



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118265706 A

(43) 申请公布日 2024.06.28

(21) 申请号 202280076541.5

D·威尔逊

(22) 申请日 2022.11.19

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30) 优先权数据

专利代理师 陈文平 何茜

63/281,508 2021.11.19 US

PCT/US2022/080165 2022.11.18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2024.05.16

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

PCT/US2022/080199 2022.11.19

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00 (2006.01)

W02023/092107 EN 2023.05.25

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

(71) 申请人 缆图药品公司

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 R·瓦加斯 E·佩罗拉

P·D·拉姆斯登 S·M·翁劳斯基

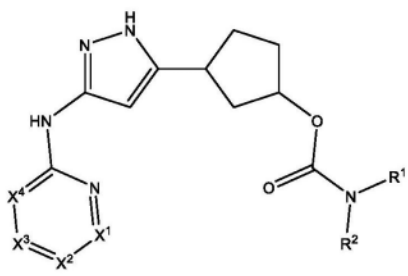
权利要求书11页 说明书109页

(54) 发明名称

CDK2抑制剂及其制备和使用方法

(57) 摘要

本公开提供了由结构式(I)表示的化合物:

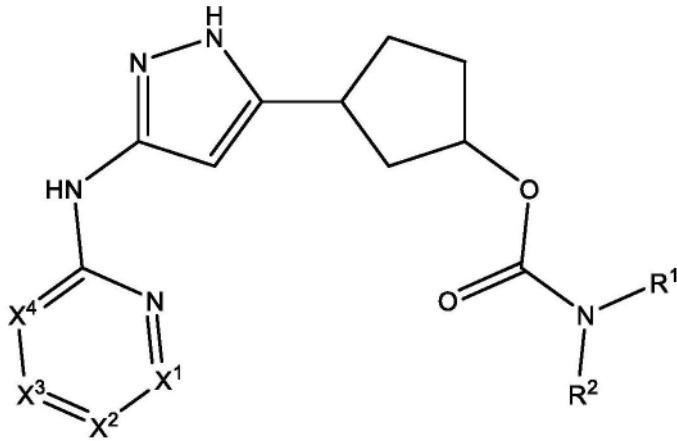


或其药学

(I),

上可接受的盐,其可用于治疗癌症。

1. 一种式 (I-1) 化合物,



或其药学上可接受的盐,其中

(I-1),

R¹是C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基或4至6元杂环基,其中所述C₁-C₆烷基任选地经1至4个独立地选自卤基和C₃-C₆环烷基的基团取代,其中所述环烷基或杂环基任选地经1至4个独立地选自卤基和任选地经1至4个卤基取代的C₁-C₄烷基的基团取代,其中所述杂环基包括1或2个独立地选自O、N或S的杂原子;

R²是H或C₁-C₆烷基,或

R¹和R²与它们所连接的氮原子一起形成4至6元杂环基,其中除连接至R¹和R²的氮原子以外,所述杂环基还任选地包括1或2个独立地选自O、N或S的杂原子,并且任选地经1至4个独立地选自自由卤基、CO₂R^d、CN、C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基组成的组的基团取代,其中所述C₁-C₄烷基和C₁-C₄烷氧基各自任选地经1至4个卤基取代,

X¹是N或CR³;

X²是N或CR³;

X³是N或CR³;

X⁴是N或CR³;其中X¹、X²、X³和X⁴中的至少2者是CR³;

R³在每次出现时独立地选自自由H、卤基、CN、OH、NR^aR^b、SO_wR^c、C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基和C₃-C₆环烷基组成的组,其中所述烷基或烷氧基任选地经1至4个独立地选自卤基、OR^{3a}和C₃-C₆环烷基的基团取代,并且所述C₃-C₆环烷基任选地经1至4个独立地选自卤基和OH的基团取代;

w是0、1或2;

R^a在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的C₁-C₄烷基;

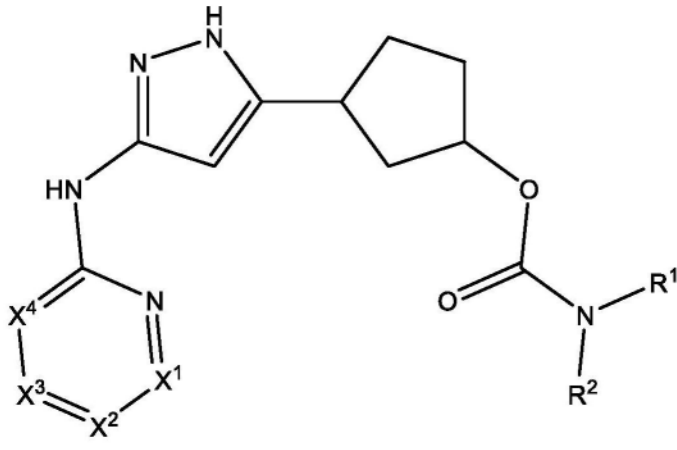
R^b在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的C₁-C₄烷基;

R^c在每次出现时独立地是任选地经一个、两个或三个卤基取代的C₁-C₄烷基;

R^d在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的C₁-C₄烷基;并且

R^{3a}在每次出现时是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的C₁₋₄烷基。

2. 一种式 (I) 化合物,



或其药学上可接受的盐,其中

R^1 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基或杂环基任选地经1至4个选自卤基和任选地经1至4个卤基取代的 C_1 - C_4 烷基的基团取代,其中所述杂环基包括1或2个选自O、N或S的杂原子;

R^2 是H或 C_1 - C_6 烷基,或

R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成任选地经1至4个选自卤基或 C_1 - C_4 烷基的基团取代的4至6元杂环基,

X^1 是N或 CR^3 ;

X^2 是N或 CR^3 ;

X^3 是N或 CR^3 ;

X^4 是N或 CR^3 ;其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少2者是 CR^3 ;

R^3 在每次出现时独立地选自由H、卤基、CN、OH、 NR^aR^b 、 SO_wR^c 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基组成的组,其中所述烷基或烷氧基任选地经1至4个独立地选自卤基、 OR^{3a} 和 C_3 - C_6 环烷基的基团取代,并且所述 C_3 - C_6 环烷基任选地经1至4个独立地选自卤基和OH的基团取代;

w是0、1或2;

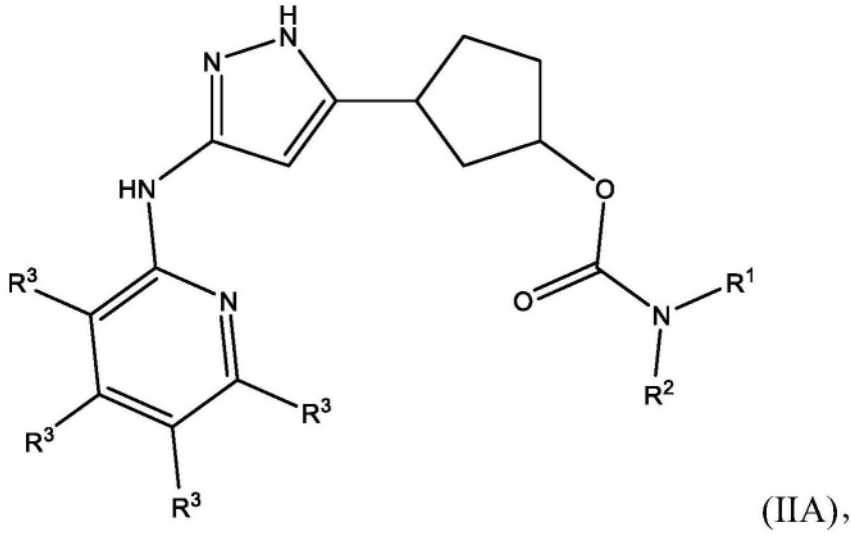
R^a 在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1 - C_4 烷基;

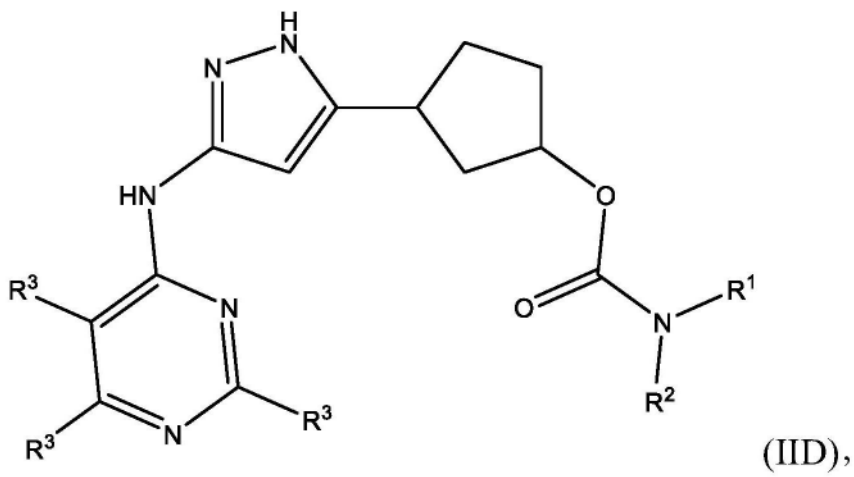
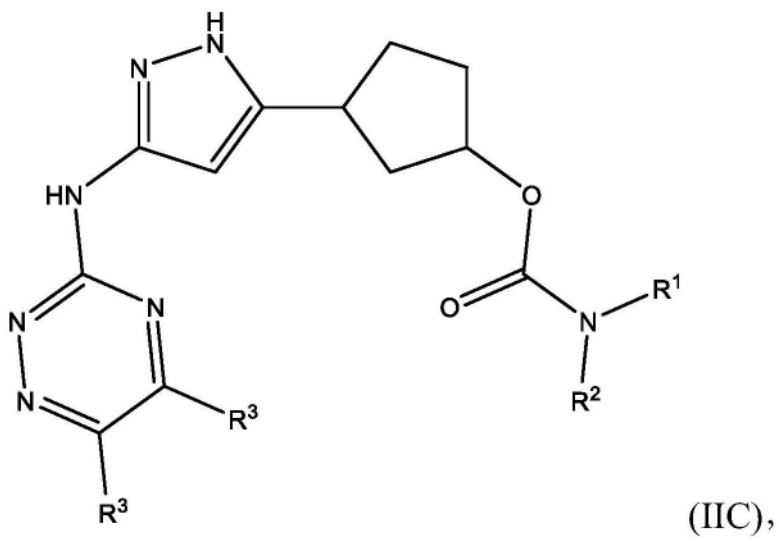
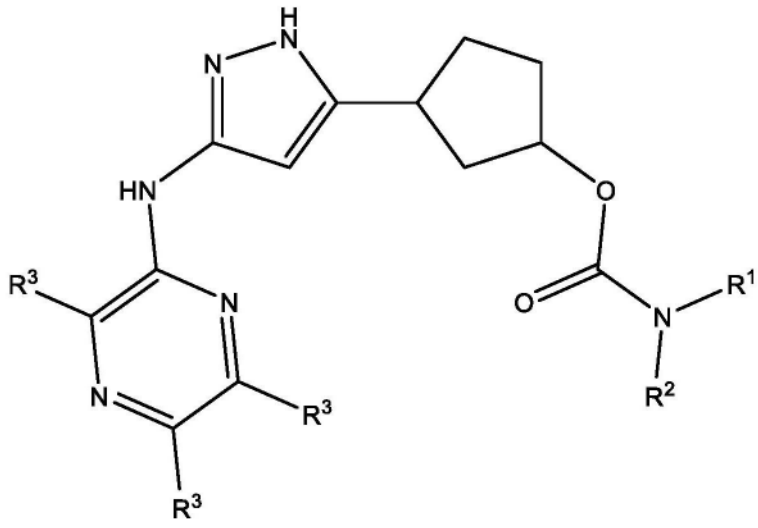
R^b 在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1 - C_4 烷基;

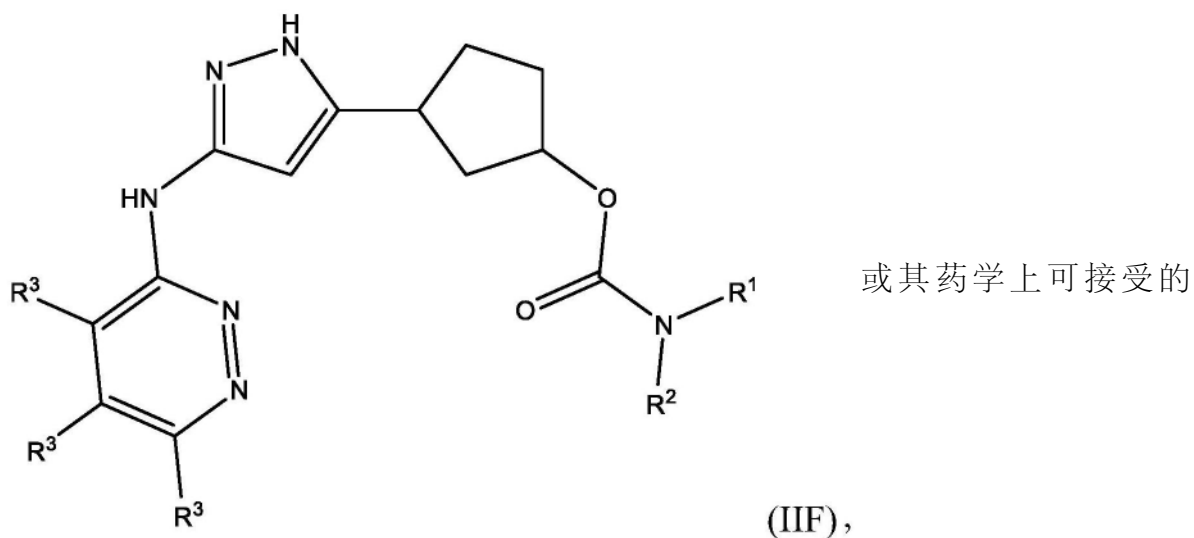
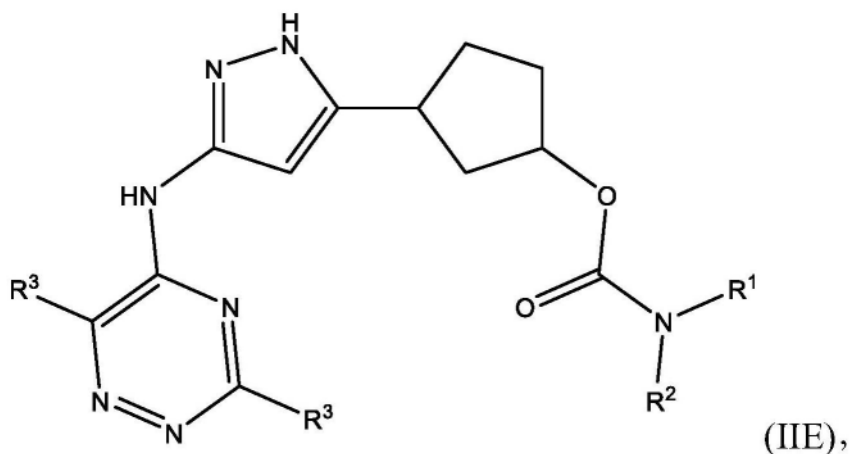
R^c 在每次出现时独立地是任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1 - C_4 烷基;并且

R^{3a} 在每次出现时是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_{1-4} 烷基。

3. 如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物选自由以下组成的组:式IIA、式IIB、式IIC、式IID、式IIE和式IIF:

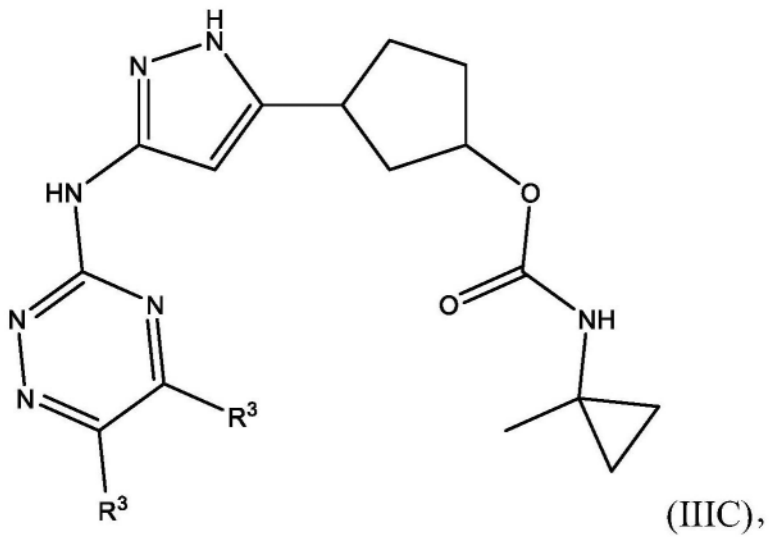
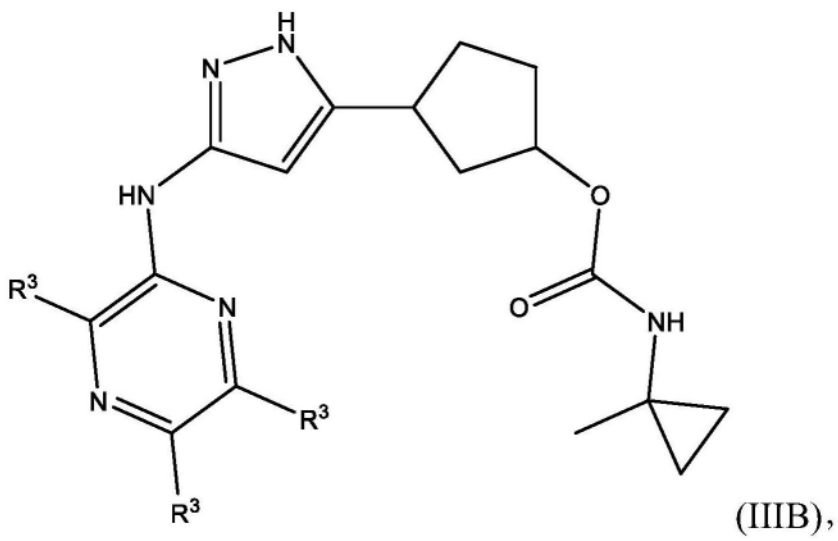
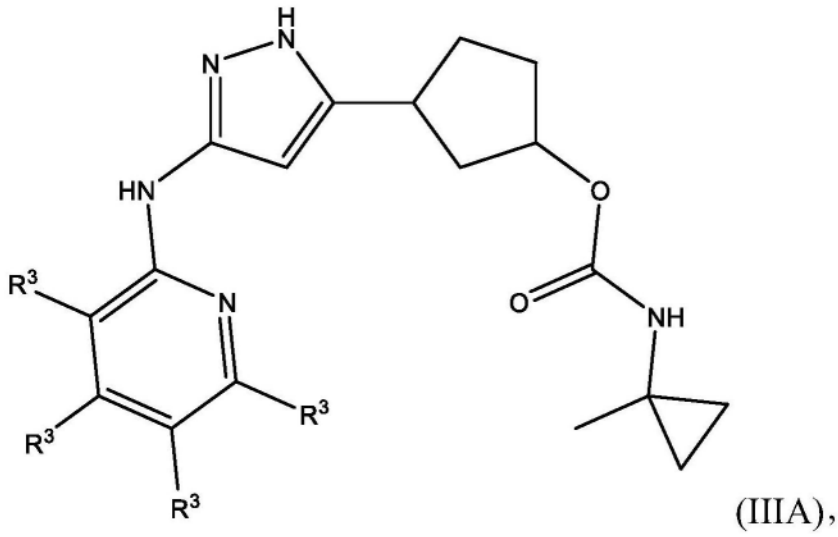


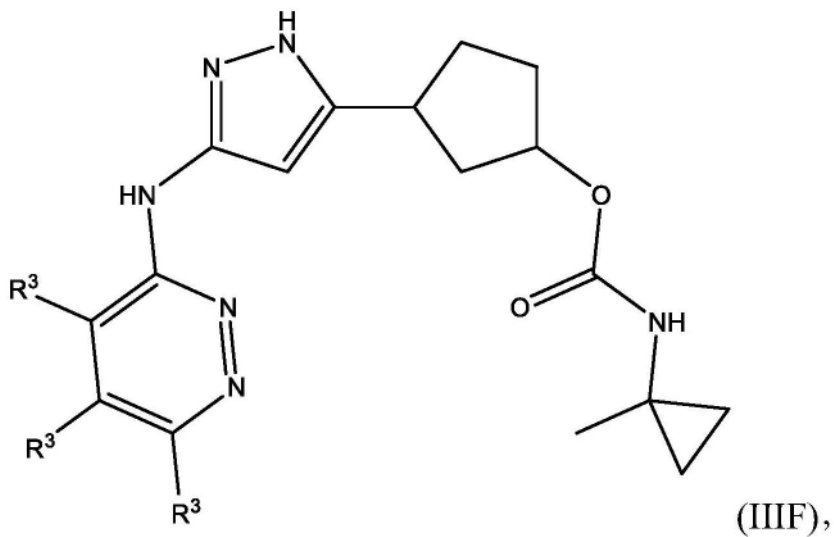
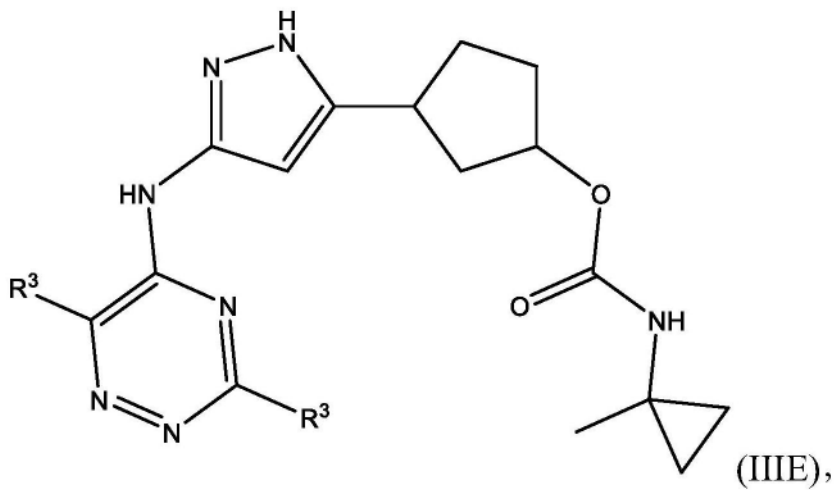
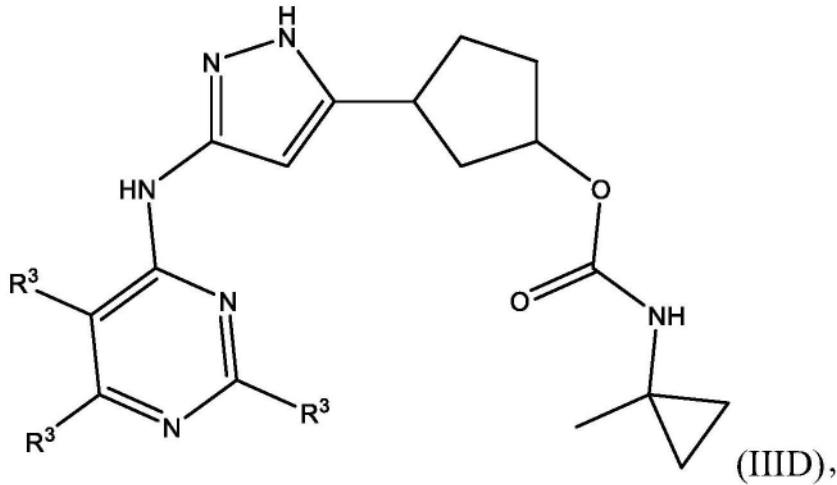




盐。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中 R^1 是 C_1-C_6 烷基并且 R^2 是H。
5. 如权利要求1或3所述的化合物,其中 R_1 是任选地经1至4个选自卤素和 C_3-C_6 环烷基的基团取代的 C_1-C_6 烷基并且 R_2 是H。
6. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中 R^1 是任选地经甲基取代的 C_{3-4} 环烷基。
7. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中 R^1 是氧杂环丁基、四氢咪喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基,任选地经甲基或 CF_3 取代。
8. 如权利要求6所述的化合物,其中所述化合物选自由以下组成的组:式IIIA、式IIIB、式IIIC、式IIID、式IIIE和式IIF:



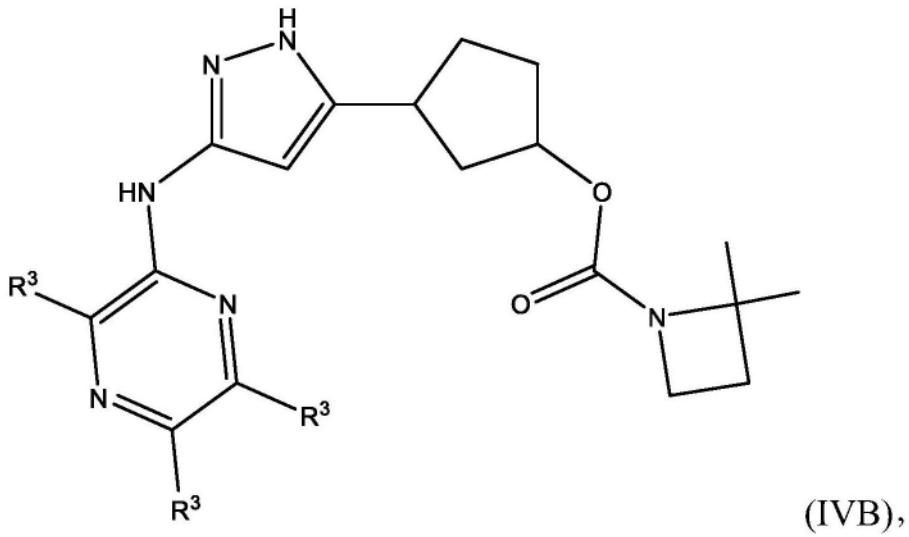
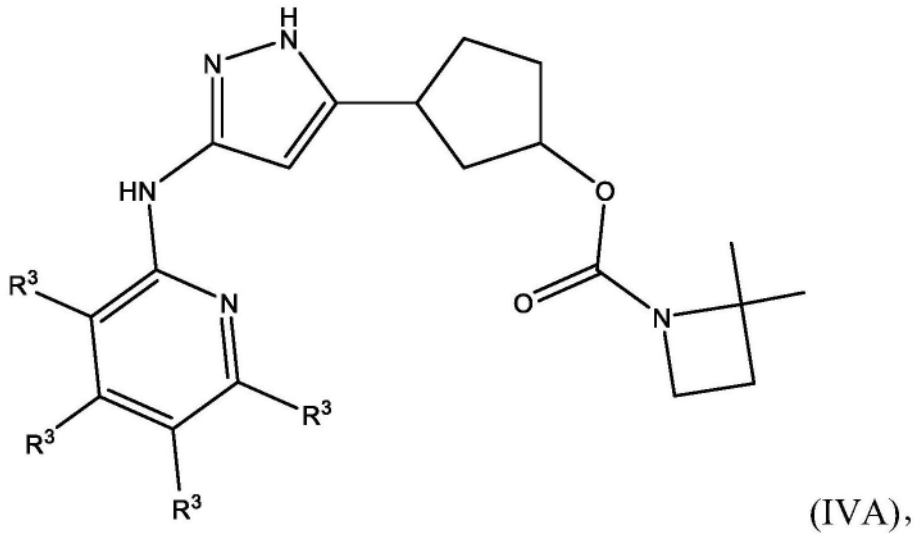


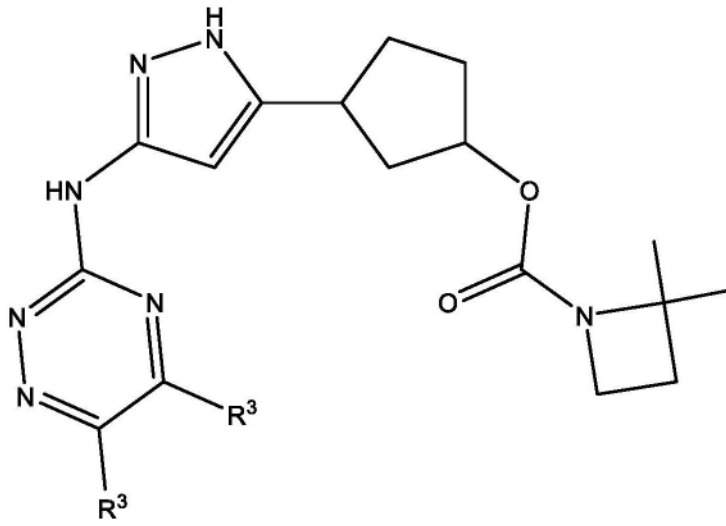
或其药学上可接受的盐。

9. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成4-5元杂环基,任选地在游离碳上经一个或两个甲基取代。

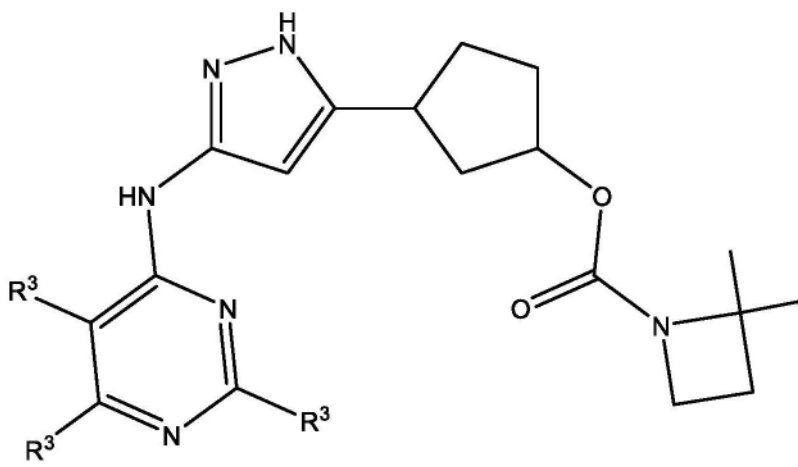
10. 如权利要求1或3所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环基,其中除连接至 R^1 和 R^2 的氮原子以外,所述杂环基还任选地包括1或2个独立地选自O、N或S的杂原子,并且在游离碳或氮上任选地经CN、 $CO_2C(CH_3)_3$ 、 OCH_3 或者一个或两个甲基取代,所述甲基任选地经1至4个卤基取代。

11. 如权利要求9或10所述的化合物,其中所述结构选自由以下组成的组:式IVA、式IVB、式IVC、式IVD、式IVE和式IVF:

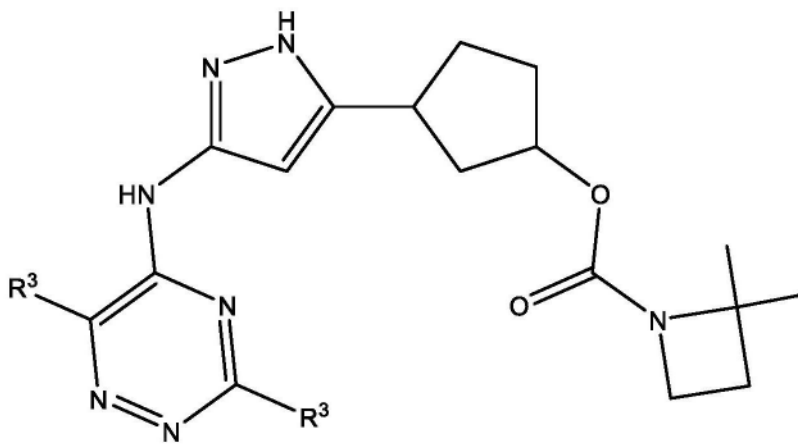




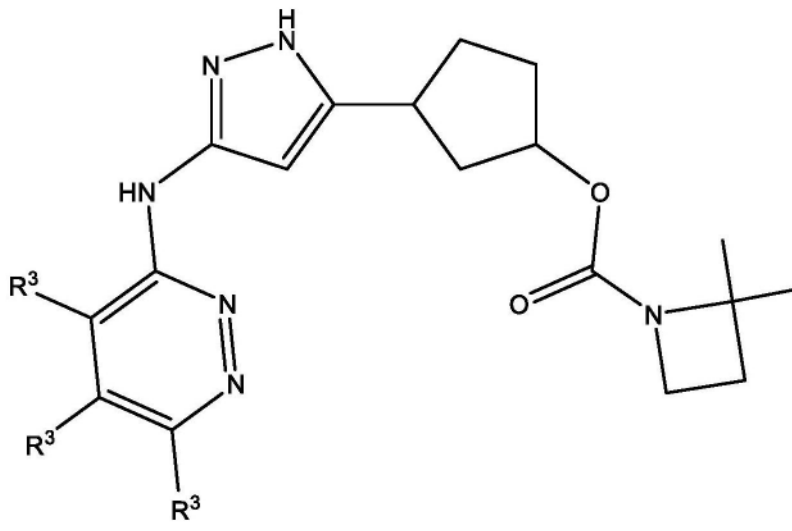
(IVC),



(IVD),



(IVE),



的盐。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的化合物,其中
 每个 R^3 独立地选自H、-OH、卤基、CN、 NR^aR^b 、 SO_2R^c 、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基组成的组,
 其中所述烷基和烷氧基各自任选地经1至4个独立地选自卤基、 OR^{3a} 或环丙基的基团取代;
 每个 R^a 在每次出现时独立地选自H、甲基或乙基组成的组;
 每个 R^b 在每次出现时独立地选自甲基和乙基;
 R^{3a} 在每次出现时独立地选自甲基或乙基;并且
 R^c 在每次出现时选自甲基或乙基。

13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体和权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

14. 一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求13所述的药物组合物。

15. 如权利要求14所述的方法,其中所述癌症是以下中的至少一者:子宫癌(包括子宫癌肉瘤、子宫体子宫内膜癌)、子宫内膜癌、乳腺癌(包括浸润性乳腺癌、TNBC(三阴性乳腺癌)、ER(雌激素受体)+HER2(人类表皮生长因子2)-乳腺癌和HER2+乳腺癌)、卵巢癌(例如卵巢浆液性囊腺癌)、胃部癌症(包括胃腺癌)、胃癌(包括胃肠道间质瘤)、结直肠癌、胰腺癌、肾癌、头颈癌、肝癌、前列腺癌、皮肤癌、淋巴瘤(包括B细胞淋巴瘤)、肉瘤、食管癌(包括食管癌瘤)、膀胱癌(包括膀胱尿路上皮癌)、肺癌(包括肺鳞状细胞癌和非小细胞肺癌,例如EGFRm(表皮生长因子受体突变体)+非小细胞肺癌)、胆管癌、肾上腺皮质癌或间皮瘤。

16. 一种抑制CDK2的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求13所述的药物组合物。

17. 一种治疗患有与CDK2相关的疾病或病症或有患上与CDK2相关的疾病或病症的风险的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求13所述的药物组合物,其中所述受试者具有CCNE1基因的扩增和/或具有高于CCNE1的对照表达水平的CCNE1表达水平。

18. 如权利要求17所述的方法,其中所述与CDK2相关的疾病或病症是癌症。

19. 一种治疗具有扩增的CCNE1表达水平并且罹患癌症或有患上癌症的风险的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求13所述的药物组合物。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述癌症是以下中的至少一者:子宫癌(包括子宫癌肉瘤、子宫体子宫内膜癌)、子宫内膜癌、乳腺癌(包括浸润性乳腺癌、TNBC(三阴性乳腺癌)、ER(雌激素受体)+HER2(人类表皮生长因子2)-乳腺癌和HER2+乳腺癌)、卵巢癌(例如卵巢浆液性囊腺癌)、胃部癌症(包括胃腺癌)、胃癌(包括胃肠道间质瘤)、结直肠癌、胰腺癌、肾癌、头颈癌、肝癌、前列腺癌、皮肤癌、淋巴瘤(包括B细胞淋巴瘤)、肉瘤、食管癌(包括食管癌瘤)、膀胱癌(包括膀胱尿路上皮癌)、肺癌(包括肺鳞状细胞癌和非小细胞肺癌,例如EGFRm(表皮生长因子受体突变体)+非小细胞肺癌)、胆管癌、肾上腺皮质癌或间皮瘤。

CDK2抑制剂及其制备和使用方法

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2021年11月19日提交的美国临时专利申请号63/281,508的权益和优先权,所述申请的公开内容出于所有目的据此通过引用整体并入。

背景技术

[0002] 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)是在细胞周期进展中具有核心作用的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。CDK水平在整个细胞周期中保持相对恒定,并且是特异性CDK的选择性激活使得细胞周期进展中的步骤顺序正确。CDK的激活需要与被称为细胞周期蛋白的调控亚单位进行异二聚化。细胞周期失调是人类癌症的共同特征。

[0003] 细胞周期蛋白依赖性激酶2(Cdk2)参与一系列生物活性。CDK2是关键的细胞周期调控因子,从G₁期晚期一直活跃到整个S期。CDK2通过同源重组(HR)通路参与DNA损伤反应(DDR)。CDK2还调控细胞凋亡通路的各方面。细胞周期蛋白E1(CCNE1)、细胞周期蛋白E2(CCNE2)、细胞周期蛋白A1(CCNA1)和细胞周期蛋白A2(CCNA2)连同p21Cip1/Waf1、p27Kip1和p57Kip2(细胞周期蛋白-CDK2复合物的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂)是CDK2活性的主要调控因子。在癌症中,可能会发生细胞周期蛋白E1、E2、A1或A2对CDK2的结合失调或细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂蛋白的活性失调。(参见S.Tadesse等人,Drug Discovery Today,第25卷,第2期,2020年2月)

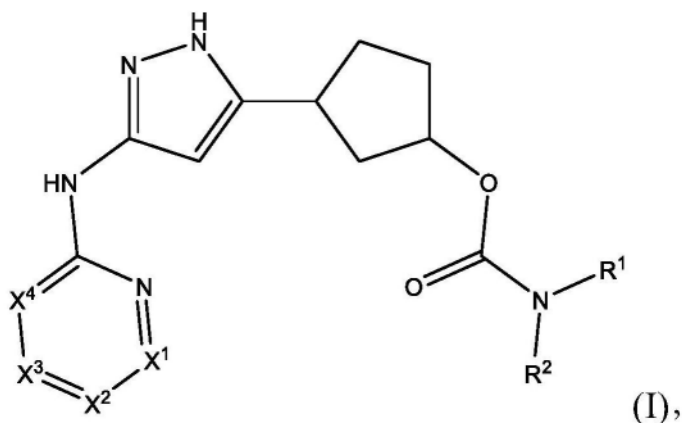
[0004] CDK2的失调可能通过若干机制发生。已经确认CCNE1的扩增或过表达在卵巢癌和乳腺癌中发生(参见Scaltriti,M.等人,Proc.Natl Acad.Sci.USA 108,3761-3766(2011);和Etemadmoghadam,D.等人,Proc.Natl Acad.Sci.USA 110,19489-19494(2013)。胃癌、子宫内膜癌和其它癌症的结果不良与CCNE1的过表达或扩增相关(参见Ooi等人,Hum Pathol.(2017)61:58-67;和Noske等人,Oncotarget(2017)8:14794-14805)。

[0005] 虽然这些发现指示CDK2是CDK2活性失调的癌症的潜在靶标,但迄今尚未批准靶向CDK2的剂。因此,需要开发新的CDK2抑制剂。

发明内容

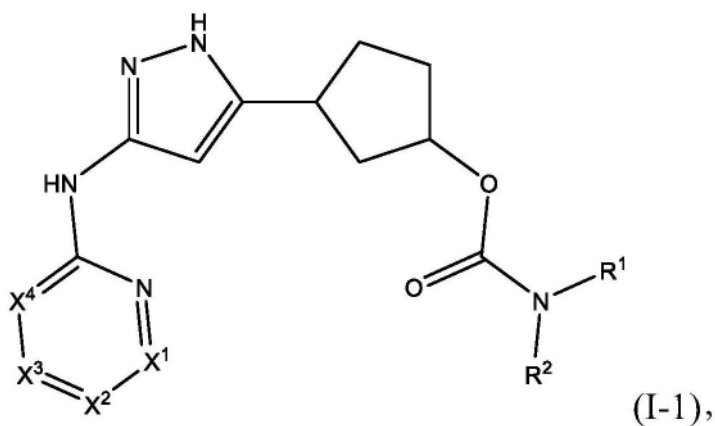
[0006] 本文公开了作为CDK2的有效抑制剂的化合物(参见合成实施例1-108)。特别地,已证明本公开的化合物有效抑制CDK2并且可以用于治疗多种癌症。举例来说,所公开的化合物是选择性CDK2抑制剂,即,所公开的化合物针对CDK1没有活性或活性低。与此种选择性相关的优点可以包括促进有效的给药和降低CDK1介导的中靶毒性。与其它非激酶靶标相比,某些公开的化合物可能具有高度显著的微粒体稳定性和/或有利的毒性型态的优势。

[0007] 在一个方面,本公开提供了由以下结构式(I)表示的化合物:



或其药学上可接受的盐,每个变量的定义在下文提供。

[0008] 在另一个方面,本公开提供由以下结构式 (I-1) 表示的化合物:



或其药学上可接受的盐,每个变量的定义在下文提供。

[0009] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物(“本公开的药物组合物”),所述药物组合物包含药学上可接受的载体或稀释剂和一种或多种本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0010] 本公开提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的化合物(例如式 (I) 化合物)或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。在一个实施方案中,癌症是子宫癌(包括子宫癌肉瘤(UCS)、子宫体子宫内膜癌(UCEC))、子宫内膜癌、乳腺癌(包括浸润性乳腺癌(BRCA)、TNBC(三阴性乳腺癌)、HR+乳腺癌(激素受体阳性乳腺癌)、ER+乳腺癌(雌激素受体阳性乳腺癌)、HR+HER2-乳腺癌(激素受体阳性、人类表皮生长因子2阴性乳腺癌)、ER+HER2-乳腺癌(雌激素受体阳性、人类表皮生长因子2阴性乳腺癌)、HER2-乳腺癌(人类表皮生长因子2阴性乳腺癌)、HER2低乳腺癌(人类表皮生长因子2低乳腺癌)和HER2+乳腺癌(人类表皮生长因子2阳性乳腺癌))、卵巢癌(例如卵巢浆液性囊腺癌(OV))、胃部癌症(包括胃腺癌(STAD))、胃癌(包括胃肠基质瘤)、结直肠癌、胰腺癌(包括胰腺腺癌(PAAD))、肾脏癌、头颈癌、肝脏癌、前列腺癌、皮肤癌、白血病(包括AML(急性髓系白血病))、淋巴瘤(包括B细胞淋巴瘤)、骨髓发育不良综合征(MDS)、骨髓增生性赘瘤(MPN)、肉瘤(SARC)、食管癌(包括食管癌(ESCA))、膀胱癌(包括膀胱尿路上皮癌)、肺癌(包括肺鳞状癌和非小细胞肺癌,例如EGFRm(表皮生长因子受体突变体)+非小细胞肺癌)、胆管癌、肾上腺皮质癌(ACC)或间皮瘤。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。在一个实施

