

稠三环类细胞周期蛋白-依赖性激酶抑制剂及其制备方法和医药用途

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种稠三环类细胞周期蛋白-依赖性激酶抑制剂及其制备方法、组合物和医药用途。

背景技术

细胞周期蛋白-依赖性激酶(CDK)是重要的细胞酶，其在调节真核细胞分裂和增殖中发挥重要作用。细胞周期蛋白-依赖性激酶催化单元被称为细胞周期蛋白的调节亚基激活。已经鉴定出至少 16 种哺乳动物细胞周期蛋白(*Annu. Rev. Pharmacol.Toxicol.* (1999) 39:295-312)。细胞周期蛋白 B/CDK1、细胞周期蛋白 A/CDK2、细胞周期蛋白 E/CDK2、细胞周期蛋白 D/CDK4、细胞周期蛋白 D/CDK6 和可能的其他 heterodynes 是细胞周期进展的重要调节因子。细胞周期蛋白/CDK heterodynes 的其他功能包括转录调节、DNA 修复、分化和凋亡(*Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* (1997) 13:261-291)。

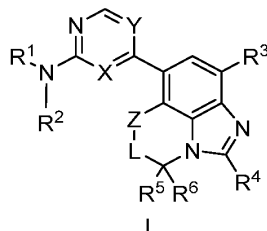
近年来，乳腺癌治疗领域最大的进展无疑是 CDK4/6 单用或联合内分泌治疗在激素受体阳性晚期乳腺癌，如帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)和玻玛西尼(abemaciclib)已被批准与芳香酶抑制剂组合用于治疗绝经后妇女的激素受体(HR)-阳性、人类表皮生长因子受体 2(HER2)-阴性晚期或转移性乳腺癌，并且帕博西尼和玻玛西尼(abemaciclib)已被批准与氟维司群组合用于在内分泌疗法后疾病进展后治疗绝经后妇女的激素受体(HR)-阳性、人类表皮生长因子受体 2(HER2)-阴性晚期或转移性乳腺癌(*Nature Reviews* (2016) 13:417-430、*J Clin Oncol* 2017, 35, 2875-2884)。尽管 CDK4/6 抑制剂在雌激素受体 ER 阳性转移性乳腺癌中显示出显著的临床功效，但与其他激酶一样，它们的作用可能随着时间的推移被原发性或获得性抗性的发展限制。

用 CDK4 / 6 抑制剂治疗已在临床中被证明会导致不良反应，例如胃肠道和/或血液学毒性，并且随着时间的流逝可能会产生获得性耐药。新兴数据表明，细胞周期蛋白 D3-CDK6 可能与所观察到的血液学毒性有关。(Malumbres 等人, *Mammalian Cells Cycle without the D-Type Cyclin-Dependent Kinases Cdk4 and Cdk6*, (2004) *Cell* 118 (4) : 493-504; Sicinska 等人, *Essential Role for Cyclin D3 in Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Driven Expansion of Neutrophil Granulocytes* (2006), *Mol. Cell Biol* 26 (21) : 8052-8060; Cooper 等人, *A unique function for cyclin D3 in early B cell development*, (2006), *Nat. Immunol.* 5 (7) : 489-497)。CDK4 已被确定为许多乳腺癌中的单一致癌驱动因子。因此，由于与双重 CDK4 / 6 抑制剂相比潜在的更高和/或连续的剂量，CDK4 选择性抑制剂可提供改善的安全性或增强的总体功效，故开发 CDK4 选择性高的分子，在临床

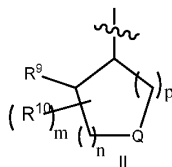
上有实际应用价值。WO2019207463A 公开了一类细胞周期蛋白-依赖性激酶抑制剂。

发明内容

5 本公开提供一种式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中， R^1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-8} 环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-8} 环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^a 取代；



10 R^2 为式 II 的结构： R^9 选自 H、OH 和 NH_2 ，所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 R^a 或 $R^{a'}$ 取代；

R^{10} 各自独立地选自 OH、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 取代；

15 Q 为 NR^{11} 或 O；

或者 Q 为 $CR^{12}R^{13}$ ，其中 R^{12} 、 R^{13} 与其连接的碳原子形成 3-12 元的含有 NR^{11} 中的 N 或 O 作为环原子的杂环烷基，所述杂环烷基任选被一个或多个 R^{10} 取代；

20 R^{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SO_2R^c 、 $SO_2NR^dR^e$ 、 COR^f 、 $COOR^f$ 和 $CONR^gR^h$ ，所述的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基各自独立地任选被选自 R^a 、 R^b 、 SO_2R^c 、 $SO_2NR^dR^e$ 、 COR^f 、 $COOR^f$ 和 $CONR^gR^h$ 的一个或多个取代基取代；

m 为 0、1 或 2；

n 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 1、2 或 3；

X 为 N 或 CH；

25 Y 为 N 或 CR^7 ， R^7 选自 H、F、Cl、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基，所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基各自独立地任选被一个或多个 R^a 取代；

R^3 选自 H、F、Cl、CN、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ；

R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基，所述的

C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个R^b或氘取代；

Z为O或CHR⁸，R⁸选自氢原子、氘原子和卤素；

L为-(CH₂)_q，所述-(CH₂)_q-任选被选自氘、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基和3-12元杂环烷基的一个或多个取代基取代，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基和3-12元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个R^b或氘取代；
q为1、2、3或4；

R⁵和R⁶各自独立选自H、氘、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基和3-12元杂环烷基，所述C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基和3-12元杂环烷基各自独立地被一个或多个R^b或氘取代；

R^a和R^b各自独立地选自H、OH、CN、卤素（氟、氯、溴、碘）、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12元杂环烷基和NR^{a'}R^{a''}取代，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基各自独立地任选被选自NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基的一个或多个取代基取代；

R^{a'}和R^{a''}各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基各自独立地任选被选自NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基的一个或多个取代基取代；

或者R^{a'}、R^{a''}与它们连接的N原子一起形成3-12元杂环烷基，所述3-12元杂环烷基任选被选自卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基的一个或多个取代基取代；

R^c、R^d和R^e各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基和C₁₋₆卤代烷基；

R^f选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基，所述C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基各自独立地任选被选自NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和3-12元杂环烷基的一或多个取代基取代；

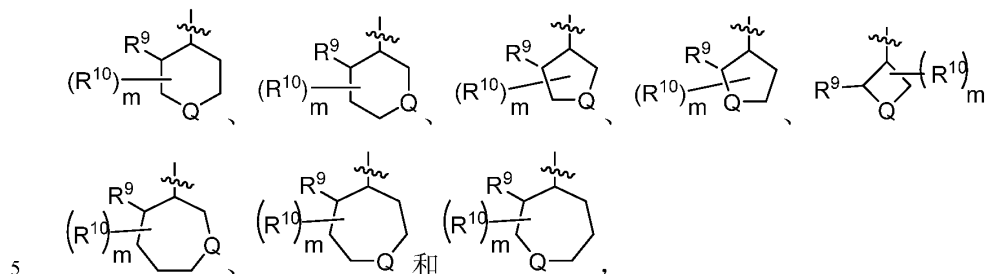
R^g和R^h各自独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基和C₃₋₈环烷基，所述C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基和C₃₋₈环烷基各自独立地任选被一个或者多个R^a或R^b取代。

可选的实施方案中，本公开提供的式I所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中R¹为H或C₁₋₆烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式I所示的化合物或其药学上可接受的盐，

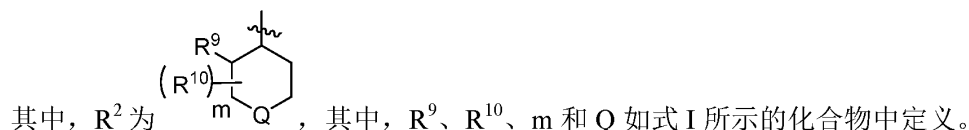
其中 R^1 为 H。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^2 选自

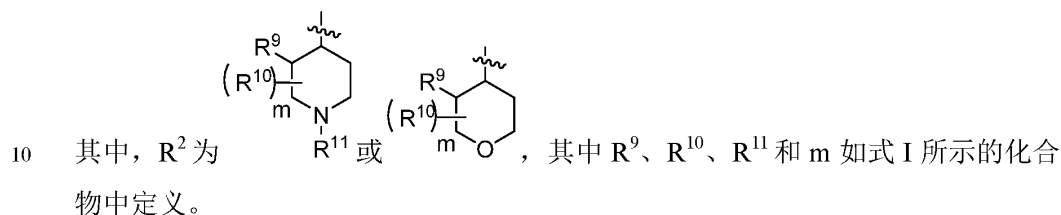


其中， R^9 、 R^{10} 、 m 和 Q 如式 I 所示的化合物中定义。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^9 为 OH 或 NH_2 ，所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 $R^{a'}$ 或 $R^{a''}$ 取代， $R^{a'}$ 和 $R^{a''}$ 各自独立地为 C_{1-6} 烷基。

15 可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^9 为 OH。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R^9 为 NH_2 。

20 可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 X 为 N。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Y 为 CR^7 ； R^7 选自 H、F、Cl 和 C_{1-6} 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 选自 H、F 和 Cl。

25 可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基；所述的

C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代, R^b 选自 H、OH、CN、卤素(氟、氯、溴、碘)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R⁴ 为 C₁₋₆ 烷基, 所述的 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^b 或氘取代, R^b 选自 OH、CN、卤素(氟、氯、溴、碘)、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烷氧基和 C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R⁴ 为 C₁₋₆ 烷基, 所述的 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个 R^b 或氘取代, R^b 选自 OH、CN 和卤素(氟、氯、溴、碘)。

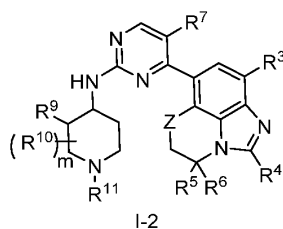
可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 L 为 -(CH₂)_q-, q 选自 1 或 2; 所述 -(CH₂)_q- 任选被选自氘、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 3-12 元杂环烷基的一或多个取代基取代。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, L 为 -(CH₂)_q-, q 选自 1; 所述 -(CH₂)_q- 任选被选自氘、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₆ 烷氧基和 3-12 元杂环烷基的一或多个取代基取代。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 L 为 -(CH₂)_{qa}-, q 选自 1; 所述 -(CH₂)_{qa}- 任选被一个或多个氘的取代基取代。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R⁵ 和 R⁶ 各自独立选自 H、氘、CN、卤素、C₁₋₆ 烷基和 C₃₋₈ 环烷基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中 R⁹ 为 OH 或 NH₂, 所述 NH₂ 任选被 1 或 2 个 R^{a'} 或 R^{a''} 取代, R^{a'} 和 R^{a''} 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基;

R¹⁰ 各自独立地选自 H、OH、卤素、CN、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基和 C₁₋₆ 卤代烷氧基;

m 为 0、1 或 2;

R¹¹ 选自 SO₂R^c、SO₂NR^dR^e、COR^f、COOR^f 和 CONR^gR^h;

R^c、R^d 和 R^e 各自独立地选自 H、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基和 C₁₋₆ 卤代烷基;

R^f 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基；

R^g 、 R^h 各自独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-8} 环烷基；

R^7 选自 H、F、Cl 和 C_{1-6} 烷基；

5 R^3 选自 H、F 和 Cl；

R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基；所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代， R^b 选自 H、OH、CN 和卤素（氟、氯、溴、碘）；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、氘、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基；

10 Z 为 O 或 CHR^8 ， R^8 选自氢原子、氘原子和卤素。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐 2，其中 Z 为 O。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，为式 I-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 Z 为 CHR^8 ， R^8 选自氢原子、
15 氘原子和卤素。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中 R^9 为 OH 或 NH_2 ，所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 $R^{a'}$ 或 $R^{a''}$ 取代， $R^{a'}$ 和 $R^{a''}$ 各自独立地为 C_{1-6} 烷基；

20 m 为 0；

R^{11} 为 SO_2R^c ；

R^c 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

R^7 选自 H、F、Cl 和 C_{1-6} 烷基；

R^3 选自 H、F 和 Cl；

25 R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；所述的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代； R^b 选自 H、OH、CN 和卤素（氟、氯、溴、碘）；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、氘、CN、卤素和 C_{1-6} 烷基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐
30 为式 I-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中 R^9 为 OH；

m 为 0；

R^{11} 为 SO_2R^c ；

R^c 为 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

35 R^7 为 F 或 Cl；

R^3 为 F 或 Cl;

R^4 为 H 或 C_{1-6} 烷基, 所述的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^b 或氧取代, R^b 选自 H、OH、CN 和卤素 (氟、氯、溴、碘);

R^5 和 R^6 各自独立为 H 或 C_{1-6} 烷基。

5 可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐,

其中 R^9 为 OH;

m 为 0;

R^{11} 为 SO_2R^c ;

10 R^c 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基;

R^7 为 F 或 Cl;

R^3 为 F 或 Cl;

R^4 为 H 或 C_{1-6} 烷基, 所述的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^b 或氧取代, R^b 为 H 或 OH;

15 R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐,

其中 R^9 为 OH;

20 m 为 0;

R^{11} 为 SO_2R^c ;

R^c 选自甲基、乙基和正丙基;

R^7 为 F 或 Cl;

R^3 为 F 或 Cl;

25 R^4 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基, 所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基各自独立地任选被一个或多个 R^b 取代, R^b 为 H 或 OH;

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

30 可选的实施方案中, 本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-2 所示的化合物或其药学上可接受的盐,

其中 R^9 为 OH;

m 为 0;

