



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201705961 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：105118168

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 08 日

(51) Int. Cl.：

*A61K31/506 (2006.01)**A61K31/5377(2006.01)**A61K45/06 (2006.01)**C07B59/00 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/06/11

歐洲專利局

EP 15382305

(71) 申請人：阿爾米雷爾有限公司 (西班牙) ALMIRALL, S. A. (ES)

西班牙

(72) 發明人：伊斯特福特裡亞斯 克莉絲蒂娜 ESTEVE TRIAS, CRISTINA (ES)；塔爾塔武利莫爾 瓊 TALTAVULL MOLL, JOAN (ES)；恭紮里茲羅德瑞貴之 約克伯 GONZALEZ RODRIGUEZ, JACOB (ES)；米多瓊 伯奈特 VIDAL JUAN, BERNAT (ES)

(74) 代理人：賴正健；陳家輝

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 240 頁

(54) 名稱

作為 JAK 抑制劑的 2- (吡唑并吡啶-3-基) 嘧啶衍生物

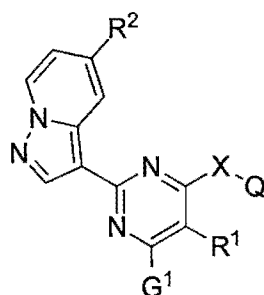
2-(PYRAZOLOPYRIDIN-3-YL)PYRIMIDINE DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

(57) 摘要

本發明揭露一種新穎的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物、以及它們的製備方法、包含它們的藥物組成物和它們作為 Janus 激酶(JAK)抑制劑在治療中的用途。

New 2-(pyrazolopyridin-3-yl)pyrimidine derivatives are disclosed; as well as process for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy as inhibitors of Janus Kinases (JAK).

特徵化學式：



式(I)

發明摘要

※ 申請案號：105118168

※ 申請日：105.6.8

【發明名稱】(中文/英文)

A61K 31/506 31/5377 (2006.01)

※IPC 分類：A61K 45/6 (2006.01)

C07B 59/60 (2006.01)

作為 JAK 抑制劑的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物

2-(PYRAZOLOPYRIDIN-3-YL)PYRIMIDINE

DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

【中文】

本發明揭露一種新穎的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物、以及它們的製備方法、包含它們的藥物組成物和它們作為 Janus 激酶(JAK)抑制劑在治療中的用途。

【英文】

New 2-(pyrazolopyridin-3-yl)pyrimidine derivatives are disclosed; as well as process for their preparation, pharmaceutical compositions comprising them and their use in therapy as inhibitors of Janus Kinases (JAK).

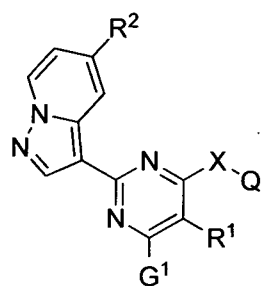
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



式(I)

發明專利說明書

【發明名稱】(中文/英文)

作為 JAK 抑制劑的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物

2-(PYRAZOLOPYRIDIN-3-YL)PYRIMIDINE

DERIVATIVES AS JAK INHIBITORS

【技術領域】

本發明關於一種具有 JAK 抑制活性的新穎化合物。本發明亦關於一種含有它們的藥物組成物、它們的製備方法和它們在治療一些病症中的用途。

【先前技術】

細胞介素(Cytokines)在調節免疫和炎症的許多方面(從免疫細胞的發育和分化至免疫反應的抑制)中具有關鍵作用。I 型和 II 型細胞介素受體缺少能夠介導訊號轉導的固有酶活性，並因此需要與酪氨酸激酶結合以用於此目的。JAK 激酶家族包括四個不同成員，亦即 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2，其與 I 型和 II 型細胞介素受體結合以用來控制訊號轉導(Murray PJ, (2007). The JAK-STAT signalling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178: 2623)。JAK 激酶各自對於某些細胞介素受體具有選擇性。關於這點，JAK 缺陷性細胞株以及小鼠已證實 JAK 蛋白各自在受體訊號轉導中的重要作用：JAK1 在 II 型細胞介素受體(IFN 以及 IL-10 家族)中，該受體共有 gp130 鏈(IL-6 家族)以及常見的 γ 鏈(IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL15 以及 IL-21) (Rodig 等人(1998). Disruption of

the JAK1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the JAKs in cytokine-induced biological response. *Cell*, 93: 373 ; Guschin 等人(1995). A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. *EMBO J.* 14: 1421 ; Briscoe 等人(1996). Kinase-negative mutants of JAK1 can sustain intereferon-gamma-inducible gene expression but not an antiviral state. *EMBO J.* 15: 799) ; JAK2 在造血因子(Epo、Tpo、GM-CSF、IL-3、IL-5)以及 II 型 IFN 中(Parganas 等人, (1998). JAK2 is essential for signalling through a variety of cytokine receptors. *Cell*, 93:385) ; JAK3 在共有常見的 γ 鏈的受體(IL-2 家族)中(Park 等人, (1995). Developmental defects of lymphoid cells in JAK3 kinase-deficient mice. *Immunity*, 3: 771 ; Thomis 等人, (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. *Science*, 270: 794 ; Russell 等人, (1995). Mutation of JAK3 in a partient with SCID: Essential role of JAK3 in lymphoid development. *Science*, 270: 797) ; 以及 Tyk2 在 IL-12、IL-23、IL-13 和 I 型 IFN 的受體中(Karaghiosoff 等人, (2000).Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*, 13: 549 ; Shimoda 等人, (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFN γ signaling, although it is required for IL-12-mediated T cell function.

Immunity,13:561 ; Minegishi 等人, (2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. Immunity, 25:745)。

受體刺激依次導致由磷酸化引起的 JAK 活化、受體磷酸化、STAT 蛋白募集以及 STAT 活化和二聚化。於是，STAT 二聚物作為轉錄因子進行作用，移位至細胞核並啟動多重反應基因的轉錄。存在七種經識別的 STAT 蛋白：STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b 和 STAT6。特定的細胞介素受體各自優先與特定的 STAT 蛋白結合。一些結合不依賴於細胞類型(例如:IFN γ -STAT1)，而其他結合可具有細胞類型依賴性(Muiray PJ，(2007). The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J Immunol*, 178:2623)。

缺陷小鼠的表型提供了對每個 JAK 功能以及經由其的細胞介素受體訊號傳導的瞭解。JAK3 專門與 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 以及 IL-21 細胞介素受體的常見的 γ 鏈結合。由於這種專門性結合，JAK3 敲除小鼠以及常見 γ 鏈缺陷小鼠具有相同的表型(Thomis 等人, (1995). Defects in B lymphocyte maturation and T lymphocyte activation in mice lacking JAK3. *Science*, 270:794; DiSanto 等人, (1995). Lymphoid development in mice with a targeted deletion of the interleukin 2 receptor gamma chain. *PNAS*, 92:377)。此外，這種表型在很大程度上為在常見的

γ 鏈或 JAK3 基因中持有突變/缺損的 SCID 患者所共有 (O'Shea 等人, (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*, 41:727)。JAK3 缺陷小鼠可存活，但呈現異常的淋巴細胞形成，這導致胸腺尺寸減小(比野生型小 10-100 倍)。JAK3 缺陷性外周 T 細胞無反應且具有活化/記憶細胞表型(Baird 等人, (1998). T cell development and activation in JAK3-deficient mice. *J.Leuk.Biol.* 63:669)。在這些小鼠中的胸腺缺損與在 IL-7 以及 IL-7 受體敲除小鼠中所見的非常類似，這表明 IL-7 訊號傳導的缺失是 JAK3^{-/-}小鼠中的該缺損的原因(von Freeden-Jeffry 等人, (1995). Lymphopenia in Interleukin(IL)-7 Gene-deleted Mice Identifies IL-7 as a non-redundant Cytokine. *J Exp Med*, 181:1519；Peschon 等人, (1994). Early lymphocyte expansion is severely impaired in interleukin 7 receptor-deficient mice. *J Exp Med*, 180:1955)。如 SCID 人一樣，這些小鼠無 NK 細胞，這可能歸因於 IL-15 訊號傳導(這些細胞的存活因素)的缺失。不同於 SCID 患者，JAK3 敲除小鼠表現出缺陷性 B 細胞淋巴細胞形成，而在人患者中，B 細胞存在於循環中，但不是反應性的，從而導致低球蛋白血症(O'Shea 等人, (2004). JAK3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol*, 41:727)。這可由在小鼠和人的 B 細胞和 T 細胞發育中 IL-7 功能的物種特異性的差異來解釋。另一方面，Grossman 等人(1999. Dysregulated

myelopoiesis in mice lacking JAK3. *Blood*, 94:932:939)已顯示在 T 細胞室中 JAK3 的損失可促使髓系擴增，從而導致失調型骨髓形成。

JAK2 缺陷小鼠由於定向型紅血球生成的缺失而在胚胎時致死。髓樣祖細胞(progenitor)無法對 Epo、Tpo、IL-3 或 GM-CSF 反應，而 G-CSF 和 IL-6 訊號傳導不受影響。JAK2 不是淋巴祖細胞的生成、擴增或功能分化所需的(Parganas 等人, (1998). JAK2 is essential for signaling through a variety of cytokine receptors. *Cell*, 93:385)。

JAK1 缺陷小鼠由於哺乳缺陷而在圍產期夭折。JAK1 專門與 IL-6 細胞介素家族(即 LIF、CNTF、OSM、CT-1)共有的 gp130 鏈結合且通過與非共有的受體亞基結合而與 JAK3 一起為共有常見的 γ 鏈的受體的基本組分。關於這點，JAK1 缺陷小鼠顯示出與 JAK3 缺陷小鼠相似的血細胞生成缺陷。此外，它們顯示出對神經營養因子以及所有的干擾素(II 類細胞介素受體)的缺陷反應(Rodig 等人, (1998). Disruption of the JAK1 gene demonstrates obligatory and non-redundant roles of the JAKs in cytokine-induced biological response. *Cell*, 93:373)。

最後，Tyk2 缺陷小鼠顯示出對 IL-12 和 IL-23 的反應減弱以及對 IFN- α 的反應僅部分減弱(Karaghiosoff 等人, (2000). Partial impairment of cytokine responses in Tyk2-deficient mice. *Immunity*, 13:549；Shimoda 等人, (2000). Tyk2 plays a restricted role in IFN γ signaling,

although it is required for IL-12-mediated T cell function. *Immunity*, 13:561)。然而，人類 Tyk2 缺陷證明 Tyk2 參與來自 IFN- α 、IL-6、IL-10、IL-12 和 IL-23 的訊號傳導 (Minegishi 等人 ,(2006). Human Tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity*, 25:745)。

JAK 激酶在轉導來自大量細胞介素的訊號中的作用使其成為治療疾病的潛在靶標，在該疾病中細胞介素具有病原性作用，該疾病為例如皮膚疾病；呼吸系統疾病；過敏性疾病；炎性介導的或自身免疫介導的疾病；功能紊亂和神經系統疾病；心血管疾病；病毒感染；新陳代謝/內分泌功能失調；神經系統疾病和疼痛；骨髓和器官移植排斥反應；骨髓增生異常症候群；骨髓增殖性疾病(MPD)；癌症和血液系統惡性腫瘤，白血病，淋巴瘤和實體瘤。

鑒於期望通過涉及 JAK 途徑調節或 JAK 激酶調節的治療獲益的許多病症，非常明顯的是調節 JAK 途徑的新的化合物和這些化合物的使用應該為各種病人提供實質性治療益處。

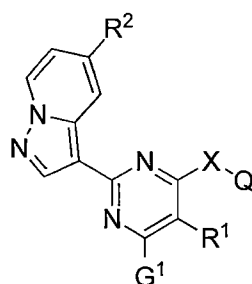
一些用作 Janus 激酶抑制劑的取代嘧啶記載在 WO 2013/025628 和 WO2011/101161 中。

本發明提供的是一種用於治療疾病的新穎 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 JAK 途徑的靶向作用或 JAK 激酶的抑制作用可以是治療上有用的。

本發明所描述的化合物是同時有效的 JAK1 抑制劑、JAK2 抑制劑和 JAK3 抑制劑，亦即泛 JAK(pan-JAK)抑制劑。

【發明內容】

因此，本發明關於一種用於治療人體或動物體的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物為式(I)的化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物(stereoisomer)或氘化衍生物(deuterated derivative)：



式(I)

式中，

- X 代表-O-或-NR³-基；

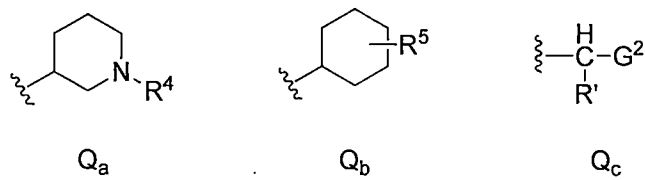
- R¹ 和 R² 獨立地選自由氫原子、鹵素原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基和-CN 基所組成之群組；

- R³ 選自由氫原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)₁₋₃NR'R''基和--(CH₂)₁₋₃-吡咯啶基所組成之群組；

- G¹ 選自由 -CN 基、-CO-R^a 基、-O-R⁶ 基、-(CHR⁷)_m-NR'R''基、苯基、單環 C₅₋₇ 環烷基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基和含有

至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜環基所組成之群組，其中該苯基、環烷基、雜芳基和雜環基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₆-羥烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基、-(CH₂)₀₋₂NR'R''基、-(CH₂)₀₋₂CN 基和-CO-R^a 基，其中 R^a 代表氫原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷氧基或氨基；

•Q 選自：



式中，

°R⁴ 選自由直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、-CO-R' 基、-CO(CH₂)₁₋₂-OH 基、-CO(CH₂)₁₋₂-CN 基、-CO(CH₂)₁₋₂CF₃ 基、氰基噻唑基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 4 至 6 員雜環基和含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基所組成之群組，其中該雜環基和雜芳基獨立地為未被取代的或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自-(CH₂)_m-CN 基和 C₁₋₂ 羥烷基；

°R⁵ 代表-(CH₂)_m-CN 基或-(CH₂)_m-OH 基；

°G² 代表苯基、嘧啶基或吡啶基，其中該苯基、嘧啶基和吡啶基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、羥基、-CN 基；

•R⁶ 選自由氫原子、-(CH₂)₍₁₋₂₎-CO-O-R'''基、直鏈或

支鏈(C₁₋₆ 烷氧基)-(C₁₋₆ 烷基)基和直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基所組成之群組，其中該直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、羥基和-NR'R''基；

- R⁷代表氫原子、羥基或 C₁₋₂ 烷基，

- R'和 R''獨立地代表氫原子、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 羥烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷氧基，

- R'''代表 C₁₋₂ 烷基或苄基；以及

- m 獨立地為 0 至 3 的數值；

其中該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為：

- 3-{(3R)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基](5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

- (3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}氧雜環丁烷(oxetane)-3-基)乙腈；

- (3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸乙酯；

- 2-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇(oxoethanol)；

- 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-吡啶并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

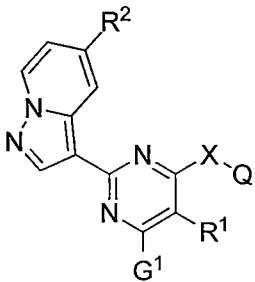
•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{3-羥基-4-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

•3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{4-羥基-3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈。

本發明亦提供一種 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物是式(I)的化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物或氘化衍生物：



式(I)

式中，

•X 代表-O-或-NR³-基；

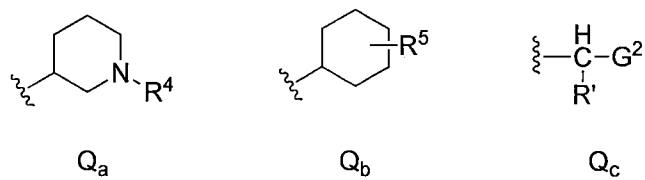
•R¹ 和 R² 獨立地選自由氫原子、鹵素原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基和-CN 基所組成之群

組；

•R³ 選自由氫原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、
-(CH₂)₁₋₃NR'R''基和--(CH₂)₁₋₃-吡咯啉基所組成之群組；

•G¹ 選自由 -CN 基、-CO-R^a 基、-O-R⁶ 基、
-(CHR⁷)_m-NR'R''基、苯基、單環 C₅₋₇ 環烷基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基和含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜環基所組成之群組，其中該苯基、環烷基、雜芳基和雜環基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₆-羥烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基、-(CH₂)₀₋₂NR'R''基、-(CH₂)₀₋₂CN 基和-CO-R^a 基，其中 R^a 代表氫原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷氧基或氨基；

•Q 選自：



式中，

°R⁴ 選自由直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、-CO-R' 基、
-CO(CH₂)₁₋₂-OH 基、-CO(CH₂)₁₋₂-CN 基、-CO(CH₂)₁₋₂CF₃
基、氰基噻唑基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 4 至 6 員雜環基和含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基所組成之群組，其中該雜環基和雜芳基獨立地為未被取代的或被一個或複數個取代

基取代，該取代基選自 $-(CH_2)_m-CN$ 基和 C_{1-2} 羥烷基；

• R^5 代表 $-(CH_2)_m-CN$ 基或 $-(CH_2)_m-OH$ 基；

• G^2 代表苯基、嘧啶基或吡啶基，其中該苯基、嘧啶基和吡啶基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、羥基、 $-CN$ 基；

• R^6 選自由氫原子、 $-(CH_2)_{(1-2)}-CO-O-R'''$ 基、直鏈或支鏈 $(C_{1-6}$ 烷氧基)- $(C_{1-6}$ 烷基)基和直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基所組成之群組，其中該直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、羥基和 $-NR'R''$ 基；

• R^7 代表氫原子、羥基或 C_{1-2} 烷基；

• R' 和 R''' 獨立地代表氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 羥烷基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷氧基；

• R''' 代表 C_{1-2} 烷基或苄基；以及

• m 獨立地為0至3的數值；

其中該2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為：

•3- $\{(3R)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基](5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基\}$ -3-氧代丙腈；

•3- $\{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基\}$ -3-氧代丙腈；

• $\{(3- \{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基\}$ 氧雜環丁烷-3-基)乙腈；

• $(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-$

基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸乙酯；

•2-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-{(3R)-3-[(5-氟-6-哌嗪-1-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({6-[4-(羥甲基)苯基]-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[6-(4-甲醯基苯基)-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-氟-4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-氟-4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[3-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(3-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{3-羥基-4-[(甲基氨基)甲基]苯

基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

•3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{4-羥基-3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

•(R)-3-(3-((5-氟-6-(3-羥基-4-(羥甲基)苯基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•(R)-3-(3-((5-氟-6-(4-甲醯基-3-羥基苯基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈。

本發明進一步提供一種如本文所述的合成方法和中間體，其用於製備該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物。

本發明亦關於一種如本文所述的本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其用於藉由療法來治療人體或動物體。

本發明亦提供一種藥物組成物，其包含本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物和藥學上可接受的稀釋劑或載體。

本發明亦關於一種如本文所述的本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其用於治療易藉由抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理學病症或疾病，特別是其中病理學病症或疾病選自皮膚疾病、呼吸系統疾病、過敏性疾病、炎性介導的或自身免疫介導的疾病、功能紊亂、神經系統

疾病、心血管疾病、病毒感染、新陳代謝/內分泌功能失調、神經系統疾病、疼痛、骨髓和器官移植排斥、骨髓增生異常症候群、骨髓增殖性疾病(MPD)、癌症、血液系統惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤和實體瘤。更特別的是其中該病理學病症或疾病選自異位性皮膚炎(atopic dermatitis)、牛皮癬(psoriasis)、接觸性皮膚炎(contact dermatitis)、濕疹(eczema)、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病(vitiligo)、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎(cutaneous vasculitis)、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病(blistering disease)包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎。

本發明亦關於一種如本文所述的本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物在製備用於治療易藉由抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理學病症或疾病的藥劑中的用途，特別是其中病理學病症或疾病選自皮膚疾病、呼吸系統疾病、過敏性疾病、炎性介導的或自身免疫介導的疾病、功能紊亂、神經系統疾病、心血管疾病、病毒感染、新陳代

謝/內分泌功能失調、神經系統疾病、疼痛、骨髓和器官移植排斥、骨髓增生異常症候群、骨髓增殖性疾病(MPD)、癌症、血液系統惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤和實體瘤。更特別的是其中該病理學病症或疾病選自異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎(cutaneous vasculitits)、皮肌炎、皮膚T細胞淋巴瘤、Sézary氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎。

本發明亦提供一種治療易藉由抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理學病症或疾病的方法，特別是其中病理學病症或疾病選自皮膚疾病、呼吸系統疾病、過敏性疾病、炎性介導的或自身免疫介導的疾病、功能紊亂、神經系統疾病、心血管疾病、病毒感染、新陳代謝/內分泌功能失調、神經系統疾病、疼痛、骨髓和器官移植排斥、骨髓增生異常症候群、骨髓增殖性疾病(MPD)、癌症、血液系統惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤和實體瘤。更特別的是其中該病理

學病症或疾病選自異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎(cutaneous vasculitits)、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎。

本發明亦提供一種組合物產品 (combination product)，其包含(i)如本文所述的本發明的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物；和(ii)一種或複數種另外的活性成分物質。

【圖式簡單說明】

無。

【實施方式】

除非另有說明，當描述本發明的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物、組成物、組合物和方法時，下列術語具有以下含義。

如本文所用，術語 C₁-C₆ 烷基涵蓋具有 1 至 6 個碳原

子的直鏈或支鏈基團。實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、異戊基、1-乙基丙基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、正己基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基和異己基。

如本文所用，術語 C_1 - C_4 烷基涵蓋具有 1 至 4 個碳原子的直鏈或支鏈基團。類似地，術語 C_1 - C_3 烷基涵蓋具有 1 至 3 個碳原子的直鏈或支鏈基團，且術語 C_1 - C_2 烷基涵蓋具有 1 至 2 個碳原子的直鏈或支鏈基團。

如本文所用，術語 C_1 - C_6 羥烷基涵蓋具有 1 至 6 個碳原子的直鏈或支鏈烷基基團，其中任一個碳原子可被一個或複數個羥基基團取代。該基團的實例包括羥甲基、羥乙基、羥丙基、羥丁基、羥戊基和羥己基。

如本文所用，術語 C_1 - C_3 羥烷基涵蓋具有 1 至 3 個碳原子的直鏈或支鏈烷基基團，其中任一個碳原子可被一個或複數個羥基基團取代。該基團的實例包括羥甲基、羥乙基或羥丙基。

如本文所用，術語 C_1 - C_2 羥烷基涵蓋具有 1 至 2 個碳原子的直鏈或支鏈烷基基團，其中任一個碳原子可被一個或複數個羥基基團取代。該基團的實例包括羥甲基或羥乙基。

如本文所用，術語 C_1 - C_6 烷氧基(或烷基氧基)涵蓋各

自具有 1 至 6 個碳原子的烷基部分的直鏈或支鏈的含氧基的基團。C₁-C₆ 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、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和正己氧基。

如本文所用，術語 C₁-C₄ 烷氧基(或烷基氧基)涵蓋各自具有 1 至 4 個碳原子的烷基部分的直鏈或支鏈的含氧基的基團。C₁-C₄ 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、仲丁氧基或叔丁氧基。

如本文所用，術語 C₁-C₃ 烷氧基(或烷基氧基)涵蓋各自具有 1 至 3 個碳原子的烷基部分的直鏈或支鏈的含氧基的基團。C₁-C₃ 烷氧基的實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基和異丙氧基。

如本文所用，術語(C₁₋₆ 烷氧基)-(C₁₋₆ 烷基)涵蓋被 C₁₋₆ 烷氧基取代的具有 1-6 個碳原子的直鏈或支鏈基團。(C₁₋₆ 烷氧基)-(C₁₋₆ 烷基)的實例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、甲氧基乙基、乙氧基乙基、甲氧基丙基、丙氧基甲基、乙氧基丙基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基丁基、甲氧基戊基、乙氧基戊基和甲氧基己基。

如本文所用，術語 C₅₋₇ 環烷基涵蓋具有 5 至 7 個碳原子的飽和單環碳環基團。單環環烷基的實例包括環戊基、環己基和環庚基。

如本文所用，術語 5 至 6 員雜芳基通常涵蓋 5 至 6 員環系，其包含至少一個雜芳環且含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子。

實例包括吡啶基、吡嗪基(pyrazinyl)、嘧啶基、噻嗪基(pyridazinyl)、呋喃基、噁二唑基(oxadiazolyl)、吡唑基、噁唑基(oxazolyl)、異噁唑基、咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基或吡咯基。

如本文所用，術語 4 至 6 員雜環基通常涵蓋非芳族的、飽和或不飽和的 C₄₋₆ 碳環系統，其中一個或複數個(例如 1、2、3 或 4 個碳原子)、較佳 1 個或 2 個碳原子被選自 N、O 和 S 的雜原子替代。

4 至 6 員雜環基的實例包括氧雜環丁烷基(oxetanyl)、氮雜環丁烷基(azetidiny)、哌啶基(piperidyl)、吡咯啉基(pyrrolidyl)、吡咯啉基、哌嗪基(piperazinyl)、嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯基、吡唑啉基、吡唑啉基(pirazolidinyl)、三唑基、吡唑基、四唑基、咪唑烷基(imidazolidinyl)、4,5-二氫噁唑基、1,3-間二氧雜環戊烯-2-酮(1,3-dioxol-2-one)、四氫呋喃基、3-氮雜-四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、四氫噻喃基或 1,4-氮硫雜環己烷基(1,4-azathianyl)。

如本文所用，術語 5 至 6 員雜環基通常涵蓋非芳族的、飽和或不飽和的 C₅₋₆ 碳環系統，其中一個或複數個(例如 1、2、3 或 4 個碳原子)、較佳 1 個或 2 個碳原子被選自 N、O 和 S 的雜原子替代。

5 至 6 員雜環基的實例包括哌啶基、吡咯啉基、吡咯啉基、哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、吡咯基、吡唑啉基、吡唑啉基(pirazolidinyl)、三唑基、吡唑基、四唑基、咪唑

烷基、4,5-二氫噁唑基、1,3-間二氧雜環戊烯-2-酮、四氫呋喃基、3-氮雜-四氫呋喃基、四氫噻吩基、四氫吡喃基、四氫噻喃基或 1,4-氮硫雜環己烷基。

如本文所用，存在於本發明的通用結構中的一些原子、基團、部分、鏈和環為“未被取代的或被取代的”。這指的是這些原子、基團、部分、鏈和環可為未被取代的或在任何位置被一個或複數個(例如 1、2、3 或 4 個)取代基取代，由此與未被取代的原子、基團、部分、鏈和環連接的氫原子被化學上可接受的原子、基團、部分、鏈和環替代。

如本文所用，術語鹵素原子涵蓋氟原子、氯原子、溴原子和碘原子。鹵素原子通常為氟原子、氯原子或溴原子。術語鹵代在用作字首時具有相同的含義。

含有一個或複數個手性中心的化合物可以對映異構體純的形式或非對映異構體純的形式、以外消旋混合物的形式以及以富含一個或複數個立體異構物的混合物的形式使用。如所述和所要求保護的本發明的範圍涵蓋化合物的外消旋形式以及單個對映異構體、非對映異構體，以及富含立體異構物的混合物。

用於製備/分離單個對映異構體的常規技術包括由適合的光學純的前體進行的手性合成或使用例如手性高壓液相色譜法(HPLC)來拆分外消旋體。或者，可將外消旋體(或外消旋前體)與適合的光學活性化合物進行反應，該光學活性化合物為例如醇，或者在化合物含有酸性部分或

鹼性部分的情況下為酸或鹼，例如酒石酸或 1-苯乙胺。所得的非對映異構混合物可通過色譜法及/或分步結晶法來分離，且非對映異構體中的一個或兩個可通過本領域技術人員熟知的方法轉化為相應的純的對映異構體。本發明的手性化合物(及其手性前體)可使用色譜法(通常為 HPLC)在不對稱樹脂上利用流動相以對映異構體富集的形式獲得，該流動相由含有 0%至 50%(通常 2%至 20%)異丙醇和 0%至 5%烷基胺(通常為 0.1%二乙胺)的烴(通常為庚烷或己烷)組成。洗脫液經濃縮得到富集的混合物。立體異構物聚結物可通過本領域技術人員已知的常規技術分離。參見，例如“Stereochemistry of Organic Compounds”，Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994)。

如本文所用，術語藥學上可接受的鹽是指對於給藥至患者(例如哺乳動物)為可接受的由鹼或酸製備的鹽。該鹽可衍生自藥學上可接受的無機鹼或有機鹼以及藥學上可接受的無機酸或有機酸。

藥學上可接受的酸包括無機酸，例如鹽酸、硫酸、磷酸、焦磷酸、氫溴酸、氫碘酸和硝酸；以及有機酸，例如檸檬酸、富馬酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乳酸、馬來酸、蘋果酸、扁桃酸、黏液酸、抗壞血酸、乙二酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸、苯甲酸、乙酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、辛那酸(xinafoic)(1-羥基-2-萘甲酸)、萘二磺酸(napadisilic)(1,5-萘二磺酸)等。

衍生自藥學上可接受的無機鹼的鹽包括鋁鹽、銨鹽、

鈣鹽、銅鹽、鐵鹽、亞鐵鹽、鋰鹽、鎂鹽、錳鹽、亞錳鹽、鉀鹽、鈉鹽、鋅鹽等。

衍生自藥學上可接受的有機鹼的鹽包括以下的鹽：伯胺、仲胺以及叔胺，包括烷基胺、芳基烷基胺、雜環基胺、環胺、天然存在的胺等，例如精氨酸、甜菜鹼、咖啡鹼、膽鹼、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基嗎啉、N-乙基哌啶、還原葡萄糖胺 (glucamine)、葡萄糖胺 (glucosamine)、組織胺、海卓胺 (hydrabamine)、異丙胺、賴氨酸、甲基葡萄糖胺、嗎啉、哌嗪、哌啶、聚胺樹脂、普魯卡因 (procaine)、嘌呤、可哥豆鹼、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。

