



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110291085 B

(45) 授权公告日 2023.01.24

(21) 申请号 201780086231.0

(22) 申请日 2017.12.18

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110291085 A

(43) 申请公布日 2019.09.27

(30) 优先权数据

62/436,328 2016.12.19 US

62/536,367 2017.07.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/067050 2017.12.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02018/118793 EN 2018.06.28

(73) 专利权人 艾科生物科技有限公司

地址 美国马萨诸塞州贝尔蒙特镇,346号邮政信箱,康科德大街405号

(72) 发明人 张廷虎 车健为

(51) Int.Cl.

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 103958506 A, 2014.07.30

CN 103958506 A, 2014.07.30

Levell, Julian R. et al.. Optimization of 3-Pyrimidin-4-yl-oxazolidin-2-ones as Allosteric and Mutant Specific Inhibitors of IDH1.《ACS Medicinal Chemistry Letters》.2016,

Levell, Julian R. et al.. Optimization of 3-Pyrimidin-4-yl-oxazolidin-2-ones as Allosteric and Mutant Specific Inhibitors of IDH1.《ACS Medicinal Chemistry Letters》.2016,

审查员 王欢

(74) 专利代理机构 深圳众鼎专利商标代理事务

所(普通合伙) 44325

专利代理人 黄章辉

权利要求书1页 说明书53页 附图2页

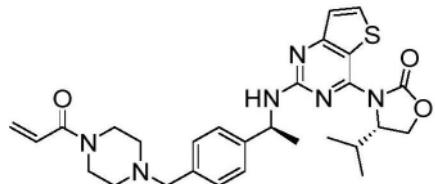
(54) 发明名称

突变型异柠檬酸脱氢酶抑制剂、组合物及其方法

(57) 摘要

本发明提供了用于治疗癌症或相关疾病或病症的新型化合物、药物组合物及其制备和使用方法。

1. 一种化合物, 其特征在于, 它具有如下结构式:



ISO14

或其药学上可接受的盐。

## 突变型异柠檬酸脱氢酶抑制剂、组合物及其方法

[0001] 优先权和相关专利申请

[0002] 本申请要求于2016年12月19日提交的美国临时申请(序列号62/436,328)和于2017年7月24日提交的美国临时申请(序列号62/536,367)的优先权,并通过引用将其全部内容并入本文。

### 技术领域

[0003] 本发明总体上涉及某些疾病和病症的治疗方法。具体地,本发明提供了用于治疗癌症的新型化合物、其药物组合物,及其制备和使用方法。

[0004] 发明背景

[0005] 异柠檬酸脱氢酶(IDH)是一种催化异柠檬酸氧化脱羧的酶,生成 $\alpha$ -酮戊二酸盐( $\alpha$ -ketoglutarate)和CO<sub>2</sub>。IDH在人类中以三种异构体存在:IDH3催化柠檬酸循环的第三步,将线粒体中的NAD<sup>+</sup>转化为NADH。异构体IDH1和IDH2在柠檬酸循环外催化相同的反应,并使用NADP<sup>+</sup>作为辅因子,而不是NAD<sup>+</sup>。IDHs定位于胞质溶胶、线粒体以及过氧化物酶体中。

[0006] 正常的野生型IDH酶有助于分解营养物质并为细胞产生能量。当突变时, IDH创造一种改变细胞遗传程序的分子,细胞保持原始状态并快速增殖,而非成熟。非突变型IDH 1/2催化异柠檬酸氧化脱羧生成 $\alpha$ -酮戊二酸(-KG),从而将NAD<sup>+</sup>(NADP<sup>+</sup>)还原为NADP(NADP),例如正向反应中。

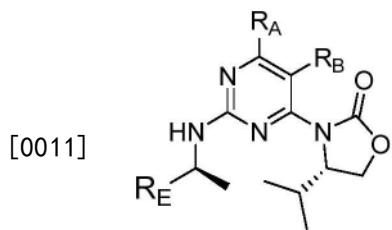
[0007] IDH1和IDH2在多种血液和恶性实心肿瘤中发生突变。某些癌细胞中存在的IDH 1/2突变可使该酶具有催化 $\alpha$ -酮戊二酸NAPDH依赖性还原为R(-)-2-羟戊二酸(2HG)的新能力,而不是野生型IDH 1/2形成的。人类IDH2基因编码一种具有452个氨基酸的蛋白质。(基因库条目NM\_002168.2和NP\_002159.2;mgC项目小组2004,基因组研究.14:2121-2127)。人类IDH1基因编码一种具有414个氨基酸的蛋白质(基因库条目NM\_005896.2和NP\_005887.2; Nekrutenko等人,1998Mol.Biol.Evol.15:1674-1684;Geisbrecht等人,1999,杂志《生物化学》.274:30527-30533;Wiemann等人,2001基因组研究.11:422-435;mgC项目小组2004基因组研究.14:2121-2127;Sjoeblo姆等人.2006科学314:268-274.) 2HG的产生能助长癌症的形成和发展。(Dang等人.2009《自然》462:739-44.)

[0008] 人们迫切需要改进癌症治疗方法,例如有效抑制突变IDH 1/2及其 $\alpha$ 羟基新活性。

### 发明内容

[0009] 本发明提供了一种新型、口服、选择性、有效的突变IDH 1和/或IDH 2蛋白的抑制剂。本文公开的化合物与突变IDH 1和/或IDH 2蛋白形成不可逆共价键,并有效抑制它们各自的 $\alpha$ 羟基新活性。

[0010] 一方面,本发明总体上涉及一种具有结构式(I)的化合物



(I)

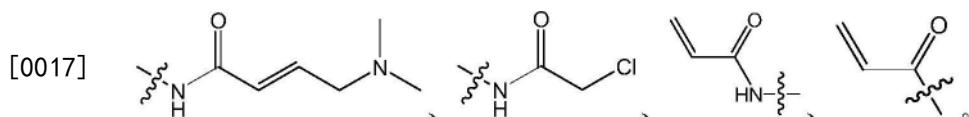
[0012] 其中，

[0013]  $R_A$ 和 $R_B$ 各自独立地为氢或卤素、 $CN$ 、 $CF_3$ 、烷基胺、烷氨基和烷基，或者 $R_A$ 和 $R_B$ 结合，与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(- $C=C-$ )一起形成5元芳环；

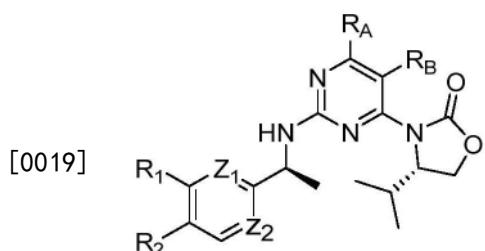
[0014]  $R_E$ 是包含亲电弹头的基团，

[0015] 或其药学上可接受的形式。

[0016] 在某些实施例中， $R_E$ 包括选自以下的基团：



[0018] 在某些实施例中，该化合物具有结构式(II)：



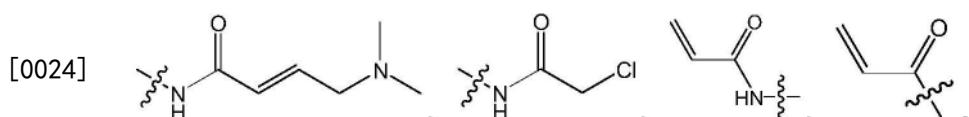
(II)

[0020] 其中，

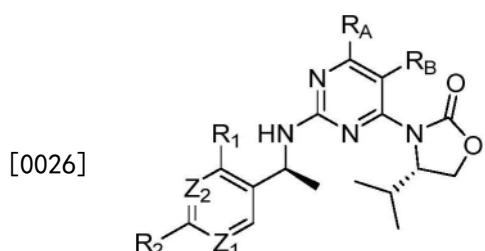
[0021]  $Z_1$ 和 $Z_2$ 各自独立地为CH或N；

[0022]  $R_1$ 是氢或卤素原子；和

[0023]  $R_2$ 包含选自哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡咯基和氮杂环丁基的基团和/或包含选自以下的亲电弹头：



[0025] (I)的某些实施方案中，具有结构式(III)



(III)

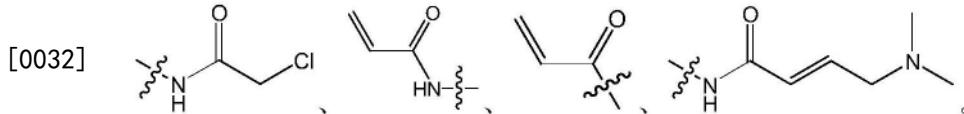
[0027] 其中，

[0028]  $R_A$ 和 $R_B$ 各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基，或者 $R_A$ 和 $R_B$ 结合，与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环；

[0029]  $Z_1$ 和 $Z_2$ 各自独立地为CH或N；

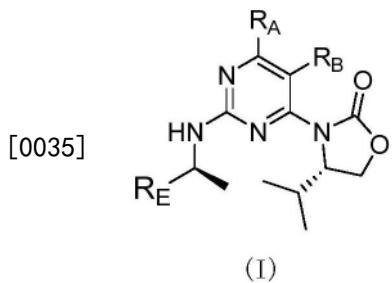
[0030] R1是氢或卤素原子；和

[0031]  $R_2$ 包含选自哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡咯基和氮杂环丁基的基团和/或包含选自以下的亲电基团：



[0033] 另一方面，本发明总体上涉及一种药物组合物。该药物组合物包括本文公开的化合物和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0034] 在又一方面，本发明总体上涉及一种含有结构式(I)的化合物的药物组合物：



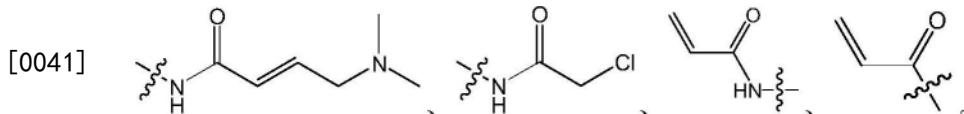
[0036] 其中，

[0037]  $R_A$ 和 $R_B$ 各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基，或者 $R_A$ 和 $R_B$ 结合，与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环；

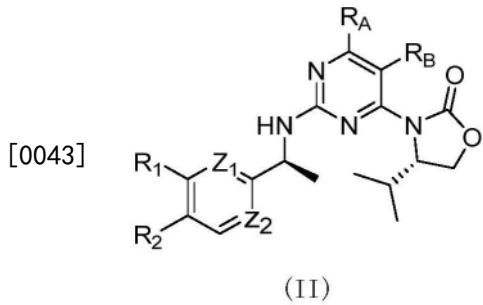
[0038]  $R_E$ 是包含亲电弹头的基团，

[0039] 或其药学上可接受的形式，所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症，或其相关疾病或病症，和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0040] 在药物组合物的某些实施例中，所述化合物的 $R_E$ 包括选自以下的基团：



[0042] 在又一方面，本发明总体上涉及一种含有结构式(II)的化合物的药物组合物：



[0044] 其中，

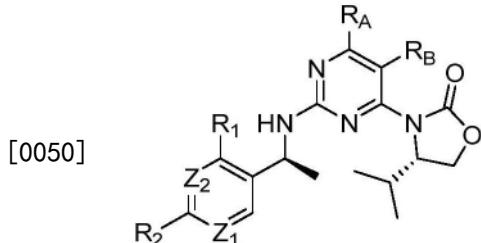
[0045]  $Z_1$ 和 $Z_2$ 各自独立地为CH或N；

[0046]  $R_1$ 是氢或卤素原子;和

[0047]  $R_2$ 是含有亲电基团的官能团,

[0048] 或其药学上可接受的形式,所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症,或其相关疾病或病症,和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0049] 在又一方面,本发明总体上涉及一种含有结构式(III)的化合物的药物组合物:



(III)

[0051] 其中,

[0052]  $Z_1$ 和 $Z_2$ 各自独立地为CH或N;

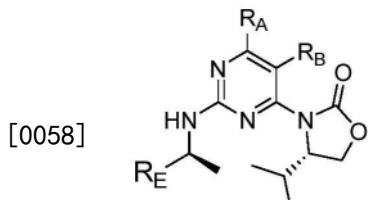
[0053]  $R_1$ 是氢或卤素原子;和

[0054]  $R_2$ 是含有亲电基团的官能团,

[0055] 或其药学上可接受的形式,所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症,或其相关疾病或病症,和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0056] 在又一方面,本发明总体上涉及一种包含本文公开的药物组合物的单位剂量。

[0057] 在又一方面,本发明总体上涉及一种用于治疗、减少或预防疾病或病症的方法。该方法包括:给有需要的受试者施用含有结构式(I)的化合物的药物组合物:



(I)

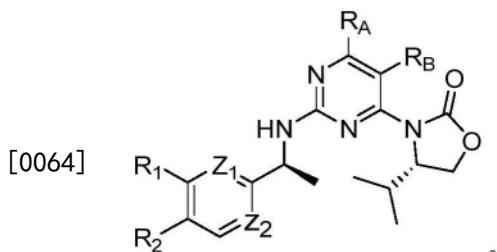
[0059] 其中,

[0060]  $R_A$ 和 $R_B$ 各自独立地为氢或卤素、CN、CF3、烷基胺、烷氧基和烷基,或者 $R_A$ 和 $R_B$ 结合,与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环;

[0061]  $R_E$ 是包含亲电弹头的基团,

[0062] 或其药学上可接受的形式,所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症,或其相关疾病或病症,和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0063] 在另一方面,本发明总体上涉及一种用于治疗、减少或预防疾病或病症的方法。该方法包括:给有需要的受试者施用含有结构式(II)的化合物的药物组合物:



(II)

[0065] 其中，

[0066] R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基，或者R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>结合，与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环；

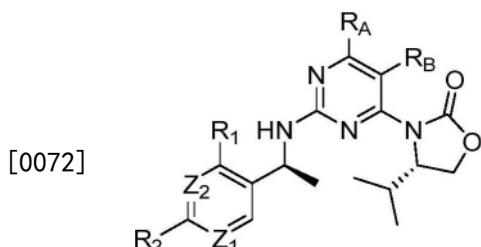
[0067] Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>各自独立地为CH或N；

[0068] R<sub>1</sub>是氢或卤素原子；和

[0069] R<sub>2</sub>是含有亲电基团的官能团，

[0070] 或其药学上可接受的形式，所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症，或其相关疾病或病症，和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0071] 在另一方面，本发明总体上涉及一种用于治疗、减少或预防疾病或病症的方法。该方法包括：给有需要的受试者施用含有结构式(III)的化合物的药物组合物：



(III)

[0073] 其中，

[0074] R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基，或者R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>结合，与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环；

[0075] Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>各自独立地为CH或N；

[0076] R<sub>1</sub>是氢或卤素原子；和

[0077] R<sub>2</sub>是含有亲电基团的官能团，

[0078] 或其药学上可接受的形式，所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症，或其相关疾病或病症，和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

## 附图说明

[0079] 图1为分别用IS01和IS03处理的IDH1R132C的示例性完整质谱和标记质谱。

[0080] 图2为IDH1R132C的示例性完整质谱。

[0081] 图3为用IS01处理的IDH1R132C的示例性标记质谱。

[0082] 定义

[0083] 除非另有定义，这里所使用的技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术

人员通常理解的相同含义。《有机化学》托马斯·索雷尔,大学科学书籍,索萨利托:2006,描述了有机化学的一般原理,以及特定的功能基元和反应。

[0084] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构形式存在。本发明所设想的这些化合物,包括顺式和反式异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(d)-同分异构体、(l)-同分异构体、其外消旋混合物和其他混合物,都落在本发明的范围内。附加的不对称碳原子可以存在于取代基中,例如烷基。所有这些异构体及其混合物都包括在本发明中。

[0085] 含有任何多种异构体比例的异构体混合物可按照本发明进行使用。例如,在仅结合两种异构体的情况下,本发明考虑了包括50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将容易理解,对于更复杂的异构体混合物,可以设想类似的比列。

[0086] 例如,如果需要本发明化合物的特定对映体,可以通过不对称合成或使用手性助剂衍生物来制备,所得非对映体混合物被分离,助剂基团裂解以提供纯对映体。或者,当分子含有碱性官能团如氨基,或酸性官能团如羧基时,非对映异构体盐与合适的光学活性酸或碱形成,随后通过本领域熟知的分步结晶或色谱法对形成的非对映异构体进行拆分,进而复原纯对映异构体。

[0087] 本文所用的公开化合物的“施用”包括,使用本文所述的任何合适的制剂或给药途径,将本文所述的化合物或其前药或其它药学上可接受的衍生物给受试者服用。

[0088] 如本文所用,术语“亲电基团”或“亲电体”是指被吸引并能够接受一对电子形成新共价键的基团或基序。示例性亲电基团包括丙烯酰胺基团。

[0089] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文所述的足以实现预期应用的化合物或药物组合物的量,包括但不限于疾病治疗,如下所示。在一些实施例中,所述量对于可检测的杀死或抑制癌细胞的生长或扩散,肿瘤的大小或数量是有效的;或其他指标如癌症级别、阶段、发展或严重程度。治疗有效量可以根据预定的应用或受试者和所治疗的疾病状况而变化,例如,所需的生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的疾病、给药方式以及患者的体重和年龄,可以由本领域普通技术人员容易地确定。该术语也适用能诱发靶细胞的特定应答的剂量,例如减少细胞迁移。具体剂量将根据具体情况而变化,例如,所选择的特定化合物、受试者群体以及年龄/目前健康状况或健康风险、需遵循的给药方案、疾病的严重程度、是否与其他药物联合使用、给药时间、给药组织以及携带药物的物理给药系统。

[0090] 如本文所用,术语“治疗”或“处理”疾病或病症是指在疾病或病症发生之前或之后减轻、延缓或改善这种状况的方法。治疗可以针对疾病和/或潜在病理的一种或多种影响或症状。治疗旨在获得有益或期望的结果,包括但不限于治疗和/或预防的益处。治疗的益处是指根除或改善所治疗的潜在疾病。此外,治疗的益处也可通过根除或改善与潜在疾病相关的一种或多种生理症状来实现,从而在患者中观察到好转,虽然患者仍然可能患有潜在疾病。至于预防的益处,药物化合物和/或组合物可以施用于有患病风险的患者,或报告疾病的一种或多种生理症状的患者,虽然可能该疾病还未被诊断。治疗可以减轻、并且可以但不限于完全消除疾病或症状。与同等的未进行治疗的对照组相比,这种减轻或预防程度至少为5%、10%、20%、40%、50%、60%、80%、90%、95%或100% (通过任何标准技术测量)。

[0091] 如本文所用,术语“治疗效果”指本文所述的治疗益处和/或预防益处。预防效果包

括延缓或消除疾病或病症的出现,延缓或消除疾病或病症的发作,减缓、停止或逆转疾病或病症的发展,或其任意组合。

[0092] 如本文所用,术语“药学上可接受的酯”是指在体内水解的酯,包括那些在人体内容易分解而留下母体化合物或其盐的酯。这种酯可以作为本文定义的“前药”。药学上可接受的酯包括但不限于酸性基团烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基和环烷基酯,包括但不限于羧酸、磷酸、次膦酸、亚磺酸、磺酸和硼酸。酯的示例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。所述酯可以由母体化合物的羟基或羧酸基团形成。

[0093] 如本文所用,术语“药学上可接受的烯醇醚”包括但不限于-C=C(OR)的衍生物,其中R可以选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基和环烷基。所述药学上可接受的烯醇酯包括但不限于-C=C(OC(0)R)的衍生物,其中R可选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基和环烷基。

[0094] 本文所用的公开化合物的“药学上可接受的形式”包括但不限于公开化合物的药学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物、异构体、前药和同位素标记的衍生物。在一个实施例中,“药学上可接受的形式”包括但不限于所公开化合物的药学上可接受的盐、酯、异构体、前药和同位素标记的衍生物。在某些实施例中,“药学上可接受的形式”包括但不限于所公开化合物的药学上可接受的盐、酯、立体异构体、前药和同位素标记的衍生物。

[0095] 在某些实施例中,药学上可接受的形式是药学上可接受的盐。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指在合理的医学判断范围内,适合与受试者的组织接触而没有产生过度毒性、刺激、过敏反应等的盐,与合理的效益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,Berge等人,在《药物科学》(1977)66:1-19中详细描述了药学上可接受的盐。本文提供的化合物的药学上可接受的盐包括那些衍生自适当的无机和有机酸和碱的盐。医药学上可接受的无毒酸加成盐的实例为,由无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和过氯酸或有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的氨基盐,或通过使用本领域的其它方法,如离子交换形成的氨基盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘化物、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐,油酸盐,草酸盐,棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸酯、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。在一些实施例中,可衍生出盐的有机酸包括,例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、马来酸、丙二酸、丁二酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0096] 盐可以在分离和纯化所公开的化合物的过程中原位制备,或者单独制备,例如通过母体化合物的游离碱或游离酸分别与合适的碱或酸反应。衍生自适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和N<sup>+</sup>(C<sub>1-4</sub>alkyl)<sup>4</sup>盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。其它药学上可接受的盐包括,无毒铵、季铵和伯胺阳离子,其由抗衡离子如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成。可衍生出盐的有机碱包括,例如伯胺、仲胺和叔胺,取代胺,包括天然存在

的取代胺、环胺、碱性离子交换树脂等，例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施例中，药学上可接受的碱加成盐可以选自铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。

[0097] 在某些实施例中，药学上可接受的形式是“溶剂化物”（例如水合物）。如本文所用，术语“溶剂化物”是指进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的溶剂的化合物。溶剂化物可以是公开的化合物或其药学上可接受的盐。当溶剂是水时，溶剂化物是“水合物”。药学上可接受的溶剂化物和水合物是复合物，其可包括，例如约1至100、1至10、1至2、3或4的溶剂或水分子。应当理解，本文使用的术语“化合物”包括化合物和化合物的溶剂化物，以及它们的混合物。

[0098] 在某些实施例中，药学上可接受的形式是前药。如本文所用，术语“前药”（或“前体药物”）是指在体内转化产生本文公开的化合物或该化合物的药学上可接受的形式的化合物。前药在施用给受试者时是无活性的，但可在体内通过水解（例如血液中的水解）转化为活性化合物。在某些情况下，前药比母体化合物具有更好的物理和/或输送性能。给药于受试者时，前药可增加所述化合物的生物药效率（例如，通过口服给药增强血液的吸收），相对于母体化合物，其提高了到目的生物间室（例如脑或淋巴系统）的输送效率。相对于母体化合物，示例性前药包括具有较强水溶性或跨肠膜主动转运的所公开化合物的衍生物。

[0099] 前药化合物在哺乳动物有机体中通常具有溶解性、组织相容性或延迟释放的优点（参见，Bundgard, H,《前药设计》（1985年），第7-9、21-24页（埃尔塞维尔，阿姆斯特丹）。关于前药，Higuchi, T等人《前药--新型给药系统》，A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 和药物设计中的生物可逆载体，Edward B. Roche, 美国医药协会和培格曼出版社，1987年，均提供了讨论，两者均被充分引用并入本文。前体药物的示例性优点，包括但不限于其物理性质，例如与母体化合物相比，其在生理pH下肠胃外给药的水溶性增强，或其可以增强消化道的吸收，或其可以增强药物长期储存的稳定性。

[0100] 如本文所用，术语“药学上可接受的”赋形剂、载体或稀释剂是指药学上可接受的材料、组合物或运载体，例如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料，参与将所述受试药物从身体的一个器官或部分运送或转运到身体的另一个器官或部分。每种载体必须是“可接受的”，即与制剂的其他成分相容，并且对患者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的示例包括：糖，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉，例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物，如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素；粉状黄芪胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂，如可可脂和栓剂蜡；油，例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油；乙二醇，如丙二醇；多元醇，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；酯，例如油酸乙酯和月桂酸乙酯；琼脂；缓冲剂，例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水；等渗盐水；林格氏液；乙醇；磷酸盐缓冲溶液；和药物制剂中使用的其他无毒相容物质。湿润剂、乳化剂和润滑剂，例如月桂醇硫酸酯钠盐、硬脂酸镁和聚环氧乙烷-聚环氧丙烷共聚物，以及着色剂、离型剂、涂层剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0101] 如本文所用，术语“受试者”指任何动物（例如哺乳动物），包括但不限于人类、非人灵长类动物、啮齿类动物等待接受特定治疗的群体。通常，术语“受试者”和“患者”在此可互换地用于人类受试者。