R^{11} 为 SO_2R^c ;

35 R^c 为甲基;

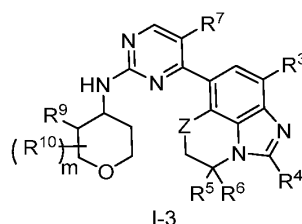
R^7 为 F 或 Cl;

R^3 为 F 或 Cl;

R^4 选自 H、甲基、乙基、正丙基和异丙基;

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基和异丙基。

- 5 可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，



其中 R^9 为 OH 或 NH_2 ，所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 $R^{a'}$ 或 $R^{a''}$ 取代， $R^{a'}$ 和 $R^{a''}$ 各自独立地为 C_{1-6} 烷基；

- 10 R^{10} 各自独立地选自 OH、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基；

m 为 0、1 或 2；

R^7 选自 H、F、Cl 和 C_{1-6} 烷基；

R^3 选自 H、F 和 Cl；

- 15 R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基，所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代； R^b 选自 H、OH、CN 和卤素（氟、氯、溴、碘）；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、氘、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基；

Z 为 O 或 CHR^8 ， R^8 选自氢原子、氘原子和卤素。

- 20 可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， Z 为 O。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中， Z 为 CHR^8 ， R^8 为氢原子、氘原子或卤素。

- 25 可选的实施方案中，本公开提供的本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中 R^9 为 OH 或 NH_2 ，所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 $R^{a'}$ 或 $R^{a''}$ 取代， $R^{a'}$ 和 $R^{a''}$ 各自独立地为 C_{1-6} 烷基；

m 为 0；

- 30 R^7 选自 H、F、Cl 和 C_{1-6} 烷基；

R^3 选自 H、F 和 Cl；

R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基；所述的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代， R^b 选自 H、OH、CN 和卤素（氟、氯、溴、碘）；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、氘、CN、卤素和 C_{1-6} 烷基。

5 可选的实施方案中，本公开提供的本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中 R^9 为 OH；

m 为 0；

R^7 为 F 或 Cl；

10 R^3 为 F 或 Cl；

R^4 为 H 或 C_{1-6} 烷基，所述的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^b 或氘取代， R^b 选自 H、OH、CN 和卤素（氟、氯、溴、碘）；

R^5 和 R^6 各自独立为 H 或 C_{1-6} 烷基。

15 可选的实施方案中，本公开提供的本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中 R^9 为 OH；

m 为 0；

R^7 为 F 或 Cl；

R^3 为 F 或 Cl；

20 R^4 为 H 或 C_{1-6} 烷基，所述的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^b 或氘取代， R^b 为 H 或 OH；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

25 可选的实施方案中，本公开提供的本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中 R^9 为 OH；

m 为 0；

R^7 为 F 或 Cl；

R^3 为 F 或 Cl；

30 R^4 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基，所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基各自独立地任选被一个或多个 R^b 取代； R^b 为 H 或 OH；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

35 可选的实施方案中，本公开提供的本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学

上可接受的盐为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐，

其中 R^9 为 OH；

m 为 0；

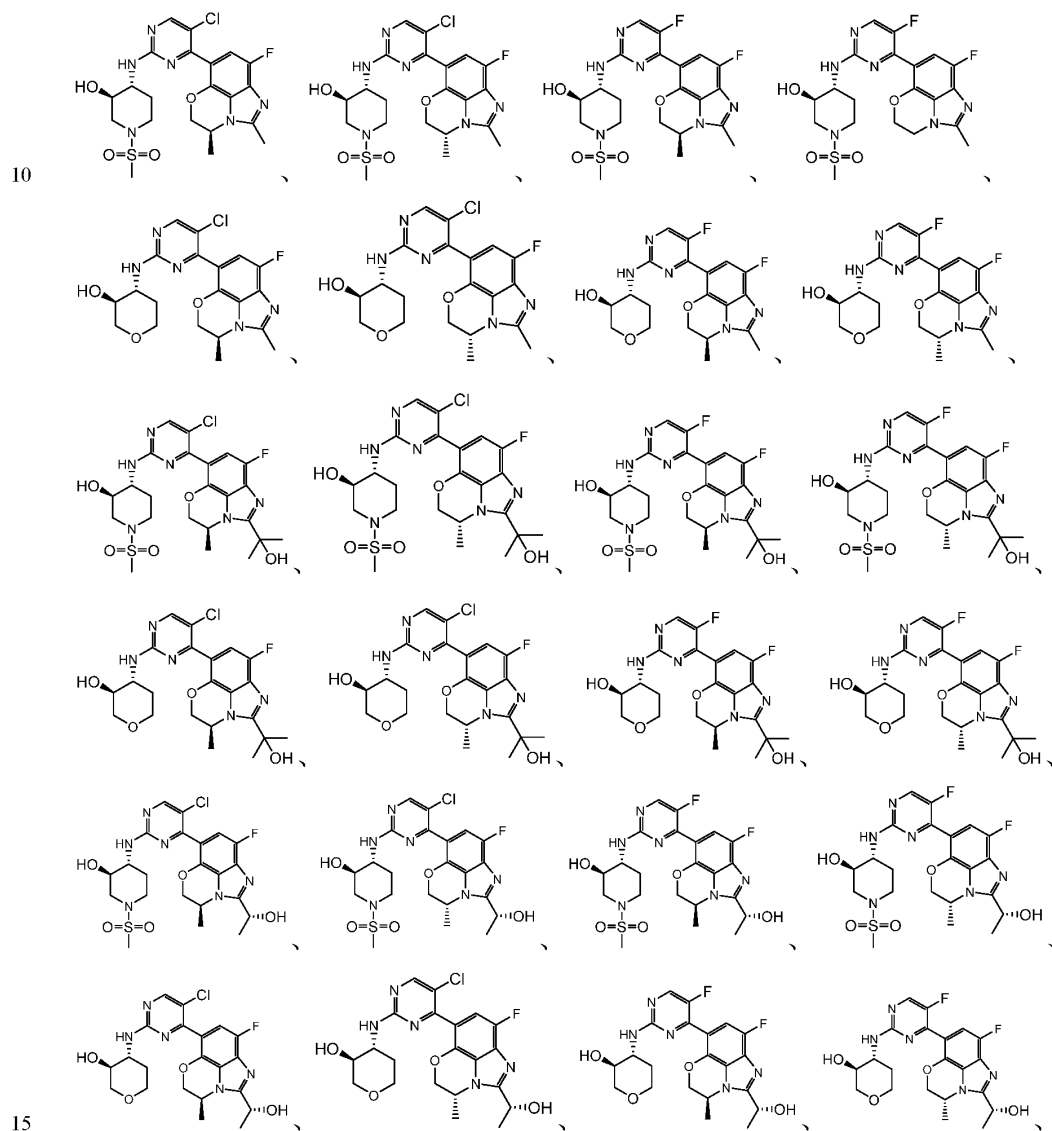
R^7 为 F 或 Cl；

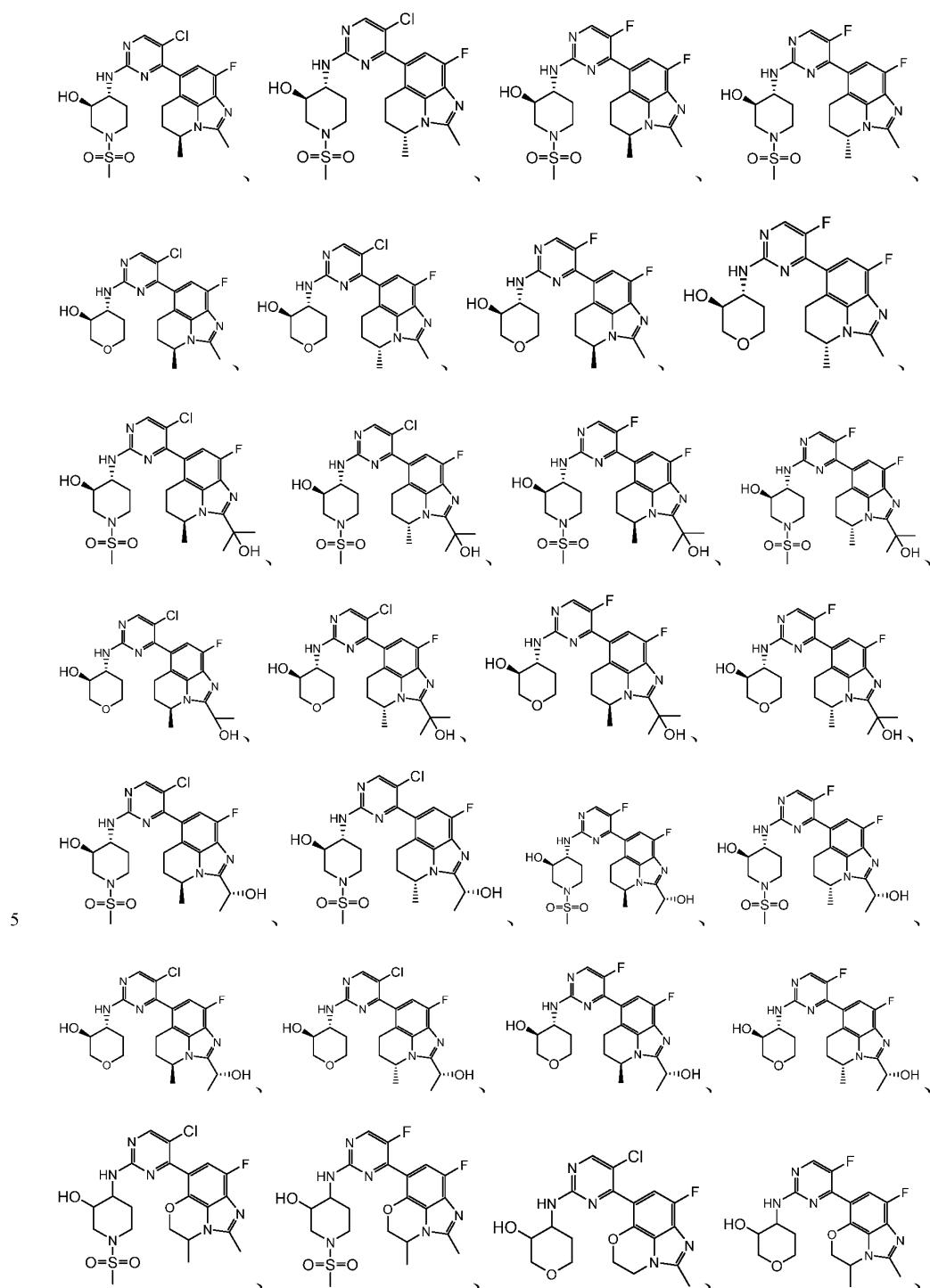
5 R^3 为 F 或 Cl；

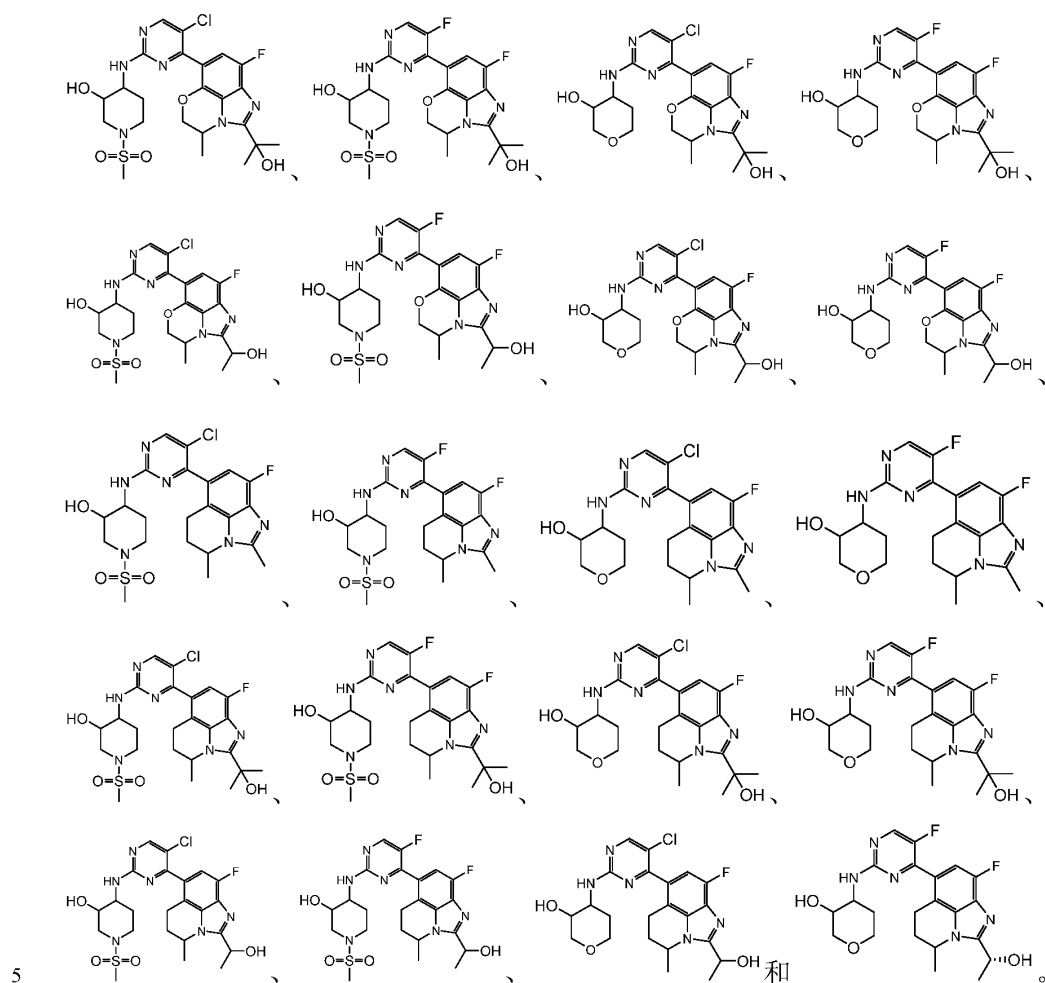
R^4 选自 H、甲基、乙基、正丙基和异丙基；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基和异丙基。

