



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108934162 A

(43)申请公布日 2018.12.04

(21)申请号 201680081294.2

凡达纳·古普塔 S·阿南坦

(22)申请日 2016.12.16

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(30)优先权数据

代理人 李敏春 郑霞

62/268,393 2015.12.16 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2018.08.07

A61K 31/519(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

C07D 487/08(2006.01)

PCT/US2016/067359 2016.12.16

C07D 471/10(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/106771 EN 2017.06.22

(71)申请人 南方研究所

地址 美国阿拉巴马州

(72)发明人 科琳·E·奥格里-沙弗兰

马克·苏托 罗伯特·盖尔莫

奥马尔·摩卡-沙菲克

权利要求书4页 说明书171页

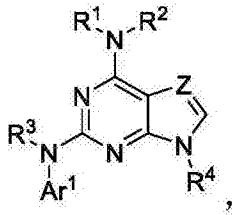
(54)发明名称

吡咯并嘧啶化合物、作为激酶LRRK2抑制剂的用途及其制备方法

(57)摘要

本公开涉及能够抑制某些蛋白激酶,并且特别是富亮氨酸重复序列激酶2(LRRK2)蛋白的某些吡咯并嘧啶化合物。本公开的化合物可用于治疗由异常LRRK2激酶活性引起的或与异常LRRK2激酶活性相关的许多病症。本公开的化合物可用于治疗病症,包括神经退行性疾病例如帕金森氏病;癌前病状和癌症;自身免疫性病症例如克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病;及麻风(汉生病)。本摘要旨在作为用于特定领域中进行搜索目的的浏览工具,并非旨在限制本发明。

1. 一种具有下式表示的结构化合物:



其中Z选自N和CR²⁰;

其中R²⁰,当存在时,每次出现时独立地选自氢、-CN、-F、-Cl、-CF₃和C1-C4烷基;

其中R¹选自Cy¹、Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²;

其中R^{21a}和R^{21b},当存在时,各自独立地选自氢和C1-C4烷基;

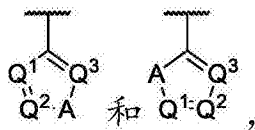
其中Cy¹,当存在时,选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;

其中Cy²,当存在时,选自C3-C6环烷基、C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;

其中Ar²,当存在时,选自C5-C6芳基和C4-C5杂芳基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;并且

其中R²、R³和R⁴各自独立地选自氢和C1-C4烷基;

其中Ar¹是选自以下的结构:



其中A选自NR²²和CR^{23a}R^{23b};

其中R²²,当存在时,选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8烷基)NH(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³;

其中Cy³,当存在时,每次出现时独立地选自C3-C6环烷基和C2-C5杂环烷基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;

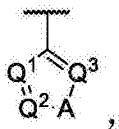
其中R^{23a}和R^{23b},当存在时,各自独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy¹、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)和Cy³;

其中Q¹、Q²和Q³各自独立地选自N和CR²⁴;并且

其中R²⁴,当存在时,每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基),

条件是A、Q¹、Q²和Q³中的两个或三个为N,并且

条件是如果Ar¹是下式表示的结构:



其中Z、Q¹和Q³各自为CH，Q²为N，A为NR²²，R²²为C1-C8烷基，并且R²、R³和R⁴各自为氢，则R¹选自Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²；

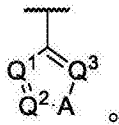
或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其中R¹选自Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²。

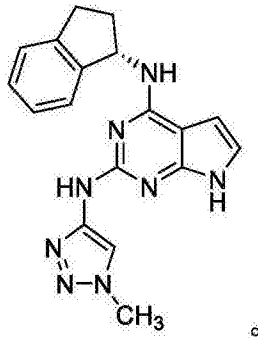
3. 根据权利要求1所述的化合物，其中R¹为Cy¹。

4. 根据权利要求1所述的化合物，其中R²、R³和R⁴各自为氢。

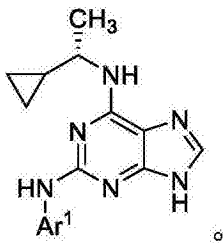
5. 根据权利要求1所述的化合物，其中Ar¹是具有下式的结构：



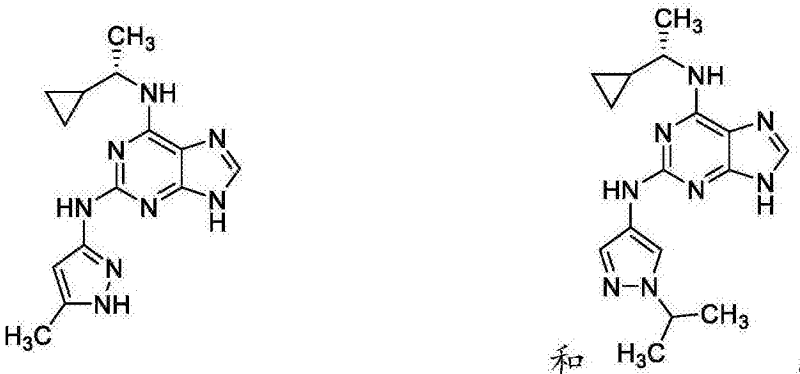
6. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有以下结构：



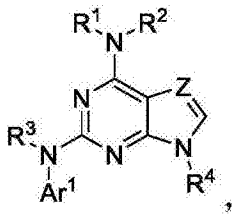
7. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有下式表示的结构：



8. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有选自以下的结构：



9. 一种药物组合物，其包含治疗有效量的至少一种权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，和药学上可接受的载体。



其中Z选自N和CR²⁰;

其中R²⁰,当存在时,每次出现时独立地选自氢、-CN、-F、-Cl、-CF₃和C1-C4烷基;

其中R¹选自Cy¹、Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²;

其中R^{21a}和R^{21b},当存在时,各自独立地选自氢和C1-C4烷基;

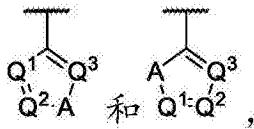
其中Cy¹,当存在时,选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;

其中Cy²,当存在时,选自C3-C6环烷基、C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;

其中Ar²,当存在时,选自C5-C6芳基和C4-C5杂芳基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;并且

其中R²、R³和R⁴各自独立地选自氢和C1-C4烷基;

其中Ar¹是选自以下的结构:



其中A选自NR²²和CR^{23a}R^{23b};

其中R²²,当存在时,选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8烷基)NH(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³;

其中Cy³,当存在时,每次出现时独立地选自C3-C6环烷基和C2-C5杂环烷基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;

其中R^{23a}和R^{23b},当存在时,各自独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy¹、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)和Cy³;

其中Q¹、Q²和Q³各自独立地选自N和CR²⁴;并且

其中R²⁴,当存在时,每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基),

条件是A、Q¹、Q²和Q³中的两个或三个为N,或其药学上可接受的盐的步骤,

其中所述病症选自神经退行性病症和麻风。

吡咯并嘧啶化合物、作为激酶LRRK2抑制剂的用途及其制备方法

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请案要求2015年12月16日提交的美国临时申请案第62/268,393号的权益,其通过引用整体并入本文。

[0003] 发明背景

[0004] LRRK2基因编码蛋白激酶并且已经公开称该基因中的错义突变可导致许多疾病例如各种神经退行性疾病,包括帕金森氏病(Parkinson's disease)。另外,LRRK2与癌前病状和癌症;自身免疫性病症例如克罗恩氏病(Crohn's disease)、类风湿性关节炎和银屑病,以及麻风在基因上有联系。例如,已经表明LRRK2中的某些突变可通过上调蛋白激酶的激酶活性而导致帕金森氏病。怀疑这种蛋白激酶在帕金森氏病中可能过度活跃。

[0005] 最近的发现已经引起了很大兴趣,即编码LRRK2的基因内的不同常染色体显性点突变使人倾向于发展晚发型帕金森氏病(OMIM登录号609007),其临床表现与特发性帕金森氏病无法区分。参见Paisan-Ruiz等(2004),“Cloning of the gene-containing mutations that cause PARK 8-linked Parkinson's disease.”*Neuron*.44,595-600; Mata等(2006),“LRRK2 in Parkinson's disease:protein domains and functional insights.”*Trends Neurosci*.29,286-293;Taylor等(2006),“LRRK2:a common pathway for Parkinsonism,pathogenesis and prevention?”*Trends Mol.Med*.12,76-82。到目前为止所进行的遗传分析表明,LRRK2中的突变相对频繁,不仅是5-10%家族性帕金森氏病的原因,而且发现于很大比例的散发性帕金森氏病病例中。参见Farrer等(2005),“LRRK2 mutations in Parkinson disease.”*Neurology* 65,738-740;和Zabetian等(2005),“A clinic-based study of the LRRK2 gene in Parkinson disease yields new mutations.”*Neurology* 65,741-744。

[0006] 关于如何调节细胞中的LRRK2,其生理基质和突变如何引起或增加帕金森氏病的风险知之甚少。WO 2011/141756 A1中描绘了LRRK2的结构域结构,其公开内容通过引用并入本文。参见其中的图1,其还显示了在帕金森氏病患者中已有报道的突变。LRRK2酶的这些定义性特征是富亮氨酸重复序列(LRR)基序(残基1010-1291),Ras样小GTP酶(残基1336-1510),已经称为Ras复合物C端(COR)结构域的高度氨基酸保守性区域(残基1511-1878),蛋白激酶催化结构域(残基1879-2132)和C端VVD40基序(2231-2276)。参见Bosgraaf等(2003),“Roc,a Ras/GTPase domain in complex proteins.”*Biochim.Biophys.Acta*.1643,5-10;和Marin(2006),“The Parkinson disease gene LRRK2:evolutionary and structural insights.”*Mol.Biol.Evol*.23,2423-2433。

[0007] LRRK2的蛋白激酶结构域属于酪氨酸样丝氨酸苏氨酸蛋白激酶并且与在先天免疫信号传递途径中起关键作用的激酶RIP(受体相互作用蛋白)最相似。参见Manning等(2002),“The protein kinase complement of the human genome.”*Science* 298,1912-1934。已将几乎40种单氨基酸取代突变与常染色体显性帕金森氏病相联系。Mata等,同上;Taylor等,同上;WO 2011/141756 A1。还已报道,是欧洲大约6%家族性帕金森氏病和3%散

发性帕金森氏病病例的原因的最普遍的LRRK2突变体形式,包含Gly2019向Ser残基的氨基酸取代。Gly2019位于激酶结构域的子结构域-VII内的保守性DYG-Mg²⁺-结合基序中。Mata等,同上。最近的报告表明这种突变增强了LRRK2的自体磷酸化,及其使髓鞘碱性蛋白磷酸化2-3倍的能力。West等(2005),“Parkinson’s disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity.”*Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 102,16842-16847;和Greggio等(2006),“Kinase activity is required for the toxic effects of mutant LRRK2 in dardarin.”*Neurobiol.Dis.*23,329-341。这些观察结果表明LRRK2过度激活使人倾向于发展一些形式的帕金森氏病。

[0008] 正如“Chromosomal amplification of leucine-rich repeat kinase-2 (LRRK2) is required for oncogenic MET signaling in papillary renal and thyroid carcinomas,”Looyeng等,*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*(2011),108(4),1439-1444,S1439/1-S1439/10;语言:英语;数据库:CAPLUS,DOI:10.1073/pnas.1012500108所讨论的,受体酪氨酸激酶MET在人肿瘤中频繁扩增,即使在没有任何内源性配体,即肝细胞生长因子(HGF)的生长因子刺激的情况下,也导致高细胞表面密度和组成性激活。鉴定LRRK2并且证实会在乳头状肾癌和甲状腺癌中扩增和过度表达。培养的肿瘤细胞中LRRK2的下调损害MET激活并且选择性减少向mTOR和STAT3的下游MET信号传递。这些关键性促有丝分裂途径的损失诱导细胞周期停滞和由ATP生成损失引起的细胞死亡,表明MET和LRRK2协同促进这些癌症中有效的肿瘤细胞生长和存活。

[0009] 如以上所讨论的,LRRK2中的错义突变引起晚发型帕金森氏病(PD)。另外,LRRK2中的常见遗传变异改变了对克罗恩氏病和麻风的易感性。参见“LRRK2 inhibition attenuates microglial inflammatory responses”,Moehle等,*Journal of Neuroscience*(2012),32(5),1602-1611。语言:英语,数据库:CAPLUS,DOI:10.1523/JNEUROSCI.5601-11.2012。

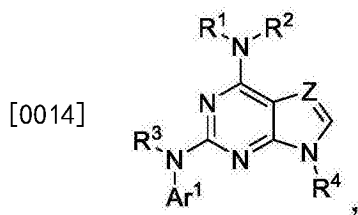
[0010] 其中包括鉴定为与麻风易感性或抗性相关的基因,已将PARK2和LRRK2作为参与宿主细胞凋亡的调节进行了讨论。参见“Leprosy susceptibility:genetic variations regulate innate and adaptive immunity,and disease outcome,”Cardoso等,*Future Microbiology*(2011),6(5),533-549。Cardoso等还报道称,与麻风相关的相同基因也与自身免疫性疾病(克罗恩氏病、类风湿性关节炎、银屑病)或神经退行性疾病(帕金森氏病和阿尔茨海默氏病(Alzheimer’s))相关。

[0011] 尽管发现了编码LRRK2的基因内的错义突变与晚发型帕金森氏病之间的因果关系,但LRRK2选择性抑制剂的开发仍然难以捉摸。因此,仍然需要LRRK2的小分子抑制剂。

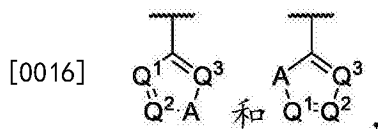
发明概要

[0012] 根据本发明的目的,如本文所体现和广泛描述的,本发明一方面涉及抑制LRRK2,并因此实用于治疗许多疾病的吡咯并嘧啶化合物,所述疾病包括但不限于神经退行性疾病例如帕金森氏病、癌前病状和癌症,自身免疫性病例如克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病,及麻风。

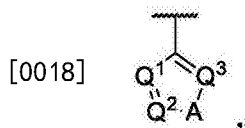
[0013] 本公开涉及具有下式表示的结构化合物:



[0015] 其中Z选自N和CR²⁰；其中R²⁰，当存在时，每次出现时独立地选自氢、-CN、-F、-Cl、-CF₃和C1-C4烷基；其中R¹选自Cy¹、Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²；其中R^{21a}和R^{21b}，当存在时，各自独立地选自氢和C1-C4烷基；其中Cy¹，当存在时，选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代；其中Cy²，当存在时，选自C3-C6环烷基、C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代；其中Ar²，当存在时，选自C5-C6芳基和C4-C5杂芳基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代；并且其中R²、R³和R⁴各自独立地选自氢和C1-C4烷基；其中Ar¹是选自以下的结构：

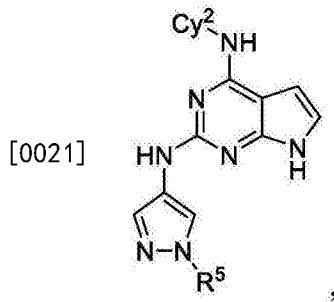


[0017] 其中A选自NR²²和CR^{23a}R^{23b}；其中R²²，当存在时，选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8烷基)NH(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³；其中Cy³，当存在时，每次出现时独立地选自C3-C6环烷基和C2-C5杂环烷基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代；其中R^{23a}和R^{23b}，当存在时，各自独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy¹、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)和Cy³；其中Q¹、Q²和Q³各自独立地选自N和CR²⁴；并且其中R²⁴，当存在时，每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)，条件是A、Q¹、Q²和Q³中的两个或三个为N，并且条件是如果Ar¹是下式表示的结构：



[0019] 其中Z、Q¹和Q³各自为CH，Q²为N，A为NR²²，R²²为C1-C8烷基，并且R²、R³和R⁴各自为氢，则R¹选自Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²；或其药学上可接受的盐。

[0020] 还公开了具有下式表示的结构的化合物：



[0022] 其中 Cy^2 ,当存在时,选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;并且其中 R^5 为C1-C8烷基,或其药学上可接受的盐。

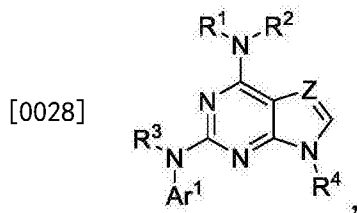
[0023] 还公开了药物组合物,其包含治疗有效量的至少一种公开化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0024] 还公开了抑制哺乳动物的LRRK2激酶活性的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的至少一种公开化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

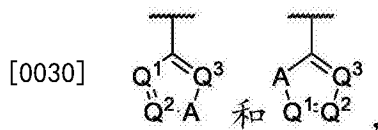
[0025] 还公开了抑制至少一种细胞内的LRRK2激酶活性的方法,所述方法包括使所述至少一种细胞与有效量的至少一种公开化合物或其药学上可接受的盐接触的步骤。

[0026] 还公开了治疗哺乳动物中与LRRK2激酶功能失调相关的病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的至少一种公开化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0027] 还公开了治疗哺乳动物中与LRRK2激酶功能失调相关的病症的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用有效量的至少一种具有下式表示的结构化合物:



[0029] 其中Z选自N和 CR^{20} ;其中 R^{20} ,当存在时,每次出现时独立地选自氢、-CN、-F、-Cl、-CF₃和C1-C4烷基;其中 R^1 选自 Cy^1 、 Ar^2 、 $-CR^{21a}R^{21b}Cy^2$ 和 $-CR^{21a}R^{21b}Ar^2$;其中 R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自氢和C1-C4烷基;其中 Cy^1 ,当存在时,选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;其中 Cy^2 ,当存在时,选自C3-C6环烷基、C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;其中 Ar^2 ,当存在时,选自C5-C6芳基和C4-C5杂芳基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;并且其中 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢和C1-C4烷基;其中 Ar^1 是选自以下的结构:



[0031] 其中A选自 NR^{22} 和 $CR^{23a}R^{23b}$;其中 R^{22} ,当存在时,选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8

烷基) NH (C1-C8烷基)、- (C1-C8烷基) N (C1-C8烷基) (C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、- (C1-C4烷基) CONH₂、- (C1-C4烷基) CONH (C1-C4烷基)、- (C1-C4烷基) CON (C1-C4烷基) (C1-C4烷基)、- (C1-C4烷基) (C=O) Cy³和Cy³;

[0032] 其中Cy³,当存在时,每次出现时独立地选自C3-C6环烷基和C2-C5杂环烷基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;其中R^{23a}和R^{23b},当存在时,各自独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、C1-C8烷基酸、- (C1-C4烷基) (C=O) Cy¹、- (C1-C4烷基) CONH₂、- (C1-C4烷基) CONH (C1-C4烷基)、- (C1-C4烷基) CON (C1-C4烷基) (C1-C4烷基) 和Cy³;其中Q¹、Q²和Q³各自独立地选自N和CR²⁴;并且其中R²⁴,当存在时,每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8烷氧基烷基、- (C1-C4烷基) CONH₂、- (C1-C4烷基) CONH (C1-C4烷基)、- (C1-C4烷基) CON (C1-C4烷基) (C1-C4烷基),条件是A、Q¹、Q²和Q³中的两个或三个为N,或其药学上可接受的盐,其中所述病症选自神经退行性病症和麻风。

[0033] 还公开了包含至少一种前述鉴定的化合物或衍生物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0034] 还公开了治疗患有由异常LRRK2激酶活性引起的或与异常LRRK2激酶活性相关的疾病的患者的方法,其包括向患者施用有效治疗量的至少一种前述鉴定的化合物或衍生物。

[0035] 还公开了治疗患有神经退行性疾病并且特别是帕金森氏病的患者的方法,其包括向患者施用有效治疗量的至少一种前述鉴定的化合物或衍生物。

[0036] 还公开了治疗患有自身免疫性疾病例如克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病的患者的方法,其包括向患者施用有效治疗量的至少一种前述鉴定的化合物或衍生物。

[0037] 还公开了治疗患有癌前病状或癌症的患者的方法,其包括向患者施用有效治疗量的至少一种前述鉴定的化合物或衍生物。

[0038] 还公开了治疗患有麻风的患者的方法,其包括向患者施用有效治疗量的至少一种前述鉴定的化合物或衍生物。

[0039] 还公开了通过修饰所述化合物和/或连同能够增强所述化合物通过血脑屏障的透过率的另一种化合物一起采用所述化合物来增强以上公开的化合物的血脑屏障透过率的方法。

[0040] 本公开的其它目的和优点对于本领域技术人员将从以下详述变得显而易见,其中仅通过最佳模式的说明方式,仅显示和描述了优选实施方案。正如将意识到的,本公开能够具有其它和不同的实施方案,并且其若干细节能够在各个明显方面进行修改而不脱离本公开。因此,实质上将该描述视为是说明性的而不是限制性的。

[0041] 发明详述

[0042] 参考以下对本发明的详述及其中包括的实施例,可以更容易地理解本发明。

[0043] 在公开和描述本化合物、组合物、制品、系统、装置和/或方法之前,应理解除非另有说明,否则不限于特定合成方法,或者除非另有说明,否则不限于特定试剂,当然,这样可能会不同。还应理解,本文使用的术语仅仅是为了描述特定方面的目的而非旨在为限制性。虽然在本发明的实践或试验中可以使用与本文描述的那些相似或等效的任何方法和材料,

但现在描述的是示例方法和材料。

[0044] 虽然可以在特定的法定类别例如系统法定类别中描述和要求保护本发明的各方面,但这仅仅是为了方便,并且本领域技术人员将理解,可以在任何法定类别中描述和要求保护本发明的每个方面。除非另有明确说明,否则决非意图将本文阐述的任何方法或方面解释为要求按特定顺序执行其步骤。因此,在权利要求或说明书中方法权利要求没有具体陈述将步骤限制为特定顺序的情况下,决非意图在任何方面推断顺序。这适用于任何可能的非表达性解释基础,包括关于步骤或操作流程安排的逻辑问题,从语法组织或标点符号推导的普通含义,或说明书中描述的方面数量或类型。

[0045] 在本申请全篇,引用了各种出版物。这些出版物的公开内容整体由此通过引用并入本申请中,以便更全面地描述其所属领域的状况。所公开的参考文献也单独且具体地通过引用参考文献所依据的句子中讨论的其中所含的材料而并入本文。本文中的任何内容均不应解释为承认本发明无权凭借在先发明而先于此类出版物。此外,本文提供的出版日期可能与实际出版日期不同,这可能需要单独确认。

[0046] A. 定义

[0047] 下面列出了用于描述本发明的各种术语的定义。除非在特定情况下另有限制,否则这些定义适用于单独地或作为较大分组的一部分而在本说明书全篇使用的术语。

[0048] 如说明书和所附权利要求书中所用,除非上下文另外明确指出,否则单数形式“一”、“一种(个)”和“所述(该)”包括复数指示物。因此,例如,提到“一个官能团”、“一个烷基”或“一个残基”包括两个或更多个此类官能团、烷基或残基的混合物等。

[0049] 本文可将范围表示为“约”一个特定值和/或至“约”另一个特定值。在表示此类范围时,另一方面包括所述一个特定值和/或至所述另一个特定值。类似地,通过使用先行词“约”将值描述为近似值时,应理解该特定值形成了另一方面。还应理解,每个范围的端点相对于另一个端点很重要,并且独立于另一个端点。还应理解,本文公开了许多值,并且除该值本身以外,每个值也在本文中被公开为“约”该特定值。例如,如果公开了值“10”,则也公开了“约10”。还应理解,还公开了两个特定单元之间的每个单元。例如,如果公开了10和15,则也公开了11、12、13和14。

[0050] 说明书和结论权利要求中提到组合物中特定元素或组分的重量份表示用重量份表示的元素或组分与组合物或制品中任何其它元素或组分之间的重量关系。因此,在含有2重量份的组分X和5重量份的组分Y的化合物中,X和Y以2:5的重量比存在,并且无论化合物中是否包含另外的组分,都以此比率存在。

[0051] 除非特别指出相反的情况,否则组分的重量百分比(重量%)基于其中包括该组分的制剂或组合物的总重量。

[0052] 如本文中所用,术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可以发生或可以不发生,并且该描述包括所述事件或情形发生的情况和不发生的情况。

[0053] 如本文中所用,术语“受试者”可以是脊椎动物,例如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。因此,本文公开的方法的受试者可以是人、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语不表示特定年龄或性别。因此,旨在涵盖成人和新生儿受试者以及胎儿,无论是男性还是女性。一方面,受试者为哺乳动物。患者是指患有疾病或病症的受试者。术语“患者”包括人和兽医受试者。在公开方法的一些方面中,在施用步骤

之前已经诊断出受试者需要治疗一种或多种病症。在各个方面,所述一种或多种病症选自神经退行性疾病,例如帕金森氏病;癌前病状和癌症;自身免疫性病症例如克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病;和麻风。

[0054] 如本文中所用,术语“治疗”是指患者的医学管理,其意图是治愈、改善、稳定或预防疾病、病理状况或病症。该术语包括积极治疗,即专门针对改善疾病、病理状况或病症的治疗,并且还包括病因治疗,即针对消除相关疾病、病理状况或病症的病因的治疗。另外,该术语包括姑息治疗,即设计用于缓解症状而不是治愈疾病、病理状况或病症的治疗;预防性治疗,即旨在最小化或部分或完全抑制相关疾病、病理状况或病症的发展的治疗;和支持性治疗,即用于补充针对改善相关疾病、病理状况或病症的另一种特定疗法的治疗。在各个方面,该术语涵盖对受试者,包括哺乳动物(例如,人)的任何治疗,并且包括:(i)在可能易患该疾病但尚未诊断为患病的受试者中预防该疾病发生;(ii)抑制疾病,即阻止其发展;或(iii)缓解疾病,即引起疾病消退。一方面,受试者为哺乳动物,例如灵长类动物,并且在另一方面,受试者为人。术语“受试者”还包括家养动物(例如,猫、狗等)、家畜(例如,牛、马、猪、绵羊、山羊等)和实验动物(例如,小鼠、兔、大鼠、豚鼠、果蝇等)。

[0055] 如本文中所用,术语“预防”是指排除、防止、避免、阻碍、终止或妨碍某些事情发生,尤其是通过提前行动。应理解,除非另有明确说明,否则本文使用的是减少、抑制或预防,还明确公开了其它两个词的使用。

[0056] 如本文中所用,术语“诊断”意指由技术人员,例如医师进行了身体检查,并且发现具有可用本文公开的化合物、组合物诊断或治疗的病状。在公开方法的一些方面中,在施用步骤之前已诊断受试者需要治疗神经退行性疾病,例如帕金森氏病;癌前病状和癌症;自身免疫性病症例如克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病;和麻风。如本文中所用,短语“鉴定为需要治疗病症”等是指基于病症治疗的需要对受试者的选择。可以预料,一方面,可以由与进行诊断的人不同的人来进行鉴定。另一方面,还预料到施用可由随后进行施用的人进行。

[0057] 如本文中所用,术语“施用”是指向受试者提供药物制剂的任何方法。此类方法是本领域技术人员公知的,并且包括但不限于口服施用、透皮施用、吸入施用、鼻腔施用、局部施用、阴道内施用、眼部施用、耳内施用、脑内施用、直肠施用和肠胃外施用,包括注射如静脉内施用、动脉内施用、肌内施用和皮下施用。施用可以是连续的或间歇的。在各个方面,制剂可以治疗性施用;即施用以治疗现有疾病或病状。在其它各个方面,制剂可以预防性施用;即施用以预防疾病或病状。

[0058] 术语“治疗”是指缓解疾病、病症或病状,即引起疾病、病症和/或病状的消退。术语“预防”是指在可能易患疾病、病症和/或病状,但尚未被诊断为患病的人或动物中预防疾病、病症或病状发生;和/或抑制疾病、病症或病状,即阻止其发展。

[0059] 如本文中所述的术语“接触”是使将公开的化合物和细胞、靶受体或其它生物实体集合在一起,以使得化合物可以直接地;或间接地,即通过与靶标本身相互作用;即,通过与靶标活性所依赖的另一分子、辅因子、因子或蛋白质相互作用而影响靶标(例如,受体、细胞等)的活性。

[0060] 如本文中所用,术语“有效量”和“有效的量”是指足以实现所需结果或对不良病状有影响的量。例如,“治疗有效量”是指足以实现所需治疗结果或对不良症状有影响,但通常

不足以引起不良副作用的量。任何特定患者的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;采用的特定组合物;患者的年龄、体重、总体健康状况、性别和饮食;施用时间;施用途径;采用的特定化合物的排泄率;治疗持续时间;与采用的特定化合物组合或同时使用的药物及医学领域公知的类似因素。例如,使化合物的剂量以低于实现所需治疗效果所需的水平开始并逐渐增加剂量直至达到所需效果完全在本领域技术范围内。如果需要,可以将有效日剂量分成多个剂量用于施用目的。因此,单剂量组合物可含此量或其约数以构成日剂量。如果出现任何禁忌症,个体医师可以调整剂量。剂量可以变化,并且可以每天一次或多次剂量施用,持续一天或几天。对于给定类别的药物产品,可以在文献中找到关于适当剂量的指导。在其它各个方面,制剂可以按“预防有效量”施用;即,有效预防疾病或病状的量。

[0061] 如本文中所用,“IC₅₀”意指50%抑制生物过程或过程组分(包括蛋白质、亚基、细胞器、核糖核蛋白等)所需物质(例如,化合物或药物)的浓度。一方面,IC₅₀可以指,如本文别处所进一步定义的,体内50%抑制所需的物质浓度。另一方面,IC₅₀是指物质的半最大(50%)抑制浓度(IC)。

[0062] 如本文中所述的术语“包含”(及其语法变型)在“具有”或“包括”的包容性意义上而不是在“由……组成”的排他性意义上使用。

[0063] 根据本公开的化合物可使用烷氧基、氨基酸等基团作为前药形成部分在羟基或氨基官能团处形成前药。例如,羟甲基位置可以形成单磷酸盐、二磷酸盐或三磷酸盐,并且同样这些磷酸盐也可以形成前药。在各种文献源中讨论了此类前药衍生物的制剂(实例为:Alexander等,J. Med. Chem. 1988, 31, 318; Aligas-Martin等, PCT WO 2000/041531, 第30页)。在制备这些衍生物时转化的氮官能团是本公开化合物的一个(或多个)氮原子。

[0064] 本文公开的化合物的“衍生物”是药学上可接受的盐、前药、氘化形式、放射性标记形式、异构体、溶剂化物及其组合。上下文中提及的“组合”是指属于至少两个类别的衍生物:药学上可接受的盐、前药、氘代形式、放射性标记形式、异构体和溶剂化物。因此,氘代形式含有包括氘在内的重氢。碳标记形式可含碳-13。放射性标记形式的实例包括用氘、磷-32、碘-129、碳-11、氟-18等标记的化合物。

[0065] “药学上可接受的盐”是指公开化合物的衍生物,其中母体化合物通过制备其酸式或碱式盐而改性。本公开的化合物与多种有机酸和无机酸形成酸加成盐,并且包括常用于药物化学中的生理上可接受的盐。此类盐也是本公开的一部分。用于形成此类盐的典型无机酸包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、硫酸、磷酸、连二磷酸等。也可以使用衍生自有机酸的盐,所述有机酸例如脂族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸和羟基链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸。此类药学上可接受的盐因此包括乙酸盐、苯基乙酸盐、三氟乙酸盐、丙烯酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、邻-乙酰氧基苯甲酸盐、萘-2-苯甲酸盐、溴化物、异丁酸盐、苯基丁酸盐、β-羟基丁酸盐、丁炔-1,4-二酸盐、己炔-1,4-二酸盐、癸酸盐、辛酸盐、氯化物、肉桂酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、富马酸盐、乙醇酸盐、庚酸盐、马尿酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、异烟酸盐、硝酸盐、草酸盐、邻苯二甲酸盐、对苯二甲酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、丙炔酸盐、丙酸盐、苯丙酸盐、水杨酸盐、癸二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、焦硫酸

盐、亚硫酸盐,亚硫酸氢盐,磺酸盐、苯磺酸盐、对-溴苯磺酸盐、氯苯磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙磺酸盐、甲磺酸盐、萘-1-磺酸盐、萘-2-磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、二甲苯磺酸盐、酒石酸盐等。

[0066] 应理解,除非另有说明,否则本公开的化合物涉及分子各个可能原子上的所有光学异构体和立体异构体。可通过结晶、色谱法或合成将化合物分离或制备成其纯对映异构体或非对映异构体。

[0067] 术语“离去基团”是指具有吸电子能力的原子(或原子团),其可以作为稳定种类置换,带有键合电子。合适的离去基团的实例包括磺酸酯,包括三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯和卤化物。

[0068] 如说明书和结论权利要求中所用,化学物质的残基是指是特定反应方案中的化学物质的所得产物或后续制剂或化学产物的部分,无论该部分实际上是否是由该化学物质获得的。因此,聚酯中的乙二醇残基是指聚酯中的一个或多个 $-OCH_2CH_2O-$ 单元,无论是否使用乙二醇来制备聚酯。类似地,聚酯中的癸二酸残基是指聚酯中的一个或多个 $-CO(CH_2)_8CO-$ 部分,无论该残基是否通过使癸二酸或其酯反应以获得聚酯而获得。

[0069] 如本文中所示,考虑到术语“取代”包括有机化合物的所有容许取代基。在广义方面,容许取代基包括有机化合物的无环和环状、支链和非支链、碳环和杂环,以及芳族和非芳族取代基。说明性取代基包括例如下面描述的那些。对于适当的有机化合物而言,容许的取代基可为一个或多个并且相同或不同。出于本公开的目的,杂原子例如氮可具有氢取代基和/或本文所述有机化合物的满足杂原子化合价的任何容许取代基。本公开并非旨在以任何方式受限于有机化合物的容许取代基。同样,术语“取代”或“被……取代”包括隐含条件,即此类取代与被取代原子和取代基的容许化合价一致,并且取代产生稳定的化合物,例如不会例如通过重排、环化、消除等自发进行转化的化合物。还预料到,在某些方面,除非明确指出相反,否则各个取代基可以进一步经任选取代(即,进一步取代或未取代)。

[0070] 在定义各个术语时,“ A^1 ”、“ A^2 ”、“ A^3 ”和“ A^4 ”在本文中用作表示各种特定取代基的通用符号。这些符号可以是任何取代基,不限于本文公开的那些,并且当在一种情况下将其定义为某些取代基时,在另一种情况下可以将其定义为一些其它取代基。

[0071] 如本文中所示的术语“烷基”是1至24个碳原子的支链或非支链饱和烃基,例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基、十二烷基、十四烷基、十六烷基、二十烷基、二十四烷基等。烷基基团也可以经取代或未取代。该烷基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧或硫醇。“低级烷基”基团是含有1至6个(例如1至4个)碳原子的烷基基团。

[0072] 在说明书全篇中,“烷基”通常用于指未取代的烷基和经取代的烷基;然而,通过鉴定烷基上的特定取代基,本文还特别提到了经取代的烷基。例如,术语“卤代烷基”具体是指被一个或多个卤化物(例如氟、氯、溴或碘)取代的烷基。术语“烷氧基烷基”具体是指被一个或多个如下所述的烷氧基取代的烷基。术语“烷基氨基”具体是指被一个或多个如下所述的氨基等取代的烷基。当在一种情况下使用“烷基”而在另一种情况下使用诸如“烷基醇”等专用术语时,并非意在暗示术语“烷基”不是指诸如“烷基醇”等专用术语。

[0073] 该实践也用于本文描述的其它基团。即,虽然诸如“环烷基”等术语是指未取代的

和经取代的环烷基部分,但是另外,经取代的部分可以在本文中具体鉴定;例如,特定经取代的环烷基可以称为例如“烷基环烷基”。类似地,经取代的烷氧基可以具体地称为例如“卤代烷氧基”,特定的经取代的烯基可以是,例如,“烯醇”等。同样,使用通用术语例如“环烷基”和专用术语例如“烷基环烷基”的实践并非意在暗示通用术语也不包括专用术语。

[0074] 如本文中所述的术语“环烷基”是由至少三个碳原子组成的非芳香族碳基环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基等。术语“杂环烷基”是如以上所定义的一类环烷基,并且包括在术语“环烷基”的含义内,其中环的至少一个碳原子被杂原子置换,杂原子例如但不限于氮、氧、硫或磷。环烷基和杂环烷基可以经取代或未取代。环烷基和杂环烷基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烷氧基、氨基、醚、卤化物、羟基、硝基、甲硅烷基、磺基-氧或硫醇。

[0075] 如本文中所述的术语“聚亚烷基”是具有两个或更多个彼此连接的 CH_2 基团的基团。聚亚烷基可用式 $-(\text{CH}_2)_a-$ 表示,其中“a”为2至500的整数。

[0076] 如本文中所述的术语“烷氧基”是指通过醚键键合的烷基或环烷基;即,“烷氧基”可以定义为 $-\text{OA}^1$,其中 A^1 为以上所定义的烷基或环烷基。“烷氧基”还包括正如以上所述的烷氧基的聚合物;即,烷氧基可为聚醚例如 $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$ 或 $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$,其中“a”为1至200的整数并且 A^1 、 A^2 和 A^3 为烷基和/或环烷基。

[0077] 如本文中所述的术语“烯基”是具有2至24个碳原子的烃基,其结构式含有至少一个碳-碳双键。不对称结构例如 $(\text{A}^1\text{A}^2)\text{C}=\text{C}(\text{A}^3\text{A}^4)$ 旨在包括E和Z异构体。这可以在本文的结构式中推测,其中存在不对称烯烃,或者可以用键符号 $\text{C}=\text{C}$ 明确指出。烯基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物,硝基、甲硅烷基、磺基-氧或硫醇。

[0078] 如本文中所述的术语“环烯基”是由至少三个碳原子组成并含有至少一个碳-碳双键即 $\text{C}=\text{C}$ 的非芳香族碳基环。环烯基的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、降冰片烯基等。术语“杂环烯基”是如以上所定义的一类环烯基,并且包括在术语“环烯基”的含义内,其中环的至少一个碳原子被杂原子取代,杂原子例如但不限于氮、氧、硫或磷。环烯基和杂环烯基可以经取代或未取代。环烯基和杂环烯基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧或硫醇。

[0079] 如本文中所述的术语“炔基”是具有2至24个碳原子的烃基,其结构式含有至少一个碳-碳三键。炔基可以是未取代的或被一个或多个基团取代,包括但不限于如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧或硫醇。

[0080] 如本文中所述的术语“环炔基”是由至少7个碳原子组成并含有至少一个碳-碳三键的非芳香族碳基环。环炔基的实例包括但不限于环庚基、环辛炔基、环壬炔基等。术语“杂环炔基”是如以上所定义的一类环烯基,并且包括在术语“环炔基”的含义内,其中环的至少一个碳原子被杂原子置换,杂原子例如但不限于氮、氧、硫或磷。环炔基和杂环炔基可以经取代或未取代。环炔基和杂环炔基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于如本文所述

的经任选取代的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧或硫醇。

[0081] 如本文中所述的术语“芳基”是含有任何碳基芳族基团的基团,包括但不限于苯、萘、苯基、联苯基、苯氧基苯等。术语“芳基”还包括“杂芳基”,其定义为含有芳族基团的基团,所述芳族基团具有至少一个并入芳族基团的环内的杂原子。杂原子的实例包括但不限于氮、氧、硫和磷。同样,术语“非杂芳基”,也包括在术语“芳基”中,定义含有不含杂原子的芳族基团的基团。芳基可以经取代或未取代。芳基可以被一个或多个基团取代,包括但不限于如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基、杂芳基、醛、氨基、羧酸、酯、醚、卤化物、羟基、酮、叠氮化物、硝基、甲硅烷基、磺基-氧或硫醇。术语“联芳基”是特定类型的芳基并且包括在“芳基”的定义中。联芳基是指通过稠环结构结合在一起(如萘中),或通过一个或多个碳-碳键连接在一起(如联苯基中)的两个芳基。

[0082] 如本文中所述的术语“醛”用式 —C(O)H 表示。在本说明书全篇,“C(O)”是羰基即 C=O 的速记符号。

[0083] 如本文中所述的术语“胺”或“氨基”用式 $\text{—NA}^1\text{A}^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为氢或如本文所述的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0084] 如本文中所述的术语“烷基氨基”用式 —NH(—烷基) 表示,其中烷基如本文所述。代表性实例包括但不限于甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、异丁氨基、(仲丁基)氨基、(叔丁基)氨基、戊氨基、异戊氨基、(叔戊基)氨基、己氨基等。

[0085] 如本文中所述的术语“二烷基氨基”用式 —NH(—烷基)_2 表示,其中烷基如本文所述。代表性实例包括但不限于二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、二丁氨基、二异丁氨基、二(仲丁基)氨基、二(叔丁基)氨基、二戊氨基、二异戊氨基、二(叔戊基)氨基、二己氨基、N-乙基-N-甲氨基、N-甲基-N-丙氨基、N-乙基-N-丙氨基等。

[0086] 如本文中所述的术语“羧酸”用式 —C(O)OH 表示。

[0087] 如本文中所述的术语“酯”用式 —OC(O)A^1 或 —C(O)OA^1 表示,其中 A^1 可以是如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文中所述的术语“聚酯”用式 $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—C(O)O)}_a\text{—}$ 或 $\text{—(A}^1\text{O(O)C—A}^2\text{—OC(O))}_a\text{—}$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基并且“a”是1至500的整数。“聚酯”作为用于描述通过具有至少两个羧酸基团的化合物与具有至少两个羟基的化合物之间的反应生成的基团的术语。

[0088] 如本文中所述的术语“醚”用式 $\text{A}^1\text{O A}^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文中所述的术语“聚醚”用式 $\text{—(A}^1\text{O—A}^2\text{O)}_a\text{—}$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基并且“a”是1至500的整数。聚醚基团的实例包括聚环氧乙烷、聚环氧丙烷和聚环氧丁烷。

[0089] 如本文中所述的术语“卤化物”是指卤素氟、氯、溴和碘。

[0090] 如本文中所述的术语“杂环”是指单环和多环芳族或非芳香族环系,其中至少一个环成员不是碳。杂环包括吡啶、嘧啶、咪唑、噻吩、吡咯、异噁唑、异噻唑、吡唑、噁唑、噻唑、咪唑、噁唑(包括1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑和1,3,4-噁二唑)、噻二唑(包括1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑和1,3,4-噻二唑)、三唑(包括1,2,3-三唑、1,3,4-三唑)、四唑(包括1,2,3,4-

四唑和1,2,4,5-四唑)、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪(包括1,2,4-三嗪和1,3,5-三嗪)、四嗪(包括1,2,4,5-四嗪)、吡咯烷、哌啶、哌嗪、吗啉、氮杂环丁烷(azetidene)、四氢吡喃、四氢呋喃、二噁烷等。

[0091] 如本文中所述的术语“羟基”用式—OH表示。

[0092] 如本文中所述的术语“酮”用式 $A^1C(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0093] 如本文中所述的术语“叠氮化物”用式— N_3 表示。

[0094] 如本文中所述的术语“硝基”用式— NO_2 表示。

[0095] 如本文中所述的术语“腈”用式—CN表示。

[0096] 如本文中所述的术语“甲硅烷基”用式— $SiA^1A^2A^3$ 表示,其中 A^1 、 A^2 和 A^3 可以独立地为氢或如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烷氧基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0097] 如本文中所述的术语“磺基-氧”用式— $S(O)A^1$ 、— $S(O)_2A^1$ 、— $OS(O)_2A^1$ 或— $OS(O)_2OA^1$ 表示,其中 A^1 可以独立地为氢或如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。在本说明书全篇,“ $S(O)$ ”是 $S=O$ 的速记符号。术语“磺酰基”在本文中用于指用式— $S(O)_2A^1$ 表示的磺基-氧基团,其中 A^1 可为氢或如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文中所述的术语“砜”用式 $A^1S(O)_2A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。如本文中所述的术语“亚砜”用式 $A^1S(O)A^2$ 表示,其中 A^1 和 A^2 可以独立地为如本文所述的经任选取代的烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、环炔基、芳基或杂芳基。

[0098] 如本文中所述的术语“硫醇”用式—SH表示。

[0099] 如本文中所述,“ R^1 ”、“ R^2 ”、“ R^3 ”、“ R^n ”(其中n为整数)可以独立地具有以上所列的一个或多个基团。例如,如果 R^1 为直链烷基,则烷基的其中一个氢原子可以任选地经羟基、烷氧基、烷基、卤化物等取代。根据所选基团,第一基团可并入第二基团内,或可选地,第一基团可以悬垂(即附着)于第二基团。例如,用短语“包含氨基的烷基”,氨基可并入烷基主链内。可选地,氨基可附着于烷基主链。所选基团的性质将决定第一基团是嵌入还是附着于第二基团。

[0100] 如本文所述,本发明化合物可含有“经任选取代的”部分。一般而言,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选”,都意为指定部分的一个或多个氢被合适的取代基置换。除非另有说明,否则“经任选取代的”基团可以在基团的每个可取代位置具有合适的取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定基团的取代基取代时,每个位置上取代基可以相同或不同。本发明所设想的取代基的组合优选是导致形成稳定或化学上可行的化合物的那些。还预料到,在某些方面,除非明确地指出相反,否则各个取代基可以进一步经任选取代(即,进一步取代或未取代)。

[0101] 如本文中所述,术语“稳定”是指经受允许其生产、检测,并且在某些方面,允许其回收、纯化和用于本文所公开的一种或多种目的的条件时基本上不改变的化合物。

[0102] “经任选取代的”基团的取代碳原子上的合适单价取代基独立地为卤素;— $(CH_2)_{0-4}R^\circ$;— $(CH_2)_{0-4}OR^\circ$;— $O(CH_2)_{0-4}R^\circ$;— $O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$;— $(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$;— $(CH_2)_{0-$

$4SR^\circ$; 可经 R° 取代的 $-(CH_2)_{0-4}Ph$; 可经 R° 取代的 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$; 可经 R° 取代的 $-CH=CHPh$; 可经 R° 取代的 $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -吡啶基; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $O-N(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, 其中每个 R° 可如以下定义那样经取代并且独立地为氢、 C_{1-6} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳环)或5-6元饱和、部分不饱和基团, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环, 或尽管有以上定义, 但两个独立出现的 R° 与其插入原子一起形成3-12元饱和、部分不饱和基团, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子, 可如以下定义那样经取代的芳环。

[0103] R° (或通过两个独立出现的 R° 与其插入原子一起形成的环) 上的合适单价取代基独立地为卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基) $C(O)OR^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中每个 R^\bullet 未取代或前面有“卤代”时, 仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地选自 C_{1-6} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或5-6元饱和、部分不饱和基团, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。 R° 饱和碳原子上的合适二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0104] “经任选取代的”基团的饱和碳原子上的合适二价取代基包括以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*_2$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自氢, 可如以下定义那样经取代的 C_{1-6} 脂族基团, 或未取代的5-6元饱和、部分不饱和基团, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。与“经任选取代的”基团的邻近可取代碳结合的合适二价取代基包括: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自氢, 可如以下定义那样经取代的 C_{1-6} 脂族基团, 或未取代的5-6元饱和、部分不饱和基团, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。

[0105] R^* 脂族基团上的合适取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤代}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$, 其中每个 R^\bullet 未取代或前面有“卤代”时, 仅被一个或多个卤素取代, 并且独立地为 C_{1-6} 脂族基团、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或5-6元饱和、部分不饱和基团, 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。

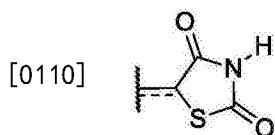
[0106] “经任选取代的”基团的合适取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; 其中每个 R^\dagger 独立地为氢, 可如以下定义那样经取代的 C_{1-6} 脂族基团, 未取代的 $-OPh$ 或未取代的5-6元

饱和、部分不饱和基团,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环,或尽管有以上定义,但两个独立出现的R[†]与其插入原子一起形成未取代的3-12元饱和、部分不饱和基团,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳基单环或双环环系。

[0107] R[†]脂族基团上的合适取代基独立地为卤素、-R[●]、-(卤代R[●])、-OH、-OR[●]、-O(卤代R[●])、-CN、-C(O)OH、-C(O)OR[●]、-NH₂、-NHR[●]、-NR[●]₂或-NO₂,其中每个R[●]未取代或前面有“卤代”时,仅被一个或多个卤素取代,并且独立地为C₁₋₆脂族基团、-CH₂Ph、-O(CH₂)₀₋₁Ph或5-6元饱和、部分不饱和基团,或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的芳环。

[0108] 术语“有机残基”定义含碳残基,即包含至少一个碳原子的残基,并且包括但不限于上文定义的含碳基、残基或基团。有机残基可含有各种杂原子,或通过杂原子与另一分子键合,杂原子包括氧、氮、硫、磷等。有机残基的实例包括但不限于烷基或经取代的烷基、烷氧基或经取代的烷氧基、单取代或二取代的氨基、酰胺基等。有机残基可优选包含1至18个碳原子、1至15个碳原子、1至12个碳原子、1至8个碳原子、1至6个碳原子或1至4个碳原子。另一方面,有机残基可包含2至18个碳原子、2至15个碳原子、2至12个碳原子、2至8个碳原子、2至4个碳原子或2至4个碳原子。

[0109] 术语“残基”非常接近的同义词是术语“基团”,其用于说明书和结论权利要求中,是指本文所述分子的片段、基团或亚结构,而不管分子是如何制备的。例如,特定化合物中的2,4-噻唑烷二酮基团具有以下结构:



[0111] 无论是否使用噻唑烷二酮制备该化合物。在一些实施方案中,通过与一个或多个“取代基基团”键合,可以进一步修饰基团(例如烷基)(即,经取代的烷基)。除非本文别处指出相反的情况,否则给定基团中的原子数对本发明并不重要。

[0112] 本文定义和使用的术语“有机基团”含有一个或多个碳原子。有机基团可具有例如1-26个碳原子、1-18个碳原子、1-12个碳原子、1-8个碳原子、1-6个碳原子或1-4个碳原子。另一方面,有机基团可具有2-26个碳原子、2-18个碳原子、2-12个碳原子、2-8个碳原子、2-6个碳原子或2-4个碳原子。有机基团常常具有与有机基团的至少一些碳原子结合的氢。不含无机原子的有机基团的一个实例是5,6,7,8-四氢-2-萘基基团。在一些实施方案中,有机基团可含1-10个与之结合或在其中的无机杂原子,包括卤素、氧、硫、氮、磷等。有机基团的实例包括但不限于烷基、经取代的烷基、环烷基、经取代的环烷基、单取代的氨基、二取代的氨基、酰氧基、氰基、羧基、烷氧羰基、烷基羧酰胺、经取代的烷基羧酰胺、二烷基羧酰胺、经取代的二烷基羧酰胺、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫代烷基、硫卤代烷基、烷氧基、经取代的烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、芳基、经取代的芳基、杂芳基、杂环基团或经取代的杂环基团,其中术语在本文别处有定义。包括杂原子的有机基团的一些非限制性实例包括烷氧基基团、三氟甲氧基基团、乙酰氧基基团、二甲氨基基团等。

[0113] 本文定义和使用的术语“无机基团”不含碳原子,因此仅包含除碳以外的原子。无机基团包含选自氢、氮、氧、硅、磷、硫、硒和卤素如氟、氯、溴和碘的原子键合组合,它们可以单独存在或以其化学稳定的组合键合在一起。无机基团具有10个或更少,或优选1至6个或1至4个如以上所列的键合在一起的无机原子。无机基团的实例包括但不限于氨基、羟基、卤

素、硝基、硫醇、硫酸根、磷酸根等通常已知的无机基团。无机基团中没有键合周期表的金属元素(例如碱金属、碱土金属、过渡金属、镧系金属或锕系金属),尽管此类金属离子有时可用作阴离子无机基团例如硫酸根、磷酸根或类似阴离子无机基团的药学上可接受的阳离子。除非本文别处另有明确说明,否则无机基团不包含诸如硼、铝、镓、锗、砷、锡、铅或碲等类金属元素,或惰性气体元素。

[0114] 本文描述的化合物可含一个或多个双键,因此可能产生顺式/反式(E/Z)异构体,以及其它构象异构体。除非相反地声明,否则本发明包括所有此类可能的异构体,以及此类异构体的混合物。

[0115] 除非相反地声明,否则具有仅显示为实线而不是楔形或虚线的化学键的公式考虑了每种可能的异构体,例如每种对映异构体和非对映异构体,以及异构体的混合物,例如外消旋或成比例消旋混合物。本文所述化合物可含有一个或多个不对称中心,因此可能产生非对映异构体和光学异构体。除非相反地声明,否则本发明包括所有此类可能的非对映异构体及其外消旋混合物,其基本上纯的分解对映异构体,所有可能的几何异构体,及其药学上可接受的盐。还包括立体异构体混合物,以及分离的特定立体异构体。在用于制备此类化合物的合成程序的过程中,或在使用本领域技术人员已知的外消旋化或差向异构化程序时,此类程序的产物可以是立体异构体的混合物。

[0116] 许多有机化合物以光学活性形式存在,具有旋转平面偏振光平面的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于表示化合物平面偏振光的旋转符号,(-)或意指该化合物为左旋。以(+)或d为前缀的化合物为右旋。对于给定化学结构,除了是彼此不可重叠的镜像,这些称为立体异构体的化合物是相同的。特定立体异构体也可称为对映异构体,此类异构体的混合物常常称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物。本文描述的许多化合物可具有一个或多个手性中心,因此可以呈不同的对映异构体形式存在。如果需要,手性碳可以用星号(*)表示。当在公开的式中将连接手性碳的键描绘为直线时,应理解手性碳的(R)和(S)构型以及因此两种对映异构体及其混合物均为该式所包括。如本领域中所用,当希望指定关于手性碳的绝对构型时,连接手性碳的其中一个键可以描绘为楔形(连接平面上方的原子的键)而另一个可以描绘为一系列或楔形的短平行线(连接平面下方的原子的键)。Cahn-Ingold-Prelog系统可用于为手性碳指定(R)或(S)构型。

[0117] 当公开的化合物含有一个手性中心时,化合物呈两种对映异构体形式存在。除非特别声明相反,否则公开的化合物包括对映异构体和对映异构体混合物,例如称为外消旋混合物的特定50:50混合物。对映异构体可通过本领域技术人员已知的方法分解,例如形成可通过例如结晶分离的非对映异构体盐(参见,CRC Handbook of Optical Resolutions via Diastereomeric Salt Formation by David Kozma(CRC Press,2001));形成可以通过例如结晶、气-液或液相色谱法分离的非对映异构体衍生物或复合物;一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应,例如酶促酯化;或者在手性环境中的气-液或液相色谱法,例如在手性载体上,例如在具有结合的手性配体的二氧化硅上或在手性溶剂的存在下。应当理解,通过上述分离程序中的一种将所需对映异构体转化为另一种化学实体时,其它步骤可以释放出所需对映异构体形式。可选地,可以使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂通过不对称合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种对映异构体来合

成特定的对映异构体。

[0118] 指定公开的化合物中手性碳处的特定绝对构型应理解为意指化合物的指定对映异构体形式可以对映异构体过量(e.e.)提供。如本文中所示,对映异构体过量是存在的特定对映异构体高于50%,例如高于60%、高于70%、高于75%、高于80%、高于85%、高于90%、高于95%、高于98%或高于99%。一方面,指定的对映异构体基本上不含其它对映异构体。例如,化合物的“R”形式可以基本上不含化合物的“S”形式,因此呈“S”形式的对映异构体过量。相反,化合物的“S”形式可以基本上不含化合物的“R”形式,因此呈“R”形式的对映异构体过量。

[0119] 当公开的化合物具有两个或更多个手性碳时,可以具有两种以上的光学异构体并且可以呈非对映异构体形式存在。例如,当存在两个手性碳时,该化合物可具有多达四种光学异构体和两对对映异构体((S,S)/(R,R)和(R,S)/(S,R))。对映异构体对(例如,(S,S)/(R,R))是彼此的镜像立体异构体。不是镜像的立体异构体(例如,(S,S)和(R,S))是非对映异构体。非对映异构体对可以通过本领域技术人员已知的方法分离,例如色谱法或结晶,并且每对中的单个对映异构体可以如上所述进行分离。除非另外特别排除,否则公开的化合物包括此类化合物的每种非对映异构体及其混合物。

[0120] 本文所述的化合物包含其天然同位素丰度和非天然丰度的原子。所公开的化合物可以是与描述的那些相同的同位素标记的或同位素取代的化合物,但是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常在自然界发现的原子质量或质量数的原子取代。可以掺入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。化合物还包含其前药,并且含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的所述化合物或所述前药的药学上可接受的盐也在本发明的范围内。某些同位素标记的本发明化合物,例如其中掺入了放射性同位素如³H和¹⁴C的化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定。氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。此外,用较重的同位素例如氘(即²H)取代可以提供由于更高的代谢稳定性,例如体内半衰期延长或剂量需求减少而产生的某些治疗优势,因此在某些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明化合物及其前药通常可以通过用易于获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂,通过进行下述程序来制备。

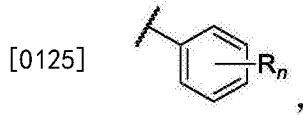
[0121] 本发明中描述的化合物可以作为溶剂化物存在。“溶剂化物”是指通过溶剂和溶质的相互作用形成的化合物,并且包括水合物。溶剂化物通常是在晶体结构内,以化学计量比例或非化学计量比例含有溶剂分子的结晶固体加合物。在一些情况下,用于制备溶剂化物的溶剂为水溶液,则溶剂化物通常称为水合物。化合物可以作为水合物存在,其可以例如通过从溶剂或从水溶液中结晶而获得。在这方面,一个、两个、三个或任意数量的溶剂化物或水分子可以与根据本发明的化合物组合形成溶剂化物和水合物。除非相反地声明,否则本发明包括所有此类可能的溶剂化物。

[0122] 术语“共晶”意指两个或更多个分子的物理缔合,其通过非共价相互作用而具有其稳定性。该分子复合物的一种或多种组分在晶格中提供稳定骨架。在某些情况下,客体分子作为脱水化物或溶剂化物掺入晶格中,参见例如“Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?” Almarasson, O.等, The Royal Society of

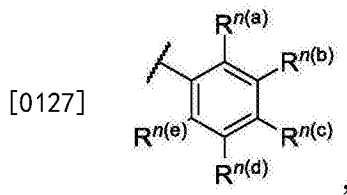
Chemistry, 1889-1896, 2004. 共晶的实例包括对甲苯磺酸和苯磺酸。

[0123] 已知, 化学物质形成固体, 其以称为多晶型形式或修饰的不同有序状态存在。多晶型物的不同修饰可以在其物理性质上有很大不同。根据本发明的化合物可以呈不同的多晶型形式存在, 特定的修饰可能为亚稳态。除非相反地声明, 否则本发明包括所有此类可能的多晶型形式。

[0124] 在一些方面中, 化合物的结构可用下式表示:

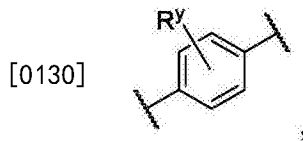


[0126] 应将其理解为等同于下式:



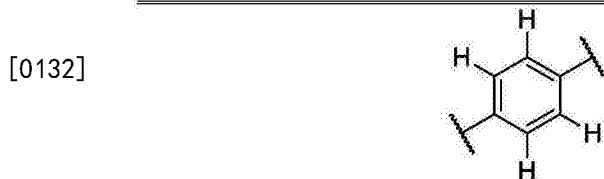
[0128] 其中n通常为整数。即, R^n 理解为表示5个独立取代基, $R^{n(a)}$ 、 $R^{n(b)}$ 、 $R^{n(c)}$ 、 $R^{n(d)}$ 、 $R^{n(e)}$ 。在每种此类情况下, 5个 R^n 中的每一个均可为氢或列举的取代基。“独立取代基”意指每个R取代基可以独立地定义。例如, 如果在一种情况下 $R^{n(a)}$ 为卤素, 则 $R^{n(b)}$ 在该情况下不一定为卤素。

[0129] 在一些其它方面中, 化合物的结构可用下式表示:

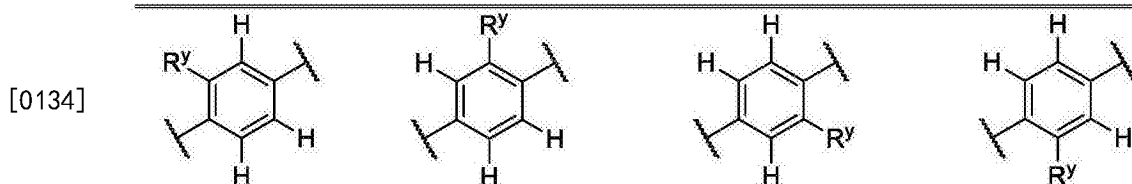


[0131] 其中 R^y 表示例如0-2个选自 A^1 、 A^2 和 A^3 的独立取代基, 应将其理解为等同于下式的基团:

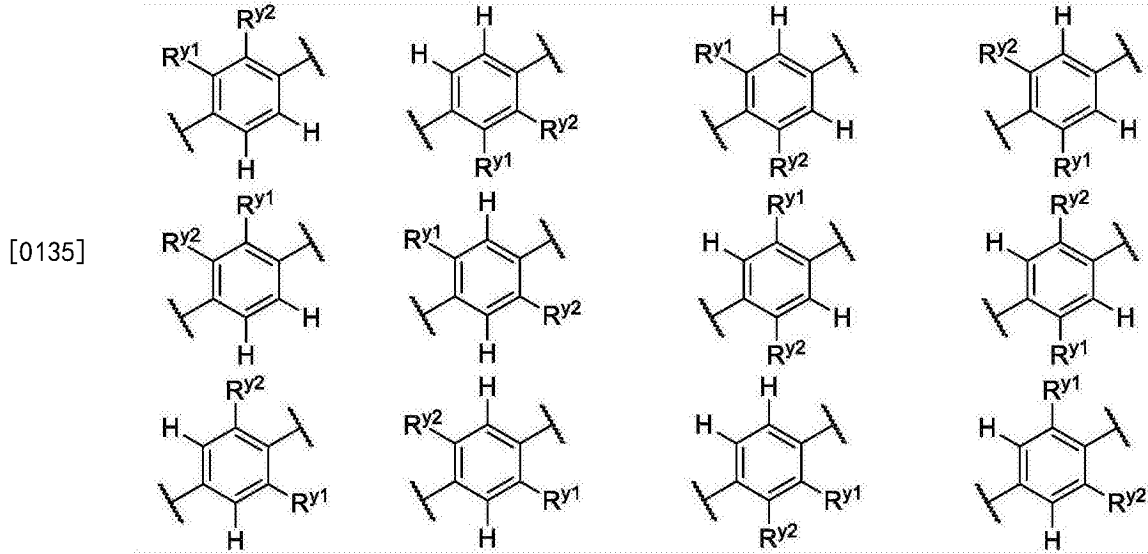
其中 R^y 表示 0 个独立取代基



[0133] 其中 R^y 表示 1 个独立取代基

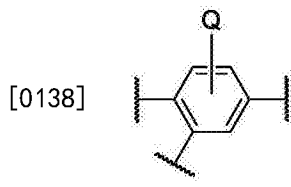


其中 R^y 表示 2 个独立取代基

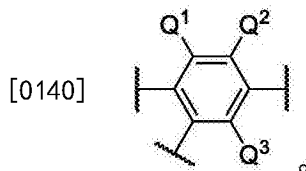


[0136] 同样,用“独立取代基”意指每个R取代基可独立地定义。例如,如果在一种情况下 R^{y1} 为 A^1 ,则 R^{y2} 在该情况下不一定为 A^1 。

[0137] 在一些其它方面中,化合物的结构可用下式表示:

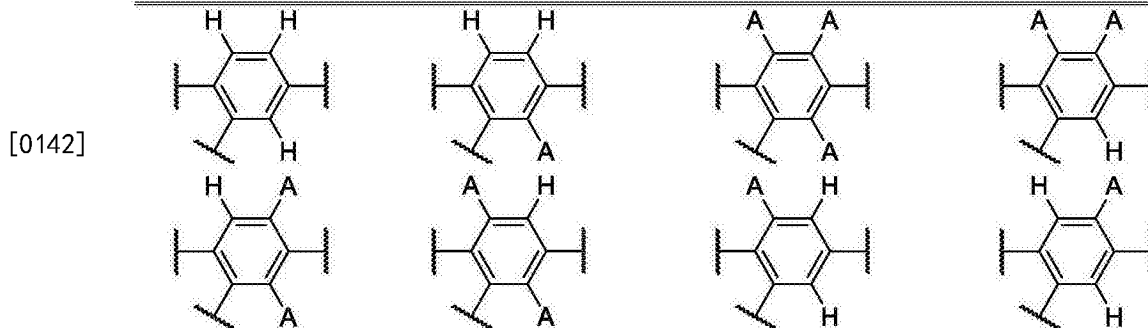


[0139] 其中例如,Q包含三个独立地选自氢和A的取代基,应将其理解为等同于下式:



[0141] 同样,用“独立取代基”意指每个Q取代基可独立地定义氢或A,应将其理解为等同于下式的基团:

其中 Q 包含三个独立地选自 H 和 A 的取代基



[0143] 本文公开的某些材料、化合物、组合物和组分可以商购获得或使用本领域技术人员通常已知的技术容易地合成。例如,用于制备公开的化合物和组合物的原材料和试剂可从商业供应商处获得,例如Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)、Acros Organics

(Morris Plains, N.J.)、Fisher Scientific (Pittsburgh, Pa.) 或 Sigma (St. Louis, Mo.) 或通过本领域技术人员已知的方法, 按照参考文献中阐述的程序制备, 例如 Fieser 和 Fieser 的 Reagents for Organic Synthesis, 第 1-17 卷 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd 的 Chemistry of Carbon Compounds, 第 1-5 卷和增刊 (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, 第 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991); March 的 Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 第 4 版); 和 Larock 的 Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0144] 除非另有明确说明, 否则决非意图将本文阐述的任何方法解释为要求以特定顺序执行其步骤。因此, 在方法权利要求实际上未叙述其步骤所按顺序时, 或者在权利要求或说明书中未另外特别声明将该步骤限于特定顺序时, 决非意图在任何方面都可以推断顺序。这适用于任何可能的非表达性解释基础, 包括: 关于步骤或操作流程安排的逻辑问题, 从语法组织或标点符号推导的普通含义; 及说明书中描述的实施方案的数量或类型。

[0145] 公开了用于制备本发明组合物的组分以及用于本文公开的方法中的组合物本身。本文公开了这些和其它材料, 并且应当理解, 当公开这些材料的组合、子集、相互作用、基团等时, 虽然不能明确地公开这些化合物的各个个体及集体组合和排列的特定参考, 但每一个在本文中均有特别考虑和描述。例如, 除非明确指出相反, 否则如果公开和讨论了特定化合物并且讨论了可以对包括所述化合物在内的许多分子进行的许多修饰, 则具体考虑的是化合物的每种组合和排列以及可能的修饰。因此, 如果公开了一类分子 A、B 和 C 以及一类分子 D、E 和 F 和组合分子 A-D 的实例, 则即使未单独列举每一个, 也单独和共同考虑到了每一个, 意味着将组合 A-E、A-F、B-D、B-E、B-F、C-D、C-E 和 C-F 视为被公开。同样, 还公开了这些的任何子集或组合。因此, 例如, 将 A-E、B-F 和 C-E 的亚组视为被公开。这个概念适用于本申请的所有方面, 包括但不限于制备和使用本发明组合物的方法中的步骤。因此, 如果存在可以执行的多个附加步骤, 则应理解, 这些附加步骤中的每一个可以用本发明方法的任何特定实施方案或实施方案的组合来执行。

[0146] 应理解, 本文公开的组合物具有某些功能。本文公开了用于执行所公开的功能的某些结构要求, 并且应理解, 存在可以执行与所公开的结构相关的相同功能的各种结构, 并且这些结构通常将实现相同结果。

[0147] B. 化合物

[0148] 一方面, 本发明涉及用于治疗与 LRRK2 激酶功能失调相关的病症, 尤其是神经病症 (例如帕金森氏病)、癌症 (例如肾癌和甲状腺癌)、自身免疫性病症 (例如克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病) 和麻风的化合物。

[0149] 一方面, 公开的化合物表现出对 LRRK2 的拮抗作用。

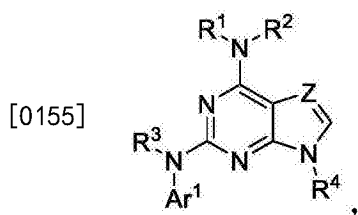
[0150] 一方面, 本发明的化合物用于抑制哺乳动物中的 LRRK2 激酶活性。另一方面, 本发明的化合物用于抑制至少一种细胞的 LRRK2 激酶活性。

[0151] 一方面, 本发明的化合物用于治疗如本文进一步描述的与 LRRK2 功能失调相关的病症。

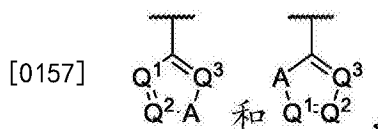
[0152] 预料公开的每种衍生物可任选地进一步取代。还预料, 任何一种或多种衍生物均可任选地从本发明中省去。应理解, 公开的化合物可以通过公开的方法提供。还应理解, 公开的化合物可用于公开的使用方法中。

[0153] 1. 结构

[0154] 一方面, 公开了具有用下式表示的结构的化合物:

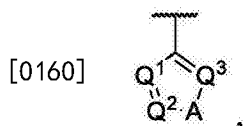


[0156] 其中Z选自N和CR²⁰; 其中R²⁰, 当存在时, 每次出现时独立地选自氢、-CN和C1-C4烷基; 其中R¹选自Cy¹、Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²; 其中R^{21a}和R^{21b}, 当存在时, 各自独立地选自氢和C1-C4烷基; 其中Cy¹, 当存在时, 选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代; 其中Cy², 当存在时, 选自C3-C6环烷基、C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代; 其中Ar², 当存在时, 选自C5-C6芳基和C4-C5杂芳基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代; 并且其中R²、R³和R⁴各自独立地选自氢和C1-C4烷基; 其中Ar¹是选自以下的结构:



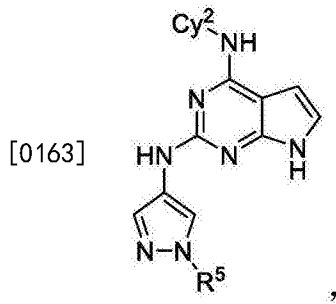
[0158] 其中A选自NR²²和CR^{23a}R^{23b}; 其中R²², 当存在时, 选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8烷基)NH(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³;

[0159] 其中Cy³, 当存在时, 每次出现时独立地选自C3-C6环烷基和C2-C5杂环烷基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代; 其中R^{23a}和R^{23b}, 当存在时, 各自独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy¹、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)和Cy³; 其中Q¹、Q²和Q³各自独立地选自N和CR²⁴; 并且其中R²⁴, 当存在时, 每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基), 条件是A、Q¹、Q²和Q³中的两个或三个为N, 并且条件是如果Ar¹是下式表示的结构:



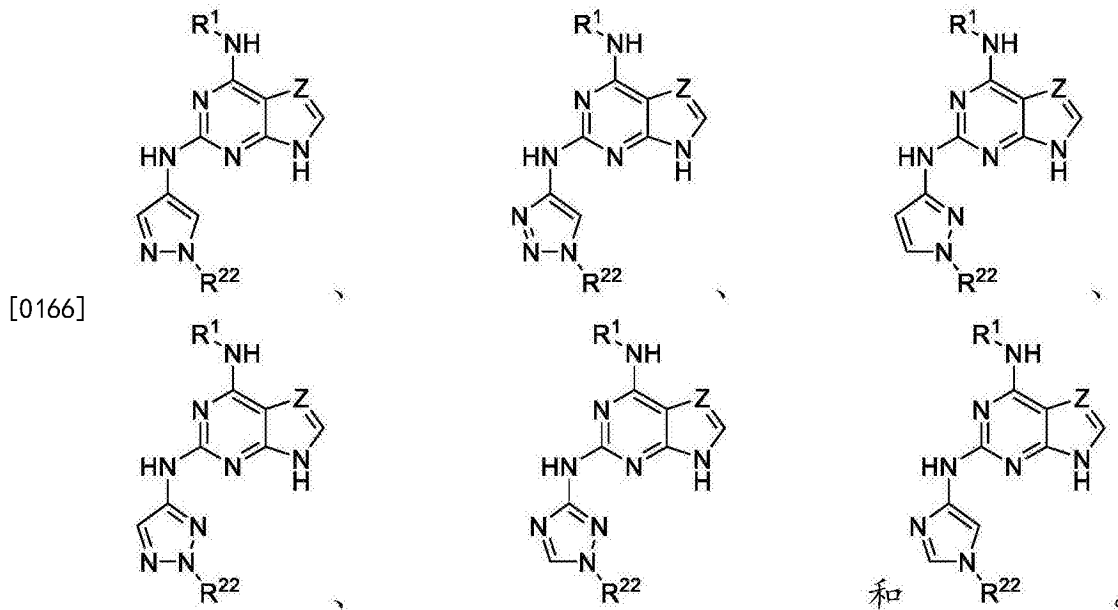
[0161] 其中Z、Q¹和Q³各自为CH, Q²为N, A为NR²², R²²为C1-C8烷基, 并且R²、R³和R⁴各自为氢, 则R¹选自Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²; 或其药学上可接受的盐。

[0162] 一方面, 公开了具有下式表示的结构的化合物:

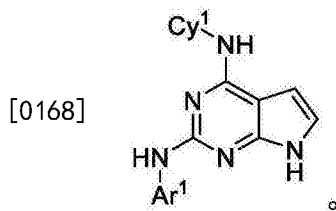


[0164] 其中 Cy^2 ,当存在时,选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;并且其中 R^5 为C1-C8烷基,或其药学上可接受的盐。

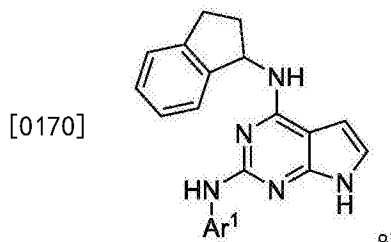
[0165] 另一方面,所述化合物具有选自以下的式表示的结构:



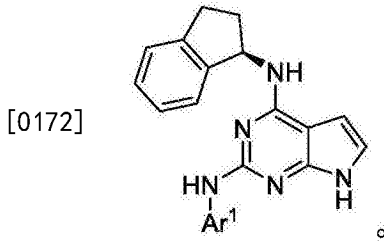
[0167] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



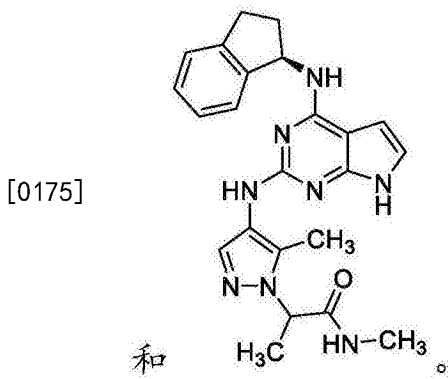
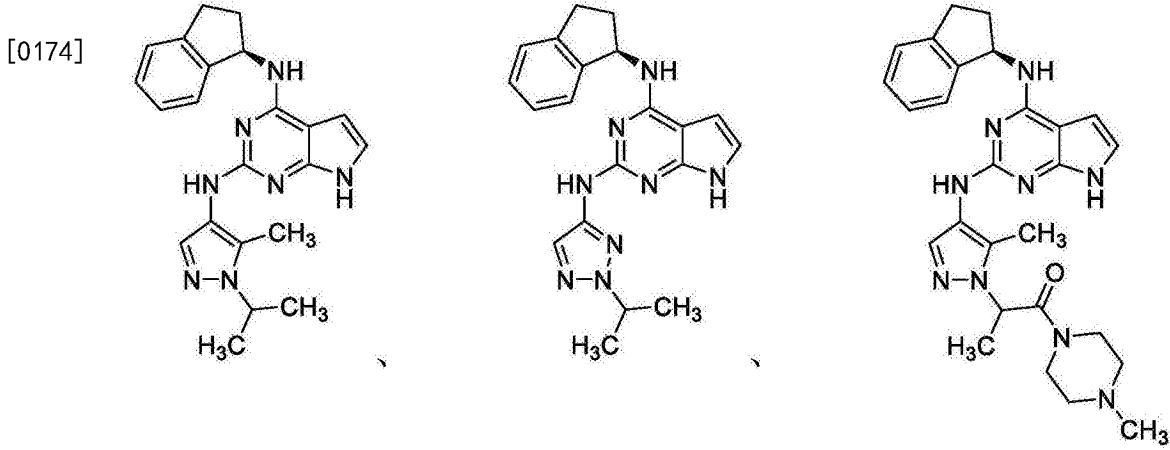
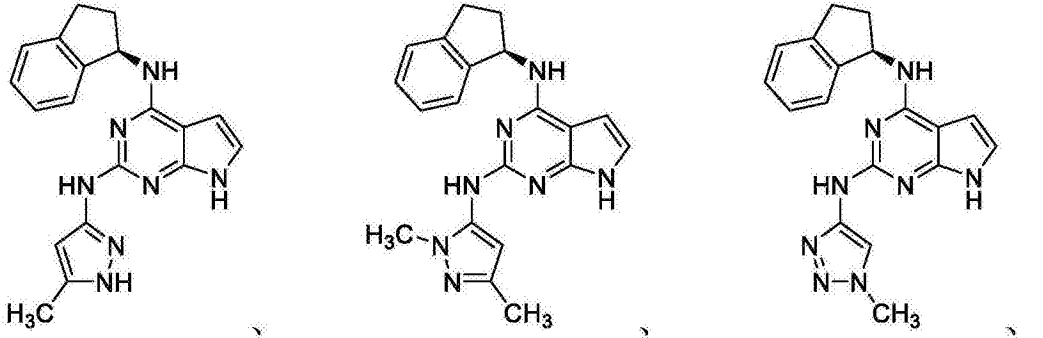
[0169] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



[0171] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

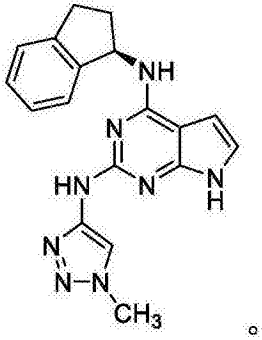


[0173] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:



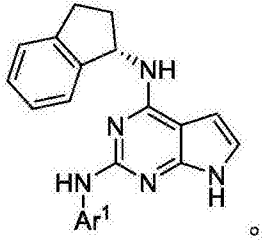
[0176] 另一方面,所述化合物具有以下结构:

[0177]



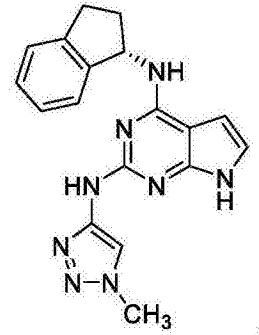
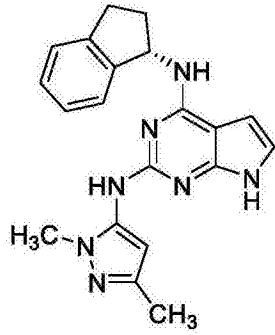
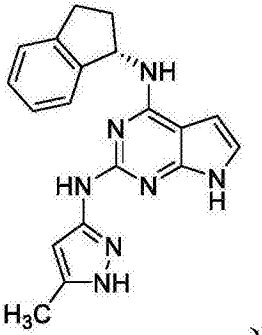
[0178] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

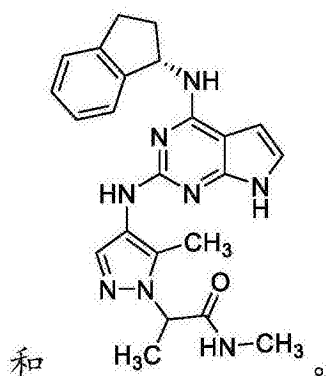
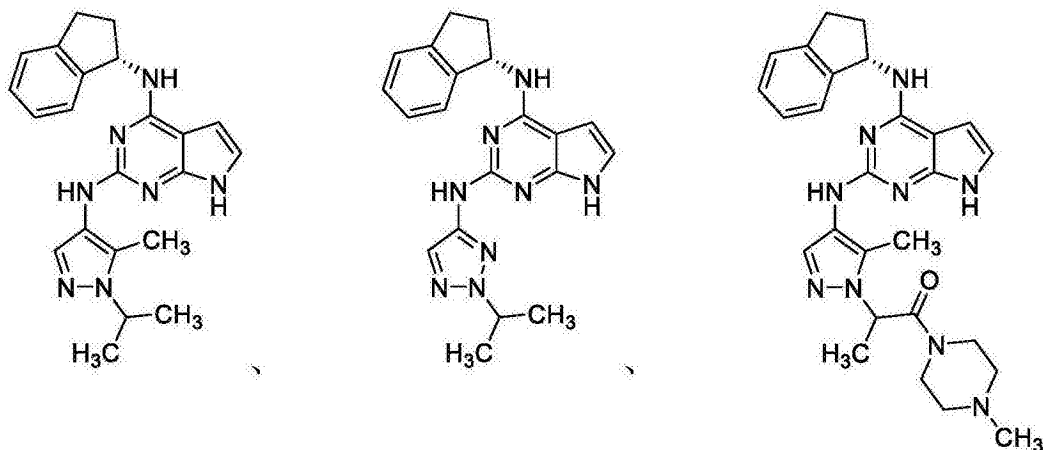
[0179]



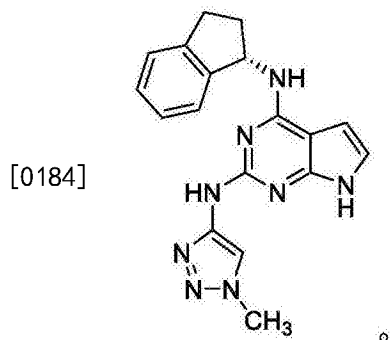
[0180] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:

[0181]

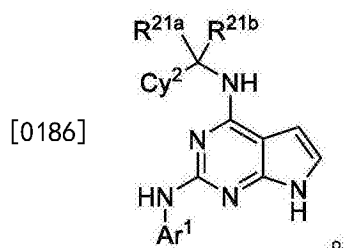




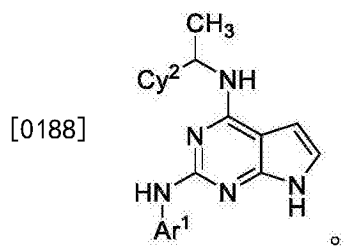
[0183] 另一方面,所述化合物具有以下结构:



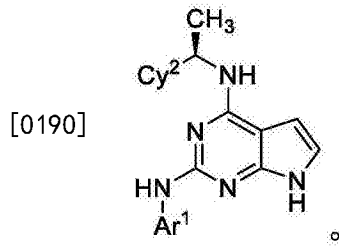
[0185] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



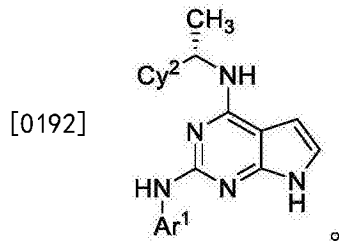
[0187] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



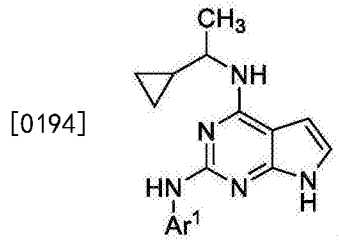
[0189] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



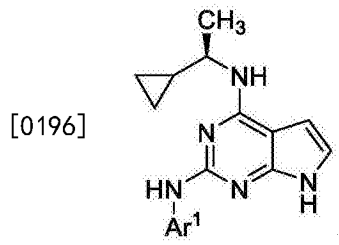
[0191] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



[0193] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

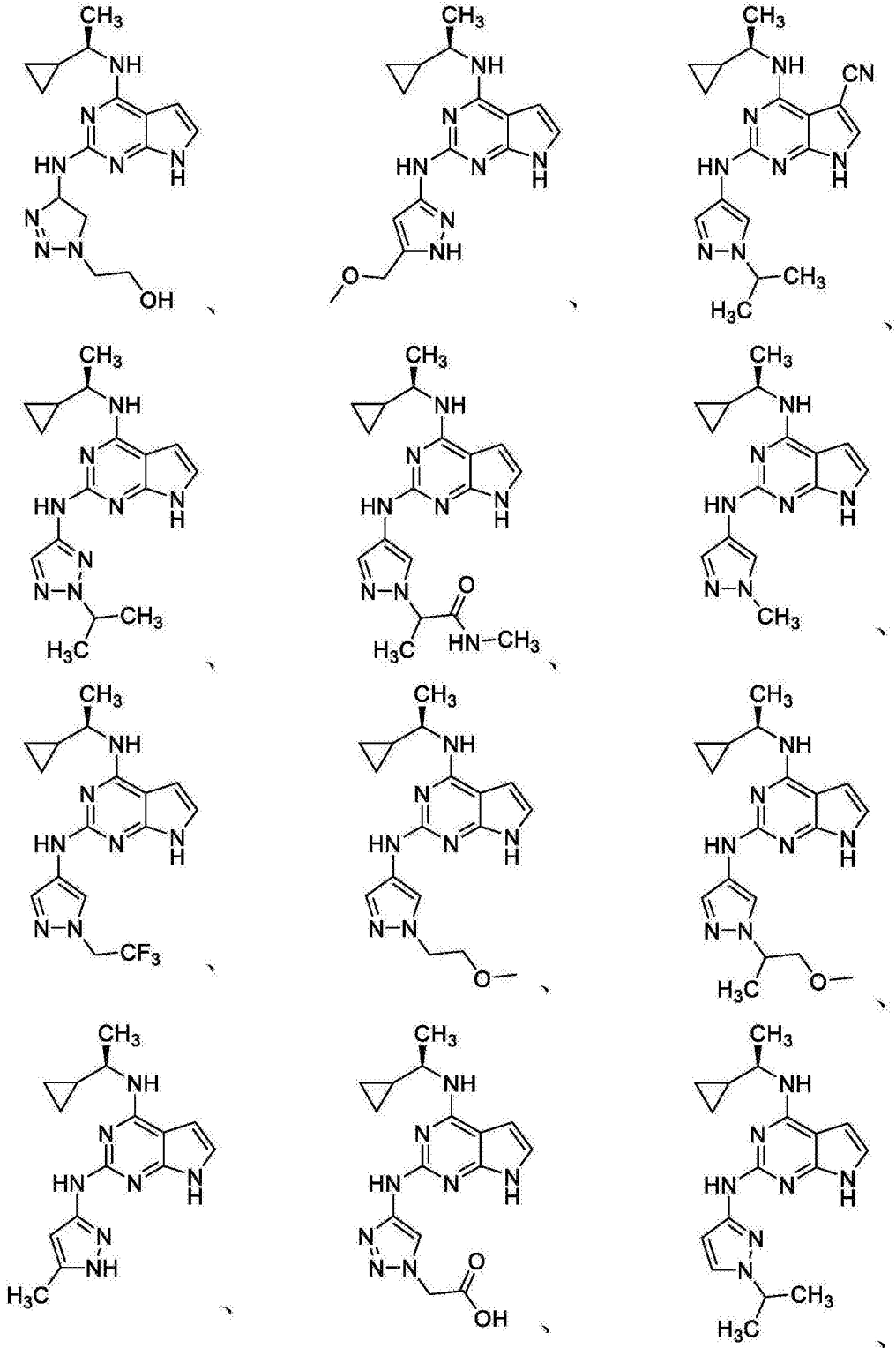


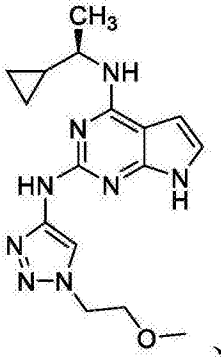
[0195] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



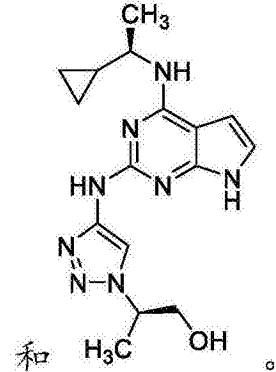
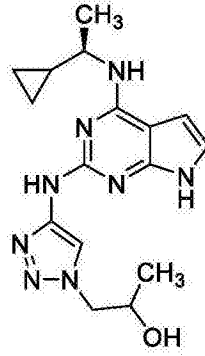
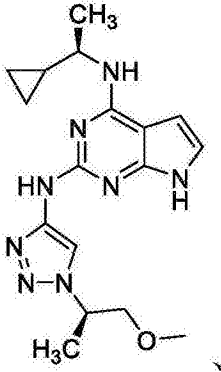
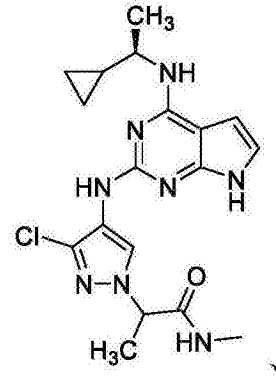
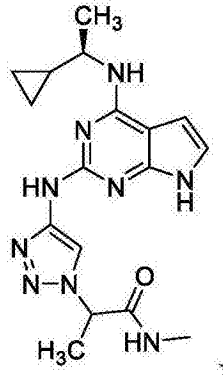
[0197] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:

[0198]

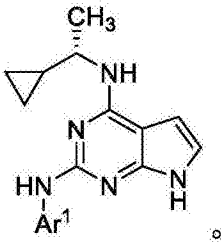




[0199]

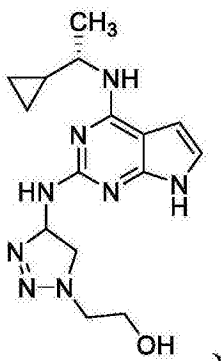


[0200] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

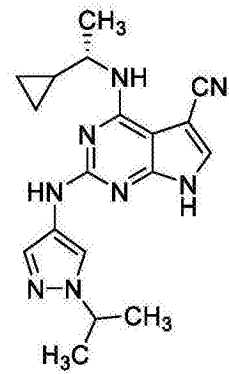
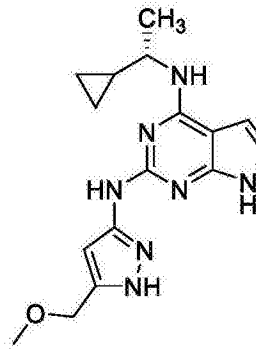


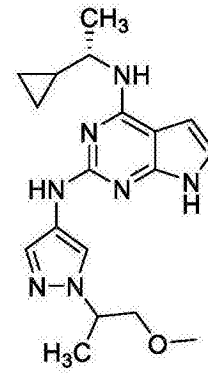
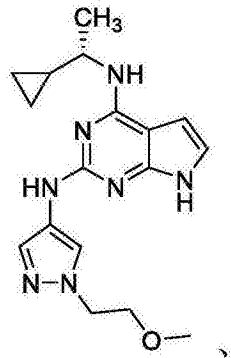
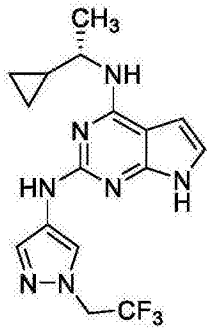
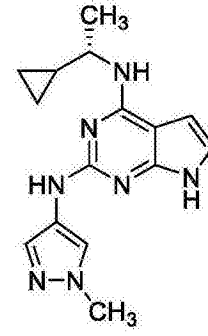
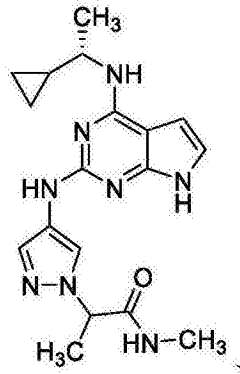
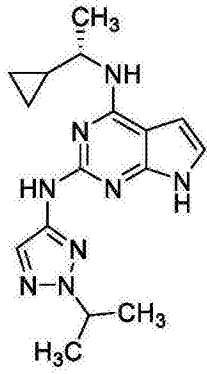
[0201]

[0202] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:

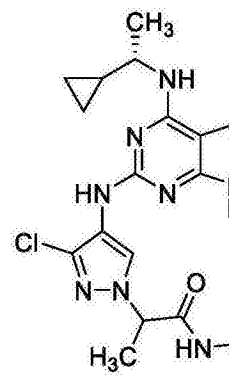
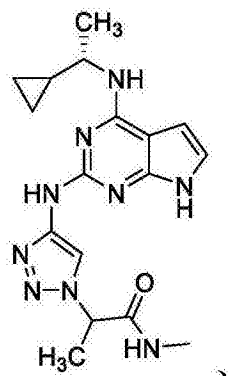
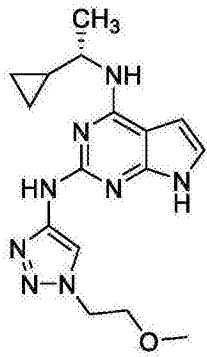
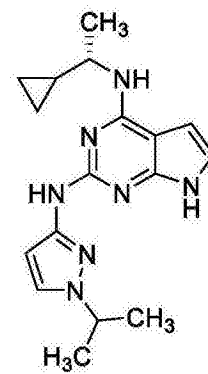
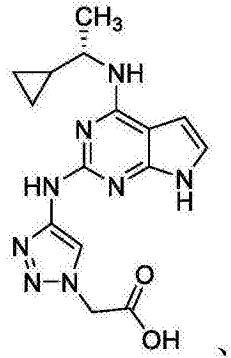
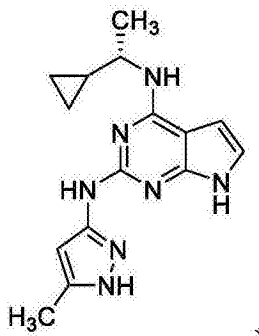


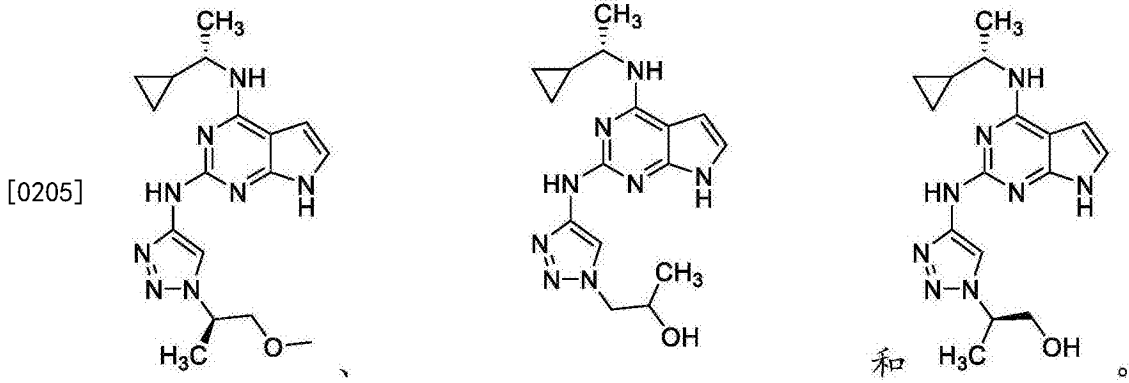
[0203]



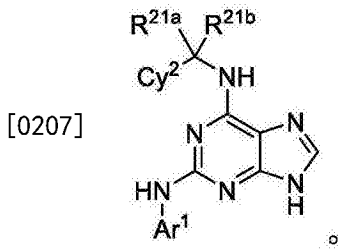


[0204]

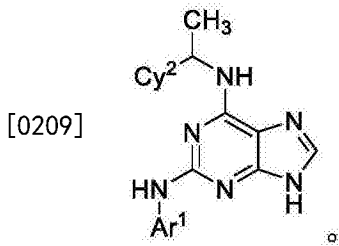




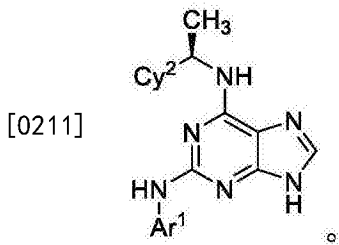
[0206] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



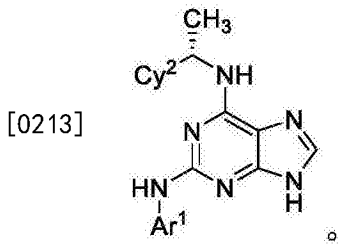
[0208] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



[0210] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

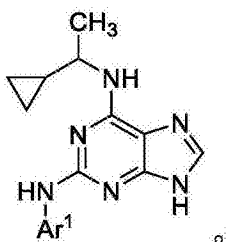


[0212] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



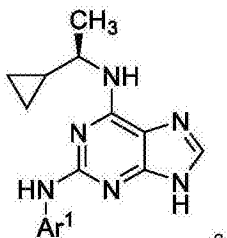
[0214] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0215]



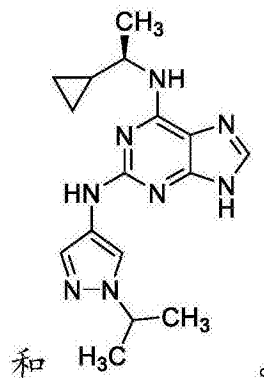
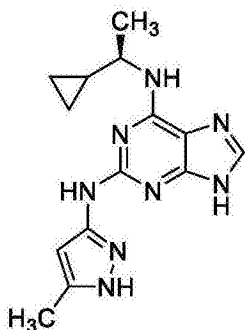
[0216] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0217]



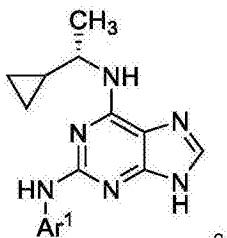
[0218] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:

[0219]



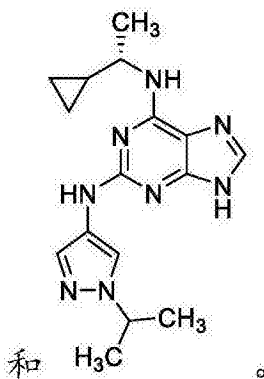
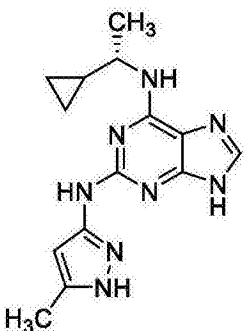
[0220] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0221]

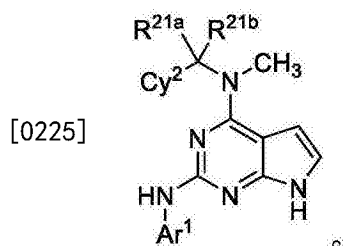


[0222] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:

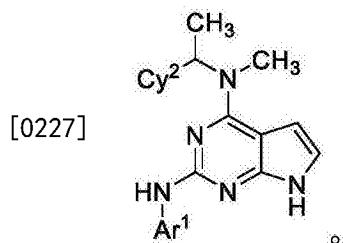
[0223]



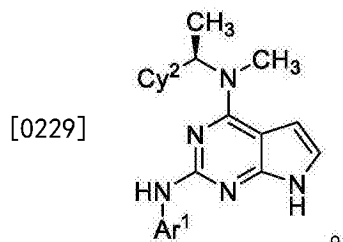
[0224] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



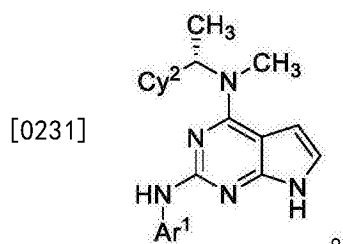
[0226] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



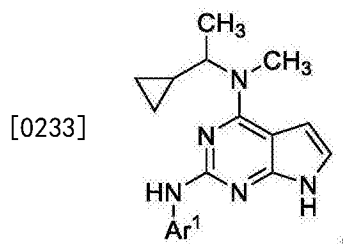
[0228] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



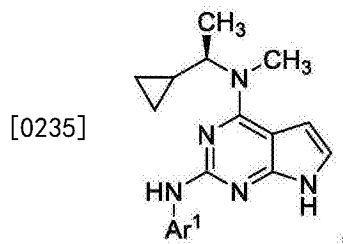
[0230] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



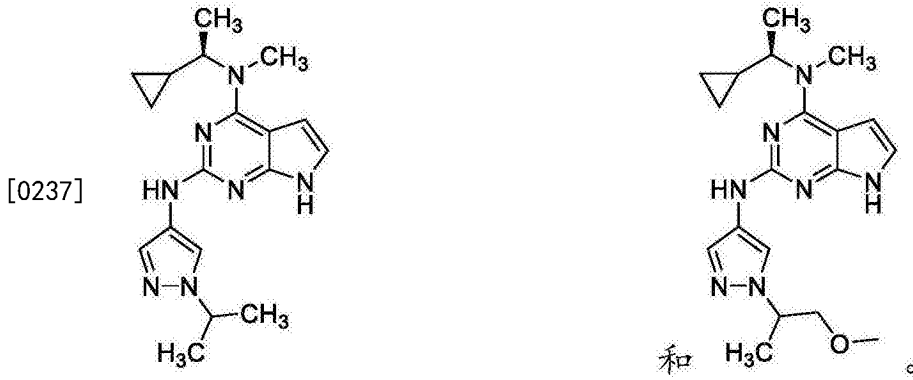
[0232] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



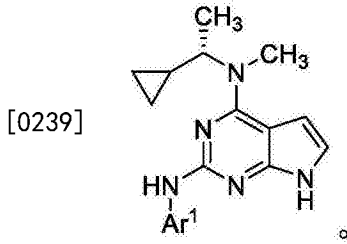
[0234] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



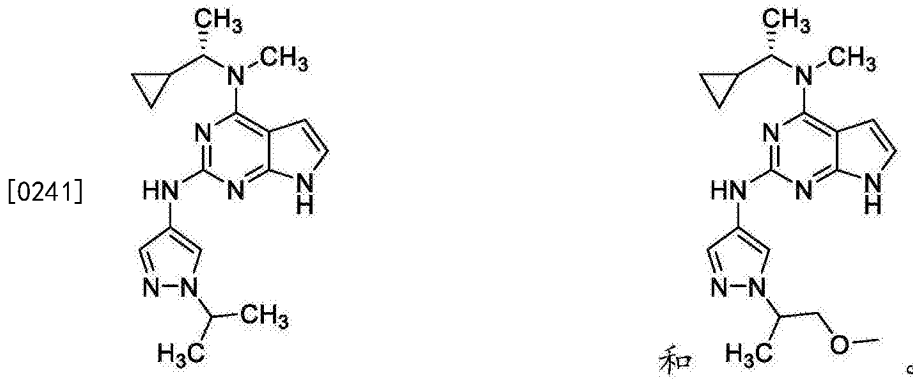
[0236] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:



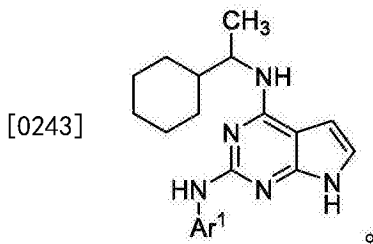
[0238] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



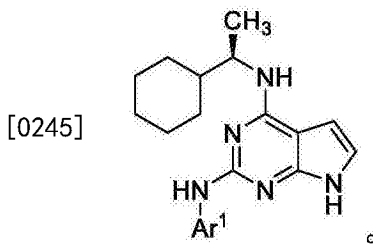
[0240] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:



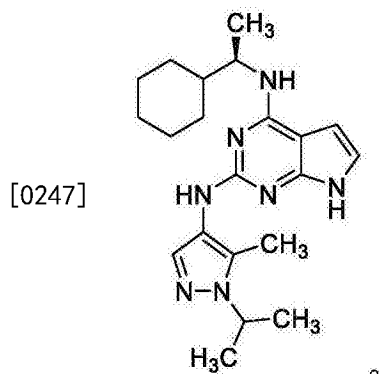
[0242] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



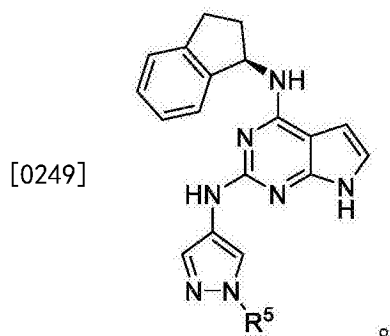
[0244] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



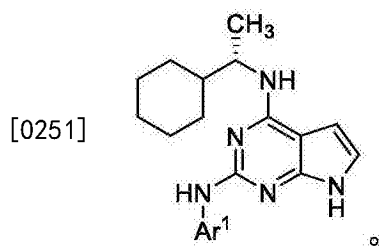
[0246] 另一方面,所述化合物具有以下结构:



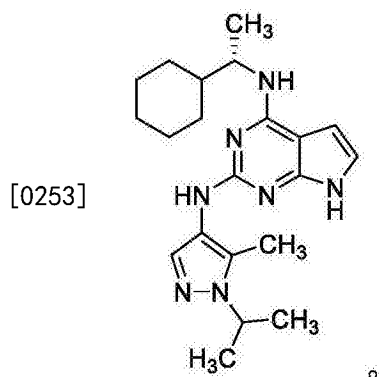
[0248] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:



[0250] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

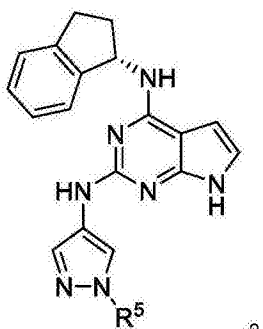


[0252] 另一方面,所述化合物具有以下结构:



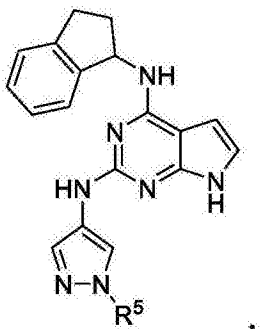
[0254] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0255]



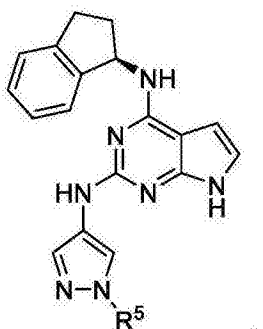
[0256] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0257]

[0258] 其中R⁵为C1-C4烷基。

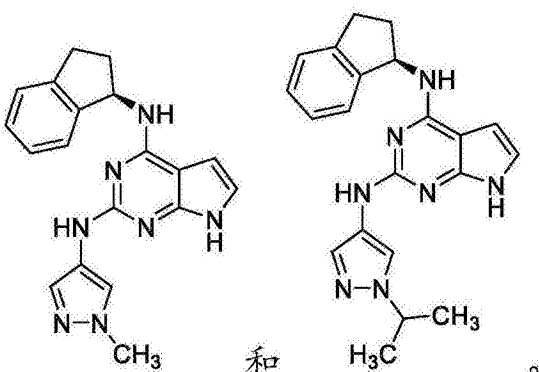
[0259] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0260]

[0261] 其中R⁵为C1-C4烷基。

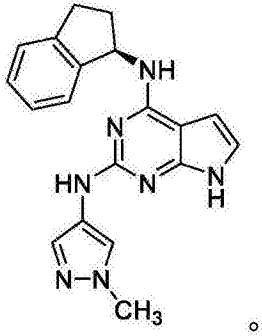
[0262] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:

[0263]



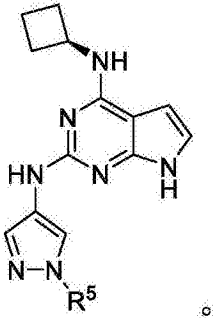
[0264] 另一方面,所述化合物具有以下结构:

[0265]



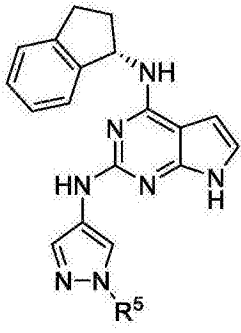
[0266] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0267]



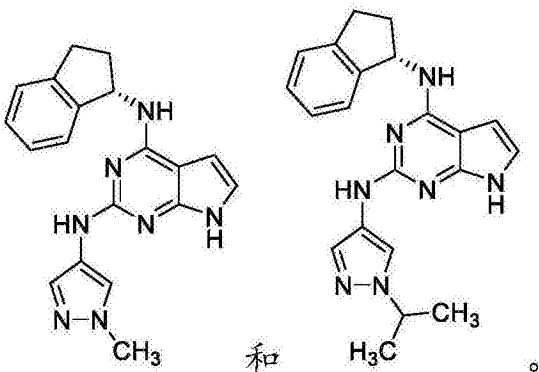
[0268] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0269]

[0270] 其中R⁵为C1-C4烷基。

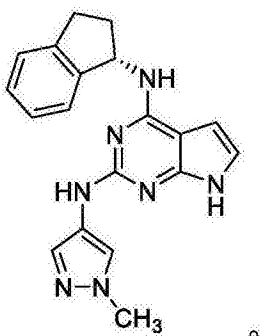
[0271] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:

[0272]



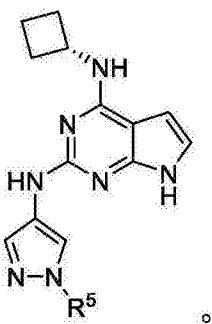
[0273] 另一方面,所述化合物具有以下结构:

[0274]



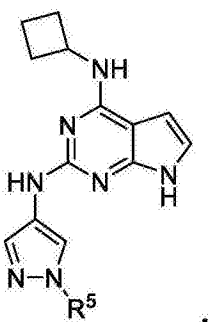
[0275] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0276]



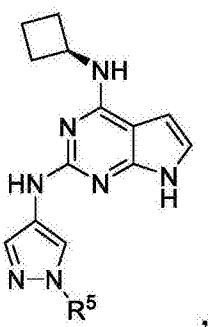
[0277] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

[0278]

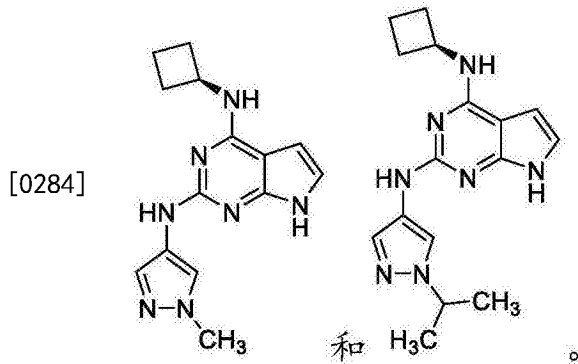
[0279] 其中R⁵为C1-C4烷基。

[0280] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

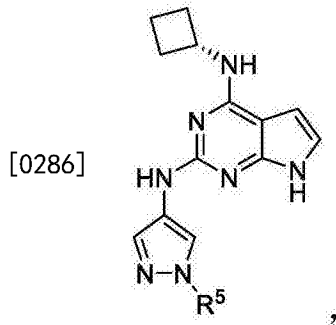
[0281]

[0282] 其中R⁵为C1-C4烷基。

[0283] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:

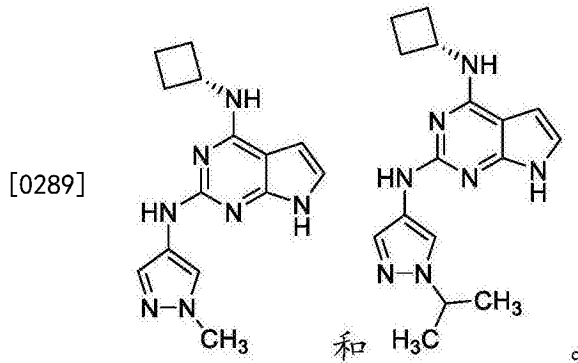


[0285] 另一方面,所述化合物具有下式表示的结构:

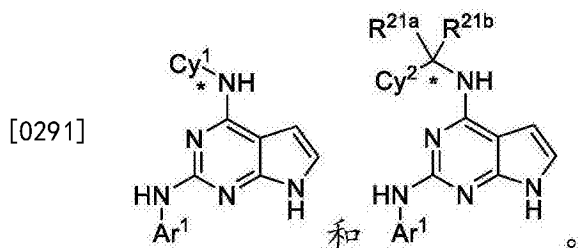


[0287] 其中R⁵为C1-C4烷基。

[0288] 另一方面,所述化合物具有选自以下的结构:



[0290] 应理解,本公开的化合物含有如下面用星号表示的立构中心:



[0292] 因此,在各个方面,公开的化合物可作为外消旋混合物存在。另一方面,公开的化合物可以是富集对映异构体的。例如,再一方面,所述化合物可以是至少约50.1%富集对映异构体的(e.e.)。再一方面,所述化合物可为至少约50.5%e.e.甚至再一方面,所述化合物可为至少约60%e.e.再一方面,化合物可为至少约70%e.e.再一方面,化合物可为至少约80%e.e.甚至再一方面,所述化合物可为至少约90%e.e.再一方面,所述化合物可为至少约95%e.e.再一方面,所述化合物可为至少约99%e.e.

[0293] a. 基团

[0294] 一方面, A选自 NR^{22} 和 $\text{CR}^{23a}\text{R}^{23b}$ 。另一方面, A为 NR^{22} 。再一方面, A为 $\text{CR}^{23a}\text{R}^{23b}$ 。

[0295] 另一方面, A、 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 中的两个或三个为N。再一方面, A、 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 中的两个为N。再一方面, A、 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 中的三个为N。甚至另一方面, A和 Q^1 为N。再一方面, A和 Q^2 为N。再一方面, A和 Q^3 为N。甚至另一方面, A、 Q^1 和 Q^2 为N。再一方面, A、 Q^2 和 Q^3 为N。再一方面, A、 Q^1 和 Q^3 为N。

[0296] b. Q^1 、 Q^2 和 Q^3 基团

[0297] 一方面, Q^1 、 Q^2 和 Q^3 各自独立地选自N和 CR^{24} 。另一方面, Q^1 、 Q^2 和 Q^3 各自独立地选自N和 CR^{24} , 条件是 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 中的至少一个为N。再一方面, Q^1 、 Q^2 和 Q^3 各自独立地选自N和 CR^{24} , 条件是 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 中的至少两个为N。再一方面, Q^1 、 Q^2 和 Q^3 各自独立地选自N和 CR^{24} , 条件是 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 全部为N。

[0298] 另一方面, Q^1 和 Q^2 为N。再一方面, Q^1 和 Q^3 为N。再一方面, 再一方面, Q^2 和 Q^3 为N。

[0299] c. Z基团

[0300] 一方面, Z选自N和 CR^{20} 。另一方面, Z为N。再一方面, Z为 CR^{20} 。再一方面, Z为CCN。甚至另一方面, Z为 CCH_3 。再一方面, Z为CH。

[0301] d. R^1 基团

[0302] 一方面, R^1 选自 Cy^1 、 Ar^2 、 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Cy}^2$ 和 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Ar}^2$ 。另一方面, R^1 选自 Ar^2 、 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Cy}^2$ 和 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Ar}^2$ 。再一方面, R^1 选自 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Cy}^2$ 和 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Ar}^2$ 。

[0303] 另一方面, R^1 选自 Ar^2 和 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Ar}^2$ 。再一方面, R^1 选自 Ar^2 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ar}^2$ 。再一方面, R^1 为 Ar^2 。甚至另一方面, R^1 为 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Ar}^2$ 。再一方面, R^1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ar}^2$ 。

[0304] 另一方面, R^1 选自 Cy^1 和 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Cy}^2$ 。再一方面, R^1 选自 Cy^1 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cy}^2$ 。再一方面, R^1 为 Cy^1 。甚至另一方面, R^1 为 $-\text{CR}^{21a}\text{R}^{21b}\text{Cy}^2$ 。甚至另一方面, R^1 为 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Cy}^2$ 。

[0305] e. R^2 、 R^3 和 R^4 基团

[0306] 一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢和C1-C4烷基。另一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自为氢。

[0307] 另一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。再一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基。再一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢、甲基和乙基。甚至另一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢和乙基。再一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自氢和甲基。

[0308] 另一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自为C1-C4烷基。再一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。再一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自甲基和乙基。甚至另一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自为乙基。再一方面, R^2 、 R^3 和 R^4 各自为甲基。

[0309] f. R^5 基团

[0310] 一方面, R^5 为C1-C8烷基。另一方面, R^5 为C1-C4烷基。再一方面, R^5 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。再一方面, R^5 选自甲基和乙基。甚至另一方面, R^5 为异丙基。再一方面, R^5 为正丙基。再一方面, R^5 为乙基。甚至另一方面, R^5 为甲基。

[0311] g. R^{20} 基团

[0312] 一方面, R^{20} , 当存在时, 每次出现时独立地选自氢、-CN和C1-C4烷基。另一方面, R^{20} , 当存在时, 每次出现时独立地选自氢、-CN、-F、-Cl、-CF₃和C1-C4烷基。另一方面, R^{20} , 当存在时, 每次出现时为氢。

[0313] 另一方面, R^{20} , 当存在时, 每次出现时选自氢和C1-C4烷基。再一方面, R^{20} , 当存在

时,每次出现时选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基。再一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时选自氢、甲基和乙基。甚至另一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时选自氢和乙基。再一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时选自氢和甲基。

[0314] 另一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时选自氢和-CN。再一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时为-CN。

[0315] 另一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时为C1-C4烷基。再一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。再一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时选自甲基和乙基。甚至另一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时为乙基。再一方面, R^{20} ,当存在时,每次出现时为甲基。

[0316] h. R^{21A} 和 R^{21B} 基团

[0317] 一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自氢和C1-C4烷基。另一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自为氢。

[0318] 另一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。再一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基。再一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自氢、甲基和乙基。再一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自氢和乙基。再一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自氢和甲基。

[0319] 另一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自为C1-C4烷基。再一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。再一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。甚至另一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自独立地选自甲基和乙基。再一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自为乙基。再一方面, R^{21a} 和 R^{21b} ,当存在时,各自为甲基。

[0320] 另一方面, R^{21a} ,当存在时,为氢并且 R^{21b} ,当存在时,为C1-C4烷基。再一方面, R^{21a} ,当存在时,为氢并且 R^{21b} ,当存在时,选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。再一方面, R^{21a} ,当存在时,为氢并且 R^{21b} ,当存在时,选自甲基和乙基。甚至另一方面, R^{21a} ,当存在时,为氢并且 R^{21b} ,当存在时,为乙基。再一方面, R^{21a} ,当存在时,为氢并且 R^{21b} ,当存在时,为甲基。

[0321] i. R^{22} 基团

[0322] 一方面, R^{22} ,当存在时,选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8烷基)NH(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³。另一方面, R^{22} ,当存在时,选自氢、卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基、C1-C4多卤代烷基、C1-C4羟烷基、C1-C4烷氧基烷基、-(C1-C4烷基)NH₂、-(C1-C4烷基)NH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)N(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、C1-C4烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³。

[0323] 另一方面, R^{22} ,当存在时,选自氢、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³。再一方面, R^{22} ,当存在

时,选自氢、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基、C1-C4多卤代烷基、C1-C4羟烷基、C1-C4烷氧基烷基、-(C1-C4烷基)N(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、C1-C4烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³。

[0324] 另一方面,R²²,当存在时,选自氢和C1-C8烷基酸。再一方面,R²²,当存在时,选自氢和C1-C4烷基酸。再一方面,R²²,当存在时,选自氢—CH₂CO₂H、—(CH₂)₂CO₂H和—(CH₂)₃CO₂H。甚至另一方面,R²²,当存在时,选自氢、—CH₂CO₂H和—(CH₂)₂CO₂H。再一方面,R²²,当存在时,选自氢和—CH₂CO₂H。

[0325] 另一方面,R²²,当存在时,选自氢、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8烷基)NH(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)和-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)。再一方面,R²²,当存在时,选自氢、-(C1-C4烷基)NH₂、-(C1-C4烷基)NH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)N(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)和-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)。再一方面,R²²,当存在时,选自氢、—CH₂NH₂、—(CH₂)₂NH₂、—(CH₂)₃NH₂、—CH₂NHCH₃、—(CH₂)₂NHCH₃、—CH₂NHCH₂CH₃、—(CH₂)₂NHCH₂CH₃、—CH₂N(CH₃)₂、—(CH₂)₂N(CH₃)₂、—CH₂N(CH₂CH₃)₂、—CH₂CONH₂、—(CH₂)₂CONH₂、—(CH₂)₃CONH₂、—CH₂CONHCH₃、—(CH₂)₂CONHCH₃、—CH₂CONHCH₂CH₃、—(CH₂)₂CONHCH₂CH₃、—CH₂CON(CH₃)₂、—(CH₂)₂CON(CH₃)₂和—CH₂CON(CH₂CH₃)₂。甚至另一方面,R²²,当存在时,选自氢、—CH₂NH₂、—(CH₂)₂NH₂、—CH₂NHCH₃、—(CH₂)₂NHCH₃、—CH₂NHCH₂CH₃、—(CH₂)₂NHCH₂CH₃、—CH₂N(CH₃)₂、—(CH₂)₂N(CH₃)₂、—CH₂N(CH₂CH₃)₂、—CH₂CONH₂、—(CH₂)₂CONH₂、—CH₂CONHCH₃、—(CH₂)₂CONHCH₃、—CH₂CONHCH₂CH₃、—(CH₂)₂CONHCH₂CH₃、—CH₂CON(CH₃)₂、—(CH₂)₂CON(CH₃)₂和—CH₂CON(CH₂CH₃)₂。再一方面,R²²,当存在时,选自氢、—CH₂NH₂、—CH₂NHCH₃、—(CH₂)₂NHCH₃、—CH₂N(CH₃)₂、—(CH₂)₂N(CH₃)₂、—CH₂CONH₂、—CH₂CONHCH₃、—(CH₂)₂CONHCH₃、—CH₂CON(CH₃)₂和—(CH₂)₂CON(CH₃)₂。再一方面,R²²,当存在时,选自氢、—CH₂NH₂、—CH₂NHCH₃、—CH₂N(CH₃)₂、—CH₂CONH₂、—CH₂CONHCH₃和—CH₂CON(CH₃)₂。

[0326] 另一方面,R²²,当存在时,选自氢、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³。再一方面,R²²,当存在时,选自氢、-CH₂(C=O)Cy³、-(CH₂)₂(C=O)Cy³、-(CH₂)₃(C=O)Cy³和Cy³。再一方面,R²²,当存在时,选自氢、-CH₂(C=O)Cy³、-(CH₂)₂(C=O)Cy³和Cy³。甚至另一方面,R²²,当存在时,选自氢、-CH₂(C=O)Cy³和Cy³。再一方面,R²²,当存在时,选自氢和-CH₂(C=O)Cy³。再一方面,R²²,当存在时,选自氢和Cy³。