[0102] 制备好本发明所述的化合物后，优选地分离和纯化，以获得含量等于或大于95%（“基本纯净”）的组合物，然后用于本文所述的配制。在某些实施例中，本发明的化合物纯度

超过99%。

[0103] 本文也设想了本发明化合物的溶剂化物和多晶型物。本发明化合物的溶剂化物包括，例如水合物。

[0104] 具体官能团和化学术语的定义将在下面更详细地描述。所列出的范围值旨在包含该范围内的每个值和子范围。例如，“C<sub>1-6</sub> 烷基”表示包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>、和C<sub>5-6</sub> 烷基。

[0105] 如本文所用，术语“烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的直链或支链基团，不含不饱和键，具有1至10个碳原子（例如，C<sub>1-10</sub> 烷基）。本文中，诸如数字“1到10”指给定范围内的每个整数；例如，“1至10个碳原子”意味着烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、达到并包括10个碳原子，本定义也涵盖未指定数值范围的术语“烷基”。在一些实施例中，“烷基”可以是C<sub>1-6</sub> 烷基。在一些实施例中，烷基具有1至10个、1至8个、1至6个或1至3个碳原子。代表性的饱和直链烷基包括但不限于，-甲基，-乙基，-正丙基，-正丁基，-正戊基和-正己基；而饱和支链烷基包括但不限于，-异丙基，-仲丁基，-异丁基，-叔丁基，-异戊基，2-甲基丁基，3-甲基丁基，2-甲基戊基，3-甲基戊基，4-甲基戊基，2-甲基己基，3-甲基己基，4-甲基己基，5-甲基己基，2,3-二甲基丁基等。烷基通过单键与母体分子相连。除非说明书中另有说明，否则烷基可任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地包括：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸盐、氨基甲酸盐、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫代、烷硫基、芳硫基、硫代羰基、硝基、氧代、磷酸盐、膦酸盐、亚膦酸盐、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、增效砜、磺酸盐、尿素、-Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-OC(0)-R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(0)R<sub>a</sub>、-C(0)OR<sup>a</sup>、-OC(0)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(0)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(0)OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)C(0)R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)S(0)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>（其中t为1或2）、-P(=O)(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>)，或者-0-P(=O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>，其中每个R<sup>a</sup>独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且如本文所定义的，这些部分均可以任选地被取代。在非限制性实施例中，取代的烷基可选自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羟甲基、2-羟乙基、3-羟丙基、苄基和苯乙基。

[0106] 如本文所用，术语“烷氧基”指的是通过氧连接到母体分子结构上的直链、支链、饱和环状构型的-O-烷基基团，包括1-10个碳原子(C<sub>1-10</sub>)及其组合。例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、环丙氧基、环己氧基等。“低级烷氧基”是指含有1至6个碳的烷氧基。在一些实施方案中，C<sub>1-3</sub> 烷氧基是指包含1至3个碳原子的直链和支链烷基的烷氧基。除非说明书中另有说明，否则烷氧基可任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地包括：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸盐、氨基甲酸盐、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫代、烷硫基、芳硫基、硫代羰基、硝基、氧代、磷酸盐、膦酸盐、亚膦酸盐、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、增效砜、磺酸盐、尿素、-Si(R<sup>a</sup>)<sub>3</sub>、-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-OC(0)-R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(0)R<sub>a</sub>、-C(0)OR<sup>a</sup>、-OC(0)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-C(0)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(0)OR<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)C(0)R<sup>a</sup>、-N(R<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)C(NR<sup>a</sup>)N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>a</sup>)S(0)<sub>t</sub>N(R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>（其中t为1或2）、-P(=O)(R<sup>a</sup>)(R<sup>a</sup>)，或者-0-P(=O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>，其中每个R<sup>a</sup>独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且如本文所定义的，这些部分均可以任选地被取代。

[0107] 如本文所用，术语“芳族”或“芳基”指具有6至14个环原子的原子团（例如， $C_{6-14}$ 芳族或 $C_{6-14}$ 芳基），其具有至少一个环，该环具有碳环共轭π电子系统（例如，苯基、芴基和萘基）。在一些实施例中，芳基指的是 $C_{6-10}$ 芳基。例如，由取代苯衍生物形成并在环原子上具有自由价的二价基团被称为取代亚苯基。在其它实施例中，衍生自单价多环烃基（通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子来命名，以“-基”结尾）的二价基团通过在相应的单价基团的名称中添加“-亚基”来命名，例如，具有两个连接点的萘基称为亚二氢萘基。在本文出现时，数字范围如“6至14个芳基”指给定范围内的每个整数；例如，“6至14个环原子”是指芳基可以由6个环原子、7个环原子等组成，最多包括14个环原子。该术语包括单环或稠环多环（即共用相邻原子对的环）基团。多环芳基包括双环、三环、四环等。在多环基团中，只需一个环是芳族的，因此芳基定义包括茚满基等基团。芳基的非限制性实例包括苯基、丙烯合萘基、萘基、四氢萘基、菲基、蒽基、芴基、吲哚基、茚满基等。除非说明书中另有说明，否则芳基部分可任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地包括：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸盐、氨基甲酸盐、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫代、烷硫基、芳硫基、硫代羰基、硝基、氧化、磷酸盐、膦酸盐、亚膦酸盐、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、增效砜、磺酸盐、尿素、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ （其中t为1或2）、 $-P(=O)(R^a)(R^a)$ ，或者 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ ，其中每个 $R^a$ 独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且如本文所定义的，这些部分均可以任选地被取代。

[0108] 如本文所用，术语“环烷基”和“碳环基”各自指仅含有碳和氢的单环或多环基团，并且可以是饱和的或部分不饱和的。如果碳环含有至少一个双键，部分不饱和环烷基可称为“环烯基”，如果碳环含有至少一个三键，则称为“环炔基”。环烷基包括具有3至13个环原子的基团（即 $C_{3-13}$ 环烷基）。在本文出现时，数字范围如“3至10”指给定范围内的每个整数；例如，“3至13个碳原子”是指环烷基可以由3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子等组成，最多包括13个碳原子。术语“环烷基”还包括不含杂原子的桥连和螺-稠环结构。该术语还包括单环或稠环多环（即共用相邻原子对的环）基团。多环芳基包括双环、三环、四环等。在一些实施例中，“环烷基”可以是 $C_{3-8}$ 烷基。在一些实施例中，“环烷基”可以是 $C_{3-5}$ 烷基。环烷基的说明性实例包括但不限于以下部分： $C_{3-6}$ 碳环基包括但不限于环丙基( $C_3$ )、环丁基( $C_4$ )、环戊基( $C_5$ )、环戊烯基( $C_5$ )、环己基( $C_6$ )、环己烯基( $C_6$ )、环己二烯基( $C_6$ )等。 $C_{3-7}$ 碳环基的示例包括降冰片烯( $C_7$ )。 $C_{3-8}$ 碳环基的示例包括上述 $C_{3-7}$ 碳环基以及环庚基( $C_7$ )、环庚二烯基( $C_7$ )、环庚三烯基( $C_7$ )、环辛基( $C_8$ )、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基等。 $C_{3-13}$ 碳环基的示例包括上述 $C_{3-8}$ 碳环基以及八氢-1H茚基、十氢萘基、螺[4.5]癸基等。除非说明书中另有说明，否则环烷基可任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基独立地包括：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸盐、氨基甲酸盐、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫代、烷硫基、芳硫基、硫代羰基、硝基、氧化、磷酸盐、膦酸盐、亚膦酸盐、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、增效砜、磺酸盐、尿素、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)-R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ （其中t为1或2）、 $-P(=O)(R^a)(R^a)$ ，或者 $-O-P(=O)(OR^a)_2$ ，其中每个 $R^a$ 独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且如本文所定义的，这些部分均可以任选地被取代。

酸盐、亚膦酸盐、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、增效砜、磺酸盐、尿素、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{a}})_3$ 、 $-\text{OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC(O)-R}^{\text{a}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{C(O)R}_\text{a}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{OC(O)N(R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{N(R}^{\text{a}})\text{C(O)OR}^{\text{a}}$ 、 $-\text{N(R}^{\text{a}})\text{C(O)N(R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{N(R}^{\text{a}})\text{C(NR}^{\text{a}})\text{N(R}^{\text{a}})_2$ 、 $-\text{N(R}^{\text{a}})\text{S(O)}_t\text{N(R}^{\text{a}})_2$  (其中 $t$ 为1或2)、 $-\text{P(=O)(R}^{\text{a}})(\text{R}^{\text{a}})$ , 或者 $-\text{O-P(=O)(OR}^{\text{a}})_2$ , 其中每个 $\text{R}^{\text{a}}$ 独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且如本文所定义的, 这些部分均可以任选地被取代。术语“环烯基”和“环炔基”对应上面关于“环烷基”的描述, 其中“基”分别被“烯基”或“炔基”取代, 父术语“烯基”或“炔基”如本文所述。例如, 环烯基可以含有3至13个环原子, 例如5至8个环原子。在一些实施例中, 环炔基可以含有5至13个环原子。

[0109] 如本文所用, 术语“卤化物”、“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括被一个或多个卤素基团或其组合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。例如, 术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包括卤代烷基和卤代烷氧基, 其中卤素是氟, 例如但不限于三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。烷基、烯基、炔基和烷氧基均如本文所定义, 并且如本文所定义的, 可以任选地进一步被取代。

[0110] 如本文所用, 术语“杂烷基”是指烷基, 其具有一个或多个选自碳以外的原子的骨架链原子, 例如氧、氮、硫、磷或其组合。给定的数值范围, 例如 $\text{C}_{1-4}$ 杂烷基指总的链长, 在这个例子中是4个原子长。例如, 一个 $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 基团被称为“ $\text{C}_4$ ”杂烷基, 其在原子链长度描述中包括杂原子中心。可以通过杂原子或杂烷基链中的碳与母体分子结构连接。例如, 含氮杂烷基部分指至少有一个骨架原子是氮原子的基团。杂烷基中的一个或多个杂原子可以任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子, 也可以任选地被季铵化。例如, 杂烷基还包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的骨架链。示例性杂烷基包括但不限于醚类, 例如甲氧基乙基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )、乙氧基甲基( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )、(甲氧基甲氧基)乙烷基( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ )、(甲氧基甲氧基)甲烷基( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ )和(甲氧基乙氧基)甲烷基( $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ )等; 胺类如( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N(CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{N(CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_3)$ )等。

[0111] 如本文所用, 术语“杂芳基”或“杂芳族”是指在芳环系统中提供的具有环碳原子和1-6个环杂原子的5-18元单环或多环(例如双环、三环、四环等)芳环系统(例如, 在环阵列中共享6、10或14个π电子)的基团, 其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-18元杂芳基”)。杂芳基多环体系可以在一个或两个环中包含一个或多个杂原子。在本文出现时, 数字范围如“5至18”指给定范围内的每个整数; 例如, “5至18个环原子”是指杂芳基可以由5个环原子、6个环原子等组成, 最多包括18个环原子。在一些实施例中, 杂芳基可以含有5至14个环原子。在一些实施例中, 衍生自单价杂芳基(通过从具有自由价的碳原子上除去一个氢原子来命名, 以“-基”结尾)的二价基团通过在相应的单价基团的名称中添加“吡啶”

[0112] 来命名, 例如, 具有两个连接点的吡啶基团是吡啶基。

[0113] 例如, 含氮的“杂芳族”或“杂芳基”部分指其中该环的至少一个骨架原子是氮原子的芳族基团。杂芳基中的一个或多个杂原子可以任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子, 也可以任选地被季铵化。杂芳基还包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的环体系, 例如吡啶基氮氧化物。杂芳基通过环的任何原子连接到母体分子结构上。

[0114] “杂芳基”还包括环体系，其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合，其中与母体分子结构的连接点在芳基或杂芳基环上，或者其中如上定义的杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合，其中与母体分子结构的连接点在杂芳基环上。对于其中一个环不含杂原子（例如，吲哚基、喹啉基、咔唑基等）的多环杂芳基，与母体分子结构的连接点可以在任何一个环上，即带有杂原子的环（例如，2-吲哚基）或不含杂原子的环（例如，5-吲哚基）。在一些实施例中，杂芳基是具有环碳原子和在芳环体系中提供的1-4个环杂原子的5-10元芳环体系，其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫（“5-10元杂芳基”）。在一些实施例中，杂芳基是具有环碳原子和在芳环体系中提供的1-4个环杂原子的5-8元芳环体系，其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫（“5-8元杂芳基”）。在一些实施例中，杂芳基是具有环碳原子和在芳环体系中提供的1-4个环杂原子的5-6元芳环体系，其中每个杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫（“5-6元杂芳基”）。在一些实施例中，5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在一些实施例中，5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在一些实施例中，5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。

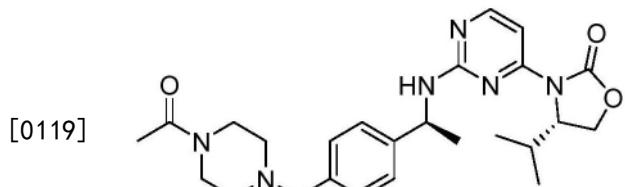
[0115] 杂芳基的实例包括但不限于氮杂环庚烯基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并二唑基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己基、苯并噁唑基、苯并哌喃基、苯并吡喃基、苯并呋喃基、苯并吡喃基、苯并呋咱、苯并噻唑基、苯噻吩基（苯并噻吩基）、苯甲硫代[3,2-d]吖啶、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑[1,2-a]吖啶基、咔唑基、辛尼林基、环戊烷[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊烷[4,5]噻吩诺[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]辛尼林基、6,7-二氢-5H苯并[6,7]环庚基[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋咱基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吖啶基、5,6,7,8,9,10-六氯环己烷[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氯环己烷[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氯环己烷[d]吖啶基、异噁唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、异吲哚基、异喹啉基、吲哚嗪基、异噁唑基、5,8-甲氧基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶基、噁二唑基、2-氧氮杂吖啶基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶呤基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡戈洛[3,4-d]嘧啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉、5,6,7,8-四氢喹唑啉、5,6,7,8-四氢苯三唑[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶醇、5,6,7,8-四氢吖啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吖啶基和苯硫基（即噻吩基）。除非说明书中另有说明，否则杂芳基部分可任选地被或多个取代基取代，所述取代基独立地包括：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氨基、烷芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳氨基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸盐、氨基甲酸盐、羧基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤素、卤代烷氨基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫代、烷硫基、芳硫基、硫代羧基、硝基、氧代、磷酸盐、膦酸盐、亚膦酸盐、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、增效砜、磺酸盐、尿素、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R_a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC(O)N(R^a)_2$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)S(O)N(R^a)_2$ （其中t为1或2）、 $-P(=O)(R^a)(R^a)$ ，或者 $-O-P(=O)(R^a)(R^a)$ 。

(=O) (OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>, 其中每个R<sup>a</sup>独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 并且如本文所定义的, 这些部分均可以任选地被取代。

[0116] 本发明的详细描述

[0117] 本发明基于一种新型、口服、选择性、有效的突变IDH 1和/或IDH 2蛋白的抑制剂的意外发现。本文公开的化合物与突变IDH 1和/或IDH 2蛋白可逆结合或形成不可逆共价键, 并有效抑制它们各自的α羟基新活性。

[0118] 目前正在研究几种IDH抑制剂, 包括556 (W02013046136A1)、GSK321和AG-221。据报道, 这些化合物以可逆的方式与IDH1、IDH2或IDH1和IDH2结合。



556

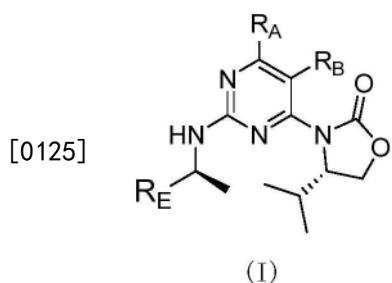
[0120] 报导的可逆抑制剂表现出较低的最佳效力、选择度和暴露时间。

[0121] 相比之下, 本发明提供了可逆或不可逆的抑制方法, 可提供显著提高的效力、选择度和暴露时间, 这可能与共价键结合和持久的药效有关。

[0122] 本文公开的新型化合物中, 一些具有亲电基团, 该亲电基团适于与IDH1、IDH2或IDH1和IDH2一起反应形成不可逆共价键。对于本发明的可逆抑制剂, 化合物以非共价方式结合IDH1、IDH2或IDH1与IDH2。

[0123] 本文公开的方法的优势包括持续的靶抑制, 这可以仅通过将靶短暂暴露于抑制剂来实现。这种方法减少了须获得体内持续性药物水平的药理学特性的要求。

[0124] 一方面, 本发明总体上涉及一种具有结构式(I)的化合物:



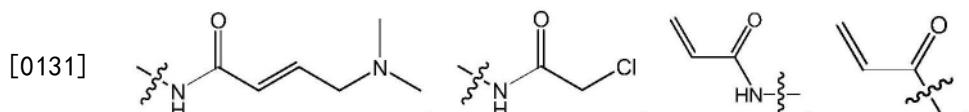
[0126] 其中,

[0127] R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基, 或者R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>结合, 与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环;

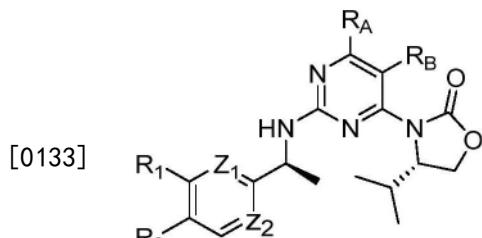
[0128] R<sub>E</sub>是包含亲电弹头的基团,

[0129] 或其药学上可接受的形式。

[0130] 在某些实施例中, R<sub>E</sub>包括选自以下的基团:



[0132] 在(I)的某些实施例中,所述化合物具有结构式(II):



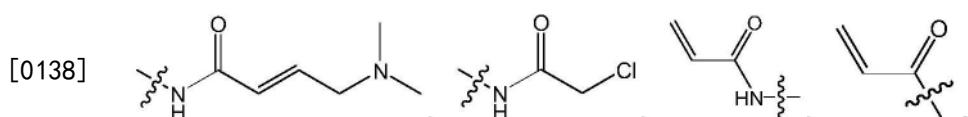
(II)

[0134] 其中,

[0135] Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>各自独立地为CH或N;

[0136] R<sub>1</sub>是氢或卤素原子;和

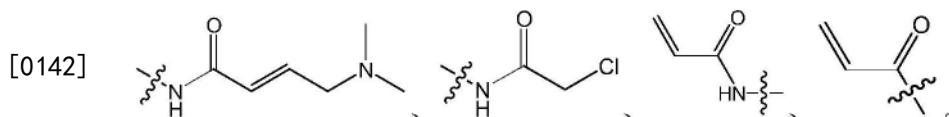
[0137] R<sub>2</sub>包含选自哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡咯基和氮杂环丁基的基团和/或包含选自以下的亲电弹头:



[0139] 在某些实施例中,R<sub>1</sub>是H。

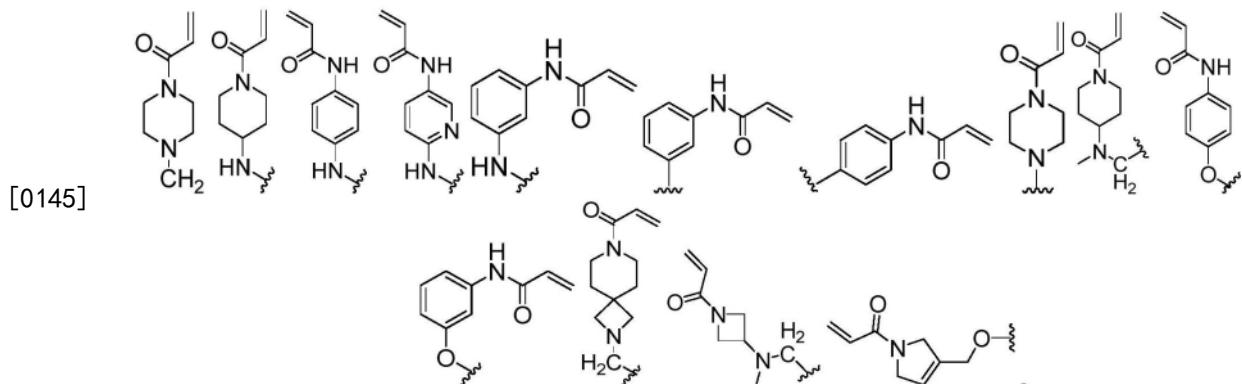
[0140] 在某些实施例中,R<sub>1</sub>是卤素原子。

[0141] 在某些实施例中,R<sub>2</sub>是Q-R<sub>6</sub>,其中Q是CH<sub>2</sub>、NH或O,R<sub>6</sub>包括选自以下的基团:

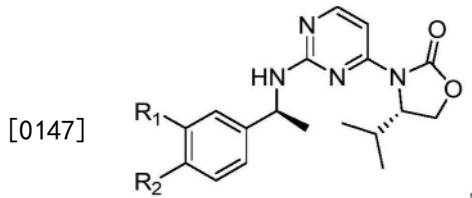


[0143] 在某些实施方案中,R<sub>2</sub>是Q-R<sub>6</sub>,其中Q是CH<sub>2</sub>、NH或O,R<sub>6</sub>包括哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡咯基或氮杂环丁基和亲电基团。

[0144] 在某些实施例中,R<sub>6</sub>选自:

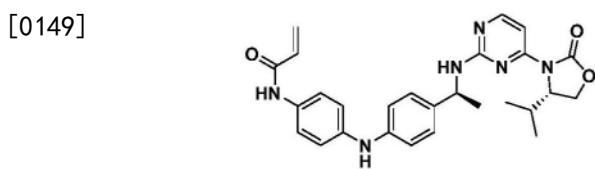
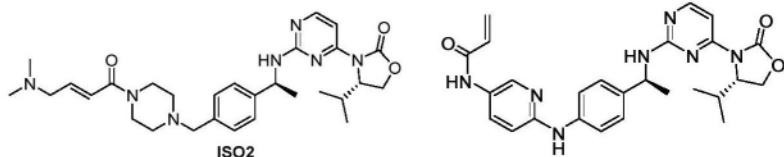


[0146] 在(I)的某些实施例中,R<sub>A</sub>是H,R<sub>B</sub>是H,Z<sub>1</sub>是CH,Z<sub>2</sub>是CH,且所述化合物具有结构式(II-1):

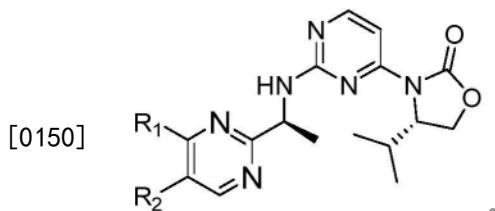


(II-1)

[0148] 在某些实施例中,所述化合物选自:

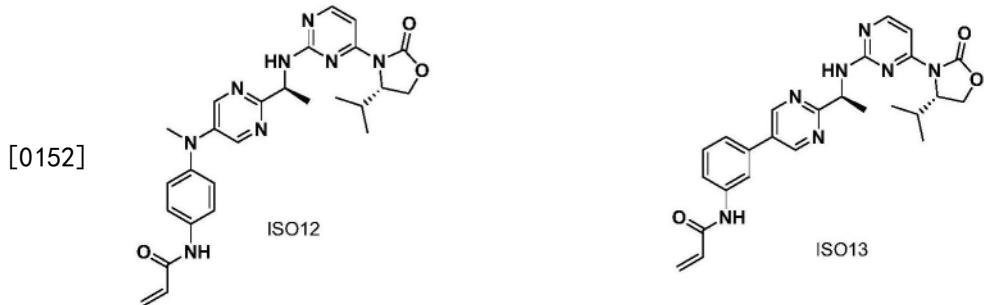


在(I)的某些实施例中,ISO4是H, R<sub>B</sub>是H, Z<sub>1</sub>是N, Z<sub>2</sub>是N,且所述化合物具有结构式(II-2):

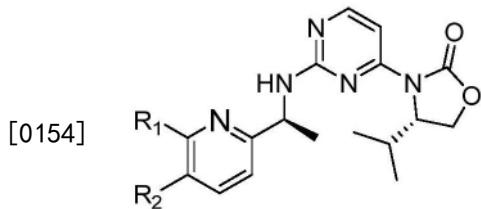


(II-2)

[0151] 在某些实施例中,所述化合物选自:



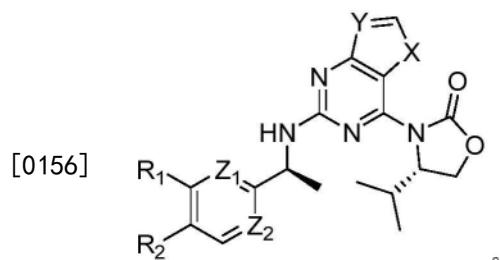
[0153] 在(I)的某些实施例中,R<sub>A</sub>是H,R<sub>B</sub>是H,Z<sub>1</sub>是N,Z<sub>2</sub>是CH,且所述化合物具有结构式(II-3):



(II-3)

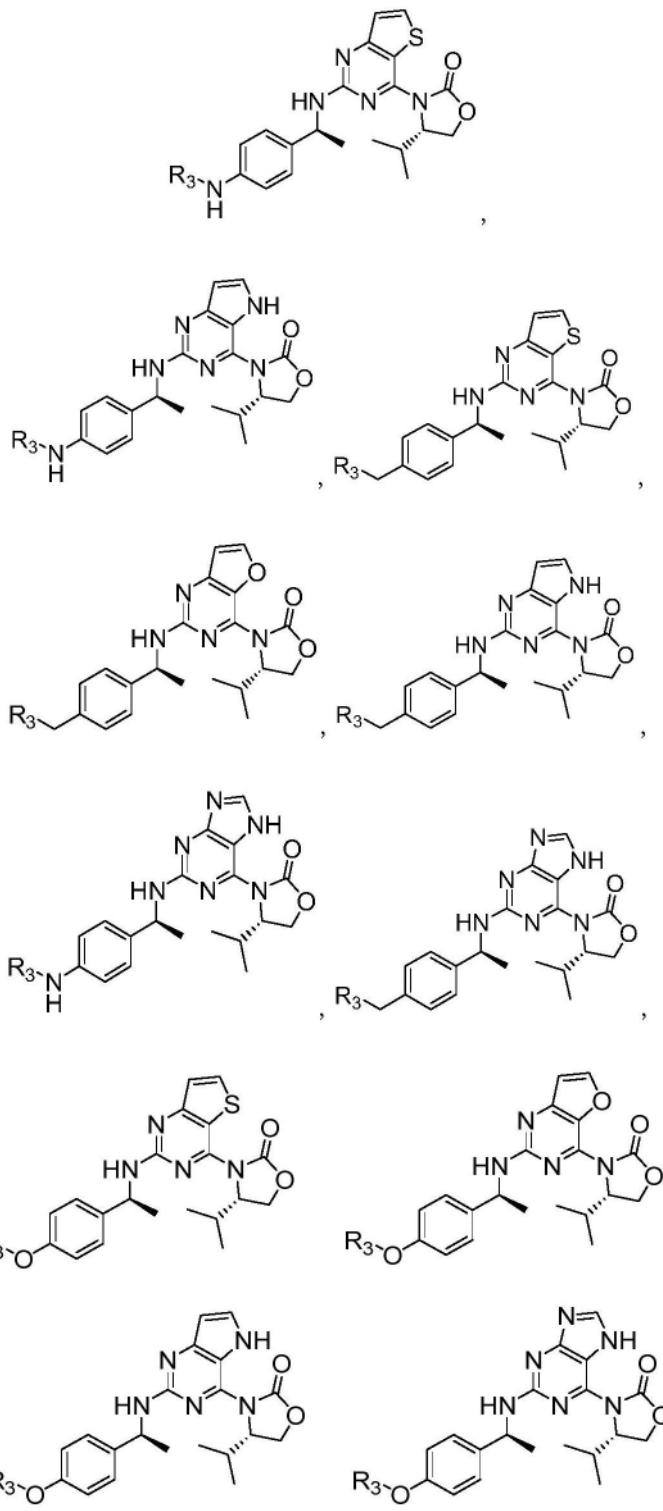
[0155] 在(I)的某些实施例中,R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>一同为-Y=CH-X-,其中,X是S、O或NH,Y是CH或N,具

有结构式(II-4)：



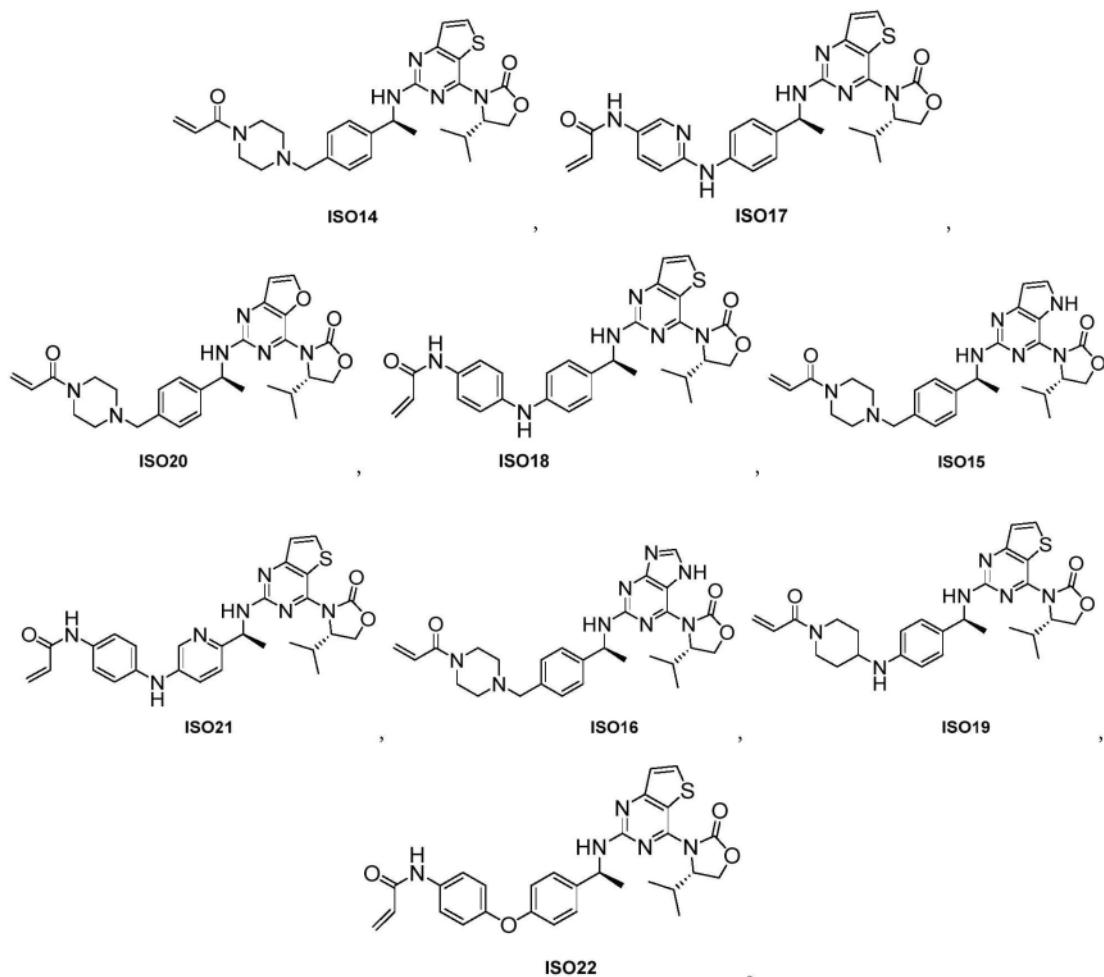
(II-4)

- [0157] 在某些实施例中,X是S,Y是CH。
- [0158] 在某些实施例中,X是O,Y是CH。
- [0159] 在某些实施例中,X是NH,Y是CH。
- [0160] 在某些实施例中,Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>是CH.
- [0161] 在某些实施例中,Z<sub>1</sub>是N,Z<sub>2</sub>是CH.
- [0162] 在某些实施例中,Z<sub>1</sub>是N,Z<sub>2</sub>是N.
- [0163] 在某些实施例中,所述化合物选自:

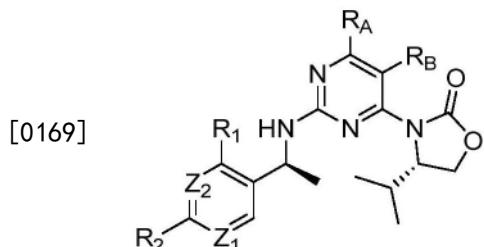


[0164] 其中,  $R_3$  包含具有5-7元环的环状饱和或不饱和基团, 所述5-7元环选自含有亲电基团的哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡咯基和氮杂环丁基。

[0165] 在某些实施例中, 所述化合物选自:



[0167] [0168] 在(I)的某些实施例中,具有结构式(III)



[0170] (III)

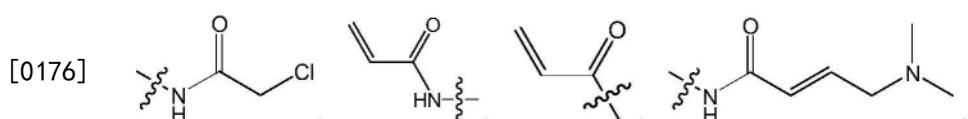
[0171] 其中,

[0172] R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基,或者R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>结合,与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环;

[0173] Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>各自独立地为CH或N;

[0174] R<sub>1</sub>是氢或卤素原子;和

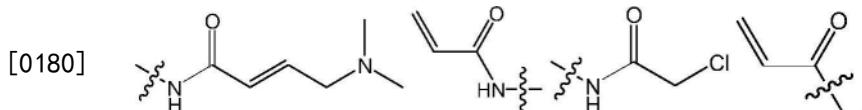
[0175] R<sub>2</sub>包含选自哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡咯基和氮杂环丁基的基团和/或包含选自以下的亲电基团:



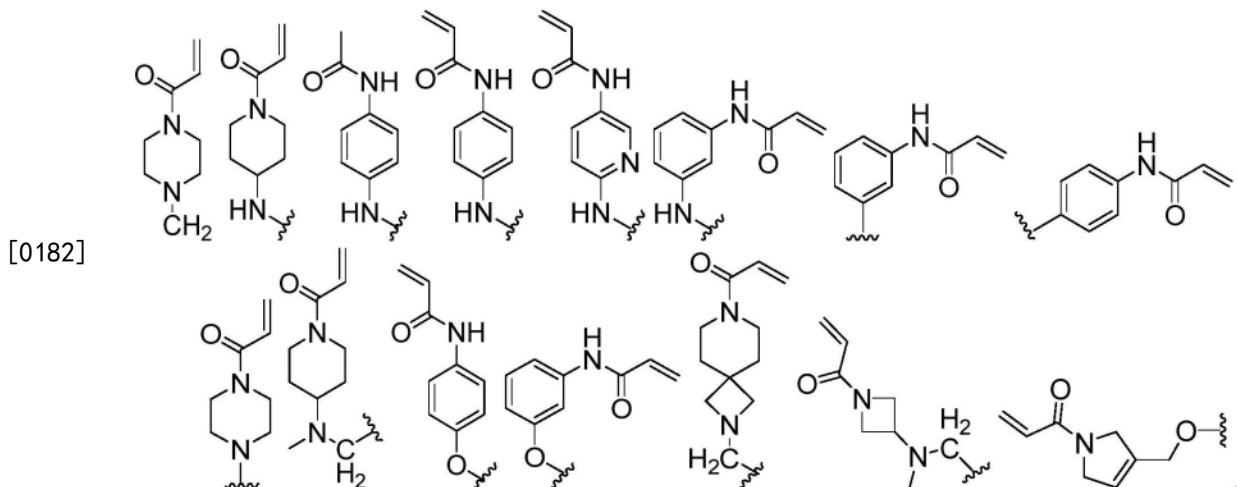
[0177] 在某些实施例中,  $R_1$ 是H。

[0178] 在某些实施例中,  $R_1$ 是卤素原子。

[0179] 在某些实施方案中,  $R_2$ 是 $Q-R_6$ , 其中 $Q$ 是 $CH_2$ 、NH或O,  $R_6$ 包括哌啶基、哌嗪基、苯基、吡啶基、吡咯基或氮杂环丁基, 以及选自以下的亲电基团:



[0181] 在某些实施例中,  $R_6$ 选自:

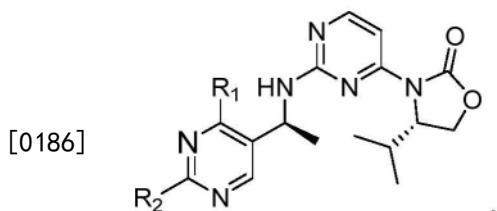


[0183] 在(III)的某些实施例中,  $R_A$ 是H,  $R_B$ 是H,  $Z_1$ 是N,  $Z_2$ 是CH, 具有结构式(III-1):



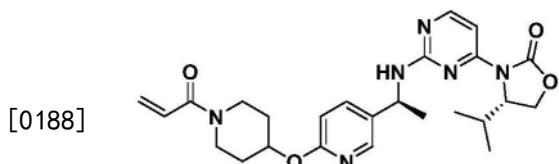
(III-1)

[0185] 在(III)的某些实施例中,  $R_A$ 是H,  $R_B$ 是H,  $Z_1$ 是N,  $Z_2$ 是N, 具有结构式(III-2):

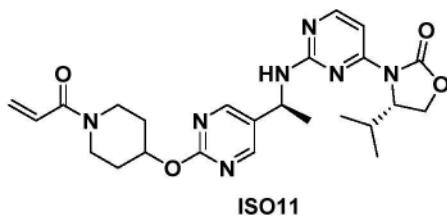
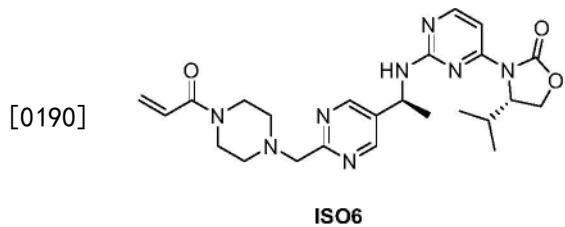


(III-2)

[0187] 在某些实施例中, (III-1)的示例性化合物包括:

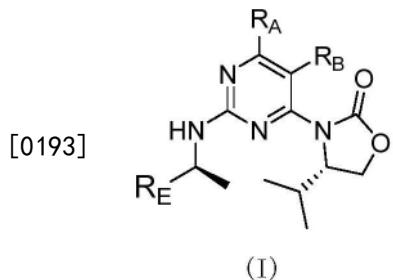


[0189] 在某些实施例中, (III-1) 的示例性化合物包括:



[0191] 在另一方面,本发明总体上涉及一种药物组合物。该药物组合物包括本文公开的化合物和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0192] 在又一方面,本发明总体上涉及一种含有结构式 (I) 的化合物的药物组合物:



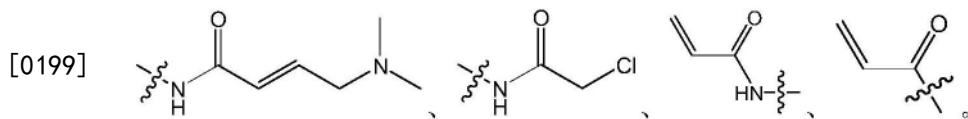
[0194] 其中,

[0195]  $R_A$  和  $R_B$  各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基,或者  $R_A$  和  $R_B$  结合,与它们分别连接的嘧啶环的两个碳 (-C=C-) 一起形成5元芳环;

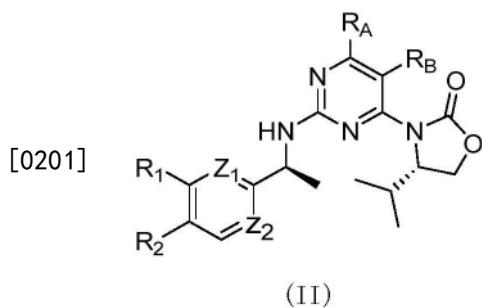
[0196]  $R_E$  是包含亲电弹头的基团,

[0197] 或其药学上可接受的形式,所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症,或其相关疾病或病症,和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0198] 在药物组合物的某些实施例中,所述化合物的  $R_E$  包括选自以下的基团:



[0200] 在药物组合物的某些实施例中,所述化合物具有结构式 (II):



[0202] 其中,

[0203]  $R_A$  和  $R_B$  各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基,或者  $R_A$  和  $R_B$  结合,与它们分别连接的嘧啶环的两个碳 (-C=C-) 一起形成5元芳环;

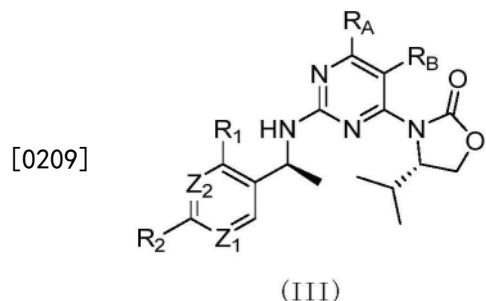
[0204]  $Z_1$  和  $Z_2$  各自独立地为CH或N;

[0205]  $R_1$  是氢或卤素原子;和

[0206]  $R_2$  是含有亲电基团的官能团,

[0207] 或其药学上可接受的形式,所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症,或其相关疾病或病症,和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0208] 在药物组合物的某些实施例中,所述化合物具有结构式(III):



[0210] 其中,

[0211] R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基,或者R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>结合,与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环;

[0212] Z<sub>1</sub>和Z<sub>2</sub>各自独立地为CH或N;

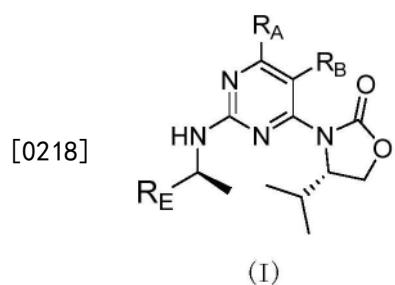
[0213] R<sub>1</sub>是氢或卤素原子;和

[0214] R<sub>2</sub>是含有亲电基团的官能团,

[0215] 或其药学上可接受的形式,所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症,或其相关疾病或病症,和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0216] 在又一方面,本发明总体上涉及一种包含本文公开的药物组合物的单位剂量。

[0217] 在又一方面,本发明总体上涉及一种用于治疗、减少或预防疾病或病症的方法。该方法包括:给有需要的受试者施用含有结构式(I)的化合物的药物组合物:



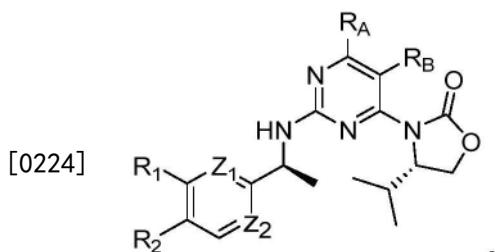
[0219] 其中,

[0220] R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>各自独立地为氢或卤素、CN、CF<sub>3</sub>、烷基胺、烷氧基和烷基,或者R<sub>A</sub>和R<sub>B</sub>结合,与它们分别连接的嘧啶环的两个碳(-C=C-)一起形成5元芳环;

[0221] R<sub>E</sub>是包含亲电弹头的基团,

[0222] 或其药学上可接受的形式,所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物(包括人类)的一种或多种癌症,或其相关疾病或病症,和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0223] 在另一方面,本发明总体上涉及一种用于治疗、减少或预防疾病或病症的方法。该方法包括:给有需要的受试者施用含有结构式(II)的化合物的药物组合物:



(II)

[0225] 其中，

[0226]  $R_A$  和  $R_B$  各自独立地为氢或卤素、 $CN$ 、 $CF_3$ 、烷基胺、烷氨基和烷基，或者  $R_A$  和  $R_B$  结合，与它们分别连接的嘧啶环的两个碳 ( $-C=C-$ ) 一起形成5元芳环；

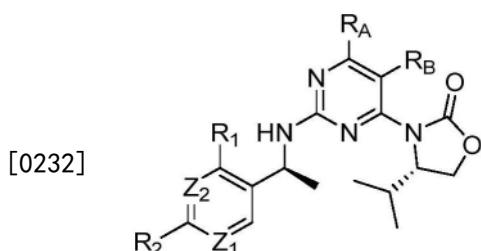
[0227]  $Z_1$  和  $Z_2$  各自独立地为  $CH$  或  $N$ ；

[0228]  $R_1$  是氢或卤素原子；和

[0229]  $R_2$  是含有亲电基团的官能团，

[0230] 或其药学上可接受的形式，所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物（包括人类）的一种或多种癌症，或其相关疾病或病症，和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0231] 在另一方面，本发明总体上涉及一种用于治疗、减少或预防疾病或病症的方法。该方法包括：给有需要的受试者施用含有结构式(III)的化合物的药物组合物：



(III)

[0233] 其中，

[0234]  $R_A$  和  $R_B$  各自独立地为氢或卤素、 $CN$ 、 $CF_3$ 、烷基胺、烷氨基和烷基，或者  $R_A$  和  $R_B$  结合，与它们分别连接的嘧啶环的两个碳 ( $-C=C-$ ) 一起形成5元芳环；

[0235]  $Z_1$  和  $Z_2$  各自独立地为  $CH$  或  $N$ ；

[0236]  $R_1$  是氢或卤素原子；和

[0237]  $R_2$  是含有亲电基团的官能团，

[0238] 或其药学上可接受的形式，所用量能有效治疗、预防或减少哺乳动物（包括人类）的一种或多种癌症，或其相关疾病或病症，和药学上可接受的赋形剂、载体或稀释剂。

[0239] 在该方法的某些实施例中，一种或多种癌症包括血癌或血液恶性肿瘤。

[0240] 在该方法的某些实施例中，所述一种或多种癌症选自B-急性淋巴细胞白血病、慢性髓单核细胞白血病、急性髓细胞白血病、淋巴瘤、脊髓发育不良综合征、骨髓增生性肿瘤。

[0241] 可以采用任何合适的给药途径，例如肠胃外、静脉内、皮下、肌内、脑室内、体内、腹膜内、直肠或口服给药。对患者最合适的给药方式将取决于所治疗的疾病或病症的性质和严重程度，或所用疗法和活性化合物的性质。.