可选的实施方案中，本公开提供的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐选自







本公开另一方面提供一种前述式 I、I-2、I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐的同位素取代物，在可选的实施方案中，所述同位素取代物为氘原子取代物。

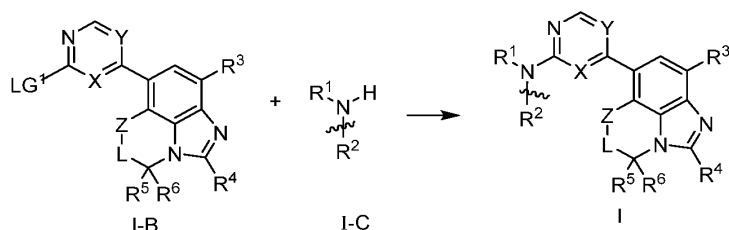
10 可选的实施方案中，式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述氘原子的丰度大于 20%。

可选的实施方案中，式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述氘原子的丰度大于 50%。

可选的实施方案中，式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述氘原子的丰度大于 90%。

15 可选的实施方案中，式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，所述氘原子的丰度大于 95%。

本公开还提供制备式 I 所示化合物的方法，包括式 I-B 所示化合物与式 I-C 所示化合物反应以形成式 I 化合物的步骤，



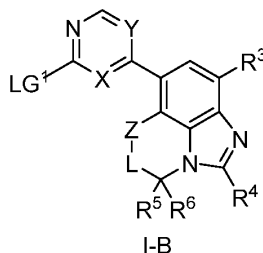
其中, LG^1 为离去基团, 所述离去基团优选卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

X 、 Y 、 Z 、 L 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如式 I 所示化合物中定义。

在一些实施方案中, 所述反应在催化剂存在下进行, 所述催化剂为金属钯或金属镍。

在一些实施方案中, 所述催化剂选自钯/碳、雷尼镍、四-三苯基膦钯、二氯化钯、醋酸钯、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯、1,1'-[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯、三(二亚苄基丙酮)二钯和 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯, 优选 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯和 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯。

本公开另一方面提供一种式 I-B 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中, LG^1 为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

X 、 Y 、 Z 、 L 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 如式 I 所示化合物中定义。

本公开中还提供了一种药物组合物, 包括至少一种治疗有效量的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物以及药学上可接受的赋形剂。

在一些实施方案中, 所述的药物组合物的单位剂量为 0.001mg-1000mg。

在某些实施方案中, 基于组合物的总重量, 所述的药物组合物含有 0.01-99.99% 的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物。

在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 0.1-99.9% 的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物。。

在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 0.5%-99.5% 的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物。

在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 1%-99% 的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物。

在某些实施方案中, 所述的药物组合物含有 2%-98% 的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物。

在某些实施方案中,基于组合物的总重量,所述的药物组合物含有 0.01%-99.99% 的药学上可接受的赋形剂。

在某些实施方案中,所述的药物组合物含有 0.1%-99.9%的药学上可接受的赋形剂。

5 在某些实施方案中,所述的药物组合物含有 0.5%-99.5%的药学上可接受的赋形剂。

在某些实施方案中,所述的药物组合物含有 1%-99%的药学上可接受的赋形剂。

在某些实施方案中,所述的药物组合物含有 2%-98%的药学上可接受的赋形剂。

本公开还提供一种预防和/或治疗与细胞周期蛋白-依赖性激酶相关疾病的方法,其包括向需要其的患者施用治疗有效量的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物、或前述药物组合物。

本公开还提供一种预防和/或治疗癌症的方法,其包括向需要其的患者施用治疗有效量的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物、或前述药物组合物。

15 本公开还提供了前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物、或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗与细胞周期蛋白-依赖性激酶相关疾病的药物中的用途。

本公开还提供了前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物、或前述药物组合物在制备用于预防和/或治疗与癌症的药物中的用途。

20 可选的实施方案中,所述与细胞周期蛋白-依赖性激酶相关疾病选自细胞增殖性疾病、癌症和免疫性疾病。

本公开中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌(包括 NSCLC、SCLC、鳞状细胞癌或腺癌)、食道癌、头颈癌、肠癌、肾癌(包括 RCC)、肝癌(包括 HCC)、胰腺癌、胃癌和甲状腺癌。

可选的实施方案中,本公开中所述的细胞周期蛋白-依赖性激酶为 CDK4。

本公开另一方面提供一种前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物用作药物的用途。

30 本公开提供的前述式 I、I-2、I-3 所示化合物或其药学上可接受的盐或前述同位素取代物,或前述药物组合物,降低了胃肠道和/或血液学毒性。

另一方面,本公开中所述化合物可药用盐为无机盐或有机盐。

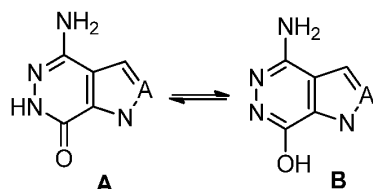
本公开化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本公开设想所有的这类化合物,包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体,及其外消旋混合物和其他混合物,例如对映异构体或非对映体富集的混合物,所有这些混合物都属于本公开的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物,

均包括在本公开的范围之内。本公开的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本公开所述化合物的化学结构中，键“/”表示未指定构型，即如果化学结构中存在手性异构体，键“/”可以为“\”或“/”，或者同时包含“\”和“/”两种构型。键“~”表示未指定构型，包括顺式(E)或反式(Z)构型。

本公开的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本公开的范围之内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺、内酰胺-内酰亚胺异构化。内酰胺-内酰亚胺平衡实例是在如下所示的 A 和 B 之间。



本公开中的所有化合物可以被画成 A 型或 B 型。所有的互变异构形式在本公开的范围之内。化合物的命名不排除任何互变异构体。

本公开还包括一些与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本公开化合物。可结合到本公开化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

除另有说明，当一个位置被特别地指定为氘(D)时，该位置应理解为具有大于氘的天然丰度(其为 0.015%)至少 1000 倍的丰度的氘(即，至少 10%的氘掺入)。示例中化合物的具有大于氘的天然丰度可以是至少 1000 倍的丰度的氘、至少 2000 倍的丰度的氘、至少 3000 倍的丰度的氘、至少 4000 倍的丰度的氘、至

少 5000 倍的丰度的氘、至少 6000 倍的丰度的氘或更高丰度的氘。本公开还包括各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质,或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成,氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

术语解释:

“药学上可接受的赋形剂”包括但不限于任何已经被美国食品和药物管理局批准对于人类或家畜动物使用可接受的任何助剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增香剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

“烷基”指饱和的脂族烃基团,包括 1 至 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 12 个碳原子的烷基,更优选含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基,及其各种支链异构体等。烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-12 元杂环基等。

“烯基”包括具有 2 至 12 个碳原子的支链和直链烯烃或含有脂族烃基团的烯烃。例如“C₂₋₆ 烯基”表示具有 2、3、4、5 或 6 个碳原子的烯基。烯基的实例包括但不限于,乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基丁-2-烯基、3-甲基丁-1-烯基、1-戊烯基、3-戊烯基及 4-己烯基。烯基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-12 元杂环基等。

“炔基”包括具有 2 至 12 个碳原子的支链和直链炔基或含有脂族烃基的烯烃,或若规定指定碳原子数,则意指该特定数目。例如乙炔基、丙炔基(例如 1-丙炔基、2-丙炔基)、3-丁炔基、戊炔基、己炔基及 1-甲基戊-2-炔基。炔基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选一个或多个以下基团,独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-12 元杂环基等。

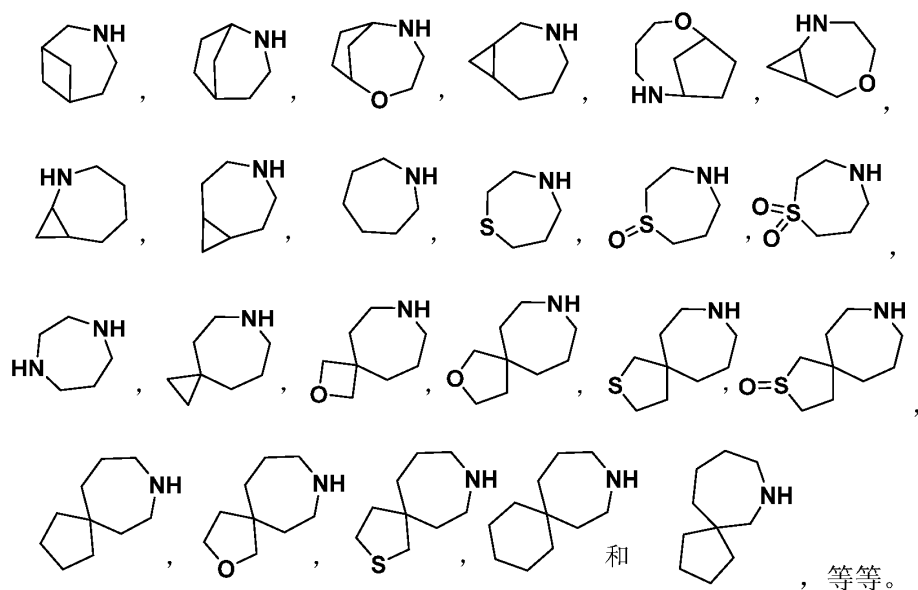
术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,环烷基环包含 3 至 20 个碳原子,优选包含 3 至 12 个碳原子,更优选包含 3 至 6 个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环

己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

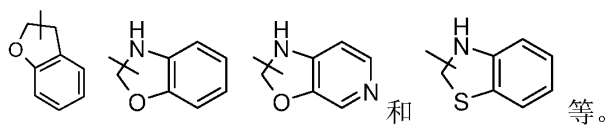
所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。

- 5 环烷基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-7} 环烷基、3-12 元杂环基等。

术语“杂环基”同样被表述为杂环烷基，指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含 3 至 20 个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整数 0 至 2) 的杂原子，但不包括 -O-O-、-O-S- 或 -S-S- 的环部分，
 10 其余环原子为碳。优选包含 3 至 12 个环原子，其中 1~4 个是杂原子；更优选包含 3 至 8 个环原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“杂环基”非限制性实例包括：
 15



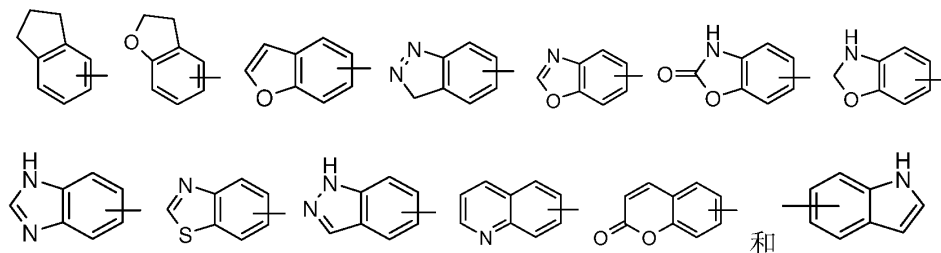
- 20 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



杂环基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧

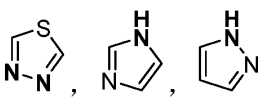
基、C₃₋₇ 环烷基、3-12 元杂环基等。

术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的 6 至 14 元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团, 优选为 6 至 12 元, 例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为芳基环, 其非限制性实例包括:

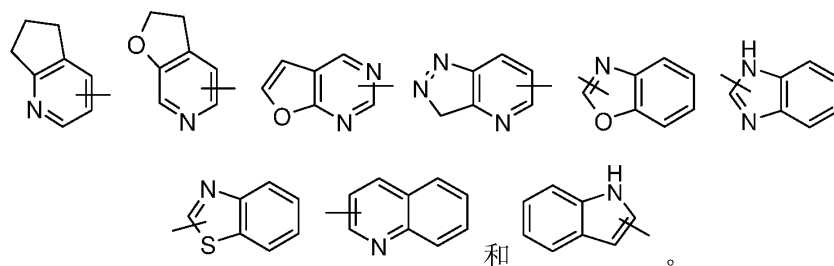


芳基可以是取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-12 元杂环基等, 优选苯基。

术语“杂芳基”指包含 1 至 4 个杂原子、5 至 14 个环原子的杂芳族体系, 其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为 6 至 12 元, 更优选为 5 元或 6 元。例如。其非限制性实例包括: 咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡唑基、噁唑基、吡

咯基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、噻二唑、吡嗪, , 等等。

所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上, 其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环, 其非限制性实例包括:



杂芳基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-12 元杂环基等。

术语“烷基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基), 其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括: 甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷基可以是任选取代的或非取代的, 当被取代时, 取代基优选为一个或多个以下基团, 其独立地选自卤素、羟基、氧代、硝基、

氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₃₋₇ 环烷基、3-12 元杂环基等。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

5 术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“氧代”指=O 取代基。

“任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上药学上可接受的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

本公开实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂，为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 位移(δ)以 10⁻⁶ (ppm)的单位给出。NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪，测定溶剂为氘代二甲基亚砷(DMSO-*d*₆)，氘代氯仿(CDCl₃)，氘代甲醇(CD₃OD)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

