温下搅拌1小时。将该混合物通过Celite®过滤,并将该垫用EA洗涤。将该有机相分离,浓缩,并将残余物进行色谱法处理(用2:1己烷:EA洗脱),得到产物,为无色油状物(8.15g,92%)。

[0475] 步骤2.[S(S),R]-N-[1-(吡啶-2-基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0476] 

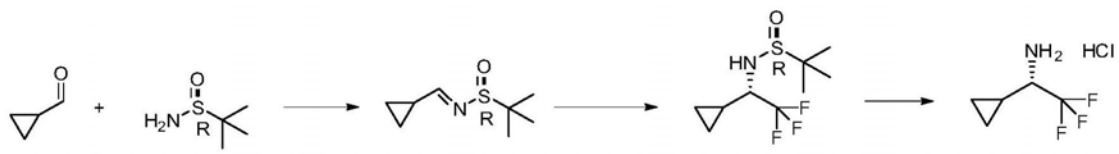
[0477] 在-78℃下,向[(S(S)]-N-[1-(吡啶-2-基)亚丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(8.15g,34.2mmol)的THF(150mL)溶液中加入三仲丁基硼氢化物溶液(L-selectride,1M的THF溶液,68mL,68mmol)。将该反应混合物在-78℃下搅拌3小时。将该反应用氯化铵水溶液(150mL)淬灭。将该混合物通过Celite®过滤,并将该垫用EA冲洗。分离有机相,经Na_2SO_4干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用1:1的己烷:EA洗脱),得到产物,为无色油状物(4.3g,53%)。

[0478] 步骤3.(R)-1-(3-吡啶基)-1-丙胺二盐酸盐

[0479] 

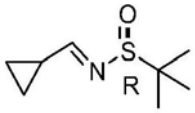
[0480] 向[S(S),R]-N-[1-(吡啶-2-基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.3g,17.9mmol)的甲醇(50mL)溶液中缓慢地加入4M HCl的1,4-二噁烷(22mL)溶液。将该反应搅拌1小时。将该反应浓缩成固体残余物。将己烷(50mL)加入到该固体中,并将生成的悬浮液在室温下搅拌1小时。将该固体过滤,用己烷冲洗并干燥,得到(R)-1-(3-吡啶基)-1-丙胺二盐酸盐,为白色固体(3.3g,90%)。^1H NMR(400Hz,DMSO-d_6)δ0.80(t,2H),1.90(m,1H),2.10(m,1H),4.20(m,1H),8.04(d,1H),8.80(d,1H),8.90(m,2H),9.20(br,4H).MS(ESI+)m/z 137.1(M+H)$^+$.保留时间:0.35min.(方法A).

[0481] 中间体4.(S)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙基胺盐酸盐

[0482] 

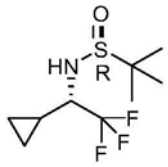
[0483] 方案8

[0484] 步骤1.[N(E),R(S)]-N-(环丙基亚甲基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的制备

[0485] 

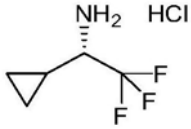
[0486] 向环丙烷甲醛(10g,0.14mol)的THF(100mL)溶液中加入(R)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(18.2g,0.15mol)和乙醇钛(IV)(65.1g,0.285mol)。将生成的混合物于75℃加热2小时。将该混合物冷却至室温。加入盐水(150mL),并将该混合物剧烈搅拌;然后将其通过Celite®过滤,并将该垫用EA(300mL)洗涤。将该水层用EA(2x 200mL)萃取。将合并的有机萃取物经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用4:1的己烷:EA洗脱),得到产物,为无色油状物(22.2g,90%)。

[0487] 步骤2.[R(S)]-N-((1S)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的制备

[0488] 

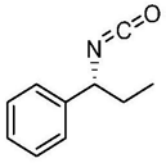
[0489] 向[N(E),R(S)]-N-(环丙基亚甲基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(7.8g,45mmol)的THF(150mL)溶液中加入TMAF(5g,53.7mmol)。将该溶液用氮气脱气,然后冷却至-55℃。滴加三氟甲基三甲基甲硅烷(9.6g,67.5mmol)的THF(150mL)溶液,并将该反应混合物于-55℃搅拌2小时。将该反应混合物缓慢温热至-10℃;然后将其用氯化铵水溶液淬灭。将该水层用EA萃取,将合并的有机层干燥并浓缩,得到黄色油状产物,其无需进一步纯化即可向下进行(10.7g,90%)。

[0490] 步骤3.(S)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙基胺盐酸盐的制备

[0491] 

[0492] 将[R(S)]-N-((1S)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(10.7g,44mmol)溶于甲醇(100mL)中,并缓慢地加入4M HCl的1,4-二噁烷(44mL)溶液。将该溶液搅拌1小时。将该溶剂蒸发留下固体残余物。将己烷(100mL)加入到该固体中,得到悬浮液,将其在室温下搅拌1小时。将该固体过滤,用己烷冲洗并干燥,得到(S)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙基胺盐酸盐,为白色固体(5.4g,70%)。^1H NMR(400Hz,DMSO-d6)δ0.50-0.70(m,4H),1.04(m,1H),3.60(m,1H)9.20(br,3H).

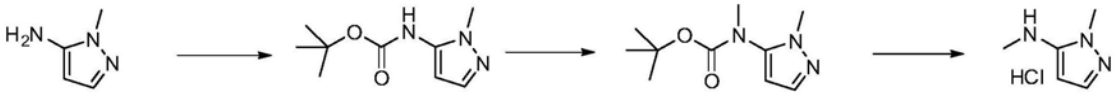
[0493] 中间体5.(R)-(+)-1-苯基丙基异氰酸酯的合成

[0494] 

[0495] 向R-(+)-1-苯基丙基胺(5g,37mmol)的DCM(80mL)溶液中加入1N $NaHCO_3$水溶液(86mL)。将该混合物冷却至0℃,并加入三光气(3.73g,12.6mmol)。在0℃下将该反应搅拌15

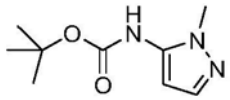
分钟。将该反应用DCM萃取两次。将合并的有机相经Na_2SO_4干燥，并浓缩，得到(R)-(+)-1-苯基丙基异氰酸酯，为无色油状物(5.4g,91％)，将其无需纯化即可用于下一步。^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ0.97(t,3H),1.85(m,2H),4.52(t,1H),7.29(m,3H),7.34(m,2H).

[0496] 中间体6.N,1-二甲基-1H-吡唑-5-胺盐酸盐

[0497] 

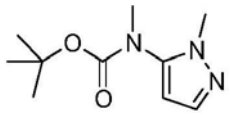
[0498] 方案9

[0499] 步骤1.N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0500] 

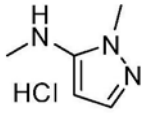
[0501] 在室温下，向1-甲基-1H-吡唑-5-基胺(5g,51mmol)的DCM(30mL)溶液中加入一缩二碳酸二叔丁酯(12.4g,56.8mml)，并然后加入TEA(10.4g,103mml)。将生成的混合物于室温搅拌过夜。将该混合物用水洗涤。将该有机层干燥，蒸发，得到产物，为白色固体(10g,98％)，将其无需纯化即可用于下一步。^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ1.40(s,9H),1.74(s,1H),3.16(s,3H),6.02(d,1H),7.40(d,1H).

[0502] 步骤2.N-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0503] 

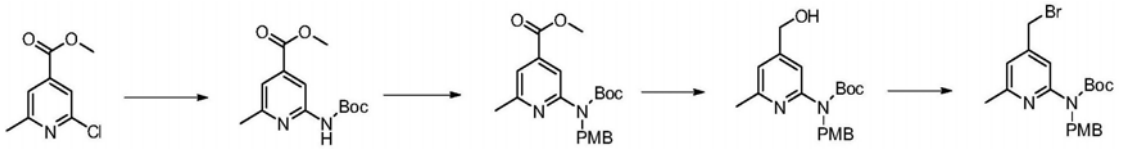
[0504] 在0℃下，向N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(10g,51mmol)的THF(100mL)溶液中分批加入氢化钠(2.5g,60％在矿物油中)。将该混合物温热至室温，并搅拌30分钟。向该反应中，缓慢地加入碘甲烷(10.8g,76mmol)。将生成的混合物于室温搅拌过夜。将该反应用氯化铵水溶液(30mL)淬灭。将该混合物用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用4:1的己烷:EA洗脱)，得到产物，为无色油状物(9.5g,89％)。^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ1.40(s,9H),3.16(s,3H),3.64(s,3H),6.10(d,1H),7.42(d,1H).

[0505] 步骤2.N,1-二甲基-1H-吡唑-5-胺盐酸盐的制备

[0506] 

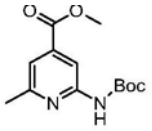
[0507] 向N-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸叔丁酯(9.5g,45mmol)的DCM(50mL)溶液中加入4N HCl的二噁烷(45mL)溶液。将生成的混合物于室温搅拌过夜。真空除去溶剂，得到产物，为白色固体(6g,90％)。^{1}H NMR(400Hz,DMSO-d6)δ2.80(s,3H),3.64(s,3H),4.20(br,2H),5.84(d,1H),7.94(d,1H).

[0508] 中间体7:[4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0509] 

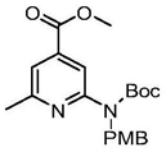
[0510] 方案10

[0511] 步骤1. 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0512] 

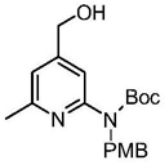
[0513] 将2-氯-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(20g,107.8mmol)、氨基甲酸叔丁酯(15.2g,129.7mmol)、碳酸铯(70.2g,215.5mmol)、X-phos(5.14g,10.8mmol)和乙酸钯(1.2g,5.3mmol)在1,4-二噁烷(300mL)中的混合物用氮气脱气,并然后在氮气下于90℃搅拌2小时。将该混合物冷却至室温,并用水(300mL)稀释,并然后用EA(150mL x 2)萃取。将有机萃取物合并,并用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用0-30%EA的己烷溶液洗脱),得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯,为白色固体(25.8g,90%)。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ1.52(s,9H),2.48(s,3H),3.92(s,3H),7.36(s,1H),7.40(s,1H),8.24(s,1H).

[0514] 步骤2. 2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0515] 

[0516] 向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(12.3g,46.2mmol)的DMF(100mL)溶液中分批加入叔丁醇钾(7.3g,60.2mmol)。将该混合物在室温下搅拌5分钟,并然后加入对甲氧基苄基氯(9.38g,59.9mmol)。将生成的混合物在室温下搅拌12小时。加入水(150mL),并将该混合物用EA(100mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥($MgSO_4$),并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用0-20%EA的己烷溶液洗脱),得到2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯,为白色固体(12.8g,72%)。MS(ESI+)m/z 387.2$(M+H)^+$,保留时间:2.15min(方法A).^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ1.45(s,9H),2.52(s,3H),3.76(s,3H),3.91(s,3H),5.14(s,2H),6.78(d,2H),7.22(d,2H),7.38(s,1H),7.97(s,1H).

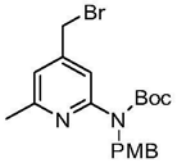
[0517] 步骤3.(4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0518] 

[0519] 在室温下,向2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(12.8g,33.1mmol)的THF(100mL)溶液中加入硼氢化锂(1.5g,68.9mmol)。将该混合物于40℃加热4小时。将该反应冷却至0℃,并通过缓慢地滴加$NaHCO_3$水溶液(30mL)小心地淬灭。将该混合物用水(100mL)稀释,并用EA(50mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用40%EA的己烷溶液洗脱),得到(4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(11.3g,95%)。MS(ESI^+)m/z 359.1(M+H)+,保留时间:1.76min(方法A).^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ1.40(s,

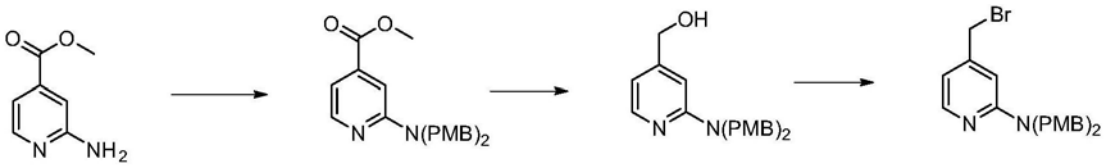
9H),2.48(s,3H),3.76(s,3H),4.62(m,2H),5.14(s,2H),6.80(d,2H),6.84(s,1H),7.20(d,2H),7.40(s,1H).

[0520] 步骤4.(4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0521] 

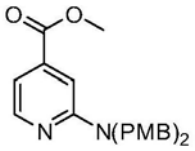
[0522] 在0℃下,向(4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(11.3g,31.5mmol)和四溴化碳(12.3g,37.1mmol)的DCM(150mL)溶液中以一批加入三苯基膦(9.7g,37.1mmol)。将该反应搅拌20分钟,并温热至室温,并然后搅拌1小时。将该混合物用DCM(100mL)稀释,并用$NaHCO_3$水溶液(50mL x1)萃取。将该有机层干燥($MgSO_4$),并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用0-20%EA的己烷溶液洗脱),得到(4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体(10.6g,80%)。MS(ESI+)m/z 422.1$(M+H)^+$.保留时间:2.18min.(方法A).^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ1.40(s,9H),2.46(s,3H),3.78(s,3H),4.38(s,2H),5.14(s,2H),6.80(d,2H),6.84(s,1H),7.22(d,2H),7.46(s,1H).

[0523] 中间体8:4-(溴甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺

[0524] 

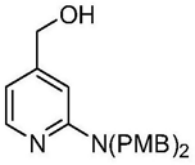
[0525] 方案11

[0526] 步骤1. 2-[双-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0527] 

[0528] 将2-氨基吡啶4-甲酸甲酯(5.5g)和4-甲氧基苄基氯(14.64g)在33mL乙腈中的混合物加热回流3小时;然后将TEA(7.3g)缓慢地加入到回流的混合物中。将该反应冷却至室温,并搅拌过夜。将该反应浓缩以除去溶剂,并将水添加到残留物中,导致形成固体沉淀。过滤收集该固体,并用异丙醇重结晶,得到2-[双-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-吡啶-4-甲酸甲酯(3g,21%),为白色固体。

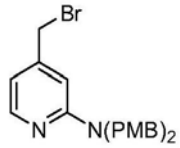
[0529] 步骤2.{2-[双-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-吡啶-4-基}-甲醇的制备

[0530] 

[0531] 将氢化铝锂(388mg)分批加入到预先冷却至0℃的THF(16mL)中。然后将2-[双-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-吡啶-4-甲酸甲酯(4g)的THF(16mL)溶液滴加到该混合物中,同时将反应保持在0到-5℃。然后将EA(900mg)、水(388mg)和15%NaOH水溶液(388mg)依次缓慢地加入到该反应中。将该混合物搅拌10分钟;然后加入无水Na_2SO_4(1.3g)。将该混合物搅拌30

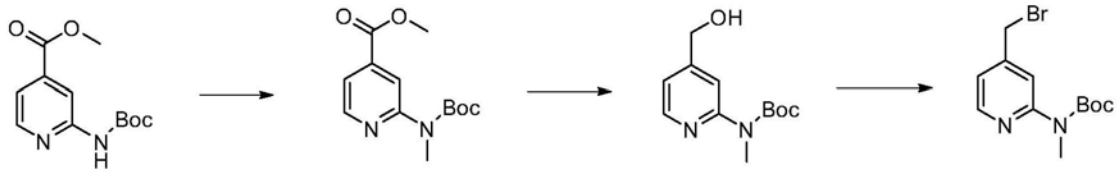
分钟。过滤除去该固体，并用THF(12mL)冲洗。浓缩滤液，得到{2-[双-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-吡啶-4-基}-甲醇，将其无需纯化即可直接用于下一步。

[0532] 步骤3. 4-溴甲基-吡啶-2-基)-双-(4-甲氧基-苄基)-胺的制备

[0533] 

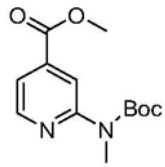
[0534] 将{2-[双-(4-甲氧基-苄基)-氨基]-吡啶-4-基}-甲醇(5g)和CBr_4(5g)的DCM(25mL)溶液冷冻至0-10℃。滴加PPh_3(4.32g)的DCM(10mL)溶液。将该反应通过TLC监测。如果仍然存在原料醇，则将额外的PPh_3添加到反应中，直到反应完成。将该反应浓缩，并将该油状残余物用50％乙醇水溶液(16mL)处理，在室温下搅拌1小时。将该固体过滤，用少量50％乙醇水溶液洗涤。将残余的滤饼悬浮，并在室温下在50％乙醇水溶液(8mL)中再次搅拌1小时。将该固体再次过滤并干燥，得到标题产物，为灰白色结晶固体5.2g，其具有^1H NMR($CDCl_3$)：8.17(d,1H)，7.14(d,4H)，6.84(d,4H)，6.60(d,1H)，6.45(s,1H)，4.69(s,4H)，4.23(s,2H)，3.79(s,6H).MS(ESI+)m/z 427.2(M+H)+；保留时间：1.82min.(方法A)。

[0535] 中间体9.(4-(溴甲基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[0536] 

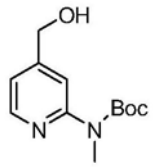
[0537] 方案12

[0538] 步骤1. 2-(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0539] 

[0540] 将2-((叔丁氧基羰基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯(50.4g,200mmol)在DMF(500mL)中的浆料冷却至0℃，并分批加入氢化钠(10.4g,60％在矿物油中,260mmol)。将该混合物温热至室温，并搅拌30分钟。向该混合物中缓慢地加入碘甲烷(37.2g,262mmol)。将该反应于室温搅拌过夜。将该反应通过加入氯化铵水溶液(100mL)淬灭，并用水(400mL)稀释。将该混合物用EA(250mL x 2)萃取。将合并的有机物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤，经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用5:1的己烷:EA洗脱)，得到产物，为无色油状物(48.9g,92％)。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ1.54(s,9H)，3.42(s,3H)，3.94(s,3H)，7.52(d,1H)，8.27(s,1H)，8.48(d,1H)。

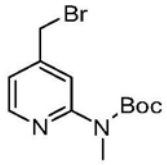
[0541] 步骤2.(4-(羟基甲基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯的制备

[0542] 

[0543] 在室温下，向2-(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)吡啶-4-甲酸甲酯(48.48g,

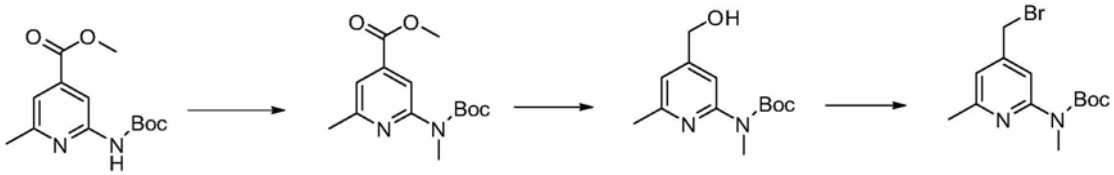
182.1mmol)的THF(500mL)溶液中加入硼氢化锂(5.15g,236.5mmol)。将该混合物于40℃加热4小时。将该反应冷却至0℃,并通过缓慢滴加$NaHCO_3$水溶液(50mL)小心淬灭。将该混合物用水(500mL)稀释,并用EA(250mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用40%EA的己烷溶液洗脱),得到(4-(羟基甲基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(41.2g,95%)。MS(ESI+)m/z239.1(M+H)$^+$,保留时间:1.36min.(方法A).^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ1.54(s,9H),3.40(s,3H),4.68(s,2H),7.02(d,1H),7.64(s,1H),8.34(d,1H).

[0544] 步骤3.(4-(溴甲基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0545] 

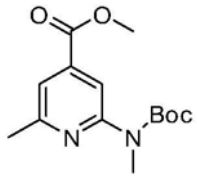
[0546] 在0℃下,向(4-(羟基甲基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(20.52g,86.1mmol)和四溴化碳(33.41g,100.7mmol)的DCM(400mL)溶液中以一批加入三苯基膦(26.43g,100.7mmol)。将该反应搅拌20分钟,并温热至室温,并然后搅拌1小时。将该混合物用DCM(100mL)稀释,并用$NaHCO_3$水溶液(150mL)和盐水(150mL)洗涤。将该有机层干燥($MgSO_4$),并浓缩。将残余物进行色谱法处理(通过0-20%EA的己烷溶液洗脱),得到(4-(溴甲基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(20.7g,80%)。1H NMR(400MHz,CDCl3)δ1.54(s,9H),3.41(s,3H),4.39(s,2H),6.92-7.12(m,1H),7.66-7.84(m,1H),8.24-8.43 9(m,1H).

[0547] 中间体10.(4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[0548] 

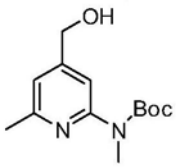
[0549] 方案13

[0550] 步骤1. 2-(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0551] 

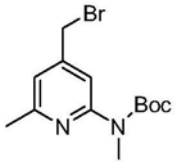
[0552] 将2-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(20g,75.2mmol)在DMF(200mL)中的浆料冷却至0℃,并分批加入氢化钠(3.9g,60%在矿物油中,97.5mmol)。将该混合物温热至室温,并搅拌30分钟。向该反应中,缓慢地加入碘甲烷(12.8g,90.1mmol)。将该反应于室温搅拌过夜。将该反应通过加入氯化铵水溶液(50mL)淬灭,并用水(200mL)稀释。将该混合物用EA(250mL x 2)萃取。将合并的有机物用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用5:1的己烷:EA洗脱),得到产物,为无色油状物(18.9g,90%)。MS(ESI+)m/z 281.1(M+H)$^+$.保留时间:2.03min.(方法A).

[0553] 步骤2.(4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0554] 

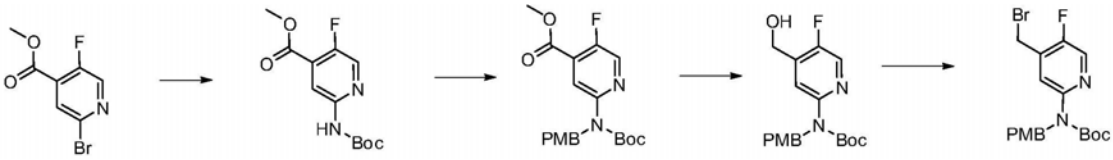
[0555] 在室温下,向2-(叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-6-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(27g,96.4mmol)的THF(300mL)溶液中加入硼氢化锂(2.1g,96.4mmol)。将该混合物于40℃加热4小时。将该反应冷却至0℃,并通过缓慢滴加$NaHCO_3$水溶液(50mL)小心淬灭。将该混合物用水(200mL)稀释,并用EA(250mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,干燥($MgSO_4$),并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用40%EA的己烷溶液洗脱),得到(4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(20g,82%)。MS(ESI+)m/z 253.1$(M+H)^+$,保留时间:1.31min.(方法A).

[0556] 步骤3.(4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯的制备

[0557] 

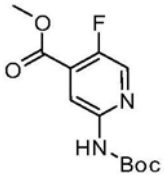
[0558] 在0℃下,向(4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(20g,79.4mmol)和四溴化碳(30.8g,92.8mmol)的DCM(400mL)溶液中以一批加入三苯基膦(224.4g,93.0mmol)。将该反应搅拌20分钟,并温热至室温,并然后搅拌1小时。将该混合物用DCM(100mL)稀释,并用$NaHCO_3$水溶液(150mL)和盐水(150mL)萃取。将该有机层干燥($MgSO_4$),并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用0-20%EA的己烷溶液洗脱),得到(4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(20.7g,80%)。MS(ESI+)m/z315.2$(M+H)^+$,保留时间:2.02min.(方法A).

[0559] 中间体11:[4-(溴甲基)-5-氟吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0560] 

[0561] 方案14

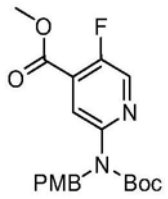
[0562] 步骤1. 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0563] 

[0564] 将2-溴-5-氟吡啶-4-甲酸甲酯(6.64g,28.4mmol)、氨基甲酸叔丁酯(4.0g,34.1mmol)、碳酸铯(13.0g,39.8mmol)、X-phos(657mg,1.1mmol)和$Pd(dba)_2$(520mg,0.9mmol)在1,4-二噁烷(100mL)中的混合物用氮气脱气,并然后于100℃在氮气下搅拌6小时。将该混合物冷却至室温,用水(100mL)稀释,并用EA(150mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用0-30%EA的己烷溶液洗脱,得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟吡啶-4-甲酸甲酯,为白色固体(4.5g,56%)。MS

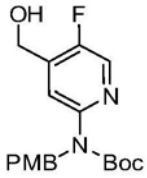
(ESI+)m/z 271.1(M+H)$^+$,保留时间:1.81min.(方法A).^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.52(s,9H),3.96(s,3H),8.24(s,1H),8.40(d,1H),9.00(s,1H).

[0565] 步骤2. 2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0566] 

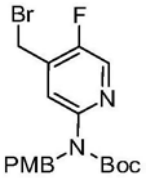
[0567] 向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟吡啶-4-甲酸甲酯(4.5g,16.6mmol)的DMF(50mL)溶液中分批加入叔丁醇钾(2.33g,19.2mmol)。将该混合物在室温下搅拌5分钟;然后加入对甲氧基苄基氯(3.2g,20.4mmol)。将生成的混合物在室温下搅拌12小时。加入水(50mL),并将该混合物用EA(50mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用0-20%EA的己烷溶液洗脱,得到2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟吡啶-4-甲酸甲酯,为白色固体(4.8g,75%)。MS(ESI$^+$)m/z391.0(M+H)$^+$,保留时间:2.09min(方法A).

