



(21) 申請案號：112140902

(22) 申請日：中華民國 112 (2023) 年 10 月 25 日

(51) Int. Cl. :

*A61K31/435 (2006.01)**A61K31/495 (2006.01)**A61K31/41 (2006.01)**A61K31/35 (2006.01)**A61K31/535 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P37/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2022/10/25

中國大陸

2022113126835

2022/12/09

中國大陸

2022115894618

2023/03/07

中國大陸

2023102250227

2023/05/19

中國大陸

2023105670511

(71) 申請人：大陸商上海拓界生物醫藥科技有限公司 (中國大陸) TUOJIE BIOTECH (SHANGHAI) CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72) 發明人：朱國棟 ZHU, GUODONG (CN)；胡濤 HU, TAO (CN)；陳美君 CHEN, MEIJUN

(CN)；霍書華 HUO, SHUHUA (CN)；李嬌 LI, JIAO (CN)；李云飛 LI, YUNFEI

(CN)

(74) 代理人：洪武雄；陳昭誠

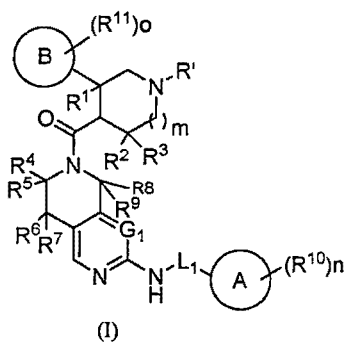
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：0 共 114 頁

(54) 名稱

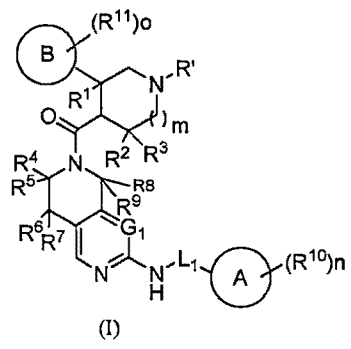
哌啶并嘓啶類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

(57) 摘要

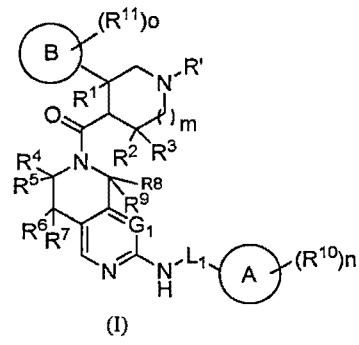
本揭露涉及哌啶并嘓啶類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本揭露涉及一種通式(I)所示的哌啶并嘓啶類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物，以及其作為 CDK7 抑制劑在治療 CDK7 的異常活性相關的疾病或病症中的用途。其中通式(I)中各基團如說明書中所定義。



The present disclosure relates to piperidine pyrimidine derivatives, preparation method and medical use thereof. Specifically, the present disclosure relates to piperidine pyrimidine derivative shown in general formula (I), the preparation method thereof, the pharmaceutical composition containing the derivatives, and its use as a CDK7 inhibitor in treating diseases or conditions related to abnormal activity of CDK7. Wherein each group in the general formula (I) is as defined in the specification.



特徵化學式：



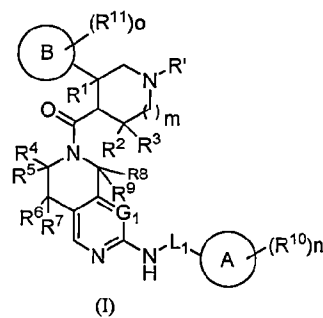
【發明摘要】

【中文發明名稱】 哌啶并嘧啶類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】 PIPERIDINE PYRIMIDINE DERIVATIVES,
PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE
THEREOF

【中文】

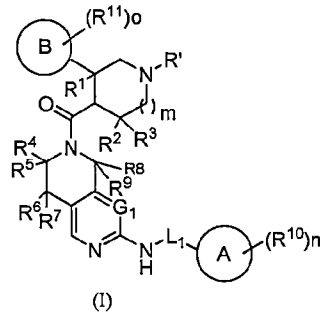
本揭露涉及哌啶并嘧啶類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本揭露涉及一種通式(I)所示的哌啶并嘧啶類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物，以及其作為 CDK7 抑制劑在治療 CDK7 的異常活性相關的疾病或病症中的用途。其中通式(I)中各基團如說明書中所定義。



【英文】

The present disclosure relates to piperidine pyrimidine derivatives, preparation method and medical use thereof. Specifically, the present disclosure relates to piperidine pyrimidine derivative shown in general

formula (I), the preparation method thereof, the pharmaceutical composition containing the derivatives, and its use as a CDK7 inhibitor in treating diseases or conditions related to abnormal activity of CDK7. Wherein each group in the general formula (I) is as defined in the specification.

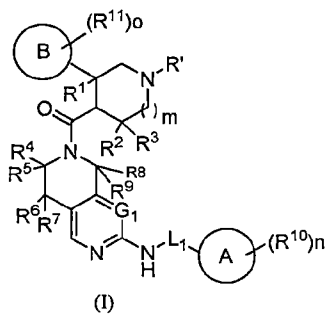


【指定代表圖】 無。

【代表圖之符號簡單說明】

本案無圖式。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 哌啶并嘧啶類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

【英文發明名稱】 PIPERIDINE PYRIMIDINE DERIVATIVES,
PREPARATION METHOD AND MEDICAL USE
THEREOF

【技術領域】

【0001】 本揭露屬於醫藥領域，涉及一種哌啶并嘧啶類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。特別地，本揭露涉及通式(I)所示的嘧啶類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的醫藥組成物，以及其作為 CDK7 抑制劑在治療 CDK7 活性相關的疾病或病症的用途。

【先前技術】

【0002】 細胞週期蛋白激酶(CDK)是激酶中的一個重要類別，並且在癌細胞的分裂增殖和致癌基因轉錄調控中具有重要的作用，目前發現的細胞週期蛋白激酶(CDK)具有超過 20 個亞型，由於 CDK 家族成員激酶結構域的序列和結構相似性，因此對各個亞型進行選擇性地精準調控是一個重要挑戰。

【0003】 細胞週期蛋白依賴性激酶 7(CDK7)是一種 CDK 家族的特殊成員，在細胞分裂調控和轉錄調控中具有雙重功能。CDK7 與細胞週期蛋白 H 和 MAT1 結合形成三聚化細胞週期蛋白活化激酶(CAK)，該激酶藉由

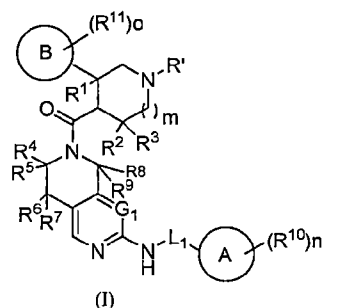
對細胞週期控制的相關 CDK(包括 CDK1, CDK2, CDK4, CDK6)進行磷酸化來激活相應 CDK 激酶的活性完成對細胞週期的調控。CDK7 也作為常見轉錄因子 II H (TFIIH)的組成部分參與轉錄的輔助調節，它藉由 RNA 聚合酶 II (RNAPII)的 Rbp1 亞單位的磷酸化牽涉轉錄起始過程，然後藉由對 CDK9 複合物的磷酸化可以調控轉錄的延伸。

【0004】 癌症的重要特徵是細胞增殖不受控制和轉錄失調，因此同時抑制轉錄和細胞週期進程的 CDK7 抑制劑是治療癌症理論上比較可行的作用靶點，目前尚未有該靶點選擇性調控的藥物上市。我們設想發展一種高選擇性的 CDK7 抑制劑來治療 CDK7 活性相關的疾病。

【0005】 公開的 CDK7 抑制劑專利申請包括 WO2016058544、WO2018013867、WO2019143719、WO2019143730、WO2019099298、WO2020093006 和 WO2020093011、WO2022064009A 等。

【發明內容】

【0006】 本揭露的目的在於提供一種式(I)所示的化合物或其可藥用鹽：



其中，該 G_1 為 N 或 CR^{1a} ；

該 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^{1a} 各自獨立地選自氫、氖、氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基或鹵素(例如，氟、氯、溴、碘)，且至少有一個不為氫或氖；

該 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、 C_{1-6} 烷基、氰基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 3 至 6 員環烷基，該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 3 至 6 員環烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^A 的取代基取代，該 R^A 選自氖、鹵素、羥基、氰基或 3 至 6 員環烷基；

該 L_1 選自化學鍵或 C_{1-6} 亞(伸)烷基，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、側氧，或者，連接在同一個碳原子上的兩個 R^B 與共同連接的碳原子成 3 至 6 員環烷基或 3 至 7 員的雜環基，該雜環基至少含有一個選自 N、O 或 S 的雜原子；

該環 A 選自 3 至 6 員環烷基、6 至 10 員芳基、5 至 12 員的雜芳基或 3 至 12 員的雜環基；

該 R^{10} 各自獨立地選自氖、氰基、鹵素、羥基、胺基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、側氧、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 員環烷基、6 至 10 員芳基、5 至 12 員的雜芳基、3 到 12 員的雜環基、 $-NH-(C=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-(C=O)-C_{3-6}$ 環烷基、 $-NH(C=O)-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH(C=O)-OC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(C=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-O(C=O)NH-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(C=O)NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)-NH-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(C=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)-C_{3-6}$ 環烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-C_{3-6}$ 環烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-NH-C_{3-6}$ 環烷基、 $-SO_2-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2-NH(C_{3-6} \text{ 環烷基})_2$ 、 $-S(O)(NH)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)(NH)-C_{3-6}$ 環烷基，

該 C₁₋₆ 烷基、3 員到 6 員環烷基、6 至 10 員芳基、5 到 12 員的雜芳基、3 到 12 員雜環基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氫、鹵素、C₁₋₆ 烷氧基、羥基、胺基、側氧、C₂₋₆ 炔基、C₂₋₆ 烯基、氰基、C₁₋₆ 羥烷基、3 到 12 員的雜環基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、6 至 10 員芳基或 5 到 12 員的雜芳基；

該 R¹¹ 選自氫、氘、鹵素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 6 員環烷基、3 到 12 員雜環基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基，該 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、3 至 6 員環烷基、3 到 12 員雜環基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、視需要被一個或多個獨立地選自 R^D 的取代基取代，該 R^D 選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3 至 6 員環烷基；

該環 B 選自 5 至 12 員的雜芳基或 6 至 12 員的芳基；

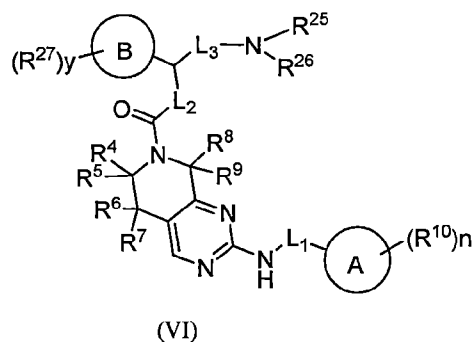
該 R' 選自氫、氰基、C₁₋₆ 烷基、3 至 6 員環烷基、3 到 12 員雜環基，該 C₁₋₆ 烷基、3 至 6 員環烷基、3 到 12 員雜環基視需要被一個或多個獨立地選自 R^E 的取代基取代，該 R^E 選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、炔基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 羥烷基、3 至 6 員環烷基、3 至 7 員雜環基；

該 m 選自 0 或 1；

該 n 選自 0、1、2、3、4 或 5；

該 o 選自 0、1、2、3 或 4。

【0007】本揭露另一方面提供一種式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，



其中，該， L_2 選自 -NH- 或 -O-；

該 B 環選自 5 至 12 員的雜芳基或 6 至 12 員的芳基；

該 L_3 選自 C_{0-6} 亞(伸)烷基，該 C_{0-6} 亞(伸)烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^I 的取代基取代，該 R^I 選自氫、鹵素、側氧、羥基、胺基或 C_{1-6} 烷基；

該 R^{25} 和 R^{26} 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基，或 R^{25} 和 R^{26} 與其連接的氮原子形成 4 至 7 員的含氮雜環，該 4 至 7 員的含氮雜環視需要被一個或多個獨立地選自 R^J 的取代基取代，該 R^J 選自鹵素、羥基、氰基、硝基或胺基；

該 R^{27} 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 員環烷基、-S- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、-NH- C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)₂、-(C=O)-NH₂、烷基-(C=O)-NH- C_{1-6} 烷基、-(C=O)-NH-(C_{1-6} 烷基)₂、-(C=O) C_{1-6} 烷基、-NH-(C=O) C_{1-6} 烷基；

該 y 選自 0、1、2、3 或 4；

該 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 L_1 、環 A、 R^{10} 和 n 分別如請求項 1 中定義，前提是該 R^4 、 R^5 不同時為氫。

【0008】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中， L_2 為-NH-。

【0009】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中， L_2 為-O-。

【0010】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中， L_3 為-CH₂CH₂-。

【0011】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中，其中，環 B 為苯基或吡啶基。

【0012】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中，環 B 為苯基。

【0013】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^{27} 各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、3 至 6 員環烷基、3 至 12 員雜環烷基、5-12 員芳基或雜芳基。

【0014】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^{27} 各自獨立地選自鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基。

【0015】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^{27} 各自獨立地選自氫、氟、三氟甲基或乙炔基。

【0016】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^{25} 和 R^{26} 各自獨立地選自氫或 C₁₋₆ 烷基。

【0017】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫、氖、鹵素或 C_{1-6} 烷基。

【0018】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^4 為甲基。

【0019】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫或氖。

【0020】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫或氖，該 R^4 為甲基。

【0021】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 為化學鍵。

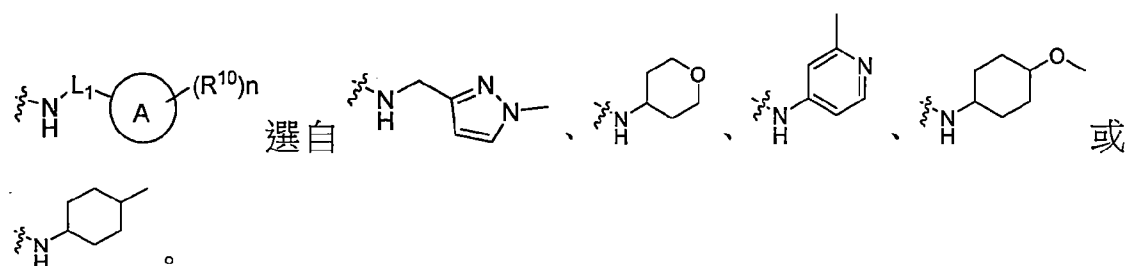
【0022】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 選自 C_{1-6} 亞(伸)烷基，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基。

【0023】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 為亞甲基，該亞甲基視需要被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基。

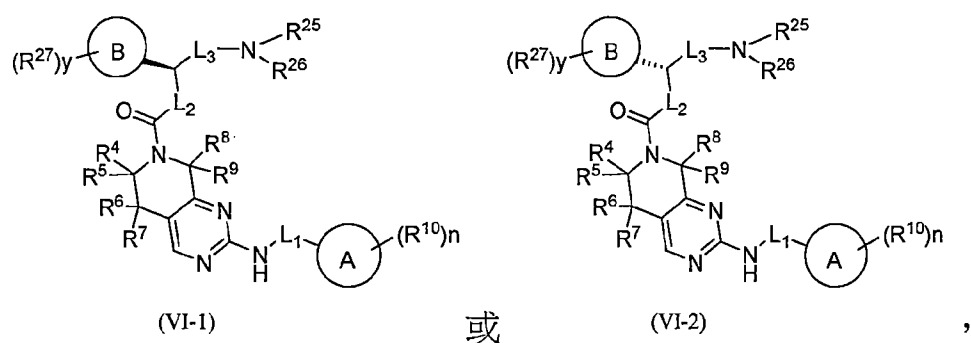
【0024】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 A 選自吡啶環、咪啶環、四氫吡喃環、嘧啶環或環己基。

【0025】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自氬、氰基、 C_{2-6} 炔基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基，該 C_{2-6} 炔基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氬、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基。

【0026】可選的實施方案中，本揭露提供的式(I)、(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，該



【0027】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其為式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，



該 L_2 選自 $-NH-$ 或 $-O-$ ；

該環 B 選自 5 至 6 員的雜芳基或 5 至 6 員芳基 ；

該 L_3 選自 C_{1-3} 亞(伸)烷基(例如：亞甲基、亞(伸)乙基、亞(伸)丙基) ；

該 C_{1-3} 亞(伸)烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^I 的取代基取代，該 R^I

選自氫、鹵素、側氧、羥基、胺基或 C₁₋₆ 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)；

該 R²⁵ 和 R²⁶ 各自獨立地選自氫、C₁₋₆ 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)，該 C₁₋₆ 烷基視需要被一個或多個氫取代；

該 R²⁷ 各自獨立地選自氫、鹵素、羥基、羧基、C₁₋₆ 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基(例如環丙基、環丁基)、3 至 6 員環烷基(例如環丙基、環丁基)、-S-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₆ 烷氧基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)₂；

該 y 選自 0、1、2、3 或 4；

該 R⁴ 為 C₁₋₆ 烷基；

該 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 各自獨立地選自氫、氫、鹵素或 C₁₋₆ 烷基；

該 L₁ 選自連接鍵，或該 L₁ 選自 C₁₋₆ 亞(伸)烷基(例如：亞甲基、亞(伸)乙基、亞(伸)丙基)，或該 L₁ 選自 C₁₋₆ 亞(伸)烷基，該 C₁₋₆ 亞(伸)烷基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氫、鹵素、羥基、C₁₋₆ 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)或側氧；

該環 A 選自 5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基或 3 至 7 員雜環基；

該 R¹⁰ 選自氫、氰基、C₂₋₆ 炔基、-S-C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)、C₁₋₆ 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基、3 至 6 員環烷基、5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜

芳基、5 至 12 員雜環烷基、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ 烷基或 $(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ ；

該 C_{2-6} 炔基、 $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基、5 至 12 員雜環烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^{C} 的取代基取代，該 R^{C} 選自氬、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基；

該 n 選自 0、1、2 或 3。

【0028】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，其為式(VI-1)所示的化合物或其可藥用鹽。

【0029】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_2 為 $-\text{NH}-$ 。

【0030】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 B 選自吡啶基或苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自氬、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基。

【0031】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 B 為苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自氬、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基。

【0032】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 B 為苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自氬。

【0033】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 B 為苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自鹵素。

【0034】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 B 為苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自 C_{1-6} 烷基。

【0035】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 B 為苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自甲基或乙基。

【0036】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 B 為苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自亞甲基-環丙基。

【0037】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 B 為苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自環丙基。

【0038】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_3 選自亞甲基，該亞甲基視需要被一個或多個獨立地選自 R^1 的取代基取代，該 R^1 選自氬、鹵素、側氧、羥基、胺基或 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)。

【0039】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_3 選自亞(伸)乙基，該亞(伸)乙基視需要被一個或多個獨立地選自 R^1 的取代基取代，該 R^1 選自氬、鹵素、側氧、羥基、胺基或 C_{1-6} 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基)。

【0040】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI-1)或式(VI-2)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_3 選自亞丙基，該亞丙基視需要被一個或多個獨立

【0046】 一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 選自 C_{1-6} 亞(伸)烷基，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氬、甲基、乙基或丙基。

【0047】 一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 選自 C_{1-6} 亞(伸)烷基，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氬。

【0048】 一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 選自 C_{1-6} 亞(伸)烷基，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自甲基。

【0049】 一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 選自 C_{1-6} 亞(伸)烷基，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自側氧。

【0050】 一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 選自亞甲基，或該 L_1 選自亞甲基，該亞甲基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氬或 C_{1-6} 烷基(例如，甲基、乙基)。

【0051】 一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 選自亞甲基，或該 L_1 選

自亞甲基，該亞甲基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氫或甲基。

【0052】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 L_1 選自亞甲基，該亞甲基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自側氧。

【0053】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫或氫。

【0054】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該環 A 選自吡啶基、咪唑基、吡啶基、苯基、四氫吡喃基、嘧啶基、環己基。

【0055】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基、5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基、 $-NH(C=O)-OC_{1-6}$ 烷基或 $-(C=O)NH-C_{1-6}$ 烷基或 $(C=O)NH_2$ ；

該 C_{1-6} 烷基、5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0056】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自 C_{1-6} 烷基；

該 n 選自 1、2 或 3。

可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R¹⁰ 選自甲基、乙基或丙基；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0057】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R¹⁰ 選自甲基；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0058】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R¹⁰ 選自 C₁₋₆ 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0059】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R¹⁰ 選自亞甲基-環丙基；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0060】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R¹⁰ 選自 3 至 6 員環烷基(例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基)；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0061】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R¹⁰ 選自環丙基；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0062】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自苯基，該苯基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氬、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0063】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自 5 至 6 員雜芳基(例如：吡啶、咪唑、吡唑、噻唑、噁唑)，該 5 至 6 員雜芳基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氬、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0064】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自 $-NH(C=O)-OC_{1-6}$ 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基)，該 n 選自 1、2 或 3。

【0065】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自 $-(C=O)NH-C_{1-6}$ 烷基(例如：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第三丁基)，該 n 選自 1、2 或 3。

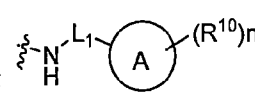
【0066】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自 $(C=O)NH_2$ ，該 n 選自 1、2 或 3。

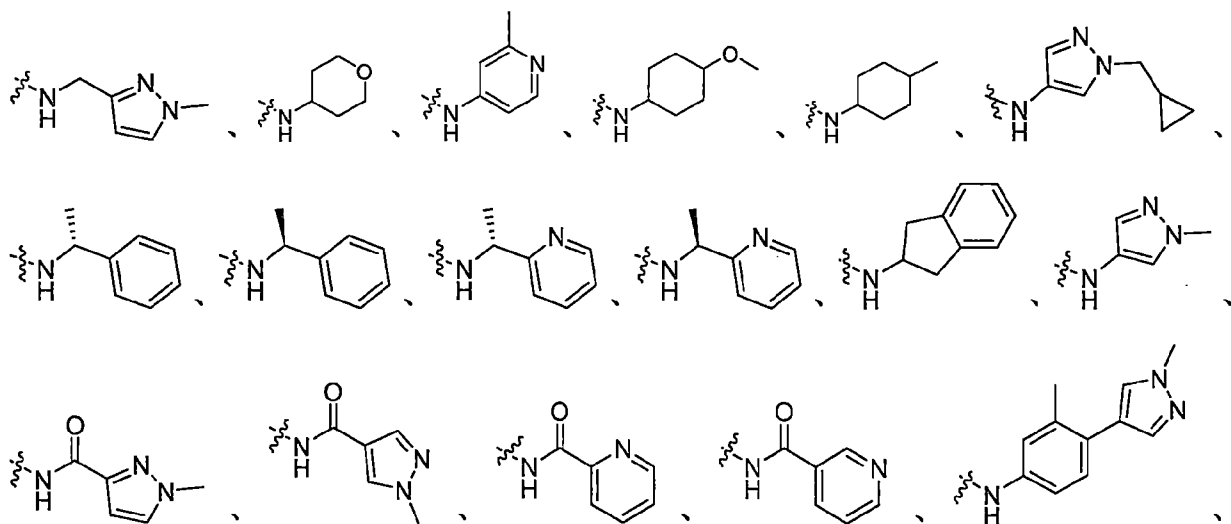
【0067】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自 5 至 10 員的雜環烷基，該雜環烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氬、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基，

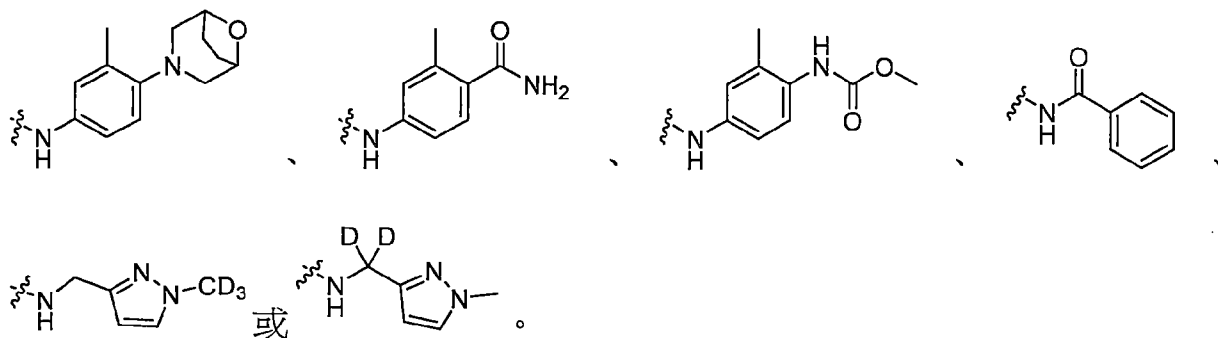
該 n 選自 1、2 或 3。

【0068】可選的實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{10} 選自 5 至 10 員的橋連-雜環基，該橋連-雜環基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氬、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基，該雜環基含有 1、2 或 3 個獨立選自氮、氧、硫的雜原子；

該 n 選自 1、2 或 3。

【0069】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該  選自





【0070】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{27} 各自獨立地選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基、3 至 6 員環烷基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、-NH- C_{1-6} 烷基、-NH(C_{1-6} 烷基)₂。

【0071】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{27} 各自獨立地選自鹵素或 C_{1-6} 烷基。

【0072】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{27} 各自獨立地選自氟或氯；

一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{27} 各自獨立地選自甲基。

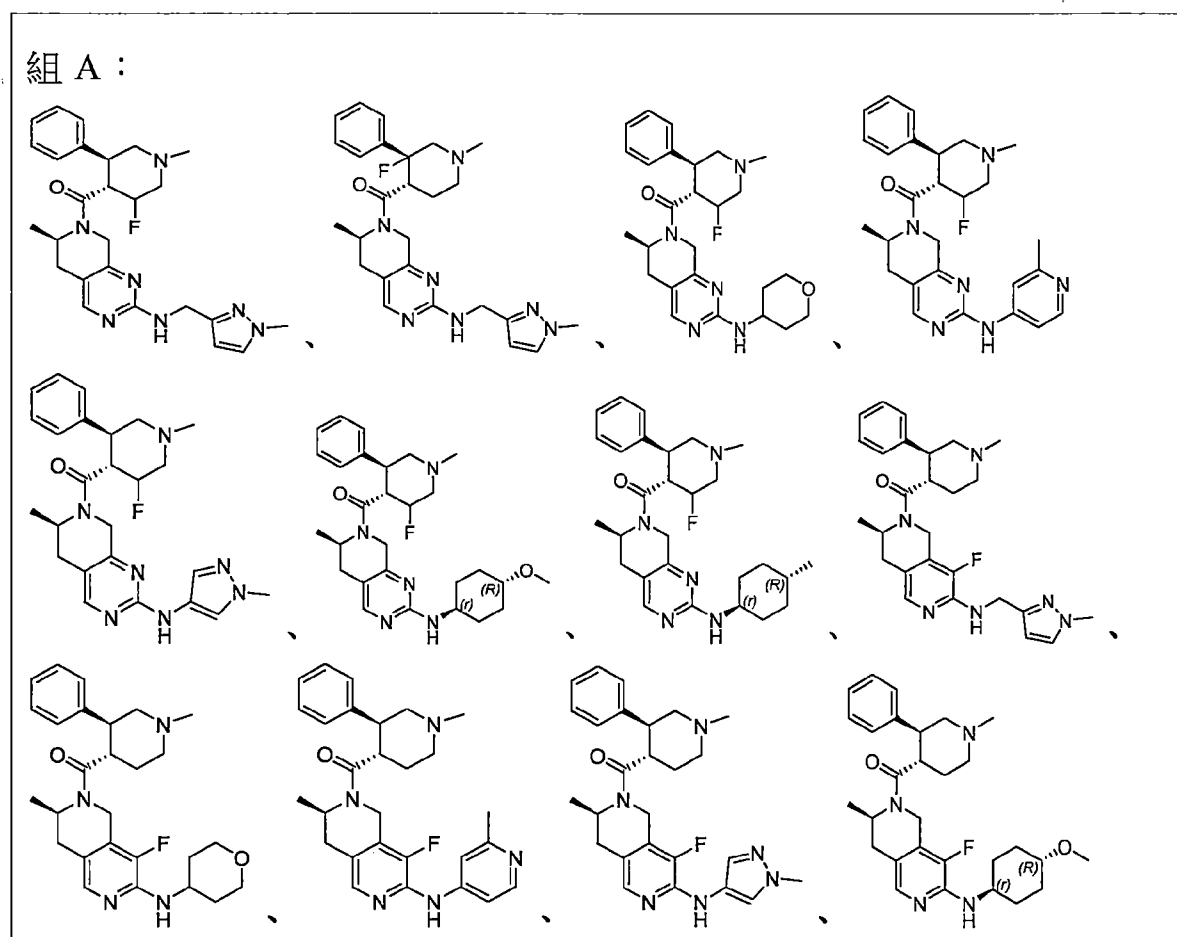
【0073】一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{25} 和 R^{26} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基，該甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基視需要被一個或多個氫取代。

