



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104045654 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 17

(21) 申请号 201410184794. 1

A61K 31/553 (2006. 01)

(22) 申请日 2011. 10. 25

A61P 35/00 (2006. 01)

(30) 优先权数据

61/406, 498 2010. 10. 25 US

(62) 分案原申请数据

201180062297. 9 2011. 10. 25

(71) 申请人 GI 治疗公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72) 发明人 F · X · 塔瓦里斯 J · C · 斯特鲁姆

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 陈文平

(51) Int. Cl.

C07D 498/14 (2006. 01)

C07D 487/14 (2006. 01)

C07D 487/20 (2006. 01)

A61K 31/519 (2006. 01)

A61K 31/551 (2006. 01)

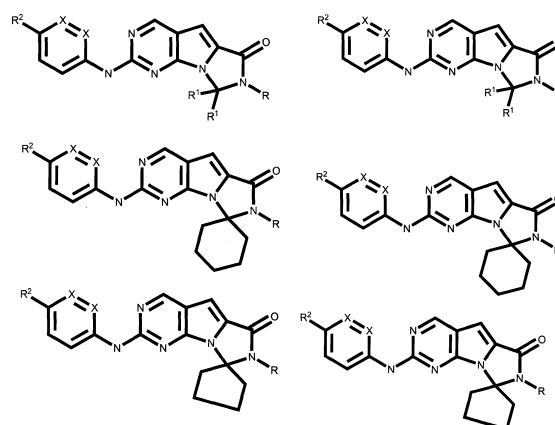
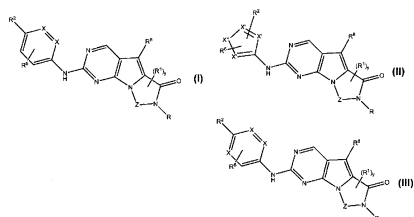
权利要求书13页 说明书81页 附图8页

(54) 发明名称

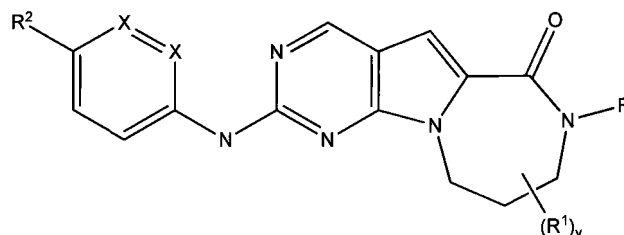
CDK 抑制剂

(57) 摘要

式 I、II 或 III 的化合物及其药学可接受盐用作 CDK 抑制剂



1. 具有下式结构的化合物：



或其药学可接受的盐，其中：

R 是 H 或 CH<sub>3</sub>；

每个 X 独立地是 CH 或 N；

每个 R<sup>1</sup> 独立地为烷基、环烷基或卤代烷基；

y 是 0、1、2、3 或 4；

R<sup>2</sup> 是 -(亚烷基)<sub>m</sub>-杂环、-(亚烷基)<sub>m</sub>-杂芳基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>；-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-O-烷基；-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>、或-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>，任选地，其中任何一个可独立地被一个或多个 R<sup>x</sup> 基团在价态允许的情况下取代，并且其中连接至相同或相邻原子上的两个 R<sup>x</sup> 基团任选地结合形成环并且其中 m 是 0 或 1，n 是 0、1 或 2；

R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 在每种情况下独立地是：

(i) 氢，或

(ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中任何一个可任选地独立地被一个或多个 R<sup>x</sup> 基团在价态允许的情况下取代，并且其中连接至相同或相邻原子上的两个 R<sup>x</sup> 基团任选地结合形成环；或者 R<sup>3</sup> 和 R<sup>4</sup> 和它们所连接的氮原子一起可结合形成任选地独立地被一个或多个 R<sup>x</sup> 基团在价态允许的情况下取代的杂环，并且其中连接至相同或相邻原子上的两个 R<sup>x</sup> 基团可任选地结合形成环；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>5\*</sup> 在每种情况下是

(i) 氢，或

(ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中任何一个可任选地、独立地被一个或多个 R<sup>x</sup> 基团在价态允许情况下取代；

R<sup>x</sup> 在每种情况下独立地是：卤素、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-亚烷基-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-CN、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(S)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(S)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-OR<sup>5</sup> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>；其中：

所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂

芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基基团能进一步地、独立地被一个或多个  $-(\text{亚烷基})_m-\text{CN}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{OR}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{S(O)}_n-\text{R}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(O)}-\text{R}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(=S)}\text{R}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(=O)}\text{OR}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{OC(=O)}\text{R}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(S)}-\text{OR}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(O)}-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(S)}-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{C(O)}-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{C(S)}-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{C(O)}-\text{R}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{C(S)}-\text{R}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{O}-\text{C(O)}-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{O}-\text{C(S)}-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{SO}_2-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{SO}_2-\text{R}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{SO}_2-\text{NR}^3*\text{R}^4*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{C(O)}-\text{OR}^5*$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{C(S)}-\text{OR}^5*$  或  $-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^3*)-\text{SO}_2-\text{R}^5*$  所取代，

$n$  是 0、1 或 2，并且

$m$  是 0 或 1；

$\text{R}^3*$  和  $\text{R}^4*$  在每种情况下独立地是：

(i) 氢，或

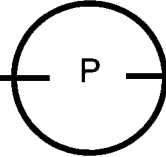
(ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许情况下取代；或者  $\text{R}^3*$  和  $\text{R}^4*$  和它们所连接的氮原子一起可结合形成独立地、任选地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许情况下取代的杂环。

2. 权利要求 1 所述的化合物，其中两个  $\text{X}$  都是  $\text{N}$ 。

3. 权利要求 1 所述的化合物，其中一个  $\text{X}$  是  $\text{N}$  并且一个  $\text{X}$  是  $\text{CH}$ 。

4. 权利要求 1 所述的化合物，其中  $\text{R}^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m-\text{杂环}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(O)}-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(O)}-\text{O}-\text{烷基}$  或  $-(\text{亚烷基})_m-\text{OR}^5$ ，其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许情况下取代；以及其中连接至相同或相邻原子上的两个  $\text{R}^x$  基团可以任选地结合形成环。

5. 权利要求 1 所述的化合物，其中  $\text{R}^2$  选自图 1 的结构。

6. 权利要求 1 所述化合物，其中  $\text{R}^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---}$    $\text{---(R}^{x1})_t\text{---}$  其中  $\text{R}^{2*}$  是

一个键、亚烷基、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{O}-(\text{亚烷基})_m-$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(O)}-(\text{亚烷基})_m-$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{S(O)}_2-(\text{亚烷基})_m-$  或  $-(\text{亚烷基})_m-\text{NH}-(\text{亚烷基})_m-$ ，其中每个  $m$  独立地是 0 或 1；

$\text{P}$  是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团；

每个  $\text{R}^{x1}$  独立地是  $-(\text{亚烷基})_m-\text{C(O)}_m-(\text{亚烷基})_m-\text{N(R}^N)_m-(\text{烷基})_m$ ，其中每个  $m$  独立地是 0 或 1 且只要有至少一个  $m$  是 1、 $-(\text{C(O)})-\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{环烷基}$ ，其中  $m$  是 0 或 1、 $-\text{N(R}^N)-\text{环烷基}$ 、 $-\text{C(O)}-\text{环烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{杂环基}$ ，其中  $m$  是 0 或 1、或  $-\text{N(R}^N)-\text{杂环基}$ 、 $-\text{C(O)}-\text{杂环基}$ 、 $-\text{S(O)}_2-(\text{亚烷基})_m$ ，其中  $m$  是 0 或 1；

$\text{R}^N$  为  $\text{H}$ 、 $\text{C}_1$  至  $\text{C}_4$  烷基或  $\text{C}_1$  至  $\text{C}_6$  杂烷基，和

其中两个  $\text{R}^{x1}$  能与它们在  $\text{P}$  上所连接的原子——可能是同一个原子——一起形成环；和  $t$  是 0、1 或 2。

7. 根据权利要求6所述化合物,其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---} (R^{x1})_t$  其中  $P^*$  是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团和  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  如前述所定义。

8. 根据权利要求6所述化合物,其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{---} (R^{x1})_t \end{array}$ 。

9. 根据权利要求7所述化合物,其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{N} \text{---} R^{x1} \end{array}$ 。

10. 根据权利要求6所述化合物,其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1$ - $C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

11. 根据权利要求7所述化合物,其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1$ - $C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

12. 根据权利要求8所述化合物,其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1$ - $C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

13. 根据权利要求9所述化合物,其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1$ - $C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

14. 根据权利要求1所述的化合物,其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{P} \text{---} \text{P1} \text{---} (R^{x2})_s$

其中:

$R^{2*}$  是一个键、亚烷基、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---O---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---C(=O)---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---S(=O)}_2\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  或  $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---NH---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个  $m$  独立地是 0 或 1;

$P$  是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团;

$P1$  是 4 至 6 元的单环饱和的杂环基基团;

每个  $R^{x2}$  独立地是氢或烷基;和

$s$  是 0、1 或 2。

15. 权利要求14所述化合物,其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P1} \end{array} \text{---} (R^{x2})_s$ 。

16. 权利要求1所述化合物,其中  $R^x$  不被进一步地取代。

17. 权利要求6所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---O---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---C(=O)---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---S(=O)}_2\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  或  $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---NH---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个  $m$  独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

18. 权利要求7所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---O---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---C(=O)---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ 、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---S(=O)}_2\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  或  $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---NH---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个  $m$  独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

19. 权利要求 8 所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub>- 其中每个 m 独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

20. 权利要求 9 所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub>- 其中每个 m 独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

21. 权利要求 10 所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub>- 其中每个 m 独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

22. 权利要求 11 所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub>- 其中每个 m 独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

23. 权利要求 12 所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub>- 其中每个 m 独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

24. 权利要求 13 所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub>- 其中每个 m 独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

25. 权利要求 14 所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub>- 其中每个 m 独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

26. 权利要求 15 所述的化合物,其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub>- 其中每个 m 独立地是 0 或 1,以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

27. 权利要求 4 所述的化合物,其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

28. 权利要求 6 所述的化合物,其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

29. 权利要求 14 所述的化合物,其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

30. 权利要求 1 所述的化合物,其中

$R^2$  是-(亚烷基)<sub>m</sub>-杂环或-(亚烷基)<sub>m</sub>-杂芳基,

R 是氢,以及

X 各自独立地是 CH 或 N。

31. 根据权利要求 30 的化合物,其中  $R^2$  是-(亚烷基)<sub>m</sub>-杂环。

32. 根据权利要求 30 所述的化合物,其中 m 是 0。

33. 根据权利要求 31 所述的化合物,其中 m 是 0。

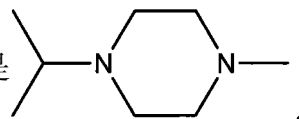
34. 根据权利要求 30 所述的化合物,其中 m 是 1。

35. 根据权利要求 31 所述的化合物,其中 m 是 1。

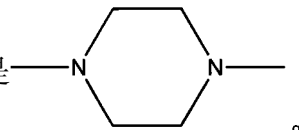
36. 根据权利要求 30 所述的化合物,其中所述杂环是未被取代的。

37. 根据权利要求 31 所述的化合物,其中所述杂环是未被取代的。

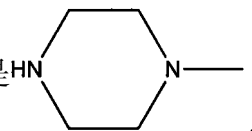
38. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^2$  是



39. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^2$  是

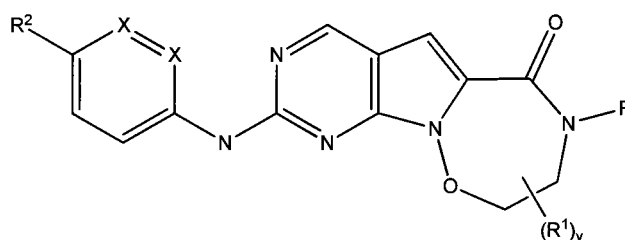


40. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^2$  是



41. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R 是 H。

42. 具有下式结构的化合物:



或其药学可接受的盐, 其中:

R 是 H 或  $\text{CH}_3$ ;

每个 X 独立地是 CH 或 N;

每个  $R^1$  独立地为烷基、环烷基或卤代烷基;

y 是 0、1、2、3 或 4;

$R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m-\text{杂环}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{杂芳基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{O}-\text{R}^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^5$ 、或  $-(\text{亚烷基})_m-\text{S}(\text{O})_n-\text{NR}^3\text{R}^4$ , 任选地, 其中任何一个可独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许的情况下取代, 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $\text{R}^x$  基团任选地结合形成环并且其中 m 是 0 或 1, n 是 0、1 或 2;

$\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  在每种情况下独立地是:

(i) 氢, 或

(ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个可任选地独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许的情况下取代, 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $\text{R}^x$  基团任选地结合形成环; 或者  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  和它们所连接的氮原子一起可结合形成任选地独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许的情况下取代的杂环, 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $\text{R}^x$  基团可任选地结合形成环;

$\text{R}^5$  和  $\text{R}^{5*}$  在每种情况下是

(i) 氢, 或

(ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个可任选地、独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许情况下取代;

$\text{R}^x$  在每种情况下独立地是: 卤素、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷

基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-亚烷基-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-CN、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(S)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(S)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(O)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-C(S)-OR<sup>5</sup> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup> ; 其中 :

所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基基团能进一步地、独立地被一个或多个 -(亚烷基)<sub>m</sub>-CN、-(亚烷基)<sub>m</sub>-OR<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-R<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(=S)R<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(=O)OR<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-OC(=O)R<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(S)-OR<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(S)-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-C(O)-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-C(S)-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-C(O)-R<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-C(S)-R<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-C(O)-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-C(S)-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>\*R<sup>4</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-C(O)-OR<sup>5</sup>\*、-(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-C(S)-OR<sup>5</sup>\* 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-N(R<sup>3</sup>\*)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>\* 所取代,

n 是 0、1 或 2, 并且

m 是 0 或 1 ;

R<sup>3</sup>\* 和 R<sup>4</sup>\* 在每种情况下独立地是 :

(i) 氢, 或

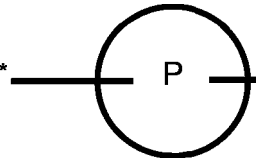
(ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个 R<sup>x</sup> 基团在价态允许情况下取代 ; 或者 R<sup>3</sup>\* 和 R<sup>4</sup>\* 和它们所连接的氮原子一起可结合形成独立地、任选地被一个或多个 R<sup>x</sup> 基团在价态允许情况下取代的杂环。

43. 权利要求 42 所述的化合物, 其中两个 X 都是 N。

44. 权利要求 42 所述的化合物, 其中一个 X 是 N 并且一个 X 是 CH。

45. 权利要求 42 所述的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 是 -(亚烷基)<sub>m</sub>-杂环、-(亚烷基)<sub>m</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-O-烷基或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-OR<sup>5</sup>, 其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个 R<sup>x</sup> 基团在价态允许情况下取代 ; 以及其中连接至相同或相邻原子上的两个 R<sup>x</sup> 基团可以任选地结合形成环。

46. 权利要求 42 所述的化合物, 其中 R<sup>2</sup> 选自图 1 的结构。

47. 权利要求 42 所述化合物, 其中 R<sup>2</sup> 是  其中 R<sup>2</sup>\* 是 ,

一个键、亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)

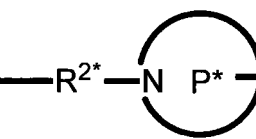
$_m\text{-S(O)}_2\text{-(亚烷基)}_m\text{-}$  或  $-(\text{亚烷基})_m\text{-NH-(亚烷基)}_m\text{-}$ , 其中每个  $m$  独立地是 0 或 1;

P 是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团;

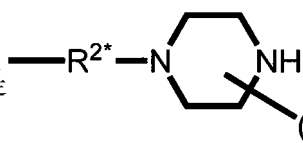
每个  $R^{x1}$  独立地是  $-(\text{亚烷基})_m\text{-(C(O))}_m\text{-(亚烷基)}_m\text{-(N(R}^N\text{))}_m\text{-(烷基)}_m\text{-}$ , 其中每个  $m$  独立地是 0 或 1 且只要有至少一个  $m$  是 1、 $-(\text{C(O)})\text{-O-烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-环烷基}$ , 其中  $m$  是 0 或 1、 $-\text{N(R}^N\text{)-环烷基}$ 、 $-\text{C(O)-环烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-杂环基}$ , 其中  $m$  是 0 或 1、或  $-\text{N(R}^N\text{)-杂环基}$ 、 $-\text{C(O)-杂环基}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-(亚烷基)}_m\text{-}$ , 其中  $m$  是 0 或 1;

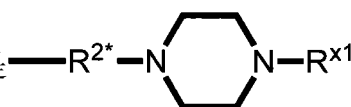
$R^N$  为 H、 $C_1$  至  $C_4$  烷基或  $C_1$  至  $C_6$  杂烷基, 和

其中两个  $R^{x1}$  能与它们在 P 上所连接的原子——可能是同一个原子——一起形成环; 和  $t$  是 0、1 或 2。

48. 根据权利要求 47 所述化合物, 其中  $R^2$  是  其中  $P^*$  是

4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团和  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  如前述所定义。

49. 根据权利要求 47 所述化合物, 其中  $R^2$  是 .

50. 根据权利要求 48 所述化合物, 其中  $R^2$  是 .

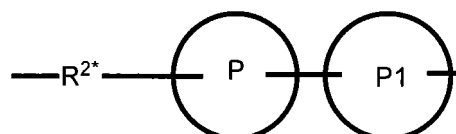
51. 根据权利要求 47 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1\text{-}C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

52. 根据权利要求 48 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1\text{-}C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

53. 根据权利要求 49 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1\text{-}C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

54. 根据权利要求 50 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1\text{-}C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

55. 根据权利要求 42 所述的化合物, 其中  $R^2$  是

 其中:

$R^{2*}$  是一个键、亚烷基、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-O-(亚烷基)}_m\text{-}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-(亚烷基)}_m\text{-}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-S(O)}_2\text{-(亚烷基)}_m\text{-}$  或  $-(\text{亚烷基})_m\text{-NH-(亚烷基)}_m\text{-}$  其中每个  $m$  独立地是 0 或 1;

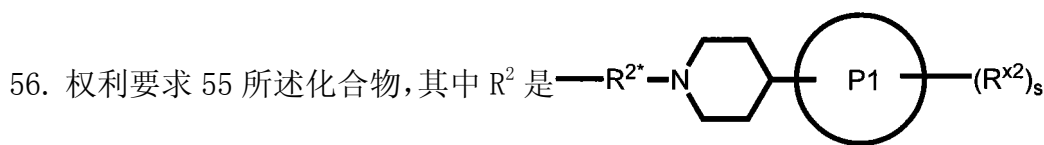
P 是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团;

P1 是 4 至 6 元的单环饱和的杂环基基团;

每个  $R^{x2}$  独立地是氢或烷基; 和

$s$  是 0、1 或 2。





57. 权利要求 42 所述化合物, 其中  $R^x$  不被进一步地取代。

58. 权利要求 47 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>-、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

59. 权利要求 48 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub>-或-(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

60. 权利要求 49 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

61. 权利要求 50 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

62. 权利要求 51 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

63. 权利要求 52 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

64. 权利要求 53 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

65. 权利要求 54 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

66. 权利要求 55 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

67. 权利要求 56 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、-(亚烷基)<sub>m</sub>-O-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-C(O)-(亚烷基)<sub>m</sub>、-(亚烷基)<sub>m</sub>-S(O)<sub>2</sub>-(亚烷基)<sub>m</sub> 或 -(亚烷基)<sub>m</sub>-NH-(亚烷基)<sub>m</sub> 其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

68. 权利要求 45 所述的化合物, 其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

69. 权利要求 47 所述的化合物, 其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

70. 权利要求 55 所述的化合物, 其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

71. 权利要求 42 所述的化合物, 其中

R<sup>2</sup> 是 -(亚烷基)<sub>m</sub>- 杂环或 -(亚烷基)<sub>m</sub>- 杂芳基,

R 是氢, 以及

X 各自独立地是 CH 或 N。

72. 根据权利要求 71 的化合物, 其中  $R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m-$  杂环。

73. 根据权利要求 71 所述的化合物, 其中 m 是 0。

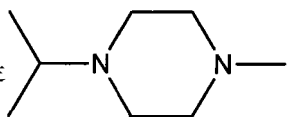
74. 根据权利要求 72 所述的化合物, 其中 m 是 0。

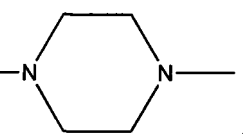
75. 根据权利要求 71 所述的化合物, 其中 m 是 1。

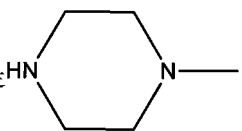
76. 根据权利要求 72 所述的化合物, 其中 m 是 1。

77. 根据权利要求 71 所述的化合物, 其中所述杂环是未被取代的。

78. 根据权利要求 72 所述的化合物, 其中所述杂环是未被取代的。

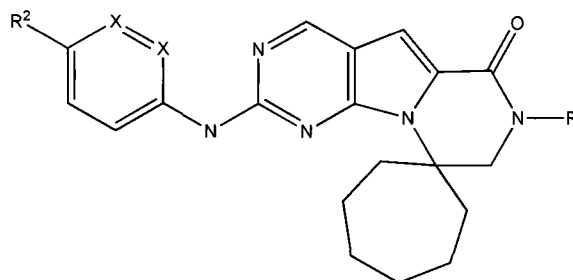
79. 根据权利要求 42 所述的化合物, 其中  $R^2$  是 。

80. 根据权利要求 42 所述的化合物, 其中  $R^2$  是 。

81. 根据权利要求 42 所述的化合物, 其中  $R^2$  是 。

82. 根据权利要求 42 所述的化合物, 其中  $R^1$  是 H。

83. 具有下式结构的化合物：



或其药学可接受的盐, 其中：

R 是 H 或  $\text{CH}_3$ ；

每个 X 独立地是 CH 或 N；

$R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m-$  杂环、 $-(\text{亚烷基})_m-$  杂芳基、 $-(\text{亚烷基})_m-\text{NR}^3\text{R}^4$ , 任选地, 其中任何一个可独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许的情况下取代, 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $\text{R}^x$  基团任选地结合形成环并且其中 m 是 0 或 1；

$\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  在每种情况下独立地是：

(i) 氢, 或

(ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个可任选地独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许的情况下取代, 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $\text{R}^x$  基团任选地结合形成环; 或者  $\text{R}^3$  和  $\text{R}^4$  和它们所连接的氮原子一起可结合形成任选地独立地被一个或多个  $\text{R}^x$  基团在价态允许的情况下取代的杂环, 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $\text{R}^x$  基团可任选地结合形成环；

$R^5$  和  $R^{5*}$  在每种情况下是

(i) 氢, 或

(ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个可任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代;

$R^x$  在每种情况下独立地是: 卤素、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、-(亚烷基) $_m$ -OR<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -O-亚烷基-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ -R<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -CN、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(S)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -O-C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(S)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-(亚烷基) $_m$ -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-C(S)-R<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -O-C(O)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -O-C(S)-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-C(O)-OR<sup>5</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-C(S)-OR<sup>5</sup> 或 -(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5</sup>; 其中:

所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基基团能进一步地、独立地被一个或多个 -(亚烷基) $_m$ -CN、-(亚烷基) $_m$ -OR<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -S(O) $_n$ -R<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-R<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(=S)R<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(=O)OR<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -OC(=O)R<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(S)-OR<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(O)-NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -C(S)-NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-C(O)-NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-C(S)-NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-C(O)-R<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-C(S)-R<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -O-C(O)-NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -O-C(S)-NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -SO<sub>2</sub>-NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-SO<sub>2</sub>-NR<sup>3\*</sup>R<sup>4\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-C(O)-OR<sup>5\*</sup>、-(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-C(S)-OR<sup>5\*</sup> 或 -(亚烷基) $_m$ -N(R<sup>3\*</sup>)-SO<sub>2</sub>-R<sup>5\*</sup> 所取代,

$n$  是 0、1 或 2, 并且

$m$  是 0 或 1;

$R^{3*}$  和  $R^{4*}$  在每种情况下独立地是:

(i) 氢, 或

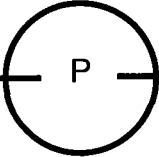
(ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代; 或者  $R^{3*}$  和  $R^{4*}$  和它们所连接的氮原子一起可结合形成独立地、任选地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代的杂环。

84. 权利要求 83 所述的化合物, 其中两个  $X$  都是  $N$ 。

85. 权利要求 83 所述的化合物, 其中一个  $X$  是  $N$  并且一个  $X$  是  $CH$ 。

86. 权利要求 83 所述的化合物, 其中  $R^2$  是 -(亚烷基) $_m$ -杂环、-(亚烷基) $_m$ -NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, 其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代; 以及其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团可以任选地结合形成环。

87. 权利要求 83 所述的化合物, 其中  $R^2$  选自图 1 的结构。

88. 权利要求 83 所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}$    $\text{---}(R^{x1})_t$  其中  $R^{2*}$  是


一个键、亚烷基、或  $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---NH---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ , 其中每个  $m$  独立地是 0 或 1;

$P$  是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团;

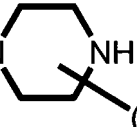
每个  $R^{x1}$  独立地是  $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}(\text{C(O)})_m\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}(\text{N(R}^N))_m\text{---}(\text{烷基})_m$ , 其中每个  $m$  独立地是 0 或 1 且只要有至少一个  $m$  是 1、 $\text{---}(\text{C(O)})\text{---O---}$  烷基、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  环烷基, 其中  $m$  是 0 或 1、 $\text{---N(R}^N)\text{---}$  环烷基、 $\text{---C(O)---}$  环烷基、 $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  杂环基, 其中  $m$  是 0 或 1、或  $\text{---N(R}^N)\text{---}$  杂环基、 $\text{---C(O)---}$  杂环基、 $\text{---S(O)}_2\text{---}(\text{亚烷基})_m$ , 其中  $m$  是 0 或 1;

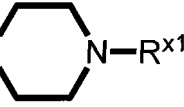
$R^N$  为 H、 $C_1$  至  $C_4$  烷基或  $C_1$  至  $C_6$  杂烷基, 和

其中两个  $R^{x1}$  能与它们在  $P$  上所连接的原子——可能是同一个原子——一起形成环; 和  $t$  是 0、1 或 2。

89. 根据权利要求 88 所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}$    $\text{---}(R^{x1})_t$  其中  $P^*$  是

4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团。

90. 根据权利要求 88 所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}$    $\text{---}(R^{x1})_t$ 。

91. 根据权利要求 89 所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}$    $\text{---}R^{x1}$ 。

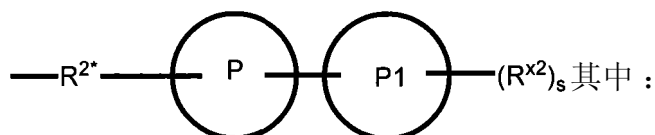
92. 根据权利要求 88 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1$ - $C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

93. 根据权利要求 89 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1$ - $C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

94. 根据权利要求 90 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1$ - $C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

95. 根据权利要求 91 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1$ - $C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

96. 根据权利要求 83 所述的化合物, 其中  $R^2$  是



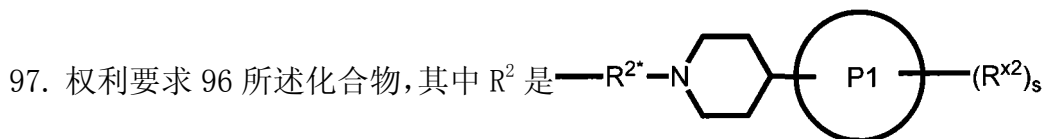
$R^{2*}$  是一个键、亚烷基、或  $\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---NH---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个  $m$  独立地是 0 或 1;

$P$  是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团;

$P1$  是 4 至 6 元的单环饱和的杂环基基团;

每个  $R^{x2}$  独立地是氢或烷基; 和

s 是 0、1 或 2。



98. 权利要求 83 所述化合物, 其中  $R^x$  不被进一步地取代。

99. 权利要求 88 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

100. 权利要求 89 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

101. 权利要求 90 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、 $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

102. 权利要求 91 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、 $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

103. 权利要求 92 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

104. 权利要求 93 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

105. 权利要求 94 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

106. 权利要求 95 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

107. 权利要求 96 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

108. 权利要求 97 所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  是亚烷基、或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个 m 独立地是 0 或 1, 以及其中任意亚烷基是不被进一步地取代。

109. 权利要求 86 所述的化合物, 其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

110. 权利要求 88 所述的化合物, 其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

111. 权利要求 96 所述的化合物, 其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

112. 权利要求 83 所述的化合物, 其中

$R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}$  杂环或  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}$  杂芳基,

R 是氢, 以及

X 各自独立地是 CH 或 N。

113. 根据权利要求 112 的化合物, 其中  $R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}$  杂环。

114. 根据权利要求 112 所述的化合物, 其中 m 是 0。

115. 根据权利要求 113 所述的化合物, 其中 m 是 0。

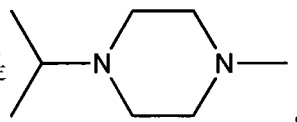
116. 根据权利要求 112 所述的化合物, 其中 m 是 1。

117. 根据权利要求 113 所述的化合物, 其中 m 是 1。

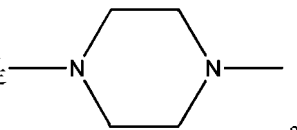
118. 根据权利要求 112 所述的化合物, 其中所述杂环是未被取代的。

119. 根据权利要求 113 所述的化合物, 其中所述杂环是未被取代的。

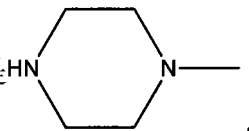
120. 根据权利要求 83 所述的化合物, 其中  $R^2$  是



121. 根据权利要求 83 所述的化合物, 其中  $R^2$  是



122. 根据权利要求 83 所述的化合物, 其中  $R^2$  是



123. 根据权利要求 83 所述的化合物, 其中 R 是 H。

124. 药物组合物, 包含权利要求 1-123 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的载体。

## CDK 抑制剂

[0001] 本申请是申请号 201180062297.9、申请日 2011 年 10 月 25 日、发明名称“CDK 抑制剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的声明

[0003] 本申请涉及 2010 年 10 月 25 日提交的共同未决的美国临时申请 No. 61/406,498, 并要求其优先权, 该申请在此处整体被全文引为参考。

### 技术领域

[0004] 本申请涉及用于抑制细胞周期素依赖性激酶 (CDK) 的化合物。

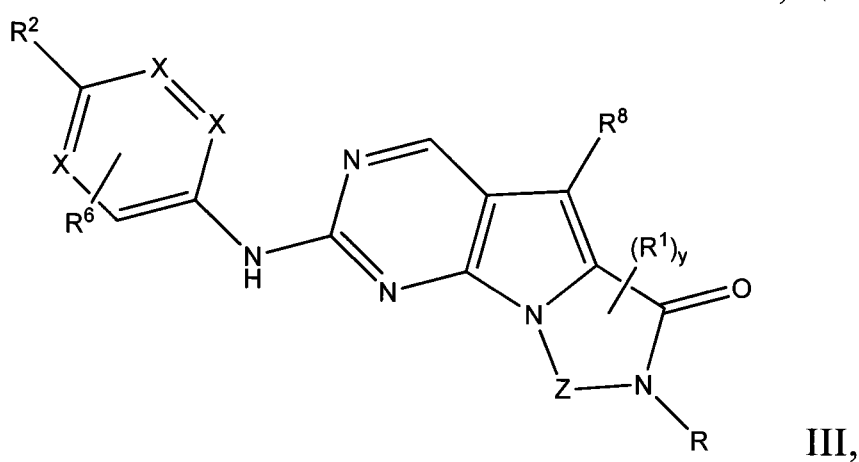
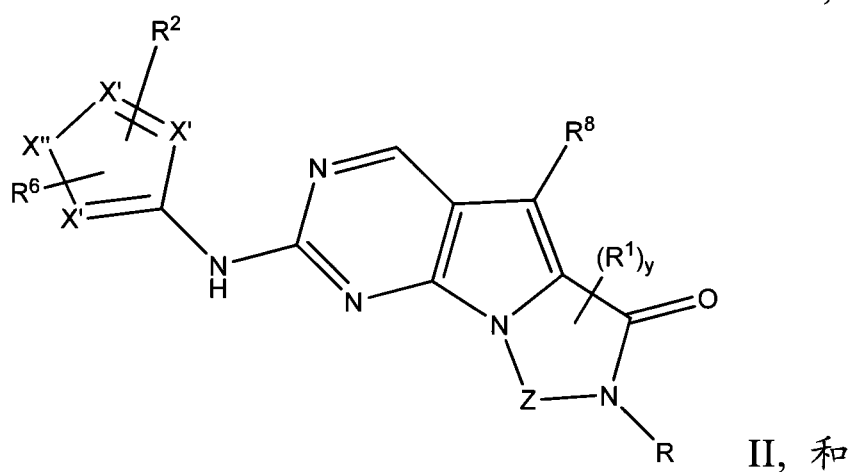
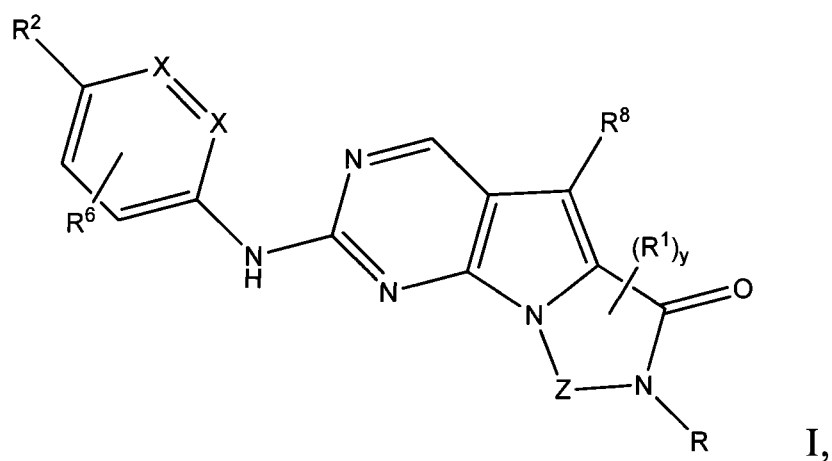
### 背景技术

[0005] 癌症一直是现代医学的挑战。在基础水平上, 当有不可控制的细胞分裂存在时就会有癌症发生。不可控制的细胞分裂是细胞自然生命周期的一种损坏。CDK 是一个涉及细胞生命周期的激酶家族。高至不正常程度的 CDK 活性是一些癌症的一个特征。存在天然产生的 CDK 抑制蛋白, 并且高至不正常程度的 CDK 活性可能是因为天然存在的 CDK 抑制剂的功能障碍或者由于 CDK 的过量富集。CDK 抑制剂是本领域已知的, 但是对其他 CDK 抑制剂仍存在需求。

[0006] 发明概述

[0007] 本发明涉及式 I、II 或 III 化合物, 及其药学可接受盐:

[0008]



[0009] 其中 R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>8</sup>、X、X'、X''、Z 和 y 如本文所定义。

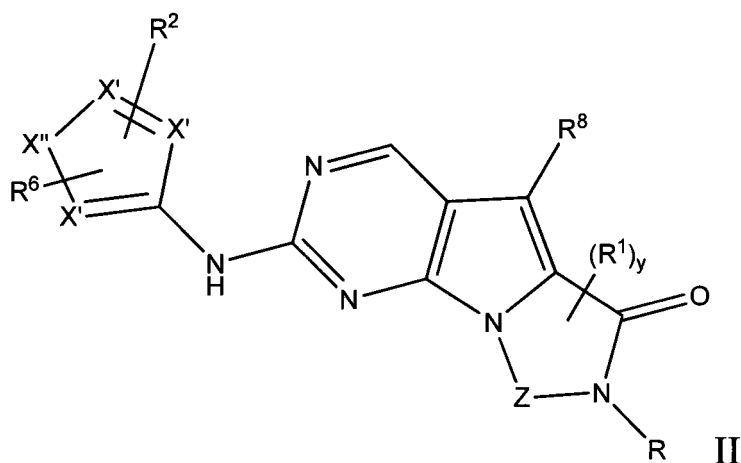
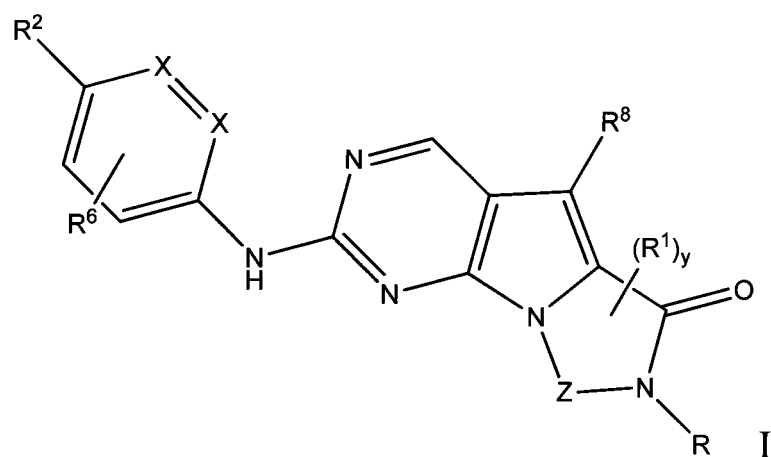
[0010] 本文公开的化合物是有用的 CDK 抑制剂,并能用于治疗 CDK 介导的疾病或紊乱,例如癌症。也公开了包含所述化合物及所述化合物的药学可接受盐的药物组合物。

[0011] 本发明还涉及以下项目 1-29:

[0012] 1. 式 I 或式 II 化合物或其药学可接受盐:

[0013]





[0014] 其中：

[0015] Z 是  $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 是 1、2、3 或 4；或者是  $-O-(CH_2)_z-$ ，其中 z 是 2、3 或 4；X 各自独立地是 C 或 N；

[0016] X 各自独立地是 CH 或 N；

[0017] X' 各自独立地是 C、S 或 N；

[0018] X'' 是  $CH_2$ 、S 或 NH；

[0019] R 和  $R^8$  各自独立地是 H、 $C_1$ - $C_3$  烷基或卤代烷基；

[0020] 每个  $R^1$  各自独立地为芳基、烷基、环烷基或卤代烷基，其中所述烷基、环烷基和卤代烷基基团各自任选地包含代替链中碳原子的 O 或 N 杂原子，并且在相邻环原子上或在同一个环原子上的两个  $R^1$  与它们所连接的环原子一起任选地形成 3-8 元环；y 是 0、1、2、3 或 4；

