

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 12 月 15 日 (15.12.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/257568 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/084057

(22) 国际申请日: 2022 年 3 月 30 日 (30.03.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202110645809.X 2021年6月10日 (10.06.2021) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

(72) 发明人: 杨鹏(YANG, Peng); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。袁凯(YUAN, Kai); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。陈玮娇(CHEN, Weijiao); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。邝文彬(KUANG, Wenbin); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。姬明慧(JI, Minghui); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。王晓(WANG, Xiao); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

(CN)。王丽萍(WANG, Liping); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号, Jiangsu 211198 (CN)。

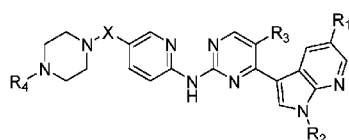
(74) 代理人: 南京苏高专利商标事务所(普通合伙) (NANJING SUGAO PATENT AND TRADEMARK FIRM (ORDINARY PARTNERSHIP)); 中国江苏省南京市白下区中山东路198号龙台国际大厦1912室, Jiangsu 210005 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

(54) Title: AZAINDOLE PYRIMIDINAMINE HETEROCYCLIC COMPOUND, AND PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 氮杂吡啶嘧啶胺杂环化合物及其制备方法和应用



(57) Abstract: Disclosed in the present invention are an azaindole pyrimidinamine heterocyclic compound as shown in formula (S), and a preparation method therefor and the use thereof. The compound of the present invention can inhibit the malignant proliferation of cancers, has a good therapeutic effect and a low toxicity, has good drug metabolism characteristics, does not easily generate drug resistance, and can be used for preparing a drug for treating diseases related to cancers or tumors, wherein the diseases related to cancers or tumors include multiple myeloma, leukemia, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, liver cancer, stomach cancer, bone cancer, brain cancer, head and neck cancer, intestinal cancer, pancreatic cancer, bladder cancer, testicular cancer, ovarian cancer and endometrial cancer.

(57) 摘要: 本发明公开了一种氮杂吡啶嘧啶胺杂环化合物及其制备方法和应用, 所述化合物如式(S)所示。本发明的化合物能抑制癌症的恶性增殖, 治疗效果好、毒性低, 具有良好药物代谢特性、不易产生耐药性, 可用于制备治疗癌症或肿瘤相关疾病药物, 所述癌症或肿瘤相关疾病包括多发性骨髓瘤、白血病、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、骨癌、脑癌、头颈癌、肠癌、胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌、卵巢癌以及子宫内膜癌。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

氮杂吡啶胺杂环化合物及其制备方法和应用

技术领域

本发明涉及药物化学领域，特别涉及一种氮杂吡啶胺杂环化合物及其制备方法和应用。

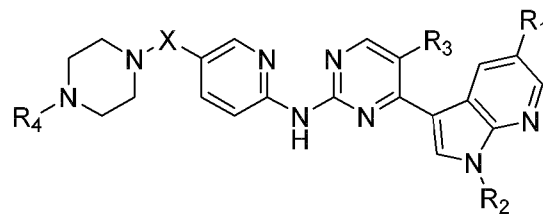
背景技术

不受控制的细胞连续分裂导致细胞不断增殖是癌症的一个显著的特征，因此阻止细胞不断分裂和增殖是治疗癌症的一个非常有效的方式。细胞周期蛋白依赖性激酶（Cyclin-dependent kinases, CDKs）在细胞分裂和细胞增殖中发挥着至关重要的调节作用。选择性的抑制 CDK6 将细胞周期阻滞在 G1 期，从而抑制细胞增殖。并且当 CDK6 缺失时，在 CDK1 的代偿作用下，不会对正常成纤维细胞的增殖产生影响，因此，选择性的抑制 CDK6 是治疗癌症的一个安全有效的治疗策略。目前，选择性 CDK6 抑制剂帕博西尼（Palbociclib），瑞博西尼（Ribociclib）和阿贝西利（Abemaciclib）已经被 FDA 批准用于乳腺癌的治疗。目前，对于 CDK6 抑制剂的耐药性已经出现并且日益严重，因此，找寻全新骨架的 CDK6 抑制剂是非常有必要的。

发明内容

发明目的：本发明提供了一种氮杂吡啶胺杂环化合物，对 CDK6 产生抑制作用。本发明还提供了该化合物的制备方法和应用。

技术方案：本发明所述的如式（S）所示的化合物或其药学上可接受的盐：



(S) ;

其中，

所述 X 选自 C(O) 或 (CH₂)_n；n 为 0-8；

所述 R₁ 选自氢或卤素；

所述 R₂ 选自氢、C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基；

所述 R₃ 选自氢、卤素或 C₁-C₃ 烷氧基；

所述 R₄ 选自氢、C₁-C₈ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基或 -C(O)OC₁-C₆ 烷基。

在本发明的一些实施例中，所述 X 为 C(O) 或 (CH₂)_n；n 为 0-4。

在本发明的一些实施例中，所述 R₁ 为氢或氟。

在本发明的一些实施例中，所述 R₂ 为氢、C₁-C₄ 烷基、环戊烷基或环己烷基；在一些具体的实施例中，所述 R₂ 为氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基或环戊烷基。

在本发明的一些实施例中，所述 R₃ 为氢、氟或甲氧基。

在本发明的一些实施例中，所述 R₄ 为氢、C₁-C₃ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基或 -C(O)OC₁-C₄ 烷基；在一些更具体的实施例中，所述 R₄ 为氢、甲基、乙基、异丙基或叔丁氧羰基。

在本发明的一些实施例中，优选地：所述 X 选自：(CH₂)_n 或 C(O)，n 为 0 或 1；所述 R₁ 选自：氢、氟；所述 R₂ 选自：氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基、环戊烷基；所述 R₃ 选自：氢、氟或甲氧基；所述 R₄ 选自：氢、甲基、乙基、异丙基或叔丁氧羰基。

在本发明的一些具体的实施例中，本发明还提供选自 S-1 至 S-44 所示的化合物或其

药上可接受的盐:

代号	化学名称	结构式
S-1	N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	
S-2	(4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮	
S-3	叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮)哌嗪-1-羧酸酯	
S-4	5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)-4-(1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺盐酸盐	
S-5	叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯	
S-6	5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-(1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺盐酸盐	
S-7	(6-((5-氟-4-(1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	

S-8	N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	
S-9	叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮)哌嗪-1-羧酸酯	
S-10	5-氟-4-(1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐	
S-11	叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯	
S-12	5-氟-4-(1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐	
S-13	(6-((1-乙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	
S-14	(6-((1-乙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	

S-15	4-(1-乙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基) 甲基) 吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	
S-16	N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基) 甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	
S-17	5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基) 吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	
S-18	叔丁基 4-(((6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮)哌嗪-1-羧酸酯	
S-19	5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺盐酸盐	
S-20	(4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮	
S-21	(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基) (4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	

S-22	(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1-氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮	
S-23	叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1-氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯	
S-24	(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮	
S-25	叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯	
S-26	5-氟-4-(1-异丙基-1-氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺盐酸盐	
S-27	N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	

S-28	(4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮	
S-29	(6-((5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基) (4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
S-30	叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯	
S-31	(6-((5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮	
S-32	N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺	
S-33	4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	

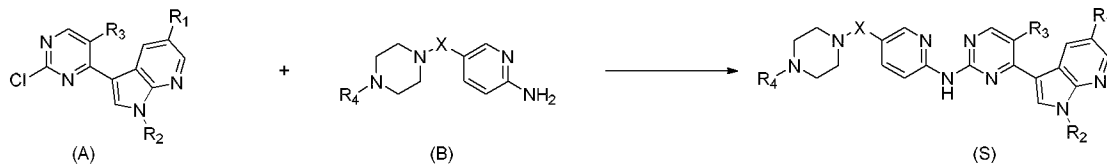
S-34	(4-乙基哌嗪-1-基)(6-((4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮	
S-35	(6-((4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基) (4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
S-36	N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基) 甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) -5-甲氧基嘧啶-2-胺	
S-37	(4-乙基哌嗪-1-基)(6-((4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮	
S-38	(6-((4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基) (4-异丙基哌嗪-1-基) 甲酮	
S-39	4-(1-(仲丁基)- 1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟 -N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基) 甲基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺	

S-40	(6-((4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮	
S-41	(6-((4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮	
S-42	叔丁基 4-(6-((4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯	
S-43	(6-((4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮	
S-44	4-(1-环戊基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	

上述药学上可接受的盐为通式(S)化合物的酸加成盐,其中用于成盐的酸包括无机酸及有机酸,所述无机酸包括:盐酸、硫酸、磷酸和甲磺酸,有机酸包括乙酸、三氯乙酸、丙酸、丁酸、马来酸、对甲苯磺酸、苹果酸、丙二酸、肉桂酸、柠檬酸、富马酸、樟脑酸、二葡萄糖酸、天冬氨酸和酒石酸。

优选地,本发明中所述的药学上可接受的盐为盐酸盐。

本发明通式(S)化合物的制备方法,由化合物(A)与化合物(B)在钯催化剂的作用下经偶联反应制备化合物(S):



其中,

所述 X 选自 C(O) 或 (CH₂)_n; n 为 0-8;

所述 R₁ 选自氢或卤素;

所述 R₂ 选自氢、C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基;

所述 R₃ 选自氢、卤素或 C₁-C₃ 烷氧基;

所述 R₄ 选自氢、C₁-C₈ 烷基、-S(O)₂C₁-C₃ 烷基或 -C(O)OC₁-C₆ 烷基。

优选地,所述化合物(A)与化合物(B)的反应体系为:反应试剂为 Pd₂(dba)₃、BINAP 以及碳酸铯,在惰性气体氛围下,反应温度为 95-105℃,反应时间为 10-24h。

本发明还提供了如式(S)所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、溶剂化合物或前药,以及药学上可接受的载体的药物组合物。

药学上可接受的载体指的是对有机体不引起明显的刺激性和不干扰所给予化合物的生物活性和性质的赋形剂或稀释剂。

本发明还提供了一种式(S)化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、溶剂化合物或前药或本发明所述的组合物在制备药物中的用途。

本发明还提供了一种式(S)化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、溶剂化合物或前药或本发明所述的组合物在制备 CDK6 抑制剂中的应用;所述 CDK6 激酶抑制剂用于治疗癌症或肿瘤相关疾病。

本发明所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、立体异构体、溶剂化合物或前药或本发明所述的组合物在制备治疗癌症或肿瘤相关疾病药物中的应用。癌症或肿瘤相关疾病包括但不限于多发性骨髓瘤、白血病、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、骨癌、脑癌、头颈癌、肠癌、胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌、卵巢癌以及子宫内膜癌等。

本发明所述的通式(S)化合物或其药学上可接受的盐,具有 CDK6 靶点抑制活性,对细胞恶性增殖肿瘤具有治疗效果。

本发明中的术语除特别说明外,一般具有如下的含义。

Me 为甲基, Et 为乙基, Boc 为叔丁氧羰基。

术语“烷基”表示具有所述数目之碳原子的直链或支链饱和烃基。

术语“C₁-C₈ 烷基”是指具有 1-8 个碳原子的直链或支链饱和烃基。C₁-C₈ 烷基包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基、异己基、2,2-二甲基丁基和 2,3-二甲基丁基等。

术语“C₃-C₆ 环烷烃”包括环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基以及环己烷基。

术语“C₁-C₃ 烷基”是指具有 1-3 个碳原子的直链或支链饱和烃基。

术语“烷氧基”表示 O-烷基。术语“C₁-C₃ 烷氧基”是指具有 O-C₁-C₃ 烷基。

术语“卤素”为氟、氯、溴或碘。优选为氟、氯、溴。

有益效果：本发明通式 (S) 所示的化合物，能抑制癌症的恶性增殖，治疗效果好、毒性低，具有良好药物代谢特性、不易产生耐药性，可用于制备治疗癌症或肿瘤相关疾病药物。

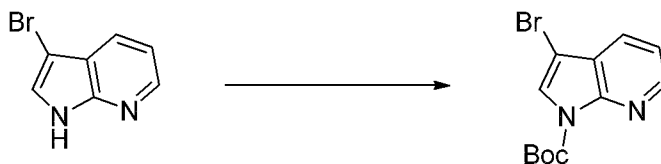
具体实施方式

以下的实施例便于更好地理解本发明，但并不限定本发明。下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的试验材料，如无特殊说明，均为自常规生化试剂商店购买得到的。下面结合具体实施例对本申请作出详细说明。

一、中间反应物的合成

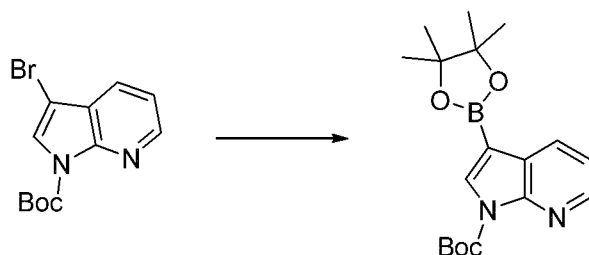
反应物 (ZA) 和反应物 (ZB) 可以直接购买或者自主研发，自主研发能够显著降低成本。自主研发反应物 (ZA) 和反应物 (ZB) 的具体制备方法如下：

(1) 1-BOC-3-溴-7-氮杂吲哚 (ZA1) 的合成



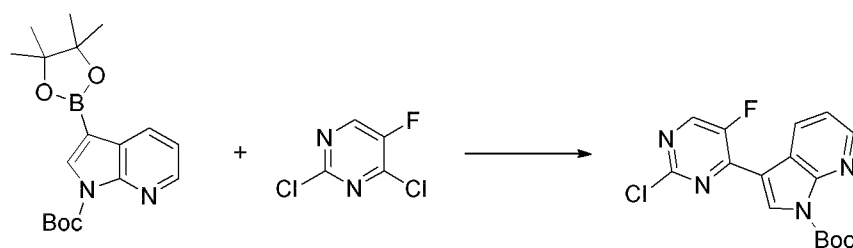
将 3-溴-7-氮杂吲哚(3.94g, 20mmol)，二碳酸二叔丁酯(4.80g, 22mmol)溶于二氯甲烷(150mL)，然后加入三乙胺(3.06g, 30mmol)，4-二甲氨基吡啶(0.49g, 4mmol)，室温反应 12 个小时，快速硅胶柱纯化得到化合物 ZA1 (5.53g, 产率为 93%)。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.55 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 1.67 (s, 9H).

