

一种环戊基吡唑胺衍生物及其用途

本申请主张如下优先权

本申请要求 1) 于 2023 年 04 月 17 日向中国国家知识产权局提交的第 202310411874.5 号中国专利申请的优先权和权益, 2) 于 2023 年 07 月 04 日向中国国家知识产权局提交的第 202310815737.8 号中国专利申请的优先权和权益, 3) 于 2023 年 09 月 28 日向中国国家知识产权局提交的第 202311288133.9 号中国专利申请的优先权和权益, 4) 于 2024 年 4 月 10 日向中国国家知识产权局提交的第 202410431164.3 号中国专利申请的优先权和权益, 和 5) 于 2024 年 4 月 13 日向中国国家知识产权局提交的第 202410445541.9 号中国专利申请的优先权和权益, 所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本公开属于医药化学领域, 涉及一种环戊基吡唑胺衍生物及其用途, 具体涉及式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。

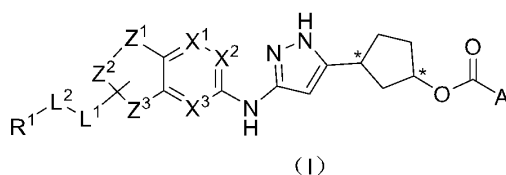
背景技术

细胞周期蛋白依赖性激酶(Cyclin-dependent kinases, CDKs)属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族, 直接参与细胞周期的调控, 促进细胞有序的生长、增殖和凋亡。细胞分裂周期分为4期: G1期、S期、G2期和M期, 其中以G1-S调控点最为重要, 其调控与CDKs紧密相关。CDKs通过与周期蛋白结合形成蛋白激酶复合物, 该复合物可以催化底物磷酸化, 控制细胞周期进程, 依次完成DNA的复制与有丝分裂, 引起细胞的分裂增殖。细胞分裂周期受到两种调控: 抑制和促进, 正常情况下两者处于动态平衡。但当促进细胞增殖的信号增强, 或是抑制细胞增殖的信号减弱时, 平衡就会被打破, 细胞增殖就会失控, 导致肿瘤的发生。研究表明, 许多恶性肿瘤中都存在着CDKs的过度表达。

研究表明直接参与细胞周期调控的 CDKs 主要包括 CDK1、CDK2、CDK4 和 CDK6, 在调控细胞周期中发挥关键作用。CDK2 属于 CDKs 家族中的一员。它是细胞有丝分裂完成 G1 期和由 G1 期进入 S 期至关重要的细胞周期依赖性激酶。在 G1 后期, CDK2 与 Cyclin E 结合并活化, 促使 pRb 持续磷酸化, 保证细胞顺利通过 G1 期并进入 S 期。E2F 的钝化是 S 期完成的首要条件, 在 S 期初期, CDK2 与 Cyclin A 结合使 E2F 转录因子钝化, 从而促使细胞顺利完成 S 期。然而 E2F 持续的活性将导致细胞凋亡, 所以, 选择性地抑制 CDK2/Cylin A 的活性, 使 E2F 的浓度升高, 进而导致细胞周期停滞在 S 期或发生凋亡, 从而达到治疗肿瘤细胞的目的。

发明内容

本公开提供了式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,



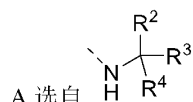
其中,

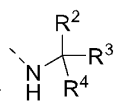
X^1 、 X^2 和 X^3 各自独立地选自N和 $C(R^a)$;

Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地选自O、S、 $N(R^b)$ 、 $S(O)$ 、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 或 $C(R^aR^a)$;

L^1 和 L^2 各自独立地选自单键、 $-N(R^b)-$ 、 $-N=$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CD_2)_m-$ 、 $-(CHD)_m-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)(=N(R^b))-$ 、 $-S(=O)(R^c)-$ 、 $-P(=O)(R^c)-$ 或 $-P(=O)(NR^bR^b)-$;

R^1 选自H、氘、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $-N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基,所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被1、2或3个 R^d 取代,所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、3-6元杂环基、苯基或5-6元杂芳基任选独立地被1个或多个 R^e 取代;



A选自、或含有1或2个N原子的3-6元杂环基,所述3-6元杂环基任选独立地被1个或多个 R^z 取代;

R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自H、氘、卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或3-6元杂环基,所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或3-6元杂环基任选独立地被1个或多个 R^z 取代;

或者, R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或3-6元杂环基, R^4 选自H、氘、卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基,所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或3-6元杂环基任选独立地被1个或多个 R^z 取代;

或者, R^2 、 R^3 和 R^4 以及共同连接的碳原子一起形成 C_{5-8} 双环烷基或5-8元双杂环烷基,所述 C_{5-8} 双环烷基或5-8元双杂环烷基任选独立地被1个或多个 R^z 取代;

每个 R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、OH、CN、 NH_2 、COOH、 NO_2 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 烷氧基 C_{1-3} 亚烷基、 C_{1-3} 烷基氨基、 $(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 氨基,所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被1个或多个 R^x 取代;

或者, $C(R^aR^a)$ 上的两个 R^a 以及共同连接的碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或3-6元杂环基,所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或3-6元杂环基任选独立地被1个或多个 R^y 取代;

每个 R^b 各自独立地选自H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3} \text{烷基}$ 、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或3-6元杂环基,所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被1、2或3个 R^x 取代;所述 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或3-6元杂环基任选独立地被1个或多个 R^y 取代;

R^c 选自卤素、OH、CN 或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被 1 个或多个 R^x 取代;

每个 R^d 各自独立地选自氘、卤素、OH、CN 或 NH_2 ;

每个 R^e 各自独立地选自氘、卤素、OH、CN、 NH_2 、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被 1 个或多个 R^x 取代;

每个 R^x 各自独立地选自氘、卤素、OH、CN 或 NH_2 ;

每个 R^y 各自独立地选自氘、卤素、OH、CN、 NH_2 、 $=O$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被 1 个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代;

每个 R^z 各自独立地选自氘、卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被 1 个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代;

m 选自 1、2 或 3;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在;

或者, 每个 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^x 、 R^y 或 R^z 各自独立任选地被一个或多个取代基取代。

在本公开的一些实施方案中, 每个 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^x 、 R^y 或 R^z 各自独立任选地被一个或多个取代基取代。

在本公开的一些实施方案中, 每个 R^d 、 R^x 、 R^y 或 R^z 各自独立任选地被一个或多个取代基取代。

在本公开的另一些实施方案中, 所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^d 、 R^e 、 R^x 、 R^y 或 R^z 各自独立任选地被一个或多个氘取代。

在本公开的另一些实施方案中, 所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^d 、 R^e 、 R^x 、 R^y 或 R^z 各自独立任选地被 1 个、2 个、3 个、4 个或 5 个氘取代; 或者各自独立任选地被 3 个或 5 个氘取代。

在本公开的一些实施方案中, 所述 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^d 、 R^e 、 R^x 、 R^y 和 R^z 中至少有一个为含氘原子的基团。

在本公开的一些实施方案中, 所述“被 1 个或多个取代”各自独立地选自被 1、2、3、4、5 或 6 个取代。

在本公开的一些实施方案中, 所述“被 1 个或多个取代”各自独立地选自被 1、2、3、4 或 5 个取代。

在本公开的一些实施方案中, 所述“被 1 个或多个取代”各自独立地选自被 1、2、3 或 4 个取代。

在本公开的一些实施方案中, 所述“被 1 个或多个取代”各自独立地选自被 1、2 或 3 个取代。

在本公开的一些实施方案中, 本公开所述的每一个“杂环基”可分别独立的选自“杂环烷基”或“杂环烯基”。

在本公开的一些实施方案中, 本公开所述的每一个“3-6 元杂环基”可分别独立的选自“3-6 元杂环烷基”或“3-6 元杂环烯基”。

在本公开的一些实施方案中, 本公开所述的每一个“3-6 元杂环基”可分别独立的选自“3-6 元杂环烷基”。

在本公开的一些实施方案中，每个 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^x 、 R^y 或 R^z 各自独立任选地被一个或多个以下取代基取代：氘、-OH、-SH、卤素、-NH₂、硝基、亚硝基、-CN、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、羧醛基团、亚胺基团、烷基、卤代-烷基、环烷基、卤代-环烷基、烯基、卤代-烯基、环烯基、卤代-环烯基、炔基、卤代-炔基、环炔基、卤代-环炔基、杂烷基、卤代-杂烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂芳烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷硫基、杂环基、杂环基氧基、杂环基硫基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂环基烷硫基、酰基、酰氧基、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、脲基、环氧基团和酯基团等，所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基烷基或芳基氧基。

在本公开的一些实施方案中， X^1 、 X^2 和 X^3 均选自 $C(R^a)$ 。

在本公开的一些实施方案中， X^1 、 X^2 和 X^3 中有 1 个选自 N。

在本公开的一些实施方案中， X^1 选自 N， X^2 和 X^3 均选自 $C(R^a)$ 。

在本公开的一些实施方案中， X^2 选自 N， X^1 和 X^3 均选自 $C(R^a)$ 。

在本公开的一些实施方案中， X^3 选自 N， X^1 和 X^2 均选自 $C(R^a)$ 。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢、氘、卤素、OH、CN、NH₂、COOH、NO₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基、C₁₋₃ 烷基氨基、(C₁₋₃ 烷基)₂ 氨基，所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1 个或多个 R^x 取代

或者， $C(R^aR^a)$ 上的两个 R^a 以及共同连接的碳原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1 个或多个 R^y 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基，所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代。

在本公开的另一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢、F、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基，所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代。

在本公开的另一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢、F、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基或乙氧基乙基，所述甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基甲基或乙氧基乙基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢、F、甲基或甲氧基甲基，所述甲基或甲氧基

甲基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢、F、甲基或甲氧基甲基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢、F 或甲氧基甲基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢或甲基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^a 各自独立地选自氢。

在本公开的一些实施方案中， X^1 、 X^2 和 X^3 均选自 CH。

在本公开的一些实施方案中， X^1 选自 $C(R^a)$ ， X^2 和 X^3 均选自 CH。

在本公开的一些实施方案中， X^1 选自 C(F)， X^2 和 X^3 均选自 CH。

在本公开的一些实施方案中， X^1 选自 $C(CH_2OCH_3)$ ， X^2 和 X^3 均选自 CH。

在本公开的一些实施方案中， Z^1 、 Z^2 和 Z^3 各自独立地选自 S(O)、S(O)₂ 或 $C(R^aR^a)$ 。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 选自 S(O) 或 S(O)₂。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 选自 S(O) 或 S(O)₂， Z^1 和 Z^3 各自独立地选自 $C(R^aR^a)$ 。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 选自 S(O) 或 S(O)₂， Z^1 和 Z^3 各自独立地选自 CH₂ 或 CH(CH₃)。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 选自 S(O)₂， Z^1 和 Z^3 均选自 CH₂。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 选自 S(O)₂， Z^1 选自 CH(CH₃)， Z^3 选自 CH₂。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 选自 S(O)₂， Z^1 和 Z^3 均选自 CH(CH₃)。

在本公开的一些实施方案中， Z^2 选自 S(O)， Z^1 和 Z^3 均选自 CH₂。

在本公开的一些实施方案中， $C(R^aR^a)$ 上的两个 R^a 以及共同连接的碳原子一起形成环丙基、环丁基、氧杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基，所述环丙基、环丁基、氧杂环丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、硫杂环丁基或氮杂环丁基任选独立地被 1 个或多个 R^y 取代。

在本公开的一些实施方案中， $C(R^aR^a)$ 上的两个 R^a 以及共同连接的碳原子一起形成环丙基或氮杂环丁基。

在本公开的一些实施方案中， L^1 选自单键、-N(R_b)-、-O-、-S(=O)₂-、-S-、-(CH₂)_m-或-C(=O)-。

在本公开的一些实施方案中， L^1 选自单键、-NH-、-N(C₁₋₃ 烷基)-、-S(=O)₂-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-或-C(=O)-。

在本公开的一些实施方案中， L^1 选自单键、-NH-、-N(CH₃)-、-S(=O)₂-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-或-C(=O)-。

在本公开的一些实施方案中， L^1 选自单键、-NH-、-N(CH₃)-、-S(=O)₂-、-CH₂-或-C(=O)-。

在本公开的一些实施方案中， L^1 选自单键或-NH-。

在本公开的一些实施方案中， L^1 选自单键。

在本公开的一些实施方案中， L^2 选自单键、-NH-、-N(C₁₋₃ 烷基)-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、

-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-S(=O)(C₁₋₃烷基)-。

在本公开的一些实施方案中，L²选自单键、-NH-、-N(CH₃)-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-C(=O)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-S(=O)(CH₃)-。

在本公开的一些实施方案中，L²选自单键、-NH-或-S(=O)₂-。

在本公开的一些实施方案中，L²选自单键或-S(=O)₂-。

在本公开的一些实施方案中，L²选自单键。

在本公开的一些实施方案中，-L²-L¹-选自单键、-NH-、-N(CH₃)-、-C(=O)-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-S(=O)₂-、-CH₂-NH-、-NH-CH₂-、-CH₂-N(CH₃)-、-N(CH₃)-CH₂-、-C(=O)-CH₂-、-CH₂-C(=O)-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-NH-S(=O)₂-、-S(=O)₂-NH-、-N(CH₃)-S(=O)₂-、-S(=O)₂-N(CH₃)-、-N(CH₃)-C(=O)-、-C(=O)-N(CH₃)-、-N(CH₃)-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-、-NH-CH₂-CH₂-或-CH₂-CH₂-NH-。

在本公开的一些实施方案中，-L²-L¹-选自单键、-NH-、-CH₂-、-NH-S(=O)₂-或-S(=O)₂-NH-。

在本公开的一些实施方案中，-L²-L¹-选自单键、-NH-、-CH₂-或-S(=O)₂-NH-。

在本公开的一些实施方案中，-L²-L¹-选自单键或-S(=O)₂-NH-。

在本公开的一些实施方案中，-L²-L¹-选自单键。

在本公开的一些实施方案中，R¹选自H、氘、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-N(C₁₋₃烷基)₂、C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基，所述C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基任选独立地被1、2或3个R^d取代，所述C₃₋₆环烷基、3-6元杂环烷基、苯基或5-6元杂芳基任选独立地被1个或多个R^e取代。

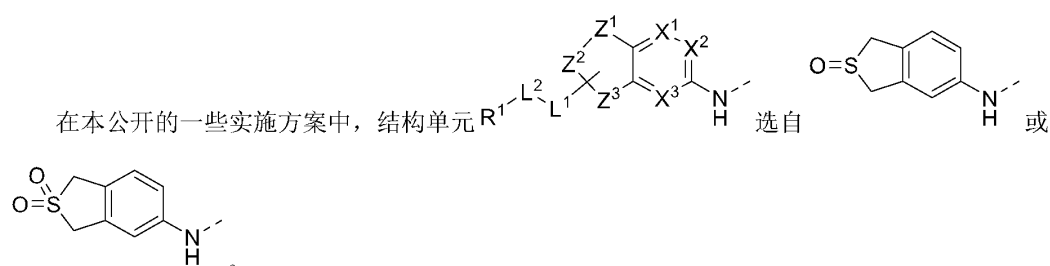
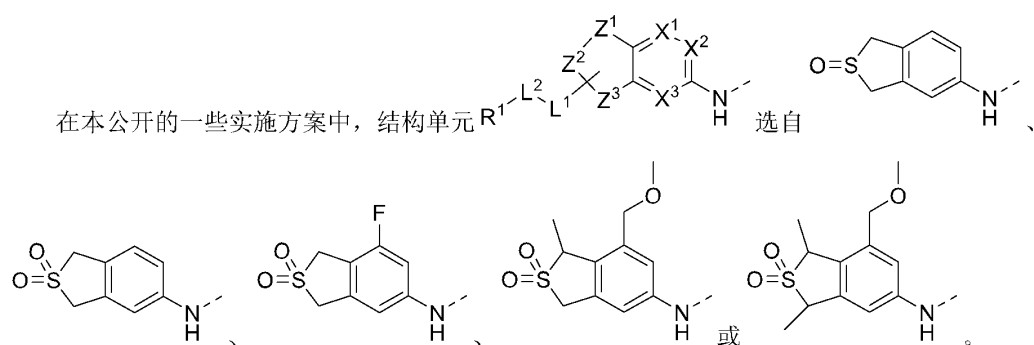
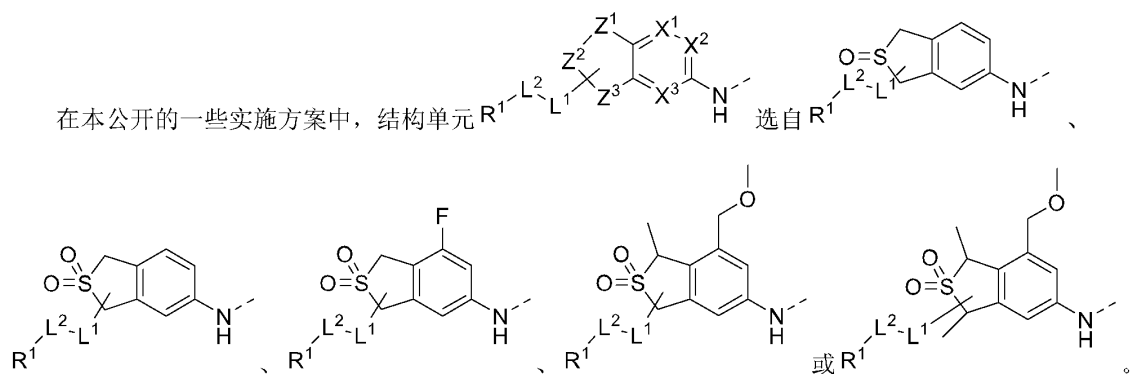
在本公开的一些实施方案中，R¹选自H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-NH₂、-NH(C₁₋₃烷基)、环丙基、环丁基、环戊基、含1或2个选自N、O、S原子的4-6元杂环烷基或含1或2个N原子的5-6元杂芳基，所述C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基任选独立地被1、2或3个R^d取代；所述4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任选独立地被1、2或3个R^e取代。

在本公开的一些实施方案中，R¹选自H、甲基、乙基、甲氧基、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、环丙基、环丁基、环戊基、含1或2个选自N、O、S原子的4-6元杂环烷基或含1或2个N原子的5-6元杂芳基，所述甲基、乙基或甲氧基任选独立地被1、2或3个R^d取代，所述4-6元杂环烷基或5-6元杂芳基任选独立地被1、2或3个R^e取代。

在本公开的一些实施方案中，R¹选自H、甲基、甲氧基、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、环丙基、氧杂环丁基、吡唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、咪唑基、噁唑基或嘧啶基，所述甲基、乙基或甲氧基任选独立地被1、2或3个R^d取代；所述环丙基、氧杂环丁基、吡唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、咪唑基、噁唑基或嘧啶基任选独立地被1、2或3个R^e取代。

在本公开的一些实施方案中，R¹选自H或甲基。

在本公开的一些实施方案中， R^1 选自 H。



在本公开的一些实施方案中，每个 R^d 各自独立地选自 F、Cl、Br、I 或 OH。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^d 各自独立地选自 F 或 OH。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^e 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、=O 或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^x 各自独立地选自卤素。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^x 各自独立地选自 F。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^e 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、=O 或 C_{1-3} 烷基。

在本公开的另一些实施方案中，每个 R^e 各自独立地选自 F 或甲基。

在本公开的另一些实施方案中，每个 R^y 各自独立地选自卤素。

在本公开的另一些实施方案中，每个 R^y 各自独立地选自 F。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^b 各自独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$

烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基，所述C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基任选独立地被1、2或3个R^x取代；所述C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选独立地被1个或多个R^y取代。

在本公开的一些实施方案中，每个R^b各自独立地选自H、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基，所述C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基任选独立地被1、2或3个R^x取代；所述C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选独立地被1、2或3个R^y取代。

在本公开的另一些实施方案中，每个R^b各自独立地选自H、-C(=O)H、-S(=O)₂CH₃或甲基，所述甲基任选独立地被1、2或3个R^x取代。

在本公开的一些实施方案中，每个R^b各自独立地选自H或C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选独立地被1、2或3个R^x取代。

在本公开的一些实施方案中，每个R^b各自独立地选自H或甲基，所述甲基任选独立地被1、2或3个R^x取代。

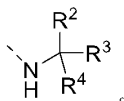
在本公开的一些实施方案中，每个R^b各自独立地选自H或甲基。

在本公开的一些实施方案中，R^c选自C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选独立地被1、2或3个R^x取代。

在本公开的一些实施方案中，R^c选自甲基，所述甲基任选独立地被1、2或3个R^x取代。

在本公开的一些实施方案中，R^c选自甲基。

在本公开的一些实施方案中，m选自1或2。



在本公开的一些实施方案中，A选自

在本公开的一些实施方案中，R²、R³和R⁴各自独立地选自H、氘、卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选独立地被1个或多个R^z取代；

或者，R²和R³以及共同连接的碳原子一起形成C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基，R⁴选自H、氘、卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基，所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选独立地被1个或多个R^z取代；

或者，R²、R³和R⁴以及共同连接的碳原子一起形成C₅₋₈双环烷基或5-8元双杂环烷基，所述C₅₋₈双环烷基或5-8元双杂环烷基任选独立地被1个或多个R^z取代。

在本公开的一些实施方案中，R²、R³和R⁴各自独立地选自H、氘、C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基，所述C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基任选独立地被1、2或3个R^z取代。

在本公开的一些实施方案中，R²、R³和R⁴各自独立地选自H、氘、甲基、乙基或环丙基，所述甲基、乙基或环丙基任选独立地被1、2或3个R^z取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自氘、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被 1 个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自氘、卤素、OH 或 C_{1-3} 烷基。在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自 C_{1-3} 烷氧基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自卤素、OH 或甲基。在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自甲氧基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自 F、OH、甲基或甲氧基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自 F、OH 或甲基。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自 F 或 OH。

在本公开的一些实施方案中，每个 R^z 各自独立地选自甲基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、氘、甲基、 $-CD_3$ 、二氟甲基、三氟甲基、乙基、2-羟基乙基或环丙基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-羟基乙基或环丙基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 中至少有一个选自 H。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自 H 或甲基， R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-羟基乙基或环丙基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自 H 或甲基， R^3 选自 H 或甲基， R^4 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-羟基乙基或环丙基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 均为 H。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自 H， R^3 选自 H， R^4 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-羟基乙基或环丙基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自 H， R^3 选自甲基， R^4 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-羟基乙基或环丙基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 选自甲基， R^3 选自甲基， R^4 选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-羟基乙基或环丙基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基或 3-4 元杂环烷基， R^4 选自 H 或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基或 3-4 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^z 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丙基、氧杂环丙基或氮杂环丙基， R^4 选自 H、甲基或乙基，所述甲基、乙基、环丙基、氧杂环丙基或氮杂环丙基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^z 取代。在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丁基，所述环

丁基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^z 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丙基， R^4 选自 H 或甲基，所述环丙基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^z 取代。在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丁基， R^4 选自 H 或甲基，所述环丁基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^z 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丙基， R^4 选自 H 或甲基，所述环丙基任选独立地被 1、2 或 3 个 F 取代。在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丁基， R^4 选自 H 或甲基，所述环丁基任选独立地被 1、2 或 3 个甲氧基取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丙基或 2,2-二氟环丙基， R^4 选自 H 或甲基。在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成 2-氟环丙基或 3-甲氧基环丁基， R^4 选自 H 或甲基。

在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丙基， R^4 选自 H。在本公开的一些实施方案中， R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成 2-氟环丙基或 3-甲氧基环丁基， R^4 选自 H。

在本公开的一些实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 以及共同连接的碳原子一起形成 C_{5-8} 双环烷基或 5-8 元双杂环烷基，所述 C_{5-8} 双环烷基或 5-8 元双杂环烷基为桥环，所述 C_{5-8} 双环烷基或 5-8 元双杂环烷基任选独立地被 1 个或多个 R^z 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 以及共同连接的碳原子一起形成 C_{5-8} 双环烷基，所述 C_{5-8} 双环烷基为桥环，所述 C_{5-8} 双环烷基任选独立地被 1 个或多个 R^z 取代。

在本公开的一些实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 以及共同连接的碳原子一起形成 ，所述  任选独立地被 1 个或多个 R^z 取代。

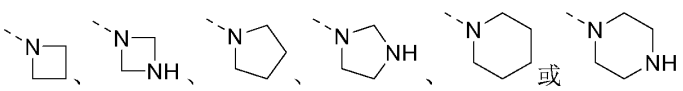
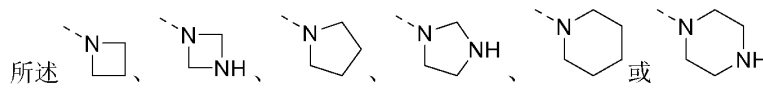
在本公开的一些实施方案中， R^2 、 R^3 和 R^4 以及共同连接的碳原子一起形成 。

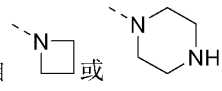
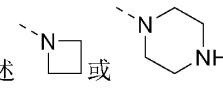
在本公开的一些实施方案中，A 选自含有 1 或 2 个 N 原子的 3 元、4 元、5 元、6 元杂环基，所述 3 元、4 元、5 元、6 元杂环基任选独立地被 1 个或多个 R^z 取代；任选地，所述杂环基通过氮原子与母体结构形成共价键。

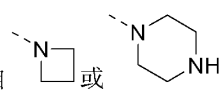
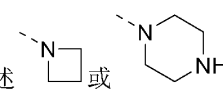
在本公开的一些实施方案中，A 选自含有 1 或 2 个 N 原子的 4-6 元杂环基，所述 4-6 元杂环基任选独立地被 1 个或多个 R^z 取代；任选地，所述杂环基通过氮原子与母体结构形成共价键。

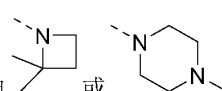
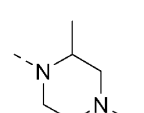
在本公开的一些实施方案中，A 选自氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基或哌嗪基，所述氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、哌啶基或哌嗪基任选独立地被 1 个或多个 R^z 取代。

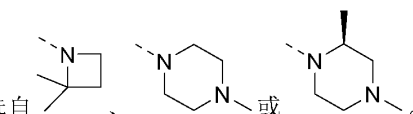
在本公开的一些实施方案中，A 选自氮杂环丁基或哌嗪基，所述氮杂环丁基或哌嗪基任选独立地被 1 个或多个 R^z 取代。

在本公开的一些实施方案中, A 选自 , 所述  任选独立地被 1 个或多个 R^2 取代。

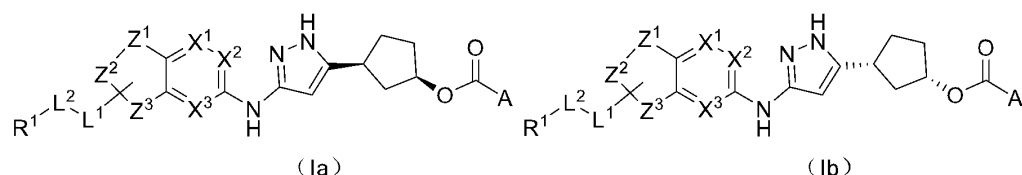
在本公开的一些实施方案中, A 选自 , 所述  任选独立地被 1 个或多个 R^2 取代。

