



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108602799 B

(45) 授权公告日 2021.08.03

(21) 申请号 201780010075.X

(22) 申请日 2017.02.06

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108602799 A

(43) 申请公布日 2018.09.28

(30) 优先权数据
62/292,259 2016.02.06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.06

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2017/072958 2017.02.06

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/133701 EN 2017.08.10

(73) 专利权人 上海复尚慧创医药研究有限公司
地址 200233 上海市徐汇区宜山路1289号A
楼512室
专利权人 重庆复创医药研究有限公司

(72) 发明人 赵兴东 李同双 周祖文 王宪龙

陈岭 容悦 刘启洪 陈志方
张华杰 谭锐 谭浩瀚 李志福
张卫鹏 姜立花 刘研新 令狐莉
林敏 孙婧 王为波

(74) 专利代理机构 北京永新同创知识产权代理
有限公司 11376

代理人 杨胜军

(51) Int.Cl.
G07D 401/14 (2006.01)
G07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件
WO 2016014904 A1, 2016.01.28
CN 102264725 A, 2011.11.30
CN 105294683 A, 2016.02.03
CN 105732615 A, 2016.07.06

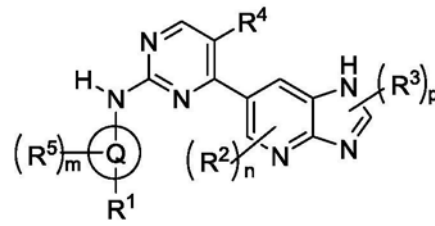
审查员 何奕秋

权利要求书5页 说明书66页

(54) 发明名称
一类激酶抑制剂

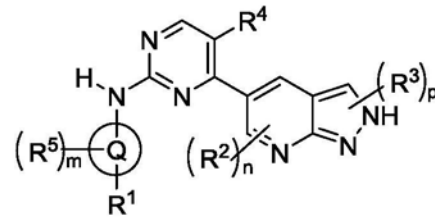
(57) 摘要
本发明涉及一类CDK4/6抑制剂、及其药物组合物和使用方法。

1. 式 (I) 或 (II) 所示的化合物:



(I)

或



(II)

或其药学上可接受的盐,其中,

Q是吡啶;

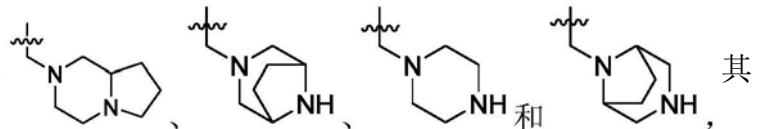
每个R¹是氢;

每个R²是氢;

每个R³独立选自C₁₋₁₀烷基;

每个R⁴为卤素;

每个R⁵独立地选自甲基、乙基、



是未被取代的或被至少一个独立选自R^x的取代基取代;

每个R^x独立地选自C₁₋₁₀烷基,其中每个烷基分别是未被取代的或被1个独立选自R^y的取代基取代;

每个R^y独立地选自-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2};

每个R^{b2}独立地选自C₁₋₁₀烷基;

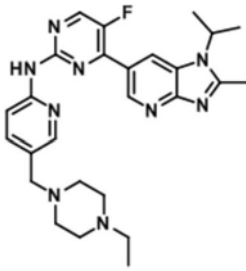
m是1;

n选自0、1和2;

p为2;

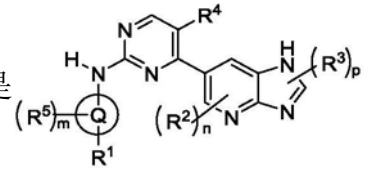
t为0;

条件是式 (I) 所示的化合物不为



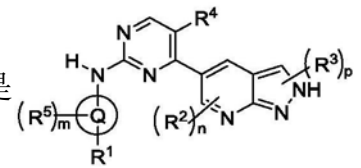
2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 至少一个是指1、2、3或4个。

3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其化学式是



(I)。

4. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐, 其化学式是

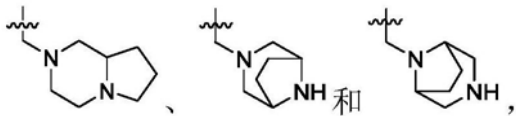


(II)。

5. 权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中Q是



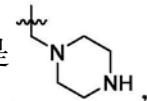
6. 权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中每个R⁵独立选自



其是未被取代的或被至少一个, 独立选自R^x的取代基

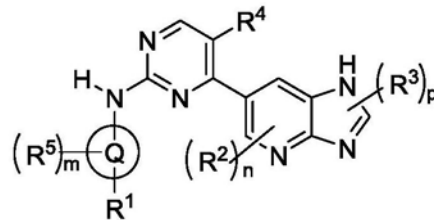
取代。

7. 权利要求1-4中任一项的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R⁵是



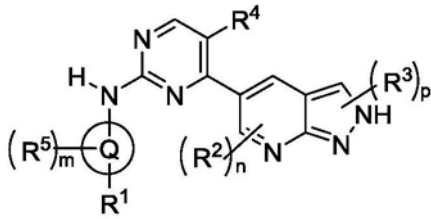
被取代的或被至少一个独立选自R^x的取代基取代。

8. 式 (I) 或 (II) 所示的化合物:



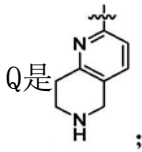
(I)

或



(II)

或其药学上可接受的盐,其中,

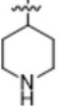


每个R¹是氢;

每个R²是氢;

每个R³独立选自C₁₋₁₀烷基;

每个R⁴为卤素;

每个R⁵独立地选自甲基、乙基和, 其是未被取代的或被至少一个独立选自R^X的取代

基取代;

每个R^X独立地选自C₁₋₁₀烷基,其中每个烷基分别是未被取代的或被1个独立选自R^Y的取代基取代;

每个R^Y独立地选自-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2};

每个R^{b2}独立地选自C₁₋₁₀烷基;

m是1;

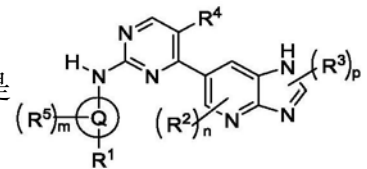
n选自0、1和2;

p为2;

t为0。

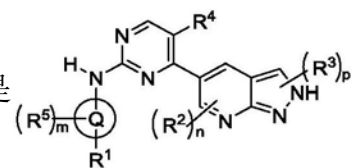
9. 权利要求8的化合物或其药学上可接受的盐,其中,至少一个是指1、2、3或4个。

10. 权利要求8的化合物或其药学上可接受的盐,其化学式是



(I)。

11. 权利要求8的化合物或其药学上可接受的盐,其化学式是



(II)。

12. 权利要求1-4或8-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R³独立选

自甲基、异丙基和叔丁基。

13. 权利要求1-4或8-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R⁴独立选自氟。

14. 权利要求1-4或8-11中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^X独立选自C₁₋₁₀烷基和甲氧基甲基。

15. 权利要求14中的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^X是独立选自C₁₋₁₀烷基。

16. 权利要求14的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R^X独立选自甲基、乙基和甲氧基甲基。

17. 化合物,选自

(S) -5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

(R) -5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

N-(5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

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

4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

(R) -5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

(R) -4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

(S) -4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-乙基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(1-乙基哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺

或其药学上可接受的盐。

18. 药物组合物,包含权利要求1-17中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐,和至少一种药学上可接受的载体。

19. 权利要求1-17中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求18的药物组

合物在制备用于治疗、改善或预防对抑制CDK4/6有响应的病况的药物中的用途,其中所述化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物任选地与第二治疗剂组合。

20. 权利要求1-17中的任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求18的药物组合物在制备用于治疗细胞增殖异常的药物中的用途。

一类激酶抑制剂

[0001] 本申请要求美国临时申请62/292,259的优先权,其全部内容通过引用整体并入本申请。

技术领域

[0002] 本发明涉及一类可抑制CDK4/6激酶活性的化合物或其药学可接受的盐,以及作为药物治疗过度增生性疾病,如癌症和炎症。

背景技术

[0003] 过度增生性疾病如癌症和炎症吸引着学术界为其提供有效治疗手段。并在这方面已做出努力,识别并靶向了在增殖性疾病中发挥作用的特定机制。

[0004] 肿瘤的发展与周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinase,CDK)及其调控蛋白的基因变异和调控异常密切相关,表明CDK抑制剂可能是有效的抗癌疗法。

[0005] CDK是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,其是细胞周期和细胞增殖的原动力。CDK调节哺乳动物细胞周期的启动、进展和完成,并且对细胞生长很关键。大部分已知的CDK,包括CDK1至CDK9,都直接或间接参与细胞周期进展过程。直接参与细胞周期进展的CDK,如CDK1-4和CDK6,可分为G1、S或G2M期酶。异常增殖是癌症细胞的特征,CDK功能异常在许多实体瘤中高频发生。

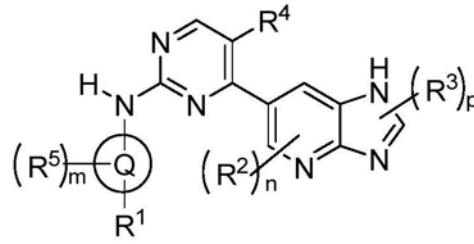
[0006] 如癌症治疗这种靶向一般CDKs或特定CDKs治疗增生异常疾病的疗法具有极大的潜力。CDK抑制剂也可被用于治疗如病毒感染,自身免疫性疾病和神经退行性疾病等其他疾病。CDK靶向疗法也可与其他治疗药物联合使用用于上述疾病的治疗。

[0007] 因此,具有CDK抑制活性的化合物对癌症的预防和治疗具有重要意义。虽然CDK4/6抑制剂在文献中已有报道,如WO 2010075074,许多半衰期较短或者有毒性。因此,对于新型CDK4/6抑制剂的需求将越来越迫切,其在疗效、稳定性、选择性、安全性、药效学特征和药代动力学特征至少有一方面具有优势。本发明涉及一类新型CDK4/6抑制剂。

发明内容

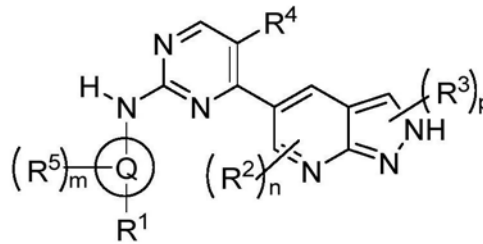
[0008] 本发明涉及一类新型6-5元稠合唑环衍生物及其药物组合物,以及作为药物的应用。

[0009] 在一个方面,本发明提供式(I)或(II)所示的化合物:



(I)

[0010] 或



(II)

[0011] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0012] Q选自芳基和杂芳基;

[0013] 每个 R^1 独立选自氢、卤素、羟基、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷硫基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基、二(C_{1-10} 烷基)氨基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、烷基氨基、环烷基氨基、二(烷基)氨基、杂环基、芳基和杂芳基是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^x 的取代基取代;

[0014] 每个 R^2 独立选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-S(O)_rR^{A1}$ 、 $-S(O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(O)_2R^{A1}$ 、 $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ 、 $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ 、 $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-C(=NR^{E1})R^{A1}$ 、 $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$ 和 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^x 的取代基取代;

[0015] 每个 R^3 独立选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-S(O)_rR^{A2}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2}$ 、 $-OS(O)_2R^{A2}$ 、 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-C(=NR^{E2})R^{A2}$ 、 $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$ 、 $-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}$ 和 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^x 的取代基取代;

$\text{NR}^{\text{E}2})\text{NR}^{\text{A}2}\text{R}^{\text{B}2}$, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个, 如1、2、3或4个, 独立选自 R^{X} 的取代基取代;

[0016] 每个 R^4 选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{A}3})(\text{OR}^{\text{B}3})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{B}3})\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{R}^{\text{B}3}$ 和 $-\text{NR}^{\text{A}3}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}3})\text{NR}^{\text{A}3}\text{R}^{\text{B}3}$, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个, 如1、2、3或4个, 独立选自 R^{X} 的取代基取代;

[0017] 每个 R^5 独立地选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-(\text{CH}_2)_t\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{OR}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{A}4})(\text{OR}^{\text{B}4})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{B}4})\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{R}^{\text{B}4}$ 和 $-\text{NR}^{\text{A}4}\text{C}(=\text{NR}^{\text{E}4})\text{NR}^{\text{A}4}\text{R}^{\text{B}4}$, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个, 如1、2、3或4个, 独立选自 R^{X} 的取代基取代;

[0018] 每个 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 、 $\text{R}^{\text{A}4}$ 、 $\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $\text{R}^{\text{B}2}$ 、 $\text{R}^{\text{B}3}$ 和 $\text{R}^{\text{B}4}$ 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基, 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个, 如1、2、3或4个, 独立选自 R^{X} 的取代基取代;

[0019] 或每个“ $\text{R}^{\text{A}1}$ 和 $\text{R}^{\text{B}1}$ ”、“ $\text{R}^{\text{A}2}$ 和 $\text{R}^{\text{B}2}$ ”、“ $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{B}3}$ ”或“ $\text{R}^{\text{A}4}$ 和 $\text{R}^{\text{B}4}$ ”一起连同与它们相连的单个或多个原子构成含有0、1或2个额外的独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子的4-12元杂环, 该环可任选地被1、2或3个 R^{X} 基团取代;

[0020] 每个 $\text{R}^{\text{E}1}$ 、 $\text{R}^{\text{E}2}$ 、 $\text{R}^{\text{E}3}$ 和 $\text{R}^{\text{E}4}$ 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}1}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$;

[0021] 每个 R^{X} 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、卤素、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a}1})(\text{OR}^{\text{b}1})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{b}1})\text{R}^{\text{a}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}1})\text{NR}^{\text{a}1}\text{R}^{\text{b}1}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c}1}\text{R}^{\text{d}1})_t\text{NR}^{\text{a}1}\text{C}(=$

$\text{NR}^{\text{e1}}\text{R}^{\text{b1}}$ 和 $-(\text{CR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}})_t\text{NR}^{\text{a1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{a1}}\text{R}^{\text{b1}}$,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^{Y} 的取代基取代;

[0022] 每个 R^{a1} 和 R^{b1} 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^{Y} 的取代基取代;

[0023] 或 R^{a1} 和 R^{b1} 一起连同与它们相连的单个或多个原子构成含有0、1或2个额外的独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子的4-12元杂环,该环可任选地被1、2或3个 R^{Y} 基团取代;

[0024] 每个 R^{c1} 和 R^{d1} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^{Y} 的取代基取代;

[0025] 或 R^{c1} 和 R^{d1} 一起连同与它们相连的单个或多个碳原子构成含有0、1或2个独立选自氧、硫和氮的杂原子的3-12元环,该环可任选地被1、2或3个 R^{Y} 基团取代;

[0026] 每个 R^{e1} 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 CN 、 NO_2 、 $-\text{OR}^{\text{a2}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{a2}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{a2}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a2}}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a2}}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$;

[0027] 每个 R^{Y} 独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、卤素、 CN 、 NO_2 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{OR}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{\text{a2}})(\text{OR}^{\text{b2}})$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{S}(\text{O})_r\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{S}(\text{O})_r\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{N}=\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{S}(\text{O})(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{C}(=\text{N}-\text{OR}^{\text{b2}})\text{R}^{\text{a2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$ 、 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{R}^{\text{b2}}$ 和 $-(\text{CR}^{\text{c2}}\text{R}^{\text{d2}})_t\text{NR}^{\text{a2}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e2}})\text{NR}^{\text{a2}}\text{R}^{\text{b2}}$,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 OH 、 CN 、氨基、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷硫基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基和二(C_{1-10} 烷基)氨基的取代基取代;

[0028] 每个 R^{a2} 和 R^{b2} 独立地选自氢、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷硫基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基、二(C_{1-10} 烷基)氨基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、烷氨基、环烷氨基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自卤素、 CN 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷硫基、氨基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基和二(C_{1-10} 烷基)氨基的取代基取代;

[0029] 或 R^{a2} 和 R^{b2} 一起连同与它们相连的单个或多个原子共同构成一个含有0、1或2个额

外的独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子的4-12元杂环,该环可任选地被1-2个独立选自卤素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、羟基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀环烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基氨基和二(C₁₋₁₀烷基)氨基的取代基取代;

[0030] 每个R^{c2}和R^{d2}独立地选自氢、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀环烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基氨基、二(C₁₋₁₀烷基)氨基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基和杂芳基-C₁₋₄烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、烷氨基、环烷氨基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自卤素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、羟基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀环烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基氨基和二(C₁₋₁₀烷基)氨基的取代基取代;

[0031] 或R^{c2}和R^{d2}一起连同与它们相连的单个或多个碳原子构成含有0、1或2个独立选自氧、硫和氮的杂原子的3-12元环,该环可任选地被1或2个独立选自卤素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、羟基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀环烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基氨基和二(C₁₋₁₀烷基)氨基的取代基取代;

[0032] 每个R^{e2}独立地选自氢、CN、NO₂、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷氧基、-C(O)C₁₋₄烷基、-C(O)C₃₋₁₀环烷基、-C(O)OC₁₋₄烷基、-C(O)OC₃₋₁₀环烷基、-C(O)N(C₁₋₄烷基)₂、-C(O)N(C₃₋₁₀环烷基)₂、-S(O)₂C₁₋₄烷基、-S(O)₂C₃₋₁₀环烷基、-S(O)₂N(C₁₋₄烷基)₂和-S(O)₂N(C₃₋₁₀环烷基)₂;

[0033] m选自0、1、2、3和4;

[0034] n选自0、1和2;

[0035] p选自0、1和2;

[0036] 每个r独立选自0、1和2;

[0037] 每个t独立选自0、1、2、3和4。

[0038] 另一方面,本发明提供药物组合物,其包括式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的载体。

[0039] 另一方面,本发明提供用于调节CDK4/6的方法,该方法包括对有需要的系统或个体给予治疗有效量的式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,从而调节CDK4/6。

[0040] 另一方面,本发明还提供了治疗、改善或预防对抑制CDK4/6响应的病症的方法,包括给予有需要的系统或个体有效量的式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物,并且任选地与第二治疗剂联合使用,治疗上述病症。

[0041] 或者,本发明提供了式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗由CDK4/6介导的病症的药物中的用途。在特定实施例中,所述化合物可单独或与第二治疗剂联合使用治疗CDK4/6介导的病症。