[0242] 口服固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在这种固体剂型中，本文所述

的化合物或其衍生物与至少一种惰性常规赋形剂(或载体)混合,所述惰性常规赋形剂(或载体)如柠檬酸钠或磷酸二钙或(I)填充剂或增量剂如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸,(ii)粘合剂如羧甲基纤维素、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(iii)湿润剂如甘油,(iv)崩解剂如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸,某些复合硅酸盐和碳酸钠,(v)溶液缓凝剂,例如石蜡,(vi)吸收促进剂,例如季铵化合物,(vii)润湿剂,例如十六醇和单硬脂酸甘油酯,(viii)吸附剂,例如高岭土和膨润土,和(ix)润滑剂,例如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂醇硫酸钠或它们的混合物。就胶囊、片剂和丸剂而言,剂型也可包含缓冲剂。相似类型的固体组合物也可用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖或乳糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。片剂、糖锭、胶囊、丸剂以及颗粒剂的固体剂型可以被制备成带有包衣和壳,如肠溶包衣和本领域已知的其它剂型。

[0243] 口服液体剂型包括药学上可接受的乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外,液体剂型可以包含本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类,特别是棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂之外,该组合物还可以包括附加的试剂,例如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂或芳香剂。

[0244] 本文公开的材料、组合物和组分可用于、可结合、可用于制备为所公开的方法和组合物的产品,或为所公开的方法和组合物的产品。应当理解,当组合、子集、相互作用、集合等。虽然没有明确公开这些化合物的各种单独和集体组合以及排列的具体参考,但是本文具体考虑和描述了它们中的每一种。例如,如果公开和讨论了一种方法,并且讨论了可以对包括在该方法中的许多分子进行的多种修改,则该方法的每一种组合和排列以及可能的修改都是具体地可构想到的,除非特别指出相反的情况。同样,这些的任何子集或组合也是特别预期和公开的。这个概念适用于本公开的所有方面,包括但不限于使用所公开的组合物的方法中的步骤。因此,如果有多种附加步骤可以执行,应当理解,这些附加步骤中的每一个可以用任何特定的方法步骤或所公开的方法的方法步骤的组合来执行,并且每个这样的组合或组合的子集是特别预期的,并且应当被认为是公开的。

[0245] 本发明的某些化合物可以以特定的几何或立体异构形式存在。本发明所设想的这些化合物,包括顺式和反式异构体、R-和S-对映异构体、非对映异构体、(d)-同分异构体、(l)-同分异构体、其外消旋混合物和其他混合物,都落在本发明的范围内。附加的不对称碳原子可以存在于取代基中,例如烷基。所有这些异构体及其混合物都包括在本发明中。

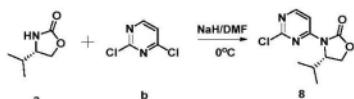
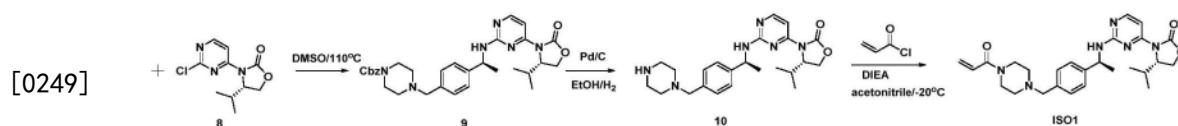
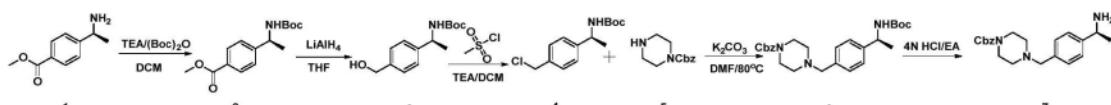
[0246] 含有任何多种异构体比例的异构体混合物可按照本发明进行使用。例如,在仅结合两种异构体的情况下,本发明考虑了包括50:50、60:40、70:30、80:20、90:10、95:5、96:4、97:3、98:2、99:1或100:0异构体比例的混合物。本领域普通技术人员将容易理解,对于更复杂的异构体混合物,可以设想类似的比列。

[0247] 例如,如果需要本发明化合物的特定对映体,可以通过不对称合成或使用手性助剂衍生物来制备,所得非对映体混合物被分离,助剂基团裂解以提供纯对映体。或者,当分子含有碱性官能团如氨基,或酸性官能团如羧基时,非对映异构体盐与合适的光学活性酸或碱形成,随后通过本领域熟知的分步结晶或色谱法对形成的非对映异构体进行拆分,进

而复原纯对映异构体。

## 实施例

[0248] ISO1的合成：



[0250] (S)-4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯甲酸甲酯(2)向DCM(120ml)中的(S)-4-(1-氨基)苯甲酸甲酯(1)(4.9g, 22.7mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(5.95g, 27.3mmol)和TEA(6.97ml, 50mmol)。在室温下搅拌该溶液7小时,然后用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯甲酸甲酯(2)(6.2g, 97.6%)。

[0251] (S)-(1-(4-(羟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3)向THF(142ml)中的冷却(0°C)的(S)-4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯甲酸甲酯(2)(7.89g, 28.2mmol)溶液中加入THF(17ml)的 $\text{LiAlH}_4$ (1.3g, 33.84mmol)溶液,将所得混合物在室温下搅拌30分钟。加入1N NaOH溶液淬灭该反应混合物,直到气体停止释放。然后过滤该反应混合物,用EtOAc洗涤。分离后,用EtOAc洗涤水相。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-(1-(4-(羟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3)(5.6g, 79%)。MS m/z 178.08 [M-74+H]<sup>+</sup>。

[0252] (S)-(1-(4-(氯甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)向DCM(50ml)中的(S)-(1-(4-(羟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3)(2.5g, 10mmol)溶液加入甲磺酰氯(1.4g, 12mmol)和TEA(2.02g, 20mmol)。在室温下搅拌该溶液12小时,然后用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-(1-(4-(氯甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.28g, 47.4%)。MS m/z 196.1 [M-74+H]<sup>+</sup>。

[0253] (S)-4-(4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6)向DMF(6ml)中的(S)-(1-

[0254] (4-(氯甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.28g, 4.74mmol)溶液加入哌嗪-1-羧酸苄酯(1.15g,

[0255] 5.22mmol),和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.97g, 14.22mmol)。将所得混合物在80°C下加热3小时,然后在室温下用EtOAc萃取,再用水和盐水洗涤有机层,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-4-(4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6)(0.92g, 42.8%)。MS m/z 454.26 [M+H]<sup>+</sup>。

[0256] (S)-4-(4-(1-氨基乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7)在冰浴中,向EtOAc中的(S)-4-

(4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6)(0.45g,1mmol)溶液中加入4N HCl/EtOAc(8ml).将所得混合物在室温下搅拌3小时。向溶液中加入饱和碳酸氢钠溶液，并将酸碱度调节至8-9，然后用EtOAc萃取，有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-4-(4-(1-氨基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7)(0.34g,97%).MS m/z354.21 [M+H]<sup>+</sup>。

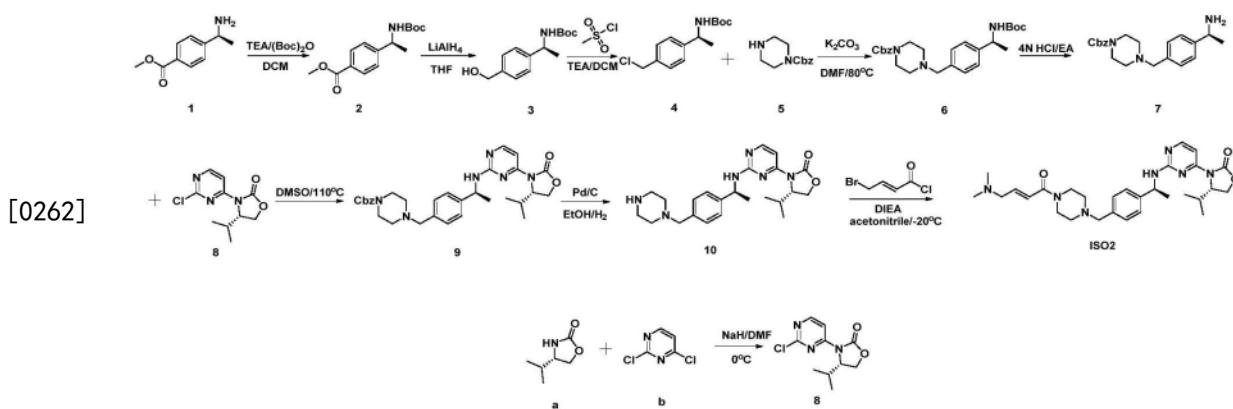
[0257] (S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)在N<sub>2</sub>气氛下，将30ml DMF中的(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(a)(5.3g,41mmol)和2,4-二氯嘧啶(b)(6.1g,41mmol)溶液冷却至0℃。将NaH(2.1g的60%悬浮液,53mmol)缓慢地加入溶液中。5分钟后，除去冷浴。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。有机层经水和盐水洗涤。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)(4g,40.4%).MS m/z242.09 [M+H]<sup>+</sup>。

[0258] 4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9)在110℃下，将DMSO(5ml)中的(S)-4-(4-(1-氨基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7)(1.1g,3.11mmol)和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)(0.83g,3.42mmol)溶液加热3小时。该反应混合物经EtOAc萃取，并用水洗涤。分离后，用EtOAc萃取水相。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9)(0.67g,38.5%).MS m/z559.29 [M+H]<sup>+</sup>。

[0259] (S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(哌嗪-1-亚甲基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)将4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9)(0.67g,1.2mmol)和10%Pd-C(0.1g)在乙醇(5ml)中的混合物在氢气下搅拌过夜。该混合物经过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(哌嗪-1-亚甲基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)(0.42g,82%).MS m/z213.13/425.26 [M+H]<sup>+</sup>。

[0260] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-丙烯酰哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(1S01)向无水乙腈(3ml)中的(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(哌嗪-1-亚甲基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)(0.1mg,0.24mmol)溶液加入DIEA(62mg,0.48mmol)。将所得混合物冷却至-20℃，然后加入丙烯酰氯(21.7mg,0.24mmol)，并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取，用水和盐水洗涤有机层，经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-丙烯酰哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(1S01)(46mg,40%).MS m/z240.14/479.28 [M+H]<sup>+</sup>.<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.16(d,J=5.1Hz,1H), 7.78(s,1H), 7.27(d,J=7.2Hz,2H), 7.23-7.14(m,3H), 6.76(dd,J=16.7,10.5Hz,1H), 6.13-6.02(m,1H), 5.65(dd,J=10.4,2.4Hz,1H), 4.97(s,1H), 4.61(s,1H), 4.33(dd,J=18.0,9.7Hz,2H), 3.51(s,4H), 3.40(d,J=29.6Hz,2H), 2.31(s,4H), 1.75(s,1H), 1.39(t,J=17.0Hz,3H), 0.69(dd,J=97.7,44.6Hz,6H)。

[0261] 1S02的合成：



[0263] (S)-4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯甲酸甲酯(2)向DCM(120ml)中的(S)-4-(1-氨基)苯甲酸甲酯(1)(4.9g,22.7mmol)溶液中加入二碳酸二叔丁酯(5.95g,27.3mmol)和TEA(6.97ml,50mmol)。在室温下搅拌该溶液7小时,然后用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯甲酸甲酯(2)(6.2g,97.6%)。

[0264] (S)-(1-(4-(羟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3)向THF(142ml)中的冷却(0℃)的(S)-4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苯甲酸甲酯(2)(7.89g,28.2mmol)溶液中加入THF(17ml)的 $\text{LiAlH}_4$ (1.3g,33.84mmol)溶液,将所得混合物在室温下搅拌30分钟。加入1N NaOH溶液淬灭该反应混合物,直到气体停止释放。然后过滤该反应混合物,用EtOAc洗涤。分离后,用EtOAc洗涤水相。合并的有机物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-(1-(4-(羟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3)(5.6g,79%)。MS m/z178 [M-74+H]<sup>+</sup>。

[0265] (S)-(1-(4-(氯甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)向DCM(50ml)中的(S)-(1-(4-(羟甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(3)(2.5g,10mmol)溶液加入甲磺酰氯(1.4g,12mmol)和TEA(2.02g,20mmol)。在室温下搅拌该溶液12小时,然后用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-(1-(4-(氯甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.28g,47.4%)。MS m/z196 [M-74+H]<sup>+</sup>。

[0266] (S)-4-(4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6)向DMF(6ml)中的(S)-(1-(4-(氯甲基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.28g,4.74mmol)溶液加入哌嗪-1-羧酸苄酯(1.15g,5.22mmol),和 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.97g,14.22mmol)。将所得混合物在80℃下加热3小时,然后用EtOAc萃取,再用水和盐水洗涤有机层,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-4-(4-(1-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6)(0.92g,42.8%)。MS m/z454 [M+H]<sup>+</sup>。

[0267] (S)-4-(4-(1-氨基乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7)在冰浴中,向EtOAc(3ml)中的(S)-4-(4-(1-

[0268] ((叔丁氧羰基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6)(0.45g,1mmol)溶液中加入4N HCl/EtOAc(8ml)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。并滴加饱和碳酸氢钠溶液,将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取,有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-4-(4-(1-氨基乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7)(0.34g,97%)。MS m/z354 [M+H]<sup>+</sup>。

[0269] (S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)在 $\text{N}_2$ 气氛下,将30ml DMF中的

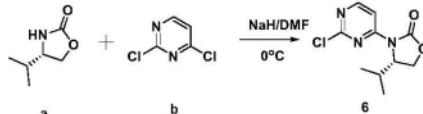
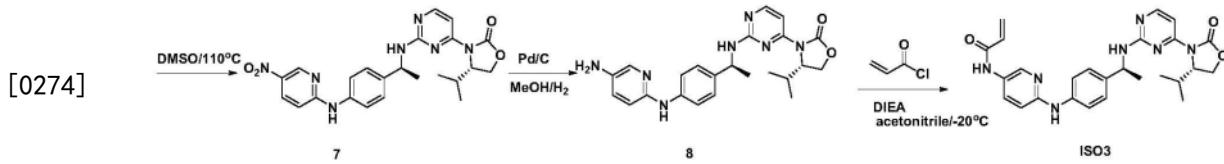
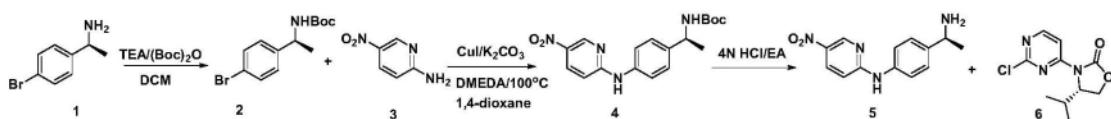
(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(a) (5.3g, 41mmol) 和2,4-二氯嘧啶(b) (6.1g, 41mmol) 溶液冷却至0℃。缓慢地加入NaH(2.1g的60%悬浮液, 53mmol)。5分钟后, 除去冷浴。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。用水和盐水洗涤有机层, 然后经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) (4g, 40.4%)。MS m/z242 [M+H]<sup>+</sup>。

[0270] 4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 乙基) 苯基) 味嗪-1-羧酸苄酯(9) 在110℃下, 将DMSO(5ml) 中的(S)-4-(4-(1-氨基) 苯基) 味嗪-1-羧酸苄酯(7) (1.1g, 3.11mmol) 和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) (0.83g, 3.42mmol) 溶液加热3小时。用EtOAc萃取该反应混合物, 并用水洗涤有机层。分离后, 用EtOAc萃取水相。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 乙基) 苯基) 味嗪-1-羧酸苄酯(9) (0.67g, 38.5%)。MS m/z559 [M+H]<sup>+</sup>。

[0271] (S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(味嗪-1-亚甲基) 苯基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4-基) 2-恶唑烷酮(10) 将4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 乙基) 苯基) 味嗪-1-羧酸苄酯(9) (0.67g, 1.2mmol) 和10%Pd-C (0.1g) 在乙醇(5ml) 中的混合物在氢气下搅拌过夜。该混合物经过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(味嗪-1-亚甲基) 苯基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4-基) 2-恶唑烷酮(10) (0.42g, 82%)。MS m/z213/425 [M+H]<sup>+</sup>。

[0272] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((E)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰) 味嗪-1-基) 甲基) 苯基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(10) 向无水乙腈(5ml) 中的(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(味嗪-1-亚甲基) 苯基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4-基) 2-恶唑烷酮(10) (0.21g, 0.49mmol) 溶液加入DIEA (96mg, 0.74mmol)。将所得混合物冷却至-20℃, 然后加入(E)-4-溴代丁烷-2-烯酰氯(0.13g, 0.74mmol), 并将溶液搅拌5分钟。然后加入2M二甲胺/THF溶液, 所得混合物在室温下搅拌3小时。然后用DCM萃取, 并用水和盐水洗涤有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((E)-4-(二甲基氨基) 丁-2-烯酰) 味嗪-1-基) 甲基) 苯基) 乙基) 氨基) 嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(10) (50mg, 15%)。MS m/z536 [M+H]<sup>+</sup>。[00128] MS m/z536 [M+H]<sup>+</sup>. 1H NMR (400MHz, DMSO) 88.20-8.10 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.66-6.56 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.41-4.22 (m, 2H), 3.66-3.43 (m, 8H), 2.59-2.51 (m, 4H), 2.41-2.24 (m, 4H), 1.74 (s, 1H), 1.41 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.78-0.35 (m, 6H)。

[0273] IS03的合成:



[0275] (S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)向DCM(20ml)中的(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺(1)(2g,10mmol)溶液加入二碳酸二叔丁酯(2.4g,11mmol)和TEA(1.27g,12.4mmol)。在室温下搅拌该溶液3小时,然后用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)(2.9g,96.7%)。

[0276] (S)-(1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)将5-硝基吡啶-2-胺(3)(1.38g,9.9mmol)、CuI(0.86g,4.5mmol)和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.49g,18mmol)加入到装有温度计、磁性搅拌棒和隔膜的Schlenk三颈烧瓶中。将烧瓶抽真空并充入氮气三次。在室温下,通过注射器加入(S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)(2.69g,9mmol)和DMEDA(0.4g,4.5mmol)在1,4-二恶烷(45ml)中的溶液。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,然后冷却至室温。加入饱和NaCl溶液,并用EtOAc萃取该混合物。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-(1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.48g,46%)。

[0277] (S)-N-(4-(1-氨基乙基)苯基)-5-硝基吡啶-2-胺(5)在冰浴中,向EtOAc(5ml)中的(S)-(1-(4-

[0278] ((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(2.52g,7.03mmol)溶液加入4N HC1/EtOAc(10ml)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液,并将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取,有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-N-(4-(1-氨基乙基)苯基)-5-硝基吡啶-2-胺(5)(1.67g,92%)。

[0279] (S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)在N<sub>2</sub>气氛下,将30ml DMF中的(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(a)(5.3g,41mmol)和2,4-二氯嘧啶(b)(6.1g,41mmol)溶液冷却至0℃。缓慢地加入NaH(2.1g的60%悬浮液,53mmol)。5分钟后,除去冷浴。将反应混合物升至室温并搅拌12小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。有机层经水和盐水洗涤。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)(4g,40.4%)。MS m/z242.09

[0280] [M+H]<sup>+</sup>。

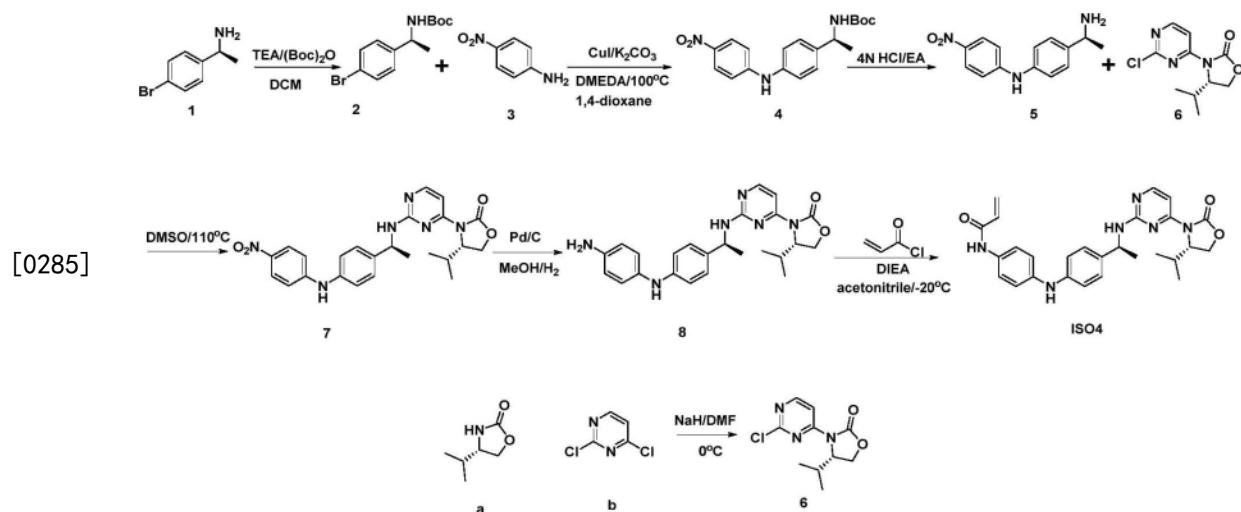
[0281] (S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)在110℃下,将DMSO(3ml)中的(S)-N-(4-(1-氨基乙基)苯基)-5-硝基

吡啶-2-胺(5)(0.39g,1.5mmol)和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)(0.4g,1.65mmol)溶液加热3小时。用EtOAc萃取该反应混合物，并用水洗涤有机层。分离后，用EtOAc萃取水相。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(S)-4-异丙基-3-((S)-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)(0.25g,36%)。MS m/z217.61/464.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0282] (S)-3-((S)-1-(4-((5-氨基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)在氢气下，将(S)-4-异丙基-3-((S)-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)(0.25g,0.54mmol)和10%Pd-C(0.1g)在MeOH(5ml)的混合物搅拌2小时。然后过滤并浓缩该混合物。用硅胶柱色谱法得到(S)-3-((S)-1-(4-((5-氨基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)(0.175g,75%)。MS m/z217.61/434.22[M+H]<sup>+</sup>。

[0283] N-(6-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑-3-基)氨基)乙基)苯基)氨基)吡啶-3-基)丙烯酰胺(ISO3)向干燥乙腈(2ml)中的(S)-3-((S)-1-(4-((5-氨基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)加入DIEA(36mg,0.28mmol)。将所得混合物冷却至-20℃，然后加入丙烯酰氯(12.7mg,0.14mmol)，并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取，用水和盐水洗涤有机层，经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(S)-4-异丙基-3-((S)-1-(4-((5-氨基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(ISO3)(28mg,41%)。MS m/z244.62/488.23[M+H]<sup>+</sup>。  
<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.03(s,1H), 8.86(s,1H), 8.37(d,J=2.5Hz,1H), 8.16(d,J=5.6Hz,1H), 7.83(dd,J=8.9,2.6Hz,1H), 7.68(s,1H), 7.48(t,J=11.9Hz,2H), 7.24-7.16(m,3H), 6.79(d,J=8.9Hz,1H), 6.46-6.34(m,1H), 6.23(dd,J=17.0,2.0Hz,1H), 5.72(dt,J=11.9,5.9Hz,1H), 4.94(s,1H), 4.69-4.60(m,1H), 4.34(dd,J=17.7,9.1Hz,2H), 2.00(dd,J=16.4,7.2Hz,1H), 1.42(d,J=7.0Hz,3H), 0.65(d,J=91.7Hz,6H)。

[0284] ISO4的合成：



[0286] (S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)向DCM(20ml)中的(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺(1)(2g,10mmol)溶液加入二碳酸二叔丁酯(2.4g,11mmol)和TEA(1.27g,12.4mmol)。在室温下搅拌该溶液3小时，然后用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)

氨基)乙-1-基鎓(2)(2.9g,96.7%)。

[0287] (S)-1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)将4-硝基苯胺(3)(1.01g,7.34mmol)、CuI(1.27g,6.67mmol)和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.84g,13.34mmol)加入到装有温度计、磁性搅拌棒和隔膜的Schlenk三颈烧瓶中。将烧瓶抽真空并回充氮气三次。在室温下,通过注射器加入(S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)(2g,6.67mmol)和DMEDA(0.59g,6.67mmol)在1,4-二恶烷(30ml)中的溶液。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,然后冷却至室温。加入饱和NaCl溶液,并用EtOAc萃取该混合物。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.2g,50.4%)。