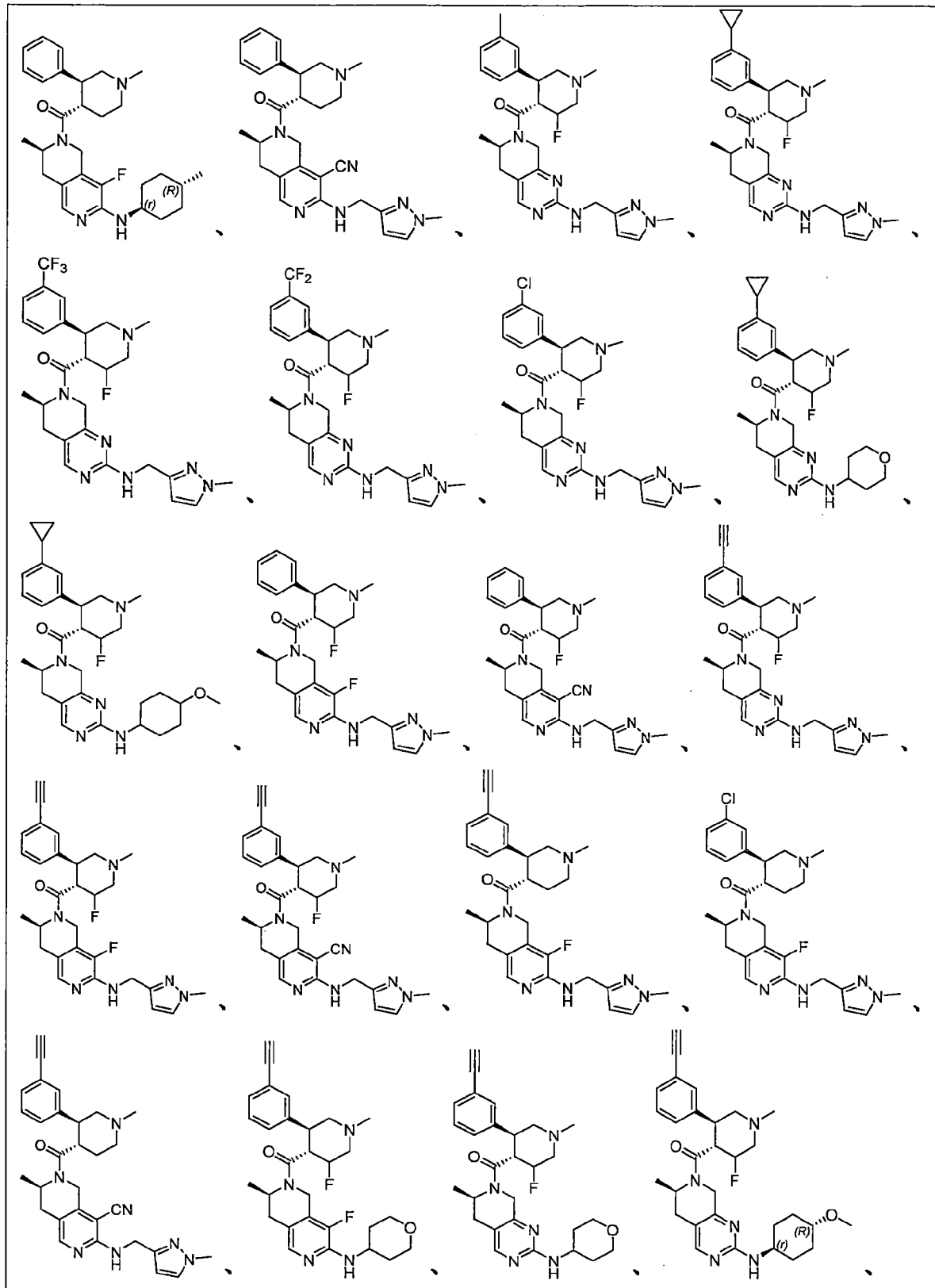
【0074】 一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{25} 和 R^{26} 各自獨立地選自氫、甲基、乙基，該甲基、乙基視需要被一個或多個氬取代。

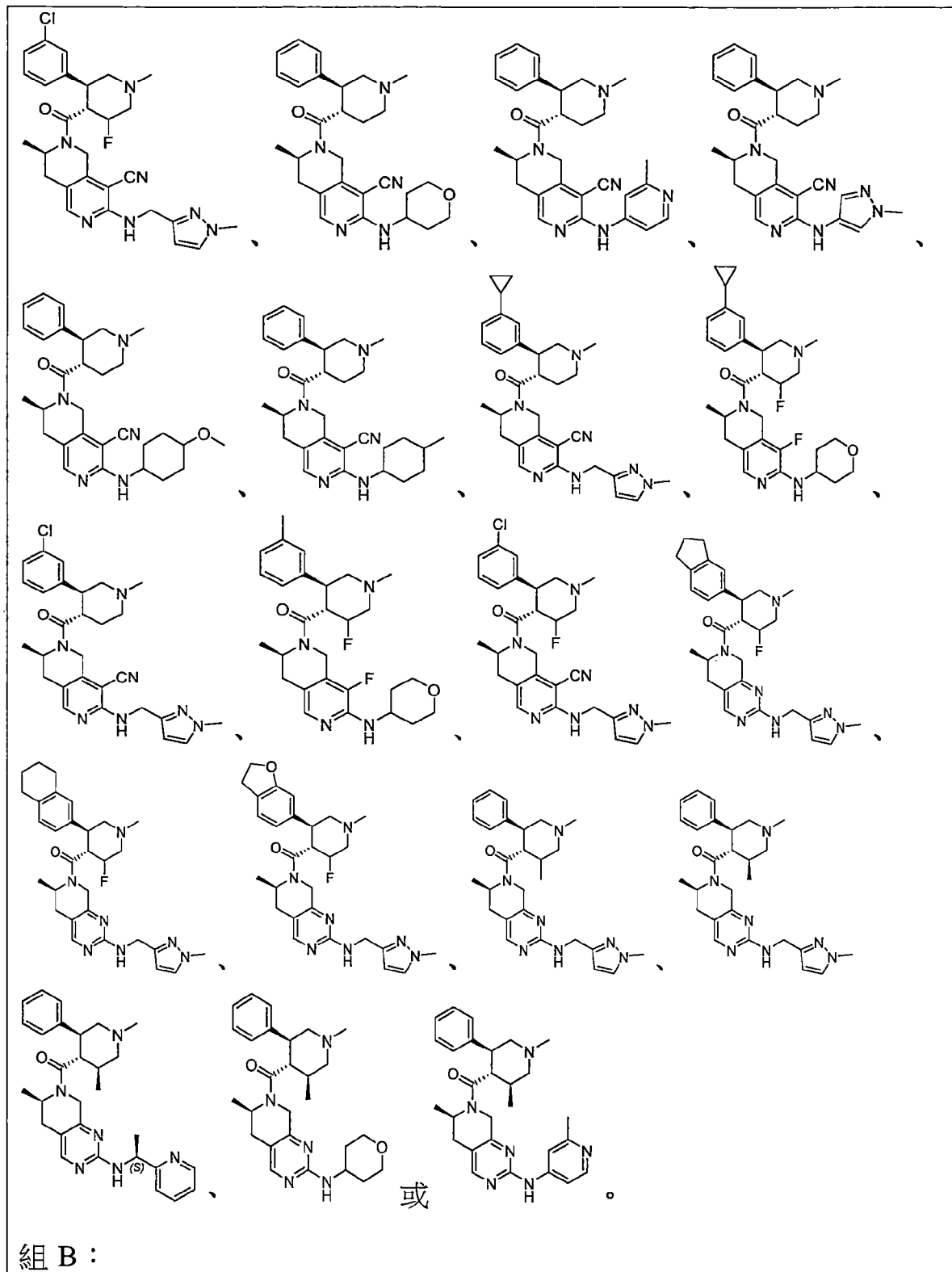
【0075】 一些實施方案中，本揭露提供的式(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，該 R^{25} 和 R^{26} 各自獨立地選自甲基，該甲基視需要被一個或多個氬取代。

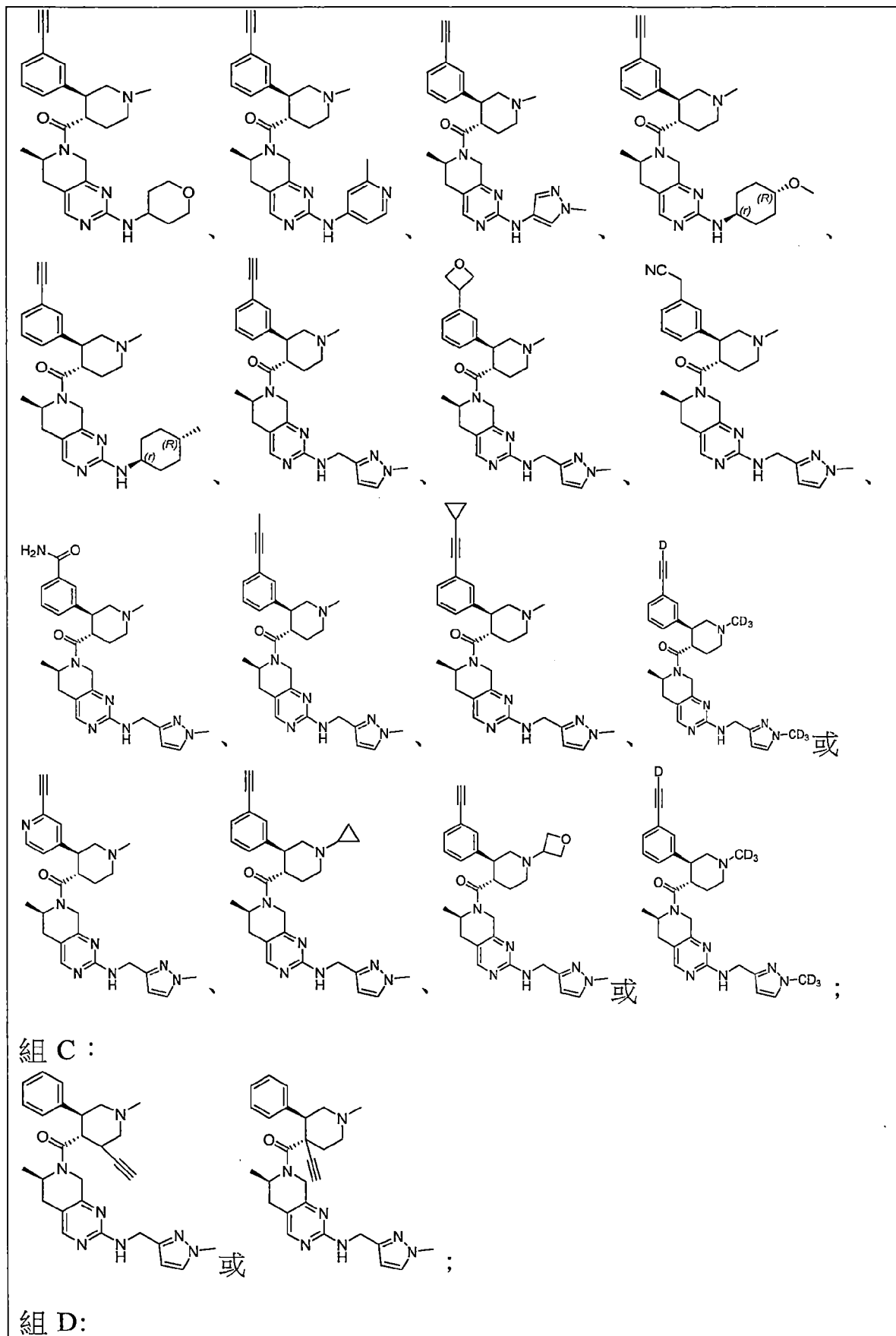
【0076】 本揭露提供如下所示的化合物或其可藥用鹽，其選自：

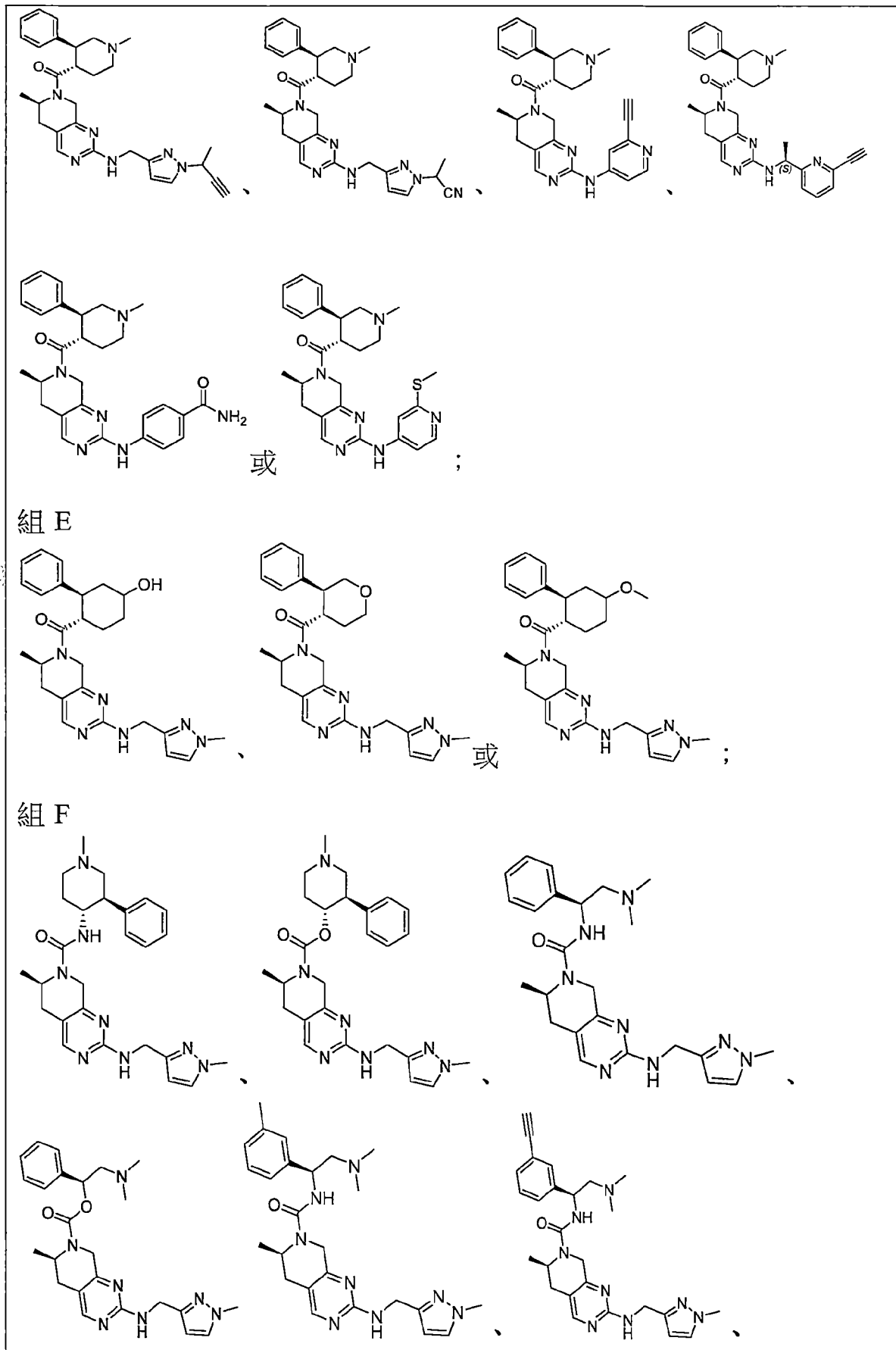
表 a

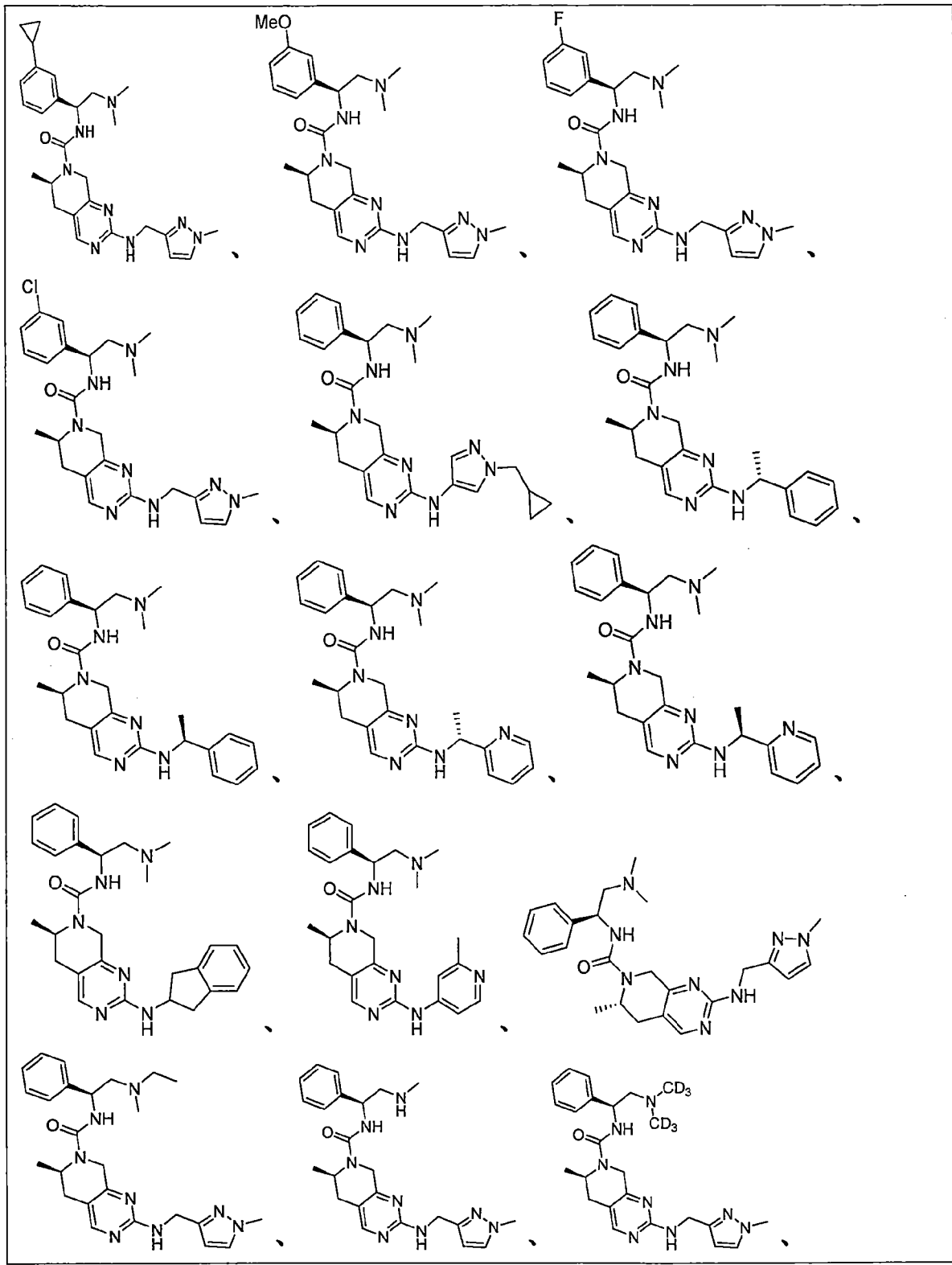


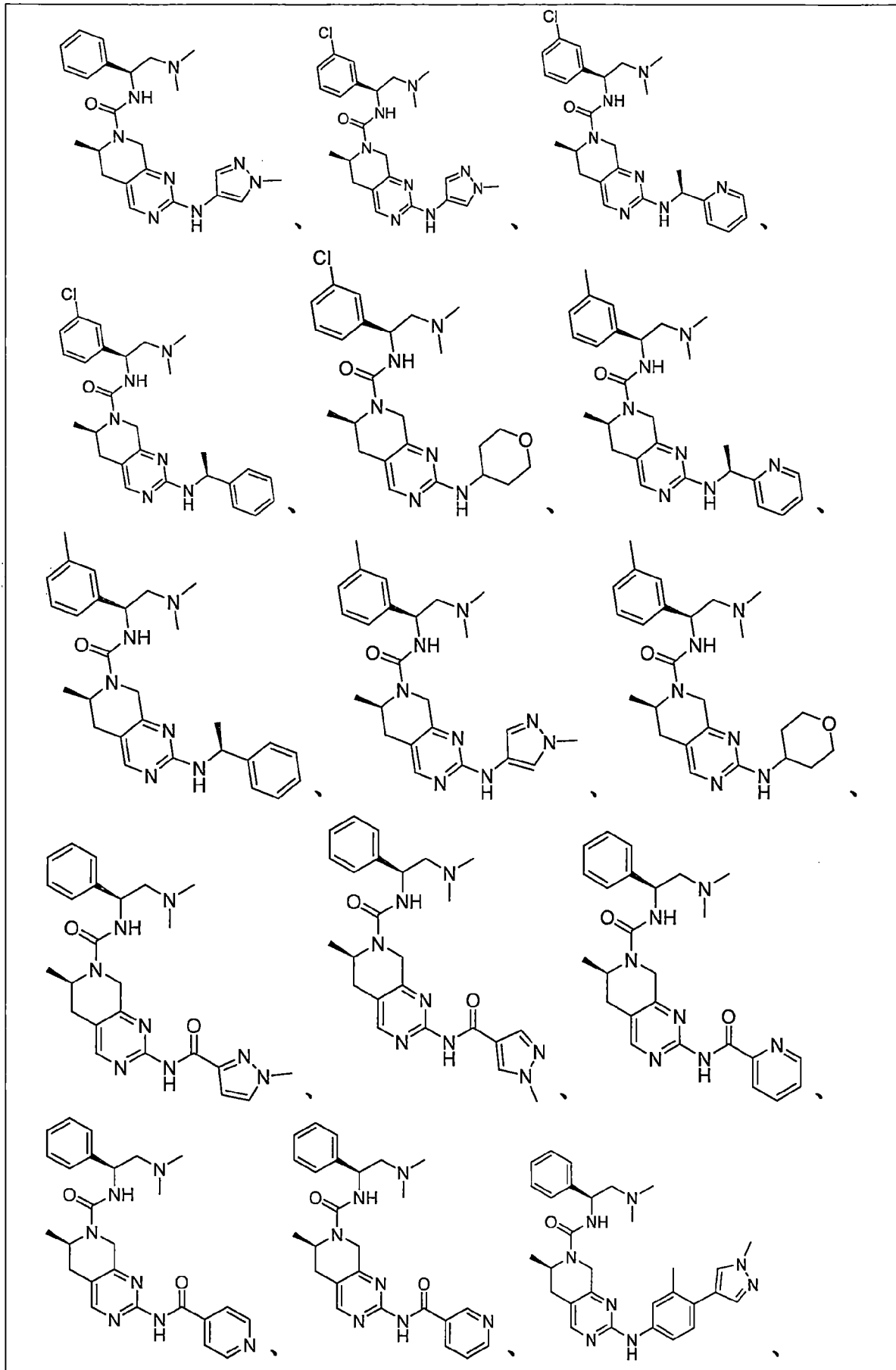


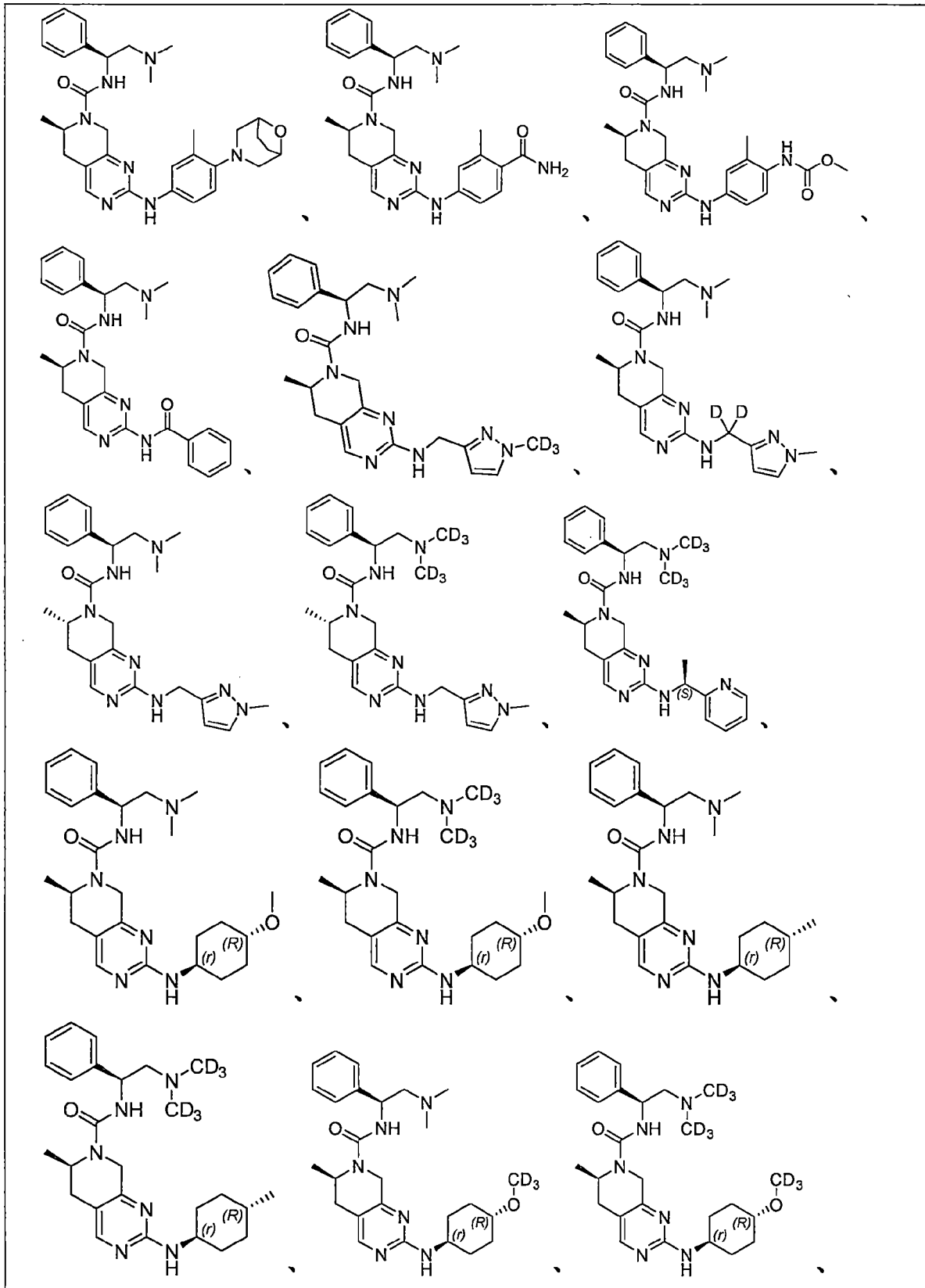


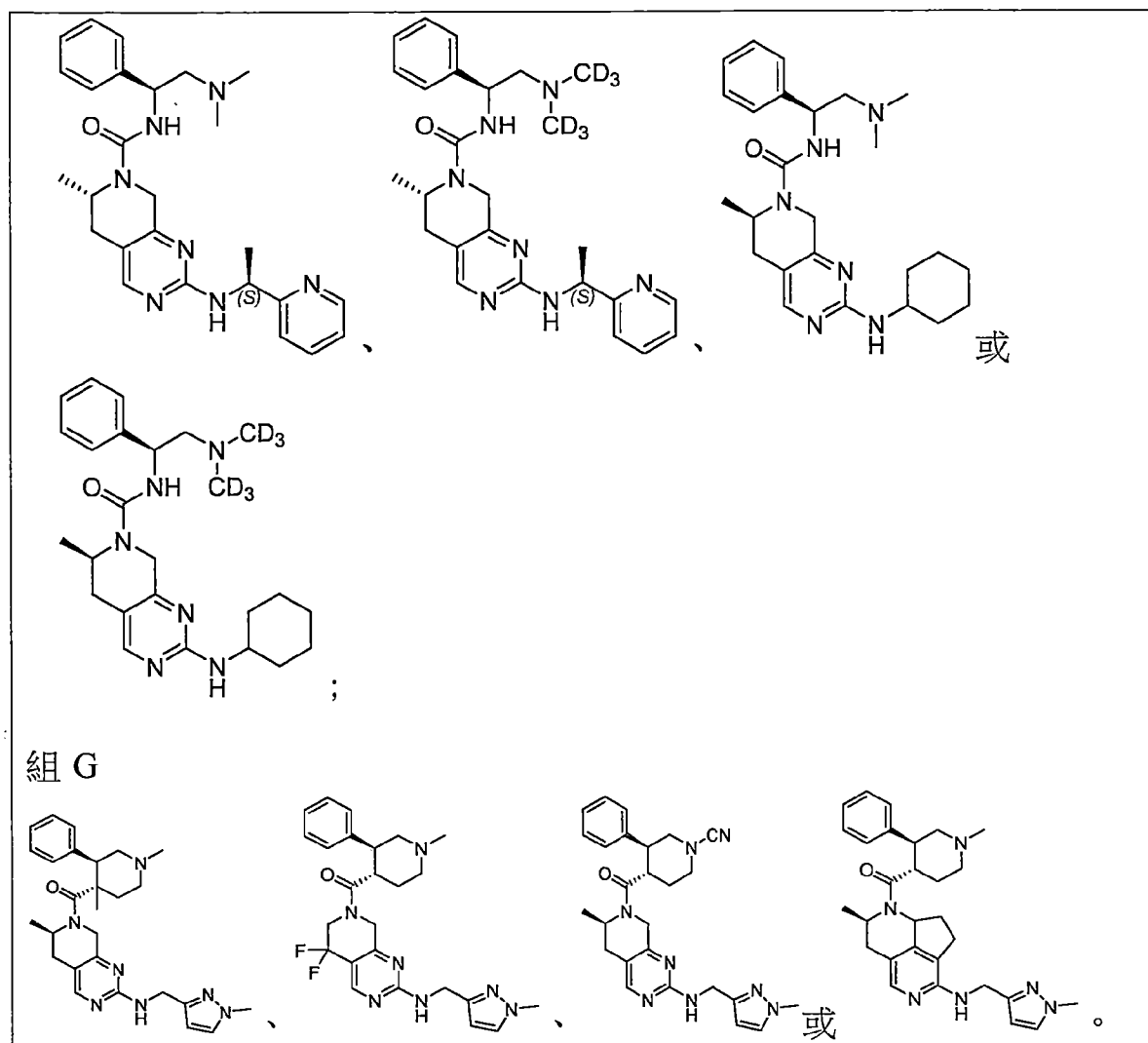












【0077】本揭露另一方面提供一種式(I)(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物；同位素取代物。在可選的實施方案中，該同位素取代物為氘原子取代。