[0042] 或者,本发明提供了式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐,用于治疗CDK4/6介导病症。

[0043] 特定的,其中所述病症包括但不限于自身免疫性疾病、移植性疾病、感染性疾病

或细胞增殖紊乱疾病。

[0044] 此外,本发明提供了治疗细胞增殖性病征的方法,该方法包括给予有需要的系统或个体有效量的式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐或药物组合物,并且任选地与第二治疗剂联合使用,治疗上述病征。

[0045] 或者,本发明提供了式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐用于制造治疗细胞增殖性病征的药物的用途。在特定实施例中,所述化合物可单独或与第二治疗剂联合使用治疗细胞增殖性病征。

[0046] 特定的,其中所述细胞增殖性病征包括但不限于淋巴瘤,骨肉瘤,黑素瘤,或乳腺,肾,前列腺,结肠直肠,甲状腺,卵巢,胰腺,神经元,肺,子宫癌或胃肠道肿瘤。

[0047] 在使用本发明所述化合物的上述方法中,式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐可被给予包含细胞或组织的系统,或包括哺乳动物个体,如人或动物个体在内的个体。

[0048] 术语

[0049] 除非另有定义,本专利使用的所有技术和科学术语与该领域专业人员通常理解的含义相同。除非另有说明,本专利参考的所有专利、专利申请、公开披露的资料等全文纳入参考文献。如本专利中同一术语有多个定义,以本节中的定义为准。

[0050] 需要理解的是,前文的一般描述和后文的详细描述仅仅是示范性的和解释性的,对任何权利要求都无限制性。在本专利申请中,除非另有说明,使用的单数包含复数。需要注意的是,说明书和所附权利要求书中,除非文中另有说明,单数形式指代如“一”、“一个”、“这个”,包含复数指代。还需注意的是,除非另有说明,“或”代表“和/或”。此外,“包含”、“包括”等类似术语不是限制性的。

[0051] 化学术语标准定义可参照参考书籍,包括Carey和Sundberg“ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY第4版。”A(2000)和B(2001)卷,Plenum Press,纽约。除非另有说明,本专利使用的质谱、核磁共振、高效液相色谱、红外和紫外光谱和药理学常规技术是现有技术。除非有特别定义,本专利中的分析化学、有机合成化学、药物和制药化学中所涉及的命名、实验方法和技术均是已知的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂和给药,以及治疗患者。反应和纯化技术可参考制造商说明书,或参考已知常用技术,或参照本专利中描述方法实施。上述的技术和操作可运用已知常规的和本说明书中所引用文献的方法实施。在说明书中,基团和取代基可由该领域专业人员选择,以形成稳定结构和化合物。

[0052] 当用化学式指代取代基时,化学式中的取代基从左至右书写与从右至左书写相同。作为一个非限制性的例子, CH_2O 与 OCH_2 相同。

[0053] 这里所用的“任选地取代”包括未被取代或被取代。“取代”是指氢原子被取代基取代。需要注意的是,特定原子上的取代基是被其价态限制的。在定义部分,“ C_{i-j} ”是指包括起点和终点的范围,其中*i*和*j*都是整数,表示碳原子的数目。例如, C_{1-4} , C_{1-10} , C_{3-10} 等。

[0054] “烷基”不论单独使用或与其他术语合用,是指具有特定碳原子数的分支和直链饱和脂肪族烃基团。除另有注明外,“烷基”是指 C_{1-10} 烷基。例如,“ C_{1-6} 烷基”中的“ C_1-C_6 ”指的是有1、2、3、4、5或6个碳原子的直线或分枝排列的基团。例如,“ C_{1-8} 烷基”包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基和辛基。

[0055] “环烷基”不论单独使用或与其他术语合用,是指单环或桥环烃体系。单环环烷基包含3-10个碳原子,无杂原子,无双键。单环系统的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己

基、环庚基和环辛基。单环环烷基包含一个或两个亚烷基桥，每个亚烷基桥包含1、2或3个碳原子，它们连接环系上两个不相邻的碳原子。桥环烃体系的代表性例子包含，但不限于，二环[3.1.1]庚烷，二环[2.2.1]庚烷，二环[2.2.2]辛烷，二环[3.2.2]壬烷，二环[3.3.1]壬烷，二环[4.2.1]壬烷，三环[3.3.1.03,7]壬烷，和三环[3.3.1.13,7]癸烷(金刚烷)。单环和桥环可通过环系中任意合适的原子与母环相连。

[0056] “烯基”不论单独使用或与其他术语合用，是指含有2-10个碳原子且至少有一个碳碳双键的非芳香直链、分支或环状烃基。在一些实施例中，存在1个碳碳双键，多达4个非芳香性的碳碳双键可能存在。因此，“C₂₋₆烯基”是指含有2-6个碳原子的烯基。烯基基团包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、2-甲基丁烯基和环己烯基。烯基中的直链、分枝或环状部分可能含有双键，且若标明取代烯基表示其可能被取代。

[0057] “炔基”不论单独使用或与其他术语合用，是指含有2-10个碳原子且至少一个碳碳三键的直链、分枝或环状烃基。在一些实施例中，可存在3个碳碳三键。因此，“C₂₋₆炔基”指含有2-6个碳原子的炔基。炔基基团包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、3-甲基丁炔基等。炔基中的直链、分枝或环状部分可能含有三键，若标明取代炔基表示其可能被取代。

[0058] “卤素”是指氟、氯、溴、碘。

[0059] “烷氧基”，其单独使用或与其他术语合用，是指与氧原子以单键相连的烷基。烷氧基与分子通过氧原子相连。烷氧基可以表示为-O-烷基。“C₁₋₁₀烷氧基”是指含有1-10个碳原子的烷氧基，可为直链或分支结构。烷氧基包括但不限于，甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、己氧基等。

[0060] “环烷氧基”，其单独使用或与其他术语合用，是指与氧原子以单键相连的环烷基。环烷氧基与分子通过氧原子相连。环烷氧基可以表示为-O-环烷基。“C₃₋₁₀环烷氧基”是指含有3-10个碳原子的环烷氧基。环烷氧基包括但不限于，环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。

[0061] “烷硫基”，其单独使用或与其他术语合用，是指与硫原子以单键相连的烷基。烷硫基与分子通过硫原子相连。烷硫基可以表示为-S-烷基。“C₁₋₁₀烷硫基”是指含有1-10个碳原子的烷硫基，可为直链或分支结构。烷硫基包括但不限于，甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、丁硫基、己硫基等。

[0062] “环烷硫基”，其单独使用或与其他术语合用，是指与硫原子以单键相连的环烷基。环烷硫基与分子通过硫原子相连。环烷硫基可以表示为-S-环烷基。“C₃₋₁₀环烷硫基”是指含有3-10个碳原子的环烷硫基。环烷硫基包括但不限于，环丙硫基、环丁硫基、环己硫基等。

[0063] “烷氨基”，其单独使用或与其他术语合用，是指与氮原子以单键相连的烷基。烷氨基与分子通过氮原子相连。烷氨基可以表示为-NH(烷基)。“C₁₋₁₀烷氨基”是指含有1-10个碳原子的烷氨基，可为直链或分支结构。烷氨基包括但不限于，甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、己氨基等。

[0064] “环烷氨基”，其单独使用或与其他术语合用，是指与氮原子以单键相连的环烷基。环烷氨基与分子通过氮原子相连。环烷氨基可以表示为-NH(环烷基)。“C₃₋₁₀环烷氨基”是指含有3-10个碳原子的环烷氨基。环烷氨基包括但不限于，环丙氨基、环丁氨基、环己氨基等。

[0065] “二(烷基)氨基”，其单独使用或与其他术语合用，是指与氮原子以单键相连的两

个烷基。二(烷基)氨基与分子通过氮原子相连。二(烷基)氨基可以表示为-N(烷基)₂。“二(C₁₋₁₀烷基)氨基”是指两个烷基部分分别含有1-10个碳原子的二(C₁₋₁₀烷基)氨基,可为直链或分支结构。

[0066] “芳基”包括:5元和6元芳香碳环,例如苯基;至少有一个芳香碳环的双环,例如萘基、茛满和1,2,3,4-四氢喹啉和至少有一个芳香碳环的三环,例如茛。若芳基取代基为二环或三环且其中至少有一环为非芳香环,那么应认为是通过芳环联接。

[0067] 例如,芳基包括5元和6元芳香碳环,这些芳香碳环与含有一个或多个选自N、O和S的杂原子的5-7元杂环稠合,条件是联接位点是芳香碳环。由取代的苯类衍生物形成的且在环原子上存在自由价电子的二价基团,被命名为取代的亚苯基基团。衍生自名字以“-基”结尾的一价多环烃基团的二价基团,其是在含有自由价电子上的碳原子上再去掉一个氢原子而得到的,其名称为在单价基团名字加上“-亚(-idene)”,例如,有两个连接位点的萘基就被称为亚萘基。然而芳基的定义不包含杂芳基,也不与之重叠,单独定义如下。因此,如果一个或多个芳香碳环与杂环的芳环稠合,所形成的环系应被认为是此处定义的杂芳基,而不是芳基。

[0068] “杂芳基”是指

[0069] 5元到8元的芳香单环,该环含有选自N、O和S的,数目为1到4个,在某些实施例中为1到3个的杂原子,其余均为碳原子;

[0070] 8元到12元双环,该环含有选自N、O和S的,数目为1到4个,在某些实施例中为1到3个的杂原子,其余均为碳原子,且其中至少有一个杂原子出现在芳环中;和

[0071] 11元到14元三环。该环含有选自N、O和S的,数目为1到4个,在某些实施例中为1到3个的杂原子,其余均为碳原子,且其中至少有一个杂原子出现在芳环中。

[0072] 当杂芳基中S和O原子的总数大于1时,这些杂原子彼此不相邻。在一些实施例中,杂芳基中S和O原子的总数不大于2。在一些实施例中,杂芳基中S和O原子的总数不大于1。

[0073] 杂芳基的例子包括但不限于(连接位点的编号优先,指定为1位)2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2,3-吡嗪基、3,4-吡嗪基、2,4-嘧啶基、3,5-嘧啶基、1-吡唑基、2,3-吡唑基、2,4-咪唑啉基、异噁唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、四唑基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、苯并咪唑啉基、二氢吡啶基、哒嗪基(pyridiziny)l、三唑基、喹啉基、吡唑基和5,6,7,8-四氢异喹啉基。

[0074] 进一步地,杂芳基包括但不限于吡咯基、异噻唑基、三嗪基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、苯并三氮唑基、喹诺啉基和异喹啉基。如下述对杂环基的定义,“杂芳基”包括含氮杂芳基的N氧化衍生物。

[0075] 一价杂芳基基团的命名以“基”结尾,其衍生的二价基团的就是在含有自由价电子上的碳原子上再去掉一个氢原子而得到的,该二价基团的命名系在一价基团的名称加上“亚(-idene)”,例如:有两个连接位点的吡啶基被称为吡啶亚基。杂芳基的定义不包含如上定义的芳基,也不与之重叠。

[0076] 若杂芳基取代基为并二环或并三环,并且其中至少一环为非芳香性的或不含杂原子,那么通常认为分别是通过芳香环或含杂原子的环联接的。

[0077] “杂环”(和由此衍变的如“杂环的”或“杂环基”)泛指单一的环状脂肪烃,通常有3至12个环原子,至少含2个碳原子,此外还含有1-3个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,亦指

“C₁₋₄”是指烷基部分而不是芳基部分的碳原子数。

[0081] 此处所用的“杂环基-烷基”是指杂环基取代的烷基。当使用“杂环基-C₁₋₄烷基”时，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是杂环基部分的碳原子数。

[0082] 此处所用的“环烷基-烷基”是指环烷基取代的烷基。当使用“C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基”时，其中“C₃₋₁₀”是指环烷基部分而不是烷基部分的碳原子数。其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是环烷基部分的碳原子数。

[0083] 此处所用的“杂芳基-烷基”是指杂芳基取代的烷基。当使用“杂芳基-C₁₋₄烷基”时，其中“C₁₋₄”是指烷基部分而不是杂芳基部分的碳原子数。

[0084] 为避免歧义，例如：当提到烷基、环烷基、杂环基、芳基和/或其杂芳基取代时，其意是指每个这些基团单独地取代，或是指这些基团混合取代。亦即：如果R¹是芳基-C₁₋₄烷基，芳基部分可为未被取代的或被至少一个，如1、2、3或4个独自选自R^x的取代基取代，烷基部分也可为未被取代的或被至少一个，如1、2、3或4个独自选自R^x的取代基。

[0085] “药学上可接受的盐”是指与药学上可接受的无毒的碱或酸，包括无机或有机碱和无机或有机酸制成的盐。无机碱的盐可以选自，例如：铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、二价锰、钾、钠和锌盐。进一步，药学上可接受的无机碱的盐可选自铵、钙、镁、钾和钠盐。在固体盐中可能存在一个或多个晶体结构，也有可能存在水合物的形式。药学上可接受的有机无毒碱的盐可选自，例如：伯胺、仲胺和叔胺盐，取代胺包括自然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂如精氨酸、甜菜碱、咖啡碱、胆碱、N,N-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明胺、异丙胺、赖氨酸、甲葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺和三丙胺、氨丁三醇。

[0086] 当本专利所指化合物是碱时，需要与至少一种药学上可接受的无毒酸制备其盐，这些酸选自无机和有机酸。例如，选自醋酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烷磺酸、富马酸、葡萄糖酸、谷氨酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、粘酸、硝酸、扑酸、泛酸、磷酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸和对甲苯磺酸。在一些实施例中，可选择这些酸，例如：柠檬酸、氢溴酸、盐酸、马来酸、磷酸、硫酸、富马酸和酒石酸。

[0087] 化合物或其药学上可接受的盐的“给予”或“给药”是指为需要治疗的个体提供本发明中的化合物或其药学可接受的盐。

[0088] “有效量”是指化合物或其药学上可接受的盐能够引起组织、系统、动物或人类出现可被研究人员、兽医、临床医生或其他临床人员观察到的生物学或医学反应的剂量。

[0089] “组合物”包括：包含特定量的特定成分的产品，以及任何直接或间接这些特定量的特定成分的组合而成的产品。药物组合物包含：包含有效成分和作为载体的惰性成分的产品，以及任何两个或两个以上的成分直接或间接，通过组合、复合或聚集而制成的产品，或通过一个或更多的成分分解产生的产品，或通过一个或更多的成分发生其他类型反应或相互作用产生的产品。

[0090] “药学可接受”是指与制剂中的其它组分相容，并且对施用对象无不可接受的毒害。

[0091] “个体”是指患有疾病、病症之类的个体，包括哺乳动物和非哺乳动物。哺乳动物包括，但不限于，哺乳类的任何成员：人类，非人类的灵长类动物如黑猩猩，和其他猿类和猴

子;农场动物如牛、马、绵阳、山羊、猪;家畜如兔、狗和猫;实验动物包括啮齿类如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳类动物包括,但不仅限于,鸟类、鱼类等。本发明的一个实施例中,哺乳动物为人类。

[0092] “治疗”包括缓解、减轻或改善疾病或症状,预防其他症状,改善或预防症状的潜在代谢因素,抑制疾病或症状,例如,阻止疾病或症状发展,减轻疾病或症状,促进疾病或症状缓解,或使疾病或症状的病征停止,和延伸至包括预防。“治疗”还包括实现治疗性获益和/或预防性获益。治疗性获益是指根除或改善所治疗的病症。此外,治疗性获益通过根除或改善一个或多个与潜在疾病相关的生理病征达到,尽管患者可能仍患有潜在疾病,但可观察到患者疾病的改善。预防性获益是指,患者为预防某种疾病风险而使用组合物,或患者出现一个或多个疾病生理病症时使用,尽管尚未诊断此疾病。

[0093] “保护基”(Pg)是指一类用于与化合物上其它官能团反应而阻隔或保护特定官能团的取代基。例如,“氨基保护基”是指联接在氨基上阻隔或保护化合物上氨基官能团的取代基。适合的氨基保护基团包括但不限于乙酰基、三氟乙酰基,叔丁氧羰基(BOC),苄氧羰基(CBZ)和-9-苄基甲氧羰基(Fmoc)。同样,“羟基保护基”是指一类羟基取代基可有效阻挡或保护羟基功能。适当的保护基包括但不限于乙酰基和硅烷基。“羧基保护基”是指一类羧基取代基能有效阻挡或保护羧基的功能。常用羧基保护基包括-CH₂CH₂SO₂Ph,氰乙基,2-(三甲硅基)乙基,2-(三甲硅基)乙氧基甲基,2-(对甲苯磺酰基)乙基,2-(对硝基苯次磺酰基)乙基,2-(二苯基膦)-乙基,硝基乙基等。对于保护基的一般描述和使用说明,见参考文献:T.W.Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,John Wiley&Sons,New York,1991。

[0094] “NH保护基”包含,但不仅限于,三氯乙氧羰基、三溴乙氧羰基、苄氧羰基、对硝基苄甲酰基、邻溴苄氧羰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、苯乙酰基、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、叔戊氧羰基、叔丁氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、4-(苯偶氮基)苄氧羰基、2-糠基氧羰基、二苯基甲氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、异丙氧羰基、邻苯二甲酰、琥珀酰、丙氨酰、亮氨酰、1-金刚烷氧羰基、8-喹啉基氧羰基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、2-硝基苯基硫基、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、N,N-二甲基氨基亚甲基、苯亚甲基、2-羟基苯亚甲基、2-羟基-5-氯苯亚甲基、2-羟基-1-萘基亚甲基、3-羟基-4-吡啶基亚甲基、亚环己基、2-乙氧基羰基亚环己基、2-乙氧基羰基亚环戊基、2-乙酰基亚环己基、3,3-二甲基-5-氧亚环己基、二苯基磷酰基、二苄基磷酰基、5-甲基-2-氧基-2H-1,3-二氧基-4-基-甲基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基和三苯基硅烷基。

[0095] “C(O)OH”保护基包含,但不仅限于,甲基、乙基、正丙基、异丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、叔丁基、苯基、萘基、苄基、二苯甲基、三苯甲基、对硝基苄基、对甲氧基苄基、双(对甲氧苯基)甲基、乙酰甲基、苯甲酰甲基、对硝基苯甲酰甲基、对溴苯甲酰甲基、对甲磺酰苯甲酰甲基、2-四氢吡喃基、2-四氢呋喃基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基硅烷基)乙基、乙酰氧基甲基、丙酰氧基甲基、特戊酰氧基甲基、邻苯二甲酰亚胺甲基、琥珀酰亚胺甲基、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基、苄基氧基甲基、甲基硫基甲基、2-甲基硫基乙基、苯基硫基甲基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基和叔丁基甲氧基苯基