(2) 叔丁基 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)-1 氢-吡咯并吡啶-1-羧酸酯 (ZA2) 的合成



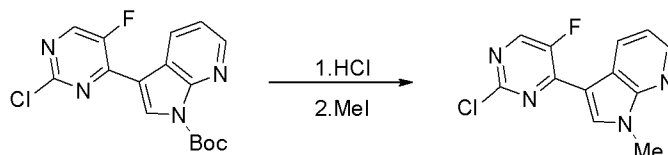
将 1-BOC-3-溴-7-氮杂吲哚(4.46g, 15mmol)溶于 Dioxane(100mL)，然后加入联硼酸频那醇酯(4.57g, 18mmol)，Pd₂(dba)₃(687mg, 0.75mmol)，PCy₃(505 mg, 1.8mmol)和醋酸钾(4.41g, 45mmol)，置换氩气三次，加热至 100℃，反应 8h。冷却过滤浓缩，快速硅胶柱纯化得到化合物 ZA2(3.87g, 产率为 75%)。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.99 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.73 (s, 9H).

(3) 叔丁基 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1 氢-吡咯并吡啶-1-羧酸酯 (ZA3) 的合成



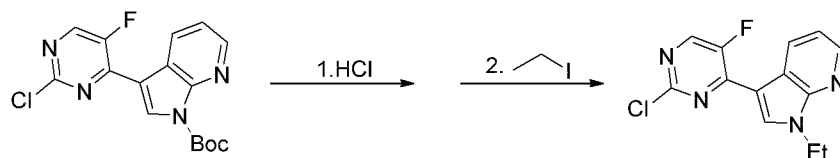
将 2, 4-二氯-5-氟嘧啶(2.34g, 14mmol)加到三颈烧瓶中, 再加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (351mg, 0.5mmol), 碳酸钠(2.65g, 25mmol), 乙二醇二甲醚(100mL)和 H_2O (12.5mL), 置换氩气三次, 加热至 80°C 。化合物 ZA2(3.44g, 10mmol)溶于乙二醇二甲醚(50mL), 缓慢滴加到三颈烧瓶中, 反应 16h。冷却过滤浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物 ZA3(1.67g, 产率为 48%)。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.99 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 4.8$ Hz, 1H), 1.73 (s, 9H)。

(4) 叔丁基 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA4) 的合成



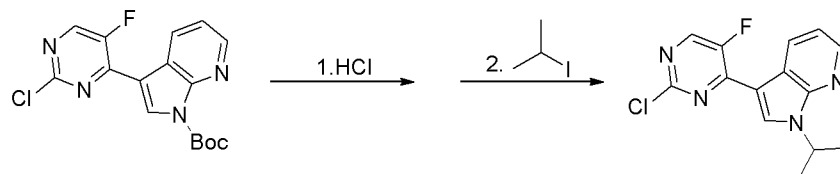
将化合物 ZA3(1.395g, 4mmol)溶于二氯甲烷(50mL), 通入现场制得的 HCl 气体, 反应两个小时后, 旋干溶剂, 得到脱 BOC 的产物, 无须纯化, 直接溶于 DMF(50mL), 冰浴的条件下加入 NaH(320mg, 8mmol), 反应 30 分钟后, 加入碘甲烷(2.27g, 16mmol), 室温反应 8 个小时, 冰浴的条件下加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 过滤浓缩溶剂, 快速硅胶柱纯化得到化合物 ZA4(600mg, 产率为 56%)。 ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.44 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 3.98 (s, 3H)。

(5) 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-乙基-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA5) 的合成



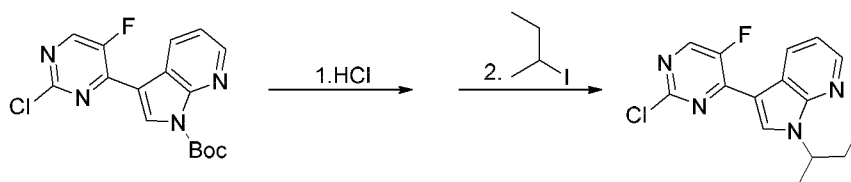
参照化合物 (ZA4) 的合成方法, 产率为 40%。

(6) 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA6) 的合成



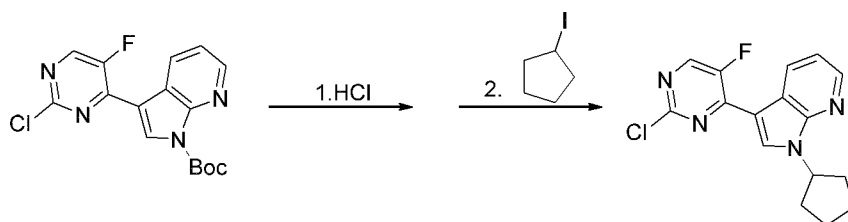
参照化合物(ZA4)的合成方法, 产率为 46%。 ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.95 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

(7) 1-(仲丁基)-3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA7) 的合成



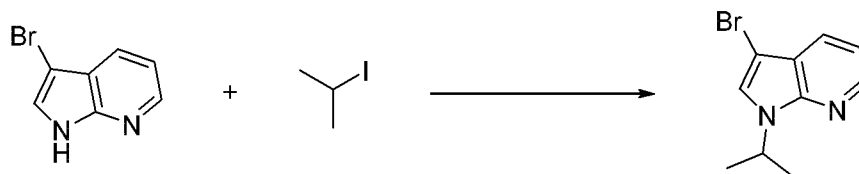
参照化合物(ZA4)的合成方法,产率为39%。

(8) 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-环戊基-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA8) 的合成



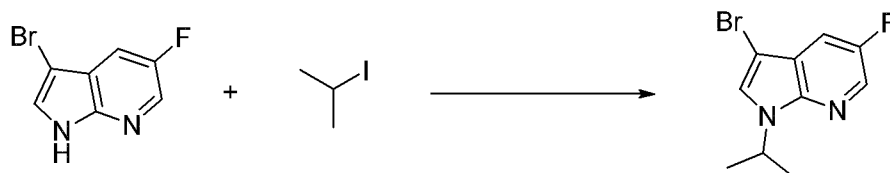
参照化合物(ZA4)的合成方法,产率为33%。

(9) 3-溴-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA9) 的合成



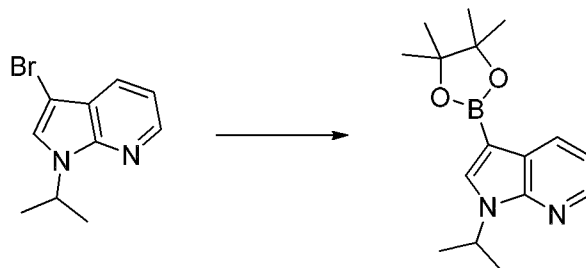
将 3-溴-7-氮杂吡啶(3.94g, 20mmol)溶于 DMF(100 mL), 冰浴的条件下加入 NaH(1.6 g, 40mmol), 反应 30 分钟后, 加入碘代异丙烷(1.36g, 80mmol), 室温反应 8 个小时, 冰浴的条件下加水淬灭, 二氯甲烷萃取, 过滤浓缩溶剂, 快速硅胶柱纯化得到化合物 ZA9 (4.21g, 产率为 88%)。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 1H), 5.26 – 5.17 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

(10) 3-溴-5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA10) 的合成



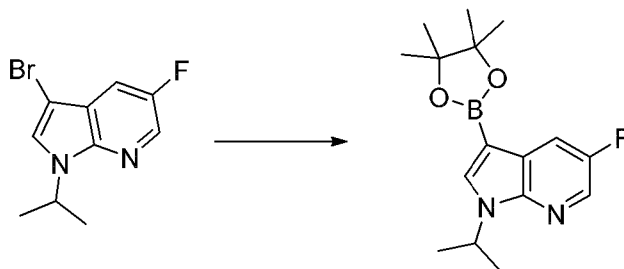
参照化合物(ZA9)的合成方法,产率为 90%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.21 (s, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 1H), 1.50 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H)。

(11) 1-异丙基-3-(四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA11) 的合成



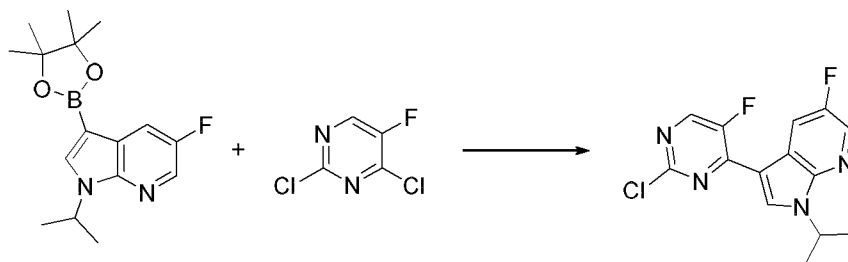
参照化合物(ZA2)的合成方法,产率为54%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.13 – 7.08 (m, 1H), 5.23 – 5.14 (m, 1H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.37 (s, 12H).

(12) 5-氟-1-异丙基-3-(四甲基-1,3,2-二噁硼戊烷-2-基)-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA12) 的合成



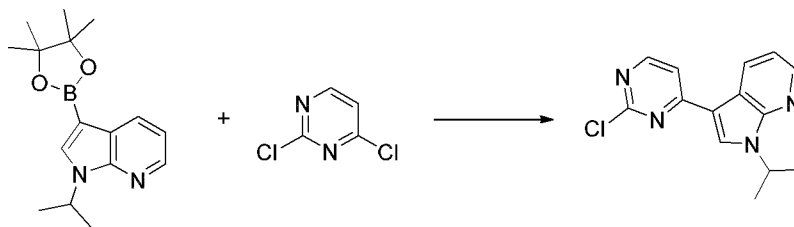
参照化合物(ZA2)的合成方法,产率为68%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 – 8.17 (m, 1H), 7.96 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.16 – 5.07 (m, 1H), 1.52 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.36 (s, 12H).

(13) 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-5-氟-1-异丙基-吡咯并吡啶 (ZA13) 的合成



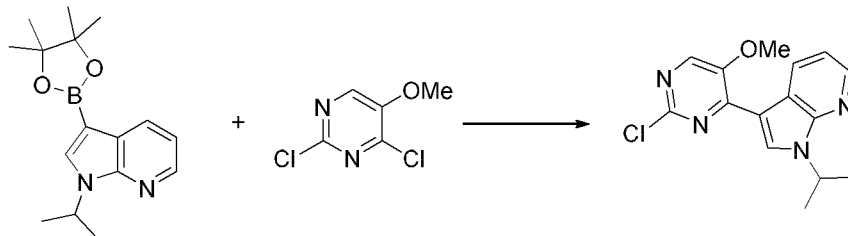
参照化合物(ZA3)的合成方法,产率为85%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.65 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 8.38 – 8.36 (m, 1H), 8.31 – 8.30 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

(14) 3-(2-氯-4-基)-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA14) 的合成



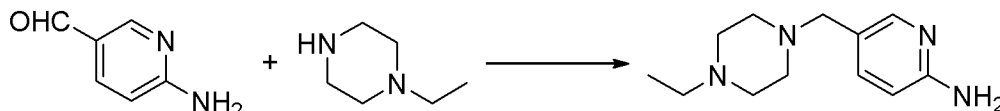
参照化合物(ZA3)的合成方法,产率为88%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

(15) 3-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶 (ZA15) 的合成



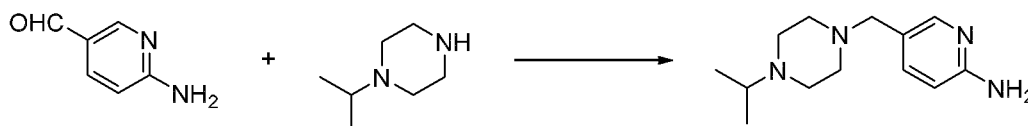
参照化合物(ZA3)的合成方法,产率为86%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.05 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 5.31 – 5.22 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

(16) 5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(ZB1)的合成



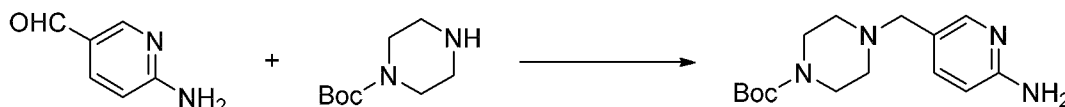
将2-氨基-5-醛基吡啶(2.34g, 10mmol)和N-乙基哌嗪(1.37g, 12mmol)溶于1, 2-二氯乙烷(50mL), 室温搅拌2个小时, 随后加入三乙酰基硼氢化钠(3.18g, 15mmol), 室温搅拌8个小时。加入1M NaOH(50mL)淬灭, DCM(50mLx3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析(DCM/MeOH=10:1)得到化合物ZB1(1.85g, 产率为84%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.74 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 10H), 0.96 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

(17) 5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(ZB2)的合成



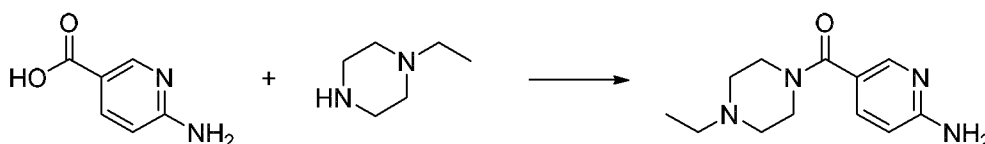
参考化合物(ZB1)的合成方法,产率为81%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 8.5, 0.8$ Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.75 (p, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 22.1$ Hz, 8H), 1.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

(18) 叔丁基 4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(ZB3)的合成



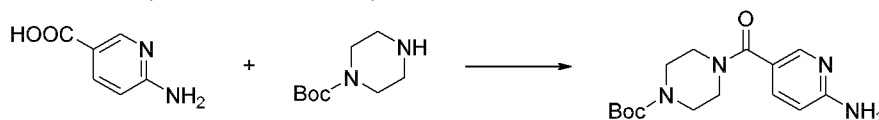
参考化合物(ZB1)的合成方法,产率为86%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.93 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 3.43 – 3.37 (m, 6H), 2.36 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 1.45 (s, 9H).