【0078】本揭露中還提供了一種醫藥組成物，包括至少一種式(I)(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物，或由前述方法製備獲得化合物或其可藥用鹽以及藥學上可接受的賦形劑。

【0079】 在一些實施方案中，該醫藥組成物的單位劑量為 0.001mg-1000mg。

【0080】 在某些實施方案中，基於組成物的總重量，該醫藥組成物含有 0.01-99.99%的前述化合物或其可藥用鹽。在某些實施方案中，該醫藥組成物含有 0.1-99.9%的前述化合物或其可藥用鹽。在某些實施方案中，該醫藥組成物含有 0.5%-99.5%的前述化合物或其可藥用鹽。在某些實施方案中，該醫藥組成物含有 1%-99%的前述化合物或其可藥用鹽。在某些實施方案中，該醫藥組成物含有 2%-98%的前述化合物或其可藥用鹽。

【0081】 在某些實施方案中，基於組成物的總重量，該醫藥組成物含有 0.01%-99.99%的藥學上可接受的賦形劑。在某些實施方案中，該醫藥組成物含有 0.1%-99.9%的藥學上可接受的賦形劑。在某些實施方案中，該醫藥組成物含有 0.5%-99.5%的藥學上可接受的賦形劑。在某些實施方案中，該醫藥組成物含有 1%-99%的藥學上可接受的賦形劑。在某些實施方案中，該醫藥組成物含有 2%-98%的藥學上可接受的賦形劑。

【0082】 本揭露另一方面提供前述式(I)(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物，或由前述方法製備獲得化合物或其可藥用鹽以及前述醫藥組成物在製備治療或預防與絲胺酸/蘇胺酸激酶的異常活性相關的疾病或病症的藥物中的用途。

【0083】 本揭露另一方面提供前述式(I)(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物，

或由前述方法製備獲得化合物或其可藥用鹽以及前述醫藥組成物在製備治療和/或預防與 CDK7 的異常活性相關的疾病或病症的藥物中的用途。

【0084】可選的實施方案中，該與 CDK7 的異常活性相關的疾病或病症選自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性疾病或傳染性疾病。

【0085】本揭露另一方面提供前述式(I)、(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物，或由前述方法製備獲得化合物或其可藥用鹽以及前述醫藥組成物在製備治療和/或預防疾病或病症的藥物中的用途，該疾病或病症選自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性疾病或傳染性疾病。

【0086】可選的實施方案中，該疾病或病症為增殖性疾病。

【0087】可選的實施方案中，該增殖性疾病為癌症。

【0088】可選的實施方案中，該癌症選自血液瘤和實體瘤。

【0089】可選的實施方案中，該血液瘤選自白血病，具體包括：慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)、T-細胞急性淋巴細胞白血病(T-ALL)、慢性髓性白血病(CML)、急性髓系白血病(AML)等)。

【0090】可選的實施方案中，該實體瘤選自乳腺癌、腸癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、尤文氏肉瘤、骨瘤、成神經細胞瘤、宮頸癌、卵巢癌、胃癌、肝癌。

【0091】可選的實施方案中，該乳腺癌是三陰性乳腺癌。

【0092】可選的實施方案中，該乳腺癌是 ER/PR+HER2-乳腺癌。

【0093】可選的實施方案中，該乳腺癌是對 CDK4/6 抑制劑耐藥的 ER/PR+HER2-乳腺癌。

【0094】可選的實施方案中，該 CDK4/6 抑制劑是 Palbociclib。

【0095】可選的實施方案中，該肺癌是非小細胞肺癌。

【0096】可選的實施方案中，該肺癌是小細胞肺癌。

【0097】可選的實施方案中，該腸癌是結腸癌。

【0098】可選的實施方案中，該腸癌是直腸癌。

【0099】本揭露另一方面提供一種治療和/或預防患者與絲胺酸/蘇胺酸激酶的異常活性相關的疾病或病症的方法，給與患者治療有效量的式(I)、(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物，或由前述方法製備獲得化合物或其可藥用鹽以及前述醫藥組成物。

【0100】本揭露另一方面提供一種治療和/或預防患者與 CDK7 的異常活性相關的疾病或病症的方法，給與患者治療有效量的式(I)、(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物，或由前述方法製備獲得化合物或其可藥用鹽以及前述醫藥組成物。

【0101】可選的實施方案中，該與 CDK7 的異常活性相關的疾病或病症選自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性疾病或傳染性疾病。

【0102】本揭露另一方面提供一種治療和/或預防患者疾病或病症的方法，給與患者治療有效量的式(I)、(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-

1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物，或由前述方法製備獲得化合物或其可藥用鹽以及前述醫藥組成物，該疾病或病症選自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性即便或傳染性疾病；可選的實施方案中，該疾病或病症為增殖性疾病。

【0103】可選的實施方案中，該增殖性疾病為癌症。

【0104】可選的實施方案中，該癌症選自血液瘤和實體瘤。

【0105】可選的實施方案中，該血液瘤選自白血病，具體包括：慢性淋巴細胞白血病(CLL)、急性淋巴細胞白血病(ALL)、T-細胞急性淋巴細胞白血病(T-ALL)、慢性髓性白血病(CML)、急性髓系白血病(AML)等)。

【0106】可選的實施方案中，該實體瘤選自乳腺癌、腸癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、尤文氏肉瘤、骨瘤、成神經細胞瘤、宮頸癌、卵巢癌、胃癌、肝癌。

【0107】可選的實施方案中，該乳腺癌是三陰性乳腺癌。

【0108】可選的實施方案中，該乳腺癌是 ER/PR+HER2-乳腺癌。

【0109】可選的實施方案中，該乳腺癌是對 CDK4/6 抑制劑耐藥的 ER/PR+HER2-乳腺癌。

【0110】可選的實施方案中，該 CDK4/6 抑制劑是 Palbociclib。

【0111】可選的實施方案中，該肺癌是非小細胞肺癌。

【0112】可選的實施方案中，該肺癌是小細胞肺癌。

【0113】可選的實施方案中，該腸癌是結腸癌。

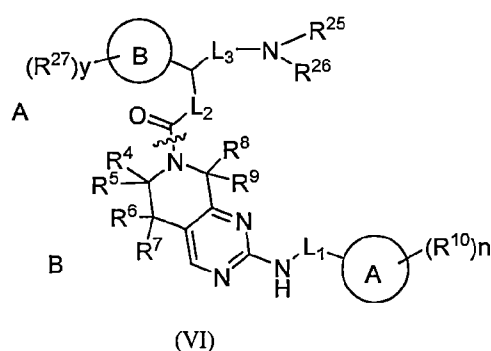
【0114】可選的實施方案中，該腸癌是直腸癌。

【0115】本揭露另一方面提供一種式(I)、(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物，或由前述方法製備獲得化合物用做藥物的用途。

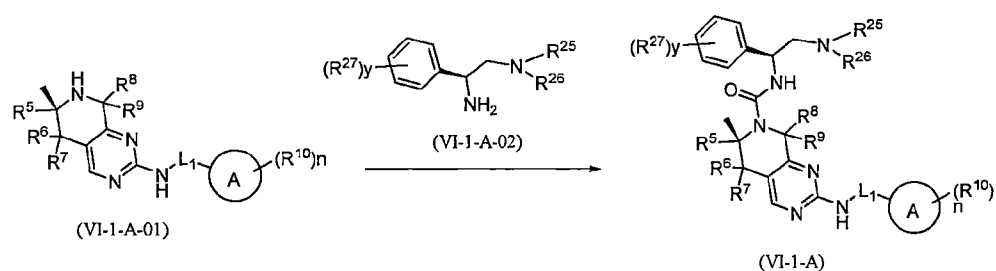
【0116】本揭露提供的化合物或其可藥用鹽可採用領域內通用的合成方法製備，以下提供示例性的方法：

【0117】本揭露提供的式(VI)所述化合物或其可藥用鹽，可以參考專利 WO 2022064009 A1 方法製備。

【0118】本揭露提供的式(VI)所述化合物，合成的過程中拆分成 2 個片段，分別是 A 和 B，



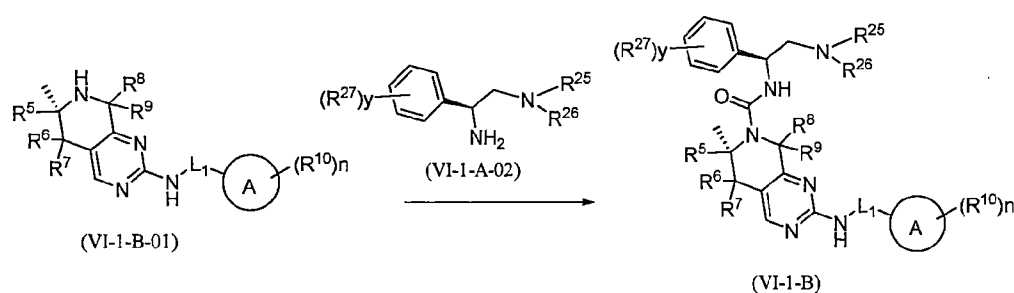
【0119】本揭露提供一種式(VI-1-A)所示的化合物或其可藥用鹽，或其同位素取代物的製備方法，包括式(VI-1-A-01)或其可藥用鹽在羰基咪唑啉、光氣或三光氣的作用下，與式(VI-1-A-02)或其可藥用鹽發生縮合反應的步驟，



該 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 L_1 、環 A、 R^{10} 、 n 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 y 分別如前述定義。

【0120】可選的實施方案中，該縮合反應在鹼性環境中發生，該鹼性環境由無機鹼(氫氧化鈉)或有機鹼(例如三乙胺、吡啶、哌啶或 *N,N*-二異丙基乙胺)提供，反應發生的溶劑為常用溶劑(例如 DMF、DCM 或 DMSO)。

【0121】本揭露提供一種式(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽，或其同位素取代物的製備方法，包括式(VI-1-B-01)或其可藥用鹽在羰基二咪唑、光氣或三光氣的作用下，與式(VI-1-A-02)或其可藥用鹽發生縮合反應的步驟，



該 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 L_1 、環 A、 R^{10} 、 n 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 和 y 分別如前述定義。

【0122】可選的實施方案中，該縮合反應在鹼性環境中發生，該鹼性環境由無機鹼(氫氧化鈉)或有機鹼(例如三乙胺、吡啶、哌啶或 *N,N*-二異丙基乙胺)提供，反應發生的溶劑為常用溶劑(例如 DMF、DCM 或 DMSO)。





【0123】本揭露中所述化合物可藥用鹽選自無機鹽或有機鹽，本揭露所述化合物可與酸性或鹼性物質反應成相應鹽。

【0124】本揭露提供一種式(I)、(VI)、(VI-1)、(VI-2)、(VI-1-A)、(VI-1-B)所示的化合物或其可藥用鹽及表 a 化合物，同位素取代物對 CDK7 酶

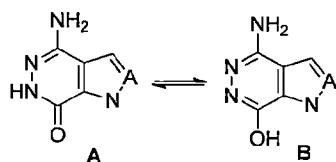
活性有優異的選擇性，可選的實施方案中， IC_{50} 小於 100nM，可選的實施方案中， IC_{50} 小於 50nM，可選的實施方案中， IC_{50} 小於 30nM，可選的實施方案中， IC_{50} 小於 15nM。

【0125】本揭露化合物可以存在特定的幾何或立體異構體形式。本揭露設想所有的這類化合物，包括順式和反式異構體、(-)-和(+)-對映體、(R)-和(S)-對映體、非對映異構體、(D)-異構體、(L)-異構體，及其外消旋混合物和其他混合物，例如對映異構體或非對映體富集的混合物，所有這些混合物都屬本揭露的範圍之內。烷基等取代基中可存在另外的不對稱碳原子。所有這些異構體以及它們的混合物，均包括在本揭露的範圍之內。本揭露的含有不對稱碳原子的化合物可以以光學活性純的形式或外消旋形式被分離出來。光學活性純的形式可以從外消旋混合物拆分，或藉由使用手性原料或手性試劑合成。

【0126】可以藉由的手性合成或手性試劑或者其他常規技術製備光學活性的(R)-和(S)-異構體以及 D 和 L 異構體。如果想得到本揭露某化合物的一種對映體，可以藉由不對稱合成或者具有手性助劑的衍生作用來製備，其中將所得非對映體混合物分離，並且輔助基團裂開以提供純的所需對映異構體。或者，當分子中含有鹼性官能團(如胺基)或酸性官能團(如羧基)時，與適當的光學活性的酸或鹼形成非對映異構體的鹽，然後藉由本領域所公知的常規方法進行非對映異構體拆分，然後回收得到純的對映體。此外，對映異構體和非對映異構體的分離通常是藉由使用色譜法完成的，該色譜法採用手性固定相，並視需要地與化學衍生法相結合(例如由胺生成胺基甲酸鹽)。

【0127】本揭露所述化合物的化學結構中，鍵“—”表示未指定構型，即如果化學結構中存在手性異構體，鍵“—”可以為“”或“”，或者同時包含“”和“”兩種構型。

【0128】本揭露的化合物和中間體還可以以不同的互變異構體形式存在，並且所有這樣的形式包含於本揭露的範圍內。術語“互變異構體”或“互變異構體形式”是指可經由低能壘互變的不同能量的結構異構體。例如，質子互變異構體(也稱為質子轉移互變異構體)包括經由質子遷移的互變，如酮-烯醇及亞胺-烯胺、內醯胺-內醯亞胺異構化。內醯胺-內醯亞胺平衡實例是在如下所示的 A 和 B 之間。



【0129】本揭露中的所有化合物可以被畫成 A 型或 B 型。所有的互變異構形式在本揭露的範圍內。化合物的命名不排除任何互變異構體。

【0130】本揭露還包括一些與本文中記載的那些相同的，但一個或多個原子被原子量或質量數不同於自然中通常發現的原子量或質量數的原子置換的同位素標記的本揭露化合物。可結合到本揭露化合物的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，諸如分別為 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

【0131】除另有說明，當一個位置被特別地指定為氘(D)時，該位置應理解為具有大於氘的天然豐度(其為 0.015%)至少 1000 倍的豐度的氘(即，至少 10%的氘摻入)。示例中化合物的具有大於氘的天然豐度可以是至少

1000 倍的豐度的氘、至少 2000 倍的豐度的氘、至少 3000 倍的豐度的氘、至少 4000 倍的豐度的氘、至少 5000 倍的豐度的氘、至少 6000 倍的豐度的氘或更高豐度的氘。本揭露還包括各種氘化形式的式(I)化合物。與碳原子連接的各個可用的氫原子可獨立地被氘原子替換。所屬技術領域中具有通常知識者能夠參考相關文獻合成氘化形式的式(I)化合物。在製備氘代形式的式(I)化合物時可使用市售的氘代起始物質，或它們可使用常規技術採用氘代試劑合成，氘代試劑包括但不限於氘代硼烷、三氘代硼烷四氫吡喃溶液、氘代氫化鋰鋁、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

【0132】“視需要地”或“視需要”是指意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生的場合。例如“視需要的被鹵素或者氰基取代的 C₁₋₆ 烷基”是指鹵素或者氰基可以但不必須存在，該說明包括烷基被鹵素或者氰基取代的情形和烷基不被鹵素和氰基取代的情形。

術語解釋：

【0133】“醫藥組成物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學可藥用的載體和賦形劑。醫藥組成物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

【0134】“可藥用賦形劑”包括但不限於任何已經被美國食品和藥物管理局批准對於人類或家畜動物使用可接受的任何助劑、載體、助流劑、甜味劑、稀釋劑、防腐劑、染料/著色劑、增香劑、表面活性劑、潤濕劑、分散劑、助懸劑、穩定劑、等滲劑、溶劑或乳化劑。

【0135】本揭露中該“有效量”或“有效治療量”包含足以改善或預防醫學病症的症狀或病症的量。有效量還意指足以允許或促進診斷的量。用於特定患者或獸醫學受試者的有效量可依據以下因素而變化：如待治療的病症、患者的總體健康情況、給藥的方法途徑和劑量以及副作用嚴重性。有效量可以是避免顯著副作用或毒性作用的最大劑量或給藥方案。

【0136】前綴“C_{u-v}”表示後面的基團具有從 u 到 v 個碳原子。例如，“C₁₋₆ 烷基”表示烷基具有 1 至 6 個碳原子，具體可以是具有 1、2、3、4、5 或 6 個碳原子的烷基。

【0137】術語“烷基”是指非支化或者支化的飽和烴鏈。本文中使用的烷基具有 1 至 20 個碳原子(即，C₁₋₂₀ 烷基)、1 至 8 個碳原子(即，C₁₋₈ 烷基)、1 至 6 個碳原子(即，C₁₋₆ 烷基)，或者 1 至 4 個碳原子(即，C₁₋₄ 烷基)。烷基的實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、戊基、2-戊基、異戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基，和 3-甲基戊基。當具有特定碳原子數的烷基殘基藉由化學名稱命名或由分子式確定時，可以包括具有該碳原子數目的所有位置的異構體；因此，例如，“丁基”包括正丁基(即，-(CH₂)₃CH₃)、第二丁基(即，-CH(CH₃)CH₂CH₃)、異丁基(即，-CH₂CH(CH₃)₂)和第三丁基(即，-C(CH₃)₃)；以及“丙基”包括正丙基(即，-(CH₂)₂CH₃)和異丙基(即，-CH(CH₃)₂)。

【0138】術語“烯基”是指至少含有一個碳-碳雙鍵的烷基，具有 2 至 20 個碳原子(即，C₂₋₂₀ 烯基)、2 至 8 個碳原子(即，C₂₋₈ 烯基)、2 至 6 個碳原子(即，C₂₋₆ 烯基)，或者 2 至 4 個碳原子(即，C₂₋₄ 烯基)。烯基的實例包括乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括 1,2-丁二烯基和 1,3-丁二烯基)。

【0139】術語“炔基”是指至少含有一個碳-碳三鍵的烷基，具有 2 至 20 個碳原子(即， C_{2-20} 炔基)、2 至 8 個碳原子(即， C_{2-8} 炔基)、2 至 6 個碳原子(即， C_{2-6} 炔基)，或者 2 至 4 個碳原子(即， C_{2-4} 炔基)。“炔基”的實施例包括乙炔基、丙炔基(例如 1-丙炔基、2-丙炔基)、3-丁炔基、戊炔基、己炔基及 1-甲基戊-2-炔基。

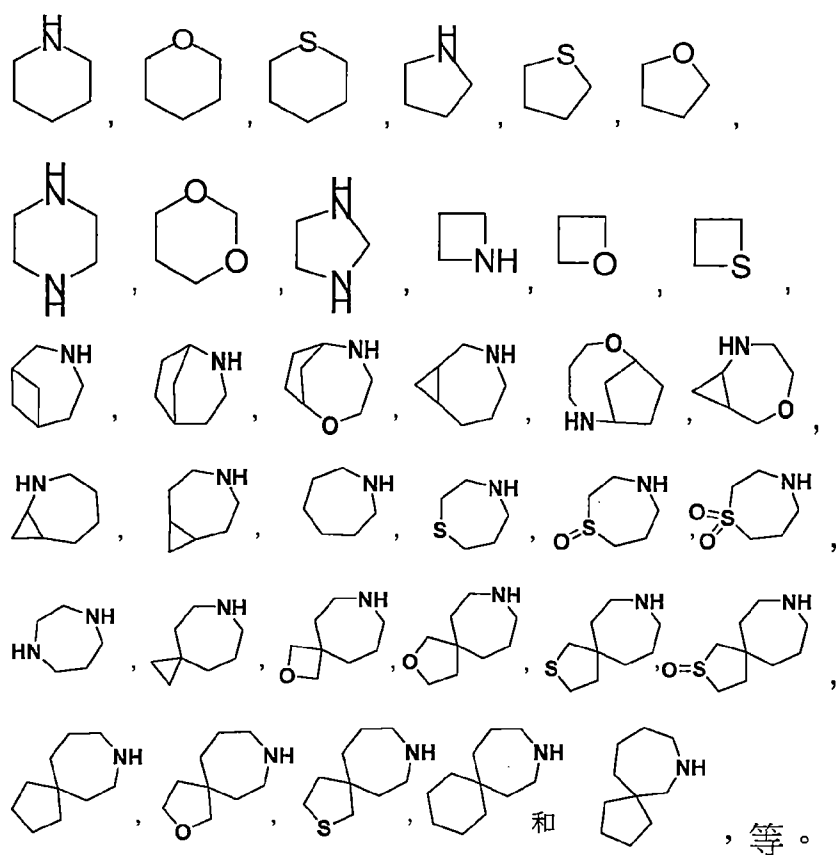
【0140】術語“環烷基”或“碳環”是指飽和的或者部分不飽和的環狀烷基，其具有單環或者多環(包括稠合的、橋連的和螺環環系)。該術語“環烷基”包括環烯基(即該環狀基團具有至少一個雙鍵)。本文中使用的環狀烷基具有 3 至 20 個環碳原子(即， C_{3-20} 環烷基)、3 至 12 個環碳原子(即， C_{3-12} 環烷基)、3 至 10 個環碳原子(即， C_{3-10} 環烷基)、3 至 8 個環碳原子(即， C_{3-8} 環烷基)、或者 3 至 7 個環碳原子(即， C_{3-7} 環烷基)、或者 3 至 6 個環碳原子(即， C_{3-6} 環烷基)。環烷基的實例包括環丙基、環丁基、環戊基，和環己基、環己烯基、環己二烯基。該環烷基環可以稠合於芳基或雜芳基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括茛滿基、四氫萘基、苯并環庚烷基等。

【0141】術語“雜環基”或“雜環烷基(Heterocycloalkyl)”指具有一個或多個獨立地選自氮、氧、硫和磷的環雜原子的飽和或不飽和環烷基。術語“雜環烷基”包括雜環烯基(即具有至少一個雙鍵的雜環基)、橋連-雜環基、稠合雜環基和螺-雜環基。雜環基可以是單環或多環，其中多環可以是稠合的、橋連的或螺環的。含有至少一個雜原子的任何非芳族環都被認為是雜環基，與連接無關(即，可以藉由碳原子或雜原子結合)。此外，術語雜環基旨在包含任何含有至少一個雜原子的非芳族環，該環可以與芳基或雜芳基

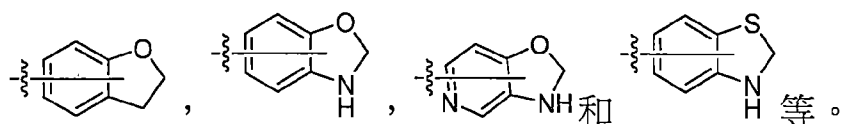
環稠合，而與分子其餘部分的連接無關。本文中使用的雜環基具有 3 至 20 個環原子(即，3 至 20 員雜環基)、3 至 12 個環原子(即，3 至 12 員雜環基)、3 至 10 個環原子(即，3 至 10 員雜環基)、3 至 8 個環原子(即，3 至 8 員雜環基)、3 至 7 個環原子(即，3 至 7 員雜環基)、3 至 6 個環原子(即，3 至 6 員雜環基)；具有 1 至 5 個環雜原子、1 至 4 個環雜原子、1 至 3 個環雜原子、1 至 2 個環雜原子，或者 1 個環雜原子，該環雜原子獨立地選自氮、硫、磷或者氧。雜環基的實例包括吡咯烷基、咪唑烷基、氧雜環丁烷基、二氧戊環基、氮雜環丁烷基、四氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫咪唑基、二氫呋喃基、二氫吡唑基、二氫吡咯基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、高哌嗪基。

【0142】本文中使用的術語“橋連-雜環基”是指 4 至 10 員環狀部分，其在雜環基的兩個不相鄰原子處與一個或者多個(例如，1 或者 2)具有至少一個雜原子的 4 至 10 員環狀部分連接，其中各雜原子獨立地選自氮、氧、硫和磷。本文中使用的“橋連-雜環基”包括二環和三環環系。此外，本文中使用的該術語“螺-雜環基”是指其中 3 至 10 員的雜環基具有一個或者多個另外的環的環系，其中該一個或者多個另外的環為 3 至 10 員的環烷基或者 3 至 10 員的雜環基，其中該一個或者多個另外的環的單一原子也為該 3 至 10 員的雜環基的原子。螺-雜環基環的實例包括二環和三環環系，例如 2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基，和 6-氧雜-1-氮雜螺[3.3]庚基。稠合雜環基環的實例包括但不限於 1,2,3, 4-四氫異喹啉基，4,5,6,7-四氫噻吩并[2,3-c]吡啶基，二氫吲哚基和異二氫吲哚基，其中雜環基可以藉由稠合體系的任一環結合。

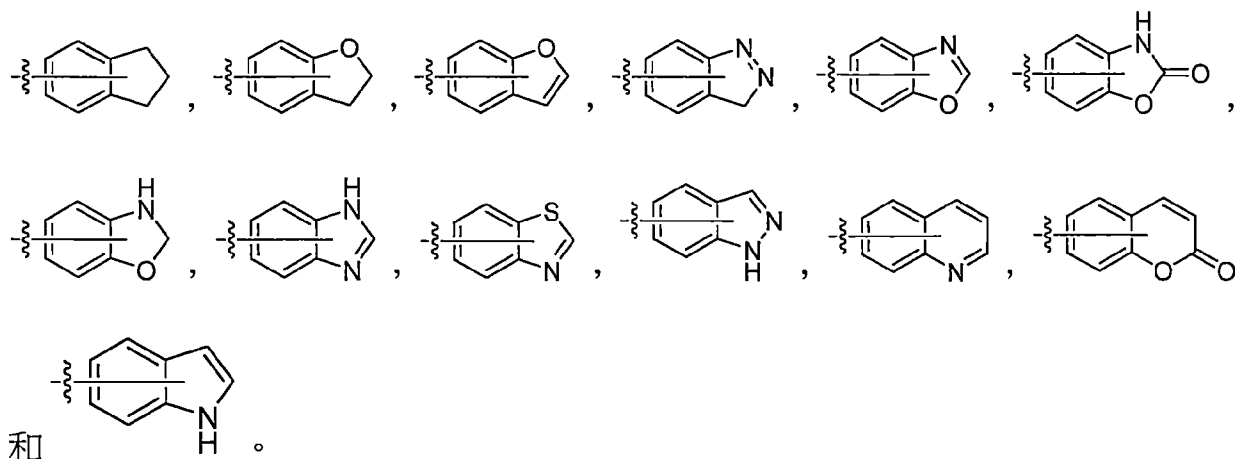
【0143】“雜環基”非限制性實例包括：



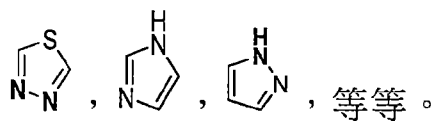
【0144】該雜環基環可以稠合於芳基或雜芳基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



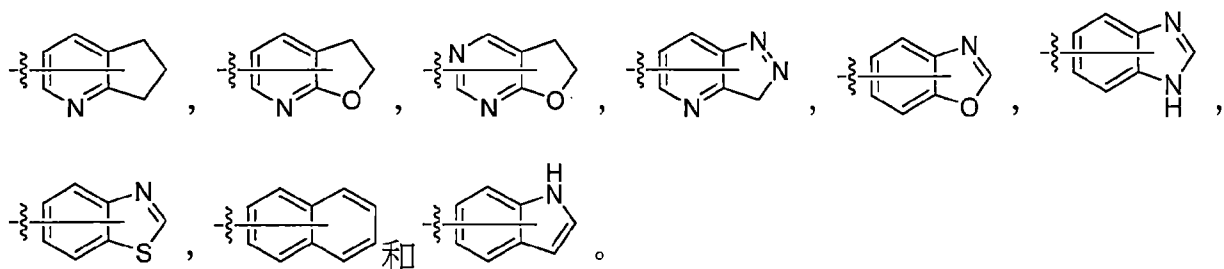
【0145】術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共享毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 12 員，例如苯基和萘基。該芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