硅烷基。

[0096] “OH或SH”保护基包含,但不仅限于,苄氧羰基、4-硝基苄氧羰基、4-溴苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、叔丁氧羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、异丙氧羰基、异丁氧羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-(三甲基硅烷)乙氧基羰基、2-(苯磺酰基)乙氧基羰基、2-(三苯基磷鎓基)乙氧基羰基、2-糠基氧基羰基、1-金刚烷氧基羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、4-乙氧基-1-萘基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙酰基、甲酰基、氯乙酰基、二氯乙酰基、三氯乙酰基、三氟乙酰基、甲氧基乙酰基、苯氧基乙酰基、特戊酰基、苯甲酰基、甲基、叔丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基硅烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苄基(苯基甲基)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、二苯基甲基、三苯基甲基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、甲氧基甲基、甲基硫基甲基、苄基氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧基甲基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲磺酰基、对甲苯磺酰基、三甲基硅烷基、三乙基硅烷基、三异丙基硅烷基、二乙基异丙基硅烷基、叔丁基二甲基硅烷基、叔丁基二苯基硅烷基、二苯基甲基硅烷基和叔丁基甲氧基苯基硅烷基。

[0097] 本发明化合物中可能存在几何异构体。本发明化合物可能存在E或Z构型的碳-碳双键或碳-氮双键,其中“E”代表按Cahn-Ingold-Prelog优先规则,较优的取代基在碳-碳双键或碳-氮双键的异侧,而“Z”代表较优的取代基在碳-碳双键或碳-氮双键的同侧。本发明化合物也可能以“E”和“Z”异构体的混合物形式存在。环烷基或杂环基周围的取代基可以定为顺式或反式构型。此外,本发明包括由金刚烷环系周围取代基排列不同形成的不同异构体及其混合物。金刚烷环系中的一个单环周围的两个取代基被定为Z或E相对构型。例如,见C.D.Jones,M.Kaselj,R.N.Salvatore,W.J.le Noble J.Org.Chem.1998,63,2758-2760。

[0098] 本发明化合物可能含有R或S构型的不对称取代的碳原子,“R”和“S”的定义见IUPAC 1974 Recommendations for Section E,Fundamental Stereochemistry,Pure Appl.Chem.(1976)45,13-10。含有不对称取代碳原子的化合物,若R和S构型的量相同,则为外消旋体。若其中一种构型比另一构型的量更多,则手性碳原子的构型以量多的构型表示,优选对映体过量约85-90%,更优选约95-99%,进一步99%以上。因此,本发明包含外消旋混合物、相对和绝对立体异构体、和相对和绝对立体异构体的混合物。

[0099] 同位素富集或标记化合物

[0100] 本发明化合物可以同位素标记或富集的形式存在,包含一个或多个与自然界最普遍原子质量和质量数不同的原子。同位素可以为放射性或非放射性同位素。原子如氢、碳、氮、磷、硫、氟、氯和碘的同位素包括,但不仅限于,²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl和¹²⁵I。含有这些原子的其他同位素和/或其他原子也在本发明范围内。

[0101] 在另一实施例中,同位素标记化合物含有氘(²H)、氚(³H)或¹⁴C同位素。本发明的同位素标记化合物可使用该领域专业人员熟知的方法获得。这些同位素标记化合物可通过参照本发明实施例和反应图示,将非标记试剂替换为同位素标记试剂而得到。在某些例子中,可用同位素标记试剂处理化合物,将原子替换为同位素原子,例如,将氢替换为氘可通过氘代酸如D₂SO₄/D₂O的作用交换。除此之外,相关合成步骤和中间体可参见,例如Lizondo,J et al,Drugs Fut,21(11),1116(1996);Brickner,S J et al.,J Med Chem,39(3),673

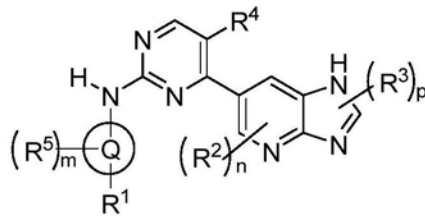
(1996);Malleham,B et al,Org Lett,5(7),963(2003);PCT公开号W01997010223、W02005099353、W01995007271、W02006008754;美国专利号7538189、7534814、7531685、7528131、7521421、7514068、7511013;和美国专利申请公开号20090137457、20090131485、20090131363、20090118238、20090111840、20090105338、20090105307、20090105147、20090093422、20090088416和20090082471,具体方法见参考文献。

[0102] 本发明同位素标记化合物可作为测定CDK4/6抑制剂效果的结合试验的标准。含同位素的化合物可用于药学研究,评价非同位素标记母体化合物的作用机制和代谢途径,研究化合物的体内代谢归转(Blake et al.J.Pharm.Sci.64,3,367-391(1975))。这类代谢研究对于设计安全有效的治疗药物十分重要,可判断是患者服用的体内活性化合物或是母体化合物的代谢产物具有毒性或致癌性(Foster et al.,Advances in Drug Research Vol.14,pp.2-36,Academic press,London,1985;Kato et al,J.Labelled Comp.Radiopharmaceut.,36(10):927-932(1995);Kushner et al.,Can.J.Physiol.Pharmacol,77,79-88(1999))。

[0103] 此外,含非放射性活性同位素的药物,例如氘代药物,称为“重药(heavy drugs)”,可用于治疗与CDK4/6活性相关的疾病和病症。化合物中某种同位素比例超过其自然丰度被称为富集。富集的量例如,从约0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96至100mol%。在哺乳动物中,将15%一般原子替换为重同位素是有效的,并可持续数日至数周,包括啮齿类和犬,且不良反应较少(zajka D M和Finkel A J,Ann.N.Y.Acad.Sci.1960 84:770;Thomson J F,Ann.New York Acad.Sci 1960 84:736;Czakja D M et al.,Am.J.Physiol.1961 201:357)。将人体内高达15-23%的体液替换为氘代并未引起毒性(Blagojevic N et al.in“Dosimetry&Treatment Planning for Neutron Capture Therapy”,Zamenhof R,Solares G and Harling O Eds.1994.Advanced Medical Publishing,Madison Wis.pp.125-134;Diabetes Metab.23:251(1997))

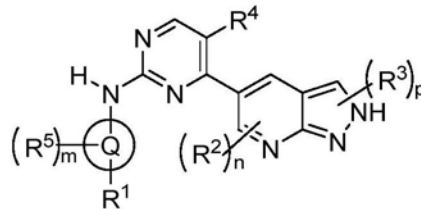
[0104] 药物的适当稳定同位素标记物可以改变药物的物理化学性质,例如pKa和液体溶解性。如果同位素取代影响了配体-受体相互作用相关的区域,那么这些作用和改变可能影响药物分子的药效反应。稳定同位素标记分子的某些物理性质与未标记分子不同,而化学和生物学性质相同,但仅有一个重要区别:由于重同位素的质量增加,任何包含重同位素和另一原子的化学键比轻同位素更强。相应的,代谢或酶转化位点存在同位素会减缓该反应,从而与非同位素标记的化合物相比,可能改变其药代动力学特征或药效。

[0105] 在实施方案(1)中,本发明提供式(I)或(II)所示的化合物:



(I)

[0106] 或



(II)

[0107] 或其药学上可接受的盐,其中,

[0108] Q选自芳基和杂芳基;

[0109] 每个 R^1 独立选自氢、卤素、羟基、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷硫基、 C_{3-10} 环烷硫基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基、二(C_{1-10} 烷基)氨基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、烷基氨基、环烷基氨基、二(烷基)氨基、杂环基、芳基和杂芳基是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^x 的取代基取代;

[0110] 每个 R^2 独立选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-OR^{A1}$ 、 $-S(O)_rR^{A1}$ 、 $-S(O)_2OR^{A1}$ 、 $-OS(O)_2R^{A1}$ 、 $-P(O)R^{A1}R^{B1}$ 、 $-P(O)(OR^{A1})(OR^{B1})$ 、 $-C(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)OR^{A1}$ 、 $-OC(O)R^{A1}$ 、 $-C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)R^{B1}$ 、 $-OC(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)OR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(O)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(S)NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)_rNR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_rR^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)_2NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-N=S(O)R^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})R^{B1}$ 、 $-S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}S(O)(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-C(=NR^{E1})R^{A1}$ 、 $-C(=N-OR^{B1})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$ 、 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})R^{B1}$ 和 $-NR^{A1}C(=NR^{E1})NR^{A1}R^{B1}$,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^x 的取代基取代;

[0111] 每个 R^3 独立选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基、杂芳基- C_{1-4} 烷基、CN、 NO_2 、 $-NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-OR^{A2}$ 、 $-S(O)_rR^{A2}$ 、 $-S(O)_2OR^{A2}$ 、 $-OS(O)_2R^{A2}$ 、 $-P(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-P(O)(OR^{A2})(OR^{B2})$ 、 $-C(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)OR^{A2}$ 、 $-OC(O)R^{A2}$ 、 $-C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)R^{B2}$ 、 $-OC(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)OR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(O)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(S)NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)_rNR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_rR^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)_2NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-N=S(O)R^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})R^{B2}$ 、 $-S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}S(O)(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-C(=NR^{E2})R^{A2}$ 、 $-C(=N-OR^{B2})R^{A2}$ 、 $-C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$ 、 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})R^{B2}$ 和 $-NR^{A2}C(=NR^{E2})NR^{A2}R^{B2}$,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的

或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自R^X的取代基取代;

[0112] 每个R⁴选自氢、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基、CN、NO₂、-NR^{A3}R^{B3}、-OR^{A3}、-S(O)_rR^{A3}、-S(O)₂OR^{A3}、-OS(O)₂R^{A3}、-P(O)R^{A3}R^{B3}、-P(O)(OR^{A3})(OR^{B3})、-C(O)R^{A3}、-C(O)OR^{A3}、-OC(O)R^{A3}、-C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(O)R^{B3}、-OC(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(O)OR^{B3}、-NR^{A3}C(O)NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(S)NR^{A3}R^{B3}、-S(O)_rNR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)_rR^{B3}、-NR^{A3}S(O)₂NR^{A3}R^{B3}、-S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、-N=S(O)R^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})R^{B3}、-S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}S(O)(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-C(=NR^{E3})R^{A3}、-C(=N-OR^{B3})R^{A3}、-C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3}、-NR^{A3}C(=NR^{E3})R^{B3}和-NR^{A3}C(=NR^{E3})NR^{A3}R^{B3},其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自R^X的取代基取代;

[0113] 每个R⁵独立地选自氢、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基、CN、NO₂、-NR^{A4}R^{B4}、-(CH₂)_tNR^{A4}R^{B4}、-OR^{A4}、-S(O)_rR^{A4}、-S(O)₂OR^{A4}、-OS(O)₂R^{A4}、-P(O)R^{A4}R^{B4}、-P(O)(OR^{A4})(OR^{B4})、-C(O)R^{A4}、-C(O)OR^{A4}、-OC(O)R^{A4}、-C(O)NR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}C(O)R^{B4}、-OC(O)NR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}C(O)OR^{B4}、-NR^{A4}C(O)NR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}C(S)NR^{A4}R^{B4}、-S(O)_rNR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}S(O)_rR^{B4}、-NR^{A4}S(O)₂NR^{A4}R^{B4}、-S(O)(=NR^{E4})R^{B4}、-N=S(O)R^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})R^{B4}、-S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}S(O)(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}、-C(=NR^{E4})R^{A4}、-C(=N-OR^{B4})R^{A4}、-C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4}、-NR^{A4}C(=NR^{E4})R^{B4}和-NR^{A4}C(=NR^{E4})NR^{A4}R^{B4},其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自R^X的取代基取代;

[0114] 每个R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A4}、R^{B1}、R^{B2}、R^{B3}和R^{B4}独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基和杂芳基-C₁₋₄烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自R^X的取代基取代;

[0115] 或每个“R^{A1}和R^{B1}”、“R^{A2}和R^{B2}”、“R^{A3}和R^{B3}”或“R^{A4}和R^{B4}”一起连同与它们相连的单个或多个原子共同构成含有0、1或2个额外的独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子的4-12元杂环,该环可任选地被1、2或3个R^X基团取代;

[0116] 每个R^{E1}、R^{E2}、R^{E3}和R^{E4}独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、CN、NO₂、-OR^{a1}、-SR^{a1}、-S(O)_rR^{a1}、-C(O)R^{a1}、-C(O)OR^{a1}、-C(O)NR^{a1}R^{b1}和-S(O)_rNR^{a1}R^{b1};

[0117] 每个R^X独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基、卤素、CN、NO₂、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tOR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)₂OR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tOS(O)₂R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)R^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tP(O)(OR^{a1})(OR^{b1})、-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)R^{a1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)OR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tC(O)NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tOC(O)NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)OR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(O)NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(S)NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)_rNR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)_rR^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)₂NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tN=S(O)R^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tS(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}S(O)(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})R^{a1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=N-OR^{b1})R^{a1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tC(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1}、-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})R^{b1}和-(CR^{c1}R^{d1})_tNR^{a1}C(=NR^{e1})NR^{a1}R^{b1},其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基

和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自R^Y的取代基取代;

[0118] 每个R^{a1}和R^{b1}独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自R^Y的取代基取代;

[0119] 或R^{a1}和R^{b1}一起连同与它们相连的单个或多个原子共同构成含有0、1或2个额外的独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子的4-12元杂环,该环可任选地被1、2或3个选自R^Y的取代基取代;

[0120] 每个R^{c1}和R^{d1}独立地选自氢、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自R^Y的取代基取代;

[0121] 或R^{c1}和R^{d1}一起连同与它们相连的单个或多个碳原子共同构成含有0、1或2个独立选自氧、硫和氮的杂原子的3-12元环,该环可任选地被1、2或3个R^Y基团取代;

[0122] 每个R^{e1}独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、CN、NO₂、-OR^{a2}、-SR^{a2}、-S(O)_rR^{a2}、-C(O)R^{a2}、-C(O)OR^{a2}、-S(O)_rNR^{a2}R^{b2}和-C(O)NR^{a2}R^{b2};

[0123] 每个R^Y独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基、杂芳基-C₁₋₄烷基、卤素、CN、NO₂、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tOR^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rR^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)₂OR^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tOS(O)₂R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)R^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tP(O)(OR^{a2})(OR^{b2})、-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)R^{a2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)OR^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tC(O)NR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tOC(O)NR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)OR^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(O)NR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(S)NR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)_rNR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)_rR^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)₂NR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tN=S(O)R^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tS(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}S(O)(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=N-OR^{b2})R^{a2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tC(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2}、-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})R^{b2}和-(CR^{c2}R^{d2})_tNR^{a2}C(=NR^{e2})NR^{a2}R^{b2},其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自OH、CN、氨基、卤素、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀环烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基氨基和二(C₁₋₁₀烷基)氨基的取代基取代;

[0124] 每个R^{a2}和R^{b2}独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、C₃₋₁₀环烷基-C₁₋₄烷基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀环烷硫基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基氨基、二(C₁₋₁₀烷基)氨基、杂环基、杂环基-C₁₋₄烷基、芳基、芳基-C₁₋₄烷基、杂芳基和杂芳基-C₁₋₄烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、烷硫基、环烷硫基、烷氨基、环烷氨基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自卤素、CN、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀环烷基、羟基、C₁₋₁₀烷氧基、C₃₋₁₀环烷氧基、C₁₋₁₀烷硫基、C₃₋₁₀环烷硫基、氨基、C₁₋₁₀烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基氨基和二(C₁₋₁₀烷基)氨基的取代基取代;

[0125] 或R^{a2}和R^{b2}一起连同与它们相连的单个或多个原子共同构成含有0、1或2个额外的

独立选自氧、硫、氮和磷的杂原子的4-12元杂环,该环可任选地被1或2个独立选自卤素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{3-10} 环烷基硫基、氨基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基和二(C_{1-10} 烷基)氨基的取代基取代;

[0126] 每个 R^{c2} 和 R^{d2} 独立地选自氢、卤素、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{3-10} 环烷基硫基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基、二(C_{1-10} 烷基)氨基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、芳基、芳基- C_{1-4} 烷基、杂芳基和杂芳基- C_{1-4} 烷基,其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、环烷氧基、烷基硫基、环烷基硫基、烷基氨基、环烷基氨基、杂环基、芳基和杂芳基分别是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自卤素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{3-10} 环烷基硫基、氨基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基和二(C_{1-10} 烷基)氨基的取代基取代;

[0127] 或 R^{c2} 和 R^{d2} 一起连同与它们相连的单个或多个碳原子共同构成含有0、1或2个独立选自氧、硫和氮的杂原子的3-12元环,该环可任选地被1或2个独立选自卤素、CN、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、羟基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、 C_{1-10} 烷基硫基、 C_{3-10} 环烷基硫基、氨基、 C_{1-10} 烷基氨基、 C_{3-10} 环烷基氨基和二(C_{1-10} 烷基)氨基的取代基取代;

[0128] 每个 R^{e2} 独立地选自氢、CN、 NO_2 、 C_{1-10} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、 C_{3-10} 环烷基- C_{1-4} 烷基、 C_{1-10} 烷氧基、 C_{3-10} 环烷氧基、-C(O) C_{1-4} 烷基、-C(O) C_{3-10} 环烷基、-C(O)OC C_{1-4} 烷基、-C(O)OC C_{3-10} 环烷基、-C(O)N(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、-C(O)N(C_{3-10} 环烷基) $_2$ 、-S(O) $_2$ C_{1-4} 烷基、-S(O) $_2$ C_{3-10} 环烷基、-S(O) $_2$ N(C_{1-4} 烷基) $_2$ 和-S(O) $_2$ N(C_{3-10} 环烷基) $_2$;

[0129] m选自0、1、2、3和4;

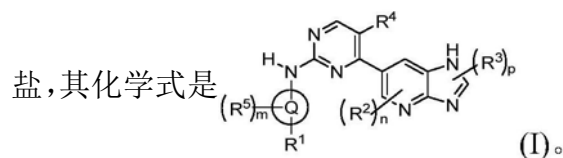
[0130] n选自0、1和2;