[0327] 另一方面,R²²,当存在时,选自氢、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基和C1-C8烷氧基烷基。再一方面,R²²,当存在时,选自氢、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基、C1-C4多卤代烷基、C1-C4羟烷基和C1-C4烷氧基烷基。再一方面,R²²,当存在时,选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—(CH₂)₂CH₂F、—(CH₂)₂CH₂Cl、—(CH₂)₂CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—CH₂CHBr₂、—CH₂CBr₃、—(CH₂)₂CHF₂、—(CH₂)₂CF₃、—(CH₂)₂CHCl₂、—(CH₂)₂CCl₃、—(CH₂)₂CHBr₂、—(CH₂)₂CBr₃、—CH₂OH、—CH₂CH₂OH、—(CH₂)₂CH₂OH、—OCH₃、—OCH₂CH₃和—O(CH₂)₂CH₃。甚至另一方面,R²²,当存在时,选自氢、甲基、乙基、—CH₂F、—CH₂Cl、—CH₂Br、—CH₂CH₂F、—CH₂CH₂Cl、—CH₂CH₂Br、—CHF₂、—CF₃、—CHCl₂、—CCl₃、—CHBr₂、—CBr₃、—CH₂CHF₂、—CH₂CF₃、—CH₂CHCl₂、—CH₂CCl₃、—

CH_2CHBr_2 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 CH_2OH 和 $-\text{OCH}_3$ 。

[0328] 另一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、C1-C8羟烷基和C1-C8烷氧基烷基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、C1-C4羟烷基和C1-C4烷氧基烷基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 。甚至另一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 和 $-\text{OCH}_3$ 。

[0329] 另一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、C1-C8单卤代烷基和C1-C8多卤代烷基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CBr}_3$ 。甚至另一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 。

[0330] 另一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢和C1-C8烷基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢和C1-C4烷基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基。甚至另一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢、甲基和乙基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢和乙基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自氢和甲基。

[0331] 另一方面, R^{22} , 当存在时, 为C1-C8烷基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 为C1-C4烷基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。甚至另一方面, R^{22} , 当存在时, 选自甲基和乙基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 为乙基。再一方面, R^{22} , 当存在时, 为甲基。

[0332] j. $\text{R}^{23\text{A}}$ 和 $\text{R}^{23\text{B}}$ 基团

[0333] 一方面, $\text{R}^{23\text{a}}$ 和 $\text{R}^{23\text{b}}$, 当存在时, 各自独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、C1-C8烷基酸、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})(\text{C}=\text{O})\text{Cy}^1$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CON}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 和 Cy^3 。另一方面, $\text{R}^{23\text{a}}$ 和 $\text{R}^{23\text{b}}$, 当存在时, 各自独立地选自氢、卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基、C1-C4多卤代烷基、C1-C4羟烷基、C1-C4烷氧基烷基、C1-C4烷基酸、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})(\text{C}=\text{O})\text{Cy}^1$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CON}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 和 Cy^3 。

[0334] 另一方面, $\text{R}^{23\text{a}}$ 和 $\text{R}^{23\text{b}}$, 当存在时, 各自独立地选自氢和C1-C8烷基酸。再一方面, $\text{R}^{23\text{a}}$ 和 $\text{R}^{23\text{b}}$, 当存在时, 各自独立地选自氢和C1-C4烷基酸。再一方面, $\text{R}^{23\text{a}}$ 和 $\text{R}^{23\text{b}}$, 当存在时, 各自独立地选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ 。甚至另一方面, $\text{R}^{23\text{a}}$ 和 $\text{R}^{23\text{b}}$, 当存在时, 各自独立地选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ 。再一方面, $\text{R}^{23\text{a}}$ 和 $\text{R}^{23\text{b}}$, 当存在时, 各自独立地选自氢和 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 。

[0335] 另一方面, $\text{R}^{23\text{a}}$ 和 $\text{R}^{23\text{b}}$, 当存在时, 各自独立地选自氢、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4$

烷基) CONH (C1-C4烷基) 和 - (C1-C4烷基) CON (C1-C4烷基) (C1-C4烷基)。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、- (C1-C4烷基) CONH₂、- (C1-C4烷基) CONH (C1-C4烷基) 和 - (C1-C4烷基) CON (C1-C4烷基) (C1-C4烷基)。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂CONH₂、-(CH₂)₂CONH₂、-(CH₂)₃CONH₂、-CH₂CONHCH₃、-(CH₂)₂CONHCH₃、-CH₂CONHCH₂CH₃、-(CH₂)₂CONHCH₂CH₃、-CH₂CON (CH₃)₂、-(CH₂)₂CON (CH₃)₂ 和 -CH₂CON (CH₂CH₃)₂。甚至另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂CONH₂、-(CH₂)₂CONH₂、-CH₂CONHCH₃、-(CH₂)₂CONHCH₃、-CH₂CONHCH₂CH₃、-(CH₂)₂CONHCH₂CH₃、-CH₂CON (CH₃)₂、-(CH₂)₂CON (CH₃)₂ 和 -CH₂CON (CH₂CH₃)₂。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂CONH₂、-CH₂CONHCH₃、-(CH₂)₂CONHCH₃、-CH₂CON (CH₃)₂ 和 -(CH₂)₂CON (CH₃)₂。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂CONH₂、-CH₂CONHCH₃ 和 -CH₂CON (CH₃)₂。

[0336] 另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、- (C1-C4烷基) (C=O) Cy¹ 和 Cy³。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂ (C=O) Cy¹、-(CH₂)₂ (C=O) Cy¹、-(CH₂)₃ (C=O) Cy¹ 和 Cy³。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂ (C=O) Cy¹、-(CH₂)₂ (C=O) Cy¹ 和 Cy³。甚至另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂ (C=O) Cy¹ 和 Cy³。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢和 CH₂ (C=O) Cy¹。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢和 Cy³。

[0337] 另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基和C1-C8烷氧基烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基、C1-C4多卤代烷基、C1-C4羟烷基和C1-C4烷氧基烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-(CH₂)₂CH₂F、-(CH₂)₂CH₂Cl、-(CH₂)₂CH₂Br、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-CHBr₂、-CBr₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-CH₂CHBr₂、-CH₂CBr₃、-(CH₂)₂CHF₂、-(CH₂)₂CF₃、-(CH₂)₂CHCl₂、-(CH₂)₂CCl₃、-(CH₂)₂CHBr₂、-(CH₂)₂CBr₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-(CH₂)₂CH₂OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 和 -O (CH₂)₂CH₃。甚至另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、甲基、乙基、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CH₂CH₂F、-CH₂CH₂Cl、-CH₂CH₂Br、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-CHBr₂、-CBr₃、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CH₂CHCl₂、-CH₂CCl₃、-CH₂CHBr₂、-CH₂CBr₃、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-OCH₃ 和 -OCH₂CH₃。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、甲基、-CH₂F、-CH₂Cl、-CH₂Br、-CHF₂、-CF₃、-CHCl₂、-CCl₃、-CHBr₂、-CBr₃、-CH₂OH 和 -OCH₃。

[0338] 另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、C1-C8羟烷基和C1-C8烷氧基烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、C1-C4羟烷基和C1-C4烷氧基烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-(CH₂)₂CH₂OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃ 和 -O (CH₂)₂CH₃。甚至另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-OCH₃ 和 -OCH₂CH₃。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、-CH₂OH 和 -OCH₃。

[0339] 另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、C1-C8单卤代烷基和C1-C8多卤代烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多

卤代烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CBr}_3$ 。甚至另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 。

[0340] 另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢和C1-C8烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢和C1-C4烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基。甚至另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢、甲基和乙基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢和乙基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自氢和甲基。

[0341] 另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自为C1-C8烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自为C1-C4烷基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。甚至另一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自独立地选自甲基和乙基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自为乙基。再一方面, R^{23a} 和 R^{23b} , 当存在时, 各自为甲基。

[0342] k. R^{24} 基团

[0343] 一方面, R^{24} , 当存在时, 每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8烷氧基烷基、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CON}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 。另一方面, R^{24} , 当存在时, 每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基、C1-C4多卤代烷基、C1-C4烷氧基烷基、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CON}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 。

[0344] 另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CONH}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 和 $-(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})\text{CON}(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})(\text{C}1-\text{C}4\text{烷基})$ 。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。甚至另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 。

[0345] 另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基和C1-C8烷氧基烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基、C1-C4多卤代烷基和C1-C4烷氧基烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、甲基、乙基、正丙基、异丙基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、

CH_2CF_3 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CBr}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 。甚至另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、甲基、乙基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、甲基、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 和 $-\text{OCH}_3$ 。

[0346] 另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢和C1-C8烷氧基烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢和C1-C4烷氧基烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 。甚至另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢和 $-\text{OCH}_3$ 。

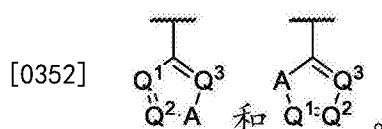
[0347] 另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、C1-C8单卤代烷基和C1-C8多卤代烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHF}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CF}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHCl}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CCl}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CHBr}_2$ 和 $-(\text{CH}_2)_2\text{CBr}_3$ 。甚至另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHBr}_2$ 和 $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$ 。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{CHBr}_2$ 、 $-\text{CBr}_3$ 。

[0348] 另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢和C1-C8烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢和C1-C4烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、甲基、乙基、正丙基和异丙基。甚至另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢、甲基和乙基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢和乙基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自氢和甲基。

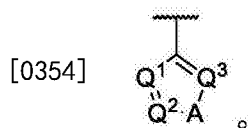
[0349] 另一方面, R^{24} 存在时为C1-C8烷基。再一方面, R^{24} 存在时为C1-C4烷基。再一方面, R^{24} , 当存在时, 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。甚至另一方面, R^{24} , 当存在时, 选自甲基和乙基。再一方面, R^{24} 存在时为乙基。再一方面, R^{24} 存在时为甲基。

[0350] 1. Ar^1 基团

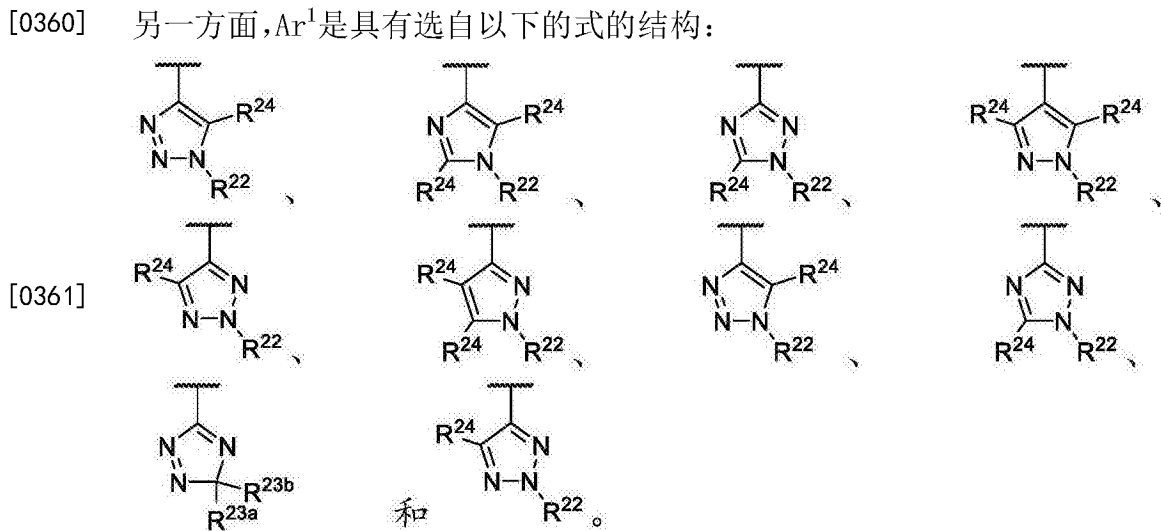
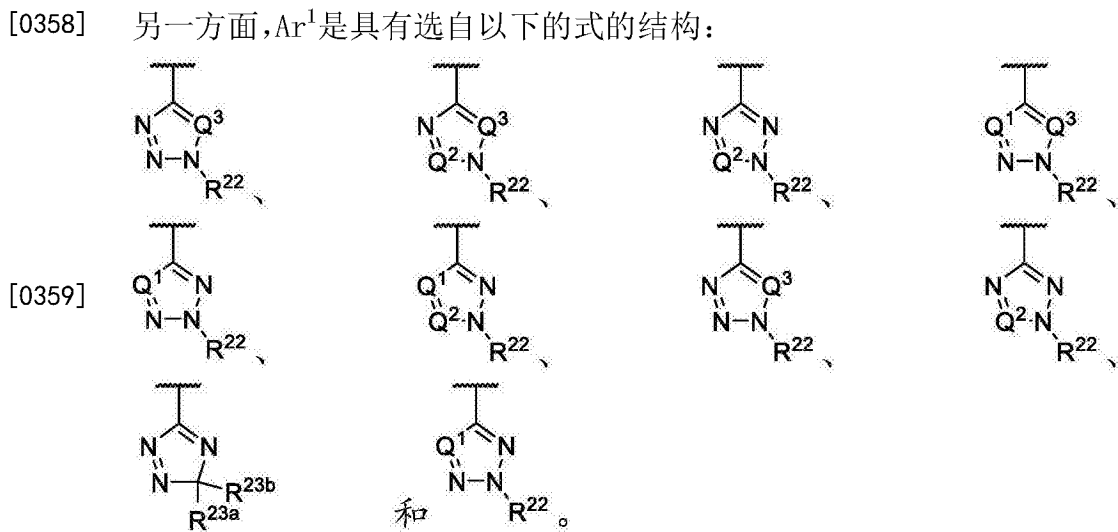
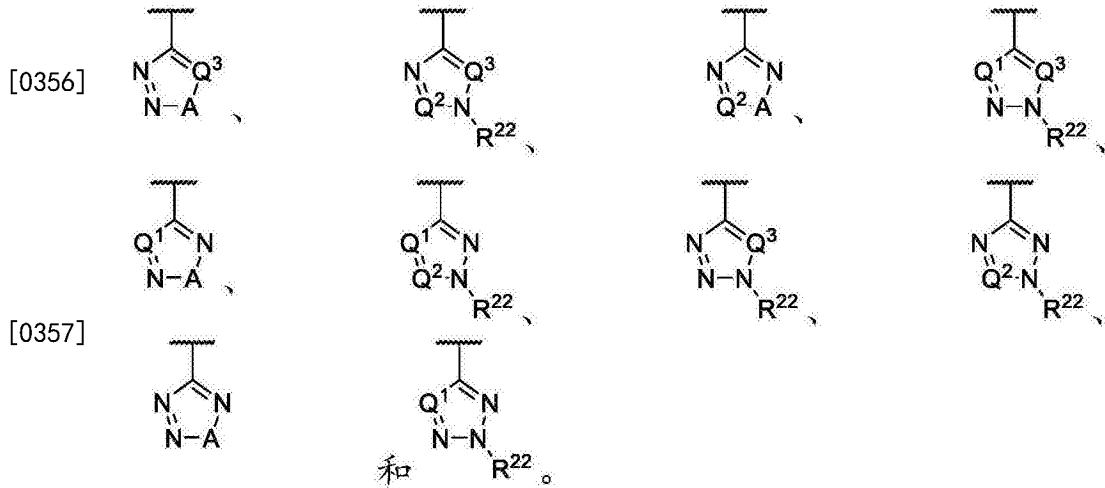
[0351] 一方面, Ar^1 是选自以下的结构:

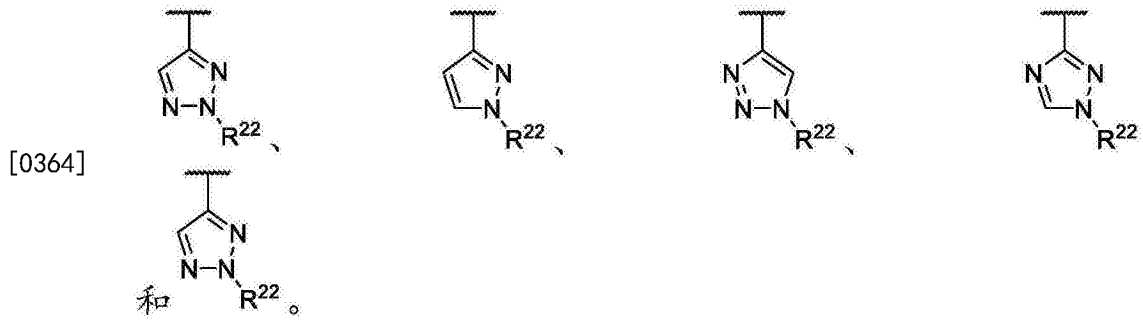


[0353] 另一方面, Ar^1 是具有下式的结构:

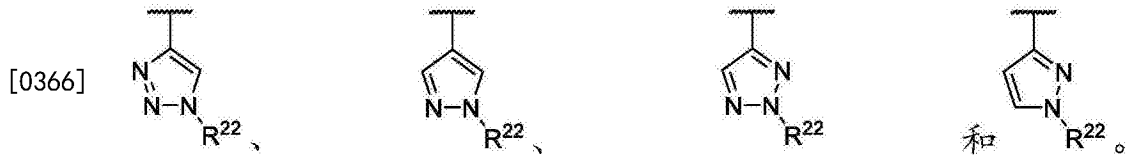


[0355] 另一方面, Ar^1 是具有选自以下的式的结构:

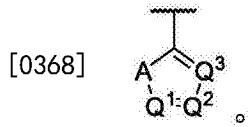




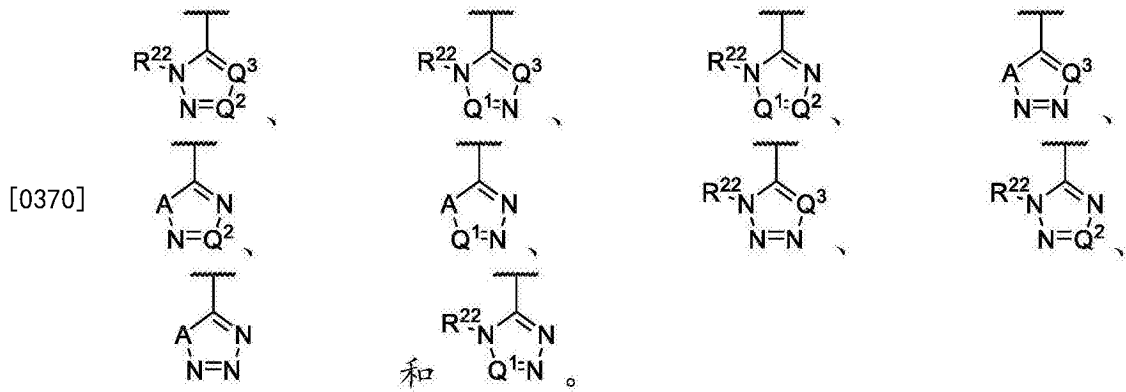
[0365] 另一方面, Ar¹是具有选自以下的式的结构:



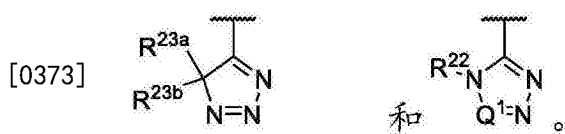
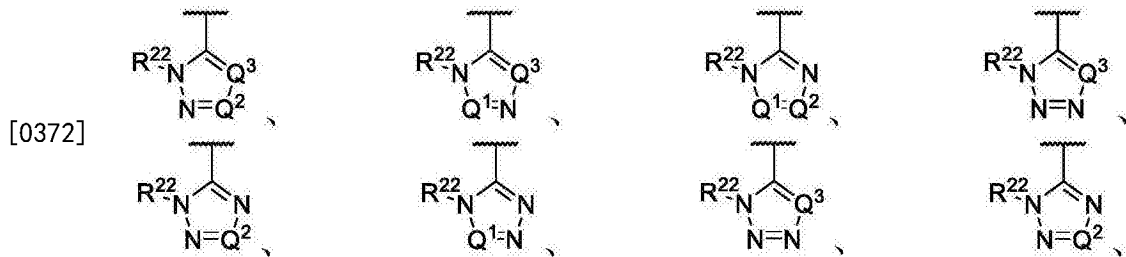
[0367] 另一方面, Ar¹是具有下式的结构:



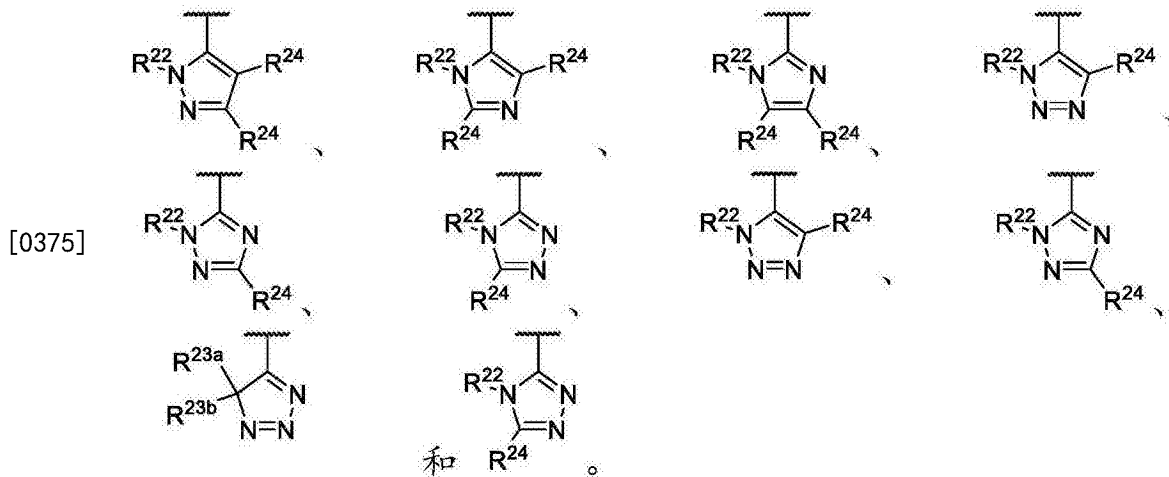
[0369] 另一方面, Ar¹是具有选自以下的式的结构:



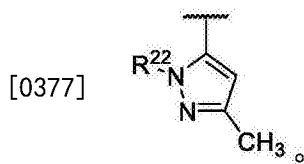
[0371] 另一方面, Ar¹是具有选自以下的式的结构:



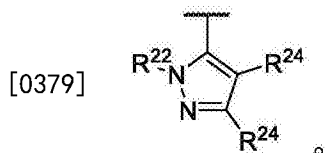
[0374] 另一方面, Ar¹是具有选自以下的式的结构:



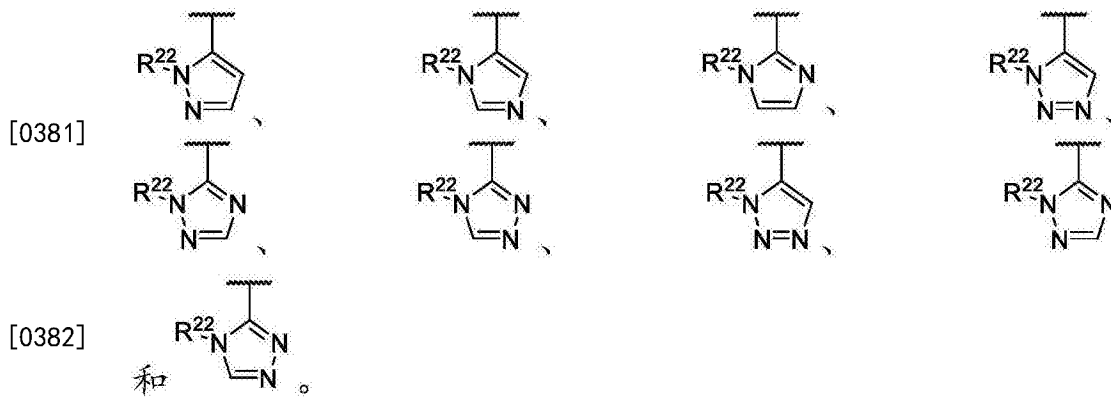
[0376] 另一方面, Ar¹是具有下式的结构:



[0378] 另一方面, Ar¹是具有下式的结构:



[0380] 另一方面, Ar¹是具有选自以下的式的结构:



[0383] m. AR²基团

[0384] 一方面, Ar², 当存在时, 选自C5-C6芳基和C4-C5杂芳基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。

[0385] 另一方面, Ar², 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C5-C6芳基。再一方面, Ar², 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C5-C6芳基。再一方面, Ar², 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的C5-C6芳基。甚至另一方面, Ar², 当存在时, 是未取代的C5-C6芳基。

[0386] 另一方面, Ar², 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的苯基。再一方面, Ar², 当存在时, 是被0或1个选自

卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的苯基。再一方面,Ar²,当存在时,是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的苯基。甚至另一方面,Ar²,当存在时,是未取代的苯基。

[0387] 另一方面,Ar²,当存在时,是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C4-C5杂芳基。再一方面,Ar²,当存在时,是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C4-C5杂芳基。再一方面,Ar²,当存在时,是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的C4-C5杂芳基。甚至另一方面,Ar²,当存在时,是未取代的C4-C5杂芳基。

[0388] 另一方面,Ar²,当存在时,是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的吡啶基。再一方面,Ar²,当存在时,是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的吡啶基。再一方面,Ar²,当存在时,是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的吡啶基。甚至另一方面,Ar²,当存在时,是未取代的吡啶基。

[0389] n.CY¹基团

[0390] 一方面,Cy¹,当存在时,选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。

[0391] 另一方面,Cy¹,当存在时,是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C3-C5环烷基。再一方面,Cy¹,当存在时,是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C3-C5环烷基。再一方面,Cy¹,当存在时,是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的C3-C5环烷基。甚至另一方面,Cy¹,当存在时,是未取代的C3-C5环烷基。

[0392] 另一方面,Cy¹,当存在时,是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丙基。再一方面,Cy¹,当存在时,是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丙基。再一方面,Cy¹,当存在时,是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环丙基。甚至另一方面,Cy¹,当存在时,是未取代的环丙基。

[0393] 另一方面,Cy¹,当存在时,是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丁基。再一方面,Cy¹,当存在时,是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丁基。再一方面,Cy¹,当存在时,是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环丁基。甚至另一方面,Cy¹,当存在时,是未取代的环丁基。

[0394] 另一方面,Cy¹,当存在时,是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环戊基。再一方面,Cy¹,当存在时,是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环戊基。再一方面,Cy¹,当存在时,是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环戊基。甚至另一方面,Cy¹,当存在时,是未取代的环戊基。

[0395] 另一方面,Cy¹,当存在时,是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的2,3-二氢化茚。再一方面,Cy¹,当存在时,是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的2,3-二氢化

茛。再一方面, Cy^1 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的2,3-二氢化茛。甚至另一方面, Cy^1 , 当存在时, 是未取代的2,3-二氢化茛。

[0396] o. Cy^2 基团

[0397] 一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C3-C6环烷基、C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茛并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。

[0398] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C3-C6环烷基和2,3-二氢化茛并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C3-C6环烷基和2,3-二氢化茛并且被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C3-C6环烷基和2,3-二氢化茛并且被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C3-C6环烷基和2,3-二氢化茛并且是未取代的。

[0399] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茛并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茛并且被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茛并且被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茛并且是未取代的。

[0400] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C3-C6环烷基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C3-C6环烷基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的C3-C6环烷基。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是未取代的C3-C6环烷基。

[0401] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丙基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丙基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环丙基。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是未取代的环丙基。

[0402] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丁基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丁基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环丁基。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是未取代的环丁基。

[0403] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环戊基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环戊基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环戊基。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是未取代的环戊基。

[0404] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环己基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环己基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环己基。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是未取代的环己基。

[0405] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C2-C5杂环烷基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C2-C5杂环烷基。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的C2-C5杂环烷基。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是未取代的C2-C5杂环烷基。

[0406] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自环氧乙烷(oxirane)、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷(aziridine)、哌啶、吡咯烷、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、四氢呋喃、四氢噻吩、硫杂环丁烷(thietane)、环硫乙烷(thiirane)和吗啉并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自环氧乙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、哌啶、吡咯烷、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、四氢呋喃、四氢噻吩、硫杂环丁烷、环硫乙烷和吗啉并且被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自环氧乙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、哌啶、吡咯烷、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、四氢呋喃、四氢噻吩、硫杂环丁烷、环硫乙烷和吗啉并且被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 选自环氧乙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、哌啶、吡咯烷、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、四氢呋喃、四氢噻吩、硫杂环丁烷、环硫乙烷和吗啉并且是未取代的。

[0407] 另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的2,3-二氢化茚。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的2,3-二氢化茚。再一方面, Cy^2 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的2,3-二氢化茚。甚至另一方面, Cy^2 , 当存在时, 是未取代的2,3-二氢化茚。

[0408] p. CY^3 基团

[0409] 一方面, Cy^3 , 当存在时, 每次出现时独立地选自C3-C6环烷基和C2-C5杂环烷基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。

[0410] 另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C3-C6环烷基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C3-C6环烷基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的C3-C6环烷基。甚至另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是未取代的C3-C6环烷基。

[0411] 另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤

代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丙基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丙基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环丙基。甚至另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是未取代的环丙基。

[0412] 另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丁基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环丁基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环丁基。甚至另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是未取代的环丁基。

[0413] 另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环戊基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环戊基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环戊基。甚至另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是未取代的环戊基。

[0414] 另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环己基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的环己基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的环己基。甚至另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是未取代的环己基。

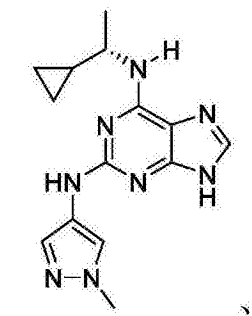
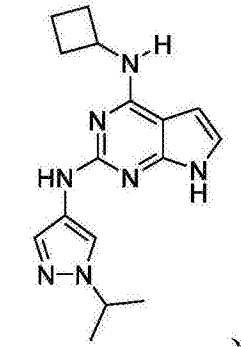
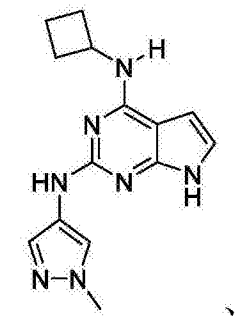
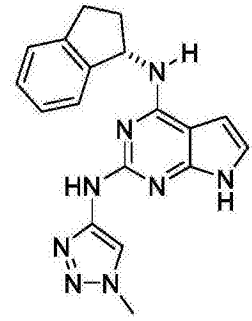
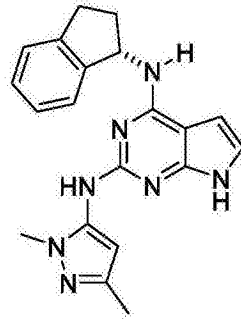
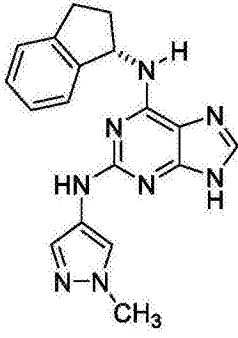
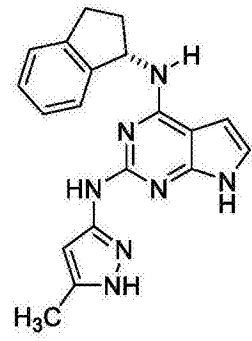
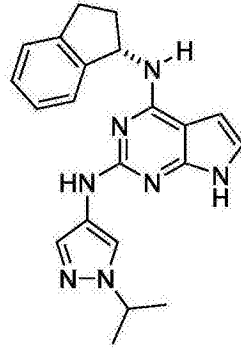
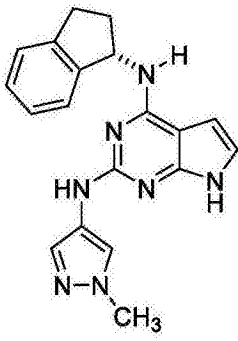
[0415] 另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C2-C5杂环烷基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代的C2-C5杂环烷基。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 是被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代的C2-C5杂环烷基。甚至另一方面, Cy^3 , 当存在时, 是未取代的C2-C5杂环烷基。

[0416] 另一方面, Cy^3 , 当存在时, 选自环氧乙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、哌啶、吡咯烷、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、四氢呋喃、四氢噻吩、硫杂环丁烷、环硫乙烷和吗啉并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 选自环氧乙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、哌啶、吡咯烷、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、四氢呋喃、四氢噻吩、硫杂环丁烷、环硫乙烷和吗啉并且被0或1个选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代。再一方面, Cy^3 , 当存在时, 选自环氧乙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、哌啶、吡咯烷、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、四氢呋喃、四氢噻吩、硫杂环丁烷、环硫乙烷和吗啉并且被选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团单取代。甚至另一方面, Cy^3 , 当存在时, 选自环氧乙烷、氧杂环丁烷、氮杂环丁烷、氮杂环丙烷、哌啶、吡咯烷、四氢-2H-吡喃、四氢-2H-噻喃、四氢呋喃、四氢噻吩、硫杂环丁烷、环硫乙烷和吗啉并且是未取代的。

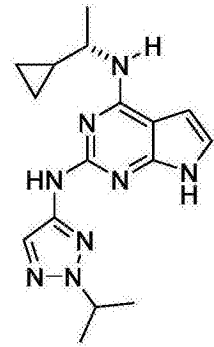
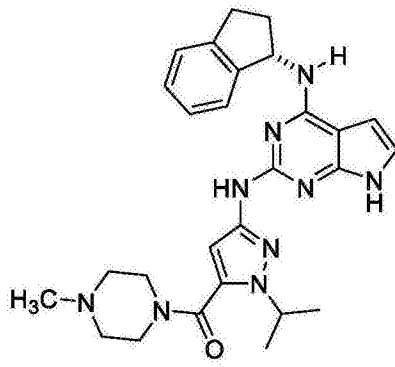
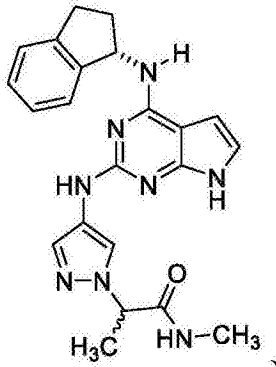
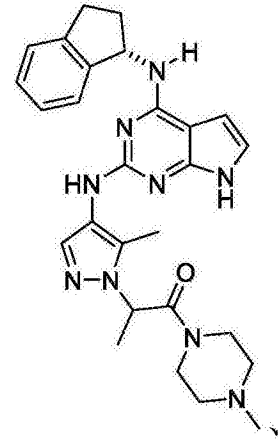
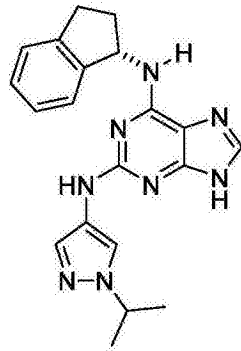
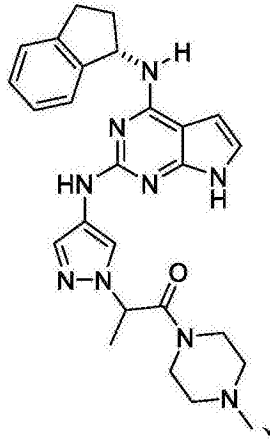
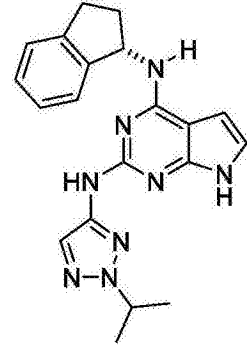
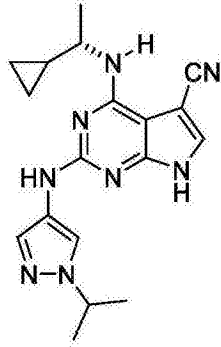
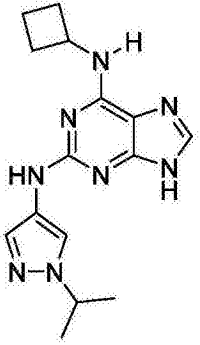
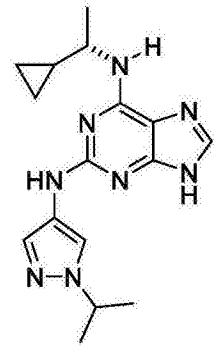
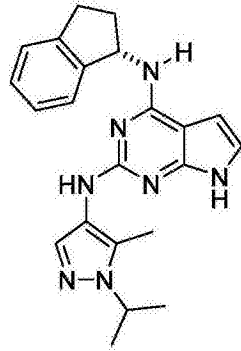
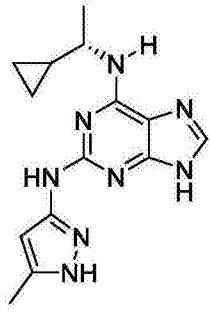
[0417] 2. 示例化合物

[0418] 一方面, 化合物可作为以下结构中的一种或多种存在:

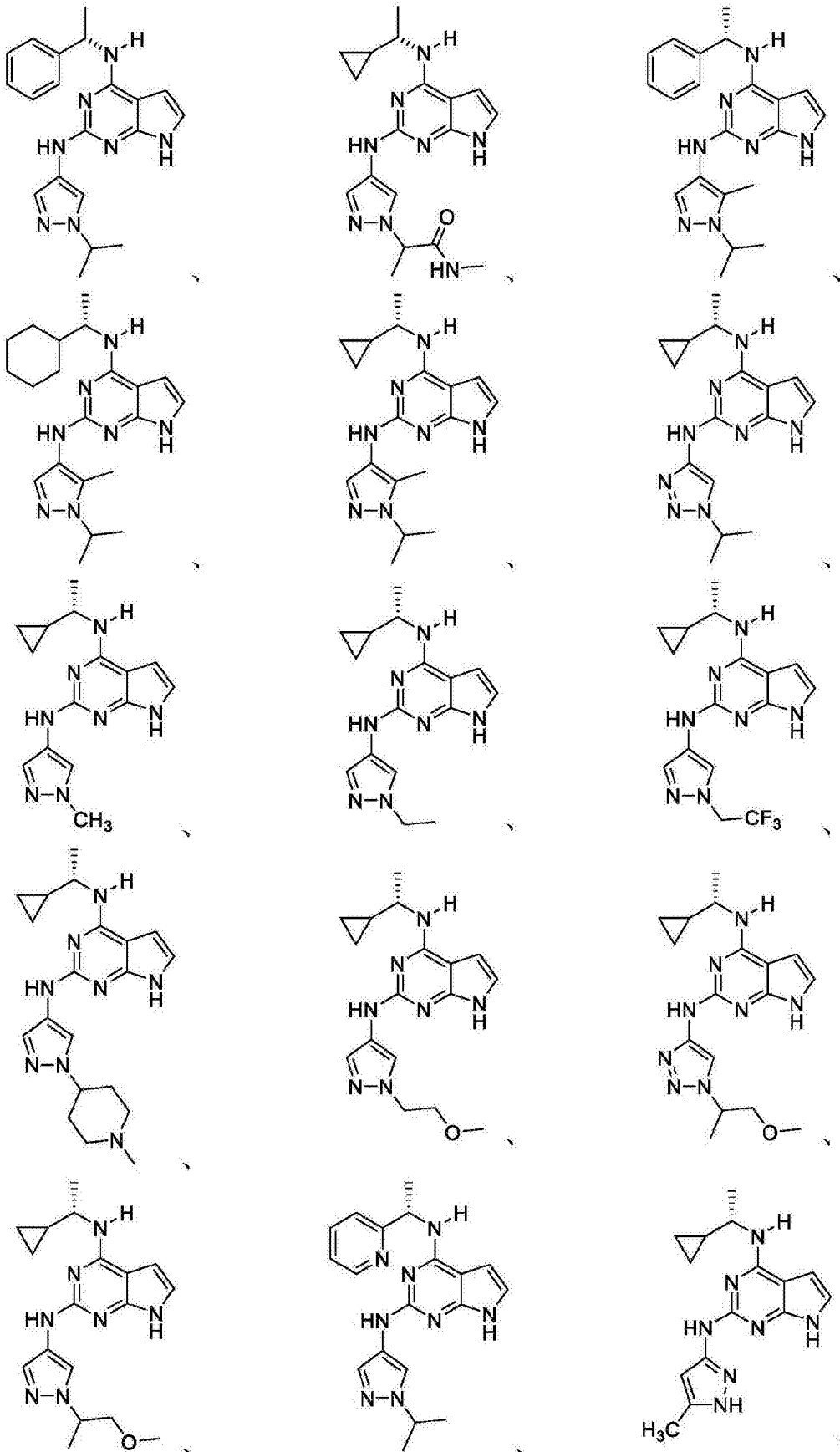
[0419]



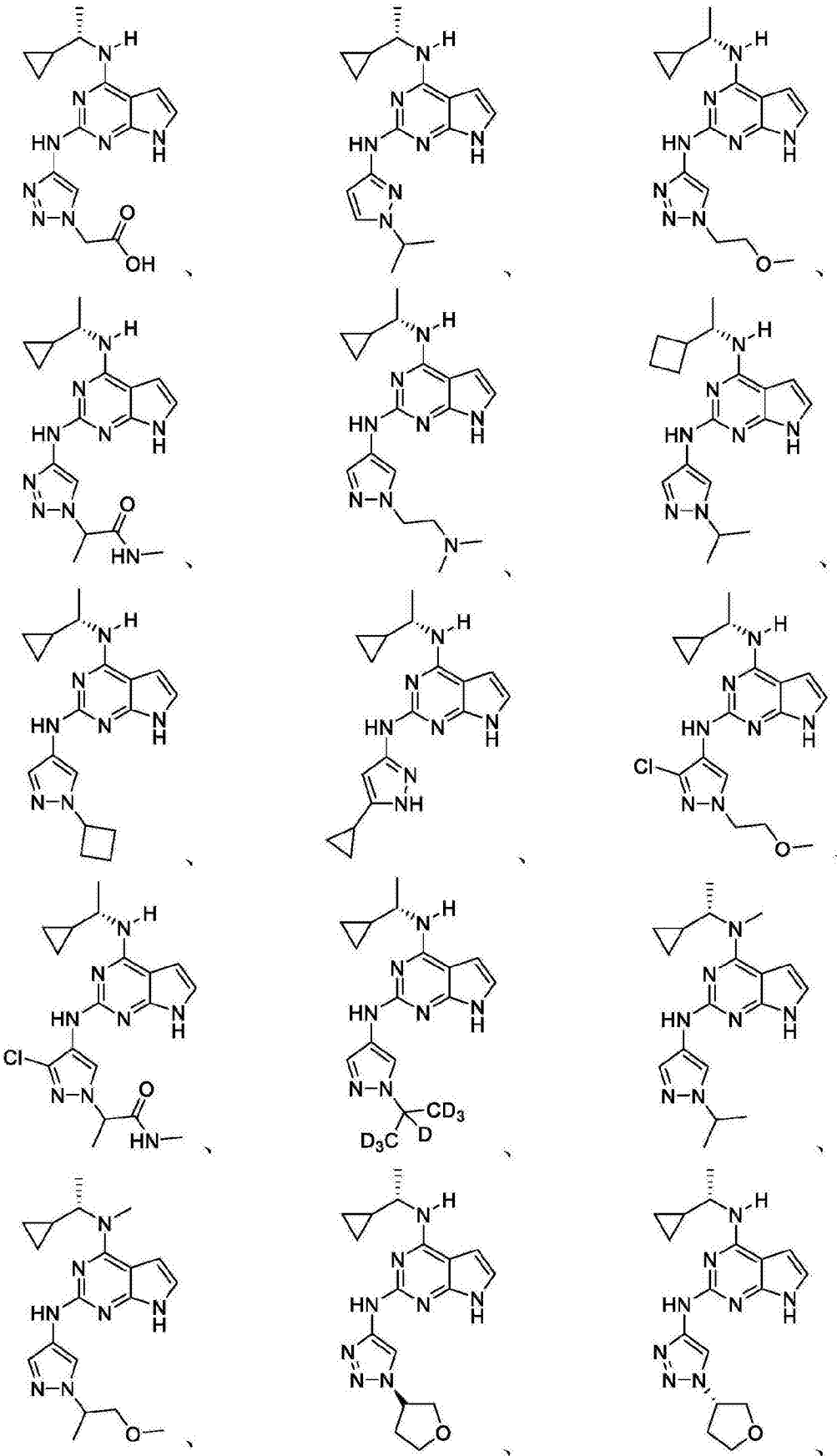
[0420]



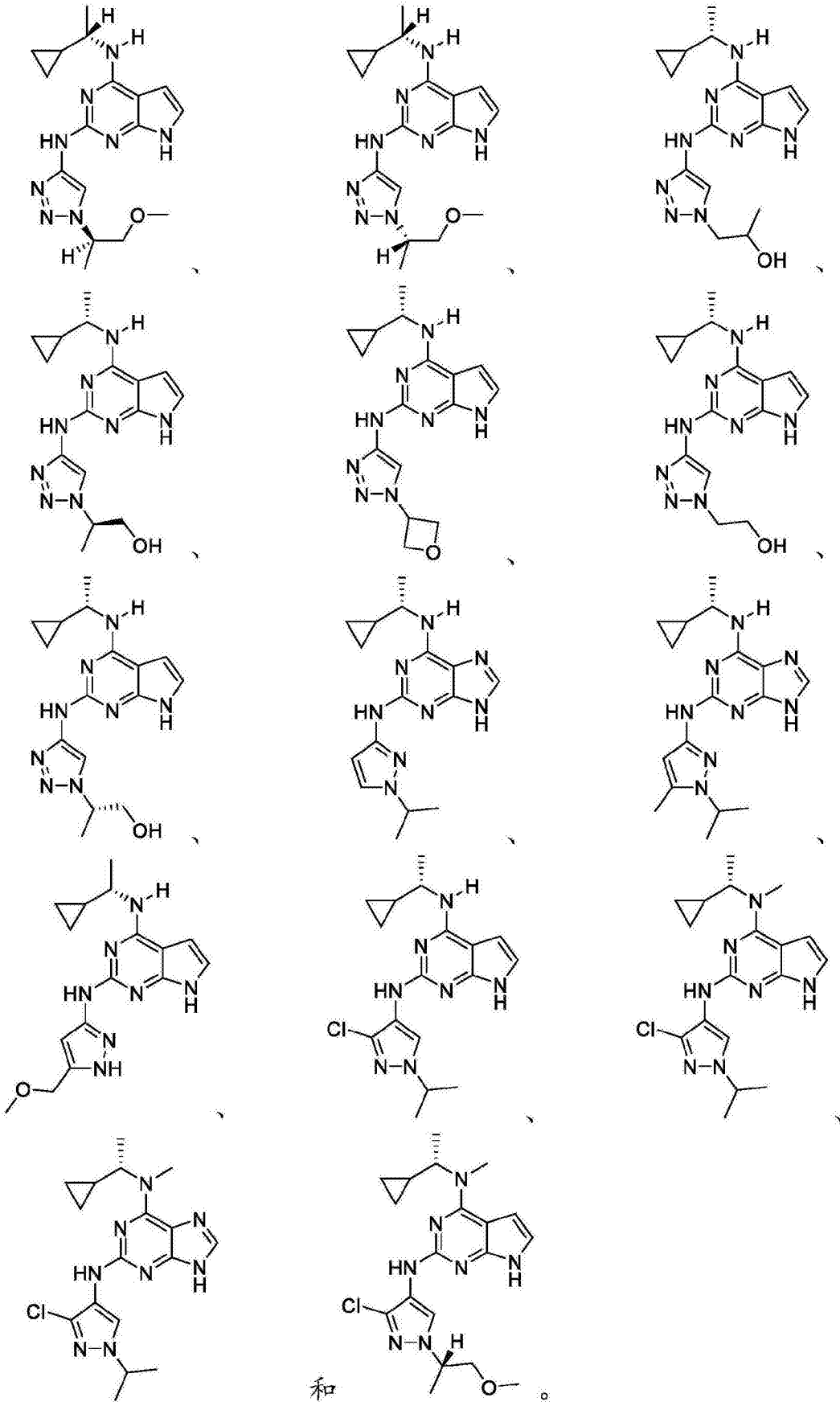
[0421]



[0422]



[0423]

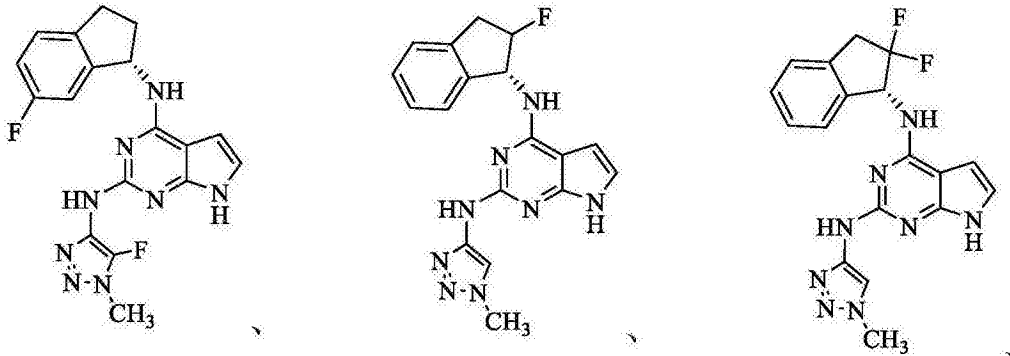


[0424] 3. 预示化合物实例

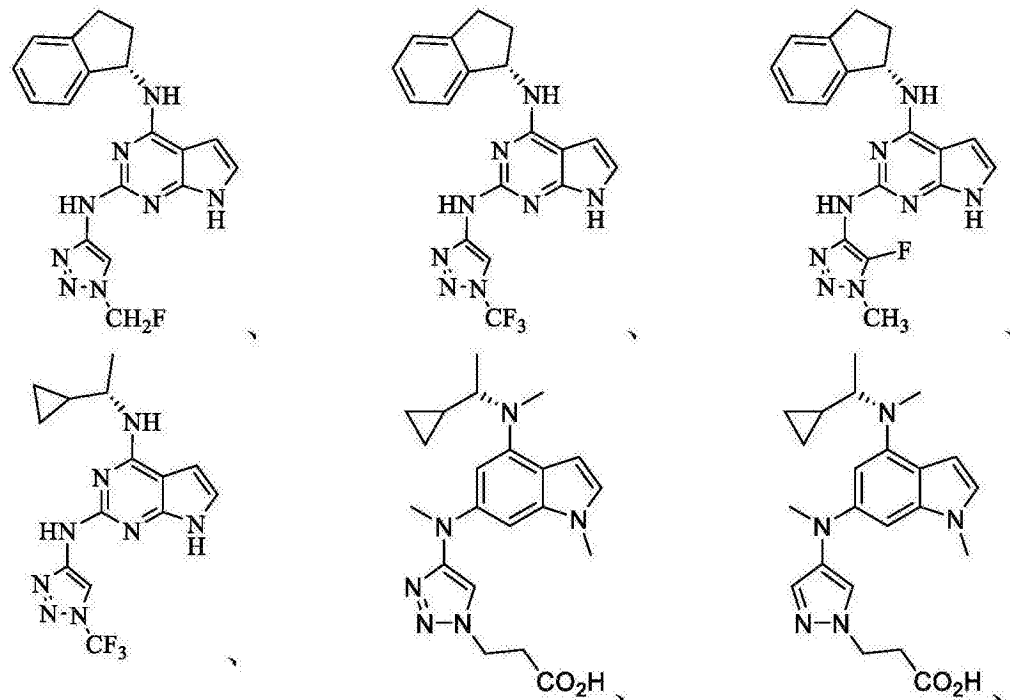
[0425] 以下化合物实例是预示的,并且可以使用本文上述的合成方法和根据需要如本领域

域技术人员已知的其它通用方法制备。预期预示化合物作为LRRK2拮抗剂具有活性,并且可以使用本文描述的测定法测定此类活性。

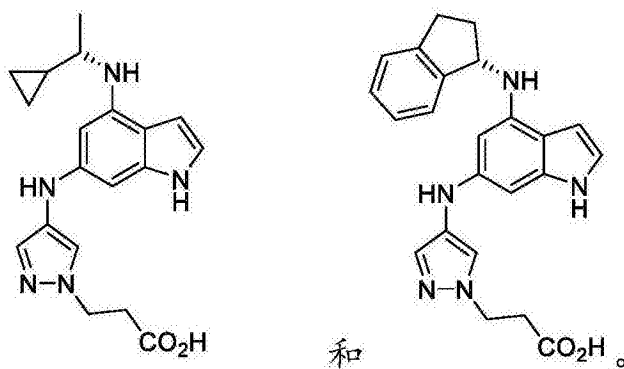
[0426] 一方面,化合物可选自:



[0427]



[0428]



[0429] C. 药物组合物

[0430] 一方面,本发明涉及包含至少一种公开化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。另一方面,可以提供包含治疗有效量的至少一种公开化合物的药物组合物。再一方面,可以提供包含预防有效量的至少一种公开化合物的药物组合物。再一方面,本发明涉及包含药学上可接受的载体和化合物的药物组合物,其中所述化合物以有效量存在。

[0431] 所述化合物对LRRK2有活性,并且通常对LRRK2的 IC_{50} 值范围为 $0.001\mu M$ 至 $0.1\mu M$ 。 IC_{50} 是指对LRRK2的50%拮抗或抑制所需的化合物浓度。 IC_{50} 也指对体内LRRK2的50%拮抗或抑制所需的物质浓度。化合物的活性,包括 IC_{50} ,根据下面实施例部分中讨论的程序测定。

[0432] 所述化合物的药学上可接受的盐是常规酸加成盐或碱加成盐,其保留了所述化合物的生物有效性和特性,并且由合适的无毒有机或无机酸或有机或无机碱形成。示例性酸加成盐包括衍生自无机酸的那些,例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸,以及衍生自有机酸的那些,例如对甲苯磺酸、水杨酸、甲磺酸、草酸、琥珀酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、富马酸等。示例碱加成盐包括衍生自铵、钾、钠和季铵氢氧化物,例如四甲基氢氧化铵的那些。将药物化合物化学修饰成盐是获得化合物改善的物理和化学稳定性、吸湿性、流动性和溶解性的已知技术。参见,例如,H. Ansel等, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (第6版,1995),第196和1456-1457页。

[0433] 药物组合物包含在药学上可接受的载体中的化合物。药学上可接受的载体是指无菌水溶液或非水溶液、分散液、悬浮液或乳液,以及就在使用前复原成无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。合适的水性和非水载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、羧甲基纤维素及其合适的混合物、植物油(例如橄榄油)和可注射的有机酯例如油酸乙酯。根据常规技术,例如Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*,第19版,Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1995中公开的那些,用药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其它已知的佐剂和赋形剂配制所述化合物。

[0434] 另一方面,将所述药物组合物施用给哺乳动物。再一方面,哺乳动物为人。甚至另一方面,人为患者。

[0435] 另一方面,在鉴定需要治疗与LRRK2激酶功能失调相关的病症的哺乳动物后施用所述药物组合物。再一方面,在施用步骤之前已经诊断所述哺乳动物需要治疗与LRRK2激酶功能失调相关的病症。

[0436] 在各个方面,公开的药物组合物包含作为活性成分的公开化合物(包括其药学上可接受的盐)、药学上可接受的载体和任选地,其它治疗成分或佐剂。本组合物包括适于口服、直肠、局部和肠胃外(包括皮下、肌肉内和静脉)施用的那些,虽然任何指定情况下最合适的途径将取决于特定宿主,及对其施用活性成分的病症的性质和严重程度。药物组合物可以方便地以单位剂型呈现并通过药学领域公知的任何方法制备。

[0437] 单独的或与其它合适组分组合的本公开的吡咯并嘧啶化合物可以制成经由吸入施用的气溶胶制剂。这些气溶胶制剂可置于加压的可接受推进剂,例如二氯二氟甲烷、丙烷和氮气中。也可将其配制为非加压制剂的医药品,例如在喷雾器或雾化器中。

[0438] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性、等渗无菌注射液及水性和非水性无菌悬浮液,所述无菌注射液可含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂,和致使制剂与预期受者的血液等渗的溶质,所述无菌悬浮液可包括悬浮剂、增溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂。该化合物可以在生理上可接受的稀释剂中于药物载体中施用,例如无菌液体或液体混合物,包括水、盐水、葡萄糖水溶液和相关糖溶液、醇(例如乙醇、异丙醇或十六烷醇)、二醇(例如丙二醇)或聚乙二醇(例如聚(乙二醇)400)、甘油缩酮(例如2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-甲醇)、醚、油、脂肪酸、脂肪酸酯或甘油酯,或乙酰化脂肪酸甘油酯,添加或不添加药学上可接受的表

面活性剂(例如皂或洗涤剂)、悬浮剂(例如果胶、卡波姆(carbomer)、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素)或乳化剂和其它药物佐剂。

[0439] 可用于肠胃外制剂的油包括石油、动物油、植物油或合成油。油的具体实例包括花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油、橄榄油、凡士林和矿物油。适用于肠胃外制剂的脂肪酸包括油酸、硬脂酸和异硬脂酸。油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯是合适的脂肪酸酯的实例。适用于肠胃外制剂的皂包括脂肪碱金属盐、铵盐和三乙醇胺盐,并且合适的洗涤剂包括(a)阳离子洗涤剂,例如二甲基二烷基铵卤化物,和烷基吡啶卤化物,(b)阴离子洗涤剂,例如烷基、芳基和烯烴磺酸酯、烷基、烯烴、醚和硫酸单甘油酯,和磺基琥珀酸酯,(c)非离子洗涤剂,例如脂肪胺氧化物、脂肪酸链烷醇酰胺和聚氧乙烯聚丙烯共聚物,(d)两性洗涤剂,例如烷基β-氨基丙酸酯,和2-烷基咪唑啉季铵盐,及(e)其混合物。

[0440] 肠胃外制剂通常在溶液中含有约0.5重量%至约25重量%的活性成分。合适的防腐剂和缓冲剂可用于此类制剂中。为了最小化或消除注射部位的刺激,此类组合物可含有一种或多种亲水亲油平衡值(HLB)为约12至约17的非离子表面活性剂。此类制剂中表面活性剂的量为约5重量%至约15重量%。合适的表面活性剂包括聚乙烯脂肪酸山梨醇酯,例如山梨糖醇酐单油酸酯和环氧乙烷与疏水性碱通过环氧丙烷与丙二醇缩合形成的高分子量加合物。

[0441] 药学上可接受的赋形剂也是本领域技术人员公知的。赋形剂的选择将部分地由特定化合物以及用于施用所述组合物的特定方法确定。因此,存在多种本公开的药物组合物的合适制剂。以下方法和赋形剂仅为示例性而决非限制性。药学上可接受的赋形剂优选不干扰活性成分的作用并且不会引起不良副作用。合适的载体和赋形剂包括溶剂(例如水、醇和丙二醇)、固体吸收剂和稀释剂、表面活性剂、悬浮剂、压片粘合剂、润滑剂、调味剂和着色剂。

[0442] 制剂可以在单位剂量或多剂量密封容器例如安瓿和小瓶中呈现,并且可以储存在冷冻-干燥(冻干)条件下,仅需在使用之前立即添加无菌液体赋形剂例如水进行注射。临时注射液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂制备。对于可注射组合物的有效药物载体的要求是本领域普通技术人员公知的。参见Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J.B.Lippincott Co., Philadelphia, PA, Banker和Chalmers编辑, 238-250 (1982) 及ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 第4版, 622-630 (1986)。

[0443] 适于局部施用的制剂包括:锭剂,其包含于调味剂,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶中的活性成分;糖锭,包含于惰性基质例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶中的活性成分;和漱口水,其包含于合适的液体载体中的活性成分;以及乳膏、乳液和凝胶,其除了活性成分外,还含有本领域已知的此类载体。

[0444] 另外,适于直肠施用的制剂可以通过与各种基质如乳化基质或水溶性基质混合而作为栓剂呈现。适于阴道施用的制剂可以作为阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫或喷雾配方呈现,除活性成分外,其还含有本领域已知适当的此类载体。

[0445] 本领域的技术人员将认识到,从外部向动物施用本公开的化合物的合适方法可用,并且虽然可以使用一种以上的途径施用特定化合物,但特定途径可提供比另一途径更直接且更有效的反应。

[0446] 另一方面,所述组合物还包含至少一种已知能治疗与LRRK2激酶功能失调相关的

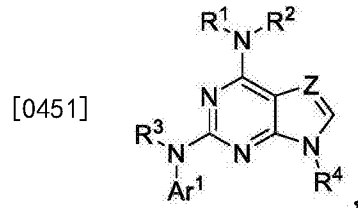
病症的药剂。再一方面,已知至少一种药剂能治疗的与LRRK2激酶功能失调相关的病症选自神经退行性病症例如帕金森氏病、癌症、自身免疫性病症和麻风。

[0447] 另一方面,所述组合物还包含至少一种已知具有增加与LRRK2激酶功能失调相关的病症风险的副作用的药剂。

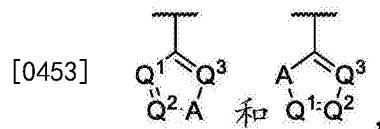
[0448] 应理解,由公开的化合物制备公开的组合物。还应理解,公开的组合物可用于公开的使用方法中。

[0449] D. 制备化合物的方法

[0450] 在各个方面,本发明涉及制备用于治疗与LRRK2激酶功能失调相关的病症的化合物的方法。因此,一方面,公开了制备具有用下式表示的结构化合物:

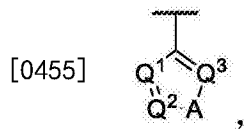


[0452] 其中Z选自N和CR²⁰;其中R²⁰,当存在时,每次出现时独立地选自氢、-CN和C1-C4烷基;其中R¹选自Cy¹、Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²;其中R^{21a}和R^{21b},当存在时,各自独立地选自氢和C1-C4烷基;其中Cy¹,当存在时,选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;其中Cy²,当存在时,选自C3-C6环烷基、C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;其中Ar²,当存在时,选自C5-C6芳基和C4-C5杂芳基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;并且其中R²、R³和R⁴各自独立地选自氢和C1-C4烷基;其中Ar¹是选自以下的结构:



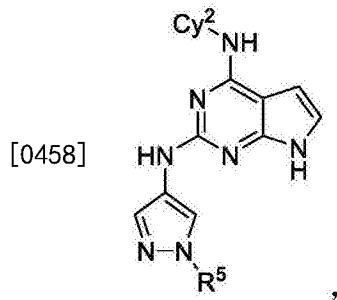
[0454] 其中A选自NR²²和CR^{23a}R^{23b};其中R²²,当存在时,选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8烷基)NH(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³;其中Cy³,当存在时,每次出现时独立地选自C3-C6环烷基和C2-C5杂环烷基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;其中R^{23a}和R^{23b},当存在时,各自独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy¹、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)和Cy³;其中Q¹、Q²和Q³各自独立地选自N和CR²⁴;并且其中R²⁴,当存在时,每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基),条件是A、Q¹、Q²和Q³中的两个或三个为N,并且条件是如果Ar¹是

下式表示的结构:



[0456] 其中Z、Q¹和Q³各自为CH，Q²为N，A为NR²²，R²²为C1-C8烷基，并且R²、R³和R⁴各自为氢，则R¹选自Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²；或其药学上可接受的盐的方法。

[0457] 一方面，公开了制备具有下式表示的结构的化合物：



[0459] 其中Cy²，当存在时，选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代；并且其中R⁵为C1-C8烷基，或其药学上可接受的盐的方法。

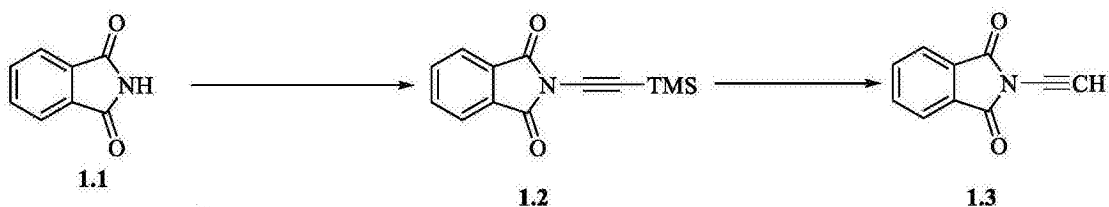
[0460] 除文献中已知的，实验部分举例说明的或本领域技术人员清楚的其它标准操作外，可以例如通过下面概述的几种方法制备根据本公开的化合物。为了清楚起见，显示了具有单个取代基的实例，其中在本文公开的定义下允许多个取代基。本领域技术人员将理解保护基团的适当用途[参见：Greene和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis]和使用有机合成的标准方法制备文献中发现的已知化合物。可能不时需要重新排列建议的合成步骤的顺序，然而这对于有机合成领域的化学技术人员的判断是显而易见的。提供以下实施例，使得本发明可以得到更全面地理解，仅为说明性，而不应解释为限制性的。

[0461] 一方面，公开的化合物包含本文描述的合成方法的产物。另一方面，公开的化合物包含通过本文描述的合成方法生成的化合物。再一方面，本发明包括含治疗有效量的公开方法的产物和药学上可接受的载体的药物组合物。再一方面，本发明包括生产药剂的方法，其包括将任何公开化合物中的至少一种化合物或公开方法的至少一种产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

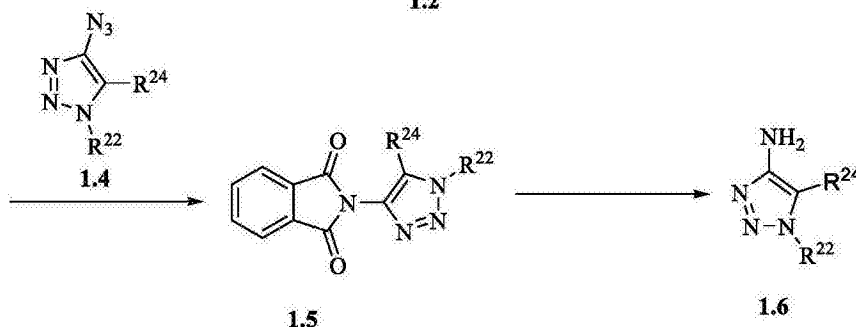
[0462] 1. 途径I

[0463] 一方面，可以如下所示制备经取代的1H-1,2,3-三唑-4-胺。

[0464] 方案1A.