本發明的其他鹽為季銨化合物，其中一當量的陰離子 (X^-) 與 N 原子的正電荷結合。 X^- 可為各種無機酸的陰離子，例如氯離子、溴離子、碘離子、硫酸根、硝酸根、磷酸根，或有機酸的陰離子，例如乙酸根、馬來酸根、富馬酸根、檸檬酸根、乙二酸根、琥珀酸根、酒石酸根、蘋果酸根、扁桃酸根、三氟乙酸根、甲磺酸根以及對甲苯磺酸根。

如本文所用，N-氧化物由分子中存在的鹼性叔胺或叔亞胺利用適當的氧化劑形成。

本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物可以非溶劑合物和溶劑合物兩種形式存在。本文使用的術語溶劑合物用以描述包括本發明的化合物以及一定量的一個或複

數個藥學上可接受的溶劑分子的分子複合物。當該溶劑為水時採用術語水合物。溶劑合物形式的實例包括但不限於與水、丙酮、二氯甲烷、2-丙醇、乙醇、甲醇、二甲基亞砜(DMSO)、乙酸乙酯、乙酸、乙醇胺或其混合物結合的本發明化合物。

特別預期的是，在本發明中，一個溶劑分子可與本發明化合物的一個分子結合，例如水合物。此外，特別預期的是，在本發明中，一個以上的溶劑分子可與本發明化合物的一個分子結合，例如二水合物。另外，特別預期的是，在本發明中，小於一個的溶劑分子可與本發明化合物的一個分子結合，例如半水合物。此外，預期本發明的溶劑合物作為保留化合物的非溶劑合物形式的生物有效性的本發明化合物的溶劑合物。

本發明亦包含同位素標記的本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中一個或複數個原子被具有相同原子序數、但原子質量或質量數不同於自然界中常見的原子質量或質量數的原子替代。適用於包含於本發明化合物中的同位素的實例包括以下的同位素：氫，例如 ^2H 和 ^3H ；碳，例如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ；氯，例如 ^{36}Cl ；氟，例如 ^{18}F ；碘，例如 ^{123}I 和 ^{125}I ；氮，例如 ^{13}N 和 ^{15}N ；氧，例如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ；磷，例如 ^{32}P ；以及硫，例如 ^{35}S 。較佳的同位素標記化合物包括本發明化合物的氘化衍生物。如本文所用，術語氘化衍生物涵蓋在特定位置的至少一個氫原子被氘替代的本發明化合物。氘(D 或 ^2H)為氫的穩定同位

素，其以 0.015 莫耳%的天然豐度存在。

同位素標記的本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物通常由本領域技術人員已知的常規技術或通過類似於本文所述的方法，使用適當的同位素標記的試劑替代原本採用的未標記的試劑來製備。

本文所述的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物的前藥也在本發明的範圍內。因此，本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物的某些衍生物(該衍生物自身可具有極小或沒有藥理活性)當給藥至體內或體表時可例如通過水解裂解來轉化為具有所需活性的本發明的化合物。將這種衍生物稱作“前藥”。關於前藥的使用的其他資訊可見於 *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, 第 14 卷, ACS Symposium Series (T. Higuchi 和 W. Stella) 以及 *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press, 1987 (E. B. Roche 編, American Pharmaceutical Association)。

本發明的前藥可例如通過用本領域技術人員已知為“前部分(pro-moiety)”(例如描述於 *Design of Prodrugs* by H. Bundgaard (Elsevier, 1985))的某些部分替代本發明化合物中存在的適當的官能團來製備。

在 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物為固體的情況下，本領域技術人員應瞭解本發明的化合物及鹽可以不同的晶體或多晶形式，或以無定形形式存在，所有形式均意圖包括在本發明的範圍內。

通常， R^1 代表氫原子、氟原子、氯原子或甲基，例如，氟原子、氫原子或甲基。較佳地， R^1 代表氟原子。

通常， R^2 代表氫原子或氟原子。較佳地， R^2 代表氫原子。

通常， X 代表 $-NR^3$ -基團。可替代地， X 可代表 $-O-$ 。

通常， R^3 代表氫原子。

通常， Q 代表 Q_a 。

如果 R^4 為 $-CO-R'$ 基團，那麼 R' 通常不為 H 。

通常， R^4 代表 $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ 基或 $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$ 基。較佳地， R^4 代表 $-C(O)CH_2OH$ 基或 $-C(O)CH_2CN$ 基。

通常， R^a 代表羥基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷氧基或氨基。

通常， G^1 代表 $-O-R^6$ 基、 CN 基或含有至少一個選自 O 、 S 和 N 的雜原子且未被取代或被一個或複數個取代基取代的單環 5 至 6 員雜芳基，該取代基選自鹵素原子、羥基、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-2} 羥烷基或直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷氧基。較佳地， G^1 代表 $-O-R^6$ 基或含有至少一個選自 O 、 S 和 N 的雜原子且未被取代或被一個或複數個取代基取代的單環 5 至 6 員雜芳基，該取代基選自鹵素原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基或直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷氧基。例如， G^1 可代表 $-O-R^6$ 基。

通常， R^6 代表直鏈或支鏈的 $(C_{1-6}$ 烷氧基)- $(C_{1-6}$ 烷基) 基或直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基，其中該直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素

原子和羥基。

通常，2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為下列化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物 或氬化衍生物：

- 3-{(3R)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基](5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

- (3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}氧雜環丁烷-3-基)乙腈；

- (3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸乙酯；

- 2-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

- 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

- 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

- 3-((3R)-3-{{5-氟-6-(4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{3-羥基-4-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

• 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{4-羥基-3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈。

較佳地，2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為下列化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物 或氘化衍生物：

• 3-{(3R)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基](5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a] 吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

• 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基) 氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

• (3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基) 氨基]哌啶-1-基}氧雜環丁烷-3-基)乙腈；

• (3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸乙酯；

• 2-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基) 氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

• 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

• 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

- 3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；
- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-哌嗪-1-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；
- 3-[(3R)-3-({6-[4-(羟甲基)苯基]-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；
- 3-((3R)-3-{[6-(4-甲醯基苯基)-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；
- 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-氟-4-(羟甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；
- 3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-氟-4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；
- 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[3-(羟甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；
- 3-((3R)-3-{[5-氟-6-(3-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；
- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{3-羟基-4-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；
- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{4-羟基-3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

- (R)-3-(3-((5-氟-6-(3-羥基-4-(羥甲基)苯基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

- (R)-3-(3-((5-氟-6-(4-甲醯基-3-羥基苯基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈。

較佳地，2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為式(I)的化合物，其中：

- X 為 NR^3 ；
- R^1 為 Me 或 F；
- R^2 為 H；
- R^3 為 H 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；
- G^1 為 N-嗎啉代、4-羥甲基-N-哌啶基、4-羥甲基-苯基、4-甲醯基-苯基或被羥基和 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 取代的苯基；
- Q 為 Q_a ；
- R^4 為 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或被 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 取代的氧雜環丁烷基。

較佳地，2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為式(I)的化合物，其中：

- X 為 NR^3 ；
- R^1 為 Me 或 F；
- R^2 為 H；
- R^3 為 H 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；
- G^1 為 N-嗎啉代、4-羥甲基-N-哌啶基、N-哌嗪基或

苯基，其中苯基被一個或複數個(通常一個或兩個)取代基取代，該取代基獨立地選自羥基、氟、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ ；

- Q 為 Q_a ；

- R^4 為 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或被 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 取代的氧雜環丁烷基。

通常，2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不是式(I)的化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物 或氘化衍生物，其中：

- X 為 NR^3 ；

- R^1 為 Me 或 F；

- R^2 為 H；

- R^3 為 H 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ；

- G^1 為 N-嗎啉代、4-羥甲基-N-哌啶基、4-羥甲基-苯基、4-甲醯基-苯基或被羥基和 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 取代的苯基；

- Q 為 Q_a ；

- R^4 為 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或被 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 取代的氧雜環丁烷基。

通常，2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不是式(I)的化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物 或氘化衍生物，其中：

- X 為 NR^3 ；

- R^1 為 Me 或 F；

- R^2 為 H；

• R^3 為 H 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$;

• G^1 為 N-嗎啉代、4-羥甲基-N-哌啶基、N-哌嗪基或苯基，其中苯基被一個或複數個(通常一個或兩個)取代基取代，該取代基獨立地選自羥基、氟、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 和 $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$;

•Q 為 Q_a ;

• R^4 為 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 或被 $-\text{CH}_2\text{CN}$ 取代的氧雜環丁烷基。

特別較佳的是：

a. X 代表 $-\text{O}-$; 或

b. X 代表 $-\text{NR}^3-$ 且 R^3 選自：

i. $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{NR}'\text{R}''$ 基，其中 R' 和 R'' 獨立地代表直鏈或支鏈 C_{1-3} 羥烷基或直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷氧基；或

ii. $-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$ 基，其中 R' 和 R'' 獨立地代表氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 羥烷基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷氧基；或

iii. CH_2 -吡咯啶基；或

c. R^1 為直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷氧基或 $-\text{CN}$ 基；或

d. R^2 為鹵素原子或 $-\text{CN}$ 基；或

e. G^1 選自 $-\text{CN}$ 基、 $-\text{CO}-R^a$ 基、 $-\text{O}-R^6$ 基和 $-(\text{CHR}^7)_m-\text{NR}'\text{R}''$ 基；或

f. G^1 選自苯基、單環 C_{5-7} 環烷基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基和含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜環基，其

中該苯基、環烷基、雜芳基和雜環基被一個或複數個取代基取代，該取代基選自直鏈或支鏈 C_{3-6} 羥烷基、 $-(CH_2)_{0-2}CN$ 基和 $-CO-R^a$ 基，其中 R^a 代表羥基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷氧基或氨基；或

g. Q 為 Q_a 且 R^4 選自氰基噻唑基，和含有至少一個選自 O 、 S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基，其中該雜芳基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自 $-(CH_2)_m-CN$ 基和 C_{1-2} 羥烷基；或

h. Q 為 Q_c 且 R' 為直鏈或支鏈 C_{1-3} 羥烷基或直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷氧基。

在一個較佳的實施方案中，

- R^1 代表氫原子、氟原子、氯原子或甲基，例如氟原子、氫原子或甲基，較佳氟原子；

- R^2 代表氫原子或氟原子，較佳氫原子；

- X 代表 $-O-$ 或 $-NR^3-$ 基，較佳 $-NR^3-$ 基；

- R^3 代表氫原子；

- Q 代表 Q_a ；

- R^4 代表 $-CO(CH_2)_{1-2}-OH$ 基或 $-CO(CH_2)_{1-2}-CN$ 基；較佳 R^4 代表 $-C(O)CH_2OH$ 基或 $-C(O)CH_2CN$ 基；

- G^1 代表 $-O-R^6$ 基、 CN 基或含有至少一個選自 O 、 S 和 N 的雜原子且未被取代或被一個或複數個取代基取代的單環 5 至 6 員雜芳基，該取代基選自鹵素原子、羥基、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-2} 羥烷基或直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷氧基，較佳 G^1 代表 $-O-R^6$ 基或含有至少一個選自

O、S 和 N 的雜原子且未被取代或被一個或複數個取代基取代的單環 5 至 6 員雜芳基，該取代基選自鹵素原子、直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷基或直鏈或支鏈 C_{1-4} 烷氧基；和

• R^6 代表直鏈或支鏈的(C_{1-6} 烷氧基)-(C_{1-6} 烷基)基或直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基，其中該直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子和羥基。

在一個更較佳的實施方案中，

•X 代表-O-或-NR³-基；

• R^1 和 R^2 獨立地選自氫原子、氟原子和甲基；

• R^3 選自氫原子和甲基；• G^1 選自-CN 基、-CONH₂ 基、-CO₂Et 基、-CO₂ⁱPr 基、-O- R^6 基、-NHCH₂CH₂OH 基、苯基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、嗎啉基，其中該苯基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、吡啶基和嗎啉基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自羥基、甲基、-CH₂OH 基、-CH₂-C(OH)(CH₃)₂ 基、甲氧基、氨基、-N(CH₃)₂ 基、-COOH 基和-CO₂Et 基；

• R^4 選自-CO(CH₂)-OH 基、-CO(CH₂)-CN 基、吡啶基和嘧啶基，其中該吡啶基和嘧啶基獨立地為未被取代的或被 CN 基或--CH₂OH 基取代；

• R^5 代表-CH₂-CN 基；

• G^2 代表嘧啶基或吡啶基，其中該嘧啶基和吡啶基是未被取代的或被氟原子取代；和

• R^6 選自氫原子、-CH₂CO₂CH₂Ph 基、-(CH₂)₂OCH₃

基、 $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 基、甲基、乙基、丁基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 基、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 基、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 基、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}-\text{OH}$ 基、 $-(\text{CH}_2)_{2-3}\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{OH}$ 基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 基。

本發明的具體單個化合物包括下列化合物、或其藥學上可接受的鹽、N-氧化物、溶劑合物、立體異構物 或氘化衍生物：

(反式-4-{[5-氟-6-(4-羥基哌啶-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}環己基)乙腈；

(反式-4-{[6-(4-氨基哌啶-1-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}環己基)乙腈；

{反式-4-[(5-氟-6-哌嗪-1-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈；

[反式-4-({6-[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈；

(反式-4-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}環己基)乙腈；

{反式-4-[(6-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈；

{反式-4-[(6-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈；

[反式-4-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈；

[反式-4-({6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-2-吡啶并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈；

[反式-4-({6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈；

6-(4-氨基哌啶-1-基)-5-氟-N-[(1*S*)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺；

2-[(5-氟-6-{{(1*S*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基}氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]乙醇；

(2*S*)-3-[(5-氟-6-{{(1*S*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基}氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙烷-1,2-二醇；

3-((3*R*)-3-{{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-{{(3*R*)-3-[(6-丁氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

3-((3*R*)-3-{{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-[(3*R*)-3-{{[5-氟-6-[4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基}哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

3-((3*R*)-3-{{[6-(6-氨基吡啶-3-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3*R*)-3-{{[5-氟-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3*R*)-3-{{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ - 氟 -6-(2- 甲基吡啶 -4- 基)-2- 吡啶 并
[1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ (甲基)氨基 $\}$ 哌啶 -1-基 $\}$ -3-氧
代丙腈 ;

1-(5-氟 -6- $\{[(3R)$ -1-乙醇醯基哌啶 -3-基 $\}$ 氨基 $\}$ -2-吡啶
并 [1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ 哌啶 -4-醇 ;

2- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ - 氟 -6-[4-(羥甲基)哌啶 -1-基]-2-吡啶 并
[1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ 氨基 $\}$ 哌啶 -1-基 $\}$ -2-氧代乙醇 ;

2- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ - 氟 -6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶 并
[1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ 氨基 $\}$ 哌啶 -1-基 $\}$ -2-氧代乙醇 ;

2- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ - 氟 -6-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-2- 吡啶 并
[1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ 氨基 $\}$ 哌啶 -1-基 $\}$ -2-氧代乙醇 ;

2- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ - 甲基 -6-嗎啉 -4-基 -2-吡啶 并 [1,5-a]吡啶
-3-基嘧啶 -4-基 $\}$ 氨基 $\}$ 哌啶 -1-基 $\}$ -2-氧代乙醇 ;

2- $\{(3R)$ -3- $\{[6$ -(2- 甲氧基乙氧基)-5- 甲基 -2- 吡啶 并
[1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ 氨基 $\}$ 哌啶 -1-基 $\}$ -2-氧代乙醇 ;

1-(5-氟 -6- $\{[(3R)$ -1-乙醇醯基哌啶 -3-基 $\}$ 氨基 $\}$ -2-吡啶
并 [1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ -4-甲基哌啶 -4-羧酸乙酯 ;

2- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ - 氟 -2-(5- 甲基吡啶 并 [1,5-a]吡啶 -3-
基)-6-嗎啉 -4-基嘧啶 -4-基 $\}$ 氨基 $\}$ 哌啶 -1-基 $\}$ -2-氧代乙醇 ;

1-(6- $\{[(3R)$ -1-(氰基乙醯基)哌啶 -3-基 $\}$ 氨基 $\}$ -5-氟 -2-
吡啶 并 [1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ 哌啶 -4-羧酸乙酯 ;

1-(6- $\{[(3R)$ -1-(氰基乙醯基)哌啶 -3-基 $\}$ 氨基 $\}$ -5-氟 -2-
吡啶 并 [1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基 $\}$ 哌啶 -4-羧酸 ;

2- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ - 氟 -2-吡啶 并 [1,5-a]吡啶 -3-基 -6-(1*H*-吡

唑-4-基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

1-[4-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-1-基]-2-甲基丙-2-醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

5-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸乙酯；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇；

2-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-醇；

[(5-氟-6-{[(3*R*)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]乙酸苄酯；

2-{(3*R*)-3-[(6-乙氧基-5-氟-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

5-氟-6-{[(3*R*)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸乙酯；

5-氟-6-{[(3*R*)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-甲腈；

5-氟-6-{[(3*R*)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-甲醯胺；

2-((3*R*)-3-{[5-氟-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3*R*)-3-{[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-{(3*R*)-3-[(5-氟-6-異丙氧基-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-{(3*R*)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

3-{(3*R*)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

5-((3*R*)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈；

(5-{(3*R*)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡唑并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}吡嗪-2-基)甲醇；

5- $\{(3R)$ -3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}吡嗪-2-甲腈；

2- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ -氟-6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)嘧啶-5-甲腈；

2- $[(3R)$ -3- $\{(5$ -氟-6-[(1*S*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

(2*S*)-2-[(5-氟-6- $\{[(3R)$ -1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇；

2- $[(3R)$ -3- $\{(5$ -氟-6-[(1*R*)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

(2*R*)-2-[(5-氟-6- $\{[(3R)$ -1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇；

2- $\{(3R)$ -3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2- $\{(3R)$ -3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

3- $\{(3R)$ -3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

2- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ -氟-6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3- $\{(3R)$ -3- $\{[5$ -氟-6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羟基乙基)氨基]-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羟基乙基)氨基]-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羟基甲基)吡啶-4-基]-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羟基甲基)吡啶-4-基]-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

1-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氧基}-2-吡唑
并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-醇；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-{(3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并
[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基](甲基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧
代乙醇；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羟基甲基)吡啶-4-基]-2-吡唑并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

5-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

2-{(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-吡啶-4-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-[(3R)-3-({6-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

2-{(3R)-3-[(5-氟-2'-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-4,5'-聯嘧啶-6-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[5-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[5-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

(2S)-1-[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氧基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-2-醇；

5-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲腈；

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸異丙酯；

2-{(3R)-3-[(6-甲氧基-5-甲基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-{(3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

3-{(3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-{[6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

5-((3R)-3-{[6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈；

5-(6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-3-醇；

3-((3R)-3-{[6-(5-羥基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)(甲基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇。

特別有利地為下列化合物，或其藥學上可接受的鹽、N-氧化物、或溶劑合物、或立體異構物或氘化衍生物：

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3*R*)-3-{[5-氟-6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-*a*]

吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-[(5-氟-6-{[(3*R*)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇；

2-{(3*R*)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-{(3*R*)-3-[(6-乙氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

5-氟-6-{[(3*R*)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-甲腈；

2-((3*R*)-3-{[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-{(3*R*)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

3-[(3*R*)-3-({5-氟-6-[2-(羟基甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

2-{(3*R*)-3-[(6-甲氧基-5-甲基-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-{(3*R*)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

3-{(3*R*)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

2-((3*R*)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-*a*]吡

啖-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-{[6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

5-(6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-3-醇；

3-((3R)-3-{[6-(5-羥基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈。

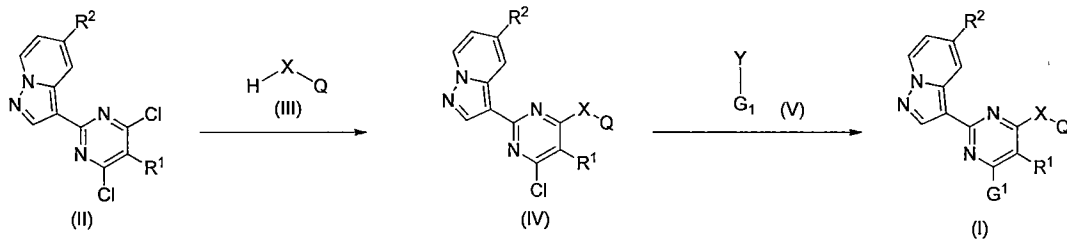
一般合成步驟

本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物可使用本文所述的方法和步驟來製備，或使用類似的方法和步驟來製備。應當理解，在給出常用的或較佳的製程條件(亦即，反應溫度、時間、反應物的莫耳比、溶劑、壓力等)的情況下，除非另有說明，也可使用其它製程條件。最佳反應條件可隨使用的特定反應物或溶劑而變化，但所述條件可由本領域技術人員通過常規優化步驟來確定。

另外，如對本領域技術人員明顯的，常規保護基團對於防止某些官能團發生不期望的反應可能是必需的。用於特定官能團的合適的保護基團的選擇，以及用於保護和脫保護的合適的條件的選擇在本領域是公知的。例如，許多保護基團，以及它們的引入和移除記載在 T. W. Greene 和 G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第三版, Wiley, New York, 1999 和其中引用的參考文獻中。

以本發明的其他實施方案的形式提供了製備本發明的化合物的方法並通過以下步驟進行說明。

根據本發明的一個實施方案，通式(I)的化合物可以通過例如方案 1 中所示的下列合成路線來製備：



方案 1

在鹼(例如三乙胺或碳酸氫鈉)的存在下、在溶劑(例如甲醇或乙醇)中、在室溫至回流溫度的溫度下，使用式(III)的胺或醇處理式(II)的二氯嘧啶，得到式(IV)的化合物。

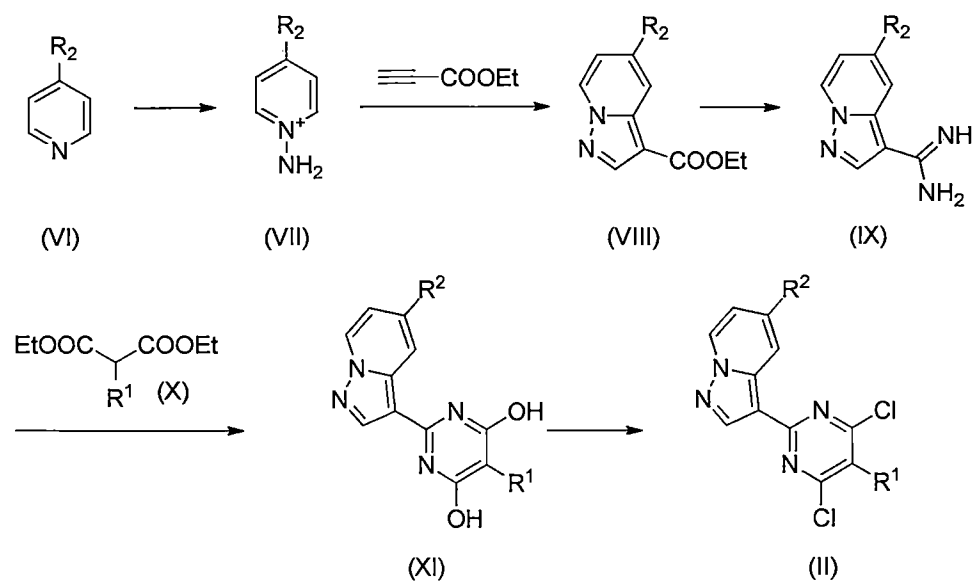
在 G^1 是芳基或雜芳基環的特定情況下，式(I)的化合物可在 Suzuki-Miyaura 反應條件(Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457)下，由式(IV)的氯嘧啶出發，通過與式(V)的化合物(其中 Y 是硼酸或硼酸酯)反應而得到。該反應可在 80°C 至 110°C 的溫度下，使用或不使用微

波輻射，在鹼(例如碳酸銨或碳酸鈉)的存在下，在溶劑(例如甲苯、1,4-二噁烷或 1,2-二甲氧基乙烷)中，通過合適的鈮催化劑(例如[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物或四(三苯基膦)鈮(0))來催化。

其中 G^1 為芳基或雜芳基環且 Y 為硼酸或硼酸酯的式(V)的硼酸或硼酸酯可以商購或可在 80°C 至 150°C 的溫度下，使用或不使用微波輻射，在鹼(例如乙酸鉀)的存在下，在有或沒有配體(例如三環己基膦)的存在下，在溶劑(例如 1,4-二噁烷或 1,2-二甲氧基乙烷)中，通過使用鈮催化劑(例如雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈮(II)二氯甲烷複合物或雙(二苄叉基丙酮)鈮(0))和合適的硼試劑(例如 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯(1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷))處理式(V)(其中 Y 是溴原子或氯原子)的相應鹵代衍生物來製備。

在另一特定情況下，其中 G^1 是通過氮原子、-CN 基、 $(CHR_7)_m-NR'R''$ 或 $-O-R^6$ 基連接至嘧啶環的雜環基，式(I)的化合物可在 80-130°C 的溫度下，使用或不使用微波輻射，不使用溶劑或在溶劑(例如 N,N' -二甲基乙醯胺或 1-甲基吡咯啉-2-酮)中，在鹼(例如碳酸氫鈉或 N -乙基- N -異丙基丙-2-胺)的存在下，通過式(IV)的氯衍生物與雜環胺或直鏈胺、式(V)(其中 Y 為氫或金屬原子)的醇類或氰化物的反應來製備。

式(II)的化合物可如例如方案 2 中所示來製備：

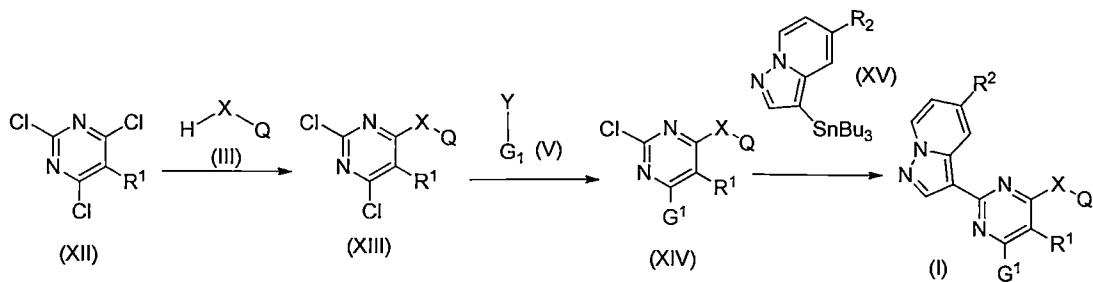


方案 2

在 0℃ 至室溫的溫度下，在溶劑(例如 N,N'-二甲基甲醯胺)中，在鹼(例如碳酸鉀)的存在下，丙炔酸乙酯與式(VII)的 N-氨基吡啶鹽的反應得到式(VIII)的酯類。式(VII)的 N-二氨基吡啶鹽可以是商購的，或者可以在 0℃ 至室溫的溫度下，在合適的溶劑(例如二氯甲烷)中，通過式(VI)的相應吡啶與 O-(三甲基矽基)脛胺的反應來製備。在 80℃ 下，在溶劑(例如甲苯)中，使用三甲基鋁和氯化銨的混合物處理式(VIII)的酯，得到式(IX)的脛中間體。式(IX)的脛可與式(X)的丙二酯反應，得到式(XI)的二羟基嘧啶。該反應可在 0℃ 至室溫的溫度下，在溶劑(例如甲醇)中，在合適的鹼(例如甲醇鈉)的存在下實施。在 25℃ 至回流的溫度下，式(XI)的二羟基嘧啶可通過使用合適的氯化劑(例如三氯氧磷(V))處理而轉化為式(II)的二氯嘧啶。

在其中 G¹ 是芳基或雜芳基環的特定情況下，通式(I)的化合物也可以由例如方案 3 中所示的一種替代合成方

法來製備：



方案 3

在-20℃下，在溶劑(例如乙醇)中，在鹼(例如三乙胺或碳酸氫鈉)的存在下，使用式(III)的胺處理式(XII)的三氯嘧啶，得到式(XIII)的化合物。

在其中 G¹ 是芳基或雜芳基環的特定情況下，式(XIV)的化合物可由式(XIII)的二氯嘧啶出發，通過與式(V)(其中 Y 為硼酸或硼酸酯)的化合物在 Suzuki-Miyaura 反應條件下的反應而獲得。該反應可在 80℃下，在鹼(例如碳酸鈉)的存在下，在溶劑(例如 1,2-二甲氧基乙烷)中，通過合適的鈀催化劑(四(三苯基膦)鈀(0))來催化。在 100℃下，在溶劑(例如 1,4-二噁烷)中，在鈀催化劑(例如四(三苯基膦)鈀(0))的存在下，式(XIV)的氯嘧啶與式(XV)的錫烷反應得到式(I)的化合物。

在另一特定情況下，其中 G₁ 處的殘基或 Q 含有使用適當的保護基團(例如苄基(Bn)或甲氧基(OMe))官能化的醇、酚或羧酸部分的式(I)化合物，可在標準條件下 (*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, ISBN: 0471697540)在醇、酚或羧酸部分上去保護。在伯醇的特定情況下，隨後在標準條件下可將游離醇部分進行氧化以

