

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2015年12月23日 (23.12.2015)



(10) 国际公布号  
WO 2015/192760 A1

- (51) 国际专利分类号:  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/081518
- (22) 国际申请日: 2015年6月16日 (16.06.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201410271282.9 2014年6月17日 (17.06.2014) CN  
201510324348.0 2015年6月12日 (12.06.2015) CN
- (71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司 (MED-SHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新开发区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 272004 (CN)。
- (72) 发明人: 吴成德 (WU, Chengde); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。于涛 (YU, Tao); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。
- (74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

### 根据细则 4.17 的声明:

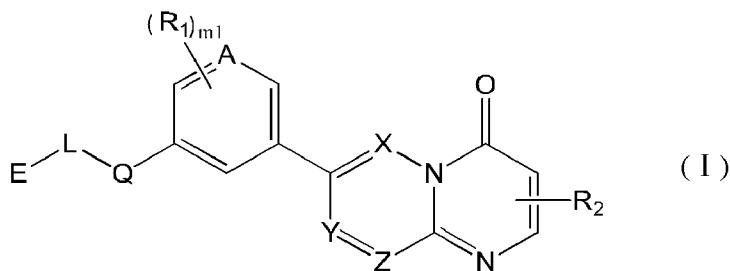
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
- 发明人资格(细则 4.17(iv))

### 本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: PYRIDINO[1,2-A]PYRIMIDONE ANALOGUE USED AS PI3K INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为 PI3K 抑制剂的吡啶并 [1, 2-A] 嘧啶酮类似物



(57) Abstract: Disclosed is a pyridino[1,2-a]pyrimidone analogue used as a PI3K inhibitor. The present invention particularly relates to a compound represented by formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 公开了一类作为 PI3K 抑制剂的吡啶并 [1, 2-a] 嘧啶酮类似物, 具体涉及式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐。

WO 2015/192760 A1

## 作为 PI3K 抑制剂的吡啶并[1,2-a]嘧啶酮类似物

## 技术领域

本发明涉及一类作为 PI3K 抑制剂的吡啶并[1,2-a]嘧啶酮类似物，具体地，本发明涉及式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐。

## 背景技术

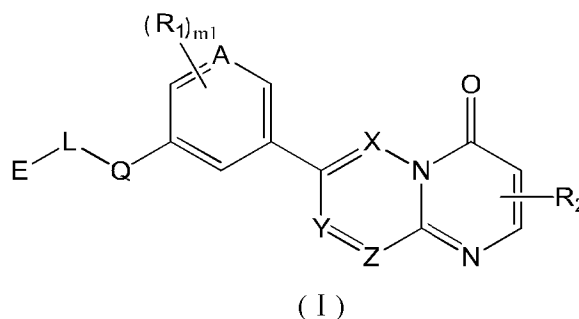
PI3K通路是人体癌细胞中最常发生变异的地方，可导致细胞的增殖，活化，放大信号。

PI3K激酶（磷脂酰肌醇3-激酶,PI3Ks）属于脂质激酶家族，能够磷酸化磷脂酰肌醇的肌醇环3'-OH端。磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K）为一种由调节亚单位p85或p101和催化亚单位p110组成的脂激酶，通过催化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate,PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3)而激活下游的Akt等从而对细胞的增殖、生存和代谢等起关键作用。因此抑制磷酸酯酰肌醇3激酶，可以影响PI3K通路，从而抑制癌细胞的增殖与活化。

