

(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
2020 年 10 月 22 日 (22.10.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/211563 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 473/34 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61K 31/52* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/078034

(22) 国际申请日: 2020 年 3 月 5 日 (05.03.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910299910.7 2019年4月15日 (15.04.2019) CN

(71) 申请人: 浙江大学(ZHEJIANG UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路路866号, Zhejiang 310058 (CN)。

(72) 发明人: 崔孙良(CUI, Sunliang); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路路866号药学院431室, Zhejiang 310058 (CN)。 齐纪凤(QI, Jifeng); 中国浙江省杭州市西湖区余杭塘路路866号药学院431室, Zhejiang 310058 (CN)。

(74) 代理人: 杭州求是专利事务所有限公司(HANGZHOU QIUSHI PATENT OFFICE CO., LTD.); 中国浙江省杭州市西湖区玉古路147号黄鸿年科技综合大楼, 215室/赵杭丽, Zhejiang 310013 (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, 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。

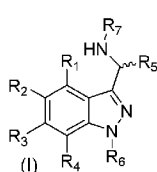
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: INDAZOLE COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 吡唑类化合物及其制备方法和应用



(57) Abstract: The present invention provides indazole compounds, a preparation method therefor and use thereof. The present invention uses indazole as a structural mother nucleus to design and synthesize a series of new small molecule PI3K δ inhibitors, and tests the PI3K δ kinase inhibitory activity and MV-4-11 cell activity on such compounds. The indazole compounds provided in the present invention exhibit better kinase subtype selectivity, and exhibit better in vitro proliferation inhibitory activity on tumor cell lines. The present invention can be used in the preparation of anti-tumor medicaments and in the preparation of active medicaments for inhibiting PI3K δ kinase, providing a new route for research on anti-tumor medicaments. The raw materials of the present invention are cheap and easily available, and the preparation method is simple and suitable for large-scale production. The structural general formula is as follows: (I).

(57) 摘要: 本发明提供一种吡唑类化合物及制备方法和应用。本发明以吡唑作为结构母核, 设计并合成了一系列全新的小分子PI3K δ 抑制剂, 并对该类化合物进行了PI3K δ 激酶抑制活性测试和MV-4-11细胞活性测试, 本发明提供的吡唑类化合物表现出更好的激酶亚型选择性, 并且对肿瘤细胞株表现出了更好的体外增殖抑制活性。可在制备抗肿瘤药物以及在制备抑制PI3K δ 激酶的活性药物中的应用, 为抗肿瘤药物研究提供了新的途径。本发明原料廉价易得、制备方法简单、适合大规模生产。结构通式如下: (I)

WO 2020/211563 A1

吡啶类化合物及其制备方法和应用

技术领域

[0001]本发明属于药物化学领域，具体涉及一种吡啶类化合物及制备方法和在制备抗肿瘤药物中的应用。

背景技术

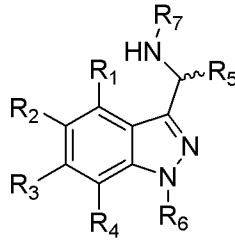
[0002]一直以来，恶性肿瘤严重威胁着人类健康，特别是 B 细胞恶性肿瘤，包括慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤等。早期的治疗手段主要是通过传统的细胞毒药物来缓解患者的症状随着生物学家们对肿瘤形成机制的深入研究，肿瘤细胞内各种生理过程如信号通路的转导、细胞周期的调控、细胞凋亡、血管生成等逐渐被人们所认识。其中 PI3K/Akt 信号传导通路是哺乳动物中重要的信号通路，其信号传导的异常激活被认为与肿瘤的发生和发展密切相关。

[0003]在 PI3K/Akt 信号通路中，PI3Ks 是重要的节点蛋白，它是一类脂激酶，具有丝氨酸/苏氨酸(ser/Thr)激酶活性和磷脂酰肌醇激酶的活性，其功能主要是磷酸化磷脂酰肌醇的 3' 羟基。PI3Ks 主要通过两种方式激活，一种是通过 RTKs 或 GPCRs 激活，另一种方式是通过催化亚基 p110 与 Ras 结合促使 PI3K 活化。被激活的 PI3Ks 磷酸化 PIP2 形成 PIP3，PIP3 作为第二信使，募集和激活蛋白激酶 PDK1 和 Akt，从而激活下游效应器，调控细胞的增殖、分化、存活和迁移。

[0004]PI3K δ 作为 PI3Ks 家族中的重要一员，特异性存在于造血细胞和免疫细胞中，在 B 细胞表面受体信号转导中发挥着重要作用，调控 B 细胞的增殖、分化与存活。PI3K δ 被认为是治疗 B 细胞恶性肿瘤和免疫性疾病的重要靶点。目前已有三个 PI3K δ 抑制剂被 FDA 批准上市，分别是 2014 年 Glaxo 公司上市的用于治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)以及和利妥昔单抗联用治疗慢性淋巴细胞白血病的 Idelalisib、2017 年 Bayer 公司上市的用于治疗至少 2 种系统性药物治疗后病情复发的滤泡性淋巴瘤(FL)成人患者的静脉注射类药物 Copanlisib 以及 2018 年 Intellikine 公司上市的首个单药疗法治疗复发性、难治性慢性淋巴白血病、小淋巴细胞淋巴瘤患者及双重耐药的滤泡性淋巴瘤患者的口服药物 Duvelisib。尽管上市药物对治疗 B 细胞恶性肿瘤有显著地治疗效果，但也具有一些严重的临床副作用和药物相互作用。因此急需开发一种新型更安全的 PI3K δ 选择性抑制剂。

发明内容

[0005]本发明的目的是提供一种吡啶类化合物，结构通式(I)如下：



I

及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物,

其中: R₁、R₂、R₃、R₄相同或不同,选自氢、卤原子、C₁₋₆烷基、卤代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基;

R₅选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基环烷基;

R₆选自单取代或多取代芳环或芳杂环;所述环上取代基选自氢、卤原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、砜基、氰基、酰胺;

R₇选自单取代或多取代芳环或芳杂环;所述环上取代基选自氢、卤原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、砜基、氰基、酰胺。

[0006]更具体地,本发明通式(I)结构的优选化合物选自:

(S)-N-(1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(11)

N-(1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(12)

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(13)

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-6-氨基嘌呤(14)

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)-2-甲基丙基)-6-氨基嘌呤(15)

(S)-N-(1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(16)

(S)-N-(1-(5-甲基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(17)

(S)-N-(1-(5-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(18)

(S)-N-(1-(6-氟-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(19)

(S)-N-(1-(1-(3,5-二氟苯基)-6-氟-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(20)

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(21)

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(22)

(S)-4-(3-(1-(7H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-6-氟-1-吡唑基)苄腈(23)

(S)-N-(1-(6-氟-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤(24)

(S)-N⁶-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-2,6-二氨基嘌呤(25)

(S)-4-氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶(26)

(S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶(27)

(S)-2-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)烟腈(28)

(*S*)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)氨基)-5-氰基嘧啶(29)

(*S*)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(4-吡啶基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶(30)

(*S*)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶(31)

(*S*)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氯-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶(32)

(*S*)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)氨基)-5-氰基嘧啶(33)

(*S*)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶(34)

