(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118019734 A
(43)申请公布日 2024.05.10

(21)申请号 202280065852.1
(22)申请日 2022.10.04
(30)优先权数据
63/252,394 2021.10.05 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.03.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/077501 2022.10.04
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/060057 EN 2023.04.13
(71)申请人 基因泰克公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 J·M·格兰德纳 K·M·约翰逊
S·马格努森 J·M·穆雷
B·T·帕尔 V·A·韦尔马 王涌
曾明烁 M·A·阿什利
(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
专利代理师 封新琴
(51)Int.Cl.
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

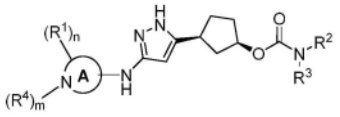
权利要求书26页 说明书187页

(54)发明名称

环戊基吡唑CDK2抑制剂

(57)摘要

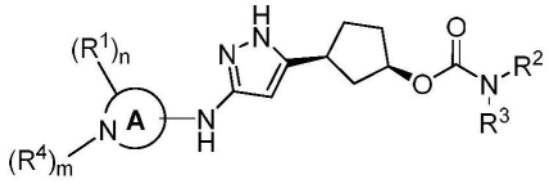
本文描述了:式(I)化合物及其药用盐;包含式(I)化合物及其药用盐的药物组合物;以及所述式(I)化合物及其药用盐、以及所述药物组合物的用途和制备。



(I)

CN 118019734 A

1.一种式(I)化合物：



(I)

或其药用盐,其中：

环A为具有至少1个N-环杂原子并且具有0至2个额外的N-环杂原子的6元杂芳基；

每个R^1独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-6}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-S(O)$_2$$R^{1a}$、$C_{3-8}$环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0、1、2或3个R^{1d}取代；

每个R^{1a}和R^{1b} a独立地为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

R^{1c}为具有1至2个各自独立地为N和O的杂原子的3元至6元杂环烷基；

R^2独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或C_{1-6}烷基芳基,其中环烷基、杂环烷基和芳基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代；

每个R^{1d}和R^{2a}独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基；

R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基；

下标n为整数0、1、2、3或4;并且

下标m为整数0或1。

2.根据权利要求1所述的化合物、或其药用盐,其中

环A为具有1个N-环杂原子并且任选地具有1至2个额外的N-环杂原子的6元杂芳基；

每个R^1独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-6}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0、1、2或3个R^{1d}取代；

每个R^{1a}和R^{1b} a独立地为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

R^{1c}为具有1至2个各自独立地为N和O的杂原子的3元至6元杂环烷基；

R^2独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基,其中环烷基和杂环烷基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代；

每个R^{1d}和R^{2a}独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基；

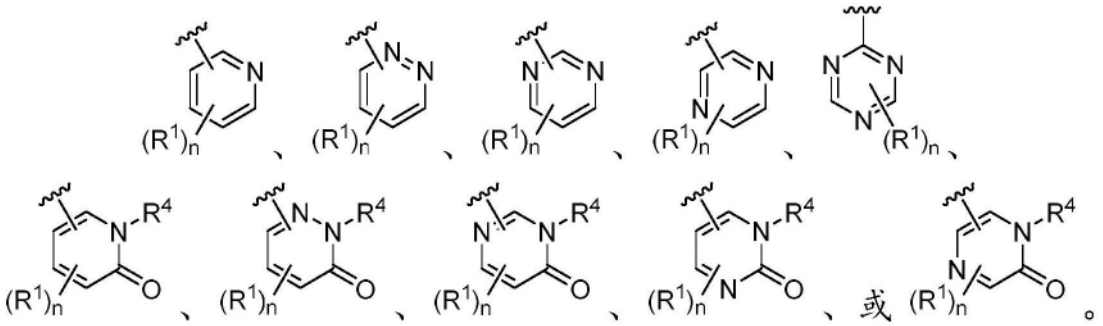
R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基；

R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基；

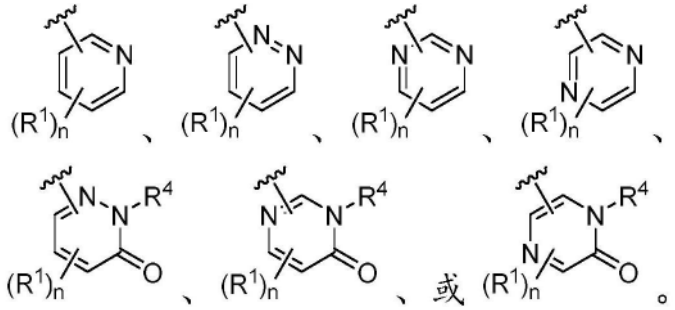
下标n为整数0、1、2、3或4;并且

下标m为整数0或1。

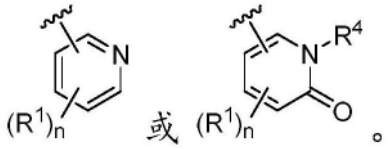
3.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



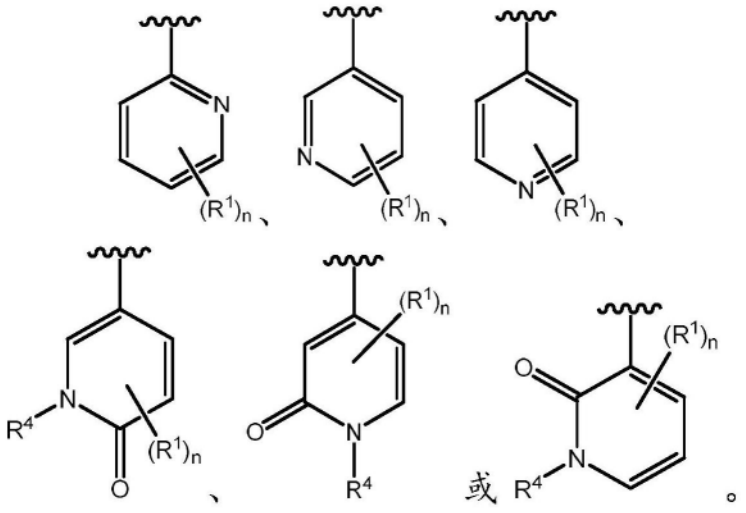
4.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



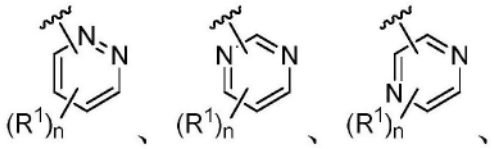
5.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为:

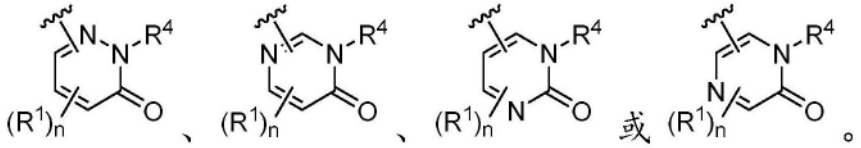


6.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为

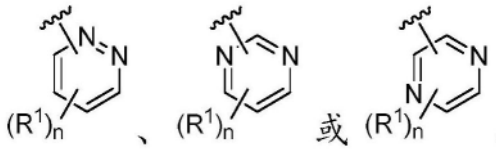


7.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为

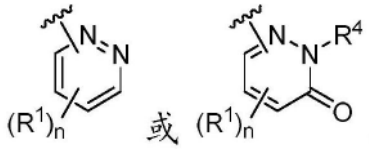




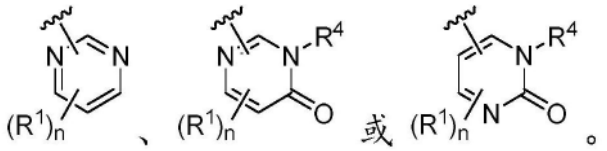
8.根据权利要求7所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



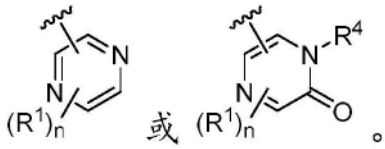
9.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



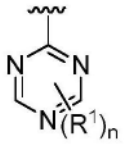
10.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



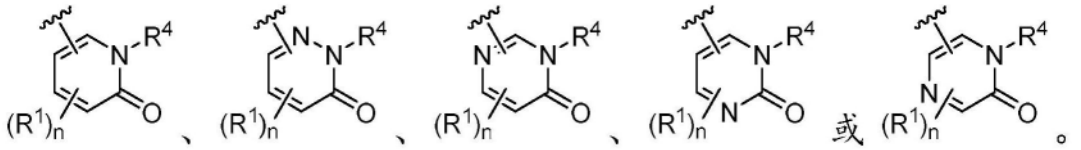
11.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



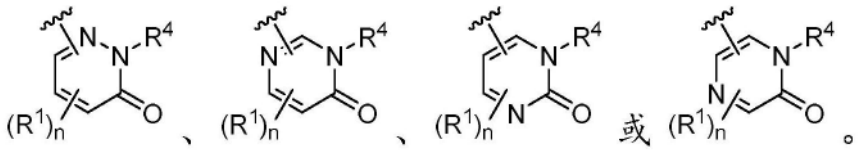
12.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为:



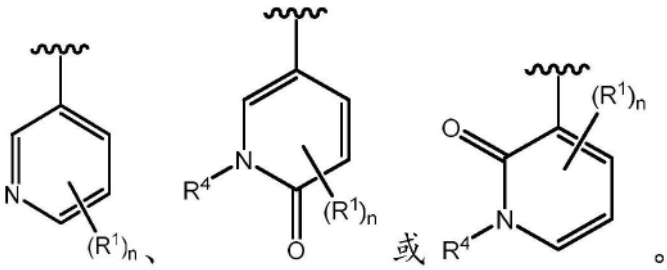
13.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A具有以下结构:



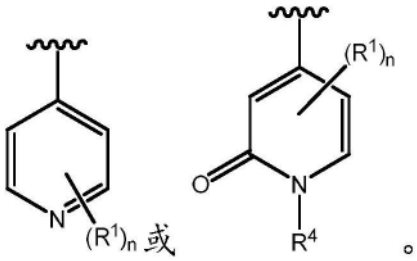
14.根据权利要求13所述的化合物、或其药用盐,环A具有以下结构:



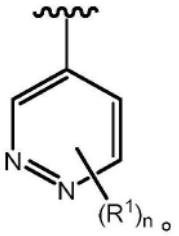
15.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A具有以下结构:



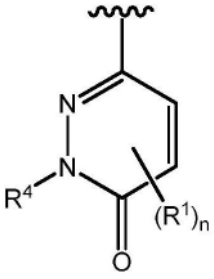
16.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A具有以下结构:



17.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A具有以下结构:

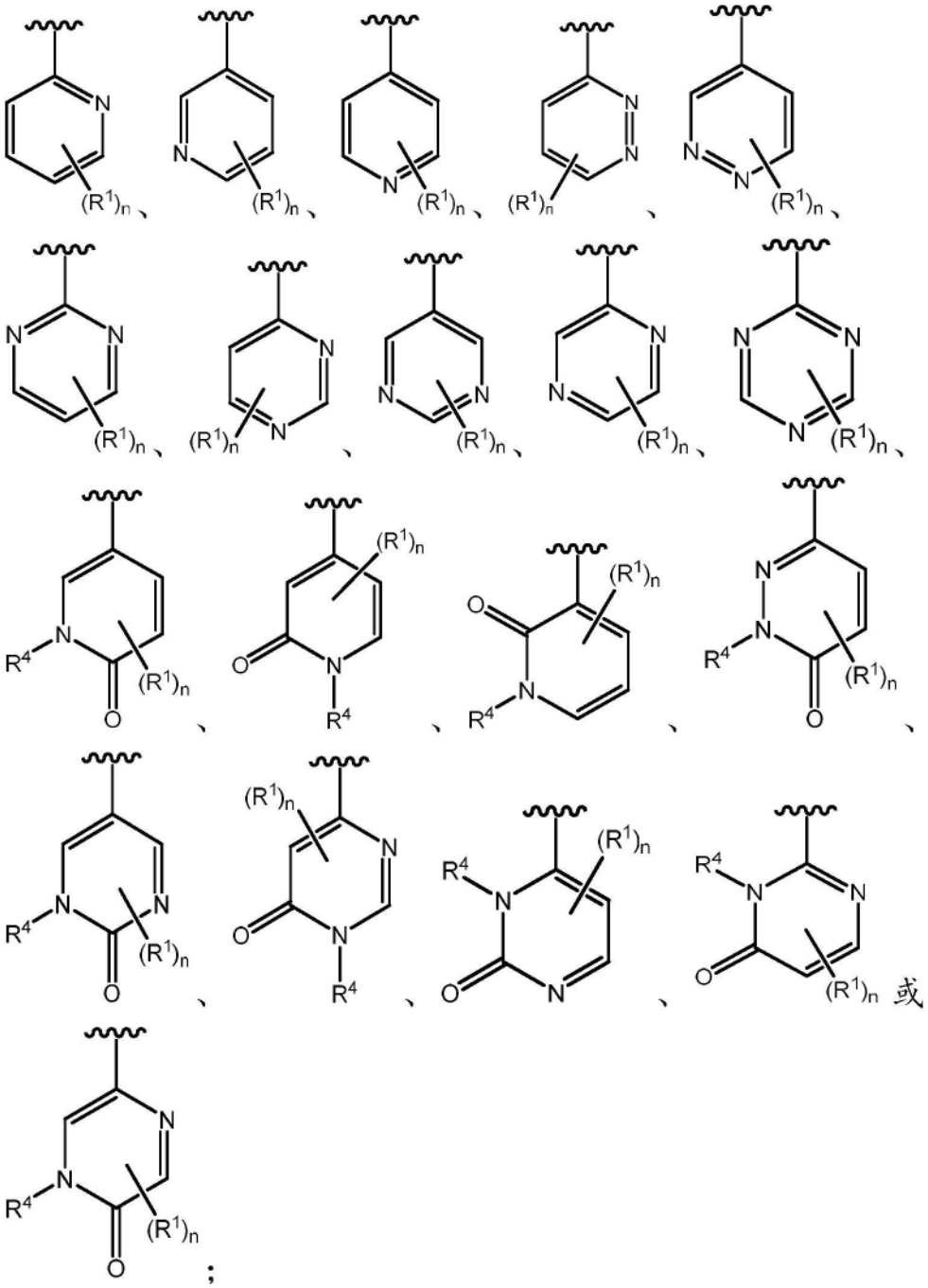


18.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A具有以下结构:



19.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐,其中环A为吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、吡啶-2-酮、哒嗪-3-酮、嘧啶-2-酮或吡嗪-2-酮。

20.根据权利要求1至3中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-S(O)$_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;

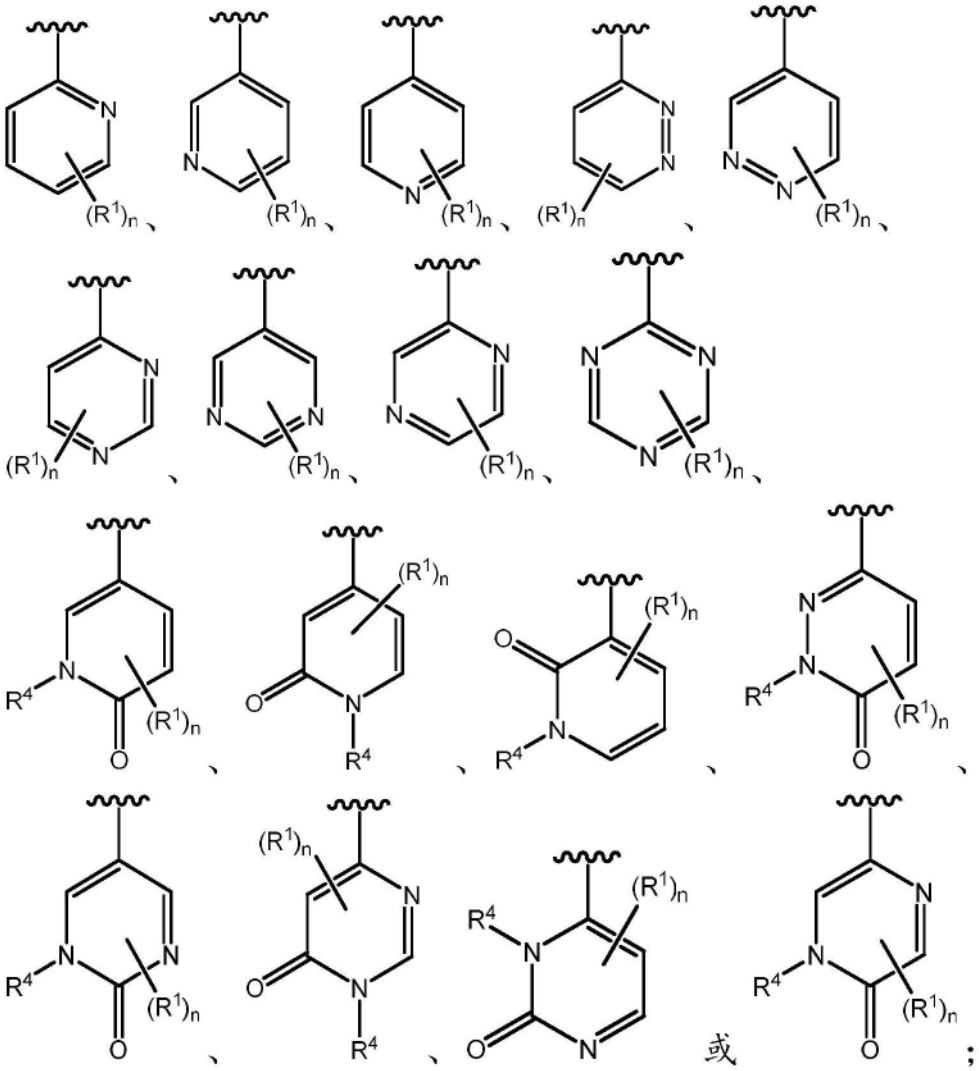
R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基;

R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且

下标n为整数0、1、2、3或4。

21.根据权利要求1或20所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-$S(O)_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;

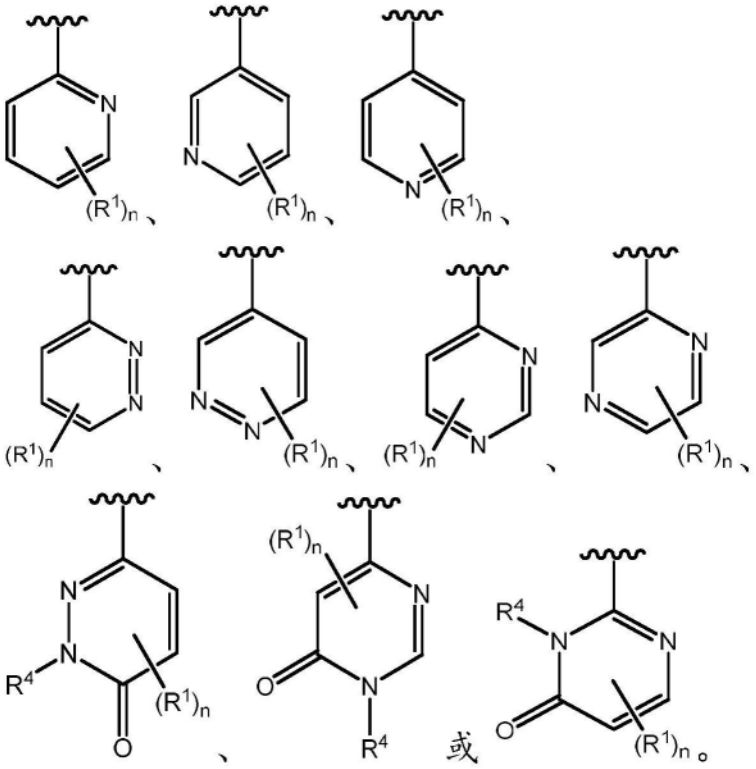
R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基;

R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

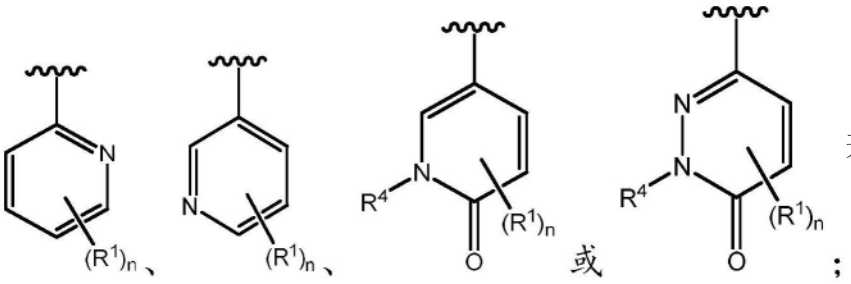
R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且

下标n为整数0、1、2、3或4。

22.根据权利要求1或20所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



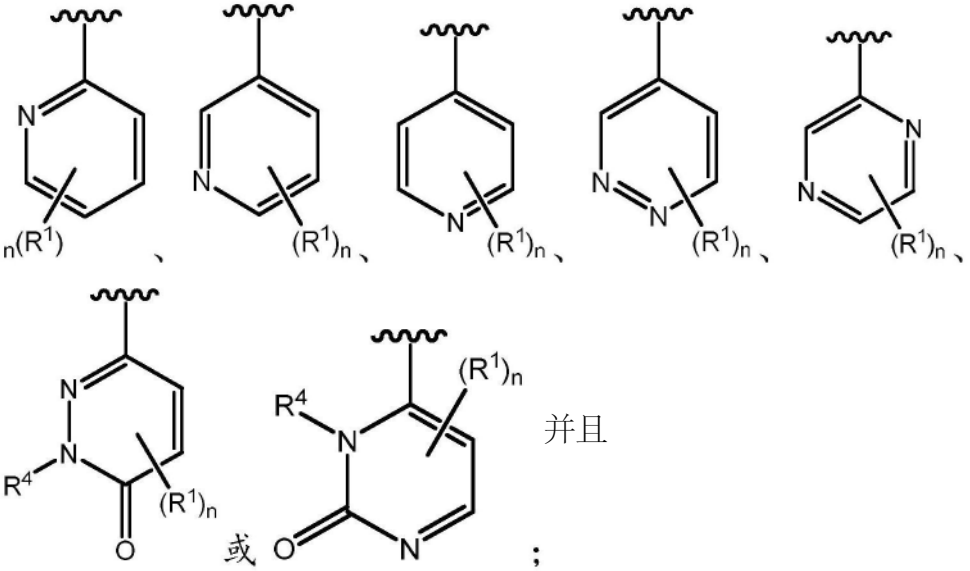
23.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



并且

下标n为整数0、1、2、3或4。

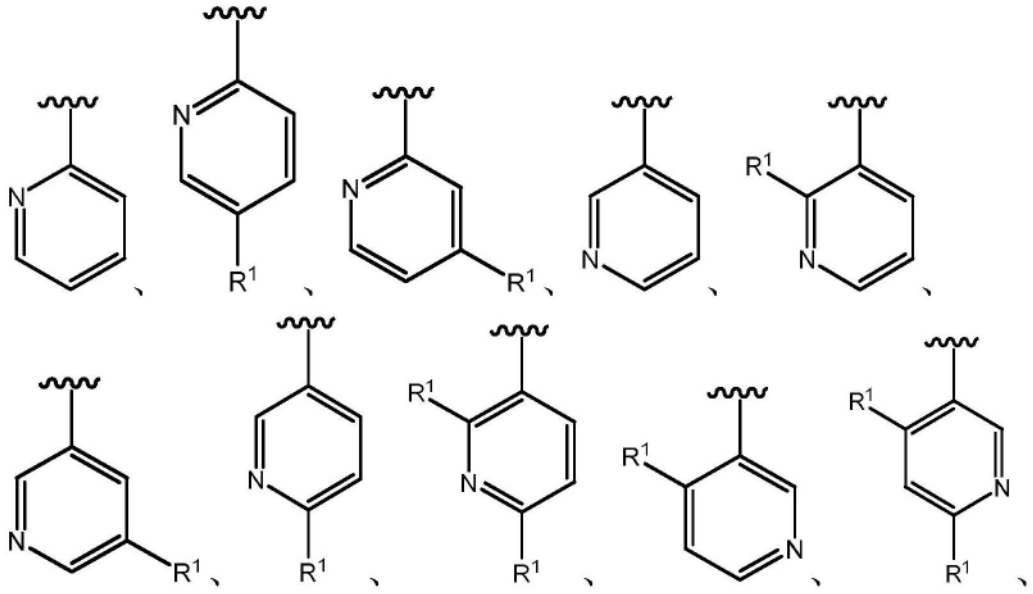
24.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为

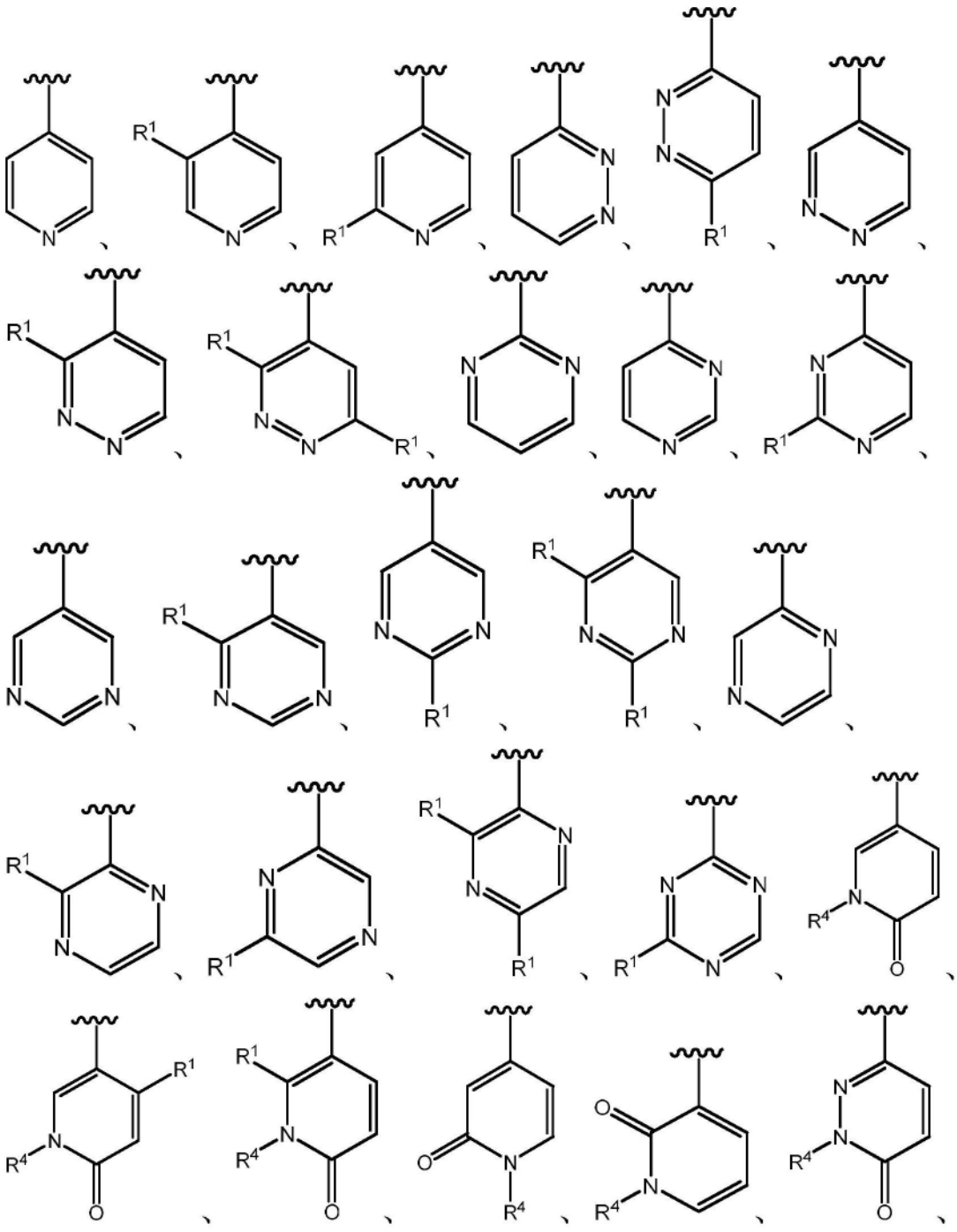


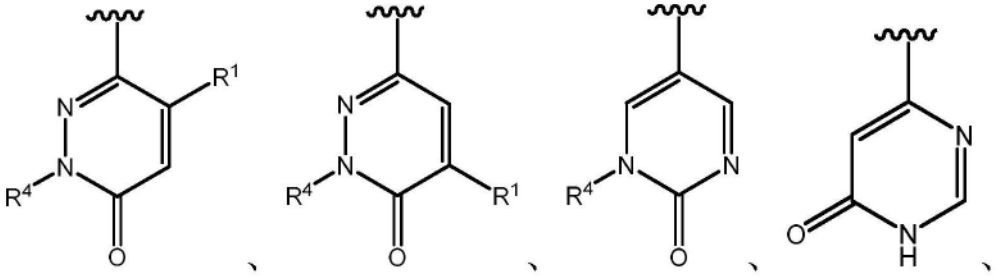
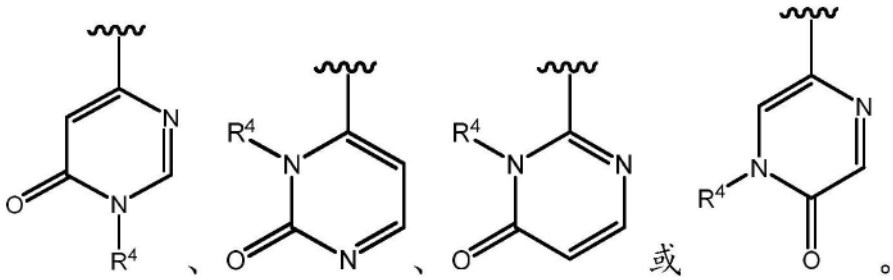
并且

下标n为0、1、2、3或4中的整数。

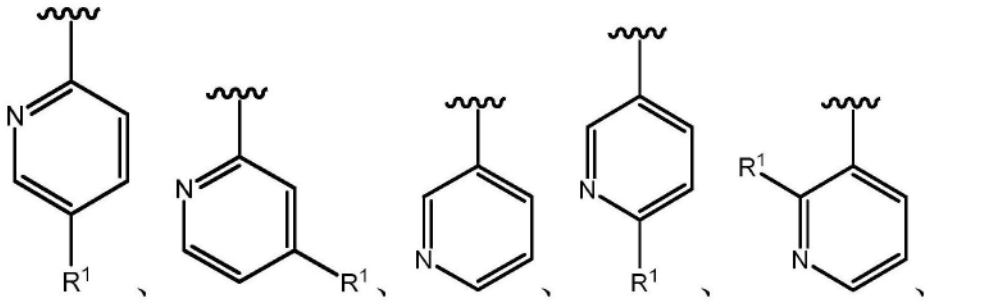
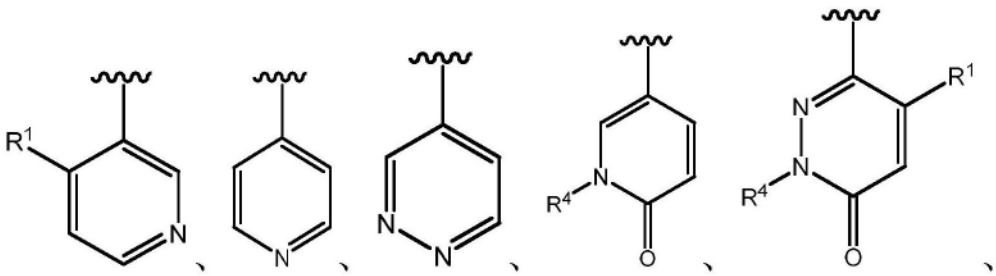
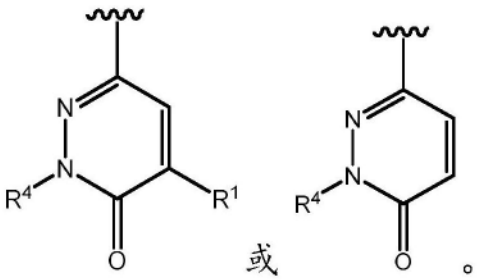
25.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



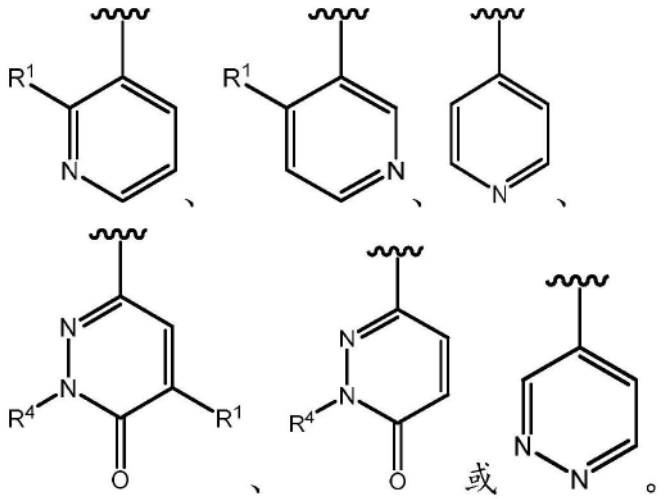


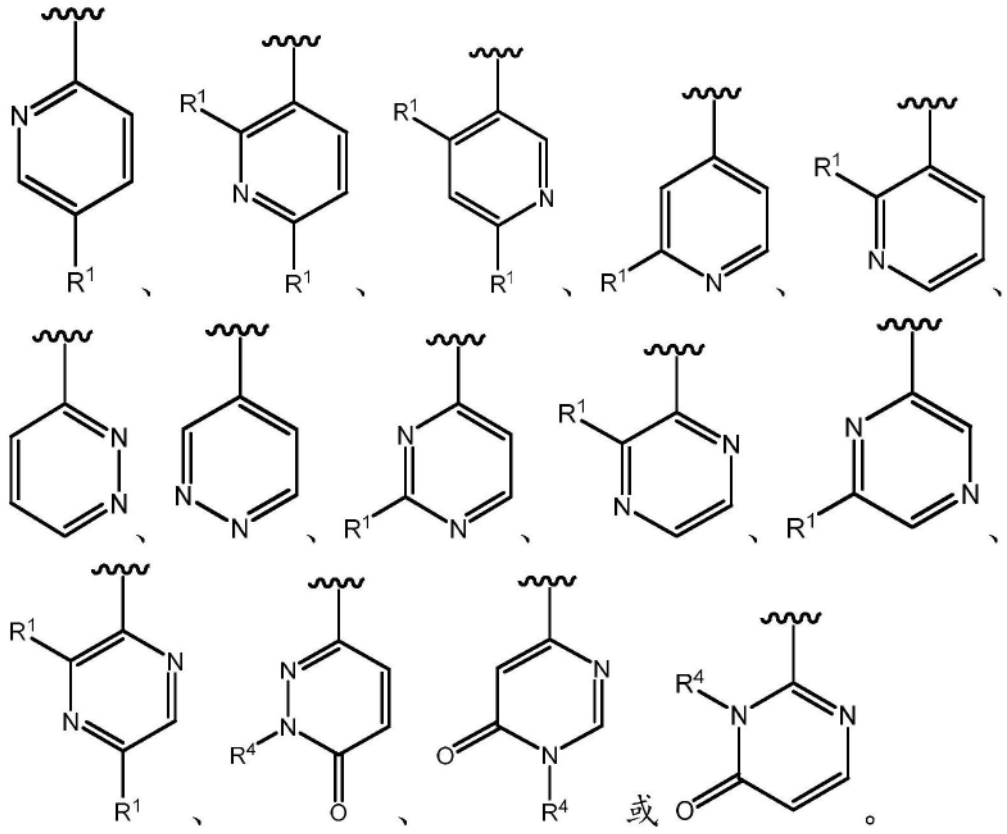
26.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为

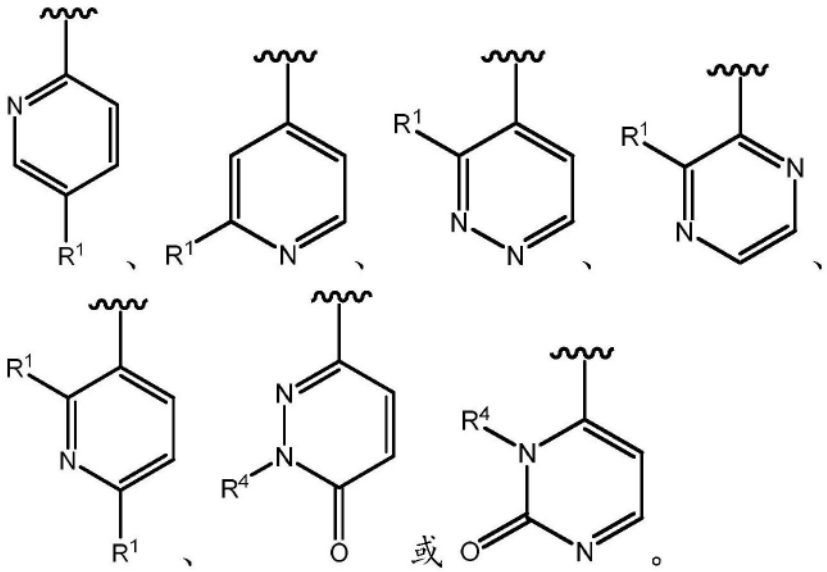
27.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



28.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



29.根据权利要求1至20中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为



30.根据权利要求1至29中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-S(O)$_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且

R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基。

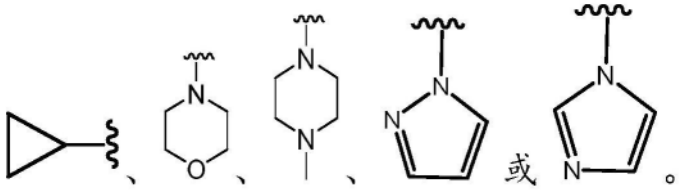
31.根据权利要求1至30中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-S(O)$_2R^{1a}$、环丙基、环丁基、环戊基、哌嗪、吗啉、二噁烷、吡唑或咪唑,其中所述哌嗪被0或1个R^{1d}取代;

每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢或Me;并且

R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基。

32.根据权利要求1至31中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中

R^1独立地为Me、-OCH_3、-CH_2OH、-CF_3、-CN、-NH_2、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$、-$CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)$NHCH_3$、-C(O)N(CH_3)$_2$、-S(O)$_2CH_3$、



33.根据权利要求1至32中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中

R^4为氢或C_{1-4}烷基。

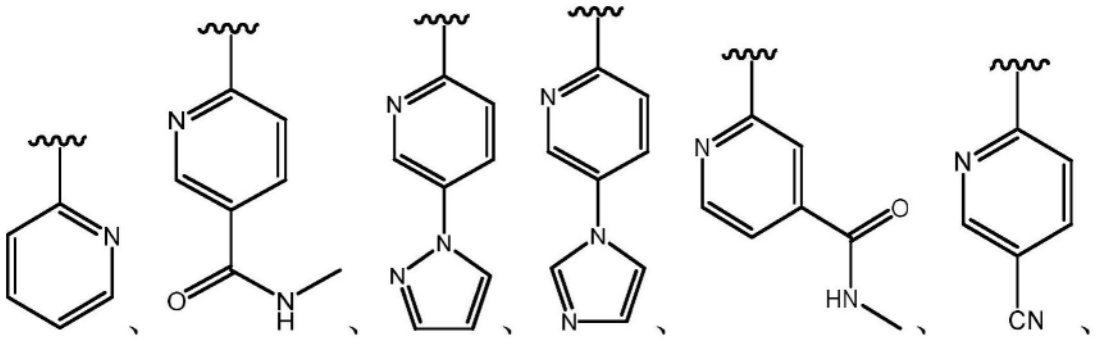
34.根据权利要求1至33中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中

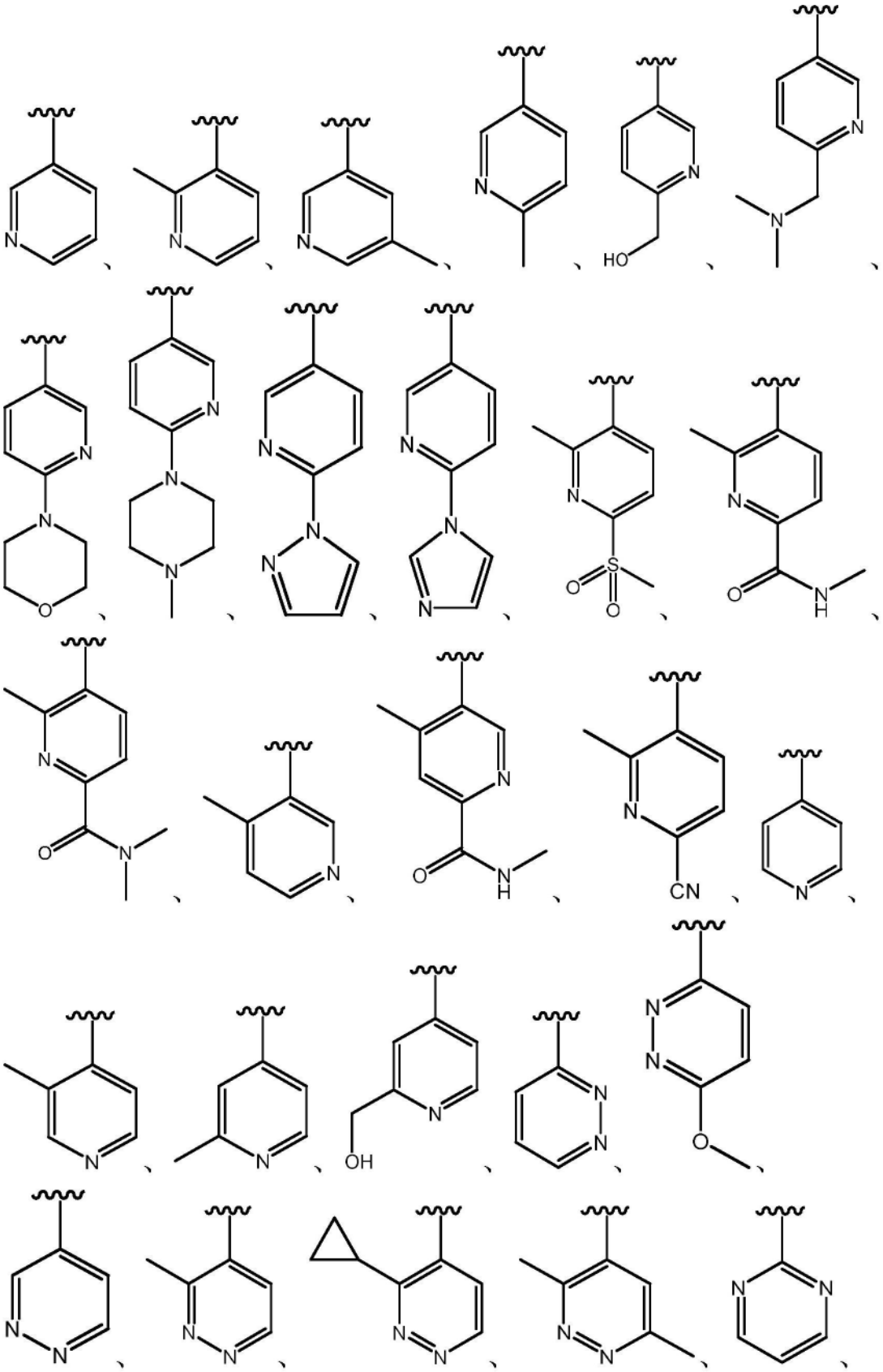
R^4为氢、Me、Et或iPr。

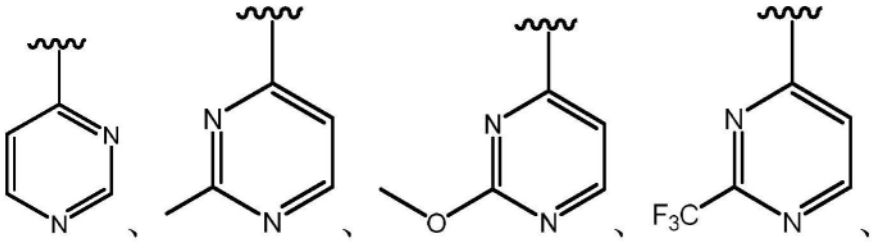
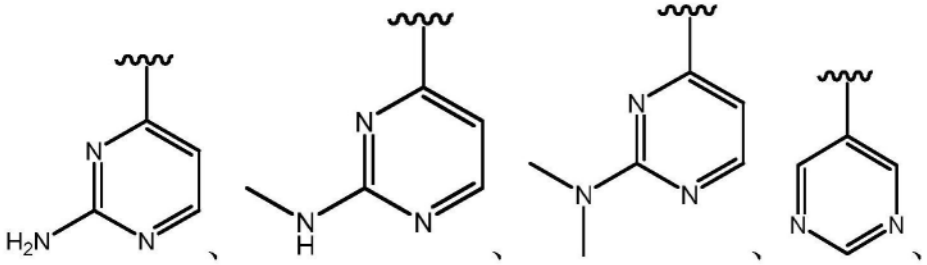
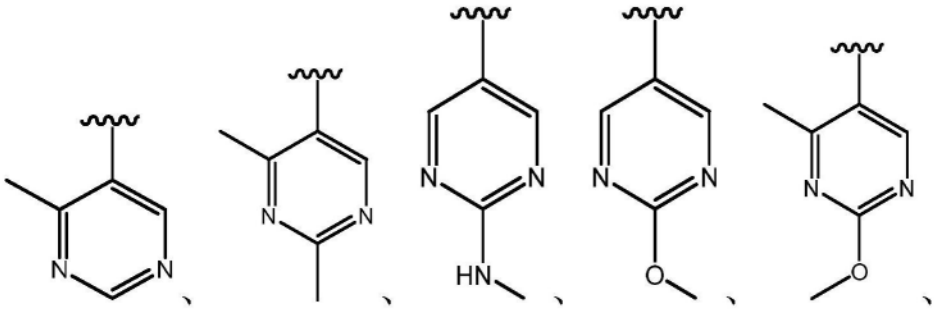
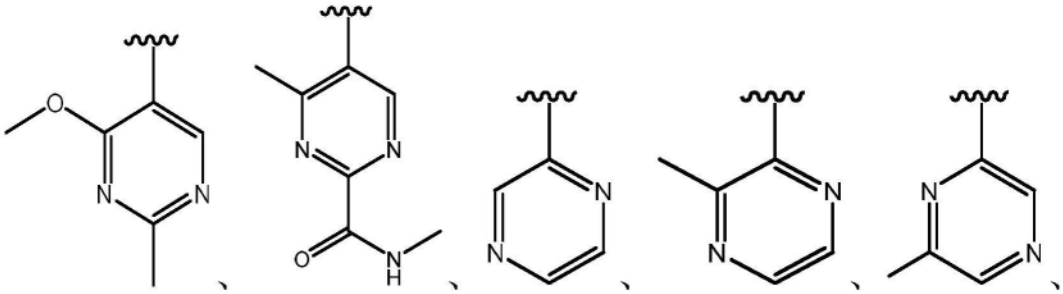
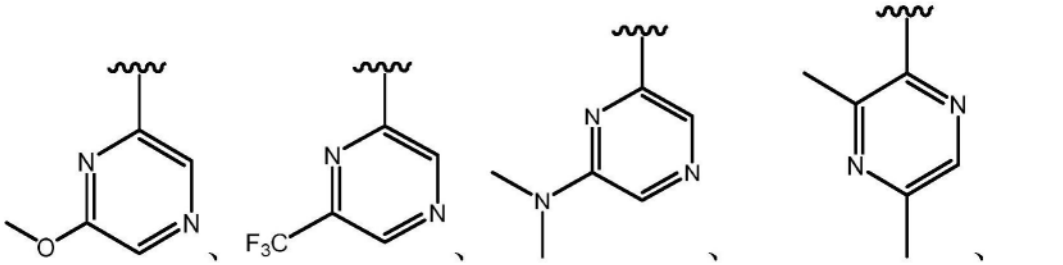
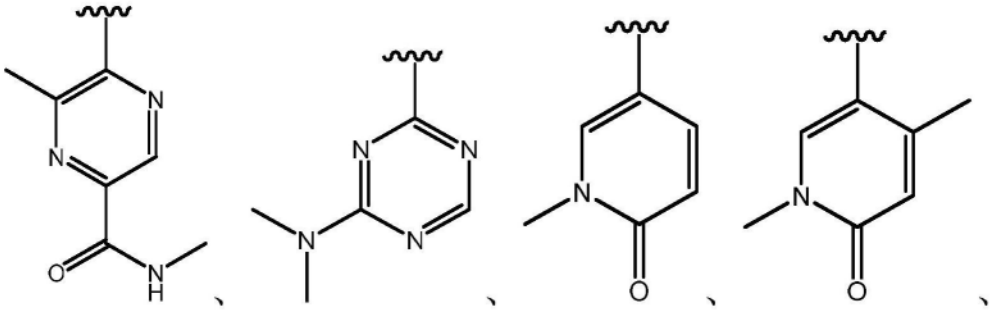
35.根据权利要求1至34中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中

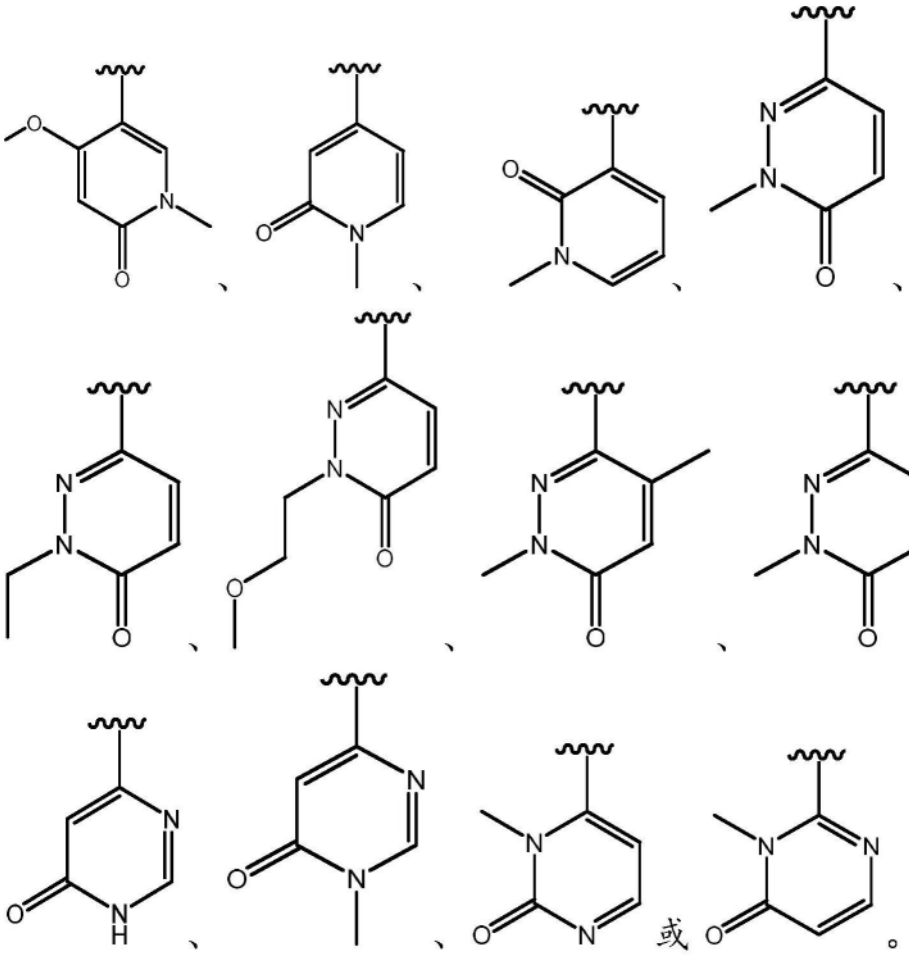
R^4为氢或Me。

36.根据权利要求1至35中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为







37.根据权利要求1至36中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中R^2独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、具有N或O的1个杂原子的4元、5元或6元杂环烷基、或C_{1-4}烷基芳基,

其中环烷基、杂环烷基和芳基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;并且

每个R^{2a}独立地为C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或羟基。

38.根据权利要求1至37中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中

R^2独立地为C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基,其中环烷基被0或1个R^{2a}基团取代;并且

R^{2a}为C_{1-3}烷基。

39.根据权利要求1至38中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中

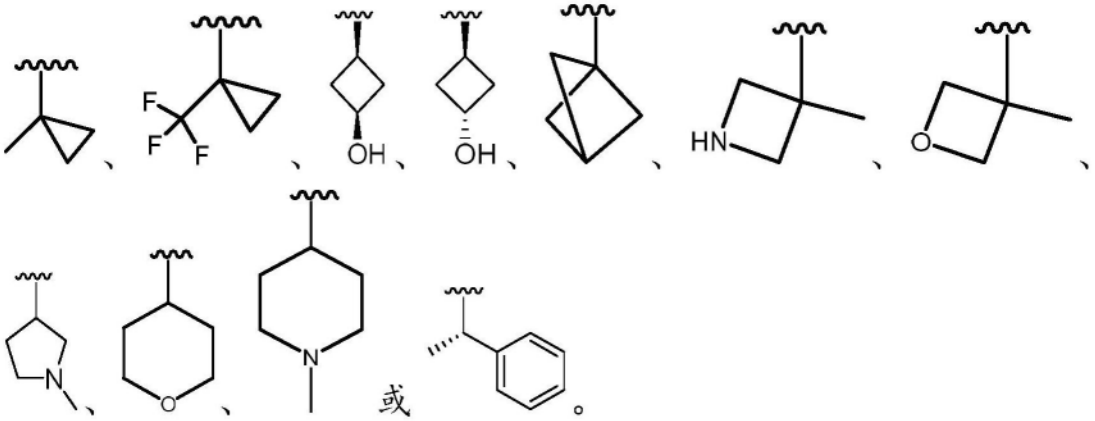
R^2独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、环丙基、环丁基、双环[1.1.1]戊基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃或苯基乙基,其中所述环丙基和环丁基各自独立地被0或1个R^{2a}基团取代,其中每个R^{2a}为Me、CF_3或-OH,并且其中所述氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃各自独立地被0或1个Me基团取代。

40.根据权利要求1至39中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中

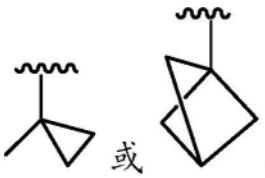
R^2独立地为C_{3-4}烷基、环丙基、环丁基或双环[1.1.1]戊基,其中所述环丙基和环丁基各自独立地被0或1个Me基团取代。

41.根据权利要求1至40中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中

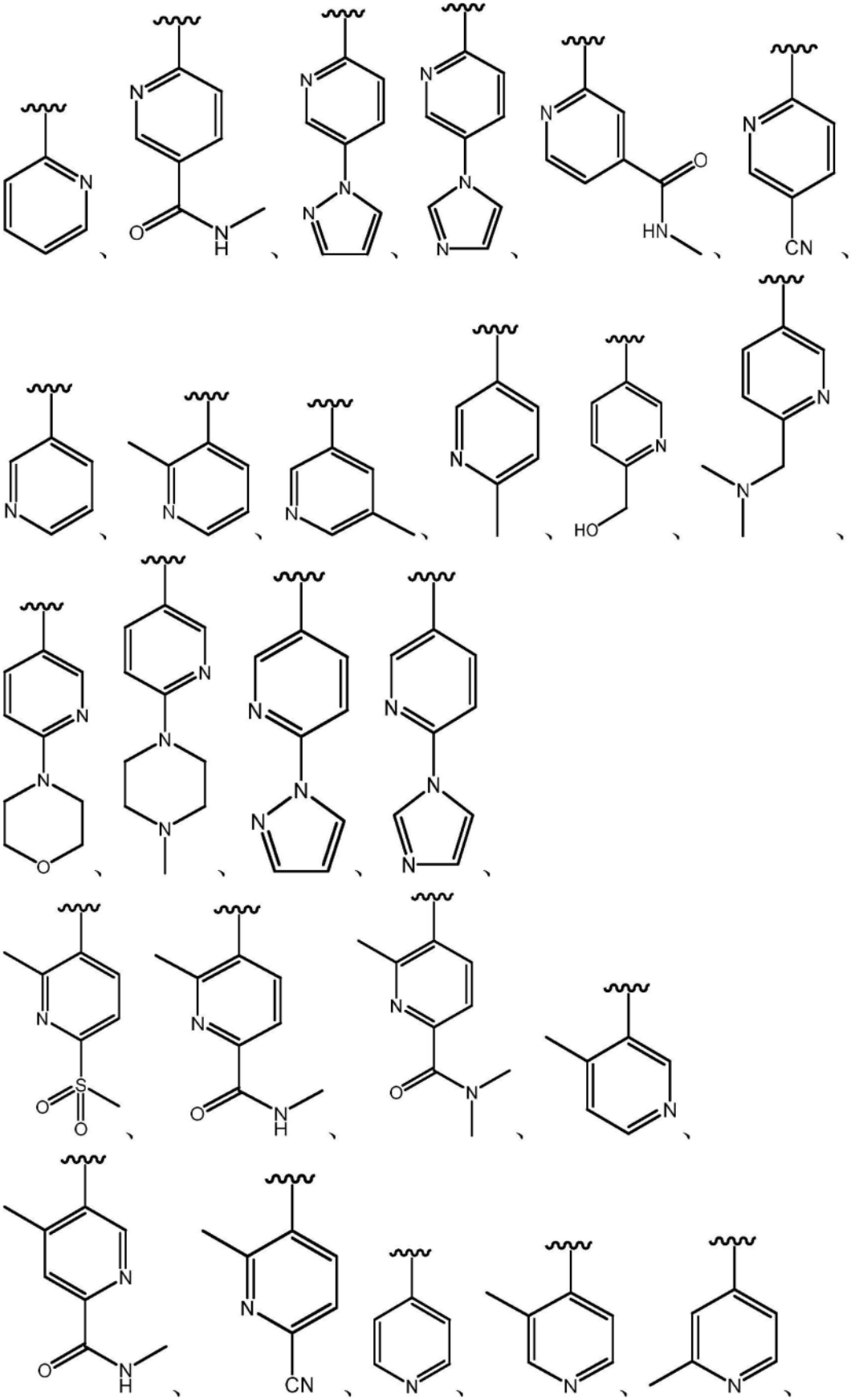
R^2独立地为iPr、s-Bu、t-Bu、$-CH(CH_3)CF_3$、$-CH(CH_3)CH_2CF_3$、$-C(CH_3)_2CF_2$、

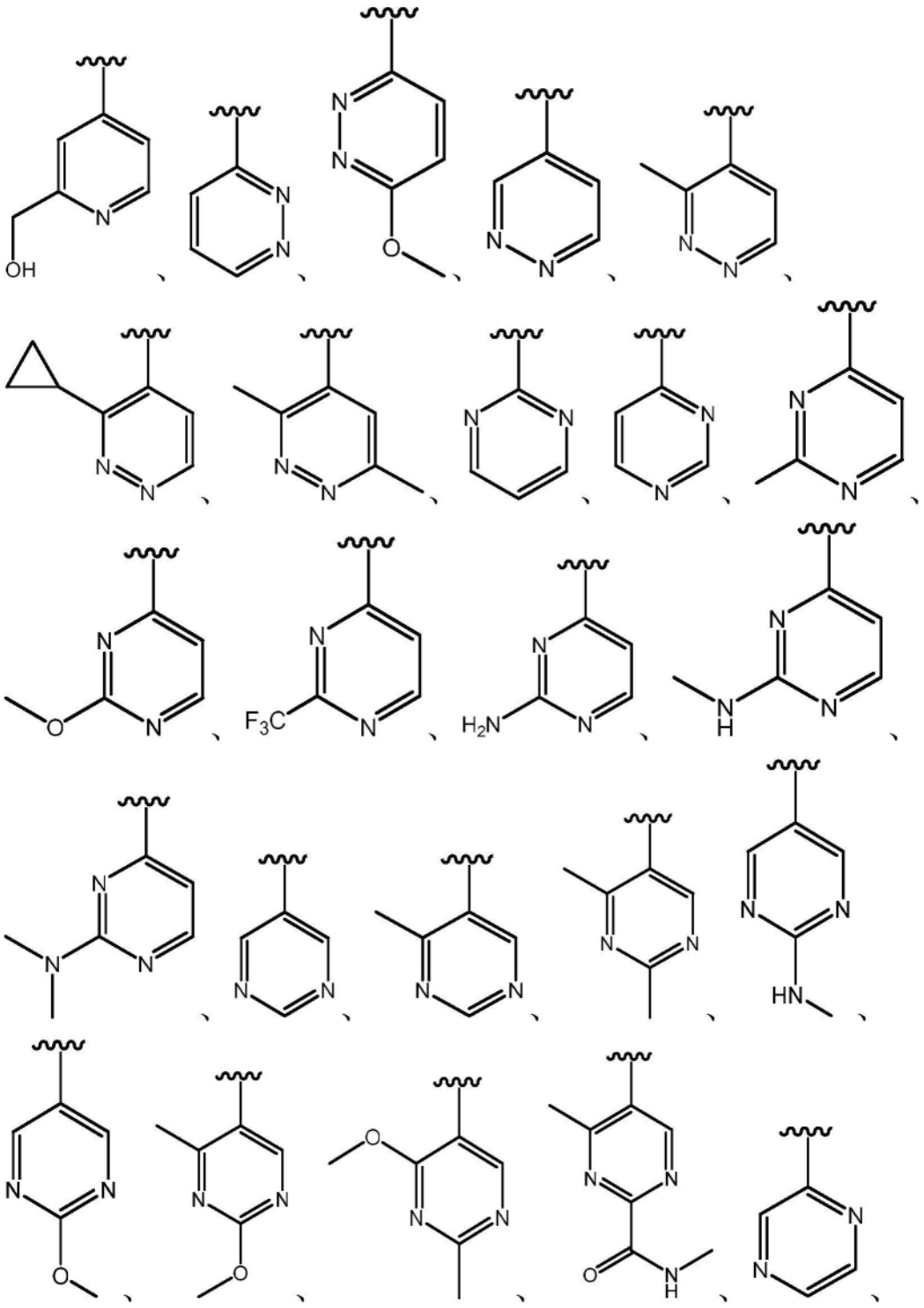


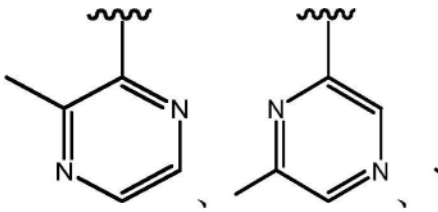
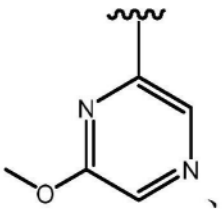
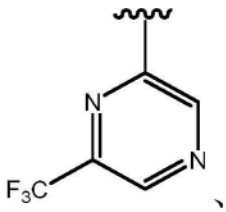
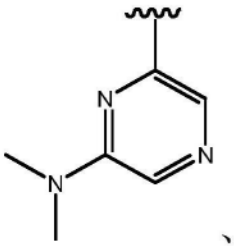
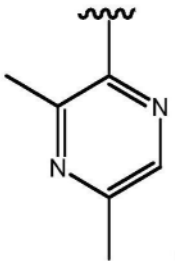
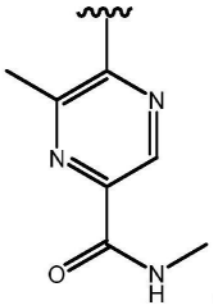
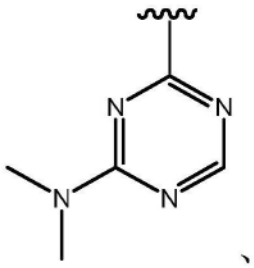
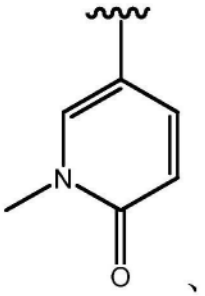
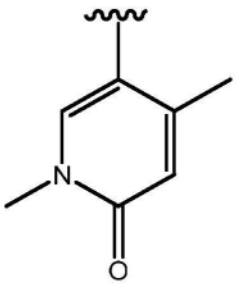
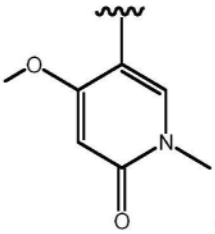
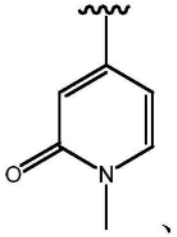
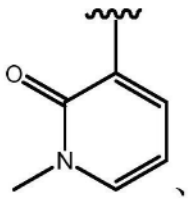
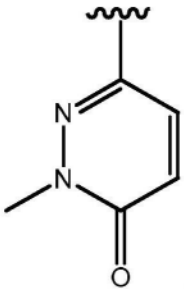
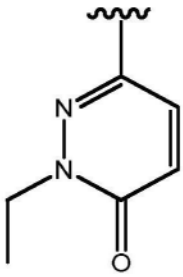
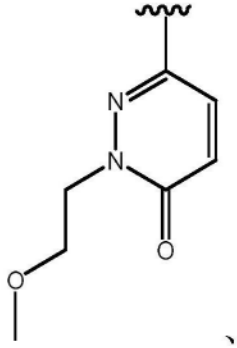
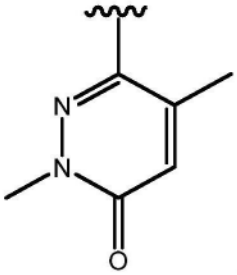
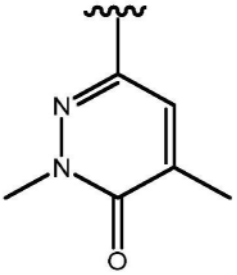
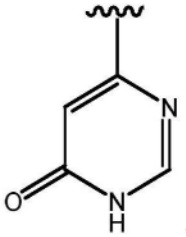
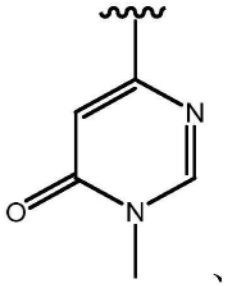
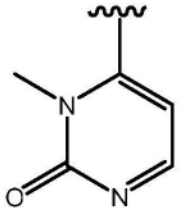
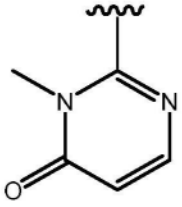
42.根据权利要求1至41中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中
R^2独立地为t-Bu、



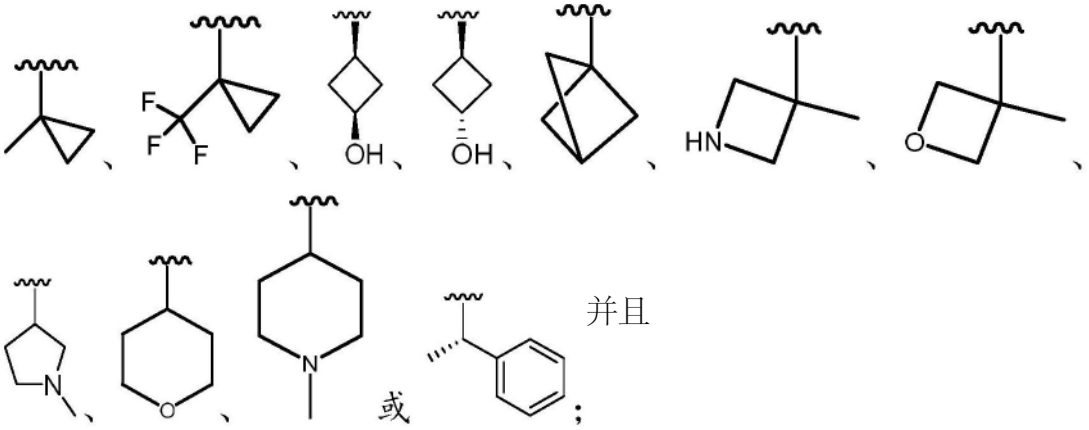
43.根据权利要求1至42中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中R^3为氢或C_{1-3}烷基。
44.根据权利要求1至43中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中R^3为氢或Me。
45.根据权利要求1至44中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中R^3为氢。
46.根据权利要求1至45中任一项所述的化合物、或其药用盐,其中环A为





 、、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  或  ；

R^2独立地为iPr、s-Bu、t-Bu、-$CH(CH_3)CF_3$、$CH(CH_3)CH_2CF_3$、$C(CH_3)_2CHF_2$、

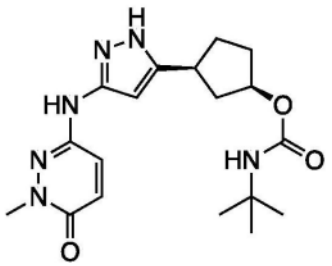


并且

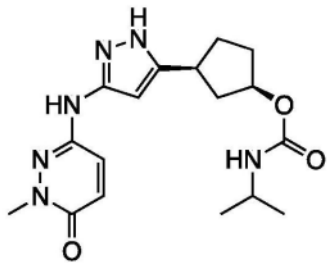
R^3为氢。

47.根据权利要求1所述的化合物,其为表1或表2的化合物,或其药用盐。

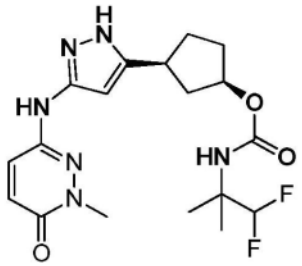
48.根据权利要求1所述的化合物,其选自由以下项组成的组:



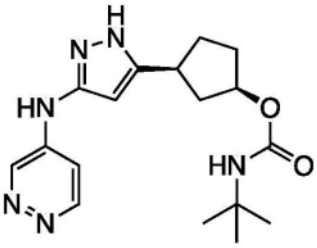
实例 6C、



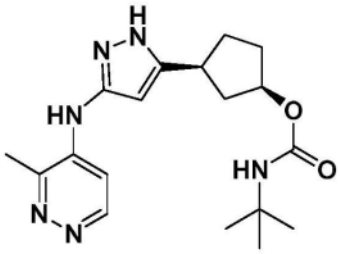
实例 2、



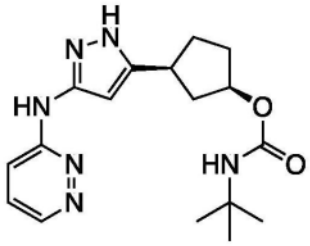
实例 5C、



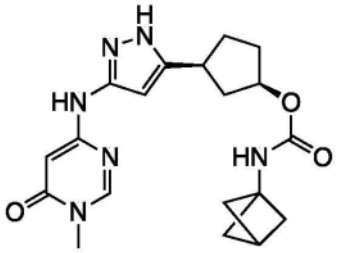
实例 4K、



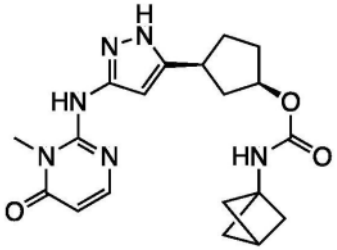
实例 11A、



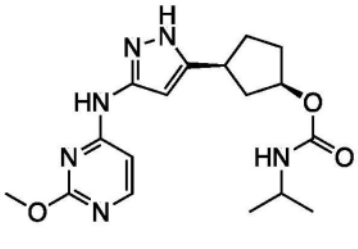
实例 4I、



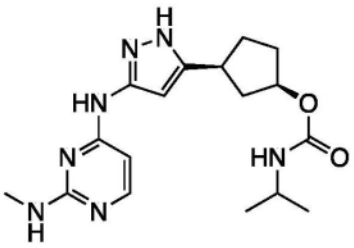
实例 9B、



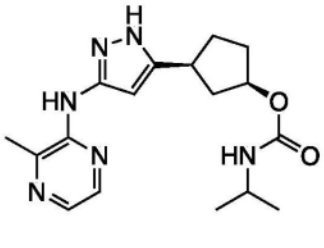
实例 9A、



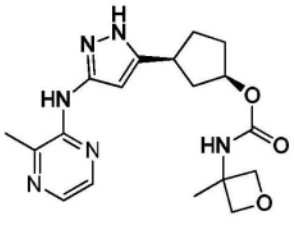
实例 2F、



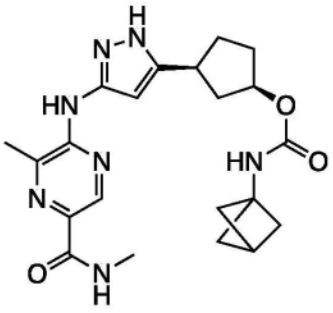
实例 2H、



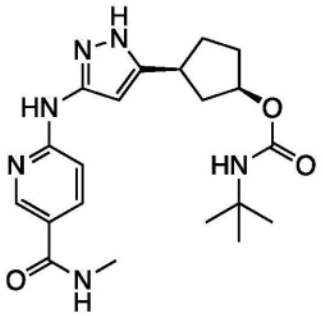
实例 2T、



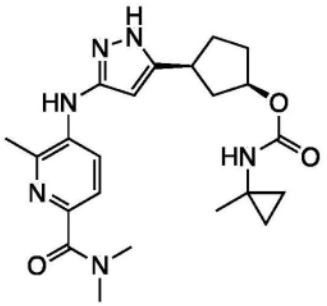
实例 8B、



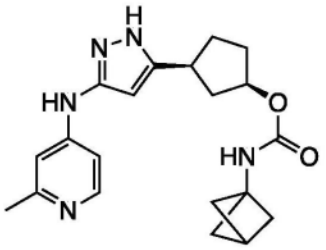
实例 9E、



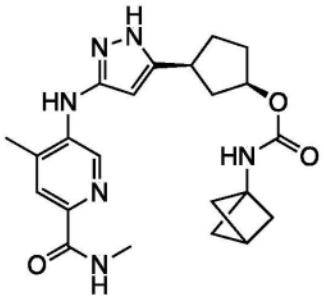
实例 4E、



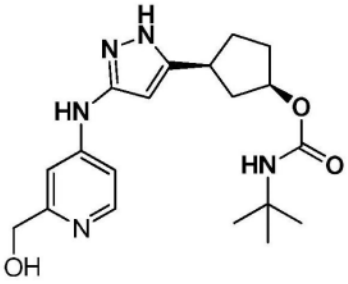
实例 7、



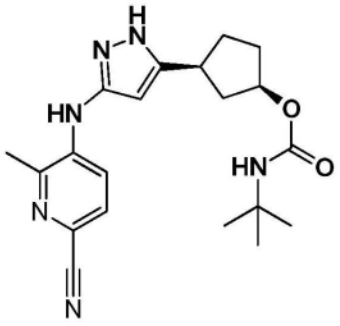
实例 9、



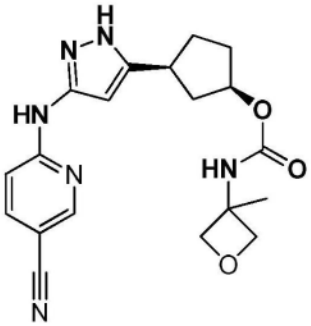
实例 9C、



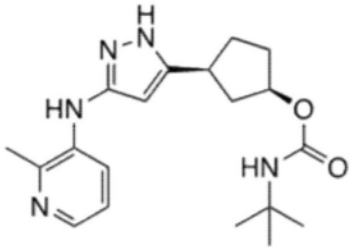
实例 10C、



实例 10D、



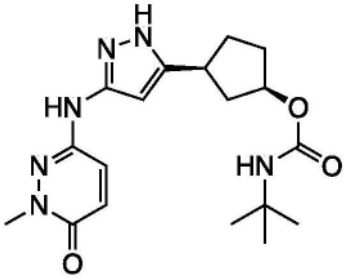
实例 10E 和



实例 4;

或其药用盐。

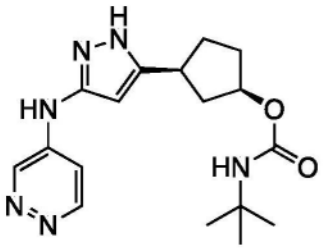
49.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 6C,

或其药用盐。

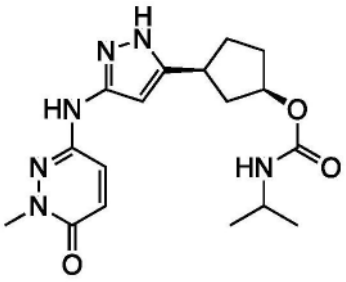
50.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 4K,

或其药用盐。

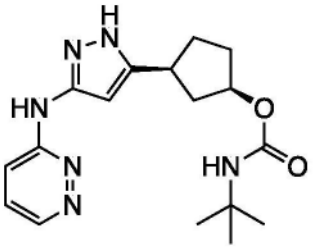
51.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 2,

或其药用盐。

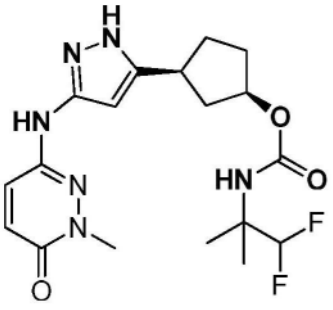
52.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 4I,

或其药用盐。

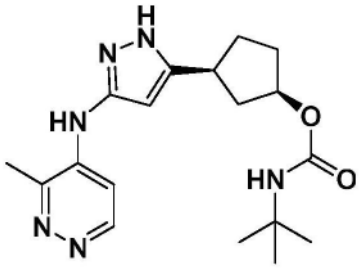
53.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 5C,

或其药用盐。

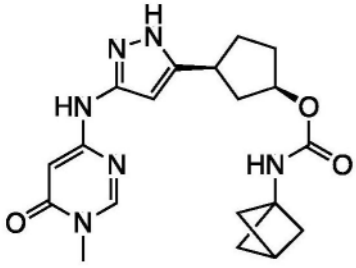
54.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 11A,

或其药用盐。

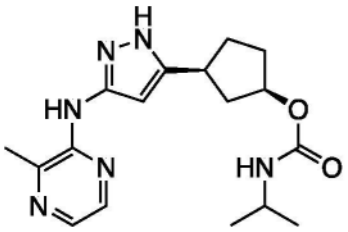
55.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 9B,

或其药用盐。

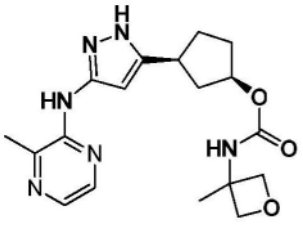
56.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 2T,

或其药用盐。

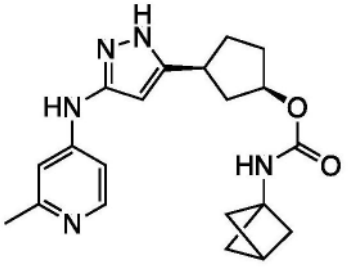
57.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 8B,

或其药用盐。

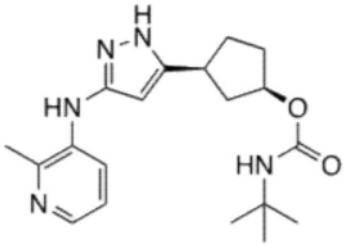
58.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例 9,

或其药用盐。

59.根据权利要求1所述的化合物,其具有下式:



实例4，

或其药用盐。

60.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐，其中环A为由1个N-环杂原子组成的单环6元杂芳基环。

61.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐，其中环A为由2个N-环杂原子组成的单环6元杂芳基环。

62.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐，其中环A为由3个N-环杂原子组成的单环6元杂芳基环。

63.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐，其中m为1。

64.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐，其中m为1，所述至少1个N-环杂原子被基团R^4取代，并且环A包含1个额外的N-环杂原子。

65.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐，其中至少1个N-环杂原子相对于连接点是间位。

66.根据权利要求1或2所述的化合物、或其药用盐，其中至少1个N-环杂原子相对于连接点是对位。

67.根据权利要求1、2、61、63或64中任一项所述的化合物、或其药用盐，其中环A具有2个N-环杂原子，并且2个N原子相对于连接点是间位和对位。

68.根据权利要求1、2、61、63或64中任一项所述的化合物、或其药用盐，其中至少1个N-环杂原子相对于连接点是间位，并且环A进一步包含相对于连接点为对位的氧代(=O)基团。

69.根据权利要求68所述的化合物、或其药用盐，其中环A包含1个额外的N-环杂原子。

70.一种药物组合物，其包含：根据权利要求1至69中任一项所述的化合物、或其药用盐，以及药用赋形剂。

71.一种治疗有需要的受试者的CDK2介导的疾患的方法，所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的根据权利要求1至69中任一项所述的化合物、或其药用盐或根据权利要求70所述的药物组合物。

72.根据权利要求71所述的方法，其中所述疾患为癌症。

73.根据权利要求72所述的方法，其中所述癌症为急性髓细胞性白血病、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胃腺癌、肾细胞癌、肝细胞癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、神经母细胞瘤、浆液性卵巢癌、前列腺癌、黑色素瘤、甲状腺癌或子宫癌肉瘤。

74.一种用于制造用于治疗有需要的受试者的CDK2介导的疾患的药物的方法，其特征在于，使用根据权利要求1至69中任一项所述的化合物、或其药用盐、或根据权利要求70所述的药物组合物。

75.根据权利要求1至69中任一项所述的化合物、或其药用盐、或根据权利要求70所述的药物组合物用于制造药物的用途,所述药物用于治疗受试者的CDK2介导的疾患。

76.根据权利要求1至69中任一项所述的化合物、或其药用盐、或根据权利要求70所述的药物组合物,其用于治疗有需要的受试者的CDK2介导的疾患。

环戊基吡唑CDK2抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年10月5日提交的美国临时63/252,394的优先权权益,该申请的全部内容并入本文。

背景技术

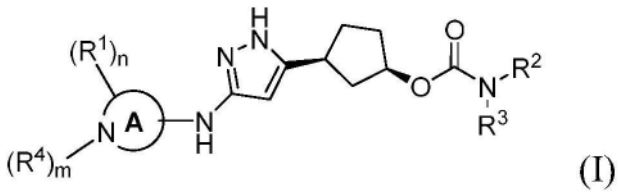
[0003] 在整个真核生物中,细胞周期由细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)家族控制。CDK通过不同调节细胞周期蛋白的结合来激活,以促进细胞周期进展和许多细胞周期依赖性事件。不同细胞周期蛋白配偶体在细胞周期的不同时间表达以促进增殖:细胞周期蛋白D1/2/3在G1表达,细胞周期蛋白E1/2在G1/S表达,细胞周期蛋白A2在S/G2期间表达,并且细胞周期蛋白B1/2/3在G2/M期间表达。人类基因组编码21种CDK,但只有少数(CDK1、CDK2、CDK4、CDK6和CDK7)已被证明在大多数哺乳动物细胞类型中与细胞周期蛋白配偶体一起在细胞周期中发挥直接作用。参见,例如,Lu等人,Toxicological Sciences(2020)177:226-234,以及Asghar等人,Nature Rev.(2015)14:130-146。CDK家族成员具有高序列同源性,这给异构体选择性小分子抑制剂的开发带来了挑战。参见,例如,Asghar等人,Nature Rev.(2015)14:130-146。

[0004] 一般来说,哺乳动物细胞周期需要进行三种间期CDK 2、4和6的有序激活,以驱动细胞通过间期,然后进行由CDK1控制的有丝分裂。CDK4/6与D型细胞周期蛋白一起在G1期期间被激活,然后E型细胞周期蛋白的表达增加,从而激活CDK2以驱动G1/S过渡。CDK2被A型细胞周期蛋白激活,驱动从S期到有丝分裂的过渡。CDK1首先被A型细胞周期蛋白激活,随后被B型细胞周期蛋白激活,以通过有丝分裂驱动细胞周期的完成。细胞增殖增加是此细胞分裂周期直接或间接失调的结果。参见,例如,Lu等人,Toxicological Sciences(2020)177:226-234。

[0005] CDK4/6抑制剂已被发现可用于治疗癌症,但也被发现与负面副作用(诸如中性粒细胞减少症)相关联。参见,例如,Thill和Schmidt Ther.Adv.Med.Oncol.(2018)10:1-12。胃肠道毒性(诸如来自肠细胞增殖的毒性)与CDK1抑制相关联,并且基于小鼠敲除研究的结果,CDK1抑制可能对所有增殖细胞产生更广泛的影响。参见,例如,Lu等人,Toxicological Sciences(2020)177:226-234;Santamaria等人,Nature(2007)448:811-815。CDK2的失调已被证明经常发生在癌症(诸如乳腺癌)中(参见,例如,Scaltriti等人,PNAS(2011)108:3761-3766,Akli等人,Cancer Res.(2011)71:3377-3386)和卵巢癌(参见,例如,Yang等人,Oncotarget(2015)6:20801-20812),以及许多其他癌症。还有越来越多的证据表明,CDK2的缺乏或抑制将不会对正常组织(非癌组织)产生不良影响;参见,例如,Barbacid等人,Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology(2005)233-240,描述了CDK2(-/-)小鼠和条件性无效小鼠是可生长发育的,除不育外,不存在主要的细胞周期缺陷,并且Chauhan等人,Biochemical Journal(2016)473:2783-2798,同样表明“激酶死亡”突变小鼠模型也是不育的,但显示正常的有丝分裂细胞周期进展。因此,需要开发CDK2的选择性抑制剂,使CDK4/6和CDK1抑制最小化。

发明内容

[0006] 在一个实施例中,提供了一种式(I)化合物:

[0007] 

(I)

[0008] 或其药用盐,其中:

[0009] 环A为具有至少1个N-环杂原子并且具有0至2个额外的N-环杂原子的6元杂芳基;

[0010] 每个R^1独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-6}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-S(O)$_2R^{1a}$、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0、1、2或3个R^{1d}取代;

[0011] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0012] R^{1c}为具有1至2个各自独立地为N和O的杂原子的3元至6元杂环烷基;

[0013] R^2独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或C_{1-6}烷基芳基,其中环烷基、杂环烷基和芳基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;

[0014] 每个R^{1d}和R^{2a}独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

[0015] R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0016] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0017] 下标n为整数0、1、2、3或4;并且

[0018] 下标m为整数0或1。

[0019] 在另一实施例中,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的化合物、或其药用盐,以及药用赋形剂。

[0020] 在另一实施例中,提供了一种治疗有需要的人的CDK2介导的疾患的方法,该方法包括向该人施用治疗有效量的如本文所述的化合物、或其药用盐、或如本文所述的药物组合物。

[0021] 在另一实施例中,提供了一种用于制造用于治疗有需要的人的CDK2介导的疾患的药物的方法,其特征在于,使用如本文所述的化合物、或其药用盐、或如本文所述的药物组合物。

[0022] 在另一实施例中,提供了如本文所述的化合物、或其药用盐、或如本文所述的药物组合物用于制造药物的用途,该药物用于治疗人的CDK2介导的疾患。

[0023] 在另一实施例中,提供了如本文所述的化合物、或其药用盐、或如本文所述的药物组合物,其用于治疗有需要的人的CDK2介导的疾患。

具体实施方式

[0024] I.常规

[0025] 本文提供了:式(I)的CDK2的环戊基吡唑抑制剂、或其药用盐、其药物组合物;以及

环戊基吡唑抑制剂、或其药用盐、其药物组合物的用途，例如，用于治疗CDK2介导的疾病诸如癌症；以及用于环戊基吡唑抑制剂、或其药用盐、其药物组合物的制备。

[0026] II.定义

[0027] 除非另外具体地指出，否则本文所用的所有科学技术术语具有如本领域的普通技术人员通常理解的相同意义。此外，可以使用与本文所述的方法或材料相似或等同的任何方法或材料。为了如本文所述的目的，定义以下术语。

[0028] 如本文所用，“一个”、“一种”或“该/所述”不仅包括具有一个成员的方面，而且还包括具有多于一个成员的方面。例如，除非上下文另有明确说明，否则单数形式“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数个所指对象。因此，例如，提及“一个细胞”包括多种此类细胞，并且提及“该药剂”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种药剂，等等。

[0029] “烷基”是指具有所示碳原子数量的直链或支链、饱和脂族基团。烷基可包括任何数量的碳，诸如C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{1-7}、C_{1-8}、C_{1-9}、C_{1-10}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。例如，C_{1-6}烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基等。烷基还可以指具有至多20个碳原子的烷基基团，诸如但不限于庚基、辛基、壬基、癸基等。缩写“Me”是指烷基甲基(-CH_3)。

[0030] “烷氧基”是指具有将烷基连接至连接点的氧原子的烷基基团：烷基-O-。至于烷基基团，烷氧基基团可以具有任何合适数量的碳原子，诸如C_{1-6}。烷氧基基团包括例如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、2-丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。烷氧基基团可进一步被本文所述的各种取代基取代。

[0031] “烷氧基烷基”是指具有烷基组分和烷氧基组分的基团，其中烷基组分将烷氧基组分连接至连接点。烷基组分为如上所定义的亚烷基，不同之处在于烷基组分是至少二价的，以连接至烷氧基组分和连接点。烷基组分可以包括任何数量的碳，诸如C_{0-6}、C_{1-2}、C_{1-3}、C_{1-4}、C_{1-5}、C_{1-6}、C_{2-3}、C_{2-4}、C_{2-5}、C_{2-6}、C_{3-4}、C_{3-5}、C_{3-6}、C_{4-5}、C_{4-6}和C_{5-6}。烷氧基组分如上所定义。烷氧基烷基基团的实例包括但不限于2-乙氧基-乙基和甲氧基甲基。

[0032] “卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0033] “卤代烷基”是指如上所定义的烷基，其中一些或全部氢原子被卤素原子替换。至于烷基基团，卤代烷基基团可以具有任何合适数量的碳原子，诸如C_{1-6}。例如，卤代烷基包括三氟甲基、氟甲基等。在一些情况下，术语“全氟”可以用于定义其中所有氢被氟替换的化合物或基团。例如，全氟甲基是指1,1,1-三氟甲基。

[0034] “卤代烷氧基”是指其中一些或全部氢原子被卤素原子取代的烷氧基基团。至于烷基基团，卤代烷氧基基团可以具有任何合适数量的碳原子，诸如C_{1-6}。烷氧基基团可以被1、2、3或更多个卤素取代。当所有氢被卤素(例如被氟)替换时，化合物被全取代，例如被全氟化。卤代烷氧基包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2,-三氟乙氧基、全氟乙氧基等。

[0035] 环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基双环(稠合、桥接或螺环)或多环(稠合、桥接或螺环)环系统基于环系统和/或连接点的性质来定义。例如，如果整个双环或多环环系统完全是非芳族的并且含有至少一个环杂原子，则该环系统是杂环烷基双环或多环环系统。如果整个双环或多环系统是完全芳族的并且含有至少一个环杂原子，则该环系统被认为是杂芳基双环或多环环系统。如果双环或多环环系统含有非芳环系统和芳环系统的混合物，则连接点决定了环系统的性质：如果连接到非芳环烷基或杂环烷基环，则认为是环烷基或杂环

烷基双环或多环环系统;如果其连接至芳香芳基或杂芳基环,则其被认为是芳基或杂芳基双环或多环环系统。

[0036] “环烷基”是指含有3至12个环碳原子但不含杂原子环原子的非芳族、饱和或部分不饱和的单环、双环或多环环系统。环烷基可包括任何数量的碳,诸如C_{3-6}、C_{4-6}、C_{5-6}、C_{3-8}、C_{4-8}、C_{5-8}、C_{6-8}、C_{3-9}、C_{3-10}、C_{3-11}、和C_{3-12}。饱和的单环环烷基环包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环辛基。饱和的双环和多环环烷基环包括例如双环[1.1.1]戊烷、降冰片烷、[2.2.2]双环辛烷、十氢化萘和金刚烷。环烷基基团也可以是部分不饱和的,在环中具有一个或多个双键或三键。部分不饱和的代表性环烷基包括但不限于环丁烯、环戊烯、环己烯、环己二烯(1,3-异构体和1,4-异构体)、环庚烯、环庚二烯、环辛烯、环辛二烯(1,3-异构体、1,4-异构体和1,5-异构体)、降冰片烯和降冰片二烯。当环烷基为饱和的单环C_{3-8}环烷基时,示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。当环烷基为饱和的单环C_{3-6}环烷基时,示例性基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0037] “杂环烷基”或“杂环基”是指具有3至12个环碳或杂原子的非芳族、饱和或不饱和、单环、双环或多环环系统,其中环系统含有1至4个选自N、O和S的环杂原子。也可以使用额外的杂原子,包括但不限于B、Al、Si和P。杂原子也可以被氧化,诸如但不限于-S(O)-和-$S(O)_2$-。杂环烷基基团可包括任何数量的环原子,诸如3至6、4至6、5至6、3至8、4至8、5至8、6至8、3至9、3至10、3至11或3至12个环成员。任何合适数量的杂原子可包括在杂环烷基基团中,诸如1、2、3或4,或1至2、1至3、1至4、2至3、2至4或3至4。杂环烷基基团可包括诸如氮丙啶、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氮杂环庚烷、氮杂环辛烷、奎宁环、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪(1,2-异构体、1,3-异构体和1,4-异构体)、氧杂环丙烷、氧杂环丁烷、四氢呋喃、噁烷(四氢吡喃)、环氧己烷、硫杂丙环、硫杂环丁烷、硫杂环戊烷(四氢噻吩)、噻烷(四氢噻喃)、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧戊环、二硫杂环戊烷、吗啉、硫代吗啉、二噁烷或二噻烷的基团。

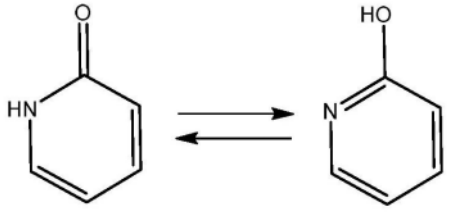
[0038] 杂环烷基基团可以经由环上的任何位置连接。例如,氮丙啶可以是1-氮丙啶或2-氮丙啶,氮杂环丁烷可以是1-氮杂环丁烷或2-氮杂环丁烷,吡咯烷可以是1-吡咯烷、2-吡咯烷或3-吡咯烷,哌啶可以是1-哌啶、2-哌啶、3-哌啶或4-哌啶、吡唑烷可以是1-吡唑烷、2-吡唑烷、3-吡唑烷或4-吡唑烷,咪唑烷可以是1-咪唑烷、2-咪唑烷、3-咪唑烷或4-咪唑烷,哌嗪可以是1-哌嗪、2-哌嗪、3-哌嗪或4-哌嗪,四氢呋喃可以是1-四氢呋喃或2-四氢呋喃,噁唑烷可以是2-噁唑烷、3-噁唑烷、4-噁唑烷或5-噁唑烷,异噁唑烷可以是2-异噁唑烷、3-异噁唑烷、4-异噁唑烷或5-异噁唑烷,噻唑烷可以是2-噻唑烷、3-噻唑烷、4-噻唑烷或5-噻唑烷,异噻唑烷可以是2-异噻唑烷、3-异噻唑烷、4-异噻唑烷或5-异噻唑烷,并且吗啉可以是2-吗啉、3-吗啉或4-吗啉。

[0039] 当杂环烷基包括3至8个环成员和1至3个杂原子时,代表性成员包括但不限于吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、噁烷、四氢噻吩、噻烷、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、吗啉、硫代吗啉、二噁烷和二噻烷。杂环烷基还可以形成具有5至6个环成员和1至2个杂原子的环,其中代表性成员包括但不限于吡咯烷、哌啶、四氢呋喃、四氢噻吩、吡唑烷、咪唑烷、哌嗪、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷和吗啉。

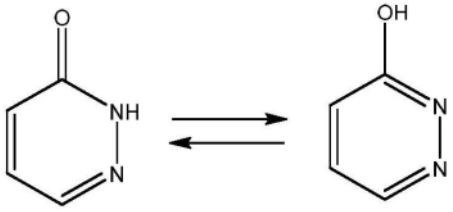
[0040] “芳基”是指具有任何合适数量的环碳原子和任何合适数量的环,但没有杂原子环原子的芳环系统。芳基基团可包括任何合适数量的环原子,诸如6、7、8、9、10、11、12、13、14、

15或16个环原子,以及6至10、6至12或6至14个环成员。芳基可以是单环、稠合形成的双环或三环基团、或通过键连接形成的联芳基基团。代表性芳基基团包括苯基、萘基和联苯基。一些芳基基团具有6至12个环成员,诸如苯基、萘基或联苯基。其他芳基基团具有6至10个环成员,诸如苯基或萘基。一些其他芳基基团具有6个环成员,诸如苯基。

[0041] “杂芳基”是指含有5至16个环碳和杂原子的单环或稠合双环或三环芳环组装体,其中环原子中的1至5个环原子是选自N、O和S的杂原子。也可以使用额外的杂原子,包括但不限于B、Al、Si和P。杂原子也可以被氧化,诸如但不限于-S(O)-和-$S(O)_2$-。杂芳基基团可包括任何数量的环原子,诸如5至6、5至8、6至8、5至9、5至10、5至11或5至12个环成员。任何合适数量的杂原子可包括在杂芳基基团中,诸如1、2、3、4或5,或1至2、1至3、1至4、1至5、2至3、2至4、2至5、3至4或3至5。杂芳基基团可具有5至8个环成员和1至4个杂原子、或5至8个环成员和1至3个杂原子、或5至6个环成员和1至4个杂原子、或5至6个环成员和1至3个杂原子。杂芳基基团可包括诸如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、四唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑的基团。杂芳基基团可包括诸如吡啶酮(诸如吡啶-2-酮、吡啶-3-酮或吡啶-4-酮)、哒嗪酮(诸如哒嗪-3(2H)-酮或哒嗪-4(1H)-酮)、嘧啶酮(诸如嘧啶-2(1H)-酮或嘧啶-4(3H)-酮)和吡嗪酮的基团。举例来说,每个的互变异构化如以下所示:

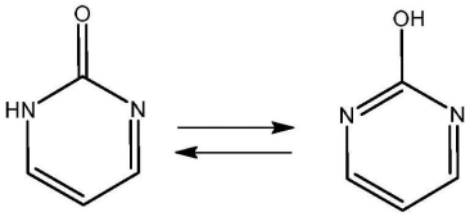


吡啶酮

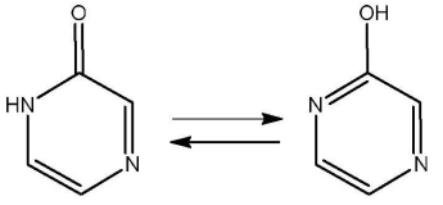


哒嗪酮

[0042]



嘧啶酮



吡嗪酮

[0043] 杂芳基基团还可以稠合至芳环系统(诸如苯基环)以形成包括但不限于苯并吡咯(诸如吲哚和异吲哚)、苯并吡啶(诸如喹啉和异喹啉)、苯并吡嗪(喹喔啉)、苯并嘧啶(喹唑啉)、苯并哒嗪(诸如酞嗪和噌啉)、苯并噻吩和苯并呋喃的成员。

[0044] 杂芳基基团可以经由环上的任何位置连接。例如,吡咯包括1-吡咯、2-吡咯和3-吡咯,吡啶包括2-吡啶、3-吡啶和4-吡啶,咪唑包括1-咪唑、2-咪唑、4-咪唑和5-咪唑,吡唑包括1-吡唑、3-吡唑、4-吡唑和5-吡唑,三唑包括1-三唑、4-三唑和5-三唑,四唑包括1-四唑和5-四唑,嘧啶包括2-嘧啶、4-嘧啶、5-嘧啶和6-嘧啶,哒嗪包括3-哒嗪和4-哒嗪,1,2,3-三嗪包括4-三嗪和5-三嗪,1,2,4-三嗪包括3-三嗪、5-三嗪和6-三嗪,1,3,5-三嗪包括2-三嗪,噻吩包括2-噻吩和3-噻吩,呋喃包括2-呋喃和3-呋喃,噻唑包括2-噻唑、4-噻唑和5-噻唑,异噻唑包括3-异噻唑、4-异噻唑和5-异噻唑,噁唑包括2-噁唑、4-噁唑和5-噁唑,异噁唑包括3-异噁唑、4-异噁唑和5-异噁唑,吲哚包括1-吲哚、2-吲哚和3-吲哚,异吲哚包括1-异吲哚和2-异吲哚,喹啉包括2-喹啉、3-喹啉和4-喹啉,异喹啉包括1-异喹啉、3-异喹啉和4-异喹啉,喹唑啉包括2-喹唑啉和4-喹唑啉,噌啉包括3-噌啉和4-噌啉,苯并噻吩包括2-苯并噻吩和3-苯并噻吩,并且苯并呋喃包括2-苯并呋喃和3-苯并呋喃。

[0045] 一些杂芳基基团包括具有5至10个环成员和包括N、O或S的1至3个环原子的那些,诸如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、吲哚、异吲哚、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩和苯并呋喃。其他杂芳基基团包括具有5至8个环成员和1至3个杂原子的那些,诸如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。一些其他杂芳基基团包括具有9至12个环成员和1至3个杂原子的那些,诸如吲哚、异吲哚、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪、噌啉、苯并噻吩、苯并呋喃和联吡啶。再一些杂芳基基团包括具有5至6个环成员和包括N、O或S的1至2个环原子的那些,诸如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、噻吩、呋喃、噻唑、异噻唑、噁唑和异噁唑。

[0046] 一些杂芳基基团包括5至10个环成员并且仅包括氮杂原子,诸如吡咯、吡啶、咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、吲哚、异吲哚、喹啉、异喹啉、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪和噌啉。其他杂芳基基团包括5至10个环成员并且仅包括氧杂原子,诸如呋喃和苯并呋喃。一些其他杂芳基包括5至10个环成员并且仅包括硫杂原子,诸如噻吩和苯并噻吩。再一些杂芳基基团包括5至10个环成员和至少两个杂原子,诸如咪唑、吡唑、三唑、吡嗪、嘧啶、哒嗪、三嗪(1,2,3-异构体、1,2,4-异构体和1,3,5-异构体)、噻唑、异噻唑、噁唑、异噁唑、喹喔啉、喹唑啉、酞嗪和噌啉。

[0047] “取代(Substitution或substitute)”是指用不同(即,非氢)基团替换氢原子,如本文更详细描述的。为零(0)的下标n或m和/或被零(0)个取代基取代的基团意指不存在R^1或R^4基团(在变量n或m的情况下)及/或不用给定的取代基列表替换氢。

[0048] “治疗(Treat、treating和treatment)”是指成功治疗或改善损伤、病理、病症或症状(例如,疼痛)的任何标志,包括任何客观或主观参数诸如减轻;缓解;症状减少或使患者更易忍受症状、损伤、病理或病症;降低症状或病症的频率或持续时间;或者,在一些情况下,防止症状的发作。症状的治疗或改善可以基于任何客观或主观参数;包括,例如,体检结果。

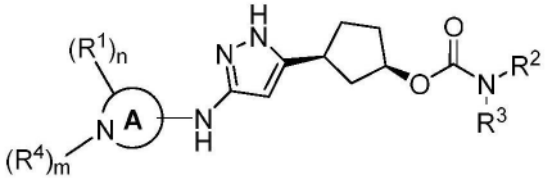
[0049] “治疗有效量或剂量”或“治疗足够量或剂量”或“有效量或剂量”或“足够量或剂量”可互换使用,是指产生施用的治疗效果的剂量。确切的剂量将取决于治疗的目的,并且可以由本领域技术人员使用已知技术确定。

[0050] “受试者”是指动物诸如哺乳动物,包括但不限于灵长类动物(例如,人)、牛、绵羊、山羊、马、犬、猫、兔、大鼠、小鼠等。在一些实施方案中,受试者是人。

[0051] III.化合物

[0052] 提供了式(I)中任一个的化合物和药用盐。

[0053] 在一些实施例中,提供了式(I)化合物:

[0054] 

(I)

[0055] 或其药用盐,其中:

[0056] 环A为具有至少1个N-环杂原子并且具有0至2个额外的N-环杂原子的6元杂芳基;

[0057] 每个R^1独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-6}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-$S(O)_2R^{1a}$、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元、4元、5元、或6元杂环烷基、或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0、1、2或3个R^{1d}取代;

[0058] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0059] R^{1c}为具有1至2个各自独立地为N和O的杂原子的3元至6元杂环烷基;

[0060] R^2独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或C_{1-6}烷基芳基,其中环烷基、杂环烷基和芳基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;

[0061] 每个R^{1d}和R^{2a}独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

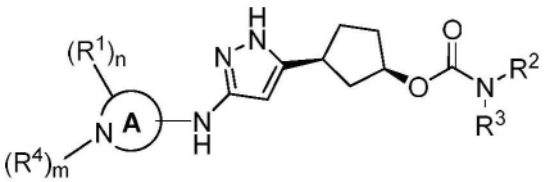
[0062] R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0063] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0064] 下标n为整数0、1、2、3或4;并且

[0065] 下标m为整数0或1。

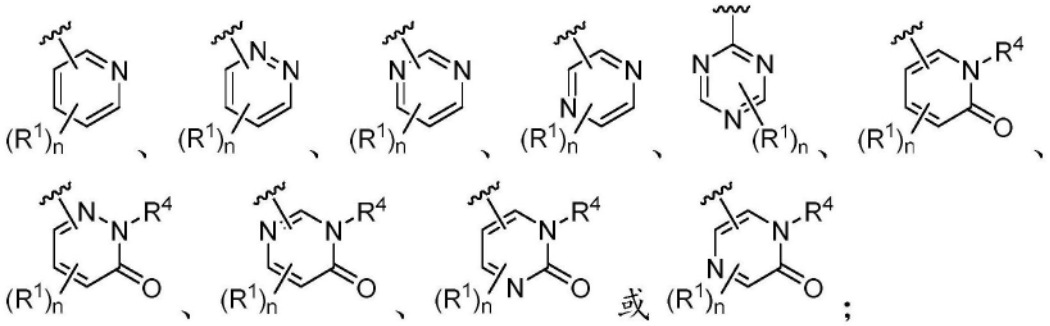
[0066] 在一些实施例中,提供了式(I)化合物:

[0067] 

(I)

[0068] 或其药用盐,其中:

[0069] 环A为

[0070] 

[0071] 每个R^1独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-6}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-$S(O)_2R^{1a}$、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元、4元、5元、或6元杂环烷基、或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0、1、2或3个R^{1d}取代;

[0072] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0073] R^{1c}为具有1至2个各自独立地为N和O的杂原子的3元至6元杂环烷基;

[0074] R^2独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或C_{1-6}烷基芳基,其中环烷基、杂环烷基和芳基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;

[0075] 每个R^{1d}和R^{2a}独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

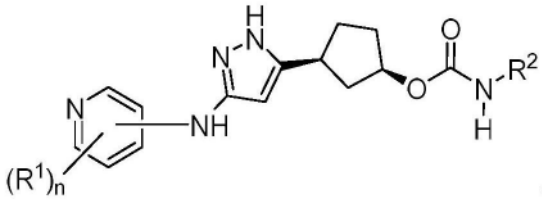
[0076] R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0077] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;

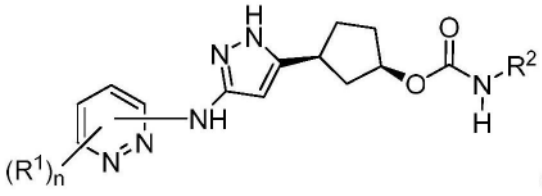
[0078] 下标n为整数0、1、2、3或4;并且

[0079] 下标m为整数0或1。

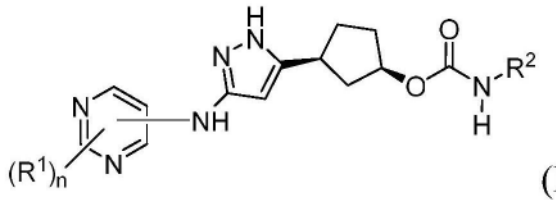
[0080] 在一些实施例中,提供了以下化合物:



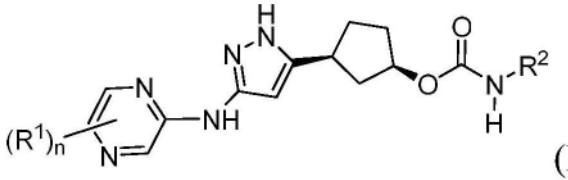
(Ia);

[0081] 

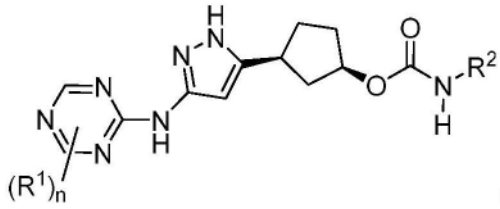
(Ib);



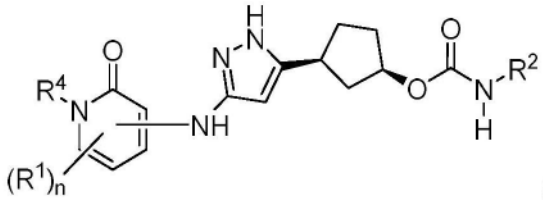
(Ic);



(Id);

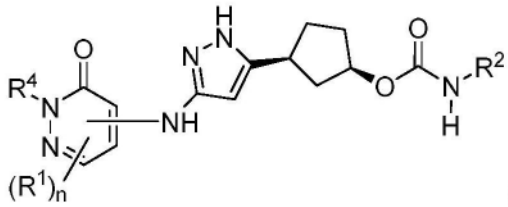


(Ie);

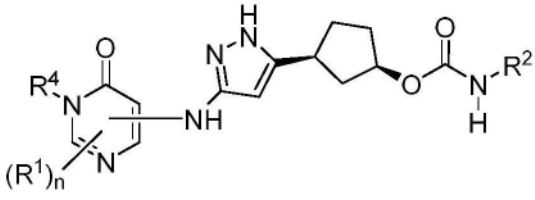


(If);

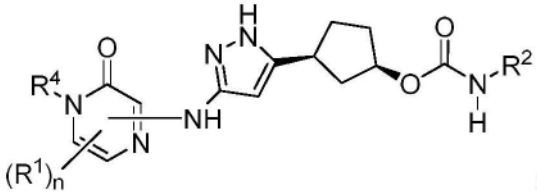
[0082]



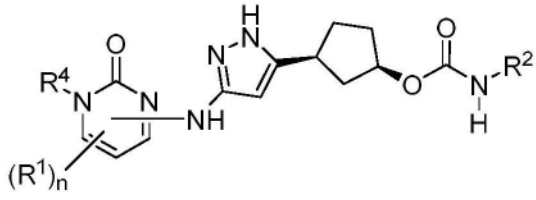
(Ig);



(Ih);



(Ii); 或



(Ij);

[0083] 或其药用盐,其中:

[0084] 每个R^1独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-6}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-S(O)$_2R^{1a}$、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0、1、2或3个R^{1d}取代;

[0085] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0086] R^{1c}为具有1至2个各自独立地为N和O的杂原子的3元至6元杂环烷基;

[0087] R^{2}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基、或C_{1-6}烷基芳基,其中环烷基、杂环烷基和芳基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;

[0088] 每个R^{1d}和R^{2a}独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

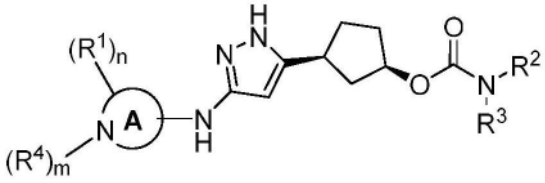
[0089] R^{3}为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0090] R^{4}为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0091] 下标n为整数0、1、2、3或4;并且

[0092] 下标m为整数0或1。

[0093] 在一些实施例中,提供了式(I)化合物:

[0094] 

(I)

[0095] 或其药用盐,其中:

[0096] 环A为具有1个N-环杂原子并且任选地具有1至2个额外的N-环杂原子的6元杂芳基;

[0097] 每个R^{1}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-6}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元、4元、5元、或6元杂环烷基、或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0、1、2或3个R^{1d}取代;

[0098] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0099] R^{1c}为具有1至2个各自独立地为N和O的杂原子的3元至6元杂环烷基;

[0100] R^{2}独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基,其中环烷基和杂环烷基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;

[0101] 每个R^{1d}和R^{2a}独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

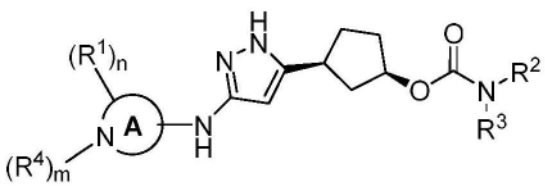
[0102] R^{3}为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0103] R^{4}为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0104] 下标n为整数0、1、2、3或4;并且

[0105] 下标m为整数0或1。

[0106] 在一些实施例中,提供了式(I)化合物:

[0107] 

(I)

[0108] 或其药用盐,其中:

[0109] 环A为具有1至2个额外的N杂原子的6元杂芳基;

[0110] 每个R^1独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{1-6}羟基烷基、C_{2-6}烷氧基烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}卤代烷氧基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-6}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、C_{3-8}环烷基、具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元、4元、5元、或6元杂环烷基、或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0、1、2或3个R^{1d}取代;

[0111] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0112] R^{1c}为具有1至2个各自独立地为N和O的杂原子的3元至6元杂环烷基;

[0113] R^2独立地为C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{3-8}环烷基或具有1或2个各自独立地为N或O的杂原子的3元至6元杂环烷基,其中环烷基和杂环烷基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;

[0114] 每个R^{1d}和R^{2a}独立地为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

[0115] R^3为氢、C_{1-6}烷基或C_{1-6}卤代烷基;

[0116] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0117] 下标n为整数0、1、2、3或4;并且

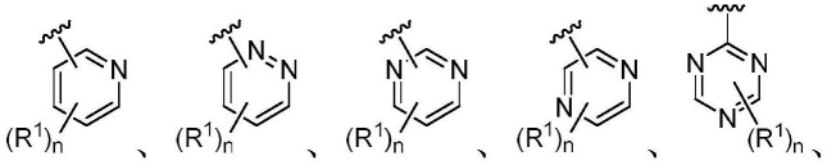
[0118] 下标m为整数0或1。

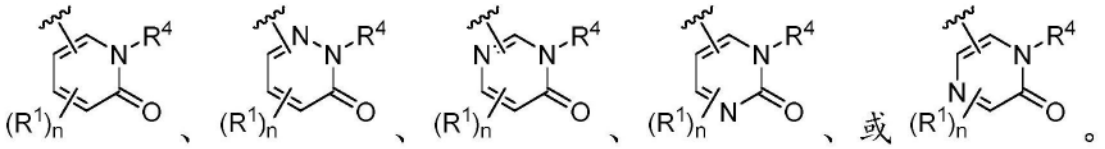
[0119] 如本文中应当理解的,环A为单环6元杂芳基环,其具有至少一(1)个N-环杂原子和任选地1至2个额外的N-环杂原子。如本文所用,“N-环杂原子”应理解为是6元环系统的成员的氮(N)杂原子。在某些实施例中,环A为具有1个N-环杂原子的单环6元杂芳基环。在某些实施例中,环A为具有2个N-环杂原子的单环6元杂芳基环。在某些实施例中,环A为具有3个N-环杂原子的单环6元杂芳基环。在某些实施例中,其中m为1,并且在化合价允许的情况下,至少1个N-环杂原子、或任选的1至2个额外的杂原子被基团R^4取代。在某些实施例中,其中m为1,并且在化合价允许的情况下,该至少1个N-环杂原子被基团R^4取代。在某些实施例中,其中m为1,并且在化合价允许的情况下,该至少1个N-环杂原子被基团R^4取代,并且环A包含1个额外的N-环杂原子。

[0120] 在环A的某些实施例中,至少一(1)个N-环杂原子相对于连接点是间位。在某些实施例中,至少一(1)个N-环杂原子相对于连接点是对位。在某些实施例中,其中环A具有2个N-环杂原子,N原子相对于连接点是间位和对位。在某些实施例中,环A包含相对于连接点为间位的至少一(1)个N-环杂原子,并且环A进一步包含相对于连接点为对位的氧代(=O)基团,任选地其中环A进一步包含1个额外的N-环杂原子。

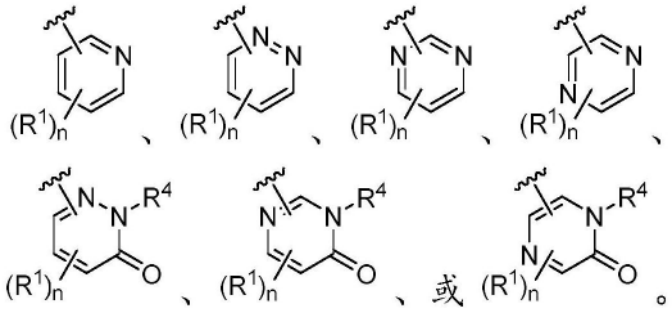
[0121] 在一些实施例中,环A为具有1个N-环杂原子并且任选地具有1至2个额外的N-环杂原子的6元杂芳基。在一些实施例中,环A为具有至少1个N-环杂原子并且具有0至2个额外的N-环杂原子的6元杂芳基。在一些实施例中,环A为具有1至3个N-环杂原子的6元杂芳基。

[0122] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

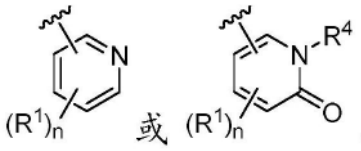
[0123] 

[0124] 

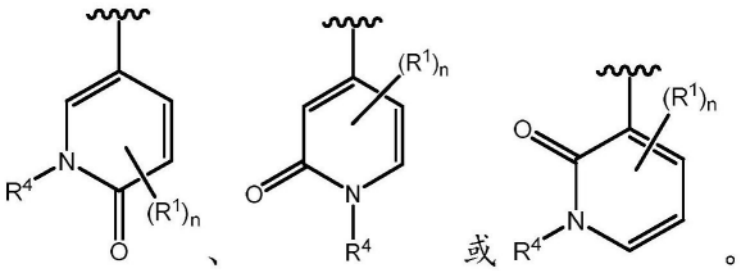
[0125] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0126] 

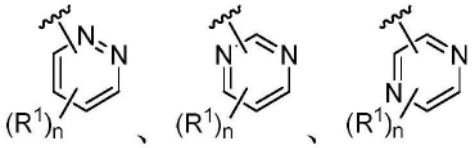
[0127] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

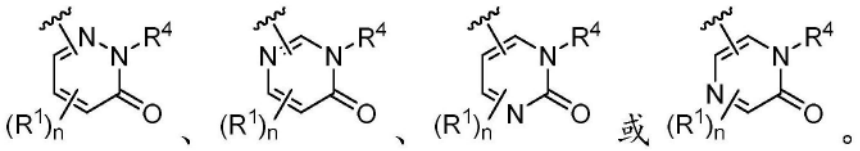
[0128] 

[0129] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

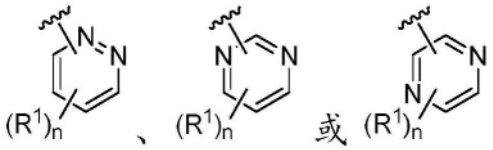
[0130] 

[0131] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

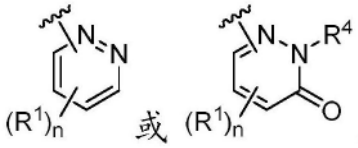
[0132] 

[0133] 

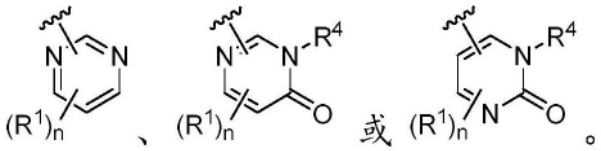
[0134] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0135] 

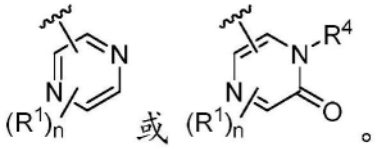
[0136] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0137] 

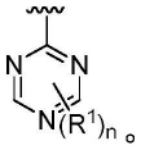
[0138] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0139] 

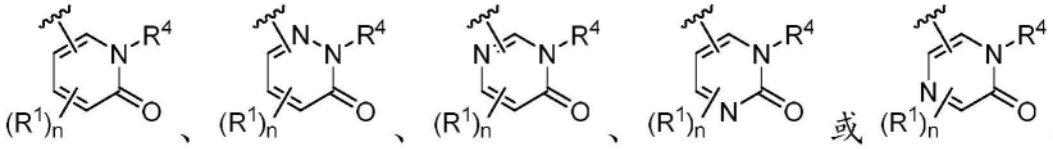
[0140] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0141] 

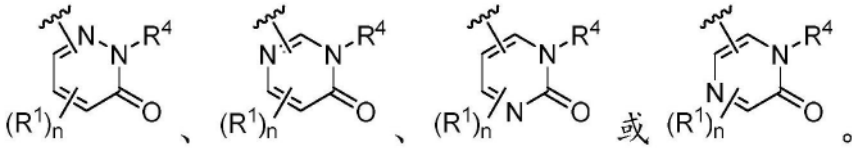
[0142] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0143] 

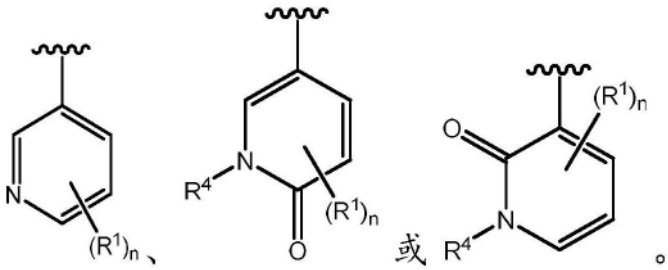
[0144] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A具有以下结构:

[0145] 

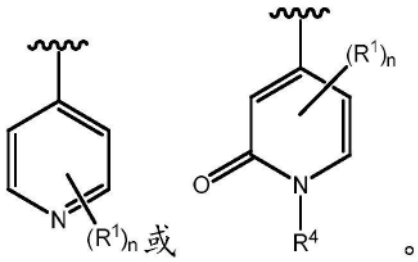
[0146] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A具有以下结构:

[0147] 

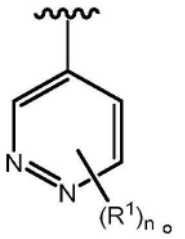
[0148] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A具有以下结构:

[0149] 

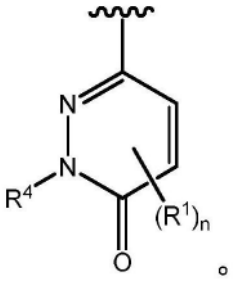
[0150] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A具有以下结构:

[0151] 

[0152] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A具有以下结构:

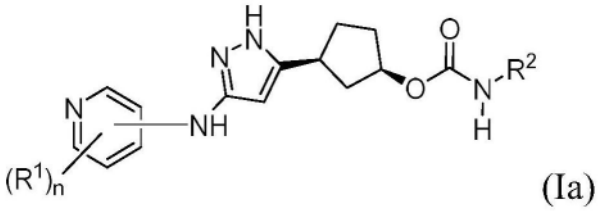
[0153] 

[0154] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A具有以下结构:

[0155] 

[0156] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、吡啶-2-酮、哒嗪-3-酮、嘧啶-2-酮或吡嗪-2-酮。

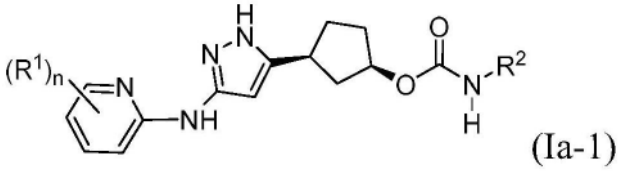
[0157] 在一些实施例中,提供了式(Ia)化合物:

[0158] 

(Ia)

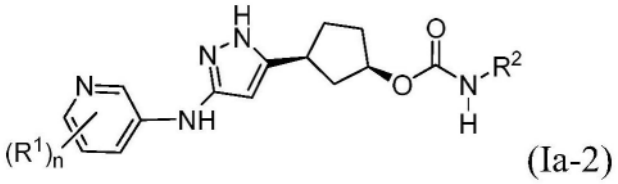
[0159] 或其药用盐。

[0160] 在一些实施例中,提供了式(Ia-1)化合物:

[0161] 
(Ia-1)

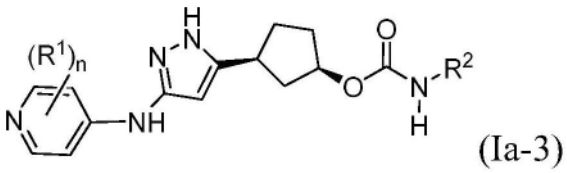
[0162] 或其药用盐。

[0163] 在一些实施例中,提供了式(Ia-2)化合物:

[0164] 
(Ia-2)

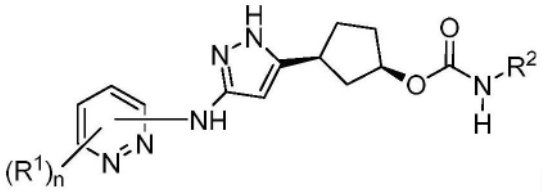
[0165] 或其药用盐。

[0166] 在一些实施例中,提供了式(Ia-3)化合物:

[0167] 
(Ia-3)

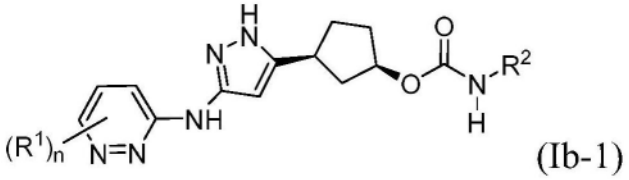
[0168] 或其药用盐。

[0169] 在一些实施例中,提供了式(Ib)化合物:

[0170] 
(Ib)

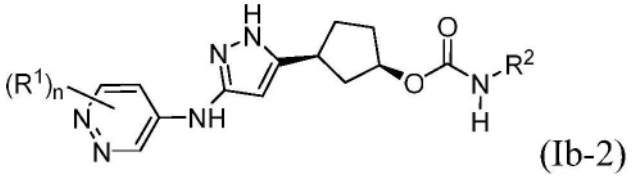
[0171] 或其药用盐。

[0172] 在一些实施例中,提供了式(Ib-1)化合物:

[0173] 
(Ib-1)

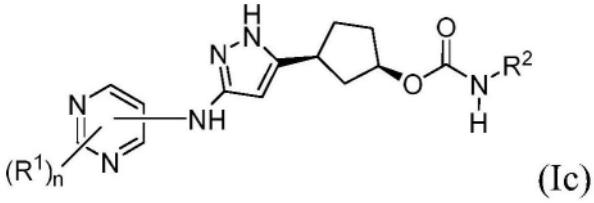
[0174] 或其药用盐。

[0175] 在一些实施例中,提供了式(Ib-2)化合物:

[0176] 
(Ib-2)

[0177] 或其药用盐。

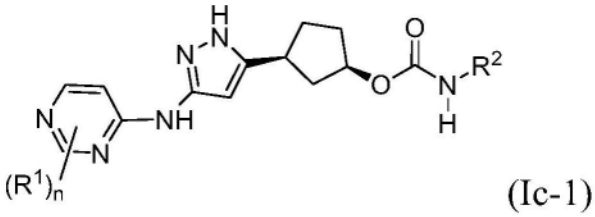
[0178] 在一些实施例中,提供了式(Ic)化合物:

[0179] 

(Ic)

[0180] 或其药用盐。

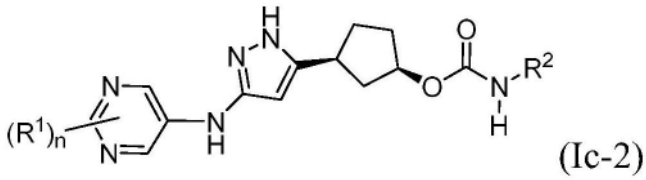
[0181] 在一些实施例中,提供了式(Ic-1)化合物:

[0182] 

(Ic-1)

[0183] 或其药用盐。

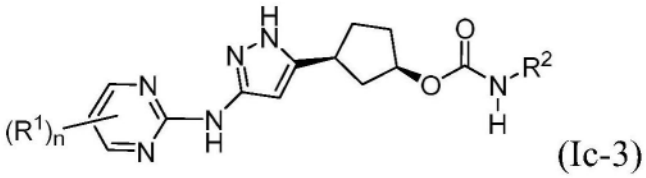
[0184] 在一些实施例中,提供了式(Ic-2)化合物:

[0185] 

(Ic-2)

[0186] 或其药用盐。

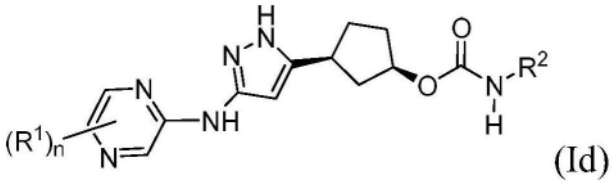
[0187] 在一些实施例中,提供了式(Ic-3)化合物:

[0188] 

(Ic-3)

[0189] 或其药用盐。

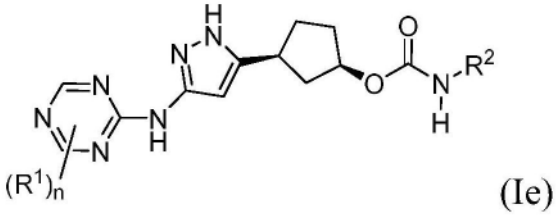
[0190] 在一些实施例中,提供了式(Id)化合物:

[0191] 

(Id)

[0192] 或其药用盐。

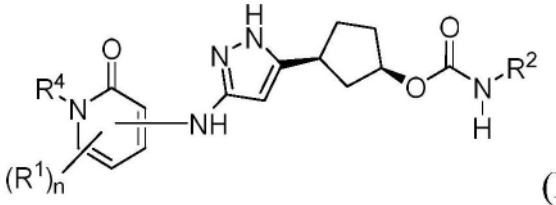
[0193] 在一些实施例中,提供了式(Ie)化合物:

[0194] 

(Ie)

[0195] 或其药用盐。

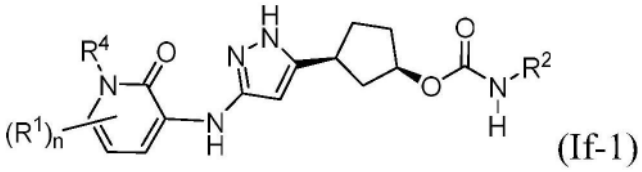
[0196] 在一些实施例中,提供了式(If)化合物:

[0197] 

(If)

[0198] 或其药用盐。

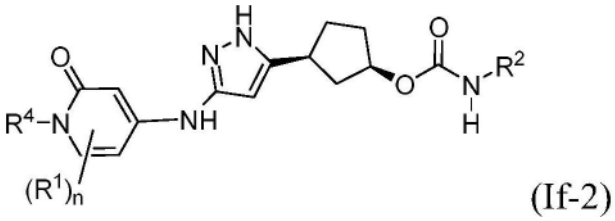
[0199] 在一些实施例中,提供了式(If-1)化合物:

[0200] 

(If-1)

[0201] 或其药用盐。

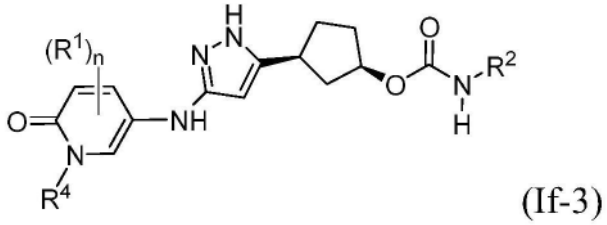
[0202] 在一些实施例中,提供了式(If-2)化合物:

[0203] 

(If-2)

[0204] 或其药用盐。

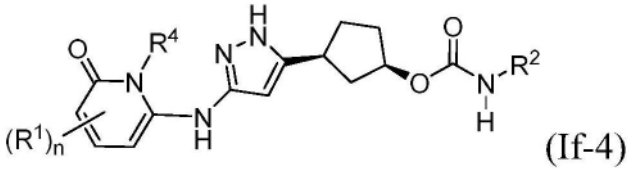
[0205] 在一些实施例中,提供了式(If-3)化合物:

[0206] 

(If-3)

[0207] 或其药用盐。

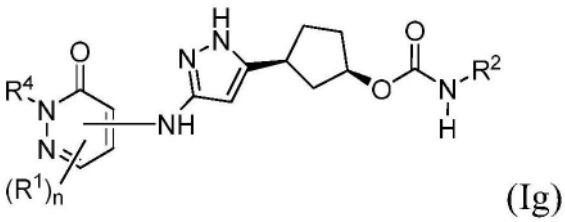
[0208] 在一些实施例中,提供了式(If-4)化合物:

[0209] 

(If-4)

[0210] 或其药用盐。

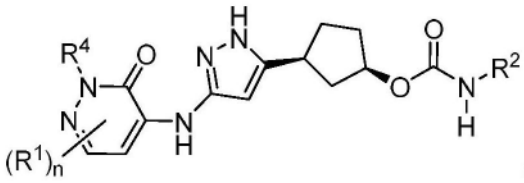
[0211] 在一些实施例中,提供了式(Ig)化合物:

[0212] 

(Ig)

[0213] 或其药用盐。

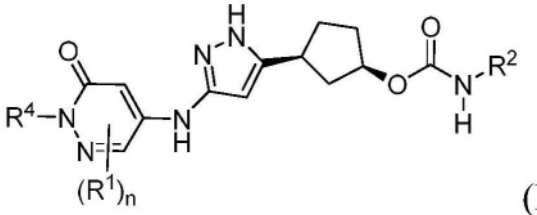
[0214] 在一些实施例中,提供了式(Ig-1)化合物:

[0215] 

(Ig-1)

[0216] 或其药用盐。

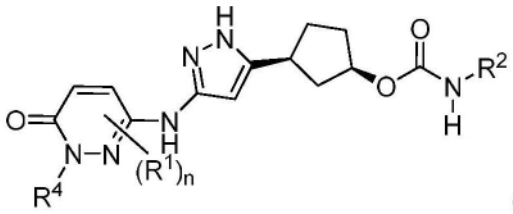
[0217] 在一些实施例中,提供了式(Ig-2)化合物:

[0218] 

(Ig-2)

[0219] 或其药用盐。

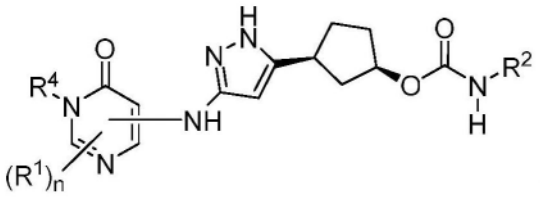
[0220] 在一些实施例中,提供了式(Ig-3)化合物:

[0221] 

(Ig-3)

[0222] 或其药用盐。

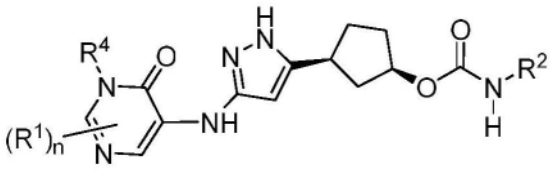
[0223] 在一些实施例中,提供了式(Ih)化合物:

[0224] 

(Ih)

[0225] 或其药用盐。

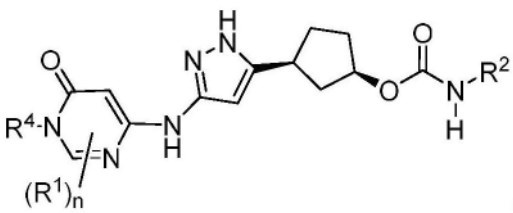
[0226] 在一些实施例中,提供了式(Ih-1)化合物:

[0227] 

(Ih-1)

[0228] 或其药用盐。

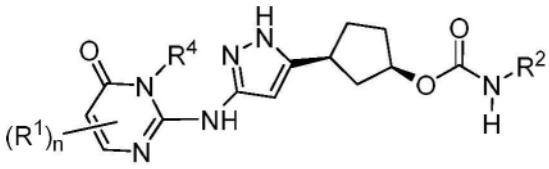
[0229] 在一些实施例中,提供了式(Ih-2)化合物:

[0230] 

(Ih-2)

[0231] 或其药用盐。

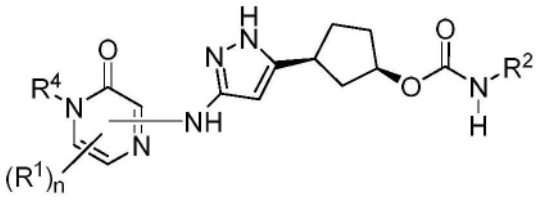
[0232] 在一些实施例中,提供了式(Ih-3)化合物:

[0233] 

(Ih-3)

[0234] 或其药用盐。

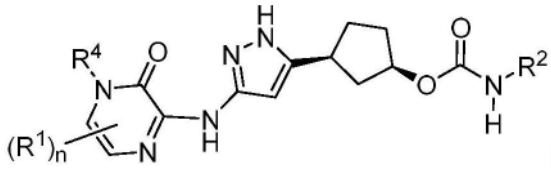
[0235] 在一些实施例中,提供了式(Ii)化合物:

[0236] 

(Ii)

[0237] 或其药用盐。

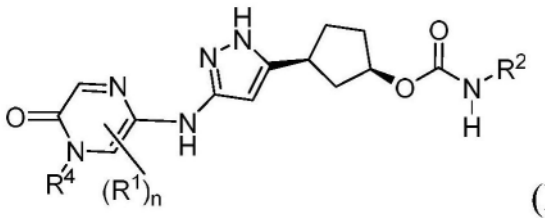
[0238] 在一些实施例中,提供了式(Ii-1)化合物:

[0239] 

(Ii-1)

[0240] 或其药用盐。

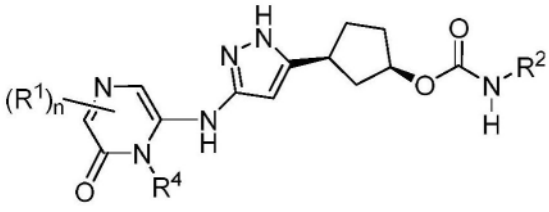
[0241] 在一些实施例中,提供了式(Ii-2)化合物:

[0242] 

(Ii-2)

[0243] 或其药用盐。

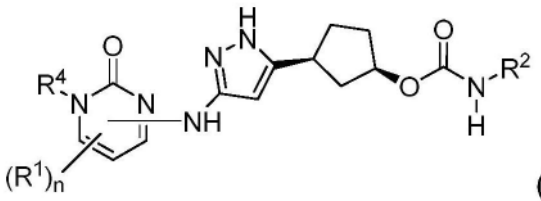
[0244] 在一些实施例中,提供了式(Ii-3)化合物:

[0245] 

(Ii-3)

[0246] 或其药用盐。

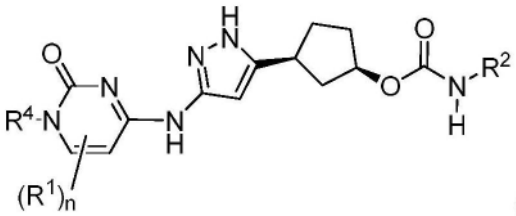
[0247] 在一些实施例中,提供了式(Ij)化合物:

[0248] 

(Ij)

[0249] 或其药用盐。

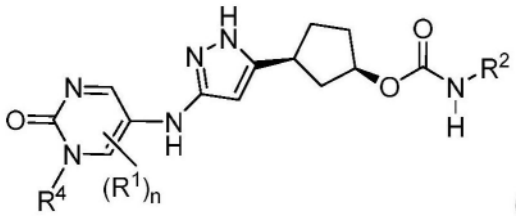
[0250] 在一些实施例中,提供了式(Ij-1)化合物:

[0251] 

(Ij-1)

[0252] 或其药用盐。

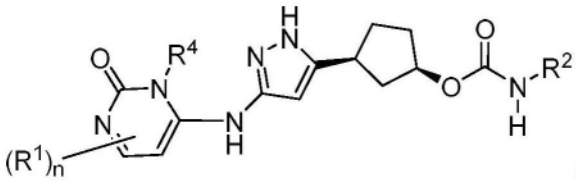
[0253] 在一些实施例中,提供了式(Ij-2)化合物:

[0254] 

(Ij-2)

[0255] 或其药用盐。

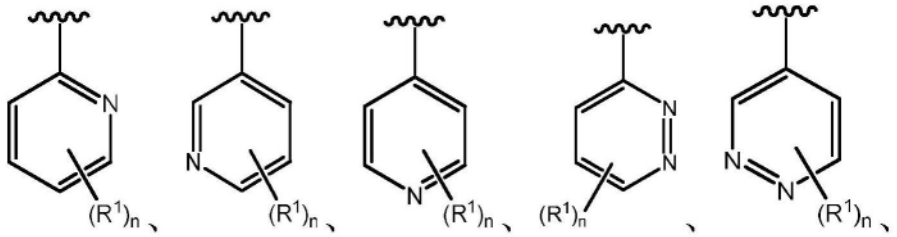
[0256] 在一些实施例中,提供了式(Ij-3)化合物:

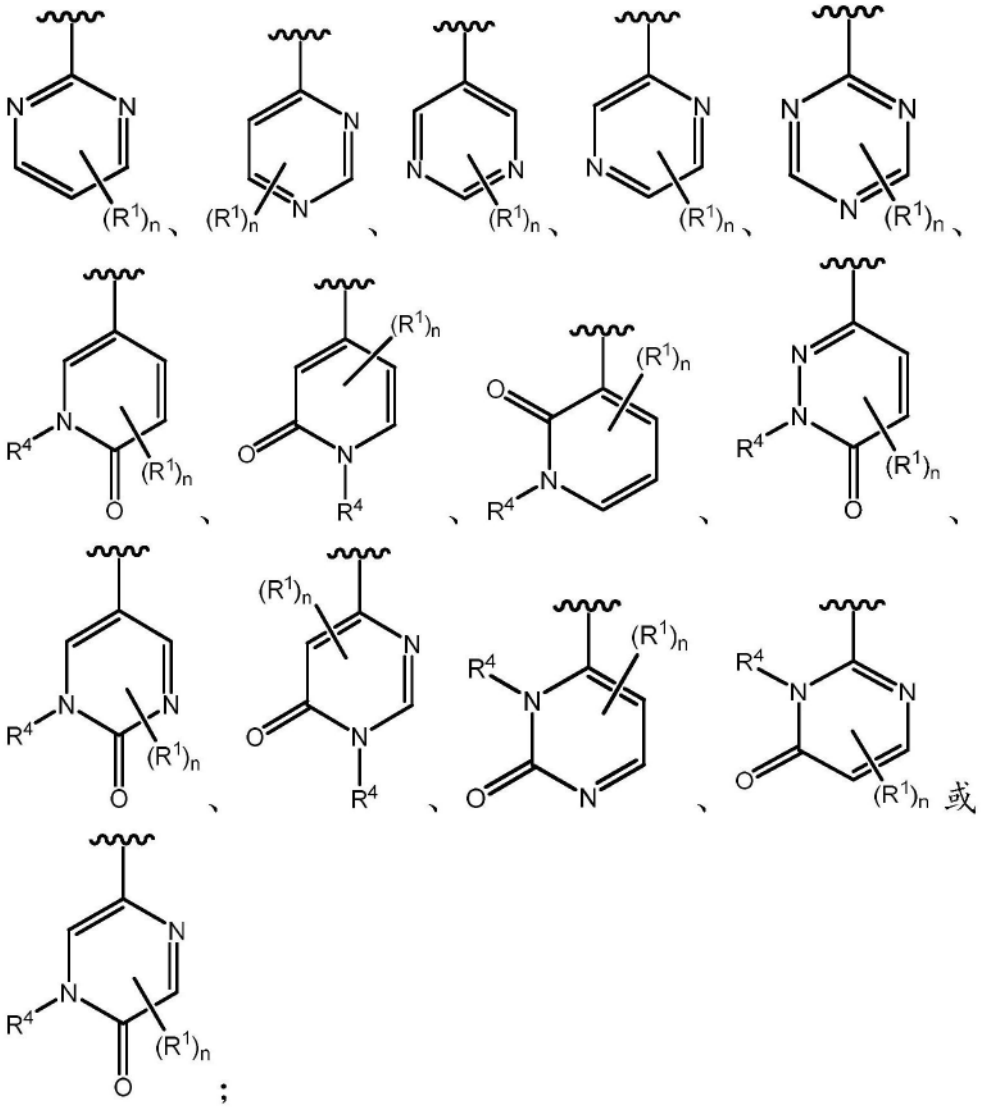
[0257] 

(Ij-3)

[0258] 或其药用盐。

[0259] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0260] 

[0261] 

[0262] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-$S(O)_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

[0263] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;

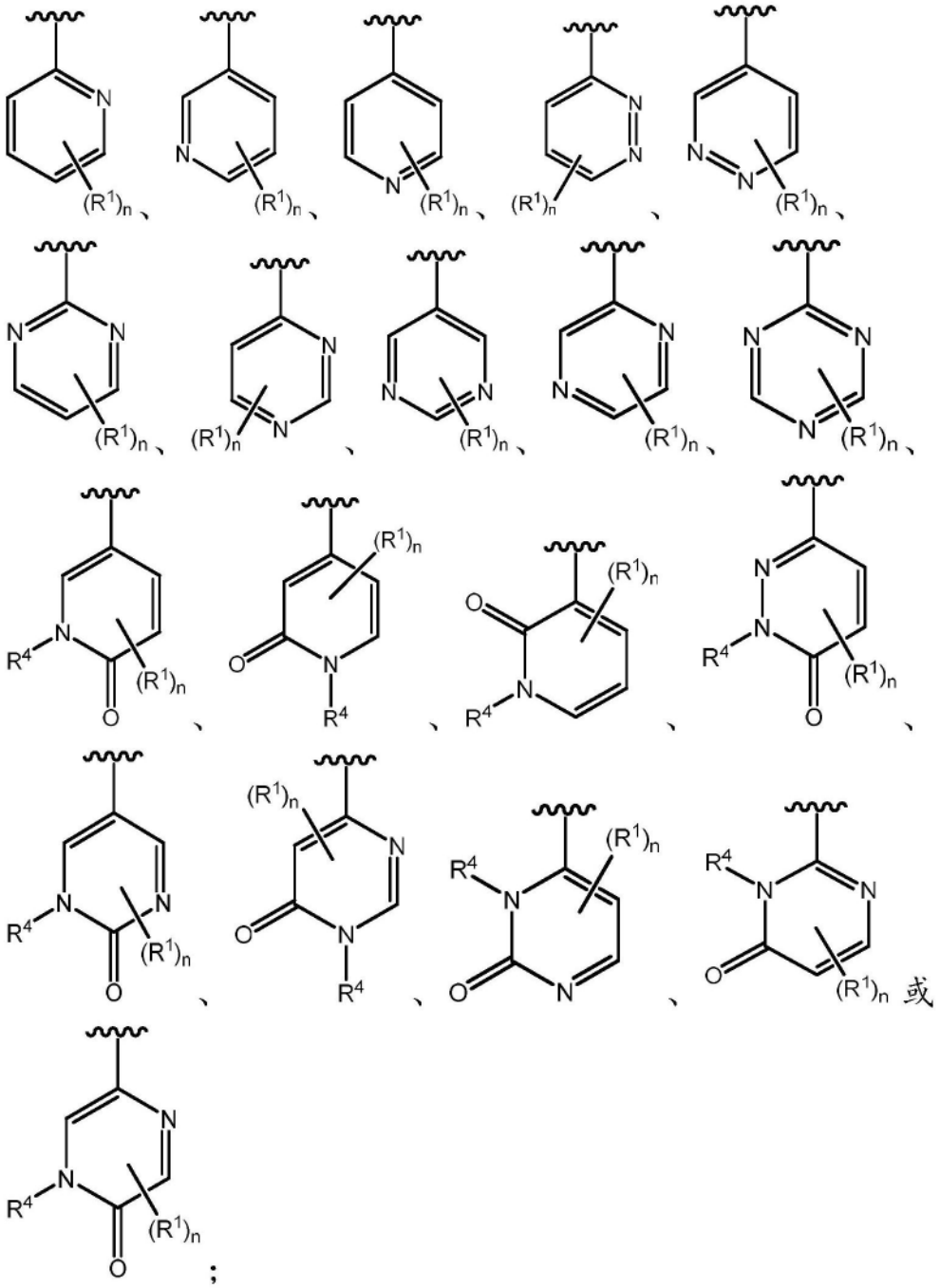
[0264] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基;

[0265] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

[0266] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且

[0267] 下标n为0、1、2、3或4中的整数。

[0268] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0269] 

[0270] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-

[0271] N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

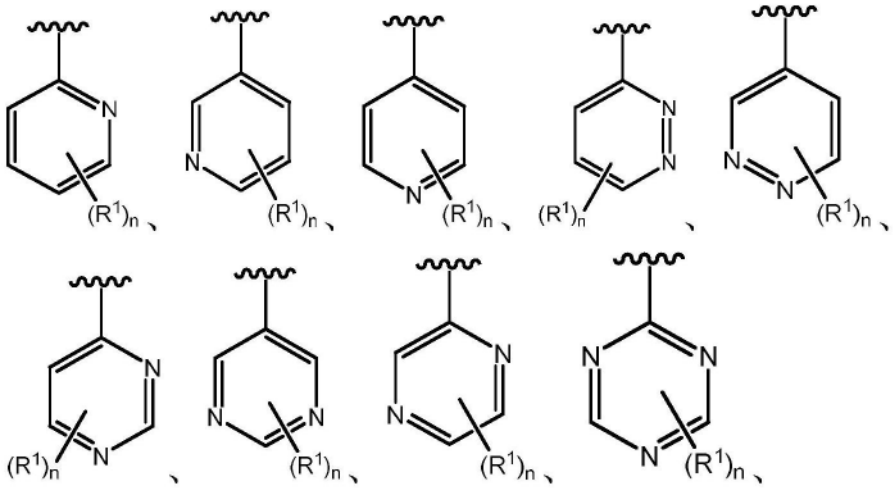
[0272] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0273] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基;

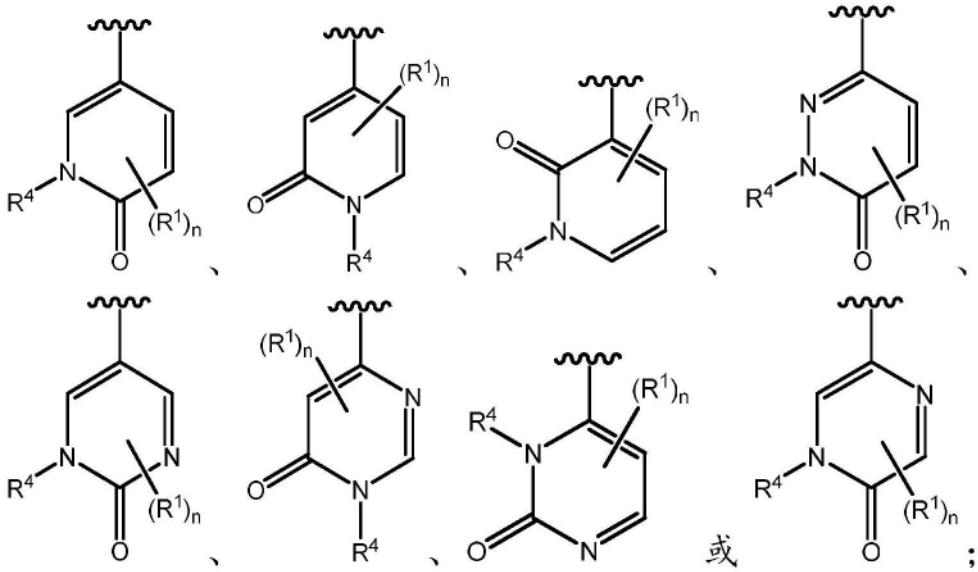
[0274] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

[0275] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且下标n为0、1、2、3或4中的整数。

[0276] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为



[0277]



[0278] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-$S(O)_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

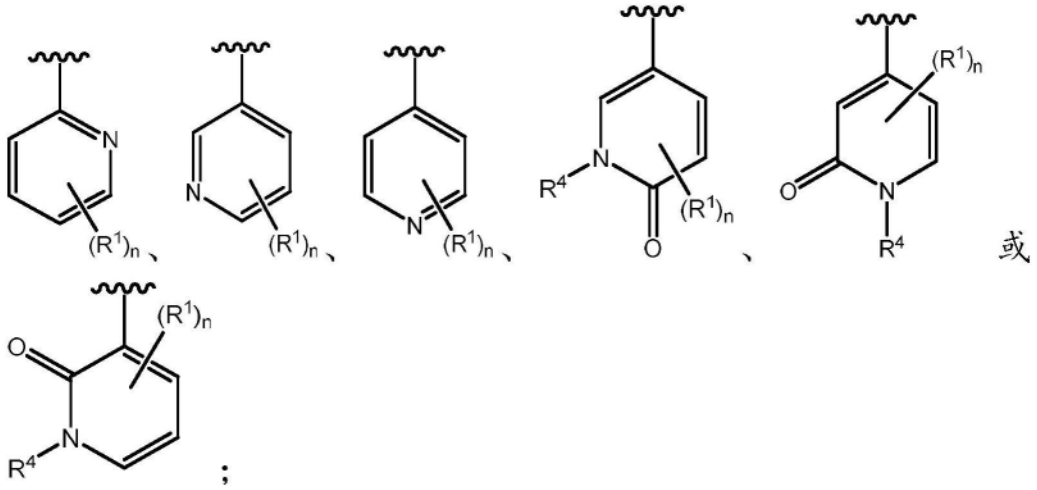
[0279] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0280] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基;

[0281] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

[0282] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且下标n为整数0、1、2、3或4。

[0283] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0284] 

[0285] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-S(O)$_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

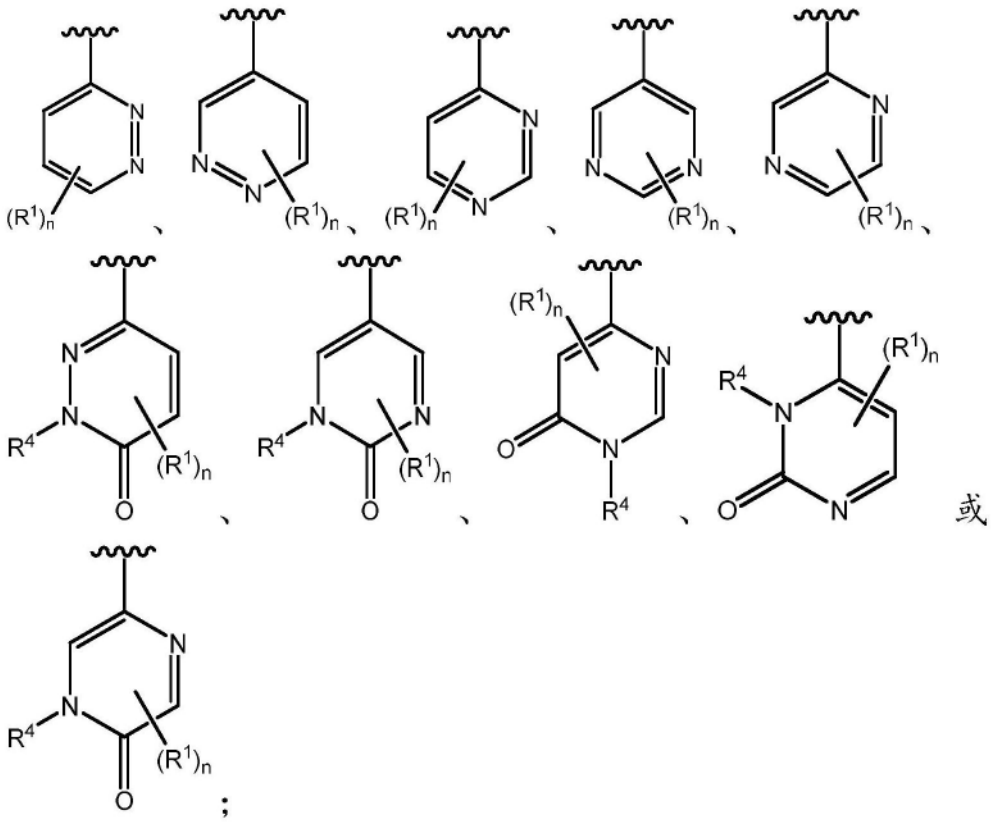
[0286] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0287] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基;

[0288] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

[0289] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且下标n为整数0、1、2、3或4。

[0290] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0291] 

[0292] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-S(O)$_2R^{1a}$、C_{3-5}

环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基，其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代；

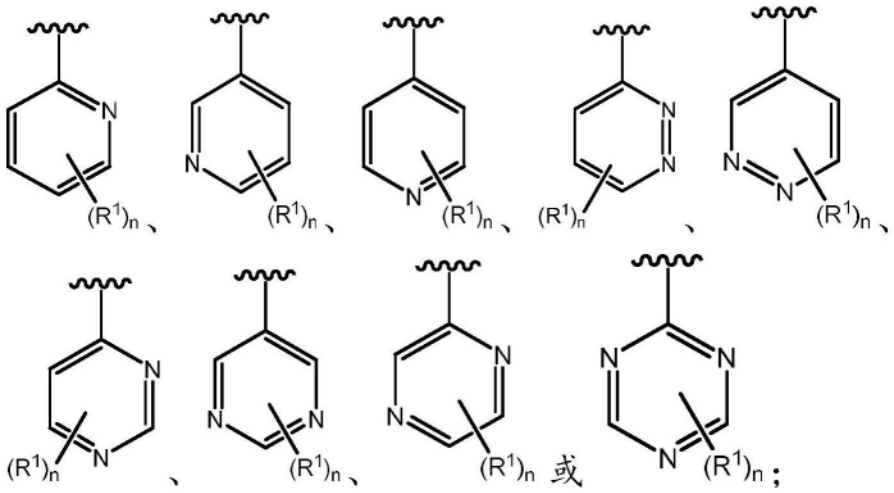
[0293] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基；

[0294] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基；

[0295] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基；

[0296] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基；并且下标n为整数0、1、2、3或4。

[0297] 在一些实施例中，式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物，其中环A为

[0298] 

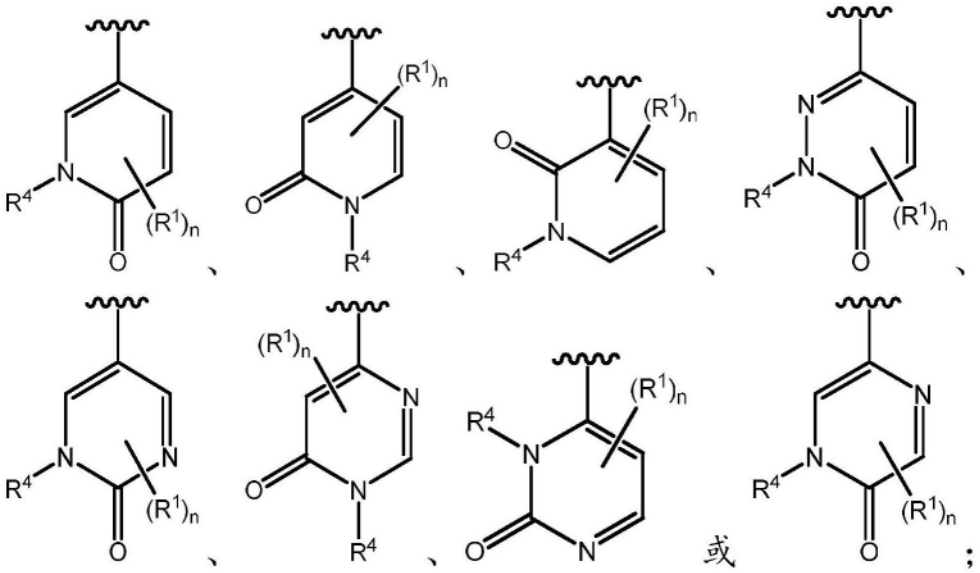
[0299] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-S(O)$_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基，其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代；

[0300] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基；

[0301] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基；

[0302] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基；并且下标n为整数0、1、2、3或4。

[0303] 在一些实施例中，式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物，其中环A为

[0304] 

[0305] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤

代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、-S(O)$_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

[0306] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;

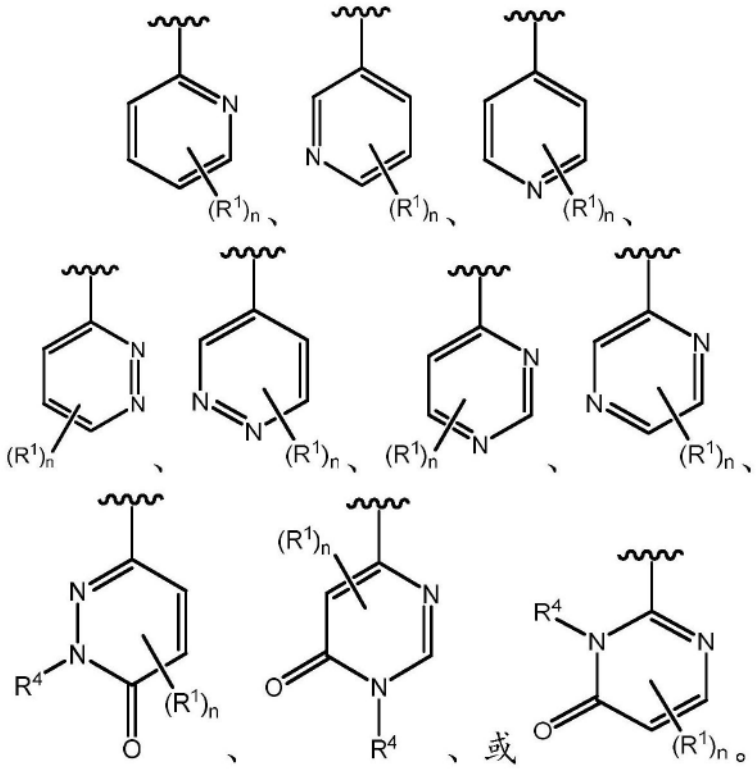
[0307] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基;

[0308] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基;

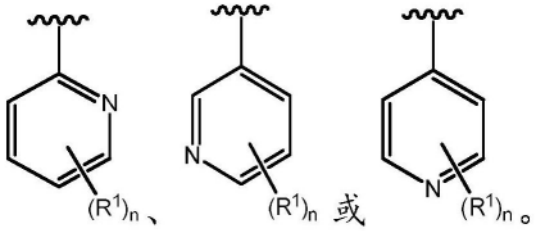
[0309] R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且

[0310] 下标n为整数0、1、2、3或4。

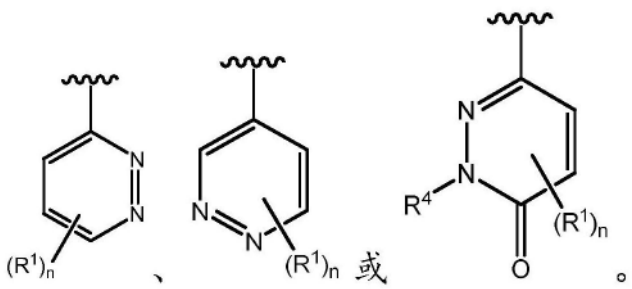
[0311] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0312] 

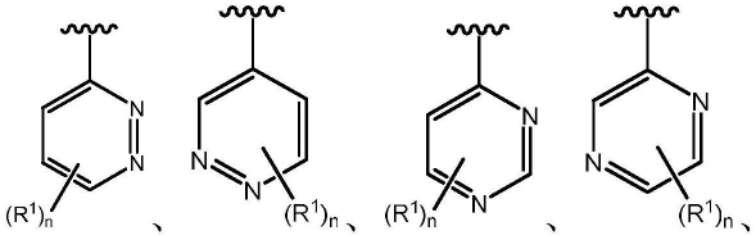
[0313] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0314] 

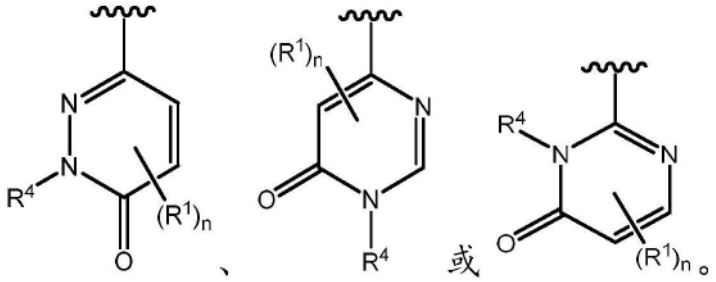
[0315] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0316] 

[0317] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

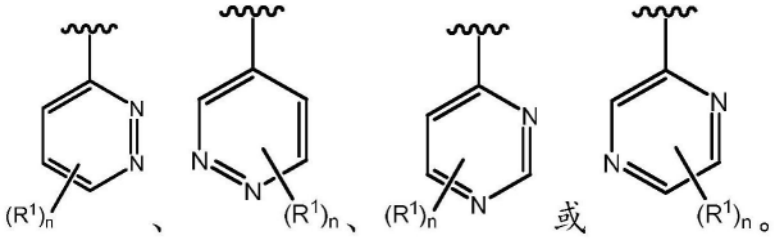


[0318]



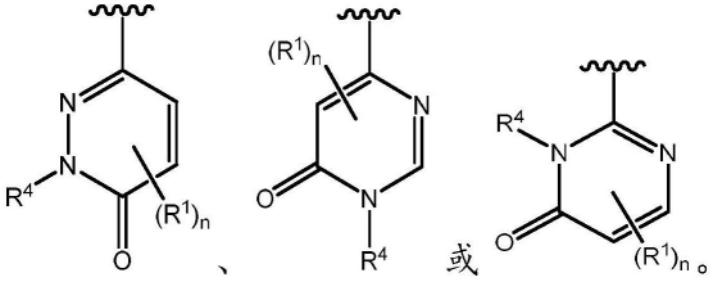
[0319] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0320]



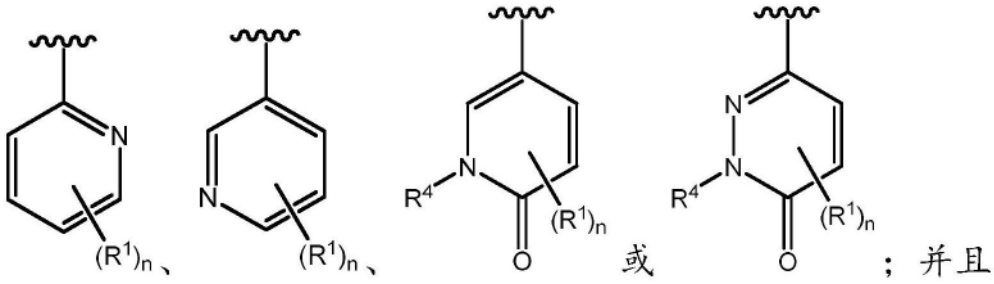
[0321] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0322]



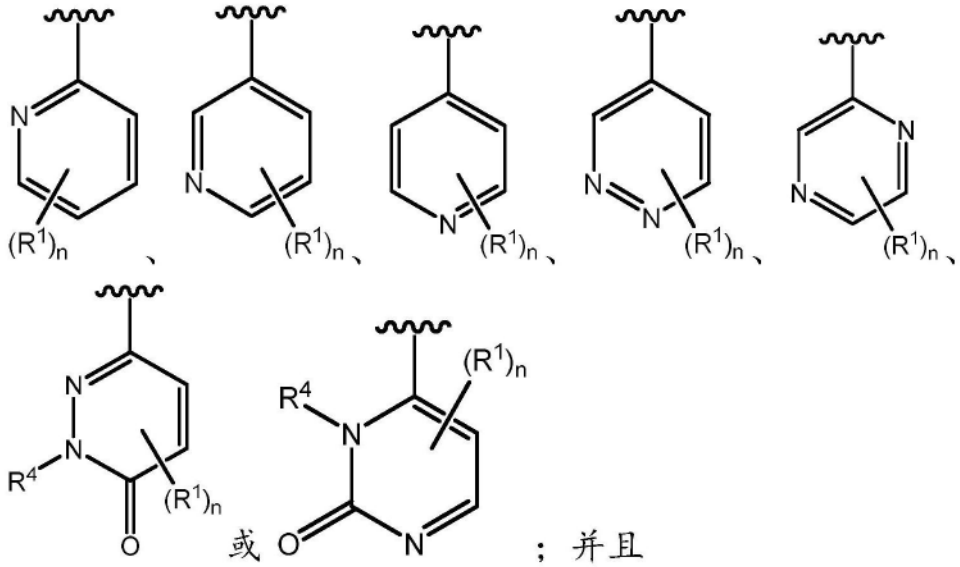
[0323] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0324]



[0325] 下标n为0、1、2、3或4中的整数。

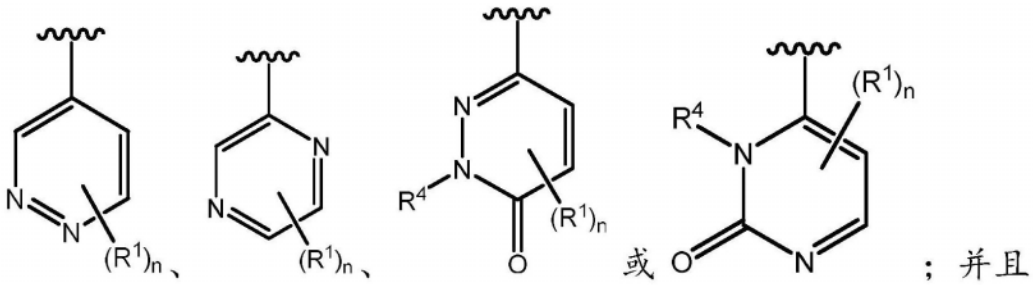
[0326] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0327] 

；并且

下标n为0、1、2、3或4中的整数。

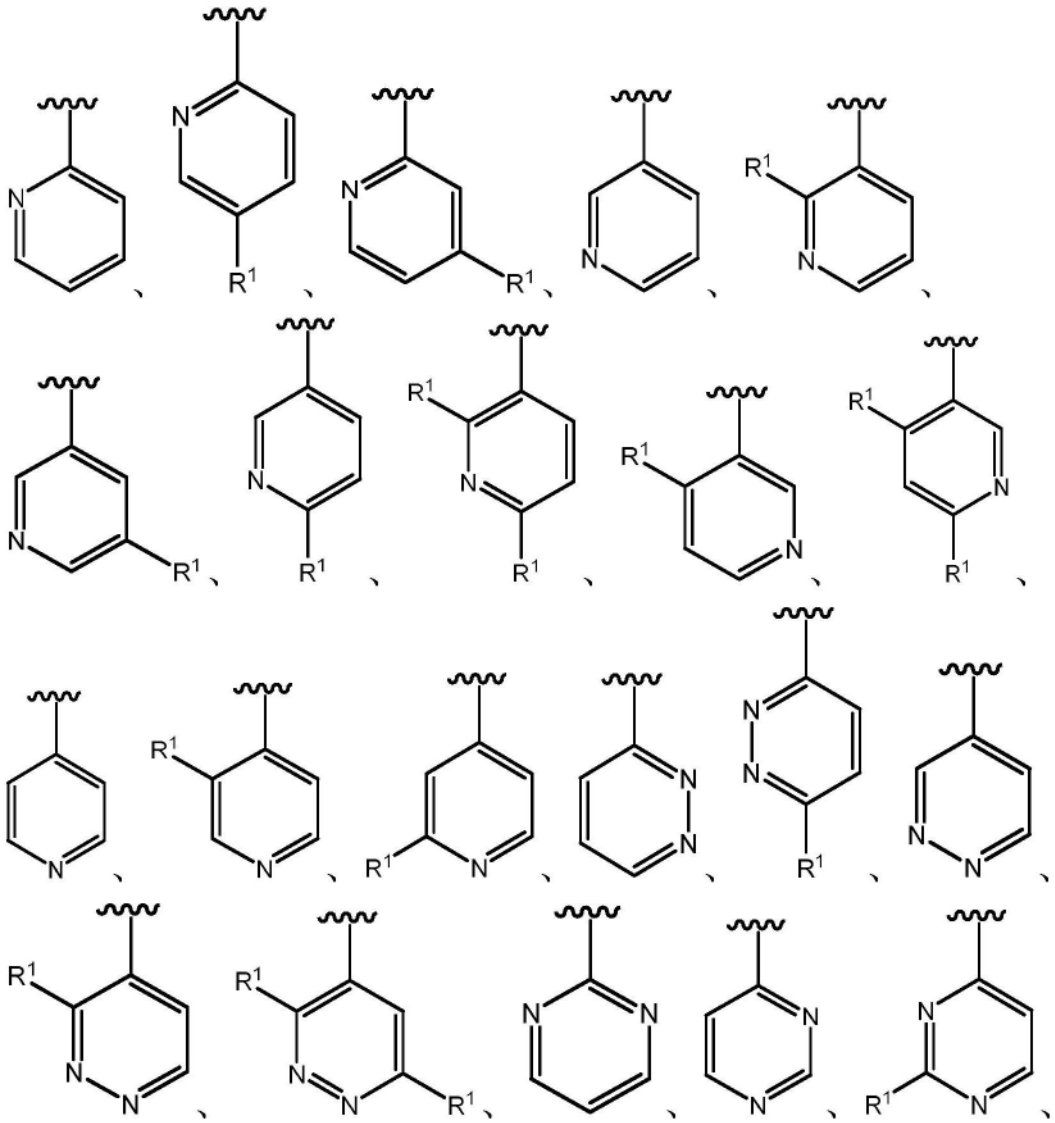
[0328] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

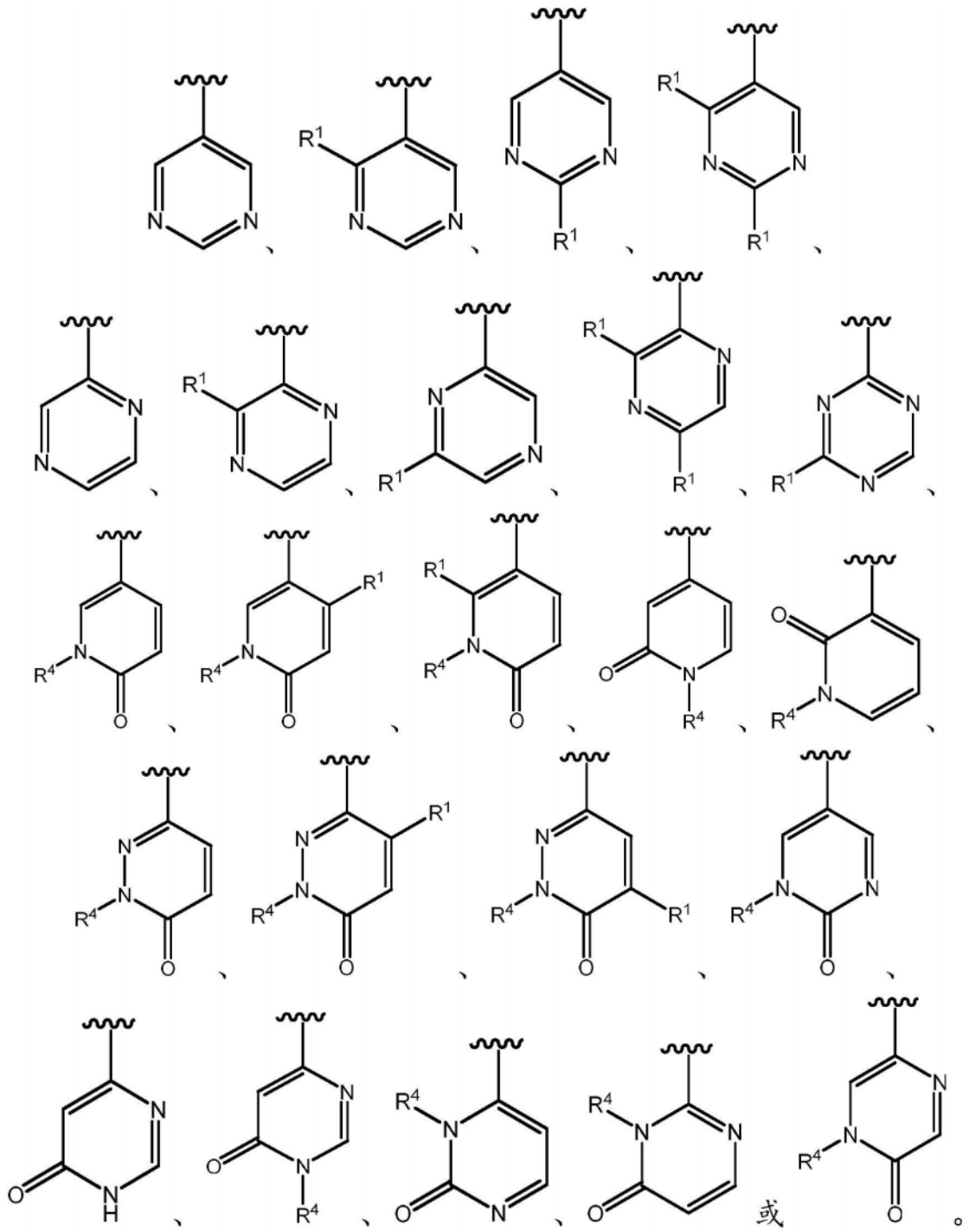
[0329] 

；并且

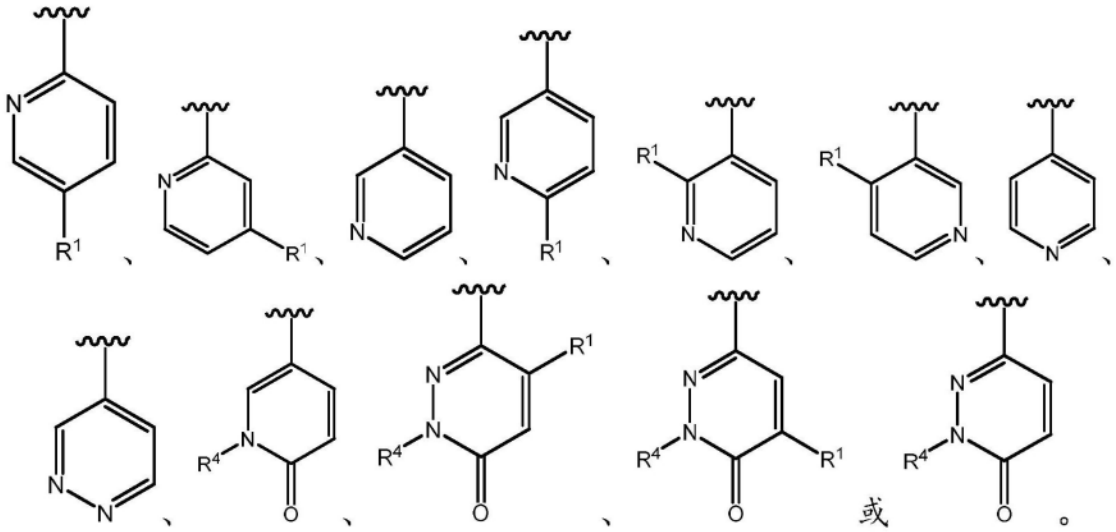
下标n为0、1、2、3或4中的整数。

[0330] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

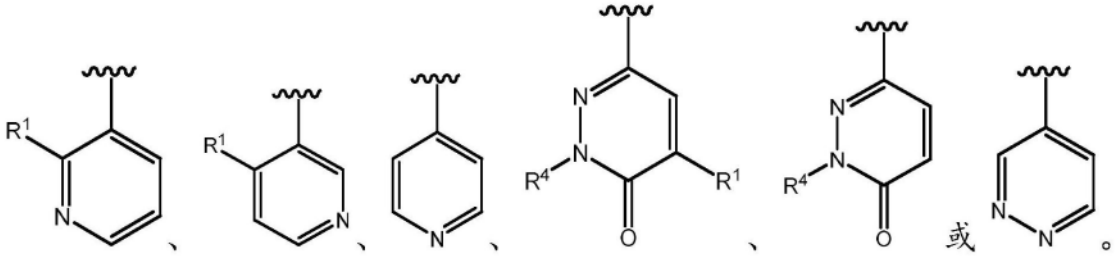
[0331] 

[0332] 

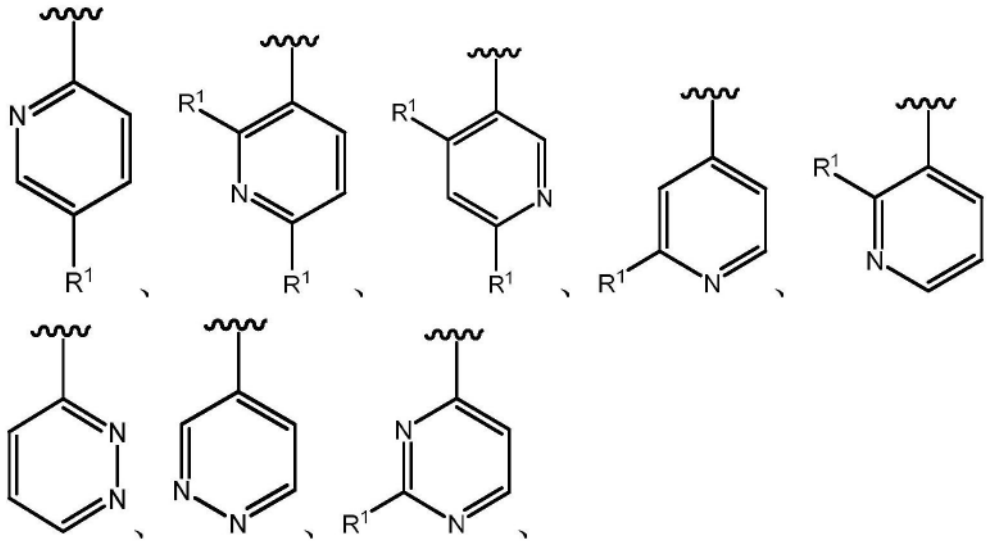
[0333] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

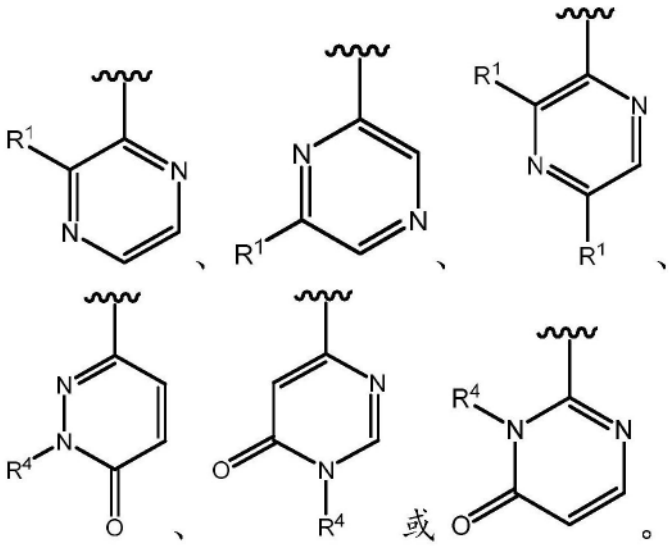
[0334] 

[0335] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

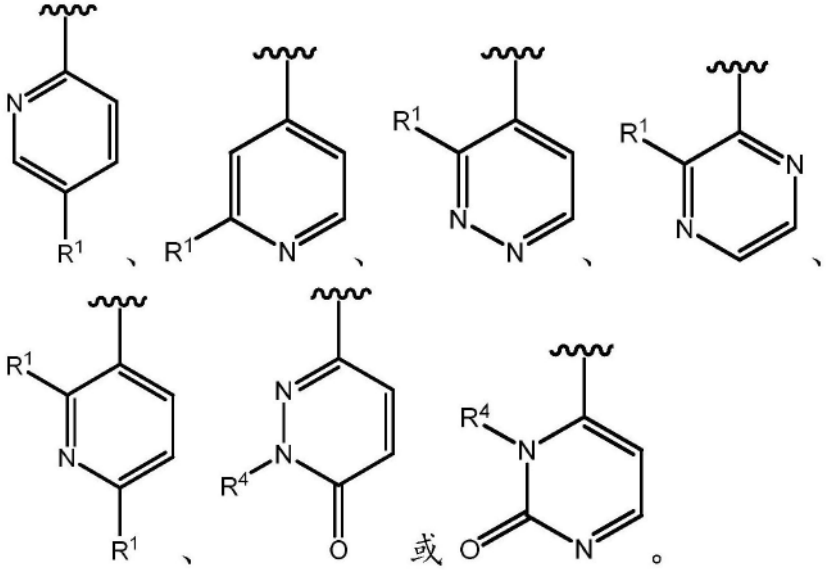
[0336] 

[0337] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0338] 

[0339] 

[0340] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0341] 

[0342] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

[0343] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-$S(O)_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

[0344] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;并且

[0345] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基。

[0346] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

[0347] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代;

[0348] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基;

[0349] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基;并且R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代

烷基或羟基。

[0350] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

[0351] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-$S(O)_2R^{1a}$、环丙基、环丁基、环戊基、哌嗪、吗啉、二噁烷、吡唑或咪唑,其中所述哌嗪被0或1个R^{1d}取代;

[0352] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢或Me;并且

[0353] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基。

[0354] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

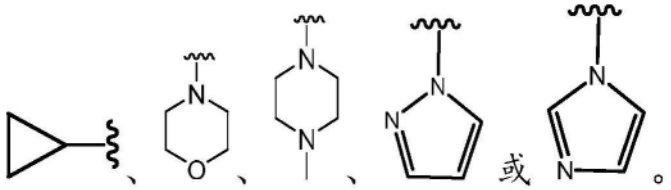
[0355] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、环丙基、环丁基、环戊基、哌嗪、吗啉、二噁烷、吡唑或咪唑,其中哌嗪被0或1个R^{1d}取代;

[0356] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢或Me;

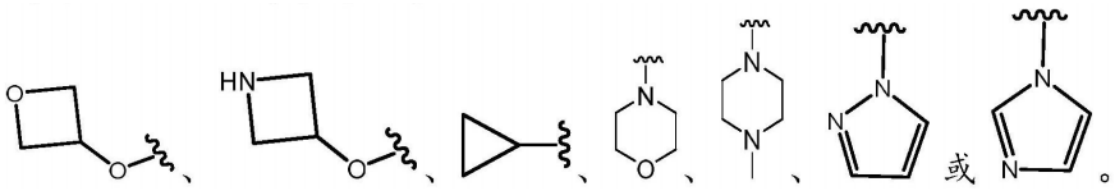
[0357] R^{1c}为氮杂环丁烷或氧杂环丁烷;并且

[0358] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基。

[0359] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^1独立地为Me、-OCH_3、-CH_2OH、-CF_3、-CN、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$S(O)_2CH_3$、

[0360] 

[0361] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^1独立地为Me、Et、iPr、-OCH_3、-CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-Cl、-CF_3、-CH_2CHF_2、-CN、-NH_2、-$NHCH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$CH_2N(CH_3)_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、

[0362] 

[0363] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^4为氢或C_{1-4}烷基。在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^4为氢、Me、Et或iPr。

[0364] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^4为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基。在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^4为氢、Me、Et、iPr、-$CH_2CH_2OCH_3$或-CH_2CHF_2。在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^4为氢或Me。

[0365] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

[0366] 每个R^1独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-$S(O)_2R^{1a}$、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基,其

中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代；

[0367] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基；

[0368] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基；并且

[0369] R^{4}为氢或C_{1-4}烷基。

[0370] 在一些实施例中，式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物，其中每个R^{1}独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、卤素、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、C_{3-5}环烷基、具有2个各自独立地为N或O的杂原子的6元杂环烷基、或具有2个各自独立地为N的杂原子的5元杂芳基，其中每个杂环烷基和杂芳基被0或1个R^{1d}取代；

[0371] 每个R^{1a}和R^{1b}独立地为氢、C_{1-3}烷基或C_{1-3}卤代烷基；

[0372] R^{1c}为具有N和O的1个杂原子的4元杂环烷基；

[0373] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基；并且

[0374] R^{4}为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0375] 在一些实施例中，式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物，其中每个R^{1}独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{1-3}卤代烷基、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-S(O)$_2$$R^{1a}$、环丙基、环丁基、环戊基、哌嗪、吗啉、二噁烷、吡唑或咪唑，其中所述哌嗪被0或1个R^{1d}取代；

[0376] 每个R^{1a}和R^{1b} a独立地为氢或Me；

[0377] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基；并且R^{4}为氢或C_{1-4}烷基。

[0378] 在一些实施例中，式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物，其中每个R^{1}独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷氧基、C_{1-3}羟基烷基、C_{2-4}烷氧基烷基、C_{1-3}卤代烷基、卤素、-CN、-N(R^{1a})(R^{1b})、-C_{1-3}烷基-N(R^{1a})(R^{1b})、-C(O)N(R^{1a})(R^{1b})、-O-R^{1c}、环丙基、环丁基、环戊基、哌嗪、吗啉、二噁烷、吡唑或咪唑，其中哌嗪被0或1个R^{1d}取代；

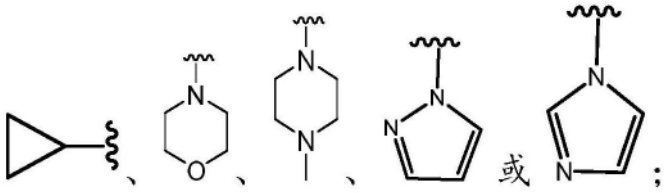
[0379] 每个R^{1a}和R^{1b} a独立地为氢或Me；

[0380] R^{1c}为氮杂环丁烷或氧杂环丁烷；

[0381] R^{1d}为氢、C_{1-6}烷基、卤素、C_{1-6}卤代烷基或羟基；并且

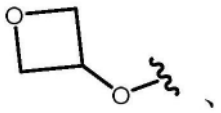
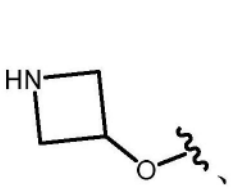
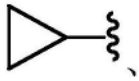
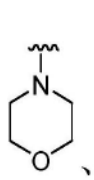
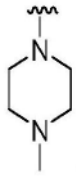
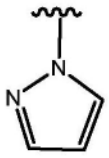
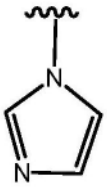
[0382] R^{4}为氢、C_{1-4}烷基、C_{2-4}烷氧基烷基或C_{1-3}卤代烷基。

[0383] 在一些实施例中，式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物，其中R^{1}独立地为Me、-OCH_3、-CH_2OH、-CF_3、-CN、-NH_2、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$、-$CH_2N(CH_3)_2$、-C(O)$NHCH_3$、-C(O)N(CH_3)$_2$、-S(O)$_2$$CH_3$、

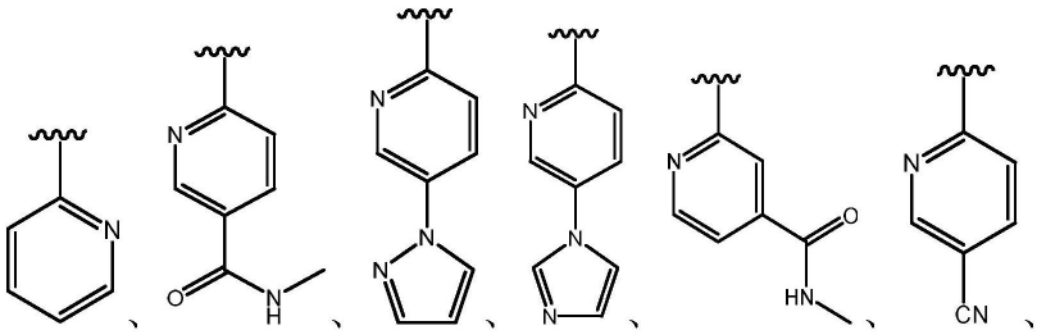
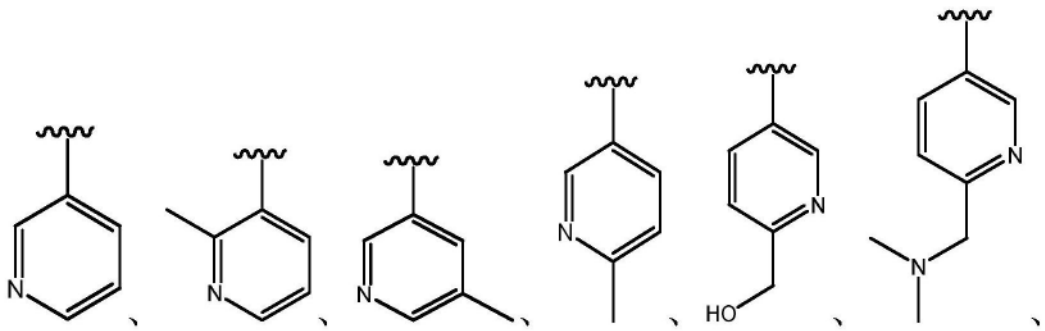
[0384]  、、、或；并且

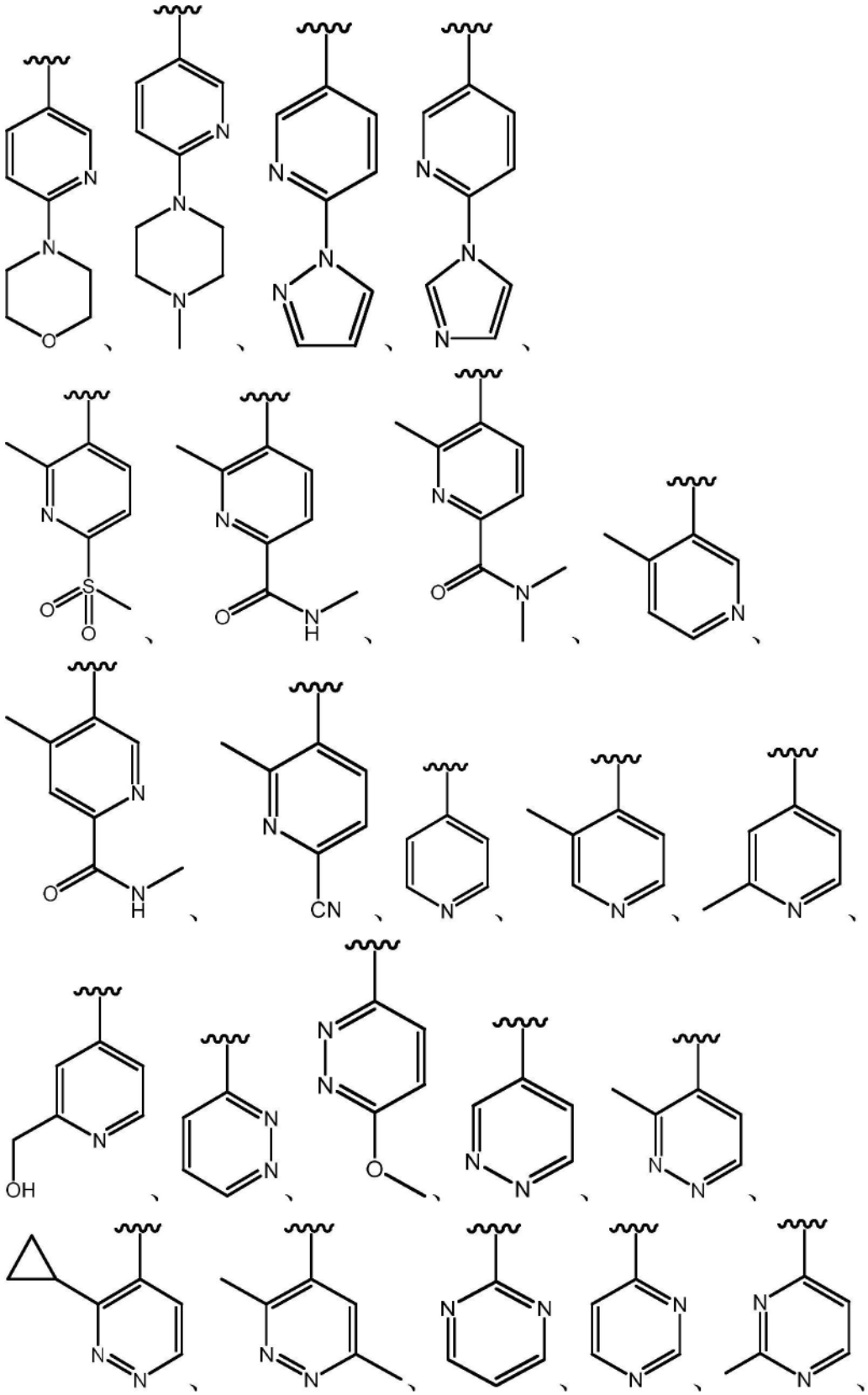
[0385] R^{4}为氢或Me。

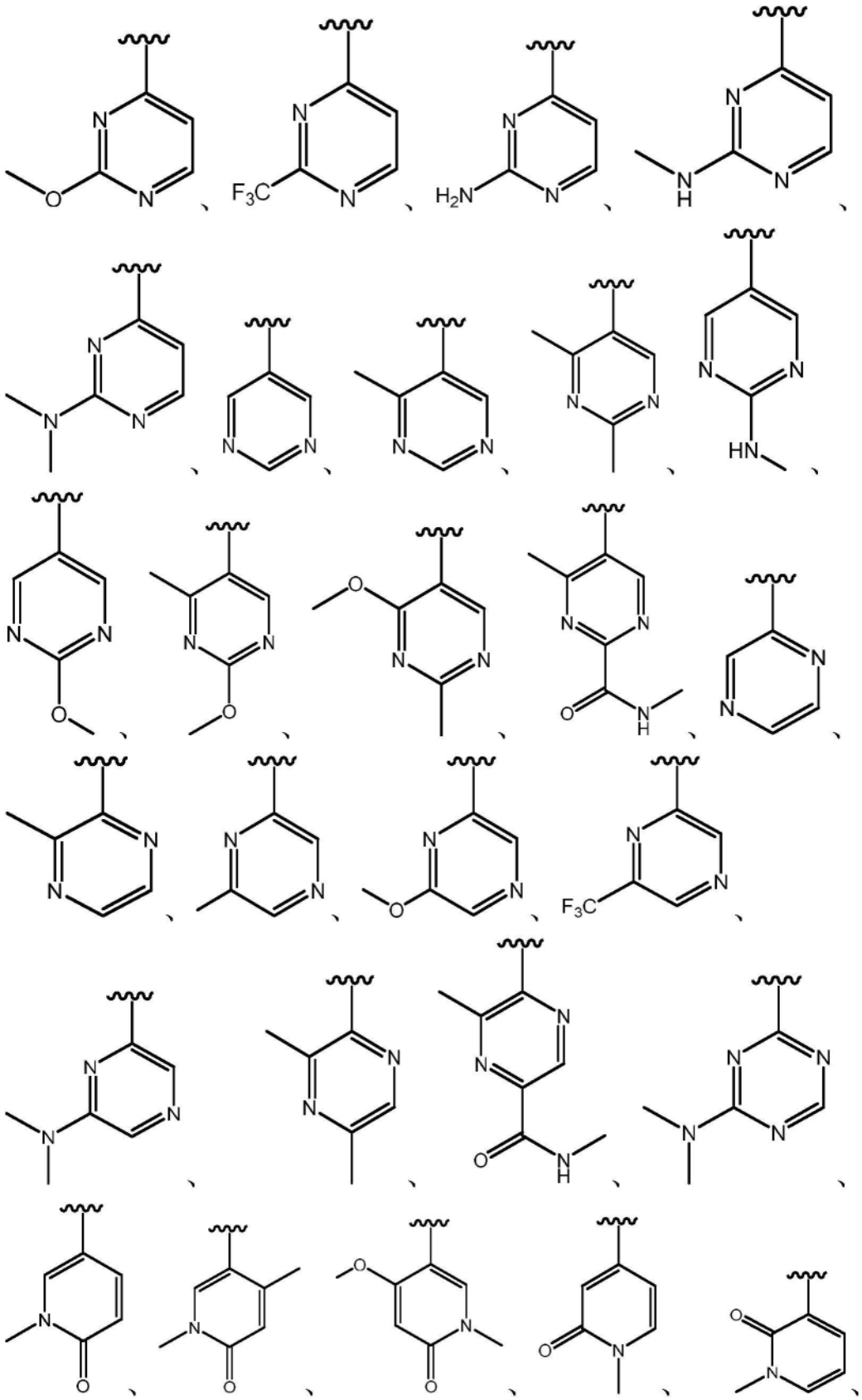
[0386] 在一些实施例中，式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物，其中R^{1}独立地为Me、Et、iPr、-OCH_3、-CH_2OH、-$CH_2CH_2OCH_3$、-Cl、-CF_3、-CH_2CHF_2、-CN、-NH_2、-$NHCH_3$、-N(CH_3)$_2$、-CH_2N

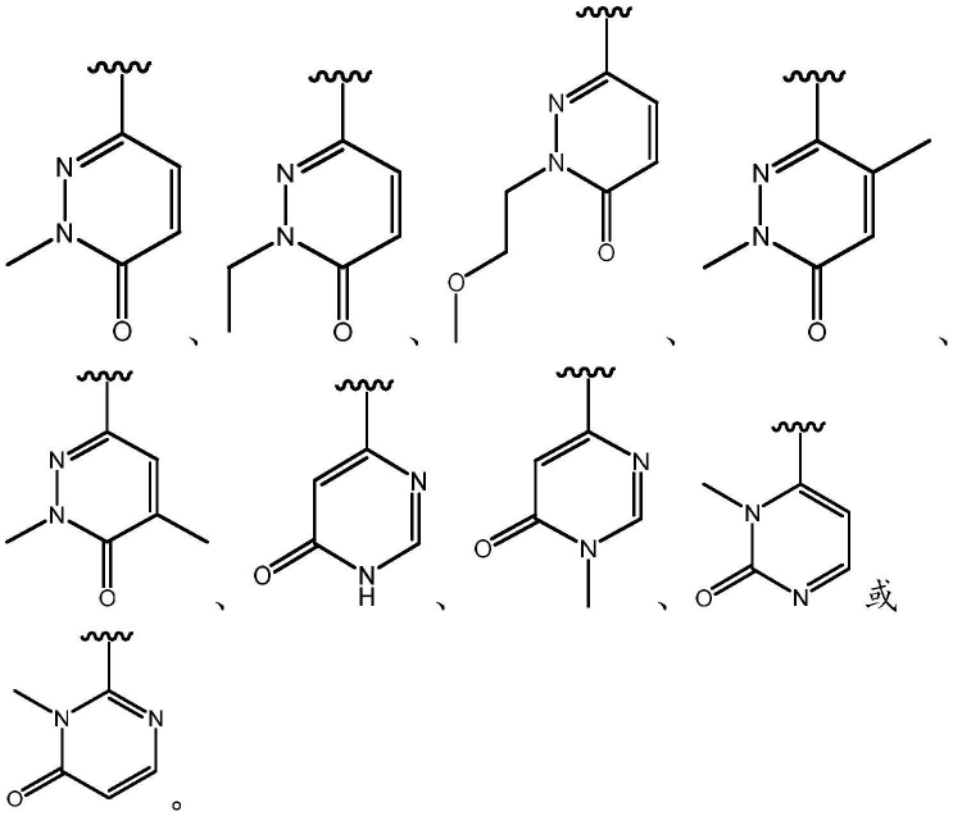
$(CH_3)_2$、-C(O)$NHCH_3$、-C(O)$N(CH_3)_2$、  、  、  、  、  、  或  ；并且R^4为氢或Me。

[0387] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

[0388]  、  、、、、

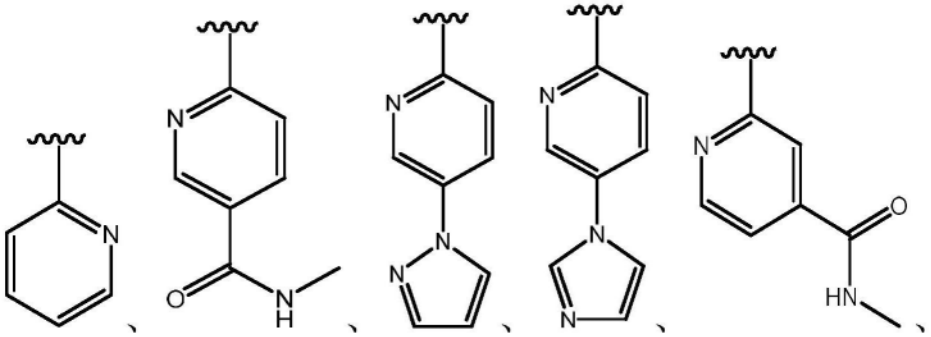
[0389] 

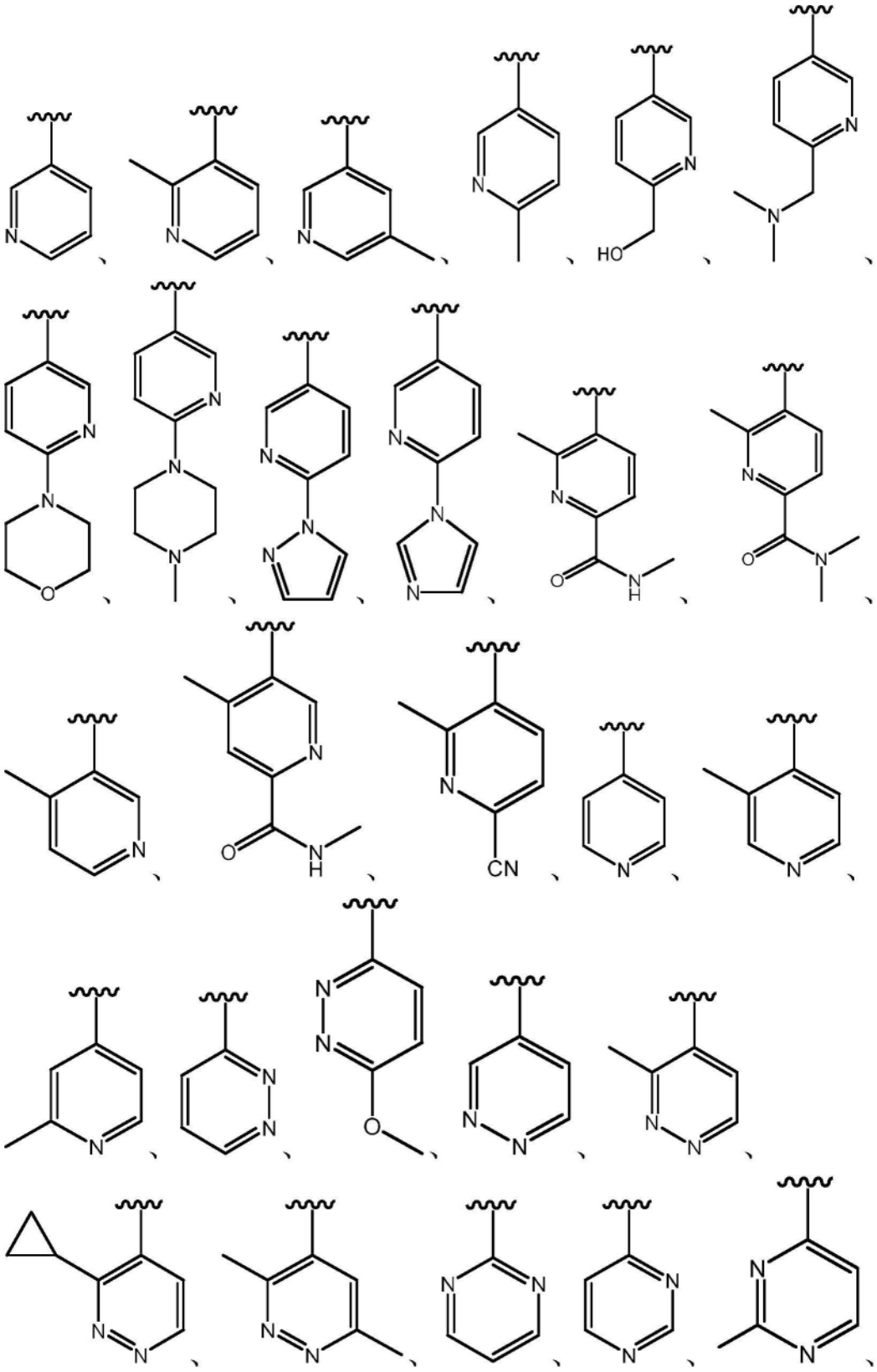
[0390] 