MS 的测定用 Shimadzu 2010 Mass Spectrometer 或 Agilent 6110A MSD 质谱仪。

HPLC 的测定使用 Shimadzu LC-20A systems、Shimadzu LC-2010HT series 或安捷伦 Agilent 1200 LC 高压液相色谱仪(Ultimate XB-C18 3.0*150mm 色谱柱或 Xtimate C18 2.1*30mm 色谱柱)。

手性 HPLC 分析测定使用 Chiralpak IC-3 100×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AD-3 50×4.6mm I.D., 3 μ m、Chiralpak AS-3

150×4.6mm I.D., 3μm、Chiralpak AS-3 100×4.6mm I.D., 3μm、ChiralCel OD-3
150×4.6mm I.D., 3μm、Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D., 3μm、ChiralCel OJ-H
150×4.6mm I.D., 5μm、Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D., 3μm 色谱柱;

薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法
5 (TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm, 薄层层析分离纯化产品采用的
规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 100~200 目、200~300 目或 300~400 目硅胶为载体。

手性制备柱使用 DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm,10μm) 或
10 Phenomenex-Amylose-1 (250mm*30mm,5μm)。

CombiFlash 快速制备仪使用 Combiflash Rf150 (TELEDYNE ISCO)。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的测定用 NovoStar 酶标仪(德国 BMG 公司)。

本公开的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成, 或可购买
自 ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学
15 科技(Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司。

实施例 1 中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。

氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

加压氢化反应使用 Parr 3916EKX 型氢化仪和清蓝 QL-500 型氢气发生器或
20 HC2-SS 型氢化仪。

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例 1 中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

实施例 1 中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20℃~30℃。

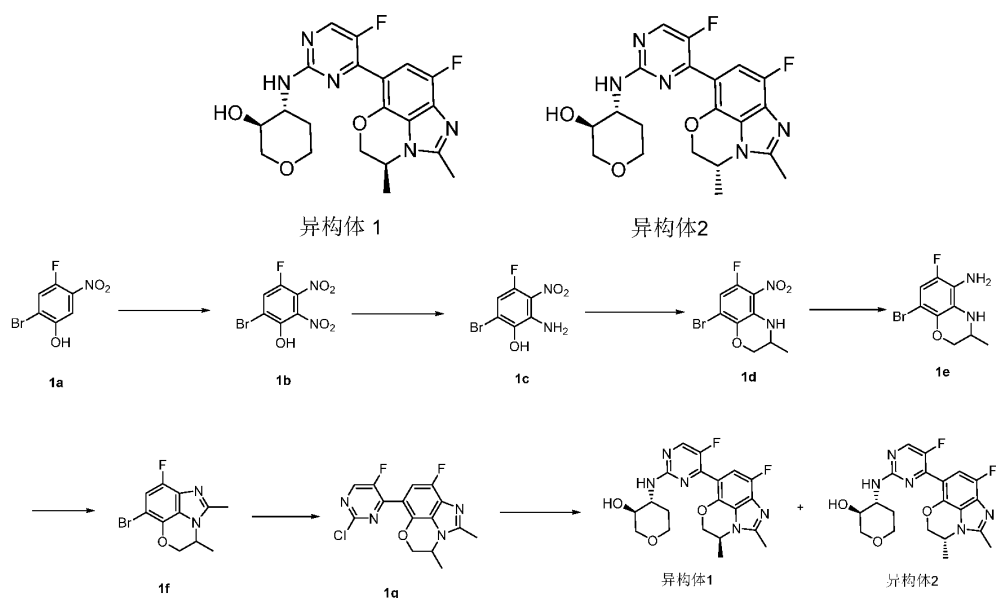
25 实施例 1 中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC),

反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱
法的展开剂体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入
少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

30 实施例 1

(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧
啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 异构体 1

(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧
啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 异构体 2



第一步

6-溴-4-氟-2,3-二硝基苯酚 **1b**

5 将化合物 **1a** (3.5 g, 14.8 mmol) 溶于 16 mL 二氯甲烷中。加入硝酸的二氯甲烷溶液(2 mol/L, 16 mL)。在室温下反应 20 分钟。将反应液倒入 50 mL 冰水中, 分离有机相, 水相用二氯甲烷萃取(50 mL×2), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 滤液减压浓缩得到标题化合物 **1b** (3.8 g, 产率: 91%)。

MS(ESI) m/z 279.0, 281.0 $[M-H]^-$

10

第二步

2-氨基-6-溴-4-氟-3-硝基苯酚 **1c**

将化合物 **1b** (3.8 g, 13.5 mmol) 溶于 60 mL 甲醇中。加入 25 mL 浓盐酸, 分批加入氯化亚锡二水合物(9.2 g, 40.6 mmol)。在室温下反应 20 分钟。将反应液浓缩, 加入 100 mL 饱和碳酸氢钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(100 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以石油醚、乙酸乙酯洗脱纯化, 得到标题化合物 **1c** (2.0 g, 产率: 59%)。

15 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以石油醚、乙酸乙酯洗脱纯化, 得到标题化合物 **1c** (2.0 g, 产率: 59%)。

MS(ESI) m/z 249.1, 251.1 $[M-H]^-$

第三步

8-溴-6-氟-3-甲基-5-硝基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪 **1d**

20 将化合物 **1c** (200 mg, 0.8 mmol) 溶于 4 mL 丙酮中并降温至 0℃。在 0℃下加入碳酸钾(121 mg, 0.9 mmol)和溴丙酮(120 mg, 0.9 mmol), 在室温下反应 2 小时。加入 20 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 滤液减压浓缩, 残余物溶于 5 mL 四氢呋喃中。加入 0.5 mL 三氟乙酸, 分批加入氰基硼氢化钠 (75 mg, 1.2 mmol)。在室温下反应 2 小时。将反应液倒入

25 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸

钠干燥，过滤，收集滤液，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以石油醚、乙酸乙酯洗脱纯化，得到标题化合物 **1d** (160 mg，产率：69%)。

MS(ESI) m/z 291.2, 293.2 $[M+H]^+$

第四步

5 8-溴-6-氟-3-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-胺 **1e**

将化合物 **1d** (160 mg, 0.5 mmol)溶于 4 mL 甲醇中。加入 2 mL 浓盐酸，分批加入氯化亚锡二水合物(496 mg, 2.2 mmol)。在室温下反应 2 小时。将反应液倒入 20 mL 饱和碳酸氢钠溶液中，用乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，收集滤液，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱色谱法以石油醚、乙酸乙酯洗脱纯化，得到标题化合物 **1e** (105 mg，产率：73%)。

MS(ESI) m/z 261.3, 263.3 $[M+H]^+$

第五步

6-溴-8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯 **1f**

将化合物 **1e** (105 mg, 0.4 mmol)溶于 2 mL 浓盐酸中。加入 0.5 mL 乙酸，在 120℃下反应 2 小时。将反应液浓缩，加入 30 mL 饱和碳酸氢钠溶液，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，过滤，收集滤液，滤液减压浓缩，残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到标题化合物 **1f** (17 mg，产率：15%)。

MS(ESI) m/z 241.3, 243.3 $[M+H]^+$

第六步

20 6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯 **1g**

氮气氛围下，依次将化合物 **1f** (40 mg, 0.14 mmol)、联硼酸频那醇酯 (57 mg, 0.22 mmol)、醋酸钾(29 mg, 0.29 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (21 mg, 0.03 mmol)溶于 2 mL 1,4-二氧六环中。100℃条件下反应 1 小时。反应液冷却至室温，加入 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷酰金刚烷(8 mg, 0.03 mmol)、碳酸钾 (41 mg, 0.29 mmol)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(35 mg, 0.21 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(26 mg, 0.03 mmol)和 0.5 mL 水，80℃条件下反应 1 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤液，减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到标题化合物 **1g** (18 mg，产率：38%)。

MS(ESI) m/z 337.2 $[M+H]^+$

第七步

30 (3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 异构体 1

(3S,4R)-4-((5-氟-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 异构体 2

35 氮气氛围下，依次将化合物 **1g** (18 mg, 0.05 mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(7.5 mg, 0.06 mmol)、(S)-(-)-2,2"-双(二苯基膦基)-1,1"-联萘(6.2 mg, 0.01 mmol)、

醋酸铯(2.2 mg, 0.01 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中。加入碳酸铯(41 mg, 0.13 mmol), 80℃条件下反应 1 小时。

反应液冷却至室温, 过滤, 收集滤液, 减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到粗品混合物, 粗品通过手性拆分(柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μm), 条件: 45% EtOH (0.1% NH₃·H₂O)在 CO₂ 中; 流速: 80 mL/min)得到异构体 1 (3.8 mg, 产率: 17%)和异构体 2 (4.4 mg, 产率: 20%)。

分析方法

柱: DAICEL CHIRALPAK AD-3 (150mm*4.6mm, 3 μm) ;

条件: CO₂ 条件下, 40% EtOH (0.05% DEA);

流速: 2.5 mL/min;

ABPR: 1500 psi;

温度: 35 °C。

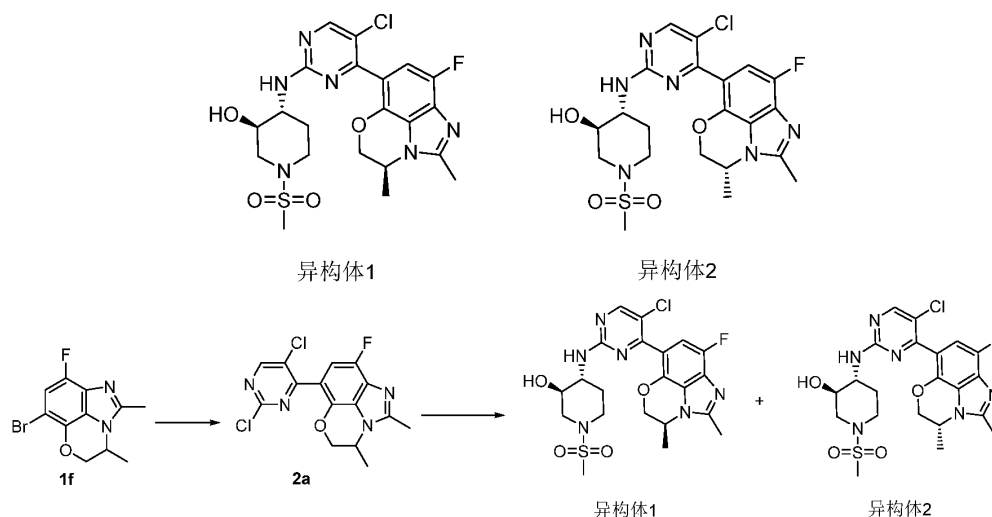
将保留时间为 2.903 min 的化合物定义为异构体 1; MS(ESI) m/z 418.3[M+H]⁺

将保留时间为 3.997 min 的化合物定义为异构体 2; MS(ESI) m/z 418.3[M+H]⁺

实施例 2

(3R,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1-(甲磺酰)哌啶-3-醇 异构体 1

(3R,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-1-(甲磺酰)哌啶-3-醇 异构体 2



第一步

6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯 2a

氮气氛围下, 依次将化合物 1f (50 mg, 0.18 mmol)、联硼酸频那醇酯 (67 mg, 0.26 mmol)、醋酸钾(37 mg, 0.38 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (26

mg, 0.04 mmol)溶于 2 mL 1,4-二氧六环中。100℃条件下反应 1 小时。反应液冷却至室温,加入 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷酰金刚烷(10 mg, 0.04 mmol)、碳酸钾 (51 mg, 0.37 mmol)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(52 mg, 0.28 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(32 mg, 0.04 mmol)和 0.5 mL 水, 80℃条件下反应 1 小时。反应液冷却至
5 室温,过滤,收集滤液,减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到标题化合物 **2a** (30 mg, 产率: 48%)。
MS(ESI) m/z 353.1 [M+H]⁺

第二步

(3R,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈烯-6-基)嘧
10 啶-2-基)氨基)-1-(甲磺酰)哌啶-3-醇 异构体 1
(3R,4R)-4-((5-氯-4-(8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茈烯-6-基)嘧
啶-2-基)氨基)-1-(甲磺酰)哌啶-3-醇 异构体 2

氮气氛下,依次将化合物 **2a** (30 mg, 0.08 mmol)、(3R,4R)-4-氨基-1-(甲磺酰)
哌啶-3-醇(19.4 mg, 0.10 mmol, 采用专利申请“WO 2019/207463 A1”公开的方法制
15 备而得)、(S)-(-)-2,2"-双(二苯膦基)-1,1"-联萘(10 mg, 0.02 mmol)、醋酸钯(4.4 mg,
0.02 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中。加入碳酸铯(52 mg, 0.16 mmol), 80℃条件下反
应 1 小时。反应液冷却至室温,过滤,收集滤液,减压浓缩后残余物用 C-18 反相
色谱法纯化得到粗品混合物,粗品通过手性拆分(柱: DAICEL CHIRALCEL OD-H
(250 mm * 30 mm, 5 μm), 50% EtOH (0.1% NH₃·H₂O)在 CO₂ 中; 流速: 80 mL/min)
20 得到异构体 1 (4.4 mg, 产率: 10%)和异构体 2 (3.3 mg, 产率: 8%)。

分析方法

柱: DAICEL CHIRALPAK AD-3 (50 mm * 4.6 mm, 3 μm);

流动相: A: CO₂ B:异丙醇(0.05% DEA), 梯度: 2 min 内 5%至 40%的 B, 维持
40%的 B 1.2 min, 然后 5%的 B 0.8 min;