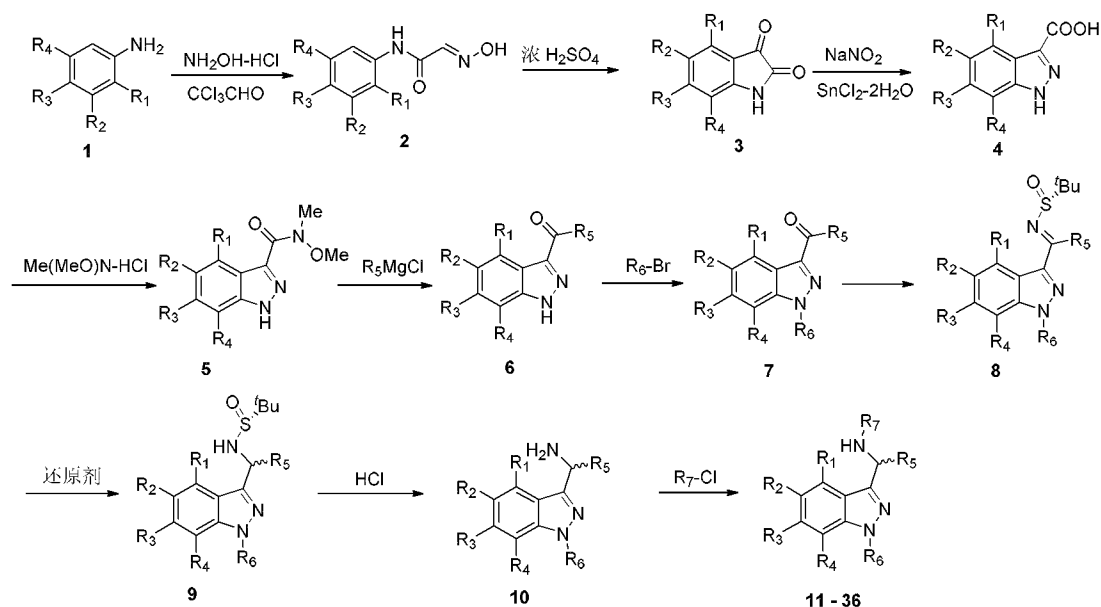
(*S*)-2, 4-二氨基-6-((1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶(35)

(*S*)-2, 4-二氨基-6-((1-(1-(吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶(36)

及其这些化合物的光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0007]本发明的另一个目的是提供上述吡唑类化合物的制备方法，其特征在于，通过以下步骤实现：

[0008]单取代或多取代的苯胺(化合物 1)与水合氯醛、盐酸羟胺在硫酸钠水溶液中反应生成化合物 2，化合物 2 经浓硫酸作用后生成化合物 3，化合物 3 发生开环、重氮化、还原、环化形成取代吡唑-3-甲酸 4，再与二甲羟胺盐酸盐缩合形成化合物 5。化合物 5 在格式试剂作用下形成酮(化合物 6)，随后 6 与溴代物发生 Ullman 偶联生成化合物 7，化合物 7 与 *R*-(+)-叔丁基亚磺酰胺缩合生成化合物 8，化合物 8 在三仲丁基硼氢化锂或硼氢化钠作用下还原生成化合物 9，然后在酸性条件下脱去叔丁基亚磺酰基形成化合物 10，最后再与氯代物发生亲核取代反应生成目标化合物；反应式如下：



$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7$ 分别同权利要求 1 中所述。

[0009]本发明的再一个目的是提供所述吡唑类化合物在制备抗肿瘤药物中的应用,所述肿瘤为慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或者肝癌、乳腺癌。免疫性疾病中的一种或多种。

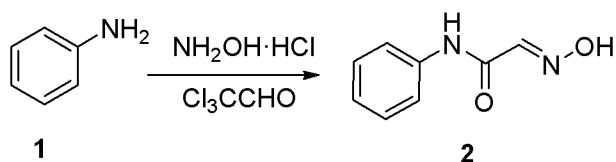
[0010]本发明的又一个目的是提供所述吡唑类化合物在制备抑制 PI3K δ 激酶的活性药物中的应用。

[0011]本发明提供的是一类结构新颖的化合物,原料廉价易得、制备方法简单、适合大规模生产。与阳性对照相比,该吡唑类化合物表现出更好的激酶亚型选择性,并且对肿瘤细胞株表现出了更好的体外增殖抑制活性。

具体实施方式

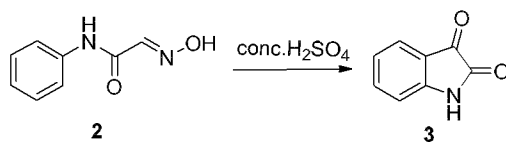
[0012]本发明结合实施例作进一步的说明。以下的实施例是说明本发明,而不是以任何方式限制本发明。

[0013]制备实施例 1 2-(羟乙胺)-N-苯乙酰胺 **2** 的合成



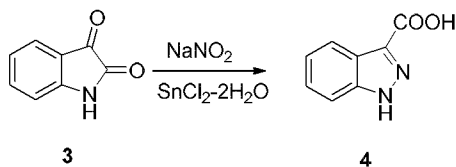
[0014]将水合氯醛(19.8 g, 0.12 mol)溶于150 mL水中, 50℃下分批加入硫酸钠 (99.4 g, 0.7 mol), 搅拌至全部溶解备用。3-氟苯胺(9.3 g, 0.1 mol)溶于6 M盐酸水溶液(20 mL)中, 缓慢滴加到混合溶液, 再将盐酸羟胺(20.9 g, 0.3 mol)溶于少量水中滴加到反应液中, 升温至80-90℃反应2 h, 缓慢冷却至60℃, 抽滤, 固体用大量温水洗涤, 经干燥后得粗品**2**。

[0015]制备实施例 2 靛红 **3** 的合成



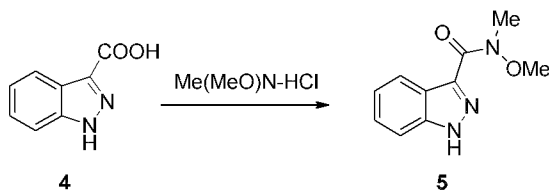
[0016]在两口瓶中加入 50 mL 浓硫酸, 升温至 60℃, 将原料 **2** 分批加入到浓硫酸中, 保持内温不超过 65℃, 反应 30 min 后, 升温至内温 85℃左右反应 15 min, 缓慢冷却至室温, 将反应液缓慢倒入冰水中保持温度不超过 25℃, 搅拌一段时间后有大量固体析出, 抽滤, 滤液用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥, 旋干与滤饼合并。将粗产品溶于 50℃氢氧化钠溶液中, 搅拌 1h 后将不溶物抽滤除去, 滤液冷却至 0℃, 滴加盐酸至 PH = 1, 搅拌 2h 后抽滤, 冰水洗涤, 收集固体烘干得靛红 **3** (11.76 g, 两步合并收率 80%)。

[0017]制备实施例 3 吡唑-3-甲酸 **4** 的合成



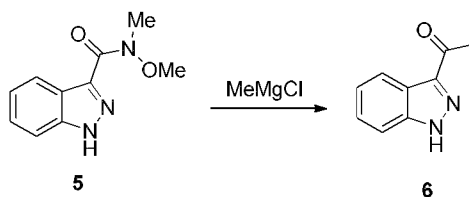
[0018]将靛红 **3** (7.35 g, 50 mmol)溶解于 5 M 的氢氧化钠(2 g, 50 mmol)溶液中, 反应 30 min 后溶液澄清, 冷却至 0℃, 缓慢加入亚硝酸钠(4.14g, 60 mmol)水溶液, 保持内温低于 4℃, 反应 30 min 后, 将反应液缓慢滴加至硫酸溶液中(50 mL, 2N), 加入少量乙醚阻止泡沫的产生, 0℃下反应 30 min, 机械搅拌下将二水合氯化亚锡(28.2 g, 125 mmol)溶于 20 mL 浓盐酸中, 缓慢滴加到反应液中, 保持内温低于 0℃, 加入少量乙醚阻止大量泡沫的产生。搅拌 2h 后, 抽滤, 大量温水洗, 收集固体溶于氢氧化钠溶液中, 乙酸乙酯萃取, 收集水相, 低温下加入盐酸调节 PH=3 左右有淡黄色固体析出, 抽滤, 水洗, 收集固体烘干得吲唑-3-甲酸 **4** 粗品。