【0146】術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 6 至 12 員，更佳為 5 員或 6 員。例如。其非限制性實例包括：咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪，



【0147】該雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



【0148】術語“烷氧基”是指基團“烷基-O-”，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、第三丁氧基、第二丁氧基、正戊氧基、正己氧基，和 1,2-二甲基丁氧基。

【0149】術語“環烷基氧基”、“雜環基氧基”的定義同上述“烷氧基”定義方式。

【0150】術語“鹵烷基”是指如上定義的無支鏈或支鏈的烷基，其中一個或多個氫原子被鹵素代替。例如，當一個殘基取代有多於一個鹵素，其可藉由使用對應於連接的鹵素部分的數目的前綴來提及。二鹵烷基和三鹵烷基是指取代有兩個或三個鹵素基團的烷基，它們可為，但不必須為，相同的鹵素。鹵烷基的實例包括二氟甲基(-CHF₂)和三氟甲基(-CF₃)。

【0151】術語“鹵烷氧基”是指如上所定義的烷氧基，其中一個或者多個氫原子被鹵素替代。

【0152】術語“羧烷基”是指被一個或者多個羧基取代的烷基，烷基如上述定義。

【0153】術語“羧基”指-OH 基團。

【0154】術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

【0155】術語“氰基”指-CN。

【0156】術語“硝基”指-NO₂。

【0157】術語“側氧”指=O 取代基。

【0158】“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多 5 個，更佳為 1~3 個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，所屬技術領域中具有通常知識者能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。

【實施方式】

【0159】以下結合實施例用於進一步描述本揭露，但這些實施例並非限制著本揭露的範圍。

實施例

【0160】化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-400 核磁儀或 Bruker AVANCE NEO 500M，測定溶劑為氘代二甲基亞砒(DMSO- d_6)、氘代氯仿($CDCl_3$)、氘代甲醇(CD_3OD)，內標為四甲基矽烷(TMS)。

【0161】MS 的測定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液質聯用儀(生產商：Agilent，MS 型號：6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生產商：waters，MS 型號：waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (生產商：THERMO，MS 型號：THERMO Q Exactive)。

【0162】高效液相色譜法(HPLC)分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高效液相色譜儀。

【0163】手性 HPLC 分析測定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色譜儀。

【0164】高效液相製備使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 製備型色譜儀。

【0165】手性製備使用 Shimadzu LC-20AP 製備型色譜儀。

【0166】CombiFlash 快速製備儀使用 Combiflash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

【0167】薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層色譜法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15 mm~0.2 mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm~0.5 mm。

【0168】矽膠管柱色譜法一般使用煙臺黃海矽膠 200~300 目矽膠為載體。

【0169】激酶平均抑制率及 IC_{50} 值的測定用 NovoStar 酶標儀(德國 BMG 公司)。

【0170】本揭露的已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，J&K，韶遠化學科技(Accela ChemBio Inc)、上海畢得醫藥，達瑞化學品等公司。

【0171】實施例中無特殊說明，反應能夠均在氫氣氛或氮氣氛下進行。

【0172】氫氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣或氮氣氣球。

【0173】氫氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣氣球。

【0174】加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氫氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

【0175】氫化反應通常抽真空，充入氫氣，重複操作 3 次。

【0176】微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

【0177】實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

【0178】實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 $20^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ 。

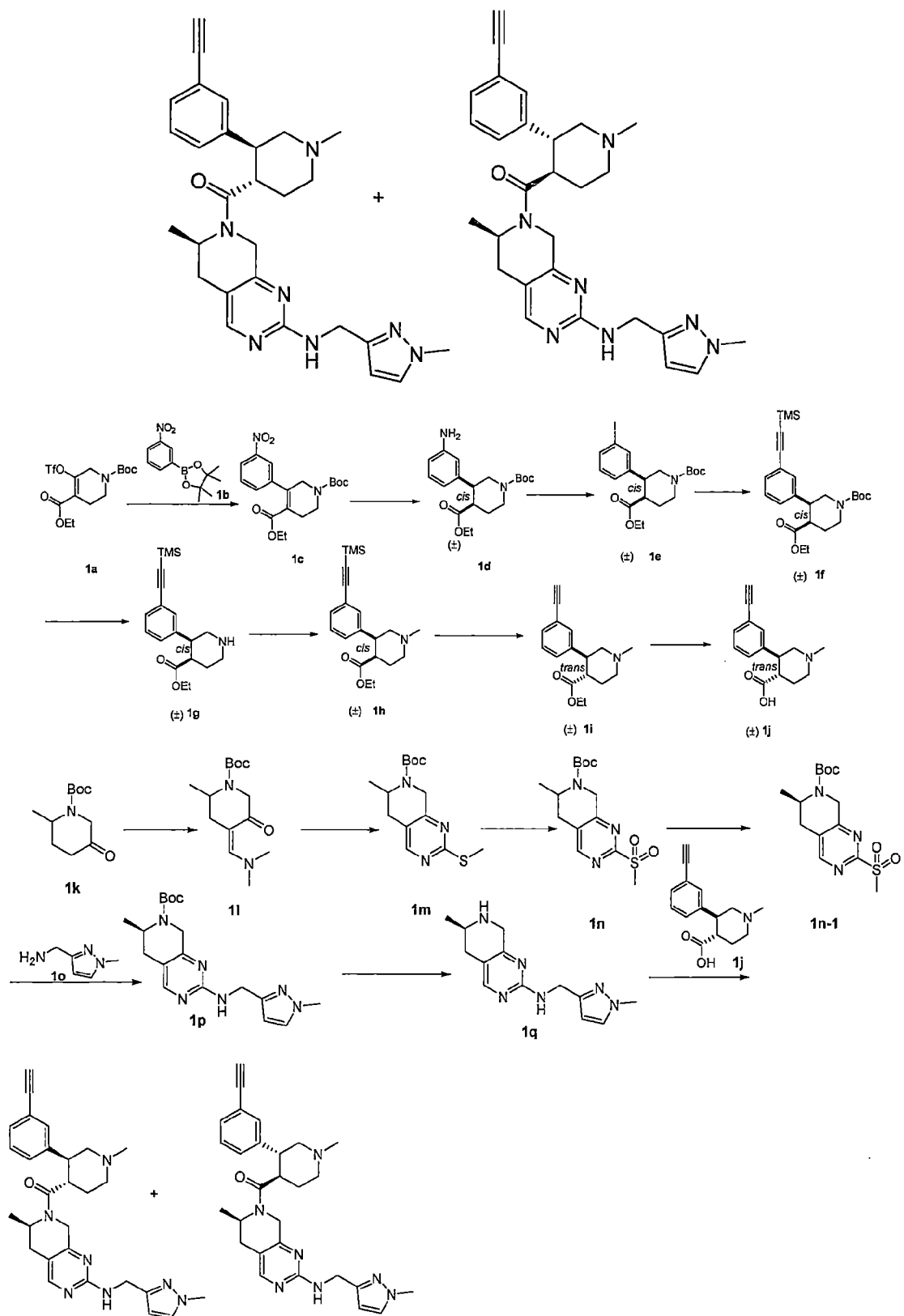
【0179】 實施例中的反應進程的監測採用薄層色譜法(TLC)，反應所使用的展開劑，純化化合物採用的管柱層析的沖提劑的體系和薄層色譜法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷/甲醇體系，B：正己烷/乙酸乙酯體系，C：石油醚/乙酸乙酯體系，D：石油醚/乙酸乙酯/甲醇，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

【0180】 下述實驗中所用縮寫代表的含義如下：

【0181】 TFA：三氟乙酸；DCM：二氯甲烷；*m*-CPBA：間氯過氧苯甲酸；EtONa：乙醇鈉；Boc：第三丁氧羰基；MeOH：甲醇；HBTU：苯并三唑-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸鹽；TsOH：對甲苯磺酸；EtOAc：乙酸乙酯；*t*-BuOH：第三丁醇；PdCl₂(TPP)₂：二氯雙(三苯基膦)合鈹；XantPhos：4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽；Pd₂dba₃：三二亞苄基丙酮二鈹；PdCl₂(TPP)₂：二氯雙(三苯基膦)合鈹；XantPhos：4,5-雙(二苯基膦)-9,9-二甲基氧雜蒽；Pd₂dba₃：三二亞苄基丙酮二鈹；DMF：*N,N*-二甲基甲醯胺；CDI：*N,N*-羰基二咪唑；ACN：乙腈；DMP：戴斯-馬丁氧化劑；DMAP：4-二甲胺基吡啶。

【0182】 實施例 1

((3*S*, 4*S*)-3-(3-乙炔基苯基)-1-甲基哌啶-4-基)((*R*)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-基)甲酮；
 ((3*R*, 4*R*)-3-(3-乙炔基苯基)-1-甲基哌啶-4-基)((*R*)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基)-5,8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-基)甲酮



第一步

化合物 1c 的製備

【0183】在 N₂ 氛圍下，向溶有化合物 **1a** (40.0 g, 99.2 mmol) 和 **1b** (32.6 g, 149 mmol) 的 1, 4-二噁烷(400 mL) 加入 Na₂CO₃ (198 mL, 1M, 198 mmol) 及 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (6.96 g, 9.92 mmol)。在 N₂ 氛圍下升溫至 90°C，攪拌 12 小時，反應液過濾，向濾液中加入水(150 mL)，EtOAc(600 mL) 萃取，合併有機相並用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：10-30% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **1c** (90.0 mg, 收率 98.1%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.11 - 6.97 (m, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

第二步

化合物 **1d** 的製備

【0184】在室溫和 N₂ 氛圍下，向盛有 EtOH (400 mL) 的反應瓶中加入化合物 **1c** (35.0 g, 101 mmol)，Pd/C (10%，24.0 g)，H₂ 置換三次，在 H₂ (50 psi) 氛圍下，反應液在 50°C 下攪拌 12 小時。反應液過濾，濾液濃縮得到粗品 **1d** (30.0 g, 86.1 mmol, 92.6%)。

第三步

化合物 **1e** 的製備

【0185】在 0°C 下，向溶有 **1d** (10.0 g, 28.7 mmol) 的 CH₃CN (100 mL) 溶液中加入 TsOH (11.0 mL, 71.7 mmol) 的水溶液 (7 mL)，反應液攪拌 0.5 小時，反應液維持在 0°C，並向其中加入 NaNO₂ (2.30 mL, 43.0 mmol) 的

水溶液，緩慢滴加 KI (2.35 mL, 43.0 mmol) 的水溶液 (7.0 mL)，滴加完畢後，升溫至室溫，攪拌 16 小時，反應液加水後經 EtOAc (300 mL x 3) 萃取，有機相用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。

【0186】粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：10-30% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **1e** (8.0 g, 17.4 mmol, 收率 60.7%)。

第四步

化合物 **1f** 的製備

【0187】在 N₂ 氛圍下，向 DMF (60 mL) 中加入化合物 **1e** (3.00 g, 6.53 mmol)，三甲基矽基乙炔 (21.4 mL, 150 mmol)，CuI (0.111 mL, 3.26 mmol) 和 Pd(DTBPF)Cl₂ (2.13 g, 3.266 mmol)，反應液升溫至 110°C 並攪拌 12 小時，向反應液中加入水 (260 mL)，EtOAc (50 mL x 3) 萃取，合併有機相並用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **1f** (2.06 g, 2.88 mmol, 收率 44.1%)。

第五步

化合物 **1g** 的製備

【0188】在 N₂ 氛圍下，向溶有化合物 **1f** (1.00 g, 2.33 mmol) 的 EtOAc (20 mL) 溶液中加入 HCl/EtOAc (15 mL)，室溫下攪拌 2 小時，反應液減壓濃縮得到粗品 **1g** (900 mg)，將粗品 **1g** 溶入 DCM (60 mL)，並向其加入 NaOAc (0.305 mL, 3.28 mmol)，甲醛 (399 mg, 4.92 mmol)，室溫下攪拌 1 小時，加入 NaBH(OAc)₃ (1440.2 mg, 6.83 mmol)。在室溫下反應，

攪拌 12 小時，反應液經 10% NaHCO₃ (20 mL)洗一次，Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。

【0189】粗品經製備級 HPLC (色譜管柱: Waters Xbridge BEH C18 250 * 50 mm * 10 um ; 流動相: [水 (NH₄HCO₃) – CH₃CN] ; B%: 65% - 90%)分離純化，得到化合物 **1 h** (400 mg, 1.07 mmol, 收率 39.2%)。

MS m/z (ESI): 344.2 [M+H]⁺。

第六步

中間體 **1j** 的製備

【0190】在室溫下，將溶有化合物 **1h** (400 mg, 1.164 mmol)的 EtOH (30 mL)溶液中加入 EtONa((0.456 mL, 5.822 mmol)。反應也逐漸升溫至 85°C，攪拌 5 小時，反應液減壓濃縮得到粗品 **1i**。在室溫下，將粗品 **1i** 加入 EtOH(15 mL)和 H₂O (15 mL)的混合溶液中，加入 NaOH (118 mg, 2.95 mmol)，攪拌 12 小時，反應液減壓濃縮，得到粗品，粗品經製備級 HPLC (色譜管柱: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um ; 流動相: [水 (FA) – CH₃CN] ; B%: 65% - 90%)分離純化，得到化合物 **1 j** (150 mg, 0.555 mmol, 37.6%)。

MS m/z (ESI): 244.2 [M+H]⁺。

第七步

化合物 **1l** 的製備

【0191】在室溫下，向化合物 **1k** (11.0 g, 51.6 mmol, 1.00 eq)的 DMF (50 mL)溶液中，緩慢滴加 DMF-DMA (12.3 g, 103 mmol, 13.7 mL, 2.00 eq)，反應液升溫至 90°C，攪拌 18 小時，向反應液中加入水(150 mL)，

EtOAc(100 mL x 3)萃取。合併有機相並用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品 **1l**(12 g)。

MS m/z (ESI): 269.1 [M+H]⁺。

第八步

化合物 **1m** 的製備

【0192】在室溫下，向溶有化合物 **1l** (12.0 g, 44.7 mmol)和 2-甲基異硫脲硫酸鹽(24.9 g, 89.4 mmol, 2.00 eq)的 EtOH (200 mL)中緩慢加入 EtONa (6.69 g, 98.4 mmol)，反應液升溫至 90 °C，攪拌 12 小時，降至室溫，加入 H₂O(150 mL)，EtOAc(60 mL x 5)萃取，合併有機相並用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：10-30%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **1m** (6.20 g, 21.0 mmol, 收率 46.9%)。

MS m/z(ESI): 296.1 [M+H]⁺。

第九步

中間體 **1n** 的製備

【0193】在 0°C下，向化合物 **1m** (5.00 g, 17.0 mmol)的 DCM (100 mL)溶液中加入 m-CPBA (10.3 g, 50.7 mmol)，攪拌 2 小時，反應液升至室溫，攪拌 10 小時。降溫至 0°C，向反應液中加入 Na₂SO₃(10%，40 mL)，DCM (30 mL x 3)萃取，合併有機相並飽和食鹽水(50 mL)洗一次，Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。

【0194】粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：10-30%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **1n** (2.7 g, 8.25 mmol, 收率 48.7%)。

MS m/z (ESI): 328.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 5.08, 5.02 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.05 -1.03 (m, 3H)。

【0195】化合物 **1n** 經手性管柱拆分(色譜管柱：Chiralcel OD-3, 150×4.6 mm I.D., 3 μm), 流動相：A：超臨界 CO₂ 流體 B：甲醇 (0.1% IPAm, v/v), 得到 **1n-1** 和 **1n-2**。

【0196】化合物 **1n-1**(保留時間 2.770 分鐘)

MS m/z(ESI): 328.1 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.67-2.63 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.05 -1.03 (m, 3H)

【0197】化合物 **1n-2**(保留時間 2.469 分鐘)。

第十步

中間體 **1p** 的製備

【0198】在室溫下，向化合物 **1n-1** 的(140 mg, 0.428 mmol)的 t-BuOH (2 mL)溶液中加入 **1o** (380 mg, 3.42 mmol)。反應液升溫至 100°C，攪拌 12 小時，反應液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **1p** (100 mg, 0.279 mmol, 45.7%)。

MS m/z (ESI): 359.1[M+H]⁺。

第十一步

化合物 1 的製備

【0199】 在室溫下，向化合物 1p(100 mg, 0.279 mmol)的 DCM 溶液中加入 TFA (0.8 mL, 10.8 mmol)，攪拌 1 小時。反應液減壓濃縮至乾得到粗品 1q (96.0 mg, 0.186 mmol, 66.6%)。

MS (ESI): $m/z = 259.1 [M+H]^+$ 。

【0200】 在室溫下，將中間體 1j (90.0 mg, 0.37 mmol)加入到 DMF(3 mL)中，向反應液中加入 HBTU (421 mg, 1.11 mmol), DIEA (0.31 mL, 1.85 mmol) 和粗品 1q (95.6 mg, 0.370 mmol)，室溫下攪拌 12 小時，反應液減壓濃縮得到粗品 1，粗品經製備級 HPLC (色譜管柱: Phenomenex Luna C18 75 * 30 mm * 3 um；流動相: $[(NH_4HCO_3) - CH_3CN]$ ；B%: 65% - 90%)分離純化，得到化合物 1-1 (17.4 mg, 0.036 mmol, 9.18%)和化合物 1-2 (17.0 mg, 0.035 mmol, 9.50%)。

【0201】 化合物 1-1

MS (ESI): $m/z = 484.3 [M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ : 8.06-7.90 (m, 1H), 7.56 - 7.17 (m, 4H), 6.93-6.87 (m, 1H), 6.95 - 6.16 (m, 1H), 4.64-4.44 (m, 4H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.57-3.35 (m, 2H), 3.17 - 2.86 (m, 4H), 2.80-2.50 (m, 3H), 2.45-2.22 (m, 5H), 2.18-2.04 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.03-0.78 (m, 3H)。

【0202】 化合物 1-2

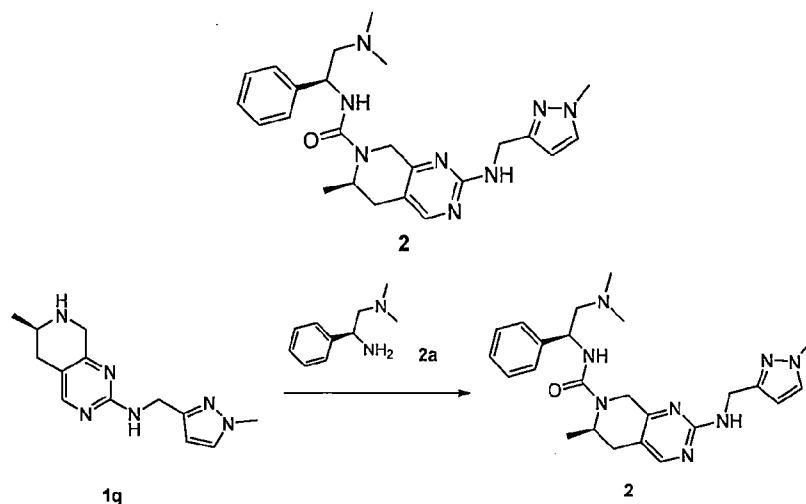
MS m/z (ESI): 484.3 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ : 8.06-7.92 (m, 1H), 7.55-7.17 (m, 5H), 6.25-6.15 (m, 1H), 4.73-4.51 (m, 4H), 3.90-3.83 (m, 4H), 3.46-3.45

(m, 1H), 3.04-2.71 (m, 6H), 2.45-2.25 (m, 5H), 2.17-1.86 (m, 3H), 1.15 - 0.06 (m, 3H)。

【0203】 實施例 2

(*R*)-*N*-((*S*)-2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-甲基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺



第一步

化合物 2 製備

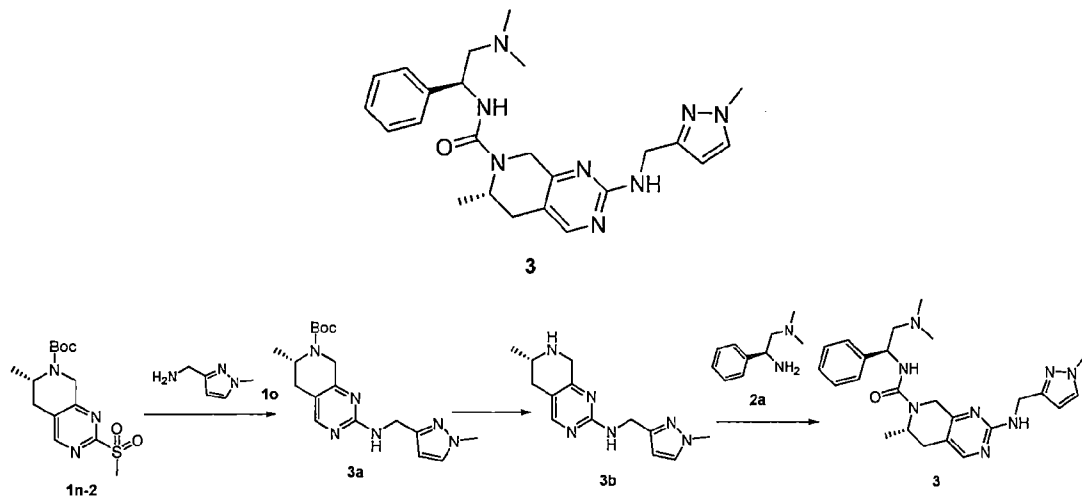
【0204】 將化合物 2a(57.2 mg, 348 μ mol)和 *N,N*-羰基二咪唑 (75.3 mg, 464 μ mol)溶於四氫呋喃中，向溶液中加入三乙胺(1.16 mmol, 162 μ L)後室溫攪拌 0.5 小時。向反應液中加入化合物 1q(60.0 mg, 232 μ mol，化合物的合成實施例 1 中已描述)並置於室溫攪拌 12 小時。反應液減壓濃縮得到粗品 2，粗品經製備級 HPLC(色譜管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 μ m；流動相: [water (NH_4HCO_3) -ACN]；B%: 10%-40%)分離純化得到化合物 2 (11.8 mg, 25.2 μ mol，收率 10.8 %)。

MS m/z (ESI): 449.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) : δ : 8.10 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.10 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 1H), 4.72 - 4.55 (m, 2H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 3.96 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.77 (dd, $J = 5.4, 15.2$ Hz, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.42 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.34 (dd, $J = 5.9, 12.0$ Hz, 1H), 2.17 (s, 6H), 0.94 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0205】 實施例 3

(*S*)-*N*-((*S*)-2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-甲基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺



第一步

化合物 3a 製備

【0206】 在室溫下，向化合物 1n-2(200 mg, 0.611 mmol)的 t-BuOH (2 mL)溶液中加入 1o(543 mg, 4.89 mmol)。反應液升溫至 100°C，攪拌 12 小時，反應液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 3a(150 mg, 0.418 mmol, 收率 68.51%)。

MS m/z (ESI): 359.2 [M+H]⁺。

第二步

化合物 3 製備

【0207】在室溫下，向化合物 3a(150 mg, 0.139 mmol)的 DCM 溶液中加入 TFA (1 mL)，攪拌 1 小時。反應液減壓濃縮至乾得到粗品 3b (80.0 mg, 0.135 mmol)。

MS m/z (ESI): 259.1 [M+H]⁺。

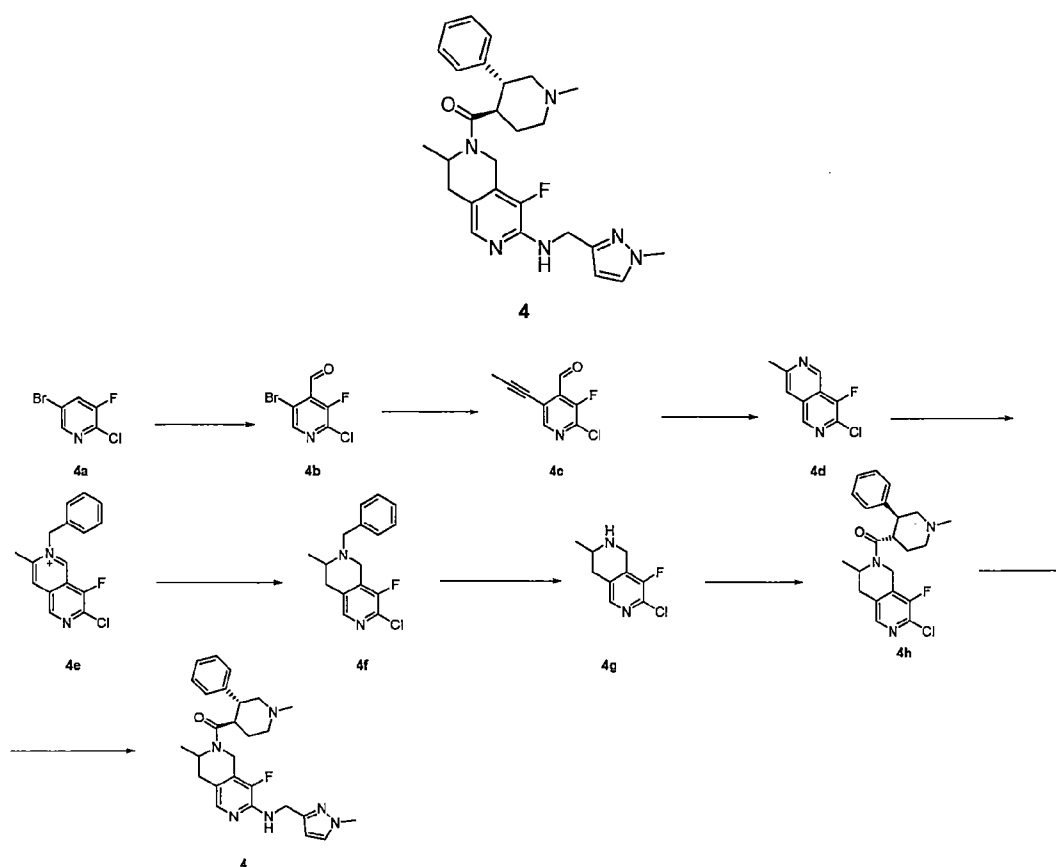
【0208】將化合物 2a(0.102 mL, 0.609 mmol)和 N,N-羰基二咪唑 (75.3 mg, 465 μmol)溶於四氫呋喃中，向溶液中加入三乙胺(118 mg, 1.16 mmol, 162 μL)後室溫攪拌 0.5 小時。向反應液中加入化合物 3b(60.0 mg, 232 μmol)並置於室溫攪拌 12 小時。反應液減壓濃縮得到粗品 3，粗品經製備級 HPLC(色譜管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm；流動相: [water (NH₄HCO₃) -ACN]；B%: 10%-40%)分離純化得到化合物 3(44.4 mg, 98.9 μmol, 收率 42.6%)。

MS m/z (ESI): 449.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ: 8.09 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 3.93 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.80 - 2.60 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 6.0, 12.0 Hz, 2H), 2.17 (s, 6H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0209】實施例 4

8-氟-3-甲基-7-(((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)胺基)-3,4-二氫-2,6-萘啶-
2(1H)-基)((3R,4R)-1-甲基-3-苯基哌啶-4-基)甲酮



第一步

化合物 4b 製備

【0210】將化合物 4a(5 g, 23.7 mmol)溶解到四氫呋喃中並冷卻到-78 °C，向溶液中逐滴加入正丁基鋰(11.4 mL, 28.5mmol)，並在-78 °C溫度下攪拌 2 小時。緩慢加入飽和氯化銨溶液淬滅反應，後經萃取、乾燥、濃縮後得到粗產品。該粗產品經正相分離後得到標題化合物 4b(4.5 g, 產率 79%)。

第二步

化合物 4c 製備

【0211】將化合物 **4b**(4.5 g, 18.873 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺中，並加入 PdCl₂(TPP)₂(0.28 g, 0.47 mmol)，碘化亞銅(90 mg, 0.47 mmol)，三乙胺(6.5 mL, 47.2 mmol)和丙炔(22.6 mL, 22.6 mmol)。反應液在氮氣氛下室溫攪拌 2 小時。反應液經萃取，濃縮，乾燥後得到粗品，粗品經正相純化得到 **4c** (2.6 g, 產率 69%)。

第三步

化合物 **4d** 製備

【0212】將化合物 **4c**(2.6 g, 13.2 mmol)溶於甲苯中，隨後加入對甲苯磺酸(450 mg, 2.6 mmol)和第三丁胺(7 mL, 65.8 mmol)。反應液在 90 °C 下反應 12 小時。反應液經萃取，濃縮，乾燥後得到粗品，粗品經正相純化得到 **4d**(1.3 g, 產率 50%)。

MS m/z (ESI): 197.1 [M+H]⁺。

第四步

化合物 **4e** 製備

【0213】將化合物 **4d** 溶於乙腈中，隨後加入溴化苄。反應液在 80 °C 下反應 12 小時。冷卻至室溫，向反應液中加入乙醚。經過濾，洗滌，乾燥後得到粗品 **4e**，該粗品可直接用作下一步反應。

