



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I736578 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：106103864

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 06 日

(51)Int. Cl.：

*A61K31/506 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**C07D471/04 (2006.01)**C07D471/10 (2006.01)**C07D487/04 (2006.01)**C07D487/08 (2006.01)**C07D487/10 (2006.01)*

(30)優先權：2016/02/06

美國

62/292,259

(71)申請人：大陸商上海複尚慧創醫藥研究有限公司 (中國大陸) SHANGHAI FOCHON
PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商重慶複創醫藥研究有限公司 (中國大陸) CHONGQING FOCHON
PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：趙興東 ZHAO, XING DONG (CN)；李 同雙 LI, TONG SHUANG (CA)；周祖文
ZHOU, ZU WEN (CN)；王憲龍 WANG, XIAN LONG (CN)；陳嶺 CHEN, LING
(CN)；容悅 RONG, YUE (CN)；劉啟洪 LIU, QI HONG (CN)；陳志方 CHEN, ZHI
FANG (CN)；張華傑 ZHANG, HUA JIE (CN)；譚銳 TAN, RUI (CN)；譚浩瀚 TAN,
HAO HAN (CN)；李志福 LI, ZHI FU (CN)；張衛鵬 ZHANG, WEI PENG (CN)；
姜立花 JIANG, LI HUA (CN)；劉研新 LIU, YAN XIN (CN)；令狐莉 LINGHU, LI
(CN)；林敏 LIN, MIN (CN)；孫婧 SUN, JING (CN)；王 為波 WANG, WEI BO
(US)

(74)代理人：惲軼群；劉法正

(56)參考文獻：

CN 102264725A

WO 2016/014904A1

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：0 共 130 頁

(54)名稱

6-5 元稠合唑環衍生物及其藥物組合物，以及作為藥物的應用

(57)摘要

本發明是有關於一種可抑制 CDK4/6 激酶活性的化合物或其藥學可接受的鹽，以及作為藥物治療增生性疾病，如癌症和炎症。



申請日: 106/02/06

I736578

【發明摘要】

IPC分類:

【中文發明名稱】 6-5元稠合唑環衍生物及其藥物組合物，以及作為藥物的應用

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

G07D 471/04 (2006.01)

G07D 471/10 (2006.01)

G07D 487/04 (2006.01)

G07D 487/08 (2006.01)

G07D 487/10 (2006.01)

【中文】

本發明是有關於一種可抑制CDK4/6激酶活性的化合物或其藥學可接受的鹽，以及作為藥物治療增生性疾病，如癌症和炎症。

【發明說明書】

【中文發明名稱】 6-5元稠合唑環衍生物及其藥物組合物，以及作為藥物的應用

【技術領域】

【0001】 本申請要求美國臨時申請62/292,259的優先權，其全部內容通過引用整體併入本申請。

【0002】 本發明是有關於一種可抑制CDK4/6激酶活性的化合物或其藥學可接受的鹽，以及作為藥物治療增生性疾病，如癌症和炎症。

【先前技術】

【0003】 增殖性(hyper-proliferative)疾病如癌症和炎症吸引著學術界為其提供有效治療手段，並在識別及靶向於增殖性疾病中扮演重要角色的特定機制上作出努力。

【0004】 腫瘤的發展與週期蛋白依賴性激酶(cyclin-dependent kinase, CDK)及其調控蛋白的基因變異和調控異常密切相關，表明CDK抑制劑可能是有效的抗癌療法。

【0005】 CDK是絲氨酸/蘇氨酸蛋白激酶，其是細胞週期和細胞增殖的原動力。CDK調節哺乳動物細胞週期的啟動、進展和完成，

並且對細胞生長很關鍵。大部分已知的CDK，包括CDK1至CDK9，都直接或間接參與細胞週期進展過程。直接參與細胞週期進展的CDK，如CDK1-4和CDK6，可分為G1、S或G2M期酶。異常增殖是癌症細胞的特徵，CDK功能異常在許多實體瘤中高頻發生。

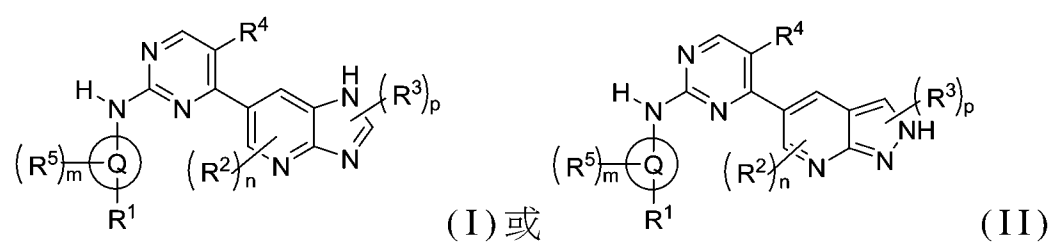
【0006】CDK及其相關蛋白在增殖細胞中協調和驅動細胞週期的作用十分關鍵。因此，靶向多個CDKs或特定CDKs治療增生異常疾病，如癌症的療法具有極大潛力。CDK抑制劑也可被用於治療如病毒感染，自身免疫性疾病和神經退行性疾病等其他疾病。CDK靶向療法也可與其他治療藥物聯合使用用於上述疾病的治療。

【0007】因此，具有CDK抑制活性的化合物對癌症的預防和治療具有重要意義。雖然CDK4/6抑制劑在文獻中已有報導，如WO 2010075074，許多半衰期較短或者有毒性。因此，對於新型CDK4/6抑制劑的需求將越來越迫切，其在療效、穩定性、選擇性、安全性、藥效學特徵和藥代動力學特徵至少有一方面具有優勢。本發明涉及一類新型CDK4/6抑制劑。

【發明內容】

【0008】本發明涉及一類新型6-5元稠合唑環衍生物及其藥物組合物，以及作為藥物的應用。

【0009】在一個方面，本發明提供式(I)或(II)所示的化合物：



其中，

Q選自芳基和雜芳基；

每個R¹獨立選自氫、鹵素、羥基、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基、二（C₁₋₁₀烷基）氨基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基和雜芳基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷基氨基、環烷基氨基、二（烷基）氨基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自R^x的取代基取代；

每個R²獨立選自氫、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₄烷基、CN、NO₂、-NR^{A1}R^{B1}、-OR^{A1}、-S(O)_rR^{A1}、-S(O)₂OR^{A1}、-OS(O)₂R^{A1}、-P(O)R^{A1}R^{B1}、-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})、-C(O)R^{A1}、-C(O)OR^{A1}、-OC(O)R^{A1}、-C(O)NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}C(O)R^{B1}、-OC(O)NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}C(O)OR^{B1}、-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}、-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}、

$-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$ 、
 $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、
 $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、
 $-C(=NR^{E1})R^{A1}$ 、 $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、
 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$ 和 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^x 的取代基取代；

每個 R^3 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、NO₂、
 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-S(O)_rR^{A2}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2}$ 、 $-OS(O)_2R^{A2}$ 、
 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、
 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、
 $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$ 、
 $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、
 $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、
 $-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、
 $-C(=NR^{E2})R^{A2}$ 、 $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$ 、 $-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、
 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}$ 和 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^x 的取代基取代；

每個 R^4 選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、NO₂、 $-NR^{A3}R^{B3}$ 、

-OR^{A3}、-S(O)_rR^{A3}、-S(O)₂OR^{A3}、-OS(O)₂R^{A3}、-P(O)R^{A3}R^{B3}、
 -P(O)(OR^{A3})(OR^{B3})、-C(O)R^{A3}、-C(O)OR^{A3}、-OC(O)R^{A3}、
 -C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(O)R^{B3}、-OC(O)NR^{A3}R^{B3}、
 -NR^{A3}C(O)OR^{B3}、-NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}、
 -S(O)_rNR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)_rR^{B3}、-NR^{A3}S(O)₂NR^{A3}R^{B3}、
 -S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、-N=S(O)R^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、
 -S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、
 -C(=NR^{E3})R^{A3}、-C(=N-OR^{B3})R^{A3}、-C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、
 -NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}和-NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自R^X的取代基取代；

每個R⁵獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基、雜芳基-C₁₋₄烷基、CN、NO₂、
 -NR^{A4}R^{B4}、-(CH₂)_tNR^{A4}R^{B4}、-OR^{A4}、-S(O)_rR^{A4}、-S(O)₂OR^{A4}、
 -OS(O)₂R^{A4}、-P(O)R^{A4}R^{B4}、-P(O)(OR^{A4})(OR^{B4})、-C(O)R^{A4}、
 -C(O)OR^{A4}、-OC(O)R^{A4}、-C(O)NR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}C(O)R^{B4}、
 -OC(O)NR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}C(O)OR^{B4}、-NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}、
 -NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}、-S(O)_rNR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}S(O)_rR^{B4}、
 -NR^{A4}S(O)₂NR^{A4}R^{B4}、-S(O)(=NR^{E4})R^{B4}、-N=S(O)R^{A4}R^{B4}、
 -NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}、-S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}、
 -NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}、-C(=NR^{E4})R^{A4}、
 -C(=N-OR^{B4})R^{A4}、-C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}和
 -NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、

雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

每個 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 、 R^{B3} 和 R^{B4} 獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^X 的取代基取代；

或每個“ R^{A1} 和 R^{B1} ”、“ R^{A2} 和 R^{B2} ”、“ R^{A3} 和 R^{B3} ”或“ R^{A4} 和 R^{B4} ”一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12元雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個 R^X 基團取代；

每個 R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 和 R^{E4} 獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、CN、 NO_2 、 $-OR^{a1}$ 、 $-SR^{a1}$ 、 $-S(O)_rR^{a1}$ 、 $-C(O)R^{a1}$ 、 $-C(O)OR^{a1}$ 、 $-C(O)NR^{a1}R^{b1}$ 和 $-S(O)_rNR^{a1}R^{b1}$ ；

每個 R^X 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、 NO_2 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_2OR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)_2R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}$ 、

$-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N-OR^{b1})R^{a1}$ 、
 $-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ 、 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}$
 和 $-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如 1、2、3 或 4 個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{a1} 和 R^{b1} 獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如 1、2、3 或 4 個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成含有 0、1 或 2 個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的 4-12 元雜環，該環可以是未被取代的或被 1、2 或 3 個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{c1} 和 R^{d1} 獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如 1、2、3 或 4 個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或 R^{c1} 和 R^{d1} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成

含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12元雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個 R^Y 基團取代；

每個 R^{e1} 獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-S(O)_rR^{a2}$ 、 $-C(O)R^{a2}$ 、 $-C(O)OR^{a2}$ 、 $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 和 $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$ ；

每個 R^Y 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_2NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})R^{a2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N-OR^{b2})R^{a2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}$ 和 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}$ ，其中每個烷基、烯基、炔

基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自OH、CN、氨基、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基和二（C₁₋₁₀烷基）氨基的取代基取代；

每個R^{a2}和R^{b2}獨立地選自氫、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基、二（C₁₋₁₀烷基）氨基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基和雜芳基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷氨基、環烷氨基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、羥基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基和二（C₁₋₁₀烷基）氨基的取代基取代；

或R^{a2}和R^{b2}一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12元雜環，該環可以是未被取代的或被1或2個獨立選自鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、羥基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基和二（C₁₋₁₀烷基）氨基的取代基取代；

每個R^{c2}和R^{d2}獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、

C_{3-10} 環烷基氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{3-10} 環烷基硫基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 環烷基氨基、二(C_{1-10} 烷基)氨基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷基氧基、烷基硫基、環烷基硫基、烷基氨基、環烷基氨基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{3-10} 環烷基硫基、氨基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 環烷基氨基和二(C_{1-10} 烷基)氨基的取代基取代；

或 R^{c2} 和 R^{d2} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12元雜環，該環可以是未被取代的或被1或2個獨立選自鹵素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、羥基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{3-10} 環烷基硫基、氨基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 環烷基氨基和二(C_{1-10} 烷基)氨基的取代基取代；

每個 R^{e2} 獨立地選自氫、CN、 NO_2 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 環烷基氧基、 $-C(O)C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)C_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)OC_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)OC_{3-10}$ 環烷基、 $-C(O)N(C_{1-4}烷基)_2$ 、 $-C(O)N(C_{3-10}環烷基)_2$ 、 $-S(O)_2C_{1-4}烷基$ 、 $-S(O)_2C_{3-10}環烷基$ 、 $-S(O)_2N(C_{1-4}烷基)_2$ 和 $-S(O)_2N(C_{3-10}環烷基)_2$ ；

m選自0、1、2、3和4；

n選自0、1和2；

p選自0、1和2；

每個r獨立選自0、1和2；

第10頁，共123頁(發明說明書)

每個t獨立選自0、1、2、3和4。

【0010】另一方面，本發明提供藥物組合物，其包括式(I)或(II)化合物或其藥學上可接受的鹽，和藥學上可接受的載體。

【0011】另一方面，本發明提供用於調節CDK4/6的方法，該方法包括對有需要的系統或個體給予治療有效量的式(I)或(II)化合物或其藥學上可接受的鹽或其藥物組合物，從而調節CDK4/6。

【0012】另一方面，本發明還提供了治療、改善或預防對抑制CDK4/6回應的病症的方法，包括給予有需要的系統或個體有效量的式(I)或(II)化合物或其藥學上可接受的鹽或其藥物組合物，並且任選地與第二治療劑聯合使用，治療上述病症。

【0013】或者，本發明提供了式(I)或(II)化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療由CDK4/6介導的病症的藥物中的用途。在特定實施例中，所述化合物可單獨或與第二治療劑聯合使用治療CDK4/6介導的病症。

【0014】或者，本發明提供了式(I)或(II)化合物或其藥學上可接受的鹽，用於治療CDK4/6介導病症。

【0015】特定的，其中所述病症包括但不僅限於自身免疫性疾病、移植疾病、感染性疾病或細胞增殖紊亂疾病。

【0016】此外，本發明提供了治療細胞增殖性病症的方法，該方法包括給予有需要的系統或個體有效量的式(I)或(II)化合物或其藥學上可接受的鹽或藥物組合物，並且任選地與第二治療劑聯合使用，治療上述病症。

【0017】或者，本發明提供了式（I）或（II）化合物或其藥學上可接受的鹽用於製造治療細胞增殖性病症的藥物的用途。在特定實施例中，所述化合物可單獨或與第二治療劑聯合使用治療細胞增殖性病症。

【0018】特定的，其中所述細胞增殖性病症包括但不限於淋巴瘤，骨肉瘤，黑素瘤，或乳腺，腎，前列腺，結腸直腸，甲狀腺，卵巢，胰腺，神經元，肺，子宮或胃腸道腫瘤。

【0019】在使用本發明所述化合物的上述方法中，式（I）或（II）化合物或其藥學上可接受的鹽可被給予包含細胞或組織的系統，或包括哺乳動物個體，如人或動物個體在內的個體。

【0020】術語

【0021】除非另有定義，本專利使用的所有技術和科學術語與該領域專業人員通常理解的含義相同。除非另有說明，本專利參考的所有專利、專利申請、公開披露的資料等全文納入參考文獻。如本專利中同一術語有多個定義，以本節中的定義為準。

需要理解的是，前文的一般描述和後文的詳細描述僅僅是示範性的和解釋性的，對任何權利要求都無限制性。在本專利申請中，除非另有說明，使用的單數包含複數。需要注意的是，說明書和所附權利要求書中，除非文中另有說明，單數形式指代如“一”、“一個”、“這個”，包含複數指代。還需注意的是，除非另有說明，“或”代表“和/或”。此外，“包含”、“包括”等類似術語不是限制性的。

化學術語標準定義可參照參考書籍，包括Carey和Sundberg
“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版。” A (2000) 和
第12頁，共123頁(發明說明書)

B (2001) 卷，Plenum Press，紐約。除非另有說明，本專利使用的質譜、核磁共振、高效液相色譜、紅外和紫外光譜和藥理學常規技術是現有技術。除非有特別定義，本專利中的分析化學、有機合成化學、藥物和製藥化學中所涉及的命名、實驗方法和技術均是已知的。標準技術可用于化學合成、化學分析、藥物製備、製劑和給藥，以及治療患者。反應和純化技術可參考製造商說明書，或參考已知常用技術，或參照本專利中描述方法實施。上述的技術和操作可運用已知常規的和本說明書中所引用文獻的方法實施。在說明書中，基團和取代基可由該領域專業人員選擇，以形成穩定結構和化合物。

當用化學式指代取代基時，化學式中的取代基從左至右書寫與從右至左書寫相同。例如， CH_2O 與 OCH_2 相同。

這裡所用的“任選地取代”包括未被取代或被取代。“取代”是指氫原子被取代基取代。需要注意的是，特定原子上的取代基是被其價態限制的。在定義部分，“ C_{i-j} ”是指包括起點和終點的範圍，其中*i*和*j*都是整數，表示碳原子的數目。例如， C_{1-4} ， C_{1-10} ， C_{3-10} 等。

“烷基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指具有特定碳原子數的分支和直鏈飽和脂肪族烴基團。除另有注明外，“烷基”是指 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。例如，“ C_{1-6} 烷基”中的“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ ”指的是有1、2、3、4、5或6個碳原子的直線或分枝排列的基團。例如，“ C_{1-8} 烷基”包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、叔丁基、異丁基、戊基、己基、庚基和辛基。

“環烷基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指單環或橋

烴環體系。單環環烷基包含3-10個碳原子，無雜原子，無雙鍵。單環系統的實例包括丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基和環辛基。單環環烷基包含一個或兩個亞烷基橋，每個亞烷基橋包含1、2或3個碳原子，它們連接環系上兩個不相鄰的碳原子。橋烴環體系的代表性例子包含，但不僅限於，雙環[3.1.1]庚烷，雙環[2.2.1]庚烷，雙環[2.2.2]辛烷，雙環[3.2.2]壬烷，雙環[3.3.1]壬烷，雙環[4.2.1]壬烷，三環[3.3.1.03,7]壬烷，和三環[3.3.1.13,7]癸烷（金剛烷）。單環和橋烴環可通過環系中任意合適的原子與母環相連。

“烯基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指含有2-10個碳原子且至少有一個碳碳雙鍵的非芳香直鏈、分支或環狀烴基。在一些實施例中，存在1個碳碳雙鍵，多達4個非芳香性的碳碳雙鍵可能存在。因此，“ C_{2-6} 烯基”是指含有2-6個碳原子的烯基。烯基基團包括但不限於乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和環己烯基。烯基中的直鏈、分枝或環狀部分可能含有雙鍵，且若標明取代烯基表示其可能被取代。

“炔基”不論單獨使用或與其他術語合用，是指含有2-10個碳原子且至少一個碳碳三鍵的直鏈、分枝或環狀烴基。在一些實施例中，可存在3個碳碳三鍵。因此，“ C_{2-6} 炔基”指含有2-6個碳原子的炔基。炔基基團包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基中的直鏈、分枝或環狀部分可能含有三鍵，若標明取代炔基表示其可能被取代。

“鹵素”是指氟、氯、溴、碘。

“烷氧基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氧原子以

單鍵相連的烷基。烷氧基與另一分子通過氧原子相連。烷氧基可以表示為-O-烷基。“C₁₋₁₀烷氧基”是指含有1-10個碳原子的烷氧基，可為直鏈或分支結構。烷氧基包括但不僅限於，甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等。

“環烷氧基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氧原子以單鍵相連的環烷基。環烷氧基與另一分子通過氧原子相連。環烷氧基可以表示為-O-環烷基。“C₃₋₁₀環烷氧基”是指含有3-10個碳原子的環烷氧基。環烷氧基包括但不僅限於，環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基等。

“烷硫基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與硫原子以單鍵相連的烷基。烷硫基與另一分子通過硫原子相連。烷硫基可以表示為-S-烷基。“C₁₋₁₀烷硫基”是指含有1-10個碳原子的烷硫基，可為直鏈或分支結構。烷硫基包括但不僅限於，甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、戊硫基、己硫基等。

