

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2023年8月31日 (31.08.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/160652 A1**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 471/04* (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)  
*A61K 31/437* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61P 25/16* (2006.01)

MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/078130

(22) 国际申请日: 2023年2月24日 (24.02.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210178818.7 2022年2月25日 (25.02.2022) CN  
202210470959.6 2022年4月28日 (28.04.2022) CN

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

(71) 申请人: 苏州亚宝药物研发有限公司 (SUZHOU YABAO PHARMACEUTICAL R & D CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B7幢801单元, Jiangsu 215123 (CN)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(72) 发明人: 邵庆(SHAO, Qing); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B7幢801单元, Jiangsu 215123 (CN)。 黄志江(HUANG, Zhijiang); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B7幢801单元, Jiangsu 215123 (CN)。 卓朗(ZHUO, Lang); 中国江苏省苏州市苏州工业园区星湖街218号生物纳米园B7幢801单元, Jiangsu 215123 (CN)。

(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所(普通合伙)等(BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM et al.); 中国北京市海淀区上地东路35号院1号楼4层3-509, Beijing 100085 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN,

(54) Title: SUBSTITUTED FUSED RING COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION THEREOF, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USES THEREOF

(54) 发明名称: 取代的稠环化合物及其药物组合物、制备方法和用途

(57) Abstract: Provided are a substituted fused ring compound represented by formula (I), a pharmaceutical composition thereof, a preparation method therefor and the uses thereof. The compound has a good LRRK2 kinase regulation/inhibition effect, and thus can be used for treating symptoms and diseases related to LRRK2 kinase activity, and can be used for preparing drugs for such symptoms and diseases.

(57) 摘要: 提供式(I)所示的取代的稠环化合物及其药物组合物、制备方法和用途。所述化合物具有良好的LRRK2激酶调节/抑制作用, 可用于治疗与LRRK2激酶活性相关的病症和疾病, 以及制备用于此类病症和疾病的药物。



WO 2023/160652 A1

## 说 明 书

## 取代的稠环化合物及其药物组合物、制备方法和用途

本申请要求享有申请人于 2022 年 2 月 25 日向中国国家知识产权局提交的申请号为 202210178818.7、发明名称为“取代的稠环化合物及其药物组合物、制备方法和用途”和 2022 年 4 月 28 日向中国国家知识产权局提交的申请号为 202210470959.6、发明名称为“取代的稠环化合物及其药物组合物、制备方法和用途”的两项中国发明专利在先申请的优先权权益。上述两项在先专利申请的全文均以引用的方式结合至本文中。

## 发明领域

本公开属于 LRRK2 激酶药物领域，具体地涉及取代的稠环化合物及其药物组合物、制备方法和用途。

## 背景技术

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退化性疾病，影响1-2%的老年人群。全基因组关联研究(Genome-wide association studies, GWAS)在非家族性PD的24个位点上关联到28种相关的遗传风险变异。其中，LRRK2 (Park8)的突变也在遗传形式中发现，确定了家族性和非家族性PD的共同分子途径驱动发病机制，是引起相关疾病的最常见原因 (Simon-Sanchez J, Schulte C, Bras JM, Sharma M, Gibbs JR, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. Nat Genet, 2009, 41, 1308-1312.)。PD致病性LRRK2突变图谱主要与激酶(G2019S, I2020T)和ROC-COR结构域(R1441C/G/H, Y1699C)有关，这意味着这些酶活性对病情至关重要。致病突变的频率很罕见，约占总体的2%左右，然而，在某些种族人群中，最常见的突变G2019S在高达40%的患者中发现，将该激酶激活二至三倍 (West AB, Moore DJ, Biskup S, Bugayenko A, Smith WW, et al. From The Cover: Parkinson's disease-associated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2005, 102, 16842-16847.)。除了致病突变外，LRRK2的普通遗传变异是散发性PD的危险因素 (Tan, E. K. Identification of a common genetic risk variant (LRRK2 Gly2385Arg) in Parkinson's disease. Ann Acad Med Singapore. 2006, 35, 840-842.)。

在 2004 年，LRRK2 被确定为与负责 PD 遗传的基因，其与 PARK8 位点相关，并发现其由 51 个外显子组成，从而产生了一个大的(268kDa)蛋白。随后，鉴定了很多 LRRK2 一级结构变异体，包括还出现在散发性 PD 中的与家族性 PD 分离的显性突变，以及 LRRK2 基因座处的多态性，所述多态性增加了散发性 PD 发展的终生风险。

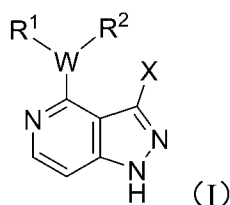
LRRK2 是一种核心具有两种酶功能的多域蛋白。GTP 酶结构域包含复合蛋白的 RAS (Ras of complex protein, ROC)，所述 ROC 终止于一个 Roc 结构域 C 端(COR)的间隔结构域，紧接着是属于丝氨酸/苏氨酸激酶的激酶结构域。该酶促核心被蛋白质-蛋白质相互作用结构域所包围，包括 Armadillo、锚蛋白和 LRRK2 的 N 端富含亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)结构域。LRRK2 的 C 末端含有 WD40 结构域，是蛋白质折叠所必需的区域，可控制 LRRK2 的功能和激酶活性 (Rudenko IN, Kaganovich A, Hauser DN, Beylina A, Chia R, et al. The G2385R variant of leucine-rich repeat kinase 2 associated with Parkinson's disease is a partial loss-of-function mutation. Biochemical Journal, 2012, 446, 99-111.)。有趣的是，最新描述的显性致病突变发生在 LRRK2 的酶促核内，表明 LRRK2 活性的修饰极大地影响 PD 的发生和进展。

到目前为止，LRRK2 突变中近 40 个单氨基酸替代突变与常染色体显性 PD 有关。欧洲最普遍的 LRRK2 突变形式约占家族性 PD 的 6% 和散发性 PD 病例的 3%，包括 Gly2019 的氨基酸替换为 Ser 残基。Gly2019 位于保守 DYG-Mg<sup>2+</sup> 结合基序内，在激酶结构域的亚结构域-VII 中。最近的报道表明，这种突变增强了 LRRK2 的自磷酸化，并且将它磷酸化髓鞘磷脂碱性蛋白的能力提高了 2-3 倍。在无论是否存在氧化应激的情况下，当细胞系和原代神经元培养中过度表达 G2019S-LRRK2 时，均观察到细胞毒性和包涵体的形成。这些结果以及 LRRK2 激酶活性的基因性失活显示出对这种毒性表型的保护作用表明，LRRK2 激酶活性的改变可能与 LRRK2-PD 的神经毒性和致病机制有关。

研究已发现，从 LRRK2 G2019S 帕金森病患者中诱导的多能干细胞(Induced pluripotent stem cells, iPSC)表现出突神经突增生缺陷和对鱼藤酮的敏感性增加，这可以通过 G2019S 突变的基因修正或用 LRRK2 激酶活性的小分子抑制剂处理细胞来改善 (Reinhardt P, Schmid B, Burbulla Lena F, Schöndorf David C, Wagner L, et al. Genetic Correction of a LRRK2 Mutation in Human iPSCs Links Parkinsonian Neurodegeneration to ERK-Dependent Changes in Gene Expression. Cell Stem Cell, 2013, 12, 354-367.)。在 iPSC 中与 LRRK2 G2019S 突变相关的增加的线粒体损伤也被 G2019S 突变的遗传校正所阻断。

## 发明内容

为改善上述技术问题，本公开提供一种式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物：



其中：

W 选自 N 或 O；

R<sup>1</sup> 选自无取代或被一个、两个或更多个 R<sup>a</sup> 取代的下列基团：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基；

每一个 R<sup>a</sup> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

或者作为选择，两个 R<sup>a</sup> 与其连接的原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sup>c</sup> 取代的下列基团：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

R<sup>2</sup> 不存在或选自 H 或 C<sub>1-10</sub> 烷基；其中，当 W 选自 O 时，R<sup>2</sup> 不存在；当 W 选自 N 时，R<sup>2</sup> 选自 H 或 C<sub>1-10</sub> 烷基；

或者作为选择，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 与 W 一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sup>b</sup> 取代的 3-10 元杂环基；

每一个 R<sup>b</sup> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

或者作为选择，两个 R<sup>b</sup> 与其连接的原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sup>c</sup> 取代的下列基团：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

每一个 R<sup>c</sup> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

X 选自被一个、两个或更多个  $R^3$  取代的 5-10 元杂芳基；

每一个  $R^3$  相同或不同，彼此独立地选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^4$  取代的下列基团： $C_{1-10}$  烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基；

或者作为选择，两个  $R^3$  与其连接的原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个  $R^4$  取代的下列基团： $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基；

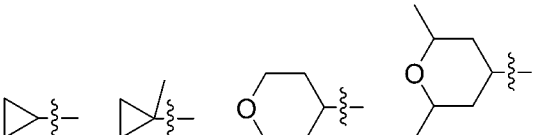
每一个  $R^4$  相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、氰基，无取代或被一个、两个或更多个  $R^d$  取代的下列基团： $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  亚烷基、 $C_{3-10}$  环烷基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基；其中，当  $R^4$  选自  $C_{1-6}$  亚烷基时，意指  $R^4$  中的碳原子与  $R^3$  所连接的碳原子形成双键；

每一个  $R^d$  相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基氧基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基。

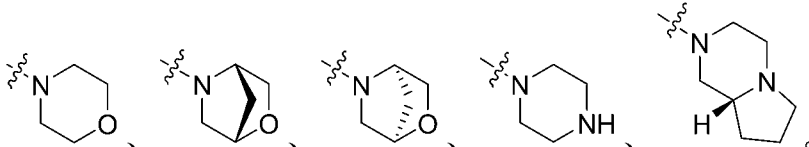
根据本公开的实施方案， $R^1$  选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^a$  取代的下列基团： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基；

例如， $R^1$  选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^a$  取代的下列基团： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基、3-7 元杂环基；

根据本公开的实施方案，每一个  $R^a$  相同或不同，彼此独立地选自 F、Cl、Br、 $C_{1-6}$  烷基；

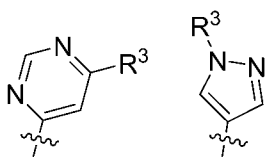
作为实例， $R^1$  选自 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$ 。

根据本公开的实施方案， $R^1$ 、 $R^2$  与 W 一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个  $R^b$

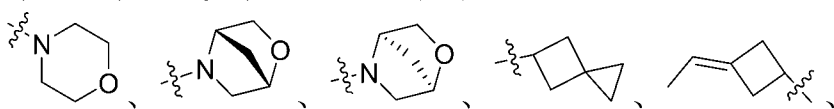
取代的下列基团：

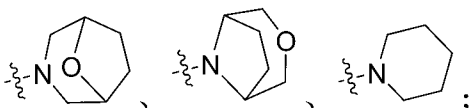
根据本公开的实施方案，X 选自被一个、两个或更多个  $R^3$  取代的 5-6 元杂芳基；

例如，X 选自被一个、两个或更多个  $R^3$  取代的 

作为实例，X 选自 

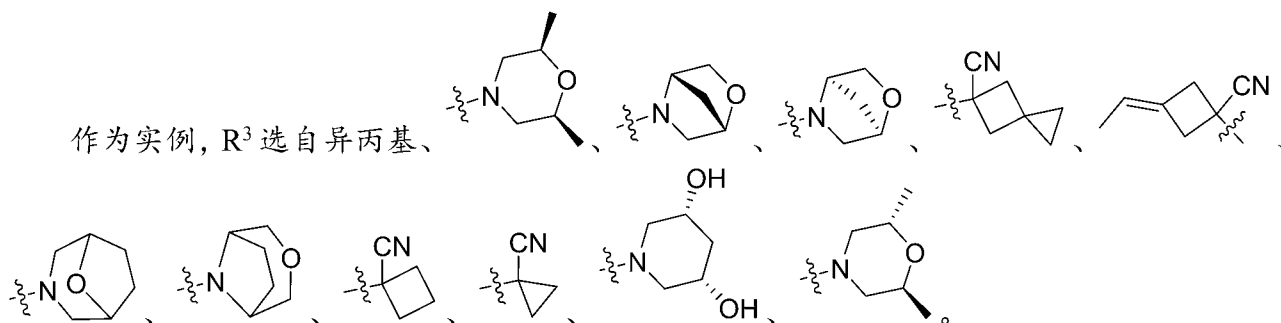
根据本公开的实施方案， $R^3$  选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^4$  取代的下列基团： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基；

例如， $R^3$  选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^4$  取代的下列基团：甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙烷基、环丁烷基、

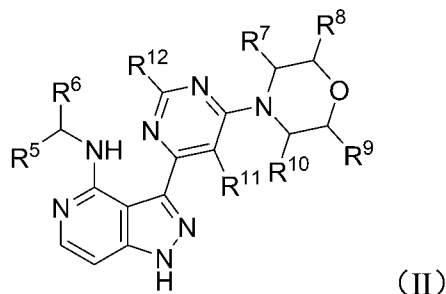


每一个  $R^4$  相同或不同，彼此独立地选自氟、氯、溴、羟基、氰基，无取代或被一个、两个或更多个  $R^d$  取代的下列基团： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基；

作为实例, R<sup>3</sup> 选自异丙基、



根据本公开优选的实施方案, 式 (I) 所示化合物优选如下式 (II) 所示的化合物:



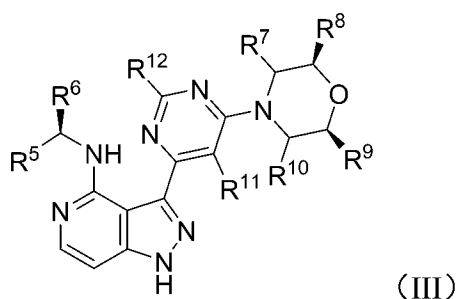
其中, R<sup>5</sup> 选自被一个、两个或更多个卤素取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 优选被 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个卤素取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基, 例如被 1、2、3、4 或 5 个氟或氯原子取代的甲基或乙基, 例如三氟甲基;

R<sup>6</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 烷基, 例如甲基、乙基、丙基或异丙基;

R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup> 相同或不同, 彼此独立地选自 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基, 例如 H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

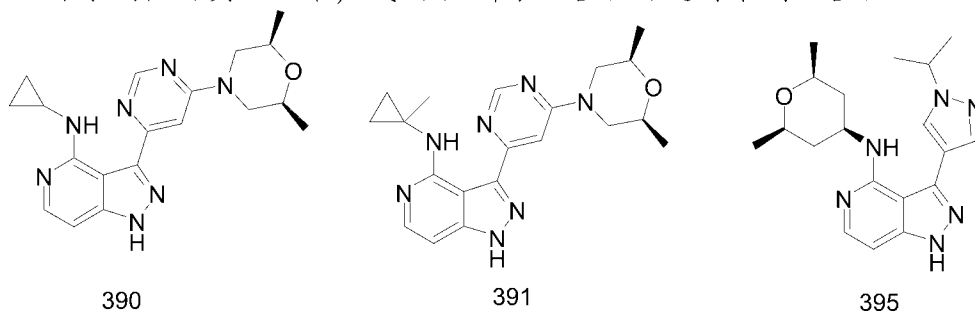
R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> 相同或不同, 彼此独立地选自 H 或 C<sub>1-6</sub> 烷基, 例如 H、甲基、乙基、丙基或异丙基。

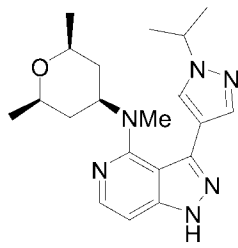
根据本公开优选的实施方案, 式 (I) 所示化合物优选如下式 (III) 所示的化合物:



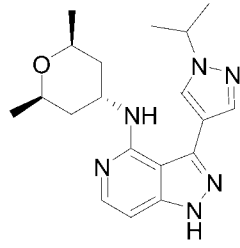
其中, R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup> 具有上文所述的定义。

根据本公开示例性的实施方案, 式 (I) 所示化合物可选自下列化合物:

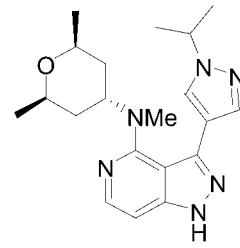




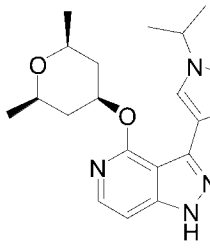
396



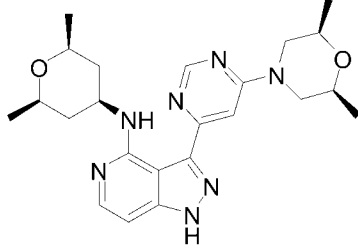
404



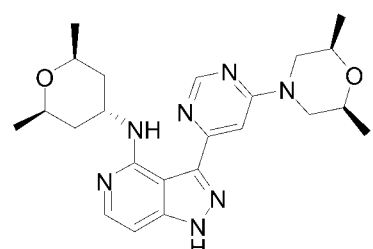
405



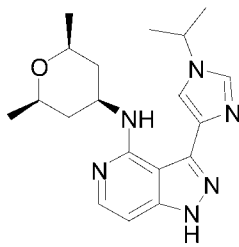
397



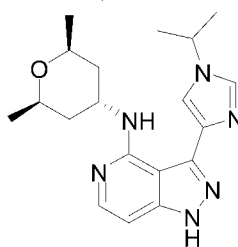
407



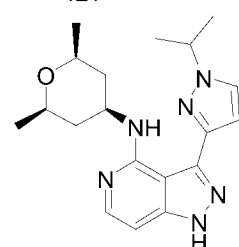
421



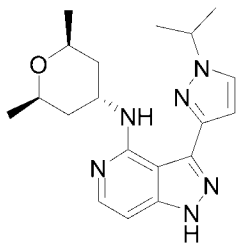
422



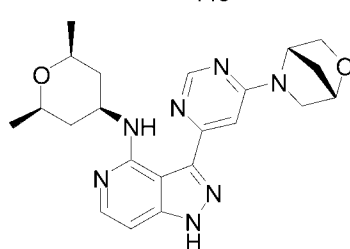
445



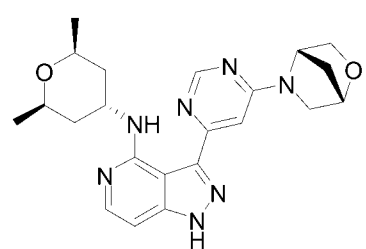
423



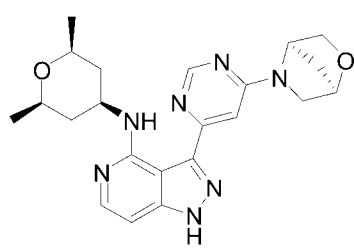
439



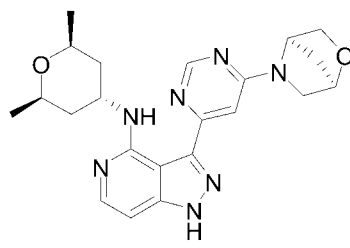
424



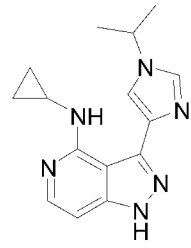
438



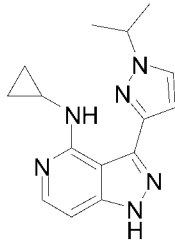
425



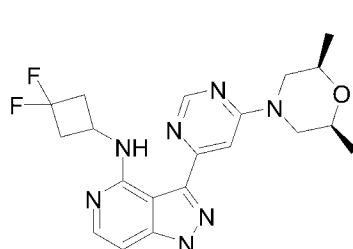
440



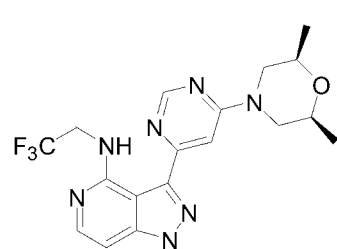
426



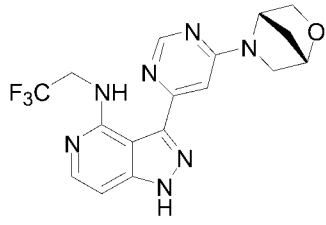
426



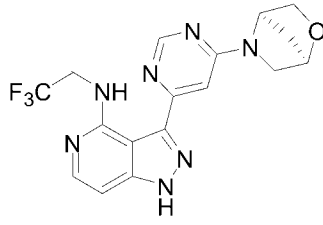
446



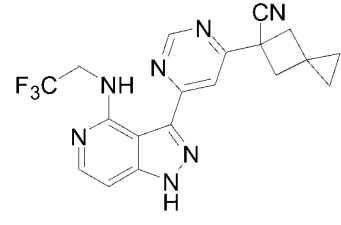
447



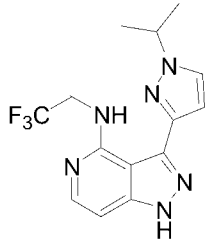
486



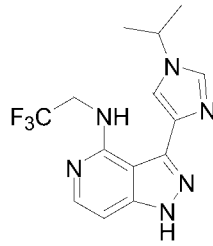
487



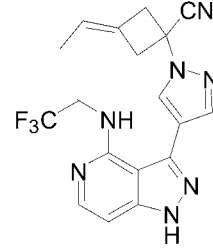
508



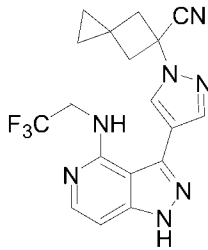
515



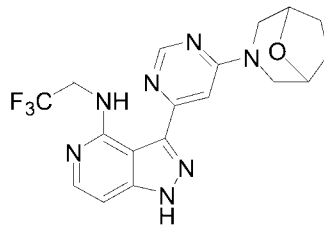
516



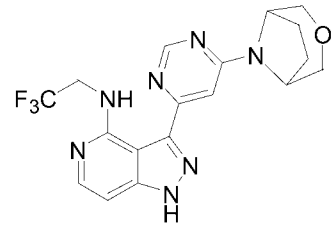
521



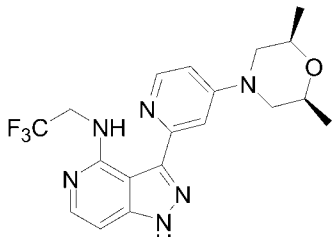
509



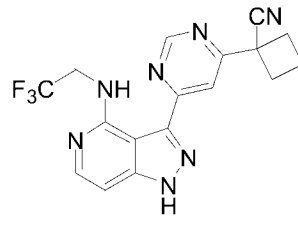
519



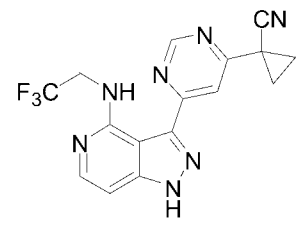
520



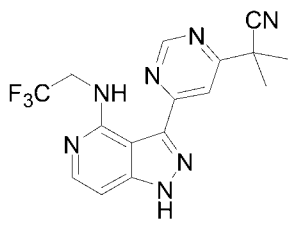
522



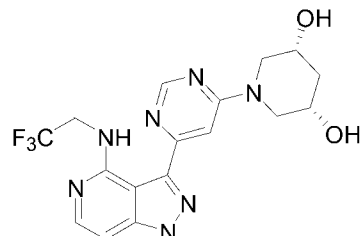
523



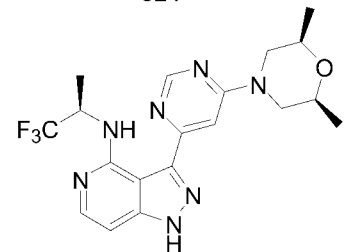
524



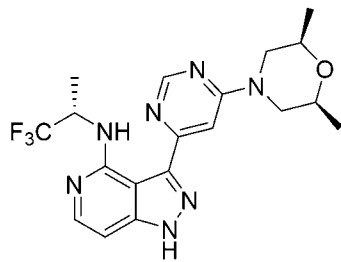
525



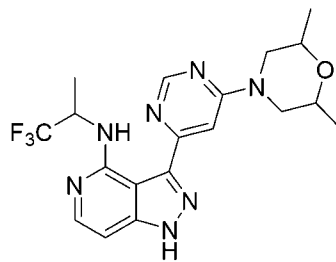
526



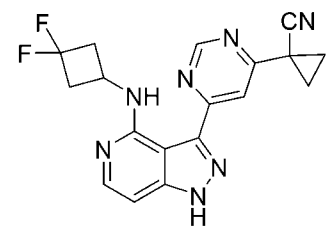
527



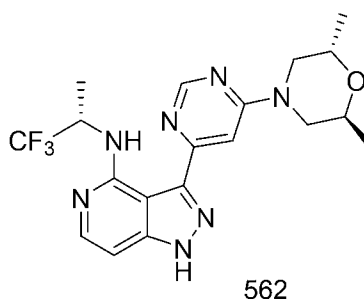
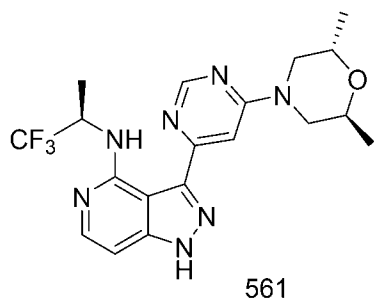
528



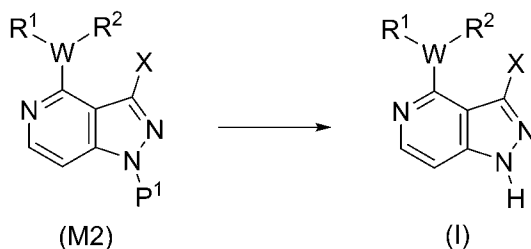
5278



529



本公开还提供式 (I) 所示化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物的制备方法，包括如下反应：

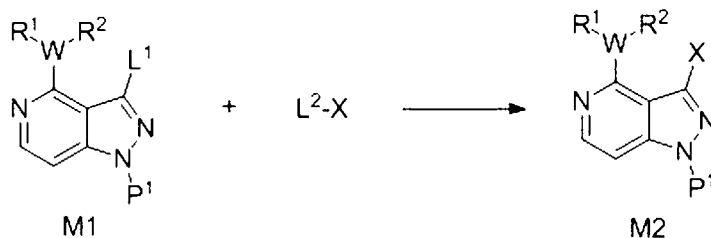


其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、W 和 X 具有上文所述的定义； $P^1$  选自氨基保护基。

优选地，式 (M2) 化合物在脱去保护基团  $P^1$  的条件下进行反应，以得到式 (I) 所示的化合物。

根据本公开制备方法的实施方案，所述  $P^1$  选自本领域技术人员已知的氨基保护基。例如，适宜的氨基保护基可以选自如烷基氧基羰基（如叔丁氧基羰基等）、环烷基氧基羰基（如环己基甲氧基羰基）、取代的烷基氧基羰基（如三氯乙氧基羰基等）、取代的芳基烷基氧基羰基（如对-硝基苄氧基羰基）、芳基烷基（如三苯甲基或二苯甲基）、杂芳基烷基（如吡啶基烷基，例如 2-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基）、烷氧基芳基烷基（如烷氧基苄基烷基，例如对甲氧基苄基，其可缩写为“PMB”）。

根据本公开制备方法的实施方案，还提供式 (M2) 化合物的制备方法，包括如下反应：



其中， $R^1$ 、 $R^2$ 、W、X 和  $P^1$  具有上文所述的定义；

$L^1$  和  $L^2$  相同或不同，彼此独立地选自能够发生偶联反应的离去基团。

根据本公开的实施方案，式 (M2) 化合物的制备方法可以通过本领域已知的偶联反应进行，例如通过 Stille 偶联反应或 Suzuki 偶联反应进行。

作为本领域技术人员已知的 Stille 偶联反应或 Suzuki 偶联反应，符合其反应需要的  $L^1$  和  $L^2$  是本领域技术人员已知的。例如， $L^1$  可以选自卤素，如碘； $L^2$  可以选自烷基锡基团或硼酸酯基团。

本公开还提供一种药物组合物，其包含式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种。

本公开还提供一种药物组合物，其包含治疗有效量的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种。



根据本公开的实施方案，所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的辅料。

根据本公开的实施方案，所述药物组合物还可以进一步含有一种或多种额外的治疗剂。

根据本公开的实施方案，式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物，或者所述药物组合物可以用于调节 LRRK 激酶，尤其是 LRRK2 激酶的活性。

根据本公开的实施方案，式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物，或者所述药物组合物可以用于预防和/或治疗疾病或病症，所述疾病或病症可以包括选自下列的一种、两种或更多种：神经退化性疾病、增殖性疾病、与蛋白激酶相关的疾病、溶酶体疾病、Tau 病和多巴胺水平降低引起的疾病，例如癌症、与 GBA 突变相关的帕金森氏病 (PD)、其他 $\alpha$ -突触核蛋白病、tau 蛋白病、阿尔茨海默病、戈谢病、C 型尼曼氏病(NPC)、嗜银颗粒病、皮克病、皮质基底核退化症、进行性核上性瘫痪、与 17 号染色体相关的遗传性额颞叶痴呆和帕金森病(FTDP-17)、药物成瘾相关的戒断症状/复发等。

本公开还提供一种调节 LRRK 激酶，尤其是 LRRK2 激酶的活性的方法，包括给予患者预防或治疗有效量的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种。

根据本公开的实施方案，所述 LRRK 激酶优选为 LRRK2 激酶或其突变体或同等型，或它们的组合。

本公开还提供用于与 LRRK 激酶，尤其是 LRRK2 激酶活性相关的疾病或病症的式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物，或所述药物组合物中的至少一种。

根据本公开的实施方案，所述 LRRK 激酶优选为 LRRK2 激酶或其突变体或同等型，或它们的组合。

所述与 LRRK 激酶，尤其是 LRRK2 激酶活性相关的疾病或病症包括选自下列的一种、两种或更多种：神经退化性疾病、增殖性疾病、与蛋白激酶相关的疾病、溶酶体疾病、Tau 病和多巴胺水平降低引起的疾病，例如癌症、与 GBA 突变相关的帕金森氏病 (PD)、其他 $\alpha$ -突触核蛋白病、tau 蛋白病、阿尔茨海默病、戈谢病、C 型尼曼氏病(NPC)、嗜银颗粒病、皮克病、皮质基底核退化症、进行性核上性瘫痪、与 17 号染色体相关的遗传性额颞叶痴呆和帕金森病(FTDP-17)、药物成瘾相关的戒断症状/复发等。

本公开还提供一种预防和/或治疗疾病或病症的方法，包括给予患者式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种；其中所述疾病或病症可以包括选自下列的一种、两种或更多种：神经退化性疾病、增殖性疾病、与蛋白激酶相关的疾病、溶酶体疾病、Tau 病和多巴胺水平降低引起的疾病，例如癌症、与 GBA 突变相关的帕金森氏病 (PD)、其他 $\alpha$ -突触核蛋白病、tau 蛋白病、阿尔茨海默病、戈谢病、C 型尼曼氏病(NPC)、嗜银颗粒病、皮克病、皮质基底核退化症、进行性核上性瘫痪、与 17 号染色体相关的遗传性额颞叶痴呆和帕金森病(FTDP-17)、药物成瘾相关的戒断症状/复发等。

在一些实施方案中，所述疾病或病症的患者是人。

本公开还提供治疗或预防与 LRRK 激酶，尤其是 LRRK2 激酶活性相关的疾病或病症的方法，包括给予患者式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标

记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种。

本公开还提供式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种在制备药物中的用途。

所述药物可以用于预防和/或治疗与 LRRK 激酶，尤其是 LRRK2 激酶活性相关的疾病或病症。

或者，所述药物可以用于预防和/或治疗疾病或病症，其中所述疾病或病症可以包括选自下列的一种、两种或更多种：神经退化性疾病、增殖性疾病、与蛋白激酶相关的疾病、溶酶体疾病、Tau 病和多巴胺水平降低引起的疾病，例如癌症、与 GBA 突变相关的帕金森氏病(PD)、其他 $\alpha$ -突触核蛋白病、tau 蛋白病、阿尔茨海默病、戈谢病、C 型尼曼氏病(NPC)、嗜银颗粒病、皮克病、皮质基底核退化症、进行性核上性瘫痪、与 17 号染色体相关的遗传性额颞叶痴呆和帕金森病(FTDP-17)、药物成瘾相关的戒断症状/复发等。

作为药物时，可按药物组合物的形式给予本公开化合物。可按药剂领域中熟知的方式制备这些组合物，可通过多种途径给予它们，这取决于是否需要局部或全身治疗和所治疗的区域。可局部（例如，透皮、皮肤、眼和粘膜包括鼻内、阴道和直肠递药）、肺（例如，通过吸入或吹入粉末或气雾剂，包括通过喷雾器；气管内、鼻内）、口服或肠胃外给药。肠胃外给药包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌内注射或输注；或颅内例如鞘内或脑室内给药。可按单次大剂量形式肠胃外给药，或可通过例如连续灌注泵给药。局部给予的药用组合物和制剂可包括透皮贴剂、软膏、洗剂、霜剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体剂、粉末制剂和散剂。常规药物载体、水、粉末或油性基质、增稠剂等可能是必须的或需要的。

在制备本公开的组合物时，通常将活性成分与赋形剂混合，通过赋形剂稀释或装入例如胶囊、小药囊、纸或其它容器形式的这种载体内。当赋形剂用作稀释剂时，它可以是固体、半固体或液体物质，用作溶媒、载体或活性成分的介质。因此，组合物可以是以下形式：片剂、丸剂、散剂、锭剂、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液剂、糖浆剂、气雾剂（固体或溶于液体溶媒）；含例如高达 10% 重量活性化合物的软膏剂、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液和无菌包装粉末。

适宜的赋形剂的某些实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄耆胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂还可含有：润滑剂例如滑石粉、硬脂酸钠、硬脂酸镁、油酸钠、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠和矿物油；湿润剂；乳化剂和悬浮剂；防腐剂例如苯甲酸甲酯和苯甲酸羟基丙酯；甜味剂和矫味剂。可通过使用本领域中已知的方法配制本公开组合物，以便在给予患者后提供速释、缓释或延迟释放活性成分的作用。

可按单位剂型配制所述药物组合物，每一单位剂型可以包含约 1~1000 mg，例如约 5~1000 mg，更通常约 5~500mg，如 5~100 mg、100~500 mg 活性成分或 50~200 mg 活性成分。作为实例，每一剂量可以包含 1 mg、5 mg、10 mg、15 mg、20 mg、25 mg、30 mg、35 mg、40 mg、45 mg、50 mg、55mg、60mg、65mg、70 mg、75 mg、80 mg、85 mg、90 mg、95 mg、100 mg、105 mg、110 mg、115 mg、120 mg、125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、200 mg、210 mg、220 mg、230 mg、240 mg、250 mg、260 mg、270 mg、280 mg、290 mg 或 300 mg 活性成分。术语“单位剂型”是指物理上分离的适宜作为用于人患者和其它哺乳动物的单一剂量单位，各单位含有与适宜的赋形剂混合的经计算可产生所需疗效的预定量的活性物质。

活性化合物的有效剂量的范围可很大，通常按药用有效量给药。但是，可以理解实际给予的化合物的量通常由医师根据相关情况决定，它们包括所治疗的病症、所选择的给药途径、所给予的实际化合物；患者个体的年龄、重量和反应；患者症状的严重程度等。

本公开化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、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、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种，用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~约 1  $\text{g}/\text{kg}$  体重/日。在某些实施方案中，剂量范围为约 0.01  $\text{mg}/\text{kg}$ ~约 100  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日，例如 0.1  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、0.2  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、0.3  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、0.4  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、0.5  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、0.6  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、0.7  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、0.8  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、0.9  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、1  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、5  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、10  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、15  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、20  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、25  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、30  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、35  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、40  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、45  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日、50  $\text{mg}/\text{kg}$  体重/日。作为实例，当给药对象为人时，给予患者的剂量可以是 57  $\text{mg}/70\text{kg}$  至 171  $\text{mg}/70\text{kg}$ 。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。

对于制备固体组合物例如片剂，将主要的活性成分与药物赋形剂混合，形成含本公开化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当称这些预制剂组合物为均匀时，是指活性成分通常均匀地分布在整個组合物中，致使该组合物可容易地划分为同等有效的单位剂型例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将该固体预制剂划分为上述类型的含例如约 0.1~1000  $\text{mg}$  本公开活性成分的单位剂型，每一单位剂型可以包含约 1~1000  $\text{mg}$ ，例如约 5~1000  $\text{mg}$ ，更通常约 5~500  $\text{mg}$ ，如 5~100  $\text{mg}$ 、100~500  $\text{mg}$  活性成分或 50~200  $\text{mg}$  活性成分。作为实例，每一剂量可以包含 1  $\text{mg}$ 、5  $\text{mg}$ 、10  $\text{mg}$ 、15  $\text{mg}$ 、20  $\text{mg}$ 、25  $\text{mg}$ 、30  $\text{mg}$ 、35  $\text{mg}$ 、40  $\text{mg}$ 、45  $\text{mg}$ 、50  $\text{mg}$ 、55  $\text{mg}$ 、60  $\text{mg}$ 、65  $\text{mg}$ 、70  $\text{mg}$ 、75  $\text{mg}$ 、80  $\text{mg}$ 、85  $\text{mg}$ 、90  $\text{mg}$ 、95  $\text{mg}$ 、100  $\text{mg}$ 、105  $\text{mg}$ 、110  $\text{mg}$ 、115  $\text{mg}$ 、120  $\text{mg}$ 、125  $\text{mg}$ 、130  $\text{mg}$ 、135  $\text{mg}$ 、140  $\text{mg}$ 、145  $\text{mg}$ 、150  $\text{mg}$ 、155  $\text{mg}$ 、160  $\text{mg}$ 、165  $\text{mg}$ 、170  $\text{mg}$ 、175  $\text{mg}$ 、180  $\text{mg}$ 、185  $\text{mg}$ 、190  $\text{mg}$ 、200  $\text{mg}$ 、210  $\text{mg}$ 、220  $\text{mg}$ 、230  $\text{mg}$ 、240  $\text{mg}$ 、250  $\text{mg}$ 、260  $\text{mg}$ 、270  $\text{mg}$ 、280  $\text{mg}$ 、290  $\text{mg}$  或 300  $\text{mg}$  活性成分。

可将本公开片剂或丸剂包衣或复合，得到提供长效作用优点的剂型。例如，片剂或丸剂含内剂量和外剂量组分，后者是前者的被膜形式。可通过肠溶层将两种组分隔离，肠溶层用于在胃中阻止崩解，以使内组分完整通过十二指肠或延迟释放。多种物质可用于此类肠溶层或包衣剂，此类物质包括多种高分子酸和高分子酸与此类物质如虫胶、鲸蜡醇和醋酸纤维素的混合物。

其中可掺入本公开化合物和组合物，用于口服或注射给药的液体形式包括水溶液、适当矫味的糖浆剂、水或油混悬液；和用食用油例如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂；以及酞剂和类似的药用溶媒。

用于吸入或吹入的组合物包括溶于药学上可接受的水或有机溶剂或其混合物的溶液剂和混悬液、散剂。液体或固体组合物可含有如上所述适宜的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中，通过口服或鼻呼吸途径给予组合物，实现局部或全身作用。可通过使用呈惰性的气体，使组合物成雾化。可直接由雾化装置吸入雾化溶液，或雾化装置可与面罩帷或间歇正压呼吸机连接。可通过口服或由按适当方式递送制剂的装置通过鼻给予溶液、混悬液或粉末组合物。

给予患者的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物或药物组合物的量不固定，取决于给予的药物、给药的目的例如预防或治疗；患者的状态、给药的方式等。在治疗应用时，可给予已患疾病的患者足够治愈或至少部分抑制疾病及其并发症症状的量的组合物。有效剂量应取决于所治疗的疾病状态和主治临床医师的判断，该判断取决于例如疾病的严重程度、患者的年龄、体重和一般状况等因素。某些典型剂量范

围为约 1 µg/kg~约 1 g/kg 体重/日。在某些实施方案中,剂量范围为约 0.01 mg/kg~约 100 mg/kg 体重/日,例如 0.1 mg/kg 体重/日、0.2 mg/kg 体重/日、0.3 mg/kg 体重/日、0.4 mg/kg 体重/日、0.5 mg/kg 体重/日、0.6 mg/kg 体重/日、0.7 mg/kg 体重/日、0.8 mg/kg 体重/日、0.9 mg/kg 体重/日、1 mg/kg 体重/日、5 mg/kg 体重/日、10 mg/kg 体重/日、15 mg/kg 体重/日、20 mg/kg 体重/日、25 mg/kg 体重/日、30 mg/kg 体重/日、35 mg/kg 体重/日、40 mg/kg 体重/日、45 mg/kg 体重/日、50 mg/kg 体重/日。作为实例,当给药对象为人时,给予患者的剂量可以是 57 mg/70kg 至 171 mg/70kg。