[0131] p选自0、1和2;

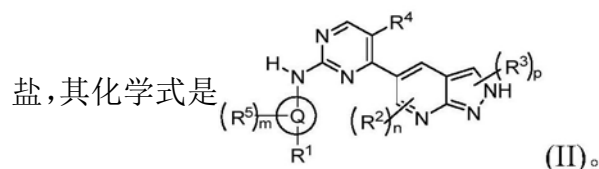
[0132] 每个r独立选自0、1和2;

[0133] 每个t独立选自0、1、2、3和4。

[0134] 在另一个实施方案(2)中,本发明提供实施方案(1)的化合物或其药学上可接受的

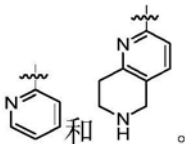
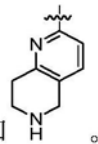


[0135] 在另一个实施方案(3)中,本发明提供实施方案(1)的化合物或其药学上可接受的



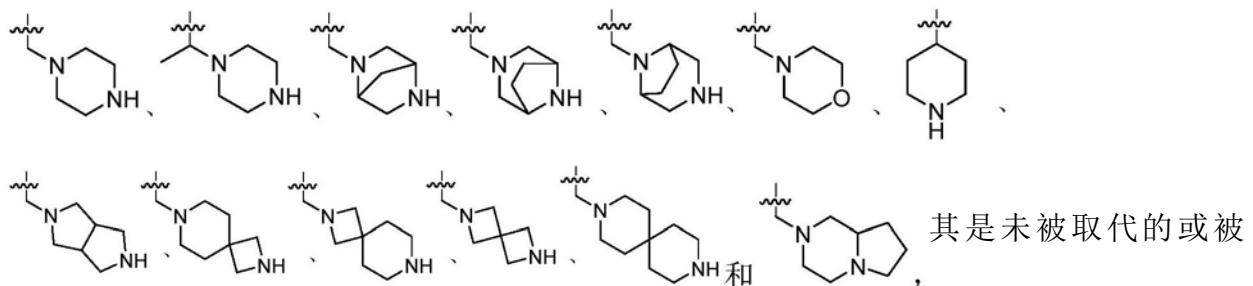
[0136] 在另一个实施方案(4)中,本发明提供实施方案(1)-(3)中任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Q是杂芳基。

[0137] 在另一个实施方案(5)中,本发明提供实施方案(4)的化合物或其药学上可接受的

盐,其中Q独立选自  和 。

[0138] 在另一个实施方案(6)中,本发明提供实施方案(1)-(5)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^5 独立选自 C_{1-10} 烷基、杂环基、杂环基- C_{1-4} 烷基、 $-S(O)_1R^{A4}$ 、 $-C(O)R^{A4}$ 和 $-CH_2NR^{A4}R^{B4}$,其中烷基和杂环基是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^X 的取代基取代。

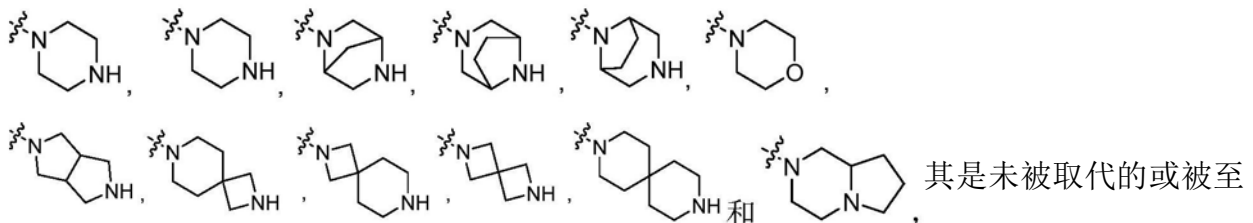
[0139] 在另一个实施方案(7)中,本发明提供实施方案(6)的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^5 独立选自甲基、乙基、



至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^X 的取代基取代。

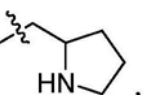
[0140] 在另一个实施方案(8)中,本发明提供实施方案(6)的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^5 独立选自 $S(O)_2R^{A4}$ 和 $-C(O)R^{A4}$,其中每个 R^{A4} 独立选自杂环基和杂环基- C_{1-4} 烷基,其中每个烷基和杂环基是未被取代的或被至少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^X 的取代基取代,且每个 R^{B4} 独立选自 C_{1-10} 烷基。

[0141] 在另一个实施方案(9)中,本发明提供实施方案(8)的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^5 独立选自 $S(O)_2R^{A4}$ 和 $-C(O)R^{A4}$,其中每个 R^{A4} 独立选自



少一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^X 的取代基取代,且每个 R^{B4} 为甲基。

[0142] 在另一个实施方案(10)中,本发明提供实施方案(6)的化合物或其药学上可接受的

盐,其中每个 R^5 独立选自 $-CH_2NR^{A4}R^{B4}$,其中每个 R^{A4} 为  其是未被取代的或被至少

一个,如1、2、3或4个,独立选自 R^X 的取代基取代,且每个 R^{B4} 为甲基。

[0143] 在另一个实施方案(11)中,本发明提供实施方案(6)-(10)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个 R^X 独立选自甲基、乙基、甲氧基甲基、氰乙基和氧杂环丁烷-3-基。

[0144] 在另一个实施方案(12)中,本发明提供实施方案(1)-(11)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中m是1。

[0145] 在另一个实施方案(13)中,本发明提供实施方案(1)-(12)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R¹是氢。

[0146] 在另一个实施方案(14)中,本发明提供实施方案(1)-(13)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²是氢。

[0147] 在另一个实施方案(15)中,本发明提供实施方案(1)-(14)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³独立选自C₁₋₁₀烷基。

[0148] 在另一个实施方案(16)中,本发明提供实施方案(15)的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³独立选自甲基、异丙基和叔丁基。

[0149] 在另一个实施方案(17)中,本发明提供实施方案(15)-(16)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中p是2。

[0150] 在另一个实施方案(18)中,本发明提供实施方案(1)-(17)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴是卤素。

[0151] 在另一个实施方案(19)中,本发明提供实施方案(18)的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个R⁴独立选自氟和氯。

[0152] 在另一个实施方案(20)中,本发明提供的化合物选自

[0153] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

[0154] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

[0155] N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

[0156] (S)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

[0157] (R)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

[0158] N-(5-(((1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

[0159] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

[0160] N-(5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

[0161] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

[0162] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

[0163] N-(5-((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

[0164] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、

- [0165] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0166] N-(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0167] 5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0168] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0169] N-(5-((5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0170] N-(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0171] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0172] N-(5-((7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0173] N-(5-((2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0174] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0175] N-(5-((6-乙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0176] N-(5-((3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0177] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0178] N-(5-((9-乙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0179] N-(5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、
- [0180] N-(5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、
- [0181] 6-乙基-N-(5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、
- [0182] (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮、
- [0183] (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮、
- [0184] (4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-

基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 甲酮、

[0185] (3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 甲酮、

[0186] (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) 甲酮、

[0187] (8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 甲酮、

[0188] (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (2,7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基) 甲酮、

[0189] (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基) 甲酮、

[0190] (7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基) (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 甲酮、

[0191] (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 甲酮、

[0192] (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) (5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 甲酮、

[0193] (5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) (6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 吡啶-3-基) 甲酮、

[0194] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基磺酰基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺、

[0195] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基) 磺酰基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺、

[0196] N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基) 磺酰基) 吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-胺、

[0197] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) 磺酰基) 吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-胺、

[0198] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) 磺酰基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺、

[0199] N-(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基) 磺酰基) 吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-胺、

[0200] 5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 磺酰基) 吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-胺、

[0201] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 磺酰基) 吡啶-2-基) 嘧啶-2-胺、

[0202] N-(5-((5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基) 磺酰基) 吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-胺、

[0203] N-(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基) 磺酰基) 吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基) 嘧啶-2-胺、

- [0204] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0205] N-(5-((7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺、
- [0206] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0207] (S)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0208] (R)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0209] (R)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0210] (S)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0211] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0212] (S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0213] (R)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0214] (R)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0215] (S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0216] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0217] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0218] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0219] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0220] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0221] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0222] (S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0223] (S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲

- 氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0224] (S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0225] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0226] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0227] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0228] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-(1-(哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0229] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0230] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(1-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0231] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0232] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0233] 4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0234] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0235] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0236] N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0237] 5-氟-4-(3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0238] N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0239] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0240] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0241] N-(5-((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0242] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

- [0243] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0244] N-(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0245] (R)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0246] N-(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0247] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0248] N-(5-((7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0249] 5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0250] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0251] N-(5-((5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0252] N-(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0253] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0254] N-(5-((2-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0255] N-(5-((3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0256] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0257] N-(5-((9-乙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0258] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0259] (S)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0260] (R)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0261] (R)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0262] (S)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-

- 4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0263] (6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮、
- [0264] (6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮、
- [0265] (4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、
- [0266] (3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、
- [0267] (6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮、
- [0268] (3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、
- [0269] (3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、
- [0270] (6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮、
- [0271] (8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、
- [0272] (6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮、
- [0273] (6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮、
- [0274] (7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、
- [0275] (6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮、
- [0276] (6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮、
- [0277] (5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮、
- [0278] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0279] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0280] N-(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0281] N-(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、

- [0282] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0283] N-(5-((7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0284] 5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0285] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((5-甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0286] N-(5-((5-乙基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺、
- [0287] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0288] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0289] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0290] (R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((甲基((1-甲基吡咯-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0291] (R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0292] N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0293] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0294] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0295] (S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0296] (S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0297] (S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0298] N-(5-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0299] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、
- [0300] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(((1R,5S)-8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、
- [0301] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(1-(哌嗪-1-

基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

[0302] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

[0303] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(1-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺、

[0304] N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

[0305] N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

[0306] N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-乙基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

[0307] 4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(吗啉甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺、

[0308] 3-(4-((6-((4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙腈、

[0309] N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

[0310] N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

[0311] N-(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(1-乙基哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺、

[0312] 或其药学上可接受的盐。

[0313] 在另一个实施方案(21)中,本发明提供了一种药物组合物,包含实施方案(1)-(20)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0314] 在另一个实施方案(22)中,本发明提供了一种治疗、改善或预防对抑制周期蛋白依赖性激酶4/6响应的病症的方法,包括给予有需要的个体有效量的实施方案(1)-(20)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,或其药物组合物,任选地与第二治疗剂联合使用。

[0315] 在另一个实施方案(23)中,本发明提供了实施方案(1)-(20)中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗细胞增生性疾病的药物中的用途。

[0316] 在另一方面,本发明提供了包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的试剂盒;以及包括以下一项或多项信息的说明书:组合物应用于何种状态、组合物的储存信息、剂量信息以及如何使用组合物的说明。在一个特殊变体中,试剂盒包含多剂量形式的化合物。

[0317] 在另一方面,本发明提供了包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐的制品;以及包装材料。在一种变化中,包装材料包括容纳化合物的容器。在一个特殊变化中,所述容器包括标签,其标明一项或多项以下内容:化合物应用于何种疾病、储存信息、剂量信息和/或如何使用化合物的说明。在另一种变体中,制品包括多剂量形式的化合物。

[0318] 在另一方面,本发明提供了一种治疗方法,包括向个体给予本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0319] 在另一方面,本发明提供了一种抑制CDK4/6激酶的方法,包括使本文公开的化合物或其药学上可接受的盐与CDK4/6接触。

[0320] 在另一方面,本发明提供了一种抑制CDK4/6的方法,包括使本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,出现在个体体内,以抑制体内CDK4/6活性。

[0321] 在另一方面,本发明提供了一种抑制CDK4/6的方法,包括对个体给药第一化合物,此化合物在体内转化为第二化合物,其中第二化合物抑制体内CDK4/6活性,且第二化合物是以上实施方案中任一项的化合物及其变化。

[0322] 在另一方面,本发明提供了一种治疗疾病状态的方法,其中CDK4/6活性造成了该疾病状态的病理和/或症状,该方法包括使对该疾病状态治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐,出现在个体体内。

[0323] 在另一方面,本发明提供了一种治疗疾病状态的方法,CDK4/6活性造成了该疾病状态的病理和/或症状,该方法包含对个体给药第一化合物,此化合物在体内转化为第二化合物,其中第二化合物抑制体内CDK4/6活性。值得注意的是,本发明所述化合物可以是第一或第二的化合物。

[0324] 上述每个方法的变化中,疾病状态选自:癌性增殖性疾病(例如脑、肺、鳞状细胞、膀胱、胃、胰腺、乳腺、头、颈、肾、卵巢、前列腺、结肠、表皮、食道、睾丸、妇科或甲状腺的癌症);非癌性增殖性疾病(例如良性皮肤增生(如银屑病)、再狭窄和良性前列腺肥大(BPH));胰腺炎;肾脏疾病;疼痛;防止胚泡着床;治疗与血管发生或血管生成相关疾病(例如肿瘤血管生成、急性和慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎、动脉粥样硬化、炎性肠病、皮肤病如银屑病、湿疹和硬皮病、糖尿病、糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变、老年性黄斑变性、血管瘤、神经胶质瘤、黑色素瘤、卡波济氏肉瘤和卵巢癌、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、结肠癌和表皮样癌);哮喘;中性粒细胞趋化性(例如,心肌梗死和中风的再灌注损伤和炎症性关节炎);感染性休克;T细胞介导的疾病,其中免疫抑制具有价值(如预防器官移植排斥、移植物抗宿主病、红斑狼疮、多发性硬化和类风湿性关节炎);动脉粥样硬化;抑制对生长因子混合物反应的角质细胞;肺慢性阻塞性疾病(COPD)和其他疾病。

[0325] 在另一方面,本发明提供了一种治疗疾病状态的方法,CDK4/6基因突变造成了该疾病的病理和/或症状,例如黑色素瘤、肺癌、结肠癌和其他类型肿瘤。

[0326] 在另一方面,本发明涉及以上实施方案中任一项的化合物及其变化作为药物的用途。在另一方面,本发明涉及以上实施方案中任一项的化合物及其变化作为抑制CDK4/6药物生产的用途。

[0327] 在另一方面,本发明涉及以上实施方案中任一项的化合物及其变化作为治疗CDK4/6活性造成的病理和/或症状的疾病状态的药物的生产。

[0328] 给药和药学组合物

[0329] 一般地,本发明所述化合物将以治疗有效量经由任何本领域已知的普通及可接受的方式,单独或与一种或多种治疗剂合用给药。治疗有效量可以广泛变化,取决于受试者的疾病严重性、年龄和相对健康状况,所用化合物的药效以及其他本领域已知的因素。例如,对于肿瘤性疾病和免疫系统疾病的治疗,所需剂量将根据给药模式,待治疗的具体病症和所需效果而异。

[0330] 一般地,每日剂量为0.001至100mg/kg体重时可达到满意的结果,具体来说,从约

0.03至2.5mg/kg体重。较大型哺乳动物的日剂量,如人类,可从约0.5mg至约2000mg,或更具体来说,从0.5mg至1000mg,以方便的形式给药,例如,以分剂量最多每日四次或以缓释形式。合适的口服给药的单位剂量形式包含约1至50mg活性成分。

[0331] 本发明所述化合物可以以药物组合物形式给药,通过任何常规途径给药;例如经肠,例如口服,例如以片剂或胶囊形式,肠胃外,例如以可注射溶液或混悬液形式;或局部给药,例如以洗剂,凝胶剂,软膏剂或乳膏剂,或者以鼻或栓剂形式。

[0332] 含有本发明所述的以游离碱或药学可接受盐型的化合物与至少一种药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物,可以常规方式通过混合、制粒、包衣、溶解或冷冻干燥流程来制造。例如,药物组合物包含一个本发明所述化合物与至少一个药学可接受载体或稀释剂组合,可以以常规方式通过与药学可接受载体或稀释剂混合制成。用于口服的单位剂量形式包含,例如,从约0.1mg至约500mg活性物质。

[0333] 在一个实施例中,药物组合物为活性成分的溶液,包括悬浮液或分散体,如等渗水溶液。在仅包含活性成分或与如甘露醇的载体混合的冻干组合物的情况下,分散体或悬浮液可在使用前制备。药物组合物可以被灭菌和/或含有佐剂,如防腐剂、稳定剂、湿润剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。合适的防腐剂包括但不限于抗氧化剂如抗坏血酸,杀微生物剂,如山梨酸或苯甲酸。溶液或悬浮液还可以包含增稠剂,包括但不限于羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、葡聚糖、聚乙烯吡咯烷酮、明胶,或增溶剂,例如吐温80(聚氧乙烯(20)失水山梨醇单油酸酯)。

[0334] 在油中的悬浮液可能包含作为油性成分的植物油,合成或半合成的油,常用于注射目的。实施例包括含有作为酸组分的具有8至22个碳原子,或在一些实施方案中,从12至22个碳原子的长链脂肪酸的液态脂肪酸酯。合适的液态脂肪酸酯包括但不限于月桂酸、十三烷酸、肉豆蔻酸、十五烷酸、棕榈酸、十七烷酸、硬脂酸、花生酸、山萘酸或相应的不饱和酸,例如油酸、反油酸、芥酸、巴西烯酸和亚油酸,如果需要,可以含有抗氧化剂,例如维生素E、3-胡萝卜素或3,5-二-叔丁基羟基甲苯。这些脂肪酸酯的醇组分可以具有六个碳原子,并且可以是单价或多价的,例如单-,二-或三价的醇。合适的醇组分包括但不限于甲醇、乙醇、丙醇、丁醇或戊醇或者其异构体、乙二醇和甘油。

[0335] 其它合适的脂肪酸酯包括但不限于油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、LABRAFIL®M2375(聚氧乙烯甘油)、LABRAFIL®M1944CS(通过醇解杏仁油的不饱和和聚乙二醇化甘油酯和含有甘油酯和聚乙二醇酯)、LABRASOL™(通过醇解TCM制备的饱和聚乙二醇化甘油酯和包含甘油酯和聚乙二醇酯;均可从法国GaKefosse公司获得)、和/或MIGLYOL®812(德国Hüls AG公司的链长为C8至C12的饱和脂肪酸甘油三酯),以及植物油如棉子油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、豆油或花生油。

[0336] 用于口服给药的药物组合物可以通过,例如,通过将活性成分与一种或多种固体载体混合,如果需要,颗粒化所得的混合物,并通过加入另外的赋形剂加工所述混合物或颗粒,以形式片剂或片芯。