25 流速: 4 mL/min;

ABPR: 1500 psi;

温度: 35 °C。

将保留时间为 2.094 min 的化合物定义为异构体 1;

MS(ESI) m/z 511.3[M+H]⁺

30 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.38 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.91 (br d, J=11.0
Hz, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.86 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.24 (br d,
J=10.8 Hz, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.48 (br d, J=13.6 Hz, 1H), 2.89 (s,
3H), 2.69 - 2.63 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.24 (br s, 2H), 1.18 -
1.04 (m, 1H)。

35 将保留时间为 2.499 min 的化合物定义为异构体 2;

MS(ESI) m/z 511.3[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.38 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.91 (br d, J=11.5

Hz, 1H), 5.21 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 4.86 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=1.8, 11.5 Hz, 1H), 4.36 (t, J=5.0 Hz, 2H), 4.24 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.59 (br d, J=8.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.67 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.24 (br s, 1H)。

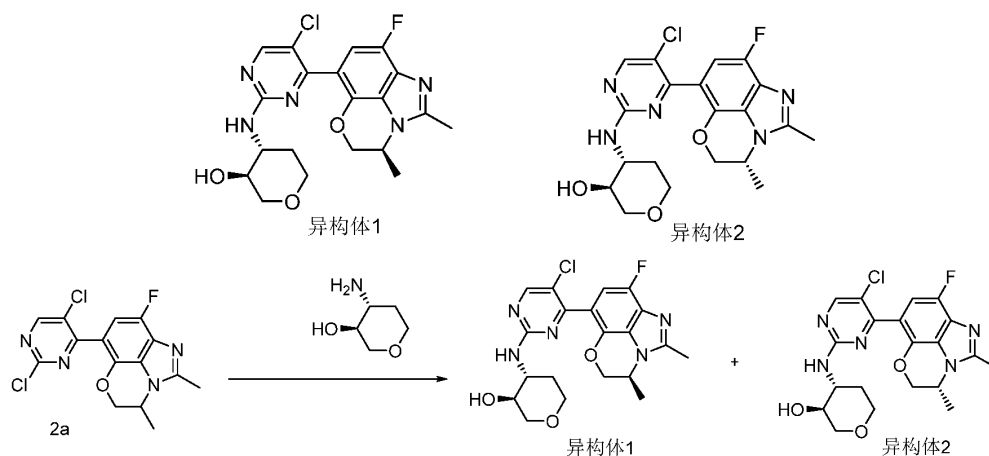
5

实施例 3

(3S,4R)-4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 异构体 1

(3S,4R)-4-((5-氯-4-((R)-8-氟-2,3-二甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 异构体 2

10



氮气氛下,依次将化合物 2a (55 mg, 0.16 mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-吡喃-3-醇(18 mg, 0.16 mmol)、(S)-(-)-2,2'-双(二苯膦基)-1,1'-联萘(20 mg, 0.03 mmol)、醋酸钨(6.7 mg, 0.03 mmol)溶于 3 mL 四氢呋喃中。加入碳酸铯(104 mg, 0.32 mmol), 85℃条件下反应 3 小时。反应液冷却至室温,过滤,收集滤液,减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到粗品混合物。粗品通过手性拆分[柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm,10μm), 条件: 0.1%NH₃·H₂O IPA, 以 B:45%开始; 以 B: 45%结束; 流速(ml/min):70)]得到异构体 1 (6.2 mg, 产率:9.2%)和异构体 2(7.7 mg, 产率: 11%)。

20

分析方法

柱: DAICEL CHIRALCEL OD-3 (100 mm * 4.6 mm, 3 μm);

流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.05% DEA), 梯度: 4 min 内 5%至 40%的 B, 维持 40% 的 B 2.5 min, 然后 5%的 B 1.5 min;

25

流速: 2.8 mL/min;

ABPR: 1500 psi;

温度: 35 °C。

将保留时间为 3.518 min 的化合物定义为异构体 1;

MS(ESI) m/z 434.3[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.37 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.90 (d, J=11.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.86 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 4.48 (dd, J=1.6, 11.7 Hz, 1H), 4.24 (br d, J=9.3 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (br t, J=10.2 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

将保留时间为 4.165 min 的化合物定义为**异构体 2**；

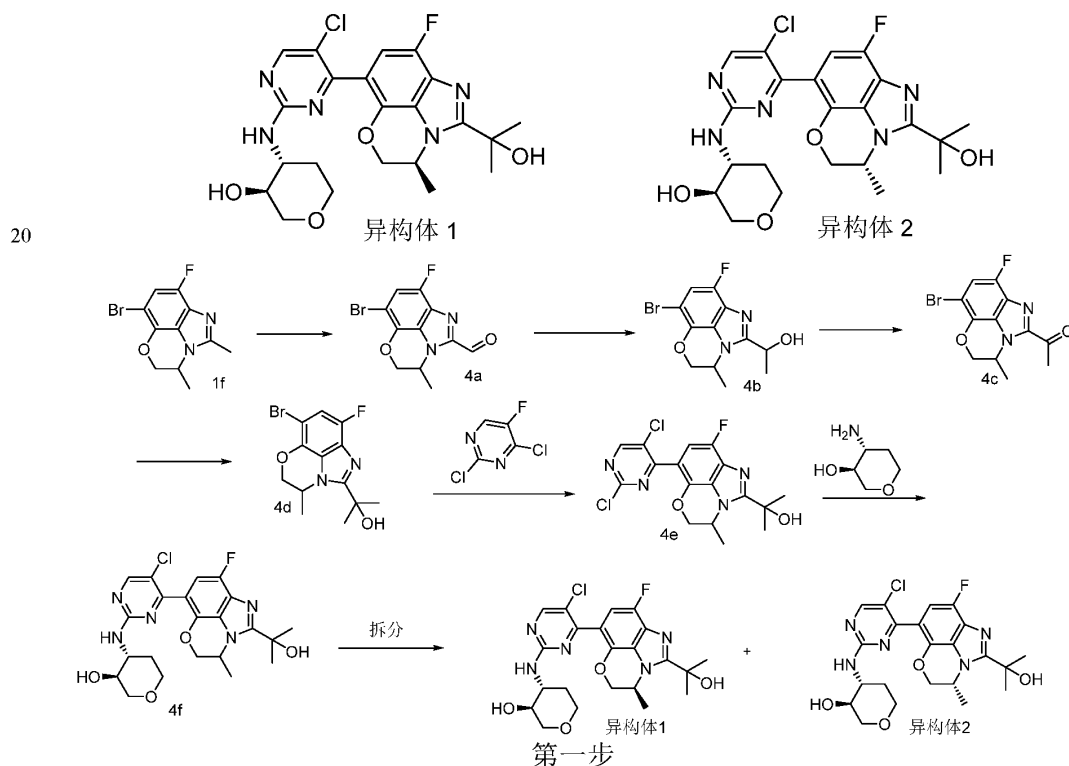
MS(ESI) m/z 434.3[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.37 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 6.91 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.86 (br d, J=6.5 Hz, 1H), 4.47 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 4.23 (br d, J=9.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.74 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.03 (br t, J=10.3 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.95 (br d, J=13.1 Hz, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.38 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

实施例 4

(3S,4R)-4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙烷-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 **异构体 1**

(3S,4R)-4-((5-氯-4-((R)-8-氟-2-(2-羟基丙烷-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 **异构体 2**



6-溴-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂萸烯-2-甲醛 **4a**

氮气氛围下，依次将化合物 **1f** (2.0 g, 7 mmol)、二氧化硒(3.1 g, 28 mmol)加入到 30 mL 1,4-二氧六环中。95℃条件下反应 8 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤液，减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到标题化合物 **4a**(930 mg, 产率: 44%)。

5 MS(ESI) m/z 299.1, 301.1 [M+H]⁺

第二步

1-(6-溴-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-2-基)乙烷-1-醇 **4b**

氮气氛围下，将化合物 **4a** (930 mg, 3.1 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中。降温至 -20℃，滴加甲基溴化镁四氢呋喃溶液(3 mol/L, 1.5 mL, 4.5 mmol)，并在 -20℃ 条件下
10 反应 4 小时。加入 5 mL 水淬灭反应，反应液减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到标题化合物 **4b**(830 mg, 产率: 85%)。

MS(ESI) m/z 315.2, 317.2 [M+H]⁺

第三步

1-(6-溴-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-2-基)乙烷-1-酮 **4c**

15 室温下，将化合物 **4b** (600 mg, 1.9 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中，加入戴斯马丁氧化剂(2.0 g, 4.8 mmol)。加热至 80℃并反应 2 小时，反应液冷却至室温，过滤，收集滤液，减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到标题化合物 **4c** (350 mg, 产率: 59%)。

MS(ESI) m/z 313.1, 315.1 [M+H]⁺

20

第四步

2-(6-溴-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-2-基)丙烷-2-醇 **4d**

氮气氛围下，将化合物 **4c** (350 mg, 1.1 mmol)溶于 20 mL 四氢呋喃中。降温至 -20℃，滴加甲基溴化镁四氢呋喃溶液(3 mol/L, 0.7 mL, 2.1 mmol)，并在 -20℃ 条件下
25 反应 4 小时。加入 5 mL 水淬灭反应，反应液减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到标题化合物 **4d**(260 mg, 产率: 71%)。

MS(ESI) m/z 329.2, 331.2 [M+H]⁺

第五步

2-(6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-8-氟-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-二氮杂茚烯-2-基)丙烷-2-醇 **4e**

30 氮气氛围下，依次将化合物 **4d**(260 mg, 0.8 mmol)、联硼酸频那醇酯 (305 mg, 1.2 mmol)、醋酸钾(157 mg, 1.6 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (117 mg, 0.2 mmol)溶于 5 mL 1,4-二氧六环中。100℃条件下反应 2 小时。反应液冷却至室温，加入 1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,8-三氧杂-6-磷酰金刚烷(58 mg, 0.2 mmol)、碳酸钾 (221 mg, 1.6 mmol)、2,4-二氯-5-氟嘧啶(220 mg, 1.2 mmol)、三(二亚苄基
35 丙酮)二钯(183 mg, 0.2 mmol)和 1 mL 水，80℃条件下反应 1 小时。反应液冷却至室温，过滤，收集滤液，减压浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到标题化合

物 **4e** (129 mg, 产率: 41%)。

MS(ESI) m/z 397.3 [M+H]⁺

第六步

(3S,4R)-4-((5-氯-4-((S)-8-氟-2-(2-羟基丙烷-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-
5 二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 异构体 **1**

(3S,4R)-4-((5-氯-4-((R)-8-氟-2-(2-羟基丙烷-2-基)-3-甲基-3,4-二氢-5-氧杂-1,2a-
二氮杂茚烯-6-基)嘧啶-2-基)氨基)四氢-2H-吡喃-3-醇 异构体 **2**

氮气氛围下,依次将化合物 **4e** (124 mg, 0.31 mmol)、(3S,4R)-4-氨基四氢-2H-
吡喃-3-醇(19 mg, 0.16 mmol)、(S)-(-)-2,2"-双(二苯膦基)-1,1"-联萘(118 mg, 0.5
10 mmol)、醋酸铯(14 mg, 0.06 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中。加入碳酸铯(202 mg,
0.62 mmol), 85℃条件下反应 3 小时。反应液冷却至室温,过滤,收集滤液,减压
浓缩后残余物用 C-18 反相色谱法纯化得到粗品混合物 **4f**,粗品通过手性拆分 [柱:
DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μm), 条件: 0.1%NH₃·H₂O
ETOH, Begin B:40%; End B: 40%; 流速(ml/min):60)]得到标题化合物异构体 **1** (25.2
15 mg, 产率: 17%)和标题化合物异构体 **2** (22 mg, 产率: 15%)。

分析方法

柱: DAICEL CHIRALCEL AD-3 (100 mm * 4.6 mm, 3 μm);

流动相: A: CO₂ B: 乙醇(0.05% DEA), 梯度: 2 min 内 5%至 40%的 B,维持 40%
的 B 1.2 min, 然后 5%的 B 0.8 min;

20 流速: 4 mL/min;

ABPR: 1500 psi;

温度: 35 °C。

将保留时间为 1.887 min 的化合物定义为异构体 **2**;

MS(ESI) m/z 478.1[M+H]⁺

25 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.37 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.92 (d, J=11.3
Hz, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.23 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.93 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.0
Hz, 1H), 4.22 (br d, J=11.3 Hz, 1H), 3.89 - 3.67 (m, 3H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 3.03 (br t,
J=10.2 Hz, 1H), 1.95 (br d, J=10.5 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.54 - 1.47 (m,
1H), 1.45 (d, J=6.5 Hz, 3H)。

30 将保留时间为 2.078 min 的化合物定义为异构体 **1**;

MS(ESI) m/z 478.1[M+H]⁺

35 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.37 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.92 (d, J=11.5
Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.29 - 5.19 (m, 1H), 4.93 (d, J=5.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J=11.3 Hz,
1H), 4.21 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 3H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (br t,
J=10.4 Hz, 1H), 1.94 (br s, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.45 (d,
J=6.5 Hz, 3H)。