MS m/z (ESI): 287.1 [M+H]⁺。

第五步

化合物 **4f** 製備

【0214】將化合物 **4e** 溶於甲醇中，後緩慢加入硼氫化鈉固體。反應液在室溫下攪拌 30 分鐘。反應液經萃取，濃縮，乾燥後得到粗品，粗品經正相純化得到 **4f**(0.4 g，產率 30 %)。

MS m/z (ESI): 291.1 [M+H]⁺。

第六步

化合物 **4g** 製備

【0215】將化合物 **4f**(130 mg, 0.45 mmol)溶於 1,2-二氯乙烷中，隨後加入碳酸鉀。反應液加熱回流 3 小時。經過濾，濃縮後得到油狀粗品。粗品溶於甲醇中，並加熱回流 1 小時。反應液減壓濃縮得到粗品，該粗品經正相純化得到化合物 **4g**(70 mg, 78%)。

MS m/z (ESI): 201.1 [M+H]⁺。

第七步

化合物 **4h** 製備

【0216】1-甲基-3-苯基六氫吡啶-4-甲酸(76.5 mg, 0.35 mmol)和 O-苯并三唑-四甲基脲六氟磷酸鹽(396.9 mg, 1.05 mmol)溶於 N,N-二甲基甲醯胺中，攪拌 10 分鐘後加入 N,N-二異丙基乙胺(193 μL, 1.05 mmol)和化合物 **4g**。反應液經製備級 HPLC(色譜管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 um；流動相: [water (NH₄HCO₃) -ACN]；B%: 10%-40%, 8 min)分離純化得到化合物 **4h** (9 mg, 產率 6%)。

MS m/z (ESI): 402.1 [M+H]⁺。

第八步

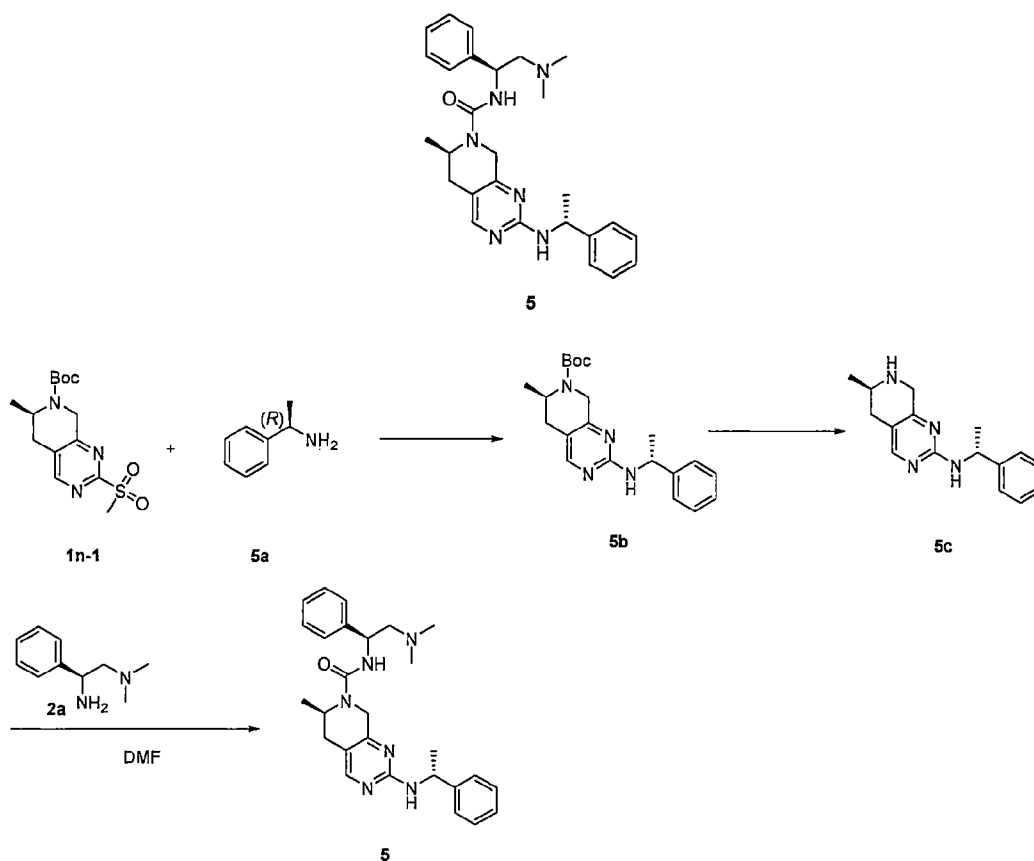
化合物 **4** 製備

【0217】 氮氣氛下，依次將化合物 **4h** (9 mg, 0.022 mmol)、1-甲基-1-乙基乙基乙氫烷 甲胺(4.98 mg, 0.045 mmol)、XantPhos (0.65 mg, 0.001 mmol)、Pd₂dba₃ (1.02 mg, 0.001 mmol)、磷酸鉀(14.26 mg, 0.067 mmol) 溶於二噁烷中，微波 120 °C 條件下反應 1 小時。反應液冷卻至室溫，過濾，收集濾液，減壓濃縮後正相分離後得到標題化合物 **4** (2 mg, 產率 18%)。

MS m/z (ESI) 478.2 [M+H]⁺。

【0218】 實施例 5

(*R*)-*N*-((*S*)-2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((*R*)-1-苯基乙基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘓啶-7(6H)-甲醯胺



第一步

化合物 **5b** 製備

【0219】向微波管中加入 *t*-BuOH (2 mL)、化合物 **1n-1**(100 mg, 0.31 mmol)和 **5a**(0.39 mL, 3.05 mmol)，氮氣保護下微波反應 8 小時。濃縮反應液得到粗品，粗品經反相管柱色譜分離(0-100%水/乙腈)得目標化合物 **5b**(89 mg, 收率 79%)。

MS *m/z* (ESI): 369.3 [M+H]⁺。

第二步

化合物 **5c** 製備

【0220】將化合物 **5b**(89 mg, 0.24 mmol)溶於 DCM (1.0 mL)，向其中緩慢滴加 TFA(0.18 mL, 2.4 mmol)，在室溫下攪拌 7 小時，加水稀釋，加 K₂CO₃ 中和，DCM 萃取，合併有機相，無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液旋乾得目標化合物 **5c** 粗品，直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 269.2 [M+H]⁺。

第三步

化合物 **5** 製備

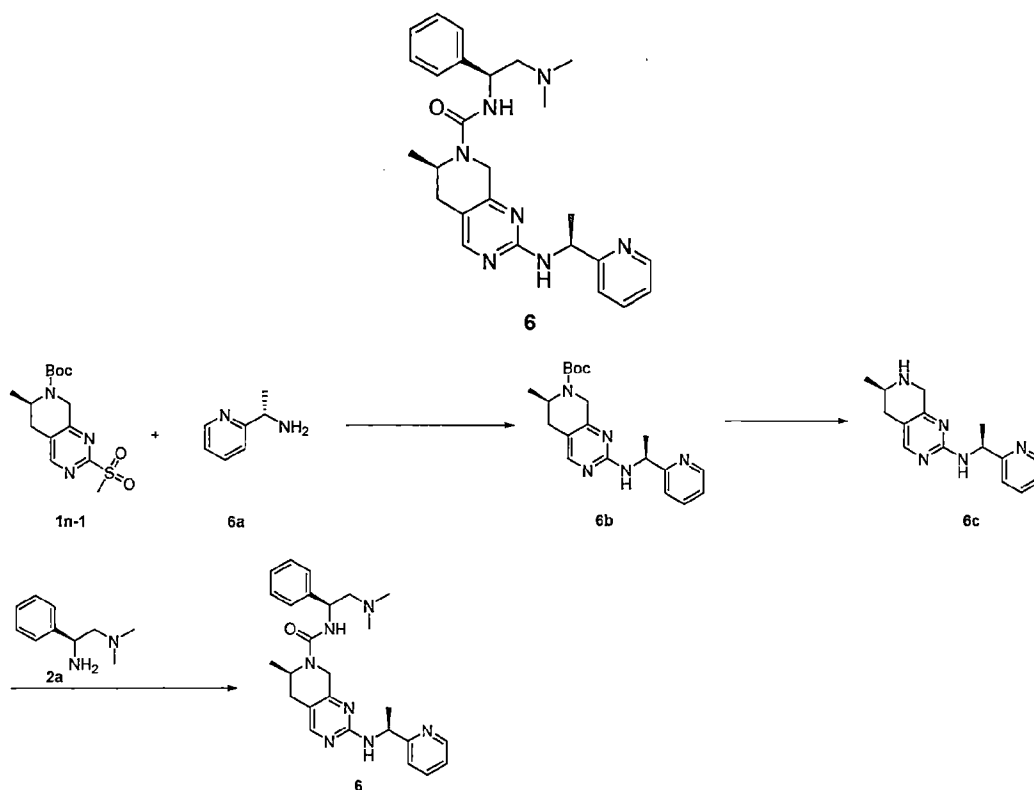
【0221】將 **2a**(30 mg, 0.18 mmol)溶於 DMF (0.5 mL)，向其中加 CDI(60 mg, 0.37 mmol)，室溫攪拌 5 分鐘，依次加入 Et₃N(76 μL, 0.55 mmol)和化合物 **5b**(34.3 mg, 0.13 mmol)，室溫反應過夜。反應液經製備級 HPLC(色譜管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 μm；流動相: [water (NH₄HCO₃) -ACN])分離純化得到化合物 **5**(20 mg，收率 23.9%)。

MS *m/z* (ESI): 459.4 [M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.02 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 6H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 1H), 5.26 (dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz, 1H), 5.11 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.79 – 4.68 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.37 – 3.33 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 15.6, 5.6$ Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.48 (d, 16H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.01 (d, 7.2 Hz, 3H)。

【0222】 實施例 6

(*R*)-*N*-((*S*)-2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((*S*)-1-(吡啶-2-基)乙基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6H)-甲醯胺



第一步

化合物 **6b** 製備

【0223】 向盛有 $t\text{-BuOH}$ (2.0 mL) 的微波管中加入化合物 **1n-1** (100 mg, 0.31 mmol) 和 **6a** (0.37 mL, 3.05 mmol)，氮氣保護下微波反應 5 小時，

濃縮反應液，反相管柱色譜分離(0-100%水/乙腈)得目標化合物 **6b**(97.9 mg, 收率 86.8%)。

MS m/z (ESI): 370.3 [M+H]⁺。

第二步

化合物 **6c** 製備

【0224】將化合物 **6b**(97.9 mg, 0.27 mmol)溶於 DCM (1.0 mL)，向其中緩慢滴加 TFA(0.19 mL, 2.6 mmol)，室溫下攪拌 7 小時，加水稀釋，加 K₂CO₃ 中和，DCM 萃取，合併有機相，無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液旋乾得目標化合物 **6c** 粗品，粗品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 270.2 [M+H]⁺。

第三步

化合物 **6** 製備

【0225】將 **2a**(30 mg, 0.18 mmol)溶於 DMF (0.5 mL)中，向其中加 CDI(60 mg, 0.37 mmol)，室溫攪拌 5 分鐘，依次加入 Et₃N(76 μL, 0.55 mmol)和化合物 **6c**(34.4 mg, 0.13 mmol)，室溫下反應過夜。反應液經製備級 HPLC(色譜管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 um；流動相: [water (NH₄HCO₃) -ACN])分離純化得到化合物 **6**(40 mg，收率 47.7%)。

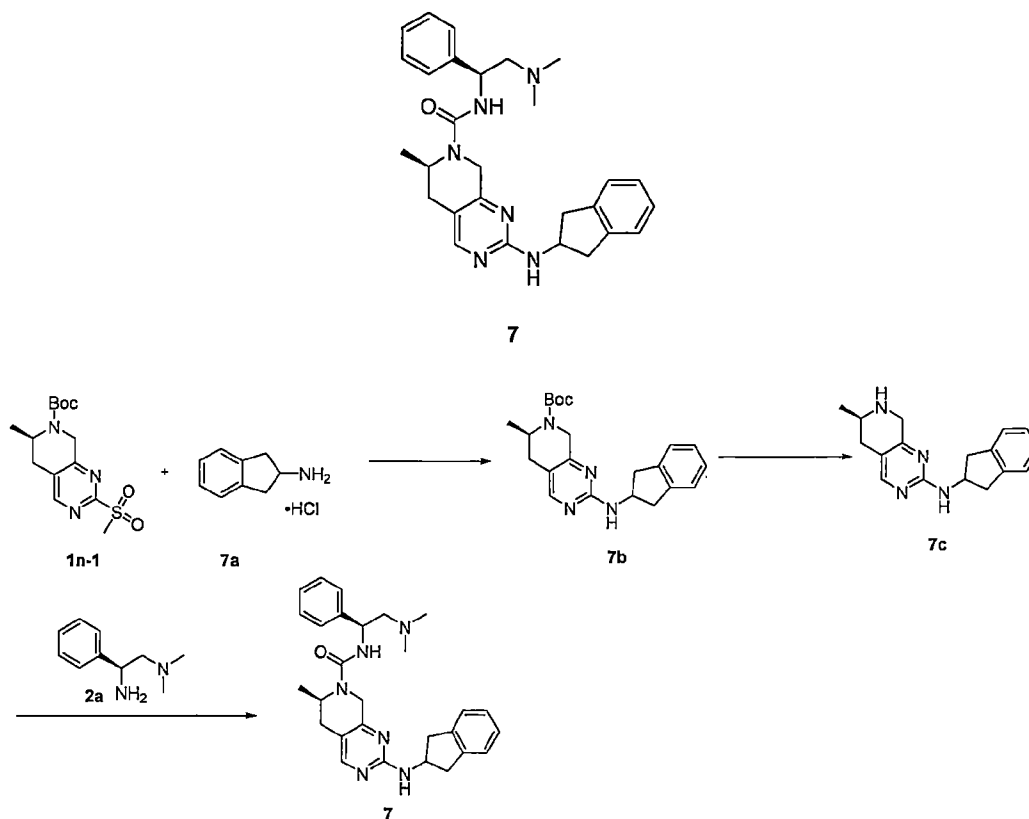
MS m/z (ESI): 460.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : ¹H NMR (400 MHz,) δ 8.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 7.36 – 7.26 (m, 4H), 7.23 – 7.18 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H),

5.12 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.92 – 4.84 (m, 1H), 4.68 – 4.48 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.44 – 2.35 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【0226】 實施例 7

(*R*)-2-((2, 3-二氫-1H-茚-2-基)-胺基)-*N*-((*S*)-2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘓啶-7(6H)-甲醯胺



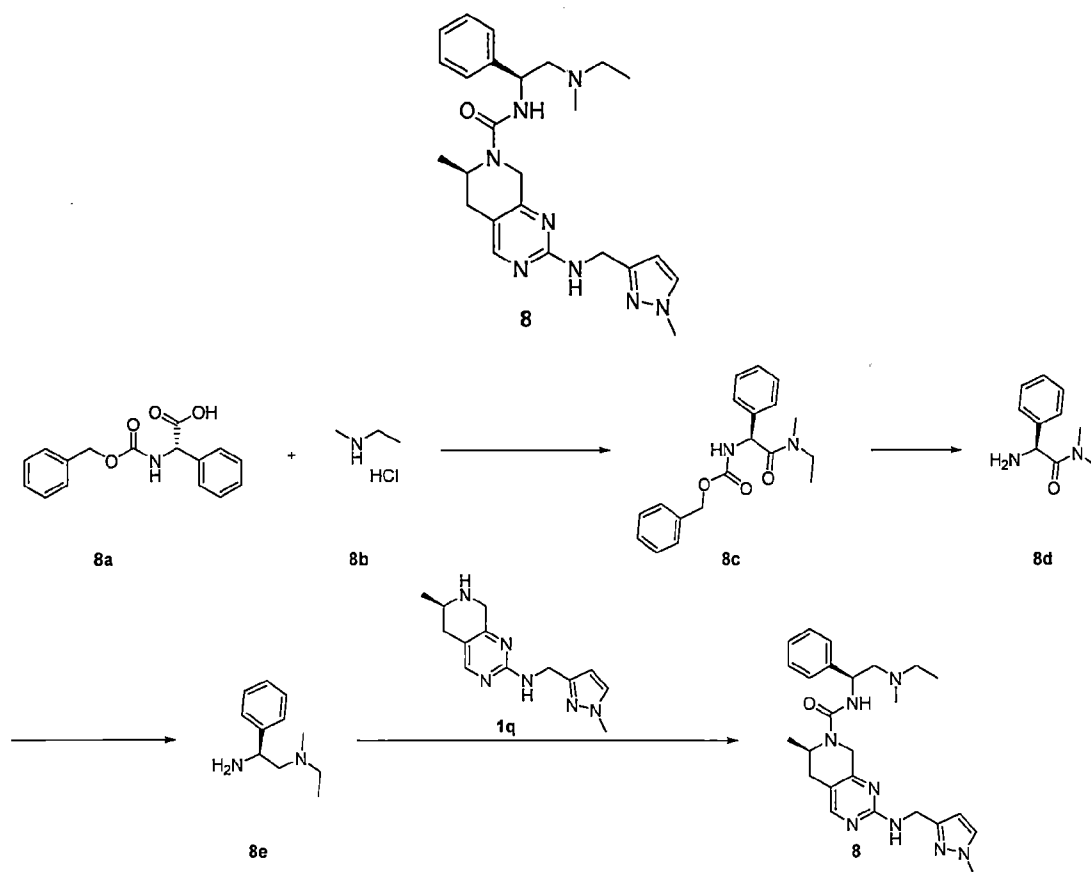
【0227】 化合物 7 的製備參考實施例 5 的合成方法。由起始原料 1 (100 mg, 0.31 mmol) 和 7a (414.5 mg, 2.44 mmol) 經三步反應得到化合物 7 (35 mg, 收率: 40.7%)。粗品化合物 7 經製備級 HPLC (色譜管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 um; 流動相: [water (NH₄HCO₃) - ACN]) 分離純化得到。

MS m/z (ESI): 471.4 [M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.09 (s, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 4H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 5.27 (dd, $J = 11.4, 4.0$ Hz, 1H), 4.82 – 4.64 (m, 3H), 4.17 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.07 (dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.53 (d, 15.6 Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0228】 實施例 8

(*R*)-*N*-((*S*)-2-(乙基(甲基)胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺



第一步

化合物 8c 的製備

【0229】 向溶有 8a(1 g, 3.51 mmol)的 DCM (30 mL)中，加入 HBTU (1.33 g, 3.51 mmol)和 K_2CO_3 (1.45 g, 10.52 mmol)，室溫下反應 0.5 小時，

向反應液中加 **8b**(0.5 g, 5.26 mmol), 40°C反應過夜。反應結束冷卻至室溫後過濾, 反應也濃縮得到粗品, 粗品經管柱層析分離(0-100%石油醚/乙酸乙酯)得目標化合物 **8c**(973 mg, 收率 85.1%)。

MS m/z (ESI): 327.2 [M+H]⁺。

第二步

化合物 **8d** 製備

【0230】將化合物 **8c**(973 mg, 2.98 mmol)溶於乙酸乙酯(10 mL)中, 氮氣保護下, 加入 10% Pd/C(300 mg), H₂置換 3 次, 在 H₂氛圍下, 室溫反應 6 小時, 矽藻土過濾, 濾液濃縮得粗品化合物 **8d**, 粗品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 193.2 [M+H]⁺。

第三步

化合物 **8e** 製備

【0231】氮氣保護下, 向乾燥的三口燒瓶中依次加入 THF(6.0 mL)和 LiAlH₄(4.7 mL, 1 M, THF), 將反應液置於-78°C的乾冰-乙醇浴中, 向其中緩慢滴加化合物 **8d**(400 mg, 2.08 mmol)的 THF(2 mL), 滴加完畢後回流反應過夜。待反應液冷卻至室溫後, 置於冰浴條件下, 向反應液中依次加 0.5 mL 水, 15% NaOH 溶液(0.2 mL)。無水 Na₂SO₄ 乾燥, 過濾, 濾液減壓濃縮的粗品, 粗品經反相管柱色譜分離(0-100%水/乙腈)得黃色液體 **8e**(177 mg, 收率: 47.7%)。

MS m/z (ESI): 179.2 [M+H]⁺。

第四步

化合物 8 製備

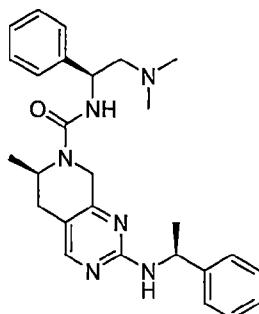
【0232】 將化合物 8e(30 mg, 0.17 mmol)溶於 DMF(0.5 mL)中，向其中加 CDI(54.6 mg, 0.34 mmol)，室溫攪拌 5 分鐘，加入 Et₃N(7 μL, 0.51 mmol)和化合物 5d(30.4 mg, 0.12 mmol)，室溫下反應過夜。反應液經製備級 HPLC(色譜管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 um；流動相: [water (NH₄HCO₃) -ACN])分離純化得到化合物 8(20 mg，收率：25.7%)。

MS m/z (ESI): 463.4 [M+H]⁺。

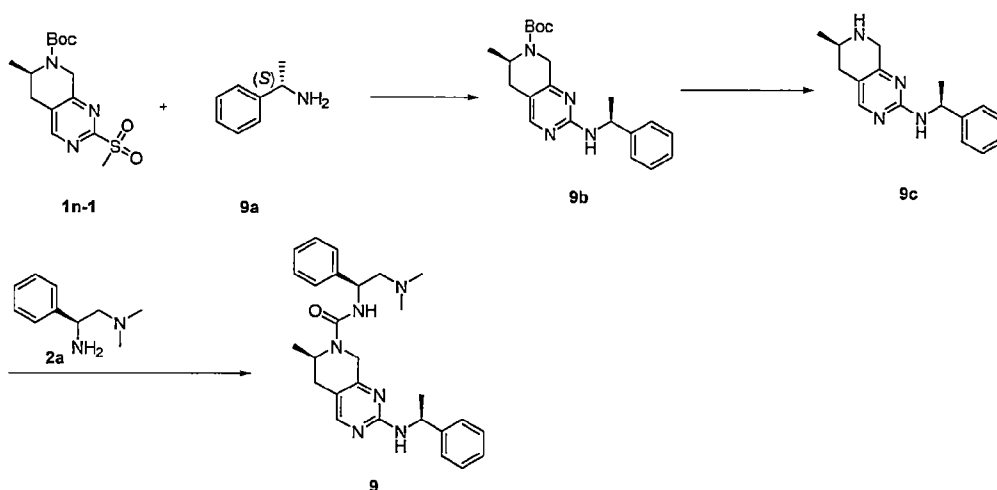
¹H NMR (400 MHz,) δ 8.08 (s, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 6H), 7.32 – 7.29 (m, 1H), 6.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.41 – 5.34 (m, 1H), 4.82 – 4.73 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.14 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.57 – 3.47 (m, 1H), 3.28 – 3.09 (m, 3H), 2.90 – 2.86 (s, 4H), 2.54 – 2.50 (m, 1H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0233】 實施例 9

(R)-N-((S)-2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2(((S)-1-苯基乙基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-d]嘓啶-7(6H)-甲醯胺



9



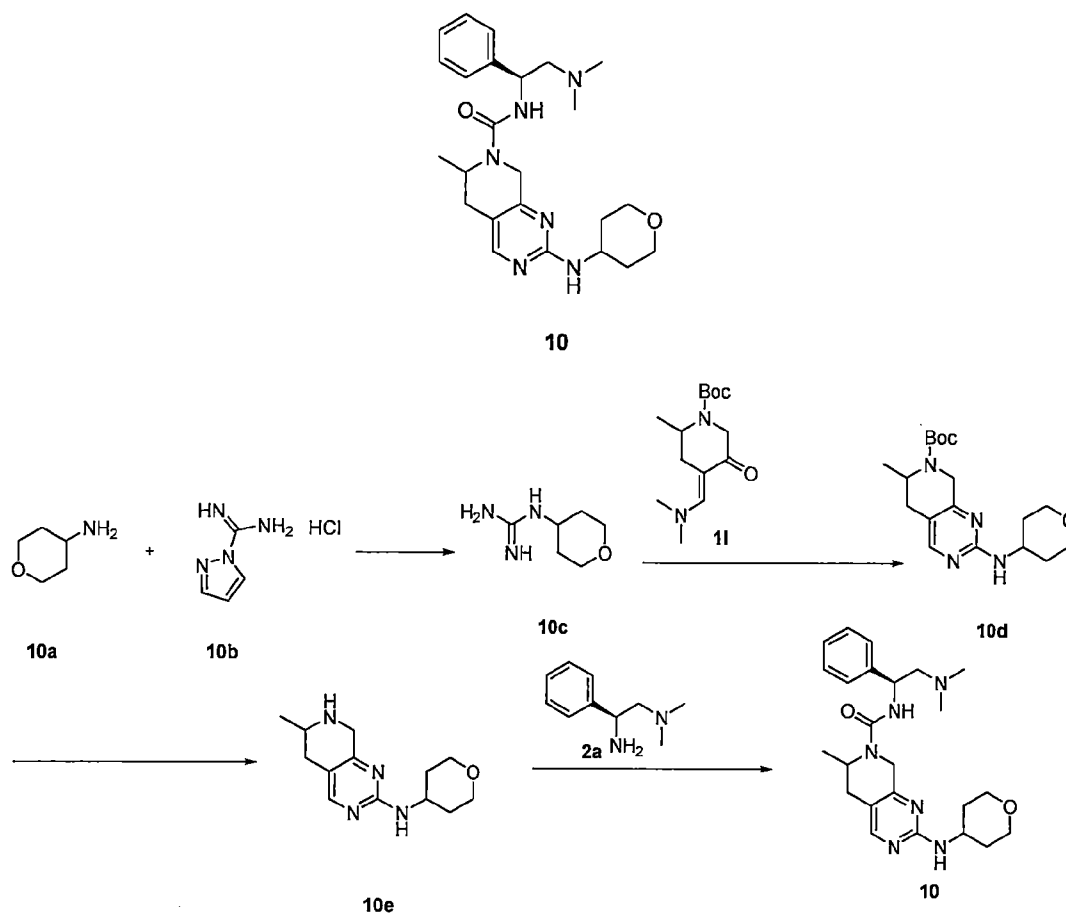
【0234】 化合物 **9** 的製備參考化合物 **5** 的合成方法。由起始原料 **1n-1** (100 mg, 0.306 mmol) 經三步反應得到化合物 **9** (12 mg, 0.026 mmol)。

MS m/z (ESI): 471.4 $[M+H]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.03 (s, 1H), 7.37 – 7.25 (m, 8H), 7.24 – 7.14 (m, 2H), 5.13 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 10.7, 4.4$ Hz, 1H), 4.77 – 4.69 (m, 1H), 4.66 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.48 (dd, $J = 15.5, 1.7$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 12.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.30 (s, 6H), 1.51 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0235】 實施例 10

N-((*S*)-2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-((四氫-2H-吡喃-4-基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6H)-甲醯胺



第一步

化合物 **10c** 製備

【0236】 氫氣保護下，向溶有 **10b**(1.09 g, 7.42 mmol)的 DMF (3.0 mL)溶液中，依次加入 DIPEA(1.63 mL, 9.89 mmol)和 **10a**(500 mg, 4.94 mmol)，室溫下反應 48 小時，反應液濃縮，粗品經反相管柱色譜分離(流動相: [water (NH₄OH) -ACN])得目標化合物 **10c**(400 mg, 收率 56.5%)。

MS m/z (ESI): 144.2 [M+H]⁺。

第二步

化合物 **10d** 製備

【0237】 將化合物 **10c**(346.8 mg, 2.42 mmol)和化合物 **11**(500 mg, 1.86 mmol)溶於 EtOH(10 mL)，向其中加 EtONa(279 mg, 4.1 mmol)，升

溫至 50°C，反應過夜，反應液冷卻至室溫，加水稀釋，DCM 萃取 3 次，合併有機相，有機相用無水 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液濃縮，反相管柱色譜分離(流動相:[water (NH₄OH) -ACN])得目標化合物 **10d**(258 mg, 收率：39.7%)。

MS m/z (ESI): 349.2 [M+H]⁺。

第三步

化合物 **10e** 製備

【0238】將化合物 **10d**(258 mg, 0.74 mmol)溶於 1, 4-二噁烷和 MeOH(4 mL, 3:1)的混合溶液中，向其中緩慢滴加鹽酸二噁烷溶液(1.8 mL, 4 M)，室溫下反應過夜，加水稀釋，K₂CO₃ 溶液中和，DCM 萃取 3 次，合併有機相，有機相用無 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液旋乾得粗品化合物 **10d**，粗品直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 249.2 [M+H]⁺。