在本公开的一些实施方案中, A 选自 , 所述  任选独立地被 1 个或多个甲基取代。

在本公开的一些实施方案中, A 选自 。在本公开的另一些实施方案中, A 选自 。

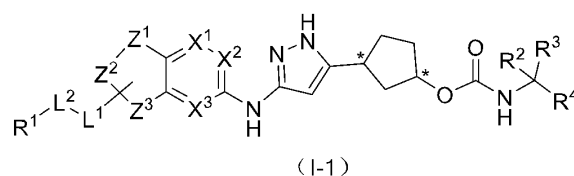
在本公开的另一些实施方案中, A 选自 。

在本公开的一些实施方案中, 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (Ia)、式 (Ib) 所示化合物,



其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 和 A 如式 (I) 所示化合物定义。

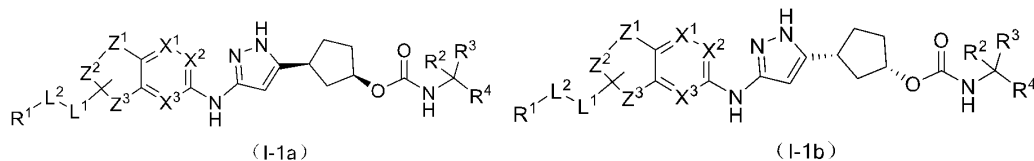
在本公开的一些实施方案中, 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式 (I-1) 所示化合物,



其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式 (I) 所示化合物定义。

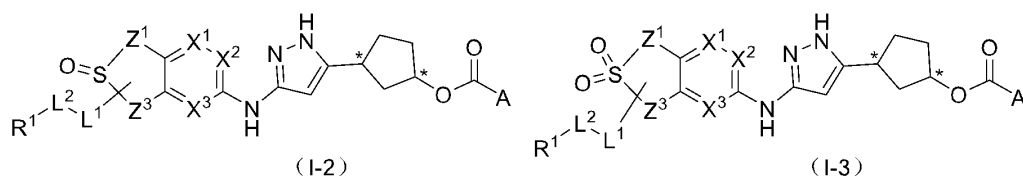
在本公开的一些实施方案中, 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 其选自式

(I-1a)、式 (I-1b) 所示化合物,



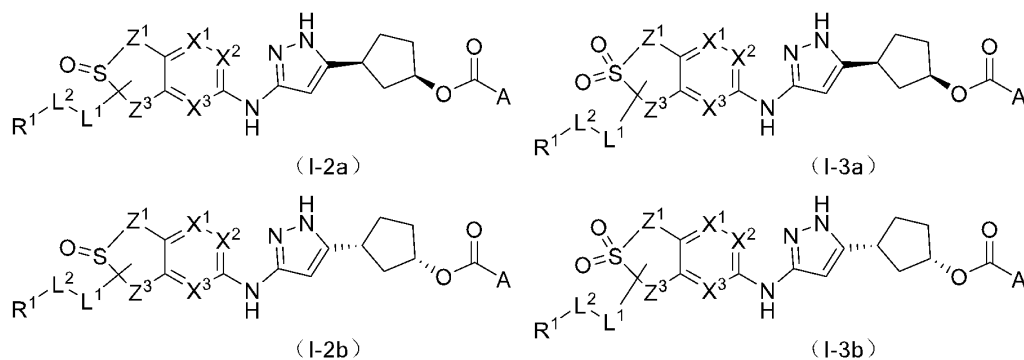
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式 (I) 所示化合物定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式(I)所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其选自式(I-2)、式 (I-3) 所示化合物



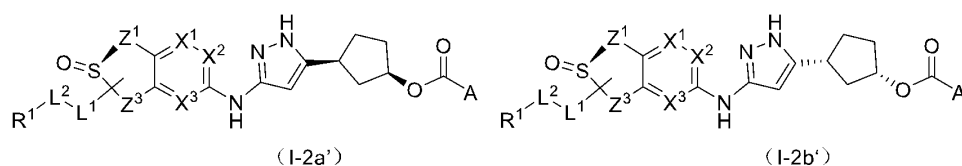
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 和 A 如式 (I) 所示化合物定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式 (I) 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其选自式 (I-2a)、式 (I-3a)、式 (I-2b)、式 (I-3b) 所示化合物



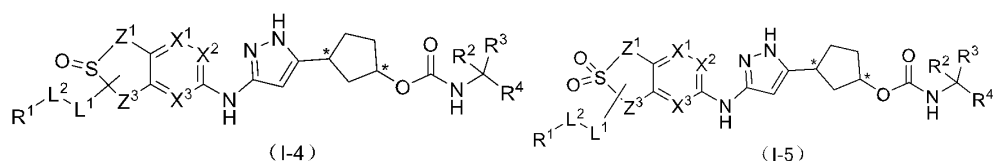
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 和 A 如式 (I) 所示化合物定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式 (I) 所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其选自式 (I-2a')、式 (I-2b') 所示化合物



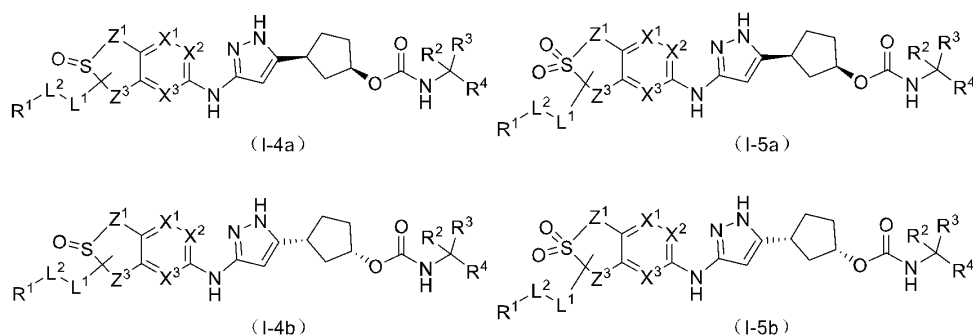
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 和 A 如式 (I) 所示化合物定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式(I)所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其选自式(I-4)、式 (I-5) 所示化合物,



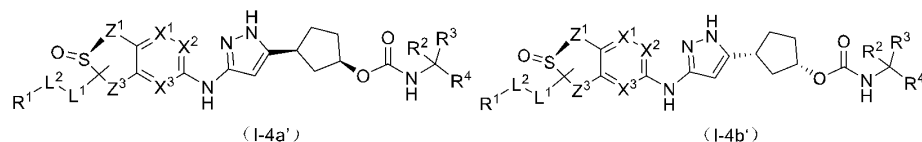
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式(I)所示化合物定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式(I)所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其选自式(I-4a)、式(I-5a)、式(I-4b)、式(I-5b)所示化合物,



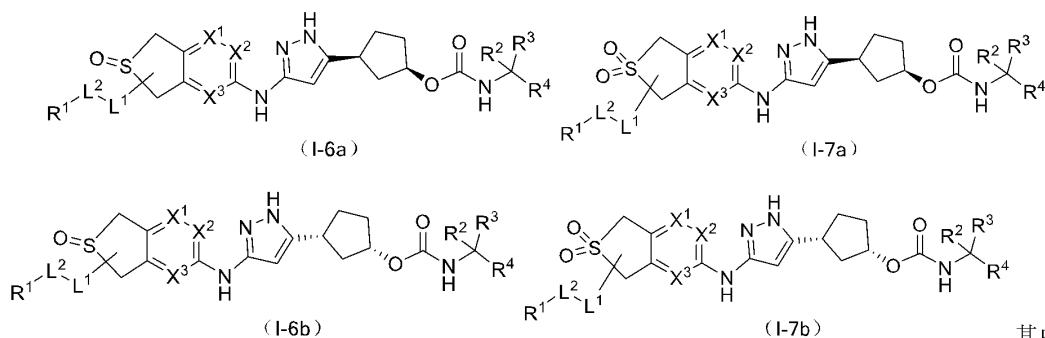
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式(I)所示化合物定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式(I)所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其选自式(I-4a')、式(I-4b')所示化合物,



其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式(I)所示化合物定义。

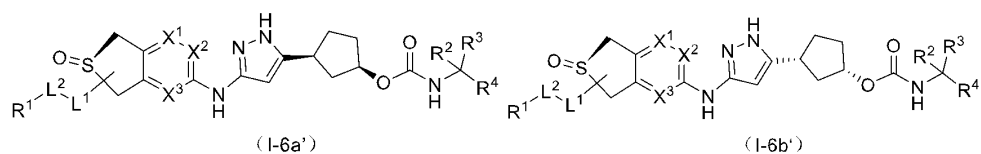
在本公开的一些实施方案中,所述式(I)所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其选自式(I-6a)、式(I-7a)、式(I-6b)、式(I-7b)所示化合物,



其中,

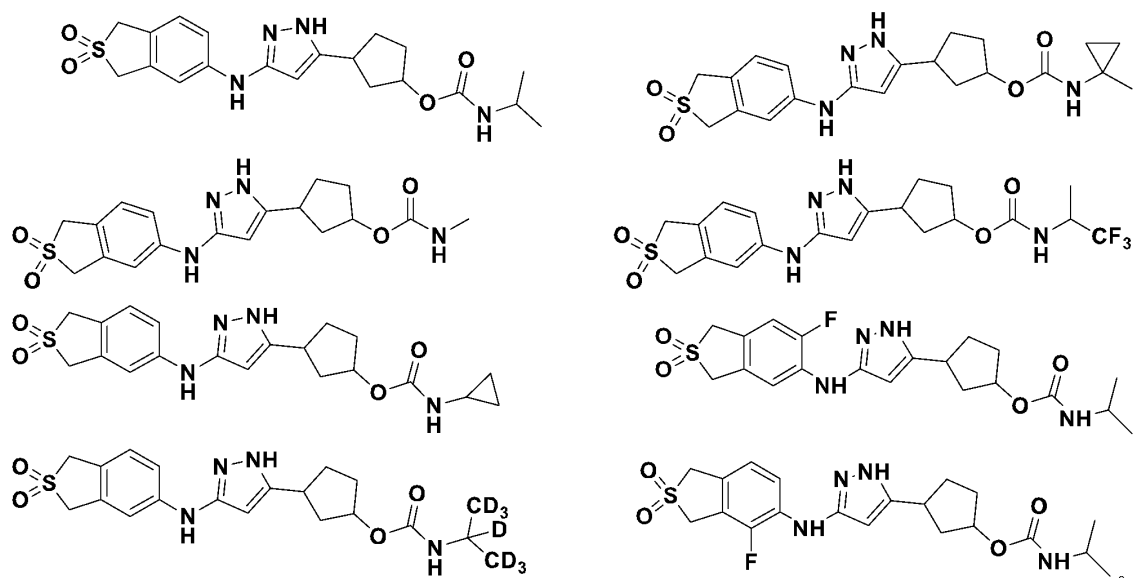
X^1 、 X^2 、 X^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式(I)所示化合物定义。

在本公开的一些实施方案中,所述式(I)所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,其选自式(I-6a)、式(I-6b)所示化合物,



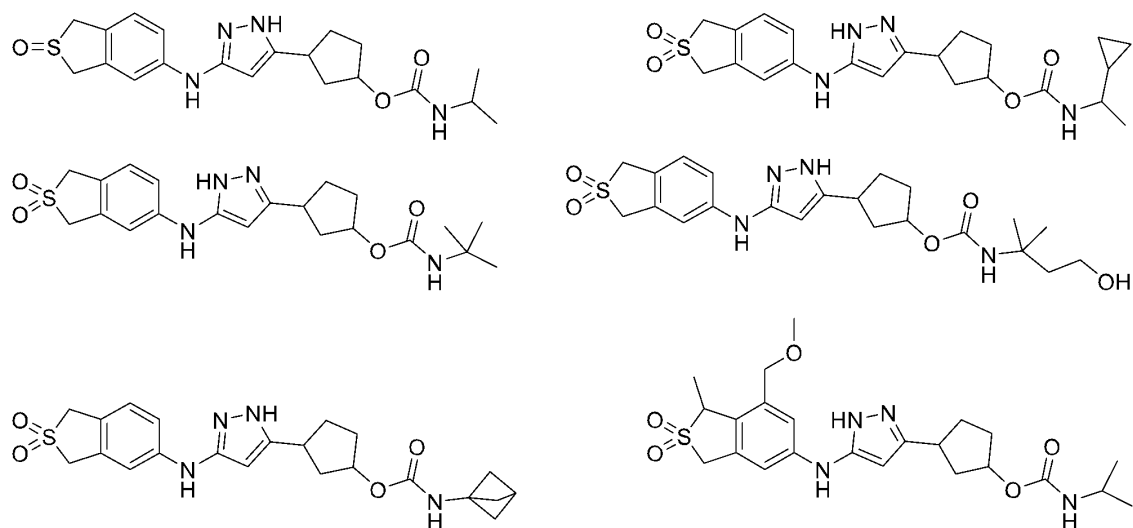
其中, X^1 、 X^2 、 X^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如式(I)所示化合物定义。

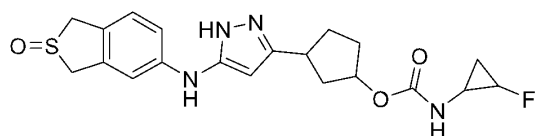
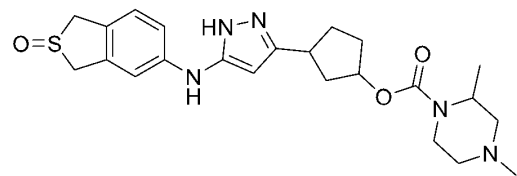
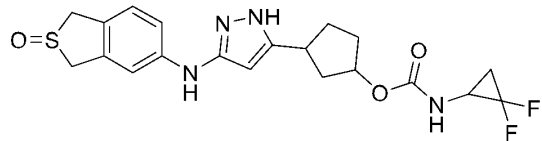
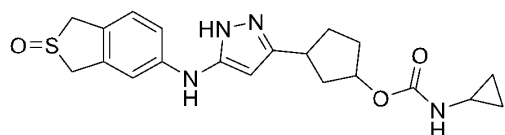
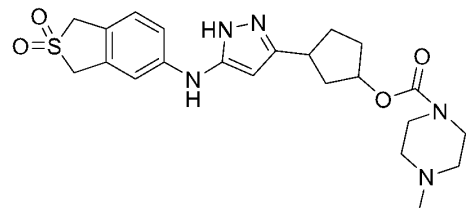
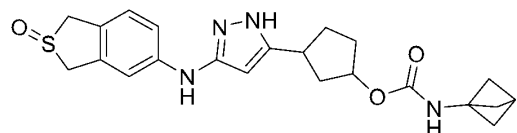
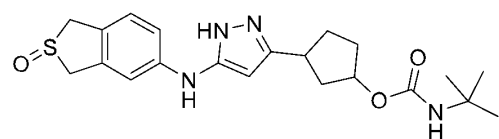
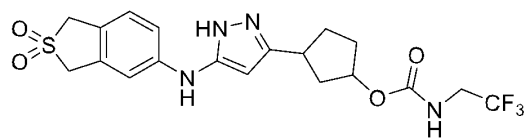
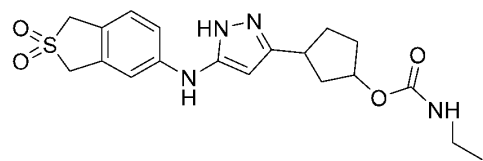
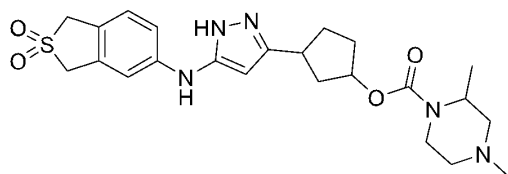
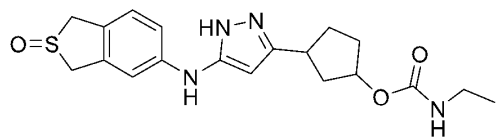
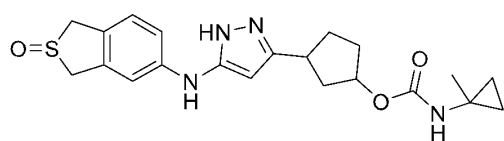
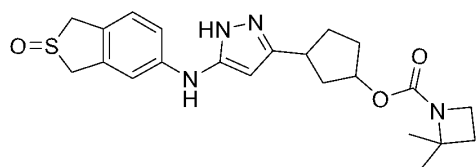
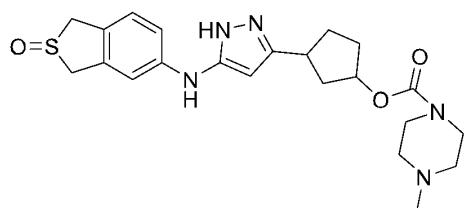
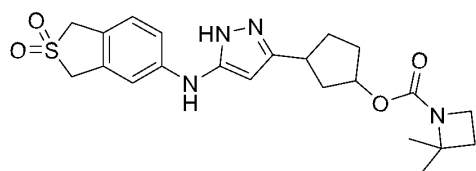
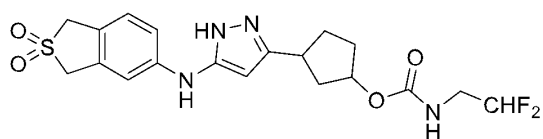
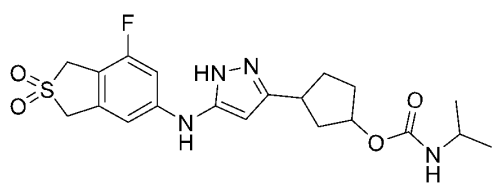
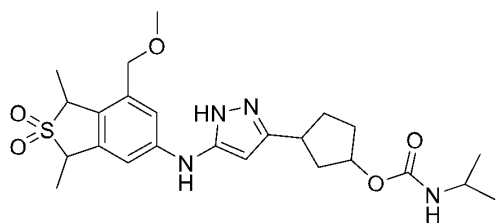
在一些实施方案中, 本公开不包括下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,

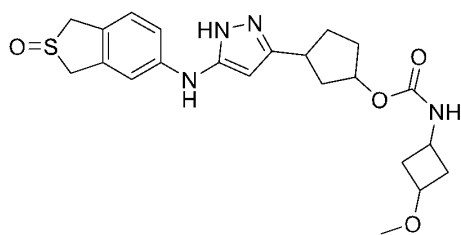


在一些实施方案中, 本公开包含上述定义的变量及其实施方案, 以及它们的任意组合。

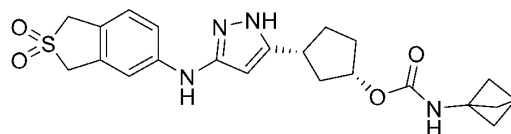
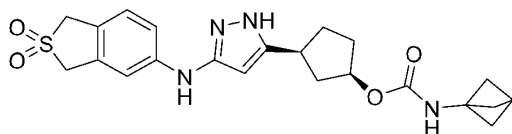
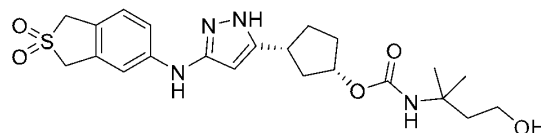
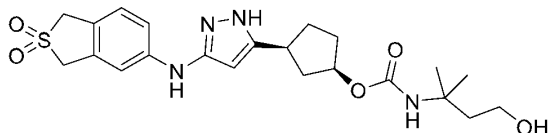
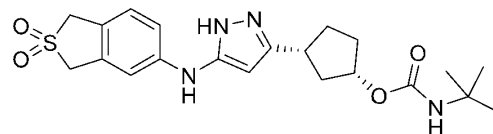
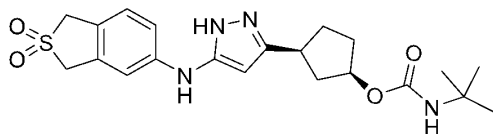
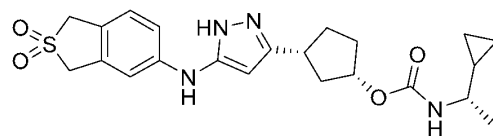
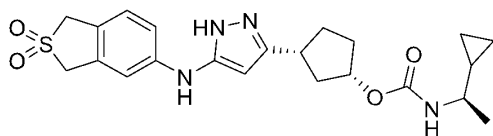
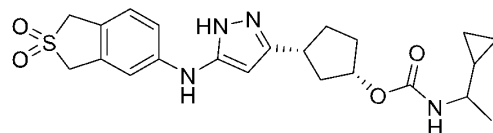
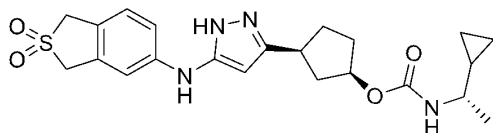
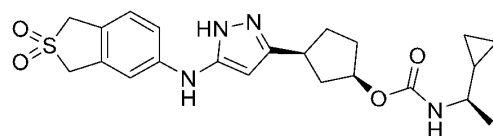
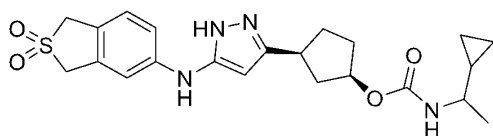
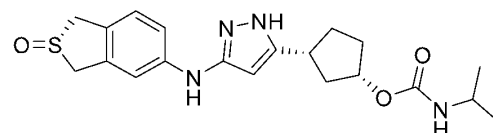
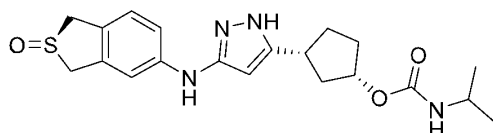
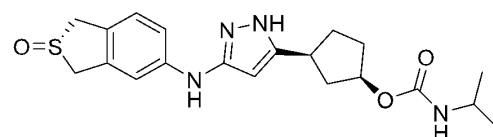
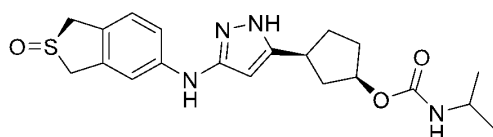
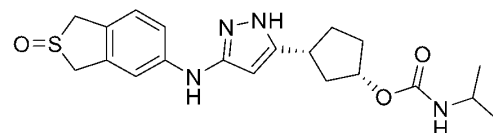
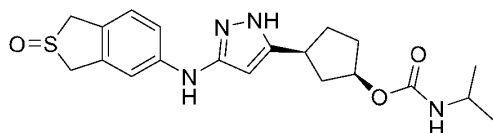
另一方面, 本公开还提供了下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐,

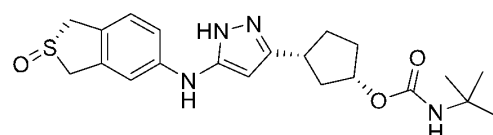
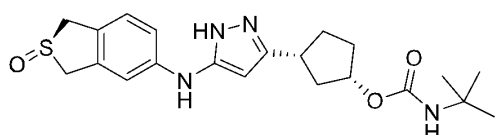
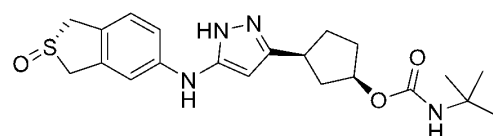
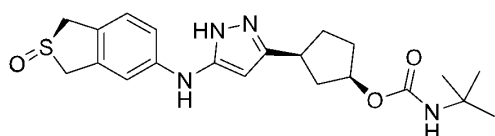
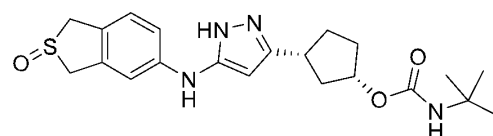
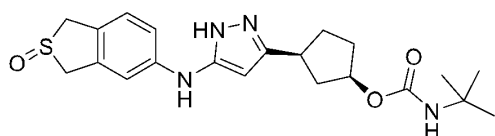
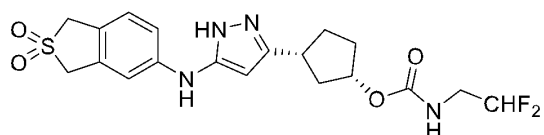
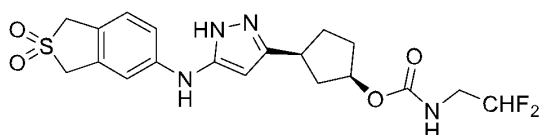
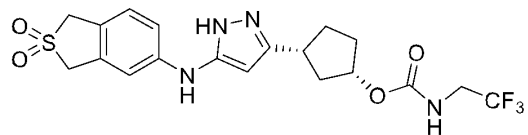
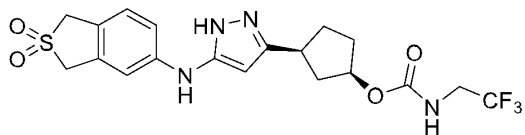
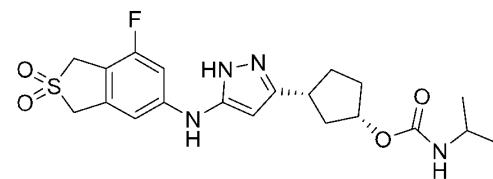
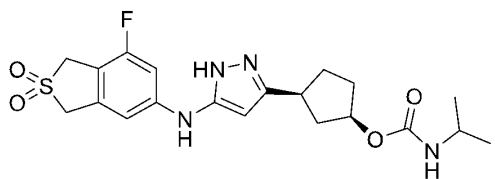
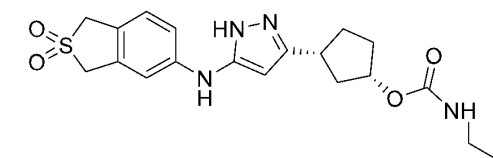
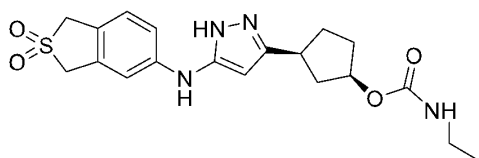
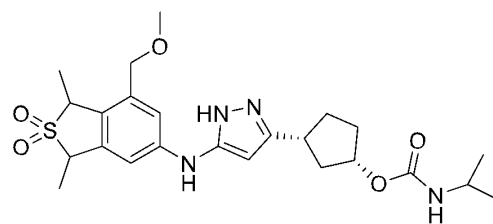
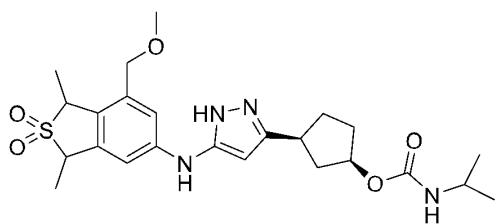
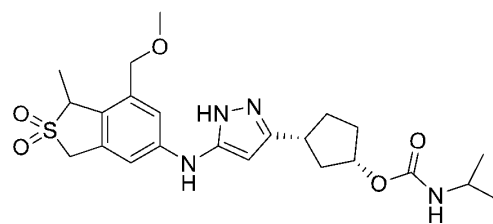
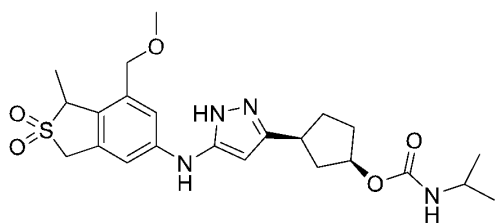


