



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113939294 A

(43) 申请公布日 2022.01.14

(21) 申请号 202080041217.0

(22) 申请日 2020.04.10

(30) 优先权数据

62/832,775 2019.04.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/027742 2020.04.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/210684 EN 2020.10.15

(71) 申请人 戴纳立制药公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 J·德比森特菲达尔戈

A·A·埃斯特拉达 J·A·冯

Z·K·斯威尼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
代理人 陈桢

(51) Int.Cl.

A61K 31/508 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

权利要求书5页 说明书41页

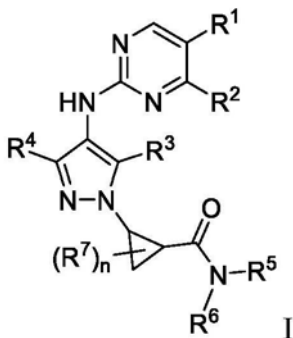
(54) 发明名称

化合物、组合物和方法

(57) 摘要

本公开文本总体上涉及LRRK2抑制剂或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、前药或药物组合物以及其制造和使用方法。

1. 一种式I的化合物:



或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药,其中:

$n$ 是0、1、2或3;

$R^1$ 是卤基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代;

$R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷基、环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基或 $-N(R^{13})(R^{14})$ ,其中每个 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷基、环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代;

$R^3$ 是氢或卤基;

$R^4$ 是氢、卤基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代;

$R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基,或 $R^5$ 和 $R^6$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;

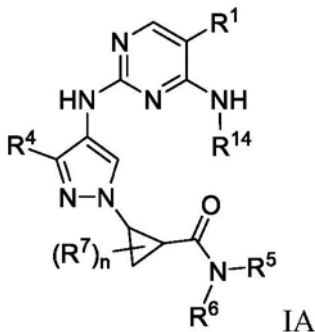
$R^7$ 是卤基或 $C_{1-6}$ 烷基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基独立任选地被取代;

每个 $R^{10}$ 独立地是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基独立任选地被取代;

每个 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基,或 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;并且

$R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基,或 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代。

2. 一种式IA的化合物:



或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体

的混合物、或前药,其中:

n是0、1、2或3;

$R^1$ 是卤基或任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^4$ 是氢、卤基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代;

$R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基,或 $R^5$ 和 $R^6$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;

$R^7$ 是卤基或 $C_{1-6}$ 烷基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基独立任选地被取代;

每个 $R^{10}$ 独立地是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基独立任选地被取代;

每个 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基,或 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;并且

$R^{14}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基和环烷基独立任选地被取代。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中 $R^4$ 不是任选经取代的环烷基。

4. 根据权利要求3所述的化合物,其中 $R^4$ 是甲基。

5. 根据任何前述权利要求所述的化合物,其中n是1。

6. 根据任何前述权利要求所述的化合物,其中 $R^7$ 是任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

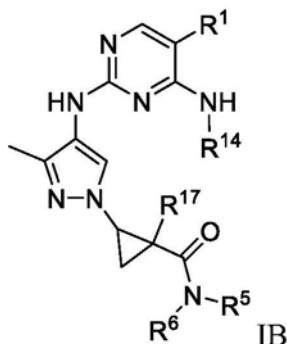
7. 根据权利要求1-5中任一项所述的化合物,其中 $R^7$ 是卤基。

8. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,其中n是0。

9. 根据任何前述权利要求所述的化合物,其中 $R^2$ 是任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任选经取代的环烷基、或 $-N(R^{13})(R^{14})$ 。

10. 根据任何前述权利要求所述的化合物,其中 $R^2$ 是 $-N(R^{13})(R^{14})$ 。

11. 一种式IB的化合物:



或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药,其中:

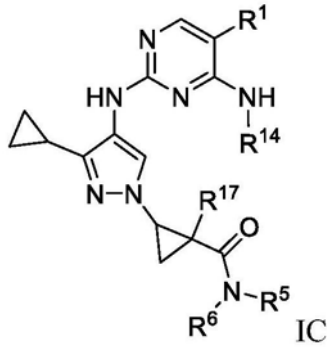
$R^1$ 是卤基或任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基;

$R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基,或 $R^5$ 和 $R^6$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;

$R^{14}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基和环烷基独立任选地被取代;并且

$R^{17}$ 是氢、卤基或任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

12. 一种式IC的化合物:



或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药,其中:

R<sup>1</sup>是卤基或任选经取代的C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地是氢、C<sub>1-6</sub>烷基或环烷基,或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>一起形成杂环基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;

R<sup>14</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基或环烷基,其中每个C<sub>1-6</sub>烷基和环烷基独立任选地被取代;并且

R<sup>17</sup>是氢、卤基或任选经取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

13. 根据任何前述权利要求所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是卤基、氰基或任选地被卤基取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

14. 根据权利要求13所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是卤基。

15. 根据权利要求14所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是溴。

16. 根据权利要求13所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是任选地被一个或多个卤基取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

17. 根据权利要求16所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。

18. 根据权利要求17所述的化合物,其中R<sup>1</sup>是-CF<sub>3</sub>。

19. 根据任何前述权利要求所述的化合物,其中R<sup>14</sup>是任选经取代的C<sub>1-6</sub>烷基。

20. 根据任何前述权利要求所述的化合物,其中R<sup>14</sup>是甲基或乙基。

21. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中R<sup>14</sup>是任选经取代的环烷基。

22. 根据权利要求21所述的化合物,其中R<sup>14</sup>是环丙基。

23. 根据权利要求21所述的化合物,其中R<sup>14</sup>是甲基环丙基。

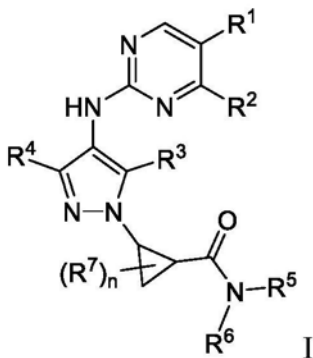
24. 根据权利要求1所述的化合物,其中n是0;R<sup>1</sup>是卤基、氰基或任选地被一个或多个卤基取代的C<sub>1-6</sub>烷基;R<sup>2</sup>是-N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>),其中R<sup>13</sup>是氢并且R<sup>14</sup>是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、或环烷基;R<sup>3</sup>是氢或卤基;R<sup>4</sup>是甲基或环烷基;并且R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>各自独立地是氢、C<sub>1-6</sub>烷基、或环烷基。

25. 一种表1或表2的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。

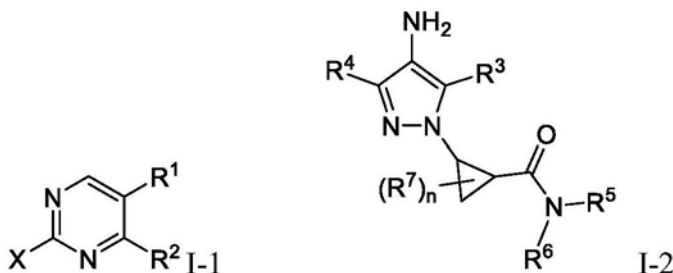
26. 一种药物组合物,所述药物组合物包含任何前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药;和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

27. 一种用于治疗至少部分由LRRK2介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的根据权利要求1-25中任一项所述的化合物或根据权利要求26所述的药物组合物。

28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述疾病或病症是癌症。
29. 根据权利要求28所述的方法,其中所述癌症是肾癌、乳腺癌、前列腺癌、血癌、乳突癌、肺癌、急性骨髓性白血病、或多发性骨髓瘤。
30. 根据权利要求27所述的方法,其中所述疾病或病症是炎性疾病。
31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述炎性疾病是麻风病、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、肌萎缩侧索硬化症、类风湿性关节炎、或强直性脊柱炎。
32. 根据权利要求30所述的方法,其中所述炎性疾病是克罗恩病。
33. 根据权利要求27所述的方法,其中所述疾病是神经退行性疾病。
34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述疾病是帕金森病。
35. 根据权利要求1所述的化合物,其用于疗法。
36. 根据权利要求1所述的化合物,其用于治疗癌症或炎性疾病。
37. 根据权利要求1所述的化合物,其用于治疗神经退行性疾病。
38. 根据权利要求1所述的化合物用于制造用于治疗神经退行性疾病、癌症或炎性疾病的药剂的用途。
39. 根据权利要求38所述的用途,其中所述癌症是肾癌、乳腺癌、前列腺癌、血癌、乳突癌、肺癌、急性骨髓性白血病、或多发性骨髓瘤。
40. 根据权利要求38所述的用途,其中所述炎性疾病是麻风病、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、肌萎缩侧索硬化症、类风湿性关节炎、或强直性脊柱炎。
41. 根据权利要求38所述的用途,其中所述炎性疾病是克罗恩病。
42. 根据权利要求38所述的用途,其中所述神经退行性疾病是帕金森病。
43. 一种制备式I的化合物或其盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药的方法:



所述方法包括在适于提供式I的化合物的条件下使式I-1的化合物与式I-2的化合物偶联:



其中X是在适于提供式I的化合物或其盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构

体、立体异构体的混合物、或前药的条件下的离去基团,其中:

n是0、1、2或3;

$R^1$ 是卤基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代;

$R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷基、环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基或 $-N(R^{13})(R^{14})$ ,其中每个 $C_{1-6}$ 烷氧基、环烷基、环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代;

$R^3$ 是氢或卤基;

$R^4$ 是氢、卤基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代;

$R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基,或 $R^5$ 和 $R^6$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;

$R^7$ 是卤基或 $C_{1-6}$ 烷基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基独立任选地被取代;

每个 $R^{10}$ 独立地是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基独立任选地被取代;

每个 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基,或 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;并且

$R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基,或 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 一起形成杂环基,其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中X是卤基。

## 化合物、组合物和方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35 U.S.C. §119(e), 本申请要求于2019年4月11日提交的美国临时申请号62/832,775的权益, 将其通过引用以其整体特此并入。

### 技术领域

[0003] 本公开文本总体上涉及新型杂芳基取代的嘧啶以及其作为治疗剂(例如, LRRK2的抑制剂)的用途。

[0004] 说明书

[0005] 富亮氨酸重复序列激酶2 (LRRK2) 在囊泡运输和免疫功能中起重要的作用, 并且在遗传上与多种人类疾病相关。LRRK2是ROCO蛋白家族的成员, 并且与所有其他家族成员共享五个保守结构域。在家族性研究中, LRRK2基因的许多错义突变与常染色体显性帕金森病有关(Trinh和Farrar, *Nature Reviews in Neurology*, 第9卷, 2013, 445-454; Paisan-Ruiz等人, *J. Parkinson's Disease*, 第3卷, 2013, 85-103) 并且与炎性肠病 (IBD) (诸如克罗恩病 (CD) 和溃疡性结肠炎 (UC)) 有关 (Hui等人, *Sci. Transl. Med.*, 2018, 10, 7795)。

[0006] 最常见的致病突变G2019S发生在LRRK2的高度保守的激酶结构域中(参见Gilks等人, *Lancet*, 第365卷, 2005, 415-416)。体外研究指示, 帕金森病相关突变导致LRRK2活性增加和GTP水解速率降低(Guo等人, *Experimental Cell Research*, 第313卷(16), 2007, 3658-3670)。此证据表明LRRK2的激酶和GTP酶活性对于发病机制很重要, 并且LRRK2激酶结构域可能调节整体LRRK2功能(参见Cookson, *Nat. Rev. Neurosci.*, 第11卷, 2010, 791-797)。

[0007] LRRK2 N2081D突变已经被鉴定为克罗恩病风险等位基因。此突变位于与G2019S相同的激酶结构域中, 并且与G2019S突变体一样, 与激酶活性增加相关。在一些帕金森病患者中也发现了LRRK2N2081D突变(Hui等人, *Sci. Transl. Med.*, 2018, 10, 7795)。其他研究将胃肠道炎症关联为脑部炎症和帕金森病的前兆(Kishimoto, Y. 等人, *Neuromolecular Med.* 2019, 21 (3) :239-249); Grathwohl, S. 等人, *bioRxiv*, 2018年12月22日-11:51)。

[0008] 尽管在此领域中取得了进展, 但是仍然需要可用于治疗各种神经退行性疾病(诸如帕金森病、阿尔茨海默病和肌萎缩侧索硬化症) 以及治疗外周障碍(诸如炎性肠病 (IBD), 包括克罗恩病 (CD) 和溃疡性结肠炎 (UC)) 的改善的LRRK2抑制剂。

[0009] 本文提供了可用作LRRK2抑制剂的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。本公开文本还提供了组合物(包括药物组合物)、包含所述化合物的试剂盒、以及使用(或施用)和制备所述化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药的方法。本公开文本进一步提供了用于治疗至少部分由LRRK2介导的疾病、障碍或病症的方法的化合物或其组合物。此外, 本公开文本提供了所述化合物或其组合物在制造用于治疗至少部分由LRRK2介导的疾病、障碍或病症的药剂中的用途。

[0010] 在某些实施方案中, 提供了一种式I的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。

[0011] 在另一个实施方案中,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如在本文所述的任何式中所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。

[0012] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗至少部分由LRRK2介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,所述药物组合物包含如在本文所述的任何式中所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药;和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0013] 在某些实施方案中,所述化合物是表1或表2中的,或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。

[0014] 在另一个实施方案中,提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含如表1或表2中所示的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药;和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0015] 在另一个实施方案中,提供了一种用于治疗至少部分由LRRK2介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的药物组合物,所述药物组合物包含如表1或表2中所示的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药;和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0016] 本文描述阐述了本发明技术的示例性实施方案。然而,应认识到,这种描述不旨在作为对本公开文本的范围的限制,而是旨在作为示例性实施方案的描述而提供。

[0017] 1. 定义

[0018] 如在本说明书中所用,以下词语、短语和符号通常旨在具有如下文所阐述的含义,但是使用它们的上下文另有指示除外。

[0019] 不位于两个字母或符号之间的划线(“-”)用于指示取代基的附接点。例如,-C(O)NH<sub>2</sub>是通过碳原子附接。化学基团前端或末端的划线是为了方便起见;化学基团可以用或不用一个或多个划线描绘,而不丧失它们的普通含义。在结构中通过线绘制的波浪线或虚线指示基团的指定附接点。除非在化学或结构上要求,否则书写或命名化学基团的顺序不指示或暗示方向性或立体化学。对于化合物结构,实线条/虚线条表示相对立体化学,诸如环上两个取代基的相对顺式或反式取向,而实线/虚线楔形描绘相对于由两条实线定义的平面的绝对构型。

[0020] 前缀“C<sub>u-v</sub>”指示以下基团具有u至v个碳原子。例如,“C<sub>1-6</sub>烷基”指示烷基具有1至6个碳原子。

[0021] 本文对“约”某一值或参数的提及包括(并且描述)针对所述值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括指示的量±10%。在某些实施方案中,术语“约”包括指示的量±5%。在某些实施方案中,术语“约”包括指示的量±1%。此外,关于术语“约X”包括对“X”的描述。此外,单数形式“一个/种”和“所述”包括复数指代,除非上下文另有明确规定。因此,例如,提及“所述化合物”包括多个此类化合物,并且提及“所述测定”包括提及本领域技术人员已知的一个或多个测定及其等效物。

[0022] “烷基”是指无支链的饱和烃链或支链饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即,C<sub>1-20</sub>烷基)、1至8个碳原子(即,C<sub>1-8</sub>烷基)、1至6个碳原子(即,C<sub>1-6</sub>烷基)或1至4个碳

原子(即,  $C_{1-4}$ 烷基)。烷基的例子包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定碳数的烷基残基通过化学名称来命名或通过分子式来鉴定时,具有所述碳数的所有位置异构体都可以涵盖在内;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即,  $-(CH_2)_3CH_3$ )、仲丁基(即,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ )、异丁基(即,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ )和叔丁基(即,  $-C(CH_3)_3$ );并且“丙基”包括正丙基(即,  $-(CH_2)_2CH_3$ )和异丙基(即,  $-CH(CH_3)_2$ )。

[0023] 可以使用某些常用的可替代的化学名称。例如,二价基团诸如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团等也可以分别称为“亚烷基(alkylene)”基团(或“alkylenyl”基团)、“亚芳基(arylene)”基团(或“arylenyl”基团)。此外,除非另有明确说明,否则基团的组合在本文称为一个部分,例如芳基烷基或芳烷基,后面提及的基团含有这样的原子,通过所述原子所述部分与分子的其余部分附接。

[0024] “烯基”是指这样的烷基,其含有至少一个碳碳双键,并且具有2至20个碳原子(即,  $C_{2-20}$ 烯基)、2至8个碳原子(即,  $C_{2-8}$ 烯基)、2至6个碳原子(即,  $C_{2-6}$ 烯基)或2至4个碳原子(即,  $C_{2-4}$ 烯基)。烯基的例子包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0025] “炔基”是指这样的烷基,其含有至少一个碳碳三键,并且具有2至20个碳原子(即,  $C_{2-20}$ 炔基)、2至8个碳原子(即,  $C_{2-8}$ 炔基)、2至6个碳原子(即,  $C_{2-6}$ 炔基)或2至4个碳原子(即,  $C_{2-4}$ 炔基)。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0026] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0027] “烷氧基烷基”是指基团“烷基-O-烷基”。