(19) (6-氨基吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮(ZB4)的合成



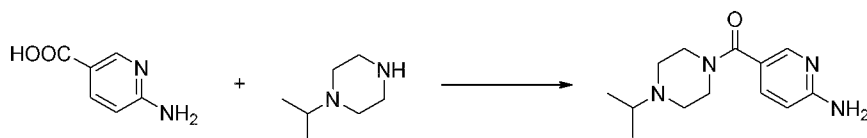
称取6-氨基烟酸(1.38g, 10mmol), N, N'-羰基二咪唑(3.24g, 20mmol)溶于DMF(50mL), 70℃反应10分钟, 室温再搅拌1个小时, 加入N-乙基哌嗪(1.37g, 12mmol), 室温反应过夜, 浓缩, 快速硅胶柱纯化得到化合物ZB4(1.92g, 产率为82%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 2.49 – 2.42 (m, 6H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

(20) 叔丁基 4-(6-氨基烟碱酰基)哌嗪-1-羧酸酯(ZB5)的合成



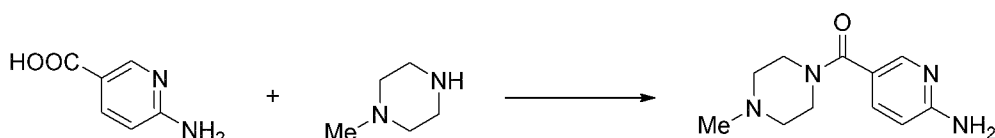
参考化合物(ZB4)的合成方法,产率为87%。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.65 – 3.56 (m, 4H), 3.48 – 3.42 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

(21) (6-氨基吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮(ZB6)的合成



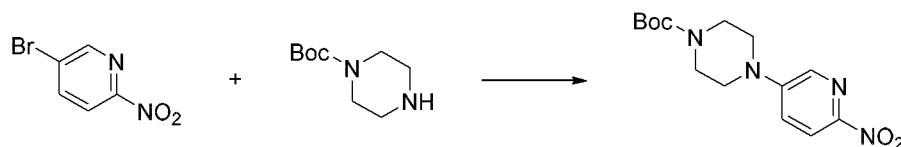
参考化合物(ZB4)的合成方法,产率为85%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.65 (s, 4H), 2.74 (dt, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 2.53 (s, 4H), 1.05 (td, *J* = 6.2, 5.7, 4.0 Hz, 6H)。

(22) (6-氨基吡啶-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮(ZB7)的合成

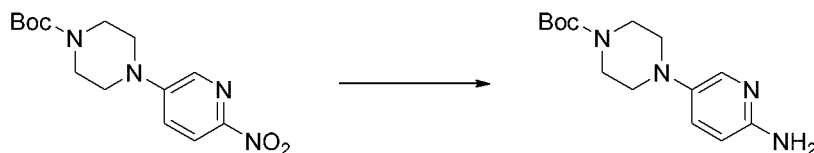


参考化合物(ZB4)的合成方法,产率为87%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.19 (dd, *J* = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.69 – 3.65 (m, 4H), 2.46 – 2.42 (m, 4H), 2.33 (s, 3H)。

(23) 叔丁基 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯(ZB8)的合成



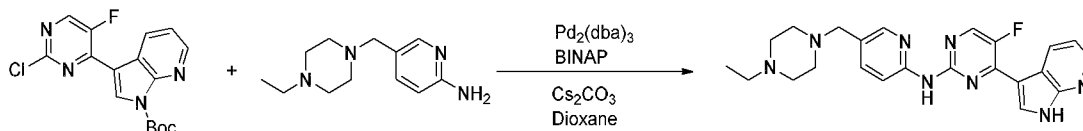
步骤一,叔丁基 4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯的合成:称取 5-溴-2-硝基吡啶(0.41g, 2.0mmol),叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(0.48g, 2.6mmol)和三乙胺(0.41g, 4.0mmol)溶于 DMSO(5mL),加热至 60℃,反应 18 个小时。冷却过滤浓缩,快速硅胶柱纯化得到化合物叔丁基 4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯(0.49g,产率为80%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 6.6, 4.0 Hz, 4H), 3.47 (dd, *J* = 6.5, 4.1 Hz, 4H), 1.49 (s, 9H)。



步骤二,叔丁基 4-(6-氨基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯的合成:称取叔丁基 4-(6-硝基吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯(0.31g, 1.0mmol),还原铁粉(0.17g, 3.0mmol)和氯化铵(0.49g, 9.0mmol)溶于 70%乙醇(10mL),加热至 70℃,反应 6 个小时。冷却过滤浓缩,快速硅胶柱纯化得到化合物 ZB8(0.24g,产率为85%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.14 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.95 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H)。

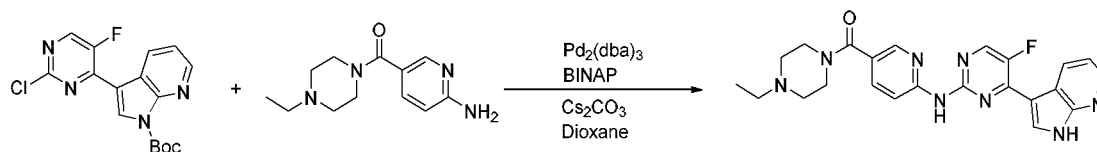
二、化合物 S-1- S-44 的合成

实施例 1: N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(S-1)的合成



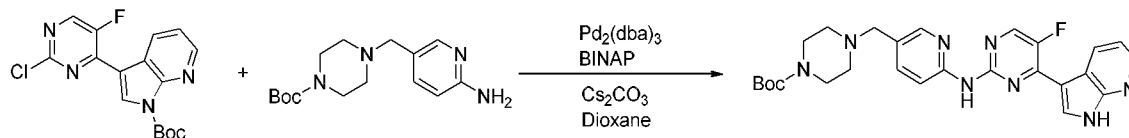
化合物 ZA3(348.7mg, 1.0mmol)和 ZB1(264.4mg, 1.2mmol)溶于二氧六环(10mL), 然后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45.8mg, 0.05mmol), BINAP(62.3mg, 0.1mmol), 碳酸铯(651.6mg, 2.0mmol), 置换氩气三次, 加热至 100°C , 反应 12h。冷却过滤浓缩柱层析(DCM/MeOH=20:1, v/v)得到化合物 S-1(207.6mg, 48%收率), 白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 1H), 3.65-3.50 (m, 8H), 1.48 (s, 9H).

实施例 2: (4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮 (S-2) 的合成



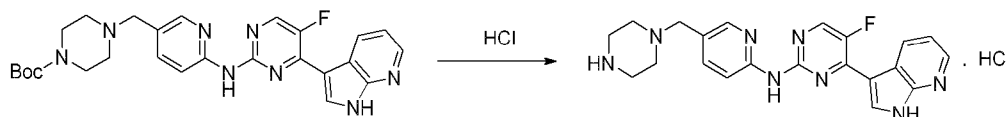
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 42%, 白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.55 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.33 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 2.4$, 0.8 Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.6$, 1.7 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.7$, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.0$, 4.7 Hz, 1H), 3.57 – 3.53 (m, 4H), 2.41 – 2.34 (m, 6H), 1.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 3: 叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮)哌嗪-1-羧酸酯 (S-3) 的合成



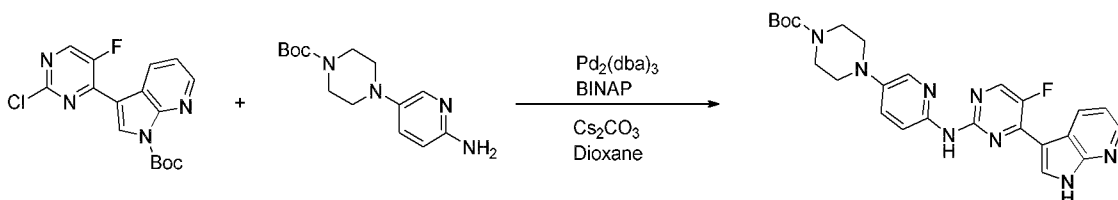
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 45%, 白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.53 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.30 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 4.6$, 1.7 Hz, 1H), 8.29 – 8.28 (m, 1H), 8.22 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0$, 4.6 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.32 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.34 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 1.39 (s, 9H).

实施例 4: 5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)-4-(1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-胺盐酸盐 (S-4) 的合成



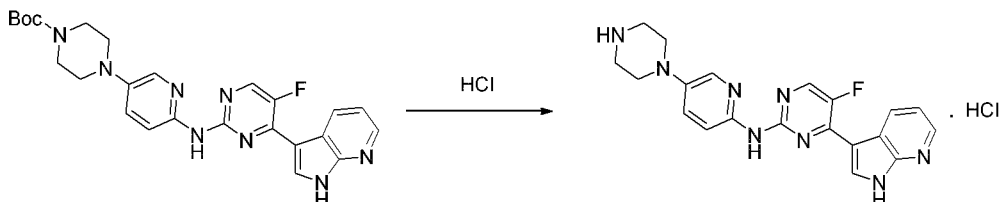
取实施例 3 化合物 (120 mg) 溶于二氯甲烷 (40 mL) 中, 0°C 条件下通入 HCl 气体反应 2 h。反应结束后, 浓缩得到化合物 S4, 产率为 100%, 淡黄色固体。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.98 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 10.07 (s, 2H), 9.37 (dd, $J = 8.0$, 1.5 Hz, 1H), 8.70 – 8.68 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 9.0$, 2.1 Hz, 1H), 8.46 – 8.43 (m, 2H), 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.0$, 4.8 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.52 – 3.49 (m, 8H).

实施例 5: 叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯 (S-5) 的合成



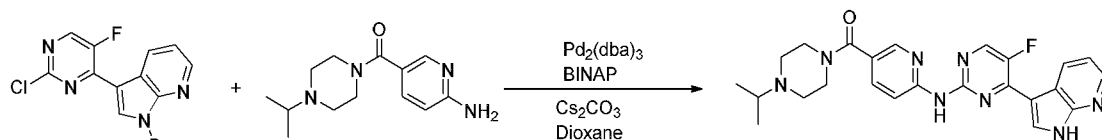
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 44%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.50 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.27 – 8.25 (m, 1H), 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.49 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.09 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 1.43 (s, 9H).

实施例 6: 5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)-4-(1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (S-6) 的合成



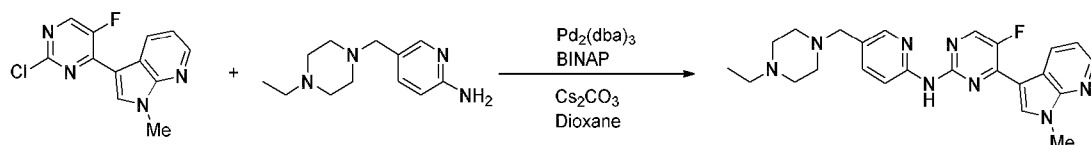
参考实施例 4 的合成方法, 产率为 100%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.98 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 9.66 (s, 2H), 9.30 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.45 – 8.43 (m, 2H), 8.27 (dd, *J* = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 3.48 – 3.46 (m, 4H), 3.29 – 3.25 (m, 4H).