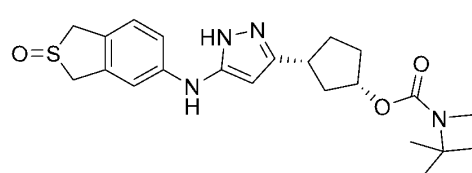
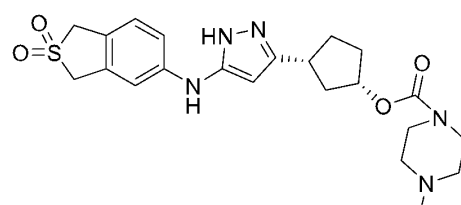
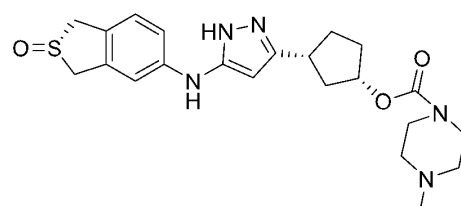
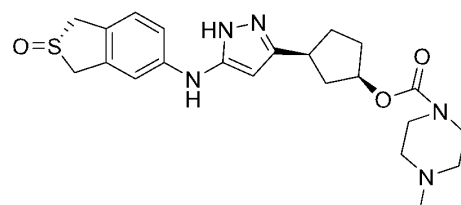
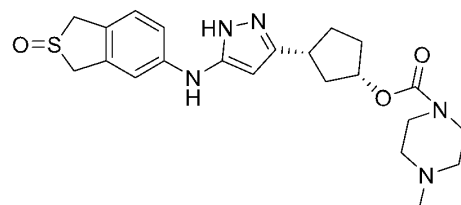
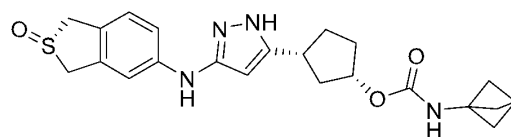
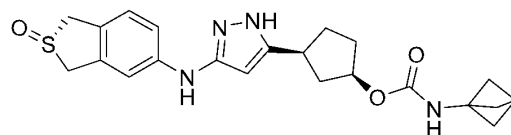
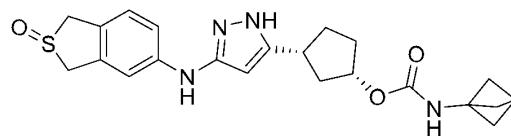
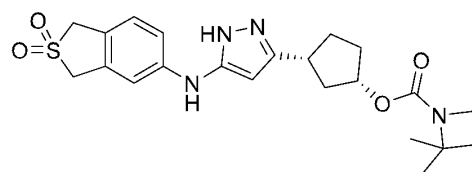
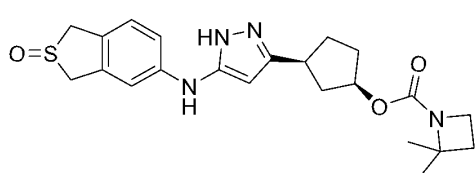
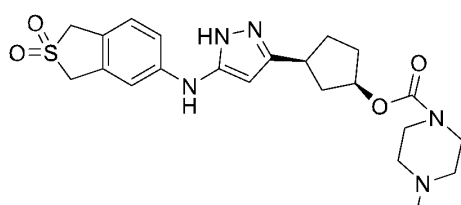
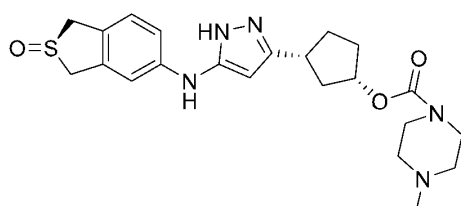
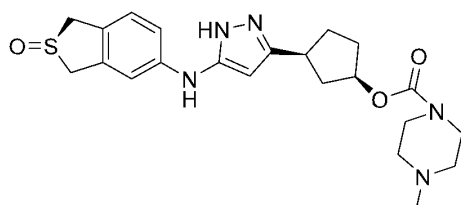
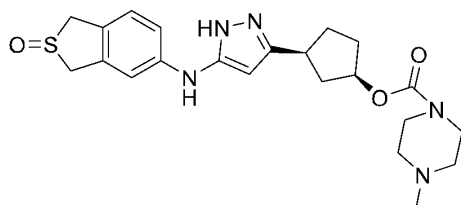
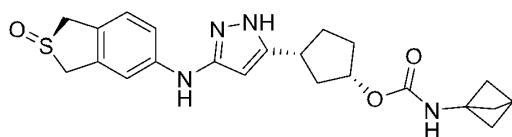
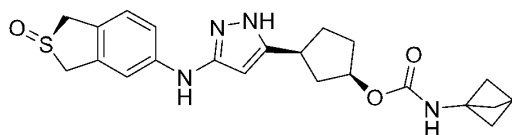
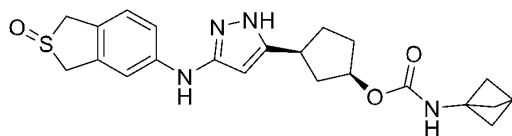
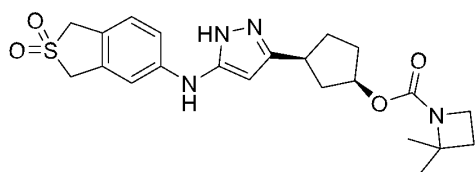


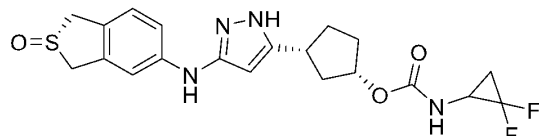
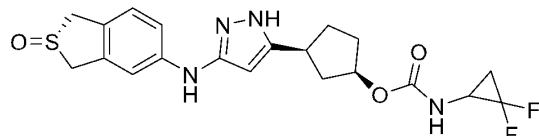
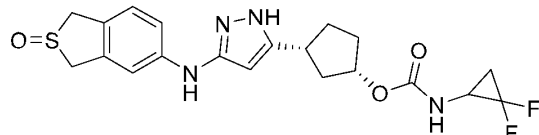
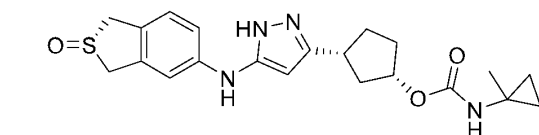
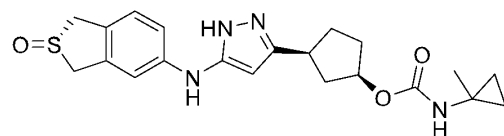
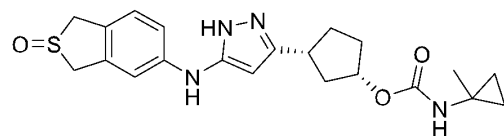
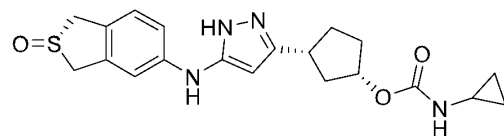
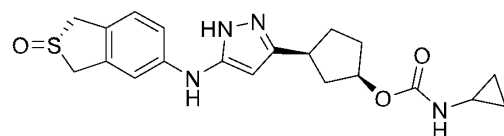
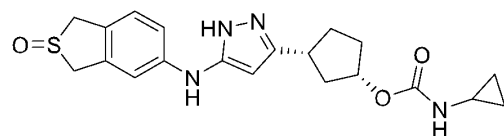
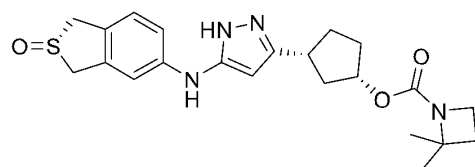
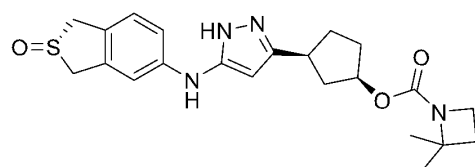
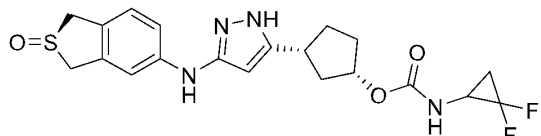
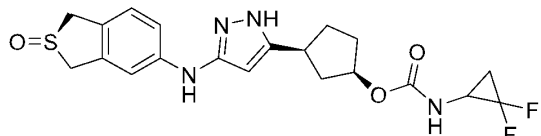
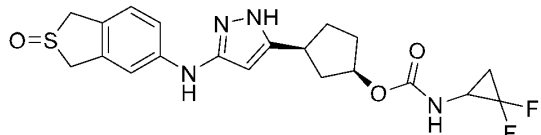
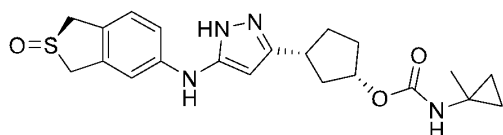
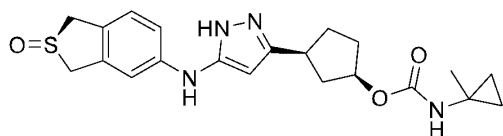
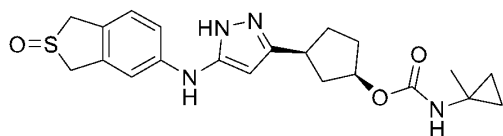
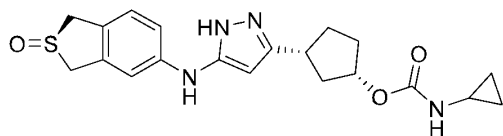
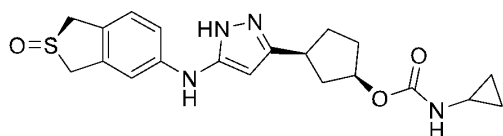
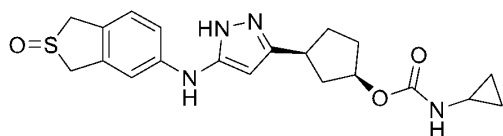
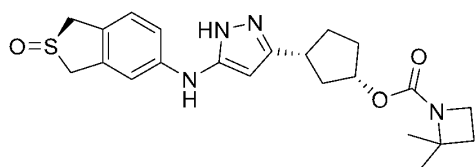
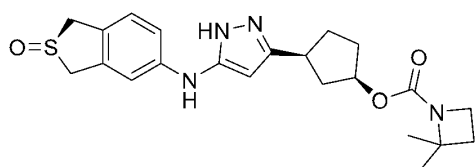


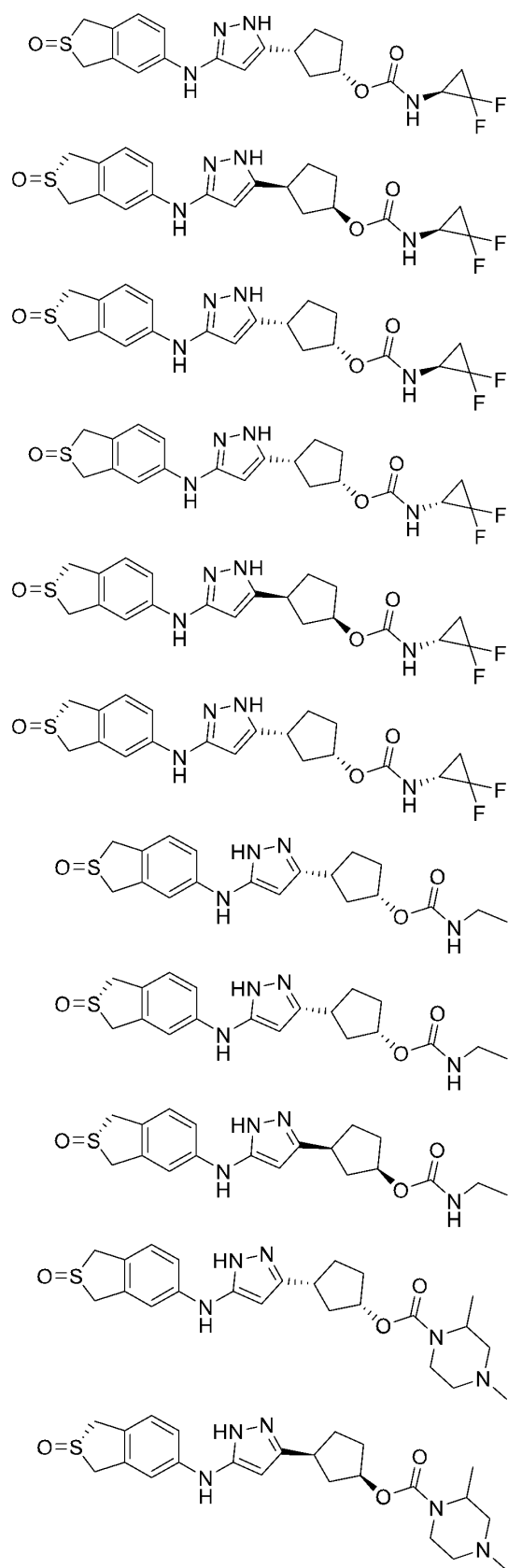
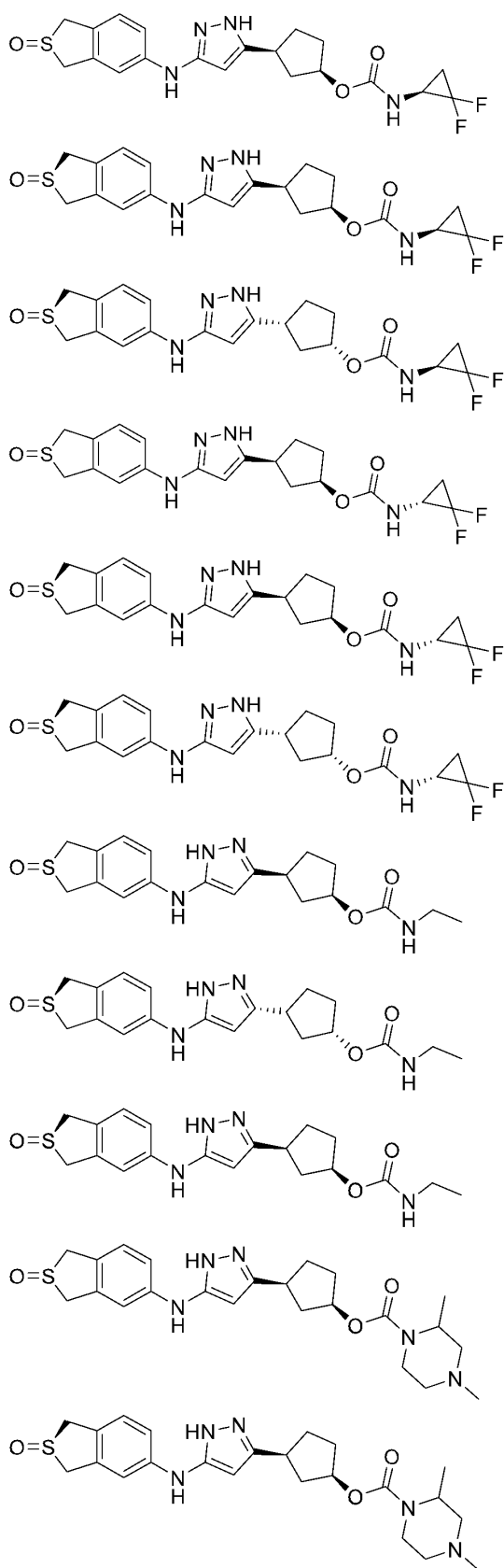
另一方面，本公开还提供了下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，

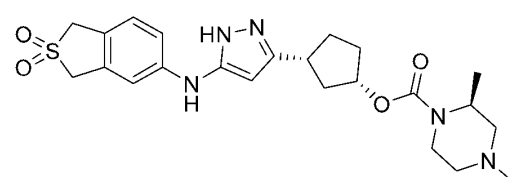
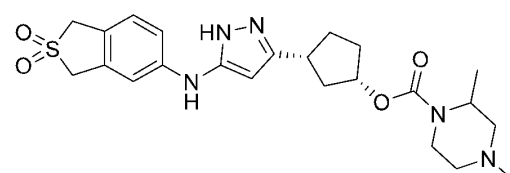
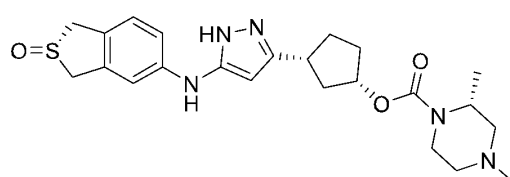
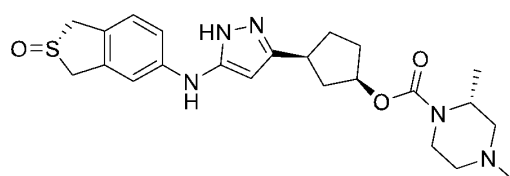
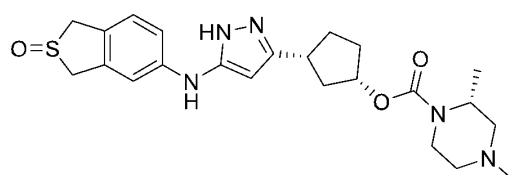
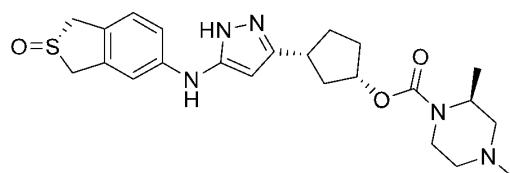
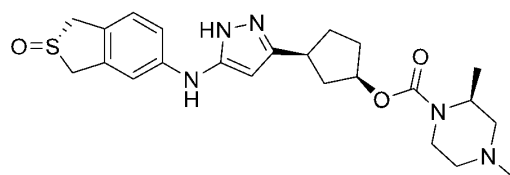
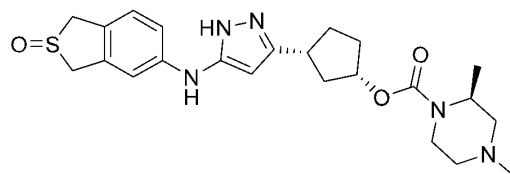
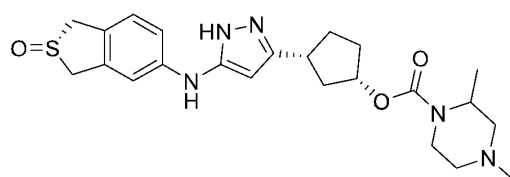
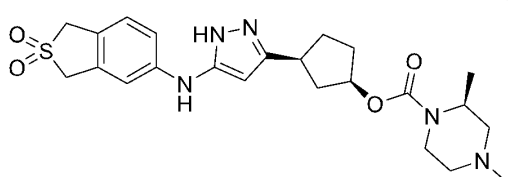
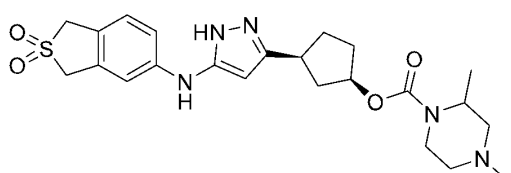
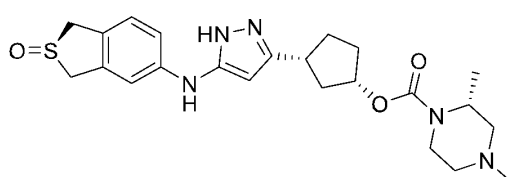
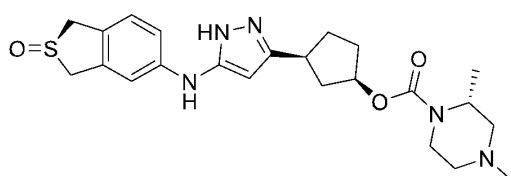
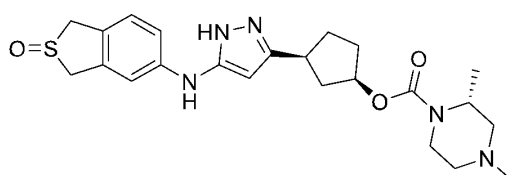
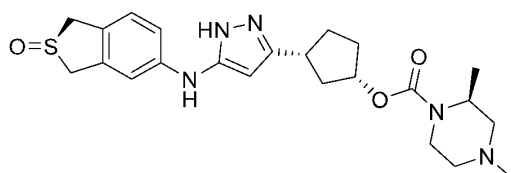
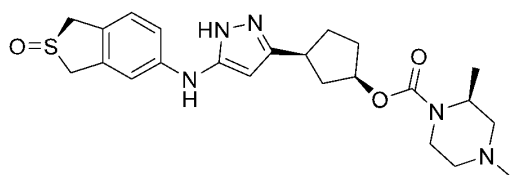
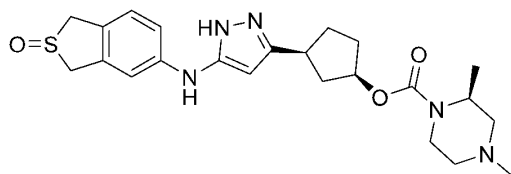
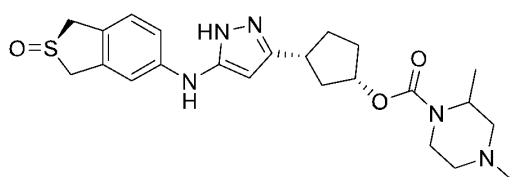


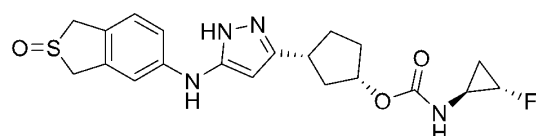
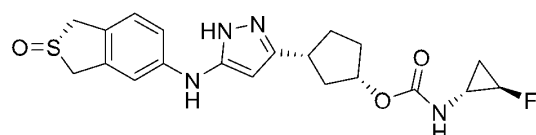
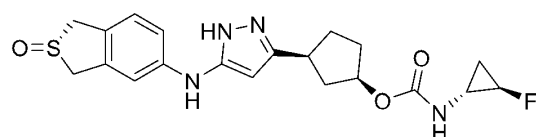
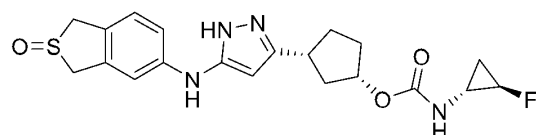
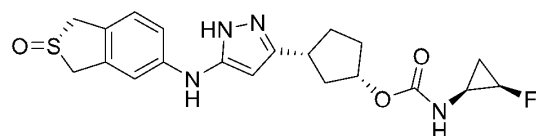
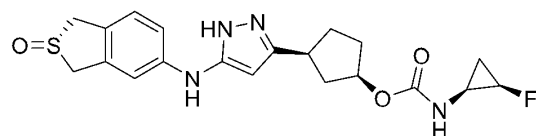
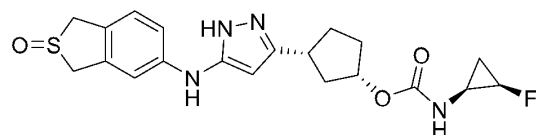
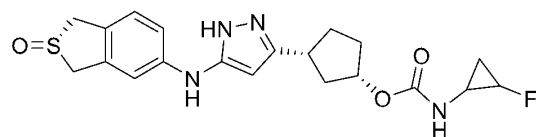
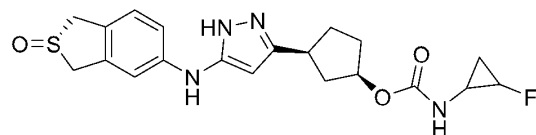
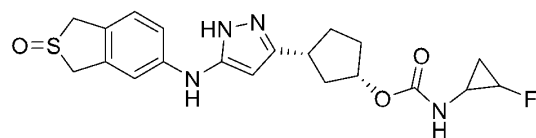
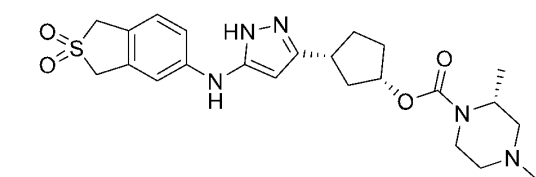
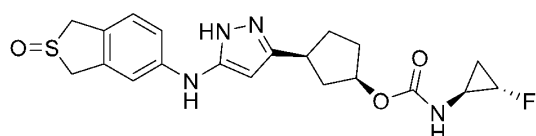
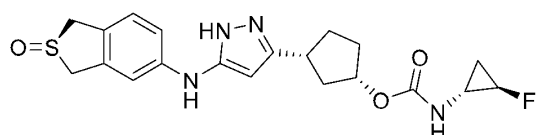
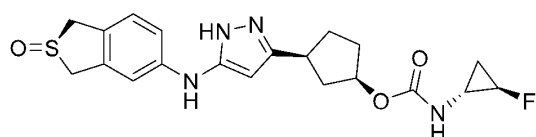
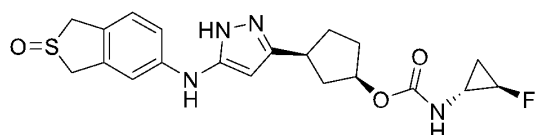
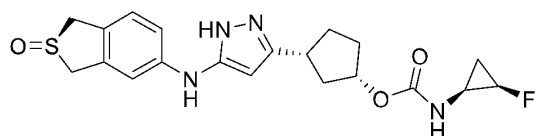
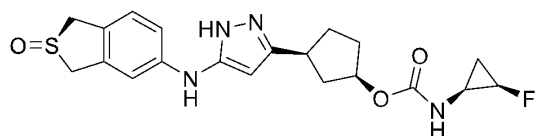
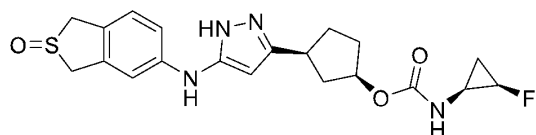
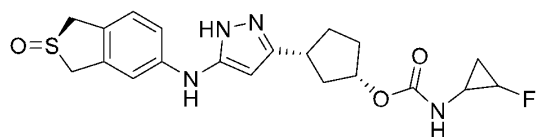
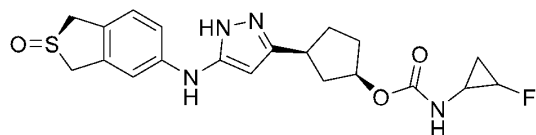
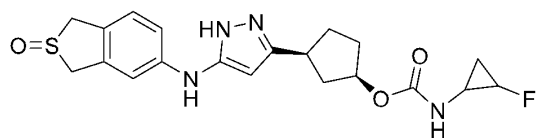
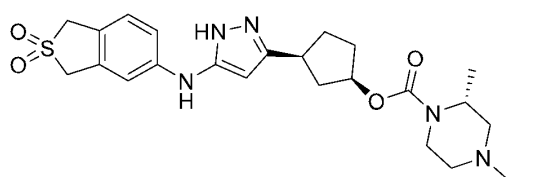