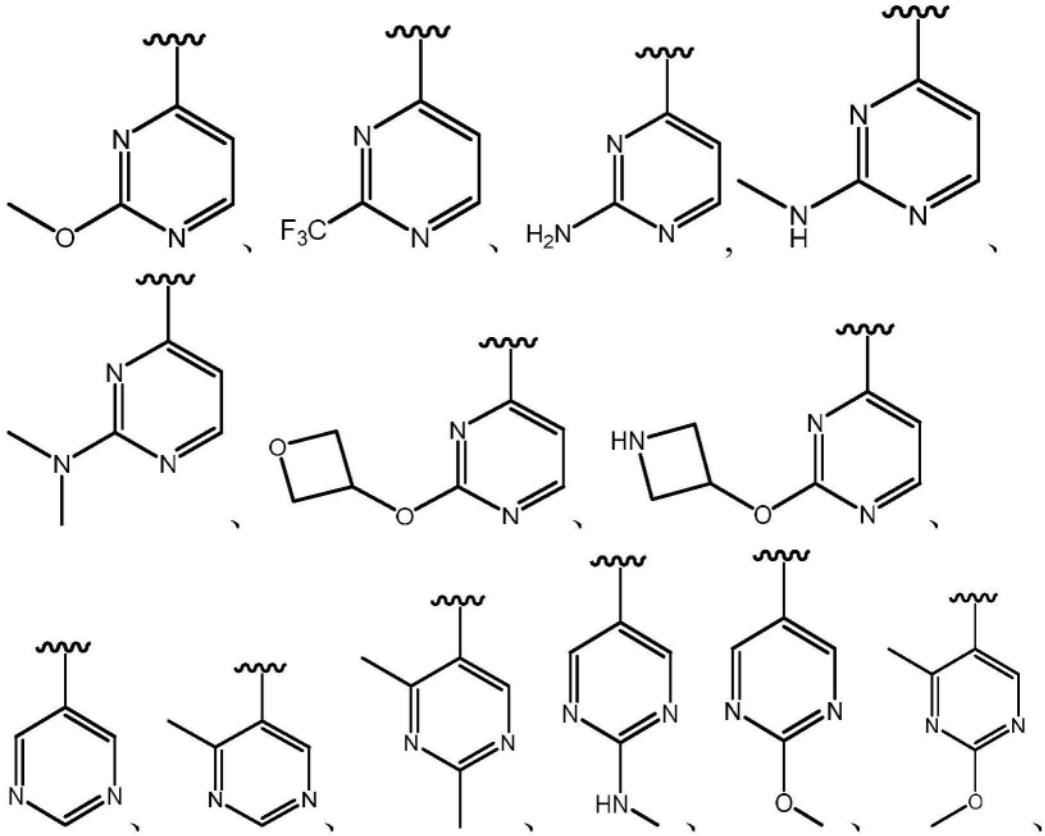
[0391] 
或

。

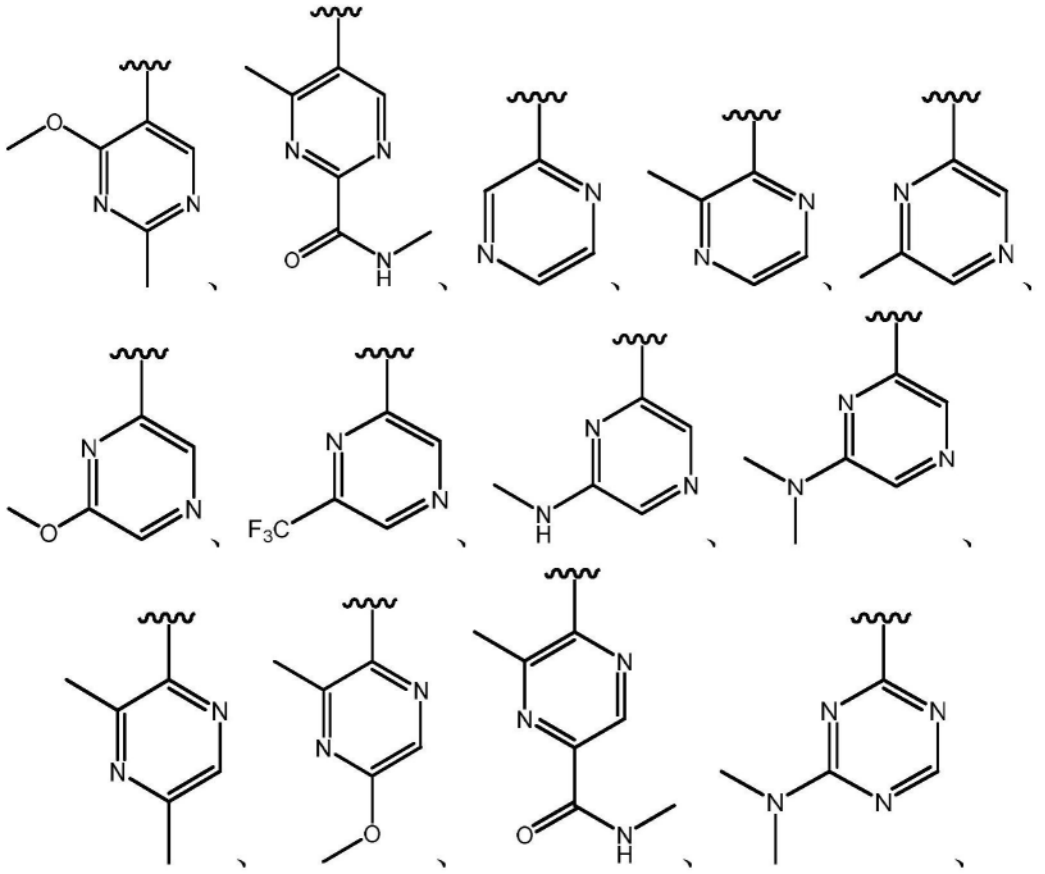
[0392] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

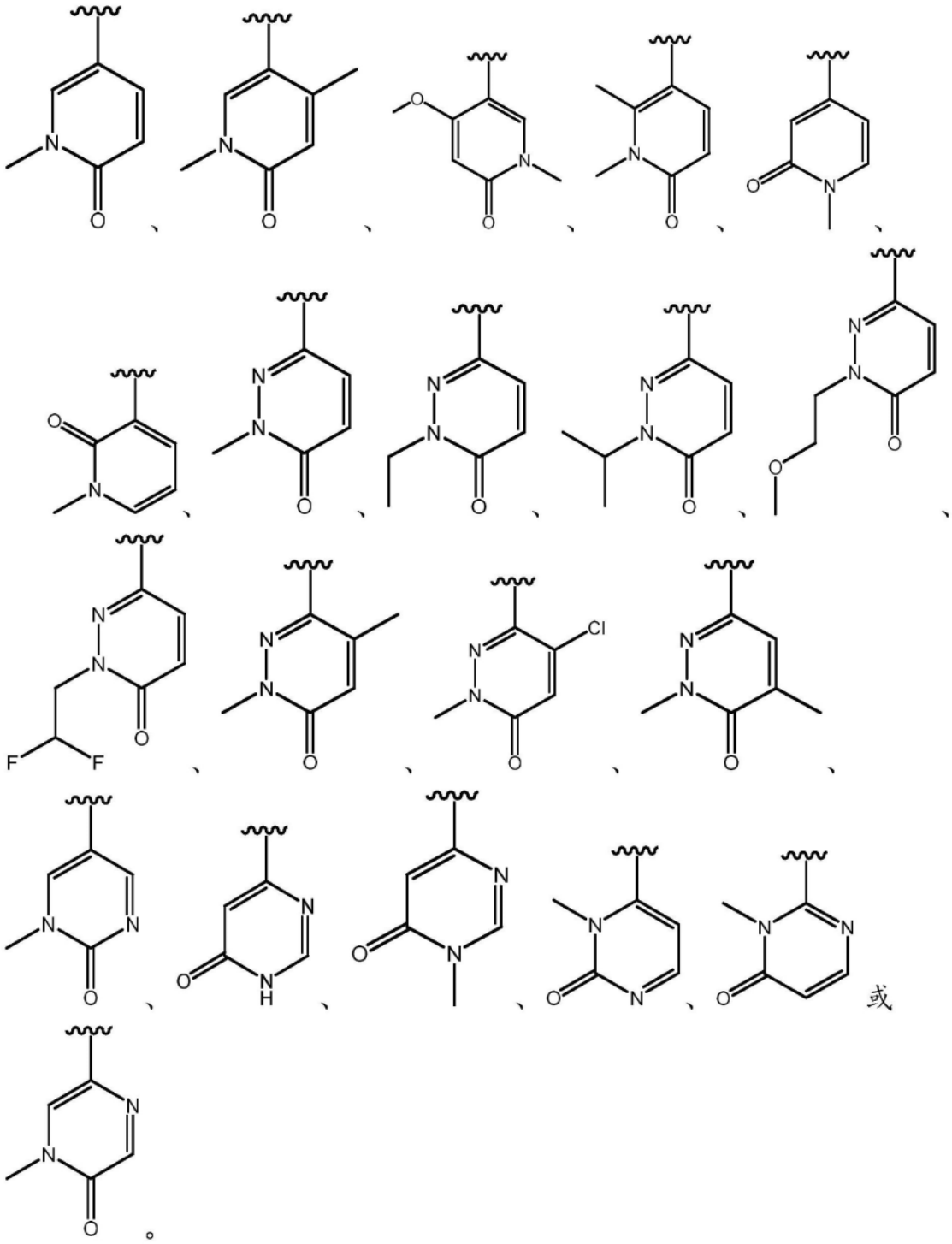
[0393] 

[0394] 



[0395]



[0396] 

[0397] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^2独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、具有N或O的1个杂原子的4元、5元或6元杂环烷基、C_{1-4}烷基芳基,其中环烷基、杂环烷基和芳基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;并且

[0398] 每个R^{2a}独立地为C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或羟基。

[0399] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

[0400] R^2独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基或具有N或O的1个杂原子的4元、5元或6元杂环烷基,其中环烷基和杂环烷基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;并且

[0401] 每个R^{2a}独立地为C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或羟基。

[0402] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

[0403] R^2独立地为C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基,其中环烷基被0或1个R^{2a}基团取代;并且

[0404] R^{2a}为C_{1-3}烷基。

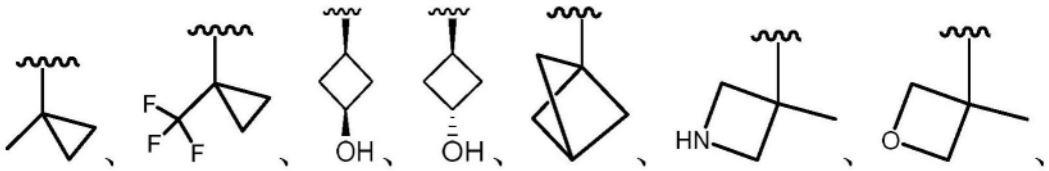
[0405] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^2独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、环丙基、环丁基、双环[1.1.1]戊基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氧杂环丁烷、四氢呋喃、四氢吡喃或苯基乙基,其中所述环丙基和环丁基各自独立地被0或1个R^{2a}基团取代,其中每个R^{2a}为Me、CF_3或-OH,并且其中所述氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃各自独立地被0或1个Me基团取代。

[0406] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^2独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、环丙基、环丁基、双环[1.1.1]戊基、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃,其中环丙基和环丁基各自独立地被0或1个R^{2a}基团取代,其中每个R^{2a}为Me、CF_3或-OH,并且其中氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶、氧杂环丁烷、四氢呋喃或四氢吡喃各自独立地被0或1个Me基团取代。

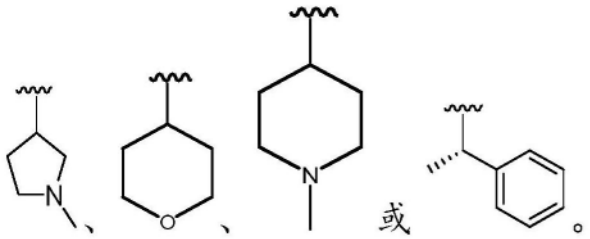
[0407] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^2独立地为C_{3-4}烷基,环丙基、环丁基或双环[1.1.1]戊基,其中环丙基和环丁基各自独立地被0或1个Me基团取代。

[0408] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

[0409] R^2独立地为iPr、s-Bu、t-Bu、-$CH(CH_3)CF_3$、-$CH(CH_3)CH_2CF_3$、-$C(CH_3)_2CF_2$、

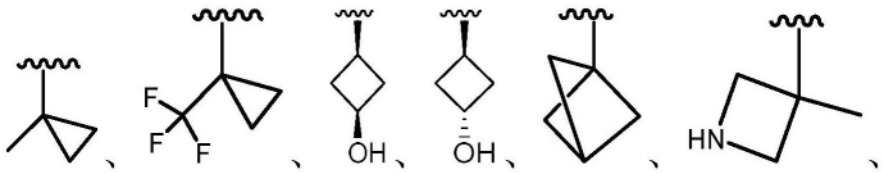


[0410]

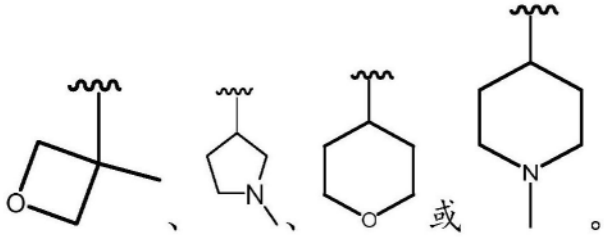


[0411] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中

[0412] R^2独立地为iPr、s-Bu、t-Bu、-$CH(CH_3)CF_3$、

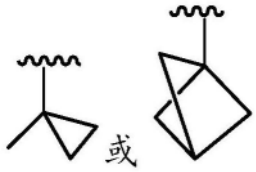


[0413]



[0414] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^2独立地为t-

Bu、

[0415] 

。

[0416] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^3为氢或C_{1-3}烷基。在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^3为氢或Me。在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中R^3为氢。

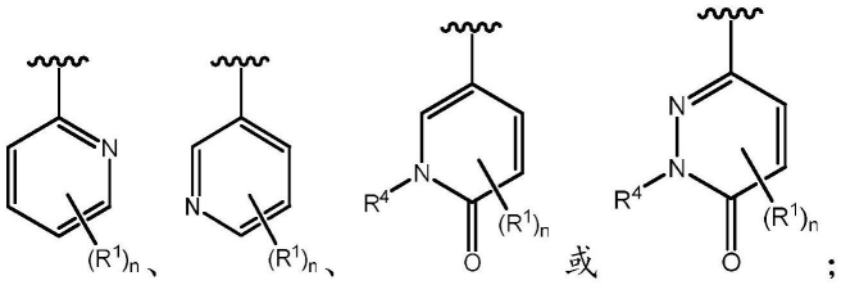
[0417] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、吡啶-2-酮、哒嗪-3-酮、嘧啶-2-酮或吡嗪-2-酮;R^2独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基、具有N或O的1个杂原子的4元、5元或6元杂环烷基、或C_{1-4}烷基芳基,其中环烷基、杂环烷基和芳基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;并且每个R^{2a}独立地为C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或羟基。

[0418] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、吡啶-2-酮、哒嗪-3-酮、嘧啶-2-酮或吡嗪-2-酮;R^2独立地为C_{1-4}烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{3-6}环烷基或具有N或O的1个杂原子的4元、5元或6元杂环烷基,其中环烷基和杂环烷基各自独立地被0、1、2或3个R^{2a}基团取代;并且每个R^{2a}独立地为C_{1-3}烷基、C_{1-3}卤代烷基或羟基。

[0419] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、吡啶-2-酮、哒嗪-3-酮、嘧啶-2-酮或吡嗪-2-酮;R^2独立地为C_{1-4}烷基或C_{3-6}环烷基,其中环烷基被0或1个R^{2a}基团取代;并且R^{2a}为C_{1-3}烷基。

[0420] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、吡啶-2-酮、哒嗪-3-酮、嘧啶-2-酮或吡嗪-2-酮,并且R^3为氢。

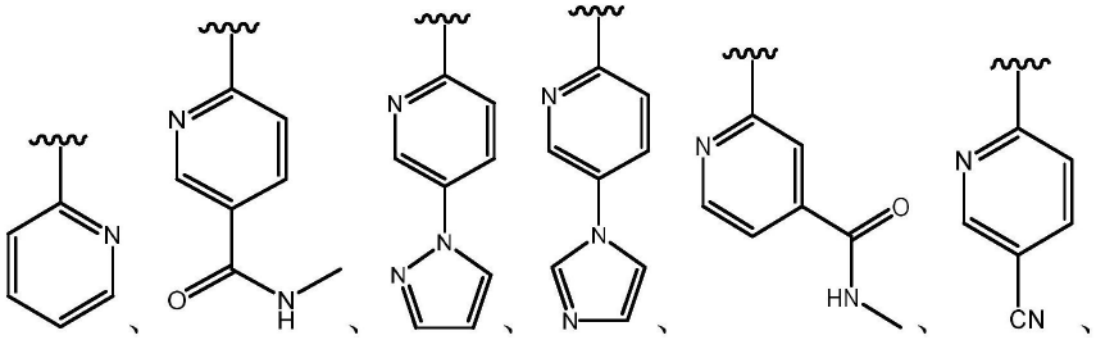
[0421] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为

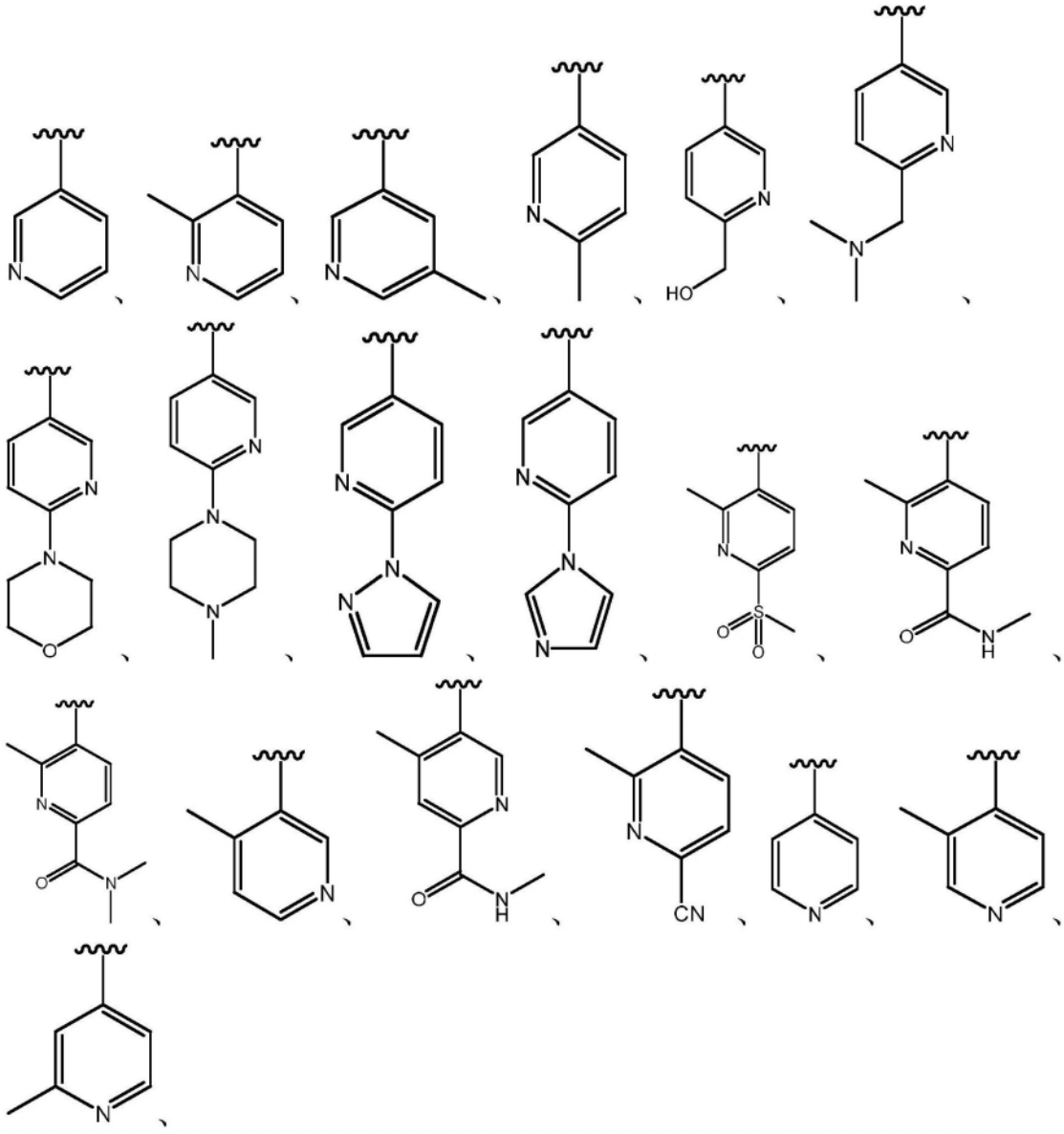
[0422] 

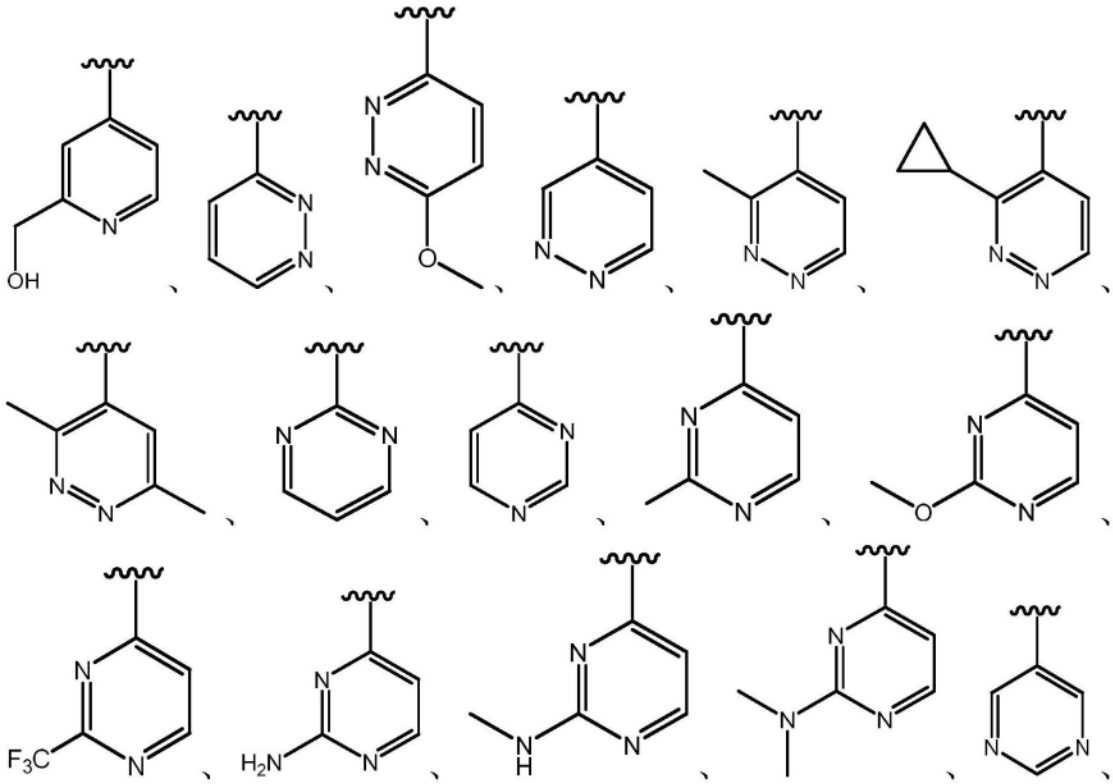
;

[0423] 下标n为0、1、2、3或4中的整数;并且R^3为氢。

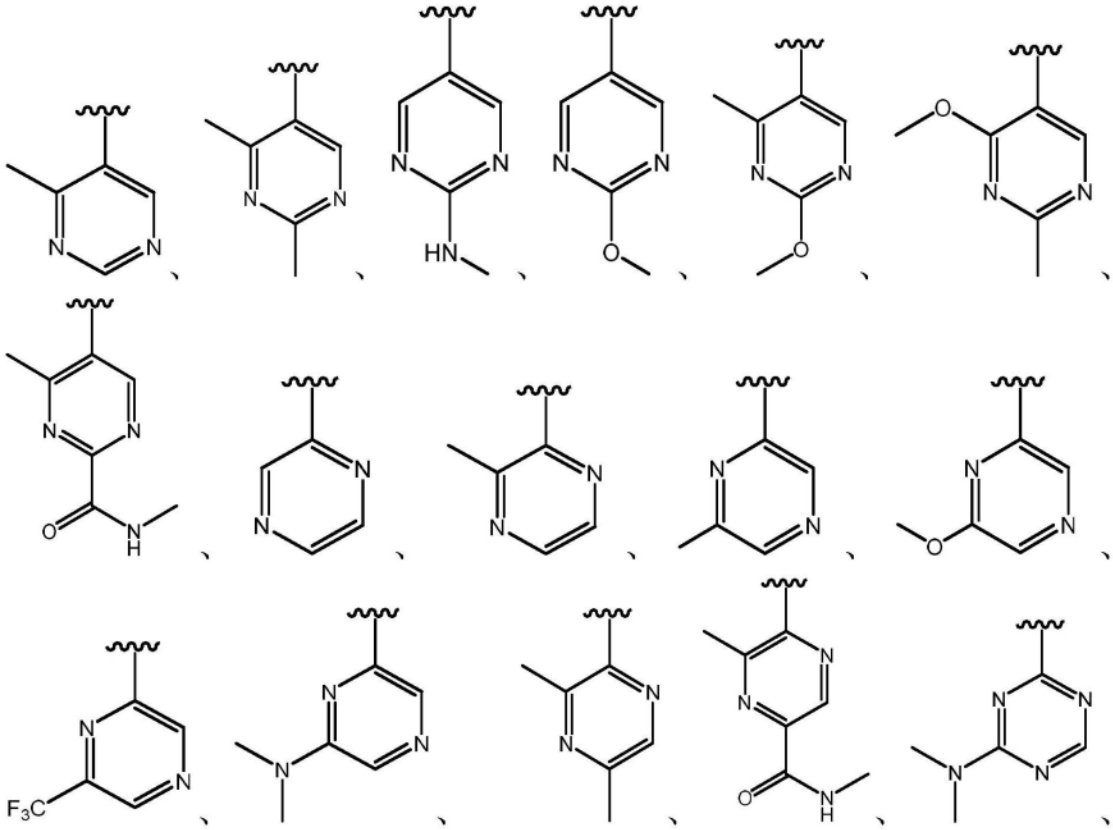
[0424] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为:

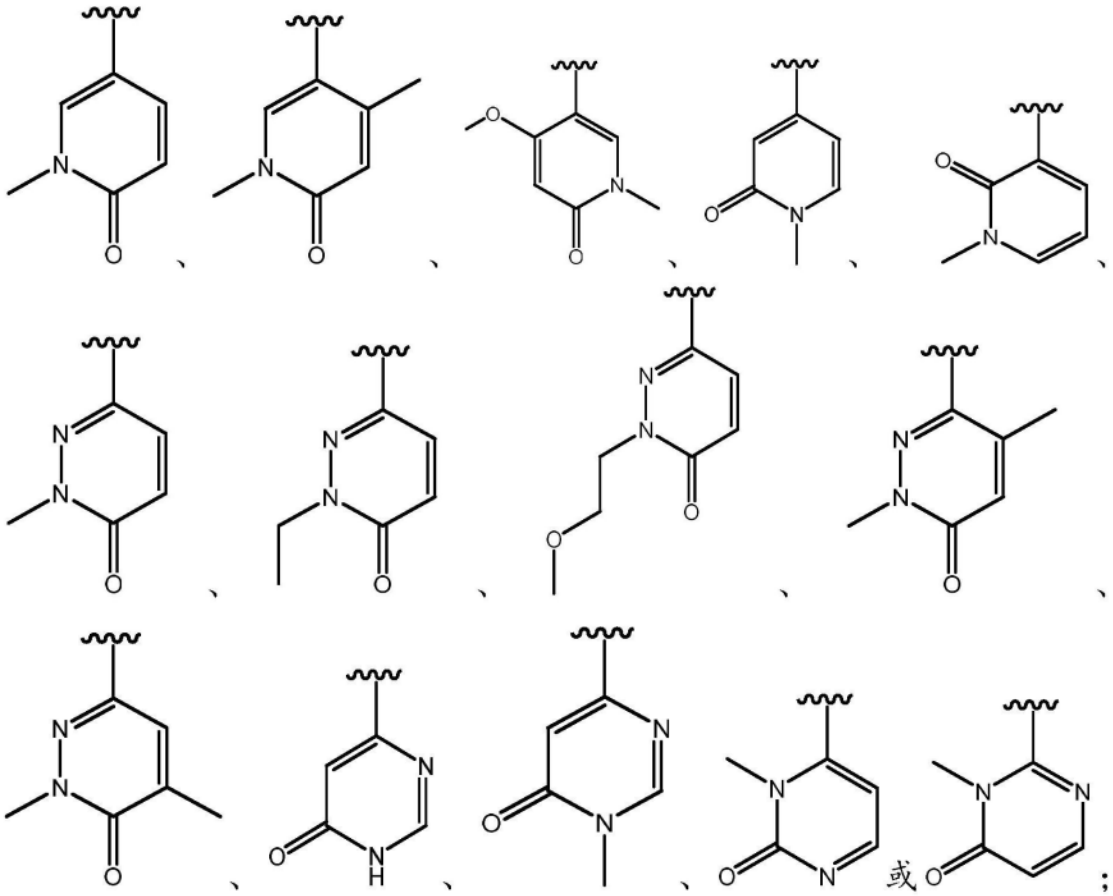
[0425] 

[0426] 



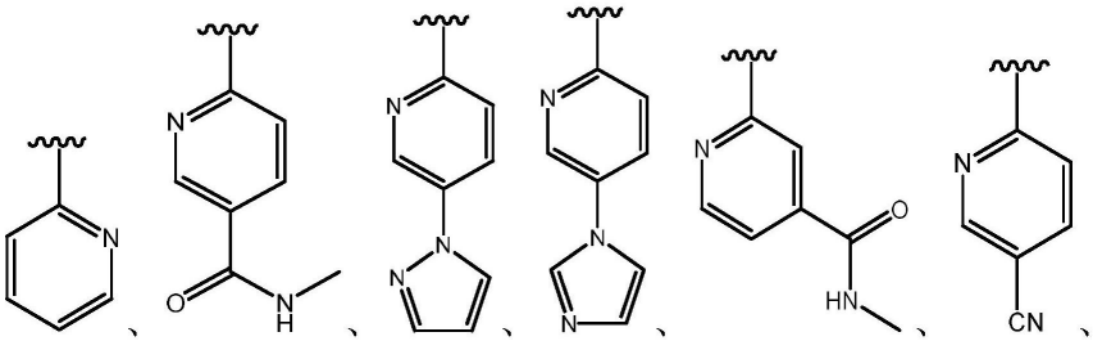
[0427]

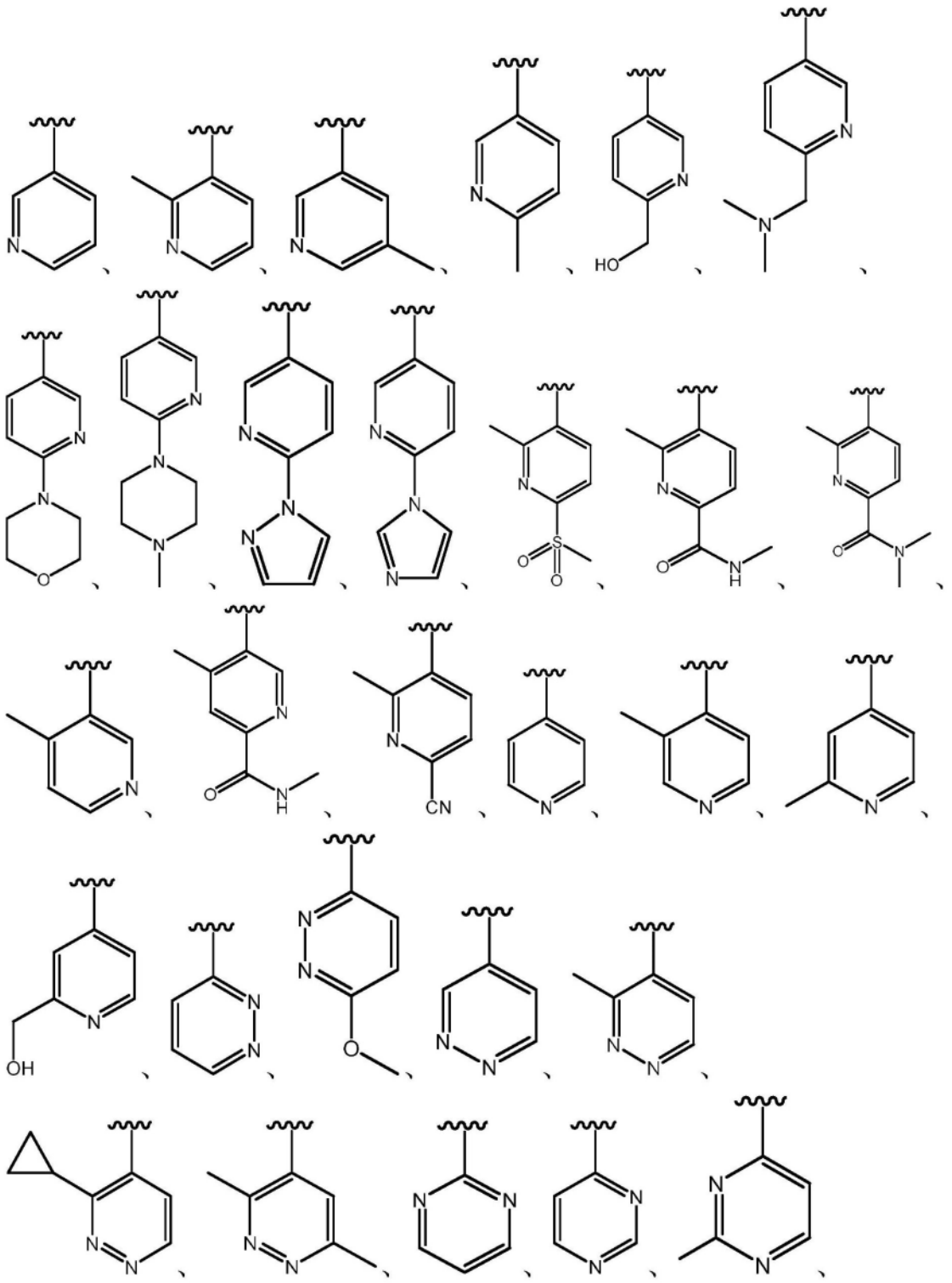


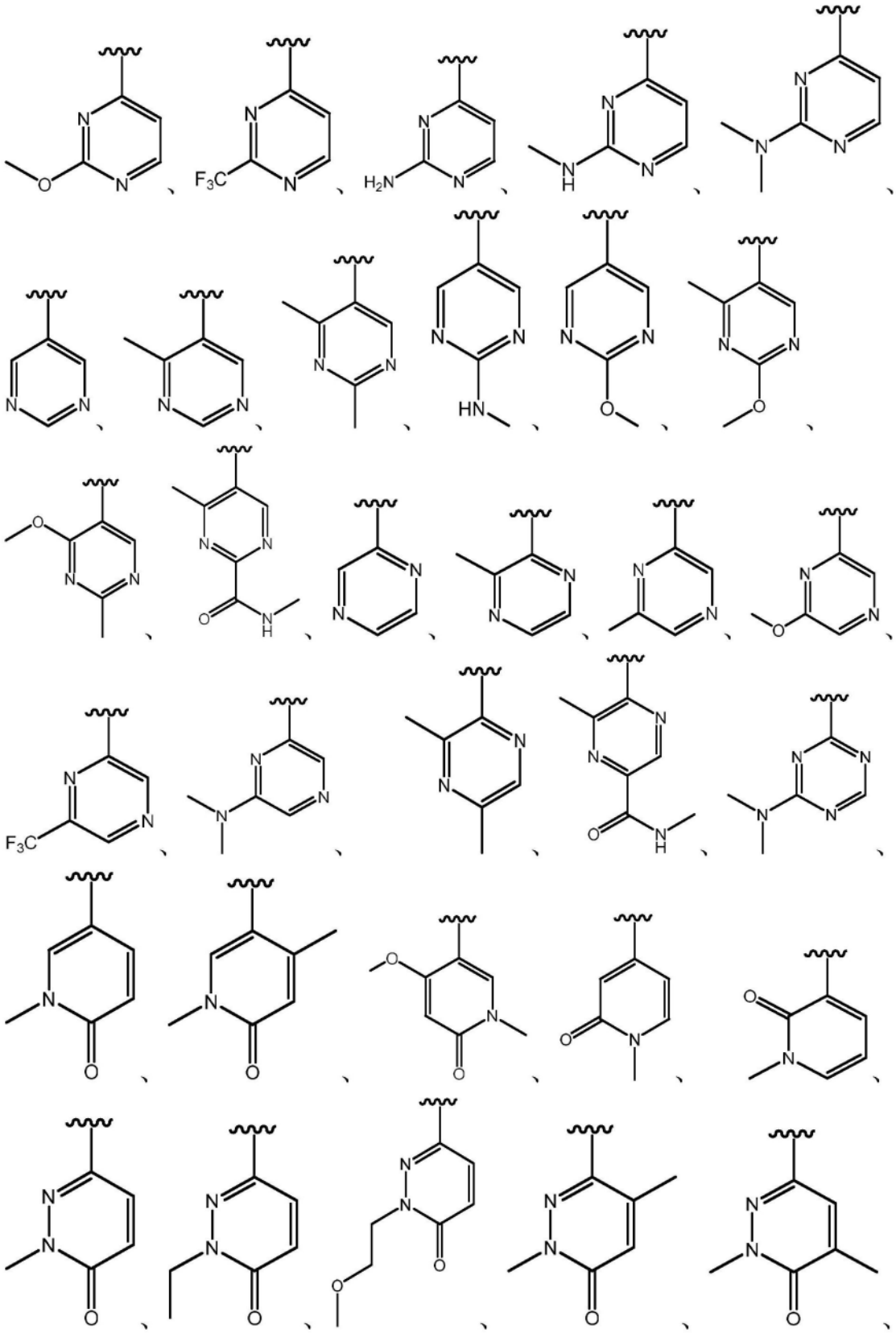
[0428] 

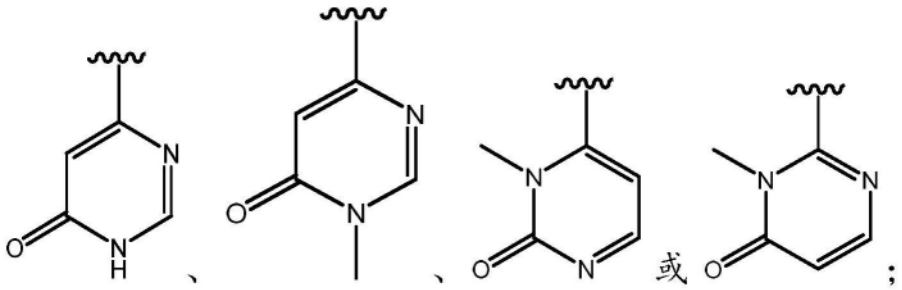
并且R^3为氢。

[0429] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为:

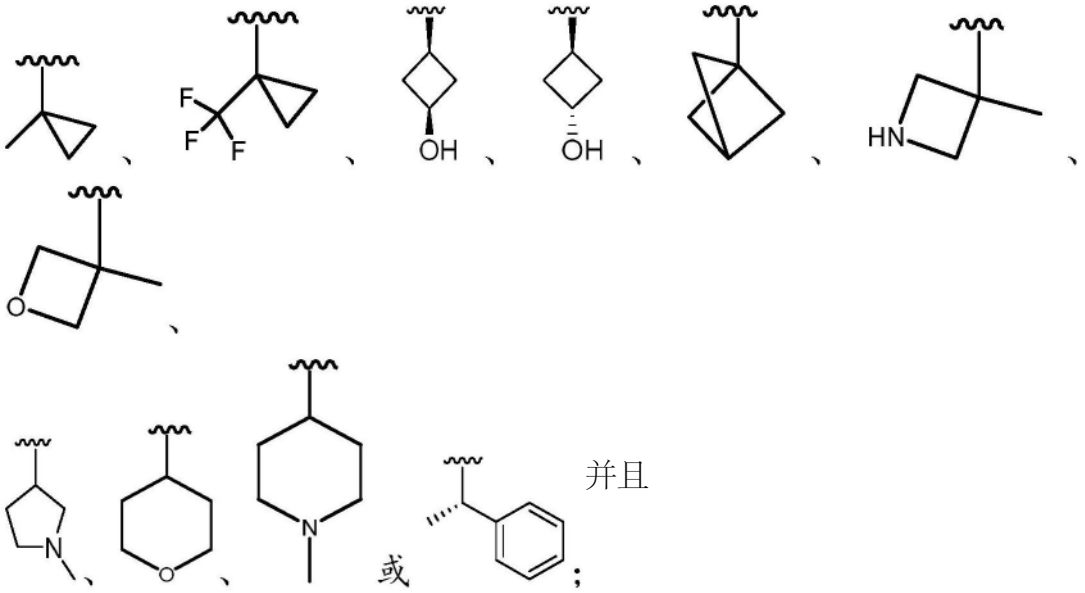
[0430] 

[0431] 

[0432] 

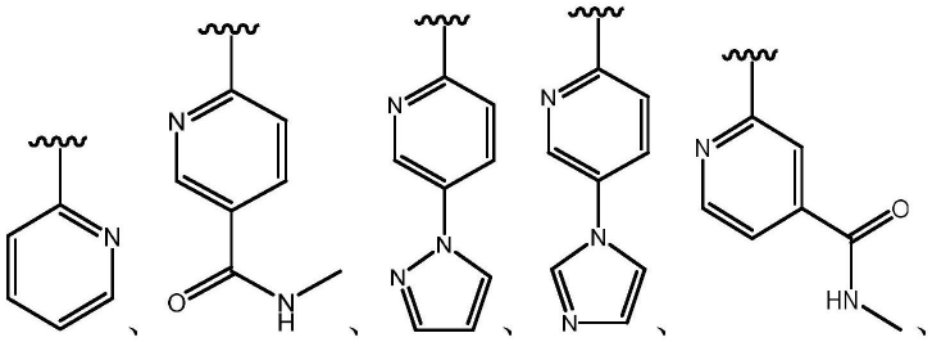


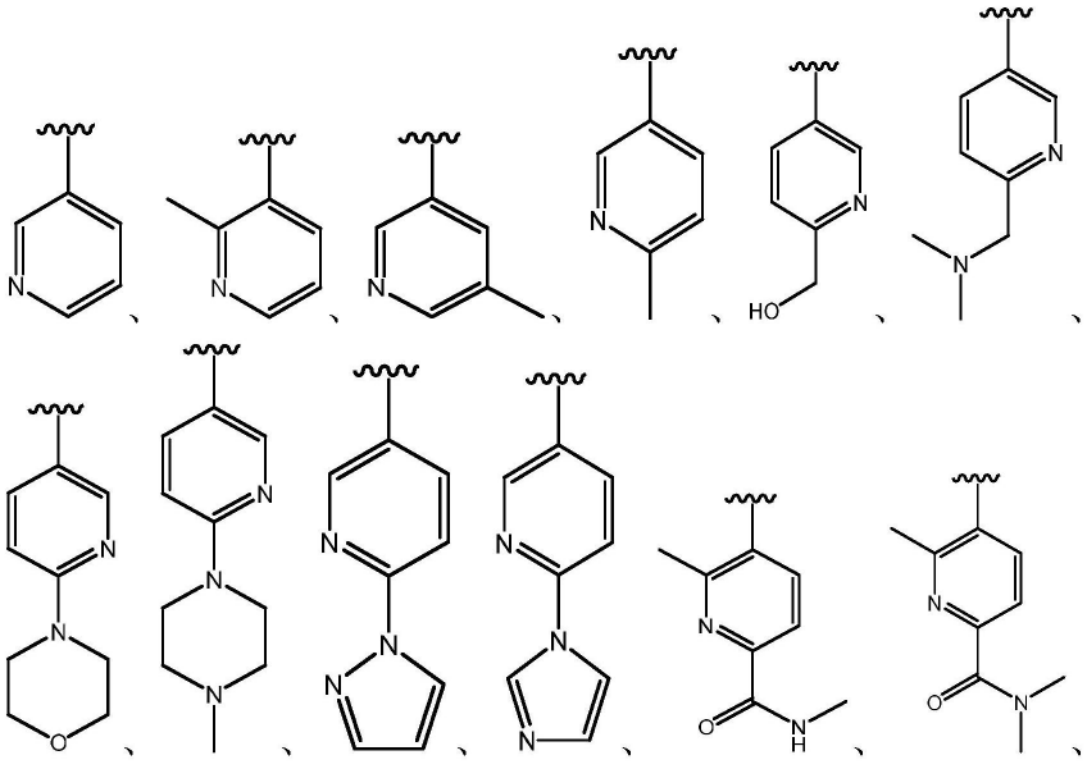
[0433] R^2独立地为iPr、s-Bu、t-Bu、-CH(CH_3)CF_3、

[0434] 

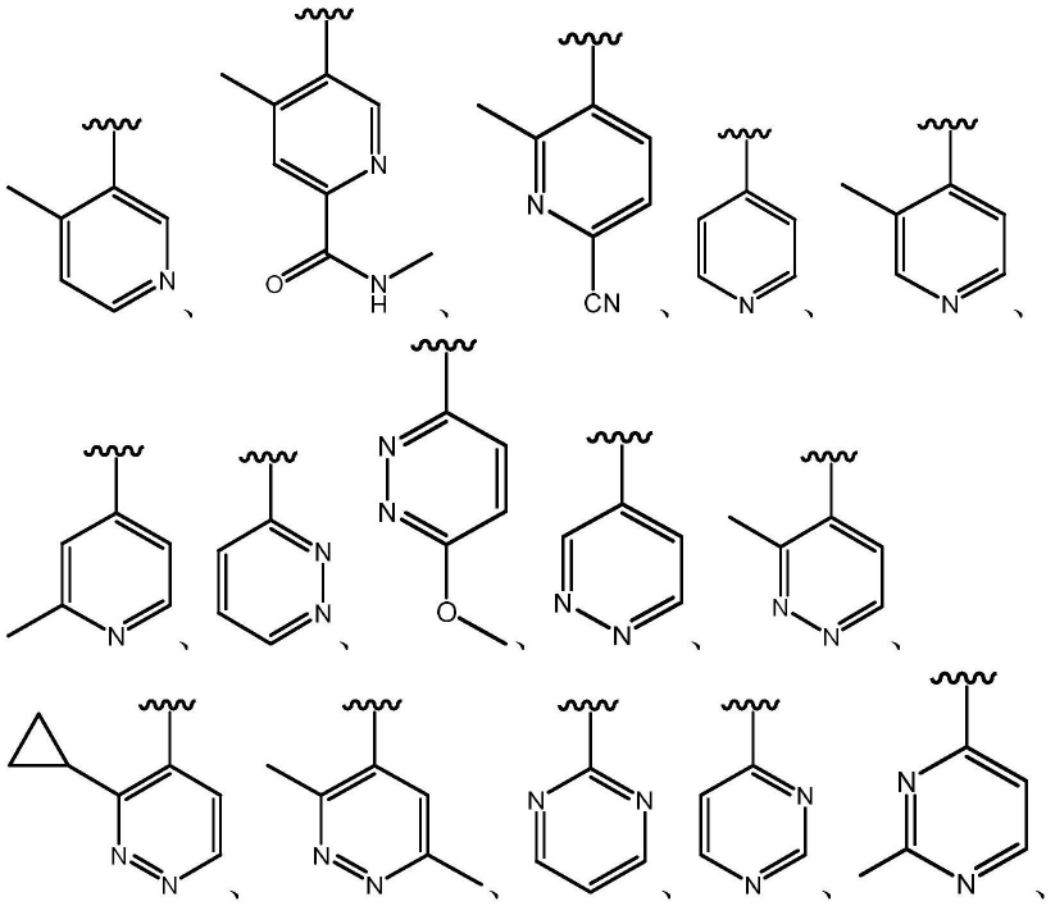
[0435] R^3为氢。

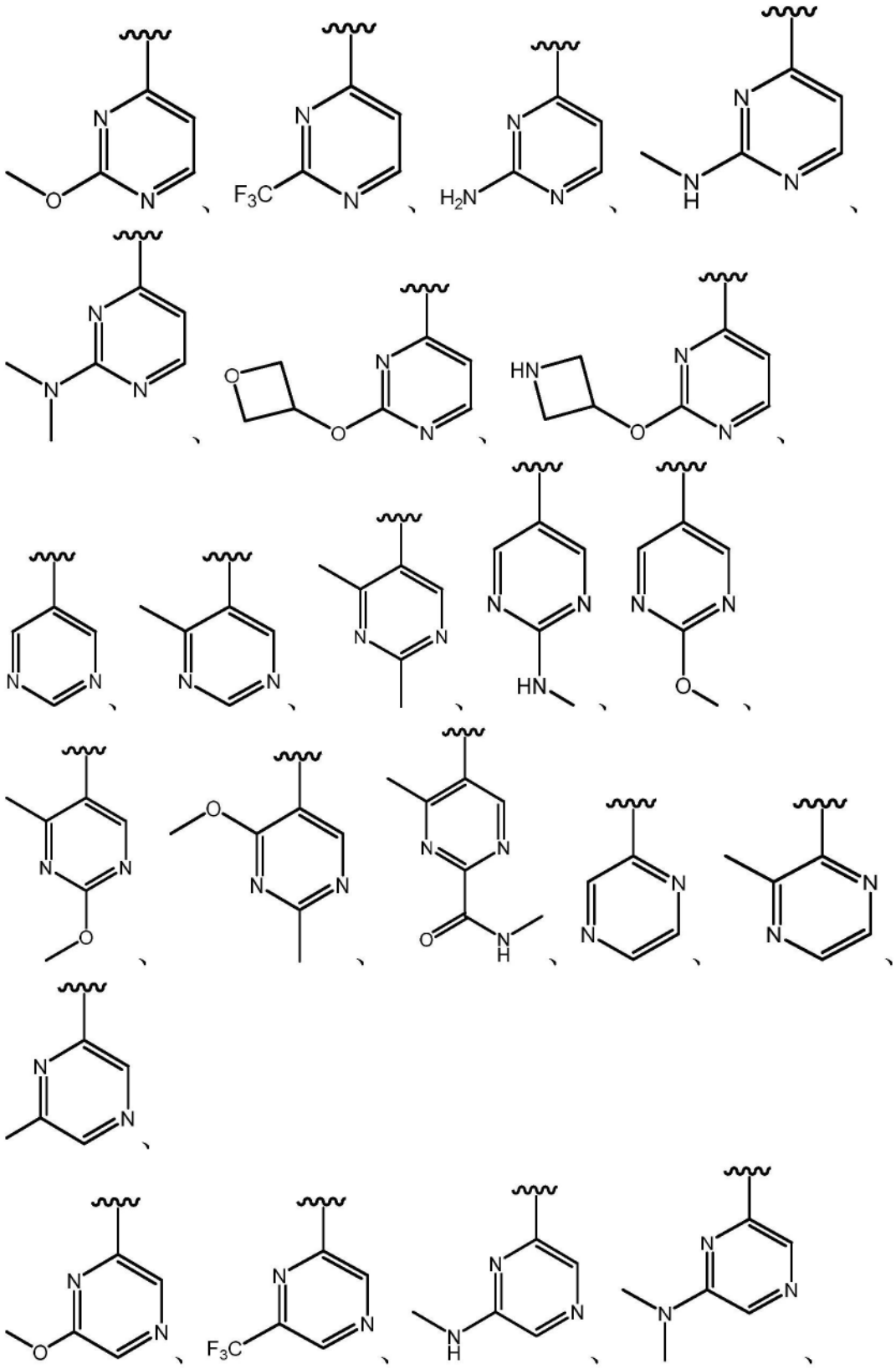
[0436] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为:

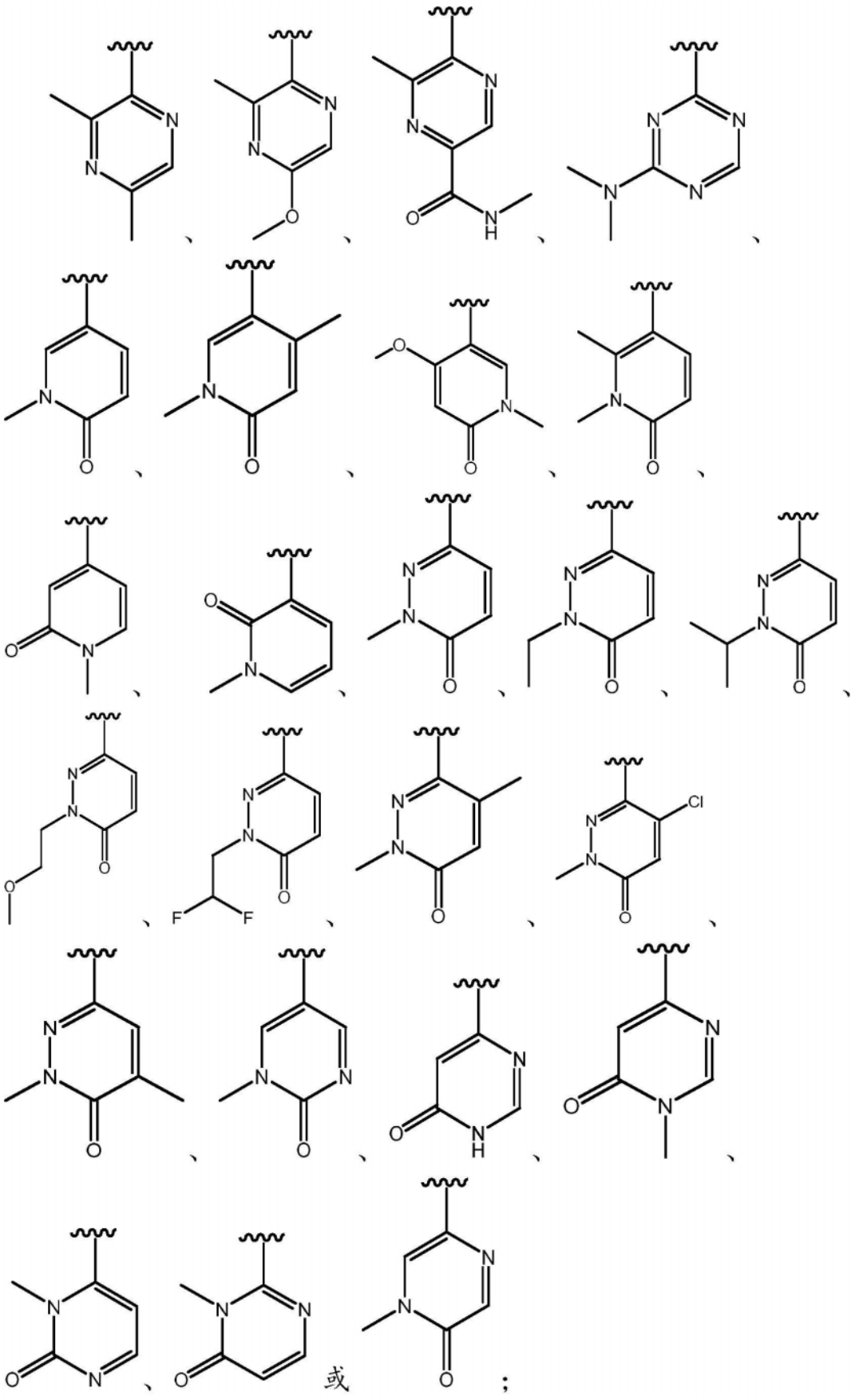
[0437] 



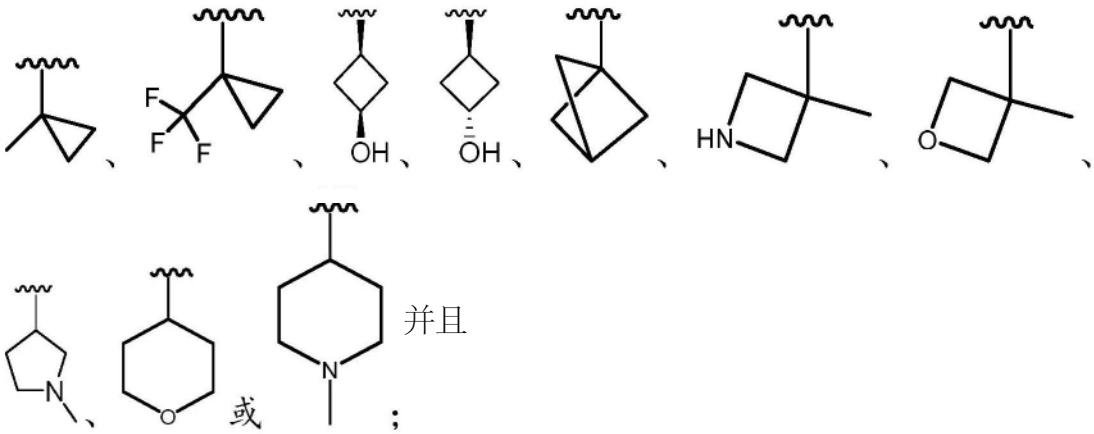
[0438]



[0439] 

[0440] 

[0441] R^2独立地为iPr、s-Bu、t-Bu、-CH(CH_3)CF_3、

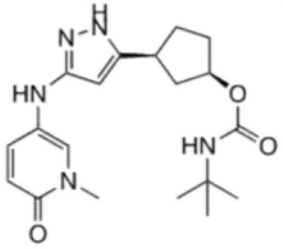
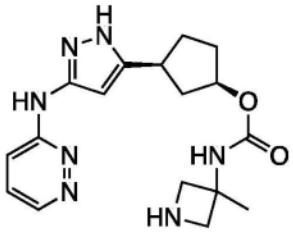
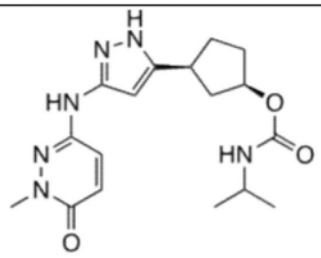
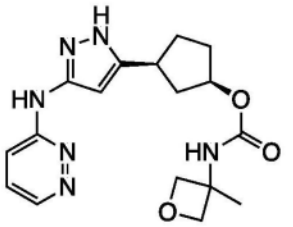
[0442] 

并且

[0443] R^3为氢。

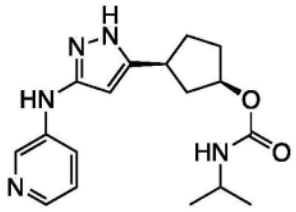
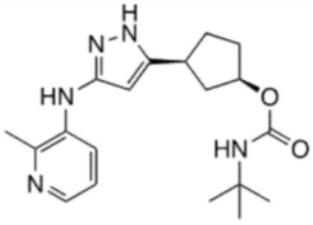
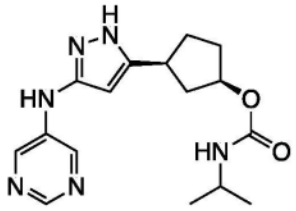
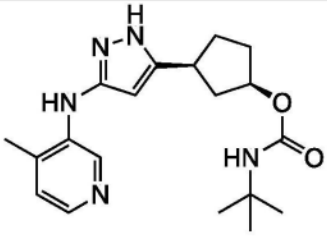
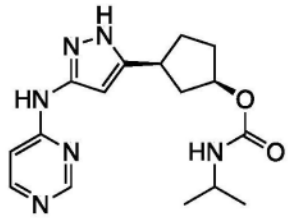
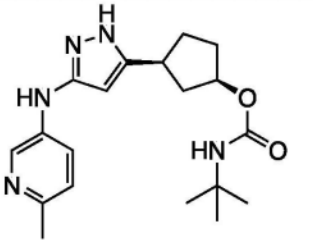
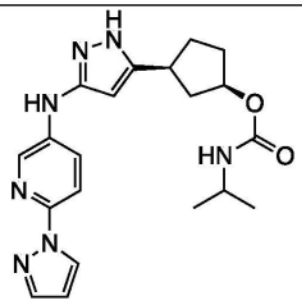
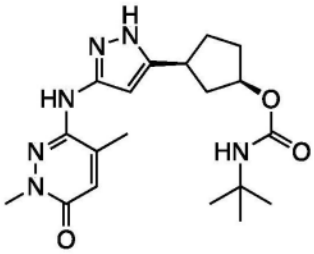
[0444] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是表1或表2中提供的任何一种化合物:

[0445]

表 1.示例性式 (I) 化合物			
1	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	3F	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯
2	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	3G	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯

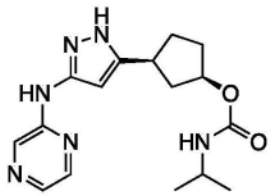
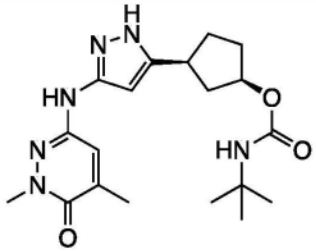
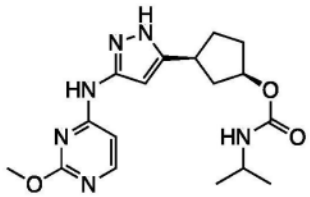
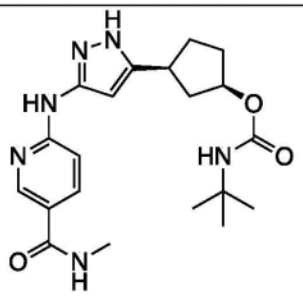
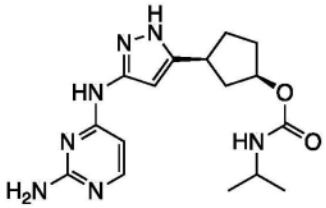
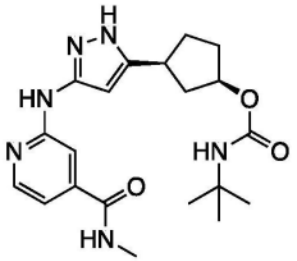
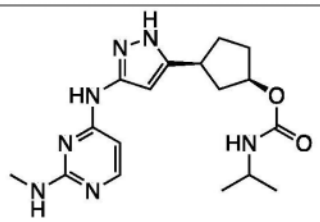
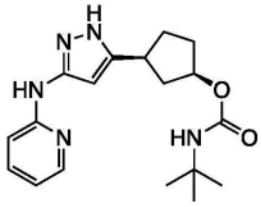
[0446]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(嘧啶-5-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(嘧啶-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

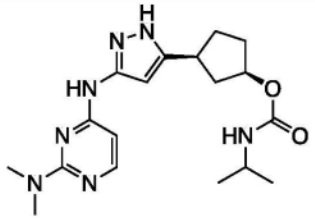
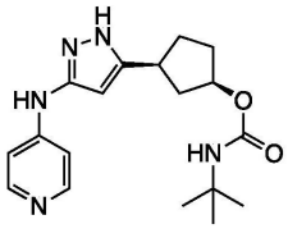
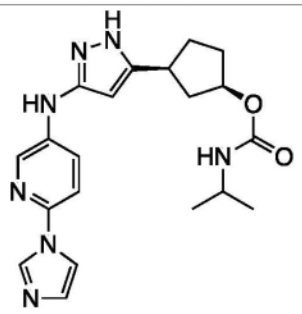
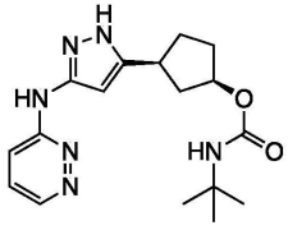
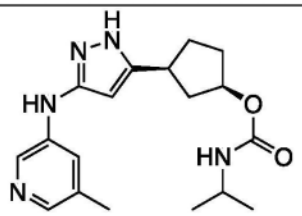
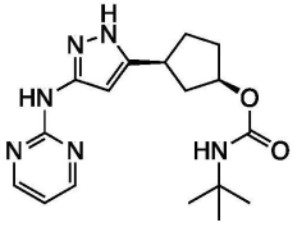
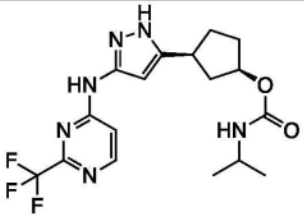
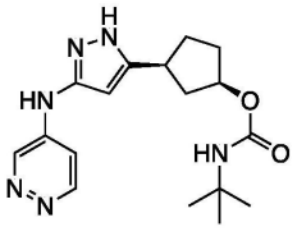
[0447]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(吡嗪-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2F	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((5-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2G	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-氨基嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4F	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2H	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4G	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

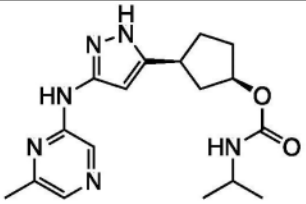
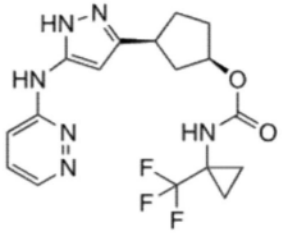
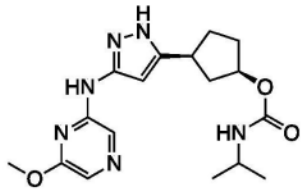
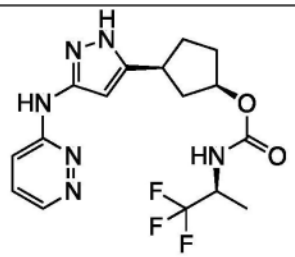
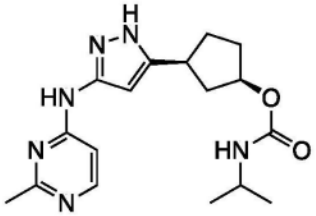
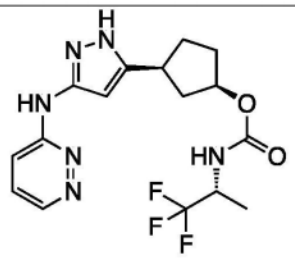
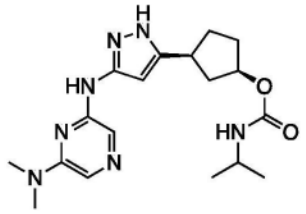
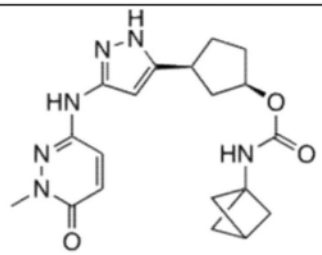
[0448]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2I	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4H	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2J	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4I	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2K	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((5-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4J	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
2L	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4K	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

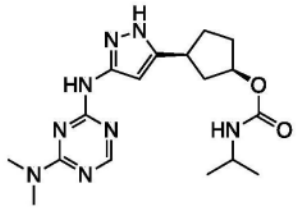
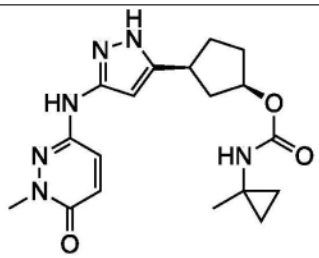
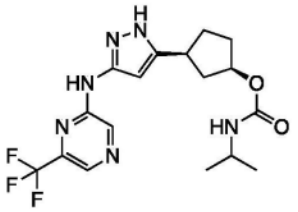
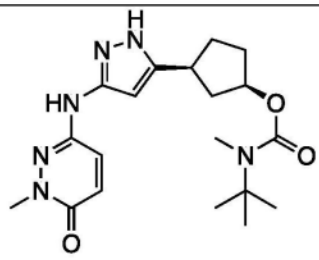
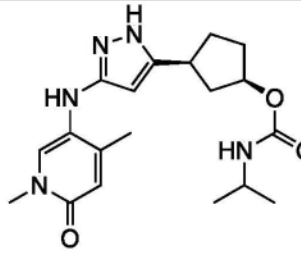
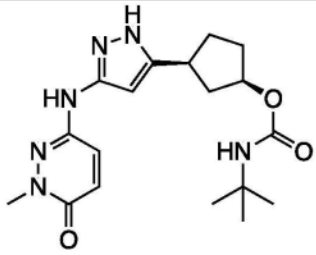
[0449]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2M	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-(三氟甲基)环丙基)氨基甲酸酯
2N	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5A*	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯
2O	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5B*	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯
2P	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(二甲氨基)吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	6	 (1*R*,3*S*)-3-(5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

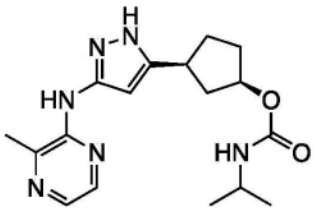
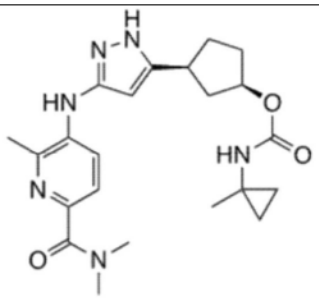
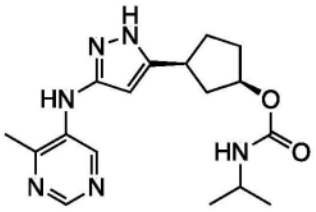
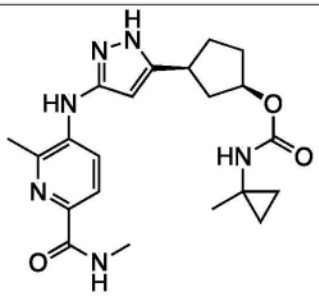
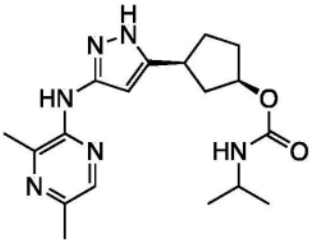
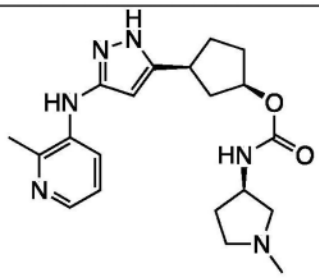
[0450]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2Q	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-(二甲基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	6A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯
2R	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	6B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(甲基)氨基甲酸*叔*丁酯
2S	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	6C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸*叔*丁酯

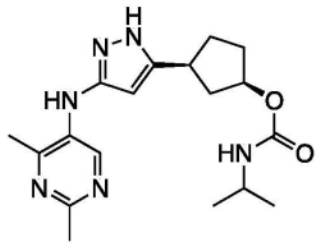
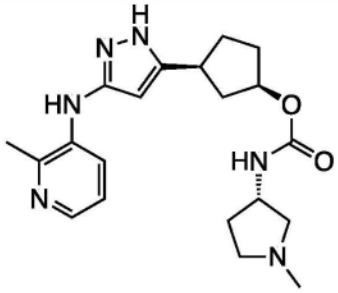
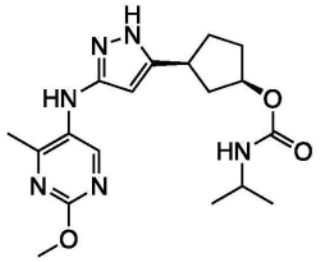
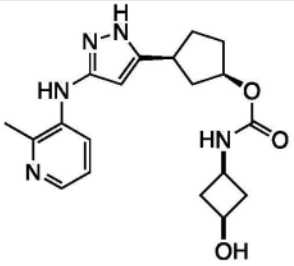
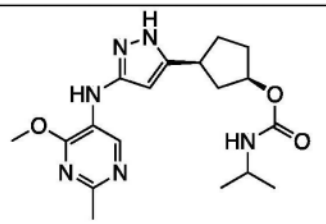
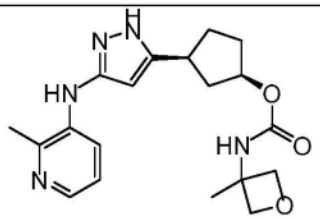
[0451]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2T	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	7	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯
2U	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	7A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯
2 V	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3,5-二甲基吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	7B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*R*)-1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯

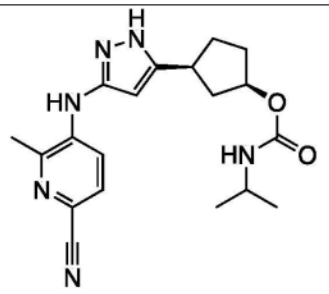
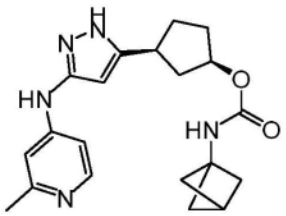
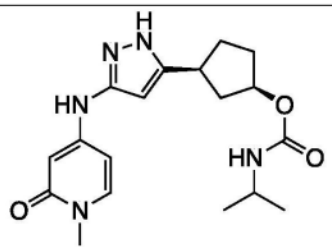
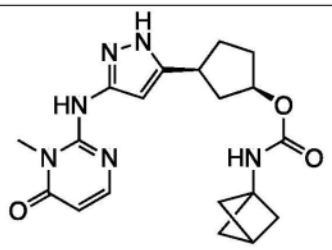
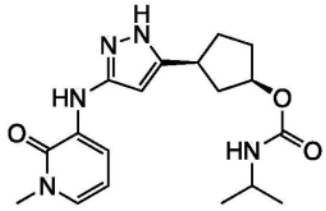
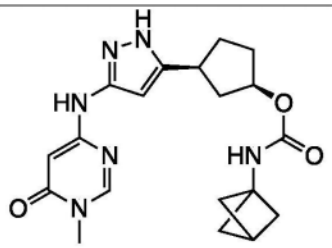
[0452]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2W	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2,4-二甲基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	7C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*S*)-1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯
2X	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	7D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((1*s*,3*s*)-3-羟基环丁基)氨基甲酸酯
2Y	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲氧基-2-甲基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	8	 (1R,3S)-3-(3-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯

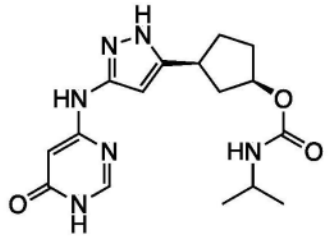
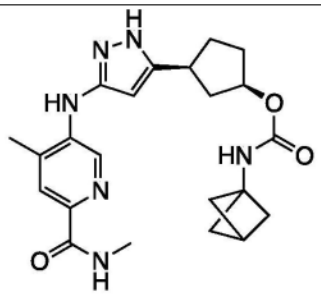
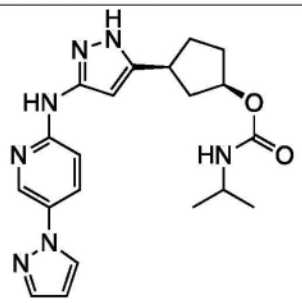
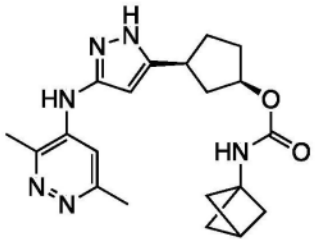
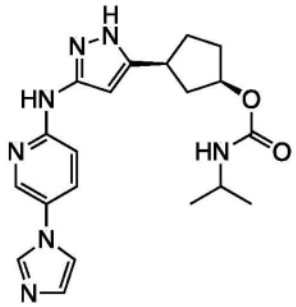
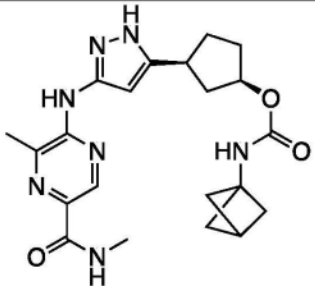
[0453]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2Z	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9	 (1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
2AA	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
2BB	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

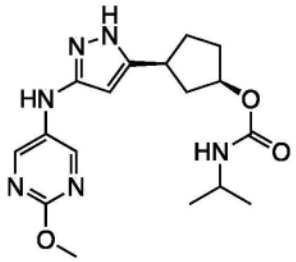
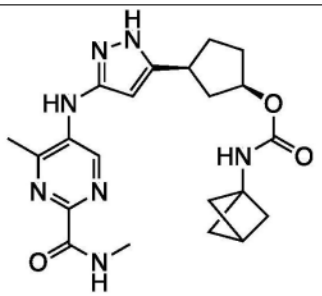
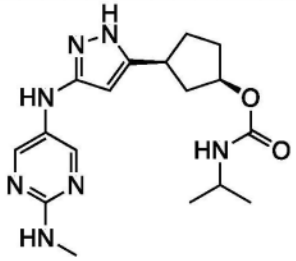
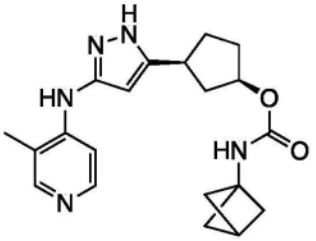
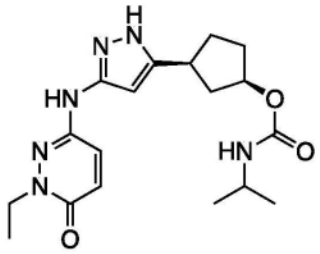
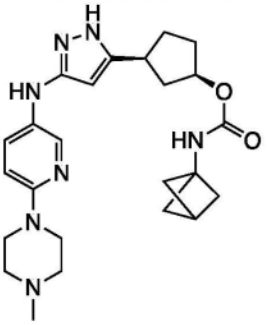
[0454]

表 1.示例性式 (I) 化合物

2CC	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
2DD	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((5-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3,6-二甲基哒嗪-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
2EE	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((5-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-甲基-5-(甲基氨基甲酰基)吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

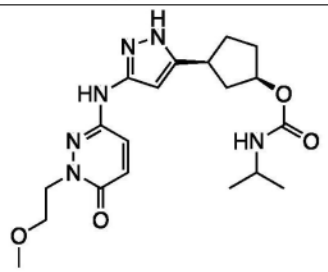
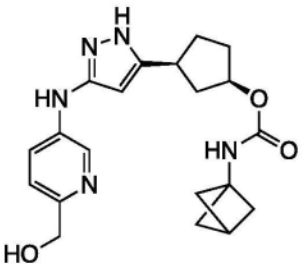
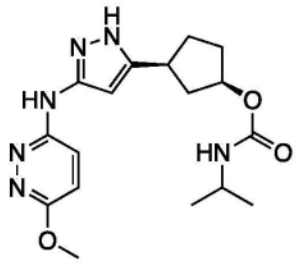
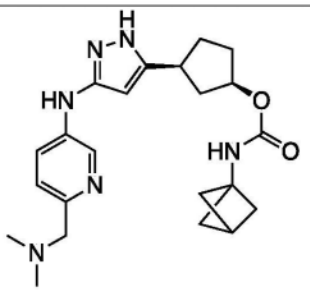
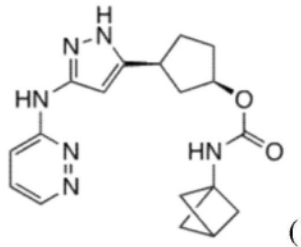
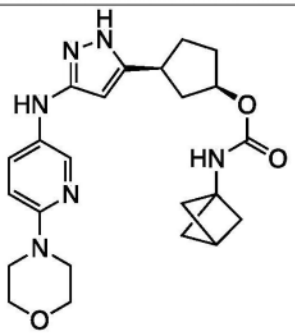
[0455]

表 1.示例性式 (I) 化合物

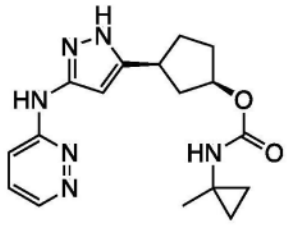
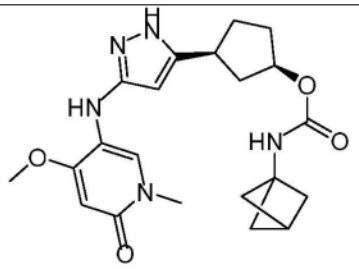
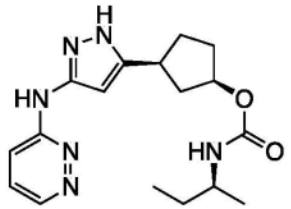
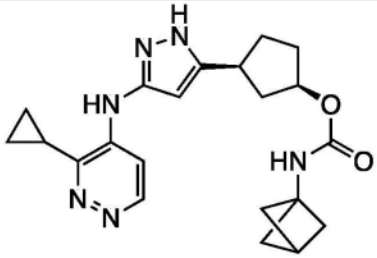
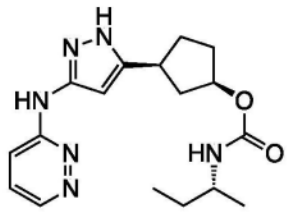
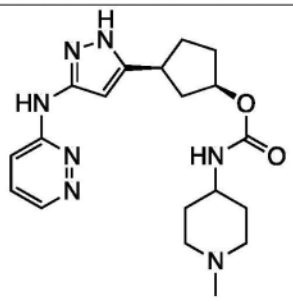
2FF	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9F	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基-2-(甲基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
2GG	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9G	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-甲基吡啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
2HH	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9H	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

[0456]

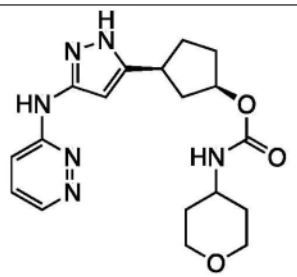
表 1.示例性式 (I) 化合物

2II	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9I	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(羟甲基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
2JJ	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	9J	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
3	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	9K	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

[0457]

表 1.示例性式 (I) 化合物			
3A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯	10	 (1R,3S)-3-(3-((4-甲氧基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
3B*	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*S*)-仲丁基)氨基甲酸酯	11	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-环丙基哒嗪-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯
3C*	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*R*)-仲丁基)氨基甲酸酯	3E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸酯

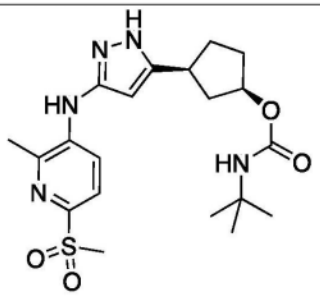
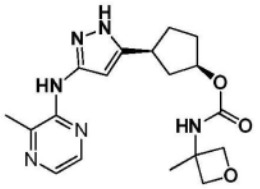
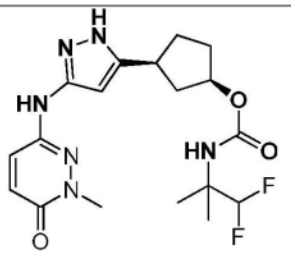
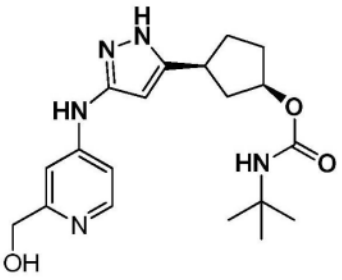
[0458]

表 1.示例性式 (I) 化合物			
3D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基甲酸酯		

[0459] 或其药用盐。

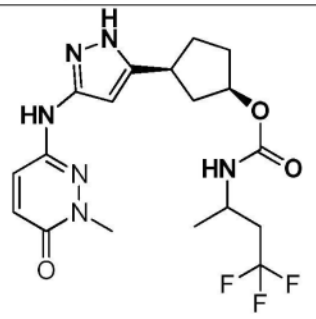
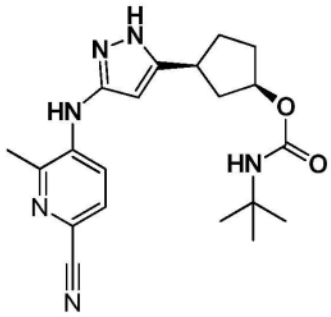
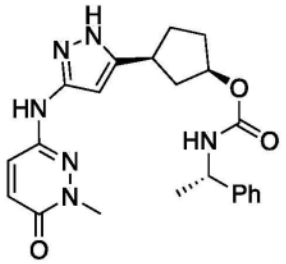
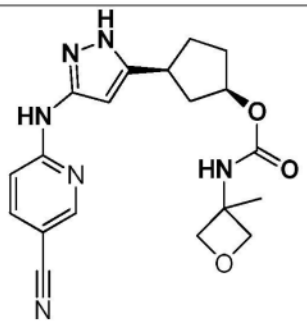
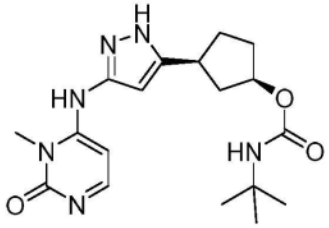
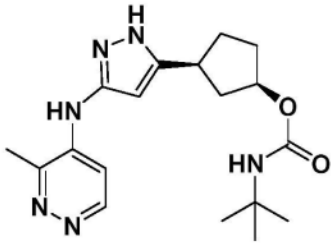
[0460]

表 2.示例性式 (I) 化合物

4L	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	8B	 (1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯
5C	 (1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)氨基甲酸酯	10C	 (1R,3S)-3-(3-((2-(羟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

[0461]

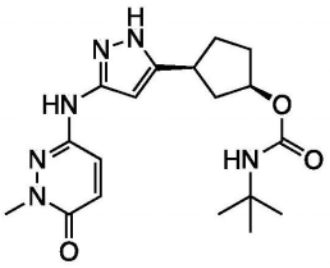
表 2.示例性式 (I) 化合物

6D	 (1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(4,4,4-三氟丁-2-基)氨基甲酸酯	10D	 (1R,3S)-3-(3-((6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯
6E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*S*)-1-苯基乙基)氨基甲酸酯	10E	 (1R,3S)-3-(3-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯
8A	 (1R,3S)-3-(3-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	11A	 (1R,3S)-3-(3-((3-甲基哒嗪-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

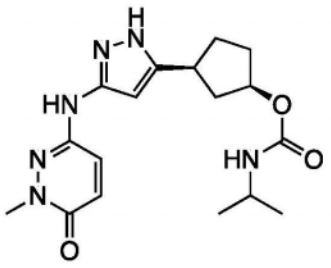
[0462] 或其药用盐。

[0463] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是具有以下结构的化合物:

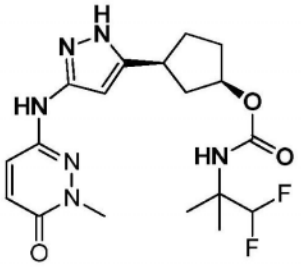
[0464]



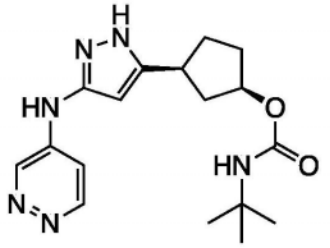
实例 6C、



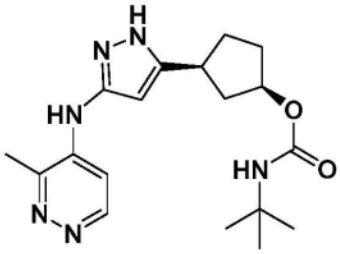
实例 2、



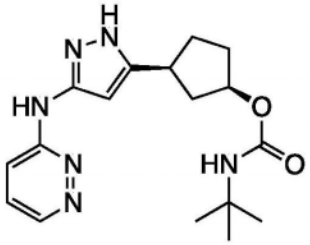
实例 5C、



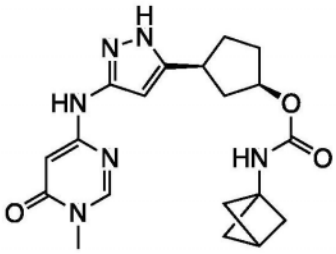
实例 4K、



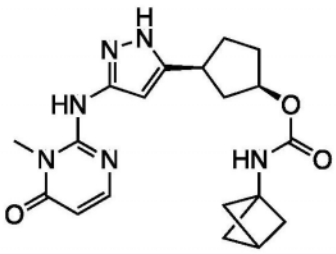
实例 11A、



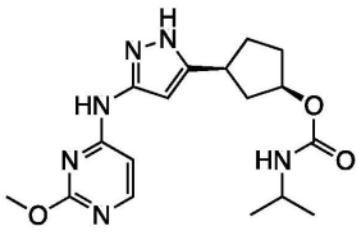
实例 4I、



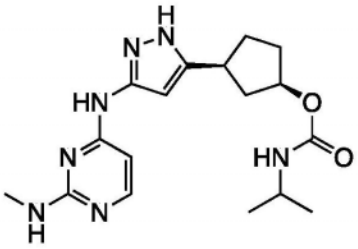
实例 9B、



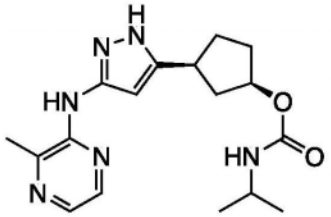
实例 9A、



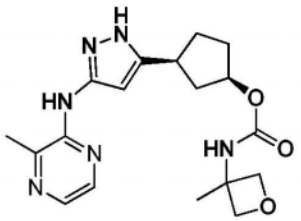
实例 2F、



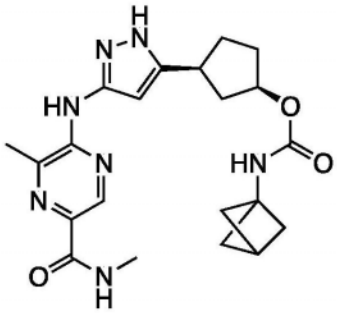
实例 2H、



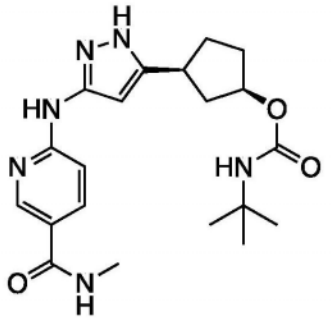
实例 2T、



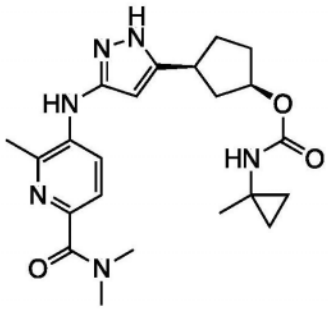
实例 8B、



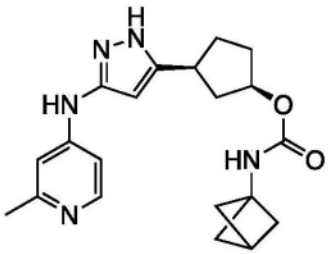
实例 9E、



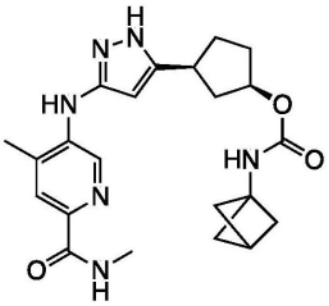
实例 4E、



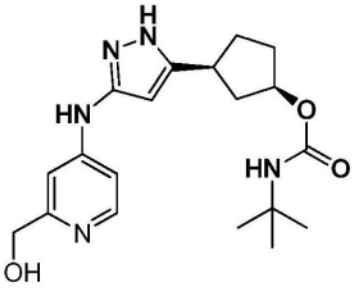
实例 7、



实例 9、

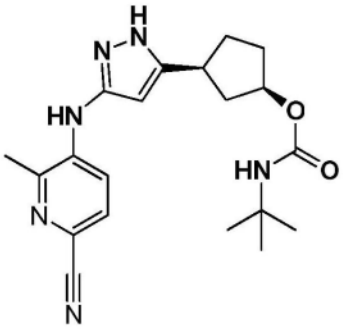


实例 9C、

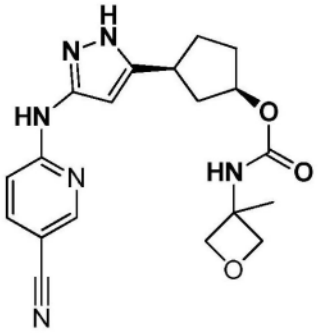


实例 10C、

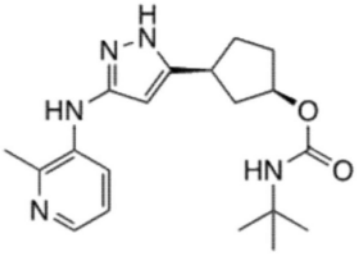
[0465]



实例 10D、



实例 10E、或

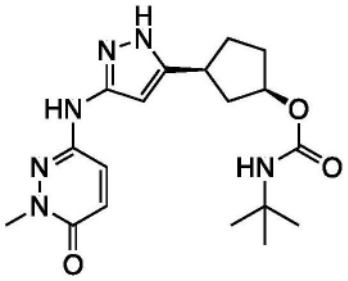


实例 4、

[0466] 或其药用盐。

[0467] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0468]

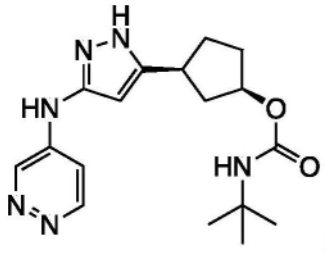


实例 6C,

[0469] 或其药用盐。

[0470] 在一些实施例中,化合物具有下式:

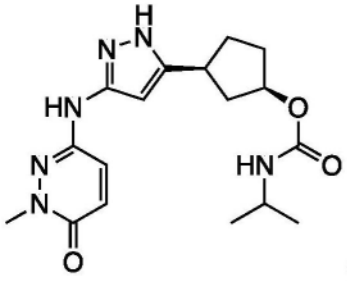
[0471]



实例 4K,

[0472] 或其药用盐。

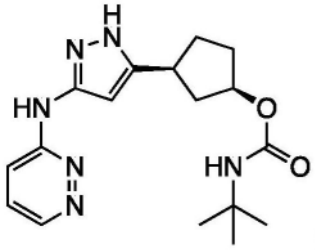
[0473] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0474] 

实例 2,

[0475] 或其药用盐。

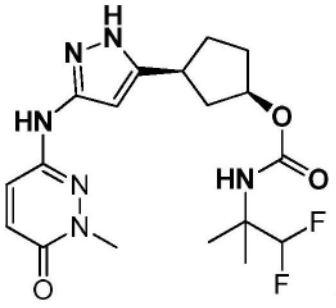
[0476] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0477] 

实例 4I,

[0478] 或其药用盐。

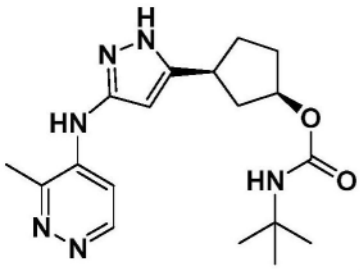
[0479] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0480] 

实例 5C,

[0481] 或其药用盐。

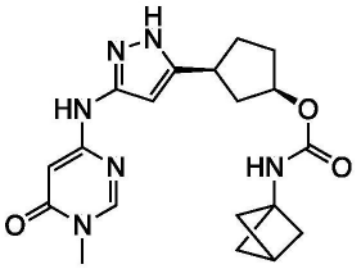
[0482] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0483] 

实例 11A,

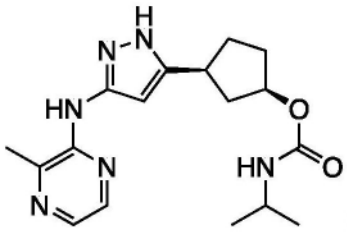
[0484] 或其药用盐。

[0485] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0486]  实例 9B,

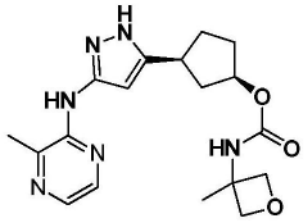
[0487] 或其药用盐。

[0488] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0489]  实例 2T,

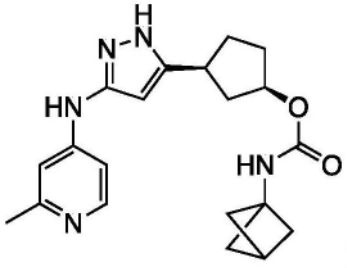
[0490] 或其药用盐。

[0491] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0492]  实例 8B,

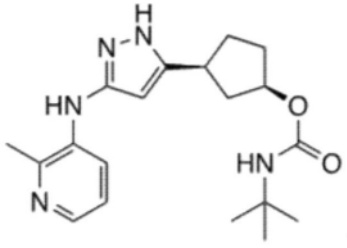
[0493] 或其药用盐。

[0494] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0495]  实例 9,

[0496] 或其药用盐。

[0497] 在一些实施例中,化合物具有下式:

[0498]  实例 4,

[0499] 或其药用盐。

[0500] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为由1个N-

环杂原子组成的单环6元杂芳基环。

[0501] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为由2个N-环杂原子组成的单环6元杂芳基环。

[0502] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A为由3个N-环杂原子组成的单环6元杂芳基环。

[0503] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中m为1。

[0504] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是化合物,m为1,至少1个N-环杂原子被基团R^4取代,并且环A包含1个额外的N-环杂原子。

[0505] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中至少1个N-环杂原子相对于连接点是间位。

[0506] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中至少1个N-环杂原子相对于连接点是对位。

[0507] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A具有2个N-环杂原子,并且2个N原子相对于连接点是间位和对位。

[0508] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中至少1个N-环杂原子相对于连接点是间位,并且环A进一步包含相对于连接点为对位的氧代(=O)基团。

[0509] 在一些实施例中,式(I)化合物、或其药用盐是这样的化合物,其中环A包含1个额外的N-环杂原子。

[0510] 在一些实施例中,式(I)化合物是实例1、实例2、实例3、实例4、实例5、实例6、实例7、实例8、实例9、实例10或实例11的化合物,或其药用盐。在一些实施例中,式(I)化合物是表G、表H、表I、表J、表K、表L1、表L2、表M或表N(如实例中所提供)的化合物,或其药用盐。

[0511] 如本文所述的化合物可以盐的形式存在。本公开包括这样的盐,其可以是药用盐。适用的盐形式的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物、琥珀酸盐、苯甲酸盐以及与氨基酸诸如谷氨酸的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法制备。还包括碱加成盐,诸如钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐,或类似的盐。当如本文所述的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足够量的纯净的或在合适的惰性溶剂中的所需酸接触来获得酸加成盐。可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些加成盐,如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢氟酸或亚磷酸等,以及衍生的有机酸的盐,例如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐诸如精氨酸盐等,以及有机酸的盐诸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等。如本文所述的某些特定化合物同时包含碱性和酸性官能团,这使得该化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0512] 其他盐包括如本文所述的方法中使用的化合物的酸式盐或碱式盐。药用盐的说明性实例是无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐和季铵(甲基碘化物、乙基碘化物等)盐。应理解,药用盐是无毒的。关于合适的药用盐的附加信息可以在Remington's Pharmaceutical Sciences,第17版,Mack Publishing Company,Easton,Pa.,1985中找到,其通过引用并入本文。

[0513] 药用盐包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于在本文所述的化合物上发现的特定取代基。当如本文所述的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足够量的纯净的或在合适的惰性溶剂中的所需碱接触来获得碱加成盐。药用碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐,或类似的盐。当如本文所述的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足够量的纯净的或在合适的惰性溶剂中的所需酸接触来获得酸加成盐。药用的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些加成盐,例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢氟酸或亚磷酸等,以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,例如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐诸如精氨酸盐等,以及有机酸的盐如葡糖醛酸或半乳糖醛酸等(参见,例如,Berge等人,“Pharmaceutical Salts”,Journal of Pharmaceutical Science,1977,66,1-19)。如本文所述的某些特定化合物同时包含碱性和酸性官能团,这使得该化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0514] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生。化合物的母体形式在某些物理性质(诸如在极性溶剂中的溶解度)方面与各种盐形式不同,但是对于如本文所述的目的,这些盐与化合物的母体形式等效。

[0515] 如本文所述的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;对映体、外消旋体、非对映体、互变异构体、几何异构体、立体异构形式(就绝对立体化学而言,立体异构形式可定义为(R)-或(S)-,对于氨基酸而言定义为或(D)-或(L)-),以及个别异构体涵盖在如本文所述的范围内。如本文所述的化合物不包括本领域已知太不稳定而无法合成和/或分离的那些。本公开旨在包括外消旋形式和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术分离。

[0516] 异构体包括具有相同数量和种类的原子,并且因此具有相同分子量,但原子的结构排列或构型不同的化合物。

[0517] 除非另有说明,否则本文描绘的结构还意在包括该结构的所有立体化学形式;即,针对每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体和非对映体混合物在本公开的范围内。

[0518] 除非另有说明,佛足额如本文所述的化合物还可在构成此类化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,如本文所述的化合物可以用放射性或稳定同位素标记,诸如例如氘(^{2}H)、氚(^{3}H)、碘-125(^{125}I)、氟-18(^{18}F)、氮-15(^{15}N)、氧-17(^{17}O)、氧-18(^{18}O)、碳-13(^{13}C)或碳-14(^{14}C)。如本文所述的化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,均涵盖在如本文所述的范围内。

[0519] IV.药物制剂

[0520] 在一些实施例中,提供了药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的化合物中的任一种的化合物和药用赋形剂。

[0521] 在一些实施例中,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含式(I)化合物、或其药用盐,以及药用赋形剂。

[0522] 如本文所述的化合物可以多种口服、肠胃外和局部剂型制备和施用。口服制剂包

括片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、凝胶、糖浆、浆剂、混悬剂等,适合患者摄入。如本文所述的化合物还可以通过注射施用,即静脉内、肌肉内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内。此外,本文所述的化合物可以通过吸入施用,例如鼻内。另外,如本文所述的化合物可以透皮施用。如本文所述的化合物还可以通过眼内、阴道内和直肠内途径施用,包括栓剂、吹入剂、粉剂和气溶胶制剂(例如类固醇吸入剂,参见Rohatagi,J.Clin.Pharmacol.35:1187-1193,1995;Tjwa,Ann.Allergy Asthma Immunol.75:107-111,1995)。本公开还提供了药物组合物,其包含一种或多种药用载体和/或赋形剂以及本公开的化合物或本公开的化合物的药用盐。

[0523] 为了由如本文所述的化合物制备药物组合物,药用载体可以是固体或液体。固体形式的制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散颗粒。固体载体可以是还可以用作稀释剂、调味剂、表面活性剂、结合剂、防腐剂、片剂崩解剂或包封材料的一种或多种物质。科学和专利文献中详细描述了配制和施用技术的细节,参见,例如,Remington'sPharmaceutical Sciences的最新版本,Maack Publishing Co,Easton PA(“Remington's”)。

[0524] 在粉剂中,载体是与细粉状活性组分混合的细粉状固体。在片剂中,活性组分与具有所需要的必要结合特性和额外赋形剂的载体以适合的比例混合并压制成所要的形状和尺寸。

[0525] 粉剂、胶囊和片剂优选含有5%或10%至70%的活性化合物。合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载体的包封材料的制剂,其提供胶囊,其中活性组分与或不与其他赋形剂一起被载体包围,从而与载体缔合。类似地,还包括扁囊和锭剂。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊和锭剂可以用作适合口服施用的固体剂型。

[0526] 合适的固体赋形剂是碳水化合物或蛋白质填充剂,包括但不限于糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;来自玉米、小麦、大米、马铃薯或其他植物的淀粉;甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠等纤维素;和树胶,包括阿拉伯胶和黄芪胶;以及明胶和胶原蛋白等蛋白质。如果需要,可以添加崩解剂或增溶剂,诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸或其盐,诸如海藻酸钠。

[0527] 糖衣丸核具有合适的包衣,诸如浓缩的糖溶液,其还可以含有阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中以用于产品识别或表征活性化合物的量(即,剂量)。如本文所述的药物组合物还可以使用例如由明胶制成的推入式胶囊以及由明胶和诸如甘油或山梨糖醇的包衣制成的软密封胶囊来口服使用。推入式胶囊可含有与填充剂或结合剂(诸如乳糖或淀粉)、润滑剂(诸如滑石粉或硬脂酸镁)和任选的稳定剂混合的本公开的化合物。在软胶囊中,本公开的化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中,诸如含有或不含稳定剂的脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。

[0528] 为了制备栓剂,首先将低熔点蜡诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物熔化,并且如通过搅拌将活性组分均匀地分散在其中。然后将熔融的均匀混合物倒入合适尺寸的模具中,使其冷却,并且从而固化。

[0529] 液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。对于肠胃外注射,可以将液体制剂配制成聚乙二醇水溶液的溶液。

[0530] 适用于口服使用的水溶液可以通过将活性组分溶解在水中并根据需要添加合适的着色剂、调味剂、稳定剂和增稠剂来制备。适用于口服使用的水性悬浮液可以通过将细粉状活性组分分散在具有粘性材料(诸如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄蓍胶和阿拉伯树胶,以及分散剂或润湿剂,诸如天然存在的磷脂(例如,卵磷脂),环氧烷与脂肪酸的缩合产物(例如,聚氧乙烯硬脂酸酯),环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(例如,十七乙烯氧基鲸蜡醇),环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯))的水中来制备。水性悬浮液还可含有一种或多种防腐剂诸如对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、一种或多种着色剂、一种或多种调味剂,以及一种或多种甜味剂诸如蔗糖、阿斯巴甜或糖精。可以调整制剂的渗透压。

[0531] 还包括固体形式制剂,其旨在在使用之前不久转化为用于口服施用的液体形式制剂。这些液体形式包括溶液、悬浮液和乳液。除了活性组分之外,这些制剂还可以含有着色剂、调味剂、稳定剂、缓冲剂、人造和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0532] 油悬浮液可以通过将本公开的化合物悬浮在植物油(诸如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或矿物油(诸如液体石蜡);或这些的混合物中来配制。油悬浮液可以含有增稠剂,诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂以提供可口的口服制剂,诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这些制剂可以通过添加抗氧化剂(诸如抗坏血酸)来保存。作为可注射油媒介物的实例,参见Minto,J.Pharmacol.Exp.Ther.281:93-102,1997。如本文所述的药物制剂可以是水包油乳液的形式。油相可以是如上所述的植物油或矿物油,或这些的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶,诸如阿拉伯胶和黄蓍胶;天然存在的磷脂,诸如大豆卵磷脂;衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯,诸如脱水山梨糖醇单油酸酯;以及这些偏酯与环氧乙烷(诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)的缩合产物。乳液还可以含有甜味剂和调味剂,如糖浆和酏剂的制剂中那样。此类制剂还可以含有缓和剂、防腐剂或着色剂。

[0533] 药物组合物可以通过透皮、通过局部途径递送,配制成敷药棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、面霜、软膏、糊剂、果冻、油漆、粉剂和气雾剂。

[0534] 药物组合物也可以微球形式递送以在体内缓慢释放。例如,微球可以经由皮内注射含有药物的微球来施用,微球在皮下缓慢释放(参见Rao,J.Biomater Sci.Polym.编辑7:623-645,1995;作为可生物降解和可注射的凝胶制剂(参见,例如,Gao Pharm.Res.12:857-863,1995);或者作为用于口服施用的微球(参见,例如,Eyles,J.Pharm.Pharmacol.49:669-674,1997)。透皮和皮内途径两者提供持续数周或数月的持续递送。

[0535] 本公开的化合物可以与酸形成的盐的形式提供在药物组合物中,酸包括但不限于盐酸、硫酸、乙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、琥珀酸等。盐往往更易溶于水或其他质子溶剂,它们是相应的游离碱形式。在其他情况下,制剂可以是在1mM-50mM组氨酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露醇中、pH范围为4.5至5.5的冻干粉末,其在使用前与缓冲液混合。

[0536] 本发明的公开的化合物可以与碱形成的盐的形式提供在药物组合物中,包括但不限于阳离子盐,诸如碱金属盐和碱土金属盐,诸如钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐,以及铵盐,

诸如铵盐、三甲基铵盐、二乙基铵盐和三(羟甲基)甲基铵盐。

[0537] 在一些实施例中,药物组合物可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即,通过采用连接至脂质体的配体,或直接连接至寡核苷酸,该寡核苷酸与细胞表面膜蛋白受体结合,导致内吞作用。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面携带对靶细胞特定的配体的情况下,或以其他方式优先被引导至特定器官时,可以将GR调节剂集中递送到体内靶细胞中。(参见,例如,Al-Muhammed,J.Microencapsul.13:293-306,1996;Chonn,Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro,Am.J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。

[0538] 药物组合物优选地为单位剂型。在这种形式中,制剂被细分为含有适量活性组分的单位剂量。单位剂型可以是包装的制剂,该包装含有离散量的制剂,诸如包装的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的粉剂。此外,单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊或锭剂本身,或者其可以是适当数量的包装形式的这些中的任何一种。

[0539] 单位剂量制剂中活性组分的量可以根据特定应用和活性组分的效力在0.1mg至10000mg、更通常地1.0mg至1000mg、最通常地10mg至500mg之间变化或调整。如果需要,组合物还可以含有其他相容的治疗剂。

[0540] 剂量方案还考虑本领域众所周知的药代动力学参数,即,吸收速率、生物利用度、代谢、清除率等(参见,例如,Hidalgo-Aragones(1996)J.Steroid Biochem.Mol.Biol.58:611-617;Groning(1996)Pharmazie 51:337-341;Fotherby(1996)Contraception 54:59-69;Johnson(1995)J.Pharm.Sci.84:1144-1146;Rohatagi(1995)Pharmazie 50:610-613;Brophy(1983)Eur.J.Clin.Pharmacol.24:103-108;最新的Remington's,同上)。现有技术允许临床医生确定每个个体患者、GR和/或MR调节剂以及治疗的疾病或病症的剂量方案。

[0541] 药物组合物的单次或多次施用可以根据患者需要和耐受的剂量和频率来施用。该组合物应提供足够量的活性剂以有效治疗疾病状态。因此,在一些实施例中,用于口服施用本公开的化合物的药物组合物的施用量为每天每公斤体重约0.5至约30mg之间。在一些实施例中,使用的剂量为每位患者每天每公斤体重约1mg至约20mg。可以使用较低的剂量,特别是当药物被施用到解剖学上隔离的部位,诸如脑脊液(CSF)空间时,与口服施用相比,施用到血流中、施用到体腔中或施用到器官内腔中。局部施用时可以使用明显更高的剂量。用于制备包含本公开的化合物的用于肠胃外施用的制剂的实际方法对于本领域技术人员来说是已知的或显而易见的,并且在诸如Remington's,同上的出版物中更详细地描述。还参见Nieman,在"Receptor Mediated Antisteroid Action,"中,Agarwal等人编辑,De Gruyter,New York(1987)。

[0542] 本文所述的化合物可以彼此组合使用,与其他活性剂组合使用,或与辅助剂组合使用(该辅助剂单独使用可能无效,但可以有助于活性剂的功效),在单一药物组合物(通过共同配制)或单独的药物组合物中使用。

[0543] 在一些实施例中,共同施用包括在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用一种活性剂。共同施用包括同时、大约同时(例如,彼此在约1、5、10、15、20或30分钟内)或以任何顺序相继施用两种活性剂。在一些实施例中,共同施用可以通过共同配制,即制备包含两种活性剂的单一药物组合物来完成。在一些实施例中,活性剂可以单独配制。在一些实施例中,活性剂和/或辅助剂可以彼此连接或缀合。

[0544] 在已将药物组合物配制在一种或多种可接受的载体中之后,可将药物组合物置于

适当的容器中并贴上标签用于治疗指定病症。对于本公开的化合物的施用,这样的标记将包括,例如,有关施用量、频率和方法的说明。

[0545] 在一些实施例中,本公开的组合物用于肠胃外施用,诸如静脉内(IV)施用或施用到体腔或器官内腔中。用于施用的药物组合物将通常包含溶解在一种或多种药用载体中的本公开的组合物的溶液。可以采用的可接受的媒介物和溶剂是水和林格氏溶液、等渗氯化钠。另外,无菌不挥发油常规上可以用作溶剂或悬浮介质。为此,可以使用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸如油酸同样可以用于注射剂的制备中。这些溶液是无菌的并且通常不含不需要的物质。这些制剂可以通过常规的、众所周知的灭菌技术来灭菌。制剂可以根据需要含有接近生理条件的药用佐剂物质,诸如pH调节剂和缓冲剂、张力调节剂,例如,乙酸钠、氯化钠、氯化钾、氯化钙、乳酸钠等。这些制剂中本公开的组合物的浓度可以广泛变化,并且将主要基于流体体积、粘度、体重等、根据所选择的具体施用模式和患者的需要来选择。对于IV施用,制剂可以是无菌可注射制剂,诸如无菌可注射水性或油性悬浮液。该悬浮液可以根据已知技术使用那些合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂来配制。无菌可注射制剂也可以是无菌可注射溶液或悬浮液,其处于非毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中,诸如作为1,3-丁二醇的溶液。

[0546] 在一些实施例中,药物组合物可以通过使用与细胞膜融合或被内吞的脂质体来递送,即,通过采用连接至脂质体的配体,或直接连接至寡核苷酸,该寡核苷酸与细胞表面膜蛋白受体结合,导致内吞作用。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面携带对靶细胞特定的配体的情况下,或以其他方式优先被引导至特定器官时,可以将本公开的组合物集中递送到体内靶细胞中。(参见,例如,Al-Muhammed,J.Microencapsul.13:293-306,1996;Chonn,Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro,Am.J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。

[0547] V.方法

[0548] 在一些实施例中,提供了一种治疗有需要的人的疾患或病症的方法,该方法包括向该人施用治疗有效量的如本文所述的化合物、或其药用盐、或如本文所述的药物组合物。

[0549] 在一些实施例中,提供了一种治疗有需要的人的CDK2介导的疾患的方法,该方法包括向该人施用治疗有效量的式(I)化合物、或其药用盐、或如本文所述的药物组合物。

[0550] 一种用于制造用于治疗有需要的人的CDK2介导的疾患的药物的方法,其特征在于,使用式(I)化合物、或其药用盐、或如本文所述的任何一种药物组合物。

[0551] 式(I)化合物、或其药用盐、或如本文所述的药物组合物用于制造药物的用途,该药物用于治疗人的CDK2介导的疾患。

[0552] 式(I)化合物、或其药用盐、或如本文所述的药物组合物,其用于治疗有需要的人的CDK2介导的疾患。

[0553] 在一些实施例中,疾患为癌症。示例性癌症包括但不限于白血病(例如急性髓细胞性白血病)、膀胱癌、脑癌、乳腺癌(例如激素受体阳性乳腺癌、三阴性乳腺癌、HER2+乳腺癌)、宫颈癌、结直肠癌(例如,包括结肠癌和/或直肠癌)、子宫内膜癌、食管癌、胃癌(例如胃腺癌)、肾癌(例如肾细胞癌)、肝癌(例如肝细胞癌)、肺癌(例如非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、神经母细胞瘤、卵巢癌(例如浆液性卵巢癌)、前列腺癌、皮肤癌(,例如黑色素瘤)、甲状腺癌和子宫癌(例如,子宫癌肉瘤)。

[0554] 在某些实施例中,癌症为卵巢癌、胃癌、子宫癌、食管癌、肺癌或乳腺癌。在某些实

施例中,癌症为卵巢癌。在某些实施例中,癌症为胃癌。在某些实施例中,癌症为子宫癌。在某些实施例中,癌症为食管癌。在某些实施例中,癌症为肺癌。在某些实施例中,癌症为乳腺癌。

[0555] G1/s特异性细胞周期蛋白-E1由CCNE1基因编码,并且由于CDK2驱动G1/S过渡,因此CDK2抑制将可用于治疗具有CCNE1扩增或过度表达的癌症。具有CCNE1扩增或过度表达的示例性癌症包括但不限于卵巢癌、胃癌、子宫癌、食管癌和乳腺癌。在某些实施例中,癌症为具有CCNE1扩增或过度表达的乳腺癌。在某些实施例中,具有CCNE1扩增或过度表达的乳腺癌为激素受体阳性(HR+)。

[0556] 在某些实施例中,癌症为乳腺癌。在某些实施例中,乳腺癌为HR+,并且有需要的受试者在CDK4/6抑制剂的作用下出现进展。在某些实施例中,乳腺癌为HER2+,并且受试者在曲妥珠单抗的作用下出现进展。

[0557] 在某些实施例中,癌症为肺癌。在某些实施例中,癌症为非小细胞肺癌(NSCLC),并且受试者在表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂的作用下出现进展。

[0558] 在某些实施例中,可以在一种或多种症状已出现之后施用治疗。症状已缓解之后也可以继续治疗,例如预防或延缓症状复发。

[0559] 如本文所述的化合物(例如,式(I)和(Ia)-(Ij)中任一个的化合物或其药用盐)为细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)的抑制剂。例如,如本文所述的化合物的抑制常数(Ki)可以小于约50μM、或小于约40、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2μM、或小于约1μM。如本文所述的化合物的抑制常数(Ki)可以小于约1,000nM、或小于约900、800、700、600、500、400、300、200、100、90、80、70、60、50、40、30、20、10、9、8、7、6、5、4、3、2nM、或小于约1nM。如本文所述的化合物的抑制常数(Ki)可以小于约1nM、或小于约0.9、0.8、0.7、0.6、0.5、0.4、0.3、0.2nM、或小于约0.1nM。如本文所述。

[0560] 如本文所述的化合物(例如,式(I)和(Ia)-(Ij)中任一个的化合物或其药用盐)为细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)的选择性抑制剂。例如,CDK1、CDK4和CDK6中的一者或多者的抑制常数的大小可以是如本文所述的化合物的CDK2抑制常数(Ki)的至少2倍,或至少3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90或100倍。CDK1、CDK4和CDK6中的一者或多者的抑制常数的大小还可以是如本文所述的化合物的CDK2抑制常数(Ki)的至少100倍,或至少200、300、400、500、600、700、800、900、1000或10,000倍。

[0561] a)癌症组合疗法

[0562] 如本文所述的化合物、或其药用盐可以单独采用或与其他药剂组合采用以用于治疗。例如,药物组合制剂或给药方案的第二药剂可以具有与如本文所述的化合物互补的活性,使得它们不会彼此产生不良影响。化合物可以在单一药物组合物中一起施用或分开施用。在一个实施例中,化合物或药用盐可以与化学治疗剂共同施用以治疗增殖性疾病和癌症。

[0563] 术语“共同施用”是指如本文所述的化合物或其盐与其他一种或多种活性药物成分(包括化学治疗剂)的同时施用或以任何方式分别依次施用。如果施用不是同时进行的,则化合物应在彼此接近的时间内施用。此外,化合物是否以相同的剂型施用是无关紧要的,例如一种化合物可以局部施用,而另一种化合物可以口服施用。

[0564] 那些其他试剂可以与含有本发明的化合物的组合物分开施用,作为多剂量方案的

一部分。替代地,那些药剂可以是单一剂型的一部分,与如本文所述的化合物一起在单一组合物中混合。如果作为多剂量方案的一部分施用,则两种活性剂可以同时、依次或彼此间隔一段时间(通常彼此间隔五小时之内)施用。

[0565] 如本文所用,术语“组合”,“组合的”和相关术语是指根据本公开的治疗剂的同时或依次施用。例如,如本文所述的化合物可以与另一种治疗剂同时或依次以分开的单位剂型或以单一单位剂型一起施用。因此,提供了一种包含式I化合物、额外治疗剂和药用载体、佐剂或媒介物的单一单位剂型。

[0566] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的本发明的化合物和其他治疗剂(在包含如上所述的其他治疗剂的那些组合物中)的量将根据所治疗的宿主和特定施用方式而变化。在一些实施例中,配制如本文所述的组合物,使得可以施用0.01-100mg/kg体重/天本发明的剂量。

[0567] 通常,可以共同施用对被治疗的疾病或病症具有活性的任何药剂。此类药物的实例可见于Cancer Principles and Practice of Oncology(V.T.Devita和S.Hellman(编辑),第6版(2001年2月15日),Lippincott Williams&Wilkins Publishers。基于所涉及的药物和疾病的特定特征,本领域普通技术人员将能够辨别哪种药剂组合将是有用的。

[0568] 在一些实施例中,治疗方法包括如本文所述的化合物或其药用盐与至少一种化学治疗剂的共同施用。

[0569] 术语“化学治疗剂”是可用于治疗癌症的药剂,并且包括但不限于细胞毒性剂,诸如放射性同位素(例如,At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212}和Lu的放射性同位素);生长抑制剂;抗微管剂;铂类似物;拓扑异构酶II抑制剂;抗代谢物;拓扑异构酶I抑制剂;激素和激素类似物;信号转导途径抑制剂;非受体酪氨酸激酶血管生成抑制剂;免疫治疗剂;促凋亡剂;细胞周期信号传导抑制剂;氮芥类;烷化剂;类毒素或紫杉烷类;芳香酶抑制剂;色蛋白烯二炔抗生素生色团;丝裂霉素;抗激素剂;抗雄激素;蛋白激酶抑制剂;脂质激酶抑制剂;反义寡核苷酸;酪氨酸激酶抑制剂;Raf-1抑制剂;EGFR抑制剂;喜树碱;蒽环类抗生素;核苷代谢抑制剂和其他CDK抑制剂。

[0570] 示例性化学治疗剂包括但不限于EGFR抑制剂,诸如拉帕替尼(TYKERB®、GSK572016、Glaxo Smith Kline)或吉非替尼(IRESSA®、AstraZeneca);烷化剂,诸如塞替派、CYTOXAN®环磷酰胺或苯丁酸氮芥;喜树碱类,诸如托泊替康和伊立替康;氮芥类,诸如苯丁酸氮芥、氯马法嗪、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸氮芥、美法仑、诺万比钦、苯酯林、泼尼莫司汀、曲磷酰胺或尿嘧啶芥子;新制癌菌素生色团和相关色蛋白烯二炔抗生素生色团;蒽环类抗生素,诸如ADRIAMYCIN®(阿霉素);丝裂霉素,诸如丝裂霉素C、麦考酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊福霉素、嘌呤霉素、奎拉霉素、罗多霉素、链黑素、链佐星、结核菌素、乌苯美克斯、齐诺他汀或佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶(5-FU)或羟基脲;类毒素或紫杉烷类,诸如TAXOL(紫杉醇;Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)、ABRAXANE®(不含Cremophor)、白蛋白工程紫杉醇纳米颗粒制剂(American Pharmaceutical Partners,Schaumberg,Ill.)和TAXOTERE®(多西紫杉醇,多西他赛;赛诺菲-安万特);核苷代谢抑制剂,诸如

GEMZAR® (吉西他滨);铂类似物,诸如顺铂、卡铂、奥沙利铂(ELOXATIN®,Sanofi);依托泊苷(VP-16);卡培他滨(XELODA®);类视黄醇,诸如视黄酸;调节或抑制激素对肿瘤作用的抗激素药物,诸如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂/降解剂(SERD),诸如他莫昔芬(包括NOLVADEX®;枸橼酸托米芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、碘氧芬,4-羟基他莫昔芬、曲奥昔芬、雷洛昔芬、LY117018、奥那司酮、FARESTON® (枸橼酸托米芬)、氟维司群、brilanestrant、伊莱司琼或giredestrant(GDC-9545);抑制芳香酶的芳香酶抑制剂,芳香酶调节肾上腺中雌激素的产生,诸如来曲唑、依西美坦、阿那托唑、氨鲁米特、MEGASE® (醋酸甲地孕酮)、福美斯坦、法屈唑或RIVISOR® (伏洛唑);抗雄激素,诸如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、布舍瑞林、曲曲普瑞林、醋酸甲羟孕酮、己烯雌酚、倍美力、氟甲睾酮、所有反式维甲酸或维甲酰酚胺;反义寡核苷酸,其抑制与异常细胞增殖有关的信号传导通路中基因的表达,诸如PKC-α、Ralf和H-Ras;酪氨酸激酶抑制剂,诸如厄洛替尼(TARCEVA®,Genentech/OSIPharm.);CDK4/6抑制剂,诸如帕博西尼、瑞博西尼或阿贝西利;以及抗体,诸如阿仑单抗(Campath)、贝伐珠单抗(AVASTIN®,Genentech);西妥昔单抗(ERBITUX®,Imclone);帕尼单抗(VECTIBIX®,Amgen),利妥昔单抗(RITUXAN®,Genentech/Biogen Idec),帕妥珠单抗(OMNITARG®,2C4,Genentech),曲妥珠单抗(HERCEPTIN®,Genentech),托西莫单抗(Bexxar,Corixia)、吉妥珠单抗奥佐米星(MYLOTARG®,Wyeth)及其抗体缀合物。

[0571] 另外,化疗剂包括本文所述的任何化疗剂的药用盐、酸或衍生物,以及它们中的两种或更多种的组合。

[0572] 在一些实施例中,如本文所述的化合物可以与CDK4/6抑制剂(诸如帕博西尼、瑞博西尼或阿贝西利)组合施用,例如,用于治疗乳腺癌。

[0573] 在其他实施例中,如本文所述的化合物可以与芳香酶抑制剂(诸如来曲唑、依西美坦或阿那托唑)一起施用,例如,用于治疗乳腺癌。

[0574] 在再一些实施例中,如本文所述的化合物可以与选择性雌激素受体降解剂(SERD)(诸如氟维司群、brilanestrant、伊莱司琼或giredestrant(GDC-9545))组合施用,例如,用于治疗乳腺癌。

[0575] 在一些实施例中,如本文所述的化合物可以与CDK4/6抑制剂和选择性雌激素受体降解剂(SERD)组合施用,例如,用于治疗乳腺癌(例如,HR2+乳腺癌)。

[0576] 在又一些实施例中,如本文所述的化合物可以与抗体(诸如曲妥珠单抗(HERCEPTIN®,Genentech))组合施用,例如,用于治疗乳腺癌(例如,HER+乳腺癌)。

[0577] 在又一些实施例中,如本文所述的化合物可以与类毒素或紫杉烷类(诸如紫杉醇、紫杉醇的白蛋白工程纳米颗粒制剂和多西紫杉醇/多西他赛)和/或铂类似物组合施用(诸如顺铂、卡铂和奥沙利铂),例如,用于治疗卵巢癌。

[0578] VI.实例

[0579] 通用实验细节

[0580] 除非另有说明,否则所有溶剂和商购试剂均按原样使用。在通过硅胶色谱法纯化

产物的情况下,使用手动填充硅胶(Kieselgel 60,220-440目,35-75μm)的玻璃柱或Isolute SPE Si II管柱进行该操作。“Isolute SPE Si管柱”是指包含具有50μm平均粒径和标称60 Å(埃)孔隙率的不规则颗粒的未键合活性二氧化硅的预填充聚丙烯柱。在使用Isolute®SCX2管柱的情况下,“Isolute®SCX-2管柱”是指包含非封端丙基磺酸官能化的二氧化硅强阳离子交换吸附剂的预填充聚丙烯柱。

[0581] 核磁共振谱(NMR)分析方法

[0582] ^{1}H NMR谱在环境温度下记录,除非另有说明,否则使用以下中的一者:Bruker AVIII 400MHz,带2个RF通道,5mm Prodigy BBI(宽带反向Ag-P可检测)探头;Bruker Avance 400MHz,带2个RF通道,5mm Prodigy BBFO(宽带反向Ag-P可检测)探头;Bruker Nanobay 400MHz,5mm Prodigy BBFO探头。br=宽峰;s=单峰;d=双峰;t=三重峰;q=四重峰;m=多重峰。

[0583] 高压液相色谱/液相色谱-质谱(HPLC/LC-MS)分析方法

[0584] 使用以下仪器和条件中的一者记录HPLC/LC-MS色谱图。

[0585] LC/MS方法1

[0586] Shimadzu LCMS-2020,Waters Acquity BEH C18-反相柱(50mm x 2.1mm x 1.7μm),用A(水+0.1%甲酸)、B(乙腈)洗脱;检测:MS、ELS、UV(使用在线UV检测器将100μL分流至MS);MS电离方法:电喷雾(正离子和负离子)。ES-API=电喷雾-大气压电离。

[0587] **表 A. 梯度**

[0588]

时间	流速 (mL/min)	%A	%B
0	0.8	95	5
1.6	0.8	0	100
1.8	0.8	0	100
2.0	0.8	95	5

[0589] LC/MS方法2

[0590] Shimadzu LCMS-2020,Waters Acquity BEH C18-反相柱(50mm x 2.1mm x 1.7μm),用A(水+0.1%三氟乙酸)、B(乙腈)洗脱;检测:MS、ELS、UV(使用在线UV检测器将100μL分流至MS);MS电离方法:电喷雾(正离子和负离子)。ES-API=电喷雾-大气压电离。

[0591]

表 B. 梯度			
时间	流速 (mL/min)	%A	%B
0	0.8	95	5
1.6	0.8	0	100
1.8	0.8	0	100
2.0	0.8	95	5

[0592] LC/MS方法3

[0593] Shimadzu LCMS-2020,Waters Acquity BEH C18-反相柱(50mm x 2.1mm x 1.7μm),用A(水+0.1%氢氧化铵)、B(乙腈)洗脱;检测:MS、ELS、UV(使用在线UV检测器将100μL分流至MS);MS电离方法:电喷雾(正离子和负离子)。ES-API=电喷雾-大气压电离。

[0594]

表 C. 梯度			
时间	流速 (mL/min)	%A	%B
0	0.8	95	5
1.6	0.8	0	100
1.8	0.8	0	100
2.0	0.8	95	5

[0595] LC/MS方法4

[0596] Agilent 1290UHPLC;Phenomenex XB C18柱(50mm x 2.1mm x 1.7μm),用A(水+0.1%甲酸)、B(乙腈+0.1%甲酸)洗脱;检测:MS、ELS、UV(使用在线UV检测器将100μL分流至MS),波长为220nm和254nm;MS电离方法:电喷雾(正离子和负离子)。ES-API=电喷雾-大气压电离。

[0597]

表 D. 梯度

[0598]

时间	流速 (mL/min)	%A	%B
0	0.4	98	2
7.0	0.4	2	98
8.5	0.4	2	98
10.0	0.4	98	2

[0599] LC/MS方法5

[0600] Agilent 1290UHPLC;Agilent Zorbax Eclipse XDB C18柱(100mm x3.0mm x 3.5μm),用A(水+0.1%甲酸)、B(乙腈+0.1%甲酸)洗脱;检测:MS、ELS、UV(使用在线UV检测器将100μL分流至MS),波长为220nm和254nm;MS电离方法:电喷雾(正离子和负离子)。ES-API=电喷雾-大气压电离。

[0601]

表 E. 梯度			
时间	流速 (mL/min)	%A	%B
0	0.7	98	2
25.5	0.7	2	98
28.0	0.7	2	98
29.5	0.7	98	2

[0602] HPLC纯化程序

表 F. HPLC 方法	
#	方法
A	仪器 = Interchim BH；柱 = Boston Prime C18；柱尺寸 = 80 mm × 40 mm × 3 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 30 mL/min；运行时间 = 8 min；柱温 = 25℃。
B	仪器 = Interchim DH；柱 = Boston Prime C18；柱尺寸 = 75 mm × 30 mm × 3 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 25 mL/min；运行时间 = 7 min；柱温 = 25℃。
C	仪器 = Interchim HPLC；柱 = Phenomenex C18；柱尺寸 = 75 × 30 mm x 3 um；检测波长 = 220 nm；流速 = 25 mL/min；运行时间 = 7 min；柱温 = 25℃。
D	仪器 = DA；柱 = Boston Green ODS；柱尺寸 = 150 * 30 mm * 5 μm；检测波长 = 220 nm；流速 = 35 mL/min；运行时间 = 6 min；柱温 = 25℃。
E	仪器 = AA；柱 = Boston Green ODS；Welch Xtimate C18 = 150 * 25 mm * 5 μm；检测波长 = 220 nm；流速 = 25 mL/min；运行时间 = 6 min；柱温 = 25℃。
F	柱 = Daicel CHIRALPAK IG；柱尺寸 = 250 mm × 30 mm × 10 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 70 mL/min；运行时间 = 7 min；柱温 = 25℃
G	仪器 = BH；柱 = Phenomenex C18；柱尺寸 = 80 mm × 40 mm × 3 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 30 mL/min；运行时间 = 8 min；柱温 = 25℃。
H	仪器 = Interchim HPLC；柱 = XSelect CSH Prep C18；柱尺寸 = 50 x 30mm，5μm；检测波长 = 260 nm；流速 = 60 mL/min；运行时间 = 10 min；柱温 = 25℃。
I	仪器 = Interchim HPLC；柱 = Gemini-NX C18；柱尺寸 = 50 x 30mm，5μm；检测波长 = 280 nm；流速 = 60 mL/min；运行时间 = 10 min；柱温 = 25℃。
J	仪器 = Interchim BH；柱 = Welch Xtimate C18；柱尺寸 = 150 mm × 30 mm × 5 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 30 mL/min；运行时间 = 8 min；柱温 = 25℃。
K	仪器 = Interchim BH；柱 = Boston Green ODS；柱尺寸 = 150 mm × 30 mm × 5 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 35 mL/min；运行时间 = 8 min；柱温 = 25℃。
L	仪器 = Interchim DH；柱 = Phenomenex Gemini-NX C18；柱尺寸 = 75 mm × 30 mm × 3 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 25 mL/min；运行时间 = 6 min；柱温 = 25℃。
M	仪器 = SFC 17；柱 = Phenomenex-Cellulose-2；尺寸 = 250 mm × 30 mm × 5 μm；流速 = 70 mL/min；柱温 = 25℃。
N	仪器 = Interchim HPLC；柱 = Phenomenex Gemini-NX C18；柱尺寸 = 75 mm × 30 mm × 3 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 25 mL/min；运行时间 = 6 min；柱温 = 25℃。
O	仪器 = Interchim HPLC；柱 = Boston Prime C18；柱尺寸 = 150 mm × 30 mm × 5 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 60 mL/min；运行时间 = 8 min；柱温 = 25℃。

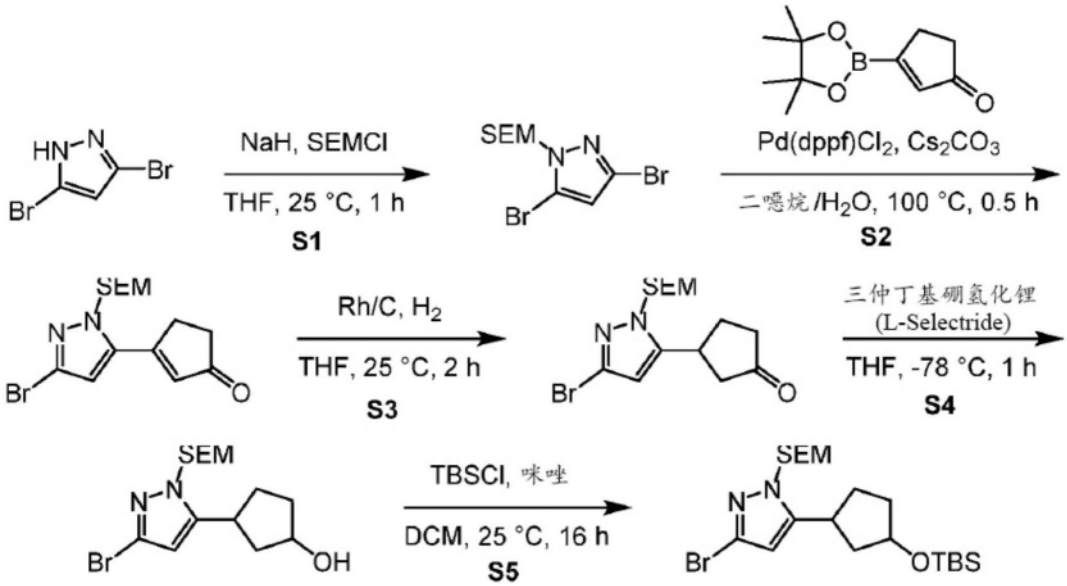
[0603]

表 F. HPLC 方法	
#	方法
P	柱 = DAICEL CHIRALPAK AD；柱尺寸 = 250 mm × 30 mm × 10 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 80 mL/min；运行时间 = 8 min；柱温 = 25℃。
Q	仪器 = Interchim HPLC；柱 = Phenomenex C18；柱尺寸 = 75 × 30 mm x 3 um；检测波长 = 220 nm；流速 = 25 mL/min；运行时间 = 7 min；柱温 = 25℃。
R	仪器 = Interchim HPLC；柱 = Phenomenex C18；柱尺寸 = 75 × 30 mm x 3 um；检测波长 = 220 nm；流速 = 25 mL/min；运行时间 = 7 min；柱温 = 25℃。
S	仪器 = Interchim HPLC；柱 = Boston Prime C18；柱尺寸 = 150 mm × 30 mm × 5 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 25 mL/min；运行时间 = 7 min；柱温 = 25℃。
T	柱 = DAICEL CHIRALAPK AD；柱尺寸 = 250 mm × 30 mm × 10 μm；流速 = 70 mL/min；柱温 = 35℃。
U	仪器 = Interchim HPLC；柱 = Boston Prime C18；柱尺寸 = 250 mm × 50 mm × 10 μm；检测波长 = 250 nM；流速 = 60 mL/min；运行时间 = 8 min；柱温 = 25℃。

[0604] 中间体的制备

[0605] 中间体A.3-溴-5-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑

[0606]



[0607] SEM＝2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基;TBS＝叔丁基二甲基硅烷基;dppf＝1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁;THF＝四氢呋喃;DCM＝二氯甲烷

[0608] 步骤1:3,5-二溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑。向3,5-二溴-1H-吡唑(10.0g,44mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中缓慢添加氢化钠(60％,3.5g,89mmol)。将混合物在20℃搅拌30min,且然后添加2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(9.4mL,53mmol)。将所得混合物在25℃搅拌1h,并且通过添加水(200mL)来猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-5％乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到3,5-二溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(11.6g,73％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 6.38-6.33(s,1H),5.45(s,2H),3.66-3.62(m,2H),0.94-0.90(m,2H),0.00(s,9H)。

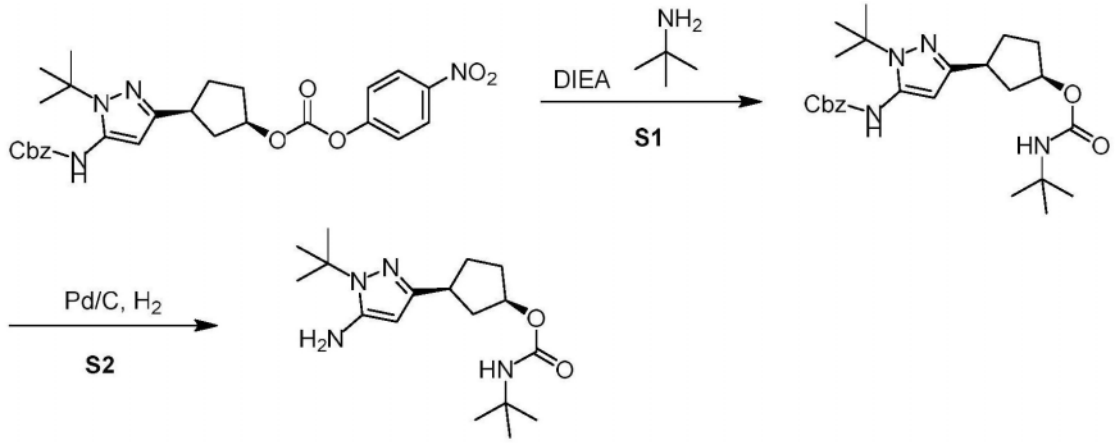
[0609] 步骤2:3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊-2-烯酮。将3,5-二溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(7.5g,21mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)环戊-2-烯酮(4.4g,21mmol)、碳酸铯(20.9g,63mmol)和1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(1.5g,2.2mmol)在1,4-二噁烷(150mL)和水(30mL)中的混合物在100℃在氮气氛下搅拌30min。将混合物冷却至环境温度并用乙酸乙酯(400mL)稀释,用盐水(400mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,20%乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊-2-烯酮(3.6g,48%)。LCMS(ES-API,m/z):357.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.73(s,1H),6.66(s,1H),5.50(s,2H),3.68-3.64(m,2H),2.99-2.97(m,2H),2.57-2.55(m,2H),0.92-0.88(m,2H),0.00(s,9H)。

[0610] 步骤3:3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊酮。将3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊-2-烯酮(3.0g,8.4mmol)和铑(10%炭载,3.4g,0.84mmol)在四氢呋喃(30mL)中的混合物在氢气氛(15psi)下在环境温度搅拌2h,且然后过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-20%乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊酮(2.3g,76%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$):δ6.17(s,1H),5.43(d,J=2.4Hz,2H),3.60-3.56(m,3H),2.74-2.69(m,1H),2.49-2.46(m,2H),2.34-2.28(m,2H),2.04-2.02(m,1H),0.91-0.87(m,2H),0.00(s,9H)。

[0611] 步骤4:3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊醇。于-78℃,在氮气氛下,向3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊酮(2.3g,6.4mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中添加三-仲丁基硼氢化锂(1.0M在四氢呋喃中,7.7mL,7.7mmol)。将混合物在-78℃搅拌2h,随后倒入水(50mL)中。将混合物用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-30%乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊醇(2.1g,91%)。LCMS(ES-API,m/z):363.1[M+H]$^+$。

[0612] 步骤5:3-溴-5-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑。向3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊醇(2.1g,5.8mmol)和咪唑(1.6g,23mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加叔丁基二甲基氯硅烷(1.3g,8.7mmol)。将混合物在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-5%乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到3-溴-5-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(2.3g,83%)。LCMS(ES-API,m/z):475.2[M+H]$^+$。

[0613] 中间体B.(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

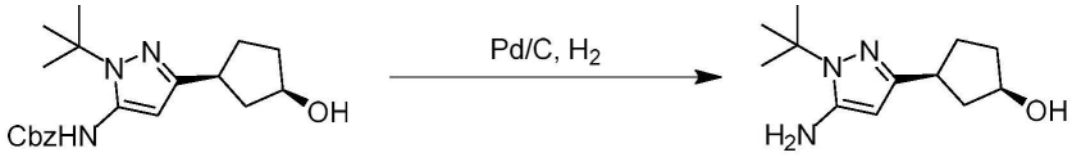
[0614] 