[0028] “烷硫基”是指基团“烷基-S-”。

[0029] “烷基亚磺酰基”是指基团“烷基-S(O)-”。

[0030] “烷基磺酰基”是指基团“烷基-S(O)<sub>2</sub>-”。

[0031] “烷基磺酰基烷基”是指-烷基-S(O)<sub>2</sub>-烷基。

[0032] “酰基”是指基团-C(O)R<sub>y</sub>,其中R<sub>y</sub>是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。酰基的例子包括甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

[0033] “酰胺基”是指“C-酰胺基”基团(其是指基团-C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>)和“N-酰胺基”基团(其是指基团-NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>),其中R<sup>y</sup>和R<sup>z</sup>独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代,或R<sup>y</sup>和R<sup>z</sup>一起形成环烷基或杂环基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0034] “酰氨基烷基”是指如上定义的烷基,其中一个或多个氢原子被酰氨基替代。

[0035] “氨基”是指基团-NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>,其中R<sup>y</sup>和R<sup>z</sup>独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0036] “氨基烷基”是指基团“-烷基-NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>”,其中R<sup>y</sup>和R<sup>z</sup>独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0037] “脒基”是指-C(NR<sup>y</sup>)(NR<sup>z</sup>)<sub>2</sub>,其中R<sup>y</sup>和R<sup>z</sup>独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0038] “芳基”是指具有单环(例如单环)或多环(例如双环或三环)的芳香族碳环基团,包括稠合体系。如本文所用,芳基具有6至20个环碳原子(即, $C_{6-20}$ 芳基)、6至12个碳环原子(即, $C_{6-12}$ 芳基)、或6至10个碳环原子(即, $C_{6-10}$ 芳基)。芳基的例子包括苯基、萘基、茚基和蒽基。然而,芳基不以任何方式涵盖以下定义的杂芳基或与以下定义的杂芳基重叠。如果一个或多个芳基与杂芳基融合,则所得环体系是杂芳基。如果一个或多个芳基与杂环基稠合,则所得环体系是杂环基。

[0039] “芳基烷基”或“芳烷基”是指基团“芳基-烷基-”。

[0040] “氨基甲酰基”是指“O-氨基甲酰基”基团(其是指基团 $-O-C(O)NR^YR^Z$ )和“N-氨基甲酰基”基团(其是指基团 $-NR^YC(O)OR^Z$ ),其中 $R^Y$ 和 $R^Z$ 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0041] “羧基酯”或“酯”是指 $-OC(O)R^X$ 和 $-C(O)OR^X$ 二者,其中 $R^X$ 是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0042] “氰基烷基”是指如上定义的烷基,其中一个或多个(例如,一至三个)氢原子被氰基替代。

[0043] “环烷基”是指具有单环或多环的饱和或部分不饱和的环状烷基,包括稠合、桥接和螺环体系。术语“环烷基”包括环烯基(即,具有至少一个双键的环状基团)和具有至少一个 $sp^3$ 碳原子的碳环稠环体系(即,至少一个非芳族环)。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即, $C_{3-20}$ 环烷基)、3至12个环碳原子(即, $C_{3-12}$ 环烷基)、3至10个环碳原子(即, $C_{3-10}$ 环烷基)、3至8个环碳原子(即, $C_{3-8}$ 环烷基)、或3至6个环碳原子(即, $C_{3-6}$ 环烷基)。单环基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如,双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。此外,术语环烷基旨在涵盖可以与芳基环稠合的任何非芳族环,而不管与分子的其余部分的附接情况如何。此外,当在相同碳原子上具有两个取代位置时,环烷基还包括“螺环烷基”,例如螺[2.5]辛基、螺[4.5]癸基、或螺[5.5]十一烷基。

[0044] “环烷氧基”是指“-O-环烷基”。

[0045] “环烷基烷基”是指基团“环烷基-烷基-”。

[0046] “亚氨基”是指基团 $-C(NR^Y)R^Z$ ,其中 $R^Y$ 和 $R^Z$ 各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0047] “酰亚胺基”是指基团 $-C(O)NR^YC(O)R^Z$ ,其中 $R^Y$ 和 $R^Z$ 各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0048] “卤素”或“卤基”是指占据周期表VIIA族的原子,诸如氟、氯、溴或碘。

[0049] “卤代烷基”是指如上定义的无支链的烷基或支链烷基,其中一个或多个氢原子(例如,或一至三个)被卤素替代。例如,当残基被多于一个卤素取代时,可以通过使用对应于所附接的卤素部分的数量的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤基团取代的烷基,所述卤基团可以是但不一定是相同的卤素。卤代烷基的例子包括三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0050] “卤代烷氧基”是指如上定义的烷氧基,其中一个或多个氢原子(例如,一至三个)被卤素替代。



子或杂原子结合)如何。此外,术语杂环基旨在涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳族环,所述环可以与芳基或杂芳基环稠合,而不管与分子其余部分的附接情况如何。如本文所用,杂环基具有2至20个环碳原子(即, $C_{2-20}$ 杂环基)、2至12个环碳原子(即, $C_{2-12}$ 杂环基)、2至10个环碳原子(即, $C_{2-10}$ 杂环基)、2至8个环碳原子(即, $C_{2-8}$ 杂环基)、3至12个环碳原子(即, $C_{3-12}$ 杂环基)、3至8个环碳原子(即, $C_{3-8}$ 杂环基)、或3至6个环碳原子(即, $C_{3-6}$ 杂环基);具有1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子、或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、硫或氧。杂环基的例子包括氮杂环丁烷基、氮杂卓基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并吡喃基、苯并二噁英基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃酮基、二噁烷基、二氢吡喃基、氢吡喃基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、吡啶基、异二氢吡啶基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噻唑烷基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、三噻烷基、四氢喹啉基、噻吩基(thiophenyl)(即,噻吩基(thienyl))、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧-硫代吗啉基和1,1-二氧-硫代吗啉基。当在相同碳原子上有两个取代位置时,术语“杂环基”还包括“螺杂环基”。螺杂环基环的例子包括双环和三环体系,诸如2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基。稠合杂环基环的例子包括但不限于1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、二氢吡啶基和异吡啶基,其中杂环基可以经由稠合体系的任何一个环结合。

[0056] “杂环基烷基”是指基团“杂环基-烷基”。

[0057] 术语“离去基团”是指在化学反应中作为稳定物质被替代的一个原子或一组原子,与之一起带走价电子。离去基团的非限制性例子包括卤基、甲烷磺酰氧基、对甲苯磺酰氧基、三氟甲烷磺酰氧基、九氟丁烷磺酰氧基、(4-溴-苯)磺酰氧基、(4-硝基-苯)磺酰氧基、(2-硝基-苯)-磺酰氧基、(4-异丙基-苯)磺酰氧基、(2,4,6-三-异丙基-苯)-磺酰氧基、(2,4,6-三甲基-苯)磺酰氧基、(4-叔丁基-苯)磺酰氧基、苯磺酰氧基、(4-甲氧基-苯)磺酰氧基等。

[0058] “肟”是指基团- $CR^y(=NOH)$ ,其中 $R^y$ 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0059] “磺酰基”是指基团- $S(O)_2R^y$ ,其中 $R^y$ 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。磺酰基的例子是甲磺酰基、乙磺酰基、苯磺酰基和甲苯磺酰基。

[0060] “亚磺酰基”是指基团- $S(O)R^y$ ,其中 $R^y$ 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。亚磺酰基的例子是甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、苯基亚磺酰基和甲苯磺酰基。

[0061] “磺酰胺基”是指基团- $SO_2NR^yR^z$ 和- $NR^ySO_2R^z$ ,其中 $R^y$ 和 $R^z$ 各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0062] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或不发生,并

且所述描述包括发生所述事件或情况的情形和不发生所述事件或情况的情形。此外,术语“任选地经取代”是指指定原子或基团上的任何一个或多个(例如,一至五个或一至三个)氢原子可以或可以不被除氢之外的部分替代。

[0063] 本文使用的术语“取代的”意指任何上述基团(例如,烷基、烯基、炔基、亚烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和/或杂烷基),其中至少一个氢原子被至非氢原子的键替代,所述非氢原子例如但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、酰基、酰氨基、氨基、脞基、芳基、芳烷基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、环烷基、环烷基烷基、胍基、卤基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟烷基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、肼、脞、亚氨基、酰亚胺、羟基、氧代基、硝基、磺酰基、亚磺酰基、烷基磺酰基、烷基亚磺酰基、硫氰酸酯、亚磺酸、磺酸、磺酰氨基、硫醇、硫代、N-氧化物或 $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$ ,其中每个 $\text{R}^y$ 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、杂烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环基。

[0064] 在某些实施方案中,“经取代的”包括任何上述基团(例如,烷基、烯基、炔基、亚烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、芳基、杂环基、杂芳基和/或杂烷基),其中一个或多个(例如,一至五个或一至三个)氢原子被以下基团替代: $-\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$ 、 $-\text{NR}^g\text{SO}_2\text{R}^h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{OR}^g$ 、 $-\text{SR}^g$ 、 $-\text{SOR}^g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}^g$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 。“经取代的”还意指任何上述基团,其中一个或多个(例如,一至五个或一至三个)氢原子被以下替代: $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$ 。在前述中, $\text{R}^g$ 和 $\text{R}^h$ 是相同的或不同的并且独立地是氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、硫烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基、和/或杂芳基烷基。“经取代的”进一步意指任何上述基团,其中一个或多个(例如,一至五个或一至三个)氢原子被至氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代基、硫基、卤基、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基和/或杂芳基烷基的键替代。此外,每个前述取代基也可以任选地被一个或多个(例如,一至五个或一至三个)上述取代基取代。在某些实施方案中,术语“经取代的”意指在指定原子或基团上的任一个或多个氢原子被一个或多个不是氢的取代基替代,条件是超过所述基团上指定原子的正常化合价。

[0065] 通过定义具有无限附加的其他取代基的取代基而得到的聚合物或类似的不定结构(例如,具有取代的烷基的取代的芳基,所述取代的烷基自身被取代的芳基取代,所述取代的芳基进一步被取代的杂烷基取代,等)并不旨在包括在本文中。除非另有说明,否则本文所述的化合物中的最大连续取代数为三。例如,被两个其他取代的芳基取代的芳基的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,以上定义不旨在包括不允许的取代模式(例如,被5个氟或具有两个相邻氧环原子的杂芳基取代的甲基)。此类不允许的取代模式是技术人员熟知的。当用于修饰化学基团时,术语“经取代的”可以描述本文定义的其他化学基团。除非另有说明,否则当基团被描述为任选经取代时,所述基团的任何取代基本身是未经取代的。例如,在某些实施方案中,术语“取代的烷基”是指具有一个或多个(例如,一至五个或一至三个)取代基的烷基,所述一个或多个取代基包括羟基、卤基、烷氧基、酰基、氧代基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在某些实施方案中,一个或多个(例如,一至五个或一至三个)取代基可以进一步被卤基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其中每一个都是经取代的。在某些实施方案中,取代基可以

进一步被卤基、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其中每一个都是未经取代的。

[0066] 在某些实施方案中,如本文所用,短语“一个或多个”是指一至五个。在某些实施方案中,如本文所用,短语“一个或多个”是指一至三个。

[0067] 本文给出的任何化合物或结构也旨在表示化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。这些形式的化合物也可以称为“同位素富集类似物”。同位素标记的化合物具有由本文描绘的结构,除了一个或多个原子被具有选定的原子质量或质量数的原子替代。可以并入所公开的化合物的同位素的例子分别包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯以及碘的同位素,诸如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{13}\text{N}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{123}\text{I}$ 以及 $^{125}\text{I}$ 。并入本公开文本的各种同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素(诸如 $^3\text{H}$ 和 $^{14}\text{C}$ )的那些化合物。此类同位素标记的化合物可以用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术(例如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或基底组织分布测定)中,或者用于患者的放射性治疗中。

[0068] 术语“同位素富集类似物”包括本文所述的化合物的“氘代类似物”,其中一个或多个氢被氘替代(诸如碳原子上的氢)。这些化合物展现出增加的代谢抗性,并且因此当施用于哺乳动物(特别是人时)可用于增加任何化合物的半衰期。参见例如Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,” Trends Pharmacol. Sci. 5 (12): 524-527 (1984)。此类化合物通过本领域熟知的手段合成,例如通过采用其中一个或多个氢被氘替代的起始材料。

[0069] 本公开文本的氘标记或取代的治疗化合物可以具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,涉及分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素如氘取代因为代谢稳定性更高而可以提供某些治疗优势,例如体内半衰期延长、剂量需求减少和/或治疗指数改善。 $^{18}\text{F}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 标记的化合物可以用于PET或SPECT或其他成像研究。本公开文本的同位素标记的化合物及其前药通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂,通过实施在方案中或在下述的实施例和制备中公开的程序来制备。应当理解,在此上下文中的氘被认为是本文所述的化合物中的取代基。

[0070] 这种较重同位素(特别是氘)的浓度可以通过同位素富集因子来定义。在本公开文本的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意在代表所述原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置被具体指定为“H”或“氢”时,所述位置应理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开文本的化合物中,被具体指定为氘(D)的任何原子意在代表氘。

[0071] 在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或与其类似的基团,本公开文本的化合物能够形成酸性和/或碱性盐。

[0072] 还提供了本文所述的化合物的或药学上可接受的盐、同位素富集类似物、氘代类似物、立体异构体、立体异构体的混合物、和前药。“药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指化合物、盐、组合物、剂型和可用于制备适于兽医或人药物用途的药物组合物的其他物质。在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或与其类似的基团,本公开文本的化合物能够形成酸性和/或碱性盐。

[0073] 还提供了本文所述的化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构形

式、立体异构体、和前药。“药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指化合物、盐、组合物、剂型和可用于制备适于兽医或人药物用途的药物组合物的其他物质。

[0074] 给定化合物的术语“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性并且在生物学上或其他方面不是不希望的盐。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接受的盐”包括例如与无机酸形成的盐和与有机酸形成的盐。此外，如果作为酸加成盐获得本文所述的化合物，则可以通过将酸式盐的溶液碱化来获得游离碱。相反，如果产物是游离碱，则可以按照用于从碱化合物制备酸加成盐的常规程序，通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并且用酸处理所述溶液来产生加成盐（特别是药学上可接受的加成盐）。本领域技术人员将认识到可用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括乙酸、丙酸、葡萄糖酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。同样，药学上可接受的碱加成盐可由无机碱和有机碱制备。仅举例来说，衍生自无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铝盐、铵盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于伯胺、仲胺和叔胺的盐，诸如烷基胺（即， $\text{NH}_2$ （烷基））、二烷基胺（即， $\text{HN}$ （烷基）<sub>2</sub>）、三烷基胺（即， $\text{N}$ （烷基）<sub>3</sub>）、经取代的烷基胺（即， $\text{NH}_2$ （经取代的烷基））、二（经取代的烷基）胺（即， $\text{HN}$ （经取代的烷基）<sub>2</sub>）、三（经取代的烷基）胺（即， $\text{N}$ （经取代的烷基）<sub>3</sub>）、烯基胺（即， $\text{NH}_2$ （烯基））、二烯基胺（即， $\text{HN}$ （烯基）<sub>2</sub>）、三烯基胺（即， $\text{N}$ （烯基）<sub>3</sub>）、经取代的烯基胺（即， $\text{NH}_2$ （经取代的烯基））、二（经取代的烯基）胺（即， $\text{HN}$ （经取代的烯基）<sub>2</sub>）、三（经取代的烯基）胺（即， $\text{N}$ （经取代的烯基）<sub>3</sub>）、单、二或三环烷基胺（即， $\text{NH}_2$ （环烷基）、 $\text{HN}$ （环烷基）<sub>2</sub>、 $\text{N}$ （环烷基）<sub>3</sub>）、单、二或三芳基胺（即， $\text{NH}_2$ （芳基）、 $\text{HN}$ （芳基）<sub>2</sub>、 $\text{N}$ （芳基）<sub>3</sub>）或混合胺等。仅举例来说，合适的胺的特定例子包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三（异丙基）胺、三（正丙基）胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0075] 化合物中的一些以互变异构体存在。互变异构体彼此处于平衡。例如，含有酰胺的化合物可以与亚氨酸互变异构体平衡地存在。无论显示哪种互变异构体，并且无论互变异构体之间的平衡性质如何，本领域普通技术人员都将化合物理解为包括酰胺和亚氨酸互变异构体二者。因此，含有酰胺的化合物应理解为包括它们的亚氨酸互变异构体。同样，含有亚氨酸的化合物应理解为包括它们的酰胺互变异构体。

[0076] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐包括不对称中心，并且因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式，就绝对立体化学而言，所述对映异构体、非对映异构体和其他立体异构形式可以定义为(R)-或(S)-或者针对氨基酸而言定义为(D)-或(L)-。本发明意在包括所有这些可能的异构体，以及它们的外消旋和光学纯形式。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-、或(D)-和(L)-可以使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术（例如色谱法和分级结晶）拆分。用于制备/分离单独对映异构体的常规技术包括从合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高效液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物（或盐或衍生物的外消旋物）。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称性中心时，并且除非另有说明，否则所述化合物旨在包括E和Z几何异构体。

[0077] “立体异构体”是指由通过相同键键合但是具有不同的不可互换的三维结构的相同原子构成的化合物。本发明考虑了各种立体异构体及其混合物，并且包括“对映异构体”，