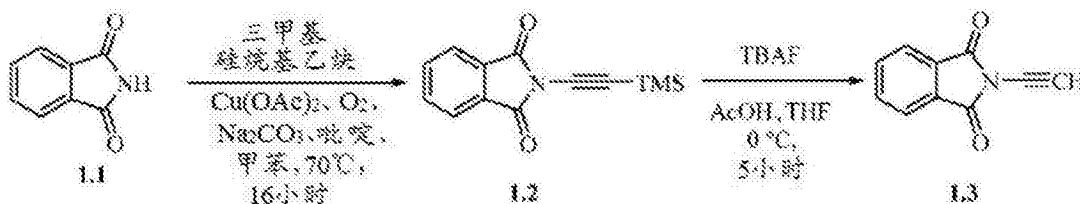


[0465]

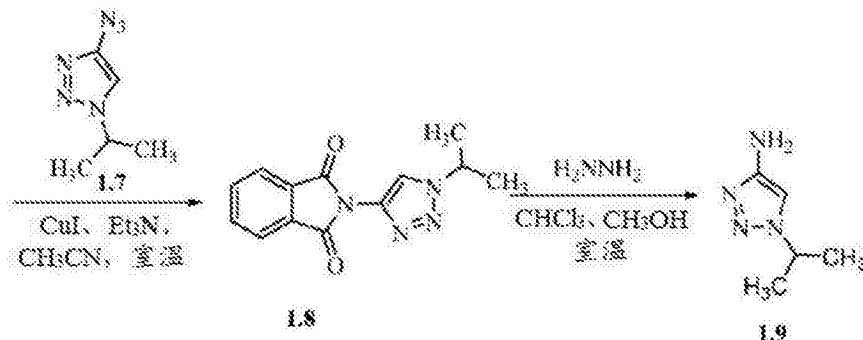


[0466] 化合物以通用形式表示,取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0467] 方案1B.



[0468]



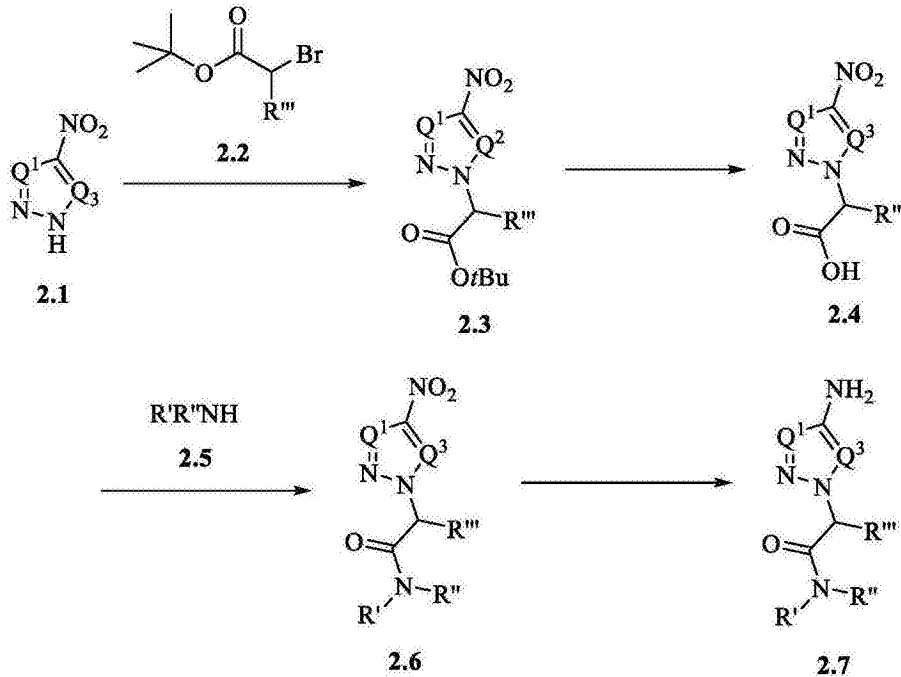
[0469] 一方面,1.6型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案1B制备。因此,可以通过适当异吲哚啉-1,3-二酮(例如,如上所示的1.1)和适当炔(例如三甲基硅烷基乙炔)的烷基化反应来制备1.2型化合物。适当的异吲哚啉-1,3-二酮可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。烷基化反应在适当催化剂例如乙酸铜(II)的存在下,用适当的碱基例如碳酸钠,用适当的溶剂例如甲苯,在适当温度例如 70°C 下进行适当时间,例如16小时。可通过适当炔(例如,如上所示的1.2)的去保护来制备1.3型化合物。去保护在适当去保护剂(例如,四丁基氟化铵)和适当酸(例如,乙酸)的存在下,于适当溶剂(例如,四氢呋喃)中,在适当温度例如 0°C 下进行适当时间,例如5小时。可以通过适当炔(例如,如上所示的1.3)和适当叠氮化物(例如,如上所示的1.7)的偶联反应来制备1.8型化合物。适当的叠氮化物可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。偶联反应在适当催化剂(例如碘化铜)和适当碱(例如三乙胺)的存在下,在适当溶剂(例如乙腈)中进行。可以通过适当邻苯二甲酰亚胺(例如,如上所示的1.8)的去保护来制备1.9型化合物。去保护在适当肼(例如肼)和适当烷基卤化物(例如,三氯甲基)的存在下,在适当质子溶剂(例如甲醇)中进行。正如本领域

域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与1.1、1.2、1.3、1.4和1.5型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式1.6的经取代的1H-1,2,3-三唑-4-胺。

[0470] 2.途径II

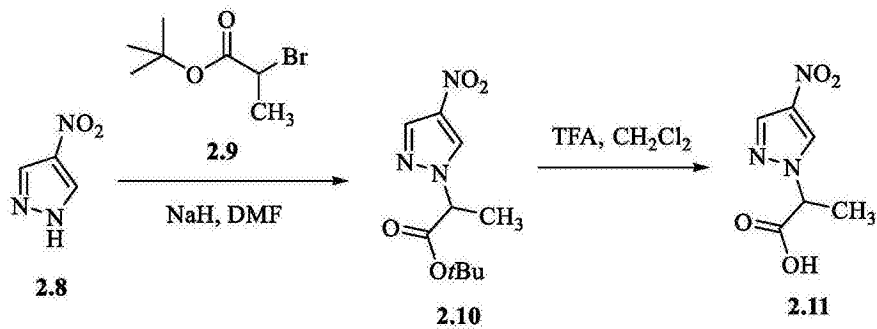
[0471] 一方面,可以如下所示制备经取代的2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮。

[0472] 方案2A.

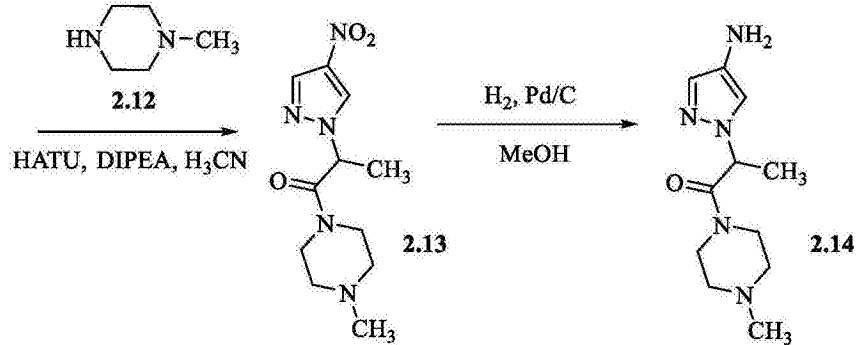


[0474] 化合物以通用形式表示,其中R'和R''各自独立地选自氢和经任选取代的C1-C8烷基,或其中R'和R''各自与中间原子一起,构成5-或6-元环或杂环,其中R'''选自氢和经任选取代的C1-C8烷基,并且另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0475] 方案2B.



[0476]

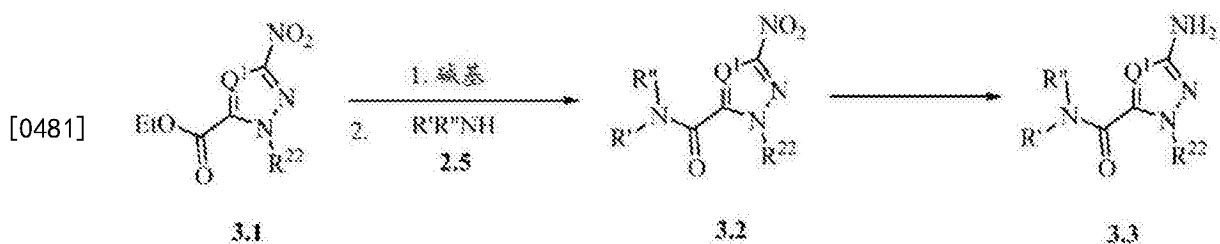


[0477] 一方面, 2.7型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案2B制备。因此, 可以通过适当吡唑(例如, 如上所示的2.8)和适当烷基卤化物(例如, 如上所示的2.9)的烷基化反应来制备2.10型化合物。适当吡唑和适当烷基卤化物可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。烷基化反应在适当碱(例如氢氧化钠)的存在下, 在适当溶剂例如二甲基甲酰胺中进行。可通过适当酯(例如, 如上所示的2.10)的还原来制备2.11型化合物。还原在适当酸(例如, 三氟乙酸)的存在下, 在适当溶剂(例如二氯甲烷)中进行。可以通过适当羧酸(例如, 如上所示的2.11)和适当胺(例如, 如上所示的2.12)的偶联反应来制备2.13型化合物。适当的胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。偶联反应在适当偶联剂(例如, 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1, 2, 3-三唑并[4, 5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU))和适当碱(例如N,N-二异丙基乙胺(DIPEA))的存在下, 在适当溶剂(例如乙腈)中进行。可以通过适当硝基-吡唑(例如, 如上所示的2.13)的还原来制备2.14型化合物。还原在适当氢化物源(例如, 氢气)和适当催化剂(例如, 钯碳)的存在下, 在适当质子溶剂(例如甲醇)中进行。正如本领域技术人员可以认识到的, 以上反应提供了通用化方法的实例, 其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与2.1、2.2、2.3、2.4、2.5和2.6型化合物类似的化合物), 可以在反应中被取代以提供类似于式2.7的经取代的2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙-1-酮。

[0478] 3. 途径III

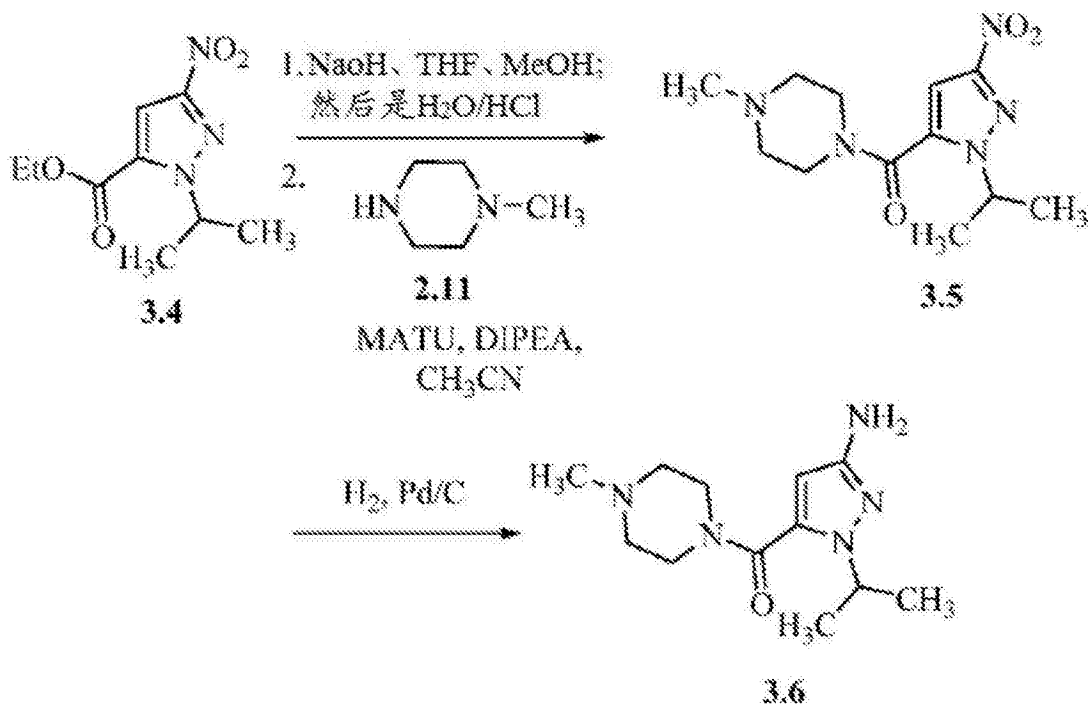
[0479] 一方面, 可以如下所示制备经取代的(3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲酮。

[0480] 方案3A.



[0482] 化合物以通用形式表示,其中R'和R"各自独立地选自氢和经任选取代的C1-C8烷基,或其中R'和R"各自与中间原子一起,构成5-或6-元环或杂环,并且另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0483] 方案3B.



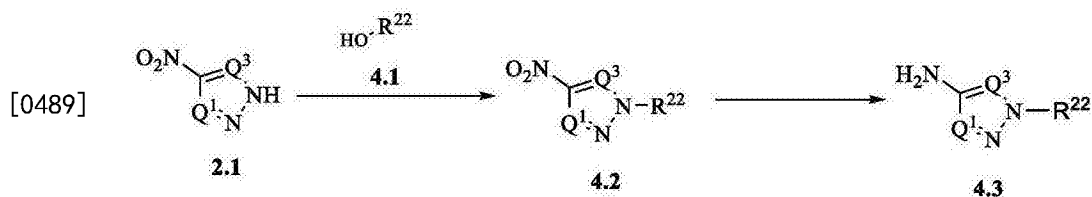
[0484]

[0485] 一方面,3.3型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案3B制备。因此,可以通过适当酯(例如,如上所示的3.4)和适当胺(例如,如上所示的2.11)的还原,接着通过偶联反应来制备3.5型化合物。适当酯和适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。还原在适当碱(例如,氢氧化钠)的存在下,在适当质子溶剂(例如,甲醇)中进行,接着进行酸后处理(workup)。偶联反应在适当偶联剂(例如HATU)和适当碱(例如,N,N-二异丙基乙胺(DIPEA))的存在下,在适当溶剂(例如,乙腈)中进行。可以通过适当硝基-吡唑(例如,如上所示的2.12)的还原来制备3.6型化合物。还原在适当氢化物源(例如,氢气)和适当催化剂(例如,钯碳)的存在下,在适当质子溶剂(例如甲醇)中进行。正如本领域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与2.5、3.1和3.2型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式3.3的经取代的(3-氨基-1H-吡唑-5-基)甲酮。

[0486] 4. 途径IV

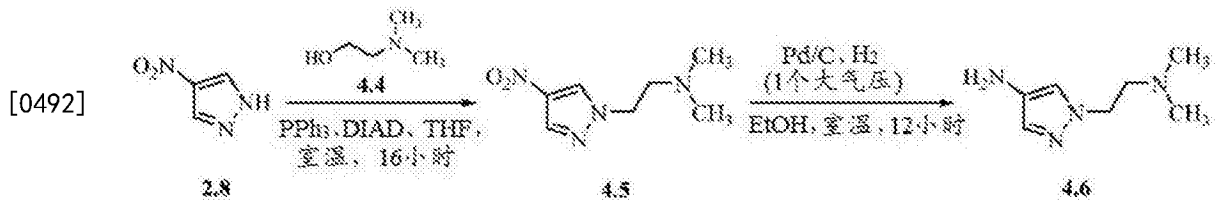
[0487] 一方面,可以如下所示制备经取代的1H-吡唑-4-胺。

[0488] 方案4A.



[0490] 化合物以通用形式表示,另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0491] 方案4B.

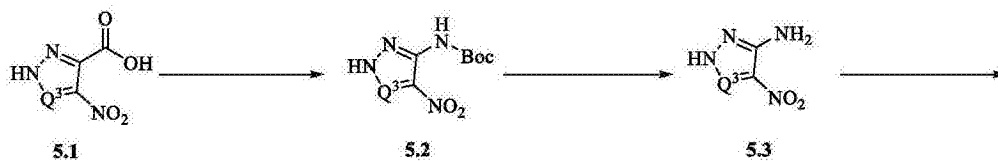


[0493] 一方面, 4.3型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案4B制备。因此, 可以通过适当吡唑(例如, 如上所示的2.8)和适当醇(例如, 如上所示的4.4)的偶联反应来制备4.5型化合物。适当吡唑和适当醇可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。偶联反应在适当偶联剂(例如三苯基膦和偶氮二甲酸二异丙酯(DIAD))的存在下, 在适当溶剂(例如, 四氢呋喃)中进行。可以通过适当硝基-吡唑(例如, 如上所示的4.5)的还原来制备4.6型化合物。还原在适当氢化物源(例如, 氢气)和适当催化剂(例如, 钯碳)的存在下, 在适当质子溶剂(例如甲醇)中进行。正如本领域技术人员可以认识到的, 以上反应提供了通用化方法的实例, 其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与2.1、4.1和4.2型化合物类似的化合物), 可以在反应中被取代以提供类似于式4.3的经取代的1H-吡唑-4-胺。

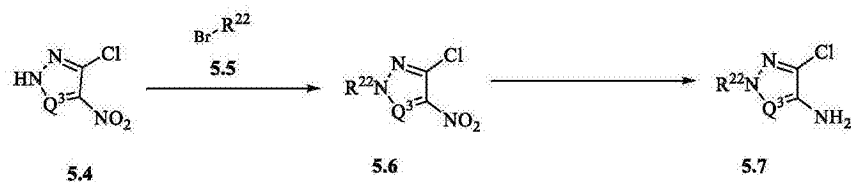
[0494] 5. 途径V

[0495] 一方面, 可以如下所示制备3-取代1H-吡唑-4-胺。

[0496] 方案5A.

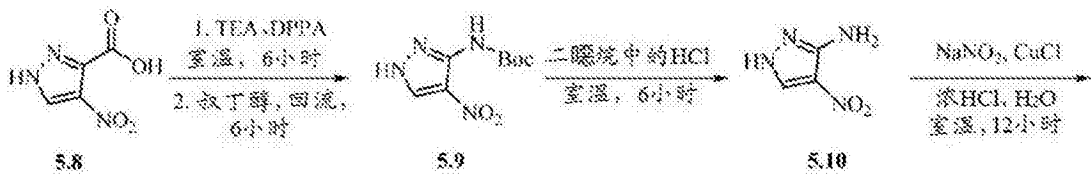


[0497]

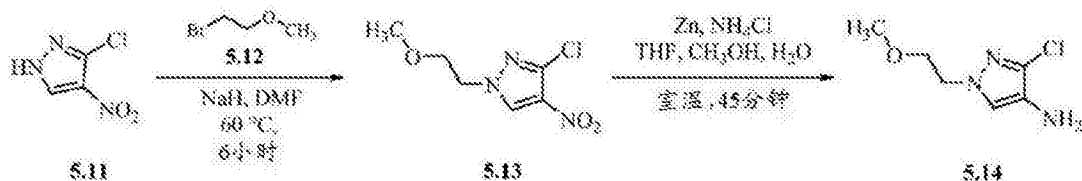


[0498] 化合物以通用形式表示, 另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0499] 方案5B.



[0500]



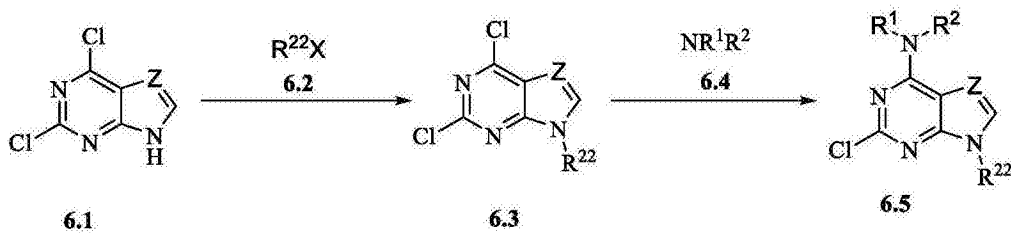
[0501] 一方面, 5.7型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案5B制备。因此, 可以

通过适当羧酸(例如,如上所示的5.8)转化为氨基甲酸酯来制备5.9型化合物。适当羧酸可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。转化反应在适当酰基叠氮(例如,叠氮磷酸二苯酯(DPPA))的存在下,在适当碱(例如,三乙胺)中,接着添加适当醇(例如,叔丁醇),在适当温度(例如,回流)下进行。可通过适当氨基甲酸酯(例如,如上所示的5.9)的还原来制备5.9型化合物。还原在适当酸(例如,盐酸)的存在下,在适当溶剂(例如,二噁烷)中进行。可以通过适当胺(例如,如上所示的5.10)的取代反应来制备5.11型化合物。偶联反应在适当卤盐(例如氯化铜(II))和适当盐(例如,亚硝酸钠),及适当酸(例如,浓盐酸)的存在下进行。可以通过适当吡唑(例如,如上所示的5.11)的烷基化反应,用适当烷基卤化物(例如,如上所示的5.12)来制备5.13型化合物。适当的烷基卤化物可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。烷基化反应在适当碱(例如,氢氧化钠)的存在下,在适当溶剂(例如,二甲基甲酰胺)中进行。可以通过适当硝基-吡唑(例如,如上所示的5.13)的还原来制备5.14型化合物。还原在适当金属(例如,锌粉)和适当氢化物源(例如,氯化铵)及适当质子溶剂(例如甲醇)的存在下进行。正如本领域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与5.1、5.2、5.3、5.4、5.5和5.6型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式5.7的3-取代1H-吡唑-4-胺。

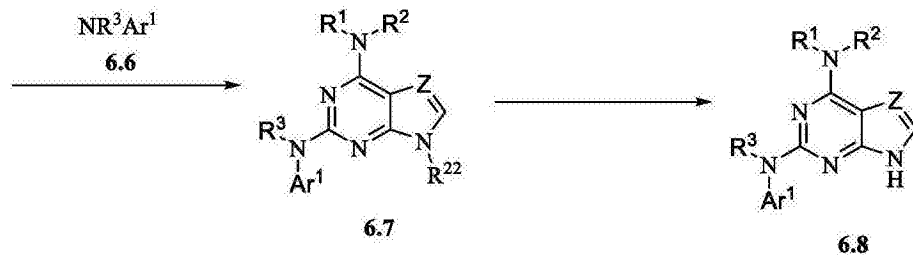
[0502] 6. 途径VI

[0503] 一方面,可以如下所示制备经取代的吡咯并嘧啶。

[0504] 方案6A.

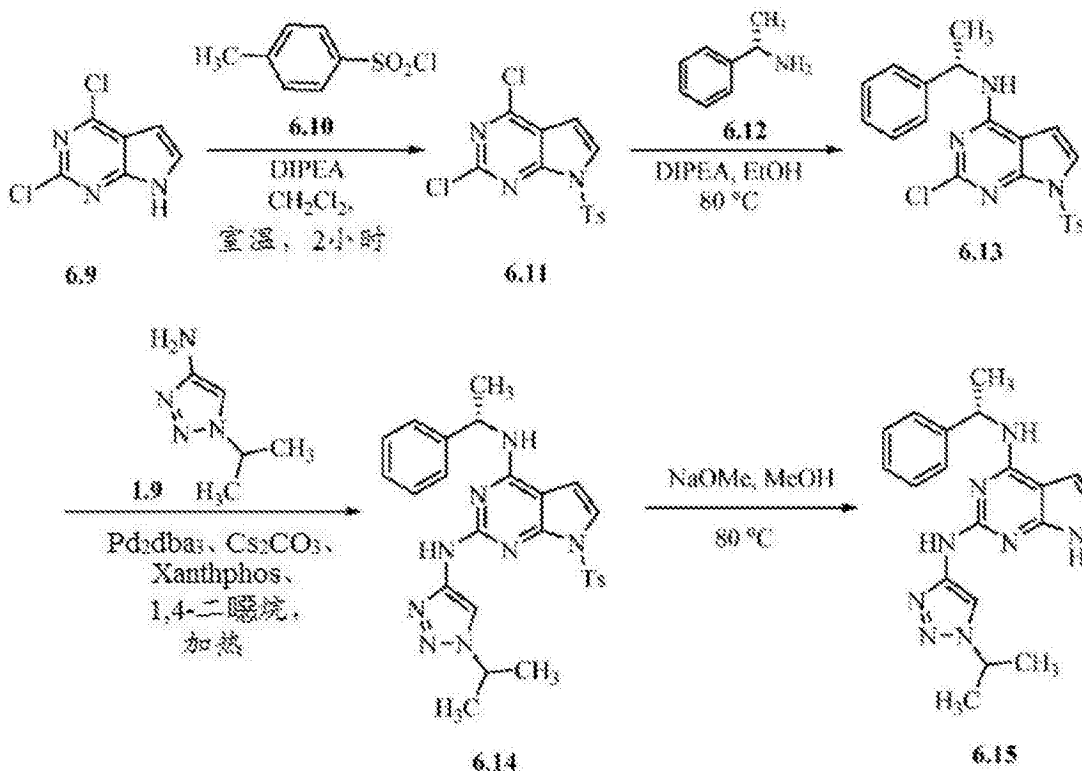


[0505]



[0506] 化合物以通用形式表示,其中X为卤素并且另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0507] 方案6B.

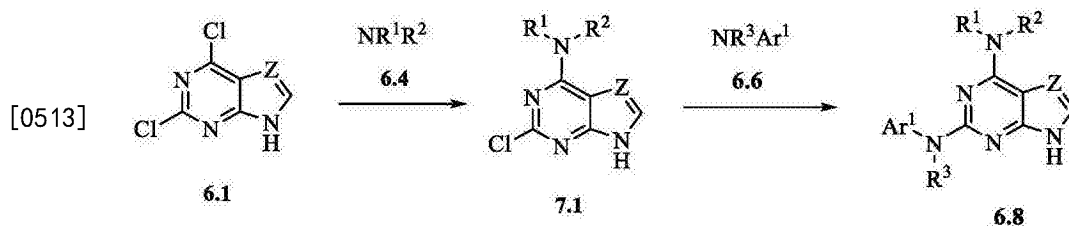


[0509] 一方面,6.8型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案6B制备。因此,可以通过取代适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的6.9)来制备6.11型化合物。适当吡咯并[2,3-d]嘧啶可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代在适当卤化物(例如,6.10)的存在下,在适当碱(例如,DIPEA)的存在下,在适当溶剂(例如,二氯甲烷)中进行。可通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的6.11)和适当胺(例如,如上所示的6.12)的取代反应来制备6.13型化合物。适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当碱(例如,DIPEA)的存在下,在适当质子溶剂(例如,甲醇)中进行。可通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的6.13)和适当胺(例如,如上所示的1.9)的取代反应来制备6.14型化合物。适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当催化剂(例如,三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、适当配体(例如,xantphos)和适当碱(例如,碳酸铯)的存在下,在适当溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在适当温度下(例如,加热)进行。可通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的6.14)的去保护来制备6.15型化合物。去保护在适当碱(例如,甲醇钠)的存在下,在适当质子溶剂(例如,甲醇)中,在适当温度(例如,80°C)下进行。正如本领域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6和6.7型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式6.8的经取代的吡咯并嘧啶。

[0510] 7. 途径VII

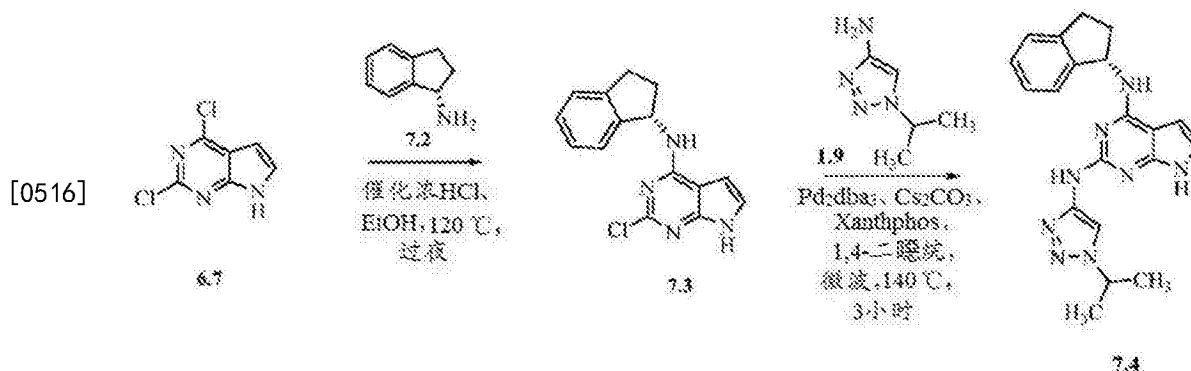
[0511] 一方面,可以如下所示制备经取代的吡咯并嘧啶。

[0512] 方案7A.



[0514] 化合物以通用形式表示,另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0515] 方案7B.

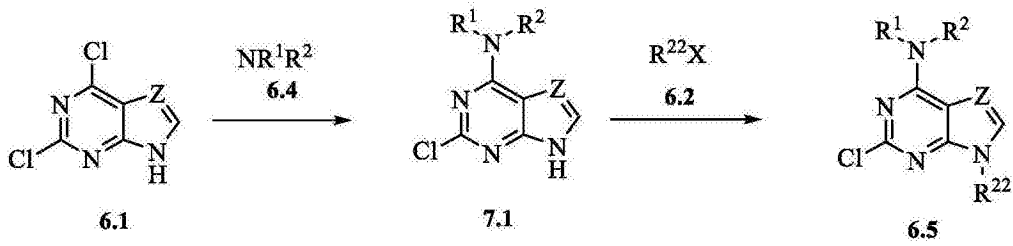


[0517] 一方面,6.8型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案7B制备。因此,可以通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的6.7)和适当胺(例如,如上所示的7.2)的取代反应来制备7.3型化合物。适当吡咯并[2,3-d]嘧啶和胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当酸(例如,浓盐酸)的存在下,在适当质子溶剂(例如,乙醇)中,在适当温度(例如,120°C)下进行。可通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的7.3)和适当胺(例如,如上所示的1.9)的取代反应来制备7.4型化合物。适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当催化剂(例如,三(二亚苄基丙酮)二钯(0))、适当配体(例如,xantphos)和适当碱(例如,碳酸铯)的存在下,在适当溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在适当温度(例如,140°C)下进行。正如本领域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与6.1、6.4、6.6和7.1型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式6.8的经取代的吡咯并嘧啶。

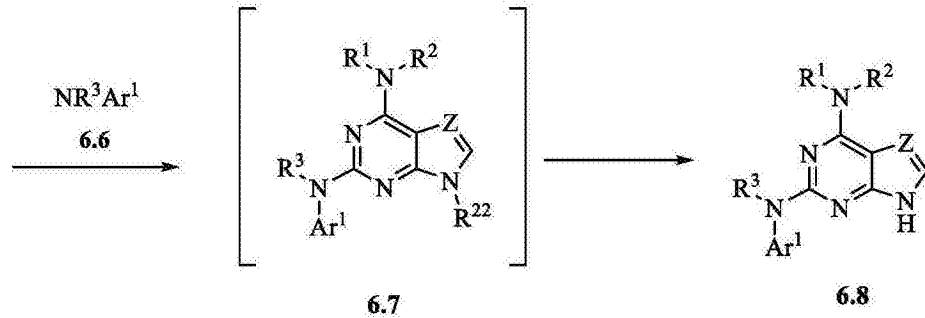
[0518] 8.途径VIII

[0519] 一方面,可以如下所示制备经取代的吡咯并嘧啶。

[0520] 方案8A.

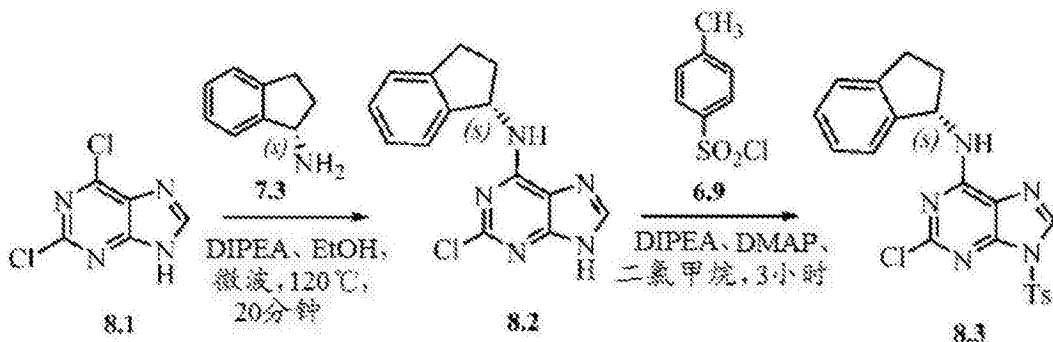


[0521]

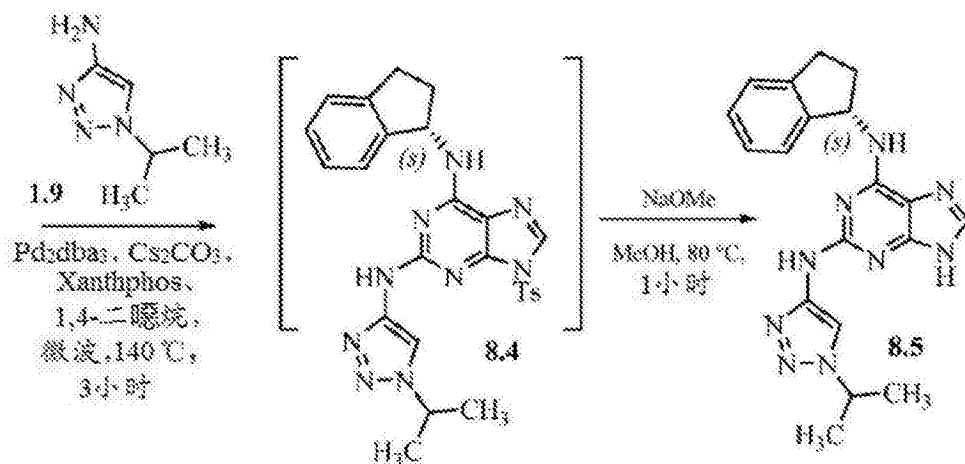


[0522] 化合物以通用形式表示,另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0523] 方案8B.



[0524]



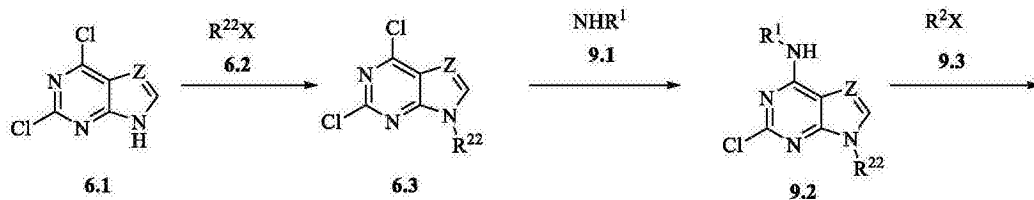
[0525] 一方面,6.8型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案8B制备。因此,可以通过适当嘌呤(例如,如上所示的8.1)和适当胺(例如,如上所示的7.3)的取代反应来制备8.2型化合物。适当嘌呤和适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当碱(例如,DIPEA)的存在下,在适当质子溶剂(例如,乙醇)中,在适当温度(例如,120°C)下进行。可通过取代适当嘌呤(例如,如上所示的8.2)来制备8.3型化合物。取代在适

当卤化物(例如,6.9)的存在下,在适当碱(例如,DIPEA)和适当催化剂(例如,4-二甲氨基吡啶(DMAP))的存在下,在适当溶剂(例如,二氯甲烷)中进行。可通过适当嘌呤(例如,如上所示的8.3)和适当胺(例如,如上所示的1.9)的取代反应,接着通过去保护来制备8.5型化合物。适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当催化剂(例如,三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、适当配体(例如,xantphos)和适当碱(例如,碳酸铯)的存在下,在适当溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在适当温度(例如,140°C)下进行。去保护在适当碱(例如,甲醇钠)的存在下,在适当质子溶剂(例如,甲醇)中,在适当温度(例如,80°C)下进行。正如本领域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与6.1、6.2、6.4、6.5、6.6、6.7和7.1型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式6.8的经取代的吡咯并嘧啶。

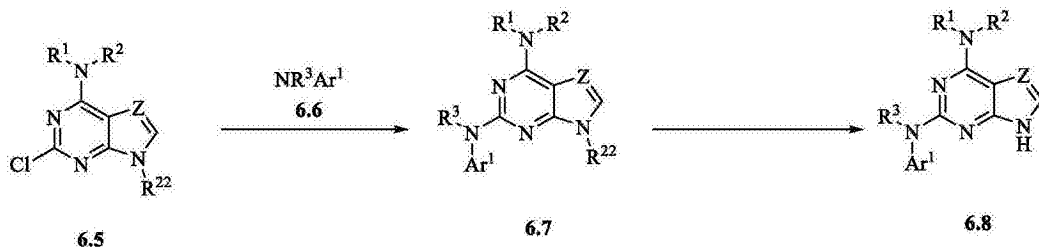
[0526] 9. 途径IX

[0527] 一方面,可以如下所示制备经取代的吡咯并嘧啶。

[0528] 方案9A.

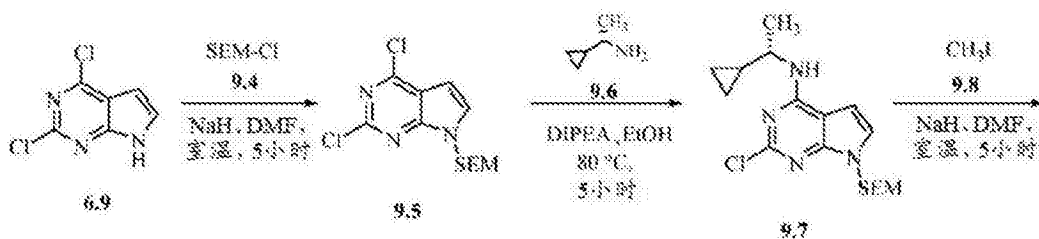


[0529]

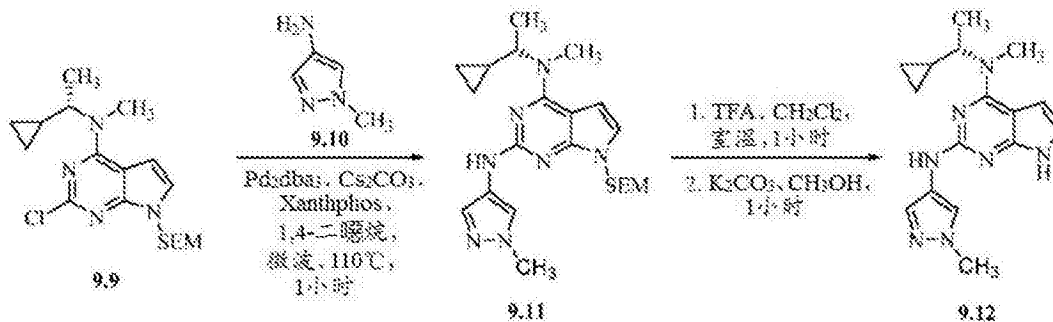


[0530] 化合物以通用形式表示,另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0531] 方案9B.



[0532]

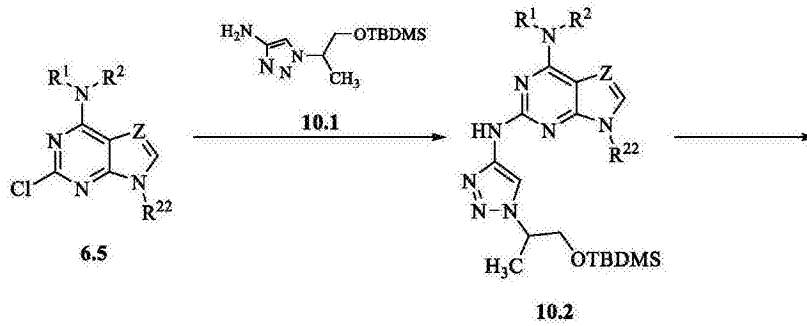


[0533] 一方面,6.8型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案9B制备。因此,可以通过取代适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的6.9)来制备9.5型化合物。适当吡咯并[2,3-d]嘧啶可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代在适当卤化物(例如,2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯(9.4)和适当碱(例如,氢氧化钠)的存在下,在适当溶剂(例如,二甲基甲酰胺)中进行。可通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的9.5)和适当胺(例如,如上所示的9.6)的取代反应来制备9.7型化合物。适当吡咯并[2,3-d]嘧啶和适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当碱(例如,DIPEA)的存在下,在适当质子溶剂(例如,乙醇)中,在适当温度(例如,80°C)下进行。可通过适当胺(例如,如上所示的9.7)的烷基化来制备9.9型化合物。烷基化反应在适当烷基卤化物(例如,如上所示的9.8)和适当碱(例如,氢氧化钠)的存在下,在适当溶剂(例如,二甲基甲酰胺)中进行。适当烷基卤化物可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。可通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的9.9)和适当胺(例如,如上所示的9.10)的取代反应来制备9.11型化合物。适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当催化剂(例如,三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、适当配体(例如,xantphos)和适当碱(例如,碳酸铯)的存在下,在适当溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在适当温度(例如,110°C)下进行。可通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的9.11)的去保护来制备9.12型化合物。去保护在适当酸(例如,三氟乙酸)的存在下,在适当溶剂(例如,二氯甲烷)中进行,接着添加适当碱(例如,碳酸钾)和适当质子溶剂(例如,甲醇)。正如本领域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与6.1、6.2、6.3、6.5、6.6、6.7、9.1、9.2和9.3型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式6.8的经取代的吡咯并嘧啶。

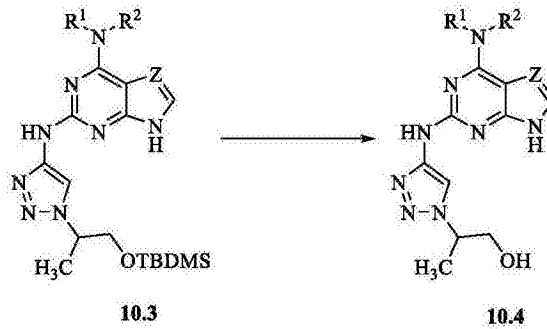
[0534] 10. 途径X

[0535] 一方面,可以如下所示制备经取代的吡咯并嘧啶。

[0536] 方案10A.

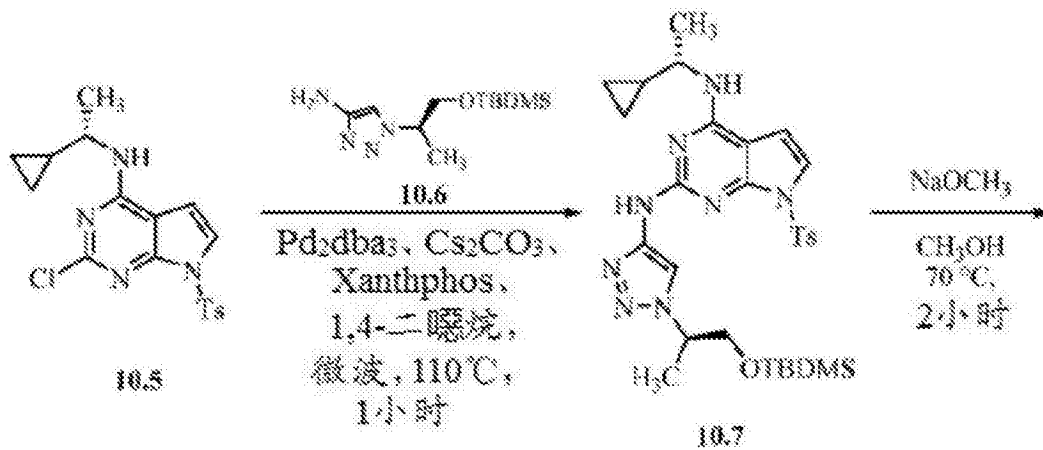


[0537]

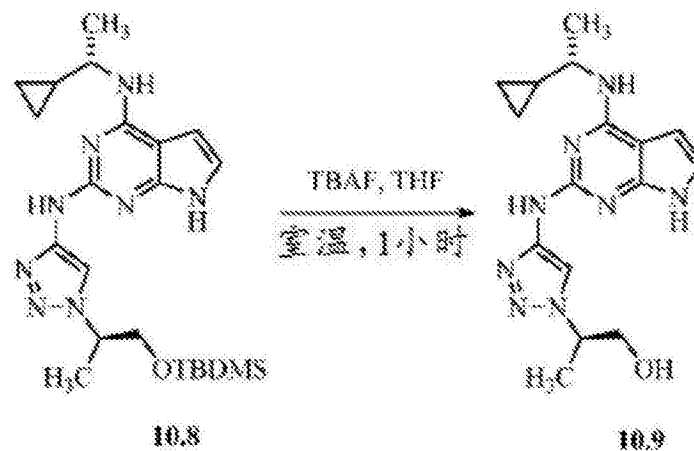


[0538] 化合物以通用形式表示，另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0539] 方案10B.



[0540]



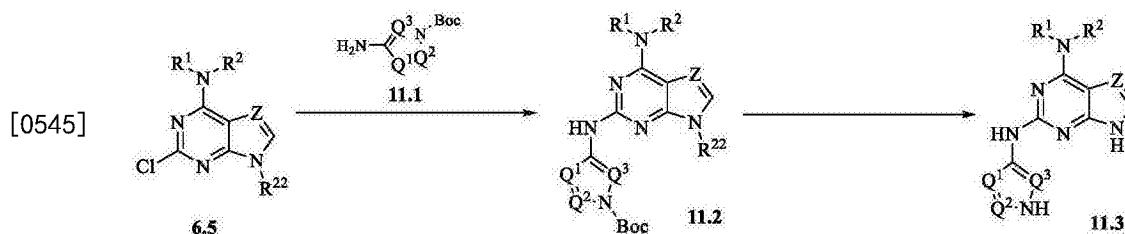
[0541] 一方面,10.4型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案10B制备。因此,可以通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的10.5)和适当胺(例如,如上所示的10.6)

的取代反应来制备10.7型化合物。适当吡咯并[2,3-d]嘧啶和适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当催化剂(例如,三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、适当配体(例如,xantphos)和适当碱(例如,碳酸铯)的存在下,在适当溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在适当温度(例如,110°C)下进行。可以通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的10.7)的去保护来制备10.8型化合物。去保护在适当碱(例如,甲醇钠)的存在下,在适当质子溶剂(例如,甲醇)中,在适当温度(例如,70°C)下进行。可以通过适当甲硅烷基醚(例如,如上所示的10.8)的去保护来制备10.9型化合物。去保护在适当去保护剂(例如,四丁基氟化铵)的存在下,在适当溶剂(例如,四氢呋喃)中进行。正如本领域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与6.5、10.1、10.2和10.3型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式10.3的经取代的吡咯并嘧啶。

[0542] 11.途径XI

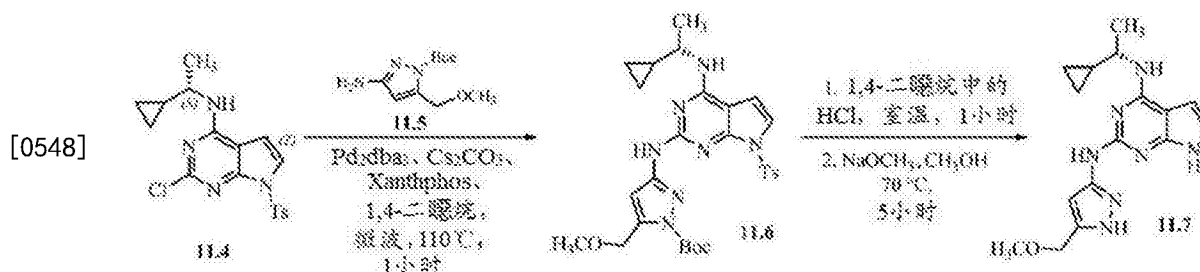
[0543] 一方面,可以如下所示制备经取代的吡咯并嘧啶。

[0544] 方案11A.



[0546] 化合物以通用形式表示,另外的取代基如本文别处的化合物描述中所示。下面阐述了更具体的实例。

[0547] 方案11B.