[0337] 合适的载体包括但不限于填充剂,例如糖,例如乳糖、蔗糖,甘露醇或山梨醇,纤维素制剂和/或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙,和还有粘合剂,例如淀粉,例如玉米,小麦,大米或马铃薯淀粉,甲基纤维素,羟丙基甲基纤维素,羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮,和/或,如果需要的话,崩解剂,如上述淀粉,羧甲基淀粉,交联聚乙烯吡咯烷酮,藻酸或

其盐,如藻酸钠。另外的赋形剂包括流动调节剂和润滑剂,例如硅酸,滑石粉,硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙,和/或聚乙二醇,或其衍生物。

[0338] 可以为片剂芯提供合适的,可选肠溶的包衣,通过使用特别是,浓缩的糖溶液,其可包括阿拉伯树胶,滑石,聚乙烯吡咯烷酮,聚乙二醇和/或二氧化钛,或者溶于合适有机溶剂或溶剂混合物的涂层溶液,或者,对于肠溶衣,合适的纤维素制剂的溶液,如乙酰纤维素邻苯二羧酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二羧酸酯溶液。染料或颜料可以加入片剂或片剂包衣中,例如用于标识目的或指示不同剂量的活性成分。

[0339] 用于口服给药的药物组合物还可以包括硬胶囊,包括明胶或含有明胶和增塑剂,如甘油或山梨醇的软密封胶囊。硬胶囊剂可含有活性成分的颗粒的形式,例如与填充剂如玉米淀粉,粘合剂和/或助流剂如滑石粉或硬脂酸镁,和任选的稳定剂混合。在软胶囊中,活性成分可以溶解或悬浮于合适的液体赋形剂如脂肪油,石蜡油或液体聚乙二醇或者乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯中,向其中稳定剂和洗涤剂,例如聚氧乙烯山梨糖醇的脂肪酸酯型,也可加入。

[0340] 适用于直肠给药的药物组合物,例如栓剂,其包含活性成分和栓剂基质的组合。合适的栓剂基质是,例如,天然或合成的甘油三酯、石蜡烃、聚乙二醇或高级链烷醇。

[0341] 适于胃肠外给药的药物组合物可包含水溶性形式的活性成分,例如水溶性盐或包含增加粘度的物质的含水注射悬浮液,例如羧甲基纤维素钠,山梨糖醇的水溶液和/或葡聚糖,如果需要,和稳定剂。将活性成分,任选地与赋形剂,也可以是在一个冷冻干燥的形式,并且可在非肠道给药前通过加入合适的溶剂制成的溶液。使用的解决方案,例如,用于胃肠外给药,也可以用作输注溶液。注射制剂的制备通常在无菌条件下,填充进,例如,安瓿或小瓶,和密封的容器中。

[0342] 本发明还提供了药物组合,例如一种药盒,其包含a)本发明所公开的化合物,可以为游离形式或药学可接受的盐形式,和b)至少一种助剂。该药盒可以包含其使用说明书。

[0343] 联合疗法

[0344] 本公开专利所述化合物或药学可接受的盐可单独使用,或与其他治疗剂联合使用。

[0345] 例如,使用辅佐药物可本发明中的化合物的治疗效果(例如,单独使用辅佐药物的治疗性获益极小,但与另一种药物合用时,可增强个体的治疗性获益),或者,例如,本发明的化合物与另一个同样具有疗效的治疗剂合用可增强个体的治疗获益。例如,治疗痛风时,使用本发明的化合物时,合并使用另一种治疗痛风的药物,有可能会增强临床获益。或者,例如,如果使用本发明化合物的不良反应是恶心,那么可合用抗恶心的药物。或者,还可以联合的疗法包括,但不仅限于物理疗法、心理疗法、放射疗法、疾病区域的压迫疗法、休息、膳食改善等。无论治疗何种疾病、病症或病况,两种疗法使个体的治疗受益应具有加成效应或协同效应。

[0346] 在本文描述的化合物与其他治疗剂合用情况下,本文描述的化合物的药物组合物给药途径可与其他药物相同,或由于物理和化学性质不同,给药途径可以不相同。例如,本文描述的化合物口服给药可产生并维持良好血药水平,而另一种治疗剂可能需要静脉给药。因此本文描述的化合物与另一治疗剂可同时、先后或分别给药。

[0347] 式(I)或(II)所示的化合物与如下一一种或多种药物合用预期有效:烷化剂、血管生

成抑制剂、抗体、抗代谢物、抗有丝分裂、抗增生、抗病毒剂、aurora激酶抑制剂、其他细胞凋亡的启动子(例如,Bcl-xL、Bcl-W和Bfl-1)抑制剂、死亡受体途径活化剂、Bcr-Abl激酶抑制剂、BiTE(双特异性T细胞衔接器)的抗体、抗体药物偶联物、生物反应调节剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、环氧合酶-2抑制剂、DVDs、白血病病毒癌基因同源基因(ErbB2)受体抑制剂、生长因子抑制剂、热休克蛋白(HSP)-90抑制剂、组蛋白乙酰化酶(HDAC)抑制剂、激素疗法、免疫制剂、细胞凋亡蛋白抑制剂的抑制剂(IAPs)、嵌入抗生素、激酶抑制剂、驱动蛋白抑制剂、JAK2抑制剂、针对哺乳动物的雷帕霉素抑制剂、微RNA、丝裂原活化的细胞外信号调节的激酶抑制剂、多价结合蛋白、非类固醇类抗炎药(NSAIDs)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制剂、铂类化疗药物、polo样激酶(PLK)抑制剂、磷酸肌醇3激酶(PI3K)抑制剂、蛋白酶体抑制剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、类视黄醇/deltoid植物生物碱、小干扰RNA(siRNAs)抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、泛素连接酶抑制剂和类似物。

实施例

[0348] 式(I)或(II)化合物或其药学可接受的盐的合成方法有多种,在本实例中列举出的是具有代表性的方法。然而,需要指出的是,式(I)或(II)的化合物或其药学可接受的盐也可能通过其它合成方案的合成得到。

[0349] 式(I)或(II)的某个化合物中,原子与其它原子之间的连接可能导致存在特殊的立体异构体(如手性中心)。合成式(I)或(II)的化合物或其药学可接受的盐可能产生不同异构体(对映异构体,非对映异构体)的混合物。除非特别说明是某个特定的立体构型,所列举的化合物均包括了其可能存在的不同立体异构体。

[0350] 式(I)或(II)的化合物也可以制成药学可接受的酸加成盐,例如,通过将本发明化合物的游离碱的形式与药学可接受的无机或有机酸反应。或者将一个式(I)或(II)的化合物以游离酸的形式与药学可接受的无机或有机碱反应,将其制成药学可接受的碱加成盐。适宜于制备式(I)或(II)化合物的药学可接受盐的无机和有机的酸和碱已在本文的定义部分做了说明。此外,式(I)或(II)化合物盐的形式也可以通过使用起始原料或中间体的盐进行制备。

[0351] 式(I)或(II)化合物的游离酸或游离碱可以通过其相应的碱加成盐或者酸加成盐制备得到。式(I)或(II)化合物的酸加成盐形式可转化成相应的游离碱,例如通过用合适的碱(如氢氧化铵溶液、氢氧化钠等)处理。式(I)或(II)化合物的碱加成盐形式可转化为相应的游离酸,例如通过用合适的酸(如盐酸等)处理。

[0352] 一个式(I)或(II)的化合物或其一个药学可接受的盐的N-氧化物可通过本领域已知的方法制得。例如,N-氧化物可以通过将式(I)化合物的非氧化形式在接近0°C的条件下与氧化剂(如三氟过氧乙酸、过氧马来酸(permaleic acid)、过氧苯甲酸、过氧乙酸和间氯过氧苯甲酸等)在惰性有机溶剂(如二氯甲烷等卤化烃)中反应得到。备择地,式(I)或(II)化合物的N-氧化物也可通过起始原料的N-氧化物制备得到。

[0353] 非氧化形式的式(I)或(II)化合物可通过将其N-氧化物与还原剂(如硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷和三溴化磷等)在0~80°C的条件下在相应的惰性有机溶剂(如乙腈、乙醇和水合二氧六环等)中反应制得。

[0354] 式(I)或(II)化合物的保护衍生物可以通过本领域人员熟知的方法制备得到。关于保护基团的加入和去除的详细技术描述参见:T.W.Greene,Protecting Groups in Organic Synthesis,3rd edition,John Wiley&Sons,Inc.1999。

[0355] 这些反应中所使用的标志和常识,图表与实例均与现行的科学文献相一致,例如,美国化学协会杂志或生物化学杂志。除非另有说明,标准的单字母或三字母的缩写通常指L型氨基酸残基。除非另有说明,所有使用的起始原料均从市场供应商购买得到,使用时并未进一步纯化。例如,在实例及整个说明书中会用到以下缩写:g(克)、mg(毫克)、L(升)、mL(毫升)、 μ L(微升)、psi(磅每平方英寸)、M(摩尔)、mM(毫摩尔)、i.v.(静脉注射)、Hz(赫兹)、MHz(兆赫)、mol(摩尔)、mmol(毫摩尔)、RT(环境温度)、min(分钟)、h(小时)、mp(熔点)、TLC(薄层色谱法)、Rr(保留时间)、RP(反相)、MeOH(甲醇)、i-PrOH(异丙醇)、TEA(三乙胺)、TFA(三氟乙酸)、TFAA(三氟乙酸酐)、THF(四氢呋喃)、DMSO(二甲基亚砜)、EtOAc(乙酸乙酯)、DME(1,2-二甲醚)、DCM(二氯甲烷)、DCE(二氯乙烷)、DMF(N,N-二甲基甲酰胺)、DMPU(N,N-二甲基丙基胺)、CDI(1,1-羰基二咪唑)、IBCF(氯甲酸异丁酯)、HOAc(乙酸)、HOSu(N-羟基琥珀酰亚胺)、HOBT(1-羟基苯并三氮唑)、Et₂O(乙醚)、EDCI(1-(3-二甲基氨基丙基)3-乙基碳亚胺盐酸盐)、BOC(叔丁氧羰基)、FMOC(9-芴基甲氧羰基)、DCC(二环己基碳二亚胺)、CBZ(苄氧羰基)、Ac(乙酰基)、atm(大气压)、TMSE(2-(三甲硅基)乙基)、TMS(三甲硅基)、TIPS(三异丙基硅基)、TBS(叔丁基二甲硅基)、DMAP(二甲基氨基吡啶)、Me(甲基)、OMe(甲氧基)、Et(乙基)、tBu(叔丁基)、HPLC(高效液相色谱法)、BOP(双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯)、TBAF(四丁基氟化铵)、mCPBA(间氯过氧苯甲酸)。

[0356] 醚或Et₂O均是指乙醚;盐水则是指饱和NaCl水溶液。除非另有说明,所有的温度均是指℃温度(摄氏度),所有的反应都是在室温下的惰性氛围中反应。

[0357] ¹H NMR谱采用Varian Mercury Plus 400核磁共振光谱仪记录。化学位移为以ppm表示。耦合常数均以赫兹为单位(Hz)。以分割模式描述表观多样性,并定为s(单峰)、d(双峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)和br(宽峰)

[0358] 低分辨质谱(MS)和化合物纯度数据来自Shimadzu液质联用色谱的单极杆系统,该系统配备有电喷雾离子检测器(ESI),紫外探测器(220和254nm)及蒸发光散射检测器(ELSD)。薄层层析法使用的是0.25mm旭化成硅胶板(60F-254),5%的磷钼酸乙醇溶液,茚三酮或对甲氧基苯甲醛溶液并在紫外灯下观察。快速柱层析使用的是硅胶(200-300目,青岛海洋化工有限公司)。

[0359] 合成方案

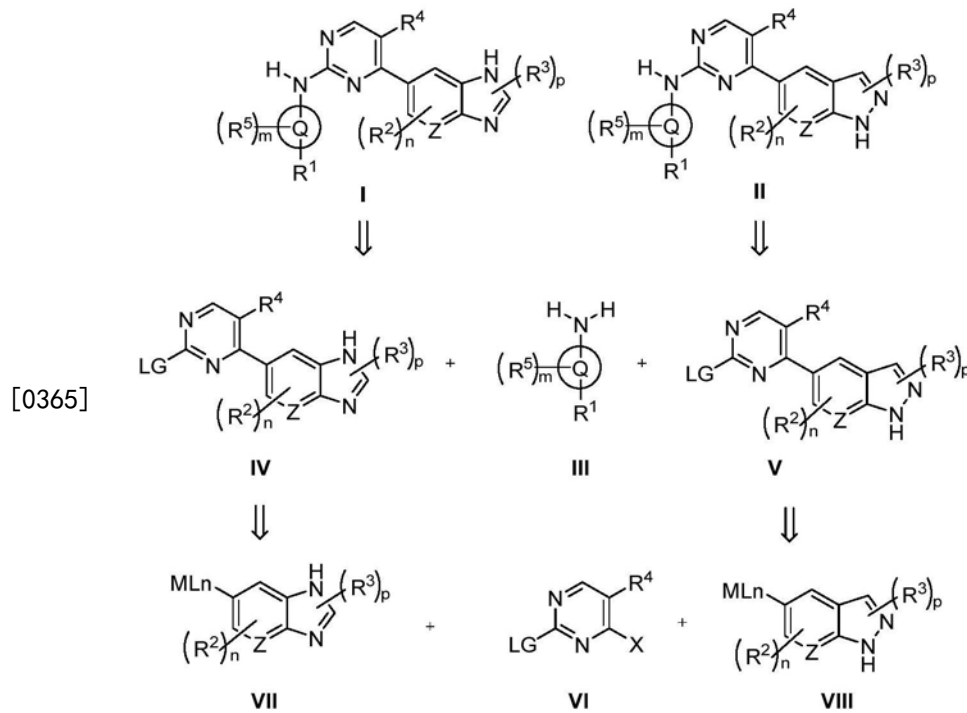
[0360] 式(I)或(II)化合物或其药学上可接受的盐可由不同方法合成,一些示例性方法提供如下和实施例。其他合成方法可由本领域技术人员根据本发明披露的信息容易地提出。

[0361] 在如下所述诸反应中可能有必要对活泼基团进行保护,以免这些活性基团参与其它不期望的反应:这些基团如羟基、氨基、亚胺基、含巯基或羧基,最终产物中含有这些基团。常用的保护基团可参考T.W.Greene and P.G.M.Wuts in“Protective Groups in Organic Chemistry”John Wiley and Sons,1991。

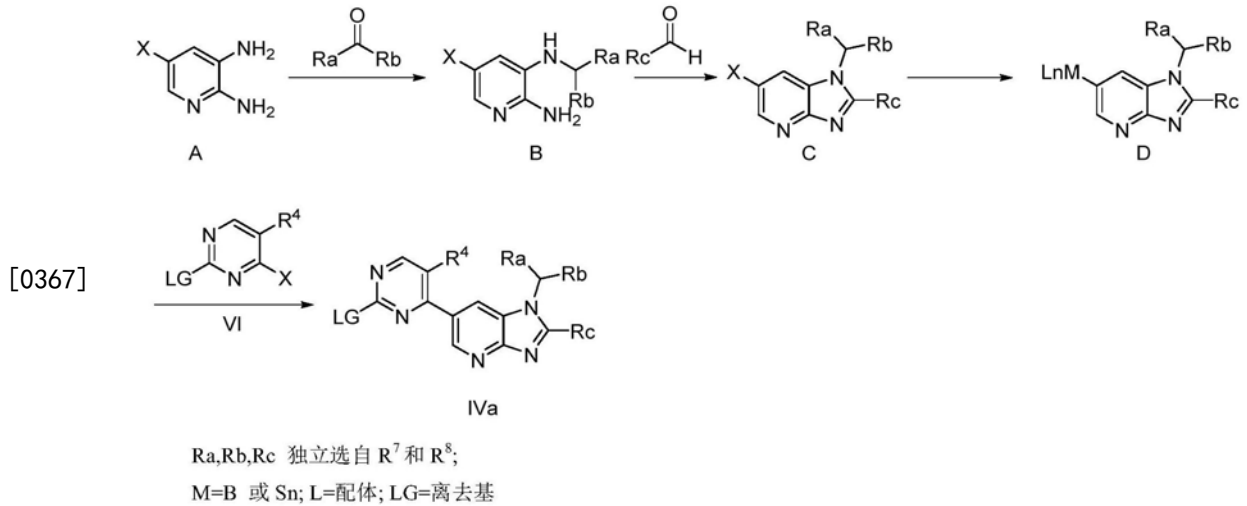
[0362] 本发明的所有化合物的合成方案由以下方案和实施例加以说明。所用起始原料源于市售商品或可根据已有工艺方法或者此处示例的方法制备。

[0363] 以下合成方案所列的中间体或根据文献得到,或根据已有的类似的合成方法合成。

[0364] 如下图解,本发明的式I或II化合物的一条合成路线如合成方案1所示。式I或II化合物可由合成方案中所示中间体III至VIII合成,这些中间体可根据文献或本领域技术人员所熟知的方法合成得到。式VI所示嘧啶中间体与式VII或VIII所示杂芳烃中间体,通过钯催化的偶联反应,如Suzuki反应或者根据文献报道的其他偶联条件,制备式IV或V所示嘧啶中间体。式IV或V与式III所示氨基芳烃通过偶联反应,如Buchwald胺化反应或者根据文献报道的其他偶联条件,分别制得式I或II化合物。