[0019]制备实施例 4 *N*-甲氧基-*N*-甲基-1*H*-吲唑-3-甲酰胺 **5** 的合成



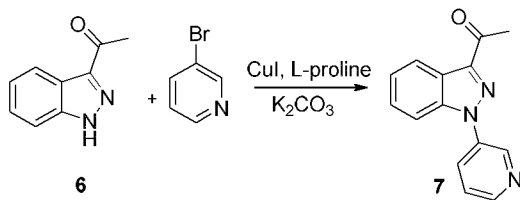
[0020]将吲唑-3-甲酸、二甲羟胺盐酸盐(7.3 g, 75 mmol)加入到反应瓶中, 加入 50 mL THF, 冷却到 0℃, 滴加吡啶(7.9 g, 0.1mol), 搅拌 1h 后移至室温搅拌 30min, 加入 EDCI (12.5 g, 65 mmol), 吡啶(8.7 g, 0.11 mol), 室温搅拌过夜。TLC 检测反应进度, 反应完成后将溶剂旋干, 加入水超声, 抽滤, 大量水洗。收集固体, 用二氯甲烷溶解, 抽滤除去不溶物, 滤液加水萃取, 收集有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后通过 EA/PE(v/v, 1:5)的淋洗剂柱层析分离纯化得淡黄色固体 **5** (4.6 g, 两步合并收率 45%)

[0021]制备实施例 5 3-乙酰吲唑 **6** 的合成



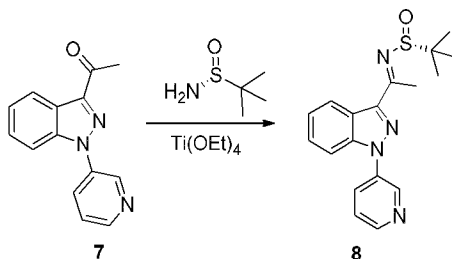
[0022]将原料 **5** (4.1 g, 20 mmol)加入到两口瓶中, 抽真空通氩气, 置换三次, 加入无水 THF, 将反应液冷却至-10℃, 缓慢滴加甲基氯化镁(20 mL, 3.0 M in THF), 滴加完成后移至室温反应, 反应完成后在低温下加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 收集有机层, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 浓缩, 用 EA/PE(v/v, 1:10)的淋洗剂柱层析分离得淡黄色固体 **6** (2.56 g, 80%)

[0023]制备实施例 6 1-(3-吡啶基)-3-乙酰吲唑 **7** 的合成



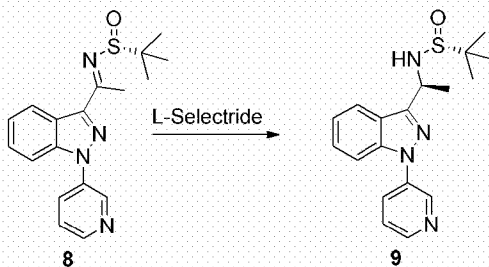
[0024]称取 **6** (2.4 g, 15 mmol), 碘化亚铜(572 mg, 3 mmol), L-脯氨酸(690 mg, 6 mmol), 碳酸钾(4.14 g, 30 mmol)加入到两口瓶中, 氩气保护加入 30 mL DMSO, 室温下加入 3-溴吡啶(3.56 g, 22.5 mmol)升温至 120℃反应。反应完成后, 冷却至室温, 加入 50 mL 乙酸乙酯搅拌 20 min, 抽滤除去不溶物, 滤液加入水, 收集有机层, 饱和食盐水洗, 硫酸钠干燥, 浓缩, 粗品用 PE/EA 重结晶, 抽滤得黄色固体 **7** (2.92 g, 82%)。

[0025]制备实施例 7 *(R)*-2-甲基-*N*-(1-(1-(吡啶-3-基)-3-吡唑基)亚乙基)丙烷-2-亚磺酰胺 **8** 的合成



[0026]将 **7** (2.37 g, 10 mmol), *R*-(+)-叔丁基亚磺酰胺(1.82 g, 15 mmol), 加入到两口瓶中, 氩气保护, 加入 20 mL 无水 THF, 加入钛酸四乙酯(2.28g, 10 mmol), 加热回流反应过夜。反应完成后加入水搅拌 20 min, 有大量固体产生, 反复抽滤直至滤液澄清, 乙酸乙酯洗, 分层, 收集有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品 **8**。

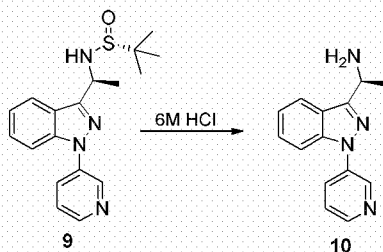
[0027]制备实施例 8 *(R)*-2-甲基-*N*-((*S*)-1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)丙烷-2-亚磺酰胺 **9** 的合成



[0028]将粗品 **8** 放入两口瓶中, 氩气保护, 加入无水 THF 溶解, 冷却至-78℃, 缓慢加入三仲丁基硼氢化锂 (10 mL, 1M in THF), 反应 3h, 加入水淬灭反应, 加入乙酸乙酯分层, 收集有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用 EA/PE(v/v, 2:1)的淋洗剂经柱层析分离得淡黄色固体 **9** (1.73 g, 50% over two steps)。

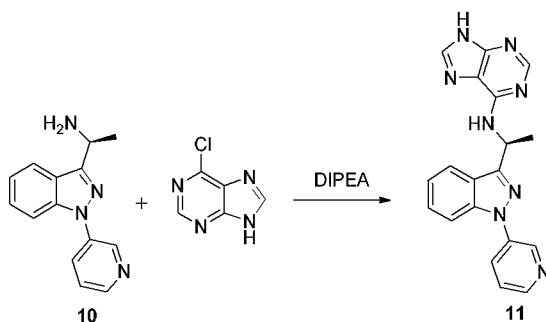
[0029]注意：消旋体的制备在此步使用硼氢化钠做还原剂还原亚胺。

[0030]制备实施例 9 (S)-1-(1-(吡啶-3-基)-3-吡唑基)乙基-1-胺 10 的合成



[0031]称取 9 (1.73 g, 5 mmol) 放入单口瓶中, 加入甲醇溶解, 室温下加入 5 mL 6N HCl, 反应 2h 后旋干甲醇, 加入水/乙酸乙酯分层, 收集水层加入氢氧化钠调至碱性, 加入乙酸乙酯萃取, 收集有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后得粗品, 用 PE/EA 重结晶得淡黄色固体 2-10c (952 mg, 80%)。

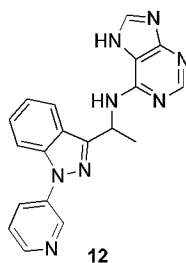
[0032]制备实施例 10 (S)-N-(1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 11



[0033]称取 10 (238 mg, 1mmol) 和 6-氯嘌呤(232 mg, 1.5mmol)放入耐压管中, 加入正丁醇溶解, 加入 DIPEA (258 mg, 2 mmol), 升温至 140℃反应过夜, 反应完成后加入水/乙酸乙酯分层, 收集有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用 DCM/MeOH(v/v, 50:1)的淋洗剂经柱层析分离得淡黄色固体 11 (107 mg, 30%)。

[0034]m.p. 221-223 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.57- 8.55 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92-7.89 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 1.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.1, 152.5, 149.6, 147.2, 143.3, 139.9, 138.5, 137.0, 129.7, 128.0, 124.2, 123.3, 122.0, 121.2, 119.4, 110.2, 103.7, 60.5, 29.8; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_8(\text{M}^+)$: 356.1498; Found: 356.1498.