方案中,受试者患有CCNE1扩增的晚期/复发性肿瘤。在一个实施方案中,受试者患有CCNE1扩增的铂抗性或铂难治性卵巢癌。在一个实施方案中,受试者患有已在2线或更多线疗法(包括铂疗法)后进展的子宫内膜癌(使用先前铂疗法,例如,其中患者先前已用铂疗法治疗)。在一个实施方案中,受试者患有2线或更多线疗法(可能包括先前铂疗法)已失效的CCNE1扩增的子宫内膜癌。在一个实施方案中,受试者患有已在2线或更多线疗法(包括铂疗法)后进展的胃癌(使用先前铂疗法,例如,其中患者先前已用铂疗法治疗)。在一个实施方案中,受试者患有尽管用一种或多种CDK4/6抑制剂治疗但已进展的ER+HER-乳腺癌。

[0011] 在一个实施方案中,如本文所描述待治疗的癌症(例如段落[0010]、[0020]、[0077]-[0086]、[0088]和[0090]-[0105]中所描述的癌症,例如乳腺癌)具有CCNE1扩增和/或过表达。

[0012] 在一个实施方案中,如本文所描述待治疗的癌症(例如段落[0010]、[0020]、[0077]-[0086]、[0088]和[0090]-[0105]中所描述的癌症,例如乳腺癌)不具有CCNE1扩增和/或过表达。

[0013] 本文所公开的治疗方法还包括向受试者施用有效量的帕博西尼(palbociclib)(例如**ibrance**[®])、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西尼(abemaciclib)、他莫昔芬(tamoxifen)、来曲唑(letrozole)、奥拉帕尼(olaparib)(例如**lynparza**[®])、尼拉帕尼(niraparib)、卡铂(carboplatin)、顺铂(cisplatin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、吉西他滨(gemcitabine)、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、醋酸甲羟孕酮(medroxyprogesterone acetate)、卡培他滨(capecitabine)(例如**xeloda**[®])、瑞戈非尼(regorafenib)(例如**stivarga**[®])、阿法替尼(afatinib)(例如**gilotrif**[®])、奥希替尼(osimertinib)(例如**tagrisso**[®])、吉非替尼(gefitinib)(例如**iressa**[®])、埃罗替尼(erlotinib)(例如**tarceva**[®])、雷莫芦单抗(ramucirumab)(例如**cyramza**[®])、EGFR抑制剂、普拉替尼(pralsetinib)、ABT-263(那维克拉(navitoclax))、MK-1775(阿达色替(adavosertib))、BAY-1895344、柏唑色替(berzosertib)、西拉色替(ceralasertib)、SRA-737、LY2603618(雷布色替(rabusertib))或曲妥珠单抗(trastuzumab)(例如**herceptin**[®])或它们的组合。EGFR抑制剂可以选自阿法替尼、奥希替尼、拉帕替尼(lapatinib)、埃罗替尼、达克替尼(dacomitinib)、波齐替尼(poziotinib)、来那替尼(neratinib)、吉非替尼JBJ-04-125-02、艾氟替尼(alflutinin)(AST 2818)、奥莫替尼(aumolertinin)(原名阿美替尼(almonertinin))(HS10296)、BBT-176、BI-4020、BPI-361175、BPI-D0316、CH7233163、吉利替尼(gilitertinin)、埃克替尼(icotinib)、JND-3229、拉泽替尼(lazertinin)、那扎替尼(nazartinib)(EGF 816)、艾维替尼(avitinin)、PCC-0208027、瑞齐替尼(rezivertinin)(BPI-7711)、TQB3804、佐利替尼(zorifertinin)(AZ-3759)或DZD9008; EGFR抗体,诸如西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、HLX07、JMT101;或双特异性EGFR和MET抗体(例如埃万妥单抗(amivantamab)(JNJ-61186372、JNJ-372))。

[0014] 本公开还提供了一种抑制有需要的受试者中的CDK2的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的化合物(例如式(I)或式(I-1)化合物)或其药学上可接受的

盐或本公开的药物组合物。

[0015] 本公开还提供了有效量的本公开的化合物(例如式(I)或式(I-1)化合物)或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物用于制备用以治疗癌症的药剂的用途。

[0016] 在另一个方面,本文提供了用于治疗癌症的式(I)或式(I-1)化合物或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0017] 在一个方面,本公开提供了一种治疗患有与CDK2相关的疾病或病症或有患上与CDK2相关的疾病或病症的风险的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物,其中所述受试者具有CCNE1基因扩增和/或具有高于CCNE1的对照表达水平的CCNE1表达水平。在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症是癌症。

[0018] 本公开还提供了一种治疗患有与CDK2相关的疾病或病症或有患上与CDK2相关的疾病或病症的风险的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物,其中所述受试者具有CCNE1基因扩增和/或具有类似于CCNE1的对照表达水平的CCNE1表达水平。在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症是癌症。

[0019] 本文还提供了一种治疗具有扩增的CCNE1表达水平并且罹患实体肿瘤癌症或有患上实体肿瘤癌症的风险的患者的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。

[0020] 预期的实体肿瘤癌症可以是以下中的至少一者:子宫癌(包括子宫癌肉瘤、子宫体子宫内膜癌(UCEC))、子宫内膜癌、乳腺癌(包括浸润性乳腺癌、TNBC(三阴性乳腺癌)、ER(雌激素受体)+HER2(人类表皮生长因子2)-乳腺癌、HR(激素受体)+HER2(人类表皮生长因子2)-乳腺癌、HER2-乳腺癌和HER2+乳腺癌)、卵巢癌(例如卵巢浆液性囊腺癌)、胃部癌症(包括胃腺癌)、胃癌(包括胃肠道间质瘤)、结直肠癌、胰腺癌、肾癌、头颈癌、肝癌、前列腺癌、皮肤癌、淋巴瘤(包括B细胞淋巴瘤)、肉瘤、食管癌(包括食管癌瘤和食管腺癌)、膀胱癌(包括膀胱尿路上皮癌(BLCA))、肺癌(包括肺鳞状细胞癌和非小细胞肺癌,例如EGFRm(表皮生长因子受体突变体)+非小细胞肺癌)、胆管癌、肾上腺皮质癌或间皮瘤。

具体实施方式

定义

[0021] 如本文所用,术语“卤基”意指卤素并且包括氯、氟、溴和碘。

[0022] 单独或作为诸如“烷氧基”或“卤烷基”等较大部分的一部分使用的术语“烷基”意指饱和脂族直链或支链单价烃基。除非另有说明,否则烷基通常具有1-4个碳原子,即,(C₁-C₄)烷基。如本文所用,“(C₁-C₄)烷基”意指具有以直链或支链排列的1至4个碳原子的基团。实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基等。

[0023] 术语“烷氧基”意指通过氧连接原子连接的烷基,由-O-烷基表示。举例来说,“(C₁-C₄)烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

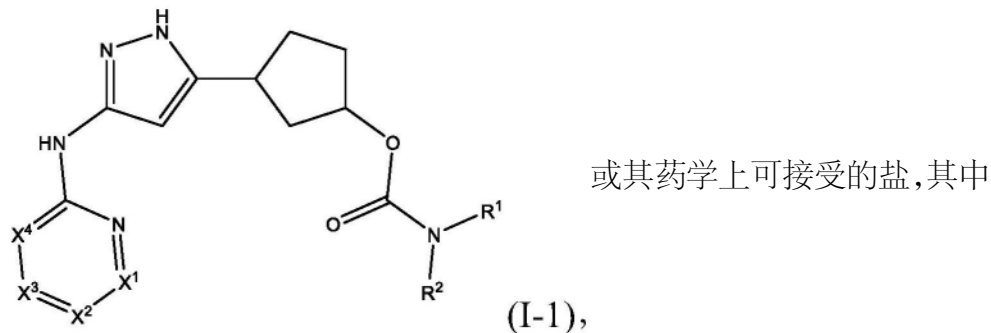
[0024] 术语“环烷基”是指单环饱和烃环系统。除非另有说明,否则环烷基具有3-6个碳原子。举例来说,C₃-C₆环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。除非另有描述,术语“环烷基”具有三至六个碳原子。

[0025] 术语“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至2个环杂原子的4至6元非芳族环系统的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、季氮、氧化氮(例如NO)、氧和硫,包括亚砷和砷(“4-12元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,在化合价允许的情况下,连接点可以是碳或氮原子。示例性杂环基包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、四氢吡啶基等。

本公开的化合物

[0026] 本文公开了具有式(I)或式(I-1)的一般结构的化合物的实施方案。本发明提供了用于治疗癌症的本发明的化合物或其药学上可接受的盐。这些化合物是CDK2的选择性抑制剂。

[0027] 在第一个实施方案中,本公开提供了由以下结构式(I-1)表示的化合物:



R^1 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 环烷基或4至6元杂环基,其中所述 C_1 - C_6 烷基任选地经1至4个独立地选自卤基和 C_3 - C_6 环烷基的基团取代,其中所述环烷基或杂环基任选地经1至4个独立地选自卤基和任选地经1至4个卤基取代的 C_1 - C_4 烷基的基团取代,其中所述杂环基包括1或2个独立地选自O、N或S的杂原子;

R^2 是H或 C_1 - C_6 烷基;或

R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成4至6元杂环基,其中除连接至 R^1 和 R^2 的氮原子以外,所述杂环基还任选地包括1或2个独立地选自O、N或S的杂原子,并且任选地经1至4个独立地选自自由卤基、 CO_2R^d 、CN、 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基组成的组的基团取代,其中所述 C_1 - C_4 烷基和 C_1 - C_4 烷氧基各自任选地经1至4个卤基取代;

X^1 是N或 CR^3 ;

X^2 是N或 CR^3 ;

X^3 是N或 CR^3 ;

X^4 是N或 CR^3 ;其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少2者是 CR^3 ;

R^3 在每次出现时独立地选自自由H、卤基、CN、OH、 NR^aR^b 、 SO_wR^c 、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_3 - C_6 环烷基组成的组,其中所述烷基或烷氧基任选地经1至4个独立地选自卤基、 OR^{3a} 和 C_3 - C_6 环烷基的基团取代,并且所述 C_3 - C_6 环烷基任选地经1至4个独立地选自卤基和OH的基团取代;

w是0、1或2;

R^a 在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1 - C_4 烷基;

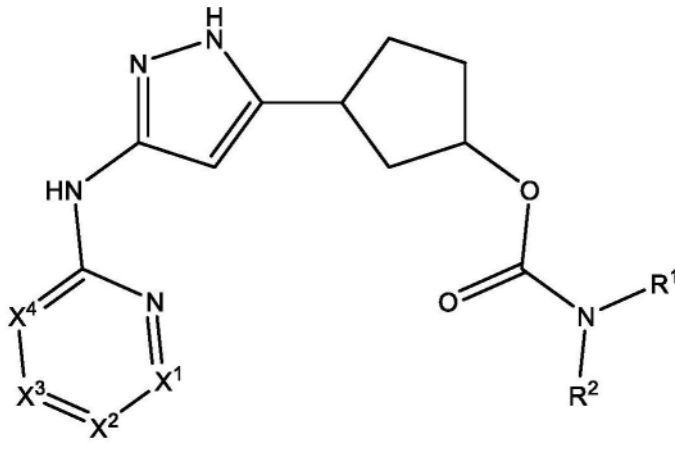
R^b 在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1 - C_4 烷基;

R^c 在每次出现时独立地是任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1 - C_4 烷基;

R^d 在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1-C_4 烷基;并且

R^{3a} 在每次出现时是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0028] 在另一个实施方案中,本公开提供了由以下结构式(I)表示的化合物,



或其药学上可接受的盐,其

(I),

中

R^1 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基或4至6元杂环基,其中所述环烷基或杂环基任选地经1至4个选自卤基和任选地经1至4个卤基取代的 C_1-C_4 烷基的基团取代,其中所述杂环基包括1或2个选自O、N或S的杂原子;

R^2 是H或 C_1-C_6 烷基,或

R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成任选地经1至4个选自卤基或 C_1-C_4 烷基的基团取代的4至6元杂环基,

X^1 是N或 CR^3 ;

X^2 是N或 CR^3 ;

X^3 是N或 CR^3 ;

X^4 是N或 CR^3 ;其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少2者是 CR^3 ;

R^3 在每次出现时独立地选自由H、卤基、CN、OH、 NR^aR^b 、 SO_wR^c 、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_3-C_6 环烷基组成的组,其中所述烷基或烷氧基任选地经1至4个独立地选自卤基、 OR^{3a} 和 C_3-C_6 环烷基的基团取代,并且所述 C_3-C_6 环烷基任选地经1至4个独立地选自卤基和OH的基团取代;

w是0、1或2;

R^a 在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1-C_4 烷基;

R^b 在每次出现时独立地是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1-C_4 烷基;

R^c 在每次出现时独立地是任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_1-C_4 烷基;并且

R^{3a} 在每次出现时是H或任选地经一个、两个或三个卤基取代的 C_{1-4} 烷基。

[0029] 在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 是 C_3-C_4 环烷基,其中所述 C_3-C_4 环烷基任选地经 C_1-C_2 烷基取代。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_2 烷基。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 是含有1个氧或1个氮的4至6元杂环基,任选地经卤基或任选地经1至4个卤基取代的 C_1-C_4 烷基取代。

[0030] 在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 是环丙基。在式(I)和式(I-1)的一些实

实施方案中, R^1 是经甲基取代的环丙基。

[0031] 在式 (I) 和式 (I-1) 的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮原子一起形成氮杂环丁烷。在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, 氮杂环丁烷经 1 个或 2 个甲基取代。

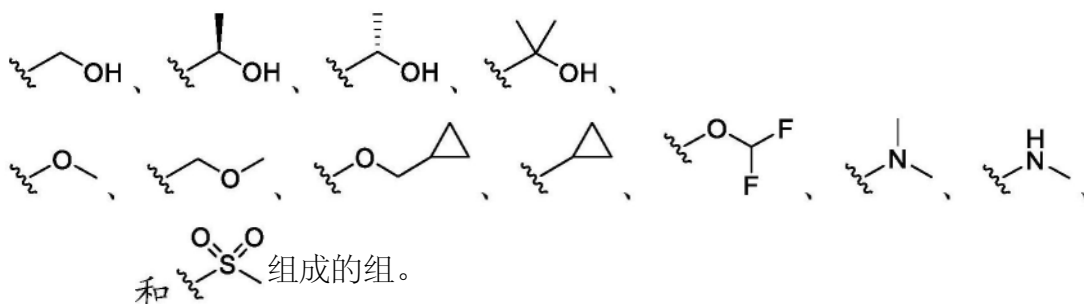
[0032] 在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, X^1 是 N。在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, X^1 是 CR^3 。

[0033] 在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, X^2 是 N。在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, X^2 是 CR^3 。

[0034] 在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, X^3 是 N。在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, X^3 是 CR^3 。

[0035] 在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, X^4 是 N。在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, X^4 是 CR^3 。

[0036] 在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, R^3 选自由 H、甲基、氯、氟、-CN、-CF₃、-CHF₂、



[0037] 在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, R^a 是 H。在某些实施方案中, R^a 是甲基。

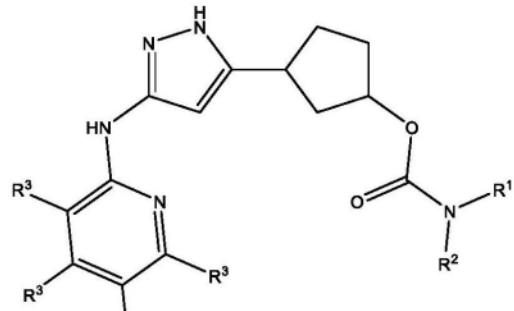
[0038] 在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, R^b 是 H。在某些实施方案中, R^b 是甲基。

[0039] 在式 (I) 和式 (I-1) 的某些实施方案中, R^b 是甲基并且 R^b 是甲基。

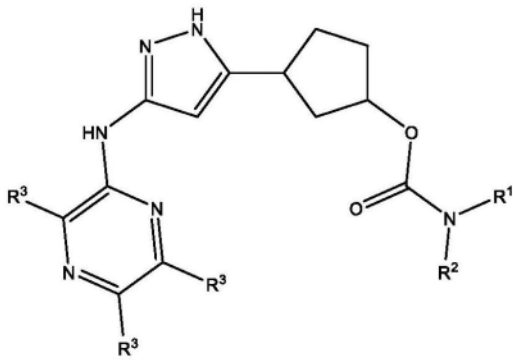
[0040] 在式 (I) 和式 (I-1) 的一些实施方案中, R^2 是 H。在式 (I) 和式 (I-1) 的一些实施方案中, R^2 是 C₁-C₆ 烷基。

[0041] 在式 (I) 和式 (I-1) 的一些实施方案中, R^3 是甲基。

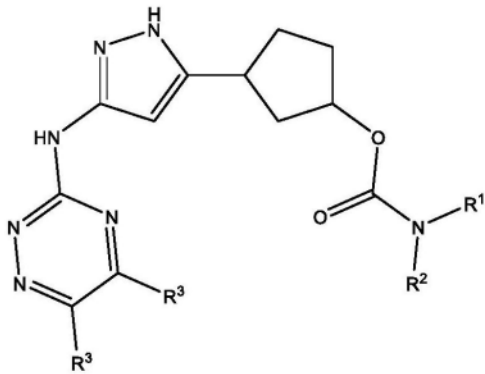
[0042] 在式 (I) 和式 (I-1) 的一些实施方案中, 式 (I) 或式 (I-1) 化合物选自由以下组成的组: 式 IIA、式 IIB、式 IIC、式 IID、式 IIE 和式 IIF:



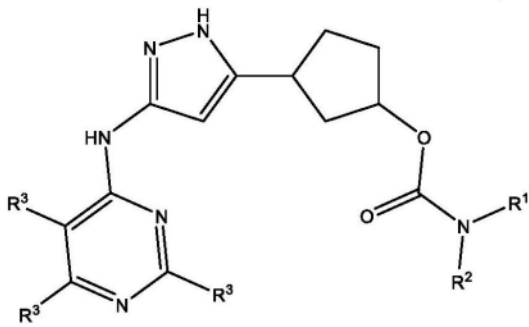
(IIA),



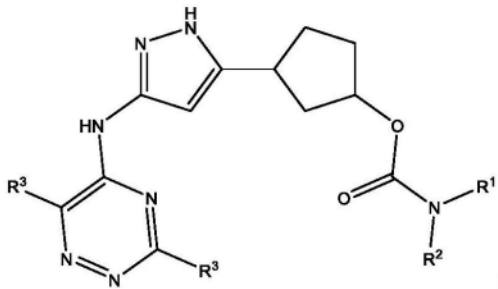
(IIB),



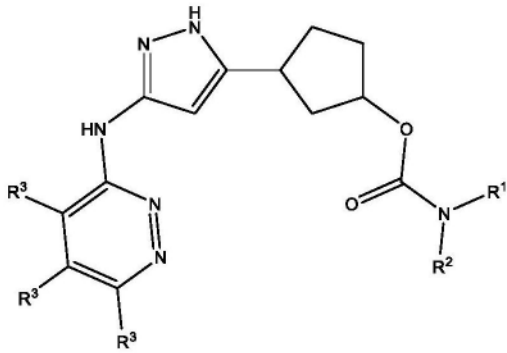
(IIC),



(IID),



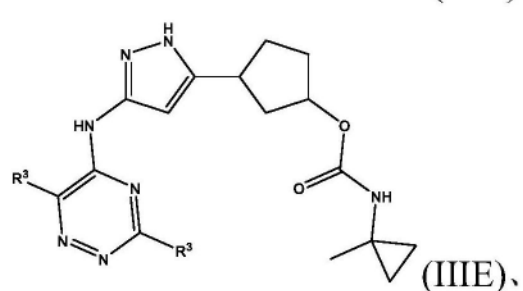
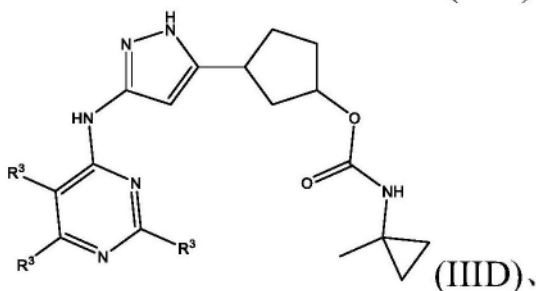
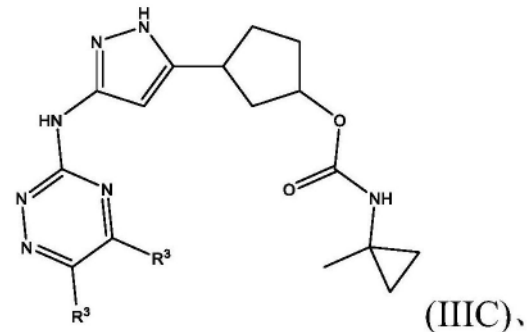
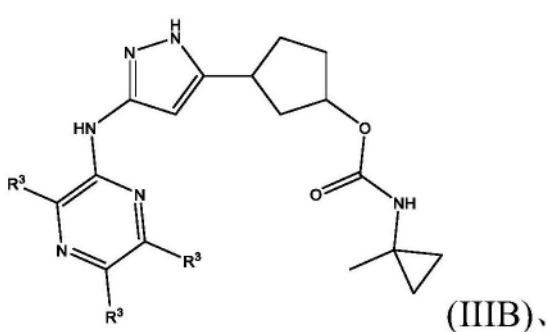
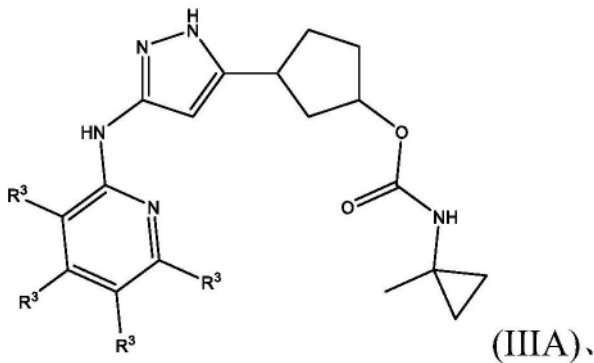
(IIE),

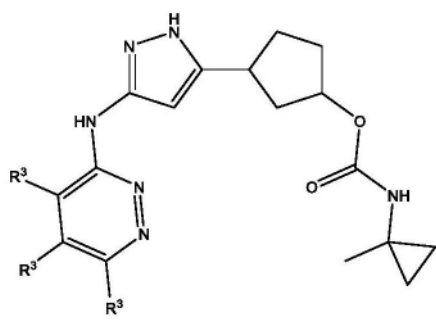


或其药学上可接受的盐。

[0043] 在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 是 C_1 - C_6 烷基并且 R^2 是H。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R_1 是任选地经1至4个选自卤基和 C_3 - C_6 环烷基的基团取代的 C_1 - C_6 烷基并且 R_2 是H。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R_1 是任选地经1至4个选自卤基的基团取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R_1 是任选地经 C_3 - C_6 环烷基取代的 C_1 - C_6 烷基。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 是任选地经甲基取代的 C_{3-4} 环烷基。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 是任选地经甲基或乙基取代的 C_{3-4} 环烷基,其中所述甲基或乙基任选地经1至4个卤基取代。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 是氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基或哌啶基,任选地经甲基或 CF_3 取代。

[0044] 在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中,式(I)或式(I-1)化合物选自自由以下组成的组:式IIIA、式IIIB、式IIIC、式IIID、式IIIE和式IIIF:



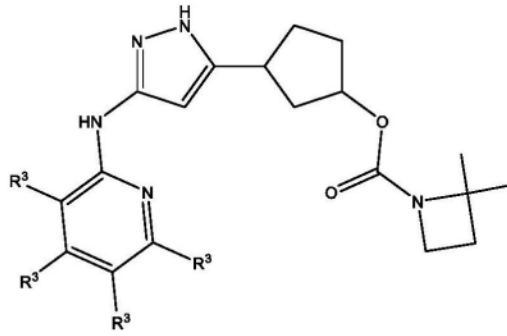


(IIIF),

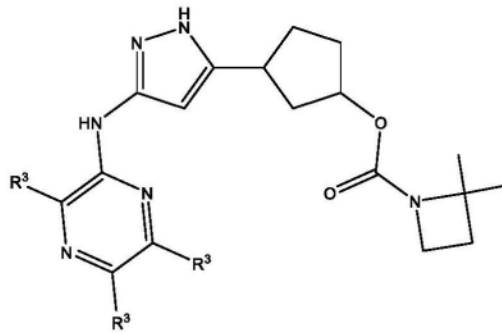
或其药学上可接受的盐。

[0045] 在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环基,任选地在游离碳上经一个或两个甲基取代。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成4-5元杂环基,任选地在游离碳上经一个或两个甲基取代。在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成4-6元杂环基,其中除连接至 R^1 和 R^2 的氮原子以外,所述杂环基还任选地包括1或2个独立地选自O、N或S的杂原子,并且在游离碳或氮上任选地经CN、 $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 OCH_3 或者一个或两个甲基取代,所述甲基任选地经1至4个卤基取代。

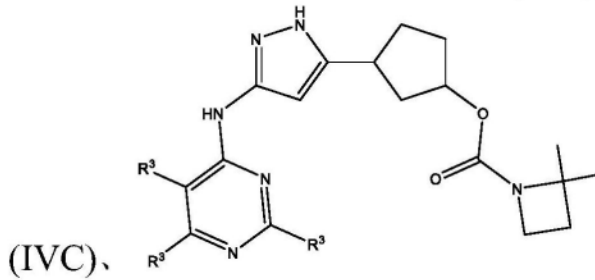
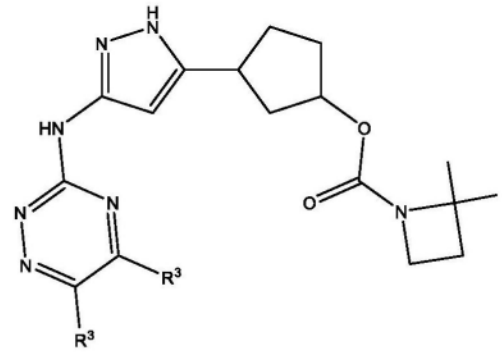
[0046] 在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中,式(I)或式(I-1)化合物选自由以下组成的组:式IVA、式IVB、式IVC、式IVD、式IVE和式IVF:



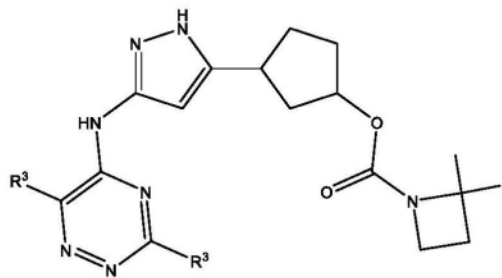
(IVA)、



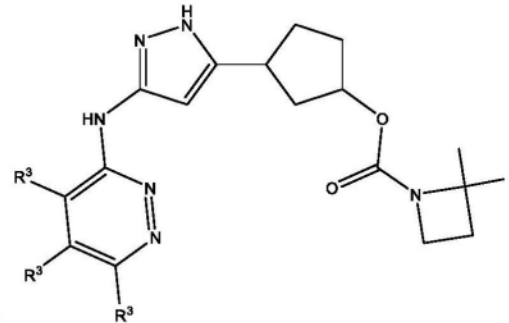
(IVB)、



(IVD)、



(IVE)、



(IVF),或其药学上可接受的盐。

[0047] 在式(I)和式(I-1)的一些实施方案中,每个 R^3 独立地选自由H、-OH、卤基、CN、 NR^aR^b 、 SO_2R^c 、 C_1-C_4 烷基和 C_1-C_4 烷氧基组成的组,其中所述烷基和烷氧基各自任选地经1至4个独立地选自卤基、 OR^{3a} 或环丙基的基团取代;

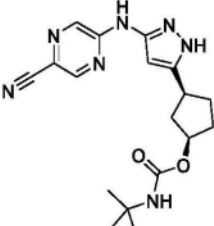
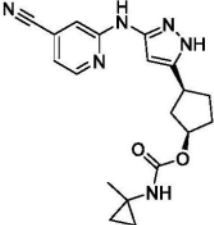
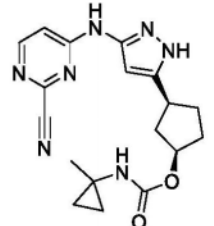
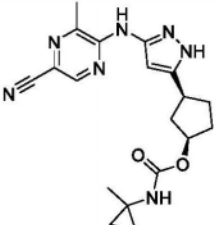
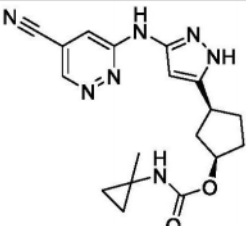
每个 R^a 在每次出现时独立地选自由H、甲基或乙基组成的组;

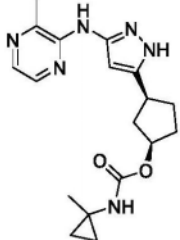
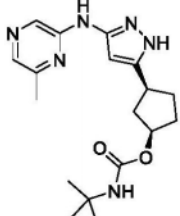
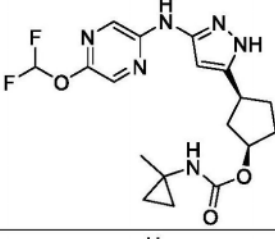
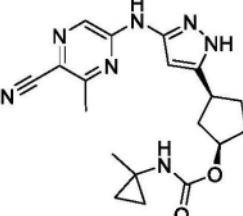
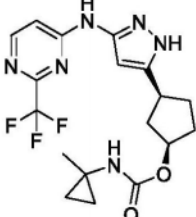
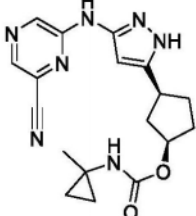
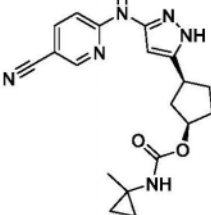
每个 R^b 在每次出现时独立地选自甲基和乙基;

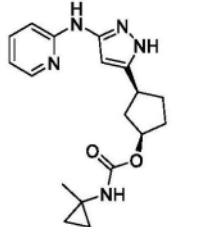
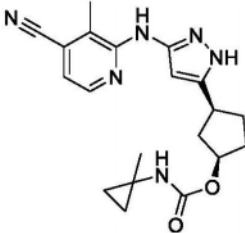
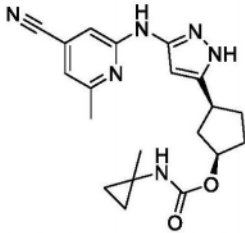
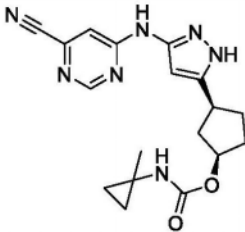
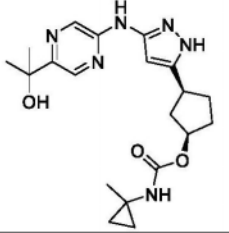
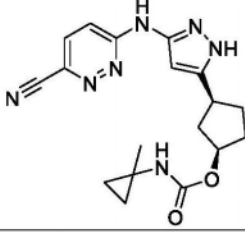
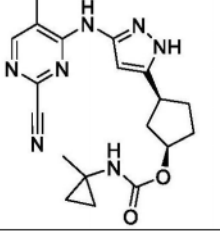
R^{3a} 在每次出现时独立地选自甲基或乙基;并且

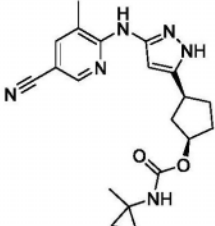
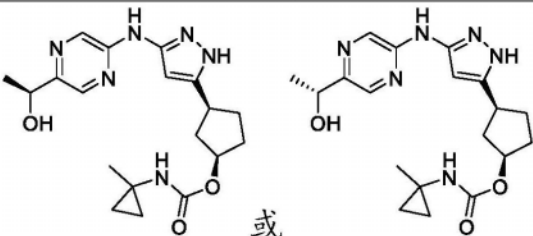
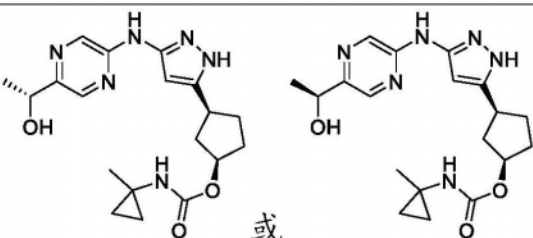
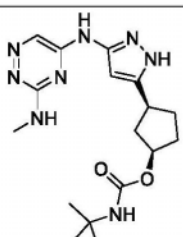
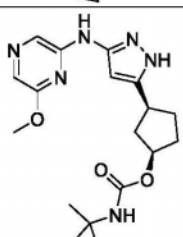
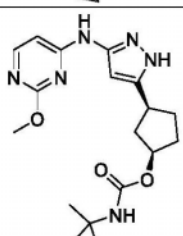
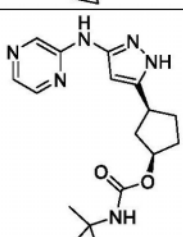
R^c 在每次出现时选自甲基或乙基。

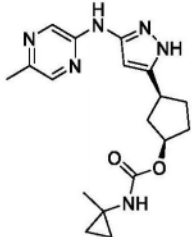
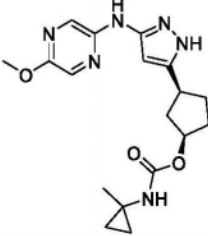
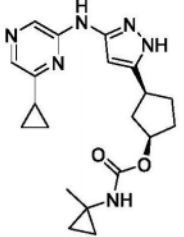
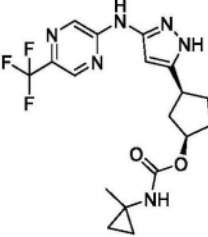
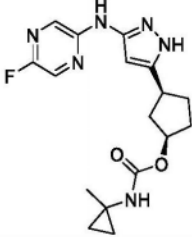
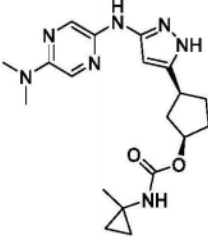
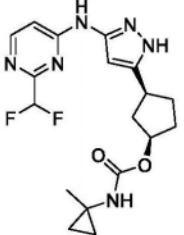
[0048] 在式(I-1)或式(I)的一个实施方案中,化合物是选自下表的化合物或其药学上可接受的盐:

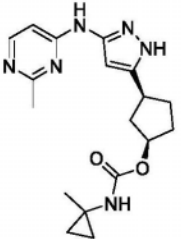
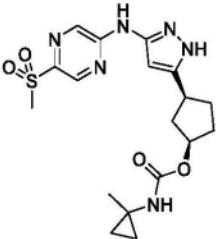
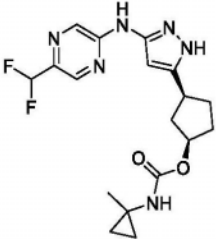
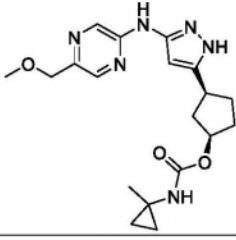
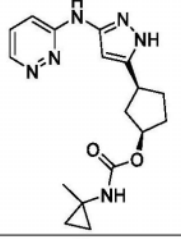
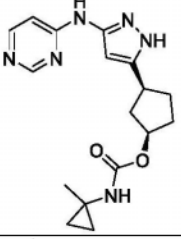
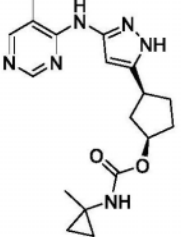
化合物 编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	

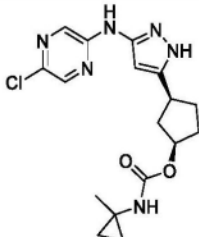
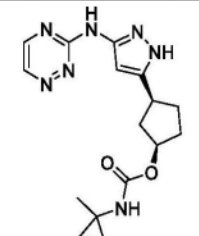
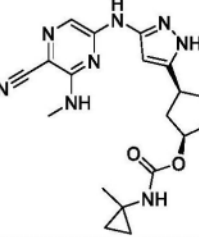
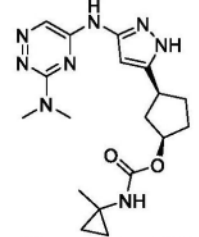
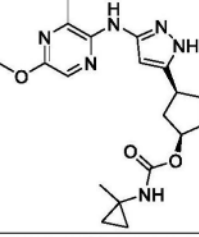
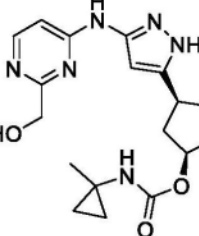
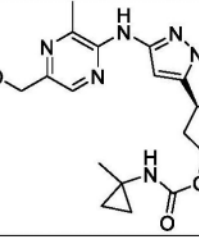
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

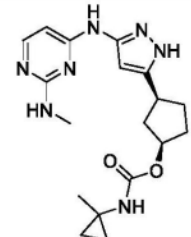
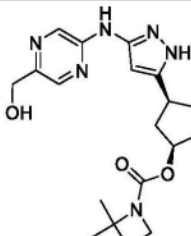
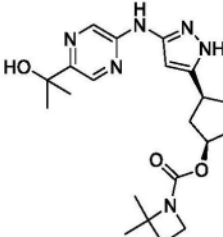
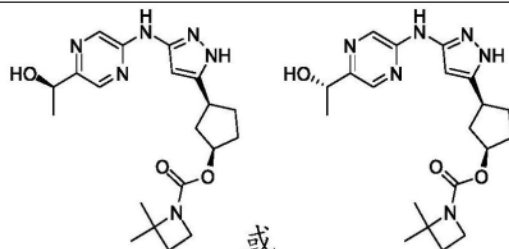
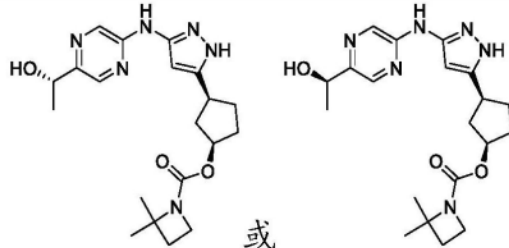
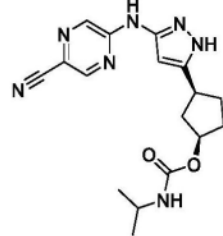
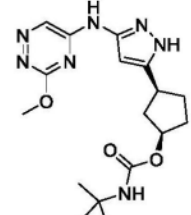
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

20	
21	 <p>或</p>
22	 <p>或</p>
23	
24	
25	
26	

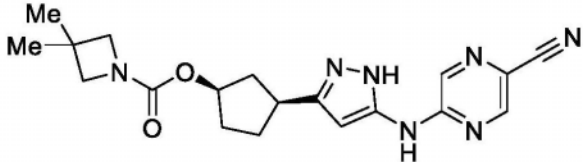
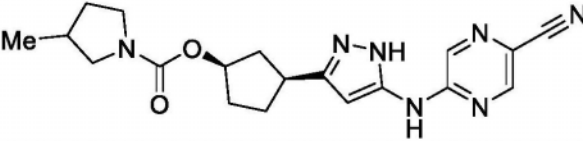
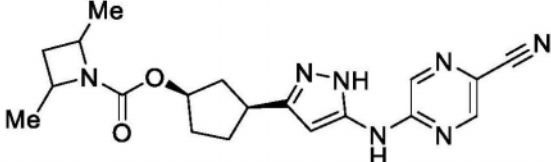
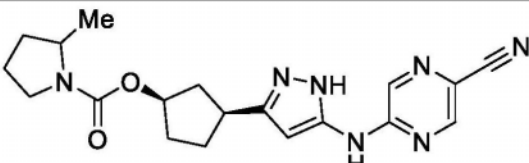
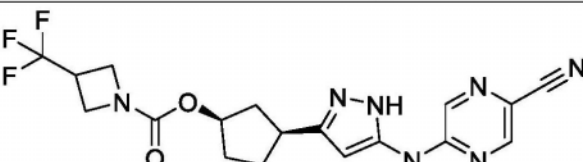
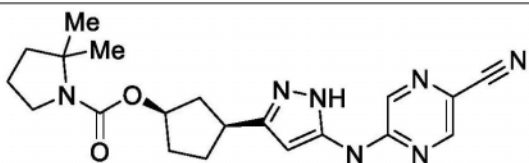
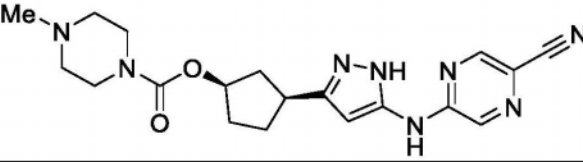
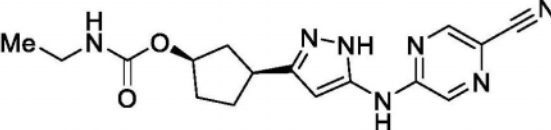
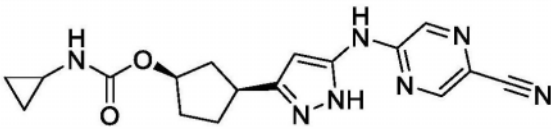
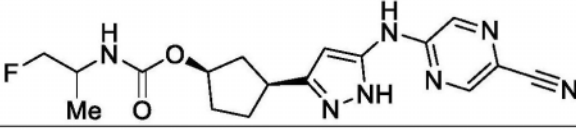
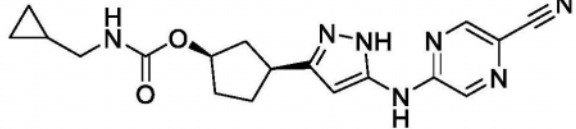
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

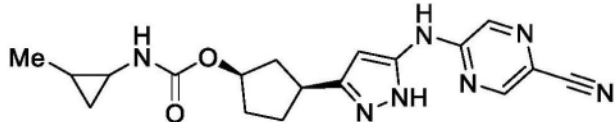
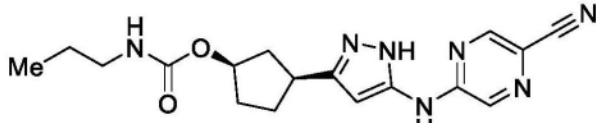
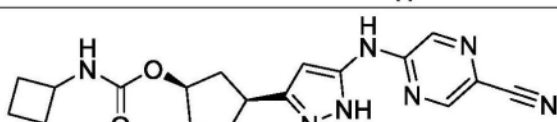
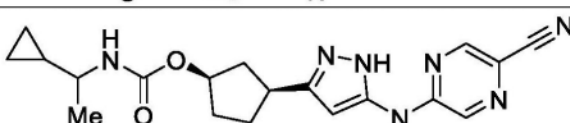
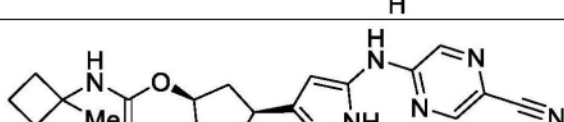
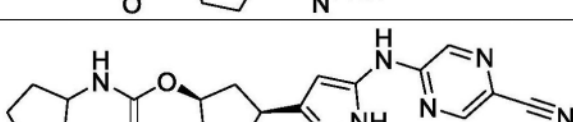
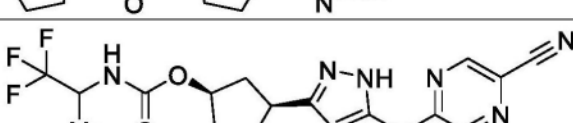