得到相應的醛。

在另一個特定情況下，其中 G_1 處的殘基或 Q 含有用適當的保護基團(例如叔丁氧基羰基(BOC)或苄氧羰基(CBZ))官能化的胺部分的式(I)化合物，可在標準條件下(*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, ISBN: 0471697540)在胺部分上去保護。隨後，相應的游離胺可在標準條件下進一步官能化而得到相應的醯胺、氨基甲酸酯和 N-烷基化胺和 N-芳基化胺。

起始化合物是商購的，或者可以按照本領域已知的常規合成方法來獲得。

本發明的化合物的合成以及用於其中的中間體的合成通過下面的實施例(1-63)(包括製備例 1-8)進行說明，並且給出它們的合成方法以為本領域技術人員提供足夠明確且完整的本發明的解釋，但不應被認為是限制其主題的基本方面，如本說明書的前序部分中所述的。

製備例

製備例 1

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒

a)吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯

在 0°C 下，將碳酸鉀(6.10 g，44.14 mmol)加入到 1-氨基吡啶碘(6.57 g，29.59 mmol)在無水 N,N-二甲基甲醯胺(44 mL)中的攪拌溶液中。然後滴加丙炔酸乙酯(3 mL，29.7 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。將反應

混合物在水和氯仿之間分配。分離有機相，用水和鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥並蒸乾溶劑，得到紅色油狀的標題化合物(5.51 g, 96%)。

LRMS (m/z): 191(M+1)⁺。

b) 吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒

在 0°C 下，將在甲苯中的 2.0M 三甲基鋁溶液(58.9 mL, 118.29 mmol)滴加到氯化銨在甲苯(100 mL)中的攪拌懸浮液(5.90 g, 118.29 mmol)中。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時。然後加入吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯(製備例 1a, 7.50 g, 39.43 mmol)在甲苯(20 mL)中的溶液，並將所得混合物在 80°C 下攪拌過夜。另外加入在甲苯中的 2.0M 三甲基鋁溶液(58.9 mL, 118.29 mmol)和在甲苯(100 mL)中的氯化銨(5.90 g, 118.29 mmol)，並將反應混合物在 80°C 再攪拌 24 小時。在冰浴中冷卻至 0°C 後，滴加甲醇(40 mL)。過濾形成的固體並用甲醇洗滌，將濾液蒸乾。通過快速色譜法(二氯甲烷至 7:3 二氯甲烷/乙醇)純化殘餘物，得到黃色固體的標題化合物(4.72 g, 74%)。

LRMS (m/z): 161(M+1)⁺。

c) 5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4,6-二醇

在 0°C 下，將吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒(製備例 1b, 4.75 g, 29.47 mmol)分批加入到鈉在甲醇(120 mL)中的攪拌溶液(1.63 g, 71.02 mmol)中。然後加入 2-氟丙二酸二

乙酯(7.0 mL, 44.20 mmol)並將反應混合物從 0°C 至室溫攪拌過夜。蒸乾溶劑，得到固體的標題化合物(7.25 g, 99%)，將其不經進一步純化即用於下一合成步驟中。

LRMS (m/z): 247 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 7.23 (t, 1H), 7.50 - 7.73 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.85 - 8.94 (m, 2H), 11.83 (bs, 1H), 12.70 (br.s., 1H)。

d)3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶

在 110°C 下，將 5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4,6-二醇(製備例 1c, 7.00 g, 28.43 mmol)和三氯氧磷(V)(55 mL, 589 mmol)的混合物攪拌 24 小時。然後在減壓下除去溶劑，並將殘餘物在二氯甲烷和水之間分配。分離有機層，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並在真空下蒸發溶劑。將粗產物通過快速色譜法(己烷至二氯甲烷)純化，得到黃色固體的標題化合物(5.3 g, 65%)。

LRMS (m/z): 283 (M+1)⁺。

¹H -NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.00 (td, 1H), 7.44 (ddd, 1H), 8.62 (ddt, 2H), 8.74 (s, 1H)。

製備例 2

{反式-4-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

將在乙醇(6 mL)中的 3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)吡

唑并[1,5-a]吡啶(製備例 1d, 0.30 g, 1.06 mmol)、(反式-4-氨基環己基)乙腈鹽酸鹽*(0.22 g, 1.27 mmol)和碳酸氫鈉(0.39 g, 4.63 mmol)的混合物加熱回流過夜。蒸發溶劑，並將殘餘物在水和乙酸乙酯之間分配。用乙酸乙酯萃取水層，將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空蒸發溶劑。將所得粗產物通過快速色譜法(從己烷至乙酸乙酯梯度)純化，得到固體的標題化合物(0.30 g, 72%)。

*根據在 WO2011157397，製備例 50 中所述的實驗步驟製備。

LRMS (m/z): 385(M+1)⁺。

製備例 3

(S)-6-氯-5-氟-N-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺

將在乙醇(20 mL)中的 3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(製備例 1d, 1.00 g, 3.53 mmol)、(1S)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙醯胺二鹽酸鹽(0.85 g, 6.06 mmol)和碳酸氫鈉(1.40 g, 16.66 mmol)的混合物加熱回流過夜。蒸發溶劑並將殘餘物從甲醇中結晶，得到固體的標題化合物(1.25 g, 82%)。

LRMS (m/z): 387(M+1)⁺。

製備例 4

6-氯-5-氟-N-[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]-2-吡唑并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由 3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(製備例 1d)和(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙胺出發，按照如製備例 3 中所述的實驗步驟得到固體(70%)，然後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 388 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.72 (d, 3H), 5.63 (m, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.43 (m, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.64 (d, 2H)。

製備例 5

(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

將(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(2.97 g, 14.83 mmol)加入到 3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(製備例 1d, 3.50 g, 12.36 mmol)和三乙胺(2.0 mL, 15.08 mmol)在乙醇(80 mL)中的溶液中，並將所得混合物在 80°C 下攪拌 48 小時。冷卻至室溫後，減壓蒸發溶劑並加入水。過濾沉澱物並真空乾燥，得到白色固體的標題化合物(5.60 g, 100%)。

LRMS (m/z): 447 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.6 (s, 9H), 1.7 - 1.9 (m, 3H), 2.0 - 2.1 (m, 1H), 3.5 (bs, 4H), 4.3 (d, 1H), 5.2 (s,

1H), 6.9 (t, 1H), 7.3 - 7.4 (m, 1H), 8.5 (t, 2H), 8.3 (s, 1H)。

製備例 6

3-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈

a)6-氯-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

將在 1,4-二噁烷中的 4.0M 氯化氫溶液(31.4 mL, 125.6 mmol)加入到(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁基酯(製備例 5, 5.61 g, 12.55 mmol)的 1,4-二噁烷(150 mL)溶液中, 並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。過濾形成的沉澱並用 1,4-二噁烷和乙醚洗滌, 並真空乾燥, 得到白色固體的標題化合物的鹽酸鹽(5.50 g, 100%)。

LRMS (m/z): 347 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD): 1.73 - 2.24 (m, 5H), 2.93 - 3.15 (m, 2H), 3.43 (t, 1H), 3.61 - 3.73 (m, 1H), 4.44 - 4.75 (m, 1H), 7.10 (td, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.61 (dd, 2H)。

b)3-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3 氧代丙腈

將 3-[(2,5-二氧代吡咯啶-1-基)氧基]-3-氧代丙腈(按照 BE875054(A1)所述製備, 3.58 g, 19.66 mmol)加入到

6-氯-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-嘧啶-4-胺(製備例 6a, 5.5 g, 13.10 mmol)和三乙胺(9.1 mL, 65.7 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌過夜。加入另外的 3-[(2,5-二氧代吡咯啶-1-基)氧基]-3-氧代丙腈(0.80 g, 4.39 mmol), 並將反應混合物在室溫下再攪拌 5 小時。將所得混合物在水和乙酸乙酯之間分配, 分離有機層並用乙酸乙酯萃取水相兩次。將合併的有機層用水、鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將所得粗產物通過快速色譜法(從己烷至乙酸乙酯的梯度)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.37 g, 80%)。

LRMS (m/z): 414 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.71 - 2.02 (m, 4H), 2.20 (t, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 2H), 3.62 - 3.71 (m, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.30 (bs, 1H), 4.60 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 6.91 (dt, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 8.40 - 8.61 (m, 2H), 8.7 (s, 1H)。

製備例 7

(R)-1-(3-((6-氯-5-氟-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-2-羥基乙酮

將在 N,N-二甲基甲醯胺(2mL)中的 6-氯-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(製備例 6a, 0.46 g, 1.10 mmol)、2-羥基乙酸(0.10 g, 1.10 mmol)、1-[雙(二甲氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸鹽(0.54 g, 1.42 mmol)和三乙胺

(0.53 mL, 3.82 mmol)的混合物在室溫下攪拌 18 小時。將所得混合物在水和乙酸乙酯之間分配，分離有機層並用乙酸乙酯萃取水相兩次。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將得到的粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化，得到白色固體的標題化合物(0.37 g, 80%)。

LRMS (m/z): 405(M+1)⁺。

製備例 8

(3R)-3-[(6-氯-5-甲基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

a)5-甲基-2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4,6-二醇

在 0℃ 下，將吡唑并[1,5-a]吡啶-3-甲脒(製備例 1b, 2.89 g, 18.05 mmol)和甲基丙二酸二乙酯(6.44 mL, 37.45 mmol)分批加入到鈉(1.24 g, 53.91 mmol)的甲醇(14 mL)溶液中，並將所得懸浮液在室溫下攪拌過夜。蒸乾溶劑並將殘餘物溶於水中，用 6N 鹽酸溶液酸化至 pH= 1。過濾沉澱物，用水洗滌並真空乾燥，得到黃色固體的標題化合物(3.54 g, 81%)。

LRMS (m/z): 243 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.79 (s, 3H), 7.10 - 7.14 (t, 1H), 7.52 - 7.56 (dd, 1H), 8.73 - 8.75 (d, 1H), 8.81 - 8.83 (d, 1H), 8.91 (s, 1H)。

b)3-(4,6-二氯-5-甲基嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶

由 5-甲基-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4,6-二醇(製備例 8a)和三氯氧磷(V)出發，按照製備例 1b 中所述的實驗步驟得到固體(30%)，然後通過快速色譜法(己烷/乙酸乙酯 1:4)純化粗產物。

LRMS (m/z): 279 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.47 (s, 3H), 6.93 - 6.97 (t, 1H), 7.39 - 7.44 (dd, 1H), 8.53 - 8.56 (m, 1H), 8.71 (s, 1H)。

c)(R)-3-((6-氯-5-甲基-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

在 80°C 下，將在乙醇(12 ml)中的 3-(4,6-二氯-5-甲基嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(製備例 8b，1.11 g，3.98 mmol)、(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.93 g，4.65 mmol)和二異丙基乙胺(1.04 mL，5.97 mmol)的混合物攪拌 68 小時。然後加入 N,N'-二甲基乙醯胺(9mL)，並將反應混合物在 100°C 下再攪拌 68 小時。蒸發乙醇並加入過量的水。過濾沉澱物，用水洗滌並乾燥，得到標題化合物(1.49 g，85%)。

LRMS (m/z)：443(M+1)⁺。

製備例 9

(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-

基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

向(3R)-3-羥基哌啶-1-羧酸叔丁酯(853 mg, 4.24 mmol)的二噁烷(50 mL)溶液中加入叔丁醇鉀(476 mg, 4.24 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 15 分鐘，然後加入 3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(製備例 1d, 1.00 g, 2.53 mmol)。將混合物在室溫下攪拌 3 小時，然後在 50°C 攪拌 1 小時，然後除去溶劑。將殘餘物在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。將合併的有機層用水和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸乾。將所得粗產物通過快速色譜法(從己烷至 30%己烷/乙酸乙酯的梯度)純化，得到灰白色固體的標題化合物(1.40 g, 89%)。

LRMS (m/z): 448($M+1$)⁺。

製備例 10

(3R)-3-[(6-氯-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

a)2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4,6-二醇

向甲醇鈉(由 0.77 g 金屬鈉製備)在 30 mL 甲醇中的經冰浴冷卻的溶液中加入吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒氯水合物(製備例 1b, 1.68 g, 8.54 mmol)和丙二酸二乙酯(3.16 mL, 20.8 mmol)。將混合物在室溫下攪拌過夜。加入過量的甲醇鈉(在 10mL 甲醇中的 0.200g 鈉)和丙二酸二乙酯(1 mL, 9.75 mmol)，並將混合物再攪拌 24 小時。在減壓下除去溶劑並將殘餘物再溶解於水(50mL)中。攪拌 30 分

鐘，用 2N 鹽酸溶液酸化溶液。過濾沉澱物，用水洗滌並真空乾燥，得到灰白色固體的標題化合物(993 mg, 51%)。

LRMS (m/z) : 229(M+1)⁺。

b) 3-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶

由 2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4,6-二醇(製備例 10a)和三氯氧磷(V)出發，按照製備例 1d 中所述的實驗步驟得到固體(69%)。

LRMS (m/z) : 265(M+1)⁺。

c) (3R)-3-[(6-氯-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

將(3R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(716 mg, 3.58 mmol)加入到 3-(4,6-二氯嘧啶-2-基)吡唑并[1,5-a]吡啶(製備例 10b, 790 mg, 2.98 mmol)和三乙胺(623 μL, 4.46 mmol)的乙醇(20 mL)溶液中，並將所得混合物在回流溫度下攪拌 64 小時。冷卻至室溫後，減壓蒸發溶劑。將殘餘物重新溶解於乙酸乙酯中並將溶液用水和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發。將所得粗產物通過快速色譜法(從氯仿至 5%氯仿/甲醇的梯度)純化，得到白色固體的標題化合物(1.22 g, 95%)。

LRMS (m/z) : 430(M+1)⁺。

實施例

實施例 1

(反式-4-{[5-氟-6-(4-羥基哌啶-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}環己基)乙腈

在 100°C 下，將{反式-4-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(製備例 2，0.060 g，0.16 mmol)和哌啶-4-醇(0.063 g，0.62 mmol)在 N,N'-二甲基乙醯胺(0.3mL)中的懸浮液攪拌 3 小時。將反應混合物冷卻到室溫，傾入水中並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化，得到黃色固體的標題化合物(0.045 mg，64%)。

LRMS (m/z): 450 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.18 - 1.50 (m, 6H), 1.57 - 1.72 (m, 1H), 1.78 - 1.93 (m, 4H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 3.11 - 3.28 (m, 2H), 3.62 - 3.78 (m, 1H), 3.86 - 3.98 (m, 1H), 3.98 - 4.15 (m, 2H), 4.72 (d, 1H), 6.64 - 6.74 (m, 1H), 6.94 - 7.06 (m, 1H), 7.36 - 7.47 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.75 (d, 1H)。

實施例 2

(反式-4-{[6-(4-氨基哌啶-1-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}環己基)乙腈

a)[1-(6-{[反式-4-(氟基甲基)環己基]氨基}-5-氟-2-吡

唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯

在 100°C 下，將在 N,N-二甲基乙醯胺(0.5 mL)中的 (S)-6-氯-5-氟-N-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(製備例 2，0.080 g，0.21 mmol)、哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(0.060 g，0.30 mmol)和碳酸氫鈉(0.070 g，0.83 mmol)的混合物攪拌過夜。冷卻至室溫後，加入水並過濾形成的固體並真空乾燥，得到標題化合物(0.095 g，79%)。

LRMS (m/z): 551(M+1)⁺。

b) (反式-4-{[6-(4-氨基哌啶-1-基)-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}環己基)乙腈

將氯化氫在 1,4-二噁烷(0.5 mL, 2.60 mmol)中的 4.0M 溶液加入到[1-(6-{[反式-4-(氟基甲基)環己基]氨基}-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(實施例 2a，0.095 g，0.17 mmol)的溶液中，並將所得混合物在室溫下攪拌 5 小時。蒸乾溶劑並將殘餘物用水稀釋。通過加入 2N 氫氧化鈉水溶液將 pH 調至 9，用二氯甲烷萃取(×3)，將合併的有機層用鹽水洗滌、乾燥並蒸乾溶劑。將得到的粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/氨 100:8:1 的梯度)純化。得到米黃色固體的標題化合物(0.029 g，37%)。

LRMS (m/z): 449 (M+1)⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.20 - 1.53 (m, 6H), 1.70 - 1.85 (m, 1H), 1.87 - 2.07 (m, 4H), 2.25 - 2.41 (m, 4H), 2.88 - 3.13 (m, 3H), 3.92 - 4.16 (m, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 2H), 4.52 (dd, 1H), 6.79 - 6.87 (m, 1H), 7.22 - 7.32 (m, 1H), 8.40 - 8.52 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)。

實施例 3

{反式-4-[(5-氟-6-哌嗪-1-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

a)4-(6-{[反式-4-(氰基甲基)環己基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

由{反式-4-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(製備例 2)和哌嗪-1-羧酸叔丁酯出發，按照實施例 2a 中所述的實驗步驟得到固體(60%)。

LRMS (m/z): 535(M+1)⁺。

b){反式-4-[(5-氟-6-哌嗪-1-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

由 4-(6-{[反式-4-(氰基甲基)環己基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(實施例 3a)出發，按照實施例 2b 中所述的實驗步驟得到固體(47%)。

LRMS (m/z): 435 (M+1)⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.17 - 1.49 (m, 5H), 1.92 - 2.08 (m, 2H), 2.25 - 2.39 (m, 4H), 2.94 - 3.11 (m, 4H), 3.65 - 3.77 (m, 4H), 3.95 - 4.12 (m, 1H), 4.53 (dd, 1H), 6.77 - 6.88 (m, 1H), 7.22 - 7.31 (m, 1H), 8.40 - 8.51 (m, 2H), 8.54 (s, 1H)。

實施例 4

[反式-4-({6-[4-(二甲基氨基)吡啶-1-基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈

由{反式-4-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(製備例 2)和 N,N-二甲基吡啶-4-胺出發，按照實施例 2a 中所述的實驗步驟得到固體(33%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇/氨 100:8:1 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 477 ($\text{M}+1$)⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.17 - 1.46 (m, 4H), 1.60 - 1.81 (m, 2H), 1.90 - 2.09 (m, 4H), 2.27 - 2.40 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.40 - 2.54 (m, 1H), 2.96 (t, 2H), 3.95 - 4.19 (m, 1H), 4.53 (d, 3H), 6.75 - 6.90 (m, 1H), 7.23 - 7.33 (m, 1H), 8.41 - 8.52 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)。

實施例 5

(反式-4-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}環己基)乙腈

將乙二醇(0.32 mL, 5.83 mmol)加入到叔丁醇鉀(0.043 g, 0.38 mmol)的 1,4-二噁烷(0.5 mL)懸浮液中，並將所得混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後加入{反式-4-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(製備例 2, 0.050 g, 0.13 mmol)，並將反應混合物在 90°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸乾。將得到的粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化，得到固體的標題化合物(0.035 g, 65%)。

LRMS (m/z): 411 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.20 - 1.50 (m, 4H), 1.69 - 1.89 (m, 1H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 2.26 - 2.42 (m, 4H), 3.11 - 3.29 (m, 1H), 3.98 - 4.14 (m, 3H), 4.64 - 4.81 (m, 3H), 6.84 - 6.92 (m, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 1H), 8.35 - 8.54 (m, 2H), 8.55 (s, 1H)。

實施例 6

{反式-4-[(6-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

a){反式-4-[(6-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

由{反式-4-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(製備例 2)和[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到固體(51%)。

LRMS (m/z): 481(M+1)⁺。

b) {反式-4-[(6-{[(2S)-2,3-二羥基丙基]氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

向{反式-4-[(6-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(實施例 6a, 0.051 g, 0.11 mmol)的四氫呋喃(1 mL)溶液中加入 1M 鹽酸溶液(1 mL, 1 mmol)，並將所得溶液在室溫下攪拌 3 小時。蒸乾溶劑，通過加入飽和碳酸氫鈉水溶液將所得溶液的 pH 調至 8，用乙酸乙酯萃取(×3)，將合併的有機層用鹽水洗滌、乾燥並真空蒸發溶劑，得到黃色固體的標題化合物(0.036 g, 76%)。

LRMS (m/z): 441 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.43 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.73 (d, 2H), 4.82 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 7.40 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.55 (m, 2H)。

實施例 7

{反式-4-[(6-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]氧基}-5-氟-2-吡

唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

a){反式-4-[(6-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

由{反式-4-[(6-氯-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}}乙腈(製備例 2)和[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲醇出發，按照實施例 5 所述的實驗步驟得到固體(71%)。

LRMS (m/z): 481(M+1)⁺。

b){反式-4-[(6-{[(2R)-2,3-二羥基丙基]氧基}-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈

由{反式-4-[(6-{[(4S)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(實施例 7a)出發，按照實施例 6b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(70%)。

LRMS (m/z): 441 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.35 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.36 (d, 2H), 2.48 (t, 1H), 3.75 (m, 3H), 4.07 (m, 2H), 4.63 (d, 2H), 4.75 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.51 (m, 2H)。

實施例 8

[反式-4-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈

由{反式-4-[(6-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(製備例 2)和 2-氨基乙醇出發，按照實施例 2a 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(41%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 410 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.16 - 1.51 (m, 4H), 1.72 - 1.88 (m, 1H), 1.96 - 2.12 (m, 2H), 2.25 - 2.44 (m, 4H), 3.66 - 3.83 (m, 2H), 3.86 - 3.95 (m, 2H), 3.99 - 4.13 (m, 1H), 4.26 (br. s., 1H), 4.48 (d, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 6.86 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 8.41 - 8.54 (m, 2H), 8.56 (s, 1H)。

實施例 9

[反式-4-({6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈

由{反式-4-[(6-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(製備例 2)和 2-(二甲基氨基)乙醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(56%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 438 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.16 - 1.52 (m, 3H), 1.62 - 1.86 (m, 5H), 1.94 - 2.13 (m, 2H), 2.23 - 2.50 (m, 7H), 2.87 (t, 2H), 3.80 - 4.21 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 6.81 - 6.96 (m, 1H), 7.26 - 7.39 (m, 2H), 8.43 - 8.65 (m, 2H)。

實施例 10

[反式-4-({6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈

由{反式-4-[(6-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈(製備例 2)和 3-(二甲基氨基)丙-1-醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到白色固體(42%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 453 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.05 - 1.45 (m, 4H), 1.50 - 1.83 (m, 7H), 1.89 - 2.10 (m, 3H), 2.25 (s, 5H), 2.38 - 2.55 (m, 2H), 3.86 - 4.16 (m, 1H), 4.31 - 4.70 (m, 2H), 6.68 - 6.93 (m, 1H), 7.07 - 7.39 (m, 2H), 8.08 - 8.72 (m, 2H)。

實施例 11

6-(4-氨基吡啶-1-基)-5-氟-N-[(1S)-1-(5-氟吡啶-2-基)

乙基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

a)[1-(5-氟-6-{[(1S)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]羧酸叔丁酯

由(S)-6-氯-5-氟-N-(1-(5-氟吡啶-2-基)乙基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(製備例 4)和哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯出發，按照實施例 2a 中所述的實驗步驟得到固體(60%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 梯度)純化。

LRMS (m/z): 551(M+1)⁺。

b)6-(4-氨基哌啶-1-基)-5-氟-N-[(1S)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由[1-(5-氟-6-{[(1S)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(實施例 11a)出發，按照實施例 2b 中所述的實驗步驟得到固體(68%)。

LRMS (m/z): 451 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.33 - 1.54 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.85 - 2.10 (m, 3H), 2.88 - 3.26 (m, 3H), 4.41 (d, 2H), 5.36 - 5.51 (m, 1H), 5.60 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 7.31 - 7.47 (m, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.43 - 8.55 (m, 2H)。

實施例 12

2-[(5-氟-6-{[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]乙醇

由 6-氯-5-氟-N-[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(製備例 5)和乙二醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到固體(26%)。

LRMS (m/z): 414 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.72 (d, 3H), 3.08 - 3.37 (m, 1H), 4.04 (d, 2H), 4.55 - 4.79 (m, 2H), 5.50 - 5.73 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.79 - 6.97 (m, 1H), 7.28 - 7.43 (m, 1H), 8.38 - 8.68 (m, 5H)。

實施例 13

(2S)-3-[(5-氟-6-{[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙烷-1,2-二醇

a)6-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-N-[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由 6-氯-5-氟-N-[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(製備例 5)和(R)-(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到固體(77%)。

LRMS (m/z): 484(M+1)⁺。

b)(2S)-3-[(5-氟-6-[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙烷-1,2-二醇

由 6-{[(4R)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基]甲氧基}-5-氟-N-[(1S)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 13a)出發，按照實施例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(12%)。

LRMS (m/z): 444 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.72 (d, 3H), 3.56 - 3.92 (m, 2H), 4.15 (br. s., 1H), 4.65 (d, 2H), 5.49 - 5.77 (m, 1H), 6.00 - 6.26 (m, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 8.26 - 8.77 (m, 5H)。

實施例 14

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

a)(3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和乙二醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到橙色固體(76%)。

LRMS (m/z): 473(M+1)⁺。

b)2-({5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)乙醇

向 (3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 14a, 0.16 g, 0.34 mmol)的 1,4-二噁烷(1mL)溶液中加入 4.0M 氯化氫的 1,4-二噁烷(1.30 ml, 5.2 mmol)溶液。將所得混合物在室溫下攪拌 5 小時並真空蒸發, 得到黃色固體的標題化合物的二鹽酸鹽(0.15 g, 93%)。

LRMS (m/z): 373(M+1)⁺。

c) 3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 2-({5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)乙醇(實施例 15b)出發, 按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(38%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 440 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.71 - 2.08 (m, 3H), 2.15 - 2.32 (m, 1H), 2.67 - 2.85 (m, 1H), 2.97 - 3.15 (m, 1H), 3.26 - 3.52 (m, 3H), 3.55 - 3.74 (m, 2H), 3.78 - 3.99 (m, 1H), 4.00 - 4.13 (m, 1H), 4.19 - 4.36 (m, 2H), 4.59 - 4.73 (m, 3H), 4.76 - 4.91 (m, 1H), 6.80 - 7.01 (m, 1H), 7.33 - 7.48 (m, 1H), 8.29 - 8.66 (m, 3H)。

實施例 15

3-{(3R)-3-[(6-丁氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈

a)(3R)-3-[(6-丁氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

將金屬鈉(0.058 g, 2.52 mmol)加入到丁-1-醇(7 mL)中，並將混合物在室溫下攪拌直至金屬鈉被消耗。加入(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.25 g, 0.56 mmol)，將反應混合物在 90°C 下攪拌過夜，然後冷卻至室溫，並在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層兩次，將合併的有機層用鹽水洗滌、乾燥並真空濃縮。將所得粗產物通過快速色譜法(從己烷至二氯甲烷的梯度)純化，得到固體的標題化合物(0.174 g, 64%)。

LRMS (m/z): 485(M+1)⁺。

b)6-丁氧基-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-[(6-丁氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 15a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到黃色固體二鹽酸鹽(100%)。

LRMS (m/z): 385(M+1)⁺。

c)3-{(3R)-3-[(6-丁氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈

由 6-丁氧基-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 15b)出發，按照製備例 7b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(58%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 452 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.96 - 1.10 (m, 3 H), 1.26 (s, 2 H), 1.47 - 1.69 (m, 2 H), 1.69 - 2.01 (m, 4 H), 2.11 - 2.30 (m, 1 H), 2.93 (d, 1 H), 3.22 - 3.47 (m, 2 H), 3.52 - 3.73 (m, 1 H), 3.78 - 4.02 (m, 1 H), 4.15 - 4.31 (m, 1 H), 4.45 - 4.60 (m, 2 H), 4.63 - 4.82 (m, 1 H), 6.82 - 6.98 (m, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 1 H), 8.33 - 8.70 (m, 3 H)。

實施例 16

3-((3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

a) (3R)-3-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和 2-乙氧基乙醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到無色油狀物(81%)。

LRMS (m/z) : 501(M+1)⁺。

b) 6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由 (3R)-3-(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)-6-(2-乙氧基乙氧基)-嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 16a)出發，按照實施例 15b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(100%)。

LRMS (m/z) : 401(M+1)⁺。

c) 3-((3R)-3-([6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 16b)出發，按照製備例 7b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(60%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 468 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.73 - 1.01 (m, 1H), 1.14 - 1.36 (m, 4H), 1.69 - 2.08 (m, 3H), 2.13 - 2.30 (m, 1H), 2.93 (d, 1H), 3.19 - 3.47 (m, 2H), 3.54 - 3.74 (m, 3H), 3.77 - 4.02 (m, 2H), 4.12 - 4.32 (m, 1H), 4.59 - 4.87 (m, 3H), 6.79 - 6.98 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 1H), 8.33 - 8.68 (m, 3H)。

實施例 17

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

向 Schlenk 管中裝填 3-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈(製備例 7b, 0.35 g, 0.85 mmol)、4-羥甲基苯基硼酸(0.19 g, 1.28 mmol)、2.0M 碳酸鈉水溶液(0.64 mL, 1.28 mmol)和 1,2-二甲氧基乙烷(4 mL)。將 Schlenk 管進行三次抽真空-氬氣回充循環，然後加入四(三苯基膦)鈀(0)(99 mg, 0.09 mmol)。再進行三次抽真空-氬氣回充循環後，密封 Schlenk 管，攪拌混合物並在 80°C 下加熱過夜。除去溶劑並將殘餘物通過快速色譜法(從己烷至己烷/乙酸乙酯 1:9 的梯度)純化，得到白色固體的標題化合物(0.32 g, 77%)。