生物学评价

以下结合测试例进一步描述解释本发明，但这些实施例并非意味着限制本发明的范围。

测试例 1、公开化合物对细胞周期蛋白-依赖性激酶活性检测

5

1、实验材料

试剂名称	厂商	货号
CDK4/细胞周期蛋白D1激酶活性, CDK6/细胞周期蛋白D3激酶活性		
CDK4/细胞周期蛋白 D1	ProQinase	0142-0143-1
CDK6/细胞周期蛋白 D3	Carna	04-107
肽 FAM-P18	GL Biochem	P080319-XY114202
肽 FAM-P8	GL Biochem	P100804-XZ112396
ATP	Sigma	A7699-1G
DMSO	Sigma	474382
EDTA	Sigma	E5134
星孢菌素	Selleckchem	S142105
瑞博西尼	MCE	HY-15777
化合物 A	内部合成	化合物 A
CDK1/细胞周期蛋白 B 激酶活性, CDK9/细胞周期蛋白 T1 激酶活性		
ADP-Glo 激酶测定	Promega	V9102
CDK1/细胞周期蛋白 B	proqinase	0134-0135-1
CDK9/细胞周期蛋白 T1	无锡佰翱得	BP480/792/691
PHA-793887	Selleck	S1487
组蛋白 H1	SignalChem	H10-54N
ATP	Promega	V910B
DMSO	Sigma	D8418

化合物 A 为 WO 2019/207463A1 的实施例 A94，参照该专利申请公开的方法合成得到。

2、激酶活性测试(CDK4/细胞周期蛋白 D1, CDK6/细胞周期蛋白 D3)

10 体外 CDK 激酶活性通过流动性转变分析 (Mobility Shift Assay) 的方法进行测试。实验中，受试化合物对 CDK 活性抑制的测试的起始浓度为 300nM，3 倍稀释，共 10 个浓度，复孔测试。采用化合物星孢菌素 作为标准对照。

15 配制 1 倍激酶缓冲液(CDK2) (50 mM HEPES, pH 7.5, 0.0015% Brij-35)，1 倍激酶缓冲液(CDK4) (20 mM HEPES, pH 7.5, 0.01% Triton X-100)，终止液 (100 mM HEPES, pH 7.5, 0.015% Brij-35, 0.2% Coating Reagent #3, 50 mM EDTA)。将适量激酶加入 1 倍激酶缓冲液中配制 2.5 倍酶溶液；配制化合物测试浓度相应 5 倍化合物稀释液 (1 倍激酶缓冲液，10%DMSO)；将适量 FAM 标记的多肽和 ATP 加入 1 倍激酶缓冲液，配制 2.5 倍底物溶液。在 384 孔反应板的反应孔中加入 5 μ l 5 倍化合物稀释液及 10 μ l 2.5 倍酶溶液，混匀后室温孵育 10 分钟；然后向 384 孔板中加

入 10 μ l 2.5 倍底物溶液，1000rpm 离心 1 分钟；反应板在 28℃下孵育 60 分钟（生化培养箱型号：SPX-100B-Z）；向 384 孔反应板中加 30 μ l 终止液终止反应，1000 rpm 离心 1 分钟；最后在 Caliper EZ Reader II 上读取转化率数据(激发波长:400nm，发射波长: 445nm 和 520nm)。

5 化合物的 IC₅₀ 值用 XLFit excel add-in version 5.4.0.8 拟合。拟合公式:

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

X: 化合物浓度 log 值; Y: 化合物抑制百分率。

3、激酶活性测试(CDK1/细胞周期蛋白 B, CDK9/细胞周期蛋白 T1)

10 体外 CDK(CDK2、CDK9)激酶活性测试的起始浓度为 1 μ M，3 倍稀释，共 10 个浓度，复孔测试。采用化合物 PHA-793887 作为对照化合物。

配制 1x 激酶反应缓冲液（40 mM Tris-HCl, pH7.4, 20mM Mg2Cl2, 0.1 mg/ml BSA, 50 μ M DTT），1 倍体积的 5x 激酶反应缓冲液和 4 倍体积的水，并加入 DTT（终浓度 50 μ M）。用 Echo655 向反应板（784075, Greiner）每孔转移稀释好的化合物工作液 50 nL（DMSO 终浓度为 1%）。用封板膜封住反应板，1000g 离心 15 分钟。用 1x 激酶反应缓冲液配制 2x 酶（0.3 ng/ μ L CDK2/细胞周期蛋白 E1 或 CDK9/细胞周期蛋白 T1），每孔加入 2.5 μ L 上述激酶溶液，用封板膜封住反应板，1000g 离心 1 分钟，室温放置 10 分钟。用 1x 激酶反应缓冲液配制 2x 激酶底物和 ATP 混合液，2x CDK2/CylinE1 激酶底物为 0.4 mg/ml 组蛋白 H1 和 30 μ M ATP。向反应板中加入 2.5 μ L 2x 组蛋白 H1 和 ATP 混合液，1000g 离心 30 秒，开始反应。20 激酶测试室温反应 120 分钟后，加入 4 μ l ADP-Glo 试剂，室温反应 40 分钟。然后加入 8 μ l 激酶检测试剂，室温反应 40 分钟，用 Envision 2104 读发光信号。数据分析如下

a) 抑制百分率: %抑制

$$= 100 - (\text{Signal}_{\text{cmpd}} - \text{Signal}_{\text{Ave_PC}}) / (\text{Signal}_{\text{Ave_VC}} - \text{Signal}_{\text{Ave_PC}}) \times 100$$

25 SignalAve_PC: 整板所有阳性对照孔的平均值。

SignalAve_VC: 整板所有阴性对照孔的平均值。

Signalcmpd: 测试化合物对应孔的平均值。

b) 化合物 IC₅₀: 用 GraphPad 8.0，利用以下非线性拟合公式来计算得到。

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

30 X: 化合物浓度 log 值; Y: 化合物抑制百分率。

本公开化合物的 CDK(CDK1、CDK4、CDK6、CDK9)激酶生化抑制活性通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见表 1、表 2 和表 3。

表 1.

化合物	CDK4/D1 (nM)	CDK6/D3 (nM)
星孢菌素	70	253

实施例 1 中保留时间为 2.903 min 的异构体 1	26	>1000
实施例 1 中保留时间为 3.997 min 的异构体 2	11	301
实施例 2 中保留时间为 2.094 min 的异构体 1	2.5	39
实施例 2 中保留时间为 2.499 min 的异构体 2	1.5	9.1

表 2.

化合物	CDK4/D1 (nM)	CDK6/D3 (nM)
瑞博西尼	27	77
实施例 3 中保留时间为 3.518 min 的异构体 1	15	64
实施例 4 中 4f (消旋体)	15	171

表 3.

化合物	CDK1/B (nM)	CDK4/D1 (nM)	CDK6/D3 (nM)	CDK9/T1 (nM)
化合物 A	325	4.8	121	190
实施例 4 中保留时间为 1.887 min 的异构体 2	>1000	14	228	>1000
实施例 4 中保留时间为 2.078 min 的异构体 1	>1000	8.2	105	>1000

5

测试例 2、CYP 抑制实验

使用 150 个供体混合人肝微粒体(购自 Corning, 货号 452117)评估人主要 5 个 CYP 亚型(CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A4)的代表性底物代谢反应。通过液相色谱串联质谱(LC/MS/MS)测定不同浓度待测化合物对非那西丁(CYP1A2)、双氯芬酸钠(CYP2C9)、S-美芬妥英(CYP2C19)、丁呋洛尔盐酸盐(CYP2D6)、咪达唑仑(CYP3A4/5)代谢反应的影响。

将30 μM非那西丁、10 μM双氯芬酸钠、35 μM S-美芬妥英、5 μM丁呋洛尔盐酸盐、3 μM咪达唑仑、1 mM NADPH、待测化合物(浓度分别为0.1、0.3、1、3、10、30 μmol/L)或阳性化合物或空白对照与混合人肝微粒体(0.2 mg/mL)的反应体系200 μL (100 mmol/L磷酸盐缓冲液, pH 7.4, 含体积比分别为0.3%的DMSO、0.6%

15

的乙腈、0.1%的甲醇)在37 °C孵育5分钟。然后加入200 μL含3%甲酸及40 nM 内标维拉帕米的乙腈溶液，4000 rpm离心50分钟。置于冰上冷却20分钟，再4000 rpm离心20分钟析出蛋白。取200 μL上清液进行LC/MS/MS分析。

峰面积根据色谱图计算。残余活性比例(%)用如下公式进行计算：

5 峰面积比例 = 代谢产物峰面积 / 内标峰面积

残余活性比例(%) = 待测化合物组的峰面积比例/空白组的峰面积比例

CYP 半数抑制浓度(IC₅₀)通过 Excel XLfit 5.3.1.3 计算得到。

测得的 CYP 半数抑制浓度(IC₅₀)数值见下表 4。

表 4. 本公开化合物对 CYP 的半数抑制浓度(IC₅₀)

实施例 编号	CYP 1A2 (μM)	CYP 2C9 (μM)	CYP 2C19 (μM)	CYP 2D6 (μM)	CYP 3A4 (μM)
化合物 A	>30	22	>30	>30	16
实施例 4 中保留时 间为 1.887 min 的 异构体 2	>30	>30	>30	>30	>30
实施例 4 中保留时 间为 2.078 min 的 异构体 1	>30	>30	>30	>30	>30

10

测试例 3、溶解度测试实验

测定化合物在 pH7.4 的磷酸盐缓冲液中的热力学溶解度。样品上清液和已知浓度的标准品都通过 LC/MS/MS 来检测。

1、材料和试剂

15 化合物 A（化合物 A 为 WO 2019207463A 的实施例 A94，参照该专利申请公开的方法合成得到）。

NaH₂PO₄·2H₂O（分析纯），NaH₂PO₄（分析纯），NaOH（分析纯）。

1.5 mL 平底玻璃管（BioTech Solutions）；模塑的聚四氟乙烯盖子（BioTech Solutions），聚四氟乙烯包被的搅拌棒（BioTech Solutions），Eppendorf 舒
20 适型恒温混匀器及 96 孔深孔板。

2、pH7.4 的 0.01 M 磷酸钠缓冲液的制备

称量 15.6 g 的 NaH₂PO₄·2H₂O 放入 1 L 玻璃瓶内，加入 1 L 去离子水溶解。溶液 PH 大概为 4.7，然后用 10 M NaOH 调节 PH 值到 7.4。

3、溶解度测定过程

25 每个化合物准确称量 1 mg 的粉末，放入玻璃管内，上述玻璃管内加入 PH7.4 的磷酸盐缓冲液，加入量为每毫克加 1 mL。每个玻璃管加入一个搅拌棒，再盖上

盖子,把装有玻璃管的样品盘放入 Eppendorf 舒适型恒温混匀器中,25°C,1100 rpm 孵育 24 小时,孵育结束后打开盖子,用磁铁吸出搅拌棒,并记录每个玻璃管内的现象,将板子 25°C,4000 rpm 离心 30 分钟。吸取 750 μL 上清液。枪头用乙腈洗 5 秒,再用纯水洗 5 秒。然后排出前 50 μL 废液,剩下 700 μL 加入到另一个装有玻璃管的 96 孔样品盘中,再离心 30 分钟(25°C,4000, rpm),吸取 10 μL 二次离心的样品加入 990 μL 的含内标的乙腈和水(1:1)的混合液中(100 倍样品),吸取 10 μL 稀释溶液加入 990 μL 的含内标的乙腈和水(1:1)的混合液中(10,000 倍样品)。样品稀释倍数可能会根据溶解度值和 LC/MS 信号响应而改变。

表 5. 现象的记录和稀释倍数

记录	样品在磷酸盐缓冲液中 24 小时之后的现象	稀释倍数
无信号	完全澄清溶液	10000
S	有少量固体的澄清溶液	10000
S100	大量固体的澄清溶液	100
1	少量漂浮粉末的溶液	10000
2	少量泡沫的悬浊液	10000
3	大量漂浮粉末的溶液	100
4	大量泡沫的悬浊液	100

10 4、标准品的制备

准确称量 1 mg 化合物粉末,各加入一只玻璃管内,每个玻璃管内加入 DMSO,加入量为每毫克加 1 mL。每个玻璃管加入一个搅拌棒,再盖上盖子,把装有标准品玻璃管的盘放入 Eppendorf 舒适型恒温混匀器中,25°C,1,100 转孵育 2 小时让粉末充分溶解,观察固体是否完全溶解,记录下化合物在 DMSO 溶液中不能完全溶解的。吸取 10μL 1 mg/mL 的标准品加入 990 μL 的含内标的乙腈和水(1:1)的混合液中,得到 10 μg/mL 的标准品。吸取 10μL 10 μg/mL 的标准品加入 99 0μL 的含内标的乙腈和水(1:1)的混合液中,得到 0.1 μg/mL 的标准品。样品稀释倍数可能会根据 LC/MS 信号响应而改变。样品通过 LC/MS/MS 进行分析。所有化合物单独进行测试。

20 5、数据计算

所有计算通过Microsoft Excel进行。

样品通过LC/MS/MS进行分析,根据已知浓度的标准品来定量。通过以下公式计算待测化合物的溶解度: [样品] = 面积比样品 × DF样品 × [STD] / 面积比STD
DF: 稀释倍数。

25 STD: 待测化合物标准品。

表 6. 本公开化合物溶解度

实施例编号	溶解度 (μM)
化合物 A	16
实施例 4 中保留时间为 1.887 min 的异构体 2	2126
实施例 4 中保留时间为 2.078 min 的异构体 1	2203

测试例 4、PXR 诱导实验

1、评估待测化合物通过体外激活 PXR 从而诱导药物代谢酶活力的潜力。待测化合物通过体外激活 PXR 测量不同浓度的测试化合物(30、10、3.33、1.11、0.370 和 0.123 μM)得到 EC_{50} 值。阳性对照利福平的浓度为 20、5、1.25、0.312、0.0781 和 0.195 μM 。