[0288] (S)-4-(1-氨基乙基)-N-(4-硝基苯基)苯胺(5)在冰浴中,向EtOAc(5ml)中的(S)-1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.2g,3.36mmol)溶液加入4N HCl/EtOAc(10ml)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液,并将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取,并干燥、浓缩有机层。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-4-(1-氨基乙基)-N-(4-硝基苯基)苯胺(5)(0.8g,93%)。

[0289] (S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)在N<sub>2</sub>气氛下,将30ml DMF中的(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(a)(5.3g,41mmol)和2,4-二氯嘧啶(b)(6.1g,41mmol)溶液冷却至0℃。缓慢地加入NaH(2.1g的60%悬浮液,53mmol)。5分钟后,除去冷浴。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。有机层经水和盐水洗涤。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)(4g,40.4%)。MS m/z242.09[M+H]<sup>+</sup>。

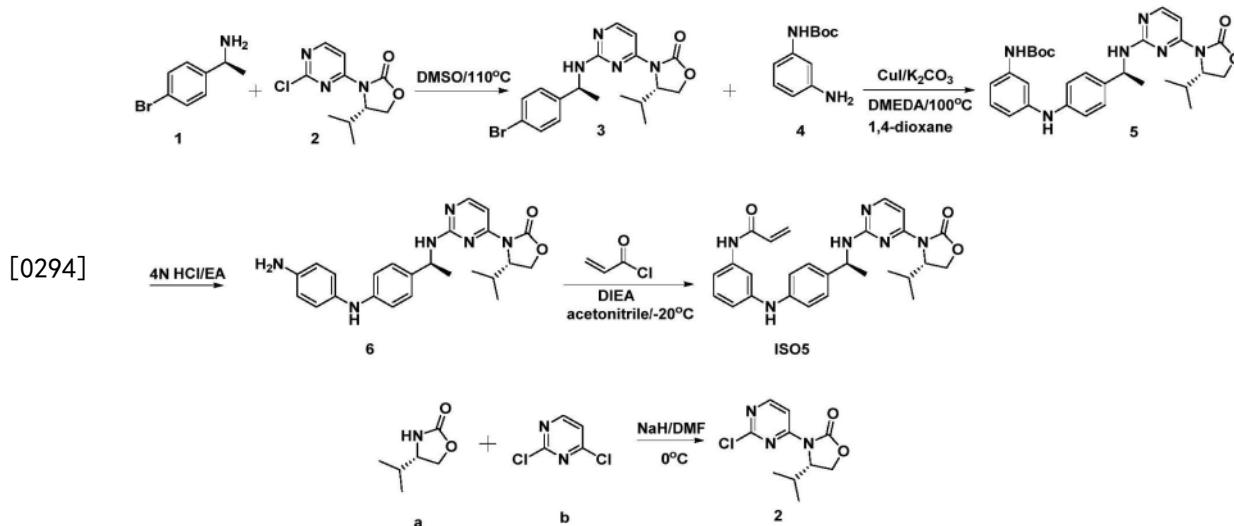
[0290] (S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)在110℃下,将DMSO(3ml)中的(S)-4-(1-氨基乙基)-N-(4-硝基苯基)苯胺(5)(0.24g,0.93mmol)和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)(0.25g,1.02mmol)溶液加热3小时。用EtOAc萃取该反应混合物,并用水洗涤有机层。分离后,用EtOAc萃取水相。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)(0.26g,60.5%)。MS m/z463.205[M+H]<sup>+</sup>。

[0291] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)在氢气下,将(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)(0.16g,0.346mmol)和10%Pd-C(50mg)在MeOH(2ml)的混合物搅拌2小时。然后过滤并浓缩该混合物。用硅胶柱色谱法得到固体状的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)(0.13g,86.7%)。MS m/z433.23/217.12[M+H]<sup>+</sup>。

[0292] N-(4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)氨基)苯基)丙烯酰胺(1S04)向干燥乙腈(3ml)中的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)加入DIEA(48mg,0.37mmol)。将所得混合物冷却至-20℃,然后加入丙烯酰氯(16.7mg,0.185mmol),并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取,用水和盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的N-(4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(1S04)

基)乙基)苯基)氨基)苯基)丙烯酰胺(1S04)(30mg,33.3%)。MS m/z487.24[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) 89.94(s,1H),8.16(d,J=5.6Hz,1H),7.95(s,1H),7.70(s,1H),7.47(dd,J=30.3,8.6Hz,2H),7.19(t,J=6.9Hz,3H),6.96(dd,J=10.9,8.7Hz,4H),6.40(dd,J=17.0,10.1Hz,1H),6.26-6.12(m,1H),5.69(dd,J=10.1,2.1Hz,1H),4.92(s,1H),4.72-4.57(m,1H),4.45-4.18(m,2H),1.95(d,J=31.0Hz,1H),1.41(d,J=7.0Hz,3H),0.76(s,6H)。

[0293] IS05的合成:



[0295] (S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(2)在N<sub>2</sub>气氛下,将30ml DMF中的(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(a)(5.3g,41mmol)和2,4-二氯嘧啶(b)(6.1g,41mmol)溶液冷却至0℃。缓慢地加入NaH(2.1g的60%悬浮液,53mmol)。5分钟后,除去冷浴。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。有机层经水和盐水洗涤。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(2)(4g,40.4%)。MS m/z242[M+H]<sup>+</sup>。

[0296] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(3)在110℃下,将DMSO(10ml)中的(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺(1)(4g,20mmol)和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(2)(5.3g,22mmol)溶液加热3小时。用EtOAc萃取该反应混合物,并用水洗涤有机层。分离后,用EtOAc萃取水相。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(3)(4.2g,52%)。MS m/z405[M+H]<sup>+</sup>。

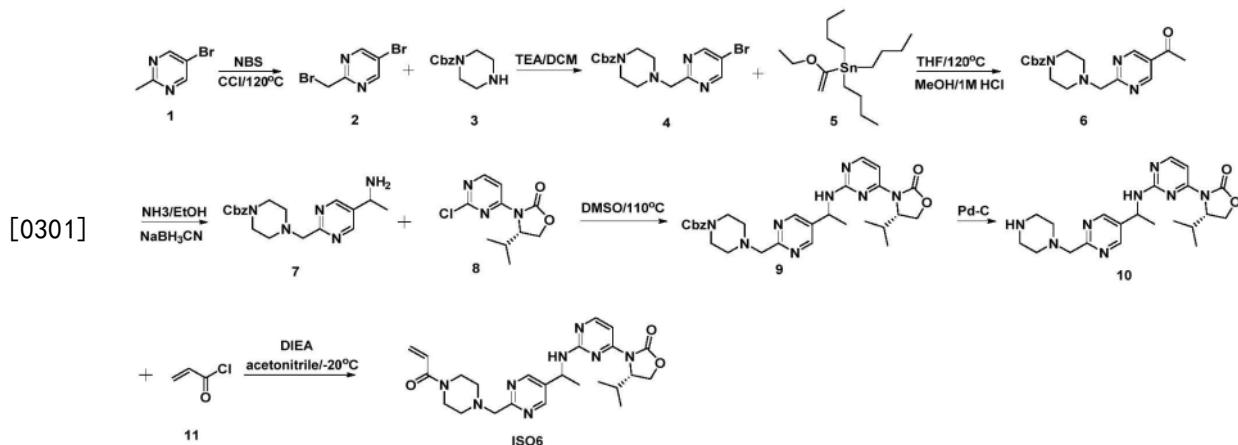
[0297] (3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)苯基)氨基)甲酸叔丁酯(5)将(S)-3-(2-(((S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(3)(1.01g,2.5mmol)、CuI(0.48g,2.5mmol)和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.69g,2mmol)加入装有温度计、磁性搅拌棒和隔膜的Schlenk三颈烧瓶中。将烧瓶抽真空并回充氮气三次。在室温下,通过注射器加入(3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.04g,5mmol)和DMEDA(0.22g,2.5mmol)在1,4-二恶烷(12ml)中的溶液。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,然后冷却至室温。加入饱和NaCl溶液,并用EtOAc萃取该混合物。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)苯基)氨基)甲酸叔丁酯(5)(0.3g,23%)。

MS m/z533 [M+H]<sup>+</sup>。

[0298] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)在冰浴中,向EtOAc(1ml)中的(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(5)(0.3g,0.56mmol)溶液加入4N HCl/EtOAc(2ml)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液,并将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取该溶液,有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)(0.2g,83%)。MS m/z433 [M+H]<sup>+</sup>。

[0299] N-(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)苯基)丙烯酰胺(ISO5)向干燥乙腈(2ml)中的(S)-3-(2-(((S)-1-((4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)(0.1g,0.21mmol)溶液加入DIEA(81.4mg,0.63mmol)。将所得混合物冷却至-20℃,然后加入丙烯酰氯(19.3mg,0.21mmol),并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取,用水和盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的N-(3-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)苯基)丙烯酰胺(ISO5)(35mg,34%)。MS m/z487 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.96(s,1H), 8.16(d,J=5.6Hz,1H), 8.08(s,1H), 7.70(s,1H), 7.50(s,1H), 7.29-7.15(m,3H), 7.15-7.08(m,1H), 7.07-6.94(m,2H), 6.69(d,J=9.0Hz,1H), 6.41(dd,J=17.0,10.1Hz,1H), 6.22(dd,J=17.0,2.1Hz,1H), 5.80-5.61(m,1H), 4.94(s,1H), 4.71-4.52(m,1H), 4.35(dd,J=16.8,8.7Hz,2H), 2.10-1.82(m,1H), 1.42(d,J=7.0Hz,3H), 1.28-1.21(m,1H), 0.92-0.69(m,3H), 0.68-0.42(m,3H)。

[0300] ISO6的合成:



[0302] 5-溴-2-(溴甲基)嘧啶(2)将5-溴-2-甲基嘧啶(1)(1.73g,10mmol)溶解在CCl<sub>4</sub>(17ml)中,并用NBS(1.96g,11mmol)和过氧化苯甲酰(0.48g,2mmol)处理。将反应混合物在120℃下加热6小时。用EtOAc萃取该反应混合物,并用盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。用硅胶柱色谱法得到5-溴-2-(溴甲基)嘧啶(2)。MS m/z250 [M+H]<sup>+</sup>。

[0303] 4-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(4)向干燥DCM(10ml)中的哌嗪-1-羧酸苄酯(3)(0.85g,3.86mmol)溶液中加入TEA(0.65g,6.44mmol)。将所得混合物冷却至0℃,然后加入5-溴-2-(溴甲基)嘧啶(2)(0.81g,3.22mmol)并搅拌溶液5分钟。然后经DCM提取,用水和盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到4-((5-溴嘧啶-2-基)甲

基)哌嗪-1-羧酸苄酯(4)。MS m/z391 [M+H]<sup>+</sup>。

[0304] 4-((5-乙酰嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6) 将PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (77mg, 0.11mmol) 加入到4-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(4) (0.86g, 2.2mmol) 和三正丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(5) (0.87g, 2.42mmol) 在THF (12ml) 的溶液中。将溶液脱气并充入氮气, 然后在70℃下加热12小时。再用2M KF (10ml)淬灭该反应混合物, 并用EtOAc萃取。合并的有机层经2M KF、盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并在真空下浓缩, 得到黄色残余物, 该残余物无需纯化用于下一步。

[0305] 加入MeOH (6ml) 和1M HCl (2ml) 稀释上述粗产物 (2.2mmol)。将所得黄色溶液在室温下搅拌2小时, 然后减压除去有机溶剂。残余物用水稀释, 并用1N NaOH中和, 用EtOAc萃取。合并的有机层经盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。用硅胶柱色谱法得到4-((5-乙酰嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6)。MS m/z355 [M+H]<sup>+</sup>。

[0306] 4-((5-(1-氨基乙基)嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7) 在NH<sub>3</sub>/EtOH (30ml)、乙酸 (1.1g, 18.3mmol) 和NaBH<sub>3</sub>CN (0.23g, 3.66mmol) 中, 向100mL圆底烧瓶里装入4-((5-乙酰嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(6) (0.65g, 1.83mmol) 溶液。将所得溶液在90℃下搅拌3小时。反应进程由TLC监测。用NaOH/H<sub>2</sub>O (3mol/L) 将酸碱度调节至8。所得溶液经DCM提取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。用硅胶柱色谱法得到4-((5-(1-氨基乙基)嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7)。MS m/z356 [M+H]<sup>+</sup>。

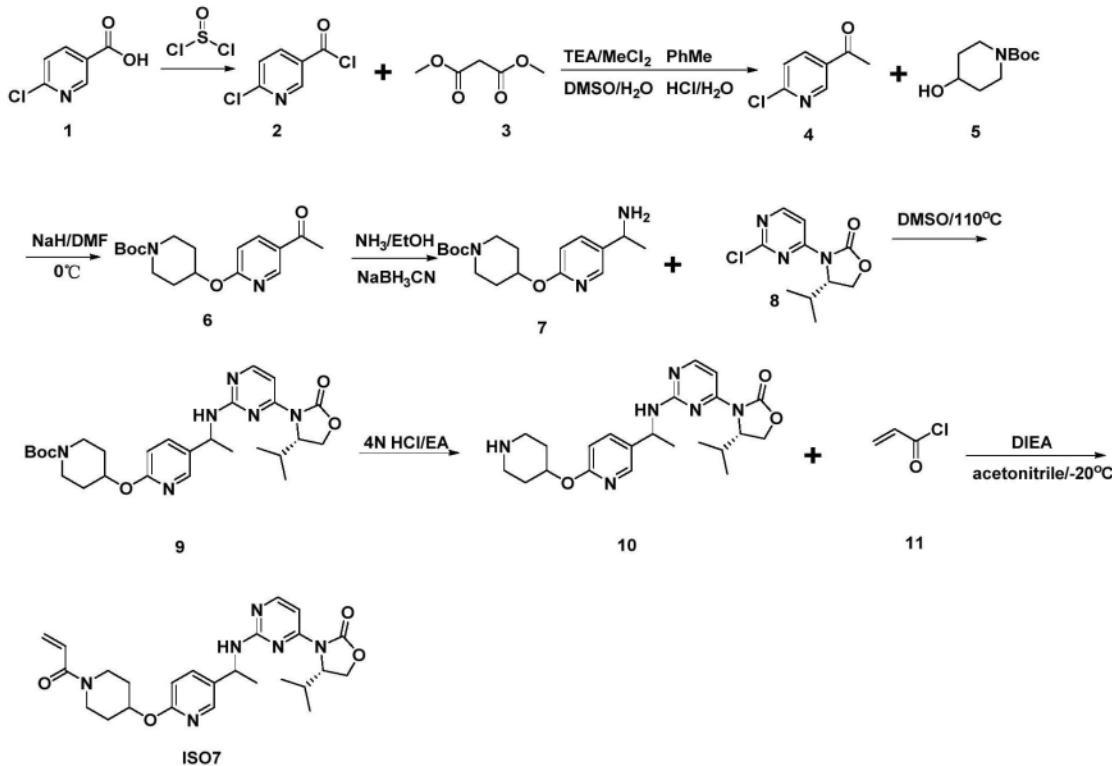
[0307] 4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9) 在110℃下, 将DMSO (4ml) 中的4-((5-(1-氨基乙基)嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7) (0.65g, 1.83mmol) 和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) (0.53g, 2.2mmol) 溶液加热2小时。用EtOAc萃取该反应混合物, 并用水洗涤有机层。分离后, 用EtOAc萃取水相。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9)。MS m/z561 [M+H]<sup>+</sup>。

[0308] (4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(2-(哌嗪-1-亚甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10) 将4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)甲基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9) (0.36g, 0.64mmol) 和10%Pd-C (50mg) 在乙醇 (5ml) 中的混合物在氢气下搅拌过夜。该混合物经过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(2-(哌嗪-1-亚甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10) (0.42g, 82%)。MS m/z427 [M+H]<sup>+</sup>。

[0309] (4S)-3-(2-((1-(2-((4-丙烯酰哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(1S06) 向无水乙腈 (3ml) 中的(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(2-(哌嗪-1-亚甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-2-恶唑烷酮(10) (0.12g, 0.28mmol) 溶液加入DIEA (73mg, 0.56mmol)。将所得混合物冷却至-20℃, 然后加入丙烯酰氯 (31mg, 0.34mmol), 并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取, 用水和盐水洗涤有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到(4S)-3-(2-((1-(2-((4-丙烯酰哌嗪-1-基)甲基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(1S06), 然后通过制备型TLC进一步纯化, 得到白色固体状的纯异构体。(52mg, 36%)。MS m/z481 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 88.74 (d, J=6.8Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (d, J=18.9Hz, 1H), 6.88-6.65 (m, 1H), 6.09

(d,  $J=16.6\text{Hz}$ , 1H), 5.66 (d,  $J=10.1\text{Hz}$ , 1H), 4.99 (d,  $J=57.6\text{Hz}$ , 1H), 4.73-4.54 (m, 1H), 4.42-4.17 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.61-3.42 (m, 4H), 1.76-1.58 (m, 1H), 1.54-1.43 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 2H), 0.91 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 0.84 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 0.76 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 3H)。

[0310] ISO7的合成:



[0312] 6-氯烟酰氯(2)在氮气下,6-氟烟酸(1) (10g,63.5mmol)在亚硫酰氯(100mL)中回流3小时,减压除去挥发物。

[0313] 向含有氯化镁(1.7g,17.5mmol)/25mL干燥甲苯的250mL三颈圆底烧瓶中的溶液加入三乙胺(6.1g,60mmol)和丙二酸二甲酯(3)(4g,30mmol),同时机械搅拌。toluene将所得混合物在25℃下搅拌1.5小时,然后经45分钟将6-氯烟酰氯(2)(4.4g,25mmol)以固体状小部分缓慢地加入。浓缩前继续搅拌40分钟,然后小心加入浓盐酸HCl(7.6g,77.5mmol)以淬灭反应。分离甲苯层,真空除去溶剂,得到白色针状固体。该固体直接用DMSO(22ml)和水(1ml)处理。将反应混合物在155℃加热3小时,然后冷却至室温。然后用水淬灭,过滤收集固体。将该固体溶解在DCM中,经MgSO<sub>4</sub>干燥,并在真空下除去溶剂,得到白色固体状的产物。

[0314] 4-((5-乙酰吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6)在0℃下,将4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(5)(1.4g,6.94mmol)加入到60%氢化钠(0.25g,6.16mmol)的DMF悬浮液(10ml)中。在室温下搅拌该溶液0.5小时。在0℃下,加入1-(6-氯吡啶-3-基)乙-1-酮(4)(0.9g,5.78mmol),并将溶液搅拌1小时。向反应溶液中加入水,经EtOAc萃取,随后用水和盐水依次洗涤,然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥所得有机层。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的4-((5-乙酰吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6)。MS m/z 321 [M+H]<sup>+</sup>。

[0315] (S)-4-((5-(1-氨基乙基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7)在NH<sub>3</sub>/EtOH(13ml)、乙酸(0.49g,8.1mmol)和NaBH<sub>3</sub>CN(0.1g,1.62mmol)中,向100mL圆底烧瓶里装入4-

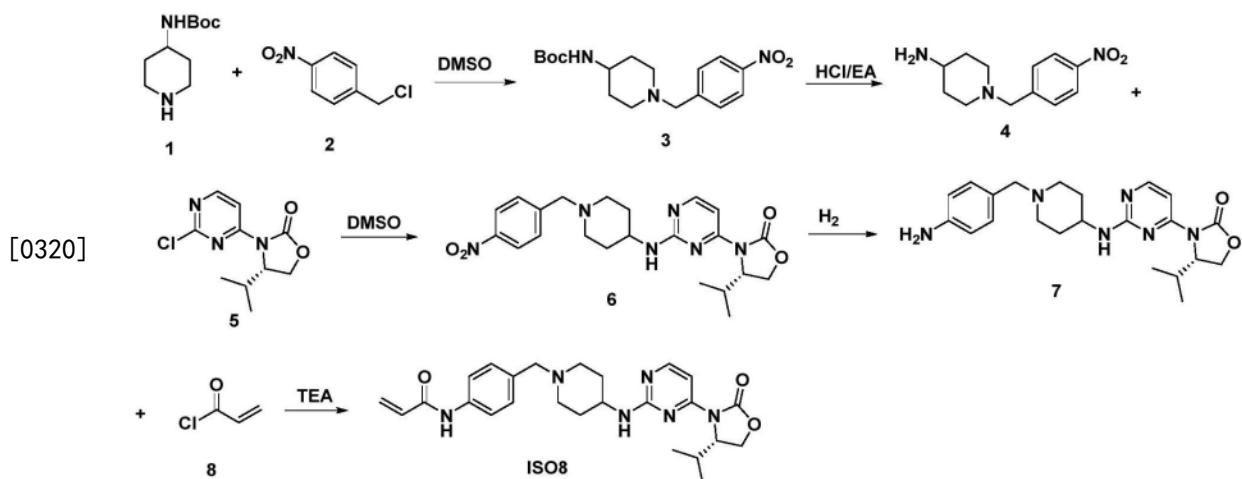
((5-乙酰吡啶-2-基) 氧基) 味啶-1-羧酸叔丁酯(6) (0.26g, 0.81mmol) 溶液。将所得溶液在 90℃下搅拌3小时。反应进程由TLC监测。用NaOH/H<sub>2</sub>O (3mol/L) 将酸碱度调至8。所得溶液经 DCM 提取。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥。用硅胶柱色谱法得到油状的 (S)-4-((5-(1-氨基) 吡啶-2-基) 氧基) 味啶-1-羧酸叔丁酯(7)。MS m/z322 [M+H]<sup>+</sup>。

[0316] 4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) 乙基) 吡啶-2-基) 氧基) 味啶-1-羧酸叔丁酯(9) 在110℃下, 将DMSO (5ml) 中的 (S)-4-((5-(1-氨基) 吡啶-2-基) 氧基) 味啶-1-羧酸叔丁酯(7) (0.26g, 0.81mmol) 和 (S)-3-(2-氯噻啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) (0.22g, 0.89mmol) 溶液加热3小时。然后用EtOAc萃取该反应混合物, 并用水洗涤有机层。分离后, 用EtOAc萃取水相。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) 乙基) 吡啶-2-基) 氧基) 味啶-1-羧酸叔丁酯(9)。MS m/z527 [M+H]<sup>+</sup>。

[0317] (S)-4-异丙基-3-(2-((1-(6-(味啶-4-基) 氧基) 吡啶-3-基) 乙基) 氨基) 噻啶-4-基) 2-恶唑烷酮(10) 在冰浴中, 向EtOAc (2ml) 中的4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) 乙基) 吡啶-2-基) 氧基) 味啶-1-羧酸叔丁酯(9) (0.2g, 0.38mmol) 溶液滴加4N HCl/EtOAc (6ml)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。并滴加饱和碳酸氢钠溶液, 将酸碱度调节至8-9, 然后用EtOAc萃取, 有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的 (S)-4-异丙基-3-(2-((1-(6-(味啶-4-基) 氧基) 吡啶-3-基) 乙基) 氨基) 噻啶-4-基) 2-恶唑烷酮(10)。MS m/z427 [M+H]<sup>+</sup>。