[0549] 一方面,11.3型化合物和类似化合物可以根据上面的反应方案11B制备。因此,可以通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的11.4)和适当胺(例如,如上所示的11.5)的取代反应来制备11.6型化合物。适当吡咯并[2,3-d]嘧啶和适当胺可商购获得或通过本领域技术人员已知的方法制备。取代反应在适当催化剂(例如,三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、适当配体(例如,xantphos)和适当碱(例如,叔丁醇钠)的存在下,在适当溶剂(例如,1,4-二噁烷)中,在适当温度(例如,100°C)下进行。可以通过适当吡咯并[2,3-d]嘧啶(例如,如上所示的11.6)的去保护来制备11.7型化合物。去保护在适当酸(例如,盐酸)的存在下,在适当溶剂(例如,1,4-二噁烷)中进行,接着添加适当碱(例如,甲醇钠),在适当质子溶剂(例如,甲醇)中,在适当温度(例如,70°C)下进行。正如本领域技术人员可以认识到的,以上反应提供了通用化方法的实例,其中结构与上述特定反应物类似的化合物(与6.5、11.1和11.2型化合物类似的化合物),可以在反应中被取代以提供类似于式11.3的经取代的吡

咯并噬啉。

[0550] E. 使用化合物的方法

[0551] 本发明的化合物和药物组合物用于治疗或控制与LRRK2激酶功能失调相关的病症,尤其是神经退行性病症(例如帕金森氏病)、癌症(例如肾癌和甲状腺癌)、自身免疫性病症(例如克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病)和麻风。

[0552] 所述化合物和组合物可用于治疗的神经退行性病症的实例包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病(Huntington's disease)、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS/卢伽雷氏症(Lou Gehrig's disease))、多发性硬化、脊髓性肌萎缩、脊髓延髓肌肉萎缩、家族性痉挛性下肢瘫痪、马查多-约瑟夫病(Machado Joseph disease)、弗里德希氏共济失调(Friedreich's ataxia)和路易体病(Lewy body disease)。另一方面,神经退行性病症为帕金森氏病。

[0553] 所述化合物和组合物可用于治疗的癌症的实例包括但不限于白血病、急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、成髓细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、单核细胞性白血病、红白血病、慢性白血病、慢性髓细胞(粒细胞)白血病、慢性淋巴细胞白血病、真性红细胞增多症、淋巴瘤、霍奇金病(Hodgkin's disease)、非霍奇金病、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重链疾病、实体瘤、肉瘤和癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤(Ewing's tumor)、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏瘤(Wilms' tumor)、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、骨肉瘤、结直肠癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤。另一方面,所述癌症选自肾癌和甲状腺癌。

[0554] 所述化合物和组合物可用于治疗的自身免疫性病症的实例包括但不限于脱髓鞘炎性病症、类风湿性关节炎、全身性红斑狼疮、干燥综合征(Sjogren's syndrome);和隐源性病因,包括但不限于特发性远端小纤维神经病变。另一方面,所述自身免疫性病症选自1型胰岛素依赖型糖尿病、炎症性肠病、银屑病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、皮炎、脑膜炎、血栓性血小板减少性紫癜、干燥综合征、脑炎、葡萄膜炎、白细胞粘附缺陷病、类风湿和其它形式的免疫性关节炎、风湿热、赖特综合征(Reiter's syndrome)、银屑病性关节炎、进行性全身性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、天疱疮、类天疱疮、坏死性血管炎、重症肌无力、多发性硬化、红斑狼疮、多发性肌炎、结节病、肉芽肿病、血管炎、恶性贫血、中枢神经系统炎症、抗原-抗体复合物介导的疾病、自身免疫性溶血性贫血、桥本氏甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、格雷夫斯病(Graves disease)、习惯性自然流产、Renard综合征(Renard's syndrome)、肾小球肾炎、皮炎、慢性活动性肝炎、乳糜泻、艾滋病自身免疫性并发症、萎缩性胃炎、强直性脊柱炎和爱迪生氏病(Addison's disease)。再一方面,所述自身免疫性病症选自克罗恩氏病、银屑病和类风湿性关节炎。

[0555] 为了治疗或控制病症,将所述化合物和包含所述化合物的药物组合物施用给有需

要的受试者,例如脊椎动物,例如哺乳动物、鱼、鸟、爬行动物或两栖动物。受试者可以是人、非人灵长类动物、马、猪、兔、狗、绵羊、山羊、牛、猫、豚鼠或啮齿动物。该术语不表示特定年龄或性别。因此,旨在涵盖成人和新生儿受试者以及胎儿,无论是男性还是女性。受试者优选为哺乳动物,例如人。在施用所述化合物或组合物之前,可以诊断受试者需要治疗细胞增殖性疾病,例如癌症。

[0556] 根据任何方法向受试者施用所述化合物或组合物。此类方法是本领域技术人员公知的,并且包括但不限于口服施用、透皮施用、吸入施用、鼻腔施用、局部施用、阴道内施用、眼部施用、耳内施用、脑内施用、直肠施用、舌下施用、颊部施用和肠胃外施用,包括注射如静脉内施用、动脉内施用、肌肉施用和皮下施用。施用可以是连续的或间歇的。制剂可以治疗性施用;即,施用以治疗现有疾病或病状。制剂也可预防性施用;即,施用以预防疾病或病状,例如癌症。

[0557] 化合物的治疗有效量或剂量可在宽限范围内变化。根据每种特定病例的个体需要调整此剂量,包括施用的特定化合物、施用途径、所治病症以及所治疗患者。一般而言,在对体重约70Kg或更高的成年人口服或肠胃外施用的情况下,尽管可能超出上限,但约10mg至约10,000mg,优选约200mg至约1,000mg的日剂量应该是合适的。日剂量可以作为单剂量或分剂量施用,或者作为连续输注用于肠胃外施用。单剂量组合物可含此量或其约数的化合物或组合物以构成日剂量。如果有任何禁忌症,个体医师可以调整剂量。剂量可以变化,并且可以每天施用一个或多个剂量,持续一天或几天。

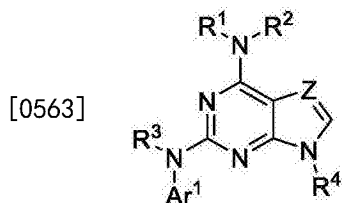
[0558] 1. 治疗方法

[0559] 本文公开的化合物用于治疗或控制与LRRK2激酶功能失调相关的病症,尤其是神经退行性病症(例如帕金森氏病)、癌症(例如肾癌和甲状腺癌)、自身免疫性病症(例如克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病)和麻风。因此,提供了包括向受试者施用治疗有效量的包含公开化合物的组合物的方法。另一方面,所述方法可以是治疗与LRRK2激酶功能失调相关的病症的方法。

[0560] a. 治疗与LRRK2激酶功能失调相关的病症

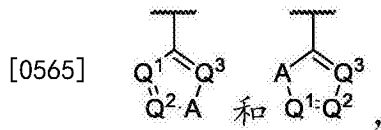
[0561] 一方面,公开了治疗哺乳动物中与LRRK2激酶功能失调相关的病症的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种公开化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0562] 一方面,公开了治疗哺乳动物中与LRRK2激酶功能失调相关的病症的方法,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有下式表示的结构化合物:



[0564] 其中Z选自N和CR²⁰;其中R²⁰,当存在时,每次出现时独立地选自氢、-CN和C1-C4烷基;其中R¹选自Cy¹、Ar²、-CR^{21a}R^{21b}Cy²和-CR^{21a}R^{21b}Ar²;其中R^{21a}和R^{21b},当存在时,各自独立地选自氢和C1-C4烷基;其中Cy¹,当存在时,选自C3-C5环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代;其中Cy²,当存在时,选自C3-C6环烷基、C2-C5杂环烷基和2,3-二氢化茚并且被0、1或2个独立地

选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代；其中Ar²，当存在时，选自C5-C6芳基和C4-C5杂芳基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代；并且其中R²、R³和R⁴各自独立地选自氢和C1-C4烷基；其中Ar¹是选自以下的结构：



[0566] 其中A选自NR²²和CR^{23a}R^{23b}；其中R²²，当存在时，选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C8烷基)NH₂、-(C1-C8烷基)NH(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy³和Cy³；其中Cy³，当存在时，每次出现时独立地选自C3-C6环烷基和C2-C5杂环烷基并且被0、1或2个独立地选自卤素、C1-C4烷基、C1-C4单卤代烷基和C1-C4多卤代烷基的基团取代；其中R^{23a}和R^{23b}，当存在时，各自独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8羟烷基、C1-C8烷氧基烷基、C1-C8烷基酸、-(C1-C4烷基)(C=O)Cy¹、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)和Cy³；其中Q¹、Q²和Q³各自独立地选自N和CR²⁴；并且其中R²⁴，当存在时，每次出现时独立地选自氢、卤素、C1-C8烷基、C1-C8单卤代烷基、C1-C8多卤代烷基、C1-C8烷氧基烷基、-(C1-C4烷基)CONH₂、-(C1-C4烷基)CONH(C1-C4烷基)、-(C1-C4烷基)CON(C1-C4烷基)(C1-C4烷基)，条件是A、Q¹、Q²和Q³中的两个或三个为N，或其药学上可接受的盐的步骤，其中所述病症选自神经退行性病症和麻风。另一方面，所述神经退行性病症为帕金森氏病。

[0567] 与LRRK2激酶功能失调相关的病症的实例包括但不限于神经退行性病症(例如帕金森氏病)、癌症、自身免疫性病症和麻风。

[0568] 另一方面，在施用步骤之前，所述受试者已经诊断为需要治疗所述病症。

[0569] 另一方面，所述受试者为哺乳动物。再一方面，所述哺乳动物为人。

[0570] 另一方面，所述方法还包括鉴定需要治疗所述病症的受试者的步骤。

[0571] 另一方面，所述病症与LRRK2过度表达相关。

[0572] 另一方面，所述病症为神经退行性病症。再一方面，所述神经退行性病症选自阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS/卢伽雷氏症)、多发性硬化、脊髓性肌萎缩、脊髓延髓肌肉萎缩、家族性痉挛性下肢瘫痪、马查多-约瑟夫病、弗里德希氏共济失调和路易体病。另一方面，神经退行性病症为帕金森氏病。

[0573] 另一方面，所述方法还包括施用治疗有效量的至少一种已知用于治疗神经退行性病症的药剂的步骤。再一方面，所述至少一种药剂选自抗阿尔茨海默氏病药剂、β-分泌酶抑制剂、γ-分泌酶抑制剂、毒蕈碱激动剂、毒蕈碱增效剂、HMG-CoA还原酶抑制剂、NSAID、抗淀粉样蛋白抗体、卡比多巴(carbidopa)、左旋多巴(levodopa)、普拉克索(pramipexole)、罗匹尼罗(ropinirole)、罗替戈汀(rotigotine)、阿扑吗啡(apomorphine)、司来吉兰(selegiline)、雷沙吉兰(rasagiline)、单胺氧化酶B、恩他卡朋(entacapone)、托卡朋(tolcapone)、苯托品(benzotropine)、苯海索(trihexyphenidyl)、金刚烷胺(amantadine)。

[0574] 另一方面,所述病症为癌症。再一方面,所述癌症选自白血病、急性白血病、急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病、成髓细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、单核细胞性白血病、红白血病、慢性白血病、慢性髓细胞(粒细胞)白血病、慢性淋巴细胞白血病、真性红细胞增多症、淋巴瘤、霍奇金病、非霍奇金病、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、重链疾病、实体瘤、肉瘤和癌、纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏瘤、宫颈癌、睾丸肿瘤、肺癌、小细胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、骨肉瘤、结直肠癌、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、黑素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤。另一方面,所述癌症选自肾癌和甲状腺癌。

[0575] 另一方面,所述方法还包括施用治疗有效量的至少一种已知用于治疗癌症的药剂的步骤。再一方面,所述至少一种药剂选自尿嘧啶氮芥、氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(melphalan)、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷(pipobroman)、三亚乙基三聚氰胺、三乙烯硫代磷胺(triethylenethiophosphoramine)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、链佐星(streptozocin)、达卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、六甲蜜胺(altretamine)、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、喷司他丁(pentostatin)、硼替佐米(bortezomib)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、博来霉素(bleomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、阿霉素(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、地塞米松(dexamethasone)、氯法拉滨(clofarabine)、克拉屈滨(cladribine)、pemextresed、伊达比星(idarubicin)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)、伊沙匹隆(ixabepilone)、光神霉素(mithramycin)、拓扑替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、脱氧同型霉素(deoxycoformycin)、丝裂霉素C、L-天冬酰胺酶、干扰素、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)、17 α -乙炔雌二醇、己烯雌酚、睾酮、泼尼松(prednisone)、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、睾内酯、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、它莫西芬(tamoxifen)、甲基强的松龙(methylprednisolone)、甲基睾酮、泼尼松龙(prednisolone)、去炎松(triamcinolone)、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、羟孕酮(hydroxyprogesterone)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、雌氮芥(estramustine)、醋酸甲羟孕酮、亮脯利特(leuprolide)、氟他米特(flutamide)、托瑞米芬(toremifene)、戈舍瑞林(goserelin)、顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、羟基脲、安丫啶(amsacrine)、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌(mitoxantrone)、左旋咪唑(levamisole)、温诺平(navelbene)、阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、卡培他滨(capecitabine)、雷洛昔芬(reloxafine)、屈洛昔芬(droloxafine)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、奥沙利铂(oxaliplatin) (Eloxatin®)、易瑞沙(iressa) (吉非替尼(gefitinib)), Zd1839)、

XELODA® (卡培他滨)、**Tarceva®** (厄洛替尼(erlotinib))、阿扎胞苷(5-氮杂胞苷;5-AzaC)、替莫唑胺(temozolomide) (**Temodar®**)、吉西他滨(gemcitabine) (例如, **GEMZAR®**(盐酸吉西他滨)) 和血管形成抑制素(vasostatin)。

[0576] 另一方面,所述病症为自身免疫性病症。再一方面,所述自身免疫性病症选自1型胰岛素依赖型糖尿病、炎症性肠病、银屑病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、皮炎、脑膜炎、血栓性血小板减少性紫癜、干燥综合征、脑炎、葡萄膜炎、白细胞粘附缺陷病、类风湿和其它形式的免疫性关节炎、风湿热、赖特综合征、银屑病性关节炎、进行性全身性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、天疱疮、类天疱疮、坏死性血管炎、重症肌无力、多发性硬化、红斑狼疮、多发性肌炎、结节病、肉芽肿病、血管炎、恶性贫血、中枢神经系统炎症、抗原-抗体复合物介导的疾病、自身免疫性溶血性贫血、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、习惯性自然流产、Renard综合征、肾小球肾炎、皮炎、慢性活动性肝炎、乳糜泻、艾滋病自身免疫性并发症、萎缩性胃炎、强直性脊柱炎和爱迪生氏病。再一方面,所述自身免疫性病症选自克罗恩氏病、银屑病和类风湿性关节炎。

[0577] 另一方面,所述方法还包括施用治疗有效量的至少一种已知用于治疗自身免疫性病症的药剂的步骤。再一方面,所述至少一种药剂选自柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、美沙拉嗪(mesalamine)、泼尼松、布地奈德(budesonide)、硫唑嘌呤(azathioprine)、巯基嘌呤(mercaptopurine)、英夫利昔单抗(infliximab)、阿达木单抗(adalimumab)、赛妥珠单抗(certolizumab pegol)、甲氨蝶呤、环孢菌素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、那他珠单抗(natalizumab)、维多珠单抗(vedolizumab)、优特克单抗(ustekinumab)、甲硝唑(metronidazole)、环丙沙星(ciprofloxacin)、甲基纤维素、洋车前子壳粉、醋胺酚(acetaminophen)、皮质类固醇、维生素D、他扎罗汀(tazarotene)、他克莫司(tacrolimus)、吡美莫司(pimecrolimus)、水杨酸、煤焦油、类维生素A、依那西普(etanercept)、优特克单抗、硫鸟嘌呤、羟基脲、美洛昔康(meloxicam)、萘普生(naproxen)、双氯芬酸(diclofenac)、甲基强的松、消炎痛(indomethacin)、布洛芬(ibuprofen)、依托度酸(etodolac)、萘丁美酮(nabumetone)、米诺环素(minocycline)、羟氯喹、吡罗昔康(piroxicam)、来氟米特(leflunomide)、硫唑嘌呤、萘普生(naproxen)、舒林酸(sulindac)、双水杨酯(salsalate)、奥沙普秦(oxaprozin)、阿司匹林(aspirin)、甲氨蝶呤钠、氢化可的松、二氟尼柳(diflunisal)、曲安奈德(triamcinolone acetonide)、可的松(cortisone)、环磷酰胺、醋酸倍他米松(betamethasone acetate)、依那西普、甲氯芬那酸(meclofenamate)和氟比洛芬(flurbiprofen)。

[0578] 另一方面,所述病症为麻风。

[0579] 另一方面,所述方法还包括施用治疗有效量的至少一种已知用于治疗麻风的药剂的步骤。再一方面,所述至少一种药剂选自氨苯砞(dapsone)、利福平(rifampicin)、米诺环素(minocycline)、氯法齐明(clofazimine)和氧氟沙星(ofloxacin)。

[0580] 另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种药剂依次施用。再一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种药剂同时施用。

[0581] 另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种药剂共同配制。再一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种药剂共同包装。

[0582] 2. 抑制哺乳动物中的LRRK2激酶活性的方法

[0583] 一方面,公开了抑制哺乳动物中的LRRK2激酶活性的方法,所述方法包括向哺乳动物施用治疗有效量的至少一种公开化合物或其药学上可接受的盐的步骤。

[0584] 另一方面,所述化合物表现出对LRRK2活性的抑制。再一方面,所述化合物表现出LRRK2激酶活性降低。

[0585] 另一方面,所述化合物表现出对LRRK2激酶活性的抑制,IC₅₀低于约0.1 μ M。再一方面,所述化合物表现出对LRRK2激酶活性的抑制,IC₅₀低于约0.05 μ M。再一方面,所述化合物表现出对LRRK2激酶活性的抑制,IC₅₀低于约0.01 μ M。甚至另一方面,所述化合物表现出对LRRK2激酶活性的抑制,IC₅₀低于约0.005 μ M。

[0586] 另一方面,所述受试者为哺乳动物。再一方面,所述受试者为人。

[0587] 另一方面,在施用步骤之前已经诊断出受试者需要治疗所述病症。再一方面,所述方法还包括鉴定需要治疗所述病症的受试者的步骤。

[0588] 3. 抑制至少一种细胞内的LRRK2激酶活性的方法

[0589] 一方面,公开了抑制至少一种细胞内的LRRK2激酶活性的方法,所述方法包括使所述至少一种细胞与有效量的至少一种公开化合物或其药学上可接受的盐接触的步骤。

[0590] 另一方面,所述细胞为哺乳动物细胞。再一方面,所述细胞为人细胞。再一方面,在所述接触步骤之前已经从哺乳动物中分离所述细胞。

[0591] 另一方面,接触是通过向哺乳动物施用。

[0592] 4. 化合物的用途

[0593] 一方面,本发明涉及公开化合物或公开方法的产物的用途。另一方面,用途涉及生产用于治疗哺乳动物中与LRRK2功能失调相关的病症的药剂。

[0594] 还提供了公开化合物和产物的用途。一方面,本发明涉及至少一种公开化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或多晶型物的用途。另一方面,所用化合物是公开的制备方法的产物。

[0595] 另一方面,所述用途涉及制备用作药剂的药物组合物的方法,所述药物组合物包含治疗有效量的公开化合物或公开的制备方法的产物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物。

[0596] 另一方面,所述用途涉及制备药物组合物的方法,所述药物组合物包含治疗有效量的公开化合物或公开的制备方法的产物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,其中药学上可接受的载体与治疗有效量的化合物或公开的制备方法的产物密切混合。

[0597] 在各个方面,所述用途涉及治疗哺乳动物的病症。还公开了化合物用于LRRK2拮抗作用的用途。一方面,所述用途的特征在于,哺乳动物为人。一方面,所述用途的特征在于,所述病症是与LRRK2功能失调相关的病症。一方面,通过哺乳动物中的LRRK2活性的拮抗作用来治疗与LRRK2功能失调相关的病症。

[0598] 另一方面,所述用途涉及生产用于治疗哺乳动物中与LRRK2功能失调相关的病症的药剂。

[0599] 另一方面,所述用途涉及对哺乳动物中LRRK2活性的拮抗作用。另一方面,所述用途涉及调节哺乳动物中LRRK2活性。再一方面,所述用途涉及调节细胞的LRRK2活性。再一方面,所述哺乳动物为人。

[0600] 应理解,公开的用途可连同公开的化合物、公开的制备方法的产物、方法、组合物和药盒使用。另一方面,本发明涉及公开化合物或公开产物生产用于治疗哺乳动物中与LRRK2功能失调相关的病症的药剂的用途。另一方面,所述病症为神经退行性病症、癌症、自身免疫性病症或麻风。

[0601] 5. 药剂的生产

[0602] 一方面,本发明涉及生产用于治疗哺乳动物中与LRRK2功能失调相关的病症的药剂的方法,所述方法包括将治疗有效量的公开化合物或公开方法的产物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0603] 关于这些申请,本方法包括向动物(特别是哺乳动物,且更特别是人)施用治疗有效量的有效抑制激酶蛋白且尤其是LRRK2的化合物。所述方法还包括施用治疗有效量的化合物用于治疗具有患帕金森氏病的倾向的患者。在本发明的上下文中,向动物(特别是人)施用的剂量应足以影响在合理时限内在动物中的治疗反应。本领域的技术人员将认识到,剂量将取决于多种因素,包括动物状况、动物体重以及癌症的严重程度和病期。

[0604] 在典型治疗中施用的本公开化合物的总量优选为每日剂量介于约10mg/kg和约1000mg/kg体重之间(对于小鼠而言),并且介于约100mg/kg和约500mg/kg体重之间,并且更优选介于200mg/kg和约400mg/kg体重之间(对于人而言)。该总量通常但不一定作为一系列较小剂量,每天约一次至每天约三次施用约24个月,并且优选每天两次施用约12个月。

[0605] 剂量大小也将由施用途径、定时和频率以及可能伴随化合物施用的任何不良副作用和所需生理作用的出现、性质和程度。本领域的技术人员将认识到,各种病状或疾病状态,尤其是慢性病状或疾病状态,可能需要涉及多次施用的长期治疗。

[0606] 因此,一方面,本发明涉及药剂的生产,其包括将公开化合物或公开的制备方法的产物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或多晶型物与药学上可接受的载体或稀释剂组合。

[0607] 6. 药盒

[0608] 一方面,本发明涉及一种药盒,其包含治疗有效量的至少一种公开化合物或其药学上可接受的盐,和以下的一种或多种:a)有效量的至少一种已知用于治疗神经退行性病症的药剂;b)至少一种已知用于治疗癌症的药剂;c)至少一种已知用于治疗自身免疫性病症的药剂;d)至少一种已知用于治疗麻风的药剂;e)治疗神经退行性病症的说明书;f)治疗癌症的说明书;g)治疗自身免疫性病症的说明书;或h)治疗麻风的说明书。

[0609] 另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种已知用于治疗神经退行性病症的药剂共同配制。另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种已知用于治疗神经退行性病症的药剂共同包装。

[0610] 另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种已知用于治疗癌症的药剂共同配制。另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种已知用于治疗癌症的药剂共同包装。

[0611] 另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种已知用于治疗自身免疫性病症的药剂共同配制。另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种已知用于治疗自身免疫性病症的药剂共同包装。

[0612] 另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种已知用于治疗麻风的药剂共同配制。另一方面,所述至少一种化合物和所述至少一种已知用于治疗麻风的药剂共同包装。

[0613] 所述药盒还包含与其它组分共同包装、共同配制和/或共同递送的化合物和/或产

物。例如,药物生产商、药物转售商、医师、复配车间或药剂师可以提供包含公开化合物和/或产物和另一组分的药盒用于向患者递送。

[0614] 应理解,公开的药盒可由公开化合物、产物和药物组合物制备。还应理解,公开的药盒可连同公开的使用方法使用。

[0615] 本公开的示例性实施方案包括:

[0616] 实施方案A:一种如本文所公开的化合物。

[0617] 实施方案B:根据A的化合物,其中所述异构体为对映异构体或非对映异构体。

[0618] 实施方案C:一种药物组合物,其包含根据实施方案A至B中任一项所述的化合物或衍生物和药学上可接受的载体。

[0619] 实施方案D:一种治疗患有由异常LRRK2激酶活性引起的或与异常LRRK2激酶活性相关的疾病的患者的方法,其包括向所述患者施用有效治疗量的至少一种根据实施方案A至C中任一项所述的化合物、衍生物或组合物。

[0620] 实施方案E:一种治疗患有神经退行性疾病的患者的方法,其包括向所述患者施用有效治疗量的至少一种根据实施方案A至D中任一项所述的化合物、衍生物或组合物。

[0621] 实施方案F:根据实施方案E所述的方法,其中所述神经退行性疾病为帕金森氏病。

[0622] 实施方案G:一种治疗患有癌症的患者的方法,其包括向所述患者施用有效治疗量的至少一种根据实施方案A至C中任一项所述的化合物、衍生物或组合物。

[0623] 实施方案H:根据实施方案G所述的方法,其中所述癌症为肾癌或甲状腺癌。

[0624] 实施方案I:一种治疗患有自身免疫性疾病的患者的方法,其包括向所述患者施用有效治疗量的至少一种根据实施方案A至C中任一项所述的化合物、衍生物或组合物。

[0625] 实施方案J:根据实施方案I所述的方法,其中所述自身免疫性疾病选自克罗恩氏病、类风湿性关节炎和银屑病组成的组。

[0626] 实施方案K:一种治疗患有麻风的患者的方法,其包括向所述患者施用有效治疗量的至少一种根据实施方案A至C中任一项所述的化合物、衍生物或组合物。

[0627] 以上描述说明和描述了本公开。另外,本公开仅示出和描述了优选实施方案,但如上所述,应该理解,其能够用于各种其它组合、修改和环境中,并且能够在本文所表达,与上述教导和/或相关领域的技术或知识相对应的发明概念范围内进行变化或修改。上文描述的实施方案还旨在解释申请人已知的最佳模式,并且使得本领域其它技术人员能够在此类或其它实施方案中利用本公开,并且具有特定应用或其使用所需的各种修改。因此,该描述并非旨在将本发明限于本文公开的形式。而且,旨在将所附权利要求解释为包括替代实施方案。

[0628] 本说明书中引用的所有出版物和专利申请均通过引用并入本文,并且用于任何和所有目的,如同特别且单独地指出每个单独的出版物或专利申请通过引用并入一样。如果本公开与通过引用并入本文的任何出版物或专利申请之间存在不一致,则以本公开为准。

[0629] F. 实施例

[0630] 给出以下制备和实施例以使本领域技术人员能够更清楚地理解和实施本发明。不应将其视为限制本发明的范围,而应仅仅视为说明性和代表性的。

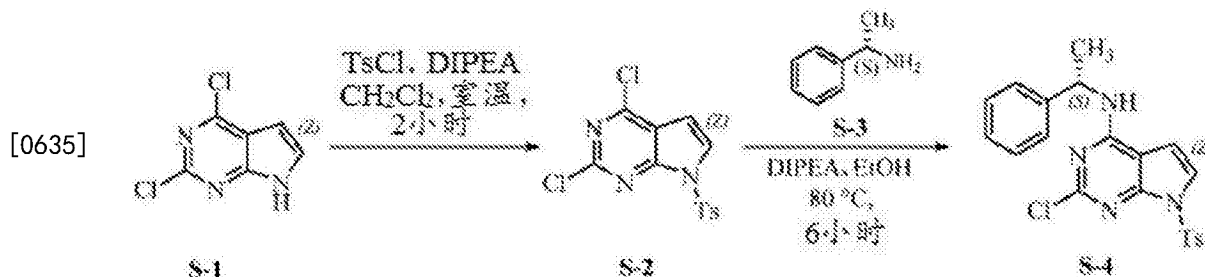
[0631] 1. 通用实验方法

[0632] 从商业来源购买试剂并按原样使用。将四甲基硅烷用作内部参考,在Bruker

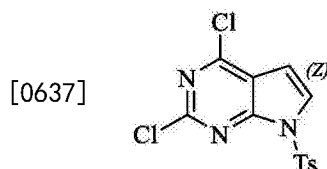
AVANCE 400波谱仪上在400MHz下获得质子核磁共振波谱。将溶剂峰用作参考,在Bruker AVANCE 400波谱仪上在100MHz下获得碳核磁共振波谱。对于所有最终化合物而言,使用以下条件用Waters仪器获得UPLC:10mM甲酸铵和乙腈,Acquity BEH-C 18柱(2.1×50mm,1.7 μ),流量0.5mL/分钟;使用Whatman 4500-101号(Diamond MK6F号硅胶60Å)板进行薄层色谱法(TLC)。使用紫外光(UV)和KMnO₄染剂进行TLC板的显影。所有叠氮化物由相应的卤代衍生物,在90℃下在DMA中的叠氮化钠条件下制备并且通过后处理获得叠氮化物。这些程序中使用的以下中间产物可商购获得:S-1(CAS#90213-66-4)、S-3(CAS#2627-86-3)、S-5f(CAS#860176-01-8)、S-5j(CAS#956440-80-5)、S-11(CAS#195604-39-8)、S-34(CAS#66399-30-2)、S-46(CAS#68285-24-5)、S-50(CAS#13375-29-6)、S-62(CAS#222714-37-6)、S-14a(CAS#127107-23-7)、S-14b(CAS#876343-24-7)、S-14c(CAS#97421-16-4)、S-14d(CAS#919278-39-0)、S-14g(CAS#97421-16-4)。

[0633] 2. 化学实验

[0634] a. S-4的合成

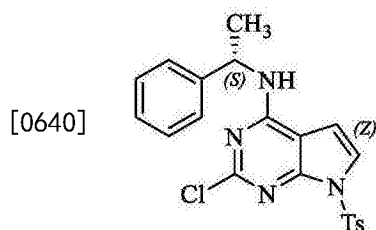


[0636] i. S-2的制备



[0638] 在环境温度下,在氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-1(2.00g,10.7mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的搅拌溶液相继装入DIPEA(3.7mL,21.4mmol)、DMAP(0.039g,0.32mmol)和对甲苯磺酰氯(2.25g,11.7mmol)。在相同温度下搅拌反应混合物2小时。用CH₂Cl₂(100mL)稀释反应混合物并用水(40mL)和HCl(1N,40mL)洗涤。用盐水(1×50mL)洗涤合并的有机层,用无水Na₂SO₄干燥并减压浓缩。获得的残留物用己烷(2×50mL)洗涤并在真空下干燥以获得呈灰白色固体的S-2(3.50g,95%,AMRI批号#IN-SKY-C-03)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ8.03(d,J=8.4Hz,2H),7.68(d,J=4Hz,1H),7.29(d,J=8.12Hz,2H),6.60(d,J=4Hz,1H),2.36(s,3H)。

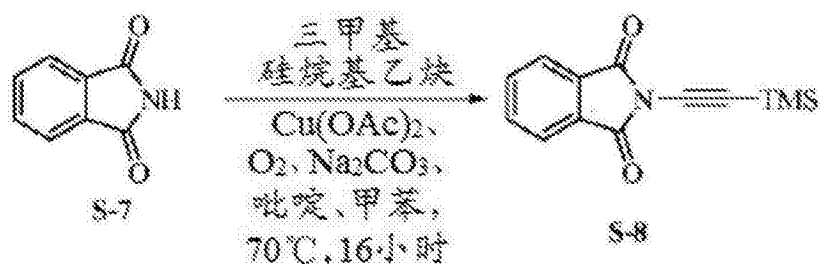
[0639] ii. S-4的制备



[0641] 在室温下向置于圆底烧瓶中的S-2(2.00g,5.8mmol)于EtOH(20mL)中的搅拌溶液

装入DIPEA (2.01mL, 8.2mmol) 和S-3 (0.99g, 8.2mmol)。在氮气气氛下加热反应混合物6小时至80℃。减压浓缩反应混合物并使用0-50%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗残留物以获得呈灰白色固体的S-4 (1.70g, 68%, AMRI批号#IN-SKY-C-06)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.61 (d, J=7.72Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.28Hz, 2H), 7.56 (d, J=3.76Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.36 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.00 (d, J=3.2Hz, 1H), 5.36-5.32 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.96Hz, 3H)。

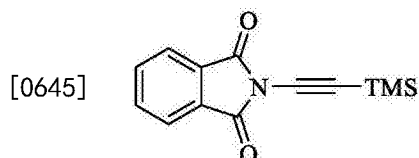
[0642] b. 2-三唑-4-基-异吲哚啉-1,3-二酮(S-10)的一般合成



[0643]

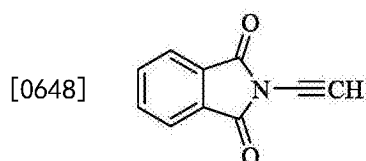


[0644] i. S-8的制备



[0646] 向邻苯二甲酰亚胺(S-7, 30.0g, 0.20mol)于甲苯(280mL)中的搅拌溶液装入乙酸铜(I) (1.47g, 0.008mol)、Na₂CO₃ (8.65g, 0.08mol)、吡啶(6.44g, 0.08mol)、4Å分子筛(24.0g)并用氧气吹洗反应混合物15分钟。在70℃下加热反应混合物2小时。在30分钟内滴加于甲苯(20mL)中的三甲基硅烷基乙炔(4.00g, 0.04mol)并在相同温度下加热16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,将反应混合物冷却至室温,用水(500mL)稀释并用EtOAc (2×200mL)萃取。用饱和NH₄Cl (200mL)洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩,接着使用0-15%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的S-8 (6.00g, 60%, AMRI批号#IN-AKK-I-4)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.94-7.90 (m, 2H), 7.84-7.78 (m, 2H), 0.28 (s, 9H)。

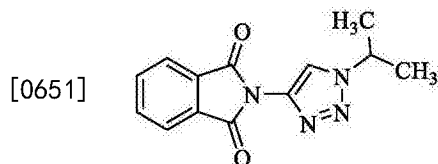
[0647] ii. S-9的制备



[0649] 在0℃下向S-8 (300mg, 1.23mmol)于THF (20mL)中的溶液装入乙酸(88.0mg,

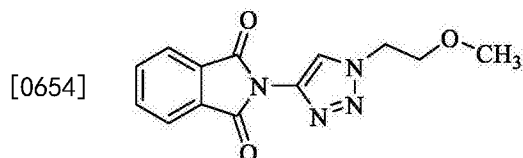
1.47mmol),接着装入四丁基氟化铵(1M于THF中,1.85mL,1.85mmol)。在相同温度下搅拌反应混合物5小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用EtOAc(20mL)稀释反应混合物并用EtOAc(2×20mL)萃取。用水(20mL)洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩,接着使用0-10%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的S-9(110mg,52%,AMRI批号#IN-AKK-I-2)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR(300MHz, CDCl₃):δ7.98-7.93(m,2H),7.86-7.82(m,2H),3.35(s,1H)。

[0650] iii.S-10A的制备



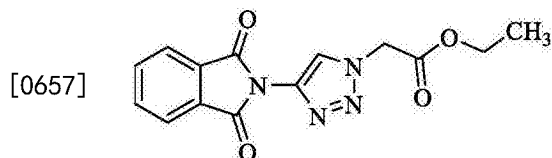
[0652] 在室温下向S-9(1.00g,5.84mmol)于乙腈(20mL)中的溶液装入碘化铜(I)(33.0mg,0.175mmol)和三乙胺(17.6mg,0.17mmol)。向反应混合物中滴加异丙基叠氮化物(497mg,5.84mmol)并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,过滤并用水(50mL)洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着使用0-30%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的S-10a(650mg,43%,AMRI批号#IN-AKK-I-12)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR(300MHz,CDCl₃):δ7.93-7.87(m,2H),7.79-7.71(m,3H),4.89-4.75(m,1H),1.58(d,J=6.9Hz,6H)。

[0653] iv.S-10I的制备



[0655] 在室温下向S-9(1.00g,5.84mmol)于乙腈(20mL)中的溶液装入碘化铜(I)(33.0mg,0.175mmol)和三乙胺(17.6mg,0.17mmol)。向反应混合物中滴加1-叠氮-2-甲氧基乙烷(590mg,5.84mmol)并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,过滤,用水(50mL)洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机层,接着使用5-20%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的S-10i(320mg,20%,AMRI批号#IN-AKK-I-102-1)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆):δ8.31(s,1H),8.02-7.92(m,4H),4.64(t,J=5.1Hz,2H),3.80(t,J=5.4Hz,2H),3.28(s,3H)。

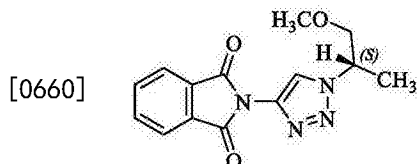
[0656] v.S-10J的制备



[0658] 在室温下向S-9(1.00g,5.84mmol)于乙腈(20mL)中的溶液装入碘化铜(I)(33.0mg,0.175mmol)和三乙胺(17.6mg,0.17mmol)。向反应混合物中滴加1-叠氮-2-甲氧基乙烷(497mg,5.84mmol)并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用EtOAc

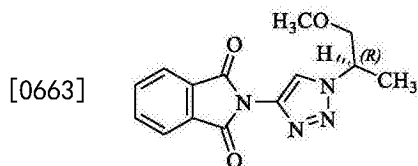
(20mL) 稀释反应混合物, 过滤并用水 (50mL) 洗涤并且用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机层, 接着使用10-30%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的S-10j (650mg, 37%, AMRI批号#IN-AKK-I-114-1)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.37 (s, 1H), 8.02-7.92 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 4.25-4.18 (q, J=7.2Hz, 2H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H)。

[0659] vi. S-10L的制备



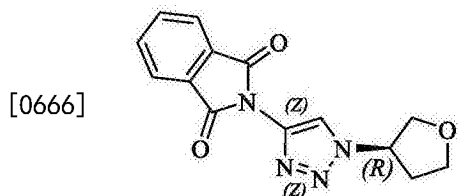
[0661] 在室温下向S-9 (1.00g, 5.84mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液装入碘化铜(I) (33.0mg, 0.175mmol) 和三乙胺 (17.6mg, 0.17mmol)。向反应混合物中滴加(S)-2-叠氮-1-甲氧基丙烷 (740mg, 6.42mmol) 并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 用EtOAc (20mL) 稀释反应混合物, 过滤, 用水 (50mL) 洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机层, 接着使用0-30%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的S-10I (0.40g, 34%, AMRI批号#IN-CKB-G-139)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.99-7.97 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 4.92-4.88 (m, 1H), 3.73 (q, J=5.60Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.68 (d, J=6.80Hz, 3H)。

[0662] vii. S-10M的制备



[0664] 在室温下向S-9 (1.00g, 5.84mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液装入碘化铜(I) (33.3mg, 0.175mmol) 和三乙胺 (17.6mg, 0.17mmol)。向反应混合物中滴加(R)-2-叠氮-1-甲氧基丙烷 (740mg, 6.42mmol) 并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 用EtOAc (20mL) 稀释反应混合物, 过滤, 用水 (50mL) 洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机层, 接着使用0-30%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的S-10m (0.40g, 34%, AMRI批号#IN-CKB-G-130)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 286.2 [M+H]⁺。

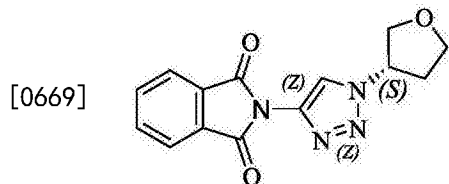
[0665] viii. S-10q的制备



[0667] 在室温下向S-9 (1.00g, 5.84mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液装入碘化铜(I) (33.0mg, 0.175mmol) 和三乙胺 (17.6mg, 0.17mmol)。向反应混合物中滴加(R)-3-叠氮四氢呋喃 (660mg, 5.84mmol) 并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 用EtOAc (20mL) 稀释反应混合物, 过滤并用水 (50mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓

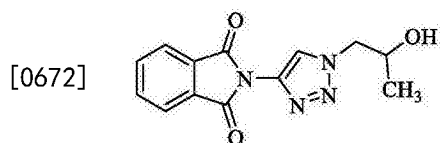
缩,接着使用0-30%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的S-10q (1.10g,66%,AMRI批号#IN-AKK-I-159)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz,CDC1₃): δ 7.99-7.97 (m,2H),7.91 (s,1H),7.83-7.80 (m,2H),5.41-5.32 (m,1H),4.28-3.95 (m,4H),2.68-2.38 (m,2H)。

[0668] ix.S-10p的制备



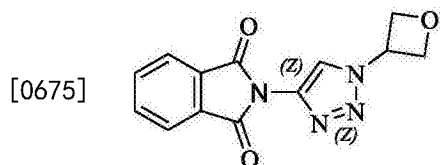
[0670] 在室温下向S-9 (1.50g,8.77mmol)于乙腈(20mL)中的溶液装入碘化铜(I) (50.0mg,0.26mmol)和三乙胺(26.0mg,0.26mmol)。向反应混合物中滴加(S)-3-叠氮四氢呋喃(1.09g,9.64mmol)并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,过滤并用水(50mL)洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着使用0-20%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的S-10p (500mg,20%,AMRI批号#IN-AKK-I-163)。通过MS分析表征该化合物。MS-UPLC(MM)m/z 284.9[M+H]⁺。

[0671] x.S-10s的制备



[0673] 在室温下向S-9 (1.00g,5.84mmol)于乙腈(20mL)中的溶液装入碘化铜(I) (33.0mg,0.175mmol)和三乙胺(17.6mg,0.17mmol)。向反应混合物中滴加1-叠氮丙-2-醇(R1-s,885.6mg,8.76mmol)并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,过滤,用水(50mL)洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机层,接着使用0-30%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的S-10s (0.50g,31%,AMRI批号#IN-CKB-G-147)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC(MM)m/z 273.1[M+H]⁺。

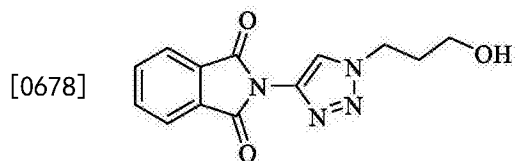
[0674] xi.S-10t的制备



[0676] 在室温下向S-9 (1.00g,5.84mmol)于乙腈(20mL)中的溶液装入碘化铜(I) (33.0mg,0.175mmol)和三乙胺(17.6mg,0.17mmol)。向反应混合物中滴加3-叠氮氧杂环丁烷(578mg,5.84mmol)并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用EtOAc(20mL)稀释反应混合物,过滤并用水(50mL)洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着使用0-30%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的S-10t (1.20g,76%,AMRI批号#IN-AKK-I-188)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 8.56 (s,1H),8.03-8.00 (m,2H),7.97-7.94 (m,2H),5.98-

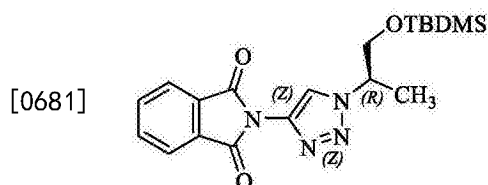
5.91 (m, 1H), 5.05 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.98 (t, J=6.4Hz, 2H)。

[0677] xii.S-10v的制备



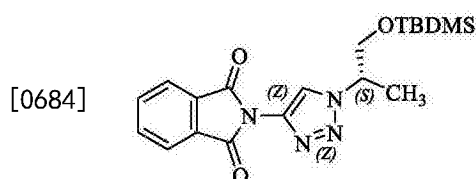
[0679] 在室温下向置于圆底烧瓶中的S-9 (1.00g, 5.8mmol) 于乙腈 (10mL) 中的搅拌溶液装入碘化铜 (I) (0.033g, 0.17mmol) 和Et₃N (0.031mL, 0.17mmol)。向反应混合物中滴加3-叠氮丙-1-醇 (0.79g, 5.8mmol) 并在室温下搅拌5小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 用EtOAc (50mL) 稀释反应混合物, 过滤, 用水 (50mL) 洗涤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机层, 接着使用0-70%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色胶状物质的S-10v (0.45g, 28%, AMRI批号#IN-SKY-C-169)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 273.1 [M+H]⁺。

[0680] xiii.S-10w的制备



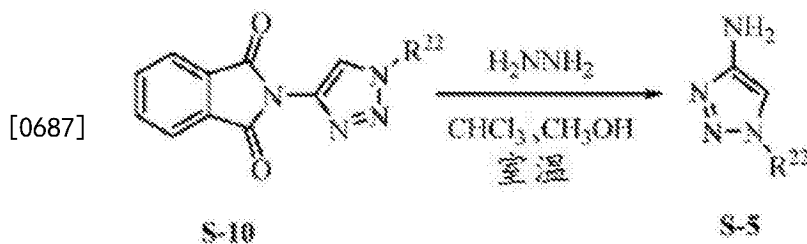
[0682] 在室温下向S-9 (2.20g, 12.86mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液装入碘化铜 (I) (73.0mg, 0.38mmol) 和三乙胺 (38.0mg, 0.38mmol)。向反应混合物中滴加(R)-(2-叠氮基丙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 (3.04g, 14.15mmol) 并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 用EtOAc (20mL) 稀释反应混合物, 过滤并用水 (50mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩, 接着使用0-30%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得油状的S-10w (500mg, 10%, AMRI批号#IN-AKK-I-192)。通过MS分析表征该化合物。MS (MM) m/z 386.9 [M+H]⁺;

[0683] xiv.S-10x的制备

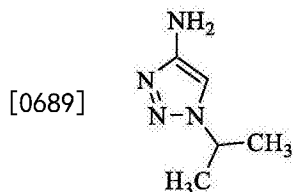


[0685] 在室温下向S-9 (2.20g, 12.86mmol) 于乙腈 (20mL) 中的溶液装入碘化铜 (I) (73.0mg, 0.38mmol) 和三乙胺 (38.0mg, 0.38mmol)。向反应混合物中滴加(S)-(2-叠氮基丙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷 (3.04g, 14.15mmol) 并在室温下搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 用EtOAc (20mL) 稀释反应混合物, 过滤并用水 (50mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩, 接着使用0-30%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得油状的S-10x (500mg, 10%, AMRI批号#IN-AKK-I-198)。通过MS分析表征该化合物。MS (MM) m/z 386.9 [M+H]⁺;

[0686] c.1-取代的1H-1,2,3-三唑-4-胺(S-5)的一般合成

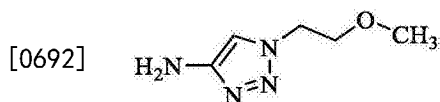


[0688] i. S-5A的制备



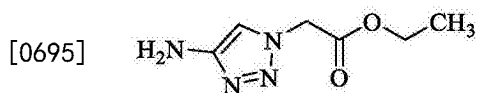
[0690] 在室温下向S-10a (650mg, 2.54mmol) 于氯仿 (16mL) 和MeOH (4.0mL) 中的溶液装入80%水合肼 (0.31mL, 6.34mmol) 并搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物并过滤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的S-5a (300mg, 93%, AMRI批号#IN-AKK-I-17)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ6.92 (s, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 1.53 (d, J=6.8Hz, 6H)。

[0691] ii. S-5I的制备



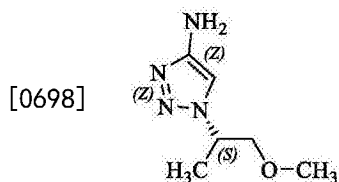
[0693] 在室温下向S-10i (320mg, 1.17mmol) 于氯仿 (16mL) 和MeOH (4mL) 中的溶液装入80%水合肼 (0.31mL, 6.34mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物,过滤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机层,接着使用1-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的S-5i (140mg, 87%, AMRI批号#IN-AKK-I-103-1)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ7.06 (s, 1H), 4.66 (bs, 2H), 4.32 (t, J=5.1Hz, 2H), 3.62 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.23 (s, 3H)。

[0694] iii. S-5J的制备



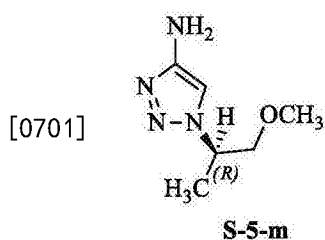
[0696] 在室温下向S-10j (400mg, 1.13mmol) 于氯仿 (16mL) 和MeOH (4mL) 中的溶液装入80%水合肼 (3.33mL, 6.34mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物,过滤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机层,接着使用1-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的S-5j (150mg, 68%, AMRI批号#IN-AKK-I-117-1)。通过MS分析表征该化合物。MS (MM) m/z 171.2 [M+H]⁺。

[0697] iv. S-5L的制备



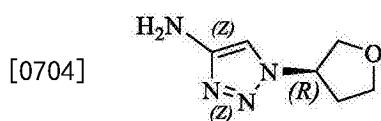
[0699] 在室温下向S-10l (400mg, 1.39mmol) 于氯仿 (8.0mL) 和MeOH (2.0mL) 中的溶液装入80%水合肼 (0.17mL, 3.47mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物,过滤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机相,接着使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色液体的S-5l (160mg, 76%, AMRI批号#IN-CKB-G-141)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.03 (s, 1H), 4.72-4.66 (m, 1H), 3.66-3.63 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.80Hz, 3H)。

[0700] v. S-5m的制备



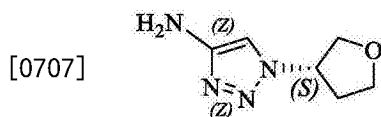
[0702] 在室温下向S-10m (400mg, 0.64mmol) 于氯仿 (8.0mL) 和MeOH (2.0mL) 中的溶液装入80%水合肼 (0.1mL, 1.95mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物,过滤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机相,接着使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的S-5m (120mg, 59%, AMRI批号#IN-CKB-G-138)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.03 (s, 1H), 4.73-4.68 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.55 (d, J=6.80Hz, 3H)。

[0703] vi. S-5q的制备



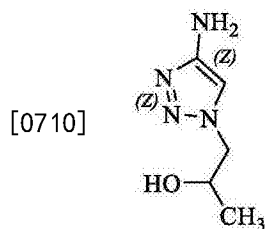
[0705] 在室温下向S-10q (1.10g, 3.88mmol) 于氯仿 (16mL) 和MeOH (4.0mL) 中的溶液装入80%水合肼 (0.60mL, 9.7mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物并过滤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的S-5p (520mg, 88%, AMRI批号#IN-AKK-I-164)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 6.94 (s, 1H), 5.14-5.09 (m, 1H), 4.09-3.81 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 2.55-2.40 (m, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H)。

[0706] vii. S-5p的制备



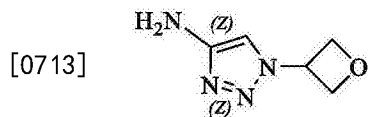
[0708] 在室温下向S-10p (500mg, 3.88mmol) 于氯仿 (10mL) 和MeOH (2.0mL) 中的溶液装入80%水合肼 (0.27mL, 4.4mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物并过滤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的S-5p (200mg, 74%, AMRI批号#IN-AKK-I-165)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.01 (s, 1H), 5.22-5.17 (m, 1H), 4.16-3.85 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 2.62-2.45 (m, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H)。

[0709] viii.S-5s的制备



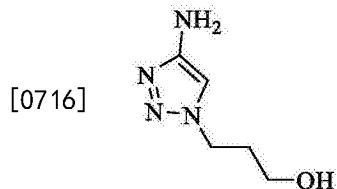
[0711] 在室温下向S-10s (500mg, 1.83mmol) 于氯仿 (8.0mL) 和MeOH (2.0mL) 中的溶液装入80%水合肼 (0.2mL, 4.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物,过滤并用无水Na₂SO₄干燥。减压浓缩有机相,接着使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈无色液体的S-5s (130mg, 50%, AMRI批号#IN-CKB-G-149)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 143.1 [M+H]⁺。

[0712] ix.S-5t的制备



[0714] 在室温下向S-10t (1.20g, 4.4mmol) 于氯仿 (16mL) 和MeOH (4.0mL) 中的溶液装入80%水合肼 (0.68mL, 11.1mmol) 并搅拌16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物并过滤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的S-5t (440mg, 72%, AMRI批号#IN-AKK-I-189)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.32 (s, 1H), 5.67-5.60 (m, 1H), 4.94 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.84 (t, J=6.4Hz, 2H), 4.80 (s, 2H)。

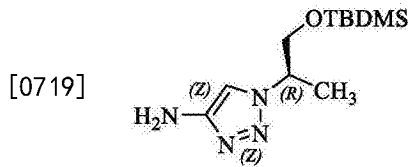
[0715] x.S-5v的制备



[0717] 在室温下向S-10v (150mg, 0.55mmol) 于氯仿 (2.0mL) 和MeOH (0.5mL) 中的搅拌溶液装入80%水合肼 (0.035mL, 1.10mmol)。在室温下搅拌反应混合物16小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释反应混合物并过滤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩以获得呈白色固体的S-5v (50.0mg, 64%, AMRI批号#IN-SKY-C-178)。通过UPLC-MS分析

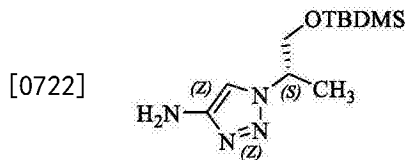
表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 143.1 $[M+H]^+$ 。

[0718] xi. S-5w 的制备



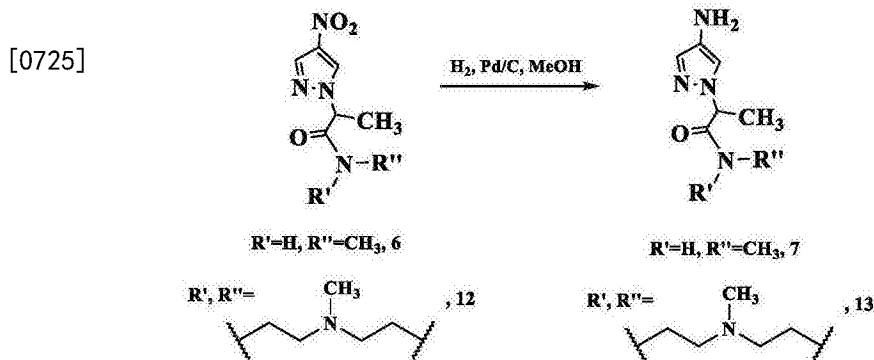
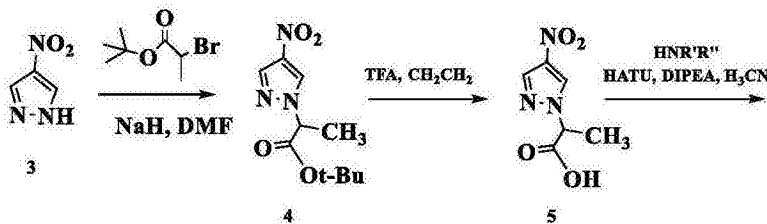
[0720] 在室温下向 S-10w (500mg, 1.29mmol) 于氯仿 (10mL) 和 MeOH (2.0mL) 中的溶液装入 80% 水合肼 (0.2mL, 3.23mmol)。在室温下搅拌反应混合物 16 小时。当 TLC 显示原材料完全消耗时, 用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释反应混合物并过滤。用无水 Na_2SO_4 干燥获得的物质并减压浓缩, 接着使用 0-2% 于 CH_2Cl_2 中的 MeOH 作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的 S-5w (270mg, 81%, AMRI 批号 #IN-AKK-I-193-1)。通过 1H NMR 分析表征该化合物。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 7.13 (s, 1H), 4.69 (bs, 2H), 4.62-4.54 (m, 1H), 3.85 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

[0721] xii. S-5x 的制备

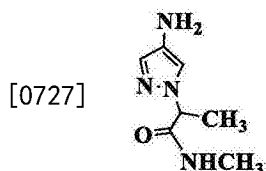


[0723] 在室温下向 S-10x (500mg, 1.29mmol) 于氯仿 (10mL) 和 MeOH (2.0mL) 中的溶液装入 80% 水合肼 (0.2mL, 3.23mmol)。在室温下搅拌反应混合物 16 小时。当 TLC 显示原材料完全消耗时, 用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释反应混合物并过滤。用无水 Na_2SO_4 干燥获得的物质并减压浓缩, 接着使用 0-2% 于 CH_2Cl_2 中的 MeOH 作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈浅绿色固体的 S-5x (270mg, 81%, AMRI 批号 #IN-AKK-I-199)。通过 MS 分析表征该化合物。MS (MM) m/z 256.9 $[M+H]^+$ 。

[0724] d. 胺 7 和胺 13 的一般合成

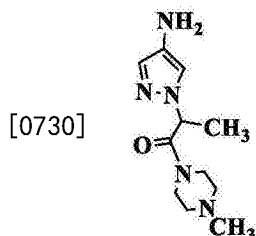


[0726] i. 胺 7 的制备



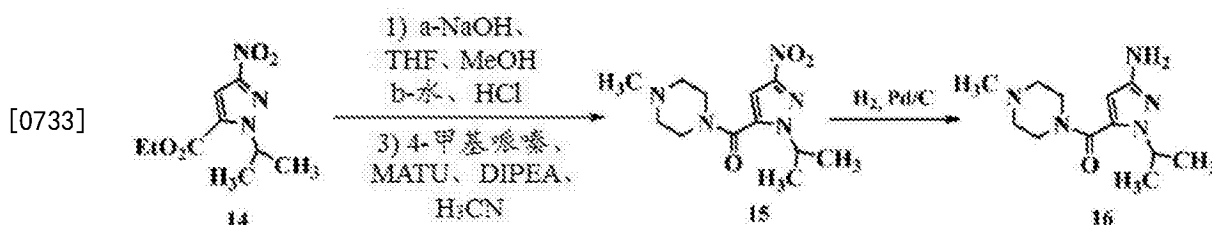
[0728] 通过隔膜向硝基3 (2.8g, 24.77mmol) 和NaH (1.07g, 60%) 于DMF (50mL) 中的冷溶液添加2-溴丙酸叔丁酯 (5.34mL, 32.02mmol), 持续15分钟, 然后在室温下于氩气流下搅拌混合物16小时。用EtOAc稀释反应混合物, 用水洗涤两次并蒸发和色谱分离有机相以产生硝基4 (1.55g, 26%); FABMS (M+H) 242.1。后者于冷CH₂Cl₂ (10mL) 中用TFA (10mL) 处理并搅拌1小时。蒸发至干后, 使获得的粗制羧酸5 [FABMS (M+H) 186.04] 在EtOAc中沉淀并且无需纯化即使用。向羧酸5 (0.5g, 2.7mmol) 于乙腈 (10mL) 中的溶液, 添加HATU (1.54g, 4.05mmol)、甲胺 (1个当量) 和DIPEA (0.7mL, 4.05mmol)。在室温下搅拌混合物3小时, 然后加水并用EtOAc萃取溶液, 干燥并蒸发以获得粗制甲酰胺6 [0.32g, 70%, FABMS (M+H) 199.1]。在氢气压力下使用甲醇 (10mL) 中的钯碳进行甲酰胺6的还原1小时, 产生胺7 [0.23g, 82%, FABMS (M+H) 169.1]。

[0729] ii. 胺13的制备



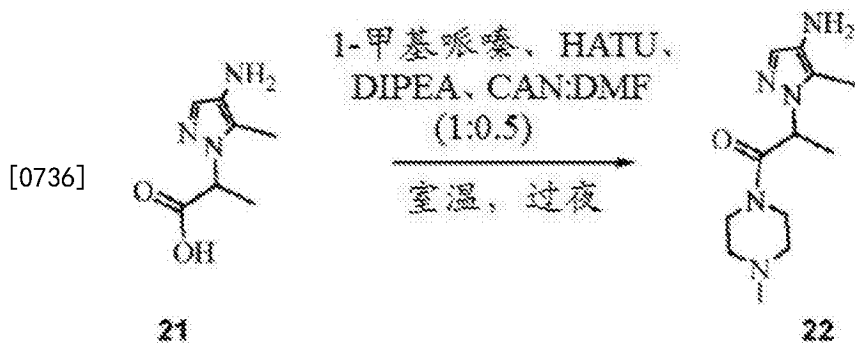
[0731] 根据对于胺7的合成所描述的不同程序由甲酰胺12 (0.33g, 80%, FABMS (M+H) 238.2) 制备胺13。

[0732] e. 胺16的合成



[0734] 根据对胺7的制备报告的不同程序制备胺16。

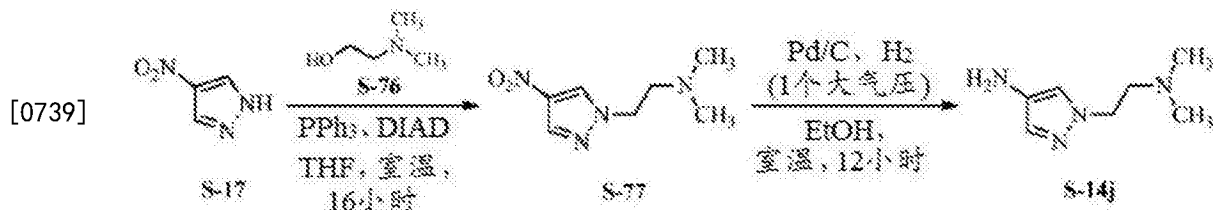
[0735] f. 胺22的合成



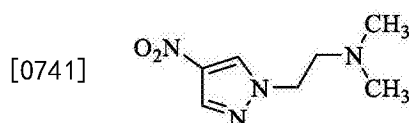
[0737] 在室温下向胺21 (0.2g, 1.18mmol)、1-甲基哌嗪 (0.26mL, 2.3mmol) 和DIPEA

(0.82mL, 0.611mmol) 于ACN:DMF (5mL, 1:0.5) 中的搅拌溶液添加HATU (0.539, 1.41mmol) 并在室温下搅拌反应混合物过夜。在真空下去除溶剂并向该残留物中添加乙酸乙酯并且用饱和碳酸氢钠洗涤有机层, 接着用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 在真空下去除溶剂以获得胺22 (0.8, 94%)。MS-251 (M+H)。

[0738] g. 胺S-14J的合成

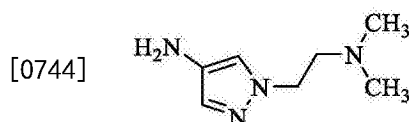


[0740] i. S-77的制备



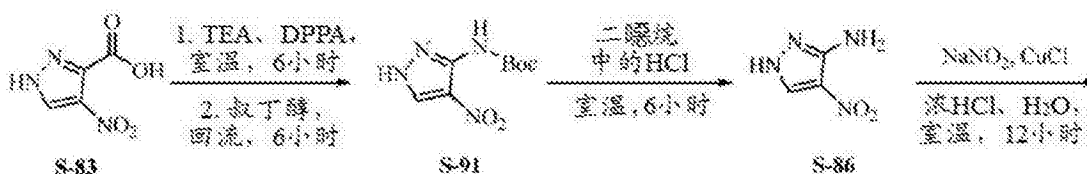
[0742] 在0℃氮气气氛下, 向S-17 (1.60g, 14.14mmol)、S-76 (1.0g, 11.31mmol) 和三苯基膦 (4.60g, 17.67mmol) 于THF (50mL) 的冷却溶液中逐滴装入DIAD (3.7mL, 17.67mmol)。搅拌反应混合物5分钟, 冷却至室温, 然后搅拌16小时。反应混合物分配在CH₂Cl₂ (50mL) 和HCl (1M, 20mL) 之间。分离有机相并用HCl (1M, 2×20mL) 洗涤。通过添加40% NaOH溶液使合并的水相碱化并用CH₂Cl₂ (2×50mL) 萃取。用盐水 (2×20mL) 洗涤合并的有机相。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-77 (1.20g, 75%, AMRI批号#IN-CKB-G-81)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ8.87 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.26 (t, J=6.30Hz, 2H), 2.67 (t, J=6.30Hz, 2H), 2.16 (s, 6H)。

[0743] ii. S-14j的制备

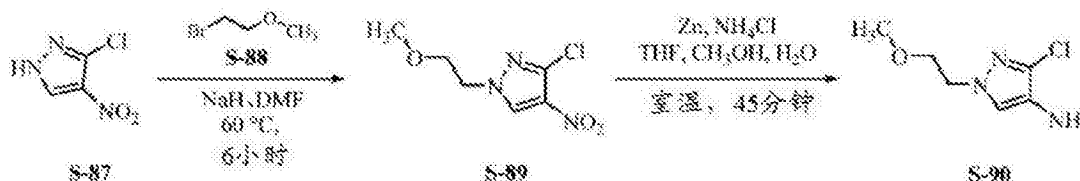


[0745] 在环境温度下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-77 (1.20g, 6.52mmol) 于EtOH (30mL) 中的搅拌溶液装入5% 钯碳 (0.20g)。在室温下在氢气球压力下搅拌反应混合物12小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液以获得呈褐色液体的S-14j (0.80g, 80%, AMRI批号#IN-CKB-G-82)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 155.1 [M+H]⁺。

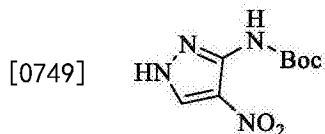
[0746] h. 胺S-90的合成



[0747]

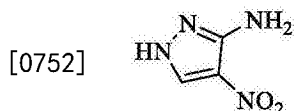


[0748] i. S-91的制备



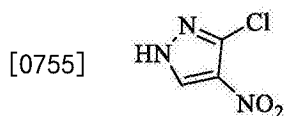
[0750] 在室温下向置于圆底烧瓶中的S-83 (1.00g, 6.36mmol) 于THF (10mL) 中的搅拌溶液装入Et₃N (1.3mL, 9.55mmol) 和DPPA (2.62g, 9.55mmol)。在室温下于氮气气氛下搅拌反应混合物6小时。此时, 添加叔丁醇 (10mL) 并于氮气气氛下回流6小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 用水 (10mL) 稀释反应混合物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (10mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用0-50%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的S-91 (0.20g, 14%, AMRI批号#IN-SKY-C-110)。通过UPLC分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 127.2 [M]⁻。

[0751] ii. S-86的制备



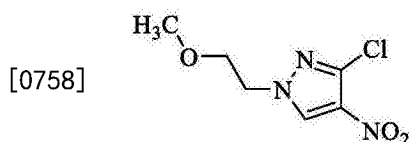
[0753] 在室温下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-91 (0.20g) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中的搅拌溶液装入于二噁烷 (2mL) 中的HCl并搅拌6小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 减压浓缩反应混合物以获得呈灰白色固体的S-86 (0.10g, 89%, AMRI批号#IN-SKY-C-114)。通过UPLC分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 129.2 [M]⁺。

[0754] iii. S-87的制备



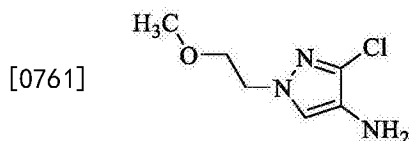
[0756] 向置于圆底烧瓶中的S-86 (0.10g, 0.78mmol) 于HCl (6N, 2mL) 中的搅拌溶液装入于水 (1.0mL) 中的NaNO₂ (0.10g, 1.56mmol), 在室温下搅拌1小时。此时, 向反应混合物中添加Cu (I) Cl (0.15g, 1.56mmol) 并在室温下搅拌12小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 用水 (10mL) 稀释并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (10mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的S-87 (0.05g, 43%, AMRI批号#IN-SKY-C-115)。通过UPLC分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 145.2 [M]⁻。

[0757] iv. S-89的制备



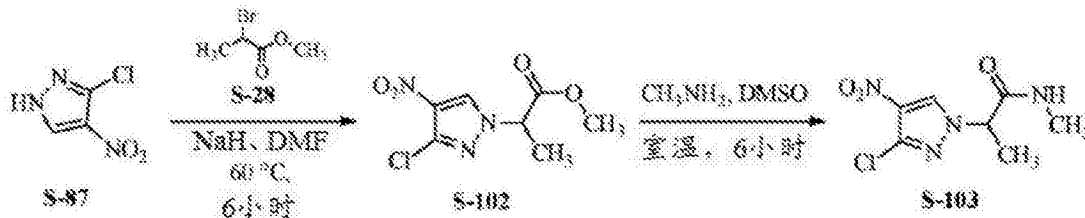
[0759] 在0℃温度下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-87 (0.08g, 0.54mmol) 于DMF (50mL) 中的搅拌溶液装入NaH (0.025g, 0.54mmol) 和S-88 (0.11g, 0.81mmol)。在60℃下搅拌反应混合物6小时。当TLC显示原材料完全消耗时,用冰水 (5mL) 稀释反应混合物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (10mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩以获得呈灰白色固体的S-89 (0.08g, 71%, AMRI批号#IN-SKY-C-122)。通过UPLC分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 204.2 [M]⁻。