实施例 7: (6-((5-氟-4-(1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-7) 的合成



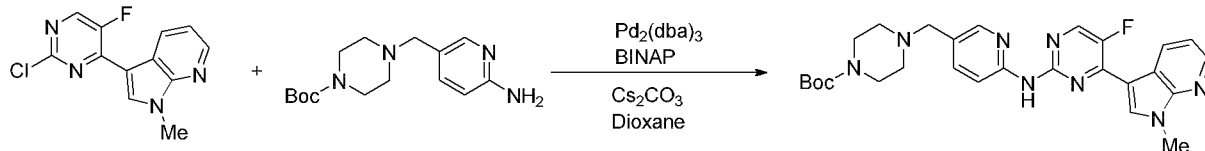
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 40%, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.56 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 9.33 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.39 – 8.36 (m, 2H), 8.32 – 8.30 (m, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.55 – 3.51 (m, 4H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.48 – 2.46 (m, 4H), 0.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

实施例 8: N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-甲基-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (S-8) 的合成



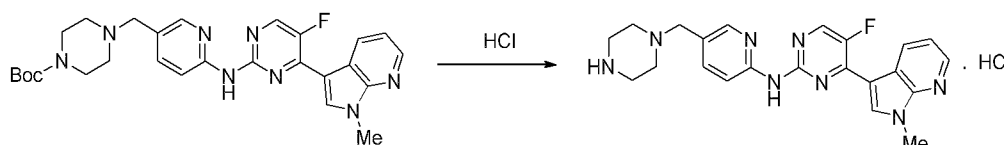
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 48%, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.92 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.33 – 8.30 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 2.56 – 2.42 (m, 10H), 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 9: 叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮)哌嗪-1-羧酸酯 (S-9) 的合成



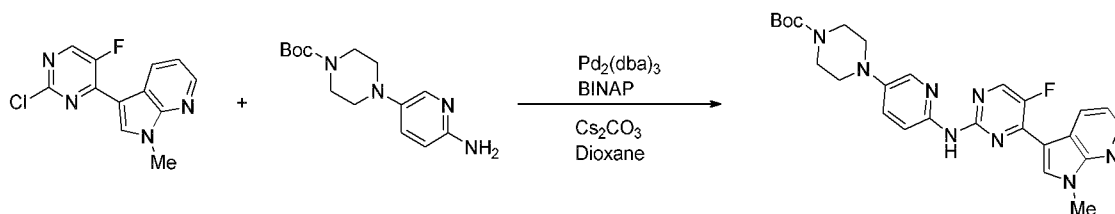
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 47%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.33 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 8.43 – 8.40 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.35 – 3.31 (m, 4H), 2.35 – 2.33 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

实施例 10: 5-氟-4-(1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (S-10) 的合成



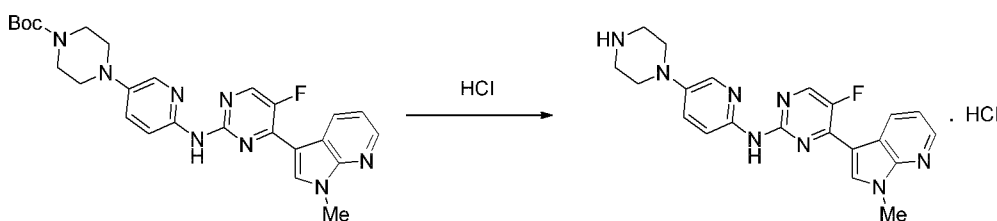
参考实施例 4 的合成方法, 产率为 100%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.37 (s, 1H), 10.02 (s, 2H), 9.32 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 8.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.51 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 8.46 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.52 – 3.49 (m, 8H).

实施例 11: 叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯 (S-11) 的合成



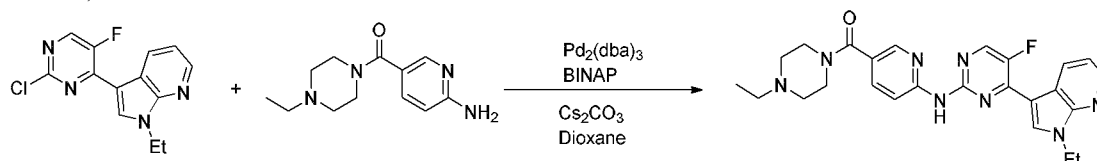
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 43%, 白固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.94 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.28 – 8.25 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 5.1 Hz, 4H), 3.09 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.50 (s, 9H).

实施例 12: 5-氟-4-(1-甲基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (S-12) 的合成



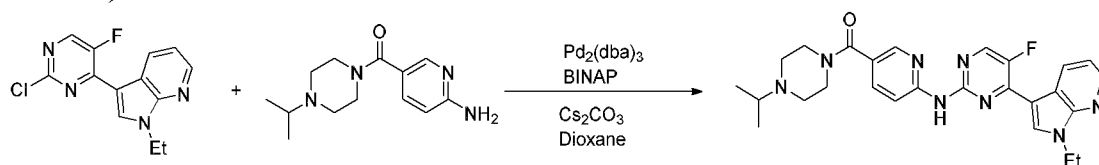
参考实施例 4 的合成方法, 产率为 100%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.01 (s, 1H), 9.48 (s, 2H), 9.23 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 9.6, 2.9 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.46 – 3.44 (m, 4H), 3.28 – 3.26 (m, 4H).

实施例 13: (6-((1-乙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-13) 的合成



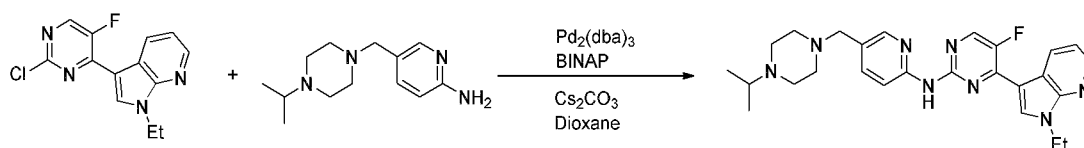
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 42%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.92 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.46 – 8.44 (m, 3H), 8.34 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 4H), 2.50 – 2.45 (m, 6H), 1.58 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

实施例 14: (6-((1-乙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-14) 的合成



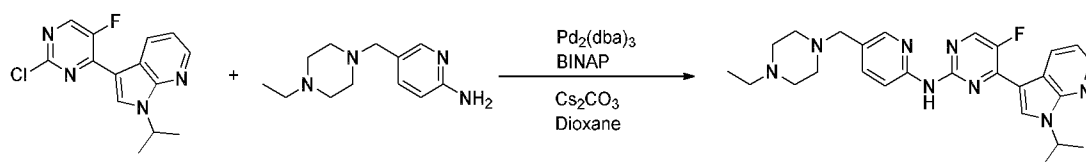
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 43%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.47 – 8.43 (m, 4H), 8.35 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.78 – 3.60 (m, 4H), 2.79 – 2.72 (m, 1H), 2.60 – 2.51 (m, 4H), 1.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

实施例 15: 4-(1-乙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基) 甲基)吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺 (S-15) 的合成



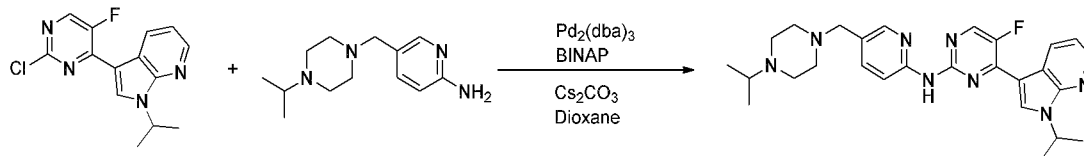
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 43%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.94 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.33 – 8.30 (m, 2H), 8.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 4.46 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.71 – 2.51 (m, 8H), 1.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

实施例 16: N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (S-16) 的合成



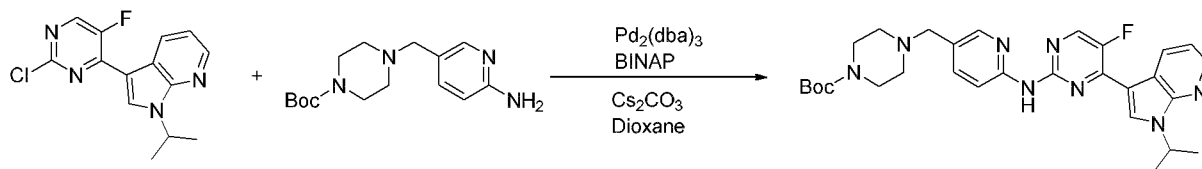
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 47%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.93 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 4.6, 1.7$ Hz, 1H), 8.34 – 8.31 (m, 2H), 8.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.56 – 2.43 (m, 10H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 17: 5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (S-17) 的合成



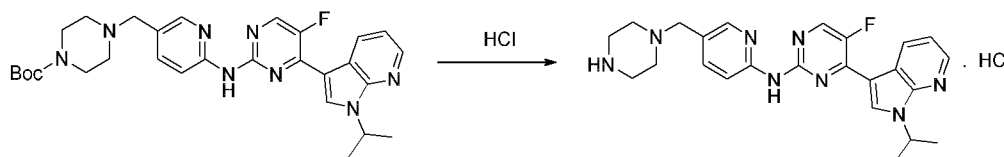
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 49%, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.94 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.34 – 8.31 (m, 2H), 8.23 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.73 – 2.56 (m, 9H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.09 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

实施例 18: 叔丁基 4-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮)哌嗪-1-羧酸酯 (S-18) 的合成



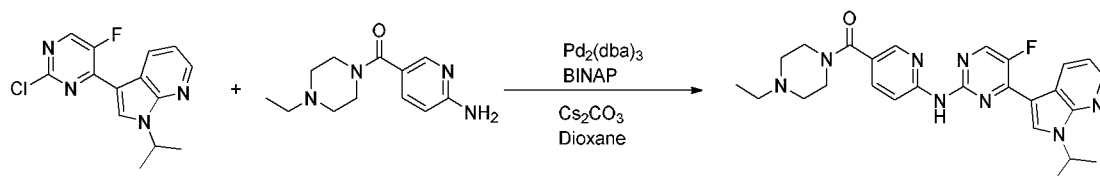
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 42%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.17 (s, 1H), 9.32 (dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 5.23 – 5.16 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.35 – 3.31 (m, 4H), 2.33 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 1.39 (s, 9H).

实施例 19: 5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺盐酸盐 (S-19) 的合成



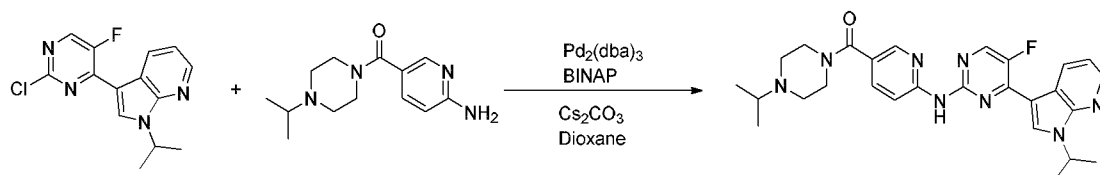
参考实施例 4 的合成方法, 产率为 100%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.00 (s, 1H), 9.85 (s, 2H), 9.30 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.47 – 8.42 (m, 2H), 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.49 – 3.46 (m, 10H), 1.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

实施例 20: (4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮 (S-20) 的合成



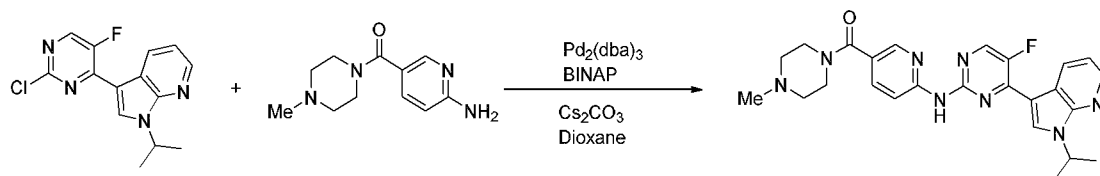
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 52%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.90 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 – 8.46 (m, 2H), 8.43 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 4H), 2.70 – 2.64 (m, 4H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.24 – 1.21 (m, 3H).

实施例 21: (6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-21) 的合成



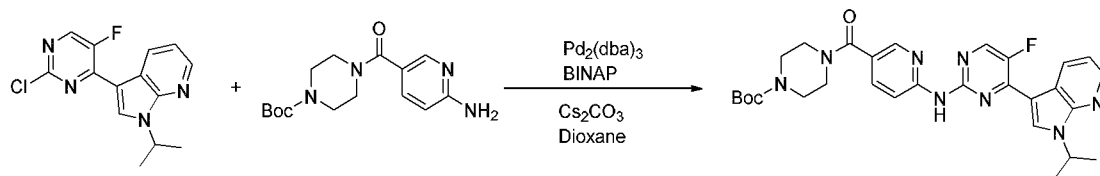
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 50%, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.92 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.51 – 8.43 (m, 1H), 8.46 – 8.42 (m, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.8, 2.2, 0.5$ Hz, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 4H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.58 – 2.55 (m, 4H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

实施例 22: (6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮 (S-22) 的合成



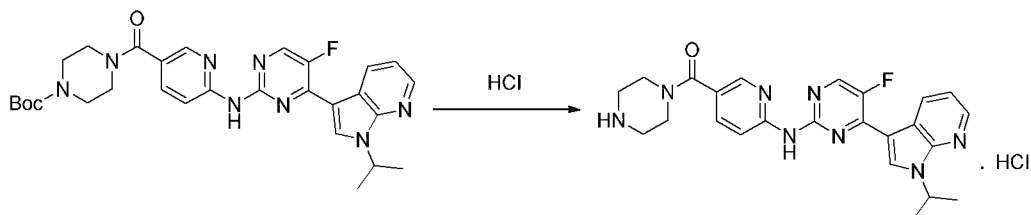
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 48%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.48 – 8.46 (m, 1H), 8.46 – 8.42 (m, 3H), 8.35 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 3.73 – 3.63 (m, 4H), 2.48 – 2.46 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

实施例 23: 叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯 (S-23) 的合成



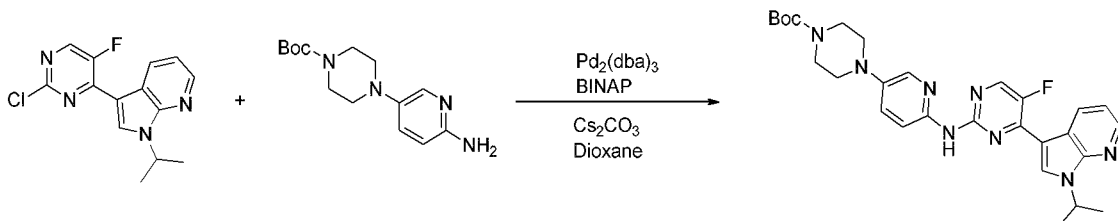
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 52%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.91 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.51 – 8.45 (m, 3H), 8.43 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 5.34 – 5.25 (m, 1H), 3.66 – 3.62 (m, 4H), 3.51 – 3.47 (m, 4H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.48 (s, 9H).