所述对映异构体是指两种立体异构体,这两种立体异构体的分子是彼此不可重叠的镜像。

[0078] “非对映异构体”是具有至少两个不对称原子的立体异构体,但是所述立体异构体不是彼此的镜像。

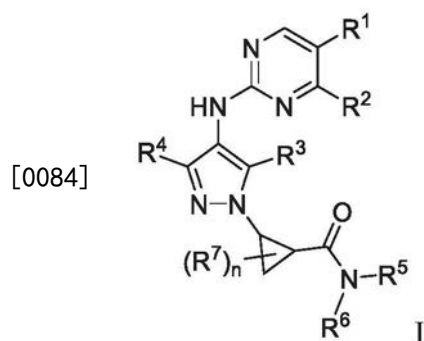
[0079] “前药”意指当将这种前药向哺乳动物受试者施用,在体内释放根据本文所述的结构活性母体药物的任何化合物。本文所述的化合物的前药是通过如下方式制备的:修饰本文所述的化合物中存在的官能团,使得可以在体内裂解修饰以释放母体化合物。前药可以通过如下方式制备:修饰化合物中存在的官能团,使得在常规操作中或在体内将修饰裂解成母体化合物。前药包括本文所述的化合物,其中本文所述的化合物中的羟基、氨基、羧基或巯基键合至任何基团,前药可在体内裂解以分别再生游离羟基、氨基或巯基。前药的例子包括但不限于本文所述的化合物中的羟基官能团的酯(例如乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)、酰胺、脲、氨基甲酸酯(例如N,N-二甲基氨基羰基)等。前药的制备、选择和使用论述于以下文献中:T.Higuchi和V.Stella,“Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” A.C.S.Symposium Series的第14卷;“Design of Prodrugs,”编辑H.Bundgaard,Elsevier,1985;和Bioreversible Carriers in Drug Design,编辑Edward B.Roche,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,将每一篇文献均通过引用以其整体并入。

[0080] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”或“赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途在本领域是熟知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容,否则考虑其在治疗组合物中的用途。也可以将补充的活性成分掺入组合物中。

[0081] 2. 化合物

[0082] 本文提供了可用作LRRK2抑制剂的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。

[0083] 在一个实施方案中,提供了一种式I的化合物:



[0085] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药,其中:

[0086] n是0、1、2或3;

[0087] R<sup>1</sup>是卤基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>炔基、环烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基磺基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基、-C(O)R<sup>10</sup>或-C(O)N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>),其中每个C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烯基、C<sub>1-6</sub>炔基、环烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基磺基和C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基独立任选地被取代;

[0088] R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基、环烷基、环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基磺基、C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基或-N(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>),其中每个C<sub>1-6</sub>烷氧基、环烷基、环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基磺基和C<sub>1-6</sub>烷基磺酰基独立任选地被取代;

[0089]  $R^3$ 是氢或卤基；

[0090]  $R^4$ 是氢、卤基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代；

[0091]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基，或 $R^5$ 和 $R^6$ 一起形成杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代；

[0092]  $R^7$ 是卤基或 $C_{1-6}$ 烷基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基独立任选地被取代；

[0093] 每个 $R^{10}$ 独立地是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基独立任选地被取代；

[0094] 每个 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基，或 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 一起形成杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代；并且

[0095]  $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基，或 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 一起形成杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代。

[0096] 在某些实施方案中， $R^2$ 是任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、任选经取代的环烷基、或 $-N(R^{13})(R^{14})$ 。

[0097] 在某些实施方案中， $R^2$ 是 $-N(R^{13})(R^{14})$ 。

[0098] 在某些实施方案中， $R^2$ 是 $-N(R^{13})(R^{14})$ ，并且 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是氢、任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基或任选经取代的环烷基。

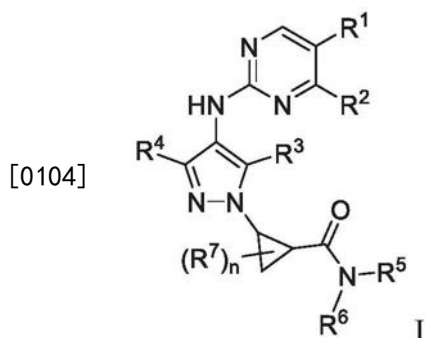
[0099] 在某些实施方案中， $R^2$ 是 $-N(R^{13})(R^{14})$ ， $R^{13}$ 是氢并且 $R^{14}$ 是氢、任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基或任选经取代的环烷基。

[0100] 在某些实施方案中， $R^2$ 是环丙基氨基、(1-甲基环丙基)氨基、 $-NH(CH_3)$ 或 $-NH(CH_2CH_3)$ 。

[0101] 在某些实施方案中， $R^2$ 是 $-NH(CH_3)$ 或 $-NH(CH_2CH_3)$ 。

[0102] 在某些实施方案中， $R^2$ 是环丙基氨基或(1-甲基环丙基)氨基。

[0103] 在某些实施方案中，提供了一种式I的化合物：



[0105] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药，其中：

[0106]  $n$ 是0、1、2或3；

[0107]  $R^1$ 是卤基、氰基或任选地被一个或多个卤基取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

[0108]  $R^2$ 是 $-N(R^{13})(R^{14})$ ，其中 $R^{13}$ 是氢并且 $R^{14}$ 是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基；

[0109]  $R^3$ 是氢或卤基；

[0110]  $R^4$ 是甲基或环烷基；

[0111]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基；并且

[0112]  $R^7$ 是卤基或 $C_{1-6}$ 烷基。

[0113] 在某些实施方案中，提供了一种式I的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药，其中：

[0114]  $n$ 是0；

[0115]  $R^1$ 是卤基、氰基或任选地被一个或多个卤基取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

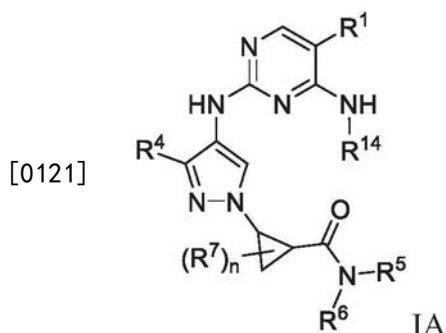
[0116]  $R^2$ 是 $-N(R^{13})$  ( $R^{14}$ )，其中 $R^{13}$ 是氢并且 $R^{14}$ 是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基；

[0117]  $R^3$ 是氢或卤基；

[0118]  $R^4$ 是甲基或环烷基；并且

[0119]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基。

[0120] 在某些实施方案中，提供了一种式IA的化合物：



[0122] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药，其中：

[0123]  $n$ 是0、1、2或3；

[0124]  $R^1$ 是卤基或任选经取代的 $C_{1-6}$ 烷基；

[0125]  $R^4$ 是氢、卤基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基、 $-C(O)R^{10}$ 或 $-C(O)N(R^{11})(R^{12})$ ，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烯基、 $C_{1-6}$ 炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基和 $C_{1-6}$ 烷基磺酰基独立任选地被取代；

[0126]  $R^5$ 和 $R^6$ 各自独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基，或 $R^5$ 和 $R^6$ 一起形成杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代；

[0127]  $R^7$ 是卤基或 $C_{1-6}$ 烷基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基独立任选地被取代；

[0128] 每个 $R^{10}$ 独立地是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 烷氧基独立任选地被取代；

[0129] 每个 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 独立地是氢、 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基，或 $R^{11}$ 和 $R^{12}$ 一起形成杂环基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代；并且

[0130]  $R^{14}$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或环烷基，其中每个 $C_{1-6}$ 烷基和环烷基独立任选地被取代。

[0131] 在某些实施方案中， $R^4$ 不是任选经取代的环烷基。

[0132] 在某些实施方案中， $R^4$ 是甲基。

[0133] 在某些实施方案中， $n$ 是0。

[0134] 在某些实施方案中， $n$ 是1。

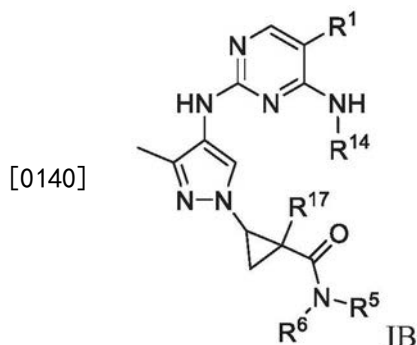
[0135] 在某些实施方案中， $n$ 是1或2。

[0136] 在某些实施方案中， $n$ 是0或1。

[0137] 在某些实施方案中,  $R^7$  是任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基。

[0138] 在某些实施方案中,  $R^7$  是卤基。

[0139] 在一个实施方案中, 提供了一种式 IB 的化合物:



[0141] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药, 其中:

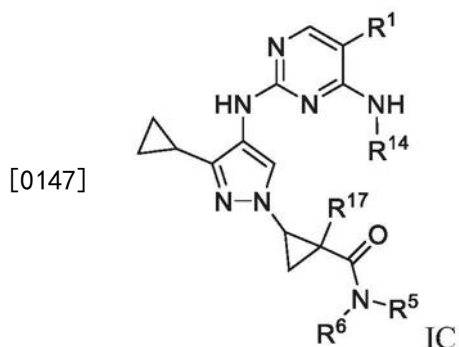
[0142]  $R^1$  是卤基或任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基;

[0143]  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地是氢、 $C_{1-6}$  烷基或环烷基, 或  $R^5$  和  $R^6$  一起形成杂环基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;

[0144]  $R^{14}$  是  $C_{1-6}$  烷基或环烷基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基和环烷基独立任选地被取代; 并且

[0145]  $R^{17}$  是氢、卤基或任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基。

[0146] 在一个实施方案中, 提供了一种式 IC 的化合物:



[0148] 或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药, 其中:

[0149]  $R^1$  是卤基或任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基;

[0150]  $R^5$  和  $R^6$  各自独立地是氢、 $C_{1-6}$  烷基或环烷基, 或  $R^5$  和  $R^6$  一起形成杂环基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基、环烷基和杂环基独立任选地被取代;

[0151]  $R^{14}$  是  $C_{1-6}$  烷基或环烷基, 其中每个  $C_{1-6}$  烷基和环烷基独立任选地被取代; 并且

[0152]  $R^{17}$  是氢、卤基或任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基。

[0153] 在某些实施方案中,  $R^1$  是卤基、氰基或任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基。

[0154] 在某些实施方案中,  $R^1$  是卤基、氰基或任选地被一个或多个卤基取代的  $C_{1-6}$  烷基。

[0155] 在某些实施方案中,  $R^1$  是卤基、氰基或任选地被一至五个卤基取代的  $C_{1-6}$  烷基。

[0156] 在某些实施方案中,  $R^1$  是卤基、氰基或任选地被一至三个卤基取代的  $C_{1-6}$  烷基。

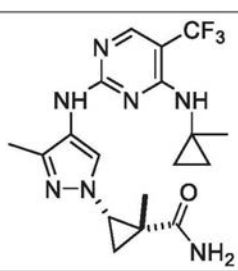
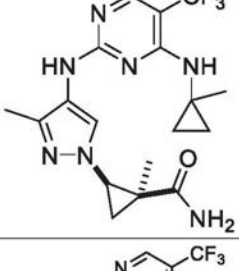
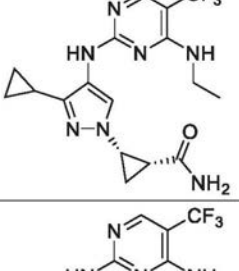
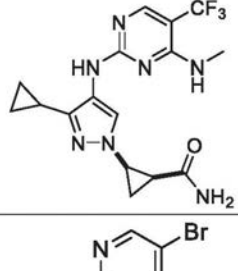
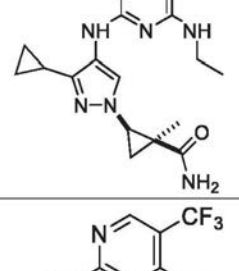
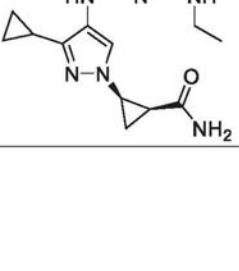
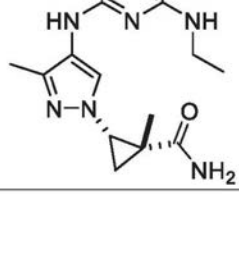
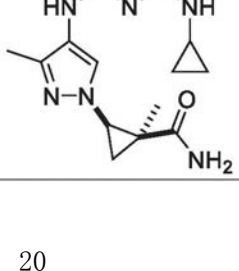
[0157] 在某些实施方案中,  $R^1$  是卤基。

[0158] 在某些实施方案中,  $R^1$  是溴。

- [0159] 在某些实施方案中,  $R^1$  是任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基。
- [0160] 在某些实施方案中,  $R^1$  是任选地被一个或多个卤基取代的  $C_{1-6}$  烷基。
- [0161] 在某些实施方案中,  $R^1$  是任选地被一至五个卤基取代的  $C_{1-6}$  烷基。
- [0162] 在某些实施方案中,  $R^1$  是任选地被一至三个卤基取代的  $C_{1-6}$  烷基。
- [0163] 在某些实施方案中,  $R^1$  是  $C_{1-6}$  卤代烷基。
- [0164] 在某些实施方案中,  $R^1$  是  $-CF_3$ 。
- [0165] 在某些实施方案中,  $R^{14}$  是任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基。
- [0166] 在某些实施方案中,  $R^{14}$  是  $C_{1-6}$  烷基。
- [0167] 在某些实施方案中,  $R^{14}$  是甲基或乙基。
- [0168] 在某些实施方案中,  $R^{14}$  是任选经取代的环烷基。
- [0169] 在某些实施方案中,  $R^{14}$  是环烷基。
- [0170] 在某些实施方案中,  $R^{14}$  是环丙基。
- [0171] 在某些实施方案中,  $R^{14}$  是甲基环丙基。
- [0172] 在某些实施方案中,  $R^{17}$  是氢。
- [0173] 在某些实施方案中,  $R^{17}$  是卤基。
- [0174] 在某些实施方案中,  $R^{17}$  是任选经取代的  $C_{1-6}$  烷基。
- [0175] 在某些实施方案中,  $R^{17}$  是  $C_{1-6}$  烷基。
- [0176] 在某些实施方案中,  $R^{17}$  是甲基。
- [0177] 在某些实施方案中, 提供了如表1所示的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。

[0178] 表1

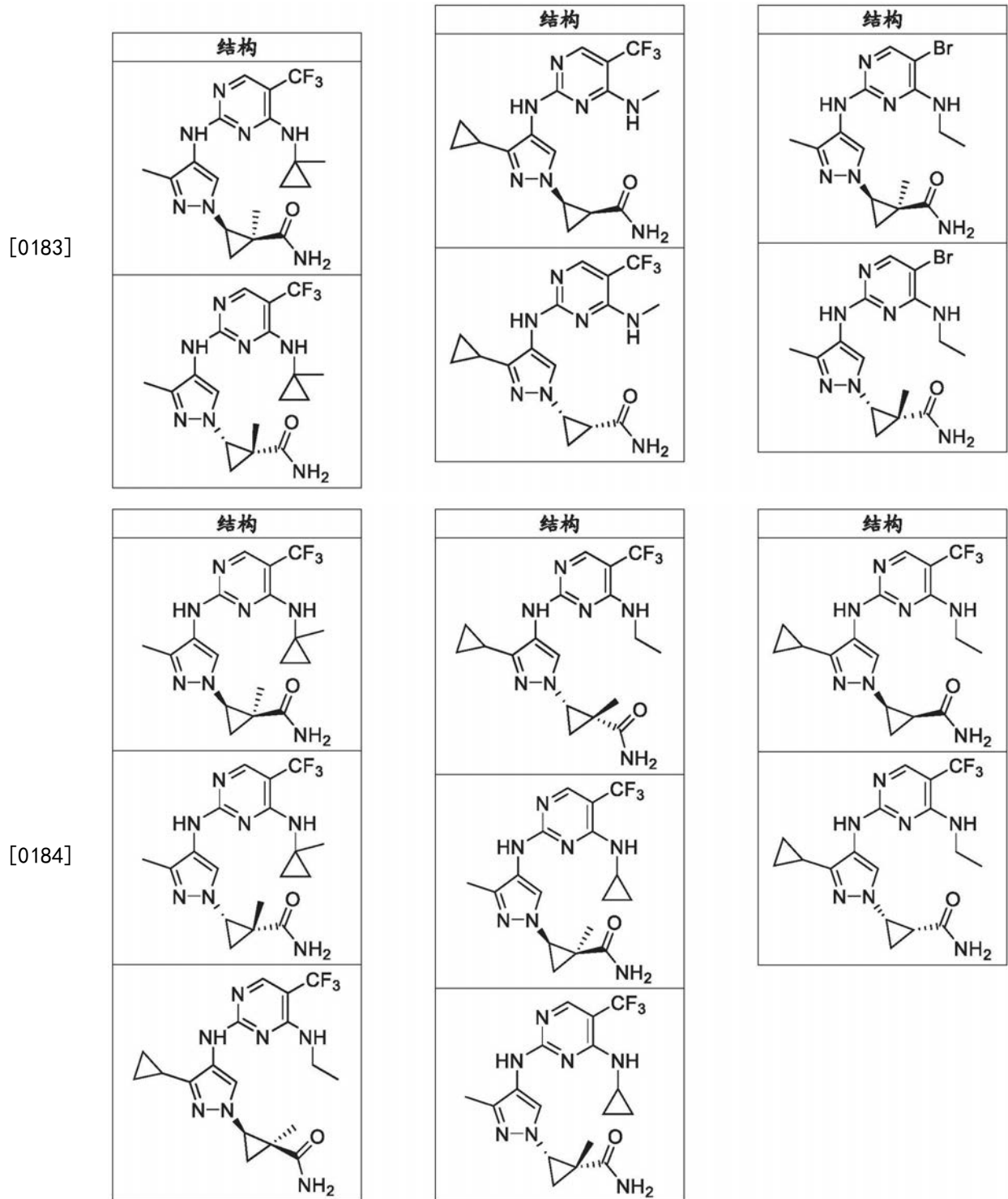
[0179]