[0568] 步骤3.(4-(羟基甲基)-5-氟吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0569] 

[0570] 在室温下,向2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟吡啶-4-甲酸甲酯(7.7g,19.7mmol)的THF(100mL)溶液中加入硼氢化锂(0.5g,23.0mmol)。将该混合物于40℃加热4小时。将该反应冷却至0℃,并通过缓慢滴加$NaHCO_3$水溶液(30mL)小心淬灭。将该混合物用水(100mL)稀释,并用EA(50mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用40%EA的己烷溶液洗脱,得到(4-(羟基甲基)-5-氟吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(5.5g,77%)。MS(ESI$^+$)m/z 363.2(M+H)$^+$,保留时间:1.86min(方法A).^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.40(s,9H),2.48(s,3H),3.76(s,3H),4.62(m,2H),5.14(s,2H),6.80(d,2H),6.84(s,1H),7.20(d,2H),7.40(s,1H).

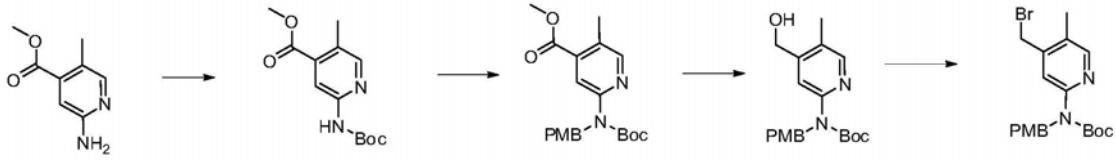
[0571] 步骤4.[4-(溴甲基)-5-氟吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0572] 

[0573] 在0℃下,向(4-(羟基甲基)-5-氟吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(5.5g,15.2mmol)和四溴化碳(5.9g,17.8mmol)的DCM(60mL)溶液中以一批加入三苯基膦(4.7g,17.9mmol)。将该反应搅拌20分钟,并温热至室温,并再搅拌1小时。将该混合物用DCM(100mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液(50mL x1)萃取,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用0-20%EA的己烷溶液洗脱,得到[4-(溴甲基)-5-氟吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨

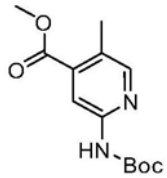
基甲酸叔丁酯，为白色固体(10.6g,80%)。MS(ESI+)m/z 421.1(M+H)$^+$.保留时间:2.18min.(方法A).^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.40(s,9H),2.46(s,3H),3.78(s,3H),4.38(s,2H),5.14(s,2H),6.80(d,2H),6.84(s,1H),7.22(d,2H),7.46(s,1H).

[0574] 中间体12:[4-(溴甲基)-5-甲基吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯

[0575] 

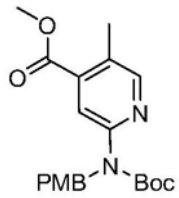
[0576] 方案15

[0577] 步骤1. 2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲基吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0578] 

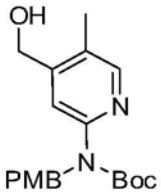
[0579] 向2-氨基-5-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(6g,36.1mmol)在丙酮(20mL)和叔丁醇(60mL)中的溶液中加入4-二甲基氨基吡啶(220mg,1.8mmL)和一缩二碳酸二叔丁酯(9.5g,43.5mmol)。将该混合物于室温搅拌过夜。将该反应浓缩，并将残余物进行色谱法处理，用0-30%EA的己烷溶液洗脱，得到2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲基吡啶-4-甲酸甲酯，为白色固体(7.7g,85%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.52(s,9H),2.44(s,3H),3.92(s,3H),8.04(s,1H),8.20(s,1H),8.32(s,1H).

[0580] 步骤2. 2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基吡啶-4-甲酸甲酯的制备

[0581] 

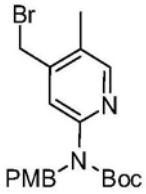
[0582] 向2-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(5g,18.8mmol)的DMF(50mL)溶液中分批加入叔丁醇钾(3g,24.8mmol)。将该混合物在室温下搅拌5分钟，并然后加入对甲氧基苄基氯(3.82g,24.4mmol)。将生成的混合物在室温下搅拌12小时。加入水(50mL)，并将该混合物用EA(50mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，并浓缩。将残余物进行色谱法处理，用0-20%EA的己烷溶液洗脱，得到2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基吡啶-4-甲酸甲酯，为白色固体(6.1g,84%)。MS(ESI$^+$)m/z387.2(M+H)$^+$,保留时间:2.14min(方法A).

[0583] 步骤3.(4-(羟基甲基)-5-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0584] 

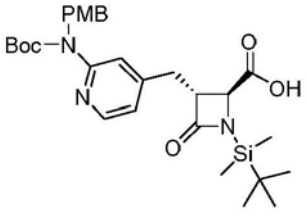
[0585] 在室温下,向2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基吡啶-4-甲酸甲酯(6g,15.5mmol)的THF(50mL)溶液中加入硼氢化锂(0.75g,34.4mmol)。将该混合物于40℃加热4小时。将该反应冷却至0℃,并通过缓慢滴加$NaHCO_3$水溶液(20mL)小心淬灭。将该混合物用水(50mL)稀释,并用EA(50mL x2)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用40%EA的己烷溶液洗脱,得到(4-(羟基甲基)-5-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(4.78g,89%)。MS(ESI$^+$) m/z 359.2(M+H)$^+$,保留时间:1.74min(方法A)。

[0586] 步骤4.(4-(溴甲基)-5-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0587] 

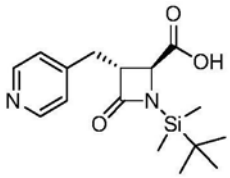
[0588] 在0℃下,向(4-(羟基甲基)-5-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(4.78g,13.3mmol)和四溴化碳(5.17g,15.6mmol)的DCM(50mL)溶液中以一批加入三苯基膦(4.1g,15.6mmol)。将该反应搅拌20分钟,温热至室温,并再搅拌1小时。将该混合物用DCM(100mL)稀释,用$NaHCO_3$水溶液(50mL x1)洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用0-20%EA的己烷溶液洗脱,得到(4-(溴甲基)-5-甲基吡啶-2-基)(4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体(4.2g,75%)。MS(ESI+)m/z 422.1(M+H)$^+$.保留时间:2.18min.(方法A).^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ1.40(s,9H),2.34(s,3H),3.76(s,3H),4.38(s,2H),5.14(s,2H),6.80(d,2H),7.20(d,2H),7.60(s,1H),8.20(s,1H)。

[0589] 中间体13.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0590] 

[0591] 向(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸4-甲氧基苄基酯(1.4g,2.1mmol,按照WO 2015/120062中所述制备)的甲醇(20mL)溶液中加入10%Pd/C(0.2g)。将该混合物在30psi下氢化2小时。将该混合物通过Celite®过滤,并将该垫用甲醇洗涤。除去溶剂,得到白色固体的产物(0.97g,95%)。MS(ESI+)556.2(M+H)$^+$.保留时间:3.64min(方法B)。

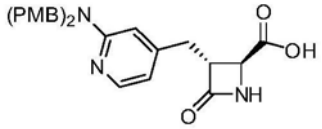
[0592] 中间体14.(2S,3R)-1-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]-4-氧代-3-(吡啶-4-基甲基)-2-氮杂环丁烷甲酸的制备

[0593] 

[0594] 在搅拌下，向4-氯甲基吡啶盐酸盐(10.0g,61mmol)在100mL水中的溶液中加入$NaHCO_3$(7.7g,91.4mmol)。将该混合物用TBME(3x 100mL)萃取。将萃取物合并，用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥并浓缩，得到4-氯甲基吡啶，为无色油状物(7.5g,97％)，将其无需纯化即可使用。

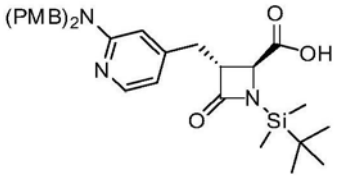
[0595] 在-25℃下，向(2S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(按照Baldwin等人，Tetrahedron,1990,46,4733-4788中所述制备)(5g,21.8mmol)的THF(80mL)溶液中滴加LDA(2M的THF溶液，24mL)。将生成的混合物于-15℃搅拌30分钟。滴加4-氯甲基吡啶(4g,31.3mmol)的THF(25mL)溶液。将该混合物于-15℃搅拌2小时，并然后用氯化铵水溶液(20mL)淬灭，并然后加入EA。将该有机层分离，并将该水层用EA萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，经$MgSO_4$干燥，并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用EA洗脱)，得到白色固体的产物(1.5g,15％)。MS(ESI+)m/z 321.1$(M+H)^+$，保留时间:1.24min.(方法A)。

[0596] 中间体15.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0597] 

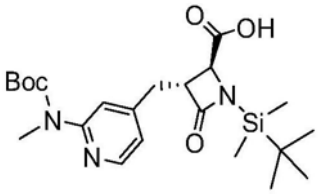
[0598] 在约-10至-20℃下，将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(10.0g,43mmol)溶于THF(160mL)中，并冷冻至-20℃。将该反应用LDA(2M的THF溶液，47mL,94mmol)处理。然后加入4-(溴甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(21.2g,49mmol)的THF(80mL)溶液，同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时，并然后温热至室温，并再搅拌几小时。将该反应用水(200mL)淬灭，并然后回流3小时。将该反应冷却至室温，并用5％磷酸三钾水溶液(250mL)处理。分离各相，并将该水层用EA(150mL X 3)萃取以除去杂质。将该水相用6N HCl酸化至pH 3.1，并然后用EA(300mL X 3)萃取。将此有机相干燥，并浓缩。将残余的EA用庚烷(250mL)追踪以产生浆液，将其冷却并过滤。将滤饼在40体积的异丙醇(400mL)中处理，并回流约1小时。将该混合物冷却至室温，并过滤除去不溶的固体杂质。将异丙醇滤液与庚烷(250mL)进行溶剂交换，使产物沉淀。将庚烷浆液冷冻至5-10℃并过滤。将滤饼干燥，得到(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(12g,59％)。MS(ESI+)m/z 462.2$(M+H)^+$，保留时间:1.23min.(方法A)。

[0599] 中间体16.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0600] 

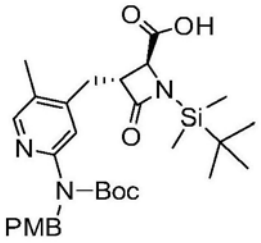
[0601] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(10g,43mmol)溶于THF(160mL)中,并冷冻至-20℃。在约-10至-20℃下,将该反应用LDA(2M的THF溶液,47mL,94mmol)处理,随后用4-(溴甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(21.2g,49mmol)的THF(80mL)溶液处理,同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时,并然后温热至室温,并再搅拌几小时。将该反应用水(200mL)淬灭,并然后用10%柠檬酸水溶液酸化至pH 4。将该混合物用EA(100mL x 3)萃取。将合并的萃取液经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用20%-100%EA的己烷溶液洗脱),得到白色固体的产物(14.5g,59%)。MS(ESI+)m/z 576.3$(M+H)^+$,保留时间:1.56min.(方法A).

[0602] 中间体17.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0603] 

[0604] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(12.2g,53.2mmol)溶于THF(195mL)中,并冷冻至-20℃。在约-10至-20℃下,将该反应用LDA(2M的THF溶液,60mL,120mmol)处理,随后用(4-(溴甲基)吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(16g,53.1mmol)的THF(80mL)溶液处理,同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时,并然后温热至室温,并再搅拌几小时。将该反应用水(200mL)淬灭,并然后用10%柠檬酸水溶液酸化至pH 4。将该混合物用EA(100mL x 3)萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用20%-100%EA的己烷溶液洗脱),得到白色固体的产物(14.4g,60%)。MS(ESI+)m/z 450.2$(M+H)^+$,保留时间:1.85min.(方法A).

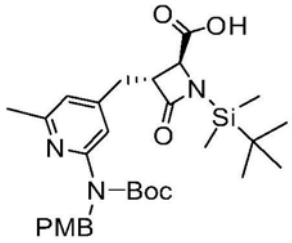
[0605] 中间体18.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-5-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0606] 

[0607] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(2.42g,10.6mmol)溶于THF(36mL)中,并冷冻至-20℃。在约-10至-20℃下,将该反应用LDA(2M的THF溶液,12mL,24mmol)处理,随后用[4-(溴甲基)-5-甲基吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(4.44g,10.5mmol)的THF(10mL)溶液处理,同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时,并然后温热至室温,并再搅拌几小时。将该反应用水(20mL)淬灭,并然后用10%柠檬酸水溶液酸化至pH 4。将该混合物用EA(30mL x 3)萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理(通过20%-100%EA的己烷溶液洗脱),得到白色固体的产物(3.12g,53%)。MS(ESI+)m/z570.3$(M+H)^+$,保留时间:2.09min.(方法A).

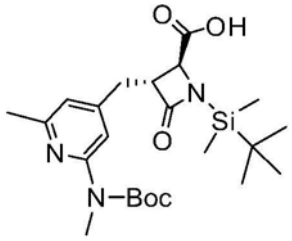
[0608] 中间体19.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-

4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0609] 

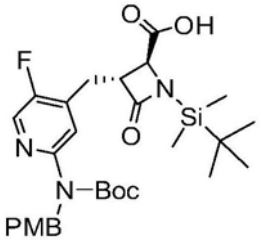
[0610] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(7.1g,30.9mmol)溶于THF(120mL)中,并冷冻至-20℃。在约-10至-20℃下,将该反应用LDA(2M的THF溶液,34mL,68mmol)处理,随后用[4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(13g,30.8mmol)的THF(20mL)溶液处理,同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时,并然后温热至室温,并再搅拌几小时。将该反应用水(100mL)淬灭,并然后用10%柠檬酸水溶液酸化至pH 4。将该混合物用EA(100mL x 3)萃取。将合并的有机层经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用20%-100%EA的己烷溶液洗脱),得到白色固体的产物(10.5g,60%)。MS(ESI+)m/z 570.3$(M+H)^+$,保留时间:2.10分钟。(方法A)。

[0611] 中间体20.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0612] 

[0613] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(4g,17.44mmol)溶于THF(64mL)中,并冷冻至-20℃。在约-10至-20℃下,将该反应用LDA(2M的THF溶液,20mL,40mmol)处理,随后用(4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯(5.5g,17.4mmol)的THF(15mL)溶液处理,同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时,并然后温热至室温,并再搅拌几小时。将该反应用水(40mL)淬灭,并然后用10%柠檬酸水溶液酸化至pH 4。将该混合物用EA(60mL x 3)萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用20%-100%EA的己烷溶液洗脱),得到白色固体的产物(4.44g,55%)。MS(ESI+)m/z 464.4$(M+H)^+$,保留时间:3.33min.(方法B)。

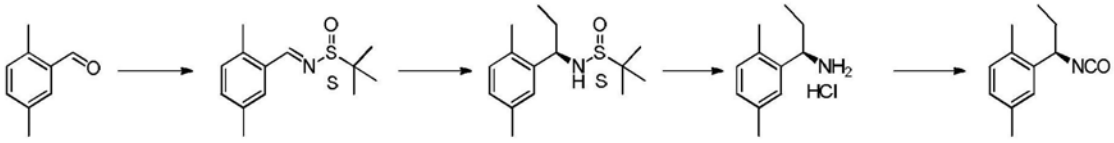
[0614] 中间体21.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0615] 

[0616] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(2.2g,9.6mmol)溶于THF(36mL)中,并冷冻至-20℃。在约-10至-20℃下,将该反应用LDA(2M的THF溶液,

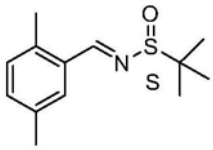
11mL,22mmol)处理,随后用[4-(溴甲基)-5-氟吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(4.1g,9.6mmol)的THF(10mL)溶液处理,同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时,并然后温热至室温,并再搅拌几小时。将该反应用水(20mL)淬灭,并然后用10%柠檬酸水溶液酸化至pH 4。将该混合物用EA(30mL x 3)萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理(用20%-100%EA的己烷溶液洗脱),得到白色固体的产物(2.49g,45%)。MS(ESI+)m/z 574.4$(M+H)^+$,保留时间:3.79min.(方法B).

[0617] 中间体22.(R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基异氰酸酯的合成

[0618] 

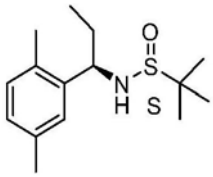
[0619] 方案16

[0620] 步骤1.[N(E),S(S)]-N-[(2,5-二甲基苯基)亚甲基]-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的制备

[0621] 

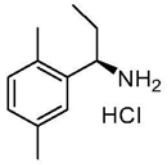
[0622] 向2,5-二甲基苯甲醛(5g,37.3mmol)和(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(5g,41.2mmol)的THF(50mL)溶液中加入乙醇钛(IV)(17.8g,78.0mmol)。将生成的反应混合物于75℃加热2小时。将该混合物冷却至室温。加入盐水(50mL),并将该混合物剧烈搅拌,并然后通过Celite®过滤。将滤垫用EA(200mL)洗涤。分离各相,并将该水层用EA(2x 50mL)萃取。将合并的有机相干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用4:1己烷:EA洗脱,得到[N(E),S(S)]-N-[(2,5-二甲基苯基)亚甲基]-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺,为无色油状物(8.7g,98%)。MS(ESI+)238.1$(M+H)^+$,保留时间:2.05min(方法A).

[0623] 步骤2.[S(S)]-N-((1R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的制备

[0624] 

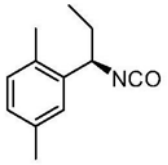
[0625] 将[N(E),S(S)]-N-[(2,5-二甲基苯基)亚甲基]-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(8.7g g,36.6mol)溶于TBME(50mL)中。将该反应冷却至-40℃,并滴加乙基溴化镁(3M的乙醚溶液,24mL,74.3mmol),并将该反应于-25℃搅拌4小时。加入饱和的氯化铵水溶液,并然后加入EA。分离各层,并将该水层用EA(50mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,干燥,浓缩。将残余物进行色谱法处理,用2:1己烷:EA洗脱,得到[S(S)]-N-((1R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺,为无色油状物(5.2g,53%)。MS(ESI+)268.3$(M+H)^+$,保留时间:1.87min(方法A).

[0626] 步骤3.(R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基胺盐酸盐的制备

[0627] 

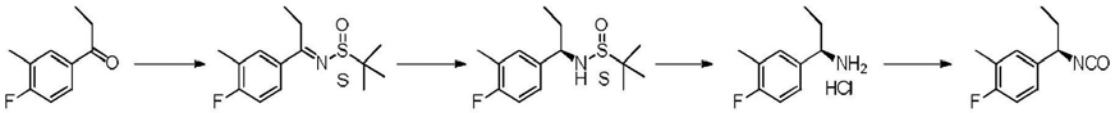
[0628] 将[S(S)]-N-((1R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(5.2g,19.4mmol)溶于甲醇(20mL)中,并缓慢地加入4M HCl的1,4-二噁烷(20mL)溶液。将该反应溶液搅拌60分钟。将该反应浓缩留下固体残余物。将己烷(20mL)加入到该固体中,并将生成的悬浮液在室温下搅拌60分钟。将该固体过滤,用己烷冲洗并干燥,得到(R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基胺盐酸盐(2g,54%)。MS(ESI+)164.1(M+H)+,保留时间:1.14min(方法A)。

[0629] 步骤4.(R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基异氰酸酯的制备

[0630] 

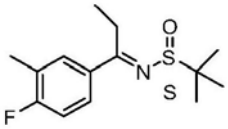
[0631] 向(R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基胺盐酸盐(2g,10.0mmol)的DCM(30mL)悬浮液中加入1N $NaHCO_3$水溶液(34mL)。将该混合物冷却至0℃,并加入三光气(1g,3.4mmol)。将该反应在0℃下搅拌15分钟,并在室温下搅拌1小时。将该反应用DCM萃取两次。将合并的有机相干燥,并浓缩,得到(R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基异氰酸酯,为无色油状物(1.7g,90%),将其无需纯化即可用于下一步。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ7.21(s,1H),7.05(d,1H),7.01(d,1H),4.74(t,1H),2.36(s,3H),2.31(s,3H),1.82(m,2H),1.05(t,3H)。

[0632] 中间体23.(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基异氰酸酯的合成

[0633] 

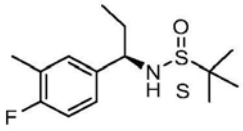
[0634] 方案17

[0635] 步骤1.[S(S)]-N-[1-(4-氟-3-甲基苯基)亚丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0636] 

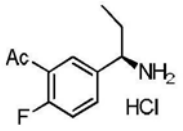
[0637] 将4'-氟-3'-甲基苯丙酮(5g,30mmol)、(S)-(-)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4g,33mmol)和乙醇钛(IV)(17.4g,63mmol)的THF(100mL)溶液于80℃加热过夜。冷却后,加入盐水(100mL)和EA(100mL)。将该混合物在室温下搅拌1小时。将该混合物通过Celite®过滤,并将该垫用EA洗涤。分离有机相,干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用2:1己烷:EA洗脱,得到[S(S)]-N-[1-(4-氟-3-甲基苯基)亚丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为无色油状物(7.27g,90%)。MS(ESI+)270.1$(M+H)^+$,保留时间:1.97min(方法A)。

[0638] 步骤2.[S(S),R]-N-[1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0639] 

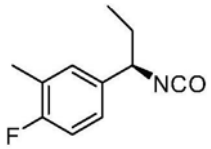
[0640] 在0℃下,向[S(S)]-N-[1-(4-氟-3-甲基苯基)亚丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(7.27g,27mmol)的THF(80mL)溶液中加入三仲丁基硼氢化物溶液(L-selectride,1M的THF溶液,81mL,81mmol)。将该反应混合物在0℃下搅拌3小时。将该反应用饱和的氯化铵水溶液(80mL)淬灭。将该混合物通过Celite®过滤,并将该垫用EA冲洗。分离有机相,干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用1:1的己烷:EA洗脱,得到[S(S),R]-N-[1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为无色油状物(6.1g,84%)。MS(ESI+)272.2$(M+H)^+$,保留时间:1.83min(方法A)。

[0641] 步骤3.(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1-丙胺盐酸盐的制备

[0642] 

[0643] 向[S(S),R]-N-[1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.1g,22.5mmol)的甲醇(50mL)溶液中缓慢地加入4M HCl的1,4-二噁烷(23mL)溶液。将该反应搅拌1小时。将该反应浓缩成固体残余物。将己烷(50mL)加入到该固体中,并将生成的悬浮液在室温下搅拌1小时。将该固体过滤,用己烷冲洗并干燥,得到(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1-丙胺盐酸盐(4.1g,90%)。MS(ESI+)m/z 168.1$(M+H)^+$.保留时间:1.13min.(方法A)。

[0644] 步骤4.(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基异氰酸酯的制备

[0645] 

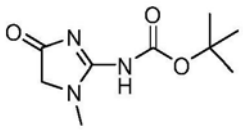
[0646] 向(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)-1-丙胺盐酸盐(1g,4.9mmol)的DCM(30mL)悬浮液中加入1N $NaHCO_3$水溶液(17mL)。将该混合物冷却至0℃,并加入三光气(0.5g,1.7mmol)。将该反应在0℃下搅拌15分钟,并在室温下搅拌1小时。将该反应用DCM萃取两次。将合并的有机相干燥,并浓缩,得到(R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基异氰酸酯,为无色油状物(0.6g,63%),将其无需纯化即可用于下一步。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ7.10(m,2H),6.98(m,1H),4.48(t,1H),2.29(s,3H),1.85(m,2H),0.98(t,3H)。

[0647] 中间体24. 1,5-二氢-1-甲基-2-(甲基氨基)-4H-咪唑-4-酮盐酸盐的合成

[0648]

[0649] 方案18

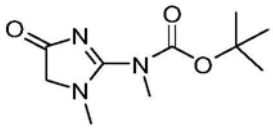
[0650] 步骤1.N-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0651] 

[0652] 在室温下,向2-亚氨基-1-甲基-4-咪唑烷酮(8.2g,72.5mmol)的DMF(30mL)溶液中

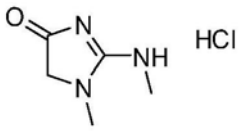
加入一缩二碳酸二叔丁酯(17.4g,79.7mmol)。将生成的混合物于60℃搅拌过夜。将该混合物冷却至室温,并用水(30mL)淬灭。将该混合物用EA(30mL x 2)萃取。将该有机层干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用1:1的己烷:EA洗脱,得到N-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为白色固体(14g,90%)。MS(ESI+)214.2(M+H)$^+$,保留时间:1.25min(方法A)。

[0653] 步骤2.N-甲基-N-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯的制备

[0654] 

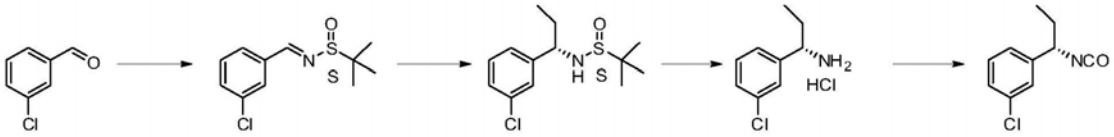
[0655] 在0℃下,向N-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(14g,65.7mmol)的THF(100mL)溶液中分批加入氢化钠(2.9g,60%在矿物油中)。将该混合物温热至室温,并搅拌30分钟。向该反应中,缓慢地加入碘甲烷(14g,95.2mmol)。将生成的混合物于室温搅拌过夜。将该反应用饱和的氯化铵水溶液(30mL)淬灭。将该混合物用EA(50mL x 3)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用4:1的己烷:EA洗脱,得到N-甲基-N-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯,为无色油状物(3.5g,23%)。MS(ESI+)228.2(M+H)$^+$,保留时间:1.35min(方法A)。

[0656] 步骤3. 1,5-二氢-1-甲基-2-(甲基氨基)-4H-咪唑-4-酮盐酸盐的制备

[0657] 