[0760] v. S-90的制备

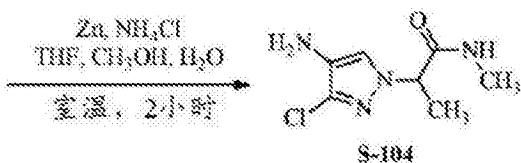


[0762] 在环境温度下于氮气气氛下向S-89 (0.08g, 0.39mmol) 于THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 3mL) 中的搅拌溶液装入氯化铵 (0.26g, 5.07mmol) 和金属锌 (0.20g, 3.12mmol)。搅拌悬浮液45分钟。当TLC显示原材料完全消耗时,在硅藻土上过滤悬浮液并用EtOAc (10mL) 洗涤。用水 (2×5.0mL) 洗涤有机相。用EtOAc (1×10mL) 重新萃取水相。用盐水 (1×5mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩以获得呈胶状的S-90 (0.05g, 73%, AMRI批号#IN-SKY-C-125)。通过UPLC分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 176.2 [M]⁺。

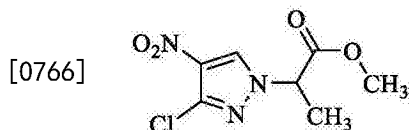
[0763] i. 胺S-104的合成



[0764]



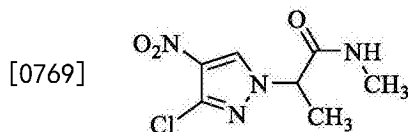
[0765] i. S-102的制备



[0767] 在0℃下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-87 (0.80g, 5.4mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液相继装入NaH (0.25g, 8.16mmol) 和S-28 (1.34g, 26.5mmol)。在60℃下搅拌反应混合物6小时。向反应混合物中,添加冰冷水 (30mL) 并用EtOAc (50mL) 萃取。用盐水 (1×30mL) 洗涤有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用5-40%于己烷中的EtOAc作为

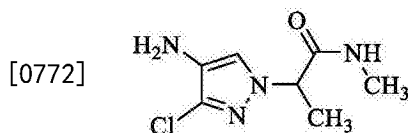
洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-102 (0.70g, 40%, AMRI批号#IN-SKY-C-134)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.35 (s, 1H), 5.07-5.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.86-1.82 (d, 3H)。

[0768] ii. S-103的制备



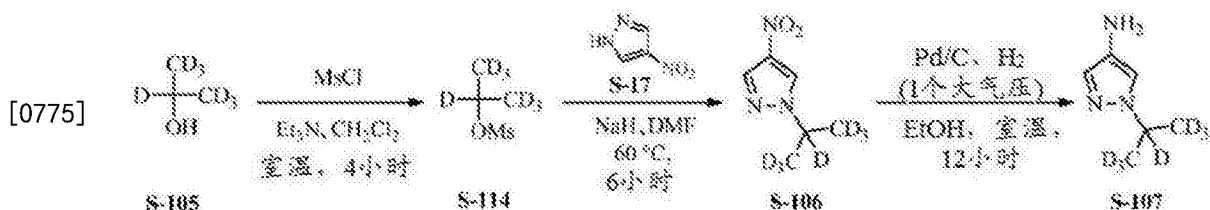
[0770] 在环境温度下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-102 (0.15g, 0.64mmol) 于DMSO (0.5mL) 中的搅拌溶液装入于MeOH (0.5mL) 中的甲胺。在室温下搅拌反应混合物6小时。向反应混合物中, 添加冰冷水 (1.0mL) 并通过过滤收集沉淀固体。用水 (10mL) 洗涤固体并真空干燥以获得呈灰白色固体的S-103 (0.10g, 66%, AMRI批号#IN-SKY-C-138)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.0 (s, 1H), 8.16 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 2.61 (d, J=4.4Hz, 3H), 1.62 (d, J=7.2Hz, 3H)。

[0771] iii. S-104的制备

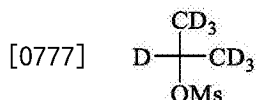


[0773] 在环境温度下于氮气气氛下向S-103 (0.55g, 2.37mmol) 于THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 10mL) 中的搅拌溶液装入氯化铵 (1.63g, 30.8mmol) 和金属锌 (1.23g, 18.9mmol)。在相同温度下搅拌悬浮液2小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 在硅藻土上过滤悬浮液并用EtOAc (30mL) 洗涤。用水 (2×10mL) 洗涤有机相。用EtOAc (1×20mL) 重新萃取水相。用盐水 (1×5.0mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩以获得呈胶状物质的S-104 (0.35g, 73%, AMRI批号#IN-SKY-C-142)。通过UPLC分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 203.2 [M+H]⁺。

[0774] j. 胺S-107的合成

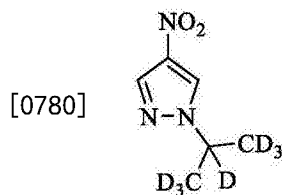


[0776] i. S-114的制备



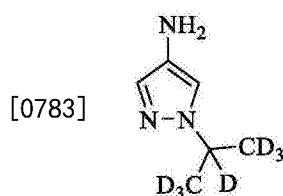
[0778] 在环境温度下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-105 (0.50g, 7.46mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的搅拌溶液相继装入Et₃N (2.03mL, 14.9mmol) 和甲磺酰氯 (0.57mL, 7.46mmol)。在相同温度下搅拌反应混合物4小时。用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释反应混合物, 用水 (20mL) 和HCl (1N, 20mL) 洗涤。用盐水 (1×50mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩以获得呈无色液体的S-114 (0.55g, 50%, AMRI批号#IN-SKY-C-136)。将粗产物原样用于下一步骤。

[0779] ii. S-106的制备



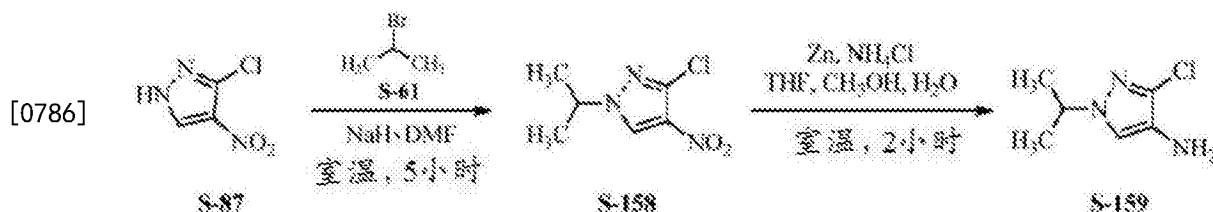
[0781] 在0℃下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-114 (0.55g, 3.79mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液相继装入NaH (0.18g, 3.79mmol) 和S-17 (0.64g, 5.68mmol)。在60℃下搅拌反应混合物6小时。向反应混合物中, 添加冰冷水 (30mL) 并用EtOAc (50mL) 萃取。用盐水 (1 × 30mL) 洗涤有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用5-40%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-106 (0.22g, 33%, AMRI批号#IN-SKY-C-141)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ8.15 (s, 1H), 8.07 (s, 1H)。

[0782] iii. S-107的制备

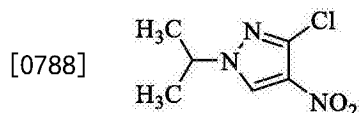


[0784] 在环境温度下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-106 (0.22g, 1.35, mmol) 于EtOH (10mL) 中的搅拌溶液装入5%钯碳 (0.04g)。在室温下在氢气球压力下搅拌反应混合物12小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液以获得呈褐色液体的S-107 (0.14g, 78%, AMRI批号#IN-SKY-C-144)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.02 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.76 (bs, 2H)。

[0785] k. 胺S-159的合成

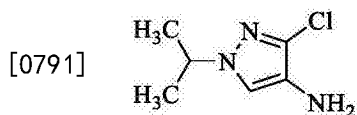


[0787] i. S-158的制备



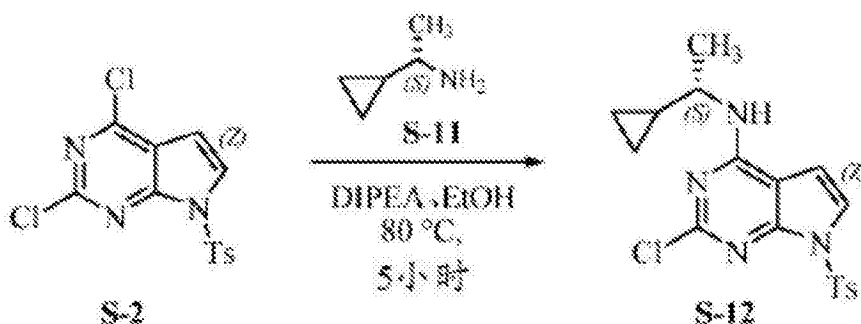
[0789] 在0℃下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-87 (2500mg, 17.1mmol) 于DMF (25mL) 中的搅拌溶液相继装入NaH (1020mg, 25.6mmol) 和S-61 (2480mg, 20.5mmol)。在环境温度下于氮气气氛下搅拌反应混合物5小时。向反应混合物中, 添加冰冷水 (50mL) 并用EtOAc (100mL) 萃取。用盐水 (1 × 50mL) 洗涤有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用5-40%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-158 (1200mg, 37%, AMRI批号#IN-SKY-D-34)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.05 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 1.43 (d, J=6.4Hz, 6H)。

[0790] ii. S-159的制备

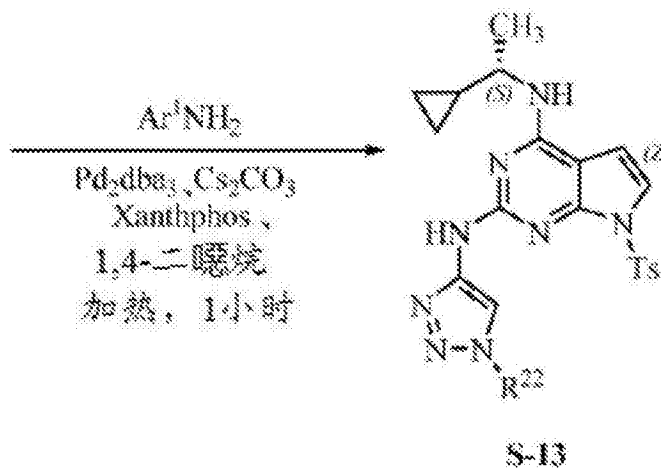


[0792] 在环境温度下于氮气气氛下向S-158 (1200mg, 6.3mmol) 于THF/MeOH/H₂O (3:2:1, 12mL) 中的搅拌溶液装入氯化铵 (4300mg, 82.5mmol) 和金属锌 (3200mg, 50.4mmol)。在相同温度下搅拌悬浮液2小时。TLC显示原材料完全消耗后, 在硅藻土上过滤悬浮液并用EtOAc (50mL) 洗涤。用水 (2×20mL) 洗涤有机相。用EtOAc (1×40mL) 重新萃取水相。用盐水 (1×20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩以获得呈胶状固体的S-159 (800mg, 80%, AMRI批号#IN-SKY-D-35)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 160.1 [M+H]⁺。

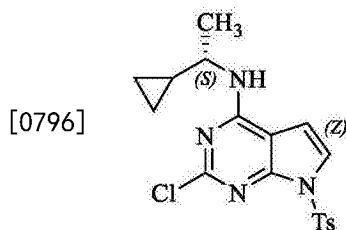
[0793] 1. (S)-N4-(1-环丙基乙基)-7-甲苯磺酰基-N2-(1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺 (S-13) 的一般合成



[0794]



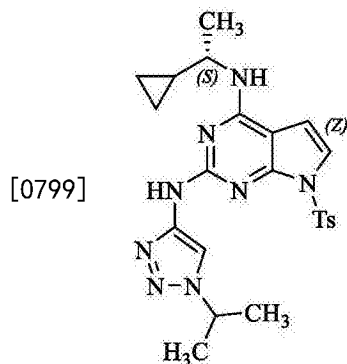
[0795] i. S-12的制备



[0797] 在室温下向置于圆底烧瓶中的S-2 (5.00g, 14.6, mmol) 于EtOH (50mL) 中的搅拌溶液装入DIPEA (5.0mL, 29.2mmol) 和S-11 (1.74g, 20.5mmol)。在氮气气氛下加热反应混合物5

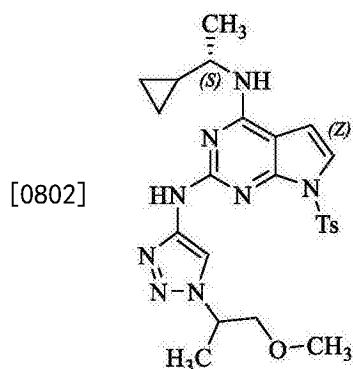
小时至80℃并减压浓缩。使用0-50%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗残留物以获得呈灰白色固体的S-12 (3.80g, 65%, AMRI批号#IN-SKY-C-11)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.08 (d, J=8.36Hz, 2H), 7.39 (d, J=4Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.12Hz, 2H), 6.43 (d, J=4Hz, 1H), 5.25 (d, J=7.48Hz, 1H), 3.7 (q, J=14.44Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.52Hz, 3H), 0.91-0.87 (m, 1H), 0.56-0.41 (m, 2H), 0.39-0.24 (m, 2H)。

[0798] ii. S-13A的制备



[0800] 将S-12 (0.2g, 0.55mmol)、胺S-5a (0.084g, 0.66mmol)、Cs₂CO₃ (0.358g, 1.1mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加Xantphos (0.021g, 0.055mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.05g, 0.055mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的S-13a (0.16g, 66%, AMRI批号#IN-AKK-I-24)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.70 (bs, 1H), 7.93 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.57 (bs, 1H), 7.21-7.16 (m, 3H), 6.34 (d, J=4.4Hz, 1H), 4.89-4.82 (m, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.64 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.30 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.99-0.90 (m, 1H), 0.57-0.52 (m, 4H)。

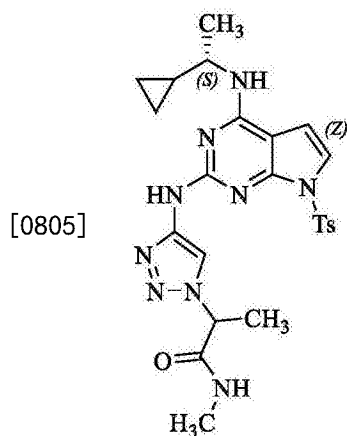
[0801] i. S-13c的制备



[0803] 将S-12 (0.20g, 0.51mmol)、1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-胺S-5g (0.95g, 0.61mmol)、Cs₂CO₃ (0.332g, 1.02mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加xantphos (0.029g, 0.051mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.046g, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混

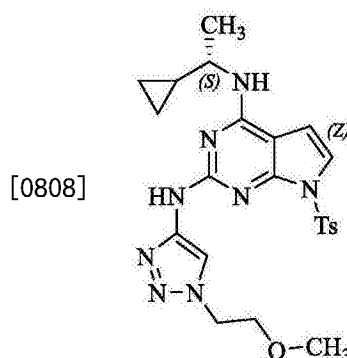
合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-5%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的S-13g (0.14g, 53%, AMRI批号#IN-SKY-C-55)。该化合物原样用于下一步骤。

[0804] ii. S-13h的制备



[0806] 将S-12 (0.30g, 0.76mmol)、2-(4-氨基-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-甲基丙酰胺S-5h (0.15g, 0.92mmol)、Cs₂CO₃ (0.49g, 1.52mmol) 和1,4-二噁烷 (3m) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.036g, 0.076mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.070g, 0.076mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的化合物S-13h (0.14g, 35%, AMRI批号#IN-AKK-I-108-1)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.62 (bs, 1H), 8.58 (bs, 1H), 8.33 (d, J=4.2Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.51 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.21 (d, J=4Hz, 1H), 6.80 (d, J=4Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 3.76-3.75 (m, 1H), 2.64 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.71 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.23 (d, J=5.6Hz, 3H), 0.96 (s, 1H), 0.45-0.19 (m, 4H)。

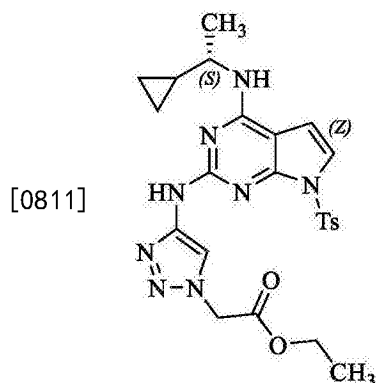
[0807] iii. S-13i的制备



[0809] 将S-12 (0.20g, 0.51mmol)、胺S-5i (0.087g, 0.61mmol)、Cs₂CO₃ (0.33g, 1.02mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.034g, 0.051mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.046g, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。

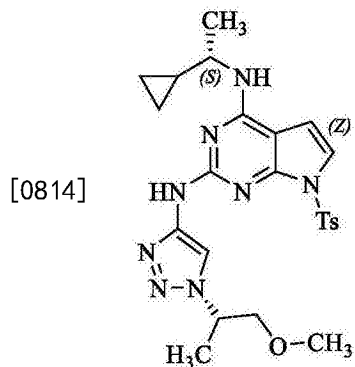
使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的S-13i (0.11g, 44%, AMRI批号#IN-AKK-I-107)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO) : δ9.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.50 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.36 (d, J=8Hz, 2H), 7.21 (d, J=4Hz, 1H), 6.80 (d, J=4Hz, 1H), 4.53 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.77 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.46-0.17 (m, 4H)。

[0810] iv. S-13j的制备

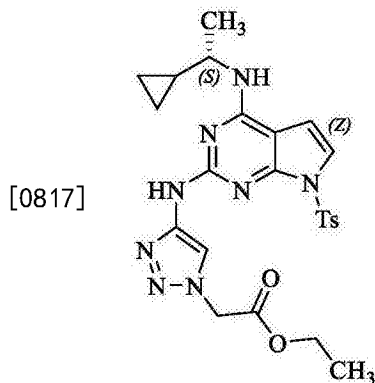


[0812] 将S-12 (0.3g, 0.76mmol)、胺S-5j (0.15g, 0.92mmol)、Cs₂CO₃ (0.49g, 1.52mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.036g, 0.076mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.070g, 0.076mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。粗产物S-13j原样用于下一步骤。

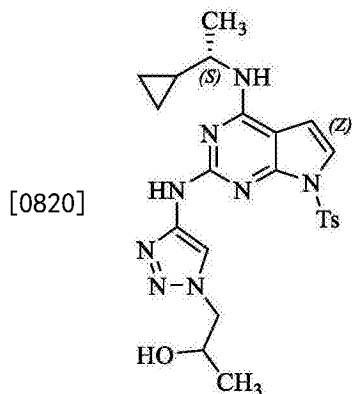
[0813] v. S-13l的制备



[0815] 将S-12 (0.30g, 0.77mmol)、胺S-5l (0.146g, 0.92mmol)、Cs₂CO₃ (0.50g, 1.54mmol) 和1,4-二噁烷 (4.0mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.044g, 0.077mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.07g, 0.077mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的S-13l (0.15g, 38%, AMRI批号#IN-CKB-G-142)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 511.1 [M+H]⁺

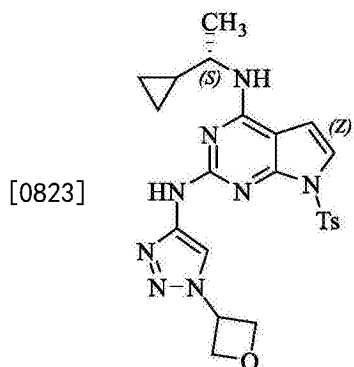
[0816] vi.S-13_M的制备

[0818] 将S-12 (0.30g, 0.77mmol)、胺S-5m (0.12g, 0.77mmol)、Cs₂CO₃ (0.50g, 1.54mmol) 和 1,4-二噁烷 (3.0mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.044g, 0.077mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.07g, 0.077mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的S-13m (0.15g, 38%, AMRI批号#IN-CKB-G-140)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 511.2 [M+H]⁺。

[0819] vii.S-13_S的制备

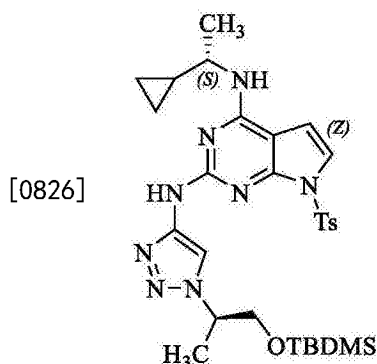
[0821] 将S-12 (0.30g, 0.77mmol)、胺S-5s (0.13g, 0.92mmol)、Cs₂CO₃ (0.50g, 1.54mmol) 和 1,4-二噁烷 (3.0mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.044g, 0.077mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.07g, 0.077mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈黄色固体的S-13s (0.20g, 51%, AMRI批号#IN-CKB-G-150)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 497.1 [M+H]⁺。

[0822] viii.S-13_T的制备



[0824] 向置于微波小瓶中的S-12 (300mg, 0.82mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-5t (139mg, 0.99mmol) 和 Cs_2CO_3 (533mg, 1.64mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (47.0mg, 0.082mmol), 接着添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75.0mg, 0.082mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于 CH_2Cl_2 中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈绿色固体的S-13t (220mg, 57%, AMRI批号#IN-AKK-I-190)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.79 (s, 1H), 8.67 (bs, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.58 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.24 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 5.88-5.81 (m, 1H), 5.12 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.88 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.79-3.75 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 1H), 0.47-0.33 (m, 3H), 0.18-0.14 (m, 1H)。

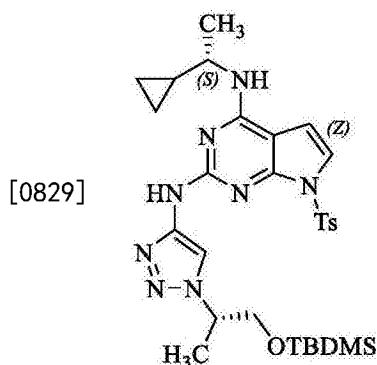
[0825] ix. S-13w的制备



[0827] 向置于微波小瓶中的S-12 (300mg, 0.82mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-5w (233mg, 0.99mmol) 和 Cs_2CO_3 (533mg, 1.64mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (47.0mg, 0.082mmol), 接着添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75.0mg, 0.082mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于 CH_2Cl_2 中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-13w (210mg, 45%, AMRI批号#IN-AKK-I-194-1)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) : δ 8.63 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.19 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.36 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.32 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.01-0.96 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.60-0.48 (m, 2H), 0.46-0.38 (m,

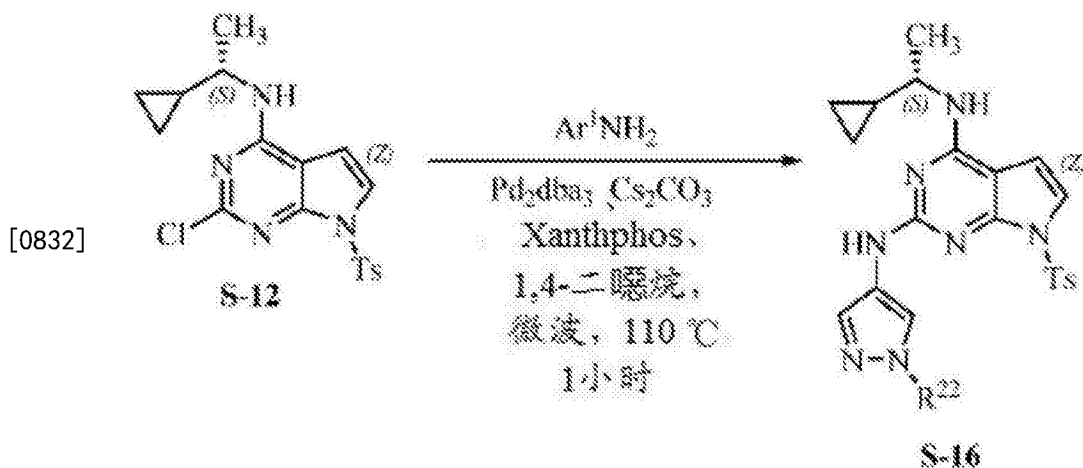
1H), 0.34-0.28 (m, 1H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

[0828] x.S-13x的制备

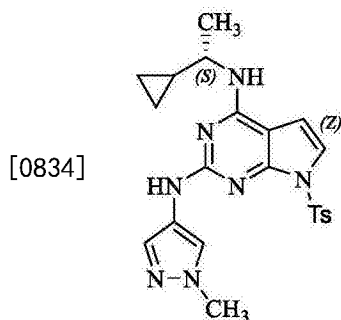


[0830] 向置于微波小瓶中的S-12 (300mg, 0.82mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-5x (233mg, 0.99mmol) 和Cs₂CO₃ (533mg, 1.64mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (47.0mg, 0.082mmol), 接着添加Pd₂(dba)₃ (75.0mg, 0.082mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-13x (120mg, 26%, AMRI批号#IN-AKK-I-200-1)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.63 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (d, J=4Hz, 1H), 6.36 (d, J=4Hz, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 1H), 3.94-3.90 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.67 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.32 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.01-0.96 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.60-0.48 (m, 2H), 0.46-0.38 (m, 1H), 0.34-0.28 (m, 1H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

[0831] m. (S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1H-吡唑-4-基)-7-甲苯磺酰基-7H-吡咯并[2,3-D]嘧啶-2,4-二胺 (S-16) 的一般合成

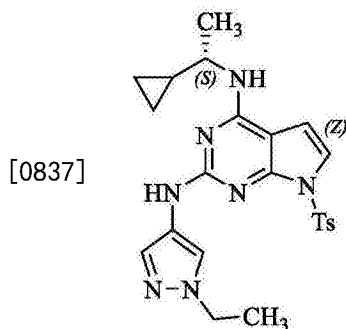


[0833] i.S-16A的制备



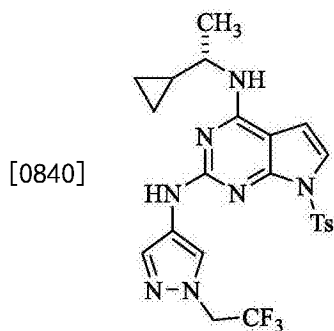
[0835] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.20g, 0.51mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入胺1-甲基-1H-吡唑-4-胺S-14a (0.059g, 0.61mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.33g, 1.02mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加Xantphos (0.029g, 0.051mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.046g, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-16a (0.13g, 56%, AMRI批号#IN-SKY-C-15)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.96 (d, $J=8.36\text{Hz}$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.16\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.29 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4.79 (d, $J=6.68\text{Hz}$, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (d, $J=12.44\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (d, $J=6.52\text{Hz}$, 3H), 0.96-0.80 (m, 1H), 0.57-0.47 (m, 2H), 0.39-0.26 (m, 2H)。

[0836] ii. S-16B的制备



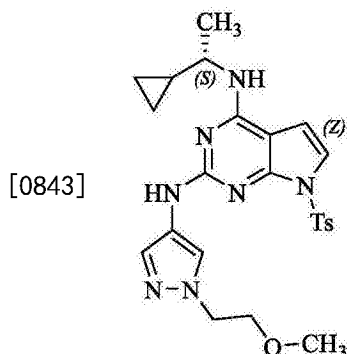
[0838] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.20g, 0.51mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入胺1-乙基-1H-吡唑-4-胺S-14b (0.068g, 0.61mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.33g, 1.02mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加Xantphos (0.029g, 0.051mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.046g, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-16b (0.16g, 69%, AMRI批号#IN-SKY-C-16)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.97 (d, $J=8.36\text{Hz}$, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.29 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4.78 (d, $J=7.52\text{Hz}$, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.54-1.51 (m, 3H), 1.28 (d, $J=6.52\text{Hz}$, 3H), 0.96-0.89 (m, 1H), 0.57-0.42 (m, 2H), 0.39-0.25 (m, 2H)。

[0839] iii. S-16D的制备



[0841] 将S-12 (0.2g, 0.512mmol)、胺1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-胺S-14d (0.101g, 0.615mmol)、 Cs_2CO_3 (0.332g, 1.024mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加Xantphos (0.029g, 0.051mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.047g, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110°C下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的S-16d (0.11g, 41%, AMRI批号#IN-CKB-G-20)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.45 (bs, 1H), 7.89 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12 (t, $J=4.20\text{Hz}$, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.24 (d, $J=3.90\text{Hz}$, 1H), 4.76 (d, $J=7.20\text{Hz}$, 1H), 4.68 (q, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.54 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.21 (d, $J=6.60\text{Hz}$, 3H), 0.90-0.78 (m, 1H), 0.50-0.34 (m, 2H), 0.30-0.17 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 520.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

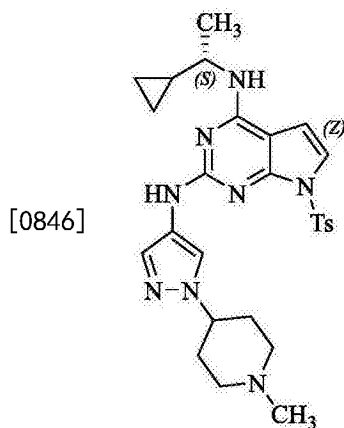
[0842] i. S-16E的制备



[0844] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.20g, 0.51mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-胺S-14e (0.086g, 0.61mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.33g, 1.02mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加Xantphos (0.029g, 0.051mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.046g, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110°C下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-16e (0.13g, 51%, AMRI批号#IN-CKB-G-21)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.3 (bs, 1H), 7.98 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=4.00\text{Hz}$, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.29 (d, $J=4.00\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 4.30 (t, $J=5.20\text{Hz}$, 2H), 3.81 (t, $J=5.60\text{Hz}$, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.28 (d, $J=6.40\text{Hz}$, 3H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.55-

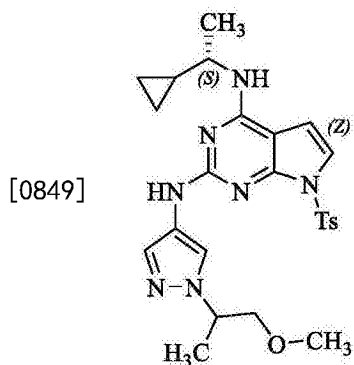
0.42 (m, 2H), 0.38-0.26 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 496.2 $[M+H]^+$ 。

[0845] ii. S-16f 的制备



[0847] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.20g, 0.51mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-胺S-14f (0.11g, 0.61mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.33g, 1.02mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加 Xantphos (0.029g, 0.051mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.046g, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在 110°C 下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用 EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-16f (0.12g, 44%, AMRI批号#IN-CKB-G-31)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 8.43 (bs, 1H), 7.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.14 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.29 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 4.13-4.11 (m, 1H), 3.71-3.64 (m, 1H), 2.98-2.95 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.17-2.14 (m, 6H), 1.27 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.95-0.85 (m, 1H), 0.55-0.25 (m, 4H)。

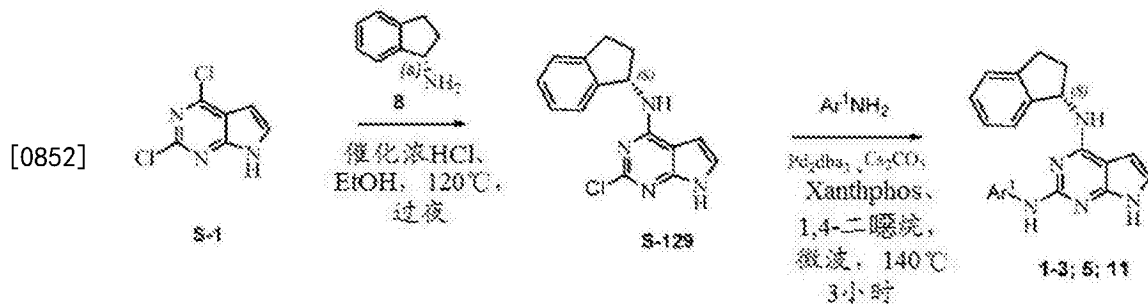
[0848] iii. S-16h 的制备



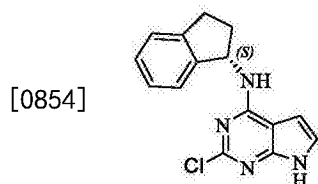
[0850] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.30g, 0.76mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺S-14h (0.143g, 0.92mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.49g, 1.52mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加 xantphos (0.043g, 0.076mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.069g, 0.076mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在 110°C 下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-16h (0.15g, 38%, AMRI批

号#IN-CKB-G-65)。通过¹H NMR和UPLC-MS分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CDC1₃) : δ7.99 (d, J=8.40Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.40Hz, 2H), 7.15 (d, J=4.20Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.30 (d, J=3.90Hz, 1H), 4.79 (d, J=7.80Hz, 1H), 4.57 (q, J=6.30Hz, 1H), 3.81-3.63 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.56 (d, J=6.90Hz, 3H), 1.26 (d, J=3.90Hz, 3H), 0.98-0.85 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 2H), 0.38-0.25 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 510.2 [M+H]⁺。

[0851] n.1-3、5和11的合成

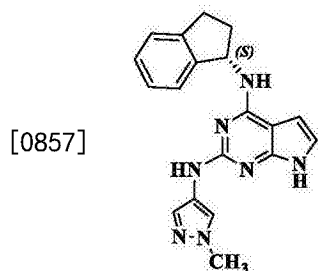


[0853] i. S-129的制备



[0855] 向密封管中S-1 (1.2g, 6.38mmol)、胺-8 (1.6mL, 12.76mmol) 于乙醇 (5mL) 中的混合物添加催化量的浓盐酸并120℃加热反应混合物过夜。真空蒸发溶剂以获得粗制物质。向该粗制物质中添加两滴1M NaOH, 接着向其中添加1mL水和乙酸乙酯, 分离各层, 用盐水洗涤有机层, 用硫酸钠干燥并真空蒸发溶剂以获得呈白色固体的S-129 (1.5g, 83%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ11.67 (bs, 1H), 8.15 (d, 1H, J=8Hz), 7.29 (d, 1H, J=8Hz), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 1H), 7.07 (d, 1H, J=4Hz), 6.61 (d, 1H, J=4Hz), 5.79 (q, 1H, J=8Hz), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H)。C₁₅H₁₃ClN₄.H的FABMS (M+H) 计算值为285.09015, 实测值为285.08956。

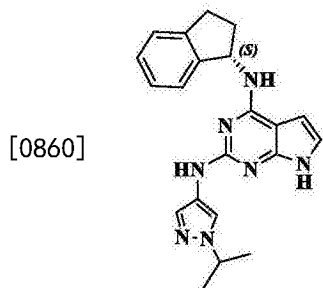
[0856] i.1的制备



[0858] 按照对于21的合成描述的相同程序使S-129 (75mg, 0.26mmol) 与1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (51mg, 0.52mmol, CAS号69843-13-6) 偶联, 使用MPLC和MDPS纯化后, 获得1 (18mg, 19.7%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.41 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.26-7.18 (m, 1H), 6.72 (dd, J=2.1, 3.6Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.86 (q, J=7.6Hz, 1H), 5.06 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.13-2.88 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.00 (dq, J=8.2, 12.9Hz, 1H)。C₁₉H₁₉N₇.H的FABMS (M+H) 计算

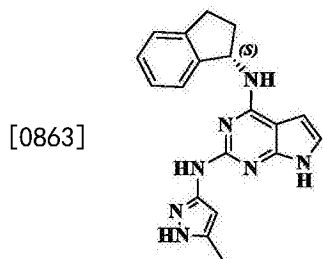
值为345.17747,实测值为345.17816。LCMS 100%, t_R =5.92分钟。

[0859] ii.2的制备



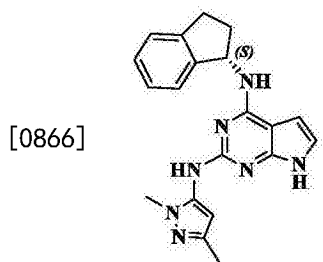
[0861] 按照在SRI-35521的合成中所描述的相同程序进行S-129 (75mg, 0.26mmol) 和1-异丙基-1H-吡唑-4-胺 (66mg, 0.52mmol, CAS号97421-16-4) 的布赫瓦尔德偶联 (Buchwald Coupling) 以获得2 (10mg, 10%)。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.36-7.25 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.90 (d, J =3.4Hz, 1H), 6.65 (d, J =3.5Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 3.02-2.89 (m, 1H), 2.64 (d, J =9.9Hz, 1H), 1.35 (s, 6H)。C₂₁H₂₃N₇·H的FABMS (M+H) 计算值为374.20877, 实测值为374.20905。LCMS 100%, t_R =5.86分钟。

[0862] iii.3的制备



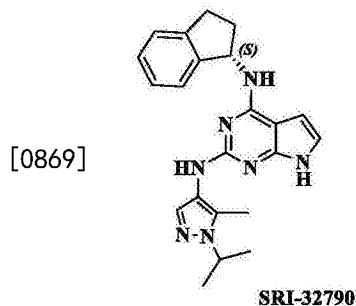
[0864] 在微波小瓶 (10mL) 中添加S-129 (50mg, 0.17mmol)、5-甲基-1H-吡唑-3-胺 (34mg, 0.35mmol, CAS号31230-17-8)、K₃PO₄ (74mg, 0.35mmol) 和DMSO (2mL)。通过隔膜吹入氩气并吹洗反应混合物约10分钟。向该混合物中添加XPhos (8mg, 0.018mmol), 接着添加Pd₂(dba)₃ (16mg, 0.018mmol) 并再次用氩气吹洗5分钟。用隔膜密封小瓶并在150℃下照射1小时。通过硅藻土床过滤之后, 在真空中去除溶剂以获得粗产物, 粗产物在MPLC (DCM-MeOH: 2-15%) 上色谱分离以获得3 (10mg, 16.4%)。 1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.36-7.11 (m, 5H), 6.79 (d, J =3.6Hz, 1H), 6.44 (d, J =3.5Hz, 1H), 5.89 (t, J =7.7Hz, 1H), 3.07 (ddd, J =3.3, 8.7, 15.7Hz, 1H), 2.92 (dt, J =8.4, 16.0Hz, 1H), 2.65-2.6 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (dq, J =8.5, 12.4Hz, 1H)。C₁₉H₁₉N₇·H的FABMS (M+H) 计算值为346.17747, 实测值为346.17737。LCMS 98.13%, t_R =6.12分钟。

[0865] iv.5的制备



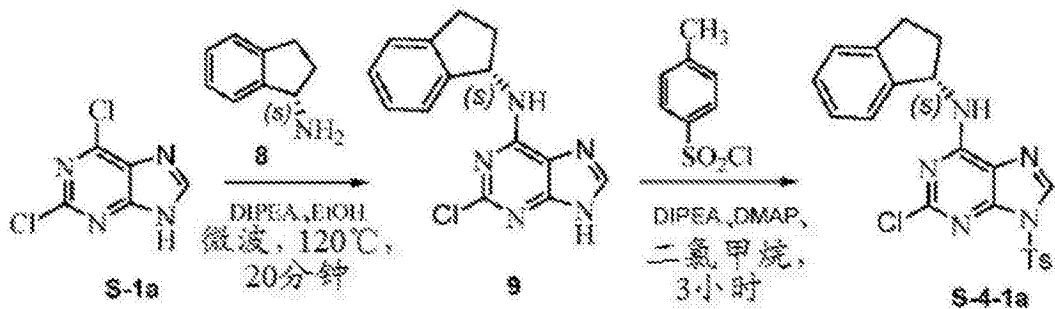
[0867] 按照在21的合成中所描述的不同程序进行S-129 (100mg, 0.35mmol) 和1,3-二甲基-1H-吡唑-5-胺 (78mg, 0.70mmol, CAS号3524-32-1) 的布赫瓦尔德偶联以获得5 (15mg, 11.8%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.30-7.09 (m, 4H), 6.76 (dd, J=0.7, 3.5Hz, 1H), 6.42 (dd, J=0.7, 3.5Hz, 1H), 6.17-6.05 (m, 1H), 5.85 (t, J=7.8Hz, 1H), 3.65 (d, J=0.8Hz, 3H), 3.09-2.95 (m, 1H), 2.86 (dt, J=8.3, 16.1Hz, 1H), 2.57 (dtd, J=3.3, 7.7, 12.0Hz, 1H), 2.17 (d, J=4.9Hz, 3H), 2.08-1.92 (m, 1H)。C₂₀H₂₁N₇·H的FABMS (M+H) 计算值为360.1931, 实测值为360.19286。LCMS 96.88%, t_R=6.46分钟。

[0868] v.11的制备

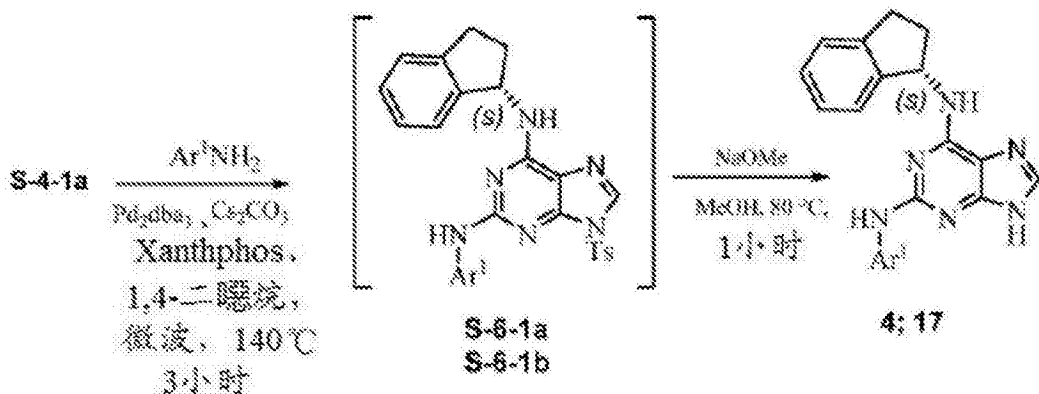


[0870] 按照在21的合成中所描述的不同程序进行S-129 (200mg, 0.7mmol) 和1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-胺 (196mg, 1.45mmol, CAS号1006495-81-3) 的布赫瓦尔德偶联以获得11 (35mg, 12.8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.77 (s, 1H), 7.53 (d, J=39.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.29-7.09 (m, 4H), 6.66 (dd, J=2.2, 3.4Hz, 1H), 6.40 (dd, J=2.0, 3.4Hz, 1H), 5.88 (q, J=8.2Hz, 1H), 4.42 (p, J=6.6Hz, 1H), 3.16-3.18 (m, 1H), 3.06-2.74 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.32 (dd, J=2.9, 6.6Hz, 6H)。C₂₂H₂₅N₇·H的FABMS (M+H) 计算值为388.22442, 实测值为388.22438。LCMS 97.7%, t_R=1.72分钟。

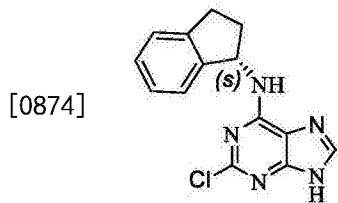
[0871] o.4和17的合成



[0872]

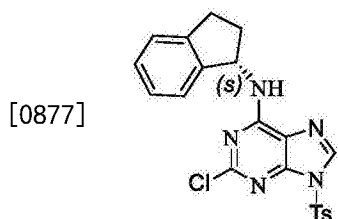


[0873] i. 中间产物9的制备



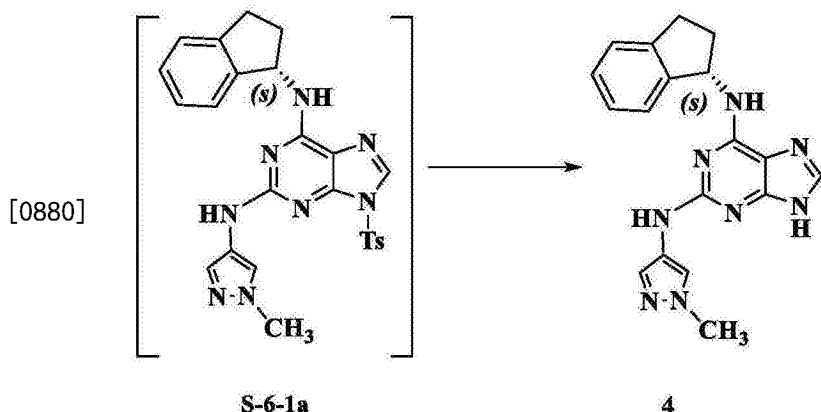
[0875] 在微波小瓶 (35mL) 中添加2,6-二氯-9H-嘌呤S-1a (0.5g, 2.65mmol)、(S)-2,3-二氢-1H-茛-1-胺8 (0.423g, 3.17mmol, CAS#61341-86-4)、N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.513g, 3.97mmol) 和乙醇 (10mL)。在120℃下照射该混合物20分钟并将小瓶置于冰浴中30分钟。用冷乙醇洗涤几次后,通过过滤收集所需中间产物9 (0.67g, 89%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ13.03 (bs, 1H), 8.38 (bs, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.35-7.14 (m, 4H), 5.77 (bs, 1H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.02-1.9 (bs, 1H), 1.05 (m, 1H)。C₁₄H₁₂ClN₅·H的FABMS (M+H) 计算值为286.0854, 实测值为286.0854。LCMS 100%, t_R=6.89分钟。

[0876] ii. S-4-1A的制备



[0878] 用Et₃N (0.49mL)、甲苯磺酰氯 (0.667g, 3.5mmol), 然后用DMAP (43mg, 0.352mmol) 处理9 (0.5g, 1.750mmol) 于20mL的CH₂Cl₂-THF:1/1中的溶液。在室温下于氩气流下搅拌反应混合物3小时, 然后过滤并用THF洗涤。经蒸发的滤液 (胶状残留物) 经色谱分离获得S-6-1a (0.384g, 50%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.02 (d, J=8.6Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.55-7.13 (m, 4H), 5.78-5.72 (m, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.87-2.79 (bs, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H)。C₂₁H₁₈ClN₅O₂S·H的FABMS (M+H) 计算值为440.0942, 实测值为440.0947。

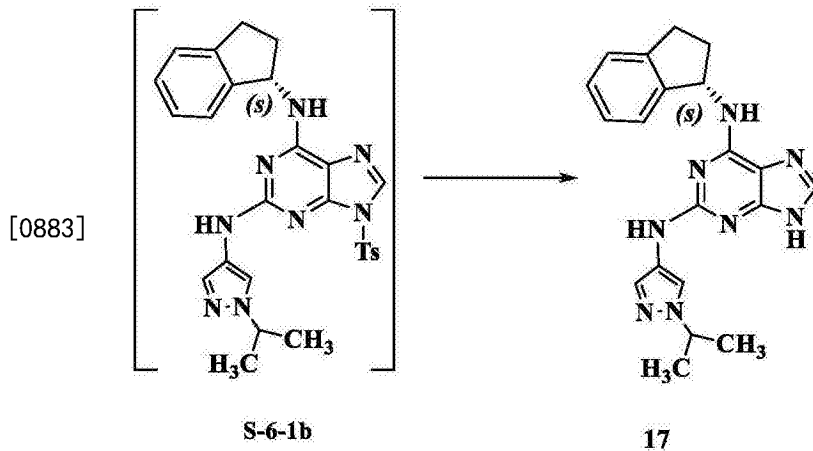
[0879] iii. 4的制备



[0881] 按照对于21的合成描述的相同程序使S-4-1a (29mg, 0.1mmol) 与1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (14mg, 0.11mmol, CAS#69843-13-6) 偶联, 使用MDPS纯化后, 获得4 (7mg, 20%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ13.91 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52-6.70 (m, 6H), 6.37-6.11

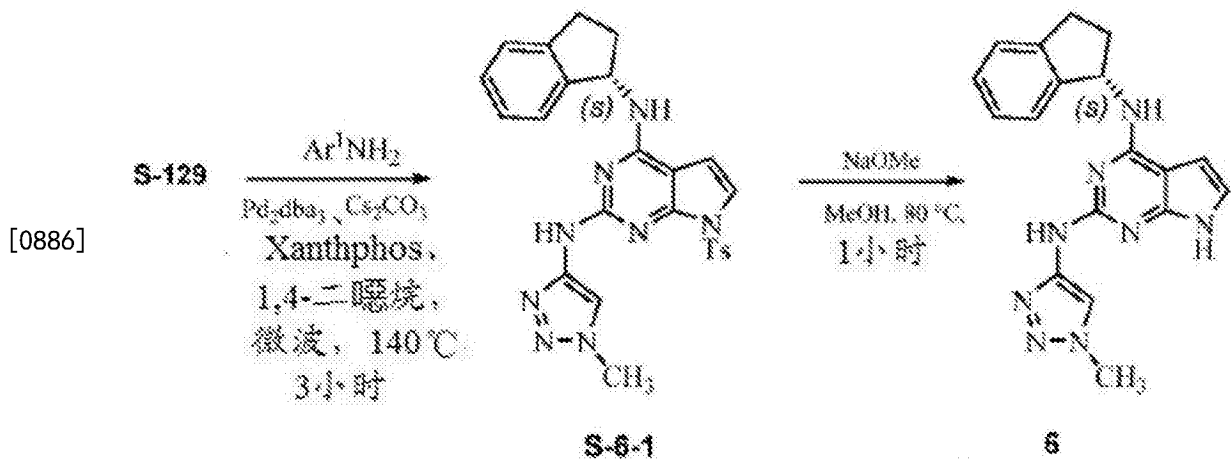
(m, 1H), 5.88 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12–2.79 (m, 2H), 2.74–2.51 (m, 2H)。C₁₈H₁₈N₈O.H的FABMS (M+H) 计算值为347.1727, 实测值为347.1729。LCMS 93%, $t_R=1.37$ 分钟。

[0882] iv. 17的制备

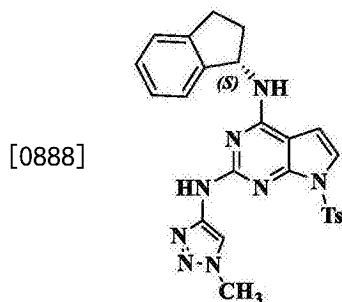


[0884] 按照对于21的合成描述的相同程序使S-4-1a与1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-胺偶联获得17 (19mg, 45%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 12.27 (bs, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31–7.16 (m, 4H), 7.13 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 5.87 (bs, 1H), 4.31 (bs, 1H), 3.02 (ddd, $J=15.8, 8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 2.84 (dt, $J=16.2, 8.6\text{Hz}$, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.27 (s, 6H)。C₂₀H₂₂N₈.H的FABMS (M+H) 计算值为375.2040, 实测值为375.2043。LCMS 100%, $t_R=6.48$ 分钟。

[0885] p. 6的合成

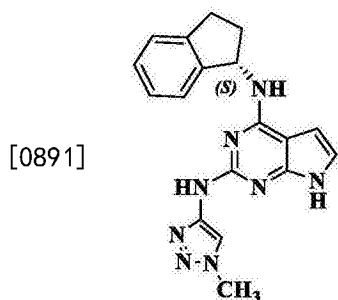


[0887] i. S-6-1的制备



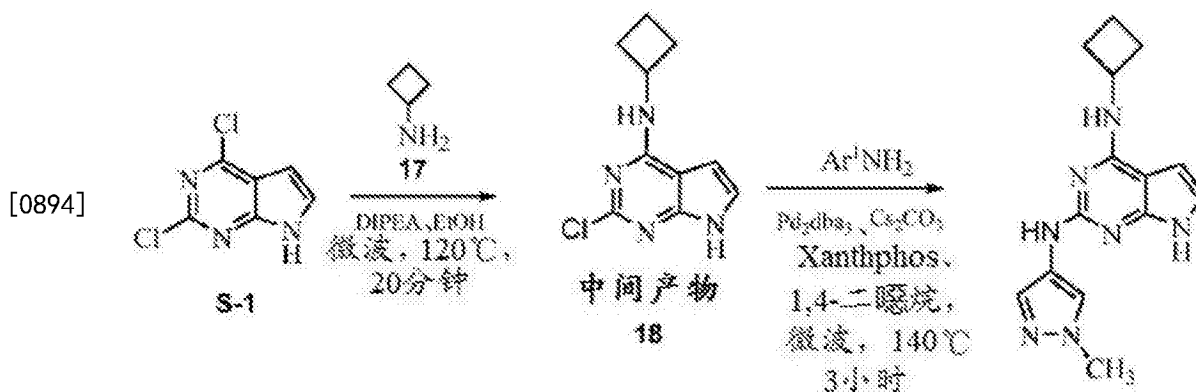
[0889] 在微波小瓶 (35mL) 中添加S-129 (0.78g, 1.82mmol)、胺11 (0.18g, 1.82mmol)、 Cs_2CO_3 (1.18g, 3.64mmol) 和二噁烷 (25mL)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。向该混合物中添加Xantphos (103mg, 0.2mmol), 接着添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (162mg, 0.2mmol) 并再次用氩气吹洗5分钟。用隔膜密封小瓶并在 140°C 下照射3小时。过滤后, 色谱分离 (Biotage, 25g, 洗脱剂: DMC-EtOAc: 10-50%) 获得的粗产物以获得S-6-1 (390mg, 44%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 9.61 (bs, 1H), 7.99 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.10 (m, 10H), 6.87 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 5.39 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.35-3.23 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.23 (m, 2H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}$ 的FABMS (M+H) 计算值为489.1815, 实测值为489.1813。LCMS 99%, $t_{\text{R}}=7.37$ 分钟。

[0890] ii.6的制备

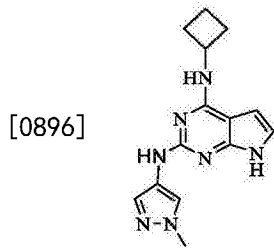


[0892] 甲磺酰化中间产物S-6-1 (380mg, 0.76mmol) 在 70°C 下用甲醇 (30mL) 中的甲醇钠 (0.8ml, 25%) 处理1小时 (TLC监测显示反应完成)。反应混合物预先吸附在硅胶上并且经色谱分离 (Biotage, 25g, 洗脱剂: DCM/MeOH: 2至10%) 以获得6 (185mg, 70%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.56 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.33-7.12 (m, 4H), 6.76 (dd, $J=3.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.47 (dd, $J=3.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.94-5.85 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.38-3.18 (m, 2H), 2.06-1.92 (m, 2H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8$ 的FABMS (M+H) 计算值为347.1727, 实测值为347.1727。LCMS 100%, $t_{\text{R}}=6.13$ 分钟。

[0893] q.7和8的合成

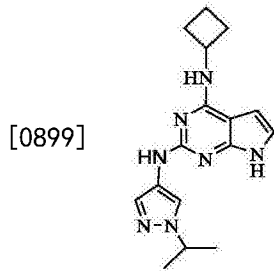


[0895] i.7的制备



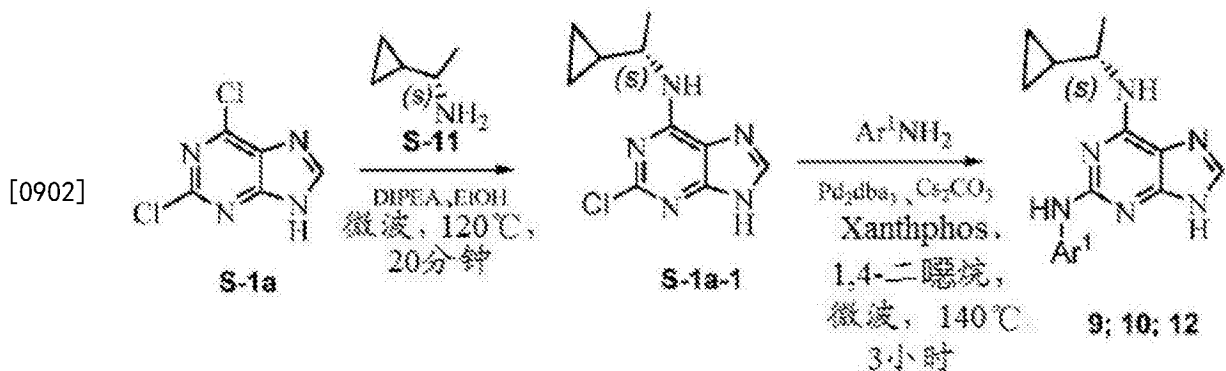
[0897] 按照对于1的合成描述的不同程序制备7 (19mg, 25%)。C₁₄H₁₇N₇·H的FABMS (M+H) 计算值为284.1618, 实测值为284.1617。LCMS 98%, t_R=5.55分钟。

[0898] ii. 8的制备

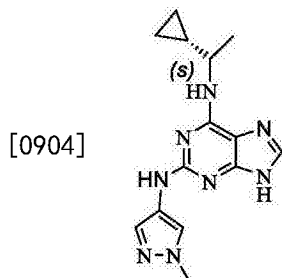


[0900] 按照对于1的合成描述的不同程序制备8 (31mg, 35%)。C₁₆H₂₁N₇·H的FABMS (M+H) 计算值为312.1931, 实测值为312.1927。LCMS 89%, t_R=5.99分钟。

[0901] r. 9、10和12的合成

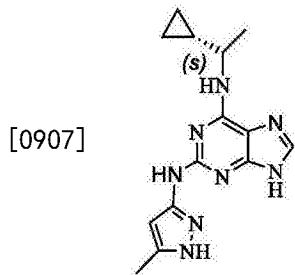


[0903] i. 9的制备



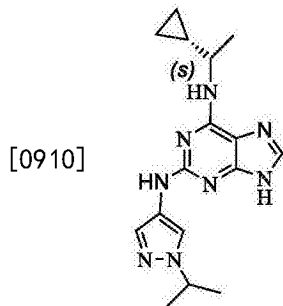
[0905] 按照对于1的合成描述的不同程序制备9 (26mg, 30%)。C₁₄H₁₈N₈·H的FABMS (M+H) 计算值为299.1727, 实测值为299.1727。LCMS 96%, t_R=5.42分钟。

[0906] ii. 10的制备



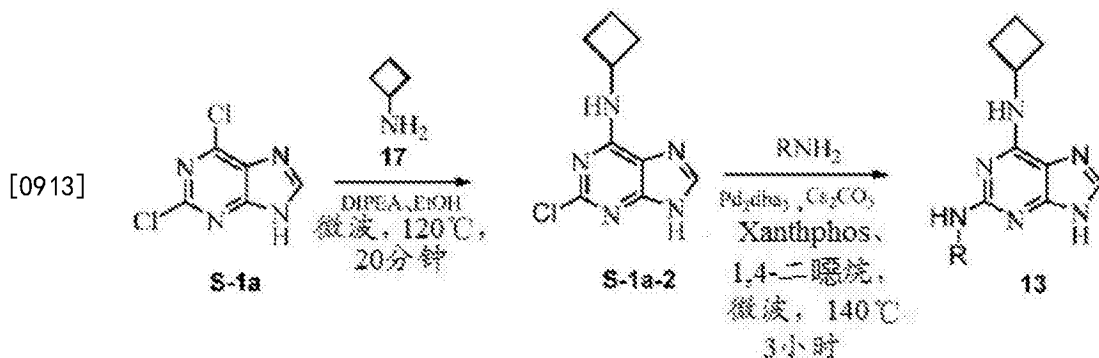
[0908] 按照对于1的合成描述的不同程序制备9 (32mg, 40%)。C₁₄H₁₈N₈·H的FABMS (M+H) 计算值为299.1727, 实测值为299.1726。LCMS 99%, t_R=5.85分钟。

[0909] iii.12的制备



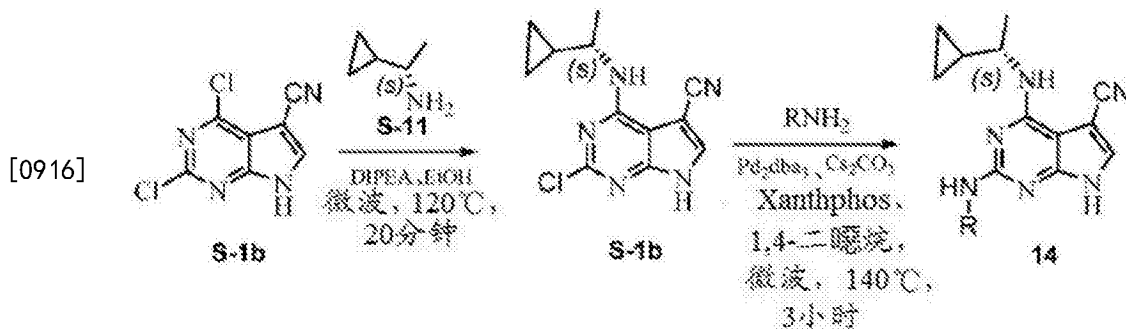
[0911] 按照对于1的合成描述的不同程序制备12 (28mg, 30%)。C₁₆H₂₂N₈·H的FABMS (M+H) 计算值为327.2040, 实测值为327.2037。LCMS 81%, t_R=5.89分钟。