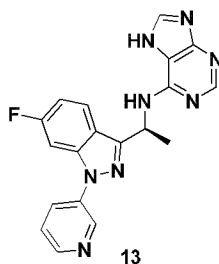
[0035]制备实施例 11 N-(1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 12



制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析得黄色固体 **12**, 收率 37%

[0036] m.p. 212-214 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.50-8.48 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 3H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 6.13 (s, 1H) 1.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 155.6, 153.9, 153.1, 150.9, 148.8, 141.3, 139.7, 129.1, 127.8, 124.8, 123.5, 122.3, 121.3, 121.0, 116.5, 114.4, 11.1, 61.6, 30.8; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_8(\text{M}^+)$: 356.1498; Found: 356.1498.

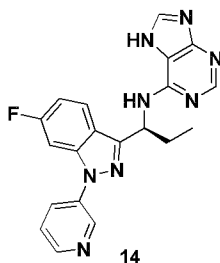
[0037] 制备实施例 12 ((*S*)-*N*-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)-6-氨基嘌呤-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 **13**



制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **13**, 收率 52%。

[0038] m.p. 218-220 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 (dd, $J_1 = 1.2$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (td, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.1, 161.5, 152.3, 150.6, 147.4, 143.0, 139.8 and 139.7, 136.1, 129.2, 124.5, 123.33 and 123.26, 120.0, 111.3 and 111.0, 97.0 and 96.8, 43.5, 20.3; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_8(\text{M}^+)$: 374.1404; Found: 374.1404.

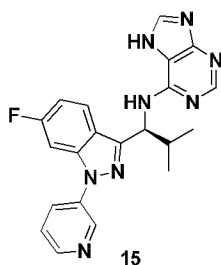
[0039] 制备实施例 13 (*S*)-*N*-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)-6-氨基嘌呤 **14**



制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **14**, 收率 65%。

[0040]m.p. 180-182 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.41-2.18 (m, 2H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 162.0, 152.6, 149.0, 147.7, 143.5, 140.4 and 140.2, 138.3, 136.7, 129.8, 124.3, 122.8, 122.7, 120.6, 111.9 and 111.6, 95.6 and 96.3, 60.5, 29.8, 10.4; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FN}_8(\text{M}^+)$: 388.1560; Found: 388.1560.

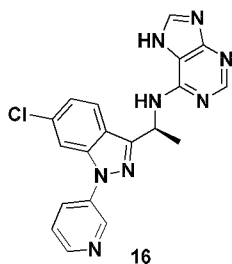
[0041]制备实施例 14 (S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)-2-甲基丙基)-6-氨基嘌呤
15



制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **15**, 收率 54%

[0042]m.p. 72-74 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04-9.02 (m, 1H), 8.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 161.9, 154.7, 152.4, 149.8, 148.7, 147.5, 143.3, 140.0 and 139.9, 138.5, 136.7, 129.7, 124.2, 122.9, 121.1, 119.4, 111.8 and 111.6, 96.5 and 96.2, 60.5, 29.8, 19.7, 19.1; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_8(\text{M}^+)$: 402.1717; Found: 402.1707.

[0043]制备实施例 15 (S)-N-(1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吲唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 **16**

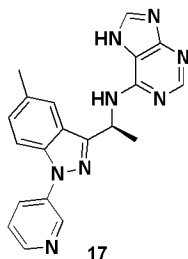


制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **16**, 收率 55%

[0044]m.p. 86-88 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 1.86 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 153.8, 151.5, 148.1,

144.2, 141.7, 141.08, 141.06, 138.2, 135.6, 131.3, 125.9, 124.0, 123.5, 123.2, 111.2, 100.0, 45.2, 21.0; HRMS (ESI) m/z Calcd for $C_{19}H_{15}ClN_8$ (M^+): 390.1108; Found: 390.1108.

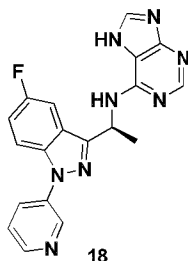
[0045] 制备实施例 16 *(S)*-*N*-(1-(5-甲基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 17



制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 17, 收率 72%

[0046] m.p. 81-83 °C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 4.8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J_1 = 6.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 154.1, 152.5, 149.0, 147.1, 143.2, 138.6, 138.4, 137.2, 131.7, 130.1, 129.5, 124.2, 123.6, 120.3, 110.0, 100.1, 60.6, 29.8, 21.5; HRMS (ESI) m/z Calcd for $C_{20}H_{18}N_8$ (M^+): 370.1654; Found: 370.1654.

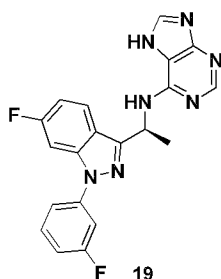
[0047] 制备实施例 17 *(S)*-*N*-(1-(5-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 18



制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 18, 收率 75%

[0048] m.p. 212-241 °C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J_1 = 0.8$ Hz, $J_2 = 4.4$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (dd, $J_1 = 4.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.71-6.69 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 1.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 157.1, 152.7, 149.4, 147.9, 143.5, 13.3, 137.0, 136.8, 129.9, 124.3, 123.7, 123.6, 117.7, 117.54, 111.5, 105.9, 6.1, 29.8; HRMS (ESI) m/z Calcd for $C_{19}H_{15}FN_8$ (M^+): 374.1404; Found: 374.1404.

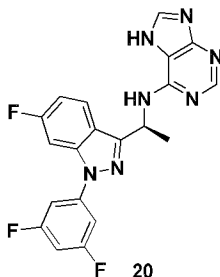
[0049] 制备实施例 18 *(S)*-*N*-(1-(6-氟-1-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 19



制备方法同制备实施案例 1-9，柱层析的淡黄色固体 **19**，收率 50%

[0050]m.p. 209-211 °C; ¹H NMR (400M, CD₃OD) δ 8.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 1H), 7.02 (td, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 1.85 (d, *J* = 6.8Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.4, 163.1, 161.7 and 161.5, 152.3, 150.2, 140.9 and 140.8, 139.5 and 139.4, 131.56 and 131.50, 123.3 and 123.2, 120.0, 117.60 and 117.59, 113.3 and 113.1, 111.2 and 111.0, 109.1 and 108.9, 97.2 and 97.0, 43.4; 20.3; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₀H₁₅F₂N₇ (M⁺): 391.1357; Found: 391.1359.

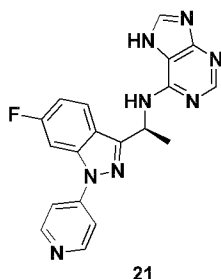
[0051]制备实施例 19 (S)-N-(1-(1-(3,5-二氟苯基)-6-氟-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 20



制备方法同制备实施案例 1-9，柱层析的淡黄色固体 **20**，收率 48%

[0052] m.p. 158-160 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (dd, *J*₁ = 5.2 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 9.6 Hz, 1H), 7.00 (td, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.7 and 163.6, 163.2, 162.1 and 162.0, 161.6, 152.2, 150.7, 141.64 and 141.55, 140.0, 139.5 and 139.4, 123.3 and 123.2, 120.5 and 120.2, 111.5 and 111.3, 108.1, 105 (dd, *J*₁ = 7.5 Hz, *J*₂ = 22.5 Hz, 1C), 101.6 (t, *J* = 25.5 Hz, 1C), 97.6 and 97.4, 43.5, 20.1; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₀H₁₄F₃N₇ (M⁺): 409.1263; Found: 409.1263.