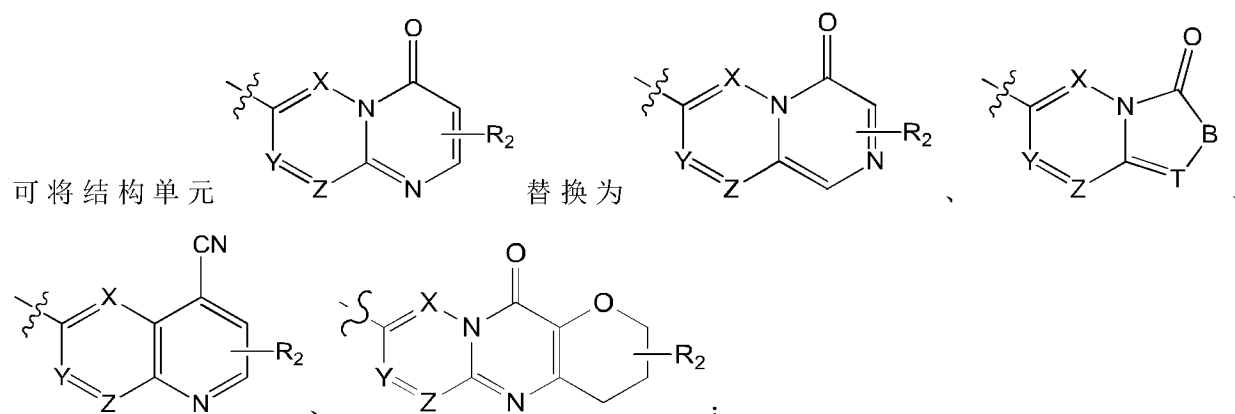
肿瘤抑制基因 PTEN(phosphatase and tension homolog deleted on chromosome ten)使 PIP3 去磷酸化生成 PIP2，从而实现 PI3K/Akt 信号通路的负性调节，抑制细胞增殖和促进细胞凋亡。PI3K 基因突变和扩增在癌症中频繁发生以及 PTEN 在癌症中缺失等都提示 PI3K 与肿瘤发生的密切关系。

## 发明内容

本发明的目的在于提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，



E 选自任选被 1、2 或 3 个  $R_3$  取代的  $C_{1-6}$  烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基；

L 和 Q 中，一个选自  $-C(R_{d1})(R_{d2})-$ 、 $-C(=O)N(R_{d3})-$ 、 $-N(R_{d4})-$ 、 $-C(=NR_{d5})-$ 、 $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ 、 $-S(=O)N(R_{d7})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$  或  $-N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-$ ，另一个选自单键或

$-C(R_{d1})(R_{d2})-$ ;

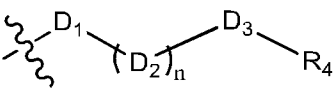
A、T 分别独立地选自 N 或  $C(R_t)$ ;

X、Y、Z 中的 0 或 1 个选自 N，其余选自  $C(R_t)$ ;

B 选自  $-C(R_{d1})(R_{d2})-$ 、 $-C(=O)N(R_{d3})-$ 、 $-N(R_{d4})-$ 、 $-C(=NR_{d5})-$ 、 $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ 、 $-S(=O)N(R_{d7})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或  $-N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-$ ;

杂原子或杂原子团分别独立地选自  $-C(=O)N(R_{d3})-$ 、 $-N(R_{d4})-$ 、 $-C(=NR_{d5})-$ 、 $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ 、 $-S(=O)N(R_{d7})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和/或  $-N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-$ ;

$m_1$  分别独立地选自 0、1、2 或 3;

$R_{1,3}$  中的一个选自 ，其余选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH，或选自任选被  $R_{01}$  取代的  $C_{1-10}$  烷基或杂烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基、被 3~10 元环烷基或杂环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基或杂烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基-O-、3~10 元环烷基或杂环烷基-氨基-;

$D_1$  选自单键、 $-C(R_{d1})(R_{d2})-$ 、 $-C(=O)N(R_{d3})-$ 、 $-N(R_{d4})-$ 、 $-C(=NR_{d5})-$ 、 $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ 、 $-S(=O)N(R_{d7})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或  $-N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-$ ;

$D_2$  选自  $-C(R_{d1})(R_{d2})-$ ;

$D_3$  选自  $-N(R_{d4})-$ 、 $-C(=O)N(R_{d4})-$ 、 $-N(R_{d4})C(=O)-$ 、 $-N(R_{d4})C(=O)O-$ 、 $-N(R_{d4})OC(=O)-$ 、 $-N(R_{d4})C(=O)N(R_{d4})-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ 、 $-S(=O)N(R_{d7})-$ ;