给予患者的组合物可以是上述药用组合物形式。可通过常规灭菌技术或可过滤灭菌,将这些组合物灭菌。可将水溶液包装原样使用,或冻干,给药前,将冻干制剂与无菌水性载体混合。化合物制剂的 pH 通常为 3~11,更优选 5~9,最优选 7~8。可以理解,使用某些前述赋形剂、载体或稳定剂会导致形成药物盐。

本公开提供式 (I) 所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物,药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种在分析测试中的用途,所述分析试验用于鉴定能够抑制一种或多种激酶的化合物,所述激酶优选 LRRK,更优选 LRRK2。

优选地,所述分析测试是竞争性结合活性测试。

更优选地,竞争性结合试验包括将本公开化合物与激酶接触,并检测根据本公开的化合物与激酶之间的相互作用的任何变化。

本公开的另一方面提供了检测本公开化合物与激酶结合的方法,所述方法包括以下步骤:

(i) 在激酶和已知底物存在下,将本公开化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物,药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种与所述激酶接触;

(ii) 检测所述激酶和所述已知底物之间的相互作用的任何变化。

## 有益效果

本公开提供的化合物具有良好的 LRRK2 激酶调节/抑制作用,可用于治疗与 LRRK2 激酶活性相关的病症和疾病,以及制备用于此类病征和疾病的药物。本公开化合物的制备方法简单,具有良好的应用前景。

## 术语定义与说明

除非另有说明,本申请说明书和权利要求书中记载的基因和术语定义,包括其作为实例的定义、示例性的定义、优选的定义、表格中记载的定义、实施例中具体化合物的定义等,可以彼此之间任意组合和结合。这样的组合和结合后的基因定义及化合物结构,应当被理解为本申请说明书和/或权利要求书记载的范围内。

除非另有说明,本说明书和权利要求书记载的数值范围相当于至少记载了其中每一个具体的整数数值。例如,数值范围“1-10”相当于记载了数值范围“1-10”中的每一个整数数值即 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10。此外,当某些数值范围被定义为“数”时,应当理解为记载了该范围的两个端点、该范围内的每一个整数以及该范围内的每一个小数。例如,“0~10 的数”应当理解为不仅记载了 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 和 10 的每一个整数,还至少记载了其中每一个整数分别与 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9 的和。

应当理解,本文在描述一个、两个或更多个中,“更多个”应当是指大于 2,例如大于等于 3 的整数,例如 3、4、5、6、7、8、9 或 10。

术语“卤素”表示氟、氯、溴和碘。

术语“C<sub>1-40</sub>烷基”应理解为表示具有 1~40 个碳原子的直链或支链饱和一价烃基。例如,“C<sub>1-10</sub>烷基”表示具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳原子的直链和支链烷基,“C<sub>1-6</sub>烷基”表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链和支链烷基。所述烷基是例如甲基、乙基、

丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。

术语“C<sub>3-10</sub>环烷基”应理解为表示饱和的一价单环、双环（如桥环、螺环）烃环或三环烷烃，其具有3、4、5、6、7、8、9或10个碳原子。所述C<sub>3-10</sub>环烷基可以是单环烷基，如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基或环癸基，或者是双环烷基如龙脑基、吲哚基、六氢吲哚基、四氢萘基、十氢萘基、二环[2.1.1]己基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.1]庚烯基、6,6-二甲基二环[3.1.1]庚基、2,6,6-三甲基二环[3.1.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、2,7-二氮杂螺[3,5]壬烷基、2,6-二氮杂螺[3,4]辛烷基，或者是三环烷基如金刚烷基。

除非另有定义，术语“3-10元杂环基”是指饱和的或不饱和的非芳族的环或环系，例如，其是4-、5-、6-或7-元的单环、7-、8-、9-或元的二环（如稠环、桥环、螺环）或者10-元的三环环系，并且含有至少一个，例如1、2、3、4、5个或更多个选自O、S和N的杂原子，其中N和S还可以任选被氧化成各种氧化状态，以形成氮氧化物、-S(O)-或-S(O)<sub>2</sub>-的状态。优选地，所述杂环基可以选自“3-10元杂环基”。所述杂环基可以通过所述碳原子中的任一个或氮原子（如果存在的话）与分子的其余部分连接。所述杂环基可以包括稠合的或桥连的环以及螺环的环。特别地，所述杂环基可以包括但不限于：4元环，如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基；5元环，如四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、吡啶基；或6元环，如四氢吡喃基、哌啶基、吗啉基、二噻烷基、硫代吗啉基、哌嗪基或三噻烷基；或7元环，如二氮杂环庚烷基。任选地，所述杂环基可以是苯并稠合的。所述杂环基可以是双环的，例如但不限于5,5元环，如六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基环，或者5,6元双环，如六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基环。杂环基可以是部分不饱和的，即它可以包含一个或多个双键，例如但不限于二氢呋喃基、二氢吡喃基、2,5-二氢-1H-吡咯基、4H-[1,3,4]噻二嗪基、4,5-二氢噁唑基或4H-[1,4]噻嗪基，或者，它可以是苯并稠合的，例如但不限于二氢异喹啉基。所述3-10元杂环基与其它基团相连接构成本公开的化合物时，可以为3-10元杂环基上的碳原子与其它基团相连，也可以为3-10元杂环基环上杂环原子与其它基团相连。例如当3-10元杂环基选自哌嗪基时，可以为哌嗪基上的氮原子与其它基团相连。或当3-10元杂环基选自哌啶基时，可以为哌啶基环上的氮原子和其对位上的碳原子与其它基团相连。

术语“C<sub>6-10</sub>芳基”应理解为优选表示具有6~10个碳原子的一价芳香性或部分芳香性的单环或二环（如稠环、桥环、螺环）烃环，其可以是单芳族环或稠合在一起的多芳族环，特别是具有6个碳原子的环（“C<sub>6</sub>芳基”），例如苯基；或联苯基，或者是具有9个碳原子的环（“C<sub>9</sub>芳基”），例如茛萘基或茛萘基，或者是具有10个碳原子的环（“C<sub>10</sub>芳基”），例如萘基。当所述C<sub>6-10</sub>芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“5-10元杂芳基”应理解为包括这样的一价单环、二环（如稠环、桥环、螺环）或三环芳族环系：其具有5~10个环原子且包含1-5个独立选自N、O和S的杂原子，优选1-3个独立选自N、O和S的杂原子并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。“杂芳基”还指其中杂芳族环与一个或多个芳基、脂环族或杂环基环稠合的基团，其中所述连接的根基或点在杂芳族环上。非限制性实例包括1-、2-、3-、5-、6-、7-或8-吲哚基、1-、3-、4-、5-、6-或7-异吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲唑基、2-、4-、5-、6-、7-或8-嘌呤基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、1-、4-、5-、6-、7-或8-酞嗪基(phthalaziny)、2-、3-、4-、5-或6-茶啶基、2-、3-、5-、6-、7-或8-喹唑啉基、3-、4-、5-、6-、7-或8-噌啉基、2-、4-、6-或7-蝶啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-4aH卡唑基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-卡唑基卡唑基、1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-卡唑基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-菲啶基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-或9-吡啶基、1-、2-、4-、5-、6-、

7-、8-或9-啉基、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-或10-菲咯啉基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-或9-吩嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩噻嗪基、1-、2-、3-、4-、6-、7-、8-、9-或10-吩嗪基、2-、3-、4-、5-、6-或1-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-或10-苯并异喹啉基、2-、3-、4-或噻吩并[2,3-b]呋喃基、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-7H-吡嗪并[2,3-c]呋唑基、2-、3-、5-、6-或7-2H-呋喃并[3,2-b]-吡喃基、2-、3-、4-、5-、7-或8-5H-吡啶并[2,3-d]-邻-噁基、1-、3-或5-1H-吡啶并[4,3-d]-唑基、2-、4-或5-4H-咪唑并[4,5-d]噻唑基、3-、5-或8-吡嗪并[2,3-d]噻嗪基、2-、3-、5-或6-咪唑并[2,1-b]噻唑基、1-、3-、6-、7-、8-或9-呋喃并[3,4-c]噻吩基、1-、2-、3-、4-、5-、6-、8-、9-、10或11-4H-吡啶并[2,3-c]呋唑基、2-、3-、6-或7-咪唑并[1,2-b][1,2,4]三嗪基、7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基、2-、4-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基、1-、2-、4-、5-、6-、7-、8-或9-苯并氧杂基(benzoxapinyl)、2-、4-、5-、6-、7-或8-苯并噻基、1-、2-、3-、5-、6-、7-、8-、9-、10-或11-1H-吡咯并[1,2-b][2]苯并氮杂基(benzazapinyl)。典型的稠合杂芳基包括但不限于2-、3-、4-、5-、6-、7-或8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或8-异喹啉基、2-、3-、4-、5-、6-或7-吲哚基、2-、3-、4-、5-、6-或7-苯并[b]噻吩基、2-、4-、5-、6-或7-苯并唑基、2-、4-、5-、6-或7-苯并咪唑基和2-、4-、5-、6-或7-苯并噻唑基。。当所述5-10元杂芳基与其它基团相连构成本公开的化合物时，可以为5-10元杂芳基环上的碳原子与其它基团相连，也可以为5-10元杂芳基环上的杂原子与其它基团相连。当所述5-10元杂芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为杂芳基环上与碳原子相连的氢被取代，或者杂芳基环上与杂原子相连的氢被取代。

术语“螺环”是指两个环共用1个成环原子的环系。

术语“稠环”是指两个环共用2个成环原子的环系。

术语“桥环”是指两个环共用3个以上成环原子的环系。

除非另有说明，杂环基、杂芳基或亚杂芳基包括其所有可能的异构形式，例如其位置异构体。因此，对于一些说明性的非限制性实例，可以包括在其1-、2-、3-、4-、5-、6-、7-、8-、9-、10-位等（如果存在）中的一个、两个或更多个位置上取代或与其他基团键合的形式，包括吡啶-2-基、亚吡啶-2-基、吡啶-3-基、亚吡啶-3-基、吡啶-4-基和亚吡啶-4-基；噻吩基或亚噻吩基包括噻吩-2-基、亚噻吩-2-基、噻吩-3-基和亚噻吩-3-基；吡唑-1-基、吡唑-3-基、吡唑-4-基、吡唑-5-基。

术语“氧代”是指取代基中的碳原子、氮原子或硫原子被氧化后形成的氧基取代(=O)。

除非另有说明，本文中术语的定义同样适用于包含该术语的基团，例如C<sub>1-10</sub>烷基的定义也适用于C<sub>1-10</sub>烷基氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基氧基等。

本领域技术人员可以理解，式(I)所示化合物可以以各种药学上可接受的盐的形式存在。如果这些化合物具有碱性中心，则其可以形成酸加成盐；如果这些化合物具有酸性中心，则其可以形成碱加成盐；如果这些化合物既包含酸性中心（例如羧基）又包含碱性中心（例如氨基），则其还可以形成内盐。

本公开的化合物可以溶剂合物（如水合物）的形式存在，其中本公开的化合物包含作为所述化合物晶格的结构要素的极性溶剂，特别是例如水、甲醇或乙醇。极性溶剂特别是水的量可以化学计量比或非化学计量比存在。

根据其分子结构，本公开的化合物可以是手性的，因此可能存在各种对映异构体形式。因而这些化合物可以以消旋体形式或光学活性形式存在。本公开的化合物涵盖了各手性碳为R或S构型的异构体或其混合物、消旋体。本公开的化合物或其中间体可以通过本领域技术人员公知的化学或物理方法分离为对映异构体化合物，或者以此形式用于合成。在外消旋的胺的情况下，通过与光学活性的拆分试剂反应，从混合物制得非对映异构体。适当的拆分试剂的示例是光学活性的酸，例如R和S形式的酒石酸、二乙酰酒石酸、二苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸、适当的N-保护的氨基酸（例如N-苯甲酰脯氨酸或N-苯磺酰基脯氨酸）或各种光学活性的樟脑磺酸。借助光学活性的拆分试剂（例如固定在硅胶上的二硝基苯甲酰基

苯基甘氨酸、三乙酸纤维素或其它碳水化合物的衍生物或手性衍生化的异丁烯酸酯聚合物),也可有利地进行色谱对映体拆分。用于此目的的适当的洗脱剂是含水或含醇的溶剂混合物,例如,己烷/异丙醇/乙腈。

可以根据已知的方法,例如通过萃取、过滤或柱层析来分离相应的稳定异构体。

术语“患者”是指包括哺乳动物在内的任何动物,优选小鼠、大鼠、其它啮齿类动物、兔、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类动物,最优选人。

术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医师或其它临床医师正在组织、系统、动物、个体或人中寻找的引起生物学或医学反应的活性化合物或药物的量,它包括以下一项或多项:

(1) 预防疾病:例如在易感染疾病、紊乱或病症但尚未经历或出现疾病病理或症状的个体中预防疾病、紊乱或病症。(2) 抑制疾病:例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中抑制疾病、紊乱或病症(即阻止病理和/或症状的进一步发展)。(3) 缓解疾病:例如在正经历或出现疾病、紊乱或病症的病理或症状的个体中缓解疾病、紊乱或病症(即逆转病理和/或症状)。治疗有效量最初可以由细胞培养测定来进行估计,也可以从体内数据估计初始剂量。使用这些初步指导,本领域普通技术人员可以确定人类的有效剂量。此外,也可以通过细胞培养物或实验动物中的标准药物程序来确定本文所述化合物的毒性和治疗功效,例如通过测定LD<sub>50</sub>和ED<sub>50</sub>。

术语“与LRRK激酶或LRRK2激酶活性相关的疾病或病症”是指以本文定义的不适当所述激酶活性或激酶的过度活性为特征的疾病或病症。不适当活性是指(i)通常不表达所述激酶的细胞中的激酶表达;(ii)增加的激酶表达,导致不希望的细胞增殖、分化和/或生长;或(iii)降低的激酶表达,导致细胞增殖、分化和/或生长不期望的减少。激酶的过度活性是指编码特定激酶的基因的扩增或一定激酶活性水平的产生,其可以与细胞增殖、分化和/或生长紊乱相关(即,随着激酶水平增加,一个或多个的细胞紊乱的症状的严重程度增加)。过度活性也可以是由于突变而导致的与配体无关或组成型激活的结果,所述突变如负责配体结合的激酶的片段缺失。

本公开所述“辅料”的实例见“Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第2版, 1994, 由A Wade 和 PJ Weller 编辑”。

本公开所述“载体”或“稀释剂”在制药领域是熟知的,并且在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A.R. Gennaro 编辑 1985) 中进行了描述。

药物载体、辅料或稀释剂的选择可以根据预期给药途径和标准药学实践来进行选择。药物组合物可以包含或额外包含作为载体、辅料或稀释剂的任何合适的粘合剂、润滑剂、悬浮剂、包衣剂、增溶剂、缓冲剂、调味剂、表面活性剂、增稠剂、防腐剂(包括抗氧化剂)等,以及为了使得制剂与接受者的血液等渗所包含的物质。

其中载体是固体的适用于口服给药的药物制剂最优选地是单位剂量制剂形式,如各自含有预定量的活性化合物的丸剂、胶囊或片剂。可以通过压制或模制,任选地与一种以上的辅助成分一起制备片剂。可以通过在合适的机器中压制处于自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性化合物,任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、润滑物质、表面活性剂或分散剂混合来制备压制片剂。可以通过模制活性化合物和惰性液体稀释剂来制备模制的片剂。可以任选地将片剂包衣,如果不进行包衣的话,可以任选地打印符号。可以通过将活性化合物单独地或与一种以上的辅助成分混合填充到胶囊壳中,然后以常规方式进行密封来制备胶囊。扁囊剂类似于胶囊,其中将活性化合物与任何辅助成分一起密封在米纸膜中。也可以将活性化合物配制成可分散的颗粒,例如可以在给药前将其悬浮于水中,或洒在食物上。可以将颗粒包装在例如小袋中。其中载体可以是液体的适合于口服给药的制剂,可以作为以水性或非水性液体方式的溶液或悬浮液,或作为水包油液体乳剂呈现。

术语“药学上可接受的盐”包括其合适的酸加成盐或碱盐。关于合适的药物盐见 J Pharm Sci, 66, 199, 1977, Berge 等。例如用强无机酸,如矿物酸,例如氢卤酸(如盐酸、氢溴酸和氢碘酸)、硫酸、磷酸硫酸盐、硫酸氢盐、半硫酸盐、硫氰酸盐、过硫酸盐和磺酸;用强

有机羧酸，如未取代或取代的（例如，通过卤素）1至4个碳原子的链烷羧酸，如乙酸；用饱和或不饱和二羧酸，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或四邻苯二甲酸；用羟基羧酸，例如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸；用氨基酸，例如天冬氨酸或谷氨酸；用苯甲酸；或用有机磺酸，如未取代或取代的（例如，通过卤素）(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-或芳基-磺酸，如甲烷-或对甲苯磺酸，来形成盐。

优选的盐包括，例如乙酸盐、三氟乙酸盐、乳酸盐、葡萄糖酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、泛酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、丁酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、草酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、烟酸盐、棕榈酸酯、果胶酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、酒石酸盐、乳糖酸盐、pivolate、樟脑酸盐、十一酸盐和琥珀酸盐，有机磺酸如甲磺酸盐、乙磺酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、樟脑磺酸盐、2-萘磺酸盐、苯磺酸盐、对氯苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐；和无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硫酸氢、半硫酸、硫氰酸、过硫酸、磷酸和磺酸。

术语“药学上可接受的酯”是指使用有机酸或醇/氢氧化物，与本公开化合物结构中可被酯化的官能团形成酯。有机酸包括羧酸，如未取代或取代的（例如，通过卤素）1至12个碳原子的链烷羧酸，如乙酸；用饱和或不饱和二羧酸，例如草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、邻苯二甲酸或四邻苯二甲酸；用羟基羧酸，例如抗坏血酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸；用氨基酸，例如天冬氨酸或谷氨酸；用苯甲酸；或用有机磺酸，如未取代或取代的（例如，通过卤素）(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基-或芳基-磺酸，如甲烷-或对甲苯磺酸。合适的氢氧化物包括无机氢氧化物，如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝。醇包括可以是未取代或取代的（例如，通过卤素）1-12个碳原子的烷醇。

术语“同位素标记物”，表示本公开化合物中至少一个原子被同位素代替。所述同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如相应的<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>F和<sup>36</sup>Cl。用同位素如氘（即<sup>2</sup>H）取代可以提供由更大的代谢稳定性，例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求产生的某些治疗优势，因此在某些情况下可能是优选的。例如，本公开包括其中任一氢原子被氘原子代替的通式(I)的化合物。

术语“前药化合物”，表示在体内释放根据通式(I)的活性母体药物的共价键合的化合物。这样的前药通常是其中一个以上的适当基团已被修饰，使得在给药至人或哺乳动物受试者后该修饰可能被逆转的本公开化合物。通常通过这类受试者中天然存在的酶来进行逆转，尽管可能将第二药剂与这种前药一起给药以便在体内进行逆转。这类修饰的实例包括上文所述的药学上可接受的酯，其中可以由酯酶等进行这种逆转。

术语“多晶型物”，表示各种结晶形式、多晶形式和水合形式的本公开化合物。在制药工业中已明确，可以通过在这类化合物的合成制备中使用的溶剂的纯化和/或分离的方法而以任何这些形式分离化学化合物。

术语“给药”，表示本公开的药物组合物可适用于直肠、鼻内、支气管内、局部（包括口腔和舌下）、阴道或肠胃外（包括皮下、肌内、静脉内、动脉内和皮内）、腹膜内或鞘内给药。优选地，所述制剂是口服给药的制剂。制剂可以方便地以单位剂型，即以包含单位剂量或者单位剂量的多个单位或子单位的离散部分的形式呈现。作为实例，制剂可以是以片剂和缓释胶囊的形式，并且可以通过药学领域熟知的任何方法进行制备。