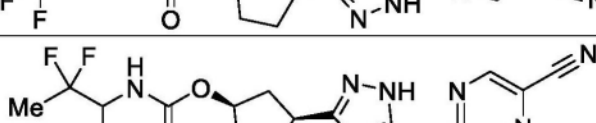
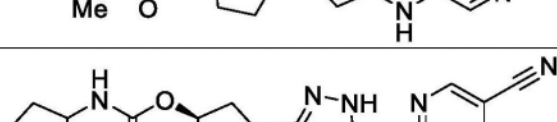
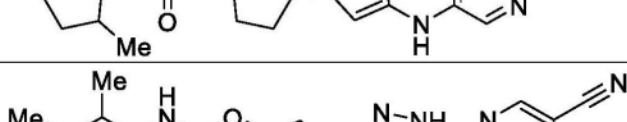
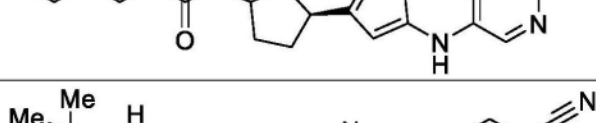
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	

64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	

75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	

87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	
95	
96	
97	

98	
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

[0049] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内适合与人类和低等动物的组织接触使用而没有不当毒性、刺激性和过敏反应并且与合理效益/风险比相称的药用盐。药学上可接受的盐是本领域中众所周知的。举例来说, S.M.Berge等人在J.Pharm.Sci.,

1977, 66, 1-19中描述了药理学上可接受的盐。

[0050] 本发明教义中包括本文所公开的化合物的药学上可接受的盐。具有碱性基团的化合物可以与一种或多种药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本文所描述的化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)和有机酸(诸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、乙磺酸、甲磺酸和琥珀酸)的盐。具有诸如羧酸等酸性基团的本发明教义的化合物可以与一种或多种药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。适合的药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(诸如钠盐和钾盐)和碱土金属盐(诸如镁盐和钙盐)。

[0051] 具有一个或多个手性中心的化合物可以呈各种立体异构形式存在,即,每个手性中心可以具有R或S构型,或者可以是两者的混合物。立体异构体是仅空间排列不同的化合物。立体异构体包括化合物的所有非对映体和对映体形式。对映体是彼此互为镜像的立体异构体。非对映体是具有两个或更多个彼此不相同并且不互为镜像的手性中心的立体异构体。

[0052] 当具有一个或多个手性中心的化合物中的手性中心处的立体化学构型由其化学名称(例如在化学名称中由“R”或“S”指示构型的情况下)或结构(例如由“楔形”键指示构型)描述时,所指示的构型相对于相反构型的富集度大于50%、60%、70%、80%、90%、99%或99.9%(当标示“外消旋(rac)”或“外消旋体”伴随结构或名称时除外,如以下两段中所解释)。“所指示的构型相对于相反构型的富集度”是摩尔百分比,并且通过在一个或多个手性中心处具有所指示的立体化学构型的化合物的数量除以混合物中具有相同或相反立体化学构型的所有化合物的总数来确定。

[0053] 当在化合物中的手性中心处的立体化学构型由化学名称(例如在名称中由“R”或“S”指示构型的情况下)或结构(例如由“楔形”键指示构型)描述,并且标示“外消旋”或“外消旋体”伴随结构或在化学名称中指定时,意指的是外消旋混合物。

[0054] 当两种立体异构体由它们的化学名称或结构描述,并且名称或结构由“或”连接时,意指的是两种立体异构体中的一者或另一者,而不是两者。

[0055] 当所公开的具有手性中心的化合物由结构描述而没有显示在那个手性中心处的构型时,所述结构旨在涵盖在那个手性中心处具有S构型的化合物、在那个手性中心处具有R构型的化合物或在那个手性中心处具有R和S混合构型的化合物。当所公开的具有手性中心的化合物由其化学名称描述而没有用“S”或“R”指示在那个手性中心处的构型时,所述名称旨在涵盖在那个手性中心处具有S构型的化合物、在那个手性中心处具有R构型的化合物或在那个手性中心处具有R和S混合构型的化合物。

[0056] 外消旋混合物意指50%的一种对映体和50%的其相应对映体的混合物。本发明教义涵盖了本文所公开的化合物的所有对映体纯的、对映体富集的、非对映体纯的、非对映体富集的和外消旋的混合物以及非对映体的混合物。

[0057] 可以通过众所周知的方法将对映体和非对映体的混合物拆分成它们的组分对映体或立体异构体,诸如通过手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、将化合物结晶为手性盐络合物或将化合物在手性溶剂中结晶。还可以通过众所周知的不对称合成方法由非对映体或对映体纯的中间体、试剂和催化剂获得对映体和非对映体。

[0058] 实验部分中的“峰1”是指获自色谱分离/纯化的预期反应产物化合物,它比来自同

一先前反应的第二预期反应产物化合物更早洗脱。第二预期产物化合物被称为“峰2”。

[0059] 当所公开的化合物由指示单一对映体的名称或结构定名时,除非另有指示,否则所述化合物是至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%光学纯的(也称为“对映体纯的”)。光学纯度是混合物中命名或描述的对映体的重量除以混合物中两种对映体的总重量。

[0060] 当由结构命名或描述所公开的化合物的立体化学,并且所命名或描述的结构涵盖多于一种立体异构体(例如,如在非对映体对中)时,应理解,除非另有指示,否则所涵盖的立体异构体之一或所涵盖的立体异构体的任何混合物包括在内。应进一步理解,所命名或描述的立体异构体的立体异构体纯度为至少60重量%、70重量%、80重量%、90重量%、99重量%或99.9重量%。通过混合物中名称或结构所涵盖的立体异构体的总重量除以混合物中所有立体异构体的总重量来确定这种情况下的立体异构体纯度。

[0061] 在本公开的化合物中,具体指定为“D”或“氘”的任何位置被理解为具有50%、80%、90%、95%、98%或99%的氘富集度。“氘富集度”是摩尔百分比,并且通过在指示位置处具有氘的化合物的数量除以所有化合物的总数来确定。当一个位置被指定为“H”或“氢”时,所述位置具有天然丰度的氢。当没有说明一个位置是存在氢还是氘时,所述位置具有天然丰度的氢。一个具体的替代实施方案涉及本公开的化合物,其在未具体指定为“D”或“氘”的一个或多个位置处具有至少5%、10%、25%、50%、80%、90%、95%、98%或99%的氘富集度。

[0062] 如本文所用,许多部分(例如烷基、烷氧基、环烷基或杂环基)被称为“经取代”或“任选地经取代”。当部分被这些术语之一修饰时,除非另有说明,否则其表示本领域技术人员已知所述部分中可用于取代的任何部分都可以被取代,其包括一个或多个取代基。在如果存在多于一个取代基的情况下,则可以独立地选择每个取代基。此类取代方式是本领域中众所周知的,并且/或者在本公开中教导。任选的取代基可以是适合与所述部分连接的任何取代基。

[0063] 本公开的化合物是CDK2抑制剂。如本文所用,术语“选择性CDK2抑制剂”意指相较于其它CDK和激酶组选择性抑制CDK2的化合物。换句话说,选择性CDK2抑制剂针对其它CDK和激酶组没有活性或活性低。与针对其它CDK和许多其它激酶的抑制活性相比时,就 IC_{50} 值来说,选择性CDK2抑制剂针对CDK2的抑制活性更强(即, IC_{50} 值是亚纳摩尔的)。可以使用已知的生物化学测定来测量效力。

[0064] 在一些实施方案中,本公开的化合物相比于CDK1对CDK2具有选择性。在一些此类实施方案中,化合物对CDK2显示出相比于CDK1至少10倍的选择性。在其它实施方案中,化合物对CDK2显示出相比于CDK1至少20倍的选择性。在具体实施方案中,化合物对CDK2显示出相比于CDK1至少30倍的选择性。在某些实施方案中,化合物对CDK2显示出相比于CDK1至少40倍的选择性。在其它实施方案中,化合物对CDK2显示出相比于CDK1至少50倍的选择性。举例来说,所公开的化合物对CDK2显示出相比于CDK1至少100倍的选择性。在一些实施方案中,所公开的化合物相比于CDK4和/或CDK6对CDK2具有选择性。在一些此类实施方案中,化合物对CDK2显示出相比于CDK4和/或CDK6至少10倍的选择性。在其它实施方案中,所公开的化合物对CDK2显示出相比于CDK4和/或CDK6至少20倍的选择性。在具体实施方案中,化合物对CDK2显示出相比于CDK4和/或CDK6至少30倍的选择性。

[0065] 本公开的一些化合物具有代谢稳定性良好的优点。良好的代谢稳定性的一个指标

是高微粒体稳定性。肝脏代谢是小分子药物消除的主要途径。可以使用人肝微粒体 (HLM) 或人肝细胞在体外评估肝脏代谢对化合物的清除。将化合物与HLM加上适当的辅因子或人肝细胞一起温育, 并且测量化合物消耗以确定体外固有清除率(Cl_{int})。将 Cl_{int} 换算成全身清除率(CL), 并且通过CL除以标准人肝脏血流量来确定肝脏提取率(ER)。肝脏提取率低的化合物被认为具有良好的代谢稳定性。在一些实施方案中, 本公开的化合物计算的 $ER < 0.3$ 、 < 0.4 、 < 0.5 、 < 0.6 。

药物组合物

[0066] 本公开的药物组合物(本文中也称为“所公开的药物组合物”)包含一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂和本公开的化合物(例如式(I)或式(I-1)化合物)或其药学上可接受的盐。

[0067] “药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”是指有助于活性剂的配制和/或向受试者的施用和/或被受试者吸收的物质, 并且可以包括在本公开的药物组合物中, 而不会对受试者造成显著不利的毒理学效应。药学上可接受的载体和/或稀释剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液(lactated Ringer's)、标准蔗糖、标准葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(诸如林格氏液)、醇、油、明胶、碳水化合物(诸如乳糖)、直链淀粉或淀粉、羟甲基纤维素、脂肪酸酯、聚乙烯吡咯烷酮和色素等。可以将此类制剂灭菌, 并且如果需要的话, 与助剂混合, 所述助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香物质等, 这些物质不会不利地与本文所提供的化合物反应或干扰本文所提供的化合物的活性。本领域普通技术人员将认识到, 其它药物赋形剂适合与所公开的化合物或其药学上可接受的盐一起使用。

[0068] 本公开的药物组合物任选地包含一种或多种用于其的药学上可接受的载体和/或稀释剂, 诸如乳糖、淀粉、纤维素和右旋糖。还可以包含其它赋形剂, 诸如调味剂、甜味剂和防腐剂, 如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。适合的赋形剂的更完整清单可见于Handbook of Pharmaceutical Excipients(第5版, Pharmaceutical Press(2005))。本领域技术人员将知晓如何制备适合于各种类型的施用途径的制剂。用于选择和制备适合的制剂的常规程序和成分描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences(2003-第20版)和1999年公布的美国药典: 国家处方集(USP 24NF19)中。载体、稀释剂和/或赋形剂在与药物组合物的其它成分相容并且对其接受者无害的意义上是“可接受的”。

治疗方法

[0069] 本文所公开的化合物抑制CDK2, 并且因此可用于治疗CDK2失调的疾病, 诸如癌症。本公开提供了一种抑制有需要的受试者中的CDK2的方法, 所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。

[0070] 在一些实施方案中, 本公开提供了一种治疗患者中与CDK2相关的疾病或病症的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文所描述的式(I)、式(I-1)或任何式的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 与CDK2相关的疾病或病症与细胞周期蛋白E1(CCNE1)基因的扩增和/或CCNE1的过表达相关。在一些实施方案中, 疾病或病症是癌症。

[0071] “需要抑制CDK2”的受试者是患有可以通过抑制CDK2达成有益治疗作用的疾病的那些受试者,所述有益治疗作用就疾病而言例如为减缓疾病进展、减轻与疾病相关的一种或多种症状或延长受试者的寿命。

[0072] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗与CDK2相关或由CDK2调节的疾病/疾患/或癌症的方法,其中CDK2的抑制具有治疗效益,包括但不限于治疗有需要的受试者的癌症。所述方法包括向受试者施用有效量的本文所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。

[0073] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。在另一个实施方案中,癌症的特征在于CCNE1或CCNE2的扩增和/或过表达。

[0074] 因此,在所述方法的一些实施方案中,先前已确定受试者或患者的细胞周期蛋白E1 (CCNE1) 基因扩增,和/或在获自受试者或患者的生物样品中的CCNE1的表达水平高于CCNE1的对照表达水平。

[0075] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种体外抑制肿瘤(例如癌症)细胞生长的方法。所述方法包括使肿瘤(例如癌症)细胞在体外与式(I)或式(I-1)化合物或其药学上可接受的盐接触。在另一个实施方案中,本公开提供了一种抑制受试者或患者中具有CCNE1扩增和/或过表达的肿瘤(例如癌症)细胞生长的方法。所述方法包括向有需要的受试者或患者施用治疗有效量的式(I)或式(I-1)化合物或其药学上可接受的盐。

[0076] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括与如下文所描述的其它剂或标准癌症治疗结合向受试者施用有效量的本文所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。

[0077] 如本文所用,“癌症”是指由异常细胞生长引起的任何恶性和/或浸润性生长或肿瘤。癌症包括以形成它们的细胞的类型命名的实体肿瘤、血液癌、骨髓癌或淋巴系统癌。实体肿瘤的实例包括肉瘤和癌瘤。血液癌包括但不限于白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。癌症还包括起源于体内特定部位的原发性癌症、已从其开始的位置扩散至身体的其它部分的转移性癌症、初始原发性癌症缓解后的复发以及第二原发性癌症,所述第二原发性癌症是在有与后一种癌症不同类型的既往癌症史的人中的新的原发性癌症。在一些此类实施方案中,癌症的特征在于CCNE1和/或CCNE2的扩增和/或过表达。

[0078] 有待根据所公开的方法治疗的癌症包括乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫癌(例如子宫癌肉瘤)、前列腺癌、肺癌(包括NSCLC、SCLC、鳞状细胞癌(例如肺鳞状细胞癌(LUSC))或腺癌(例如肺腺癌(LUAD)))、食管癌、头颈癌、结直肠癌(例如结肠癌、结直肠腺癌(COADREAD))、肾癌(包括RCC)、肝癌(包括HCC)、胰腺癌、胃部癌症(即,胃癌)、尿路上皮癌、脑癌、间皮瘤(MESO)、皮肤癌(例如黑色素瘤)、肉瘤或甲状腺癌,包括列出的所有癌症的转移(特别是脑转移)。在一些实施方案中,癌症的特征在于本文所描述的CCNE1和/或CCNE2的过表达和/或扩增。在本文所提供的方法的一些实施方案中,受试者被鉴定为患有特征在于CCNE1和/或CCNE2的扩增和/或过表达的癌症。

[0079] 在本文所提供的方法的进一步实施方案中,癌症是乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌、食管癌、肝癌、胰腺癌或胃部癌症。在一些此类实施方案中,癌症的特征

在于CCNE1和/或CCNE2的扩增和/或过表达。

[0080] 在本文所提供的方法的进一步实施方案中,癌症选自卵巢癌、子宫内膜癌、胃癌、食管癌、三阴性乳腺癌和肺腺肉瘤组成的组。在一些实施方案中,癌症的特征在于CCNE1过表达和/或扩增。在一些实施方案中,尽管进行铂治疗,癌症仍然进展。

[0081] 在一些实施方案中,癌症对铂具有抗性和/或是铂难治的。在一些实施方案中,尽管进行铂治疗,癌症仍然进展。

[0082] 在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症是腺癌、癌瘤或囊腺癌。

[0083] 在其它实施方案中,癌症是乳腺癌,包括例如ER阳性/HR阳性、HER2阴性乳腺癌;ER阳性/HR阳性、HER2阳性乳腺癌;三阴性乳腺癌(TNBC);或炎性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是化疗或放疗抗性乳腺癌、内分泌抗性乳腺癌、曲妥珠单抗抗性乳腺癌或对CDK4/CDK6抑制表现出原发性或获得性抗性的乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是晚期或转移性乳腺癌。在前述每一者的一些实施方案中,乳腺癌的特征在于CCNE1和/或CCNE2的扩增和/或过表达。

[0084] 在一些实施方案中,癌症是HR阳性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是ER阳性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是HR阳性、HER2阴性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是ER阳性、HER2阴性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌对CDK4/6抑制剂治疗有反应。在一些实施方案中,乳腺癌对CDK4/6抑制剂治疗具有抗性。在一些实施方案中,尽管用CDK4/6抑制剂治疗,乳腺癌仍然进展。在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂是帕博西尼。在一些实施方案中,尽管用帕博西尼和/或氟维司群(fulvestrant)进行第一次治疗并且用阿贝西尼和/或氟维司群进行第二次治疗,乳腺癌仍然进展。在一些实施方案中,方法还包括施用有效量的CDK4/6抑制剂。在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂选自帕博西尼和瑞博西尼,或它们的组合。在一些实施方案中,CDK4/6抑制剂是瑞博西尼。在一些实施方案中,乳腺癌具有CCNE扩增和/或过表达。

[0085] 在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0086] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌。在一些此类实施方案中,癌症是特征在于CCNE1和/或CCNE2的扩增和/或过表达的卵巢癌。在一些此类实施方案中,癌症是(a) 卵巢癌; (b) 特征在于细胞周期蛋白E1 (CCNE1) 或细胞周期蛋白E2 (CCNE2) 的扩增和/或过表达; 或(c) (a) 和(b) 两者。在一些实施方案中,癌症是卵巢癌。

[0087] 在一些实施方案中,作为一线疗法施用本公开的化合物。在其它实施方案中,作为二线(或后线)疗法施用本公开的化合物。在一些实施方案中,在用内分泌治疗剂和/或CDK4/CDK6抑制剂治疗之后,作为二线(或后线)疗法施用本公开的化合物。在一些实施方案中,在用内分泌治疗剂,例如芳香酶抑制剂、SERM或SERD治疗之后,作为二线(或后线)疗法施用本公开的化合物。在一些实施方案中,在用CDK4/CDK6抑制剂治疗之后,作为二线(或后线)疗法施用本公开的化合物。在一些实施方案中,在用例如包括紫杉烷或铂剂在内的一种或多种化疗方案治疗之后,作为二线(或后线)疗法施用本公开的化合物。在一些实施方案中,在用HER2靶向剂,例如曲妥珠单抗治疗之后,作为二线(或后线)疗法施用本公开的化合物。

[0088] 在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症是N-myc扩增的神经母细胞瘤细胞(参见Molenaar等人,Proc Natl Acad Sci USA 106(31):12968-12973)、K-Ras突变型肺癌

(参见Hu, S.等人, *Mol Cancer Ther*, 2015.14(11):2576-85) 以及具有FBW7突变和CCNE1过表达的癌症(参见Takada等人, *Cancer Res*, 2017.77(18):4881-4893)。

[0089] 在一些实施方案中,本公开的化合物可以用于治疗镰状细胞病和镰状细胞贫血。

[0090] 可使用本公开的化合物治疗的癌症的实例包括但不限于骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛门区癌、胃部癌症、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病(Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、食管癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包括急性髓系白血病、慢性髓系白血病、急性淋巴母细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、儿童实体肿瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或尿道癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊柱轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱发的癌症(包括由石棉诱发的癌症)以及所述癌症的组合。本公开的化合物还可用于治疗转移性癌症。

[0091] 在一些实施方案中,可用本公开的化合物治疗的癌症包括但不限于黑色素瘤(例如转移性恶性黑色素瘤、BRAF和HSP90抑制抗性黑色素瘤、皮肤黑色素瘤(SKCM))、肾癌(例如透明细胞癌)、前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌、结肠癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、鳞状细胞头颈癌(例如头颈部鳞状细胞癌(NHSC))、尿路上皮癌(例如膀胱)和具有高微卫星不稳定性(MSI高)的癌症。另外,本公开包括可以使用本公开的化合物抑制其生长的难治性或复发性恶性肿瘤。

[0092] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的癌症包括但不限于实体肿瘤(例如前列腺癌、结肠癌、食管癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、胶质母细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液癌症(例如淋巴瘤、白血病(诸如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML))、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括滤泡性淋巴瘤,包括复发或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤)以及所述癌症的组合。

[0093] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的癌症包括但不限于胆管癌、胆道癌、三阴性乳腺癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、平滑肌肉瘤、肝细胞癌(例如肝细胞癌瘤(LIHC))、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、脑癌、脑肿瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、神经纤维瘤、基底细胞癌、软骨肉瘤、上皮样肉瘤、眼癌、输卵管癌、胃肠道癌、胃肠道间质瘤、毛细胞白血病、肠癌、胰岛细胞癌、口腔癌、口癌、咽喉癌、喉癌、唇癌、间皮瘤、颈癌、鼻腔癌、眼部癌症、眼部黑色素瘤、盆腔癌、直肠癌、肾细胞癌、唾液腺癌、鼻窦癌、脊柱癌、舌癌、管癌、尿道癌和输尿管癌。

[0094] 在一些实施方案中,可用本公开的化合物治疗的癌症包括癌症重要靶标的基因组鉴定(GISTIC)以及嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PCPG)。

[0095] 在一些实施方案中,可用本公开的化合物治疗的癌症包括晚期/复发性肿瘤;CCNE1扩增的铂抗性或铂难治性卵巢癌;已在2线或更多线疗法后进展的子宫内膜癌(使用先前铂疗法);和已在2线或更多线疗法后进展的胃癌(使用先前铂疗法);以及尽管使用CDK4/6i但仍然进展的ER+HER2-BC。在一些实施方案中,可用本公开的化合物治疗的癌症包

括铂抗性或铂难治性CCNE1扩增的卵巢癌;2线或更多线疗法已失效的CCNE1扩增的子宫内膜癌;不属于其它组的CCNE1扩增的晚期/复发性肿瘤;尽管使用CDK4/6i但仍然进展的ER+HER2-BC;铂抗性或铂难治性CCNE1扩增的卵巢癌;以及尽管使用CDK4/6i但仍然进展的ER+HER2-BC。

[0096] 在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包括但不限于血液癌症、肉瘤、肺癌、胃肠道癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神经系统癌、妇科癌症和皮肤癌。

[0097] 示例性血液癌症包括淋巴瘤和白血病,诸如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)和原发性血小板增多症(ET))、骨髓增生异常综合征(MDS)、T细胞急性淋巴母细胞性淋巴瘤(T-ALL)和多发性骨髓瘤(MM)。

[0098] 示例性肉瘤包括软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、横纹肉瘤、纤维瘤、脂肪瘤、错构瘤和畸胎瘤。

[0099] 示例性肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、支气管癌、鳞状细胞癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、软骨瘤性错构瘤和间皮瘤。示例性胃肠道癌包括食管癌(鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃部癌症(癌瘤、淋巴瘤、平滑肌肉瘤)、胰腺癌(导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、舒血管肠肽瘤)、小肠癌(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠癌(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)和结直肠癌。

[0100] 示例性泌尿生殖道癌包括肾癌(腺癌、维尔姆氏瘤(Wilm's tumor)[肾母细胞瘤])、膀胱癌和尿道癌(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌(PRAD)、肉瘤)和睾丸癌(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤)。

[0101] 示例性肝癌包括肝细胞瘤(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤和血管瘤。

[0102] 示例性骨癌包括例如成骨原性肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网状细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤。

[0103] 示例性神经系统癌症包括颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿瘤、黄瘤、变形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、脑低度胶质瘤(LGG)、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤(GBM)、少突胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)和脊髓癌(神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤)以及神经母细胞瘤和莱-杜二氏病(Lhermitte-Duclos disease)。

[0104] 示例性妇科癌症包括子宫癌(子宫内膜癌)、宫颈癌(宫颈癌瘤、宫颈鳞状细胞癌(CESC)、瘤前宫颈发育不良)、卵巢癌(卵巢癌瘤(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、粒层细胞-泡膜细胞瘤、塞-莱二氏细胞瘤(Sertoli-Leydig cell tumor)、无性细胞瘤、恶

性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑色素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄样肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)和输卵管癌(癌瘤)。

[0105] 示例性皮肤癌包括黑色素瘤、基底细胞癌、默克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma)、鳞状细胞癌、卡波西氏肉瘤、畸形痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕疙瘩。在一些实施方案中,可使用本公开的化合物治疗的疾病和适应症包括但不限于镰状细胞病(例如镰状细胞贫血)、三阴性乳腺癌(TNBC)、骨髓增生异常综合征、睾丸癌、胆道癌、食管癌和尿路上皮癌。

组合

[0106] 本公开的化合物可以作为单剂施用,或者可以与其它抗癌治疗剂、特别是适于特定癌症的标准护理剂组合施用。

[0107] 如本文所用,术语“额外抗癌治疗剂”意指除本公开的化合物之外的任何一种或多种治疗剂,其用于或可以用于治疗癌症。在一些实施方案中,此类额外抗癌治疗剂包括来源于以下类别的化合物:有丝分裂抑制剂、烷化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、抗血管生成剂、拓扑异构酶I和II抑制剂、植物生物碱、激素剂和拮抗剂、生长因子抑制剂、放射线、信号转导抑制剂(诸如蛋白酪氨酸激酶和/或丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂)、细胞周期抑制剂、生物反应调节剂、酶抑制剂、反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、细胞毒素、免疫肿瘤剂等。

[0108] 在一些实施方案中,额外抗癌剂是内分泌剂,诸如芳香酶抑制剂、SERD或SERM。

[0109] 在一些实施方案中,额外抗癌剂是PIK3CA抑制剂,包括但不限于阿培西布(alpelisib)(PIQRAY)、BEBT-908、BPI-21668、布帕西布(buparlisib)、伊那西布(inavolisib)、TQB-3525、RLY-2608、米然西布(miransertib)、MEN-1611、LOXO-783、HS-10352、HH-CYH33、吉达利塞(gedatolisib)和非美诺司他(fimepinostat)。

[0110] 在一些实施方案中,额外抗癌剂是抗体-药物缀合物,包括但不限于曲妥珠单抗德鲁替康(Trastuzumab deruxtecan)(Enhertu)、曲妥珠单抗多卡马嗪(Trastuzumab duocarmazine)、曲妥珠单抗艾坦辛(Trastuzumab emtansine)(Kadcyla)、优皮塔单抗利索多汀(Upifitamabr ilsodotin)、米维妥昔单抗索拉坦辛(mirvetuximabsoravtansine)、替索珠单抗维多汀(Tisotumabvedotin)(Tivdak)、珀鲁塔单抗拉伐他汀(Praluzatamabravtansine)、萨妥珠单抗葛伟替康(Sacituzumab govitecan)或萨妥珠单抗葛伟替康紫衣(Sacituzumab Govitecan-hziy)(Trodelvy)、达泼塔单抗德鲁替康(Datopotamabderuxtecan)、拉蒂妥珠单抗维多汀(Ladirat uzumabvedotin)、帕曲妥珠单抗德鲁替康(Patritumabderuxtecan)、STR 0-002、MORab-202、DS-6000、阿奈妥单抗(Anetumab)、阿维坦辛(avtansine)、XMT-2056、迪西妥单抗维多汀(DisitamabVedotin)(RC48-ADC、Aidexi)。

[0111] 在一些实施方案中,额外抗癌剂是PLK1抑制剂,包括但不限于昂万色替(onvansertib)、BI2536、BI6727、GSK461364A、TAK960、瑞格色替(rigosertib)。

[0112] 在一些实施方案中,额外抗癌剂是雌激素PROTAC(ARV-471、H3B-5942)。

[0113] 在其它实施方案中,本公开的化合物可以与标准护理剂组合施用。在一些实施方案中,本公开的化合物可以与内分泌疗法,例如,诸如来曲唑、氟维司群、他莫昔芬、依西美坦(exemestane)或阿那曲唑(anastrozole)等剂组合施用。在一些实施方案中,本公开的化合物可以与化疗剂,例如多烯紫杉醇(docetaxel)、太平洋紫杉醇、顺铂、卡铂、卡培他滨、吉

西他滨、长春瑞滨 (vinorelbine) 或脂质体多柔比星 (liposomal doxorubicin) 组合施用。在其它实施方案中, 本发明的化合物可以与抗HER2剂, 例如曲妥珠单抗或帕妥珠单抗 (pertuzumab) 组合施用。

[0114] 在一些实施方案中, 本公开的化合物 (例如式 (I) 或式 (I-1) 化合物或其药学上可接受的盐) 可以与有效量的卡铂、瑞博西尼、氟维司群或它们的组合联合施用。

[0115] 在一些实施方案中, 额外抗癌剂是抗血管生成剂, 包括例如VEGF抑制剂、VEGFR抑制剂、TIE-2抑制剂、PDGFR抑制剂、血管生成素抑制剂、PKC β 抑制剂、COX-2 (环氧合酶II) 抑制剂、整联蛋白 (α -v/ β -3)、MMP-2 (基质金属蛋白酶2) 抑制剂和MMP-9 (基质金属蛋白酶9) 抑制剂。优选的抗血管生成剂包括舒尼替尼 (sunitinib) (SutentTM)、贝伐珠单抗 (bevacizumab) (AvastinTM)、阿西替尼 (axitinib) (AG 13736)、SU 14813 (Pfizer) 和AG 13958 (Pfizer)。额外抗血管生成剂包括瓦他拉尼 (vatalanib) (CGP 79787)、索拉非尼 (Sorafenib) (NexavarTM)、哌加他尼八钠 (pegaptanib octasodium) (MacugenTM)、凡德他尼 (vandetanib) (ZactimaTM)、PF-0337210 (Pfizer)、SU 14843 (Pfizer)、AZD 2171 (AstraZeneca)、雷珠单抗 (ranibizumab) (LucentisTM)、NeovastatTM (AE 941)、四硫代钼酸盐 (CoprexaTM)、AMG 706 (Amgen)、VEGF Trap (AVE 0005)、CEP 7055 (Sanofi-Aventis)、XL 880 (Exelixis)、替拉替尼 (telatinib) (BAY 57-9352) 和CP-868,596 (Pfizer)。其它抗血管生成剂包括恩扎妥林 (enzastaurin) (LY 317615)、米哌妥林 (midostaurin) (CGP 41251)、哌立福辛 (perifosine) (KRX 0401)、替普瑞酮 (teprenone) (SelbexTM) 和UCN 01 (Kyowa Hakko)。抗血管生成剂的其它实例包括塞来昔布 (celecoxib) (CelebrexTM)、帕瑞昔布 (parecoxib) (DynastatTM)、德拉昔布 (deracoxib) (SC 59046)、罗美昔布 (lumiracoxib) (PreigeTM)、伐地昔布 (valdecoxib) (BextraTM)、罗非昔布 (rofecoxib) (VioxxTM)、艾拉莫德 (iguratimod) (CareramTM)、IP 751 (Invedus)、SC-58125 (Pharmacia) 和依托昔布 (etoricoxib) (ArcoxiaTM)。更进一步的抗血管生成剂包括依昔舒林 (exisulind) (AptosynTM)、双水杨酯 (salsalate) (AmigesicTM)、二氟尼柳 (diflunisal) (DolobidTM)、布洛芬 (ibuprofen) (MotrinTM)、酮洛芬 (ketoprofen) (OrudisTM)、萘丁美酮 (nabumetone) (RelafenTM)、吡罗昔康 (piroxicam) (FeldeneTM)、萘普生 (naproxen) (AleveTM、NaprosynTM)、双氯芬酸 (diclofenac) (VoltarenTM)、吲哚美辛 (indomethacin) (IndocinTM)、舒林酸 (sulindac) (ClinorilTM)、托美丁 (tolmetin) (TolectinTM)、依托度酸 (etodolac) (LodineTM)、酮咯酸 (ketorolac) (ToradolTM) 和奥沙普秦 (oxaprozin) (DayproTM)。更进一步的抗血管生成剂包括ABT 510 (Abbott)、阿雷司他 (apratostat) (TMI 005)、AZD 8955 (AstraZeneca)、茵克林 (incyclinide) (MetastatTM) 和PCK 3145 (Procyon)。

[0116] 更进一步的抗血管生成剂 (包括VEGFR/PDGFR抑制剂) 包括但不限于普纳替尼 (ponatinib) (Iclusig)、BT1718、安洛替尼 (anlotinib)、来瓦替尼 (lenvatinib) (Lenvima)、替沃尼布 (tivozanib) (Fotivda)、多维替尼 (dovitinib)、布鲁昔珠单抗 (brolucizumab) (Beovu)、阿柏西普 (aflibercept) (Eylea) 和法瑞昔单抗 (faricimab)。

[0117] 更进一步的抗血管生成剂包括阿曲汀 (acitretin) (NeotigasonTM)、普利地新 (plitidepsin) (aplidineTM)、西仑吉肽 (cilengtide) (EMD 121974)、康普瑞汀A4 (combretastatin A4) (CA4P)、芬维A胺 (fenretinide) (4HPR)、卤夫酮 (halofuginone) (TempostatinTM)、PanzemTM (2-甲氧基雌二醇)、PF-03446962 (Pfizer)、瑞马司他

(rebimastat) (BMS275291)、卡妥索单抗(catumaxomab) (RemovabTM)、来那度胺(lenalidomide) (RevlimidTM)、角鲨胺(squalamine) (EVIZONTM)、沙利度胺(thalidomide) (ThalomidTM)、UkrainTM (NSC 631570)、VitaxinTM (MEDI 522)和唑来膦酸(zoledronic acid) (ZometaTM)。

[0118] 在其它实施方案中,额外抗癌剂是所谓的信号转导抑制剂(例如抑制控制细胞生长、分化和存活的基本过程的调控分子如何在细胞内通讯)。信号转导抑制剂包括小分子、抗体和反义分子。信号转导抑制剂包括例如激酶抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂)和细胞周期抑制剂。更具体地,信号转导抑制剂包括例如法尼基蛋白转移酶抑制剂、EGF抑制剂、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、泛erb、IGF1R抑制剂、MEK、c-Kit抑制剂、FLT-3抑制剂、K-Ras抑制剂、PI3激酶抑制剂、JAK抑制剂、STAT抑制剂、Raf激酶抑制剂、Akt抑制剂、mTOR抑制剂、P70S6激酶抑制剂、WNT通路的抑制剂和所谓的多靶向激酶抑制剂。可以与本发明的化合物和本文所描述的药物组合物结合使用的信号转导抑制剂的额外实例包括BMS214662(Bristol-Myers Squibb)、洛那法尼(lonafarnib) (SarasarTM)、培利曲索(pelitrexol) (AG 2037)、马妥珠单抗(matuzumab) (EMD 7200)、尼妥珠单抗(nimotuzumab) (TheraCIM h-R3TM)、帕尼单抗(VectibixTM)、凡德他尼(Vandetanib) (ZactimaTM)、帕唑帕尼(pazopanib) (SB 786034)、ALT 110 (Alteris Therapeutics)、BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim)和CerveneTM (TP 38)。信号转导抑制剂的其它实例包括吉非替尼(IressaTM)、西妥昔单抗(ErbituxTM)、埃罗替尼(TarcevaTM)、曲妥珠单抗(HerceptinTM)、舒尼替尼(SutentTM)、伊马替尼(imatinib) (GleevecTM)、克唑替尼(crizotinib) (Pfizer)、劳拉替尼(lorlatinib) (Pfizer)、达克替尼(Pfizer)、博舒替尼(bosutinib) (Pfizer)、吉达利塞(Pfizer)、卡奈替尼(canertinib) (CI 1033)、帕妥珠单抗(OmnitargTM)、拉帕替尼(TykerbTM)、培利替尼(pelitinib) (EKB 569)、米替福新(miltefosine) (MiltefosinTM)、BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb)、Lapuleucel-T (NeuvengTM)、NeuVaxTM (E75癌症疫苗)、OsidemTM (IDM 1)、木利替尼(mubritinib) (TAK-165)、CP-724,714 (Pfizer)、帕尼单抗(VectibixTM)、ARRY 142886 (Array Biopharm)、依维莫司(everolimus) (CerticanTM)、唑他莫司(zotarolimus) (EndeavorTM)、替西罗莫司(temsirolimus) (ToriselTM)、AP 23573 (ARIAD)和VX 680 (Vertex)、XL 647 (Exelixis)、索拉非尼(NexavarTM)、LE-AON (Georgetown University)和GI-4000 (Globelimmune)。其它信号转导抑制剂包括ABT 751 (Abbott)、阿伏西地(alvociclib) (夫拉平度(flavopiridol))、BMS 387032 (Bristol Myers)、EM 1421 (Erimos)、吡地磺胺(indisulam) (E 7070)、瑟利西利(seliciclib) (CYC 200)、BI0 112 (Onc Bio)、BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb)、帕博西尼(Pfizer)和AG 024322 (Pfizer)。

[0119] 在其它实施方案中,额外抗癌剂是所谓的经典抗肿瘤剂。经典抗肿瘤剂包括但不限于激素调节剂(诸如激素、抗激素、雄激素激动剂、雄激素拮抗剂和抗雌激素治疗剂)、组蛋白脱乙酰酶(HDAC)抑制剂、DNA甲基转移酶抑制剂、沉默剂或基因激活剂、核糖核酸酶、蛋白体、拓扑异构酶I抑制剂、喜树碱衍生物、拓扑异构酶II抑制剂、烷化剂、抗代谢物、聚(ADP-核糖)聚合酶-1 (PARP-1)抑制剂(诸如他拉唑帕尼(talazoparib)、奥拉帕尼(olapariv)、瑞卡帕尼(rucaparib)、尼拉帕尼、依尼帕尼(iniparib)、维利帕尼(veliparib))、微管蛋白抑制剂、抗生素、植物源性纺锤体抑制剂、铂配位化合物、基因治疗

剂、反义寡核苷酸、血管靶向剂(VTA)和他汀类药物(statin)。在组合疗法中与本发明的化合物、任选地与一种或多种其它剂一起使用的经典抗肿瘤剂的实例包括但不限于糖皮质激素,诸如地塞米松(dexamethasone)、泼尼松(prednisone)、泼尼松龙(prednisolone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、氢化可的松(hydrocortisone)和黄体酮(诸如甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、醋酸甲地孕酮(Megace)、美服培酮(mifepristone)(RU-486))、选择性雌激素受体调节剂(SERM;诸如他莫昔芬、雷洛昔芬(raloxifene)、拉索昔芬(lasofloxifene)、阿非昔芬(afimoxifene)、阿佐昔芬(arzoxifene)、巴多昔芬(bazedoxifene)、非培米芬(fispemifene)、奥美昔芬(ormeloxifene)、奥培米芬(ospemifene)、替米利芬(tesmilifene)、托瑞米芬(toremifene)、曲洛司坦(trilostane)和CHF 4227(Cheisi))、选择性雌激素受体下调剂(SERD;诸如氟维司群、LSZ102、G1T48、RAD1901、埃拉司群(elacestrant)、GDC-9545、格瑞司群(giredestrant)、SAR439859、阿姆司群(amcenestrant)、AZD9833、卡米司群(camizestrant)、LY3484356、Zn-c5、D-0502)、依西美坦(Aromasin)、阿那曲唑(Arimidex)、阿他美坦(atamestane)、法曲唑(fadrozole)、来曲唑(Femara)、福美司坦(formestane);促性腺激素释放激素(GnRH;也通常称为促黄体激素释放激素[LHRH])激动剂,诸如布舍瑞林(buserelin)(Suprefact)、戈舍瑞林(goserelin)(Zoladex)、亮丙瑞林(leuprorelin)(Lupron)和曲普瑞林(triptorelin)(Trelstar)、阿巴瑞克(abarelix)(Plenaxis)、环丙孕酮(cyproterone)、氟他胺(flutamide)(Eulexin)、甲地孕酮、尼鲁米特(nilutamide)(Nilandron)和奥沙特隆(osaterone)、度他雄胺(dutasteride)、依立雄胺(epristeride)、非那雄胺(finasteride)、锯棕榈(Serenoa repens)、PHL 00801、阿巴瑞克、戈舍瑞林、亮丙瑞林、曲普瑞林、比卡鲁胺(bicalutamide);抗雄激素剂,诸如恩杂鲁胺(enzalutamide)、醋酸阿比特龙(abiraterone acetate)、比卡鲁胺(Casodex);和它们的组合。与本发明的化合物组合使用的经典抗肿瘤剂的其它实例包括但不限于辛二酰基苯胺异羟肟酸(SAHA,Merck Inc./Aton Pharmaceuticals)、缩酚肽(FR901228或FK228)、G2M-777、MS-275、丁酸新戊酰氧基甲酯和PXD-101;豹蛙酶(Onconase)(ranpirnase)、PS-341(MLN-341)、Velcade(硼替佐米(bortezomib))、9-氨基喜树碱、贝洛替康(belotecan)、BN-80915(Roche)、喜树碱、二氟替康(diflomotecan)、艾多卡林(edotecarin)、伊沙替康(exatecan)(Daiichi)、吉马替康(gimatecan)、10-羟基喜树碱、盐酸伊立替康(irinotecan HCl)(Camptosar)、勒托替康(lurtotecan)、奥拉赛星(Orathecin)(卢比替康(rubitecan)、Supergen)、SN-38、托泊替康(topotecan)、喜树碱、10-羟基喜树碱、9-氨基喜树碱、伊立替康、SN-38、艾多卡林、托泊替康、阿柔比星(aclarubicin)、阿德力霉素(adriamycin)、氨萘非特(amonafide)、氨柔比星(amrubicin)、蒽环霉素(annamycin)、道诺霉素(daunorubicin)、多柔比星(doxorubicin)、伊莎卢星(elsamitrucin)、泛艾霉素(epirubicin)、依托泊苷(etoposide)、伊达比星(idarubicin)、加柔比星(galarubicin)、羟基甲酰胺、奈莫柔比星(nemorubicin)、诺法鲁胺(novantrone)(米托蒽醌(mitoxantrone))、吡柔比星(pirarubicin)、匹杉琼(pixantrone)、丙卡巴肼(procarbazine)、蝴蝶霉素(rebeccamycin)、索布佐生(sobuzoxane)、他氟泊苷(tafluposide)、戊柔比星(valrubicin)、Zinecard(右雷佐生(dexrazoxane))、氮芥N-氧化物、环磷酰胺、AMD-473、六甲蜜胺(altretamine)、AP-5280、阿帕齐醌(apaziquone)、布罗他辛(brostallicin)、苯达莫司汀(bendamustine)、白消安