2、材料和试剂

1) DPX2 (人类 PXR 基因和荧光报告基因与稳定转染到 HepG2 细胞中) 细胞购自 Puracyp(Carlsbad, CA)。

2) 委托方提供待测化合物，对照药(利福平)购自 Sigma (St. Louis, MO)。

3) CellTiter-Fluor™ 细胞活力检测试剂盒和 One-Glo 荧光检测试剂盒购自 Promega (Madison, WI)，胎牛血清(FBS)购自 Corning (Manassas, VA)，MTS3 振荡器购自 IKA Labortechnik (Staufen, Germany)，DMEM、青霉素和链霉素购自本地供应商，潮霉素 B 和 G418 购自 Merck (Darmstadt, Germany)，细胞培养基和 DPX2 细胞购自 Puracyp Inc。

3、实验步骤

3.1 种板准备

1) 加 50 mL FBS 到 450 mL 细胞培养基中。

2) DPX2 细胞用 T-75 培养瓶在 37°C，5% CO_2 ，95%的相对湿度的孵箱中培养，在细胞长满培养瓶瓶底 80-90%时消化细胞。

3) 用 8 mL PBS 清洗 T-75 培养的细胞表层，吸弃 PBS，加入 3mL 胰酶，在 37°C 消化 5 分钟左右，或者直到细胞被消化下来悬浮在胰酶中，加入 10mL 过剩的含血清培养基中和胰酶。

4) 将细胞悬液转至锥形底的离心管中，120 g 离心 10 分钟。用种板培养基将细胞悬浮并调浓度为 4×10^5 细胞/mL。在 96 孔细胞培养板中每孔加入稀释好的细胞 100 μL 。将培养板放入孵箱，37°C 孵育 24 小时，然后准备 PXR 激活实验。

3.2 加药处理

1) 用 DMSO 准备测试化合物和阳性化合物(利福平)，用 37°C 的不含有血清的培养基稀释化合物。阳性对照利福平的终浓度是 20、5、1.25、0.312、0.0781 和 0.195 μM ，待测化合物的最终浓度为 30、10、3.33、1.11、0.370 和 0.123 μM 。DMSO 的终浓度为 0.1%。向含有 1 mL 预孵育的培养基中加入 1 μL 的 DMSO 做

为溶剂对照组。

2) 从孵箱中拿出细胞培养板，弃去培养基，在合适的孔加入100 μL的待测化合物和阳性化合物，每组两个平行，将细胞板放入孵化器中孵育24小时。

3.3 PXR 激活的定量测定

- 5
- 1) 药物处理 2 天后，培养物可以做 PXR 激活定量检测。
- 2) 将 CellTiter-Fluor™细胞活力检测试剂盒和 One-Glo 荧光素酶试剂平衡至室温。将 GF-AFC (10 μL)底物加入检测缓冲液(10mL) 形成 2X 试剂，然后用 10 ml PBS 稀释至 1X；将 ONE-Glo 底物加入 ONE-Glo 荧光素酶检测缓冲液。
- 3) 从孵箱中取出细胞培养板，弃去每个孔中的培养基，用 PBS 洗 2 遍，将
- 10
- 1X 的 CellTiter-Fluor™试剂加入灭菌的加样槽，用排枪吸取 50μL 加入每个孔中，37℃孵育 30 分钟。
- 4) 从孵化器中移出 96 孔细胞板，用酶标仪在激发波长 400 nm，发射波长 505 nm 的荧光模式下进行测定每个孔的荧光值。
- 5) 将 ONE-Glo 试剂倒入加样槽，然后用排枪取 50uL 加入每孔，轻轻混匀
- 15
- 试剂，放置室温下孵育混匀 5 分钟。孵育完成后使用光度计读取每个孔的发光值。

4、细胞诱导值计算

4.1 细胞活力

细胞活率计算公式:

细胞活力百分比(%) = I(样品)/I(载体)x 100

20

I(样品)是样品的荧光强度, I(载体)是指 0.1% DMSO 对细胞的荧光强度。

4.2 细胞诱导值计算

所有的数据都用 Microsoft Excel 来计算。

荧光素酶的活力用 RFU/RLU 来体现，RLU 是每个化合物每个浓度的两个平行的平均发光强度值，RFU 是每个化合物每个浓度的两个平行的平均荧光强度。

25

诱导倍数计算公式:

$$\text{诱导倍数} = \frac{\text{RLU}_{\text{待测化合物}} / \text{RFU}_{\text{待测化合物}}}{\text{RLU}_{\text{空白}} / \text{RFU}_{\text{空白}}}$$

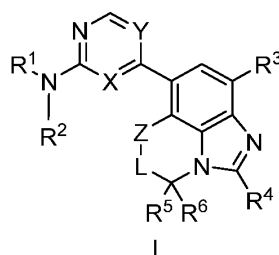
表 7. 部分测得 PXR 诱导值

化合物	化合物浓度 (μM)	细胞活力(%)	诱导倍数
利福平	20.0	93.07	17.60
	0.0195	103.39	1.33
化合物 A	10.0	94.32	48.51
	0.123	99.67	1.04
实施例 4 中保留时间为 1.887 min 的异构体 2	10.00	108.37	1.48
	0.123	102.41	0.99
实施例 4 中保留时间为	10.00	117.18	1.43

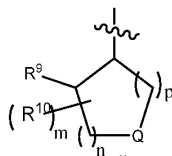
2.078 min 的异构体 1	0.123	99.16	0.87
------------------	-------	-------	------

权利要求书:

1. 一种式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



5 其中, R^1 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-8} 环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{3-8} 环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^a 取代;



R^2 为式 II 的结构: , R^9 选自 H、OH 和 NH_2 , 所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 R^a 或 $R^{a'}$ 取代;

R^{10} 各自独立地选自 OH、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 取代;

Q 为 NR^{11} 或 O;

或者 Q 为 $CR^{12}R^{13}$, 其中 R^{12} 、 R^{13} 与其连接的碳原子形成 3-12 元的含有 NR^{11} 中的 N 或 O 作为环原子的杂环烷基, 所述杂环烷基任选被一个或多个 R^{10} 取代;

R^{11} 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 SO_2R^c 、 $SO_2NR^dR^e$ 、 COR^f 、 $COOR^f$ 和 $CONR^gR^h$, 所述的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基各自独立地任选被选自 R^a 、 R^b 、 SO_2R^c 、 $SO_2NR^dR^e$ 、 COR^f 、 $COOR^f$ 和 $CONR^gR^h$ 的一个或多个取代基取代;

m 为 0、1 或 2;

20 n 为 0、1、2、3 或 4;

p 为 1、2 或 3;

X 为 N 或 CH;

Y 为 N 或 CR^7 ;

R^7 选自 H、F、Cl、CN、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基, 所述 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基各自独立地任选被一个或多个 R^a 取代;

R^3 选自 H、F、Cl、CN、 CH_2F 、 CHF_2 和 CF_3 ;

R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基, 所述的

C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代；

Z 为 O 或 CHR⁸，R⁸ 选自氢原子、氘原子和卤素；

L 为 -(CH₂)_q，所述 -(CH₂)_q 任选被选自氘、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基和 3-12 元杂环烷基的一个或多个取代基取代，所述 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代；
q 为 1、2、3 或 4；

R⁵ 和 R⁶ 各自独立选自 H、氘、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基和 3-12 元杂环烷基，所述 C₁₋₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烷氧基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代；

R^a 和 R^b 各自独立地选自 H、OH、CN、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基、3-12 元杂环烷基和 NR^{a'}R^{a''}，所述 C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被选自 NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基的一个或多个取代基取代；

R^{a'} 和 R^{a''} 各自独立地选自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基，所述 C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被选自 NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基的一个或多个取代基取代；

或者 R^{a'}、R^{a''} 与它们连接的 N 原子一起形成 3-12 元杂环烷基，所述 3-12 元杂环烷基任选被选自卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基的一个或多个取代基取代；

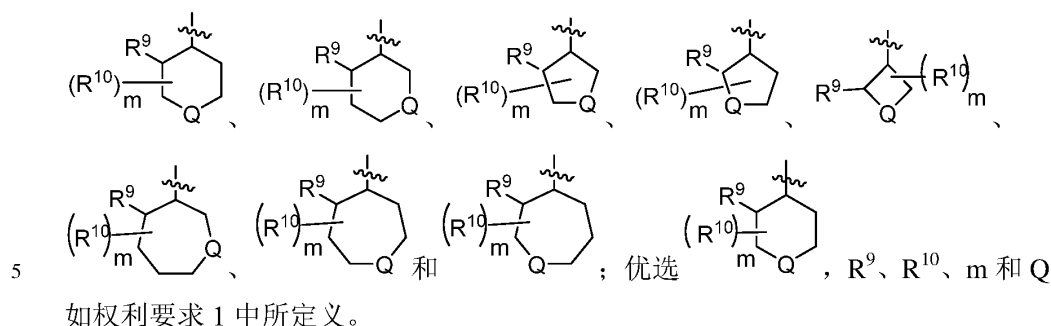
R^c、R^d 和 R^e 各自独立地选自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₈环烷基和 C₁₋₆卤代烷基；

R^f 选自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基，所述 C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被选自 NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、卤素、OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₈环烷基和 3-12 元杂环烷基的一或多个取代基取代；

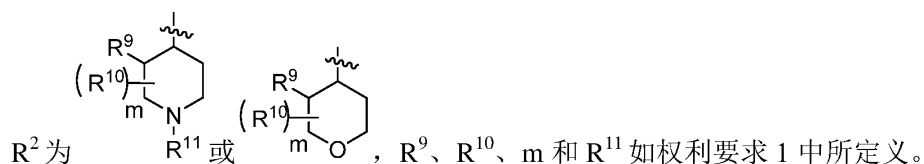
R^g 和 R^h 各自独立地选自 H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基和 C₃₋₈环烷基，所述 C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷基和 C₃₋₈环烷基各自独立地任选被一个或者多个 R^a 或 R^b 取代。

2. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R¹ 为 H 或 C₁₋₆烷基，优选为 H。

3. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,
 R^2 选自



4. 根据权利要求 3 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,



5. 根据权利要求 3 或 4 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中,
 R^9 为 OH 或 NH_2 , 所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 $R^{a'}$ 或 $R^{a''}$ 取代, $R^{a'}$ 和 $R^{a''}$ 各自独立地为 C_{1-6} 烷基。

6. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 X
 为 N。

7. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Y
 为 CR^7 ; R^7 选自 H、F、Cl 和 C_{1-6} 烷基, 优选 F 或 Cl。

8. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^3
 选自 H、F 和 Cl, 优选 F 或 Cl。

9. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^4
 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基, 所述的 C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘
 取代, R^b 选自 OH、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代
 烷氧基和 C_{3-8} 环烷基; 优选地, R^4 为 C_{1-6} 烷基, 所述的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多

个 R^b 或氘取代, R^b 为 OH 或卤素。

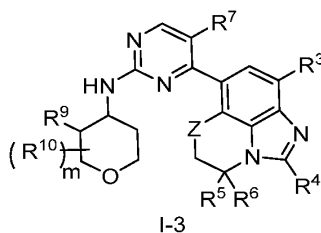
10. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 L 为 $-(CH_2)_q$, q 选自 1 或 2; 所述 $-(CH_2)$ - 任选被选自氘、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-12 元杂环烷基的一个或多个取代基取代;

优选的, q 选自 1; 所述 $-(CH_2)$ - 任选被选自 H、氘、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 3-12 元杂环烷基的一个或多个取代基取代;

最优选, q 选自 1; 所述 $-(CH_2)$ - 任选被一个或多个氘取代。

11. 根据权利要求 1 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^5 和 R^6 各自独立选自 H、氘、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其为式 I-3 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中 R^9 为 OH 或 NH_2 , 所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 $R^{a'}$ 或 $R^{a''}$ 取代, $R^{a'}$ 和 $R^{a''}$ 各自独立地为 C_{1-6} 烷基;

R^{10} 各自独立地选自 OH、卤素、CN、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 卤代烷氧基;

- m 为 0、1 或 2;

R^7 选自 H、F、Cl 和 C_{1-6} 烷基;

R^3 选自 H、F 和 Cl;

- R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基, 所述的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基和 3-12 元杂环烷基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代; R^b 选自 H、OH、CN 和卤素;

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、氘、CN、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-8} 环烷基;

Z 为 O 或 CHR^8 , R^8 选自氢原子、氘原子和卤素。

13. 根据权利要求 12 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 Z 为 O。

14. 根据权利要求 12 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, Z 为 CHR^8 , R^8 选自氢原子、氘原子和卤素。

15. 根据权利要求 13 或 14 所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R^9 为 OH 或 NH_2 , 所述 NH_2 任选被 1 或 2 个 $\text{R}^{\text{a}'}$ 或 $\text{R}^{\text{a}''}$ 取代, $\text{R}^{\text{a}'}$ 和 $\text{R}^{\text{a}''}$ 各自独立地为 C_{1-6} 烷基;

m 为 0;

R^7 选自 H、F、Cl 和 C_{1-6} 烷基;

R^3 选自 H、F 和 Cl;

10 R^4 选自 H、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基, 所述的 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基各自独立地任选被一个或多个 R^b 或氘取代, R^b 选自 H、OH、CN 和卤素;

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、氘、CN、卤素和 C_{1-6} 烷基;

优选的,

其中 R^9 为 OH;

15 m 为 0;

R^7 为 F 或 Cl;

R^3 为 F 或 Cl;

R^4 为 H 或 C_{1-6} 烷基, 所述的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^b 或氘取代, R^b 选自 OH、CN 和卤素;

20 R^5 和 R^6 各自独立为 H 或 C_{1-6} 烷基;

更优选的,

其中 R^9 为 OH;

m 为 0;