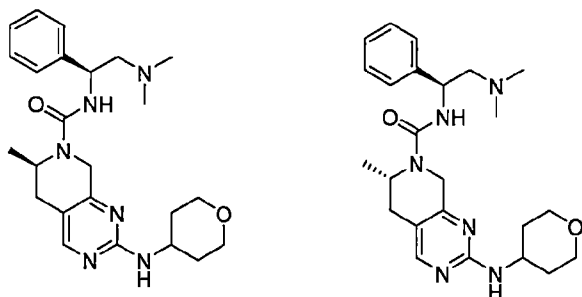
第四步

化合物 **10** 製備

【0239】將向溶有 **2a**(108 mg, 0.66 mmol)的 DMF (3 mL) 溶液中，加入 CDI(213.2 mg, 1.32 mmol)，室溫下攪拌 5 min，依次加入 Et₃N(0.27 mL, 1.97 mmol)和化合物 **10d**(114.3 mg, 0.46 mmol)，室溫下反應過夜。反應液經製備級 HPLC(色譜管柱: Waters Xbridge Prep OBD C18 150 * 40 mm * 10 um；流動相: [water (NH₄HCO₃) -ACN])分離純化得到化合物 **10**(80 mg，收率：27.7%)。

MS m/z (ESI): 439.3 [M+H]⁺。

【0240】手性管柱拆分後(色譜管柱 DAICEL ChiralPak IC (250×30 mm, 10 μ m), 流動相：A：超臨界 CO₂ 流體，B：乙醇(0.1% NH₃H₂O))；得到化合物 **10-1** 和 **10-2**，結構如下：



【0241】化合物 **10-1**(保留時間 3.43 分鐘)

MS m/z (ESI): 439.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.24 -7.13 (m, 5H), 5.68 (s, 1H), 4.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.81 - 4.66 (m, 2H), 4.53 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 3H), 3.57 - 3.40 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 15.8, 5.8 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0242】化合物 **10-2**(保留時間 6.29 分鐘)

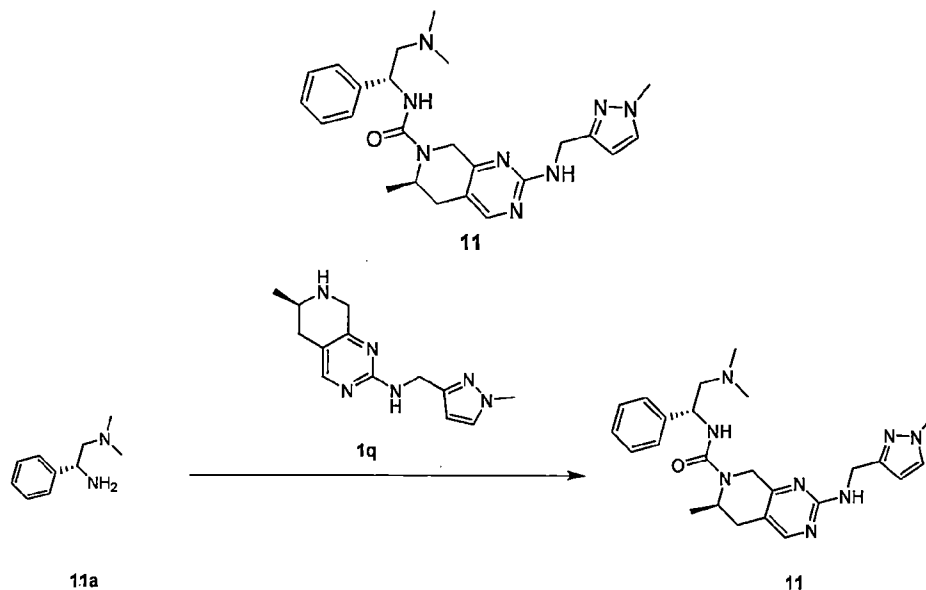
MS m/z (ESI): 439.3 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (s, 5H), 5.95 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.83 - 4.72 (m, 1H), 4.71 - 4.62 (m, 1H), 4.55 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 3H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 1H), 2.65 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.32

(m, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.98 – 1.94 (m, 2H), 1.49 – 1.45 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0243】 實施例 11

(*R*)-*N*-((*R*)-2-(二甲基氨基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-甲基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺



第一步

化合物 11 製備

【0244】 將化合物 11a(9.08 mg, 0.055 mmol)和 CDI (18 mg, 0.111 mmol)溶於 DMF (2 mL) 中，向溶液中加入 Et_3N (0.023 mL, 0.166 mmol) 後室溫攪拌 0.5 小時。向反應液中加入化合物 1q(10 mg, 0.039 mmol)並置於室溫攪拌 12 小時。反應液經製備級 HPLC 分離純化得到化合物 11(5.0 mg, 0.011 mmol)。

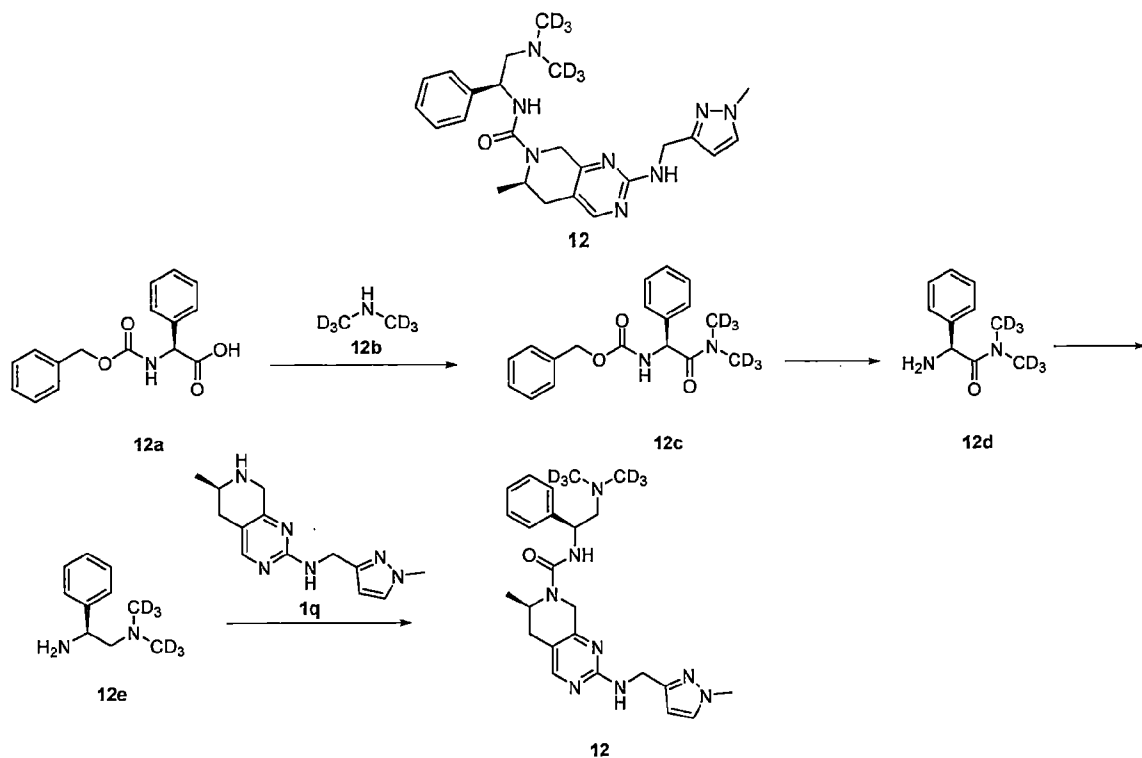
MS m/z (ESI): 449.38 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.05 (s, 1H), 7.52 – 7.17 (m, 6H), 6.16 (s, 1H), 5.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.78 – 4.58 (m, 2H), 4.50 (s, 2H),

4.16 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.36 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.23 – 3.12 (m, 1H), 2.81 (s, 7H), 2.49 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0245】 實施例 12

(*R*)-*N*-((*S*)-2-(六氘代二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-甲基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺



第一步

化合物 12c 製備

【0246】 在室溫下，將 12a(500 mg, 1.753 mmol)和 HBTU(1329 mg, 3.5 mmol)溶於 DCM (7 mL)中，攪拌 5 分鐘，加入 K₂CO₃(726 mg, 5.26 mmol)和 12b (134.4 mg, 2.63 mmol)。反應置於室溫攪拌 12 小時。反應液經萃取，濃縮，乾燥得到粗品。粗品經管柱層析分離純化得到化合物 12c(900 mg, 2.83 mmol)。

MS m/z (ESI): 319.2 [M+H]⁺。

第二步

化合物 **12d** 製備

【0247】在氫氣氛圍下，將 10%的鈀 Pd/C 加入化合物 **12c**(900 mg, 2.83 mmol)的乙酸乙酯(15 mL)溶液中。室溫下攪拌 2 小時。反應液經過濾，濃縮得到粗品 **12d**(260 mg)。該粗品可直接用於下一步反應(260 mg)。

MS m/z (ESI): 185.1 [M+H]⁺

第三步

化合物 **12e** 製備

【0248】氫氣氛下，將 LiAlH₄(82.0 mg, 2.17 mmol)加入到無水 THF (5.0 mL)。冷卻到-78 °C後，逐滴加入化合物 **12d** 的 THF 溶液，攪拌 30 分鐘。隨後將反應液升溫至 50 °C，反應 2 小時，加入氯化銨溶液淬滅。經萃取，濃縮，乾燥得到粗產品。粗品經製備級 HPLC 分離純化得到化合物 **12e** (40.0 mg，產率 21%)。

MS m/z (ESI): 171.1 [M+H]⁺

第四步

化合物 **12** 製備

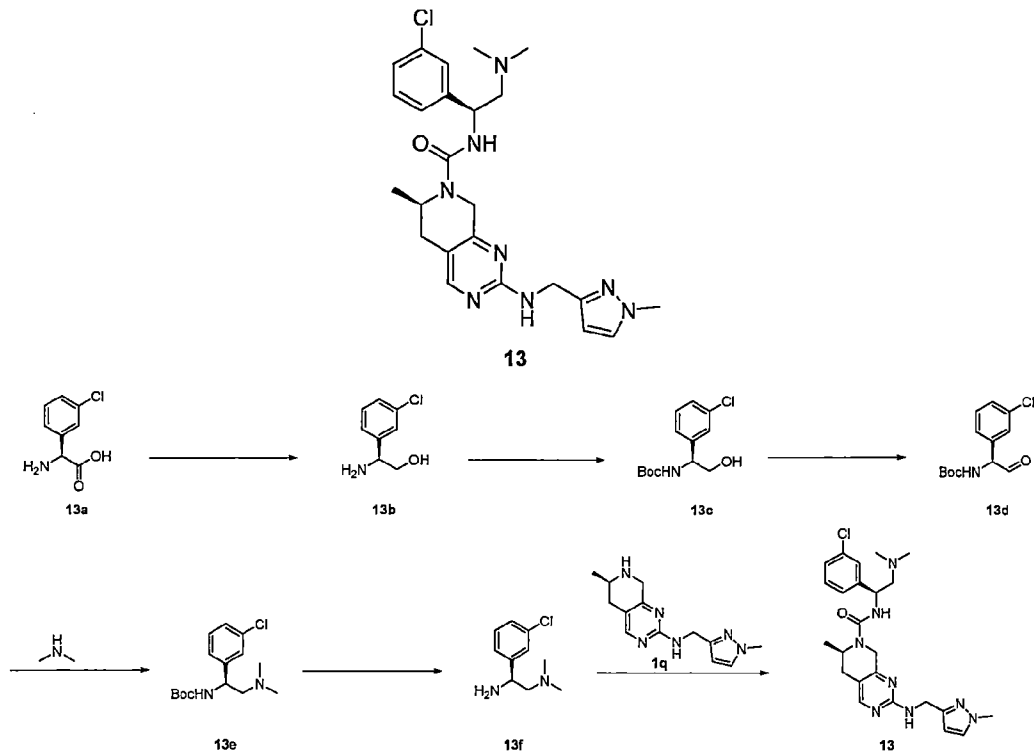
【0249】將化合物 **12e**(20.0 mg, 0.094 mmol)和 CDI(30 mg, 0.188 mmol)溶於 DMF (1.0 mL)中，向溶液中加入 Et₃N(0.039 mL, 0.282 mmol)後室溫攪拌 0.5 小時。向反應液中加入化合物 **1q**(24.3 mg, 0.094 mmol)，室溫下攪拌 12 小時。反應液經製備級 HPLC 分離純化得到化合物 **12**(5.0 mg，0.011 mmol)。

MS m/z (ESI): 455.4 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.10 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 4H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.93 – 4.84 (m, 1H), 4.73 – 4.55 (m, 2H), 4.47 – 4.33 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 2.45 – 2.39 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

【0250】 實施例 13

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(3-氯苯基)-2-(二甲基胺基)乙基)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)胺基)5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺



第一步

化合物 **13b** 的製備

【0251】 向 $NaBH_4$ 的 THF 溶液中加入化合物 **13a** (300 mg, 1.616 mmol)，並將反應液冷卻到 $0^\circ C$ 。逐滴加入 I_2 (451mg, 1.78 mmol)的 THF

溶液，加樣結束後，室溫下反應 2 小時。反應結束後，加入 KOH 水溶液淬滅反應。經萃取，乾燥，濃縮得到粗產物 **13b**，該粗產物直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 172.01 [M+H]⁺。

第二步

化合物 **13c** 的製備

【0252】將二碳酸二第三丁酯(698.3 mg, 3.2 mmol)和 Et₃N(485.7 mg, 4.8 mmol)加入到粗產物 **13b** 的 DCM 溶液中，室溫攪拌過夜。反應液經萃取，乾燥，濃縮得到粗產物，該粗產物經管柱層析分離得到目標化合物 **13c** (170 mg, 0.627 mmol)。

MS m/z (ESI): 294.09 [M+Na]⁺。

第三步

化合物 **13d** 的製備

【0253】將 DMP(212.07 mg, 0.5 mmol)加入到化合物 **13c** 的 DCM 溶液中，室溫攪拌 2 小時。反應液經粗層析純化得到目標化合物 **13d** (40 mg, 0.148 mmol)。

第四步

化合物 **13e** 的製備

【0254】將二甲胺鹽酸鹽(57.08 mg, 0.7 mmol)加入到化合物 **3d**(40.4 mg, 0.15 mmol)的甲醇溶液中。室溫攪拌 2 小時後緩慢加入 NaBH₃CN(18.9 mg, 0.3 mmol)，室溫下攪拌過夜。反應液直接經反相管柱層析分離得到化合物 **13e**(12 mg, 0.04 mmol)。

MS m/z (ESI): 299.17 [M+H]⁺。

第五步

化合物 13f 的製備

【0255】向化合物 13e(12 mg, 0.04 mmol)的 DCM(5.0 mL)溶液中加入過量的 TFA(1.0 mL)，室溫攪拌 1 小時。反應液經減壓濃縮得到粗產物，該粗產物直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 199.02 [M+H]⁺。

第六步

化合物 13 的製備

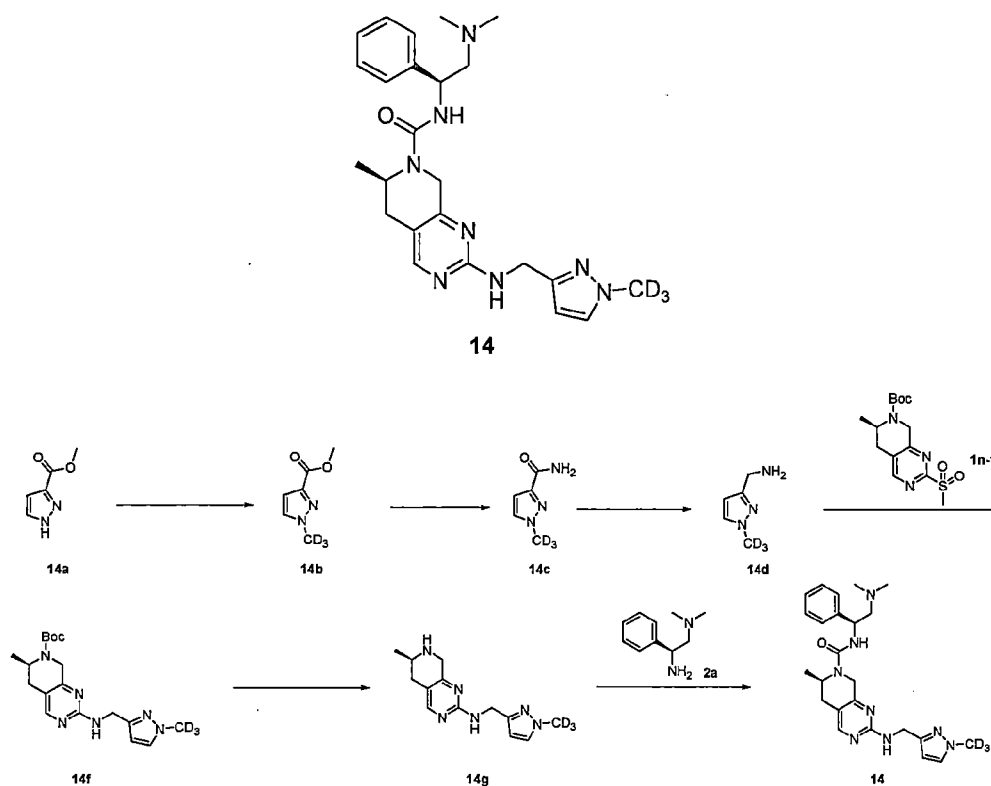
【0256】將化合物 13f(11.89 mg, 0.06 mmol)和 CDI(19.5 mg, 0.12 mmol)溶於 DMF (2.0 mL)中，向溶液中加入 Et₃N(0.18 mmol)後室溫攪拌 0.5 小時。向反應液中加入化合物 1q(15.5 mg, 0.06 mmol)並置於室溫攪拌 12 小時。反應液經製備級 HPLC 分離純化得到化合物 13 (2.0 mg, 0.004 mmol)。

MS m/z (ESI): 483.28 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 3H), 6.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.18 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.10 – 3.00 (m, 1H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.72 (s, 6H), 2.54 (dd, J = 15.6, 1.9 Hz, 1H), 2.03 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.12 – 1.04 (m, 3H)。

【0257】實施例 14

(*R*)-*N*-((*S*)-2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((1-三氘代甲基-1*H*-吡啶-3-基)甲基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺



第一步

化合物 **14b** 的製備

【0258】向化合物 **14a**(1.99 g, 15.8 mmol)和碳酸銫(10.3 g, 31.7 mmol)的 DMF (15.0 mL) 溶液中緩慢加入 CD_3I (2.75 g, 19.0 mmol)，室溫下攪拌 2 小時。反應液經萃取，乾燥，濃縮得到粗產物，粗產物經管柱層析分離得到化合物 **14b**(1.04g, 7.26 mmol, 產率：45%)。

MS m/z (ESI): 144.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第二步

化合物 **14c** 的製備

【0259】將化合物 **14b**(1.04g, 7.26 mmol)溶於氨水中，室溫攪拌 4 小時。反應液經減壓乾燥得到粗產物 **14c**，粗產物直接用作下一步反應。

MS m/z (ESI): 129.00 [M+H]⁺。

第三步

化合物 **14d** 的製備

【0260】氮氣氛下，將 LiAlH₄(212.5 mg, 5.6 mmol)加入到無水 THF (5.0 ml)。冷卻到-78°C後，逐滴加入化合物 **14c**(2.8 mmol)的 THF 溶液，並置於該溫度下攪拌 30 分鐘。隨後將反應液置於 50 °C下反應 12 小時。反應結束後，加入氯化銨溶液淬滅。經萃取、濃縮、乾燥得到粗產品 **14d**，粗產物直接用作下一步反應。

MS m/z (ESI): 114.99 [M+H]⁺。

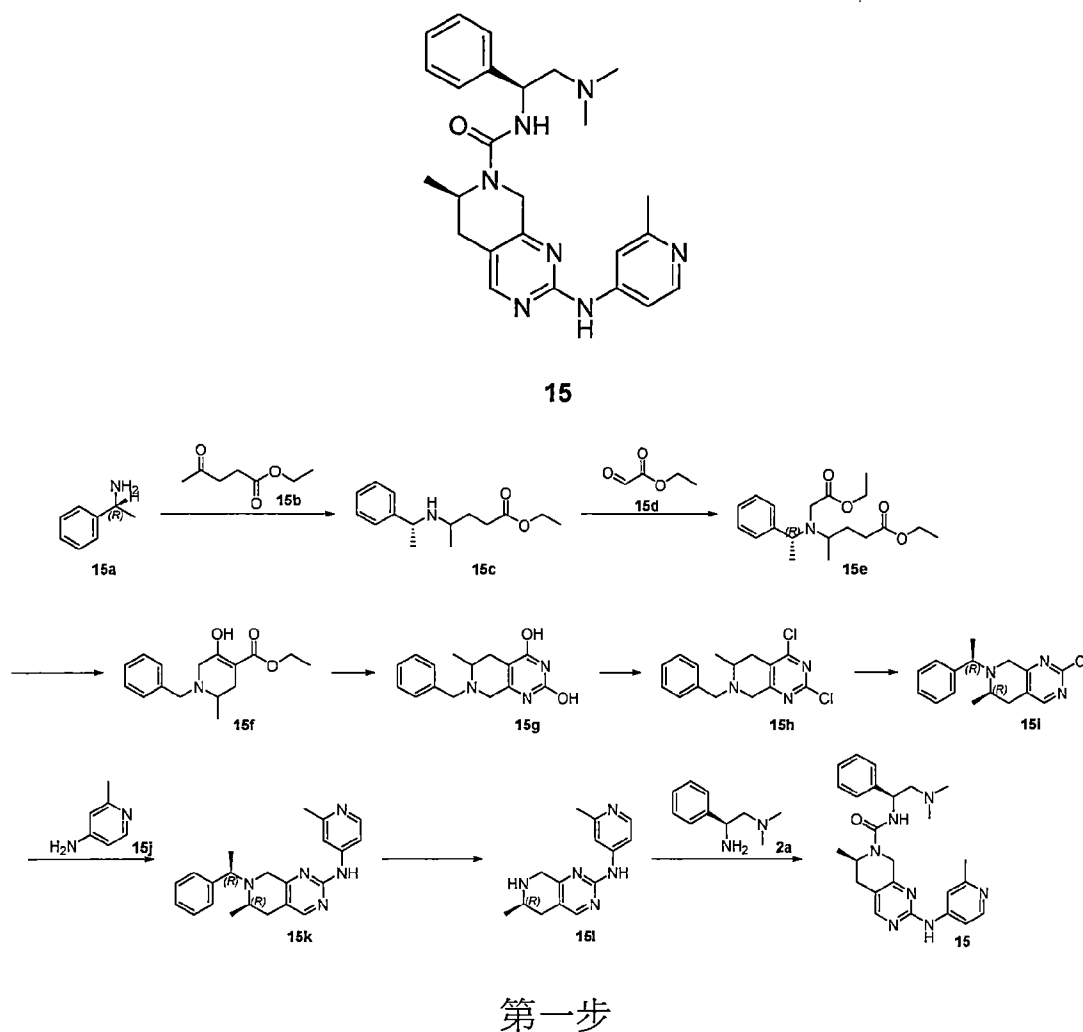
化合物 **14** 的製備

【0261】參考實施例 **5** 的合成，由化合物 **14d** 經三步反應合成製備 **14**(2 mg, 0.0044 mmol)。

MS m/z (ESI): 452.37 [M+H]⁺。

【0262】實施例 **15**

(*R*)-*N*-((*S*)-2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-((2-甲基吡啶-4-基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-7(6H)-甲醯胺



化合物 15c 的合成

【0263】在室溫下，將化合物 **15a** (50.0 g, 412.6 mmol)，化合物 **15b** (67.3 mL, 474.5 mmol) 溶解到 DCM 中(500 mL)，分批次緩慢加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (174 g, 825 mmol)，室溫攪拌過夜。反應液用 DCM/MeOH (9:1, 500 \times 2 mL) 萃取，用飽和食鹽水洗，有機相用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品化合物 **15c** (80 g, 249 mmol)。

MS m/z (ESI): 250.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第二步

化合物 15e 的合成

【0264】在室溫下，將化合物 **15c** (80.0 g, 249 mmol)，化合物 **15d** (31.7 mL, 320.8 mmol) 溶解到 DCM 中(1 L)，分批次緩慢加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (203 g, 962 mmol)，室溫攪拌反應 2 天。反應液用 DCM/MeOH (9:1, 500 mL \times 2) 萃取，用飽和食鹽水洗，有機相用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-10% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **15e** (40 g, 249 mmol)。

MS m/z (ESI): 336.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第三步

化合物 **15f** 的合成

【0265】在室溫下，將化合物 **15e** (40.0 g, 119.2 mmol) 溶於溶解到甲苯中(200 mL)，分批次緩慢加入 *t*-BuOK (33.5 g, 298 mmol)，室溫攪拌反應過夜。反應液用乙酸乙酯 (100 mL \times 2) 萃取，用飽和食鹽水洗，有機相用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-10% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **15f** (14 g, 48.4 mmol)。

MS m/z (ESI): 262.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第四步

化合物 **15g** 的合成

【0266】在室溫下，向溶有 **15f** (14 g, 48.4 mmol) 的無水 MeOH (200 mL) 溶液加入尿素(11.6 mL, 193.5 mmol)，加入活化的 4A MS(10 g)，升溫至回流，攪拌過夜。反應液用乙酸乙酯 (100 mL \times 2) 萃取，用飽和食鹽

水洗，有機相用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由 C18 反向矽膠管柱層析純化，得到化合物 **15g** (8 g, 28 mmol)。

MS m/z (ESI): 272.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第五步

化合物 **15h** 的合成

【0267】在室溫下，將化合物 **15g** (8 g, 28 mmol) 溶於 POCl_3 (30 mL) 中，反應液回流攪拌過夜。將反應液濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-20% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **15h** (6 g, 18.6 mmol) 為白色固體。

MS m/z (ESI): 308.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

第六步

化合物 **15i** 的合成

【0268】在室溫下，將 **15h** (6 g, 18.6 mmol)、氨水 (8.0 mL) 溶解到 EtOH (100 mL)，加入活化的 Zn (15 g)，反應液加熱回流攪拌過夜。反應液用乙酸乙酯 (100 mL \times 2) 萃取，用飽和食鹽水洗，有機相用 Na_2SO_4 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-10% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **15i** (3.5 g, 12.2 mmol) 為棕黃色固體。

MS m/z (ESI): 288.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

第七步

化合物 **15k** 的合成

【0269】在室溫下，向溶有化合物 **15i** (240 mg, 0.83 mmol)，化合物 **15j** (108 mg, 1.0 mmol)，Xantphos-G3-Pd (79 mg, 0.08 mmol)和 Cs₂CO₃ (325 mg, 1.25 mmol)的二噁烷(5.0 mL)，反應在氬氣保護下加熱至 100 °C 攪拌 4 小時。將反應液濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **15k** (100 mg, 33.4%)。

MS m/z (ESI): 360.3 [M+H]⁺。

第八步

化合物 **15l** 的合成

【0270】在室溫下，向溶有化合物 **15k** (100 mg, 0.28 mmol)的 MeOH (5.0 mL)加入 10% Pd/C (50 mg)，反應在氬氣氛下室溫攪拌過夜。將反應液濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **15l** (60 mg, 收率：84.5%)。

MS m/z (ESI): 256.3 [M+H]⁺

第九步

化合物 **15** 的合成

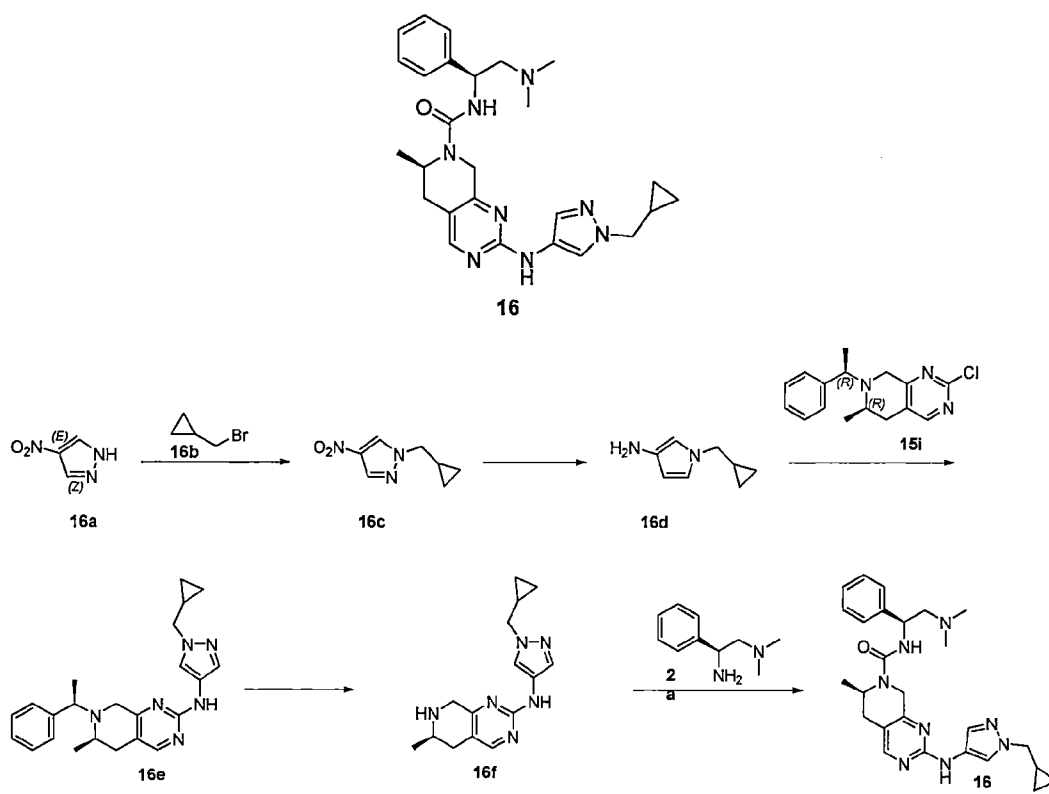
【0271】在室溫下，將溶有 **15l** (30 mg, 0.12 mmol)，化合物 **2a** (20 mg, 0.12 mmol) 的 DMF (1.0 mL)溶液，加入 CDI (38 mg, 0.24 mmol)、Et₃N (0.05 mL, 0.36 mmol)，反應液在室溫下攪拌過夜。反應液用乙酸乙酯 (10 mL × 3)萃取，有機相用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品。粗品藉由 HPLC 純化得到化合物 **15** (20 mg 48.3%)。