[0615] Cbz＝羧基苄基;DIEA＝N,N-二异丙基乙胺

[0616] 步骤1:苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基氨基甲酰基)氧基)-环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯。起始材料((4-硝基苯基)[(1R,3S)-3-[5-(苄基氧基羰基氨基)-1-叔丁基-吡唑-3-基]环戊基]碳酸酯)可以按照PCT公开WO 202157652的实例1中提供的程序来制备。向(4-硝基苯基)[(1R,3S)-3-[5-(苄基氧基羰基氨基)-1-叔丁基-吡唑-3-基]环戊基]碳酸酯(60g,114mmol)在四氢呋喃(420mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(74.2g,574mmol)和2-甲基丙-2-胺(10.9g,149mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的30％乙酸乙酯)纯化,得到苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(90g,84.9％)。

[0617] 步骤2:(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。向(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苄基酯(30g,65.7mmol)在四氢呋喃(90mL)和乙酸乙酯(90mL)中的溶液中添加钯(10％炭载,5.5g)。在氢气气氛(15psi)下,将混合物在25℃搅拌16小时并过滤。将滤液在减压下浓缩至干,得到(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(16g,74.1％)。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ5.46(s,1H),5.04(br s,1H),3.05-2.92(m,1H),2.50-2.37(m,1H),2.04-1.65(m,5H),1.61(s,9H),1.36-1.25(m,9H)。

[0618] 中间体C.(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊醇

[0619] 

[0620] Cbz＝羧基苄基

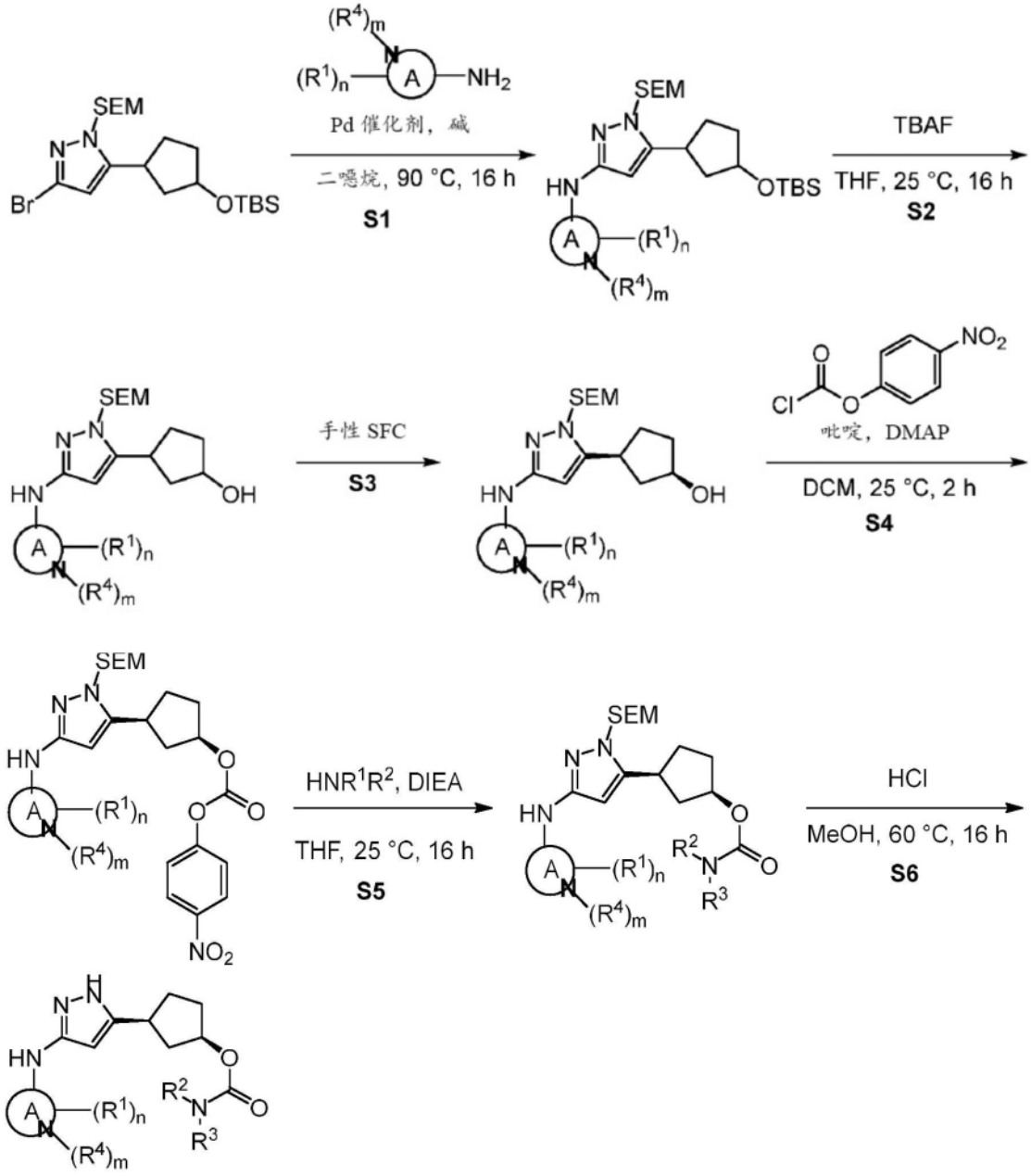
[0621] 向N-[2-叔丁基-5-[(1S,3R)-3-羟基环戊基]吡唑-3-基]氨基甲酸苄酯(5.0g,13.99mmol)在四氢呋喃(30mL)和乙酸乙酯(30mL)中的溶液中添加钯(10％炭载,3.0g)。在氢气气氛(15psi)下,将混合物在25℃搅拌16小时并过滤。将滤液在减压下浓缩至干,得到(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊醇(3.0g,96％)。LCMS(ES-API,M/Z):224.2[M+H]$^+$。

[0622] 通用方案和实例

[0623] 通过X射线晶体学分析确定实例2、2L、3E、4、4A、4K、4E的环戊基环的立体化学构

型。所有其他实例的构型均以此类推。

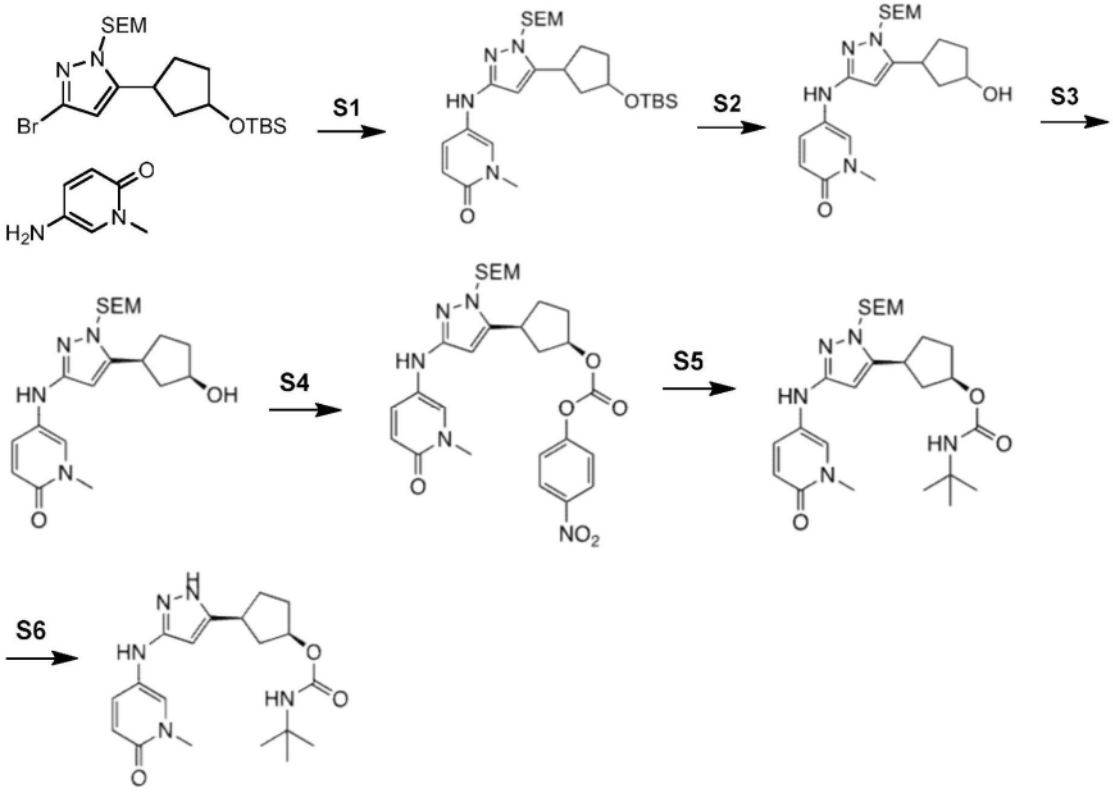
[0624] 一般程序1

[0625] 

[0626] TBAF＝四丁基氟化铵;DMAP＝4-二甲基氨基吡啶;DIEA＝N,N-二异丙基乙胺;MeOH＝甲醇;THF＝四氢呋喃;手性SFC＝手性超临界流体色谱;DCM＝二氯甲烷

[0627] 实例1.(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

[0628] 根据如下所述的一般程序1制备标题化合物。

[0629] 

[0630] 步骤1:5-((5-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮。将[(2-二-叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(180mg,0.21mmol)、5-氨基-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(522mg,4.2mmol)、3-溴-5-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑(中间体A)(1.00g,2.1mmol)和碳酸铯(2100mg,6.3mmol)在1,4-二噁烷(15mL)中的混合物在氮气气氛下在90℃搅拌16h,且然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-2%甲醇:乙酸乙酯)纯化,获得5-((5-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.00g,92%)。LCMS(ES-API,m/z):519.3$[M+H]^+$。

[0631] 步骤2:5-((5-(3-羟基环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮。向5-((5-(3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.0g,1.9mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(1.0M在四氢呋喃中,2.9mL,2.9mmol)。将反应在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-5%甲醇:二氯甲烷)纯化,获得5-((5-(3-羟基环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(750mg,96%)。LCMS(ES-API,m/z):405.3$[M+H]^+$。

[0632] 步骤3:5-((5-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)-甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮。将含有标题化合物及其对映体(750mg,1.8mmol)的外消旋混合物通过纯化程序F(手性超临界流体色谱(SFC))用0.1%氢氧化铵-30%乙醇-二氧化碳纯化,获得5-((5-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙

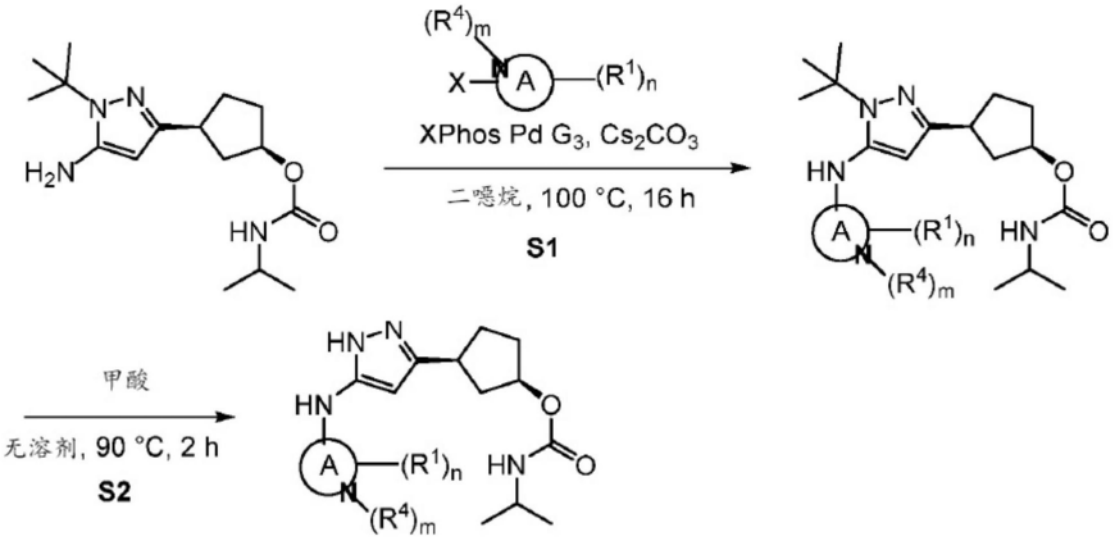
氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(峰1,保留时间＝4.912min)(220mg,29％)。LCMS(ES-API,M/Z):405.3[M+H]$^+$。

[0633] 步骤4:(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯。向5-((5-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-3-基)氨基)-1-甲基吡啶-2(1H)-酮(160mg,0.40mmol)在二氯甲烷(4mL)中的溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(199mg,0.99mmol)、吡啶(0.16mL,2.0mmol)和4-二甲基氨基吡啶(4.8mg,0.04mmol)。将混合物在25℃搅拌2h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-5％甲醇:乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(90mg,40％)。LCMS(ES-API,m/z):570.2[M+H]$^+$。

[0634] 步骤5:(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。向(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(90mg,0.16mmol)在四氢呋喃(4mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.08mL,0.5mmol)和叔丁基胺(0.02mL,0.2mmol)。将反应在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱法(TLC)(10％甲醇:乙酸乙酯)纯化,获得(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基叔丁基氨基甲酸酯(60mg,75％)。LCMS(ES-API,m/z):504.3[M+H]$^+$。

[0635] 步骤6:(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。向(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(40mg,0.08mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中添加盐酸(1.0M在甲醇中,2.0mL,2.0mmol)。将溶液在60℃搅拌16h,并用氢氧化铵水溶液调节至pH＝8。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序A用水-乙腈(28-58％)中的0.05％氢氧化铵纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(5.9mg,19％)。LCMS(ES-API,M/Z):374.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6):δ11.59(s,1H),7.94(s,1H),7.86(s,1H),7.33-7.30(m,1H),6.77(s,1H),6.34(d,J＝9.6Hz,1H),5.47(s,1H),4.95(s,1H),3.38(s,3H),3.02-2.98(m,1H),2.41-2.38(m,1H),1.99-1.87(m,2H),1.71-1.55(m,3H),1.20(s,9H)。

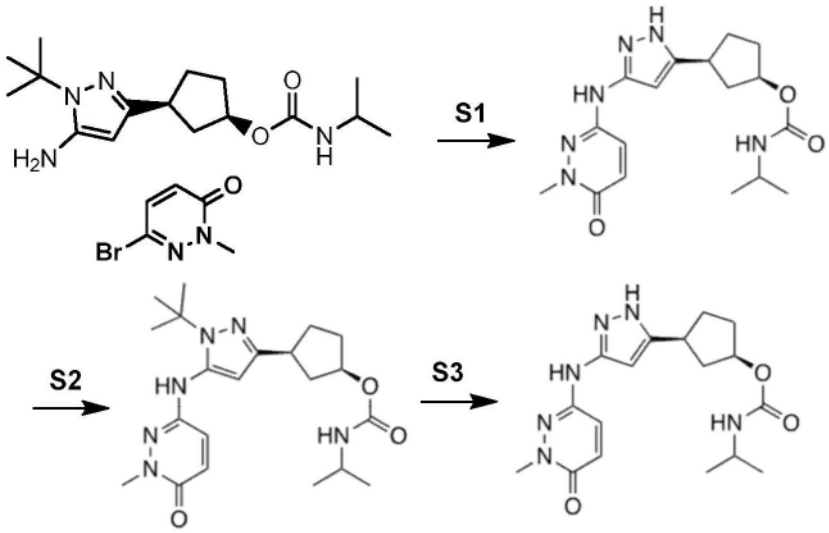
[0636] 一般程序2

[0637] 

[0638] XPhos Pd G3＝(2-双环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0639] 实例2.(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯

[0640] 根据如下所述的一般程序2制备标题化合物。

[0641] 

[0642] 步骤1:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸异丙酯。6-溴-2-甲基-3(2H)-哒嗪酮可以按照PCT公开WO 202157652的实例2中提供的程序来制备。

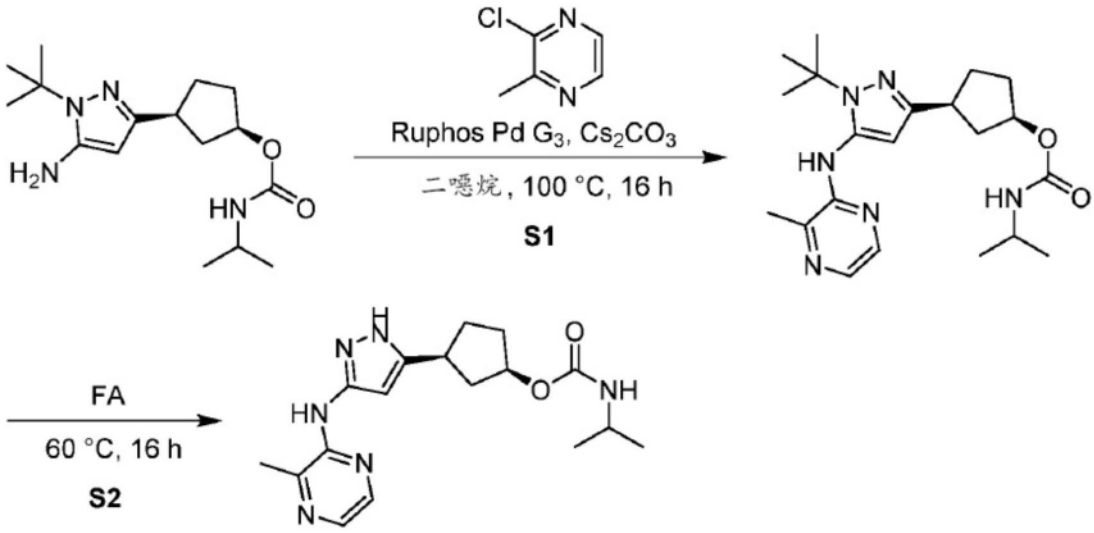
[0643] 将碳酸铯(158mg,0.49mmol)、[(1R,3S)-3-(5-氨基-1-叔丁基-吡唑-3-基)环戊基]N-异丙基氨基甲酸酯(50mg,0.16mmol)、甲磺酸(2-双环己基膦基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(14mg,0.02mmol)和6-溴-2-甲基-3(2H)-哒嗪酮(61mg,0.32mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱法(TLC)(乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸异丙酯(53mg,80%)。LCMS(ES-API,m/z):417.3[M+H]$^+$。

[0644] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-

基)环戊基氨基甲酸异丙酯。将(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-将氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸异丙酯(80mg,0.19mmol)在甲酸(3.7mL)中的溶液在90℃搅拌2h,并在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序B用0.05%氢氧化铵(水-乙腈(30-60%)中的10mM碳酸氢铵)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯(40mg,57%)。LCMS(ES-API,m/z):361.2$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.91(s,1H),9.18(s,1H),7.30-7.28(m,1H),6.96-6.94(m,1H),6.82(d,J=9.6Hz,1H),6.23(s,1H),4.99-4.98(m,1H),3.60-3.55(m,1H),3.52(s,3H),3.34-3.04(m,1H),2.47-2.44(m,1H),2.01-1.90(m,2H),1.72-1.60(m,3H),1.02(d,J=6.4Hz,6H)。

[0645] 实例2T:(1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯

[0646]



[0647] 步骤1:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸异丙酯。将[(1R,3S)-3-(5-氨基-1-叔丁基-吡唑-3-基)环戊基]N-异丙基氨基甲酸酯(60mg,0.19mmol)、2-氯-3-甲基吡嗪(30mg,0.23mmol),碳酸铯(190mg,0.58mmol)和甲磺酸(2-双环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(16mg,0.02mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的混合物在氮气氛下在100℃搅拌16小时。将混合物添加水(10mL),然后用乙酸乙酯(3x 10mL)和水(20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。通过制备型TLC(石油醚中的100%乙酸乙酯)纯化残余物,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸异丙酯(88mg,86%)。LCMS(ES-API,m/z):401.3$[M+H]^+$。

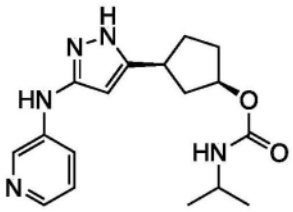
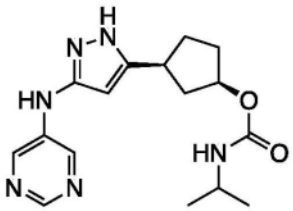
[0648] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯。将(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸异丙酯(88mg,0.22mmol)在甲酸(3mL)中的溶液在90℃搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩并通过制备型TLC(石油醚中的100%乙酸乙酯)纯化,得到粗产物(30mg)。将粗产物通过纯化程序S用水-乙腈(30-60%)中的0.05%氢氧化铵和10mM碳酸氢铵纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯(6.9mg,9%)。LCMS(ES-API,M/Z):345.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.02(br s,1H),8.54

(br s,1H),7.94(s,1H),7.77(s,1H),6.95-6.94(m,1H),6.38(br s,1H),5.00(br s,1H),3.58-3.55(m,1H),3.05(br s,1H),2.50-2.46(m,1H),2.45(s,3H),2.01-1.86(m,2H),1.74-1.63(m,3H),1.02(br d,J=5.6Hz,6H)。

[0649] 根据一般程序和实例2合成其他化合物,如下表G所示。

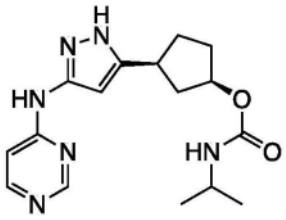
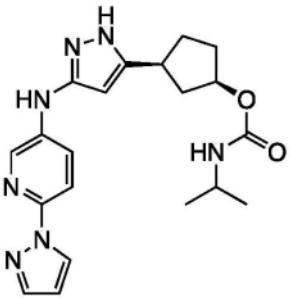
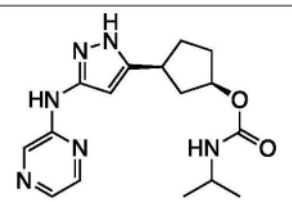
[0650]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
2A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	3-溴吡啶	^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.91 – 7.90 (m, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.17 – 3.15 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.13 – 2.11 (m, 1H), 1.95 – 1.78 (m, 4H), 1.11 – 1.10 (m, 6H)。	330.2 $[M+H]^+$
2B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(嘧啶-5-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 8.84 (s, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.03 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.90 (m, 1H), 1.75 – 1.71 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 1H), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H)。	331.2 $[M+H]^+$

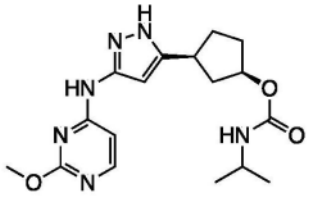
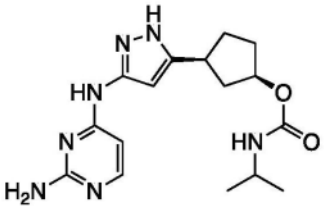
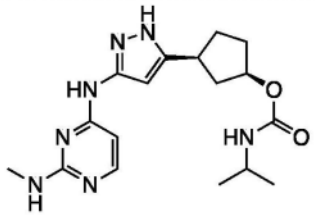
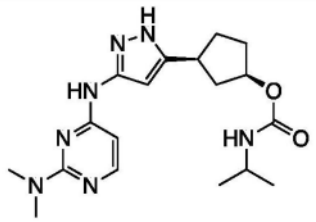
[0651]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

2C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(嘧啶-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4-氯-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, *DMSO-d*$_6$) δ 12.08 (br s, 1H), 9.92 – 9.59 (m, 1H), 8.64 – 8.45 (m, 1H), 8.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.17 (br s, 1H), 6.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.32 – 5.91 (m, 1H), 5.12 – 4.81 (m, 1H), 3.71 – 3.45 (m, 1H), 3.33 (br s, 2H), 3.15 – 2.90 (m, 1H), 2.44 (br s, 1H), 2.16 – 1.51 (m, 5H), 1.03 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。	331.1 $[M+H]^+$
2D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-2-(1*H*-吡唑-1-基)-吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.83 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 8.00 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.56 – 6.44 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.59 - 3.55 (m, 1H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.74 – 1.61 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。	396.1 $[M+H]^+$
2E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(吡嗪-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2-碘吡嗪	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-*d*$_4$) δ 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.55 – 2.50 (m, 1H), 2.12 – 1.77 (m, 5H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。	331.2 $[M+H]^+$

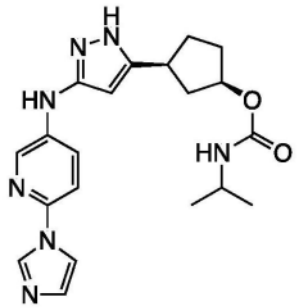
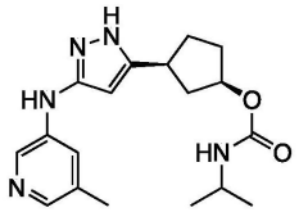
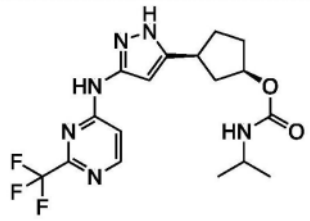
[0652]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

2F	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲氧基嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4-氯-2-甲氧基-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.05 (br s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.08 – 3.04 (m, 1H), 2.48 – 2.43 (m, 1H), 2.03 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.88 – 1.59 (m, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。	361.2 $[M+H]^+$
2G	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-氨基嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4-氯-嘧啶-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 11.93 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 3.57 (dd, *J* = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 2.90 – 3.12 (m, 1H), 2.39 – 2.48 (m, 1H), 1.54 – 2.07 (m, 4H), 1.54 – 2.07 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。	346.2 $[M+H]^+$
2H	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-(甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4-氯-N-甲基-嘧啶-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.81 (br s, 1H), 6.00 – 6.59 (m, 1H), 5.09 (br s, 1H), 3.55 – 3.80 (m, 1H), 3.06 – 3.24 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.45 – 2.59 (m, 1H), 2.10 (br s, 1H), 1.74 – 2.01 (m, 4H), 1.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H)。	360.3 $[M+H]^+$
2I	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-(二甲基氨基)嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2,4-二氯-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.85 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 3.72 – 3.64 (m, 1H), 3.15 (s, 6H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.11 – 1.79 (m, 5H), 1.16 –1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。	374.3 $[M+H]^+$

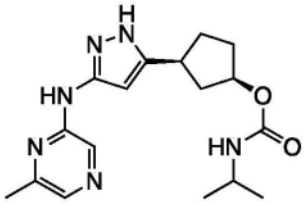
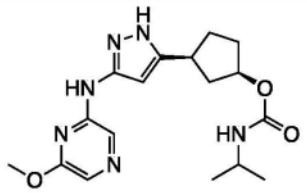
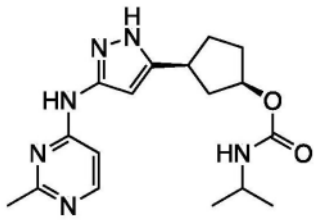
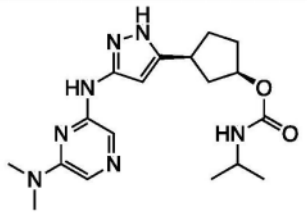
[0653]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

2J	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-2-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.64 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。	396.1 $[M+H]^+$
2K	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((5-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	3-溴-5-甲基吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.46 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.95 – 6.93 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.45 – 2.43 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.03 (d, *J* =6.4 Hz, 6H)。	344.1 $[M+H]^+$
2L	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4-氯-2-(三氟甲基)嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.36 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (br s, 1H), 6.34 (br s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 3.79 – 3.60 (m, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 1H), 2.62 – 2.50 (m, 1H), 2.21 – 2.07 (m, 1H), 2.04 – 1.73 (m, 4H), 1.17 – 1.00 (m, 6H)。	399.1 $[M+H]^+$

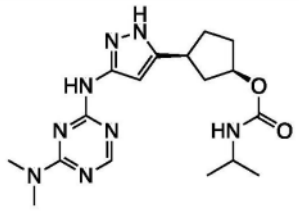
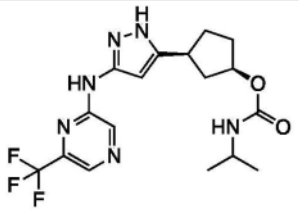
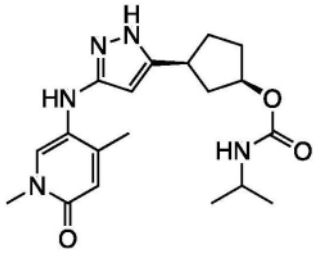
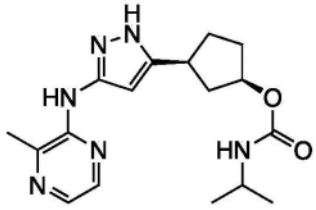
[0654]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

2M	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2-氯-6-甲基吡嗪	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 – 9.48 (m, 1H), 8.43 – 7.91 (m, 3H), 6.31 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.59 (br s, 3H), 2.45 (br s, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 1.98 – 1.85 (m, 3H), 1.17 (br s, 6H)。	345.1 $[M+H]^+$
2N	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲氧基吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2-氯-6-甲氧基-吡嗪	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.94 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.72 – 3.69 (m, 1H), 3.24 – 3.20 (m, 1H), 2.60 – 2.56 (m, 1H), 2.18 – 1.81 (m, 5H), 1.14 – 1.11 (m, 6H)。	361.1 $[M+H]^+$
2O	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4-氯-2-甲基-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.14 – 4.99 (m, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.18 – 3.09 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.07 – 1.64 (m, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.80 Hz, 6H)。	345.1 $[M+H]^+$
2P	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(二甲氨基)吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	6-氯-*N*,*N*-二甲基-吡嗪-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.37 – 5.22 (m, 2H), 3.90 – 3.74 (m, 1H), 3.41 – 3.25 (m, 1H), 3.19 (s, 6H), 2.59 – 2.43 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.06 – 1.81 (m, 4H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。	374.1 $[M+H]^+$

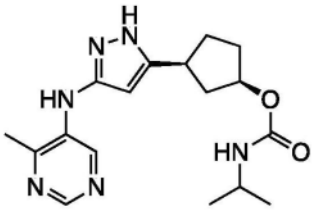
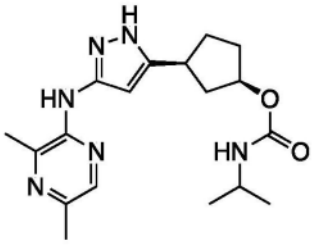
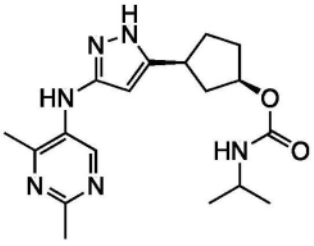
[0655]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

2Q	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-(二甲基氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4-氯-*N*,*N*-二甲基-1,3,5-三嗪-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.29 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 2H), 3.82 (br s, 1H), 3.40 – 3.13 (m, 7H), 2.46 (br s, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 2.02 – 1.86 (m, 4H), 1.16 – 1.14 (m, 6H)。	375.1 $[M+H]^+$
2R	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(三氟甲基)吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2-氯-6-(三氟甲基)吡嗪	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.69 (br s, 1H), 3.32 – 3.20 (m, 1H), 2.58 – 2.55 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 1H), 1.96 – 1.88 (m, 4H), 1.11 – 1.09 (m, 6H)。	399.1 $[M+H]^+$
2S	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-1,4-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 7.71 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.71 – 3.69 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.15 – 3.09 (m, 1H), 2.53 – 2.49 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.07 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.73 (m, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	374.1 $[M+H]^+$
2T	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2-氯-3-甲基吡嗪	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.95 – 6.94 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 2.50 – 2.45 (m, 4H), 2.01 – 1.86 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 3H), 1.02 (d, J = 5.6 Hz, 6H)。	345.1 $[M+H]^+$

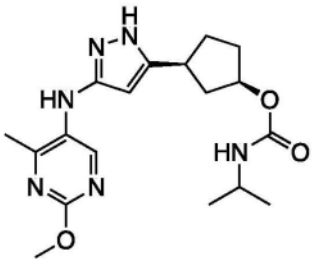
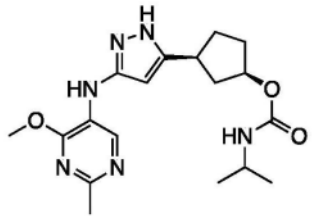
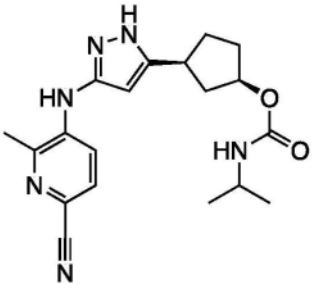
[0656]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

2U	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-4-甲基-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.03 – 2.01 (m, 1H), 1.92 – 1.90 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	345.1 [M+H]+
2 V	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3,5-二甲基吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2-氯-3.5-二甲基-吡嗪	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.50 – 2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.02 (d, J = 3.2 Hz, 6H)。	359.1 $[M+H]^+$
2W	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2,4-二甲基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-2,4-二甲基-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.95 – 6.93 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.58 – 3.55 (m, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.02 – 1.88 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 3H), 1.02 (d, J = 5.6 Hz, 6H)。	359.1 $[M+H]^+$

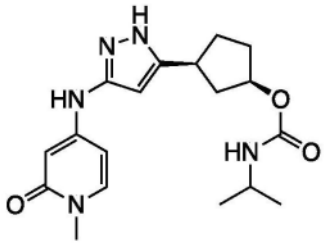
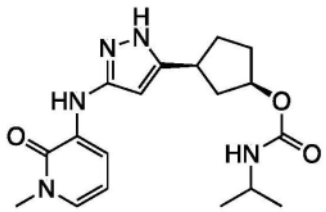
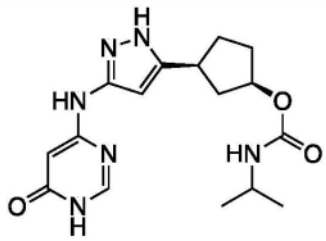
[0657]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

2X	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲氧基-4-甲基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-2-甲氧基-4-甲基-嘧啶	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.93 – 6.91 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59 – 3.56 (m, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.45 – 2.42 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.72 – 1.60 (m, 3H), 1.03 – 1.01 (m, 6H)。	375.1 $[M+H]^+$
2Y	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲氧基-2-甲基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-4-甲氧基-2-甲基-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.95 – 6.94 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.36 – 3.01 (m, 1H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 3H), 1.04 – 1.02 (m, 1H)。	375.1 $[M+H]^+$
2Z	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-6-甲基-吡啶甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.11 (s, 1H), 8.25 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.47 – 2.42 (m, 1H), 2.04 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.90 (m, 1H), 1.76 – 1.60 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	369.1 $[M+H]+$

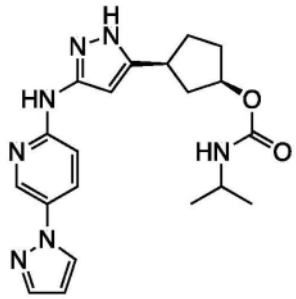
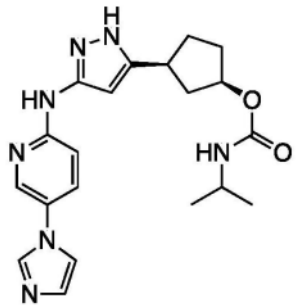
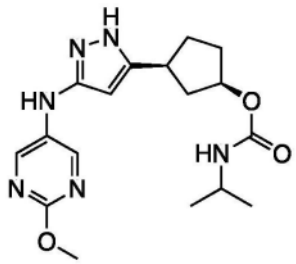
[0658]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

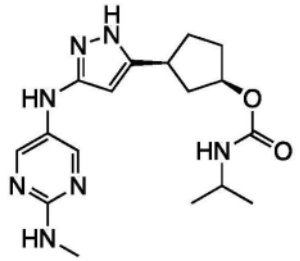
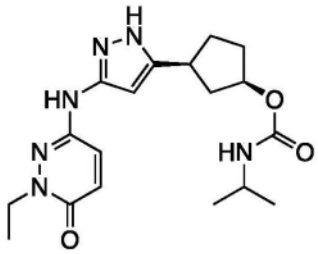
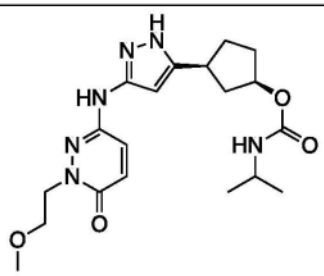
2AA	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	4-溴-1-甲基吡啶-2(1H)-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 11.99 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 6.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.58 – 3.56 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.06 – 3.02 (m, 1H), 2.02 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.87 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 4H), 1.02 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。	360.1 $[M+H]^+$
2BB	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	3-溴-1-甲基吡啶-2(1*H*)-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.04 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.60 – 3.56 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.01 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.72 – 1.58 (m, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	360.1 [M+H]+
2CC	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2-氯-5-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	347.1 $[M+H]^+$

[0659]

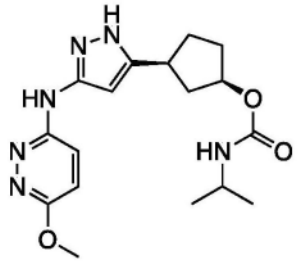
表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物

2DD	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((5-(1*H*-吡唑-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	S1 和 6-氯-嘧啶-4(3*H*)-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.80 – 1.60 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。	396.1 $[M+H]^+$
2EE	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((5-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	2-氯-5-(1*H*-咪唑-1-基)吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (br s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.60 – 3.55 (m, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.03 – 1.88 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 3H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。	396.1 $[M+H]^+$
2FF	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-2-甲氧基-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.57 (s, 2H), 5.09 – 5.08 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.70 – 3.67 (m, 1H), 3.16 – 3.15 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.15 – 1.66 (m, 6H), 1.12 – 1.09 (m, 6H)。	361.1 [M+H]+

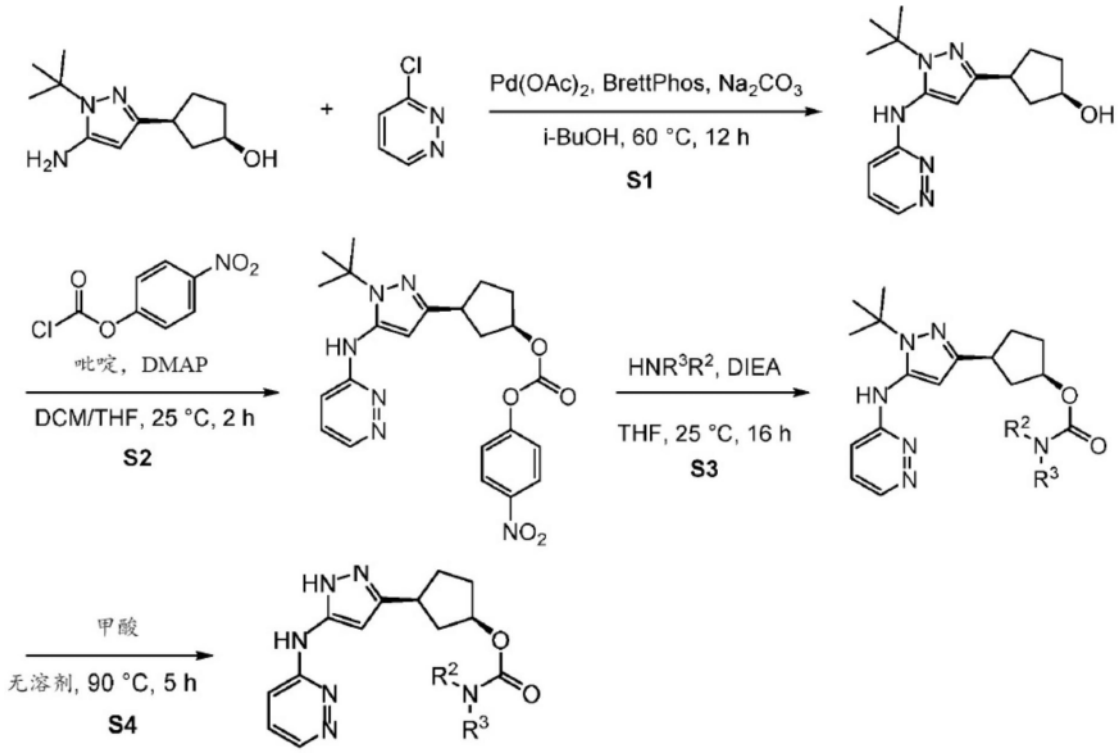
[0660]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物				
2GG	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-(甲基氨基)嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	5-溴-N-甲基-嘧啶-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.61 – 8.60 (m, 2H), 5.72 – 5.70 (m, 1H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 3.00 – 2.99 (m, 3H), 2.56 – 2.53 (m, 1H), 2.13 – 2.10 (m, 1H), 1.95 – 1.93 (m, 2H), 1.68 – 1.64 (m, 3H), 1.30 – 1.29 (m, 1H), 1.12 (s, 6H)。	360.2 $[M+H]^+$
2HH	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-乙基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	6-溴-2-乙基哒嗪-3(2H)-酮	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 9.03 (br s, 1H),7.09 (br d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 5.27 (br s, 1H), 4.25 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.35 (br s, 1H), 2.20 – 2.54 (m, 2H), 1.86 – 2.14 (m, 4H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (br d, *J* = 6.4 Hz, 6H)。	375.1 $[M+H]^+$
2II	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-(2-甲氧基乙基)-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	6-溴-2-(2-甲氧基乙基)-哒嗪-3(2H)-酮	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.40 (br s, 1H), 7.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.90 (br d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.48 (br s, 2H), 3.73 – 3.94 (m, 3H), 3.38 (s, 4H), 2.13 – 2.56 (m, 1H), 2.13 – 2.56 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 1.77 – 2.13 (m, 4H), 1.05 – 1.21 (m, 6H)。	405.1 $[M+H]^+$

[0661]

表 G. 一般程序 2 和实例 2 化合物				
2JJ	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲氧基哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	3-溴-6-甲氧基-哒嗪	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.65 – 7.57 (d, *J* = 32.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.11-5.10 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.71 – 3.68 (m, 1H), 3.23 – 3.21 (m, 1H), 2.63 – 2.58 (m, 1H), 2.17 – 1.77 (m, 5H), 1.12 – 1.10 (m, 6H)。	361.1 $[M+H]^+$

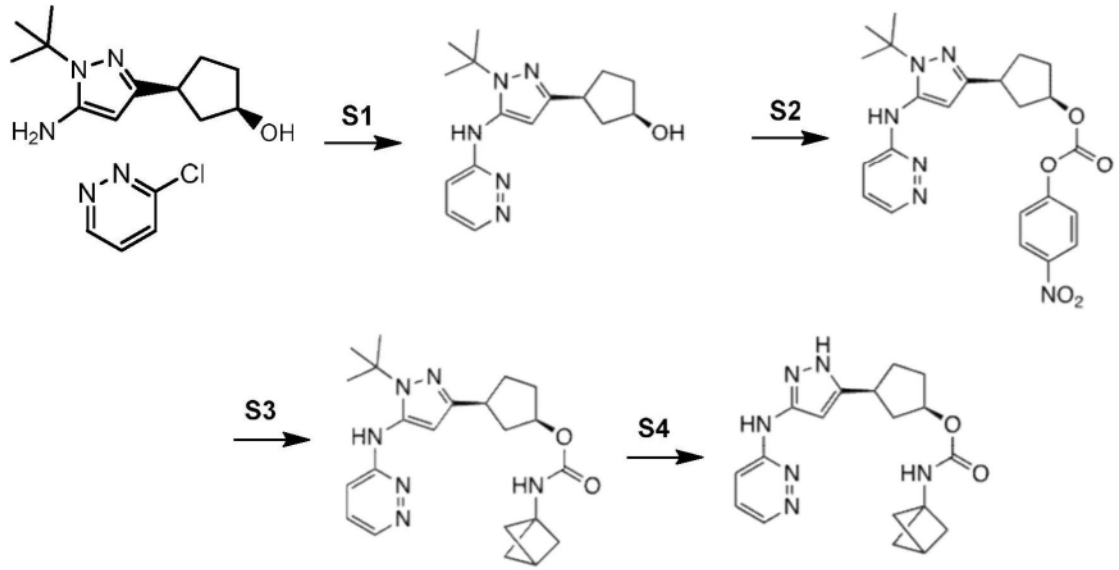
[0662] 一般程序3

[0663] 

[0664] BrettPhos＝2-(双环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯;Ac＝乙酰基;iBuOH＝异丁醇;DMAP＝4-二甲基氨基吡啶;DCM＝二氯甲烷;THF＝四氢呋喃;DIEA＝N,N-二异丙基乙胺

[0665] 实例3:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

[0666] 根据如下所述的一般程序3制备标题化合物。

[0667] 

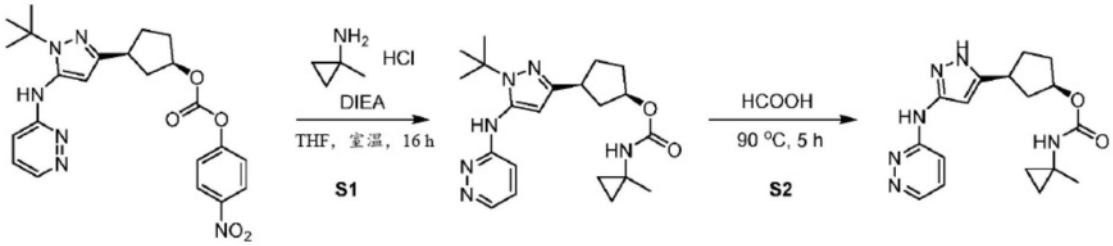
[0668] 步骤1:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊-1-醇。将(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊醇(中间体C)(28.4g,127mmol)、3-氯哒嗪盐酸盐(16.0g,106mmol)、2-(双环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-异丙基-1,1'联苯(11.4g,21.2mmol)、乙酸钯(II)(2.38g,10.6mmol)和碳酸钠(33.7g,318mmol)在

异丁醇中的混合物在氮气气氛下在60℃搅拌12h。将反应混合物冷却至室温并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,1-2%甲醇:二氯甲烷)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊烷-1-醇(25.0g,65%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ8.66(s,1H),8.60(br s,1H),7.40-7.36(m,1H),6.75-6.73(br s,1H),5.98(s,1H),4.58-4.57(br s,1H),4.15-4.14(m,1H),2.95-2.90(m,1H),2.50-2.49(m,1H),1.57-1.51(m,5H),1.50(s,9H)。

[0669] 步骤2:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯。向(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊醇(2.0g,6.6mmol)在二氯甲烷(15mL)和四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(2.7g,13mmol)、吡啶(1.6mL,20mmol)和4-二甲基氨基吡啶(81mg,0.66mmol)。将混合物在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-60%乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(3.0g,97%)。LCMS(ES-API,m/z):467.2[M+H]$^+$。

[0670] 步骤3:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。向(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(400mg,0.86mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.90mL,5.1mmol)和双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(154mg,1.3mmol)。将混合物在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型薄层色谱法(TLC)(乙酸乙酯,Rf=0.5)纯化,得到(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊基]N-(1-双环[1.1.1]戊基)氨基甲酸酯(110mg,31%)。LCMS(ES-API,m/z):411.2[M+H]$^+$。

[0671] 步骤4:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊基]N-(1-双环[1.1.1]戊基)氨基甲酸酯(110mg,0.27mmol)在甲酸(10mL)中的溶液在90℃搅拌5h,并在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序C用水-乙腈(20-50%)中的0.05%氢氧化铵和10mM碳酸氢铵纯化,得到(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(40mg,42%)。LCMS(ES-API,m/z):355.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),9.52(s,1H),8.59(s,1H),7.79(s,1H),7.55-7.52(m,1H),7.41-7.37(m,1H),6.20(s,1H),5.00(s,1H),3.08-3.04(m,1H),2.47-2.34(m,2H),2.07-1.99(m,2H),1.89(s,6H),1.84-1.60(m,3H)。实例3A:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯

[0672] 

[0673] 步骤1:[(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊基]N-(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯。将(4-硝基苯基)[(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊基]碳酸酯(280mg,0.60mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.63mL,3.6mmol)和1-甲基环

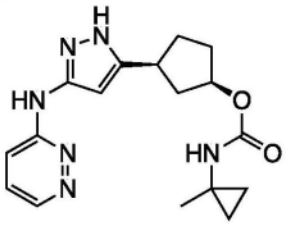
丙胺盐酸盐(77mg,0.72mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液在25℃搅拌16小时。将混合物浓缩至干,并用乙酸乙酯(30mL)稀释,用1M氢氧化钠溶液(30mL)、盐水(50mL)洗涤,并且有机萃取物经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC(石油醚中的100%乙酸乙酯,Rf=0.4)纯化,得到[(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊基]N-(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(30mg,13%)。LCMS(ES-API,M/Z):399.2[M+H]$^+$。

[0674] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯。将[(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊基]N-(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(30mg,0.08mmol)在甲酸(5mL)中的溶液在90℃搅拌5小时。将混合物浓缩以除去甲酸,并通过添加氢氧化铵调节至pH=8。将粗产物通过纯化程序Q用水-乙腈(18-48%)中的0.05%氢氧化铵和10mM碳酸氢铵纯化,得到(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(9.8mg,37%)。LCMS(ES-API,m/z):343.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.93(s,1H),9.51(s,1H),8.58(d,J=3.6Hz,1H),7.55-7.40(m,1H),7.39-7.36(m,2H),6.20(s,1H),5.00(br s,1H),3.05-3.03(m,1H),2.47-2.45(m,1H),2.07-1.84(m,2H),1.72-1.59(m,3H),1.23(s,3H),0.59(br s,2H),0.47(br s,2H)。

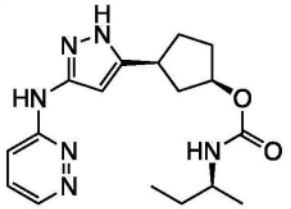
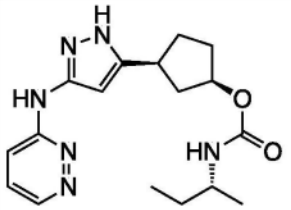
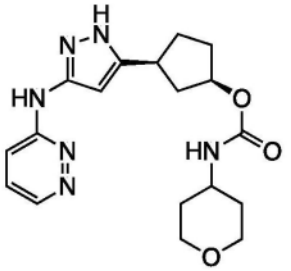
[0675] 根据一般程序和实例3合成其他化合物,如下表H所示。

[0676]

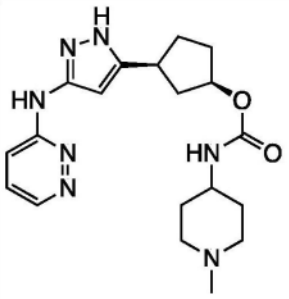
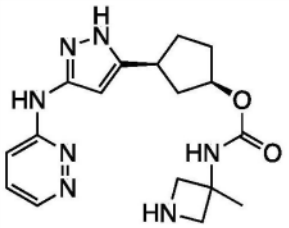
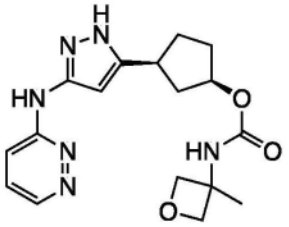
表 H. 一般程序 3 和实例 3 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
3A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯	1-甲基-环丙胺盐酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (br s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 1H), 2.48 – 2.44 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.80 – 1.58 (m, 3H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (br s, 2H), 0.47 (br s, 2H)。	343.0 [M+H]$^+$

[0677]

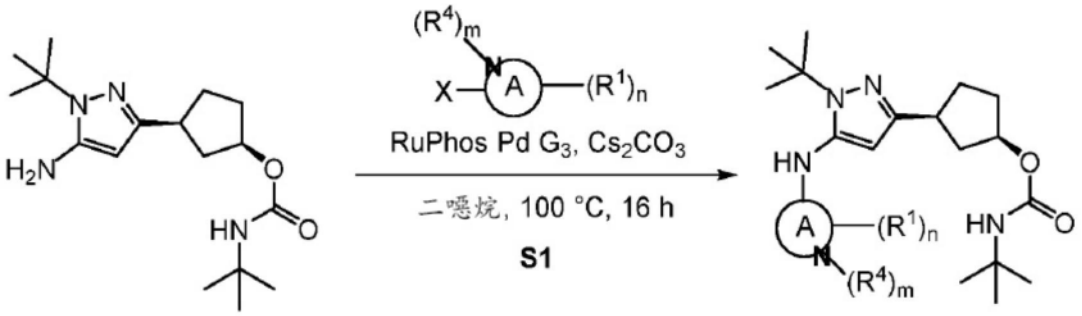
表 H. 一般程序 3 和实例 3 化合物				
3B*	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*S*)-仲丁基)氨基甲酸酯	丁烷-2-胺盐酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.39 – 3.37 (m, 1H), 3.07 – 3.05 (m, 1H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.90 – 1.84 (m, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 3H), 1.37 – 1.33 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 – 0.79 (m, 3H)。	345.1 $[M+H]^+$
3C*	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*R*)-仲丁基)氨基甲酸酯	丁烷-2-胺盐酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.57 (br s, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.10 (br s, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.20 – 3.17 (m, 1H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.14 – 2.08 (m, 1H), 1.97 – 1.81 (m, 4H), 1.43 – 1.39 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。	345.1 $[M+H]^+$
3D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基甲酸酯	四氢-2H-吡喃-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.80 – 3.78 (m, 2H), 3.47 – 3.42 (m, 2H), 3.39 – 3.27 (m, 2H), 3.08 – 3.06 (m, 1H), 2.04 – 1.90 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 5H), 1.38 – 1.36 (m, 2H)。	373.2 $[M+H]^+$

[0678]

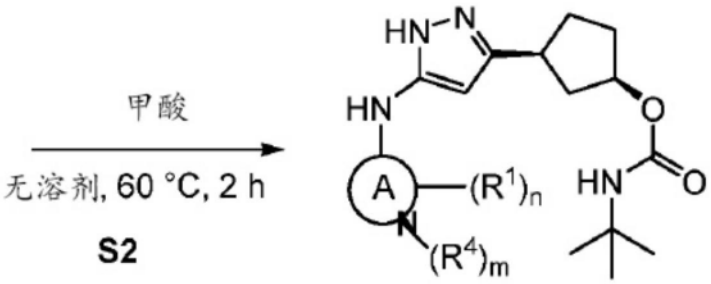
表 H. 一般程序 3 和实例 3 化合物				
3E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基哌啶-4-基)氨基甲酸酯	1-甲基-哌啶-4-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (br s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.12 – 2.97 (m, 1H), 2.66 – 2.61 (m, 2H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 3H), 1.74 – 1.65 (m, 5H), 1.39 – 1.36 (m, 2H)。	386.1 $[M+H]^+$
3F	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氮杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯	3-氨基-3-甲基氮杂环丁烷-1-羧酸叔丁酯	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ 8.58 – 8.57 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 6.29 (br s, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 3.65 – 3.63 (m, 2H), 3.22 – 3.20 (m, 1H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 4H), 1.53 (s, 3H)。	357.8 $[M+H]^+$
3G	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯	3-甲基氧杂环丁烷-3-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.59 – 8.58 (m, 1H), 7.65 – 7.50 (m, 2H), 7.61 – 7.38 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.03 – 5.01 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.24 – 4.23 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.04 – 2.02 (m, 2H), 1.76 – 1.64 (m, 3H), 1.47 (s, 3H)。	359.0 $[M+H]^+$

[0679] *实例3B、3C:氨基甲酸酯N-取代基的立体化学构型是任意指定的

[0680] 一般程序4



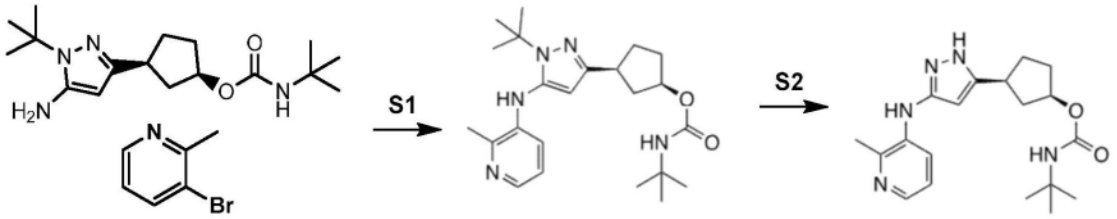
[0681]



[0682] RuPhos Pd G3＝(2-双环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II);TBSCl＝叔丁基二甲基氯硅烷

[0683] 实例4:(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

[0684] 根据如下所述的一般程序4制备标题化合物。

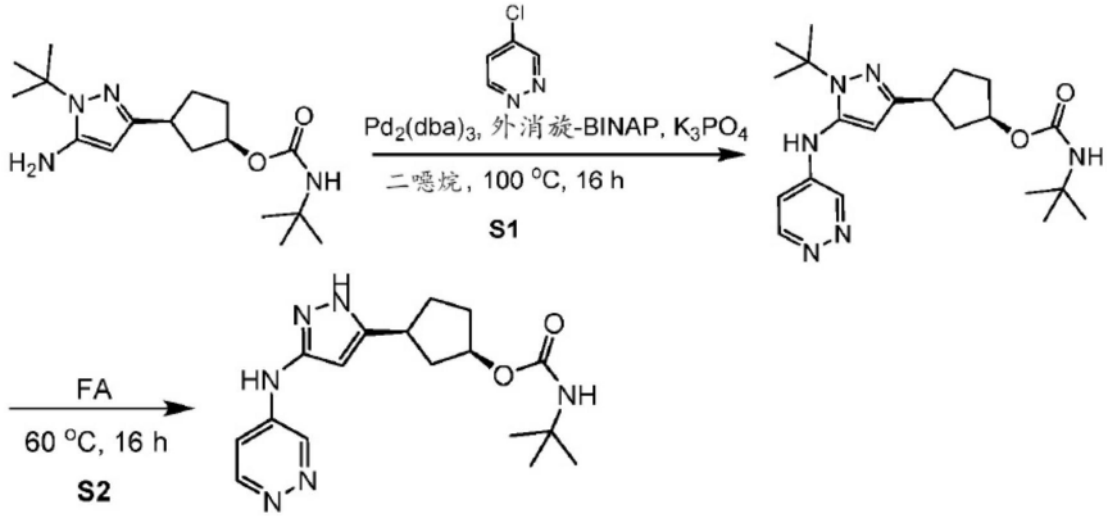
[0685] 

[0686] 步骤1:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。将(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(中间体B)(200mg,0.62mmol)、3-溴-2-甲基吡啶(0.14mL,1.2mmol)、碳酸铯(606mg,1.9mmol)和(2-双环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(52mg,0.06mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-60%乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-[(2-甲基-3-吡啶基)氨基]吡唑-3-基]环戊基-N-氨基甲酸叔丁酯(200mg,78%)。LCMS(ES-API,m/z):414.2[M+H]$^+$。

[0687] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。将(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-[(2-甲基-3-吡啶基)氨基]吡唑-3-基]环戊基-N-氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.48mmol)在甲酸(5mL)中的溶液在60℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序D用水-乙腈(15-45%)中的0.225%甲酸纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((4-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(45mg,26%)。LCMS(ES-API,m/z):358.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.11(s,1H),8.14(s,1H),8.05(d,J＝8.4Hz,1H),7.83-7.82(m,1H),7.45(s,1H),7.06-7.03(m,1H),6.76(s,1H),5.77(s,1H),

4.97(s,1H),3.08-3.01(m,1H),2.46-2.44(m,1H),2.43(s,3H),2.02-1.89(m,2H),1.75-1.58(m,3H),1.20(s,9H)。

[0688] 实例4K:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

[0689] 

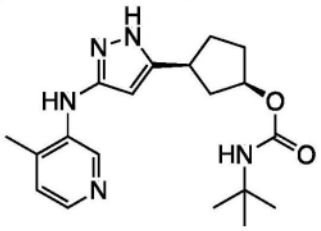
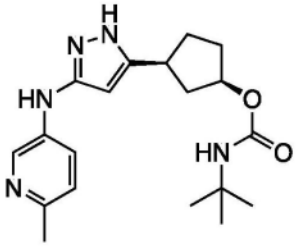
[0690] 步骤1:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。将(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.62mmol)、4-氯哒嗪(85mg,0.74mmol)、磷酸钾(395mg,1.86mmol)、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(39mg,0.06mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(34mg,0.04mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16小时。向反应中添加甲醇(10mL)。过滤混合物,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,二氯甲烷中的0%至10%甲醇)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(75mg,30%)。LCMS(ES-API,M/Z):401.3$[M+H]^+$。

[0691] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。将(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(75mg,0.19mmol)在甲酸(3mL)中的溶液在60℃搅拌16小时。浓缩混合物以除去甲酸,并且将粗产物通过纯化程序0用水-乙腈(11-41%)中的0.225%甲酸纯化,得到(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-4-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(13.1mg,19.5%)。LCMS(ES-API,M/Z):345.0$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.10(s,1H),9.38(s,1H),8.97(s,1H),8.68(d,J=6.0Hz,1H),8.14(s,1H),7.58-7.56(m,1H),6.76(br s,1H),5.76(s,1H),4.97(s,1H),3.11-3.04(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.03-2.01(m,1H),1.91-1.89(m,1H),1.73-1.59(m,3H),1.20(s,9H)。

[0692] 根据一般程序和实例4合成其他化合物,如下表I所示。

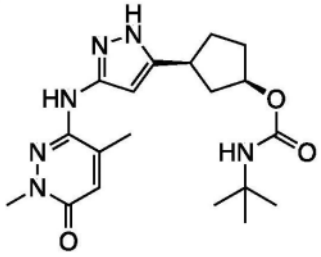
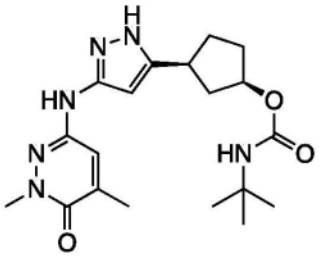
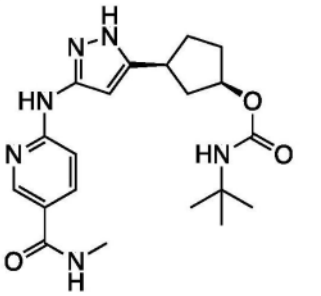
[0693]

表 I. 一般程序 4 和实例 4 化合物

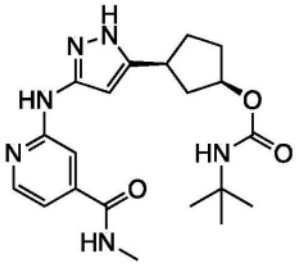
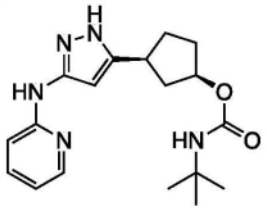
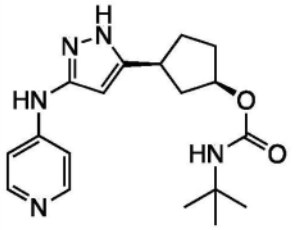
实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
4A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	3-溴-4-甲基-吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.87 – 7.86 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.06 – 7.05 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.46 – 2.45 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。	358.1 $[M+H]^+$
4B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	5-溴-2-甲基-吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (br s, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.04 – 2.99 (m, 1H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.01 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.71 – 1.69 (m, 2H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。	358.1 $[M+H]^+$

[0694]

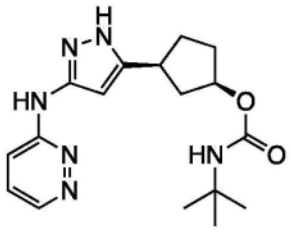
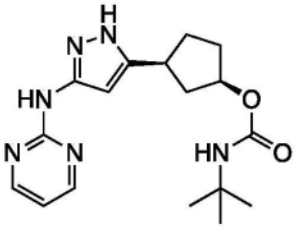
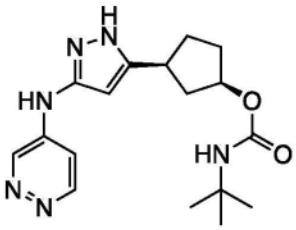
表 I. 一般程序 4 和实例 4 化合物

4C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	6-氯-2,5-二甲基-哒嗪-3-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s,1H) 8.13 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.71 – 6.66 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.01 – 4.93 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H) 1.94 – 1.83 (m, 1H), 1,78 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.56 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。	389.2 $[M+H]^+$
4D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	6-氯-2,4-二甲基-哒嗪-3-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s,1H), 9.02 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.09 – 2.97 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.94 – 1.82 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。	389.2 $[M+H]^+$
4E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((5-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	6-氯-N-甲基-烟酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 – 8.21 (m, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.07 – 3.02 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.50 – 2.46 (m, 1H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.21 (s, 9H)。	401.1 $[M+H]^+$

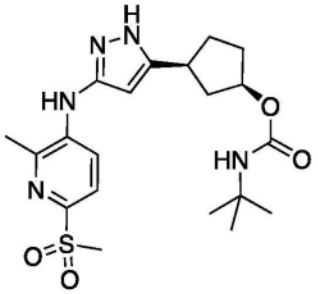
[0695]

表 I. 一般程序 4 和实例 4 化合物				
4F	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	2-氯-*N*-甲基异烟酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.06 – 3.01 (m, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.00 – 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.85 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.21 (s, 9H)。	401.1 $[M+H]^+$
4G	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	2-氯吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 – 8.08 (m, 1H), 7.53 – 7.49 (m, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.68 – 6.65 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.04 – 2.98 (m, 1H), 2.46 – 2.42 (m, 1H), 2.06 – 1.81 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.78 – 1.55 (m, 1H), 1.55 – 1.53 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。	344.1 $[M+H]^+$
4H	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	4-溴-吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.96 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。	344.1 $[M+H]^+$

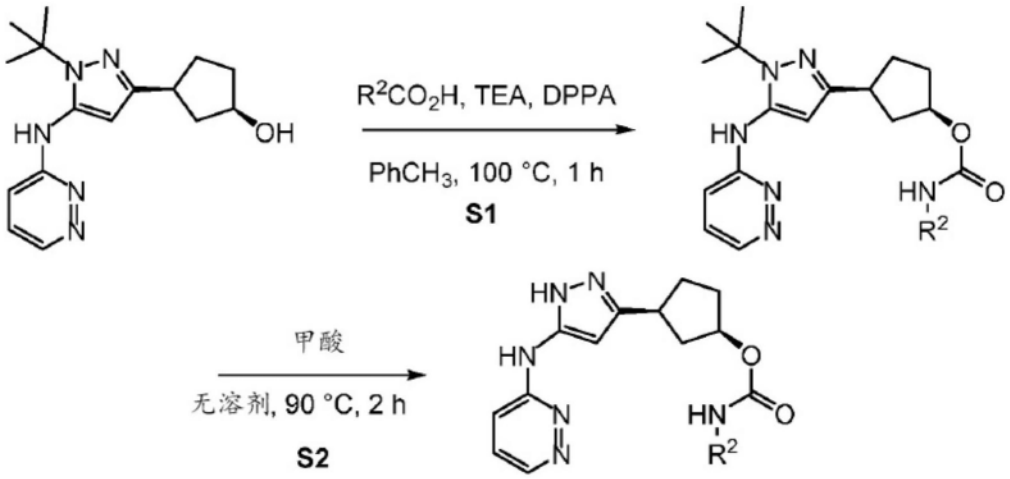
[0696]

表 I. 一般程序 4 和实例 4 化合物				
4I	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	3-氯-哒嗪	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.58 – 8.57 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.00 – 1.85 (m, 3H), 1.73 – 1.59 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。	345.1 $[M+H]^+$
4J	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	2-氯-嘧啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 2H), 6.77 – 6.75 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.03 – 2.99 (m, 1H), 2.46 – 2.43 (m, 1H), 2.01 – 1.88 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。	345.1 $[M+H]^+$
4K	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	4-氯-哒嗪	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.10 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.04 – 2.01 (m, 1H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.73 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.59 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。	345.0 $[M+H]^+$

[0697]

表 I. 一般程序 4 和实例 4 化合物				
4L	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	通过一般程序 4 由 3-溴-2-甲基-6-(甲磺酰基)吡啶制备	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.07 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.53 – 2.50 (m, 3H), 2.04 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.89 (m, 1H), 1.73 – 1.71 (m, 2H), 1.70 – 1.59 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。	436.1 $[M+H]^+$

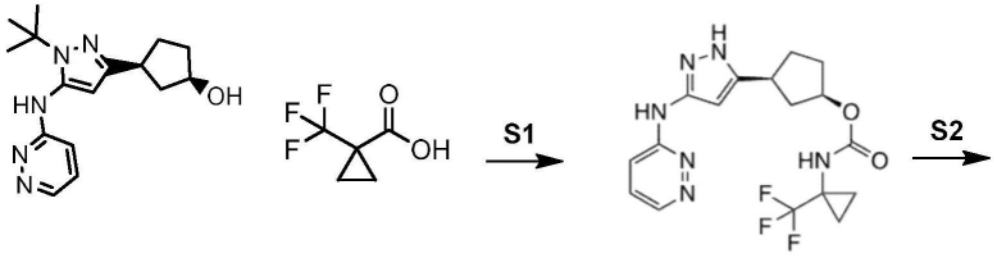
[0698] 一般程序5

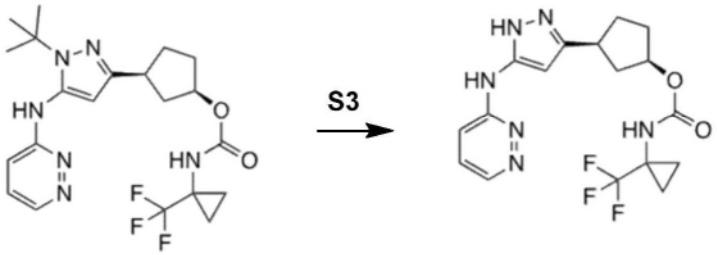
[0699] 