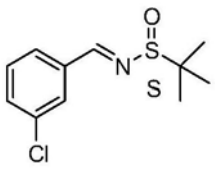
[0658] 向N-甲基-N-(1-甲基-4-氧代-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯(3.5g,15.4mmol)的DCM(25mL)溶液中加入4N HCl的二噁烷(15mL)溶液。将生成的混合物于室温搅拌过夜。真空除去溶剂,得到1,5-二氢-1-甲基-2-(甲基氨基)-4H-咪唑-4-酮盐酸盐,为白色固体(1.7g,90%)。MS(ESI+)128.0(M+H)$^+$,保留时间:0.33min(方法A)。

[0659] 中间体25.(S)-1-(3-氯苯基)丙基异氰酸酯的合成

[0660] 

[0661] 方案19

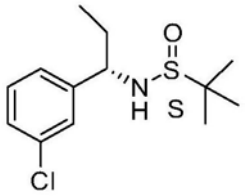
[0662] 步骤1.[N(E),S(S)]-N-[(3-氯苯基)亚甲基]-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的制备

[0663] 

[0664] 向3-氯苯甲醛(58.5g,416mmol)和(S)-(-)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(53g,437mmol)的THF(500mL)溶液中加入乙醇钛(IV)(190g,832mmol)。将生成的反应混合物于75℃加热4小时。将该混合物冷却至室温。加入盐水(500mL),并将该混合物剧烈搅拌,并然后通过Celite®过滤。将滤垫用EA(600mL)洗涤。分离各相,并将该水层用EA(2x 150mL)萃取。

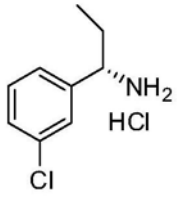
将合并的有机相干燥，并浓缩。将残余物进行色谱法处理，用4:1己烷:EA洗脱，得到[N(E),S(S)]-N-[(3-氯苯基)亚甲基]-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺，为无色油状物(100g,98%)。MS(ESI+)244.1(M+H)$^+$,保留时间:2.01min(方法A)。

[0665] 步骤2.[S(S)]-N-((1S)-1-(3-氯苯基)丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺的制备

[0666] 

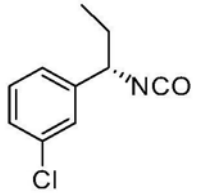
[0667] 将[N(E),S(S)]-N-[(3-氯苯基)亚甲基]-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(100g,410mol)溶于TBME(500mL)中。将该反应冷却至-20℃，并滴加乙基溴化镁(3M的乙醚溶液,274mL,820mmol)，并将该反应于-20℃搅拌4小时。加入饱和的氯化铵水溶液，并然后加入EA。分离各层，并将该水层用EA(200mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤，干燥，浓缩。将残余物进行色谱法处理,首先用4:1己烷:EA洗脱，得到[S(S)]-N-((1S)-1-(3-氯苯基)丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺，为无色油状物(65g,58%)。MS(ESI+)274.1(M+H)$^+$,保留时间:1.85min(方法A)。将该柱进一步用乙酸乙酯洗脱，得到[S(S)]-N-((1S)-1-(3-氯苯基)丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺，为无色油状物(33g,29%)。MS(ESI+)274.1(M+H)$^+$,保留时间:1.82min(方法A)。

[0668] 步骤3.(S)-1-(3-氯苯基)丙基胺盐酸盐的制备

[0669] 

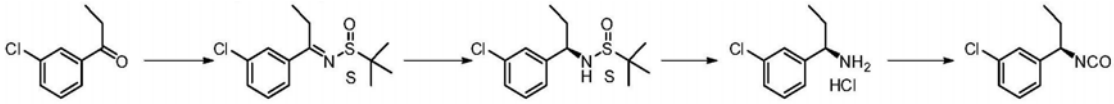
[0670] 将[S(S)]-N-((1S)-1-(3-氯苯基)丙基)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(65g,238mmol)溶于甲醇(200mL)中，并缓慢地加入4M HCl的1,4-二噁烷(240mL)溶液。将该反应溶液搅拌60分钟。将该反应浓缩留下固体残余物。将己烷(200mL)加入到该固体中，并将生成的悬浮液在室温下搅拌60分钟。将该固体过滤，用己烷冲洗并干燥，得到(S)-1-(3-氯苯基)丙基胺盐酸盐(35g,71%)。MS(ESI+)170.1(M+H)$^+$,保留时间:1.12min(方法A)。

[0671] 步骤4.(S)-1-(3-氯苯基)丙基异氰酸酯的制备

[0672] 

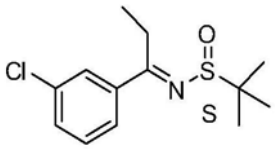
[0673] 向(S)-1-(3-氯苯基)丙基胺盐酸盐(9.7g,47mmol)的DCM(150mL)悬浮液中加入1N $NaHCO_3$水溶液(155mL)。将该混合物冷却至0℃，并加入三光气(4.8g,16mmol)。将该反应在0℃下搅拌15分钟，并在室温下搅拌1小时。将该反应用DCM萃取两次。将合并的有机相干燥，并浓缩，得到S)-1-(3-氯苯基)丙基异氰酸酯，为无色油状物(7.3g,80%)，将其无需纯化即可用于下一步。^{1}H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ7.31(m,3H),7.16(s,1H),4.54(t,1H),1.86(m,2H),0.99(t,3H)。

[0674] 中间体26.(R)-1-(3-氯苯基)丙基异氰酸酯的合成

[0675] 

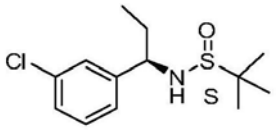
[0676] 方案20

[0677] 步骤1.[S(S)]-N-[1-(3-氯苯基)亚丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0678] 

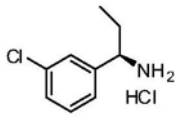
[0679] 将3'-氯苯丙酮(75g,445mmol)、(S)-(-)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(57g,470mmol)和乙醇钛(IV)(213g,934mmol)的THF(700mL)溶液于80℃加热过夜。冷却后,加入盐水(700mL)和EA(700mL)。将该混合物在室温下搅拌1小时。将该混合物通过Celite®过滤,并将该垫用EA洗涤。分离有机相,干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用2:1己烷:EA洗脱,得到[S(S)]-N-[1-(3-氯苯基)亚丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为无色油状物(100g,83%)。MS(ESI+)272.1(M+H)$^+$,保留时间:2.00分钟(方法A).

[0680] 步骤2.[S(S),R]-N-[1-(3-氯苯基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的制备

[0681] 

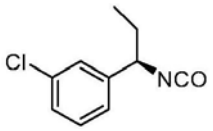
[0682] 在0℃下,向[S(S)]-N-[1-(3-氯苯基)亚丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(25g,92mmol)的THF(250mL)溶液中加入三仲丁基硼氢化物溶液(L-selectride,1M的THF溶液,185mL,185mmol)。将该反应混合物在0℃下搅拌3小时。将该反应用饱和的氯化铵水溶液(250mL)淬灭。将该混合物通过Celite®过滤,并将该垫用EA冲洗。分离有机相,干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用1:1的己烷:EA洗脱,得到[S(S),R]-N-[1-(3-氯苯基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,为无色油状物(20.7g,82%)。MS(ESI+)274.1(M+H)$^+$,保留时间:1.83min(方法A).

[0683] 步骤3.(R)-1-(3-氯苯基)-1-丙胺盐酸盐的制备

[0684] 

[0685] 向[S(S),R]-N-[1-(3-氯苯基)丙基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(20.7g,75.8mmol)的甲醇(150mL)溶液中缓慢地加入4M HCl的1,4-二噁烷(76mL)溶液。将该反应搅拌1小时。将该反应浓缩成固体残余物。将己烷(150mL)加入到该固体中,并将生成的悬浮液在室温下搅拌1小时。将该固体过滤,用己烷冲洗并干燥,得到(R)-1-(3-氯苯基)-1-丙胺盐酸盐(14g,90%)。MS(ESI+)m/z 170.1(M+H)$^+$.保留时间:1.12min.(方法A).

[0686] 步骤4.(R)-1-(3-氯苯基)丙基异氰酸酯的制备

[0687] 

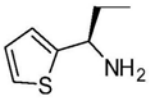
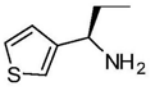
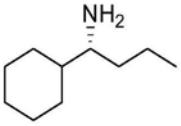
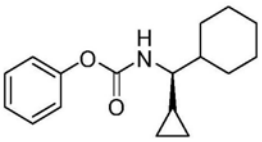
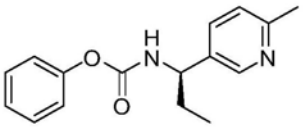
[0688] 向(R)-1-(3-氯苯基)-1-丙胺盐酸盐(38.7g,188mmol)的DCM(300mL)悬浮液中加入1N $NaHCO_3$水溶液(646mL)。将该混合物冷却至0℃,并加入三光气(18.9g,63.8mmol)。将该反应在0℃下搅拌15分钟,并在室温下搅拌1小时。将该反应用DCM萃取两次。将合并的有机相干燥,并浓缩,得到(R)-1-(3-氯苯基)丙基异氰酸酯,为无色油状物(29.4g,80%),将其无需纯化即可用于下一步。^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ7.32(m,3H),7.20(m,1H),4.54(t,1H),1.82(m,2H),0.98(t,3H).

[0689] 实施例2.其他中间体的制备

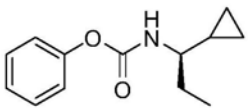
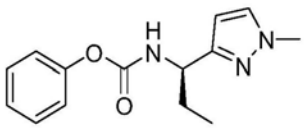
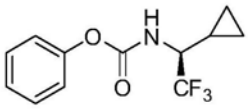
[0690] 如方案6-20和实施例1的实验方法所述,合成了下表2、3和4所示的中间体化合物。在某些情况下,使用另外的官能团转化。通常,这种转化对有机合成领域的技术人员而言是显而易见的。另外,有机合成领域的技术人员将认识到,可以改变起始原料和反应条件以产生所需的最终产物。

[0691] 表2.另外的中间体化合物

[0692]

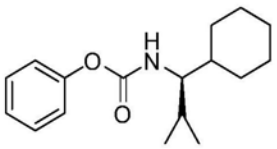
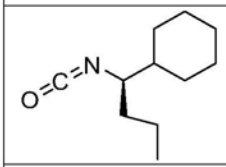
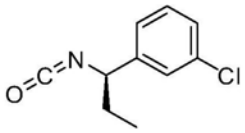
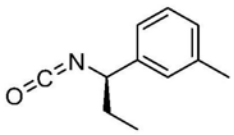
中间体结构	中间体名称	LC-MS保留时间(分钟)	MS $(M+H)^+$
	(R)-1-(噻吩-2-基)丙基胺	1.04	142.1
	(R)-1-(噻吩-3-基)丙基胺	1.07	142.2
	(R)-1-环己基丁基胺	1.12	156.2
	N-[(R)-环己基环丙基甲基]氨基甲酸苯酯	2.09	274.2
	N-((R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)氨基甲酸苯酯	1.16	271.1

[0693]

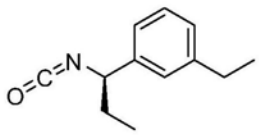
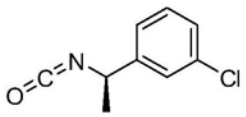
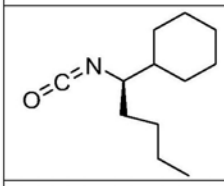
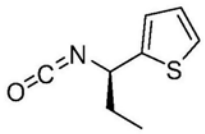
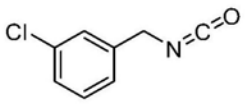
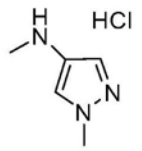
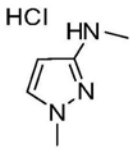
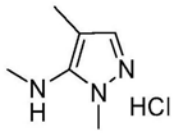
	N-((R)-1-环丙基丙基)氨基甲酸苯酯	1.83	220.1
	N-((R)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙基)氨基甲酸苯酯	1.54	260.1
	N-((S)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙基)氨基甲酸苯酯	1.80	260.0

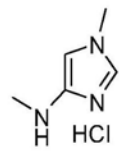
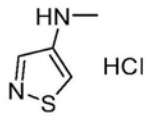
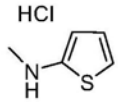
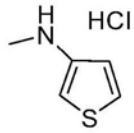
[0694] 表3.另外的中间体化合物

[0695]

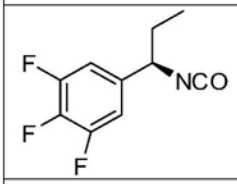
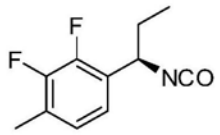
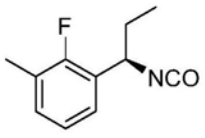
中间体结构	中间体名称	^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$或DMSO-d6)
	N-((R)-1-环己基-2-甲基丙基)氨基甲酸苯酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.38 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.70 (br d, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.92-1.40 (m, 6 H), 1.38—0.8 (m, 12H). MS：276.2 $(M+H)^+$，保留时间：2.16 min.
	(R)- 异氰酸1-环己基丁基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.95 (t, 3H), 1.00-1.28 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.40-1.80 (m, 9H), 3.24 (m, 1H).
	(R)- 异氰酸1-(3-氯苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.98 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.32 (m, 3H).
	(R)- 异氰酸1-(3-甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.98 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 4.52 (t, 1H), 7.12 (m, 3H), 7.24 (m, 1H).

[0696]

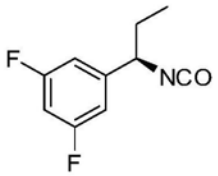
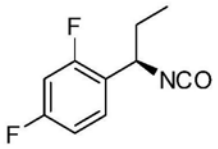
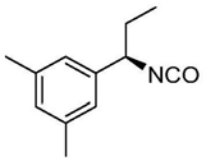
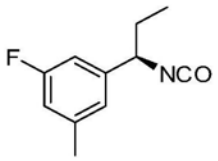
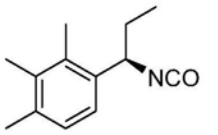
	(R)- 异氰酸1-(3-乙基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.98 (t, 3H), 1.24 (t, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.64 (q, 2H), 4.54 (t, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.32 (m, 1H).
	(R)- 异氰酸1-(3-氯苯基)乙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 1.60 (d, 3H), 4.78 (q, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.34 (m, 3H).
	(R)- 异氰酸1-环己基戊基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.90 (t, 3H), 1.00-1.60 (m, 12H), 1.64 (m, 2H), 1.78(m, 3H), 3.24 (m, 1H).
	(R)- 异氰酸1-(噻吩-2-基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 1.02 (t, 3H), 1.96 (, m, 2H), 4.78 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.24 (m, 1H).
	1-氯-3-(异氰酰基甲基)苯	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 2.50 (s, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.36 (m, 3H).
	N,1-二甲基-1H-吡唑-4-胺盐酸盐	^{1}H NMR (DMSO-d6)δ 2.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.30 (br, 2H), 7.62 (s, 1H), 8.03 (s, 1H).
	N,1-二甲基-1H-吡唑-3-胺盐酸盐	^{1}H NMR (DMSO-d6)δ 2.80 (s, 3H), 3.60 (br, 2H), 3.82 (s, 3H), 6.18 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).
	N,1,4-三甲基-1H-吡唑-5-胺盐酸盐	^{1}H NMR (DMSO-d6)δ 2.04 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.80 (br, 2H), 7.78 (s, 1H).

	N,1-二甲基-1H-咪唑-4-胺盐酸盐	^{1}H NMR (DMSO-d6)δ 2.62 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.80 (br, 2H), 6.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).
	N-甲基-4-异噻唑胺盐酸盐	^{1}H NMR (DMSO-d6)δ 2.80 (s, 3H), 4.80 (br, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.80 (s, 1H).
	N-甲基噻吩-2-胺盐酸盐	^{1}H NMR (DMSO-d6)δ 2.74 (s, 3H), 4.02 (br, 2H), 6.20 (m, 1H), 6. 78 (m, 2H).
	N-甲基噻吩-3-胺盐酸盐	^{1}H NMR (DMSO-d6)δ 2.80 (s, 3H), 4.06 (br, 2H), 7. 56(m, 1H), 7.64 (m, 2H).

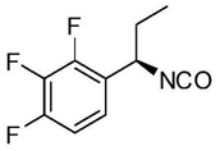
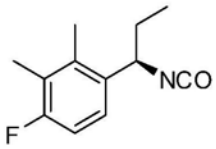
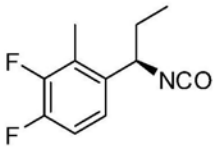
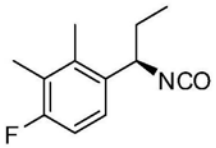
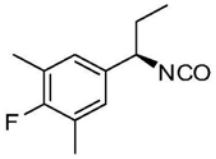
[0697] **表4. 另外的中间体化合物**

中间体结构	中间体名称	^{1}H NMR (400 Hz, $CDCl_3$ 或 DMSO-d6)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(3,4,5-三氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.94 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 1.84 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.04 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 2.30 (s, 3H). 1.87 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2-氟-3-甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 4.87 (t, 1H), 2.30 (s, 3H). 1.88 (m, 2H), 1.01 (t, 3H)

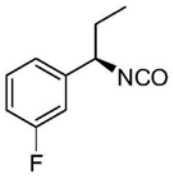
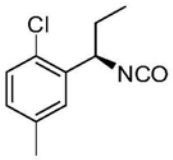
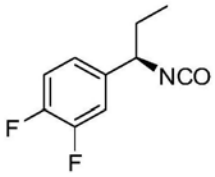
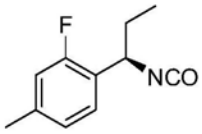
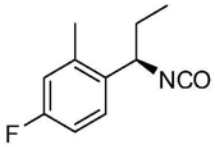
[0698]

	(R)-(+)- 异氰酸1-(3,5-二氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.85 (m, 2H), 6.72 (m, 1H), 4.57 (t, 1H), 1.86 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,4-二氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.37 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.85 (t, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(3,5-二甲基 苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.96 (s, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.46 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.00 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(3-氟-5-甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.89 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.50 (t, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,3,4-三甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.20 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.84 (t, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.06 (t, 3H)

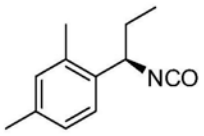
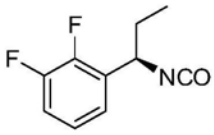
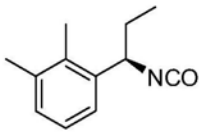
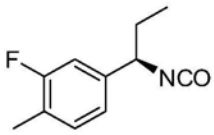
[0699]

	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,3,4-三氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.87 (t, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.01 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,3-二甲基-4-氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.23 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.80 (t, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.04(t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2-甲基-3,4-二氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.01(t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,3-二甲基-4-氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.18 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.82 (t, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.21 (S, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.00(t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(3,5-二甲基-4-氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 6.92 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.42 (t, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.27 (S, 3H), 1.83 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)

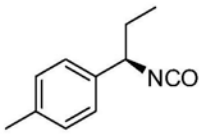
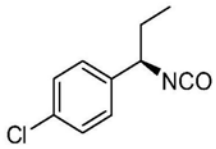
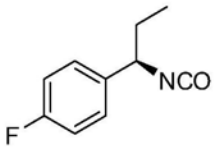
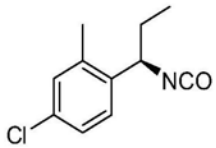
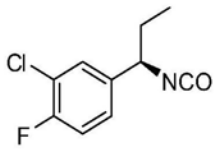
[0700]

	(R)-(+)- 异氰酸1-(3-氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.56 (t, 1H), 1.86 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2-氯-5-甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 5.02 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.04 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(3,4-二氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.16 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 4.52 (t, 1H), 1.84 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2-氟-4-甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.27 (t, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.82 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2-甲基-4-氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.27 (t, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.83 (t, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)

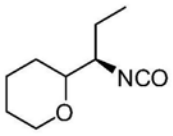
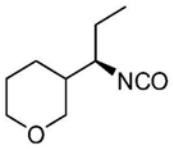
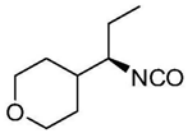
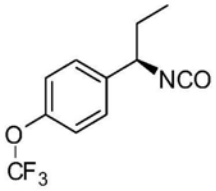
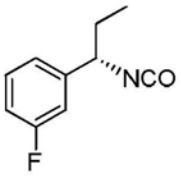
[0701]

	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,4-二甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.28 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.73 (t, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,5-二氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.89 (t, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.01 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,3-二氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.17 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 4.91 (t, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.02 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2,3-二甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.28 (d, 1H), 7.14 (m, 2H), 4.85 (t, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.05 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(3-氟-4-甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.17 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.50 (t, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)

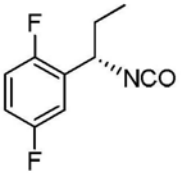
[0702]

	(R)-(+)- 异氰酸1-(4-甲基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.18 (s, 4H), 4.49 (t, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.85 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(4-氯苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.34 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 4.54 (t, 1H), 1.84 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(4-氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.28 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.53 (t, 1H), 1.86 (m, 2H), 0.98 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(2-甲基-4-氯苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.73 (t, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.04 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(3-氯-4-氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.36 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 4.54 (t, 1H), 1.84 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)

[0703]

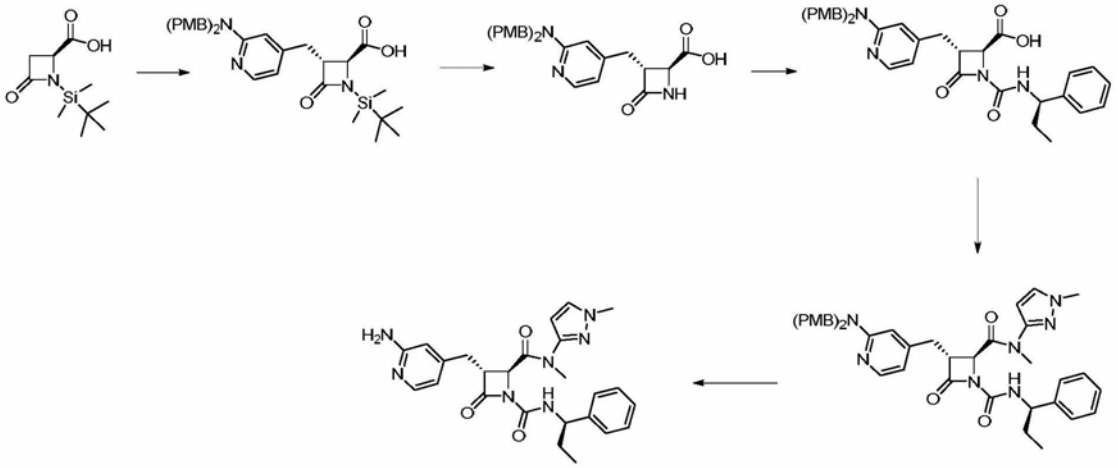
	(R)- 异氰酸1-(氧杂环己烷-2-基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.04 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 9H), 0.99 (t, 3H)
	(R)- 异氰酸1-(氧杂环己烷-3-基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.02 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.68-1.40 (m, 9H), 0.99 (t, 3H)
	(R)- 异氰酸1-(氧杂环己烷-4-基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 4.01 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 1.68-1.40 (m, 9H), 1.01 (t, 3H)
	(R)-(+)- 异氰酸1-(4-三氟甲氧基苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 4.58 (t, 1H), 1.86 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)
	(S)-(-)- 异氰酸1-(3-氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.32 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.56 (t, 1H), 1.86 (m, 2H), 0.99 (t, 3H)

[0704]

	(S)-(-)- 异氰酸1-(2,5-二氟苯基)丙基酯	^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 7.15 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.89 (t, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.01 (t, 3H)

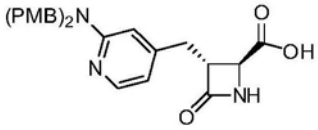
[0705] 实施例3.(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-

N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(化合物1-3)

[0706] 

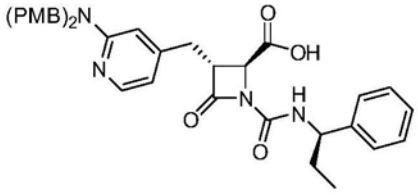
[0707] 方案21

[0708] 步骤1.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0709] 

[0710] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(10.0g,43mmol)溶于THF(160mL)中,并冷冻至-20℃。在约-10至-20℃下,将该反应用LDA(2M的THF溶液,47mL,94mmol)处理,并加入4-(溴甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(21.2g,49mmol)的THF(80mL)溶液,同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时,并然后温热至室温,并再搅拌几小时。将该反应用水(200mL)淬灭,并然后回流3小时。将该反应冷却至室温,并用5%磷酸三钾水溶液(250mL)处理。分离各相,并将该水层用EA(150mL X 3)萃取以除去杂质。将该水相用6N HCl酸化至pH 3.1,并将其用EA(300mL X 3)萃取。将此有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余的EA用庚烷(250mL)追踪以产生浆液,将其冷却并过滤。将滤饼在40体积的异丙醇(400mL)中处理,并回流约1小时。将该混合物冷却至室温,并过滤除去不溶的固体杂质。将异丙醇滤液与庚烷(250mL)进行溶剂交换,使产物沉淀。将该浆料冷冻至5-10℃并过滤。将滤饼干燥,得到(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(12g,59%)。MS(ESI+)m/z 462.2$(M+H)^+$,保留时间:1.23min.(方法A).