本公开的用于口服给药的制剂可以呈现为：离散单位，如各自含有预定量的活性剂的胶囊、凝胶剂、滴剂、扁囊剂、丸剂或片剂；作为粉末或颗粒；作为水性液体或非水性液体中的活性剂的溶液、乳液或悬浮液；或作为水包油液体乳剂或油包水液体乳剂；或作为团注制剂等。优选地，每剂量的这些组合物含有1至250 mg且更优选10-100 mg的活性成分。

对于用于口服给药的组合物（例如，片剂和胶囊），还包括溶剂和/或常用辅料，例如粘合剂，例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄芪胶、聚乙烯吡咯烷酮（聚维酮）、甲基纤维素、乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、蔗糖和淀粉；填料和载体，例如玉米淀粉、明胶、乳糖、蔗糖、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、磷酸二钙、氯化钠和海藻



酸；和润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸钠和其它金属硬脂酸酯、甘油硬脂酸、硬脂酸、硅酮流体、滑石蜡、油和胶体二氧化硅。调味剂如薄荷、冬青油、樱桃香料等也可以使用。可能需要添加着色剂以使剂型容易被识别。片剂也可以通过本领域熟知的方法进行包衣。

适用于口服给药的其它制剂包括包含调味基质，通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄芪胶中的活性剂的锭剂；包含惰性基质如明胶和甘油、或蔗糖和阿拉伯胶中的活性剂的软锭剂；和包含合适液体载体中的活性剂的漱口剂。

其它给药形式包括进行静脉内、动脉内、鞘内、皮下、皮内、腹膜内或肌肉内注射并由无菌或可灭菌溶液制备的溶液或乳剂。可注射形式通常每剂含有 10-1000 mg，优选 10-250 mg 之间的活性成分。

所述给药的形式还可以为联合给药，即将一种以上的本公开化合物与一种以上的其它活性剂联合给药。在这种情况下，可以将本公开化合物与一种以上的其它活性剂连续、同时或序贯给药。

### 分析试验

本公开的另一方面涉及如上所述的化合物在分析试验中的用途，这种分析试验用于鉴定能够抑制一种或多种激酶、更优选 LRRK、甚至更优选 LRRK2 的其它候选化合物。

优选地，该分析试验是竞争性结合试验。

更优选地，竞争性结合试验包括让本公开化合物与激酶，优选 LRRK、更优选 LRRK2 和候选化合物接触，并检测根据本公开化合物与激酶之间的相互作用的任何变化。

优选地，通过本公开化合物的 SAR 修饰产生候选化合物。

如本文所使用的，术语“SAR 修饰”是指通过化学衍生化来改变给定化合物的标准方法。

因此，在一个方面，所鉴定的化合物可以作为模型（例如，模板），用于开发其它化合物。在这种测试中使用的化合物可以游离于溶液中、固定在固体载体上、承载在细胞表面或位于细胞内。可以测量化合物和待测试药剂之间的活性消除或结合复合物的形成。

本公开的分析试验可以是筛选，因而测试了大量药剂。在一方面，本公开的分析测定方法是高通量筛选。

本公开还考虑了使用竞争性药物筛选试验，其中能够结合化合物的中和抗体与用于结合化合物的测试化合物特异性竞争。

提供了用于筛选的另一技术，用于对物质具有合适结合亲和力的试剂进行高通量筛选 (HTS)，并且该技术基于 WO 84/03564 中详细描述的方法。

预期本公开的分析试验方法，将适合于对测试化合物进行小规模筛选和大规模筛选以及适合于定量试验。

优选地，竞争性结合试验包括在激酶的已知底物存在下，让本公开化合物与所述激酶接触，并检测所述激酶和所述已知底物之间相互作用的任何变化。

本公开的另一方面提供了检测配体与激酶结合的方法，所述方法包括以下步骤：

- (i) 在激酶的已知底物存在下，让配体与所述激酶接触；
- (ii) 检测所述激酶和所述已知底物之间的相互作用的任何变化；

并且其中所述配体是本公开化合物。

本公开的一个方面涉及一种方法，包括以下步骤：

- (a) 进行上述测定方法；
- (b) 鉴定能够与配体结合结构域结合的一种或多种配体；
- (c) 修饰能够与配体结合结构域结合的所述一种或多种配体；
- (d) 进行这种上述测定方法；
- (e) 任选地制备包含所述一种或多种配体的药物组合物。

本公开还涉及通过上述方法鉴定的配体。

本公开的另一方面涉及包含通过上述方法鉴定的配体的药物组合物。

本公开的另一方面涉及通过上述方法鉴定的配体在制备药物组合物中的用途，该药物组合物用于治疗一种或多种病症。

上述方法可用于筛选可用作一种或多种激酶的抑制剂的配体。

#### 附图说明

图 1 为实施例 12 中 LRRK2-G2019S 小鼠脑组织 LRRK2 表达水平的 western blot 结果例图；

图 2 为实施例 12 中化合物 527 对 LRRK2-G2019S 小鼠脑组织 LRRK2 磷酸化水平的作用图，其中：数据为平均值±样本标准差 (mean±SE)，n=8；\*代表相对于溶媒对照组的 p<0.05，\*\*\*代表相对于溶媒对照组的 p<0.001，采用单因素方差分析。

#### 具体实施方式

下文将结合具体实施例对本公开的技术方案做更进一步的详细说明。应当理解，下列实施例仅为示例性地说明和解释本公开，而不应被解释为对本公开保护范围的限制。凡基于本公开上述内容所实现的技术均涵盖在本公开旨在保护的范围内。

除非另有说明，以下实施例中使用的原料和试剂均为市售商品，或者可以通过已知方法制备。

在本公开上下文中的缩写具有以下含义：

DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	二氯甲烷
DEA	二乙胺
DIEA	二异丙基乙基胺
DMA	N,N-二甲基乙酰胺
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
EA, EtOAc	乙酸乙酯
IPA	异丙醇
MTBE	叔丁基甲基醚
NIS	N-碘代丁二酰亚胺
NMR	核磁共振
PE	石油醚
PMBCl	对甲氧基苄基氯
RT, t <sub>R</sub>	保留时间
SFC	超临界流体色谱
Tf	三氟甲磺酰基
TfOH	三氟甲磺酸
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
UV	紫外线

#### 色谱法

使用高压液相色谱法，并通过多波长 UV 检测器进行监测。用于分离过程的典型流动相是 PE/EA、DCM/MeOH 或水/MeCN。

#### 分析方法

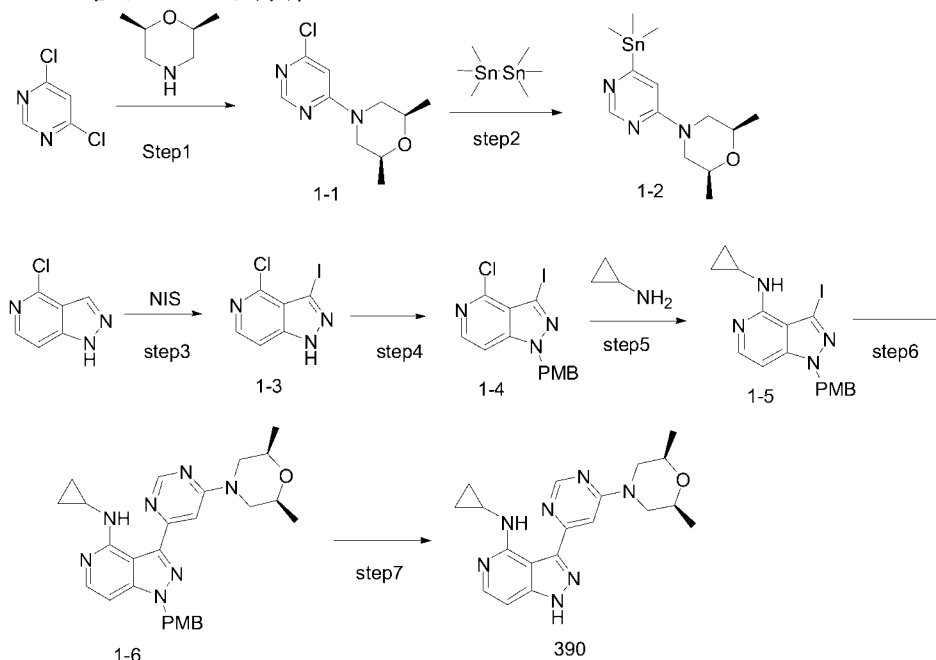
在室温下在所述溶剂中，使用 Bruker AV 400 光谱仪进行 <sup>1</sup>H 核磁共振 (NMR) 光谱，除非另有说明。在所有情况下，NMR 数据与所提出的结构一致。使用用于指定主峰的常规缩写，以份每百万计给出特有的化学位移 (δ)：例如，s，单峰；d，二重峰；t，三重峰；q，四重

峰；dd，双二重峰；br，宽峰。使用 Agilent 1290 Infinity/6460 triple Quad LCMS 记录质谱。当使用薄层色谱（TLC）时，它是指硅胶 TLC。

### 化合物制备

在没有描述制备起始原料的情况下，这些起始原料是可以是通过商业渠道购买的，文献中已知的，或者由本领域技术人员使用标准程序易于可获得的。在说明通过类似于先前的实施例或中间体而制备化合物的情况下，本领域技术人员将理解，可以改变每个特定反应的反应时间、试剂的当量数和温度，并且采用不同的后处理或纯化技术可能是必须的或期望的。

#### 实施例 1：化合物 390 的制备



#### 步骤 1：(2S,6R)-4-(6-氯嘧啶-4-基)-2,6-二甲基吗啉 (1-1) 的合成

室温下，将 DIEA (87.7 g, 0.680 mol) 和 (2R,6S)-2,6-二甲基吗啉 (40.5 g, 0.350 mol) 添加到 4,6-二氯嘧啶 (50.0 g, 0.340 mol) 的 IPA (1000 mL) 溶液中。将混合物在室温下搅拌 1 小时。浓缩以去除溶剂，残余物在 EtOAc (500 mL) 中稀释。有机层用盐水清洗，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩，得到残余物。残余物通过硅胶柱层析 (PE/EA=1:1) 纯化，得到白色固体 (2S,6R)-4-(6-氯嘧啶-4-基)-2,6-二甲基吗啉 (1-1, 76.0 g, 98.4%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 228.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 2：(2S,6R)-2,6-二甲基-4-(6-(三甲基锡基)嘧啶-4-基)吗啉 (1-2) 的合成

在 N<sub>2</sub> 气氛下，将装有二甲苯 (100 mL) 的干燥三颈烧瓶加热至 150°C，然后滴加化合物 1-1 (10.0 g, 44.1 mmol) 在二甲苯 (50 mL) 中的溶液、1,1,1,2,2,2-六甲基二苯乙烯 (18.8 g, 57.3 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.00 g, 4.40 mmol) 和 PPh<sub>3</sub> (2.30 g, 8.80 mmol) 的脱气混合物。将所得混合物在 150°C 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温并用 PE 稀释，然后通过硅藻土过滤。滤液在真空中浓缩，得到黄色固体的粗产物 (1-2, 16.0 g, 纯度约 60%)，用于下一步，无需进一步纯化。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 358.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 3：4-氯-3-碘-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (1-3) 的合成

在室温下，向 4-氯-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (50.0 g, 0.326 mol) 的 DMF (500 mL) 溶液中加入 NIS (88.0 g, 0.390 mol)，滴毕，将混合物加热至 80°C 并搅拌 2 小时。然后，将混合物浓缩得到残余物，该残余物用饱和 NaHSO<sub>3</sub> 水溶液 (500 mL) 处理并搅拌 30 分钟。过滤收集形成的固体，并用水 (2 L) 洗涤，然后真空干燥，得到棕色固体状产物 (1-3, 83.0 g, 91.2%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 279.8 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 4：4-氯-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶 (1-4) 的合成

在冰水浴下，向化合物 1-3 (80.0 g, 0.290 mol) 的 DMF (800 mL) 溶液中加入 PMBCl (49.6 g, 0.320 mol) 和 NaOH (23.2 g, 0.580 mol)。将混合物在室温下搅拌 20 小时，浓缩以去除溶剂，将残余物溶于 EtOAc (500 mL) 中，盐水洗涤，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤后浓缩溶液得残余物，用 PE 和 EA (PE/EA=1:1) 打浆，搅拌过夜。过滤，干燥固体，得到呈灰白色固体的化合物 1-4 (104 g, 89.7%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 399.7 [M+H]<sup>+</sup>。

**步骤 5: N-环丙基-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (1-5) 的合成**

将 DIEA (50 ml) 中化合物 1-4 (7.00 g, 17.5 mmol) 和环丙烷胺 (10.0 g, 175 mmol) 的混合物加热至 140°C 并搅拌 2 天。在真空中浓缩以去除溶剂，然后在 EA 和盐水中稀释。将分离的有机层用无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱层析 (100%EA) 纯化残余物，得到棕色固体形式的化合物 1-5 (5.00 g, 68.0%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 421.1 [M+H]<sup>+</sup>。

**步骤 6: N-环丙基-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (1-6) 的合成**

在 N<sub>2</sub> 气氛下，向化合物 1-5 (200 mg, 0.476 mmol) 和粗品化合物 1-2 (纯度约 60%, 425 mg, 0.714 mmol) 在 DMF (10 mL) 中的混合物中，加入 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 mg, 0.048 mmol)、PPh<sub>3</sub> (25 mg, 0.095 mmol) 和 CuI (9 mg, 0.043 mmol)。将混合物脱气并用氮气吹扫 3 次，然后在 120°C 下搅拌 1 小时。冷却至室温并在 EA 中稀释，有机物用饱和 KF 水溶液和盐水清洗，分离有机层，无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱色谱 (DCM/MeOH=19:1) 纯化残余物，得到浅棕色固体形式的化合物 1-6 (50.0 mg, 21.6%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 486.1 [M+H]<sup>+</sup>。

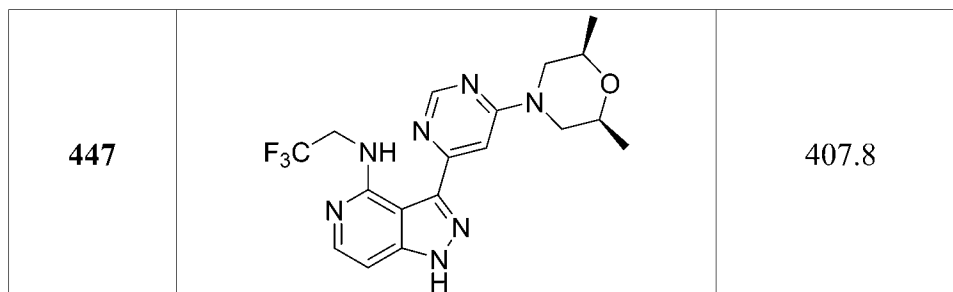
**步骤 7: N-(3,3-二氟环丁基)-3-(6-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (390) 的合成**

向化合物 1-6 (50.0 mg, 0.103 mmol) 的 TFA (5 mL) 溶液中添加 TfOH (0.5 mL)。所得混合物在室温下搅拌 1 小时。浓缩以去除溶剂，并在 DCM 中稀释。然后用 1 M NaOH 水溶液和盐水洗涤，分离有机层，以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥，过滤并浓缩以得到残余物。通过制备 TLC (DCM/MeOH=10:1) 纯化残余物，得到化合物 390 (6 mg) 灰白色固体。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.68 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.26-4.72 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.94-2.86 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.20-1.13 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 366.0 [M+H]<sup>+</sup>。

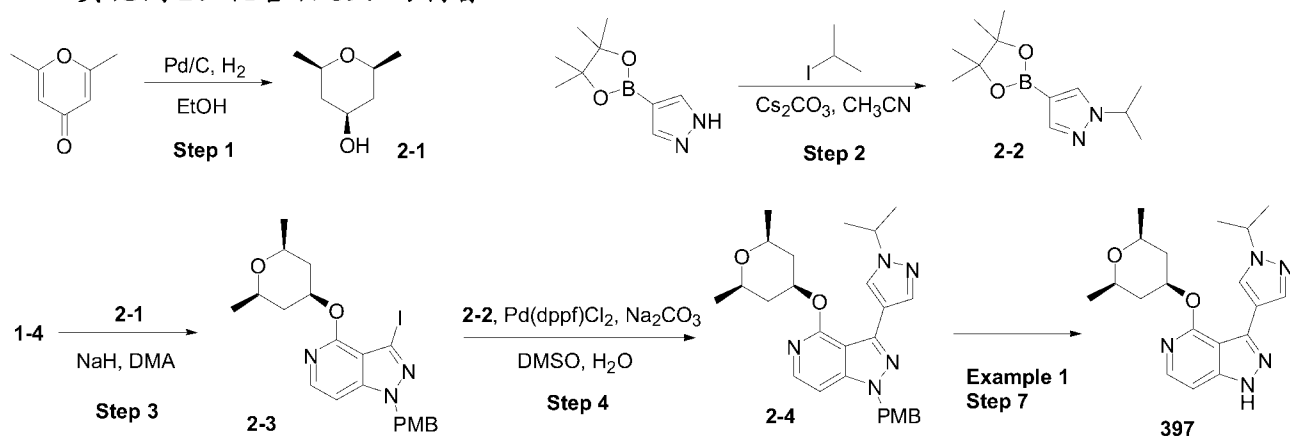
参照实施例 1，在步骤 5 中的使用相应的起始原料，制备得到表 1 所示的化合物。

表 1

化合物	结构	m/z (ESI) <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup>
391		379.9
446		416.2



### 实施例 2: 化合物 397 的制备



#### 步骤 1: (顺)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇 (2-1) 的合成

向 2,6-二甲基-4H-吡喃-4-酮 (5.00 g, 40.3 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液中加入 Pd/C (10%, 0.500 g), 35°C 下在 H<sub>2</sub> (4 atm) 下搅拌反应混合物 20 h。反应混合物通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到浅黄色晶体形式的化合物 2-1 (5.00 g, 95.4%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 131.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 2: 1-异丙基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)-1H-吡唑 (2-2) 的合成

室温下, 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑 (5.00 g, 25.8 mmol) 和 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.6 g, 38.6 mmol) 在乙腈 (100 mL) 中的悬浮液中添加 2-碘丙烷 (6.57 g, 38.6 mmol)。将混合物加热至 60°C 并搅拌 20 小时。反应混合物通过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩。残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=4:1) 纯化, 得到无色油状化合物 2-2 (5.80 g, 95.2%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.51 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.31 (s, 12H)。

#### 步骤 3: 4-((2R,4R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶 (2-3) 的合成:

室温下, 向化合物 2-1 (510 mg, 3.90 mmol) 的 DMA (10 mL) 溶液中加入 NaH (60%) (187 mg, 4.68 mmol)。搅拌 10 分钟后, 添加化合物 1-4 (1.57 g, 3.9 mmol)。将所得混合物加热至 120°C 并搅拌 20 小时。冷却至室温后, 加入水 (100 mL), 用 EtOAc (100 mL\*2) 萃取所得混合物。合并的有机层用盐水清洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱层析 (PE/EA=3:2) 纯化残余物, 得到化合物 2-3 (680 mg, 35.3%), 为淡黄色油状物。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 493.7 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 4: 4-((2R,4R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氧基)-3-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶 (2-4) 的合成:

向化合物 2-3 (176 mg, 0.357 mmol)、化合物 2-2 (90 mg, 0.38 mmol) 和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (121 mg, 1.14 mmol) 在 DMSO/H<sub>2</sub>O (5 mL/0.5 mL) 中的混合物中添加 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27 mg, 0.038 mmol)。将混合物脱气并用氮气吹扫 3 次, 然后在 80°C 的氮气气氛下搅拌 20 小时。冷却至室温后, 加入 EA 和水。分离有机层, 用盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱 (PE/EA = 32:3) 纯化, 得到浅棕色固体形式的化合物 2-4 (100 mg, 59.0%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 475.8 [M+H]<sup>+</sup>。

步骤 5: 4-((2*R*,4*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-3-(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶 (397) 的合成:

类似于实施例 1 步骤 7, 由化合物 2-4 合成 4-((2*R*,4*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-3-(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶(397), 得到白色固体。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8.31 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.54-5.45 (m, 1H), 4.67-4.59 (m, 1H), 3.76-3.68 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 1.60 (d,  $J = 6.7$  Hz, 6H), 1.47-1.38 (m, 2H), 1.28 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H).  $m/z$  (ESI)<sup>+</sup>: 355.8 [M+H]<sup>+</sup>.