[0318] (4S)-3-(2-((1-(6-((1-丙烯酰味啶-4-基) 氧基) 吡啶-3-基) 乙基) 氨基) 噻啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(IS07) 向无水乙腈 (2ml) 中的 (S)-4-异丙基-3-(2-((S)-1-(6-(味啶-4-基) 氧基) 吡啶-3-基) 乙基) 氨基) 噻啶-4-基) 2-恶唑烷酮(10) (0.13g, 0.3mmol) 溶液加入DIEA (78mg, 0.36mmol)。将所得混合物冷却至-20℃, 然后加入丙烯酰氯 (33mg, 0.36mmol), 并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取, 用水和盐水洗涤有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到 (4S)-3-(2-((1-(6-((1-丙烯酰味啶-4-基) 氧基) 吡啶-3-基) 乙基) 氨基) 噻啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮 (IS07)。通过制备型TLC得到纯的非对映体。(52mg, 36%)。MS m/z481 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.21-8.14 (m, 1H), 8.13-8.03 (m, 1H), 7.88-7.61 (m, 2H), 7.22 (dd, J=5.6, 3.9Hz, 1H), 6.93-6.69 (m, 2H), 6.18-6.04 (m, 1H), 5.74-5.59 (m, 1H), 5.24-5.12 (m, 1H), 5.08-5.47 (m, 1H), 4.68-4.48 (m, 1H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.99-3.77 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.44 (d, J=6.9Hz, 3H), 1.31-1.17 (m, 2H), 0.85 (dd, J=68.4, 6.8Hz, 3H), 0.73-0.44 (m, 3H)。

[0319] IS08的合成:



[0321] 1-(4-硝基苄基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(3)向干燥二甲基亚砜(30ml)中的哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(1.0g,5.0mmol)溶液加入1-(氯甲基)-4-硝基苯(1.0g,5.8mmol)。在90℃下搅拌该混合物。用水淬灭反应混合物，并用乙酸乙酯萃取。将合并的提取物干燥、过滤并减压浓缩，残余物通过硅胶色谱纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.4g,40%)。MS m/z 336 [M+H]<sup>+</sup>。

[0322] 1-(4-硝基苄基)哌啶-4-胺向含有(1-(4-硝基苄基)哌啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g,0.65mmol)的圆底烧hydrochloric acid瓶中加入盐酸(4N在乙酸乙酯中,5ml)。所得溶液在室温下搅拌。用饱和碳酸氢钠水溶sodium bicarbonate液淬灭该反应混合物，dichloromethane经二氯甲烷萃取，减压浓缩，残余物用硅胶色谱纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.2g,95%)。

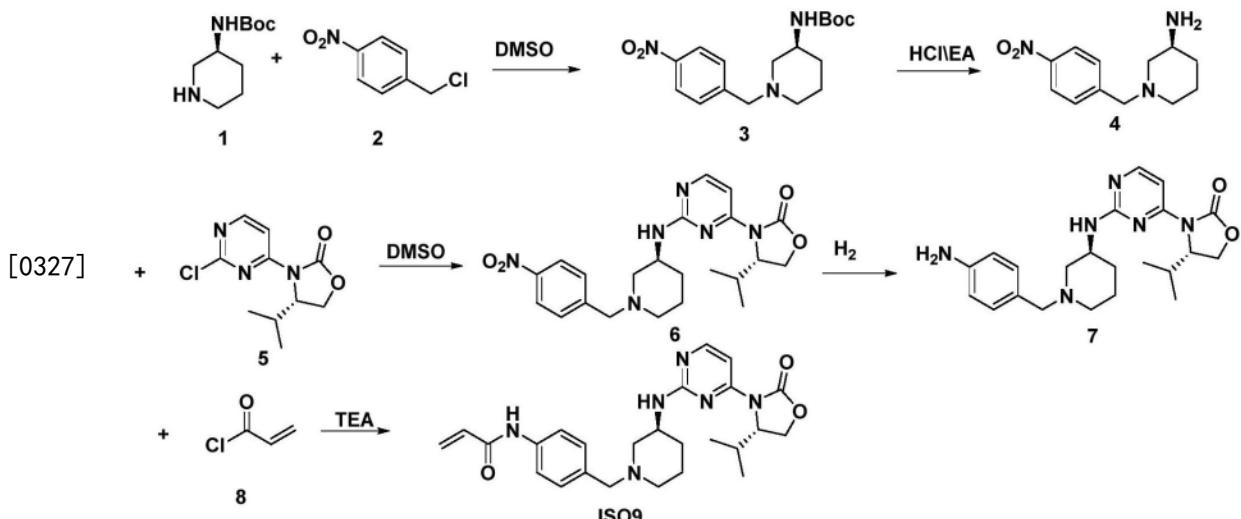
[0323] (S)-4-异丙基-3-(2-((1-(4-硝基苄基)哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(6)向干燥二甲基亚砜(30mL)中的1-(4-硝基苄基)哌啶-4-胺(0.2g,0.85mmol)溶液加入(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(0.3g,1.2mmol)。在90℃下搅拌该混合物。用水淬灭该反应混合物，并用二氯甲烷萃取。将合并的提取物干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.16g,50%)。MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>。

[0324] (S)-3-(2-((1-(4-氨基苄基)哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(7)向甲醇(10ml)中的(S)-4-异丙基-3-(2-((1-(4-硝基苄基)哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮溶液加入Pd/C(0.2g)。所得混合物在室温、H<sub>2</sub>气氛下搅拌。将有机层减压浓缩，残余物通过硅胶色谱法纯化，得到白色固体状的化合物(0.12g,95%)。MS m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>。

[0325] (S)-N-(4-((4-(4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺(IS08)在-30℃下，向二氯甲烷(5ml)中的(S)-3-(2-((1-(4-氨基苄基)哌啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(7)(0.12g,0.29mmol)溶液加入dichloromethanetriethylamine三乙胺(60mg,0.45mmol)和丙烯酰氯(28mg,0.33mmol)。用水和饱和碳酸氢钠水溶液稀释该反应混合物。Dichloromethane加入二氯甲烷并干燥有机层。减压除去溶剂，残余物通过硅胶色谱法纯化，得到白色固体状的化合物(25mg,20%)。MS m/z 465 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65-7.52 (m, 2H), 7.24 (d, J=5.2Hz, 1H), 6.70-6.55 (m, 1H), 6.27 (dd, J=17.0, 1.9Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.2, 1.9Hz, 1H), 4.75-4.55

(m, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.10-2.80 (m, 2H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.23-1.74 (m, 4H), 0.88 (d, J=9.4Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.8Hz, 3H)。

[0326] IS09的合成：



[0328] (S)-1-(4-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(3)向干燥二甲基亚砜(30ml)中的(S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 5.0mmol)溶液加入1-(氯甲基)-4-硝基苯(1.0g, 5.8mmol)。混合物在90℃下搅拌1小时。用水淬灭反应混合物，并用乙酸乙酯萃取。将合并的提取物干燥、过滤并减压浓缩，残余物通过硅胶色谱纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.4g, 40%)。MS m/z 336 [M+H]<sup>+</sup>。

[0329] (S)-1-(4-硝基苯基)哌啶-3-胺(4)向含有(S)-1-(4-硝基苯基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 0.65mmol)的圆底烧hydrochloric acid瓶中加入盐酸(4N在乙酸乙酯中, 5ml)。所得溶液在室温下搅拌。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭该反应混合物，经二氯甲烷萃取，减压浓缩，残余物用硅胶色谱法纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.2g, 95%)。

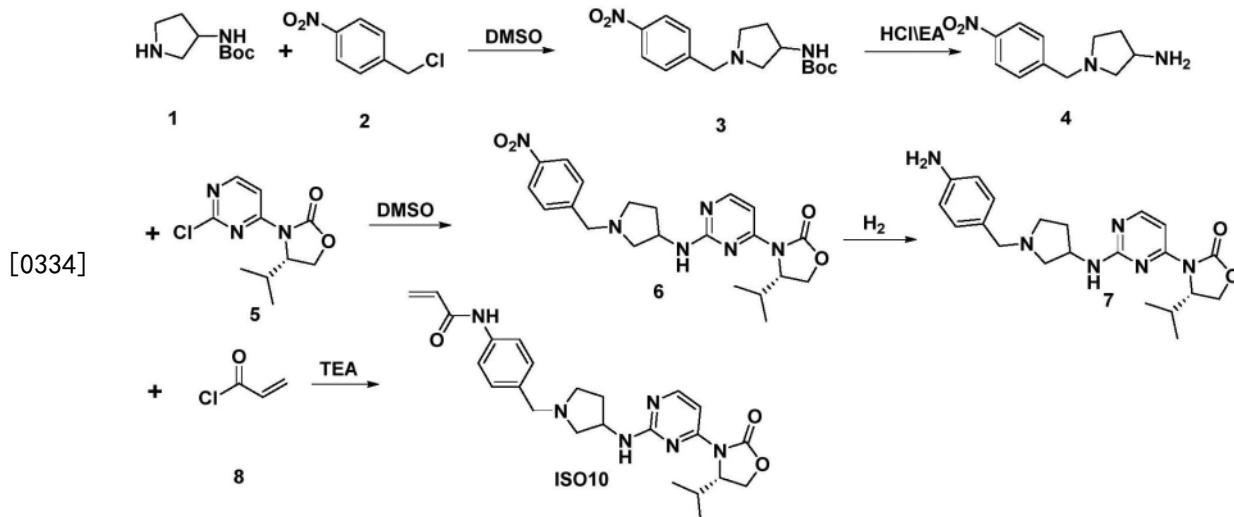
[0330] (S)-4-异丙基-3-(2-((S)-1-(4-硝基苯基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(6)向干燥二甲基亚砜(30mL)中的(S)-1-(4-硝基苯基)哌啶-3-胺(0.2g, 0.85mmol)溶液加入(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(0.3g, 1.2mmol)。在90℃下搅拌该混合物。用水淬灭该反应混合物，并用二氯甲烷萃取。将合并的提取物干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.16g, 50%)。MS m/z 441 [M+H]<sup>+</sup>。

[0331] (S)-3-(2-((S)-1-(4-氨基苯基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(7)向甲醇(10ml)中的(S)-4-异丙基-3-(2-((S)-1-(4-硝基苯基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(0.16g, 0.25mmol)溶液加入Pd/C(0.2g)。所得混合物在室温、H<sub>2</sub>气氛下搅拌。将有机层减压浓缩，残余物通过硅胶色谱法纯化，得到白色固体状的化合物(0.12g, 95%)。MS m/z 411 [M+H]<sup>+</sup>。

[0332] N-((S)-3-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)甲基)丙烯酰胺(IS09)在-30℃下，向二氯甲烷(5ml)中的((S)-3-(2-((S)-1-(4-氨基苯基)哌啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(7)(0.12g, 0.29mmol)溶液加入dichloromethanetriethylamine三乙胺(60mg, 0.45mmol)和丙烯酰氯(28mg, 0.33mmol)。用水和饱和碳酸氢钠水溶液稀释该反应混合物。Dichloromethane加入二氯甲烷并干燥有机层。减压浓缩，残余物通过硅胶色谱法纯化，得

到白色固体状的化合物(25mg,20%)。MS m/z 465[M+H]+。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.10-6.90 (m, 1H), 6.60-6.40 (m, 1H), 6.25 (dd, J=17.0, 1.6Hz, 1H), 5.74 (d, J=10.1Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 4.45-4.27 (m, 2H), 3.95-3.65 (m, 1H), 3.59-3.35 (m, 1H), 3.17 (d, J=4.9Hz, 1H), 3.05-2.75 (m, 1H), 2.75-2.50 (m, 1H), 2.50-2.30 (m, 1H), 2.05-1.79 (m, 2H), 1.79-1.43 (m, 2H), 1.39-1.25 (m, 1H), 1.01-0.80 (m, 3H), 0.74 (d, J=6.9Hz, 3H)。

[0333] ISO10的合成:



[0335] (1-(4-硝基苄基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(3)向干燥二甲基亚砜(30ml)中的吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 5.4mmol)溶液加入1-(氯甲基)-4-硝基苯(1.1g, 6.1mmol)。将混合物在90℃下搅拌1小时。用水淬灭反应混合物，并用乙酸乙酯萃取。将合并的提取物干燥、过滤并减压浓缩，残余物通过硅胶色谱纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.3g, 35%)。MS m/z 322[M+H]+。

[0336] 1-(4-硝基苄基)吡咯烷-3-胺(4)向含有(1-(4-硝基苄基)吡咯烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯(0.25g, 0.65mmol)的圆底烧hydrochloric acid瓶中加入盐酸(4N在乙酸乙酯中, 5ml)。所得溶液在室温下搅拌。用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭该反应混合物，经二氯甲烷萃取，减压浓缩，残余物用硅胶色谱法纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.2g, 95%)。

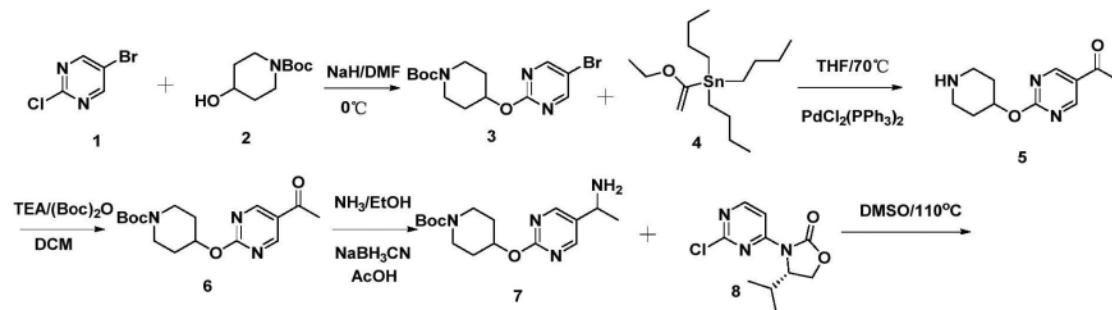
[0337] (4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(4-硝基苄基)吡咯烷-3-基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(6)向干燥二甲基亚砜(30mL)中的1-(4-硝基苄基)吡咯烷-3-胺(0.2g, 0.85mmol)溶液加入(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(0.3g, 1.2mmol)。在90℃下搅拌该混合物。然后用水淬灭该反应混合物，并用二氯甲烷萃取。将合并的提取物干燥并减压浓缩。残余物通过硅胶色谱法纯化，得到浅黄色固体状的化合物(0.12g, 40%)。MS m/z 427[M+H]+。

[0338] (4S)-3-(2-((1-(4-氨基苄基)吡咯烷-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(7)向甲醇(10ml)中的(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(4-硝基苄基)吡咯烷-3-基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(0.12g, 0.20mmol)溶液加入Pd/C(0.2g)。所得混合物在室温、H<sub>2</sub>气氛下搅拌。将有机层减压浓缩，残余物通过硅胶色谱法纯化，得到白色固体状的化合物(0.09g, 95%)。MS m/z 397[M+H]+。

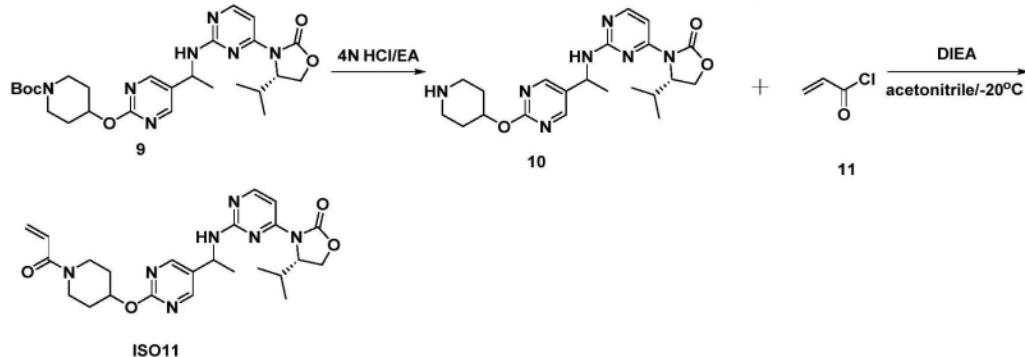
[0339] N-(4-((3-((4-(S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)吡咯烷-1-

基)甲基)苯基)丙烯酰胺(ISO10)在-30℃下,向二氯甲烷(5ml)中的(4S)-3-(2-((1-(4-氨基苄基)吡咯烷-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(7)(0.09g,0.25mmol)溶液加入dichloromethanetriethylamine三乙胺(48mg,0.36mmol)和丙烯酰氯(21mg,0.28mmol)。用水和饱和碳酸氢钠水溶液稀释该反应混合sodium bicarbonate物。Dichloromethane加入二氯甲烷并干燥有机层。减压浓缩,残余物通过硅胶色谱法纯化,得到白色固体状的化合物(22mg,31%)。MS m/z 451 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ 11.60-11.22 (m, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.83-7.65 (m, 2H), 7.51 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.32 (d, J=5.7Hz, 1H), 6.55-6.42 (m, 1H), 6.29 (dd, J=17.0, 1.8Hz, 1H), 5.80 (dd, J=10.1, 1.8Hz, 1H), 4.78-4.60 (m, 2H), 4.55-4.25 (m, 4H), 3.58-3.40 (m, 2H), 3.25-2.93 (m, 2H), 2.20-2.01 (m, 2H), 0.95-0.75 (m, 3H), 0.74 (dd, J=16.9, 6.7Hz, 3H)。

[0340] ISO11的合成:



[0341]



ISO11

[0342] 4-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3)在0℃下,将4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2)(2.42g,12mmol)加入到60%氢化钠(0.8g,20mmol)的DMF悬浮液(10ml)中,溶液在室温下搅拌1小时。然后加入5-溴-2-氯嘧啶(1)(1.93g,10mmol)搅拌1小时。向反应溶液中加入水,随后用EtOAc萃取,接着用水和盐水依次洗涤,然后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥所得有机层。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的4-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3)。MS m/z 358 [M+H]<sup>+</sup>。

[0343] 1-(2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶-5-基)乙-1-酮(5)将PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(0.21g,0.29mmol)加入到4-((5-溴嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(3)(2.11g,5.89mmol)和三正丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(4)(2.34g,6.48mmol)在THF(30ml)的溶液中。将溶液脱气并充入氮气两次,然后在70℃下加热12小时。再用2M KF(20ml)淬灭该反应混合物,并用EtOAc萃取。合并的有机层经2M KF、盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并在真空下浓缩,得到黄色残余物,该残余物无需纯化用于下一步。

[0344] 加入MeOH(15ml)和1M HCl(5ml)稀释上述粗产物(5.89mmol)。将所得黄色溶液在

室温下搅拌2小时,然后减压除去有机溶剂。残余物用水稀释,并用1N NaOH中和该溶液,经EtOAc萃取。合并的有机层经盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。用硅胶柱色谱法得到1-(2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶-5-基)乙-1-酮(5)。MS m/z222[M+H]<sup>+</sup>。

[0345] 4-((5-乙酰嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6)向DCM(5ml)中的1-(2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶-5-基)乙-1-酮(5)(0.22g,1mmol)溶液加入二碳酸二叔丁酯(0.26g,1.2mmol)和TEA(0.2g,2mmol)。在室温下搅拌该溶液2小时,然后用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到4-((5-乙酰吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6)。MS m/z322[M+H]<sup>+</sup>。

[0346] 4-((5-(1-氨基乙基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7)在 $\text{NH}_3/\text{EtOH}$ (50ml)、乙酸(1.87g,31.1mmol)和 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ (0.39g,6.22mmol)中,向100mL圆底烧瓶里装入4-((5-乙酰嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(6)(1g,3.11mmol)溶液。将所得溶液在90℃下搅拌3小时。反应进程由TLC监测。用 $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}$ (3mol/L)将酸碱度调至8。所得溶液经DCM提取。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。用硅胶柱色谱法得到4-((5-(1-氨基乙基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7)。MS m/z323[M+H]<sup>+</sup>。

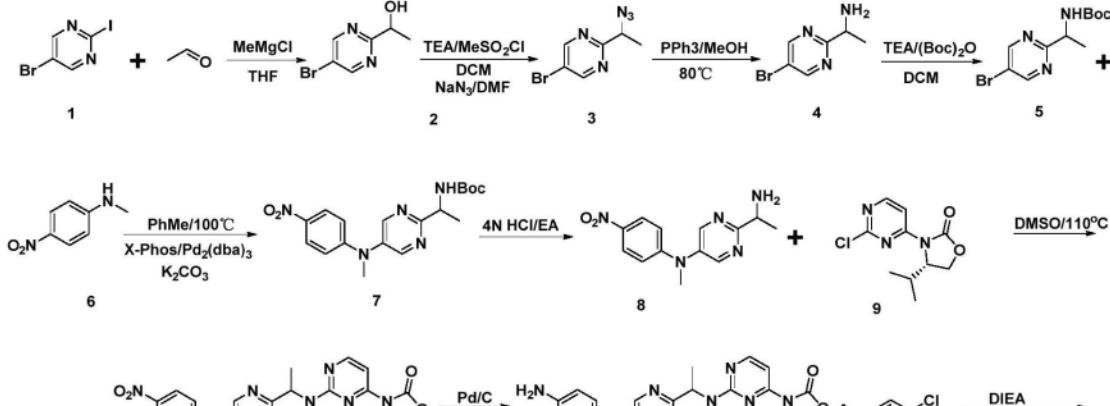
[0347] 4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9)在110℃下,将DMSO(10ml)中的4-((5-(1-氨基乙基)吡啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(7)(0.95g,3mmol)和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)(0.8g,3.3mmol)溶液加热3小时。然后用EtOAc萃取该反应混合物,并用水洗涤有机层。分离后,用EtOAc萃取水相。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9)。MS m/z528[M+H]<sup>+</sup>。

[0348] (4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)在冰浴中,向EtOAc(2ml)中的4-((5-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-2-基)氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(9)(0.4g,0.76mmol)溶液加入4N HCl/EtOAc(6ml)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。并滴加饱和碳酸氢钠溶液,将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取,有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)。MS m/z428[M+H]<sup>+</sup>。

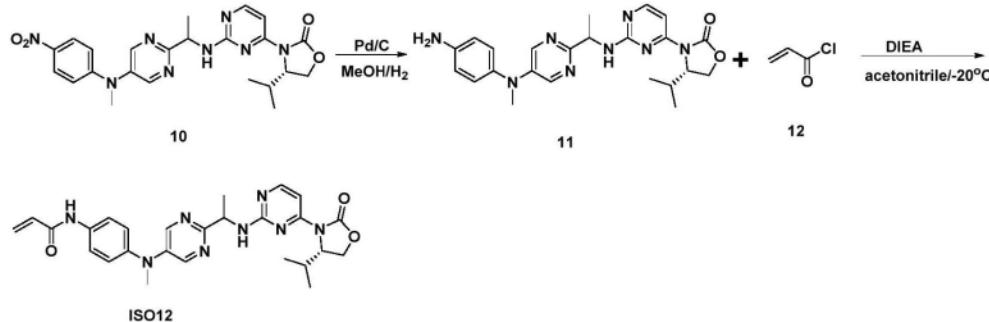
[0349] (4S)-3-(2-((1-(2-((1-丙烯酰哌啶-4-基)氧基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(10)向无水乙腈(2ml)中的(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(2-(哌啶-4-基氧基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)(0.15g,0.35mmol)溶液加入DIEA(90mg,0.7mmol)。将所得混合物冷却至-20℃,然后加入丙烯酰氯(38mg,0.42mmol),并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取,用水和盐水洗涤有机层,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(4S)-3-(2-((1-(2-((1-丙烯酰哌啶-4-基)氧基)嘧啶-5-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(52mg,36%)。通过制备型TLC得到纯的非对映体MS m/z482[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO)δ8.65-8.50(m,2H),8.18(d,J=5.7Hz,1H),7.81(s,1H),7.25(dd,J=5.7,3.3Hz,1H),6.88-6.78(m,1H),6.15-6.02(m,1H),5.67(dd,J=10.5,2.4Hz,1H),5.20-5.10(m,1H),5.05-4.95(m,1H),4.66-4.57(m,1H),4.45-4.25(m,2H),3.95-3.75(m,2H),3.50-3.40(m,1H),2.05-1.90(m,2H),1.68-1.58

(m, 2H), 1.48 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.35-1.15 (m, 2H), 0.97-0.72 (m, 3H), 0.56 (s, 3H)。