编号	结构	编号	结构	编号	结构
1		4		7	
2		5		8	
3		6			

[0180] 在某些实施方案中,化合物可以选自表1中的那些化合物。还包括在本公开文本内的是本公开文本的化合物的药学上可接受的盐、氘代类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。在某些实施方案中,提供了用于本文所述的方法的表1中的化合物。

[0181] 考虑的特定立体异构体包括下表2中的。

[0182] 表2



[0185] 在某些实施方案中,化合物可以选自表2中的那些化合物。还包括在本公开文本内

的是其药学上可接受的盐、氘代类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。在某些实施方案中,提供了用于本文所述的方法的表2中的化合物。

### [0186] 3. 治疗方法与用途

[0187] “治疗(treatment或treating)”是用于获得有益的或所希望的结果(包括临床结果)的途径。有益或所希望的临床结果可以包括以下中的一种或多种:a)抑制疾病或病症(例如减少由疾病或病症引起的一种或多种症状和/或减小疾病或病症的程度);b)减缓或阻止与疾病或病症相关的一种或多种临床症状的发展(例如稳定疾病或病症,预防或延迟疾病或病症的恶化或进展,和/或预防或延迟疾病或病症的扩展(例如转移));和/或c)缓解疾病,即引起临床症状消退(例如改善疾病状态,提供疾病或病症的部分或完全减轻,增强另一种药物的作用,延迟疾病的进展,提高生活质量和/或延长存活期。

[0188] “预防”(“prevention”或“preventing”)意指导致疾病或病症的临床症状不发展的疾病或病症的任何治疗。在某些实施方案中,可以将化合物施用于有风险或具有疾病或病症的家族史的受试者(包括人)。

[0189] “受试者”是指已经或将要成为治疗、观察或实验对象的动物,诸如哺乳动物(包括人)。本文所述的方法可用于人疗法和/或兽医应用。在某些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,所述受试者是人。

[0190] 本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集的类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体混合物、或前药的术语“治疗有效量”或“有效量”意指当向受试者施用足以实现治疗以提供治疗益处(诸如症状的改善或疾病进展的减缓)的量。例如,治疗有效量可以是足以减少如本文所述的疾病或病症的症状的量。治疗有效量可以根据受试者和所治疗的疾病或病症、受试者的体重和年龄、疾病或病症的严重程度、以及施用方式而变化,这可以由本领域普通技术人员容易地确定。

[0191] 本文所述的方法可以在体内或离体应用于细胞群。“体内”意指在活个体内,如在动物或人体内。在此背景下,本文所述的方法可以在个体中治疗性地使用。“离体”意指在活个体外。离体细胞群的例子包括体外细胞培养物和生物样品(包括从个体获得的流体或组织样品)。可以通过本领域熟知的方法获得此类样品。示例性生物流体样品包括血液、脑脊液、尿液和唾液。在此背景下,本文所述的化合物和组合物可用于多种目的,包括治疗和实验目的。例如,可以离体使用本文所述的化合物和组合物,以确定针对给定的适应症、细胞类型、个体和其他参数而言的本公开文本化合物的施用最佳时间表和/或剂量。从这种用途中收集的信息可用于实验目的或在临床中用于设定体内治疗方案。本文所述的化合物和组合物可适用的其他离体用途描述于下文或对本领域技术人员而言将变得显而易见。可以进一步表征选定的化合物以检查在人类受试者或非人类受试者中的安全性或耐受剂量。可以使用本领域技术人员公知的方法检查此类特性。

[0192] LRRK2与以下疾病相关:从轻度认知损害转变为阿尔茨海默病;L多巴诱导的运动障碍(Hurley等人,Eur. J. Neurosci.,第26卷,2007,171-177);与神经母细胞增殖和迁移相关的CNS障碍,并且LRRK2的调节可以用于改善局部缺血性损伤后的神经病学结局和在神经元损伤(诸如局部缺血性中风、创伤性脑损伤或脊髓损伤)后刺激CNS功能的恢复(Milosevic等人,Neurodegen.,第4卷,2009,25;参见Zhang等人,J. Neurosci. Res.第88卷,2010,3275-3281);帕金森病、阿尔茨海默病、多发性硬化症、和HIV诱导的痴呆(参见

Milosevic等人, *Mol. Neurodegen.*, 第4卷, 2009, 25); 肾癌、乳腺癌、前列腺癌(例如, 实体瘤)、血癌和肺癌、和急性骨髓性白血病(AML); 淋巴瘤和白血病(参见Ray等人, *J. Immunol.*, 第230卷, 2011, 109); 多发性骨髓瘤(Chapman等人, *Nature*, 第471卷, 2011, 467-472); 乳头状肾癌和甲状腺癌; 多发性骨髓瘤(Chapman等人, *Nature*, 第471卷, 2011, 467-472); 免疫系统疾病, 包括类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、自身免疫性溶血性贫血、纯红细胞再生障碍、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、伊文氏综合征、血管炎、大疱性皮肤障碍、1型糖尿病、干燥综合征(Sjogren's syndrome)、Delvic病和炎性肌病(Nakamura等人, *DNA Res.* 第13卷(4), 2006, 169-183; 参见Engel等人, *Pharmacol. Rev.* 第63卷, 2011, 127-156; Homam等人, *J. Clin. Neuromuscular Disease*, 第12卷, 2010, 91-102); 强直性脊柱炎和麻风病感染(Danoy等人, *PLoS Genetics*, 第6卷(12), 2010, e1001195, 1-5; 参见Zhang等人, *N. Eng. J. Med.* 第361卷, 2009, 2609-2618);  $\alpha$ -突触核蛋白病、tau蛋白病(参见Li等人, 2010 *Neurodegen. Dis.* 第7卷, 2010, 265-271); 戈谢病(参见Westbroek等人, *Trends. Mol. Med.* 第17卷, 2011, 485-493); 以Tau的过度磷酸化为特征的tau蛋白病, 诸如嗜银颗粒病、匹克病、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹和与17号染色体相关的遗传性额颞痴呆和帕金森症(参见Goedert, M和Jakes, R, *Biochemica et Biophysica Acta*, 第1739卷, 2005, 240-250); 以多巴胺水平降低为特征性疾病, 诸如与药物成瘾相关的戒断症状/复发(参见Rothman等人, *Prog. Brain Res.*, 第172卷, 2008, 385); 小神经胶质细胞促炎性反应(参见Moehle等人, *J. Neuroscience* 第32卷, 2012, 1602-1611); 克罗恩病发病机制(参见Barrett等人, *Nature Genetics*, 第40卷, 2008, 955-962); 和肌萎缩侧索硬化症(ALS)。

[0193] LRRK2活性增加也可能是ALS的特征。在尼曼-匹克(Niemann-Pick) C型(NPC) 疾病患者的成纤维细胞中观察到LRRK2 mRNA水平显著升高, 这指示异常的LRRK2功能可能在溶酶体障碍中起作用。

[0194] 在另一方面, 本公开文本涉及一种治疗至少部分由LRRK2介导的疾病或病症的方法。特别地, 本公开文本提供了用于预防或治疗哺乳动物的与LRRK2相关的障碍的方法, 所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的如本文所述的化合物(例如, 式I的化合物、表1或表2的化合物等)、其药学上可接受的盐、同位素富的集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药、或本公开文本的治疗制剂的步骤。

[0195] 在某些实施方案中, 所述至少部分由LRRK2介导的疾病或病症是神经退行性疾病, 例如中枢神经系统(CNS) 障碍、诸如帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、痴呆(包括路易体痴呆和血管性痴呆)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、年龄相关性记忆功能障碍、轻度认知损害(例如, 包括从轻度认知损害转变为阿尔茨海默病)、嗜银颗粒病、溶酶体障碍(例如, 尼曼-匹克C型疾病、戈谢病) 皮质基底节变性、进行性核上性麻痹、与17号染色体相关的遗传性额颞痴呆和帕金森症(FTDP-17)、与药物成瘾相关的戒断症状/复发、L多巴诱导的运动障碍、亨廷顿氏病(HD)、和HIV相关的痴呆(HAD)。在某些实施方案中, 所述障碍是器官(包括但不限于脑、心脏、肾脏和肝脏)的缺血性疾病。

[0196] 虽然不受治疗机制的束缚, 但是在一些实施方案中, LRRK2抑制剂(诸如不穿过血脑屏障的那些)可以抑制引发脑部炎症的外周炎症, 从而治疗CNS疾病, 诸如帕金森病。外周炎症可以包括例如肠道炎症(Kishimoto, Y. 等人, *Neuromolecular Med.* 2019, 21(3): 239-249)。

[0197] 在一些其他实施方案中,所述至少部分由LRRK2介导的疾病或病症是癌症。在某些特定实施方案中,所述癌症是甲状腺癌、肾癌(包括乳头状肾癌)、乳腺癌、肺癌、血癌和前列腺癌(例如,实体瘤)、白血病(包括急性骨髓性白血病(AML))或淋巴瘤。在某些实施方案中,所述癌症是肾癌、乳腺癌、前列腺癌、血癌、乳突癌、肺癌、急性骨髓性白血病或多发性骨髓瘤。

[0198] 在某些实施方案中,如本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药用于治疗炎性障碍。在某些实施方案中,所述障碍是肠的炎性疾病,诸如克罗恩病或溃疡性结肠炎(二者通常一起称为炎性肠病)。在某些实施方案中,所述炎性疾病是麻风病、肌萎缩侧索硬化症、类风湿性关节炎或强直性脊柱炎。在某些实施方案中,所述炎性疾病是麻风病、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、肌萎缩侧索硬化症、类风湿性关节炎、或强直性脊柱炎。在某些实施方案中,所述炎性疾病是麻风病。在某些实施方案中,所述炎性疾病是克罗恩病。在某些实施方案中,所述炎性疾病是炎性肠病。在某些实施方案中,所述炎性疾病是溃疡性结肠炎。在某些实施方案中,所述炎性疾病是肌萎缩侧索硬化症。在某些实施方案中,所述炎性疾病是类风湿性关节炎。在某些实施方案中,所述炎性疾病是强直性脊柱炎。

[0199] 在某些实施方案中,如本文公开的化合物、其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药用于在治疗以下疾病的方法中使用:多发性硬化症、系统性红斑狼疮、自身免疫性溶血性贫血、纯红细胞再生障碍、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、伊文氏综合征、血管炎、大疱性皮肤障碍、1型糖尿病、干燥综合征、Devic病和炎性肌病。

[0200] 在某些实施方案中,如本文公开的化合物、其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药、或如本文公开的组合物用于在治疗结核病的方法中使用。

[0201] 在某些实施方案中,本公开文本涉及一种治疗溶酶体贮积障碍的方法,所述方法包括施用向有需要的受试者施用有效量的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药、或如本文公开的组合物。在某些实施方案中,所述障碍是尼曼-匹克病A型、尼曼-匹克病B型和尼曼-匹克病C型、戈谢病I型、戈谢病II型、戈谢病III型、赫勒(Hurler)病(MPS I)、赫勒病(MPS II)、沙费利波病(Sanfilippo)A、沙费利波病B、沙费利波病C、沙费利波病D、施莱(Sly)病(MPS VII)、庞贝病(Pompe)、粘脂贮积病IV、多发性硫酸酯酶缺乏症、GM1神经节苷脂贮积症、GM2神经节苷脂贮积症AB变型、GM2神经节苷脂贮积症(戴萨克斯症)、GM2神经节苷脂贮积症(Sandhoff)、 $\alpha$ -甘露糖苷贮积症、 $\beta$ -甘露糖苷贮积症、 $\alpha$ -岩藻糖苷贮积症、唾液酸贮积症、I细胞病(MLII)、假胡勒氏多种营养不良症(ML III)、法伯病(Farber)、天冬氨葡萄糖氨尿症、克拉伯病(Krabbe)、胱氨酸贮积症、扎拉(Salla)病、沃尔曼病(Wolman)、辛德勒-坎扎基氏病(Schindler-Kanzaki)、半乳糖唾液酸贮积症、骨发育障碍矮小症(Pyknodysostosis)、巴腾病(Batten)(CLN1-10)、达农病(Danon)、薛迪克-东氏症(Chediak-Higashi)、格里瑟里病(Griscelli)、法布里病(Fabry)、赫曼斯基-普德拉克氏病(Hermansky-Pudliak)、马罗托-拉米氏病(Maroteaux-Lamy)(MPS VI)、透明质酸酶缺乏症(MPS IX)、胆固醇脂贮积症、莫尔基奥病(Morquio)A或莫尔基奥病B。

[0202] 在某些实施方案中,本公开文本涉及一种治疗自噬相关障碍的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、它们的混合物、或前药、或如本文公开的组合物。在某些实施方案中,所述障碍是克罗恩病、帕金森病、溃疡性结肠炎、ALS、系统性红斑狼疮、儿童共济失调、系统性硬化症、15型遗传性痉挛性截瘫、儿童静态脑病伴成年神经变性 (SENDA) 或Vici综合征)。

[0203] 其他实施方案包括用于增强受试者的认知记忆的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药、或包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药的组合物。

[0204] 在某些实施方案中,提供了一种用于预防或治疗哺乳动物的与LRRK2相关的障碍的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的化合物7或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、或前药、或包含以上的药物组合物的步骤。

[0205] 在某些实施方案中,提供了一种用于预防或治疗哺乳动物的克罗恩病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的化合物7或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、或前药、或包含以上的药物组合物的步骤。

[0206] 在某些实施方案中,提供了一种用于预防或治疗哺乳动物的炎性肠病的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的化合物7或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、或前药、或包含以上的药物组合物的步骤。

[0207] 在某些实施方案中,提供了一种用于预防或治疗哺乳动物的溃疡性结肠炎的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的化合物7或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、或前药、或包含以上的药物组合物的步骤。

[0208] 其他实施方案包括本文公开的化合物在疗法中的用途。一些实施方案包括它们在治疗神经退行性疾病、癌症或炎性疾病中的用途。

[0209] 在某些实施方案中,提供了一种化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药,其用于治疗阿尔茨海默病、左旋多巴诱导的运动障碍、帕金森病、痴呆、ALS、肾癌、乳腺癌、前列腺癌、血癌、乳突癌、肺癌、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、麻风病、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、肌萎缩侧索硬化症、类风湿性关节炎、或强直性脊柱炎。

[0210] 在某些实施方案中,提供了本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药用于制造用于治疗神经退行性疾病、癌症或炎性疾病的药剂的用途。

[0211] 在某些实施方案中,提供了如本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物或前药用于制造用于治疗阿尔茨海默病、左旋多巴诱导的运动障碍、帕金森病、痴呆、肌萎缩侧索硬化症、肾癌、乳腺癌、前列腺癌、血癌、乳突癌、肺癌、急性骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、麻风病、克罗恩病、炎性肠病、溃疡性结肠炎、肌萎缩侧索硬化症、类风湿性关节炎或强直性脊柱炎的药剂的用途。

[0212] 如本文所用的术语“创伤”是指由暴力、事故、骨折等引起的对身体的任何物理损

害。术语“局部缺血”是指有如下表征的心血管障碍：通常由于动脉血供应阻塞导致的低氧状态或血流量不足引起组织低氧。术语“中风”是指由血液凝块或大脑出血导致的、最常见是脑中的血液流动中断（诸如因阻塞血管的凝块）导致的心血管障碍，并且在本公开文本的某些实施方案中，术语中风是指缺血性中风或出血性中风。术语“心肌梗死”是指有如下表征的心血管障碍：由血液供应阻塞引起的局部坏死。

[0213] 在某些实施方案中，本公开文本涉及一种用于抑制细胞死亡的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药，其中所述化合物如本文所述（例如，表1或表2）。在某些实施方案中，本公开文本的化合物是细胞死亡的抑制剂。在任何情况下，本公开文本的化合物优选以低于约50微摩尔的浓度或低于约10微摩尔的浓度或低于1微摩尔的浓度发挥其抑制细胞死亡的作用。

[0214] 在某些实施方案中，本公开文本涉及一种药物组合物，所述药物组合物包含化合物7或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、或前药。在某些实施方案中，本公开文本涉及一种用于抑制LRRK2激酶的药物组合物，所述药物组合物包含化合物7或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体或前药。在某些实施方案中，本公开涉及一种用于治疗克罗恩病的药物组合物，所述药物组合物包含化合物7或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体或前药。在其他实施方案中，提供了一种用于治疗帕金森病的药物组合物，所述药物组合物包含化合物7或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体或前药。