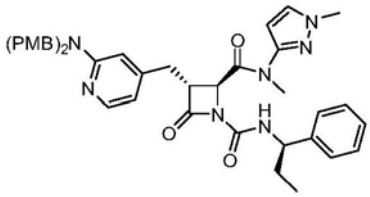
[0711] 步骤2.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(((R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0712] 

[0713] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(15g,32.5mmol)溶于DCM(150mL)中,并在室温下用DBU(17.3g,113.6mmol)处理,

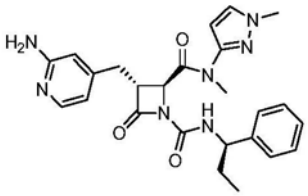
随后用(R)-(+)-异氰酸1-苯基丙基酯(13.1g,81.3mmol)处理。将该反应于室温搅拌过夜。将该混合物用DCM(150mL)稀释,并将该混合物用几批10%柠檬酸水溶液洗涤直至通过HPLC测定在该有机相中未检测到DBU。将该有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用20%-100%EA的己烷溶液洗脱,得到产物,为白色固体(19.2g,95%)。MS(ESI+)m/z 623.3(M+H)+,保留时间:1.55min.(方法A).

[0714] 步骤3.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0715] 

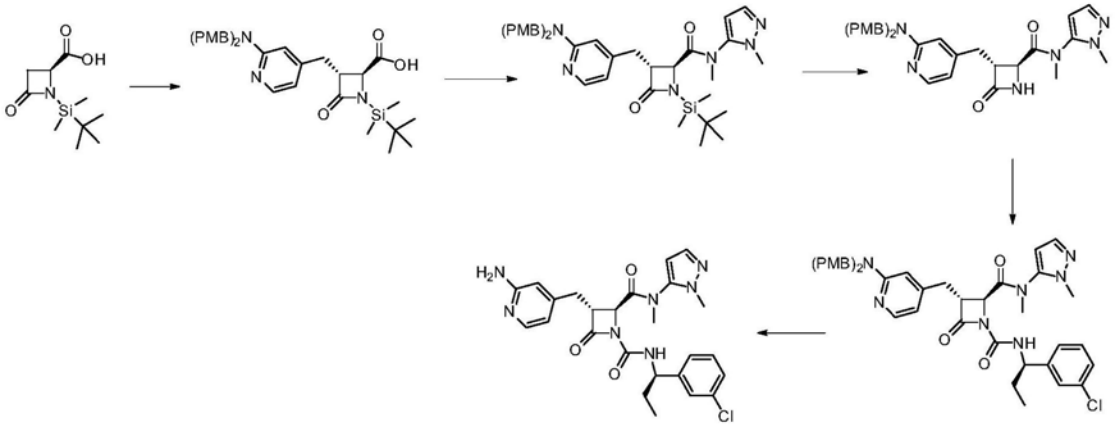
[0716] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(((R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(124mg,0.2mmol)的DCM(3mL)溶液用N,1-二甲基-1H-吡唑-3-胺盐酸盐(41mg,0.3mmol)和2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉鎓(50mg,0.3mmol)处理。将该混合物在室温下搅拌,并加入TEA(61mg,0.6mmol)。将该反应搅拌过夜;然后将其用DCM(20mL)稀释。将该混合物用$NaHCO_3$水溶液、水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将该油状残余物通过使用2:1己烷/EA的制备型TLC纯化,得到白色固体的产物(92mg,65%)。MS(ESI+)m/z 716.4$(M+H)^+$,保留时间:2.95min.(方法B).

[0717] 步骤4.(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0718] 

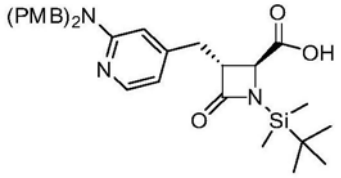
[0719] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(63mg,0.09mmol)的DCM(3mL)溶液用三乙基甲硅烷(0.1mL)处理,并冷却至0℃。滴加三氟乙酸(1mL),并将该反应缓慢温热至室温。21小时后,HPLC分析(方法A)表明原材料已经耗尽。将该反应浓缩,并将残余物在5mL DCM中处理。将该混合物用$NaHCO_3$水溶液、水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物通过使用EA的制备型TLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(21mg,50%)。MS(ESI+)m/z 476.3$(M+H)^+$,保留时间:1.23min.(方法A).^1H NMR($CDCl_3$)δ0.84(t,3H),1.80(q,2H),2.80(m,1H),2.84(m,1H),3.24(s,3H),3.56(m,1H),3.84(s,3H),4.40(s,1H),4.60(m,2H),4.76(m,1H),6.20-6.32(m,3H),6.74(d,1H),7.20-7.40(m,6),7.94(d,1H).

[0720] 实施例4.(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(化合物1-4)

[0721] 

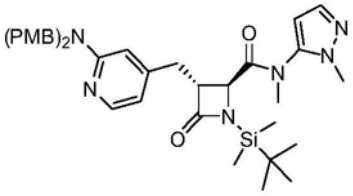
[0722] 方案22

[0723] 步骤1.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0724] 

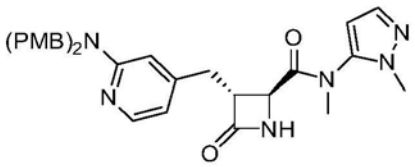
[0725] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(10g,43mmol)溶于THF(160mL)中,并冷冻至-20℃。在约-10至-20℃下,将该反应用LDA(2M的THF溶液,47mL,94mmol)处理,随后用4-(溴甲基)-N,N-双(4-甲氧基苄基)吡啶-2-胺(21.2g,49mmol)的THF(80mL)溶液处理,同时保持温度低于-10℃。将该反应在-15℃下搅拌几小时;然后温热至室温,并再搅拌几小时。将该反应用水(200mL)淬灭,并用10%柠檬酸酸化至pH 4。将该混合物用EA(100mL x 3)萃取,并将此有机相经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用20%-100%EA的己烷溶液洗脱,得到白色固体的产物(14.5g,59%)。MS(ESI+)m/z 576.3(M+H)$^+$,保留时间:1.56min.(方法A).

[0726] 步骤2.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备

[0727] 

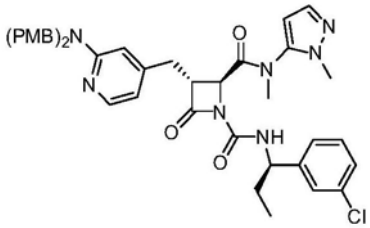
[0728] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(4g,6.9mmol)的DCM(30mL)溶液用N,1-二甲基-1H-吡唑-5-胺盐酸盐(1.6g,10.8mmol)和2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉鎓(1.8g,10.6mmol)处理。将该反应在室温下搅拌,并加入TEA(2.5g,24.7mmol)。将该反应搅拌过夜;然后将其用DCM(20mL)稀释。将该混合物用$NaHCO_3$水溶液和水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将该油状残余物进行色谱法处理,用2:1己烷/EA洗脱,得到白色固体的产物(3.2g,70%)。MS(ESI+)m/z 669.6(M+H)$^+$,保留时间:1.77min.(方法A).

[0729] 步骤3.(2S,3R)-3-((2-((双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备

[0730] 

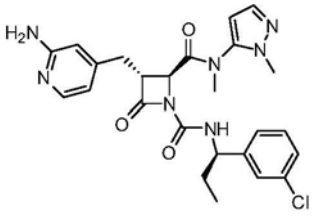
[0731] 向(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺(3.2g,4.8mmol)的甲醇(30mL)溶液中加入0.5M NH_4F的甲醇溶液(15mL)和乙酸(1.5mL)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时。将该反应浓缩,并将残余物溶于EA(30mL)中。将该反应用$NaHCO_3$水溶液(10mL)和盐水(10mL)萃取,经$MgSO_4$干燥,并浓缩,得到白色固体的产物(2.4g,90%)。MS(ESI+)555.3$(M+H)^+$,保留时间:1.28min.(方法A).

[0732] 步骤4.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0733] 

[0734] 将(2S,3R)-3-((2-((双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺(1.2g,2.2mmol)的DCM(10mL)溶液用TEA(1.1g,10.8mmol)处理。加入(R)-1-(3-氯苯基)丙基异氰酸酯(1.1g,5.6mmol),并将该反应于50℃搅拌直至HPLC分析(方法B)表明该反应已完成。将该反应倒入到40mL水中,并将水相用DCM(3x 15mL)萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将无色粘稠油状残留物进行色谱法处理(用2:1己烷/EA洗脱),得到标题化合物,为白色泡沫(0.9g,60%)。MS(ESI+)m/z 750.3$(M+H)^+$,保留时间:3.17min.(方法B).

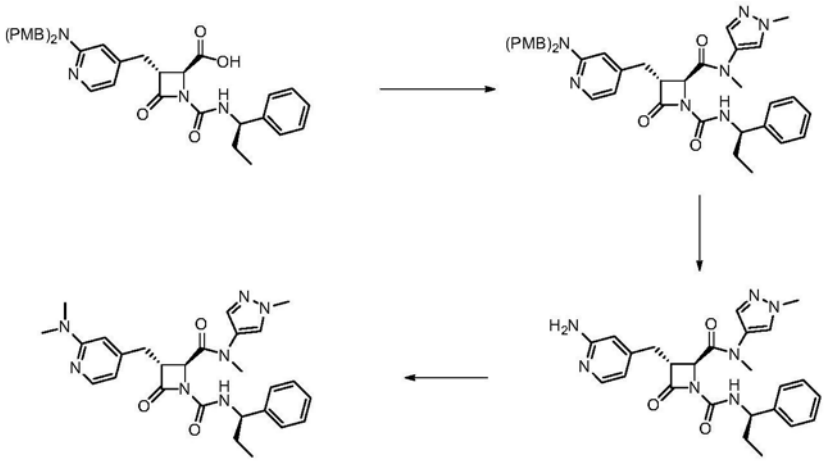
[0735] 步骤5.(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0736] 

[0737] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(0.9g,1.2mmol)的DCM(10mL)溶液用三乙基甲硅烷(1mL)处理,并冷却至0℃。滴加三氟乙酸(2mL),并将该反应缓慢温热至室温。21小时后,HPLC分析(方法A)表明原材料已经耗尽。将该反应浓缩,并将残余物在5mL DCM中处理。将该混合物用$NaHCO_3$水溶液和水洗涤,经$MgSO_4$

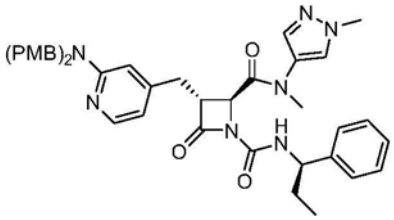
干燥并浓缩。将残余物通过使用10％甲醇的DCM溶液的制备型TLC纯化，得到标题化合物，为白色固体(340mg,55％)。MS(ESI+)m/z 510.2(M+H)$^+$,保留时间:1.25min.(方法A).

[0738] 实施例5.(2S,3R)-3-((2-二甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(化合物1-5)

[0739] 

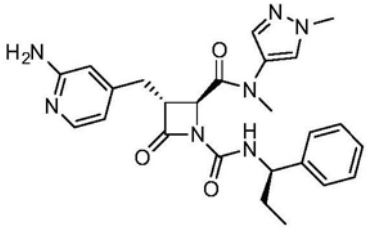
[0740] 方案23

[0741] 步骤1.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0742] 

[0743] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-1-(((R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(实施例3,步骤2的产物,100mg,0.16mmol)的DCM(5mL)溶液用N,1-二甲基-1H-吡唑-4-胺二盐酸盐(50mg,0.27mmol)和2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉鎓(50mg,0.3mmol)处理。将该混合物在室温下搅拌，并加入TEA(100mg,0.98mmol)。将该反应搅拌过夜;然后将其用DCM(20mL)稀释。将该混合物用$NaHCO_3$水溶液、水洗涤，经$MgSO_4$干燥，并浓缩。将该油状残余物通过使用2:1已烷/EA的制备型TLC纯化，得到白色固体的产物(69mg,60％)。MS(ESI+)m/z 716.4(M+H)$^+$,保留时间:2.95min.(方法B).

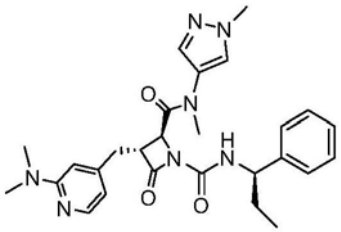
[0744] 步骤2.(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0745] 

[0746] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(69mg,0.09mmol)的DCM(3mL)溶液用三乙基甲硅烷(0.1mL)处理，并冷却至0℃。滴加三氟乙酸

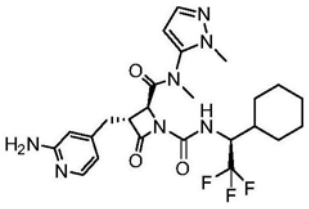
(1mL)，并将该反应缓慢温热至室温。21小时后，HPLC分析(方法A)表明原材料已经耗尽。将该反应浓缩，并将残余物在5mL DCM中处理。将该混合物用$NaHCO_3$水溶液、水洗涤，经$MgSO_4$干燥，并浓缩。将残余物通过使用EA的制备型TLC纯化，得到标题化合物，为白色固体(38mg，83％)。MS(ESI+)m/z 476.3$(M+H)^+$，保留时间：1.23min.(方法A)，^1H NMR($CDCl_3$)δ0.86(t，3H)，1.80(q，2H)，2.10(m，2H)，2.62(m，1H)，2.84(m，1H)，3.16(s，3H)，3.60(m，1H)，3.88(s，3H)，4.12(s，1H)，4.60(m，2H)，4.74(m，1H)，6.12(s，1H)，6.30(d，1H)，6.70(d，1H)，7.20-7.40(m，5H)，7.96(d，1H)。

[0747] 步骤3.(2S，3R)-3-((2-二甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1，2-二甲酰胺的制备

[0748] 

[0749] 在室温下，将乙酸(40mg，0.7mmol)加入到(2S，3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1，2-二甲酰胺(36mg，0.08mmol)、甲醛(160mg，37％水溶液，2.0mmol)和$NaBH_3CN$(42mg，0.7mmol)在ACN(5mL)和水(1mL)中的溶液中。将该反应搅拌2天。将该反应用水(10mL)稀释，并用1M NaOH水溶液碱化至pH4，并然后用EA(10mL x 2)萃取。将该有机层用盐水(5mL)洗涤，经$MgSO_4$干燥，并浓缩。将残余物通过使用10％甲醇的DCM溶液的制备型TLC纯化，得到(2S，3R)-3-((2-二甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1，2-二甲酰胺，为白色固体(25mg，66％)。MS(ESI+)m/z 504.2$(M+H)^+$，保留时间：1.22min.(方法A)。

[0750] 实施例6.(2S，3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-环己基-2，2，2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1，2-二甲酰胺(化合物1-6)

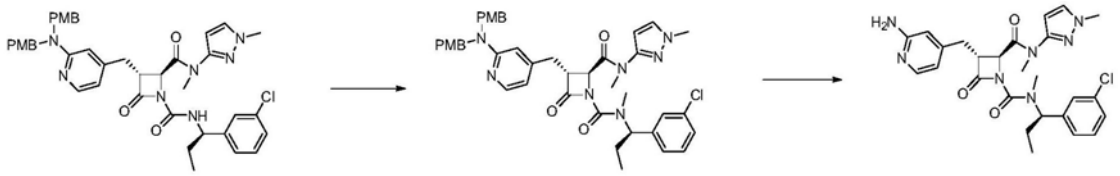
[0751] 

[0752] 将(2S，3R)-3-((2-((双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺(实施例4，步骤3的产物，100mg，0.18mmol)的DCM(10mL)溶液用TEA(100mg，0.98mmol)处理。加入[(1S)-1-环己基-2，2，2-三氟乙基]氨基甲酸苯酯(100mg，0.48mmol)，并将该反应于50℃搅拌直至HPLC分析(方法B)表明该反应已完成。将该反应倒入到40mL水中，并将水相用DCM(3x 15mL)萃取。将合并的有机相经$MgSO_4$干燥并浓缩。将无色粘稠油状残余物进行色谱法处理(用2:1己烷/EA洗脱)，得到化合物(2S，3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-环己基-2，2，2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1，2-二甲酰胺，

为白色泡沫(105mg,70%)。MS(ESI+)m/z762.6(M+H)$^+$,保留时间:1.90分钟.(方法A).

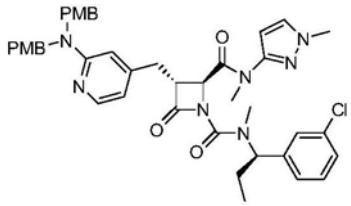
[0753] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(105mg,0.14mmol)的DCM(3mL)溶液用三乙基甲硅烷(0.1mL)处理,并冷却至0℃。滴加三氟乙酸(1mL),并将该反应缓慢温热至室温。21小时后,HPLC分析(方法A)表明原材料已经耗尽。将该反应浓缩,并将残余物在5mL DCM中处理。将该混合物用$NaHCO_3$水溶液和水洗涤,经$MgSO_4$干燥并浓缩。将残余物通过使用EA的制备型TLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(36mg,50%)。MS(ESI+)m/z 522.4(M+H)$^+$,保留时间:1.28min.(方法A).

[0754] 实施例7.(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N1-甲基-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(化合物1-7)

[0755] 

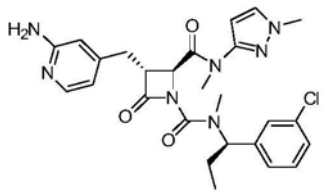
[0756] 方案24

[0757] 步骤1.(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N1-甲基-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0758] 

[0759] 向(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(按照实施例4,步骤4的方法制备,300mg,0.4mmol)的DMF(4ml)溶液中加入氢化钠(19mg,60%在矿物油中,0.48mmol)。将该混合物搅拌5分钟。加入碘甲烷(68mg,0.48mmol)。将该混合物在室温下搅拌30分钟。将该反应用几滴水淬灭。将该反应混合物用EA(10ml)和水(10ml)稀释。将该有机层用盐水洗涤,经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将该粗物质通过使用EA的制备型TLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(91mg,30%)。MS(ESI+)m/z764.6(M+H)$^+$,保留时间:1.78min.(方法A).

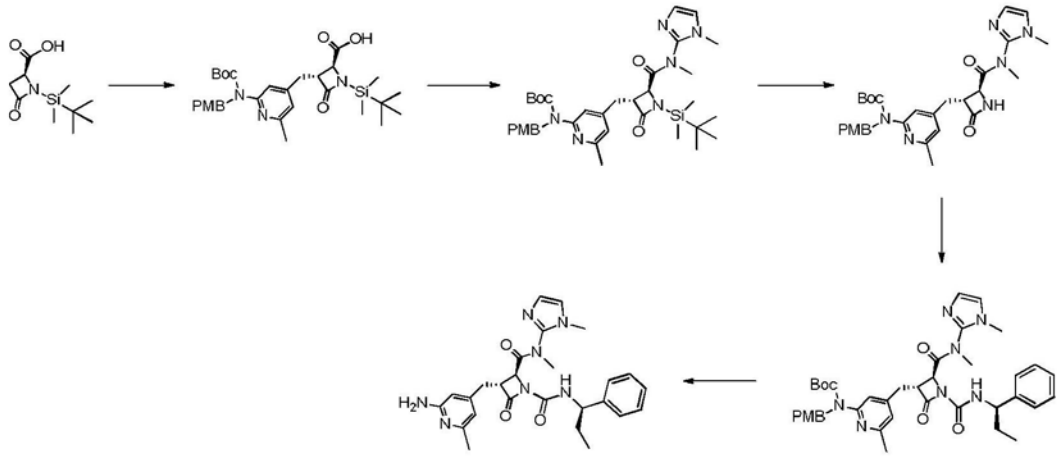
[0760] 步骤2.(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N1-甲基-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0761] 

[0762] 将(2S,3R)-3-((2-(双(4-甲氧基苄基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-

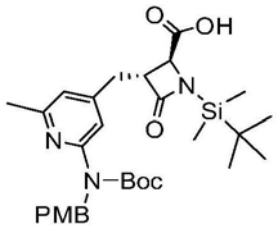
吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N1-甲基-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(91mg,0.12mmol)的DCM(2mL)溶液用三乙基甲硅烷(0.1mL)处理,并冷却至0℃。将该反应混合物在搅拌下通过滴加三氟乙酸(0.5mL)处理,并缓慢温热至室温。21小时后,HPLC分析(方法A)表明原材料已经耗尽。将该反应浓缩,并将残余物在DCM(15mL)中处理。将该混合物用饱和的$NaHCO_3$和水洗涤,并经$MgSO_4$干燥,并浓缩。将该粗物质通过使用EA的制备型TLC纯化,得到标题化合物,为白色固体(31mg,50%)。MS(ESI+)m/z 524.4$(M+H)^+$,保留时间:1.25min.(方法A).

[0763] 实施例8.(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的合成

[0764] 

[0765] 方案25

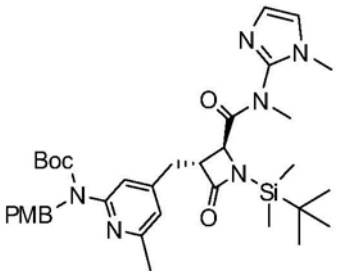
[0766] 步骤1.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0767] 

[0768] 将(S)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(125g,545mmol)溶于THF(2L)中,并冷却至-20℃。将该反应用LDA(2M的THF溶液,600mL,1.2mol)处理,同时保持在-10至-20℃的温度下。将生成的凝胶状混合物于-15℃搅拌30分钟。然后加入[4-(溴甲基)-6-甲基吡啶-2-基](4-甲氧基苄基)氨基甲酸叔丁酯(230g,546mmol)的THF(500mL)溶液,同时保持温度低于-10℃。将该反应于-10℃搅拌2小时后,将该混合物冷却至-20℃,用水(200mL)淬灭,并然后用10%柠檬酸水溶液酸化至pH 4,同时保持温度低于10℃。将该混合物用EA(500mL x 3)萃取。将合并的有机层干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用20%-50%EA/己烷梯度洗脱,得到(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸,为白色固体(155g,50%)。MS(ESI+)m/z 570.3$(M+H)^+$,保留时间:2.10分钟。(方法A).

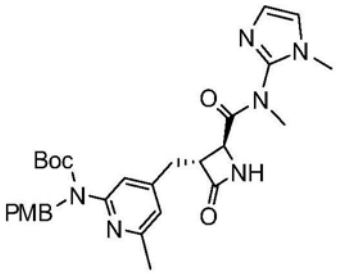
[0769] 步骤2.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂

环丁烷-2-甲酰胺的制备

[0770] 

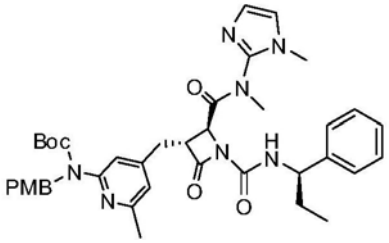
[0771] 向(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(146g,256mmol)的DMF(500mL)溶液中加入HATU(146g,384mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟。加入N,1-二甲基-1H-咪唑-2-胺(37g,333mmol),并将生成的溶液搅拌10分钟;然后加入二异丙基乙胺(99.5g,770mmol)。将该混合物在室温下搅拌2小时,并然后加入盐水(600mL)。将该混合物用EA(500mL x3)萃取。将合并的有机相用水(300mL)洗涤并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用20%-50%EA/己烷梯度洗脱,得到(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺,为半固体(85g,50%)。MS(ESI+)m/z 663.7(M+H)$^+$.保留时间:2.19min.(方法A).

[0772] 步骤3.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺的制备

[0773] 

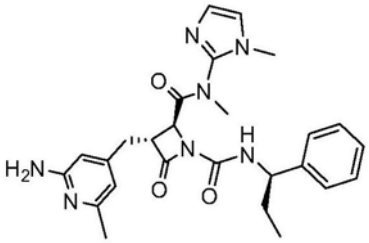
[0774] 向(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺(118g,178mmol)的甲醇(300mL)溶液中加入NH_4F(12g,324mmol)和乙酸(21g,333mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时。将该反应浓缩,并将残余物溶于EA(500mL)中。将该混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(200mL x 2)和盐水(200mL)洗涤,干燥,并浓缩,得到(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺,为白色固体(85g,87%)。MS(ESI+)549.4(M+H)$^+$,保留时间:1.56min.(方法A).

[0775] 步骤4.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)--N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0776] 

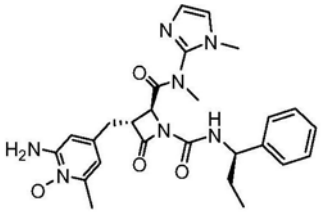
[0777] 将(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酰胺(119g,217mmol)的DCM(500mL)溶液用TEA(110g,1.09mol)处理。加入(R)-(+)-异氰酸1-苯基丙基酯(87.4g,542mmol),并将该反应于50℃搅拌16小时。将该反应倒入到水(400ml)中,并分离各相。将该水相用DCM(3x 150mL)萃取。将合并的有机相干燥,并浓缩。将无色粘稠油状残余物进行色谱法处理,用2:1己烷/EA洗脱,得到(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)--N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺,为白色固体(123g,80%)。MS(ESI+)710.6(M+H)+,保留时间:2.11min.(方法A).