R^7 为 F 或 Cl;

25 R^3 为 F 或 Cl;

R^4 为 H 或 C_{1-6} 烷基, 所述的 C_{1-6} 烷基任选被一个或多个 R^b 或氘取代, R^b 为 OH;

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基;

30 甚至优选的,

其中 R^9 为 OH;

m 为 0;

R^7 为 F 或 Cl;

R^3 为 F 或 Cl;

35 R^4 选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基, 所述

的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基各自独立地任选被一个或多个 R^b 取代； R^b 为 OH；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基；

5 特别优选的，

其中 R^9 为 OH；

m 为 0；

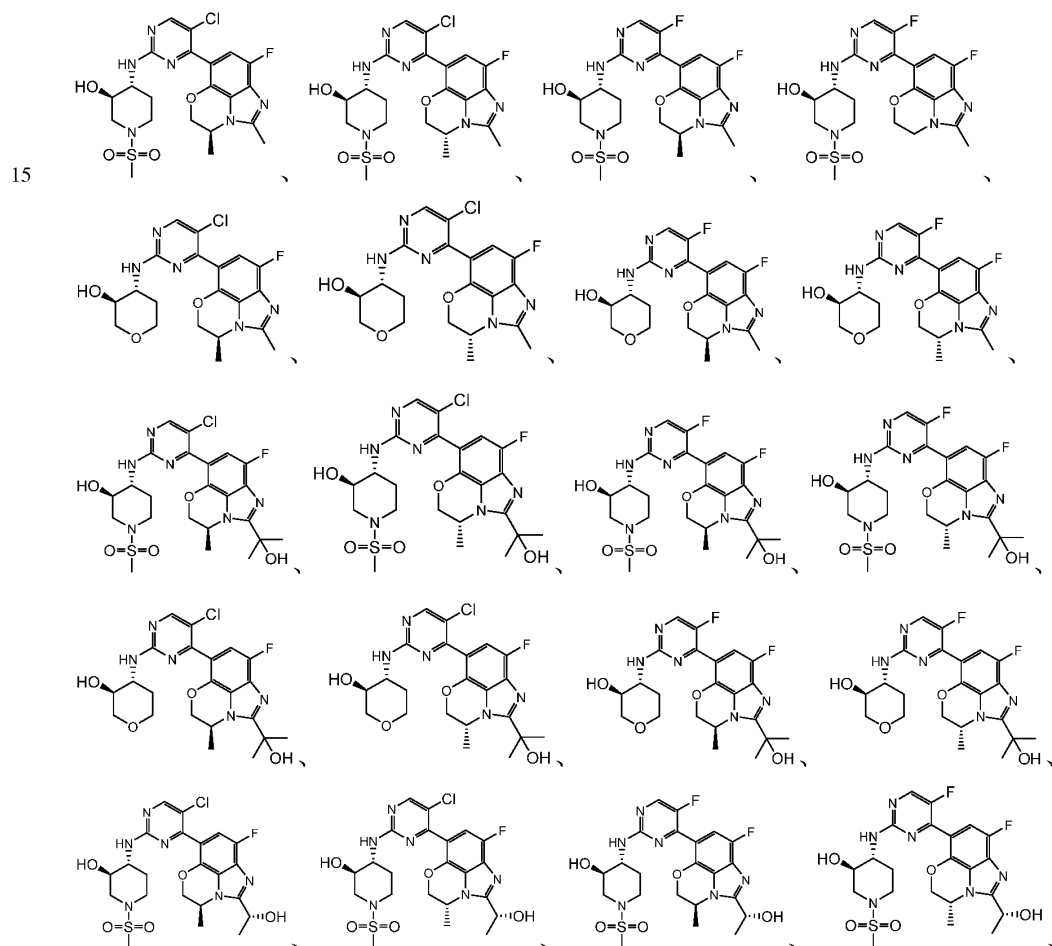
R^7 为 F 或 Cl；

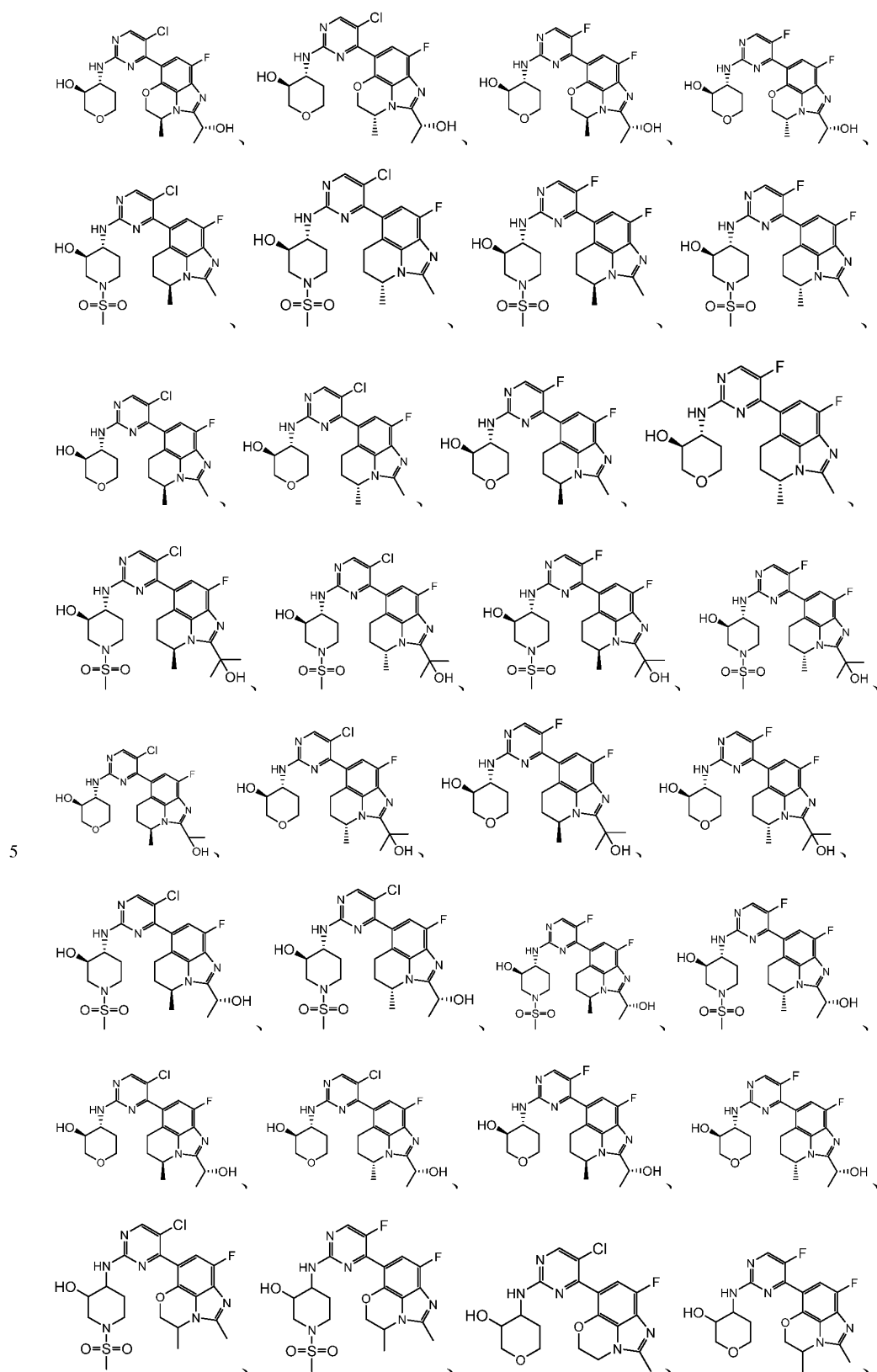
R^3 为 F 或 Cl；

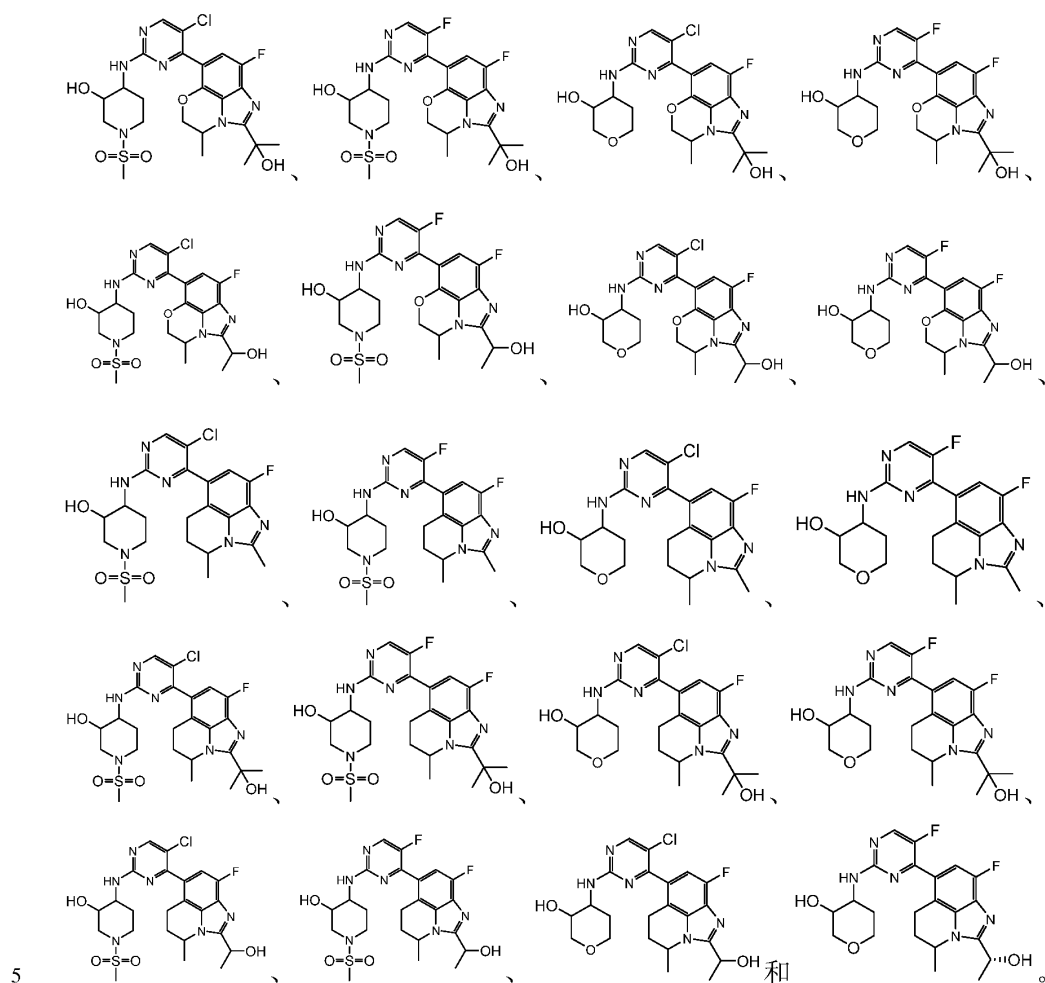
10 R^4 选自 H、甲基、乙基、正丙基和异丙基；

R^5 和 R^6 各自独立选自 H、甲基、乙基、正丙基和异丙基。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐，其选自

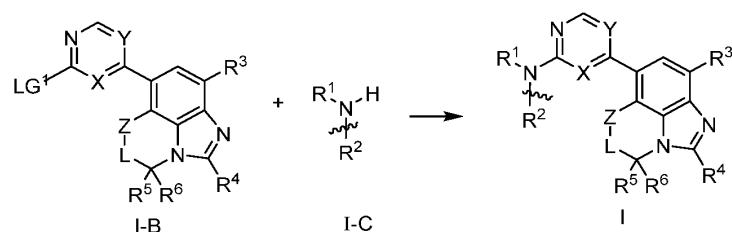






17. 一种根据权利要求1-16中任一项所述的式I所示的化合物或其药学上可接受的盐的同位素取代物, 优选地, 所述的同位素取代物为氘原子取代物。

10 18. 一种制备根据权利要求1-16中任一项所述的式I所示的化合物或其药学上可接受的盐的方法, 包括式I-B所示的化合物与式I-C所示的化合物反应以形成式I所示的化合物的步骤,



其中, LG^1 为离去基团, 所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

15 X、Y、Z、L、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如权利要求1中定义。

19. 一种药物组合物,其包含根据权利要求 1-16 中任一项所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求 17 所述的同位素取代物,以及药学上可接受的赋形剂。

5

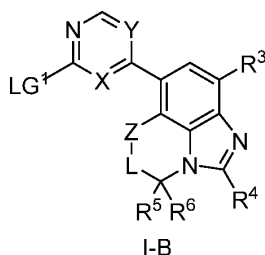
20. 根据权利要求 1-16 中任一项所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求 17 所述的同位素取代物、或根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗与细胞周期蛋白-依赖性激酶相关疾病的药物中的用途。

10

21. 根据权利要求 1-16 任一项所述的式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐、或根据权利要求 17 所述的同位素取代物、或根据权利要求 19 所述的药物组合物在制备用于预防和/或治疗癌症的药物中的用途,所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、子宫癌、前列腺癌、肺癌、食道癌、头颈癌、肠癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌和甲状腺癌。

15

22. 一种式 I-B 所示的化合物或其药学上可接受的盐,



其中, LG^1 为离去基团,所述离去基团选自卤素、磺酸酯、硼酸和硼酸酯;

20 X、Y、Z、L、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如权利要求 1 中定义。