$R_4$  选自 H，或选自任选被  $R_{01}$  取代的  $C_{1-10}$  烷基或杂烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基、被 3~10 元环烷基或杂环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基或杂烷基;

n 选自 1、2、3、4、5 或 6;

任选地，任意两个  $R_1$  之间、同一个  $D_2$  中的  $R_{d1}$  与  $R_{d2}$  之间、两个  $D_2$  之间、 $R_4$  与一个  $D_2$  之间或者  $R_4$  与  $D_3$  之间共同连接到同一碳原子或杂原子上形成一个或两个 3、4、5 或 6 元碳环或杂环;

$R_t$ 、 $R_{d1}$ 、 $R_{d2}$  分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、 $C(=O)NH_2$ 、 $S(=O)NH_2$ 、 $S(=O)_2NH_2$ ，或选自任选被  $R_{01}$  取代的  $C_{1-10}$  烷基或杂烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基、被 3~10 元环烷基或杂环烷基取代的  $C_{1-10}$  烷基或杂烷基;

$R_{01}$  选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、 $R_{02}$ ;

$R_{02}$  选自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基氨基、N,N-二( $C_{1-10}$  烷基)氨基、 $C_{1-10}$  烷氧基、 $C_{1-10}$  烷酰基、 $C_{1-10}$  烷氧羰基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、 $C_{1-10}$  烷基亚磺酰基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基氨基、 $C_{3-10}$  杂环烷基氨基、 $C_{3-10}$  环烷基氧基、 $C_{3-10}$  环烷基酰基、 $C_{3-10}$  环烷基氧羰基、 $C_{3-10}$  环烷基磺酰基、 $C_{3-10}$  环烷基亚磺酰基、5-6 元不饱和杂环基、6-12 元芳基或杂芳基;

杂原子或杂原子团分别独立地选自  $-C(=O)N(R_{d3})-$ 、 $-N(R_{d4})-$ 、 $-C(=NR_{d5})-$ 、 $-S(=O)_2N(R_{d6})-$ 、 $-S(=O)N(R_{d7})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和/或  $-N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-$ ;

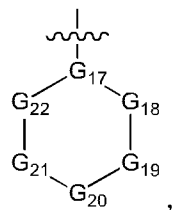
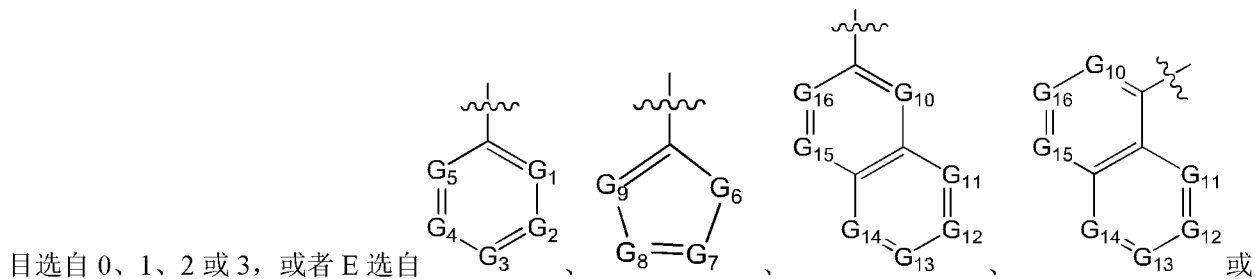
$R_{d3-d9}$  分别独立地选自 H、OH、NH<sub>2</sub>、 $R_{02}$ ;

$R_{02}$  任选地被  $R_{001}$  取代;

$R_{001}$  选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 $N(CH_3)_2$ 、 $NH(CH_3)$ 、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、三氟甲基、氨基、羟