[0700] DPPA＝二苯基磷酰叠氮化物;TEA＝三甲胺;$PhCH_3$＝甲苯

[0701] 实例5:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-(三氟甲基)环丙基)氨基甲酸酯

[0702] 根据如下所述的一般程序5制备标题化合物。

[0703] 

[0704] 

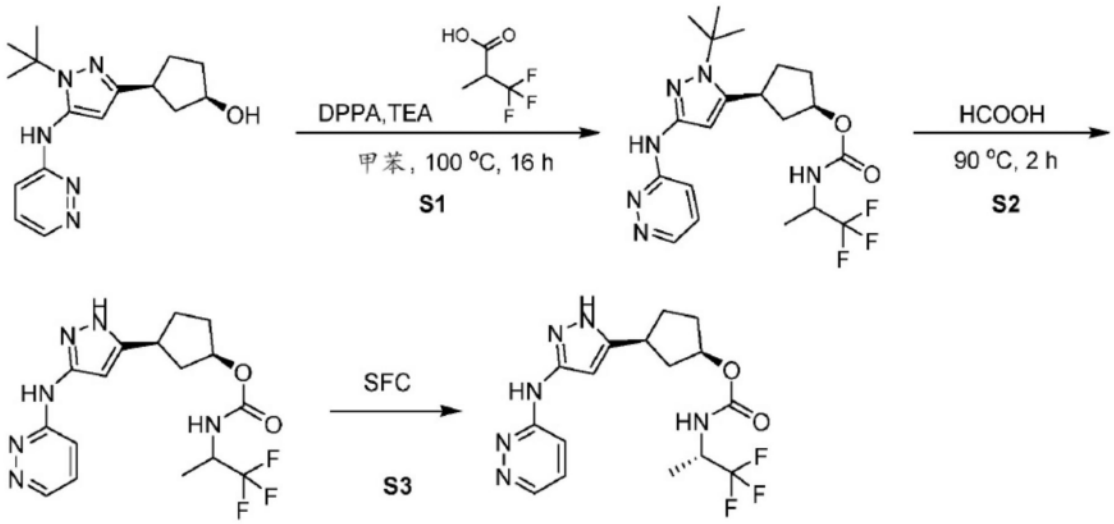
[0705] 步骤1:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-(三氟甲基)环丙基)氨基甲酸酯。将1-(三氟甲基)环丙烷羧酸(100mg,0.65mmol)、三乙胺(0.11mL,0.78mmol)和二苯基磷酰叠氮化物(0.15mL,0.71mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在100℃加热1h,随后添加(1R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊醇(通过实例2、步骤3的方法制备)(391mg,1.30mmol)。将所得混合物在100℃搅拌另外16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-60％乙酸乙酯:石油醚)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-(三氟甲基)环丙基)氨基甲酸酯(120mg,41％)。LCMS(ES-API,m/z):453.1$[M+H]^+$。

[0706] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-(三氟甲基)环丙基)氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-(三氟甲基)环丙基)氨基甲酸酯(100mg,0.22mmol)在甲酸(2mL)中的溶液在90℃搅拌2h,并在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序D用水-乙腈(20-45％)中的0.225％甲酸纯化,得到(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-(三氟甲基)环丙基)氨基

甲酸酯(30mg,34%)。LCMS(ES-API,m/z):397.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.00(s,1H),9.53(s,1H),8.59-8.58(m,1H),8.16-8.11(m,1H),7.52-7.50(m,1H),7.41-7.37(m,1H),6.19(s,1H),5.03(s,1H),3.08-3.04(m,1H),2.04-1.90(m,2H),1.75-1.61(m,3H),1.20-1.18(m,2H),1.17-1.03(m,2H)。

[0707] 实例5A:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯

[0708]



[0709] 步骤1:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯。将3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸(150mg,1.06mmol)、三乙胺(0.18mL,1.27mmol)和叠氮磷二苯酯(0.25mL,1.16mmol)在甲苯(5mL)中的混合物在100℃加热1小时,随后添加(R,3S)-3-[1-叔丁基-5-(哒嗪-3-基氨基)吡唑-3-基]环戊醇(318mg,1.06mmol)。将所得混合物在100℃搅拌另外16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0%至10%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯(130mg,28%)。LCMS(ES-API,M/Z):441.3[M+H]$^+$。

[0710] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯(130mg,0.3000mmol)在甲酸(2.67mL)中的溶液在90℃搅拌2小时。浓缩后,通过添加氢氧化铵将残余物调节至pH=8。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,二氯甲烷中的0%至6%甲醇)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯(80mg,71%)LCMS(ES-API,M/Z):385.1[M+H]$^+$。

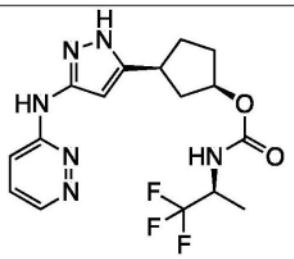
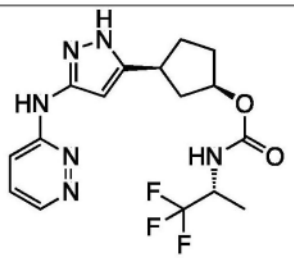
[0711] 步骤3:(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯。将标题化合物(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯(80mg,0.21mmol)通过纯化程序T(SFC分离)用0.1%氢氧化铵(40%乙醇-二氧化碳)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基((S)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯(25.5mg,31%)(峰1,保留时间=4.454min)。LCMS(ES-API,M/Z):385.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.97(br s,1H),9.53(s,1H),8.59-8.58(m,1H),7.85(d,J=8.8Hz,1H),7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.41-7.38(m,1H),6.21

(s,1H),5.07(br s,1H),4.29-4.24(m,1H),3.09-3.05(m,1H),2.55-2.50(m,1H),2.05-1.91(m,2H),1.77-1.62(m,3H)。1.22(br d,J＝6.8Hz,3H)。

[0712] 根据一般程序和实例5合成其他化合物,如下表J所示。

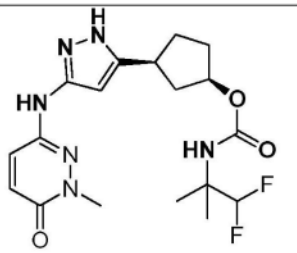
[0713]

表 J. 一般程序 5 和实例 5 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
5A*	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*S*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯	3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.97 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.59 – 8.58 (m, 1H), 7.86 – 7.84 (m, 1H), 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.07 – 5.04 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.05 – 1.91 (m, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	385.0 [M+H]$^+$
5B*	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*R*)-1,1,1-三氟丙-2-基)氨基甲酸酯	3,3,3-三氟-2-甲基-丙酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.96 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.59 – 8.58 (m, 1H), 7.86 – 7.83 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 1H), 7.40 – 7.37 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.07 – 5.04 (m, 1H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 3.12 – 3.07 (m, 1H), 2.50 – 2.05 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.65 (m, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	385.1 [M+H]$^+$

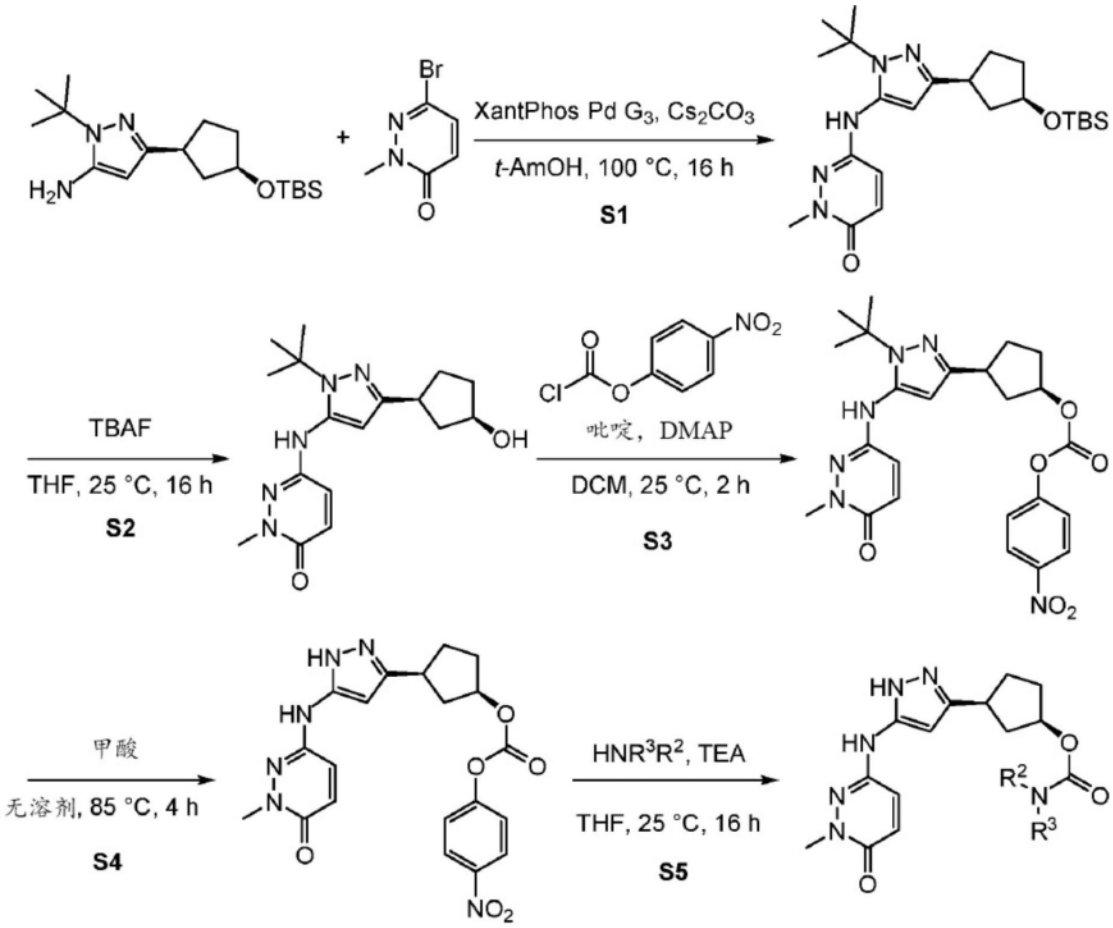
[0714]

表 J. 一般程序 5 和实例 5 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
5C	 (1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1,1-二氟-2-甲基丙-2-基)氨基甲酸酯	3,3-二氟-2,2-二甲基丙酸	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.93 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 6.84 – 6.82 (m, 1H), 6.34 – 6.05 (m, 2H), 5.0 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.07– 3.0 (m, 1H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.0 – 1.91 (m, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 3H), 1.23 (s, 6H)。	411.0 [M+H]$^+$

[0715] *实例5A、5B:氨基甲酸酯N-取代基的立体化学构型是任意指定的

[0716] 一般程序6

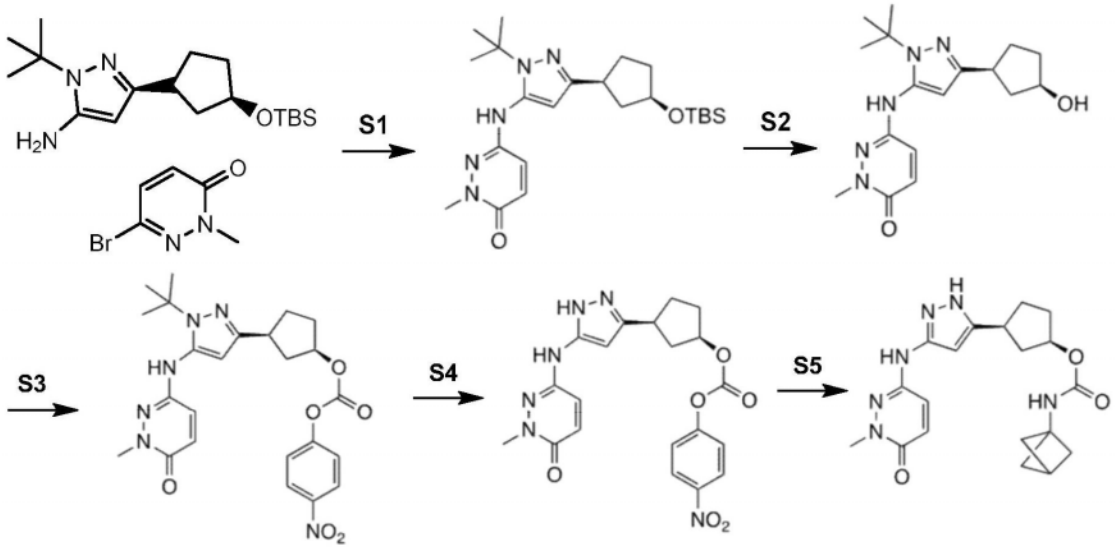
[0717] 

[0718] TBAF＝四正丁基氟化铵;THF＝四氢呋喃;TBS＝叔丁基二甲基硅烷基;

[0719] DCM＝二氯甲烷;TEA＝三甲胺;DMAP＝4-二甲基氨基吡啶;XantPhos Pd G3＝[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II);t-AmOH＝叔戊醇(2-甲基丁-2-醇)

[0720] 实例6:(1R,3S)-3-(5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

[0721] 根据如下所述的一般程序6制备标题化合物。

[0722] 

[0723] 步骤1:6-((1-(叔-丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮。6-溴-2-甲基-3(2H)-哒嗪酮可以按照PCT公开WO 202157652的实例11中提供的程序来制备。

[0724] 将1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-胺(1.38g,4.1mmol)、6-溴-2-甲基-3(2H)-哒嗪酮(975mg,4.9mmol)、碳酸铯(3.99g,12mmol)和[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(815mg,0.82mmol)在2-甲基-2-丁醇(20mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16h。将反应混合物混合物冷却至环境温度,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-50%(25%甲醇:75%乙酸异丙酯):庚烷)纯化,得到6-((1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(854mg,47%)。LCMS(ES-API,m/z):446.2[M+H]$^+$。

[0725] 步骤2:6-((1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮。向6-((1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(854mg,1.9mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加四丁基氟化铵(1.0M在四氢呋喃中,2.3mL,2.3mmol)。将反应在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-70%(25%甲醇:75%乙酸异丙酯):庚烷)纯化,得到6-((1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(595mg,92%)。LCMS(ES-API,m/z):332.1[M+H]$^+$。

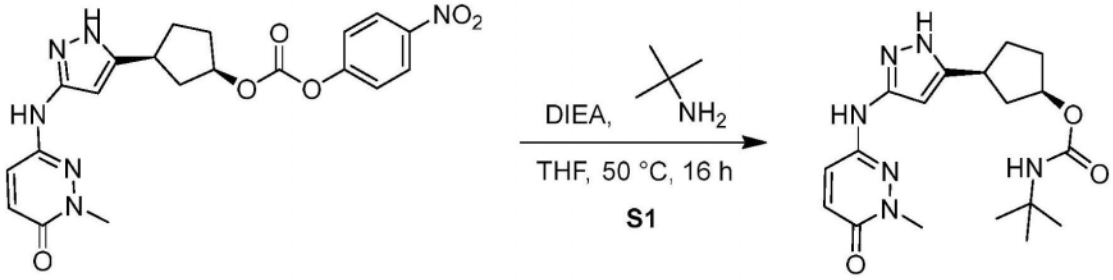
[0726] 步骤3:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯。向6-((1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基)-2-甲基哒嗪-3(2H)-酮(595mg,1.8mmol)在二氯甲烷(18mL)中的溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯(470mg,2.3mmol)、吡啶(380μL,4.7mmol)和4-二甲基氨基吡啶(22mg,0.18mmol)。将混合物在25℃搅拌16h,且然后在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-50%(25%甲醇:75%乙酸异丙酯):庚烷)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(714mg,80%)。LCMS(ES-API,m/z):497.2[M+H]$^+$。

[0727] 步骤4:(1R,3S)-3-(5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-

基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯。将(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(66.1mg,0.13mmol)在甲酸(1mL)中的溶液在90℃搅拌2h。将反应混合物冷却至环境温度,并在减压下浓缩。含有(1R,3S)-3-(5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯的粗残余物不经纯化直接用于后续步骤。

[0728] 步骤5:(1R,3S)-3-(5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。向(1R,3S)-3-(5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(57mg,0.13mmol)在四氢呋喃(1.3mL)中的溶液中添加三乙胺(70μL,0.52mmol)和双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(65mg,0.52mmol)。将混合物在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序H用水-乙腈中的0.1%甲酸纯化,得到(1R,3S)-3-(5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(12.3mg,25%)。LCMS(ES-API,m/z):385.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(br,s,1H),9.16(s,1H),7.74(s,1H),7.28(d,J=9.8Hz,1H),6.82(d,J=9.8Hz,1H),6.23(s,1H),4.99(m,1H),3.52(s,3H),3.05(m,1H),2.44(m,1H),2.34(m,1H),2.02(m,1H),1.89(s,6H),1.87(m,1H),1.72(m,2H),1.61(m,1H)。

[0729] 实例6C:(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

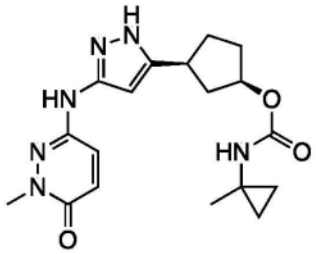
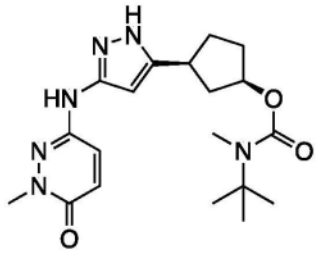
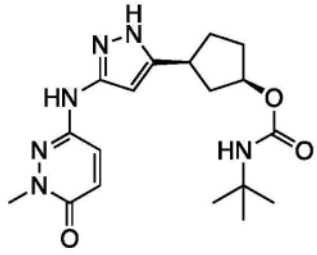
[0730] 

[0731] 向(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(950mg,2.16mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.4g,10.79mmol)和叔丁基胺(315.5mg,4.31mmol)。将反应在50℃搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩并通过柱色谱法(硅胶,100-200目,二氯甲烷中的0%至5%甲醇)纯化,得到粗产物(200mg)。将粗产物通过纯化程序U用水-乙腈(30-60%)中的0.05%氢氧化铵和10mM碳酸氢铵纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(105mg,18%)。LCMS(ES-API,m/z):375.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.91(br s,1H),9.19(s,1H),7.30(br d,J=9.8Hz,1H),6.85-6.79(m,2H),6.24(s,1H),4.98(br s,1H),3.52(s,3H),3.06-3.02(m,1H),2.45-2.43(m,1H),1.92-1.89(m,2H),1.72-1.60(m,3H),1.21(s,9H)。

[0732] 根据一般程序和实例6合成其他化合物,如下表K所示。

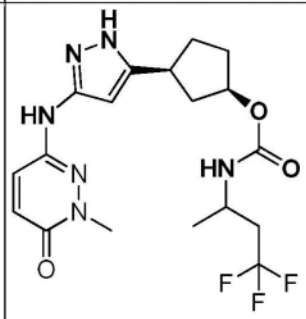
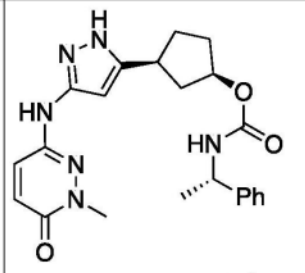
[0733] **表 K. 一般程序 6 和实例 6 化合物**

[0734]

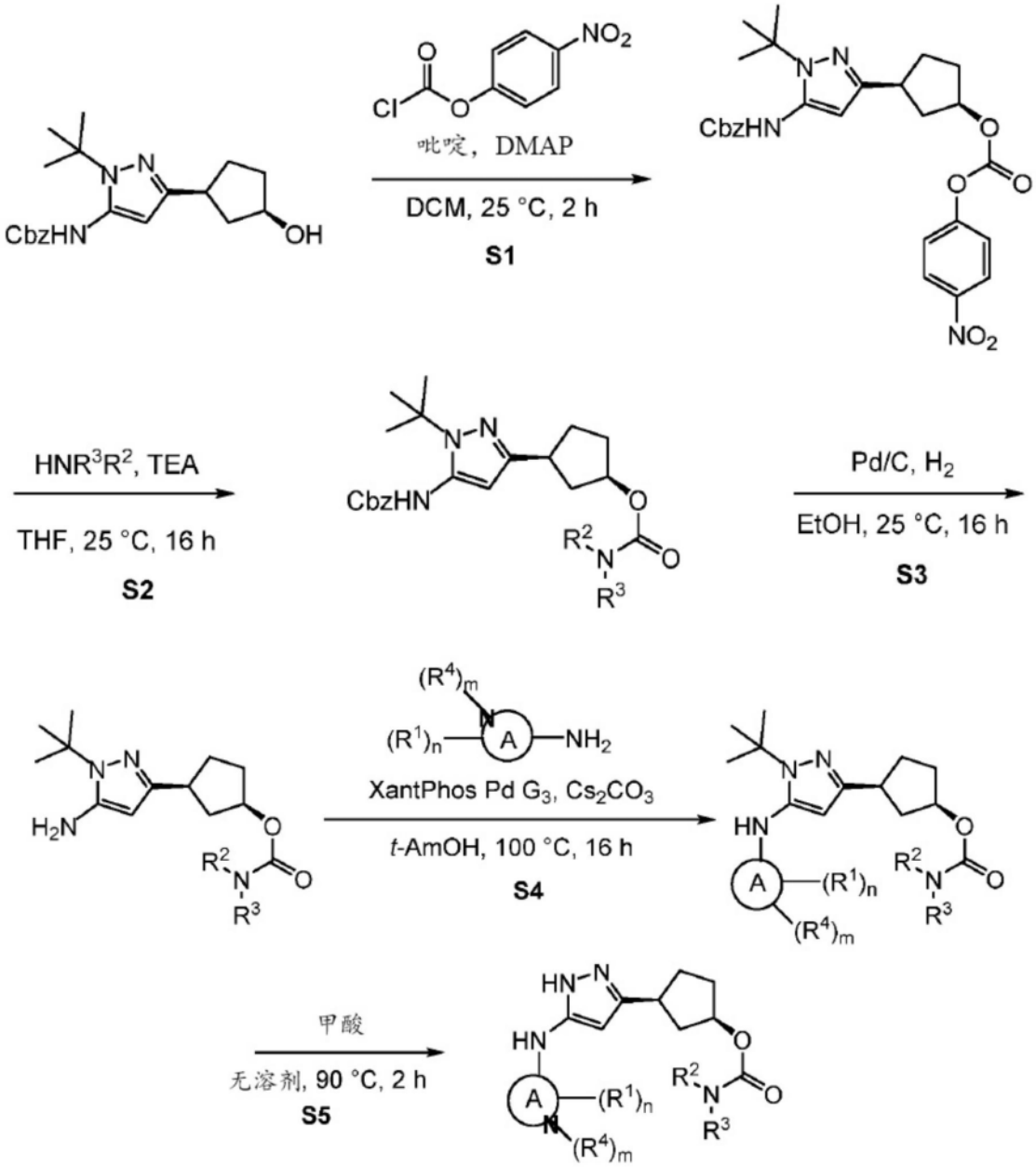
实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
6A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯	*N*-甲基叔丁基胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (br, s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。	389.2 $[M+H]^+$
6B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(甲基)氨基甲酸叔丁酯	*N*-甲基叔丁基胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (br, s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 1H), 1.31 (s, 9H)。	389.2 $[M+H]^+$
6C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	*N*-甲基叔丁基胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (br, s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.04 (p, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.98 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.20 (s, 9H)。	375.2 $[M+H]^+$

[0735]

表 K. 一般程序 6 和实例 6 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
6D	 (1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(4,4,4-三氟丁-2-基)氨基甲酸酯	4,4,4-三氟丁-2-胺盐酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.94 (br s, 1H), 9.21 (br s, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.01 – 5.0 (m, 1H), 3.86 – 3.82 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.06 – 3.02 (m, 1H), 2.47 – 2.33 (m, 3H), 2.0 – 1.80 (m, 2H), 1.74 – 1.70 (m, 3H), 1.14 – 1.11 (m, 3H)。	429.1 $[M+H]^+$
6E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*S*)-1-苯基乙基)氨基甲酸酯	通过一般程序 6 由(*S*)-1-苯乙烷-1-胺制备	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.91 (br, s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 – 7.27 (m, 5H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.76 – 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。	423.2 $[M+H]^+$

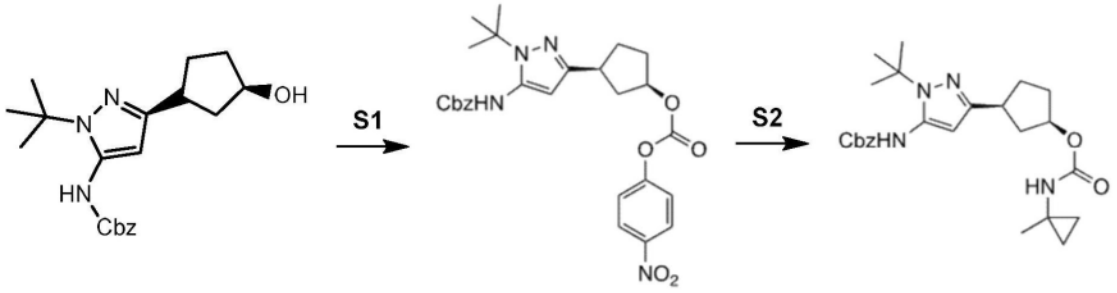
[0736] 一般程序7

[0737] 

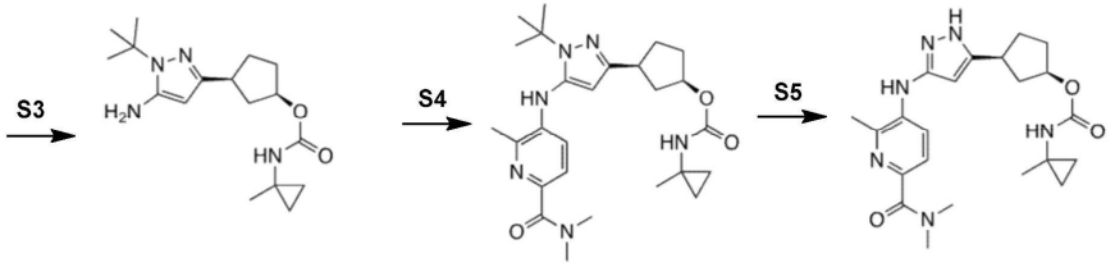
[0738] DMAP＝4-二甲基氨基吡啶;XantPhos Pd G3＝[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II);TEA＝三甲胺;Cbz＝羧基苄基;THF＝四氢呋喃;EtOH＝乙醇;t-AmOH＝叔戊醇(2-甲基丁-2-醇);DCM＝二氯甲烷

[0739] 实例7:(1R,3S)-3-(3-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯

[0740] 根据如下所述的一般程序7制备标题化合物。



[0741]



[0742] 步骤1:苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯。苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯可以按照PCT公开WO 202157652的合成中间体的制备中提供的程序来制备。

[0743] 向苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(500mg,1.4mmol)在二氯甲烷(14mL)的溶液中添加氯甲酸4-硝基苯基酯(367mg,1.8mmol)、吡啶(290μL,3.6mmol)和4-二甲基氨基吡啶(17mg,0.14mmol)。将混合物在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-30%(25%甲醇:75%乙酸异丙酯):庚烷)纯化,得到苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(730mg,100%)。LCMS(ES-API,m/z):523.2[M+H]$^+$。

[0744] 步骤2:苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((1-甲基环丙基)氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯。向苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(730mg,1.4mmol)在四氢呋喃(16mL)中的溶液中添加三乙胺(890μL,6.4mmol)和1-甲基环丙胺盐酸盐(706mg,6.4mmol)。将混合物在25℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-80%乙酸异丙酯:庚烷)纯化,得到苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((1-甲基环丙基)氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(635mg,99%)。LCMS(ES-API,m/z):455.2[M+H]$^+$。

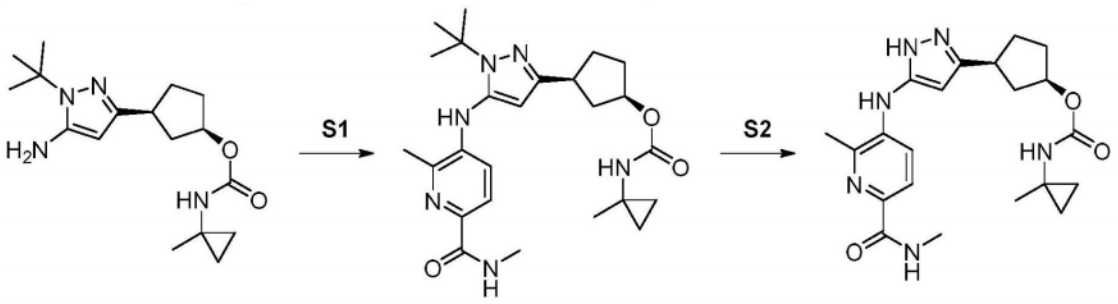
[0745] 步骤3:(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯。将苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((1-甲基环丙基)氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(656mg,1.4mmol)和炭载钯(5wt%,614mg,0.29mmol)在乙醇(10mL)中的溶液在氢气气氛(15psi)下在25℃搅拌16h。然后过滤反应混合物,并且将滤液在减压下浓缩,得到(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(471mg,100%)。LCMS(ES-API,m/z):321.1[M+H]$^+$。

[0746] 步骤4:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(52mg,0.16mmol),5-溴-N,N,6-三甲基吡啶酰胺(43mg,0.18mmol)、碳酸铯(157mg,0.48mmol)和[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(32mg,0.032mmol)在2-甲基-2-丁

醇(800μL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-90％(25％甲醇:75％乙酸异丙酯):庚烷)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(40.4mg,52％)。LCMS(ES-API,m/z):483.2[M+H]$^+$。

[0747] 步骤5:(1R,3S)-3-(3-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯。将得到的(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(40mg,0.084mmol)在甲酸(1mL)中的溶液在90℃搅拌2h,并在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序I用水-乙腈中的0.1％甲酸纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(17mg,46％)。LCMS(ES-API,m/z):427.2[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.90(br,s,1H),8.15(br,s,1H),7.74(s,1H),7.33(d,J＝8.5Hz,2H),5.82(s,1H),4.99(m,1H),3.06(s,3H),3.01(m,1H),2.96(s,3H),2.45(s,3H),2.43(m,1H),2.05-1.98(m,1H),1.98-1.82(m,1H),1.74-1.65(m,2H),1.58(m,1H),1.23(s,3H),0.63-0.51(m,2H),0.55-0.42(m,2H)。

[0748] 实例7A:(1R,3S)-3-(5-((2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯

[0749] 

[0750] 步骤1:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(52mg,0.16mmol)、5-溴-N,6-二甲基吡啶酰胺(44mg,0.19mmol)、碳酸铯(157mg,0.48mmol)和[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)(32mg,0.032mmol)在2-甲基-2-丁醇(860μL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16h,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,0-100％乙酸异丙酯:庚烷)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(40.4mg,54％)。LCMS(ES-API,m/z):469.2[M+H]$^+$。

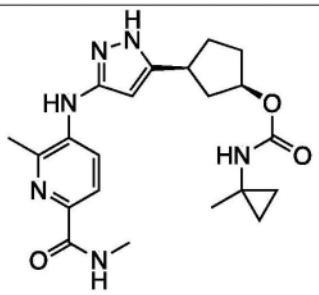
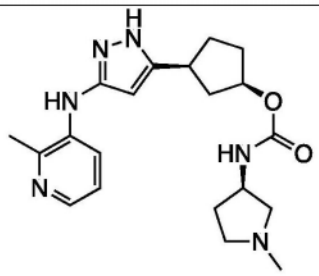
[0751] 步骤2:(1R,3S)-3-(5-((2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(40mg,0.086mmol)在甲酸(1mL)中的溶液在90℃搅拌2h,并在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序H用水-乙腈中的0.1％甲酸纯化,得到(1R,3S)-3-(5-((2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯(16mg,44％)。LCMS(ES-API,m/z):413.1[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.95(s,1H),8.26(q,J＝

4.8Hz,1H),8.23-8.16(m,1H),7.86(s,1H),7.72(d,J=8.5Hz,1H),7.33(s,1H),5.85(s,1H),5.10-4.92(m,1H),3.11-3.01(m,1H),2.79(d,J=4.9Hz,3H),2.50(s,3H),2.49-2.40(m,1H),2.06-1.97(s,1H),1.98-1.82(m,1H),1.77-1.64(m,2H),1.63-1.52(s,1H),1.23(s,3H),0.59(q,J=4.4Hz,2H),0.51-0.42(m,2H)。

[0752] 根据一般程序和实例7合成其他化合物,如下表L1所示。

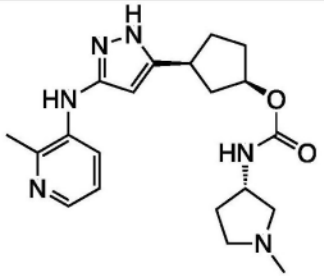
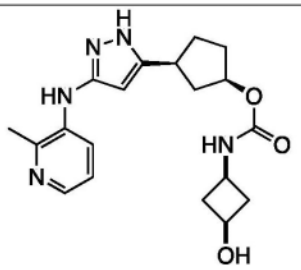
[0753]

表 L1.一般程序 7 和实例 7 化合物

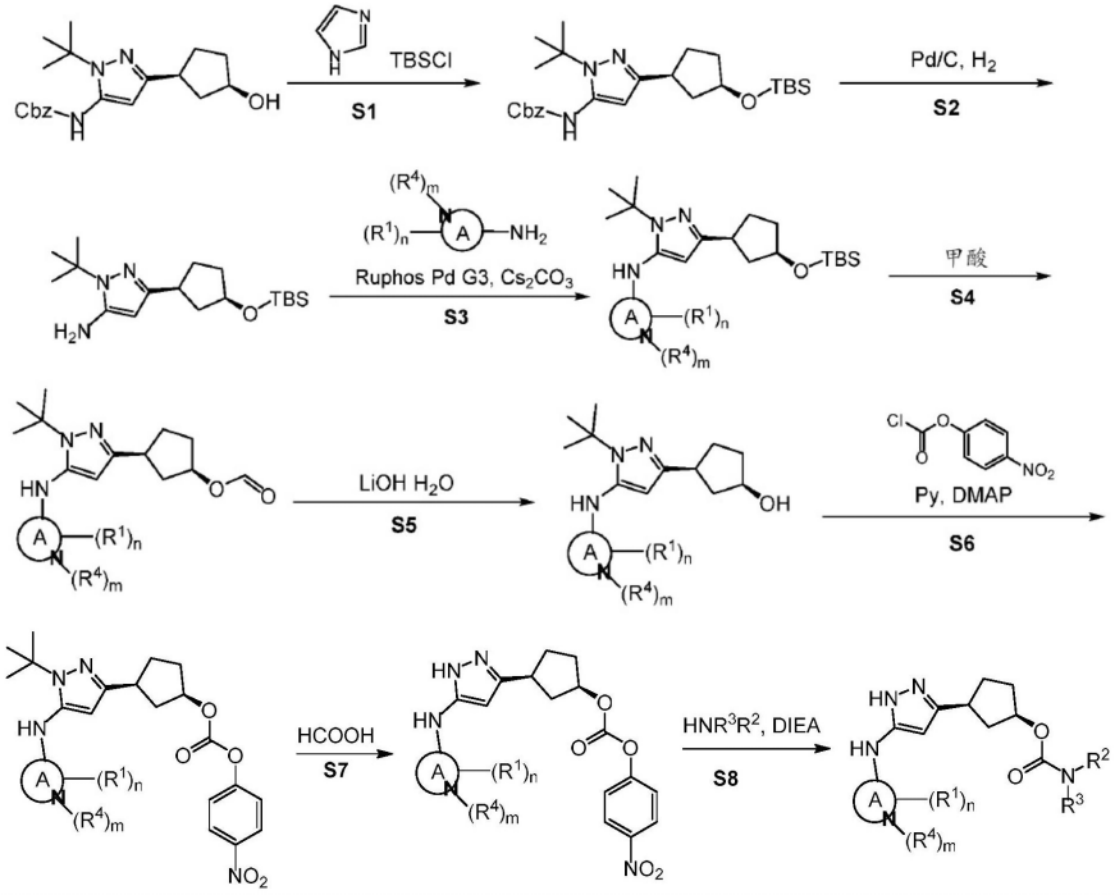
实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
7A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯	1-甲基环-丙酰胺盐酸盐 和 5-溴-*N*,6-二甲基-吡啶甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.95 (br, s, 1H), 8.26 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H),2.49 (s, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (m, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 2H)。	413.1 $[M+H]^+$
7B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*R*)-1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯	(R)-1-甲基-吡咯烷-3-胺 和 3-溴-2-甲基-吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.79 (br s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.81 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.63 – 2.59 (m, 1H), 2.47 – 2.42 (m, 5H), 2.33 – 2.31 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 4H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 1H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 2H)。	385.3 $[M+H]^+$

[0754]

表 L1.一般程序 7 和实例 7 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
7C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((*S*)-1-甲基吡咯烷-3-基)氨基甲酸酯	(S)-1-甲基-吡咯烷-3-胺和 3-溴-2-甲基吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.79 (br s, 1H), 8.10 – 8.08 (m, 1H), 7.82 – 7.81 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.07 – 3.05 (m, 1H), 3.32 (s, 8H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 5H), 2.37 – 2.31 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 4H), 2.08 – 1.83 (m, 3H), 1.78 – 1.08 (m, 5H)。	385.2 $[M+H]^+$
7D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基((1*s*,3*s*)-3-羟基环丁基)氨基甲酸酯	(1S,3S)-3-((叔丁基二甲基-硅烷基)氧基)-环丁胺和 3-溴-2-甲基吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.80 (br.s, 1H), 8.06 (br.s, 1H), 7.82 – 7.81 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 1H), 7.06 – 7.03 (m, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.03 – 4.98 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H), 3.50 – 3.48 (m, 1H), 3.03 – 2.99 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.02 – 2.00 (m, 1H),1.93 – 1.82 (m, 1H),1.74 – 1.58 (m, 5H)。	372.1 $[M+H]^+$

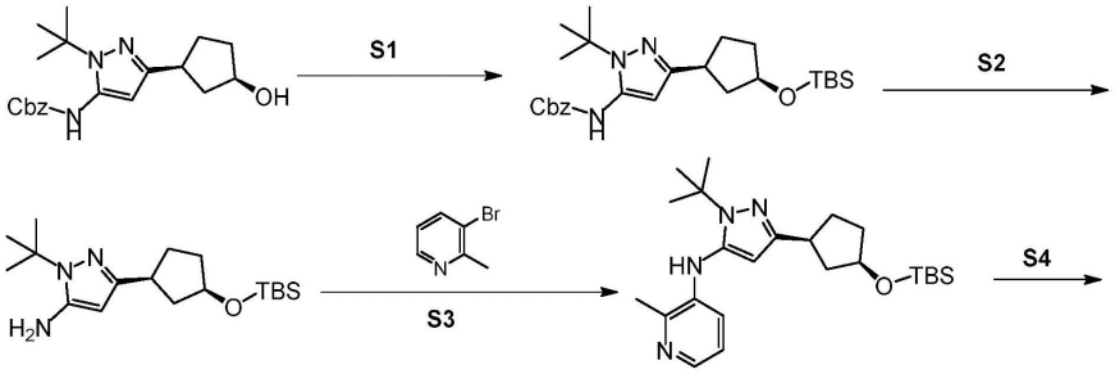
[0755] 一般程序8

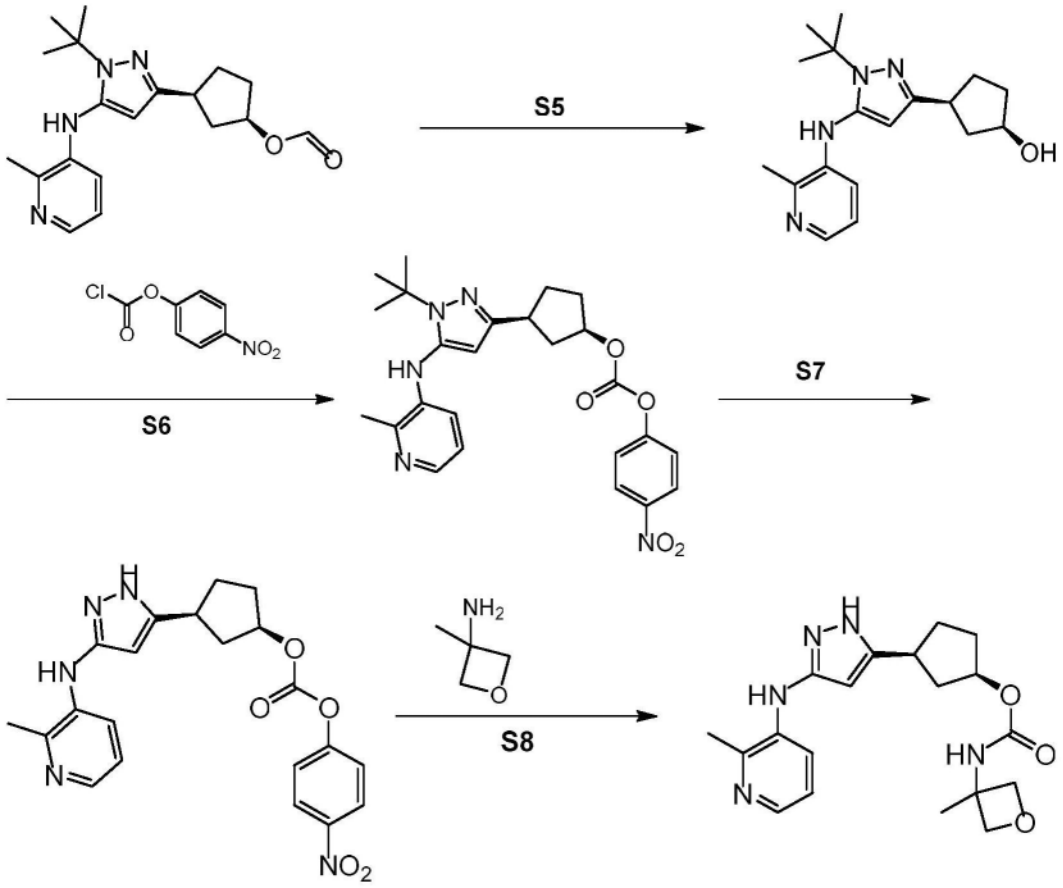
[0756] 

[0757] Py＝吡啶;DMAP＝4-二甲基氨基吡啶;DIEA＝N,N-二异丙基乙胺;RuPhos Pd G3＝(2-双环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II);TBSCl＝叔丁基二甲基氯硅烷

[0758] 实例8.(1R,3S)-3-(3-((6-(二甲基氨基甲酰基)-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(1-甲基环丙基)氨基甲酸酯

[0759] 根据如下所述的一般程序8制备标题化合物。

[0760] 

[0761] 

[0762] 步骤1:(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苄酯。向N-[2-叔丁基-5-[(1S,3R)-3-羟基环戊基]吡唑-3-基]氨基甲酸苄酯(中间体C)(5.0g,13.99mmol)和咪唑(3.81g,55.95mmol)在二氯甲烷(80mL)中的溶液在0℃,然后添加叔丁基二甲基氯硅烷(3.16g,20.98mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。TLC(含30%乙酸乙酯的石油醚,Rf=0.5)表明反应完成。将所得溶液用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2×40mL)萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥并浓缩,得到粗产物,将该粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的5%乙酸乙酯)纯化,得到苄基(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(5.7g,86.4%)。LCMS(ES-API,M/Z):472.2[M+H]+。

[0763] 步骤2:1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-胺。向(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苄酯(5.7g,12.08mmol)在乙酸乙酯(40mL)和四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加钯(10%炭载,2.57g)。在氢气气氛(15psi)下,将混合物在20℃搅拌16小时并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-胺(3.6g,88.3%)。LCMS(ES-API,M/Z):338.4[M+H]+。

[0764] 步骤3:N-(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基吡啶-3-胺。向1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-胺(500mg,1.48mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的溶液中添加3-溴-2-甲基吡啶(509mg,2.96mmol)、碳酸铯(1447.8mg,4.44mmol)和(2-双环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(ii)(123.9mg,

0.15mmol)。将混合物在N_2下在100℃搅拌16小时并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的20%乙酸乙酯)纯化,得到N-(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基吡啶-3-胺(600mg,94.5%)。LCMS(ES-API,M/Z):429.3[M+H]+。

[0765] 步骤4:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基甲酸酯。将N-(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)-2-甲基吡啶-3-胺(300mg,0.70mmol)在甲酸(8.0mL,212.04mmol)中的混合物在25℃搅拌16小时并浓缩。将残余物浓缩,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基甲酸酯(220mg,91.8%)。LCMS(ES-API,M/Z):343.3[M+H]+。

[0766] 步骤5:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊醇。向(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基甲酸酯(220.0mg,0.64mmol)在甲醇(10mL)和水(5mL)中的溶液中添加氢氧化锂水合物(81.0mg,1.93mmol)。将反应混合物在25℃搅拌1小时并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的80%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊醇(195mg,96.5%)。LCMS(ES-API,M/Z):315.0[M+H]+。

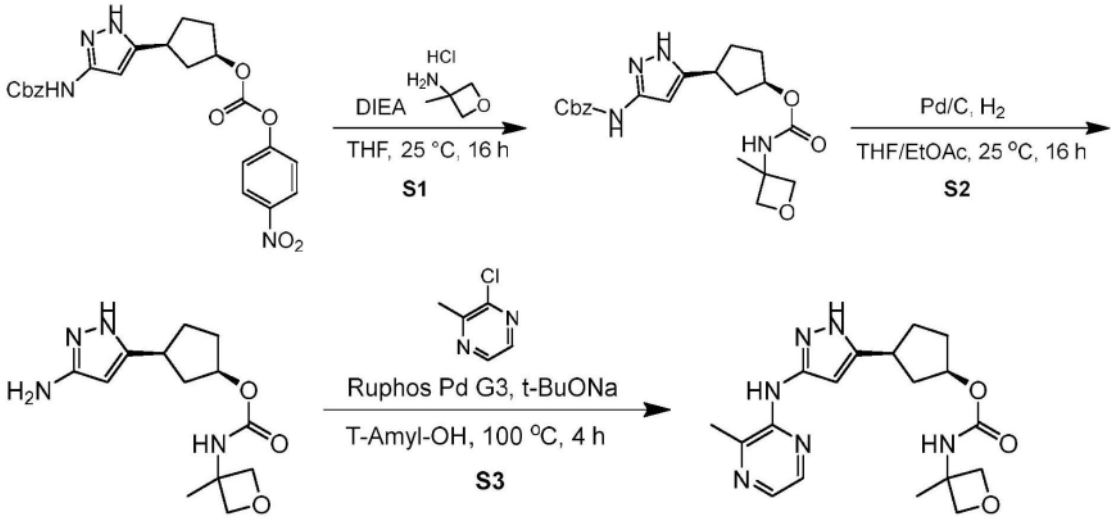
[0767] 步骤6:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯。向(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊醇(85.0mg,0.27mmol)和氯甲酸4-硝基苯酯(109.0mg,0.54mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中添加吡啶(0.07mL,0.81mmol)和4-二甲基氨基吡啶(3.3mg,0.03mmol)。将混合物在25℃搅拌3小时并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,二氯甲烷中的10%甲醇)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(70.0mg,54%)。LCMS(ES-API,M/Z):480.2$[M+H]^+$。

[0768] 步骤7:(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯。向(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(200.0mg,0.42mmol)在甲酸(5.0mL,132.52mmol)中的溶液在75℃搅拌16小时并浓缩,得到粗产物(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(150mg,85%)。LCMS(ES-API,M/Z):424.0$[M+H]^+$。

[0769] 步骤8:(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯。向3-甲基氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐(65.7mg,0.53mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中添加(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(150.0mg,0.35mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.19mL,1.06mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时并浓缩。使用纯化程序J用水-乙腈(5-35%)中的0.225%甲酸纯化残余物,得到(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(16.2mg,12.2%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.90(br,1H),8.15(s,1H),8.05(d,J=4.0Hz,1H),7.82(d,J=7.2Hz,1H),7.62(br s,1H),7.45(s,1H),7.08-7.03(m,1H),5.77(s,1H),5.05(br s,1H),4.63(br s,2H),4.25-4.18(m,2H),

3.07-3.01(m,1H),2.46(s,1H),2.43(s,3H),2.05-2.01(m,1H),1.96-1.90(m,1H),1.79-1.57(m,3H),1.47(s,3H)。LCMS(ES-API,M/Z):372.1[M+H]$^+$。

[0770] 实例8B:(1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯

[0771] 

[0772] 步骤1:(1R,3S)-3-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯。向(5-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸苄酯(4.0g,8.58mmol)、3-甲基氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐(1.6g,12.86mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(4.48mL,25.73mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时。将反应物用10%氢氧化钠水溶液(20mL)稀释,然后用乙酸乙酯(3x 30mL)萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0%至55%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(2.1g,58%)。LCMS(ES-API,m/z):415.4[M+H]$^+$。

[0773] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯。向(1R,3S)-3-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(1.0g,2.41mmol)在四氢呋喃(10mL)和乙酸乙酯(20mL)中的溶液中添加(1.0g,2.41mmol)在四氢呋喃(10mL)和乙酸乙酯(20mL)中的溶液中添加钯(10%炭载,0.5g)。将混合物在氢气气氛(15psi)下在25℃搅拌16h。过滤混合物,并将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0-100%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(1.0g,99%)。LCMS(ES-API,M/Z):281.2[M+H]$^+$。

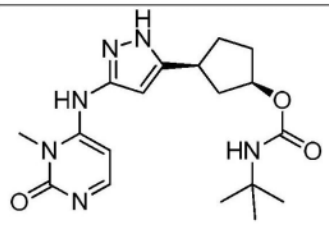
[0774] 步骤3:(1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(3-(((苄氧基)羰基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(100mg,0.36mmol)、2-氯-3-甲基吡嗪(50mg,0.39mmol)、叔丁醇钠(69mg,0.71mmol)和[9-[双环己基-[2-(2,6-二异丙氧基苯基)苯基]-5-膦基]-8-氮杂-94-钯三环[8.4.0.02,7]十四-1(10),2(7),3,5,11,13-己烯-9-基]甲磺酸酯(30mg,0.04mmol)在2-甲基-2-丙醇(5mL)中的混合物在氮气氛下在100℃搅拌4小时。过滤并将滤液在减压下浓缩。然后将粗产物通过制备型TLC(石油醚中的100%乙酸乙酯)纯

化,得到粗产物(20mg),将该粗产物通过纯化程序R用水-乙腈(30-60%)中的0.225%甲酸进一步纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯(18.8mg,15%)。LCMS(ES-API,m/z):373.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.17(s,1H),8.62(br s,1H),7.95(d,J=2.8Hz,1H),7.78(d,J=2.8Hz,1H),7.64(br s,1H),6.34(s,1H),5.02(br s,1H),4.56-4.55(m,2H),4.24(d,J=6.4Hz,2H),3.08-3.04(m,1H),2.48-2.46(m,1H),2.45(s,3H),2.04-1.83(m,2H),1.69-1.63(m,3H),1.47(s,3H)。

[0775] 根据一般程序和实例8合成其他化合物,如下表L2所列。

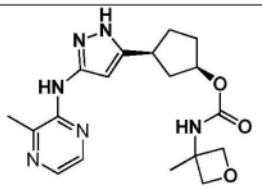
[0776]

表 L2.一般程序 8 和实例 8 化合物

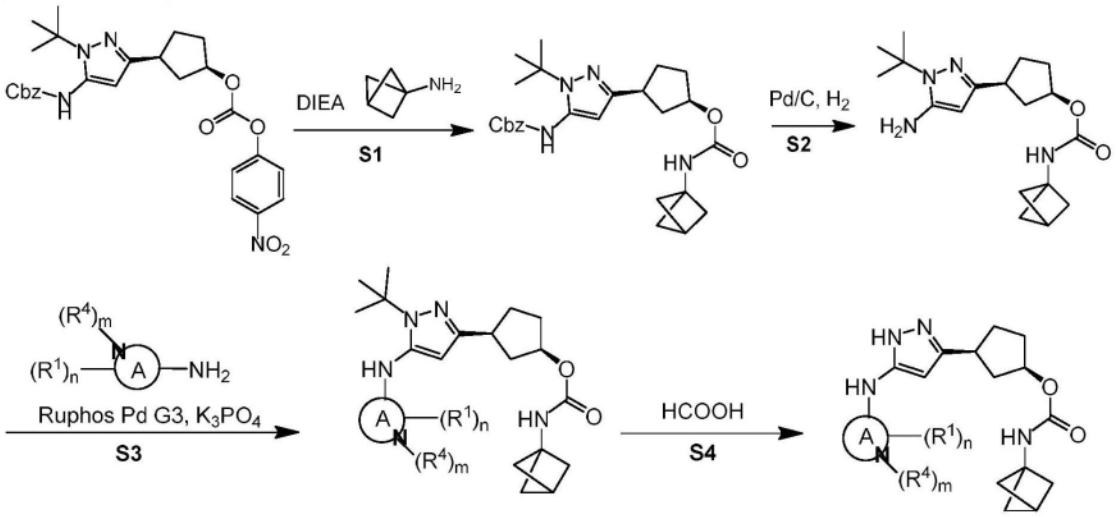
实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
8A	 (1R,3S)-3-(3-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	2,4-二氯嘧啶和 2-甲基丙-2-胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.91 (br s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 1.96 – 1.71 (m, 5H), 1.20 (m, 9H)。	375.3 [M+H]$^+$

[0777]

表 L2.一般程序 8 和实例 8 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
8B	 (1R,3S)-3-(3-((3-甲基吡嗪-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯	2-氯-3-甲基吡嗪和 3-甲基氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.17 (s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.08 – 3.04 (m, 1H), 2.48 – 2.46 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.06 – 1.83 (m, 2H), 1.79 1.60 (m, 3H), 1.47 (s, 3H)。	373.0 [M+H]$^+$

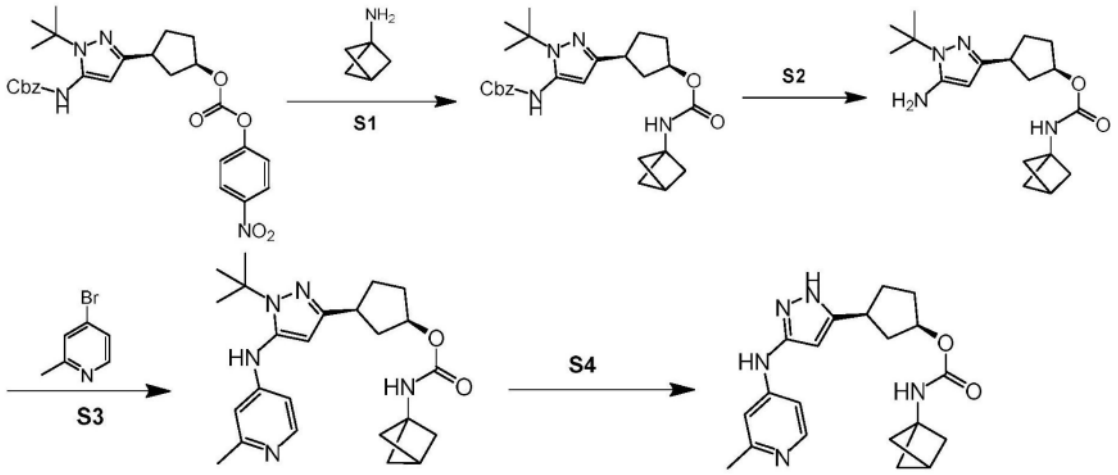
[0778] 一般程序9

[0779] 

[0780] DIEA＝N,N-二异丙基乙胺;RuPhos Pd G3＝(2-双环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0781] 实例9.(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

[0782] 根据如下所述的一般程序9制备标题化合物。

[0783] 

[0784] 步骤1:(1R,3S)-3-(5-(((苄氧基)羰基)氨基)-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。向(4-硝基苯基)[(1R,3S)-3-[5-(苄基氧基羰基氨基)-1-叔丁基-吡唑-3-基]环戊基]碳酸酯(8100mg,15.5mmol)在四氢呋喃(80mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(8.1mL,46.5mmol)和双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(2781mg,23.2mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的25-35%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(5-(((苄氧基)羰基)氨基)-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(5000mg,69.1%)。LCMS(ES-API,M/Z):467.2$[M+H]^+$。

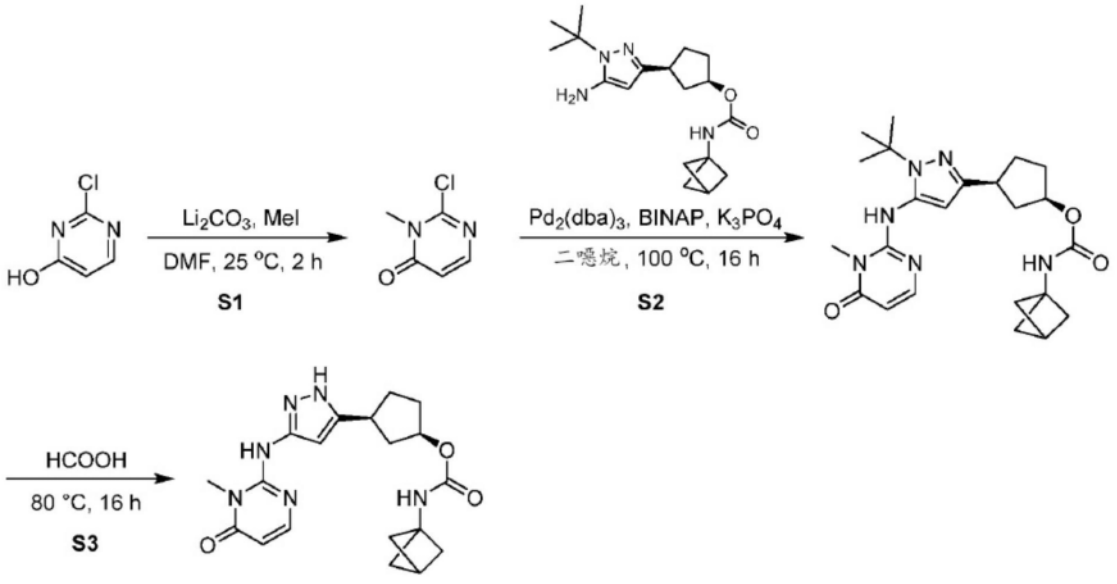
[0785] 步骤2:(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。向(1R,3S)-3-(5-(((苄氧基)羰基)氨基)-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(4.0g,8.57mmol)在乙酸乙酯(40mL)和四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加钯(10%炭载,1.82g)。在氢气气氛(15psi)下,将混合物在20℃

搅拌16小时并过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗产物(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-氨基甲酸酯(2.3g,80.7%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ5.48(s,1H),5.13(br s,2H),3.79(br,1H),3.13(br s,1H),2.53-2.48(m,1H),2.41(s,1H),2.03(br s,6H),1.91-1.86(m,3H),1.77-1.71(m,2H),1.65(s,9H)。LCMS(ES-API,M/Z):333.3[M+H]$^+$。

[0786] 步骤3:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(50.0mg,0.15mmol)、4-溴-2-甲基吡啶(0.02mL,0.1800mmol)、磷酸钾(96mg,0.45mmol)和(2-双环已基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(ii)(12.6mg,0.02mmol)在2-甲基-2-丁醇(4mL)中的混合物在N_2下在100℃搅拌16小时。并浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的30%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(55mg,86.3%)。LCMS(ES-API,M/Z):424.3[M+H]$^+$。

[0787] 步骤4:(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。向(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((3-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(40.0mg,0.09mmol)在甲酸(1.0mL,26.5mmol)中的溶液在60℃搅拌16小时并浓缩。使用纯化程序K用水-乙腈(20-50%)中的0.225%甲酸纯化残余物,得到(1R,3S)-3-(3-((2-甲基吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(4.5mg,12.3%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.08(s,1H),8.23(br s,1H),8.04(d,J=6.0Hz,1H),7.77(br s,1H),7.11(s,1H),7.05(d,J=5.6Hz,1H),5.72(s,1H),4.99(br s,1H),3.08-3.03(m,1H),2.48-2.44(m,1H),2.33(s,3H),2.08-2.03(m,1H),2.03-1.97(m,1H),1.89(br s,6H),1.71-1.60(m,3H)。LCMS(ES-API,M/Z):368.1[M+H]$^+$。

[0788] 实例9A:(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

[0789] 

[0790] 步骤1:2-氯-3-甲基-嘧啶-4-酮。向2-氯嘧啶-4-醇(500mg,3.83mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中添加碳酸锂(570mg,7.66mmol)和碘甲烷(0.48mL,7.66mmol)。将混合物在25℃搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(3x 20mL)和水(10mL)萃取,用盐水(3x 30mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0%至20%乙酸乙酯)纯化,得到2-氯-3-甲基-嘧啶-4-酮(300mg,54%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.74(d,J=6.4Hz,1H),6.42(d,J=6.4Hz,1H),3.68(s,3H)。

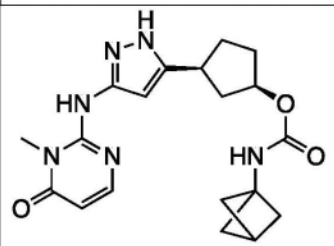
[0791] 步骤2:(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(5-氨基-1-(叔丁基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(300mg,0.90mmol)、2-氯-3-甲基-嘧啶-4-酮(196mg,1.35mmol)、磷酸钾(575mg,2.71mmol)、(R)-(+)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘(56mg,0.09mmol)和三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(50mg,0.05mmol)在1,4-二噁烷(10mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16小时。向反应中添加甲醇(10mL)并将混合物过滤。将滤液在减压下浓缩并将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0%至50%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(113mg,28%)。LCMS(ES-API,m/z):441.2$[M+H]^+$。

[0792] 步骤3:(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(1-(叔丁基)-5-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-3-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(113mg,0.26mmol)在甲酸(5mL)中的混合物在80℃搅拌16小时。将混合物在减压下浓缩,将残余物通过纯化程序N用水-乙腈(30-60%)中的0.05%氢氧化铵和10mM碳酸氢铵纯化,获得(1R,3S)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(38mg,38%)。LCMS(ES-API,m/z):385.1$[M+H]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.2(br s,1H),9.14(br s,1H),7.77(s,1H),7.60(s,1H),5.78(s,1H),5.52(s,1H),4.79(s,1H),3.26(s,3H),3.08-3.04(m,1H),2.50-2.34(m,2H),2.07-1.55(m,11H)。

[0793] 根据一般程序和实例9合成其他化合物,如下表M所示。

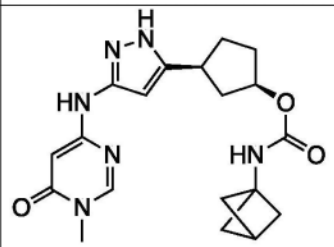
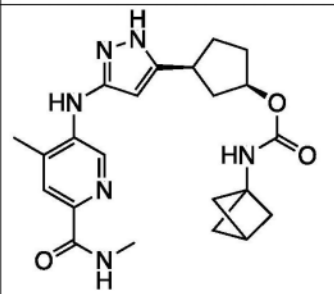
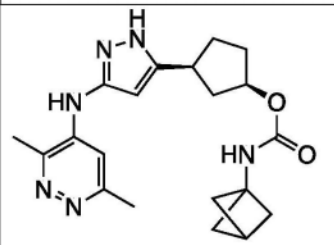
[0794]

表 M. 一般程序 9 和实例 9 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
9A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	2-氯-3-甲基-嘧啶-4(3H)-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.20 – 12.00 (m, 1H), 11.73 (s, 0.5H), 9.14 (s, 0.5H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.26 (s, 0.5H), 5.78 (s, 1H), 5.52 (s, 0.5H), 4.99 (s, 1H), 3.41 (s, 1.5H), 3.26 (s, 1.5H), 3.13 – 2.98 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.90 – 1.55 (m, 10H)。	385.1 $[M+H]^+$

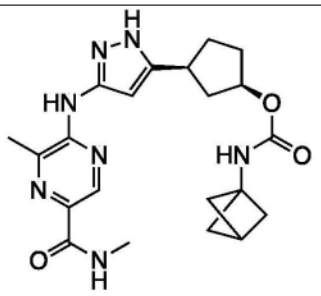
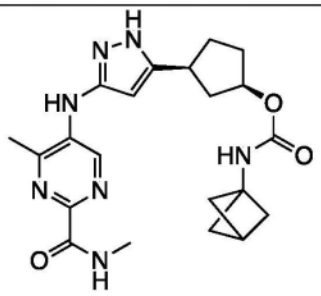
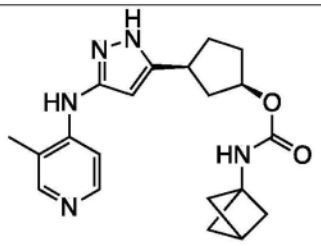
[0795]

表 M. 一般程序 9 和实例 9 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
9B	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	6-氯-3-甲基-嘧啶-4(3H)-酮	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.01 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.01 – 1.99 (m, 1H), 1.89 – 1.57 (m, 10H)。	385.1 $[M+H]^+$
9C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基-6-(甲基氨基甲酰基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	5-溴-N,4-二甲基-吡啶-2-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.98 (br s, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.40 – 8.39 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 1H), 2.78 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.35 – 2.33 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.03 – 1.99 (m, 1H), 1.90 – 1.60 (m, 10H)。	425.4 [M+1]
9D	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3,6-二甲基哒嗪-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	4-氯-3.6-二甲基-哒嗪	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.63 (br s, 1H), 9.83 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.53 – 2.51 (m, 1H), 2.38 – 2.27 (m, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 2.00 – 1.78 (m, 8H), 1.72 – 1.62 (m, 2H)。	383.1 $[M+H]^+$

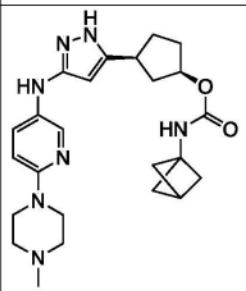
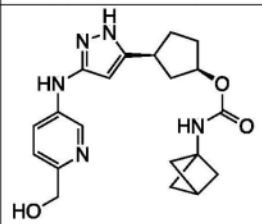
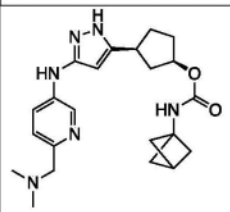
[0796]

表 M. 一般程序 9 和实例 9 化合物

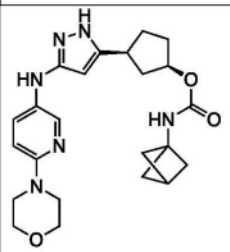
实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
9E	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-甲基-5-(甲基氨基甲酰基)吡嗪-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	5-氯-N,6-二甲基-吡嗪-2-甲酰胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.16 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 – 8.28 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.90 (s, 7H), 1.73 – 1.64 (m, 4H)。	448.1 $[M+Na]^+$
9F	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基-2-(甲基氨基甲酰基)嘧啶-5-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	5-溴-4-甲基-嘧啶-2-羧酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.06 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.50 – 2.49 (m, 1H), 2.34 – 2.32 (m, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.59 (m, 10H)。	426.1 [M+H]
9G	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-甲基吡啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	4-溴-3-甲基-吡啶盐酸盐	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.55 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 – 7.99 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.34 – 2.30 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.89 (br s, 6H), 1.77 – 1.60 (m, 3H)。	368.1 [M+H]

[0797]

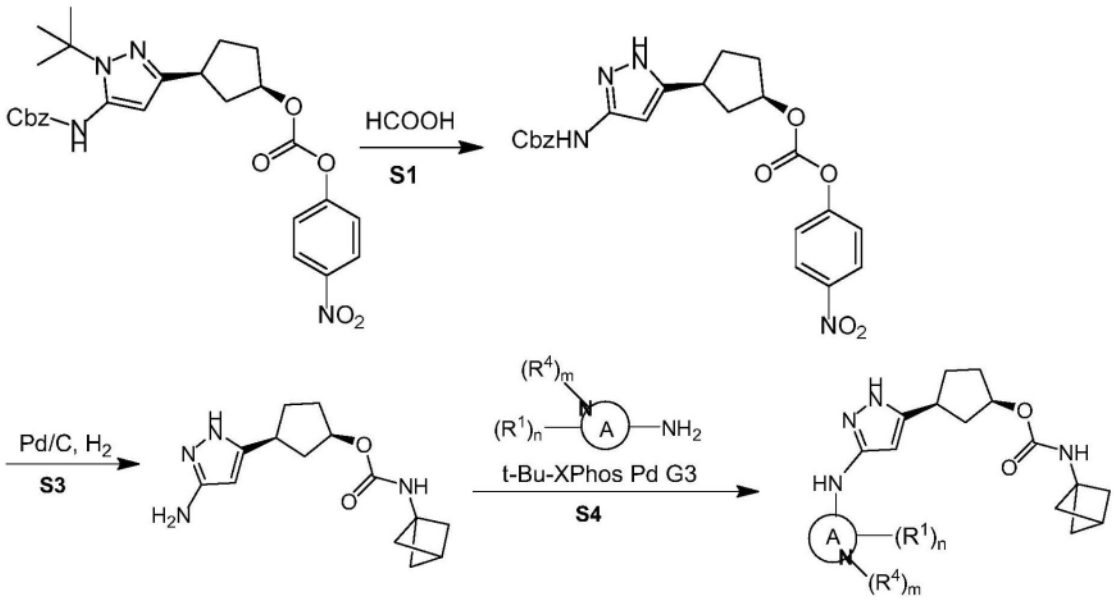
表 M. 一般程序 9 和实例 9 化合物

实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
9H	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	1-(5-溴-吡啶-2-基)-4-甲基-哌嗪	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.59 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.01 – 2.97 (m, 1H), 2.96 – 2.81 (m, 3H), 2.47 – 2.41 (m, 8H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 10H)。	452.3 $[M+H]^+$
9I	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-(羟甲基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	(5-溴-2-吡啶基)-甲醇	^{1}H NMR (400MHz, 甲醇-d4) δ 8.40 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.19 – 3.10 (m, 1H), 2.55 – 2.52 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.76 (m, 10H)。	384.3 $[M+H]^+$
9J	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-((二甲氨基)甲基)吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	1-(5-溴-吡啶-2-基)-N,N-二甲基-甲胺	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.78 (br s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.77 – 7.76 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.34 (br s, 2H), 2.13 (s, 6H), 2.13 – 2.00 (m, 3H), 1.89 – 1.59 (m, 10H)。	411.1 $[M+H]^+$