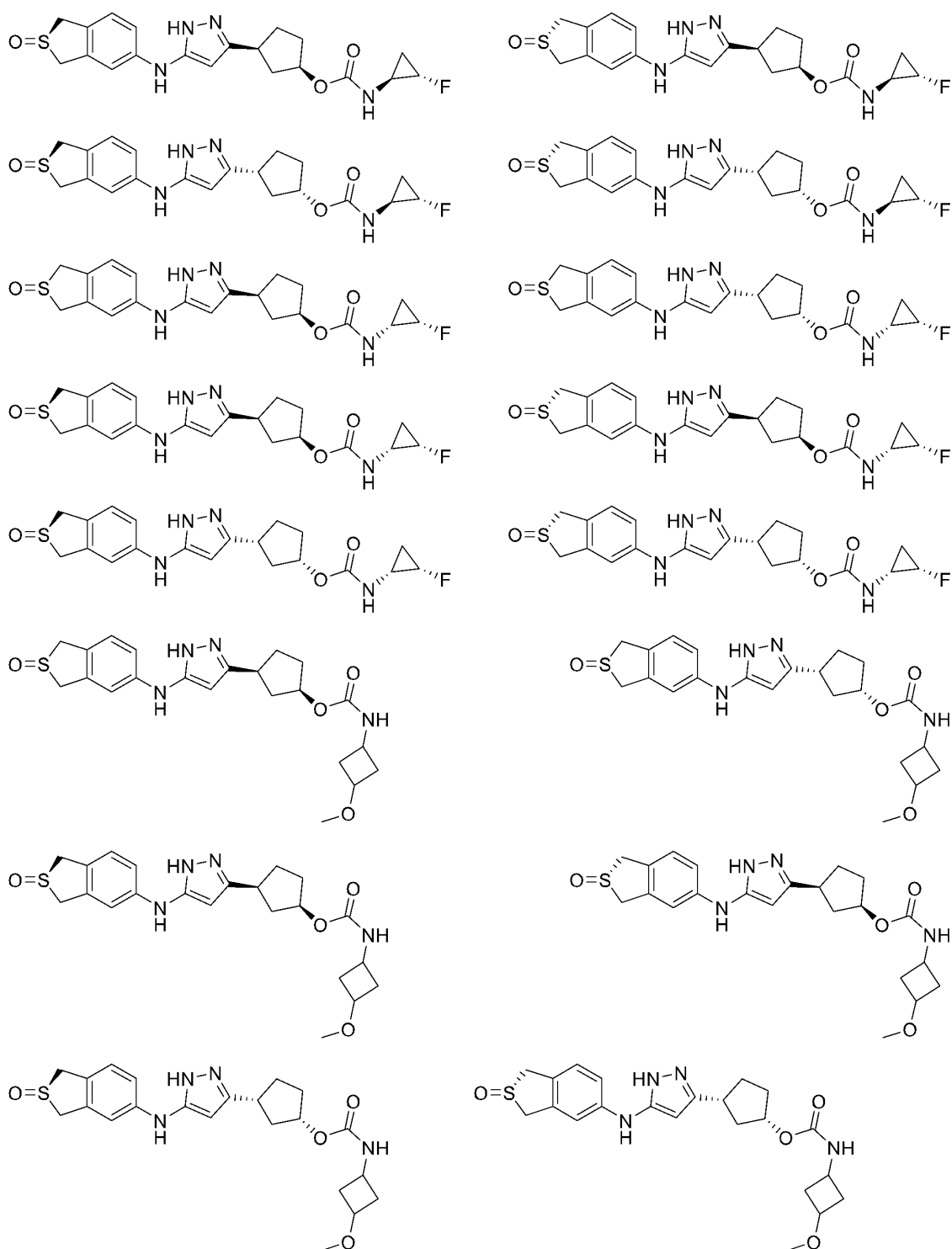












另一方面，本公开还提供一种药物组合物，其含有治疗或预防有效量的本公开所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本公开的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本公开还提供了本公开所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或其药物组合物在制备治疗或预防疾病的药物中的应用。

另一方面，本公开还提供了治疗或预防疾病的方法，包括对需要该治疗或预防的哺乳动物（优选人类）给予治疗或预防有效量的本公开所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

另一方面，本公开还提供了本公开所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐或其药物组合物在治疗或预防疾病中的应用。

另一方面，本公开还提供了用于治疗或预防疾病的本公开所述化合物其异构体或其药学上可接受的盐或其药物组合物。

在一些实施方案中，本公开所述疾病选自 CDK2 介导的疾病。

另一方面，本公开的一些实施方案中，所述 CDK2 介导的疾病选自肿瘤或癌症。

本公开中，所述“异构体”包括但不限于立体异构体或互变异构体。

在一些实施方案中，所述“异构体”选自立体异构体。

技术效果

本公开中的化合物作为全新结构的 CDK2 抑制剂，其对 CDK2 诱导的信号传导有良好的抑制作用，对 CDK2 CycA2 和 CDK2 CycE1 激酶均具有较好的抑制活性，至少在体内外抑制活性、安全性（例如低毒性）和 CDK2 选择性等一个或多个方面具有良好的性质。本公开的化合物药代动力学性质良好，可以发展成为新型 CDK2 抑制剂类药物。

相关定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物的盐，由本公开发明的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本公开的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。当本公开的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。本公开的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本公开的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本公开的化合物可以存在特定的立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异

构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本公开的范围之内。

除非另有规定，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型。

本公开的化合物和中间体还可以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本公开的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（ ^3H ），碘-125（ ^{125}I ）或 C-14（ ^{14}C ）。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本公开的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本公开的范围之内。例如，应当理解，本公开式 (I) 化合物中的一个或多个氢原子被替换为氘原子的化合物，仍在本公开式 (I) 化合物的范围内。

术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。氧取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

术语“1 个或多个取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，取代基可以包括重氢和氢的变体，取代基的数目包括 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10，以化学上可以实现为基础。

本文所述的“取代基”包括但不限于上下文提及的术语“烷基”、“烷氧基”、“环烷基”、“环烯基”、“杂环基”、“杂环烷基”、“杂环烯基”、“杂芳基”、“烷环”、“杂烷环”、“杂芳环”等，及相应的非限制性或示例性基团，其中所述“取代基”一些非限制性实例包括氘、氚、-OH、-SH、卤素、-NH₂、硝基、亚硝基、-CN、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、羧醛基团、亚胺基团、烷基、卤代-烷基、环烷基、卤代-环烷基、烯基、卤代-烯基、环烯基、卤代-环烯基、炔基、卤代-炔基、环炔基、卤代-环炔基、杂烷基、卤代-杂烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂芳烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷硫基、杂环基、杂环基氧基、杂环基硫基、杂环基烷基、杂环基烷氧基、杂环基烷硫基、酰基、酰氧基、氨基甲酸酯基团、酰胺基团、脲基、环氧基

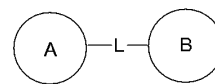
团和酯基团等,所述基团任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、-C(O)O-烷基、-OC(O)-烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-烷基、-C(O)N(烷基)₂、-NHC(O)-烷基、-C(O)-烷基、-S(O)-烷基、-S(O)₂-烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-烷基、-S(O)₂N(烷基)₂、环烷基、环烷基烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基烷基或芳基氧基。

在本文的部分实施方案中,所述“取代基”选自氘、氚、羟基、巯基、卤素、氨基、硝基、亚硝基、氰基、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、醛基、亚胺基团、C₁₋₁₂烷基、卤代-C₁₋₁₂烷基、3-12元环烷基、卤代-3-12元环烷基、C₂₋₁₂烯基、卤代-C₂₋₁₂烯基、3-12元环烯基、卤代-3-12元环烯基、C₂₋₁₂炔基、卤代-C₂₋₁₂炔基、8-12元环炔基、卤代-8-12元环炔基、C₁₋₁₂杂烷基、卤代-C₁₋₁₂杂烷基、C₁₋₁₂烷氧基、C₁₋₁₂烷硫基、6-10元芳基、6-10元芳基氧基、6-10元芳基硫基、6-10元芳基C₁₋₁₂亚烷基、6-10元芳基C₁₋₁₂烷氧基、6-10元芳基C₁₋₁₂烷硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、5-10元杂芳基亚烷基、5-10元杂芳基烷氧基、5-10元杂芳基烷硫基、3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基硫基、3-12元杂环基C₁₋₁₂亚烷基、3-12元杂环基C₁₋₁₂烷氧基、3-12元杂环基C₁₋₁₂烷硫基、C₁₋₁₂酰基、C₁₋₁₂酰氧基、氨基甲酸酯基团、C₁₋₁₂酰胺基、脲基、环氧基团、C₂₋₁₂酯基团和氧代,所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、C₁₋₁₂烷基、C₂₋₁₂烯基、C₂₋₁₂炔基、C₁₋₁₂烷氧基、卤代C₁₋₁₂烷氧基、C₁₋₁₂烷基氨基、二C₁₋₁₂烷基氨基、卤代C₁₋₁₂烷基氨基、卤代二C₁₋₁₂烷基氨基、羧基、-C(O)O-C₁₋₁₂烷基、-OC(O)-C₁₋₁₂烷基、-C(O)NH₂、-C(O)NH-C₁₋₁₂烷基、-C(O)N(C₁₋₁₂烷基)₂、-NHC(O)-C₁₋₁₂烷基、-C(O)-C₁₋₁₂烷基、-S(O)-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH-C₁₋₁₂烷基、-S(O)₂N(C₁₋₁₂烷基)₂、3-12元环烷基、3-12元环烷基C₁₋₁₂亚烷基、3-12元环烷基氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环基C₁₋₁₂亚烷基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环烷基、3-12元杂环基C₁₋₁₂亚烷基、3-12元杂环基氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基C₁₋₁₂亚烷基、5-10元杂芳基氧基、6-10元芳基、6-10元芳基C₁₋₁₂亚烷基或6-10元芳基氧基。

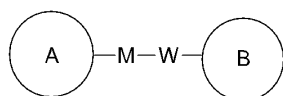
本文中的C_{m-n},是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C₁₋₆”是指该基团可具有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子或6个碳原子。例如C₁₋₃是指该基团可具有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子。

当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被0-2个R所取代,则所述基团可以任选地至多被两个R所取代,并且每种情况下的R都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

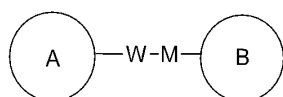
当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如A-L-Z中L代表单键时表示该结构实际上是A-Z。



当所列举的连接基团没有指明其连接方向,其连接方向是任意的,例如,中连接基团L为-M-W-,此时-M-W-既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环A和环B构成

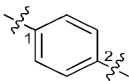


,也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环A和环B构成

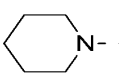
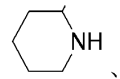
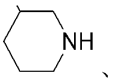
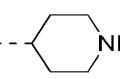


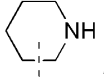
。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连； 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子

的两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相

连； 或  表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包

括 、、、 这 4 种连接方式，即使 -N- 上画出了 H 原子，但是

仍包括  这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的二价烃基，C₁₋₃ 亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基 (-CH₂-)、亚乙基 (-CH₂CH₂-)、亚丙基 (-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH(CH₃)-)。

除非另有规定，C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 *n* 至 *n+m* 个碳的任何一种具体情况，例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂，也包括 *n* 至 *n+m* 中的任何一个范围，例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等；同理，*n* 元至 *n+m* 元表示环上原子数为 *n* 至 *n+m* 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12

元环, 也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围, 例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

除非另有规定, 术语“ C_{3-6} 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团, 其为单环和双环体系, 所述 C_{3-6} 环烷基包括 C_{3-5} 、 C_{4-5} 和 C_{5-6} 环烷基等; 其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-6} 环烷基的实例包括, 但不限于, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定, 术语“ C_{3-6} 环烯基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的部分不饱和 (但不是完全不饱和的芳族) 的环状碳氢基团, 其为单环和双环体系, 所述 C_{3-6} 环烯基包括 C_{3-5} 、 C_{4-5} 和 C_{5-6} 环烯基等; 其可以是一价、二价或者多价。 C_{3-6} 环烯基的实例包括, 但不限于, 环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基等。

除非另有规定, 术语“3-6 元杂环基”是指完全饱和的或部分不饱和的 (但不是完全不饱和的杂芳族) 并且可以以单环、桥环、并环或螺环存在的非芳族环。除非另有指示, 该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子 (优选 1 或 2 个杂原子) 的 3 至 6 元环、4 至 6 元环、或 5 至 6 元环 (例如 3 元、4 元、5 元、6 元环)。3-6 元杂环基的非限制性实例包括但不限于环氧乙烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、吡咯烷基、N-甲基吡咯烷基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、4H-吡喃基、吗啉基、硫代吗啉基、四氢噻吩基等。

除非另有规定, 术语“3-6 元杂环烷基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的饱和和环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 $S(O)_p$, p 是 1 或 2)。其为单环体系。此外, 就该“3-6 元杂环烷基”而言, 杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烷基包括 3 元、4 元、5 元和 6 元杂环烷基等。3-6 元杂环烷基的实例包括但不限于氧杂环丙基、硫杂环丙基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、四氢噻吩基 (包括四氢噻吩-2-基和四氢噻吩-3-基等)、四氢噻吩 1,1,-二氧化物-3-基、四氢噻吩 1,1,-二氧化物-2-基、四氢呋喃基 (包括四氢呋喃-2-基等)、四氢吡喃基、哌啶基 (包括 1-哌啶基、2-哌啶基和 3-哌啶基等)、哌嗪基 (包括 1-哌嗪基和 2-哌嗪基等)、吗啉基 (包括 3-吗啉基和 4-吗啉基等)、二噁烷基、二噻烷基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪基、1,2-噻嗪基、六氢哒嗪基、高哌嗪基或高哌啶基等。

除非另有规定, 术语“3-6 元杂环烯基”本身或者与其他术语联合分别表示由 3 至 6 个环原子组成的部分不饱和 (但不是完全不饱和的杂芳族) 的环状基团, 其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子, 其余为碳原子, 其中氮原子任选地被季铵化, 氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 NO 和 $S(O)_p$, p 是 1 或 2)。其为单环体系。此外, 就该“3-6 元杂环烯基”而言, 杂原子可以占据杂环烷基与分子其余部分的连接位置。所述 3-6 元杂环烯基包括 3 元、4 元、5 元和 6 元杂环烯基等。3-6 元杂环烯基的实例包括但不限于二氢吡啶基、二氢吡咯基或四氢吡啶基。

除非另有规定，术语“5-6 元杂芳基”表示由 5 至 6 个环原子组成的具有共轭 π 电子体系的环状基团，其 1、2 或 3 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化(即 $C=O$ 、 NO 和 $S(O)_p$ ， p 是 1 或 2)。5-6 元杂芳基可通过杂原子或碳原子连接到分子的其余部分。所述 5-6 元杂芳基包括 5 元和 6 元杂芳基。所述 5-6 元杂芳基的实例包括但不限于吡咯基 (包括 *N*-吡咯基、2-吡咯基和 3-吡咯基等)、吡唑基 (包括 2-吡唑基和 3-吡唑基等)、咪唑基 (包括 *N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基和 5-咪唑基等)、噁唑基 (包括 2-噁唑基、4-噁唑基和 5-噁唑基等)、三唑基 (1*H*-1,2,3-三唑基、2*H*-1,2,3-三唑基、1*H*-1,2,4-三唑基和 4*H*-1,2,4-三唑基等)、四唑基、异噁唑基 (3-异噁唑基、4-异噁唑基和 5-异噁唑基等)、噻唑基 (包括 2-噻唑基、4-噻唑基和 5-噻唑基等)、呋喃基 (包括 2-呋喃基和 3-呋喃基等)、噻吩基 (包括 2-噻吩基和 3-噻吩基等)、吡啶基 (包括 2-吡啶基、3-吡啶基和 4-吡啶基等)、吡嗪基、嘧啶基 (包括 2-嘧啶基和 4-嘧啶基等)等。

除非另有规定，术语“ C_{5-8} 双环烷基”表示由 5 至 8 个碳原子组成的饱和碳氢环，其为双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。所述 C_{5-8} 双环烷基包括 C_{5-8} 或 C_{5-6} 双环烷基；其可以是一价、二价或者多价。 C_{5-8} 双环烷基的实例包括，但不限于，双环[1.1.1]戊烷等。

除非另有规定，术语“5-8 元双杂环烷基”表示由 5 至 8 个环原子组成的饱和环状基团，其 1、2、3 或 4 个环原子为独立选自 O、S 和 N 的杂原子，其余为碳原子，其中氮原子任选地被季铵化，碳、氮和硫杂原子可任选被氧化 (即 $C=O$ 、 NO 和 $S(O)_p$ ， p 是 1 或 2)。其为双环体系，其中双环体系包括螺环、并环和桥环。此外，就该“5-8 元双杂环烷基”而言，杂原子可以占据杂烷环与分子其余部分的连接位置。所述 5-8 元双杂环烷基包括 5-6 元杂烷环等。5-8 元双杂环烷基的实例包括但不限于 2-氮杂双环[1.1.1]戊烷等。

除非另有规定，术语“并”是指有两个或两个以上的环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的非芳香性的、饱和或部分不饱和的环体系，包括并碳环和并杂环，其中并杂环的环原子包含一个或多个独立地选自氧、氮和硫的杂原子。

除非另有规定，术语“杂”包括硫、氧、氮、磷、硅和/或硼的杂原子。

术语“治疗”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

- (i) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；
- (ii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本公开所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗或预防有效量”意指 (i) 治疗特定疾病、病况或障碍，或 (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、

病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的本公开化合物的用量。构成“治疗或预防有效量”的本公开化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

本公开化合物的治疗或预防剂量可根据例如以下而定：治疗或预防的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本公开化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性（例如疏水性）和给药途径。例如可通过含约 0.1~10%w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本公开化合物，用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约 0.001mg/kg~约 1000mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状况、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。可通过由体外或动物模型试验系统导出的剂量-反应曲线外推，得到有效剂量。

词语“包括（comprise）”或“包含（comprise）”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

“药物组合物”表示含有一种或多种本公开所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本公开的药物组合物可通过将本公开的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。

本公开的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本公开的实施例。

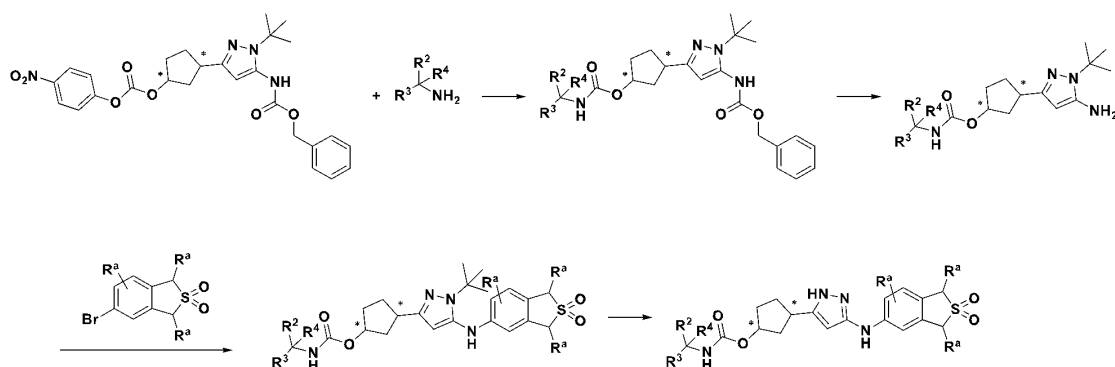
本公开具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本公开的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本公开的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本公开实施方式中所用原料或中间体可以通过市售获得或通过现有技术的方法制备得到。

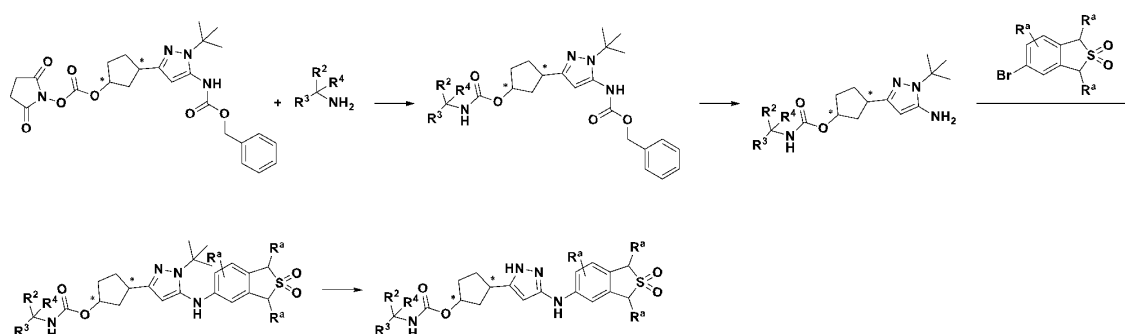
本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本公开中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

在一些实施方案中，本公开的部分化合物可以由有机合成领域技术人员参考以下路线来制备：

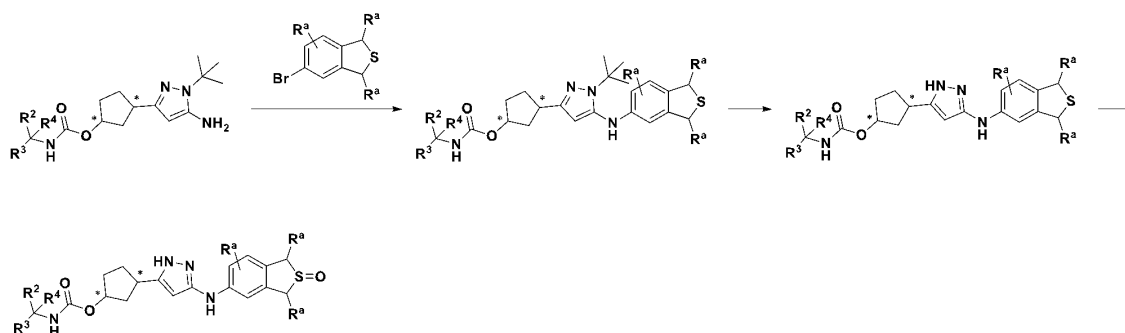
路线 1：



路线 2:



路线 3:



其中, R²、R³、R⁴和R^a如式(1)化合物所述。

本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构,如果本申请涉及化合物的绝对构型,则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法(S_XRD)和微晶电子衍射法。

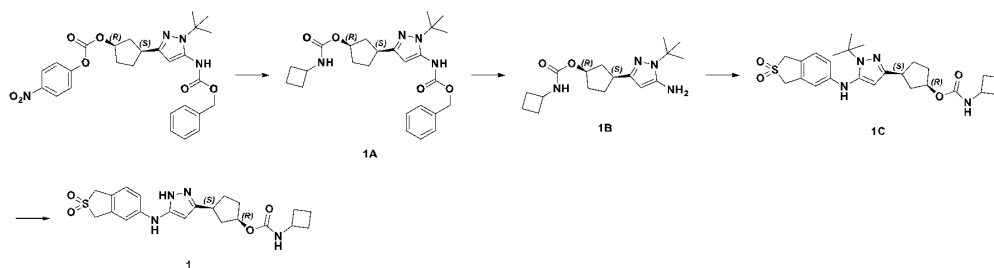
为清楚起见,进一步用实施例来阐述本公开,但是实施例并非限制本公开的范围。本公开所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

具体实施方式

下面通过实施例对本公开进行详细描述,但并不意味着对本公开任何不利限制。本文已经详细地描述

了本公开，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本公开精神和范围的情况下针对本公开具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1：化合物 1 的制备



苄基 (1-(叔丁基)-3-((1*S*,3*R*)-3-(4-硝基苯氧基)羧基)氧基)环戊基)-1*H*-吡唑-5-基)氨基甲酸酯(0.95 g)、*N,N*-二异丙基乙胺(0.70 g)和环丁胺(0.20 g)于四氢呋喃(30 mL)中，室温搅拌反应。反应完全，反应液减压蒸除溶剂，残留物加入乙酸乙酯，氢氧化钠水溶液(1*N*)、饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得中间体 **1A** (0.90 g)。MS (ESI): m/z 455.3 $[M+H]^+$ 。

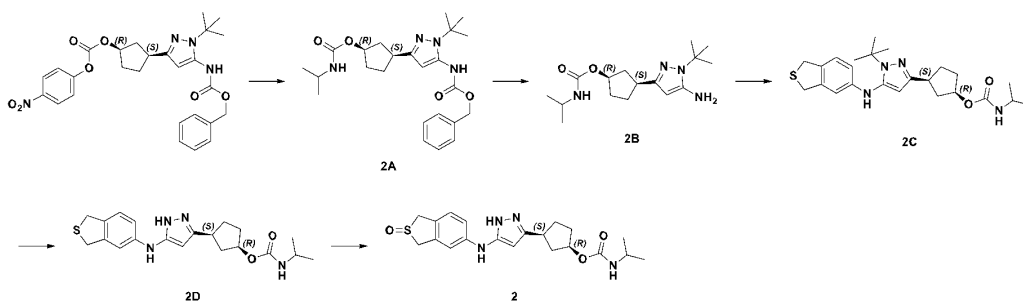
中间体 **1A** (0.826 g)、钯碳(钯含量 5%，含水量 50% (w/w)，0.15 g)于四氢呋喃(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)中，氢气氛围下室温搅拌反应。反应完全，过滤，浓缩得中间体 **1B** (0.435 g)。MS (ESI): m/z 321.18 $[M+H]^+$ 。

中间体 **1B** (0.3 g)、5-溴-1,3-二氢苯并[*c*]噻吩-2,2-二氧化物(0.347 g)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (0.11 g)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (0.067 g)、磷酸钾(0.596 g)于 *N,N*-二甲基甲酰胺(30 mL)。加毕，氮气保护下 110℃ 搅拌反应。反应完全，过滤，浓缩并通过柱层析(展开剂：二氯甲烷/甲醇)分离得中间体 **1C** (0.35 g)。MS (ESI): m/z 487.30 $[M+H]^+$ 。

中间体 **1C** (0.35 g)于乙醇(2 mL)和稀盐酸(1*N*，20 mL)中，微波 100℃ 搅拌反应。反应完全，反应液减压蒸除溶剂，残留物用饱和碳酸氢钠水溶液调节 pH 至碱性，二氯甲烷萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经中低压制备液相(C18 色谱柱，乙腈/水(20/80)，洗脱液中含千分之一氨水)纯化得化合物 **1** (65 mg)。MS (ESI): m/z 431.1753 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.54 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.44 (td, 1H), 2.09 (ddd, 2H), 2.01 (q, 1H), 1.88 (p, 3H), 1.71 (q, 2H), 1.55 (dp, 3H)。

实施例 2：化合物 2 的制备

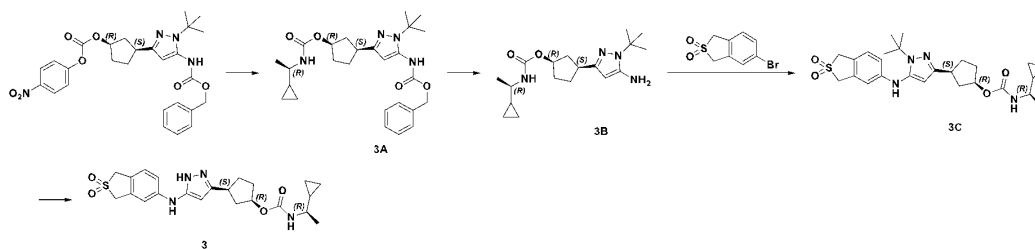


参考实施例 1 化合物 **1** 的制备方法，将其中环丁胺换成异丙胺，5-溴-1,3-二氢苯并[*c*]噻吩-2,2-二氧化物换成 5-溴-1,3-二氢苯并[*c*]噻吩，得到实施例 2 关键中间体 **2D** (75 mg)。MS (ESI): m/z 387.29 $[M+H]^+$ 。

-15℃条件下，**2D** (75 mg)，间氯过氧苯甲酸 (30 mg) 于二氯甲烷 (30 mL) 溶液中，搅拌反应。反应完全，加水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，并通过柱层析（展开剂：二氯甲烷/甲醇）分离得到实施例 2 化合物 **2** (30 mg)。MS (ESI): m/z 403.1803 $[M+H]^+$

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.94 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.31–4.23 (m, 2H), 3.96–3.87 (m, 2H), 3.56–3.59(m, 1H), 3.03 (q, 1H), 2.43–2.50(m, 1H), 2.02–2.00 (m, 1H), 1.99 (ddd, 1H), 1.92–1.86 (m, 3H), 1.73 (s, 6H).