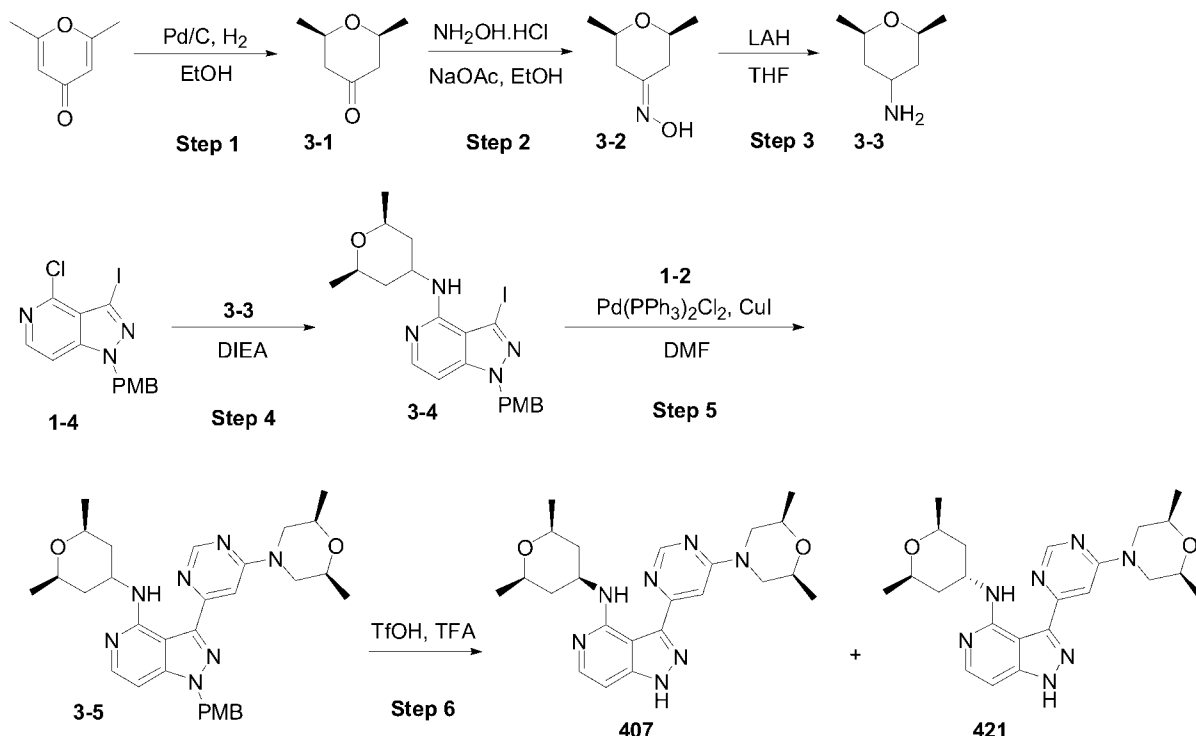
参照实施例 2, 使用适当相应的起始原料, 制备得到表 2 所示化合物。

表 2

化合物	结构	$m/z$ (ESI) <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup>	RT (min) <sup>a</sup>
395		354.9	2.9
404		354.9	4.35
396		368.8	2.57
405		368.8	2.87

<sup>a</sup>: SFC(手性色谱柱 chiralpak-IC, 4.6 mm x 250 mm, 5  $\mu$ m, 洗脱剂 CO<sub>2</sub>-IPA (0.2% DEA)).

实施例 3: 化合物 407 和 421 的制备



#### 步骤 1: (2*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-4*H*-吡喃-4-酮 (3-1) 的合成

向 2,6-二甲基-4*H*-吡喃-4-酮 (100 g, 0.810 mol) 的乙醇 (800 mL) 溶液中加入 Pd/C (10%, 10 g), 30°C 在 H<sub>2</sub> (2 atm) 下搅拌该混合物 8 h。该混合物通过硅藻土过滤, 滤液在真空中浓缩。残余物通过硅胶柱色谱 (PE/EA=3:1) 纯化, 得到无色油状化合物 3-1 粗品 (53.0 g, 51.1%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 129.1 [m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 2: (2*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-4*H*-吡喃-4-酮肟 (3-2) 的合成

将化合物 3-1 (15 g, 0.12 mol)、盐酸羟胺 (8.1 g, 0.12 mol) 和 NaOAc (19.7 g, 0.24 mol) 在乙醇 (150 mL) 中的悬浮液加热至 60°C 并搅拌 3 h。冷却至室温后, 过滤混合物, 并在真空中浓缩滤液以得到残余物。残余物在 EtOAc 中稀释并用盐水清洗。将分离的有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱 (PE/EA=3:7) 纯化, 得到化合物 3-2, 白色固体 (16.0 g, 95.6%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 144.2 [m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 3: (2*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-胺 (3-3) 的合成

向 LiAlH<sub>4</sub> (5.7 g, 0.15 mol) 在 THF (200 mL) 的悬浮液中, 0°C 下逐滴添加化合物 3-2 (7.2 g, 0.050 mol) 溶液。然后将混合物加热至 60°C 并搅拌 6 小时。用冰水浴冷却至 0°C 后, 依次添加水 (5.7 mL)、15% NaOH 水溶液 (5.7 mL) 和水 (17.1 mL) 以使反应猝灭。然后添加 Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 并在室温下搅拌 1 小时。过滤混合物, 并减压浓缩滤液, 得到无色油状化合物 3-3 (6.10 g, 94.5%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 130.1 [m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 4: 4-((2*R*,4*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)氧基)-3-(1-异丙基-1*H*-吡唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶 (3-4) 的合成

将化合物 1-4 (18.6 g, 46.5 mmol) 和化合物 3-3 (6.00 g, 46.5 mmol) 在 DIEA (100 mL) 中的混合物在 140°C 下搅拌 36 h。将混合物减压浓缩得到残余物。通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=97:3) 纯化残余物, 得到化合物 3-4, 棕色固体 (10.0 g, 43.7%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 492.8 [m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 5: 3-(6-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)-N-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-4-胺 (3-5) 的合成

氮气保护, 向 DMF (20 mL) 中的中间体 3-4 (1.00 g, 2.00 mmol) 和中间体 1-2 粗品 (纯度约 60%, 1.4 g, 2.35 mmol) 的混合物中添加 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (280 mg, 0.400 mmol) 和 CuI (76 mg, 0.400 mmol)。将混合物脱气并用氮气吹扫 3 次, 然后在 120°C 下搅拌 2 小时。冷

却至室温并用 EtOAc 和水稀释后, 用盐水清洗分离的有机层, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱层析 (PE/EA=1:9) 纯化残余物, 得到呈浅棕色固体的中间体 3-5 (300 mg, 26.9%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 557.7 [m+H]<sup>+</sup>。

步骤 6: 3-(6-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)-*N*-((2*R*,4*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-4-胺 (407) 和 3-(6-((2*S*,6*R*)-2,6-二甲基吗啉基)嘧啶-4-基)-*N*-((2*R*,4*S*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-4-胺 (421) 的合成

向中间体 3-5 (300 mg, 0.54 mol) 的 TFA (20 mL) 溶液中加入 TfOH (2 mL)。混合物室温下搅拌 1 小时。浓缩并在 EtOAc 中稀释, 用 1 mol/L NaOH 水溶液以及盐水洗涤, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。残余物通过硅胶柱色谱法 (PE/EA=1:9) 纯化, 然后通过制备 HPLC (水, Gemini 5μm, C18 150 x 21.2 mm, 20 mL/min, ACN/H<sub>2</sub>O (0.1%TFA) =33%: 67%, 保持 10 min) 分离, 得到化合物 407 (16.5 mg) RT=6.55 min 和化合物 421 (8.3 mg) RT=8.07 min 的白色固体。

化合物 407: <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.65 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.50-4.30 (m, 2H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.74-3.64 (m, 4H), 2.70 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.23-2.16 (m, 2H), 1.46-1.35 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 12H); m/z (ESI)<sup>+</sup>: 437.9 [M+H]<sup>+</sup>。

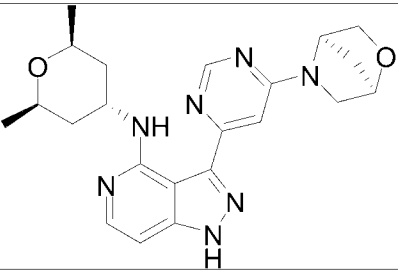
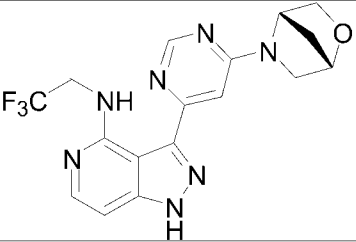
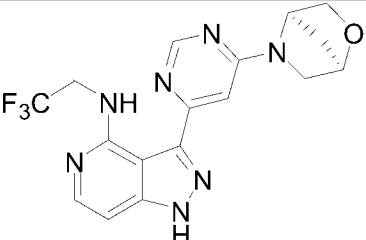
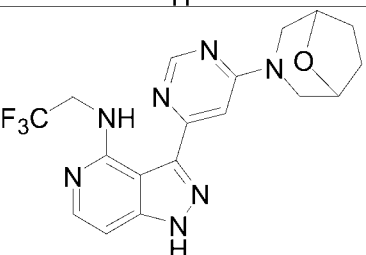
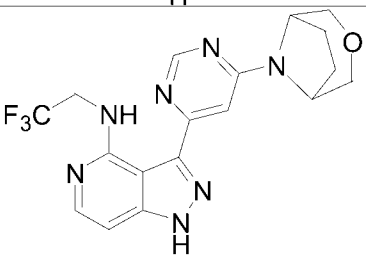
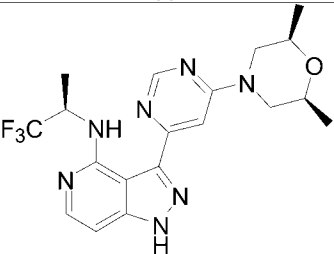
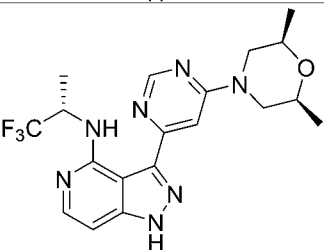
化合物 421: <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.63-4.36 (m, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 2.70 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 12H); m/z (ESI)<sup>+</sup>: 437.9 [M+H]<sup>+</sup>。

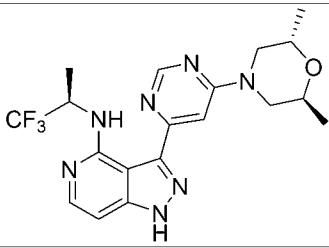
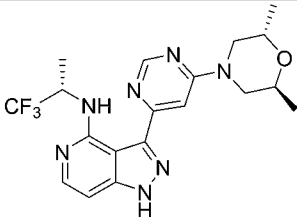
参照实施例 1 和实施例 3, 在实施例 1 步骤 1 使用合适的胺取代(2*R*,6*S*)-2,6-二甲基吗啉, 和/或在实施例 3 步骤 4 使用合适的胺取代 3-3, 合成表 3 中的化合物。其中, 未注明保留时间 RT 的化合物 527、528、561 和 562 为选用手性原料制备得到。

表 3

化合物	结构	m/z (ESI) <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup>	RT(min) <sup>a</sup>
424		421.8	4.94 <sup>a</sup>
438		421.9	8.16 <sup>a</sup>
425		421.8	10.93 <sup>b</sup>



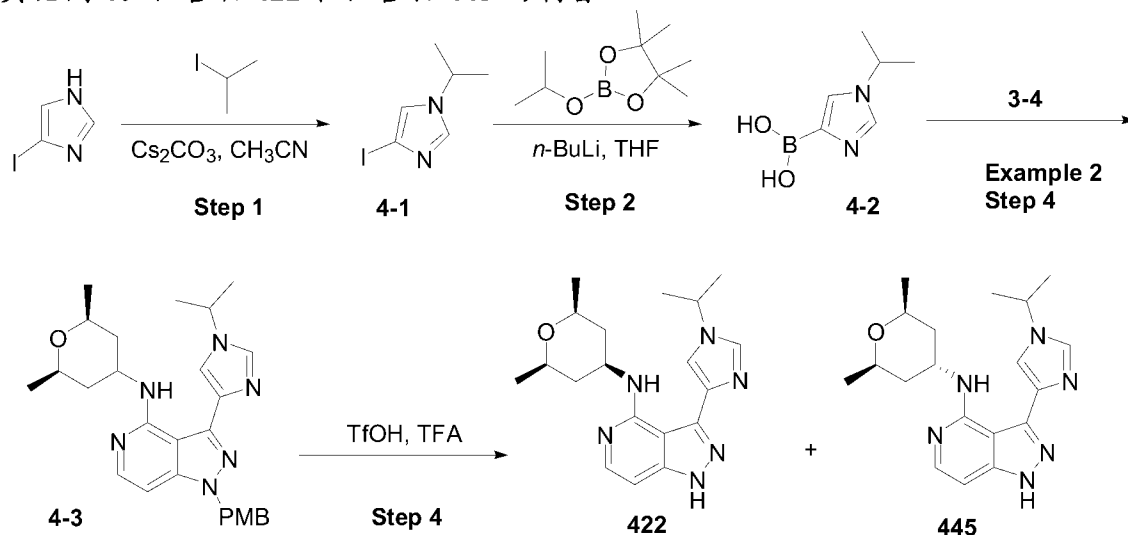
440		421.8	12.45 <sup>b</sup>
486		392.2	
487		391.8	
519		406.0	
520		406.1	
527		421.7	
528		421.7	

561		421.7	
562		421.7	

*a*: SFC (手性色谱柱 chiralpak-IC column, 4.6 mm x 250 mm, 5  $\mu$ m, 洗脱剂 CO<sub>2</sub>-EtOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH)).

*b*: Prep-HPLC (Waters, Gemini 5  $\mu$ m, C18 150 x 21.2 mm, 20 mL/min, ACN/H<sub>2</sub>O (0.1%TFA) = 2%:98%, 保持 6 min, 随后 23%:77%, 保持 10 min).

#### 实施例 4: 化合物 422 和化合物 445 的制备



##### 步骤 1: 4-碘-1-异丙基-1H-咪唑 (4-1) 的合成

向 4-碘代-1H-咪唑 (20 g, 0.1 mol) 和 2-碘代丙烷 (21 g, 0.12 mol) 在 CH<sub>3</sub>CN (50 mL) 中的溶液中添加 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 g, 0.15 mol)。将所得混合物在 60°C 下搅拌过夜。冷却至室温并过滤, 滤液浓缩。残余物溶解在 EtOAc 中, 用盐水洗涤, 经无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩。残余物通过硅胶柱层析 (PE/EA=1:1) 纯化, 得到无色油状物化合物 4-1 (20 g, 82%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 236.8 [m+H]<sup>+</sup>。

##### 步骤 2: (1-异丙基-1H-咪唑-4-基)硼酸 (4-2) 的合成

氮气保护, -75°C 向化合物 4-1 (3 g, 13 mmol) 和 2-异丙氧基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛 (7.1 g, 38 mmol) 的 THF (20 mL) 溶液中, 缓慢滴加正丁基锂 (*n*-BuLi) 的正己烷 (2.4 M, 16 mL, 38 mmol) 溶液。滴毕在 -75°C 下搅拌 2 小时。向混合物中添加 NH<sub>4</sub>Cl (饱和水溶液, 50 mL) 以使反应猝灭。用 EtOAc 萃取, 有机层用盐水清洗, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=10:1) 纯化残余物, 得到化合物 4-2, 为白色固体 (1.7 g, 87%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 155.2 [m+H]<sup>+</sup>。

步骤 3: N-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1-异丙基-1H-咪唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (4-3) 的合成

以类似于实施例 2 步骤 4 的方法,由化合物 4-2 和 3-4 合成 *N*-((2*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-(1-异丙基-1*H*-咪唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-4-胺 (4-3), 为白色固体。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 475.2 [m+H]<sup>+</sup>。

步骤 4: *N*-((2*R*,4*R*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-(1-异丙基-1*H*-咪唑-4-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-4-胺 (422) 和 *N*-((2*R*,4*S*,6*S*)-2,6-二甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)-3-(1-异丙基-1*H*-咪唑-4-基)-1*H*-吡唑[4,3-*c*]吡啶-4-胺 (445) 的合成

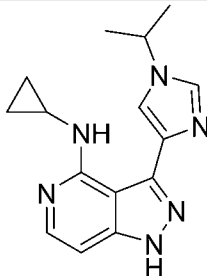
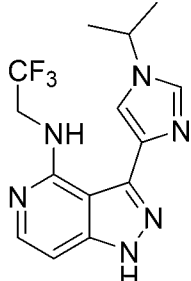
向中间体 4-3 (200 mg, 0.42 mol) 的 TFA (10 mL) 溶液中添加 TfOH (0.5 mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物浓缩并在 EtOAc 中稀释,用 1 M NaOH 水溶液以及盐水洗涤,以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥,过滤并浓缩以得到残余物。残余物通过硅胶柱层析 (PE/EA=1:9) 纯化,然后通过 SFC (手性色谱柱 chiralpak IC column, 4.6 mm x 250 mm, 5μm, 用 CO<sub>2</sub>-EtOH (0.2% NH<sub>4</sub>OH) 洗脱) 分离,得到化合物 422 (9 mg) RT=15.6 min 和化合物 445 (3 mg) RT=10.09 min, 为白色固体。

化合物 422: <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.95 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 2.23-2.13 (m, 2H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.38-1.31 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); m/z (ESI)<sup>+</sup>: 355.2 [M+H]<sup>+</sup>。

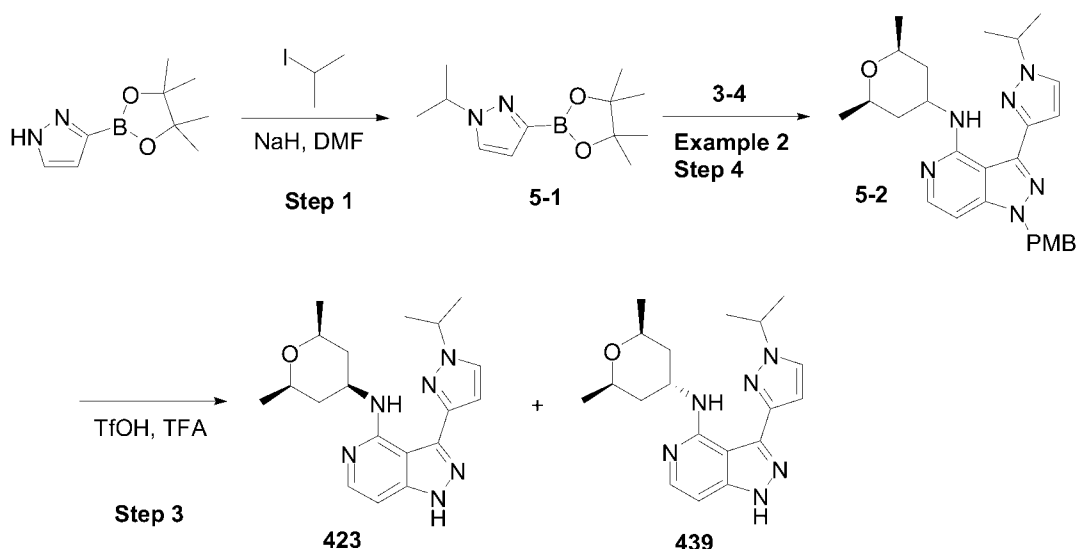
化合物 445: <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 4.45-4.37 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.25 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H); m/z (ESI)<sup>+</sup>: 355.2 [M+H]<sup>+</sup>。

参照实施例 3 和实施例 4, 在实施例 3 步骤 4 中使用合适的胺代替胺 3-3, 可以制备表 4 所示化合物。

表 4

化合物	结构	m/z (ESI) <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup>
426		283.1
516		324.8

实施例 5: 化合物 423 和 439 的制备



### 步骤 1: 1-异丙基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)-1H-吡唑 (5-1) 的合成

向 DMF (10 mL) 中的 NaH (60%, 0.24 g, 6 mmol) 悬浮液中添加 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并咪唑-2-基)-1H 吡唑 (1.04 g, 5.36 mmol), 在 0°C 的氮气气氛下。将混合物在 30°C 下搅拌 30 分钟。然后将其冷却至 0°C, 并逐滴添加 2-碘丙烷 (0.8 mL, 8 mmol)。将所得混合物在室温下再搅拌 30 分钟。向混合物中添加 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液以淬灭反应, 然后用乙酸乙酯萃取。有机层用盐水洗涤, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶柱层析 (PE/EA=4:1) 纯化, 得到无色油状物化合物 5-1 (550 mg, 43%)。<sup>1</sup>HNMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.66-4.52 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.19 (s, 12H)。