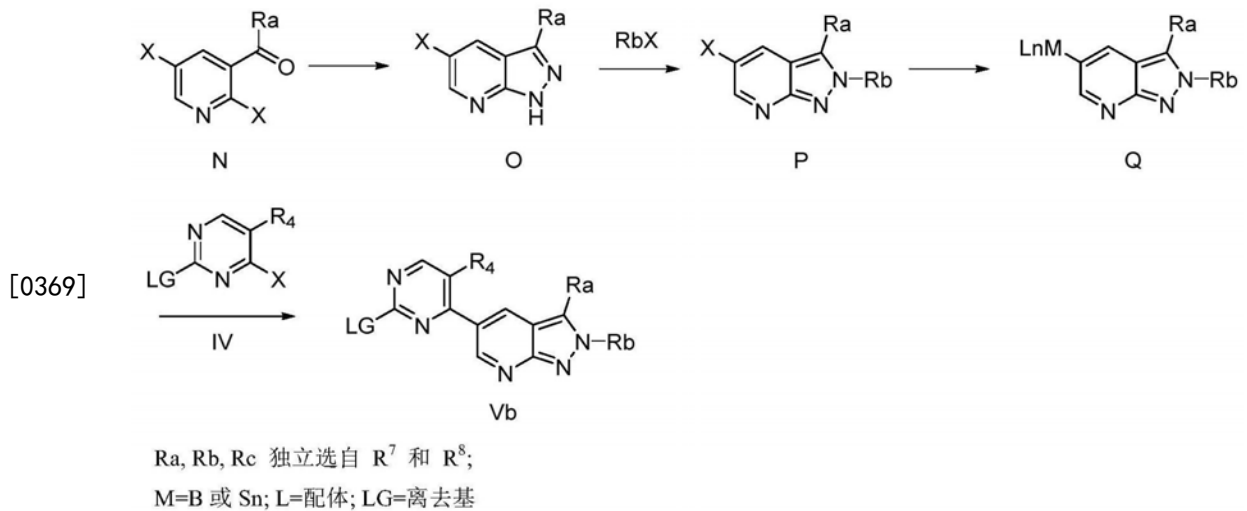


[0366] 作为中间体IV制备方法的示例,式IVa化合物的一条合成路线如合成方案2所示。以商购的二氨基吡啶A为起始物。中间体IVa的制备是依次通过还原胺化、形成咪唑和卤素基团转化成如B或Sn基团,然后钯催化偶联反应得到。



合成方案 2

[0368] 中间体Vb化合物的一条合成路线如合成方案3所示。酮N与联氨反应得到中间体O，将其烷基化得到中间体P，将中间体P中的卤素基团转化成如B或Sn基团，然后钯催化偶联反应得到中间体Vb。



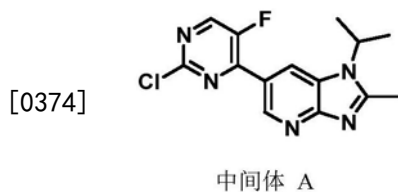
合成方案 3

[0370] 在某些情况下，为了促进反应或避免不必要的反应产物产生，上述合成方案可根据情况调整顺序。为了使本发明被更充分地理解，提供了以下实施例。这些实施例只是示例，不应将其理解成是对本发明的限制。

[0371] 中间体制备

[0372] 中间体A

[0373] 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体A)



[0375] 5-溴-N³-异丙基吡啶-2,3-二胺(A-1)

[0376] 向商购的2,3-二氨基-5-溴吡啶(原文直译是5-溴-2,3-二氨基吡啶)(1.88g, 10mmol)和丙酮(0.7g, 12mmol)的醋酸异丙酯溶液(15mL)中加入TFA(2.51g, 22mmol),然后在0℃下加入NaBH(OAc)₃(3.18g, 15mmol)。混合物在室温下搅拌2小时。用EtOAc(50mL)淬灭反应。用饱和NaHCO₃水溶液(30mL)和饱和食盐水(30mL)洗涤,Na₂SO₄干燥。过滤并旋蒸,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=9:1~2:1),得到黄色固体5-溴-N³-异丙基吡啶-2,3-二胺(A-1)。MS-ESI(m/z):230,232[M+1]⁺。

[0377] 6-溴-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(A-2)

[0378] 5-溴-N³-异丙基吡啶-2,3-二胺(A-1)(1.2g, 5.2mmol)和Ac₂O(2.6g, 26mmol)在HOAc(10mL)中的混合物于90℃搅拌过夜。将溶剂真空旋干,残留物用DCM(50mL)稀释。用NaOH(1N)调节pH至8~9。分离有机层。萃取物用饱和食盐水(50mL)洗涤,Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=5:1~1:2),得到黄色固体6-溴-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(A-2)。MS-ESI(m/z):254,256[M+1]⁺。

[0379] 6-(三-正丁基锡基)-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(A-3)

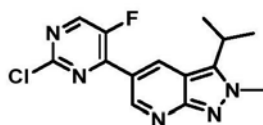
[0380] 向6-溴-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(A-2)(0.5g, 2mmol)的THF溶液(10mL)中加入(Bu₃Sn)₂(2.32g, 4mmol),Pd(PPh₃)(OAc)₂(0.08g, 0.1mmol)和TBAF(1.044g, 8mmol)。在氮气保护下于70℃搅拌4h。混合物浓缩,残留物用乙酸乙酯(50mL)稀释。萃取物用水(50mL)洗涤,MgSO₄干燥。过滤并浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=9:1~1:1),得到黄色油状物6-(三-正丁基锡基)-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(A-3)。MS-ESI(m/z):466[M+1]⁺。

[0381] 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体A)

[0382] 向6-(三-正丁基锡基)-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(A-3)(0.455g, 0.97mmol)和2,4-二氯-5-氟嘧啶(0.25g, 1.49mmol)的甲苯溶液(8mL)中加入Pd(PPh₃)₄(0.06g, 0.05mmol)。在氮气保护下于110℃搅拌4h。混合物浓缩。残留物用快速硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯),得到黄色固体6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体A)。MS-ESI(m/z):306[M+1]⁺。

[0383] 中间体B

[0384] 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3-异丙基-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吡啶(中间体B)



[0385]

中间体 B

[0386] 5-溴-2-氯烟酸(异丁基碳酸)酐(B-1)

[0387] 在0℃下,向5-溴-2-氯烟酸(10.0g, 42.3mmol)的无水THF溶液(440mL)中加入TEA(7.06mL, 50.8mmol),然后加入氯甲酸异丁酯(6.64mL, 50.76mmol),有白色沉淀迅速生成。混合物在0℃下搅拌反应75分钟。过滤后固体用THF(30mL)洗涤。浓缩得含有5-溴-2-氯烟酸(异丁基碳酸)酐(B-1)的溶液200mL,直接用于下一步反应。

[0388] (5-溴-2-氯吡啶-3-基)甲醇(B-2)

[0389] 向上述溶液中加入水(10mL)。混合物冷却至0℃后加入NaBH₄(3.38g, 89mmol), 将混合物在0℃下搅拌1小时, 然后升至室温超过2小时。加入乙酸乙酯, 混合物用水及饱和食盐水洗涤, 无水碳酸钾和硫酸钠干燥, 浓缩得(5-溴-2-氯吡啶-3-基)甲醇(B-2)粗品, 直接用于下一步反应。

[0390] 5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛(B-3)

[0391] 在-78℃下, 向(COCl)₂(2.95mL, 34.84mmol)的无水DCM溶液(26mL)中滴加DMSO(4.94mL, 69.7mmol)的DCM溶液(45mL), 并在-78℃下搅拌10分钟。逐滴加入(5-溴-2-氯吡啶-3-基)甲醇(B-2)的DCM溶液(45mL)。将混合物在-78℃下搅拌10分钟。再逐滴加入TEA(18.2mL, 131mmol), 继续在-78℃下搅拌1小时。混合物升高至室温搅拌1小时。用水(100mL)稀释, 分液后有机层用水及饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化, 3-5%的乙酸乙酯己烷溶液洗脱, 得到白色固体5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛(B-3)。MS-ESI(m/z): 220[M+1]⁺。

[0392] 1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇(B-4)

[0393] 在N₂环境下, 于-78℃向5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛(B-3)(5.63g, 25.53mmol)的无水THF溶液(70mL)中逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M的THF溶液15.3mL)。混合物升到到室温搅拌过夜。加水后分液, 水层用乙酸乙酯萃取, 有机层用水及饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化得到1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇(B-4)。MS-ESI(m/z): 264[M+1]⁺。

[0394] 1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮(B-5)

[0395] B-4(265mg, 1mmol), PCC(431mg, 2mmol)和SiO₂(0.5g)在DCM(8mL)中的混合物于室温下搅拌5小时。混合物用硅藻土过滤, DCM洗涤残留固体。浓缩滤液, 残留物用硅胶柱层析纯化得到1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮(B-5)。MS-ESI(m/z): 262[M+1]⁺。

[0396] 5-溴-3-异丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(B-6)

[0397] 在室温下, 向1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮(B-5)(177mg, 0.674mmol)的异丙醇(2mL)溶液中加入水合肼(0.5mL)。混合物升温至80℃搅拌过夜。混合物冷却至室温, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。萃取物用饱和食盐水洗涤, Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂: 正己烷/乙酸乙酯=1:1), 得到5-溴-3-异丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(B-6)。MS-ESI(m/z): 240[M+1]⁺。

[0398] 5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(B-7)

[0399] 在0℃下, 向5-溴-3-异丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(B-6)(48mg, 0.2mmol)的THF溶液中加入NaH(10mg, 含量60%在油中), 搅拌5分钟后滴加MeI(25μL, 0.4mmol)。混合物在0℃下搅拌20分钟。用水淬灭反应。混合物用乙酸乙酯萃取, 用饱和食盐水洗涤, Na₂SO₄干燥, 浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化, 10%~100%的乙酸乙酯己烷溶液洗脱, 得到5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(B-7), MS-ESI(m/z): 254[M+1]⁺, 和5-溴-3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(B-7b)。MS-ESI(m/z): 254[M+1]⁺。

[0400] (3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(B-8)

[0401] 5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(B-7)(724mg, 2.85mmol), 联硼酸频哪醇酯(1.09g, 4.27mmol), Pd(OAc)₂(64mg, 0.28mmol), Cy₃P(160mg, 0.57mmol)和KOAc(838mg, 8.55mmol)在DMSO(10mL)中的混合物在氮气保护下于封管中100℃下搅拌2小时。用

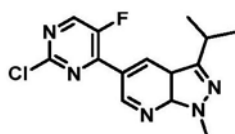
水淬灭反应。混合物用DCM萃取,萃取物 Na_2SO_4 干燥,浓缩得到标题化合物(3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(B-8)。MS-ESI (m/z):220[M+1]⁺。

[0402] 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3-异丙基-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吡啶(中间体B)

[0403] (3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(B-8) (624mg, 2.85mmol), 2,4-二氯-5-氟嘧啶(952mg, 5.7mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (200mg, 0.28mmol) 和 Na_2CO_3 (906mg, 8.55mmol) 在DME/ H_2O (24ml/10ml) 溶液的混合物在氮气保护下于封管中80°C下搅拌2小时。用水淬灭反应。混合物用DCM萃取,合并有机层用 Na_2SO_4 干燥,浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:正己烷/乙酸乙酯=2:1),得到标题化合物5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3-异丙基-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吡啶(中间体B)。MS-ESI (m/z):306[M+1]⁺。

[0404] 中间体C

[0405] 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(中间体C)



[0406]

中间体 C

[0407] 5-溴-3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(C-1)

[0408] 向1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮(B-5) (38mg, 0.15mmol) 和甲基胼硫酸盐(25mg, 0.2mmol) 的EtOH (2mL) 溶液中加入TEA (50mg, 5mmol)。混合物在室温下搅拌0.5小时后回流过夜。混合物冷却至室温并浓缩。残留物用DCM (20mL) 稀释,依次用水和饱和食盐水(20mL) 洗涤, Na_2SO_4 干燥并旋蒸。残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=100:1~50:1),得到5-溴-3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(C-1)。MS-ESI (m/z):254[M+1]⁺。

[0409] (3-异丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(C-2)

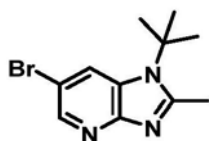
[0410] 依照B-8的合成方法,将5-溴-3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(B-7) 替换为5-溴-3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(C-1),制备了标题化合物(C-2)。MS-ESI (m/z):220[M+1]⁺。

[0411] 5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(中间体J)

[0412] 依照中间体B的合成方法,将(3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(B-8) 替换为(3-异丙基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)硼酸(C-2),制备了标题化合物(中间体C)。MS-ESI (m/z):306[M+1]⁺。

[0413] 中间体D

[0414] 6-溴-1-叔丁基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体D)



[0415]

中间体 D

[0416] 5-溴-3-氟吡啶-2-胺(D-1)

[0417] 在0℃下,向3-氟吡啶-2-胺(11.0g,98.0mmol)的ACN(300mL)溶液中加入NBS(8.72g,49.0mmol),常温下搅拌1小时。再逐滴加入NBS(8.72g,49.0mmol)。反应混合物浓缩后用水(100mL)稀释。用硅藻土过滤。滤饼用水洗涤,滤液浓缩得到标题化合物5-溴-3-氟吡啶-2-胺(D-1)粗品。MS-ESI(m/z):191[M+1]⁺。

[0418] 5-溴-3-氟-2-硝基吡啶(D-2)

[0419] 在0℃下,向5-溴-3-氟吡啶-2-胺(D-1)(4.0g,21.0mmol)的浓硫酸(20mL)混合物中加入H₂O₂(33mL,29.1mmol)的浓硫酸(66mL)溶液。混合物升高到室温搅拌过夜。在0℃下用碳酸钠稀溶液碱化至pH为7,乙酸乙酯萃取。有机层依次用Na₂S₂O₃水溶液和饱和食盐水洗涤,Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=40:1),得到标题化合物5-溴-3-氟-2-硝基吡啶(D-2)。MS-ESI(m/z):220[M+1]⁺。

[0420] 5-溴-N-叔丁基-2-硝基吡啶-3-胺(D-3)

[0421] 5-溴-3-氟-2-硝基吡啶(D-2)(1.63g,7.38mmol),叔丁基胺(1.08g,14.8mmol)和TEA(1.49g,14.8mmol)在THF(30mL)中的混合物于45℃下搅拌过夜。加入水和乙酸乙酯。水层用EtOAc(3×30mL)萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=30:1),得到标题化合物5-溴-N-叔丁基-2-硝基吡啶-3-胺(D-3)。MS-ESI(m/z):274[M+1]⁺。

[0422] 5-溴-N³-叔丁基吡啶-2,3-二胺(D-4)

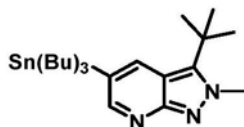
[0423] 5-溴-N-叔丁基-2-硝基吡啶-3-胺(D-3)(1.3g,4.7mmol),NH₄Cl水溶液(16mL)和Fe(2.6g,46mmol)在EtOH(16mL)中的混合物于75℃下搅拌40分钟。混合物过滤,滤液用DCM(3×30mL)萃取。有机层用饱和食盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩,得到标题化合物5-溴-N³-叔丁基吡啶-2,3-二胺(D-4)。MS-ESI(m/z):244[M+1]⁺。

[0424] 6-溴-1-叔丁基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体D)

[0425] 5-溴-N³-叔丁基吡啶-2,3-二胺(D-4)(50mg,0.205mmol)和Ac₂O(21μl,0.225mmol)在AcOH(1mL)中的混合物于90℃下搅拌过夜。浓缩混合物,残留物用碳酸氢钠溶液(50ml)洗涤,然后EtOAc(3×30mL)萃取。萃取物依次用水(2×30mL)和饱和食盐水(30mL)洗涤,干燥浓缩得到标题化合物6-溴-1-叔丁基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体D)。MS-ESI(m/z):268[M+1]⁺。

[0426] 中间体E

[0427] 3-叔丁基-2-甲基-5-(三丁基锡基)-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体E)



[0428]

中间体 E

[0429] 5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酸胺(E-1)

[0430] 依照B-1的合成方法,将氯甲酸异丁酯替换为二甲羟胺盐酸盐(直译为N-甲氧基甲胺盐酸盐,但不常见),制备了标题化合物5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酸胺(E-1)。MS-ESI(m/z):279[M+1]⁺。

[0431] 5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛(E-2)

[0432] 在-78℃下,向5-溴-2-氯-N-甲氧基-N-甲基烟酸胺(E-1)(11.8g,42mmol)的CDM(250mL)溶液中加入DIBAL-H(70mL,105mmol),混合物在0℃下搅拌0.5小时。浓缩混合物,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯=10:1),得到标题化合物5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛(E-2)。MS-ESI(m/z):220[M+1]⁺。

[0433] 1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇(E-3)

[0434] 在0℃下,向5-溴-2-氯-3-吡啶甲醛(E-2)(2.1g,10mmol)的THF(60ml)溶液中加入叔丁基氯化镁(50mL,50mmol)。混合物在0-10℃下搅拌2小时,用MeOH(10mL)淬灭反应。混合物浓缩得到标题化合物1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇(E-3)。MS-ESI(m/z):278[M+1]⁺。

[0435] 1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮(E-4)

[0436] 依照B-5的合成方法,将1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-醇(B-4)替换为1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇(E-3),制备了标题化合物1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮(E-4)。MS-ESI(m/z):276[M+1]⁺。

[0437] 5-溴-3-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(E-5)

[0438] 依照B-6的合成方法,将1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2-甲基丙烷-1-酮(B-5)替换为1-(5-溴-2-氯吡啶-3-基)-2,2-二甲基丙烷-1-酮(E-4),制备了标题化合物5-溴-3-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(E-5)。MS-ESI(m/z):254[M+1]⁺。

[0439] 5-溴-3-叔丁基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(E-6)

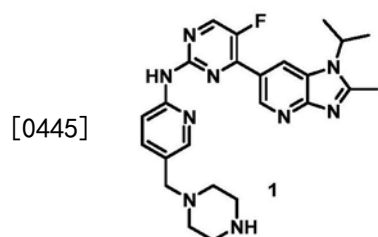
[0440] 在0℃下,向5-溴-3-叔丁基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(E-5)(320mg,1.3mmol)的THF(10ml)溶液中加入NaH(80mg,在油中含量60%),搅拌5分钟后滴加MeI(370mg,2.6mmol)。混合物在0℃下搅拌20分钟。用水淬灭反应。混合物用乙酸乙酯萃取,用饱和食盐水洗涤,Na₂SO₄干燥,浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化,10-100%的乙酸乙酯己烷溶液洗脱,得到5-溴-3-叔丁基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(E-6),MS-ESI(m/z):268[M+1]⁺,和5-溴-3-叔丁基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(E-6b)。MS-ESI(m/z):268[M+1]⁺。

[0441] 3-叔丁基-2-甲基-5-(三丁基锡基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(中间体E)

[0442] 5-溴-3-叔丁基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(E-6)(134mg,0.5mmol),(Bu₃Sn)₂(870mg,1.5mmol),Pd(PPh₃)₄(22mg,0.02mmol)和TEA(150mg,1.5mmol)在1,4-二氧六环(5mL)的混合物在80℃下搅拌过夜。混合物浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂:乙酸乙酯),得到标题化合物3-叔丁基-2-甲基-5-(三丁基锡基)-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶(中间体E)。MS-ESI(m/z):480[M+1]⁺。