[0215] 在某些实施方案中，本公开文本涉及一种用于抑制LRRK2激酶的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药，其中所述化合物如本文所述（例如，表1或表2）。在某些实施方案中，所述LRRK2激酶是G2019S或N2081D。在某些实施方案中，所述化合物以小于约5微摩尔或小于1微摩尔的 $IC_{50}$ 浓度抑制LRRK2激酶，例如G2019S。在某些实施方案中，所述化合物以小于约3纳摩尔的 $IC_{50}$ 浓度抑制LRRK2激酶，例如G2019S。在某些实施方案中，根据生物学实施例4的细胞测定，所述化合物以小于约11、5、4、3或2纳摩尔的 $IC_{50}$ 浓度抑制LRRK2激酶。

[0216] 4. 试剂盒

[0217] 本文还提供了试剂盒，所述试剂盒包含本公开文本的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药；和合适的包装。在某些实施方案中，试剂盒进一步包括使用说明书。在一方面，试剂盒包含本公开文本的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药；和用于在治疗本文所述的适应症（包括疾病或病症）中使用所述化合物的标签和/或说明书。

[0218] 本文还提供了制品，所述制品包含在合适容器中的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。所述容器可以是小瓶、罐、安瓿、预装注射筒或静脉注射袋。

[0219] 5. 药物组合物和施用模式

[0220] 通常以药物组合物的形式施用本文提供的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药。因此，本文还提供了药物组合物，所述药物组合物含有本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富

集的类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药中的一种或多种；和一种或多种选自载体、佐剂和赋形剂的药学上可接受的媒介物。合适的药学上可接受的媒介物可以包括，例如，惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂（包括无菌水溶液和各种有机溶剂）、渗透增强剂、增溶剂和佐剂。此类组合物是以药学领域熟知的方式制备的。参见例如，Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 第17版（1985）；和Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 第3版（G.S. Banker和C.T. Rhodes, 编辑）。在一些实施方案中，所述药物组合物呈固体口服剂型。

[0221] 所述药物组合物可以以单一剂量或多剂量施用。所述药物组合物可以通过各种方法施用，包括例如直肠、颊、鼻内和透皮途径。在某些实施方案中，所述药物组合物可以通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、肠胃外、肌肉内、皮下、口服、局部或作为吸入剂施用。

[0222] 一种施用模式是肠胃外，例如通过注射。可以掺入本文所述的药物组合物用于注射施用的形式包括，例如，具有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酞剂、甘露糖醇、葡萄糖、或无菌水溶液、和相似的药物媒介物的水性悬浮液或油性悬浮液或乳液。

[0223] 口服施用可以是用于施用本文所述的化合物的另一种途径。施用可以经由例如胶囊或肠溶片剂。在制造包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集的类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药的药物组合物时，活性成分通常通过赋形剂稀释和/或封装在可以呈胶囊、小袋、纸或其他容器的形式的此类载体中。当赋形剂用作稀释剂时，它可以呈固体、半固体或液体材料的形式，所述赋形剂充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此，组合物可以呈片剂、丸剂、粉末、锭剂、小袋、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气溶胶（作为固体或在液体介质中）、软膏（含有例如以活性化合物的重量计至多10%）、软和硬明胶胶囊、无菌注射溶液、和无菌包装粉剂的形式。

[0224] 合适的赋形剂的一些例子包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露糖醇、淀粉、阿拉伯树胶、磷酸钙、海藻酸盐、黄芪胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、无菌水、糖浆和甲基纤维素。配制品可以另外包括：润滑剂，诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油；润湿剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂，诸如羟基-苯甲酸甲酯和羟基-苯甲酸丙酯；甜味剂；和调味剂。

[0225] 包含至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集的类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药的组合物可以被配制为，使得在通过采用本领域已知的程序向受试者施用后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。用于口服施用的控释药物递送系统包括渗透泵系统和含有聚合物包被的储器或药物-聚合物基质配制品的溶解系统。透皮贴剂可以用于以受控量提供本文所述的化合物的连续或不连续输注。透皮贴剂可以被构造用于药用药剂的连续递送、脉冲递送或按需递送。

[0226] 为了制备固体组合物（诸如片剂），可以将主要活性成分与药物赋形剂混合以形成固体预配制组合物，所述固体预配制组合物含有本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集的类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药的均匀混合物。当将这些预配制组合物称为均匀时，活性成分可以均匀地分散在整个组合物中，使得所述组合物可以容易地细分为同等有效的单位剂型，诸如片剂、丸剂和胶囊。

[0227] 可以将本文所述的化合物的片剂或丸剂包被或以其他方式配混以提供具有延长作用的优点的剂型或以保护所述片剂或丸剂免受胃的酸性条件的影响。例如，片剂或丸剂

可以包括内部剂量和外部剂量组分,后者呈在前者上的包膜的形式。所述两种组分可以被肠溶层分开,所述肠溶层用于抵抗在胃中的崩解并且允许内部组分完整地进入十二指肠中或延迟释放。可以将多种材料用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括许多聚合酸以及聚合酸与诸如虫胶、十六烷基醇和乙酰纤维素的材料的混合物。

[0228] 用于吸入或吹入的组合物可以包括在药学上可接受的、水性溶剂或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。液体或固体组合物可以含有如本文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,将组合物通过口服或鼻呼吸途径施用,以产生局部或全身作用。在某些实施方案中,在药学上可接受的溶剂中的组合物可以通过使用惰性气体被雾化。可以直接从雾化装置吸入雾化溶液,或者可以将雾化装置附接到面罩帷幕或间歇正压呼吸机上。溶液、悬浮液或粉末组合物可以以适当的方式从递送配制品的装置中施用,优选口服或鼻内施用。

#### [0229] 6. 给药

[0230] 本申请的化合物对任何特定受试者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所采用的具体化合物的活性、经受疗法的受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、施用途径和排泄速率、药物组合和特定疾病的严重程度。例如,剂量可以表示为本文所述的化合物的毫克数/千克受试者的体重(mg/kg)。在约0.1与150mg/kg之间的剂量可能是适当的。在某些实施方案中,约0.1和100mg/kg可能是适当的。在某些实施方案中,在0.5与60mg/kg之间的剂量可能是适当的。在某些实施方案中,从约0.0001至约100mg/kg体重/天、从约0.001至约50mg/kg体重或从约0.01至约10mg/kg体重的剂量可能是适当的。当在大小不相同的受试者之间调整剂量时,根据受试者的体重进行标准化是特别有用的,诸如当在儿童和成人两者中使用所述药物时或当将非人类受试者(诸如狗)中的有效剂量转换为适合于人类受试者的剂量时进行。

[0231] 日剂量也可以描述为每剂量或每天施用的本文所述化合物的总量。如本文所述(例如,表1或表2)的化合物的日剂量可以在约1mg与4,000mg之间、约2,000至4,000mg/天之间、约1至2,000mg/天之间、约1至1,000mg/天之间、约10至500mg/天之间、约20至500mg/天之间、约50至300mg/天之间、约75至200mg/天之间或约15至150mg/天之间。

[0232] 当口服施用时,人受试者的总日剂量可以在1mg与1,000mg之间、约1,000-2,000mg/天之间、约10-500mg/天之间、约50-300mg/天之间、约75-200mg/天之间或约100-150mg/天之间。

[0233] 可以将本申请的化合物或其组合物使用上述任何合适的模式每日施用一次、两次、三次、四次或更多次。

[0234] 在特定的实施方案中,所述方法包括向受试者施用药约1至800mg的本文所述的化合物的初始日剂量,并且以增量增加剂量直至实现临床功效。可以使用约5、10、25、50或100mg的增量来增加剂量。可以每日、每隔一天、每周两次或每周一次增加剂量。

#### [0235] 7. 组合疗法

[0236] 在公开文本的另一方面,可以将化合物与其他药剂组合施用,所述其他药剂包括(但不限于)作为细胞凋亡抑制剂的化合物;PARP聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂;Src抑制剂;用于治疗心血管障碍;高血压、高胆固醇血症和II型糖尿病的药剂;抗炎剂、抗血栓剂;纤维蛋白溶解剂;抗血小板剂、降脂剂、直接凝血酶抑制剂;糖蛋白IIb/IIIa受体抑制剂;钙通道

阻滞剂;β-肾上腺素能受体阻断剂;环加氧酶(例如COX-1和COX-2)抑制剂;血管紧张素系统抑制剂(例如血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂);肾素抑制剂;和/或与细胞粘附分子结合并抑制白细胞附着于此类分子的能力的药剂(例如多肽、多克隆和单克隆抗体)。

[0237] 在某些实施方案中,本公开文本的化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药可以与具有治疗神经退行性疾病活性的另外的药剂组合施用。例如,在一些实施方案中,所述化合物与一种或多种用于治疗帕金森病的另外的治疗剂组合施用。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是左旋多巴(例如, Sinemet®)、多巴胺能激动剂(例如,罗匹尼罗(Ropinerol)或普拉克索)、儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)抑制剂(例如,恩他卡朋)、L-单胺氧化酶(MAO)抑制剂(例如,司来吉兰或雷沙吉兰)或增加多巴胺释放的药剂(例如,唑尼沙胺)。

[0238] 在一些实施方案中,所述化合物与一种或多种用于治疗克罗恩病的另外的治疗剂组合施用。在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是皮质类固醇(例如,泼尼松和布地奈德)、5-氨基水杨酸盐(例如,柳氮磺胺吡啶、磺胺和美沙拉嗪)、免疫系统抑制剂(例如,硫唑嘌呤、巯嘌呤、英夫利昔单抗、阿达木单抗、培赛利珠单抗、甲氨蝶呤、那他利珠单抗、维多利珠单抗和优特吉努单抗)和抗生素(例如,环丙沙星和甲硝唑)。

[0239] 本公开文本还提供了抑制细胞坏死的两种或更多种化合物或其药学上可接受的盐、同位素富集类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药的组合(例如,如本文公开的化合物和用于抑制坏死的另外的药剂)。本公开文本还提供了一种或多种抑制细胞坏死的化合物与一种或多种另外的药剂或化合物(例如,用于治疗疾病、病症或感染的其他治疗化合物)的组合。

#### [0240] 8. 化合物的合成

[0241] 化合物或其药学上可接受的盐、氘代类似物、互变异构体、立体异构体、立体异构体的混合物、或前药可以使用本文公开的方法及其常规修改(鉴于本文的公开文本将是显而易见的)来制备。本文所述的典型化合物的合成可以如以下实施例中所述完成。如果可用,则试剂可以商购,例如从Sigma Aldrich或其他化学供应商。

[0242] 本公开文本的化合物可以使用例如以下通用方法和程序从容易获得的起始材料制备。应理解,除非另有说明,否则在给出典型的或优选的方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他方法条件。最佳反应条件可以随所用的特定反应物或溶剂而变化,但是此类条件可以由本领域技术人员确定。

[0243] 此外,如本领域技术人员显而易见的,保护基团可能是必要的以防止某些官能团经历不希望的反应。针对各种官能团的合适保护基团以及用于保护和去保护特定官能团的合适条件是本领域熟知的。例如,描述于以下文献中的多种保护基团:Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 和 Greene, T.W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience及其中所引用的参考文献。

[0244] 此外,本公开文本的化合物可以含有一个或多个手性中心。因此,如果希望,可以将此类化合物制备或分离为纯的立体异构体,即作为单独的对映异构体或非对映异构体或作为立体异构体富集的混合物。除非另有指示,否则所有此类立体异构体(和富集的混合物)均包括在本公开文本的范围内。可以使用例如本领域熟知的光活性起始材料或立体选择性试剂来制备纯的立体异构体(或富集的混合物)。可替代地,可以使用例如手性柱色谱、

手性拆分剂等来分离此类化合物的外消旋混合物。

[0245] 用于以下反应的起始材料通常是已知的化合物,或者可以通过已知的程序或其明显的修改来制备。例如,许多起始材料可从商业供应商(诸如Aldrich Chemical Co.(美国威斯康辛州密尔沃基)、Bachem(美国加利福尼亚州托伦斯)、Emka-Chemce或Sigma(美国密苏里州圣路易斯))处获得。其他材料可以通过描述于标准参考文本中的程序或其明显的修改来制备,所述标准参考文本诸如Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis,第1-15卷(John Wiley,和Sons,1991)、Rodd的Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989)organic Reactions,第1-40卷(John Wiley,和Sons,1991)、March的Advanced Organic Chemistry(John Wiley,和Sons,第5版,2001)和Larock的Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989)。

[0246] 术语“溶剂”、“惰性有机溶剂”或“惰性溶剂”是指在与相关描述的反应条件下惰性的溶剂(包括例如,苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、亚甲基氯(或二氯甲烷)、乙醚、甲醇、吡啶等)。除非有相反的指定,否则在本公开文本的反应中使用的溶剂是惰性有机溶剂,并且反应在惰性气体,优选氮气下进行。

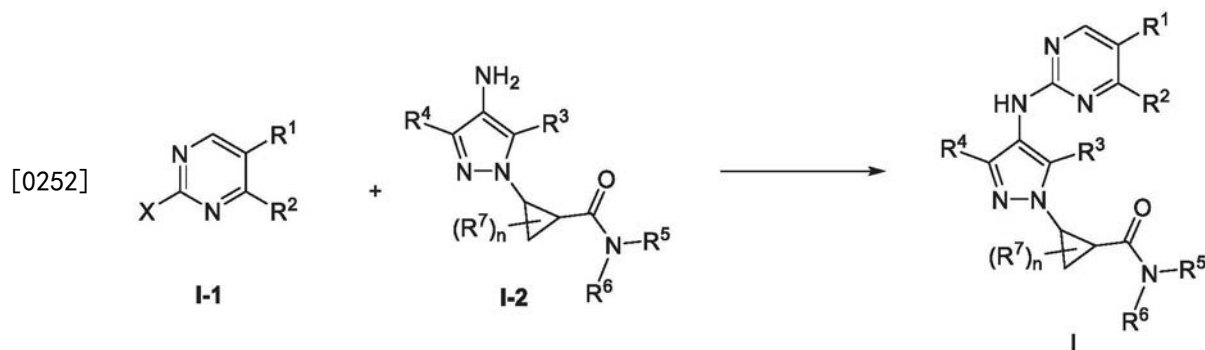
[0247] 术语“q. s.”意指添加足以实现所述功能(例如,使溶液达到所希望的体积(即100%))的数量。

[0248] 还应理解,在上述每种方案中,任何取代基的添加均可能导致产生多种异构产物(包括但不限于对映异构体或一种或多种非对映异构体),其中任一种或所有可以使用常规技术分离和纯化。当希望对映异构体纯的或富集的化合物时,可以如本领域中常规使用或如实施例所述采用手性色谱和/或对映异构体纯的或富集的起始材料。

[0249] 通用合成

[0250] 以下通用反应方案I展示了制造本文公开的化合物的通用方法。

[0251] 方案I



[0253] 参考通用反应方案I,式I的化合物可以通过使经取代的式I-1的嘧啶与式I-2的胺偶联来制备,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和 $n$ 是如本文提供的任何式中所定义的或通过本文例示的特定化合物(例如,表1或表2)所定义的,并且 $X$ 是离去基团。在某些实施方案中, $X$ 是卤基。适当的式I-1或I-2的化合物可以根据如下所述的更具体的方法制备或通过本领域技术人员已知的方法制备。式I-1和I-2的化合物在酸的存在下的偶联提供了式I的化合物。在某些实施方案中,所述酸是甲苯磺酸或三氟乙酸。在某些实施方案中,式I-1和I-2的化合物在碱的存在下的偶联提供了式I的化合物。在某些实施方案中,所述碱是三乙胺。

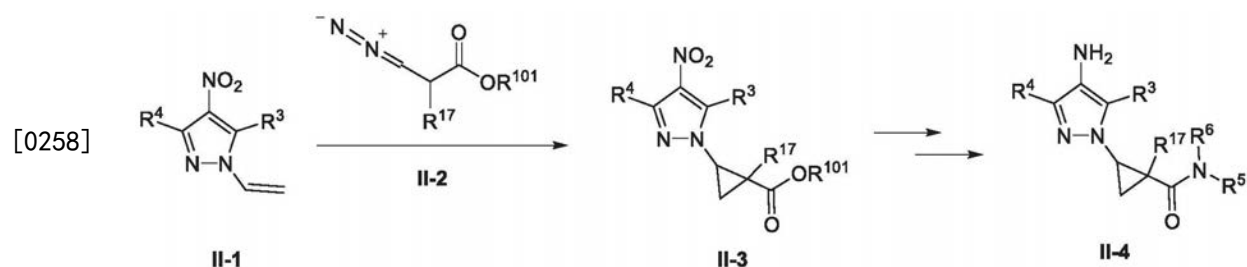
[0254] 在某些实施方案中,提供了一种制备式I的化合物的方法,所述方法包括使式I-1

的化合物与式I-2的化合物在提供式I的化合物的条件下偶联,其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 和n是如本文提供的任何式中所定义的或通过本文例示的特定化合物(例如,表1或表2)定义的,并且X是离去基团。在某些实施方案中,X是卤基。

[0255] 当不可商购时,式I-2的胺可以从可商购的起始材料制备。例如,在某些实施方案中,式I-2的胺可以由使相应的硝基取代的化合物的还原来制备。在与经取代的式I-1的嘧啶偶联之前,式I-2的胺典型地被官能化。当希望式I的某种立体异构体时,可以在与经取代的式I-1的嘧啶偶联之前制备相应胺的单一立体异构体和/或可以使用已知的方法(例如,手性色谱法)拆分所得的立体异构体混合物。