LRMS (m/z): 486 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.71 - 1.90 (m, 2H), 2.10-2.35 (m, 2H), 3.21 - 3.54 (m, 4H), 3.63 - 3.70 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 4.30 (br.s., 2H), 4.62 (dd, 1H), 4.81 (t, 2H), 5.10 (bs, 1H), 6.94 (dt, 1H), 7.33 - 7.45 (m, 1H), 7.53 - 7.62 (m, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.54 - 8.26 (m, 2H), 8.70 (s, 1H)。

實施例 18

3-((3R)-3-{[6-(6-氨基吡啶-3-基)-5-氟-2-吡啶并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 3-((3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-3-氧代丙腈(製備例 6b)和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-胺出發，按照實施例 18 中所述的實驗步驟得到固體(44%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 472 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.70 - 2.07 (m, 3H), 2.16 - 2.30 (m, 1H), 3.33 - 3.54 (m, 4H), 3.84 - 4.04 (m, 1H), 4.23 - 4.41 (m, 1H), 4.74 (d, 2H), 4.96 - 5.15 (m, 1H), 6.57 - 6.69 (m, 1H), 6.78 - 6.96 (m, 1H), 7.32 - 7.44 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.48 - 8.59 (m, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.93 (dd, 1H)。

實施例 19

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 3-((3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-3-氧代丙腈(製備例 6b)和(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸出發，按照實施例 18 中所述的實驗步驟得到固體(42%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 487 (M+1)⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 1.68 - 2.08 (m, 3H), 2.18 - 2.33 (m, 1H), 3.13 - 3.52 (m, 4H), 3.57 - 3.72 (m, 1H), 3.87 - 3.99 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.27 - 4.44 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 6.85 - 6.97 (m, 2H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.49 - 8.60 (m, 2H), 8.67 (d, 1H), 8.98 - 9.06 (m, 1H)。

實施例 20

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

a) (3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

向(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.0 g, 2.24 mmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(0.46 g, 3.36 mmol)和 0.18 g(0.22 mmol)的[1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵]二氯鈣(II)與二氯甲烷的複合物的二噁烷(50 mL)溶液中加入 2M 碳酸鉀水溶液(3.36 mL)。在 90°C 下，將所得混合物在氮氣氣氛下攪拌過夜，然後冷卻至室溫，通過 Celite®過濾，除去溶劑並將殘餘物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 90:10)進行純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化，得到淡黃色固體的標題化合物(0.827 g, 73%)。

LRMS (m/z): 504 (M+1)⁺。

b) 5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

向(3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 20a, 0.087 g, 0.17 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入三氟乙酸(1.5 mL), 並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。減壓蒸發揮發物, 並將殘餘物在水和二氯甲烷之間分配。分離水層並用稀的氫氧化鈉水溶液調節 pH, 直到水層達到鹼性 pH。用二氯甲烷萃取(×3)產物, 並用鹽水洗滌合併的有機層, 經硫酸鎂乾燥並蒸乾, 得到淡黃色固體的標題化合物(0.064 g, 92%)。

LRMS (m/z): 404(M+1)⁺。

c) 3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 20b)出發, 按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(66%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 90:10 梯度)純化。

LRMS (m/z): 471 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.80 – 2.31 (m, 5H),

2.68 – 2.85 (m, 3H), 3.20 – 4.61 (m, 7H), 5.14 – 5.35 (m, 1H), 6.85 – 6.98 (m, 1H), 7.35 – 7.45 (m, 1H), 7.82 – 8.04 (m, 2H), 8.43 – 8.77 (m, 4H)。

實施例 21

3-{(3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基](甲基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈

a)(3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基](甲基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

向(3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 20a, 0.218 g, 0.43 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)溶液中加入氫化鈉(60%的礦物油分散體, 0.034g, 1.42 mmol)。將所得懸浮液在室溫下攪拌 15 分鐘, 然後加入碘甲烷(0.040 mL, 0.64 mmol)。將混合物攪拌 2 小時, 然後將其在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層並用水和鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥、過濾並且減壓除去溶劑, 得到淡黃色固體的標題化合物 196 mg(產率 88%)。

LRMS (m/z): 518(M+1)⁺。

b)5-氟-N-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基](甲基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 21a)出發,按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(94%)。

LRMS (m/z): 418(M+1)⁺。

c)3-{(3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基](甲基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈

由 5-氟-N-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 21b)出發,按照實施例 20c 中所述的實驗步驟得到淺白色固體(56%)。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨]0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 418 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.65 – 2.27 (m, 6H), 2.79 – 3.06 (m, 4H), 3.10 – 3.65 (m, 6H), 3.73 – 3.91 (m, 1H), 4.46 – 4.92 (m, 2H), 6.86 – 7.04 (m, 1H), 7.30 – 7.51 (m, 1H), 7.98 – 8.26 (m, 2H), 8.40 (d, 1H), 8.50 – 8.75 (m, 3H)。

實施例 22

1-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-醇

在 110℃ 下，將 2-[(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇(製備例 7, 0.060 g, 0.15 mmol)和哌啶-4-醇(0.060 g, 0.59 mmol)在 N,N'-二甲基乙醯胺(0.3 mL)中的懸浮液攪拌 2 小時。將反應混合物冷卻到室溫，傾入水中並用乙酸乙酯萃取。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化，得到黃色固體的標題化合物(0.046 mg, 62%)。

LRMS (m/z): 470 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.66 - 1.95 (m, 4H), 1.97 - 2.09 (m, 2H), 2.11 - 2.28 (m, 1H), 2.98 - 3.35 (m, 3H), 3.41 - 3.59 (m, 2H), 3.64 - 3.81 (m, 1H), 3.84 - 4.06 (m, 3H), 4.16 - 4.32 (m, 5H), 4.54 - 4.71 (m, 1H), 6.75 - 6.93 (m, 1H), 7.17 - 7.37 (m, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.44 - 8.53 (m, 1H), 8.58 (d, 1H)。

實施例 23

2-[(3R)-3-[(5-氟-6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由 2-[(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇(製備例 7)和哌啶-4-基甲醇出發，按照實施例 22 中所述的實驗步驟得到黃色固體(54%)。

LRMS (m/z): 484 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.30 - 1.51 (m, 3H), 1.68 - 1.95 (m, 6H), 2.05 - 2.24 (m, 1H), 2.93 - 3.29 (m, 4H), 3.36 - 3.61 (m, 4H), 3.62 - 3.80 (m, 1H), 3.83 - 4.07 (m, 1H), 4.14 - 4.29 (m, 2H), 4.51 (d, 2H), 4.58 - 4.71 (m, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1H), 7.20 - 7.33 (m, 1H), 8.37 - 8.52 (m, 2H), 8.53 - 8.64 (m, 1H)。

實施例 24

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由 2-[(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇(製備例 7)和 2-氨基乙醇出發，按照實施例 22 中所述的實驗步驟得到固體 (28%)。

LRMS (m/z): 431 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.67 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.93 (m, 1H), 2.08 - 2.26 (m, 1H), 2.99 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.58 (m, 2H), 3.59 - 3.83 (m, 3H), 3.84 - 4.06 (m, 3H), 4.09 - 4.32 (m, 3H), 4.47 - 4.72 (m, 2H), 4.97 - 5.17 (m, 1H), 6.77 - 6.94 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 8.29 - 8.62 (m, 3H)。

實施例 25

2-((3R)-3-{[5- 氟 -6-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基)-2- 吡 啶 并 [1,5-a]吡 啶 -3-基 嘧 啶 -4-基]氨基}哌 啶 -1-基)-2-氧代乙醇

由 2-((3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇(製備例 7)和 1-甲基哌嗪出發，按照實施例 22 中所述的實驗步驟得到米黃色固體(61%)。

LRMS (m/z): 469 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.26 - 1.38 (m, 1H), 1.71 - 1.96 (m, 3H), 2.10 - 2.24 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.48 - 2.58 (m, 3H), 2.93 - 3.31 (m, 2H), 3.35 - 3.55 (m, 1H), 3.62 - 3.84 (m, 5H), 3.86 - 4.06 (m, 2H), 4.13 - 4.29 (m, 2H), 4.53 - 4.71 (m, 1H), 6.76 - 6.90 (m, 1H), 7.22 - 7.35 (m, 1H), 8.30 - 8.64 (m, 3H)。

實施例 26

2-((3R)-3-[(5-甲基-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-[(5-甲基-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

在 100°C 下，將(3R)-3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 8c)和嗎啉(morfoline)的混合物加熱 48 小時。將反應混合物冷卻至室溫並傾入水中。濾出所得沉澱，用水洗滌並真空乾燥，得到黃色固體的標題化合物(0.13 g，59%)。

LRMS (m/z) : 494(M+1)⁺。

b) 5-甲基-6-嗎啉-4-基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-[(5-甲基-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 26a)出發, 按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到黃色固體二鹽酸鹽(100%)。

LRMS (m/z) : 394(M+1)⁺。

c) 2-{(3R)-3-[(5-甲基-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 5-甲基-6-嗎啉-4-基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 26b)出發, 按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到固體(43%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 452 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.67 - 1.93 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 2.09 - 2.30 (m, 1H), 3.08 - 3.44 (m, 5H), 3.44 - 4.02 (m, 7H), 4.11 - 4.61 (m, 4H), 6.70 - 6.98 (m, 1H), 7.15 - 7.42 (m, 1H), 8.33 - 8.78 (m, 3H)。

實施例 27

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-5-甲基-2-吡啶并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸酯(製備例 9c)和 2-甲氧基乙醇出發，按照實施例 5 所述的實驗步驟得到無色油狀物(65%)。

LRMS (m/z) : 483(M+1)⁺。

b)甲氧基乙氧基)-5-甲基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 27a)出發，按照實施例 15b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體二鹽酸鹽(98%)。

LRMS (m/z) : 383(M+1)⁺。

c)2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由甲氧基乙氧基)-5-甲基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 27b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(23%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 441 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.78 - 1.21 (m, 2H), 1.68 - 1.89 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 3.06 - 3.28 (m, 1H), 3.34 - 3.58 (m, 4H), 3.63 - 4.01 (m, 4H), 4.09 - 4.44 (m, 3H), 4.53 - 4.71 (m, 2H), 6.75 - 6.96 (m, 1H), 7.21 - 7.35 (m, 1H), 8.40 - 8.77 (m, 3H)。

實施例 28

1-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-羧酸乙酯

由 2-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇(製備例 7)和 4-甲基哌啶-4-羧酸乙酯出發，按照實施例 2a 中所述的實驗步驟得到深黃色固體(58%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 540 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.14 - 1.39 (m, 5H), 1.49 - 1.67 (m, 6H), 1.68 - 1.98 (m, 4H), 2.13 - 2.38 (m, 2H), 3.06 - 3.63 (m, 3H), 3.62 - 4.08 (m, 3H), 4.08 - 4.36 (m, 4H), 4.50 - 4.80 (m, 1H), 6.77 - 6.95 (m, 1H), 6.78 - 6.97 (m, 1H), 7.26 - 7.38 (m, 1H), 8.28 - 8.60 (m, 3H)。

實施例 29

2-((3R)-3-{[5-氟-2-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-

基)-6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)1-氨基-4-甲基吡啶-1-鎧 2,4,6-三甲基苯磺酸鹽

將 O-(三甲苯磺醯基)脛胺(23.11 g, 107.4 mmol)的二氯甲烷(272 mL)溶液滴加到冷卻的(0°C)4-甲基吡啶(10.0 g, 107.4 mmol)的二氯甲烷(136 mL)溶液中，並將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。部分蒸發溶劑並加入乙醚以沉澱出油狀物。將反應混合物冷卻至 0°C 並傾析溶劑。真空乾燥油狀物，得到標題化合物(33.11 g, 99%)。

LRMS (m/z): 109 (M)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 2.22 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 6.80 (s, 2H), 7.26 - 7.39 (d, 2H), 8.84 - 8.86 (d, 2H)。

b)5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯

由 1-氨基-4-甲基吡啶-1-鎧 2,4,6-三甲基苯磺酸鹽(實施例 29a)和丙炔酸乙酯出發，按照製備例 1a 中所述的實驗步驟得到固體(54%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(己烷/乙酸乙酯)純化。

LRMS (m/z): 205 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.38 - 1.42 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.34 - 4.40 (q, 2H), 6.75 - 6.77 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.37 - 8.39 (d, 1H)。

c)5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒

將 2.0M 三甲基鋁的甲苯溶液(62 mL, 124 mmol)滴加到冷卻的(0°C)氯化銨(6.18 g, 115.6 mmol)的甲苯(133 mL)懸浮液中，並攪拌所得混合物直至不再有氣體形成。然後滴加 5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯(實施例 29b, 7.87 g, 38.53 mmol)的甲苯(25 mL)溶液，並將反應混合物在 80°C 下攪拌過夜。加入額外的氯化銨(6.18 g, 115.6 mmol)和 2.0M 三甲基鋁的甲苯溶液(62 mL, 124 mmol)，並將懸浮液在 80°C 下攪拌過夜以及在室溫下攪拌過週末。將反應混合物在 0°C 下冷卻並滴加甲醇(30 mL)。經矽藻土(Celite®)過濾懸浮液並用甲醇洗滌固體。合併有機相，部分蒸發溶劑(最高達 100 mL 的溶液)並加入二氯甲烷(100 mL)。過濾形成的固體並蒸乾溶劑。將殘餘物通過快速色譜法(二氯甲烷/甲醇)純化，得到標題化合物(6.7 g, 98%)。

LRMS (m/z): 175 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.50 (s, 3H), 7.08 - 7.10 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.81 - 8.83 (d, 1H), 8.97 (bs, 3H)。

d)5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4,6-二醇

由 5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-甲脒(實施例 29c)和 2-氟丙二酸二乙酯出發，按照製備例 4a 所述的實驗步驟得到黃色固體(80%)。

LRMS (m/z): 261(M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.50 (s, 3H), 6.99 - 7.01 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.71 - 8.73 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.59 (bs, 1H)。

e) 3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶

在 110°C 下，將 5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4,6-二醇(實施例 29d, 1.19 g, 4.57 mmol)和三氯氧磷(V)(9.3 mL, 99.6 mmol)的混合物攪拌 75 分鐘。減壓除去溶劑並加入水。過濾沉澱物，用水洗滌並真空乾燥，得到黃色固體的標題化合物(1.08 g, 79%)。

LRMS (m/z): 297 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.51 (s, 3H), 6.78 - 6.80 (d, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.41 - 8.43 (d, 1H), 8.62 (s, 1H)。

f) (3R)-3-{[6-氯-5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由 3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)-5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶(實施例 29e)和(R)-3-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯出發，按照製備例 5 中所述的實驗步驟得到粉色固體(93%)。

LRMS (m/z): 460(M+1)⁺。

g) (3R)-3-{[5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-

基)-6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-{[6-氯-5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 29f)和嗎啉(morfoline)出發，按照實施例 32a 中所述的實驗步驟得到固體(47%)，隨後通過快速色譜法(從己烷至乙酸乙酯的梯度)純化。

LRMS (m/z): 512(M+1)⁺。

h)5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)-6-嗎啉-4-基-N-[(3R)-哌啶-3-基]嘧啶-4-胺

由(3R)-3-{[5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)-6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 29 g)出發，按照實施例 15b 中所述的實驗步驟得到固體(85%)。

LRMS (m/z): 412(M+1)⁺。

i)2-((3R)-3-{[5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)-6-嗎啉-4-基嘧啶基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 5-氟-2-(5-甲基吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)-6-嗎啉-4-基-N-[(3R)-哌啶-3-基]嘧啶-4-胺(實施例 29h)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到深黃色固體(40%)。將粗產物通過快速色譜法(從己烷至乙酸乙酯的梯度)純化。

LRMS (m/z): 470 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.66 - 1.81 (m, 2H),

1.80 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.27 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.09 - 3.29 (m, 2H), 3.32 - 3.58 (m, 1H), 3.65 - 3.79 (m, 5H), 3.81 - 3.90 (m, 4H), 3.92 - 4.04 (m, 1H), 4.11 - 4.34 (m, 2H), 4.47 - 4.75 (m, 1H), 6.60 - 6.75 (m, 1H), 8.07 - 8.62 (m, 3H)。

實施例 30

1-(6-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯

由 3-{(3R)-3-(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈(製備例 7b)和哌啶-4-羧酸乙酯出發，按照實施例 2a 中所述的實驗步驟得到固體(48%)，隨後將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 梯度)純化。

LRMS (m/z): 535 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.29 (t, 3H), 1.66 - 2.12 (m, 7H), 2.10 - 2.28 (m, 1H), 2.50 - 2.72 (m, 1H), 3.01 - 3.27 (m, 3H), 3.31 - 3.69 (m, 4H), 3.75 - 3.92 (m, 1H), 4.07 - 4.29 (m, 2H), 4.33 - 4.46 (m, 2H), 4.47 - 4.77 (m, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 8.25 - 8.59 (m, 3 H)。

實施例 31

1-(6-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-羧酸

向 1-(6-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙酯(實施例 30, 0.046 g, 0.08 mmol)在四氫呋喃和水的混合物(1:1)(1.4mL)中的溶液中加入氫氧化鋰一水合物(0.014 g, 0.34 mmol), 並將混合物在室溫下攪拌 2 小時。真空蒸發溶劑, 加入水並通過加入 0.5N 鹽酸將水溶液的 pH 調至 3。用二氯甲烷($\times 3$)萃取水溶液, 將合併的有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥並蒸乾, 得到褐色固體的標題化合物(0.019 g, 40%)。

LRMS (m/z): 507 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.63 - 2.25 (m, 6H), 2.55 - 2.81 (m, 1H), 3.07 - 3.31 (m, 3H), 3.30 - 3.67 (m, 4H), 3.70 - 3.93 (m, 2H), 4.12 - 4.30 (m, 1H), 4.32 - 4.47 (m, 2H), 4.47 - 4.86 (m, 1H), 6.76 - 7.00 (m, 1H), 7.29 - 7.45 (m, 1H), 8.27 - 8.66 (m, 3H)。

實施例 32

2-((3R)-3-{[5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

向 Schlenk 管中裝填 2-((3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇(製備例 7, 0.047 g, 0.12 mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.034 g, 0.18 mmol)、

2M 三磷酸鉀水溶液(0.17 mL, 0.35 mmol)和 1,4-二噁烷(0.5 mL)。將 Schlenk 管進行三次抽真空-氬氣回充的循環，然後加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈾(II)與二氯甲烷的複合物(0.01 g, 0.01 mmol)。再進行三次抽真空-氬氣回充的循環後，密封 Schlenk 管並將混合物在 90 °C 下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並加入另外的 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.034 g, 0.18 mmol)和 1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵]鈾(II)二氯化物與二氯甲烷的複合物(0.01 g, 0.01 mmol)。進行三次抽真空-回充的循環後，將混合物在 90°C 下攪拌 6 小時。將混合物冷卻至室溫，通過 Celite®過濾，除去溶劑並將殘餘物通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5)純化，得到淡黃色固體的標題化合物(0.018 g, 35%)。

LRMS (m/z): 437 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.47 - 1.76 (m, 2H), 2.11 - 2.33 (m, 1H), 3.10 - 3.31 (m, 1H), 3.37 - 3.55 (m, 1H), 3.68 - 3.82 (m, 4H), 3.91 - 4.10 (m, 1H), 4.19 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.71 (m, 1H), 4.92 - 5.08 (m, 1H), 6.82 - 6.99 (m, 1H), 7.30 - 7.42 (m, 1H), 8.33 (br. s., 2H), 8.49 - 8.62 (m, 2H), 8.69 (d, 1H)。

實施例 33

1-[4-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-2-甲基

丙-2-醇

a) 2-甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-醇

向微波反應器中裝填 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶(0.50 g, 2.58 mmol)、2,2-二甲基環氧乙烷(0.57 mL, 6.44 mmol)、碳酸銨(1.25 g, 3.84 mmol)和乙腈(5 mL)。將反應混合物在 130°C 下微波輻射 1 小時。過濾固體，用二氯甲烷洗滌並將濾液和洗滌液真空濃縮，得到油狀物的標題化合物(0.28 g, 42%)。

b) 1-[4-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基吡啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-2-甲基丙-2-醇

由 2-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-1-基}-2-氧代乙醇(製備例 7)和 2-甲基-1-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)-1H-吡啶-1-基]丙-2-醇(實施例 33a)出發，按照實施例 32 中所述的實驗步驟得到固體(57%)。

LRMS (m/z): 509 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.23 (s, 6H), 1.70 - 1.98 (m, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 1H), 3.10 - 3.32 (m, 1H), 3.38 - 3.58 (m, 1H), 3.67 - 3.83 (m, 2H), 3.89 - 4.09 (m, 2H), 4.19 (d, 2H), 4.23 - 4.39 (m, 2H), 4.55 - 4.77 (m, 1H), 4.98 (t, 1H), 6.82 - 6.95 (m, 1H), 7.11 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.66

(m, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.46 - 8.60 (m, 1H), 8.67 (d, 1H)。

實施例 34

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

向 Schlenk 管中裝填 2-((3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇(製備例 8, 0.080 g, 0.20 mmol)、(2-甲基吡啶-4-基)硼酸(0.041 g, 0.30 mmol)、2M 的碳酸銨水溶液(0.29 mL, 0.59 mmol)和 1,4-二噁烷(1mL)。將 Schlenk 管進行三次抽真空-氬氣回充的循環，然後加入[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯化鈣(II)與二氯甲烷的複合物(0.01 g, 0.01 mmol)。再進行三次抽真空-氬氣回充的循環後，密封 Schlenk 管並將混合物在 90°C 下攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，通過 Celite®過濾，除去溶劑並將殘餘物通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5)純化，得到淺橙色固體的標題化合物(0.036 g, 39%)。

LRMS (m/z): 462 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.73 - 2.02 (m, 3H), 2.12 - 2.33 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 3.12 - 3.30 (m, 1H), 3.37 - 3.61 (m, 2H), 3.69 - 3.85 (m, 1H), 3.95 - 4.13 (m, 1H), 4.20 - 4.43 (m, 2H), 4.66 (dd, 1H), 5.16 (t, 1H), 6.85 - 6.98 (m, 1H), 7.31 - 7.44 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.87 (br. s., 1H),

8.47 - 8.61 (m, 2H), 8.63 - 8.80 (m, 2H)。

實施例 35

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 2-((3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇(製備例 7)和(6-甲氧基吡啶-3-基)硼酸出發,按照實施例 17 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(58%),隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 478 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.74 - 0.97 (m, 2H), 1.00 - 1.34 (m, 1H), 1.70 - 2.03 (m, 3H), 2.13 - 2.33 (m, 1H), 3.11 - 3.31 (m, 1H), 3.34 - 3.51 (m, 1H), 3.51 - 3.85 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.13 - 4.43 (m, 2H), 4.70 (dd, 1H), 5.07 (t, 1H), 6.74 - 7.07 (m, 2H), 7.29 - 7.56 (m, 1H), 8.28 - 8.83 (m, 3H), 9.01 (s, 1H)。

實施例 36

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 2-((3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇(製備例 7)和(6-甲基吡啶-3-基)硼酸出發,按照實施例 17 中所述的實驗步驟

得到淡黃色固體(61%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 梯度)純化。

LRMS (m/z): 462 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 0.70 - 1.37 (m, 1H), 1.55 - 2.07 (m, 1H), 2.10 - 2.32 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.03 - 3.32 (m, 2H), 3.37 - 3.56 (m, 1H), 3.90 - 4.13 (m, 1H), 4.19 - 4.40 (m, 3H), 4.68 (dd, 1H), 5.03 - 5.25 (m, 1H), 6.76 - 7.21 (m, 1H), 7.29 - 7.42 (m, 2H), 8.28 - 8.40 (m, 1H), 8.50 - 8.81 (m, 3H), 9.28 (s, 1H)。

實施例 37

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

a)4-溴-2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶

向(4-溴吡啶-2-基)甲醇(0.30 g, 1.60 mmol)在二氯甲烷(8mL)和四氫呋喃(4 mL)中的溶液中加入吡啶鎢對甲苯磺酸鹽(0.080 g, 0.32 mmol)和 3,4-二氫-2H-吡喃(0.32 mL, 3.51 mmol)。將反應混合物在 50℃下攪拌 3.5 小時並在室溫下攪拌 60 小時。真空蒸發溶劑，並將殘餘物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 梯度)純化，得到無色油狀物的標題化合物(0.33 g, 76%)。

LRMS (m/z): 272, 274 (M+1, M+3)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.46 - 1.65 (m, 2H), 1.69 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 2.02 (m, 2H), 3.51 - 3.65 (m,

1H), 3.81 - 3.96 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.78 (t, 1H), 4.89 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H)。

b) 2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶

向 Schlenk 管中裝填 4-溴-2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶 (實施例 37a, 0.32 g, 1.18 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-聯-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷 (0.45 g, 1.76 mmol)、乙酸鉀 (0.35 g, 3.53 mmol) 和 1,4-二噁烷 (6 mL)。將 Schlenk 管進行三次抽真空-氬氣回充的循環，然後加入 [1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵] 二氯化鈮 (II) (0.058 g, 0.07 mmol)。再進行三次抽真空-氬氣回充的循環後，密封 Schlenk 管，攪拌混合物並在 80°C 下加熱過夜。冷卻混合物，通過矽藻土 (Celite®) 過濾並將溶劑濃縮至乾燥，得到黑色油狀物的標題化合物 (0.35 g, 93%)。

LRMS (m/z): 238(M+1)⁺。

c) 2-[(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-{2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-基}嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由 2-[(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇 (製備例 7) 和 2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶 (實施例 37b) 出發，按

照實施例 40 中所述的實驗步驟得到橙色油狀物(59%)。

LRMS (m/z): 562($M+1$)⁺。

d) 2-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

向 2-[(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-{2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-基}嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇(實施例 37c, 0.055 g, 0.10 mmol)的四氫呋喃(0.3 mL)溶液中, 加入 1N 鹽酸(0.30 mL, 0.30 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌 4.5 小時, 真空濃縮溶劑並加入飽和碳酸氫鈉水溶液直到將 pH 調節至 8。用乙酸乙酯($\times 3$)萃取混合物, 將合併的有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥並蒸乾溶劑。將粗產物通過製備型 HPLC(從水至甲醇的梯度)純化, 得到黃色固體的標題化合物(0.022 g, 47%)。

LRMS (m/z): 478 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.82 - 2.03 (m, 3H), 2.15 - 2.33 (m, 2H), 3.26 (dd, 2H), 3.35 - 3.58 (m, 1H), 3.94 - 4.13 (m, 1H), 4.20 - 4.46 (m, 2H), 4.65 (d, 1H), 4.91 (s, 2H), 5.11 - 5.27 (m, 1H), 6.92 (q, 1H), 7.31 - 7.45 (m, 1H), 7.85 - 8.03 (m, 2H), 8.43 - 8.61 (m, 2H), 8.61 - 8.84 (m, 2H)。

實施例 38

5-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸乙酯

a) 5-(6-{[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸乙酯

由 3-[(6-氯-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.300 g, 0.67 mmol) 和 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-羧酸乙酯(0.600 g, 2.17 mmol)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(72%)。將粗產物通過快速色譜法(己烷至己烷/乙酸乙酯 20:80)純化。

LRMS (m/z): 562(M+1)⁺。

b) 5-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-羧酸乙酯

由 5-(6-{[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸乙酯(實施例 38a)出發, 按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(89%)。

LRMS (m/z): 462(M+1)⁺。

c) 5-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸酯

由 5-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡唑并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-羧酸乙酯(實施例 38b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(72%)。將粗產物通過快速色譜法(從己烷至乙酸乙酯，然後至乙酸乙酯/乙醇 70:30 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 520 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.44 – 1.53 (m, 3H), 1.69 – 2.29 (m, 4H), 3.11 – 3.53 (m, 3H), 3.69 – 4.41 (m, 5H), 4.47 – 4.59 (m, 2H), 5.09 – 5.29 (m, 1H), 6.82 – 6.97 (m, 1H), 7.29 – 7.41 (m, 1H), 8.22 – 8.35 (m, 1H), 8.45 – 8.81 (m, 4H), 9.53 (s, 1H)。

實施例 39

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

將 2-甲氧基乙醇(0.11 mL, 1.45 mmol)加入到氫化鈉(60%的礦物油分散體, 0.10 g, 1.13 mmol)的四氫呋喃(1.5 mL)懸浮液中，並將混合物在室溫下攪拌 1 小時。然後加入(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.10 g, 0.22 mmol)，並將反應混合物回流攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾

燥並真空濃縮。將所得粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 90:10 的梯度)純化，得到固體的標題化合物(0.067 g，60%)。

LRMS (m/z) : 487(M+1)⁺。

b) 5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由 5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 39a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(100%)。

LRMS (m/z) : 387(M+1)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 39b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到灰白色固體(47%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 445 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.69 - 2.01 (m, 4H), 2.12 - 2.30 (m, 1H), 2.91 - 3.23 (m, 1H), 3.31 - 3.44 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.54 (t, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 1H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 3.96 - 4.08 (m, 1H), 4.14 - 4.32 (m, 2H), 4.62

- 4.84 (m, 3H), 6.78 - 6.96 (m, 1H), 7.29 - 7.39 (m, 1H), 8.33 - 8.54 (m, 2H), 8.60 (d, 1H)。

實施例 40

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a) (3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

將乙二醇(0.5 mL, 8.94 mmol)加入到叔丁醇鉀(0.08 g, 0.67 mmol)的 1,4-二噁烷(0.7 mL)懸浮液中，並將所得混合物在室溫下攪拌 15 分鐘。然後加入(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.10 g, 0.22 mmol)，並將反應混合物在 90°C 下攪拌過夜。冷卻至室溫後，將反應混合物在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層並用乙酸乙酯萃取水層。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並蒸乾。將所得粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化，得到固體的標題化合物(0.081 g, 77%)。