[0778] 步骤5.(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0779] 

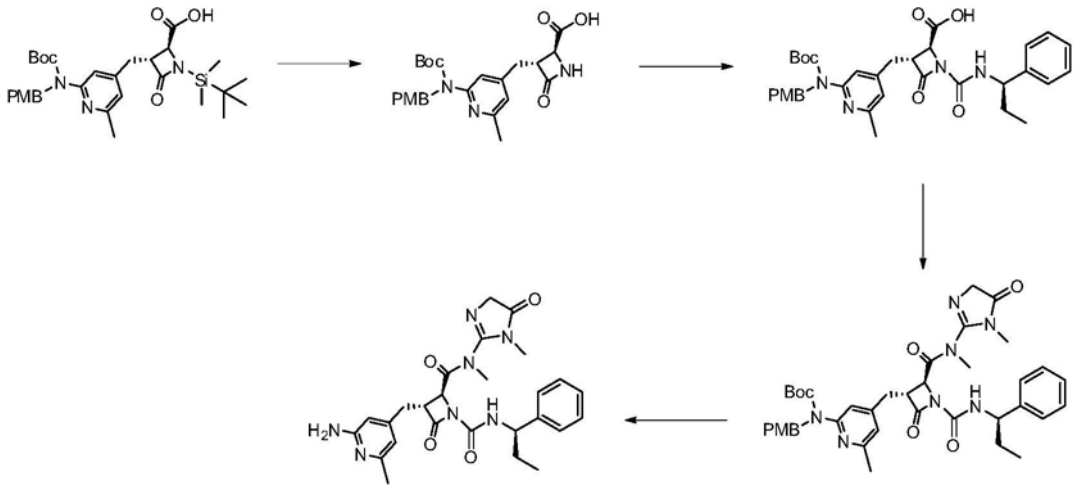
[0780] 向(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)--N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(140g,197mmol)的三氟乙酸(800ml)溶液中缓慢地加入三乙基甲硅烷(137.6g,1.18mol)。将生成的混合物于室温搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物用饱和的$NaHCO_3$水溶液(500ml)处理。将该混合物用DCM(300ml x 2)萃取。将该有机相干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理用5%甲醇/DCM洗脱,得到油状物质,将其用8:1的己烷/EA研磨,得到(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺,为白色固体(82g,85%)。MS(ESI+)490.4$(M+H)^+$,保留时间:2.11min.(方法B).^1H NMR(400Hz,$CDCl_3$)δ0.82(t,3H),1.80(m,2H),2.32(s,3H),2.76(m,1H),2.96(m,1H),3.20(s,3H),3.60(s,3H),3.72(m,2H),4.68(m,1H),5.30(m,2H),6.20(s,1H),6.24(s,1H),6.68(d,1H),6.94(s,1H),7.04(s,1H),7.28(m,3H),7.34(m,2H).

[0781] 实施例9.(2S,3R)-3-((1-氧化物-2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的合成

[0782] 

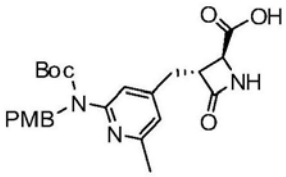
[0783] 向(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(25mg,0.05mmol,实施例1的产物)的DCM(5mL)溶液中加入间-氯过氧苯甲酸(18mg,0.08mmol)。将该混合物在室温下搅拌1小时。将该混合物用DCM(10mL)稀释。将该混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液和水洗涤,干燥,并浓缩。将残余物通过制备型TLC(用10%甲醇/DCM冲洗)纯化,得到(2S,3R)-3-((1-氧化物-2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺,为白色固体(15mg,58%)。MS(ESI+)m/z 510.2$(M+H)^+$,保留时间:1.25min.(方法A).

[0784] 实施例10.(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(5-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的合成

[0785] 

[0786] 方案26

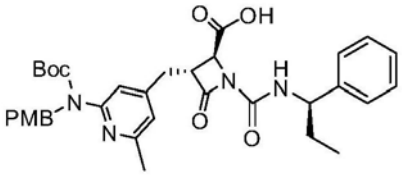
[0787] 步骤1.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0788] 

[0789] 向(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(10g,17.6mmol)的甲醇(50mL)溶液中加入NH_4F(1.3g,35mmol)和乙酸(2.1g,33.3mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌2小时。将该反应浓缩,并将残余物溶于DCM(100mL)中。将该混合物用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,干燥,并浓缩,得到(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸,为白色固体(7g,88%)。MS(ESI+)m/z

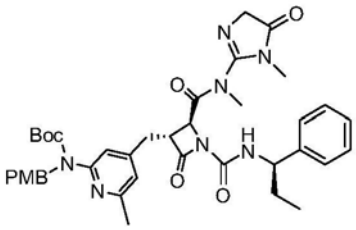
456.2(M+H)$^+$,保留时间:1.55min.(方法A).

[0790] 步骤2.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(((R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸的制备

[0791] 

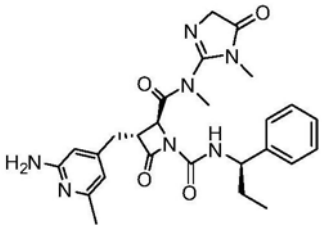
[0792] 将(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(7.7g,16.9mmol)溶于DCM(100mL)中,并在室温下先后用DBU(9g,59.1mmol)、(R)-(+)-异氰酸1-苯基丙基酯(6.9g,42.6mmol)处理。将该反应于室温搅拌过夜。将该混合物用DCM(50mL)稀释,并将该混合物用几批10%柠檬酸水溶液洗涤直至通过HPLC测定在该有机相中未检测到DBU(方法A)。将该有机相干燥,并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用20%EA/己烷至100%EA梯度洗脱,得到(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(((R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸,为白色固体(9.3g,90%)。MS(ESI+)m/z 617.3(M+H)$^+$,保留时间:3.66min.(方法B).

[0793] 步骤3.(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(5-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0794] 

[0795] 向(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-1-(((R)-1-苯基乙基)氨基甲酰基)-4-氧代氮杂环丁烷-2-甲酸(100mg,0.16mmol)的DMF(2mL)溶液中加入HATU(123mg,0.32mmol)。将该混合物在室温下搅拌10分钟。加入1-甲基-2-甲基氨基-4,5-二氢-咪唑-5-酮盐酸盐(83mg,0.5mmol,按照J.Org.Chem.,1968,33,552中所述制备),并将生成的溶液搅拌10分钟。现加入二异丙基乙胺(120mg,0.9mmol)。将该混合物在室温下搅拌2小时;然后加入盐水(6mL)。将该混合物用EA(5mL x3)萃取。将合并的有机相用水(3mL)洗涤并浓缩。将残余物进行色谱法处理,用20%-50%EA/己烷梯度洗脱,得到(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(5-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺,为半固体(58mg,50%)。MS(ESI+)m/z 726.7(M+H)$^+$.保留时间:2.05min.(方法A).

[0796] 步骤4.(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(5-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺的制备

[0797] 

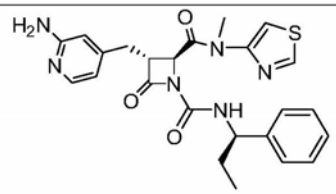
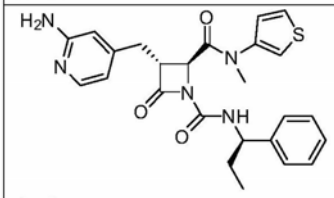
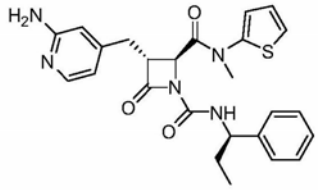
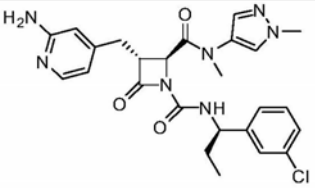
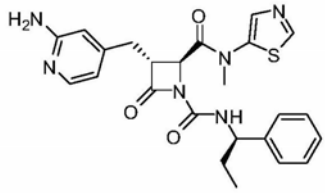
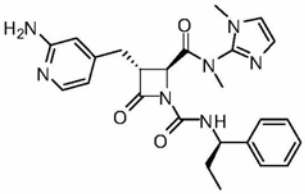
[0798] 将(2S,3R)-3-((2-((叔丁氧基羰基)(4-甲氧基苄基)氨基)-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(5-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺(58mg,0.08mmol)的DCM(3mL)溶液用三乙基甲硅烷(0.1mL)处理,并冷却至0℃。滴加三氟乙酸(1mL),并将该反应缓慢温热至室温。21小时后,HPLC分析(方法A)表明原材料已经耗尽。将该反应浓缩,并将残余物在5mL DCM中处理。将该混合物用饱和的$NaHCO_3$水溶液和水洗涤,干燥,并浓缩。将残余物通过用EA冲洗的制备型TLC纯化,得到(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(5-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺,为白色固体(20mg,50%)。MS(ESI+)m/z 506.5$(M+H)^+$,保留时间:1.19min.(方法A).

[0799] 实施例11.另外的产物实施例化合物

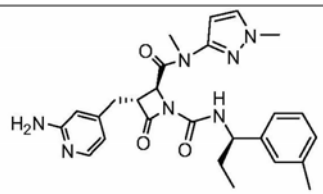
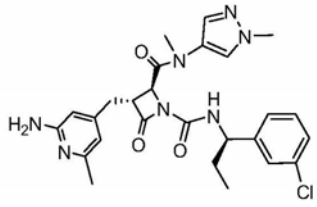
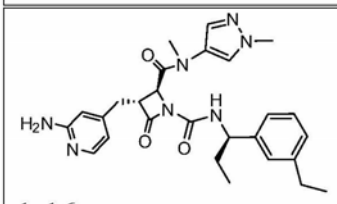
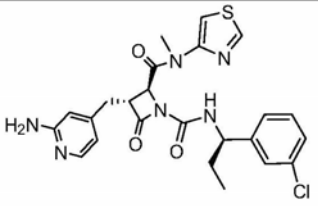
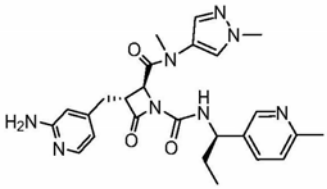
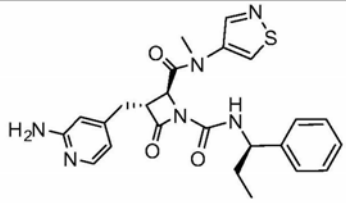
[0800] 下表5、6和7中所示的化合物是通过方案1-5和21-26中所示的方法并且基本上按照实施例3-10中的实验合成的。

[0801] 表5.另外的产物实施例化合物

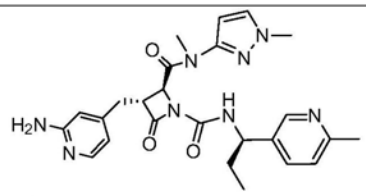
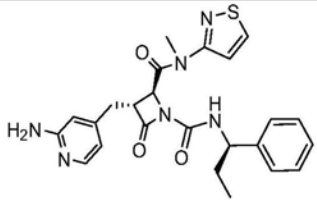
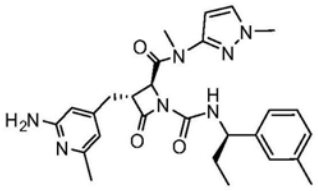
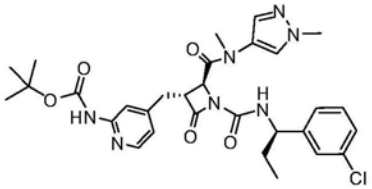
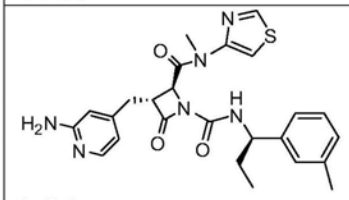
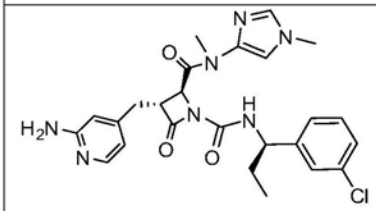
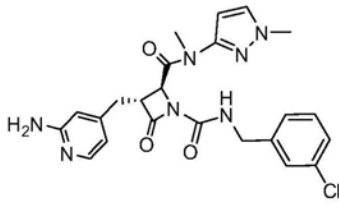
[0802]

产物实施例结构	产物实施例名称	LC-MS 保留时间(min)	LC-MS $(M+H)^+$
 1-8.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(4-噻唑基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	479.4
 1-9.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(噻吩-3-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	478.4
 1-10.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(噻吩-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	478.3
 1-11.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	510.3
 1-12.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(5-噻唑基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	479.2
 1-13.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	476.5

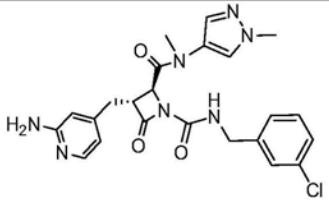
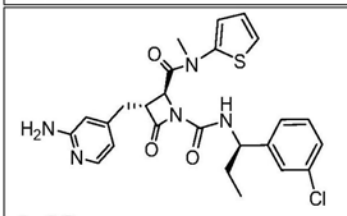
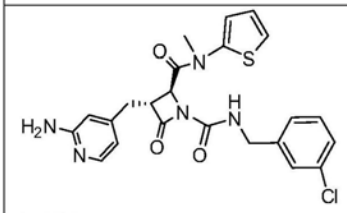
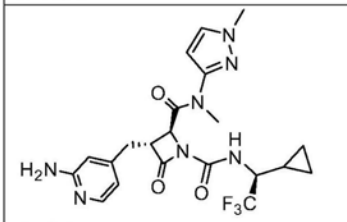
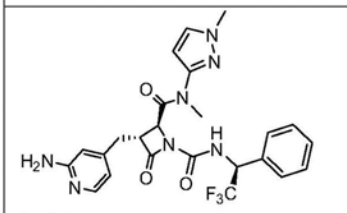
[0803]

 1-14.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	490.4
 1-15.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	524.4
 1-16.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3-乙基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	504.4
 1-17.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(4-噻唑基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	513.3
 1-18.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.06	491.3
 1-19.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(4-异噻唑基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	479.3

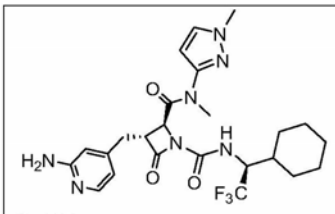
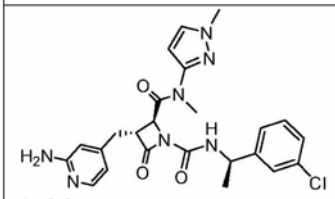
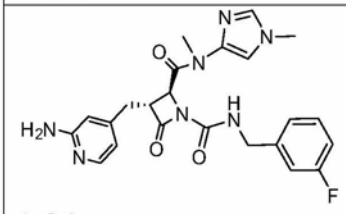
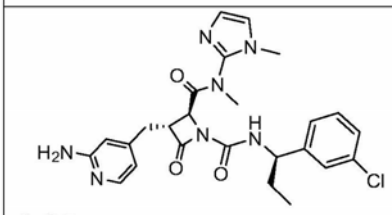
[0804]

 1-20.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.05	491.3
 1-21.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(3-异噻唑基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	479.3
 1-22.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	504.4
 1-23.	(2S,3R)-3-((2-(((叔丁氧基)羰基)氨基)吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.78	610.4
 1-24.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(4-噻唑基)-N1-((R)-1-(3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	493.3
 1-25.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	510.3
	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((3-氯苯基)甲基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.20	482.3

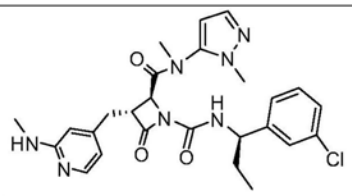
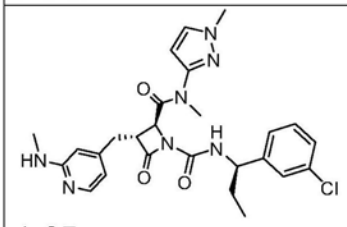
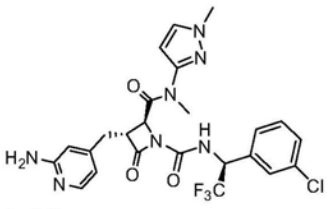
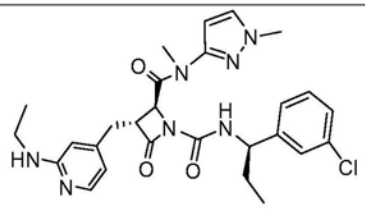
[0805]

1-26.			
 1-27.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((3-氯苯基)甲基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.20	482.3
 1-28.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(噻吩-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.30	512.3
 1-29.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(噻吩-2-基)-N1-((3-氯苯基)甲基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	484.3
 1-30.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((S)-1-环丙基-2,2,2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	480.3
 1-31.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((S)-1-苯基-2,2,2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	516.4

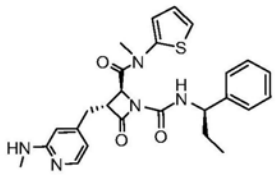
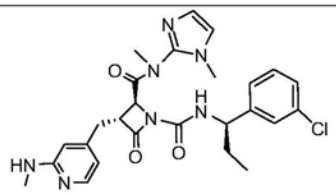
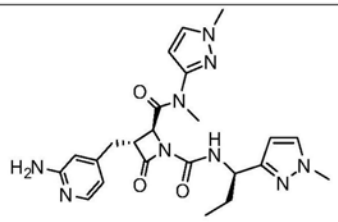
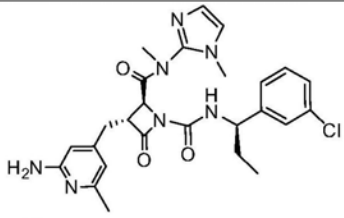
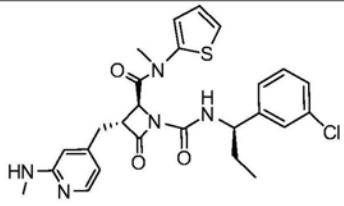
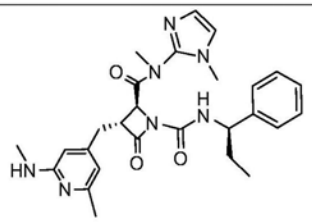
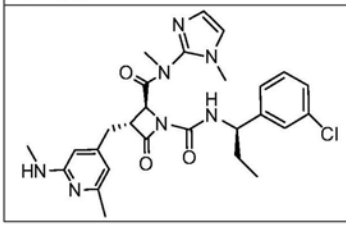
[0806]

 1-32.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((S)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.29	522.4
 1-33.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((S)-1-(3-氯苯基)乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	496.4
 1-34.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N1-((3-氟苯基)甲基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.17	466.3
 1-35.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	510.3

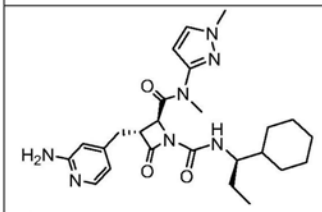
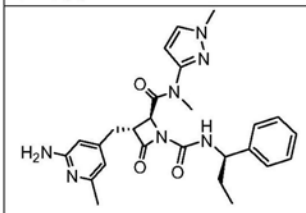
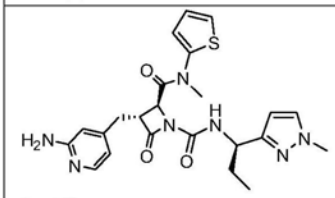
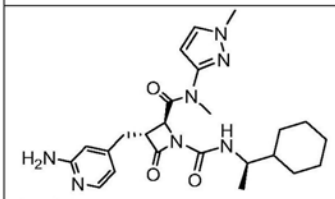
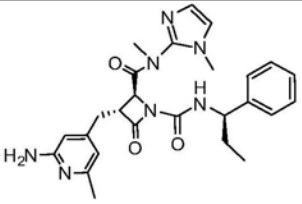
[0807]

 1-36.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	524.4
 1-37.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	524.4
 1-38.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)-2,2,2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	550.4
 1-39.	(2S,3R)-3-((2-乙基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	538.5

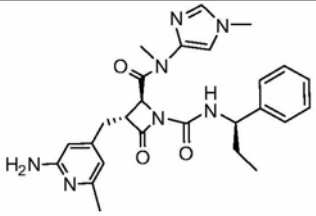
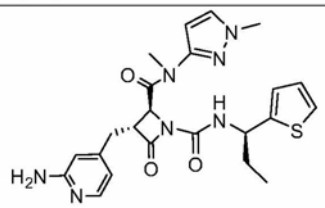
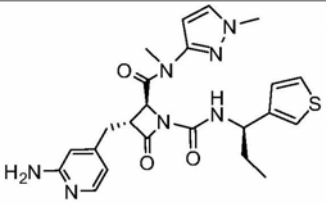
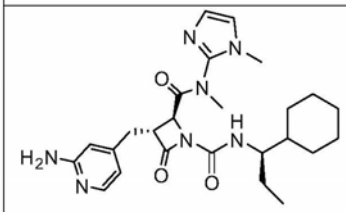
[0808]

 1-40.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(噻吩-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	492.4
 1-41.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	524.4
 1-42.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.13	480.4
 1-43.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	524.4
 1-44.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(噻吩-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.31	526.4
 1-45.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	504.4
	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰	1.27	538.4

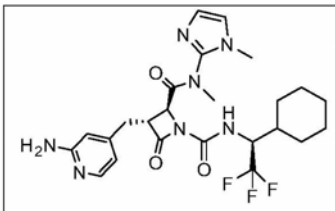
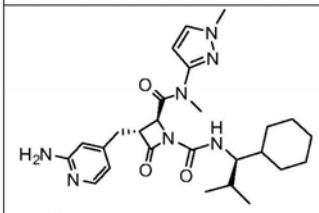
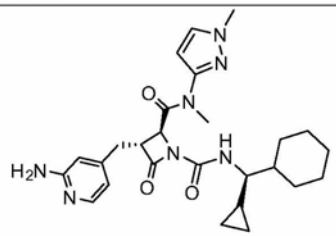
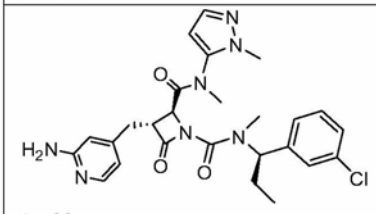
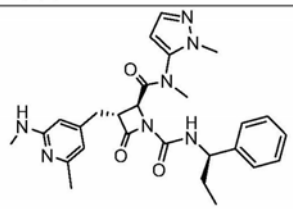
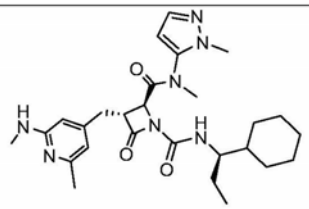
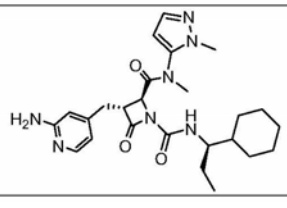
[0809]

1-46.	胺		
 1-47.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	482.5
 1-48.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	490.4
 1-49.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(噻吩-2-基)-N1-((R)-1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.18	482.4
 1-50.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-环己基乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	468.4
 1-51.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	490.4

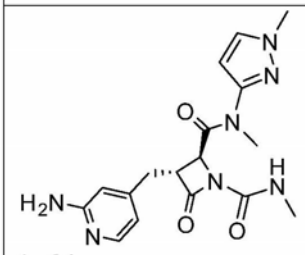
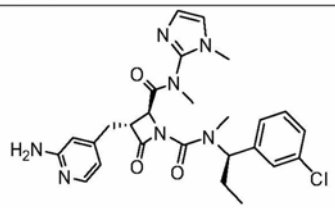
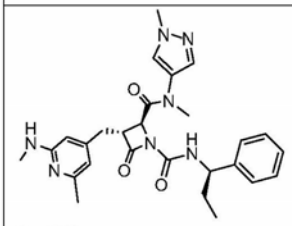
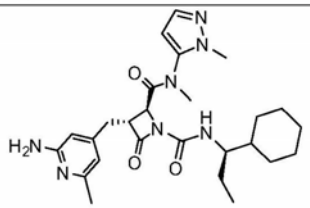
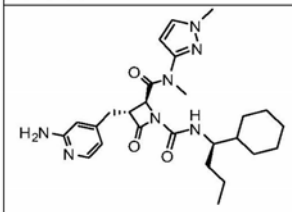
[0810]

 1-52.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.18	490.4
 1-53.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(噻吩-2-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.20	482.4
 1-54.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(噻吩-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.21	482.4
 1-55.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	482.4

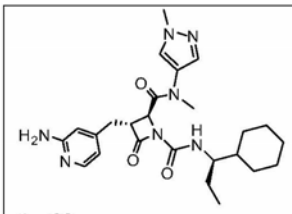
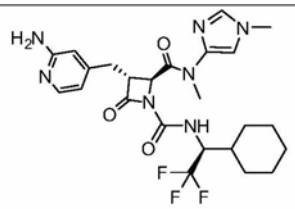
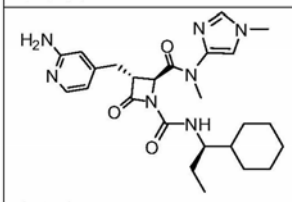
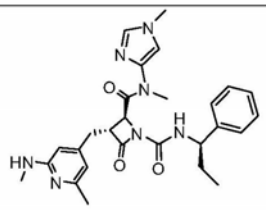
[0811]

 1-56.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.1
 1-57.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-环己基-2-甲基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	496.1
 1-58.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-环己基-环丙基甲基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	494.4
 1-60.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N1-甲基-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	524.4
 1-61.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	504.5
 1-62.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.29	510.5
	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-	1.25	482.4

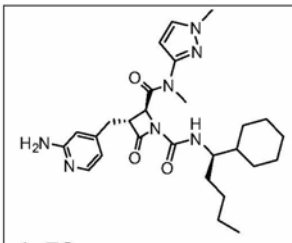
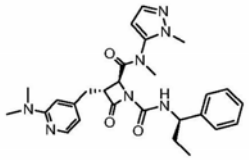
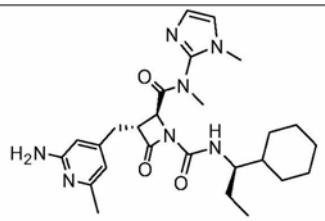
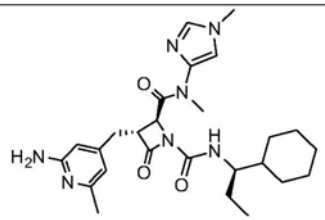
[0812]