[0256] 示例性的式I-2的胺可以使用如方案II中所示的适当的官能化起始材料经由1,3-偶极环加成反应制备。

[0257] 方案II



[0259] 如以上方案II所示,在环丙基环形成过程中可以通过使用经适当取代的起始材料装入取代基,其中 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^{17}$ 是如本文所定义的,并且 $R^{101}$ 是烷基。在某些实施方案中, $R^{101}$ 是甲基。经适当取代的式II-1的吡啶可以在催化剂的存在下与经适当取代的式II-2的重氮化合物偶联以提供式II-3的环丙基中间体。可以使用本领域已知的方法进行进一步的官能化/官能团互变以提供式II-4的胺用于方案I的方法。

## 实施例

[0260] 包括以下实施例以展示本公开文本的具体实施方案。本领域技术人员应理解,以下实施例中公开的技术代表在本公开文本的实践中很好地起作用的技术,并且因此可以被认为是构成其实践的具体模式。然而,根据本公开文本,本领域技术人员应理解,在不脱离本公开文本的精神和范围的情况下,可以在所公开的具体实施方案中进行许多改变并且仍然获得相同或相似的结果。

[0261] 通用实验方法:

[0262] 所有非水反应均在氮气气氛下在烘箱干燥或火焰干燥的玻璃器皿中进行。除非另有指定,否则所有化学品均从商业供应商处购买并且按原样使用。将反应磁力搅拌,并且通过用250 $\mu$ m预涂硅胶板的薄层色谱法(TLC)监测,用UV或在碘室中观察。使用硅胶(100-200目)进行快速柱色谱法。对于 $^1\text{H}$  NMR,相对于氯仿( $\delta$ 7.26)、甲醇( $\delta$ 3.31)或DMSO( $\delta$ 2.50)报告化学位移。HPLC分析是在Shimadzu 20AB HPLC系统上进行的,所述系统具有光电二极管检测器和Luna-C18(2) 2.0 $\times$ 50mm,5 $\mu$ m柱,流速为1.2mL/min,用梯度溶剂流动相A(MPA,H<sub>2</sub>O+0.037%(v/v)TFA):流动相B(MPB,ACN+0.018%(v/v)TFA)(0.01min,10%MPB;4min,80%MPB;4.9min,80%MPB;4.92min,10%MPB;5.5min,10%MPB)。LCMS在220和254nm下检测或使用蒸发光散射(ELSD)检测以及正电喷雾电离(MS)进行检测。通过酸性或中性条件进行半制

备型HPLC。酸性:Luna C18 100×30mm,5 $\mu$ m;MPA:HCl/H<sub>2</sub>O=0.04%,或甲酸/H<sub>2</sub>O=0.2% (v/v);MPB:ACN。中性:Waters Xbridge 150×25,5 $\mu$ m;MPA:在H<sub>2</sub>O中的10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>;MPB:ACN。对于两种条件的梯度:以20mL/min的流速在12min内10%的MPB至80%的MPB,然后经2min 100%MPB,经2min 10%MPB,UV检测器。SFC分析是在Thar分析型SFC系统上进行的,所述系统具有UV/Vis检测器和包括AD-3、AS-H、OJ-3、OD-3、AY-3和IC-3的一系列手性柱,4.6×100mm,3 $\mu$ m柱,流速为4mL/min,用梯度溶剂流动相A (MPA,CO<sub>2</sub>):流动相B (MPB,MeOH+0.05% (v/v) IPAm) (0.01min,10%MPB;3min,40%MPB;3.5min,40%MPB;3.56-5min,10%MPB)。SFC制备型是在Thar 80制备型SFC系统上进行的,所述系统具有UV/Vis检测器和包括AD-H、AS-H、OJ-H、OD-H、AY-H和IC-H的一系列手性制备型柱,30×250mm,5 $\mu$ m柱,流速为65mL/min,用梯度溶剂流动相A (MPA,CO<sub>2</sub>):流动相B (MPB,MeOH+0.1% (v/v) NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O) (0.01min,10%MPB;5min,40%MPB;6min,40%MPB;6.1-10min,10%MPB)。

#### [0263] 化合物制备

[0264] 在没有描述起始材料的制备的情况下,这些是可商购的、在文献中已知的、或者是本领域技术人员使用标准程序可容易获得的。是文献中已知的或由本领域技术人员使用标准程序可容易获得的。如果说与前面的实施例或中间体类似地制备化合物,本领域技术人员将理解,可以针对每个特定的反应修改反应时间、试剂的当量数和温度,并且可能有必要或期望采用不同的处理或纯化技术。在使用微波辐射进行反应的情况下,所用的微波是Biotage引发剂。所提供的实际功率在反应历程中变化,以保持恒定的温度。

#### [0265] 实施例1

[0266] (1,2-顺式)-1-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((1-甲基环丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺(1)的合成

[0267] 将(1,2-顺式)-1-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((1-甲基环丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲腈的外消旋混合物通过手性SFC(柱:IC(250mm×30mm,10 $\mu$ m);流动相:[Neu-IPA];B%:20%-20%,3min)分离。在N<sub>2</sub>下在25℃下向(1,2-顺式)-1-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((1-甲基环丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲腈的第二洗脱异构体(41.3mg,0.11mmol)在DMSO(2mL)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和水溶液(0.7mL)中的溶液中添加UHP(119mg,1.27mmol)。将混合物在25℃下搅拌6h。在20℃下将混合物倒入水(20mL)中,用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在以下条件下通过制备型HPLC纯化:柱:Waters Xbridge 150\*255 $\mu$ m;流动相:[水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN];B%:20%-45%,7min以得到所希望的产物。LC-MS,m/z=410.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD): $\delta$ 8.24(br s,1H),8.03(s,1H),3.64(dd,J=5.3,7.9Hz,1H),2.24-2.17(m,4H),1.49(s,3H),1.47(s,3H),1.30(dd,J=5.9,7.7Hz,1H),0.86(br s,2H),0.78(br s,2H)。

#### [0268] 实施例2

[0269] (1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-((4-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺(2)的合成

[0270] 将(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-((4-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲腈的外消旋混合物通过手性SFC(仪器:Thar SFC80制备型SFC;柱:Chiralpak AD-H 250\*30mm i.d.5 $\mu$ m;流动相:A为CO<sub>2</sub>并且B为EtOH(0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O);

梯度: B% = 42%; 流速: 70g/min; 波长: 220nm; 柱温: 40°C; 系统背压: 100巴) 分离。在N<sub>2</sub>下在25°C下向(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-((4-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲腈的第一洗脱异构体(51mg, 0.14mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和水溶液(0.9mL)和UHP(160mg, 1.70mmol)。将混合物在25°C下搅拌12h。在20°C下将混合物倒入水(20mL)中,用EtOAc(3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在以下条件下通过制备型HPLC纯化:柱: Waters Xbridge 150\*25 5μm; 流动相: [水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 10%-40%, 7min以提供所希望的产物。LC-MS, m/z = 382.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD): δ8.02(s, 1H), 7.96(br s, 1H), 3.87-3.77(m, 1H), 3.02(s, 3H), 2.19-2.07(m, 1H), 1.95(q, J=5.7Hz, 1H), 1.87-1.74(m, 1H), 1.46(dt, J=5.9, 8.0Hz, 1H), 0.93-0.74(m, 4H)。

#### [0271] 实施例3

[0272] (1,2-顺式)-2-(4-((5-溴-4-(乙基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲酰胺(3)的合成

[0273] 将(1,2-顺式)-2-(4-((5-溴-4-(乙基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈的外消旋混合物通过手性SCF(柱: IC(250mm\*30mm, 10μm); 流动相: [Neu-IPA]; B%: 33%-33%, 5min)分离。在N<sub>2</sub>下在25°C下向(1,2-顺式)-2-(4-((5-溴-4-(乙基氨基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈的第一洗脱异构体(60.70mg, 0.16mmol)在DMSO(3mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和水溶液(0.9mL)和UHP(182mg, 1.94mmol)。将混合物在25°C下搅拌12h。在20°C下将反应混合物倒入水(10mL)中,用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×5mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在以下条件下通过制备型HPLC纯化:柱: Waters Xbridge 150\*25 5μm; 流动相: [水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 10%-40%, 7min以得到所希望的产物。LC-MS, m/z = 394.0, 396.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD): δ7.83-7.78(m, 2H), 3.62(dd, J=5.3, 7.9Hz, 1H), 3.50(q, J=7.2Hz, 2H), 2.20(t, J=5.5Hz, 1H), 2.15(s, 3H), 1.47(s, 3H), 1.29(dd, J=5.7, 7.9Hz, 1H), 1.24(t, J=7.2Hz, 3H)。

#### [0274] 实施例4

[0275] (1,2-顺式)-1-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((1-甲基环丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺(4)的合成

[0276] 将(1,2-顺式)-1-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((1-甲基环丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲腈的外消旋混合物通过手性SFC(柱: IC(250mm\*30mm, 10μm); 流动相: [Neu-IPA]; B%: 20%-20%, 3min)分离。在N<sub>2</sub>下在25°C下向(1,2-顺式)-1-甲基-2-(3-甲基-4-((4-((1-甲基环丙基)氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲腈(20mg, 0.05mmol)的第一洗脱异构体在DMSO(1mL)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和水溶液(3mL)中的溶液中添加UHP(58mg, 0.61mmol)。将混合物在25°C下搅拌15h。将混合物倒入水(10mL)中。将水相用EtOAc(4×3mL)萃取。将合并的有机相用盐水(3mL)洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在以下条件下通过制备型HPLC(中性)纯化:柱: Xtimate C18 150\*25mm\*5μm; 流动相: [水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 25%-55%, 10min以提供所希望的产物。LC-MS: m/z: 409.9 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.27(br s, 1H), 8.10(br s, 1H), 6.77(br s, 1H), 5.76(br s, 1H), 5.53(br s, 1H), 5.20(br s, 1H), 3.66

(dd,  $J=5.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H), 1.57-1.51 (m, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (dd,  $J=6.2, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 0.97-0.74 (m, 4H)。

[0277] 实施例5

[0278] (1R,2S)-和(1S,2R)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈(5)的合成

[0279] 2,2-二溴-1-甲基-环丙烷甲酸甲酯:在 $0^{\circ}\text{C}$ 下向2-甲基丙-2-烯酸甲酯(110.28g, 1.10mol)、苜基(三乙基)氯化铵(30.01g, 131.75mmol)和NaOH(449.88g, 11.25mol)在 $\text{H}_2\text{O}$ (443.5mL)中的混合物中逐滴添加溴仿(557.44g, 2.21mol)。然后将混合物在 $25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌12h。将反应混合物过滤并且然后用水(500mL)稀释并且用MTBE( $3 \times 500\text{mL}$ )萃取。将合并的有机层用盐水( $2 \times 300\text{mL}$ )洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc = 30:1至1:1)纯化以得到2,2-二溴-1-甲基-环丙烷甲酸甲酯。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{ppm}}$  3.80 (s, 3H), 2.43 (d,  $J=7.94\text{Hz}$ , 2H), 1.59 (d,  $J=7.94\text{Hz}$ , 3H)。

[0280] 顺式和反式-2-溴-1-甲基-环丙烷甲酸甲酯:在 $\text{N}_2$ 下在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下向2,2-二溴-1-甲基-环丙烷甲酸甲酯(114g, 419.22mmol)在THF(500mL)中的溶液中逐滴添加*i*-PrMgCl(230.57mL, 2M)。将混合物搅拌5min。在 $20^{\circ}\text{C}$ 下将反应混合物通过饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (100mL)淬灭并且然后用水(200mL)稀释。将有机相分离并且将水相用EtOAc( $2 \times 500\text{mL}$ )萃取。将合并的有机相用盐水(500mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到顺式和反式2-溴-1-甲基-环丙烷甲酸甲酯的混合物。将粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{ppm}}$  3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.52 (dd,  $J=8.16, 5.29\text{Hz}$ , 1H), 2.96 (dd,  $J=7.72, 5.51\text{Hz}$ , 1H), 1.79-1.88 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.23-1.27 (m, 1H), 1.02 (t,  $J=5.62\text{Hz}$ , 1H)。

[0281] 顺式和反式-2-溴-1-甲基-环丙烷甲酸:向2-溴-1-甲基-环丙烷甲酸甲酯(71g, 367.80mmol)在MeOH(500mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (50mL)中的溶液中添加NaOH(44.12g, 1.10mol)。将混合物在 $25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌16h。将混合物在减压下浓缩。将残余物用水(500mL)稀释。将水相用MTBE(300mL)萃取以去除杂质,然后将水相通过HCl(2M)水溶液调节至pH=3并且用DCM( $400\text{mL} \times 2$ )萃取。将合并的有机相用盐水(300mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到顺式和反式2-溴-1-甲基-环丙烷甲酸的混合物。将粗产物不经进一步纯化用于下一步骤。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{ppm}}$  3.58 (dd,  $J=8.53, 5.52\text{Hz}$ , 1H), 3.02 (dd,  $J=7.78, 5.77\text{Hz}$ , 1H), 1.92 (dd,  $J=8.03, 6.02\text{Hz}$ , 1H), 1.81 (t,  $J=6.02\text{Hz}$ , 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (dd,  $J=7.53, 6.53\text{Hz}$ , 1H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (t,  $J=5.77\text{Hz}$ , 1H)。

[0282] 顺式和反式-2-溴-N-叔丁基-1-甲基-环丙烷甲酰胺:将2-溴-1-甲基-环丙烷甲酸(60g, 335.17mmol)在 $\text{SOCl}_2$ (370mL)中的溶液加热至 $80^{\circ}\text{C}$ 并且搅拌2h。然后将混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于THF(200mL)中。在 $\text{N}_2$ 下在 $0^{\circ}\text{C}$ 下将溶液逐滴添加至TEA(74.22g, 733.46mmol)和2-甲基丙烷-2-胺(30.09g, 411.42mmol)在THF(500mL)中的混合物中。将混合物温热至 $25^{\circ}\text{C}$ 并且搅拌1h。将混合物通过HCl(500mL, 2M)淬灭并且然后通过饱和 $\text{NaHCO}_3$ 调节至pH=7。将有机相分离并且将水相用EtOAc( $500\text{mL} \times 2$ )萃取。将合并的有机相用盐水(500mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到顺式和反式-2-溴-N-叔丁基-1-甲基-环丙烷甲酰胺。LCMS:RT 1.365min,  $m/z=235.1$  [M+H] $^+$ 。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta_{\text{ppm}}$  5.43-5.68 (m, 1H), 3.47 (dd,  $J=8.03, 5.02\text{Hz}$ , 1H), 2.86 (dd,  $J=7.53, 4.52\text{Hz}$ , 1H), 1.83

(dd,  $J=8.03, 6.02\text{Hz}$ , 1H), 1.63 (dd,  $J=6.78, 4.77\text{Hz}$ , 1H), 1.47 (s, 3H), 1.34-1.40 (m, 12H), 1.11-1.16 (m, 1H), 0.83-0.87 (m, 1H)。

[0283] N-叔丁基-1-甲基-环丙-2-烯-1-甲酰胺:在25℃下向2-溴-N-叔丁基-1-甲基-环丙烷甲酰胺(5.5g, 23.49mmol)在DMSO(15mL)中的混合物中添加KOH(2.64g, 46.98mmol)和18-冠-6(621mg, 2.35mmol)。将混合物在25℃下搅拌72h。将反应混合物用水(50mL)稀释并且用DCM:i-PrOH(3×50mL, v:v=3:1)萃取。然后将合并的有机层用盐水(3×10mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=20:1至5:1)纯化以得到N-叔丁基-1-甲基-环丙-2-烯-1-甲酰胺。LCMS:RT 1.027min,  $m/z=154.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta_{\text{ppm}}$  7.09 (s, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.29 (s, 9H)。

[0284] (1,2-顺式)-N-(叔丁基)-2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲酰胺:向3-环丙基-1H-吡唑(2.82g, 26.11mmol)在THF(30mL)中的混合物中添加18-冠-6(690mg, 2.61mmol)和NaH(2.09g, 52.21mmol, 60%纯度)。将混合物在25℃下搅拌0.5h。将N-叔丁基-1-甲基-环丙-2-烯-1-甲酰胺(4g, 26.11mmol)添加到反应溶液中。然后将混合物在80℃下搅拌另外的16h。将反应混合物用水(100mL)稀释并且用MTBE(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=10:1至1:1)和制备型HPLC(TFA)纯化以得到(1,2-顺式)-N-(叔丁基)-2-(3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲酰胺。LCMS:RT 1.248min,  $m/z=262.18[\text{M}+\text{H}]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta_{\text{ppm}}$  7.26 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.80 (d,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.72 (br. s, 1H), 3.56 (dd,  $J=5.1, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 2.02 (dd,  $J=5.1, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), 0.90 (dd,  $J=2.2, 8.6\text{Hz}$ , 2H), 0.75-0.60 (m, 3H)。

[0285] (1,2-顺式)-N-(叔丁基)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲酰胺:向 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (18.03g, 74.61mmol)在 $\text{Ac}_2\text{O}$ (30mL)中的混合物中添加(1,2-顺式)-N-叔丁基-2-(3-环丙基吡唑-1-基)-1-甲基-环丙烷甲酰胺(1.95g, 7.46mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}$ (100mL)稀释并且用EtOAc(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3×20mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到(1,2-顺式)-N-(叔丁基)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲酰胺。将粗品不经纯化用于下一步骤。LCMS:RT 1.245min,  $m/z=307.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta_{\text{ppm}}$  8.08 (s, 1H), 5.60 (br s, 1H), 3.68-3.40 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.19 (s, 9H), 1.07-0.91 (m, 4H)。