[0021] y 是 0、1、2、3 或 4；

[0022]  $R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m-$  杂环、 $-(\text{亚烷基})_m-$  杂芳基、 $-(\text{亚烷基})_m-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-O-$  烷基、 $-(\text{亚烷基})_m-O-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-S(O)_n-R^5$ 、或  $-(\text{亚烷基})_m-S(O)_n-NR^3R^4$ ，任选地，其中任何一个可独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许的情况下取代，并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团任选地结合形成环，并且其中 m 是 0 或 1，n 是 0、1 或 2；

[0023]  $R^3$  和  $R^4$  在每种情况下独立地是：

[0024] (i) 氢，或

[0025] (ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳

基烷基,其中任何一个可任选地独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许的情况下取代,并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团任选地结合形成环;或者  $R^3$  和  $R^4$  和它们所连接的氮原子一起可结合形成任选地独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许的情况下取代的杂环,并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团可任选地结合形成环;

[0026]  $R^5$  和  $R^{5*}$  在每种情况下是

[0027] (i) 氢,或

[0028] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任何一个可任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代;

[0029]  $R^x$  在每种情况下独立地是:卤素、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、 $-(\text{亚烷基})_m-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-$  亚烷基  $-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-S(O)_n-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-CN$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(O)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-(\text{亚烷基})_m-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-SO_2-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-OR^5$  或  $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-R^5$ ;其中:

[0030] 所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基基团能进一步地、独立地被一个或多个  $-(\text{亚烷基})_m-CN$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-OR^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-S(O)_n-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(=S)R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(=O)OR^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-OC(=O)R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-OR^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-SO_2-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-OR^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-OR^{5*}$  或  $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-R^{5*}$  所取代,

[0031]  $n$  是 0、1 或 2,并且

[0032]  $m$  是 0 或 1;

[0033]  $R^{3*}$  和  $R^{4*}$  在每种情况下独立地是:

[0034] (i) 氢,或

[0035] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基,其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代;或者  $R^{3*}$  和  $R^{4*}$  和它们所连接的氮原子一起可结合形成独立地、任选地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代的杂环。

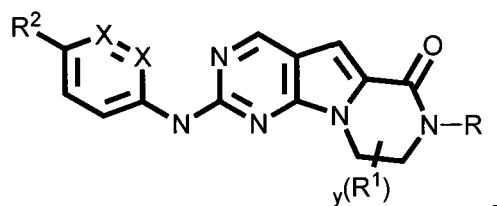
[0036] 2. 项目的式 I 化合物。

[0037] 3. 前述任一项项目的化合物,其中  $R^8$  是氢或  $C_1-C_3$  烷基。

[0038] 4. 项目 1 的式 I 或式 II 化合物,选自如图 4-8 中所示结构。

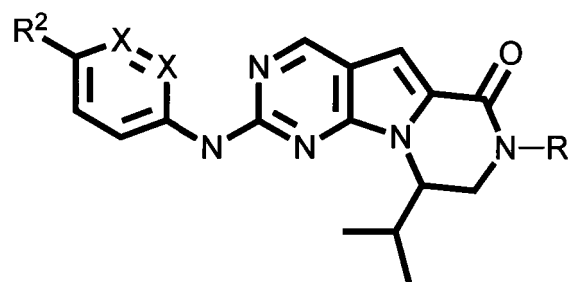
[0039] 5. 项目 1 的化合物,具有下式 Ia 结构:

[0040]



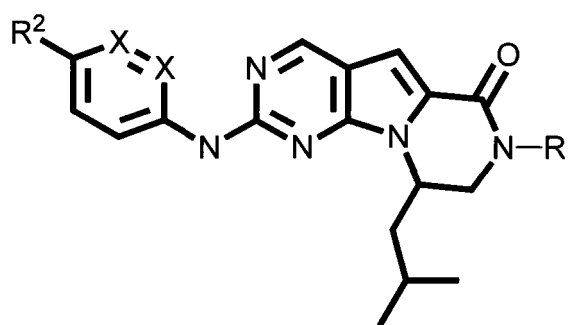
[0041] 6. 项目 1 的化合物,具有下式 Ib 结构:

[0042]



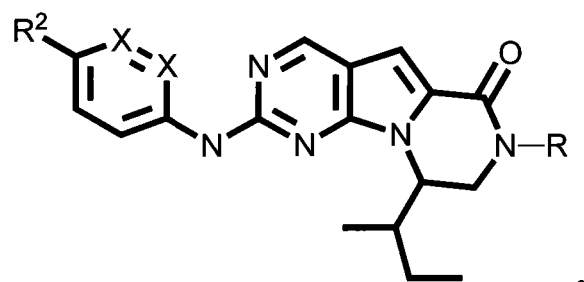
[0043] 7. 项目 1 的化合物,具有下式 Ic 结构:

[0044]



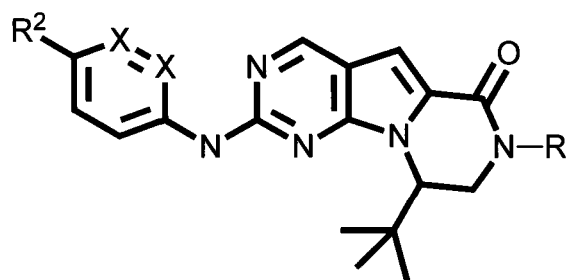
[0045] 8. 项目 1 的化合物,具有下式 Id 结构:

[0046]



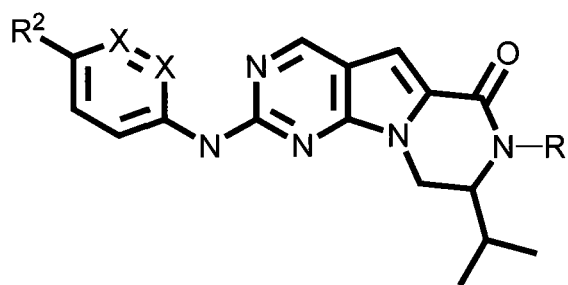
[0047] 9. 项目 1 的化合物,具有下式 Ie 结构:

[0048]



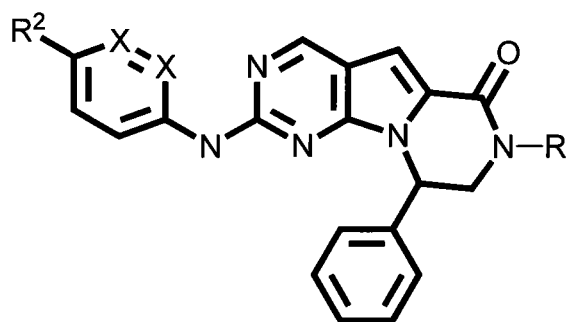
[0049] 10. 项目 1 的化合物, 具有下式 If 结构:

[0050]



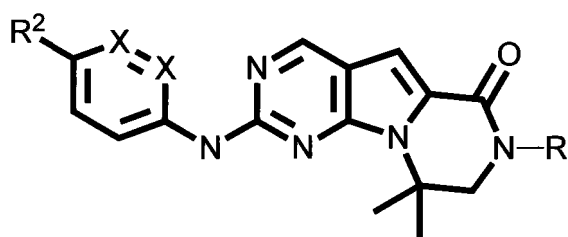
[0051] 11. 项目 1 的化合物, 具有下式 Ig 结构:

[0052]



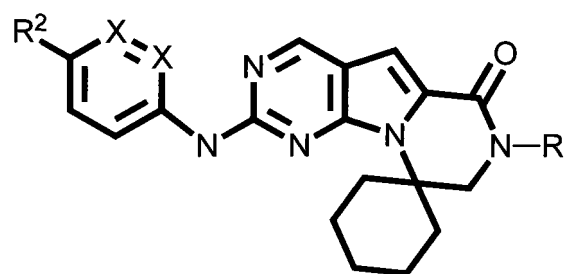
[0053] 12. 项目 1 的化合物, 具有下式 Ih 结构:

[0054]



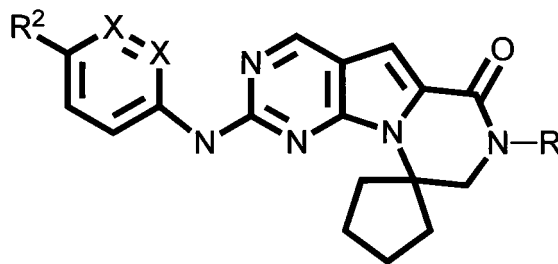
[0055] 13. 项目 1 的化合物, 具有下式 Ii 结构:

[0056]



[0057] 14. 项目 1 的化合物, 具有下式 Ij 结构:

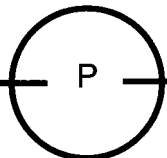
[0058]



[0059] 15. 项目 5-14 中任一项所述的化合物, 其中两个 X 都是 N。

[0060] 16. 前述项目任一项所述的化合物, 其中  $R^2$  选自图 1-3 的结构。

[0061] 17. 项目 1-15 中任一项所述的化合物, 其中  $R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m\text{-杂环-}-(\text{亚烷基})_m\text{-NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-O-烷基}$  或  $-(\text{亚烷基})_m\text{-OR}^5$ , 其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代; 以及其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团可以任选地结合形成环。

[0062] 18. 项目 1-14 中任一项所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---}$    $\text{---(R}^{x1})_t\text{---}$ ,

其中

[0063]  $R^{2*}$  是一个键、亚烷基、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-O-}-(\text{亚烷基})_m\text{-}-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-}-(\text{亚烷基})_m\text{-}-(\text{亚烷基})_m\text{-S(O)}_2\text{-}-(\text{亚烷基})_m\text{-}$  和  $-(\text{亚烷基})_m\text{-NH-}-(\text{亚烷基})_m\text{-}$ , 其中每个  $m$  独立地是 0 或 1;

[0064] P 是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团;

[0065] 每个  $R^{x1}$  独立地是  $-(\text{亚烷基})_m\text{-(C(O))}_m\text{-(亚烷基)}_m\text{-(N(R}^N))_m\text{-(烷基)}_m$ , 其中每个  $m$  独立地是 0 或 1 且只要有至少一个  $m$  是 1、 $-(\text{C(O)})\text{-O-烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-环烷基}$ , 其中  $m$  是 0 或 1、 $-\text{N(R}^N)\text{-环烷基}$ 、 $-\text{C(O)-环烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-杂环基}$ , 其中  $m$  是 0 或 1、或  $-\text{N(R}^N)\text{-杂环基}$ 、 $-\text{C(O)-杂环基}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{-(亚烷基)}_m$  其中:

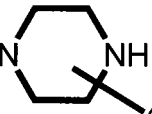
[0066]  $R^N$  为 H、 $C_1$  至  $C_4$  烷基或  $C_1$  至  $C_6$  杂烷基, 和

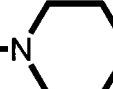
[0067] 其中两个  $R^{x1}$  能与它们在 P 上所连接的原子——可能是同一个原子——一起形成环; 和

[0068]  $t$  是 0、1 或 2。

[0069] 19. 根据项目 17 所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N}$    $\text{---(R}^{x1})_t\text{---}$  其中  $P^*$  是

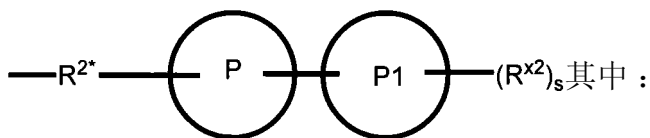
4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团和  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  如前述所定义。

[0070] 20. 根据项目 18 所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N}$    $\text{---(R}^{x1})_t\text{---}$ 。

[0071] 21. 根据项目 19 所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N$    $N\text{---}R^{x1}$ 。

[0072] 22. 根据项目 18-21 所述化合物, 其中每个  $R^{x1}$  只能任选地被  $C_1\text{--}C_4$  烷基、卤素或羟基取代。

[0073] 23. 根据项目 1-15 中任一项所述的化合物, 其中  $R^2$  是



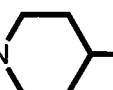
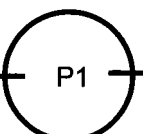
[0074]  $R^{2*}$  是一个键、亚烷基、 $-(\text{亚烷基})_m\text{---}O\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{---}C(O)\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{---}S(O)_2\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  和  $-(\text{亚烷基})_m\text{---}NH\text{---}(\text{亚烷基})_m\text{---}$  其中每个  $m$  独立地是 0 或 1;

[0075]  $P$  是 4 至 8 元的单或双环饱和的杂环基基团;

[0076]  $P1$  是 4 至 6 元的单环饱和的杂环基基团;

[0077] 每个  $R^{x2}$  独立地是氢或烷基; 和

[0078]  $s$  是 0、1 或 2。

[0079] 24. 项目 21 中所述化合物, 其中  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N$     $\text{---}(R^{x2})_s$ 。

[0080] 25. 前述项目之一所述的化合物, 其中  $R^x$  不被进一步地取代。

[0081] 26. 项目 18-24 中任一项所述的化合物, 其中  $R^{2*}$  不被进一步地取代。

[0082] 27. 前述项目之一所述的化合物, 其中  $R$  是氢或  $C_1\text{--}C_3$  烷基。

[0083] 28. 前述项目之一所述的化合物, 其中在  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。

[0084] 29. 药物组合物, 包含前述项目之一所述的化合物。

#### 附图说明

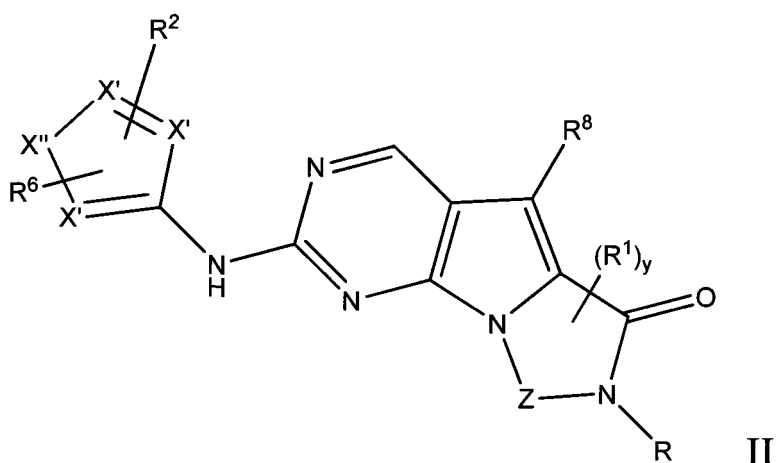
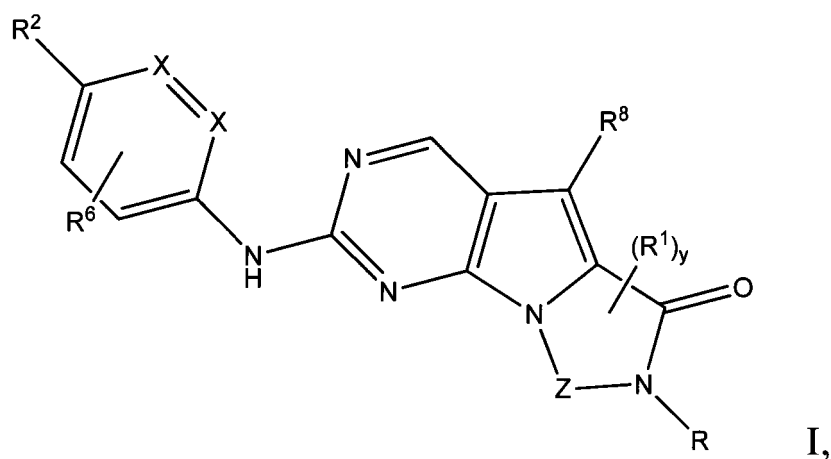
[0085] 图 1-3 阐释了本发明化合物中  $R^2$  的实施方式。

[0086] 图 4-8 阐释了本发明化合物核结构的实施方式。

[0087] 发明详述

[0088] 在一个实施方式中提供了式 I 和 II 的化合物, 或其药学可接受盐:

[0089]



[0090] 其中：

[0091] Z 是  $-(CH_2)_x-$ ，其中 x 是 1、2、3 或 4；或者是  $-O-(CH_2)_z-$  其中 z 是 2、3 或 4；

[0092] X 各自独立地为 CH 或 N；

[0093] X' 各自独立地为 CH 或 N；

[0094] X'' 是  $CH_2$ 、S 或 NH；

[0095] R 和  $R^8$  各自独立地是 H、 $C_1-C_3$  烷基或卤代烷基；

[0096]  $R^1$  各自独立地为芳基、烷基、环烷基或卤代烷基，其中所述烷基、环烷基和卤代烷基基团各自任选地包含代替链中碳原子的 O 或 N 杂原子，并且在相邻环原子上或在同一个环原子上的两个  $R^1$  与它们所连接的环原子一起任选地形成 3-8 元环；

[0097] y 是 0、1、2、3 或 4；

[0098]  $R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m-$  杂环、 $-(\text{亚烷基})_m-$  杂芳基、 $-(\text{亚烷基})_m-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-O-$  烷基、 $-(\text{亚烷基})_m-O-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-S(O)_n-R^5$ 、或  $-(\text{亚烷基})_m-S(O)_n-NR^3R^4$ ，任选地，其中任何一个可独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许的情况下取代，并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团任选地结合形成环并且其中 m 是 0 或 1，n 是 0、1 或 2；

[0099]  $R^3$  和  $R^4$  在每种情况下独立地是：

[0100] (i) 氢，或

[0101] (ii) 烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基，其中任何一个可任选地独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许的情况下取代，并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团任选地结合形成环；或者  $R^3$  和  $R^4$  和它们所

连接的氮原子一起可结合形成任选地独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许的情况下取代的杂环, 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团可任选地结合形成环;

[0102]  $R^5$  和  $R^{5*}$  在每种情况下是

[0103] (i) 氢, 或

[0104] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个可任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代;

[0105]  $R^x$  在每种情况下独立地是: 卤素、氰基、硝基、氧代、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基、杂环烷基、 $-(\text{亚烷基})_m-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-$  亚烷基  $-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-S(O)_n-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-CN$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(O)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-(\text{亚烷基})_m-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(O)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(S)-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-SO_2-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-R^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-NR^3R^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-OR^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-OR^5$  或  $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-R^5$ ; 其中:

[0106] 所述烷基、卤代烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳基烷基、环烷基烷基和杂环烷基基团能进一步地、独立地被一个或多个  $-(\text{亚烷基})_m-CN$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-OR^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-S(O)_n-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(=S)R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(=O)OR^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-OC(=O)R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-OR^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(O)-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(S)-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(O)-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-O-C(S)-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-SO_2-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-R^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-NR^3R^{4*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(O)-OR^{5*}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-C(S)-OR^{5*}$  或  $-(\text{亚烷基})_m-N(R^3)-SO_2-R^{5*}$  所取代,

[0107]  $n$  是 0、1 或 2, 并且

[0108]  $m$  是 0 或 1; 和

[0109]  $R^{3*}$  和  $R^{4*}$  在每种情况下独立地是:

[0110] (i) 氢, 或

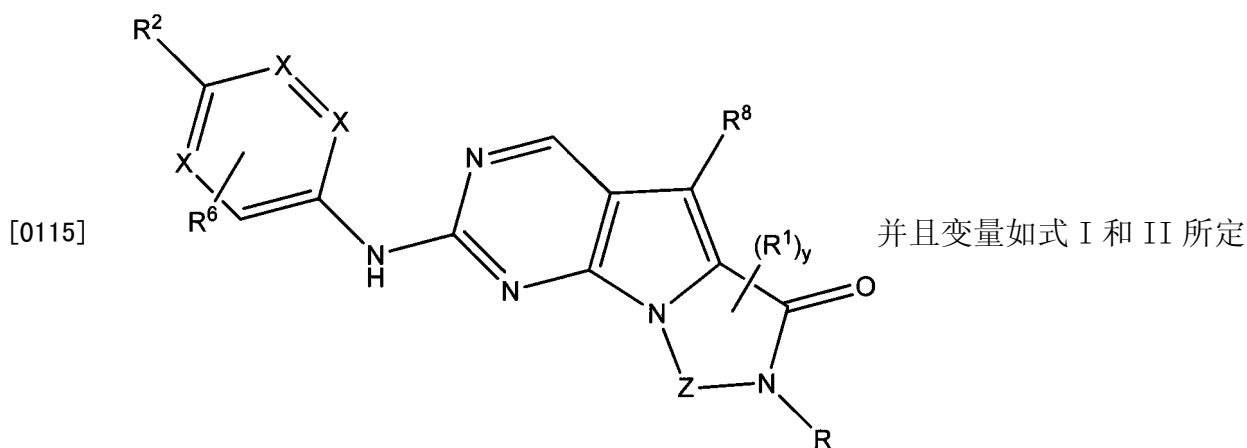
[0111] (ii) 烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷基烷基、杂环烷基、芳基烷基或杂芳基烷基, 其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代; 或者  $R^{3*}$  和  $R^{4*}$  和它们所连接的氮原子一起可结合形成独立地、任选地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代的杂环;

[0112]  $R^6$  是 H 或低级烷基。

[0113] 在一些实施方式中, 化合物具有式 I 或式 II 并且  $R^6$  不存在。

[0114] 在一些实施方式中, 化合物具有式 III 和其药学上可接受盐:





义的。

[0116] 在一些方面,  $R^x$  没有进一步被取代。

[0117] 在一些方面,  $R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m\text{-杂环}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-杂芳基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-O-R}^5$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-S(O)}_n\text{-R}^5$  或  $-(\text{亚烷基})_m\text{-S(O)}_n\text{-NR}^3\text{R}^4$ , 其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代; 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团可以任选地结合形成环, 并且其中  $m$  是 0 或 1,  $n$  是 0、1 或 2。

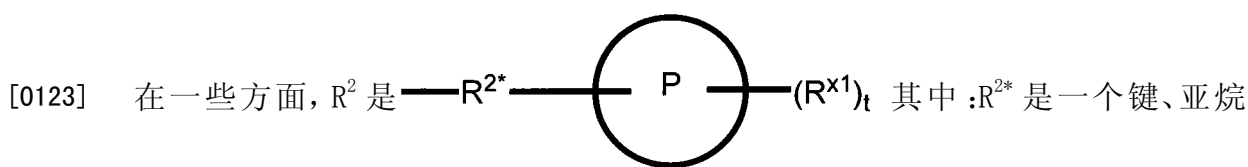
[0118] 在一些方面,  $R^8$  是氢或  $C_1\text{-C}_3$  烷基。

[0119] 在一些方面,  $R$  是氢或  $C_1\text{-C}_3$  烷基。

[0120] 在一些方面,  $R^2$  是  $-(\text{亚烷基})_m\text{-杂环}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-O-烷基}$  或  $-(\text{亚烷基})_m\text{-OR}^5$ , 其中任何一个能够任选地、独立地被一个或多个  $R^x$  基团在价态允许情况下取代; 并且其中连接至相同或相邻原子上的两个  $R^x$  基团可以任选地结合形成环。

[0121] 在一些方面,  $R^2$  是没有进一步取代的  $-(\text{亚烷基})_m\text{-杂环}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-NR}^3\text{R}^4$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-O-烷基}$  或  $-(\text{亚烷基})_m\text{-OR}^5$ 。

[0122] 在一些方面,  $R^2$  中的  $m$  是 1。在另一个方面,  $R^2$  中的亚烷基是亚甲基。



基、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-O-}(\text{亚烷基})_m\text{-}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-C(O)-}(\text{亚烷基})_m\text{-}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-S(O)}_2\text{-}(\text{亚烷基})_m\text{-}$  和  $-(\text{亚烷基})_m\text{-NH-}(\text{亚烷基})_m\text{-}$ , 其中每一个  $m$  独立地是 0 或 1;

[0124]  $P$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团;

[0125]  $R^{x1}$  各自独立地是  $-(\text{亚烷基})_m\text{-(C(O))}_m\text{-(亚烷基)}_m\text{-(N(R}^N))_m\text{-(烷基)}_m$ , 其中  $m$  各自独立地是 0 或 1 且只要至少一个  $m$  是 1、 $-(\text{C(O)})_m\text{-O-烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-环烷基}$ , 其中  $m$  是 0 或 1、 $-(\text{N(R}^N))_m\text{-环烷基}$ 、 $-(\text{C(O)})_m\text{-环烷基}$ 、 $-(\text{亚烷基})_m\text{-杂环基}$  其中  $m$  是 0 或 1、或  $-(\text{N(R}^N))_m\text{-杂环基}$ 、 $-(\text{C(O)})_m\text{-杂环基}$ 、 $-(\text{S(O)}_2)_m\text{-(亚烷基)}_m$  其中  $m$  是 1 或 2, 其中:

[0126]  $R^N$  是 H、 $C_1$  至  $C_4$  烷基或  $C_1$  至  $C_6$  杂烷基, 并且

[0127] 其中两个  $R^{x1}$  能与它们在  $P$  上连接的原子——可能是同一个原子——一起形成环; 并且

[0128] t 是 0、1 或 2。

[0129] 在一些方面,每个  $R^{x1}$  只任选地被未取代的烷基、卤素或羟基取代。

[0130] 在一些方面, $R^{x1}$  是氢或未取代  $C_1$  至  $C_4$  烷基。

[0131] 在一些方面,至少一个  $R^{x1}$  是  $-(\text{亚烷基})_m-$  杂环基,其中 m 是 0 或 1。

[0132] 在一些方面, $R^2$  是  $—R^{2*}—\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} —(R^{x1})_t$  其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团。

[0133] 在一些方面, $R^2$  是  $—R^{2*}—\text{N} \begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{---} \end{array} (R^{x1})_t$

[0134] 在一些方面, $R^2$  是  $—R^{2*}—\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \end{array} \text{N}—R^{x1}$

[0135] 在一些方面, $R^2$  是  $—R^{2*}—\text{P} \text{---} \text{P1} —(R^{x2})_s$  其中  $R^{2*}$  是一个键、亚烷基、 $-(\text{亚烷基})_m-O-(\text{亚烷基})_m-$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-C(=O)-(\text{亚烷基})_m-$ 、 $-(\text{亚烷基})_m-S(=O)_2-(\text{亚烷基})_m-$  和  $-(\text{亚烷基})_m-NH-(\text{亚烷基})_m-$ , 其中 m 各自独立地是 0 或 1;

[0136] P 是 4- 至 8- 元的单或双环的饱和杂环基团;

[0137] P1 是 4- 至 6- 元的单环饱和杂环基团;

[0138]  $R^{x2}$  各自独立地是氢或烷基;和

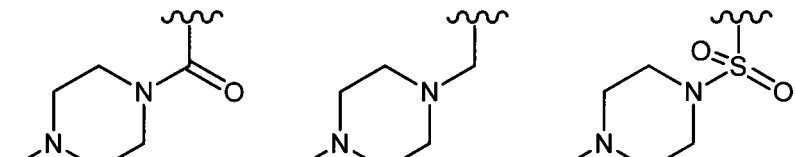
[0139] s 是 0、1 或 2。

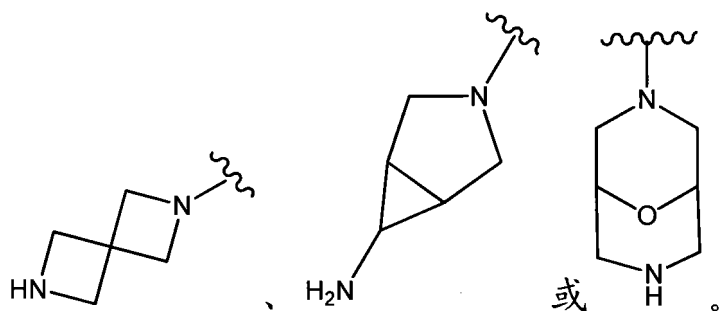
[0140] 在一些方面, $R^2$  为  $—R^{2*}—\text{N} \begin{array}{c} \text{---} \end{array} \text{P1} —(R^{x2})_s$ 。

[0141] 在一些方面,P1 包括至少一个氮。

[0142] 在一些方面,前述任一方面的  $R^{2*}$  中的任何亚烷基不被进一步取代。

[0143] 在一些方面, $R^2$  是选自如图 1-3 所示的结构。

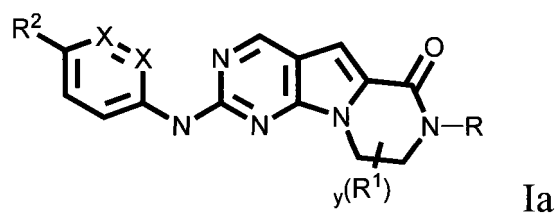
[0144] 在一些方面, $R^2$  是 



[0145] 在一些方面,化合物具有通式 I 并更具体地为图 4-8 通式结构中的一个,其中变量是如上所定义。

[0146] 在一些方面,化合物具有通式 Ia 的结构:

[0147]



[0148] 其中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R 和 y 如前述所定义。

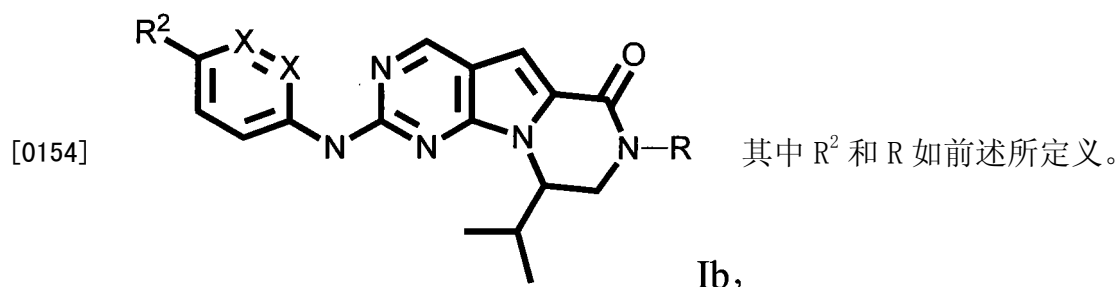
[0149] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ia 结构且 R 是烷基。

[0150] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ia 结构且 R 是氢。

[0151] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ia 结构且 R<sup>2</sup> 是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ , 其中 P\* 是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,且 R<sup>2\*</sup>、R<sup>x1</sup> 和 t 是如前述所定义。

[0152] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ia 结构且 R<sup>2</sup> 是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \bigcirc \\ \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ , 其中 P\* 是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团, R<sup>x1</sup> 是氢或未取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 烷基, R<sup>2\*</sup> 是如前述所定义。

[0153] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ib 结构:



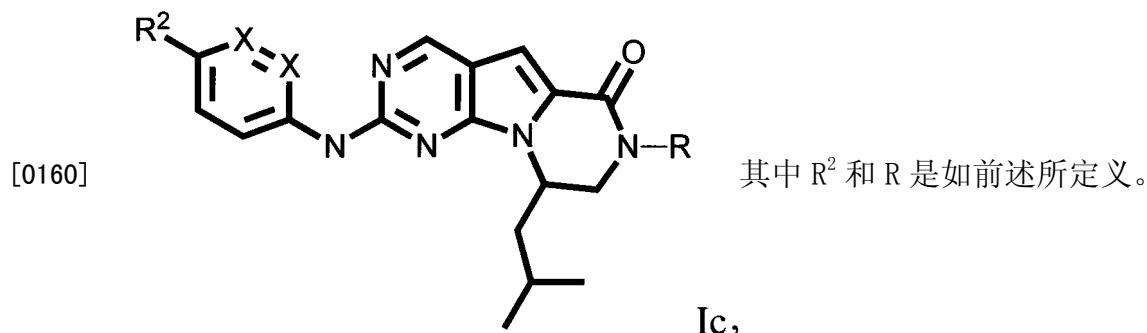
[0155] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ib 结构且 R 是烷基。

[0156] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ib 结构且 R 是氢。

[0157] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ib 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  是如前述所定义。

[0158] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ib 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^{2*}$  是如前述所定义。

[0159] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ic 结构:



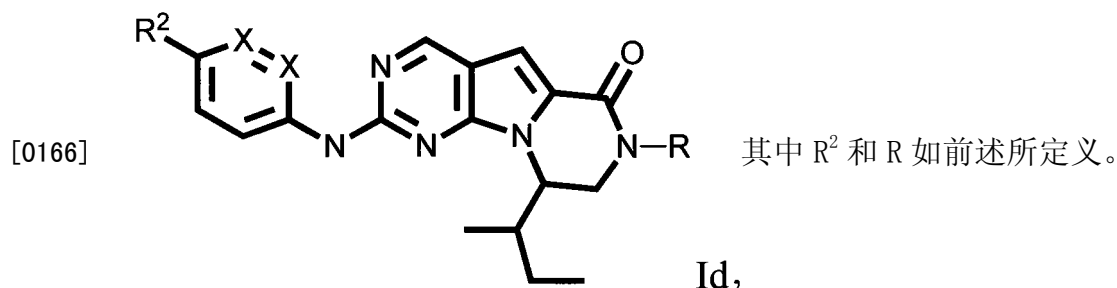
[0161] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ic 结构且  $R$  是烷基。

[0162] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ic 结构且  $R$  是氢。

[0163] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ic 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  是如前述所定义。

[0164] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ic 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^{2*}$  是如前述所定义。

[0165] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Id 结构:



[0167] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Id 结构且  $R$  是烷基。

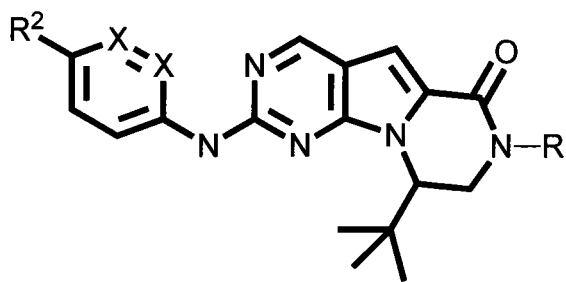
[0168] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Id 结构且  $R$  是氢。

[0169] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Id 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  是如前述所定义。

[0170] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Id 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^{2*}$  是如前述所定义。

[0171] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ie 结构:

[0172]



[0173] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ie 结构且 R 是烷基。

[0174] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ie 结构且 R 是氢。

[0175] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ie 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  是如前述所定义。

[0176] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ie 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} \bigcirc P^* \text{---} (R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^{2*}$  是如前述所定义。

[0177] 在一些实施方式中, 化合物具有式 If 结构:

[0178]



[0179] 在一些实施方式中, 化合物具有式 If 结构且 R 是烷基。

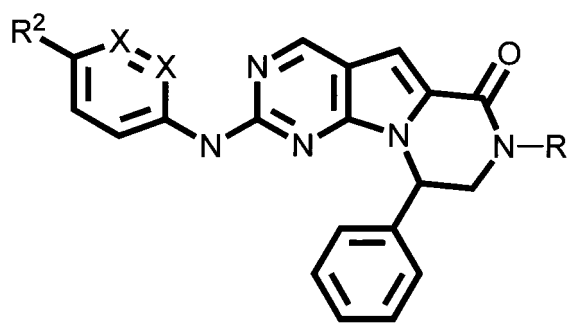
[0180] 在一些实施方式中, 化合物具有式 If 结构且 R 是氢。

[0181] 在一些实施方式中, 化合物具有式 If 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} P^* \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  是如前述所定义。

[0182] 在一些实施方式中, 化合物具有式 If 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} P^* \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^{2*}$  是如前述所定义。

[0183] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ig 结构:

[0184]



[0185] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ig 结构且 R 是烷基。

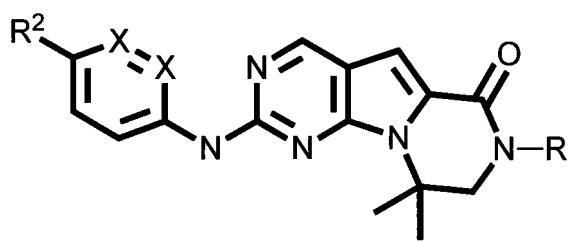
[0186] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ig 结构且 R 是氢。

[0187] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ig 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} P^* \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  是如前述所定义。

[0188] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ig 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N \text{---} P^* \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^{2*}$  是如前述所定义。

[0189] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ih 结构:

[0190]



[0191] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ih 结构且 R 是烷基。

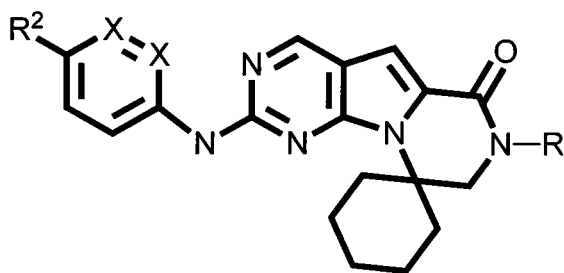
[0192] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ih 结构且 R 是氢。

[0193] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ih 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  是如前述所定义。

[0194] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ih 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基,  $R^{2*}$  是如前述所定义。

[0195] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ii 结构:

[0196]



[0197] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ii 结构且 R 是烷基。

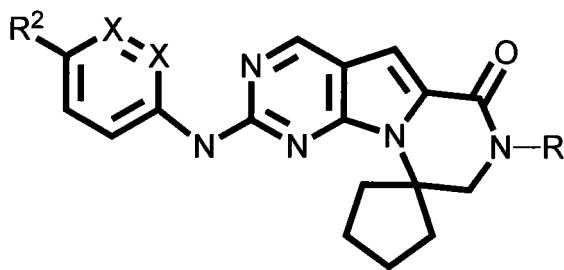
[0198] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ii 结构且 R 是氢。

[0199] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ii 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{2*}$ 、 $R^{x1}$  和  $t$  是如前述所定义。

[0200] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ii 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}\text{N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(R^{x1})_t$ ,  
其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1$ - $C_4$  烷基和  $R^{2*}$  是如前述所定义。

[0201] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ij 结构:

[0202]



[0203] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ij 结构且 R 是烷基。

[0204] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Ij 结构且 R 是氢。

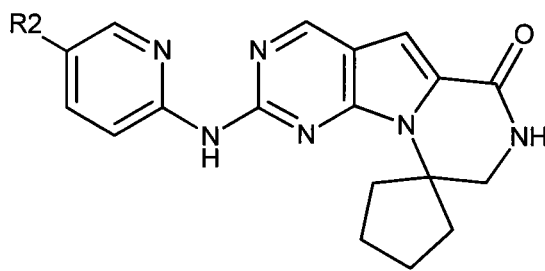
[0205] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ij 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ ,  
其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团。

[0206] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ij 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ ,  
其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $\text{R}^{x1}$  是氢或  $\text{C}_1\text{--C}_4$  烷基。