实施例 24: (6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮 (S-24) 的合成



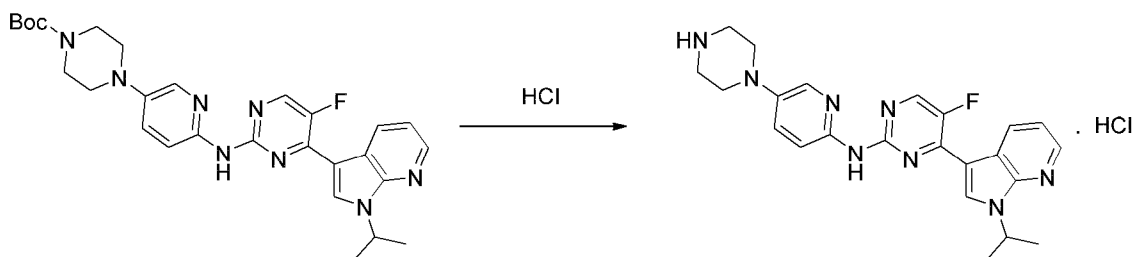
参考实施例 4 的合成方法, 产率为 100%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.81 (s, 1H), 9.58 (s, 2H), 9.33 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.2$ Hz, 2H), 8.45 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.18 – 8.15 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 3.80 – 3.77 (m, 4H), 3.20 – 3.17 (m, 4H), 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

实施例 25: 叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)哌嗪-1-羧酸酯 (S-25) 的合成



参考实施例 1 的合成方法, 产率为 47%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.93 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.52 – 8.41 (m, 1H), 8.29 – 8.26 (m, 2H), 8.17 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 0H), 8.03 (dd, $J = 3.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.1, 3.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 5.32 – 5.26 (m, 1H), 3.61 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 3.09 (t, $J = 5.1$ Hz, 4H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.50 (s, 9H).

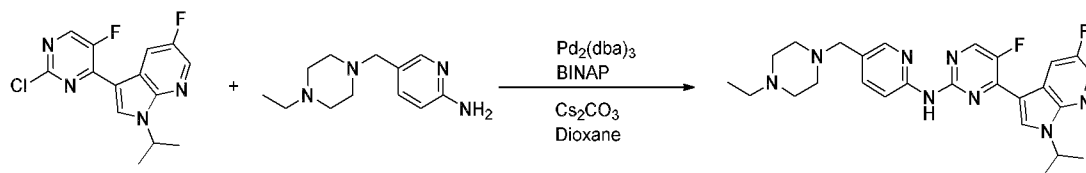
实施例 26: 5-氟-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-(哌嗪-1-基)吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺盐酸盐 (S-26) 的合成:



参考实施例 4 的合成方法, 产率为 100%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.67 (s, 1H), 10.17 (s, 2H), 9.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.34 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 8.04 – 8.02 (m, 2H), 7.32 (dd,

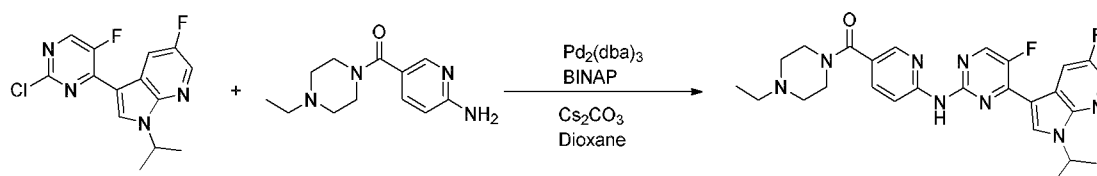
$J = 8.0, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.22 – 5.15 (m, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 4H), 3.25 – 3.23 (m, 4H), 1.59 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 6H).

实施例 27: N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (S-27) 的合成



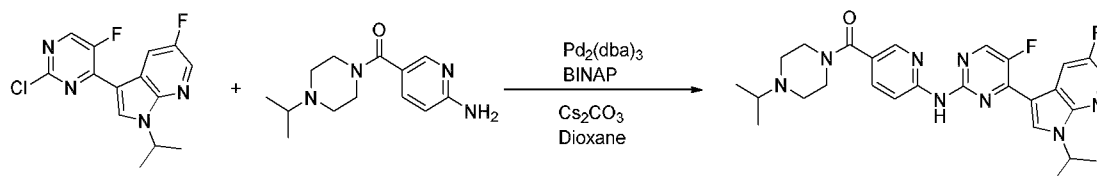
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 43%, 白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.67 (dd, $J = 9.5, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.29 (dd, $J = 2.8, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.26 – 8.24 (m, 2H), 8.21 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.7, 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.25 – 5.18 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.54 – 2.42 (m, 10H), 1.61 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 1.10 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

实施例 28: (4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮 (S-28) 的合成



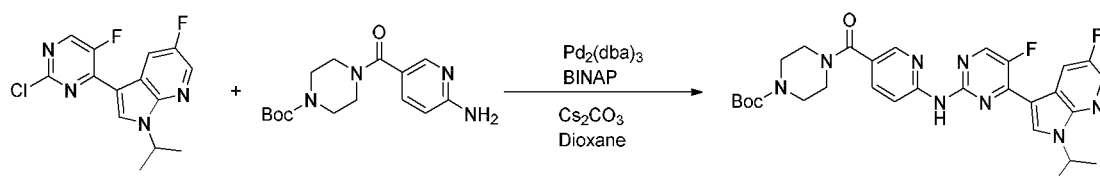
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 46%, 白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 8.66 (dd, $J = 9.5, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.47 (dd, $J = 2.3, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.37 (dd, $J = 8.7, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J = 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 8.30 – 8.29 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.7, 2.3 \text{ Hz}$, 1H), 5.26 – 5.19 (m, 1H), 3.75 – 3.65 (m, 4H), 2.51 – 2.45 (m, 6H), 1.61 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 1.12 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H).

实施例 29: (6-((5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-29) 的合成



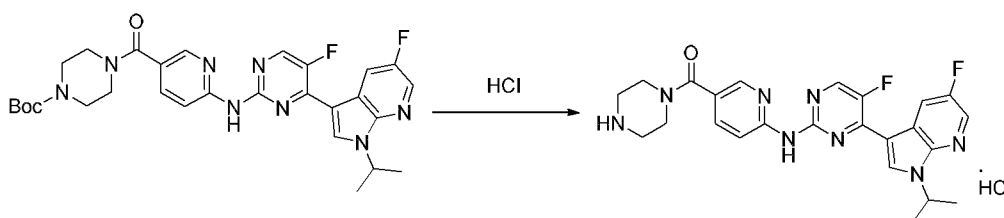
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 43%, 白色固体。 ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ 8.66 (dd, $J = 9.4, 2.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.48 (dd, $J = 2.3, 0.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.39 – 8.35 (m, 3H), 8.30 (dd, $J = 2.8, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 8.23 (d, $J = 2.1 \text{ Hz}$, 1H), 7.81 (ddd, $J = 8.6, 2.3, 0.5 \text{ Hz}$, 1H), 5.27 – 5.18 (m, 1H), 3.80 – 3.56 (m, 4H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.53 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 6H), 1.07 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 6H).

实施例 30: 叔丁基 4-(6-((5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)烟酰)哌嗪-1-羧酸酯 (S-30) 的合成



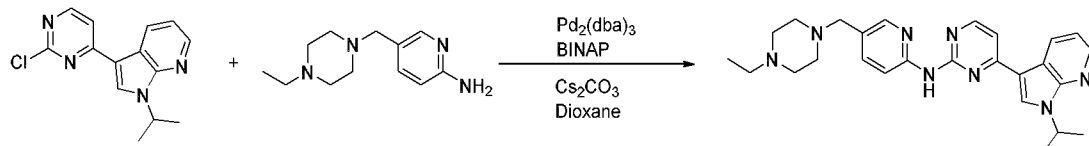
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 45%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.67 – 8.63 (m, 2H), 8.51 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.40 – 8.37 (m, 2H), 8.30 (dd, $J = 2.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 5.27 – 5.18 (m, 1H), 3.71 – 3.61 (m, 4H), 3.54 – 3.49 (m, 4H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.49 (s, 9H).

实施例 31: (6-((5-氟-4-(5-氟-1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮 (S-31) 的合成



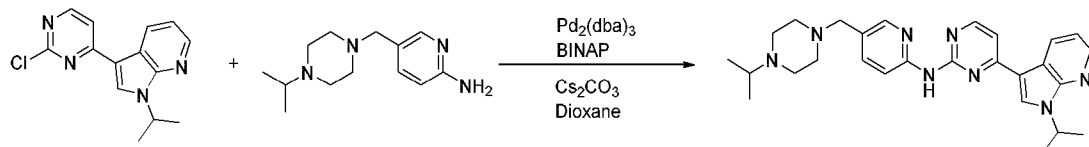
参考实施例 4 的合成方法, 产率为 100%, 白色固体。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.75 (s, 1H), 9.93 (s, 2H), 9.22 – 9.17 (m, 1H), 8.69 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.62 – 8.59 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.34 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.19 – 5.10 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 4H), 3.24 – 3.16 (m, 4H), 1.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

实施例 32: N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)嘧啶-2-胺 (S-32) 的合成



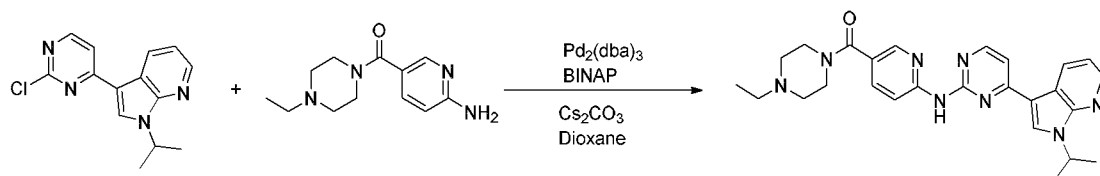
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 41%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.70 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.33 – 5.24 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.56 – 2.44 (m, 10H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

实施例 33: 4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (S-33) 的合成



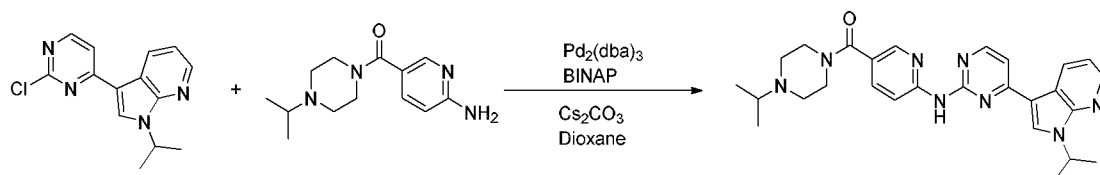
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 42%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.70 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 5.33 – 5.24 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.95 – 2.61 (m, 9H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

实施例 34: (4-乙基哌嗪-1-基)(6-((4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮 (S-34) 的合成



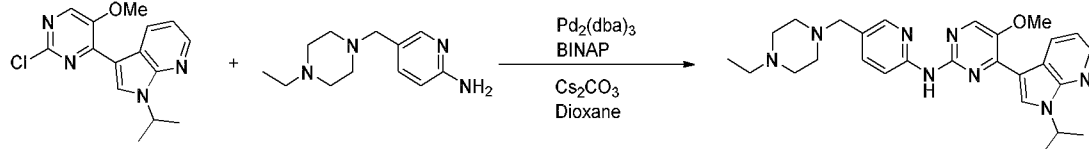
参考实施例 1 的合成方法,产率为 47%,白色固体。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 9.19 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.55 – 8.52 (m, 2H), 8.41 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.33 – 5.24 (m, 1H), 3.88 – 3.55 (m, 4H), 2.49 – 2.43 (m, 6H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.11 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

实施例 35: (6-((4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基) 嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基) (4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-35) 的合成



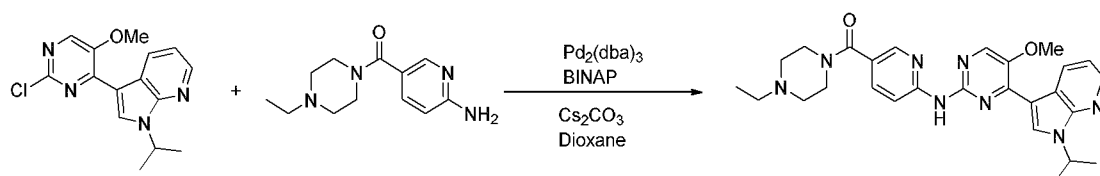
参考实施例 1 的合成方法,产率为 45%,白色固体。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 8.69 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.33 – 5.24 (m, 1H), 3.83 – 3.53 (m, 4H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.57 – 2.54 (m, 4H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