[0286] (1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈:将在T3P(30mL, 在EtOAc中的50%)中的(1,2-顺式)-N-叔丁基-2-(3-环丙基-4-硝基-吡唑-1-基)-1-甲基-环丙烷甲酰胺(2.2g, 7.18mmol)在80℃下搅拌4h。将反应混合物用 $\text{H}_2\text{O}$ (50mL)稀释并且用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×20mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=20:1至5:1)纯化以得到(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈。LCMS:RT 1.142min,  $m/z=233.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): $\delta_{\text{ppm}}$  8.22 (s, 1H), 3.71 (dd,  $J=5.1, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.22 (dd,  $J=5.2, 7.0\text{Hz}$ , 1H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (s, 1H), 1.06-1.02 (m, 4H)。

[0287] (1,2-顺式)-2-(4-氨基-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈:向(1,2-

顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-吡唑-1-基)-1-甲基-环丙烷甲腈(1g,4.31mmol)在EtOH(10mL)和H<sub>2</sub>O(1mL)中的混合物中添加Fe(721mg,12.92mmol)和NH<sub>4</sub>Cl(691mg,12.92mmol)。将混合物在80℃下搅拌4h。将反应混合物通过硅藻土垫过滤,将滤液在减压下浓缩。将残余物用EtOAc(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到(1,2-顺式)-2-(4-氨基-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈,将其不经进一步纯化用于下一步骤。LCMS:RT 0.779min,m/z=203.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm 7.02(s,2H),3.57(dd,J=5.3,7.5Hz,1H),2.13(br t,J=5.8Hz,1H),1.74-1.63(m,1H),1.48(s,3H),1.37(br t,J=7.2Hz,1H),0.89-0.80(m,4H)。

[0288] (1R,2S)-和(1S,2R)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈:在25℃下向(1,2-顺式)-2-(4-氨基-3-环丙基-吡唑-1-基)-1-甲基-环丙烷甲腈(650mg,3.21mmol)和2-氯-N-乙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(653mg,2.89mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的混合物中添加p-TsOH·H<sub>2</sub>O(611mg,3.21mmol)。将混合物溶液在90℃下搅拌4h。将反应混合物用H<sub>2</sub>O(50mL)稀释,通过饱和NaHCO<sub>3</sub>调节至pH=7,然后用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2×10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE:EtOAc=20:1至5:1)纯化以得到呈外消旋体的(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈。将产物通过手性SFC(柱:AD(250mm\*30mm,5μm);流动相:[0.1%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O MEOH];B%:30%-30%,5.5min)进一步分离以得到(1R,2S)-和(1S,2R)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈。

[0289] 通过SFC得到的第一洗脱异构体:向从SFC获得的产物中添加MTBE(3mL)并且将混合物加热至60℃直至溶解。将溶液过滤。将正庚烷(20mL)添加至搅拌的滤液中直至其变混浊。然后将混合物在25℃下搅拌12h。将沉淀的产物通过过滤收集并且在减压下干燥。LCMS:RT 1.083min,m/z=392.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm 8.15(br s,1H),8.00(s,1H),7.07-6.82(m,1H),5.15(br d,J=16.1Hz,1H),3.68(dd,J=5.2,7.7Hz,1H),3.59(br s,2H),2.17(br s,1H),1.77-1.68(m,1H),1.52(s,3H),1.44(br t,J=7.2Hz,1H),1.32(br s,3H),0.96-0.90(m,2H),0.90-0.84(m,2H)。

[0290] 通过SFC得到的第二洗脱异构体:向从SFC获得的产物中添加MTBE(3mL)并且将混合物加热至60℃直至溶解。将溶液过滤。将正庚烷(20mL)添加至搅拌的滤液中直至其变混浊。然后将混合物在25℃下搅拌12h。将沉淀的产物通过过滤收集并且在减压下干燥。LCMS:RT 1.084min,m/z=392.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm 8.15(br s,1H),8.01(s,1H),7.15-6.62(m,1H),5.41-4.80(m,1H),3.68(dd,J=5.1,7.7Hz,1H),3.59(br s,2H),2.17(br s,1H),1.77-1.68(m,1H),1.59(s,3H),1.44(br t,J=7.1Hz,1H),1.32(br s,3H),0.97-0.90(m,2H),0.90-0.83(m,2H)。

[0291] (1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲酰胺:在N<sub>2</sub>下在25℃下向(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈的SFC第一洗脱对映异构体(150mg,0.38mmol)在DMSO(5mL)中的溶液中添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和水溶液(0.3mL)和UHP(432mg,4.59mmol)。将混合物在25℃下搅拌12h。在20℃下将混合物倒入水

(20mL)中,用EtOAc (3×10mL)萃取。将合并的有机层用盐水 (3×10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在以下条件下通过制备型HPLC纯化:柱:Xtimate C18 150\*40mm\*10μm;流动相:[水 (10mM NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>) -ACN];B%:35%-65%,7min以提供所希望的产物。LC-MS,m/z=410.1 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.12 (br s,1H),7.91 (s,1H),6.98 (br d,J=18.1Hz,1H),5.81 (br s,1H),5.35-5.02 (m,2H),3.63 (dd,J=5.1,7.9Hz,1H),3.60-3.52 (m,2H),2.13 (br t,J=5.6Hz,1H),1.75-1.66 (m,1H),1.46 (s,3H),1.35-1.27 (m,3H),1.26 (s,1H),0.90 (dd,J=1.8,8.3Hz,2H),0.85-0.73 (m,2H)。

#### [0292] 实施例6

[0293] (1,2-顺式)-2-(4-((4-(环丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲酰胺 (6) 的合成

[0294] 将(1,2-顺式)-2-(4-((4-(环丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈的外消旋混合物通过手性SCF(柱:AD (250mm\*30mm,5 μm);流动相:[0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ME0H];B%:40%-40%,5min)分离。在N<sub>2</sub>下在25℃下向(1,2-顺式)-2-(4-((4-(环丙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-3-甲基-1H-吡唑-1-基)-1-甲基环丙烷甲腈的第一洗脱异构体 (19mg,0.05mmol) 在DMSO (1mL) 和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>饱和水溶液 (3mL) 中的溶液中添加UHP (57mg,0.6mmol)。将混合物在25℃下搅拌15h。将混合物倒入冰水 (10mL) 中。将水相用EtOAc (4×3mL) 萃取。将合并的有机相用盐水 (3mL) 洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物在以下条件下通过制备型HPLC (中性) 纯化:柱:Xtimate C18 150\*25mm\*5μm;流动相:[水 (10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) -ACN];B%:20%-50%,10min以得到所希望的产物。LC-MS:m/z:395.9 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.23 (br s,1H),8.12 (br s,1H),6.91 (br s,1H),5.72 (br s,1H),5.41 (br s,1H),5.13 (br s,1H),3.66 (dd,J=5.2,8.0Hz,1H),2.92 (br s,1H),2.25 (s,3H),2.17 (br s,1H),1.48 (s,3H),1.31 (dd,J=6.4,8.0Hz,1H),0.93 (br s,2H),0.67 (br s,2H)。

#### [0295] 实施例7和8

[0296] (1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺 (7和8) 的合成

[0297] 3-环丙基-4-硝基-1-乙烯基-吡唑:在N<sub>2</sub>下在20℃下向3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑 (7g,45.71mmol) 和BETAC (1.04g,4.57mmol) 在1,2-二氯乙烷 (50mL) 中的混合物中添加NaOH (9.14g,228.55mmol) 和水 (9mL)。将混合物在80℃下搅拌8h。将反应混合物过滤并且将滤液浓缩。将粗产物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=100:1至1:1) 纯化以得到3-环丙基-4-硝基-1-乙烯基-吡唑。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,CDCl<sub>3</sub>):δppm 8.23 (s,1H),6.87 (dd,J=15.55,8.71Hz,1H),5.70 (d,J=15.66Hz,1H),5.06 (d,J=8.60Hz,1H),2.53-2.68 (m,1H),0.97-1.11 (m,4H)。

[0298] (1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酸乙酯:在N<sub>2</sub>下在25℃下向3-环丙基-4-硝基-1-乙烯基-吡唑 (7.6g,42.42mmol) 在DCM (114mL) 中的溶液中添加3-[3-(2-羧基-2-甲基-丙基)苯基]-2,2-二甲基-丙酸;乙酸铯 (II) (0.32g,0.42mmol)。然后在25℃下经10h添加2-重氮乙酸乙酯 (29.04g,254.50mmol) 在DCM (61mL) 中的溶液。添加后,将混合物在25℃下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (PE:EtOAc=10:1至1:1) 纯化以得到(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷

甲乙酯。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24-8.08 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 2H), 3.90 (dt, J=5.6, 7.5Hz, 1H), 2.58 (tt, J=5.2, 8.1Hz, 1H), 2.31-2.15 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.18 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.03-0.87 (m, 4H)。

[0299] (1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酸: 在N<sub>2</sub>下在25℃下向(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酸乙酯(2.9g, 10.93mmol)在1,4-二噁烷(9mL)中的溶液中添加HCl(2M, 72.48mL)。将混合物加热至60℃并且搅拌15h。将混合物在减压下浓缩以得到(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酸。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.15 (s, 1H), 4.12-3.92 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.60 (dt, J=6.4, 8.0Hz, 1H), 1.08-0.79 (m, 4H)。

[0300] (1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺: 在N<sub>2</sub>下在25℃下向(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酸(2.8g, 11.8mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加NH<sub>4</sub>Cl(3.79g, 70.82mmol)和DIPEA(9.15g, 70.82mmol, 12.34mL)。将混合物搅拌10min, 然后添加HATU(8.98g, 23.61mmol)并且将混合物搅拌2h。将混合物倒入水(150mL)中。将水相用EtOAc(4×50mL)萃取。将合并的有机相用盐水(50mL)洗涤, 经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过p-TLC(PE:EtOAc=100:1至0:1)纯化以得到(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺。

[0301] (1,2-顺式)-2-(4-氨基-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺: 在25℃下向(1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-硝基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺(0.8g, 3.39mmol)在EtOH(16mL)和H<sub>2</sub>O(4mL)中的溶液中添加NH<sub>4</sub>Cl(905.8mg, 16.93mmol)和Fe(945.6mg, 16.93mmol)。将混合物加热至80℃并且搅拌2h。将混合物过滤并且在减压下浓缩。将残余物用DCM:MeOH(10mL, v:v=10:1)过滤器洗涤并且过滤, 在减压下浓缩以得到(1,2-顺式)-2-(4-氨基-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32 (s, 1H), 3.80-3.75 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.76 (tt, J=5.2, 8.3Hz, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 0.92-0.73 (m, 4H)。

[0302] (1,2-顺式)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺: 在N<sub>2</sub>下在25℃下向(1,2-顺式)-2-(4-氨基-3-环丙基-1H-吡唑-1-基)环丙烷甲酰胺(230mg, 1.12mmol)和2-氯-N-乙基-5-(三氟甲基)嘧啶-4-胺(251mg, 1.12mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物中添加p-TsOH(63mg, 0.33mmol)。将混合物加热至90℃并且搅拌2h。将混合物倒入水(10mL)中并且用饱和NaHCO<sub>3</sub>调节至pH=7-8并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将混合物在以下条件下通过制备型HPLC纯化: 柱: Waters Xbridge 150\*255μm; 流动相: [水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN]; B%: 20%-40%, 10min以得到所希望的化合物, 将其通过SFC(DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm\*30mm, 5μm); 流动相: [0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O MEOH]; B%: 40%-40%, 8min)进一步分离以提供(1R,2S)-和(1S,2R)-2-(3-环丙基-4-((4-(乙基氨基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)。

[0303] 通过SFC得到的第一洗脱异构体(8): 保留时间: 3.450min。LC-MS: m/z: 396.2[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.11 (br s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.43-7.04 (m, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.24 (br s, 2H), 3.88 (q, J=7.06Hz, 1H), 3.60 (br s, 2H), 1.96-2.13 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.50 (td, J=7.77, 5.62Hz, 1H), 1.32 (br s, 3H), 0.77-0.95 (m, 4H)。

[0304] 通过SFC得到的第二洗脱异构体(7):保留时间:4.606min。LC-MS:m/z:396.2[M+H]<sup>+</sup>。SFC:保留时间:4.606min。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 8.12(br s,1H),7.95(s,1H),6.43-7.01(m,1H),5.73(br s,1H),5.18(br s,2H),3.82-3.99(m,1H),3.60(br s,2H),1.95-2.12(m,2H),1.67-1.76(m,1H),1.50(td,J=8.05,5.51Hz,1H),1.32(br s,3H),0.78-0.95(m,4H)。

[0305] 化合物的生物学测定

[0306] 生物学实施例1

[0307] 材料:

[0308] • LRRK2 G2019S酶

[0309] • 底物(LRRKtide)

[0310] • ATP

[0311] • TR-FRET稀释缓冲液

[0312] • pLRRKtide抗体

[0313] • 384孔测定板

[0314] • DMSO

[0315] 酶反应条件

[0316] • 50mM Tris pH 7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EGTA、0.01%Brii-35、2mM DTT

[0317] • 5nM LRRK2

[0318] • 134 $\mu$ M ATP

[0319] • 60分钟反应时间

[0320] • 23°C反应温度

[0321] • 10 $\mu$ L总反应体积

[0322] 检测反应条件

[0323] • 1 $\times$ TR-FRET稀释缓冲液

[0324] • 10mM EDTA

[0325] • 2nM抗体

[0326] • 23°C反应温度

[0327] • 10 $\mu$ L总反应体积

[0328] 通过最初用DMSO稀释至1mM来制备化合物。将35 $\mu$ L参考化合物溶液、35 $\mu$ L测试化合物溶液和35 $\mu$ L HPE依次添加到源板(384孔测定板,Labcyte)中。将板在2500rpm下离心1分钟并且在箔中密封。使用POD进行3.162倍连续稀释并且将100nL参考化合物溶液、测试化合物溶液、HPE和ZPE转移到测定板中。将测定板在2500rpm下离心1分钟,并且用箔密封。

[0329] 为了进行酶反应,将5 $\mu$ L在测定缓冲液中的LRRKtide底物和激酶混合物添加到测定板的所有孔中。将板离心以将混合物浓缩在孔的底部。将测定板在23°C下孵育20分钟。孵育后,将5 $\mu$ L在测定缓冲液中的2 $\times$ ATP添加到每个孔中,并且将板离心以将混合物浓缩在孔的底部。将板在23°C下孵育60分钟。

[0330] 为了进行反应的检测,将在TR-FRET稀释缓冲液中完全混合的EDTA添加到抗体试剂中。将10 $\mu$ L检测试剂添加到测定板各孔的所有孔中并且将板离心以将混合物浓缩在孔的底部。然后将板在23°C下孵育60分钟。使用340nm激发滤色器、520nm荧光发射滤色器和490或495nm $\beta$ 发射滤色器在TR-FRET模式中在Perkin Elmer Envision 2104仪器上读取板。

[0331] 根据以上方法测试本文公开的几种化合物并且发现展现出如表3中所指示的LRRK2G2019S IC<sub>50</sub>。

[0332] 生物学实施例2

[0333] 代谢稳定性

[0334] 使用96孔板测定形式在人肝微粒体(来自Corning或XenoTech, LLC)中评价选定化合物的代谢稳定性。在存在或不存在NADPH辅因子的情况下,将化合物以在微粒体基质(0.5mg/mL总蛋白质)中1 $\mu$ M的终浓度在37°C下孵育。将由NADP、MgCl<sub>2</sub>、异柠檬酸和异柠檬酸脱氢酶构成的NADPH再生系统用于测定中。将酶反应进行0、5、10、20、30或60min,然后通过添加含有甲苯磺丁脲和拉贝洛尔内标的乙腈(100ng/mL)终止。振摇10min后,使板经受离心(在4°C下4000rpm)20min并且将上清液与HPLC级的水以1:3混合。使用对于每种分析物和内标(IS)的适当MRM过渡通过LC-MS/MS分析样品。使用分析物/IS峰面积比来确定在每个时间点的剩余化合物的百分比。内在清除率(Cl<sub>int</sub>;表示为mL·min<sup>-1</sup>·mg<sup>-1</sup>)由测试物品衰减的一级消除常数(k, min<sup>-1</sup>)和孵育的体积来计算。使用人特定放大因子(48.8mg微粒体蛋白/g肝;25.7g肝/kg体重)将这些值放大为内在器官清除率(Cl<sub>int</sub>)。随后使用充分搅拌的肝脏消除模型将器官Cl<sub>int</sub>转换为肝脏清除率HLM(Cl<sub>hep</sub>, mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>),其中Q<sub>h</sub>是人肝脏血液流量(20.7mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>)。

$$[0335] \quad Cl_{hep} = \frac{Q_h * Cl_{int}}{(Q_h + Cl_{int})}$$

[0336] Cl<sub>hep</sub>是基于上述体外测定的预测的人体肝脏清除率。较低的值指示通过肝脏去除的化合物较少。对于在此测定中测试的化合物的数据示出于表3中。