[0912] s.13的合成



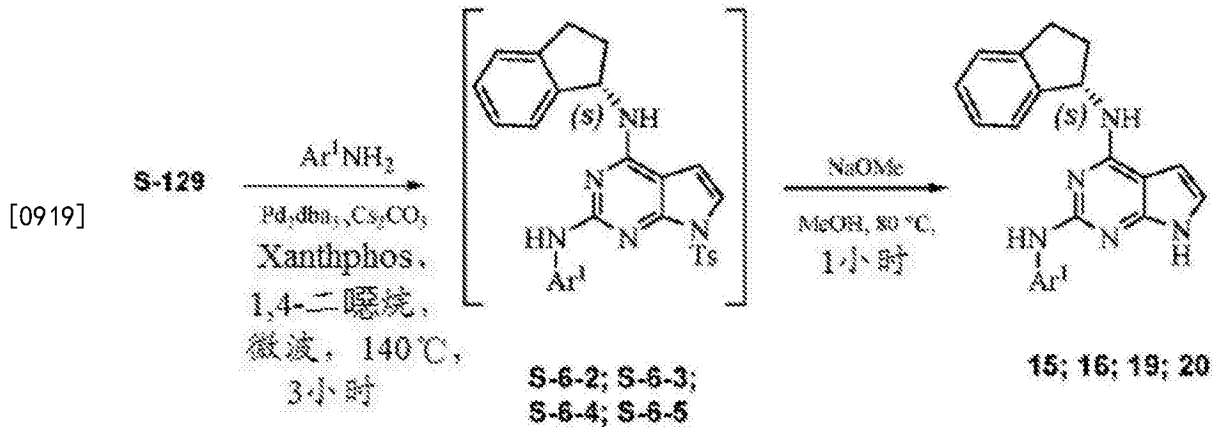
[0914] 按照对于1的合成描述的不同程序制备13 (29mg, 30%)。C₁₈H₂₀N₈·H的FABMS (M+H) 计算值为313.1887, 实测值为313.1883。LCMS 94%, t_R=5.84分钟。

[0915] t.14的合成

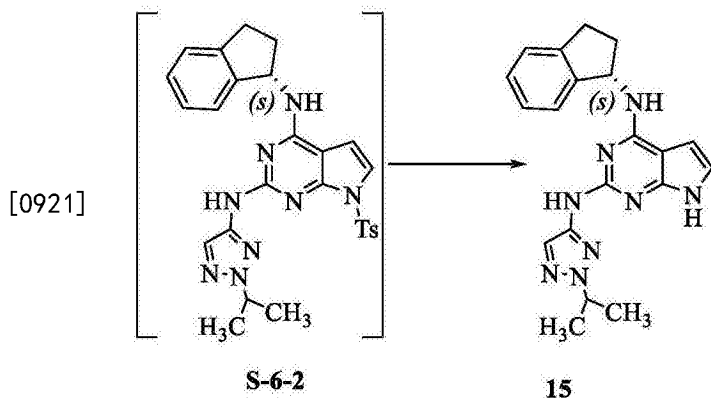


[0917] 按照对于1的合成描述的不同程序制备该化合物。14 (24mg, 30%)。C₁₈H₂₂N₈·H的FABMS (M+H) 计算值为351.2040, 实测值为351.2038。LCMS 93%, t_R=7分钟。

[0918] u.15、16、19和20的合成

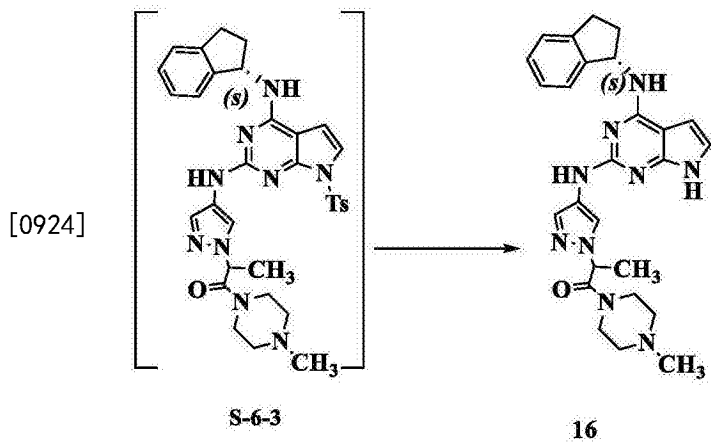


[0920] i.15的制备



[0922] 按照对于21的合成描述的相同程序使S-129 (43mg, 0.098mmol) 与2-异丙基-2H-1, 2,3-三唑-4-胺 (21mg, 0.098mmol) 偶联, 使用MDPS纯化后, 获得15 (18mg, 49% 来自S5)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ10.97 (bs, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33-7.10 (m, 4H), 6.77 (dd, J=3.4, 2.2Hz, 1H), 6.46 (dd, J=3.4, 2.0Hz, 1H), 4.62 (h, J=6.6Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.43 (d, J=6.7Hz, 6H)。C₂₀H₂₂N₈.H 的FABMS (M+H) 计算值为374.2046, 实测值为374.2046。LCMS 100%, t_R=5.54分钟。

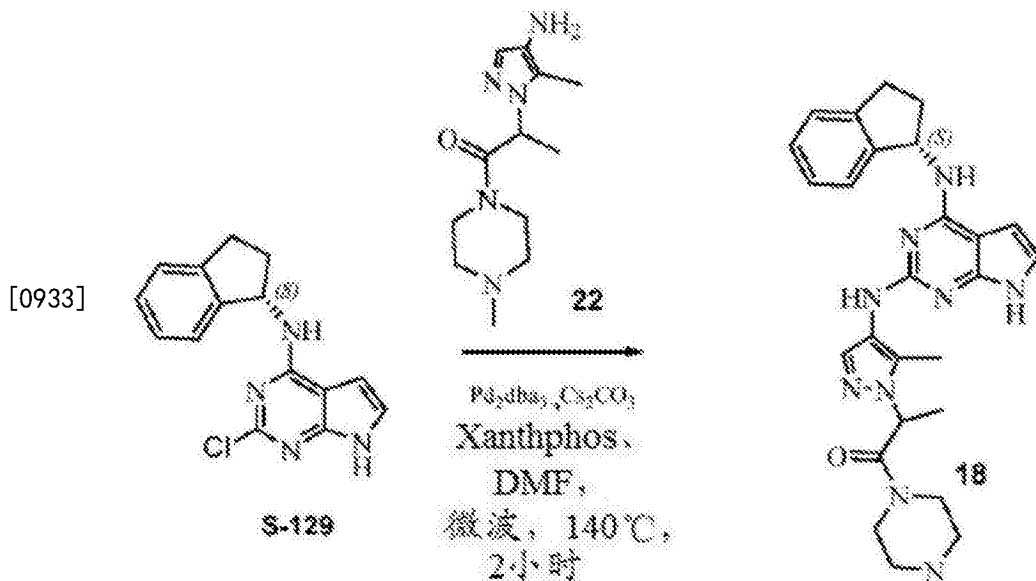
[0923] ii.16的制备



[0925] 按照对于21的合成描述的相同程序使S-129 (88mg, 0.2mmol) 与胺13 (50mg, 0.2mmol) 偶联, 使用MDPS纯化后, 获得化合物16 (26mg, 26%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ

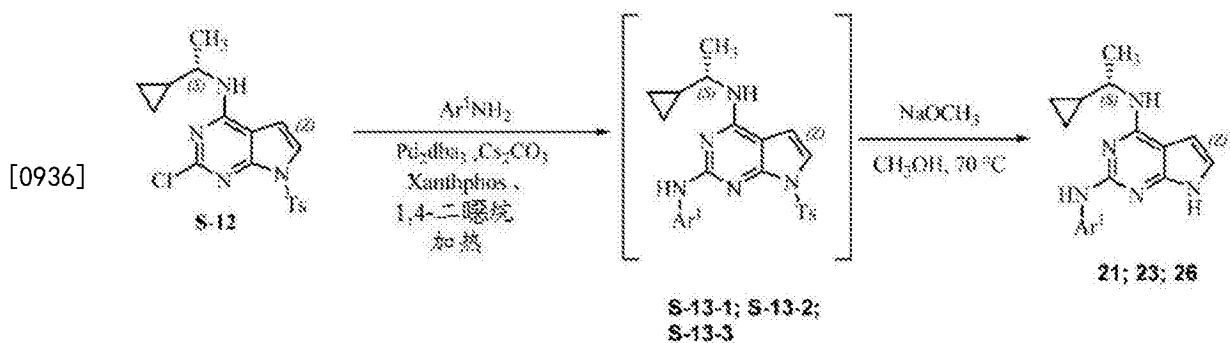
1H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.07-1.94 (m, 2H), 1.35 (dd, J=6.6, 3.7Hz, 6H)。C₂₇H₂₃N₉O.H 的 FABMS (M+H) 计算值为 500.2880, 实测值为 500.2879。LCMS 100%, t_R=5.65 分钟。

[0932] v.18 的合成

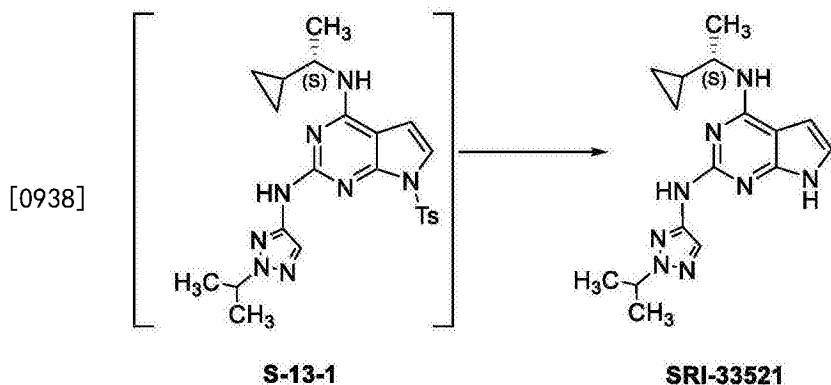


[0934] 按照在21的合成中使用的相同程序进行S-129 (75mg, 0.26mmol) 和胺22 (99mg, 0.395mmol) 的布赫瓦尔德偶联以获得18 (4mg, 3%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.69 (d, J=3.5Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.71 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.38 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.86 (t, J=7.9Hz, 1H), 5.38 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.69-3.5 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 3H), 2.59-2.43 (m, 3H), 2.3-2.24 (m, 2H), 2.23 (d, J=4.1Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.08-1.89 (m, 2H), 1.54 (t, J=6.3Hz, 3H)。C₂₇H₃₃N₉O.H 的 FABMS (M+H) 计算值为 500.28808, 实测值为 500.28844。LCMS 98.9%, t_R=5.3 分钟。

[0935] w.21、23和26的合成

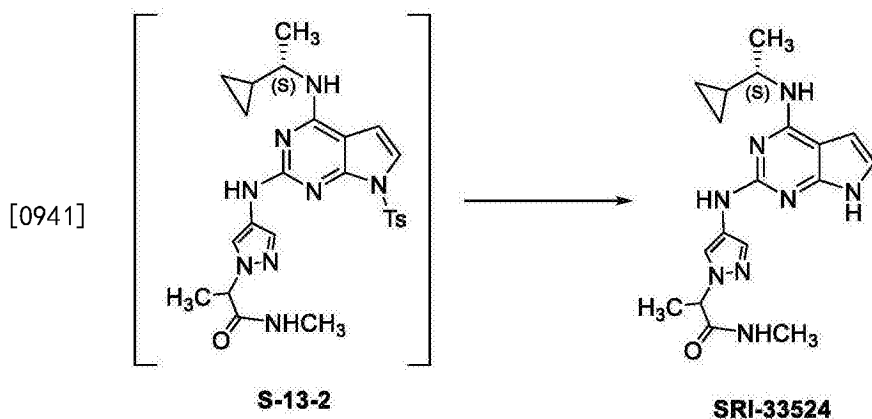


[0937] i.21 的制备



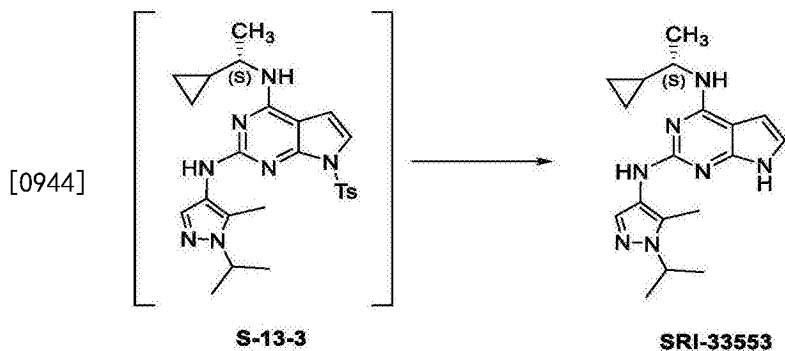
[0939] 在微波小瓶 (35mL) 中添加 S-12 (87mg, 0.2mmol)、2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-胺 (19.62mg, 0.2mmol, CAS#959237-97-9)、 Cs_2CO_3 (130mg, 0.4mmol) 和二噁烷 (5mL)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约 5 分钟。向该混合物中添加 Xantphos (11.65mg, 0.02mmol)，接着添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18.3mg, 0.02mmol) 并再次用氩气吹洗 5 分钟。用隔膜密封小瓶并在 140℃ 下照射 3 小时。过滤后，色谱分离 (DMC-EtOAc: 10-50%) 获得的粗产物以 S-13-1 获得，将其在 70℃ 下用 MeOH (2mL) 中的 NaOMe (0.3mL) 处理 1 小时。反应混合物预先吸附在硅胶上并且经色谱分离 (DCM/MeOH: 2-10%) 以产生 21 (11mg, 17%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (bs, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=3.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=3.4, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.64 (hept, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.87 (h, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 1.45 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 5H), 1.27 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.04 (qt, $J=8.1, 5.0\text{Hz}$, 1H), 0.53-0.31 (m, 3H), 0.26-0.15 (m, 1H)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_8 \cdot \text{H}$ 的 FABMS (M+H) 计算值为 327.2040, 实测值为 327.2039。LCMS 100%, $t_{\text{R}}=6.28$ 分钟。

[0940] ii.23 的制备



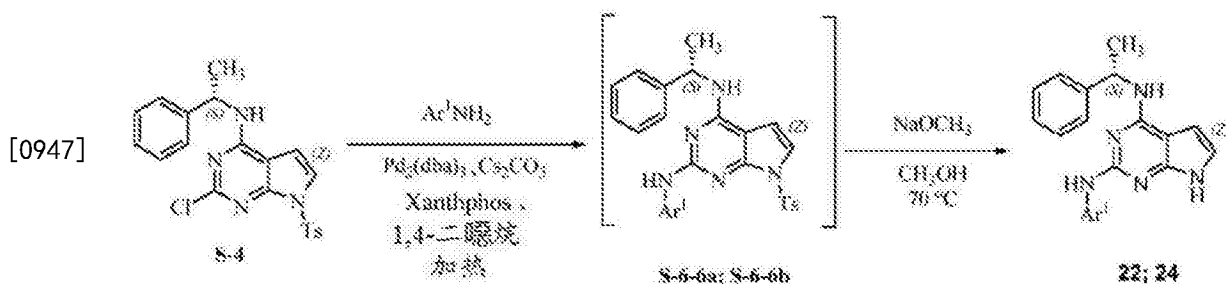
[0942] 按照对于 21 的合成描述的相同程序使 S-12 (85mg, 0.2mmol) 与胺 7 (25mg, 0.2mmol) 偶联获得 23 (17mg, 20%)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 10.76 (bs, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=3.4, 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.43 (dd, $J=3.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.85 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 2.59 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 3H), 1.55 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H), 1.27 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 1.09-0.98 (m, 1H), 0.85 (dt, $J=10.8, 6.7\text{Hz}$, 1H), 0.53-0.32 (m, 3H), 0.24 (s, 1H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O} \cdot \text{H}$ 的 FABMS (M+H) 计算值为 369.2145, 实测值为 369.2146。LCMS 98%, $t_{\text{R}}=5.64$ 分钟。

[0943] iii.26 的制备

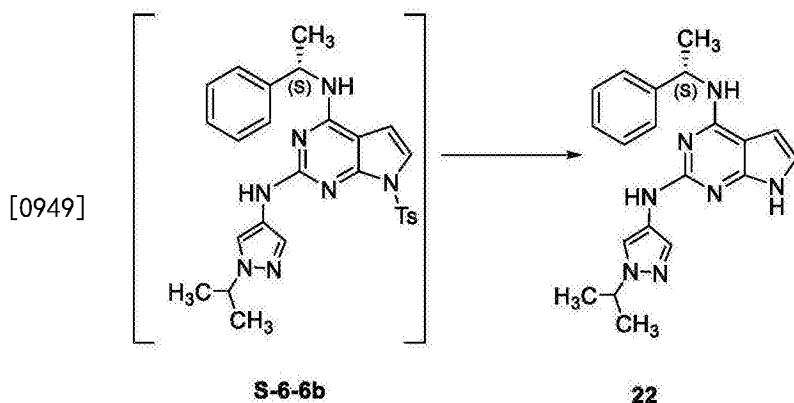


[0945] 按照对于21的合成描述的同程序进行S-12 (0.2, 0.512mmol) 和1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-胺 (107mg, 0.767mmol, CAS号1006495-81-3) 与S-13-3 (185mg, 0.375mmol) 的布赫瓦尔德偶联, 获得26 (65mg, 37% 来自S-12)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.84 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.64 (dd, J=2.2, 3.4Hz, 1H), 6.38 (dd, J=2.0, 3.4Hz, 1H), 4.43 (hept, J=6.7Hz, 1H), 3.82 (h, J=7.0Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.35 (d, J=6.5Hz, 6H), 1.22 (d, J=6.7Hz, 3H), 1.03-0.94 (m, 1H), 0.43 (ddt, J=3.1, 5.8, 11.3Hz, 1H), 0.34 (q, J=6.8, 7.3Hz, 2H), 0.19-0.09 (m, 1H)。C₁₈H₂₅N₇.H的FABMS (M+H) 计算值为340.22442, 实测值为340.22445。LCMS 98.3%, t_R=5.88分钟。

[0946] x. 22和24的合成



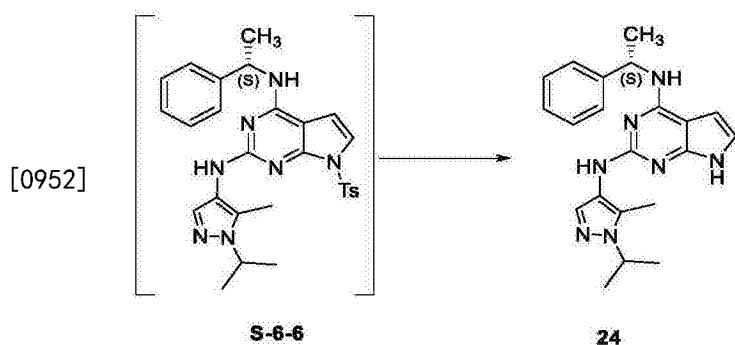
[0948] i. 22的制备



[0950] 按照对于21的合成描述的同程序使S-4 (85mg, 0.2mmol) 与1-异丙基-1H-吡唑-4-胺 (25mg, 0.2mmol, CAS#97421-16-4) 偶联获得22 (17mg, 23%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.79 (bs, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.31 (dd, J=8.4, 6.9Hz, 2H), 7.27-7.15 (m, 1H), 6.71 (dd, J=3.5, 2.2Hz, 1H), 6.51 (dd, J=3.5, 2.0Hz, 1H), 5.51 (p, J=7.2Hz, 1H), 4.36 (hept, J=6.7Hz, 1H), 1.54 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.37 (dd, J=6.7, 4.9Hz, 6H)。C₂₀H₂₃N₇.H的FABMS (M+H) 计算值为362.2087, 实测值为362.2087。LCMS 99%, t_R=6.23

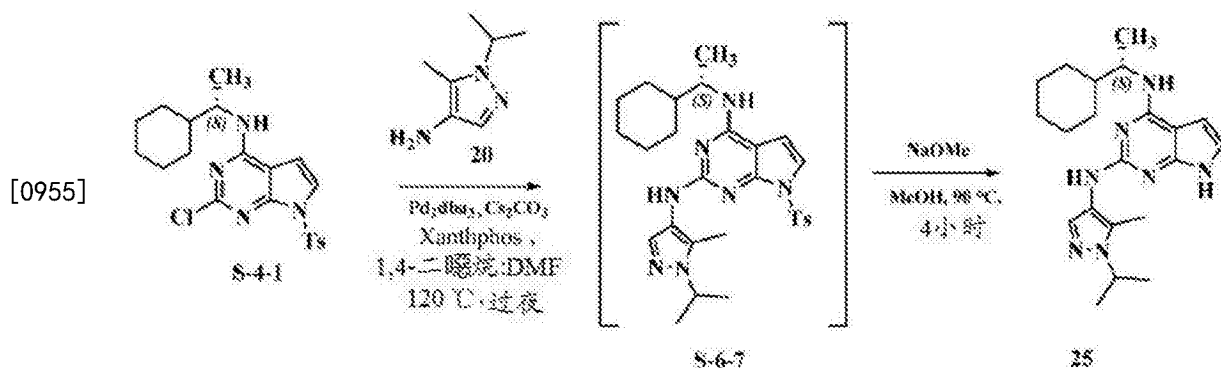
分钟。

[0951] ii. 24的制备



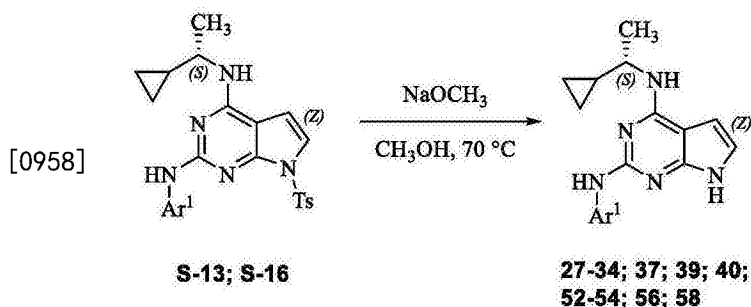
[0953] 按照在21的合成中使用的相同程序进行S-4 (100mg, 0.23mmol) 与1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-胺 (50mg, 0.35mmol, CAS号1006495-81-3) 的布赫瓦尔德偶联以获得S-6-6, 将其在90℃下用MeOH (2mL) 中的NaOMe (0.05mL) 处理3小时。真空去除溶剂并色谱分离 (DCM/MeOH:0-15%) 获得的残留物以产生24 (15mg, 17%来自S-4)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.50 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.22-7.12 (m, 1H), 6.69 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.44 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.40 (q, J=7.0Hz, 1H), 4.51 (p, J=6.7Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.54 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.46 (t, J=6.8Hz, 7H)。C₂₁H₂₅N₇·H的FABMS (M+H) 计算值为376.22442, 实测值为376.22459。LCMS 99.42%, t_R=6.08分钟。

[0954] y. 25的合成

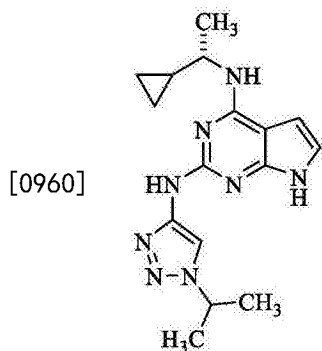


[0956] 在密封管中添加S-4-1 (200mg, 0.46mmol)、1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-胺20 (129mg, 0.92mmol, CAS号1006495-81-3)、Cs₂CO₃ (452mg, 1.3mmol) 和二噁烷:DMF (5mL, 4:1)。通过隔膜吹入氩气并吹洗反应混合物约5分钟。向该混合物中, 添加XPhos (22mg, 0.04mmol), 接着添加Pd₂(dba)₃ (42mg, 0.04mmol) 并再次用氩气吹洗5分钟。将管密封并在120℃下照射过夜。通过硅藻土床过滤后, 真空去除滤液溶剂以获得粗产物, 在MPLC (DCM-MeOH:0-10%) 上色谱分离粗产物以获得S-6-7 (0.2, 81%), 将其在90℃下用MeOH (3mL) 中的NaOMe (0.3mL) 处理4小时。真空去除溶剂并色谱分离 (DCM/MeOH:0-20%) 获得的残留物以产生25 (62mg, 35%来自S-4-1)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.60 (s, 1H), 6.68 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.39 (d, J=3.5Hz, 1H), 4.53 (hept, J=6.7Hz, 1H), 4.13 (p, J=6.8Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.75-1.71 (m, 3H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.46 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.31-1.11 (m, 5H), 1.03 (qd, J=3.5, 12.0Hz, 2H)。C₂₁H₃₁N₇·H的FABMS (M+H) 计算值为382.2713, 实测值为382.2717。LCMS 96.6%, t_R=6.5分钟。

[0957] z. 27-34、37、39、40、52-54、56和58的合成

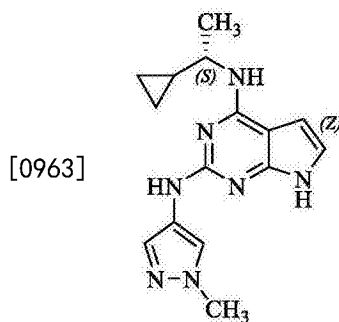


[0959] i. 27的制备



[0961] 将化合物S-13a (0.16g, 0.33mmol) 在70 °C下用MeOH中的NaOMe (0.3mL, 25%) 处理2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用1-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈白色固体的27 (0.045g, 41%, UPLC99.8%, AMRI批号#IN-AKK-I-28)。通过¹H、¹³C NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ10.98 (bs, 1H), 9.11 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.77-6.75 (dd, J=3.3, 3.3Hz, 1H), 6.47-6.45 (dd, J=3.3, 3.3Hz, 1H), 4.80-4.71 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 1.47 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.28 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.11-1.00 (m, 1H), 0.53-0.42 (m, 4H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) : δ156.08, 154.78, 151.97, 146.43, 117.69, 108.94, 99.09, 96.82, 52.20, 49.12, 22.62, 22.55, 20.48, 17.32, 3.09, 2.90; MS-UPLC(MM) m/z 327.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>99 (%AUC)。

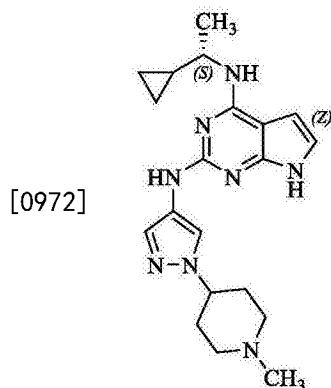
[0962] ii. 28的制备



[0964] 将化合物S-16a (0.13g, 0.28mmol) 在70 °C下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.3mL) 处理2小时。反应混合物预先吸附在硅胶上并使用0-5%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈灰白色固体的28 (0.053g, 63%, AMRI批号#IN-SKY-C-17)。通过¹H、¹³C NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ7.84 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.71

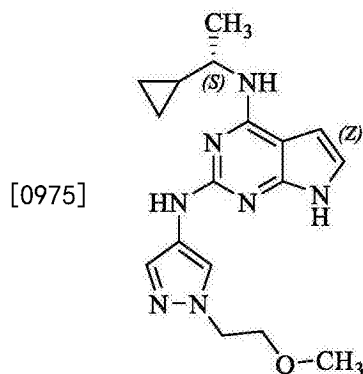
NMR (100MHz, CDCl_3): δ 156.60, 156.36, 152.47, 132.68, 125.56, 120.56, 117.57, 98.72, 96.91, 53.49, 53.15, 50.45, 20.50, 17.61, 3.10, 2.97; MS-UPLC (MM) m/z 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; UPLC 纯度 >98 (%AUC)。

[0971] v.31的制备



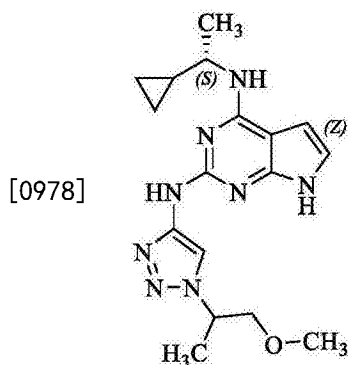
[0973] 将化合物S-16f (0.20g, 0.37mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.3mL) 处理2小时。反应混合物预先吸附在硅胶上并使用0-5%于 CH_2Cl_2 中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈灰白色固体的31 (0.045g, 31%, AMRI批号#IN-AKK-I-45)。通过 ^1H NMR、UPLC-MS分析表征该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CH_3OD): δ 7.82 (bs, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.80 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.59 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.27-2.23 (m, 4H), 1.30 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.0 (m, 1H), 0.55-0.19 (m, 4H); MS-UPLC (MM) m/z 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; UPLC纯度 >98 (%AUC)。

[0974] vi.32的制备



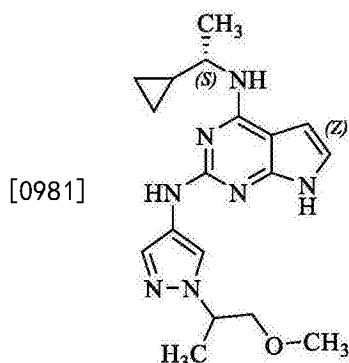
[0976] 将甲苯磺酰化化合物S-16e (0.13g, 0.26mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.3mL) 处理2小时。反应混合物预先吸附在硅胶上并使用0-5%于 CH_2Cl_2 中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈灰白色固体的32 (0.053g, 55%, AMRI批号#IN-CKB-G-28)。通过 ^1H NMR、UPLC-MS分析表征该化合物。 ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.68 (d, $J=3.60\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.23 (d, $J=3.60\text{Hz}$, 1H), 4.86 (d, $J=7.60\text{Hz}$, 1H), 4.24 (t, $J=5.60\text{Hz}$, 2H), 3.74 (t, $J=5.20\text{Hz}$, 2H), 3.33 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.01-0.94 (m, 1H), 0.57-0.30 (m, 4H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 156.78, 156.61, 152.59, 131.43, 123.85, 121.09, 117.40, 98.70, 96.73, 71.43, 59.00, 52.37, 50.35, 20.58, 17.71, 3.13, 2.97; MS-UPLC (MM) m/z 342.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; UPLC纯度 >99 (%AUC)。

[0977] vii.33的制备



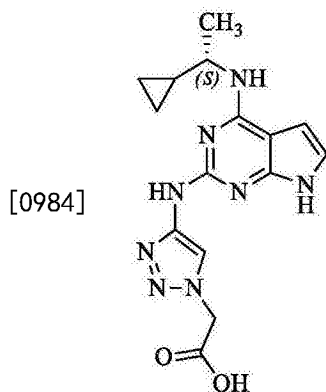
[0979] 将化合物S-13g (0.14g, 0.27mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.4mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用1-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的33 (0.048g, 49%, AMRI批号#IN-SKY-C-67)。通过¹H NMR、UPLC分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ 8.10 (s, 1H), 6.68 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.35 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.76 (q, J=7.8Hz, 1H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.50 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.29-1.26 (m, 3H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.48-0.28 (m, 3H), 0.24-0.18 (m, 1H); MS-UPLC (MM) m/z 357.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>92 (%AUC)。

[0980] viii.34的制备



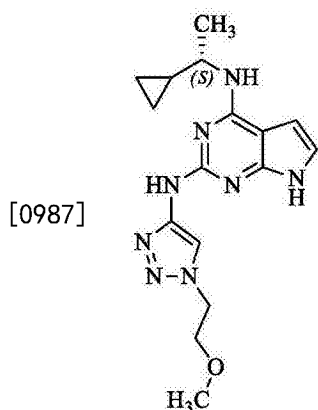
[0982] 将化合物S-16h (0.15g, 0.29mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.3mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的34 (0.05g, 47%, AMRI批号#IN-CKB-G-72)。通过¹H NMR、UPLC分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 7.83 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.79 (d, J=3.20Hz, 1H), 6.55 (d, J=3.60Hz, 1H), 4.46-4.43 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.61-3.54 (m, 2H), 1.40 (d, J=6.80Hz, 3H), 1.30 (dd, J=2.80, 6.80Hz, 3H), 1.06-0.97 (m, 1H), 0.52-0.22 (m, 4H); MS-UPLC (MM) m/z 356.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>97 (%AUC)。

[0983] ix.37的制备



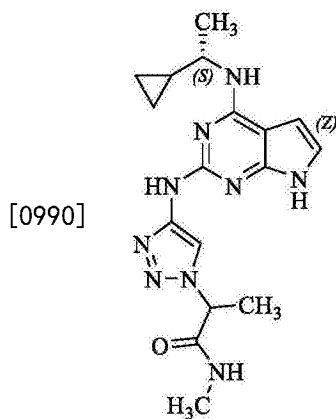
[0985] 将化合物S-13j (0.18g, 0.34mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.3mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。通过MS-触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色固体的37 (0.048g, 42%, AMRI批号#IN-AKK-I-119-1)。通过¹H NMR、UPLC分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ13.48 (bs, 1H), 11.54 (s, 1H), 10.27 (bs, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 1.32 (d, J=10.4Hz, 3H), 1.09-1.07 (m, 1H), 0.53-0.30 (m, 4H); MS-UPLC (MM) m/z 342.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>97 (%AUC)。

[0986] x.39的制备



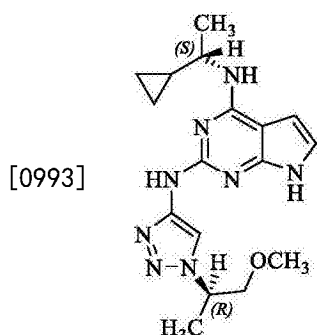
[0988] 将化合物S-13i (0.11g, 0.22mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.3mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用1-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的39 (0.035g, 46%, AMRI批号#IN-AKK-I-111-1)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ11.36 (s, 1H), 9.79 (bs, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.52-4.50 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.74 (t, J=4.5Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.31 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.10-1.06 (m, 1H), 0.51-0.22 (m, 4H); ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆): δ156.15, 154.66, 151.90, 146.62, 117.76, 111.58, 99.19, 96.82, 70.43, 58.03, 49.74, 49.08, 20.56, 17.44, 3.05, 2.88; MS-UPLC (MM) m/z 342.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>97 (%AUC)。

[0989] xi.40的制备



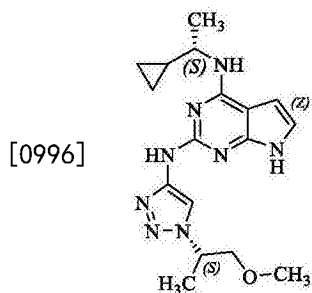
[0991] 将化合物S-13h (140mg, 0.26mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.3mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用1-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的40 (0.047g, 47%, AMRI批号#IN-AKK-I-116-1)。通过¹H NMR、UPLC分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 10.94 (bs, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.29 (d, J=4.4Hz, 1H), 8.13 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.14-7.11 (dd, J=5.2, 2.8Hz, 1H), 6.75 (t, J=2.8Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 2.63 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.64 (d, J=1.6Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.09-1.03 (m, 1H), 0.48-0.26 (m, 4H); MS-UPLC (MM) m/z 369.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>97 (%AUC)。

[0992] xii.52的制备



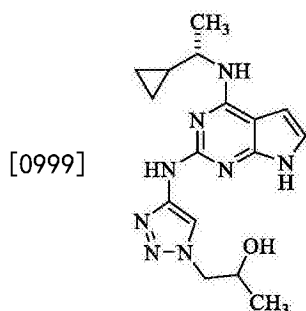
[0994] 在70℃下向化合物S-13m (0.165g, 0.29mmol) 中装入于MeOH中的NaOMe (0.3mL, 25%), 保持2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用1-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的52 (0.04g, 38%, AMRI批号#IN-CKB-G-143)。通过¹H、¹³CNMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.10 (s, 1H), 6.69 (d, J=3.60Hz, 1H), 6.35 (d, J=3.60Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.50 (d, J=6.80Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.40Hz, 3H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.49-0.30 (m, 3H), 0.24-0.18 (m, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CD₃OD) : δ 158.21, 156.26, 147.85, 119.13, 111.98, 99.95, 76.43, 59.10, 51.37, 20.95, 18.41, 3.60; MS-UPLC (MM) m/z 356.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>99 (%AUC)。

[0995] xiii.53的制备



[0997] 在70℃下向化合物S-131 (0.15g, 0.29mmol) 中装入于MeOH中的NaOMe (0.3mL, 25%), 保持2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用1-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈胶状物质的53 (0.05g, 48%, AMRI批号#IN-CKB-G-145)。通过¹H、¹³CNMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.92 (s, 1H), 6.99 (d, J=3.60Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.20Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.78-3.70 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.60 (d, J=7.20Hz, 3H), 1.42 (d, J=6.40Hz, 3H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.67-0.51 (m, 2H), 0.45-0.32 (m, 2H); ¹³C NMR (100MHz, CD₃OD): δ 145.0, 113.41, 102.24, 76.15, 59.23, 20.27, 17.56, 4.04; MS-UPLC (MM) m/z 356.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>98 (%AUC)。

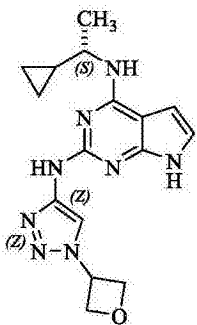
[0998] xiv.54的制备



[1000] 在70℃下向化合物S-13s (0.20g, 0.4mmol) 中装入于MeOH中的NaOMe (0.3mL, 25%), 保持2小时。将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。通过MS触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈胶状液体的54 (0.06g, 32%, AMRI批号#IN-CKB-G-152)。通过¹H NMR和UPLC-MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ 7.95 (s, 1H), 6.98 (d, J=3.60Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.60Hz, 1H), 4.47 (dd, J=3.60, 13.80Hz, 1H), 4.32 (dd, J=7.60, 13.80Hz, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 1.42 (d, J=6.40Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.40Hz, 3H), 1.16-1.09 (m, 1H), 0.65-0.53 (m, 2H), 0.43-0.35 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 343.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>95 (%AUC)。

[1001] xv.56的制备

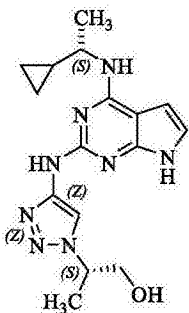
[1002]



[1003] 将化合物S-13t (220g, 0.441mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 2.0mL) 处理2小时。反应混合物吸附在硅胶上并使用0-5%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈灰白色固体的56 (100mg, 66%, AMRI批号#IN-AKK-I-196-2)。通过¹H NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.97 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.77 (d, J=3.3Hz, 1H), 6.45 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.83-5.74 (m, 1H), 5.07 (t, J=7.2Hz, 2H), 4.87 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.88-3.81 (m, 1H), 1.29 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.14-0.99 (m, 1H), 0.52-0.35 (m, 3H), 0.27-0.19 (m, 1H); MS-UPLC (MM) m/z 340.3 [M+H]⁺; UPLC纯度>98 (%AUC)。

[1004] xvi.58的制备

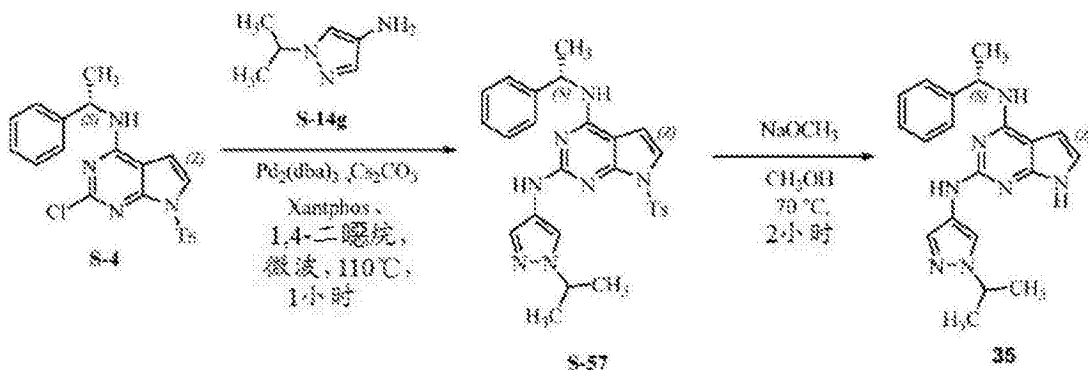
[1005]



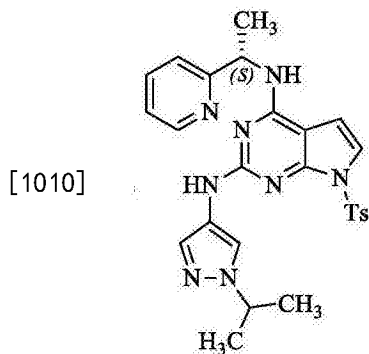
[1006] 在70℃下向化合物S-13x (120mg, 0.19mmol) 中装入NaOMe (0.5M于MeOH中, 2.0mL), 保持2小时。反应混合物吸附在硅胶上并使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈褐色液体的58 (23.0mg, 32%, AMRI批号#IN-AKK-I-201-1)。通过¹H NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.15 (s, 1H), 6.69 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.34 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 3H), 1.49 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.29 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.04-0.95 (m, 1H), 0.50-0.20 (m, 4H); MS-UPLC (MM) m/z 342.3 [M+H]⁺; UPLC纯度>94 (%AUC)。

[1007] aa.35的合成

[1008]

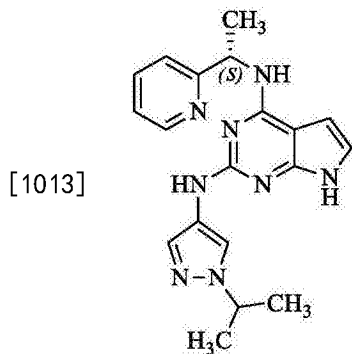


[1009] i. S-57的制备



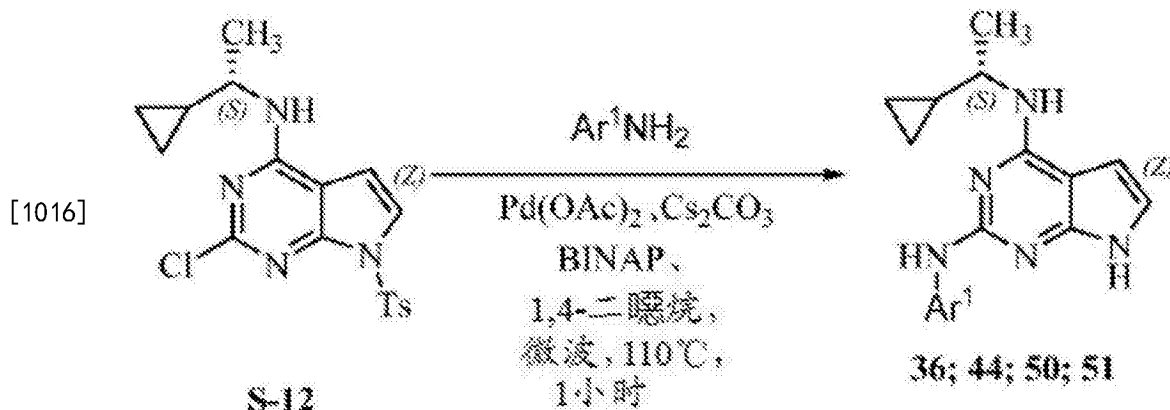
[1011] 向置于微波小瓶中的S-56 (0.30g, 0.7mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入1-异丙基-1H-吡唑-4-胺S-14g (0.105g, 0.84mmol) 和Cs₂CO₃ (0.45g, 1.4mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.04g, 0.07mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.064g, 0.07mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-5%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-57 (0.20g, 55%, AMRI批号#IN-CKB-G-62)。通过¹H NMR和UPLC-MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.56 (d, J=4.80Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.40Hz, 2H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.19 (d, J=8.40Hz, 3H), 7.15 (d, J=4.00Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.40 (d, J=4.00Hz, 1H), 6.26 (d, J=6.80Hz, 1H), 5.38 (t, J=6.80Hz, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.57-1.55 (m, 9H); MS-UPLC (MM) m/z 517.2 [M+H]⁺。

[1012] ii. 35的制备

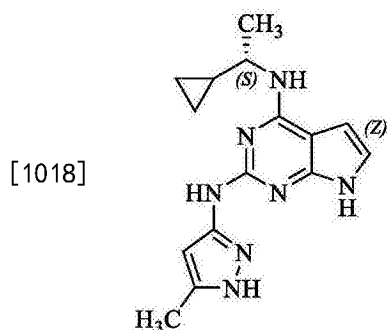


[1014] 将化合物S-57 (0.20g, 0.38mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 2mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的35 (0.135g, 95%, AMRI批号#IN-CKB-G-71)。通过¹H、¹³C NMR和UPLC-MS分析表征该化合物。¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.56 (d, J=5.20Hz, 1H), 8.13 (d, J=7.20Hz, 2H), 7.70-7.57 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.85 (d, J=3.60Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.48 (q, J=6.80Hz, 1H), 4.45-4.38 (m, 1H), 1.67 (d, J=7.20Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.80Hz, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ161.67, 146.65, 125.35, 123.73, 121.16, 102.28, 98.98, 55.59, 52.55, 23.02, 20.90; MS-UPLC (MM) m/z 363.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>99 (%AUC)。

[1015] bb. 36、44、50和51的合成

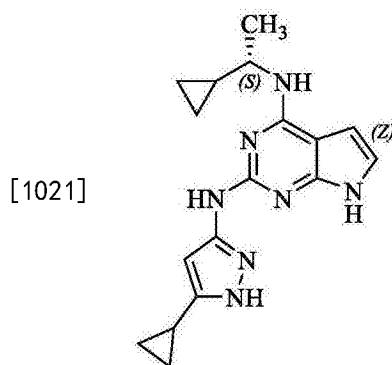


[1017] i. 36的制备



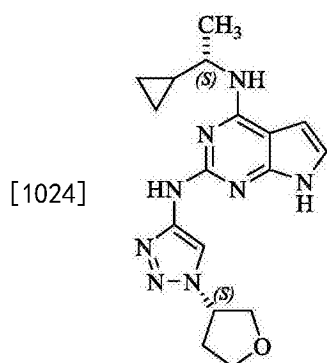
[1019] 将S-12 (0.30g, 0.77mmol)、5-甲基-1H-吡唑-3-胺S-14c (0.11g, 1.4mmol)、 Cs_2CO_3 (0.45g, 1.4mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加BINAP (0.047g, 0.077mmol) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.018g, 0.077mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110°C下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。通过MS触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色固体的36 (0.044g, 19%, AMRI批号#IN-SKY-C-82)。通过 ^1H NMR、UPLC分析表征该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 6.87 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 6.58 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.05-1.01 (m, 1H), 0.55-0.50 (m, 1H), 0.46-0.33 (m, 2H), 0.27-0.22 (m, 1H); ^{13}C NMR (400MHz, CD_3OD): δ 149.89, 142.29, 121.20, 102.13, 94.30, 53.41, 20.32, 18.07, 10.64, 4.03, 3.94; MS-UPLC (MM) m/z 298.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; UPLC纯度>99 (% AUC)。

[1020] ii. 44的制备



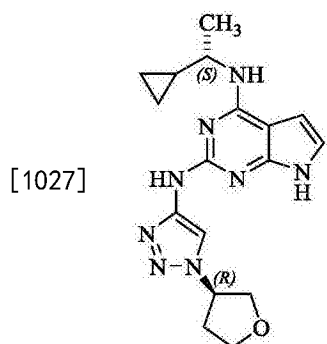
[1022] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.30g, 0.76mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入5-环丙基-1H-吡唑-3-胺S-96 (0.11g, 0.92mmol) 和Cs₂CO₃ (0.49g, 1.52mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.044g, 0.076mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.069g, 0.076mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色固体的44 (0.07g, 28%, AMRI批号#IN-SKY-C-119)。通过¹H NMR和UPLC分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ6.87 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.58 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.32 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.05-1.01 (m, 1H), 0.96-0.91 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H), 0.53-0.52 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 1H), 0.40-0.34 (m, 1H), 0.33-0.23 (m, 1H); MS-UPLC (MM) m/z 324.2 [M+]⁺; UPLC纯度>98 (%AUC)。

[1023] iii.51的制备



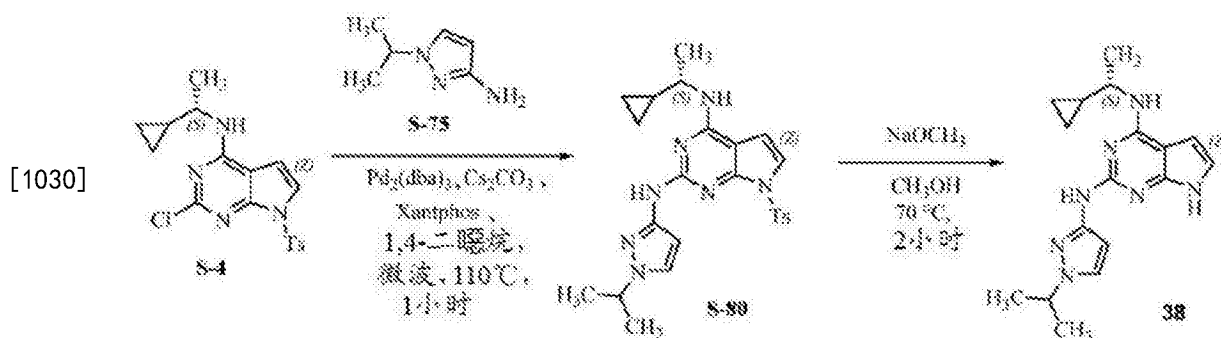
[1025] 向置于微波小瓶中的S-12 (240mg, 0.61mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-5p (104mg, 0.67mmol) 和Cs₂CO₃ (396mg, 1.22mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (29.0mg, 0.061mmol), 接着添加Pd₂(dba)₃ (55.0mg, 0.061mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的51 (42.0mg, 20%, AMRI批号#IN-AKK-I-167)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ8.13 (s, 1H), 6.84 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.51 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.37-5.33 (m, 1H), 4.21-3.74 (m, 5H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.15-1.04 (m, 1H), 0.59-0.32 (m, 4H); MS-UPLC (MM) m/z 354.1 [M+H]⁺; UPLC纯度>94 (%AUC)。

[1026] iv.50的制备

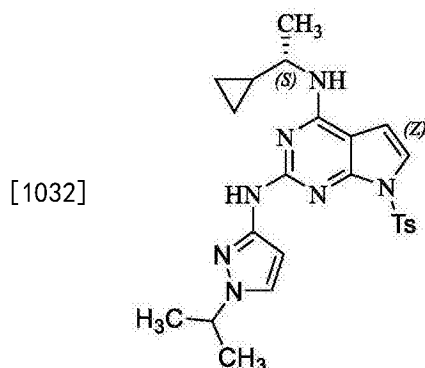


[1028] 向置于微波小瓶中的S-12 (340mg, 0.87mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-5q (147mg, 0.95mmol) 和Cs₂CO₃ (565mg, 1.74mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加xantphos (41.0mg, 0.087mmol), 接着添加Pd₂(dba)₃ (79.0mg, 0.087mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的50 (43.0mg, 20%, AMRI批号#IN-AKK-I-166)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.00 (s, 1H), 6.98 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.70 (d, J=3.2Hz, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 4.18-3.91 (m, 4H), 3.76-3.72 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 1.42 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.66-0.53 (m, 2H), 0.44-0.34 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 354.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>99 (%AUC)。

[1029] cc.38的合成



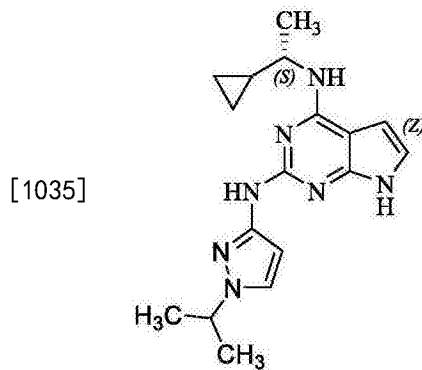
[1031] i. S-80的制备



[1033] 将S-12 (0.30g, 0.76mmol)、1-异丙基-1H-吡啶-3-胺S-75 (0.11g, 0.92mmol)、Cs₂CO₃ (0.49g, 1.52mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加xantphos (0.044g, 0.076mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.070g, 0.076mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用20-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的S-80 (0.16g, 66%, AMRI批号#IN-SKY-C-98)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ7.85 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.44 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.04 (d, J=4.2Hz, 1H), 6.83 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.54 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.38 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.16 (d, J=3Hz, 3H), 0.93-0.79 (m, 1H), 0.45-0.34 (m, 1H), 0.32-0.22 (m, 2H), 0.17-0.08 (m,

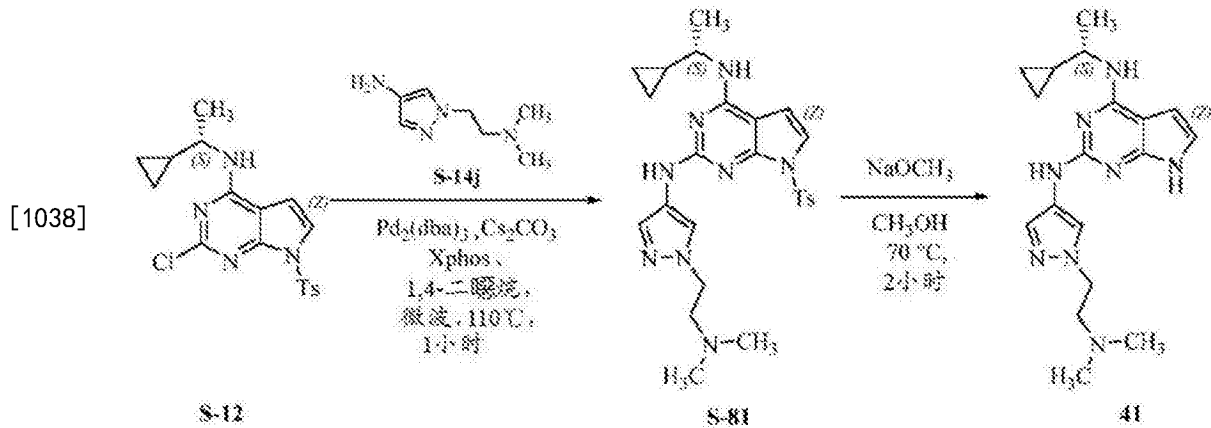
1H)。

[1034] ii.38的制备

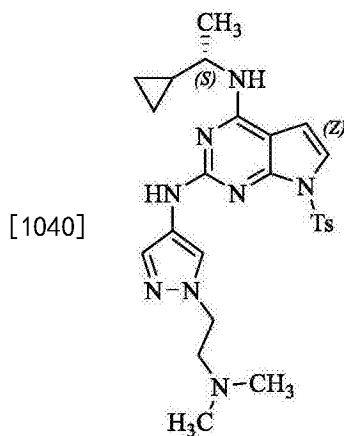


[1036] 将化合物S-80 (165mg, 0.34mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.7mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的38 (0.053g, 48%, AMRI批号#IN-SKY-C-99)。通过¹H NMR、UPLC分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ7.39 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.65 (d, J=6Hz, 1H), 6.53 (d, J=2.1Hz, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.24 (d, J=2.4Hz, 3H), 1.01-0.89 (m, 1H), 0.48-0.20 (m, 3H), 0.18-0.12 (m, 1H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) : δ149.77, 148.75, 129.95, 121.10, 102.24, 95.2155.31, 53.25, 22.93, 22.91, 20.30, 17.98, 4.04, 3.94; MS-UPLC (MM) m/z 326.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>96 (%AUC)。

[1037] dd.41的合成

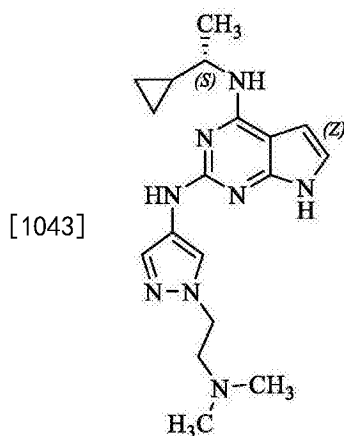


[1039] i.S-81的制备



[1041] 将S-12 (0.30g, 0.76mmol)、胺S-14j (0.15g, 0.92mmol)、 Cs_2CO_3 (0.49g, 1.52mmol) 和1,4-二噁烷 (3mL) 的溶液装入带搅棒的微波小瓶中。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.034g, 0.076mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.070g, 0.076mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110 $^\circ\text{C}$ 下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-3%于 CH_2Cl_2 中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈褐色固体的S-81 (0.20g, 51%, AMRI批号#IN-CKB-G-84)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.98 (d, $J=8.40\text{Hz}$, 2H), 7.44 (t, $J=2.80\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=4.00\text{Hz}$, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.29 (d, $J=4.00\text{Hz}$, 1H), 4.77 (d, $J=7.20\text{Hz}$, 1H), 4.25-4.27 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 1.26 (d, $J=5.20\text{Hz}$, 3H), 0.97-0.88 (m, 1H), 0.56-0.45 (m, 2H), 0.39-0.24 (m, 2H)。

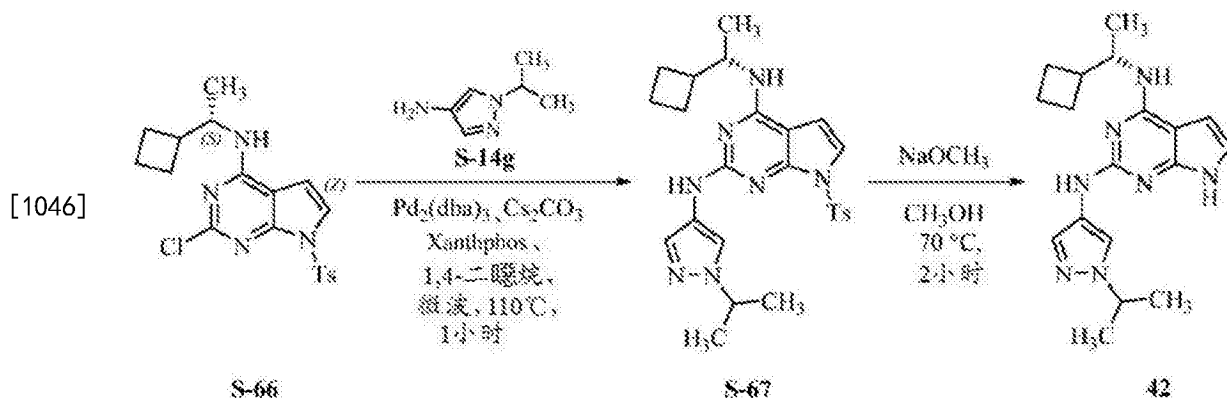
[1042] ii. 41的制备



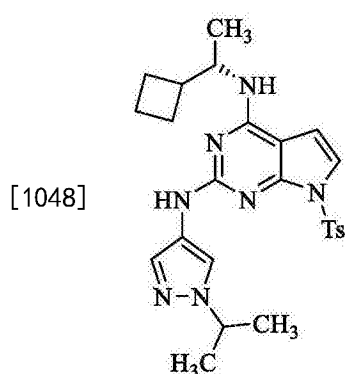
[1044] 将化合物S-81 (200mg, 0.39mmol) 在70 $^\circ\text{C}$ 下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.3mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2 \times 10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层并减压浓缩。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的41 (0.087g, 62%, AMRI批号#IN-CKB-G-85)。通过 ^1H NMR、UPLC分析表征该化合物。 ^1H -NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 6.81 (d, $J=3.20\text{Hz}$, 1H), 6.56 (d, $J=3.60\text{Hz}$, 1H), 4.49 (t, $J=5.60\text{Hz}$, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.60 (t, $J=5.60\text{Hz}$, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.30-1.32 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.54-0.42 (m, 2H), 0.30-0.22 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 355.2 [M

+H]⁺; UPLC纯度>99(%AUC)。

[1045] ee. 42的合成

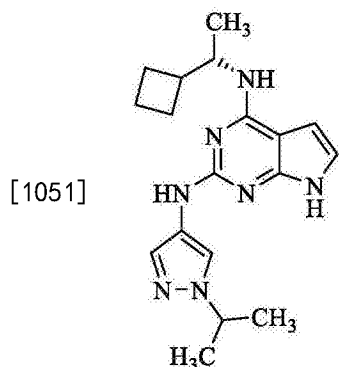


[1047] i. S-67的制备



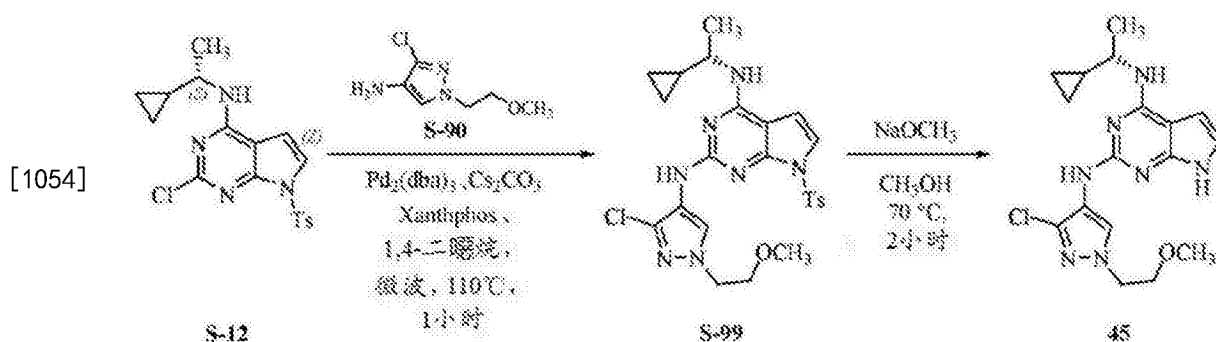
[1049] 向置于微波小瓶中的S-66 (0.30g, 0.74mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入1-异丙基-1H-吡唑-4-胺S-14g (0.11g, 0.89mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.48g, 1.48mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加xantphos (0.042g, 0.074mmol) 和 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.067g, 0.074mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在 110°C 下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-67 (0.16g, 44%, AMRI批号#IN-SKY-C-103)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H NMR (300MHz, CD_3OD): δ 8.39 (bs, 1H), 7.50 (d, $J=3.54\text{Hz}$, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, $J=3.54\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.26-4.22 (m, 1H), 2.34-2.27 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 4H), 1.43 (dd, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.99 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1050] ii. 42的制备