[0207] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ij 结构且 R 是 H, 两个 X 都是 N。

[0208] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ik 结构:

[0209]

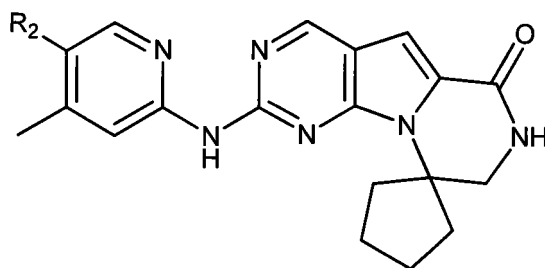


[0210] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ik 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ ,  
其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团。

[0211] 在一些实施方式中,化合物具有式 Ik 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ ,  
其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $\text{R}^{x1}$  是氢或  $\text{C}_1\text{--C}_4$  烷基。

[0212] 在一些实施方式中,化合物具有式 I1 结构:

[0213]



[0214] 在一些实施方式中,化合物具有式 I1 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$ ,  
其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团。

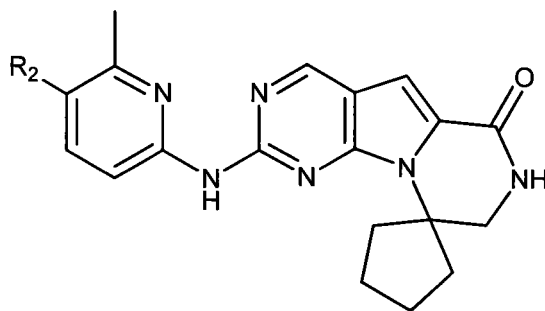


[0215] 在一些实施方式中, 化合物具有式 II 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$  ,

其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $\text{R}^{x1}$  是氢或  $\text{C}_1\text{--C}_4$  烷基。

[0216] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Im 结构 :

[0217]



[0218] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Im 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$  ,

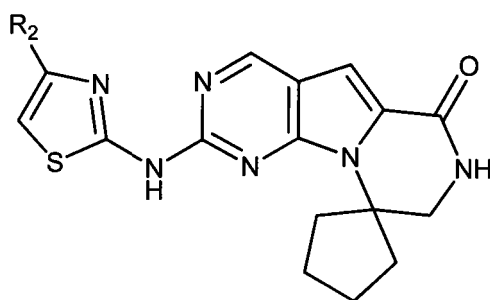
其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团。

[0219] 在一些实施方式中, 化合物具有式 Im 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$  ,

其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $\text{R}^{x1}$  是氢或  $\text{C}_1\text{--C}_4$  烷基。

[0220] 在一些实施方式中, 化合物具有式 IIa 结构 :

[0221]



[0222] 在一些实施方式中, 化合物具有式 IIa 结构且  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$  ,

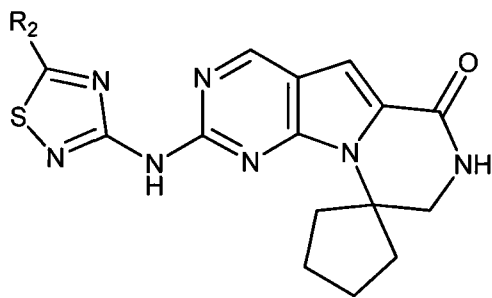
其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团。

[0223] 在一些实施方式中, 化合物具有式 IIa 结构和  $R^2$  是  $\text{---R}^{2*}\text{---N} \begin{array}{c} \text{P}^* \end{array} \text{---}(\text{R}^{x1})_t$  ,

其中  $\text{P}^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $\text{R}^{x1}$  是氢或  $\text{C}_1\text{--C}_4$  烷基。

[0224] 在一些实施方式中, 化合物具有式 IIb 结构 :

[0225]



[0226] 在一些实施方式中,化合物具有式 Im 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N\text{---}P^*\text{---}(R^{x1})_t$  ,

其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团。

[0227] 在一些实施方式中,化合物具有式 Im 结构且  $R^2$  是  $\text{---}R^{2*}\text{---}N\text{---}P^*\text{---}(R^{x1})_t$  ,

其中  $P^*$  是 4- 至 8- 元的单或双环饱和杂环基团,  $R^{x1}$  是氢或  $C_1\text{--}C_4$  烷基。

#### [0228] 定义

[0229] 除非另有说明,本申请包括说明书及权利要求中所使用的以下术语具有以下的定义。必需要注意的是,正如在说明书和所附权利要求书中所使用的,单数形式“一”、“一个”和“该”包括了复数的指示物,除非上下文清楚的另有说明。标准的化学术语定义可以在参考文献中找到,包括 Carey and Sundberg (2007) Advanced Organic Chemistry 5<sup>th</sup> Ed, 卷 A 和 B, Springer Science+Business Media LLC, New York。除非另有说明,本发明的实施采用有机合成化学、质谱分析、制备性和分析性色谱方法、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术和药理学的常规方法。有机化学的常规方法包括收录于 March's Advanced Organic Chemistry :Reactions, Mechanisms, and Structure, 6<sup>th</sup> Edition, M. B. Smith and J. March, John Wiley&Sons, Inc., Hoboken, NJ, 2007 中的方法。

[0230] 术语“烷基”在单独使用或与其他术语一起使用(例如“卤代烷基”和“烷基氨基”)时,包含具有一个至十二个碳原子的线性或支链基团。“低级烷基”基团具有 1 至约 6 个碳原子。这些基团的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。术语“亚烷基”包括桥接性的二价线性和支链烷基基团。例子包括亚甲基、亚乙基、亚丙基和亚异丙基等。

[0231] 术语“烯基”包括在二至约十二个碳原子中具有至少一个碳碳双键的线性或支链基团。“低级烯基”基团具有两个至约六个碳原子。烯基基团的例子包括乙烯基、丙烯基、烯丙基、丙烯基、丁烯基和 4- 甲基丁烯基。术语“烯基”和“低级烯基”包括具有“顺式”和“反式”取向,或“E”和“Z”取向的基团。

[0232] 术语“炔基”表示具有两个至约十二个碳原子以及具有至少一个碳碳三键的线性或支链基团。“低级炔基”基团具有两个至约六个碳原子。此种基团的例子包括炔丙基、丁炔基等等。

[0233] 烷基、烯基和炔基基团任选地被一个或多个官能团例如卤素、羟基、硝基、氨基、氰

基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环基等等取代。

[0234] 术语“烷基氨基”包括“N- 烷基氨基”和“N,N- 二烷基氨基”，其中氨基基团各自独立地被一个烷基基团和两个烷基基团取代。“低级烷基氨基”基团具有一个或两个连接至 N 原子的一至六个碳的烷基基团。合适的烷基氨基基团可以是单或二烷基氨基，例如 N- 甲基氨基、N- 乙基氨基、N,N- 二甲基氨基、N,N- 二乙基氨基等等。

[0235] 术语“卤素 (halo)”是指例如氟、氯、溴或碘原子的卤素 (halogen)。

[0236] 术语“卤代烷基”包括其中的一个或多个烷基碳原子被如上所定义的一个或多个卤素所取代的基团。例子包括单卤代烷基、二卤代烷基和包括全卤代烷基在内的多卤代烷基基团。单卤代烷基基团，例如，可以在该基团内具有碘、溴、氯或氟原子。二卤代和多卤代烷基基团可以具有两个或多个相同的卤原子或不同卤素基团的组合。“低级卤代烷基”包括具有一至六个碳原子的基团。卤代烷基基团的例子包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、一氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟一氯甲基、二氯一氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“全氟烷基”是指全部氢原子都被氟原子取代的烷基基团。例子包括三氟甲基和五氟乙基。

[0237] 术语“芳基”，单独的或组合的，是指含有一个或两个环的碳环芳香系统，其中所述环可以以稠合的方式连接。术语“芳基”包括芳香基团，例如苯基、萘基、茚基、四氢萘基和茚满基。更优选的芳基是苯基。所述“芳基”基团可以具有一个或多个取代基，例如低级烷基、羟基、卤素、卤代烷基、硝基、氰基、烷氧基、低级烷基氨基等等。芳基基团能够任选地被一个或多个官能团例如卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环等等取代。

[0238] 术语“杂环基”（或“杂环”）包括饱和的和部分饱和的含有杂原子的环基团，其中所述杂原子可以选自氮、硫和氧。杂环包括单环 6-8 元环以及 5-16 元双环系统（其可以包括桥连稠合的和螺环稠合的双环系统）。不包括含有 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 部分的环。所述“杂环基”基团可以具有 1 至 3 个取代基，例如羟基、Boc、卤素、卤代烷基、氰基、低级烷基、低级芳烷基、氧代、低级烷氧基、氨基、低级烷基氨基等等。

[0239] 饱和杂环基团的例子包括含有 1 至 4 个氮原子的饱和 3- 至 6- 元杂单环基团 [ 例如吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、哌嗪基 ]；包含 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的饱和 3- 至 6- 元杂单环基团 [ 例如，吗啉基 ]；含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的饱和 3- 至 6- 元杂单环基团 [ 例如，噻唑烷基 ]。部分饱和的杂环基团的例子包括二氢噻吩基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、二氢噻唑基等等。

[0240] 部分饱和的和饱和的杂环基团的特别的例子包括吡咯烷基、咪唑烷基、哌啶基、吡咯啉基、吡唑烷基、哌嗪基、吗啉基、四氢吡喃基、噻唑烷基、二氢噻吩基、2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧六环基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并噻吩基、二氢苯并呋喃基、异苯并二氢吡喃基、苯并二氢吡喃基、1,2- 二氢喹啉基、1,2,3,4- 四氢 - 异喹啉基、1,2,3,4- 四氢 - 喹啉基、2,3,4,4a,9,9a- 六氢 -1H-3- 氮杂 - 茚基、5,6,7- 三氢 -1,2,4- 三唑 [3,4-a] 异喹啉基、3,4- 二氢 -2H- 苯并 [1,4] 噻嗪基、苯并 [1,4] 二氧六环基、2,3- 二氢 -1H-1 λ'- 苯并 [d] 异噻唑 -6- 基、二氢吡喃基、二氢呋喃基和二氢噻唑基等等。

[0241] 杂环基团也包括其中杂环基团是与芳基基团稠合 / 缩合的基团：不饱和的缩合杂环基团含有 1 至 5 个氮原子，例如，吡啶基、异吡啶基、中氮茚基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、吡唑基、苯并三唑基、四唑吡嗪基 [ 例如，四唑 [1,5-b] 吡嗪基 ]；含有 1 至 2 个氧原

子和 1 至 3 氮原子的不饱和缩合杂环基团 [ 例如苯并噁唑基、苯并噁二唑基 ] ; 含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和缩合杂环基团 [ 例如, 苯并噻唑基、苯并噻二唑基 ] ; 和包括 1 至 2 个氧或硫原子的饱和的、部分饱和的和饱和的不饱和的缩合杂环基团 [ 例如苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧芑基和二氢苯并呋喃基 ]。

[0242] 术语“杂芳基”是指包含一个或多个选自 O、N 或 S 的杂原子的芳基环系统, 其中环氮原子和环硫原子任选地被氧化和氮原子任选地被季胺化。实例包括含有 1 至 4 个碳原子的不饱和 5 至 6 元杂单环基团, 例如, 吡咯基、咪唑基、吡啶基、2- 吡啶基、3- 吡啶基、4- 吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基 [ 例如 4H-1,2,4- 三唑基、1H-1,2,3- 三唑基、2H-1,2,3- 三唑基 ] ; 含有氧原子的不饱和 5- 至 6- 元杂单环基团, 例如, 吡喃基、2- 呋喃基、3- 呋喃基等 ; 含有硫原子的不饱和 5 至 6- 元杂单环基团, 例如, 2- 噻吩基、3- 噻吩基等 ; 含有 1 至 2 个氧原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和 5- 至 6- 元杂单环基团, 例如, 噁唑基、异噁唑基、噁二唑基 [ 例如, 1,2,4- 噁二唑基、1,3,4- 噁二唑基、1,2,5- 噁二唑基 ] ; 含有 1 至 2 个硫原子和 1 至 3 个氮原子的不饱和 5 至 6- 元杂单环基团, 例如, 噻唑基、噻二唑基 [ 例如 1,2,4- 噻二唑基、1,3,4- 噻二唑基、1,2,5- 噻二唑基 ]。

[0243] 术语“杂芳基烷基”是指被杂芳基基团取代的烷基基团。例如吡啶基甲基和噻吩基乙基。

[0244] 术语“磺酰基”, 不论是单独使用还是与其他术语一起使用 ( 例如烷基磺酰基 ), 均是指二价基团  $-SO_2-$ 。

[0245] 术语“羧基 (carboxy)”或“羧基 (carboxyl)”, 不论是单独使用还是与其他术语一起使用 ( 例如“羧基烷基”) 是指  $-C(O)-OH$ 。

[0246] 术语“羰基”不论是单独用还是与其他术语一起使用 ( 例如“氨基羰基”) 是指  $-C(O)-$ 。

[0247] 术语“氨基羰基”是指具有  $-C(O)-NH_2$  结构的酰氨基基团。

[0248] 术语“杂环烷基”包括被杂环取代的烷基基团。实例包括哌啶基甲基和吗啉基乙基。

[0249] 术语“芳基烷基”包括被芳基取代的烷基基团。实例包括苄基、二苯基甲基和苯基乙基。所述芳基烷基中的芳基可另外的被卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基和卤代烷氧基取代。

[0250] 术语“环烷基”包括具有 3 至 10 个碳原子的饱和碳环基团。低级环烷基基团包括  $C_3-C_6$  环。实例包括环戊基、环丙基和环己基。环烷基能任选地被一个或多个官能团例如卤素、羟基、硝基、氨基、氰基、卤代烷基、芳基、杂芳基、杂环基等等所取代。

[0251] 术语“环烷基烷基”包括被环烷基取代的烷基基团。“低级环烷基烷基”基团是指连接至具有一至六个碳原子烷基基团的环烷基基团。实例包括环己基甲基。所述基团中的环烷基能另外被卤素、烷基、烷氧基和羟基所取代。

[0252] 术语“环烯基”包括具有一个或多个碳碳双键碳环基团, 包括“环烷基二烯基”化合物。实例包括环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基和环庚二烯基。

[0253] 术语“包括 (comprising)”是开放式的, 包括提及的化合物但并不排除其他成分。

[0254] 本文所使用的术语“氧代 (oxo)”意指用双键连接的氧原子。

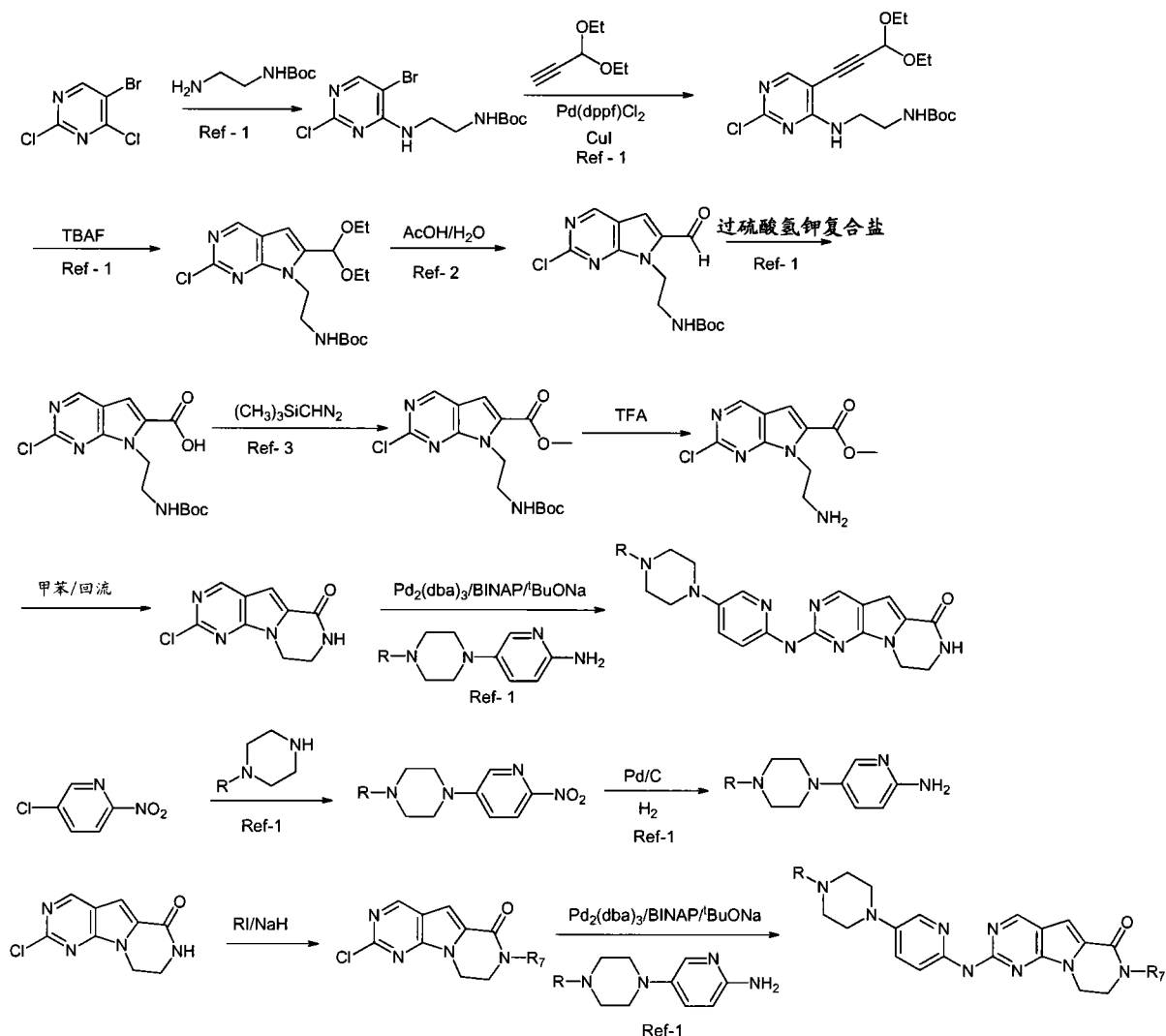
[0255] 本文所使用的术语“硝基”意指  $-NO_2$ 。

[0256] 本文所使用的术语“氰基”意指  $-CN$ 。

[0257] 合成

[0258] 公开的化合物可以根据以下通式路线制备：

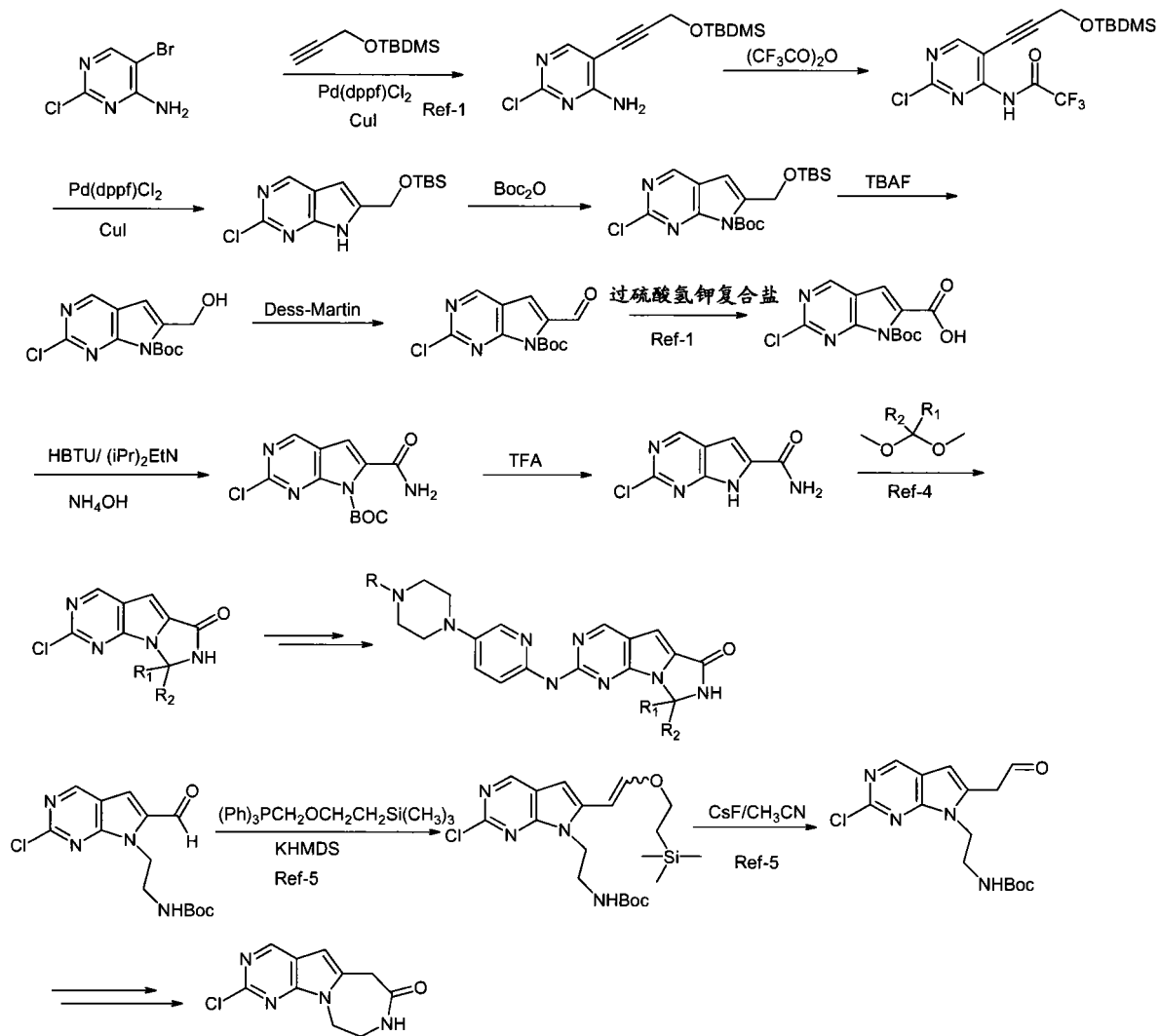
[0259]



## 路线 1

[0260] 路线 1 中, Ref-1 (参考文献 1) 是 W02010/020675A1; Ref-2 (参考文献 2) 是 White, J. D., et al. J. Org. Chem. 1995, 60, 3600; Ref-3 (参考文献 3) 是 Presser, A. 和 Hufner, A. Monatshefte für Chemie 2004, 135, 1015。

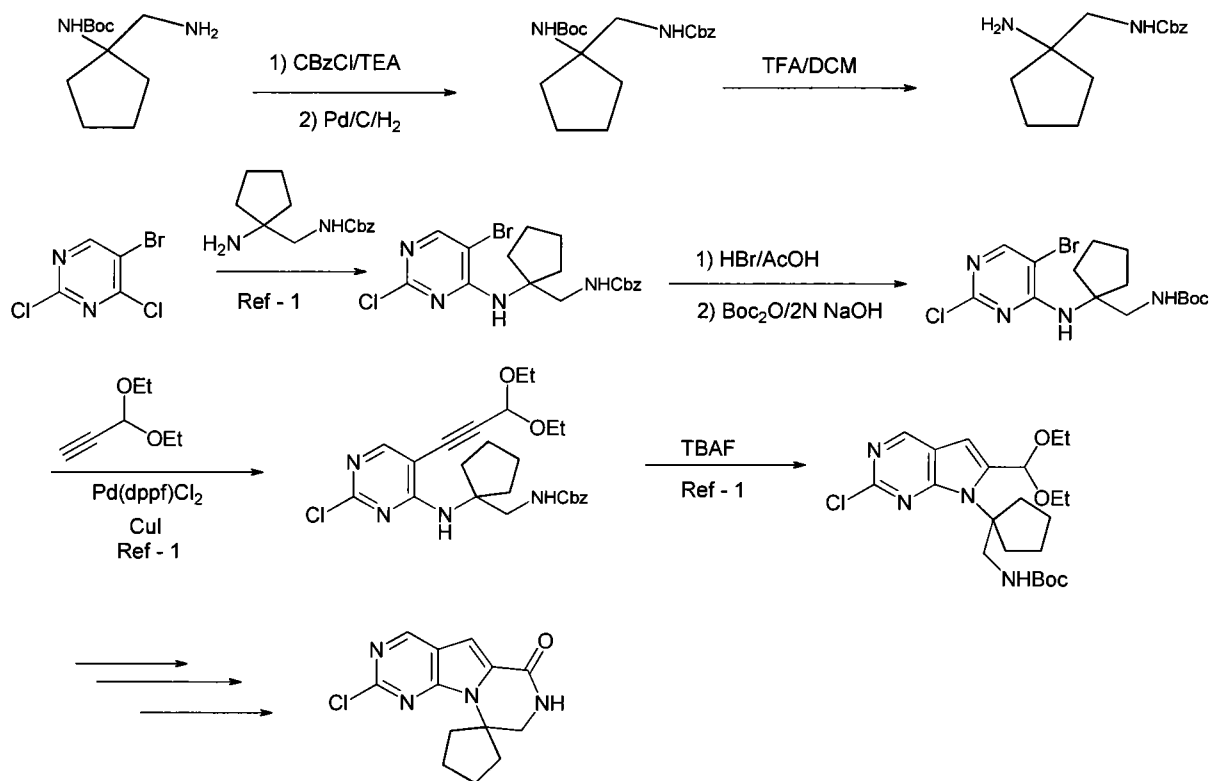
[0261]



## 路线 2

[0262] 路线 2 中, Ref-1 是 W02010/020675A1; Ref-4 是 W02005/040166A1; Ref-5 是 Schoenauer, K and Zbiral, E. Tetrahedron Letters 1983, 24, 573。

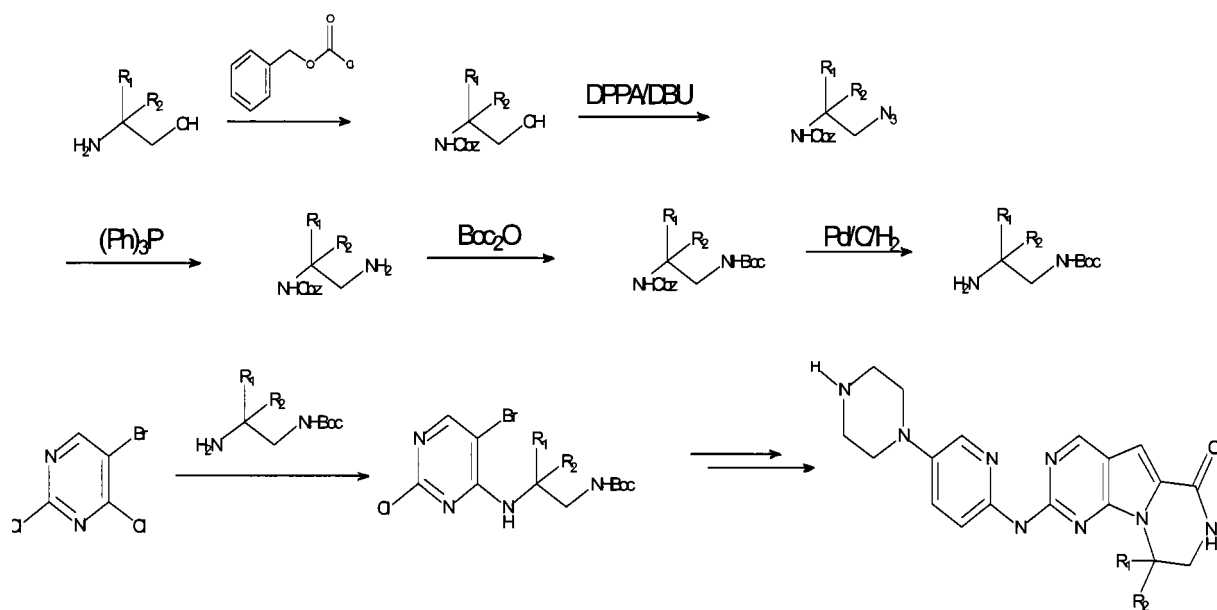
[0263]



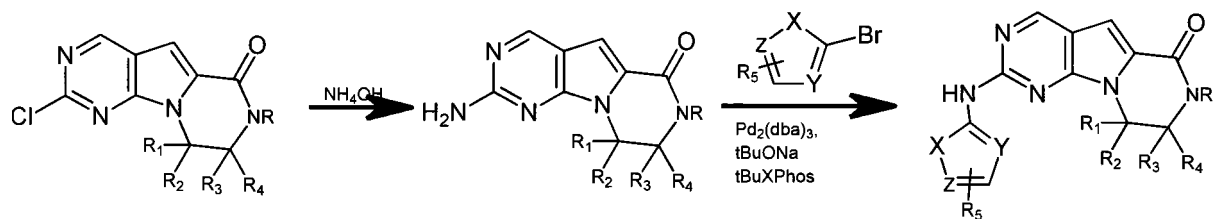
## 路线 3

[0264] 路线 3 中, Ref-1 是 W02010/020675A1。

[0265]



## 路线 4



## 路线 5

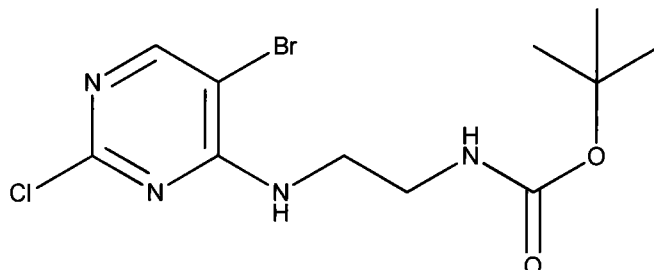
[0266] 路线 5 阐释了能用于式 II 化合物合成的路线。

## 实施例

### [0267] 实施例 1

[0268] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

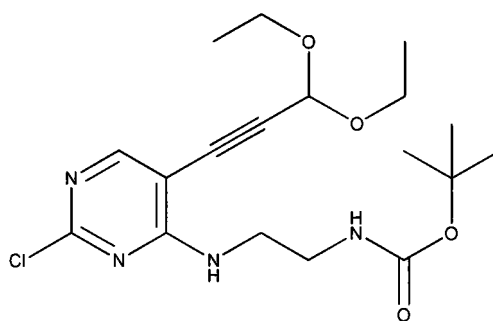
[0269]



[0270] 向 5-溴-2,4-二氯嘧啶 3.2g (0.0135 摩尔) 的 80mL 乙醇溶液中加入 Hunig's 碱 3.0mL, 随后加入 2.5g (0.0156 摩尔) N-(叔丁氧基羰基)-1,2-二氨基乙烷的 20mL 乙醇溶液。将内容物搅拌过夜 20 小时。真空下蒸发溶剂。加入乙酸乙酯 (200mL) 和水 (100mL) 并分层。有机层用硫酸镁干燥, 然后在真空下浓缩。使用己烷/乙酸乙酯 (0-60%) 进行的硅胶柱色谱得到 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 8.21 (s, 1H), 7.62 (brs, 1H), 7.27 (brs, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 1.34 (s, 9H)。LCMS (ESI) 351 (M+H)。

[0271] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0272]

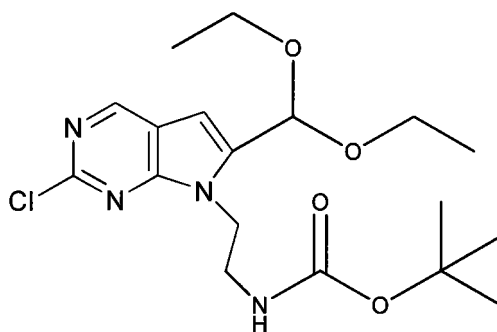


[0273] 向 3.6 毫摩尔 (1.265g) N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯的 THF (10mL) 溶液中加入 0.778mL 乙缩醛 (5.43mmol)、148mg Pd(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、0.757mL 三乙胺 (5.43 毫摩尔)。内容物被脱气并用氮气吹扫。然后向其中加入 29mg 的 CuI。反应混合物加热回流 48 小时。冷却后, 用 CELITE™ 过滤上述内容物并浓缩。所得残余物使用己烷/乙酸乙酯 (0-30%) 进行柱色谱从而给出 N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 8.18 (s, 1H), 7.63 (brs, 1H), 7.40 (brs, 1H), 5.55 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 15H)。LCMS (ESI) 399 (M+H)。

[0274] N-[2-[[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯

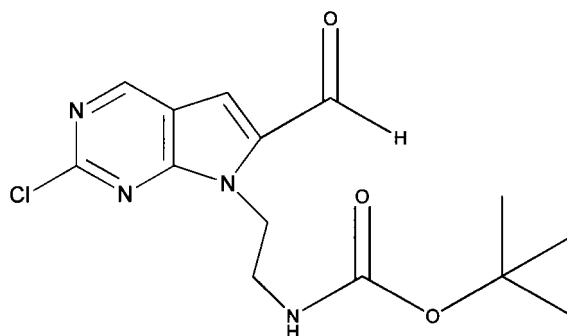
[0275]





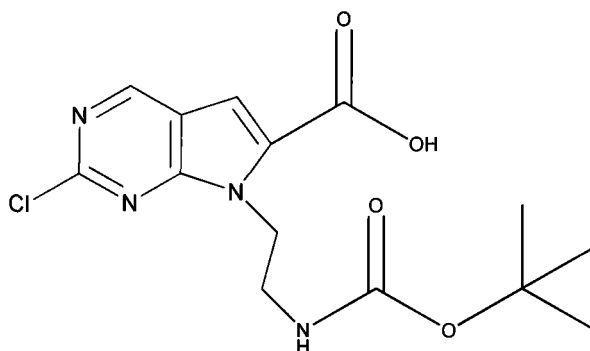
[0276] 向 2.1g (0.00526 摩尔) 偶联产物的 THF (30mL) 溶液中加入 7.0g TBAF 固体。内容物被加热至 65 度两小时。浓缩之后使用乙酸乙酯 / 己烷 (0-50%) 柱色谱得到浅棕色液体形式的 N-[2-(2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯 (1.1g)。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 8.88 (s, 1H), 6.95 (brs, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.34 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 1.19 (m, 9H), 1.17 (m, 6H)。LCMS (ESI) 399 (M+H)。

[0277] N-[2-(2-氯-6-甲酰基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯  
[0278]



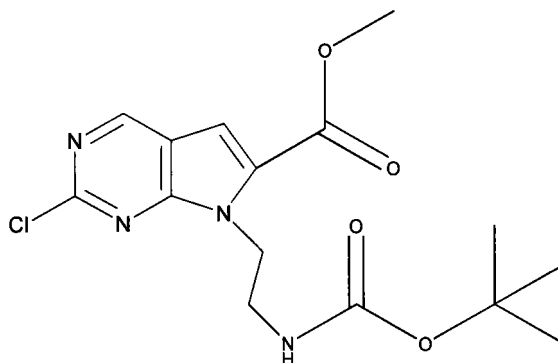
[0279] 向 900mg 乙缩醛中加入 8.0mL AcOH 和 1.0mL 水。室温下搅拌 16 小时。浓缩并用乙酸乙酯 / 己烷 (0-60%) 柱色谱得到泡沫状的 0.510g N-[2-(2-氯-6-甲酰基-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 乙基] 氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.80 (brs, 1H), 4.52 (m, 2H), 4.36 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)。LCMS (ESI) 325 (M+H)。

[0280] 7-[2-(叔丁氧羰基氨基) 乙基]-2-氯-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-羧酸  
[0281]



[0282] 向 0.940g 乙醛的 DMF (4mL) 溶液中加入过硫酸氢钾复合盐 (oxone) (1.95g, 1.1 当量)。室温下搅拌内容物 74 小时。己烷 / 乙酸乙酯 (0-100%) 柱色谱给出了 0.545g 的 7-[2-(叔丁氧羰基氨基) 乙基]-2-氯-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-6-羧酸。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.11 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 1.48 (m, 9H)。LCMS (ESI) 341 (M+H)。

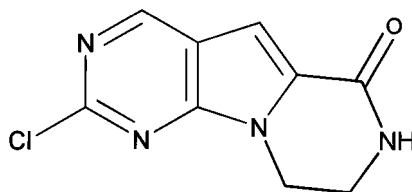
[0283] 7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸甲酯  
[0284]



[0285] 向 0.545g (0.00156 摩尔) 2-氯-7-丙基-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的甲苯 (3.5mL) 和甲醇 (1mL) 溶液中加入 TMS-重氮甲烷 (1.2mL)。室温下搅拌过夜后, 过量的 TMS-重氮甲烷被乙酸 (3mL) 骤冷, 然后在真空下浓缩。残余物经过己烷/乙酸乙酯 (0-70%) 柱色谱后得到灰白色 7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸甲酯固体 (0.52g)。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.10 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.81 (brs, 1H) 4.60 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 1.18 (m, 9H)。LCMS (ESI) 355 (M+H)。

[0286] 氯代三环酰胺

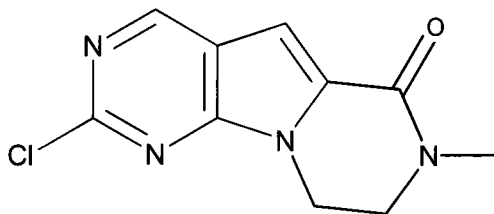
[0287]



[0288] 向 0.50g (0.0014 摩尔) 7-[2-(叔丁氧羰基氨基)乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸甲酯的二氯甲烷 (2.0mL) 溶液中加入 0.830mL TFA。室温下搅拌内容物 1 小时。真空下浓缩得到粗氨基酯, 将其混悬于甲苯 (5mL) 和 Hunig's 碱 (0.5mL) 中。然后将内容物加热回流 2 小时。浓缩后使用己烷/乙酸乙酯 (0-50%) 柱色谱得出目标产物氯代三环酰胺 (0.260g)。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.08 (s, 1H), 8.48 (brs, 1H), 7.21 (s, 1H) 4.33 (m, 2H), 3.64 (m, 2H)。LCMS (ESI) 223 (M+H)。

[0289] 氯-N-甲基三环酰胺

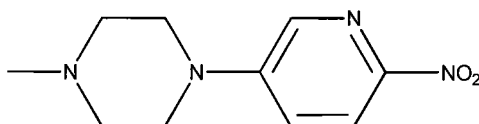
[0290]



[0291] 向氯代三环内酰胺 (185mg, 0.00083 摩尔) 的 DMF (2.0mL) 溶液中加入氢化钠 (55% 分散于油中, 52mg)。搅拌 15 分钟后, 加入碘甲烷 (62 μL, 1.2 当量)。室温下搅拌内容物 30 分钟。在加入甲醇 (5mL) 后, 加入饱和 NaHCO<sub>3</sub> 然后再加入乙酸乙酯。分离有机层后用硫酸镁干燥, 真空下浓缩得到定量产率的 N-甲基化酰胺。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 9.05 (s, 1H), 7.17 (s, 1H) 4.38 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.05 (s, 3H)。LCMS (ESI) 237 (M+H)。