(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、达卡巴嗪(dacarbazine)、雌氮芥(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷酰胺(glufosfamide)、异环磷酰胺(ifosfamide)、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)、马磷酰胺(mafosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、美法仑(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴卫矛醇(mitolactol)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托蒽醌(mitoxatrone)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、塞替派(thiotepa)和铂配位烷化化合物(诸如顺铂、帕拉铂(Paraplatin)(卡铂)、依铂(eptaplatin)、洛铂(lobaplatin)、奈达铂(nedaplatin)、Eloxatin(奥沙利铂(oxaliplatin), Sanofi)、链脲霉素(streptozocin)、赛特铂(satrplatin))和它们的组合。

[0120] 在其它实施方案中,额外抗癌剂是所谓的二氢叶酸还原酶抑制剂(诸如甲氨蝶呤(methotrexate)和NeuTrexin(葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetresate glucuronate)))、嘌呤拮抗剂(诸如6-巯基嘌呤核苷、巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)(Clolar)、氟达拉滨(fludarabine)、奈拉滨(nelarabine)和雷替曲塞(raltitrexed))、嘧啶拮抗剂(诸如5-氟尿嘧啶(5-FU)、Alimta(培美曲塞二钠(premetrexed disodium)、LY231514、MTA)、卡培他滨(Xeloda™)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、Gemzar™(吉西他滨,Eli Lilly)、替加氟(Tegafur)(UFT Orzel或Uforal并且包括替加氟、吉莫斯特(gimestat)和奥托斯特(otostat)的TS-1组合)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)(包括十八烷基磷酸盐、磷酸硬脂酸酯、持续释放和脂质体形式)、依诺他滨(enocitabine)、5-阿扎胞苷(azacitidine)(Vidaza)、地西他滨(decitabine)和乙炔胞苷)和其它抗代谢物(诸如依氟鸟氨酸(eflornithine)、羟基脲)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、诺拉曲塞(nolatrexed)(Thymitaq)、曲阿平(triapine)、三甲曲沙、N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹唑啉-6-基甲基)-N-甲氨基]-2-噻吩甲酰基)-L-谷氨酸、AG-014699(Pfizer Inc.)、ABT-472(Abbott Laboratories)、INO-1001(Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687(KuDOS Pharmaceuticals)和GPI 18180(Guilford Pharm Inc)和它们的组合。

[0121] 经典抗肿瘤细胞毒性剂的其它实例包括但不限于阿巴生(Abraxane)(Abraxis BioScience, Inc.)、巴他布尔(Batabulin)(Amgen)、EPO 906(Novartis)、长春氟宁(Vinflunine)(Bristol-Myers Squibb公司)、放线菌素D(actinomycin D)、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素C、新制癌菌素(neocarzinostatin)(Zinostatin)、长春碱(vinblastine)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(Navelbine)、多烯紫杉醇(Taxotere)、奥他紫杉醇(Ortataxel)、太平洋紫杉醇(包括Taxoprexin, DHA/太平洋紫杉醇缀合物)、顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂(Eloxatin)、沙铂(Satraplatin)、Camptosar、卡培他滨(Xeloda)、奥沙利铂(Eloxatin)、泰索帝阿利维A酸(Taxotere alitretinoin)、坎磷酰胺(Canfosfamide)(Telcyta™)、DMXAA(Antisoma)、伊班膦酸(ibandronic acid)、L-天冬酰胺酶、培门冬酶(Oncaspar™)、乙法昔罗(Efaproxiral)(Efaproxyn™-放射疗法)、贝沙罗汀(bexarotene)(Targretin™)、替米利芬(DPPE-增强细胞毒性剂的功效)、Theratope™(Biomira)、维A酸(Tretinoin)(Vesanoid™)、替拉扎明(tirapazamine)(Trizaone™)、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)(Xcytrin™)、Cotara™(mAb)和NBI-3001(Protox Therapeutics)、聚谷氨酸盐-太平洋紫杉醇(Xyotax™)和它们的

组合。经典抗肿瘤剂的进一步实例包括但不限于Advexin(ING 201)、TNFerade(GeneVec,一种响应于放射疗法表达TNF α 的化合物)、RB94(Baylor College of Medicine)、根纳三思(Genasense)(Oblimersen,Genta)、康普瑞汀A4P(CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、阿托伐他汀(Atorvastatin)(Lipitor,Pfizer Inc.)、普伐他汀(Pravastatin)(Pravachol,Bristol-Myers Squibb)、洛伐他汀(Lovastatin)(Mevacor,Merck Inc.)、斯伐他汀(Simvastatin)(Zocor,Merck Inc.)、氟伐他汀(Fluvastatin)(Lescol,Novartis)、西伐他汀(Cerivastatin)(Baycol,Bayer)、瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)(Crestor,AstraZeneca)、洛沃他汀(Lovostatin)、烟酸(Niacin)(Advicor,Kos Pharmaceuticals)、Caduet、Lipitor、托彻普(torcetrapib)和它们的组合。

[0122] 在其它实施方案中,额外抗癌剂是表观遗传调节剂,例如抑制剂或EZH2、SMARCA4、PBRM1、ARID1A、ARID2、ARID1B、DNMT3A、TET2、MLL1/2/3、NSD1/2、SETD2、BRD4、DOT1L、HKMTsanti、PRMT1-9、LSD1、UTX、IDH1/2或BCL6。

[0123] 在进一步的实施方案中,额外抗癌剂是免疫调节剂,诸如但不限于CTLA-4抑制剂(例如伊匹单抗(ipilimumab))、PD-1或PD-L1抑制剂(例如派姆单抗(pembrolizumab)、纳武单抗(nivolumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、阿替珠单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、西米普利单抗(cemiplimab)或多塔利单抗(dosterlimab))、LAG-3抑制剂(例如瑞拉利单抗(relatlimab))、TIM-3、TIGIT、4-1BB、OX40、GITR、CD40或CAR-T细胞疗法。

[0124] 在一些实施方案中,额外抗癌剂是EGFR抑制剂,诸如阿法替尼、奥希替尼、拉帕替尼、埃罗替尼、达克替尼、波齐替尼、来那替尼或吉非替尼,或EGFR抗体,诸如西妥昔单抗、帕尼单抗或耐昔妥珠单抗。

[0125] 或者,本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可以与并非EGFR抑制剂的其它抗癌剂组合施用,例如与以下组合施用:MEK,包括突变型MEK抑制剂(曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、比尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、雷莫替尼(refametinib));c-MET,包括突变型c-Met抑制剂(赛沃替尼(savolitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、福瑞替尼(foretinib))和MET抗体(依玛妥珠单抗(emibetuzumab));有丝分裂激酶抑制剂(CDK4/6抑制剂,诸如帕博西尼、瑞博西尼、阿贝西尼(abemaciclib)、来洛西尼(lerociclib)、曲拉西尼(trilaciclib)、达尔西尼(dalpiciclib)、BPI-16350);抗血管生成剂,例如贝伐珠单抗、尼达尼布(nintedanib);细胞凋亡诱导剂,诸如Bcl-2抑制剂,例如维奈托克(venetoclax)、奥巴克拉(obatoclax)、那维克拉,和Mcl-1抑制剂,例如AZD-5991、AMG-176、S-64315;和mTOR抑制剂,例如雷帕霉素(rapamycin)、替西罗莫司、依维莫司、地磷莫司(ridoforolimus)。

[0126] 本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物还可以与有效量的选自由以下组成的组的第二剂组合施用:帕博西尼(例如**ibrance**[®])、瑞博西尼、阿贝西利、他莫昔芬、来曲唑、奥拉帕尼(例如**lynparza**[®])、尼拉帕尼、卡铂、顺铂、太平洋紫杉醇、吉西他滨、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮、卡培他滨(例如**xeloda**[®])、瑞戈非尼(例如**stivarga**[®])、阿法替尼(例如**gilotrif**[®])、奥希替尼(例如**tagrisso**[®])、吉非替尼(例如**iressa**[®])、埃罗替尼(例如**tarceva**[®])、雷莫芦单抗(例如**cyramza**[®])、EGFR抑制剂、普拉替尼、ABT-263(那维克拉)、MK-1775(阿达色替)、BAY-1895344、柏唑色替、西拉色替、SRA-737、

LY2603618 (雷布色替) 和曲妥珠单抗 (例如 herceptin®) 或它们的组合。EGFR抑制剂可以选自阿法替尼、奥希替尼、拉帕替尼、埃罗替尼、达克替尼、波齐替尼、来那替尼、吉非替尼、JBJ-04-125-02、艾氟替尼 (AST 2818)、奥莫替尼 (原名阿美替尼) (HS10296)、BBT-176、BI-4020、BPI-361175、BPI-D0316、CH7233163、吉利替尼、埃克替尼、JND-3229、拉泽替尼、那扎替尼 (EGF 816)、艾维替尼、PCC-0208027、瑞齐替尼 (BPI-7711)、TQB3804、佐利替尼 (AZ-3759) 或DZD9008; EGFR抗体, 诸如西妥昔单抗、帕尼单抗、耐昔妥珠单抗、HLX07、JMT101; 或双特异性EGFR和MET抗体 (例如埃万妥单抗 ((JNJ-61186372、JNJ-372))。

生物标志物和药效学标志物

[0127] 本公开进一步提供了预测标志物 (例如生物标志物和药效学标志物, 例如基因拷贝数、基因序列、表达水平或磷酸化水平), 以鉴定患有、疑似患有与CDK2相关的疾病或病症或有患上与CDK2相关的疾病或病症的风险, 并且施用CDK2抑制剂 (如本文所用, “CDK2抑制剂”是指本公开的化合物或其药学上可接受的盐) 可能对其有效的那些人类受试者。

CCNE1

[0128] 在一个实施方案中, 生物标志物是CCNE1。特别地, 生物样品中的细胞周期蛋白E1 (CCNE1) 基因的扩增和/或CCNE1的表达水平将指示患者或受试者可能受益于施用式 (I) 或式 (I-1) 化合物或其药学上可接受的盐。

[0129] CCNE1是在G1/S转变时控制细胞周期所必需的细胞周期因子 (Ohtsubo等人, 1995, Mol. Cell. Biol. 15:2612-2624)。CCNE1作为CDK2的调控亚单位, 与CDK2相互作用以形成丝氨酸/苏氨酸激酶全酶复合物。这种全酶复合物的CCNE1亚单位提供复合物的底物特异性 (Honda等人, 2005, EMBO 24:452-463)。CCNE1由细胞周期蛋白E1 (“CCNE1”) 基因 (GenBank登录号NM_001238) 编码。人类CCNE1的氨基酸序列见于GenBank登录号NP_001229/UniProtKB登录号P24864。

[0130] 在一个方面, 本公开提供了一种治疗患有与CDK2相关的疾病或病症或有患上与CDK2相关的疾病或病症的风险的受试者的方法, 所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物, 其中所述受试者具有CCNE1基因扩增和/或具有高于CCNE1的对照表达水平的CCNE1表达水平。在一些实施方案中, 与CDK2相关的疾病或病症是癌症。

[0131] 本文还提供了一种治疗具有扩增的CCNE1表达水平并且罹患实体肿瘤癌症或有患上实体肿瘤癌症的风险的患者的方法, 所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。

[0132] CCNE1基因的扩增和/或高于CCNE1的对照表达水平的CCNE1表达水平指示/预测患有与CDK2相关的疾病或病症或有患上与CDK2相关的疾病或病症的风险的人类受试者将对CDK2抑制剂有反应。在一些实施方案中, CCNE1的表达水平可以是CCNE1mRNA的水平。在其它实施方案中, CCNE1的表达水平可以是CCNE1蛋白的水平。

其它生物标志物

[0133] 在一些实施方案中, 预期的生物标志物可以是p16 (也称为细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂2A、细胞周期蛋白依赖性激酶4抑制剂A、多重肿瘤抑制因子1和p16-INK4a), 其通过与CDK4和CDK6相互作用而充当正常细胞增殖的负调控因子。在其它实施方案中, 预期的生物标志物可以是Rb在对应于氨基酸位置780的丝氨酸处的磷酸化。Rb是细胞周期的调控

因子,并且充当肿瘤抑制因子。Rb在磷酸化时在Ser780和Ser795处被细胞周期蛋白D-CDK4/6以及在Ser807和Ser811处被细胞周期蛋白E/CDK2激活。

[0134] 预期的生物标志物还可以选自由以下组成的组:RB1、RBL1、RBL2、CDKN2A、CDKN1A、CDKN1B、FBXW7、CCNE1、CCNE2、CCNA1、CCNA2、CCND1、CCND2、CCND3、CDK2、CDK3、CDK4、CDK6、CDKN2A、CDKN1A、CDKN1B、E2F1、E2F2、E2F3、MYC、MYCL、MYCN、EZH2、ER、HER2、HER3、HPV+和EGFR。

生物样品

[0135] 用于本文所描述的方法的适合的生物样品包括含有获自或来源于需要治疗的人类受试者的血液或肿瘤细胞的任何样品。举例来说,生物样品可以含有来自罹患实体肿瘤的患者活检的肿瘤细胞。可以通过本领域中已知的多种方式获得肿瘤活检。或者,血液样品可以获自罹患血液癌症的患者。

[0136] 生物样品可以获自患有、疑似患有与CDK2相关的疾病或病症或有患上与CDK2相关的疾病或病症的风险的人类受试者。在一些实施方案中,与CDK2相关的疾病或病症是癌症(诸如上文所描述的那些)。

[0137] 保持样品中的分子(例如核酸或蛋白质)的活性或完整性的获得和/或储存样品的方法是本领域技术人员所熟知的。举例来说,可以使生物样品与一种或多种额外剂,诸如缓冲剂和/或抑制剂进一步接触,所述额外剂包括保持样品中的分子或使样品中的分子变化最小的核酸酶、蛋白酶和磷酸酶抑制剂中的一者或多者。

施用方法和剂型

[0138] 为向受试者提供“有效量”而施用的化合物的精确量将取决于施用模式、癌症的类型和严重程度以及受试者的特点,诸如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。技术人员将能够根据这些和其它因素确定适当的剂量。当与其它治疗剂组合施用,例如当与抗癌剂组合施用,任何一种或多种额外治疗剂的“有效量”将取决于所用药物的类型。经批准的治疗剂的适合剂量是已知的,并且可以由技术人员根据受试者的状况、所治疗的一种或多种疾患的类型和所使用的式(I)或式(I-1)化合物的量,按照例如文献中报道和Physician's Desk Reference(第57版,2003)中推荐的剂量进行调整。

[0139] “治疗(treating/treatment)”是指获得所需的药理学和/或生理学作用。所述作用可以是治疗性的,其包括部分地或基本上达成以下结果中的一者或多者:部分地或基本上减少疾病、疾患或癌症的程度;缓解或改善与疾病、疾患或癌症相关的临床症状或指标;延迟、抑制疾病、疾患或癌症的进展或降低疾病、疾患或癌症进展的可能性;或降低疾病、疾患或癌症复发的可能性。

[0140] 术语“有效量”意指当向受试者施用产生有益或所需结果的量,所述结果包括临床结果,例如与对照相比,抑制、阻止或减少受试者中所治疗的疾患的症状。举例来说,可以按单位剂型给予治疗有效量(例如每天0.1mg至约50g,或者每天1mg至约5g;并且在另一替代方案中每天10mg至1g)。

[0141] 如本文所用,术语“施用(administer/administering/administration)”是指可以用于实现将组合物递送至所需生物作用部位的方法。这些方法包括但不限于关节内(在关节中)、静脉内、肌内、肿瘤内、皮内、腹膜内、皮下、口服、局部、鞘内、吸入、透皮、经直肠等。本文所描述的剂和方法可以采用的施用技术可见于例如Goodman和Gilman, The

Pharmacological Basis of Therapeutics, 现行版; Pergamon; 和 Remington's, Pharmaceutical Sciences (现行版), Mack Publishing Co., Easton, Pa 中。

[0142] 另外, 本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物可以与其它治疗剂共同施用。如本文所用, 术语“共同施用”、“与.....组合施用”及其语法等同表述意在涵盖向单一受试者施用两种或更多种治疗剂, 并且旨在包括其中通过相同或不同的施用途径或在相同或不同的时间施用所述剂的治疗方案。在一些实施方案中, 本公开的一种或多种化合物、其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物将与其它剂共同施用。这些术语涵盖向受试者施用两种或更多种剂, 使得在受试者体内同时存在两种剂和/或其代谢物。它们包括以分开的组合物同时施用、以分开的组合物在不同的时间施用和/或以其中存在两种剂的组合物施用。因此, 在一些实施方案中, 以单一组合物施用本文所描述的化合物和一种或多种其它剂。在一些实施方案中, 将本文所描述的化合物和一种或多种其它剂混合在组合物中。

[0143] 特定的施用模式和给药方案将由主治临床医生考虑病例的具体情况 (例如受试者、疾病、涉及的疾病状态、特定的治疗) 来选择。治疗可以涉及历时数天至数月或甚至数年的时间段每天给药、每天多次给药或不足每天给药 (如每周或每月给药等)。然而, 本领域普通技术人员查看使用所公开的CDK2抑制剂治疗疾病所批准的组合物的剂量作为指导, 将会立即认识到适当的和/或等效的剂量。

[0144] 如本领域技术人员将理解的那样, 可以按多种形式向患者施用本公开的化合物或其药学上可接受的盐, 这取决于所选择的施用途径。可以例如通过口服、肠胃外、经颊、舌下、经鼻、经直肠、贴剂、泵或透皮施用来施用本发明教义的化合物, 并且相应地配制药物组合物。肠胃外施用包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、经鼻、肺内、鞘内、经直肠和局部施用模式。肠胃外施用可以通过历时选定的时间段连续输注来进行。

[0145] 本公开的药物组合物被配制为与其预期的施用途径相容。在一个实施方案中, 根据常规程序将组合物配制为适于向人类静脉内、皮下、肌内、口服、鼻内或局部施用的药物组合物。在优选的实施方案中, 配制用于静脉内施用的药物组合物。

[0146] 通常, 对于口服治疗施用, 可以将本公开的化合物或其药学上可接受的盐与赋形剂掺混, 并且以可摄取片剂、颊片剂、糖锭、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆、糯米纸囊剂等形式使用。

[0147] 通常对于肠胃外施用来说, 本公开的化合物或其药学上可接受的盐的溶液一般可以在水中制备, 水适合地与表面活性剂 (诸如羟丙基纤维素) 混合。还可以在甘油、液体聚乙二醇、DMSO及其含或不含醇的混合物中以及在油中制备分散体。在普通的储存和使用条件下, 这些制剂含有防腐剂以防止微生物生长。

[0148] 通常, 对于注射用途, 用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的本公开的化合物的无菌水溶液或分散体和无菌粉末是适当的。

[0149] 以下实施例旨在说明, 并且不旨在以任何方式限制本公开的范围。

范例

示例性化合物的制备

定义

AcOH意指乙酸;

- t-AmOH意指叔戊醇；
Aq.意指水溶液；
Bn意指苯甲基；
Boc意指叔丁氧羰基；
Boc₂O意指二碳酸二叔丁酯；
(BPin)₂意指4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷；
br意指宽峰；
Brettphos意指2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯；
BrettPhos Pd G3意指[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)；
n-BuOH意指丁-1-醇；
t-BuOH意指叔丁醇；
t-BuOK意指叔丁醇钾；
t-BuXPhos Pd G3意指(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)甲磺酸钯(II)；
°C意指摄氏度；
CDCl₃意指氘代氯仿；
Cs₂CO₃意指碳酸铯；
CuCN意指氰化铜；
δ意指化学位移；
d意指二重峰；
dd意指双二重峰；
dq意指双四重峰；
dt意指双三重峰；
DAST意指二乙基氨基三氟化硫；
DBU意指1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；
DCM意指二氯甲烷；
DEA意指二乙胺；
DEAD意指偶氮二甲酸二乙酯；
DIAD意指偶氮二甲酸二异丙酯；
DIBAL-H意指二异丁基氢化铝；
DIPEA意指N-乙基二异丙胺或N,N-二异丙基乙胺；
DMA意指N,N-二甲基乙酰胺；
DMF意指N,N-二甲基甲酰胺；
DMSO意指二甲亚砜；
DMSO-d₆意指六氘代二甲亚砜；
EA意指乙酸乙酯；
Et意指乙基；

Et₂O意指乙醚；
EtOAc意指乙酸乙酯；
EtOH意指乙醇；
Eq. 意指当量；
g意指克；
HATU意指1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐；
HBF₄意指四氟硼酸；
HCl意指盐酸；
HCOH意指甲醛；
HCO₂H意指甲酸；
Hept意指七重峰；
¹H NMR意指质子核磁共振；
H₂O意指水；
H₂O₂意指过氧化氢；
HPLC意指高压液相色谱法；
h意指小时；
IPA意指2-丙醇；
K₂CO₃意指碳酸钾；
KI意指碘化钾；
KOH意指氢氧化钾；
K₃PO₄意指磷酸三钾；
L意指升；
LCMS意指液相色谱质谱法；
LDA意指二异丙基氨基锂；
LiAlH₄意指氢化铝锂；
LiOH意指氢氧化锂；
m意指多重峰；
M意指摩尔浓度；
Me意指甲基；
MeCN意指乙腈；
MeI意指碘甲烷；
MeLi意指甲基锂；
MeMgBr意指甲基溴化镁；
MeNH₂意指甲胺；
MeOH意指甲醇；
MeOH-d₄意指氘代甲醇；
mg意指毫克；
MgSO₄意指硫酸镁；

- MHz意指兆赫；
mins意指分钟；
mL意指毫升；
mmol意指毫摩尔；
MPLC意指中压液相色谱法；
MS m/z意指质谱峰；
MTBE意指甲基叔丁基醚；
N₂意指氮气；
NaBH₄意指硼氢化钠；
Na₂CO₃意指碳酸钠；
NaH意指氢化钠；
NaHCO₃意指碳酸氢钠；
NaOH意指氢氧化钠；
Na₂SO₄意指硫酸钠；
NCS意指N-氯代琥珀酰亚胺；
NH₃意指氨；
NH₄Cl意指氯化铵；
NH₄HCO₃意指碳酸铵；
NH₂OH意指羟胺；
NH₄OH是氢氧化铵；
NMP意指N-甲基吡咯烷；
PE意指石油醚；
Pd(amphos)Cl₂意指双(二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦)二氯化钯(II)；
Pd(t-Bu₃P)₂意指双(三叔丁基膦)钯(0)；
Pd(OAc)意指乙酸钯；
Pd₂(dba)₃意指三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)；
Pd(dppf)Cl₂意指[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)；
Pd(PPh₃)₄意指四(三苯基膦)钯(0)；
Pd(PPh₃)Cl₂意指二氯化钯(II)双(三苯基膦)；
Pd/C意指炭载钯；
Pd(OH)₂意指氢氧化钯；
PPh₃意指三苯基膦；
q意指四重峰；
rt意指室温；
RT意指保留时间；
RuPhos Pd G3意指(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)；
s意指单峰；
sat.意指饱和；

SFC意指超临界流体色谱法；

soln.意指溶液；

t意指三重峰；

TBAF意指四丁基氟化铵；

TBDMSCl意指叔丁基(氯)二甲基硅烷；

TEA意指三乙胺；

TFA意指三氟乙酸；

TfOH意指三氟乙磺酸；

THF意指四氢呋喃；

TLC意指薄层色谱法；

TsOH意指对甲苯磺酸；

μL 意指微升；

μmol 意指微摩尔；

Xantphos意指4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃；

Xantphos Pd G2意指氯[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)；

Xantphos Pd G3意指[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并吡喃)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)；

XPhos Pd G2意指氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)。

[0150] 可以在有机合成领域的技术人员可容易选择的适合溶剂中进行制备本发明的化合物的方法。在进行反应的温度下,例如可以在溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度范围内的温度下,适合的溶剂可以基本上不与起始物质(反应物)、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定的反应步骤,技术人员可以选择用于特定反应步骤的适合溶剂。

[0151] 制备本发明的化合物可以涉及各种化学基团的保护和脱保护。本领域技术人员可以容易地确定保护和脱保护的需要以及适当保护基的选择。保护基化学可见于例如Wuts和Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第5版, John Wiley&Sons: New Jersey, (2014) 中, 所述文献通过引用整体并入本文。

[0152] 可以根据本领域中已知的任何适合的方法监测反应。举例来说, 可以通过谱学方法监测产物形成, 诸如核磁共振(NMR)波谱法(例如 ^1H 或 ^{13}C)、红外(IR)光谱法、分光光度法(例如UV-可见光)、质谱法(MS), 或通过色谱方法监测, 诸如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC)。除非实施例中特别说明, 否则可以使用如下用于化合物表征的代表性分析仪器和方法:

[0153] LC-MS: 液相色谱-质谱(LC-MS)数据可以使用Agilent Technologies 1200系列LCMSD、利用配备有反相柱(Sunfire C18, 3.5 μm 粒度, 4.6 \times 50mm尺寸)的API-ESI电离在50 $^\circ\text{C}$ 下获得。流动相由含0.01% TFA的水和含0.01% TFA的乙腈的溶剂混合物组成。可以利用在1.3分钟内从5%增加至95%有机物、95%有机物保持1.7分钟的恒定梯度, 流速恒定在2mL/min。或者, 液相色谱-质谱(LC-MS)数据可以使用Agilent Technologies 1200系列

LCMSD、利用API-ESI电离、利用配备有反相柱(XBridge C18,3.5um粒度,4.6×50mm尺寸)的ESI电离在45℃下获得。流动相可以由含10mM NH₄HCO₃的水和乙腈的溶剂混合物组成。可以利用在1.4分钟内从5%增加至95%有机物、95%有机物保持1.6分钟的恒定梯度,流速恒定在1.8mL/min。

[0154] 制备型LC-MS:制备型HPLC可以在配备有Welch Xtimate 10u C18 100A,AXIA填充,250×21.2mm反相柱的Gilson281制备型系统上在20℃下进行。流动相可以由含0.1%甲酸的水和含0.1%甲酸的乙腈的溶剂混合物组成。可以利用在15分钟过程中从70%水溶液/30%有机物至30%水溶液/70%有机物流动相的恒定梯度,流速恒定在30mL/min。或者,配备有柱:Welch Xtimate 10u C1821.2×250mm,10um;流动相可以由溶剂水(10mmol/LNH₄HCO₃+0.05%NH₃.H₂O)和乙腈的混合物组成。可以利用在15分钟过程中从70%水溶液/30%有机物至30%水溶液/70%有机物流动相的恒定梯度,流速恒定在30mL/min。

[0155] 硅胶色谱法:硅胶色谱法可以在Biotage®Isolera One单元或Biotage®Isolera Prime单元上进行。

[0156] 质子NMR:1H NMR波谱可以使用Bruker AVANCE III 400MHz,400MHz NMR仪器(摄取时间=3.16秒,具有1秒延迟;8至32次扫描)或Bruker AVANCE III 400MHz,400MHz NMR仪器(摄取时间=3.98秒,具有1秒延迟;8至32次扫描)或Bruker AVANCE III 500MHz,500MHz NMR仪器(摄取时间=3.17秒,具有1秒延迟;8至32次扫描)获得。除非另有指示,否则所有质子都在DMSO-d₆溶剂中报告为相对于残余DMSO(2.50ppm)的百万分率(ppm)。

[0157] SFC:Waters制备型系统(SFC80、SFC150、SFC200、SFC350)。

[0158] 手性HPLC:Gilson 281(供应商:GILSON)

[0159] 本领域普通技术人员将认识到,可能对梯度、柱长和流速进行修改,并且一些条件可能比其它条件更适合于化合物表征,这取决于所分析的化学物质。

[0160] 实施例1.(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

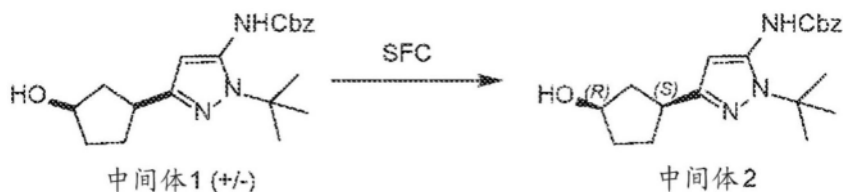
[0161] 步骤1.合成(1-(叔丁基)-3-(3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯甲酯(中间体1)



[0162] 两个批次平行进行。在-65℃下向(1-(叔丁基)-3-(3-氧代环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯甲酯(140g,394mmol)于THF(150mL)中的溶液中添加LiBHET₃(1M,591mL),并且在-65℃下搅拌混合物1小时。将两个批次合并,并且将所得混合物倾倒入20-25℃的水(2.50L)并用乙酸乙酯(2.00L×3)萃取。用HCl(1M,1.20L)、盐水(1.00L×2)洗涤合并的有机层并浓缩。在25℃下用石油醚:乙酸乙酯=1:1(1.20L,5.00V)湿磨残余物2小时。过滤悬浮液并且在真空下干燥滤饼,得到呈白色固体状的中间体1(210g,产率70.6%)。MS(ES+)C₂₀H₂₇N₃O₃计算值:357,实测值:358[M+H]⁺。

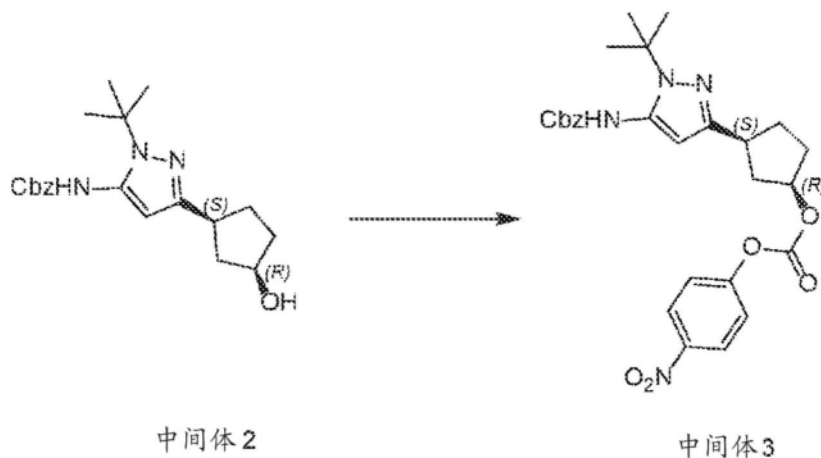
[0163] 步骤2.合成(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸

苯甲酯(中间体2)



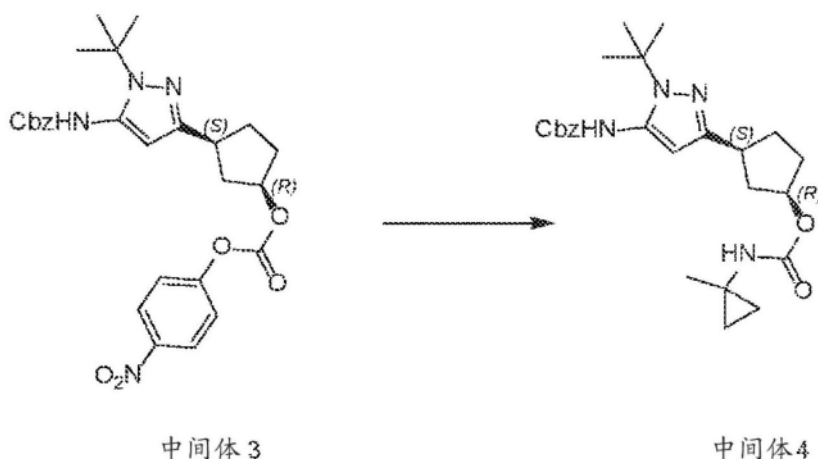
[0164] 通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm×50mm,10um);流动相:[Neu-MeOH];B%:20%-20%,2分钟)分离中间体1(210g,588mmol)。浓缩所需级分,得到呈白色固体状的中间体2(72.0g,产率33.9%),将其通过HPLC、SFC和¹H NMR进行确认。HPLC:产物Rt=1.065分钟;SFC:产物:Rt=1.891分钟,在220nm下ee%=98.4%;¹H NMR:EC4266-3-P1A(400MHz DMSO-d₆) δ9.06(s,1H),7.38-7.32(m,5H),5.92(s,1H),5.12(s,2H),4.56(d,J=4.4Hz,1H),4.16-4.12(m,1H),2.91-2.85(m,1H),2.22-2.15(m,1H),1.85-1.83(m,1H),1.73-1.69(m,2H),1.59-1.50(m,2H),1.47(s,9H)。

[0165] 步骤3.合成(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯甲酯(中间体3)



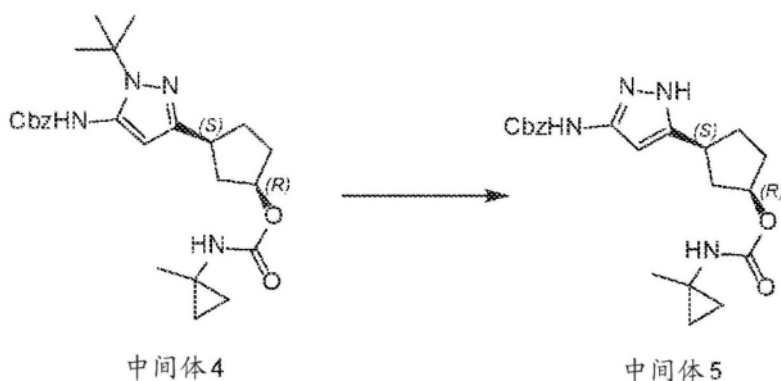
[0166] 两个批次平行进行。在25℃下于N₂下搅拌中间体2(20.0g,55.9mmol)和氯甲酸4-硝基苯酯(14.7g,72.7mmol)于DCM(200mL)中的溶液,然后冷却至0℃。在0℃下向混合物中添加吡啶(13.3g,167.9mmol)和DMAP(684mg,5.60mmol)。在25℃下搅拌反应混合物2小时。将两个反应批次合并,并且浓缩混合物并通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=30:1至2:1,石油醚:乙酸乙酯=3:1)进行纯化。浓缩所需级分,得到呈黄色胶状的中间体3(58.0g,粗物质)。MS(ES⁺)C₂₇H₃₀N₄O₇计算值:522,实测值:523[M+H]⁺。

[0167] 步骤4:合成(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((1-甲基环丙基)氨甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯甲酯(中间体4)



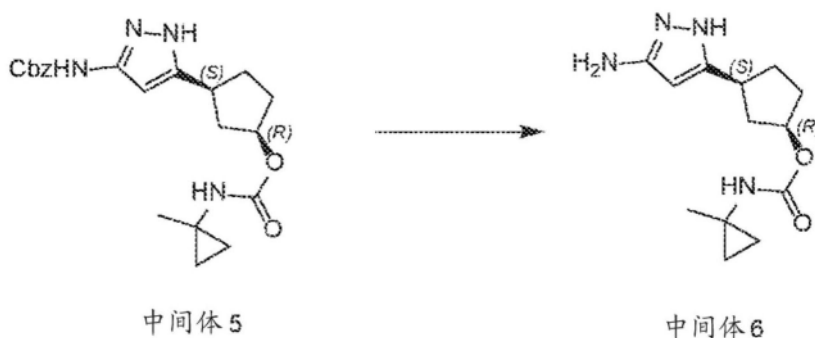
[0168] 在25℃下向中间体3 (52.5g, 90.4mmol) 于THF (520mL) 中的溶液中添加1-甲基环丙-1-胺盐酸盐 (19.5g, 181mmol) 和DIEA (58.4g, 452mmol), 将混合物加热至60℃并且在60℃下搅拌12小时。浓缩混合物并且用乙酸乙酯 (1.50L) 稀释所得残余物。用H₂O (500mL)、饱和Na₂CO₃ (500mL)、盐水 (500mL) 洗涤混合物, 并且经Na₂SO₄干燥。过滤残余物并在减压下浓缩, 并且通过柱色谱法 (SiO₂, 石油醚:乙酸乙酯=50:1至2:1, 石油醚:乙酸乙酯=2:1) 进行纯化。浓缩所需级分, 得到呈白色固体状的中间体4 (33.8g, 纯度95.8%)。MS (ES+) C₂₅H₃₄N₄O₄ 计算值: 454, 实测值: 455 [M+H]⁺。

[0169] 步骤5. 合成 (3-((1S, 3R)-3-(((1-甲基环丙基)氨基酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯甲酯 (中间体5)



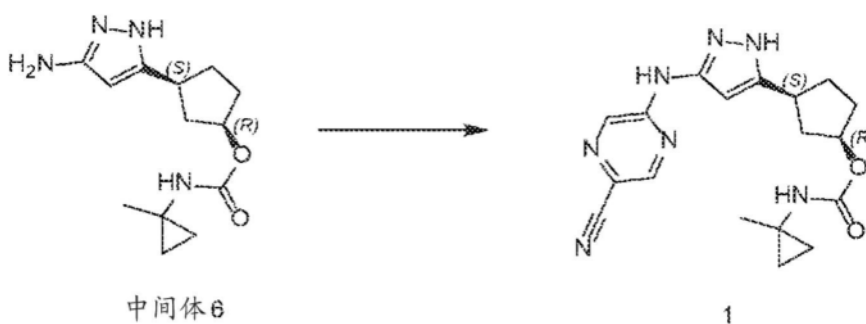
[0170] 在75℃下将中间体4 (29.0g, 63.8mmol) 于甲酸 (145mL) 中的溶液搅拌14小时。浓缩混合物, 并且用乙酸乙酯:四氢呋喃 (10:1, 800mL) 的混合物稀释所得残余物并用饱和NaHCO₃ (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤。分离有机相并且用Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。然后在25℃下用乙酸乙酯:甲醇 (10:1, 200mL) 的混合物湿磨残余物1小时。过滤混合物并且在真空下干燥滤饼, 得到呈白色固体状的中间体5 (14.8g, 产率55.9%)。MS (ES+) C₂₁H₂₆N₄O₄ 计算值: 398, 实测值: 399 [M+H]⁺。

[0171] 步骤6. 合成 (1-甲基环丙基)氨基甲酸 (1R, 3S)-3-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)环戊酯 (中间体6)



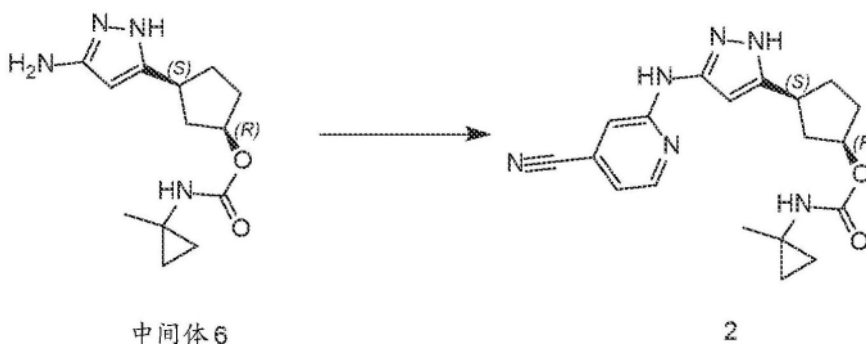
[0172] 向中间体5 (11.8g, 29.6mmol) 于MeOH (220mL) 中的溶液中添加Pd/C (12.0g, 29.6mmol), 并且将混合物脱气并用 H_2 (3 \times) 吹扫。将混合物加热至50 $^{\circ}C$ 并且在 H_2 (50psi) 下搅拌12小时。过滤混合物并浓缩, 得到呈灰色固体状的粗中间体6 (7.90g, 粗物质), 其未经纯化即用于下一步。MS (ES+) $C_{13}H_{20}N_4O_2$ 计算值: 264, 实测值: 265 [M+H] $^+$ 。

[0173] 步骤7. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) - 3- (3- ((5-氰基吡嗪-2-基) 氨基) - 1H-吡唑-5-基) 环戊酯 (实施例1)



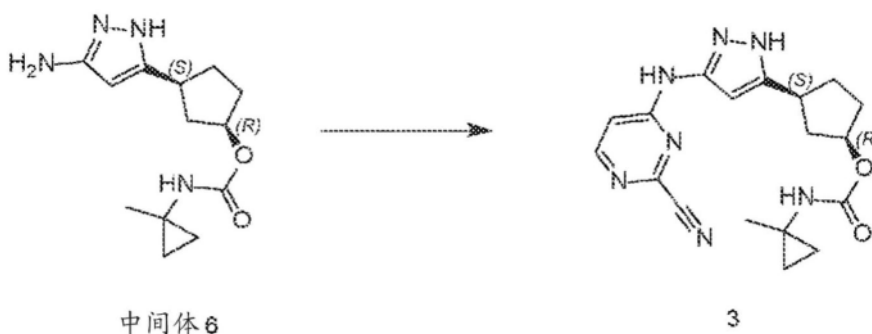
[0174] 在90 $^{\circ}C$ 下于 N_2 下将中间体6 (820mg, 3.11mmol)、5-氯吡嗪-2-甲腈 (518mg, 3.73mmol)、BrettPhos Pd G4 (230mg, 0.16mmol) 和乙酸钾 (914mg, 9.33mmol) 于二噁烷 (30mL) 中的混合物搅拌4小时。将反应混合物冷却至室温并浓缩, 得到残余物, 将其通过硅胶色谱法 (PE:EA=1:9), 然后通过制备型HPLC (流动相: A=水 (0.1% NH_4HCO_3), B=乙腈; 梯度: 在18分钟内B=15%-95%; 柱: Xtimate10um 150A 21.2 \times 250mm) 进行纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (190.5mg, 产率16%)。MS (ES+) $C_{18}H_{21}N_7O_2$ 计算值: 367, 实测值: 368 [M+H] $^+$ 。 1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.26 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.07-1.54 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.46 (m, 4H)。

[0175] 实施例2. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) - 3- (3- ((4-氰基吡啶-2-基) 氨基) - 1H-吡唑-5-基) 环戊酯