MS m/z (ESI): 446.5 [M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 6.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 5.43 (dd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.91 – 4.82 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.71 – 3.58 (m, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 3.02 – 2.88 (m, 7H), 2.66 (d, $J = 16.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0272】 實施例 16

(*R*)-2-((1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基)胺基)-*N*-((*S*)-2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6H)-甲醯胺



第一步

化合物 16c 的合成

【0273】 在室溫下，將溶有化合物 **16a** (1.0 g, 8.84 mmol)，化合物 **16b** (1.0 mL)和 Cs₂CO₃ (5.7 g, 17.68 mmol)的 DMF (10 mL)溶液室溫攪拌過夜。將反應液濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **16c** (1.0 g, 收率：67.6%)。

第二步

化合物 **16d** 的合成

【0274】 在室溫下，向溶有化合物 **16c** (1.0 g, 6.0 mmol)的 MeOH (20 mL)加入 Pd/C (100 mg)，反應在氫氣氛下室溫攪拌過夜。將反應液濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **16d** (800 mg, 收率：97.5%)。

MS m/z (ESI): 138.3 [M+H]⁺。

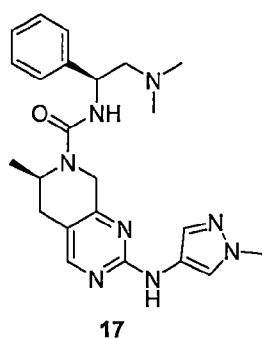
【0275】 化合物 **16** 的合成參考化合物 **15**。由化合物 **16d** (33.9 mg, 0.25 mmol)，經三步反應純化後得到 **16** (20.8 mg, 0.044 mmol)

MS m/z (ESI): 475.4 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 5.17 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 4.88 – 4.72 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.11 (t, *J* = 12.9, 11.0 Hz, 1H), 3.01 – 2.83 (m, 1H), 2.78 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.48 (m, 7H), 1.33 – 1.21 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.66 – 0.53 (m, 2H), 0.48 – 0.35 (m, 2H)。

【0276】 實施例 17

(*R*)-*N*-((*S*)-2-(二甲基胺基)-1-苯基乙基)-6-甲基-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺

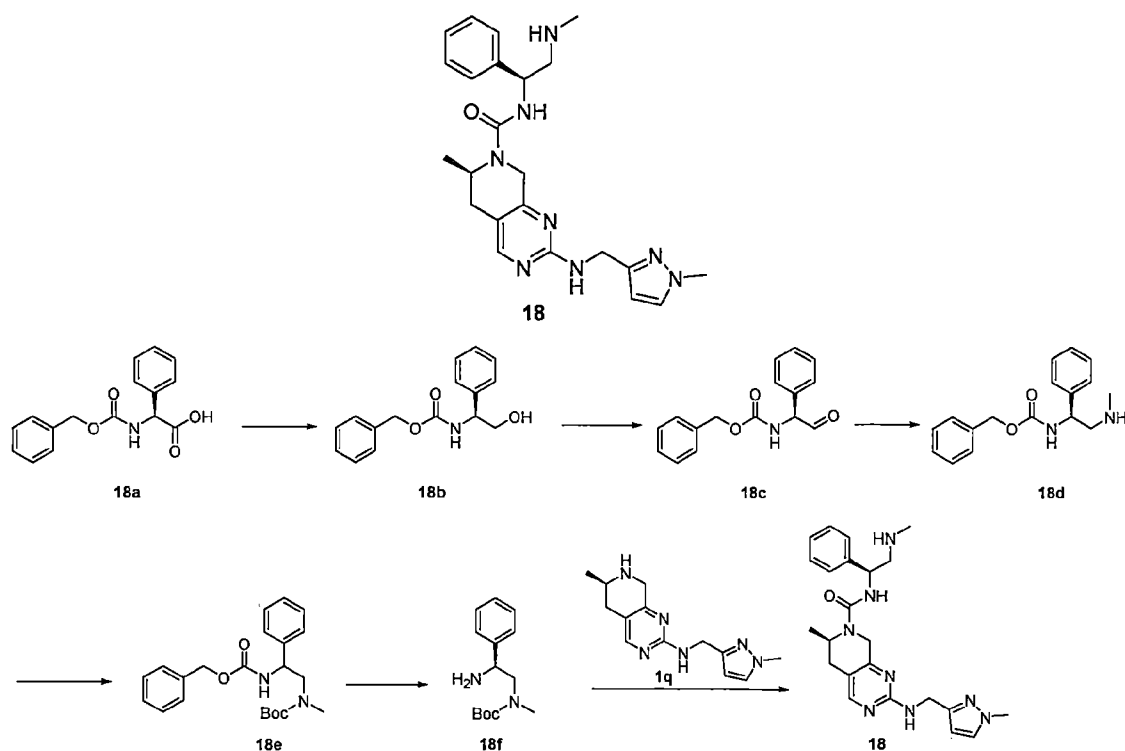


【0277】參考化合物 15 的製備方法，由化合物 15i(80 mg, 0.278 mmol)經三步反應得到化合物 17(10 mg, 0.023 mmol)。

MS m/z (ESI): 435.4 $[M+H]^+$ 。

【0278】實施例 18

(*R*)-6-甲基-2-(((1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)甲基)胺基)-*N*-((*S*)-2-(甲基胺基)-1-苯基乙基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘧啶-7(6*H*)-甲醯胺



第一步

化合物 **18b** 的合成

【0279】在室溫下，將化合物 **18a** (1.1 g, 3.86 mmol) 溶於硼烷/四氫呋喃(20 mL, 20 mmol)，攪拌過夜。淬滅反應液後，濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **18b** (700 mg, 收率：66.9%)。

MS m/z (ESI): 272.3 [M+H]⁺。

第二步

化合物 **18c** 的合成

【0280】在室溫下，向溶有化合物 **18a** (300 mg, 1.1 mmol) 的 DCM (5.0 mL) 加入 DMP (930 mg, 2.2 mmol)，室溫攪拌過 1 小時。淬滅反應液後用乙酸乙酯 (100 mL × 2) 萃取，用飽和食鹽水洗，有機相用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-20%乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **18c** (100 mg, 收率：33.6%)。

MS m/z (ESI): 270.3 [M+H]⁺。

第三步

化合物 **18d** 的合成

【0281】在室溫下，將化合物 **18c** (100 mg, 0.37 mmol)，甲胺鹽酸鹽 (50 mg, 0.74 mmol) 溶解到 DCM 中(5 mL)，分批次緩慢加入 NaBH(OAc)₃ (235 mg, 1.1 mmol)，室溫攪拌反應過夜。反應液用 DCM/MeOH (9:1, 500 mL × 2) 萃取，用飽和食鹽水洗，有機相用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓

濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-10% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **18c** (60 mg, 收率：56.8%)。

MS m/z (ESI): 285.3 [M+H]⁺。

第四步

化合物 **18e** 的合成

【0282】在室溫下，向溶有化合物 **18c** (60 mg, 0.21 mmol)的 DCM (5.0 mL)加入二碳酸二第三丁酯(69 mg, 0.32 mmol)，DMAP (2 mg)和飽和 Na₂CO₃ 溶液(1 mL)，室溫攪拌過 1 小時。應液後用乙酸乙酯 (100 mL × 2)萃取，用飽和食鹽水洗，有機相用 Na₂SO₄ 乾燥，過濾，濾液減壓濃縮得到粗品，粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-20% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **18e** (70 mg, 收率：86.3%)。

MS m/z (ESI): 385.4 [M+H]⁺。

第五步

化合物 **18f** 的合成

【0283】在室溫下，向溶有化合物 **18e** (70 mg, 0.18 mmol)的 MeOH (10 mL)加入 10% Pd/C (30 mg)，反應在氫氣氛下室溫攪拌過夜。將反應液濃縮得到粗品。粗品藉由矽膠色譜法快速管柱層析純化，淋洗劑為：1-5% 乙酸乙酯的石油醚，得到化合物 **18f** (30 mg, 收率：65.8%)。

MS m/z (ESI): 251.5 [M+H]⁺。

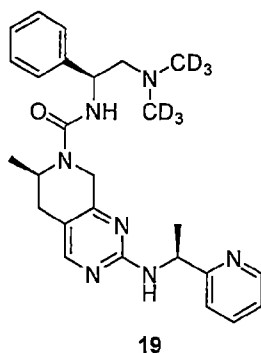
【0284】化合物 **18** 參考實施例 **11** 的合成，經成脲和脫 Boc 兩步反應得到化合物 **18**(22 mg, 0.049 mmol)。

MS m/z (ESI): 251.5 [M+H]⁺。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.48 – 7.46 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 5.22 – 5.12 (m, 1H), 4.81 – 4.68 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.25 – 3.13 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 15.8, 1.6$ Hz, 1H), 1.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

【0285】 實施例 19

(*R*)-*N*-((*S*)-2-六氘代二甲基胺基-1-苯基乙基)-6-甲基-2-(((*S*)-1-(吡啶-2-基)乙基)胺基)-5, 8-二氫吡啶并[3, 4-*d*]嘓啶-7(6H)-甲醯胺



【0286】 化合物 19 (15 mg, 0.032 mmol) 參考實施例 6 的合成。

MS m/z (ESI): 465.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 8.49 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.56 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 6H), 7.11 – 7.02 (m, 1H), 6.11 – 5.86 (m, 2H), 5.19 – 5.10 (m, 1H), 4.81 – 4.75 (m, 1H), 4.70 – 4.65 (m, 1H), 4.58 – 4.53 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 15.4, 5.5$ Hz, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.42 – 2.32 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H)。

生物學評價

【0287】 以下結合測試例進一步描述解釋本揭露，但這些實施例並非意味著限制本揭露的範圍。

【0288】 測試例 1

測試例 1. 本揭露化合物對卵巢癌細胞(OVCAR3)抑制活性測試

1.1 實驗材料和儀器 (見表 1)

表 1 實驗材料和儀器

儀器名稱	設備廠家	型號
RPMI 1640 meduim	Gibco	A1049101
FBS	Gibco	11965118
CellTiter-Glo® kits	Promega	G7572
White CulturePlate 96-well	Corning	3610
Envision	PerkinElmer	2015
Plate shaker	北京佳源	MB-100-2A

1.2 實驗步驟

【0289】 卵巢癌細胞 OVCAR3 使用 10%FBS 的 RPMI 1640 培養在 37%，5% CO₂ 的細胞培養箱中培養。第一天，細胞鋪板在 96-孔板中，鋪板細胞濃度為 2500 個細胞/孔，在培養箱中培養過夜。第二天進行化合物處理，化合物處理最高濃度為 10 uM，3 倍稀釋，9 個濃度，DMSO 的終濃度為 0.1%。細胞繼續在培養箱中培養 5 天後，使用 Celltiter Glo assay kit(Promega)測試細胞活力，測試方法與試劑盒提供的操作方法保持一致。使用 GraphPad Prism 8 處理數據並計算 IC₅₀。

計算公式 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$ 。

X：化合物濃度的對數值；Y：%抑制。

表 2. 本揭露化合物對 OVCAR3 的 IC₅₀(nM)

實施例編號	IC ₅₀ (nM)
化合物 1-2	11.49
實施例 2	24.25
5	81.24
6	27.74
7	6.44
8	58.26
9	13.81
10	42.63
12	33.92
13	21.7
14	40.53
15	26.69
16	9.99
17	22.49
19	26.15

【0290】本揭露實施例 2、5-10、12-17、19 化合物的活性優於實施例 18。

【0291】測試例 2

測試例 2. 本揭露化合物對腫瘤細胞抑制活性測試

2.1 實驗材料和儀器 (見表 3)

表 3 實驗材料和儀器

名稱	廠家	型號
RPMI 1640 meduim	Gibco	11875093
DMEM	Gibco	11965092
IMDM	Gibco	12440053
MC'5A	Gibco	16600082
FBS	Gibco	10091148
CellTiter-Glo® kits	Promega	G7572
White CulturePlate 384-well	Corning	781098
Envision	PerkinElmer	2015

2.2 實驗步驟

【0292】 乳腺癌細胞 MCF7(ATCC# HTB-22)和 T47D(ATCC# HTB-133)、胰腺癌細胞 PANC-1(ATCC# CRL-1469)購自 ATCC。乳腺癌細胞 MDA-MB-231(科佰# CBP60382)、HCC1806(科佰# CBP60373)和 MDA-MB-468(科佰# CBP60387)、結直腸癌細胞 HCT-116(科佰# CBP60028)、白血病細胞 OCI-AML-3(科佰# CBP60817)和 MV-4-11(科佰# CBP60522)購自南京科佰生物科技有限公司。

【0293】 OCI-AML-3 使用 20%FBS 的 RPMI 1640 培養基；HCC1806、T47D 使用 10%FBS 的 RPMI 1640 培養基；MCF7、MDA-MB-231、MDA-

MB-468 及 PANC-1 使用 10%FBS 的 DMEM 培養基；MV-4-11 使用 20%FBS 的 IMDM 培養基；HCT-116 使用 10%FBS 的 MC'5A 培養基。

【0294】在 MCF7 親本細胞上構建 Palbociclib 耐藥的細胞，標記為 MCF7 Palbo-R，培養條件與親本細胞一致。所有的腫瘤細胞均在 37°C，5% CO₂ 的細胞培養箱中培養。在 384-孔板中，按照細胞密度(600 cells/well for MDA-MB-231；500 cells/well for MDA-MB-468、PANC-1、HCT-116；200 cells/well for MCF7、HCC1806；800 cells/well for MCF7 Palbo-R；3000 cells/well for OCI-AML-3 & MV-4-11)進行種板，在培養箱中培養過夜。第二天進行化合物處理，化合物處理最高濃度為 10 μM，3 倍稀釋，9 個濃度，每個濃度兩複孔，DMSO 的終濃度為 0.1%。細胞在培養箱中繼續培養，其中 MDA-MB-231、PANC-1、MDA-MB-468、OCI-AML-3、MV-4-11 藥物處理 5 天；HCC1806、MCF7、MCF7 Palbo-R 及 HCT116 藥物處理 7 天，使用 Celltiter Glo assay kit(Promega)測試細胞活力，測試方法與試劑盒提供的操作方法保持一致。使用多功能微孔板酶標儀 Envision 進行讀數。使用 GraphPad Prism 8 處理數據並計算 IC₅₀。

計算公式 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$ 。

X：化合物濃度的對數值；Y：%抑制。

表 4. 本揭露化合物對測試腫瘤細胞的 IC₅₀ (nM)

實施例	MCF7 (nM)	MCF7/Palbo-R (nM)	T47D (nM)	PANC-1 (nM)	MDA-MB-231 (nM)
2	14.64 (n = 3)	40.63 (n = 3)	31.02	45.91 (n = 2)	25.44 (n = 5)
6	11.75 (n = 3)	24.63 (n = 3)	22.21	17.68 (n = 2)	23.23 (n = 4)
12	21.67 (n = 3)	43.27 (n = 3)	41.49	50.32	25.8 (n = 2)
19	NT	NT	14.10	NT	NT

表 5. 本揭露化合物對測試腫瘤細胞的 IC₅₀ (nM)

實施例	HCC1806 (nM)	MDA-MB-468 (nM)	HCT-116 (nM)	OCI-AML-3 (nM)	MV-4-11 (nM)
2	28.55 (n = 4)	30.02	75.62	33.24 (n = 2)	18.24 (n = 2)
6	23.68 (n = 2)	21.25	46.93	33.44 (n = 2)	19.12
12	28.54 (n = 4)	32.38	65.95 (n = 3)	47.1 (n = 2)	27.28
19	NT	NT	29.24	NT	NT

【0295】表 4 和 5 中數據說明實施例 2、6、12 和 19 在多種腫瘤細胞系上均體現出高的抑制活性。

【0296】測試 3

測試例 3. 本揭露化合物對 CDK 激酶的抑制活性測試

3.1 實驗步驟

【0297】ADP-Glo kinase assay 用於 CDK 激酶活性測試。用 Echo 將化合物在 384 孔板中進行稀釋，起始濃度為 10 uM，3 倍梯度稀釋，10 個濃度點，每個濃度兩複孔，最終 assay 體系中 DMSO 濃度為 1%。加入 2.5 uL 用 assay buffer 配置的 CDK 激酶溶液(終濃度為 16.5 nM CDK1/

CyclinB、1 nM CDK2/CyclinE1、16.3 nM CDK4/CyclinD1、11.5 nM CDK5/p25、15.7 nM CDK6/CyclinD3、80 nM CDK7/Cyclin H/MAT1、15.3 nM CDK9/Cyclin T1、150 nM CDK12/CyclinK)，酶和化合物在室溫預孵育 10 分鐘。加入 2.5 uL 用 assay buffer 配置的 ATP(濃度為 K_m) & substrate 溶液(20 uM ATP & 0.1 mg/mL Histone H1 Protein for CDK1/CyclinB、15 uM ATP & 0.1 mg/mL Histone H1 Protein for CDK2/CyclinE1、200 uM ATP & 0.2 mg/mL DYRKtide peptide for CDK4/CyclinD1、10 uM ATP & 0.1 mg/mL Histone H1 Protein for CDK5/p25、200 uM ATP & 0.1 mg/mL Histone H1 Protein for CDK6/CyclinD3、70 uM ATP & 0.2 mg/mL MBP for CDK7/Cyclin H/MAT1、60 uM ATP & 0.2 mg/mL PDKtide for CDK9/Cyclin T1、20 uM ATP & 80 uM pS7-CTD peptide for CDK12/CyclinK)，混合均勻後在室溫孵育，CDK1/4/9/12/13 孵育 120 分鐘，CDK2/5/6/7 孵育 60 分鐘。加入 4 uL ADP-Glo reagents，室溫孵育 40 分鐘。加入 8 uL kinase detection reagents，室溫孵育 40 分鐘。使用多功能微孔板酶標儀 Envision 進行讀數。使用 GraphPad Prism 8 處理數據並計算 IC_{50} 。

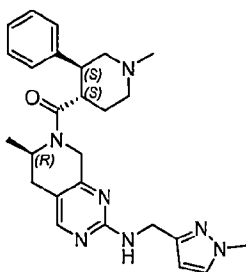
計算公式 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ 。

X：化合物濃度的對數值；Y：%抑制。

表 6. 本揭露化合物對 CDK 激酶的抑制活性 (IC₅₀, nM)

實施例	CDK1	CDK2	CDK4	CDK 6	CDK5	CDK7	CDK9	CDK12
2	>10000	2334	>10000	>10000	6309	21.87	1582	>10000
6	>10000	1903	>10000	>10000	6415	28.42	4274	>10000
Janssen-01	NT	932.8	NT	NT	NT	25.19	NT	NT

【0298】表 6 中數據說明實施例 2 和 6 在 CDK2/CDK7 的選擇性上顯著好於 Janssen-01。



【0299】Janssen-01 參考 WO2022064009A 中提供的方法製備。

【0300】測試 4

測試例 4. 人肝微粒體代謝研究

【0301】取 222.5 μ L 人肝微粒體(蛋白濃度: 1mg/mL), 25 μ L NADPH (10nM)添加到孵化板中, 預熱 10 分鐘。加入 2.5 μ L 對照化合物和測試化合物(100 μ M)。

【0302】分別在 0.5、5、10、15、20 和 30 分鐘時從反應溶液中取出 30 μ L 等分試樣。藉由添加 5 倍體積的含有 IS(100nM 阿普唑侖、200nM 咖啡因和 100nM 甲苯磺丁脲)的冷乙腈終止反應, 離心, 取 100 μ L 上清液與 100 μ L 超純 H₂O 混合, 然後用於 LC-MS/MS 分析。

【0303】斜率值 k 由母體藥物剩餘百分比與孵育時間曲線的自然對數的線性回歸確定。

【0304】體外半衰期(體外 $T_{1/2}$)由斜率值確定：

$$T_{1/2} = -(0.693/k)$$

【0305】使用以下等式(重複測定的平均值)將體外 $T_{1/2}$ (分鐘)轉換為體外內在清除率(體外 CL_{int} ，單位為 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ 蛋白質)：

$$CL_{int} = \left(\frac{0.693}{T_{1/2}}\right) * \left(\frac{\text{孵化量}(\mu\text{L})}{\text{蛋白量}(\text{mg})}\right)$$

表 7 測試化合物在人肝微粒孵育過程中不同時間點的殘留

實施例 \ 時間	0.5 分鐘	5 分鐘	15 分鐘	30 分鐘	60 分鐘
	剩餘量 %				
2	100.00	105.55	96.07	100.48	81.83
Janssen-01	100.00	91.32	78.60	68.95	55.59

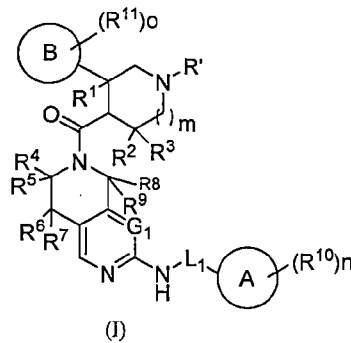
表 8 測試化合物在人肝微粒中的代謝清除半衰期和清除率

實施例 \ 參數	$T_{1/2}(\text{min})$	$CL_{int} (\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg})$
	2	> 184.78
Janssen-01	72.97	19.00

【0306】表 7 和 8 說明實施例 **2** 和 **Janssen-01** 相比，在人肝微粒孵育過程中在各時間點的檢測的原藥殘留更多，清除半衰期明顯更長，清除速率明顯更慢，說明代謝更穩定。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種式(I)所示的化合物或其可藥用鹽，



其中，該 G_1 為 N 或 CR^{1a} ；

該 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^{1a} 各自獨立地選自氫、氖、氟基、羥基、 C_{1-6} 烷基或鹵素(例如，氟、氯、溴、碘)，且至少有一個不為氫或氖；

該 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫、氖、鹵素、 C_{1-6} 烷基、氟基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 3 至 6 員環烷基，該 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基或 3 至 6 員環烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^A 的取代基取代，該 R^A 選自氖、鹵素、羥基、氟基或 3 至 6 員環烷基；

該 L_1 選自化學鍵或 C_{1-6} 亞(伸)烷基，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基、胺基、側氧，或者，連接在同一個碳原子上的兩個 R^B 與共同連接的碳原子成 3 至 6 員環烷基或 3 至 7 員的雜環基，該雜環基至少含有一個選自 N、O 或 S 的雜原子；

該環 A 選自 3 至 6 員環烷基、6 至 10 員芳基、5 至 12 員的雜芳基或 3 至 12 員的雜環基；

該 R^{10} 各自獨立地選自氫、氰基、鹵素、羥基、胺基、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、側氧、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 員環烷基、6 至 10 員芳基、5 至 12 員的雜芳基、3 到 12 員的雜環基、 $-NH-(C=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH-(C=O)-C_{3-6}$ 環烷基、 $-NH(C=O)-OC_{1-6}$ 烷基、 $-NH(C=O)-OC_{3-6}$ 環烷基、 $-O(C=O)NHC_{1-6}$ 烷基、 $-O(C=O)NH-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(C=O)NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)-NH-C_{3-6}$ 環烷基、 $-(C=O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)-C_{3-6}$ 環烷基、 $-SO_2-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-C_{3-6}$ 環烷基、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-SO_2-NH-C_{3-6}$ 環烷基、 $-SO_2-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 、 $-SO_2-NH(C_{3-6} \text{ 環烷基})_2$ 、 $-S(O)(NH)-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)(NH)-C_{3-6}$ 環烷基，

該 C_{1-6} 烷基、3 員到 6 員環烷基、6 至 10 員芳基、5 到 12 員的雜芳基、3 到 12 員雜環基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基、 C_{2-6} 烯基、氰基、 C_{1-6} 羥烷基、3 到 12 員的雜環基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、6 至 10 員芳基或 5 到 12 員的雜芳基；

該 R^{11} 選自氫、氫、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 員環烷基、3 到 12 員雜環基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基，該 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3 至 6 員環烷基、3 到 12 員雜環基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、視需要被一個或多個獨立地選自 R^D 的取代基取代，該 R^D 選自氫、氫、鹵素、氰基、羥基、炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3 至 6 員環烷基；

該環 B 選自 5 至 12 員的雜芳基或 6 至 12 員的芳基；

該 R' 選自氫、氰基、 C_{1-6} 烷基、3 至 6 員環烷基、3 到 12 員雜環基，該 C_{1-6} 烷基、3 至 6 員環烷基、3 到 12 員雜環基視需要被一個或多個獨立

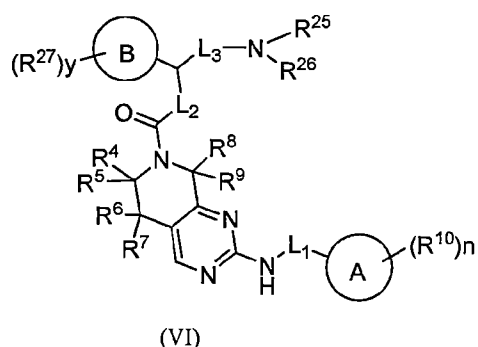
地選自 R^E 的取代基取代，該 R^E 選自氫、氖、鹵素、氰基、羥基、炔基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 羥烷基、3 至 6 員環烷基、3 至 7 員雜環基；

該 m 選自 0 或 1；

該 n 選自 0、1、2、3、4 或 5；

該 o 選自 0、1、2、3 或 4。

【請求項2】一種式(VI)所示的化合物或其可藥用鹽，



其中，該 L_2 選自 -NH- 或 -O-；

該 B 環選自 5 至 12 員的雜芳基或 6 至 12 員的芳基；

該 L_3 選自 C_{0-6} 亞(伸)烷基，該 C_{0-6} 亞(伸)烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^I 的取代基取代，該 R^I 選自氖、鹵素、側氧、羥基、胺基或 C_{1-6} 烷基；

該 R^{25} 和 R^{26} 各自獨立地選自氫、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基，或 R^{25} 和 R^{26} 與其連接的氮原子形成 4 至 7 員的含氮雜環，該 4 至 7 員的含氮雜環視需要被一個或多個獨立地選自 R^J 的取代基取代，該 R^J 選自鹵素、羥基、氰基、硝基或胺基；

該 R^{27} 各自獨立地選自氖、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、羥基 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3 至 6 員環烷基、-S- C_{1-6} 烷基、

C₁₋₆ 烷氧基、鹵 C₁₋₆ 烷氧基、-NH-C₁₋₆ 烷基、-NH(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C=O)-NH₂、烷基-(C=O)-NH-C₁₋₆ 烷基、-(C=O)-NH-(C₁₋₆ 烷基)₂、-(C=O)C₁₋₆ 烷基、-NH-(C=O)C₁₋₆ 烷基；

該 y 選自 0、1、2、3 或 4；

該 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、L₁、環 A、R¹⁰ 和 n 分別如請求項 1 中定義，前提是該 R⁴、R⁵ 不同時為氫。

【請求項3】 如請求項 2 所述的化合物或其可藥用鹽，其中，L₂ 為-NH-。

【請求項4】 如請求項 2 所述的化合物或其可藥用鹽，其中，L₂ 為-O-。

【請求項5】 如請求項 2 至 4 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，L₃ 為-CH₂CH₂-。

【請求項6】 如請求項 2 至 5 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，環 B 為苯基或吡啶基，較佳苯基。

【請求項7】 如請求項 2 至 6 任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R²⁷ 各自獨立地選自氫、氘、鹵素、氰基、羥基、羧基、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、羥基 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基、3 至 6 員環烷基、3 至 12 員雜環烷基、5-12 員芳基或雜芳基；較佳鹵素、C₁₋₆ 烷基、鹵 C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 炔基；最佳氫、氘、三氘甲基或乙炔基。

【請求項8】 如請求項 2 至 7 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R²⁵ 和 R²⁶ 各自獨立地選自氫或 C₁₋₆ 烷基。

【請求項9】 如請求項 1 至 8 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹ 各自獨立地選自氫、氘、鹵素或 C₁₋₆ 烷基。