[0292] 1-甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪

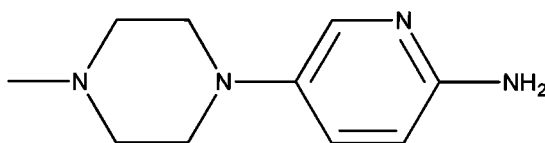
[0293]



[0294] 向 5-溴-2-硝基吡啶 (4.93g, 24.3 毫摩尔) 的 DMF (20mL) 溶液中加入 N-甲基哌嗪 (2.96g, 1.1 当量), 随后加入 DIPEA (4.65mL, 26.7 毫摩尔)。90 度下加热内容物 24 小时。在加入乙酸乙酯 (200mL) 后, 100mL 水被加入其中并分层。干燥后浓缩得到粗产品, 其使用 DCM/ 甲醇 (0-10%) 过柱。<sup>1</sup>HNMR ( $\delta$  6-DMSO) 8.26 (s, 1H), 8.15 (1H, d, J = 9.3Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.4Hz), 3.50 (m, 4H), 2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。

[0295] 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺

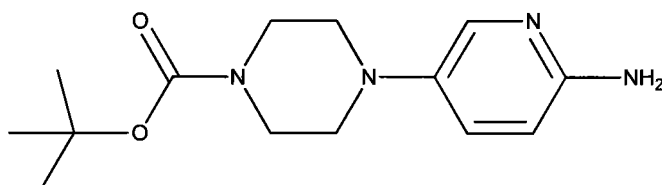
[0296]



[0297] 向 1-甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪 (3.4g) 的乙酸乙酯 (100mL) 和乙醇 (100mL) 溶液中加入 10% Pd/c (400mg), 然后将内容物在氢气下 (10psi) 过夜。通过 CELITE™ 过滤, 蒸去溶剂后粗产品用 DCM/7N 氨水的 MeOH 溶液 (0-5%) 进行硅胶柱纯化得到 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 (2.2g)。<sup>1</sup>HNMR (d6-DMSO) 7.56 (1H, d, J = 3Hz), 7.13 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 8.8Hz), 5.33 (brs, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.47 (m, 4H), 2.16 (s, 3H)。

[0298] 4-(6-氨基-3-吡啶基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

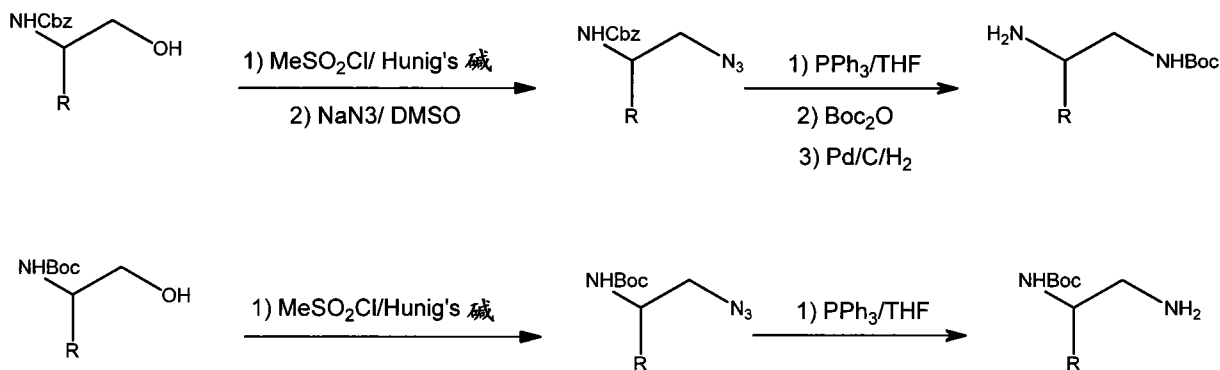
[0299]



[0300] 此化合物根据 W02010/020675A1 中所述方法制备。

[0301] 实施例 2- 合成其他的中间体

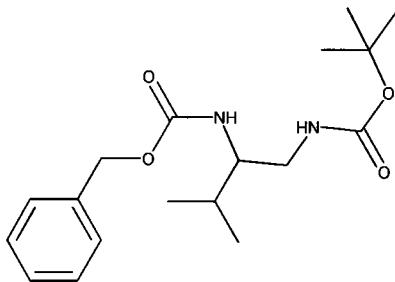
[0302]



#### 路线 4

[0303] 中间体 A :N-[2-(苄氧羰基氨基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯

[0304]



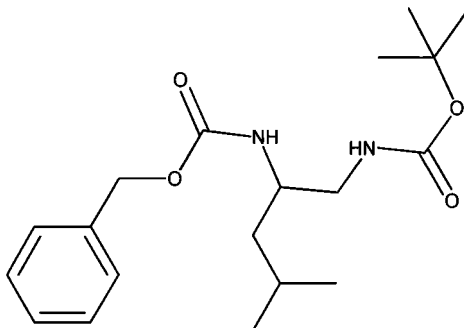
[0305] 向冷却至 0℃ 的 11.0g (0.0464 摩尔) N-[1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苄基酯的二氧六环 (100mL) 溶液中加入二苯基磷酰基叠氮化物 10.99mL (1.1 当量), 然后再加入 DBU 8.32mL (1.2 当量)。将内容物升温至室温并搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯 (300mL) 和水 (100mL) 后, 分离有机层后并用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (100mL) 洗涤。干燥 (硫酸镁) 有机层然后在真空下浓缩。向该中间体的 DMSO (100mL) 溶液加入叠氮化钠 7.54g, 并将内容物在 90℃ 下加热两小时。在加入乙酸乙酯和水后分层。有机层用硫酸镁干燥, 之后真空下浓缩得到油, 用己烷 / 乙酸乙酯 (0-70%) 过柱得到 6.9g 无色油状 N-[1-(叠氮甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苄基酯。

[0306] 向 N-[1-(叠氮甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苄基酯 6.9g (0.0263 摩尔) 的 THF (100mL) 溶液中加入三苯基磷 7.59g (1.1 当量)。将内容物搅拌 20 小时。加水 (10mL) 后继续搅拌 6 小时, 然后加入乙酸乙酯, 进行分层。硫酸镁干燥并真空浓缩后, 粗产品用 DCM / MeOH (0-10%) 过柱得到黄色油状 N-[1-(氨基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苄基酯。

[0307] 向 N-[1-(氨基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸苄基酯 4.65g (0.019 摩尔) 的 THF (70mL) 溶液中加入 2N NaOH (20mL), 随后加入二碳酸二叔丁酯 5.15g (1.2eq)。搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯并分层。用硫酸镁干燥并真空浓缩后, 粗产品用己烷 / 乙酸乙酯 (0-40%) 的硅胶柱纯化得到中间体 A: N-[2-(苄氧羰基氨基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯 (6.1g)。 $^1\text{H NMR}$  (600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 0.89 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 0.92 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 1.38 (s, 9H) 1.70-1.81 (m, 1H) 3.18 (d,  $J = 5.56\text{Hz}$ , 2H) 3.47-3.60 (m, 1H) 4.76 (s, 1H) 4.89 (d,  $J = 7.90\text{Hz}$ , 1H) 5.07 (s, 2H) 7.25-7.36 (m, 5H)。LCMS (ESI) 337 (M+H)。

[0308] 中间体 B: N-[2-(苄氧羰基氨基)-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0309]



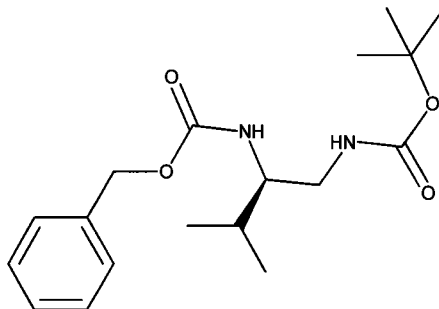
[0310] 向 N-[1-(羟基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苄基酯 6.3g (0.025 摩尔) 的 DCM (100mL) 溶液中加入二异丙基乙基胺 5.25mL (1.2eq), 随后在 0℃ 下加入甲磺酰氯 2.13mL (1.1eq)。搅拌 3 小时后, 加入 (100mL) 水分离有机层。硫酸镁干燥并真空浓缩后, 粗产品 [2-(苄氧羰基氨基)-4-甲基-戊基]甲磺酸酯被直接用于下一步反应。

[0311] 向来自上步反应的粗制 [2-(苄氧羰基氨基)-4-甲基-戊基] 甲磺酸酯 DMF (50mL) 溶液中加入叠氮化钠 2.43g。反应混合物被加热至 85 度并维持 3 小时。冷却后, 加入乙酸乙酯 (300mL) 和水。分离有机层并用硫酸镁干燥, 然后真空下浓缩得到粗产品 N-[1-(叠氮甲基)-3-甲基-丁基] 氨基甲酸苄基酯。向该粗中间体加入 THF (100mL), 随后加入三苯基膦 7.21g, 在氮气保护下搅拌 16 小时。加入水 (10mL) 后继续搅拌 6 小时。再加入乙酸乙酯并分离该层。硫酸镁干燥后真空下浓缩, 粗产品用 DCM/MeOH (0-10%) 过柱得到 N-[1-(氨基甲基)-3-甲基-丁基] 氨基甲酸苄基酯 (4.5g)。

[0312] 向 N-[1-(氨基甲基)-3-甲基-丁基] 氨基甲酸苄基酯 4.5g (0.018 摩尔) 的 THF (60mL) 溶液中加入 2N NaOH (18mL), 之后再入二碳酸二叔丁酯 4.19g (1.07eq)。搅拌 16 小时后, 加入乙酸乙酯并分离该层。硫酸镁干燥并真空浓缩后, 粗产品用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 0.89 (d, J = 6.73Hz, 6H) 1.25-1.34 (m, 1H) 1.39 (s, 9H) 1.57-1.71 (m, 2H) 3.04-3.26 (m, 2H) 3.68-3.80 (m, 1H) 4.72-4.89 (m, 2H) 5.06 (s, 2H) 7.25-7.38 (m, 5H)。LCMS (ESI) 351 (M+H)。

[0313] 中间体 C : N-[(2R)-2-(苄氧羰基氨基)-3-甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯

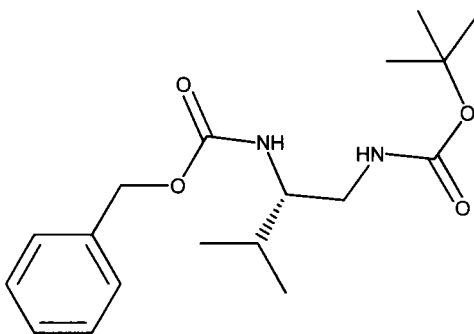
[0314]



[0315] 中间体 C 由 N-[(1R)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基] 氨基甲酸苄基酯使用类似于如中间体 B 中所述的合成步骤合成得到。分析数据 (NMR 和质谱) 与中间体 A 的一致。

[0316] 中间体 D : N-[(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-甲基-丁基] 氨基甲酸叔丁酯

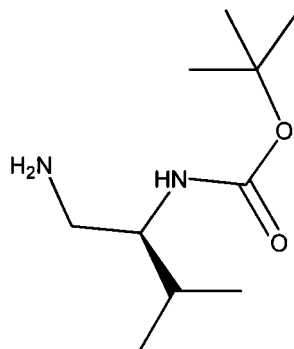
[0317]



[0318] 中间体 D 由 N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基] 氨基甲酸苄基酯使用类似于如中间体 B 中所述的合成步骤合成得到。分析数据 (NMR 和质谱) 与中间体 A 的一致。

[0319] 中间体 E : N-[(1S)-1-(氨基甲基)-2-甲基-丙基] 氨基甲酸叔丁酯

[0320]

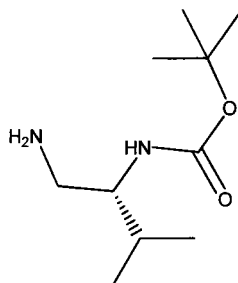


[0321] 向 N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯 6.3g (0.025 摩尔) 的 THF (100mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 5.25mL (1.2eq), 随后在 0°C 下加入甲磺酰氯 2.13mL (1.1eq)。搅拌 3 小时, 加入水 (100mL) 分离有机层。硫酸镁干燥并真空浓缩后, 粗产品 [(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-丁基]甲磺酸酯被直接用于下一步反应。

[0322] 向来自上步反应的粗产品 [(2S)-2-(叔丁氧羰基氨基)-3-甲基-丁基]甲磺酸酯的 DMSO (50mL) 溶液中加入叠氮化钠 2.43g。反应混合物被加热至 85 度并维持 3 小时。冷却后, 加入乙酸乙酯 (300mL) 和水。分离有机层并用硫酸镁干燥, 然后真空下浓缩得到粗产品 N-[1-(叠氮甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苄基酯。向该粗中间体加入 THF (100mL), 随后加入三苯基膦 7.21g 并在氮气气氛下搅拌 16 小时。加入水 (10mL) 后继续搅拌 6 小时。加入乙酸乙酯并分离该层。用硫酸镁干燥并真空浓缩后, 粗产品用 DCM/MeOH (0-10%) 过柱得到 N-[1-(氨基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苄基酯 (4.5g)。LCMS (ESI) 203 (M+H)。

[0323] 中间体 F : N-[(1R)-1-(氨基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯

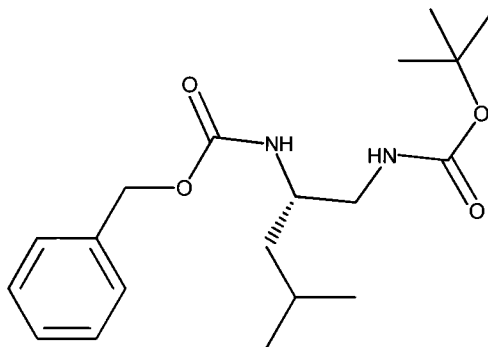
[0324]



[0325] 中间体 F 是由 N-[(1R)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯使用类似于如中间体 E 中所述的合成步骤合成得到。分析数据 (NMR 和质谱) 与中间体 E 一致。

[0326] 中间体 G : N-[(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0327]

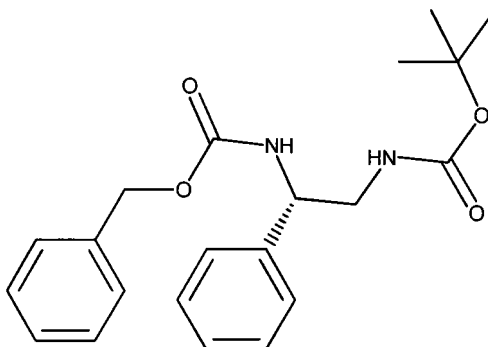


[0328] 中间体 G 是由 N-[(1S)-1-(羟基甲基)-3-甲基-丁基]氨基甲酸苄基酯使用类

似于如中间体 B 中所述的合成步骤合成得到。分析数据 (NMR 和质谱) 与中间体 B 一致。

[0329] 中间体 H :N-[(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

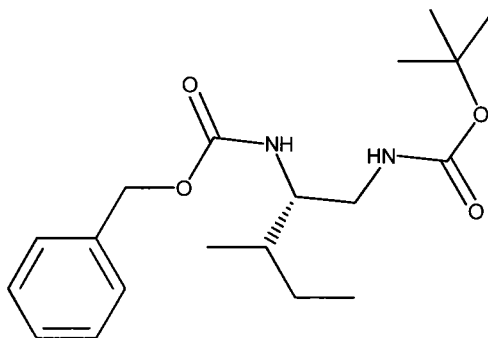
[0330]



[0331] 中间体 H 是由 N-[(1S)-2-羟基-1-苯基-乙基]氨基甲酸苄基酯使用类似于如中间体 B 中所述的合成步骤合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.20-1.33 (m, 9H) 3.11 (t, J = 6.29Hz, 2H) 4.59-4.68 (m, 1H) 4.88-5.01 (m, 2H) 6.81 (t, J = 5.42Hz, 1H) 7.14-7.35 (m, 10H) 7.69 (d, J = 8.49Hz, 1H)。LCMS (ESI) 371 (M+H)。

[0332] 中间体 I :N-[(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

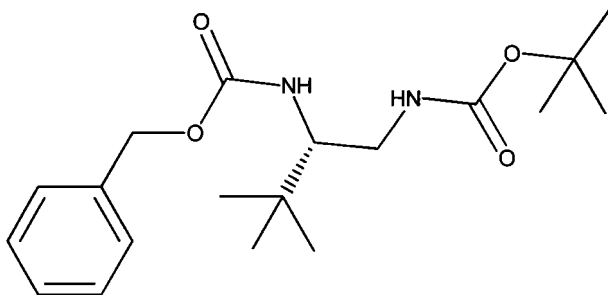
[0333]



[0334] 中间体 I 是由 N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2-甲基-丁基]氨基甲酸苄基酯使用类似于如中间体 B 中所述的合成步骤合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, 氘代氯仿) δ ppm 0.85-0.92 (m, 6H) 1.05-1.15 (m, 1H) 1.35-1.41 (m, 9H) 1.45-1.56 (m, 2H) 3.14-3.24 (m, 2H) 3.54-3.64 (m, 1H) 4.78 (s, 1H) 4.96 (d, J = 7.91Hz, 1H) 5.06 (s, 2H) 7.27-7.37 (m, 5H)。LCMS (ESI) 351 (M+H)。

[0335] 中间体 J :N-[(2S)-2-(苄氧羰基氨基)-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯

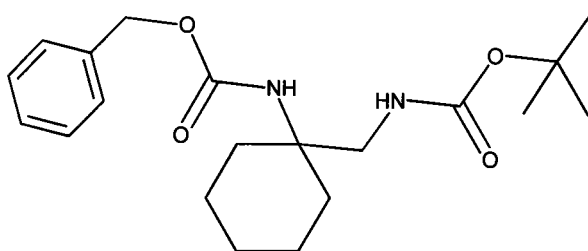
[0336]



[0337] 中间体 J 是由 N-[(1S)-1-(羟基甲基)-2,2-二甲基-丙基]氨基甲酸苄基酯使用类似于如中间体 B 中所述的合成步骤合成得到。LCMS (ESI) 351。

[0338] 中间体 K :N-[[1-(苄氧羰基氨基)环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

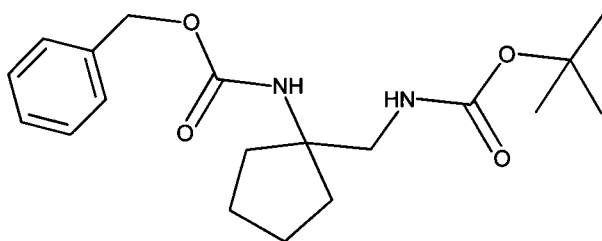
[0339]



[0340] 向 N-[1-(氨基甲基)环己基]氨基甲酸苄基酯 10.0g(0.0381 摩尔) 的 THF(150mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (9.15g, 1.1eq) 并将内容物在室温下搅拌 16 小时。然后加入乙酸乙酯和水。分离有机层,用硫酸镁干燥并在真空下浓缩得到 N-[[1-(苄氧羰基氨基)环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (13.1g)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.92-1.54(m, 17H) 1.76-2.06(m, 2H) 3.09(d, J = 6.15Hz, 2H) 4.92(s, 2H) 6.63(d, J = 17.27Hz, 1H) 7.16-7.49(m, 6H)。LCMS(ESI) 363(M+H)。

[0341] 中间体 L :N-[[1-(苄氧羰基氨基)环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

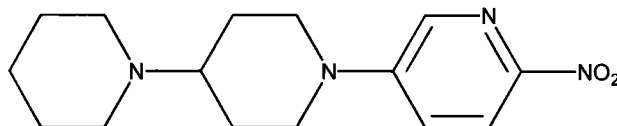
[0342]



[0343] N-[[1-(苄氧羰基氨基)环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯经由与 N-[[1-(苄氧羰基氨基)环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯相类似的方式合成。LCMS(ESI) 349(M+H)。

[0344] 实施例 3- 合成取代的 2- 氨基吡啶

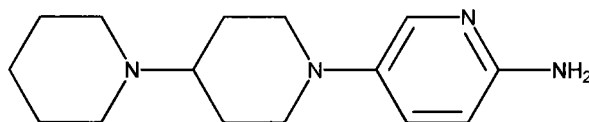
[0345]



[0346] 向 5- 溴 -2- 硝基吡啶 (1.2g, 5.9mmol) 的 DMSO(4mL) 中加入 1-(4- 哌啶基) 哌啶 (1.0g, 5.9 毫摩尔) 和三乙胺 (0.99mL, 7.1 毫摩尔)。在 CEM Discovery 微波系统中将内容物加热至 120 度并保持 3 小时。粗反应产物装载到硅胶柱上并用 DCM/ 甲醇 (0-20%) 洗脱得到油状 2- 硝基 -5-[4-(1- 哌啶基)-1- 哌啶基] 吡啶 (457mg)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.26-1.36(m, 2H) 1.43(m, 6H) 1.76(m, 2H) 2.37(m, 5H) 2.94(t, J = 12.74Hz, 2H) 4.06(d, J = 13.47Hz, 2H) 7.41(dd, J = 9.37, 2.64Hz, 1H) 8.08(d, J = 9.37Hz, 1H) 8.20(d, J = 2.64Hz, 1H)。

[0347] 5-[4-(1- 哌啶基)-1- 哌啶基] 吡啶 -2- 胺

[0348]

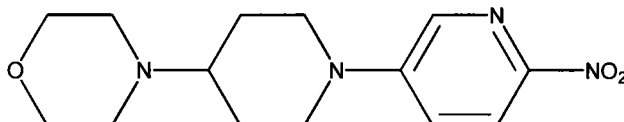




[0349] 5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺经由与5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺合成中类似的合成步骤合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.13-1.37(m, 6H) 1.40-1.63(m, 6H) 1.71(m, 2H), 2.24(m, 1H) 2.43(m, 2H) 3.33(d,  $J$  = 12.30Hz, 2H) 5.31(s, 2H) 6.33(d,  $J$  = 8.78Hz, 1H) 7.10(dd,  $J$  = 8.78, 2.93Hz, 1H) 7.55(d,  $J$  = 2.64Hz, 1H)。LCMS(ESI) 261(M+H)。

[0350] 4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]吗啉

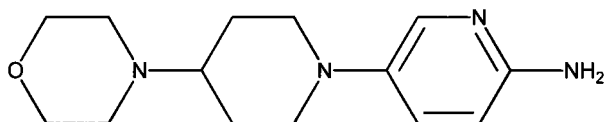
[0351]



[0352] 4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]吗啉经由与2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶的合成中所使用方法类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.41(m, 2H) 1.82(m, 2H) 2.42(m, 5H) 2.98(t,  $J$  = 12.44Hz, 2H) 3.52(s, 4H) 4.04(d,  $J$  = 12.88Hz, 2H) 7.42(d,  $J$  = 9.37Hz, 1H) 8.08(d,  $J$  = 9.08Hz, 1H) 8.21(s, 1H)。

[0353] 5-(4-吗啉基-1-哌啶基)吡啶-2-胺

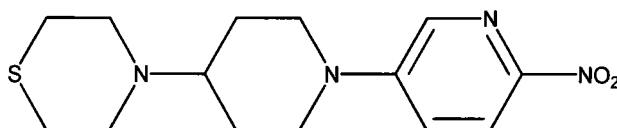
[0354]



[0355] 5-(4-吗啉基-1-哌啶基)吡啶-2-胺经由与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺的方式类似的方法合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.34-1.52(m, 2H) 1.78(m, 2H) 2.14(m, 1H) 2.43(m, 4H) 3.32(d,  $J$  = 12.30Hz, 4H) 3.47-3.59(m, 4H) 5.32(s, 2H) 6.34(d,  $J$  = 8.78Hz, 1H) 7.11(dd,  $J$  = 8.93, 2.78Hz, 1H) 7.47-7.62(m, 1H)。LCMS(ESI) 263(M+H)。

[0356] 4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]硫代吗啉

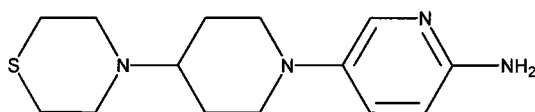
[0357]



[0358] 4-[1-(6-硝基-3-吡啶基)-4-哌啶基]硫代吗啉经由与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶时所用方法类似的方法合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.40-1.52(m, 2H) 1.71(m, 2H) 2.49-2.55(m, 4H) 2.56-2.63(m, 1H) 2.68-2.75(m, 4H) 2.88-2.98(m, 2H) 4.09(d,  $J$  = 13.18Hz, 2H) 7.42(dd,  $J$  = 9.22, 3.07Hz, 1H) 8.08(d,  $J$  = 9.37Hz, 1H) 8.20(d,  $J$  = 3.22Hz, 1H)。

[0359] 5-(4-硫代吗啉基-1-哌啶基)吡啶-2-胺

[0360]

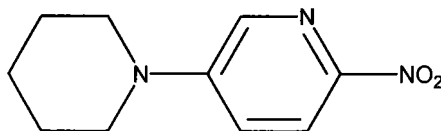


[0361] 5-(4-硫代吗啉基-1-哌啶基)吡啶-2-胺经由与在5-(4-甲基哌嗪-1-基)

吡啶-2-胺的合成中所用方法类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.47-1.59 (m, 2H) 1.65 (m, 2H) 2.22-2.38 (m, 1H) 2.50-2.59 (m, 6H) 2.68-2.82 (m, 4H) 3.33 (d, J = 12.00Hz, 2H) 5.31 (s, 2H) 6.33 (d, J = 9.08Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.78, 2.93Hz, 1H) 7.55 (d, J = 2.64Hz, 1H)。LCMS (ESI) 279 (M+H)。

[0362] 2-硝基-5-(1-哌啶基)吡啶

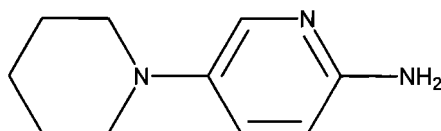
[0363]



[0364] 2-硝基-5-(1-哌啶基)吡啶是经由与合成 2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶的方式所类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.56 (m, 6H) 3.49 (d, J = 4.39Hz, 4H) 7.30-7.47 (m, 1H) 8.02-8.12 (m, 1H) 8.15-8.26 (m, 1H)。

[0365] 5-(1-哌啶基)吡啶-2-胺

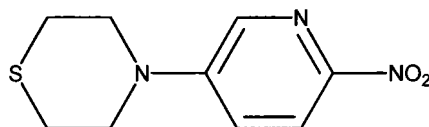
[0366]



[0367] 5-(1-哌啶基)吡啶-2-胺经由与 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺的合成方式类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.39-1.46 (m, 2H) 1.51-1.62 (m, 4H) 2.75-2.92 (m, 4H) 5.30 (s, 2H) 6.34 (d, J = 8.78Hz, 1H) 7.09 (dd, J = 8.78, 2.93Hz, 1H) 7.54 (d, J = 2.93Hz, 1H)。LCMS (ESI) 178 (M+H)。

[0368] 4-(6-硝基-3-吡啶基)硫代吗啉

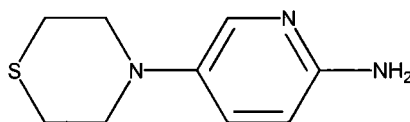
[0369]



[0370] 4-(6-硝基-3-吡啶基)硫代吗啉经由与 2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶合成方式所类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.56-2.69 (m, 4H) 3.79-3.92 (m, 4H) 7.43 (dd, J = 9.22, 3.07Hz, 1H) 8.10 (d, J = 9.37Hz, 1H) 8.20 (d, J = 2.93Hz, 1H)。

[0371] 5-硫代吗啉基吡啶-2-胺

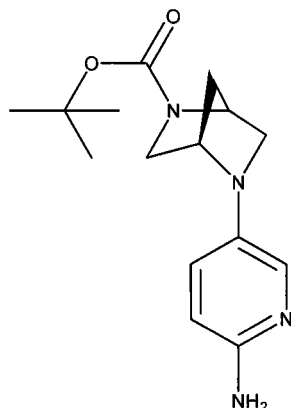
[0372]



[0373] 5-硫代吗啉基吡啶-2-胺经由与合成 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用方式类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.59-2.73 (m, 4H) 3.04-3.20 (m, 4H) 5.41 (s, 2H) 6.35 (d, J = 8.78Hz, 1H) 7.10 (dd, J = 8.78, 2.93Hz, 1H) 7.57 (d, J = 2.64Hz, 1H)。LCMS (ESI) 196 (M+H)。

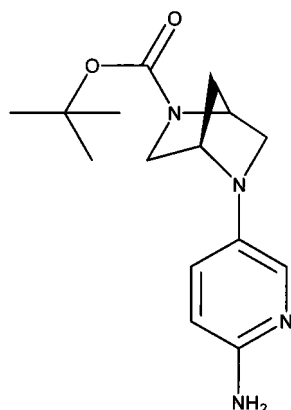
[0374] (4R)-5-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯

[0375]



[0376] (4R)-5-(6-硝基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯经由与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用方式类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.33(d, *J* = 32.21Hz, 11H) 1.91(m, 2H) 3.15(d, *J* = 10.25Hz, 1H) 3.58(m, 1H) 4.46(m, 1H) 4.83(s, 1H) 7.16(s, 1H) 7.94(s, 1H) 8.05-8.16(m, 1H)。

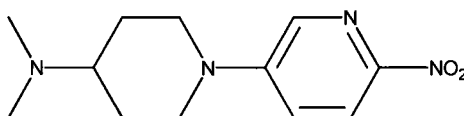
[0377] (4R)-5-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯  
[0378]



[0379] (4R)-5-(6-氨基-3-吡啶基)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-羧酸叔丁酯经由与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用方式类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.31(d, *J* = 31.91Hz, 11H) 1.83(m, 2H) 2.71-2.82(m, 1H) 3.44(m, 1H) 4.30(d, 2H) 5.08(s, 2H) 6.35(d, *J* = 8.78Hz, 1H) 6.77-6.91(m, 1H) 7.33(s, 1H)。LCMS(ESI) 291(M+H)。

[0380] N,N-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌啶-4-胺

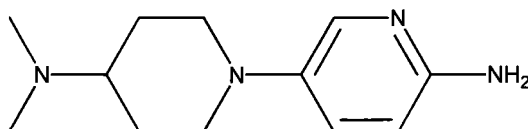
[0381]



[0382] N,N-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌啶-4-胺经由与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用方式类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30-1.45(m, 2H) 1.79(m, 2H) 2.14(s, 6H) 2.33(m, 1H) 2.92-3.04(m, 2H) 4.03(d, *J* = 13.76Hz, 2H) 7.42(dd, *J* = 9.22, 3.07Hz, 1H) 8.04-8.11(m, 1H) 8.21(d, *J* = 2.93Hz, 1H)。

[0383] 5-[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]吡啶-2-胺

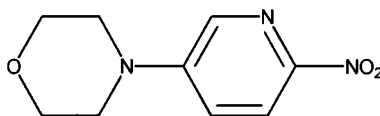
[0384]



[0385] 5-[4-(二甲基氨基)-1-吡啶基]吡啶-2-胺经由与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用方式类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.35-1.50(m, 2H) 1.69-1.81(m, 2H) 2.00-2.10(m, 1H) 2.11-2.22(s, 6H) 3.17-3.36(m, 4H) 5.19-5.38(s, 2H) 6.34(d, *J* = 8.78Hz, 1H) 7.10(dd, *J* = 8.78, 2.93Hz, 1H) 7.55(d, *J* = 2.63Hz, 1H)。LCMS(ESI) 221(M+H)。

[0386] 4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉

[0387]

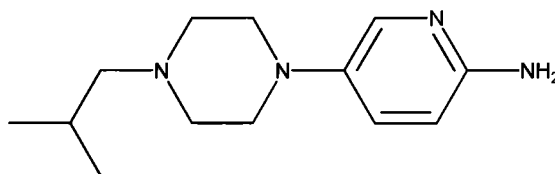


[0388] 4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉经由与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用方式类似的方式合成得到。

[0389] 5-吗啉基吡啶-2-胺经由与合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺所用方式类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 2.91-3.00(m, 4H) 3.76-3.84(m, 4H) 4.19(br. s., 2H) 6.45(d, *J* = 8.78Hz, 1H) 7.12(dd, *J* = 8.78, 2.93Hz, 1H) 7.72(d, *J* = 2.93Hz, 1H)。

[0390] 5-(4-异丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺

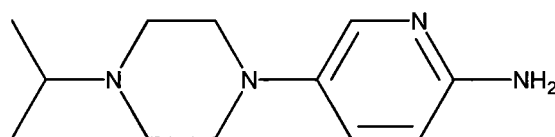
[0391]



[0392] 1-异丁基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪的合成与合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶所用方式类似,其随后被以合成5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺中所用方式转换为5-(4-异丁基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 0.88(d, *J* = 6.73Hz, 6H) 1.71-1.84(m, 1H) 2.10(d, *J* = 7.32Hz, 2H) 2.46-2.58(m, 4H) 2.97-3.07(m, 4H) 4.12(s, 2H) 6.45(d, *J* = 8.78Hz, 1H) 7.14(dd, *J* = 8.78, 2.93Hz, 1H) 7.75(d, *J* = 2.93Hz, 1H)。LCMS(ESI) 235(M+H)。

[0393] 5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺

[0394]

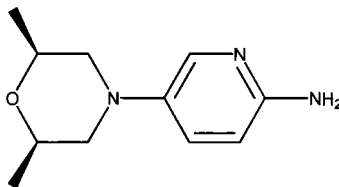


[0395] 1-异丙基-4-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪的合成方式类似于合成2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶的方式,其随后被以类似于5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺合成的方式转化为5-(4-异丙基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,

氘代氯仿)  $\delta$  ppm 1.06 (d,  $J = 6.44$  Hz, 6H) 2.59–2.75 (m, 5H) 2.97–3.10 (m, 4H) 4.13 (s, 2H) 6.45 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1H) 7.15 (dd,  $J = 9.08, 2.93$  Hz, 1H) 7.76 (d,  $J = 2.93$  Hz, 1H)。LCMS (ESI) 221 (M+H)。

[0396] 5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-2-胺

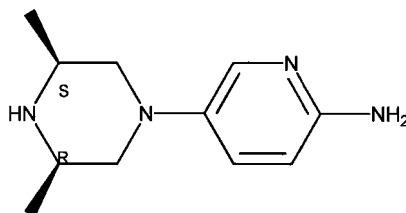
[0397]



[0398] (2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-硝基-3-吡啶基)吗啉的合成类似于合成 2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶的方式,其随后被以合成 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺的类似方式转化为 5-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]吡啶-2-胺。1H NMR (600 MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 1.20 (d,  $J = 6.44$  Hz, 6H) 2.27–2.39 (m, 2H) 3.11–3.21 (m, 2H) 3.70–3.84 (m, 2H) 4.15 (s, 2H) 6.45 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1H) 7.12 (dd,  $J = 8.78, 2.93$  Hz, 1H) 7.72 (d,  $J = 2.63$  Hz, 1H)。LCMS (ESI) 208 (M+H)。

[0399] 5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-胺

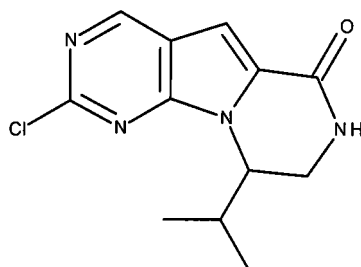
[0400]



[0401] (3S,5R)-3,5-二甲基-1-(6-硝基-3-吡啶基)哌嗪的合成类似于合成 2-硝基-5-[4-(1-哌啶基)-1-哌啶基]吡啶的方式,其随后被以合成 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺的类似方式转化为 5-[(3R,5S)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]吡啶-2-胺。1H NMR (600 MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 1.09 (d,  $J = 6.44$  Hz, 6H) 2.20 (t,  $J = 10.83$  Hz, 2H) 2.95–3.08 (m, 2H) 3.23 (dd,  $J = 11.71, 2.05$  Hz, 2H) 4.13 (s, 2H) 6.45 (d,  $J = 8.78$  Hz, 1H) 7.14 (dd,  $J = 8.78, 2.93$  Hz, 1H) 7.73 (d,  $J = 2.63$  Hz, 1H)。LCMS (ESI) 207 (M+H)。

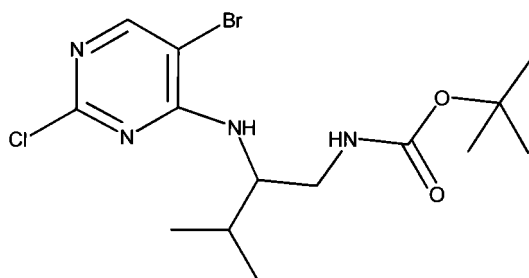
[0402] 中间体 1A:

[0403]



[0404] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯

[0405]

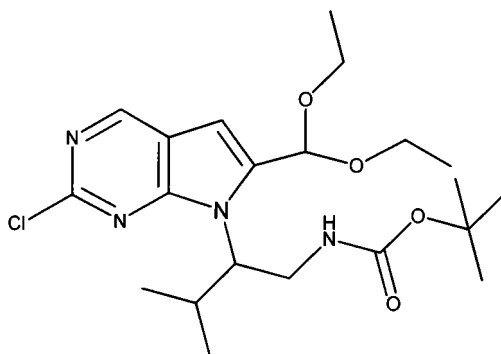


[0406] 使中间体 A 的乙醇 (100mL) 溶液在压力室 (pressure bomb) 中在 30psi 氢气下使用 10% Pd/C (0.7g) 氢化 7 小时。使用 CELITE™ 过滤反应混合物后,将有机层在真空下浓缩得到 N-(2-氨基-3-甲基-丁基)氨基甲酸叔丁酯 (3.8g)。

[0407] 向 5-溴-2,4-二氯-嘧啶 7.11g (0.0312 摩尔) 的乙醇 (100mL) 溶液中加入二异丙基乙胺 5.45mL (1.0eq) 和 N-(2-氨基-3-甲基-丁基)氨基甲酸叔丁酯 6.31g (0.0312 摩尔)。反应混合物在室温下搅拌 20 小时。真空下浓缩后,加入乙酸乙酯和水。有机层被分离,用硫酸镁干燥,然后再次在真空下浓缩。粗产品用己烷/乙酸乙酯 (0-30%) 的硅胶柱色谱纯化得到 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.77-0.85 (d, J = 6.5Hz, 3H) 0.87 (d, J = 6.73Hz, 3H) 1.31-1.39 (m, 9H) 1.82-1.93 (m, 1H) 2.94 (d, J = 5.56Hz, 1H) 3.08-3.22 (m, 2H) 3.98 (d, J = 8.20Hz, 1H) 6.96 (d, J = 8.78Hz, 1H) 8.21 (s, 1H)。LCMS (ESI) 393 (M+H)。