[0350] IS012的合成:



[0351]



[0352] 1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-醇(2) 将5-溴-2-碘嘧啶(1) (10g, 35.1mmol)溶解在THF (150ml)中，并在-78°C下加入甲基氯化镁(3M在Et<sub>2</sub>O中, 24mL)，然后在同一温度下搅拌该混合物1小时。向溶液中滴加乙醛(4.64g, 105.3mmol)，搅拌该反应物，同时经1小时升温至0°C。然后加入MeOH，并减压浓缩该混合物。所得固体溶解在DCM中，并用盐水洗涤。用硅胶柱色谱法得到1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-醇(2)。MS m/z204 [M+H]<sup>+</sup>。

[0353] 2-(1-叠氮乙基)-5-溴嘧啶(3) 在环境温度下，向含有1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-醇(2) (2.92g, 14.4mmol)的圆底烧瓶中加入TEA (1.75g, 17.3mmol)和无水DCM (30ml)。将所得混合物在室温下搅拌3小时，并减压除去挥发性组分。残余物溶解于DMF (45ml)中，并用NaN<sub>3</sub> (1.87g, 28.8mmol)处理。所得混合物在室温下搅拌24小时，然后在EtOAc和盐水之间分配。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱得到2-(1-叠氮乙基)-5-溴嘧啶(3)。

[0354] 1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-胺(4) 在80°C下，将2-(1-叠氮乙基)-5-溴嘧啶(3) (1.37g, 6mmol)和PPh<sub>3</sub> (2.04g, 9mmol)在MeOH (10ml)中的混合物加热3小时。然后经EtOAc萃取，用水和盐水洗涤有机层，并干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。该混合物经过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-胺(4)。MS m/z203 [M+H]<sup>+</sup>。

[0355] (1-(5-溴嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5) 向DCM (15ml)中的1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-胺(4) (1.1g, 5.4mmol)溶液加入二碳酸二叔丁酯 (1.3g, 5.94mmol)和TEA (1.1g, 10.8mmol)。在室温下搅拌该溶液4小时，然后用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到(1-(5-溴嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5)。

[0356] (1-(5-(甲基(4-硝基苯基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(7) 将N-甲基-4-硝基苯胺(6) (0.85g, 3.1mmol)、X-Phos (0.14g)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (55mg)和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.77g, 5.6mmol)加入装有温度计、磁性搅拌棒和隔膜的Schlenk型三颈烧瓶中。排空烧瓶并充入氮

气。室温下,通过注射器加入甲苯(12ml)中的(1-(5-溴嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5)(0.85g,2.8mmol)溶液。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,然后冷却至室温。加入饱和NaCl溶液,并用EtOAc萃取该混合物。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到(1-(5-(甲基(4-硝基苯基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(7)。MS m/z374[M+H]<sup>+</sup>。

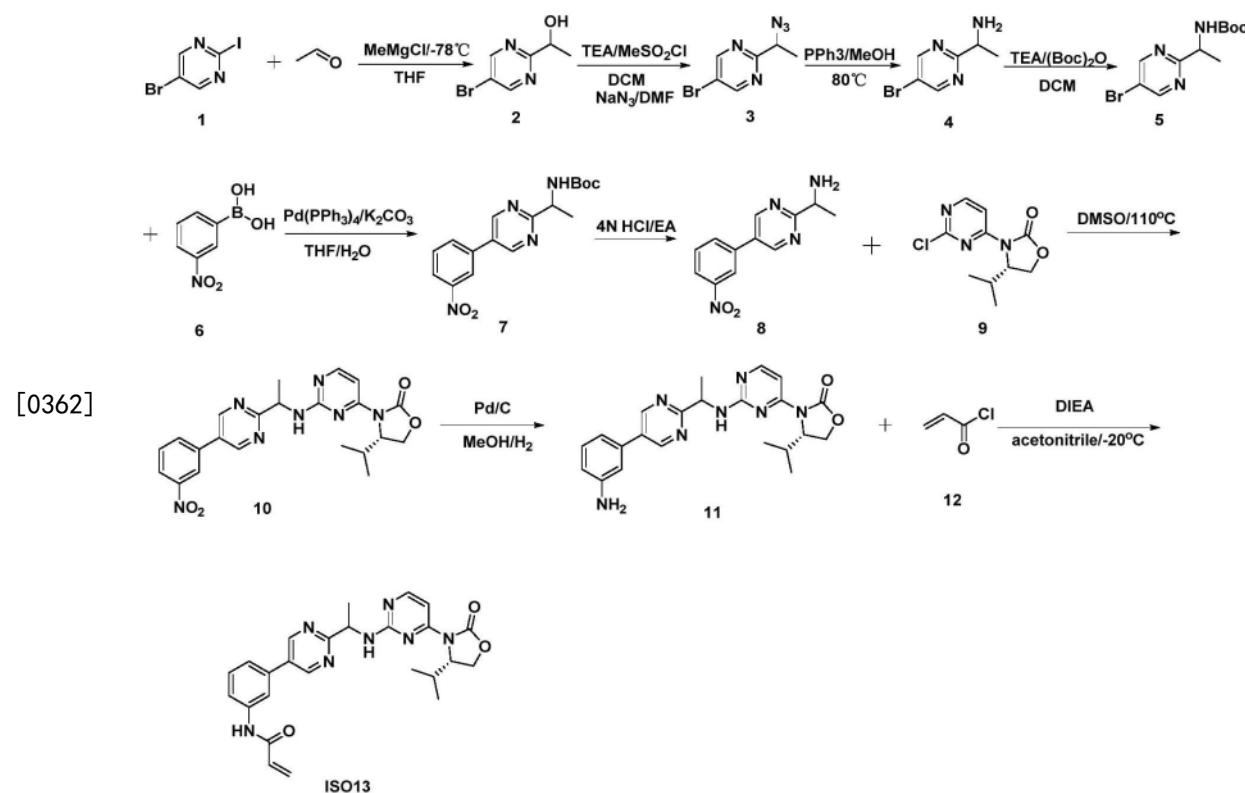
[0357] 2-(1-氨基)-N-甲基-N-(4-硝基苯基)5-氨基嘧啶(8)在冰浴中,向EtOAc(2mL)中的(1-(5-(甲基(4-硝基苯基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(7)(0.45g,1.2mmol)溶液加入4N HCl/EtOAc(8ml)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时,滴加饱和碳酸氢钠溶液,并将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取,有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到2-(1-氨基)-N-甲基-N-(4-硝基苯基)5-氨基嘧啶(8)。

[0358] (4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(5-(甲基(4-硝基苯基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)在110℃下,将DMSO(5ml)中的2-(1-氨基)-N-甲基-N-(4-硝基苯基)5-氨基嘧啶(8)(0.25g,0.9mmol)和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(9)(0.22g,0.9mmol)溶液加热3小时。用EtOAc萃取反应混合物,并用水洗涤有机层。分离后,用EtOAc萃取水相。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(5-(甲基(4-硝基苯基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)。MS m/z479[M+H]<sup>+</sup>。

[0359] (4S)-3-(2-((1-(5-(4-氨基苯基)(甲基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(11)在氢气下,将(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(5-(4-硝基苯基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)(0.2g,0.4mmol)和10%Pd-C(0.1g)在MeOH(5ml)中的混合物搅拌2小时。然后过滤并浓缩该混合物。用硅胶柱色谱法得到(4S)-3-(2-((1-(5-(4-氨基苯基)(甲基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(11)。MS m/z449[M+H]<sup>+</sup>。

[0360] N-(4-((2-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-5-基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺(ISO12)向干燥乙腈(2ml)中的(4S)-3-(2-((1-(4-氨基苯基)(甲基)氨基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(11)(0.12g,0.27mmol)溶液加入DIEA(70mg,0.54mmol)。所得混合物冷却至-20℃,然后加入丙烯酰氯(24mg,0.27mmol)。将溶液搅拌5分钟。然后用DCM萃取,再用水和盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的N-(4-((2-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-5-基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺(30mg,22%)。通过制备型TLC得到纯的非对映体。MS m/z503[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ10.32(s,1H),8.29(d,J=5.1Hz,2H),8.19-8.11(m,1H),7.71(d,J=8.5Hz,2H),7.56-7.31(m,1H),7.21(d,J=5.4Hz,1H),7.18-7.05(m,2H),6.56-6.42(m,1H),6.29-6.20(m,1H),5.74(dd,J=10.1,1.6Hz,1H),5.01-4.89(m,1H),4.70-4.17(m,3H),3.27(d,J=4.3Hz,3H),2.58-2.51(m,1H),1.47(t,J=7.2Hz,3H),0.96-0.72(m,3H),0.71-0.48(m,3H)。

[0361] ISO13的合成:



[0363] 1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-醇(2) 将5-溴-2-碘嘧啶(1)(10g, 35.1mmol)溶解在THF(150ml)中，并在-78℃下加入甲基氯化镁(3M在Et<sub>2</sub>O中, 24mL)，然后在同一温度下搅拌该混合物1小时。向溶液中滴加乙醛(4.64g, 105.3mmol)，搅拌该反应物，同时经1小时升温至0℃。然后加入MeOH，混合物真空浓缩。所得固体溶解在DCM中，并用盐水洗涤。用硅胶柱色谱法得到1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-醇(2)。MS m/z204[M+H]<sup>+</sup>。

[0364] 2-(1-叠氮乙基)-5-溴嘧啶(3) 在室温下，向含有1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-醇(2)(2.92g, 14.4mmol)的圆底烧瓶中加入TEA(1.75g, 17.3mmol)和DCM(30ml)。将所得混合物在室温下搅拌3小时，并减压除去挥发性组分。残余物溶解于DMF(45ml)中，并用Na<sub>3</sub>N(1.87g, 28.8mmol)处理。所得混合物在室温下搅拌24小时，然后在EtOAc和盐水之间分配。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱得到2-(1-叠氮乙基)-5-溴嘧啶(3)。

[0365] 1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-胺(4) 2-(1-叠氮乙基)-5-溴嘧啶(3)(1.37g, 6mmol)和PPh<sub>3</sub>(2.04g, 9mmol)在MeOH(10ml)中的混合物。将所得混合物在80℃下加热3小时，然后用EtOAc萃取，再用水和盐水洗涤有机层，经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤并浓缩该混合物。用硅胶柱色谱法得到1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-胺(4)。MS m/z203[M+H]<sup>+</sup>。

[0366] (1-(5-溴嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5) 向DCM(15ml)中的1-(5-溴嘧啶-2-基)乙-1-胺(4)(1.1g, 5.4mmol)溶液加入二碳酸二叔丁酯(1.3g, 5.94mmol)和TEA(1.1g, 10.8mmol)。在室温下搅拌该溶液4小时，然后用水和盐水洗涤。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到(1-(5-溴嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5)。

[0367] (1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(7) 将(3-硝基苯基)硼酸(6)(0.62g, 3.72mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(0.1g)和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.69g, 4.96mmol)加入装有温度计、磁性搅拌棒和隔膜的Schlenk型三颈烧瓶中。排空烧瓶并充入氮气。室温下，通过注射器加入(1-(5-溴嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(5)(0.75g, 2.48mmol)在THF(12mL)和H<sub>2</sub>O

(5m1) 中的溶液。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,然后冷却至室温。加入饱和NaCl溶液,并用EtOAc萃取该混合物。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到(1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(7)。MS m/z345[M+H]<sup>+</sup>。

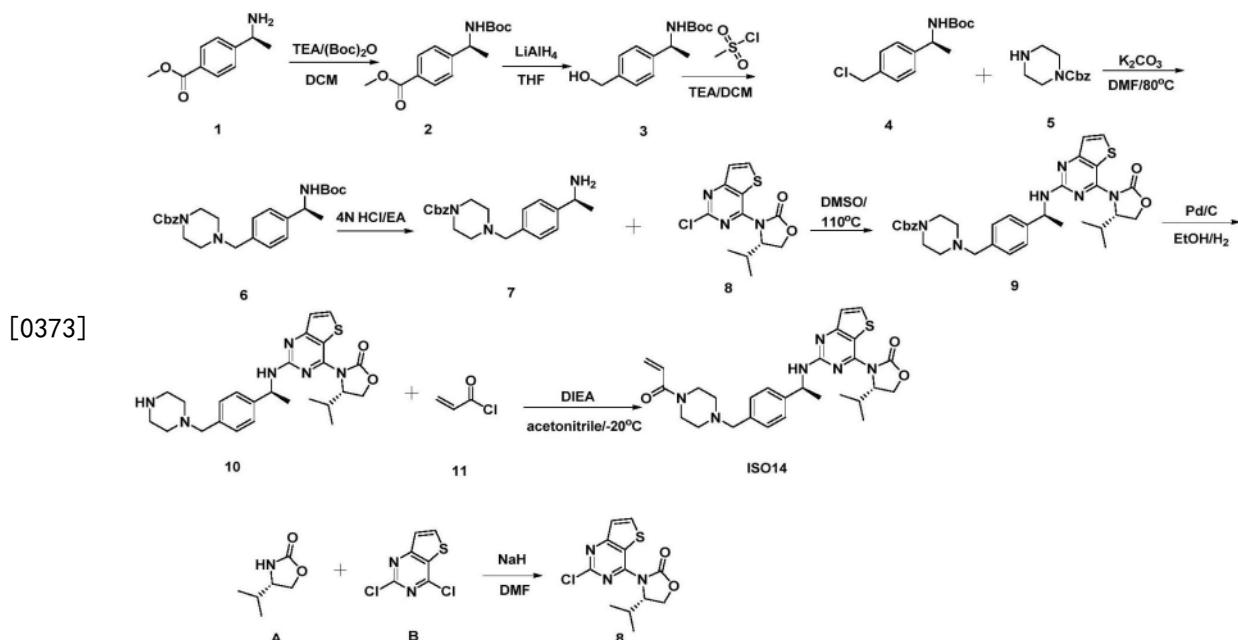
[0368] 1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙-1-胺(8) 在冰浴中,向EtOAc(2mL)中的(1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(7)(0.55g,1.6mmol)溶液加入4N HCl/EtOAc(10mL)。将所得混合物在室温下搅拌1.5小时,滴加饱和碳酸氢钠溶液,并将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取,有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙-1-胺(8)。

[0369] (4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10) 在110℃下,将DMSO(5mL)中的1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙-1-胺(8)(0.4g,1.6mmol)和(S)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(9)(0.46g,1.92mmol)溶液加热3小时。用EtOAc萃取该反应混合物,并用水洗涤有机层。分离后,用EtOAc萃取水相。合并的有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)。MS m/z450[M+H]<sup>+</sup>。

[0370] (4S)-3-(2-((1-(5-(3-氨基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(11) 在氢气下,将(4S)-4-异丙基-3-(2-((1-(5-(3-硝基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)(0.3g,0.67mmol)和10%Pd-C(0.1g)在MeOH(5mL)中的混合物搅拌2小时。然后过滤并浓缩该混合物。用硅胶柱色谱法得到(4S)-3-(2-((1-(5-(3-氨基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(11)。MS m/z420[M+H]<sup>+</sup>。

[0371] N-(3-(2-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺(IS013) 向干燥乙腈(2mL)中的(4S)-3-(2-((1-(5-(3-氨基苯基)嘧啶-2-基)乙基)氨基)嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(11)(0.12g,0.29mmol)溶液加入DIEA(75mg,0.58mmol)。将所得混合物冷却至-20℃,然后加入丙烯酰氯(31mg,0.34mmol),并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取,用水和盐水洗涤有机层,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的N-(3-(2-(1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)嘧啶-2-基)氨基)乙基)嘧啶-5-基)苯基)丙烯酰胺(IS013)(30mg,22%)。通过制备型TLC得到纯的非对映体。MS m/z474[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO) δ 10.46(d,J=4.0Hz,1H), 9.00(s,1H), 8.88(s,1H), 8.24-8.10(m,1H), 8.05(s,1H), 7.80-7.72(m,1H), 7.71-7.61(m,1H), 7.51-7.39(m,2H), 7.25-7.18(m,1H), 6.57-6.45(m,1H), 6.34-6.28(m,1H), 5.82-5.74(m,1H), 5.20-4.91(m,1H), 4.55-4.11(m,3H), 2.62-2.53(m,1H), 1.62-1.50(m,3H), 0.99-0.72(m,3H), 0.61-0.31(m,3H)。

[0372] 合成IS014的反应方案



加入4N HCl/EtOAc (8ml)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液，将酸碱度调至8-9，然后用EtOAc萃取溶液。干燥并浓缩有机层。用硅胶柱色谱法(EtOAc/PE 0至50%)得到白色固体状的(S)-4-(4-(1-氨基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7) (0.34g, 97%)。MS m/z354.21 [M+H]<sup>+</sup>。

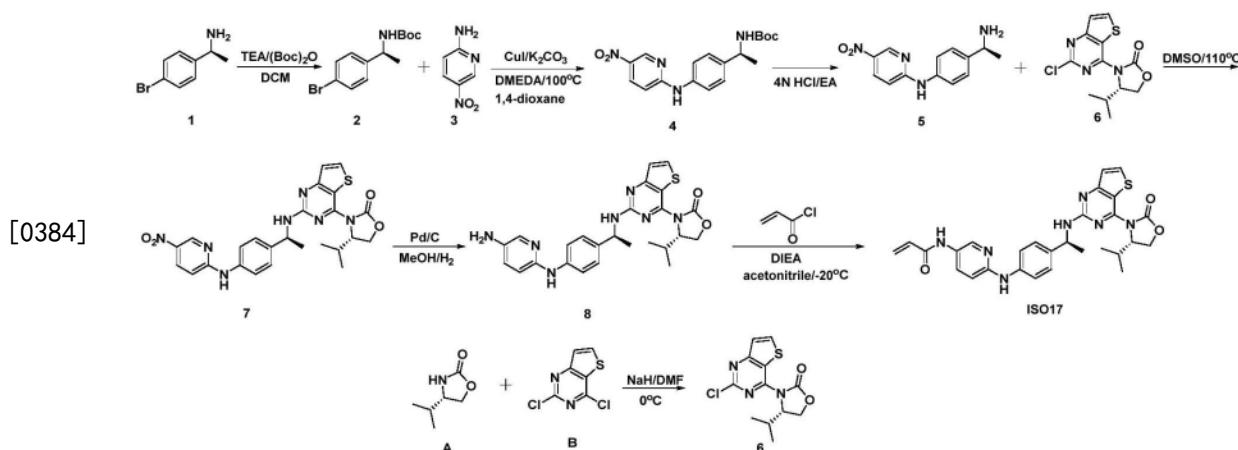
[0379] (S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) 在N<sub>2</sub>气氛下，将10ml DMF中的(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(A) (1.3g, 10mmol) 和2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(B) (2g, 10mmol) 溶液冷却至0℃。向溶液中缓慢加入NaH (0.52g的60%悬浮液, 13mmol)，温度保持在5℃以下。5分钟后，除去冷浴。将反应混合物升温至室温并搅拌3小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。有机层经水和盐水洗涤。将合并的有机物干燥、过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) (4g, 40.4%)。MS m/z298.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[0380] 4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9) 在110℃下，将DMSO (5ml) 中的(S)-4-(4-(1-氨基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(7) (0.35g, 1mmol) 和(S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) (0.3g, 1mmol) 溶液加热3小时。用EtOAc萃取该反应混合物，并用水洗涤有机层。分离后，用EtOAc萃取水相。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9)。MS m/z615.21 [M+H]<sup>+</sup>。

[0381] (S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(哌嗪-1-亚甲基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10) 将4-(4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑啉-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)乙基)苄基)哌嗪-1-羧酸苄酯(9) (0.61g, 1mmol) 和10%Pd-C (0.61g) 在乙醇 (5ml) 中的混合物在氢气下搅拌过夜。过滤并浓缩该混合物。用硅胶柱色谱法得到(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(哌嗪-1-亚甲基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10)。MS m/z481.23 [M+H]<sup>+</sup>。

[0382] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-丙烯酰哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(ISO14) 向无水乙腈 (1ml) 中的(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(哌嗪-1-亚甲基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(10) (39mg, 0.081mmol) 溶液加入DIEA (21mg, 0.162mmol)。将所得混合物冷却至-20℃，然后加入丙烯酰氯 (15mg, 0.612mmol)，并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取，用水和盐水洗涤有机层，并干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-(丙烯酰哌嗪-1-基)甲基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(ISO14) (46mg, 40%)。MS m/z535.21 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.15 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.71 (br, 1H), 7.33 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.21 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.76 (m, 10.4, 4.2Hz, 1H), 6.08 (m, 2.7Hz, 1H), 5.65 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.30 (s, 4H), 1.44 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.48 (m, 6H)。

[0383] 合成ISO17的反应方案：



[0385] (S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)向DCM(20ml)中的(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺(1)(2g,10mmol)溶液加入二碳酸二叔丁酯(2.4g,11mmol)和TEA(1.27g,12.4mmol)。在室温下搅拌该溶液3小时,然后用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)(2.9g,96.7%)。

[0386] (S)-(1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)将5-硝基吡啶-2-胺(3)(1.38g,9.9mmol)、CuI(0.95g,5mmol)和无水 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.49g,18mmol)加入到装有温度计、磁性搅拌棒和隔膜的Schlenk三颈烧瓶中。将烧瓶抽真空并充入氮气三次。在室温下,通过注射器加入(S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)(2.69g,9mmol)和DMEDA(0.44g,5mmol)在二恶烷(45ml)中的溶液。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,然后冷却至室温。加入饱和NaCl溶液,并用EtOAc萃取该混合物。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-(1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)。

[0387] (S)-N-(4-(1-氨基乙基)苯基)-5-硝基吡啶-2-胺(5)在冰浴中,向EtOAc中的(S)-(1-(4-(4-(4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)(1.2g,3.35mmol)溶液加入4N HCl/EtOAc(10ml)。将所得混合物在室温下搅拌3小时,滴加饱和碳酸氢钠溶液,并将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取,有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-N-(4-(1-氨基乙基)苯基)-5-硝基吡啶-2-胺(5)。

[0388] (S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)在 $\text{N}_2$ 气氛下,将30ml DMF中的(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(a)(5.3g,41mmol)和2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(b)(8.4g,41mmol)溶液冷却至0℃。缓慢地加入NaH(2.1g的60%悬浮液,53mmol)。5分钟后,除去冷浴。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。有机层经水和盐水洗涤。合并的有机物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)。MS m/z298 [M+H]<sup>+</sup>。

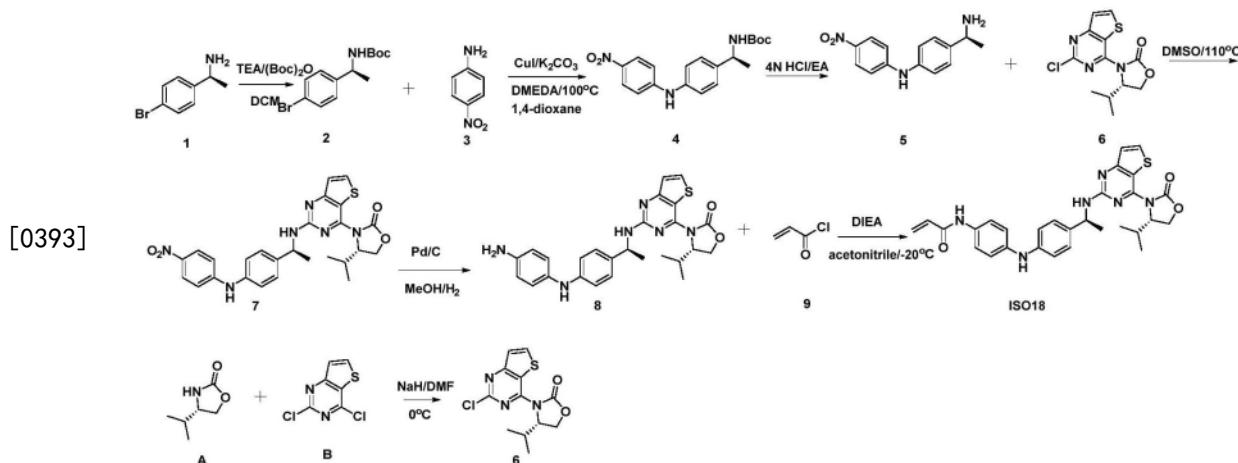
[0389] (S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-((5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)恶唑烷-2-酮(7)在110℃下,将DMSO(10ml)中的(S)-N-(4-(1-氨基乙基)苯基)-5-硝基吡啶-2-胺(5)(0.46g,1.55mmol)和(S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)(0.4g,1.55mmol)溶液加热3小时。用EtOAc萃取反应混合物,