[0443] 实施例1

[0444] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(1)



[0446] 叔丁基4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1a)

[0447] 在0℃下,向6-溴烟碱醛(11.0g, 59.1mmol)和1-Boc-哌嗪(10.0g, 53.7mmol)的DCM(100mL)溶液中分批加入NaBH(OAc)₃(13.6g, 64.1mmol)。混合物升高到室温搅拌过夜。加入DCM(100mL),然后在0℃下加入NaOH水溶液(2N, 100mL)。分离有机层,水层用DCM(100mL)萃取。萃取物用饱和食盐水(100mL)洗涤,Na₂SO₄干燥浓缩得到叔丁基4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1a)黄色油状粗品,直接用于下一步反应。MS-ESI(m/z):356,358[M+1]⁺。

[0448] 叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)

[0449] 在氮气保护下,叔丁基4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1a)(3.56g, 10mmol),Cu₂O(0.50g,0.3mmol)在NH₃·H₂O(20mL)和MeOH(20mL)中的混合物于封管中70℃下搅拌过夜。混合物冷却至室温,过滤后将滤液浓缩。用NaOH水溶液(2N, 50mL)稀释,用DCM(2×100mL)萃取。萃取物用饱和食盐水(100mL)洗涤,Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩得到黄色油状粗品,MTBE重结晶提纯得到叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)。MS-ESI(m/z):293[M+1]⁺。

[0450] 叔丁基4-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1c)

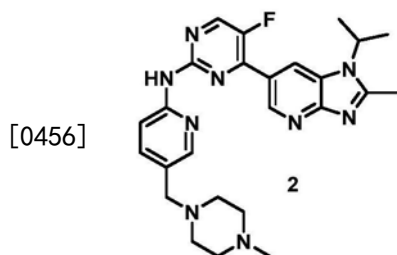
[0451] 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶(中间体A)(0.045g,0.15mmol),叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)(0.055g,0.18mmol),Pd₂(dba)₃(0.008g,0.015mmol),Xantphos(0.01g,0.015mmol)和Cs₂CO₃(0.103g,0.3mmol)在1,4-二氧六环(3mL)中的混合物氮气保护下于90℃搅拌1小时。混合物冷却至室温,用DCM(10mL)稀释。用硅藻土过滤。浓缩滤液,残留物用制备薄层层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH=20:1),得到叔丁基4-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1c)。MS-ESI(m/z):562[M+1]⁺。

[0452] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(1)

[0453] 叔丁基4-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1c)(0.03g,0.05mmol)在TFA(2mL)和DCM(4mL)中的混合物室温下搅拌2小时。真空下旋蒸溶剂,残留物用水(10mL)稀释,DCM(10mL)洗涤。水层用NaOH(2N)调节pH至11~12。用IPA/DCM(25%,4×20mL)萃取。萃取物用饱和食盐水(40mL)洗涤,Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物用制备薄层层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH=10:1),得到5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(1)。MS-ESI(m/z):462[M+1]⁺。

[0454] 实施例2

[0455] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(2)



[0457] 5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(2a)

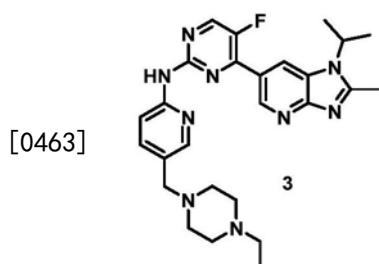
[0458] 依照1b的合成方法,将1-Boc-哌嗪替换为1-甲基哌嗪,制备了标题化合物5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(2a)。MS-ESI (m/z):207[M+1]⁺。

[0459] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(2)

[0460] 依照1c的合成方法,将叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)替换为5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(2a),制备了标题化合物5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(2)。MS-ESI (m/z):476[M+1]⁺。

[0461] 实施例3

[0462] N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(3)



[0464] 5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(3a)

[0465] 依照1b的合成方法,将1-Boc-哌嗪替换为1-乙基哌嗪,制备了标题化合物5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(3a)。MS-ESI (m/z):221[M+1]⁺。

[0466] N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(3)

[0467] 依照1c的合成方法,将叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)替换为5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(3a),制备了标题化合物N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(3)。MS-ESI (m/z):490[M+1]⁺。

[0468] 实施例4

[0469] (S)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(4)

[0485] (S)-5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺(4h)

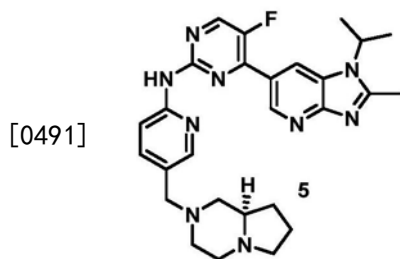
[0486] 依照1b的合成方法,将叔丁基4-((6-溴吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1a)替换为(S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)八氢吡咯并[1,2-a]吡嗪(4g),制备了标题化合物(S)-5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺(4h)。MS-ESI (m/z):233[M+1]⁺。

[0487] (S)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(4)

[0488] 依照1c的合成方法,将叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)替换为(S)-5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺(4h),制备了标题化合物(S)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(4)。MS-ESI (m/z):502[M+1]⁺。

[0489] 实施例5

[0490] (R)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(5)



[0492] (R)-5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺(5a)

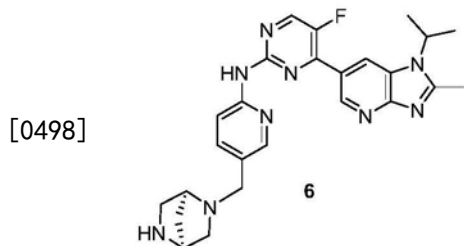
[0493] 依照4h的合成方法,将起始物L-脯氨酸替换为D-脯氨酸,制备了标题化合物(R)-5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺(5a)。MS-ESI (m/z):233[M+1]⁺。

[0494] (R)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(5)

[0495] 依照1c的合成方法,将叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)替换为(R)-5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-胺(5a),制备了标题化合物(R)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯并[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(5)。MS-ESI (m/z):502[M+1]⁺。

[0496] 实施例6

[0497] N-(5-(((1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(6)



[0499] 叔丁基(1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6a)

[0500] 向叔丁基(1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(0.099g,0.5mmol),5-溴-2-吡啶甲醛(0.093g,0.5mmol)和AcOH(0.03g,0.5mmol)的THF(1mL)溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.159g,0.75mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。混合物用饱和NaHCO₃溶液淬灭,EtOAc萃取,有机层用饱和食盐水(20mL)洗涤,Na₂SO₄干燥。浓缩得到叔丁基(1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6a)。MS-ESI(m/z):368,390[M+1]⁺。

[0501] 叔丁基(1S,4S)-5-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6b)

[0502] 叔丁基(1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6a)(180mg,0.49mmol),NH₃·H₂O(4.5mL),Cu₂O(80.0mg,0.56mmol)在MeOH(1.5mL)中的混合物于封管中65℃下搅拌过夜。冷却至室温后过滤,滤液减压浓缩。残留物在DCM和NaOH(2N)之间区分。分离有机层用饱和食盐水洗涤,Na₂SO₄干燥并浓缩,残留物用硅胶柱层析纯化,(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),得到叔丁基(1S,4S)-5-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6b)粗品。MS-ESI(m/z):305[M+1]⁺。

[0503] 叔丁基(1S,4S)-5-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6c)

[0504] 依照1c的合成方法,将叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)替换为叔丁基(1S,4S)-5-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6b),制备了标题化合物叔丁基(1S,4S)-5-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6c)。MS-ESI(m/z):574[M+1]⁺。

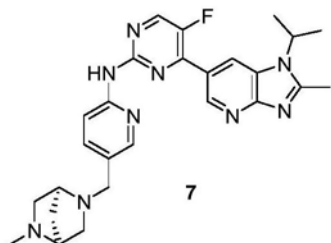
[0505] N-(5-(((1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(6)

[0506] 依照1的合成方法,将叔丁基4-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1c)替换为叔丁基(1S,4S)-5-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6c),制备了标题化合物N-(5-(((1S,4S)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(6)。MS-ESI(m/z):474[M+1]⁺。

[0507] 实施例7

[0508] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(7)

[0509]



[0510] (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(7a)

[0511] 在室温下向叔丁基(1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6a)(0.81g,2.2mmol)的DCM(6mL)溶液中加入TFA(4mL)。混合物搅拌2小时。用Na₂CO₃溶液调节pH至8。混合物用DCM(3×6mL)萃取。萃取物依次用水和饱和食盐水(5mL)洗涤,Na₂SO₄干燥并浓缩得到(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(7a)(0.534g)。MS-ESI(m/z):268[M+1]⁺。

[0512] (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(7b)

[0513] 在室温下,向(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(7a)(0.15g,0.56mmol)的DCM(2mL)溶液中加入甲醛(37%,63μL),然后加入NaBH(OAc)₃(0.273g,1.12mmol)。混合物用力搅拌30分钟。混合物用饱和Na₂CO₃溶液淬灭,DCM(2×5mL)萃取,萃取物依次用水和饱和食盐水(5mL)洗涤,Na₂SO₄干燥。过滤并浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化,(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),得到(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(7b)。MS-ESI(m/z):282,284[M+1]⁺。

[0514] 5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺(7c)

[0515] 依照6b的合成方法,将叔丁基(1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6a)替换为(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(7b),制备了标题化合物5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺(7c)。MS-ESI(m/z):219[M+1]⁺。

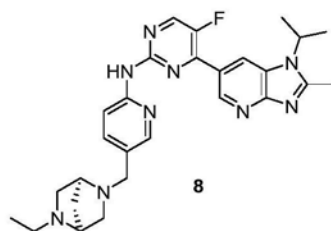
[0516] 5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(7)

[0517] 依照1c的合成方法,将叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)替换为5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺(7c),制备了标题化合物5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((1S,4S)-5-甲基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(7)。MS-ESI(m/z):488[M+1]⁺。

[0518] 实施例8

[0519] N-(5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(8)

[0520]



[0521] (1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(8a)

[0522] 在室温下,向(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(7a)(0.10g,0.37mmol)和TEA(60μL,0.41mmol)的DMF(1mL)溶液中逐滴加入溴乙烷(27μL,0.33mmol)。混合物搅拌3.5小时。用水(5mL)和DCM(5mL)萃取。萃取物依次用水(2mL)和饱和食盐水(2mL)洗涤,Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物用硅胶柱层析纯化,(洗脱剂:DCM:MeOH=10:1),得到(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(8a)。MS-ESI(m/z):296,298[M+1]⁺。

[0523] 5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺 (8b)

[0524] 依照6b的合成方法,将叔丁基(1S,4S)-5-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-羧酸酯(6a)替换为(1S,4S)-2-((6-溴吡啶-3-基)甲基)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷(8a),制备了标题化合物5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺(8b)。MS-ESI (m/z): 233 [M+1]⁺。

[0525] N-(5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺 (8)

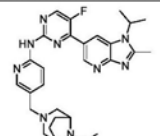
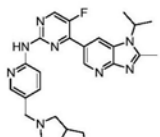
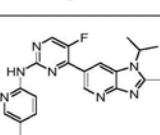
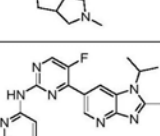
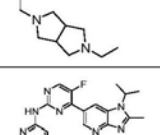
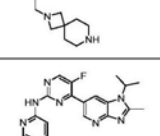
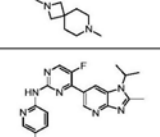
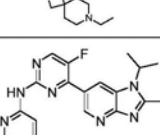
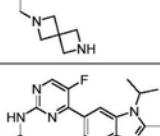
[0526] 依照1c的合成方法,将叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)替换为5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-胺(8b),制备了标题化合物N-(5-(((1S,4S)-5-乙基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺(8)。MS-ESI (m/z): 488 [M+1]⁺。

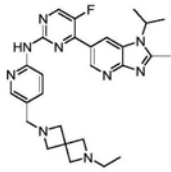
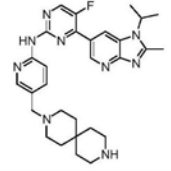
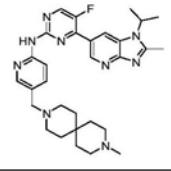
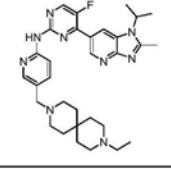
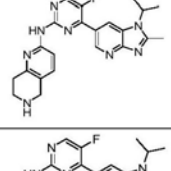
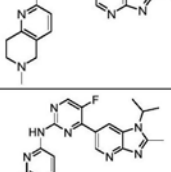
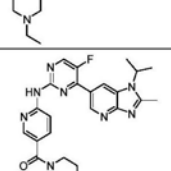
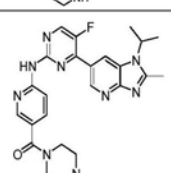

[0527] 表1中列出实施例9-81是基本上按照与实施例1-8相同的方法,或用类似的合成策略或方法,使用的起始物料是商购或者根据文献方法制得并进行必要的修饰而制备得到的。表1给出了实施例9-81的名称及结构。

[0528] 表1

实施例	结构式	名称	数据
9		N-(5-(((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M+1] ⁺
10		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M+1] ⁺
[0529] 11		N-(5-(((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M+1] ⁺
12		N-(5-(((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M+1] ⁺
13		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-(((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M+1] ⁺

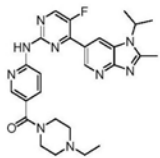
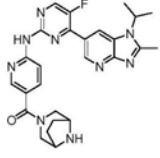
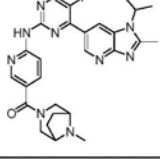
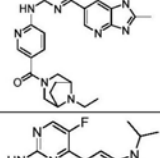
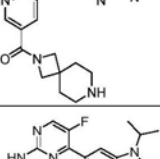
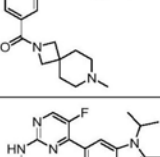
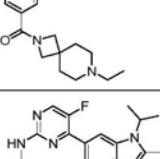
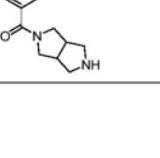
[0530]

实施例	结构式	名称	数据
14		<i>N</i> -(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
15		5-氟- <i>N</i> -(5-((六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 488 [<i>M</i> + 1] ⁺
16		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((5-甲基六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
17		<i>N</i> -(5-((5-乙基六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
18		<i>N</i> -(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
19		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
20		<i>N</i> -(5-((7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
21		<i>N</i> -(5-((2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 474 [<i>M</i> + 1] ⁺
22		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 488 [<i>M</i> + 1] ⁺

实施例	结构式	名称	数据
23		<i>N</i> -(5-((6-乙基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
24		<i>N</i> -(5-((3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
25		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 544 [<i>M</i> + 1] ⁺
26		<i>N</i> -(5-((9-乙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 558 [<i>M</i> + 1] ⁺
27		<i>N</i> -(5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 419 [<i>M</i> + 1] ⁺
28		<i>N</i> -(5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 433 [<i>M</i> + 1] ⁺
29		6-乙基- <i>N</i> -(5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 447 [<i>M</i> + 1] ⁺
30		(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 476 [<i>M</i> + 1] ⁺
31		(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 490 [<i>M</i> + 1] ⁺

[0531]

[0532]

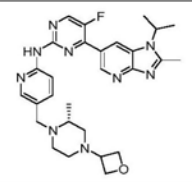
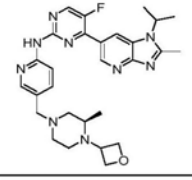
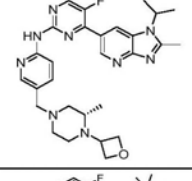
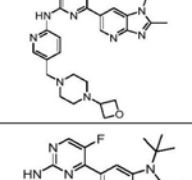
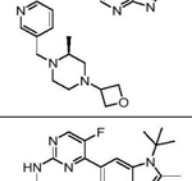
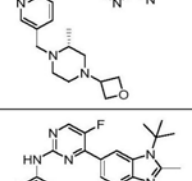
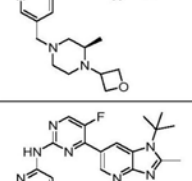
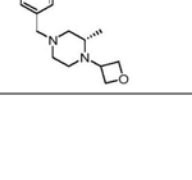
实施例	结构式	名称	数据
32		(4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 504 [<i>M</i> + 1] ⁺
33		(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
34		(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
35		(8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
36		(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
37		(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
38		(7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 544 [<i>M</i> + 1] ⁺
39		(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺

实施例	结构式	名称	数据
40		(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(5-甲基六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
41		(5-乙基六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)(6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
42		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-(哌嗪-1-基磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 512 [<i>M</i> + 1] ⁺
43		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 526 [<i>M</i> + 1] ⁺
44		<i>N</i> -(5-((4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 540 [<i>M</i> + 1] ⁺
45		<i>N</i> -(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 538 [<i>M</i> + 1] ⁺
46		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 552 [<i>M</i> + 1] ⁺
47		<i>N</i> -(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 566 [<i>M</i> + 1] ⁺

[0533]

实施例	结构式	名称	数据
48		5-氟-N-(5-((六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 538 [M + 1] ⁺
49		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((5-甲基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
50		N-(5-((5-乙基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
51		N-(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
52		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
53		N-(5-((7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)吡啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 580 [M + 1] ⁺
54		5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 518 [M + 1] ⁺
55		(S)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-N-(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)吡啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺

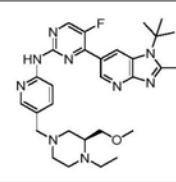
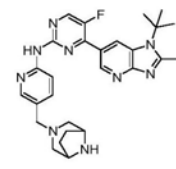
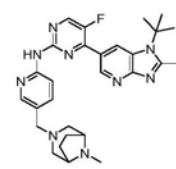
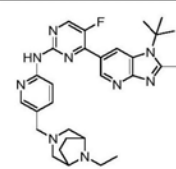
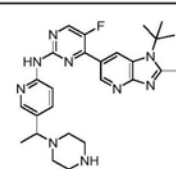
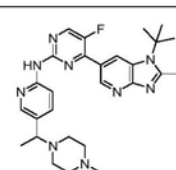
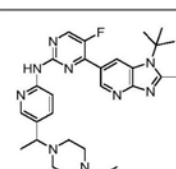
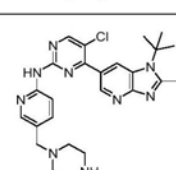
[0534]