[0408] N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯

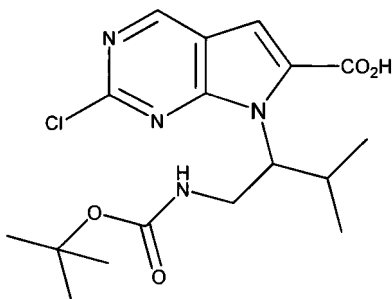
[0409]



[0410] N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯通过将 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯置于如针对 N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯所述的 Sonogoshira 条件下、随后用 TBAF 进行后续处理,如 N-[2-[2-氯-6-(二乙氧基甲基)吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基]乙基]氨基甲酸叔丁酯的合成中所述。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 (d, J = 6.44Hz, 3H) 1.18 (t, J = 7.03Hz, 6H) 1.21-1.26 (m, 12H) 2.88 (br. s., 1H) 3.43-3.78 (m, 6H) 3.97-4.08 (m, 1H) 5.61 (s, 1H) 6.65 (s, 1H) 6.71-6.78 (m, 1H) 8.87 (s, 1H)。LCMS (ESI) 441 (M+H)。

[0411] 7-[1-[叔丁氧羰基氨基]甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0412]



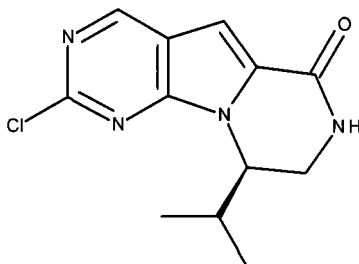
[0413] 向 N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)吡啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯的 THF 溶液中加入 TBAF,然后将内容物回流 3 小时。随后加入乙酸乙酯和水,有机层被分离,用硫酸镁干燥并在真空下浓缩。向该粗反应物中加入醋酸/水(9:1),然后将内容物在室温下搅拌 12 小时。经过在真空下浓缩,加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  和乙酸乙酯。分离有机层、干燥然后在真空下浓缩。所获粗反应产物溶解于 DMF 中,加入过硫酸氢钾复合盐并将内容物搅拌 3 小时。在加入乙酸乙酯后,反应混合物用 CELITE™ 过滤,并真空浓缩。粗产物用己烷/乙酸乙酯(0-100%)硅胶柱色谱纯化得到 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸。 $^1\text{H}$  NMR(600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.85(d,  $J = 7.03\text{Hz}$ , 3H) 0.97(d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 1.52(s, 9H) 1.99-2.23(m, 1H) 3.98(dd,  $J = 14.05$ , 3.51Hz, 1H) 4.47-4.71(m, 2H) 7.47(s, 1H) 9.17(s, 1H)。LCMS(ESI) 383(M+H)。

#### [0414] 中间体 1A

[0415] 向 0.050g(0.00013 摩尔) 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸的 DCM(1.5mL) 溶液中加入 DIC(32.7mg) 和 DMAP(10mg)。将内容物搅拌 2 小时。然后加入三氟乙酸(0.4mL) 并继续搅拌 30 分钟。加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  来中和过量的酸,然后加入乙酸乙酯并分离有机层,用硫酸镁干燥后真空下浓缩。粗产品用己烷/乙酸乙酯(0-100%) 硅胶柱色谱纯化得到中间体 1A。 $^1\text{H}$  NMR(600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.72(d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 0.97(d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 2.09-2.22(m, 1H) 3.57(dd,  $J = 13.18$ , 4.98Hz, 1H) 3.72(dd,  $J = 13.61$ , 4.25Hz, 1H) 4.53(dd,  $J = 8.05$ , 3.95Hz, 1H) 7.20(s, 1H) 8.34(d,  $J = 4.98\text{Hz}$ , 1H) 9.08(s, 1H)。LCMS(ESI) 265(M+H)。

[0416] 中间体 1B:

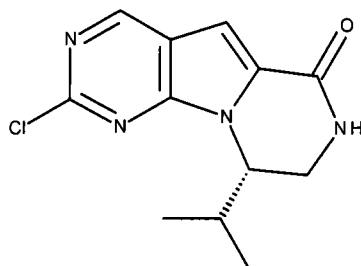
[0417]



[0418] 中间体 C 用 10% Pd/C 氢化得到中间体 N-[(2R)-2-氨基-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,然后使用如针对中间体 1A 描述的类似的反应条件用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶来处理得到中间体 1B。分析数据与所报告的外消旋体(中间体 1A)一致。

[0419] 中间体 1C:

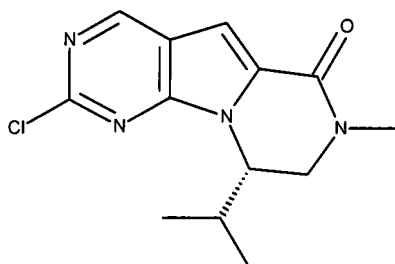
[0420]



[0421] 中间体 D 用 10% Pd/C 氢化得到中间体 N-[(2S)-2-氨基-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,然后用如针对中间体 1A 描述的类似的反应条件用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶来处理并得到中间体 1C。分析数据 (NMR 和 LCMS) 与所报告的外消旋体 (中间体 1A) 一致。

[0422] 中间体 1CA :

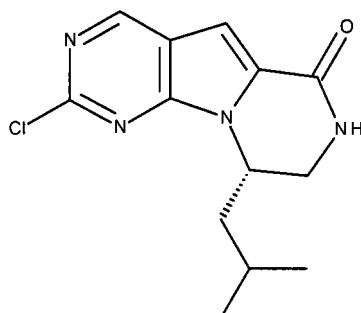
[0423]



[0424] 向中间体 1A (80mg, 0.00030 摩尔) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 60% 的氢化钠在油 (40mg) 中的混悬液。在搅拌 15 分钟后,加入碘甲烷 (37  $\mu$  L, 2eq)。内容物在室温下搅拌 30 分钟。加入饱和  $\text{NaHCO}_3$  后再加入乙酸乙酯。有机层用硫酸镁干燥后真空下浓缩得到中间体 1AA。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 0.91 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 2.04-2.20 (m, 1H) 3.04 (s, 3H) 3.69 (dd,  $J = 13.76, 1.17\text{Hz}$ , 1H) 3.96 (dd,  $J = 13.76, 4.68\text{Hz}$ , 1H) 4.58 (dd,  $J = 7.32, 3.51\text{Hz}$ , 1H) 7.16 (s, 1H) 9.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 279 (M+H)。

[0425] 中间体 1D

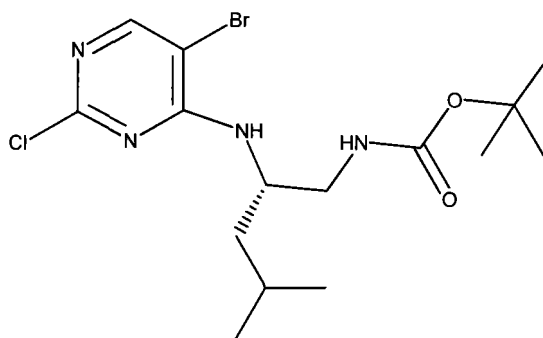
[0426]



[0427] N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

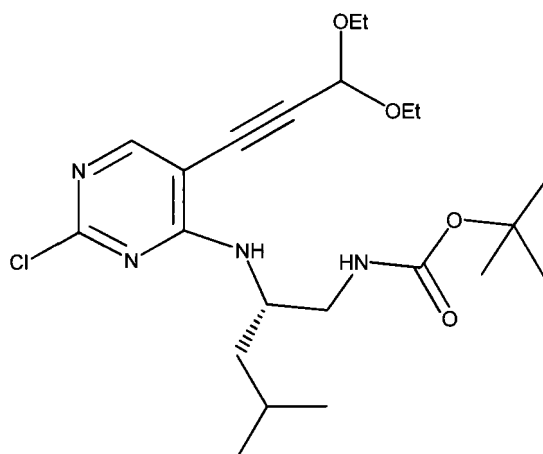
[0428]





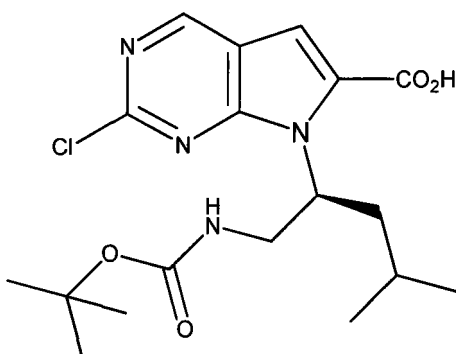
[0429] 在压力室中用 50psi 的氢气覆盖用 10% Pd/C 的乙醇溶液氢化中间体 G 中氢化, 反应得到 N-[(2S)-2-氨基-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯, 其然后使用如针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述的类似的反应条件与 5-溴-2,4-二氯-嘧啶反应得到 N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯。1H NMR(600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 0.91(d,  $J = 6.44\text{Hz}$ , 3H) 0.94(d,  $J = 6.44\text{Hz}$ , 3H) 1.32-1.51(m, 11H) 1.55-1.67(m, 1H) 3.28(t,  $J = 5.86\text{Hz}$ , 2H) 4.21-4.42(m, 1H) 4.84(s, 1H) 5.84(d,  $J = 7.32\text{Hz}$ , 1H) 8.07(s, 1H)。LCMS(ESI) 407 (M+H)。

[0430]



[0431] 向 5.0g(12.3 毫摩尔) N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯的甲苯 (36mL) 和三乙胺 (7.2mL) 溶液中加入 3,3-二乙氧基丙-1-炔 2.8mL(19.7 毫摩尔)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  1.1g(1.23 毫摩尔) 和三苯基膦 3.8g(12.3 毫摩尔)。内容物在 70 度下加热 24 小时。在冷却至室温后, 反应混合物用 CELITE™ 过滤然后在真空下浓缩。粗产物用己烷/乙酸乙酯 (0-30%) 过硅胶柱得到 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺。LCMS(ESI) 455 (M+H)。

[0432]

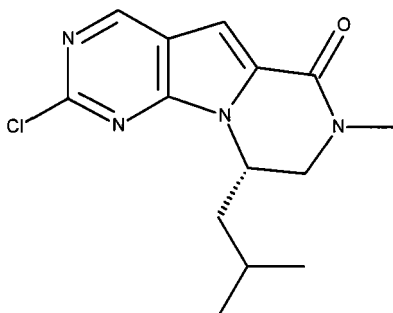


[0433] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸使用如针对7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸所描述的类似反应方法合成。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.88(d,  $J$  = 6.44Hz, 3H) 0.97(d,  $J$  = 6.44Hz, 3H) 1.47(s, 9H) 1.49-1.54(m, 1H) 1.56(t,  $J$  = 7.17Hz, 2H) 3.98(dd,  $J$  = 13.91, 3.07Hz, 1H) 3.76(dd,  $J$  = 13.31, 4.13Hz, 1H) 4.38(d,  $J$  = 14.05Hz, 1H) 4.90(t,  $J$  = 7.17Hz, 1H) 7.41(s, 1H) 9.11(s, 1H)。LCMS(M+H) 397。

[0434] 中间体1D使用如针对中间体1A所描述的类似的反应条件下合成。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.82(d,  $J$  = 6.73Hz, 3H) 0.97(d,  $J$  = 6.44Hz, 3H) 1.34-1.46(m, 1H) 1.48-1.65(m, 2H) 3.40(dd,  $J$  = 13.32, 5.42Hz, 1H) 3.76(dd,  $J$  = 13.47, 4.10Hz, 1H) 4.76-4.92(m, 1H) 7.17(s, 1H) 8.34(d,  $J$  = 5.27Hz, 1H) 9.04(s, 1H)。LCMS(ESI) 279(M+H)。

[0435] 中间体1DA:

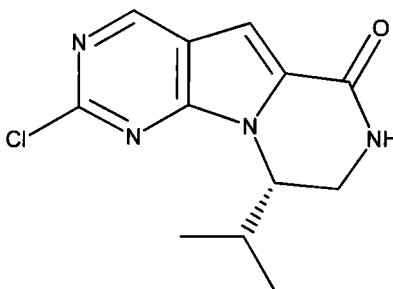
[0436]



[0437] 中间体1DA使用如针对1CA所描述的类似方法合成。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.82(d,  $J$  = 6.44Hz, 3H) 0.97(d,  $J$  = 6.44Hz, 3H) 1.37-1.68(m, 3H) 3.04(s, 3H) 3.56(d,  $J$  = 13.47Hz, 1H) 4.00(dd,  $J$  = 13.32, 4.25Hz, 1H) 4.82-4.94(m, 1H) 7.16(s, 1H) 9.03(s, 1H)。LCMS(ESI) 293(M+H)。

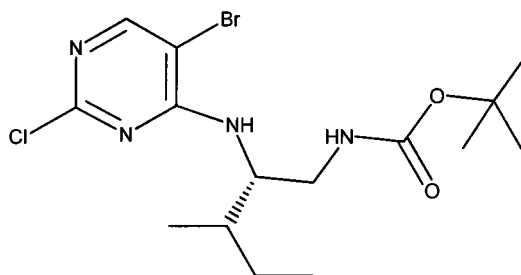
[0438] 中间体1E:

[0439]



[0440] N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

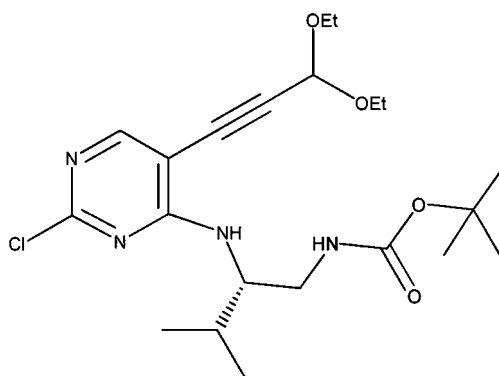
[0441]



[0442] 中间体 I 在 50psi 的氢气的压力室下用 10 % Pd/C 氢化得到 N-[(2S)-2-氨基-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯,其随后使用如针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述的类似的反应条件与 5-溴-2,4-二氯-嘧啶反应,得到 N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯。1H NMR(600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 0.88-0.95(m, 6H) 1.11-1.20(m, 1H) 1.34(s, 9H) 1.44-1.54(m, 1H) 1.64-1.72(m, 1H) 3.17-3.27(m, 1H) 3.33-3.43(m, 1H) 4.11-4.21(m, 1H) 4.81(s, 1H) 5.92(d,  $J = 8.20$ Hz, 1H) 8.05(s, 1H)。LCMS(ESI) 407。

[0443] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

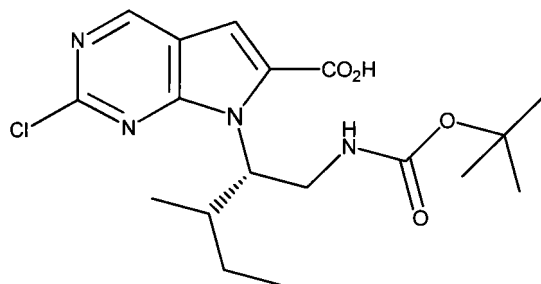
[0444]



[0445] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-3-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯使用在合成 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺时类似的实验条件合成。1H NMR(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.76-0.89(m, 6H) 1.03(q,  $J = 7.22$ Hz, 3H) 1.10-1.17(m, 3H) 1.25-1.42(m, 11H) 1.59-1.73(m, 1H) 3.35-3.47(m, 4H) 3.51-3.73(m, 2H) 3.99-4.11(m, 1H) 5.52-5.56(m, 1H) 6.76-7.03(m, 2H) 8.12-8.23(m, 1H)。LCMS(ESI) 455(M+H)。

[0446] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0447]

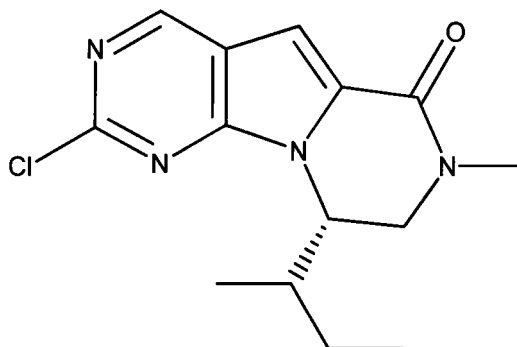


[0448] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸使用与针对7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸描述的类似的合成方法合成。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.80(t, *J* = 7.47Hz, 3H) 0.86(d, *J* = 7.03Hz, 3H) 1.06-1.30(m, 2H) 1.48(s, 9H) 1.79-1.96(m, 1H) 3.95(dd, *J* = 14.05, 3.22Hz, 1H) 4.52(d, *J* = 14.35Hz, 1H) 4.61-4.73(m, 1H) 7.43(s, 1H) 9.13(s, 1H)。LCMS(ESI) 397(M+H)。

[0449] 中间体 1E 通过使用类似于如针对中间体 1A 所描述的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.74(t, *J* = 7.32Hz, 3H) 0.89(d, *J* = 6.73Hz, 3H) 1.00-1.12(m, 2H) 1.82-1.94(m, 1H) 3.55(dd, *J* = 13.91, 4.83Hz, 1H) 3.70(dd, *J* = 13.61, 4.25Hz, 1H) 4.57(dd, *J* = 7.91, 4.10Hz, 1H) 7.17(s, 1H) 8.31(d, *J* = 5.27Hz, 1H) 9.05(s, 1H)。LCMS(ESI) 279(M+H)。

[0450] 中间体 1EA :

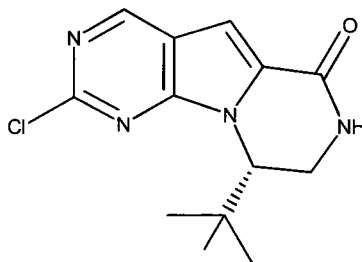
[0451]



[0452] 中间体 1EA 以类似于中间体 1CA 的方式合成。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.77(t, *J* = 7.47Hz, 3H) 0.84(d, *J* = 6.73Hz, 3H) 1.07-1.16(m, 2H) 1.82-1.95(m, 1H) 3.03(s, 3H) 3.68(d, *J* = 13.76Hz, 1H) 3.96(dd, *J* = 13.76, 4.39Hz, 1H) 4.59-4.70(m, 1H) 7.16(s, 1H) 9.04(s, 1H)。LCMS(ESI) 293(M+H)。

[0453] 中间体 1F

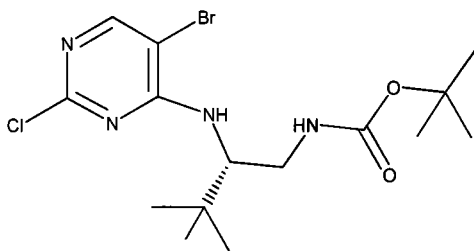
[0454]



[0455] N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸

叔丁酯

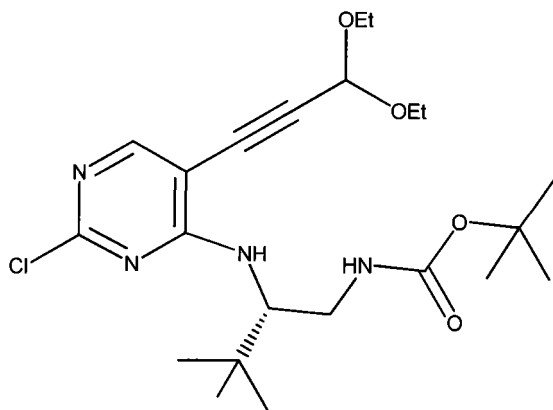
[0456]



[0457] 中间体 J 在 50psi 氢气气氛下的压力室中使用 10% Pd/C 氢化得到 N-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯,其随后使用与针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述的类似的反应条件与 5-溴-2,4-二氯-嘧啶反应得到 N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯。LCMS (ESI) 407 (M+H)。

[0458] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯

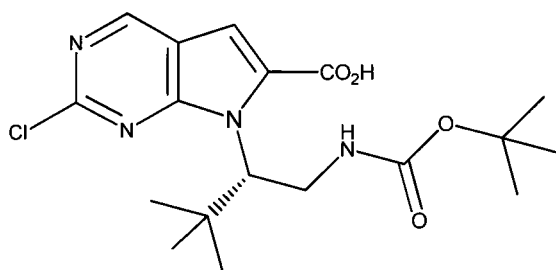
[0459]



[0460] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-3,3-二甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯的使用与合成 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺类似的实验条件合成。LCMS (ESI) 455 (M+H)。

[0461] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2,2-二甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0462]



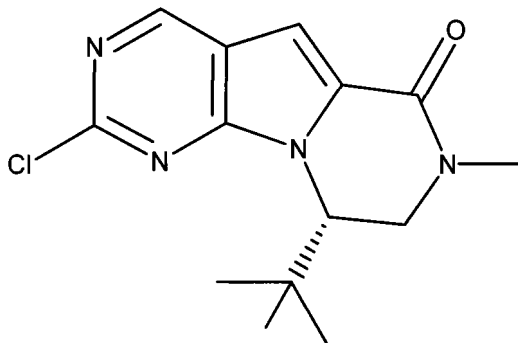
[0463] 7-[(1S)-1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2,2-二甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸使用如针对 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸所描述的类似的反应条件合成。

LCMS (ESI) 397 (M+H)。

[0464] 中间体 1F 的合成使用类似于针对中间体 1A 所描述的合成方式。  
LCMS (ESI) 279 (M+H)。

[0465] 中间体 1FA

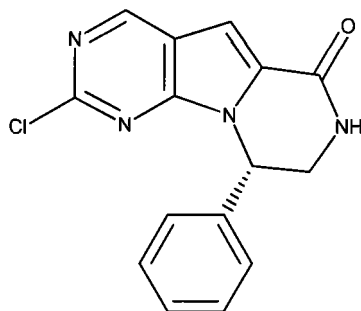
[0466]



[0467] 中间体 1FA 按照类似于针对中间体 1CA 所描述的类似的方式合成。  
LCMS (ESI) 293 (M+H)。

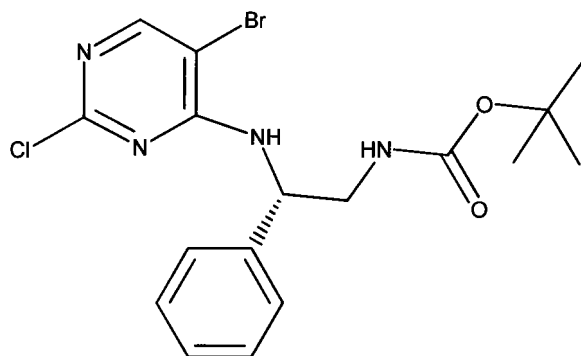
[0468] 中间体 1G

[0469]



[0470] N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

[0471]

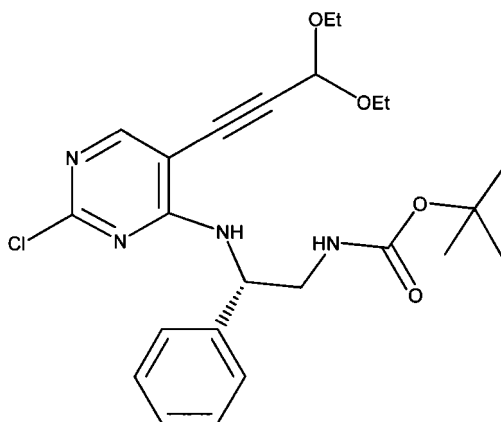


[0472] 中间体 J 在 50psi 氢气气氛的压力室中使用 10% Pd/C 氢化得到 N-[(2S)-2-氨基-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯,其然后使用与针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述的类似反应条件与 5-溴-2,4-二氯-嘧啶反应得到 N-[(2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁基酯。1H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.32 (s, 9H) 3.29-3.50 (m, 2H) 5.12-5.24 (m, 1H) 7.10 (t, J = 5.27Hz, 1H) 7.21 (t, J = 6.88Hz, 1H) 7.26-7.34 (m, 4H) 7.89 (d, J = 7.32Hz, 1H) 8.24 (s,

1H)。LCMS (ESI) 427 (M+H)。

[0473] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯

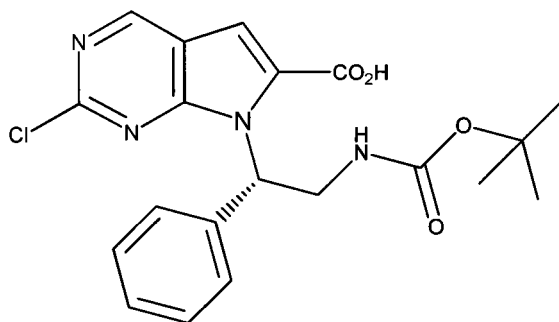
[0474]



[0475] N-[(2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-苯基-乙基]氨基甲酸叔丁酯使用与合成 (2S)-N2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺类似的实验条件合成得到。1H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.14 (t, J = 7.03Hz, 6H) 1.32 (s, 9H) 3.39 (s, 2H) 3.52-3.61 (m, 2H) 3.64-3.73 (m, 2H) 5.17-5.26 (m, 1H) 5.57 (s, 1H) 7.07-7.14 (m, 1H) 7.20-7.25 (m, 1H) 7.26-7.33 (m, 4H) 7.90 (d, J = 7.61Hz, 1H) 8.19 (s, 1H)。LCMS (ESI) 475 (M+H)。

[0476] 7-[(1S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-苯基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0477]



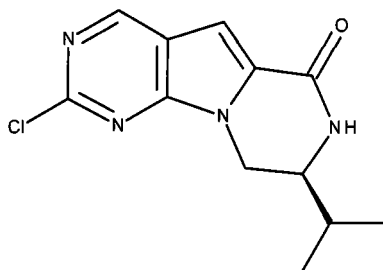
[0478] 7-[(1S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-1-苯基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸使用与针对 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸所描述的类似方式合成得到。LCMS (ESI) 417 (M+H)。

[0479] 中间体 1G

[0480] 中间体 1G 使用与针对中间体 1A 所描述类似的方式合成得到。1H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.58-3.69 (m, 1H) 4.13 (dd, J = 13.47, 4.39Hz, 1H) 6.07 (d, J = 3.81Hz, 1H) 6.85 (d, J = 7.32Hz, 2H) 7.19-7.31 (m, 3H) 7.34 (s, 1H) 8.27 (d, J = 5.27Hz, 1H) 9.13 (s, 1H)。LCMS (ESI) 299 (M+H)。

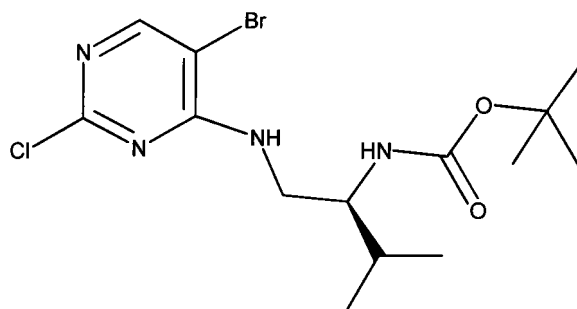
[0481] 中间体 1H

[0482]



[0483] N-[(1S)-1-[[[5-溴-2-氯-嘧啶-4-基]氨基]甲基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯

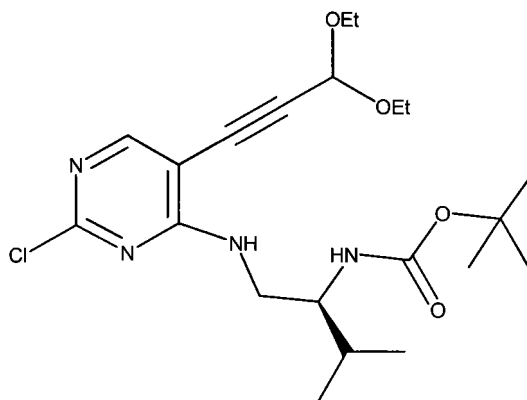
[0484]



[0485] N-[(1S)-1-[[[5-溴-2-氯-嘧啶-4-基]氨基]甲基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯使用与针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述类似的反应条件用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体 E 合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 0.95-1.02 (m, 6H) 1.35-1.45 (m, 9H) 1.75-1.90 (m, 1H) 3.35-3.48 (m, 1H) 3.52-3.61 (m, 1H) 3.64-3.76 (m, 1H) 4.56 (d,  $J = 8.49$ Hz, 1H) 6.47 (s, 1H) 8.07 (s, 1H)。LCMS (ESI) 393 (M+H)。

[0486] N-[(1S)-1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯

[0487]

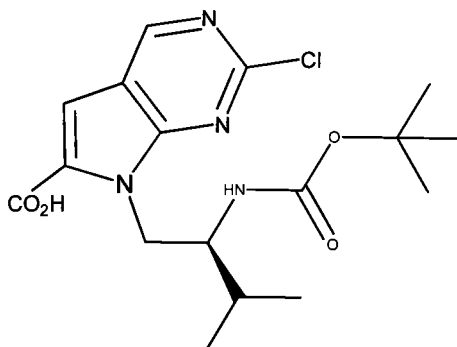


[0488] N-[(1S)-1-[[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯是使用与合成 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺类似的实验条件合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 0.90-1.00 (m, 6H) 1.18-1.25 (m, 6H) 1.34-1.36 (m, 9H) 1.69-1.90 (m, 1H) 3.34-3.82 (m, 6H) 4.53-4.77 (m, 1H) 5.45-5.55 (m, 1H) 6.37 (dd,  $J = 15.37, 6.59$ Hz, 1H) 6.56 (s, 1H) 8.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 441 (M+H)。



[0489] 7-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0490]



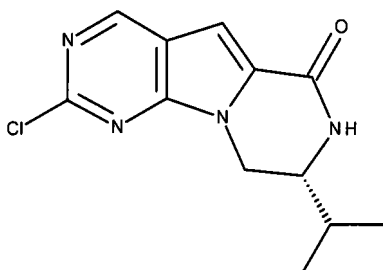
[0491] 7-[(2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸是使用与针对 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸所描述类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 0.90 (d,  $J = 6.73$ Hz, 3H) 0.96 (d,  $J = 7.03$ Hz, 3H) 1.55–1.66 (m, 10H) 4.14 (dd,  $J = 13.61, 3.95$ Hz, 1H) 4.52–4.63 (m, 1H) 4.84 (dd,  $J = 13.61, 1.32$ Hz, 1H) 7.37 (s, 1H) 8.95 (s, 1H)。LCMS (ESI) 383 (M+H)。

[0492] 中间体 H

[0493] 中间体 1H 通过使用与针对中间体 1A 所描述类似的方式合成得到。LCMS (ESI) 265 (M+H)。

[0494] 中间体 1I

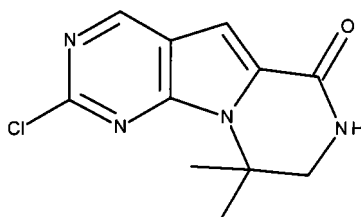
[0495]



[0496] 中间体 1I 通过使用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体 F 作为起始原料,使用类似于中间体 1H 的合成步骤合成。分析数据与其对映体 (中间体 1H) 的一致。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.88 (d,  $J = 6.44$ Hz, 6H) 1.73–1.86 (m, 1H) 3.67–3.76 (m, 2H) 4.11–4.21 (m, 1H) 7.13–7.19 (m, 1H) 8.56 (s, 1H) 9.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 265 (M+H)。

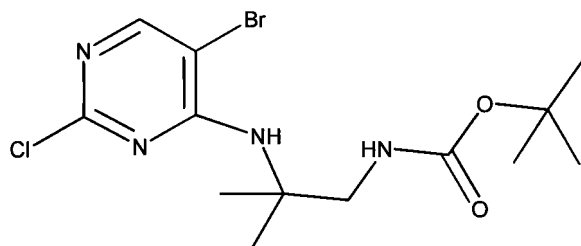
[0497] 中间体 1J

[0498]



[0499] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯

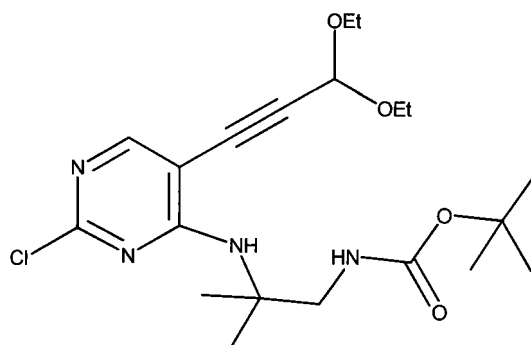
[0500]



[0501] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯通过使用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和 N-(2-氨基-2-甲基-丙基)氨基甲酸叔丁酯采用与如针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述条件类似的反应条件合成。LCMS (ESI) 379 (M+H)。

[0502] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯

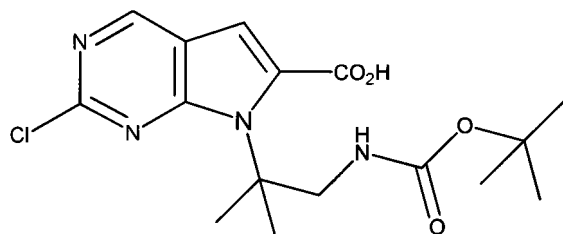
[0503]



[0504] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-2-甲基-丙基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺所描述类似的实验条件合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.11-1.22 (m, 6H) 1.31-1.45 (m, 15H) 3.10-3.24 (m, 2H) 3.51-3.76 (m, 4H) 5.60 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 7.33 (t, J = 6.44Hz, 1H) 8.18 (s, 1H)。LCMS (ESI) 427 (M+H)。

[0505] 7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0506]



[0507] 7-[2-(叔丁氧基羰基氨基)-1,1-二甲基-乙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸通过使用与针对 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸所描述类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.43 (s, 9H) 1.73 (s, 6H) 4.06 (s, 2H) 7.46 (s, 1H) 9.23 (s, 1H)。LCMS (ESI) 369 (M+H)。

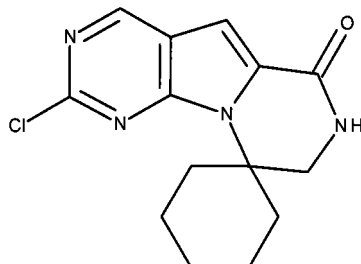
[0508] 中间体 1J

[0509] 中间体 1J 通过使用与中间体 1A 类似的合成方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.73 (s, 6H) 3.50 (d,  $J = 2.93$  Hz, 2H) 7.25 (s, 1H) 8.46–8.55 (m, 1H) 9.07 (s, 1H)。LCMS (ESI) 251 (M+H)。

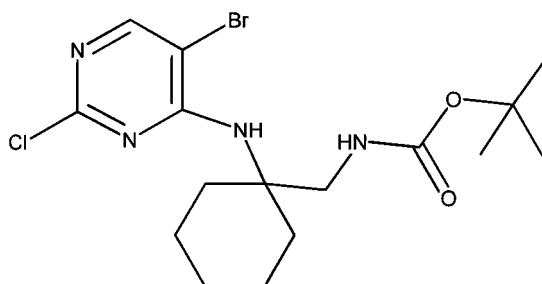
[0510] 中间体 1K

[0511]



[0512] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

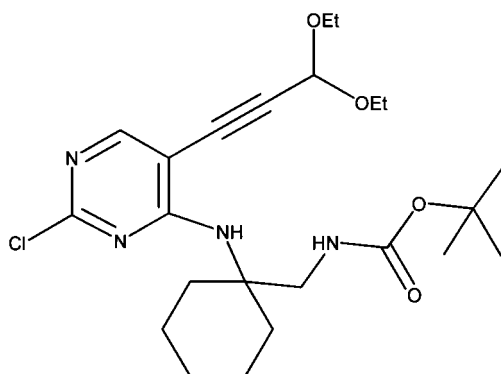
[0513]



[0514] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯通过使用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体 K、以针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述的类似的反应条件合成得到。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18–1.54 (m, 17H) 2.23 (d,  $J = 14.35$  Hz, 2H) 3.36 (d,  $J = 6.44$  Hz, 2H) 5.82 (s, 1H) 6.93 (s, 1H) 8.22 (s, 1H)。LCMS (ESI) 419 (M+H)。

[0515] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

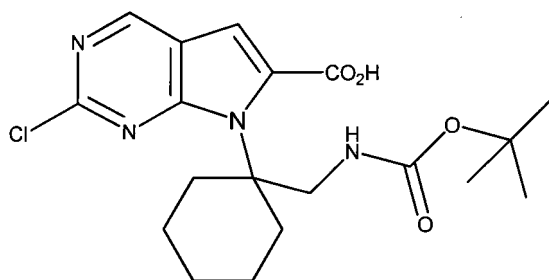
[0516]



[0517] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环己基]甲基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺所描述类似的方式合成得到。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.08–1.16 (m, 6H) 1.17–1.54 (m, 17H) 2.13 (br. s., 2H) 3.36 (d,  $J = 6.73$  Hz, 2H) 3.50–3.69 (m, 4H) 5.72 (s, 1H) 6.94 (s, 1H) 5.72 (br. s., 1H) 8.17 (s, 1H)。LCMS (ESI) 467 (M+H)。

[0518] 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]环己基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0519]



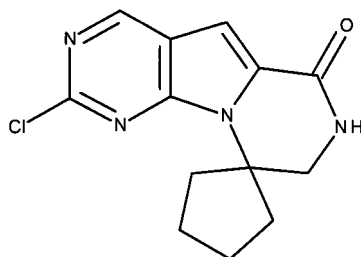
[0520] 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]环己基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸通过使用与针对 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸所描述类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.37-1.54(m, 13H) 1.75(br. s., 4H) 2.74(br. s., 2H) 3.78-3.84(m, 2H) 7.44-7.51(m, 1H) 8.23(s, 1H) 9.11(s, 1H)。LCMS(ESI) 409(M+H)。

[0521] 中间体 K

[0522] 中间体 1K 通过使用类似于中间体 1A 的合成方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.28(br. s., 2H) 1.42(br. s., 2H) 1.70(br. s., 4H) 1.85-1.95(m, 2H) 2.69(m, 2H) 7.16-7.25(m, 1H) 8.41(br. s., 1H) 9.04(s, 1H)。LCMS 291(M+H)。