“環烷硫基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與硫原子以單鍵相連的環烷基。環烷硫基與另一分子通過硫原子相連。環烷硫基可以表示為-S-環烷基。“C₃₋₁₀環烷硫基”是指含有3-10個碳原子的環烷硫基。環烷硫基包括但不僅限於，環丙硫基、環丁硫基、環戊硫基、環己硫基等。

“烷氨基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的烷基。烷氨基與另一分子通過氮原子相連。烷氨基可以表示為-NH(烷基)。“C₁₋₁₀烷氨基”是指含有1-10個碳原子的烷氨基，可為直鏈或分支結構。烷氨基包括但不僅限於，甲氨基、乙氨基、丙氨基、異丙氨基、丁氨基、戊氨基、己氨基等。

“環烷氨基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的環烷基。環烷氨基與另一分子通過氮原子相連。環烷氨基可以表示為-NH(環烷基)。“C₃₋₁₀環烷氨基”是指含有3-10個碳原子的環烷氨基。環烷氨基包括但不僅限於，環丙氨基、環丁氨基、環戊氨基、環己氨基等。

“二(烷基)氨基”，其單獨使用或與其他術語合用，是指與氮原子以單鍵相連的兩個烷基。二(烷基)氨基與另一分子通過氮原子相連。二(烷基)氨基可以表示為-N(烷基)₂。“二(C₁₋₁₀烷基)氨基”是指兩個烷基部分分別含有1-10個碳原子的二(C₁₋₁₀烷基)氨基，可為直鏈或分支結構。

“芳基”包括：5元和6元芳香碳環，例如苯基；至少有一個芳香碳環的雙環，例如萘基、茛滿和1,2,3,4-四氫喹啉和至少有一個芳香碳環的三環，例如芴。若芳基取代基為二環或三環且其中至少有一環為非芳香環，那麼應認為是通過芳環聯接。

例如，芳基包括5元和6元芳香碳環，這些芳香碳環與含有一個或多個選自N、O和S的雜原子的5-7元雜環稠合，條件是聯接位點是芳香碳環。由取代的苯類衍生物形成的且在環原子上存在自由價電子的二價自由基，被命名為取代的亞苯基自由基。衍生自一價多環烴自由基的其名字以“-基”結尾的二價自由基，其是在含有自由價電子上的碳原子上再去掉一個氫原子而得到的，其名稱為在單價自由基名字加上“-亞(-idene)”，例如，有兩個連接位點的萘基就被稱為亞萘基。然而芳基的定義不包含雜芳基，也不與之重疊，單獨定義如下。因此，如果一個或多個芳香碳環與雜環的芳環稠合，所形成的環系應被認為是雜芳基，而不是此處定義的芳基。

“雜芳基”是指

5元到8元的芳香單環，該環含有選自N、O和S的，數目為1到4個，在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子；

8元到12元雙環，該環含有選自N、O和S的，數目為1到4個，在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子，且其中至少有一個雜原子出現在芳環中；和

11元到14元三環。該環含有選自N、O和S的，數目為1到4個，在某些實施例中為1到3個的雜原子，其餘均為碳原子，且其中至少有一個雜原子出現在芳環中。

當雜芳基中S和O的總數大於1時，這些雜原子彼此不相鄰。在一些實施例中，雜芳基中S和O的總數不大於2。在一些實施例中，雜芳基中S和O的總數不大於1。

雜芳基的例子包括但不限於（連接位點的編號優先，指定為1位）2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、1-吡唑基、2,3-吡唑基、2,4-咪唑並噻吩基、異噻唑基、噻唑基、噻重氮基、四唑基、噻吩基、苯並噻吩基、呋喃基、苯並呋喃基、苯並咪唑並噻吩基、二氫吡啶基、吡地嗪基、三唑基、喹啉基、吡唑基和5,6,7,8-四氫異喹啉基。

進一步地，雜芳基包括但不限於吡咯基、異噻唑基、三嗪基、吡嗪基、噻嗪基、吡啶基、苯並三氮唑基、喹諾啉基和異喹啉基。如下述對雜環基的定義，“雜芳基”包括含氮雜芳基的N氧化衍生物。

一價雜芳基自由基的命名以“基”結尾，其衍生的二價自由基的就是在含有自由價電子上的碳原子上再去掉一個氫原子而得到

的，該二價自由基的命名系在一價自由基的名稱加上“亞（-idene）”，例如：有兩個連接位點的吡啶基被稱為吡啶亞基。雜芳基的定義不包含如上定義的芳基，也不與之重疊。

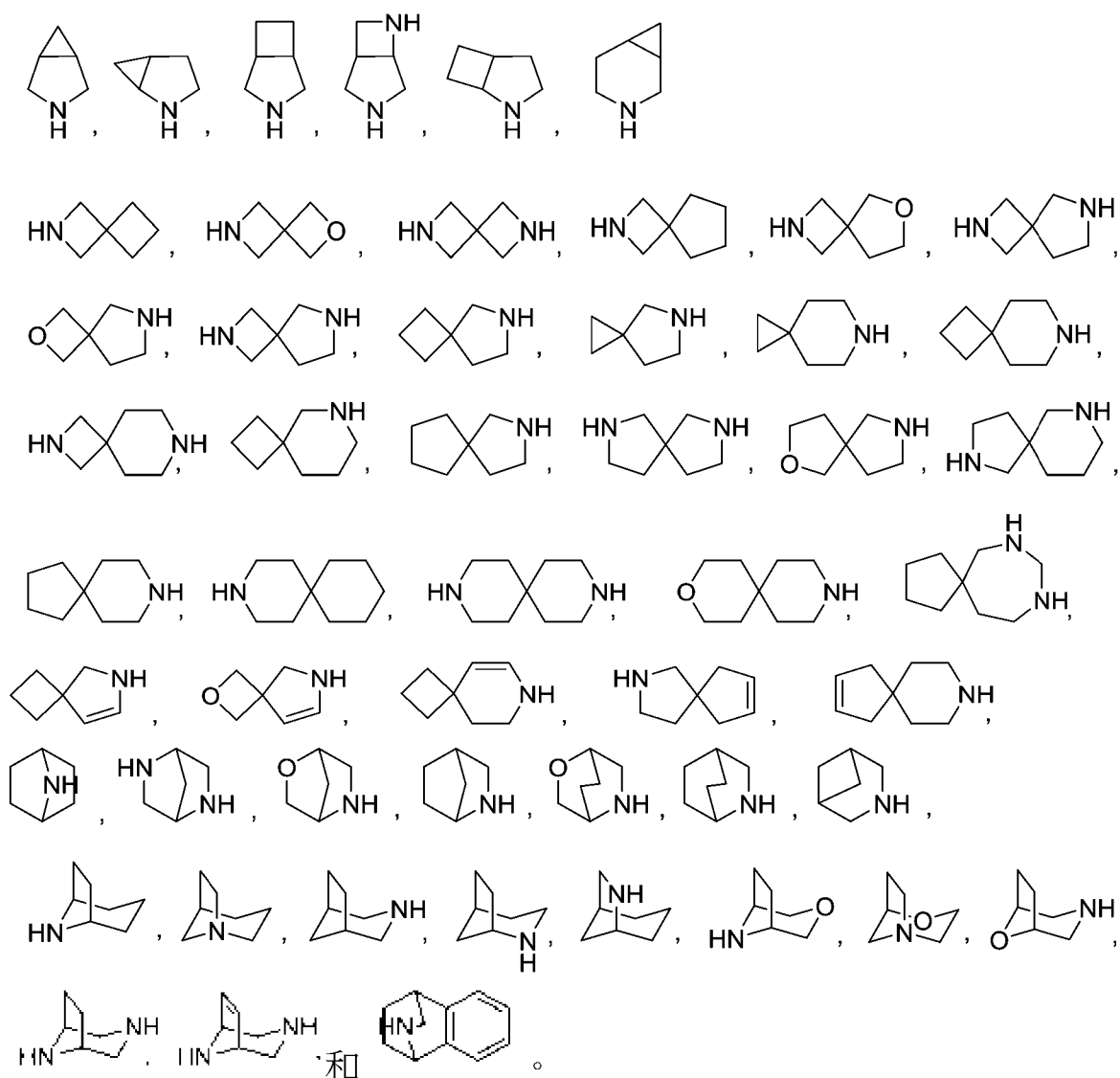
若雜芳基取代基為並二環或並三環，並且其中至少一環為非芳香性的或不含雜原子，那麼通常認為分別是通過芳香環或含雜原子的環聯接的。

“雜環”（和由此衍變的如“雜環的”或“雜環基”）泛指單一的環狀脂肪烴，通常有3至12個環原子，至少含2個碳原子，此外還含有1-3個獨立地選自氧、硫和氮的雜原子，亦指含有至少一個上述雜原子的組合。或者，上述定義的雜環可能是多環體系（例如二環），其中兩個或兩個以上的環以並環或橋環或螺環形式存在，其中至少一個環含有一個或多個獨立選自氧、硫、氮的雜原子。

“雜環”亦指與5元和6元芳香碳環稠合的含有一個或多個選自氮、氧和硫的雜原子的5元到7元雜環，條件是連接位點在雜環上。雜環可以是飽和的或含有一到多個雙鍵（即部分不飽和）。雜環可以被氧代（oxo）取代。雜環上的碳原子或雜原子均可可是聯接位點，前提是形成一個穩定的結構。當雜環上有取代基時，該取代基可以和雜環上的任何雜原子或碳原子連接，前提是形成一個穩定的化學結構。此處所述的雜環與雜芳基定義不重疊。

適宜的雜環包括，例如（連接位點優先排序為1）1-吡咯烷基、2-吡咯烷基，2,4-咪唑並烷基、2,3-吡唑烷酮基、1-呋啶基、2-呋啶基、3-呋啶基、4-呋啶基和2,5-呋嗪基。也包括2-嗎啉基和3-嗎啉基（氧原子位置編號優先為1）。含取代基的雜環也包括被一個或多個氧代取代的環系，如呋啶基-N-氧化物，嗎啉基-N-氧化物，

1-氧代-1-硫代嗎啉基和1,1-二氧代-1-硫代嗎啉基。雙雜環化合物包括但不僅限於：



此處所用的“芳基-烷基”是指芳基取代的烷基。示例的芳烷基包括苄基，苯乙基和萘甲基等。在一些實施中，芳烷基含7-20或7-11個碳原子。當使用“芳基C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是芳基部分的碳原子數。

此處所用的“雜環基-烷基”是指雜環基取代的烷基。當使用“雜環基-C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是雜環基部分的碳原子數。

此處所用的“環烷基-烷基”是指環烷基取代的烷基。當使用“C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基”時，其中“C₃₋₁₀”是指環烷基部分而不是烷基部分的碳原子數。其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是環烷基部分的碳原子數。

此處所用的“雜芳基-烷基”是指雜芳基取代的烷基。當使用“雜芳基-C₁₋₄烷基”時，其中“C₁₋₄”是指環烷基部分而不是雜芳基部分的碳原子數。

為避免歧義，例如：當提到烷基、環烷基、雜環基烷基、芳基和/或其雜芳基取代時，其意是指每個這些基團單獨地取代，或是指這些基團混合取代。亦即：如果R¹是芳烷基，芳基部分可為未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個獨自選自R^x的取代基取代，烷基部分也可為未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個獨自選自R^x的取代基。

“藥學上可接受的鹽”是指與藥學上可接受的無毒的鹼或酸，包括無機或有機鹼和無機或有機酸製成的鹽。無機鹼的鹽可以選自，例如：鋁、銨、鈣、銅、鐵、亞鐵、鋰、鎂、錳、二價錳、鉀、鈉、鋅鹽。進一步，藥學上可接受的無機鹼的鹽可選自銨、鈣、鎂、鉀和鈉鹽。在固體鹽中可能存在一個或多個晶體結構，也有可能存在水合物的形式。藥學上可接受的有機無毒鹼的鹽可選自，例如：伯胺、仲胺和叔胺鹽，取代胺包括自然存在的取代胺、環胺和鹼性離子交換樹脂如精氨酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基呱啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、組氨酸，海巴明胺、異丙胺、賴氨酸、甲葡糖胺、嗎啉、呱嗪、呱啶、多胺

樹脂、普魯卡因、嘌呤、可哥鹼、三乙胺、三甲胺和三丙胺、氨丁三醇。

當本專利所指化合物是鹼時，需要與至少一種藥學上可接受的無毒酸製備其鹽，這些酸選自無機和有機酸。例如，選自醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟腦磺酸、檸檬酸、乙烷磺酸、富馬酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氫溴酸、鹽酸、羥乙磺酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、黏液酸、硝酸、撲酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸和對甲苯磺酸。在一些實施例中，可選擇這些酸，例如：檸檬酸、氫溴酸、鹽酸、馬來酸、磷酸、硫酸、富馬酸和酒石酸。

化合物或其藥學上可接受的鹽的“給與”或“給藥”是指為需要治療的個體提供本發明中的化合物或其藥學可接受的鹽。

“有效量”是指化合物或其藥學上可接受的鹽能夠引起組織、系統、動物或人類出現可被研究人員、獸醫、臨床醫生或其他臨床人員觀察到的生物學或醫學反應的劑量。

“組合物”包括：包含特定量的特定成分的產品，以及任何直接或間接這些特定量的特定成分的組合而成的產品。藥物組合物包含：包含有效成分和作為載體的惰性成分的產品，以及任何兩個或兩個以上的成分直接或間接，通過組合、複合或聚集而製成的產品，或通過一個或更多的成分分解產生的產品，或通過一個或更多的成分發生其他類型反應或相互作用產生的產品。

“藥學可接受”是指與製劑中的其它組分相容，並且對服用者無不可接受的毒害。

“個體”是指患有疾病、病症之類的個體，包括哺乳動物和非哺乳動物。哺乳動物包括，但不僅限於，哺乳類的任何成員：人類，

非人類的靈長類動物如黑猩猩，和其他猿類和猴子；農場動物如牛、馬、綿陽、山羊、豬；家畜如兔、狗和貓；實驗動物包括齧齒類如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳類動物包括，但不僅限於，鳥類、魚類等。本發明的一個實施例中，哺乳動物為人類。

“治療”包括緩解、減輕或改善疾病或症狀，預防其他症狀，改善或預防症狀的潛在代謝因素，抑制疾病或症狀，例如，阻止疾病或症狀發展，減輕疾病或症狀，促進疾病或症狀緩解，或使疾病或症狀的病徵停止，和延生至包括預防。“治療”還包括實現治療性獲益和/或預防性獲益。治療性獲益是指根除或改善所治療的病徵。此外，治療性獲益通過根除或改善一個或多個與潛在疾病相關的生理病徵達到，儘管患者可能仍患有潛在疾病，但可觀察到患者疾病的改善。預防性獲益是指，患者為預防某種疾病風險而服用組合物，或患者出現一個或多個疾病生理病症時服用，儘管尚未診斷此疾病。

“保護基”（Pg）是指一類用於與化合物上其它官能團反應而阻隔或保護特定官能團的取代基。例如，“氨基保護基”是指聯接在氨基上阻隔或保護化合物上氨基官能團的取代基。適合的氨基保護基團包括乙醯基、三氟基，叔丁酯基（BOC），叔丁酯基（CBZ）和氯甲酸-9-芴基甲酯（Fmoc）。同樣，“羥基保護基”是指一類羥基取代基可有效阻擋或保護羥基功能。適當的保護基包括乙醯基和甲矽烷基。“羧基保護基”是指一類羧基取代基能有效阻擋或保護羧基的功能。常用羧基保護基包括-CH₂CH₂SO₂Ph，氰乙基，2-(三甲矽基)乙基，2-(三甲矽基)乙氧基甲基，2-(對甲苯磺醯胺)乙基，2-(對硝基苯硫基)乙基，2-(二苯基磷)-乙基，硝基乙基等。

第 22 頁，共 123 頁(發明說明書)

對於保護基的一般描述和使用說明，見參考文獻：T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991。

“NH保護基”包含，但不僅限於，三氯乙氧基甲醯基、三溴乙氧基甲醯基、苄氧羰基、對硝基苄甲醯基、鄰溴苄氧羰基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苄乙醯基、甲醯基、乙醯基、苄甲醯基、叔戊氧羰基、叔丁氧羰基、對甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、4-(苯偶氮基)苄氧羰基、2-糠基氧羰基、二苯基甲氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧羰基、鄰苯二甲醯、琥珀醯、丙氨醯、亮氨醯、1-金剛烷氧羰基、8-喹啉基氧羰基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、2-硝基苯基硫醇、甲磺醯基、對甲苯磺醯基、N,N-二甲基氨基亞甲基、苯亞甲基、2-羥基苯亞甲基、2-羥基-5-氯苯亞甲基、2-羥基-1-萘基亞甲基、3-羥基-4-吡啶基亞甲基、亞環己基、2-乙氧基羰基亞環己基、2-乙氧基羰基亞環戊基、2-乙醯基亞環己基、3,3-二甲基-5-氧亞環己基、二苯基磷醯基、5-甲基-2-氧基-2H-1,3-二氧基-4-基-甲基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基和三苯基矽烷基。

“C(O)OH”保護基包含，但不僅限於，甲基、乙基、正丙基、異丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、苯基、萘基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、對硝基苄基、對甲氧基苄基、雙(對甲氧基苄基)甲基、乙醯甲基、苄甲醯甲基、對硝基苄甲醯甲基、對溴苄甲醯甲基、對甲磺醯苄甲醯甲基、2-四氫吡喃基、2-四氫呋喃基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基、苄二甲醯亞胺甲基、琥珀醯亞胺甲基、環丙基、環丁基、

第 23 頁，共 123 頁(發明說明書)

環戊基、環己基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、苄基氧基甲基、甲基硫基甲基、2-甲基硫基乙基、苯基硫基甲基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、叔丁基二甲基矽烷基、叔丁基二苯基矽烷基、叔丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基和叔丁基甲氧基苯基矽烷基。

“OH或SH”保護基包含，但不僅限於，苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基、2-(苯磺醯基)乙氧基羰基、2-(三苯基磷鎢基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、1-金剛烷氧基羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、4-乙氧基-1-萘基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙醯基、甲酸基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、特戊醯基、苯甲醯基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基(苯基甲基)、對甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、甲氧基甲基、甲基硫基甲基、苄基氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲磺醯基、對甲苯磺醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、叔丁基二甲基矽烷基、叔丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基和叔丁基甲氧基苯基矽烷

基。

【0022】本發明化合物中可能存在幾何異構體。本發明化合物可能存在E或Z構型的碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵，其中“E”代表按Cahn-Ingold-Prelog優先規則，較優的取代基在碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵的異側，而“Z”代表較優的取代基在碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵的同側。本發明化合物也可能以“E”和“Z”異構體的混合物形式存在。環烷基或雜環基周圍的取代基可以定為順式或反式構型。此外，本發明包括由金剛烷環系周圍取代基排列不同形成的不同異構體及其混合物。金剛烷環系中的一個單環周圍的兩個取代基被定為Z或E相對構型。例如，見C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W.J. Le Noble, J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760。

【0023】本發明化合物可能含有R或S構型的不對稱取代的碳原子，“R”和“S”的定義見IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10。含有不對稱取代碳原子的化合物，若R和S構型的量相同，則為外消旋體。若其中一種構型比另一構型的量更多，則手性碳原子的構型以量多的構型表示，優選對映體過量約85-90%，更優選約95-99%，進一步99%以上。因此，本發明包含外消旋混合物、相對和絕對立體異構體、和相對和絕對立體異構體的混合物。

【0024】同位素富集或標記化合物

本發明化合物可以同位素標記或富集的形式存在，包含一個或多個與自然界最普遍原子品質和質量數不同的原子。同位素可以為

第 25 頁，共 123 頁(發明說明書)

放射性或非放射性同位素。原子如氫、碳、氮、磷、硫、氟、氯和碘的同位素包括，但不僅限於， ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 和 ^{125}I 。含有這些原子的其他同位素和/或其他原子也在本發明範圍內。