1-63.	1,2-二甲酰胺		
 1-64.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-甲基-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.04	372.3
 1-65.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N1-甲基-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	524.4
 1-66.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	504.5
 1-67.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	496.5
 1-68.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-环己基丁基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.29	496.5

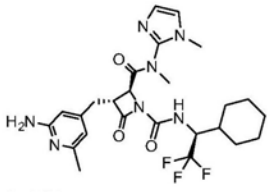
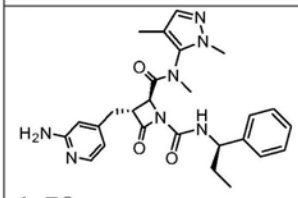
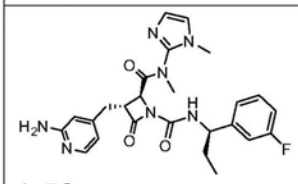
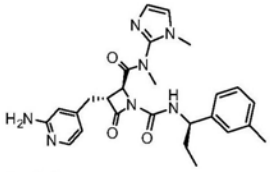
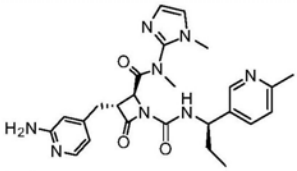
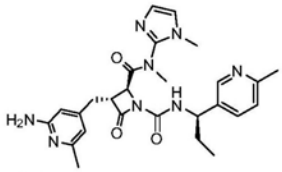
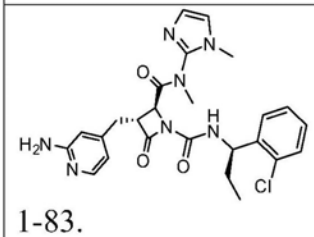
[0813]

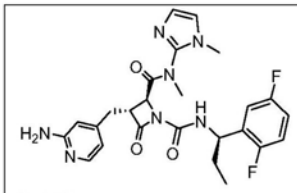
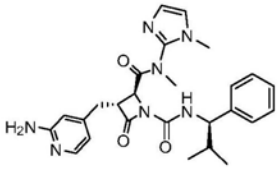
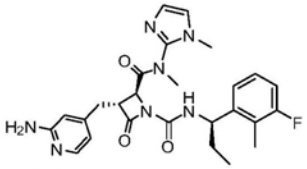
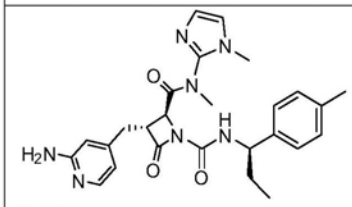
 1-69.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	482.5
 1-70.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N1-((R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	522.2
 1-71.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	482.3
 1-72.	(2S,3R)-3-((2-甲基氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.21	504.2

[0814]

 1-73.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-环己基戊基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.33	510.3
 1-74.	(2S,3R)-3-((2-二甲基氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	504.3
 1-75.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	496.3
 1-76.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N1-((R)-1-环己基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	496.3

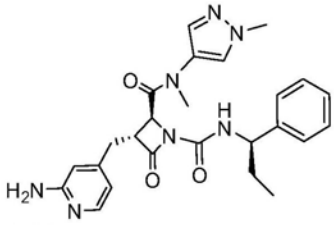
[0815]

 1-77.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-环己基-2,2,2-三氟乙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	536.3
 1-78.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1,4-二甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	490.2
 1-79.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.21	494.2
 1-80.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	490.2
 1-81.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	0.59	491.2
 1-82.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(6-甲基吡啶-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.05	505.2
 1-83.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	510.2

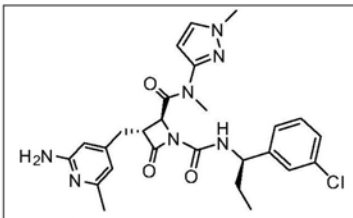
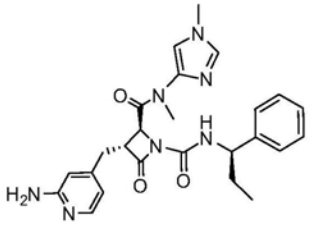
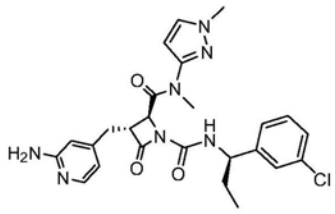
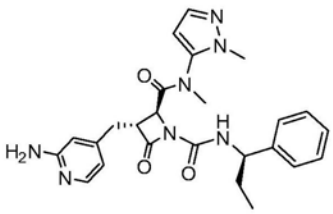
 1-84.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	512.2
 1-85.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基-2-甲基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	490.3
 1-86.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	508.2
 1-87.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.20	490.2

[0816]

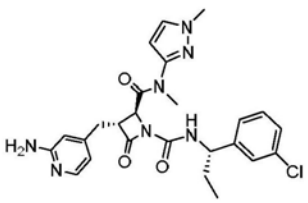
表 6. 另外的产物实施例化合物

产物实施例结构	产物实施例名称	^{1}H NMR ($CDCl_3$) LC-MS $(M+H)^+$ LC-MS 保留时间(min)
 1-88.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.86 (t, 3H),1.80 (q, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.84 (m,1H), 3.16 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.12 (s, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.96 (d, 1H). $(M+H)^+$：476.3 保留时间：1.23
	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.88 (t, 3H), 1.80 (q, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.84

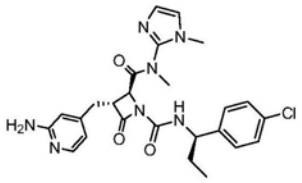
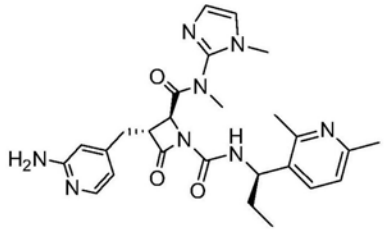
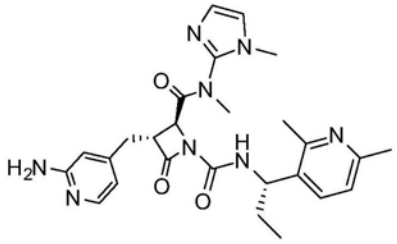
[0817]

 1-89.	基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	(m,1H), 3.16 (s, 3H), 3.54 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.20 (s, 1H), 4.60 (m, 3H, 6.02 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.78 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 4H). $(M+H)^+$：524.2 保留时间：1.26 min.
 1-90.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.88 (t, 3H), 1.82 (q, 2H), 2.84 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.50 (s, 1H), 4.78 (m, 3H, 5.04 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.80 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.84 (d, 1H). $(M+H)^+$：476.3 保留时间：1.19 min.
 1-91.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.88 (t, 3H), 1.80 (q, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.60-4.78 (m, 3H), 6.20 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.76 (d, 1H, 7.10-7.40 (m, 4H), 7.94 (d, 1H). $(M+H)^+$：510.2 保留时间：1.26 min.
 1-92.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	^{1}H NMR ($CDCl_3$)δ 0.84 (t, 3H), 1.80 (q, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.40 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.56 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.54 (d, 1H), 7.86 (d, 1H). $(M+H)^+$：477.2

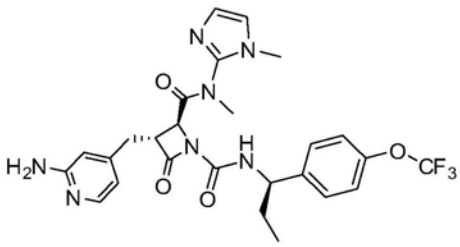
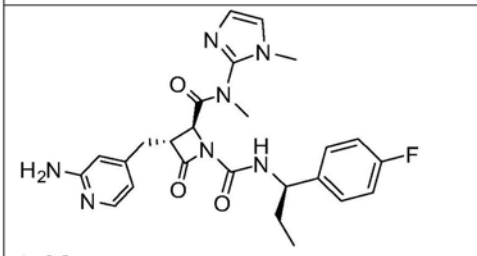
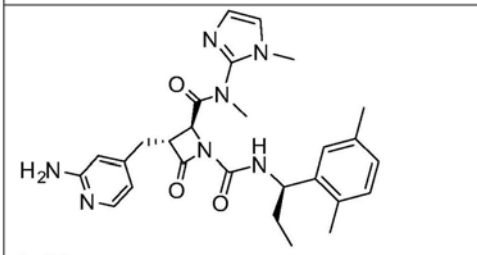
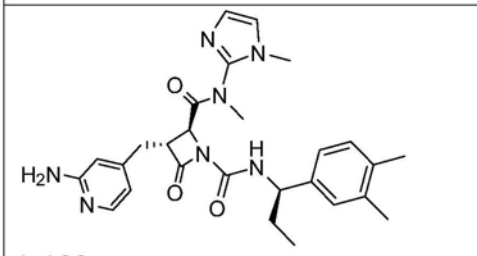
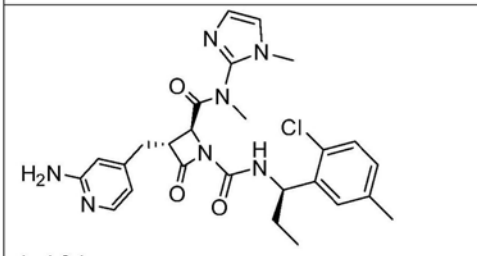
[0818]

		保留时间：1.22 min.
 1-93.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((S)-1-(3-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	$(M+H)^+$：510.2 保留时间：1.23 min.

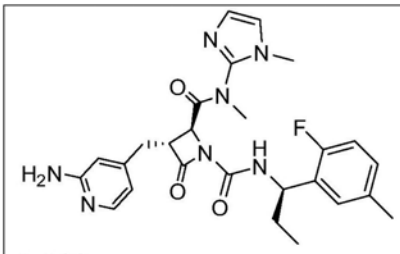
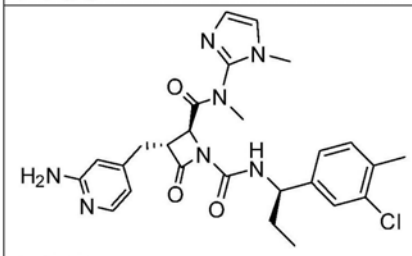
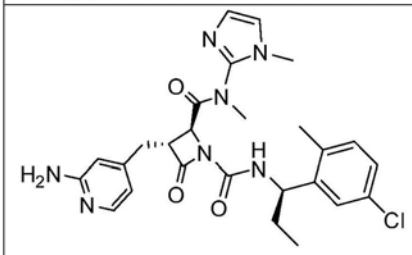
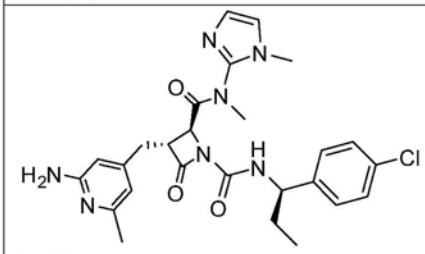
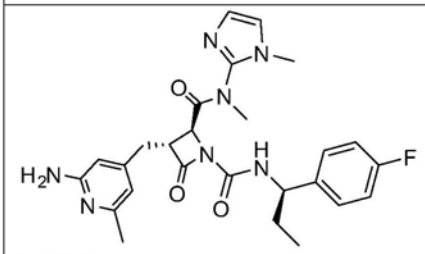
[0819] 表7.另外的产物实施例化合物

产物实施例结构	产物实施例名称	LC-MS保留时间(min)(方法A)	LC-MS $(M+H)^+$
 1-94.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	510.1
[0820]  1-95.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,6-二甲基吡啶-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	0.89	505.2
 1-96.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((S)-1-(2,6-二甲基吡啶-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.02	505.2

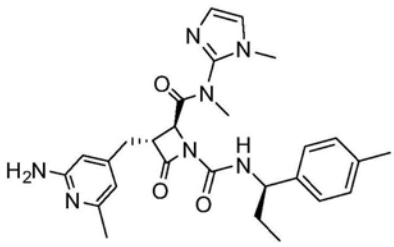
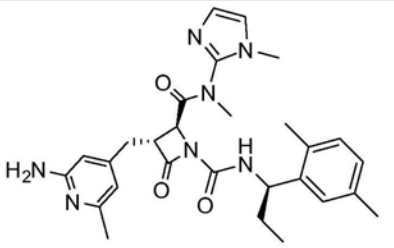
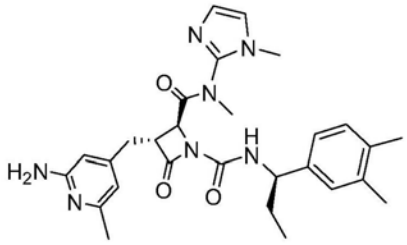
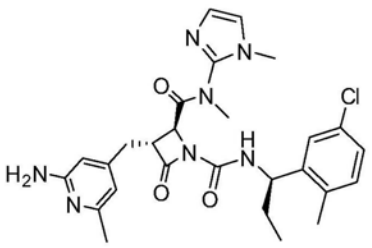
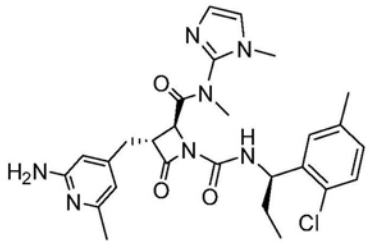
[0821]

 1-97.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-三氟甲氧基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	560.5
 1-98.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	494.1
 1-99.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	504.4
 1-100.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	504.5
 1-101.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2-氯-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	524.4

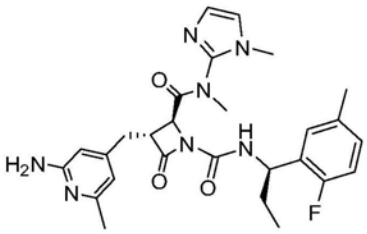
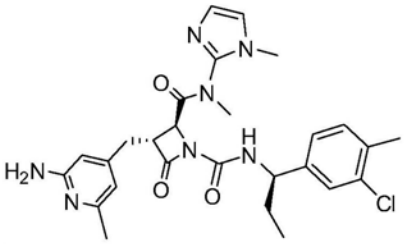
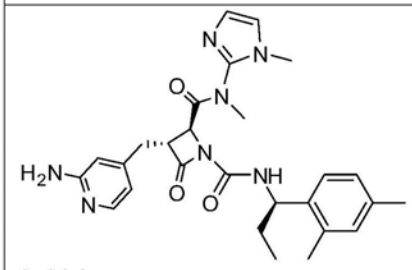
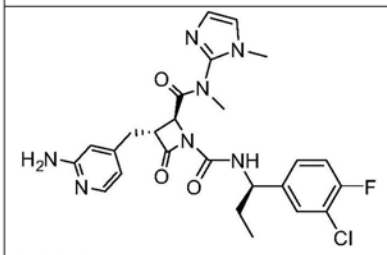
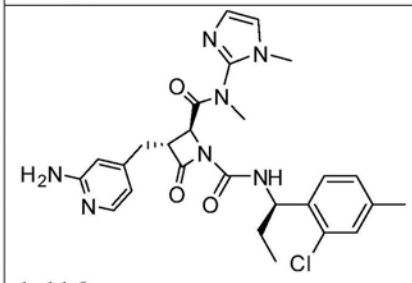
[0822]

 1-102.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	508.4
 1-103.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	524.4
 1-104.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	524.4
 1-105.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	524.4
 1-106.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.21	508.4

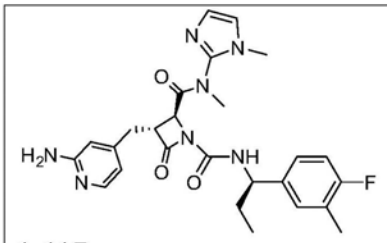
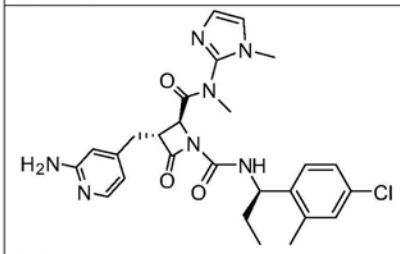
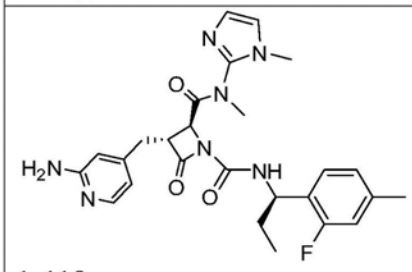
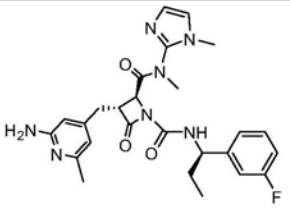
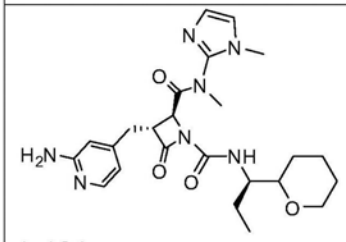
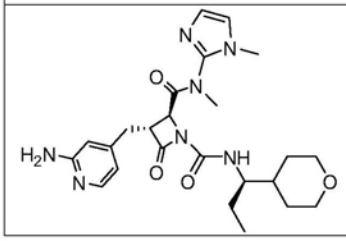
[0823]

 1-107.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	504.0
 1-108.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	518.1
 1-109.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	518.5
 1-110.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(5-氯-3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	538.4
 1-111.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2-氯-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	538.4

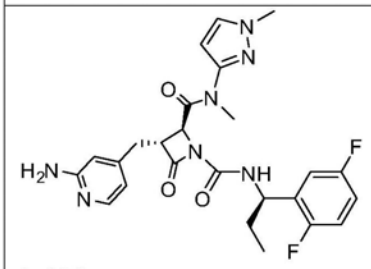
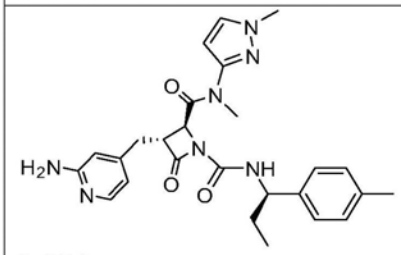
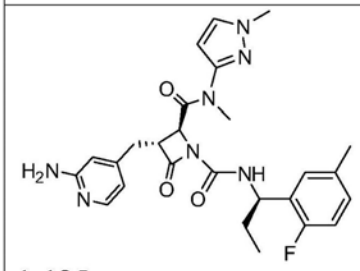
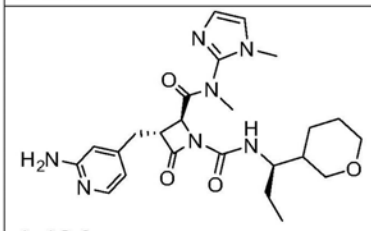
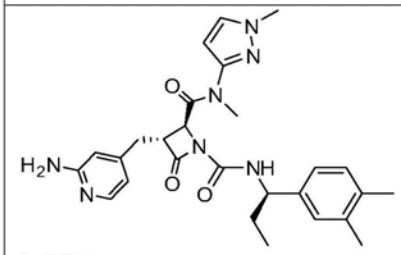
[0824]

 1-112.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	522.4
 1-113.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氯-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	538.4
 1-114.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	504.3
 1-115.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2-氯-3-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	528.0
 1-116.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2-氯-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	524.3

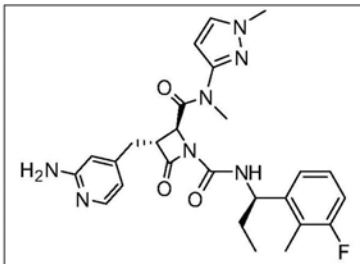
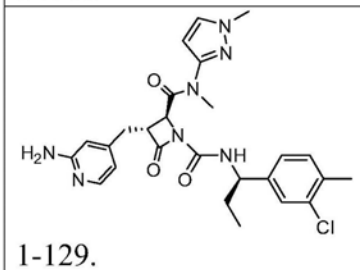
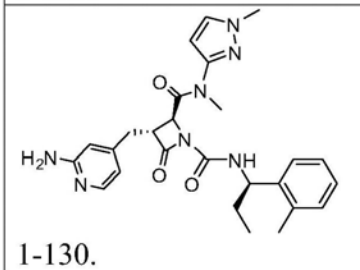
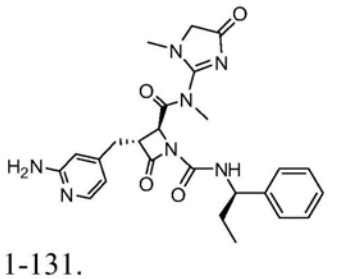
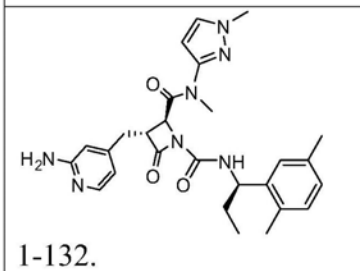
[0825]

 1-117.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-甲基-4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	508.4
 1-118.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(4-氯-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	524.4
 1-119.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2-氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	508.8
 1-120.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	508.4
 1-121.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(氧杂环己烷-2-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.17	484.0
	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(氧杂环己烷-4-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮	1.13	484.4

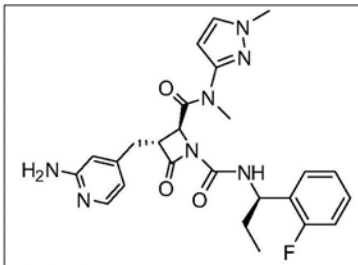
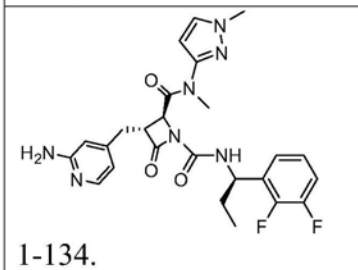
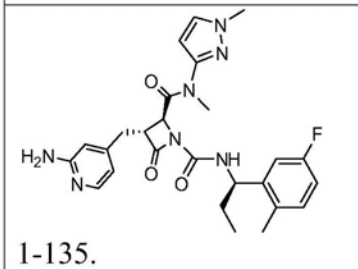
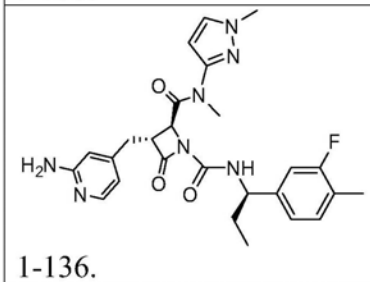
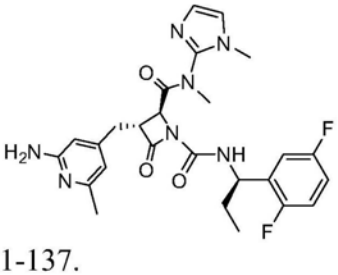
[0826]

1-122.	杂环丁烷-1,2-二甲酰胺		
 1-123.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	512.0
 1-124.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	490.4
 1-125.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	508.4
 1-126.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(氧杂环己烷-3-基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.14	484.4
 1-127.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	504.4

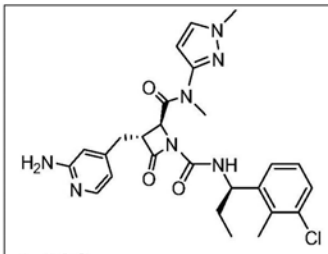
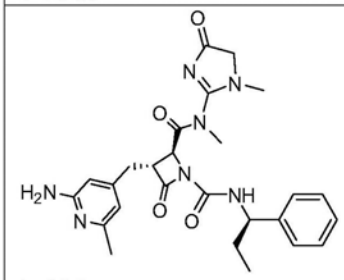
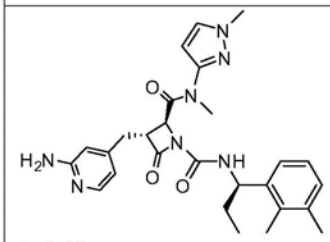
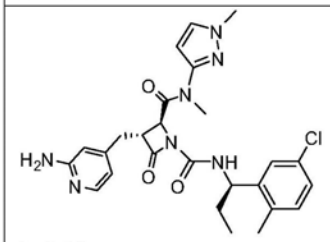
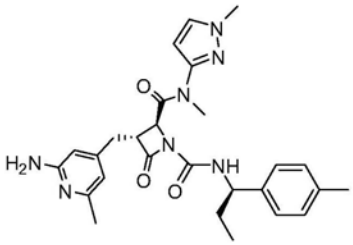
[0827]

 1-128.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2-甲基-3-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	508.4
 1-129.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	524.3
 1-130.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	490.4
 1-131.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(4-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	492.4
 1-132.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	504.4

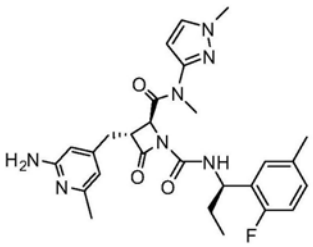
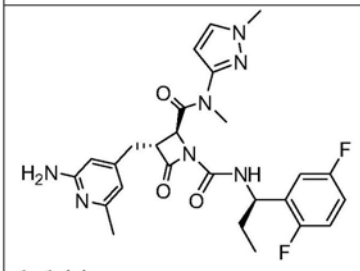
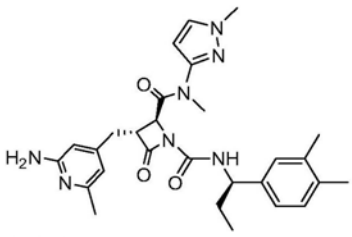
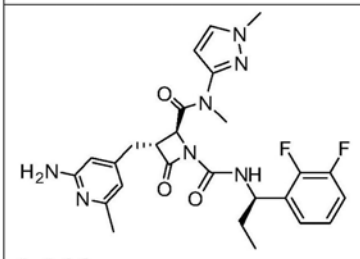
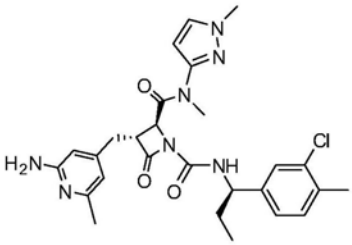
[0828]