甲基、甲氧基、甲酰基、甲氧羰基、甲磺酰基、甲基亚磺酰基；

上述任意一种情况下， $R_{01}$ 、 $R_{001}$  数目分别独立地选自 0、1、2 或 3，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。本发明的一个方案中，上述 E 选自被  $R_3$  取代的  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{3-6}$  环烷基， $R_3$  的数



其中，

$G_{1-5}$  中的 0、1、2 或 3 个选自 N，其余选自  $C(R_3)$ ；

$G_6$  选自  $-C(R_3)(R_3)-$ 、 $-C(=O)N(R_{3a})-$ 、 $-N(R_{3a})-$ 、 $-C(=NR_{3a})-$ 、 $-S(=O)_2 N(R_{3a})-$ 、 $-S(=O) N(R_{3a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$  或  $-N(R_{3a})C(=O)N(R_{3a})-$ ；

$G_{7-9}$  中的 0、1 或 2 个选自 N，其余选自  $C(R_3)$ ；

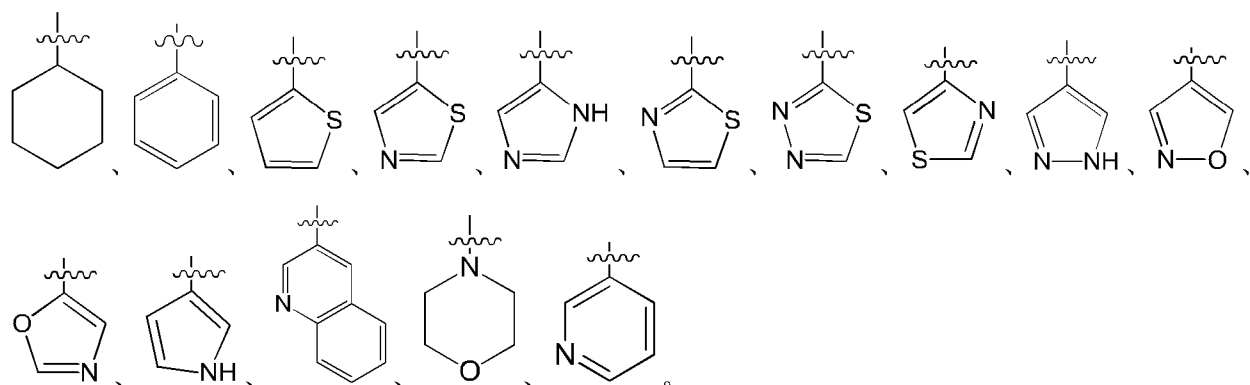
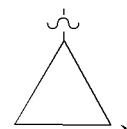
$G_{10-16}$  中的 0、1、2、3 或 4 个选自 N，其余选自  $C(R_3)$ ；

$G_{17}$  选自 N 或者  $C(R_3)$ ；

$G_{18-22}$  中的 0、1、2 或 3 个选自  $-C(=O)N(R_{3a})-$ 、 $-N(R_{3a})-$ 、 $-C(=NR_{3a})-$ 、 $-S(=O)_2 N(R_{3a})-$ 、 $-S(=O)N(R_{3a})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$  或  $-N(R_{3a})C(=O)N(R_{3a})-$ ，其余选自  $-C(R_3)(R_3)-$ ；

$R_{3a}$  选自  $C_{1-10}$  烷基、 $C_{1-10}$  烷基酰基、 $C_{1-10}$  烷氧羰基、 $C_{1-10}$  烷基磺酰基、 $C_{1-10}$  烷基亚磺酰基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{3-10}$  环烷基酰基、 $C_{3-10}$  环烷氧羰基、 $C_{3-10}$  环烷基磺酰基、 $C_{3-10}$  环烷基亚磺酰基、5-6 元不饱和杂环基、6-10 元芳基或杂芳基。