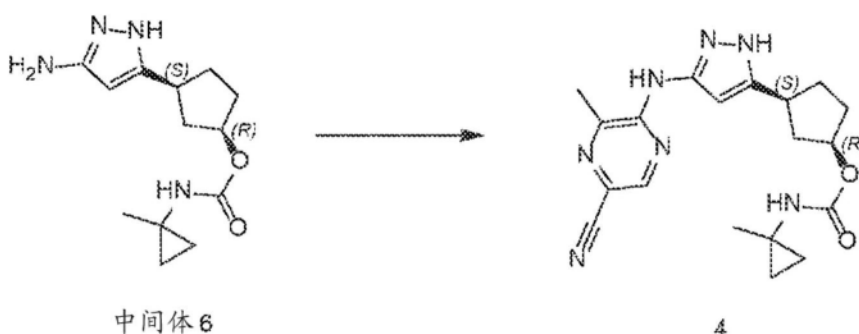
[0176] 使用与针对实施例1所描述的方法类似的方法,使用2-氯异烟腈制备标题化合物。通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=20:1),然后通过制备型HPLC(流动相:A=水(0.1% NH_4HCO_3), B=乙腈;梯度:在18分钟内B=15%-95%;柱:Xtimate 10um 150A 21.2×250mm)纯化所需化合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(13.6mg,产率12%)。MS(ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ 计算值:366,实测值:367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.98(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.31(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 7.65(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.03(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 6.07(s, 1H), 4.98(s, 1H), 3.05-3.02(m, 1H), 2.51-2.44(m, 1H), 2.02-1.69(m, 5H), 1.23(s, 1H), 0.61-0.57(m, 2H), 0.48-0.46(m, 2H)。

[0177] 实施例3.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((2-氰基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯



[0178] 使用与针对实施例1所描述的方法类似的方法,使用4-氯嘧啶-2-甲腈制备标题化合物。通过硅胶色谱法(DCM:MeOH=20:1),然后通过制备型HPLC(流动相:A=水(0.1% NH_4HCO_3), B=乙腈;梯度:在18分钟内B=15%-95%;柱:Xtimate 10um 150A 21.2×250mm)纯化所需化合物,得到标题化合物(5.2mg,产率4.6%)。MS(ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ 计算值:367,实测值:368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.27(s, 1H), 10.46(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.99(s, 1H), 3.09-3.06(m, 1H), 2.02-1.57(m, 5H), 1.23(s, 1H), 0.61-0.57(m, 2H), 0.48-0.45(m, 2H)。

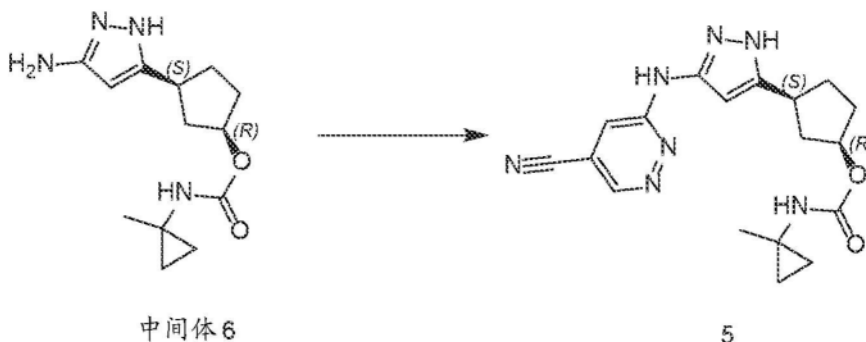
[0179] 实施例4:合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基-3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯。



[0180] 使用与针对实施例1所描述的方法类似的方法,使用5-氯-6-甲基吡嗪-2-甲腈制备标题化合物。通过快速色谱法、用EA洗脱来纯化所需化合物,得到粗产物。经由制备型HPLC(流动相:A=水(0.1%甲酸), B=乙腈;梯度:在8.0分钟内B=5-95%B;柱:Welch 10um 150A 21.2×250mm)进一步纯化粗产物,得到呈白色固体状的标题化合物(291mg,产率39%)。MS(ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_7\text{O}_2$ 计算值:381,实测值:382 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm

12.27 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.04-2.03 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.57 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H)。

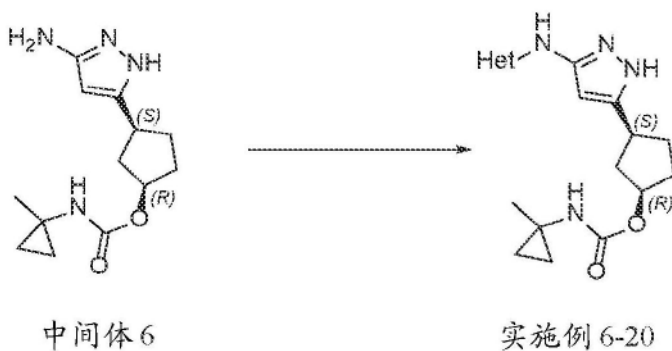
[0181] 实施例5:合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基吡嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯。



[0182] 使用与针对实施例1所描述的方法类似的方法,使用6-氯吡嗪-4-甲腈制备标题化合物。通过硅胶快速色谱法、用EA/PE (10/1) 洗脱,然后通过制备型HPLC(流动相:A=水(0.1% NH_4HCO_3),B=乙腈;梯度:在18分钟内B=15%-95%;柱:Xtimate 10um 150A21.2×250mm)纯化所需化合物,获得呈黄色固体状的标题产物(11.4mg,产率10%)。MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2$ 计算值:367,实测值:368[M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.11 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.15-3.00 (m, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.58-0.47 (m, 4H)。

[0183] 实施例6-20

[0184] 使用与针对实施例1所描述的的程序类似的程序,由(中间体6)和适当卤代杂环(Het)制备标题化合物。

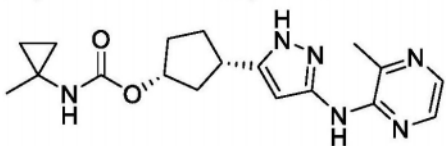
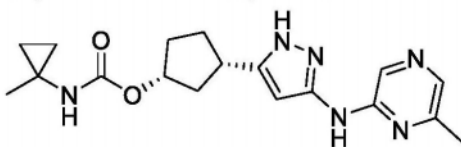


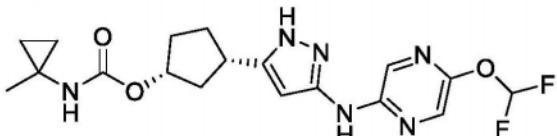
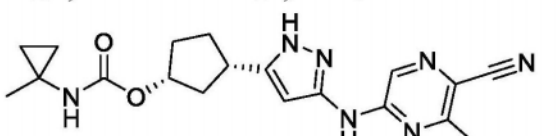
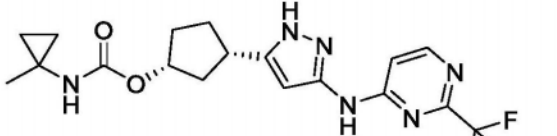
[0185] 步骤1.合成2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(中间体7)

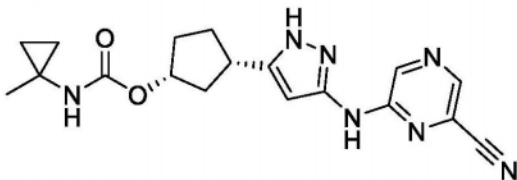
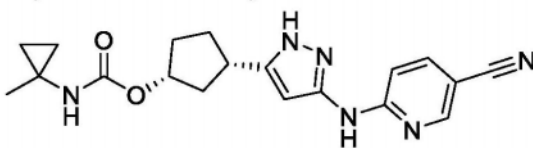
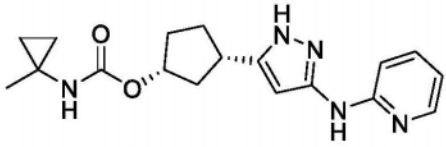


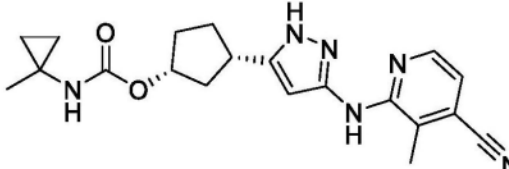
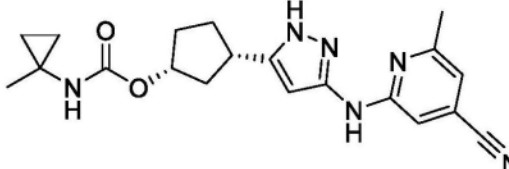
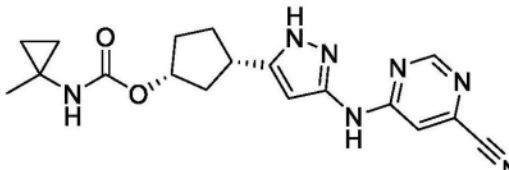
[0186] 在0℃下向1-(5-氯吡嗪-2-基)乙烷-1-酮(200mg,1.27mmol)于THF(4mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(3.0M,于THF中,0.5mL),然后在室温下搅拌1小时。用1M NH_4Cl 淬灭反应

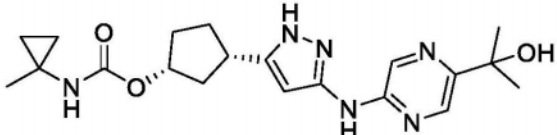
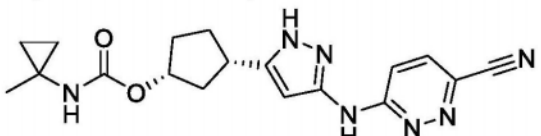
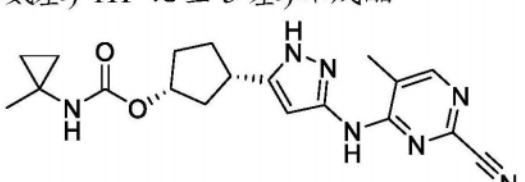
物并且用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机层,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中浓缩。通过硅胶快速色谱法(2:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(70mg,产率31%)。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.60(s, 1H), 8.50(s, 1H), 3.37(br. s., 1H), 1.61(s, 6H)。

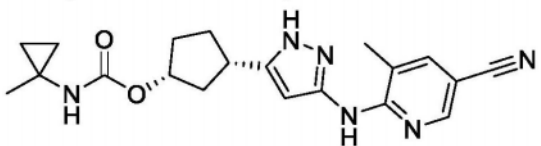
编号	名称、结构、Het、数据
6	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-3-甲基吡嗪</p> <p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H_2O (0.1% NH_4HCO_3)); 黄色固体(24.3 mg, 产率 22.5%)。MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ 计算值: 356, 实测值: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$。$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.98 (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.02-1.60 (m, 5H), 1.22 (s, 3H), 0.59-0.57 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 2H)。</p>
7	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((6-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-6-甲基吡嗪</p> <p>制备型 HPLC (Welch, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 25-50% MeCN/H_2O (0.1% HCO_2H)); 白色固体(37.4 mg, 产率 18%)。MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ 计算值: 356, 实测值: 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$。$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.937 (br. s., 1H), 9.43 (s,</p>

	<p>1H), 8.42 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.12 (br. s., 1H), 4.98 (s, 1H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.48 (s, 1H), 1.89-1.71 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.58-0.57 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。</p>
8	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(二氟甲氧基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-5-(二氟甲氧基)吡嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(17.8 mg, 产率 23%)。MS (ES+) C₁₈H₂₂F₂N₆O₃ 计算值: 408, 实测值: 409 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.92 (br. s., 1H), 9.57 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.44 (t, <i>J</i> = 73.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.46 (m, 4H)。</p>
9	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基-6-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 5-氯-3-甲基吡嗪-2-甲腈 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(23.9 mg, 产率 20%)。MS (ES+) C₁₉H₂₃N₇O₂ 计算值: 381, 实测值: 382 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.21 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.03-1.59 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 0.58-0.56 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。</p>
10	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(23.4 mg, 产率 10%)。MS (ES+) C₁₈H₂₁F₃N₆O₂ 计算值: 410, 实测值: 411 [M+H]⁺。</p>

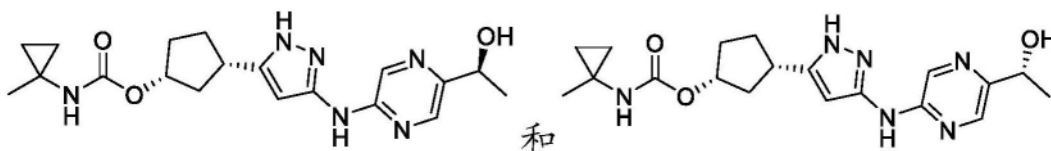
	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.23 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.02-2.01 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.58-0.46 (m, 4H)。
11	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((6-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 6-氯吡嗪-2-甲腈</p> <p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(39 mg, 产率 14%)。</p> <p>MS (ES⁺) C₁₈H₂₁N₇O₂ 计算值: 367, 实测值: 368 [M+H]⁺。$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.15 (br. s., 1H), 10.28 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 2H), 1.58-1.56 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.45 (m, 4H)。</p>
12	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 6-氯烟腈</p> <p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(8.7 mg, 产率 7%)。</p> <p>MS (ES⁺) C₁₉H₂₂N₆O₂ 计算值: 366, 实测值: 367 [M+H]⁺。$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12.06 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.87 (dd, $J = 9.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.02-1.57 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。</p>
13	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯吡啶</p> <p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(8 mg, 产率 7%)。</p> <p>MS (ES⁺) C₁₈H₂₃N₅O₂ 计算值: 341, 实测值: 342 [M+H]⁺。$^1\text{H-NMR}$</p>

	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11.78 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.66 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.03-3.01 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.01-1.58 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 0.61-0.58 (m, 2H), 0.48-0.47 (m, 2H)。
14	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((4-氰基-3-甲基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-3-甲基吡啶-4-甲腈 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(16.3 mg, 产率 8%)。 MS (ES⁺) C₂₀H₂₄N₆O₂ 计算值: 380, 实测值: 381 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.00 (br. s., 1H), 8.65 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.00-1.99 (m, 1H), 1.88-1.85 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.59-0.46 (m, 4H)。</p>
15	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((4-氰基-6-甲基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-6-甲基异烟腈 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(23.9 mg, 产率 20%)。 MS (ES⁺) C₂₀H₂₄N₆O₂ 计算值: 380, 实测值: 381 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.93 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.02-1.54 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.57 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 2H)。</p>
16	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((6-氰基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 6-氯嘧啶-4-甲腈</p>

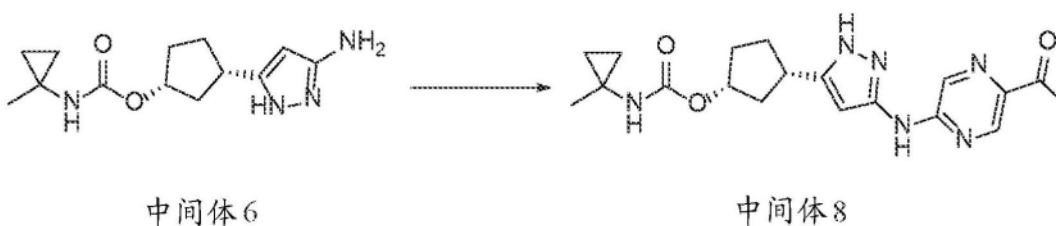
	<p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(16.1 mg, 产率 14%)。MS (ES+) C₁₈H₂₁N₇O₂ 计算值: 367, 实测值: 368 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.26 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.49-0.45 (m, 2H)。</p>
17	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-(5-氯吡嗪-2-基)丙-2-醇(中间体 7)</p> <p>制备型 HPLC (BOSTON pHlex, 21.2 × 250 mm, 10m mm; 20-40% MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H)); 白色固体(20.6 mg, 产率 12%)。MS (ES+) C₂₀H₂₈N₆O₃ 计算值: 400, 实测值: 401 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.91 (br. s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.20-3.01 (m, 1H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 1H), 1.42 (s, 6H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.57 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。</p>
18	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((6-氰基吡嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 6-氯吡嗪-3-甲腈</p> <p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(48.5 mg, 产率 44%)。MS (ES+) C₁₈H₂₁N₇O₂ 计算值: 367, 实测值: 368 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.23 (br. s., 1H), 10.48 (s, 1H), 7.94-7.92 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.99 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.03-1.56 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.47 (m, 4H)。</p>
19	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((2-氰基-5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 4-氯-5-甲基嘧啶-2-甲腈</p>

	<p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(20.1 mg, 产率 11%)。MS (ES+) C₁₉H₂₃N₇O₂ 计算值: 381, 实测值: 382 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.29 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08- 1.61 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 0.59- 0.47 (m, 4H)。</p>
20	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基-3-甲基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 6-氯-5-甲基吡啶-3-甲腈</p> <p>制备型 HPLC (BOSTON pHlex, 21.2 × 250 mm, 10m mm; 25-50% MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H)); 白色固体(28.6 mg, 产率 19%)。MS (ES+) C₂₀H₂₄N₂O₆ 计算值: 380, 实测值: 381 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.12 (br. s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.22-2.05 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。</p>

[0187] 实施例21和22. (1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((S)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯和(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((R)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯



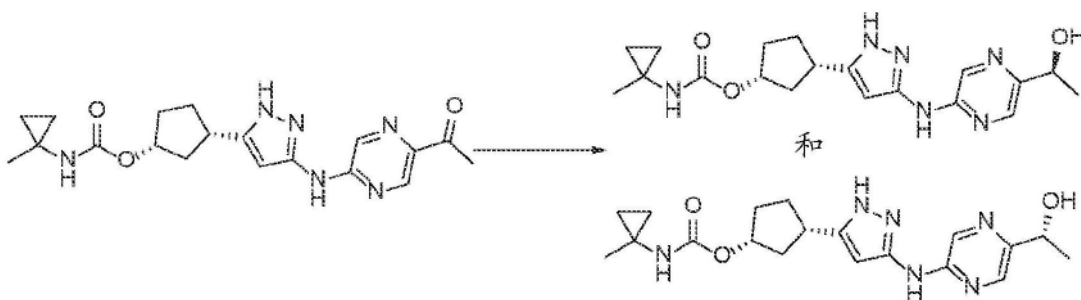
[0188] 步骤1.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-乙酰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(中间体8)



[0189] 在90℃下于氮气下将(中间体6, 150mg, 568μmol)、1-(5-氯吡嗪-2-基)乙-1-酮(128mg, 852μmol)、BrettPhos Pd G4(15mg, 9.76μmol)和KOAc(281mg, 2.87mmol)于二噁烷(5mL)中的混合物搅拌8小时。将混合物在真空中蒸发至干,并且通过硅胶快速色谱法(1:2EtOAc/PE)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(中间体8)(150mg, 68%)。MS(ES+) C₁₉H₂₄N₆O₃计算值: 384, 实测值: 385 [M+H]⁺。

[0190] 步骤2.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((S)-1-羟乙基)吡嗪-

2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯和(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((R)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例21和22)。



中间体8

实施例21和实施例22

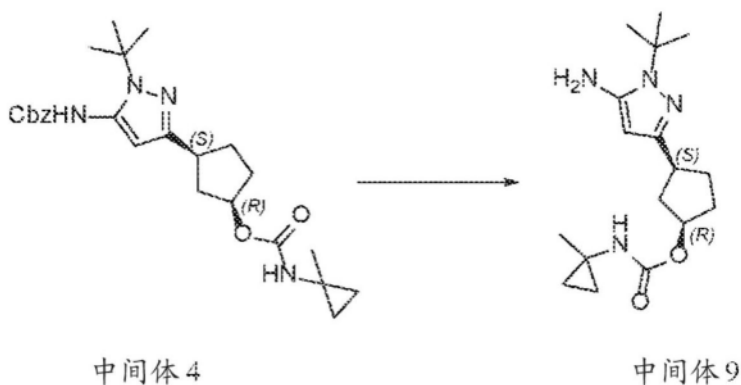
[0191] 在0℃下向中间体8(80mg,208 μ mol)于MeOH(5ml)中的溶液中添加NaBH₄(10.2mg,270 μ mol),然后在室温下搅拌1小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水洗涤。将有机层在真空中蒸发至干,并且通过硅胶快速色谱法,接着通过制备型HPLC(Xtimate,21.2 \times 250mm,10mm;15-95% MeCN/H₂O(0.1% NH₄HCO₃))纯化残余物,得到外消旋混合物(约55mg)。通过手性制备型SFC(Diacel AS,20 \times 250mm,10mm;25% MeOH(0.2% NH₃),于CO₂中)纯化外消旋体,得到:

[0192] 峰1,实施例21(13.6mg,产率17%)。(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((S)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯或(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((R)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯。MS(ES+)C₁₉H₂₆N₆O₃计算值:386,实测值:387[M+H]⁺;¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.94(br.s.,1H),9.48(s,1H),8.48(s,1H),8.16(s,1H),7.37(s,1H),6.13(s,1H),5.24-5.23(m,1H),4.99-4.98(m,1H),4.69-4.66(m,1H),3.04-3.02(m,1H),2.02-1.99(m,2H),1.81-1.79(m,2H),1.75-1.69(m,2H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.23(s,3H),0.61-0.57(m,2H),0.47-0.45(m,2H)。

[0193] 峰2,实施例22(13.7mg,产率17%)。(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((S)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯或(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((R)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯。MS(ES+)C₁₉H₂₆N₆O₃计算值:386,实测值:387[M+H]⁺;¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ ppm 11.99(br.s.,1H),9.50(s,1H),8.47(s,1H),8.16(s,1H),7.37(s,1H),6.14(s,1H),5.24-5.23(m,1H),4.99-4.98(m,1H),4.72-4.70(m,1H),3.06-3.05(m,1H),2.01-1.70(m,6H),1.35(d,J=6.8Hz,3H),1.23(s,3H),0.61-0.57(m,2H),0.47-0.45(m,2H)。

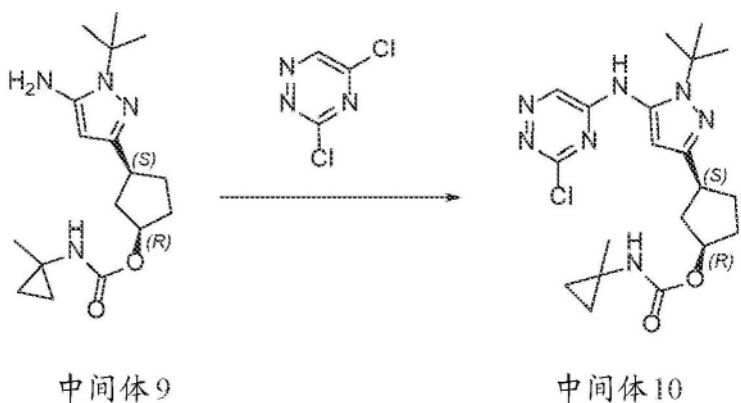
[0194] 实施例23.(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((3-(甲氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

[0195] 步骤1.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体9)



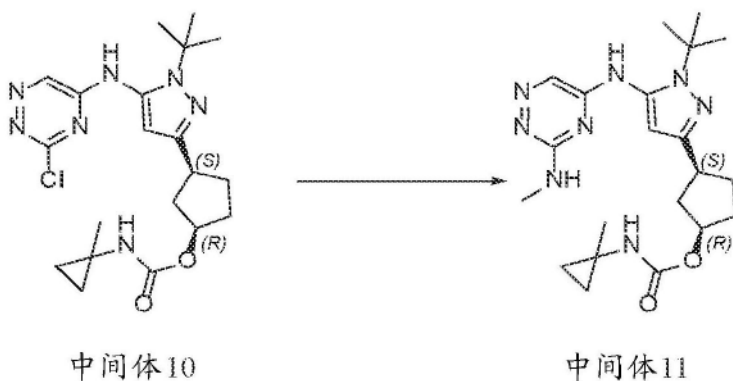
[0196] 将中间体4 (2.1g, 4.62mmol) 和Pd/C (10%, 1.1g) 于EtOAc (40mL) 中的混合物脱气并用氢气 (3个循环) 吹扫, 并且在室温下于氢气球下搅拌16小时。经硅藻土过滤反应混合物并且在减压下蒸发滤液, 得到呈粉红色固体状的标题化合物 (中间体9, 1.4g, 94%)。MS (ES+) C₁₇H₂₈N₄O₂ 计算值: 320, 实测值: 321 [M+H]⁺。

[0197] 步骤2. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(1-(叔丁基)-5-((3-氯-1,2,4-三嗪-5-基) 氨基) -1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (中间体10)



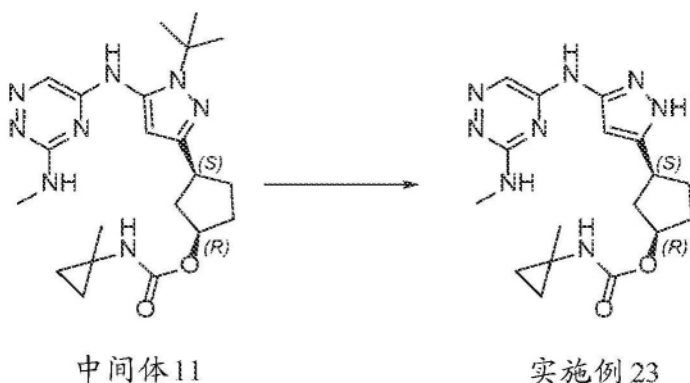
[0198] 在0℃下向中间体9 (210mg, 655μmol) 于无水THF (9mL) 中的溶液中添加LiHMDS (3.0M, 于THF中, 3mL), 然后在0℃下搅拌5分钟。添加3,5-二氯-1,2,4-三嗪 (98.2mg, 655μmol) 于无水THF (1mL) 中的溶液, 并且在室温下搅拌反应混合物1小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将合并的有机物蒸发至干, 并且通过快速色谱法 (SiO₂, 50% EtOAc/PE) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (36.5mg, 12%)。MS (ES+) C₂₀H₂₈Cl₂N₇O₂ 计算值: 433, 实测值: 434 [M+H]⁺。

[0199] 步骤3. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(1-(叔丁基)-5-((3-(甲氨基)-1,2,4-三嗪-5-基) 氨基) -1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (中间体11)



[0200] 在90℃下将中间体10 (49mg, 112 μ mol)、DIEA (72.3mg, 560 μ mol) 和甲胺盐酸盐 (46.7mg, 560 μ mol) 于DMF (2mL) 中的混合物搅拌2小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将合并的有机物蒸发至干并且残余物直接用于下一步。MS (ES+) $C_{21}H_{32}N_8O_2$ 计算值: 428, 实测值: 429 [M+H]⁺。

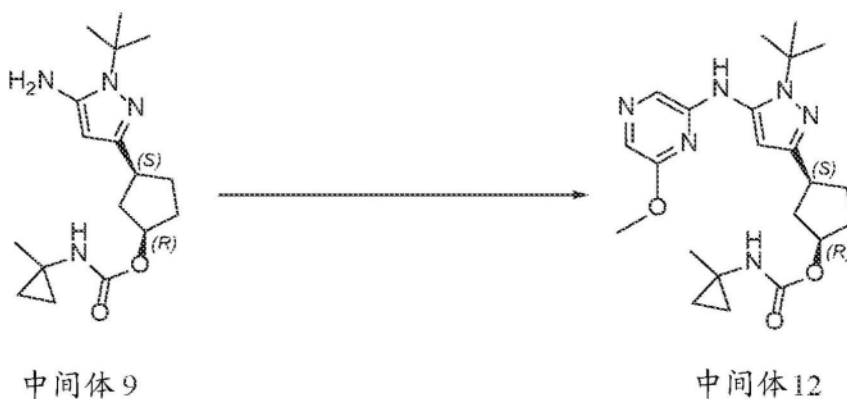
[0201] 步骤4. (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((3-(甲氨基)-1,2,4-三嗪-5-基) 氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯 (实施例23)



[0202] 在80℃下将中间体11 (50mg, 116 μ mol) 于甲酸 (2mL) 中的溶液搅拌3小时。将混合物在真空中蒸发至干, 并且通过制备型HPLC (Xtimate 150A, 21.2 \times 250mm, 10mm; 在18分钟内 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物 (7.4mg, 17%)。MS (ES+) $C_{17}H_{24}N_8O_2$ 计算值: 372, 实测值: 373 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.15 (br. s., 1H), 10.06 (br. s, 1H), 8.20 (br. s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.82 (d, 3H, J=4.4Hz), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.84-1.64 (m, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.58-0.46 (m, 4H)。

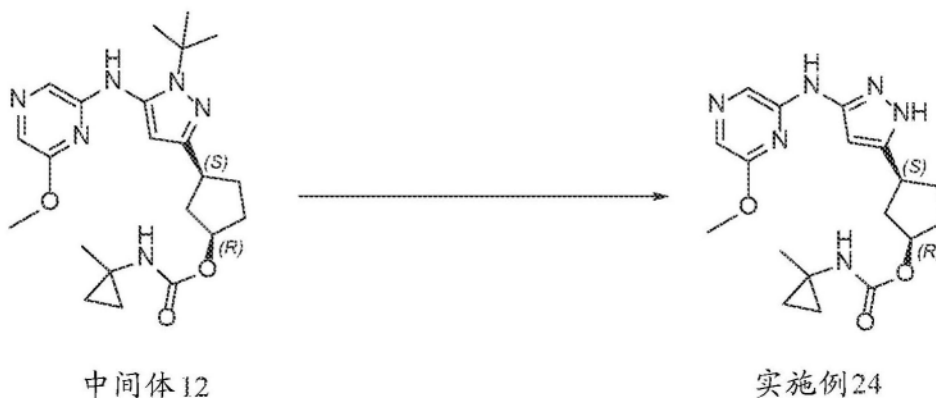
[0203] 实施例24. (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((6-甲氧基吡嗪-2-基) 氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯

[0204] 步骤1. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(1-(叔丁基)-5-((6-甲氧基吡嗪-2-基) 氨基)-1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (中间体12)



[0205] 在60℃下于N₂下将中间体9(50.0mg, 156μmol)、2-氯-6-甲氧基吡嗪(22.5mg, 156μmol)、BrettPhos Pd G4(28.7mg, 31.2μmol)和KOAc(61.1mg, 624μmol)于二噁烷(1.5mL)中的混合物搅拌4小时。浓缩反应混合物,并且通过快速色谱法(SiO₂, 1:2EtOAc/PE)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(中间体10, 40mg, 59%)。MS(ES+) C₂₂H₃₂N₆O₃计算值: 428, 实测值: 429[M+H]⁺。

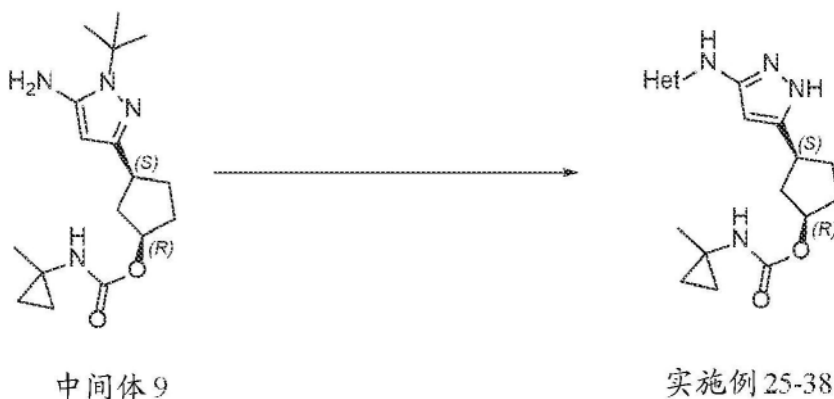
[0206] 步骤2. 合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R, 3S)-3-(1-(叔丁基)-3-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(中间体24)



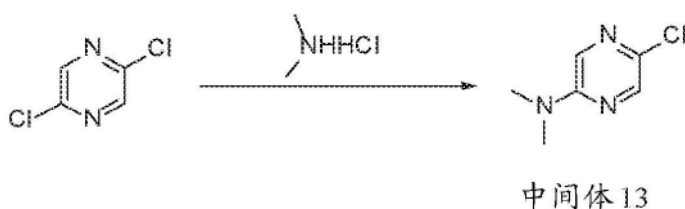
[0207] 在80℃下将中间体12(40mg, 93μmol)于HCOOH(2mL)中的溶液搅拌14小时。蒸发反应混合物,并且通过制备型HPLC(Xtimate 21.2×250mm, 10mm; 15-95% MeCN/H₂O(0.1% NH₄HCO₃))纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(16.8mg, 48%)。MS(ES+) C₁₈H₂₄N₆O₃计算值: 372, 实测值: 373[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 11.95(br. s., 1H), 9.56(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.33(s, 1H), 6.24(s, 1H), 4.97(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.06-3.02(m, 1H), 2.01-2.00(m, 1H), 1.94-1.84(s, 1H), 1.70-1.54(m, 3H), 1.22(s, 3H), 0.58-0.46(m, 4H)。

[0208] 实施例25-38

[0209] 使用与针对实施例24所描述的的程序类似的2部分程序,由中间体9和适当卤代杂环(Het)制备标题化合物



[0210] 合成5-氯-N,N-二甲基吡嗪-2-胺(中间体13)



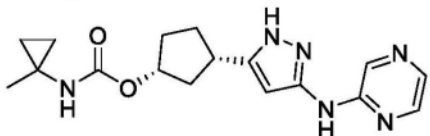
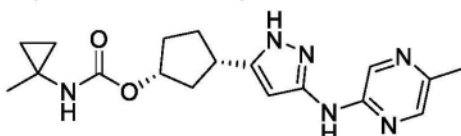
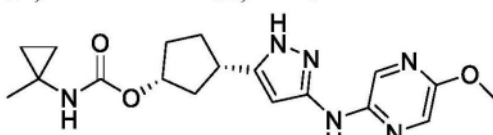
[0211] 在120℃下将2,5-二氯吡嗪(500mg, 3.36mmol)、二甲胺盐酸盐(821mg, 10.07mmol)和Et₃N(1.30g, 10.07mmol)于NMP(5.0mL)中的混合物搅拌16小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物并且用水洗涤。将合并的有机物蒸发至干,并且通过硅胶色谱法(3:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(350mg, 产率66%)。MS(ES⁺)C₆H₈ClN₃计算值:157, 实测值:158[M+H]⁺。

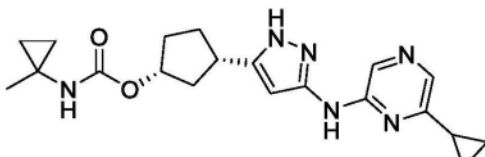
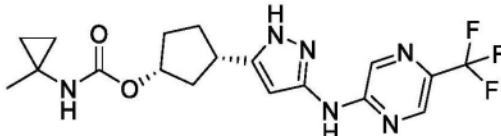
[0212] 合成2-氯-5-(甲氧基甲基)吡嗪(中间体14)

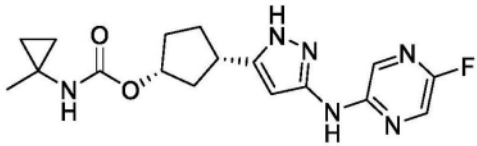
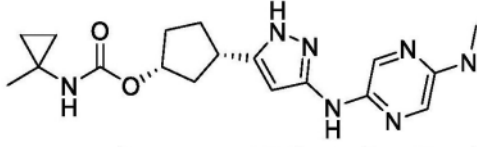
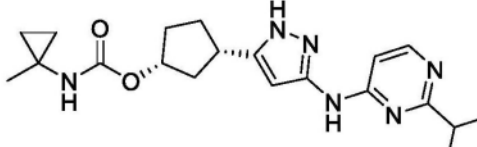


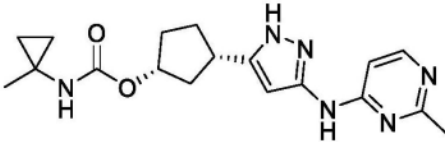
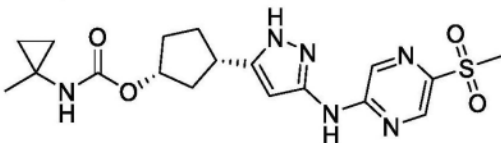
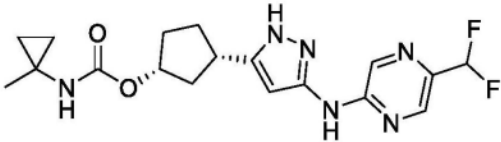
[0213] 在0℃下向(5-氯吡嗪-2-基)甲醇(300mg, 2.07mmol)于无水THF(5mL)中的混合物中添加NaH(120mg, 5.00mmol),并且搅拌混合物30分钟。添加MeI(442mg, 3.11mmol),并且搅拌反应混合物1小时,用水淬灭并用EtOAc萃取。用盐水洗涤合并的有机物,干燥(Na₂SO₄)并且在真空中蒸发至干。通过硅胶快速色谱法(20%EtOAc/PE)纯化残余物,得到呈无水油状的标题化合物(130mg, 产率39%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δppm 8.77(s, 1H), 8.52(s, 1H), 4.58(s, 2H), 3.39(s, 3H)。

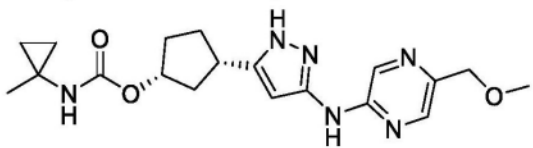
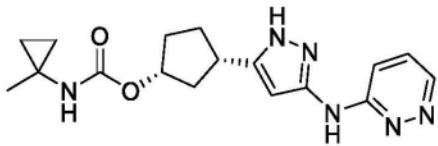
编号	名称、结构、反应物、数据
25	(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

	<p>Het: 4-氯-2-甲氧基嘧啶 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(9.8 mg, 产率 13%)。 MS (ES+) C₁₈H₂₄N₆O₃ 计算值: 372, 实测值: 373 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.06 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.01- 2.00 (m, 1H), 1.88- 1.87 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.58-0.45 (m, 4H)。</p>
26	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯吡嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(3.5 mg, 产率 8%)。 MS (ES+) C₁₇H₂₂N₆O₂ 计算值: 342, 实测值: 343 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.97 (br. s., 1H), 9.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.00-1.99 (m, 1H), 1.88-1.87 (m, 1H), 1.71- 1.68 (m, 2H), 1.68-1.57 (m, 1H), 1.34 (s, 5H), 0.58-0.46 (m, 4H)。</p>
27	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-5-甲基吡嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(4.0 mg, 产率 14%)。 MS (ES+) C₁₈H₂₄N₆O₂ 计算值: 356, 实测值: 357 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.90 (br. s., 1H), 9.36 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.04-3.03 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.99-1.97 (m, 2H), 1.70-1.68 (m, 2H), 1.58-1.57 (m, 1H), 1.44-1.42 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.57 (m, 2H), 0.46-0.44 (m, 2H)。</p>
28	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p> 

	<p>Het: 2-氯-5-甲氧基吡嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(5.2 mg, 产率 14%)。 MS (ES+) C₁₈H₂₄N₆O₃ 计算值: 372, 实测值: 373 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.79 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.58 (m, 2H), 0.47-0.46 (m, 2H)。</p>
29	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((6-环丙基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-6-环丙基吡嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(6.0 mg, 产率 21.4%)。 MS (ES+) C₂₀H₂₆N₆O₂ 计算值: 382, 实测值: 383 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.93 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.99 (br. s., 1H), 3.31 (s, 3H), 3.03-3.00 (m, 1H), 2.02-1.99 (m, 4H), 1.70-1.68 (m, 1H), 0.96-0.92 (m, 4H), 0.87-0.84 (m, 1H), 0.59-0.45 (m, 4H)。</p>
30	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-5-(三氟甲基)吡嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(5.2 mg, 产率 14%)。 MS (ES+) C₁₈H₂₁F₃N₆O₂ 计算值: 410, 实测值: 411 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.20 (br. s., 1H), 10.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.10-7.06 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 3H), 1.71-1.70 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.59-0.58 (m, 2H), 0.47-0.46 (m, 2H)。</p>
31	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氟吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>

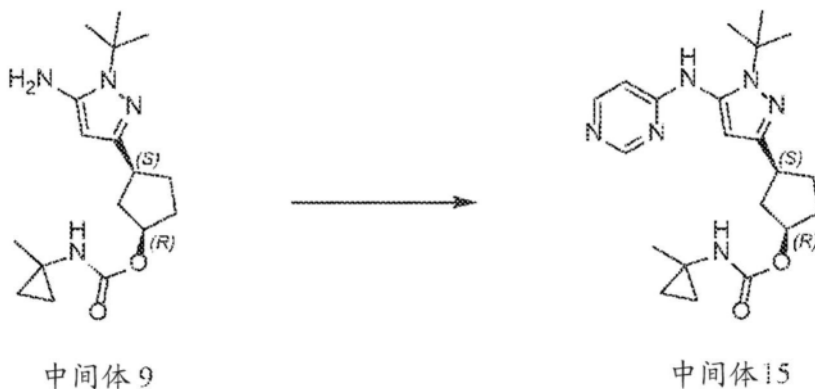
	 <p>Het: 2-氯-5-氟吡嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(3.2 mg, 产率 14%)。MS (ES+) C₁₇H₂₁FN₆O₂ 计算值: 360, 实测值: 361 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.95 (br. s., 1H), 9.64 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.08-3.06 (m, 1H), 2.02-1.67 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.48-0.47 (m, 2H)。</p>
32	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(二甲氨基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 5-氯-N,N-二甲基吡嗪-2-胺(中间体 13) 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(1.5 mg, 产率 43%)。MS (ES+) C₁₉H₂₇N₇O₂ 计算值: 385, 实测值: 386 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.68 (br. s., 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.07- 2.97 (m, 1H), 2.94 (s, 6H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.02- 1.96 (m, 1H), 1.91- 1.83 (m, 1H), 1.73- 1.64 (m, 2H), 1.58- 1.52 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.47 (m, 4H)。</p>
33	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((2-(二氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 4-氯-2-(二氟甲基)嘧啶 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(31.4 mg, 产率 39%)。MS (ES+) C₁₈H₂₂F₂N₆O₃ 计算值: 392, 实测值: 393 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.18 (br. S, 1H), 10.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.71 (t, <i>J</i> = 54.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.59-0.57 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。</p>

34	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 4-氯-2-甲基嘧啶</p> <p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(33.4 mg, 产率 39%)。MS (ES+) C₁₈H₂₄N₆O₂ 计算值: 356, 实测值: 357 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.00 (br. s., 1H), 9.66 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.05- 3.02 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.46 (m, 4H)。</p>
35	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(甲基磺酰基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-溴-5-甲磺酰基吡嗪</p> <p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(21.5 mg, 产率 31%)。MS (ES+) C₁₈H₂₄N₆O₄S 计算值: 420, 实测值: 421 [M+H]⁺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.23 (br s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.48-2.45 (m, 1H), 2.09-1.96 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.47 (m, 4H)。</p>
36	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(二氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-5-(二氟甲基)吡嗪</p> <p>制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 白色固体(33.3 mg, 产率 54%)。MS (ES+) C₁₈H₂₂F₂N₆O₂ 计算值: 392, 实测值: 393 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.12 (br. S, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.92 (t, <i>J</i> = 55.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.49-2.07 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.58-0.57 (m, 2H), 0.47-0.46</p>