在另一實施例中，同位素標記化合物含有氘（ ^2H ）、氚（ ^3H ）或 ^{14}C 同位素。本發明的同位素標記化合物可使用該領域專業人員熟知的方法獲得。這些同位素標記化合物可通過參照本發明實施例和反應圖示，將非標記試劑替換為同位素標記試劑而得到。在某些例子中，可用同位素標記實際處理化合物，將原子替換為同位素原子，例如，將氫替換為氘可通過氘代酸如 $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ 的作用交換。除此之外，相關合成步驟和中間體可參見，例如Lizondo, J et al, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996)；Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996)；Mallesham, B et al, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003)；PCT公開號WO1997010223、WO2005099353、WO1995007271、WO2006008754；美國專利號7538189、7534814、7531685、7528131、7521421、7514068、7511013；和美國專利申請公開號20090137457、20090131485、20090131363、20090118238、20090111840、20090105338、20090105307、20090105147、20090093422、20090088416和20090082471，具體方法見參考文獻。

本發明同位素標記化合物可作為CDK4/6抑制劑藥效結合試驗的標準。含同位素的化合物可用於藥學研究，評價非同位素標記母體化合物的作用機制和代謝途徑，研究化合物的體內代謝歸轉（Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)）。這類

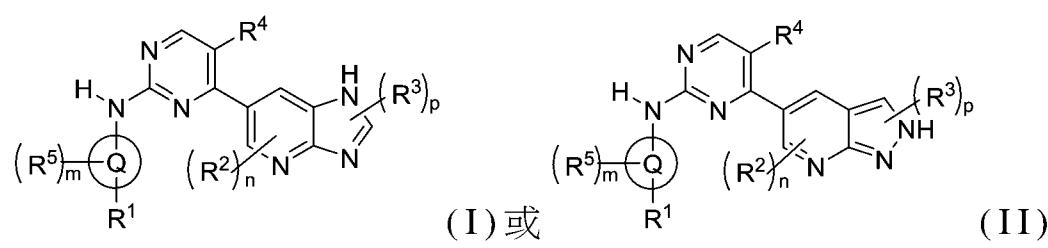
代謝研究對於設計安全有效的治療藥物十分重要，可判斷是患者服用的體內活性化合物或是母體化合物的代謝產物具有毒性或致癌性（Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al, *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al, *Can. J. Physiol. Pharmacol*, 77, 79-88 (1999)）。

此外，含非反射性活性同位素的藥物，例如氘代藥物，稱為“重藥（heavy drugs）”，可用於治療與CDK4/6活性相關的疾病和病症。化合物中某種同位素比例超過其自然豐度被稱為富集。富集的量例如，從約0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96至100 mol%。在哺乳動物中，將15%一般原子替換為重同位素是有效的，並可持續數日至數周，包括齧齒類和犬，且不良反應較少（Zajka D M 和 Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770；Thomson J F, *Ann. New York Acad Sci* 1960 84: 736；Czakja D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357）。將人體內高達15-23%的體液替換為氘代並未引起毒性（Blagojevic N et al in "*Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy*", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)）

藥物適當的同位素標記可以改變其物理化學性質，例如pKa和液體溶解性。如果同位素取代影響了配體-受體相互作用區域，那麼這些作用和改變可能影響藥物分子的藥效反應。而穩定同位素標

記分子的某些物理性質與未標記分子不同，但化學和生物學性質相同，僅有一個重要區別：由於重同位素的品質增加，任何包含重同位素和另一原子的化學鍵比輕同位素更強。相應的，代謝或酶轉化位點存在同位素會減緩該反應，從而改變其藥代動力學特徵或藥效。

【0025】在實施方案（1）中，本發明提供式（I）或（II）所示的化合物：



其中，

Q選自芳基和雜芳基；

每個R¹獨立選自氫、鹵素、羥基、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基、二（C₁₋₁₀烷基）氨基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基和雜芳基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷基氨基、環烷基氨基、二（烷基）氨基、雜環基、芳基和雜芳基是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自R^x的取代基取代；

每個 R^2 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-S(O)_rR^{A1}$ 、 $-S(O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(O)_2R^{A1}$ 、 $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ 、 $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ 、 $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-C(=NR^{E1})R^{A1}$ 、 $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$ 和 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^x 的取代基取代；

每個 R^3 獨立選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-S(O)_rR^{A2}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2}$ 、 $-OS(O)_2R^{A2}$ 、 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$ 、

$-\text{NR}^{\text{A}2}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}2})\text{R}^{\text{B}2}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}2})\text{NR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{B}2}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}2})\text{NR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{B}2}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}2})\text{R}^{\text{A}2}$ 、
 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{B}2})\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}2})\text{NR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{B}2}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}2})\text{R}^{\text{B}2}$
 和 $-\text{NR}^{\text{A}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}2})\text{NR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{B}2}$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如 1、2、3 或 4 個，獨立選自 R^{X} 的取代基取代；

每個 R^4 選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{A}3})(\text{OR}^{\text{B}3})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{B}3})\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{R}^{\text{B}3}$ 和 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如 1、2、3 或 4 個，獨立選自 R^{X} 的取代基取代；

每個 R^5 獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、

NO_2 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{A}4}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、
 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{A}4})(\text{OR}^{\text{B}4})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{A}4}$ 、
 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{R}^{\text{B}4}$ 、
 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、
 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{B}4})\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、
 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{R}^{\text{B}4}$ 和 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^{X} 的取代基取代；

每個 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $\text{R}^{\text{B}2}$ 、 $\text{R}^{\text{B}3}$ 和 $\text{R}^{\text{B}4}$ 獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基和雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^{X} 的取代基取代；

或每個“ $\text{R}^{\text{A}1}$ 和 $\text{R}^{\text{B}1}$ ”、“ $\text{R}^{\text{A}2}$ 和 $\text{R}^{\text{B}2}$ ”、“ $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{B}3}$ ”或“ $\text{R}^{\text{A}4}$ 和 $\text{R}^{\text{B}4}$ ”一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12元雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個 R^{X} 基團取代；

每個 $\text{R}^{\text{E}1}$ 、 $\text{R}^{\text{E}2}$ 、 $\text{R}^{\text{E}3}$ 和 $\text{R}^{\text{E}4}$ 獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-\text{OR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{SR}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}1}$ 、

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$;

每個 R^{X} 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}1})(\text{OR}^{\text{b}1})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{b}1})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{R}^{\text{b}1}$ 和 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ ，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如 1、2、3 或 4 個，獨立選自 R^{Y} 的取代基取代；

每個 $\text{R}^{\text{a}1}$ 和 $\text{R}^{\text{b}1}$ 獨立地選自 氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每

個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12元雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個選自 R^Y 的取代基取代；

每個 R^{c1} 和 R^{d1} 獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^Y 的取代基取代；

或 R^{c1} 和 R^{d1} 一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12元雜環，該環可以是未被取代的或被1、2或3個 R^Y 基團取代；

每個 R^{e1} 獨立地選自氫、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-OR^{a2}$ 、 $-SR^{a2}$ 、 $-S(O)_rR^{a2}$ 、 $-C(O)R^{a2}$ 、 $-C(O)OR^{a2}$ 、 $-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}$ 和 $-C(O)NR^{a2}R^{b2}$ ；

每個 R^Y 獨立地選自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 環烷基、 C_{3-10} 環烷基- C_{1-4} 烷基、雜環基、雜環基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、雜芳基、雜芳基- C_{1-4} 烷基、鹵素、CN、 NO_2 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_2OR^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)_2R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}$ 、 $-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})$ 、

$-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{S}(\text{O})_{\text{r}}\text{R}^{\text{b}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{R}^{\text{b}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{R}^{\text{a}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{b}2})\text{R}^{\text{a}2}$,
 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$, $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{R}^{\text{b}2}$
 和 $-(\text{CR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2})_{\text{t}}\text{NR}^{\text{a}2}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}2})\text{NR}^{\text{a}2}\text{R}^{\text{b}2}$, 其中每個烷基、烯基、炔

基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自OH、CN、氨基、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基和二(C₁₋₁₀烷基)氨基的取代基取代；

每個R^{a2}和R^{b2}獨立地選自氫、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基、二(C₁₋₁₀烷基)氨基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基和雜芳基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷

氨基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、羥基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基和二（C₁₋₁₀烷基）氨基的取代基取代；

或R^{a2}和R^{b2}一起連同與它們相連的單個或多個原子共同構成含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫、氮和磷的雜原子的4-12元雜環，該環可以是未被取代的或被1或2個獨立選自鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、羥基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基和二（C₁₋₁₀烷基）氨基的取代基取代；

每個R^{c2}和R^{d2}獨立地選自氫、鹵素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基、二（C₁₋₁₀烷基）氨基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、雜芳基和雜芳基-C₁₋₄烷基，其中每個烷基、烯基、炔基、環烷基、烷氧基、環烷氧基、烷硫基、環烷硫基、烷基氨基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基分別是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、羥基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基和二（C₁₋₁₀烷基）氨基的取代基取代；

或R^{c2}和R^{d2}一起連同與它們相連的單個或多個碳原子共同構成含有0、1或2個額外的獨立選自氧、硫和氮的雜原子的3-12元雜

環，該環可以是未被取代的或被1或2個獨立選自鹵素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀環烷基、羥基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀環烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀環烷基氨基和二（C₁₋₁₀烷基）氨基的取代基取代；

每個R^{e2}獨立地選自氫、CN、NO₂、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀環烷基、C₃₋₁₀環烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀環烷氧基、-C(O)C₁₋₄烷基、-C(O)C₃₋₁₀環烷基、-C(O)OC₁₋₄烷基、-C(O)OC₃₋₁₀環烷基、-C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-C(O)N(C₃₋₁₀環烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₄烷基、-S(O)₂C₃₋₁₀環烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄烷基)₂和-S(O)₂N(C₃₋₁₀環烷基)₂；

m 選自 0、1、2、3 和 4；

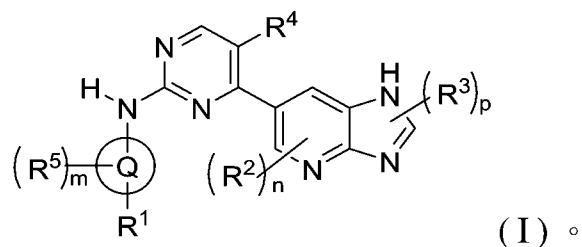
n 選自 0、1 和 2；

p 選自 0、1 和 2；

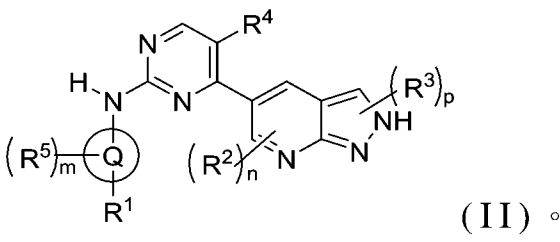
每個 r 獨立選自 0、1 和 2；

每個 t 獨立選自 0、1、2、3 和 4。

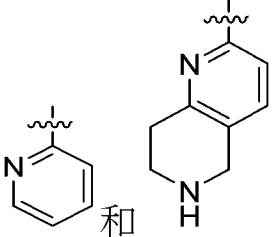
【0026】在另一個實施方案(2)中,本發明提供實施方案(1)的化合物或其藥學上可接受的鹽,其化學式是



【0027】在另一個實施方案(3)中,本發明提供實施方案(1)的化合物或其藥學上可接受的鹽,其化學式是

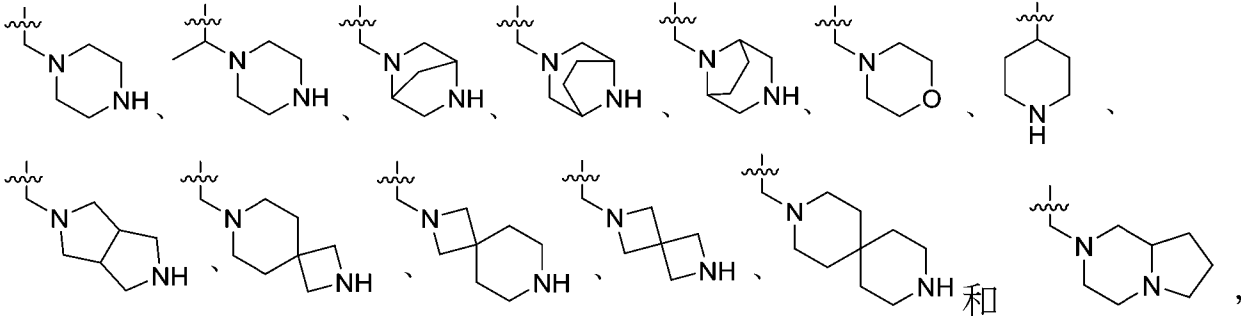


【0028】 在另一個實施方案(4)中,本發明提供實施方案(1)-(3)中任一項的化合物，或其藥學上可接受的鹽，其中Q是雜芳基。

【0029】 在另一個實施方案(5)中,本發明提供實施方案(4)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中Q獨立選自  。

【0030】 在另一個實施方案(6)中,本發明提供實施方案(1)-(5)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中每個R5獨立選自 C1-10烷基、雜環基、雜環基-C₁₋₄烷基、-S(O)_rR^{A4}、-C(O)R^{A4}和-CH₂NR^{A4}R^{B4}，其中烷基和雜環基是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自R^x的取代基取代。

【0031】 在另一個實施方案(7)中,本發明提供實施方案(6)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中每個R⁵獨立選自甲基、乙基、

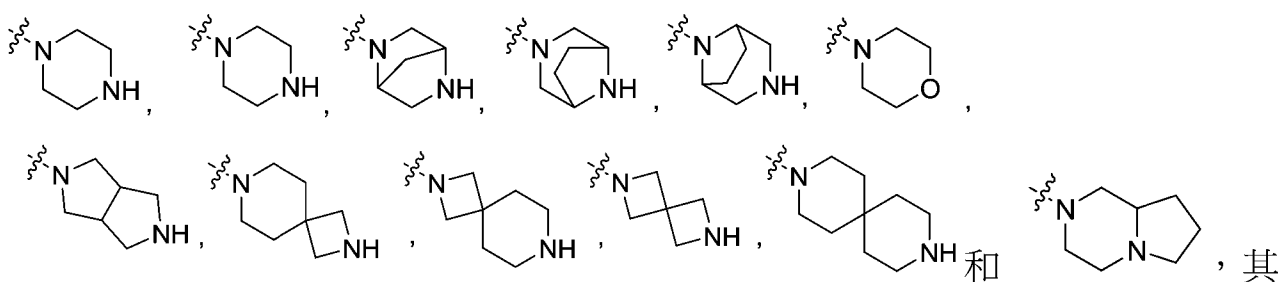


其是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自R^x的取代基取代。

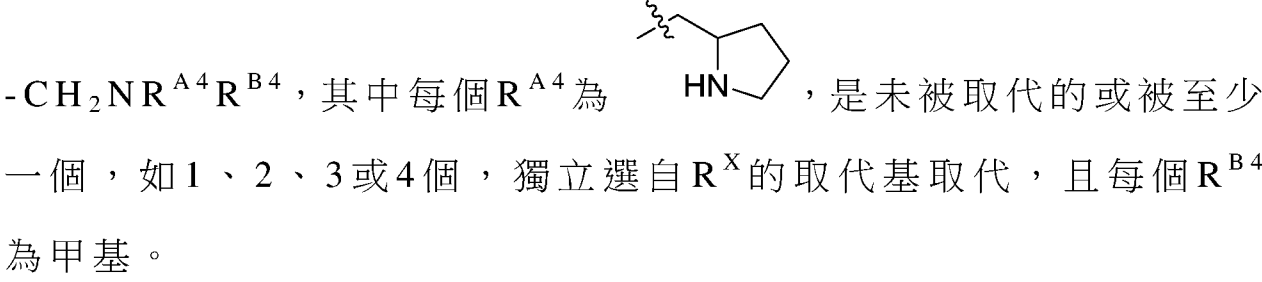
【0032】 在另一個實施方案(8)中,本發明提供實施方案(6)的化

合物或其藥學上可接受的鹽，其中每個 R^5 獨立選自 $-S(O)_2R^{A4}$ 和 $-C(O)R^{A4}$ ，其中每個 R^{A4} 獨立選自雜環基和雜環基- C_{1-4} 烷基，其中每個烷基和雜環基是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4個，獨立選自 R^X 的取代基取代，且每個 R^{B4} 獨立選自 C_{1-10} 烷基。

【0033】在另一個實施方案(9)中,本發明提供實施方案(8)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中每個 R^5 獨立選自 $S(O)_2R^{A4}$ 和 $-C(O)R^{A4}$ ，其中每個 R^4 獨立選自



【0034】在另一個實施方案(10)中,本發明提供實施方案(6)的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中每個 R^5 獨立選自



【0035】在另一個實施方案(11)中,本發明提供實施方案(6)-(10)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中每個 R^X 獨立選自甲基、乙基、甲氧基甲基、氰乙基和氧雜環丁烷-3-基。

【0036】在另一個實施方案(12)中,本發明提供實施方案(1)-(11)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中m是1。

【0037】在另一個實施方案(13)中,本發明提供實施方案(1)-(12)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽,其中 R^1 是氫。

【0038】在另一個實施方案(14)中,本發明提供實施方案(1)-(13)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽,其中 R^2 是氫。

【0039】在另一個實施方案(15)中,本發明提供實施方案(1)-(14)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽,其中 R^3 獨立選自 C_{1-10} 烷基。

【0040】在另一個實施方案(16)中,本發明提供實施方案(15)的化合物或其藥學上可接受的鹽,其中 R^3 獨立選自甲基、異丙基和叔丁基。

【0041】在另一個實施方案(17)中,本發明提供實施方案(15)-(16)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽,其中p是2。

【0042】在另一個實施方案(18)中,本發明提供實施方案(1)-(17)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽,其中 R^4 是鹵素。

【0043】在另一個實施方案(19)中,本發明提供實施方案(18)的化合物或其藥學上可接受的鹽,其中每個 R^4 獨立選自氟和氯。

【0044】在另一個實施方案(20)中,本發明提供的化合物選自

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(呋嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((4-乙基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

(S)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

(R)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-(((1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((5-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((5-乙基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((7-乙基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-

基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((2,6-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((6-甲基-2,6-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((6-乙基-2,6-氮雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,9-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((9-甲基-3,9-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((9-乙基-3,9-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

N-(5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

6-乙基-N-(5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(呋嗪-1-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-甲基呋嗪-1-基)甲酮、

(4-乙基呋嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮、

(8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(7-甲基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮、

(7-乙基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-

第 43 頁，共 123 頁(發明說明書)

基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(5-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮、

(5-乙基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(呋嗪-1-基磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基呋嗪-1-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((4-乙基呋嗪-1-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡

啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((5-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((5-乙基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((7-乙基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(R)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶

-2-基)嘧啶-2-胺、

(R)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(R)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(R)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-(呋嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

第 46 頁，共 123 頁(發明說明書)

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((4-甲基呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-乙基呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟嘧

啖-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟
-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-
基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-
基)-N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶
-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟
-N-(5-(1-(呋嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟
-N-(5-(1-(4-甲基呋嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-
基)-N-(5-(1-(4-乙基呋嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-
胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氯
-N-(5-(呋嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氯
-N-(5-((4-甲基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氯
-N-(5-((4-乙基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-
基)-N-(5-(呋嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-
基)-N-(5-((4-甲基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((4-乙基呱嗍-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-甲基呱嗍-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((4-乙基呱嗍-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

(R)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((7-乙基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((5-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((5-乙基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)

嘧啶-2-胺、

N-(5-((2-乙基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((3,9-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((9-甲基-3,9-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((9-乙基-3,9-氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(R)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(R)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(呱嗪-1-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-甲基呱嗪-1-基)甲酮、

(4-乙基呱嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮、

(3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮、

(8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(7-甲基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮、

(7-乙基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮、

(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(5-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮、

(5-乙基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-

基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((7-乙基-2,7-氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((5-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-((5-乙基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-(氧雜環丁烷-3-基)呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶

-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟
-N-(5-((4-甲基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-
基)-N-(5-((4-乙基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

(R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-
氟-N-(5-((甲基((1-甲基吡咯-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)
嘧啶-2-胺、

(R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-
氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧
啶-2-胺、

N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-
基)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧
啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟
-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-
基)嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-
基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶
-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-
氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-
胺、

(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-

氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

N-(5-(((1R,5S)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(((1R,5S)-8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(1-(呋喃-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(1-(4-甲基呋喃-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(1-(4-乙基呋喃-1-基)乙基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-

第 56 頁，共 123 頁(發明說明書)

氟嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-

氟嘧啶-2-基)-6-乙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟
-N-(5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

3-(4-((6-((4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶
-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-基)丙腈、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-
氟嘧啶-2-基)-6-(呱啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-
氟嘧啶-2-基)-6-(1-甲基呱啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-
胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-
氟嘧啶-2-基)-6-(1-乙基呱啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-
胺，或其藥學上可接受的鹽。

【0045】 在另一個實施方案(21)中，本發明提供了一種藥物組合物，包含實施方案(1)-(20)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽和藥學上可接受的載體。

【0046】 在另一個實施方案(22)中，本發明提供了治療、改善或預防對抑制週期蛋白依賴性激酶4/6回應的病症的方法，包括給予有需要的個體有效量的實施方案(1)-(20)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽，或其藥物組合物，任選地與第二治療劑聯合使用。

【0047】 在另一個實施方案(23)中，本發明提供了實施方案

(1)-(20)中任一項的化合物或其藥學上可接受的鹽在製備用於治療由細胞增生性疾病的藥物中的用途。

【0048】在另一方面，本發明提供了包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的試劑盒；以及包括以下一項或多項資訊的說明書：成分應用於何種疾病、成分的儲存資訊、劑量資訊以及如何使用成分的說明。在一個特殊變體中，試劑盒包含多劑量形式的化合物。

【0049】在另一方面，本發明提供了包含本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽的製品；以及包裝材料。在一種變化中，包裝材料包括容器。在一個特殊變化中，所述容器包括標籤，其標明一項或多項以下內容：化合物應用於何種疾病、儲存資訊、劑量資訊和/或如何使用化合物的說明。在另一種變體中，製品包括多劑量形式的化合物。

【0050】在另一方面，本發明提供了一種治療方法，包含向個體給予本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽。

【0051】在另一方面，本發明提供了一種通過使本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽與CDK4/6接觸從而抑制CDK4/6激酶的方法。

【0052】在另一方面，本發明提供了一種抑制CDK4/6的方法，包括使本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽，出現在個體體內，以抑制體內CDK4/6活性。

【0053】在另一方面，本發明提供了一種抑制CDK4/6的方法，包括對個體給藥第一化合物，此化合物在體內轉化為第二化合物，其中第二化合物抑制體內CDK4/6活性，且第二化合物是以上實施

方案中任一項化合物和變更。

【0054】在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，其中CDK4/6活性造成了該疾病狀態的病理和/或症狀，該方法包括使對該疾病狀態治療有效量的本文公開的化合物或其藥學上可接受的鹽，出現在個體體內。

【0055】在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，CDK4/6活性造成了該疾病狀態的病理和/或症狀，該方法包含對個體給藥第一化合物，此化合物在體內轉化為第二化合物，其中第二化合物抑制體內CDK4/6活性。值得注意的是，本發明所述化合物可以是轉化前或轉化後的化合物。

【0056】上述每個方法的變化中，疾病狀態選自：癌性增殖性疾病（例如腦、肺、鱗狀細胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、頭、頸、腎、卵巢、前列腺、結腸、表皮、食道、睪丸、婦科或甲狀腺癌）；非癌性增殖性疾病（例如良性皮膚增生（如銀屑病）、再狹窄和良性前列腺肥大（BPH））；胰腺炎；腎臟疾病；疼痛；防止胚細胞植入；治療與血管發生或血管生成相關疾病（例如腫瘤血管生成、急性和慢性感染性疾病如類風濕性關節炎、動脈粥樣硬化、炎症腸病、皮膚病如銀屑病、濕疹和硬皮病、糖尿病、糖尿病性視網膜病變、早產兒視網膜病變、老年性黃斑變性、血管瘤、神經膠質瘤、黑色素瘤、卡波濟氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、結腸癌和表皮樣癌）；哮喘；中性粒細胞趨化性（例如，心肌梗死和中風的再灌注損傷和炎症性關節炎）；感染性休克；T細胞接到的疾病，其中免疫抑制很有價值（如預防器官移植排斥、移植抗宿主病、系統性紅斑狼瘡、多發性硬化和類風濕關節炎）；

第 59 頁，共 123 頁(發明說明書)

動脈粥樣硬化；抑制對生長因數混合物反應的角質細胞；肺慢性阻塞性疾病（COPD）和其他疾病。

【0057】在另一方面，本發明提供了一種治療疾病狀態的方法，CDK4/6基因突變造成了該疾病的病理和/或症狀，例如黑色素瘤、肺癌、結腸癌和其他類型腫瘤。

【0058】在另一方面，本發明涉及以上實施方案中任一項化合物和變更作為藥物的用途。在另一方面，本發明涉及以上實施方案中任一項化合物和變更作為抑制CDK4/6藥物生產的用途。

【0059】在另一方面，本發明涉及以上實施方案中任一項化合物和變更作為治療CDK4/6活性造成的病理和/或症狀的疾病狀態的藥物的生產。

【0060】給藥和藥學組合物

一般地，本發明所述化合物將以治療有效量經由任何本領域已知的普通及可接受的方式，單獨或與一個或多個治療劑合用給藥。治療有效量可以廣泛變化，取決於受試者的疾病嚴重性、年齡和相對健康狀況，所用化合物的藥效以及其他本領域已知的一般技能。例如，對於腫瘤性疾病和免疫系統疾病的治療，所需劑量將根據給藥模式，待治療的具體病症和所需效果而異。

一般地，每日劑量為0.001至100 mg/kg體重時可達到滿意的結果，具體來說，從約0.03至2.5 mg/kg體重。較大型哺乳動物的日劑量，如人類，可從約0.5 mg至約2000 mg，或更具體來說，從0.5 mg至1000 mg，以方便的形式給藥，例如，以分劑量最多每日四次或以緩釋形式。合適的口服給藥的單位劑量形式包含約1至50 mg活性成分。

本發明所述化合物可以以藥物組合物形式給藥，通過任何常規途徑給藥；例如經腸，例如口服，例如以片劑或膠囊形式，腸胃外，例如以可注射溶液或混懸液形式；或局部給藥，例如以洗劑，凝膠劑，軟膏劑或乳膏劑，或者以鼻或栓劑形式。

含有本發明所述的以游離鹼或藥學可接受鹽型的化合物與至少一種藥學可接受的載體或稀釋劑的藥物組合物，可以常規方式通過混合、制粒、包衣、溶解或冷凍乾燥流程來製造。例如，藥物組合物包含一個本發明所述化合物與至少一個藥學可接受載體或稀釋劑組合，可以以常規方式通過與藥學可接受載體或稀釋劑混合製成。用於口服的單位劑量形式包含，例如，從約0.1 mg至約500 mg活性物質。

在一個實施例中，藥物組合物為活性成分的溶液，包含混懸劑或分散物，如等張水溶液。在僅包含活性成分或與如甘露醇的載體混合的凍幹組合物的情況下，分散體或懸浮液可在使用前進行補充。藥物組合物可以被滅菌和/或含有佐劑，如防腐劑、穩定劑、濕潤劑或乳化劑、溶解促進劑、調節滲透壓的鹽和/或緩衝劑。合適的防腐劑包括但不僅限於抗氧化劑如抗壞血酸，殺微生物劑，如山梨酸或苯甲酸。溶液或懸浮液還可以包含增粘劑，包括但不僅限於羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、明膠，或增溶劑，例如吐溫80（聚氧乙烯(20)失水山梨醇單油酸酯）。

懸浮液在油中可能包含作為油性成分的植物油，合成或半合成的油，常用於注射目的。實施例包括含有作為酸組分的具有8至22個碳原子，或在一些實施方案中，從12至22個碳原子的長鏈脂肪酸的液體脂肪酸酯。合適的液體脂肪酸酯包括但不限於月桂酸、十

三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕櫚酸、十七烷酸、硬脂酸、花生酸、山萆酸或相應的不飽和酸，例如油酸、反油酸、芥酸、巴西烯酸和亞油酸，如果需要，可以含有抗氧化劑，例如維生素E、3-胡蘿蔔素或3,5-二-叔丁基羥基甲苯。這些脂肪酸酯的醇組分可以具有六個碳原子，並且可以是單價或多價的，例如單-，二- 或三價的醇。合適的醇組分包括但不限於甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇或者其異構體、乙二醇和甘油。

其它合適的脂肪酸酯包括但不限於油酸乙酯、肉豆蔻酸異丙酯、棕櫚酸異丙酯、LABRAFIL[®]M2375（聚氧乙烯甘油）、LABRAFIL[®]M1944 CS（通過醇解杏仁油的不飽和聚乙二醇化甘油酯和含有甘油酯和聚乙二醇酯）、LABRASOLTM（通過醇解TCM製備的飽和聚乙二醇化甘油酯和包含甘油酯和聚乙二醇酯；均可從法國GaKefosse公司獲得）、和/或MIGLYOL[®]812（德國Hüls AG公司的鏈長為C₈至C₁₂的飽和脂肪酸甘油三酯），以及植物油如棉子油、杏仁油、橄欖油、蓖麻油、芝麻油、豆油或花生油。

用於口服給藥的藥物組合物可以通過，例如，通過將活性成分與一種或多種固體載體混合，如果需要，顆粒化所得的混合物，並通過加入另外的賦形劑加工所述混合物或顆粒，以形式片劑或片芯。

合適的載體包括但不限於填充劑，例如糖，例如乳糖、蔗糖，甘露醇或山梨醇，纖維素製劑和/或磷酸鈣，例如磷酸三鈣或磷酸氫鈣，和還有粘合劑，例如澱粉，例如玉米，小麥，大米或馬鈴薯澱粉，甲基纖維素，羥丙基甲基纖維素，羧甲基纖維素鈉和/或聚乙炔吡咯烷酮，和/或，如果需要的話，崩解劑，如上述澱粉，羧

甲基澱粉，交聯聚乙烯吡咯烷酮，藻酸或其鹽，如藻酸鈉。另外的賦形劑包括流動調節劑和潤滑劑，例如矽酸，滑石粉，硬脂酸或其鹽，如硬脂酸鎂或硬脂酸鈣，和/或聚乙二醇，或其衍生物。

可以為片劑芯提供合適的，可選腸溶的包衣，通過使用特別是，濃縮的糖溶液，其可包括阿拉伯樹膠，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化鈦，或者榮譽合適有機溶劑或溶劑混合物的塗層溶液，或者，對於腸溶衣，合適的纖維素製品，如乙醯纖維素鄰苯二羧酸酯或羥丙基甲基纖維素鄰苯二羧酸酯溶液的製備。染料或顏料可以加入片劑或片劑包衣中，例如用於標識目的或指示不同劑量的活性成分。

用於口服給藥的藥物組合物還可以包括硬膠囊，包括明膠或含有明膠和增塑劑，如甘油或山梨醇的軟密封膠囊。硬膠囊劑可含有活性成分的顆粒的形式，例如與填充劑如玉米澱粉，粘合劑和/或助流劑如滑石粉或硬脂酸鎂，和任選的穩定劑混合。在軟膠囊中，活性成分可以溶解或懸浮於合適的液體賦形劑如脂肪油，石蠟油或液體聚乙二醇或者乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯中，向其中穩定劑和洗滌劑，例如聚氧乙烯山梨糖醇的脂肪酸酯型，也可加入。

適用於直腸給藥的藥物組合物，例如栓劑，其包含活性成分和栓劑基質的組合。合適的栓劑基質是，例如，天然或合成的甘油三酯、石蠟烴、聚乙二醇或高級鏈烷醇。

適於胃腸外給藥的藥物組合物可包含水溶性形式的活性成分，例如水溶性鹽或包含增加粘度的物質的含水注射懸浮液，例如羧甲基纖維素鈉，山梨糖醇的水溶液和/或葡聚糖，如果需要，和穩定劑。將活性成分，任選地與賦形劑，也可以是在一個冷凍乾燥

的形式，並且可在非腸道給藥前通過加入合適的溶劑製成的溶液。使用的解決方案，例如，用於胃腸外給藥，也可以用作輸注溶液。注射製劑的製備通常在無菌條件下，填充進，例如，安瓿或小瓶，和密封的容器中。

本發明還提供了藥物組合，例如一種藥盒，其包含 a) 是本發明所公開的化合物，可以為游離形式或藥學可接受的鹽形式，和 b) 至少一種共同藥物。該藥盒可以包含其使用說明書。

【0061】聯合療法

本專利所述化合物或藥學可接受的鹽可單獨服用，或與其他治療劑聯合服用。

例如，服用輔佐藥物可本發明中的化合物的治療效果（例如，單獨服用輔佐藥物的治療性獲益極小，但與另一種藥物合用時，可增強個體的治療性獲益），或者，例如，本發明的化合物與另一個同樣具有療效的治療劑合用可增強個體的治療獲益。例如，治療痛風時，服用本發明的化合物時，合併服用另一種治療痛風的藥物，有可能會增強臨床獲益。或者，例如，如果服用本發明化合物的不良反應是噁心，那麼可合用抗噁心的藥物。或者，還可以聯合的療法包括，但不僅限於物理療法、心理療法、放射療法、疾病區域的壓迫療法、休息、膳食改善等。無論何種疾病、不適或症狀，兩種療法使個體的治療受益應具有加成效應或協同效應。

在本專利化合物與其他治療劑合用情況下，本專利化合物的藥物組合物給藥途徑可與其他藥物相同，或由於物理和化學性質不同，給藥途徑可以不相同。例如，本專利化合物口服給藥可產生並維持良好血藥水平，而另一種治療劑可能需要靜脈給藥。因此本專

利化合物與另一合用藥物可同時、先後或分別給藥。

式 (I) 或 (II) 所示的化合物與如下一種或多種藥物合用預期有效：烷化劑、血管生成抑制劑、抗體、抗代謝物、抗有絲分裂、抗增生、抗病毒劑、**aurora** 激酶抑制劑、其他細胞凋亡的啟動子 (例如, **Bcl-xL** 的, **Bcl-W** 和 **Bfl-1**) 抑制劑、死亡受體途徑活化劑、**Bcr-Abl** 激酶抑制劑、**BiTE** (雙特異性 T 細胞銜接器) 的抗體、抗體藥物偶聯物、生物反應調節劑、細胞週期蛋白依賴性激酶抑制劑、細胞週期抑制劑、環氧合酶-2 抑制劑、**DVDs**、白血病毒癌基因同源基因 (**ErbB2**) 受體抑制劑、生長因數抑制劑、熱休克蛋白 (**HSP**)-90 抑制劑、組蛋白乙醯化酶 (**HDAC**) 抑制劑、激素療法、免疫製劑、細胞凋亡蛋白抑制劑的抑制劑 (**IAPs**)、嵌入抗生素、激酶抑制劑、驅動蛋白抑制劑、**JAK2** 抑制劑、針對哺乳動物的雷帕黴素抑制劑、小 **RNA**、絲裂原活化的細胞外信號調節的激酶抑制劑、多價結合蛋白、非類固醇類抗炎藥 (**NSAIDs**)、聚 **ADP** (二磷酸腺苷)-核糖聚合酶 (**PARP**) 抑制劑、鉑類化療藥物、**polo** 樣激酶 (**PLK**) 抑制劑、磷酸肌醇 3 激酶 (**PI3K**) 抑制劑、蛋白體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪氨酸激酶抑制劑、類視黃醇/三角肌植物生物鹼、小核糖核酸 (**siRNAs**) 抑制劑、拓撲異構酶抑制劑、泛素連接酶抑制劑和類似物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0062】 式 (I) 或 (II) 化合物或其藥學可接受的鹽的合成方法有多種，在本實例中列舉出的是具有代表性的方法。然而，需要指出的是，式 (I) 或 (II) 的化合物或其藥學可接受的鹽也可能通過其它合成方案的合成得到。

【0063】 式 (I) 或 (II) 的某個化合物中，原子與其它原子之間的連接可能導致存在特殊的立體異構體 (如手性中心)。合成式 (I) 或 (II) 的化合物或其藥學可接受的鹽可能產生不同異構體 (對映異構體，非對映異構體) 的混合物。除非特別說明是某個特定的立體構型，所列舉的化合物均包括了其可能存在的不同立體異構體。

【0064】 式 (I) 或 (II) 的化合物也可以製成藥學可接受的酸加成鹽，例如，通過將本發明化合物的游離鹼的形式與藥學可接受的無機或有機酸反應。或者將一個式 (I) 或 (II) 的化合物以游離酸的形式與藥學可接受的無機或有機鹼反應，將其製成藥學可接受的鹼加成鹽。適宜於製備式 (I) 或 (II) 化合物的藥學可接受鹽的無機和有機的酸和鹼已在本申請書的定義部分做了說明。此外，式 (I) 或 (II) 化合物鹽的形式也可以通過使用起始原料或中間體的鹽進行製備。

【0065】式(I)或(II)化合物的游離酸或游離鹼可以通過其相應的鹼加成鹽或者酸加成鹽製備得到。式(I)或(II)化合物的酸加成鹽形式可轉化成相應的游離鹼，例如通過用合適的鹼（如氫氧化銨溶液、氫氧化鈉等）處理。式(I)或(II)化合物的鹼加成鹽形式可轉化為相應的游離酸，例如通過用合適的酸（如鹽酸等）處理。

【0066】一個式(I)或(II)的化合物或其一個藥學可接受的鹽的N-氧化物可通過本領域已知的方法制得。例如，N-氧化物可以通過將式(I)化合物的非氧化形式在接近0℃的條件下與氧化劑（如三氟過氧乙酸、過氧馬來酸（*permaleic acid*）、過氧苯甲酸、過氧乙酸和間氯過氧苯甲酸等）在惰性有機溶劑（如二氯甲烷等鹵化烴）中反應得到。備擇地，式(I)或(II)化合物的N-氧化物也可通過起始原料的N-氧化物製備得到。

【0067】非氧化形式的式(I)或(II)化合物可通過將其N-氧化物與還原劑（如硫、二氧化硫、三苯基磷、硼氫化鋰、硼氫化鈉、三氯化磷和三溴化磷等）在0 ~ 80℃的條件下在相應的惰性有機溶劑（如乙腈、乙醇和水合二氧六環等）中反應制得。

【0068】式(I)或(II)化合物的保護衍生物可以通過本領域人員熟知的方法製備得到。關於保護基團的加入和去除的詳細技術描述參見：T.W. Greene, *Protecting Groups in Organic*

Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999。

【0069】 這些反應中所使用的標誌和常識，圖表與實例均與現行的科學文獻相一致，例如，美國化學協會雜誌或生物化學雜誌。除非另有說明，標準的單字母或三字母的縮寫通常指L型氨基酸殘基。除非另有說明，所有使用的起始原料均從市場供應商購買得到，使用時並未進一步純化。例如，在實例及整個說明書中會用到以下縮寫：g（克）、mg（毫克）、L（升）、mL（毫升）、 μ L（微升）、psi（磅每平方英寸）、M（摩爾）、mM（毫摩爾）、i.v.（靜脈注射）、Hz（赫茲）、MHz（兆赫）、mol（摩爾）、mmol（毫摩爾）、RT（環境溫度）、min（分鐘）、h（小時）、mp（熔點）、TLC（薄層色譜法）、R_r（保留時間）、RP（反相）、MeOH（甲醇）、i-PrOH（異丙醇）、TEA（三乙胺）、TFA（三氟乙酸）、TFAA（三氟乙酸酐）、THF（四氫呋喃）、DMSO（二甲基亞砜）、EtOAc（乙酸乙酯）、DME（1，2-二甲醚）、DCM（二氯甲烷）、DCE（二氯乙烷）、DMF（N,N-二甲基甲醯胺）、DMPU（N,N-二甲基丙基脲）、CDI（1,1-羰基二咪唑並）、IBCF（氯甲酸異丁酯）、HOAc（乙酸）、HOSu（N-羥基琥珀醯亞胺）、HOBT（1-羥基苯並三氮唑）、Et₂O（乙醚）、EDCI（1-（3-二甲基氨基丙基）3-乙基碳亞胺鹽酸鹽）、BOC（叔丁氧羰基）、FMOC（9-芴基甲氧羰基）、DCC（二環己基碳二亞胺）、CBZ