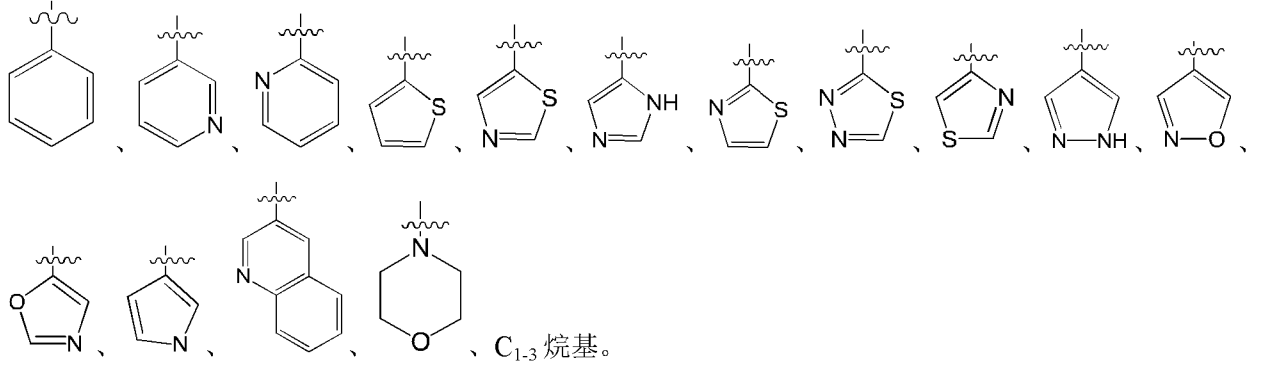
本发明的一个方案中，上述 E 选自任选被 1、2 或 3 个  $R_3$  取代的甲基、乙基、丙基、



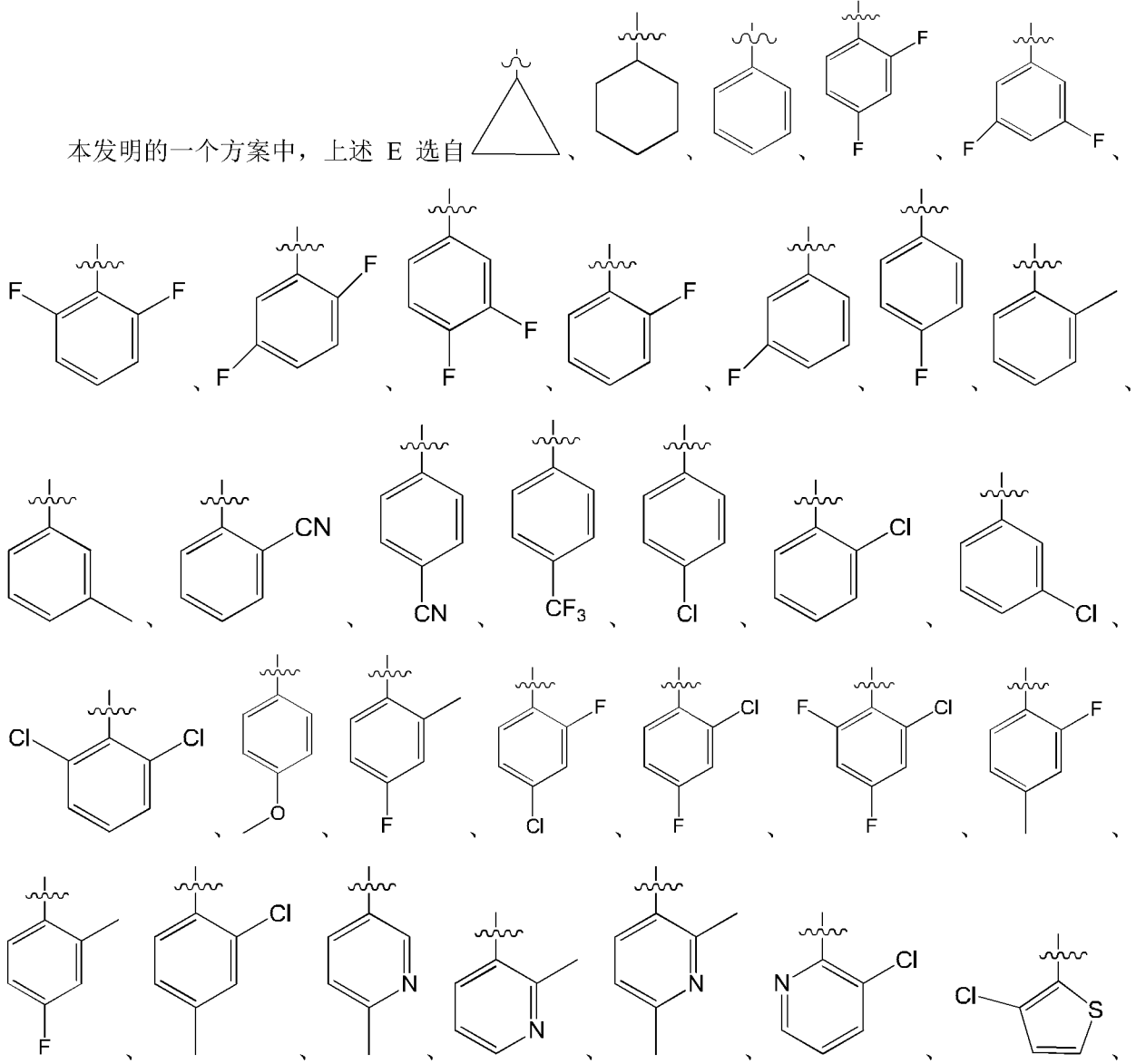
本发明的一个方案中，上述 E 选自任选被 1、2、或 3 个卤素、OH、 $OC_{1-3}$  烷基、CN、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-3})$