实施例 36: N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-甲氧基嘧啶-2-胺 (S-36) 的合成



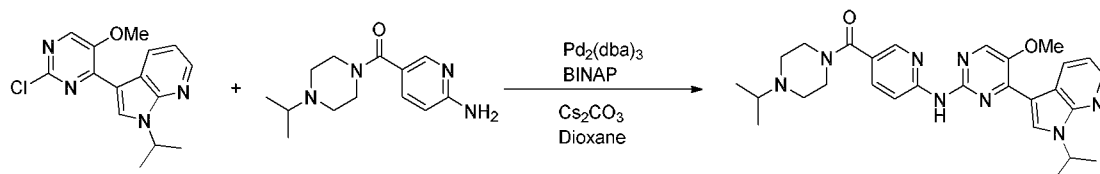
参考实施例 1 的合成方法,产率为 47%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-d) δ 9.01 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.40 – 8.38 (m, 2H), 8.34 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 10H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.09 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

实施例 37: (4-乙基哌嗪-1-基)(6-((4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)甲酮 (S-37) 的合成



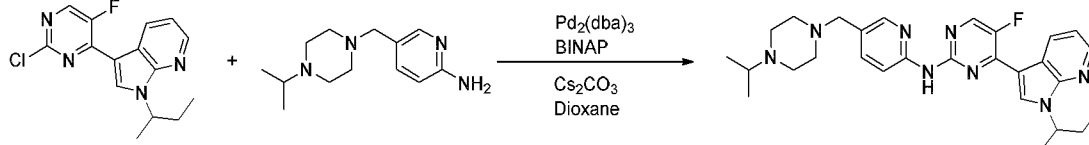
参考实施例 1 的合成方法,产率为 43%,白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.00 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J = 8.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.44 – 8.43 (m, 1H), 8.41 – 8.40 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 5.32 – 5.25 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.82 – 3.59 (m, 4H), 2.49 – 2.44 (m, 6H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

实施例 38: (6-((4-(1-异丙基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-38) 的合成



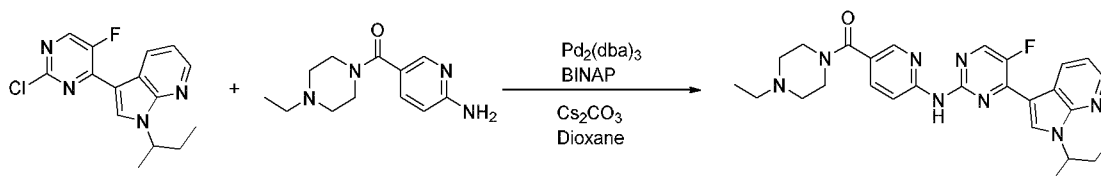
参考实施例 1 的合成方法,产率为 42%。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.98 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 – 8.45 (m, 2H), 8.40 – 8.39 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.77 – 3.60 (m, 4H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 4H), 1.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H)。

实施例 39: 4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (S-39) 的合成



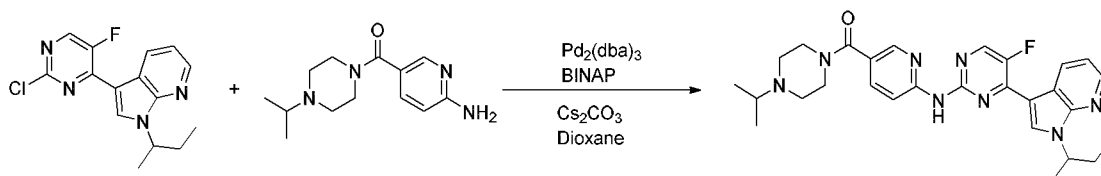
参考实施例 1 的合成方法,产率为 45%,白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.94 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.34 – 8.32 (m, 2H), 8.25 – 8.21 (m, 2H), 8.14 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 1H), 5.12 – 5.03 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.70 – 2.53 (m, 9H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.06 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

实施例 40: (6-((4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-乙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-40) 的合成



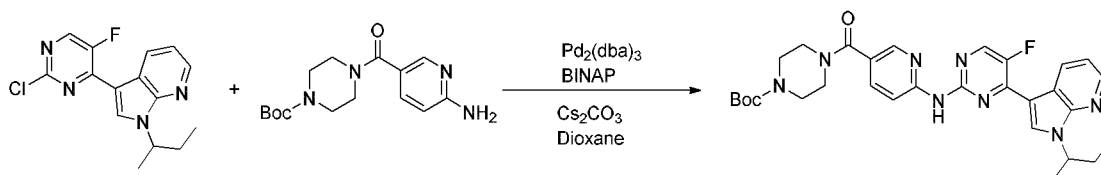
参考实施例 1 的合成方法,产率为 51%,白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.92 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.48 – 8.45 (m, 2H), 8.42 (dd, $J = 4.6, 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 4H), 2.50 – 2.45 (m, 6H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

实施例 41: (6-((4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基)胺)吡啶-3-基)(4-异丙基哌嗪-1-基)甲酮 (S-41) 的合成



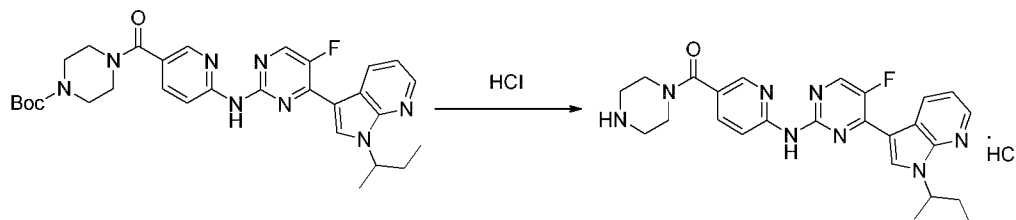
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 52%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.93 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.46 – 8.42 (m, 3H), 8.34 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.25 – 7.23 (m, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 1H), 3.81 – 3.54 (m, 4H), 2.78 – 2.72 (m, 1H), 2.62 – 2.49 (m, 4H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 42: 叔丁基 4-(6-((4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基) 胺) 烟酰) 哌嗪-1-羧酸酯 (S-42) 的合成



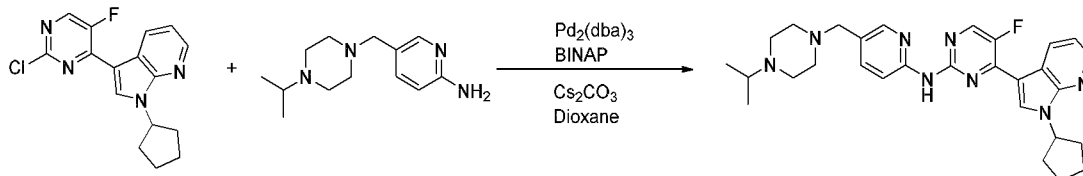
参考实施例 1 的合成方法, 产率为 50%。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.92 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.45 – 8.42 (m, 2H), 8.34 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.1, 4.8$ Hz, 1H), 5.13 – 5.04 (m, 1H), 3.70 – 3.47 (m, 8H), 2.03 – 1.94 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.48 (s, 9H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

实施例 43: (6-((4-(1-(仲丁基)-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟嘧啶-2-基) 胺) 吡啶-3-基)(哌嗪-1-基) 甲酮 (S-43) 的合成:



参考实施例 4 的合成方法, 产率为 100%, 白色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.43 (s, 1H), 9.82 (s, 2H), 9.38 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 16.0, 2.2$ Hz, 2H), 8.45 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 4.6$ Hz, 1H), 5.04 – 4.98 (m, 1H), 3.86 – 3.77 (m, 4H), 3.21 – 3.17 (m, 4H), 2.11 – 1.92 (m, 2H), 1.59 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

实施例 44: 4-(1-环戊基-1 氢-吡咯并吡啶-3-基)-5-氟-N-(5-((4-异丙基哌嗪-1-基) 甲基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺 (S-44) 的合成



参考实施例 1 的合成方法,产率为 43%,白色固体。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.92 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.43 (dd, $J = 4.7, 1.6$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 4.7$ Hz, 1H), 5.39 – 5.35 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.38 – 2.97 (m, 9H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.00 – 1.94 (m, 4H), 1.87 – 1.83 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

三、生物学评价实验

(1) CDK6 激酶活性分析检测方法

为考察实施例化合物 S1-S44 对 CDK6/cyclinD1 蛋白激酶的抑制作用,采用 PerkinElmer 公司的 Lance Ultra 方法进行检测。在检测板中将蛋白激酶、Ulight 标记的多肽底物、ATP 及化合物混合,并孵育反应。之后,加入 EDTA 终止反应,并加入镧(Eu)螯合物标记的抗体进行检测。本实验采用 PerkinElmer 公司的 Envision 仪器进行分析,模式为 TR-FRET。在 320/340nm 波长激发后,可以发射 665 nm 和 615 nm 波长的荧光信号。Eu 可以将能量转移至相邻的荧光物质 Ulight 受体上,再对该发射光进行检测。首先用 DMSO 将化合物溶解并稀释至 2 mM,然后 3 倍稀释 10 个浓度,使最终实验板中化合物浓度为 10 μ M 至 0.508 nM。再将 CDK6/cyclinD1 (Life_Technologies) 和 Ulight-4E-BPI-peptide substrate (珀金埃尔默) 分别用反应缓冲液 (50 mM Hepes pH 7.5, 10 mM MgCl₂, 0.01% Birj-35, 1 mM EDTA, 2 mM DTT) 稀释至 1 nM 和 50 nM,取 5 μ L 多肽和激酶混合液与 100 μ L 不同浓度的化合物在 OptiPlate-384 微孔板中混合,在室温下孵育 15 分中后加入 5 μ L 的 350 μ M ATP 溶液,室温孵育 90 min,最后加入 10 μ L 检测溶液 (2nM Eu-labeled antibody, 10 mM EDTA 以及 1 $\times$ 检测缓冲液)室温孵育 60 min 后检测。IC₅₀ 结果用 IDBS 公司的 XLfit5 进行分析。

测得的 IC₅₀ 值如下表 1,从实验结果可以看出,本发明实例化合物对 CDK6 激酶活性具有很强的抑制活性。

表 1 本发明化合物对 CDK6 激酶活性的 IC₅₀ 测量值

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
1	130	16	30	31	32
2	120	17	10	32	42
3	>10000	18	>10000	33	27
4	251	19	33	34	45
5	>10000	20	35	35	36
6	56	21	25	36	2622
7	46	22	38	37	2200
8	440	23	>1000	38	1869
9	>10000	24	18	39	36
10	905	25	>10000	40	46
11	>10000	26	86	41	25
12	445	27	53	42	>1000
13	113	28	45	43	69
14	126	29	40	44	24
15	87	30	>1000	/	/

由表可见,本发明化合物对 CDK6 激酶用非常良好的抑制活性,其中实施例 17 对 CDK6 的抑制活性最强,将其进行进一步的体内活性评估。

(2) 化合物急性毒性测定

受试动物：ICR 小鼠（由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供）；18-22g；雌性；共 20 只。

受试样品：实施例 17

组别剂量设置：一共设置四组，对照组；1000mg/kg 组；5000mg/kg 组；10000mg/kg 组；灌胃药物，给药组每组给药 1 次，对照组给予等量溶媒，每组 5 只小鼠，观察 14 天；

实验结果：各组小鼠给药后 12 个小时之内，动物未见异常。给药 24 个小时内未见动物死亡，给药第 14 天后动物未见死亡。未见其他明显异常。因此，受试药物灌胃给予 1000 mg/kg, 5000 mg/kg, 10000 mg/kg 未见毒性反应，实施例 17 的安全性良好。

(3) 化合物抗多发性骨髓瘤活性测定

受试样品：实施例 17 和阳性药 Palbociclib

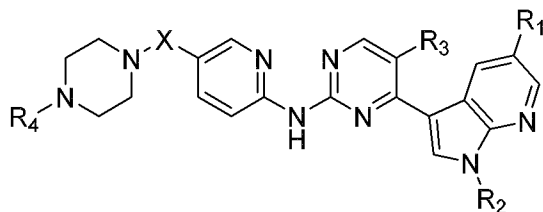
实验方法：取生长旺盛期的肿瘤，在无菌条件下，人多发性骨髓瘤 PRMI8226 细胞接种 48 只 BALB/c 裸小鼠右侧腋窝皮下，细胞接种量为 5×10^6 。裸小鼠移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径，待肿瘤生长至 85 mm^3 左右时挑选生长状态良好且肿瘤大小均一性较好的荷瘤裸鼠 24 只，分成 4 组，每组 6 只，即（1）模型对照组（给予等量溶媒）；

（2）阳性药 Palbociclib 组（给药量为 100mg/kg）；（3）实施例 17 低剂量组（给药量为 100mg/kg）；（4）实施例 17 高剂量组（给药量为 200mg/kg）。使用测量瘤径的方法，动态观察受试物的抗肿瘤效应。肿瘤直径的测量次数为隔天一次，测量肿瘤直径的同时称量裸鼠体重。给药 23 天后脱颈处死裸鼠，手术剥取瘤块称重。