[0053]制备实施例 20 *(S)*-*N*-(1-(6-氟-1-(吡啶-4-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 **21**

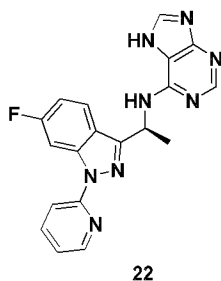


制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **21**, 收率 43%

[0054] m.p. 224-226 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 1.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.3, 161.7, 152.3, 151.5, 151.2, 145.8, 139.5 and 139.4, 123.5 and 123.4, 120.8, 114.5, 111.8 and 111.6, 98.3 and 98.1, 43.4, 20.1;

HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₉H₁₅FN₈(M⁺): 374.1404; Found: 374.1404.

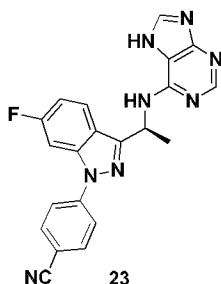
[0055] 制备实施例 21 (S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-2-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 **22**



制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **22**, 收率 32%

[0056] m.p. 114-116 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53-8.43 (m, 3H), 8.05-7.96 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 3H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.17 (s, 1H), 1.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 161.9, 154.0, 152.5, 149.5, 147.7, 140.5 and 140.3, 138.5, 138.4, 121.5 and 121.4, 120.4, 120.0, 113.3 112.1 and 11.8, 102.1 and 101.8, 60.6, 29.8; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₁₉H₁₅FN₈(M⁺): 374.1404; Found: 374.1404.

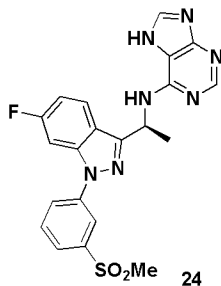
[0057] 制备实施例 22 (S)-4-(3-(1-((7H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-6-氟-1-吡唑基)苄腈 **23**



制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **23**, 收率 56%

[0058] m.p. 228-230 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 5 H), 7.44 (dd, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 9.2 Hz, 1H), 7.03 (td, *J*₁ = 2.0 Hz, *J*₂ = 8.8 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 1.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.2 and 161.6, 152.4, 151.2, 142.9, 139.5 and 139.4, 139.1, 123.4 and 123.3, 121.5, 120.5, 118.6, 111.6 and 111.4, 108.0, 106.1, 97.7 and 97.5, 57.3, 29.0; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₁H₁₅FN₈(M⁺): 398.1404; Found: 398.1410.

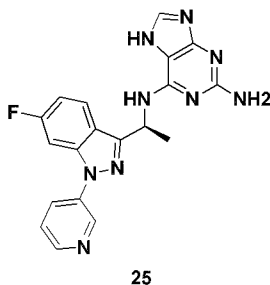
[0059]制备实施例 23 (S)-N-(1-(6-氟-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤
24



制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **24**, 收率 65%

[0060]m.p. 93-95 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 8.34-8.30 (m, 1H), 8.03-8.00 (m, 4H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.38 (dd, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 9.2$ Hz, 1H), 7.00 (td, $J_1 = 2.0$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 1.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.6, 162.1, 152.6, 150.0, 142.4, 142.3, 141.0, 138.4, 131.0, 130.9, 126.8, 125.1, 122.9 and 122.8, 121.0, 120.3, 112.1 and 111.8, 100.1, 96.5, 66.7, 44.5, 29.6; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 451.1227; Found: 451.1227.

[0061]制备实施例 24 (S)-N⁶-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)-2,6-二氨基嘌呤 **25**

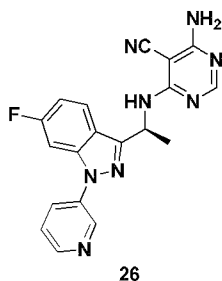


制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **25**, 收率 31%

[0062]m.p. 89-91 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.53-8.51 (m, 1H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 1.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 165.7, 163.3, 161.9, 155.2, 151.8, 147.8, 143.9, 141.6 and 141.5, 138.3, 137.7, 131.0, 125.8, 124.3 and 124.1 121.4, 112.6, 112.3, 97.5 and 97.3, 66.5, 20.9; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_9$ (M^+): 389.1513; Found: 389.1520.

[0063]制备实施例 25 (S)-4-氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶 **26**

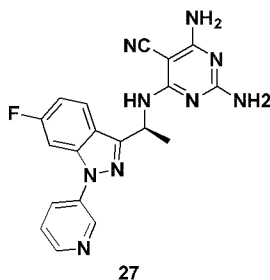
14



制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **26**, 收率 54%

[0064] m.p. 204-206 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 6.04-5.99 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 1.78 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 164.6, 161.9, 161.6, 159.9, 149.9, 147.4, 142.9, 139.8 and 139.7, 136.1, 129.2, 124.6, 123.1 and 123.0, 115.5, 111.4 and 111.3, 97.1 and 96.9, 67.8, 44.1, 19.8; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_8$ (M^+): 374.1404; Found: 374.1404.

[0065] 制备实施例 26 (S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶 **27**

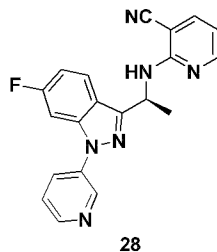


制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **27**, 收率 52%

[0066] m.p. 96-98 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J_1 = 4.4$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.02 (td, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 5.93-5.86 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 1.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.2, 164.4, 163.03 and 163.00, 162.0, 149.5, 147.8, 143.4, 140.5 and 140.4, 136.6, 129.8, 124.3, 122.5 and 122.4, 120.0, 116.9, 112.0 and 111.7, 96.7 and 96.4, 62.6, 44.0, 29.8; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{FN}_9$ (M^+): 389.1513; Found: 389.1515.

[0067] 制备实施例 27 (S)-2-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)烟腈 **28**

15

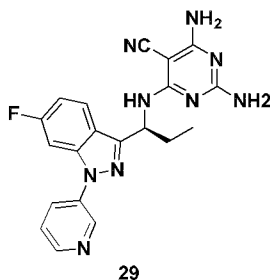


28

制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **28**, 收率 25%

[0068] m.p. 108-110 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.28-8.22 (m, 2H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.84-7.87 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.71-6.67 (m, 1H), 5.96-5.93 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.1, 161.5, 157.3, 152.8, 150.3, 147.4, 143.0 and 142.9, 139.8 and 139.7, 136.0, 129.1, 124.5, 123.2 and 123.1, 119.9, 116.8, 112.3, 111.3 and 111.1, 97.1 and 96.9, 90.9, 44.5, 20.0; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{FN}_6$ (M^+): 358.1342; Found: 358.1343.

[0069] 制备实施例 28 (S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)氨基)-5-氰基嘧啶 **29**

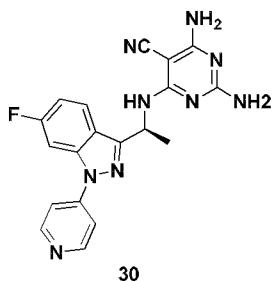


29

制备方法同制备实施例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **29**, 收率 65%

[0070] m.p. 97-99 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J_1 = 5.2$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J_1 = 4.8$ Hz, $J_2 = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J_1 = 2.4$ Hz, $J_2 = 9.6$ Hz, 1H), 7.07 (td, $J_1 = 1.6$ Hz, $J_2 = 8.8$ Hz, 1H), 5.82 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.30-2.10 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 167.0, 165.8, 165.0, 164.8 and 163.4, 151.0, 148.0, 144.0, 141.6 and 141.5, 138.3, 131.1, 125.9, 124.3 and 124.2, 121.8, 118.1, 112.7 and 112.4, 97.6 and 97.3, 61.7, 50.5, 28.4, 10.9; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_9$ (M^+): 403.1669; Found: 403.1669.