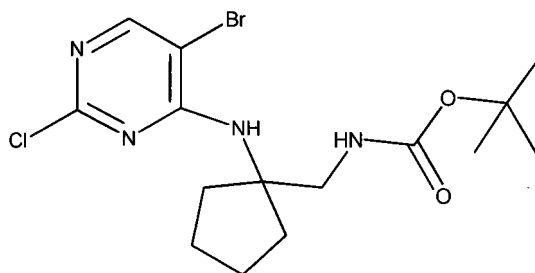
[0523] 中间体 1L

[0524]



[0525] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

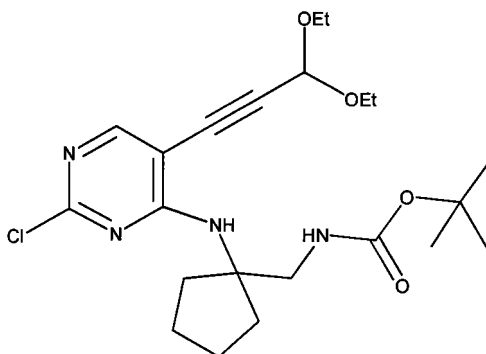
[0526]



[0527] N-[[1-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯通过使用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体 L、使用与针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述的类似的反应条件下合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.34(s, 9H) 1.50-1.58(m, 2H) 1.63-1.78(m, 4H) 1.96-2.06(m, 2H) 3.25(d, J = 6.15Hz, 2H) 6.71(s, 1H) 7.18(t, J = 6.29Hz, 1H) 8.20(s, 1H)。LCMS(ESI) 405(M+H)。

[0528] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯

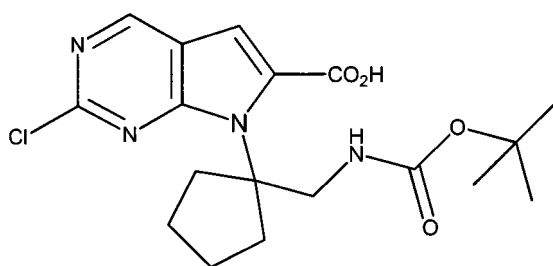
[0529]



[0530] N-[[1-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环戊基]甲基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对 (2S)-N2-[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺所描述类似的实验条件合成得到。LCMS (ESI) 453 (M+H)。

[0531] 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]环戊基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0532]



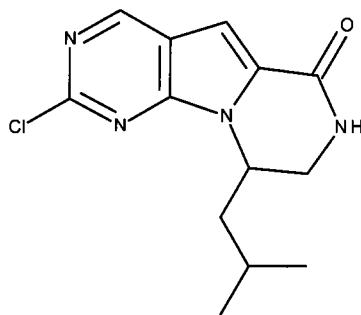
[0533] 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]环戊基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸通过使用与针对 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸所描述类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.47 (s, 9H) 1.74 (br. s., 2H) 1.88 (br. s., 2H) 2.04 (br. s., 2H) 2.41-2.45 (m, 2H) 4.06 (s, 2H) 7.45 (s, 1H) 9.11 (s, 1H)。LCMS (ESI) 395 (M+H)。

[0534] 中间体 1L

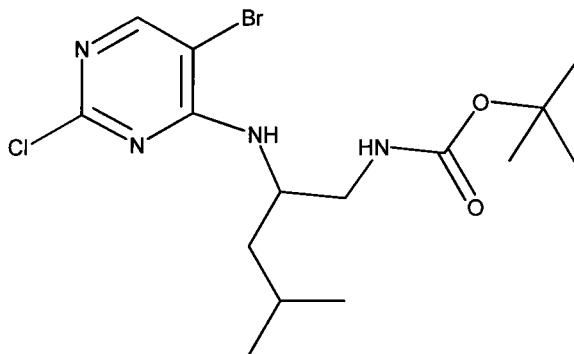
[0535] 中间体 1L 通过使用类似于中间体 1A 的合成方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.72 (br. s., 2H) 1.86-1.93 (m, 2H) 1.99 (d, J = 3.81Hz, 2H) 2.40 (br. s., 2H) 3.48 (d, J = 2.34Hz, 2H) 7.22 (s, 1H) 8.53 (br. s., 1H) 9.05 (s, 1H)。LCMS (ESI) 277 (M+H)。

[0536] 中间体 1M

[0537]



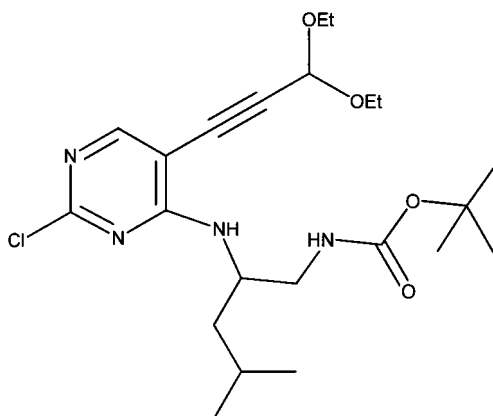
[0538] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯  
[0539]



[0540] N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯通过使用 5-溴-2,4-二氯-嘧啶和中间体 B、以针对 N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述的类似反应条件合成得到。分析数据与如 L-对映体所述一致。

[0541] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0542]

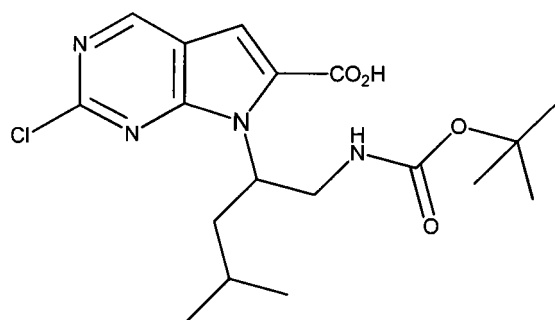


[0543] N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]-4-甲基-戊基]氨基甲酸叔丁酯通过使用类似于合成 N-[2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]乙基]氨基甲酸叔丁酯的实验条件合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, 氘代氯仿)  $\delta$  ppm 1.21-1.31 (m, 12H) 1.38-1.46 (m, 11H) 1.70 (m, 1H) 3.24 (m, 2H) 3.65-3.82 (m, 4H) 4.86 (br s., 1H), 5.65 (s, 1H) 5.85 (br s., 1H) 6.94 (s, 1H) 8.21 (s, 1H)。LCMS (ESI) 455 (M+H)。

[0544] 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧

啉-6-羧酸

[0545]



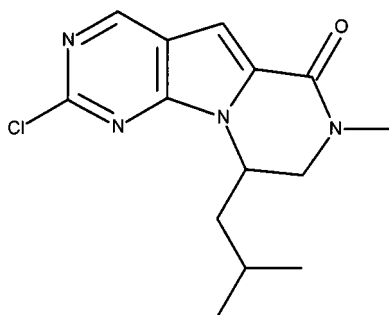
[0546] 7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-3-甲基-丁基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啉-6-羧酸通过使用与针对7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啉-6-羧酸中所述方式类似的方式合成得到。分析数据与L-异构体中所述内容一致。

[0547] 中间体 1M

[0548] 中间体 1M 通过使用类似于中间体 1A 的方式合成得到。分析数据与L-异构体所述内容一致。

[0549] 中间体 1MA

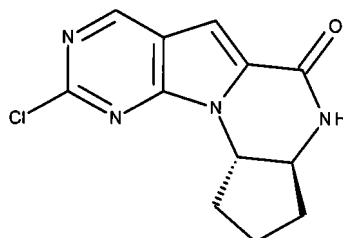
[0550]



[0551] 向中间体 1M(100mg, 0.00024 摩尔) 的 DMF (3.0mL) 溶液中加入氢化钠 (60% 悬于油中) (27.6mg, 3eq)。搅拌 15 分钟后, 加入碘甲烷 (30, 2eq)。内容物在室温下搅拌 30 分钟。加入饱和  $\text{NaHCO}_3$ , 之后加入乙酸乙酯。分离有机层后用硫酸镁干燥并在真空下浓缩得到中间体 1MA。分析数据与中间体 1DA 类似。

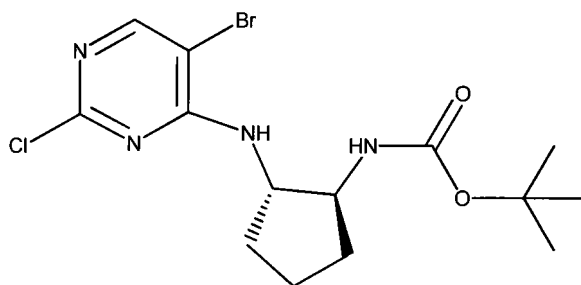
[0552] 中间体 1N

[0553]



[0554] N-[(1S,2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啉-4-基)氨基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯

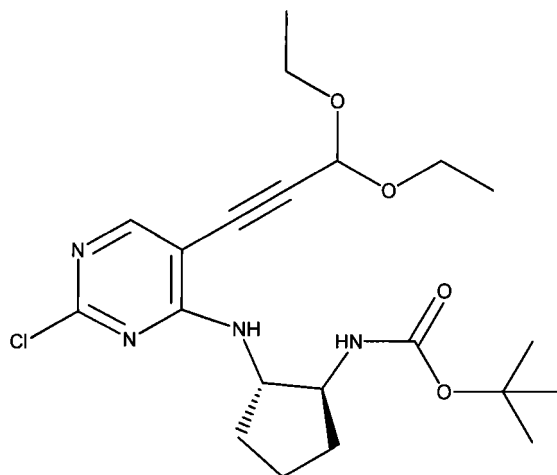
[0555]



[0556] N-[(1S,2S)-2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对N-[2-[(5-溴-2-氯-嘧啶-4-基)氨基]-3-甲基-丁基]氨基甲酸叔丁酯所描述的类似的反应条件,用5-溴-2,4-二氯-嘧啶处理N-[(1S,2S)-2-氨基环己基]氨基甲酸叔丁酯而合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.27(s, 9H) 1.42-1.54(m, 2H) 1.56-1.65(m, 2H) 1.80-1.88(m, 1H) 1.96-2.01(m, 1H) 3.88-3.96(m, 1H) 4.03-4.09(m, 1H) 6.91(d, J = 8.20Hz, 1H) 7.41(d, J = 7.32Hz, 1H) 8.18(s, 1H)。LCMS(ESI) 391(M+H)。

[0557] N-[(1S,2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯

[0558]

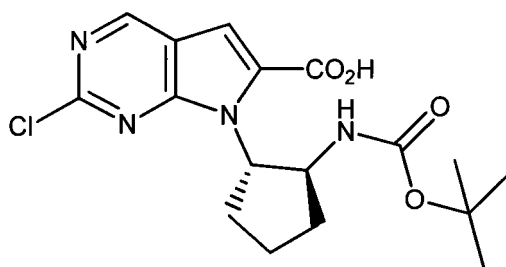


[0559] N-[(1S,2S)-2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]氨基]环戊基]氨基甲酸叔丁酯通过使用与针对(2S)-N2-[[2-氯-5-(3,3-二乙氧基丙-1-炔基)嘧啶-4-基]-4-甲基-戊烷-1,2-二胺所描述类似的实验条件合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.13(t, 6H) 1.28(s, 9H) 1.42-1.52(m, 2H) 1.58-1.65(m, 2H) 1.81-1.90(m, 1H) 1.99-2.08(m, 1H) 3.49-3.60(m, 2H) 3.63-3.71(m, 2H) 3.84-3.93(m, 1H) 3.96-4.04(m, 1H) 5.53(s, 1H) 6.96(d, J = 7.90Hz, 1H) 7.34(d, J = 7.03Hz, 1H) 8.14(s, 1H)。LCMS(ESI) 439(M+H)。

[0560] 7-[(1S,2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)环戊基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸

[0561]





[0562] 7-[(1S,2S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)环戊基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸通过使用与针对7-[1-[(叔丁氧基羰基氨基)甲基]-2-甲基-丙基]-2-氯-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸所描述的类似的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.41-1.52(m, 9H) 1.55-1.68(m, 1H) 1.88-2.00(m, 2H) 2.05-2.15(m, 1H) 2.26-2.35(m, 1H) 2.71-2.89(m, 1H) 4.01-4.16(m, 1H) 4.28-4.45(m, 1H) 7.41(s, 1H) 9.11(s, 1H)。LCMS(ESI) 381(M+H)。

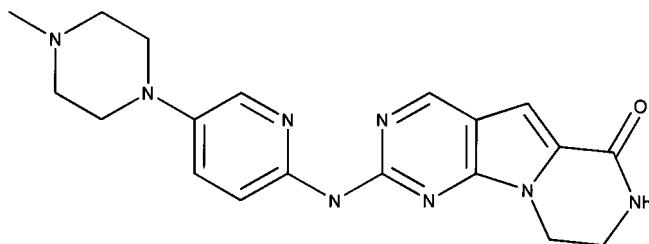
#### [0563] 中间体 1N

[0564] 中间体 1N 通过使用类似于中间体 1A 的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.48-1.60(m, 1H) 1.88-1.98(m, 3H) 1.99-2.08(m, 1H) 2.66-2.75(m, 1H) 3.63-3.74(m, 1H) 3.99-4.12(m, 1H) 7.21(s, 1H) 8.89(s, 1H) 9.04(s, 1H)。LCMS(ESI) 263(M+H)。

#### [0565] 实施例 3- 化合物实施例

##### [0566] 化合物 1

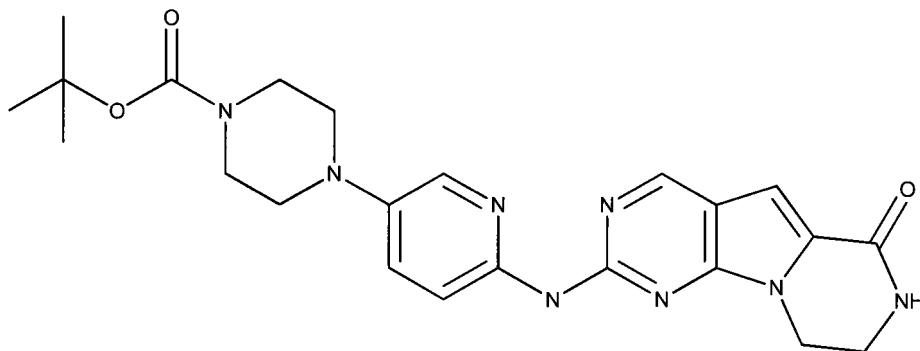
##### [0567]



[0568] 向氮气气氛下的 0.050g(0.225 毫摩尔) 氯代三环内酰胺的二氧六环 (2.0mL) 溶液中加入 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 0.052g(1.2eq, 0.270 毫摩尔), 随后加入 Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(18.5mg)、BINAP(25mg) 和叔丁醇钠 (31mg, 0.324 毫摩尔)。将烧瓶中的内容物脱气 10 分钟然后加热到 100 度维持 12 小时。粗反应物被装载到硅胶柱上并用 DCM/MeOH(0-15%) 洗脱, 从而得到目标产物 (26mg)。向溶解于 DCM/MeOH(10%) 的化合物中加入 3N 的 HCl 的异丙醇 (2eq) 溶液并搅拌过夜。在真空下浓缩得到盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR(d<sub>6</sub>-DMSO) 11.13(brs, 1H), 9.07(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.03(br m1H), 7.99(s, 1H), 7.67(brm, 1H), 7.18(s, 1H), 4.33(m, 2H), 3.79(m, 2H), 3.64(m, 2H), 3.50(m, 2H), 3.16(m, 4H), 2.79(s, 3H)。LCMS(ESI) 379(M+H)。

##### [0569] 化合物 2

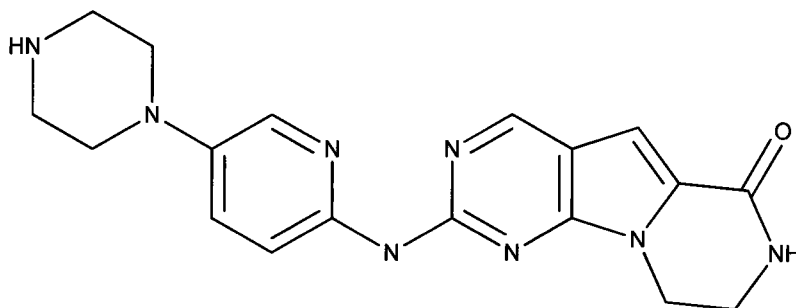
##### [0570]



[0571] 向氮气气氛下的氯代三环内酰胺 0.075g (0.338 毫摩尔) 的二氧六环 3.5mL 溶液中加入 4-(6-氨基-3-吡啶基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 0.098g (1.05eq), 随后加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27mg)、BINAP (36mg) 和叔丁醇钠 (45mg)。内容物回流 11 小时。将粗反应物装载于硅胶柱并用 DCM/MeOH (0-10%) 洗脱得到目标产物 (32mg)。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO) 9.48 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.05 (m, 4H)。LCMS (ESI) 465 (M+H)。

[0572] 化合物 3

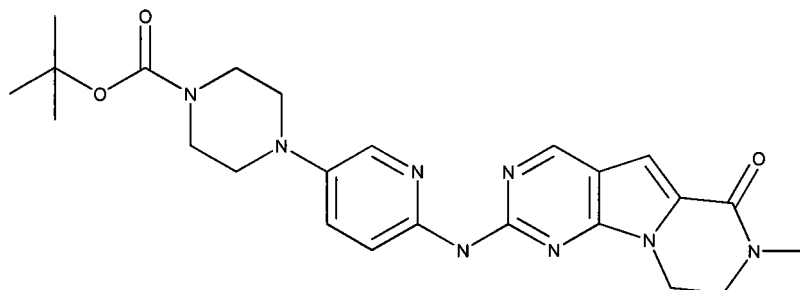
[0573]



[0574] 向化合物 2 (23mg) 的 10% DCM/MeOH 溶液中加入 10mL 的 3M 的 HCl 异丙醇溶液。内容物搅拌过夜 16 小时。浓缩反应混合物得到盐酸盐。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO) 9.01 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.25 (m, 4H)。LCMS (ESI) 465 (M+H)。

[0575] 化合物 4

[0576]

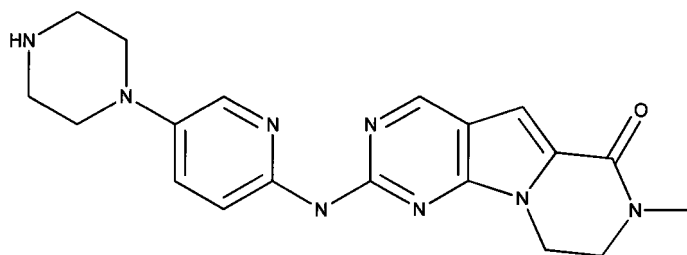


[0577] 向氮气气氛下的氯-N-甲基三环酰胺 0.080g (0.338 毫摩尔) 的二氧六环 3.5mL 溶液中加入 4-(6-氨基-3-吡啶基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 0.102g (1.1eq), 随后加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27mg)、BINAP (36mg) 和叔丁醇钠 (45mg)。内容物回流 11 小时。粗产物用柱色谱经二氯甲烷/甲醇 (0-5%) 洗脱得到目标产物 (44mg)。 $^1\text{H}$ NMR ( $\text{d}_6$ -DMSO) 9.49 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.33 (m, 2H), 3.80 (m, 2H),

3.48 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 1.42 (s, 9H)。LCMS (ESI) 479 (M+H)。

[0578] 化合物 5

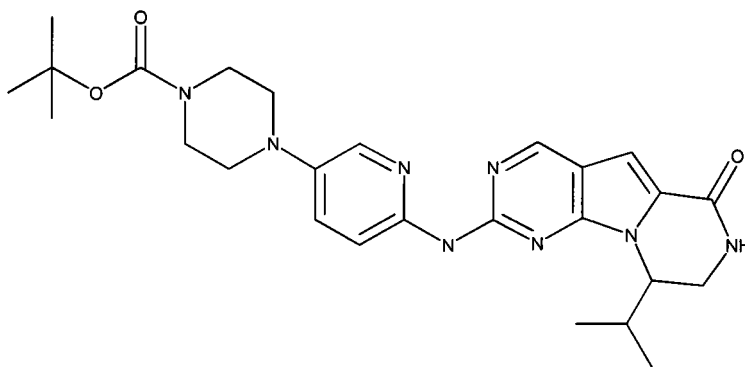
[0579]



[0580] 32mg 的化合物 4 中加入 10mL3N 的 HCL 异丙醇溶液, 并将内容物在室温下搅拌过夜 16 小时。浓缩后得到盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR (d6-DMSO) 9.13 (m, 2H), 8.11 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.08 (s, 3H)。LCMS (ESI) 379 (M+H)。

[0581] 化合物 6

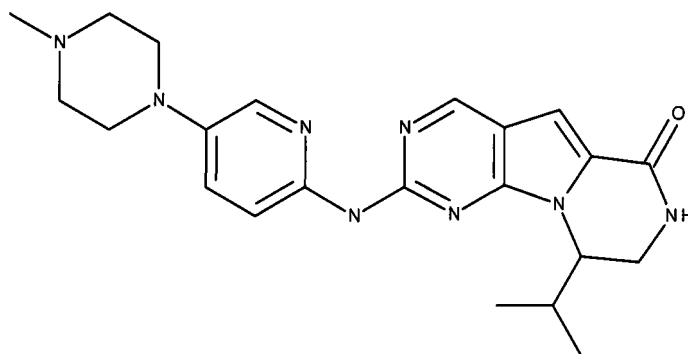
[0582]



[0583] 化合物 6 通过使用类似于化合物 2 中所述的实验条件合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.79 (d, J = 7.03Hz, 3H) 1.01 (d, J = 6.73Hz, 3H) 1.35-1.48 (m, 9H) 2.16 (dd, J = 14.64, 6.73Hz, 1H) 3.00-3.14 (m, 4H) 3.40-3.51 (m, 4H) 3.51-3.60 (m, 1H) 3.63-3.74 (m, 1H) 4.44 (dd, J = 7.90, 3.81Hz, 1H) 6.99 (s, 1H) 7.46 (dd, J = 8.93, 2.78Hz, 1H) 7.94-8.09 (m, 2H) 8.31 (dd, J = 9.08, 1.46Hz, 1H) 8.85 (s, 1H) 9.46 (s, 1H)。LCMS (ESI) 507 (M+H)。

[0584] 化合物 7

[0585]

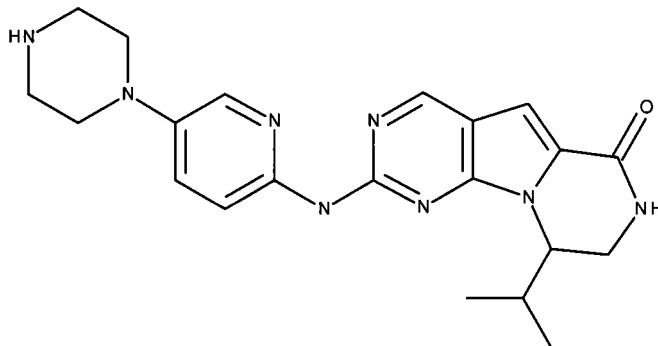


[0586] 化合物 7 通过使用类似于化合物 1 所述的实验条件合成, 并以 HCl 盐的形式回收。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.77-0.86 (m, 3H) 0.96 (d, J = 7.03Hz, 3H) 2.10-2.24 (m,

<sup>1</sup>H) 3.07 (s, 3H) 3.37–3.79 (m, 8H) 4.00 (dd,  $J = 13.61, 4.54$  Hz, 2H) 4.63–4.73 (m, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.58–7.71 (m, 1H) 7.99 (d,  $J = 2.34$  Hz, 1H) 8.12 (d,  $J = 9.37$  Hz, 1H) 9.11 (s, 1H) 9.41 (br. s., 2H) 11.76 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0587] 化合物 8

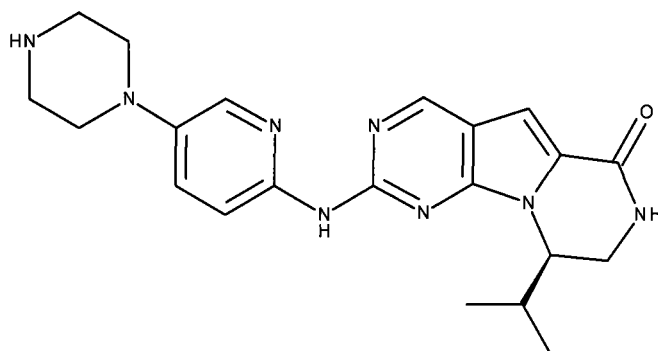
[0588]



[0589] 化合物 8 通过使用类似于化合物 2 和 3 所述的实验条件合成并回收得到其 HCl 盐。分析数据 (NMR 和 LCMS) 与所报道的化合物 9 一致。

[0590] 化合物 9

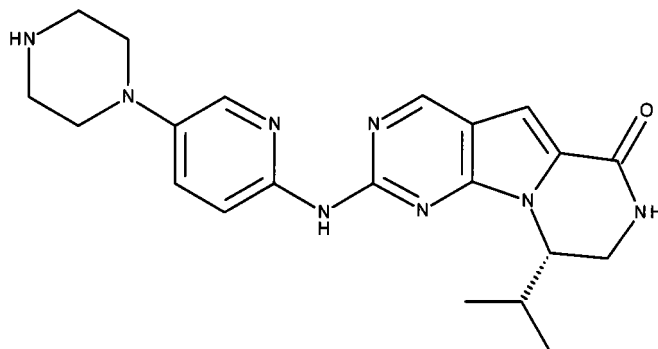
[0591]



[0592] 化合物 9 通过使用类似于化合物 2 和 3 所述的实验条件合成并回收得到其 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.79 (d,  $J = 6.73$  Hz, 3H) 1.01 (d,  $J = 6.73$  Hz, 3H) 2.18 (dd,  $J = 14.49, 7.17$  Hz, 1H) 3.18–3.84 (m, 10H) 4.53–4.71 (m, 1H) 7.24 (s, 1H) 7.65 (d,  $J = 9.37$  Hz, 1H) 8.01 (d,  $J = 2.64$  Hz, 1H) 8.14 (d,  $J = 1.46$  Hz, 1H) 8.35 (d,  $J = 5.27$  Hz, 1H) 9.14 (s, 1H) 9.46 (s, 2H) 11.80 (s, 1H)。LCMS (ESI) 407 (M+H)。

[0593] 化合物 10

[0594]

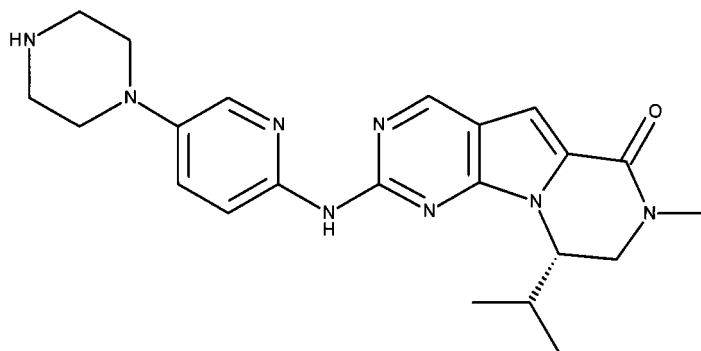


[0595] 化合物 10 通过使用类似于化合物 2 和 3 所述的实验条件合成并回收得到其

HCl 盐。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.77 (d,  $J = 7.03\text{Hz}$ , 3H) 0.99 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 2.10–2.24 (m, 1H) 3.18–3.81 (m, 10H) 4.54–4.69 (m, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.63 (d,  $J = 9.08\text{Hz}$ , 1H) 7.99 (d,  $J = 2.63\text{Hz}$ , 1H) 8.11 (s, 1H) 8.33 (d,  $J = 5.27\text{Hz}$ , 1H) 9.12 (s, 1H) 9.43 (s, 2H) 11.77 (s, 1H)。LCMS (ESI) 407 (M+H)。

[0596] 化合物 11

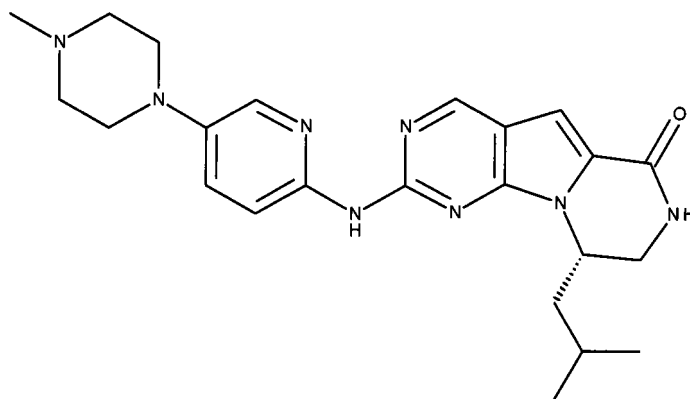
[0597]



[0598] 化合物 11 通过使用类似于化合物 2 和 3 所述的实验条件合成并回收得到其 HCl 盐。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.84 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 0.98 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 3H) 2.12–2.26 (m, 1H) 3.09 (s, 3H) 3.22–3.81 (m, 8H) 4.01 (dd,  $J = 13.61, 4.25\text{Hz}$ , 2H) 4.59–4.72 (m, 1H) 7.19 (s, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.96–8.10 (m, 2H) 9.08 (s, 1H) 9.22 (s, 2H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0599] 化合物 12

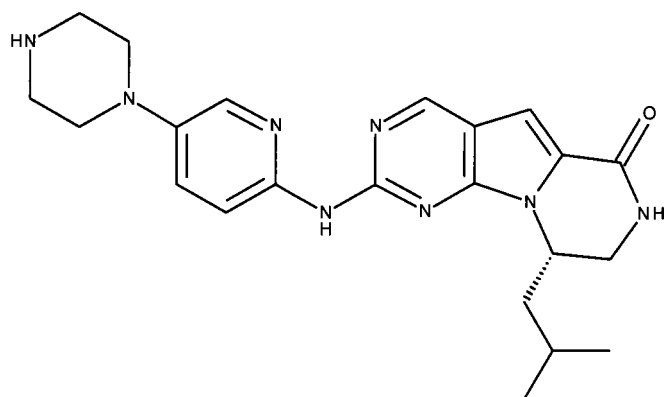
[0600]



[0601] 化合物 12 通过使用类似于化合物 1 所述的实验条件合成并回收得到其 HCl 盐。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.85 (d,  $J = 4.98\text{Hz}$ , 3H) 0.95 (d,  $J = 4.98\text{Hz}$ , 3H) 1.42–1.70 (m, 3H) 2.77 (d,  $J = 2.93\text{Hz}$ , 3H) 3.07–4.14 (m, 10H) 4.95 (s, 1H) 7.20 (s, 1H) 7.66 (d,  $J = 9.66\text{Hz}$ , 1H) 7.94 (s, 1H) 8.08–8.16 (m, 1H) 8.33 (d,  $J = 4.68\text{Hz}$ , 1H) 9.09 (s, 1H) 11.38 (s, 1H) 11.71 (s, 1H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0602] 化合物 13

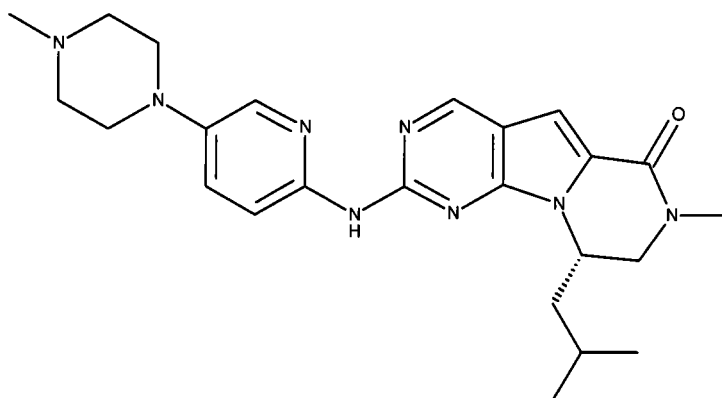
[0603]



[0604] 化合物 13 通过使用类似于化合物 2 和 3 所述的实验条件合成并回收得到其 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.87 (d, *J* = 6.15Hz, 3H) 0.94 (d, *J* = 6.15Hz, 3H) 1.57 (d, *J* = 84.61Hz, 3H) 3.05 (s, 3H) 3.13–3.55 (m, 8H) 3.69 (d, *J* = 78.17Hz, 2H) 4.90 (s, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.63–7.85 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.26 (s, 1H) 9.03 (s, 1H) 9.20 (s, 2H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0605] 化合物 14

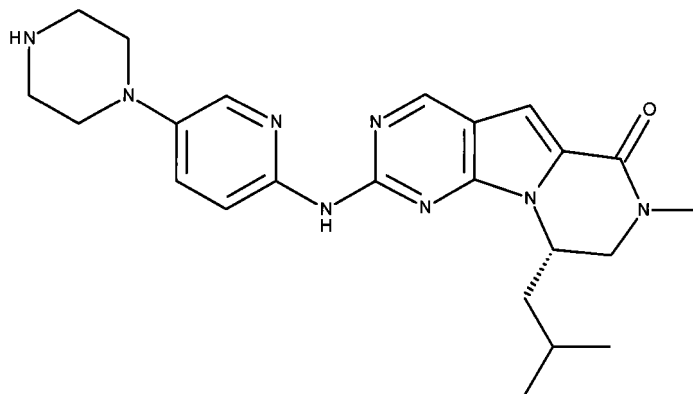
[0606]



[0607] 化合物 14 通过使用类似于化合物 1 所述的实验条件合成并回收得到其 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.85 (d, *J* = 6.44Hz, 3H) 0.95 (d, *J* = 6.44Hz, 3H) 1.43–1.70 (m, 3H) 2.78 (d, *J* = 2.93Hz, 3H) 3.05 (s, 3H) 3.24–3.84 (m, 8H) 4.01 (d, *J* = 9.66Hz, 2H) 4.89–5.01 (m, 1H) 7.15 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.91–8.05 (m, 2H) 9.03 (s, 1H) 10.96–11.55 (m, 2H)。LCMS (ESI) 449 (M+H)。

[0608] 化合物 15

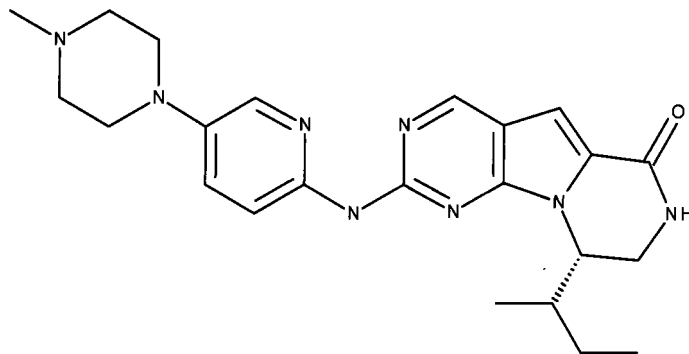
[0609]



[0610] 化合物 15 通过使用类似于化合物 2 和 3 所述的实验条件合成并回收得到其 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.83-0.88 (d, *J* = 6.15Hz, 3H) 0.95 (d, *J* = 6.15Hz, 3H) 1.40-1.71 (m, 3H) 3.28-3.83 (m, 8H) 4.00 (d, *J* = 3.22Hz, 2H) 4.91-5.08 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.68 (d, *J* = 9.66Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 9.40 (s, 2H) 11.59 (s, 1H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0611] 化合物 16

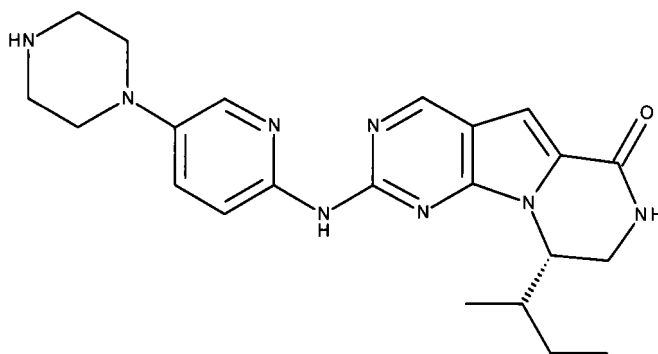
[0612]



[0613] 向中间体 1E0.060g (0.205 毫摩尔) 中加入 5-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-2-胺 35.42mg (0.9eq), 然后加入 1,4-二氧六环 (3mL)。用氮气脱气后, 加入 Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (12mg)、BINAP (16mg) 和叔丁醇钠 (24mg)。内容物在 CEM Discovery 微波系统中加热到 90 度并维持 3 小时。反应物被装载到硅胶柱上纯化, 用 DCM/MeOH (0-15%) 洗脱得到化合物 16。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.75 (t, *J* = 7.47Hz, 3H) 0.91 (d, *J* = 6.73Hz, 3H) 1.04-1.20 (m, 2H) 1.80-1.98 (m, 1H) 2.77 (d, *J* = 3.81Hz, 3H) 2.94-3.90 (m, 10H) 4.54-4.68 (m, 1H) 7.06-7.23 (m, 2H) 7.56-7.75 (m, 1H) 7.90-8.12 (m, 2H) 8.29 (s, 1H) 9.07 (s, 1H) 10.98-11.74 (m, 2H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0614] 化合物 17

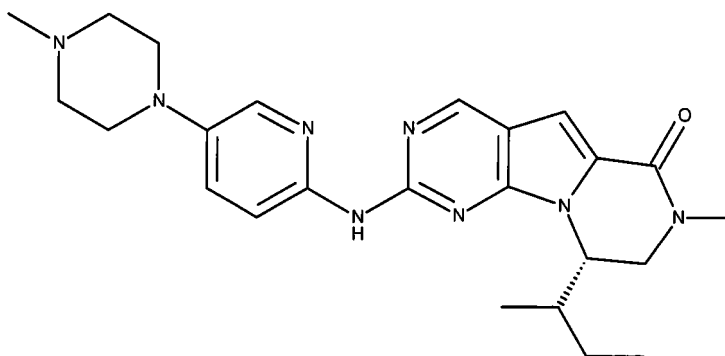
[0615]



[0616] 化合物 17 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成, 之后进行如针对化合物 3 所描述的脱保护步骤, 并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.75 (t, *J* = 7.32Hz, 3H) 0.90 (d, *J* = 6.73Hz, 3H) 1.07-1.15 (m, 2H) 1.85-1.94 (m, 1H) 3.17-3.75 (m, 10H) 4.58-4.67 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.98-8.05 (m, 1H) 8.28 (d, *J* = 4.10Hz, 1H) 9.06 (s, 1H) 9.39 (s, 2H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0617] 化合物 18