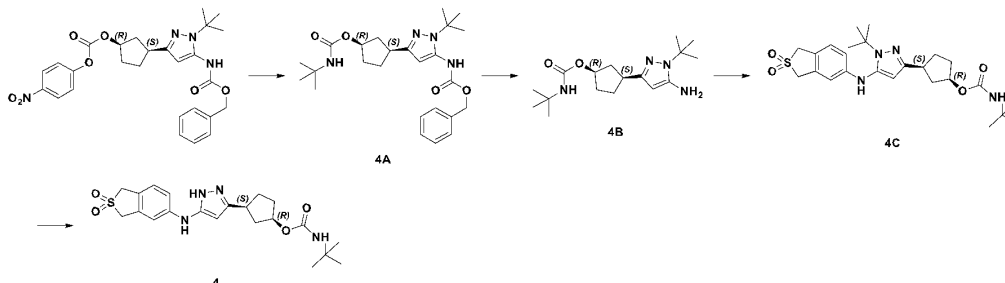
实施例 3: 化合物 3 的制备



参考实施例 1 化合物 1 的制备方法, 将其中环丁胺换成(S)-1-环丙基乙胺盐酸盐, 得到实施例 3 化合物 3 (21 mg)。MS (ESI): m/z 445.1906 $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.02 (dt, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.90 (q, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.81 (s, 1H), 0.42 – 0.29 (m, 2H), 0.24 (dd, 1H), 0.10 (dd, 1H).

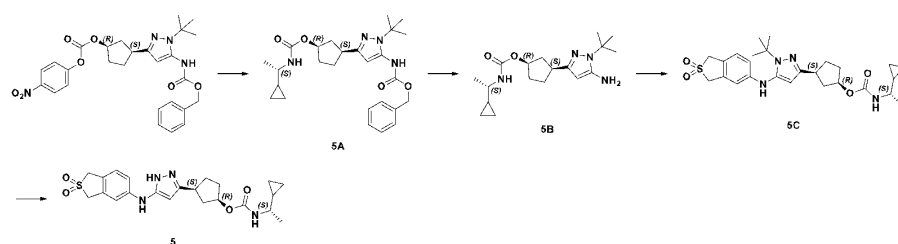
实施例 4：化合物 4 的制备



参考实施例1化合物1的制备方法,将其中环丁胺换成叔丁胺,得到实施例4化合物4 (15 mg)。MS (ESI): m/z 433.1903 $[M+H]^+$ 。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.02 (q, 1H), 2.45 (dt, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.89 (ddd, 1H), 1.71 (dt, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.21 (s, 9H).

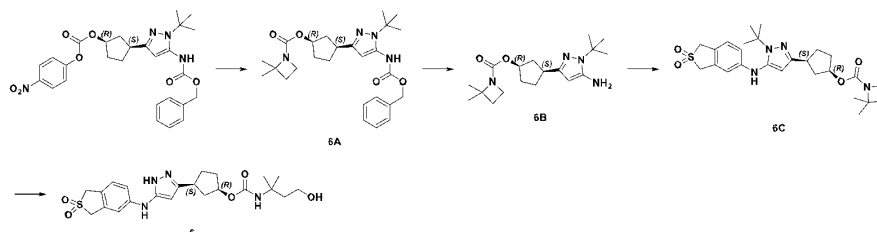
实施例 5: 化合物 5 的制备



参考实施例 1 化合物 **1** 的制备方法，将其中环丁胺换成(R)-1-环丙基乙胺盐酸盐，得到实施例 5 化合物 **5** (15 mg)。MS (ESI): m/z 445.1906 $[M+H]^+$ 。

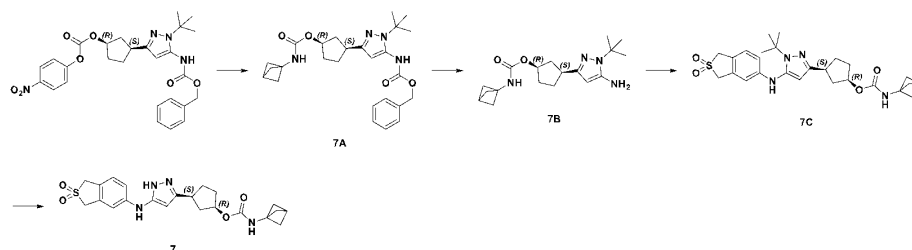
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.02 (dt, 2H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.90 (q, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.08 (d, 3H), 0.81 (s, 1H), 0.42 – 0.29 (m, 2H), 0.24 (dd, 1H), 0.10 (dd, 1H).

实施例 6：化合物 6 的制备



参考实施例 1 化合物 **1** 的制备方法，将其中环丁胺换成 2, 2-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐，得到实施例 6 化合物 **6** (5 mg)。MS (ESI): m/z 463.2017 $[M+H]^+$ 。

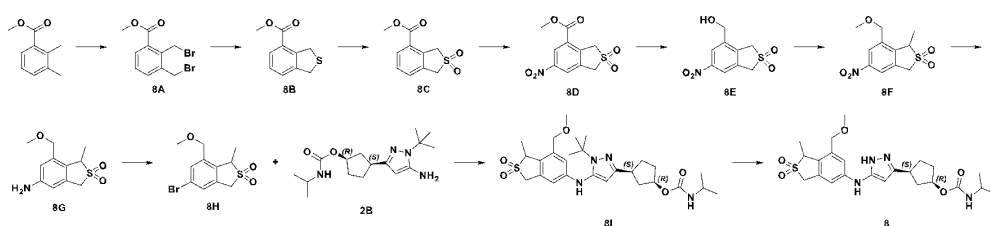
实施例 7：化合物 7 的制备



参考实施例 1 化合物 **1** 的制备方法，将其中环丁胺换成双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐，得到实施例 7 化合物 **7** (30 mg)。MS (ESI): m/z 443.1758 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.90 (m, 7H), 1.71 (m, 2H), 1.59 (s, 1H).

实施例 8：化合物 8 的制备



2,3-二甲基苯甲酸甲酯 (14 g)、N-溴代丁二酰亚胺 (30 g)、过氧化苯甲酰 (1.02 g) 于 1,2-二氯乙烷 (40 mL) 中, 80°C 搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂, 并通过柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **8A** (28 g)。

8A (26 g)、九水硫化钠 (24 g) 于乙醇 (500 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂, 水洗, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 并通过柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **8B** (6.71 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)。

-20°C 条件下, **8B** (6.71 g)、间氯过氧苯甲酸 (21 g) 于二氯甲烷 (250 mL) 中搅拌反应。反应完全, 饱和碳酸氢钠水溶液洗, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸钠干燥, 并通过柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **8C** (5.4 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.54 (t, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)。

冰浴条件下, 浓硝酸 (2.5 g) 缓慢滴加到 **8C** (5.4 g) 的浓硫酸 (30 mL) 搅拌液中。反应完全, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 并通过柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **8D** (4.56 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.57 – 8.55 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.72 (s, 2H), 3.93 (s, 3H)。

-5°C 条件下, 二异丁基氢化铝 (28 mL 1.5M) 缓慢滴加到 **8D** (4.56 g) 的四氢呋喃 (100 mL) 溶液中, 搅拌反应。反应完全, 饱和酒石酸钾钠水溶液洗, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 并通过柱层析 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇) 分离得中间体 **8E** (3.5 g)。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H)。

-5°C 条件下, 碘甲烷 (3.05 g) 缓慢滴加到 **8E** (3.5 g) 和钠氢 (1.72 g) 的 DMF (50 mL) 溶液中, 搅拌反应。反应完全, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 并通过柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **8F** (2.0 g)。MS (ESI): m/z : 270.06 [M-H] $^-$ 。

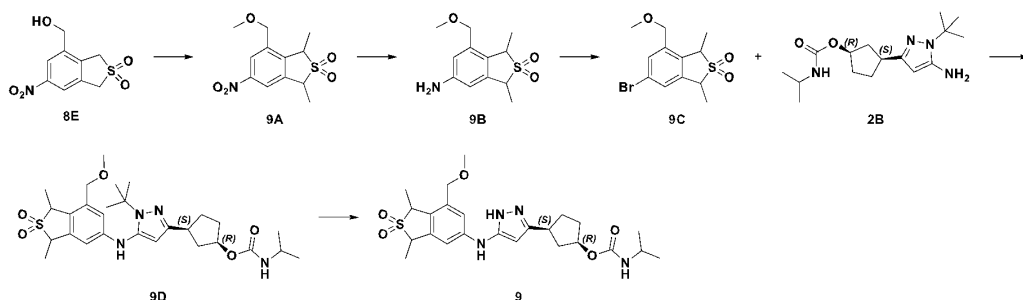
Pd-C (0.8 g) 缓慢加到 **8F** (2.0 g) 的四氢呋喃 (50 mL) 溶液中, 氢气置换 2-3 次后室温搅拌反应。反应完全, 过滤, 浓缩得中间体 **8G** (1.8 g)。

8G (1 g)、溴化铜 (1.24 g)、亚硝酸叔丁酯 (0.67 g) 于乙腈 (15 mL) 中, 氮气保护, 油浴 40°C 反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂, 并通过柱层析 (展开剂: 二氯甲烷/甲醇) 分离得中间体 **8H** (800 mg)。

参考实施例 1 化合物 **1** 的制备方法, 将其中中间体 5-溴-1,3-二氢苯并[c]噻吩-2,2-二氧化物换成中间体 **8H**, 得到实施例 8 化合物 **8** (18 mg)。MS (ESI): m/z 477.2172 [M+H] $^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.27 (t, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.44 (dd, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.90 (ddd, 1H), 1.70 (dd, 2H), 1.61 (d, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.03 (dd, 6H)。

实施例 9: 化合物 9 的制备

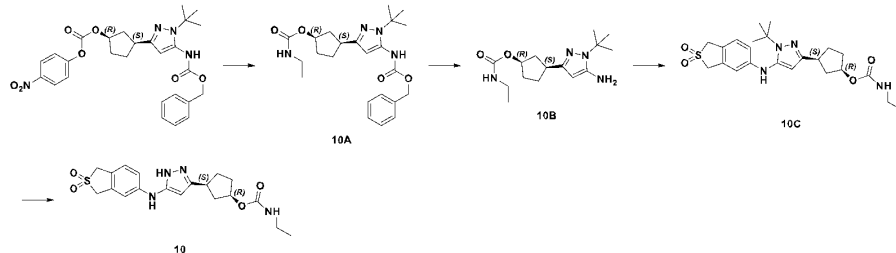


-5°C条件下, 碘甲烷 (3.0 g) 缓慢滴加到 **8E** (1.75 g) 和钠氢 (0.85 g) 的 DMF (30 mL) 溶液中, 搅拌反应。反应完全, 加水淬灭反应, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 并通过柱层析 (展开剂: 石油醚/乙酸乙酯) 分离得中间体 **9A** (1.0 g)。

参考实施例 8 化合物 **8** 的制备方法, 将其中中间体 **8F** 换成中间体 **9A**, 得到实施例 9 化合物 **9** (18 mg)。
MS (ESI): m/z m/z: 491.2330[M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.77 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.53 – 4.44 (m, 2H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.46 (dt, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.94 – 1.87 (m, 1H), 1.72 (d, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.04 (dd, 6H)。

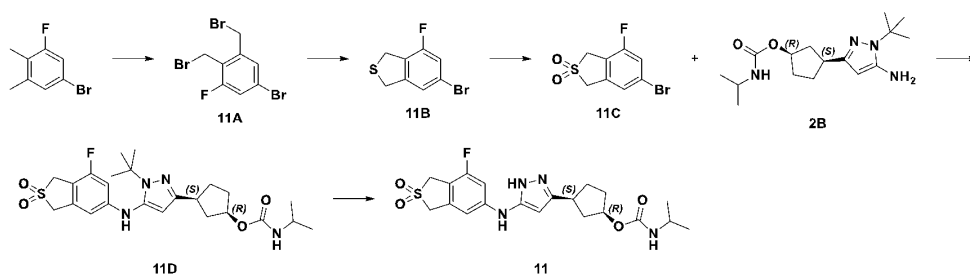
实施例 10: 化合物 10 的制备



参考实施例 1 化合物 **1** 的制备方法, 将其中环丁胺换成乙胺, 得到实施例 10 化合物 **10** (150 mg)。MS (ESI): m/z 405.1598[M+H]⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.02 (t, 1H), 5.63 (d, 1H), 4.99 (q, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.04 (t, 1H), 2.99 (p, 2H), 2.45 (dt, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.91 (q, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.61 (d, 1H), 0.99 (t, 3H)。

实施例 11: 化合物 11 的制备

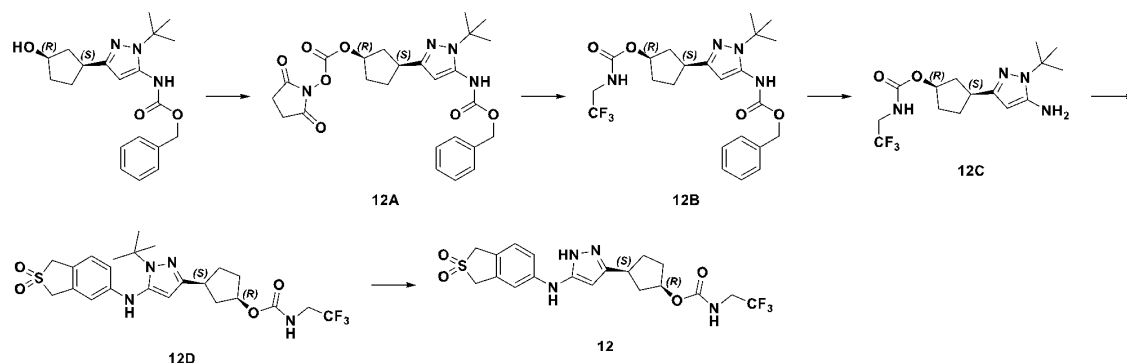


参考实施例 8 化合物 **8** 的制备方法, 将其中 2,3-二甲苯甲酸甲酯换成 5-溴-1-氟-2,3-二甲苯, 得到实施例 11 的关键中间体 **11C** (410 mg)。

参考实施例 1 化合物 **1** 的制备方法, 将其中中间体 5-溴-1,3-二氢苯并[c]噻吩-2,2-二氧化物换成中间体 **11C**, 得到实施例 11 化合物 **11** (80 mg)。MS (ESI): m/z 437.1656[M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.83 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 1H), 2.46 (p, 1H), 2.01 (q, 1H), 1.89 (ddt, 1H), 1.72 (d, 2H), 1.59 (s, 1H), 1.03 (dd, 6H)。

实施例 12: 化合物 12 的制备

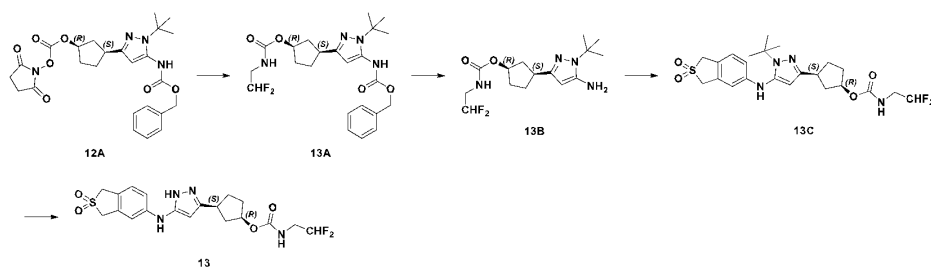


(1-(叔丁基)-3-((1S,3R)-3-羟基环戊基)-1H-吡唑-5-基)氨基甲酸苄酯(2.00 g)、三乙胺 (1.70 g)和双(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)碳酸酯(4.30 g)于乙腈(20 mL)中, 40℃搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂并通过柱层析(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 **12A** (1.73 g)。MS (ESI): m/z 499.32 [M+H]⁺。

参考实施例 1 化合物 **1** 的制备方法, 将其中环丁胺换成三氟乙胺, 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)氨基甲酸酯换成中间体 **12A** 得到实施例 12 化合物 **12** (44 mg)。MS (ESI): m/z 459.1316[M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.06 (qd, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.76 (td, 2H), 3.06 (p, 1H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.01 (dd, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.75 (qd, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 1H)。

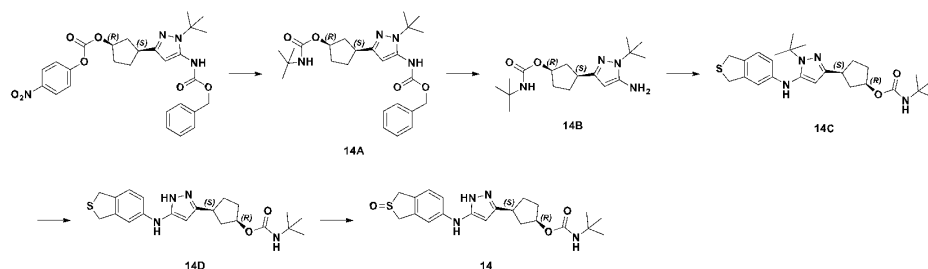
实施例 13: 化合物 13 的制备



参考实施例 12 化合物 **12** 的制备方法, 将其中三氟乙胺换成二氟乙胺, 得到实施例 13 化合物 **13** (60 mg)。MS (ESI): m/z 441.1408 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.73 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.14 – 5.81 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.03 (tdd, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 3.05 (p, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 1H), 2.02 (q, 1H), 1.97 – 1.86 (m, 1H), 1.73 (td, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 1H)。

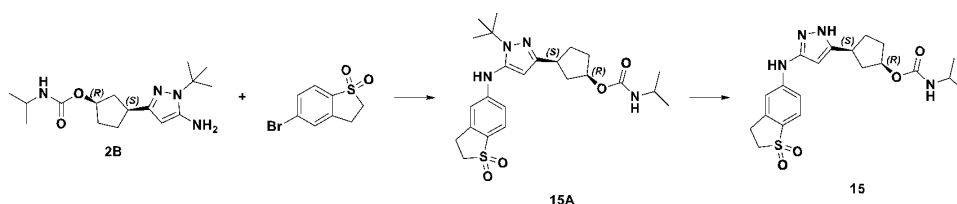
实施例 14: 化合物 14 的制备



参考实施例 2 化合物 2 的制备方法, 将其中异丙胺换成叔丁胺, 得到实施例 14 化合物 14 (60 mg)。MS (ESI): m/z 417.1954 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.36 – 4.18 (m, 2H), 4.03 – 3.84 (m, 2H), 3.02 (q, 1H), 2.46 (dt, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.89 (ddd, 1H), 1.77 – 1.52 (m, 3H), 1.21 (s, 9H).

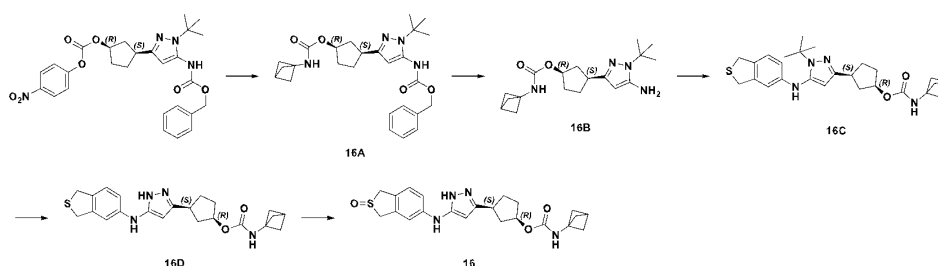
实施例 15: 化合物 15 的制备



参考实施例 1 化合物 1 的制备方法, 将其中 5-溴-1,3-二氢苯并[c]噻吩-2,2-二氧化物换成中间体 5-溴-2,3-二氢苯并噻吩 1,1-二氧化物, 中间体 1B 换成 2B 得到实施例 15 化合物 15 (30 mg)。MS (ESI): m/z 419.1752 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.03 (m, 6H).

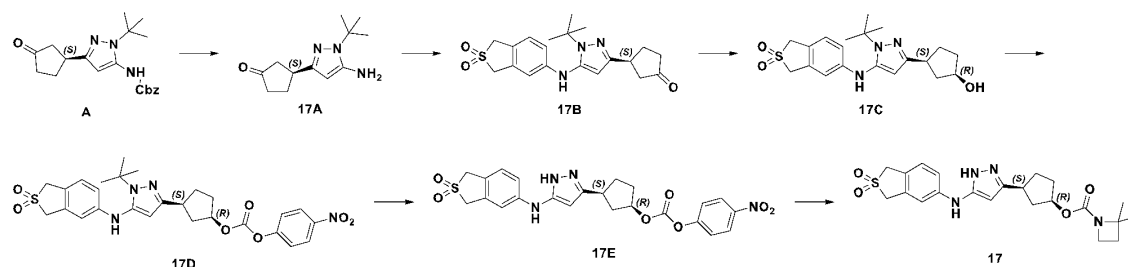
实施例 16: 化合物 16 的制备



参考实施例 2 化合物 2 的制备方法, 将其中异丙胺换成双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐得到实施例 16 化合物 16 (35 mg)。MS (ESI): m/z 427.1804 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.27 (dd, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.13 – 2.95 (m, 1H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.98 (d, 8H), 1.66 (d, 3H).

实施例 17: 化合物 17 的制备



中间体 A (5 g)、钨碳 (钨含量 5%, 含水量 50% (w/w), 0.5 g) 于四氢呋喃(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL)中, 氢气氛围下室温搅拌反应。反应完全, 过滤, 浓缩得中间体 17A (2.9 g)。MS (ESI): m/z 222.31 $[M+H]^+$ 。

17A (2.9 g)、5-溴-1,3-二氢苯并[c]噻吩-2,2-二氧化物 (5 g)、氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钨(II) (2.1 g)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (1.3 g)、磷酸钾(8.6 g) 于 1, 4-二氧六环(100 mL)。加毕, 氮气保护下 110℃ 搅拌反应。反应完全, 过滤, 浓缩并通过柱层析(展开剂: 二氯甲烷/甲醇)分离得中间体 17B (4 g)。MS (ESI): m/z 388.25 $[M+H]^+$ 。

-78℃条件下, 三乙基硼氢化锂 (25.8 mL, 1 mol/L) 缓慢滴加到 17B (4 g) 的四氢呋喃 (50 mL) 搅拌液中。反应完全, 饱和碳酸氢钠水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 并通过柱层析(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 17C (1.65 g)。MS (ESI): m/z 390.26 $[M+H]^+$ 。

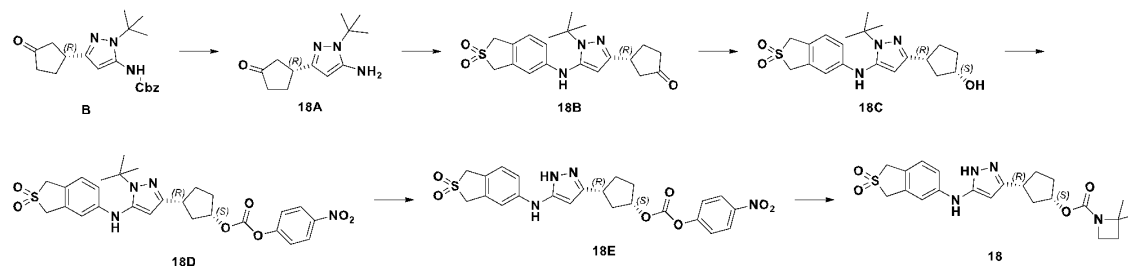
17C (1.65 g)、对硝基氯甲酸酯 (0.9 g)、4-二甲氨基吡啶(0.1 g)和吡啶 (1 g) 于二氯甲烷(30 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂并通过柱层析(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 17D (1.02 g)。MS (ESI): m/z 555.25 $[M+H]^+$ 。

17D (1.02 g) 于甲酸(50 mL) 中, 100℃ 搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂并通过柱层析(展开剂: 石油醚/乙酸乙酯)分离得中间体 17E (0.25 g)。MS (ESI): m/z 499.20 $[M+H]^+$ 。

17E (0.25 g)、N,N-二异丙基乙基胺(0.32 g)和 2,2-二甲基氮杂环丁烷盐酸盐(0.18 g) 于四氢呋喃(10 mL) 中, 室温搅拌反应。反应完全, 反应液减压蒸除溶剂并通过柱层析(展开剂: 二氯甲烷/甲醇)分离得到实施例 17 化合物 17 (30 mg)。MS (ESI): m/z 445.1904 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.06 – 4.94 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.98 – 1.91 (m, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.39 – 1.31 (m, 6H)。

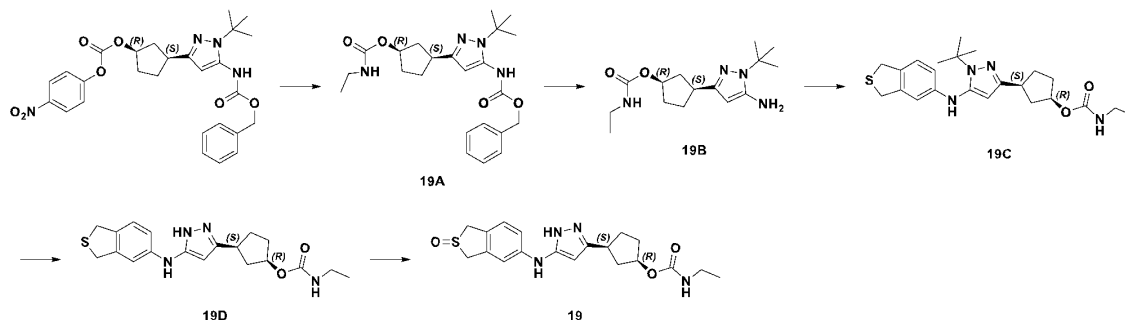
实施例 18: 化合物 18 的制备



参考实施例 17 化合物 17 的制备方法, 将其中中间体 A 换成中间体 B 得到实施例 18 化合物 18 (35 mg)。MS (ESI): m/z 445.1905 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.12 – 4.87 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.05 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.07 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.92 – 1.82 (m, 1H), 1.73 (q, J = 9.9 Hz, 2H), 1.65 (td, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 1.41 – 1.29 (m, 6H).