	(m, 2H)。
37	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(甲氧基甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 2-氯-5-(甲氧基甲基)吡嗪(中间体 14) 制备型 HPLC (Boston pHlex ODS, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 30-55% MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H)); 黄色固体(21 mg, 产率 12%)。 MS (ES⁺) C₁₉H₂₆N₆O₃ 计算值: 386, 实测值: 387 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.99 (br. s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 0.59-0.57 (m, 2H), 0.49-0.47 (m, 2H)。</p>
38	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-(吡嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 3-氯吡嗪 制备型 HPLC (Boston pHlex ODS, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-35% MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H)); 黄色固体(8.8 mg, 产率 14%)。 MS (ES⁺) C₁₇H₂₂N₆O₂ 计算值: 342, 实测值: 343 [M+H]⁺。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 11.91 (br. s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.59 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.53-7.37 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.58 (m, 2H), 0.47-0.46 (m, 2H)。</p>

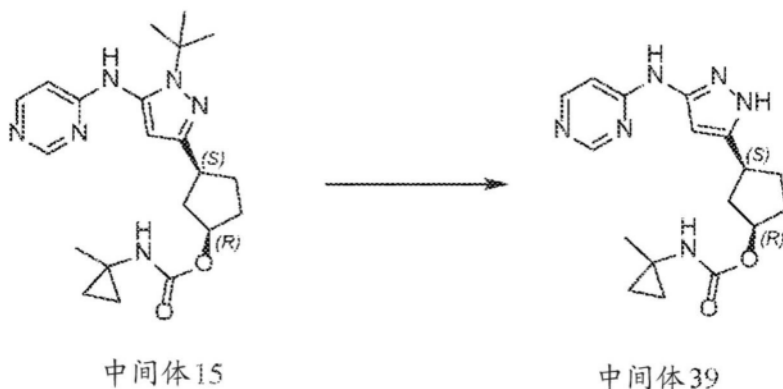
[0214] 实施例39. (1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-(嘧啶-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

[0215] 步骤1. 合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(嘧啶-4-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体15)



[0216] 在0℃下向中间体9 (60mg, 187μmol) 于无水THF (3mL) 中的混合物中添加LHMDS (1M, 于THF中, 1.0mL, 1.0mmol), 并且搅拌混合物30分钟。添加4-氯嘧啶 (21.4mg, 187μmol) 于无水THF (0.5mL) 中的溶液, 并且在0℃下于氮气下搅拌反应混合物3小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水洗涤, 然后将有机层在真空中蒸发至干。通过硅胶快速色谱法 (33% EtOAc/PE) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (40mg, 产率54%)。MS (ES+) C₂₁H₃₀N₆O₂ 计算值: 398, 实测值: 399 [M+H]⁺。

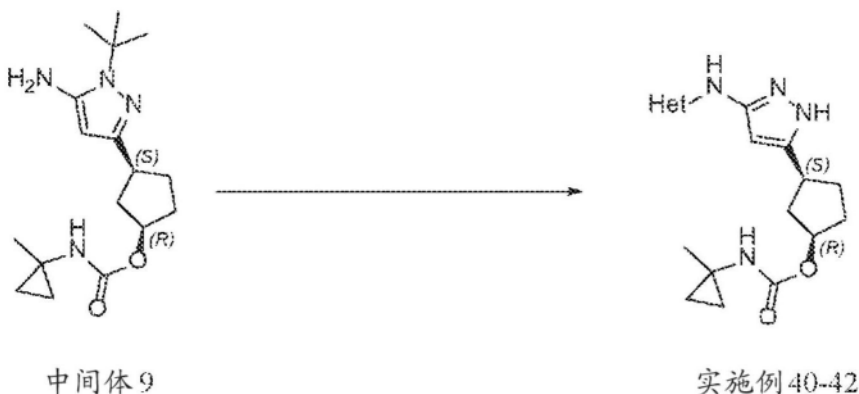
[0217] 步骤2. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-(嘧啶-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯 (实施例39)

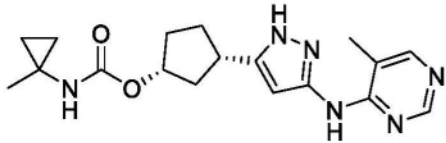


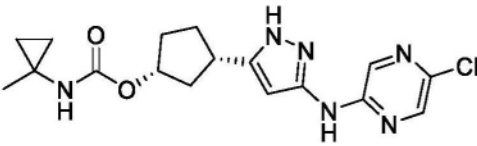
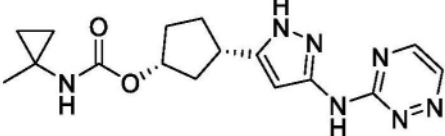
[0218] 在80℃下将中间体15 (40mg, 100μmol) 于甲酸 (5mL) 中溶液搅拌3小时。将反应混合物在真空中蒸发至干, 并且通过制备型HPLC (Xtimate, 21.2×250mm, 10mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题产物 (5.0mg, 产率14%)。MS (ES+) C₁₇H₂₂N₆O₂ 计算值: 342, 实测值: 343 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.07 (br. s., 1H), 9.79 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.03-1.63 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。

[0219] 实施例40-42

[0220] 使用与针对实施例39所描述的程序类似的2部分程序, 由 (中间体9) 和适当卤代杂环 (Het) 制备标题化合物。

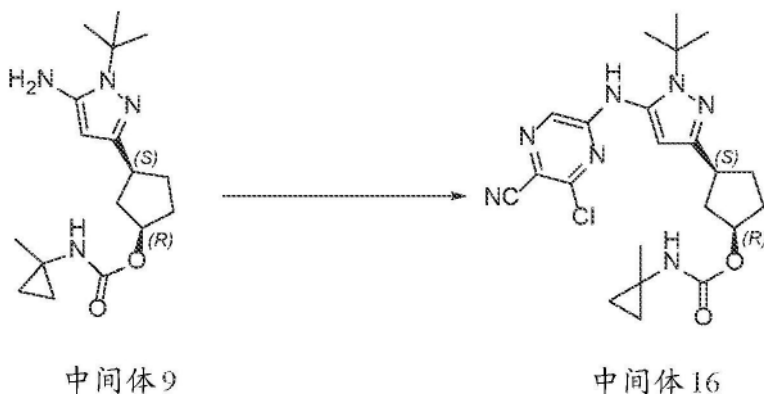


编号	名称、结构、反应物、数据
40	<p data-bbox="416 226 1289 309">(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-甲基嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p data-bbox="416 465 746 501">Het: 4-氯-5-甲基嘧啶</p> <p data-bbox="416 510 1390 593">制备型 HPLC (Welch, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 55% MeCN/H₂O (0.1% HCO₂H)); 白色固体(4.0 mg, 产率 18%)。</p> <p data-bbox="416 602 1398 837">MS (ES+) C₁₈H₂₄N₆O₂ 计算值: 356, 实测值: 357 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 12.11 (br. s., 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.06-3.04 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.62-1.60 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 2H)。</p>
41	<p data-bbox="416 853 1369 936">(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氯吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>

	 <p>Het: 2,5-二氯吡嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(5.0 mg, 产率 19%)。 MS (ES+) C₁₇H₂₁Cl₂N₆O₂ 计算值: 376 实测值: 377 [M+H]⁺。 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.16 (br. s., 1H), 8.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.03-1.61 (m, 6H), 1.23 (s, 3H), 0.61-0.47 (m, 4H)。</p>
42	<p>(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((1,2,4-三嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯</p>  <p>Het: 3-氯-1,2,4-三嗪 制备型 HPLC (Xtimate, 21.2 × 250 mm, 10 mm; 15-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)); 黄色固体(2.8 mg, 产率 8%)。 MS (ES+) C₁₆H₂₁N₇O₂ 计算值: 343, 实测值: 344 [M+H]⁺。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.18 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.46-1.45 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 0.58-0.57 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 2H)。</p>

[0221] 实施例43 (1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基-6-(甲氨基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

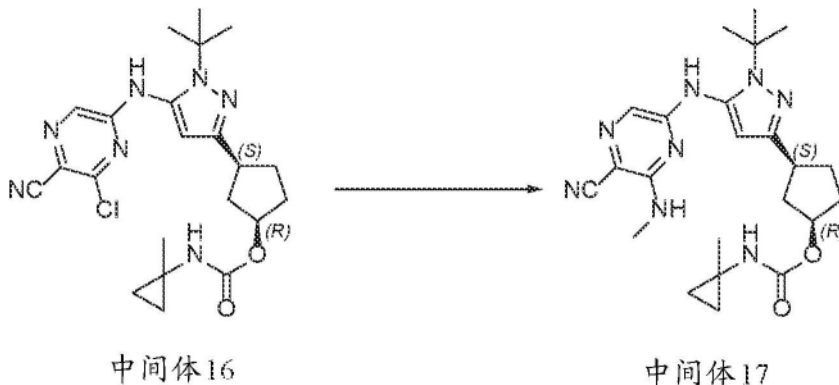
[0222] 步骤1. 合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((6-氯-5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体16)



[0223] 在0℃下向中间体9(95mg, 296μmol)于无水THF(9mL)中的混合物中添加LHMDS(3.0M, 于THF中, 3mL, 9.0mmol), 并且在0℃下搅拌混合物20分钟。向其中添加3,5-二氯吡嗪-2-甲腈(51.4mg, 296μmol)于无水THF(1mL)中的溶液, 并且在室温下搅拌反应混合物1小

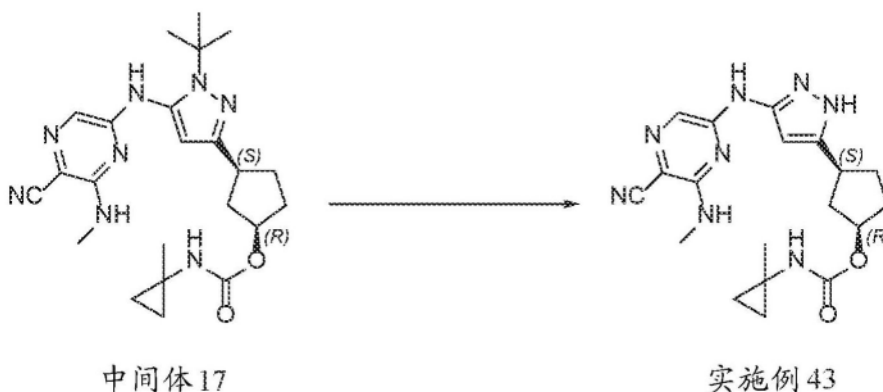
时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将合并的有机物蒸发至干,并且通过硅胶快速色谱法(3:2PE/EtOAc)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(50mg,产率37%)。MS(ES+)C₂₂H₂₈C1N₇O₂计算值:457,实测值:458[M+H]⁺。

[0224] 步骤2.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((5-氰基-6-(甲氨基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体17)



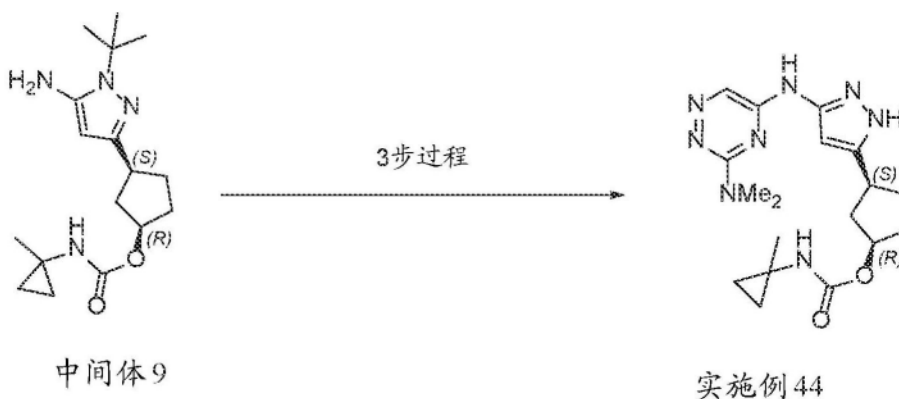
[0225] 在90℃下将中间体16(50mg,109μmol)、DIPEA(70.3mg,544μmol)和甲胺盐酸盐(72.9mg,1.08mmol)于DMF(5mL)中的混合物搅拌2小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将有机层在真空中蒸发至干,得到标题化合物,其未经进一步纯化即使用。MS(ES+)C₂₃H₃₂N₈O₂计算值:452,实测值:453[M+H]⁺。

[0226] 步骤3.(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基-6-(甲氨基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例43)



[0227] 在80℃下将中间体17(45mg,99.4μmol)于甲酸(4mL)中的溶液搅拌3小时。将混合物在真空中蒸发至干,并且用制备型HPLC(Xtimate,21.2×250mm,10mm;15-95% MeCN/H₂O(0.1%NH₄HCO₃))纯化残余物,得到呈白色固体状的标题产物(4.3mg,产率11%)。MS(ES+)C₁₉H₂₄N₈O₂计算值:396,实测值:397[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 12.15(br.s.,1H),10.25(s,1H),7.56(s,1H),7.33(s,1H),7.16(d,J=4.4Hz,1H),6.49(s,1H),4.98(s,1H),3.10-3.03(m,1H),2.87(d,J=4.4Hz,3H),2.50-2.44(m,1H),2.04-1.98(m,1H),1.94-1.85(m,1H),1.76-1.64(m,2H),1.60-1.54(m,1H),1.23(s,3H),0.58-0.46(m,4H)。

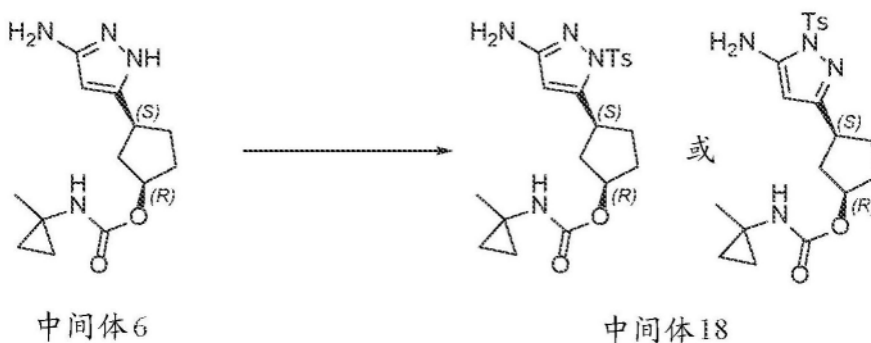
[0228] 实施例44(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((3-(二甲氨基)-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯



[0229] 使用与针对实施例43所描述的方法类似的3部分方法,由中间体9制备呈白色固体状的标题化合物(6.1mg,产率17%,最后一步)。MS(ES+)C₁₈H₂₆N₈O₂计算值:386,实测值:387 [M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 12.18(br.s.,1H),10.14(s,1H),8.18(s,1H),7.33(s,1H),6.45(s,1H),4.98(s,1H),3.12(s,6H),3.07-3.02(m,1H),2.48-2.44(m,1H),2.09-1.96(m,1H),1.96-1.85(m,1H),1.85-1.63(m,2H),1.63-1.51(m,1H),1.22(s,3H),0.57-0.46(m,4H)。

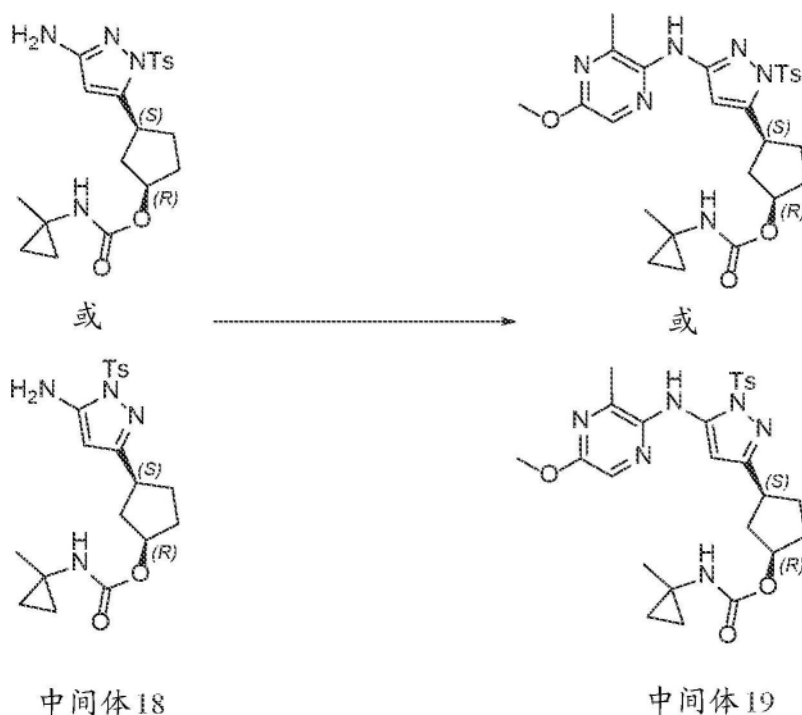
[0230] 实施例45 (1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

[0231] 步骤1.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)环戊酯或(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-氨基-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体18)



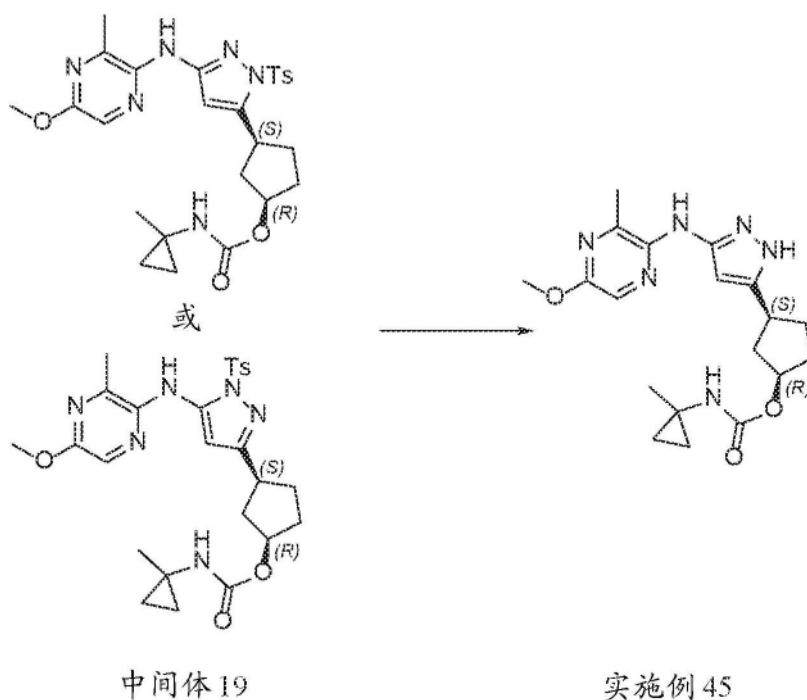
[0232] 在室温下将中间体6(300mg,1.13mmol)、TsCl(215mg,1.13mmol)和DIPEA(436mg,3.38mmol)于DCM(3mL)中的混合物搅拌1小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水洗涤。在真空中浓缩合并的有机物,并且通过硅胶快速色谱法(50% PE/EtOAc)纯化残余物,得到呈无色油状的标题化合物(173mg,产率36%)。MS(ES+)C₂₀H₂₆N₄O₄S计算值:418,实测值:419 [M+H]⁺。

[0233] 步骤2.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((6-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-5-基)环戊酯或(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1-甲苯磺酰基-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体19)



[0234] 在100℃下于N₂下将中间体18 (173mg, 413μmol)、2-溴-5-甲氧基-3-甲基吡嗪 (84mg, 413μmol)、K₂CO₃ (120mg, 1.23mmol) 和BrettPhos Pd G4 (38mg, 41.3μmol) 的混合物搅拌过夜。经由硅胶快速色谱法 (66% PE/EtOAc) 纯化残余物, 得到呈无水油状的标题化合物 (122mg, 产率54%)。MS (ES+) C₂₆H₃₂N₆O₅S 计算值: 540, 实测值: 541 [M+H]⁺。

[0235] 步骤6. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((5-甲氧基-3-甲基吡嗪-2-基) 氨基) -1H-吡唑-5-基) 环戊酯 (实施例45)

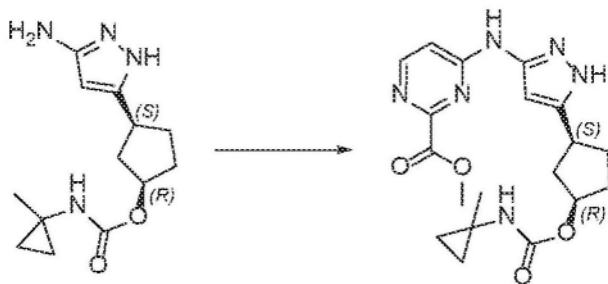


[0236] 在65℃下将中间体19 (120mg, 221μmol) 和氢氧化钾 (30mg, 534μmol) 于乙醇 (5mL) 中的混合物搅拌1小时。通过添加4M HCl/二噁烷来中和反应混合物并在真空中蒸发至干, 并且通过制备型HPLC (Welch, 21.2 × 250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% 10mM NH₄HCO₃ +

NH_4OH) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物 (29.8mg, 产率34%)。MS (ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3$ 计算值: 386, 实测值: 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.84 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.04-3.03 (m, 1H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.56 (m, 2H), 0.48-0.46 (m, 2H)。

[0237] 实施例46 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) - 3- (3- ((2- (羟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) -1H-吡唑-5-基) 环戊酯

[0238] 步骤1. 合成4- ((5- ((1S, 3R) - 3- ((1-甲基环丙基) 氨甲酰基) 氧基) 环戊基) -1H-吡唑-3-基) 氨基) 嘧啶-2-甲酸甲酯 (中间体20)

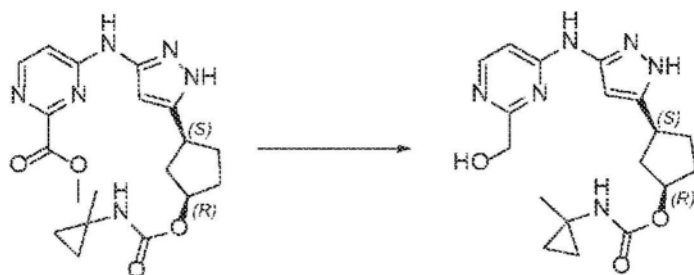


中间体 6

中间体 20

[0239] 在 130°C 下于 N_2 下将 4-氯嘧啶-2-甲酸甲酯 (168mg, 973 μmol)、中间体6 (282mg, 1.07mmol) 和 DIPEA (0.48mL, 2.92mmol) 于 DMSO (4mL) 中的混合物加热 18 小时。过滤冷却的混合物, 并且在 0°C 下用水稀释滤液并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物在真空中蒸发至干, 并且通过硅胶色谱法 (10:1DCM/MeOH) 纯化残余物, 得到标题化合物 (120mg, 产率31%)。MS (ES+) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_4$ 计算值: 400, 实测值: 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0240] 步骤2. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) - 3- (3- ((2- (羟甲基) 嘧啶-4-基) 氨基) -1H-吡唑-5-基) 环戊酯 (实施例51)



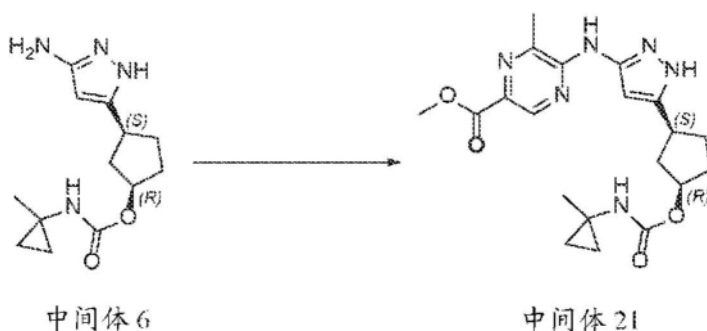
中间体 20

实施例 46

[0241] 在 0°C 下将 LAH (100mg, 2.62mmol) 添加至中间体20 (309mg, 771 μmol) 于 THF (5mL) 中的混合物中, 并且在 0°C 下搅拌混合物 30 分钟。在 0°C 下依序添加水 (0.1mL)、10% NaOH (0.1mL) 和水 (0.3mL), 并且过滤所得混合物。将滤液在真空中蒸发至干, 并且通过制备型 HPLC (Xtimate, $21.2 \times 250\text{mm}$, 10mm; 5-95% MeCN/ H_2O (0.1% NH_4HCO_3)) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物 (10.3mg, 产率4%)。MS (ES+) $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3$ 计算值: 372, 实测值: 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (br s, 1H), 9.83 (br. s., 1H), 8.24 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.09 (br. s., 1H), 6.13 (br. s., 1H), 4.98-4.93 (m, 2H), 4.42 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.05-1.58 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.45 (m, 4H)。

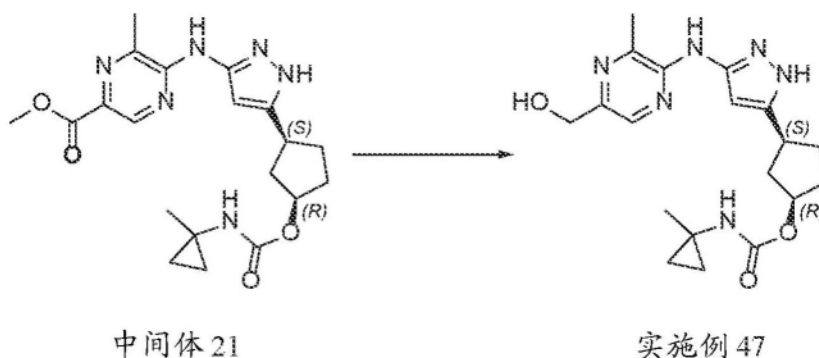
[0242] 实施例47 (1-甲基环丙基)氨基甲酸 (1R,3S)-3-(3-((5-(羟甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

[0243] 步骤1.合成6-甲基-5-((5-((1S,3R)-3-(((1-甲基环丙基)氨基酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体21)



[0244] 在100℃下于氮气下将中间体6 (212mg, 803 μ mol)、5-氯-6-甲基吡嗪-2-甲酸甲酯 (150mg, 803 μ mol)、BrettPhos Pd G₄ (74mg, 80.3 μ mol)和KOAc (235mg, 2.40mmol)于二噁烷 (10mL)中的混合物搅拌16小时。在真空中浓缩混合物,并且通过硅胶快速色谱法 (80% EtOAc/PE)纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物 (100mg, 产率30%)。MS (ES+) C₂₀H₂₆N₆O₄计算值:414,实测值:415[M+H]⁺。

[0245] 步骤2.合成 (1-甲基环丙基)氨基甲酸 (1R,3S)-3-(3-((5-(羟甲基)-3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例47)



[0246] 在0℃下向中间体21 (90mg, 217 μ mol)于THF (5mL)中的溶液中添加LiAlH₄ (82mg, 2.17mmol),并且搅拌混合物3小时。用水淬灭反应物并且用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤合并的有机物,干燥 (Na₂SO₄)并且在真空中蒸发至干。通过制备型HPLC (Xtimate, 21.2×250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃))纯化残余物,得到呈白色固体状的标题产物 (9.7mg, 产率11%)。MS (ES+) C₁₉H₂₆N₆O₃计算值:386,实测值:387[M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.96 (br. s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.20 (t, J=6.0Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.44 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.05-3.03 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.02-1.62 (m, 6H), 1.24 (s, 3H), 0.61-0.48 (m, 4H)。

[0247] 实施例48 (1-甲基环丙基)氨基甲酸 (1R,3S)-3-(3-((2-(甲氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

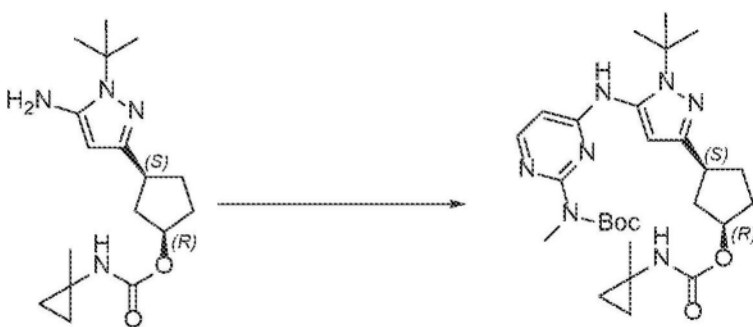
[0248] 步骤1.合成 (4-氯嘧啶-2-基) (甲基)氨基甲酸苯甲基叔丁酯(中间体22)



中间体 22

[0249] 在室温下将4-氯-N-甲基嘧啶-2-胺(200mg, 1.40mmol)、二碳酸二叔丁酯(457mg, 2.09mmol)、DMAP(68mg, 0.56mmol)和Et₃N(554mg, 5.66mmol)于无水THF(5mL)中的混合物搅拌1小时。将反应混合物蒸发至干,并且通过硅胶快速色谱法、用PE/EA(1/1)洗脱来纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(283mg, 产率97%)。MS(ES⁺)C₁₀H₁₄ClN₃O₂计算值: 243, 实测值: 144[M+H-tBu]⁺。

[0250] 步骤2. 合成(4-((1-(叔丁基)-3-((1S, 3R)-3-(((1-甲基环丙基)氨基酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)嘧啶-2-基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(中间体23)

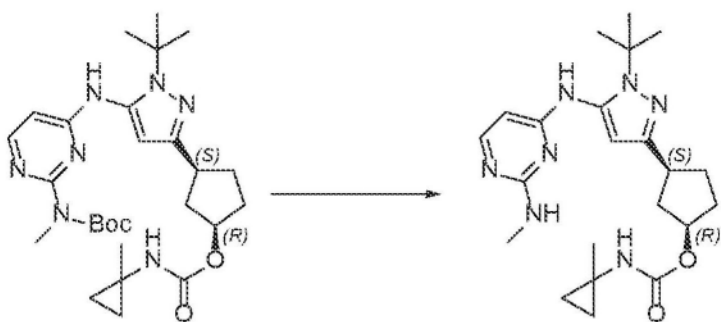


中间体 9

中间体 23

[0251] 使用与针对实施例29步骤1所描述的方法类似的方法,由中间体9和中间体22制备呈黄色固体状的标题化合物(35mg, 产率21%)。MS(ES⁺)C₂₇H₄₁N₇O₄计算值: 527, 实测值: 528[M+H]⁺。

[0252] 步骤3. 合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R, 3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-(甲氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体24)

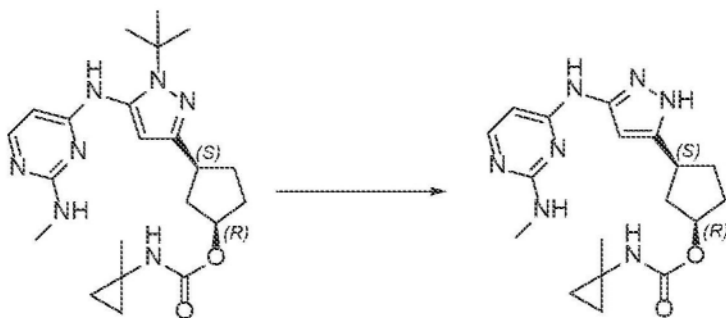


中间体 23

中间体 24

[0253] 在室温下将中间体23(35mg, 4.62mmol)和HCl(4.0M, 于1, 4-二噁烷中, 2mL)于DCM(2mL)中的混合物搅拌0.5小时。在减压下蒸发反应混合物, 得到呈黄色固体状的标题化合物(25mg, 产率54%)。MS(ES⁺)C₂₂H₃₃N₇O₂计算值: 427, 实测值: 428[M+H]⁺。

[0254] 步骤4. 合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1R, 3S)-3-(3-((2-(甲氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例53)



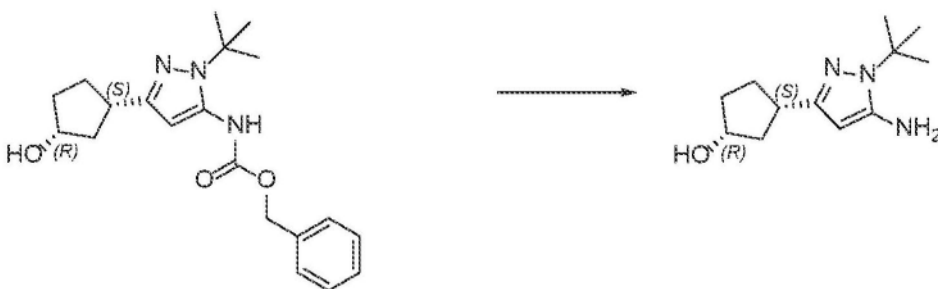
中间体 24

实施例 48

[0255] 在80℃下将中间体24 (25mg, 58.5 μ mol) 于甲酸(2mL)中的溶液搅拌3小时。在真空中浓缩混合物,并且使用制备型HPLC(Xtimate, 21.2 \times 250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) 纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(12.3mg, 产率56%)。MS (ES+) C₁₈H₂₅N₇O₂ 计算值: 371, 实测值: 372 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.93 (br. s., 1H), 9.34 (br. s., 1H), 7.80 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.02-2.98 (m, 1H), 2.78 (d, J=4.8Hz, 3H), 2.01-1.68 (m, 6H), 1.22 (m, 3H), 0.58-0.47 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H)。

[0256] 实施例49 2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R, 3S) -3- (3- ((5- (羟甲基) 吡嗪-2-基) 氨基) -1H-吡唑-5-基) 环戊酯

[0257] 步骤1. 合成(1R, 3S) -3- (5-氨基-1- (叔丁基) -1H-吡唑-3-基) 环戊-1-醇(中间体25)

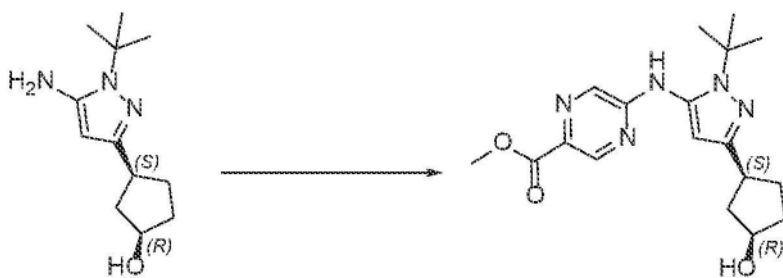


中间体 2

中间体 25

[0258] 将中间体2 (1.69g, 3.71mmol) 和Pd/C (10%, 800mg) 于EtOAc (20mL) 中的混合物脱气并用氢气(3个循环)吹扫,并且在室温下于氢气球下搅拌16小时。经硅藻土过滤反应混合物,并且在减压下蒸发滤液,得到呈红色固体状的标题化合物(960mg, 产率81%)。MS (ES+) C₁₂H₂₁N₃O 计算值: 223, 实测值: 224 [M+H]⁺。

[0259] 步骤2. 合成5- ((1- (叔丁基) -3- ((1S, 3R) -3-羟基环戊基) -1H-吡唑-5-基) 氨基) 吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体26)

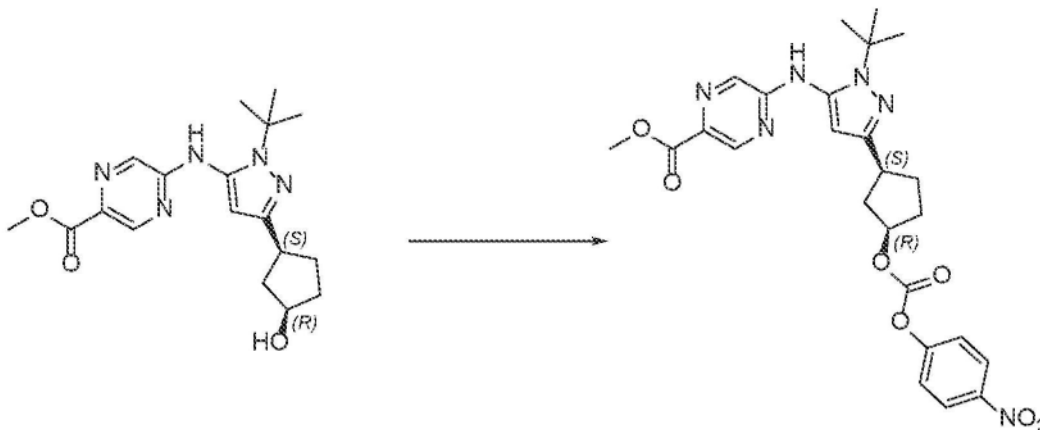


中间体 25

中间体 26

[0260] 在90℃下于氮气下将中间体25 (200mg, 895 μ mol)、5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯 (307mg, 1.78mmol)、BrettPhos Pd G4 (137mg, 89.5 μ mol) 和KOAc (263mg, 2.68mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的混合物搅拌16小时。将混合物在真空中蒸发至干, 并且通过硅胶快速色谱法 (9:1EtOAc/PE) 纯化残余物, 得到呈黄色油状的标题化合物 (200mg, 产率62%)。MS (ES+) $C_{18}H_{25}N_5O_3$ 计算值: 359, 实测值: 360 [M+H]⁺。

[0261] 步骤3. 合成5-((1-(叔丁基)-3-((1S, 3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (中间体27)。

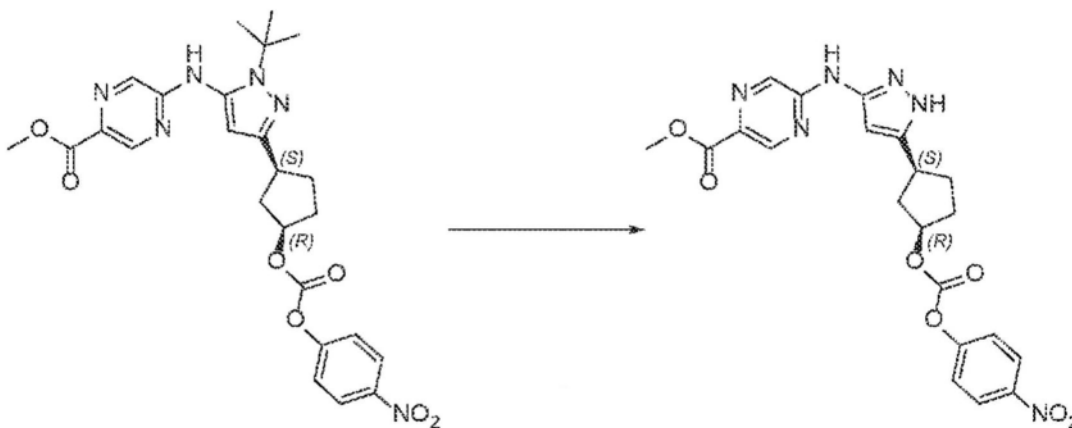


中间体 26

中间体 27

[0262] 向中间体26 (200mg, 556 μ mol)、DMAP (6.79mg, 55.6 μ mol) 和吡啶 (219mg, 2.78mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 和无水THF (5mL) 中的混合物中添加氯甲酸4-硝基苯酯 (1.12g, 5.56mmol), 并且在室温下搅拌所得黄色悬浮液2小时。将反应混合物浓缩至干并且通过硅胶快速色谱法 (50% PE/EtOAc) 进行纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (110mg, 产率37%)。MS (ES+) $C_{25}H_{28}N_6O_7$ 计算值: 524, 实测值: 525 [M+H]⁺。

[0263] 步骤4. 合成5-((5-((1S, 3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯 (中间体28)

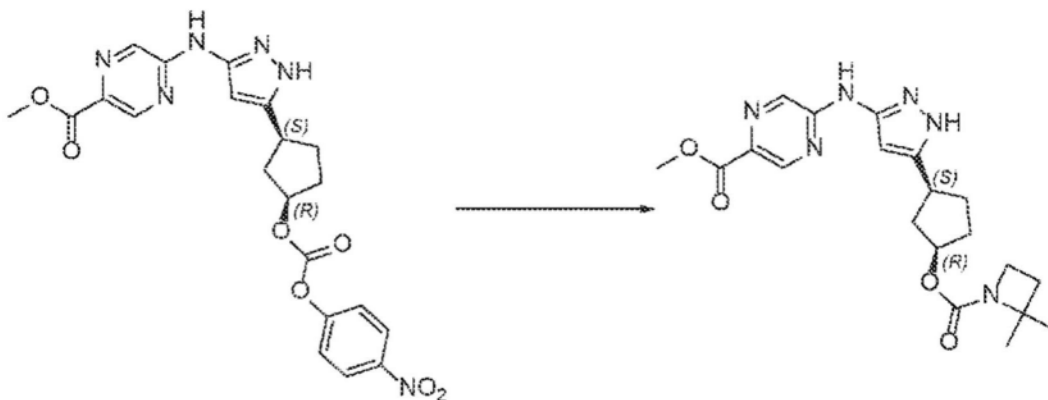


中间体 27

中间体 28

[0264] 在80℃下将中间体27 (28mg, 53.3 μ mol) 于甲酸 (2mL) 中的溶液搅拌2小时。将混合物在真空中蒸发至干, 得到标题化合物, 其未经纯化即用于下一步。MS (ES⁺) C₂₁H₂₀N₆O₇ 计算值: 468, 实测值: 469 [M+H]⁺。

[0265] 步骤5. 合成5-((5-((1S, 3R)-3-((2, 2-二甲基氮杂环丁烷-1-羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-3-基)氨基)吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体29)

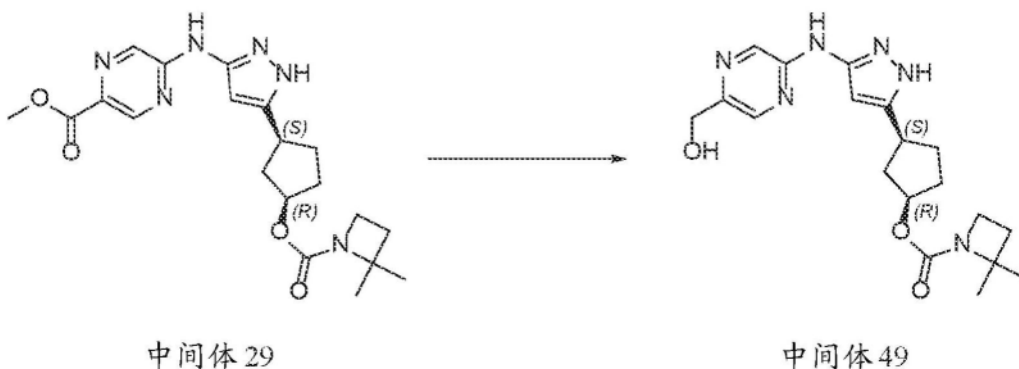


中间体 28

中间体 29

[0266] 在室温下将中间体28 (110mg, 234 μ mol) 和2, 2-二甲基氮杂环丁烷 (59.7mg, 702 μ mol) 于无水THF (4mL) 中的混合物搅拌2小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。浓缩有机层, 得到粗产物, 其未经进一步纯化即用于下一步。MS (ES⁺) C₂₀H₂₆N₆O₄ 计算值: 414, 实测值: 415 [M+H]⁺。