并用水洗涤有机层。分离后,用EtOAc萃取水相。合并的有机物经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)。MS m/z 520 [M+H]<sup>+</sup>。

[0390] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(5-氨基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)在氢气下,将(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(5-硝基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)(0.27g,0.52mmol)和10%Pd-C(0.1g)在MeOH(5ml)的混合物搅拌2小时。然后过滤并浓缩该混合物。用硅胶柱色谱法得到(S)-3-(2-(((S)-1-(4-(5-氨基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)。MS m/z 490 [M+H]<sup>+</sup>。

[0391] N-(6-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)丙烯酰胺(ISO17)向干燥乙腈(3ml)中的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-(5-氨基吡啶-2-基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)(0.14g,0.286mmol)加入DIEA(74mg,0.572mmol)。将所得混合物冷却至-20℃,然后加入丙烯酰氯(26mg,0.286mmol),并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取,用水和盐水洗涤有机层,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的N-(6-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)氨基)乙基)氨基)吡啶-3-基)丙烯酰胺(ISO17)(54mg,35%)。MS m/z 544 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.36 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.13 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.70-7.53 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J=5.6Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 6.26-6.17 (m, 1H), 5.79-5.65 (m, 1H), 5.15-4.75 (m, 2H), 4.53 (t, J=8.9Hz, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 1H), 1.45 (d, J=7.0Hz, 3H), 0.87-0.42 (m, 6H)。

[0392] 合成ISO18的反应方案:



[0394] (S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)向DCM(20ml)中的(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺(1)(2g,10mmol)溶液加入二碳酸二叔丁酯(2.4g,11mmol)和TEA(1.27g,12.4mmol)。在室温下搅拌该溶液3小时,然后用水和盐水洗涤。有机层经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2)(2.9g,96.7%)。

[0395] (S)-(1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)将4-硝基苯胺

(3) (1.01g, 7.34mmol)、CuI (1.27g, 6.67mmol) 和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.84g, 13.34mmol) 加入到装有温度计、磁性搅拌棒和隔膜的Schlenk三颈烧瓶中。排空烧瓶并充入氮气。在室温下,通过注射器加入(S)-2-(4-溴苯基)-2-((叔丁氧羰基)氨基)乙-1-基鎓(2) (2g, 6.67mmol) 和DMEDA (0.59g, 6.67mmol) 在1,4-二恶烷 (30ml) 中的溶液。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,然后冷却至室温。加入饱和NaCl溶液,并用EtOAc萃取该混合物。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-(1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4)。

[0396] (S)-4-(1-氨基乙基)-N-(4-硝基苯基)苯胺(5) 在冰浴中,向EtOAc中的(S)-(1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(4) (1.2g, 3.36mmol) 溶液加入4N HCl/EtOAc (10ml)。将所得混合物在室温下搅拌3小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液,并将酸碱度调节至8-9,然后用EtOAc萃取,有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-4-(1-氨基乙基)-N-(4-硝基苯基)苯胺(5)。

[0397] (S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6) 在N<sub>2</sub>气氛下,将30ml DMF中的(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(a) (5.3g, 41mmol) 和2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(b) (8.4g, 41mmol) 溶液冷却至0℃。缓慢地加入NaH (2.1g的60%悬浮液, 53mmol)。5分钟后,除去冷浴。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。有机层经水和盐水洗涤。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)。MS m/z298 [M+H]<sup>+</sup>。

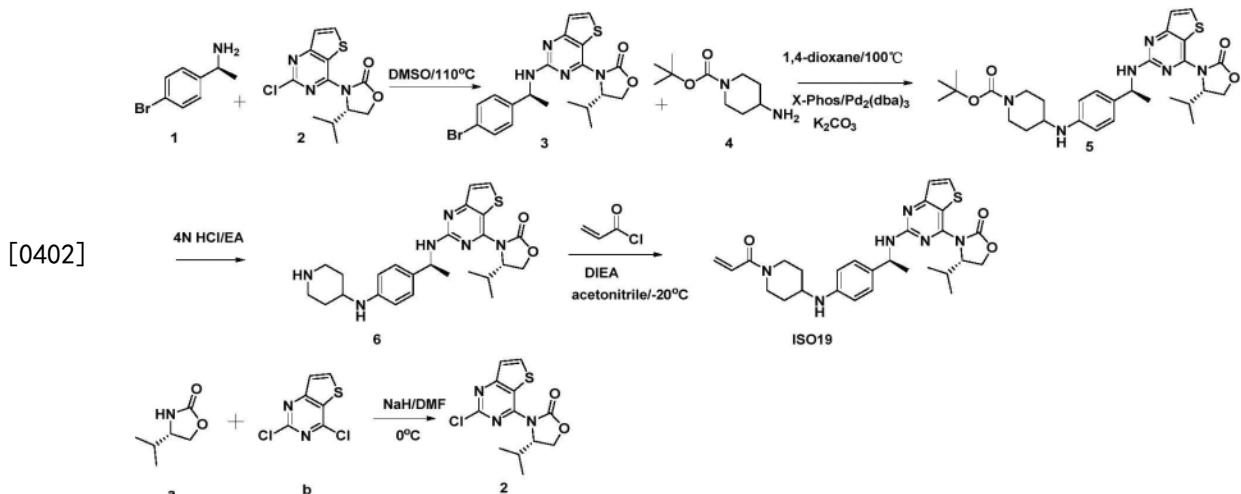
[0398] (S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7) 在110℃下,将DMSO (10ml) 中的(S)-4-(1-氨基乙基)-N-(4-硝基苯基)苯胺(5) (0.4g, 1.55mmol) 和(S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(6) (0.46g, 1.55mmol) 溶液加热3小时。用EtOAc萃取该反应混合物,并用水洗涤有机层。分离后,用EtOAc萃取水相。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到黄色固体状的(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7)。MS m/z519 [M+H]<sup>+</sup>。

[0399] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) 在氢气下,将(S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-((4-硝基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(7) (0.26g, 0.5mmol) 和10%Pd-C (0.1g) 在MeOH (5ml) 的混合物搅拌2小时。然后过滤并浓缩该混合物。用硅胶柱色谱法得到(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8)。MS m/z489 [M+H]<sup>+</sup>。

[0400] N-(4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)乙基)苯基)丙烯酰胺 (IS018) 向干燥乙腈 (1ml) 中的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-氨基苯基)氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(8) (70mg, 0.14mmol) 加入DIEA (36mg, 0.28mmol)。将所得混合物冷却至-20℃,然后加入丙烯酰氯 (13mg, 0.14mmol), 并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取,用水和盐水洗涤有机层,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的N-(4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)乙基)苯基)氨基)苯

基)丙烯酰胺 (IS018) (30mg, 39%)。MS m/z543 [M+H]<sup>+</sup>。

[0401] 合成IS019的反应方案:



[0403] (S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(2)在N<sub>2</sub>气氛下,将30ml DMF中的(S)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(a) (5.3g, 41mmol)和2,4-二氯噻吩并[3,2-d]嘧啶(b) (8.4g, 41mmol)溶液冷却至0℃。缓慢地加入NaH (2.1g的60%悬浮液, 53mmol)。5分钟后,除去冷浴。将反应混合物升温至室温并搅拌12小时。用水稀释该反应混合物并经EtOAc萃取。有机层经水和盐水洗涤。合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到白色固体状的(S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(2)。MS m/z298 [M+H]<sup>+</sup>。

[0404] (S)-3-(2-(((S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(3)在110℃下,将DMSO (10ml)中的(S)-1-(4-溴苯基)乙-1-胺(1) (4g, 20mmol)和(S)-3-(2-氯噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(2) (6.5g, 22mmol)溶液加热3小时。用EtOAc萃取该反应混合物,并用水洗涤有机层。分离后,用EtOAc萃取水相。合并的有机物经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(3)。MS m/z462 [M+H]<sup>+</sup>。

[0405] 4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)乙基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5)将4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(4) (0.23g, 1.14mmol)、X-Phos (30mg)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (15mg)和无水K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.26g, 1.9mmol)加入装有温度计、磁性搅拌棒和隔膜的Schlenk型三颈烧瓶中。排空烧瓶并充入氮气。室温下,通过注射器加入1,4-二恶烷(12ml)中的(S)-3-(2-(((S)-1-(4-溴苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)-4-异丙基-2-恶唑烷酮(3) (0.44g, 0.95mmol)溶液。将反应混合物在100℃下搅拌12小时,然后冷却至室温。加入饱和NaCl溶液,并用EtOAc萃取该混合物。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。用硅胶柱色谱法得到4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-异丙基-2-氧代恶唑烷-3-基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-2-基)氨基)乙基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(5)。MS m/z581 [M+H]<sup>+</sup>。

[0406] (S)-4-异丙基-3-(2-(((S)-1-(4-(哌啶-4-基氨基)苯基)乙基)氨基)噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(6)在冰浴中,向EtOAc (2ml)中的4-((4-((S)-1-((4-((S)-4-

异丙基-2-氧代噁唑烷-3-基) 嘧吩并[3,2-d]嘧啶-2-基) 氨基) 乙基) 苯基) 氨基) 味啶-1-羧酸叔丁酯(5) (0.29g, 0.5mmol) 溶液加入4N HCl/EtOAc (8ml)。将所得混合物在室温下搅拌1小时。滴加饱和碳酸氢钠溶液, 调节酸碱度至8-9, 然后用EtOAc萃取。有机层经干燥Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(S)-4-异丙基-3-(2-((S)-1-(4-(味啶-4-基氨基)苯基)乙基)氨基) 嘙吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(6)。MS m/z481 [M+H]<sup>+</sup>。

[0407] (S)-3-(2-((S)-1-(4-((1-丙烯酰味啶-4-基)氨基)苯基)乙基)氨基) 嘙吩并[3,2-d]嘧啶-4-基) -4-异丙基-2-恶唑烷酮(6) 向无水乙腈(2ml)中的(S)-4-异丙基-3-(2-((S)-1-(4-(味啶-4-基氨基)苯基)乙基)氨基) 嘙吩并[3,2-d]嘧啶-4-基)2-恶唑烷酮(6) (0.1g, 0.21mmol) 溶液加入DIEA (81.4mg, 0.63mmol)。将所得混合物冷却至-20℃, 然后加入丙烯酰氯 (19.3mg, 0.21mmol), 并将溶液搅拌5分钟。然后经DCM提取, 用水和盐水洗涤有机层, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩。用硅胶柱色谱法得到固体状的(S)-3-(2-((S)-1-(4-((1-丙烯酰味啶-4-基)氨基)苯基)乙基)氨基) 嘙吩并[3,2-d]嘧啶-4-基) -4-异丙基-2-恶唑烷酮(6)。MS m/z535 [M+H]<sup>+</sup>。

[0408] 表1.示例性化合物的IC50 (M)

化合物 ID:	IDH1 (R132H)	IDH1 (R132C)	IDH1
[0409]	IS01	1. 32E-09	9. 46E-06
	IS03	3. 61E-09	8. 52E-06
	IS04	1. 05E-08	> 1. 00E-05
	IS05		> 1. 48E-06
	IS07	3. 40E-07	NA
	IS012	1. 61 E-07	NA
	IS013	1. 07 E-07	NA
	IS014	8. 09 E-10	NA

[0410] 实验

#### 生物活性测试

[0412] 选用3种酶(WT IDH1、IDH1R132C、IDH1R132H)对化合物进行测试

[0413] 测定形式:用黄递酶/刃天青偶联检测法来测量IDH酶产生或消耗的NADPH。

[0414] IDH1的测定方案

[0415] 野生型反应规程:

[0416] 1. 将反应缓冲液中的酶/NADP输送到反应板孔中,除了无酶对照孔。向无酶孔中加入缓冲液+NADP。

[0417] 2. 将100%DMSO中的化合物输送到酶混合物中,向下旋转并在室温下预培养60分钟。

[0418] 3. 输送底物混合物以引发反应。并将板向下旋转,在室温下轻轻摇动45分钟。

[0419] WT的检测步骤:

[0420] 4. 将检测混合物在反应缓冲液中混合3倍,并将检测混合物加入反应中。向下旋转。

- [0421] 5. 室温培育10分钟。
- [0422] 6. 经Envision测量。(Ex/Em=535/590nm)
- [0423] 7. 从原始数据中减去背景(无酶对照孔的平均值)。计算DMSO对照孔的平均值,并将值设置为100%。将测量数据/DMSO对照孔平均值的比率乘以100%,得出活性百分比。
- [0424] 突变体反应规程:
- [0425] 8. 将反应缓冲液中的酶/NADPH输送到反应板孔中,除了无酶对照孔。向无酶孔中加入缓冲液+NADPH。
- [0426] 9. 将100%DMSO中的化合物输送到酶混合物中。向下旋转并在室温下预培养60分钟。
- [0427] 10. 输送底物混合物以引发反应。并将板向下旋转,在室温下轻轻摇动45分钟。
- [0428] 检测步骤(同wt):
- [0429] 11. 将检测混合物在反应缓冲液中混合3倍,并将检测混合物加入反应中。向下旋转。
- [0430] 12. 室温培育10分钟。
- [0431] 13. 经Envision测量。(Ex/Em=535/590nm)
- [0432] 14. 从背景中减去原始数据(无酶孔的平均值)。计算DMSO对照孔的平均值,并将值设置为100%。将测量数据/DMSO对照孔平均值的比率乘以100%,得出活性百分比。
- [0433] MALDI TOF法完整Mw分析
- [0434] 在岛津生物技术公司Axima TOF<sup>2</sup>(岛津仪器公司)基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱仪(MALDI-TOF)上进行了分析。蛋白质以正离子线性模式进行分析。对于完整的蛋白质质量测量,使用了47000的脉冲提取设置和脱辅基肌红蛋白作为校准仪器的标准,使仪器的质量范围设置达到75000m/z。用7ul的0.1%TFA稀释样品的等分试样(3ul),接着使用芥子酸作为解吸基质(10mg/ml于50:50的0.1%TFA:乙腈中)将微量C4Zip Tip脱盐并直接沉积到MALDI靶上。
- [0435] 申请人在此的公开内容已通过参照附图在优选实施例中描述,其中相同的数字表示相同或相似的元件。贯穿本说明书对“一个实施例”、“实施例”或类似语言的引用表示结合该实施例描述的特定特征、结构或特性被包括在本发明的至少一个实施例中。因此,贯穿本说明书的短语“在一个实施例中”、“在实施例中”和类似语言的出现可以但不一定都指同一实施例。
- [0436] 在一个或多个实施例中,申请人公开的所述特征、结构或特性可以以任何合适的方式组合。在本文的描述中,列举了许多具体细节以提供对本发明实施例的全面理解。然而,相关领域的技术人员将认识到,申请人的组合物和/或方法可以在缺少一个或多个具体细节的情况下,或用其他方法、部件、材料等来实施。在其他情况下,公知的结构、材料或操作没有被详细示出或描述,以避免模糊本公开的诸方面。
- [0437] 在本说明书和所附权利要求中,单数形式“一个”、“该”和“所述”包括复数引用,除非上下文另有明确说明。
- [0438] 除非另外定义,否则这里使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。虽然与本文所述的方法和材料相似或等同的任何方法和材料也可用于实践或测试,但这里仅描述了优选的方法和材料。除了所公开的特定顺序之外,本文所

述的方法可以逻辑上可能的任何顺序来操作。

[0439] 通过引用并入

[0440] 本公开中,参考和引用了其他文件,例如专利、专利申请、专利出版物、期刊、书籍、论文、网络内容。处于所有目的,本文所述所有文件在此通过提述方式全部纳入本文。任何材料或其某部分,也就是通过引用并入本文的,但与本文明确阐述的现有定义、陈述或其他公开材料相冲突的,仅在该并入的材料和本公开材料之间不发生冲突的情况下并入。在发生冲突的情况下,从有利于本申请的角度来解决冲突,将该有利于本申请的公开作为优选实施方式。

[0441] 等同物

[0442] 代表性实施例旨在帮助说明本发明,并非限制本发明的范围,也不应将其解释为限制本发明的范围。实际上,除了在此示出的和描述的之外,本文档的全部内容,包括文档中包含的例子和对科学和专利文献的引用,使得本发明的各种修改及其多种进一步的实施例对于本领域的技术人员来说是显而易见的。这些实施例包含重要的附加信息、范例和指导,这些信息、范例和指导可适用于本发明的各种实施例及其等同物的实践。

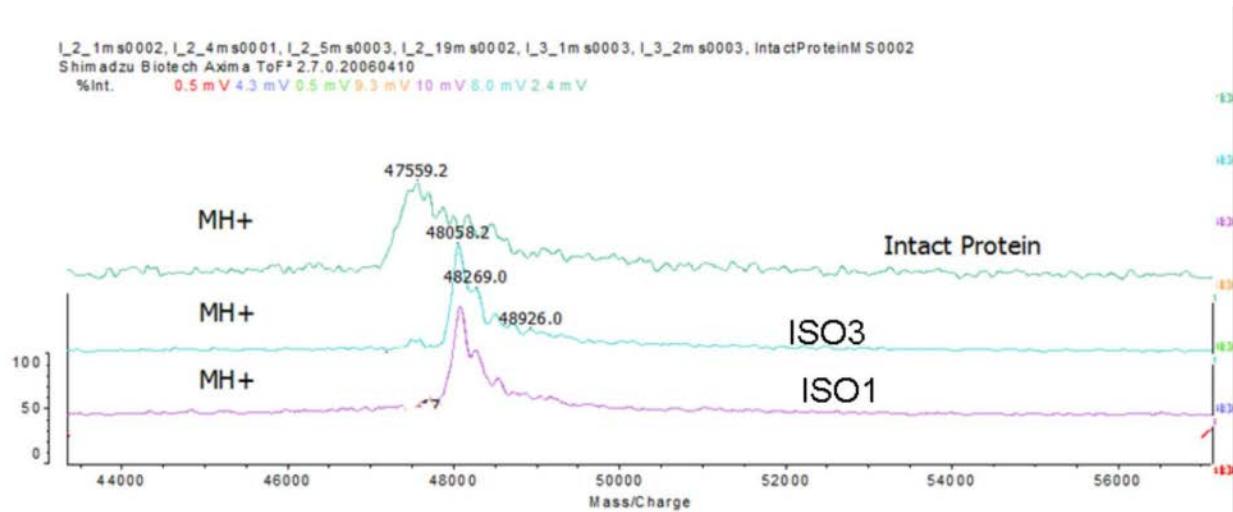


图1

## Protein control

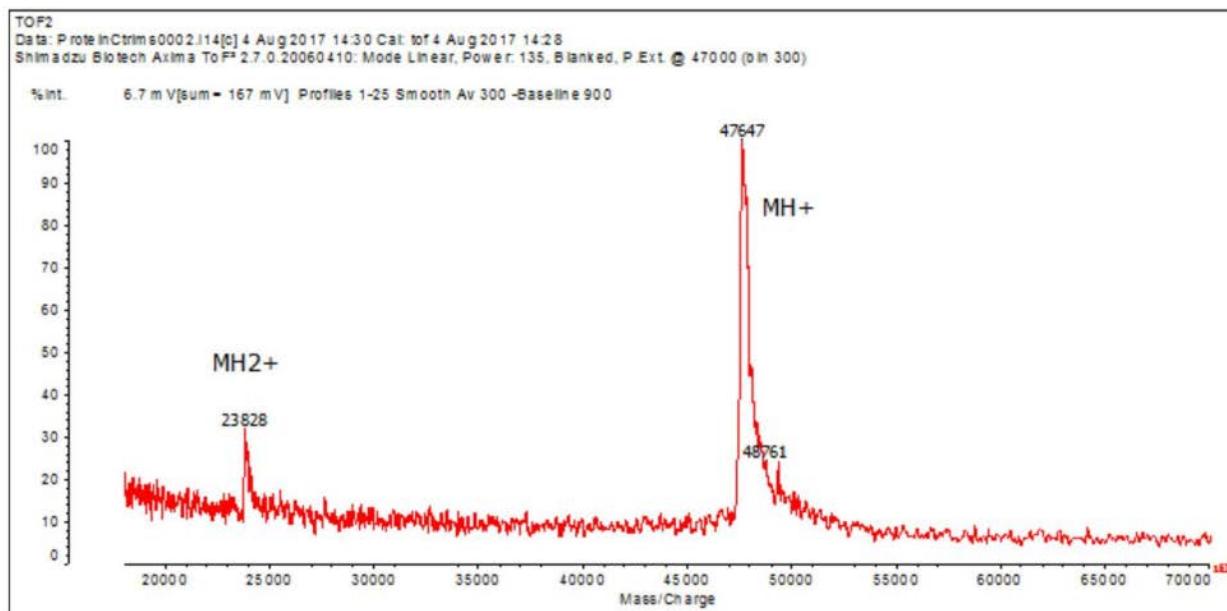


图2

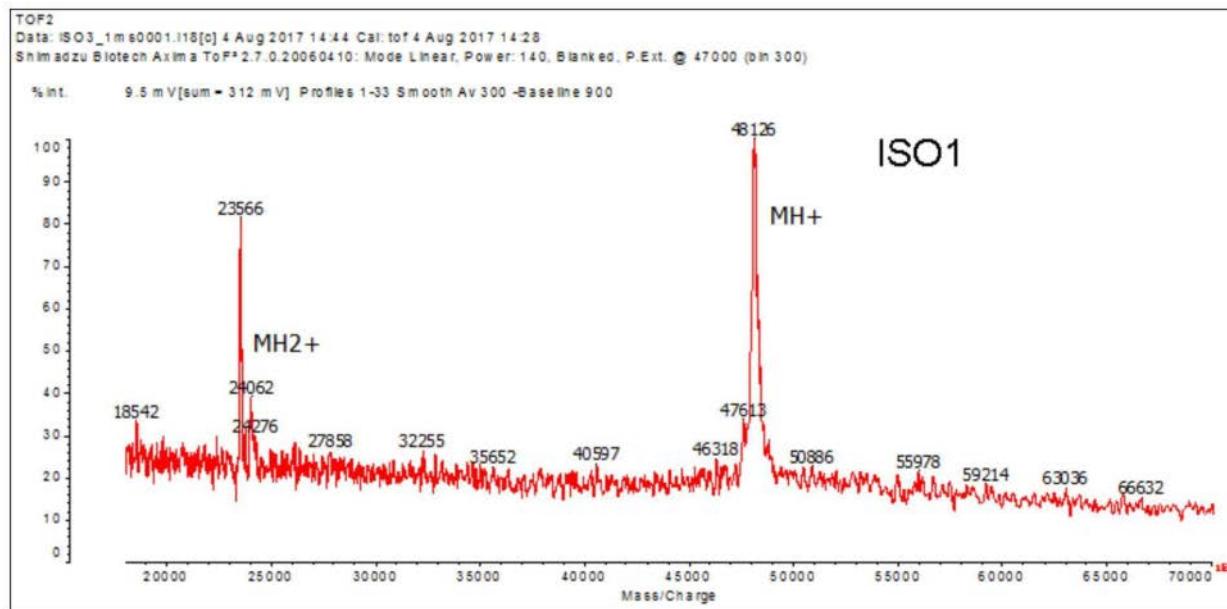


图3