### 步骤 2: N-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (5-2) 的合成:

以类似于实施例 2 步骤 4 的方法, 由化合物 5-1 和 3-4 合成 N-((2R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1-异丙基-1H-咪唑-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (5-2), 为白色固体。 *m/z* (ESI)<sup>+</sup>: 475.2 [M+H]<sup>+</sup>。

### 步骤 3: N-((2R,4R,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (423) 和 N-((2R,4S,6S)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(1-异丙基-1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (439) 的合成

向 TFA (10 mL) 中的中间体 5-2 (200 mg, 0.42 mmol) 溶液中添加 TfOH (0.5 mL)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。将混合物浓缩并在 EtOAc 中稀释, 用 1 M NaOH 水溶液以及盐水洗涤, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。残留物通过硅胶柱色谱法

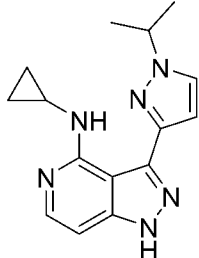
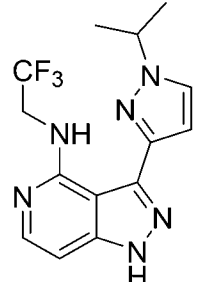
(DCM/MeOH=10:1) 纯化, 然后通过 SFC (手性色谱柱 chiralpak IC column, 4.6 mm x 250 mm, 5μm, 用 CO<sub>2</sub>-IPA (0.2% NH<sub>4</sub>OH) 洗脱) 分离, 得到化合物 423 (50 mg), RT=10.55 min, 以及化合物 439 (17 mg), RT=7.90 min, 为白色固体。

**化合物 423:** <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 4.76-4.66 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.64 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.44-1.33 (m, 2H), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); *m/z* (ESI)<sup>+</sup>: 354.9 [M+H]<sup>+</sup>。

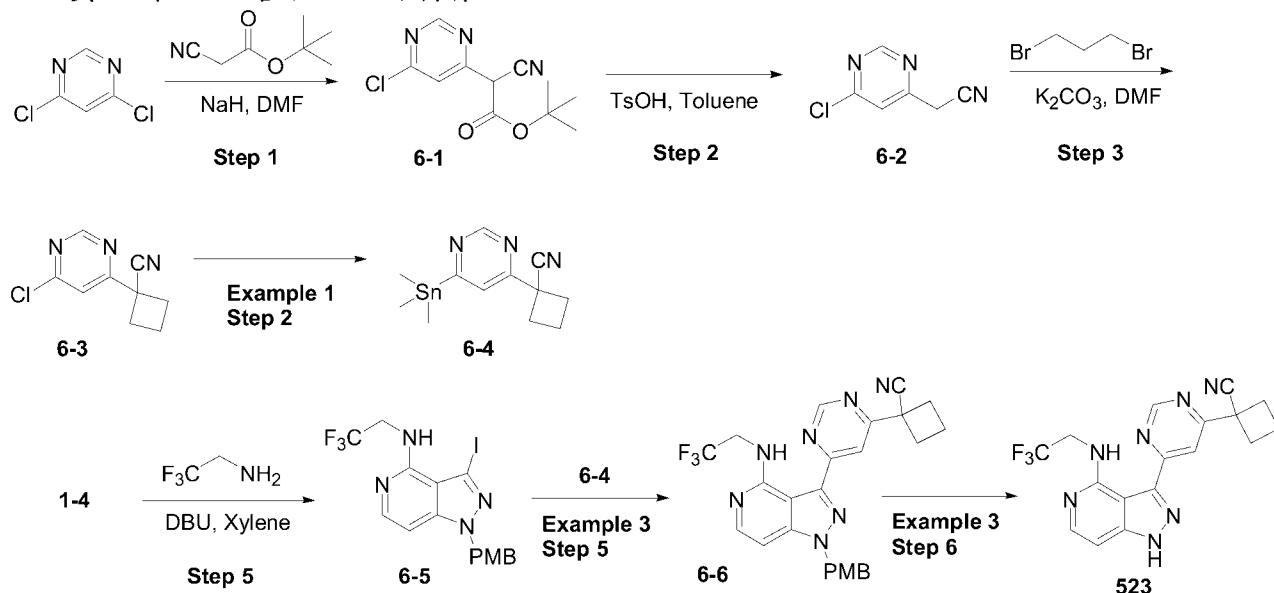
**化合物 439:** <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.87 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 4.06-3.97 (m, 2H), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H); *m/z* (ESI)<sup>+</sup>: 354.9 [M+H]<sup>+</sup>。

参照实施例 3 和实施例 5, 在实施例 3 步骤 4 中使用合适的胺代替胺 3-3, 可以制备表 5 所示化合物。

表 5

化合物	结构	m/z (ESI) <sup>+</sup> [M+H] <sup>+</sup>
427		282.9
515		324.9

### 实施例 6: 化合物 523 的制备



#### 步骤 1: 2-(6-氯嘧啶-4-基)-2-氰基乙酸叔丁酯 (6-1) 的合成

在 0°C 氮气下, 向 4,6-二氯嘧啶 (10 g, 0.067 mol) 和 2-氰基乙酸叔丁酯 (23.7 g, 0.168 mol) 的 THF (100 mL) 溶液中添加氢氧化钠 (60%, 6.71 g, 0.168 mol)。室温下搅拌反应混合物 2 小时。向混合物中添加 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液以淬灭反应, 然后用 1 M HCl 水溶液将 pH 值调节到 2~3。用 EtOAc 萃取两次, 合并的有机层用盐水洗涤, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到白色固体化合物 6-1 (16 g, 94%)。m/z(ESI)<sup>+</sup>: 253.9[m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 2: 2-(6-氯嘧啶-4-基)乙腈 (6-2) 的合成

向中间体 6-1 (11 g, 0.043 mol) 的甲苯 (100 mL) 溶液中添加对甲苯磺酸一水合物 (0.82 g, 0.0043 mol)。将混合物在 100°C 下搅拌 3 小时。冷却至室温并用 EtOAc 稀释, 用 NaHCO<sub>3</sub> 饱和水溶液及盐水洗涤混合物, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱层析 (PE/EA=7:3) 纯化残余物, 得到黄色固体化合物 6-2 (5.5 g, 84%)。m/z(ESI)<sup>+</sup>: 154.0[m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 3: 1-(6-氯嘧啶-4-基)环丁烷-1-腈 (6-3) 的合成

在冰水浴中, 向碳酸钾 (1.38 g, 10 mmol) 的 DMF (10 mL) 悬浮液中滴加中间体 6-2 (612 mg, 4 mmol) 和 1,3-二溴丙烷 (965 mg, 4.8 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液。反应混合物室温下搅拌 3h。用 EtOAc 稀释混合物, 然后用盐水洗涤, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩, 得到残余物。通过硅胶柱层析 (PE/EA=1:1) 纯化残余物, 得到黄色固体化合物 6-3 (600 mg, 78%)。m/z(ESI)<sup>+</sup>: 194.0 [m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 4: 1-(6-(三甲基锡基)嘧啶-4-基)环丁烷-1-腈 (6-4) 的合成

以类似于实施例 1 步骤 2 的方法, 由化合物 6-3 合成 1-(6-(三甲基锡基)嘧啶-4-基)环丁烷-1-腈 (6-4), 为黄色固体。m/z(ESI)<sup>+</sup>: 323.9 [m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 5: 3-碘-1-(4-甲氧基苄基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (6-5) 的合成

将中间体 1-4 (30 g, 0.075 mol)、2,2,2-三氟乙胺盐酸盐 (30.5 g, 0.225 mol) 和 DBU (23 g, 0.15 mmol) 的二甲苯 (250 mL) 悬浮液密封并在油浴中加热至 190 °C, 搅拌 3 h。冷却至室温并在 EtOAc 中稀释, 用盐水洗涤, 以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤, 浓缩, 得到残余物。室温下, 将残余物在 MTBE 中搅拌 30 分钟, 过滤, 得到化合物 6-5 (24 g, 69%), 为白色固体。m/z(ESI)<sup>+</sup>: 463.1 [m+H]<sup>+</sup>。

#### 步骤 6: 1-(6-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环丁烷-1-腈 (6-6) 的合成

以类似于实施例3步骤5的方法,由化合物6-4和6-5合成1-(6-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环丁烷-1-腈(6-6),为黄色固体。  
 $m/z(\text{ESI})^+ : 493.9[\text{m}+\text{H}]^+$ 。

**步骤7: 1-(6-(4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环丁烷-1-腈(523)的合成**

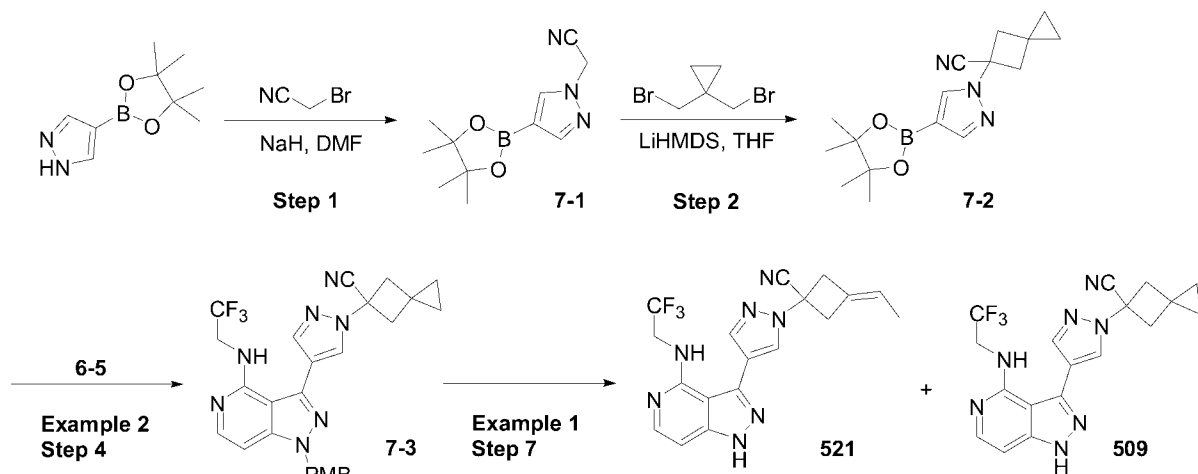
以类似于实施例3步骤6的方法,由化合物6-6合成1-(6-(4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环丁烷-1-腈(523),为黄色固体。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13.65 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H);  $m/z(\text{ESI})^+ : 373.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

参照实施例6,在步骤2中使用合适的卤代烃代替1,3-二溴丙烷,或在步骤5使用合适的胺取代2,2,2-三氟乙胺,制备表6所示化合物。

表6

化合物	结构	$m/z(\text{ESI})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$
524		360.0
525		361.8
508		399.8
529		367.8

实施例7: 化合物521和509的制备



### 步骤 1: 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)-1H-吡啶-1-基)乙腈 (7-1) 的合成

0°C 搅拌下, 向 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯并咪唑-2-基)-1H 吡啶 (10 g, 0.052 mol) 的 DMF (150 mL) 溶液中添加氢氧化钠 (60%, 4.12 g, 0.103 mol)。搅拌 30 分钟后, 添加 2-溴代乙腈 (12.35 g, 0.103 mol)。混合物在室温下搅拌过夜。向混合物中添加 NH<sub>4</sub>Cl 饱和水溶液淬灭反应, 并用乙酸乙酯萃取两次。合并的有机层用盐水洗涤, 无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=97:3) 纯化残余物, 得到化合物 7-1 (2.0 g, 17%) 灰白色固体。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 234.0[m+H]<sup>+</sup>。

### 步骤 2: 5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲醛-2-基)-1H-吡啶-1-基)螺[2.3]己烷-5-腈 (7-2) 的合成

氮气保护, -5 °C~0 °C 下向 LiHMDS (1M, 43 mL, 43 mmol) 的 THF (150 mL) 溶液中, 滴加中间体 7-1 (2.05 g, 8.8 mmol) 和 1,1-二(溴甲基)环丙烷 (2.0 g, 8.8 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液。在该温度下搅拌混合物 10 分钟, 然后用甲酸淬灭反应。将混合物浓缩, 得到残余物。残余物通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=99:1) 纯化, 得到无色油状物化合物 7-2 (170 mg, 26%)。m/z (ESI)<sup>+</sup>: 300.0 [m+H]<sup>+</sup>。

### 步骤 3: 5-(4-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡啶[4,3-c]吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)螺[2.3]己烷-5-腈 (7-3) 的合成

以类似于实施例 2 步骤 4 的方法, 由化合物 7-2 和 6-5 合成 5-(4-(1-(4-甲氧基苄基)-4-(2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡啶[4,3-c]吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)螺[2.3]己烷-5-腈 (7-3), 为黄色固体。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.86-6.79 (m, 2H), 6.68 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.16 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.37-4.24 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H), 0.85-0.77 (m, 2H), 0.67-0.59 (m, 2H); m/z (ESI)<sup>+</sup>: 507.7 [M+H]<sup>+</sup>。

### 步骤 4: 3-亚乙基-1-(4-(4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡啶[4,3-c]吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)环丁烷-1-腈 (521) 和 5-(4-(2,2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡啶[4,3-c]吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)螺[2.3]己烷-5-腈 (509) 的合成

以类似于实施例 1 步骤 7 的方法, 由化合物 7-3 合成 1-(6-(4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡啶[4,3-c]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)环丁烷-1-腈 (521) 和 5-(4-(4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡啶[4,3-c]吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)螺[2.3]己烷-5-腈 (509), 为白色固体。

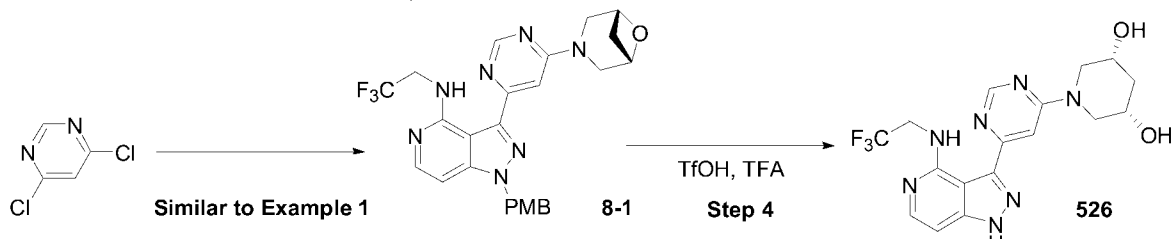
化合物 521: RT = 8.3 min (制备 HPLC (GILSON, Gemini 5 μm, C18 150 x 21.2 mm, 20 mL/min, ACN/H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) = 35%:65%~60%:40%, 10 min 内)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 4.28 (q, J = 9.5 Hz, 2H), 3.79-3.64 (m, 4H), 1.66-1.60 (m, 3H); m/z (ESI)<sup>+</sup>: 387.8 [M+H]<sup>+</sup>。

化合物 509: RT = 7.7 min (制备 HPLC (GILSON, Gemini 5 μm, C18 150 x 21.2 mm, 20 mL/min, ACN/H<sub>2</sub>O (0.05% NH<sub>4</sub>OH) = 35%:65%~60%:40%, 10 min 内)); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.30 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.60-5.52



(m, 1H), 4.29 (q,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 3.30-3.26 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 0.83-0.77 (m, 2H), 0.66-0.59 (m, 2H);  $m/z$  (ESI)<sup>+</sup>: 387.9 [M+H]<sup>+</sup>.

### 实施例 8: 化合物 526 的制备



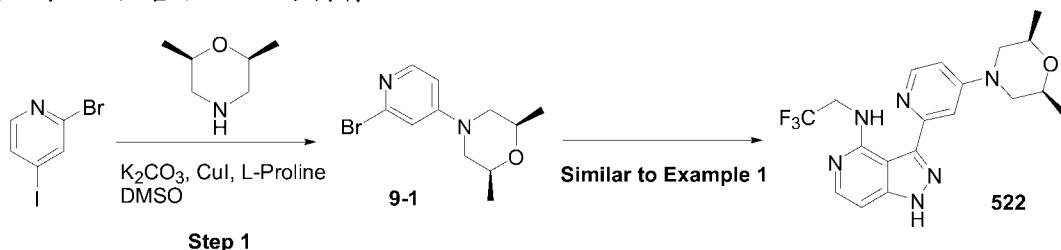
#### 步骤 1: 3-(6-((1R, 5S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)嘧啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (8-1) 的合成

以类似于实施例 1 的方法, 由 4,6-二氯嘧啶, 在适当步骤使用适当试剂合成 3-(6-((1R, 5S)-6-氧杂-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-3-基)嘧啶-4-基)-1-(4-甲氧基苄基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (8-1)。

#### 步骤 2: (3S,5R)-1-(6-(4-((2,2,2-三氟乙基)氨基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)哌啶-3,5-二醇 (526) 的合成

向化合物 8-1 (90 mg, 0.176 mmol) 的 TFA (10 mL) 溶液中添加 TFOH (0.5 mL)。所得混合物在室温下搅拌 1h, 然后浓缩, 加入 DCM 稀释, 然后用 1 M NaOH 水溶液和盐水洗涤。将分离的有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。残余物通过制备 TLC (DCM/MeOH=5:1) 进行纯化, 并通过制备 HPLC 进行纯化 (Gilson, Gemini 5 μm, C18 150 x 21.2 mm, 20 mL/min, ACN/H<sub>2</sub>O (0.1%FA) = 35%:65% ~ 50%:50% in 10 min), 得到化合物 526 (20 mg), 为白色固体。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.58 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 7.77 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.39 (q,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 4.05-3.90 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 2H), 1.95 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H).  $m/z$  (ESI)<sup>+</sup>: 410.0 [M+H]<sup>+</sup>.

### 实施例 9: 化合物 522 的制备

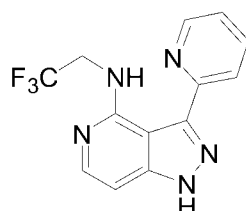


#### 步骤 1: (2R,6S)-4-(2-溴吡啶-4-基)-2,6-二甲基吗啉 (9-1) 的合成

氮气氛下, 向 2-溴-4-碘吡啶 (1.0 g, 3.52 mmol), (2R,6S)-2,6-二甲基吗啉 (400 mg, 3.52 mmol) 和 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 g, 10.5 mmol) 的 DMSO (20 mL) 悬浮液中添加碘化亚铜 (70 mg, 0.352 mmol) 和 L-脯氨酸 (80 mg, 0.704 mmol)。将所得混合物脱气并用氮气吹扫三次, 然后在 60°C 下搅拌 1h。反应混合物在 EtOAc 中稀释并用盐水洗涤。将分离的有机层以无水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并浓缩以得到残余物。通过硅胶柱层析 (DCM/MeOH=99:1) 纯化残余物, 得到白色固体化合物 9-1 (400 mg, 42%)。  $m/z$  (ESI)<sup>+</sup>: 270.8, 272.8 [m+H]<sup>+</sup>.

#### 步骤 2: 3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑[4,3-c]吡啶-4-胺 (522) 的合成

以类似于实施例 1 的方法, 由化合物 9-1, 在适当步骤使用适当试剂, 合成 3-(4-((2S,6R)-2,6-二甲基吗啉基)吡啶-2-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑并[4,3-c]吡啶-4-胺 (522)。<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.71 (dd,  $J = 6.1, 2.6$  Hz, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 3.81-3.71 (m, 4H), 2.66-2.58 (m, 2H), 1.30 (d,  $J = 6.2$  Hz, 6H).  $m/z$  (ESI)<sup>+</sup>: 406.8 [M+H]<sup>+</sup>.