(卞氧羰基) 、 **Ac** (乙醯基) 、 **atm** (大氣壓) 、 **TMSE** (2- (三甲矽基) 乙基) 、 **TMS** (三甲矽基) 、 **TIPS** (三異丙基矽烷) 、 **TBS** (叔丁基二甲矽基) 、 **DMAP** (二甲基氨基吡啶) 、 **Me** (甲基) 、 **OMe** (甲氧基) 、 **Et** (乙基) 、 **tBu** (叔丁基) 、 **HPLC** (高效液相色譜法) 、 **BOP** (雙 (2- 氧代 - 3- 噁唑烷基) 次磷醯氯) 、 **TBAF** (四丁基氟化銨) 、 **mCPBA** (間氯過氧苯甲酸) 。

【0070】 醚或 Et_2O 均是指乙醚；鹽水則是指飽和 NaCl 水溶液。除非另有說明，所有的溫度均是指 $^{\circ}\text{C}$ 溫度 (攝氏度) ，所有的反應都是在室溫下的惰性氛圍中反應。

【0071】 ^1H NMR 譜採用 **Bruker Avance 400** 核磁共振光譜儀記錄。化學位移為以 **ppm** 表示。耦合常數均以赫茲為單位 (**Hz**) 。以分割模式描述表觀多樣性，並定為 **s** (單峰) 、 **d** (雙峰) 、 **t** (三重峰) 、 **q** (四重峰) 、 **m** (多重峰) 和 **br** (泛峰)

【0072】 低分辨質譜 (**MS**) 和化合物純度資料來自 **Waters ZQ** 液質聯用色譜的單極杆系統，該系統配備有電噴霧離子檢測器 (**ESI**) ，紫外探測器 (220 和 254 **nm**) 及蒸發光散射檢測器 (**ELSD**) 。薄層層析法使用的是 0.25 **mm** 旭化成矽膠板 (60F - 254) ， 5% 的磷鉬酸乙醇溶液，茚三酮或 **p**- 氧化苯基溶液並在紫外燈下觀察。快速柱層析使用的是矽膠 (200-300 目，青島海洋化工有限公司) 。

【0073】合成方案

【0074】 式 (I) 或 (II) 化合物或其藥學上可接受的鹽可由不同方法合成，一些示例性方法提供如下和實施例。其他合成方法可由本領域技術人員根據本發明披露的資訊容易地提出。

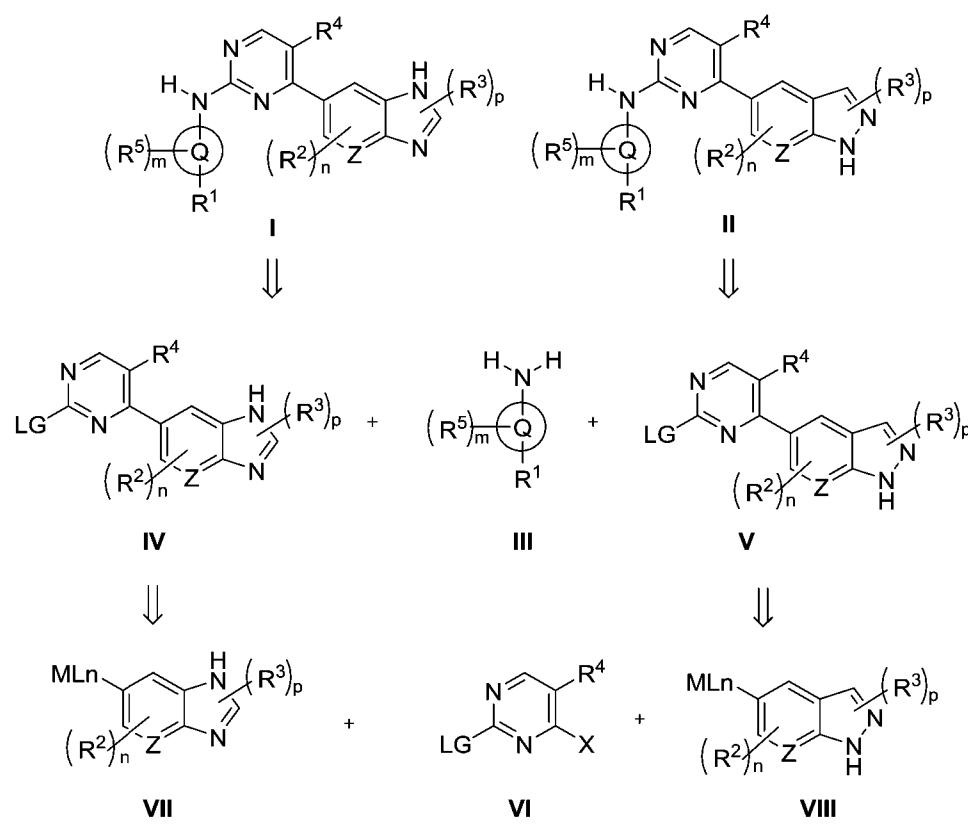
【0075】 在如下所述諸反應中可能有必要對活潑基團進行保護，以免這些活性基團參與其它不期望的反應：這些基團如羥基、氨基、亞胺基、含巰基或羧基，最終產物中含有這些基團。常用的保護基團可參考 T.W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991。

【0076】 本發明的所有化合物的合成方案由以下方案和實施例加以說明。所用起始原料源於市售商品或可根據已有工藝方法或者此處示例的方法製備。

【0077】 以下合成方案所列的中間體或根據文獻得到，或根據已有的類似的合成方法合成。

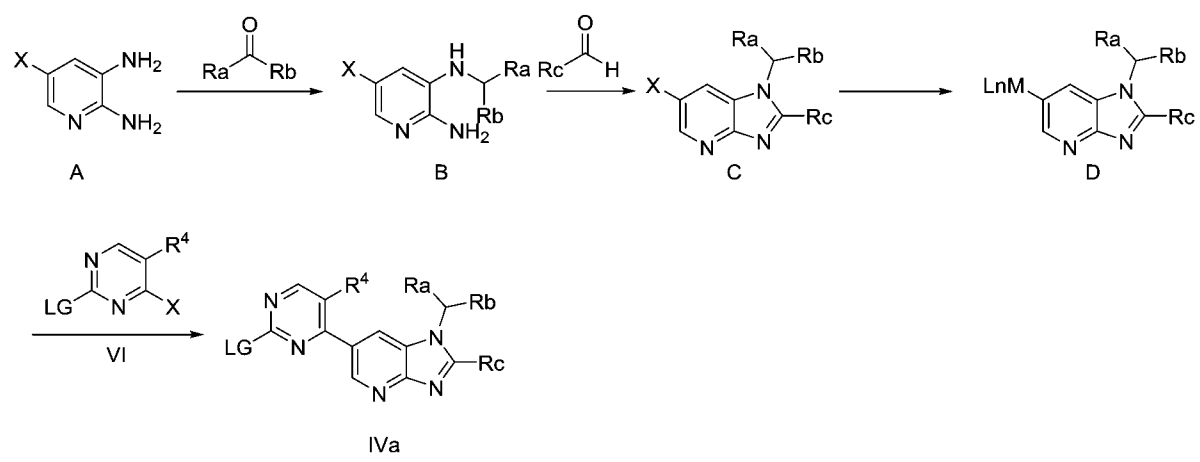
【0078】 本發明的式 I 或 II 化合物的一條合成路線如合成方案 1 所示。式 I 或 II 化合物可由合成方案中所示中間體 III 至 VIII 合成，這些中間體可根據文獻或本領域技術人員所熟知的方法合成得到。式 VI 所示嘧啶中間體與式 VII 或 VIII 所示雜芳烴中間體，通過鈀催化的偶聯反應，如 Suzuki 反應或者根據文獻報導的其他偶聯條件，製備式 IV 或 V 所示嘧啶中間體。式 IV 或 V 與式 III 所示氨基芳烴通過偶

聯反應，如 **Buchwald** 胺化反應或者根據文獻報導的其他偶聯條件，分別製得式 **I** 或 **II** 化合物。



合成方案 1

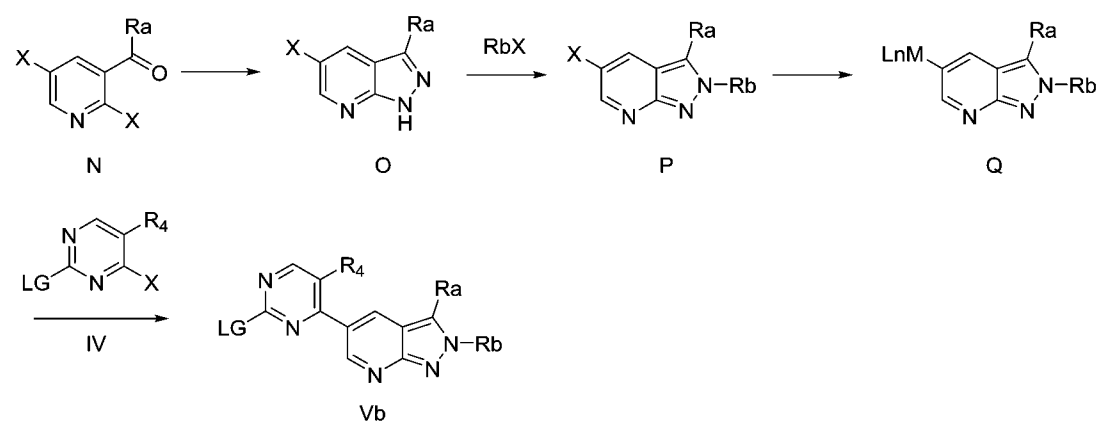
【0079】作為中間體 **IV** 製備方法的示例，式 **IVa** 化合物的一條合成路線如合成方案 2 所示。以商購的二氨基吡啶 **A** 為起始物。中間體 **IVa** 的製備是依次通過還原胺化、形成咪唑和鹵素基團轉化成如 **B** 或 **Sn** 基團，然後鈀催化偶聯反應得到。



R^a 、 R^b 、 R^c 獨立選自 R^7 和 R^8 ；
 $\text{M}=\text{B}$ 或 Sn ； $\text{L}=\text{配體}$ ； $\text{LG}=\text{離去基}$

合成方案2

【0080】 中間體 **Vb** 化合物的一條合成路線如合成方案3所示。酮 **N** 與聯氨反應得到中間體 **O**，將其烷基化得到中間體 **P**，將中間體 **P** 中的鹵素基團轉化成如 **B** 或 Sn 基團，然後鈀催化偶聯反應得到中間體 **Vb**。



R^a 、 R^b 、 R^c 獨立選自 R^7 和 R^8 ；
 $\text{M}=\text{B}$ 或 Sn ； $\text{L}=\text{配體}$ ； $\text{LG}=\text{離去基}$

合成方案3

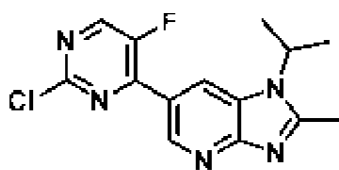
【0081】在某些情況下，為了促進反應或避免不必要的反應產物產生，上述合成方案可根據情況調整順序。為了使本發明被更充分地理解，提供了以下實施例。這些實施例只是示例，不應將其理解成是對本發明的限制。

【0082】中間體製備

中間體 A

6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並

[4,5-b]吡啶(中間體A)



中間體 A

5-溴-N³-異丙基吡啶-2,3-二胺(A-1)

向商購的2,3-二氨基-5-溴吡啶(1.88 g, 10 mmol)和丙酮(0.7 g, 12 mmol)的醋酸異丙酯溶液(15 mL)中加入TFA(2.51 g, 22 mmol)，然後在0°C下加入NaBH(OAc)₃(3.18g, 15 mmol)。混合物在室溫下攪拌2小時。用EtOAc(50 mL)淬滅反應。用飽和NaHCO₃水溶液(30 mL)和飽和食鹽水(30 mL)洗滌，Na₂SO₄乾燥。過濾並旋蒸，殘留物用矽膠柱層析純化(洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯=9:1~2:1)，得到黃色固體5-溴-N³-異丙基

吡啶-2,3-二胺 (A-1)。MS-ESI (m/z): 230, 232 [$M + 1$]⁺。

6-溴-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (A-2)

5-溴-N3-異丙基吡啶-2,3-二胺 (A-1) (1.2 g, 5.2 mmol) 和 Ac_2O (2.6 g, 26 mmol) 在 $HOAc$ (10 mL) 中的混合物於 90°C 攪拌過夜。將溶劑真空旋幹，殘留物用 DCM (50 mL) 稀釋。用 $NaOH$ (1 N) 調節 pH 至 8 ~ 9。分離有機層。萃取物用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌， Na_2SO_4 乾燥。過濾並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，(洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯=5:1 ~ 1:2)，得到黃色固體 6-溴-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (A-2)。MS-ESI (m/z): 254, 256 [$M + 1$]⁺。

6-(三-正丁基甲錫烷基)-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (A-3)

向 6-溴-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (A-2) (0.5 g, 2 mmol) 的 THF 溶液 (10 mL) 中加入 $(Bu_3Sn)_2$ (2.32 g, 4 mmol)， $Pd(PPh_3)(OAc)_2$ (0.08 g, 0.1 mmol) 和 TBAF (1.044 g, 8 mmol)。在氮氣保護下於 70°C 攪拌 4 h。混合物濃縮，殘留物用乙酸乙酯 (50 mL) 稀釋。萃取物用水 (50 mL) 洗滌， $MgSO_4$ 乾燥。過濾並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化 (洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯=9:1 ~ 1:1)，得到黃色油狀物 6-(三-正丁基甲錫烷基)-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (A-3)。MS-ESI (m/z): 466 [M

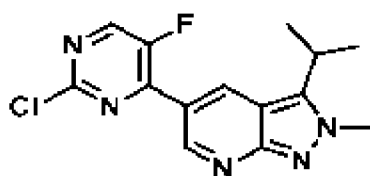
+ 1]⁺。

6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (中間體A)

向6-(三-正丁基甲錫烷基)-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (A-3) (0.455 g, 0.97 mmol) 和2,4-二氯-5-氟嘧啶 (0.25 g, 1.49 mmol) 的甲苯溶液 (8 mL) 中加入Pd(PPh₃)₄ (0.06 g, 0.05 mmol)。在氮氣保護下於110°C攪拌4 h。混合物濃縮。殘留物用快速矽膠柱層析純化 (洗脫劑：乙酸乙酯)，得到黃色固體6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (中間體A)。MS-ESI (m/z): 306 [M + 1]⁺。

中間體 B

5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3-異丙基-1-甲基-3a,7a-二氮-1H-吲唑 (中間體B)



中間體 B

5-溴-2-氯煙酸 (異丁基 碳酸) 酐 (B-1)

在0°C下，向5-溴-2-氯煙酸 (10.0 g, 42.3 mmol) 的無水THF溶液 (440 mL) 中加入TEA (7.06 mL, 50.8 mmol)，然後加入氯

甲酸異丁酯 (6.64 mL, 50.76 mmol)，有白色沉澱迅速生成。混合物在0°C下攪拌反應75分鐘。過濾後固體用THF (30 mL) 洗滌。濃縮得含有5-溴-2-氯煙酸 (異丁基碳酸) 酐(B-1) 的溶液200 mL，直接用於下一步反應。

(5-溴-2-氯吡啶-3-基) 甲醇 (B-2)

向上述溶液中加水(10 mL)。混合物冷卻至0°C後加入NaBH₄ (3.38 g, 89 mmol)，將混合物在0°C下攪拌1小時，然後升至室溫超過2小時。加入乙酸乙酯，混合物用水及飽和食鹽水洗滌，無水碳酸鉀和硫酸鈉乾燥，濃縮得(5-溴-2-氯吡啶-3-基)甲醇(B-2)粗品，直接用於下一步反應。

5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛 (B-3)

在-78 °C下，向(COCl)₂ (2.95 mL, 34.84 mmol) 的無水DCM溶液 (26 mL) 中滴加DMSO (4.94 mL, 69.7 mmol) 的DCM溶液 (45 mL)，並在-78°C下攪拌10分鐘。逐滴加入(5-溴-2-氯吡啶-3-基)甲醇 (B-2) 的DCM溶液 (45 mL)。將混合物在-78°C下攪拌10分鐘。再逐滴加入TEA (18.2 mL, 131 mmol)，繼續在-78°C下攪拌1小時。混合物升高至室溫攪拌1小時。用水 (100 mL) 稀釋，分液後有機層用水及飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鎂乾燥，濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化，3-5%的乙酸乙酯己烷溶液洗脫，得到白色固體5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛 (B-3)。MS-ESI (m/z): 220

$[M + 1]^+$ 。

1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇 (B-4)

在 N_2 環境下，於 $-78^\circ C$ 向5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛 (B-3) (5.63 g, 25.53 mmol) 的無水THF溶液 (70 mL) 中逐滴加入異丙基氯化鎂 (2.0 M 的THF溶液 15.3 mL)。混合物升到到室溫攪拌過夜。加水後分液，水層用乙酸乙酯萃取，有機層用水及飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鎂乾燥，濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化得到1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇 (B-4)。MS-ESI (m/z): 264 $[M + 1]^+$ 。

1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (B-5)

B-4 (265 mg, 1 mmol)，PCC (431 mg, 2 mmol) 和 SiO_2 (0.5 g) 在DCM (8 mL) 中的混合物於室溫下攪拌5小時。混合物用矽藻土過濾，DCM洗滌殘留固體。濃縮濾液，殘留物用矽膠柱層析純化得到1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (B-5)。MS-ESI (m/z): 262 $[M + 1]^+$ 。

5-溴-3-異丙基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (B-6)

在室溫下，向1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (B-5) (177 mg, 0.674 mmol) 的異丙醇 (2 mL) 溶液中加入水合肼 (0.5 mL)。混合物升溫至 $80^\circ C$ 攪拌過夜。混合物冷卻至室溫，用水稀釋，用乙酸乙酯萃取。萃取物用飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4

乾燥並濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化（洗脫劑：正己烷/乙酸乙酯 = 1:1），得到 5-溴-3-異丙基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶（B-6）。
MS-ESI (m/z): 240 $[M + 1]^+$ 。

5-溴-3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (B-7)

在 0°C 下，向 5-溴-3-異丙基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (B-6) (48 mg, 0.2 mmol) 的 THF 溶液中加入 NaH (10 mg, 含量 60% 在油中)，攪拌 5 分鐘後滴加 MeI (25 μ L, 0.4 mmol)。混合物在 0°C 下攪拌 20 分鐘。用水淬滅反應。混合物用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥，濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化，10% ~ 100% 的乙酸乙酯己烷溶液洗脫，得到 5-溴-3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (B-7)，MS-ESI (m/z): 254 $[M + 1]^+$ ，和 5-溴-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (B-7b)。MS-ESI (m/z): 254 $[M + 1]^+$ 。

(3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸 (B-8)

5-溴-3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (B-7) (724 mg, 2.85 mmol)，聯硼酸頻哪醇酯 (1.09 g, 4.27 mmol)， $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (64 mg, 0.28 mmol)， Cy_3P (160 mg, 0.57 mmol) 和 KOAc (838 mg, 8.55 mmol) 在 DMSO (10 mL) 中的混合物在氮氣保護下於封管中 100°C 下攪拌 2 小時。用水淬滅反應。混合物用 DCM 萃取，萃取物 Na_2SO_4 乾燥，濃縮得到標題化合物 (3-異丙