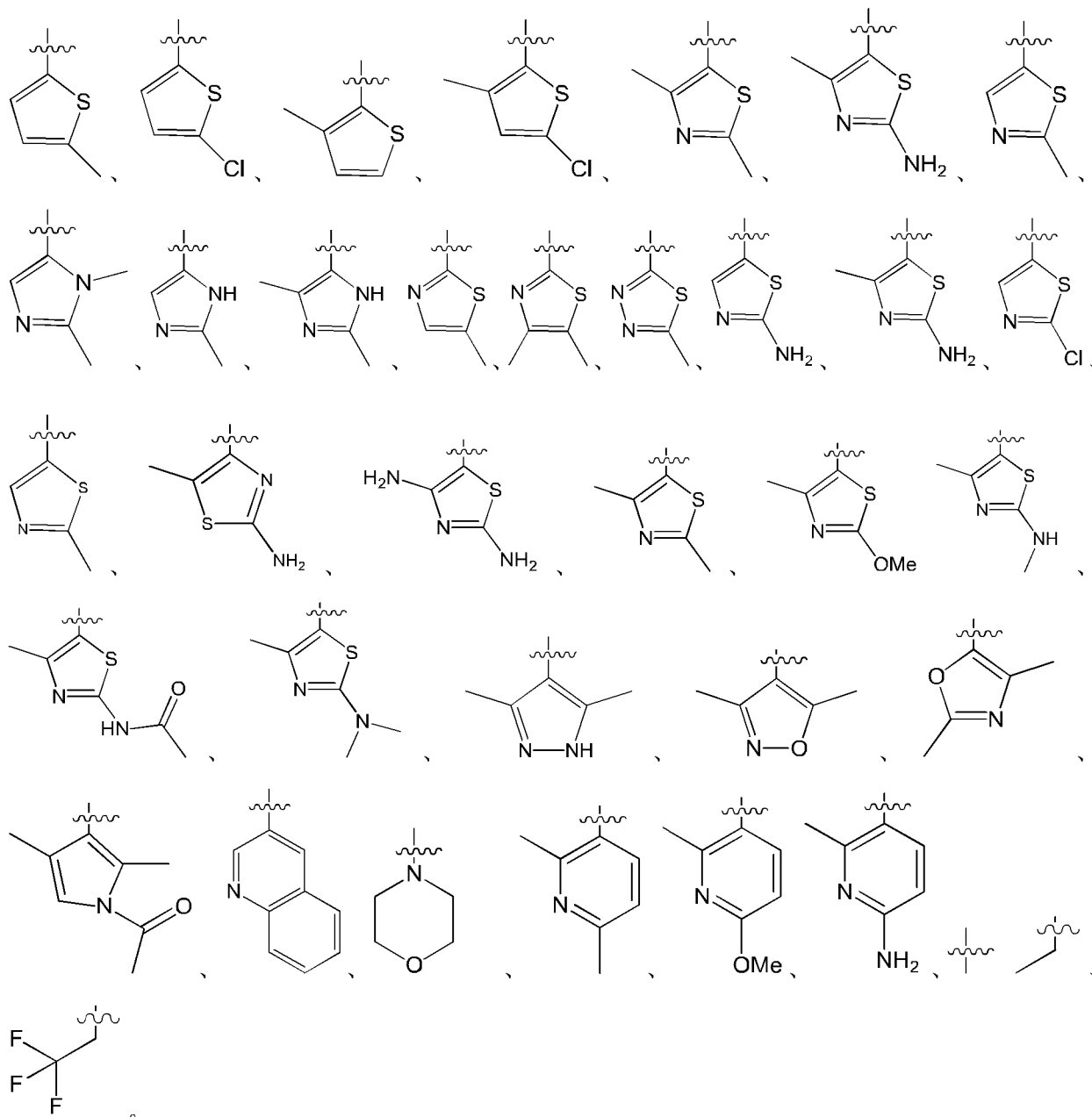
烷基)、N(C<sub>1-3</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基、三氟甲基、三氟乙基、C(=O)NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基 C(=O)、C<sub>1-3</sub> 烷基 C(=O)NH、