**制备例：对照化合物的合成**

对照化合物

参照实施例 1 的方法合成上述对照化合物，不同之处在于：不进行步骤 1，使用 2-氯吡啶进行步骤 2，将制备得到的 2-(三甲基锡基)吡啶替换实施例 1 中的化合物 1-2，并在步骤 5 中使用  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$  替换环丙烷胺，得到对照化合物。

**实施例 10 激酶抑制测定****材料**

激酶 LRRK2 G2019S 蛋白源自 Carna，LRRKtide 源自 Signalchem，ATP 源自 Promega，DMSO 源自 Sigma。

**激酶试验方法**

在室温下进行所有测定。将待测化合物溶解稀释后加入到 384 孔板中，加入 2.5  $\mu\text{L}$  的 2 $\times$  激酶反应缓冲液，离心，加入 2.5  $\mu\text{L}$  的 2 $\times$  底物和 ATP 混合物，离心，加入 4  $\mu\text{L}$  ADP-Glo 试剂，在室温孵育 40min。加入 8  $\mu\text{L}$  LRRKtide，在室温孵育 40min，然后用 Envision 2104 multi-label Reader 读取数据。

**结果**

本公开实施例化合物对 LRRK2 G2019S 抑制的  $\text{IC}_{50}$  值如下表 3 所示。

表 3

化合物	LRRK2 $\text{IC}_{50}$ (G2019S, nM)
对照化合物	12.0
447	2.8
527	1.2
391	9.5
407	2.2
424	3.7
425	1.9
440	36.5
486	3.1
487	2.4
515	27.7
520	4.8
523	2.4
526	5.1
528	1.6
561	1.3
379	3.2
473	2.8

### 实施例 11 HEK293 细胞激酶抑制测定

培养 HEK293 细胞，加入胰酶收集细胞，加入培养基并调节细胞密度为  $2 \times 10^5$  /ml。构建脂质体-DNA 复合物，并按照 1: 20 与 HEK293 细胞混合，加入到 384 孔板中，在 37°C 孵育 20~30 小时。加入酶底物和待测化合物的混合溶液，室温下孵育 2-3 分钟，加入 NanoBRET 试剂 (Promega)，在 10min 内用酶标仪 (Envision 2104) 分别读取供体萤光素酶蛋白 (donor) 在 450nm 和受体荧光基团 (acceptor) 在 610nm 的生物发光，并按照以下公式计算受试品的 BRET 比率，包括了背景矫正选项。

$$\text{BRET Ratio} = \left[ \left( \frac{\text{Acceptor}_{\text{sample}}}{\text{Donor}_{\text{sample}}} \right) - \left( \frac{\text{Acceptor}_{\text{no-tracer control}}}{\text{Donor}_{\text{no-tracer control}}} \right) \right] \times 1,000$$

Acceptor<sub>sample</sub>: 加入待测化合物的 610nm 荧光;

Donor<sub>sample</sub>: 加入待测化合物的 450nm 荧光;

Acceptor<sub>no-tracer control</sub>: 背景 (不加待测化合物) 的 610nm 荧光;

Donor<sub>no-tracer control</sub>: 背景 (不加待测化合物) 的 450nm 荧光

待测化合物对细胞 LRRK2 酶的抑制活性通过下式计算:

百分比抑制率 =  $100 - (\text{受试品 BRET 比率} - \text{全微板阳性对照平均 BRET 比率}) / (\text{全微板阴性对照平均 BRET 比率} - \text{全微板阳性对照平均 BRET 比率}) \times 100$ 。

待测化合物对细胞 LRRK2 酶的 IC<sub>50</sub> 计算: 使用 Graphpad 软件, 对百分比抑制率与化合物对数浓度曲线进行非线性回归拟合 (量效-变斜率方法)。

$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{Hill Slope}))}$

X: 对数抑制剂浓度; Y: 百分比抑制率; Bottom: 最小值; Top: 最大值; Hill Slope: 希尔斜率

### 结果

本公开部分实施例化合物对 HEK293 细胞内 LRRK2、LRRK2-2019S 和 LRRK2-R1441C 抑制的 IC<sub>50</sub> 值汇总于下表:

化合物	LRRK2 IC <sub>50</sub> (nM)	LRRK2 IC <sub>50</sub> (G2019S, nM)	LRRK2 IC <sub>50</sub> (R1441C, nM)
379	137.1	64.4	188.2
447	246.5	97.5	296.6
527	24.7	16.3	45.9
473	503.9	182.0	>3000

### 实施例 12 口服给药对小鼠的体内药效研究

1. 实验目的: 通过观察化合物 527 口服给药对敲入 G2019S 突变 LRRK2 基因小鼠的脑内 LRRK2 磷酸化水平抑制作用, 测定化合物 527 的体内药效。

2. 实验方法:

(1) 动物: B6.Cg-Tg(Lrrk2\*G2019S)2Yue/J 转基因小鼠购自 Jackson Laboratory, 与 C57BL/6J 小鼠交配繁殖得带有 G2019S 突变的 LRRK2 杂合子小鼠 (LRRK2-G2019S 小鼠)。雌雄各半, 体重 16-20 g, 周龄 15~17 周。

(2) 分组及给药: 小鼠入组根据体重随机分为 5 个实验组中, 每组 8 只动物, 雌鼠和雄鼠各 4 只。实验分组具体给药见下表 1。其中, G1 组为溶媒对照组, 组 G2~组 G5 分别为给予 527 化合物的剂量为 1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 和 30 mg/kg 的组:

表 1: 实验分组及给药方式

组别	受试药物	动物数 (只)	剂量 (mg/kg)	给药途径	取组织时间 (给药后)	给药频次
G1	等体积溶媒	8	-	灌胃	1 h	1
G2	527 1mg/kg	8	1	灌胃	1 h	1
G3	527 3mg/kg	8	3	灌胃	1 h	1
G4	527 10mg/kg	8	10	灌胃	1 h	1
G5	527 30mg/kg	8	30	灌胃	1 h	1

(3) 脑内 LRRK2 活性测定: 给药后 1 h 动物用 CO<sub>2</sub> 安乐死, 采集脑组织用液氮速冻后 -80C 冻存至后继实验。脑组织在含有 cOmplete™ 蛋白酶抑制剂混合物 (Roche, 04693124001) 和磷酸酶抑制剂混合物 2 (sigma, R0278) RIPA 缓冲液中匀浆, 使用 BCA 法进行蛋白定量。Western blot 方法检测匀浆中 pS935 位磷酸化 LRRK2 水平 (一抗 Anti-LRRK2 (phospho S935) antibody, abcam, ab133450) 和总 LRRK2 水平 (一抗 Anti-LRRK2 antibody, Abcam, ab133518), 脑内 LRRK2 活性水平以 LRRK2 的 S935 位磷酸化水平表示, 即 pS935-LRRK2 和总 LRRK2 比值 (pS935-LRRK2/LRRK2)。

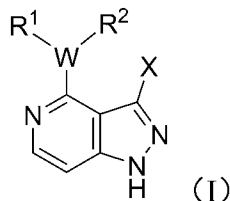
(4) 结果及结论: 脑组织 Western Blot 的典型结果见图 1, 527 化合物对脑组织 LRRK2 磷酸化的抑制作用见图 2。

结果表明, 化合物 527 口服给药抑制脑组织 LRRK2 磷酸化的起效剂量为 10 mg/kg, 最大药效剂量 (定义为抑制 LRRK2 磷酸化水平 60%) 为 30 mg/kg, 相应的人等效剂量 (以体重为 70 kg 计算) 分别为 57 mg 和 171 mg。

以上对本公开示例性的实施方式进行了说明。但是, 本公开的保护范围不拘囿于上述实施方式。凡在本公开的精神和原则之内, 本领域技术人员所作出的任何修改、等同替换或改进等, 均应涵盖在本公开的保护范围之内。

## 权 利 要 求

1. 式 (I) 所示的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物：



其中：

W 选自 N 或 O；

R<sup>1</sup> 选自无取代或被一个、两个或更多个 R<sup>a</sup> 取代的下列基团：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基；

每一个 R<sup>a</sup> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

或者作为选择，两个 R<sup>a</sup> 与其连接的原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sup>c</sup> 取代的下列基团：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

R<sup>2</sup> 不存在或选自 H 或 C<sub>1-10</sub> 烷基；其中，当 W 选自 O 时，R<sup>2</sup> 不存在；当 W 选自 N 时，R<sup>2</sup> 选自 H 或 C<sub>1-10</sub> 烷基；

或者作为选择，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 与 W 一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sup>b</sup> 取代的 3-10 元杂环基；

每一个 R<sup>b</sup> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

或者作为选择，两个 R<sup>b</sup> 与其连接的原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sup>c</sup> 取代的下列基团：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

每一个 R<sup>c</sup> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基；

X 选自被一个、两个或更多个 R<sup>3</sup> 取代的 5-10 元杂芳基；

每一个 R<sup>3</sup> 相同或不同，彼此独立地选自无取代或被一个、两个或更多个 R<sup>4</sup> 取代的下列基团：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基；

或者作为选择，两个 R<sup>3</sup> 与其连接的原子一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个 R<sup>4</sup> 取代的下列基团：C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基；

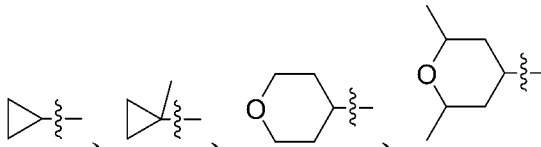
每一个 R<sup>4</sup> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、氰基，无取代或被一个、两个或更多个 R<sup>d</sup> 取代的下列基团：C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 亚烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、3-10 元杂环基、5-10 元杂芳基；其中，当 R<sup>4</sup> 选自 C<sub>1-6</sub> 亚烷基时，意指 R<sup>4</sup> 中的碳原子与 R<sup>3</sup> 所连接的碳原子形成双键；

每一个 R<sup>d</sup> 相同或不同，彼此独立地选自卤素、羟基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、3-10 元杂环基、3-10 元杂环基氧基、5-10 元杂芳基、5-10 元杂芳基氧基。

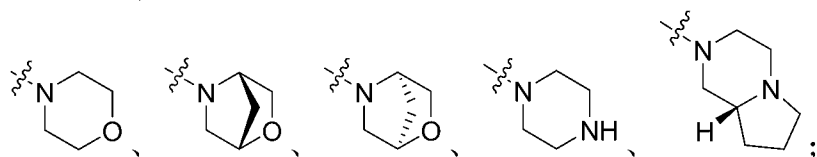
2. 如权利要求 1 所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构体、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物，其特征在于：

每一个  $R^a$  相同或不同，彼此独立地选自 F、Cl、Br、 $C_{1-6}$  烷基；

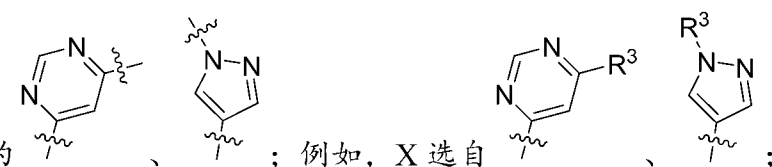
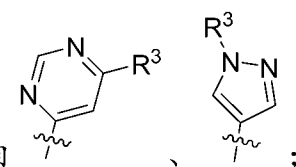
$R^1$  选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^a$  取代的下列基团： $C_{1-8}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基；例如， $R^1$  选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^a$  取代的下列基团： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$

环烷基、3-7 元杂环基；例如， $R^1$  选自 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH(CH_3)CF_3$ ；

或者， $R^1$ 、 $R^2$  与 W 一起形成无取代或任选被一个、两个或更多个  $R^b$  取代的下列基团：



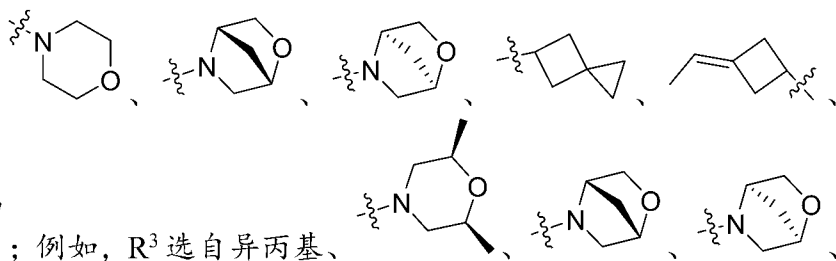
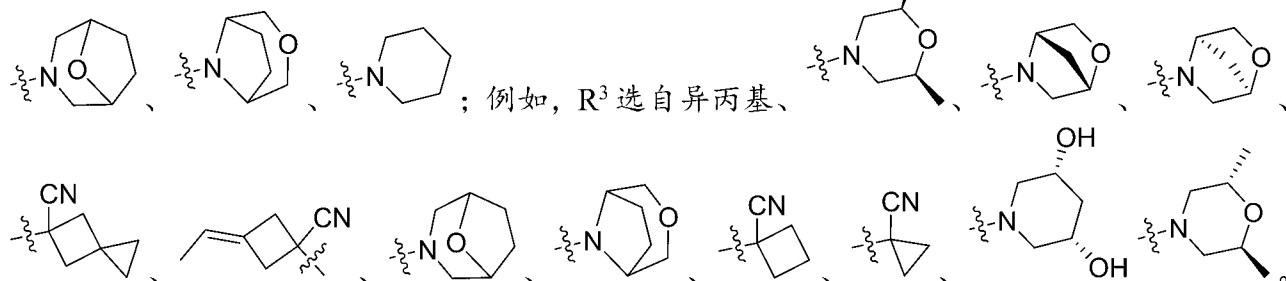
X 选自被一个、两个或更多个  $R^3$  取代的 5-6 元杂芳基；例如，X 选自被一个、两个或更

多个  $R^3$  取代的 ；例如，X 选自 ；

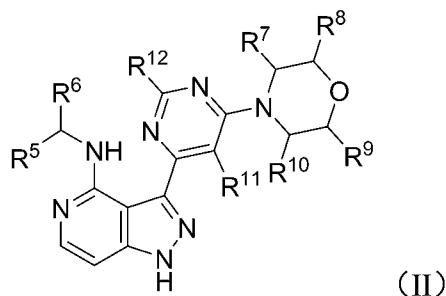
每一个  $R^4$  相同或不同，彼此独立地选自氟、氯、溴、羟基、氰基，无取代或被一个、两个或更多个  $R^d$  取代的下列基团： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  亚烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基；

$R^3$  选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^4$  取代的下列基团： $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-8}$  环烷基、3-8 元杂环基、5-6 元杂芳基；

例如， $R^3$  选自无取代或被一个、两个或更多个  $R^4$  取代的下列基团：甲基、乙基、丙基、

异丙基、环丙烷基、环丁烷基、；例如， $R^3$  选自异丙基、。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物，其特征在于，式 (I) 所示化合物具有如下式 (II) 所示的结构：



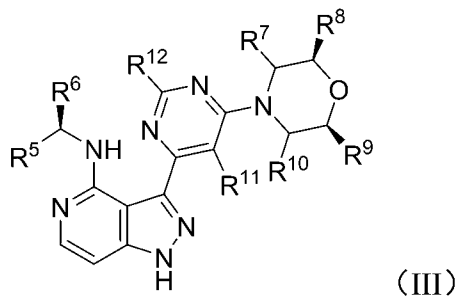
其中,  $R^5$  选自被一个、两个或更多个卤素取代的  $C_{1-6}$  烷基, 优选被 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个卤素取代的  $C_{1-6}$  烷基, 例如被 1、2、3、4 或 5 个氟或氯原子取代的甲基或乙基, 例如三氟甲基;

$R^6$  选自  $C_{1-6}$  烷基, 例如甲基、乙基、丙基或异丙基;

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  相同或不同, 彼此独立地选自 H 或  $C_{1-6}$  烷基, 例如 H、甲基、乙基、丙基或异丙基;

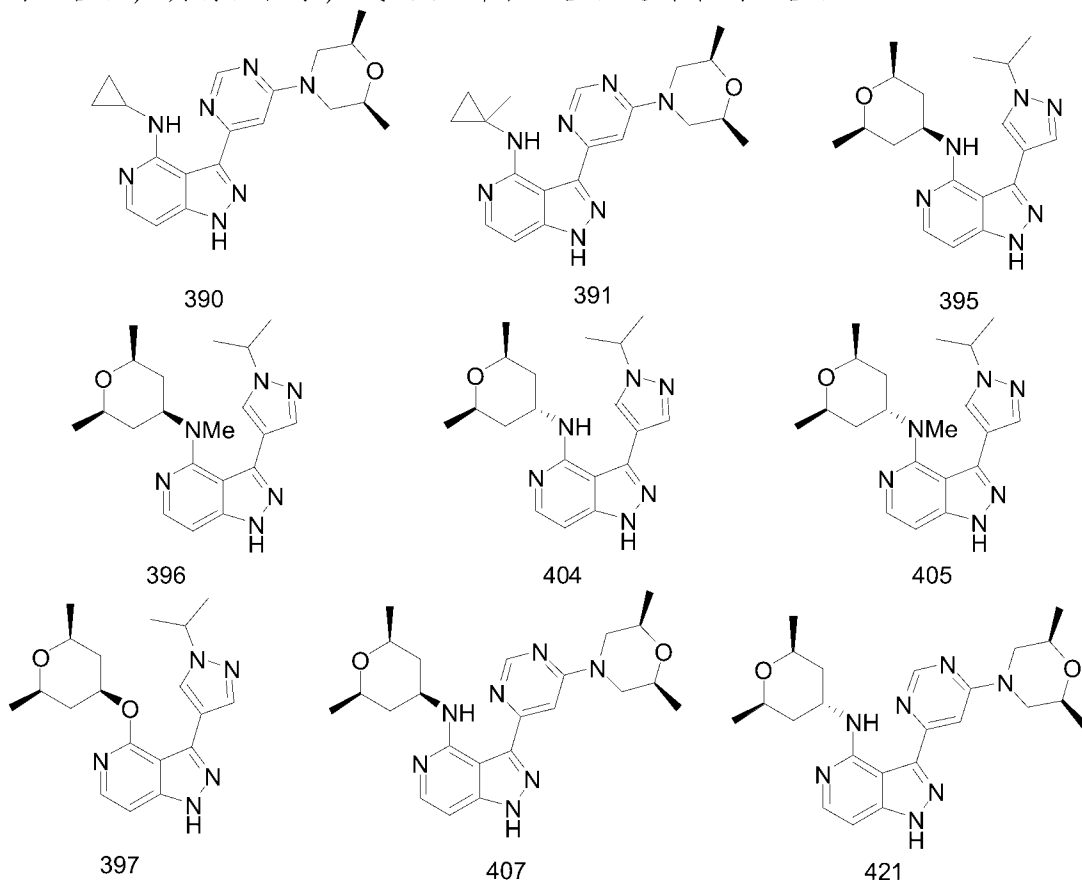
$R^{11}$ 、 $R^{12}$  相同或不同, 彼此独立地选自 H 或  $C_{1-6}$  烷基, 例如 H、甲基、乙基、丙基或异丙基。

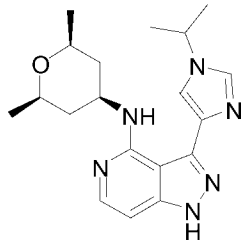
4. 如权利要求 3 所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物, 药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物, 其特征在于, 式 (I) 所示化合物具有如下式 (III) 所示的化合物:



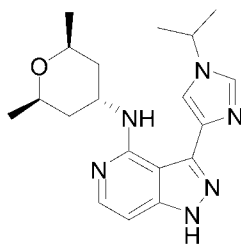
其中,  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  具有权利要求 3 所述的定义。

5. 如权利要求 1 所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物, 药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物, 其特征在于, 式 (I) 所示化合物选自下列化合物:

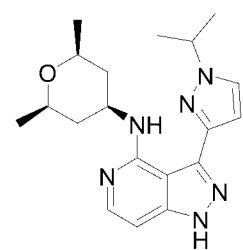




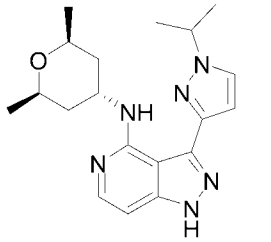
422



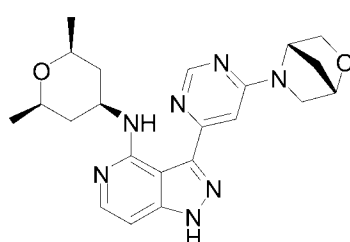
445



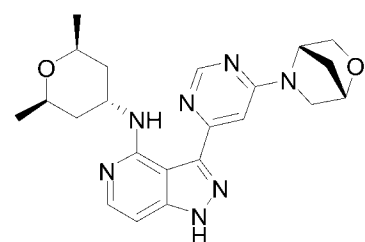
423



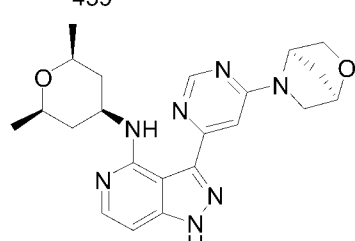
439



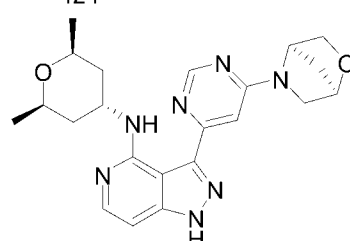
424



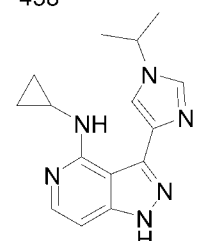
438



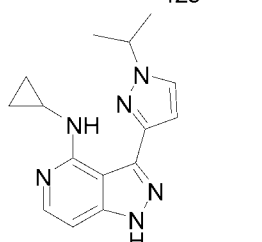
425



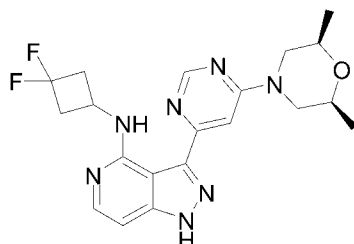
440



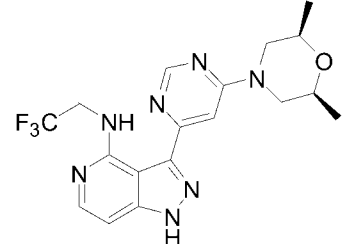
426



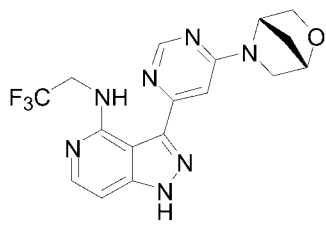
426



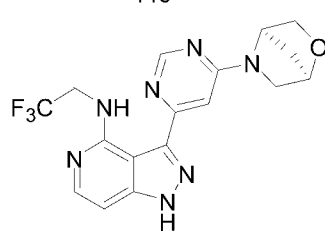
446



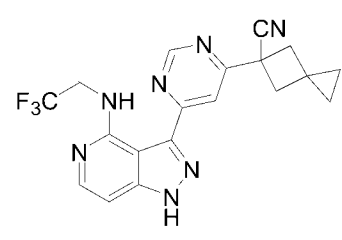
447



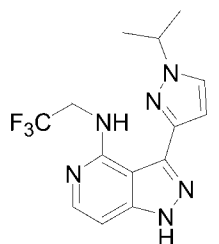
486



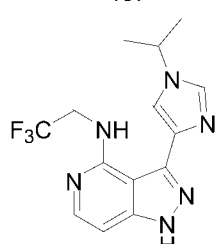
487



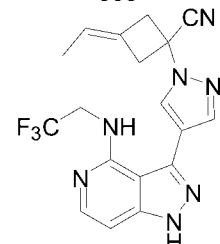
508



515

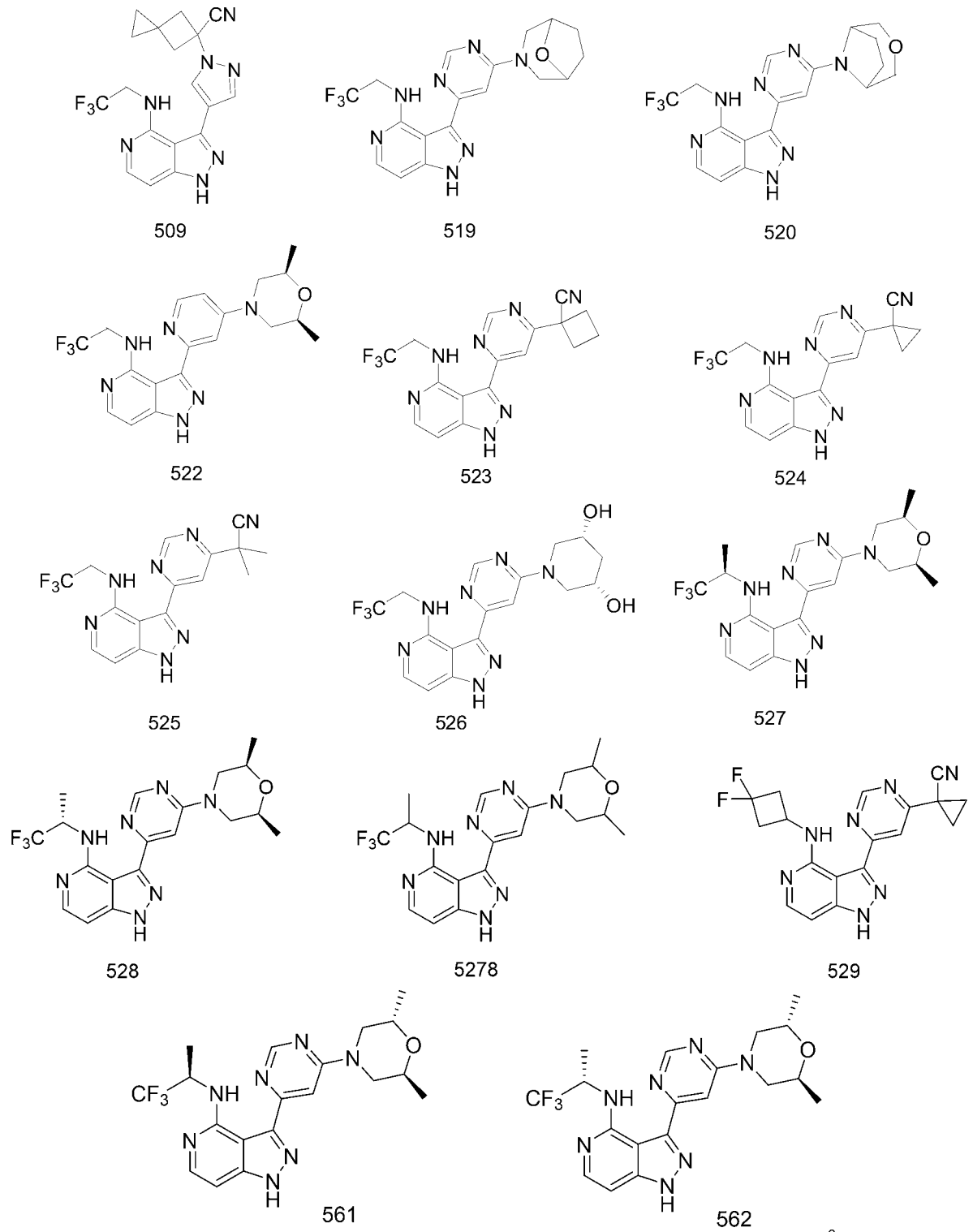


516

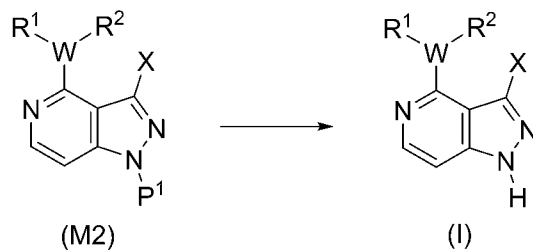


521





6. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物的制备方法，其特征在于，所述制备方法包括如下反应：

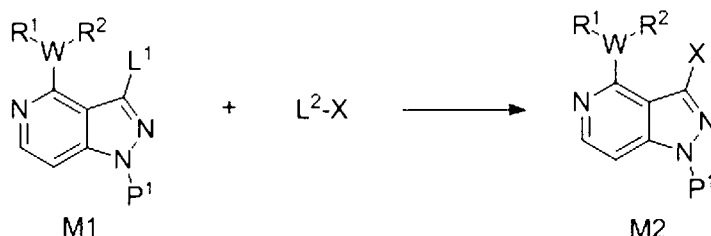


其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、W 和 X 具有上文所述的定义;  $P^1$  选自氨基保护基;

优选地, 式 (M2) 化合物在脱去保护基团  $P^1$  的条件下进行反应, 以得到式 (I) 所示的化合物;

优选地, 所述  $P^1$  选自烷基氧基羰基 (如叔丁氧基羰基等)、环烷基烷氧基羰基 (如环己基甲氧基羰基)、取代的烷基氧基羰基 (如三氯乙氧基羰基等)、取代的芳基烷氧基羰基 (如对-硝基苄氧基羰基)、芳基烷基 (如三苯甲基或二苯甲基)、杂芳基烷基 (如吡啶基烷基, 例如 2-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基)、烷氧基芳基烷基 (如烷氧基苯基烷基, 例如对甲氧基苄基);

优选地, 所述制备方法还包括如下反应:



其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、W、X 和  $P^1$  具有上文所述的定义;

$L^1$  和  $L^2$  相同或不同, 彼此独立地选自能够发生偶联反应的离去基团;

优选地, 式 (M2) 化合物可以通过本领域已知的偶联反应, 例如通过 Stille 偶联反应或 Suzuki 偶联反应制备;

例如,  $L^1$  可以选自卤素, 如碘;  $L^2$  可以选自烷基锡基团或硼酸酯基团。

7. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述药物组合物包含如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物, 药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种;

优选地, 所述药物组合物还包括一种或多种药学上可接受的辅料;

优选地, 所述药物组合物为单位剂型, 每一单位剂型可以包含约 1~1000 mg, 例如约 5~1000 mg, 更通常约 5~500mg, 如 5~100 mg、100~500 mg 或 50~200 mg 活性成分;

优选地, 所述化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物, 药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物的给药剂量范围为约 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ~约 1 g/kg 体重/日, 例如 0.01 mg/kg~约 100 mg/kg 体重/日; 当给药对象为人时, 给予患者的剂量可以是 57 mg/70kg 至 171 mg/70kg。

8. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物, 药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种在制备药物中的用途, 其特征在于, 所述药物用于与 LRRK 激酶, 尤其是 LRRK2 激酶活性相关的疾病或病症。

9. 如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物, 药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种在分析测试中的用途, 所述分析测试用于鉴定能够抑制一种或多种激酶的化合物, 所述激酶优选 LRRK, 更优选 LRRK2;

优选地, 所述分析测试是竞争性结合活性测试。

10. 检测化合物与激酶结合的方法, 所述方法包括以下步骤:

(i) 在激酶和已知底物存在下，将如权利要求 1-5 任一项所述的化合物、其消旋体、立体异构体、互变异构物、同位素标记物、N-氧化物、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢物，药学上可接受的盐、药学上可接受的酯或其前药化合物中的至少一种与所述激酶接触；

(ii) 检测所述激酶和所述已知底物之间的相互作用的任何变化。

附图

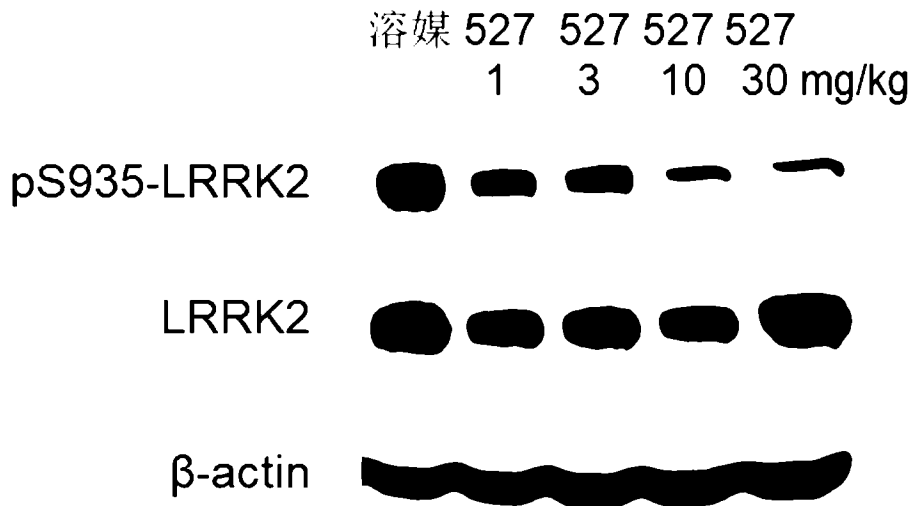


图 1

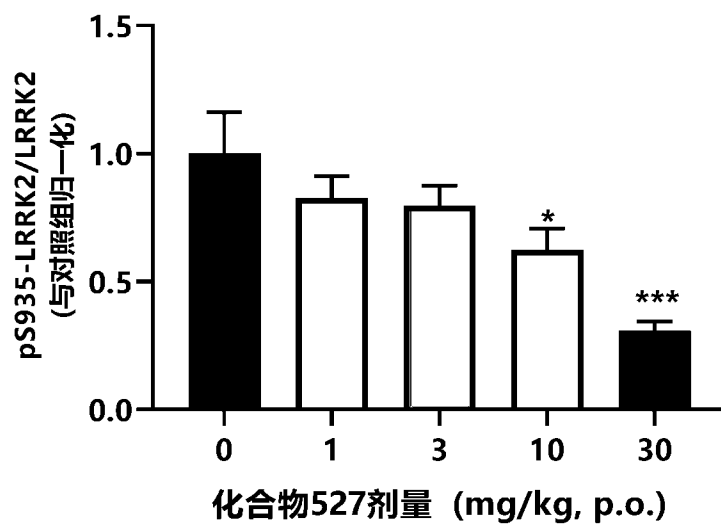


图 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/078130

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D471/04(2006.01)i;A61K31/437(2006.01)i;A61P25/16(2006.01)i;A61P25/28(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, SIPOABS, CNTXT, CNKI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN); 苏州亚宝, 吡唑, 吡啶, 帕金森, 癌症, PD, LRRK, 激酶, 抑制, pyrazolopyridine, pyrazolo, pyridine, Parkinson, cancer, inhibitor, kinase		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102428084 A (MEDICAL RESEARCH COUNCIL TECHNOLOGY) 25 April 2012 (2012-04-25) description, pages 2-4, 11-34 and 42-48	1-5, 7-10
X	CN 103261196 A (MEDICAL RESEARCH COUNCIL TECHNOLOGY et al.) 21 August 2013 (2013-08-21) description, pages 3-5, 13-15, 20-26 and 33-71	1-5, 7-10
X	US 2014288043 A1 (GENENTECH, INC.) 25 September 2014 (2014-09-25) description, pages 1-3, 5-20, 25-26 and 28-57	1-10
X	WO 2013139882 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG. et al.) 26 September 2013 (2013-09-26) description, pages 3-6, 15-30, 46-47, 49-50 and 55-114	1-10
X	OSBORNE, Joanne et al. "Discovery of potent and selective 5-azaindazole inhibitors of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2)-Part 1" <i>Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 29, 01 December 2018 (2018-12-01), 668-673 pages 669-672	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>08 May 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>16 May 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHORE, Daniel G. M. et al. "Discovery of potent azaindazole leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) inhibitors possessing a key intramolecular hydrogen bond-Part 2" <i>Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 29, 12 October 2018 (2018-10-12), 674-680 pages 676-679	1-8
X	KHAMOULI, Saida et al. "Multi-combined 3D-QSAR, docking molecular and ADMET prediction of 5-azaindazole derivatives as LRRK2 tyrosine kinase inhibitors" <i>Journal of Biomolecular Structure and Dynamics</i> , 23 September 2020 (2020-09-23), 1-14 pages 2-4	1-5, 7-8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/078130**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102428084	A	25 April 2012	MX	2011009807	A	29 September 2011
				CA	2754605	A1	23 September 2010
				CA	2754605	C	17 April 2018
				KR	20110128925	A	30 November 2011
				KR	101700229	B1	26 January 2017
				AU	2010224693	A1	15 September 2011
				AU	2010224693	B2	28 July 2016
				JP	2012520861	A	10 September 2012
				JP	5732036	B2	10 June 2015
				US	2017320870	A1	09 November 2017
				CL	2011002267	A1	11 May 2012
				WO	2010106333	A1	23 September 2010
				EP	2408772	A1	25 January 2012
				EP	2408772	B1	01 July 2015
				RU	2011142182	A	27 April 2013
				PE	20120506	A1	14 May 2012
				IL	215147	A0	29 December 2011
US	2010317646	A1	16 December 2010				
CN	103261196	A	21 August 2013	AU	2011306664	A1	04 April 2013
				EP	2619201	A1	31 July 2013
				GB	201015949	D0	03 November 2010
				CA	2809557	A1	29 March 2012
				US	2012295883	A1	22 November 2012
				US	8569281	B2	29 October 2013
				WO	2012038743	A1	29 March 2012
JP	2013537218	A	30 September 2013				
US	2014288043	A1	25 September 2014	None			
WO	2013139882	A1	26 September 2013	GB	201204985	D0	02 May 2012

<b>A. 主题的分类</b> C07D471/04 (2006.01) i; A61K31/437 (2006.01) i; A61P25/16 (2006.01) i; A61P25/28 (2006.01) i; A61P35/00 (2006.01) i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, SIPOABS, CNTXT, CNKI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN); 苏州亚宝, 吡唑, 吡啶, 帕金森, 癌症, PD, LRRK, 激酶, 抑制, pyrazolopyridine, pyrazolo, pyridine, Parkinson, cancer, inhibitor, kinase		
<b>C. 相关文件</b>		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102428084 A (医疗技术研究局) 2012年4月25日 (2012 - 04 - 25) 说明书第2-4, 11-34, 42-48页	1-5, 7-10
X	CN 103261196 A (医疗技术研究局等) 2013年8月21日 (2013 - 08 - 21) 说明书第3-5, 13-15, 20-26, 33-71页	1-5, 7-10
X	US 2014288043 A1 (GENENTECH INC.) 2014年9月25日 (2014 - 09 - 25) 说明书第1-3, 5-20, 25-26, 28-57页	1-10
X	WO 2013139882 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG等) 2013年9月26日 (2013 - 09 - 26) 说明书第3-6, 15-30, 46-47, 49-50, 55-114页	1-10
X	OSBORNE, Joanne等. "Discovery of potent and selective 5-azaindazole inhibitors of leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) - Part 1" Bioorg. Med. Chem. Lett., 第29卷, 2018年12月1日 (2018 - 12 - 01), 668-673 第669-672页	1-8
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年5月8日		国际检索报告邮寄日期 2023年5月16日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		授权官员 郭晓赞 电话号码 (+86) 010-53962336



C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	SHORE, Daniel G.M. 等. "Discovery of potent azaindazole leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) inhibitors possessing a key intramolecular hydrogen bond - Part 2" Bioorg. Med. Chem. Lett., 第29卷, 2018年10月12日 (2018 - 10 - 12), 674-680 第676-679页	1-8
X	KHAMOULI, Saida等. "Multi-combined 3D-QSAR, docking molecular and ADMET prediction of 5-azaindazole derivatives as LRRK2 tyrosine kinase inhibitors" Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2020年9月23日 (2020 - 09 - 23), 1-14 第2-4页	1-5, 7-8

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/078130

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	102428084	A	2012年4月25日	MX	2011009807	A	2011年9月29日
				CA	2754605	A1	2010年9月23日
				CA	2754605	C	2018年4月17日
				KR	20110128925	A	2011年11月30日
				KR	101700229	B1	2017年1月26日
				AU	2010224693	A1	2011年9月15日
				AU	2010224693	B2	2016年7月28日
				JP	2012520861	A	2012年9月10日
				JP	5732036	B2	2015年6月10日
				US	2017320870	A1	2017年11月9日
				CL	2011002267	A1	2012年5月11日
				WO	2010106333	A1	2010年9月23日
				EP	2408772	A1	2012年1月25日
				EP	2408772	B1	2015年7月1日
				RU	2011142182	A	2013年4月27日
				PE	20120506	A1	2012年5月14日
				IL	215147	A0	2011年12月29日
US	2010317646	A1	2010年12月16日				
CN	103261196	A	2013年8月21日	AU	2011306664	A1	2013年4月4日
				EP	2619201	A1	2013年7月31日
				GB	201015949	D0	2010年11月3日
				CA	2809557	A1	2012年3月29日
				US	2012295883	A1	2012年11月22日
				US	8569281	B2	2013年10月29日
				WO	2012038743	A1	2012年3月29日
JP	2013537218	A	2013年9月30日				
US	2014288043	A1	2014年9月25日	无			
WO	2013139882	A1	2013年9月26日	GB	201204985	D0	2012年5月2日