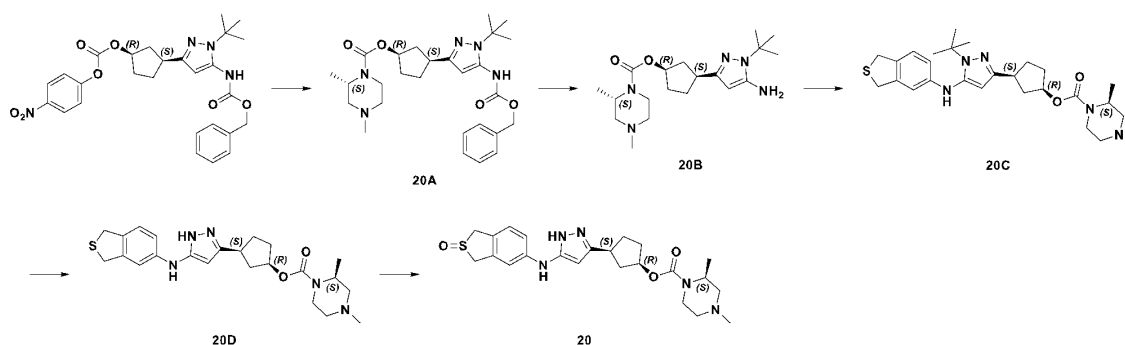
实施例 19: 化合物 19 的制备



参考实施例 2 化合物 2 的制备方法, 将其中异丙胺换成乙胺, 得到实施例 19 化合物 19 (85 mg)。MS (ESI): m/z 389.1654 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.02 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 3.01 – 2.91 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 0.99 (m, 3H).

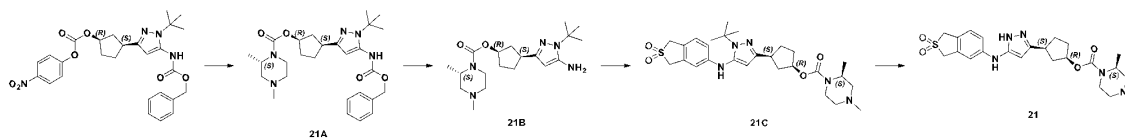
实施例 20: 化合物 20 的制备



参考实施例 2 化合物 2 的制备方法, 将其中异丙胺换成 3-*S*-1,3-二甲基哌嗪, 得到实施例 20 化合物 20 (25 mg)。MS (ESI): m/z 458.2236 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.03 (tdd, J = 6.6, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 24.4, 15.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 22.8, 15.8 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.08 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.97 (td, J = 12.7, 3.4 Hz, 1H), 2.64 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.42 (dt, J = 14.5, 8.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (q, J = 9.2 Hz, 1H), 1.91 (td, J = 13.0, 5.3 Hz, 2H), 1.80 – 1.67 (m, 4H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

实施例 21: 化合物 21 的制备

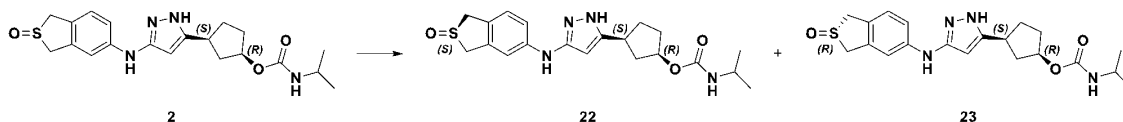


参考实施例 1 化合物 1 的制备方法, 将其中环丁胺换成 3-*S*-1,3-二甲基哌嗪, 得到实施例 21 化合物 21 (19

mg)。MS (ESI): m/z 474.2183 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 – 7.10 (m, 2H), 5.68 (d, J = 56.2 Hz, 1H), 5.06 – 5.01 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.64 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.09 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.01 – 2.95 (m, 1H), 2.63 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.42 (dt, J = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.92 (dd, J = 11.3, 4.1 Hz, 2H), 1.79 – 1.69 (m, 4H), 1.11 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 22: 化合物 22 和化合物 23 的制备



用 SFC 对化合物 **2** (100 mg) 进行手性拆分制备, 色谱条件如下:

仪器: 超临界流体色谱仪

色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB (创新 012, 30*250mm, 5 μ m)

流动相 A: 二氧化碳;

流动相 B: 甲醇;

检测波长: 254nm;

称取化合物 **2** (0.1g) 溶于 1.5ml 二氯甲烷中, 用 0.45 μ m 有机膜过滤取滤液。

制备梯度:

进样量 = 1.5ml

等度洗脱 (见下表):

T(min)	流速 (mL/min)	A%	B%
0	80	50	50
8	80	50	50

得到化合物 **22** (45 mg), MS (ESI): m/z 403.1804 $[M+H]^+$; UPCC: Purity:100%, RT=2.025min 254nm。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.18 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.36 – 4.19 (m, 2H), 3.92 (dd, J = 25.3, 15.8 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.45 (dt, J = 14.4, 7.3 Hz, 1H), 2.01 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.70 (dd, J = 15.6, 9.2 Hz, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.03 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 6H)。

化合物 **23** (45 mg)。MS (ESI): m/z 403.1801 $[M+H]^+$; UPCC: Purity:100%, RT=3.441min 254nm

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.34 – 4.21 (m, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.58 (dd, J = 13.7, 7.1 Hz, 1H), 3.11 – 2.98 (m, 1H), 2.45 (dt, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 2.01 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 1.96 – 1.86 (m, 1H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.03 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 6H)。

UPCC 检测方法:

色谱柱: CHIRALPAK IB-3 (4.6x100mm, 3 μ m)

柱温: 40°C

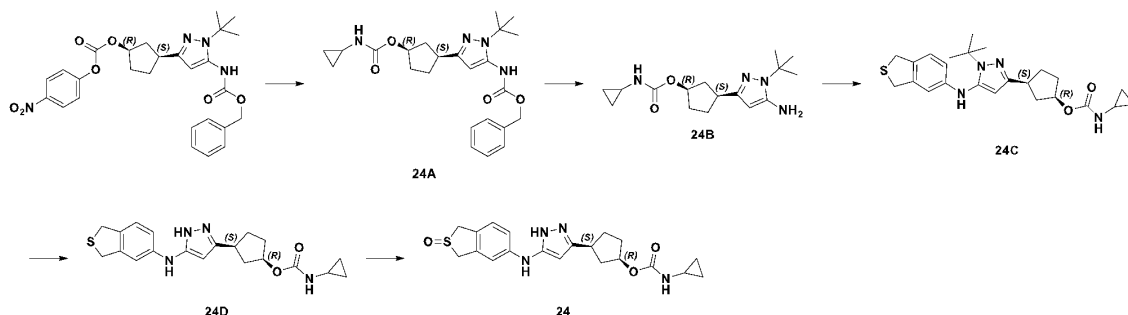
流速: 2.0ml/min

ABPR: 1600psi

流动相: CO₂-甲醇(60:40)

等度洗脱 10min。

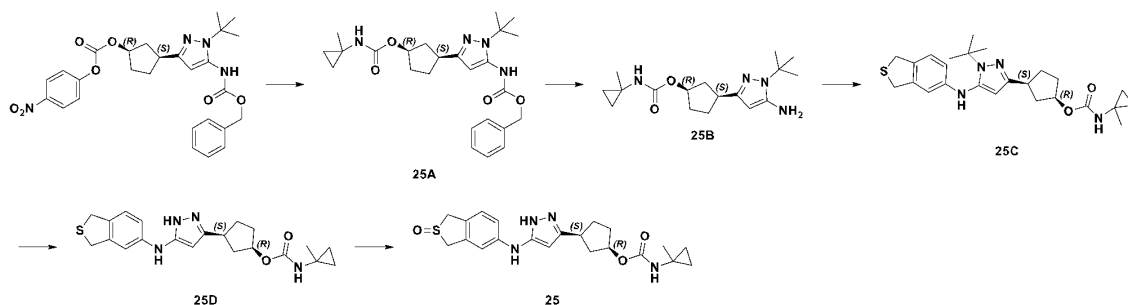
实施例 23: 化合物 24 的制备



参考实施例 2 化合物 **2** 的制备方法, 将其中异丙胺换成环丙胺, 得到实施例 23 化合物 **24** (19 mg)。MS (ESI): m/z 401.1642 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.27 (dd, $J = 24.7, 15.8$ Hz, 2H), 3.92 (dd, $J = 24.2, 15.8$ Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.44 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.90 (dd, $J = 10.6, 6.9$ Hz, 1H), 1.71 (s, 2H), 1.60 (s, 1H), 0.55 (dt, $J = 7.2, 3.7$ Hz, 2H), 0.37 (p, $J = 4.5$ Hz, 2H).

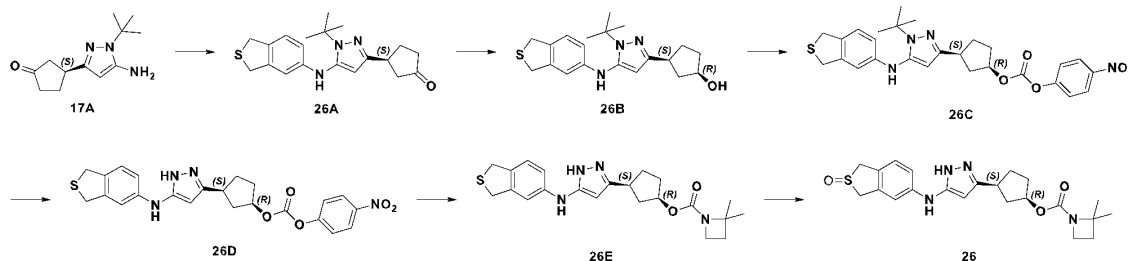
实施例 24: 化合物 **25** 的制备



参考实施例 2 化合物 **2** 的制备方法, 将其中异丙胺换成 1-甲基环丙胺, 得到实施例 24 化合物 **25** (10 mg)。MS (ESI): m/z 415.1807 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.27 (dd, $J = 24.7, 15.8$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J = 24.3, 15.8$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (t, $J = 3.2$ Hz, 2H), 0.47 (q, $J = 4.5$ Hz, 2H).

实施例 25: 化合物 **26** 的制备



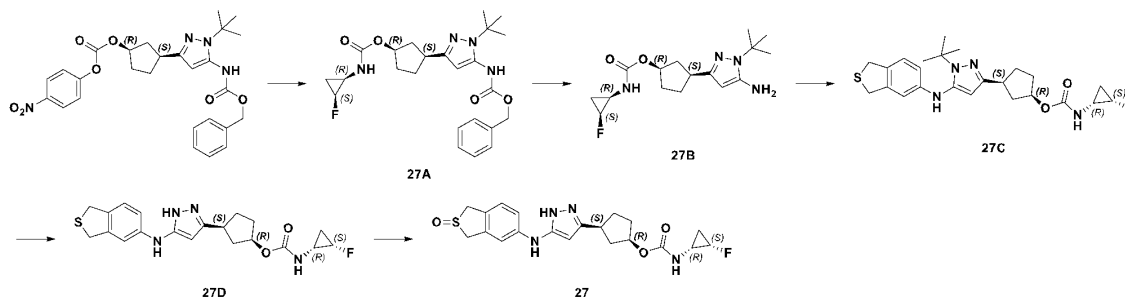
参考实施例 17 化合物 **17** 的制备方法, 将其中 5-溴-1,3-二氢苯并[c]噻吩-2,2-二氧化物换成 5-溴-1,3-二氢苯并[c]噻吩, 得到实施例 **25** 关键中间体 **26E** (130 mg)。MS (ESI): m/z 413.57 $[M+H]^+$

-20°C 条件下, **26E** (130 mg), 间氯过氧苯甲酸 (67 mg) 于二氯甲烷 (30 mL) 溶液中, 搅拌反应。

反应完全，加水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，并通过柱层析（展开剂：二氯甲烷/甲醇）分离得到实施例 25 化合物 **26** (80 mg)。MS (ESI): m/z 429.1962 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 5.09 – 4.93 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.43 – 1.28 (m, 6H).

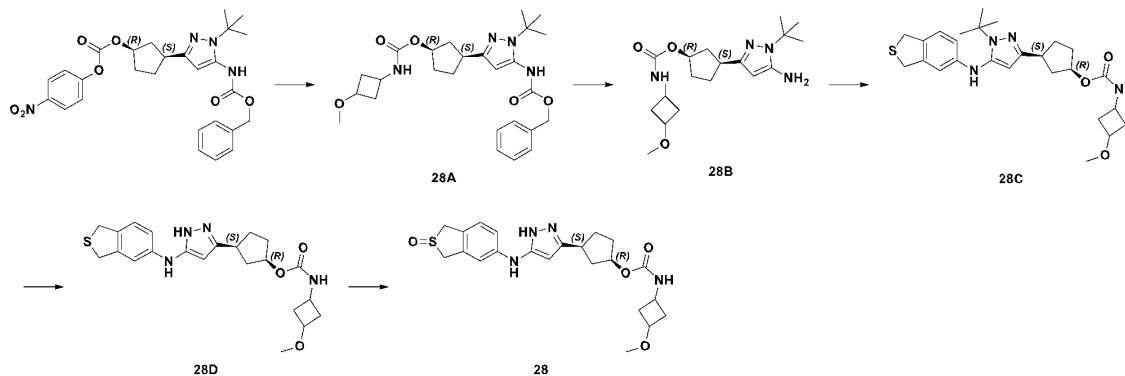
实施例 26: 化合物 27 的制备



参考实施例 2 化合物 **2** 的制备方法，将其中异丙胺换成(1*R*,2*S*)-2-氟环丙-1-胺，得到实施例 26 化合物 **27** (20 mg)。MS (ESI): m/z 419.1555 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 22.4$ Hz, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 65.0$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 24.8, 15.8$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J = 24.8, 15.8$ Hz, 2H), 3.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.02 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 1.91 (ddd, $J = 13.6, 11.4, 7.4$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

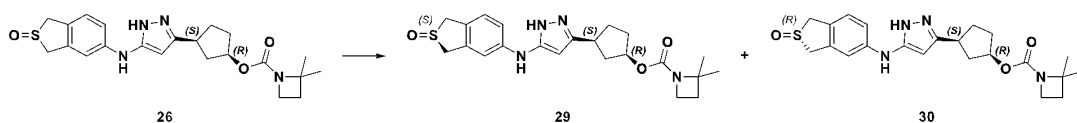
实施例 27: 化合物 28 的制备



参考实施例 2 化合物 **2** 的制备方法，将其中异丙胺换成 3-甲氧基环丁胺，得到实施例 27 化合物 **28** (105 mg)。MS (ESI): m/z 445.1906 $[M+H]^+$

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.49 – 7.30 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.59 – 3.45 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 4H), 2.49 – 2.35 (m, 3H), 2.18 – 2.05 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H).

实施例 28: 化合物 29 和化合物 30 的制备



参考实施例 22 化合物 22 和 23 的制备方法, 用 SFC 对化合物 **26** (80 mg) 进行手性拆分制备, 到化合物 **29** (35 mg), MS (ESI): m/z 429.1960 $[M+H]^+$; UPCC: Purity:100%, $RT=1.232min$ 254nm。

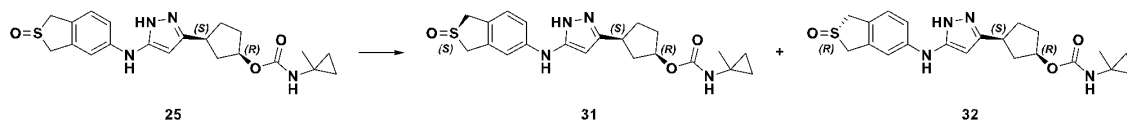
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.40 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H), 7.17 (s, 2H), 5.62 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 5.14 – 4.90 (m, 1H), 4.35 – 4.19 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 22.0, 15.8$ Hz, 2H), 3.69 (dt, $J = 37.2, 7.7$ Hz, 2H), 3.05 (p, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J = 26.2, 14.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.73 (q, $J = 10.0$ Hz, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.40 – 1.32 (m, 6H)。

化合物 **30** (35 mg), MS (ESI): m/z 429.1964 $[M+H]^+$; UPCC: Purity:100%, $RT=2.262min$ 254nm。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.62 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.07 – 4.94 (m, 1H), 4.27 (dd, $J = 24.6, 15.7$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J = 22.0, 15.8$ Hz, 2H), 3.69 (dt, $J = 36.9, 7.7$ Hz, 2H), 3.05 (p, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.42 (ddd, $J = 26.4, 14.5, 7.4$ Hz, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 6H)。

UPCC 检测方法与实施例 22 相同。

实施例 29: 化合物 31 和化合物 32 的制备



参考实施例 22 化合物 22 和 23 的制备方法, 用 SFC 对化合物 **25** (65 mg) 进行手性拆分制备, 得到化合物 **31** (20 mg), MS (ESI): m/z 415.1803 $[M+H]^+$; UPCC: Purity:100%, $RT=1.501min$ 254nm。

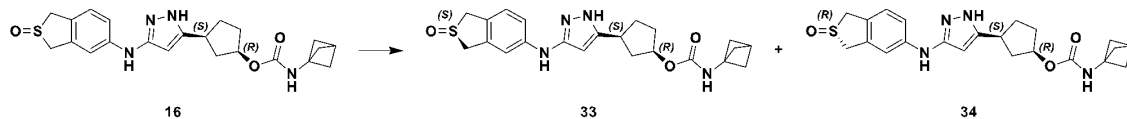
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 36.5$ Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.34 – 4.19 (m, 2H), 3.92 (dd, $J = 24.6, 15.8$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 0.47 (q, $J = 3.5$ Hz, 2H)。

化合物 **32** (19 mg), MS (ESI): m/z 415.1804 $[M+H]^+$; UPCC: Purity:99.15%, $RT=2.107min$ 254nm。

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 39.0$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.35 – 4.21 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 23.6, 15.8$ Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.47 – 2.41 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.70 (s, 2H), 1.57 (s, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.59 (q, $J = 4.5$ Hz, 2H), 0.49 – 0.43 (m, 2H)。

UPCC 检测方法与实施例 22 相同。

实施例 30: 化合物 33 和化合物 34 的制备



参考实施例 22 化合物 22 和 23 的制备方法, 用 SFC 对化合物 **16** (20 mg) 进行手性拆分制备, 得到化合物 **33** (8.7 mg, $RT = 5.467 min$ (HPLC)), MS (ESI): m/z 427.1803 $[M+H]^+$ 。

化合物 **34** (8.4 mg, $RT = 10.181 min$ (HPLC)), MS (ESI): m/z 427.1796 $[M+H]^+$ 。

HPLC 检测方法:

色谱柱: CHIRALART Cellulose-SB (4.6x250mm, 5 μm)

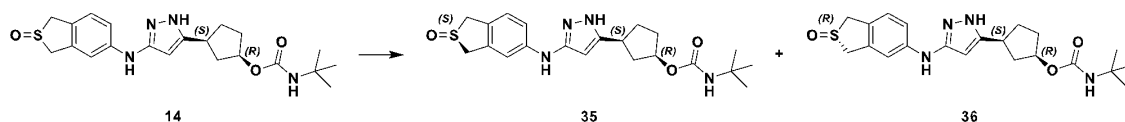
流动相: 正己烷/乙醇 (30%/70%) 等度洗脱

流速: 1.0 mL/min

柱温: 25°C

检测波长: 254 nm。

实施例 31: 化合物 35 和化合物 36 的制备

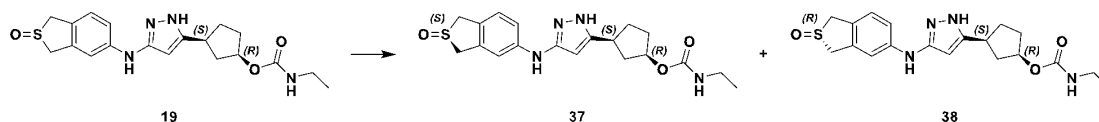


参考实施例 22 化合物 22 和 23 的制备方法, 用 SFC 对化合物 14 (25 mg) 进行手性拆分制备, 得到化合物 35 (10.3 mg, RT = 5.769 min (HPLC)), MS (ESI): m/z 417.1953 $[M+H]^+$ 。

化合物 36 (11.8 mg, RT = 12.739 min (HPLC)), MS (ESI): m/z 417.1956 $[M+H]^+$ 。

HPLC 检测方法与实施例 30 相同。

实施例 32: 化合物 37 和化合物 38 的制备

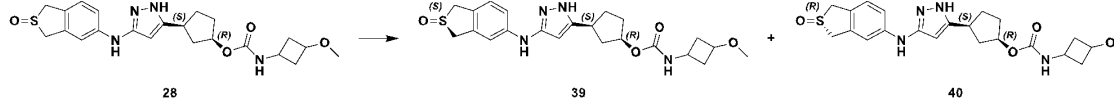


参考实施例 22 化合物 22 和 23 的制备方法, 用 SFC 对化合物 19 (85 mg) 进行手性拆分制备, 得到化合物 37 (28.2 mg, RT = 6.348 min (HPLC)), MS (ESI): m/z 389.1648 $[M+H]^+$ 。

化合物 38 (27.5 mg, RT = 13.435 min (HPLC)) MS (ESI): m/z 389.1650 $[M+H]^+$ 。

HPLC 检测方法与实施例 30 相同。

实施例 33: 化合物 39 和化合物 40 的制备

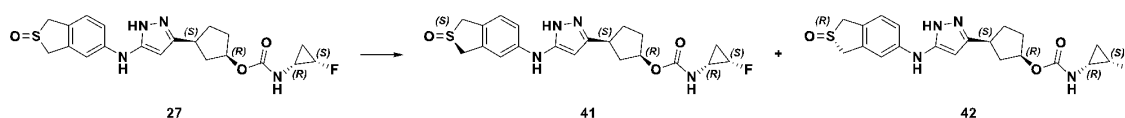


参考实施例 22 化合物 22 和 23 的制备方法, 用 SFC 对化合物 28 (105 mg) 进行手性拆分制备, 得到化合物 39 (41.2 mg, RT = 7.083 min (HPLC)), MS (ESI): m/z 445.1911 $[M+H]^+$ 。

化合物 40 (42.9 mg, RT = 13.003 min (HPLC)) MS (ESI): m/z 445.1905 $[M+H]^+$ 。

HPLC 检测方法与实施例 30 相同。

实施例 34: 化合物 41 和化合物 42 的制备



参考实施例 22 化合物 22 和 23 的制备方法, 用 SFC 对化合物 27 (25 mg) 进行手性拆分制备, 得到化合物 41 (7.3 mg, RT = 6.288 min (HPLC)), MS (ESI): m/z 419.1553 $[M+H]^+$ 。

化合物 42 (7.4 mg, RT = 13.602 min (HPLC)) MS (ESI): m/z 419.1553 $[M+H]^+$ 。

HPLC 检测方法与实施例 30 相同。

实验例 1 体外激酶抑制活性

1.1 CDK2/CycA2 激酶抑制活性测定

CDK2/CycA2 激酶溶液(浓度 0.078 ng/ul), 按每孔 6μL 加入至检测孔中, 用纳升加样仪将 DMSO 溶解

的不同化合物加入到检测孔中，使化合物终浓度为 1000 nM-0.244 nM，2 个复孔，同时设对照。上述体系孵育 30 分钟，将 ATP(浓度 50μM 或者 5000μM)与 ULight-Myelin Basic Protein Peptide 底物(厂家：PerkinElmer，浓度 0.25μM)，按 1: 1 混合，按每孔 4μL 加入检测孔中；室温反应 2 小时后，加入 5μL EDTA 终止反应，再加入 5μL 检测抗体(厂家：PerkinElmer，浓度 8nM)，室温孵育 1 小时；PerkinElmer Envision 多功能酶标仪进行检测(激发 320nm，发射 615nm/665nm)，采用四参数拟合，计算 IC₅₀。

1.2 CDK2 CycE1 激酶抑制活性测定

CDK2 CycE1 激酶溶液(浓度 0.015 ng/μL)，按每孔 6μL 加入至检测孔中，用纳升加样仪将 DMSO 溶解的不同化合物加入到检测孔中，使化合物终浓度为 300 nM-0.07 nM，2 个复孔，同时设对照。上述体系孵育 30 分钟，将 ATP(浓度 50μM 或者 5000μM)与 ULight-Myelin Basic Protein Peptide 底物(厂家：PerkinElmer，浓度 0.25μM)，按 1: 1 混合，按每孔 4μL 加入检测孔中；室温反应 2 小时后，加入 5μL EDTA 终止反应，再加入 5μL 检测抗体(厂家：PerkinElmer，浓度 8nM)，室温孵育 1 小时；PerkinElmer Envision 多功能酶标仪进行检测(激发 320nm，发射 615nm/665nm)，采用四参数拟合，计算 IC₅₀。

实验结果见表一，其中 A 代表：0 nM<IC₅₀≤10 nM；B 代表：10 nM<IC₅₀≤50 nM；C 代表：50 nM<IC₅₀≤100 nM；D 代表：100 nM<IC₅₀≤1000 nM；E 代表：1000 nM<IC₅₀。

表一：化合物对 CDK2 CycA2 和 CDK2 CycE1 激酶的抑制活性

实施例	CDK2/CycA2 10uM ATP(激酶) IC ₅₀ (nM)	CDK2/CycE1 10uM ATP(激酶) IC ₅₀ (nM)
化合物 1	A	A
化合物 2	B	A
化合物 3	A	A
化合物 4	A	A
化合物 5	A	A
化合物 6	B	A
化合物 7	A	A
化合物 8	—	B
化合物 10	A	A
化合物 11	A	A
化合物 12	B	A
化合物 13	A	A
化合物 14	A	A
化合物 15	—	A

化合物 16	A	A
化合物 17	A	A
化合物 18	A	A
化合物 19	—	B
化合物 20	—	B
化合物 21	A	A
化合物 22	B	A
化合物 23	—	A
化合物 24	—	B
化合物 25	B	A
化合物 26	A	A
化合物 29	A	A
化合物 30	B	A
化合物 31	A	A
化合物 32	—	A
化合物 33	—	A
化合物 34	—	A
化合物 35	—	A
化合物 36	—	A
化合物 37	—	B
化合物 41	—	A

“—” 代表未检测。

[illegible]

A选自


[H]C(R2)(R3)(R4)[*]

每个 R^b 各自独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-C(=O)H$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基或 3-6 元杂环基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代；所述 C_{3-6} 环烷基、

C₃₋₆ 环烯基或 3-6 元杂环基任选独立地被 1 个或多个 R^y 取代;

R^e 选自卤素、OH、CN 或 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选独立地被 1 个或多个 R^x 取代;

每个 R^d 各自独立地选自氖、卤素、OH、CN 或 NH₂;

每个 R^e 各自独立地选自氖、卤素、OH、CN、NH₂、=O、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1 个或多个 R^x 取代;

每个 R^x 各自独立地选自氖、卤素、OH、CN 或 NH₂;

每个 R^y 各自独立地选自氖、卤素、OH、CN、NH₂、=O、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1 个或多个选自氖、卤素、OH、CN 或 NH₂ 的取代基取代;

每个 R^z 各自独立地选自氖、卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1 个或多个选自氖、卤素、OH、CN 或 NH₂ 的取代基取代;

m 选自 1、2 或 3;

带“*”碳原子为手性碳原子, 以 (R) 或 (S) 单一对映体形式或富含一种对映体形式存在;

或者, 每个 L¹、L²、R¹、R²、R³、R⁴、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^x、R^y 或 R^z 各自独立任选地被一个或多个取代基取代。

2. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, X¹、X² 和 X³ 均选自 C(R^a); 或者, X¹、X² 和 X³ 中有 1 个选自 N; 或者 X¹ 选自 N, X² 和 X³ 均选自 C(R^a); 或者 X² 选自 N, X¹ 和 X³ 均选自 C(R^a); 或者 X³ 选自 N, X¹ 和 X² 均选自 C(R^a)。

3. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, 每个 R^a 各自独立地选自氢、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代; 或者每个 R^a 各自独立地选自氢、F、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷氧基 C₁₋₃ 亚烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代; 或者每个 R^a 各自独立地选自氢、F、甲基或甲氧基甲基, 所述甲基或甲氧基甲基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代; 或者每个 R^a 各自独立地选自氢、F、甲基或甲氧基甲基。

4. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, Z¹、Z² 和 Z³ 各自独立地选自 S(O)、S(O)₂ 或 C(R^aR^a); 或者 Z² 选自 S(O) 或 S(O)₂, Z¹ 和 Z³ 各自独立地选自 C(R^aR^a)。

5. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, L¹ 选自单键、-N(R_b)₂-、-O-、-S(O)₂-、-S-、-(CH₂)_m-或-C(=O)-; 或者 L¹ 选自单键、-NH-、-N(CH₃)₂-、-S(O)₂-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-或-C(=O)-; 或者 L¹ 选自单键或-NH-;

L² 选自单键、-NH-、-N(C₁₋₃ 烷基)-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-C(=O)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)(C₁₋₃ 烷基)-; 或者 L² 选自单键、-NH-、-N(CH₃)₂-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-C(=O)-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)(CH₃)₂-; 或者 L² 选自单键或-S(O)₂-;

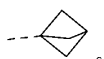
-L²-L¹-选自单键、-NH-、-N(CH₃)₂-、-C(=O)-、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-S(O)₂-、-CH₂-NH-、-NH-CH₂-、-CH₂-N(CH₃)₂-、-N(CH₃)₂-CH₂-、-C(=O)-CH₂-、-CH₂-C(=O)-、-C(=O)-NH-、-NH-C(=O)-、-NH-S(O)₂-、-S(O)₂-NH-、

-N(CH₃)₂-S(O)₂-、-S(O)₂-N(CH₃)₂-、-N(CH₃)₂-C(=O)-、-C(=O)-N(CH₃)₂-、-N(CH₃)₂-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-N(CH₃)₂-、-NH-CH₂-CH₂-或-CH₂-CH₂-NH-; 或者-L²-L¹-选自单键、-NH-、-CH₂-或-S(O)₂-NH-; 或者-L²-L¹-选自单键。

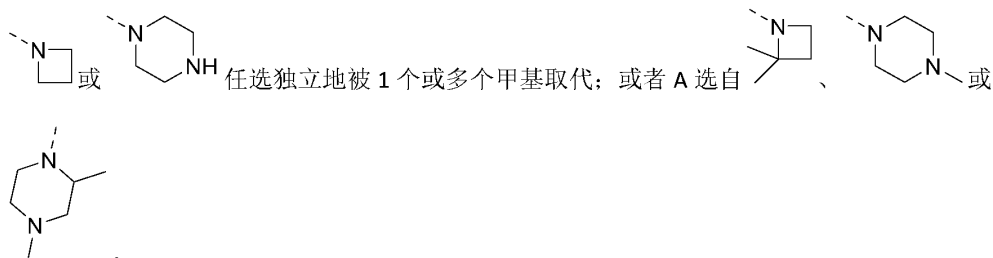
6. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐, R¹ 选自 H、氖、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-NH₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基, 所述 C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 烷氧基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^d 取代, 所述 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环烷基、苯基或 5-6 元杂芳基任选独立地被 1 个或多个 R^e 取代; 或者 R¹ 选自 H、甲基、甲氧基

基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、环丙基、氧杂环丁基、吡唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、咪唑基、噁唑基或嘧啶基，所述甲基、乙基或甲氧基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^d 取代；所述环丙基、氧杂环丁基、吡唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、咪唑基、噁唑基或嘧啶基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^e 取代；或者 R^1 选自 H。

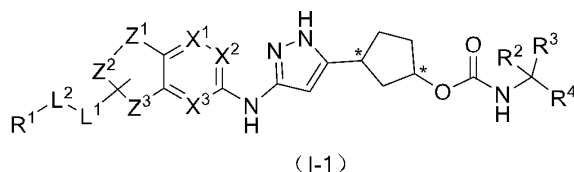
7. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，每个 R^d 各自独立地选自 F、Cl、Br、I 或 OH；或者每个 R^d 各自独立地选自 F 或 OH；
每个 R^e 各自独立地选自 F、Cl、Br、I、 $=\text{O}$ 或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代；或者每个 R^e 各自独立地选自 F 或甲基；
每个 R^x 各自独立地选自卤素；或者每个 R^x 各自独立地选自 F；
每个 R^y 各自独立地选自卤素；或者每个 R^y 各自独立地选自 F。
8. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，每个 R^b 各自独立地选自 H、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_{1-3}$ 烷基、 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代；所述 C_{3-6} 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选独立地被 1 个或多个 R^y 取代；或者每个 R^b 各自独立地选自 H 或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代；或者每个 R^b 各自独立地选自 H 或甲基。
9. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐， R^c 选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^x 取代；或者 R^c 选自甲基。
10. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐， R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、氘、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^2 取代；或者 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、氘、甲基、乙基或环丙基，所述甲基、乙基或环丙基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^2 取代；或者 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、氘、甲基、 $-\text{CD}_3$ 、二氟甲基、三氟甲基、乙基、2-羟基乙基或环丙基；或者 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自 H、甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-羟基乙基或环丙基；
或者 R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成 C_{3-4} 环烷基或 3-4 元杂环烷基， R^4 选自 H 或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基、 C_{3-4} 环烷基或 3-4 元杂环烷基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^2 取代；或者 R^2 和 R^3 以及共同连接的碳原子一起形成环丙基或环丁基， R^4 选自 H 或甲基，所述环丙基或环丁基任选独立地被 1、2 或 3 个 R^2 取代；
或者 R^2 、 R^3 和 R^4 以及共同连接的碳原子一起形成 C_{5-8} 双环烷基，所述 C_{5-8} 双环烷基为桥环，所述 C_{5-8} 双环烷基任选独立地被 1 个或多个 R^2 取代；或者 R^2 、 R^3 和 R^4 以及共同连接的碳原子一起形成



11. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，A 选自 、、、、 或 ，所述 、、、、 或  任选独立地被 1 个或多个 R^2 取代；或者 A 选自  或 ，所述

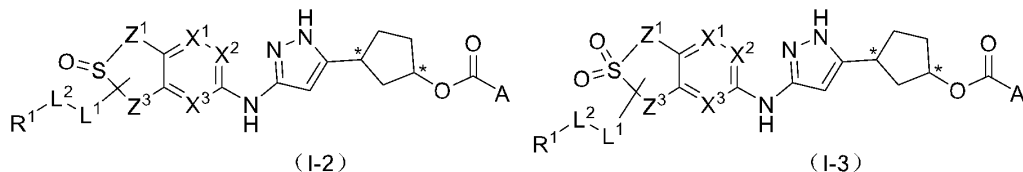


12. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，每个 R^2 各自独立地选自氘、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基任选独立地被 1 个或多个选自氘、卤素、OH、CN 或 NH_2 的取代基取代；或者每个 R^2 各自独立地选自氘、卤素、OH、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基；或者每个 R^2 各自独立地选自 F、OH、甲基或甲氧基。
13. 根据权利要求 1 所述式 (I) 所示化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，其选自式 (I-1) 所示化合物，



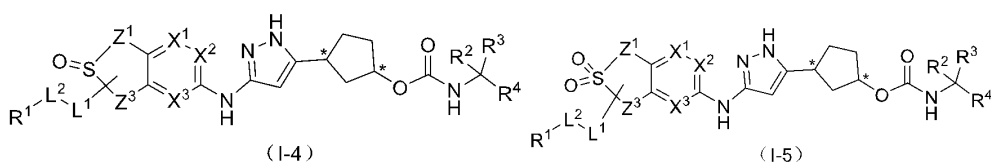
其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 定义；

或者，其选自式 (I-2)、式 (I-3) 所示化合物



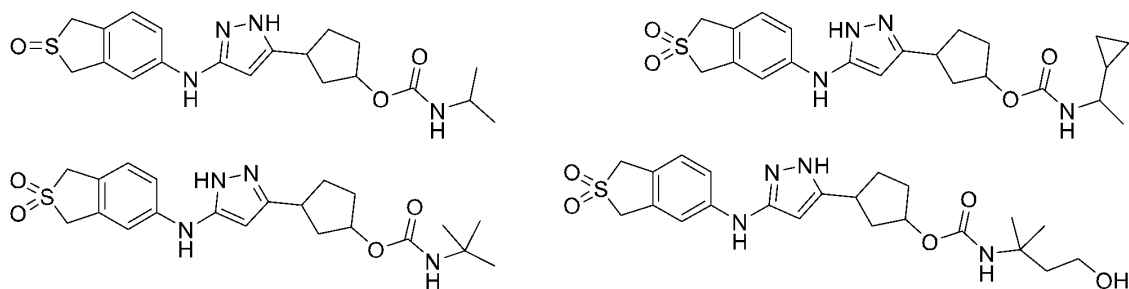
其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 和 A 如权利要求 1 定义；

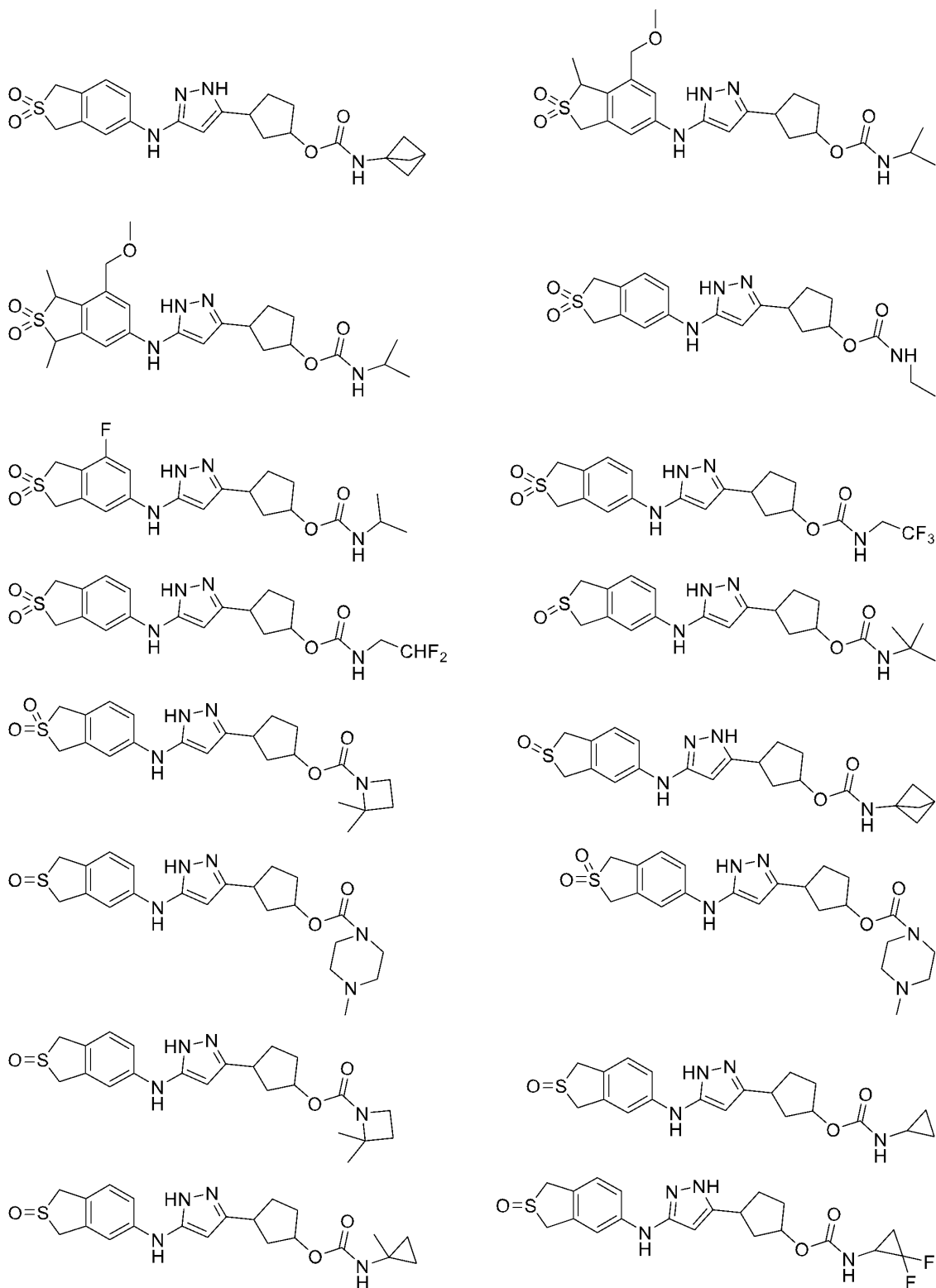
或者，其选自式 (I-4)、式 (I-5) 所示化合物，

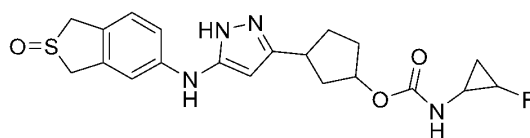
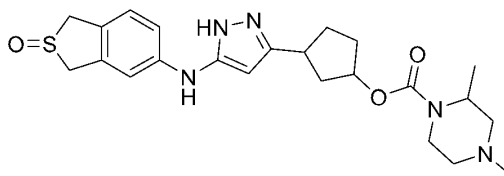
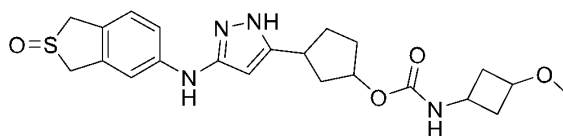
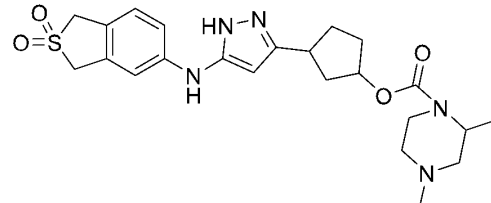
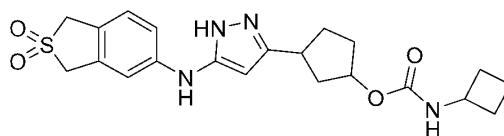
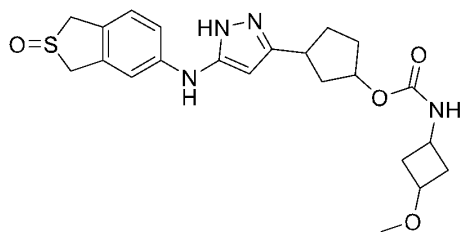
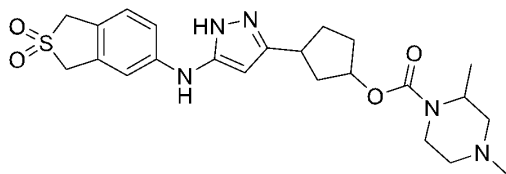
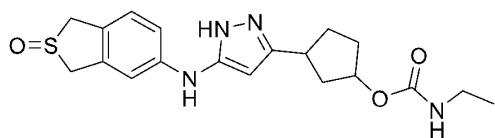
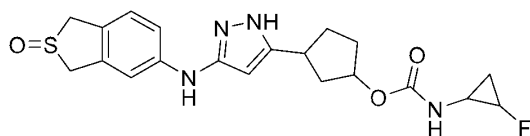
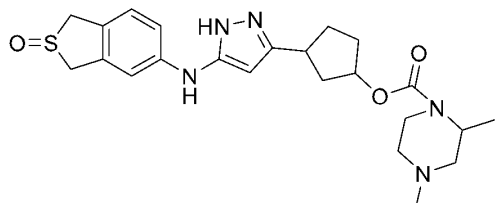
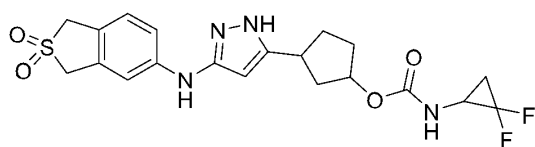


其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 Z^1 、 Z^3 、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如权利要求 1 定义。

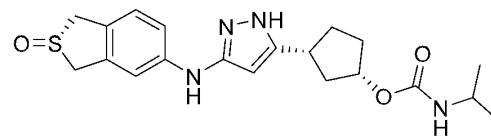
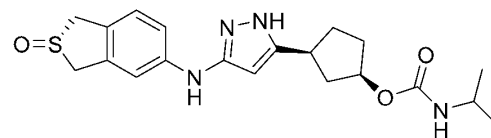
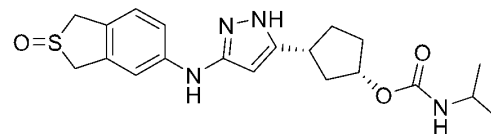
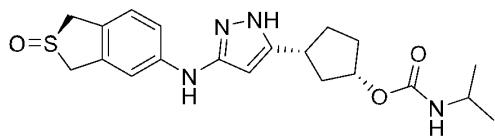
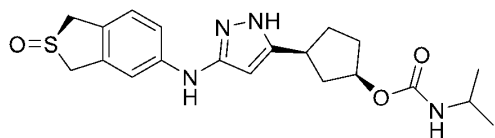
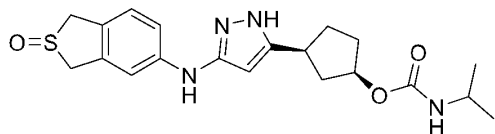
14. 下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，

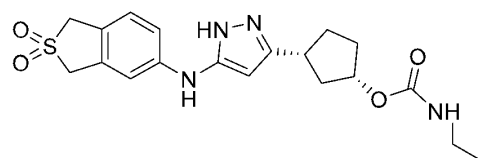
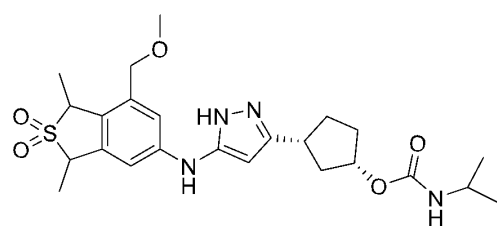
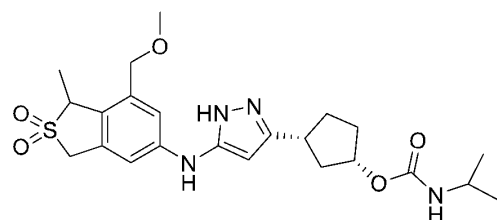
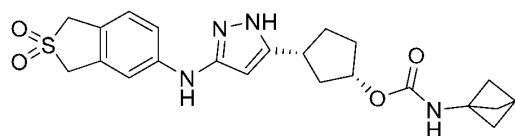
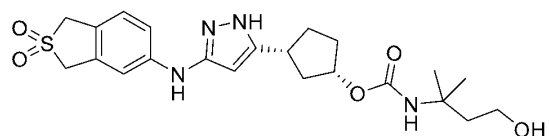
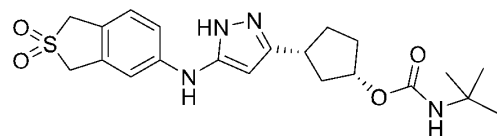
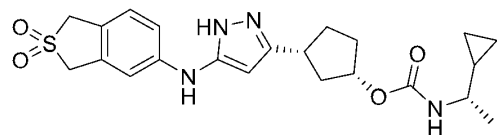
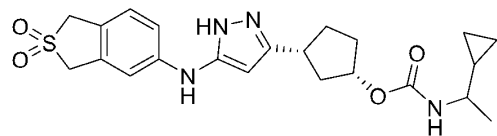
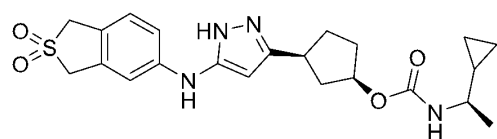
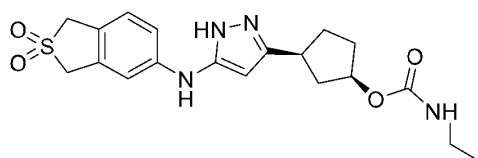
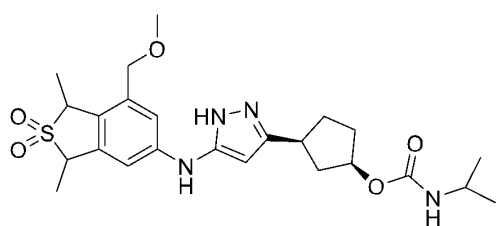
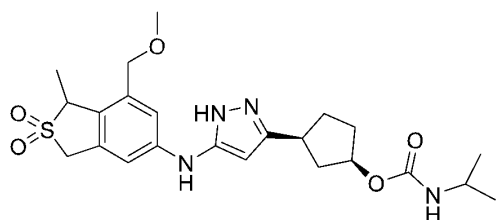
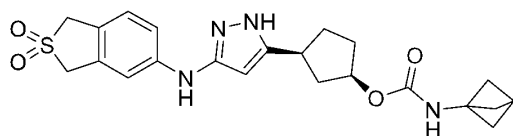
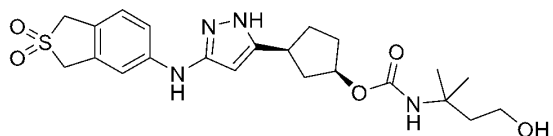
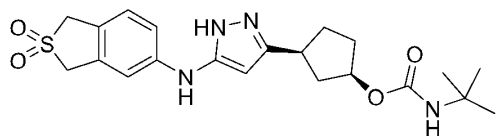
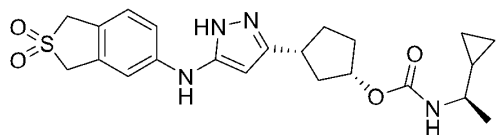
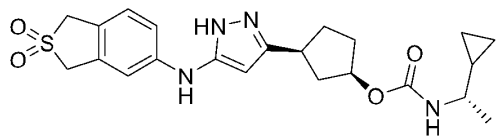
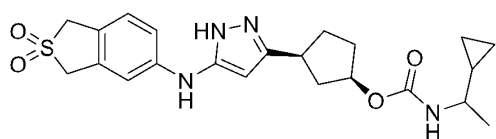


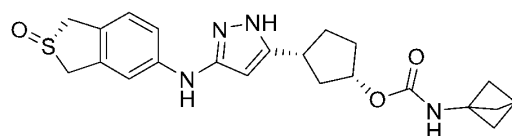
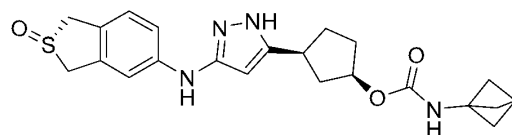
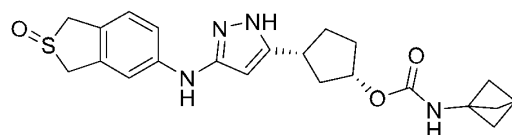
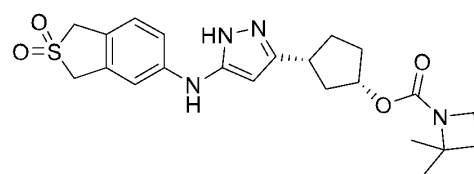
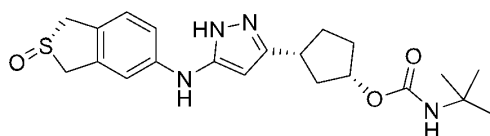
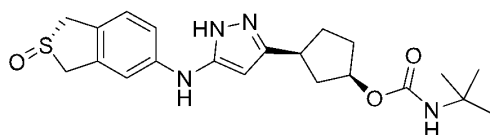
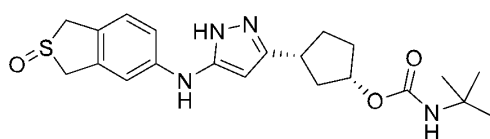
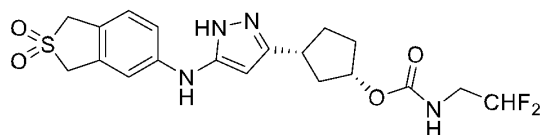
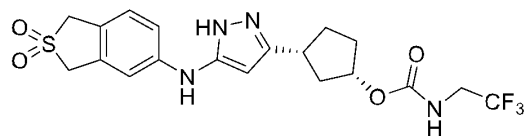
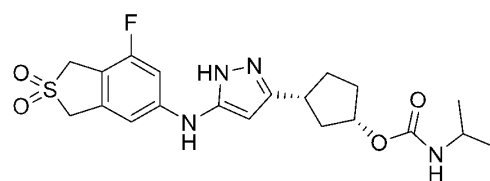
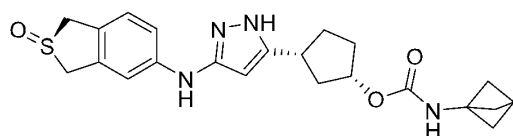
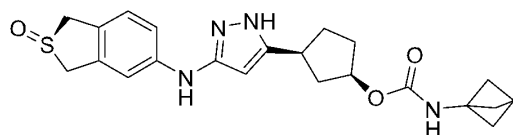
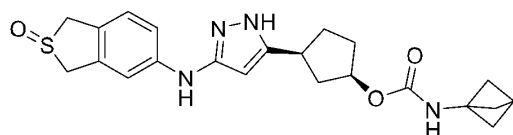
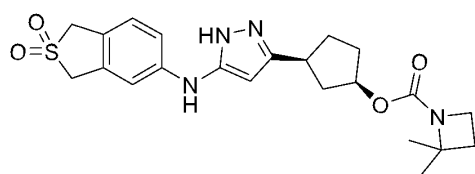
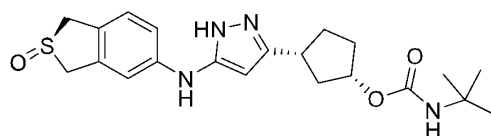
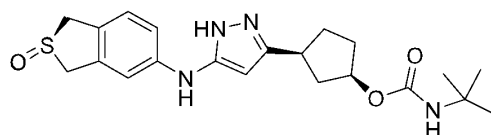
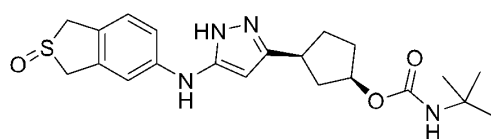
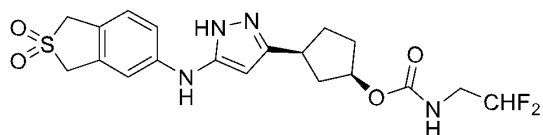
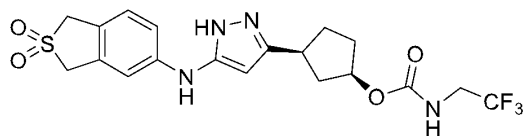
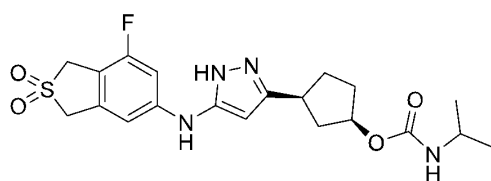