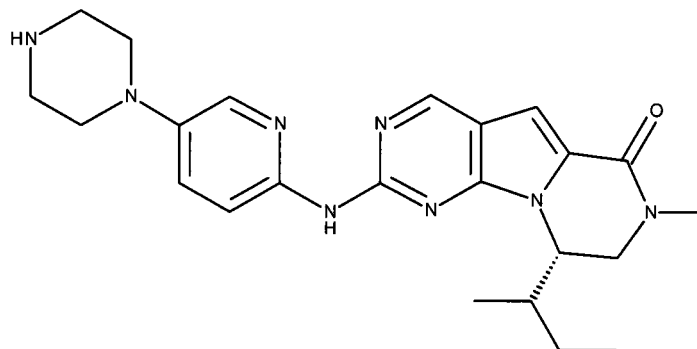
[0618]



[0619] 化合物 18 通过使用类似于化合物 16 所述的方式合成得到。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.78 (t, *J* = 7.32Hz, 3H) 0.86 (d, *J* = 6.73Hz, 3H) 1.13-1.21 (m, 2H) 1.84-1.96 (m, 1H) 2.77 (d, *J* = 4.39Hz, 3H) 3.04 (s, 3H) 3.11-3.84 (m, 8H) 3.98 (dd, *J* = 13.61, 4.25Hz, 2H) 4.66-4.74 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.96 (d, *J* = 2.34Hz, 1H) 8.03-8.13 (m, 1H) 9.08 (s, 1H) 11.26 (s, 1H) 11.66 (s, 1H)。LCMS (ESI) 449 (M+H)。

[0620] 化合物 19

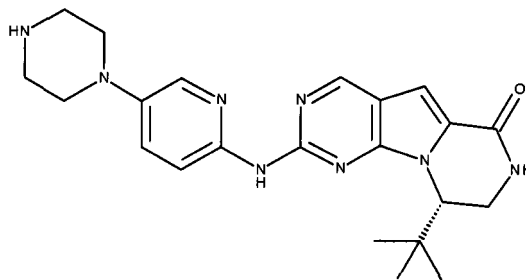
[0621]



[0622] 化合物 19 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成, 随后进行如针对化合物 3 所描述的脱保护步骤并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.78 (t, *J* = 7.32Hz, 3H) 0.85 (d, *J* = 6.73Hz, 3H) 1.10-1.27 (m, 2H) 1.82-1.99 (m, 1H) 3.04 (s, 3H) 3.28-3.77 (m, 8H) 3.97 (dd, *J* = 13.91, 4.54Hz, 2H) 4.62-4.75 (m, 1H) 7.07-7.24 (m, 1H) 7.62-7.75 (m, 1H) 7.94 (d, *J* = 2.34Hz, 1H) 7.97-8.08 (m, 1H) 9.05 (s, 1H) 9.29 (s, 2H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0623] 化合物 20

[0624]



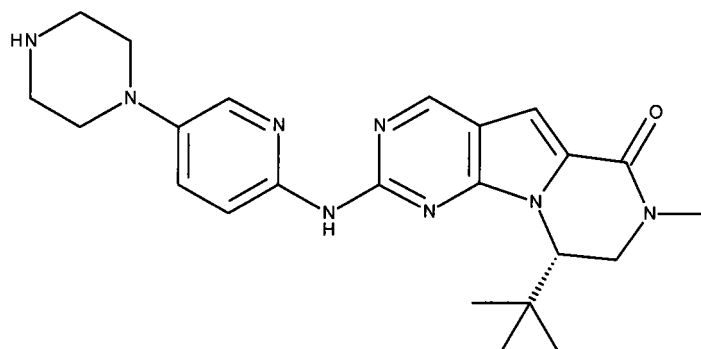
[0625] 化合物 20 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成, 之后进行如针对化合物 3 所描述的脱保护步骤并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.96 (s, 9H) 3.15-3.87 (m, 10H) 4.42-4.53 (m, 1H) 6.99 (s, 1H) 7.24 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 8.11-8.21 (m,



1H) 8.79–8.98 (m, 2H) 9.25 (s, 2H) 9.88 (s, 1H)。LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0626] 化合物 21

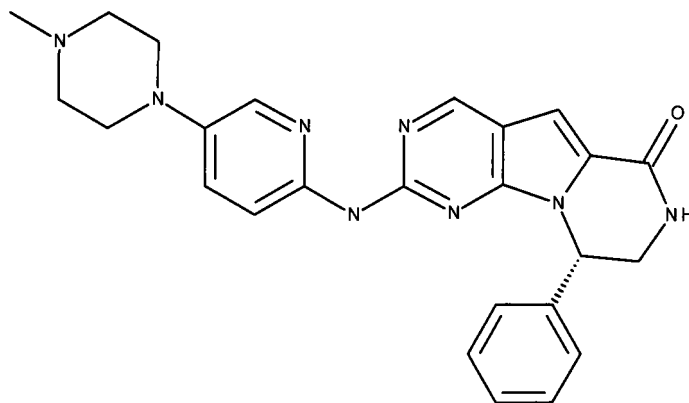
[0627]



[0628] 化合物 21 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成,之后进行如针对化合物 3 所描述的脱保护步骤,并转化为 HCl 盐。1H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.95 (s, 9H) 2.79 (d, J = 4.10Hz, 3H) 3.06–3.86 (m, 10H) 4.56–4.67 (m, 1H) 7.17 (s, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.96 (d, J = 2.63Hz, 1H) 7.99–8.08 (m, 1H) 8.26 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 10.80 (s, 1H)。LCMS (ESI) 435 (M+H)。

[0629] 化合物 22

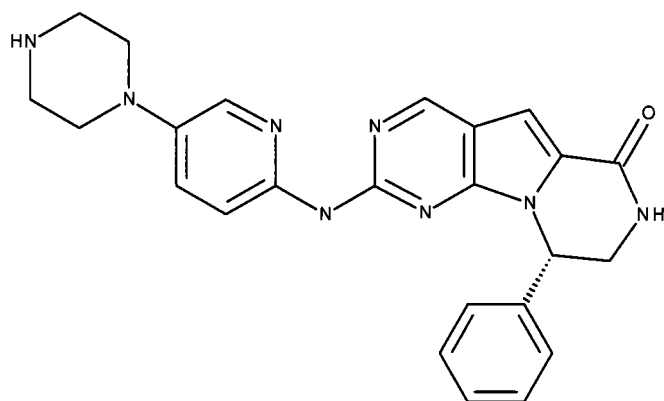
[0630]



[0631] 化合物 22 通过使用类似于化合物 16 的方式合成并转化为 HCl 盐。1H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2.75–2.81 (m, 3H) 3.12–3.16 (m, 2H) 3.46–3.54 (m, 4H) 3.60–3.69 (m, 2H) 3.72–3.79 (m, 1H) 4.07–4.18 (m, 2H) 6.06–6.09 (m, 1H) 6.90 (d, J = 7.61Hz, 2H) 7.20–7.31 (m, 3H) 7.33 (s, 1H) 7.49–7.55 (m, 1H) 7.62–7.70 (m, 1H) 7.92 (d, J = 2.93Hz, 1H) 8.22 (s, 1H) 9.14 (s, 1H)。LCMS (ESI) 455 (M+H)。

[0632] 化合物 23

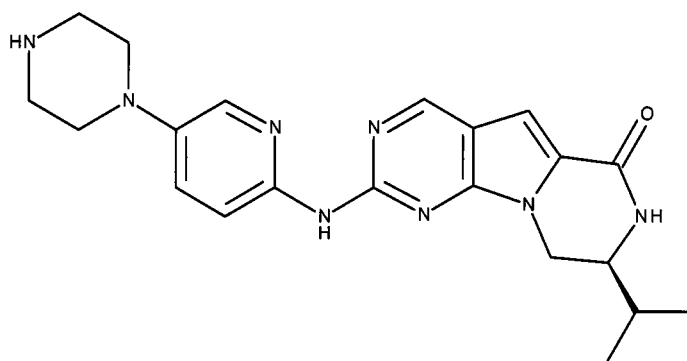
[0633]



[0634] 化合物 23 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成,之后进行如针对化合物 3 所描述的脱保护步骤,并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.21 (s, 4H) 3.35-3.67 (m, 5H) 4.07-4.20 (m, 2H) 6.13 (s, 1H) 6.90 (d, *J* = 7.32Hz, 2H) 7.22-7.31 (m, 3H) 7.36 (s, 1H) 7.48 (d, *J* = 9.37Hz, 1H) 7.93 (d, *J* = 2.34Hz, 1H) 8.04-8.11 (m, 1H) 8.25 (d, *J* = 4.98Hz, 1H) 9.17 (s, 1H) 11.77 (br, s., 1H)。LCMS (ESI) 441 (M+H)。

[0635] 化合物 24

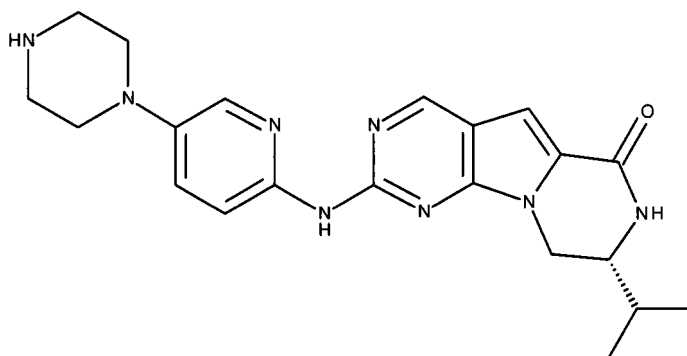
[0636]



[0637] 化合物 24 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成,之后进行如针对化合物 3 所描述的脱保护步骤,并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.90 (d, *J* = 6.15Hz, 6H) 1.72-1.89 (m, 1H) 3.15-3.92 (m, 9H) 4.10-4.46 (m, 2H) 7.18 (s, 1H) 7.59 (d, *J* = 8.78Hz, 1H) 8.00 (s, 1H) 8.13 (d, *J* = 9.37Hz, 1H) 8.55 (s, 1H) 9.09 (s, 1H) 9.67 (s, 2H) 11.91 (s, 1H)。LCMS (ESI) 407 (ESI)。

[0638] 化合物 25

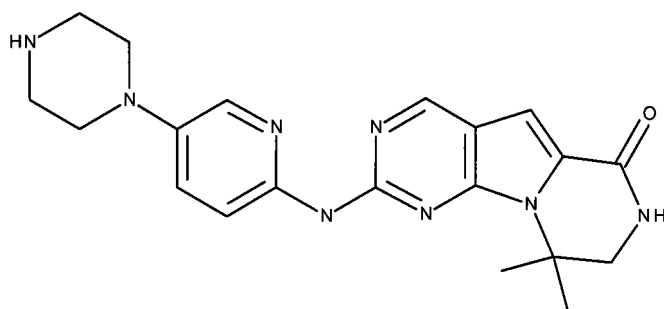
[0639]



[0640] 化合物 25 通过使用类似于化合物 24 所述方式合成,并被转化为 HCl 盐。特征数据 (NMR 和 LCMS) 与对映体 24 所得数据类似。

[0641] 化合物 26

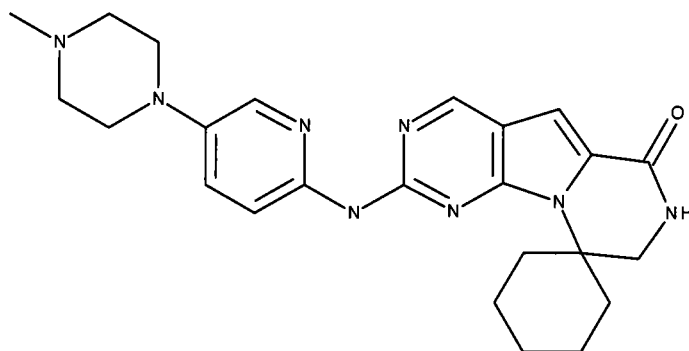
[0642]



[0643] 化合物 26 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成, 之后进行如针对化合物 3 所描述的脱保护步骤, 并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.78 (s, 6H) 3.40–3.53 (m, 6H) 3.64–3.73 (m, 4H) 7.27 (s, 1H) 7.66 (d, J = 9.37Hz, 1H) 7.98 (d, J = 2.34Hz, 1H) 8.12 (br. s., 1H) 8.47 (br. s., 1H) 9.11 (s, 1H) 9.45 (br. s., 2H) 11.62 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 393 (M+H)。

[0644] 化合物 27

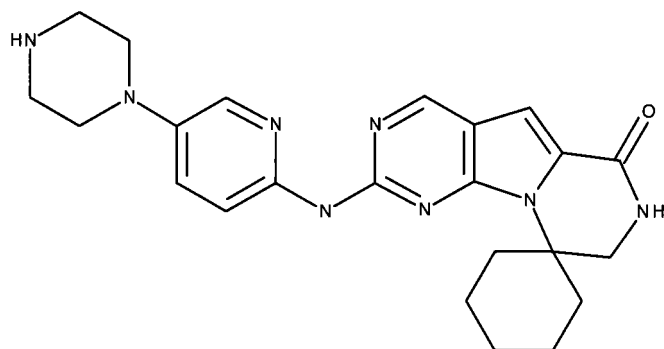
[0645]



[0646] 化合物 27 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成, 并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.47 (br. s., 6H) 1.72 (br. s., 2H) 1.92 (br. s., 2H) 2.77 (br. s., 3H) 3.18 (br. s., 2H) 3.46 (br. s., 2H) 3.63 (br. s., 2H) 3.66 (d, J = 6.15Hz, 2H) 3.80 (br. s., 2H) 7.25 (s, 1H) 7.63 (br. s., 2H) 7.94 (br. s., 1H) 8.10 (br. s., 1H) 8.39 (br. s., 1H) 9.08 (br. s., 1H) 11.59 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 447 (M+H)。

[0647] 化合物 28

[0648]

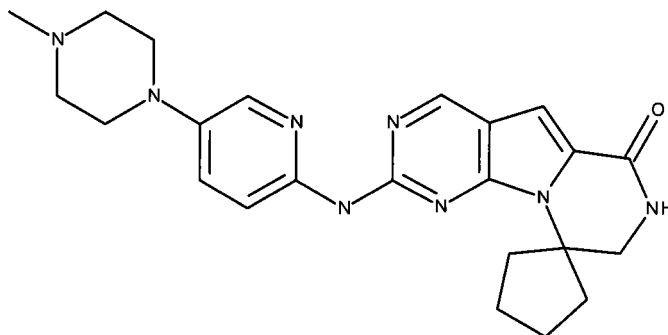


[0649] 化合物 28 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成, 之后进行如针对化合物 3 所述的脱保护步骤, 并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

$\delta$  ppm 1.27–1.64 (m, 6H) 1.71 (br. s., 2H) 1.91 (br. s., 2H) 2.80 (br. s., 1H) 3.17–3.24 (m, 2H) 3.41 (br. s., 4H) 3.65 (br. s., 4H) 7.26 (br. s., 1H) 7.63 (br. s., 1H) 7.94 (br. s., 1H) 8.13 (br. s., 1H) 8.40 (br. s., 1H) 9.09 (br. s., 1H) 9.62 (br. s., 1H) 11.71 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 433 (M+H)。

[0650] 化合物 29

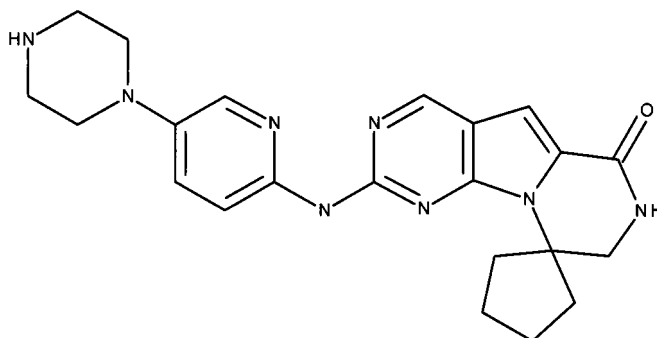
[0651]



[0652] 化合物 29 通过使用类似于针对化合物 16 所描述的类似条件合成, 并被转化为 HCl 盐。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.64–1.75 (m, 2H) 1.83–1.92 (m, 2H) 1.96–2.06 (m, 2H) 2.49–2.58 (m, 2H) 2.79 (d,  $J = 3.81\text{Hz}$ , 3H) 3.06–3.18 (m, 4H) 3.59–3.69 (m, 2H) 3.73–3.83 (m, 2H) 4.04–4.12 (m, 2H) 7.17 (br. s., 1H) 7.60–7.70 (m, 2H) 7.70–7.92 (m, 2H) 7.96 (br. s., 1H) 8.41 (br. s., 1H) 8.98 (br. s., 1H) 10.77 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 433 (M+H)。

[0653] 化合物 30

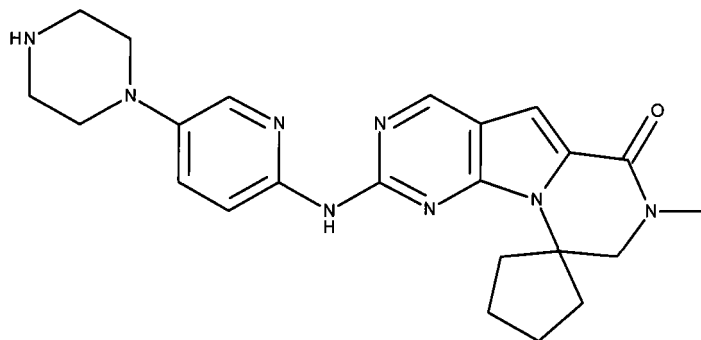
[0654]



[0655] 化合物 30 通过使用类似于针对化合物 16 所述方式合成, 之后进行如针对化合物 3 所描述的脱保护步骤, 并被转化为 HCl 盐。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.64–1.75 (m, 2H) 1.84–1.92 (m, 2H) 1.96–2.05 (m, 2H) 2.48–2.56 (m, 2H) 3.22 (br. s., 4H) 3.42–3.48 (m, 4H) 3.60–3.69 (m, 2H) 4.05–4.13 (m, 1H) 7.18 (s, 1H) 7.65 (d,  $J = 13.47\text{Hz}$ , 1H) 7.70–7.77 (m, 1H) 7.94 (d,  $J = 1.76\text{Hz}$ , 1H) 8.42 (br. s., 1H) 9.00 (s, 1H) 9.15 (br. s., 2H)。LCMS (ESI) 419 (M+H)。

[0656] 化合物 31

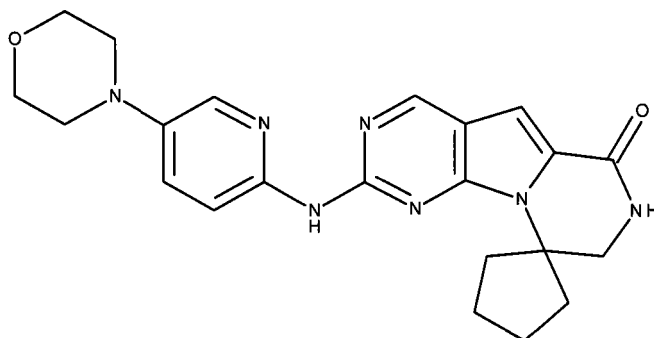
[0657]



[0658] 化合物 31 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成,之后进行如针对化合物 3 所述的脱保护步骤,并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.76 (br. s., 2H) 1.89 (br. s., 2H) 2.03 (br. s., 2H) 2.47–2.58 (m, 2H) 3.04 (s, 3H) 3.22 (br. s., 4H) 3.39 (br. s., 4H) 3.66 (s, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.67 (d,  $J = 9.37$ Hz, 1H) 7.93 (br. s., 1H) 7.98–8.09 (m, 1H) 9.04 (s, 1H) 9.34 (br. s., 2H) 11.31 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 433 (M+H)。

[0659] 化合物 32

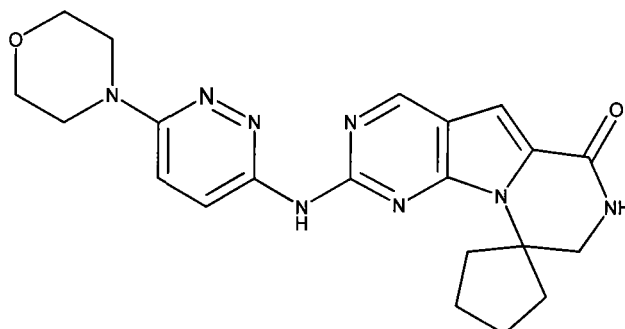
[0660]



[0661] 化合物 32 通过类似于化合物 16 所述条件合成,并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.66–1.77 (m, 2H) 1.84–1.94 (m, 2H) 1.96–2.08 (m, 2H) 2.48–2.57 (m, 2H) 3.36–3.52 (m, 4H) 3.60–3.80 (m, 6H) 7.21 (s, 1H) 7.53–7.74 (m, 2H) 7.86 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 9.03 (s, 1H) 11.19 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 420 (M+H)。

[0662] 化合物 33

[0663]

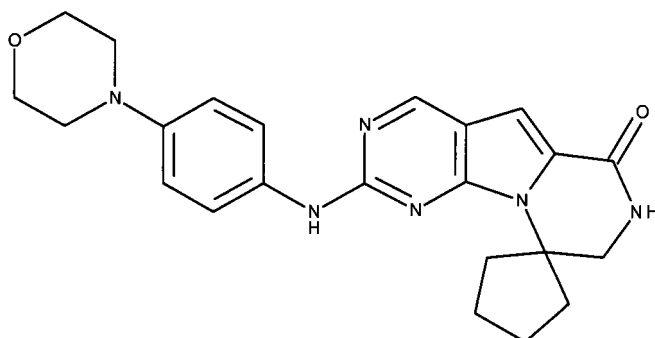


[0664] 化合物 33 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成,并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.65–1.79 (m, 2H) 1.85–1.95 (m, 2H) 1.97–2.08 (m, 2H) 2.47–2.54 (m, 2H) 3.40–3.58 (m, 5H) 3.65 (dd,  $J = 21.67, 5.56$ Hz, 1H) 3.69–3.78 (m, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.97–8.17 (m, 2H) 8.48 (s, 1H) 9.08 (s, 1H) 11.81 (s, 1H)。

LCMS (ESI) 421 (M+H)。

[0665] 化合物 34

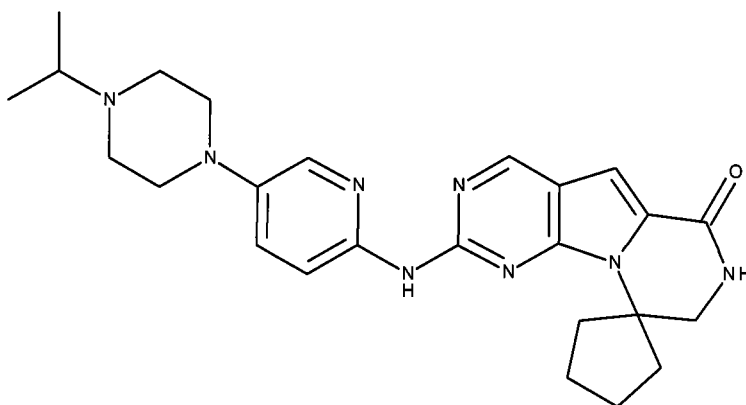
[0666]



[0667] 化合物 34 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成, 并被转化为 HCl 盐。  
 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.55-1.74 (m, 2H) 1.80-1.98 (m, 4H) 2.48-2.60 (m, 2H) 3.40-3.50 (m, 4H) 3.57-3.72 (m, 2H) 3.90-4.20 (m, 4H) 7.08 (s, 1H) 7.37-7.57 (m, 2H) 7.70 (m, 2H) 8.32 (s, 1H) 8.88 (s, 1H) 9.98 (s, 1H)。LCMS (ESI) 419 (M+H)。

[0668] 化合物 35

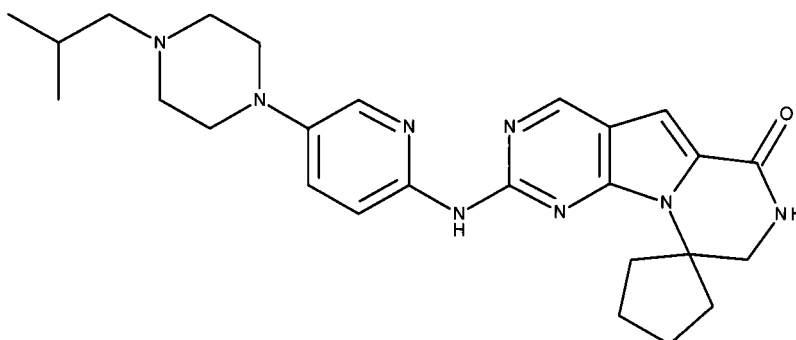
[0669]



[0670] 化合物 35 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成, 并被转化为 HCl 盐。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.30 (d,  $J = 5.27\text{Hz}$ , 6H) 1.65-1.78 (m, 2H) 1.83-1.95 (m, 2H) 1.97-2.10 (m, 2H) 2.45-2.55 (m, 2H) 3.25-3.36 (m, 1H) 3.39-3.48 (m, 4H) 3.60-3.70 (m, 4H) 3.75-4.15 (m, 2H) 7.24 (s, 1H) 7.54-7.75 (m, 2H) 7.95 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 9.07 (s, 1H) 11.25 (s, 1H) 11.48 (s, 1H)。LCMS (ESI) 461 (M+H)。

[0671] 化合物 36

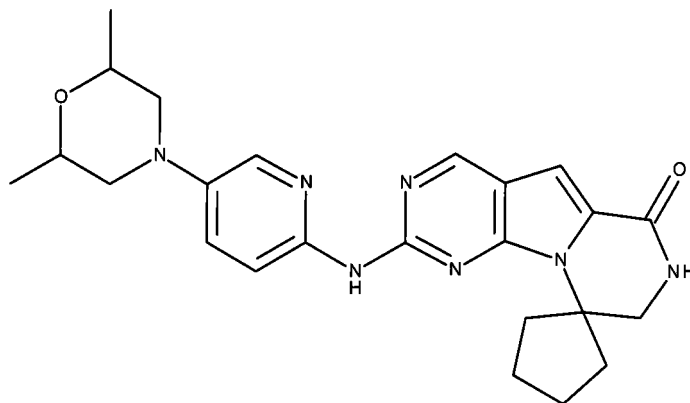
[0672]



[0673] 化合物 36 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成, 并被转化为 HCl 盐。  
1H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.99 (d,  $J = 6.15\text{Hz}$ , 6H) 1.65–1.78 (m, 2H) 1.90 (m, 2H) 1.97–2.08 (m, 2H) 2.08–2.17 (m, 1H) 2.45–2.55 (m, 2H) 2.88–3.02 (m, 2H) 3.33–3.48 (m, 4H) 3.50–3.90 (m, 6H) 7.24 (s, 1H) 7.67 (s, 2H) 7.94 (s, 1H) 8.12 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 9.07 (s, 1H) 10.77 (s, 1H) 11.51 (s, 1H)。LCMS (ESI) 475 (M+H)。

[0674] 化合物 37

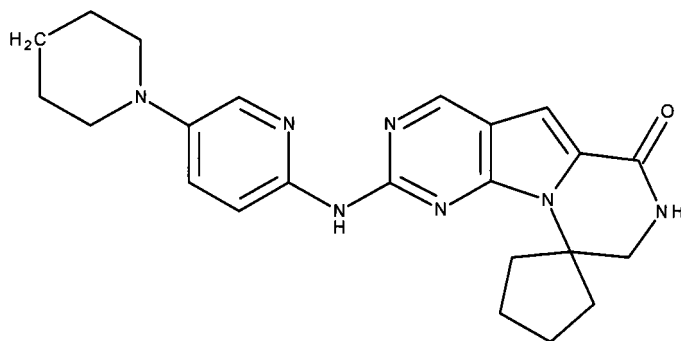
[0675]



[0676] 化合物 37 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成, 并被转化为 HCl 盐。1H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.13 (d,  $J = 5.86\text{Hz}$ , 6H) 1.66–1.77 (m, 2H) 1.84–1.94 (m, 2H) 1.97–2.09 (m, 2H) 2.40–2.53 (m, 2H) 3.37–3.49 (m, 2H) 3.50–3.59 (m, 2H) 3.59–3.73 (m, 4H) 7.23 (s, 1H) 7.64 (m, 3H) 7.85 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 9.05 (s, 1H) 11.35 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 448 (M+H)。

[0677] 化合物 38

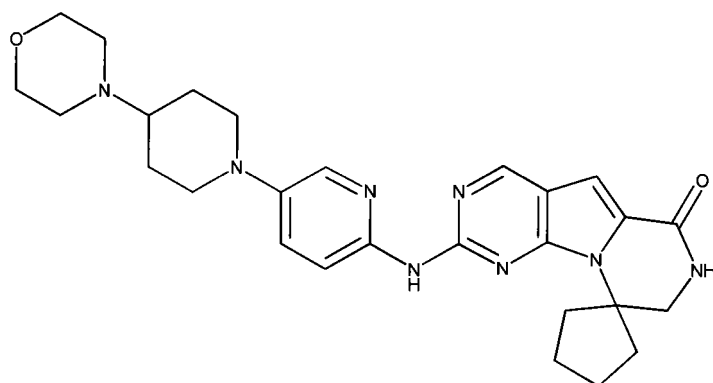
[0678]



[0679] 化合物 38 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成, 并被转化为 HCl 盐。1H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.50–1.57 (m, 2H) 1.62–1.68 (m, 3H) 1.68–1.75 (m, 2H) 1.84–1.92 (m, 2H) 1.97–2.08 (m, 2H) 2.48–2.53 (m, 2H) 3.14–3.23 (m, 4H) 3.43–3.47 (m, 2H) 3.58–3.70 (m, 2H) 7.22 (s, 1H) 7.58–7.70 (m, 2H) 7.85–8.00 (m, 1H) 8.16 (d, 1H) 8.46 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 11.37 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 418 (M+H)。

[0680] 化合物 39

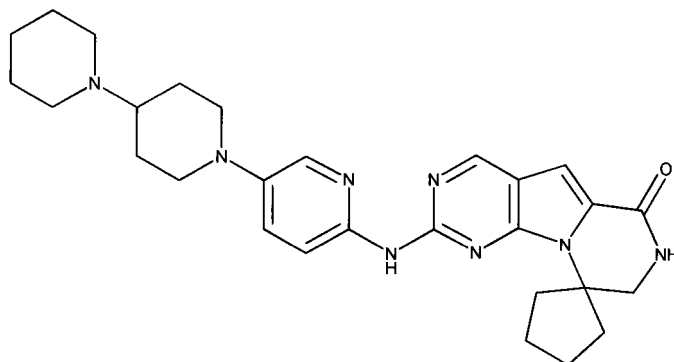
[0681]



[0682] 化合物 39 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.72 (s, 2H) 1.90 (s, 4H) 2.03 (s, 2H) 2.21 (s, 2H) 2.48–2.54 (m, 2H) 2.73 (s, 2H) 3.03 (s, 2H) 3.25–3.35 (m, 1H) 3.38–3.48 (m, 4H) 3.65–3.99 (m, 5H) 7.23 (s, 1H) 7.63 (d, *J* = 9.66Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.47 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 10.50 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 503 (M+H)。

[0683] 化合物 40

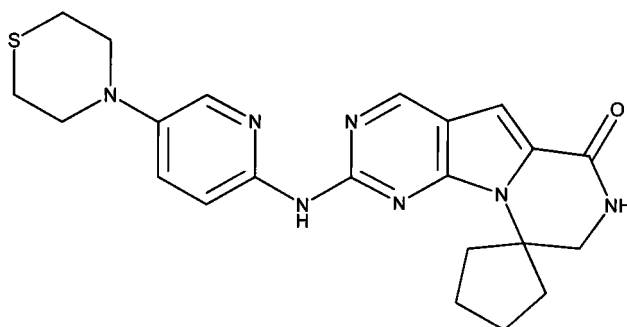
[0684]



[0685] 化合物 40 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成, 并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.63–1.85 (m, 6H) 1.87–1.92 (m, 2H) 1.99–2.06 (m, 2H) 2.15–2.23 (m, 2H) 2.47–2.53 (m, 1H) 2.69–2.79 (m, 2H) 2.81–2.91 (m, 2H) 2.98–3.08 (m, 2H) 3.32–3.48 (m, 4H) 3.57–3.72 (m, 4H) 3.77–3.85 (m, 2H) 7.22 (s, 1H) 7.60–7.68 (m, 2H) 7.90 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 8.46 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 11.41 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 501 (M+H)。

[0686] 化合物 41

[0687]



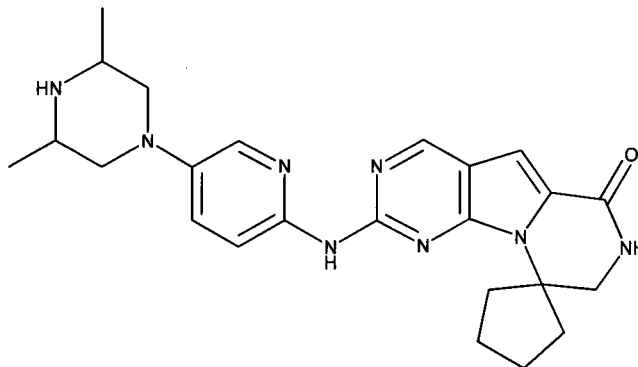
[0688] 化合物 41 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成, 并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.64–1.76 (m, 2H) 1.87–1.93 (m, 2H) 2.00–2.07 (m,



2H) 2.48–2.53 (m, 2H) 2.67–2.72 (m, 4H) 3.44–3.47 (m, 2H) 3.50–3.55 (m, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.61 (d,  $J = 9.37\text{Hz}$ , 2H) 7.86 (d,  $J = 2.63\text{Hz}$ , 1H) 8.09 (d,  $J = 12.88\text{Hz}$ , 1H) 8.48 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 11.41 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 436 (M+H)。

[0689] 化合物 42

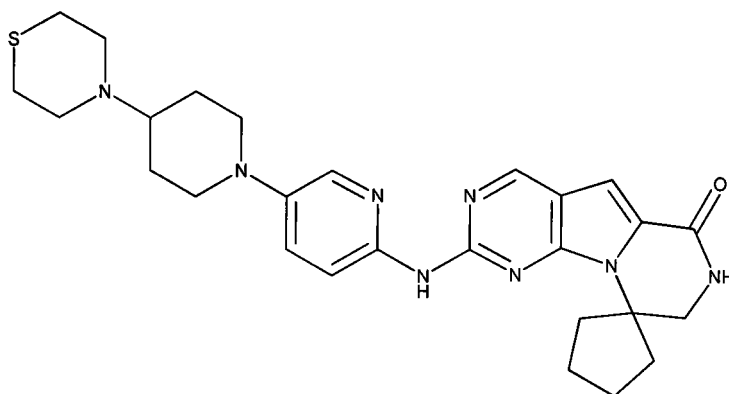
[0690]



[0691] 化合物 42 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成, 并被转化为 HCl 盐。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.29 (d,  $J = 6.73\text{Hz}$ , 6H) 1.66–1.79 (m, 2H) 1.84–1.95 (m, 2H) 1.98–2.09 (m, 2H) 2.46–2.55 (m, 2H) 3.29–3.39 (m, 2H) 3.58–3.70 (m, 4H) 3.77–3.86 (m, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.66 (d,  $J = 9.37\text{Hz}$ , 1H) 7.96 (d,  $J = 2.93\text{Hz}$ , 1H) 8.08 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 9.28 (s, 1H) 9.67 (s, 1H) 11.36 (s, 1H)。LCMS (ESI) 447 (M+H)。

[0692] 化合物 43

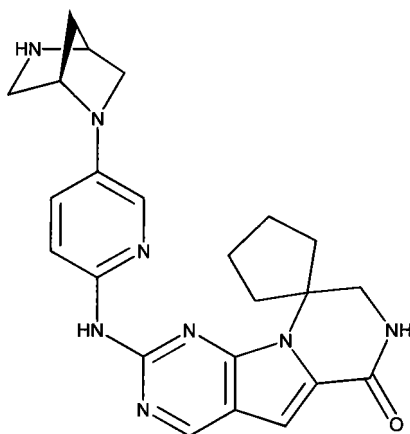
[0693]



[0694] 化合物 43 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成并被转化为 HCl 盐。 $^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.73 (s, 2H) 1.76–1.85 (m, 2H) 1.85–1.94 (m, 2H) 1.98–2.07 (m, 2H) 2.19–2.26 (m, 2H) 2.48–2.52 (m, 1H) 2.70–2.81 (m, 4H) 3.13–3.20 (m, 1H) 3.30–3.48 (m, 3H) 3.58–3.71 (m, 4H) 3.78–3.84 (m, 4H) 7.24 (s, 1H) 7.62 (d,  $J = 9.37\text{Hz}$ , 2H) 7.89 (d,  $J = 1.17\text{Hz}$ , 1H) 8.09–8.18 (m, 1H) 8.48 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 11.46 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 519 (M+H)。

[0695] 化合物 44

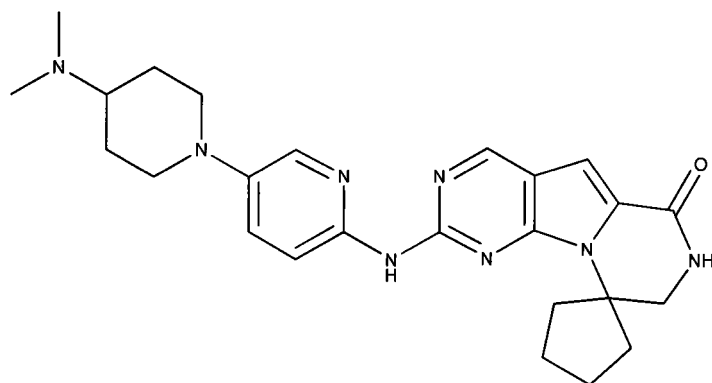
[0696]



[0697] 化合物 44 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成,之后进行如针对化合物 3 所述的脱保护步骤,并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.65-1.75 (m, 2H) 1.85-1.93 (m, 2H) 1.93-1.99 (m, 1H) 2.00-2.06 (m, 2H) 2.08-2.14 (m, 1H) 2.47-2.55 (m, 2H) 3.07-3.25 (m, 2H) 3.25-3.69 (m, 5H) 4.46 (s, 1H) 4.67 (s, 1H) 7.22 (s, 1H) 7.58-7.69 (m, 2H) 8.46 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 9.34 (s, 1H) 9.65 (s, 1H)。LCMS (ESI) 431 (M+H)。