[0337] 生物学实施例3

[0338] MDR1-MDCK渗透性

[0339] 血脑屏障(BBB)将循环血液与中枢神经系统(CNS)的细胞外液体分开。使用MDR1-MDCK细胞系作为化合物通过BBB的有效渗透性的体外模型来确定被动膜渗透性(P<sub>app</sub>)和MDR1(P-糖蛋白)底物外排电位。在不存在或存在MDR1抑制剂(GF120918或Valspodar)的情况下,使用12孔或96孔板在预铺板的MDR1-MDCK细胞中进行双向测定。使用1 $\mu$ M的测试物品浓度,测定在转运缓冲液(HBSS, pH 7.4)中在37°C下一式两份运行90或120min(分钟)。使用荧光黄确认单层完整性,并且在每个实验中都包括用于被动渗透性和MDR1转运的适当阳性对照。孵育后,从供应室和接受室中取出样品并且将其用含有适当内标(IS)的乙腈淬灭。通过在3220g下离心10min沉淀蛋白质,并且将上清液稀释在超纯水中(如果需要),然后使用对于分析物和IS的适当MRM过渡通过LC-MS/MS分析。根据以下公式计算P<sub>app</sub>(以cm/s[厘米/秒]表示的表观渗透性)值:

$$[0340] \quad P_{app} \text{ (cm/sec)} = \frac{dC_R}{dt} \times \frac{V_R}{(\text{面积} \times C_A)} \text{ 或 } \frac{V_R}{\text{面积} \times \text{时间}} \times \frac{C_R}{C_0}$$

[0341] 其中V<sub>R</sub>是在受体室(顶端或基底侧)中的溶液体积,面积是插膜的表面积,时间是秒表示的孵育时间,CR是在接受室中的峰面积比(分析物/IS),C<sub>A</sub>是在供应室中的最初浓度和终浓度的平均值,并且C<sub>0</sub>是在供应室中的最初峰面积比。P<sub>app</sub>是在顶端到基底侧(A→B)和基底侧到顶端(B→A)两个方向上确定的。

[0342] 单层外排比率(ER)是使用以下公式得出的:

$$[0343] \quad ER = \left[ \frac{P_{app}(B \rightarrow A)}{P_{app}(A \rightarrow B)} \right]$$

[0344] 具有小于或等于五的MDR1-MDCK外排比率的化合物可能表现出穿过血脑屏障的能力。具有大于20的MDR1-MDCK外排比率的化合物预期不会穿过血脑屏障。对于在此测定中测试的化合物的数据示出于表3中。

[0345] 生物学实施例4

[0346] 在表达G2019S LRRK2的HEK293细胞中pSer935的抑制

[0347] 此测定示出了作为激酶抑制的直接标记的LRRK2自磷酸化的测试化合物的抑制活性。

[0348] LRRK2编码含有GTP酶结构域、激酶结构域和几种潜在的蛋白质-蛋白质相互作用结构域的多结构域蛋白。在LRRK2中的大多数鉴定的致病性突变位于其催化结构域内,包括与LRRK2相关的最常见的突变(G2019S以及N2081D)。据报道,这些突变通过激酶结构域本身内的直接突变或通过间接机制增加LRRK2的激酶活性。已经提出增加的激酶活性有助于LRRK2介导的发病机制,这支持了本文公开的化合物的治疗潜力。

[0349] LRRK2在残基丝氨酸935处的磷酸化(pS935)是先前已经证实对LRRK2激酶活性的药理学抑制敏感的公认的激酶活性生物标记,并且可以在细胞和组织中在内源性水平下检测。已经显示用小分子激酶抑制剂的治疗在抑制LRRK2后迅速使Ser935去磷酸化。在此测定中,在HEK293细胞中确定测试化合物对LRRK2在残基丝氨酸935处的磷酸化(pS935)的抑制作用。

[0350] 首先将HEK293细胞用在用于稳健的过表达的CMV启动子的控制下的具有G2019S突变的含有FLAG标记的人LRRK2 cDNA的质粒(p.G2019S)进行瞬时转染。使用抗FLAG捕获抗体和磷酸化特异性抗LRRK2 pS935单克隆检测抗体,通过MSD测量在用或不用化合物处理的G2019S表达细胞中磷酸化Ser935的水平。通过用四参数非线性回归曲线一式两份拟合10点剂量反应数据来确定IC<sub>50</sub>。

[0351] 材料:

名称	供应商代码
细胞系: 293T	ATCC® CRL-11268™
DMSO	Fisher D128-500
蛋白酶抑制剂 (100X储液)	Sigma-P8340
磷酸酶抑制剂 (100X储液)	Sigma-P0044
DMEM细胞培养基	Invitrogen-11965118
FBS	MinHai-SA10
Penn Strep	Hyclone-SV30010
GlutaMax-I	Invitrogen-35050079
封闭缓冲液	LiCor-927-40000
抗pSer935 LRRK2抗体	Abcam-133450
磺基标记的山羊抗兔Ab	R32AB-1
4X MSD读数缓冲液	MSD-R92TC-1

[0352]

[0353]	单克隆ANTI-FLAG, M2抗体	Sigma-F3165
	细胞培养皿	Corning-430599
	96孔细胞培养板	Corning-3599
	MSD高结合板	MSD-L15XB-3 (96孔) MSD-L21XB-4 (384孔)
	化合物稀释板	Agilent-5042-1385
	化合物转移吸头	Apricot-125-96R-EZ-S
	MSD Sector读取器	MSD6000

[0354] 测试方案:

[0355] (第1天) 293T细胞接种:将293T细胞接种 ( $1.4 \times 10^6$ /孔) 在6孔板的每个孔中。培养两天后,细胞数可以增长到 $5 \times 10^6$ /孔,因此接种N+1个孔(足够用于N个96孔测定板)。

[0356] (第2天) 293T细胞转染:将5 $\mu$ L的pCMV-FLAG-G2019S或pCMV-FLAG-WT LRRK2 (0.5 $\mu$ g/ $\mu$ L) 添加到145 $\mu$ L的DMEM培养基中,并且通过移液管上下数次彻底混合。将15 $\mu$ L的SuperFect转染试剂添加到样品中,通过移液上下数次彻底混合,并且允许在室温下平衡5-10分钟。将0.5mL预温热的细胞培养基添加到样品中,并且通过移液上下数次彻底混合。将650 $\mu$ L混合物逐滴添加到6孔板的每个孔中,将板旋流以彻底混合,并且在具有5%CO<sub>2</sub>加湿气氛的37 $^{\circ}$ C培养箱中孵育20-24小时。

[0357] (第3天) 将293T细胞接种到96孔板中:将细胞收获并且以 $0.96 \times 10^6$ 个细胞/mL的密度重新悬浮在细胞培养基中。将50 $\mu$ L/孔细胞铺板在96孔细胞培养板(48,000个细胞/孔)上并且将板在具有5%CO<sub>2</sub>的加湿气氛的37 $^{\circ}$ C培养箱中孵育20-24小时。

[0358] (第4天) 抑制剂处理和细胞裂解:将化合物目标板在室温下解冻并且在2000rpm下离心。将55 $\mu$ L细胞培养基添加到化合物目标板中,并且将板在37 $^{\circ}$ C下温热。

[0359] 将50 $\mu$ L含有化合物的细胞培养基转移到细胞培养板中。将板在具有5%CO<sub>2</sub>的加湿气氛的37 $^{\circ}$ C培养箱中孵育90分钟,然后将所有含化合物的培养基用300 $\mu$ L移液器完全吸出。添加100 $\mu$ L/孔的裂解缓冲液并且将板密封,在4 $^{\circ}$ C下振摇30分钟,并且在-20 $^{\circ}$ C下储存直至使用。

[0360] (第5天) MSD程序:将2 $\mu$ g/25 $\mu$ L/孔的在PBS中稀释的FLAG抗体添加到MSD板中,在室温下孵育两小时或在4 $^{\circ}$ C下孵育过夜(在第4天)。50 $\mu$ L (3.9 $\mu$ g/ $\mu$ L) 的FLAG抗体加2.5mL PBS,每96孔板;或50 $\mu$ L (3.9 $\mu$ g/ $\mu$ L) 抗FLAG抗体加5mL PBS,每384孔板。将板在1000rpm下离心10秒并且用板振荡器振摇10秒。

[0361] 将抗FLAG抗体弃去,并且将孔使用多滴低速用300 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤两次(对于96孔板)或用70 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤三次(对于384孔板)。添加50 $\mu$ L/孔的封闭缓冲液(对于96孔板)或25 $\mu$ L/孔的封闭缓冲液(对于384孔板)并且将板在室温下孵育两小时。然后将封闭缓冲液弃去并且将孔使用多滴低速用300 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤两次(对于96孔板)或用70 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤三次(对于384孔板)。

[0362] 将25 $\mu$ L细胞裂解物转移到96孔MSD板中或将12.5 $\mu$ L细胞裂解物转移到384孔MSD板中,并且将板在室温下孵育一小时。

[0363] 注意:在此步骤之前应当将细胞裂解物解冻,将板在1000rpm下离心一分钟,振摇30秒并且然后开封用于裂解物转移。

[0364] 然后将裂解物弃去并且将孔使用多滴低速用300 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤三次(对于96孔板)或用70 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤四次(对于384孔板)。

[0365] 将抗LRRK2 pS935抗体在封闭缓冲液中稀释(1:200),添加到每个孔中(将25 $\mu$ L/孔抗体添加到96孔板中,将12.5 $\mu$ L/孔抗体添加到384孔板中),并且将板在室温下孵育。一小时后,将抗体弃去并且将孔用洗涤缓冲液使用多滴低速用300 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤三次(对于96孔板)或用70 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤四次(对于384孔板)。

[0366] 将SULF0标记的山羊抗兔抗体用封闭缓冲液稀释(1:500),添加到每个孔中(将25 $\mu$ L/孔抗体添加到96孔板中,将12.5 $\mu$ L/孔抗体添加到384孔板中)并且将板在室温下孵育。一小时后,将抗体弃去并且将孔用洗涤缓冲液使用多滴低速用300 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤三次(对于96孔板)或用70 $\mu$ L/孔的洗涤缓冲液洗涤四次(对于384孔板)。不移除最终洗涤缓冲液的等分试样直到添加读数缓冲液。

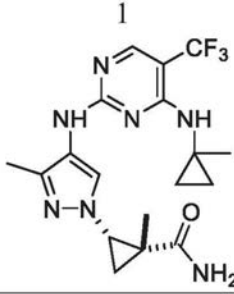
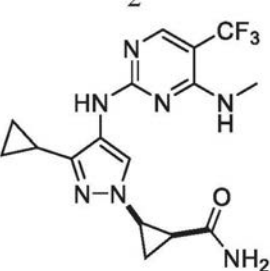
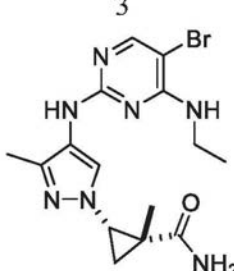
[0367] 读数缓冲液是新鲜制备的(4X读数缓冲液与MilliQ水1:1稀释)并且避光保护。然后移除洗涤缓冲液并且将150 $\mu$ L/孔的2X读数缓冲液添加到每个孔中(96孔板)或将50 $\mu$ L/孔的2X读数缓冲液添加到每个孔中(384孔板)。然后将板孵育三分钟并且使用MSD Sector读取器(MSD6000)在15分钟内读数。将Dotmatics用于数据分析。Z因子>0.5。分析窗口=3-6倍。如下计算百分比抑制率:

[0368] 抑制率% = (处理的样品 - ZPE) / (HPE - ZPE) \* 100

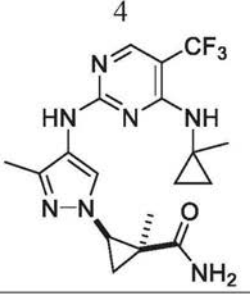
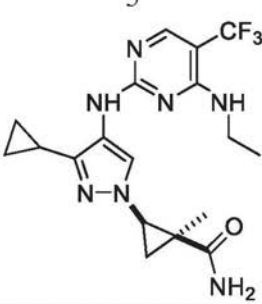
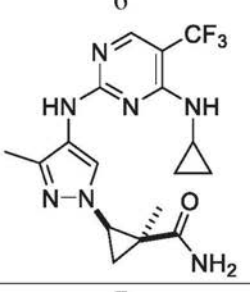
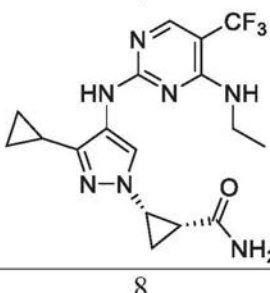
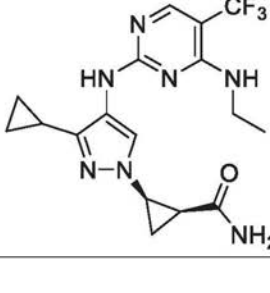
[0369] 对于在此测定中测试的化合物的数据示出于表3中。

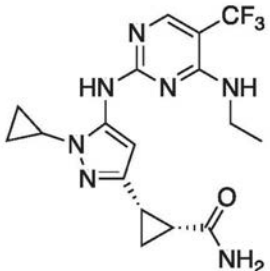
[0370] 表3

[0371]

实施例编号	LRRK2 G2019S TR-FRET (nM)	HEK293T LRRK2 G2019S pS935 (nM)	HLM Avg mL/min/kg	MDCK-M DR1外流 平均值
1 	1.03	1.79	6.4	
2 	2.8	3.06		
3 	2.28	10.5		

[0372]

实施例编号	LRRK2 G2019S TR-FRET (nM)	HEK293T LRRK2 G2019S pS935 (nM)	HLM Avg mL/min/kg	MDCK-M DR1外流 平均值
4 	1.49	3	8.9	
5 	0.92	5.12	11	
6 	1.23	5.79		
7 	1.47	1.83	3.6	110
8 	1.11	4.94		

实施例编号	LRRK2 G2019S TR-FRET T (nM)	HEK293T LRRK2 G2019S pS935 (nM)	HLM Avg mL/min/kg	MDCK-M DR1外流 平均值
[0373] 对比实施例A 	1.41	11.8	2.6	144

[0374] 来自生物学实施例4的细胞测定 (HEK293T LRRK2 G2019S pS935) 的 $IC_{50}$ 值通常是来自生物学实施例1的生物化学测定 (LRRK2 G2019S TR-FRET) 的值的十倍,并且十倍差异随着 $IC_{50}$ 值接近10nM或更下而减小。在个位数纳摩尔 $IC_{50}$ 浓度下,发现细胞测定比生化测定具有更高的灵敏度,并且因此更准确地解析了此范围内化合物的相对 $IC_{50}$ 值。

[0375] 如上表所示,当根据生物学实施例4的细胞测定法进行测试时,出乎意料地发现与对比实施例A相比化合物1-8是更具活性的LRRK2抑制剂。

[0376] 预期化合物1-8是P-糖蛋白 (P-gp) 底物并且基于其110的计算总摩尔表面积 (Ertl等人, J. Med. Chem. 2000, 43, 3714-3717), 所述化合物具有非常差的脑渗透性 (Hitchcock, J. Med. Chem. 2012, 55, 4877-4895)。在体外进行进一步测试化合物7 (生物学实施例3, MDR外排测定), 并且发现所述化合物是一种表明脑渗透性非常差的明确的P-gp底物 (外排比=110)。因此,与可以穿过血脑屏障的LRRK2抑制剂相比,化合物1-8在非CNS疾病的治疗中避免CNS相关副作用方面将是有利的。

[0377] 特别地,出乎意料地发现化合物7是一种高效、稳定且非脑渗透的LRRK2抑制剂。发现化合物7的效力是对比实施例A的大约12倍。

[0378] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语都具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。

[0379] 可以在不存在本文没有明确公开的任一种要素和多种要素、任何一种限制或多种限制的情况下适当地实践本文说明性描述的本发明。因此,例如,术语“包含”、“包括”、“含有”等应当被可扩张地阅读而不受限制。另外,本文采用的术语和表达已经被用作具有描述性而没有限制性的术语,并且在使用此类术语和表达时并非意图排除所示和所述特征或其部分的任何等效物,而是认为在要求保护的本发明的范围内可以进行各种修改。

[0380] 因此,应当理解地是,虽然本发明已经通过优选实施方案和任选特性而被具体公开,但本文公开的其中呈现的本发明的修饰、改进和变更可以由本领域的普通技术人员采取,并且这样的修饰、改进和变更被认为是在本发明的范围内。本文提供的材料、方法和实施例代表优选实施方案,是示例性的,并且不旨在限制本发明的范围。

[0381] 本文已经宽泛且概括地描述了本发明。落在笼统的公开文本之内的更窄的种类和亚属的分类中的每个也形成本发明的一部分。这包括本发明的一般描述,具有从属中除去任何主题的条件或否定式限制,无论切除的材料是否在本文中被明确地引述。

[0382] 此外,在本发明的特征或方面按马库什群组 (Markush group) 来描述的情况下,本

领域技术人员应认识到,本发明因此也按马库什群组的任何单独成员或成员亚组来描述。

[0383] 将本文提及的所有出版物、专利申请、专利和其他参考文献均通过引用以其整体明确地并入,其程度如同将每一个通过引用单独并入。在矛盾的情况下,将以包括定义在内的本说明书为准。

[0384] 应理解,虽然已经结合以上实施方案,对本公开文本进行了描述,但是前面的描述和实施例旨在说明而非限制本公开文本的范围。其他方面,在本公开文本的范围内的优点和修改对于本公开文本所属领域的技术人员将是清楚的。