LRMS (m/z): 473(M+1)⁺。

b) (3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 40a)出發,按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(100%)。

LRMS (m/z): 373(M+1)⁺。

c)2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由(3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 40b)出發,按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到固體(46%),隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 431 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.67 - 1.81 (m, 1H), 1.82 - 1.99 (m, 1H), 2.09 - 2.29 (m, 1H), 2.97 - 3.26 (m, 2H), 3.33 - 3.58 (m, 2H), 3.66 - 3.81 (m, 1H), 3.92 - 4.10 (m, 3H), 4.13 - 4.35 (m, 3H), 4.61 - 4.87 (m, 4H), 6.83 - 6.95 (m, 1H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.59 (d, 1H)。

實施例 41

3-[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇

a) (3R)-3-{[5-氟-6-(3-羥基丙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]

吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和丙烷-1,3-二醇出發,按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到橙色油狀物(78%)。

LRMS (m/z): 487(M+1)⁺。

b)3-({5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)丙-1-醇

由(3R)-3-{[5-氟-6-(3-羥基丙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 41a)出發,按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到黃色固體二鹽酸鹽(97%)。

LRMS (m/z): 387(M+1)⁺。

c)3-[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇

由 3-({5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)丙-1-醇(實施例 41b)出發,按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(52%),隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 445 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.64 - 1.79 (m, 2H),

1.78 - 1.94 (m, 1H), 1.95 - 2.59 (m, 3H), 2.87 - 3.26 (m, 2H), 3.29 - 3.57 (m, 2H), 3.59 - 3.89 (m, 2H), 3.88 - 4.06 (m, 1H), 4.08 - 4.32 (m, 2H), 4.54 - 4.87 (m, 3H), 6.73 - 6.95 (m, 1H), 7.27 - 7.40 (m, 1H), 8.22 - 8.73 (m, 4H)。

實施例 42

2-[(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

a) (3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

將金屬鈉(0.039 g, 1.69 mmol)加入到甲醇(5 mL)中，並將混合物在室溫下攪拌直至金屬鈉被消耗。加入(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.300 g, 0.67 mmol)，將反應混合物在氮氣氣氛下回流攪拌過夜，然後冷卻至室溫，減壓除去溶劑並將殘餘物在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層並用鹽水洗滌、乾燥並真空濃縮，得到 0.297 g(100%產率)標題化合物，將其不經進一步純化用於下一合成步驟。

LRMS (m/z): 443(M+1)⁺。

b) 5-氟-6-甲氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基

嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 42a)出發，按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到淺白色固體(100%)。

LRMS (m/z): 343(M+1)⁺。

c)2-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 5-氟-6-甲氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 42b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(80%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 93:7 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 401 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.64 – 2.28 (m, 4H), 2.93 – 3.79 (m, 5H), 3.90 – 4.31 (m, 5H), 4.59 – 4.79 (m, 1H), 6.80 – 6.93 (m, 1H), 7.27 – 7.36 (m, 1H), 8.33 – 8.74 (m, 3H)。

實施例 43

5-氟-6-{(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基}氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-醇

a)5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-醇

在 80°C 下，將 2-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇(實施例 42c，0.086 g，0.21 mmol)在 4M 鹽酸的二噁烷(6

mL)溶液中的懸浮液在密封管中加熱過夜。然後將混合物冷卻至室溫並減壓除去揮發物，得到 0.078 g(100%產率)作為其鹽酸鹽的標題化合物。

LRMS (m/z) : 329(M+1)⁺。

b)5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-醇

由 5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-醇(實施例 43a)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(100%)。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z) : 387(M+1)⁺。

實施例 44

[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]乙酸苄酯

向 5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-醇(實施例 43b, 0.062 g, 0.16 mmol)的 N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)溶液中加入碳酸銀(I) (0.530 g, 1.92 mmol)和 2-溴乙酸苄酯(0.220 g, 0.96 mmol)，並將該混合物在室溫下攪拌 24 小時。然後將該混合物用水稀釋並將所得懸浮液用乙酸乙酯萃取。用水和鹽水洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發溶劑。

首先將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 90:10 的梯度)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 [0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化，得到 0.045 g(53%產率)為白色固體的標題化合物。

LRMS (m/z): 535 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.67 – 1.81 (m, 2H), 1.82 – 1.97 (m, 1H), 2.12 – 2.27 (m, 1H), 2.95 – 4.31 (m, 8H), 4.68 – 4.88 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.76 – 6.88 (m, 1H), 7.11 – 7.36 (m, 5H), 8.19 – 8.37 (m, 1H), 8.42 – 8.59 (m, 2H)。

實施例 45

2-{(3R)-3-[(6-乙氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

a) (3R)-3-[(6-乙氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和乙醇出發，按照實施例 15a 中所述的實驗步驟得到油狀物(63%)。

LRMS (m/z) : 457(M+1)⁺。

b) 6-乙氧基-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-[(6-乙氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 45a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(100%)。

LRMS (m/z): 357(M+1)⁺。

c)2-{(3R)-3-[(6-乙氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 6-乙氧基-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 45b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(42%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 梯度)純化。

LRMS (m/z): 415 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.43 - 1.56 (m, 3H), 1.75 (br. s., 2H), 1.90 (br. s., 1H), 2.21 (br. s., 1H), 2.91 - 3.28 (m, 2H), 3.31 - 3.64 (m, 2H), 3.73 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 4.15 - 4.36 (m, 2H), 4.50 - 4.86 (m, 3H), 6.89 (q, 1H), 7.33 (br. s., 1H), 8.34 - 8.61 (m, 3H)。

實施例 46

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸乙酯

a) (3R)-3-[(6-氟基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

在氮氣氣氛下，將(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5，0.892 g，2.00 mmol)、三丁基錫烷甲腈(1.26 g，3.99 mmol)、四(三苯基膦)鈀(0)(0.923 g，0.80 mmol)和雙(三-叔丁基膦)鈀(0)(0.408 g，0.80 mmol)的二噁烷(20 mL)溶液在密封管中加熱過夜。然後將反應混合物冷卻至室溫，用二氯甲烷稀釋並通過 Celite®過濾。該過濾後的溶液用水和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並減壓除去溶劑。將粗產物通過快速色譜法(己烷/乙酸乙酯從 0%至 100%)純化，得到 1.04 g 含有大部分標題化合物的半固體。

LRMS (m/z) : 438(M+1)⁺。

b)6-{[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸

將在實施例 46a 中得到的產物溶於 2-丙醇(4 mL)中和 2M 氫氧化鈉(15 mL)水溶液中，並在微波輻射下在 80°C 下加熱 35 分鐘。然後將反應混合物在二氯甲烷和水之間分配並分離各層。將水層用 2M 鹽酸酸化，並用二氯甲烷/甲醇(98:2)萃取數次。將合併的有機溶液經硫酸鎂乾燥，過濾並除去溶劑。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[在兩個洗脫系統中 0.1% v/v 氨] 0%至 100%)純化，得到 0.193 g(在兩步中的產率為 21%)白色固體的標題化合物。

LRMS (m/z) : 456(M+1)⁺。

c) 5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸乙酯

將 6-{[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸(實施例 46b, 0.299 g, 0.66 mmol)和濃硫酸(0.174 mL, 3.3 mmol)的乙醇(8mL)溶液加熱至 100°C 過夜。然後減壓除去揮發物，並將殘餘物在水和二氯甲烷之間分配。分離水層並通過緩慢加入稀的氫氧化鈉溶液將 pH 調節至 8，並用二氯甲烷萃取水層。將有機溶液用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並減壓除去溶劑，得到 0.101 g(30%產率)標題化合物。

LRMS (m/z): 385(M+1)⁺。

d) 5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸乙酯

由 5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-醇(實施例 46c)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(24%)。首先將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷/甲醇 0%至 15%)純化，並然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 [0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 443 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.37 – 1.53 (m, 3H), 1.62 – 1.96 (m, 4H), 3.07 – 3.83 (m, 3H), 3.97 – 4.10 (m,

1H), 4.17 – 4.73 (m, 5H), 5.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.82 – 6.95 (m, 1H), 7.29 – 7.42 (m, 1H), 8.47 – 8.76 (m, 3H)。

實施例 47

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-甲腈

a) 5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-甲腈

將(3R)-3-[(6-氟基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 46a, 0.150 g, 0.34 mmol)和濃硫酸(0.091 mL, 1.7 mmol)的乙醇(6mL)溶液加熱至 100°C 過夜。然後減壓除去揮發物，並將殘餘物在水和二氯甲烷之間分配。分離水層並通過緩慢加入碳酸氫鈉水溶液將 pH 調節至 8，並將其用二氯甲烷萃取。將有機溶液用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並減壓除去溶劑，得到 0.083 g 為深黃色固體(產率 63%)的標題化合物。

LRMS (m/z): 338($M+1$)⁺。

b) 5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-甲腈

由 5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-甲腈(實施例 47a)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到黃色固體(38%)。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為

洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 396 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.44 – 1.90 (m, 3H), 1.93 – 2.12 (m, 1H), 2.56 – 3.09 (m, 3H), 3.58 – 3.87 (m, 1H), 3.91 – 4.29 (m, 3H), 4.50 – 4.75 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.40 – 7.58 (m, 1H), 8.19 – 8.40 (m, 2H), 8.58 – 8.69 (m, 1H), 8.79 (s, 1H)。

實施例 48

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-甲醯胺

向 5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸乙酯(實施例 46d, 23 mg, 0.052 mmol)在四氫呋喃(2 mL)和水(0.5mL)的混合物溶液中加入幾滴濃氨水。將所得溶液在室溫下攪拌過夜，然後在水和二氯甲烷之間分配。分離有機層並用水和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並除去溶劑，得到 0.008 g(37% 產率)灰白色固體的標題化合物。

LRMS (m/z) : 414(M+1)⁺。

實施例 49

2-((3R)-3-{[5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a) (3R)-3-{[5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-(2,2,2-

三氟乙氧基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和 2,2,2-三氟乙醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到白色固體(92%)。

LRMS (m/z): 511(M+1)⁺。

b)5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺

由(3R)-3-{[5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 49a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(100%)。

LRMS (m/z): 411(M+1)⁺。

c)2-((3R)-3-{[5- 氟 -2- 吡 啶 并 [1,5-a] 吡 啶 -3- 基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-胺(實施例 49b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(32%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 469 (M+1)⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 1.69 - 1.85 (m, 2H), 1.86 - 2.04 (m, 1H), 2.12 - 2.38 (m, 1H), 2.92 - 3.26 (m, 2H), 3.28 - 3.65 (m, 2H), 3.68 - 3.83 (m, 1H), 3.95 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.36 (m, 2H), 4.69 - 5.08 (m, 3H), 6.85 - 7.00 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.49 - 8.61 (m, 1H)。

實施例 50

2-((3R)-3-{[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和 2,2-二氟乙醇出發，按照實施例 5 中所述的實驗步驟得到米黃色固體(99%)。

LRMS (m/z) : 493(M+1)⁺。

b)6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-{[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 50a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(100%)。

LRMS (m/z) : 393(M+1)⁺。

c)2-((3R)-3-{[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 50b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(40%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95 : 5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 451 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.64 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 2.05 (m, 1H), 2.12 - 2.35 (m, 1H), 2.94 - 3.29 (m, 2H), 3.29 - 3.61 (m, 2H), 3.66 - 3.79 (m, 1H), 3.93 - 4.10 (m, 1H), 4.16 - 4.37 (m, 2H), 4.58 - 4.96 (m, 3H), 6.24 (t, 1H), 6.84 - 7.00 (m, 1H), 7.32 - 7.45 (m, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.50 - 8.61 (m, 1H)。

實施例 51

2-((3R)-3-[(5-氟-6-異丙氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-[(5-氟-6-異丙氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和異丙醇出發，

按照實施例 15a 中所述的實驗步驟得到橙色油狀物 (92%)。

LRMS (m/z): 471(M+1)⁺。

b) 5-氟-6-異丙氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-[(5-氟-6-異丙氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 51a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽 (86%)。

LRMS (m/z): 371(M+1)⁺。

c) 2-{(3R)-3-[(5-氟-6-異丙氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 5-氟-6-異丙氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 51b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(29%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 429 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.47 (d, 6H), 1.65 - 1.80 (m, 2H), 1.82 - 1.94 (m, 1H), 2.09 - 2.28 (m, 1H), 2.87 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.57 (m, 2H), 3.67 - 3.79 (m, 1H), 3.93 - 4.08 (m, 1H), 4.11 - 4.30 (m, 2H), 4.61 - 4.85 (m, 1H), 5.42 - 5.64 (m, 1H), 6.74 - 6.95 (m, 1H), 7.28-7.33 (m,

1H), 8.28 - 8.58 (m, 3H)。

實施例 52

2-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

a)3-(4-氯-5-氟-6-嗎啉-4-基嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶

向 3-(4,6-二氯-5-氟嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(製備例 1d, 0.500 g, 1.77 mmol)在乙醇(20 mL)和四氫呋喃(10 mL)的混合物溶液中加入嗎啉(0.183 mL, 2.11 mmol)和三乙胺(0.295 mL, 2.12 mmol)。將所得混合物攪拌 3 小時，然後減壓除去揮發物。將殘餘物在水和二氯甲烷之間分配，分離有機層並用水、稀鹽酸和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並除去溶劑，得到 0.575 g(98%產率)灰白色固體的標題化合物。

LRMS (m/z): 334(M+1)⁺。

b)(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

向(3R)-3-羥基哌啶-1-羧酸叔丁酯(0.975 g, 4.84 mmol)的二噁烷(10 mL)溶液中加入叔丁醇鉀(0.370 g, 3.30 mmol)。將其在室溫下攪拌 15 分鐘，然後加入 3-(4-氯-5-氟-6-嗎啉-4-基嘧啶-2-基)吡啶并[1,5-a]吡啶(實施例 52a, 0.275 g, 0.82 mmol)。將所得的混合物加熱至 90°C

過夜，然後將其冷卻至室溫，並用乙酸乙酯稀釋，用水($\times 3$)和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並除去溶劑。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷到二氯甲烷/甲醇 94:6)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0% 至 100%)純化，得到白色固體的標題化合物(0.362 g, 88% 產率)。

LRMS (m/z) : 499(M+1)⁺。

c) 3-{5-氟-4-嗎啉-4-基-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡啶并[1,5-a]吡啶

由 (3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 52b)出發，按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到淺白色固體(95%)。

LRMS (m/z) : 399(M+1)⁺。

d) 2-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 3-{5-氟-4-嗎啉-4-基-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡啶并[1,5-a]吡啶(實施例 52c)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(74%)。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0% 至 100%)純

化。

LRMS (m/z): 457 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.70 – 2.27 (m, 4H), 3.18 – 3.76 (m, 4H), 3.76 – 3.92 (m, 7H), 3.94 – 4.33 (m, 2H), 5.20 – 5.35 (m, 1H), 6.81 – 6.93 (m, 1H), 7.27 – 7.36 (m, 1H), 8.26 – 8.40 (m, 1H), 8.47 – 8.63 (m, 2H)。

實施例 53

3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈

由 3-{5-氟-4-嗎啉-4-基-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡啶并[1,5-a]吡啶(實施例 52c, 0.135 mg, 0.34 mmol)出發, 按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(80%)。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 466 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.63 – 2.33 (m, 4H), 3.12 – 3.29 (m, 1H), 3.41 – 3.71 (m, 4H), 3.82 (m, 8H), 4.02 – 4.25 (m, 1H), 5.25 – 5.40 (m, 1H), 6.82 – 6.94 (m, 1H), 7.29 – 7.38 (m, 1H), 8.27 – 8.39 (m, 1H), 8.46 – 8.60 (m, 2H)。

實施例 54

5-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈

將在 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中的(R)-2-((5-氟-6-(哌啶-3-基氨基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)乙醇二鹽酸鹽(實施例 40b, 0.050 g, 0.13 mmol)、2-氯-5-氟基吡嗪(0.025 g, 0.18 mmol)和三乙胺(0.056 mL, 0.4 mmol)的混合物在 120°C 下微波加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並加入乙酸乙酯(10 mL)。將溶液用水(10 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。分離有機層, 經無水硫酸鎂乾燥, 過濾並減壓濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(5 mL), 過濾懸浮液並真空乾燥, 得到固體的標題化合物(0.012 g, 19%)。

LRMS (m/z): 476 (M+1)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.50 - 1.98 (m, 4H), 2.00 - 2.17 (m, 1H), 3.02 (dd, 2H), 3.68 - 3.87 (m, 2H), 4.14 (br. s., 1H), 4.42 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.75 (br. s., 1H), 4.93 (d, 1H), 6.94 - 7.10 (m, 1H), 7.30 (dd, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.80 (d, 1H)。

實施例 55

(5-((3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)吡嗪-2-基)甲醇

將在 N-甲基-2-吡咯啶酮(1.0 mL)中的(R)-5-氟-6-甲氧基-N-(哌啶-3-基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺

二鹽酸鹽(實施例 42b, 0.040 g, 0.12 mmol)、(5-氯吡嗪-2-基)甲醇(0.017 g, 0.12 mmol)和二乙基異丙胺(0.061 mL, 0.35 mmol)的混合物在 120°C 下微波加熱 19 小時。將反應混合物冷卻至室溫並加入乙酸乙酯(10 mL)。將溶液用水(10 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。分離有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮。將殘餘物通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/乙醇 95:5)純化，得到固體的標題化合物(0.007 mg, 13%)。

LRMS (m/z): 446 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.52 - 2.02 (m, 3H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 3.16 - 3.51 (m, 2H), 4.01 (dd, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.25 - 4.40 (m, 1H), 4.45 (dd, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.95 (d, 1H), 6.75 - 6.95 (m, 1H), 7.13 - 7.26 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39 - 8.56 (m, 2H), 8.64 (s, 1H)。

實施例 56

5-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}吡嗪-2-甲腈

在 120°C 下，將在 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中的(R)-5-氟-6-甲氧基-N-(哌啶-3-基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(實施例 42b, 0.054 g, 0.13 mmol)、2-氯-5-氟基吡嗪(0.054 g, 0.38 mmol)和碳酸鉀(0.090 g, 0.65 mmol)的混合物微波加熱 1 小時。將反應

混合物冷卻至室溫並加入乙酸乙酯(10 mL)。將溶液用水(10 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。分離有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(5 mL)，過濾懸浮液並真空乾燥，得到淡黃色固體的標題化合物(0.012 g, 19%)。

LRMS (m/z): 446 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.61 - 1.96 (m, 4H), 2.02 - 2.16 (m, 1H), 2.98 - 3.22 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.10 - 4.24 (m, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 7.04 (d, 1H), 7.30 (dd, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.81 (d, 1H)。

實施例 57

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)嘧啶-5-甲腈

在 120°C 下，將在 N,N-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中的 (R)-2-((5-氟-6-(哌啶-3-基氨基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氧基)乙醇二鹽酸鹽(實施例 40b, 0.060 g, 0.16 mmol)、2-氯嘧啶-5-甲腈(0.033 g, 0.24 mmol)和三乙胺(0.070 mL, 0.50 mmol)的混合物微波加熱 2 小時。將反應混合物冷卻至室溫並加入乙酸乙酯(10 mL)。將溶液用水(10 mL)和鹽水(20 mL)洗滌。分離有機層，經無水硫酸鎂乾燥，過濾並減壓濃縮。將殘餘物溶於二氯甲烷(7 mL)，過濾該懸浮液並真空乾燥，得到固體的標題化合物

(0.025 g, 33%)。

LRMS (m/z): 476 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 1.44 - 1.96 (m, 4H), 2.00 - 2.22 (m, 1H), 2.84 - 3.15 (m, 2H), 3.67 - 3.85 (m, 2H), 4.06 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 4.68 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 5.07 (dd, 1H), 6.94 - 7.09 (m, 1H), 7.22 - 7.38 (m, 2H), 8.33 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.80 (d, 2H)。

實施例 58

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

a) (3R)-3-({5-氟-6-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和(2S)-1-甲氧基丙-2-醇出發，按照實施例 15a 中所述的實驗步驟得到油狀物(72%)。

LRMS (m/z): 501($M+1$)⁺。

b) 5-氟-6-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-({5-氟-6-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-

吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 58a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(98%)。

LRMS (m/z): 401(M+1)⁺。

c)2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由 5-氟-6-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(實施例 58b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(24%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 459 (M+1)⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.24 – 1.33 (m, 3H), 1.45 – 1.52 (m, 3H), 1.69 – 1.81 (m, 2H), 1.90 (s, 1H), 2.15 – 2.28 (m, 1H), 2.92 – 3.23 (m, 2H), 3.26 – 3.40 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.52 – 3.81 (m, 2H), 3.96 – 4.12 (m, 1H), 4.18 – 4.31 (m, 1H), 4.65 – 4.83 (m, 1H), 5.52 – 5.67 (m, 1H), 6.81 – 6.98 (m, 1H), 7.30 – 7.37 (m, 1H), 8.30 – 8.70 (m, 3H)。

實施例 59

(2S)-2-[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基}氨基

基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇

向 0°C 冷卻的 2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇(實施例 58c, 0.053 g, 0.12 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液中加入 1M 三溴化硼的二氯甲烷溶液(0.24 mL, 0.24 mmol)。將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時並濃縮至乾燥。加入在甲醇中的 7N 氨和甲醇的混合物(1:1)(2 mL)，並將所得懸浮液濃縮至乾燥。將粗產物通過製備型 HPLC(從水至甲醇的梯度)純化，得到白色固體的純的標題化合物(0.021 g, 41%)。

LRMS (m/z): 445 (M+1)⁺。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 – 1.33 (m, 2H), 1.42 – 1.51 (m, 3H), 1.70 – 2.30 (m, 4H), 2.95 – 3.24 (m, 2H), 3.30 – 4.12 (m, 4H), 4.23 (d, 1H), 4.77 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.27 – 7.41 (m, 3H), 8.26 – 8.68 (m, 3H)。

實施例 60

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和(2R)-1-甲氧基丙-2-醇出發，按照實施例 15a 中所述的實驗步驟得到無色油狀物(72%)。

LRMS (m/z): 501(M+1)⁺。

b) 5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 60a)出發，按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到黃色油狀物(100%)。

LRMS (m/z): 401(M+1)⁺。

c) 2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由 5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 60b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(46%)，隨後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 459 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.36 – 1.50 (m, 3H),

1.71 (m, 2H), 1.82 – 1.94 (m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.92 – 3.39 (m, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.48 – 3.61 (m, 2H), 3.67 – 3.76 (m, 2H), 3.95 – 4.05 (m, 1H), 4.16 – 4.25 (m, 2H), 4.66 – 4.77 (m, 1H), 5.47 – 5.63 (m, 1H), 6.76 – 6.91 (m, 1H), 7.26 – 7.36 (m, 1H), 8.31 – 8.66 (m, 3H)。

實施例 61

(2R)-2-[(5-氟-6-[(3R)-1-乙醇鹽基吡啶-3-基]氨基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇

由 2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)吡啶-1-基]-2-氧代乙醇(實施例 60c)出發，按照實施例 59 中所述的實驗步驟得到白色固體(90%)。

LRMS (m/z): 445 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (dd, 3H), 1.68 – 1.79 (m, 2H), 1.85 – 1.92 (m, 1H), 2.16 – 2.24 (m, 1H), 2.83 – 3.22 (m, 3H), 3.35 – 3.56 (m, 2H), 3.66 – 3.76 (m, 1H), 3.83 – 3.89 (m, 2H), 3.99 (dd, 4.2 Hz, 1H), 4.14 – 4.27 (m, 2H), 4.66 – 4.81 (m, 1H), 5.41 – 5.52 (m, 1H), 6.82 – 6.92 (m, 1H), 7.27 – 7.37 (m, 1H), 8.29 – 8.63 (m, 3H)。

實施例 62

2-[(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]吡啶-1-基]-2-氧代乙醇

由 3-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈(製備例 7b)出發，按照實施例 17 中所述的實驗步驟得到黃色固體(18%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 448 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69 – 2.01 (m, 3H), 2.21 (d, 1H), 3.13 – 3.51 (m, 4H), 3.77 (d, 1H), 3.92 – 4.08 (m, 1H), 4.19 – 4.40 (m, 3H), 4.66 (d, 1H), 5.13 (s, 1H), 6.80 – 6.95 (m, 1H), 7.29 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.56 (m, 1H), 8.38 – 8.82 (m, 5H), 9.37 (s, 1H)。

實施例 63

2-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

a) (3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

將金屬鈉(0.031 g, 1.34 mmol)加入到甲醇(8 mL)中，並將混合物在室溫下攪拌，直至金屬鈉被消耗。加入(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 9, 0.300 g, 0.67 mmol)，將反應混合物在室溫下攪拌過夜。過濾已形成的固體，並真空濃縮清液，得到 0.297 g(100%產率)標題化合物，將其不經進一步純化用於下一合成步驟。

LRMS (m/z) : 444(M+1)⁺。

b) 3-{5-氟-4-甲氧基-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡唑并[1,5-a]吡啶

由(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 63a)出發，按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到淺白色固體(55%)。

LRMS (m/z) : 344(M+1)⁺。

c) 2-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 3-{5-氟-4-甲氧基-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡唑并[1,5-a]吡啶(實施例 63b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(38%)。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至 95:5 二氯甲烷/甲醇)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 402 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.89 - 2.33 (m, 4H), 3.16 - 3.69 (m, 4H), 3.77 - 4.44 (m, 6H), 5.29 (dt, 1H), 6.82 - 6.99 (m, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 1H), 8.35 - 8.47 (m, 1H), 8.49 - 8.68 (m, 2H)。

實施例 64

3-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈

由 3-{5-氟-4-甲氧基-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡啶并[1,5-a]吡啶(實施例 63b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(43%)。將粗產物首先通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15 的梯度)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 [0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 411 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.72 – 2.29 (m, 4H), 3.28 – 3.64 (m, 4H), 3.64 – 3.89 (m, 2H), 4.17 (d, 3H), 5.27 – 5.43 (m, 1H), 6.85 – 6.98 (m, 1H), 7.32 – 7.45 (m, 1H), 8.33 – 8.48 (m, 1H), 8.48 – 8.66 (m, 2H)。

實施例 65

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

在 80°C 下，將在二甲基亞碲(10 mL)中的(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 9，0.250 g，0.56 mmol)和氟化銫

(0.42 g, 2.77 mmol)的混合物攪拌 2 小時。然後將混合物冷卻至室溫，並加入乙二醇(0.310 mL, 5.56 mmol)。將溶液在 80°C 下攪拌 1 小時並在室溫下攪拌 16 小時，然後將其在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層並用水和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並真空除去溶劑。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化，得到白色固體的標題化合物(87%產率)。

LRMS (m/z): 474(M+1)⁺。

b) 2-({5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)乙醇

向(3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 65a, 0.229 g, 0.48 mmol)的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入三氟乙酸(0.37 mL)，並將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。減壓蒸發揮發物，將殘餘物用飽和碳酸氫鈉水溶液(30 mL)處理並劇烈攪拌 1 小時。然後將產物用二氯甲烷(×3)萃取，並用鹽水洗滌合併的有機層，經硫酸鎂乾燥並蒸乾，得到白色固體的標題化合物(0.174 g, 96%)。

LRMS (m/z): 374(M+1)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

將在 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中的 2-({5-氟-6-(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)

乙醇(實施例 65b, 0.087 g, 0.23 mmol)、2-羥基乙酸(0.021 g, 0.28 mmol)、1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸鹽(0.106 g, 1.20 mmol)和三乙胺(0.097 mL, 0.70 mmol)的混合物在室溫下攪拌 64 小時。將所得混合物在飽和碳酸氫鈉水溶液和乙酸乙酯之間分配,分離有機層並用乙酸乙酯萃取水相兩次。將合併的有機層用水、鹽水洗滌,經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將所得粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 92:8 的梯度)純化,得到白色固體的標題化合物(0.048 g, 48%)。

LRMS (m/z): 432 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.92 – 2.33 (m, 4H), 3.17 – 3.75 (m, 4H), 3.81 – 4.40 (m, 5H), 4.61 – 4.73 (m, 2H), 5.23 – 5.37 (m, 1H), 6.84 – 6.97 (m, 1H), 7.29 – 7.42 (m, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.46 – 8.66 (m, 2H)。

實施例 66

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基噻啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

將 3-[(2,5-二氧代吡咯啶-1-基)氧基]-3-氧代丙腈(按照 BE875054(A1)所述製備, 0.051 g, 0.28 mmol)加入到 2-({5-氟 6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基噻啶-4-基}氧基)乙醇(實施例 65b, 0.087 g, 0.23 mmol)和三乙胺(0.065 mL, 0.47 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中。將所

得混合物在室溫下攪拌 68 小時。加入飽和碳酸氫鈉水溶液(20 mL)，並將混合物劇烈攪拌 30 分鐘。然後加入二氯甲烷，分離有機層並將水相用更多的二氯甲烷萃取兩次。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將所得粗產物首先通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 92:8 的梯度)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化，得到白色固體的標題化合物(0.049 g，48%)。

LRMS (m/z): 441 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.85 – 2.31 (m, 4H), 3.19 – 3.92 (m, 5H), 3.95 – 4.18 (m, 3H), 4.63 – 4.74 (m, 2H), 5.26 – 5.44 (m, 1H), 6.85 – 6.98 (m, 1H), 7.33 – 7.45 (m, 1H), 8.28 – 8.43 (m, 1H), 8.48 – 8.64 (m, 2H)。