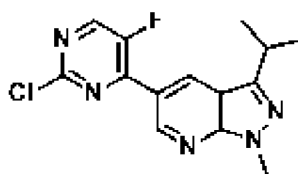
基-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸 (B-8)。MS-ESI (m/z): 220 [M + 1]⁺。

5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3-異丙基-1-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶 (中間體 B)

(3-異丙基-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸 (B-8) (624 mg, 2.85 mmol), 2,4-二氯-5-氟嘧啶 (952 mg, 5.7 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (200 mg, 0.28 mmol) 和 Na₂CO₃ (906 mg, 8.55 mmol) 在 DME/H₂O (24 ml/ 10 ml) 溶液的混合物在氮氣保護下於封管中 80°C 下攪拌 2 小時。用水淬滅反應。混合物用 DCM 萃取, 合併有機層用 Na₂SO₄ 乾燥, 濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化 (洗脫劑: 正己烷/乙酸乙酯=2:1), 得到標題化合物 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3-異丙基-1-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶 (中間體 B)。MS-ESI (m/z): 306 [M + 1]⁺。

中間體 C

5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-異丙基-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (中間體 C)



中間體 C

5-溴-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (C-1)

向1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (B-5) (38 mg, 0.15 mmol) 和甲基胼硫酸鹽 (25 mg, 0.2 mmol) 的EtOH (2 mL) 溶液中加入TEA (50 mg, 5 mmol)。混合物在室溫下攪拌0.5小時後回流過夜。混合物冷卻至室溫並濃縮。殘留物用DCM (20 mL) 稀釋，依次用水和飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，Na₂SO₄乾燥並旋蒸。殘留物用矽膠柱層析純化（洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯=100:1 ~ 50:1），得到5-溴-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (C-1)。MS-ESI (m/z): 254 [M + 1]⁺。

(3-異丙基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸 (C-2)

依照B-8的合成方法，將5-溴-3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (B-7) 替換為5-溴-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (C-1)，製備了標題化合物 (3-異丙基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸 (C-2)。MS-ESI (m/z): 220 [M + 1]⁺。

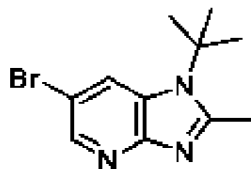
5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (中間體 C)

依照中間體 B的合成方法，將(3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸 (B-8) 替換為(3-異丙基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸 (C-2)，製備了標題化合物 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶 (中間體

C) 。MS-ESI (m/z): 306 $[M + 1]^+$ 。

中間體 D

6-溴-1-叔丁基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (中間體 D)



中間體 D

5-溴-3-氟吡啶-2-胺 (D-1)

在0°C下，向3-氟吡啶-2-胺 (11.0 g, 98.0 mmol) 的ACN (300 mL) 溶液中加入NBS (8.72 g, 49.0 mmol)，常溫下攪拌1小時。再逐滴加入NBS (8.72 g, 49.0 mmol)。反應混合物濃縮後用水(100 mL)稀釋。用矽藻土過濾。濾餅用水洗滌，濾液濃縮得到標題化合物5-溴-3-氟吡啶-2-胺 (D-1) 粗品。MS-ESI (m/z): 191 $[M + 1]^+$ 。

5-溴-3-氟-2-硝基吡啶 (D-2)

在0°C下，向5-溴-3-氟吡啶-2-胺 (D-1) (4.0 g, 21.0 mmol) 的濃硫酸 (20 mL) 混合物中加入H₂O₂ (33 mL, 29.1 mmol) 的濃硫酸 (66 mL) 溶液。混合物升高到室溫攪拌過夜。在0°C下用碳酸鈉稀溶液鹼化至pH為7，乙酸乙酯萃取。有機層依次用Na₂S₂O₃水溶液和飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥。過濾並濃縮，殘留物用

矽膠柱層析純化 (洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯 = 40:1)，得到標題化合物 5-溴-3-氟-2-硝基吡啶 (D-2)。MS-ESI (m/z): 220 $[M + 1]^+$ 。

5-溴-N-叔丁基-2-硝基吡啶-3-胺 (D-3)

5-溴-3-氟-2-硝基吡啶 (D-2) (1.63 g, 7.38 mmol)，叔丁基胺 (1.08 g, 14.8 mmol) 和 TEA (1.49 g, 14.8 mmol) 在 THF (30 mL) 中的混合物於 45°C 下攪拌過夜。加入水和乙酸乙酯。水層用 EtOAc (3 × 30 mL) 萃取。有機層用飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥，濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化 (洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯 = 30:1)，得到標題化合物 5-溴-N-叔丁基-2-硝基吡啶-3-胺 (D-3)。MS-ESI (m/z): 274 $[M + 1]^+$ 。

5-溴-N3-叔丁基吡啶-2,3-二胺 (D-4)

5-溴-N-叔丁基-2-硝基吡啶-3-胺 (D-3) (1.3 g, 4.7 mmol)， NH_4Cl 水溶液 (16 mL) 和 Fe (2.6 g, 46 mmol) 在 EtOH (16 mL) 中的混合物於 75°C 下攪拌 40 分鐘。混合物過濾，濾液用 DCM (3 × 30 mL) 萃取。有機層用飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥，濃縮，得到標題化合物 5-溴-N3-叔丁基吡啶-2,3-二胺 (D-4)。MS-ESI (m/z): 244 $[M + 1]^+$ 。

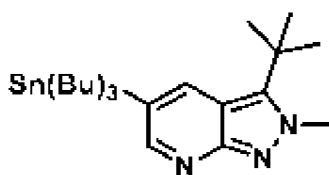
6-溴-1-叔丁基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (中間體 D)

5-溴-N3-叔丁基吡啶-2,3-二胺 (D-4) (50 mg, 0.205 mmol) 和 Ac_2O (21 μ l, 0.225 mmol) 在 AcOH (1 mL) 中的混合物於 90°C

下攪拌過夜。濃縮混合物，殘留物用碳酸氫鈉溶液 (50 mL) 洗滌，然後EtOAc (3 × 30 mL) 萃取。萃取物依次用水(2 × 30 mL) 和飽和食鹽水 (30 mL)洗滌，乾燥濃縮得到標題化合物6-溴-1-叔丁基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (中間體 D)。MS-ESI (m/z): 268 [M + 1]⁺。

中間體 E

3-叔丁基-2-甲基-5-(三丁基錫基)-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶
(中間體 E)



中間體 E

5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基煙酸胺 (E-1)

依照B-1的合成方法，將氯甲酸異丁酯替換為二甲羥胺鹽酸鹽，製備了標題化合物5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基煙酸胺 (E-1)。MS-ESI (m/z): 279 [M + 1]⁺。

5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛 (E-2)

在-78°C下，向5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基煙酸胺 (E-1) (11.8 g, 42 mmol) 的CDM (250 mL) 溶液中加入DIBA1-H (70 mL, 105 mmol)，混合物在0°C下攪拌0.5小時。濃縮混合物，殘

留物用矽膠柱層析純化（洗脫劑：石油醚/乙酸乙酯=10:1），得到標題化合物5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛 (E-2)。MS-ESI (m/z): 220 [M + 1]⁺。

1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇 (E-3)

在0°C下，向5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛 (E-2) (2.1 g, 10 mmol) 的THF (60 ml) 溶液中加入叔丁基氯化鎂 (50 mL, 50 mmol)。混合物在0 - 10°C下攪拌2小時，用MeOH (10 mL) 淬滅反應。混合物濃縮得到標題化合物1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇 (E-3)。MS-ESI (m/z): 278 [M + 1]⁺。

1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮 (E-4)

依照B-5的合成方法，將1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇 (B-4) 替換為1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇 (E-3)，製備了標題化合物1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮 (E-4)。MS-ESI (m/z): 276 [M + 1]⁺。

5-溴-3-叔丁基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (E-5)

依照B-6的合成方法，將1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮 (B-5) 替換為1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮 (E-4)，製備了標題化合物5-溴-3-叔丁基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (E-5)。MS-ESI (m/z): 254 [M + 1]⁺。

5-溴-3-叔丁基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (E-6)

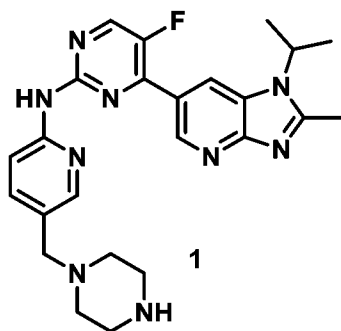
在0°C下，向5-溴-3-叔丁基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (E-5) (320 mg, 1.3 mmol) 的THF (10 ml) 溶液中加入NaH (80 mg, 在油中含量60%)，攪拌5分鐘後滴加MeI (370 mg, 2.6 mmol)。混合物在0°C下攪拌20分鐘。用水淬滅反應。混合物用乙酸乙酯萃取，用飽和食鹽水洗滌，Na₂SO₄乾燥，濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化，10-100%的乙酸乙酯己烷溶液洗脫，得到5-溴-3-叔丁基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (E-6)，MS-ESI (m/z): 268 [M + 1]⁺，和5-溴-3-叔丁基-1-甲基-1H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (E-6b)。MS-ESI (m/z): 268 [M + 1]⁺。

3-叔丁基-2-甲基-5-(三丁基錫基)-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (中間體 E)

5-溴-3-叔丁基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (E-6) (134 mg, 0.5 mmol)，(Bu₃Sn)₂ (870 mg, 1.5 mmol)，Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.02 mmol) 和TEA (150 mg, 1.5 mmol) 在1,4-二氧六環 (5 mL) 的混合物在80°C下攪拌過夜。混合物濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化 (洗脫劑：乙酸乙酯)，得到標題化合物3-叔丁基-2-甲基-5-(三丁基錫基)-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶 (中間體 E)。MS-ESI (m/z): 480 [M + 1]⁺。

實施例 1

5- 氟 -4-(1- 異丙基 -2- 甲基 -1H- 咪唑並 [4,5-b] 吡啶 -6- 基) -N-(5-(呱嗪 -1- 基甲基) 吡啶 -2- 基) 嘧啶 -2- 胺 (1)



叔丁基 4-((6- 溴吡啶 -3- 基) 甲基) 呱嗪 -1- 羧酸酯 (1a)

在 0°C 下，向 2- 溴 -5- 醛基吡啶 (11.0 g, 59.1 mmol) 和 1-Boc- 呱嗪 (10.0 g, 53.7 mmol) 的 DCM (100 mL) 溶液中分批加入 NaBH(OAc)₃ (13.6 g, 64.1 mmol)。混合物升高到室溫攪拌過夜。加入 DCM (100 mL)，然後在 0°C 下加入 NaOH 水溶液 (2 N, 100 mL)。分離有機層，水層用 DCM (100 mL) 萃取。萃取物用飽和食鹽水 (100 mL) 洗滌，Na₂SO₄ 乾燥濃縮得到叔丁基 4-((6- 溴吡啶 -3- 基) 甲基) 呱嗪 -1- 羧酸酯 (1a) 粗品，直接用於下一步反應。MS-ESI (m/z): 356, 358 [M + 1]⁺。

叔丁基 4-((6- 氨基吡啶 -3- 基) 甲基) 呱嗪 -1- 羧酸酯 (1b)

在氮氣保護下，叔丁基 4-((6- 溴吡啶 -3- 基) 甲基) 呱嗪 -1- 羧酸酯 (1a) (3.56 g, 10 mmol)，Cu₂O (0.50 g, 0.3 mmol) 在 NH₃·H₂O (20 mL) 和 MeOH (20 mL) 中的混合物于封管中 70°C 下攪拌過夜。混合物冷卻至室溫，過濾後將濾液濃縮。用 NaOH 水

溶液 (2 N, 50 mL) 稀釋，用DCM (2 × 100 mL) 萃取。萃取物用飽和食鹽水 (100 mL) 洗滌，Na₂SO₄乾燥，過濾並濃縮得到黃色油狀粗品，MTBE重結晶提純得到叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1b)。MS-ESI (m/z): 293 [M + 1]⁺。

叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1c)

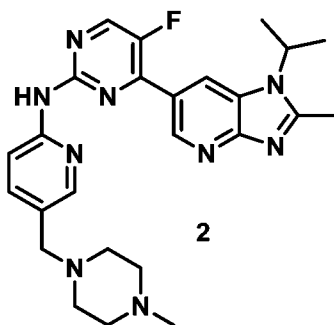
6-(2-氟-5-氟嘧啶-4-基)-1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶 (中間體 A) (0.045 g, 0.15 mmol)，叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1b) (0.055 g, 0.18 mmol)，Pd₂(dba)₃ (0.008 g, 0.015 mmol)，Xantphos (0.01 g, 0.015 mmol) 和Cs₂CO₃ (0.103 g, 0.3 mmol) 在1,4-二氧六環 (3 mL) 中的混合物氮氣保護下於90°C攪拌1小時。混合物冷卻至室溫，用DCM (10 mL) 稀釋。用矽藻土過濾。濃縮濾液，殘留物用製備薄層層析純化 (洗脫劑：DCM /MeOH = 20:1)，得到叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1c)。MS-ESI (m/z): 562 [M + 1]⁺。

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(呱嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (1)

叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呋嗪-1-羧酸酯 (1c) (0.03 g, 0.05 mmol) 在TFA (2 mL) 和DCM (4 mL) 中的混合物室溫下攪拌2小時。真空下旋蒸溶劑，殘留物用水 (10 mL) 稀釋，DCM (10 mL) 洗滌。水層用NaOH (2 N) 調節pH至11 ~ 12。用IPA / DCM (25%, 4 × 20 mL) 萃取。萃取物用飽和食鹽水 (40 mL) 洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮。殘留物用製備薄層層析純化 (洗脫劑：DCM / MeOH = 10:1)，得到5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(呋嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (1)。MS-ESI (m/z): 462 [M + 1]⁺。

實施例 2

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (2)



5-((4-甲基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺 (2a)

依照1b的合成方法，將1-Boc-呋嗪替換為1-甲基呋嗪，製備了標題化合物5-((4-甲基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺 (2a)。

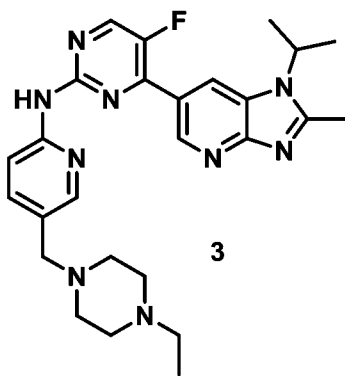
MS-ESI (m/z): 207 $[M + 1]^+$ 。

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (2)

依照1c的合成方法，將叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1b) 替換為5-((4-甲基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺 (2a)，製備了標題化合物5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (2)。MS-ESI (m/z): 476 $[M + 1]^+$ 。

實施例 3

N-(5-((4-乙基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (3)



5-((4-乙基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺 (3a)

依照1b的合成方法，將1-Boc-呱嗪替換為1-乙基呱嗪，製備了標題化合物5-((4-乙基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺 (3a)。

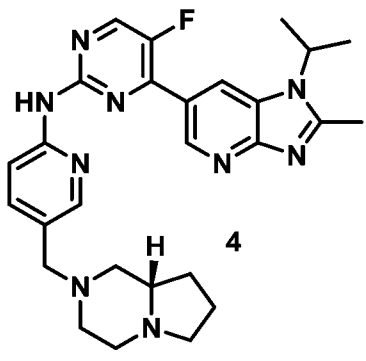
MS-ESI (m/z): 221 $[M + 1]^+$ 。

N-(5-((4-乙基呱嗟-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (3)

依照1c的合成方法，將叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)呱嗟-1-羧酸酯 (1b) 替換為5-((4-乙基呱嗟-1-基)甲基)吡啶-2-胺 (3a)，製備了標題化合物N-(5-((4-乙基呱嗟-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (3)。MS-ESI (m/z): 490 [M + 1]⁺。

實施例 4

(S)-5-氟-N-(5-((六氟吡咯[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (4)



(叔丁氧羰基)-L-脯氨酸 (4a)

(叔丁氧羰基)-L-脯氨酸 (4a) 按文獻Tetrahedron. 2013, 10, 156.所述方法製備。

叔丁基(S)-2-((2-乙氧基-2-氧乙基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-羧酸

酯 (4b)

在0°C下，向（叔丁氧羰基）-L-脯氨酸（4a）（21.5 g, 100 mmol）的THF（200 mL）溶液中分批加入CDI（17.8 g, 110 mmol）。混合物在室溫下攪拌0.5小時。在0°C下加入甘氨酸乙酯鹽酸鹽（15.3 g, 110 mmol），然後加入TEA（15.0g, 150 mmol），混合物在室溫下攪拌過夜。真空旋幹溶劑，殘留物用乙酸乙酯（250 mL）稀釋，依次用飽和NaHCO₃溶液（200 mL）、10% 檸檬酸（2 × 200 mL）和飽和食鹽水（200 mL）洗滌，Na₂SO₄乾燥並濃縮得到標題化合物 叔丁基（S）-2-（（2-乙氧基-2-氧乙基）氨甲醯基）吡咯烷-1-羧酸酯（4b）。

（S）-脯氨醯甘氨酸乙酯 三氟乙酸鹽（4c）

叔丁基（S）-2-（（2-乙氧基-2-氧乙基）氨甲醯基）吡咯烷-1-羧酸酯（4b）（24.8 g, 82.6 mmol）和TFA（100mL）在DCM（125 mL）中的混合物室溫下攪拌2小時，濃縮得到（S）-脯氨醯甘氨酸乙酯 三氟乙酸鹽（4c）粗品，直接用於下一步反應。MS-ESI (m/z): 201 [M + 1]⁺。

（S）-六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮（4d）

（S）-脯氨醯甘氨酸乙酯 三氟乙酸鹽（4c）（40 g, 127 mmol）在TEA（150 mL）和MeOH（800 mL）中的混合物回流過夜。真空旋幹溶劑，殘留物用IPA（100 mL）稀釋。過濾，濾餅用正己烷洗

滌。固體真空乾燥得到 (S)-六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮 (4d)。MS-ESI (m/z): 154 $[M + 1]^+$ 。

苄基 (S)-六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸酯 (4e)

向 LAH (5.9 g, 156 mmol) 的 THF (60 mL) 懸濁液中逐滴加入 (S)-六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-1,4-二酮 (4d) (4.0 g, 26 mmol) 的 THF (40 mL) 溶液，混合物回流 16 小時。反應混合物冷卻至 0°C 後滴加飽和 NaHCO_3 (100 mL) 溶液，然後再加入氯甲酸苄酯 (6.67 g, 39 mmol)。混合物在 0°C 下攪拌 1 小時，室溫下再攪拌 2 小時。反應溶液用三氯甲烷 (3 $\times$ 200 mL) 萃取，萃取物用飽和食鹽水 (400 mL) 洗滌， Mg_2SO_4 乾燥。濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，(洗脫劑： $\text{DCM} / \text{MeOH} = 25:1$)，得到苄基 (S)-六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸酯 (4e)。MS-ESI (m/z): 261 $[M + 1]^+$ 。

(S)-八氫吡咯並[1,2-a]吡嗪 (4f)

苄基 (S)-六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-羧酸酯 (4e) (5.0 g, 19 mmol) 和 Pd/C (10%, 1.0 g) 在 MeOH (50 mL) 中的混合物在氫氣環境下室溫攪拌 2 小時。混合物用矽藻土過濾，濃縮濾液得到 (S)-八氫吡咯並[1,2-a]吡嗪 (4f) 粗品。MS-ESI (m/z): 127 $[M + 1]^+$ 。

(S)-2-(((6-溴吡啶-3-基)甲基)八氫吡咯並[1,2-a]吡嗪 (4g)

依照 1a 的合成方法，將 1-Boc-呱嗪替換為 (S)-八氫吡咯並 [1,2-a]吡嗪 (4f)，製備了標題化合物 (S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)八氫吡咯並 [1,2-a]吡嗪 (4g)。MS-ESI (m/z): 296, 298 [$M + 1$]⁺。