 1-133.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.21	494.3
 1-134.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	512.4
 1-135.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(5-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	508.4
 1-136.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	508.4
 1-137.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	526.4

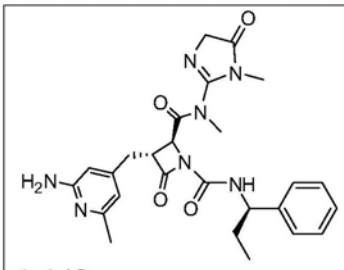
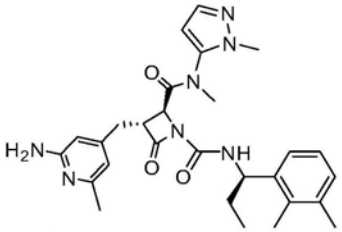
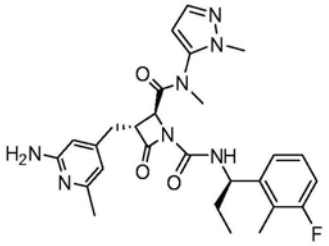
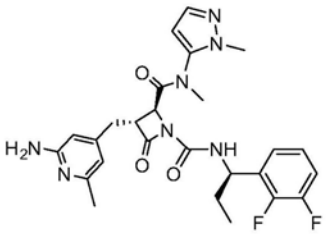
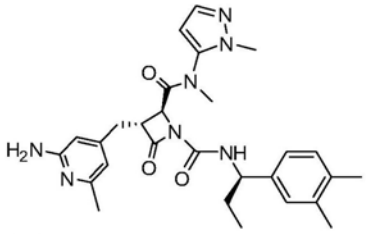
[0829]

 1-138.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	524.5
 1-139.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(4-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	506.5
 1-140.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2,3-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	504.5
 1-141.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(5-氯-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	524.4
 1-142.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	504.1

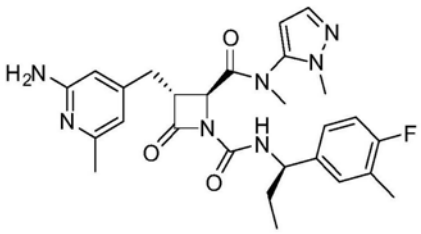
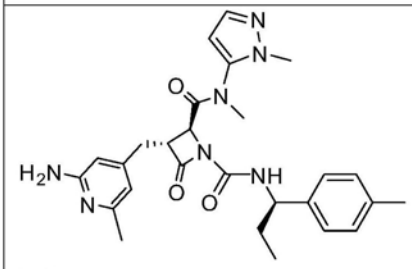
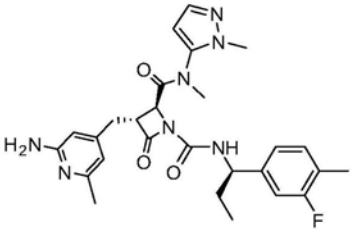
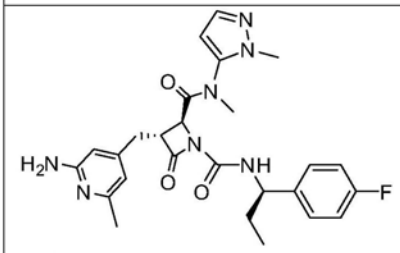
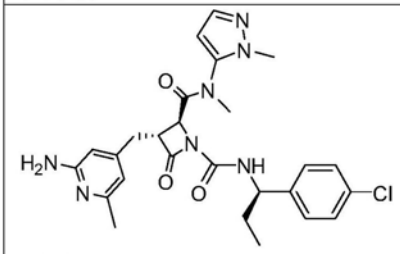
[0830]

 1-143.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	522.5
 1-144.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.5
 1-145.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	5.18.5
 1-146.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.5
 1-147.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3-氯-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	538.5

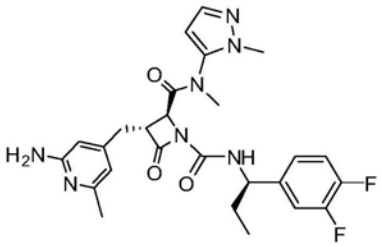
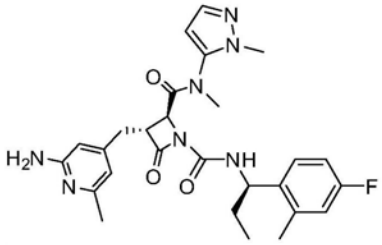
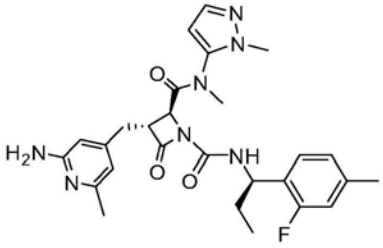
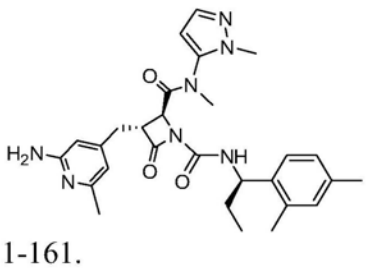
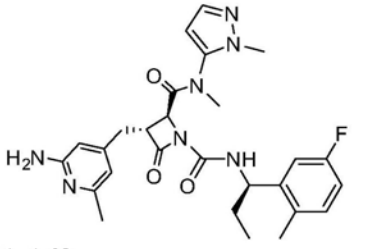
[0831]

 1-148.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(5-氧代-1-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.19	506.5
 1-149.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,3-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	518.6
 1-150.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.5
 1-151.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.5
 1-152.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	518.5

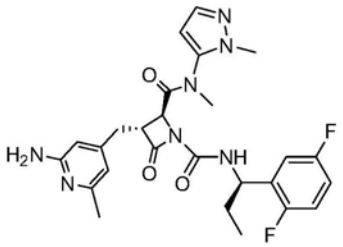
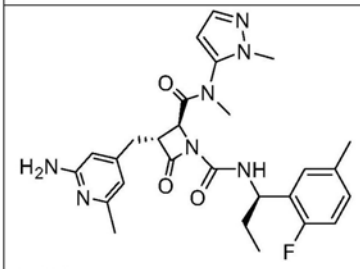
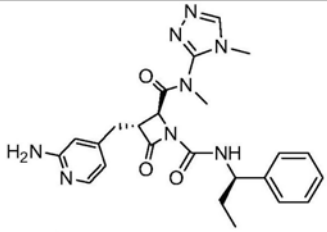
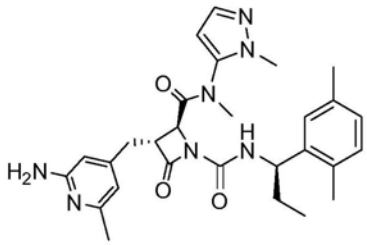
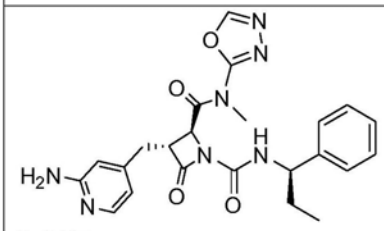
[0832]

 1-153.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	522.5
 1-154.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	504.5
 1-155.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.5
 1-156.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	508.5
 1-157.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(4-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	524.5

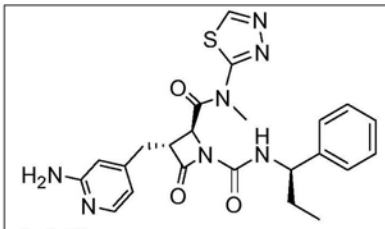
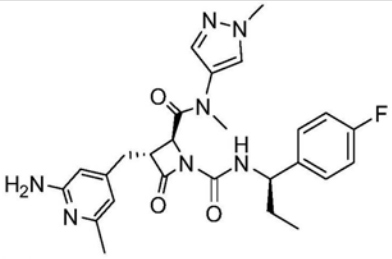
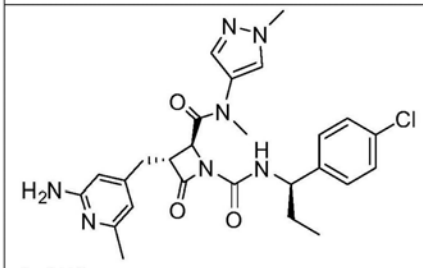
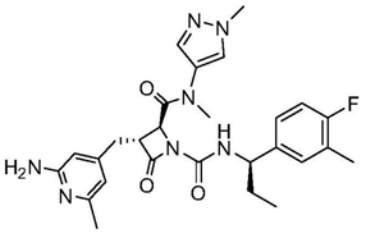
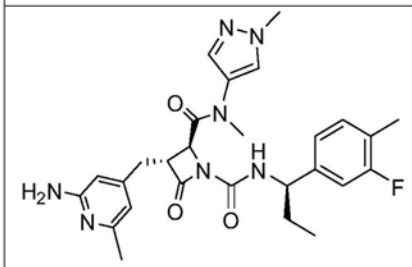
[0833]

 1-158.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3,4-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.5
 1-159.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(4-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	522.5
 1-160.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2-氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	522.6
 1-161.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	518.6
 1-162.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(5-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	522.5

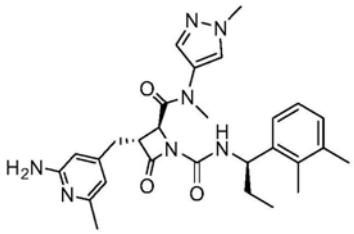
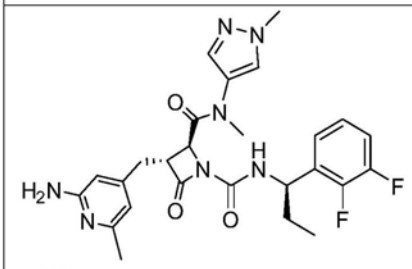
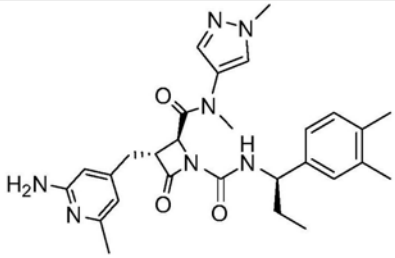
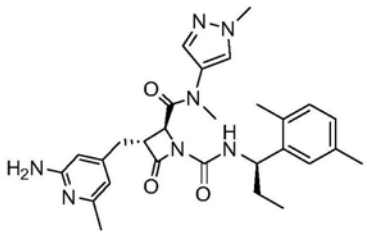
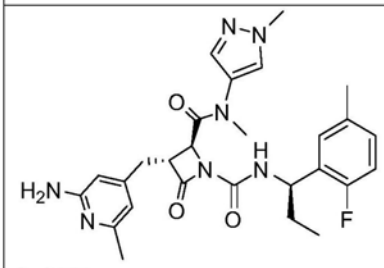
[0834]

 1-163.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	526.5
 1-164.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.21	522.5
 1-165.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.20	477.5
 1-166.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	518.6
 1-167.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	464.4

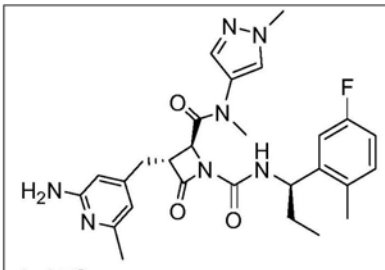
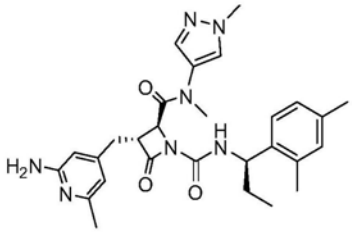
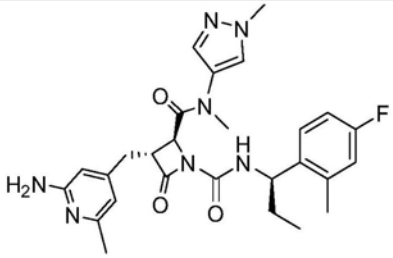
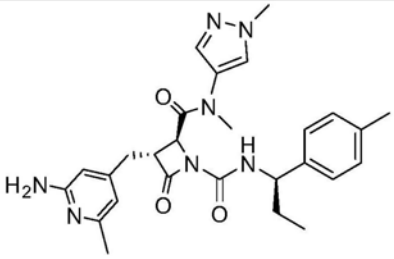
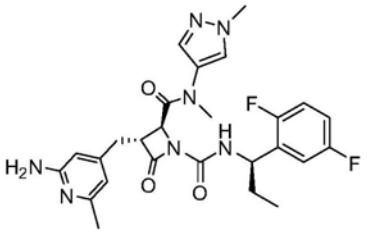
[0835]

 1-168.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1,3,4-噻二唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	480.4
 1-169.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	508.6
 1-170.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(4-氯苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	524.6
 1-171.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.7
 1-172.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3-氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.6

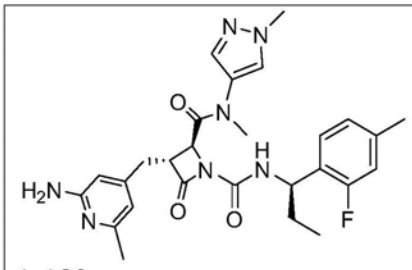
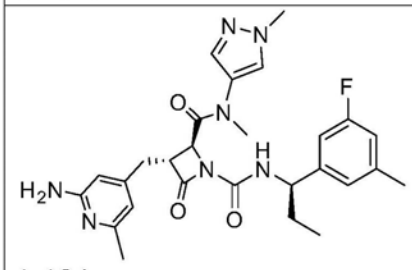
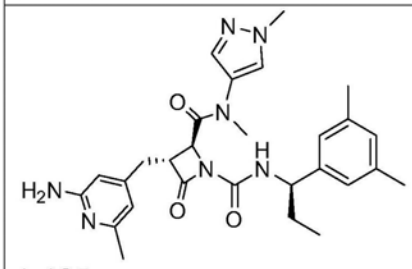
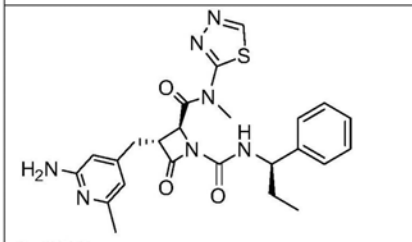
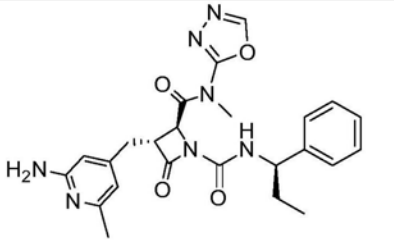
[0836]

 1-173.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2,3-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.29	518.7
 1-174.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	526.6
 1-175.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	518.7
 1-176.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2,5-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	518.7
 1-177.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2-氟-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.7

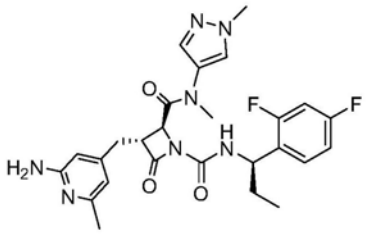
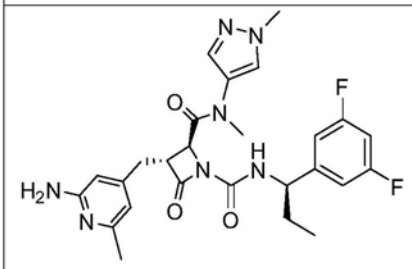
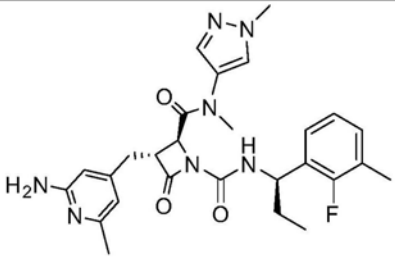
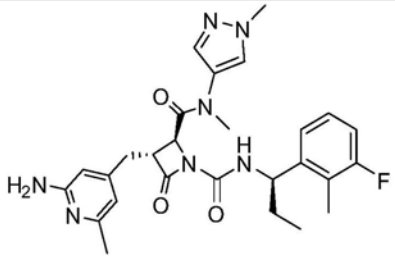
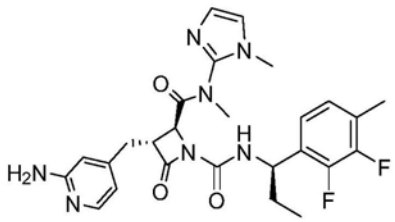
[0837]

 1-178.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(5-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	522.7
 1-179.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	518.7
 1-180.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(4-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	522.7
 1-181.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	504.6
 1-182.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	526.6

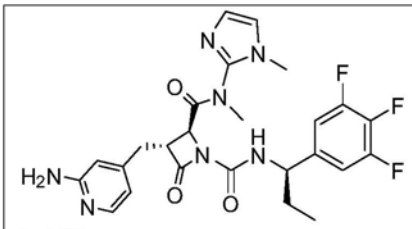
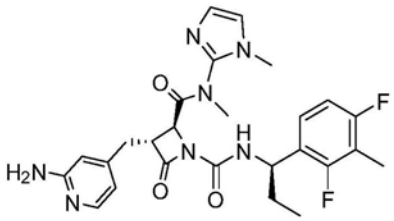
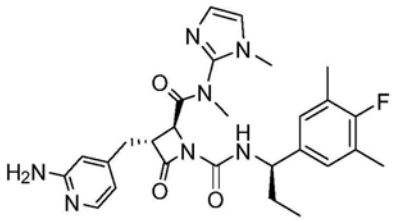
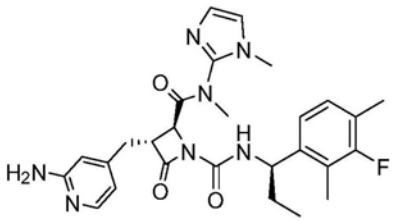
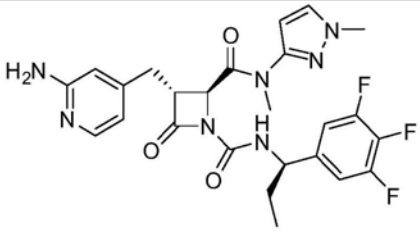
[0838]

 1-183.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2-氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.7
 1-184.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3-氟-5-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.7
 1-185.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3,5-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.28	518.7
 1-186.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1,3,4-噻二唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	494.5
 1-187.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1,3,4-噁二唑-2-基)-N1-((R)-1-苯基丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	478.6

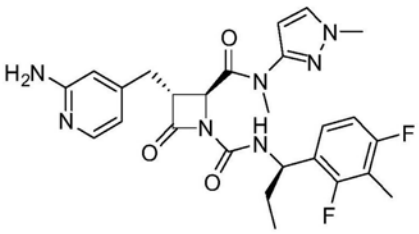
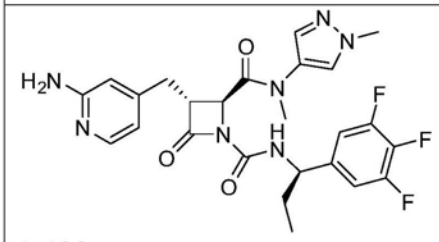
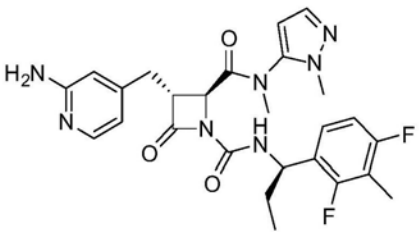
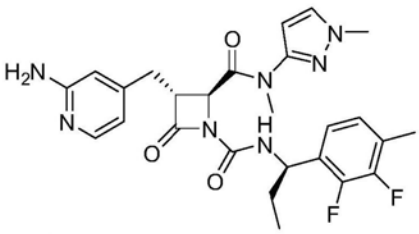
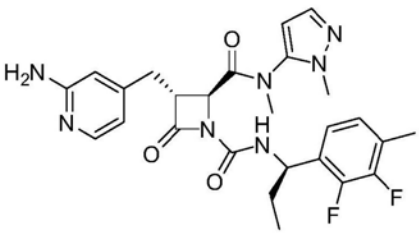
[0839]

 1-188.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2,4-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.7
 1-189.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.7
 1-190.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2-氟-3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.7
 1-191.	(2S,3R)-3-((2-氨基-6-甲基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	522.7
 1-192.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	526.7

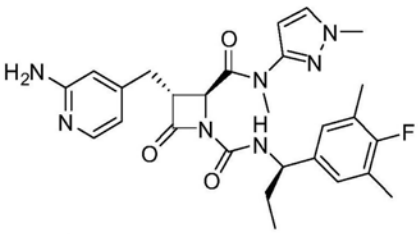
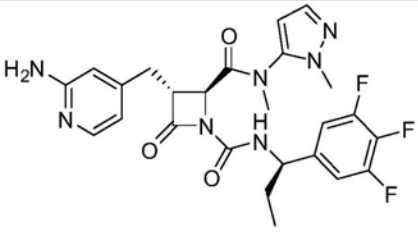
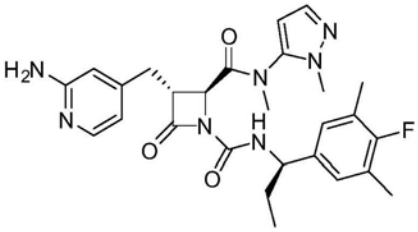
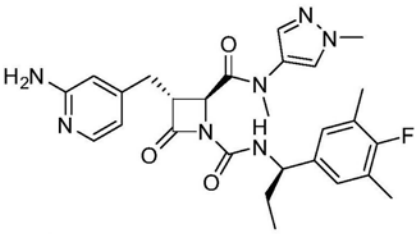
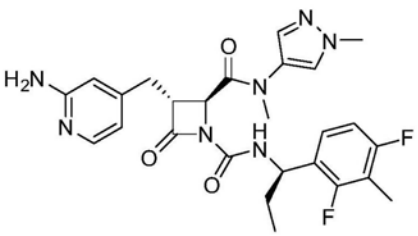
[0840]

 1-193.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3,4,5-三氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	530.7
 1-194.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,4-二氟-3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	526.7
 1-195.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3,5-二甲基-4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.7
 1-196.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,4-二甲基-3-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	522.5
 1-197.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3,4,5-三氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	530.3

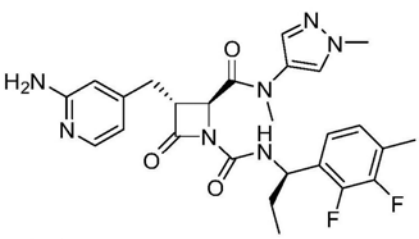
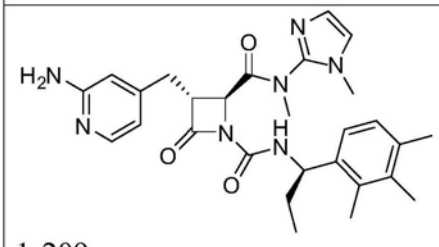
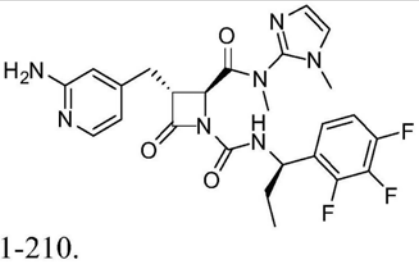
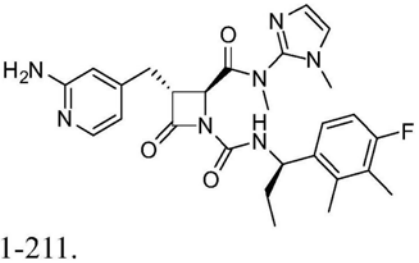
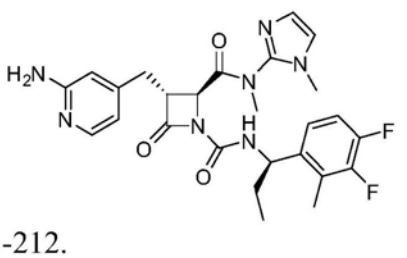
[0841]

 1-198.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2,4-二氟-3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	526.3
 1-199.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3,4,5-三氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	530.3
 1-200.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,4-二氟-3-甲基苯基)丙基)-N1-甲基-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	526.4
 1-201.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.3
 1-202.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	526.3