实施例	结构式	名称	数据
56		(<i>R</i>)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺
57		(<i>R</i>)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺
58		(<i>S</i>)-5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺
59		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺
60		(<i>S</i>)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 546 [<i>M</i> + 1] ⁺
61		(<i>R</i>)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 546 [<i>M</i> + 1] ⁺
62		(<i>R</i>)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 546 [<i>M</i> + 1] ⁺
63		(<i>S</i>)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 546 [<i>M</i> + 1] ⁺

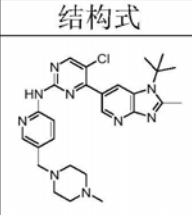
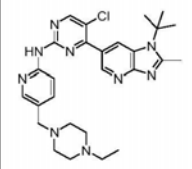
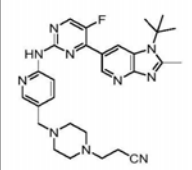
[0535]

实施例	结构式	名称	数据
64		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 476 [<i>M</i> + 1] ⁺
65		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 490 [<i>M</i> + 1] ⁺
66		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 504 [<i>M</i> + 1] ⁺
67		<i>N</i> -(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
68		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
69		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
70		(<i>S</i>)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 520 [<i>M</i> + 1] ⁺
71		(<i>S</i>)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 534 [<i>M</i> + 1] ⁺

[0536]

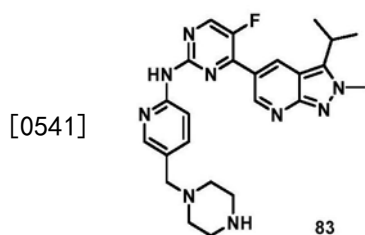
实施例	结构式	名称	数据
72		(S)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟咪唑-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 548 [<i>M</i> + 1] ⁺
73		<i>N</i> -(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟咪唑-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
74		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)咪唑-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
75		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟咪唑-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
76		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-(1-(哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)咪唑-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 490 [<i>M</i> + 1] ⁺
77		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)咪唑-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 504 [<i>M</i> + 1] ⁺
78		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)- <i>N</i> -(5-(1-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-5-氟咪唑-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 518 [<i>M</i> + 1] ⁺
79		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1 <i>H</i> -咪唑并[4,5- <i>b</i>]吡啶-6-基)-5-氯- <i>N</i> -(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)咪唑-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 492 [<i>M</i> + 1] ⁺

[0537]

实施例	结构式	名称	数据
80		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氯-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 506 [M + 1] ⁺
[0538] 81		4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氯-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 520 [M + 1] ⁺
82		3-(4-((6-((4-(1-(叔丁基)-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)丙腈	MS-ESI (m/z): 529 [M + 1]

[0539] 实施例83

[0540] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (83)



[0542] 叔丁基4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯 (83a)

[0543] 依照1c的合成方法,反应物为叔丁基4-((6-氨基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1b)和5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-7-氟-3-异丙基-1-甲基-3a,7a-二氢-1H-吡唑(中间体B),制备了标题化合物叔丁基4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(83a)。MS-ESI (m/z): 562 [M+1]⁺。

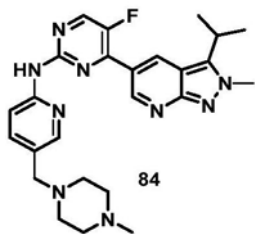
[0544] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (83)

[0545] 依照1的合成方法,将叔丁基4-((6-((5-氟-4-(1-异丙基-2-甲基-1H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(1c)替换为叔丁基4-((6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-羧酸酯(83a),制备了标题化合物5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(83)。MS-ESI (m/z): 462 [M+1]⁺。

[0546] 实施例84

[0547] 5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺 (84)

[0548]

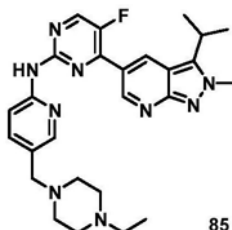


[0549] 在室温下向5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(83)(17.8mg, 0.0386mmol), NaBH(OAc)₃(12.3mg, 0.0579mmol)的DCE(1mL)溶液中滴入HCHO(37%水溶液)(2滴), 混合物在室温下搅拌4小时。混合物用NaHCO₃溶液稀释, DCM萃取。萃取物Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物用制备薄层层析纯化得到5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(84)。MS-ESI(m/z): 476[M+1]⁺。

[0550] 实施例85

[0551] N-(5-(4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(85)

[0552]

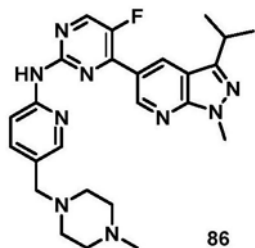


[0553] 在室温下向5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(83)(17.8mg, 0.0386mmol), NaBH(OAc)₃(12.3mg, 0.0579mmol)的DCE(1mL)溶液中滴入MeCHO(40%水溶液)(2滴), 混合物在室温下搅拌4小时。混合物用NaHCO₃溶液稀释, DCM萃取。萃取物Na₂SO₄干燥并浓缩。残留物用制备薄层层析纯化得到N-(5-(4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(85)。MS-ESI(m/z): 490[M+1]⁺。

[0554] 实施例86

[0555] 5-氟-4-(3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(86)

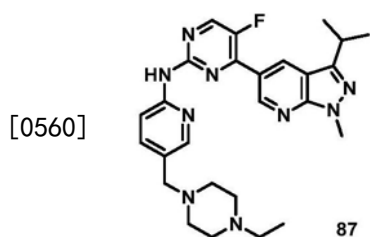
[0556]



[0557] 依照1c的合成方法, 反应物为5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶(中间体C)和5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(2a), 制备了标题化合物5-氟-4-(3-异丙基-1-甲基-1H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺(86)。MS-ESI(m/z): 476[M+1]⁺。

[0558] 实施例87

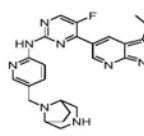
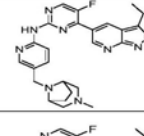
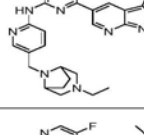
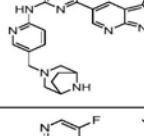
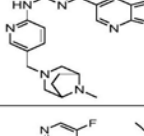
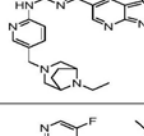
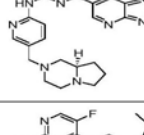
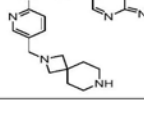
[0559] N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺 (87)

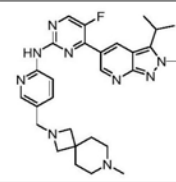
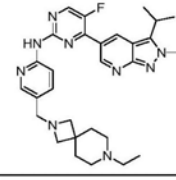
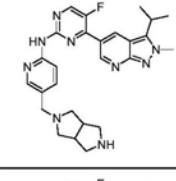
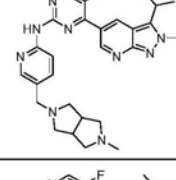
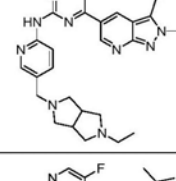
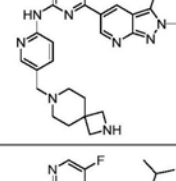
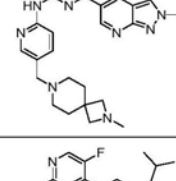
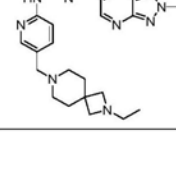


[0561] 依照1c的合成方法,反应物为5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3-异丙基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶(中间体C)和5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-胺(3a),制备了标题化合物N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺(87)。MS-ESI (m/z): 476 [M+1]⁺。

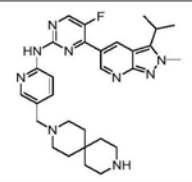
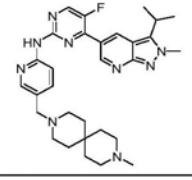
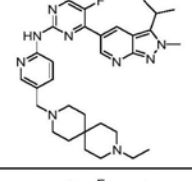
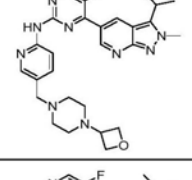
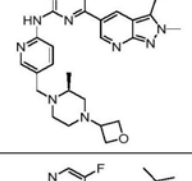
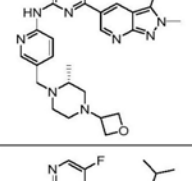
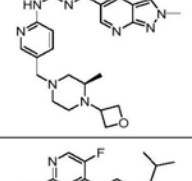
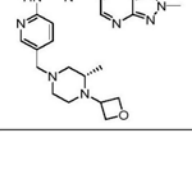
[0562] 表2中列出的实施例88-156是使用实施例83-87中所述的方法,通过替换相应的氨基吡啶并进行必要的修饰而制备得到的,或用类似的合成策略或方法。

[0563] 表2

实施例	结构式	名称	数据
88		N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M+1] ⁺
89		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M+1] ⁺
90		N-(5-((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M+1] ⁺
91		N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 488 [M+1] ⁺
[0564] 92		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M+1] ⁺
93		N-(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M+1] ⁺
94		(R)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯[1,2-a]吡唑-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M+1] ⁺
95		N-(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M+1] ⁺

实施例	结构式	名称	数据
96		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
97		<i>N</i> -(5-((7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
98		5-氟- <i>N</i> -(5-((六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 488 [<i>M</i> + 1] ⁺
99		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((5-甲基六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
100		<i>N</i> -(5-((5-乙基六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
101		<i>N</i> -(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
102		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
103		<i>N</i> -(5-((2-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺

[0565]

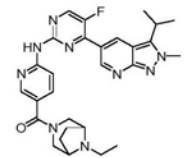
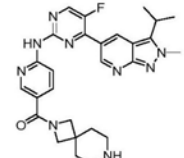
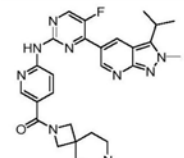
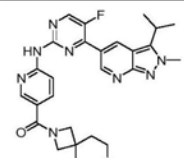
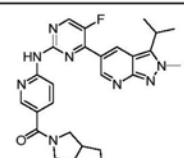
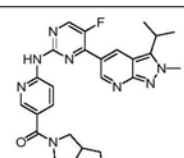
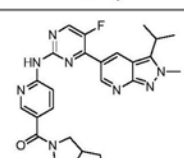
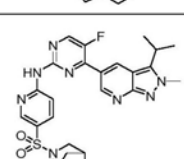
实施例	结构式	名称	数据
104		<i>N</i> -(5-((3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
105		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 544 [<i>M</i> + 1] ⁺
106		<i>N</i> -(5-((9-乙基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 558 [<i>M</i> + 1] ⁺
107		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 518 [<i>M</i> + 1] ⁺
108		(<i>S</i>)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺
109		(<i>R</i>)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((2-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺
110		(<i>R</i>)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺
111		(<i>S</i>)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)- <i>N</i> -(5-((3-甲基-4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 532 [<i>M</i> + 1] ⁺

[0566]

实施例	结构式	名称	数据
112		(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(哌嗪-1-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 476 [<i>M</i> + 1] ⁺
113		(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(4-甲基哌嗪-1-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 490 [<i>M</i> + 1] ⁺
114		(4-乙基哌嗪-1-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 504 [<i>M</i> + 1] ⁺
115		(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
116		(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
117		(3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
118		(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
119		(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)氨基)吡啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺

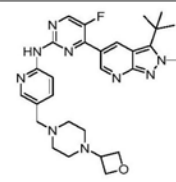
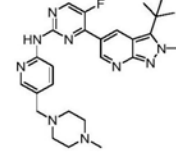
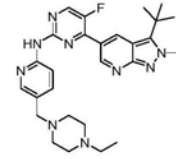
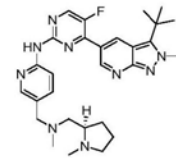
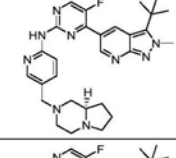
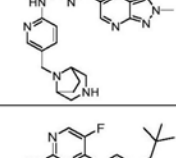
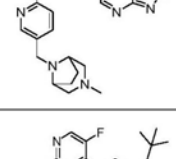
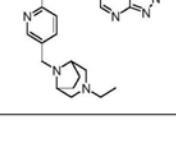
[0567]

[0568]

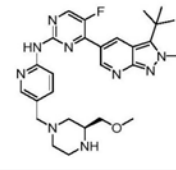
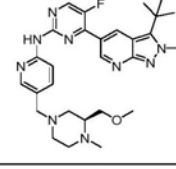
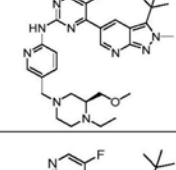
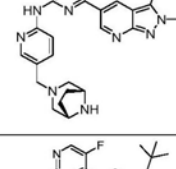
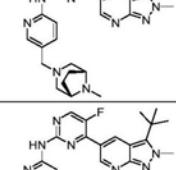
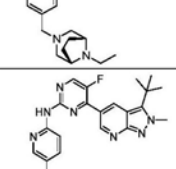
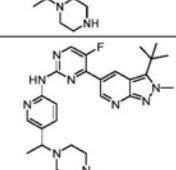
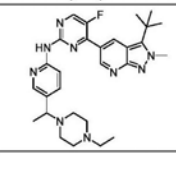

实施例	结构式	名称	数据
120		(8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
121		(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
122		(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
123		(7-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 544 [<i>M</i> + 1] ⁺
124		(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 502 [<i>M</i> + 1] ⁺
125		(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)(5-甲基六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
126		(5-乙基六氢吡咯[3,4- <i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)(6-((5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲酮	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
127		<i>N</i> -(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 538 [<i>M</i> + 1] ⁺

实施例	结构式	名称	数据
128		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
129		N-(5-((8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
130		N-(5-((2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
131		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺
132		N-(5-((2-乙基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 580 [M + 1] ⁺
133		5-氟-N-(5-((六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 538 [M + 1] ⁺
134		5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((5-甲基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 552 [M + 1] ⁺
135		N-(5-((5-乙基六氢吡咯[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)磺酰基)吡啶-2-基)-5-氟-4-(3-异丙基-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 566 [M + 1] ⁺

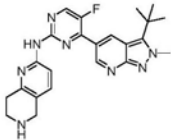
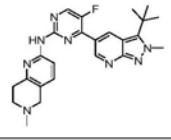
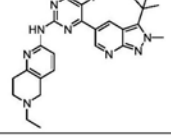
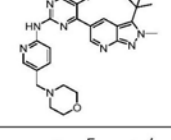
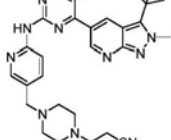
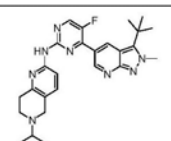
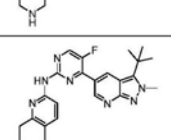
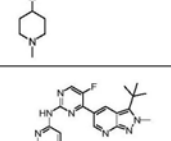
[0569]

实施例	结构式	名称	数据
136		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 532 [M + 1] ⁺
137		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 490 [M + 1] ⁺
138		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 504 [M + 1] ⁺
139		(R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 518 [M + 1] ⁺
140		(R)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((六氢吡咯[1,2-a]吡嗪-2(1H)-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
141		N-(5-((3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
142		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
143		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((3-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-8-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺

[0570]

实施例	结构式	名称	数据
144		(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 520 [M + 1] ⁺
145		(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-((3-(甲氧基甲基)-4-甲基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 534 [M + 1] ⁺
146		(S)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-((4-乙基-3-(甲氧基甲基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 548 [M + 1] ⁺
147		N-(5-(((1R,5S)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 502 [M + 1] ⁺
148		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(((1R,5S)-8-甲基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 516 [M + 1] ⁺
149		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(((1R,5S)-8-乙基-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)甲基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 530 [M + 1] ⁺
150		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(1-(哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 490 [M + 1] ⁺
151		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-5-氟-N-(5-(1-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 504 [M + 1] ⁺
152		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2H-吡啶并[3,4-b]吡啶-5-基)-N-(5-(1-(4-乙基哌嗪-1-基)乙基)吡啶-2-基)-5-氟嘧啶-2-胺	MS-ESI (m/z): 518 [M + 1] ⁺

[0571]

实施例	结构式	名称	数据
153		<i>N</i> -(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 433 [<i>M</i> + 1] ⁺
154		<i>N</i> -(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-甲基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 447 [<i>M</i> + 1] ⁺
155		<i>N</i> -(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-乙基-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 461 [<i>M</i> + 1] ⁺
156		4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-5-氟- <i>N</i> -(5-(吗啉甲基)吡啶-2-基)嘧啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 477 [<i>M</i> + 1] ⁺
[0572] 157		3-(4-(((4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-基)丙腈	MS-ESI (<i>m/z</i>): 529 [<i>M</i> + 1] ⁺
158		<i>N</i> -(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 516 [<i>M</i> + 1] ⁺
159		<i>N</i> -(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(1-甲基哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 530 [<i>M</i> + 1] ⁺
160		<i>N</i> -(4-(3-(叔丁基)-2-甲基-2 <i>H</i> -吡啶并[3,4- <i>b</i>]吡啶-5-基)-5-氟嘧啶-2-基)-6-(1-乙基哌啶-4-基)-5,6,7,8-四氢-1,6-萘啶-2-胺	MS-ESI (<i>m/z</i>): 544 [<i>M</i> + 1] ⁺

[0573] 细胞增殖检测

[0574] 为检测化合物对CDK4/6激酶的体外抑制作用,建立了基于BE (2) -C细胞的检测方法。本方法中,通过检测对BE (2) -C细胞增殖的抑制作用,测定化合物对CDK4/6的抑制活性。将BE (2) -C细胞以5000/孔接种至96孔培养板中,每孔加150μl培养基。化合物稀释:用DMSO将每种化合物稀释成20mM浓度作为储存液,加药当天,用培养基现用现配成4倍终浓度的工作液。在BE (2) -C细胞接种24小时后,每孔加入50μl化合物工作液(每个化合物做复孔)。孵育72小时后用MTS方法测定细胞增殖活性。

[0575] 根据上述的生物学活性测试方法对制备的化合物进行测试。结果如表3所示。

[0576] 表3

[0577]

实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)	实施例	IC ₅₀ (nM)
-----	-----------------------	-----	-----------------------	-----	-----------------------	-----	-----------------------

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