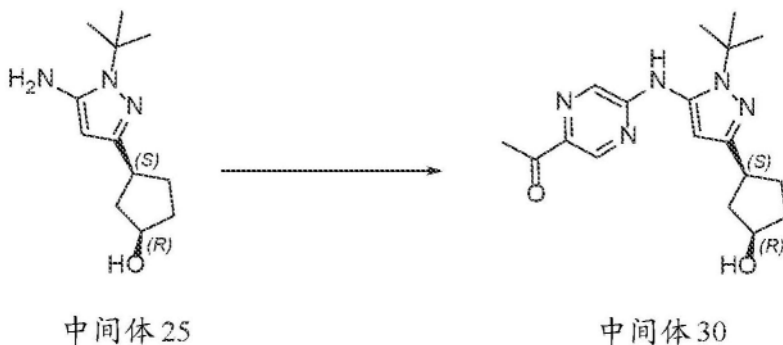
[0267] 步骤6. 合成2, 2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸 (1R, 3S)-3-(3-((5-(羟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例49)



[0268] 向中间体29 (20mg, 48.2 μ mol) 于无水THF (6mL) 中的溶液中添加LiAlH₄ (3.65mg, 96.4 μ mol), 并且在0 $^{\circ}$ C下搅拌混合物1小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将有机层浓缩至干, 并且用制备型HPLC (Xtimate, 21.2 \times 250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) 进行纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物 (5.1mg, 产率27%)。MS (ES+) C₁₉H₂₆N₆O₃ 计算值: 386, 实测值: 387 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.95 (br. s., 1H), 9.53 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.24 (t, J=5.6Hz, 1H), 5.06-4.94 (m, 1H), 4.45 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.75 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.65 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.81-1.58 (m, 3H), 1.37 (s, 1H), 1.34 (s, 3H)。

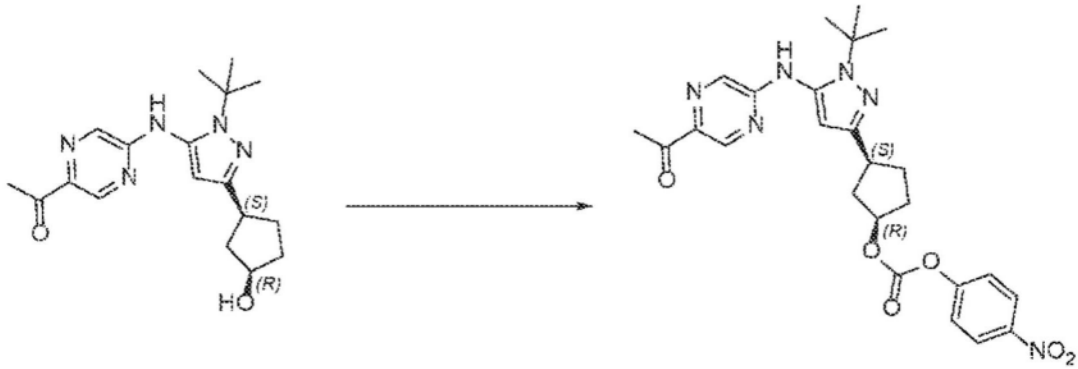
[0269] 实施例50 2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸 (1R, 3S) -3- (3- ((5- (2-羟基丙-2-基) 吡嗪-2-基) 氨基) -1H-吡唑-5-基) 环戊酯

[0270] 步骤1. 合成1- (5- ((1- (叔丁基) -3- ((1S, 3R) -3-羟基环戊基) -1H-吡唑-5-基) 氨基) 吡嗪-2-基) 乙-1-酮 (中间体30)



[0271] 使用与针对实施例54步骤2所描述的方法类似的方法, 由中间体25制备标题化合物。红色固体 (900mg, 97%) ; MS (ES+) C₁₈H₂₅N₅O₂ 计算值: 343, 实测值: 344 [M+H]⁺。

[0272] 步骤2. 合成碳酸 (1R, 3S) -3- (5- ((5-乙酰基吡嗪-2-基) 氨基) -1- (叔丁基) -1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (4-硝基苯酯) (中间体31)

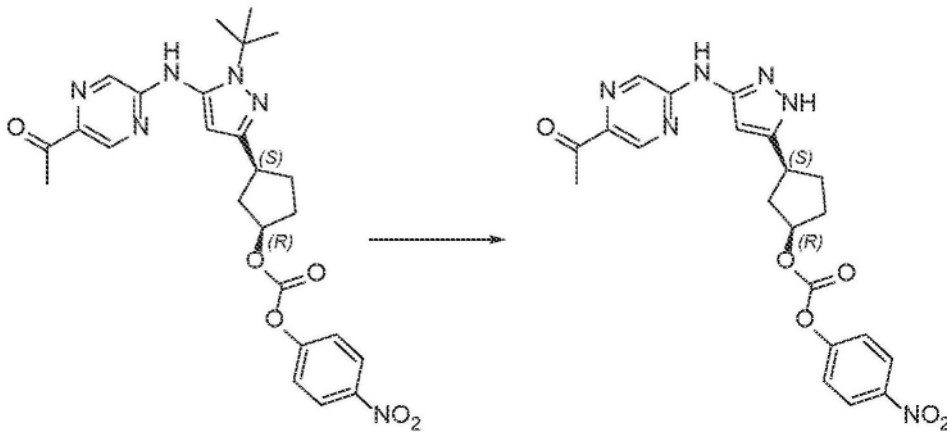


中间体 30

中间体 31

[0273] 使用与针对实施例54步骤3所描述的方法类似的方法,由中间体30制备标题化合物。黄色固体(730mg,产率56%)。MS(ES+)C₂₅H₂₈N₆O₆计算值:508,实测值:509[M+H]⁺。

[0274] 步骤3.合成碳酸(1R,3S)-3-(3-((5-乙酰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(4-硝基苯酯)(中间体32)

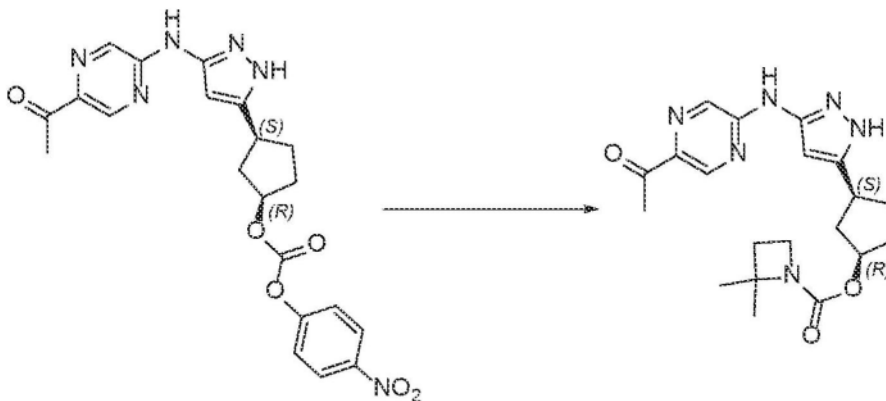


中间体 31

中间体 32

[0275] 使用与针对实施例54步骤4所描述的方法类似的方法,由中间体31制备标题化合物。黄色固体(580mg,产率93%)。MS(ES+)C₂₁H₂₀N₆O₆计算值:452,实测值:453[M+H]⁺。

[0276] 步骤4.合成2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-乙酰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(中间体33)

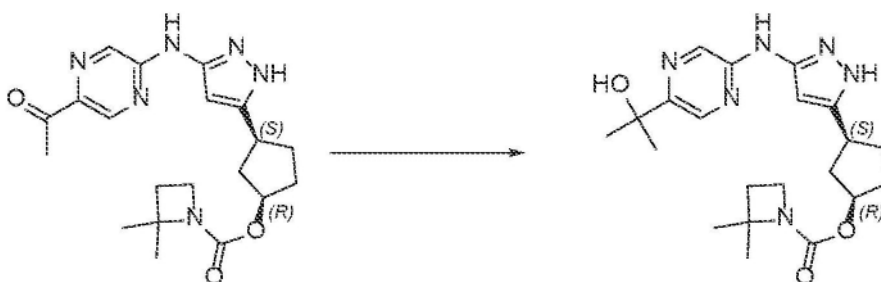


中间体 32

中间体 33

[0277] 使用与针对实施例54步骤5所描述的方法类似的方法,由中间体32制备标题化合物。黄色固体(430mg,产率84%)。MS(ES+)C₂₀H₂₆N₆O₃计算值:398,实测值:399[M+H]⁺。

[0278] 步骤5.合成2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(2-羟基丙-2-基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例50)



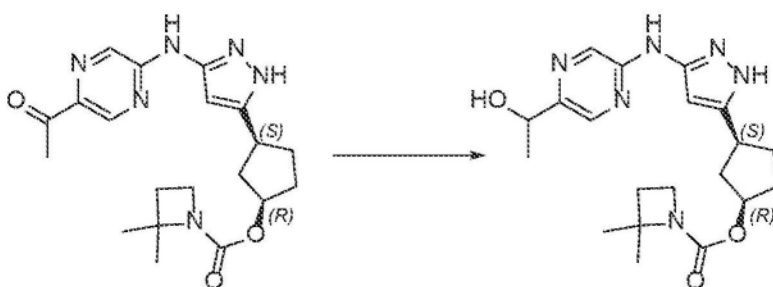
中间体 33

实施例 50

[0279] 向中间体33(130mg,326μmol)于无水THF(5mL)中的溶液中添加CH₃Li(3.0M,0.7ml,0.21mmol),并且在0℃下搅拌混合物1小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。浓缩有机层,并且用制备型HPLC(Xtimate,21.2×250mm,10mm;5-95% MeCN/H₂O(0.1% NH₄HCO₃))纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(18.2mg,产率13%)。MS(ES+)C₂₁H₃₀N₆O₃计算值:414,实测值:415[M+H]⁺。¹H-NMR(500MHz,DMSO-d₆)δppm 11.91(br.s.,1H),9.43(s,1H),8.44(s,1H),8.30(s,1H),6.16(s,1H),5.13(s,1H),5.03-4.94(m,1H),3.77-3.74(m,1H),3.67-3.64(m,1H),3.11-3.04(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.06-1.99(m,1H),1.96-1.89(m,2H),1.89-1.82(m,1H),1.82-1.62(m,3H),1.41(s,6H),1.37(s,3H),1.34(s,3H)。

[0280] 实施例51和52 2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((R)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯和2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((S)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

[0281] 步骤1.合成2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-(1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(中间体34)



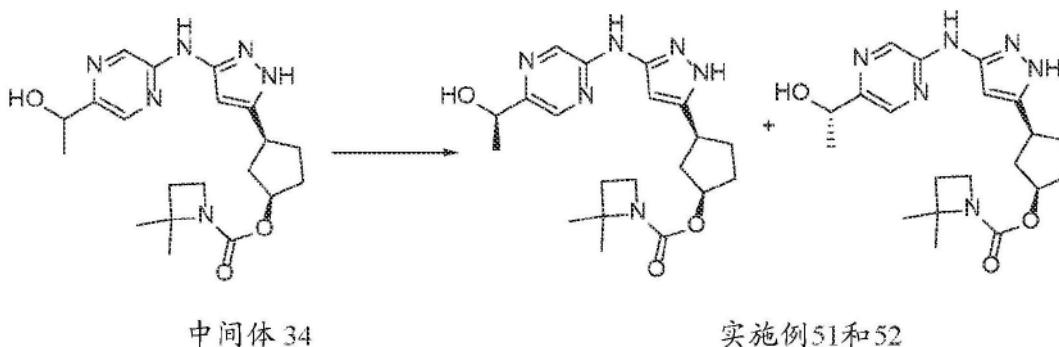
中间体 33

中间体 34

[0282] 将NaBH₄(37.8mg,1.00mmol)添加至中间体33(200mg,501μmol)于MeOH(5mL)中的溶液中,并且在0℃下搅拌混合物1小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将有机层浓缩至干,并且通过硅胶快速色谱法(6:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(200mg,产率100%)。MS(ES+)C₂₀H₂₈N₆O₃计算值:400,实测值:401[M+H]⁺。

[0283] 步骤2.合成2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((R)-1-羟乙基)

吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯和2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((S)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例56和57)



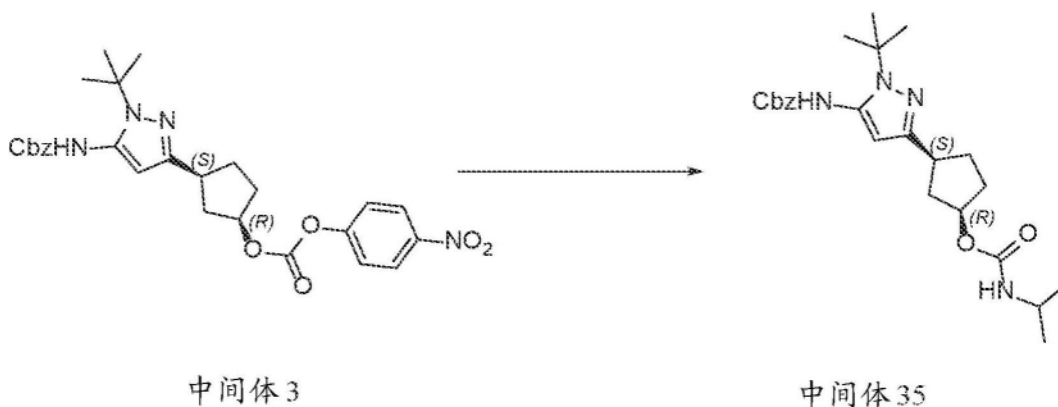
[0284] 通过手性SFC (Diacel AD, 20×250mm, 10mm; 50% IPA (0.5% 甲醇氨溶液), 于CO₂中) 分离中间体34(200mg), 得到:

[0285] 峰1, 实施例51 (65.5mg, 33%); 2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((R)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯或2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((S)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯MS (ES⁺)C₂₀H₂₈N₆O₃计算值:400, 实测值:401 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.96 (br. s., 1H), 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.23 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.76 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.65 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.46-2.33 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.81-1.59 (m, 3H), 1.37-1.34 (m, 9H)。

[0286] 峰2, 实施例52 (50.8mg, 25%); 2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((R)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯或2,2-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-((S)-1-羟乙基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯MS (ES⁺)C₂₀H₂₈N₆O₃计算值:400, 实测值:401 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): 11.96 (br. s., 1H), 9.48 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.24 (d, J=4.8Hz, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.76 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.65 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 3H), 1.37-1.34 (m, 9H)。

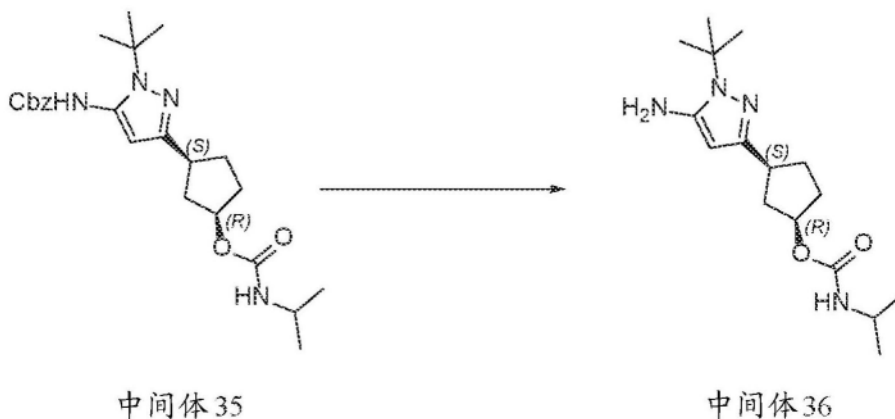
[0287] 实施例53异丙基氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

[0288] 步骤1. 合成(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((异丙基氨甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯甲酯(中间体35)



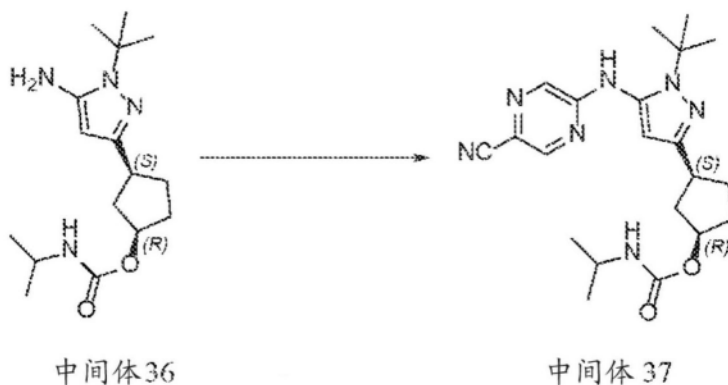
[0289] 在室温下将中间体3 (2.5g, 4.78mmol) 和丙-2-胺 (845mg, 14.3mmol) 于THF (40mL) 中的混合物搅拌16小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将有机层蒸发至干, 并且通过硅胶快速色谱法 (2:1PE/EtOAc) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (2.1g, 产率99%)。MS (ES+) $C_{24}H_{34}N_4O_4$ 计算值: 442, 实测值: 443 [M+H]⁺。

[0290] 步骤2. 合成异丙基氨基甲酸 (1R, 3S) -3- (5-氨基-1- (叔丁基) -1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (中间体36)



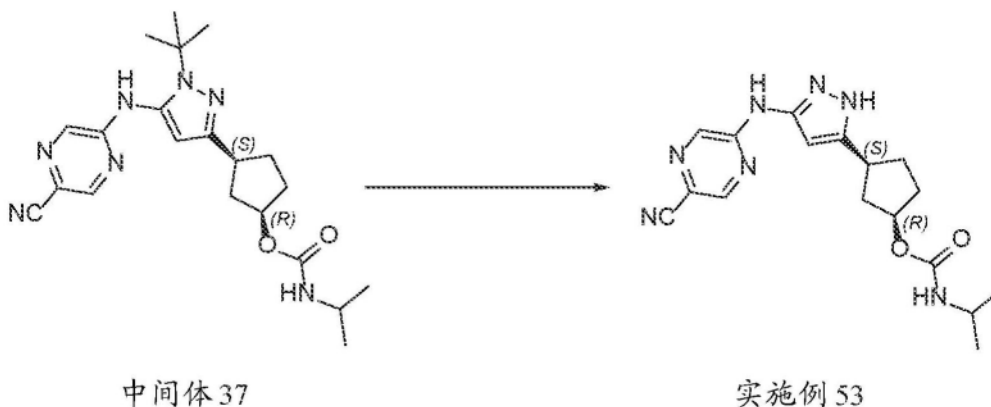
[0291] 将中间体35 (2.1g, 4.74mmol) 和Pd/C (10%, 1.1g) 于EtOAc (40mL) 中的混合物脱气并用氢气 (3个循环) 吹扫, 然后在室温下于氢气球下搅拌16小时。经硅藻土过滤反应混合物, 并且在减压下蒸发滤液, 得到呈黑色油状的标题化合物 (1.4g, 产率95%)。MS (ES+) $C_{16}H_{28}N_4O_2$ 计算值: 308, 实测值: 309 [M+H]⁺。

[0292] 步骤3. 合成异丙基氨基甲酸 (1R, 3S) -3- (1- (叔丁基) -5- ((5-氰基吡嗪-2-基) 氨基) -1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (中间体37)



[0293] 在0℃下向中间体36 (236mg, 766μmol) 于无水THF (5mL) 中的溶液中添加LiHMDS (3.0M, 于THF中, 3mL, 9.0mmol)。在0℃下搅拌10分钟后, 添加5-氯吡嗪-2-甲腈 (107mg, 766μmol) 于THF (1.0mL) 中的溶液, 并且在室温下搅拌反应混合物1小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将有机层蒸发至干, 并且通过硅胶快速色谱法 (1:2EtOAc/PE) 纯化残余物, 得到呈黄色油状的标题化合物 (90mg, 产率28%)。MS (ES+) C₂₁H₂₉N₇O₂ 计算值: 411, 实测值: 412 [M+H]⁺。

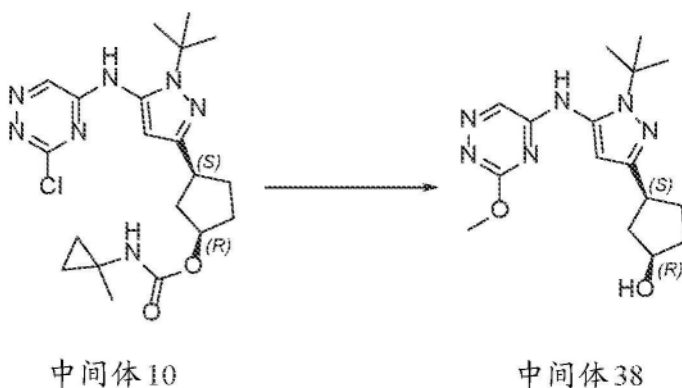
[0294] 步骤4. 合成异丙基氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯 (实施例53)



[0295] 在80℃下将中间体37 (70mg, 170μmol) 于HCO₂H中的溶液搅拌14小时。将反应混合物在真空中蒸发至干, 并且通过制备型HPLC (Xtimate, 21.2×250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) 纯化残余物, 得到呈棕色固体状的标题化合物 (8.8mg, 产率14%)。MS (ES+) C₁₇H₂₁N₇O₂ 计算值: 355, 实测值: 356 [M+H]⁺。¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δppm 12.37 (br. s., 1H), 10.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.95 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.57-3.56 (m, 1H), 3.09-3.06 (m, 1H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 3H), 1.03-1.02 (m, 6H)。

[0296] 实施例54 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((3-甲氧基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯

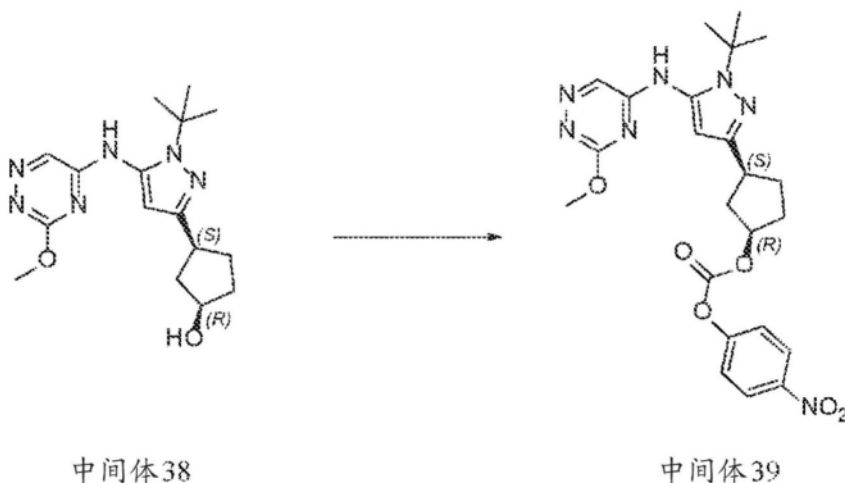
[0297] 步骤1. 合成 (1R, 3S) -3-(1-(叔丁基)-5-((3-甲氧基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)-1H-吡唑-3-基) 环戊-1-醇 (中间体38)



[0298] 在160℃下将中间体10 (110mg, 253μmol) 和MeONa (273mg, 5.06mmol) 于NMP (2.5mL) 中的混合物搅拌5小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将合并的有机物在真空中蒸发至干, 并且通过制备型HPLC (Xtimate, 21.2×250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O

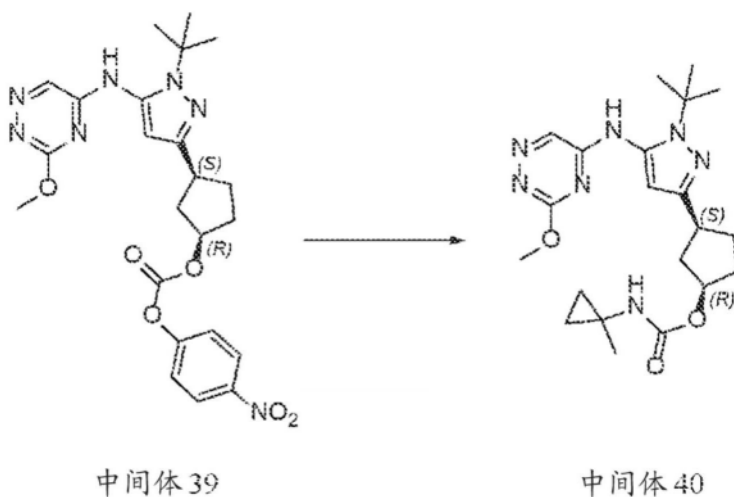
(0.1% NH_4HCO_3) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物 (33mg, 产率39%)。MS (ES+) $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_2$ 计算值: 332, 实测值: 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0299] 步骤2. 合成碳酸 (1R, 3S) -3-(1-(叔丁基)-5-((3-甲氧基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)-1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (4-硝基苯酯) (中间体39)



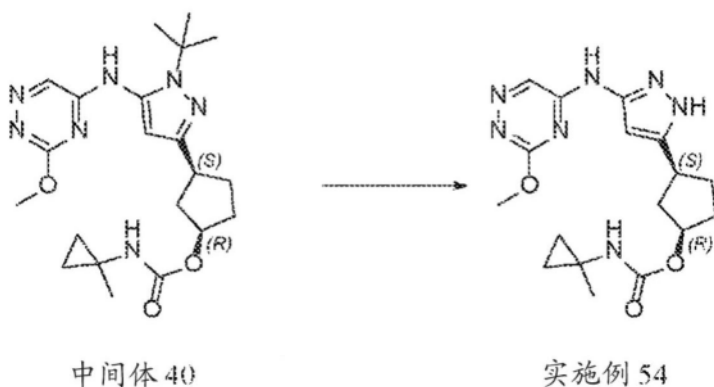
[0300] 在0℃下用DMAP (1.21mg, 9.92 μmol)、吡啶 (39.2mg, 496 μmol) 和氯甲酸4-硝基苯酯 (199mg, 992 μmol) 处理中间体38 (33mg, 99.2 μmol) 于DCM (2.5mL) 和无水THF (2.5mL) 中的混合物。在室温下搅拌所得黄色悬浮液2小时。将反应混合物在真空中蒸发至干, 并且通过硅胶快速色谱法 (2:3PE/EtOAc) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (40mg, 产率81%)。MS (ES+) $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_6$ 计算值: 497, 实测值: 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0301] 步骤3. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(1-(叔丁基)-5-((3-甲氧基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)-1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (中间体40)



[0302] 在60℃下将中间体39 (40mg, 80.4 μmol)、DIEA (51.9mg, 402 μmol) 和1-甲基环丙-1-胺盐酸盐 (25.9mg, 241 μmol) 于DMF (1mL) 中的混合物搅拌16小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将有机层浓缩至干, 并且通过硅胶快速色谱法 (50% PE/EtOAc) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (20mg, 产率57%)。MS (ES+) $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_3$ 计算值: 429, 实测值: 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

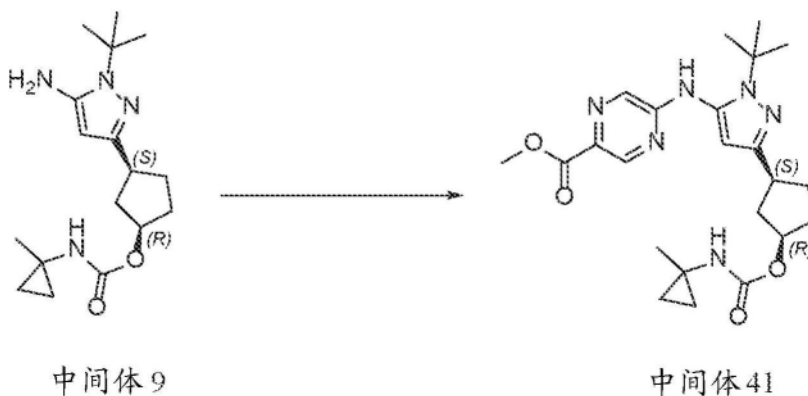
[0303] 步骤4. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((3-甲氧基-1,2,4-三嗪-5-基)氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯 (实施例54)



[0304] 在80℃下将中间体40 (20mg, 41.9 μ mol) 于甲酸(1mL)中的溶液搅拌3小时。将混合物在真空中蒸发至干,并且通过制备型HPLC(Xtimate, 21.2 \times 250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) 纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(1.5mg, 产率8%)。MS (ES+) C₁₇H₂₃N₇O₃ 计算值: 372, 实测值: 373 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.32 (br. s., 1H), 10.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.09-3.05 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.03-1.58 (m, 5H), 1.23 (s, 3H), 0.57-0.46 (m, 4H)。

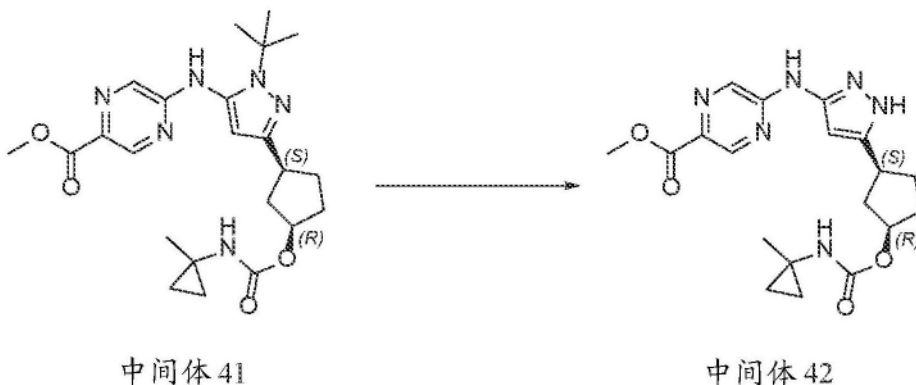
[0305] 实施例55 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((5-(羟甲基) 吡嗪-2-基) 氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯

[0306] 步骤1. 合成5-(((1-(叔丁基)-3-((1S, 3R)-3-(((1-甲基环丙基) 氨甲酰基) 氧基) 环戊基)-1H-吡唑-5-基) 氨基) 吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体41)



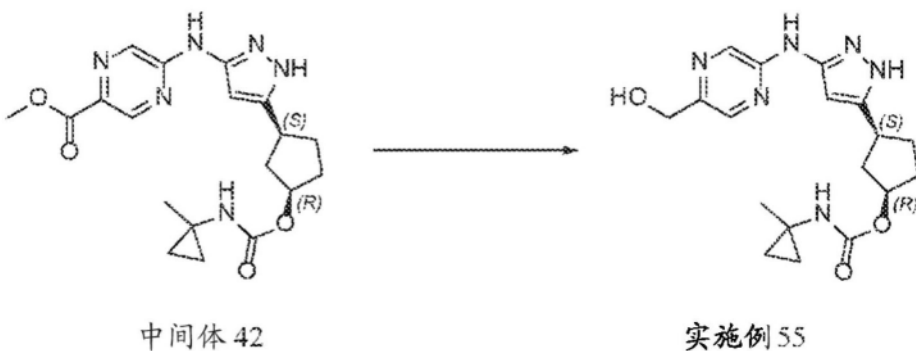
[0307] 在90℃下于氮气下将中间体9 (50mg, 156 μ mol)、5-氯吡嗪-2-甲酸甲酯(40.3mg, 234 μ mol)、BrettPhos Pd G₄ (23.9mg, 15.6 μ mol) 和KOAc (76.5mg, 780 μ mol) 于二噁烷(2mL)中的混合物搅拌16小时。将混合物在真空中蒸发至干,并且通过硅胶快速色谱法(50% EtOAc/PE) 纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(29.7mg, 产率41%)。MS (ES+) C₂₃H₃₂N₆O₄ 计算值: 456, 实测值: 457 [M+H]⁺。

[0308] 步骤2. 合成5-((5-((1S, 3R)-3-(((1-甲基环丙基) 氨甲酰基) 氧基) 环戊基)-1H-吡唑-3-基) 氨基) 吡嗪-2-甲酸甲酯(中间体42)



[0309] 在80℃下将中间体41 (29.7mg, 65.0 μ mol) 于甲酸 (1mL) 中的溶液搅拌3小时。将反应混合物蒸发至干, 并且残余物直接用于下一步。MS (ES+) $C_{19}H_{24}N_6O_4$ 计算值: 400, 实测值: 401 [M+H]⁺。

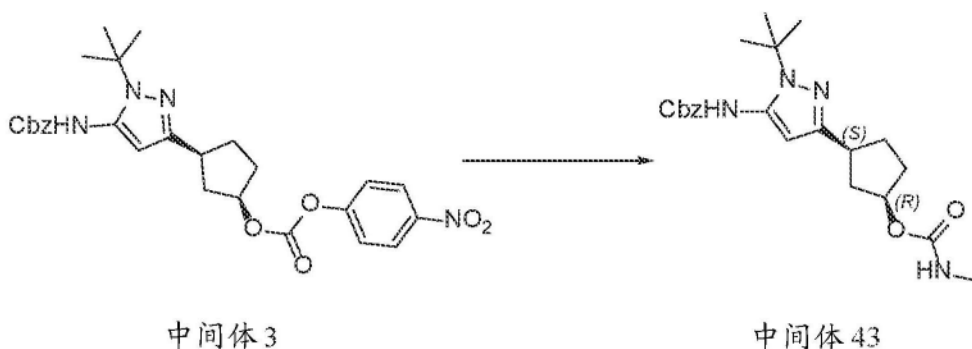
[0310] 步骤3. 合成 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((5-(羟甲基) 吡嗪-2-基) 氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯 (实施例55)



[0311] 将LiAlH₄ (19mg, 0.5mmol) 添加至中间体42 (20mg, 49.9 μ mol) 于无水THF (6mL) 中的溶液中, 并且在室温下搅拌混合物1小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将有机层蒸发至干, 并且通过制备型HPLC (Xtimate, 21.2 \times 250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) 纯化残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物 (3.2mg, 产率17%)。MS (ES+) $C_{18}H_{24}N_6O_3$ 计算值: 372, 实测值: 373 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.94 (br. s., 1H), 9.51 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.25 (t, J=5.6Hz, 1H), 4.98 (br. s., 1H), 4.45 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.13-2.96 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 1H), 1.77-1.62 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.47 (m, 4H)。

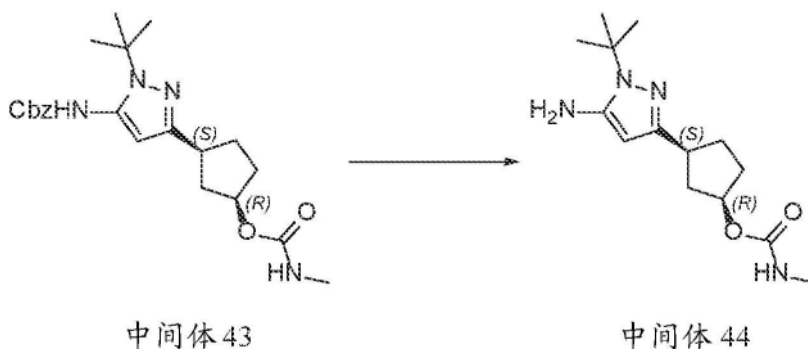
[0312] 实施例56 甲基氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(3-((6-(环丙基甲氧基) 吡嗪-2-基) 氨基)-1H-吡唑-5-基) 环戊酯

[0313] 步骤1. 合成 (1-(叔丁基)-3-((1S, 3R)-3-((甲基氨甲酰基) 氧基) 环戊基)-1H-吡唑-5-基) 氨基甲酸苯甲酯 (中间体43)



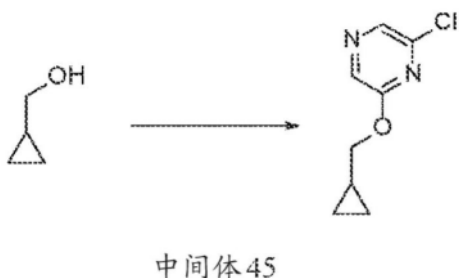
[0314] 将DIPEA (74mg, 0.57mmol) 添加至含中间体3 (100mg, 0.19mmol) 和甲胺 (59mg, 1.9mmol) 的DMF (2mL) 中, 并且在60℃下搅拌混合物16小时。用EtOAc稀释反应混合物并且用水和盐水洗涤。将合并的有机物在真空中蒸发至干, 并且通过硅胶快速色谱法 (50%EtOAc/PE) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (40mg, 51%)。MS (ES+) $C_{22}H_{30}N_4O_4$ 计算值: 414, 实测值: 415 [M+H]⁺。

[0315] 步骤2. 合成甲基氨基甲酸 (1R, 3S) -3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基) 环戊酯 (中间体44)



[0316] 将中间体43 (40mg, 97μmol) 和Pd/C (10%, 205mg) 于EtOAc (5mL) 中的混合物脱气并用氢气 (3个循环) 吹扫, 然后在室温下于氢气球下搅拌16小时。经硅藻土过滤反应混合物并且在减压下蒸发滤液, 得到呈粉红色固体状的标题化合物 (40mg, 100%), 其未经进一步纯化即使用。MS (ES+) $C_{14}H_{24}N_4O_2$ 计算值: 280, 实测值: 281 [M+H]⁺。

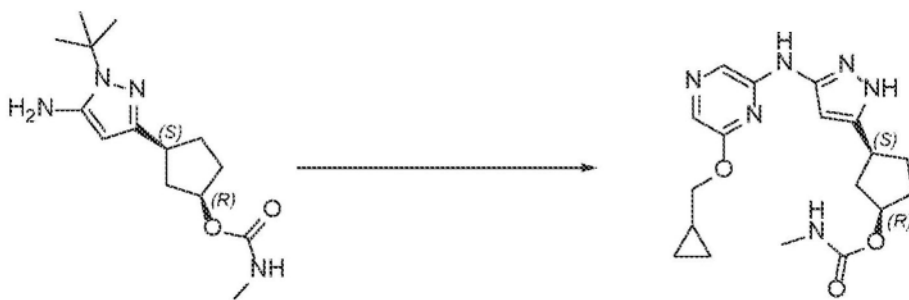
[0317] 步骤3. 合成2-氯-6-(环丙基甲氧基) 吡嗪 (中间体45)



[0318] 向冰冷的环丙基甲醇 (200mg, 2.77mmol) 于THF (8mL) 中的溶液中添加氢化钠 (66.4mg, 2.77mmol), 并且在室温下搅拌混合物20分钟。添加2,6-二氯吡嗪 (412mg, 2.77mmol), 并且再搅拌反应混合物1小时, 并且用NH₄Cl水溶液淬灭并用EtOAc萃取。将合并的有机层在真空中蒸发至干, 并且通过硅胶快速色谱法 (9:1PE/EtOAc) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (500mg, 97.8%)。MS (ES+) $C_8H_9ClN_2O$ 计算值: 184, 实测值: 185 [M+

H]⁺。

[0319] 步骤4. 合成甲基氨基甲酸(1R,3S)-3-(3-((6-(环丙基甲氧基)吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例56)



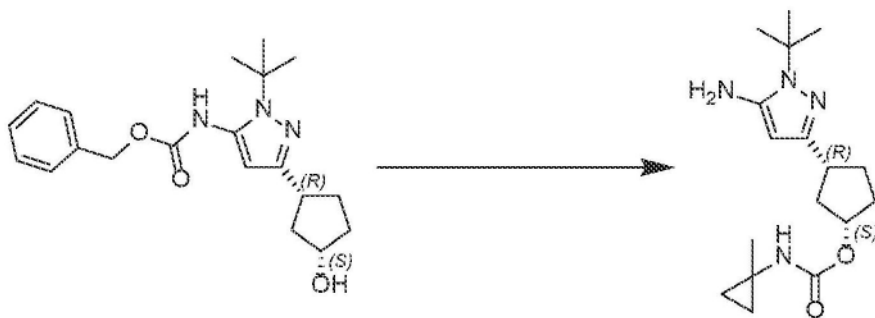
中间体 44

实施例 56

[0320] 使用与针对实施例24所描述的方法类似的2部分方法,由甲基氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体44)和2-氯-6-(环丙基甲氧基)吡嗪(中间体45)制备呈白色固体状的标题化合物(4.5mg,2部分9%)。MS(ES⁺)C₁₈H₂₄N₆O₃计算值:372,实测值:373[M+H]⁺。¹H-NMR(400MHz,DMSO-d₆)δppm 11.97(s,1H),9.54(s,1H),8.02(s,1H),7.50(s,1H),6.89(s,1H),6.23(s,1H),5.00(s,1H),4.12-4.09(m,1H),3.09-3.03(m,1H),2.55-2.53(m,3H),2.03-1.58(m,6H),1.30-1.23(m,1H),0.57-0.53(m,2H),0.34-0.30(m,2H)。

[0321] 实施例57(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1S,3R)-3-(3-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯

[0322] 步骤1.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1S,3R)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯(中间体45)

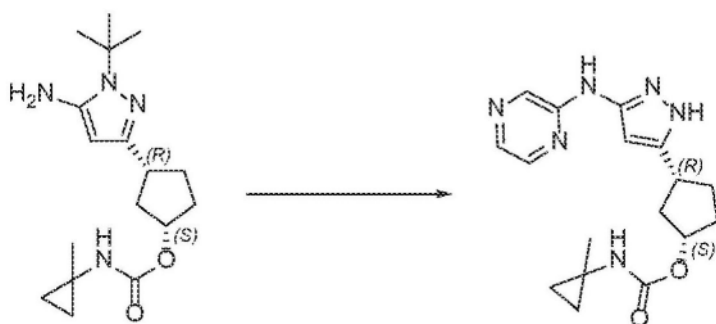


WO2020050653(第58页, 中间体2)

中间体 46

[0323] 使用与针对(中间体6)所描述的方法的类似的4部分方法,由(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯甲酯(WO2020050653;第58页,中间体2)制备标题化合物。

[0324] 第2部分.合成(1-甲基环丙基)氨基甲酸(1S,3R)-3-(3-(吡嗪-2-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊酯(实施例57)

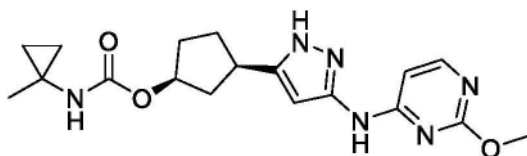


中间体 46

实施例 57

[0325] 使用与针对中间体42 (实施例55, 第1部分和第2部分) 所描述的方法类似的2部分方法, 由中间体46和2-氯吡嗪制备呈黄色固体状的标题化合物 (18.1mg, 总共33%)。制备型HPLC(Xtimate, 21.2×250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃))。MS (ES+) C₁₇H₂₂N₆O₂ 计算值: 342, 实测值: 343 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 9.80 (br. s., 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.06-3.03 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.47-0.45 (m, 2H)。