实验结果显示：实施例 17 剂量为 100 mg/kg，每天灌胃给药 1 次，给药 23 天时，对人多发性骨髓瘤细胞 PRMI8226 裸小鼠移植瘤的 T/C(%)为 58.3%，抑瘤率为 34.1%；实施例 17 剂量为 200 mg/kg，每天灌胃给药 1 次，给药 23 天时，对人多发性骨髓瘤细胞 PRMI8226 裸小鼠移植瘤的 T/C(%)为 33.8%，抑瘤率为 61.5%。阳性药 Palbociclib 剂量为 100 mg/kg，每天灌胃给药 1 次，给药 23 天时，对人多发性骨髓瘤细胞 PRMI8226 裸小鼠移植瘤的 T/C(%)为 37.9%，抑瘤率为 55.6%。实验结果显示，各组裸鼠给药期间体重未见明显下降。因此，实施例 17 对人多发性骨髓瘤细胞 PRMI8226 裸鼠异种移植瘤生长有显著的抑制作用，并且实施例 17 高剂量组对人多发性骨髓瘤 PRMI8226 异种移植瘤荷瘤裸鼠抗肿瘤活性强于阳性药 Palbociclib 组。

权 利 要 求 书

1. 一种如式 (S) 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:



(S);

其中,

所述 X 选自 C(O) 或 (CH₂)_n; n 为 0-8;

所述 R₁ 选自氢或卤素;

所述 R₂ 选自氢、C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基;

所述 R₃ 选自氢或卤素;

所述 R₄ 选自氢或 C₁-C₈ 烷基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述 X 为 C(O) 或 (CH₂)_n; n 为 0-4。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述 R₁ 为氢或氟。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述 R₂ 为氢、C₁-C₄ 烷基、环戊烷基或环己烷基。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述 R₃ 为氢或氟。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述 R₄ 为氢或 C₁-C₃ 烷基。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述 X 选自 C(O) 或 (CH₂)_n; n 为 0 或 1;

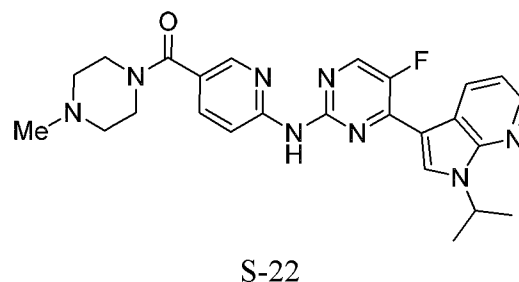
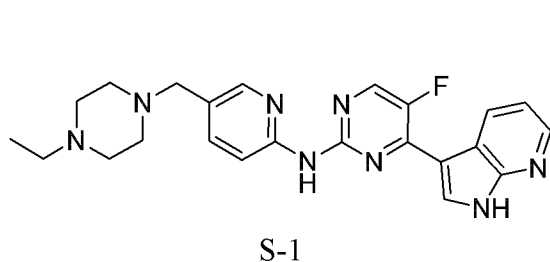
所述 R₁ 选自氢或氟;

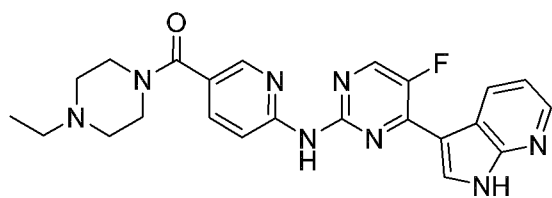
所述 R₂ 选自氢、甲基、乙基、异丙基、异丁基或环戊烷基;

所述 R₃ 选自氢或氟;

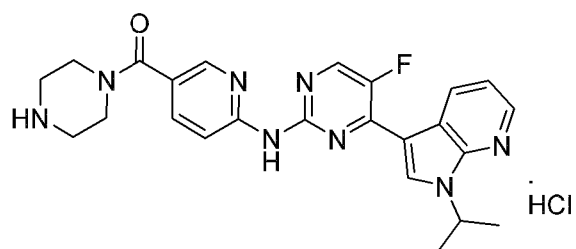
所述 R₄ 选自: 氢、甲基、乙基或异丙基。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于: 选自以下化合物:

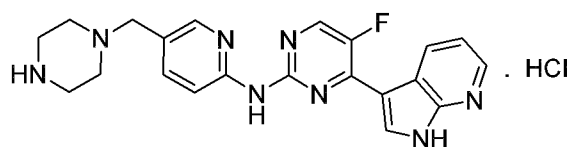




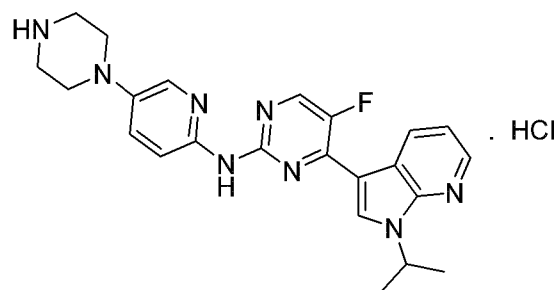
S-2



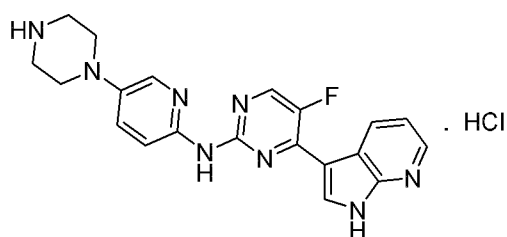
S-24



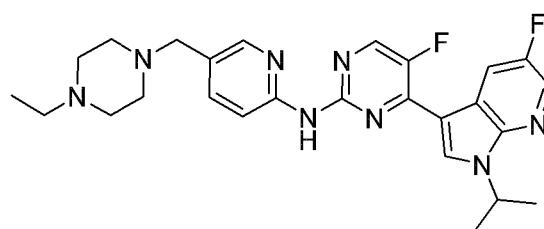
S-4



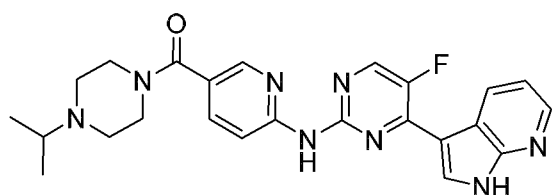
S-26



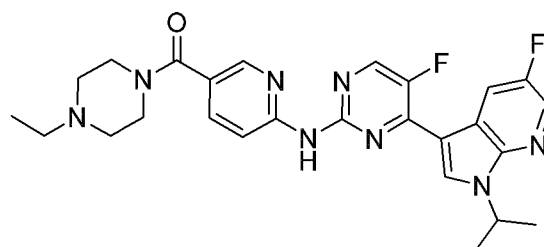
S-6



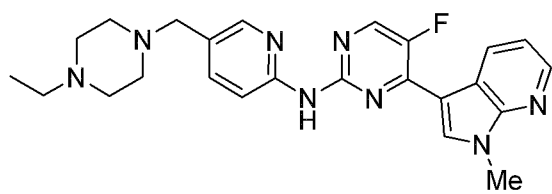
S-27



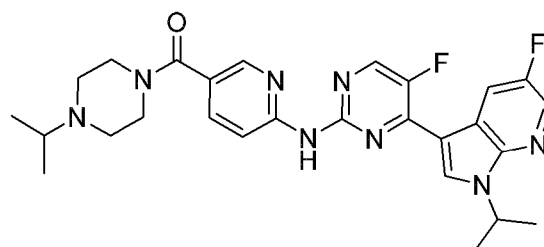
S-7



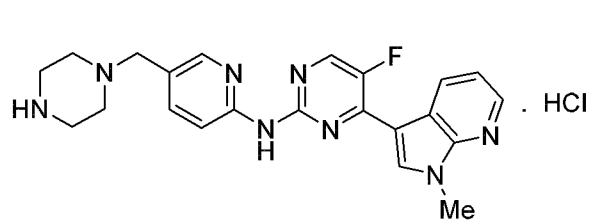
S-28



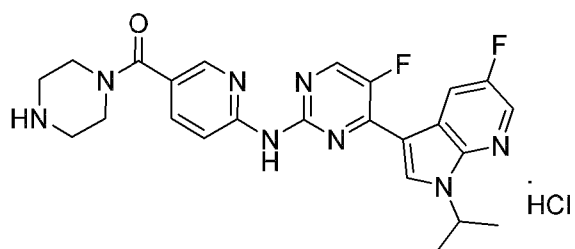
S-8



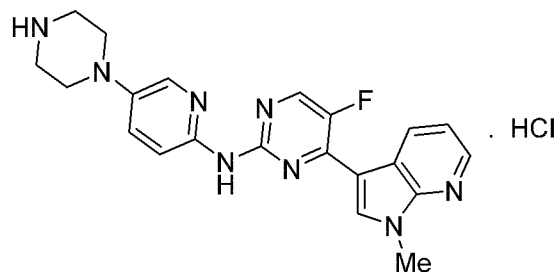
S-29



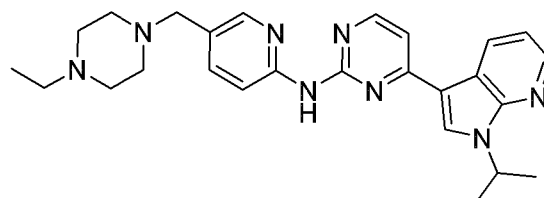
S-10



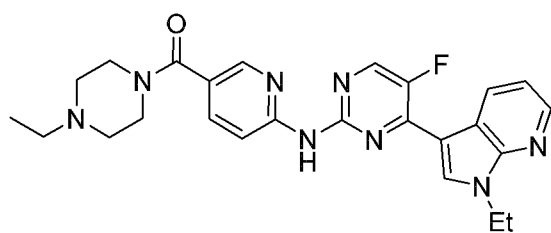
S-31



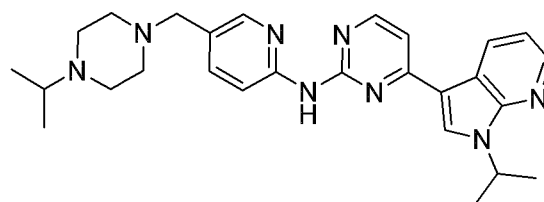
S-12



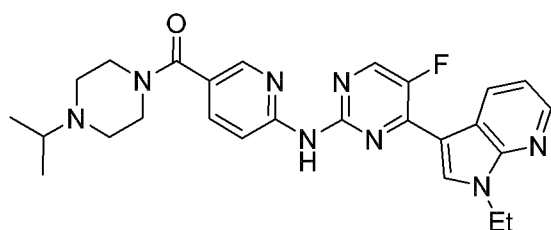
S-32



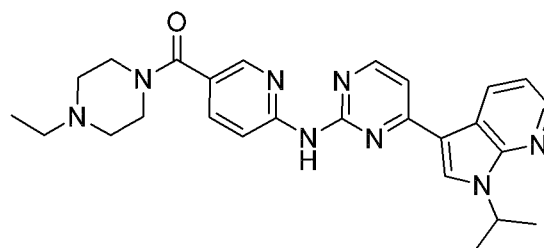
S-13



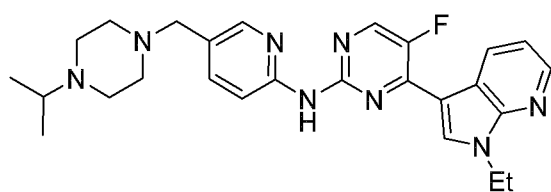
S-33



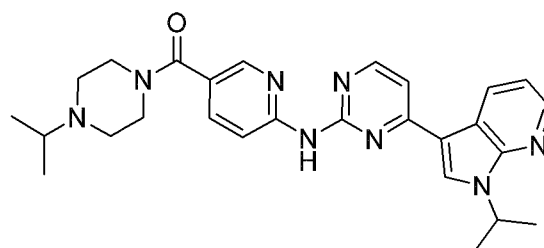
S-14



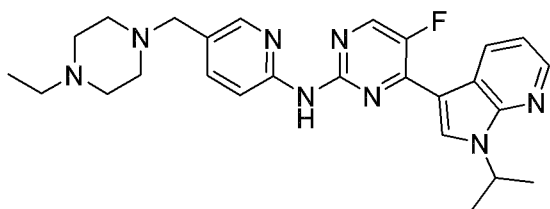
S-34



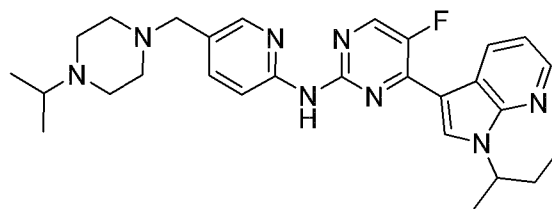
S-15



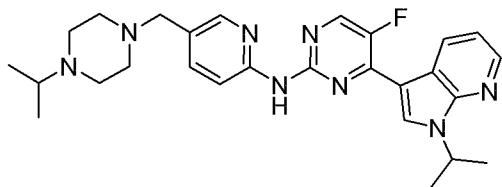
S-35



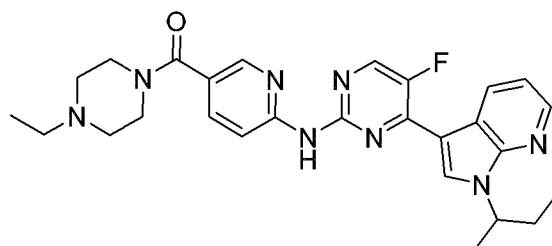
S-16



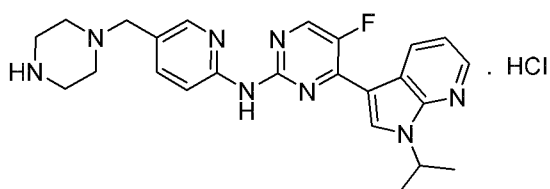
S-39



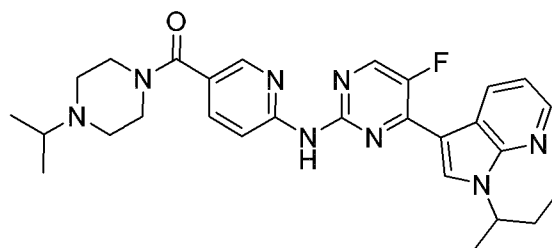
S-17



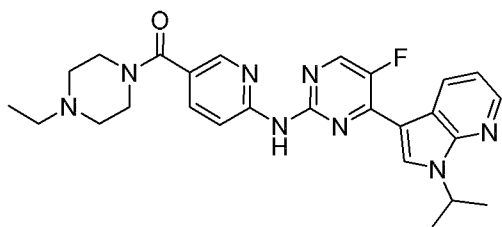
S-40



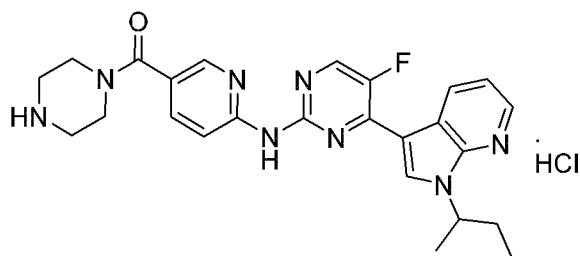
S-19



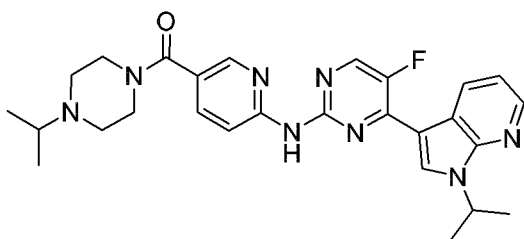
S-41



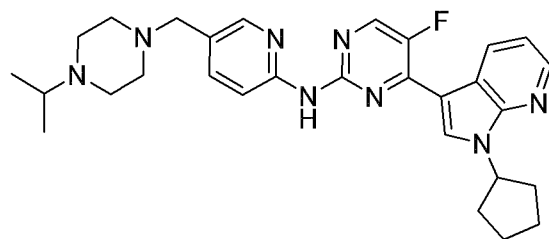
S-20



S-43

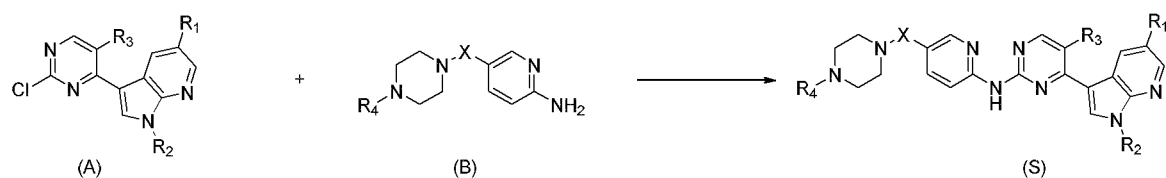


S-21



S-44

9. 一种权利要求 1 所述的化合物的制备方法, 其特征在于: 由化合物 (A) 与化合物 (B) 在钯催化剂的作用下经偶联反应制备化合物 (S):



所述 X 选自 C(O) 或 (CH₂)_n; n 为 0-8;

所述 R₁ 选自氢或卤素;

所述 R₂ 选自氢、C₁-C₈ 烷基或 C₃-C₆ 环烷基;

所述 R₃ 选自氢或卤素;

所述 R₄ 选自氢或 C₁-C₈ 烷基。

10. 权利要求 1~8 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 9 制备的化合物在制备 CDK6 激酶抑制剂中的应用; 所述 CDK6 激酶抑制剂用于治疗癌症或肿瘤相关疾病; 所述癌症或肿瘤相关疾病包括多发性骨髓瘤、白血病、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、骨癌、脑癌、头颈癌、肠癌、胰腺癌、膀胱癌、睾丸癌、卵巢癌以及子宫内膜癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/084057

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D471, A61K31, A61P35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, WPABS, VEN, ENTXT, CJFD, REG, CAPLUS: 中国药科大学, 氮杂呋啉, 嘧啶胺, 癌, 肿瘤, azaindole, pyrimidinylamine, cyclin-dependent kinase 6, inhibitor, cancer, tumor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 113248500 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 13 August 2021 (2021-08-13) claims 1-10	1-10
X	CN 107382974 A (YANGZHOU NO.3 PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 24 November 2017 (2017-11-24) description, paragraphs 6-11, 25-34 and 42-45	1-10
A	WO 2018045957 A1 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 15 March 2018 (2018-03-15) description, pages 2-3, 6 and 31, table 1, embodiments 1, 12, 24 and 76	1-10
A	CN 112390793 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 23 February 2021 (2021-02-23) entire document	1-10
A	CN 107286134 A (SHANGHAI XUNHE PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 24 October 2017 (2017-10-24) entire document	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

09 May 2022

Date of mailing of the international search report

15 June 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/084057

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105732615 A (SHANDONG XUANZHU MEDICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 06 July 2016 (2016-07-06) entire document	1-10
A	CN 101723936 A (SHANGHAI GENOMICS, INC.) 09 June 2010 (2010-06-09) entire document	1-10
A	CN 1694705 A (SCHERING CORP. et al.) 09 November 2005 (2005-11-09) entire document	1-10
A	WO 2020108661 A1 (HANGZHOU INNOGATE PHARMA CO., LTD.) 04 June 2020 (2020-06-04) entire document	1-10
A	WO 2021003517 A1 (AUCENTRA THERAPEUTICS PTY LTD.) 14 January 2021 (2021-01-14) entire document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/084057

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113248500	A	13 August 2021	None			
CN	107382974	A	24 November 2017	None			
WO	2018045957	A1	15 March 2018	WO	2018045956	A1	15 March 2018
				CN	109952295	A	28 June 2019
				CN	109963842	A	02 July 2019
				CN	112250669	A	22 January 2021
				TW	201811771	A	01 April 2018
				CN	112225724	A	15 January 2021
CN	112390793	A	23 February 2021	None			
CN	107286134	A	24 October 2017	US	2019071427	A1	07 March 2019
				JP	2019510821	A	18 April 2019
				WO	2017177836	A1	19 October 2017
				EP	3444246	A1	20 February 2019
CN	105732615	A	06 July 2016	None			
CN	101723936	A	09 June 2010	US	2011263541	A1	27 October 2011
				WO	2010051781	A1	14 May 2010
CN	1694705	A	09 November 2005	ZA	200501854	B	12 September 2005
				EP	1545533	A1	29 June 2005
				US	2004102452	A1	27 May 2004
				JP	2011074088	A	14 April 2011
				KR	20050057072	A	16 June 2005
				MX	PA05002574	A	08 September 2005
				WO	2004022062	A1	18 March 2004
				PE	20040998	A1	30 December 2004
				NZ	539163	A	30 March 2007
				US	2006173017	A1	03 August 2006
				AU	2003265901	A1	29 March 2004
				AR	041135	A1	04 May 2005
				CA	2497539	A1	18 March 2004
				TW	200412966	A	01 August 2004
				JP	2006500391	A	05 January 2006
WO	2020108661	A1	04 June 2020	US	2022041577	A1	10 February 2022
				CN	113166105	A	23 July 2021
WO	2021003517	A1	14 January 2021	CA	3146375	A1	14 January 2021
				AU	2020311297	A1	03 February 2022

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/084057

A. 主题的分类 C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																													
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D471, A61K31, A61P35 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNTXT, WPABS, VEN, ENTXT, CJFD, REG, CAPLUS:中国药科大学, 氮杂呋啶, 嘧啶胺, 癌, 肿瘤, azaindole, pyrimidinylamine, cyclin-dependent kinase 6, inhibitor, cancer, tumor																													
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 113248500 A (中国药科大学) 2021年8月13日 (2021 - 08 - 13) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107382974 A (扬州市三药制药有限公司) 2017年11月24日 (2017 - 11 - 24) 说明书第6-11、25-34、42-45段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018045957 A1 (江苏豪森药业集团有限公司等) 2018年3月15日 (2018 - 03 - 15) 说明书第2-3、6、31页, 表1, 实施例1、12、24、76</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 112390793 A (中国药科大学) 2021年2月23日 (2021 - 02 - 23) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107286134 A (上海勋和医药科技有限公司) 2017年10月24日 (2017 - 10 - 24) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105732615 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2016年7月6日 (2016 - 07 - 06) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101723936 A (上海睿星基因技术有限公司) 2010年6月9日 (2010 - 06 - 09) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 1694705 A (先灵公司等) 2005年11月9日 (2005 - 11 - 09) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 113248500 A (中国药科大学) 2021年8月13日 (2021 - 08 - 13) 权利要求1-10	1-10	X	CN 107382974 A (扬州市三药制药有限公司) 2017年11月24日 (2017 - 11 - 24) 说明书第6-11、25-34、42-45段	1-10	A	WO 2018045957 A1 (江苏豪森药业集团有限公司等) 2018年3月15日 (2018 - 03 - 15) 说明书第2-3、6、31页, 表1, 实施例1、12、24、76	1-10	A	CN 112390793 A (中国药科大学) 2021年2月23日 (2021 - 02 - 23) 全文	1-10	A	CN 107286134 A (上海勋和医药科技有限公司) 2017年10月24日 (2017 - 10 - 24) 全文	1-10	A	CN 105732615 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2016年7月6日 (2016 - 07 - 06) 全文	1-10	A	CN 101723936 A (上海睿星基因技术有限公司) 2010年6月9日 (2010 - 06 - 09) 全文	1-10	A	CN 1694705 A (先灵公司等) 2005年11月9日 (2005 - 11 - 09) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																											
PX	CN 113248500 A (中国药科大学) 2021年8月13日 (2021 - 08 - 13) 权利要求1-10	1-10																											
X	CN 107382974 A (扬州市三药制药有限公司) 2017年11月24日 (2017 - 11 - 24) 说明书第6-11、25-34、42-45段	1-10																											
A	WO 2018045957 A1 (江苏豪森药业集团有限公司等) 2018年3月15日 (2018 - 03 - 15) 说明书第2-3、6、31页, 表1, 实施例1、12、24、76	1-10																											
A	CN 112390793 A (中国药科大学) 2021年2月23日 (2021 - 02 - 23) 全文	1-10																											
A	CN 107286134 A (上海勋和医药科技有限公司) 2017年10月24日 (2017 - 10 - 24) 全文	1-10																											
A	CN 105732615 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2016年7月6日 (2016 - 07 - 06) 全文	1-10																											
A	CN 101723936 A (上海睿星基因技术有限公司) 2010年6月9日 (2010 - 06 - 09) 全文	1-10																											
A	CN 1694705 A (先灵公司等) 2005年11月9日 (2005 - 11 - 09) 全文	1-10																											
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																													
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																													
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期																											
2022年5月9日		2022年6月15日																											
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员																											
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		李勇 电话号码 62084574																											

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/084057

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	W0 2020108661 A1 (杭州英创医药科技有限公司) 2020年6月4日 (2020 - 06 - 04) 全文	1-10
A	W0 2021003517 A1 (AUCENTRA THERAPEUTICS PTY LTD) 2021年1月14日 (2021 - 01 - 14) 全文	1-10

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/084057

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	113248500	A	2021年8月13日	无			
CN	107382974	A	2017年11月24日	无			
WO	2018045957	A1	2018年3月15日	WO	2018045956	A1	2018年3月15日
				CN	109952295	A	2019年6月28日
				CN	109963842	A	2019年7月2日
				CN	112250669	A	2021年1月22日
				TW	201811771	A	2018年4月1日
				CN	112225724	A	2021年1月15日
CN	112390793	A	2021年2月23日	无			
CN	107286134	A	2017年10月24日	US	2019071427	A1	2019年3月7日
				JP	2019510821	A	2019年4月18日
				WO	2017177836	A1	2017年10月19日
				EP	3444246	A1	2019年2月20日
CN	105732615	A	2016年7月6日	无			
CN	101723936	A	2010年6月9日	US	2011263541	A1	2011年10月27日
				WO	2010051781	A1	2010年5月14日
CN	1694705	A	2005年11月9日	ZA	200501854	B	2005年9月12日
				EP	1545533	A1	2005年6月29日
				US	2004102452	A1	2004年5月27日
				JP	2011074088	A	2011年4月14日
				KR	20050057072	A	2005年6月16日
				MX	PA05002574	A	2005年9月8日
				WO	2004022062	A1	2004年3月18日
				PE	20040998	A1	2004年12月30日
				NZ	539163	A	2007年3月30日
				US	2006173017	A1	2006年8月3日
				AU	2003265901	A1	2004年3月29日
				AR	041135	A1	2005年5月4日
				CA	2497539	A1	2004年3月18日
				TW	200412966	A	2004年8月1日
				JP	2006500391	A	2006年1月5日
WO	2020108661	A1	2020年6月4日	US	2022041577	A1	2022年2月10日
				CN	113166105	A	2021年7月23日
WO	2021003517	A1	2021年1月14日	CA	3146375	A1	2021年1月14日
				AU	2020311297	A1	2022年2月3日