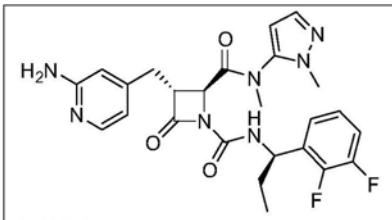
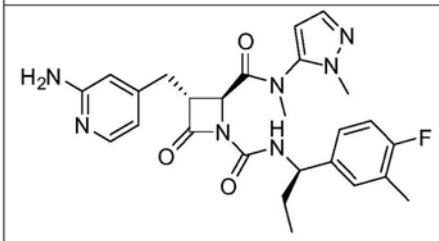
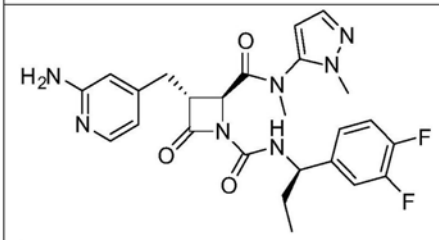
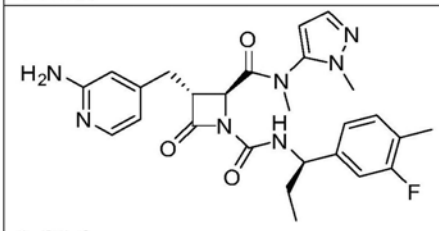
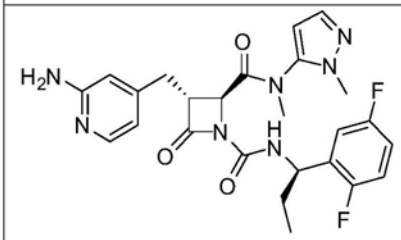
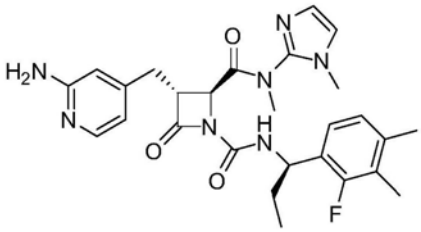
[0842]

 1-203.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-N1-((R)-1-(3,5-二甲基-4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.27	522.4
 1-204.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3,4,5-三氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	530.4
 1-205.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3,5-二甲基-4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.4
 1-206.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(3,5-二甲基-4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	522.4
 1-207.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2,4-二氟-3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.4

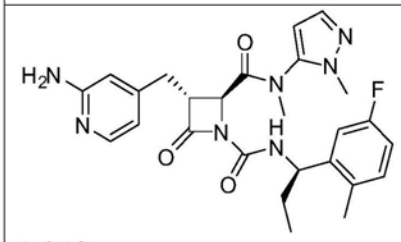
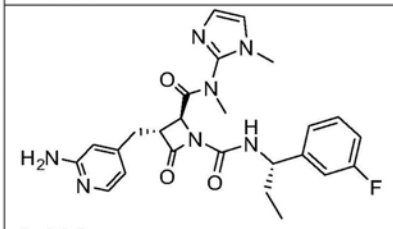
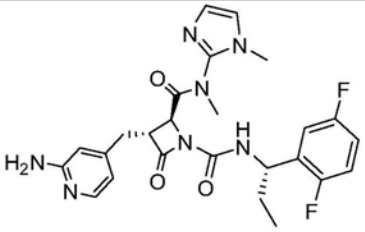
[0843]

 1-208.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.4
 1-209.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,3,4-三甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	518.4
 1-210.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,3,4-三氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	530.3
 1-211.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2,3-二甲基-4-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.25	522.3
 1-212.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(3,4-二氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	526.2

[0844]

 1-213.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,3-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	512.2
 1-214.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(4-氟-3-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	508.2
 1-215.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3,4-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	512.3
 1-216.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(3-氟-4-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.24	508.3
 1-217.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(2,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	512.2
 1-218.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((R)-1-(2-氟-3,4-二甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.26	522.3

[0845]

 1-219.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-N1-((R)-1-(5-氟-2-甲基苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.23	508.3
 1-220.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((S)-1-(3-氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.21	494.2
 1-221.	(2S,3R)-3-((2-氨基吡啶-4-基)甲基)-N2-(1-甲基-1H-咪唑-2-基)-N1-((S)-1-(2,5-二氟苯基)丙基)-N2-甲基-4-氧代氮杂环丁烷-1,2-二甲酰胺	1.22	512.2

[0846] 实施例12.针对蛋白酶抑制剂的剂量响应测试

[0847] 材料:

[0848] 测试缓冲液:20mM Hepes,pH 7.4;150mM NaCl;0.02%Tween 20

[0849] 化合物:10mM母液,在DMSO中

[0850] 底物:20mM Glp-Pro-Arg-AMC,25mg/2.3mL H_2O(在+4℃储存)[因子XIa、凝血酶和胰蛋白酶]

[0851] 20mM Pro-Phe-Arg-AMC(Bachem I-1295),25mg/2.2mL H_2O

[0852] 或Boc-Leu-Gly-Arg-AMC(Bachem I-1105),25mg/2.07mL H_2O(在+4℃储存)[因子Xa]

[0853] 酶:因子XIa;0.25mM,在50%甘油中(20mg/mL)

[0854] 胰蛋白酶;0.2mM,在50%甘油中(4.8mg/mL)

[0855] 凝血酶;0.2mM,在50%甘油中(7.34mg/mL)

[0856] 因子Xa;0.2mM,在50%甘油中(9.2mg/mL)

[0857] 将这些母液等分(约100mL/等份)并在-20℃储存

[0858] 方法:

[0859] 1.在测试缓冲液中将底物稀释成100mM(30mL/6mL)。在使用前将酶稀释成0.5nM(对于因子XIa为12mL/6mL;对于所有其它为15mL/6mL)。

[0860] 2.将50mL底物移液到96孔(12x 8)微孔板的各孔中。(第1列用作100%活性对照并

未接收化合物,第12列是空白组并未接收酶)。将额外的46mL加至第2列。

[0861] 3.将4mL的各化合物移液至该板的第2列的合适的孔中(未知物以一式三份检测,标准品以一式两份检测)。最终的化合物浓度将为母液的1/50。

[0862] 4.通过将样品在第2列中混合、将50mL移至下一孔(第3列)从而连续两倍稀释所述化合物,混合并移至第4列等直至第11列。混合第11列之后,移出50mL并丢弃。

[0863] 5.将50mL缓冲液移液至第12列。通过尽可能快地将50mL酶溶液加至第1-11列的各孔来起始该反应。

[0864] 6.在30℃,用分光光度计(SpectraMax)读取该板,其中每60秒测量各孔,持续30分钟。对于因子Xa测试,每1分钟测试各孔,共持续60分钟。

[0865] 7.对于因子XIa测试,以一式两份测试所述化合物,以3种不同的起始浓度:20、2和0.2μM(10mM母液的1:10、1:100和1:1000稀释)或2、0.2和0.02μM(10mM母液的1:100、1:1000和1:10,000稀释)。将每种浓度的数据组合用于绘制曲线和数据拟合。

[0866] 8.数据可用于IC_{50}的评估和K_{on}的评估。

[0867] 实施例13.狗肝细胞的代谢稳定性

[0868] 下列步骤用于确定测试化合物在96孔板形式的比格犬肝细胞中的稳定性。将包含对照、丙咪嗪和7-乙氧基香豆素在内的测试化合物以10mM的浓度溶于DMSO,然后再用DMSO稀释5倍至2mM。将合并的冷冻保存的比格犬肝细胞解冻,并转移到完全培养基中。将细胞轻轻地离心(700rpm,5分钟),并用KHB(Krebs Henseleit缓冲液)冲洗沉淀。将细胞重新悬浮,使用锥虫蓝计数,并在KHB缓冲液中调节至1百万个细胞/mL。将2mM化合物母液用乙腈稀释10倍,然后再用KHB缓冲液稀释50倍。将200μL这些化合物溶液转移至96孔聚丙烯测定板中,并加入等体积的肝细胞溶液并混合以引发该反应(最终测定浓度为2μM化合物和500,000个细胞/mL)。将测定板在37℃,5%CO_2中温和搅拌进行孵育。在多个时间点取出50μL等分试样,时间为180分钟,并用6体积的冷乙腈(含有250ng/mL的氨磺丁脲和白杨黄素作为内标)淬灭以终止该反应并沉淀蛋白质。将淬灭的样品保持在冰上。将淬灭的样品在2000x g(3100rpm)下于4℃离心10分钟。取出50μL上清液等分试样,并用100μL Milli-Q水稀释,以减少通过LC-MS/MS进行生物分析之前的有机物含量百分比。记录对应于测试化合物的峰面积。通过将每个时间点的峰面积与零时间点进行比较,计算出残留的化合物。分析数据并使用Microsoft Excel 2010计算结果。

[0869] 实施例14.因子XIa酶抑制测试

[0870] 本发明化合物抑制因子XIa的能力是通过使用纯化的酶,测定引起50%酶活性下降(IC_{50})的抑制剂的浓度来评估的。使用以下测试来评估因子XIa的可能的抑制剂。

[0871] PyroGlu-Pro-Arg-7-甲基氨基香豆素(AMC)(购自CPC Scientific,Inc.)是基于底物pyro-Glu-Pro-Arg-pNA(S-2366)(其购自Diapharma Group,Inc.(Columbus,Ohio)),其中所述对硝基苯胺基团被7-甲基氨基香豆素(AMC)取代。

[0872] 在该测试中底物的最终浓度为50mM和酶的最终浓度为0.25nM。通过在合适的范围内连续稀释对抑制剂进行测试,以得到用于测定该抑制剂的IC_{50}值的剂量响应曲线。将测试混合物每一分钟读取一次,持续30分钟以得到进展曲线。将该板在Spectramax m5多模式平板读数器(Molecular Devices LLC,Sunnyvale,CA)上进行读取。将剂量响应曲线拟合成如下等式1,其中A为最大抑制,B为最小抑制,C为IC_{50}且D为Hill系数。

[0873] $Y=[(A-B)/(1+(X/C)^{D})]+B$ (等式1)

[0874] 表8.表1所列实施例化合物的效力、选择性和稳定性

[0875]

化合物编号	hFXIa IC50 (nM)	比例：FXa/FXIa	比例：凝血酶/FXIa	比例：胰蛋白酶/FXIa	狗肝细胞稳定性($t_{1/2}$：分钟)
1-3	A	I	H	G	N
1-4	A	I	I	G	L
1-5	D	J	J	J	O
1-6	B	J	J	J	O
1-7	B	J	J	J	O
1-8	A	H	G	G	N
1-9	A	H	H	G	O
1-10	A	H	H	G	K
1-11	A	H	H	G	O
1-12	A	H	H	G	O
1-13	A	I	I	G	M
1-14	B	J	J	J	O
1-15	B	H	G	G	N
1-16	A	H	G	G	O
1-17	A	H	H	G	L
1-18	B	H	G	G	M
1-19	A	H	G	G	O

[0876]

1-20	A	J	J	J	O
1-21	B	J	J	J	O
1-22	A	H	H	G	M
1-23	D	J	J	J	O
1-24	A	J	J	J	O
1-25	A	H	G	G	O
1-26	B	H	G	G	O
1-27	B	J	J	J	O
1-28	A	G	H	G	O
1-29	B	J	J	J	O
1-30	B	J	J	J	O
1-31	B	H	G	G	O
1-32	A	I	H	G	K
1-33	A	H	H	G	O
1-34	C	J	J	J	O
1-35	A	H	H	G	L
1-36	B	J	J	J	O
1-37	B	H	H	G	O
1-38	A	H	G	G	O
1-39	B	J	J	J	O
1-40	B	J	J	J	O
1-41	B	I	H	G	L
1-42	C	J	J	J	O
1-43	A	I	H	G	M

[0877]

1-44	A	H	H	G	O
1-45	B	I	H	G	M
1-46	A	I	H	G	L
1-47	A	I	H	G	L
1-48	A	I	H	G	N
1-49	B	J	J	J	O
1-50	B	I	H	G	L
1-51	A	I	H	G	N
1-52	B	H	G	G	O
1-53	B	J	J	J	O
1-54	B	J	J	J	O
1-55	A	I	H	G	L
1-56	A	I	H	G	O
1-57	B	I	H	G	K
1-58	A	I	H	G	K
1-60	B	J	J	J	O
1-61	B	J	J	J	O
1-62	B	I	I	G	K
1-63	A	I	I	G	K
1-64	C	J	J	J	O
1-65	B	J	J	J	O
1-66	B	J	J	J	O
1-67	B	I	I	G	L
1-68	B	J	J	J	O

[0878]

1-69	B	H	G	G	O
1-70	A	I	G	G	O
1-71	A	I	G	G	O
1-72	B	H	G	G	O
1-73	B	J	J	J	O
1-74	D	J	J	J	O
1-75	B	J	J	J	O
1-76	B	J	J	J	O
1-77	B	J	J	J	O
1-78	B	J	J	J	O
1-79	A	I	H	G	O
1-80	A	I	H	G	M
1-81	B	I	H	G	M
1-82	B	J	J	J	O
1-83	B	I	H	G	M
1-84	A	I	H	G	O
1-85	B	J	J	J	O
1-86	C	J	J	J	O
1-87	A	I	H	G	O
1-88	A	H	G	G	N
1-89	A	I	H	G	N
1-90	A	I	H	G	M
1-91	A	H	H	G	L
1-92	A	I	H	G	M

[0879]

1-93	B	J	J	J	O
1-94	A	H	H	G	O
1-95	B	J	J	J	O
1-96	C	J	J	J	O
1-97	B	H	H	G	O
1-98	A	I	H	G	O
1-99	A	H	H	G	O
1-100	A	H	H	G	O
1-101	A	H	H	G	O
1-102	A	I	H	G	O
1-103	A	H	H	G	O
1-104	A	H	H	G	O
1-105	B	I	H	G	O
1-106	A	I	H	G	O
1-107	B	I	H	G	O
1-108	B	J	J	J	O
1-109	A	H	H	G	O
1-110	A	H	H	G	O
1-111	A	H	H	G	O
1-112	B	I	H	G	O
1-113	A	H	H	G	O
1-114	A	H	H	G	O
1-115	A	J	J	J	O
1-116	A	J	J	J	O

[0880]

1-117	A	J	J	J	O
1-118	A	J	J	J	O
1-119	A	J	J	J	O
1-120	A	I	H	G	N
1-121	B	J	J	J	O
1-122	B	J	J	J	O
1-123	A	I	H	G	O
1-124	A	J	J	J	O
1-125	A	I	H	G	O
1-126	B	J	J	J	O
1-127	A	H	H	G	O
1-128	A	H	H	G	O
1-129	A	H	H	G	O
1-130	A	J	J	J	O
1-131	B	J	J	J	O
1-132	A	J	J	J	O
1-133	B	J	J	J	O
1-134	A	I	H	G	O
1-135	A	J	J	J	O
1-136	A	H	H	G	O
1-137	A	I	H	G	N
1-138	A	J	J	J	O
1-139	B	J	J	J	O
1-140	A	J	J	J	O

[0881]

1-141	A	J	J	J	O
1-142	A	J	J	J	O
1-143	A	I	H	G	O
1-144	A	I	H	G	O
1-145	A	J	J	J	O
1-146	A	I	H	G	O
1-147	A	J	J	J	O
1-148	C	J	J	J	O
1-149	B	J	J	J	O
1-150	A	J	J	J	O
1-151	A	I	I	G	O
1-152	A	I	I	G	L
1-153	A	J	J	J	O
1-154	A	J	J	J	O
1-155	A	I	I	G	M
1-156	A	J	J	J	O
1-157	B	J	J	J	O
1-158	A	I	I	G	M
1-159	A	J	J	J	O
1-160	A	J	J	J	O
1-161	A	J	J	J	O
1-162	A	I	I	G	O
1-163	A	I	I	G	O
1-164	A	J	J	J	O

[0882]

1-165	B	J	J	J	O
1-166	A	J	J	J	O
1-167	A	J	J	J	O
1-168	A	J	J	J	O
1-169	B	J	J	J	O
1-170	B	J	J	J	O
1-171	B	J	J	J	O
1-172	A	J	J	J	O
1-173	B	J	J	J	O
1-174	B	J	J	J	O
1-175	A	J	J	J	O
1-176	B	J	J	J	O
1-177	B	J	J	J	O
1-178	A	J	J	J	O
1-179	A	J	J	J	O
1-180	B	J	J	J	O
1-181	B	J	J	J	O
1-182	A	I	H	G	O
1-183	A	J	J	J	O
1-184	A	I	H	G	O
1-185	A	I	H	G	O
1-186	A	J	J	J	O
1-187	A	J	J	J	O
1-188	B	J	J	J	O

[0883]

1-189	B	J	J	J	O
1-190	A	J	J	J	O
1-191	B	J	J	J	O
1-192	A	J	J	J	O
1-193	A	I	H	G	O
1-194	A	I	H	H	O
1-195	A	J	J	J	O
1-196	A	J	J	J	O
1-197	A	I	I	H	O
1-198	A	I	H	H	O
1-199	A	I	H	H	O
1-200	A	I	I	H	O
1-201	A	J	J	J	O
1-202	A	J	J	J	O
1-203	A	J	J	J	O
1-204	A	J	J	J	O
1-205	A	J	J	J	O
1-206	A	J	J	J	O
1-207	A	J	J	J	O
1-208	A	J	J	J	O
1-209	A	J	J	J	O
1-210	A	J	J	J	O
1-211	A	J	J	J	O
1-212	A	J	J	J	O

[0884]

1-213	A	J	J	J	O
1-214	A	J	J	J	O
1-215	A	J	J	J	O
1-216	A	J	J	J	O
1-217	A	J	J	J	O
1-218	A	J	J	J	O
1-219	A	J	J	J	O
1-220	B	J	J	J	O
1-221	C	J	J	J	O

[0885] 对于表8:FXIa和hFXIa分别表示因子XIa和人因子XIa。

[0886] 效力:“A”表示<10nM,“B”表示10-100nM,“C”表示100-1000nM,且“D”表示>1000nM和“E”表示该数据不可用或未测定。

[0887] 选择性:“F”表示<1,“G”表示1-100,“H”表示101-1000;“I”表示>500,且“J”表示该数据不可用或未测定。

[0888] 狗肝细胞稳定性:“K”表示0-60分钟;“L”表示61-120分钟;“M”表示121-240分钟;“N”表示>240分钟;“O”表示该数据不可用或未测定。

[0889] 在表8中,在本申请要求优先权的USSN 62/627,435中,对化合物1-79和化合物1-84的因子XIa酶抑制活性分别错误地分配给了化合物1-220和化合物1-221。在本公开中,将因子XIa酶抑制作用分配给化合物1-79、化合物1-84、化合物1-220和化合物1-221是正确的。

[0890] 实施例15.Caco-2细胞渗透性测定

[0891] 使用以下方法确定测试化合物穿过Caco-2细胞(结肠直肠腺癌来源的人肠上皮细胞)的能力。将细胞以1x 10^5细胞/cm^2接种在96-孔Multiscreen™板(Millipore)中。在接种后第21-25天用该细胞进行渗透性测定。细胞通常用于培养15次连续传代。

[0892] 该测定可以在根尖到基底外侧(A-B)方向或基底外侧到根尖(B-A)方向进行。在HBSS-MES(pH 6.5)或HBSS-HEPES(pH 7.4)中以10μM的浓度制备了测试化合物,最终DMSO浓度为1%。然后将工作溶液离心,并将上清液添加至供体侧。将测定板在37℃下轻轻摇动孵育60分钟或40分钟,分别用于A-B或B-A测定。在零时间和终点从供体侧等分样品,并在终点从受体侧等分样品。

[0893] 每个测定中均包括参考化合物、普萘洛尔(高渗透性)、拉贝洛尔(中度渗透性)、雷尼替丁(低渗透性)和秋水仙素(P-糖蛋白底物)。

[0894] 使用选定的反应监控通过HPLC-MS/MS分析样品。该HPLC系统由带自动进样器的二元LC泵、C-18色谱柱和梯度组成。

[0895] 测试化合物的表观渗透系数(P_{app})(等式2)及其回收率(等式3)的计算如下:

$$P_{app}(cm/s) = \frac{V_R \times C_{R,结束}}{\Delta t} \times \frac{1}{A \times (C_{D,中间} - C_{R,中间})} \quad (等式2)$$

[0896]

$$回收率\ (\%) = \frac{V_D \times C_{D,结束} + V_R \times C_{R,结束}}{V_D \times C_{D0}} \times 100 \quad (等式3)$$

[0897] 其中A是细胞单层的表面积(0.11cm^2),C是测试化合物的浓度,以峰面积表示,D表示供体,R表示受体。“0”、“中间”和“结束”分别表示孵育的零时间点、中间时间点和结束时间点。Δt是孵育时间。V是供体或受体的体积。

[0898] 低回收率表明在测试过程中该测试化合物损失。这很可能是由于非特异性结合或降解。

[0899] 实施例16.溶解度测试

[0900] 通过HPLC-UV/VIS分析在96孔板形式中,使用以下操作测定测试化合物在磷酸盐缓冲盐水(PBS-NaCl 137mM,KCl 2.7mM,Na_2HPO_4 8.1mM,KH_2PO_4 1.5mM,pH 7.4)中的水溶解度。由10mM DMSO母液制备200μM在PBS中的测试化合物。所述最终DMSO浓度为2%。将该PBS缓冲样品充分混合然后在室温培养24小时。在培养结束时,将该PBS缓冲样品离心并将上清液用HPLC分析。所述测试化合物在PBS中的水溶解度(μM)是通过比较在校准标准品(200μM)中主峰的峰面积与在各PBS样品中对应峰的峰面积确定的。该测试范围大约是0.5μM至200μM。在各测试中所用的参照化合物是美托洛尔、利福平、酮康唑、苯妥英、氟哌啶醇、辛伐他汀、己烯雌酚和他莫昔芬,它们从完全溶解(200μM)至难溶(<1μM)。

[0901] 实施例17.血浆蛋白结合测试

[0902] 在96孔板形式中,使用以下操作通过平衡透析来测定测试化合物在人(不论性别)混合的血浆中的血浆蛋白结合。该透析液隔室装有磷酸盐缓冲盐水(pH 7.4),并将该样品侧装有掺入10μM浓度的测试化合物的血浆。装载后,回收样品并在37℃培养4小时。培养后,将各隔室采样,用乙腈/缓冲液稀释并离心。将该上清液用HPLC-MS/MS分析。由每个样品的HPLC-MS/MS分析获得的分析物峰面积用于根据以下等式计算蛋白结合(等式4):

[0903] $$血浆蛋白结合\ (\%) = \frac{Area_p}{Area_b} \times 100 \quad (等式4)$$

[0904] 其中:$AREA_p$=蛋白基质中分析物的峰面积;$AREA_b$=缓冲液中分析物的峰面积。

[0905] 在该血浆隔室中测量的量包括游离和结合的药物,而在缓冲侧中的量表示仅有游离药物;其差值用于计算血浆蛋白结合的百分比。将三个参照化合物在各测试中进行测定;醋丁洛尔、奎尼丁和华法林。

[0906] 实施例18.测定狗的生物利用度

[0907] 使用以下方案评估狗中测试化合物的生物利用度。将测试化合物配制在与静脉内和口服给药相容的载体中。以1mg/kg(1mg/mL,剂量体积为1mL/kg)静脉推注或以5mg/kg(1mg/mL,剂量体积为5mL/kg)口服管饲法对雄性比格犬给药测试化合物。在给药后至给药后24小时,在不同时间点通过对侧(静脉推注)颈静脉或通过其他可及静脉收集血液样本。

通过离心(2200x g,10分钟,在5℃下)获得血浆样品(EDTA),并冷冻保存(70℃),直至通过LC/MS/MS分析母体化合物。使用标准分析软件,通过标准非隔室方法,根据血浆浓度时间数据估算药代动力学参数。通过比较静脉和口服给药的曲线下的面积(AUC),确定了口服生物利用度的估算值。

[0908] 表9.表1中列出的实施例化合物的Caco-2细胞渗透性(A-B和B-A)、水溶解度、人血浆蛋白结合(PPB)和狗生物利用度。

[0909]

化合物编号	Caco-2 渗透性(A-B)	Caco-2 渗透性(B-A)	水溶解度(μM,在 PBS 中)	PPB (%)	狗生物利用度 (%)
1-3	P	R	W	Z	FF
1-4	Q	Q	W	Z	FF
1-8	P	R	W	Z	GG
1-9	Q	Q	X	CC	GG
1-10	Q	Q	W	AA	EE
1-11	P	Q	X	CC	GG
1-13	P	Q	W	Z	FF
1-15	P	Q	W	Z	GG
1-17	Q	Q	W	AA	GG
1-18	P	P	W	Y	GG
1-22	P	Q	W	Z	GG
1-32	Q	Q	W	AA	GG
1-35	P	R	W	Z	GG
1-41	P	R	W	Z	GG
1-43	P	Q	W	Z	GG
1-45	Q	R	W	Z	EE
1-46	Q	Q	W	AA	GG
1-47	P	R	W	AA	GG
1-50	P	R	W	Z	GG
1-51	P	R	W	Z	FF

[0910]

1-55	P	R	W	Z	GG
1-57	Q	Q	V	BB	GG
1-58	Q	Q	W	AA	GG
1-62	Q	Q	W	Z	GG
1-63	Q	R	W	Z	GG
1-67	Q	R	W	Z	GG
1-79	P	Q	W	Z	GG
1-80	P	R	W	Z	GG
1-81	P	P	W	Y	DD
1-83	P	S	W	AA	GG
1-84	P	Q	W	Z	GG
1-88	P	Q	W	Z	GG
1-89	P	Q	W	Z	FF
1-90	P	Q	W	Z	GG
1-91	P	Q	W	Z	FF
1-92	P	R	W	Z	FF
1-120	P	Q	W	Z	GG
1-137	P	Q	W	AA	GG
1-152	P	Q	W	Z	GG
1-155	P	Q	W	Z	GG
1-158	P	Q	W	AA	GG

[0911] 对于表9:Caco-2渗透性(P_{app}):“P”表示≤10x 10^{-6}cm/s;“Q”表示11-30x 10^{-6}cm/s;“R”表示31-50x 10^{-6}cm/s;“S”表示>50x 10^{-6}cm/s;“T”表示该数据不可用或未测定。

[0912] 水溶解度:“U”表示≤10mM;“V”表示10-100mM;“W”表示>100mM;X表示该数据不可用或未测定。

[0913] PPB:“Y”表示>50%;“Z”表示50-90%;“AA”表示91-95%;“BB”表示>95%;“CC”表示该数据不可用或未测定。

[0914] 狗的生物利用度:“DD”表示≤10%;“EE”表示11-30%;“FF”>30%;“GG”表示该数据不可用或未测定。