[0326] 实施例58 (1-甲基环丙基) 氨基甲酸 (1S, 3R) -3- ((2-甲氧基嘧啶-4-基) 氨基) -1H-吡唑-5-基) 环戊酯



[0327] 使用与针对实施例57所描述的方法类似的2部分方法, 由中间体46和2-氯吡嗪制备呈白色固体状的标题化合物 (10.6mg, 总共12.5%)。制备型HPLC(Xtimate, 21.2×250mm, 10mm; 5-95% MeCN/H₂O (0.1% NH₄HCO₃))。MS (ES+) C₁₈H₂₄N₆O₃ 计算值: 372, 实测值: 373 [M+H]⁺。¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 12.05 (br. s., 1H), 9.84 (s, 1H), 8.03 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.25 (br. s., 1H), 4.99 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.07-3.05 (m, 1H), 2.47-2.45 (m, 1H), 2.02-2.00 (m, 1H), 1.89-1.87 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 2H), 1.58-1.57 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59-0.58 (m, 2H), 0.48-0.45 (m, 2H)。

[0328] 中间体51. 合成5-((叔丁氧羰基)(5-氰基吡唑-2-基)氨基)-3-((1S, 3R)-3-(((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯

[0329] 步骤1. 合成(3-((1S, 3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苯甲酯(中间体47)



中间体 2

中间体 47

[0330] 反应分4个平行批次进行。在80℃下于N₂下将中间体2 (22.0g, 59.8mmol) 于甲酸 (450mL) 中的混合物搅拌4小时。在50℃下浓缩反应混合物以除去大部分甲酸, 并且将残余物溶解于MeOH (400mL) 和H₂O (180mL) 中。向其中添加LiOH·H₂O (25.1g, 598mmol), 并且在20℃

下搅拌反应物2小时。

[0331] 将4个反应合并以进行后处理,并且将混合物倾倒至盐水(2L)中并用EtOAc(3×800mL)萃取水相。干燥(Na_2SO_4)合并的有机物并且在减压下浓缩。通过硅胶柱色谱法(16-100% EtOAc/PE)纯化残余物,得到呈黄色胶状的中间体47(50.0g,产率68.3%)。 ^1H NMR:(400MHz $\text{DMSO}-d_6$) δ :11.89(s,1H),9.83(s,1H),7.47-7.29(m,5H),6.11(s,1H),5.12(s,2H),4.65(d, $J=4.0\text{Hz}$,1H),4.21-4.13(m,1H),2.96(m,1H),2.32-2.21(m,1H),1.97-1.87(m,1H),1.80-1.66(m,2H),1.65-1.56(m,1H),1.54-1.42(m,1H)。

[0332] 步骤2.合成(1R,3S)-3-(5-氨基-1H-吡唑-3-基)环戊-1-醇(中间体48)



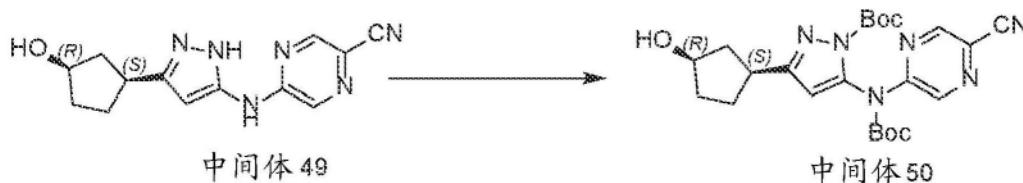
[0333] 在20℃下将中间体47(25.0g,81.6mmol)添加至Pd/C(26.1g,24.5mmol,10%)、THF(250mL)和EtOAc(250mL)中。将悬浮液在真空下脱气并且用 H_2 吹扫3次。在20℃下于 H_2 (15psi)下搅拌混合物3小时。在减压下过滤反应混合物,并且将滤液在真空中蒸发至干,得到呈黑色胶状的中间体48(26.0g,粗物质),其未经进一步纯化即使用。LCMS $m/z=168[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0334] 步骤3.合成5-((3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)吡啶-2-甲腈(中间体49)



[0335] 2个批次平行进行。在20℃下将5-氯吡啶-2-甲腈(16.3g,116mmol)添加至中间体48(13.0g,77.8mmol)、DIPEA(11.6g,89.4mmol)于NMP(130mL)中的混合物中。在80℃下于 N_2 下搅拌混合物16小时。将2个反应合并以进行后处理,冷却至25℃并添加水(150mL),并且用EtOAc(3×100mL)萃取混合物。用盐水(3×100mL)洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并且在真空中蒸发至干。通过硅胶柱色谱法(16-100% EtOAc/PE)纯化残余物,得到呈黄色固体状的中间体49(33.0g,77%)。

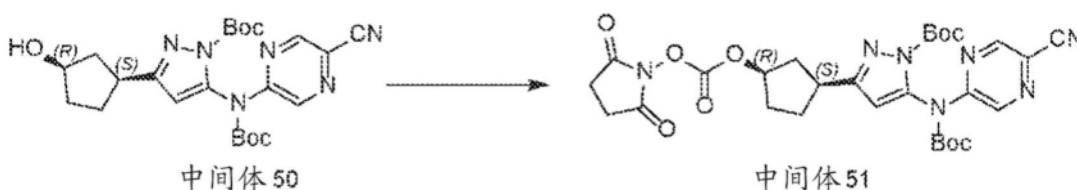
[0336] 步骤4.合成5-((叔丁氧羰基)(5-氰基吡啶-2-基)氨基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(中间体50)



[0337] 3个批次平行进行。在20℃下将TEA(12.1g,120mmol)添加至中间体49(11.0g,39.9mmol)和双(叔丁氧羰基)氧化物(17.4g,79.9mmol)于DCM(100mL)中的混合物中,并且在30℃下于 N_2 下搅拌混合物24小时。将3个反应合并,并且在20℃下添加水(100mL),并用DCM(3×150mL)萃取水相。用盐水(3×150mL)洗涤合并的有机物,干燥(Na_2SO_4)并且在真空

中蒸发至干。通过硅胶柱色谱法 (16-100% EtOAc/PE) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的中间体50 (15.0g, 21.4%)。LCMS $m/z=471[M+H]^+$ 。

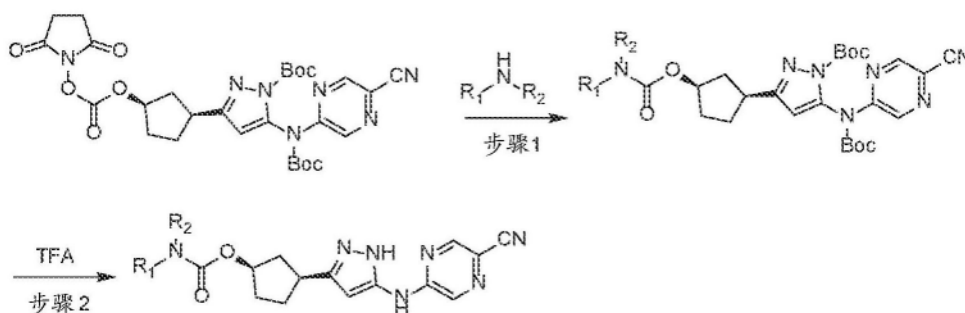
[0338] 步骤4. 合成5-((叔丁氧羰基)(5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-3-(((1S,3R)-3-(((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(中间体51)



[0339] 在0℃下将碳酸双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(15.1g, 59.0mmol)添加至中间体49(15.0g, 25.7mmol)和TEA(7.79g, 77.0mmol)于MeCN(150mL)中的混合物中。在0℃下于N₂下搅拌混合物0.5小时, 然后在20℃下搅拌6小时。用水(150mL)稀释反应混合物并且用EtOAc(3×100mL)萃取。用盐水(100mL)洗涤合并的有机物, 干燥(Na₂SO₄)并且蒸发至干。通过制备型HPLC(Phenomenex Luna C18; 400×100mm, 15μm; 20-60% MeCN/H₂O)纯化残余物, 得到呈粉红色固体状的中间体51(10.2g, 63.7%)。LCMS $m/z=612[M+H]^+$ 。

[0340] 实施例59-106

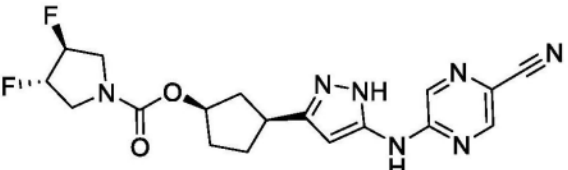
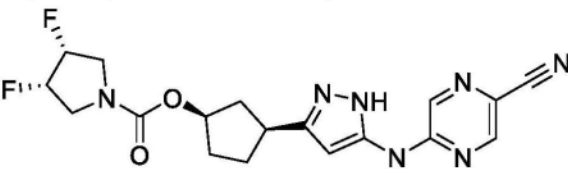
[0341] 使用如下文针对文库的通用流程中所概述的2步方案, 由中间体51和适当胺(R₁R₂NH)制备标题化合物

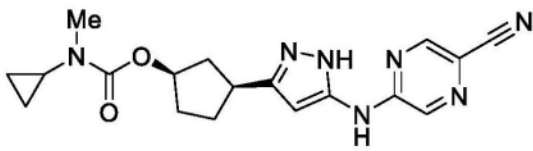
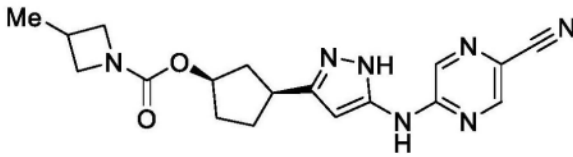
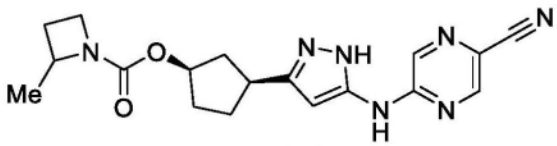
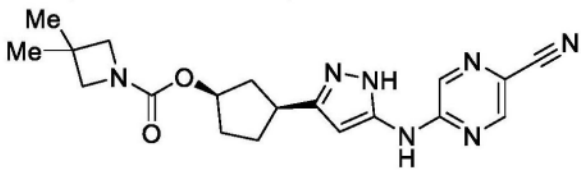
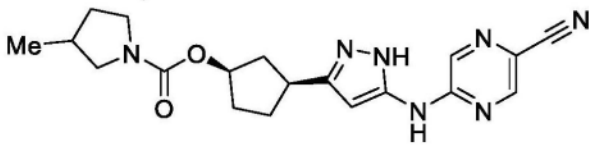


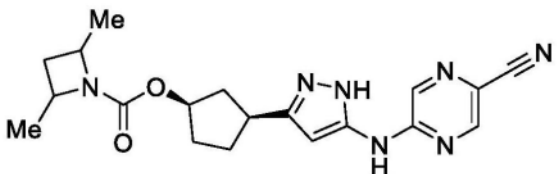
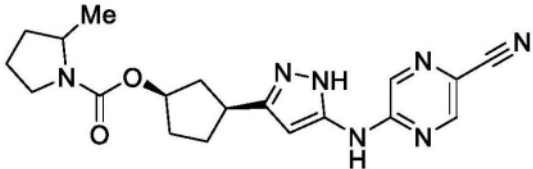
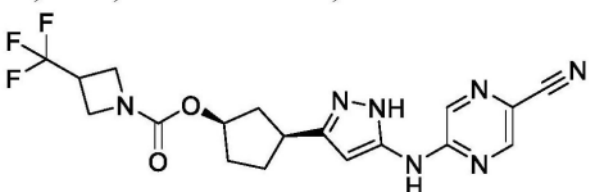
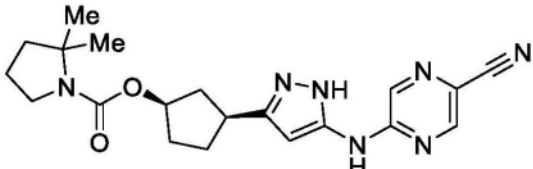
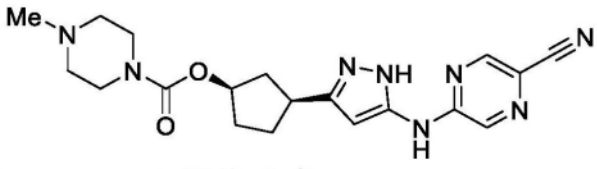
[0342] 步骤1: 向中间体51(79.43mg, 0.13mmol)和适当胺(R₁R₂NH, 0.13mmol)于THF(2mL)中的溶液中添加DIPEA(0.116mL, 0.65mmol), 并且在30℃下于N₂下振荡混合物5小时。使用Speedvac将反应混合物蒸发至干, 得到残余物。

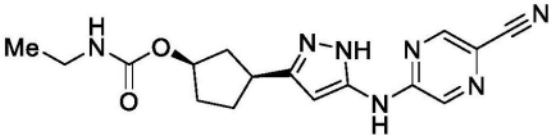
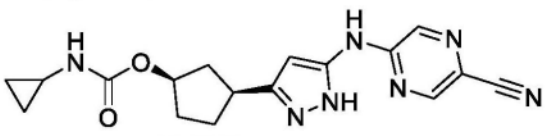
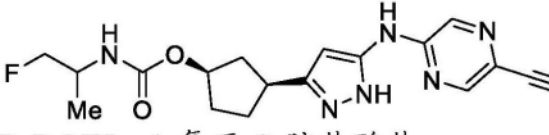
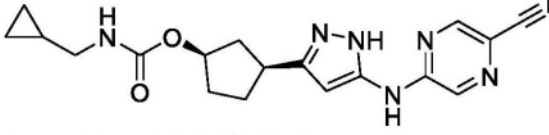
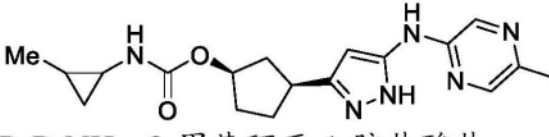
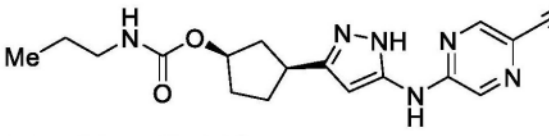
[0343] 步骤2: 将TFA(0.5mL)添加至步骤1的残余物于DCM(1.5mL)中的溶液中, 并且在20℃下于N₂下振荡混合物2小时。使用Speedvac将反应混合物蒸发至干。通过制备型HPLC纯化残余物, 得到标题化合物。

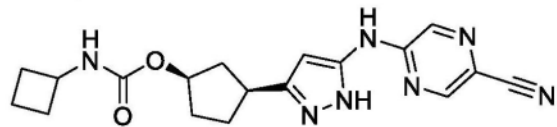
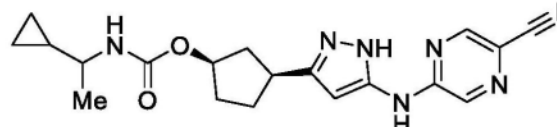
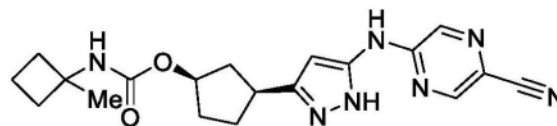
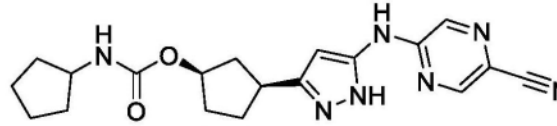
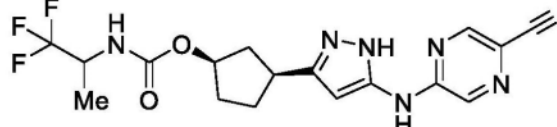
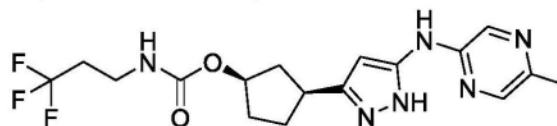
[0344] HPLC-1: Xtimate C18, 150×25mm, 5mm; 0-100% MeCN/H₂O(0.225% HCO₂H)。针对每个样品优化梯度; HPLC-2: Xtimate C18, 150×25mm, 5mm; 0-100% MeCN/H₂O(0.05% NH₄OH)。针对每个样品优化梯度; HPLC-3: Xtimate C18 250×21.2mm, 10mm; 15-95% MeCN/H₂O(0.1% NH₄HCO₃); HPLC-4: Xtimate C18 250×21.2mm, 10mm; 15-35% MeCN/H₂O(0.1% HCO₂H); HPLC-5: Xtimate C18 250×21.2mm, 10mm; 25-45% MeCN/H₂O(10mM NH₄HCO₃+NH₄OH)

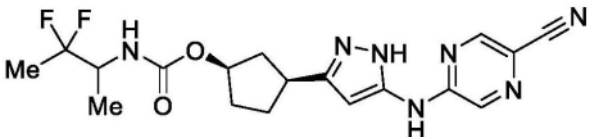
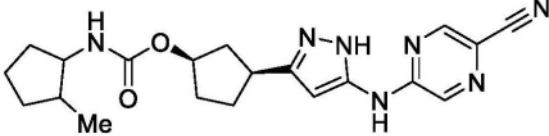
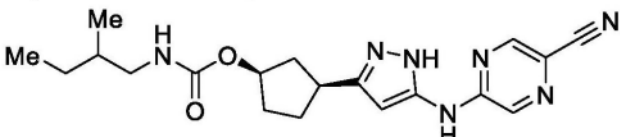
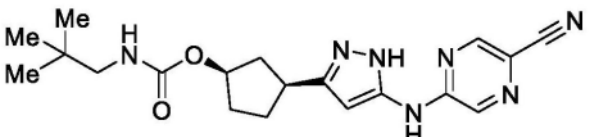
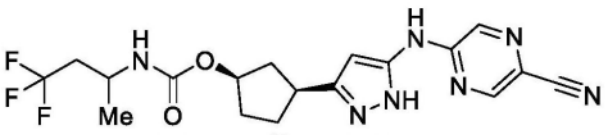
实施例	名称、结构、LCMS
59	<p>(3R*,4R*)-3,4-二氟吡咯烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: rel-(3R,4R)-3,4-二氟吡咯烷盐酸盐 HPLC-1; LCMS m/z = 404 [M+H]⁺</p>
60	<p>(3R*,4S*)-3,4-二氟吡咯烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: rel-(3R,4S)-3,4-二氟吡咯烷盐酸盐 HPLC-1; LCMS m/z = 404 [M+H]⁺</p>
61	<p>环丙基(甲基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>

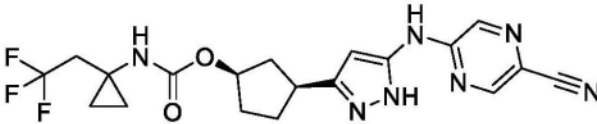
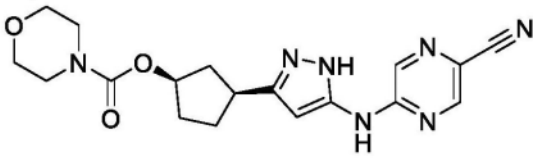
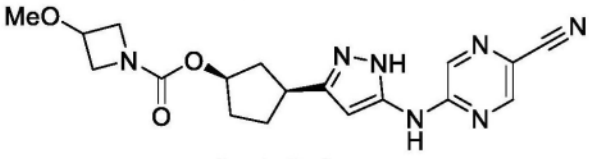
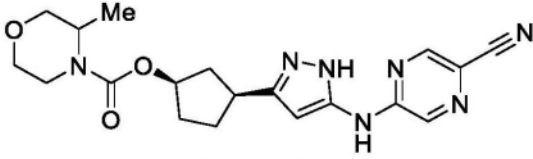
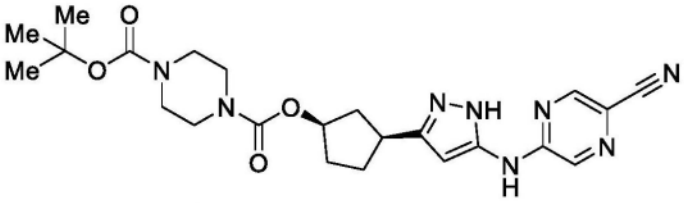
	 <p>R₁R₂NH: N-甲基环丙胺 HPLC-1; LCMS m/z = 368 [M+H]⁺</p>
62	<p>3-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 3-甲基氮杂环丁烷盐酸盐 HPLC-1; LCMS m/z = 368 [M+H]⁺</p>
63	<p>2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: (S)-2-甲基氮杂环丁烷 HPLC-1; LCMS m/z = 368 [M+H]⁺</p>
64	<p>3,3-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 3,3-二甲基氮杂环丁烷 HPLC-1; LCMS m/z = 382 [M+H]⁺</p>
65	<p>3-甲基吡咯烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 3-甲基吡咯烷 HPLC-1; LCMS m/z = 382 [M+H]⁺</p>
66	<p>2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>

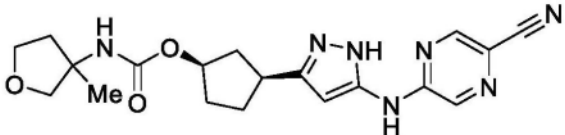
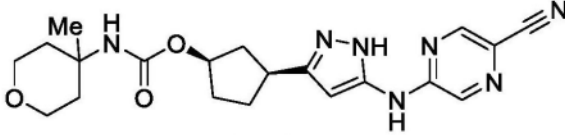
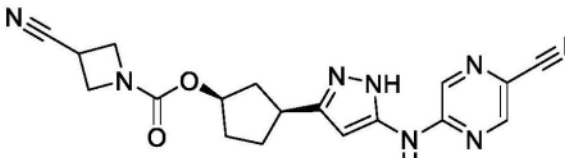
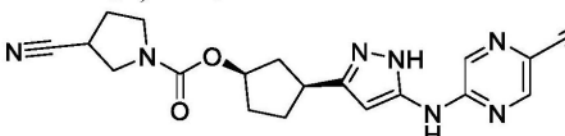
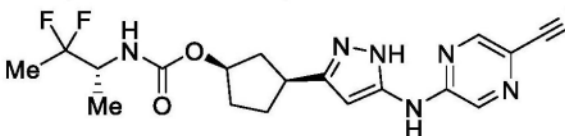
	 <p>R₁R₂NH: 2,4-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐 HPLC-1; LCMS m/z = 382 [M+H]⁺</p>
67	<p>2-甲基吡咯烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 2-甲基吡咯烷 HPLC-1; LCMS m/z = 382 [M+H]⁺</p>
68	<p>3-(三氟甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 3-(三氟甲基)氮杂环丁烷 HPLC-1; LCMS m/z = 422 [M+H]⁺</p>
69	<p>2,2-二甲基吡咯烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 2,2-二甲基吡咯烷 HPLC-1; LCMS m/z = 396 [M+H]⁺</p>
70	<p>4-甲基哌嗪-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 1-甲基哌嗪 HPLC-1; LCMS m/z = 397 [M+H]⁺</p>
71	<p>乙基氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>

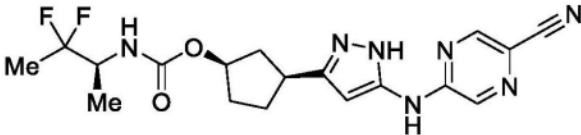
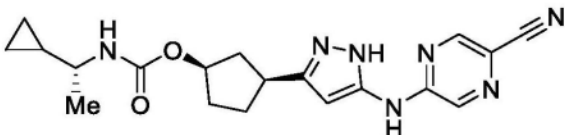
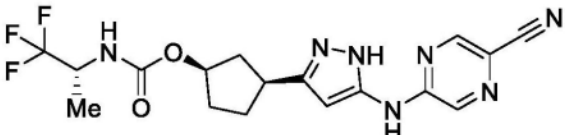
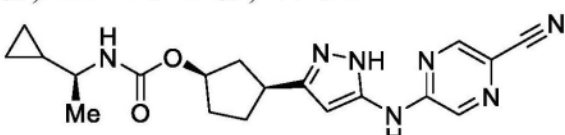
	 <p>R₁R₂NH: 乙胺 HPLC-1; LCMS m/z = 342 [M+H]⁺</p>
72	<p>环丙基氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 环丙胺 HPLC-2; LCMS m/z = 354 [M+H]⁺</p>
73	<p>(1-氟丙-2-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 1-氟丙-2-胺盐酸盐 HPLC-1; LCMS m/z = 374 [M+H]⁺</p>
74	<p>(环丙基甲基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 环丙基甲胺 HPLC-2; LCMS m/z = 368 [M+H]⁺</p>
75	<p>(2-甲基环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 2-甲基环丙-1-胺盐酸盐 HPLC-1; LCMS m/z = 368 [M+H]⁺</p>
76	<p>丙基氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 丙-1-胺 HPLC-1; LCMS m/z = 356 [M+H]⁺</p>

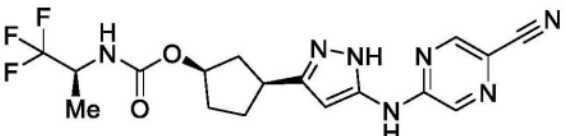
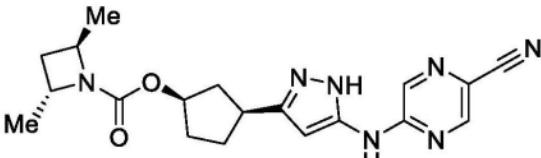
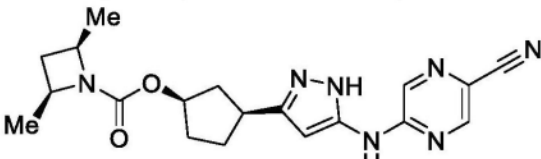
77	环丁基氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯		<p>R₁R₂NH: 环丁胺 HPLC-1; LCMS m/z = 368 [M+H]⁺</p>
78	(1-环丙基乙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯		<p>R₁R₂NH: 1-环丙基乙-1-胺 HPLC-1; LCMS m/z = 382 [M+H]⁺</p>
79	(1-甲基环丁基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯		<p>R₁R₂NH: 1-甲基环丁-1-胺 HPLC-1; LCMS m/z = 382 [M+H]⁺</p>
80	环戊基氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯		<p>R₁R₂NH: 环戊胺 HPLC-1; LCMS m/z = 382 [M+H]⁺</p>
81	(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯		<p>R₁R₂NH: (S)-1,1,1-三氟丙-2-胺 HPLC-1; LCMS m/z = 410 [M+H]⁺</p>
82	(3,3,3-三氟丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯		

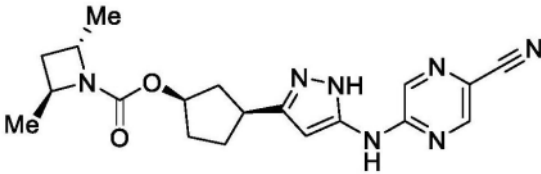
	<p>R_1R_2NH: 3,3,3-三氟丙-1-胺 HPLC-1; LCMS $m/z = 410 [M+H]^+$</p>
83	<p>(3,3-二氟丁-2-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R_1R_2NH: (S)-3,3-二氟丁-2-胺盐酸盐 HPLC-1; LCMS $m/z = 406 [M+H]^+$</p>
84	<p>((1RS,2SR)-2-甲基环戊基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R_1R_2NH: 2-甲基环戊-1-胺盐酸盐 HPLC-1; LCMS $m/z = 396 [M+H]^+$</p>
85	<p>(2-甲基丁基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R_1R_2NH: 2-甲基丁-1-胺 HPLC-1; LCMS $m/z = 384 [M+H]^+$</p>
86	<p>新戊基氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R_1R_2NH: 2,2-二甲基丙-1-胺 HPLC-1; LCMS $m/z = 384 [M+H]^+$</p>
87	<p>(4,4,4-三氟丁-2-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R_1R_2NH: 4,4,4-三氟丁-2-胺 HPLC-1; LCMS $m/z = 424 [M+H]^+$</p>
88	<p>(1-(2,2,2-三氟乙基)环丙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>

	 <p>R₁R₂NH: 1-(2,2,2-三氟乙基)环丙烷-1-胺盐酸盐 HPLC-1; LCMS m/z = 436 [M+H]⁺</p>
89	<p>吗啉-4-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 吗啉 HPLC-1; LCMS m/z = 384 [M+H]⁺</p>
90	<p>3-甲氧基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 3-甲氧基氮杂环丁烷 HPLC-1; LCMS m/z = 384 [M+H]⁺</p>
91	<p>3-甲基吗啉-4-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 3-甲基吗啉 HPLC-1; LCMS m/z = 398 [M+H]⁺</p>
92	<p>哌嗪-1,4-二甲酸 1-(叔丁酯) 4-((1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯)</p>  <p>R₁R₂NH: 哌嗪-1-甲酸叔丁酯 HPLC-1; LCMS m/z = 383 [M+H]⁺</p>
93	<p>(3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>

	 <p>R₁R₂NH: 3-甲基四氢呋喃-3-胺 HPLC-1; LCMS m/z = 398 [M+H]⁺</p>
94	<p>(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺 HPLC-1; LCMS m/z = 412 [M+H]⁺</p>
95	<p>3-氰基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 氮杂环丁烷-3-甲腈 HPLC-1; LCMS m/z = 379 [M+H]⁺</p>
96	<p>3-氰基吡咯烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: 吡咯烷-3-甲腈 HPLC-1; LCMS m/z = 393 [M+H]⁺</p>
97	<p>((R)-3,3-二氟丁-2-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: (R)-3,3-二氟丁-2-胺盐酸盐 HPLC-3; 白色固体(6.3 mg, 15%); LCMS m/z = 406 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.27 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 5H), 1.76-1.71 (m, 1H), 1.54 (t, J = 18.8 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.8 Hz, 3H).</p>
98	<p>((S)-3,3-二氟丁-2-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)</p>

	<p>氨基)-1H-吡啶-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: (S)-3,3-二氟丁-2-胺盐酸盐 HPLC-3; 白色固体(16.2 mg, 32%); LCMS m/z = 406 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.29 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 3.92-3.80 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.74-1.70 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 3H), 1.11-1.08 (m, 3H)。</p>
100	<p>((R)-1-环丙基乙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: (1R)-1-环丙基乙-1-胺 HPLC-3; 白色固体(27.1 mg, 45%); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.29 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.65-1.611 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82-0.78 (m, 1H), 0.35-0.07 (m, 4H)。</p>
101	<p>((R)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: (2R)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐 HPLC-3; 白色固体(30.3 mg, 50%); LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.28 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.07-5.04 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 3H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。</p>
102	<p>((S)-1-环丙基乙基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡啶-3-基)环戊酯</p> 

	<p>R₁R₂NH: (S)-1-环丙基乙-1-胺盐酸盐</p> <p>HPLC-3; 白色固体(33 mg, 56%); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.29 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 3.00-2.95 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.65-1.611 (m, 1H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82-0.78 (m, 1H), 0.39-0.35 (m, 1H), 0.33-0.27 (m, 1H), 0.25-0.19 (m, 1H), 0.11-0.07 (m, 1H)。</p>
103	<p>((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: (2S)-1,1,1-三氟丙-2-胺</p> <p>HPLC-4; 白色固体(12.6 mg, 37%); LCMS m/z = 410 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.32 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.07-5.05 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 3.12-3.09 (m, 1H), 2.06-2.02 (m, 1H), 1.94-1.92 (m, 1H), 1.79-1.63 (m, 3H), 1.22 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。</p>
104	<p>(2R,4R)-2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: (2R,4R)-2,4-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐</p> <p>HPLC-3; 白色固体(23.4 mg, 44%); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.30 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 3H), 1.29-1.24 (m, 6H)。</p>
105	<p>(2S,4R)-2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯</p>  <p>R₁R₂NH: (2R,4S)-2,4-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐</p> <p>HPLC-5; 白色固体(9.6 mg, 36%); LCMS m/z = 382 [M+H]⁺;</p>

	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.27 (br. s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.05-5.00 (m, 1H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.90-1.83 (m, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.0 Hz, 6H).
106	(2S,4S)-2,4-二甲基氮杂环丁烷-1-甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯  R ₁ R ₂ NH: (2S,4S)-2,4-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐 HPLC-4; 白色固体(15.3 mg, 33%); LCMS m/z = 382 [M+H] ⁺ ; ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.85 (br. s., 1H), 10.65 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.01-4.99 (m, 1H), 4.22-4.20 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 3H), 1.88-1.87 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 1H), 1.26-1.22 (m, 6H).

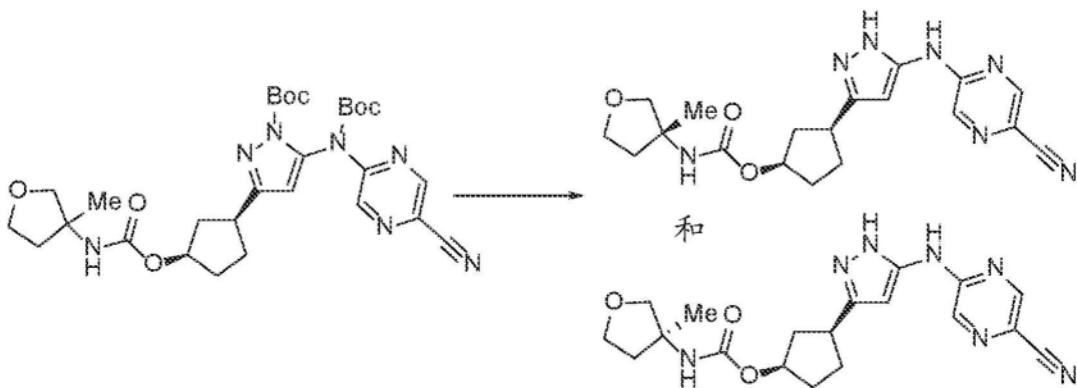
[0345] 实施例107和108.合成((S)-3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯或((R)-3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯

[0346] 步骤1.合成5-((叔丁氧羰基)(5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-3-((1S,3R)-3-((3-甲基四氢呋喃-3-基)氨甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(中间体XX)



[0347] 在室温下于N₂下将5-((叔丁氧羰基)(5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-3-((1S,3R)-3-(((2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-1-甲酸叔丁酯(中间体51, 150mg, 0.245mmol)、DIPEA(94.5mg, 0.098mmol)和3-甲基氧杂环戊烷-3-胺(24.8mg, 0.736mmol)于THF(3mL)中的溶液搅拌3小时。将反应混合物蒸发至干,并且通过快速色谱法(SiO₂, 25% EtOAc/PE)纯化残余物,得到呈黄色油状的标题化合物(120mg, 82%)。LCMS m/z = 498[M-Boc]⁺。

[0348] 步骤2.合成((R)-3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯和((S)-3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1R,3S)-3-(5-((5-氰基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊酯



[0349] 在室温下向5-((叔丁氧羰基)(5-氰基吡啶-2-基)氨基)-3-((1*S*,3*R*)-3-(((3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1*H*-吡啶-1-甲酸叔丁酯(步骤1,100mg,0.167mmol)于DCM(3mL)中的溶液中添加TFA(1mL),并且在50℃下于N₂下搅拌所得混合物2小时。将反应混合物在真空中蒸发至干,并且通过制备型HPLC-4纯化残余物,获得呈白色固体状的(3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1*R*,3*S*)-3-(5-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡啶-3-基)环戊酯(60mg,90%)。通过手性SFC(Diacel IC-20,20×250mm,10mm;45% IPA(0.5% NH₃(7*M*,于MeOH中))在CO₂中分离外消旋体,得到:

[0350] 峰1,实施例107:((*R*)-3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1*R*,3*S*)-3-(5-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡啶-3-基)环戊酯或((*S*)-3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1*R*,3*S*)-3-(5-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡啶-3-基)环戊酯(21.1mg,35%)。LCMS $m/z=398[M+H]^+$; ¹H-NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δppm 12.29(s,1H),10.65(s,1H),8.63(s,1H),8.45(s,1H),7.31(s,1H),6.44(s,1H),4.99-4.88(m,1H),3.75-3.71(m,3H),3.44-3.42(m,1H),3.25-3.20(m,1H),2.20-2.15(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.85-1.78(m,1H),1.73-1.30(m,5H),1.32(s,3H)。

[0351] 峰2,实施例108:((*R*)-3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1*R*,3*S*)-3-(5-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡啶-3-基)环戊酯或((*S*)-3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基甲酸(1*R*,3*S*)-3-(5-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡啶-3-基)环戊酯(22.2mg,37%)。LCMS $m/z=398[M+H]^+$; ¹H-NMR(400MHz,DMSO-*d*₆) δppm 12.39(s,1H),10.64(s,1H),8.62(s,1H),8.46(s,1H),7.28(s,1H),6.44(s,1H),4.99-4.88(m,1H),3.75-3.71(m,3H),3.45-3.43(m,1H),3.26-3.14(m,1H),2.24-2.16(m,1H),2.08-2.02(m,1H),1.83-1.78(m,1H),1.71-1.33(m,5H),1.29(s,3H)。

[0352] 生物实施例1.生物化学CDK抑制测定

[0353] 在生物化学测定中测量本公开的化合物的抑制作用,所述生物化学测定在腺苷-5'-三磷酸(ATP)和于100mM 2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)(pH 7.5)、10mM MgCl₂、0.015% Brij-35、1mM二硫苏糖醇(DTT)、1.0%二甲亚砜(DMSO)中的不同浓度的测试化合物存在下测量CDK酶与细胞周期蛋白的复合物磷酸化7.5微摩尔浓度的荧光标记的肽底物5-FAM-QSPKKG-CONH₂(FL-肽18,Perkin Elmer,760362)的酶促磷酸化活性。在1.0mM ATP或CDK酶与细胞周期蛋白的复合物的ATP K_m 下进行测定。反应持续进行,直到10%至20%之间的总肽在室温(25℃)下被磷酸化,并且用35mM 2,2',2'',2'''-(乙烷-1,2-二基二次氨基)四乙酸(EDTA)终止。使用Caliper迁移率变化检测方法检测产物,其中将磷酸化的

肽(产物)和底物电泳分离并进行测量。将活性百分比对化合物的浓度的对数和点进行绘图以生成表观 IC_{50} 。这些测定中使用以下CDK酶与不同细胞周期蛋白的复合物:

CDK1/细胞周期蛋白B1,GST-标签(BPS,40454),测定中使用1.5nM

CDK2/细胞周期蛋白E(Eurofins,14-475),测定中使用1.25nM

[0354] 下表1中提供测试化合物的生物测定数据。对于针对CDK2/细胞周期蛋白E突变体的抑制活性,使用以下指定: $\leq 10\text{nM}=A$; $>10-20\text{nM}=B$; $>20-30\text{nM}=C$; $>30-100\text{nM}=D$,以及 $>100=E$ 。对于抑制CDK1/细胞周期蛋白B1,GST-标签: $\geq 500\text{nM}=A$; $100-<500\text{nM}=B$; $<100\text{nM}=C$ 。

表1.化合物测定数据

编号	CDK2/细胞周期蛋白	CDK1/细胞周期蛋白
	E1 IC50 (nM)	B1 IC50 (nM)
1	A	B
2	A	C
3	A	C
4	A	A
5	A	B
6	A	A
7	A	C
8	A	B
9	A	C
10	A	C
11	A	C
12	A	B
13	B	A
14	A	A
15	A	C
16	A	C
17	A	B
18	B	A
19	A	B
20	A	A
21	A	B
22	A	B

23	A	C
24	A	B
25	A	B
26	A	B
27	A	B
28	A	B
29	A	C
30	A	B
31	A	C
32	A	A
33	A	C
34	A	B
35	A	A
36	A	C
37	A	B
38	B	A
39	A	B
40	B	A
41	A	A
42	C	A
43	A	B
44	A	C
45	A	A
46	A	B
47	A	A
48	A	B
49	A	C
50	A	C
51	A	C
52	A	C
53	A	B
54	A	C
55	A	C
56	A	C
57	A	C
58	A	C

[0355] 生物实施例2.NanoBRET细胞结合测定

[0356] 在NanoBRET测定中测量了测试化合物的细胞靶标啮合或细胞结合,所述测定是基于测试化合物与人胚肾细胞(HEK-293细胞系)中的生物发光示踪剂之间的结合竞争。在所述测定中,将HEK-293细胞培养至适当汇合,随后通过使用与FuGENE HD转染剂(Promega, E2311)形成的脂质:DNA复合物,用CDK2-NanoLuc(R)融合载体(Promega,NV2781)和CCNE1表

达载体 (Promega, NV2641) 的混合物瞬时转染以进行CDK2 NanoBRET测定, 或用CDK1-NanoLuc (R) 融合载体 (Promega, NV2701) 和CCNB1表达载体 (Promega, NV2601) 的混合物瞬时转染以进行CDK1 NanoBRET测定。将转染的细胞在1% FBS Opti-MEM培养基中培养过夜, 以使表达充分发生。一旦表达充分发生, 就将不同浓度的测试化合物添加至细胞中, 随后添加细胞可渗透的荧光示踪剂 (来自Promega的示踪剂K10, N2840) 以达到0.5 μ M的最终示踪剂浓度。在添加示踪剂后2小时添加Nano-Glo底物 (试剂盒的一部分, Promega, N2840) 和细胞外NanoLuc抑制剂 (试剂盒的一部分, Promega, N2840) 之后, 基于所产生的生物发光共振能量转移 (BRET) 信号评估示踪剂的细胞啮合以及与测试化合物对靶蛋白的竞争。通过将每个样本的受体发射信号 (610nm) 除以供体发射信号 (450nm) 来生成BRET比率。通过用每个原始值乘以1000, 将原始BRET比率转换为milliBRET比率。然后直接使用milliBRET比率对测试化合物的每个浓度下的n=1进行非线性IC₅₀拟合。使用4参数逻辑非线性回归模型计算所有IC50曲线。

[0357] 下表2中提供测试化合物的生物测定数据。对于针对CDK2/细胞周期蛋白E突变体的抑制活性, 使用以下指定: $\leq 20\text{nM} = \text{A}$; $>20-30\text{nM} = \text{B}$; $>30-100\text{nM} = \text{C}$; 以及 $>100\text{nM} = \text{D}$ 。对于抑制CDK1/细胞周期蛋白B1, GST-标签: $\geq 500\text{nM} = \text{A}$; $100- <500\text{nM} = \text{B}$; $<100\text{nM} = \text{C}$ 。

表2. 化合物测定数据

编号	NanoBRET CDK2/ 细胞周期蛋白 E1 IC50 (nM)	NanoBRET CDK1/ 细胞周期蛋白 B1 IC50 (nM)

59	A	B
60	A	C
61	A	A
62	A	B
63	A	C
64	A	A
65	A	B
66	A	C
67	A	C
68	A	B
69	A	C
70	A	A
71	A	B
72	A	B
73	A	B
74	A	B
75	A	A
76	A	B
77	A	A
78	A	B
79	A	C
80	A	A
81	C	A
82	A	B
83	A	A
84	A	A
85	A	B
86	A	B
87	A	C
88	A	B
89	A	A
90	A	A
91	A	A
92	C	B
93	A	B
94	A	A
95	B	B
96	A	B
97	B	A
98	A	A
100	A	B
101	C	A

102	A	B
103	B	A
104	C	A
105	A	B
106	A	C