實施例 67

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

將在四氫呋喃(2 mL)中的(3R)-3-[(6-氟-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 9，0.250 g，0.56 mmol)和 1-甲基哌嗪(0.224 g，2.23 mmol)的混合物在回流溫度攪拌過夜。然後將反應混合物

在水和乙酸乙酯之間分配，分離有機層，用乙酸乙酯萃取水相兩次。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得到油狀物的標題化合物(0.285 g, 100%)。

LRMS (m/z): 512(M+1)⁺。

b) 3-{5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡啶并[1,5-a]吡啶

向(3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 67a, 0.285 g, 0.56 mmol)的二噁烷(3 mL)溶液中加入 4M 鹽酸溶液(2.6 mL)，並將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。減壓蒸發揮發物，得到褐色固體的以二氯水合物形式的標題化合物(0.270 g, 100%)。

LRMS (m/z): 412(M+1)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

將在 N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中的 2-羥基乙酸(0.040 g, 0.53 mmol)和 1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-B]吡啶鎘-3-氧化物六氟磷酸鹽(0.220 g, 0.58 mmol)的混合物在室溫下攪拌 30 分鐘。加入 3-{5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡啶并[1,5-a]吡啶二氯水合物鹽(實施例 67b, 0.198 g, 0.48 mmol)和三乙胺(0.335 mL, 2.4 mmol)的 N,N-二甲基甲醯

胺(1.5 mL)溶液，並將所得混合物在室溫下攪拌過夜。然後加入水，並用二氯甲烷($\times 3$)萃取產物。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將所得粗產物通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化，得到白色固體的標題化合物(0.062 g, 27%)。

LRMS (m/z): 470 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.90 – 2.26 (m, 4H), 2.27 – 2.52 (m, 3H), 2.66 (s, 4H), 3.12 – 4.38 (m, 11H), 5.28 (s, 1H), 6.81 – 6.96 (m, 1H), 7.28 – 7.38 (m, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.45 – 8.62 (m, 2H)。

實施例 68

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

將 3-[(2,5-二氧代吡咯啶-1-基)氧基]-3-氧代丙腈(按照 BE875054(A1) 所述製備, 0.175 g, 0.96 mmol)加入到 3-{5-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡啶并[1,5-a]吡啶二氯水合物鹽(實施例 67b, 0.198 g, 0.48 mmol)和三乙胺(0.335 mL, 2.41 mmol)的二氯甲烷(25 mL)溶液中。將所得混合物在室溫下攪拌過夜，然後將其用二氯甲烷稀釋。將溶液用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將所得粗產物通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗

脫液 0%至 100%)純化，得到白色固體的標題化合物(0.018 g，8%)。

LRMS (m/z): 479 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.85 – 2.31 (m, 4H), 2.47 (d, 7H), 3.09 – 3.96 (m, 9H), 4.01 – 4.27 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 6.75 – 6.98 (m, 1H), 7.29 – 7.42 (m, 1H), 8.20 – 8.42 (m, 1H), 8.42 – 8.63 (m, 2H)。

實施例 69

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯

將(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 9，0.250 g，0.56 mmol)和 2-氨基乙醇(0.340 g，5.58 mmol)的二噁烷(2 mL)溶液在回流溫度攪拌過夜。然後將反應混合物在水和乙酸乙酯之間分配，分離有機層，用乙酸乙酯萃取水相兩次。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得到油狀物的標題化合物(0.264 g，100%)。

LRMS (m/z) : 473(M+1)⁺。

b)2-({5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)乙醇

由 (3R)-3-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 69a, 0.263 g, 0.56 mmol)出發, 按照實施例 67b 中所述的實驗步驟製備得到以二氯水合物鹽形式的標題化合物(100%產率)。

LRMS (m/z): 373(M+1)⁺。

c) 2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由 2-({5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)乙醇二氯水合物鹽(實施例 69b, 0.156 g, 0.42 mmol)出發, 按照實施例 67c 中所述的實驗步驟製備。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.072 g, 39%)。

LRMS (m/z): 431 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.89 – 2.27 (m, 4H), 3.17 – 4.01 (m, 9H), 4.01 – 4.39 (m, 2H), 5.21 – 5.40 (m, 2H), 6.81 – 6.95 (m, 1H), 7.28 – 7.38 (m, 1H), 8.30 – 8.44 (m, 1H), 8.45 – 8.66 (m, 2H)。

實施例 70

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

由 2-({5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)乙醇二氯水合物鹽(實施例 69b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(42%)。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 440 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.86 – 2.34 (m, 4H), 3.14 – 4.23 (m, 11H), 5.20 – 5.47 (m, 2H), 6.77 – 6.98 (m, 1H), 7.26 – 7.43 (m, 1H), 8.27 – 8.46 (m, 1H), 8.46 – 8.65 (m, 2H)。

實施例 71

2-((3R)-3-{{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 9，0.300 g，0.67 mmol)和(2-甲基吡啶-4-基)硼酸出發，按照實施例 34 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(95%)，隨後通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 505(M+1)⁺。

b) 3-{5-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)-6-[(3R)-哌啶-3-基氧

基]嘧啶-2-基}吡唑并[1,5-a]吡啶

由(3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 71a, 0.326 g, 0.65 mmol)出發, 按照實施例 67b 中所述的實驗步驟製備, 得到以二氯水合物鹽形式的標題化合物(100%產率)。

LRMS (m/z): 405(M+1)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 3-{5-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡唑并[1,5-a]吡啶二氯水合物鹽(實施例 71b, 0.179 g, 0.44 mmol)出發, 按照實施例 67c 中所述的實驗步驟製備。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化, 隨後在甲醇(5 mL)、水(1 mL)和幾滴 2 M 氫氧化鈉溶液的混合物中攪拌 3 小時。然後將產物用二氯甲烷(×3)萃取, 並將有機溶液用水和鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥, 過濾並真空除去溶劑, 得到白色固體的純的標題化合物(0.082 g, 40%)。

LRMS (m/z): 463 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.93 – 2.34 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 3.21 – 4.46 (m, 7H), 5.43 (s, 1H), 6.86 – 7.01 (m, 1H), 7.31 – 7.49 (m, 1H), 7.80 – 8.00 (m, 2H), 8.48 (t,

1H), 8.53 – 8.60 (m, 1H), 8.61 – 8.77 (m, 2H)。

實施例 72

3-((3R)-3-{[5- 氟 -6-(2- 甲基吡啶 -4- 基)-2- 吡啶 并 [1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 3-{5-氟-4-(2-甲基吡啶-4-基)-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡啶并[1,5-a]吡啶二氯水合物鹽(實施例 71b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(49%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 472 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.89 – 2.42 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 3.21 – 4.30 (m, 6H), 5.49 (s, 1H), 6.84 – 7.04 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.77 – 8.00 (m, 2H), 8.42 – 8.52 (m, 1H), 8.52 – 8.60 (m, 1H), 8.60 – 8.80 (m, 2H)。

實施例 73

3-[(3R)-3-({5- 氟 -6-[2-(羥 甲 基) 吡 啶 -4- 基]-2- 吡 啶 并 [1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

a)(3R)-3-[(5- 氟 -2- 吡 啶 并 [1,5-a]吡啶 -3-基 -6-{2-[(四 氫 -2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-基}嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由 (3R)-3-[(6- 氯 -5- 氟 -2- 吡 啶 并 [1,5-a]吡啶 -3-基嘧啶 -4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 9，0.150 g，0.34

mmol)和 2-[(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(實施例 37b)出發，按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到灰白色固體(90%)，隨後通過快速色譜法(從己烷至己烷/乙酸乙酯 30:70 的梯度)純化。

LRMS (*m/z*): 606(*M*+1)⁺。

b) (4-{5-氟-6-[(3*R*)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-基)甲醇

向(3*R*)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基-6-{2-[(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-基}嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 73a, 0.182 g, 0.30 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液中加入 2M 鹽酸(0.45 mL)。將所得溶液在 60°C 下攪拌 5 小時，並在室溫下攪拌 16 小時。然後將其用水稀釋，用 2M 氫氧化鈉溶液鹼化，並用二氯甲烷(×3)萃取。合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並除去溶劑，得到灰白色固體的標題化合物(0.126 g, 100%)。

LRMS (*m/z*): 421(*M*+1)⁺。

c) 3-[(3*R*)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

由(4-{5-氟-6-[(3*R*)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-*a*]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-基)甲醇(實施例 73b)出發，按

照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(34%)。將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷至 90:10 二氯甲烷/甲醇)純化。

LRMS (m/z): 488 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.92 – 2.38 (m, 3H), 3.02 – 4.37 (m, 7H), 4.92 (s, 2H), 5.34 – 5.57 (m, 1H), 6.86 – 7.05 (m, 1H), 7.33 – 7.51 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.44 – 8.53 (m, 1H), 8.53 – 8.61 (m, 1H), 8.62 – 8.75 (m, 1H), 8.75 – 8.84 (m, 1H)。

實施例 74

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由(4-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-基)甲醇(實施例 73b)出發,按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(58%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 90:10 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 479 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.78 – 2.43 (m, 4H), 3.24 – 4.24 (m, 7H), 4.94 (s, 2H), 5.42 – 5.57 (m, 1H), 6.89 – 7.03 (m, 1H), 7.37 – 7.49 (m, 1H), 7.90 – 8.12 (m, 2H), 8.40 – 8.51 (m, 1H), 8.57 (t, 1H), 8.62 – 8.73 (m, 1H), 8.78 (t, 1H)。

實施例 75

1-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氧基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-醇

a)(3R)-3-{[5-氟-6-(4-羥基哌啶-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

在 110°C 下，將在二甲基乙醯胺(2 mL)中的(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 9，0.300 g，0.67 mmol)和哌啶-4-醇(0.271 g，2.68 mmol)的混合物攪拌 1 小時。然後將反應混合物在水和乙酸乙酯之間分配，分離有機層，用乙酸乙酯萃取水相兩次。將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮，得到油狀物的標題化合物(0.332 g，100%)。

LRMS (m/z)：513(M+1)⁺。

b)1-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}哌啶-4-醇

由(3R)-3-{[5-氟-6-(4-羥基哌啶-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 75a，0.332 g，0.65 mmol)出發，按照實施例 67b 中所述的實驗步驟得到以二氯水合物鹽形式的標題化合物(100%產率)。

LRMS (m/z)：413(M+1)⁺。

c) 1-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氧基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-醇

由 1-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}哌啶-4-醇二氯水合物鹽(實施例 75b, 0.133 g, 0.32 mmol)出發, 按照實施例 67c 中所述的實驗步驟製備。將粗產物通過快速色譜法(從 100%二氯甲烷至 100%甲醇梯度)純化, 得到白色固體的純的標題化合物(0.106 g, 70%)。

LRMS (m/z): 471 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.07 – 2.15 (m, 10H), 2.91 – 3.11 (m, 2H), 3.53 – 4.34 (m, 6H), 4.38 – 4.63 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 5.00 – 5.36 (m, 1H), 6.91 – 7.12 (m, 1H), 7.34 – 7.60 (m, 1H), 8.23 – 8.42 (m, 1H), 8.48 – 8.66 (m, 1H), 8.69 – 8.86 (m, 1H)。

實施例 76

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-羥基哌啶-1-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 1-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}哌啶-4-醇二氯水合物(實施例 75b)出發, 按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(62%)。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至 90:10 二氯甲烷/甲醇)純化, 然後通過反相色譜法(來自 Waters®

的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 488 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.62 – 2.35 (m, 8H), 3.12 – 4.33 (m, 12H), 5.31 (s, 1H), 6.79 – 6.96 (m, 1H), 7.28 – 7.39 (m, 1H), 8.27 – 8.44 (m, 1H), 8.45 – 8.61 (m, 2H)。

實施例 77

2-{(3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基](甲基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

在室溫下，將在 N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中的 2-羥基乙酸(0.016 g, 0.21 mmol)和 1-[雙(二甲基氨基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎗-3-氧化物六氟磷酸鹽(0.082 g, 0.22 mmol)的混合物攪拌 15 分鐘。加入 5-氟-N-甲基-6-(2-甲基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 21b, 0.075 g, 0.18 mmol)和三乙胺(0.150 mL, 1.1 mmol)，並將所得混合物在室溫下攪拌 2 小時。然後加入水(50 mL)和 2M 氫氧化鈉水溶液(5 mL)，並將所得溶液攪拌 30 分鐘。然後將產物用乙酸乙酯($\times 3$)萃取，將合併的有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷至 92:8 二氯甲烷/甲醇)純化，得到白色固體的

標題化合物(0.055g, 64%)。

LRMS (m/z): 476 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.62 – 2.25 (m, 4H), 2.50 – 3.34 (m, 8H), 3.41 – 3.78 (m, 2H), 4.03 – 4.35 (m, 2H), 4.41 – 4.61 (m, 1H), 4.61 – 5.03 (m, 1H), 6.80 – 6.95 (m, 1H), 7.31 (q, 1H), 7.73 – 7.98 (m, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.49 – 8.59 (m, 1H), 8.59 – 8.74 (m, 2H)。

實施例 78

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

a) (3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-{2-[(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-基}嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氟-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.250 g, 0.56 mmol)和 2-[(四氫-2*H*-吡喃-2-基氧基)甲基]-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(實施例 37b, 0.268 g, 0.84 mmol)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到灰白色固體(90%)。

LRMS (m/z): 605($M+1$)⁺。

b) (4-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-基)甲醇

由(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-{2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-4-基}嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 78a)出發，按照實施例 73b 中所述的實驗步驟得到白色固體(99%)。

LRMS (m/z): 420(M+1)⁺。

c) 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

由(4-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-基)甲醇(實施例 78b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(31%)。將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷至 92:8 二氯甲烷/甲醇)純化。

LRMS (m/z): 487 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.74 – 2.33 (m, 4H), 3.18 – 4.60 (m, 8H), 4.82 – 4.98 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 6.77 – 7.05 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.79 – 8.07 (m, 2H), 8.36 – 8.86 (m, 4H)。

實施例 79

5-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸

向在四氫呋喃(3 mL)和水(3 mL)的混合物中的 5-(5-氟

-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸乙酯(實施例 38c, 0.120 g, 0.23 mmol)溶液中加入 2M 氫氧化鈉水溶液(0.580 mL), 並將所得溶液在室溫下攪拌過夜。然後用水稀釋反應混合物並酸化至 pH= 5, 直接注入用於通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 [0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.039 g, 34%)。

LRMS (m/z): 492(M+1)⁺。

實施例 80

2-{(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-吡啶-4-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 3-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈(製備例 7b)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到暗黃色固體(79%)。

LRMS (m/z): 448 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67 – 2.04 (m, 3H), 2.11 – 2.29 (m, 1H), 3.10 – 3.34 (m, 2H), 3.39 – 3.56 (m, 2H), 3.64 – 3.83 (m, 1H), 3.95 – 4.12 (m, 1H), 4.32 (d, 1H), 4.58 – 4.76 (m, 1H), 5.08 – 5.22 (m, 1H), 6.85 – 6.94 (m, 1H), 7.30 – 7.42 (m, 1H), 8.00 (d, 2H), 8.53 (dt 2H), 8.61 – 8.84 (m, 3H)。

實施例 81

2-[(3R)-3-({6-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由 2-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇(製備例 7, 0.098 g, 0.24 mmol)和 N,N-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶-2-胺(按照實施例 37b 所述由 5-溴-N,N-二甲基吡啶-2-胺製備)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 98:2)純化, 然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.040 g, 34%)。

LRMS (m/z): 491 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67 – 2.38 (m, 4H), 3.06 – 3.29 (m, 6H), 3.33 – 5.09 (m, 9H), 6.53 – 6.71 (m, 1H), 6.79 – 6.97 (m, 1H), 7.28 – 7.39 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.45 – 8.79 (m, 3H), 9.04 (s, 1H)。

實施例 82

2-{(3R)-3-[(5-氟-2'-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-4,5'-聯嘧啶-6-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 2-{(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇(製備例 7, 0.098 g, 0.24 mmol)和 2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)嘧啶(按照實施例 37b 所述由 5-溴-2-甲基嘧啶製備)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5)純化, 然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.049 g, 44%)。

LRMS (m/z): 463 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.68 – 2.40 (m, 4H), 2.85 (s, 3H), 3.09 – 4.75 (m, 8H), 5.06 – 5.31 (m, 1H), 6.79 – 6.98 (m, 1H), 7.26 – 7.42 (m, 1H), 8.32 – 8.86 (m, 3H), 9.39 (s, 2H)。

實施例 83

2-((3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和 2-乙氧基乙醇出發, 按照實施例 15a 中所述的實驗步驟得到無色固體

(63%)。

LRMS (m/z) : 501(M+1)⁺。

b) 3-{4-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡唑并[1,5-a]吡啶

由(3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 83a)出發，按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到油狀物(100%)。

LRMS (m/z) : 401(M+1)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 3-{4-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]嘧啶-2-基}吡唑并[1,5-a]吡啶(實施例 83b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(51%)，隨後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 459 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 – 1.29 (m, 3H), 1.65 – 1.94 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.92 – 3.20 (m, 2H), 3.29 – 3.66 (m, 3H), 3.66 – 3.78 (m, 1H), 3.81 – 3.90 (m, 2H), 3.95 – 4.04 (m, 1H), 4.14 – 4.32 (m, 2H), 4.60 – 4.78 (m, 3H), 6.85 (q, 1H), 7.26 – 7.36 (m, 1H), 8.28 – 8.70 (m,

3H)。

實施例 84

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-{6-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.250 g, 0.56 mmol)和 2-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(按照實施例 37a 和 37b 所述由(5-溴嘧啶-2-基)甲醇製備)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物通過快速色譜法(己烷至己烷/乙酸乙酯 20:80)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.237 g, 70%)。

LRMS (m/z): 605(M+1)⁺。

b) (5-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-基)甲醇

由(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-{6-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 84a)出發, 按照實施例 73b 中所述的實驗步驟得到白色固體(100%)。

LRMS (m/z) : 420(M+1)⁺。

c) 2-[(3R)-3-({5-氟-6-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

由(5-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-基)甲醇(實施例 84b, 0.065 g, 0.16 mmol)出發, 按照實施例 67c 中所述的實驗步驟製備。將粗產物首先通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化, 然後通過製備型 HPLC(從水至甲醇的梯度)純化, 得到白色固體的純的標題化合物(0.005 g, 7%)。

LRMS (m/z): 478 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.68 – 2.30 (m, 3H), 2.98 – 4.95 (m, 11H), 5.01 – 5.23 (m, 1H), 6.82 – 6.98 (m, 1H), 7.29 – 7.57 (m, 2H), 8.39 – 8.60 (m, 2H), 8.60 – 8.80 (m, 1H), 9.32 (s, 1H)。

實施例 85

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

由(5-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-2-基)甲醇(實施例 84b, 0.023 g, 0.06 mmol)出發, 按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得

到灰白色固體(23%)。將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷至 90:10 二氯甲烷/甲醇)純化。

LRMS (m/z): 487 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.13 – 2.40 (m, 2H), 3.08 – 4.97 (m, 9H), 6.77 – 7.02 (m, 1H), 7.31 – 7.43 (m, 1H), 7.43 – 7.58 (m, 1H), 8.34 – 8.83 (m, 3H), 9.25 (d, 1H)。

實施例 86

2-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 2-((3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇(製備例 7, 0.098 g, 0.24 mmol)和 2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(按照實施例 37b 所述由 4-溴-2,6-二甲基吡啶製備)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 98:2)純化, 然後通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液[0.1% v/v 緩衝的甲酸銨] 0%至 100%)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.014 g, 12%)。

LRMS (m/z): 476 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.76 – 2.32 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 2.96 – 5.39 (m, 9H), 6.76 – 6.99 (m, 1H), 7.35

(q, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.41 – 8.61 (m, 2H), 8.70 (m, 1H)。

實施例 87

3-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

a)(3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.300 g, 0.67 mmol)和 2,6-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(按照實施例 37b 中所述的由 4-溴-2,6-二甲基吡啶製備)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.149 g, 43%)。

LRMS (m/z): 519(M+1)⁺。

b) 6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

向(3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 87a, 0.149 g, 0.29 mmol)的二噁烷(2 mL)溶液中加入在二噁烷(1.5 mL)中的 4M 鹽酸溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後減壓除去揮發物, 得到 0.141

g(100%產率)以二氯水合物鹽形式的標題化合物。

LRMS (m/z): 418(M+1)⁺。

c) 3-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 87b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(77%)。將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 90:10)純化。

LRMS (m/z): 485 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.74 – 2.33 (m, 4H), 2.67 (s, 6H), 2.99 – 5.28 (m, 8H), 6.80 – 7.03 (m, 1H), 7.31 – 7.47 (m, 1H), 7.58 – 7.76 (m, 2H), 8.39 – 8.60 (m, 2H), 8.60 – 8.78 (m, 1H)。

實施例 88

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[5-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-{5-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶

-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5, 0.335 g, 0.56 mmol)和 3-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼雜環戊烷-2-基)吡啶(按照實施例 37a 和 37b 所述由(5-溴吡啶-3-基)甲醇製備)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物通過快速色譜法(己烷至己烷/乙酸乙酯 20:80)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.335 g, 99%)。

LRMS (m/z): 605(M+1)⁺。

b) (5-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-3-基)甲醇

向(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-{5-[(四氫-2H-吡喃-2-基氧基)甲基]吡啶-3-基}嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 88a, 0.335 g, 0.56 mmol)的四氫呋喃(2 mL)溶液中加入 1N 鹽酸(1.70 mL)。將反應混合物在室溫下攪拌 1 小時, 然後在 60°C 下攪拌 3 小時, 然後加入水(15 mL)和 2M 氫氧化鈉溶液(1 mL)。將產物用二氯甲烷(×3)萃取, 合併的有機層用鹽水洗滌, 經硫酸鎂乾燥並蒸乾溶劑, 得到灰白色固體的標題化合物(0.209 g, 90%)。

LRMS (m/z): 420(M+1)⁺。

c) 2-[(3R)-3-({5-氟-6-[5-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙

醇

由(5-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-3-基)甲醇(實施例 88b, 0.104 g, 0.25 mmol)出發, 按照實施例 67c 中所述的實驗步驟製備。將粗產物用甲醇(15 mL)、水(15 mL)和幾滴 2M 氫氧化鈉溶液的混合物處理 1 小時, 然後通過快速色譜法(二氯甲烷至 85:15 二氯甲烷/甲醇)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.041 g, 35%)。

LRMS (m/z): 478 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.58 – 2.32 (m, 5H), 3.04 – 4.43 (m, 7H), 4.55 – 4.70 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.77 – 6.97 (m, 1H), 7.27 – 7.39 (m, 1H), 8.38 – 8.53 (m, 2H), 8.53 – 8.73 (m, 3H), 9.17 (s, 1H)。

實施例 89

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[5-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈

由(5-{5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-3-基)甲醇(實施例 88b)出發, 按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(51%), 將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 90:10)純化。

LRMS (m/z): 487 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.61 – 2.29 (m, 4H),

2.99 – 4.18 (m, 6H), 4.17 – 4.36 (m, 1H), 4.46 – 4.63 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 6.79 – 6.97 (m, 1H), 7.30 – 7.44 (m, 1H), 8.28 – 8.54 (m, 2H), 8.54 – 8.76 (m, 2H), 9.06 – 9.28 (m, 1H)。

實施例 90

(2S)-1-[(5-氟-6-[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基]丙-2-醇

a)(3R)-3-[(5-氟-6-[(2S)-2-羥基丙基]氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 5)和(2S)-1-甲氧基丙-2-醇出發，按照實施例 15a 中所述的實驗步驟得到標題化合物和(3R)-3-[(5-氟-6-[(1S)-2-羥基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯的(1.8:1)混合物。

LRMS (m/z) : 488(M+1)⁺。

b) (2S)-1-[(5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基)丙-2-醇

由實施例 90a 中得到的混合物出發，按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到標題化合物和(2S)-2-[(5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基)丙-1-醇(71%)的(2:1)混合物。

LRMS (m/z) : 388(M+1)⁺。

c) (2S)-1-[(5-氟-6-[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基]丙-2-醇

由實施例 90b 中得到的混合物出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(16%)，隨後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽，水/甲醇作為洗脫液 0% 至 100%)純化。

LRMS (m/z): 445 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.29 – 1.39 (m, 3H), 1.66 – 1.96 (m, 3H), 2.13 – 2.25 (m, 1H), 2.98 – 3.79 (m, 5H), 3.93 – 4.81 (m, 7H), 6.82 – 6.94 (m, 1H), 7.28 – 7.39 (m, 1H), 8.32 – 8.47 (m, 1H), 8.61 (s, 2H)。

實施例 91

5-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲腈

由 5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 60b)出發，按照實施例 54 中所述的實驗步驟得到淡黃色固體(47%)，隨後通過快速色譜法(從己烷至乙酸乙酯的梯度)純化。

LRMS (m/z): 504 (M+1)⁺。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1.31 – 1.39 (m, 3H), 1.54 – 2.16 (m, 5H), 2.91 – 3.21 (m, 3H), 3.48 – 3.73 (m, 2H), 4.74 (s, 5H), 5.54 (td, 1H), 6.94 – 7.07 (m, 1H), 7.20 – 7.37 (m, 2H), 8.23 – 8.35 (m, 1H), 8.39 – 8.49 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.75 – 8.83 (m, 1H)。

實施例 92

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸異丙酯

a) 6-{[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸異丙酯

在 60°C 下，將在 N,N-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中的 6-{[(3R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸(實施例 46b, 0.093 g, 0.18 mmol)、碳酸銨(0.115 g, 0.35 mmol)和 2-碘丙烷(0.027 mL, 1.50 mmol)的混合物攪拌 1 小時。然後將反應混合物在水和乙酸乙酯之間分配，將有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發溶劑。將產物通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5)純化，得到油狀物的標題化合物(0.085 g, 90%)。

LRMS (m/z): 499($M+1$)⁺。

b) 5-氟-6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸異丙酯

向 6- $\{[(3R)$ -1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-基]氨基 $\}$ -5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸異丙酯(實施例 92a, 0.085 g, 0.17 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入三氟乙酸(0.302 mL)。將混合物在室溫下攪拌 30 分鐘，真空除去揮發物並將殘餘物再溶解於水中。用飽和碳酸氫鈉溶液將 pH 調節至 9，並用二氯甲烷($\times 3$)萃取產物。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並真空蒸發溶劑，得到油狀物的標題化合物(0.068 g, 100%)。

LRMS (m/z): 399($M+1$)⁺。

c)5-氟-6- $\{[(3R)$ -1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基 $\}$ -2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸異丙酯

由 5-氟-6- $[(3R)$ -哌啶-3-基氨基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸異丙酯(實施例 92b, 0.068 g, 0.17 mmol)出發，按照實施例 67c 中所述的實驗步驟製備。將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷至 95:5 二氯甲烷/甲醇)純化，得到淡黃色固體的標題化合物(0.015 g, 19%)。

LRMS (m/z): 457 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.37 – 1.47 (m, 6H), 1.69 – 2.27 (m, 4H), 3.09 – 4.67 (m, 8H), 5.19 (s, 1H), 5.28 – 5.45 (m, 1H), 6.82 – 6.92 (m, 1H), 7.29 – 7.41 (m, 1H), 8.46 – 8.55 (m, 1H), 8.55 – 8.78 (m, 2H)。

實施例 93

2-{(3R)-3-[(6-甲氧基-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-[(6-甲氧基-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(R)-3-((6-氯-5-甲基-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 8c)出發,按照實施例 42c 中所述的實驗步驟得到油狀物(31%)。

LRMS (m/z): 439(M+1)⁺。

b)6-甲氧基-5-甲基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-[(6-甲氧基-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 93a)出發,按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(99%)。

LRMS (m/z): 339(M+1)⁺。

c) 2-{(3R)-3-[(6-甲氧基-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 6-甲氧基-5-甲基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 93b)出發,按照實施例 67c 中所述的實驗步驟得到白色固體(41%),隨後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽,水/甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 396 (M+1)⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.59 – 1.86 (m, 6H), 2.06 – 2.15 (m, 1H), 3.02 – 3.93 (m, 6H), 4.01 (d, 3H), 4.09 – 4.35 (m, 3H), 6.75 – 6.86 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 8.39 – 8.72 (m, 3H)。

實施例 94

2-{(3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

a) (3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 10c, 0.300 g, 0.70 mmol)出發，按照實施例 42a 中所述的實驗步驟得到白色固體(74%)。加入過量的甲醇鈉的甲醇溶液，直至反應完成。

LRMS (m/z): 425(M+1)⁺。

b) 6-甲氧基-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 94a)出發，按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到淺白色固體(80%)。

LRMS (m/z): 343(M+1)⁺。

c)2-{(3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇

由 6-甲氧基-*N*-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 94b)出發, 按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(80%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 91:9 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 383 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 – 2.23 (m, 4H), 3.01 – 3.18 (m, 1H), 3.31 – 3.92 (m, 4H), 3.92 – 4.10 (m, 3H), 4.10 – 4.93 (m, 3H), 5.43 – 5.64 (m, 1H), 6.77 – 6.94 (m, 1H), 7.28 – 7.42 (m, 1H), 8.39 – 8.60 (m, 2H), 8.60 – 8.78 (m, 1H)。

實施例 95

3-{(3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈

由 6-甲氧基-*N*-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 94b)出發, 按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(93%)。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 80:20 的梯度)純化。

LRMS (m/z): 383 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.66 – 2.25 (m, 4H), 3.23 – 3.91 (m, 5H), 3.93 – 4.15 (m, 3H), 4.18 – 4.86 (m, 2H), 5.57 (d, 1H), 6.88 (dt, 1H), 7.28 – 7.42 (m, 1H), 8.46 –