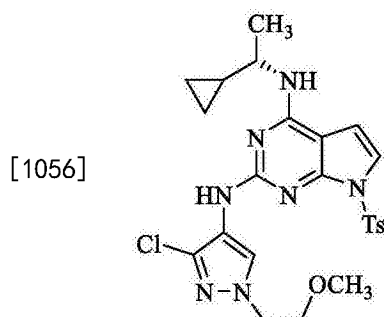


[1052] 将化合物S-67 (0.16g, 0.32mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.6mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用0-3%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗产物以获得呈灰白色固体的42 (0.061g, 55%, AMRI批号#IN-SKY-C-106)。通过¹H、¹³C NMR和UPLC分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ7.89 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.60 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.29 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.04-1.99 (m, 2H), 1.96-1.70 (m, 4H), 1.41 (dd, J=1.2, 6.9Hz, 6H), 1.07 (d, J=6.3Hz, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ158.75, 158.05, 153.07, 131.09, 125.97, 118.82, 118.54, 99.95, 98.18, 55.08, 52.19, 42.92, 26.86, 26.60, 23.16, 18.46, 18.40; MS-UPLC (MM) m/z 340.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>96 (%AUC)。

[1053] ff.45的合成



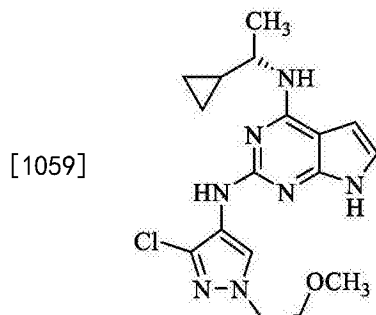
[1055] i. S-99的制备



[1057] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.30g, 0.76mmol) 于1,4-二噁烷中的搅拌溶液装入S-90 (0.092g, 0.92mmol) 和Cs₂CO₃ (0.49g, 1.52mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加xantphos (0.044g, 0.076mmol), 接着添加

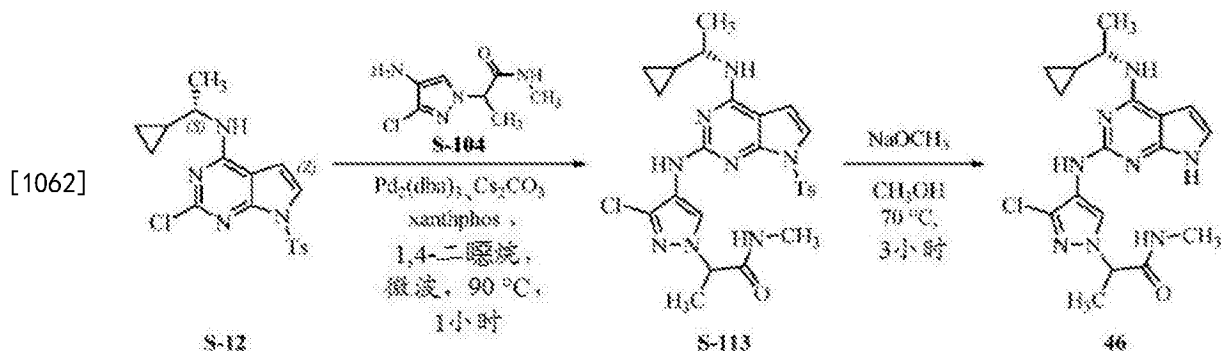
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.069g, 0.076mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-99 (0.18g, 44%, AMRI批号#IN-SKY-C-130)。通过 ^1H NMR分析表征该化合物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.61 (s, 1H), 8.43 (bs, 1H), 7.93 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 1H), 4.87-4.74 (m, 1H), 3.44-3.36 (q, $J=15.9, 8.4\text{Hz}$, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H), 1.12-1.01 (m, 2H), 0.53-0.44 (m, 2H), 0.36-0.21 (m, 6H)。

[1058] ii.45的制备



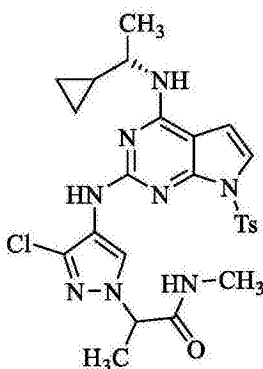
[1060] 将化合物S-99 (0.18g, 0.34mmol) 在70℃下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.8mL) 处理2小时。当TLC显示原材料完全消耗时,将反应混合物冷却至室温并减压浓缩。用水 (10mL) 稀释残留物并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层并减压浓缩。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的45 (0.080g, 63%, AMRI批号#IN-SKY-C-133)。通过 ^1H NMR、UPLC分析表征该化合物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.94 (s, 1H), 6.87 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 6.62 (d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.21 (m, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.69-3.64 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 3H), 1.34 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.06-1.03 (m, 1H), 0.58-0.53 (m, 1H), 0.47-0.46 (m, 1H), 0.36-0.32 (m, 1H), 0.27-0.25 (m, 1H); MS-UPLC (MM) m/z 376.2 $[\text{M}]^+$; UPLC纯度>98 (%AUC)。

[1061] gg.46的合成



[1063] i. S-113的制备

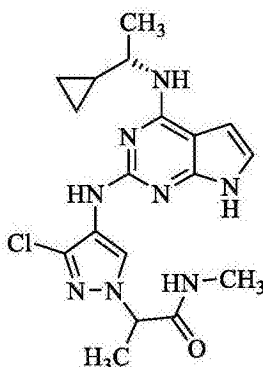
[1064]



[1065] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.30g, 0.76mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-104 (0.18g, 0.92mmol) 和Cs₂CO₃ (0.49g, 1.52mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加xantphos (0.043g, 0.07mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.069g, 0.07mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在90℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-113 (0.16g, 37%, AMRI批号#IN-SKY-C-146)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD) : δ8.70 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=3.9Hz, 1H), 6.66 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.77 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.30-1.28 (m, 3H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.53-0.41 (m, 2H), 0.38-0.23 (m, 2H)。

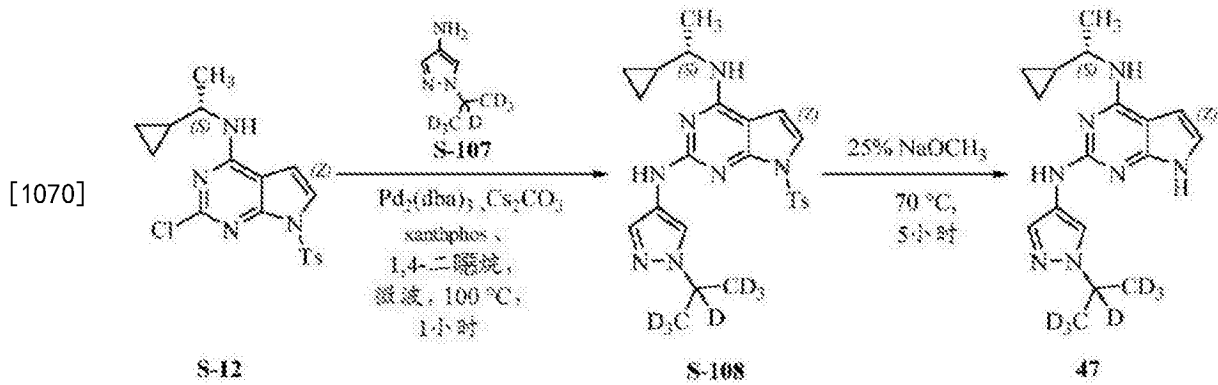
[1066] ii. 46的制备

[1067]

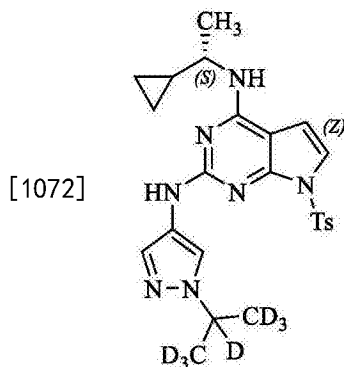


[1068] 在70℃下向化合物S-113 (0.16g, 0.28mmol) 装入NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.6mL), 保持3小时。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的46 (0.043g, 36%, AMRI批号#IN-SKY-C-149)。通过¹H NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ8.11 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.67 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.0-4.95 (m, 1H), 3.85-3.71 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.73 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.13-1.07 (m, 1H), 0.63-0.58 (m, 1H), 0.55-0.49 (m, 1H), 0.42-0.30 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 403.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>98 (%AUC)。

[1069] hh. 47的合成

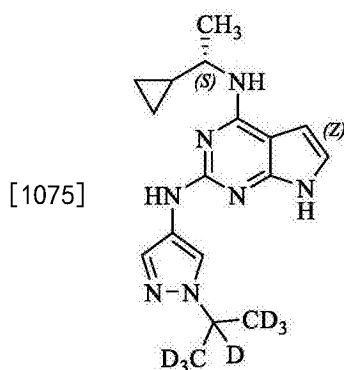


[1071] i. S-108的制备



[1073] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.30g, 0.76mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-107 (0.12g, 0.92mmol) 和Cs₂CO₃ (0.49g, 1.52mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.043g, 0.07mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.069g, 0.07mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在100°C 下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-108 (0.18g, 48%, AMRI批号#IN-SKY-C-147)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ8.45-8.39 (m, 1H), 7.94 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.27 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.10 (d, J=4Hz, 1H), 6.62 (d, J=4Hz, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.04-0.96 (m, 1H), 0.51-0.47 (m, 1H), 0.43-0.34 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 1H)。

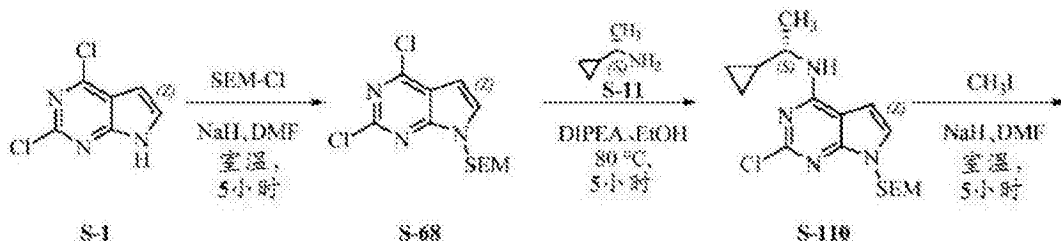
[1074] ii. 47的制备



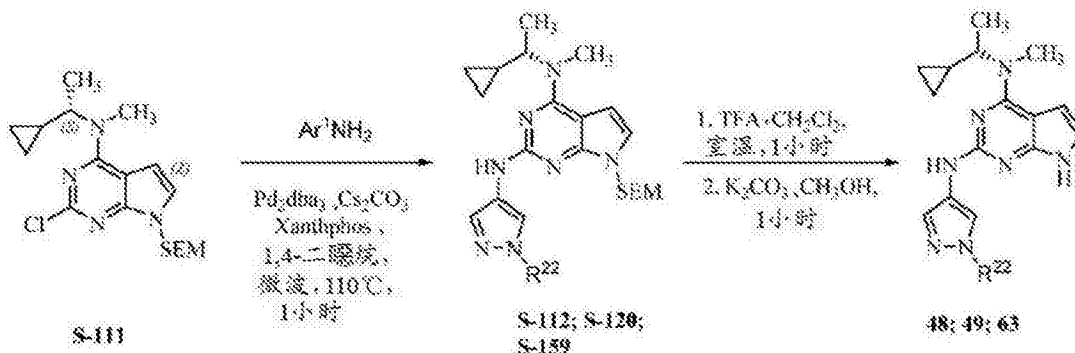
[1076] 在70°C下向化合物S-108 (0.18g, 0.37mmol) 装入NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.8mL), 保持5小时。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的47 (0.07g,

57%, AMRI批号#IN-SKY-C-148)。通过¹H、¹³C NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ7.89 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.65 (d, J=3.2Hz, 1H), 3.81 (s, 1H), 1.39 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.12-1.08 (m, 1H), 0.64-0.59 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 1H), 0.42-0.36 (m, 1H), 0.30-0.26 (m, 1H); MS-UPLC (MM) m/z 332.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>99 (%AUC)。

[1077] ii. 48、49和63的合成

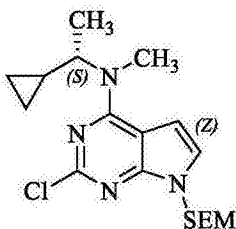


[1078]



[1079] i. S-111的制备

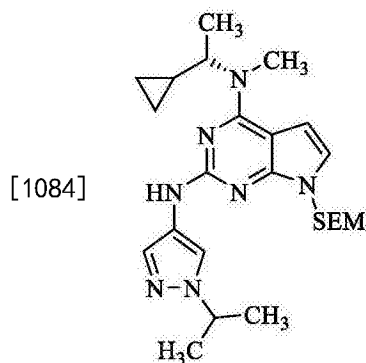
[1080]



[1081] 在0°C下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-110 (0.40g, 1.09mmol) 于DMF (10mL) 中的搅拌溶液相继装入NaH (0.05g, 1.09mmol) 和CH₃I (0.23g, 1.63mmol)。在室温下搅拌反应混合物5小时。向反应混合物中, 添加冰冷水 (30mL) 并用EtOAc (50mL) 萃取。用盐水 (1 × 30mL) 洗涤有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用5-40%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-111 (0.30g, 72%, AMRI批号#IN-SKY-C-140)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.02 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.42-4.32 (m, 1H), 3.56 (t, J=8Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.07-1.01 (m, 1H), 0.97-0.92 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 1H), 0.52-0.42 (m, 2H), 0.36-0.32 (m, 1H), 0.0 (s, 9H)。

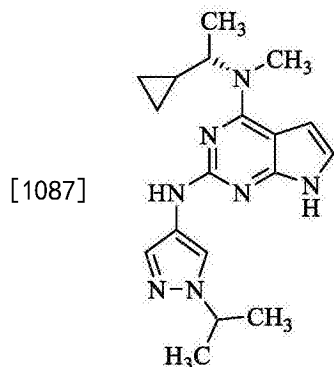
[1082] ii. 48的合成

[1083] (1) S-112的制备



[1085] 向置于微波小瓶中的S-111 (0.30g, 0.78mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入1-异丙基-1H-吡唑-4-胺S-14g (0.11g, 0.94mmol) 和Cs₂CO₃ (0.50g, 1.56mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应混合物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加xantphos (0.045g, 0.078mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.071g, 0.078mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-112 (0.15g, 40%, AMRI批号#IN-SKY-C-150)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ8.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.95 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.61 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.63-4.52 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.66 (t, J=8Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.4Hz, 6H), 1.42 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.25-1.19 (m, 1H), 0.97 (t, J=8Hz, 2H), 0.78-0.73 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 1H), 0.49-0.44 (m, 1H), 0.37-0.31 (m, 1H), 0.0 (s, 9H)。

[1086] (2) 48的制备

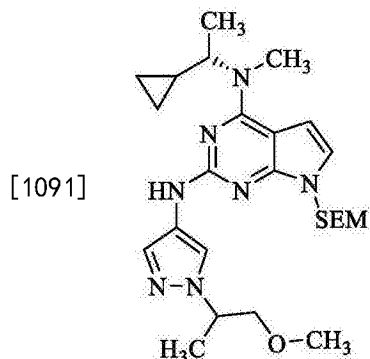


[1088] 在室温下向化合物S-112 (0.15g, 0.31mmol) 装入三氟乙酸 (1.5mL) 和CH₂Cl₂ (5.0mL), 保持1小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 减压浓缩反应混合物。用MeOH (1.2mL) 稀释残留物, 用K₂CO₃将pH调节至~10并在室温下搅拌30分钟。减压浓缩反应混合物, 用水稀释并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的48 (0.04g, 37%, AMRI批号#IN-SKY-C-151)。通过¹H、¹³C NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.93 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.56-4.47 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.36 (s, 3H), 1.19-1.15 (m, 1H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.38-0.34 (m, 1H), 0.24-0.22 (m, 1H); ¹³C NMR (400MHz, CD₃OD) : 162.70, 150.06, 133.99, 122.51, 120.96, 120.04, 105.70, 98.20, 59.11, 55.61, 33.05, 23.08, 17.29, 15.62,

5.82, 3.89; MS-UPLC (MM) m/z 340.2 $[M+H]^+$; UPLC纯度 >99 (%AUC)。

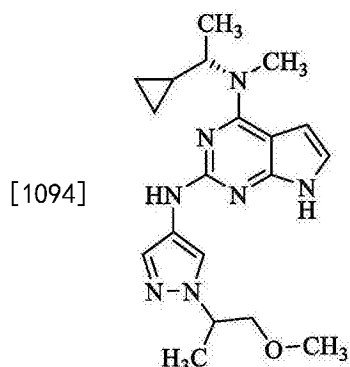
[1089] iii.49的制备

[1090] (1) S-120的制备



[1092] 向置于微波小瓶中的S-111 (0.30g, 0.79mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺S-14h (0.147g, 0.95mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.51g, 1.58mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加xantphos (0.045g, 0.079mmol) 和 $Pd_2(dba)_3$ (0.072g, 0.079mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110°C下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-5%于 CH_2Cl_2 中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈黄色固体的S-120 (0.15g, 39%, AMRI批号#IN-CKB-G-121)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 499.2 $[M+H]^+$ 。

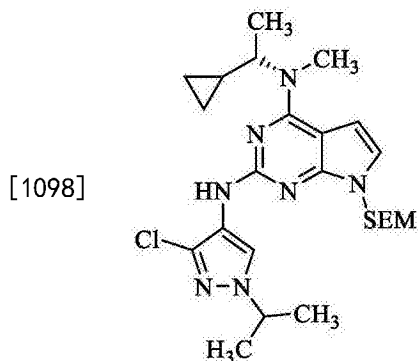
[1093] (2) 49的制备



[1095] 在室温下向置于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的化合物S-120 (0.15g, 0.30mmol) 装入三氟乙酸 (2.0mL), 保持1小时。当TLC显示原材料完全消耗时, 减压浓缩反应混合物。用MeOH (1.0mL) 稀释残留物, 用 K_2CO_3 将pH调节至~10并在室温下搅拌30分钟。减压浓缩反应混合物, 用水稀释并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水 Na_2SO_4 干燥有机层并减压浓缩。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈胶状液体的49 (0.065g, 45%, AMRI批号#IN-CKB-G-122)。通过 1H NMR和UPLC-MS分析表征该化合物。 1H NMR (400MHz, CD_3OD): δ 7.83 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.93 (d, $J=3.60$ Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 1.50 (d, $J=7.20$ Hz, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.24-1.18 (m, 1H), 0.76-0.72 (m, 1H), 0.52-0.41 (m, 2H), 0.23-0.14 (m, 1H); MS-UPLC (MM) m/z 370.2 $[M+H]^+$; UPLC纯度 >97 (%AUC)。

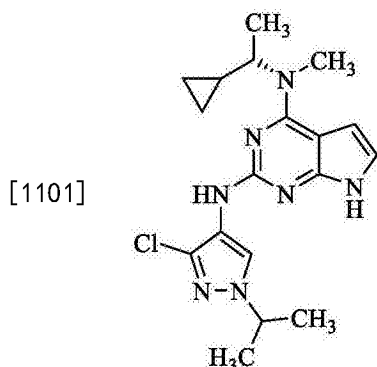
[1096] iv.63的合成

[1097] (1) 63A的制备



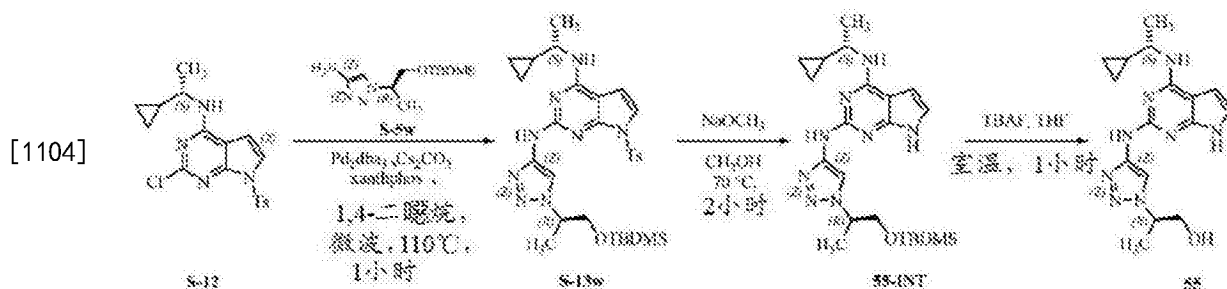
[1099] 向置于微波小瓶中的S-111 (300mg, 0.79mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-159 (119mg, 0.95mmol) 和Cs₂CO₃ (510mg, 1.58mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加Xantphos (45.0mg, 0.079mmol) 和Pd₂(dba)₃ (72.0mg, 0.0479mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-60%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈褐色固体的63a (130mg, 32%, AMRI批号#IN-CKB-H-11)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 505.1 [M+H]⁺。

[1100] (2) 63的制备

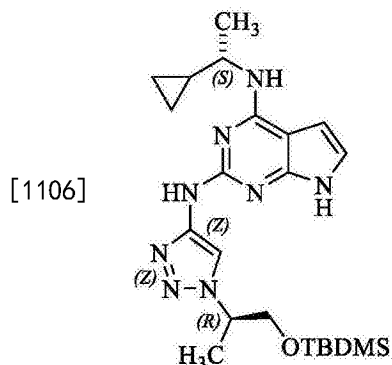


[1102] 在室温下向置于CH₂Cl₂ (10mL) 中的化合物S-126a (150mg, 0.32mmol) 装入三氟乙酸 (2.0mL), 保持1小时。当TLC显示原材料完全消耗时,减压浓缩反应混合物。用MeOH (1.0mL) 稀释残留物,用K₂CO₃将pH调节至~10并在室温下搅拌30分钟。减压浓缩反应混合物,用水稀释并用EtOAc (2×10mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤合并的有机层。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色胶状固体的63 (17.0mg, 17%, AMRI批号#IN-CKB-H-14-2)。通过¹H NMR和UPLC-MS分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, MeOD): δ7.91 (s, 1H), 6.95 (d, J=3.60Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.43 (s, 3H), 1.51 (d, J=6.60Hz, 6H), 1.34 (s, 3H), 1.26-1.01 (m, 1H), 0.80-0.31 (m, 2H), 0.24-0.18 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 374.1 [M]⁺; UPLC纯度>98 (%AUC)。

[1103] jj.55的合成

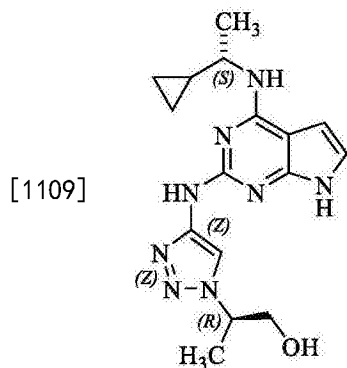


[1105] i. 55-INT的制备



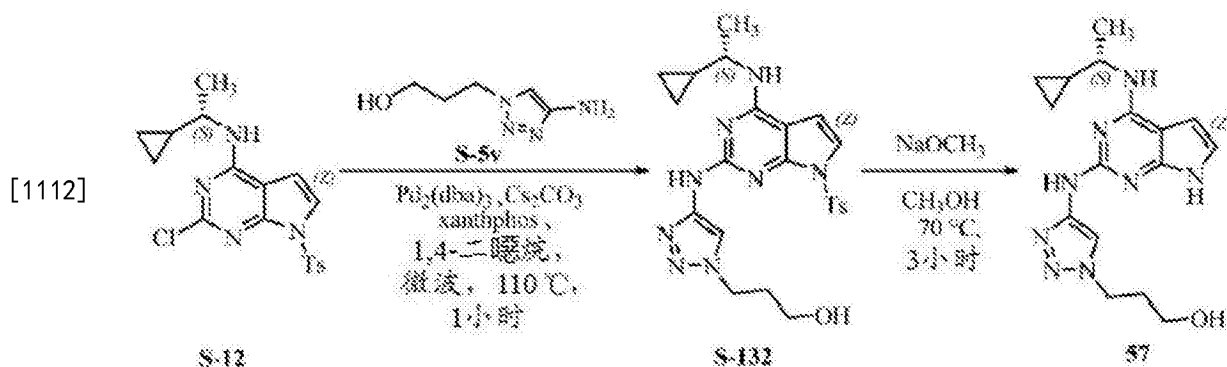
[1107] 在70°C下向化合物S-13w (210mg, 0.34mmol) 装入NaOMe (0.5M于MeOH中, 2.0mL), 保持2小时。反应混合物吸附在硅胶上并使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈白色固体的55-INT (130mg, 83%, AMRI批号#IN-AKK-I-195-1)。通过MS分析表征该化合物。MS (MM) m/z 456.9 [M+H]⁺

[1108] ii. 55的制备

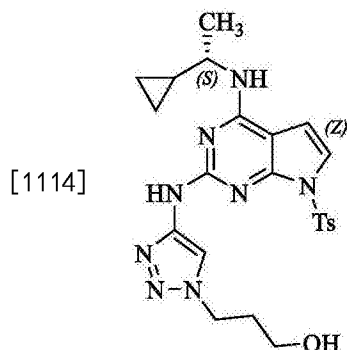


[1110] 在室温下向THF (4.0mL) 中的化合物55-INT (130mg, 0.28mmol) 装入四丁基氟化铵 (1.0M于THF中, 0.6mL), 保持1小时。用EtOAc (20mL) 稀释反应混合物并用水 (50mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩, 接着使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈褐色固体的55 (88.0mg, 90%, AMRI批号#IN-AKK-I-197-2)。通过¹H NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.27 (s, 1H), 6.81 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.45 (d, J = 3.6Hz, 1H), 4.76-4.68 (m, 1H), 3.93-3.86 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.15-1.06 (m, 1H), 0.59-0.29 (m, 4H); MS-UPLC (MM) m/z 342.3 [M+H]⁺; UPLC纯度 > 95 (%AUC)。

[1111] kk. 57的合成

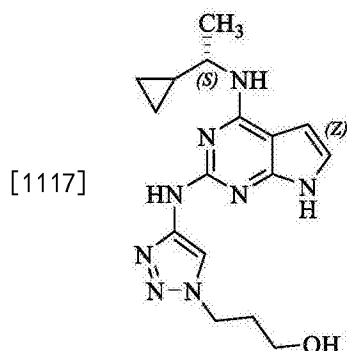


[1113] i. S-132的制备



[1115] 向置于微波小瓶中的S-12 (0.20g, 0.51mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-5v (0.086g, 0.61mmol) 和Cs₂CO₃ (0.33g, 1.02mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos (0.029g, 0.051mmol) 和Pd₂(dba)₃ (0.046g, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。粗制化合物无需进一步纯化,直接用于下一步骤以获得呈灰白色固体的S-132 (0.11g, 43%, AMRI批号#IN-SKY-C-181)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 497.2 [M+H]⁺。

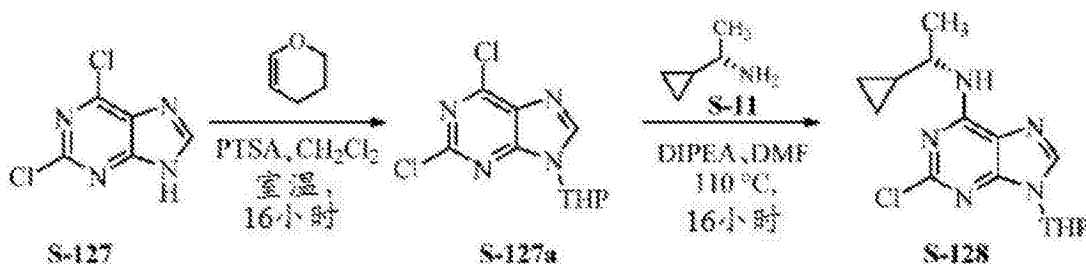
[1116] ii. 57的制备



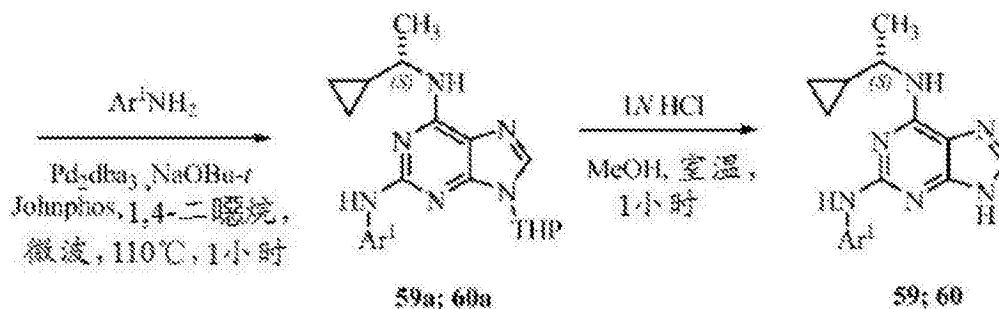
[1118] 在70℃下向化合物S-132 (0.11g, 0.22mmol) 装入NaOMe (0.5M于MeOH中, 1.1mL), 保持3小时。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色固体的57 (0.019g, 25%, AMRI批号#IN-SKY-C-183)。通过¹H NMR和UPLC-MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ7.90 (s, 1H), 6.98 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.69 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.54 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.59 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.15-2.01 (m, 2H), 1.42 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.13-1.12 (m, 1H), 0.64-0.60 (m, 1H), 0.54-0.51 (m, 1H), 0.46-0.42 (m, 1H), 0.35-0.33 (m, 1H);

MS-UPLC (MM) m/z 343.1 $[M+H]^+$; UPLC纯度>92 (%AUC)。

[1119] 11.59和60的合成



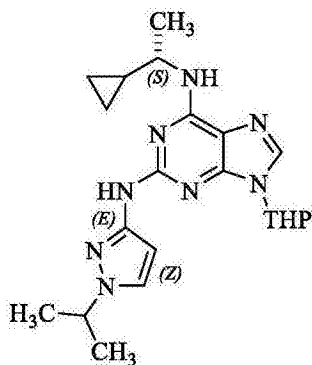
[1120]



[1121] i. 59的合成

[1122] (3) 59A的制备

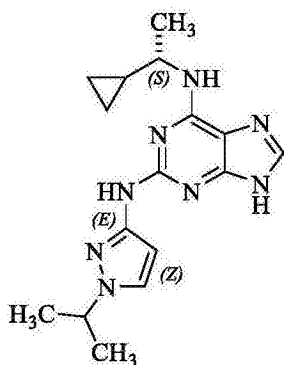
[1123]



[1124] 向置于微波小瓶中的S-128 (200mg, 0.62mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入1-异丙基-1H-吡唑-3-胺S-75 (85.0mg, 0.68mmol) 和NaOBu-t (120mg, 1.24mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加johnphos (18.0mg, 0.062mmol), 接着添加Pd₂(dba)₃ (56.0mg, 0.062mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110°C下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的59a (130mg, 52%, AMRI批号#IN-AKK-I-202-1)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.71 (s, 1H), 7.30 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 5.62-5.53 (m, 2H), 4.39-4.38 (m, 1H), 4.17-4.13 (m, 1H), 3.82-3.72 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 3H), 1.77-1.61 (m, 6H), 1.47 (d, J=6.6Hz, 6H), 1.32 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.00-0.91 (m, 1H), 0.56-0.30 (m, 4H)。

[1125] (4) 59的制备

[1126]

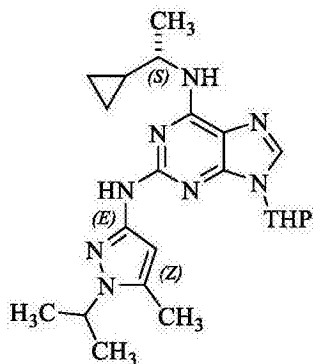


[1127] 在室温下向MeOH(3.0mL)中的化合物59a(130mg,0.19mmol)装入HCl(1N,0.5mL)。在室温下搅拌反应混合物1小时。减压浓缩反应混合物,用EtOAc(20mL)稀释并用饱和NaHCO₃(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着在硅胶上通过柱色谱法纯化并且使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈灰白色固体的59(90.0mg,87%,AMRI批号#IN-AKK-I-204-2)。通过¹H NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ13.81(s,1H),11.6(s,1H),7.56(s,1H),7.26(d,J=1.8Hz,1H),6.84(d,J=1.8Hz,1H),5.94(d,J=6.3Hz,1H),4.39-4.30(m,1H),3.99-3.91(m,1H),1.48(d,J=6.6Hz,6H),1.30(d,J=6.6Hz,3H),0.99-0.90(m,1H),0.50-0.25(m,4H);MS-UPLC(MM)m/z 326.40[M+H]⁺;UPLC纯度>95(%AUC)。

[1128] ii.60的合成

[1129] (1) 60A的制备

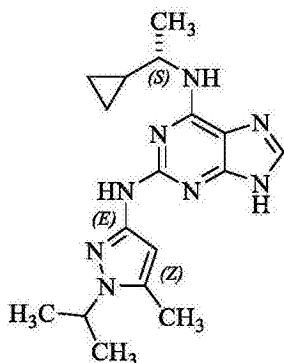
[1130]



[1131] 向置于微波小瓶中的S-128(200mg,0.62mmol)于1,4-二噁烷(3.0mL)中的搅拌溶液装入胺S-5j(94.0mg,0.68mmol)和NaOBu-t(120mg,1.24mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加johnphos(18.0mg,0.062mmol),接着添加Pd₂(dba)₃(56.0mg,0.062mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc(50mL)洗涤并减压浓缩滤液。使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的60a(140mg,53%,AMRI批号#IN-AKK-I-203-1)。通过¹H NMR分析表征该化合物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.70(s,1H),7.20(s,1H),6.53(s,1H),5.59-5.54(m,2H),4.37-4.28(m,1H),4.17-4.11(m,1H),3.79-3.72(m,3H),2.28(s,3H),2.06-2.04(m,3H),1.77-1.65(m,8H),1.42(d,J=6.6Hz,6H),1.32(d,J=6.6Hz,3H),1.00-0.91(m,1H),0.56-0.30(m,4H)。

[1132] (2) 60的制备

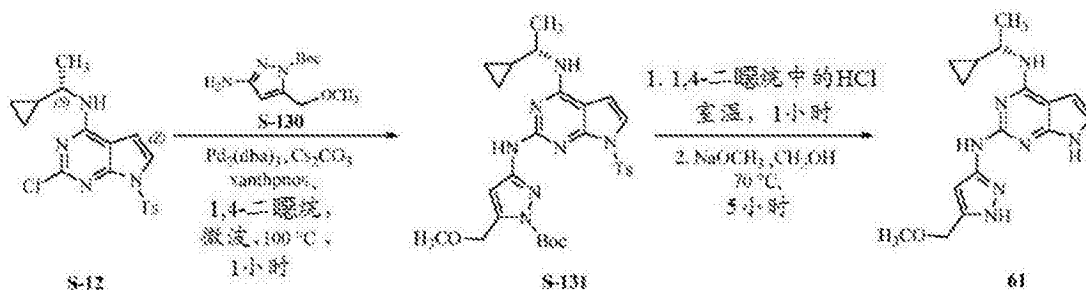
[1133]



[1134] 在室温下向MeOH(3.0mL)中的化合物60a(140mg,0.33mmol)装入HCl(1N,0.5mL)。在室温下搅拌反应混合物1小时。减压浓缩反应混合物,用EtOAc(20mL)稀释并用饱和NaHCO₃(10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩,接着在硅胶上通过柱色谱法纯化并且使用0-2%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化以获得呈灰白色液体的60(46.0mg,41%,AMRI批号#IN-AKK-I-205-2)。通过¹H NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ1088(s,1H),8.93(s,1H),8.28(s,1H),5.96(s,1H),4.58(m,1H),3.79-3.76(m,1H),2.29(s,3H),1.40(d,J=6.4Hz,6H),1.33(d,J=6.6Hz,3H),1.16-1.09(m,1H),0.59-0.24(m,4H);MS-UPLC(MM)m/z 340.2[M+H]⁺;UPLC纯度>94(%AUC)。

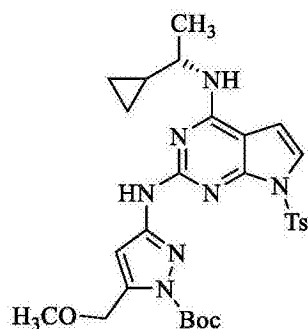
[1135] mm.61的合成

[1136]



[1137] i.S-131的制备

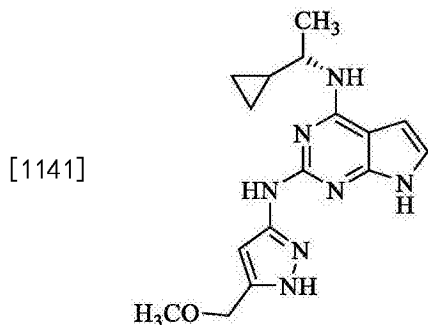
[1138]



[1139] 向置于微波小瓶中的S-12(0.10g,0.25mmol)于1,4-二噁烷(3.0mL)中的搅拌溶液装入胺S-130(0.068g,0.30mmol)和Cs₂CO₃(0.16g,0.51mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加xantphos(0.014g,0.025mmol)和Pd₂(dba)₃(0.022g,0.025mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110°C下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc(30mL)洗涤并减压浓缩滤液。粗制化合物无需进一步纯化,直接用于下一步骤以获得呈灰白色固体的S-131(0.04g,

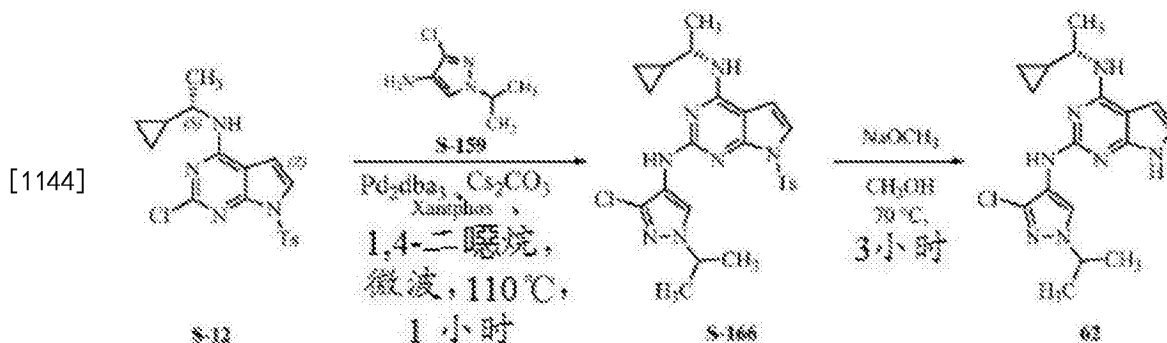
28%, AMRI批号#IN-SKY-C-192)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 582.1 $[M+H]^+$ 。

[1140] ii.61的制备

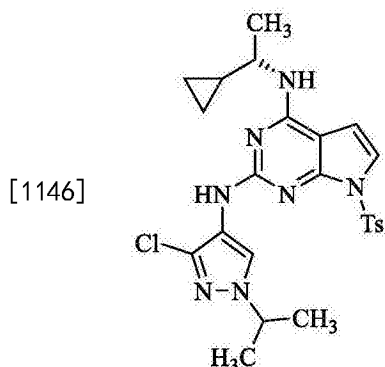


[1142] 在室温下向化合物S-131 (0.04g, 0.06mmol) 装入于1,4-二噁烷 (0.04mL) 中的HCl, 保持1小时。减压浓缩反应混合物。在70°C下用NaOMe (0.5M于MeOH中, 0.08mL) 处理粗产物5小时。减压浓缩反应混合物并通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色固体的61 (0.004g, 28%, AMRI批号#IN-SKY-C-199)。通过¹H NMR和UPLC分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD): δ6.99 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.69 (d, J=3.6Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.29-3.27 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.14-1.11 (m, 1H), 0.64-0.60 (m, 1H), 0.55-0.51 (m, 1H), 0.47-0.44 (m, 1H), 0.33-0.31 (m, 1H); MS-UPLC (MM) m/z 328.2 $[M+H]^+$; UPLC纯度>92 (%AUC)。

[1143] nn.62的合成



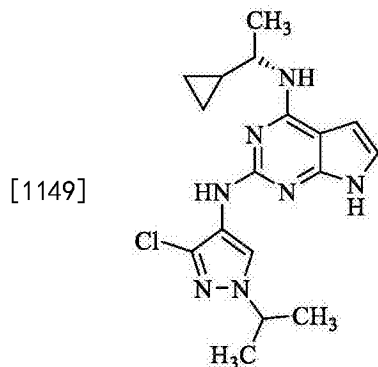
[1145] i.S-166的制备



[1147] 向置于微波小瓶中的S-12 (300mg, 0.77mmol) 于1,4-二噁烷 (3.0mL) 中的搅拌溶液装入胺S-159 (140mg, 0.92mmol) 和Cs₂CO₃ (490mg, 1.53mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加Xantphos (44.0mg, 0.077mmol) 和Pd₂

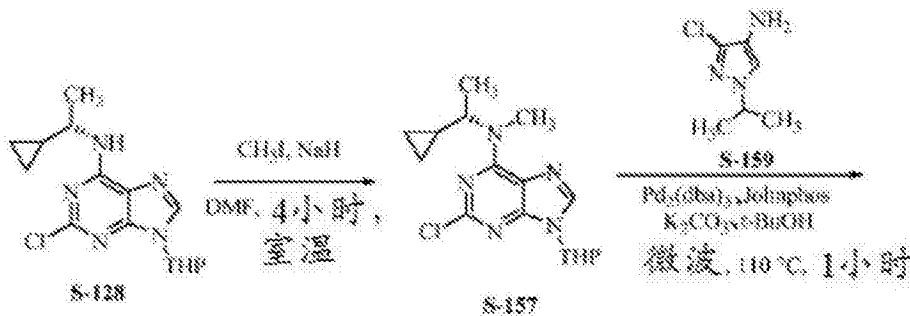
(dba)₃ (69.0mg, 0.077mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-50%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的S-166 (220mg, 56%, AMRI批号#IN-SKY-D-36)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC(MM) m/z 514.1 [M+H]⁺。

[1148] ii.62的制备

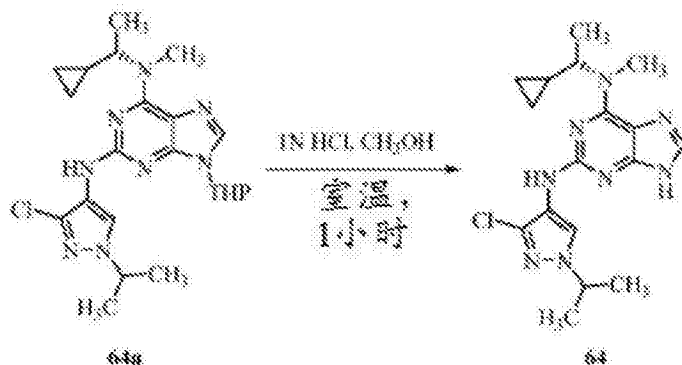


[1150] 在70℃下向化合物S-166 (220mg, 0.42mmol) 装入NaOMe (0.5M于MeOH中, 2.2mL), 保持3小时。减压浓缩反应混合物。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色半固体的62 (120mg, 78%, AMRI批号#IN-SKY-D-38)。通过¹H NMR和UPLC-MS分析表征该化合物。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) : δ 8.00 (s, 1H), 6.93 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.68 (d, J=3.6Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.70 (t, J=7.6Hz, 1H), 1.52 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.39 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.13-1.07 (m, 1H), 0.65-0.58 (m, 1H), 0.55-0.48 (m, 1H), 0.41-0.35 (m, 1H), 0.28-0.26 (m, 1H); MS-UPLC(MM) m/z 360.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>96 (%AUC)。

[1151] oo.64的合成

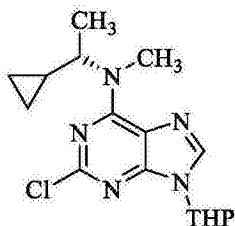


[1152]



[1153] i. S-157的制备

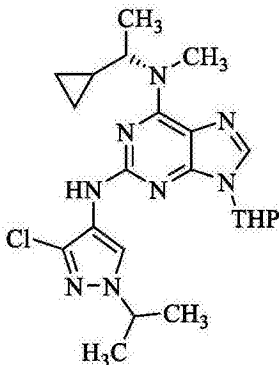
[1154]



[1155] 在0℃下于氮气气氛下向置于圆底烧瓶中的S-128 (600mg, 1.86mmol) 于DMF (20mL) 中的搅拌溶液相继装入NaH (112mg, 2.79mmol) 和碘甲烷 (318mg, 2.24mmol)。在环境温度下搅拌反应混合物4小时。用MTBE (100mL) 稀释反应混合物并用水 (40mL) 洗涤。分离有机层并用盐水 (1 × 50mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机层并减压浓缩。使用20-50%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色胶的S-157 (500mg, 80%, AMRI批号#IN-CKB-H-6)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 336.2 [M+]⁺。

[1156] ii.64A的制备

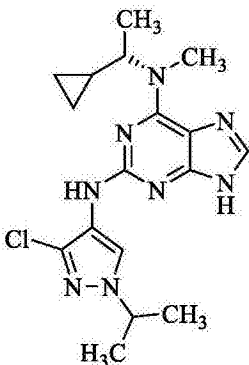
[1157]



[1158] 向置于微波小瓶中的S-157 (200mg, 0.59mmol) 于t-BuOH (3.0mL) 中的搅拌溶液装入S-159 (115mg, 0.71mmol) 和K₂CO₃ (162mg, 1.18mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中, 添加Johnphos (70.0mg, 0.23mmol) 和Pd₂(dba)₃ (54.0mg, 0.059mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110℃下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物, 用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-50%于CH₂Cl₂中的MeOH作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色液体的S-133a (70.0mg, 17%, AMRI批号#IN-CKB-H-20)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 459.2 [M+]⁺。

[1159] iii.64的制备

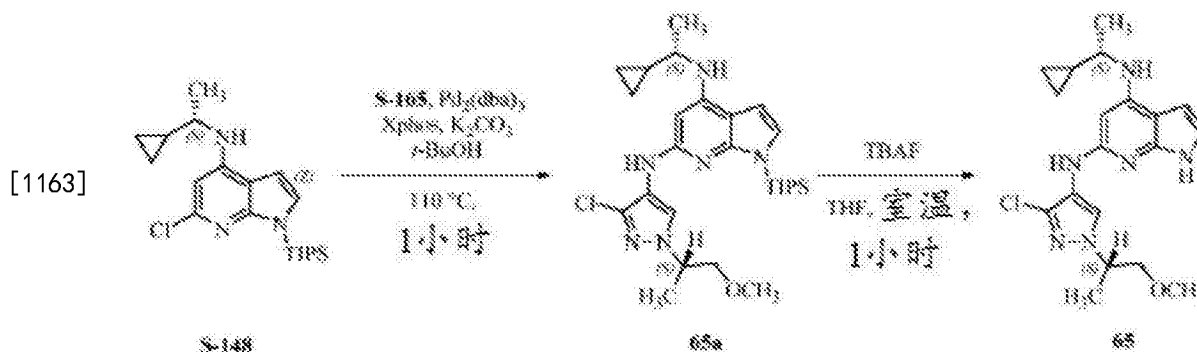
[1160]



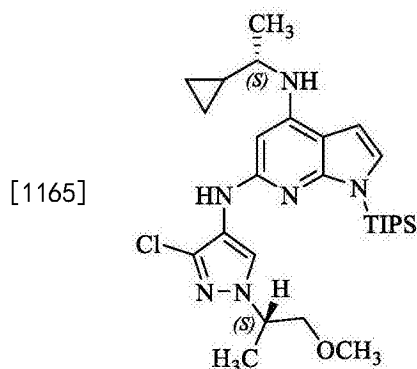
[1161] 在室温下向MeOH (3.0mL) 中的化合物64a (70.0mg, 0.19mmol) 装入HCl (1N, 0.5mL)。

在室温下搅拌反应混合物1小时。减压浓缩反应混合物,用EtOAc (20mL) 稀释并用饱和NaHCO₃ (10mL)、水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩。通过MS触发式制备型HPLC纯化粗制化合物以获得呈灰白色胶的64 (15.0mg, 26%, AMRI批号# IN-CKB-H-23-2)。通过¹H NMR和MS分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, MeOD): δ8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.53 (d, J=6.60Hz, 6H), 1.38 (s, 3H), 1.26-1.19 (m, 1H), 0.71 (m, 2H), 0.41 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 375.20 [M+H]⁺; UPLC纯度>97 (%AUC)。

[1162] pp.65的合成

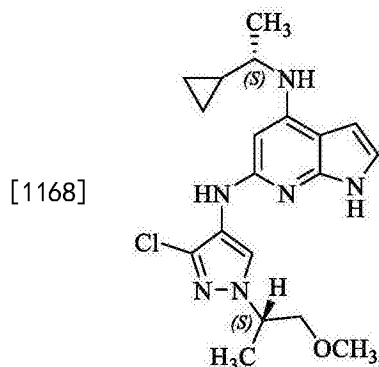


[1164] i.65A的制备



[1166] 向置于微波小瓶中的S-148 (200mg, 0.51mmol) 于t-BuOH (4.0mL) 中的搅拌溶液装入(S)-3-氯-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-胺S-165 (110mg, 0.61mmol) 和K₂CO₃ (210mg, 1.53mmol)。通过隔膜吹入氩气并将反应物脱气约5分钟。在惰性气氛下向该反应混合物中,添加Xantphos (29.0mg, 0.051mmol) 和Pd₂(dba)₃ (46.0mg, 0.051mmol)。再次用氩气吹洗该反应混合物5分钟。密封微波小瓶并在110 °C下于CEM-微波仪器中照射1小时。过滤反应混合物,用EtOAc (50mL) 洗涤并减压浓缩滤液。使用0-50%于己烷中的EtOAc作为洗脱剂在硅胶上通过柱色谱法纯化粗制化合物以获得呈灰白色固体的65a (80.0mg, 28%, AMRI批号# IN-SKY-D-41)。通过UPLC-MS分析表征该化合物。MS-UPLC (MM) m/z 545.3 [M+H]⁺。

[1167] ii.65的制备



[1169] 在室温下向置于圆底烧瓶中的于THF (2.0mL) 中的65a (80.0mg, 0.147mmol) 装入TBAF (0.8mL), 保持1小时。用EtOAc (30mL) 稀释反应混合物, 用饱和NaHCO₃ (10mL)、水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。用无水Na₂SO₄干燥获得的物质并减压浓缩。通过质量触发式制备型HPLC纯化粗产物以获得呈灰白色固体的65 (18.0mg, 31%, AMRI批号#IN-SKY-D-42)。通过¹HNMR和UPLC-MS分析表征该化合物。¹H NMR (300MHz, CD₃OD): δ7.60 (s, 1H), 6.79 (d, J=3.6Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.3Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 3.76 (t, J=9.7Hz, 1H), 3.53 (dd, J=10.2, 4.2Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11-2.98 (m, 1H), 1.37 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.25 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.05-0.92 (m, 1H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.26-0.13 (m, 2H); MS-UPLC (MM) m/z 390.2 [M+H]⁺; UPLC纯度>95 (%AUC)。

[1170] 3. 示例性化合物的表征

[1171] 下面表1中的化合物用与本文描述的那些相同或类似的方法合成。需要的原材料可商购获得, 在文献中有描述, 或有机合成领域的技术人员易于合成。

[1172] 表1.

编号	结构	名称
1		(S)-N4-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
2		(S)-N6-(2,3-二氢-1H-茚-1-基)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺

编号	结构	名称
3		(S)-N4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
4		(S)-N6-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺
5		(S)-N4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
6		(S)-N4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N2-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
7		N4-环丁基-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[1174]

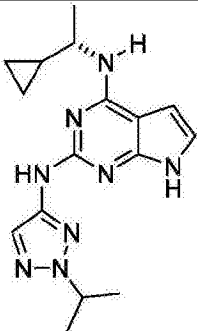
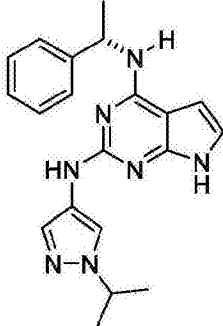
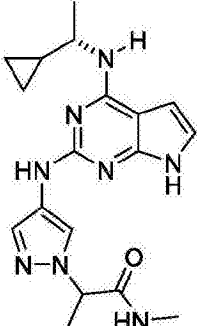
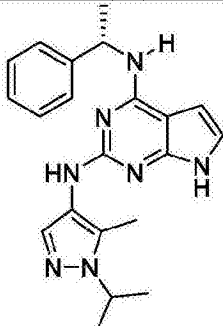
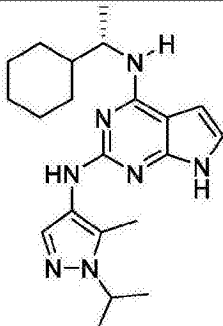
编号	结构	名称
8		N4-环丁基-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
9		(S)-N6-(1-环丙基乙基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺
10		(S)-N6-(1-环丙基乙基)-N2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺
11		(S)-N4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N2-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
12		(S)-N6-(1-环丙基乙基)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺

[1175]

编号	结构	名称
13		N6-环丁基-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺
14		(S)-4-((1-环丙基乙基)氨基)-2-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈
[1176] 15		(S)-N4-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N2-(2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
16		2-(4-((4-(((S)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮

编号	结构	名称
17		(S)-N6-(2,3-二氢-1H-茛-1-基)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺
18		2-(4-((4-(((S)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-5-甲基-1H-吡唑-1-基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-酮
19		2-(4-((4-(((S)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基丙酰胺
20		(S)-3-((4-((2,3-二氢-1H-茛-1-基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1-异丙基-1H-吡唑-5-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮

[1177]

编号	结构	名称
21		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(2-异丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
22		(S)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N4-(1-苯乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
23		2-(4-((4-((S)-1-环丙基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基丙酰胺
24		(S)-N2-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-N4-(1-苯乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
25		(S)-N4-(1-环己基乙基)-N2-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[1178]

[1179]

编号	结构	名称
26		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
27		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-异丙基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
28		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
29		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
30		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

编号	结构	名称
31		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-(1-甲基咪唑-4-基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
32		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
33		N4-((S)-1-环丙基乙基)-N2-(1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
34		N4-((S)-1-环丙基乙基)-N2-(1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
35		(S)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N4-(1-(吡啶-2-基)乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[1180]

编号	结构	名称
36		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(5-甲基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
37		(S)-2-(4-((4-((1-环丙基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙酸
38		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
39		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-(2-甲氧基乙基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
40		2-(4-((4-(((S)-1-环丙基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)-N-甲基丙酰胺

[1181]

编号	结构	名称
41		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-(2-(二甲氨基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
42		(S)-N4-(1-环丁基乙基)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
43		(S)-N2-(1-环丁基-1H-吡唑-4-基)-N4-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
44		(S)-N2-(5-环丙基-1H-吡唑-3-基)-N4-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
45		(S)-N2-(3-氯-1-(2-甲氧基乙基)-1H-吡唑-4-基)-N4-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[1182]

编号	结构	名称
46		2-(3-氯-4-((4-(((S)-1-环丙基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-N-甲基丙酰胺
47		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-(丙烷-2-基-d7)-1H-吡唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
48		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
49		N4-((S)-1-环丙基乙基)-N2-(1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-N4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
50		N4-((S)-1-环丙基乙基)-N2-(1-((S)-四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺

[1183]

编号	结构	名称
51		N4-((S)-1-环丙基乙基)-N2-(1-((S)-四氢呋喃-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-2,4-二胺
52		N4-((S)-1-环丙基乙基)-N2-(1-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-2,4-二胺
53		N4-((S)-1-环丙基乙基)-N2-(1-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-2,4-二胺
54		1-(4-((4-(((S)-1-环丙基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-2-基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-2-醇
55		(R)-2-(4-((4-(((S)-1-环丙基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-2-基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-醇

[1184]

编号	结构	名称
56		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(1-(氧杂环丁烷-3-基)-1H-1,2,3-三唑-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
57		(S)-2-(4-((4-((1-环丙基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙-1-醇
58		(S)-2-(4-((4-(((S)-1-环丙基乙基)氨基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2-基)氨基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙-1-醇
59		(S)-N6-(1-环丙基乙基)-N2-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺
60		(S)-N6-(1-环丙基乙基)-N2-(1-异丙基-5-甲基-1H-吡唑-3-基)-9H-嘌呤-2,6-二胺

[1185]

编号	结构	名称
61		(S)-N4-(1-环丙基乙基)-N2-(5-(甲氧基甲基)-1H-吡唑-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
62		(S)-N2-(3-氯-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N4-(1-环丙基乙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
63		(S)-N2-(3-氯-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N4-(1-环丙基乙基)-N4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
64		(S)-N2-(3-氯-1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-N6-(1-环丙基乙基)-N6-甲基-9H-嘌呤-2,6-二胺
65		N2-(3-氯-1-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-吡唑-4-基)-N4-((S)-1-环丙基乙基)-N4-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-2,4-二胺
66		

[1186]

[1187] 4. 对LRRK2抑制活性的评价

[1188] 使用以下程序评估化合物对LRRK2的抑制。将纯化自感染了杆状病毒的昆虫细胞

(SF9),至少90%纯的和野生型序列或带有病原G2019S突变的重组GST-LRRK2(8970)按30nM浓度合并到激酶缓冲液中。激酶缓冲液由50mM Tris HCl pH 7.4、1mM EDTA和50μM肽底物(氨基酸序列RLGAWRFYTLRRARQGNTKQR)组成。按所需浓度在DMSO和水中添加实验化合物或对照(无化合物),其中对于所有药物浓度而言,激酶反应中DMSO的最终浓度均为0.1%。除每个反应0.5μCi的 γ -32-P-dATP外,还向每个反应添加由反应中最终浓度为10mM的MgCl₂和ATP(对于WT-LRRK2反应而言为~92μM并且对于G2019S-LRRK2而言为~52μM,这表示各自的K_m ATP浓度)组成的激活缓冲液。反应以1400RPM在30℃下孵育30分钟,然后直接点到装有磷酸纤维素纸的狭线印迹装置(slot-blot apparatus),一式三份并使其干燥。然后用10mM磷酸缓冲液洗涤每条狭线,直至在洗脱的洗涤缓冲液(通常每条~1mL)中无法检测到β-辐射。切下每条狭线内的纸并通过液体闪烁测量辐射。将原始CPM输入GraphPad,并使用非线性回归分析计算IC₅₀值,其中100%活性通过与对照(无)抑制剂化合物的反应来定义,并且基线活性由不包括LRRK2酶的对照反应来定义。

[1189] 下面表2含有本发明化合物的数据。

[1190] 表2.

[1191]

编号	LRRK2 测定 G2019S (IC ₅₀ μM)	LRRK2 测定野 生型 (IC ₅₀ μM)
1	0.004	0.001
2	0.0008	0.006
3	0.027	0.02
4	0.103	0.081
5	0.043	0.034
6	0.050	0.036

[1192]

编号	LRRK2 测定 G2019S (IC ₅₀ μM)	LRRK2 测定野 生型 (IC ₅₀ μM)
7	0.019	0.008
8	0.009	0.005
9	0.100	0.038
10	0.048	0.019
11	0.013	0.008
12	0.022	0.010
13	0.015	0.007
14	0.011	0.006
15	0.066	0.047
16	0.020, 0.027	0.014, 0.022
17	0.008	0.006
18	0.049	0.037
19	0.014	0.011
20	0.045	0.031
21	0.026	0.019
22	0.056	0.037
23	0.009	0.008
24	0.063	0.055
25	0.043	0.042
26	0.008	0.006
27	0.077	0.060
28	0.030	0.020
29	0.017	0.012
30	0.011	0.007
31	0.023	0.020
32	0.011	0.011
33	0.014, 0.033, 0.167	0.012, 0.024, 0.09
34	0.015	0.011
35	0.097	0.066
36	0.044	0.038
37	0.059	0.044
38	0.056	0.072
39	0.058, 0.113, 0.088	0.043, 0.74, 0.057
40	0.032	0.025
41	0.065	0.050

[1193]

编号	LRRK2 测定 G2019S (IC ₅₀ μM)	LRRK2 测定野 生型 (IC ₅₀ μM)
42	0.078	0.067
43	0.019	0.013
44	0.010	0.007
45	0.036	0.025
46	0.017	0.012
47	0.009	0.006
48	0.044	0.019
49	0.069	0.027
50	0.061	0.040
51	0.102	0.066
52	0.060	0.038
53	0.071	0.042
54	0.027	0.021
55	0.013, 0.032	0.009, 0.019
56	0.115	0.073
57	0.014, 0.034	0.009, 0.02
58	0.101	0.072
59	0.115	0.051
60	0.065	0.032
61	0.099	0.064