(S)-5-((六氫吡咯並 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基) 甲基) 吡啶-2-胺 (4h)

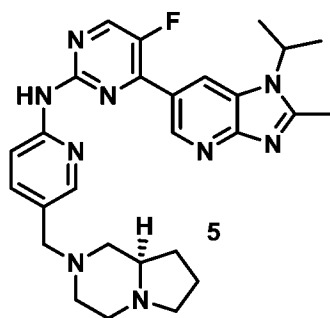
依照 1b 的合成方法，將叔丁基 4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1a) 替換為 (S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)八氫吡咯並 [1,2-a]吡嗪 (4g)，製備了標題化合物 (S)-5-((六氫吡咯並 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基) 甲基) 吡啶-2-胺 (4h)。MS-ESI (m/z): 233 [$M + 1$]⁺。

(S)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基) 甲基) 吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並 [4,5-b] 吡啶-6-基) 嘧啶-2-胺 (4)

依照 1c 的合成方法，將叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1b) 替換為 (S)-5-((六氫吡咯並 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基) 甲基) 吡啶-2-胺 (4h)，製備了標題化合物 (S)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯 [1,2-a] 吡嗪-2(1H)-基) 甲基) 吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並 [4,5-b] 吡啶-6-基) 嘧啶-2-胺 (4)。MS-ESI (m/z): 502 [$M + 1$]⁺。

實施例 5

(R)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (5)



(R)-5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺 (5a)

依照4h的合成方法，將起始物L-脯氨酸替換為D-脯氨酸，製備了標題化合物 (R)-5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺 (5a)。MS-ESI (m/z): 233 [M + 1]⁺。

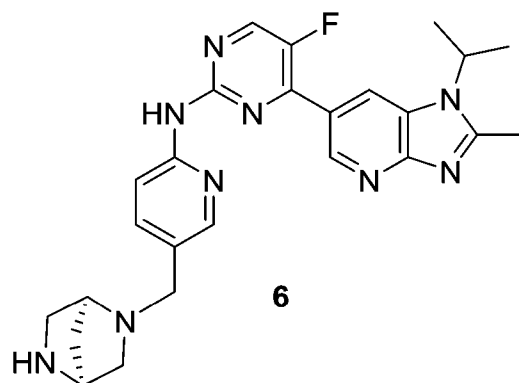
(R)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (5)

依照1c的合成方法，將叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)吡嗪-1-羧酸酯 (1b)替換為(R)-5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺 (5a)，製備了標題化合物(R)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (5)。MS-ESI

(m/z): 502 [M + 1]⁺。

實施例 6

N-(5-(((1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (6)



叔丁基 (1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6a)

向叔丁基 (1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (0.099 g, 0.5 mmol)，5-溴-2-吡啶甲醛 (0.093 g, 0.5 mmol) 和 AcOH (0.03 g, 0.5 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液中加入三乙醯氧基硼氫化鈉 (0.159 g, 0.75 mmol)。反應混合物在室溫下攪拌過夜。混合物用飽和 NaHCO₃ 溶液淬滅，EtOAc 萃取，有機層用飽和食鹽水 (20 mL) 洗滌，Na₂SO₄ 乾燥。濃縮得到叔丁基 (1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6a)。MS-ESI (m/z): 368, 390 [M + 1]⁺。

叔丁基 (1S,4S)-5-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6b)

叔丁基 (1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環 [2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6a) (180 mg, 0.49 mmol), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4.5 mL), Cu_2O (80.0 mg, 0.56 mmol) 在 MeOH (1.5 mL) 中的混合物于封管中 65°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後過濾，濾液減壓濃縮。殘留物在 DCM 和 NaOH (2 N) 之間區分。分離有機層用飽和食鹽水洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮，殘留物用矽膠柱層析純化，(洗脫劑：DCM:MeOH = 10:1)，得到叔丁基 (1S,4S)-5-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環 [2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6b) 粗品。MS-ESI (m/z): 305 [$M + 1$]⁺。

叔丁基 (1S,4S)-5-((6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環
[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6c)

依照 1c 的合成方法，將叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 (1b) 替換為叔丁基 (1S,4S)-5-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環 [2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6b)，製備了標題化合物叔丁基 (1S,4S)-5-((6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環 [2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6c)。MS-ESI (m/z): 574 [$M +$

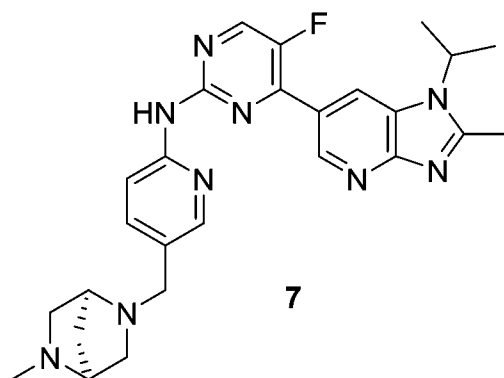
1]⁺。

N-(5-(((1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (6)

依照1的合成方法，將叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1c) 替換為叔丁基 (1S,4S)-5-((6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6c)，製備了標題化合物N-(5-(((1S,4S)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (6)。MS-ESI (m/z): 474 [M + 1]⁺。

實施例 7

5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (7)



(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]

庚烷 (7a)

在室溫下向叔丁基 (1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6a) (0.81 g, 2.2 mmol) 的 DCM (6 mL) 溶液中加入 TFA (4 mL)。混合物攪拌 2 小時。用 Na₂CO₃ 溶液調節 pH 至 8。混合物用 DCM (3 × 6 mL) 萃取。萃取物依次用水和飽和食鹽水 (5 mL) 洗滌，Na₂SO₄ 乾燥並濃縮得到 (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (7a) (0.534 g)。MS-ESI (m/z): 268 [M + 1]⁺。

(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (7b)

在室溫下，向 (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (7a) (0.15 g, 0.56 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中加入甲醛 (37%, 63 μL)，然後加入 NaBH(OAc)₃ (0.273 g, 1.12 mmol)。混合物用力攪拌 30 分鐘。混合物用飽和 Na₂CO₃ 溶

液淬滅，DCM (2 × 5 mL) 萃取，萃取物依次用水和飽和食鹽水 (5 mL) 洗滌，Na₂SO₄ 乾燥。過濾並濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化，(洗脫劑：DCM:MeOH = 10:1)，得到 (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (7b)。MS-ESI (m/z): 282, 284 [M + 1]⁺。

5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺 (7c)

依照 6b 的合成方法，將叔丁基 (1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6a) 替換為 (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (7b)，製備了標題化合物 5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺 (7c)。MS-ESI (m/z): 219 [M + 1]⁺。

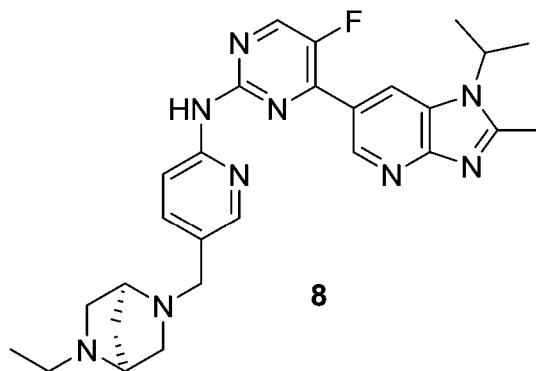
5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (7)

依照 1c 的合成方法，將叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1b) 替換為 5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺 (7c)，製備了標題化合物 5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-

基)-N-(5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (7)。MS-ESI (m/z): 488 $[M + 1]^+$ 。

實施例 8

N-(5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (8)



(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (8a)

在室溫下，向 (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (7a) (0.10 g, 0.37 mmol) 和 TEA (60 μ L, 0.41 mmol) 的 DMF (1 mL) 溶液中逐滴加入溴乙烷。混合物攪拌 3.5 小時。用水 (5 mL) 和 DCM (5 mL) 萃取。萃取物依次用水 (2 mL) 和飽和食鹽水 (2 mL) 洗滌， Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘留物用矽膠柱層析純化，(洗脫劑：DCM:MeOH = 10:1)，得到 (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (8a)。

MS-ESI (m/z): 296, 298 $[M + 1]^+$ 。

5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺 (8b)

依照6b的合成方法，將叔丁基 (1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯 (6a) 替換為 (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷 (8a)，製備了標題化合物5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺 (8b)。MS-ESI (m/z): 233 $[M + 1]^+$ 。

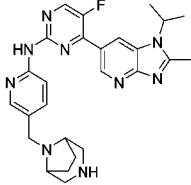
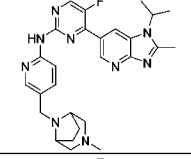
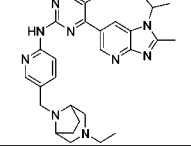
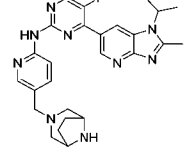
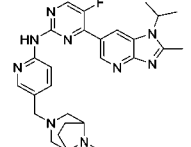
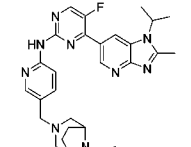
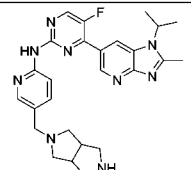
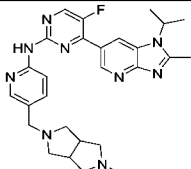
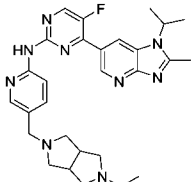
N-(5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (8)

依照1c的合成方法，將叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)呱嗪-1-羧酸酯 (1b) 替換為5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺 (8b)，製備了標題化合物N-(5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮雜二環[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (8)。MS-ESI (m/z): 488 $[M + 1]^+$ 。

【0083】表1中列出實施例9-81是基本上按照與實施例1-8相同的方法，或用類似的合成策略或方法，使用的起始物料是商購或者

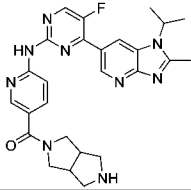
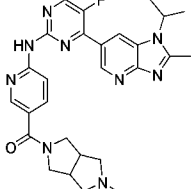
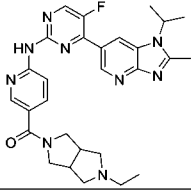
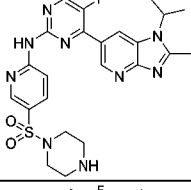
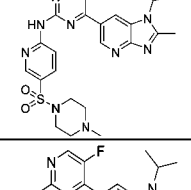
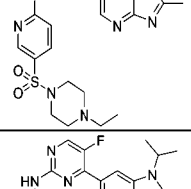
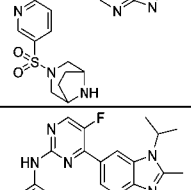
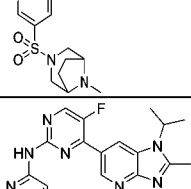
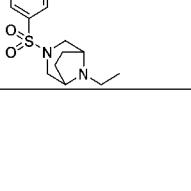
根據文獻方法制得並進行必要的修飾而製備得到的。表1給出了實施例9-81的名稱及結構。

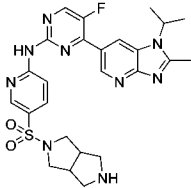
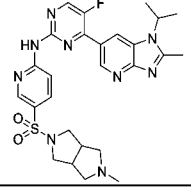
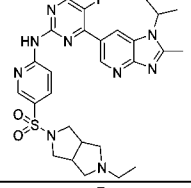
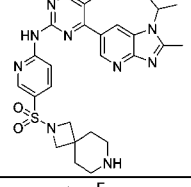
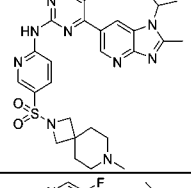
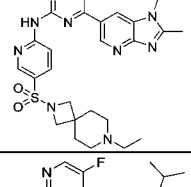
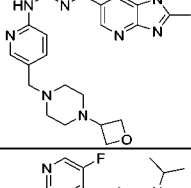
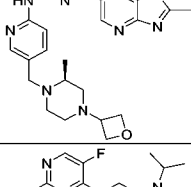
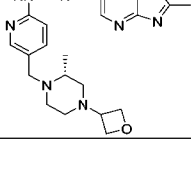
表 1

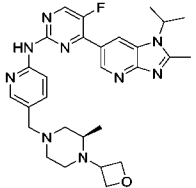
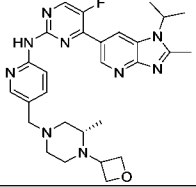
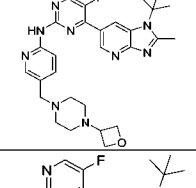
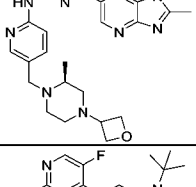
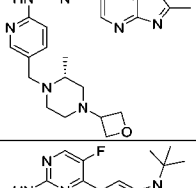
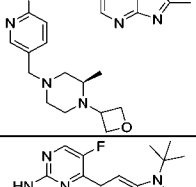
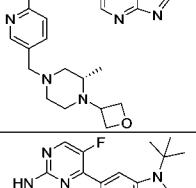
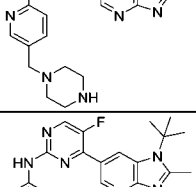
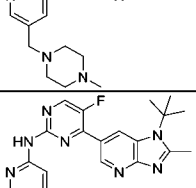
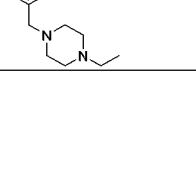
實施例	結構式	名稱	數據
9		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M + 1] ⁺
10		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
11		N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
12		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M + 1] ⁺
13		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
14		N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
15		5-氟-N-(5-((六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M + 1] ⁺
16		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((5-甲基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
17		N-(5-((5-乙基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
18		N-(5-((2,7-二氫雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
19		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氫雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
20		N-(5-((7-乙基-2,7-二氫雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
21		N-(5-((2,6-二氫雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 474 [M + 1] ⁺
22		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((6-甲基-2,6-二氫雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M + 1] ⁺
23		N-(5-((6-乙基-2,6-二氫雜螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
24		N-(5-((3,9-二氫雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
25		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((9-甲基-3,9-二氫雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 544 [M + 1] ⁺
26		N-(5-((9-乙基-3,9-二氫雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 558 [M + 1] ⁺
27		N-(5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 419 [M + 1] ⁺
28		N-(5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 433 [M + 1] ⁺

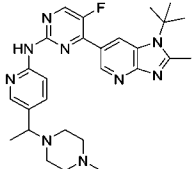
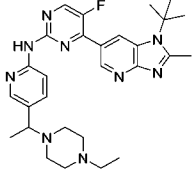
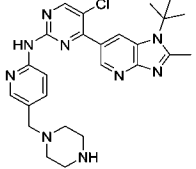
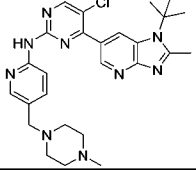
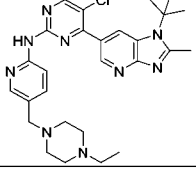
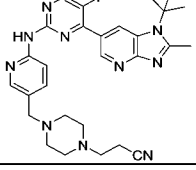
實施例	結構式	名稱	數據
29		6-乙基-N-(5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 447 [M + 1] ⁺
30		(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(1-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 476 [M + 1] ⁺
31		(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-甲基咪嗪-1-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 490 [M + 1] ⁺
32		(4-乙基咪嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 504 [M + 1] ⁺
33		(3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
34		(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
35		(8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
36		(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
37		(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(7-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
38		(7-乙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 544 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
39		(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
40		(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(5-甲基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
41		(5-乙基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
42		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(吡嗪-1-基磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 512 [M + 1] ⁺
43		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基吡嗪-1-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 526 [M + 1] ⁺
44		N-(5-((4-乙基吡嗪-1-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 540 [M + 1] ⁺
45		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 538 [M + 1] ⁺
46		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
47		N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
48		5-氟-N-(5-((六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 538 [M + 1] ⁺
49		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((5-甲基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
50		N-(5-((5-乙基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
51		N-(5-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
52		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
53		N-(5-((7-乙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 580 [M + 1] ⁺
54		5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-(氧雜環丁烷-3-基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 518 [M + 1] ⁺
55		(S)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
56		(R)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺

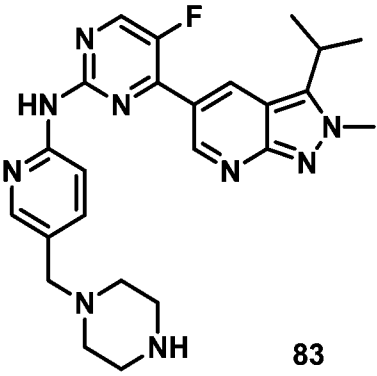
實施例	結構式	名稱	數據
57		(R)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
58		(S)-5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
59		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((4-(氧雜環丁烷-3-基)咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
60		(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 546 [M + 1] ⁺
61		(R)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 546 [M + 1] ⁺
62		(R)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 546 [M + 1] ⁺
63		(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 546 [M + 1] ⁺
64		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-(咪嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 476 [M + 1] ⁺
65		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((4-甲基咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 490 [M + 1] ⁺
66		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-乙基咪嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 504 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
67		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
68		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
69		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
70		(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 520 [M + 1] ⁺
71		(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 534 [M + 1] ⁺
72		(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 548 [M + 1] ⁺
73		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
74		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
75		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
76		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-(1-(呋喃-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 490 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
77		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 504 [M + 1] ⁺
78		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(1-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 518 [M + 1] ⁺
79		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氯-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 492 [M + 1] ⁺
80		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氯-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 506 [M + 1] ⁺
81		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氯-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 520 [M + 1] ⁺
82		3-(4-(((6-((4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙腈	MS-ESI (m/z): 529 [M + 1]

實施例 83

5- 氟 - 4 - (3 - 異丙基 - 2 - 甲基 - 2H - 吡唑 並 [3,4 - b] 吡 啶 - 5 - 基) - N - (5 - (哌 嗪 - 1 - 基 甲 基) 吡 啶 - 2 - 基) 嘧 啶 - 2 - 胺 (83)



叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呋嗪-1-羧酸酯 (83a)

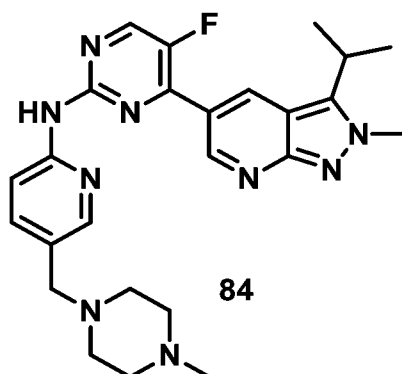
依照1c的合成方法，反應物為叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)呋嗪-1-羧酸酯 (1b) 和5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3-異丙基-1-甲基-3a,7a-二氫-1H-吡啶 (中間體 B)，製備了標題化合物叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呋嗪-1-羧酸酯 (83a)。MS-ESI (m/z): 562 [M + 1]⁺。

5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(呋嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (83)

依照1的合成方法，將叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呋嗪-1-羧酸酯 (1c) 替換為叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)呋嗪-1-羧酸酯 (83a)，製備了標題化合物5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(呋嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (83)。MS-ESI (m/z): 462 [M + 1]⁺。

實施例 84

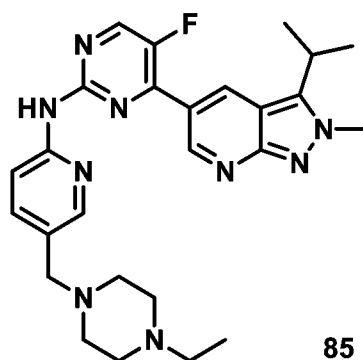
5- 氟 -4-(3- 異丙基 -2- 甲基 -2H- 吡唑並 [3,4-b] 吡啶 -5- 基) -N-(5-((4- 甲基 嘧 嗪 -1- 基) 甲基) 吡啶 -2- 基) 嘧 啶 -2- 胺 (84)