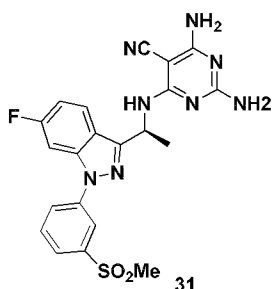
[0071] 制备实施例 29 (S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(4-吡啶基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶 **30**



制备方法同制备实施案例 1-9，柱层析的淡黄色固体 **30**，收率 56%。

[0072]m.p. 97-99°C; ^{13}H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 2H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (td, J_1 = 1.8 Hz, J_2 = 9.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.00-5.95 (m, 1H), 1.69 (d, J = 7.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ 165.5, 163.4, 163.1 and 162.9, 161.8, 151.2, 145.9, 139.5 and 139.4, 123.53 and 123.45, 121.0, 117.7, 114.5, 111.8 and 111.7, 98.2 and 98.1, 59.9, 43.1, 19.6; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_9$ (M^+): 389.1513; Found: 389.1513.

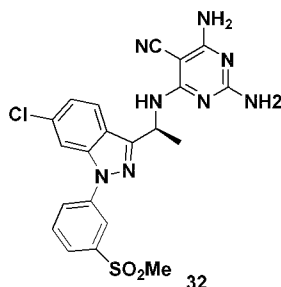
[0073]制备实施例 30 *(S)*-2,4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶 **31**



制备方法同制备实施案例 1-9，柱层析的淡黄色固体 **31**，收率 68%。

[0074]m.p. 112-114°C; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.93 (m, 2H), 7.84 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J*₁ = 9.6 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.02-5.97 (m, 1H), 3.23 (s, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-*d*₆) δ 165.5, 163.1, 162.9, 161.6, 150.4, 142.3, 140.0, 139.6 and 139.5, 131.3, 126.3, 124.7, 123.5, 120.3, 117.6, 111.5 and 111.3, 97.0 and 96.8, 60.0, 43.5, 43.1, 19.9; HRMS (ESI) *m/z* Calcd for C₂₁H₁₉FN₈O₂S (M⁺): 466.1336; Found: 466.1338.

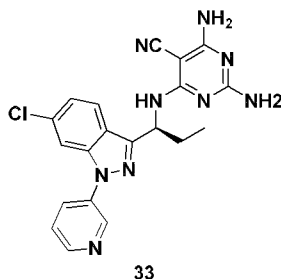
[0075]制备实施例 31 *(S)*-2,4-二氨基-6-(((6-氯-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶 **32**



制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **32**, 收率 56%。

[0076] m.p. 108-110°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.29 (s, 1H), 8.10-8.08 (m, 1H), 7.95-7.79 (m, 4H), 7.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.01-5.95 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 167.0, 164.8, 164.6, 151.6, 143.7, 141.8, 141.5, 135.6, 132.1, 127.9, 126.2, 124.0, 123.7, 123.3, 122.0, 118.1, 111.2, 61.8, 45.1, 44.3, 20.6; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_8\text{O}_2\text{S}$ (M^+): 482.1040; Found: 482.1040.

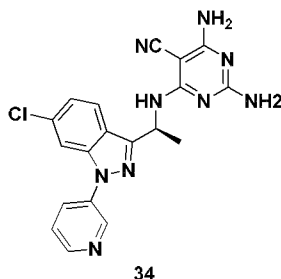
[0077] 制备实施案例 32 (S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)氨基)-5-氰基嘧啶 **33**



制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析的淡黄色固体 **33**, 收率 72%。

[0078] m.p. 83-85°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.26-2.13 (m, 2H), 1.03 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 167.0, 165.0, 164.8, 151.0, 148.2, 144.2, 141.6, 138.2, 135.7, 131.4, 125.9, 124.0, 123.7, 118.1, 111.1, 100.0, 83.4, 50.5, 28.4, 10.9; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_9$ (M^+): 419.1374; Found: 419.1370.

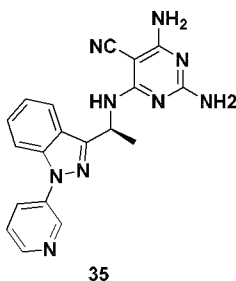
[0079] 制备实施案例 33 (S)-2,4-二氨基-6-((1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶 **34**



制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析得淡黄色固体 **34**, 收率 62%。

[0080]m.p. 100-102°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.02-5.96 (m, 1H), 1.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 167.0, 164.8, 164.6, 151.7, 148.1, 144.2, 141.7, 138.2, 135.6, 131.3, 125.9, 123.7, 123.3, 118.1, 117.5, 111.1, 61.8, 45.1, 20.6; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClN}_9$ (M^+): 405.1217; Found: 405.1215.

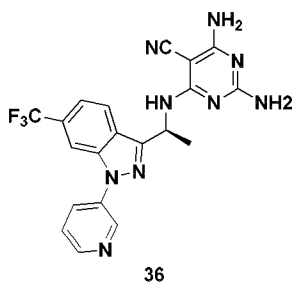
[0081]制备实施例 34 (S)-2,4-二氨基-6-((1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶 35



制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析得淡黄色固体 35, 收率 45%。

[0081]m.p. 90-91°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 3.6$ Hz 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 - 7.90 (m, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.03-5.97 (m, 1H), 1.76 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 167.0, 164.8, 164.6, 151.6, 147.6, 143.9, 138.7, 131.3, 129.3, 125.9, 124.5, 123.1, 122.6, 122.4, 118.1, 111.3, 61.7, 45.3, 20.8; HRMS (ESI) m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_9$ (M^+): 371.1607; Found: 371.1607.

[0082]制备实施例 35 (S)-2,4-二氨基-6-((1-(1-(吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶 36



制备方法同制备实施案例 1-9, 柱层析得淡黄色固体 36, 收率 58%

[0083]m.p. 128-130°C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01(s,1H), 8.59 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.68-7.65 (m,1H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.09-6.04 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 167.1, 164.8, 164.6, 151.8, 148.5, 144.5, 140.4, 138.0, 131.8, 131.1 and 130.8, 127.1 and 126.5, 126.6, 124.4,

123.9, 119.4 and 119.3, 118.0, 108.91 and 108.86, 61.8, 45.1, 20.5; HRMS (ESI) m/z Calcd for $C_{20}H_{18}FN_9 (M^+)$: 439.1481; Found: 439.1481.

[0084]生物实验实施例 1: 吡唑类衍生物对 PI3K δ 的抑制活性测试

采用 ADP-Glo™ Kinase 实验来测定。将受试化合物稀释成测试所需的一系列浓度, 各取 50 nL 转移到 384 孔板上, 阴性对照孔和阳性对照孔中分别加 50nl 的 DMSO, 用激酶缓冲溶液将 PI3K α , β , γ 和 δ 分别稀释至 1.25 nM, 1.25 nM, 10nM, 1.25 nM, 然后以每孔 2 μ L 加到 384 孔板上, 在阴性和阳性对照孔中加入 2.5 μ L, 离心 30 秒, 振荡混匀后室温孵育 10 分钟, 加入 2.5 μ L ATP 和 PIP2 的混合溶液, 离心 30 秒, 振荡混匀后室温孵育 2 小时, 加入 5 μ L ADP-Glo Reagent 振荡混匀后室温孵育 3 小时后加入 10 μ L Kinase Detection Reagent, 振荡混匀后室温孵育 1 小时, 样品经离心等处理后, 用 Enspire 酶标仪读取 RLU 值, 并根据公式计算抑制率。

[0085]以浓度的 log 值作为 X 轴, 百分比抑制率为 Y 轴, 采用分析软件 GraphPad Prism 5 的 log(inhibitor) vs. response -Variable slope 拟合量效曲线, 从而得出各个化合物对酶活性的 IC₅₀ 值。