[0698] 化合物 45

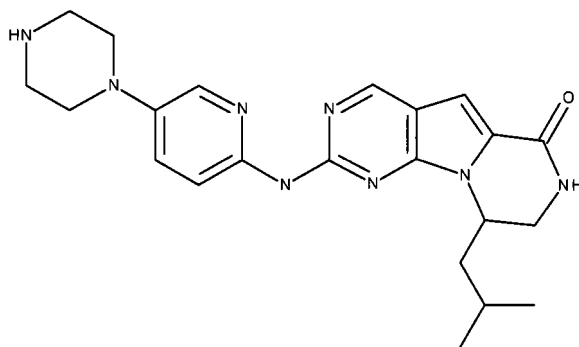
[0699]



[0700] 化合物 45 通过使用类似于化合物 16 所述条件合成,并被转化为 HCl 盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.65-1.82 (m, 3H) 1.89 (br. s., 2H) 1.98-2.08 (m, 2H) 2.13 (br. s., 2H) 2.47-2.55 (m, 2H) 2.68 (d, J = 4.98Hz, 6H) 2.71-2.80 (m, 2H) 3.29-3.71 (m, 10H) 7.16-7.26 (m, 1H) 7.67 (d, J = 9.66Hz, 2H) 7.91 (d, J = 2.05Hz, 1H) 8.14 (br. s., 1H) 8.48 (br. s., 1H) 9.05 (s, 1H) 11.14 (br. s., 1H) 11.43 (br. s., 1H)。LCMS (ESI) 461 (M+H)。

[0701] 化合物 46

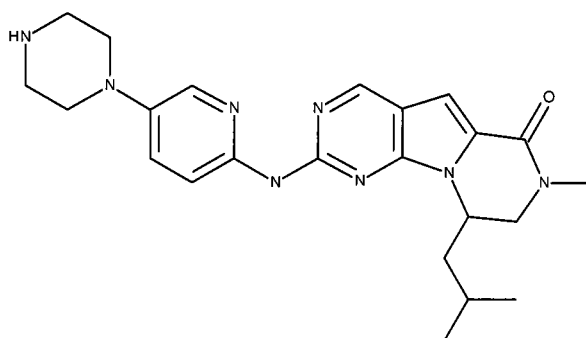
[0702]



[0703] 化合物 46 通过使用类似于化合物 2 和 3 所述方式合成并被回收得到 HCl 盐。分析数据与对映体化合物 13 所描述的数据一致。

[0704] 化合物 47

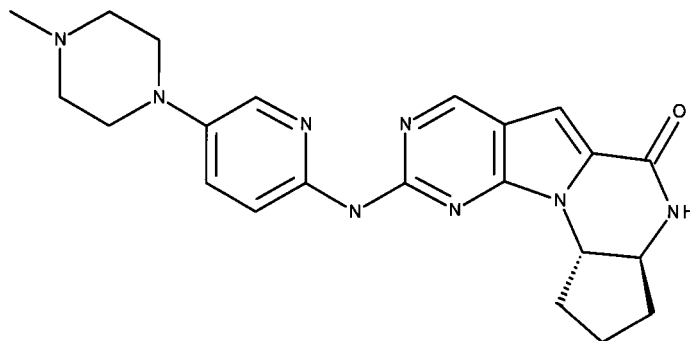
[0705]



[0706] 化合物 47 通过使用类似于化合物 2 和 3 所述方式合成并被回收得到 HCl 盐。分析数据与对映体化合物 15 所描述的数据一致。

[0707] 化合物 48

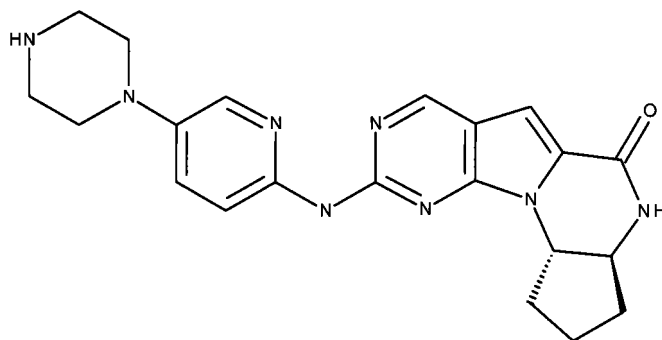
[0708]



[0709] 化合物 48 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成并被转化为盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.50-1.65 (m, 1H) 1.92-2.02 (m, 3H) 2.06-2.15 (m, 1H) 2.78 (d, J = 3.81Hz, 4H) 3.10-3.20 (m, 4H) 3.47-3.51 (m, 2H) 3.64-3.71 (m, 1H) 3.76-3.83 (m, 2H) 3.98-4.14 (m, 1H) 7.20 (s, 2H) 7.77 (s, 1H) 7.97 (s, 2H) 8.81 (s, 1H) 9.03 (s, 1H) 10.97 (br s., 1H)。LCMS (ESI) 419 (M+H)。

[0710] 化合物 49

[0711]

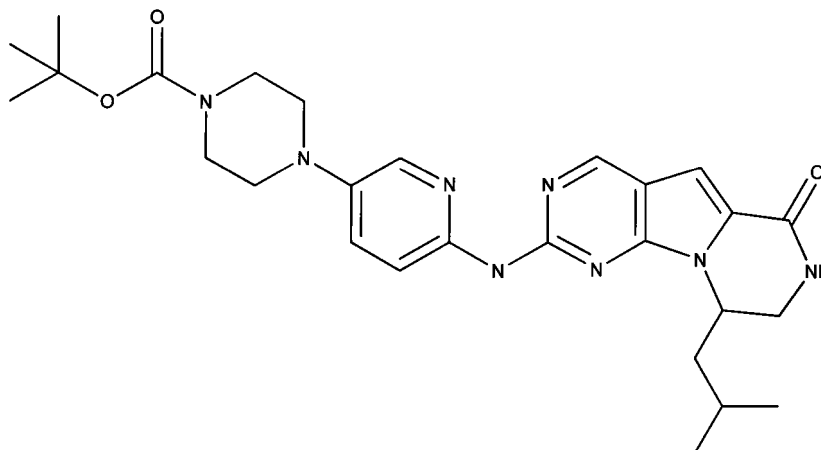


[0712] 化合物 49 通过使用类似于化合物 16 所述方式合成并被转化为盐酸盐。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54-1.59 (m, 1H) 1.92-2.01 (m, 3H) 2.06-2.15 (m, 1H) 2.76-2.84 (m, 1H) 3.17-3.24 (m, 6H) 3.64-3.71 (m, 2H) 4.02-4.11 (m, 2H) 7.22 (s,

2H) 7.64 (s, 1H) 7.97 (s, 2H) 8.75 (s, 1H) 8.97 (s, 1H) 9.21 (s, 1H)。LCMS (ESI) 405 (M+H)。

[0713] 化合物 50

[0714]



[0715] 生物活性

[0716] 使用 12 通道 Caliper LabChip 设备作为检测装置在 384- 孔微孔板中进行了激酶酶促反应。肽的酶促磷酸化导致净电荷变化,使得能电泳分离底物和产物。将产物与底物分离后,观察到两个荧光峰。所测定的参数是底物和产物的相对荧光强度的变化,反映了酶的活性。在抑制剂存在的情况下,产物和底物之间的比率发生了变化。产物信号降低,同时底物信号增强。

[0717] 为了测量 CDK2/ 周期素 E 活性,将酶 (0.22nM) 与 100mM 的 ATP 和磷酸基受体底物肽 (1mM) 温育 1 小时。为了测量 CDK4/ 周期素 D 活性,将酶 (0.85nM) 与 200mM 的 ATP 和磷酸基受体底物肽 (1mM) 温育 3 小时。使用在 ATP 之  $K_m$  的单位的 12- 点剂量响应曲线测试了潜在的抑制剂化合物 (HCl 盐的形式)。使用 GraphPad Prism 确定每个化合物的  $IC_{50}$  值。 $IC_{50}$  值的结果显示化合物 1 和化合物 3 对 Cdk4/CycD1 相比于 Cdk2/CycE 的选择性分别为 200 倍和 100 倍。结果列于表 1 中。

[0718] 表 1

化合物	CDK2/周期素 E		CDK4/周期素 D	
	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	置信区间 95%	$IC_{50}$ ( $\mu M$ )	置信区间 95%
十字孢碱	0.00393	0.000706	0.0375	0.99
化合物 1	>100		0.453	0.85
化合物 3	>100		1.05	0.78

[0720] 另外的 CDK2/ 周期素 D 数据列于表 2 中。 $IC_{50}$  值如下:A-0.001-0.010  $\mu M$ ; B-0.010-0.100  $\mu M$ ; C-0.100-1  $\mu M$ ; D-1-100  $\mu M$ ; 和 E->100  $\mu M$ 。也给出了已知的 CDK4/6 抑制剂 PD0332991 的数据。

[0721] 表 2

[0722]

<u>化合物编号</u>	<b>CDK2/周期素 E</b> <b>IC50(μM)</b>
PD0332991	D
28	D
27	D
33	D
34	B
36	D
35	D
39	D
40	D
17	D
41	D
46	D
29	D
30	D
16	D
48	E
32	D
12	D
10	D
13	D
38	D
23	C
49	D

[0723]

<u>化合物编号</u>	<b>CDK2/周期素 E IC50(<math>\mu</math>M)</b>
26	D
8	D
37	D
20	C
19	E
9	D
22	D
18	E
47	E
6	E
21	D
25	D
31	E
24	D
11	E
15	E
7	E
14	E
1	E
3	E
5	E

[0724] 药物组合物

[0725] 在一种实施方式中,提供了包含本发明化合物的药物组合物。在第一个方面,药物组合物进一步包含一种或多种药学可接受赋形剂或载体,以及任选地其他治疗性和/或预防性成分。所述赋形剂是本领域技术人员已知的。本发明化合物包括但不限于碱性的化合物,例如游离碱。药物可接受赋形剂及盐的详细讨论见 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania :Mack Publishing Company, 1990)。

[0726] 根据希望使用的施用方式,药物组合物可以是固体、半固体或液体剂量形式,比如

例如片剂、栓剂、丸剂、胶囊、粉剂、液体制剂、混悬剂、乳剂、油膏剂、洗剂等等，优选适于单次施用精确剂量的单位剂量形式。组合物会包括有效量的所选择药物与药学可接受载体的组合，此外，可以包含其他药剂、助剂、稀释剂、缓冲液等等。

[0727] 本发明包括药物组合物，所述药物组合物包含本发明化合物——包括异构体、异构体的消旋体或非消旋体混合物或其药学可接受盐或溶剂化物——和一种或多种药学上可接受的载体和任选的其他治疗性的和 / 或预防性的成分。

[0728] 对于固体组合物来说，常规无毒固体载体包括，例如，药用级甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等等。

[0729] 对于口服递送而言，组合物通常采用片剂、胶囊剂、软胶囊非水溶液、混悬液或糖浆的形式。片剂和胶囊剂是优选地口服递送形式。口服的片剂和胶囊通常包括一种或多种常用载体例如乳糖和玉米淀粉。通常也加入润滑剂，例如硬脂酸镁。当使用液体混悬剂时，活性剂可与乳化剂或悬浮剂相结合。如果需要，矫味剂、着色剂和 / 或甜味剂也能被加入。本文中用于引入到口服配剂中的其他可选择的成分包括，但不限于，防腐剂、悬浮剂、增稠剂等等。

[0730] 本发明药物组合物或联用形式在单位剂量中是对约 50-70kg 的受试者而言约 1-1000mg 活性成分、或约 1-500mg、或约 1-250mg、或约 1-150mg、或约 0.5-100mg、或约 1-50mg 活性成分。化合物、药物组合物或其联用形式的治疗有效剂量取决于受试者的各类、体重、年龄和自身情况，待治疗的病症或疾病或其严重程度。具有本领域常规能力的内科医生、临床医生或兽医可容易地确定所需各活性成分用于预防、治疗或抑制病症或疾病进行的有效量。

[0731] 本说明书中引用的所有公开文献和专利申请文件在本文中被作为参考文献引入，就像每个单独的公开文献和专利申请文件被具体地和独立地提及引为参考那样。

[0732] 尽管为了清楚理解的目的而通过说明和实例的方式对上述发明进行了一些细节的描述，本领域技术人员在本发明启示的教导下清楚地知道可以进行某些变化和调整而不背离所附权利要求书所述的本发明的精神或范围。

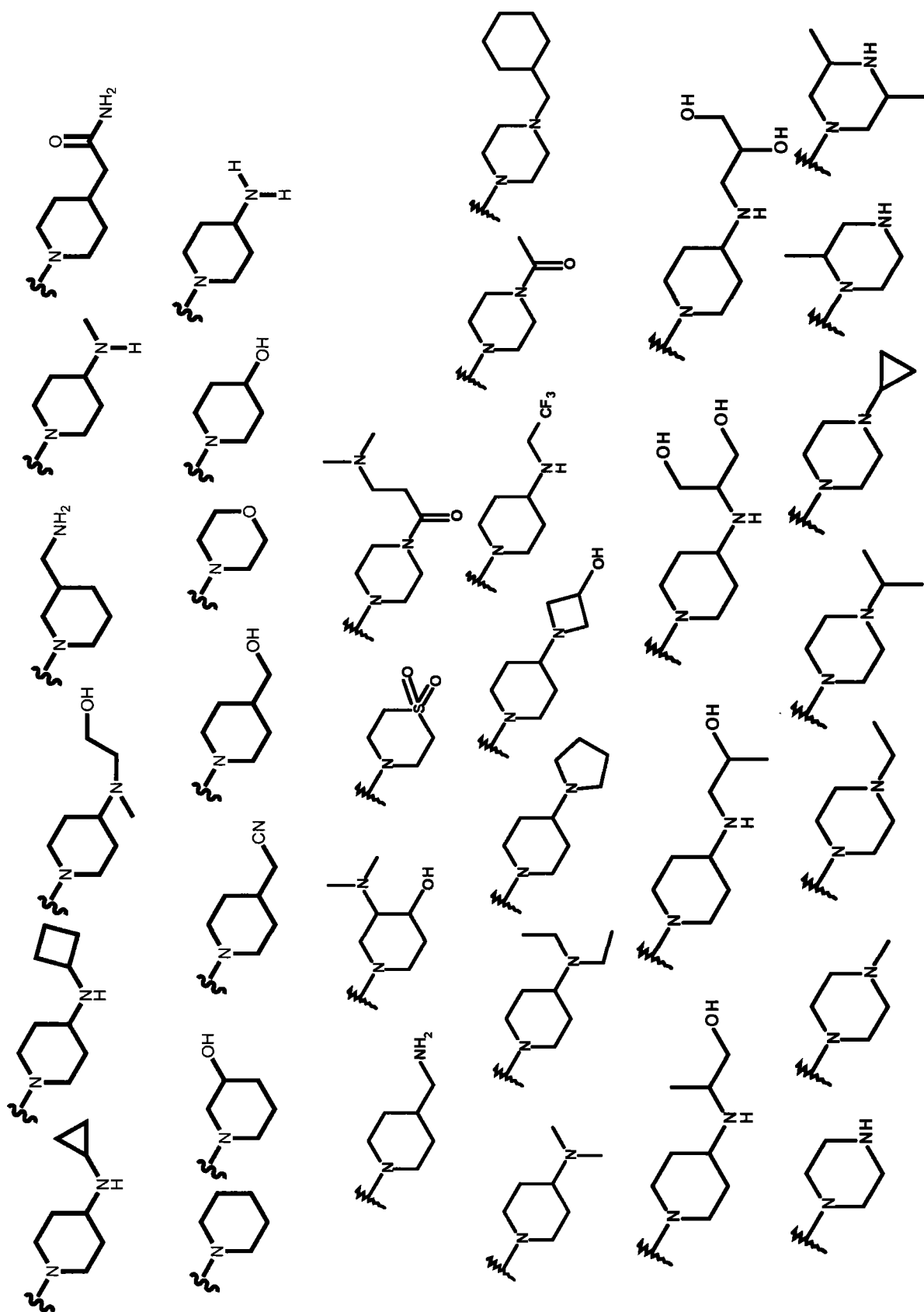


图 1





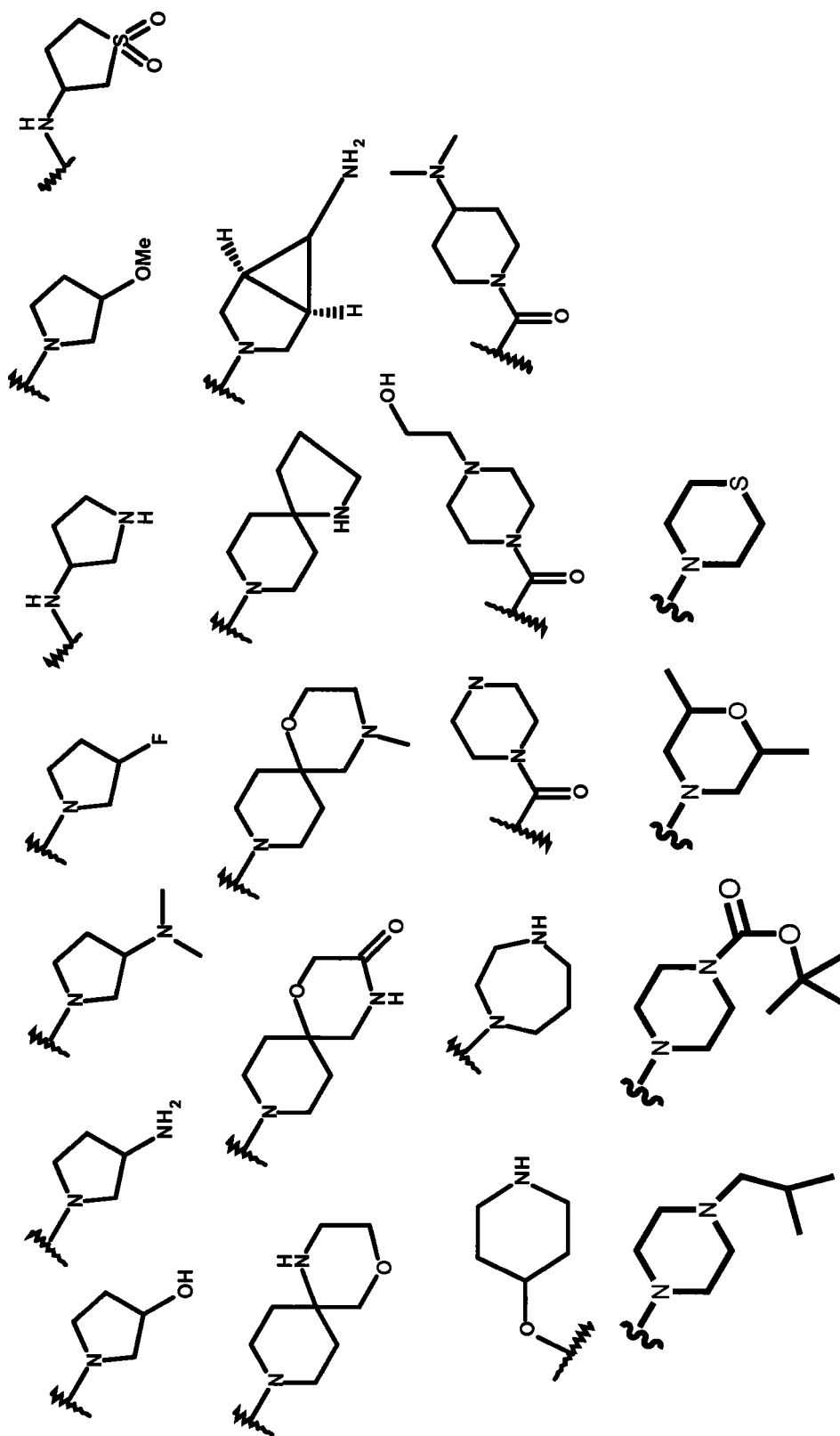


图 3

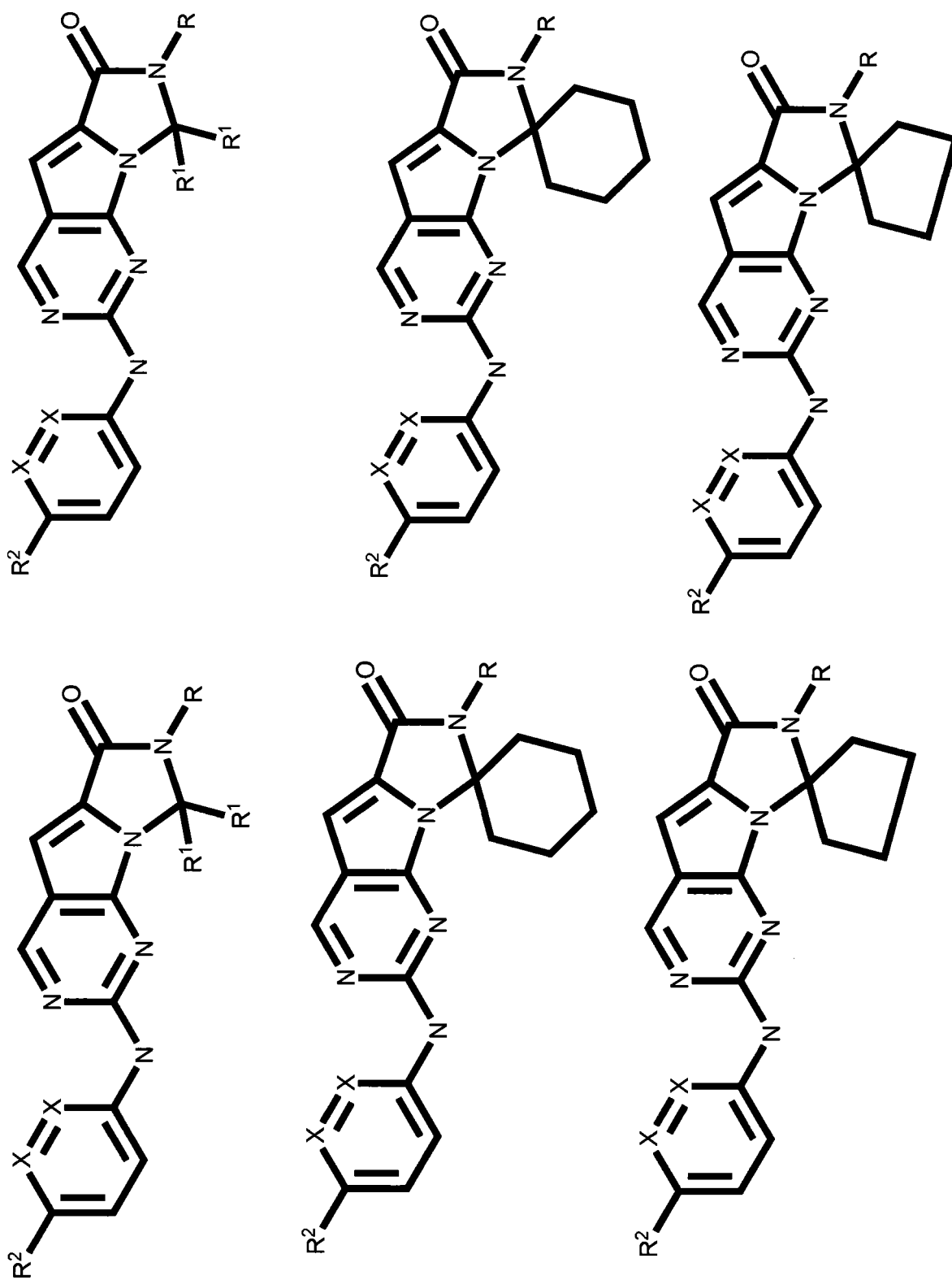


图 4

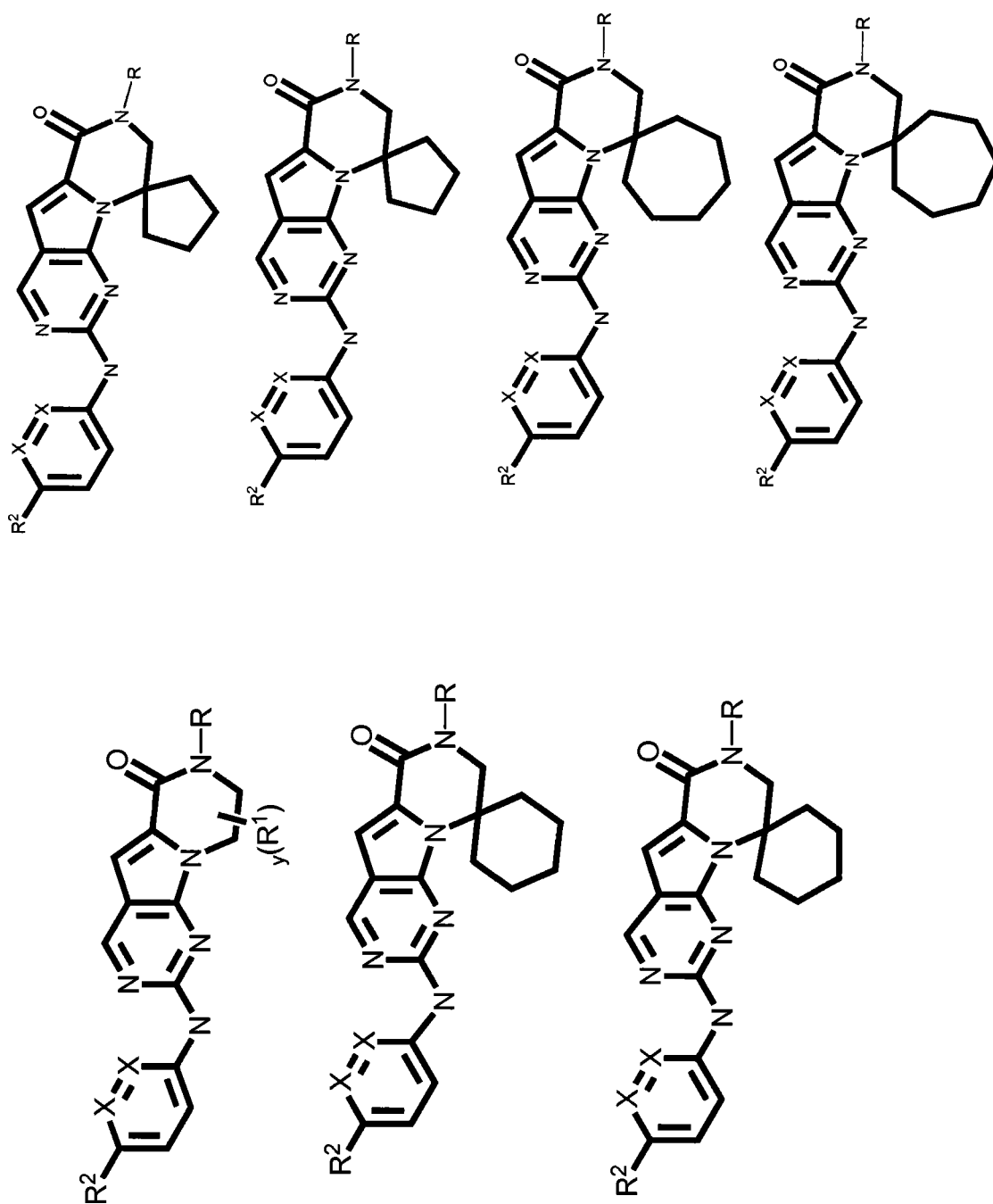


图 5

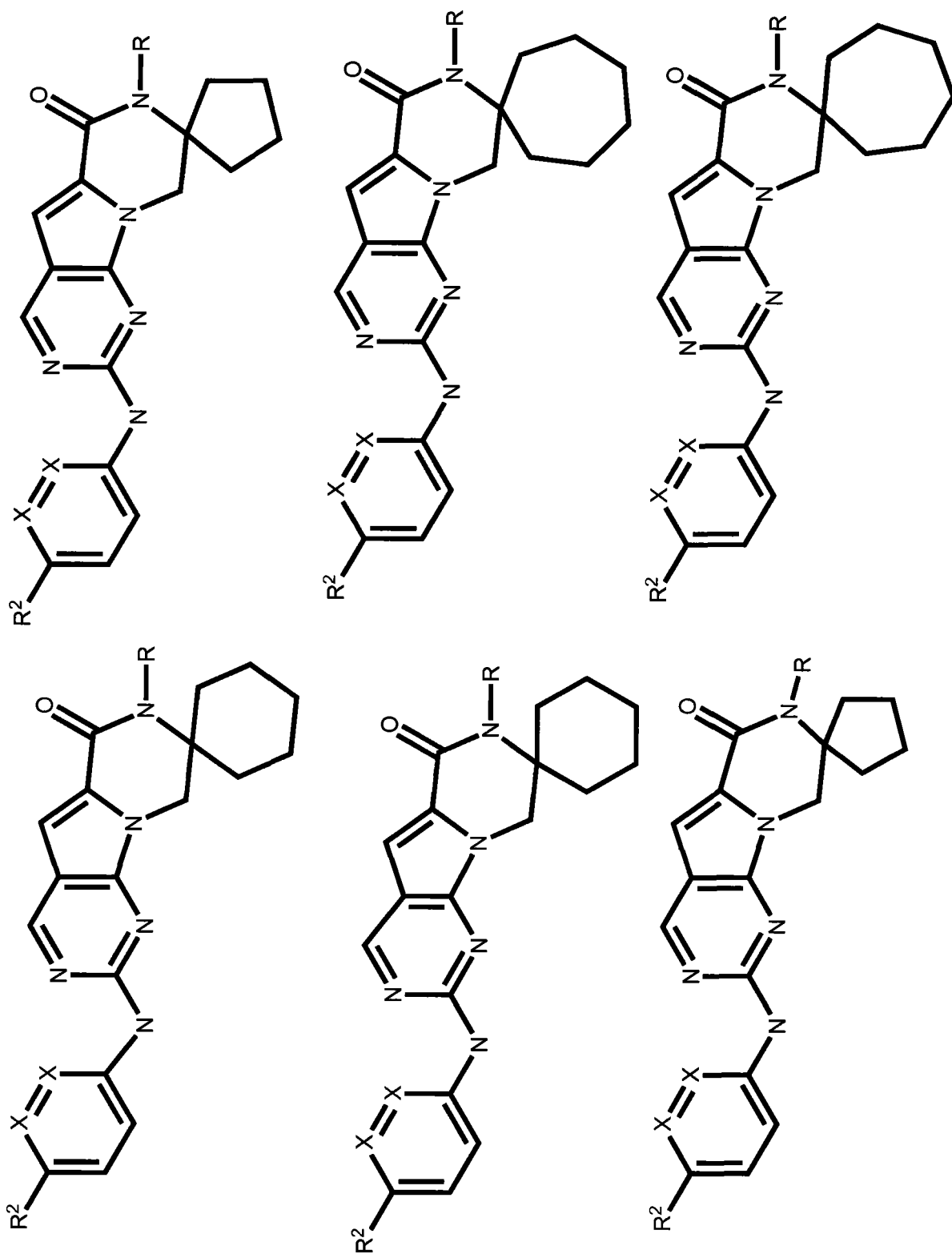


图 6

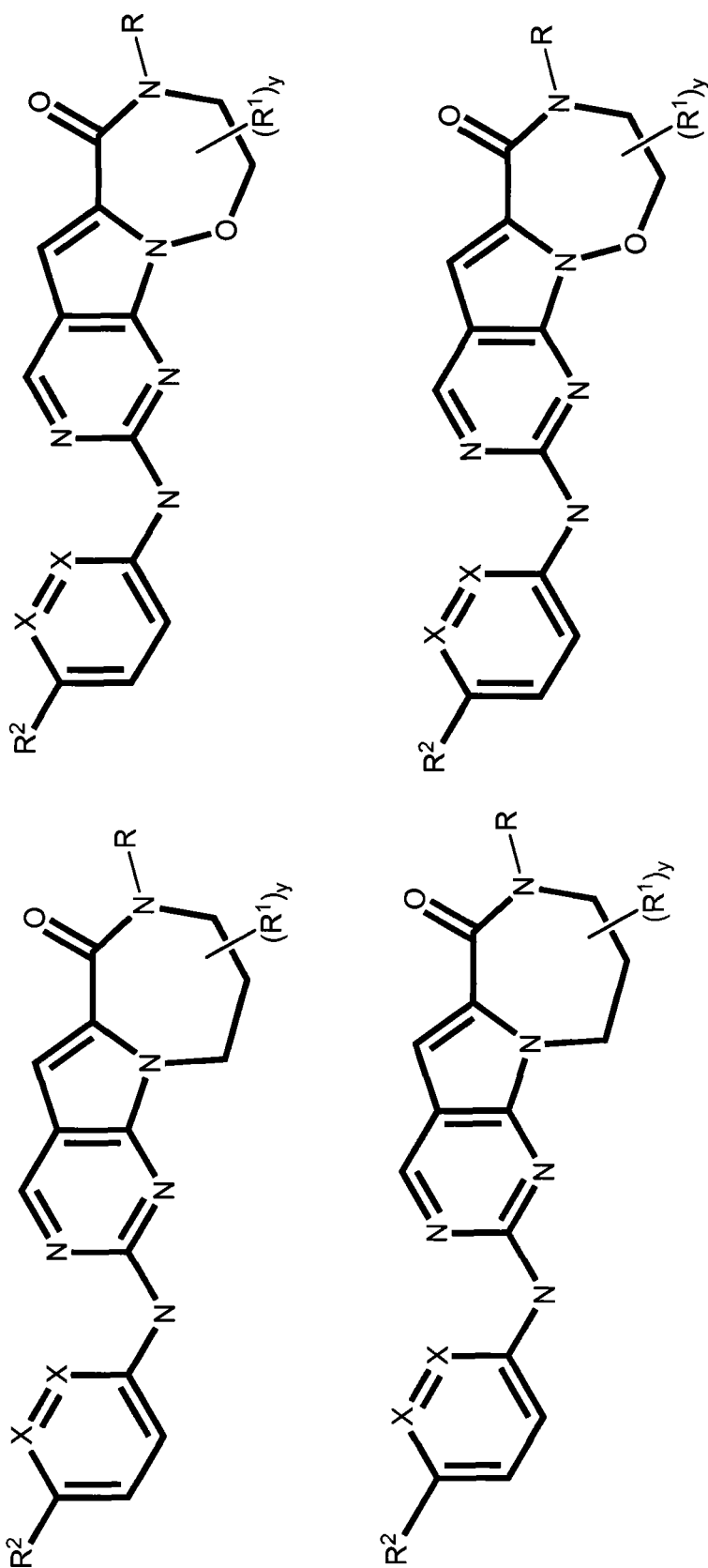


图 7

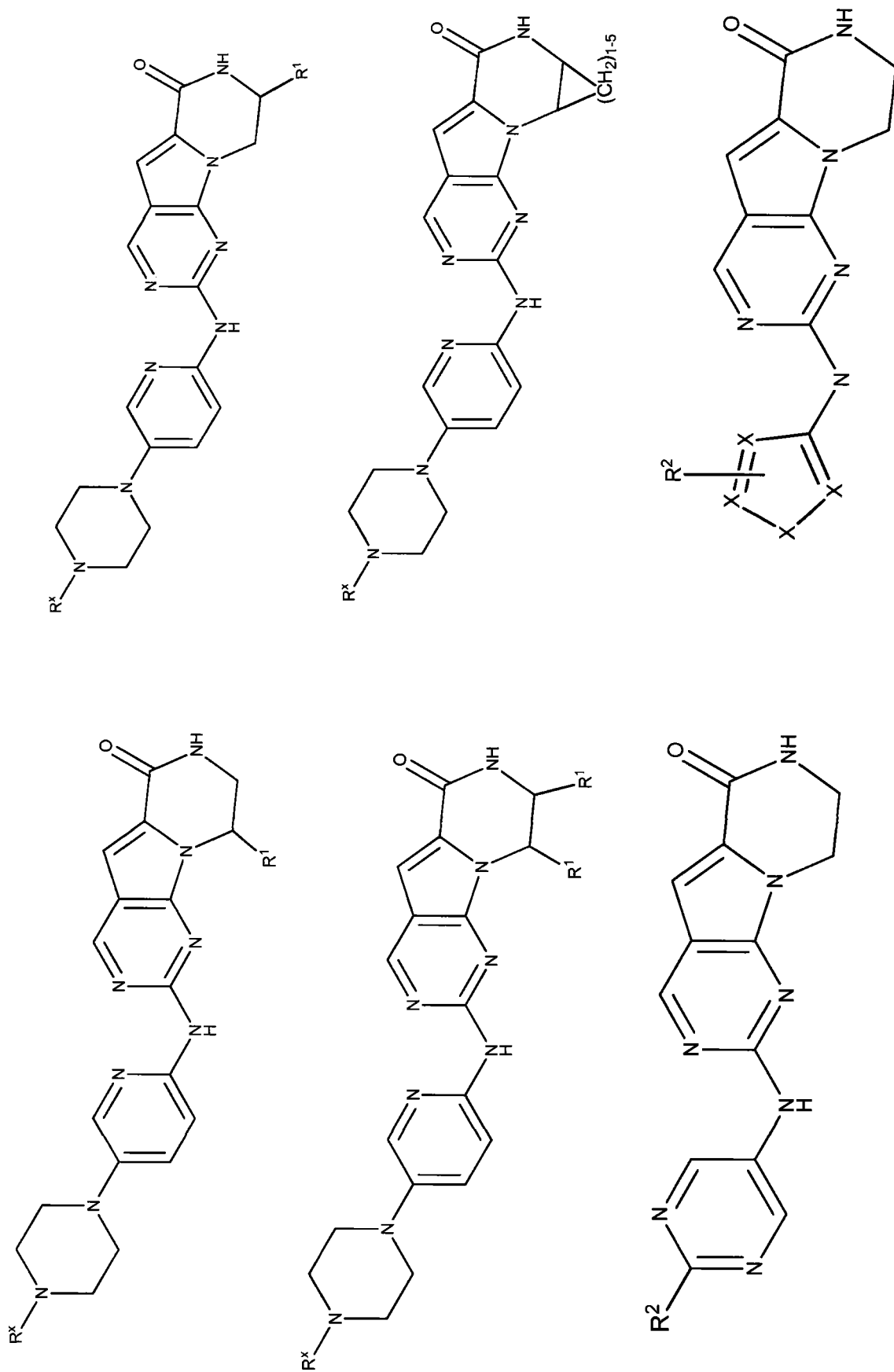


图 8

**HK Application no :**  
**Our Ref : HKP/2014/70388**

## **Abstract**

### **CDK INHIBITORS**

Compounds of formulae I, II or III, and pharmaceutically acceptable salts thereof, are useful as CDK inhibitors.