在室溫下向 5- 氟 -4-(3- 異丙基 -2- 甲基 -2H- 吡唑並 [3,4-b] 吡啶 -5- 基) -N-(5-((4- 甲基 嘧 嗪 -1- 基) 甲基) 吡啶 -2- 基) 嘧 啶 -2- 胺 (83) (17.8 mg, 0.0386 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12.3 mg, 0.0579 mmol) 的 DCE (1 mL) 溶液中滴入 HCHO (37% 水溶液) (2 滴), 混合物在室溫下攪拌 4 小時。混合物用 NaHCO_3 溶液稀釋, DCM 萃取。萃取物 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘留物用製備薄層層析純化得到 5- 氟 -4-(3- 異丙基 -2- 甲基 -2H- 吡唑並 [3,4-b] 吡啶 -5- 基) -N-(5-((4- 甲基 嘧 嗪 -1- 基) 甲基) 吡啶 -2- 基) 嘧 啶 -2- 胺 (84)。MS-ESI (m/z): 476 [$M + 1$] $^+$ 。

實施例 85

N-(5-((4- 乙基 嘧 嗪 -1- 基) 甲基) 吡啶 -2- 基) -5- 氟 -4-(3- 異丙基 -2- 甲基 -2H- 吡唑並 [3,4-b] 吡啶 -5- 基) 嘧 啶 -2- 胺 (85)

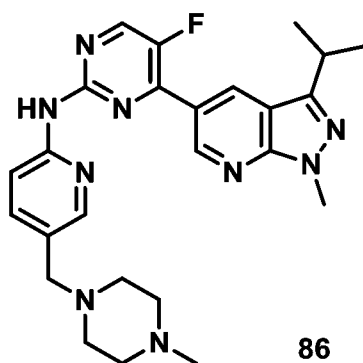


85

在室溫下向5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(呋嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (83) (17.8 mg, 0.0386 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (12.3 mg, 0.0579 mmol) 的 DCE (1 mL) 溶液中滴入 MeCHO (40% 水溶液) (2滴), 混合物在室溫下攪拌4小時。混合物用 NaHCO_3 溶液稀釋, DCM 萃取。萃取物 Na_2SO_4 乾燥並濃縮。殘留物用製備薄層層析純化得到 N-(5-((4-乙基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (85)。MS-ESI (m/z): 490 $[\text{M} + 1]^+$ 。

實施例 86

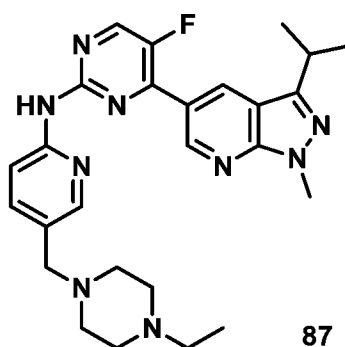
5-氟-4-(3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-甲基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (86)



依照1c的合成方法，反應物為5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶（中間體 C）和5-((4-甲基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺 (2a)，製備了標題化合物5-氟-4-(3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-甲基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (86)。MS-ESI (m/z): 476 [M + 1]⁺。

實施例 87

N-(5-((4-乙基呱嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (87)

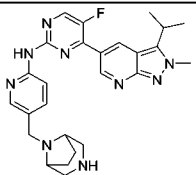
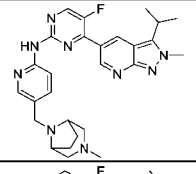
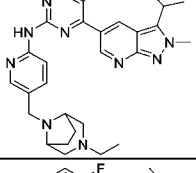
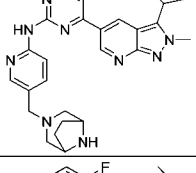
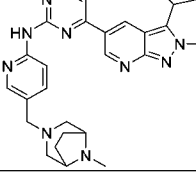
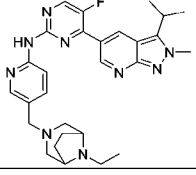


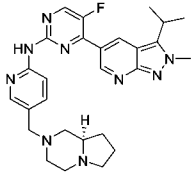
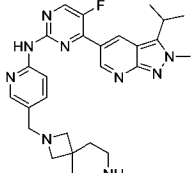
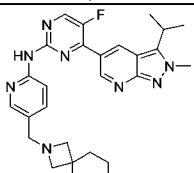
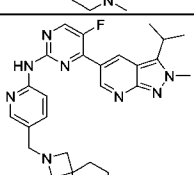
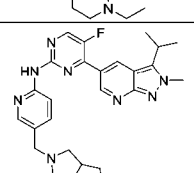
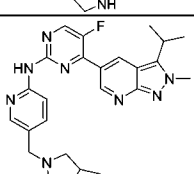
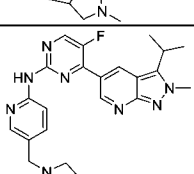
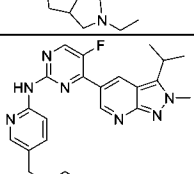
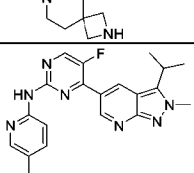
依照1c的合成方法，反應物為5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑並[3,4-b]吡啶（中間體 C）和5-((4-乙基呱

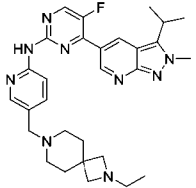
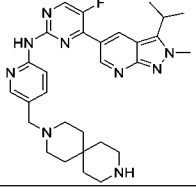
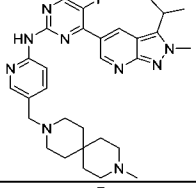
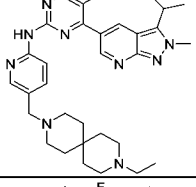
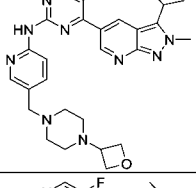
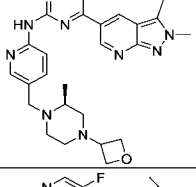
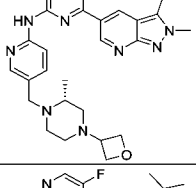
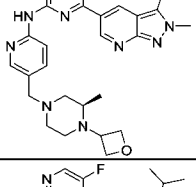
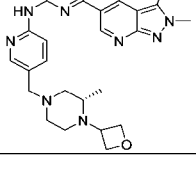
嗉-1-基)甲基)吡啶-2-胺 (3a)，製備了標題化合物N-(5-((4-乙基
呱嗉-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-1-甲基-1H-吡唑
並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (87)。MS-ESI (m/z): 476 [M +
1]⁺。

【0084】表2中列出的實施例88-156是使用實施例83-87中所述
的方法，通過替換相應的氨基吡啶並進行必要的修飾而製備得到
的，或用類似的合成策略或方法。

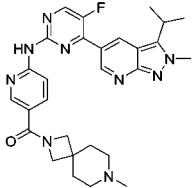
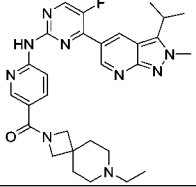
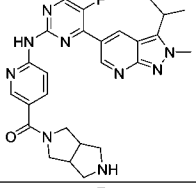
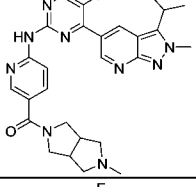
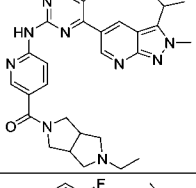
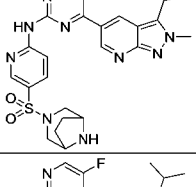
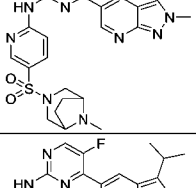
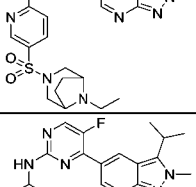
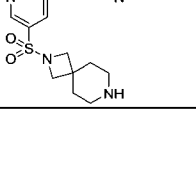
表2

實施例	結構式	名稱	數據
88		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M + 1] ⁺
89		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
90		N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
91		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M + 1] ⁺
92		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
93		N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
94		(R)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
95		N-(5-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
96		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
97		N-(5-((7-乙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
98		5-氟-N-(5-((六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M + 1] ⁺
99		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((5-甲基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
100		N-(5-((5-乙基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
101		N-(5-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
102		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
103		N-(5-((2-乙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
104		N-(5-((3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
105		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((9-甲基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 544 [M + 1] ⁺
106		N-(5-((9-乙基-3,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 558 [M + 1] ⁺
107		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 518 [M + 1] ⁺
108		(S)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
109		(R)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
110		(R)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
111		(S)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧雜環丁烷-3-基)吡啶-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
112		(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(呋嗪-1-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 476 [M + 1] ⁺
113		(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-甲基呋嗪-1-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 490 [M + 1] ⁺
114		(4-乙基呋嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 504 [M + 1] ⁺
115		(3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
116		(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
117		(3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
118		(3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
119		(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
120		(8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
121		(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
122		(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(7-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
123		(7-乙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 544 [M + 1] ⁺
124		(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
125		(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(5-甲基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
126		(5-乙基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-((5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
127		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 538 [M + 1] ⁺
128		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
129		N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
130		N-(5-((2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
131		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
132		N-(5-((7-乙基-2,7-二氮雜螺[3.5]壬烷-2-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 580 [M + 1] ⁺
133		5-氟-N-(5-((六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 538 [M + 1] ⁺
134		5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((5-甲基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
135		N-(5-((5-乙基六氫吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺醯基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
136		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-(氧雜環丁烷-3-基)吡嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
137		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-甲基吡嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 490 [M + 1] ⁺
138		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基吡嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 504 [M + 1] ⁺
139		(R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 518 [M + 1] ⁺
140		(R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
141		N-(5-((3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
142		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
143		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
144		(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 520 [M + 1] ⁺
145		(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 534 [M + 1] ⁺
146		(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 548 [M + 1] ⁺
147		N-(5-(((1R,5S)-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
148		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
149		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(((1R,5S)-8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
150		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(1-(呋喃-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 490 [M + 1] ⁺
151		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(1-(4-甲基呋喃-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 504 [M + 1] ⁺

實施例	結構式	名稱	數據
152		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(1-(4-乙基吡嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 518 [M + 1] ⁺
153		N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 433 [M + 1] ⁺
154		N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 447 [M + 1] ⁺
155		N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-乙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 461 [M + 1] ⁺
156		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(嗎啉甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 477 [M + 1] ⁺
157		3-(4-(((6-((4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)吡嗪-1-基)丙腈	MS-ESI (m/z): 529 [M + 1] ⁺
158		N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
159		N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(1-甲基吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
160		N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(1-乙基吡啶-4-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 544 [M + 1] ⁺

【0085】細胞增殖檢測

為檢測化合物對CDK4/6激酶的體外抑制作用，建立了基於BE(2)-C細胞的檢測方法。本方法中，通過檢測對BE(2)-C細胞增

殖的抑制作用，測定化合物對CDK4/6的抑制活性。將BE(2)-C細胞以5000/孔接種至96孔培養板中，每孔加150 μ l培養基。化合物稀釋：用DMSO將每種化合物稀釋成20 mM 濃度作為儲存液，加藥當天，用培養基現用現配成4倍終濃度的工作液。在BE(2)-C細胞接種24小時後，每孔加入50 μ l化合物工作液（每個化合物做複孔）。孵育72小時後用MTS方法測定細胞增殖活性。

根據上述的生物學活性測試方法對製備的化合物進行測試。結果如表3所示。

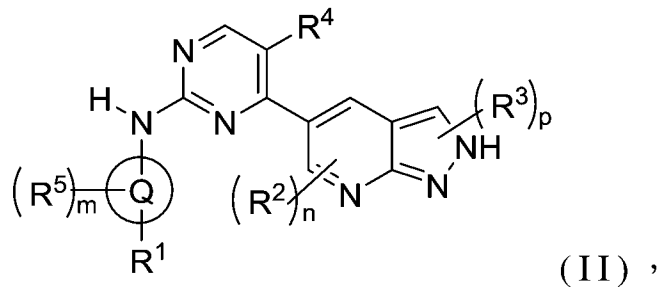
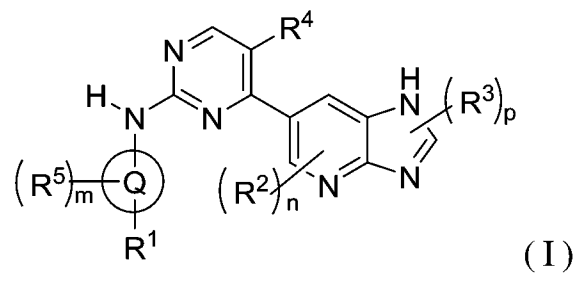
表 3

實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)	實施例	IC ₅₀ (nM)
1	857	49	728	91	574	126	192
2	343	54	58	92	124	129	464
3	204	56	740	93	96	134	323
4	19	57	456	94	68	135	418
5	49	58	279	95	768	136	46
7	583	59	37	96	51	137	28
8	811	60	435	97	55	138	18
10	82	61	217	99	176	139	26
11	60	62	251	100	74	140	38
13	546	63	91	102	74	141	102
14	392	65	58	103	99	142	26
16	751	66	51	105	640	143	20
19	396	68	58	106	177	144	31
20	272	69	31	107	178	145	16
22	840	70	148	108	456	146	37
23	514	71	38	109	297	147	535
27	91	72	25	110	165	148	51
28	15	73	901	111	253	149	27
29	85	74	182	112	954	151	121
31	364	75	22	113	243	152	99
32	273	77	624	114	61	153	51
34	473	78	59	116	228	154	13
35	53	80	911	117	157	155	22
40	460	81	365	118	463	156	35
41	332	84	64	119	42	157	30
43	662	85	19	120	46	159	44
44	440	88	994	121	489	160	22
46	420	88	85	122	433		
47	152	89	28	125	309		

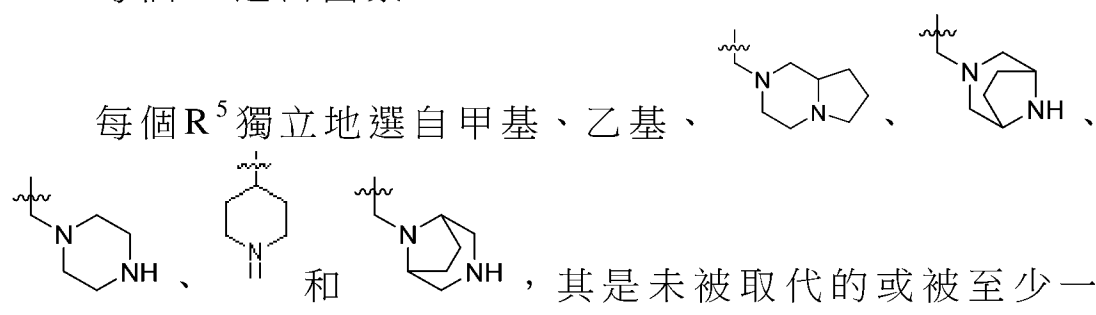
【0086】惟以上所述者，僅為本發明的實施例而已，當不能以此限定本發明實施的範圍，凡是依本發明申請專利範圍及專利說明書內容所作的簡單的等效變化與修飾，皆仍屬本發明專利涵蓋的範圍內。

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式(I)或(II)所示的化合物或其藥學上可接受的鹽：



其中，
Q選自雜芳基；
每個R¹獨立選自氫；
每個R²獨立選自氫；
每個R³獨立選自C₁₋₁₀烷基；
每個R⁴選自鹵素；



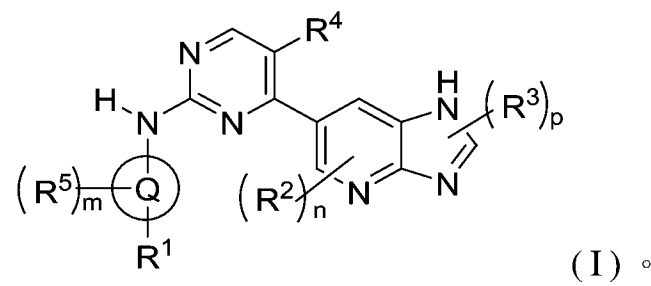
每個R^x獨立地選自C₁₋₁₀烷基，其中每個烷基分別是未被取代的或被1個獨立選自R^y的取代基取代；

每個R^y獨立地選自-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}；

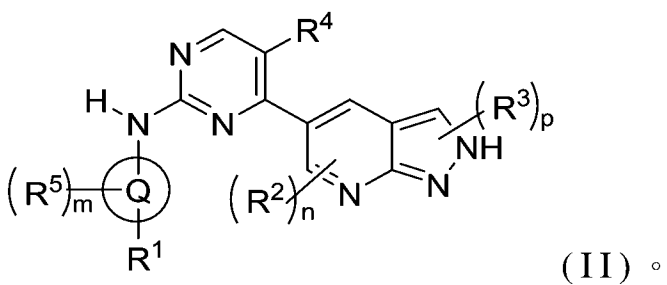
每個R^{b2}獨立地選自C₁₋₁₀烷基；

- M 選自 1 ；
- n 選自 0 、 1 和 2 ；
- p 選自 2 ；
- 每個 t 獨立選自 0 。

【第2項】 如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，其化學式是：

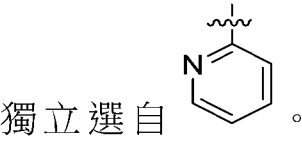


【第3項】 如請求項 1 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，其化學式是：

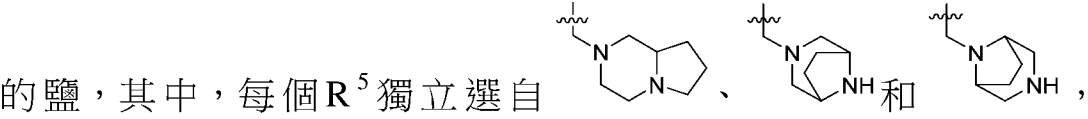


【第4項】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，Q 是吡啶。

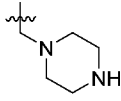
【第5項】 如請求項 4 所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，Q

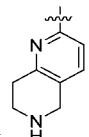


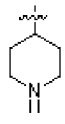
【第6項】 如請求項 1 至 3 中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的



其是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4个，獨立選自 R^X 的取代基取代。

【第7項】如請求項1至3中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R^5 是 ，其是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4个，獨立選自 R^X 的取代基取代。

【第8項】如請求項1至3中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， Q 是 。

【第9項】如請求項1至3中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R^5 獨立選自甲基、乙基和 ，其是未被取代的或被至少一個，如1、2、3或4个，獨立選自 R^X 的取代基取代。

【第10項】如請求項1至3中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，每個 R^3 獨立選自甲基、異丙基和叔丁基。

【第11項】如請求項1至3中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，每個 R^4 獨立選自氟。

【第12項】如請求項1至3中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R^X 是獨立選自 C_{1-10} 烷基和甲氧基甲基。

【第13項】如請求項1至3中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中， R^X 是獨立選自 C_{1-10} 烷基。

【第14項】如請求項12所述的化合物或其藥學上可接受的鹽，其中，其中 R^X 是獨立選自甲基、乙基和甲氧基甲基。

【第15項】一種化合物，選自

(S)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

(R)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-氟-4-(1-異丙基-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑並[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

N-(5-((4-乙基呋嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

(R)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-異丙基-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

(R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((六氫吡咯並[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)

第4頁，共6頁(發明申請專利範圍)

甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基呋喃-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-乙基-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶並[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(1-乙基呋喃-4-基)-5,6,7,8-四氫-1,6-萘啶-2-胺、

或其藥學上可接受的鹽。

【第16項】一種藥物組合物，包含請求項1至15中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽和至少一種藥學上可接受的載體。

【第17項】一種請求項1至15項中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽及請求項16的藥物組合物或任選地與第二治療劑組合在製備用於治療、改善或預防對抑制CDK4/6有回應的病況的藥物中的用途。

第5頁，共6頁(發明申請專利範圍)

【第18項】一種請求項1至15中任一項所述的化合物或其藥學上可接受的鹽或請求項16的藥物組合物在製備用於治療細胞增殖異常的藥物中的用途。