表 1 吡唑类衍生物 PI3K δ 抑制活性

化合物	抑制率 @10 μ M	IC ₅₀ (nM)	化合物	抑制率 @10 μ M	IC ₅₀ (nM)
11	91.7%	38	24	97.3%	12.3
12	71.2%	-	25	96.6%	39
13	95.9%	38	26	97.8%	21
14	96.6%	59	27	98.1%	3.7
15	91.7%	72	28	3.9%	-
16	-	7.7	29	-	2.1
17	82.6%	-	30	-	5.7
18	96.4%	101	31	-	2.6
19	76.2%	-	32	-	1.2
20	76.7%	-	33	-	2.5
21	96.7%	52	34	-	2.0
22	63.2%	-	35	-	4.0
23	93.8%	-	36	-	286
PI-103	-	5.5	PI-103	-	5.5

[0086]由表 1 可知,以泛 I 型 PI3K 激酶抑制剂 PI-103 作为阳性对照,该类全新结构的化合物中大部分化合物表现出了较好的 PI3K δ 抑制活性,为制备癌症治疗药物的研究提供了新的依据。

表 2 化合物的亚型选择性评价

化合物	IC ₅₀ (nM)			
	p110 α	p110 β	p110 γ	p110 δ
16	>1000	>1000	>1000	7.7
27	>1000	284	246	3.7
32	>1000	47	>1000	2.1
33	576	31	>1000	1.2
34	>1000	41	275	2.0
PI-103	3.3	5.0	25	5.5

[0087]由表 2 可知,化合物 **16**、**27**、**32**、**33** 和 **34** 相对于阳性对照药物 **PI-103** 均表现出了优秀的亚型选择性。

[0088]生物实验实施例 2 吡唑类衍生物的体外抗肿瘤活性

采用 MTS 法测定部分吡唑类化合物对急性白血病细胞 MV-4-11 的体外抑制作用,并计算半数抑制浓度。结果表明,所合成的吡唑类化合物在细胞中均显示出良好的肿瘤抑制活性,并且大部分化合物表现出与阳性药 Idelalisib 更好的抑制活性。

表 3 部分化合物对 MV-4-11 的体外抑制活性

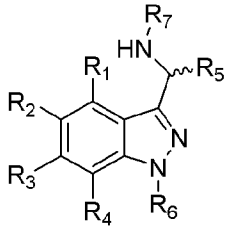
化合物	MV-4-11 IC ₅₀ (μ M)
11	7.02 $\pm$ 1.65
13	6.54 $\pm$ 2.45
16	8.57 $\pm$ 1.58
22	3.01 $\pm$ 0.75
24	2.91 $\pm$ 0.47
25	5.70 $\pm$ 1.41
27	3.51 $\pm$ 0.41
29	4.02 $\pm$ 0.98
30	3.24 $\pm$ 0.53
31	3.54 $\pm$ 0.67
32	0.46 $\pm$ 0.07
33	1.61 $\pm$ 0.26
34	0.69 $\pm$ 0.16

35	11.77±2.11
Idelalisib	7.08±2.58

[0089]由表 3 可知，以目前已经上市的 PI3K δ 激酶选择性抑制剂 Idelalisib 作为阳性对照，该类全新结构的化合物中有部分化合物表现出了较好的抑制活性，大部分化合物的活性超过阳性对照 Idelalisib，为制备癌症治疗药物的研究提供了新的依据。

权利要求书

1、一种吡啶类衍生物，其特征在于，结构通式如下：



及其光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物，

其中：R₁、R₂、R₃、R₄相同或不同，选自氢、卤原子、C₁₋₆烷基、卤代的C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基；

R₅选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基环烷基；

R₆选自单取代或多取代芳环或芳杂环；所述环上取代基选自氢、卤原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、砜基、氰基、酰胺；

R₇选自单取代或多取代芳环或芳杂环；所述环上取代基选自氢、卤原子、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、砜基、氰基、酰胺。

2. 根据权利要求1所述的一种吡啶类衍生物，其特征在于，选自以下化合物：

(S)-N-(1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

N-(1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)-2-甲基丙基)-6-氨基嘌呤 (S)-N-(1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(5-甲基-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(5-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(6-氟-1-(3-氟苯基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(1-(3, 5-二氟苯基)-6-氟-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-4-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-N-(1-(6-氟-1-(吡啶-2-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤

(S)-4-(3-(1-(7H-嘌呤-6-基)氨基)乙基)-6-氟-1-吡啶基)苄腈

(S)-N-(1-(6-氟-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-6-氨基嘌呤 (S)-N⁶-(1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)-2, 6-二氨基嘌呤

(S)-4-氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶

(S)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶

(S)-2-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)烟腈

(S)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(吡啶-3-基)-1H-吡啶-3-基)丙基)氨基)-5-氰基嘧啶

(S)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(4-吡啶基)-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶

(S)-2, 4-二氨基-6-((1-(6-氟-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡啶-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶

(S)-2, 4-二氨基-6-((- (6-氯-1-(3-(甲磺酰基)苯基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶

(S)-2, 4-二氨基-6-((- (1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)丙基)氨基)-5-氰基嘧啶

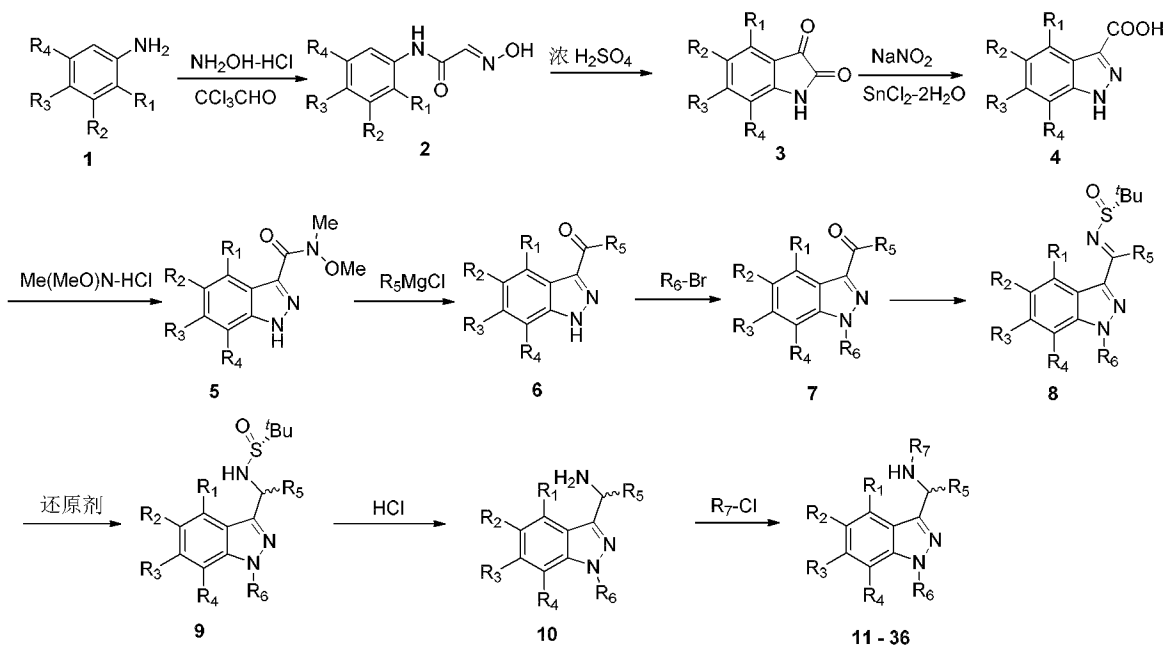
(S)-2, 4-二氨基-6-((- (1-(6-氯-1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶

(S)-2, 4-二氨基-6-((- (1-(1-(吡啶-3-基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶

(S)-2, 4-二氨基-6-((- (1-(1-(吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)-1H-吡唑-3-基)乙基)氨基)-5-氰基嘧啶

及其这些化合物的光学异构体或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

3. 根据权利要求 1 所述的一种吡唑类衍生物的制备方法, 其特征在于, 通过以下步骤实现: 化合物 **1** 与水合氯醛、盐酸羟胺在硫酸钠水溶液中反应生成化合物 **2**, 化合物 **2** 经浓硫酸作用后生成化合物 **3**, 化合物 **3** 发生开环、重氮化、还原、环化形成取代吡唑-3-甲酸 **4**, 再与二甲羟胺盐酸盐缩合形成化合物 **5**。化合物 **5** 在格式试剂作用下形成化合物 **6**, 随后 **6** 与溴代物发生 Ullman 偶联生成化合物 **7**, 化合物 **7** 与 R-(+)-叔丁基亚磺酰胺缩合生成化合物 **8**, 化合物 **8** 在三仲丁基硼氢化锂或硼氢化钠作用下还原生成化合物 **9**, 然后在酸性条件下脱去叔丁基亚磺酰基形成化合物 **10**, 最后再与氯代物发生亲核取代反应生成目标化合物, 反应式如下:



其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 的定义同权利要求 1 中所述。

4. 根据权利要求 1 所述的一种吡唑类衍生物在制备抗肿瘤药物中的应用, 其特征在于, 所述肿瘤为慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或者肝癌、乳腺癌。免疫性疾病中的一种或多种。

5. 根据权利要求 4 所述一种吡唑类衍生物在制备抑制 $\text{PI3K}\delta$ 激酶的活性药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/078034

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 473/34(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61K 31/52(2006.01)i; A61K 31/506(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)

C07D473/-;C07D401/-;C07D403/-;A61P35/-;A61K31/-

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)

CNABS, CNKI, DWPI, STN(REG, CAPLUS); 浙江大学, 吡唑, PI3K δ 激酶抑制剂, indazole, PI3K δ inhibitor, PI3K delta inhibitor, antitumor

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 110156785 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 23 August 2019 (2019-08-23) entire document	1-5
A	CN 101087609 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 12 December 2007 (2007-12-12) claims 1-20	1-5
A	CN 106660996 A (GRUENENTHAL GMBH) 10 May 2017 (2017-05-10) claims 1-14, embodiment 1-81	1-5



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

05 May 2020

Date of mailing of the international search report

04 June 2020

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/078034

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110156785	A	23 August 2019	None			
CN	101087609	A	12 December 2007	WO	2006047415	A2	04 May 2006
				AU	2005299693	A1	04 May 2006
				WO	2006047415	A3	06 July 2006
				US	7446210	B2	04 November 2008
				EP	1807082	A4	01 December 2010
				JP	4912314	B2	11 April 2012
				EP	1807082	A2	18 July 2007
				CN	101087609	B	14 November 2012
				AU	2005299693	B2	05 July 2012
				JP	2008518012	A	29 May 2008
				US	2006199809	A1	07 September 2006
CN	106660996	A	10 May 2017	TW	201613896	A	16 April 2016
				US	9546158	B2	17 January 2017
				EP	3169679	A1	24 May 2017
				ZA	201701131	B	31 July 2019
				PE	20170251	A1	21 April 2017
				CA	2955053	A1	21 January 2016
				AR	101198	A1	30 November 2016
				JP	2017520598	A	27 July 2017
				US	2017065603	A1	09 March 2017
				MX	366839	B	26 July 2019
				CL	2017000106	A1	04 August 2017
				KR	20170032421	A	22 March 2017
				MX	2017000521	A	01 May 2017
				AU	2015291475	A1	09 March 2017
				US	10391099	B2	27 August 2019
				PE	02512017	A1	21 April 2017
				EP	3415510	A1	19 December 2018
				WO	2016008590	A1	21 January 2016
				US	2016016938	A1	21 January 2016
				BR	112017000830	A2	05 December 2017
				AU	2015291475	B2	07 February 2019
				EA	201790206	A1	31 July 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/078034

A. 主题的分类 C07D 473/34(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61K 31/52(2006.01)i; A61K 31/506(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) C07D473/-;C07D401/-;C07D403/-;A61P35/-;A61K31/- 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)) CNABS, CNKI, DWPI, STN(REG, CAPLUS):浙江大学, 吡唑, PI3K δ 激酶抑制剂, indazole, PI3K δ inhibitor, PI3K delta inhibitor, antitumor														
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 110156785 A (浙江大学) 2019年 8月 23日 (2019 - 08 - 23) 全文</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101087609 A (詹森药业有限公司) 2007年 12月 12日 (2007 - 12 - 12) 权利要求1-20</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106660996 A (格吕伦塔尔有限公司) 2017年 5月 10日 (2017 - 05 - 10) 权利要求1-14, 实施例1-81</td> <td>1-5</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 110156785 A (浙江大学) 2019年 8月 23日 (2019 - 08 - 23) 全文	1-5	A	CN 101087609 A (詹森药业有限公司) 2007年 12月 12日 (2007 - 12 - 12) 权利要求1-20	1-5	A	CN 106660996 A (格吕伦塔尔有限公司) 2017年 5月 10日 (2017 - 05 - 10) 权利要求1-14, 实施例1-81	1-5
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	CN 110156785 A (浙江大学) 2019年 8月 23日 (2019 - 08 - 23) 全文	1-5												
A	CN 101087609 A (詹森药业有限公司) 2007年 12月 12日 (2007 - 12 - 12) 权利要求1-20	1-5												
A	CN 106660996 A (格吕伦塔尔有限公司) 2017年 5月 10日 (2017 - 05 - 10) 权利要求1-14, 实施例1-81	1-5												
☐ 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 2020年 5月 5日		国际检索报告邮寄日期 2020年 6月 4日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 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		受权官员 王颖 电话号码 62089793												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/078034

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	110156785	A	2019年 8月 23日	无			
CN	101087609	A	2007年 12月 12日	WO	2006047415	A2	2006年 5月 4日
				AU	2005299693	A1	2006年 5月 4日
				WO	2006047415	A3	2006年 7月 6日
				US	7446210	B2	2008年 11月 4日
				EP	1807082	A4	2010年 12月 1日
				JP	4912314	B2	2012年 4月 11日
				EP	1807082	A2	2007年 7月 18日
				CN	101087609	B	2012年 11月 14日
				AU	2005299693	B2	2012年 7月 5日
				JP	2008518012	A	2008年 5月 29日
				US	2006199809	A1	2006年 9月 7日
CN	106660996	A	2017年 5月 10日	TW	201613896	A	2016年 4月 16日
				US	9546158	B2	2017年 1月 17日
				EP	3169679	A1	2017年 5月 24日
				ZA	201701131	B	2019年 7月 31日
				PE	20170251	A1	2017年 4月 21日
				CA	2955053	A1	2016年 1月 21日
				AR	101198	A1	2016年 11月 30日
				JP	2017520598	A	2017年 7月 27日
				US	2017065603	A1	2017年 3月 9日
				MX	366839	B	2019年 7月 26日
				CL	2017000106	A1	2017年 8月 4日
				KR	20170032421	A	2017年 3月 22日
				MX	2017000521	A	2017年 5月 1日
				AU	2015291475	A1	2017年 3月 9日
				US	10391099	B2	2019年 8月 27日
				PE	02512017	A1	2017年 4月 21日
				EP	3415510	A1	2018年 12月 19日
				WO	2016008590	A1	2016年 1月 21日
				US	2016016938	A1	2016年 1月 21日
				BR	112017000830	A2	2017年 12月 5日
				AU	2015291475	B2	2019年 2月 7日
				EA	201790206	A1	2017年 7月 31日