8.59 (m, 2H), 8.59 – 8.75 (m, 1H)。

實施例 96

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

將 2-甲氧基乙醇(0.55 mL, 7.0 mmol)和叔丁醇鉀(0.236 g, 2.1 mmol)的二噁烷(3 mL)溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。然後加入(3R)-3-[(6-氯-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 10c, 0.300 g, 0.70 mmol)並將反應混合物回流攪拌過夜。將反應混合物冷卻至室溫，並在水和乙酸乙酯之間分配。分離有機層，並用乙酸乙酯萃取水層。將合併的有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥並真空濃縮。將所得粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 95:5 的梯度)純化，得到固體的標題化合物(0.188 g, 57%)。

LRMS (m/z): 469(M+1)⁺。

b)6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 96a)出發，按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到淺白色固體

(86%)。

LRMS (m/z) : 369(M+1)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 96b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(20%)。將粗產物首先通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化，然後通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15)純化，且最後通過製備型 HPLC(從水至甲醇的梯度)純化。

LRMS (m/z): 427 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.63 – 2.25 (m, 4H), 3.01 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 4.30 (m, 9H), 4.37 – 4.81 (m, 3H), 5.47 – 5.70 (m, 1H), 6.79 – 6.96 (m, 1H), 7.27 – 7.37 (m, 1H), 8.40 – 8.57 (m, 2H), 8.57 – 8.71 (m, 1H)。

實施例 97

3-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 6-(2-甲氧基乙氧基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 96b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(25%)。將粗產物首先

通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化，且最後通過製備型 HPLC(從水至甲醇的梯度)純化。

LRMS (m/z): 436 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.64 – 2.25 (m, 4H), 2.87 – 4.17 (m, 11H), 4.34 – 4.81 (m, 3H), 5.53 – 5.67 (m, 1H), 7.28 – 7.40 (m, 1H), 8.41 – 8.58 (m, 2H), 8.58 – 8.70 (m, 1H)

實施例 98

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 10c，0.300 g，0.70 mmol)出發，按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化，得到白色固體的標題化合物(0.153 g，38%)。

LRMS (m/z) : 502(M+1)⁺。

b)6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶

并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 98a)出發,按照實施例 20b 中所述的實驗步驟得到淺白色固體(57%)。

LRMS (m/z): 402($M+1$)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-*N*-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺(實施例 98b)出發,按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(29%)。將粗產物首先通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 91:9 的梯度)純化,然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化,且最後通過製備型 HPLC(從水至甲醇的梯度)純化。

LRMS (m/z): 460 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 – 2.32 (m, 4H), 3.08 – 3.90 (m, 5H), 4.02 (s, 3H), 4.09 – 5.03 (m, 3H), 6.57 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.31 – 7.48 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.75 (m, 1H)。

實施例 99

2-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡

啉-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a) (3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 10c, 0.300 g, 0.70 mmol)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物首先通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15 的梯度)純化, 然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化, 得到白色固體的標題化合物(0.128 g, 41%)。

LRMS (m/z): 486(M+1)⁺。

b) 6-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 99a)出發, 按照實施例 67b 中所述的實驗步驟, 得到以二氯水合物鹽形式的標題化合物(93%產率)。

LRMS (m/z): 386(M+1)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 6-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺二氯水合物鹽(實施例 99b,

0.085 g, 0.18 mmol)出發，按照實施例 67c 中所述的實驗步驟製備。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至 85:15 二氯甲烷/甲醇)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化，得到灰白色固體的標題化合物(0.082 g, 50%)。

LRMS (m/z): 444 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1.38 – 2.10 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.60 – 3.15 (m, 2H), 3.57 – 4.80 (m, 4H), 6.67 – 6.89 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.27 – 7.58 (m, 2H), 8.18 – 9.30 (m, 4H)。

實施例 100

3-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 6-(6-甲基吡啶-3-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺二氯水合物鹽(實施例 99b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(48%)。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 453 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.68 – 2.30 (m, 4H),

2.65 (s, 3H), 3.06 – 3.93 (m, 5H), 4.03 – 4.55 (m, 2H), 4.81 – 5.04 (m, 1H), 6.48 – 6.69 (m, 1H), 6.80 – 7.02 (m, 1H), 7.28 – 7.44 (m, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.47 – 8.82 (m, 3H), 9.23 (s, 1H)。

實施例 101

2-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

a)(3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 10c, 0.276 g, 0.64 mmol)出發，按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物通過快速色譜法(從二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15 的梯度)純化，得到白色固體的標題化合物。

LRMS (m/z) : 500(M+1)⁺。

b)6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺

由(3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 101a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(52%)。

LRMS (m/z) : 400(M+1)⁺。

c) 2-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

由 6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(實施例 101b)出發，按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(55%)。將粗產物首先通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化。

LRMS (m/z): 458 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 – 2.29 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 3.01 – 5.07 (m, 9H), 6.43 – 6.73 (m, 1H), 6.77 – 7.06 (m, 1H), 7.31 – 7.46 (m, 1H), 7.52 – 7.75 (m, 2H), 8.45 – 8.86 (m, 3H)。

實施例 102

3-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-N-[(3R)-哌啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺二鹽酸鹽(實施例 101b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到白色固體(54%)。將粗產物首先通過反相色譜法(來自 Waters® 的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)

純化，且然後通過快速色譜法(氯仿至氯仿/甲醇 95:5)純化。

LRMS (m/z): 467 ($M+1$)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.69 – 2.30 (m, 4H), 2.65 (s, 6H), 3.19 – 4.53 (m, 7H), 4.76 – 5.12 (m, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.82 – 7.03 (m, 1H), 7.32 – 7.49 (m, 1H), 7.56 – 7.71 (m, 2H), 8.45 – 8.70 (m, 2H), 8.70 – 8.85 (m, 1H)。

實施例 103

3-((3R)-3-{[6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

a)(3R)-3-{[6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

向叔丁醇鉀(0.523 g, 4.7 mmol)的二噁烷(3 mL)溶液中加入乙二醇(2 mL)，並將所得溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。然後加入(3R)-3-[(6-氯-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 10c, 0.400 g, 0.93 mmol)，並將混合物在 85°C 下加熱過夜。加入過量的試劑，將混合物回流加熱直到原料消耗掉。將反應混合物在水和乙酸乙酯之間分配，將有機層用水和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並減壓蒸發。將粗產物通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化，得到黃色油狀物的標題化合物(0.324 g, 76%)。

LRMS (m/z) : 455(M+1)⁺。

b) 2-({6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)乙醇

由(3R)-3-{[6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 103a)出發，按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽(100%)。

LRMS (m/z) : 355(M+1)⁺。

c) 3-((3R)-3-{[6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 2-({6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)乙醇二鹽酸鹽(實施例 103b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到灰白色固體(61%)。將粗產物通過快速色譜法(二氯甲烷至二氯甲烷/甲醇 85:15)純化。

LRMS (m/z): 422(M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.67 – 2.23 (m, 4H), 2.91 – 4.18 (m, 10H), 4.36 – 4.92 (m, 3H), 5.62 (s, 1H), 6.77 – 6.99 (m, 1H), 7.28 – 7.44 (m, 1H), 8.41 – 8.57 (m, 2H), 8.57 – 8.68 (m, 1H)。

實施例 104

5-((3R)-3-{[6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈

在 120°C 下，將 2-({6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)乙醇二鹽酸鹽(實施例 103b, 0.292 g, 0.82 mmol)、5-氯吡嗪-2-甲腈(0.126 g, 0.91 mmol)和碳酸鉀(0.182 g, 1.32 mmol)在 N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)中的懸浮液在微波輻射下加熱 1 小時。將反應混合物在水和乙酸乙酯之間分配，將有機層用水和鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並減壓蒸發。將粗產物首先通過快速色譜法(100%己烷至 100%乙酸乙酯)純化，然後通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化，得到作為固體的標題化合物(0.068 g, 18%)。

LRMS (m/z): 458 (M+1)⁺。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.65 – 2.30 (m, 4H), 3.10 – 3.52 (m, 3H), 3.87 – 4.15 (m, 4H), 4.44 – 4.68 (m, 3H), 4.78 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.77 – 6.96 (m, 1H), 7.19 – 7.25 (m, 1H), 8.11 – 8.21 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.40 – 8.48 (m, 1H), 8.48 – 8.56 (m, 1H), 8.64 (s, 1H)。

實施例 105

5-(6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-3-醇

a)(3R)-3-{[6-(5-羥基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶

-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯

由(3R)-3-[(6-氯-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸叔丁酯(製備例 10c, 0.400 g, 0.93 mmol)出發, 按照實施例 20a 中所述的實驗步驟得到。將粗產物不經進一步純化用於下一步驟。

LRMS (m/z): 488(M+1)⁺。

b) 5-{6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-3-醇

由(3R)-3-{[6-(5-羥基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-羧酸叔丁酯(實施例 105a 中得到的粗產物)出發, 按照實施例 14b 中所述的實驗步驟得到固體二鹽酸鹽。

LRMS (m/z): 388(M+1)⁺。

c) 5-(6-{[(3R)-1-乙醇鹽基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-3-醇

由 5-{6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-3-醇二鹽酸鹽(實施例 105b)出發, 按照製備例 7 中所述的實驗步驟得到白色固體(0.031 g, 27%)。將粗產物首先通過反相色譜法(來自 Waters®的 C-18 二氧化矽、水/1:1 乙腈-甲醇作為洗脫液 0%至 100%)純化, 然後通過製備型 HPLC(從水至甲醇的梯度)純化。

LRMS (m/z): 446 (M+1)⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 – 2.15 (m, 4H), 2.60 – 3.21 (m, 3H), 3.49 – 4.81 (m, 6H), 6.76 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.33 – 7.62 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.14 – 8.35 (m, 1H), 8.49 – 8.94 (m, 3H), 10.19 (s, 1H)。

實施例 106

3-((3R)-3-{[6-(5-羥基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈

由 5-{6-[(3R)-哌啶-3-基氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}吡啶-3-醇二鹽酸鹽(實施例 105b)出發，按照製備例 6b 中所述的實驗步驟得到灰白色固體(0.030 g, 26%)。將粗產物通過製備型 HPLC(從水至甲醇的梯度)純化。

LRMS (m/z): 455 ($M+1$)⁺。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.38 – 1.83 (m, 4H), 2.59 – 3.19 (m, 5H), 3.45 – 4.43 (m, 4H), 6.66 – 6.94 (m, 1H), 6.95 – 7.19 (m, 1H), 7.31 – 7.68 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45 – 8.94 (m, 3H), 10.19 (s, 1H)。

實施例 107

2-((3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)(甲基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇

藥理學活性

體外 JAK 激酶分析

根據它們抑制 JAK1、JAK2 和 JAK3 的能力，使用如下所述的分析方法來篩選化合物。

使用桿狀病毒表達系統，將人類 JAK1(aa 850-1154)催化結構域、JAK2(aa 826-1132)催化結構域、JAK3(aa 795-1124)催化結構域和 Tky2(aa 871-1187)催化結構域表達為 N-末端 GST 融合蛋白，並且其購自 Garna Biosciences。使用作為底物的生物素化的肽(聚(GT)-生物素(CisBio))測定酶的活性。反應中的肽濃度對於 JAK1 為 60 nM，對於 JAK2 為 20 nM，對於 JAK3 為 140 nM 且對於 Tky2 為 50 nM。磷酸化程度通過 TR-FRET(時間分辨的螢光能量轉移)來測定。

在含有 8 mM MOPS (pH 7.0)、10 mM MgCl₂、0.05% β-巰基乙醇、0.45 mg/ml BSA 中的酶、ATP 和肽的反應混合物中測定了化合物對於每種激酶的 IC₅₀。反應中的 ATP 濃度對於 JAK1 為 3 μM，對於 JAK2 為 0.2 μM，對於 JAK3 為 0.6 μM 且對於 Tky2 為 1.8 μM。酶反應在室溫下進行 30 分鐘。然後，用 20 μL 的淬滅檢測緩衝液(50 mM HEPES、0.5 M KF、EDTA 0.25 M、0.1%(w/v)BSA，pH7.5)停止反應以保持 SA-B 比例恒定，該淬滅檢測緩衝液含有 0.115 μg/mL 的抗磷酸 Tyr(PT66)-穴狀化合物(Cryptate)(CisBio)和可變濃度的 SA-XL665(CisBio)。培養 3 h 並在被設定為讀取螢光共振能量轉移的 Victor 2V 分光光度計(PerkinElmer)上讀出。

上文使用的一些簡稱具有以下含義。

AA：氨基酸。

GST：谷胱甘肽-S-轉移酶。

MOPS：3-(N-嗎啉代)丙磺酸。

BSA：牛血清白蛋白。

ATP：三磷酸腺苷。

EDTA：乙二胺四乙酸。

HEPES：4-(2-羥乙基)-1-哌嗪乙磺酸。

SA-XL665：鏈黴親和素(從鏈黴菌(*Streptomyces avidinii*)中分離的生物素結合四聚體蛋白)XL665。

表 1 示出了本發明中描述的某些示例性化合物的 IC₅₀ 值。

表 1

實施例編號	IC ₅₀ JAK3 (nM)	IC ₅₀ JAK2 (nM)	IC ₅₀ JAK1 (nM)
1	3	0.5	12
2	4	1	82
3	4	0.8	150
4	4	1	220
5	2	0.5	9
6	3	0.7	15
7	2	0.5	10
8	10	0.7	16

實施例編號	IC ₅₀ JAK3 (nM)	IC ₅₀ JAK2 (nM)	IC ₅₀ JAK1 (nM)
9	3	0.7	85
10	0.7	0.5	32
11	3	1	40
12	4	0.5	4
13	4	1	4
14	1	0.5	1
15	2	1	13
16	1	0.7	4
17	1	0.6	2
18	2	0.6	1
19	2	0.3	2
20	1	0.5	1
21	11	1	6
22	4	0.7	7
23	5	1	8
24	6	1	17
25	2	0.6	22
26	30	4	26
27	3	0.7	19
28	3	0.8	5
29	10	4	27
30	2	0.6	4

實施例編號	IC ₅₀ JAK3 (nM)	IC ₅₀ JAK2 (nM)	IC ₅₀ JAK1 (nM)
31	2	0.4	1
32	4	0.6	2
33	2	0.6	6
34	4	0.2	2
35	2	2	7
36	2	0.5	2
37	7	1	2
38	6	2	4
39	3	0.8	11
40	2	0.8	4
41	3	1	8
42	1	1	13
43	1	0.7	4
44	140	74	970
45	3	1	4
46	4	3	10
47	12	4	10
48	5	2	13
49	14	10	35
50	9	3	15
51	3	2	36
52	11	1	11

實施例編號	IC ₅₀ JAK3 (nM)	IC ₅₀ JAK2 (nM)	IC ₅₀ JAK1 (nM)
53	3	0.5	2
54	2	2	7
55	33	12	170
56	8	7	43
57	2	2	19
58	7	2	66
59	4	3	29
60	16	7	110
61	8	10	58
62	7	1	4
63	9	3	127
64	4	3	28
65	9	2	38
66	4	0.3	10
67	23	5	139
68	6	1	48
69	11	3	37
70	8	3	28
71	26	2	35
72	6	1	6
73	27	2	13
74	4	1	3

實施例編號	IC ₅₀ JAK3 (nM)	IC ₅₀ JAK2 (nM)	IC ₅₀ JAK1 (nM)
75	26	4	29
76	5	1	9
77	23	2	3
78	1	0.5	2
79	6	1	2
80	4	1	2
81	2	1	3
82	8	2	9
83	4	2	32
84	5	1	2
85	4	1	1
86	1	3	1
87	3	1	10
88	4	1	14
89	3	1	5
90	4	1	14
91	5	2	114
92	4	1	12
93	6	3	23
94	7	1	7
95	7	3	3
96	2	1	6

實施例編號	IC ₅₀ JAK3 (nM)	IC ₅₀ JAK2 (nM)	IC ₅₀ JAK1 (nM)
97	1	1	2
98	5	2	3
99	7	9	2
100	2	2	0.5
101	1	1	2
102	5	2	1
103	1	1	1
104	1	3	4
105	5	5	2
106	1	1	1

由表 1 可以看出，式(I)的化合物為 JAK1、JAK2 和 JAK3 激酶的有效抑制劑。本發明的較佳化合物抑制 JAK1、JAK2 和 JAK3 激酶的 IC₅₀ 值(如上所定義來確定)為對於每種 Janus 激酶小於 1 μM(1000 nM)，較佳小於 0.5 μM(500 nM)，更佳小於 0.2 μM(200 nM)。

已經示出，本發明的化合物在 Ames 遺傳毒性篩選中表現出改進的特性。

本發明亦關於一種如本文所述的本發明的化合物，其用於藉由療法治療人體或動物體。旨在用於藥物用途的本發明的化合物可以作為結晶或無定形產品，或它們的混合物給藥。本發明的化合物可以例如以藉由例如沉澱、結

晶、冷凍乾燥、噴霧乾燥或蒸發乾燥的方法而得到的固體栓劑、粉劑或薄膜劑。微波乾燥或射頻乾燥可以用於該目的。

組合物

本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物亦可與其它活性化合物組合用在易通過抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理學病症或疾病的治療中。

本發明的組合物可任選地包含一種或複數種的已知可用於治療以下疾病的其他活性物質：皮膚疾病、呼吸系統疾病、過敏性疾病、炎性介導的或自身免疫介導的疾病、功能紊亂、神經系統疾病、心血管疾病、病毒感染、新陳代謝/內分泌功能失調、神經系統疾病、疼痛、骨髓和器官移植排斥、骨髓增生異常症候群、骨髓增殖性疾病(MPD)、癌症、血液系統惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤和實體瘤；更特別的是其中該病理學病症或疾病選自異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性

肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎，例如：

a)皮質激素類和糖皮質激素類，例如倍氯米松、倍他米松、倍他米松二丙酸酯、布地奈德、地塞米松、氟替卡松糠酸酯、丙酸氟替卡松、氫化可的松、甲潑尼龍、糠酸莫米松、潑尼卡酯、潑尼松龍或潑尼松；

b)二氫葉酸還原酶抑制劑，例如甲氨蝶呤或普拉曲沙；

c)二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)抑制劑，例如來氟米特、特立氟胺或 ASLAN-003 或 LAS186323；

d)嘌呤拮抗劑，例如硫唑嘌呤、巯基嘌呤或硫鳥嘌呤；

e)抗瘡藥，例如羥基氯喹、氯喹或奎納克林；

f)鈣調磷酸酶抑制劑(Calcineurin inhibitors)，例如環孢素 A、他克莫司、吡美莫司或伏環孢素；

g)肌苷一磷酸脫氫酶(IMPDH)抑制劑，例如麥考酚酯、利巴韋林或咪唑立賓；

h)富馬酸酯，例如富馬酸二甲酯；

i)維生素 D3 衍生物，例如卡泊三醇、骨化三醇或他凱西醇；

j)類視色素(Retinoids)，例如他紮羅汀、阿曲諾英(alitretinoin)、阿曲汀(acitretin)或異維甲酸(isotretinoin)；

k)抗腫瘤壞死因子- α (抗-TNF- α)單株抗體，例如英夫

利昔單抗、阿達木單抗、培化舍珠單抗或戈利木單抗；

l)可溶性腫瘤壞死因子- α (TNF- α)受體，例如依那西普或 CC-11050；

m)抗白細胞介素 6 受體(IL-6R)抗體，例如托珠單抗、薩瑞魯單抗(sarilumab)、SA-237 或 ALX-0061；

n)抗白細胞介素 12 受體(IL-12R)/白細胞介素 23 受體(IL-23R)抗體，例如烏司奴單抗；

o)抗白細胞介素 17 受體(IL-17R)抗體，例如巴達魯單抗(brodalumab)；

p)抗 CD20(B 淋巴細胞蛋白)抗體，例如利妥昔單抗、奧法木單抗、阿托珠單抗、奧瑞珠單抗、悠利妥昔單抗(ublrituximab)、維妥珠單抗、奧拉妥珠單抗(ocaratuzumab)；

q)抗白細胞介素 5(IL-5)抗體，例如美泊利單抗；

r)抗白細胞介素 5 受體(IL-5R)抗體，例如貝那利珠單抗(benralizumab)；

s)抗白細胞介素 13(IL-13)抗體，例如來金珠單抗或曲洛奇單抗(tralokinumab)；

t)抗白細胞介素 4 受體(IL-4R)/白細胞介素 13 受體(IL-13R)抗體，例如多普魯單抗(dupilumab)；

u)抗白細胞介素 17(IL-17)抗體，例如西庫努單抗(secukinumab)、衣克族單抗(ixekizumab)或比姆珠單抗(bimekizumab)；

v)抗白細胞介素 1 受體(IL-1R)抗體

w)抗免疫球蛋白 E(IgE)抗體，例如奧馬珠單抗或基利

珠單抗(quilizumab)；

x)抗 B 細胞活化因子(BAFF)，例如貝利木單抗或阿塞西普；

y)抗 CD19(B 淋巴細胞蛋白)單株抗體，例如蘭妥莫單抗、MEDI-551 或 MOR-208；

z) κ 類鴉片促效劑，例如納呋拉啡、納布啡、阿西馬朵林或 CR-845；

aa)神經激肽受體 1 拮抗劑，例如阿瑞吡坦、福沙吡坦、羅拉匹坦、奧維匹坦、催地匹坦(tradipitant)或司洛匹坦；

bb)二氫蝶酸合酶抑制劑，例如氨苯砒或磺胺多辛；

cc)組織胺 1(H1)受體拮抗劑，例如氫卓斯汀、依巴斯汀、地氯雷他定、異丙嗪、咪唑斯汀或西替利嗪；

dd)半胱氨醯白三烯(CysLT)受體拮抗劑，例如孟魯司特、紮魯司特、泰魯司特、馬魯司特；

ee)在 TH2 細胞上表達的趨化受體同源分子(CRTH2)抑制劑，例如 OC-459、AZD-1981、ADC-3680、ARRY-502 或斯迪蘭特(setipripant)；或

ff)局部抗菌劑，例如三氯生、氯己定、結晶紫 0.3% 或次氯酸鈉水浴。

式(I)的化合物和本發明的組合物可用於以下的治療：皮膚疾病、呼吸系統疾病、過敏性疾病、炎性介導的或自身免疫介導的疾病、功能紊亂、神經系統疾病、心血管疾病、病毒感染、新陳代謝/內分泌功能失調、神經系

統疾病、疼痛、骨髓和器官移植排斥、骨髓增生異常症候群、骨髓增殖性疾病(MPD)、癌症、血液系統惡性腫瘤、白血病、淋巴瘤和實體瘤；更特別的是其中該病理學病症或疾病選自異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎；較佳地用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性手部濕疹、皮膚狼瘡、斑禿和白斑病。

在一個較佳的實施方案中，式(I)的化合物和本發明的組合物可用於治療皮膚疾病。

在組合物產品中的活性化合物可在同一藥物組成物中共同給藥，或在意圖用於通過相同或不同途徑分別、同時、伴隨或依序給藥的不同組成物中給藥。

預期所有的活性劑將同時給藥或在極接近的時間上給藥。或者，一種或兩種活性劑可在上午給藥而其他活性

劑在一天中稍晚的時間給藥。或在另一方案中，一種或兩種活性劑可每日給藥兩次而其他活性劑每日給藥一次，其與所發生的每日兩次給藥中的一次同時進行，或分別進行。較佳將至少兩種活性劑且更佳地所有活性劑同時給藥。較佳至少兩種活性劑且更佳地所有活性劑將以混合物的形式給藥。

本發明亦關於一種本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物與一種或複數種其他治療劑的組合物產品，其用於治療易藉由抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理學病症或疾病，特別地，其中該病理學病症或疾病選自異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎；較佳地用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性手部濕疹、皮膚狼瘡、斑禿和白斑病。

本發明亦涵蓋一種本發明的化合物與一種或複數種

其他治療劑的組合物用於製造治療這些疾病的製劑或藥物的用途。

本發明亦提供一種治療易藉由抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理學病症或疾病的方法，特別地，其中該病理學病症或疾病選自異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎；較佳地用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性手部濕疹、皮膚狼瘡、斑禿和白斑病；該方法包括給予治療有效量的本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物與一種或複數種其它治療劑的組合物。

根據待治療的障礙的性質，本發明的組合物中的活性化合物可通過任何適合的途徑來給藥，例如口服給藥(作為糖漿劑、片劑、膠囊劑、錠劑、控釋製劑、即溶製劑等)；局部給藥(作為膏劑、軟膏劑、洗劑、鼻用噴霧劑或氣溶

膠劑等)或通過注射(皮下、皮內、肌內、靜脈等)。

組合物中的活性化合物(亦即本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物)以及其他任選的活性化合物可在同一藥物組成物中共同給藥或在意圖用於藉由相同或不同的途徑分別、同時、伴隨或依序給藥的不同組合物中給藥。

本發明的一個方案由成套試劑盒組成，其包含本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物以及說明書，用於與另一種活性化合物同時、共同、分別或依序結合使用，用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮膚炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎；較佳地用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性手部濕疹、皮膚狼瘡、斑禿和白斑病。

本發明的另一方案由包裝物組成，其包括本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物以及另一種活性化合

物，用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天疱瘡、大疱性類天疱瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎；較佳地用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性手部濕疹、皮膚狼瘡、斑禿和白斑病。

藥物組成物

本發明的藥物組成物包括本發明的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物以及藥學上可接受的稀釋劑或載體。

如本文所用，術語藥物組成物是指一種或複數種本文所述的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物、或其生理學上/藥學上可接受的鹽、溶劑合物、N-氧化物、立體異構物、氘化衍生物或其前藥，與其他化學組分(例如生理學上/藥學上可接受的載體和賦形劑)的混合物。藥物組成物的目的在於促進化合物向生物體的給藥。

如本文所用，生理學上/藥學上可接受的稀釋劑或載體是指不會對生物體產生顯著刺激且不會消除所給藥的化合物的生物學活性和特性的載體或稀釋劑。

本發明進一步提供一種藥物組成物，其包括本發明的2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物結合藥學上可接受的稀釋劑或載體連同一種或複數種其他的治療劑，用於治療易藉由抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理學病症或疾病，例如先前所述的那些病理學病症或疾病。

本發明亦關於一種用於治療易藉由抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理學病症或疾病的本發明藥物組成物，其中該病理學病症或疾病特別地為異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚，大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症，白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎；較佳地用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性手部濕疹、皮膚狼瘡、斑禿和白斑病。

本發明亦涵蓋本發明的藥物組成物用於製造治療這些疾病的藥物的用途。

本發明亦提供一種治療易藉由抑制 Janus 激酶(JAK)來改善的病理狀態或疾病的方法，特別地，其中該病理狀態或疾病選自異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚、水泡病(blistering diseases)包括但不限於尋常型天皰瘡、大皰性類天皰瘡和大皰性表皮鬆解症、白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎；較佳地用於治療異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性手部濕疹、皮膚狼瘡、斑禿和白斑病；該方法包括給予治療有效量的本發明的藥物組成物。

本發明亦提供一種藥物組成物，其包括作為活性成分的至少一種 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物(其為式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物或氘化衍生物)以及藥學上可接受的賦形劑(例如載體或稀釋劑)。較佳地，組成物以適於口服、

吸入、局部、經鼻、直腸、經皮或可注射給藥的形式製備。本發明的化合物表現出使得它們特別適合於局部給藥的物理化學性質(例如水溶性和在一定範圍內的親脂性溶劑和親水性溶劑中的溶解性、熔點和穩定性)。

在一個較佳的實施方案中，組成物以適合於局部給藥的形式製備。

適合於遞送本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物的藥物組成物和它們的製備方法對於本領域技術人員將是顯而易見的。這樣的組成物和它們的製備方法可見於，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001。

i)局部給藥

本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物可以局部給藥至皮膚或黏膜，亦即，經皮給藥或透皮給藥。用於該目的的常用製劑包括凝膠劑、水凝膠劑、洗劑、溶液劑、膏劑、軟膏劑、散佈粉劑(dusting powder)、敷劑、泡沫劑、膜劑、皮膚貼劑、糯米紙囊劑(wafer)、植入物、海綿、纖維、繃帶和微乳劑。其它局部給藥的方式包括通過電穿孔、離子導入、音波電透法(phonophoresis)、超聲導入法(sonophoresis)和微針或無針注射而遞送。

用於局部給藥的製劑可以配製成速釋及/或調釋。調釋製劑包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、

靶向釋放和程式釋放。

ii)口服給藥

本發明的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物可口服給藥 (administered orally) (經口給藥 (peroral administration)；口服(*per os*)(拉丁文))。口服給藥包括吞咽，以使化合物由腸吸收且經由門靜脈循環遞送至肝臟(肝臟的首過代謝)，並最終進入胃腸(GI)道。