[0798]

表 M. 一般程序 9 和实例 9 化合物				
实例	结构/名称	起始材料	^{1}H NMR	MS (m/z)
9K	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((6-吗啉代吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	5-溴-2-氟-吡啶	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.59 (br s, 1H), 8.27 – 8.17 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.68 – 7.65 (m, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.71 – 3.67 (m, 4H), 3.27 – 3.23 (m, 4H), 3.01 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.47 – 2.34 (m, 2H), 2.01 – 1.98 (m, 1H), 1.89 – 1.58 (m, 10H)。	439.2 $[M+H]^+$

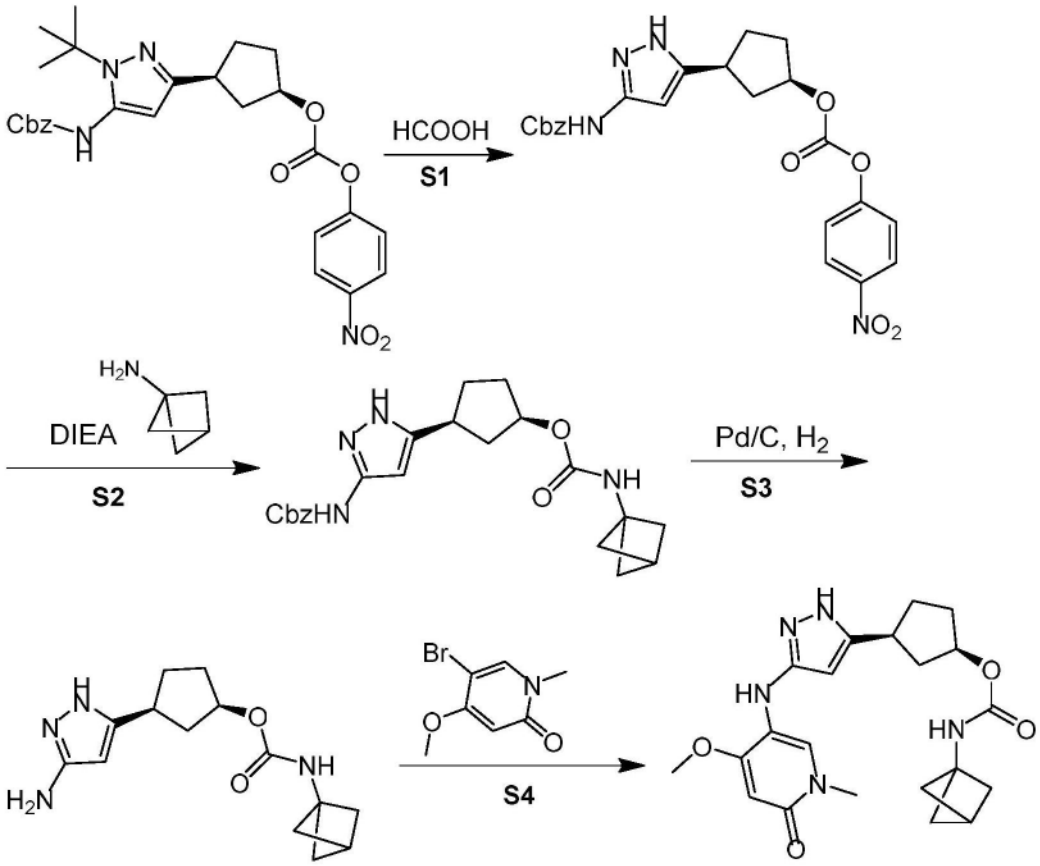
[0799] 一般程序10

[0800] 

[0801] Cbz＝羧基苄基;DIEA＝N,N-二异丙基乙胺;tBu-XPhos Pd G3＝[(2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II)

[0802] 实例10.(1R,3S)-3-(3-((4-甲氧基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

[0803] 根据如下所述的一般程序10制备标题化合物。

[0804] 

[0805] DIEA＝N,N-二异丙基乙胺

[0806] 步骤1:(5-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸苄酯。将(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苄酯(4.0g,7.65mmol)在甲酸(30mL,795.13mmol)中的溶液在75℃搅拌16小时并浓缩,得到粗产物苄基(5-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸酯(3.0g,84%)。LCMS(ES-API,M/Z):467.0[M+H]$^+$。

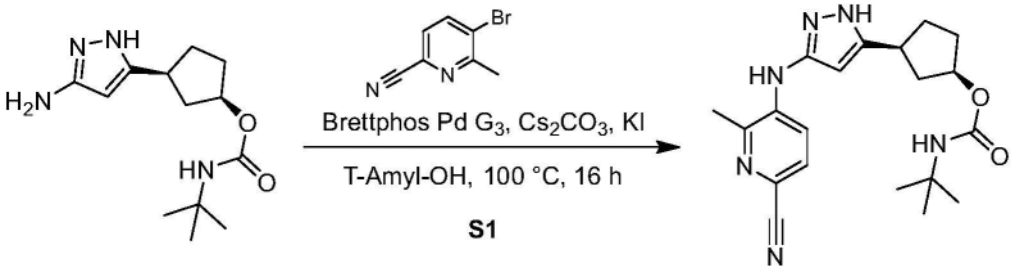
[0807] 步骤2:苄基(3-((1S,3R)-3-((双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯。向(5-((1S,3R)-3-(((4-硝基苯氧基)羰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-3-基)氨基甲酸苄酯(3.0g,6.43mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.5g,12.86mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.4mL,19.03mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的55%乙酸乙酯)纯化,得到苄基(3-((1S,3R)-3-((双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(2.3g,87.1%)。LCMS(ES-API,M/Z):411.3[M+H]$^+$。

[0808] 步骤3:(1R,3S)-3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。向(3-((1S,3R)-3-((双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酰基)氧基)环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苄酯(1.15g,2.8mmol)在乙酸乙酯(15mL)和四氢呋喃(8mL)中的溶液中添加钯(10%炭载,0.60g)。在氢气气氛(15psi)下,将混合物在20℃搅拌16小时并过滤。浓缩滤液,得到(1R,3S)-3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(1.10g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.08(br s,1H),7.75(m,1H),5.18(s,1H),4.95(br

s,1H),4.45(br s,1H),2.91-2.84(m,1H),2.42-2.34(m,2H),1.95-1.73(m,9H),1.69-1.47(m,3H)。LCMS(ES-API,M/Z):277.2[M+H]$^+$。

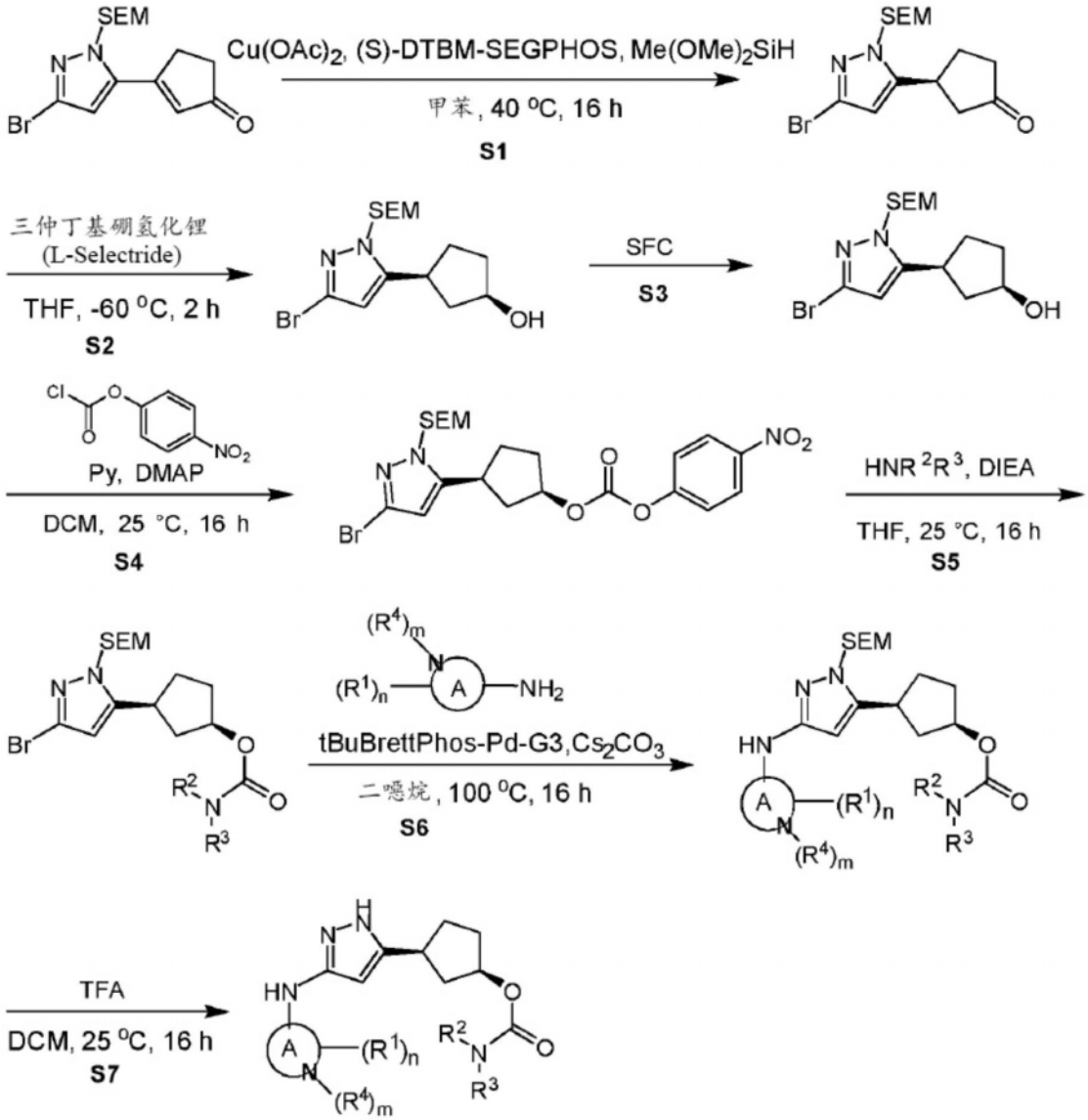
[0809] 步骤4:(1R,3S)-3-(3-((4-甲氧基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(150.0mg,0.54mmol)、5-溴-4-甲氧基-1-甲基-吡啶-2-酮(142.0mg,0.65mmol)、碳酸铯(530.6mg,1.63mmol)和t-BuXPhos Phos钯(II)联苯-2-胺甲磺酸盐(43.0mg,0.05mmol)在2-甲基-2-丙醇(10mL)中的混合物在氮气下在80℃搅拌16小时并浓缩。首先将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,二氯甲烷中的0-10%甲醇)纯化,然后用纯化程序L水-乙腈(20-50%)中的0.05%氢氧化铵-10mM碳酸氢铵纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((4-甲氧基-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(11.6mg,5%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.58(br s,1H),8.16(s,1H),7.76(br s,1H),7.16(s,1H),5.86(s,1H),5.65(s,1H),4.98(m,1H),3.82(s,3H),3.34(s,3H),3.01-2.97(m,1H),2.44-2.42(m,1H),2.38-2.35(m,1H),2.03-1.98(m,1H),1.89-1.81(m,7H),1.68-1.65(m,3H)。LCMS(ES-API,M/Z):414.1[M+H]$^+$。

[0810] 实例10D:(1R,3S)-3-(3-((6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

[0811] 

[0812] 向5-溴-6-甲基-吡啶-2-甲腈(266mg,1.35mmol)、(1R,3S)-3-(3-氨基-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(300mg,1.13mmol)、碳酸铯(1101mg,3.38mmol)和碘化钾(224mg,1.35mmol)在2-甲基-2-丁醇(6mL)中的混合物中添加[2-(2-氨基苯基)苯基]甲磺酰氧基-双环己基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦钯(102mg,0.11mmol)。在氮气气氛下,将反应在100℃搅拌16小时。过滤混合物,并将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,二氯甲烷中的0%至3%甲醇)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(110mg,25%)。LCMS(ES-API,m/z):383.3[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.10(br s,1H),8.27-8.24(m,2H),7.67(d,J=8.4Hz,1H),6.77(br s,1H),5.91(d,J=2.0Hz,1H),4.98(br s,1H),3.09-3.05(m,1H),2.48(s,1H),2.47-2.45(m,1H),2.04-1.90(m,2H),1.75-1.95(m,3H),1.75-1.58(m,3H),1.20(s,9H)。

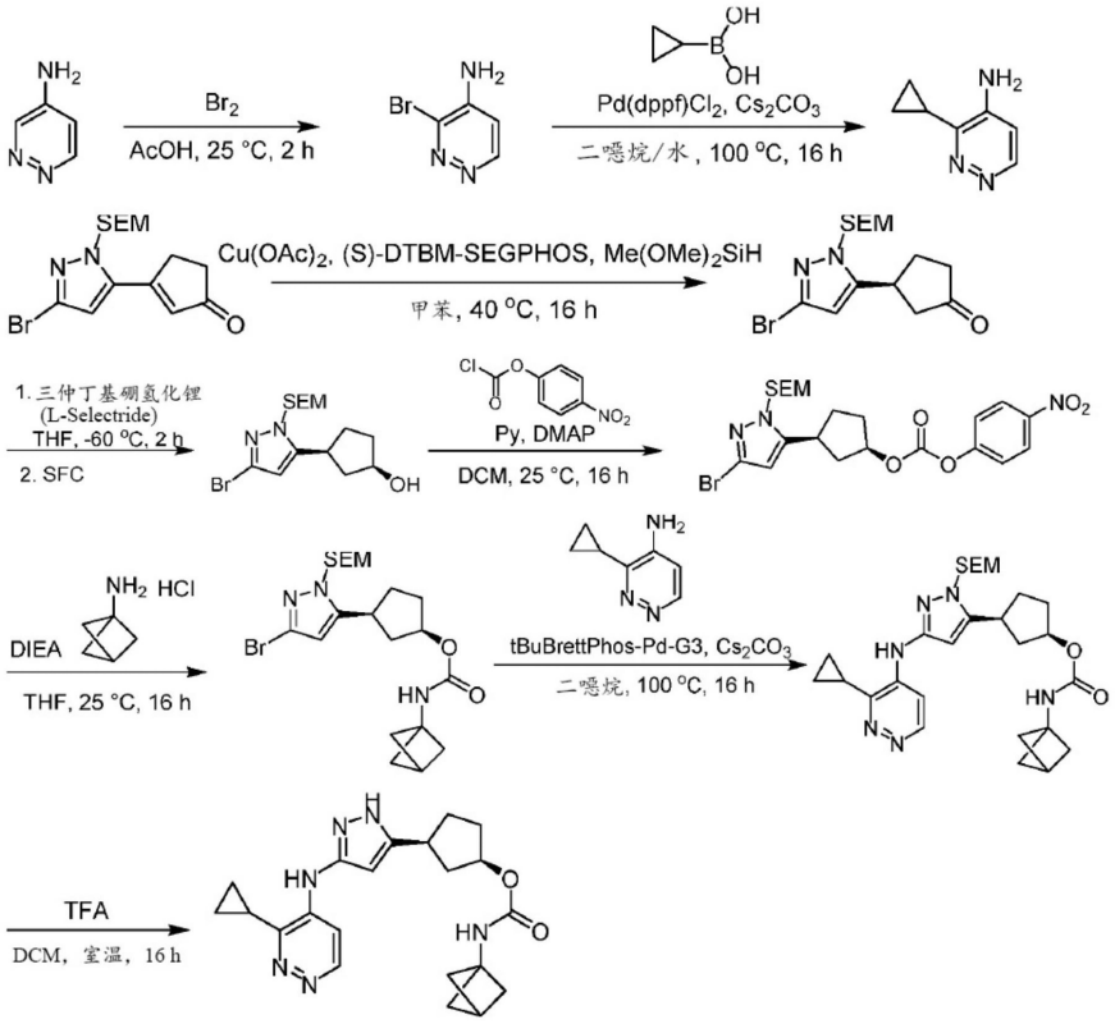
[0813] 一般程序11

[0814] 

[0815] SEM＝2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基;Ac＝乙酰基;(S)-DTBM-SEGPHOS＝(S)-(+)-5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-bi-1,3-苯并二氧杂环戊烯;Me＝甲基;THF＝四氢呋喃;SFC＝超临界流体色谱;Py＝吡啶;DMAP＝4-二甲基氨基吡啶;DCM＝二氯甲烷;DIEA＝N,N-二异丙基乙胺;tBuBrettPhos-Pd-G3＝2-(二-叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II);TFA＝三氟乙酸

[0816] 实例11:(1R,3S)-3-(3-((3-环丙基哒嗪-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯

[0817]



[0818] AcOH＝乙酸;Pd(dppf)Cl_2＝[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II);Ac＝乙酰基;(S)-DTBM-SEGPHOS＝(S)-(+)-5,5'-双[二(3,5-二-叔丁基-4-甲氧基苯基)膦基]-4,4'-双-1,3-苯并二氧杂环戊烯;Me＝甲基;THF＝四氢呋喃;SFC＝超临界流体色谱;Py＝吡啶;DMAP＝4-二甲基氨基吡啶;DCM＝二氯甲烷;DIEA＝N,N-二异丙基乙胺;tBuBrettPhos-Pd-G3＝2-(二-叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]甲磺酸钯(II);TFA＝三氟乙酸

[0819] 步骤1:3-溴哒嗪-4-胺。向哒嗪-4-胺(5.0g,52.58mmol)在乙酸(50mL)中的溶液中添加溴(2.42mL,47.32mmol)。将反应在25℃搅拌2h。用氢氧化钠水溶液(2M)将混合物调节至pH＝10,且然后用二氯甲烷(3×50mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0-80%乙酸乙酯)纯化,得到3-溴哒嗪-4-胺(1.0g,11%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.49(d,J＝5.6Hz,1H),6.73(d,J＝5.6Hz,1H),6.65(br s,2H)。

[0820] 步骤2:3-环丙基哒嗪-4-胺。将3-溴哒嗪-4-胺(900mg,5.17mmol)、碳酸铯(6.7g,20.69mmol)、环丙基硼酸(4.0g,46.55mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(380mg,0.52mmol)在1,4-二噁烷(20mL)和水(4mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释并过滤。将滤液在减压下浓缩,并将粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,乙酸乙酯中的0-10%甲醇)纯化,得到3-环丙基哒嗪-4-胺

(400mg,57%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.32(d,J=5.6Hz,1H),6.54(d,J=5.6Hz,1H),6.33(br s,2H),2.13-2.09(m,1H),0.97-0.91(m,4H)。

[0821] 步骤3:(S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊酮。向3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊-2-烯酮(3.0g,8.40mmol)、[4-[5-双(3,5-二叔丁基-4-甲氧基-苯基)膦基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-4-基]-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基]-双(3,5-二叔丁基-4-甲氧基-苯基)膦(1.0g,0.84mmol)在甲苯(80mL)中的溶液中添加乙酸铜(II)(150mg,0.84mmol)和二甲氧基(甲基)硅烷(2.18mL,16.79mmol)。将反应在氮气气氛下在40℃搅拌16h。向混合物中添加水(20mL),然后添加四丁基氟化铵(5mL,1M在四氢呋喃中)。将反应混合物搅拌30min,且然后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。有机层经无水硫酸钠干燥,并在减压下浓缩,得到(S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊酮(3.0g,99%)。将该粗产物直接用于下一步。

[0822] 步骤4:(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊醇。在氮气气氛下在-60℃向(S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊酮(3.0g,8.35mmol)在四氢呋喃(50mL)中的上述溶液滴加三-仲丁基硼氢化物(10.02mL,10.02mmol)(1M在四氢呋喃中)。将混合物在氮气气氛下在-60℃下搅拌2小时。将混合物倒入水(100mL)中并且搅拌30min。将水层用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,并且进行过滤。将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0-15%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊醇(1.9g,64%),该粗产物通过纯化程序M(手性SFC)(用0.1%氢氧化铵-25%乙醇-二氧化碳)进一步分离,得到(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊醇(816mg,43%,保留时间=4.056min)。LCMS(ES-API,M/Z):361.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ6.23(s,1H),5.38(s,2H),4.45(br s,1H),3.61-3.47(m,2H),3.28-3.17(m,1H),2.52-2.42(m,1H),2.18-2.06(m,1H),1.96-1.85(m,2H),1.73-1.63(m,1H),1.63-1.59(m,1H),1.29-1.16(m,1H),0.91-0.85(m,2H),0.00(s,9H)。

[0823] 步骤5:(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯。向(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊醇(3.0g,8.3mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(101mg,0.83mmol)、吡啶(2.0g,24.91mmol)和氯甲酸4-硝基苯酯(2.5g,12.45mmol)。将混合物在25℃搅拌16h。通过添加饱和氯化铵水溶液(200mL)来猝灭反应,且然后用乙酸乙酯(2x 100mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0-15%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(4.2g,96%)。LCMS(ES-API,M/Z):526.1[M+H]$^+$。

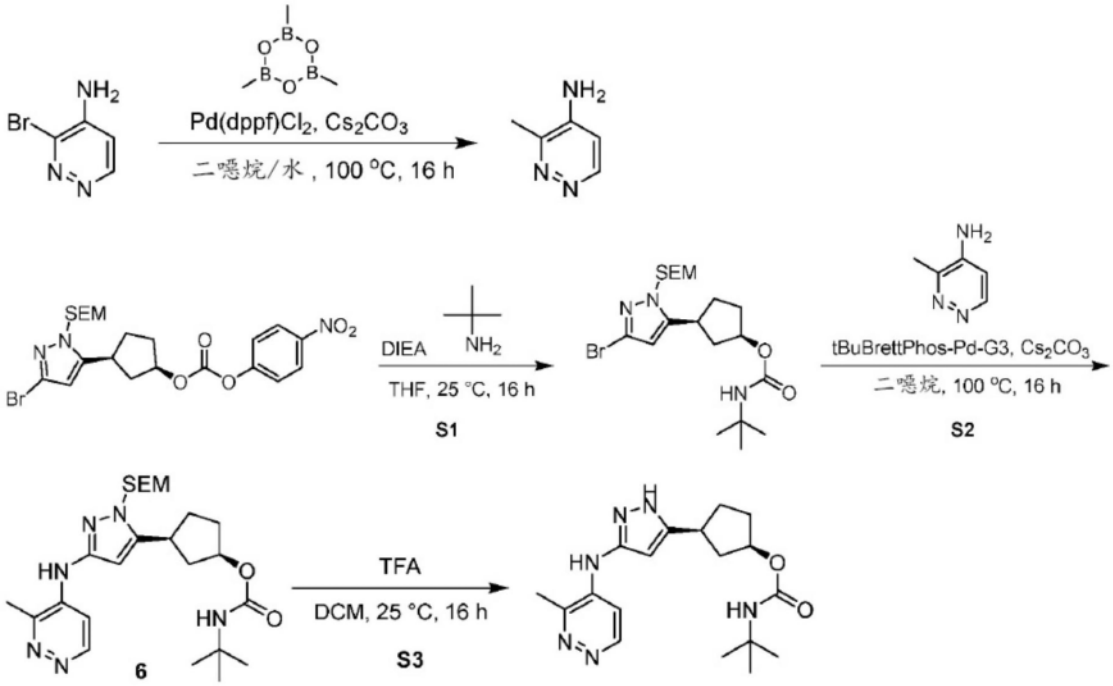
[0824] 步骤6:(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。向(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(1000mg,1.90mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中加入双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(341mg,2.85mmol)和N,N-二异丙基乙

胺(0.99mL,5.70mmol)。将反应在25℃搅拌16h。将混合物在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(200mL)稀释,用1M氢氧化钠水溶液(2x 50mL)和盐水(2x 50mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0-35%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(600mg,67%)。LCMS(ES-API,M/Z):470.0[M+H]$^+$。

[0825] 步骤7:(1R,3S)-3-(3-((3-环丙基哒嗪-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。将(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(80mg,0.17mmol)、3-环丙基哒嗪-4-胺(34mg,0.26mmol)、碳酸铯(222mg,0.68mmol)和[2-(2-氨基苯基)苯基]甲基甲磺酸酯二叔丁基-[3,6-二甲氧基-2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(13mg,0.02mmol)在1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在氮气气氛下在100℃搅拌16h。将反应混合物用乙酸乙酯(40mL)稀释,用盐水(30mL)洗涤。将有机层经硫酸钠干燥,过滤,并在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC(二氯甲烷中的10%甲醇)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((3-环丙基哒嗪-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(15mg,17%)。LCMS(ES-API,M/Z):525.3[M+H]$^+$。

[0826] 步骤8:(1R,3S)-3-(3-((3-环丙基哒嗪-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯。将[(1R,3S)-3-[5-[(3-环丙基哒嗪-4-基)氨基]-2-(2-三甲基硅烷基乙氧基甲基)吡唑-3-基]环戊基]N-(1-双环[1.1.1]戊烷基)氨基甲酸酯(15mg,0.03mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.1mL)。将反应在25℃搅拌16h。通过添加氨水(37%,3mL)将反应混合物调节至pH=7。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过纯化程序G用0.05%氢氧化铵(水-乙腈(30-60%)中的10mM碳酸氢铵)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-((3-环丙基哒嗪-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯(1.1mg,9.4%)。LCMS(ES-API,M/Z):395.1[M+H]$^+$。^{1}H NMR(400MHz,甲醇-d4)δ 8.05(br s,1H),7.59(br s,1H),6.05(s,1H),5.19-5.14(m,1H),3.23-3.19(m,1H),2.58-2.37(m,1H),2.21-2.19(m,2H),2.18-2.0(m,10H),1.14-1.10(m,4H)。

[0827] 实例11A:(1R,3S)-3-(3-((3-甲基哒嗪-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯

[0828] 

[0829] 步骤1:3-甲基哒嗪-4-胺。将2,4,6-三甲基-1,3,5,2,4,6-三氧三硼烷(8.03mL,28.74mmol)、3-溴哒嗪-4-胺(2.0g,11.49mmol)、碳酸铯(14.9g,45.98mmol)和二氯[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)(841.mg,1.15mmol)在将1,4-二噁烷(30mL)和水(6mL)中的溶液在氮气氛下在100℃搅拌16小时。添加乙酸乙酯(50mL)和甲醇(50mL)并将混合物过滤。将滤液在减压下浓缩,并粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,乙酸乙酯中的0%至10%甲醇)纯化,得到3-甲基哒嗪-4-胺(700mg,56%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.38(d,J=6.0Hz,1H),6.55(d,J=6.0Hz,1H),6.14(br s,2H),2.36(s,3H)。

[0830] 步骤2:(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。向3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基碳酸(4-硝基苯基)酯(800mg,1.52mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(0.79mL,4.56mmol)和叔丁基胺(0.48mL,4.56mmol)。将反应在25℃搅拌16小时。添加乙酸乙酯(50mL),并用氢氧化钠水溶液(15mL,1M)、盐水(20mL)洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥并过滤。将滤液在减压下浓缩。将粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,石油醚中的0%至30%乙酸乙酯)纯化,得到(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(270mg,39%)。LCMS(ES-API,M/Z):460.2[M+H]$^+$。

[0831] 步骤3:(1R,3S)-3-(3-((3-甲基哒嗪-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。将(1R,3S)-3-(3-溴-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(400mg,0.87mmol)、3-甲基哒嗪-4-胺(237mg,2.17mmol)、甲磺酸基2-二-叔丁基膦基-3,6-二甲氧基-2'-4'-6'-三-异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(74mg,0.09mmol)和碳酸铯(1.1g,3.47mmol)在1,4-二噁烷(15mL)在氮气氛下在100℃搅拌16小时。添加乙酸乙酯(100mL),并且将混合物过滤。将滤液在减压下浓缩,并将粗产物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,乙酸乙酯中的0%至5%甲醇)纯化,获得(1R,3S)-3-(3-((3-甲基哒嗪-4-基)氨基)-1-((2-(三

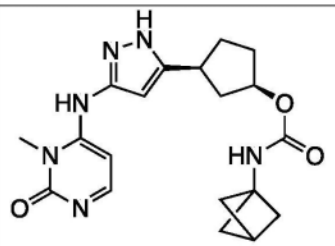
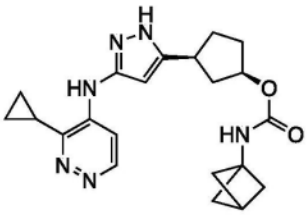
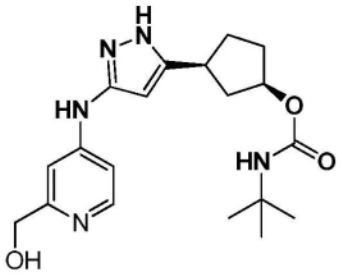
甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(210mg,50%)。LCMS(ES-API,M/Z):489.3[M+H]$^+$。

[0832] 步骤4:(1R,3S)-3-(3-((3-甲基哒嗪-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯。将(1R,3S)-3-(3-((3-甲基哒嗪-4-基)氨基)-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(210mg,0.43mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加三氟乙酸(2mL)。将反应在25℃搅拌16h。通过添加氨水(37%,3mL)将反应混合物调节至pH=7。过滤后,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱色谱法(硅胶,100-200目,二氯甲烷中的0%至10%甲醇)纯化,得到粗产物(150mg),将该粗产物通过纯化程序P用(0.1%氢氧化铵-40%乙醇-二氧化碳)进一步纯化(SFC分离),得到(1R,3S)-3-(3-((3-甲基哒嗪-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯(137mg,87%)。LCMS(ES-API,M/Z):359.0[M+H]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.15(br s,1H),8.61(d,J=5.6Hz,1H),8.31(s,1H),7.83(d,J=6.0Hz,1H),6.76(br s,1H),5.92(s,1H)。4.98(br s,1H),3.09-3.05(m,1H),2.56(s,3H),2.48-2.46(m,1H),2.04-1.90(m,2H),1.76-1.59(m,3H),1.20(s,9H)。

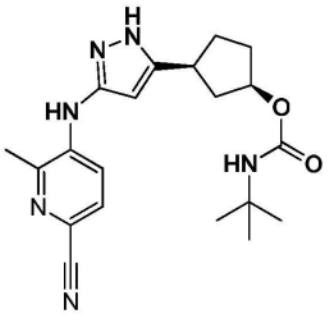
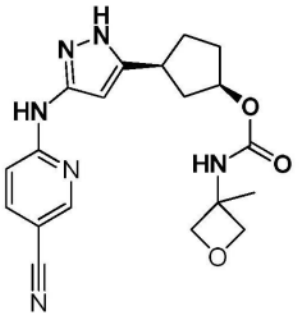
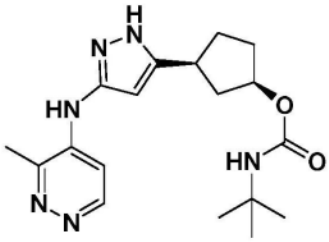
[0833] 其他化合物可以根据一般程序和实例10,或一般程序和实例11来合成,如下表N中所示。

[0834]

表 N. 一般程序 10 和 11 以及实例 10 和 11 化合物

实例	结构/名称	程序	^{1}H NMR	MS (m/z)
10A	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-甲基-2-氧代-2,3-二氢嘧啶-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	可以通过一般程序 10 由 6-溴-1-甲基嘧啶-2(1H)-酮制备		
11	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((3-环丙基哒嗪-4-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基双环[1.1.1]戊烷-1-基氨基甲酸酯	根据实例 11 程序制备 也可以通过通用程序 10 由 4-氯-3-环丙基哒嗪制备	^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 8.05 (br s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.19 – 5.14 (m, 1H), 3.23 – 3.19 (m, 1H), 2.58 – 2.37 (m, 1H), 2.21 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 2.0 (m, 10H), 1.14 – 1.10 (m, 4H)。	395.1 $[M+H]^+$
10C	 (1R,3S)-3-(3-((2-(羟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	2-甲基丙-2-胺和 (4-溴吡啶-2-基)甲醇	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.95 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.10 – 7.09 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.25 – 5.22 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.45 – 4.40 (m, 2H), 3.06 – 3.02 (m, 1H), 2.46 – 2.44 (m, 1H), 2.02 – 1.87 (m, 2H), 1.75 – 1.58 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。	374.1 $[M+H]^+$

[0835]

10D	 (1R,3S)-3-(3-((6-氰基-2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	2-甲基丙-2-胺和(5-溴-6-甲基吡啶甲腈	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.10 (br s, 1H), 8.26 – 8.25 (m, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.97 (br s, 1H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.48 – 2.45 (m, 1H), 2.04 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.90 (m, 1H), 1.76 – 1.55 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。	383.2 $[M+H]^+$
10E	 (1R,3S)-3-(3-((5-氰基吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基甲酸酯	3-甲基氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐和6-溴烟腈	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.10 (br s, 1H), 10.01 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.89 – 7.87 (m, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 5.01 (br s, 1H), 4.55 (br s, 2H), 4.24 – 4.23 (m, 2H), 3.09 – 3.07 (m, 1H), 2.52 – 2.50 (m, 1H), 2.07 – 2.02 (m, 1H), 1.95 – 1.89 (m, 1H), 1.78 – 1.62 (m, 3H), 1.47 (s, 3H)。	383.2 $[M+H]^+$
11A	 (1R,3S)-3-(3-((3-甲基哒嗪-4-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	通过一般程序11由2-甲基丙-2-胺和3-甲基哒嗪-4-胺制备	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.15 (br s, 1H), 8.61 – 8.59 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.84 – 7.83 (m, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.98 (br s, 1H), 3.09 – 3.05 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.50 – 2.46 (m, 1H), 2.04 – 2.02 (m, 1H), 1.92 – 1.90 (m, 1H), 1.76 – 1.58 (m, 3H), 1.20 (s, 9H)。	359.0 $[M+H]^+$

[0836] 测定方法

[0837] 酶测定

[0838] 细胞周期蛋白依赖性激酶1/细胞周期蛋白A2(CDK1-cycA2)、细胞周期蛋白依赖性激酶2/细胞周期蛋白E1(CDK2-cycE1)、细胞周期蛋白依赖性激酶4/细胞周期蛋白D3(CDK4-

cycD3)和细胞周期蛋白依赖性激酶6/细胞周期蛋白D3(CDK6-cycD3)酶测定如下所述进行。然后使用针对ATP-竞争性抑制修饰的Morrison紧密结合模型(Morrison,J.F.,Biochim.Biophys.Acta.185:269-296(1969);William,J.W.和Morrison,J.F.,Meth.Enzymol.,63:437-467(1979))K=K app(1+[ATP]/K m pp)确定了K_i值。(i)CDK1-cycA2 TR-FRET(*LANCE®*)

[0839] Echo声学分配器用于将溶解在DMSO中的化合物放入384孔微孔板中产生剂量响应。将5μL体积的酶混合物添加到孔中,并与化合物预孵育30分钟。将5μL体积的底物混合物添加到酶和化合物中,并在室温反应90min。最终浓度为:0.625nM CDK1、50nM Ulight-4E-BP1底物和20μM ATP(Km=16μM)。缓冲液条件为50mM HEPES、pH 7.5、10mM $MgCl_2$、2mM TCEP、0.05% BGG和0.01% Brij 35。用检测缓冲液(15mM[EDTA最终])中的5μL EDTA猝灭反应。最后,将5μL TR-FRET检测混合物添加到猝灭反应中,该检测混合物包括铕标记的抗磷酸-4E-BP1。孵育60min后,在Envision读板器(ex320、双em615/665)上读取20uL总反应液。信号是受体与供体荧光的比率。抑制常数经由莫里森方程计算。CDK1-cycA2的酶源是ProQinase,目录号:0134-0054-1。

[0840] (ii)CDK2-cycE1 TR-FRET(*LANCE®*)

[0841] Echo声学分配器用于将溶解在DMSO中的化合物放入384孔微孔板中产生剂量响应。将5μL体积的酶混合物添加到孔中,并与化合物预孵育30分钟。将5μL体积的底物混合物添加到酶和化合物中,并在室温反应90min。最终浓度为:0.625nM CDK2、50nM Ulight-MBP底物和100μM ATP(K_m=103μM)。缓冲液条件为50mM HEPES、pH 7.5、10mM $MgCl_2$、2mM TCEP、0.05% BGG和0.01% Brij 35。用检测缓冲液(15mM[EDTA最终])中的5μL EDTA猝灭反应。最后,将5μL TR-FRET检测混合物添加到猝灭反应中,该检测混合物包括铕标记的抗磷酸-MBP。孵育60min后,在Envision读板器(ex320、双em615/665)上读取20μL总反应液。信号是受体与供体荧光的比率。抑制常数经由莫里森方程计算。CDK2-cycE1的酶源是ProQinase,目录号:0050-0055-1。

[0842] (iii)CDK4-cycD3 TR-FRET(*LANCE®*)

[0843] Echo声学分配器用于将溶解在DMSO中的化合物放入384孔微孔板中产生剂量响应。将5μL体积的酶混合物添加到孔中,并与化合物预孵育30分钟。将5μL体积的底物混合物添加到酶和化合物中,并在室温反应90min。最终浓度为:3nM CDK4、50nM Ulight-4E-BP1底物和500μM ATP(Km=699μM)。缓冲液条件为50mM HEPES、pH 7.5、10mM $MgCl_2$、2mM TCEP、0.05% BGG和0.01% Brij 35。用检测缓冲液(15mM[EDTA最终])中的5μL EDTA猝灭反应。最后,将5μL TR-FRET检测混合物添加到猝灭反应中,该检测混合物包括铕标记的抗磷酸-4E-BP1。孵育60min后,在Envision读板器(ex320、双em615/665)上读取20μL总反应液。信号是受体与供体荧光的比率。抑制常数经由莫里森方程计算。CDK4-cycD3的酶源是Carna Biosciences,目录号:04-105。

[0844] (iv)CDK6-cycD3 TR-FRET(*LANCE®*)

[0845] Echo声学分配器用于将溶解在DMSO中的化合物放入384孔微孔板中产生剂量响应。将5μL体积的酶混合物添加到孔中,并与化合物预孵育30分钟。将5μL体积的底物混合物添加到酶和化合物中,并在室温反应60min。最终浓度为:0.625nM CDK6、50nM Ulight-4E-

BP1底物和1000μM ATP(Km＝959μM)。缓冲液条件为50mM HEPES、pH 7.5、10mM MgCl2、2mM TCEP、0.05％ BGG和0.01％ Brij 35。用检测缓冲液(15mM[EDTA最终])中的5μL EDTA猝灭反应。最后,将5uL TR-FRET检测混合物添加到猝灭反应中,该检测混合物包括铕标记的抗磷酸-4E-BP1。孵育60min后,在Envision读板器(ex320、双em615/665)上读取20uL总反应液。信号是受体与供体荧光的比率。抑制常数经由莫里森方程计算。CDK4-cycD3的酶源是Carna Biosciences,目录号:04-107。

[0846] 细胞增殖测定

[0847] (i)OVISE和SKOV-3 EdU掺入细胞增殖测定

[0848] 通过将EdU(5-乙炔基-2'-脱氧尿苷)掺入到新合成的DNA中来测量卵巢癌细胞增殖。使用OVISE(JCRB1043,CCNE1扩增)确定CDK2依赖性增殖,而用未经CCNE1扩增的SKOV-3(ATCC HTB-77)确定CDK4/6依赖性效应。

[0849] 将细胞接种于384孔板、补充有10％ FBS的RPMI培养基中。以所需浓度添加化合物,最终DMSO含量为0.5％,并将细胞在37℃/5％ CO_2孵育16小时。添加EdU(Life Technologies)至最终浓度为0.5μM,并继续孵育8小时,随后用4％多聚甲醛固定。根据制造商的说明(Invitrogen-C10351),使用Click-It试剂盒试剂用Alexa Flour 488染料对掺入到染色体DNA中的EdU进行标记,并用HCS NuclearMask Blue(Invitrogen)对总核DNA进行染色。使用具有10x物镜的Yokogawa CQ1成像细胞仪获取图像。分析图像以计算细胞核总数(NuclearMask Blue,ex405 nm/em447nm)和EdU阳性细胞核的数量(ex488 nm/em525 nm)。通过使用4参数逻辑模型将EdU阳性细胞的分数拟合为化合物剂量的函数来确定抑制细胞分裂的IC_{50}。

[0850] (ii)p-H3 HCT-116有丝分裂释放细胞增殖测定

[0851] 通过从诺考达唑诱导的有丝分裂停滞中释放细胞来确定细胞CDK1的抑制,如通过磷酸-组蛋白H3的减少所测量。通过在两种抗体(磷酸-组蛋白H3穴合物(充当供体)与磷酸-组蛋白H3 d2(充当受体))之间产生荧光共振能量转移(FRET)信号来检测细胞裂解物中的组蛋白H3(Ser 10)水平。

[0852] HCT116细胞以20,000个细胞/孔接种在Falcon 96孔板、补充有10％FBS和1％ L-谷氨酰胺的RPMI 1640培养基中。将板在37℃/5％ CO_2静置过夜。第二天早上,将诺考达唑稀释在完全培养基中,并向每个测试孔和阳性对照孔中添加5μL,最终浓度为500nM。然后将板在37℃/5％ CO_2孵育16小时。Echo声学分配器用于将溶解在DMSO中的化合物放入96孔板中产生剂量反应,使用测定培养基(补充有10％ FBS和1％ L-谷氨酰胺的RPMI 1640培养基)将这些化合物稀释至所需测定浓度的10倍)。然后将10μL稀释的化合物转移至细胞板(最终DMSO浓度0.1％)。然后将细胞板在37℃、5％ CO_2中孵育4小时。使用来自磷酸-组蛋白H3(Ser10)细胞试剂盒(Cisbio-64HH3PEG)的试剂在冰上制备细胞裂解缓冲液。从细胞板中丢弃上清液,并将80μL补充的细胞裂解缓冲液(封闭试剂的1:99稀释液和试剂盒中提供的1x细胞裂解缓冲液)添加到实验孔中的每一个实验孔中。细胞裂解反应在室温进行,同时剧烈摇动30分钟。通过向HTRF板的每个孔添加2μL每种稀释的抗体(在检测缓冲液中按19:1稀释的磷酸-组蛋白H3穴合物抗体和磷酸-组蛋白H3 d2抗体)和12μL补充的细胞裂解缓冲液来制备384孔HTRF(均质时间分辨荧光)板。将4μL细胞裂解液添加到制备的HTRF板中,然后将其密封,并允许反应在室温进行至少2小时。在Perkin Elmer Envision上读取荧光(波长

为665nm和620nm)。

[0853] 化合物活性数据

[0854] 针对上述测定测试如本文所述的化合物的活性。从下表O可以看出,测试的化合物中的全部化合物针对CDK2的活性小于2微摩尔,其中大多数显示≤10nM活性,并且其中的许多显示≤1nM纳摩尔活性。参见,例如,化合物2、2E、2F、2H、2I、2L-2O、2R、2T、2V、2CC、4、4B、4D、4K、6、6A-6C和7,显示≤1nM活性。此外,测试的化合物中的全部化合物表明对CDK2的选择性高于CDK1和CDK4,参见,例如,对CDK1/CDK2和CDK4/CDK2酶测定数据的倍数选择性(FS),以及对SKOV-3/OVISE细胞测定数据的倍数选择性(FS)(测量CDK4/6相对于CDK2),其中许多化合物表现出对CDK2的选择性是CDK1≥30倍(参见,例如,对化合物1、2、2A-2C、2E、2G、2T-2V、2Y、2Z、2CC-2EE、4、4A、4B、4D、4E、4G、4H、4J、4K、6、6A、6C、7的倍数选择性酶促数据),并且对CDK2的选择性是CDK 4>100倍(参见,例如,对化合物2、2B、2F、2H、2K-2M、2O、2R、2T-2V、2Z、2AA、2CC、4、4A-4D、4K、6-6C的倍数选择性酶数据)。

[0855] 本文所述的化合物包含胺(-NH-)接头。将包含乙酰胺接头(-NH-C(=O)-CH_2-;参见比较物A)和酰胺接头(-NH-C(=O)-;参见比较物B)的化合物的活性与包含胺(-HN-)接头的示例性化合物4K进行比较。参见表P。虽然胺化合物4K的CDK2效力与乙酰胺比较物A(比较0.45nM至0.17nM)共有纳摩尔活性,并且两者都比酰胺比较物B(1.0nM)更具CDK2效力,但从SKOV-3/OVISE倍数选择性细胞测定数据可以看出,化合物4K的CDK2的选择性是CDK4/6的至少三倍。化合物4K的CDK2选择性也是CDK1的至少3倍,从pH3/OVISE细胞测定数据(测量CDK1相对于CDK2)可以看出:比较化合物4K(2.1倍选择性)与比较物A(0.78倍选择性)和比较物B(0.31倍选择性)。表P中的(+)符号表示示例性化合物4K相对于两个比较物期望增加的倍数选择性。

[0856] 除了胺(-NH-)接头之外,本文所述的化合物还包含6元(单环)杂芳基环A,该杂芳基环包含至少一个N杂原子和任选地为1或2个额外的N杂原子。

[0857] 从表Q可以看出,具有5元吡唑环A的比较物C具有>10纳摩尔的CDK2活性(酶测定中为32nM),并且针对CDK4和CDK4/6的选择性<10倍(在酶测定中针对CDK4为9.1倍,并且在细胞测定中针对CDK4/6的选择性>3.6倍)。相反,如表Q中提供的包含6元杂芳基环A和异丙基R^2基团的可比较的示例性化合物中的许多化合物显示出针对CDK2的效力的改善在1.9倍至高于300倍之间(参见CDK2酶测定数据,将比较物C的32nM的CDK2活性与测试化合物CDK2活性进行比较)以及CDK2与CDK4相比增加的倍数选择性,如通过酶测定所测量。在细胞测定中观察到效力和选择性的类似改善。表Q中的(+)符号表示示例性化合物相对于比较物C期望增加的倍数选择性。

[0858] 从表R可以看出,具有双环6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶基环A的比较物D(酶测定中为2.7nM)比5元吡唑比较物C(酶测定中为32nM)更具CDK2效力,而当与大多数包含6元杂芳基环A和叔丁基R^2基团的示例性化合物相比时,其CDK2细胞效力仍然较低,并且对CDK2的选择性低于CDK1或CDK4两者。表R中的(+)符号表示示例性化合物相对于比较物D期望增加的倍数选择性。

[0859] 从表S可以看出,具有苯环A的比较物E比5元环A比较物C(酶测定中为32nM)和双环A比较物D(酶测定中为2.7nM)更具CDK2效力(酶测定中为0.52nM)。在环系统中包括另外的N环杂原子,特别是在相对于连接点的间位或对位位置处,诸如示例性化合物1、2A、4、4A、4C、

4D、4E、4H、4I、4K和6C中所示，通常致使CDK2的选择性相对于CDK4的增加，如从SKOV-3/OVISE倍数选择性细胞测定数据可以看出。此外，与比较物E相比，遵循这一趋势的化合物中的许多化合物也被证明是更具效力的CDK2细胞抑制剂，从针对化合物2A、4、4D、4E、4H、4K和6C的CDK2 OVISE细胞测定数据可以看出。表S中的(+)符号表示示例性化合物相对于比较物E期望增加的倍数选择性。

[0860] 本文提供的数据表明较短的胺接头优于较长的接头，致使效力和选择性增加。数据进一步表明，与包含更小(5元)或更大(双环)杂芳基环A的化合物相比，具有6元单环杂芳基环致使更具效力和选择性的CDK2抑制剂。最后，数据表明效力和/或选择性的改善，其中在环A的芳族单环环系统中包含氮(N)环杂原子，特别地其中N环杂原子中的至少一个N环杂原子在相对于连接点的间位或对位位置处。

[0861]

表 O. 化合物活性数据

实例	酶测定					细胞测定				
	CDK2 K_i [μM]	**CDK1** K_i [μM]	**CDK4** K_i [μM]	**FS** CDK1/CDK2	**FS** CDK4/CDK2	**CDK2** OVISE IC_{50} [μM]	**CDK1** p-H3 IC_{50} [μM]	**CDK4/6** SKOV-3 IC_{50} [μM]	**FS** p-H3/OVISE	**FS** SKOV-3/OVISE
1	0.0076	0.27	0.70	36	92	0.22	0.10	>20	0.45	>91
2	0.00044	0.016	0.24	36	550	0.093	0.19	11	1.9	120
2A	0.0017	0.071	0.075	42	44	0.11	0.094	2.2	0.66	20
2B	0.0034	0.16	0.39	47	120	0.23	2.9	>20	1.1	>70
2C	0.0011	0.043	0.095	39	86	0.11	0.052	4.1	0.47	37
2D	0.014	0.35	0.48	25	34	0.70	--	14	--	20
2E	0.00013	0.0084	0.0074	65	57	0.016	0.014	0.13	0.88	8.1
2F	0.00041	0.011	0.19	21	270	0.065	0.076	3.5	1.3	58
2G	0.0015	0.088	0.15	59	100	0.28	0.28	10	1.0	36
2H	0.00028	0.0075	0.018	27	64	0.067	0.032	1.1	0.48	16
2I	0.00031	0.0060	0.027	19	87	0.067	0.0094	1.0	0.14	15
2J	0.010	0.20	0.23	20	23	0.44	--	11	--	25
2K	0.0032	0.059	0.34	18	110	0.19	0.087	7.7	0.46	41
2L	0.00017	0.0029	0.11	17	650	0.012	0.0018	0.64	0.15	53
2M	0.00026	0.0063	0.028	24	110	0.020	0.0070	0.58	0.35	29
2N	0.00049	0.0037	0.026	7.6	53	0.029	0.011	1.2	0.38	41
2O	0.00087	0.024	0.25	28	290	0.070	0.022	3.9	0.31	56
2P	0.0042	0.033	0.18	7.9	43	0.37	--	5.3	--	14
2Q	0.041	0.67	1.5	16	37	2.4	--	>20	--	>8.3

[0862]

表 O. 化合物活性数据

实例	酶测定					细胞测定				
	CDK2 K_i [μM]	**CDK1** K_i [μM]	**CDK4** K_i [μM]	**FS** CDK1/ CDK2	**FS** CDK4/ CDK2	**CDK2** OVISE IC_{50} [μM]	**CDK1** p-H3 IC_{50} [μM]	**CDK4/6** SKOV-3 IC_{50} [μM]	**FS** p-H3/ OVISE	**FS** SKOV-3/ OVISE
2R	<0.00010	0.00040	0.0090	6.3	140	0.0056	0.0035	0.17	0.63	30
2S	0.89	7.4	12	8.3	13	>20	--	>20	--	1.0
2T	0.00086	0.064	0.15	74	170	0.052	0.12	1.5	2.3	29
2U	0.015	0.56	1.8	37	120	0.40	--	>20	--	>50
2 V	0.00092	0.036	0.26	39	280	0.11	0.097	2.5	0.88	23
2W	0.042	1.1	3.1	26	74	2.7	--	>20	--	>7.4
2X	0.059	1.2	3.8	20	64	2.8	--	>20	--	>7.1
2Y	0.21	7.5	49	36	230	16	--	>20	--	>1.3
2Z	0.0050	0.55	1.3	110	260	0.25	0.41	18	1.6	72
2AA	0.017	0.44	0.45	26	26	4.1	--	>20	--	>4.9
2BB	1.1	32	6.9	29	6.3	>20	--	>20	--	1.0
2CC	0.00033	0.034	0.13	100	390	2.0	--	>20	--	>10
2DD	0.013	0.68	0.35	52	27	0.61	--	14	--	23
2EE	0.0032	0.29	0.19	91	59	0.34	0.9	9.7	2.6	29
2FF	0.014	0.32	0.95	23	68	1.2	--	>20	--	>17
2GG	0.48	8.8	15	18	31	>20	--	>20	--	1
2HH	0.00043	0.0069	0.21	16	490	0.06	0.032	4.6	0.53	77
2II	0.0096	0.11	0.95	11	99	2.6	--	>20	--	>7.7
2JJ	0.077	1.2	1.2	16	16	4.1	--	0.0032	--	<1
3	0.0018	0.047	0.11	26	61	0.15	0.073	2.3	0.49	15
3A	0.0025	0.072	0.15	29	60	0.13	0.16	2.7	1.2	21
3B	0.0085	0.20	0.29	24	34	0.57	--	10	--	18
3C	0.018	0.50	0.43	28	24	0.39	--	12	--	31
3D	0.061	1.4	2.3	23	38	7.9	--	>20	--	>2.5
3E	0.010	0.28	0.72	28	72	0.42	1.4	13	3.3	31
3F	0.0040	0.11	0.024	27	6	0.32	0.35	1.3	1.1	4.1
3G	0.0083	0.24	0.73	29	88	0.75	--	>20	--	>27
4	0.00022	0.025	0.034	110	160	0.020	0.030	0.92	1.5	46
4A	0.0026	0.21	0.41	78	170	0.18	0.093	9.9	0.72	71
4B	0.00052	0.020	0.019	38	37	0.033	0.023	0.39	0.70	12
4C	0.0021	0.065	0.58	31	280	0.60	--	19	--	32
4D	<0.00010	0.0037	0.039	>59	>620	0.026	0.0092	1.5	0.35	58
4E	0.0016	0.075	0.084	47	53	0.096	0.10	2.6	1.1	27
4F	0.0025	0.052	0.037	21	15	0.19	0.066	1.7	0.35	8.9

[0863]

表 O. 化合物活性数据

实例	酶测定					细胞测定				
	CDK2 K_i [μM]	**CDK1** K_i [μM]	**CDK4** K_i [μM]	**FS** CDK1/ CDK2	**FS** CDK4/ CDK2	**CDK2** OVISE IC_{50} [μM]	**CDK1** p-H3 IC_{50} [μM]	**CDK4/6** SKOV-3 IC_{50} [μM]	**FS** p-H3/ OVISE	**FS** SKOV-3/ OVISE
4G	0.0017	0.075	0.027	44	16	0.24	0.24	1.5	1.0	6.3
4H	0.0020	0.18	0.11	90	55	0.038	0.054	0.95	1.4	25
4I	0.0025	0.045	0.033	18	13	0.24	0.15	4.9	0.63	20
4J	0.0025	0.17	0.011	68	4.4	0.32	0.36	1.2	1.1	3.8
4K	0.00045	0.027	0.052	54	104	0.078	0.16	5.5	2.1	71
4L	0.0029	0.095	0.47	33	162	0.31	0.31	16	1	52
5	0.011	0.27	0.28	25	25	0.46	--	5.8	--	13
5A	0.063	1.7	2.1	27	33	2.2	--	>20	--	>9
5B	0.026	0.31	0.51	12	20	2.9	--	>20	--	>6.9
5C	0.0003	0.0094	0.13	31	433	0.063	0.15	5.3	2.4	84
6	<0.00010	0.021	0.020	>33	>320	0.016	0.023	1.3	1.4	81
6A	<0.00010	0.0054	0.048	>62	>550	0.048	0.011	5.6	0.23	120
6B	<0.00010	0.00078	0.0074	>12	>120	0.027	0.0087	0.39	0.32	14
6C	<0.00010	0.0036	0.045	>47	>584	0.03	0.026	1.5	0.087	50
6D	0.00021	0.0036	0.061	17	290	0.077	0.072	4.3	0.94	56
6E	0.0029	0.048	0.018	17	6.2	0.32	0.29	15	0.91	47
7	0.00036	0.023	0.038	64	110	0.058	0.050	3.8	0.86	66
7A	0.014	0.55	0.59	39	42	1.4	--	>20	--	>14
7B	0.3	3.3	6.5	11	22	17	--	>20	--	>1.2
7C	0.26	3.5	4.2	13	16	8	--	>20	--	>2.5
7D	0.023	0.37	1.2	16	52	1.6	--	>20	--	>13
8	0.0031	0.16	0.66	52	213	0.32	0.56	15	1.8	47
8A	0.27	11	50	41	185	20	--	>20	--	>1
8B	0.00066	0.052	0.14	79	212	0.087	0.14	3.0	1.6	34
9	0.0019	0.061	0.15	32	79	0.17	0.21	3.3	1.2	19
9A	0.00049	0.074	0.15	150	310	0.041	0.076	3.0	1.9	73
9B	0.00035	0.012	0.021	34	60	0.033	0.046	0.47	1.4	14
9C	0.0020	0.19	0.40	95	200	0.18	0.18	9.1	1.0	51
9D	0.012	0.34	6	28	500	5	--	>20	--	>4
9E	0.0021	0.069	0.19	33	90	0.20	0.22	1.0	1.0	5
9F	0.0050	0.080	0.46	16	92	1.2	--	>20	--	>17
9G	0.012	0.77	1.3	64	110	0.34	--	15	--	44
9H	0.0047	0.03	0.0095	6.4	2	0.15	0.039	0.15	0.26	1
9I	0.00038	0.0089	0.037	23	97	0.03	0.0069	0.36	0.23	12

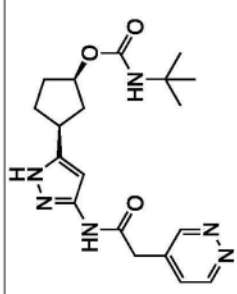
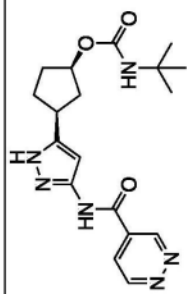
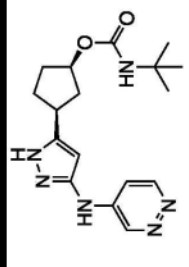
[0864]

表 O. 化合物活性数据

实例	酶测定					细胞测定				
	CDK2 K_i [μM]	**CDK1** K_i [μM]	**CDK4** K_i [μM]	**FS** CDK1/ CDK2	**FS** CDK4/ CDK2	**CDK2** OVISE IC_{50} [μM]	**CDK1** p-H3 IC_{50} [μM]	**CDK4/6** SKOV-3 IC_{50} [μM]	**FS** p-H3/ OVISE	**FS** SKOV-3/ OVISE
9J	0.0019	0.064	0.017	34	8.9	0.089	0.039	0.28	0.44	3.1
9K	0.0056	0.041	0.067	7.3	12	0.19	0.049	0.71	0.26	3.7
10	0.13	5.1	>50	39	385	16	--	>20	--	>1.3
10A	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
11	0.012	0.89	1.1	74	92	2.6	--	>20	--	>7.7
10C	0.0018	0.058	0.051	32	28	0.13	0.18	5.7	1.4	44
10D	0.00044	0.059	0.086	134	195	0.046	0.097	2.8	2.1	61
10E	0.00078	0.025	0.064	32	82	0.11	0.12	2.2	1.1	20
11A	0.00063	0.083	0.28	132	444	0.12	0.23	12	1.9	100

[0865]

表 P. 接头比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定				
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK1 p-H3 IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS p-H3/OVISE	FS SKOV-3/OVISE
比较物 A		0.00017	0.0091	0.038	54	224	0.040	0.031	1.7	0.78	43
比较物 B		0.0010	0.032	0.25	32	250	0.14	0.043	6.7	0.31	48
4K		0.00045（0.4 倍）（2 倍）	0.027	0.052	54	104	0.078（0.5 倍）（1.8 倍）	0.16	5.5	2.1 (+) (+)	71 (+) (+)

[0866]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
比较物 C		0.032	1.2	0.29	38	9.1	5.5	>20	>3.6
2		0.00044（73 倍）	0.016	0.24	36	550 (+)	0.093（59 倍）	11	120 (+)
2A		0.0017（19 倍）	0.071	0.075	42 (+)	44 (+)	0.11（50 倍）	2.2	20 (+)

[0867]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2B		0.0034（9 倍）	0.16	0.39	47 (+)	120 (+)	0.23（24 倍）	>20	>70 (+)
2C		0.0011（32 倍）	0.043	0.095	39 (+)	86 (+)	0.11（50 倍）	4.1	37 (+)
2D		0.014（2.3 倍）	0.35	0.48	25	34 (+)	0.70（7.9 倍）	14	20 (+)

[0868]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2E		0.00013（246 倍）	0.0084	0.0074	65 (+)	57 (+)	0.016（344 倍）	0.13	8.1 (+)
2F		0.00041（78 倍）	0.011	0.19	21	270 (+)	0.065（84.6 倍）	3.5	58 (+)
2G		0.0015（21 倍）	0.088	0.15	59 (+)	100 (+)	0.28（19.6 倍）	10	36 (+)

[0869]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2H		0.00028（114 倍）	0.0075	0.018	27	64 (+)	0.067（82 倍）	1.1	16 (+)
2I		0.00031（103 倍）	0.0060	0.027	19	87 (+)	0.067（82 倍）	1.0	15 (+)
2K		0.0032（10 倍）	0.059	0.34	18	110 (+)	0.19（28.9 倍）	7.7	41 (+)

[0870]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2L		0.00017（188 倍）	0.0029	0.11	17	650 (+)	0.012（458 倍）	0.64	53 (+)
2M		0.00026（123 倍）	0.0063	0.028	24	110 (+)	0.020（275 倍）	0.58	29 (+)
2N		0.00049（65 倍）	0.0037	0.026	7.6	53 (+)	0.029（190 倍）	1.2	41 (+)

[0871]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2O		0.00087（37 倍）	0.024	0.25	28	290 (+)	0.070（78.6 倍）	3.9	56 (+)
2P		0.0042（8 倍）	0.033	0.18	7.9	43 (+)	0.37（14.9 倍）	5.3	14 (+)
2Q		0.041（0.8 倍）	0.67	1.5	16	37 (+)	2.4（2.3 倍）	>20	>8.3 (+)

[0872]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2R		<0.00010（320 倍）	0.00040	0.0090	6.3	140 (+)	0.0056（982 倍）	0.17	30 (+)
2S		0.89（0.4 倍）	7.4	12	8.3	13 (+)	>20（0.28 倍）	>20	1.0
2T		0.00086（37 倍）	0.064	0.15	74 (+)	170 (+)	0.052（106 倍）	1.5	29 (+)

[0873]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2U		0.015（2 倍）	0.56	1.8	37	120 (+)	0.40（13.8 倍）	>20	>50 (+)
2 V		0.00092（35 倍）	0.036	0.26	39 (+)	280 (+)	0.11（50 倍）	2.5	23 (+)
2W		0.042（0.8 倍）	1.1	3.1	26	74 (+)	2.7（2 倍）	>20	>7.4 (+)

[0874]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2X		0.059（0.5 倍）	1.2	3.8	20	64 (+)	2.8（2 倍）	>20	>7.1 (+)
2Y		0.21（0.15 倍）	7.5	49	36	230 (+)	16（0.18 倍）	>20	>1.3
2Z		0.0050（6.4 倍）	0.55	1.3	110 (+)	260 (+)	0.25（22 倍）	18	72 (+)

[0875]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2AA		0.017 (1.9 倍)	0.44	0.45	26	26 (+)	4.1 (1.3 倍)	>20	>4.9 (+)
2BB		1.1 (0.3 倍)	32	6.9	29	6.3	>20 (0.28 倍)	>20	1.0
2CC		0.00033 (97 倍)	0.034	0.13	100 (+)	390 (+)	2.0 (2.8 倍)	>20	>10 (+)

[0876]

表 Q.5 元环与 6 元环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2DD		0.013（2.5 倍）	0.68	0.35	52 (+)	27 (+)	0.61（9 倍）	14	23 (+)
2EE		0.0032（10 倍）	0.29	0.19	91 (+)	59 (+)	0.34（16 倍）	9.7	29 (+)

[0877]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
比较物 D	(1R,3S)-3-(3-((6,7-二氢-5H-环戊[b]吡啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0027	0.054	0.0052	20	1.9	3.8	1.8	0.47

[0878]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4G	(1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0017 (1.6 倍)	0.075	0.027	44 (+)	16 (+)	0.24 (16 倍)	1.5	6.3 (+)
2A	(1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	0.0017 (1.6 倍)	0.071	0.075	42 (+)	44 (+)	0.11 (35 倍)	2.2	20 (+)

[0879]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4	(1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.00022（12.3倍）	0.025	0.034	110 (+)	160 (+)	0.020（190倍）	0.92	46 (+)
4A	(1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0026（1倍）	0.21	0.41	78 (+)	170 (+)	0.18（21倍）	9.9	71 (+)

[0880]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4B	(1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.00052（5.2 倍）	0.020	0.019	38 (+)	37 (+)	0.033（115 倍）	0.39	12 (+)
4H	(1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0020（1.4 倍）	0.18	0.11	90 (+)	55 (+)	0.038（100 倍）	0.95	25 (+)

[0881]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4E	(1*R*,3*S*)-3-(3-((5-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0016 (1.7 倍)	0.075	0.084	47 (+)	53 (+)	0.096 (40 倍)	2.6	27 (+)

[0882]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4F	(1*R*,3*S*)-3-(3-((4-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0025 (1.1 倍)	0.052	0.037	21 (+)	15 (+)	0.19 (20 倍)	1.7	8.9 (+)
1	(1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0076 (0.4 倍)	0.27	0.70	36 (+)	92 (+)	0.22 (17 倍)	>20	>91 (+)

[0883]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4D	(1*R*,3*S*)-3-(3-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	<0.00010 (27 倍)	0.0037	0.039	>59 (+)	>620 (+)	0.026 (146 倍)	1.5	58 (+)
4C	(1*R*,3*S*)-3-(3-((1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0021 (1.3 倍)	0.065	0.58	31 (+)	280 (+)	0.60 (6 倍)	19	32 (+)

[0884]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
6C	 (1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	<0.00010 (27 倍)	0.0036	0.045	>47 (+)	>584 (+)	0.03 (127 倍)	1.5	50 (+)
4J	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0025 (1.1 倍)	0.17	0.011	68 (+)	4.4 (+)	0.32 (12 倍)	1.2	3.8 (+)

[0885]

表 R. 双环与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4I	(1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0025（1.1 倍）	0.045	0.033	18	13 (+)	0.24（16 倍）	4.9	20 (+)
4K	(1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.00045（6 倍）	0.027	0.052	54 (+)	104 (+)	0.078（49 倍）	5.5	71 (+)

[0886]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
比较物 E	(1R,3S)-3-(3-(苯基氨基)-1H-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.00052	0.033	0.023	63	44	0.17	2.7	16
4G	(1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0017 (0.3 倍)	0.075	0.027	44	16	0.24 (0.7 倍)	1.5	6.3

[0887]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
2A	(1*R*,3*S*)-3-(3-(3-(吡啶-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸异丙酯	0.0017 (0.3 倍)	0.071	0.075	42	44	0.11 (1.5 倍)	2.2	20 (+)
4	(1*R*,3*S*)-3-(3-((2-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.00022 (2.4 倍)	0.025	0.034	110 (+)	160 (+)	0.020 (8.5 倍)	0.92	46 (+)

[0888]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4A	(1*R*,3*S*)-3-(3-((4-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0026 (0.2 倍)	0.21	0.41	78 (+)	170 (+)	0.18 (0.9 倍)	9.9	71 (+)
4B	(1*R*,3*S*)-3-(3-((6-甲基吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.00052 (1 倍)	0.020	0.019	38	37	0.033 (5.2 倍)	0.39	12

[0889]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4H	(1*R*,3*S*)-3-(3-(吡啶-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0020 (0.3 倍)	0.18	0.11	90 (+)	55 (+)	0.038 (4.4 倍)	0.95	25 (+)
4E	(1*R*,3*S*)-3-(3-((5-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0016 (0.3 倍)	0.075	0.084	47	53 (+)	0.096 (1.8 倍)	2.6	27 (+)

[0890]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4F	(1*R*,3*S*)-3-(3-((4-(甲基氨基甲酰基)吡啶-2-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0025 (0.2 倍)	0.052	0.037	21	15	0.19 (0.9 倍)	1.7	8.9

[0891]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
1	(1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0076 (0.1 倍)	0.27	0.70	36	92 (+)	0.22 (0.8 倍)	>20	>91 (+)
4D	(1*R*,3*S*)-3-(3-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	<0.00010 (5.2 倍)	0.0037	0.039	>59	>620 (+)	0.026 (6.5 倍)	1.5	58 (+)

[0892]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4C	(1*R*,3*S*)-3-(3-((1,4-二甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0021 (0.3 倍)	0.065	0.58	31	280 (+)	0.60 (0.3 倍)	19	32 (+)
6C	(1*R*,3*S*)-3-(3-((1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	<0.00010 (5.2 倍)	0.0036	0.045	>47 (+)	>584 (+)	0.03 (5.7 倍)	1.5	50 (+)

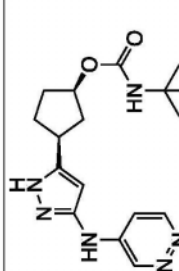
[0893]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4J	(1*R*,3*S*)-3-(3-(嘧啶-2-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0025 (0.2 倍)	0.17	0.011	68 (+)	4.4	0.32 (0.5 倍)	1.2	3.8
4I	(1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-3-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.0025 (0.2 倍)	0.045	0.033	18	13	0.24 (0.7 倍)	4.9	20 (+)

[0894]

表 S. 芳基与单环杂芳基环 A 的比较

实例	化合物	酶测定					细胞测定		
		CDK2 K_i [μM]	CDK1 K_i [μM]	CDK4 K_i [μM]	FS CDK1/CDK2	FS CDK4/CDK2	CDK2 OVISE IC_{50} [μM]	CDK4/6 SKOV-3 IC_{50} [μM]	FS SKOV-3/OVISE
4K	 (1*R*,3*S*)-3-(3-(哒嗪-4-基氨基)-1*H*-吡唑-5-基)环戊基氨基甲酸叔丁酯	0.00045 (1.2 倍)	0.027	0.052	54	104 (+)	0.078 (2.2 倍)	5.5	71 (+)

[0895] 其他实施方案

[0896] 虽然为了清楚理解的目的已经通过说明和实例对前述公开内容进行了相当详细

的描述,但是本领域技术人员将理解,可以在所附权利要求的范围内实施某些改变和修改。此外,本文提供的每篇参考文献均通过引用整体并入,所达到的程度如同每篇参考文献单独通过引用并入。当本申请与本文提供的参考文献之间存在冲突时,以本申请为准。