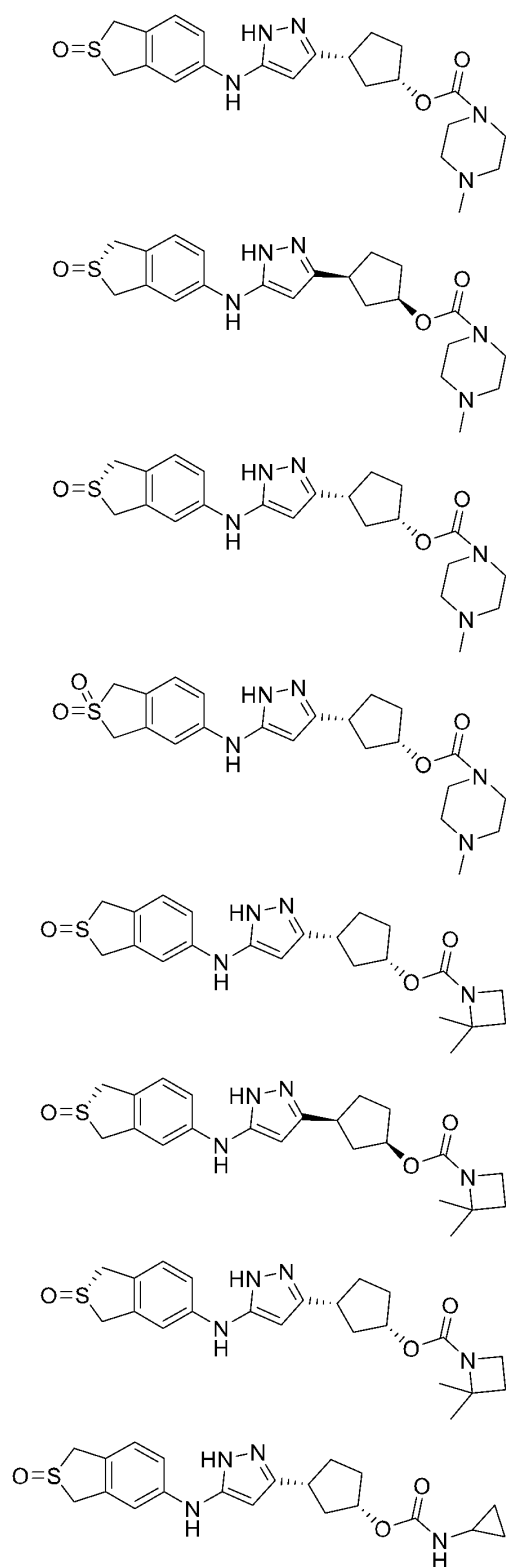


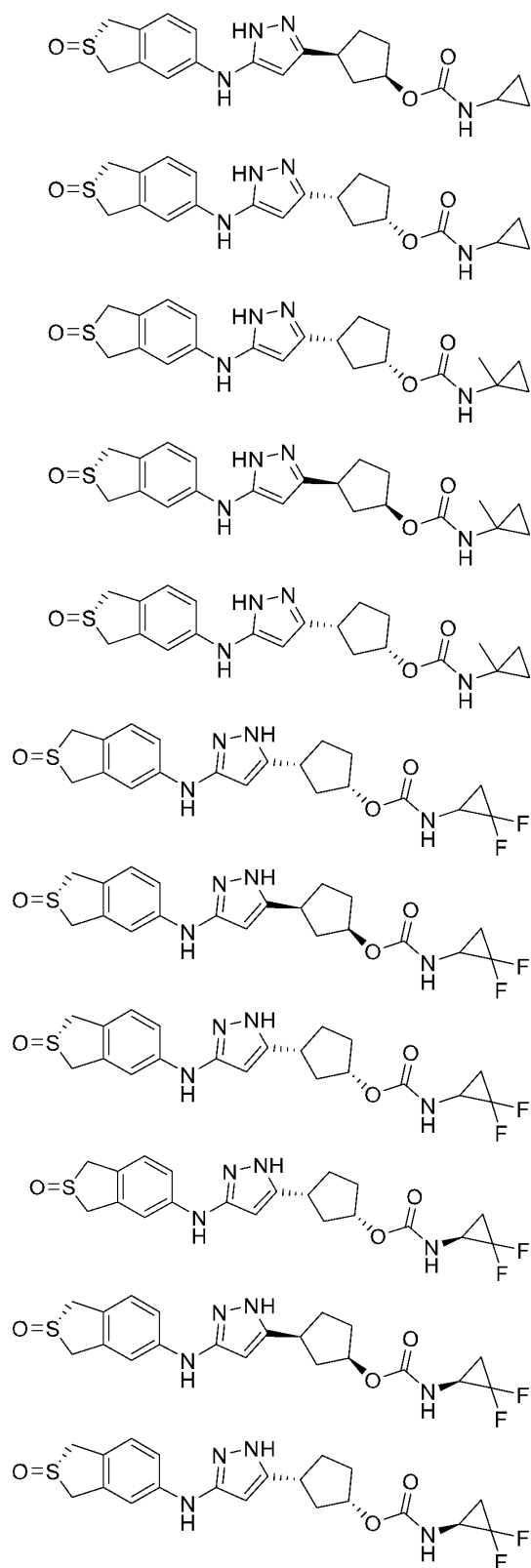
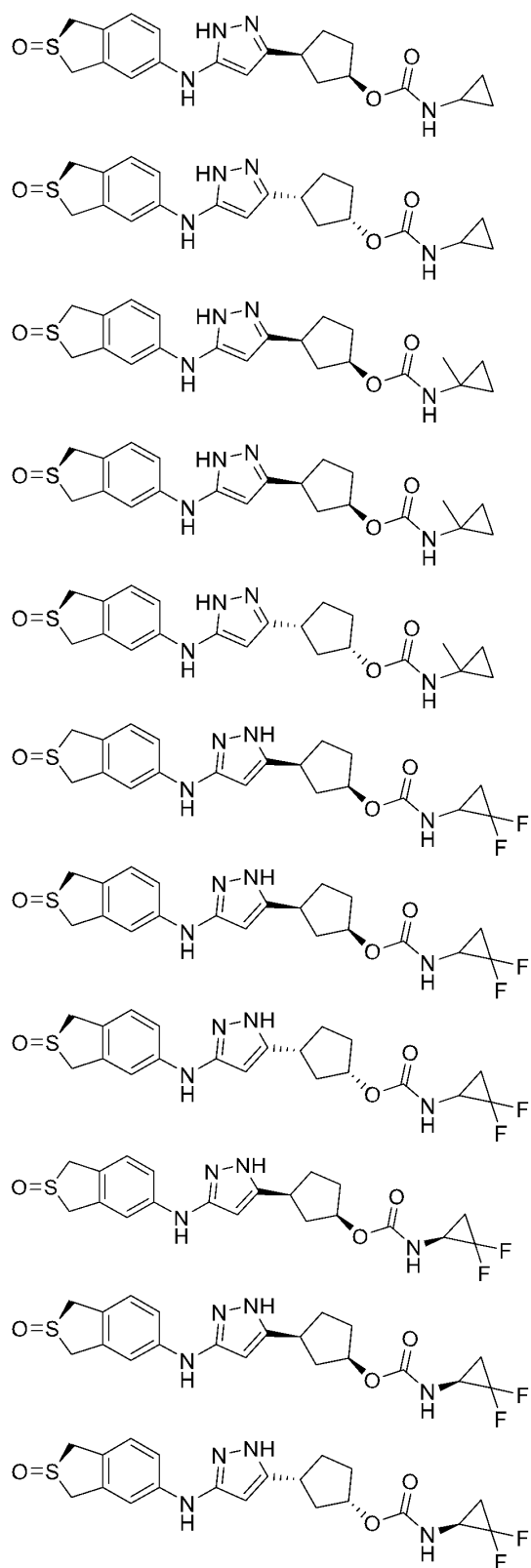
15. 下式化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，

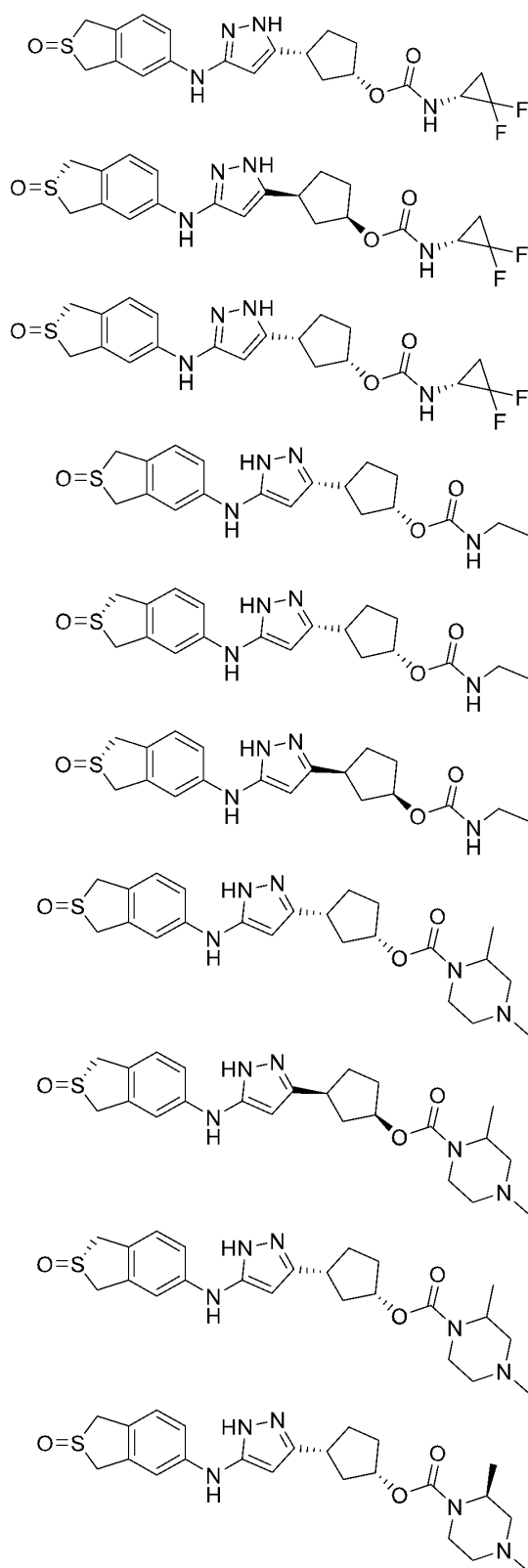
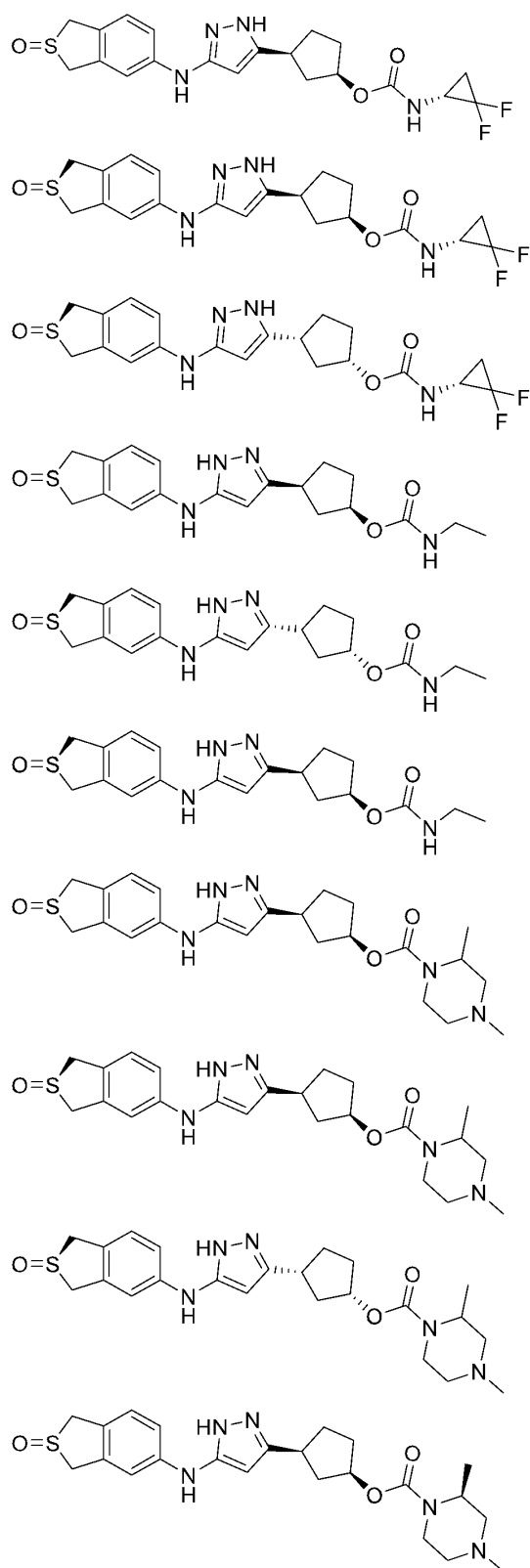


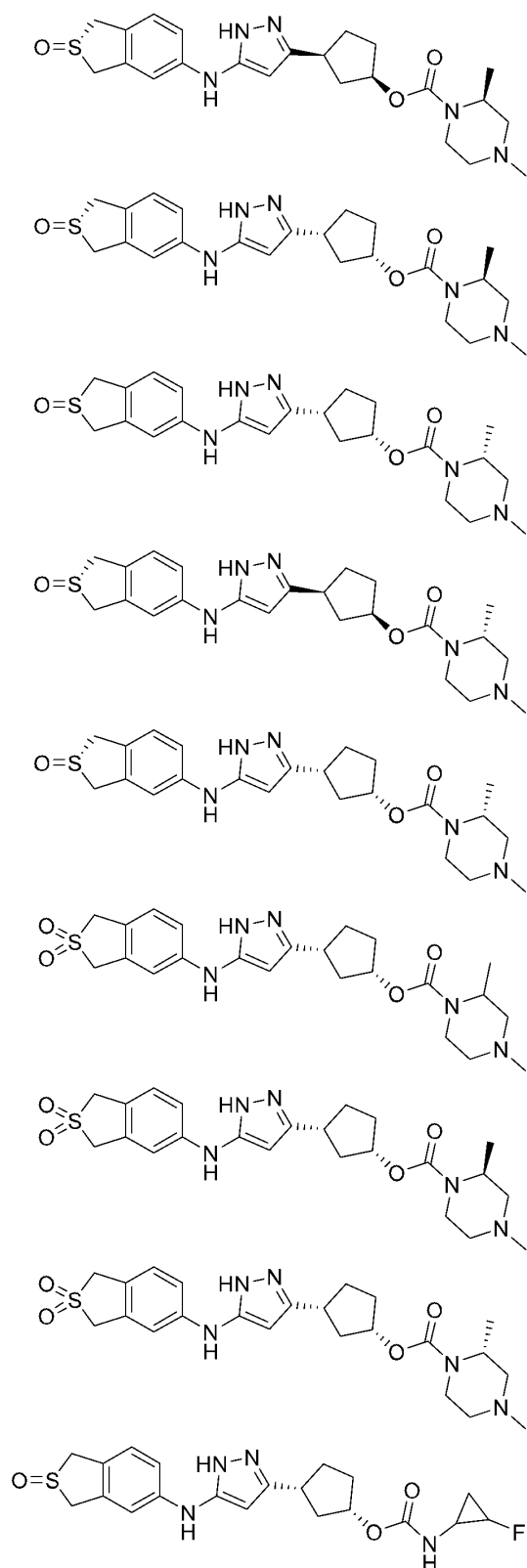
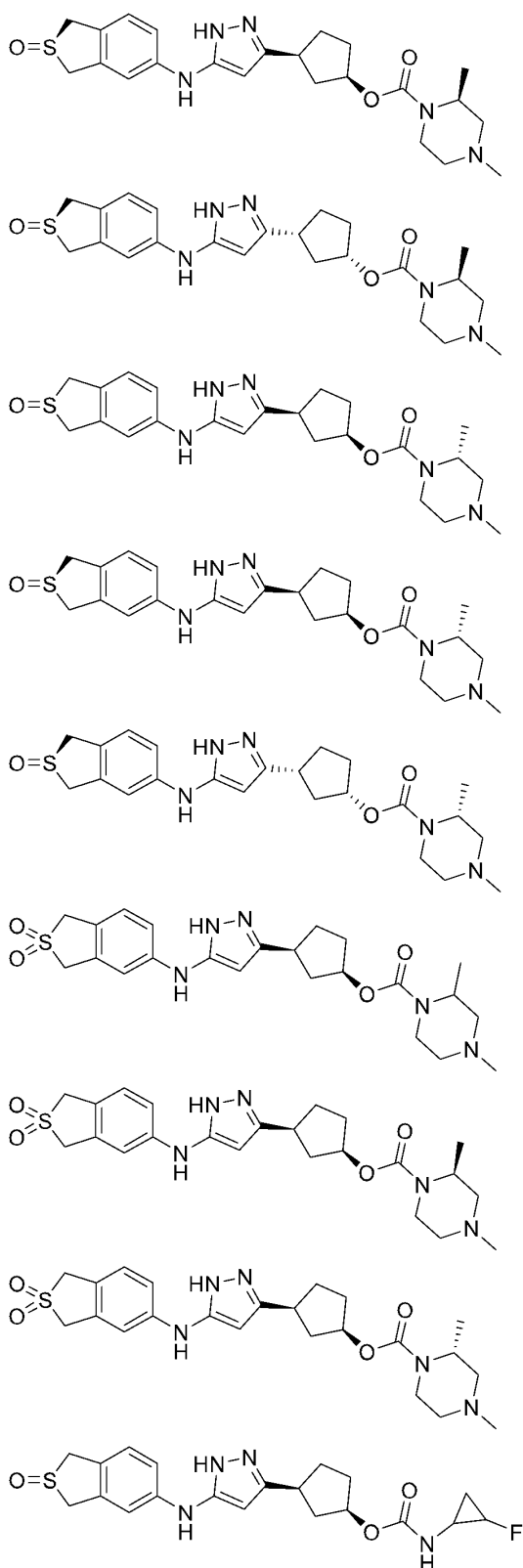


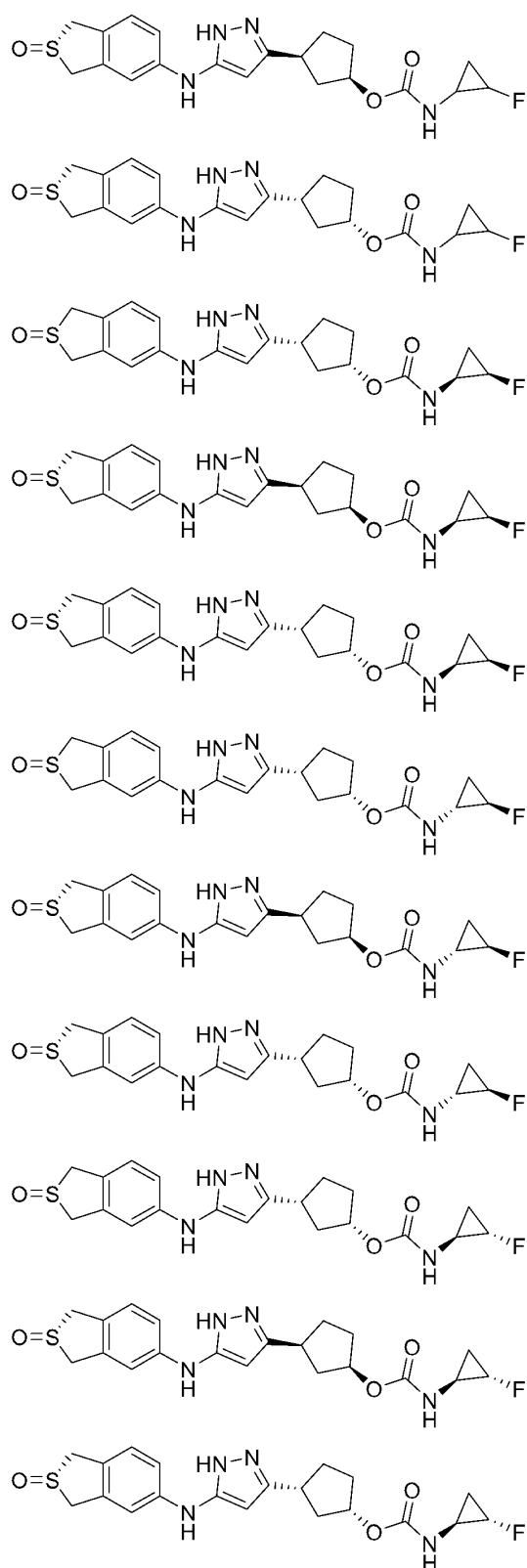
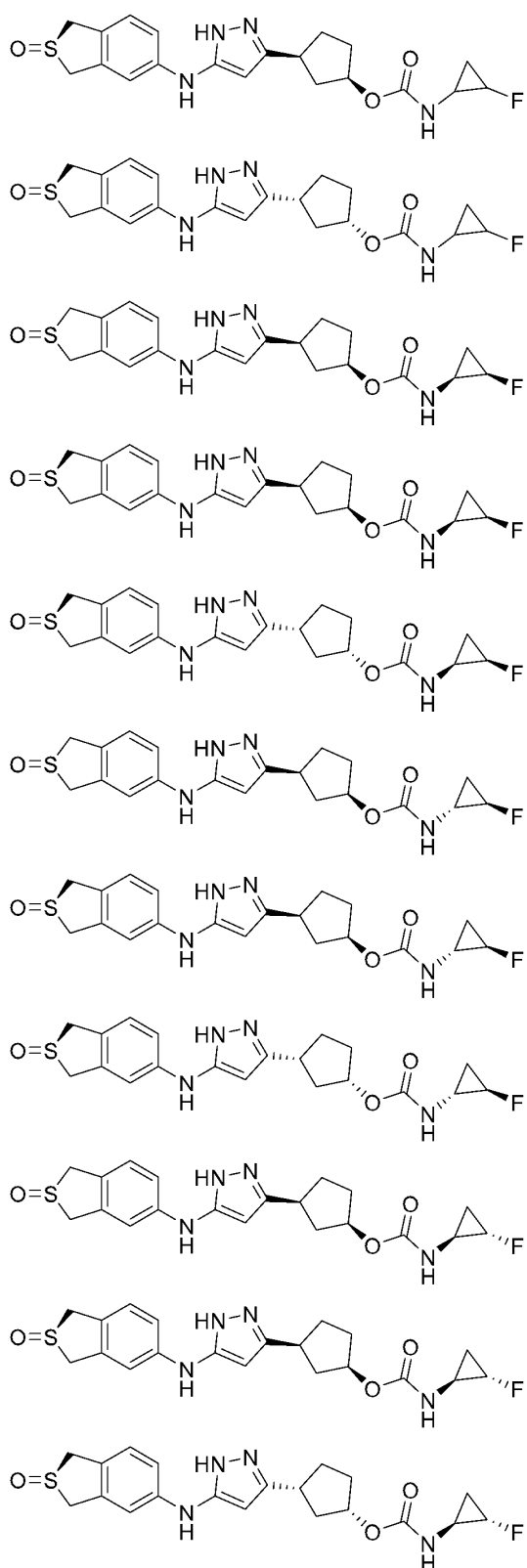


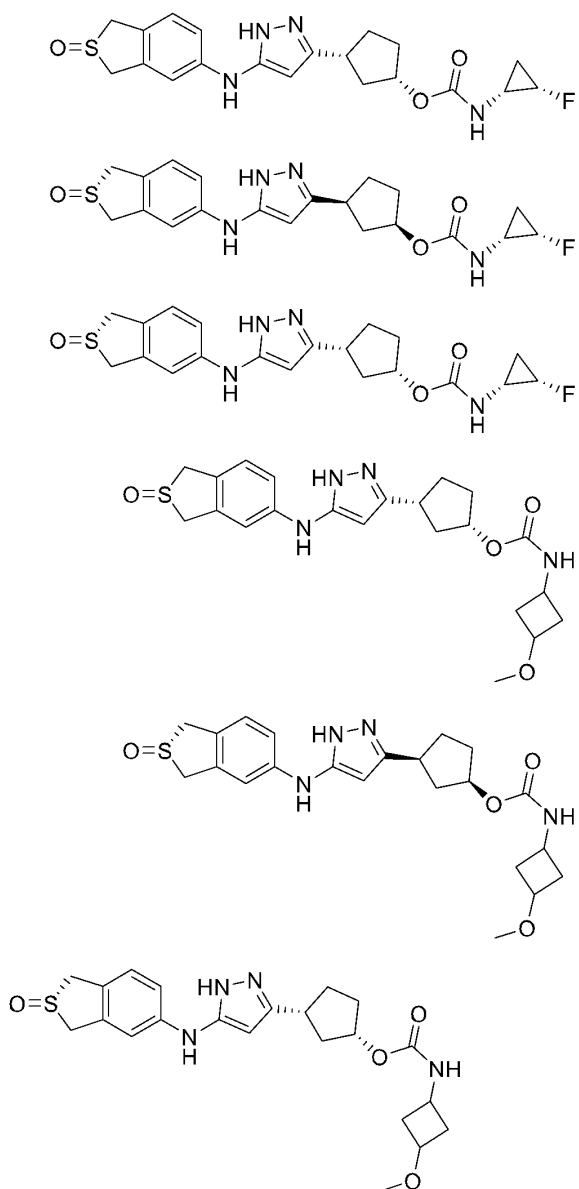
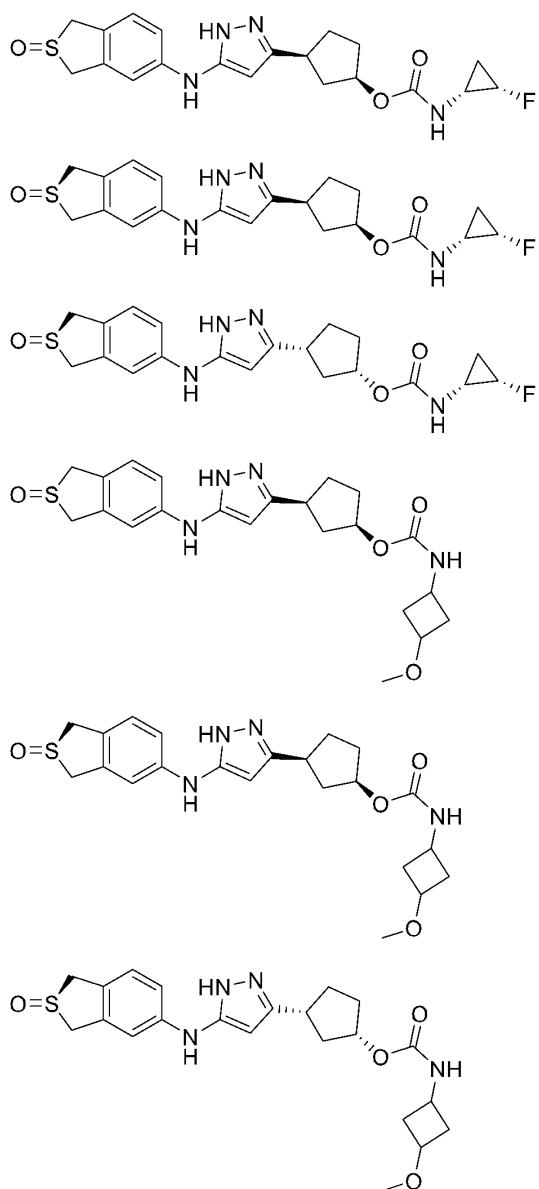












16. 药物组合物，其含有治疗或预防有效量的权利要求 1-15 中任一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐；任选地，所述药物组合物还包括药学上可接受的辅料。
17. 权利要求 1-15 中任一项所述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐，或者权利要求 16 的药物组合物在制备治疗或预防疾病的药物中的应用。