用於口服給藥的組成物可採用片劑、延遲型片劑、舌下片劑、膠囊劑、吸入型氣溶膠、吸入型溶液劑、乾粉吸入劑或液體製劑(例如混合物、溶液劑、酏劑、糖漿劑或懸浮劑)的形式，所有劑型均含有本發明的化合物；該製劑可藉由本領域眾所周知的方法來製備。活性成分亦可以大丸劑、舐劑或糊劑的形式存在。

iii)口腔黏膜給藥

本發明的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物亦可經由口腔黏膜給藥。在口腔黏膜腔內，藥物的遞送分為三類：(a)舌下遞送，其為通過口腔底部的裡層黏膜的藥物全身遞送；(b)頰內遞送，其為通過頰部裡層黏膜(頰黏膜)的給藥；和(c)局部遞送，其為進入口腔的藥物遞送。經由口腔黏膜給藥的藥物產品可被設計成使用黏膜黏附劑、即溶片劑和固體錠劑製劑，其與一種或複數種黏膜黏附(生物黏附)聚合物及/或口腔黏膜滲透增強劑一起配製。

iv)吸入給藥

本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物亦可通過吸入給藥，通常以來自乾粉吸入器的乾粉的形式或以來自加壓容器、泵、噴射器、噴霧器(較佳使用電流體動力學以產生細霧的噴霧器)或霧化器的氣溶膠噴霧的形式，可使用或不使用合適的推進劑。

v)鼻黏膜給藥

本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物亦可以經由鼻黏膜給藥。

用於鼻黏膜給藥的常用組成物通常通過計量、霧化噴霧泵而施用，並且是以惰性賦形劑(例如水)任選結合常規賦形劑(例如緩衝液、抗微生物劑、張度調節劑和黏度調節劑)的溶液或懸浮液的形式。

vi)腸胃外給藥

本發明的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物還可以直接給藥至血流中、肌肉中或內臟中。適合於腸胃外給藥的方式包括靜脈、動脈、腹膜內、鞘內、腦室內、尿道內、胸骨內、顱內、肌內和皮下。用於腸胃外給藥的合適的裝置包括針(包括微針)注射器、無針頭注射器和輸注技術。

腸胃外製劑通常是水溶液，其可以含有賦形劑例如鹽、碳水化合物和緩沖劑(較佳 3 至 9 的 pH)，但是，對

於一些施用，腸胃外製劑可更合適地配製成無菌非水溶液或配製成與合適的媒介(例如無菌、無熱原水)聯合使用的乾燥形式。

使用本領域技術人員公知的標準藥學技術可以容易地實現在無菌條件下(例如，通過凍乾法)製備腸外製劑。製備腸胃外溶液中所用的本發明的化合物的溶解度可以通過使用合適的製劑技術(例如加入溶解度增強劑)而得以增加。

vii)直腸/陰道內給藥

本發明的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物可以以例如，栓劑、陰道栓或灌腸劑的形式直腸給藥或陰道內給藥。可可脂(Cocoa butter)是常規的栓劑基質，但是如果合適也可以使用各種替代物。用於直腸/陰道內給藥的製劑可以配製成速釋和/或調釋。調釋製劑包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放和程式釋放。

viii)眼部給藥

本發明的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物亦可以直接給藥至眼或耳，通常以在等滲的、經調節的 pH 的無菌鹽水中的微粉化的懸浮液或溶液的滴劑形式。其它適於眼部和耳部給藥的製劑包括軟膏劑、生物可降解(例如可吸收的凝膠海綿、膠原)和非生物降解(例如聚矽氧烷)的植入物、糯米紙囊劑、透鏡和微粒或小泡系統，例如囊泡

(nisome)或脂質體。該製劑還可以通過離子導入法遞送。

用於眼部/耳部給藥的製劑可以配製成速釋及/或調釋。調釋製劑包括延遲釋放、持續釋放、脈衝釋放、控制釋放、靶向釋放或程式釋放。

給予的活性 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物的量將取決於被治療的受試者、障礙或病症的嚴重程度、給藥速率、對化合物的處置以及處方醫生的判斷。然而，有效劑量通常為每天 0.01-3000 mg，更佳每天 0.5-1000 mg 的活性成分或等量的其藥學上可接受的鹽。每日劑量可以每天一次或多次治療、較佳 1 至 4 次治療進行給藥。

較佳地，以適於口服或局部給藥(特別較佳局部給藥)的形式製造本發明的藥物組成物。

當然，達到治療效果所需的每種活性物質的量將依據具體的活性物質、給藥途徑、所治療的受試者和所治療的具體的障礙或疾病而變化。

引用以下製劑形式作為製劑實施例。

製劑實施例

製劑實施例 1(口服混懸劑)

成分	用量
活性化合物	3 mg
檸檬酸	0,5 g
氯化鈉	2,0 g
對羥基苯甲酸甲酯	0,1 g

砂糖	25 g
山梨醇(70%的溶液)	11 g
矽酸鎂鋁 K	1,0 g
調味劑	0,02 g
染料	0,5 mg
蒸餾水	適量(q.s.)至 100 mL

製劑實施例 2(用於口服給藥的硬明膠膠囊)

成分	用量
活性化合物	1 mg
乳糖	150 mg
硬脂酸鎂	3 mg

製劑實施例 3(O/W 乳劑)

成分	用量
活性化合物	1%
鯨蠟醇	3%
硬脂醇	4%
甘油單硬脂酸酯	4%

脫水山梨醇單硬脂酸酯	0.8%
脫水山梨醇單硬脂酸酯POE	0.8%
液體凡士林	5%
對羥基苯甲酸甲酯	0.18%
對羥基苯甲酸丙酯	0.02%
甘油	15%
純水csp.	100%

製劑實施例 4(O / W 乳劑)

成分	用量
活性化合物	1%
辛酸/癸酸甘油三酯	5%
鯨蠟醇	7%
甘油單硬脂酸酯	3.5%
脫水山梨醇單硬脂酸酯	0.8%
脫水山梨醇單硬脂酸酯POE	0.7%
白凡士林	10%
硬脂氧基三甲基矽烷	5%
EDTA	0.1%
對羥基苯甲酸甲酯	0.18%

對羥基苯甲酸丙酯	0.02%
甘油	20%
純水csp.	100%

製劑實施例 5(O/W 乳劑)

成分	用量
活性化合物	1%
辛基十二烷醇	5%
鯨蠟醇	4%
甘油單硬脂酸酯	6%
鯨蠟硬脂醇聚醚-12	1.5%
鯨蠟硬脂醇聚醚-20	1.5%
脫水山梨醇單硬脂酸酯POE	0.7%
白凡士林	3%
聚二甲基矽氧烷	1.5%
苯甲醇	2%
甘油	20%
丙二醇	10%
純水csp.	100%

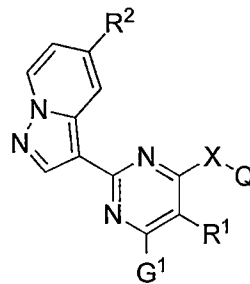
不影響、改變、變化或變更所述 2-(吡啶并吡啶-3-基) 嘧啶衍生物、組合物或藥物組成物的基本方面的修改方案 包括在本發明的範圍之內。

【符號說明】

無。

申請專利範圍

1. 一種用於治療人體或動物體的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物為式 (I) 的化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物或氘化衍生物：



式 (I)

式中，

•X 代表-O-或-NR³-基；

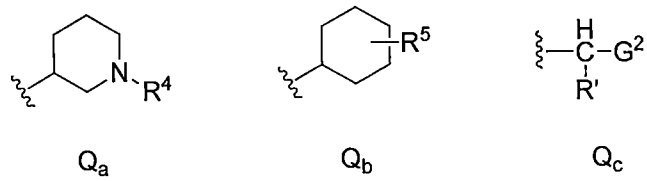
•R¹ 和 R² 獨立地選自由氫原子、鹵素原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基和-CN 基所組成之群組；

•R³ 選自由氫原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)₁₋₃NR'R''基和-(CH₂)₁₋₃-吡咯啶基所組成之群組；

•G¹ 選自由 -CN 基、-CO-R^a 基、-O-R⁶ 基、-(CHR⁷)_m-NR'R''基、苯基、單環 C₅₋₇ 環烷基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基和含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜環基所組成之群組，其中該苯基、環烷基、雜芳基和雜環基未被取代或被一個或複數個取代基取代，

該取代基選自鹵素原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₆-羥烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基、-(CH₂)₀₋₂NR'R''基、-(CH₂)₀₋₂CN 基和-CO-R^a 基，其中 R^a 代表氫原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷氧基或氨基；

•Q 選自：



式中，

°R⁴ 選自由直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、-CO-R' 基、-CO(CH₂)₁₋₂-OH 基、-CO(CH₂)₁₋₂-CN 基、-CO(CH₂)₁₋₂CF₃ 基、氰基噻唑基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 4 至 6 員雜環基和含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基所組成之群組，其中該雜環基和雜芳基獨立地為未被取代的或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自 -(CH₂)_m-CN 基和 C₁₋₂ 羥烷基；

°R⁵ 代表 -(CH₂)_m-CN 基或 -(CH₂)_m-OH 基；

°G² 代表苯基、嘧啶基或吡啶基，其中該苯基、嘧啶基和吡啶基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、羥基、-CN 基；

•R⁶ 選自由氫原子、-(CH₂)₍₁₋₂₎-CO-O-R'''基、直鏈

或支鏈的(C₁₋₆ 烷氧基)-(C₁₋₆ 烷基)基和直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基所組成之群組，其中該直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、羥基和-NR'R''基；

- R⁷ 代表氫原子、羥基或 C₁₋₂ 烷基；

- R'和 R''獨立地代表氫原子、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 羥烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷氧基；

- R'''代表 C₁₋₂ 烷基或苄基；以及

- m 獨立地為 0 至 3 的數值；

其中該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為：

- 3-{(3R)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基](5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

- (3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}氧雜環丁烷-3-基)乙腈；

- (3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸乙酯；

- 2-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

- 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧

代丙腓；

- 3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腓；

- 3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腓；

- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{3-羥基-4-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腓；或

- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{4-羥基-3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腓。

2. 如請求項 1 所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為：

- 3-{(3R)-3-[(5-氟-6-哌嗪-1-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腓；

- 3-[(3R)-3-({6-[4-(羥甲基)苯基]-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腓；

- 3-((3R)-3-{[6-(4-甲醯基苯基)-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腓；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-氟-4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-氟-4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[3-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(3-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•(R)-3-(3-((5-氟-6-(3-羥基-4-(羥甲基)苯基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•(R)-3-(3-((5-氟-6-(4-甲醯基-3-羥基苯基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈。

3. 如請求項 1 或 2 所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 R^1 代表氫原子、氟原子、氯原子或甲基，較佳為氟原子、氫原子或甲基。
4. 如前述請求項中任一項所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 R^2 代表氫原子或氟原子，較佳為氫原子。

5. 如前述請求項中任一項所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 X 代表 -O- 或 -NR³- 基。
6. 如請求項 5 所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 R³ 代表氫原子。
7. 如前述請求項中任一項所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 Q 代表 Q_a。
8. 如請求項 7 所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 R⁴ 代表 -CO(CH₂)₁₋₂-OH 基或 -CO(CH₂)₁₋₂-CN 基；較佳地 R⁴ 代表 -C(O)CH₂OH 基或 -C(O)CH₂CN 基。
9. 如前述請求項中任一項所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 G¹ 代表 -O-R⁶ 基、CN 基或含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子且未被取代或被一個或複數個取代基取代的單環 5 至 6 員雜芳基，該取代基選自鹵素原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₂ 羥烷基或直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基。
10. 如請求項 9 所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中 R⁶ 代表直鏈或支鏈的(C₁₋₆ 烷氧基)-(C₁₋₆ 烷基)基或直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基，其中該直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子和羥基。
11. 如請求項 1 所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中，

- R^1 代表氫原子、氟原子、氯原子或甲基，較佳為氟原子、氫原子或甲基；

- R^2 代表氫原子或氟原子，較佳為氫原子；

- X 代表 -O- 或 -NR³- 基；

- R^3 代表氫原子；

- Q 代表 Q_a；

- R^4 代表 -CO(CH₂)₁₋₂-OH 基或 -CO(CH₂)₁₋₂-CN 基；較佳 R^4 代表 -C(O)CH₂OH 基或 -C(O)CH₂CN 基；

- G^1 代表 -O-R⁶ 基、CN 基或含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子且未被取代或被一個或複數個取代基取代的單環 5 至 6 員雜芳基，該取代基選自鹵素原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₂ 羥烷基或直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基；以及

- R^6 代表直鏈或支鏈的(C₁₋₆ 烷氧基)-(C₁₋₆ 烷基)基或直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基，其中該直鏈或支鏈 C₁₋₆ 烷基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子和羥基。

12. 如請求項 1 所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中，

- X 代表 -O- 或 -NR³- 基；

- R^1 和 R^2 獨立地選自由氫原子、氟原子和甲基所組成之群組；

- R^3 選自由氫原子和甲基所組成之群組；

- G^1 選自由 CN 基、-CONH₂ 基、-CO₂Et 基、-CO₂ⁱPr

基、 $-O-R^6$ 基、 $-NHCH_2CH_2OH$ 基、苯基、吡啶基、吡唑基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基所組成之群組，其中該苯基、吡啶基、吡唑基、哌啶基、哌嗪基和嗎啉基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自羥基、甲基、 $-CH_2OH$ 基、 $-CH_2-C(OH)(CH_3)_2$ 基、甲氧基、氨基、 $-N(CH_3)_2$ 基、 $-COOH$ 基和 $-CO_2Et$ 基；

• R^4 選自由 $-CO(CH_2)-OH$ 基、 $-CO(CH_2)-CN$ 基、吡嗪基和嘧啶基所組成之群組，其中該吡嗪基和嘧啶基獨立地為未被取代的或被 CN 基或 $-CH_2OH$ 基取代；

• R^5 代表 $-CH_2-CN$ 基；

• G^2 代表嘧啶基或吡啶基，其中該嘧啶基和吡啶基未被取代或被氟原子取代；以及

• R^6 選自由氫原子、 $-CH_2CO_2CH_2Ph$ 基、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 基、 $-(CH_2)_2OCH_2CH_3$ 基、 $-CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 基、甲基、乙基、丁基、 $-CH_2CF_3$ 基、 $-CH_2CHF_2$ 基、 $CH(CH_3)_2$ 基、 $-(CH_2)_{2-3}-OH$ 基、 $-(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$ 基、 $-CH(CH_3)-CH_2OH$ 基、 $-CH_2CH(OH)CH_2OH$ 基所組成之群組。

13. 如請求項 1 所記載之用於所述用途的 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中該 2-(吡唑并吡啶-3-基)嘧啶衍生物為下列化合物之一、或其藥學上可接受的鹽、N-氧化物、溶劑合物、立體異構物或氘化衍生物：

(反式-4-{[5-氟-6-(4-羥基哌啶-1-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}環己基)乙腈；

(反式-4-{{6-(4-氨基吡啶-1-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基}環己基)乙腈；

{反式-4-[(5-氟-6-吡啶-1-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈；

[反式-4-({6-[4-(二甲基氨基)吡啶-1-基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈；

(反式-4-{{5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基}環己基)乙腈；

{反式-4-[(6-{{(2*S*)-2,3-二羥基丙基}氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈；

{反式-4-[(6-{{(2*R*)-2,3-二羥基丙基}氧基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]環己基}乙腈；

[反式-4-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈；

[反式-4-({6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈；

[反式-4-({6-[2-(二甲基氨基)乙氧基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)環己基]乙腈；

6-(4-氨基吡啶-1-基)-5-氟-N-[(1*S*)-1-(5-氟吡啶-2-基)乙基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-胺；

2-[(5-氟-6-{{(1*S*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基}氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]乙醇；

(2*S*)-3-[(5-氟-6-{{(1*S*)-1-(5-氟嘧啶-2-基)乙基}氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1,2-

二醇；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-[(6-丁氧基-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羟甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-{[6-(6-氨基吡啶-3-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基](甲基)氨基]哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

1-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-醇；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羥基乙基)氨基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-{(3R)-3-[(5-甲基-6-嗎啉-4-基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-5-甲基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

1-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)-4-甲基哌啶-4-羧酸乙酯；

2-((3R)-3-{[5-氟-2-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-6-嗎啉-4-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

1-(6-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-羧酸乙

酯；

1-(6-{[(3R)-1-(氰基乙醯基)哌啶-3-基]氨基}-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-羧酸；

2-((3R)-3-{[5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-(1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

1-[4-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基]-2-甲基丙-2-醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

5-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸乙酯；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙

醇；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羟基乙氧基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇；

2-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-醇；

[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]乙酸苄酯；

2-{(3R)-3-[(6-乙氧基-5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸乙酯；

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-甲腈；

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-甲酯胺；

2-((3R)-3-{[5-氟-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基-6-(2,2,2-三氟乙氧基)嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[6-(2,2-二氟乙氧基)-5-氟-2-吡唑并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-{(3R)-3-[(5-氟-6-異丙氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

3-{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

5-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈；

(5-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}吡嗪-2-基)甲醇；

5-{(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}吡嗪-2-甲腈；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羥基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)嘧啶-5-甲腈；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1S)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

(2S)-2-[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-1-醇；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]

基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

(2R)-2-[(5-氟-6-[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基]丙-1-醇；

2-[(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

2-[(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

3-[(3R)-3-[(5-氟-6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羟基乙基)氨基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-2-氧代乙

醇；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[(2-羟基乙基)氨基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羟基甲基)吡啶-4-基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羟基甲基)吡啶-4-基]-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氧基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

1-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氧基}-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)哌啶-4-醇；

3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-羟基哌啶-1-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氧基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-[[5-氟-6-(2-甲基吡啶-4-基)-2-吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基](甲基)氨基]哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-(羥甲基)吡啶-4-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

5-(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-2-羧酸；

2-{(3R)-3-[(5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-6-吡啶-4-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-[(3R)-3-({6-[6-(二甲基氨基)吡啶-3-基]-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

2-{(3R)-3-[(5-氟-2'-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基-4,5'-聯嘧啶-6-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[6-(2-乙氧基乙氧基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[6-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-5-氟-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-[(3R)-3-({5-氟-6-[5-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-2-氧代乙醇；

3-[(3R)-3-({5-氟-6-[5-(羥甲基)吡啶-3-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

(2S)-1-[(5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氧基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氧基]丙-2-醇；

5-[(3R)-3-({5-氟-6-[(1R)-2-甲氧基-1-甲基乙氧基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]吡嗪-2-甲腈；

5-氟-6-{[(3R)-1-乙醇醯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-羧酸異丙酯；

2-{(3R)-3-[(6-甲氧基-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

2-{(3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇；

3-{(3R)-3-[(6-甲氧基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2-甲氧基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

2-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(6-甲基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-2-氧代乙醇；

3-((3R)-3-{[6-(2,6-二甲基吡啶-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

3-((3R)-3-{[6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

5-((3R)-3-{[6-(2-羟基乙氧基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)吡嗪-2-甲腈；

5-(6-{[(3R)-1-乙醇酯基哌啶-3-基]氨基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)吡啶-3-醇；

3-((3R)-3-{[6-(5-羟基吡啶-3-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

2-((3R)-3-[(5-氟-6-吗啉-4-基)-2-吡啶并[1,5-a]吡

啖-3-基嘧啶-4-基)(甲基)氨基]哌啶-1-基}-2-氧代乙醇。

14. 如請求項 1 至 13 中任一項所限定的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，用於治療易藉由抑制 Janus 激酶來改善的病理學病症或疾病。
15. 如請求項 1 至 14 中任一項所記載之用於所述用途的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中該治療的病理學病症或疾病選自：異位性皮膚炎、牛皮癬、接觸性皮膚炎、濕疹、慢性手部濕疹、基底細胞癌、鱗狀細胞癌、光化性角化病、黑色素瘤、白斑病、斑禿、皮膚紅斑狼瘡、皮膚脈管炎、皮肌炎、皮膚 T 細胞淋巴瘤、Sézary 氏症候群、壞疽性膿皮病、扁平苔蘚、大疱病包括但不限於尋常型天皰瘡、大疱性類天皰瘡和大疱性表皮鬆解症、白血病、淋巴瘤和實體瘤、類風濕性關節炎、多發性硬化、肌萎縮側索硬化、系統性紅斑狼瘡、自身免疫性溶血性貧血、I 型糖尿病、哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、囊性纖維化、支氣管擴張、咳嗽、特發性肺纖維化、結節病、過敏性鼻炎、炎性腸病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、乾眼症、葡萄膜炎、過敏性結膜炎和乾性角膜結膜炎；較佳選自異位性皮膚炎、牛皮癬、慢性手部濕疹、皮膚狼瘡、斑禿和白斑病。
16. 一種藥物組成物，其包含如請求項 1 至 13 中任一項所限定的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物、以及藥學上可接受的稀釋劑或載體。

17. 一種如請求項 1 至 13 中任一項所限定的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物用於製造治療如請求項 14 或 15 所限定的病理學病症或疾病的藥物的用途。
18. 一種治療患有如請求項 14 或 15 所限定的病理學病症或疾病的受試者的方法，其包括將治療有效量的如請求項 1 至 13 中任一項所限定的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，或如請求項 16 所限定的藥物組成物給藥至該受試者。
19. 一種組合物產品，其包含(i)至少一種如請求項 1 至 13 中任一項所限定的 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物、以及(ii)一種或複數種選自下列的活性成分：
 - gg)皮質激素類和糖皮質激素類，例如倍氯米松、倍他米松、倍他米松二丙酸酯、布地奈德、地塞米松、氟替卡松糠酸酯、丙酸氟替卡松、氫化可的松、甲潑尼龍、糠酸莫米松、潑尼卡酯、潑尼松龍或潑尼松；
 - hh)二氫葉酸還原酶抑制劑，例如甲氨蝶呤或普拉曲沙；
 - ii)二氫乳清酸脫氫酶(DHODH)抑制劑，例如來氟米特、特立氟胺或 ASLAN-003 或 LAS186323；
 - jj)嘌呤拮抗劑，例如硫唑嘌呤、巯基嘌呤或硫鳥嘌呤；
 - kk)抗瘡藥，例如羥基氯喹、氯喹或奎納克林；
 - ll)鈣調磷酸酶抑制劑，例如環孢素 A、他克莫司、吡美莫司或伏環孢素；

mm)肌苷一磷酸脫氫酶(IMPDH)抑制劑，例如麥考酚酯、利巴韋林或咪唑立賓；

nn)富馬酸酯，例如富馬酸二甲酯；

oo)維生素 D3 衍生物，例如卡泊三醇、骨化三醇或他凱西醇；

pp)類視色素，例如他紮羅汀、阿曲諾英、阿曲汀或異維甲酸；

qq)抗腫瘤壞死因子- α (抗-TNF- α)單株抗體，例如英夫利昔單抗、阿達木單抗、培化舍珠單抗或戈利木單抗；

rr)可溶性腫瘤壞死因子- α (TNF- α)受體，例如依那西普或 CC-11050；

ss)抗白細胞介素 6 受體(IL-6R)抗體，例如托珠單抗、薩瑞魯單抗、SA-237 或 ALX-0061；

tt)抗白細胞介素 12 受體(IL-12R)/白細胞介素 23 受體(IL-23R)抗體，例如烏司奴單抗；

uu)抗白細胞介素 17 受體(IL-17R)抗體，例如巴達魯單抗；

vv)抗 CD20(B 淋巴細胞蛋白)抗體，例如利妥昔單抗、奧法木單抗、阿托珠單抗、奧瑞珠單抗、悠利妥昔單抗、維妥珠單抗、奧拉妥珠單抗；

ww)抗白細胞介素 5(IL-5)抗體，例如美泊利單抗；

xx)抗白細胞介素 5 受體(IL-5R)抗體，例如貝那利珠單抗；

yy)抗白細胞介素 13(IL-13)抗體，例如來金珠單抗或曲洛奇單抗；

zz)抗白細胞介素 4 受體(IL-4R)/白細胞介素 13 受體(IL-13R)抗體，例如多普魯單抗；

aaa)抗白細胞介素 17(IL-17)抗體，例如西庫努單抗、衣克族單抗或比姆珠單抗；

bbb)抗白細胞介素 1 受體(IL-1R)抗體；

ccc)抗免疫球蛋白 E(IgE)抗體，例如奧馬珠單抗或基利珠單抗；

ddd)抗 B 細胞活化因子(BAFF)，例如貝利木單抗或阿塞西普；

eee)抗 CD19(B 淋巴細胞蛋白)單株抗體，例如蘭妥莫單抗、MEDI-551 或 MOR-208；

fff) κ 類鴉片促效劑，例如納呋拉啡、納布啡、阿西馬朵林或 CR-845；

ggg)神經激肽受體 1 拮抗劑，例如阿瑞吡坦、福沙吡坦、羅拉匹坦、奧維匹坦、催地匹坦或司洛匹坦；

hhh)二氫蝶酸合酶抑制劑，例如氨苯砒或磺胺多辛；

iii)組織胺 1(H1)受體拮抗劑，例如氮卓斯汀、依巴斯汀、地氯雷他定、異丙嗪、咪唑斯汀或西替利嗪；

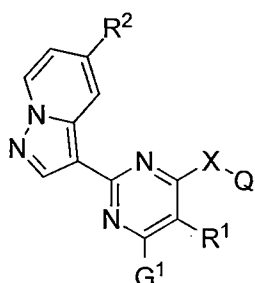
jjj)半胱氨醯白三烯(CysLT)受體拮抗劑，例如孟魯司特、紮魯司特、泰魯司特、馬魯司特；

kkk)在 TH2 細胞上表達的趨化受體同源分子

(CRTH2)抑制劑，例如 OC-459、AZD-1981、ADC-3680、ARRY-502 或斯迪蘭特；

111)局部抗菌劑，例如三氯生、氯己定、結晶紫 0.3% 或次氯酸鈉水浴。

20. 一種 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物為式(I)的化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物或氘化衍生物：



式(I)

式中，

•X 代表-O-或-NR³-基；

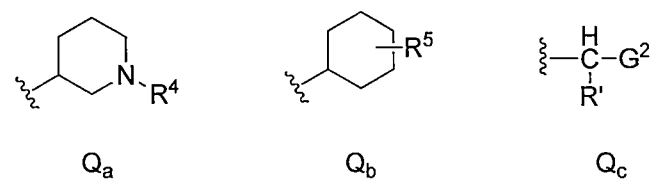
•R¹ 和 R² 獨立地選自由氫原子、鹵素原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基和-CN 基所組成之群組；

•R³ 選自由氫原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、-(CH₂)₁₋₃NR'R''基和-(CH₂)₁₋₃-吡咯啶基所組成之群組；

•G¹ 選自由 -CN 基、-CO-R^a 基、-O-R⁶ 基、-(CHR⁷)_m-NR'R''基、苯基、單環 C₅₋₇ 環烷基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基和含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6

員雜環基所組成之群組，其中該苯基、環烷基、雜芳基和雜環基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₆-羥烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷氧基、-(CH₂)₀₋₂NR'R''基、-(CH₂)₀₋₂CN 基和-CO-R^a 基，其中 R^a 代表氫原子、羥基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷基、直鏈或支鏈 C₁₋₃ 烷氧基或氨基；

•Q 選自：



式中，

°R⁴ 選自由直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷基、-CO-R' 基、-CO(CH₂)₁₋₂-OH 基、-CO(CH₂)₁₋₂-CN 基、-CO(CH₂)₁₋₂CF₃ 基、氰基噻唑基、含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 4 至 6 員雜環基和含有至少一個選自 O、S 和 N 的雜原子的單環 5 至 6 員雜芳基所組成之群組，其中該雜環基和雜芳基獨立地為未被取代的或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自 -(CH₂)_m-CN 基和 C₁₋₂ 羥烷基；

°R⁵ 代表 -(CH₂)_m-CN 基或 -(CH₂)_m-OH 基；

°G² 代表苯基、嘧啶基或吡啶基，其中該苯基、嘧啶基和吡啶基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、直鏈或支鏈 C₁₋₄ 烷

基、羥基、-CN 基；

• R^6 選自由氫原子、 $-(CH_2)_{(1-2)}-CO-O-R'''$ 基、直鏈或支鏈的 $(C_{1-6}$ 烷氧基)- $(C_{1-6}$ 烷基)基和直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基所組成之群組，其中該直鏈或支鏈 C_{1-6} 烷基未被取代或被一個或複數個取代基取代，該取代基選自鹵素原子、羥基和 $-NR'R''$ 基；

• R^7 代表氫原子、羥基或 C_{1-2} 烷基；

• R' 和 R''' 獨立地代表氫原子、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 羥烷基、直鏈或支鏈 C_{1-3} 烷氧基；

• R''' 代表 C_{1-2} 烷基或苄基；以及

• m 獨立地為 0 至 3 的數值；

其中該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物不為：

•3- $\{(3R)-3-[[2-(二甲基氨基)乙基](5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基\}$ -3-氧代丙腈；

•3- $\{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基\}$ -3-氧代丙腈；

• $\{3-[(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基\}$ 氧雜環丁烷-3-基)乙腈；

• $\{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-羧酸乙酯\}$ ；

•2- $\{(3R)-3-[(5-氟-6-嗎啉-4-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基\}$ -2-氧代乙醇；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)哌啶-1-基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-[(5-氟-6-哌嗪-1-基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({6-[4-(羥甲基)苯基]-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[6-(4-甲醯基苯基)-5-甲基-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[2-氟-4-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(2-氟-4-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-[(3R)-3-({5-氟-6-[3-(羥甲基)苯基]-2-吡啶并

[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基}氨基)哌啶-1-基]-3-氧代丙腈；

•3-((3R)-3-{[5-氟-6-(3-甲醯基苯基)-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基]氨基}哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{3-羥基-4-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

•3-{(3R)-3-[(5-氟-6-{4-羥基-3-[(甲基氨基)甲基]苯基}-2-吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基}-3-氧代丙腈；

•(R)-3-(3-((5-氟-6-(3-羥基-4-(羥甲基)苯基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶哌啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈；

•(R)-3-(3-((5-氟-6-(4-甲醯基-3-羥基苯基)-2-(吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-4-基)氨基)哌啶-1-基)-3-氧代丙腈。

21. 如請求項 20 所記載之 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物，其中該 2-(吡啶并吡啶-3-基)嘧啶衍生物為請求項 3 至 13 中任一項所限定的式(I)的化合物、或其藥學上可接受的鹽、或溶劑合物、或 N-氧化物、或立體異構物或氘化衍生物。