【請求項10】 如請求項 9 所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^4 為甲基。

【請求項11】 如請求項 10 所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫或氖。

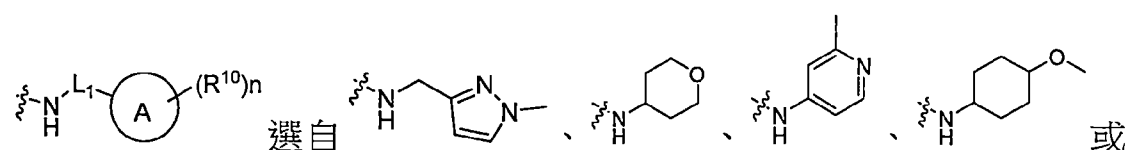
【請求項12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 L_1 為化學鍵。

【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 L_1 選自 C_{1-6} 亞(伸)烷基，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基；較佳地，該 L_1 為亞甲基，該亞甲基視需要被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基。

【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該環 A 選自吡啶環、咪唑環、四氫吡喃環、嘧啶環或環己基。

【請求項15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^{10} 選自氖、氘基、 C_{2-6} 炔基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基，該 C_{2-6} 炔基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氖、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基。

【請求項16】 如請求項 1 至 15 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該



該 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫、氖、鹵素或 C_{1-6} 烷基；

該 L_1 選自連接鍵，或該 L_1 選自 C_{1-6} 亞(伸)烷基(例如亞甲基)，該 C_{1-6} 亞(伸)烷基被一個或多個獨立地選自 R^B 的取代基取代，該 R^B 選自氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基(例如甲基)或側氧；

該環 A 選自 5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基或 3 至 7 員雜環基；

該 R^{10} 選自氖、氰基、 C_{2-6} 炔基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基(例如甲基)、 C_{1-6} 亞烷(伸)基-3 至 6 員環烷基、3 至 6 員環烷基、5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基、5 至 12 員雜環烷基、 $-NH(C=O)-OC_{1-6}$ 烷基、 $-(C=O)NH-C_{1-6}$ 烷基或 $(C=O)NH_2$ ；

該 C_{2-6} 炔基、 $-S-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基、5 至 12 員雜環烷基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氖、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基(例如甲基)、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基；

該 n 選自 0、1、2 或 3。

【請求項18】 如請求項 17 所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 L_2 為 $-NH-$ 。

【請求項19】 如請求項 17 或 18 所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該環 B 選自吡啶基或苯基，較佳苯基，該 R^{27} 各自獨立地選自氖、鹵素、羥基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基或 3 至 6 員環烷基。

【請求項25】如請求項 17 至 24 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 各自獨立地選自氫或氖。

【請求項26】如請求項 17 至 25 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該環 A 選自吡啶基、咪啶基、吡啶基、苯基、四氫吡喃基、嘧啶基、環己基。

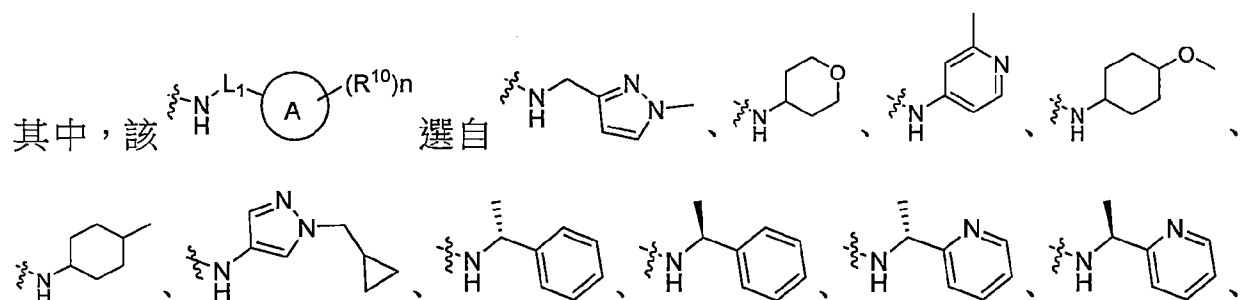
【請求項27】如請求項 17 至 26 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^{10} 選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基、3 至 6 員環烷基、5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基、5 至 12 員雜環烷基、 $-NH(C=O)-OC_{1-6}$ 烷基或 $-(C=O)NH-C_{1-6}$ 烷基或 $(C=O)NH_2$ ；

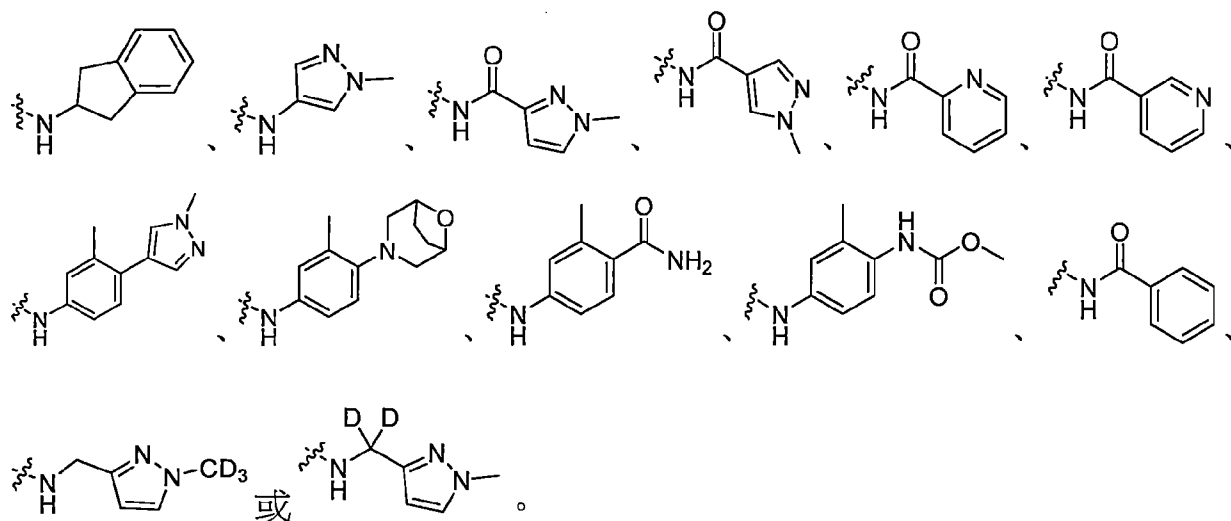
該 C_{1-6} 烷基、5 至 6 員芳基、5 至 6 員雜芳基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氫、鹵素、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷基、羥基、胺基、側氧、 C_{2-6} 炔基；

該 n 選自 1、2 或 3；

較佳地，該 R^{10} 選自甲基、亞甲基-環丙基、環丙基，該甲基、亞甲基-環丙基、環丙基視需要被一個或多個獨立地選自 R^C 的取代基取代，該 R^C 選自氫。

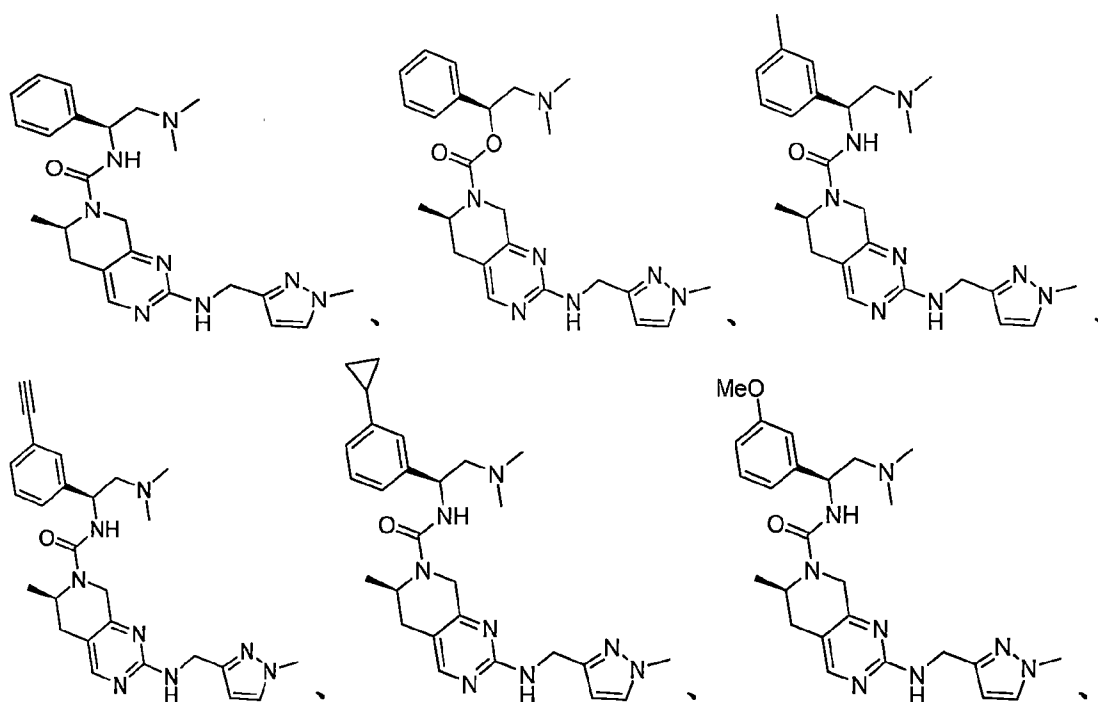
【請求項28】如請求項 17 至 27 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，

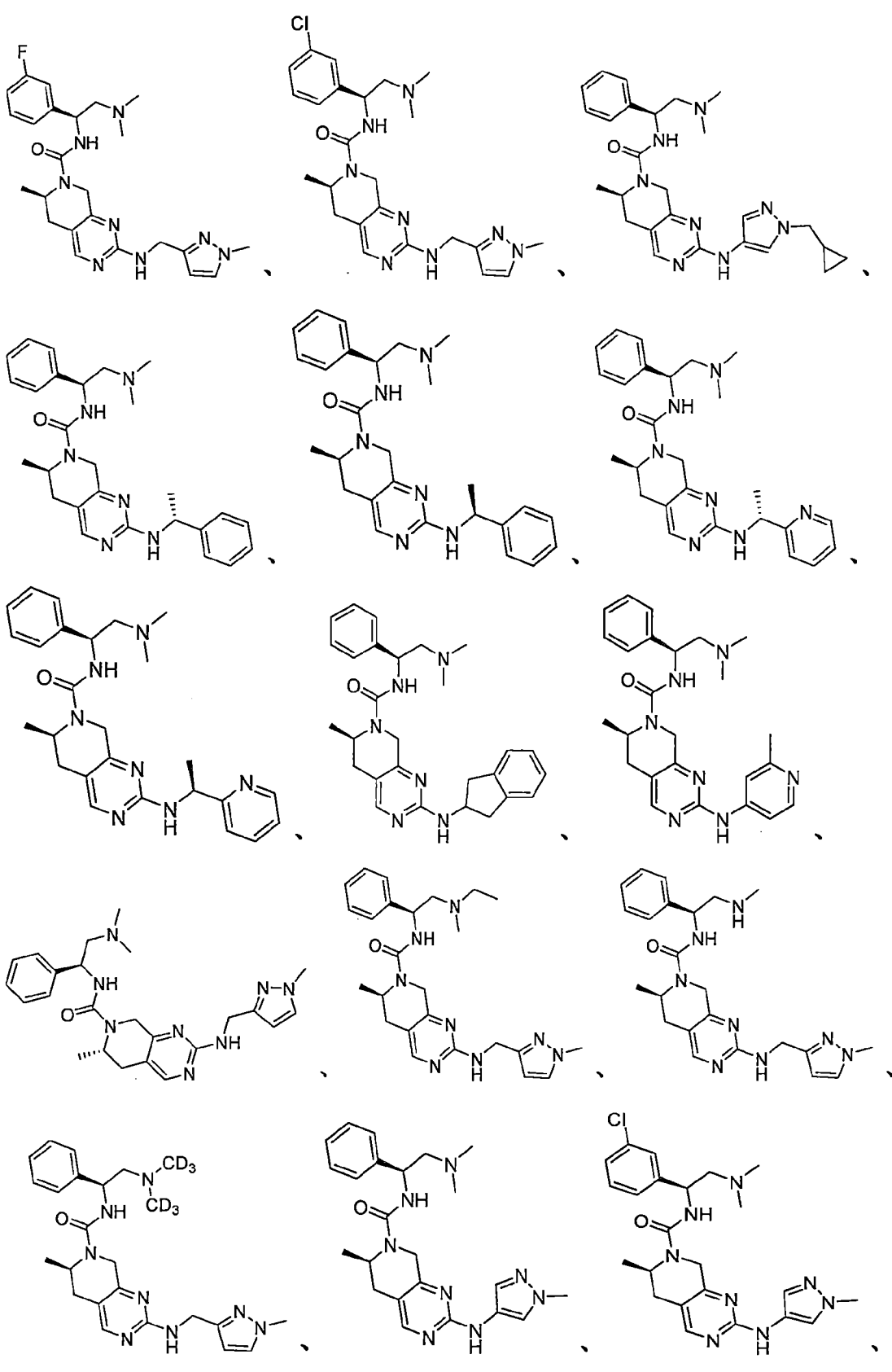


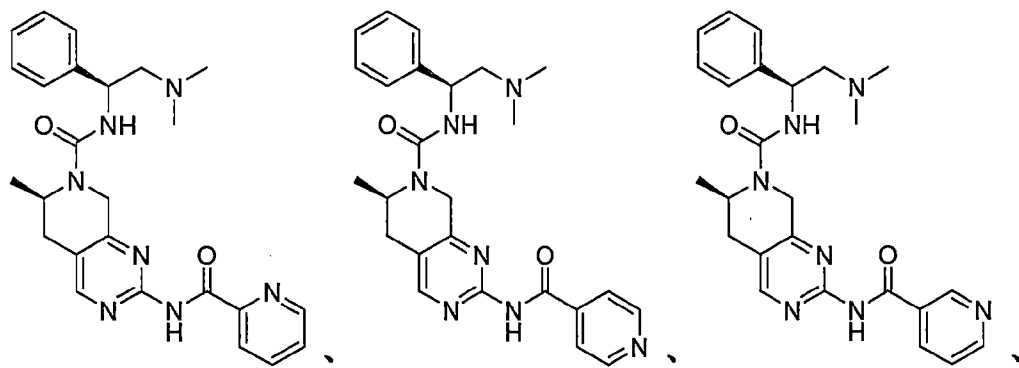
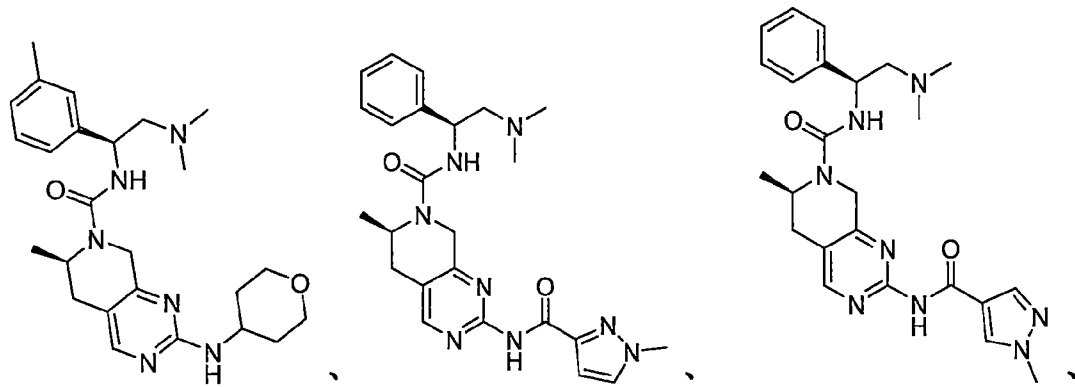
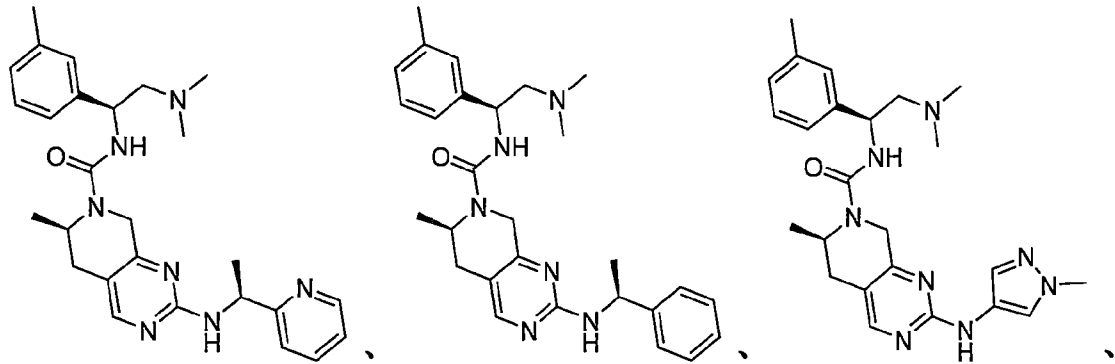
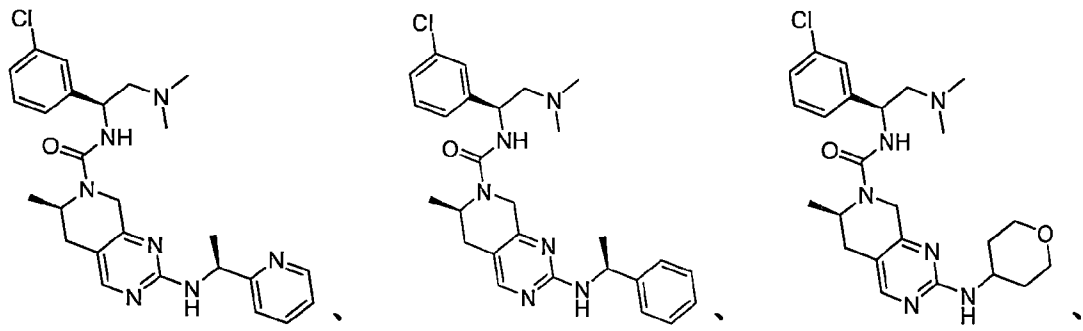


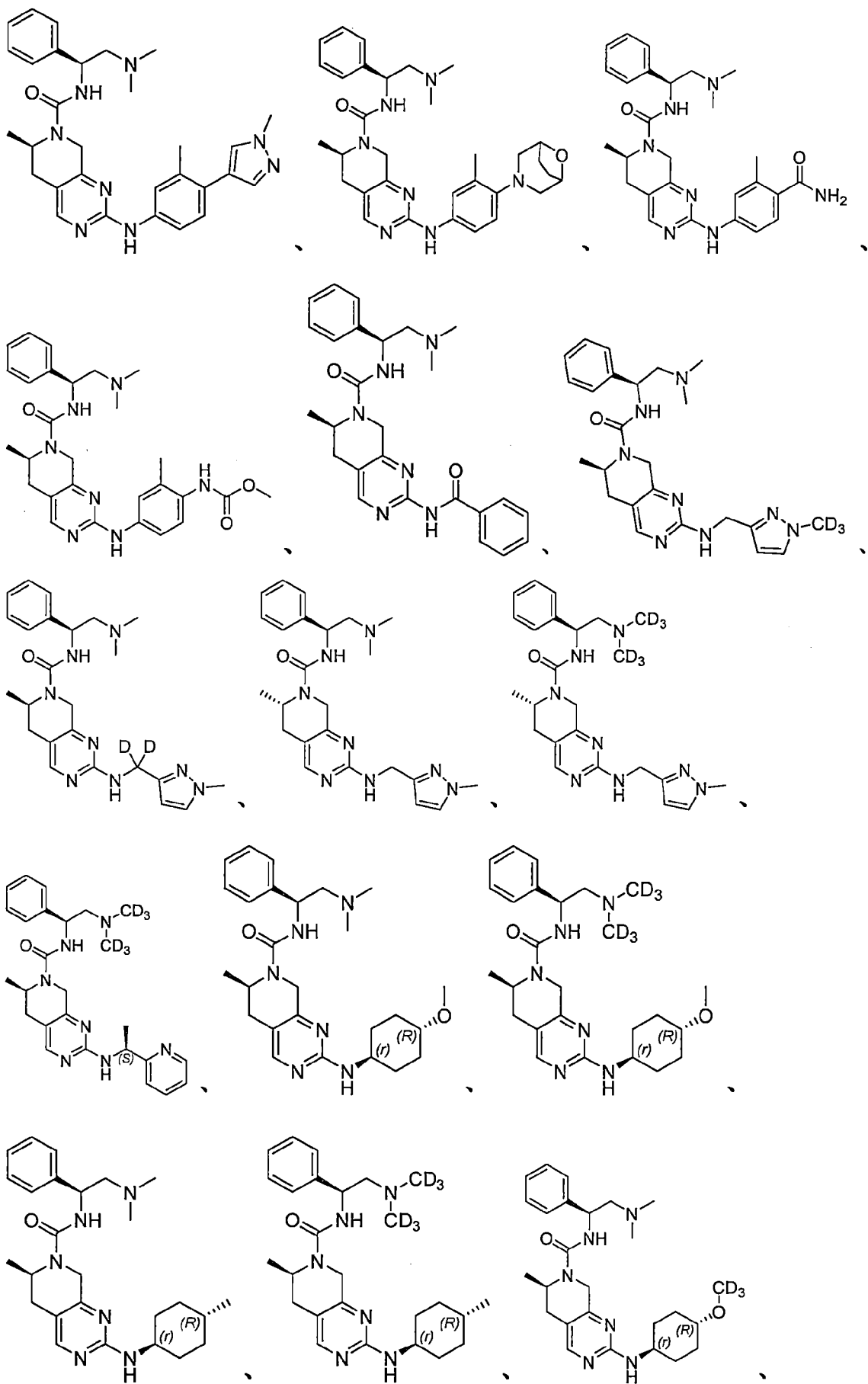
【請求項29】如請求項 17 至 28 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其中，該 R^{27} 各自獨立地選自氬、鹵素、 C_{1-6} 烷基、鹵 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 亞(伸)烷基-3 至 6 員環烷基、鹵 C_{1-6} 烷氧基、 $-NH-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，較佳地，該 R^{27} 各自獨立地選自鹵素或 C_{1-6} 烷基，最佳氟、氯或甲基。

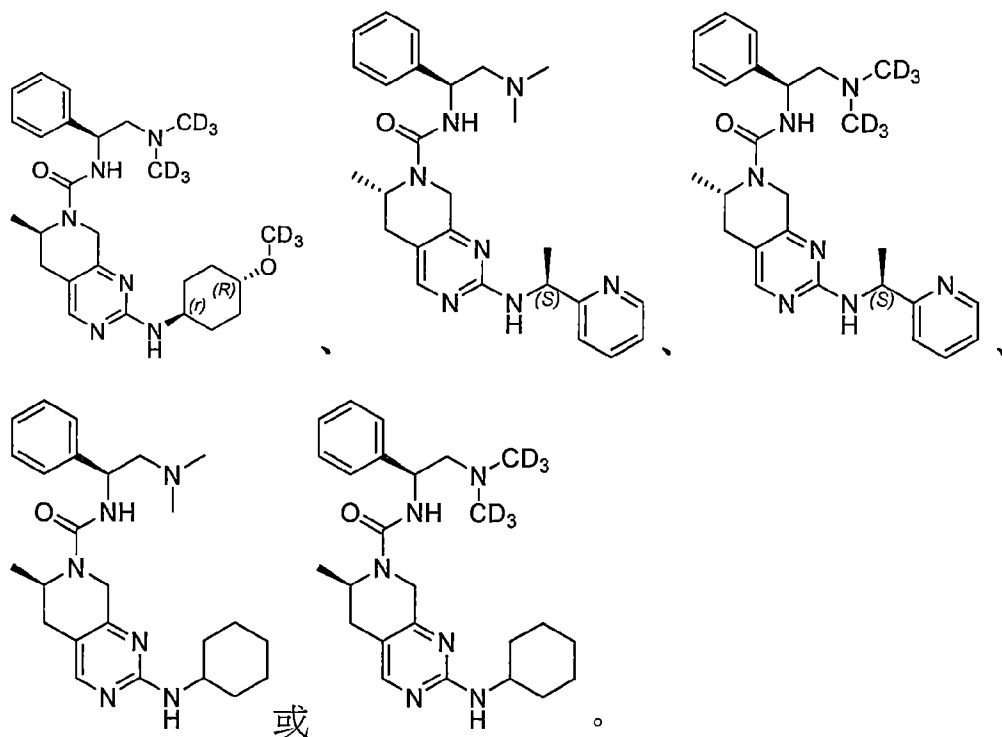
【請求項30】如請求項 1 至 29 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，其選自：







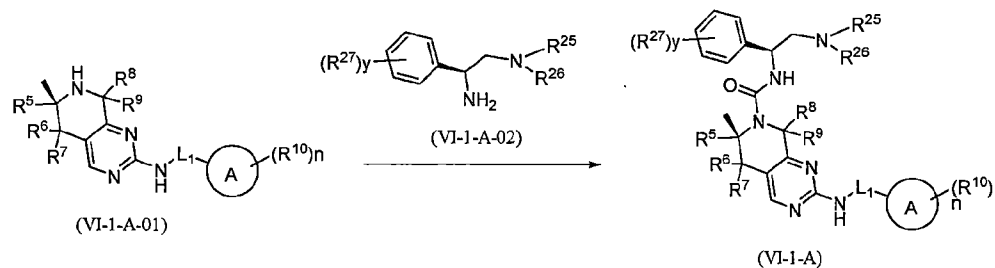


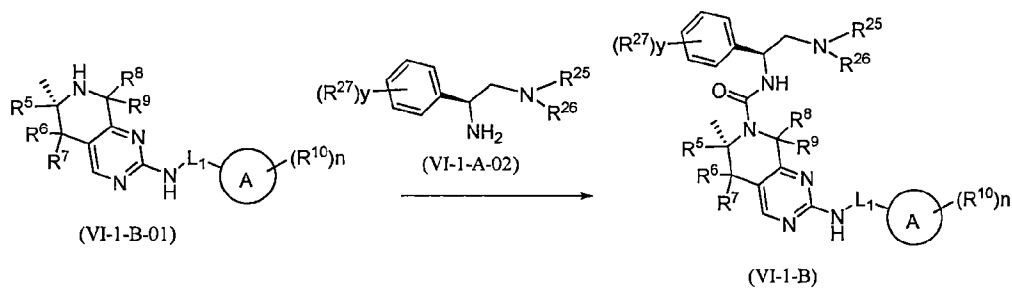


【請求項31】一種如請求項 1 至 29 中任一項所述的化合物的同位素取代物，其中，較佳地，

該同位素取代物為氘原子取代。

【請求項32】一種製備如請求項 20 至 31 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽、或其同位素取代物的方法，包括式(VI-1-A-01)或其可藥用鹽，或(VI-1-B-01)或其可藥用鹽，在羰基二咪唑、光氣或三光氣的作用下，與式(VI-1-A-02)或其可藥用鹽發生縮合反應的步驟，





該 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、L₁、環 A、R¹⁰、n、R²⁵、R²⁶、R²⁷ 和 y 分別如請求項 17 中定義。

【請求項33】一種醫藥組成物，包含如請求項 1 至 30 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽，或如請求項 31 所述的同位素取代物及藥學上可接受的賦形劑。

【請求項34】一種如請求項 1 至 30 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽、或如請求項 31 所述的同位素取代物或如請求項 33 所述的醫藥組成物在製備治療和/或預防與絲胺酸/蘇胺酸激酶的異常活性相關的疾病或病症的藥物中的用途。

【請求項35】一種如請求項 1 至 30 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽、或如請求項 31 所述的同位素取代物或如請求項 33 所述的醫藥組成物在製備治療和/或預防與 CDK7 的異常活性相關的疾病或病症的藥物中的用途；較佳地，該與 CDK7 的異常活性相關的疾病或病症選自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性疾病或傳染性疾病。

【請求項36】一種如請求項 1 至 30 中任一項所述的化合物或其可藥用鹽、或如請求項 31 所述的同位素取代物或如請求項 33 所述的醫藥組成物在製備治療和/或預防疾病或病症的藥物中的用途，該疾病或病症選自增殖性疾病、炎性疾病、自身炎性疾病、自身免疫性疾病或傳染性疾病。

【請求項37】 如請求項 35 或 36 所述的用途，其中，該增殖性疾病為癌症；較佳地，該癌症選自血液瘤和實體瘤，該血液瘤選自慢性淋巴細胞白血病、急性淋巴細胞白血病、T-細胞急性淋巴細胞白血病、慢性髓性白血病、急性髓系白血病，該實體瘤選自乳腺癌、腸癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、尤文氏肉瘤、骨瘤、成神經細胞瘤、宮頸癌、卵巢癌、胃癌、肝癌。

【請求項38】 如請求項 37 所述的用途，其中，該乳腺癌是三陰性乳腺癌或 ER/PR+HER2-乳腺癌，較佳地，該 ER/PR+HER2-乳腺癌是對 CDK4/6 抑制劑耐藥的 ER/PR+HER2-乳腺癌；該肺癌選自非小細胞肺癌或小細胞肺癌；該腸癌選自結腸癌或直腸癌。