C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)、C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)NH、C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)<sub>2</sub> 或 C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)<sub>2</sub>NH 所取代的:



本发明的一个方案中, 上述 E 选自



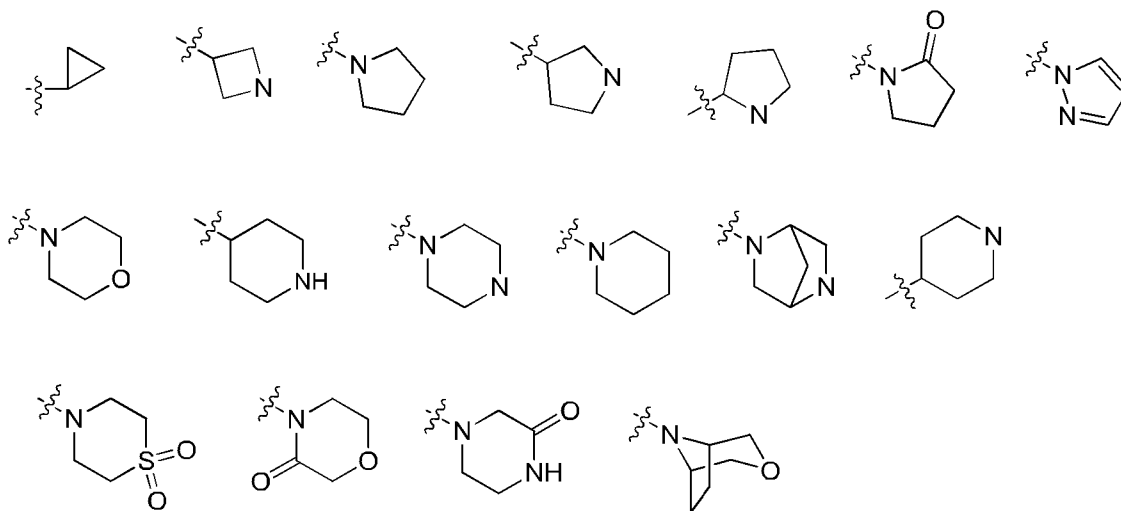


本发明的一个方案中，上述 L 和 Q 中，一个选自-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NHC(=O)NH-，另一个选自单键、-CH<sub>2</sub>-。

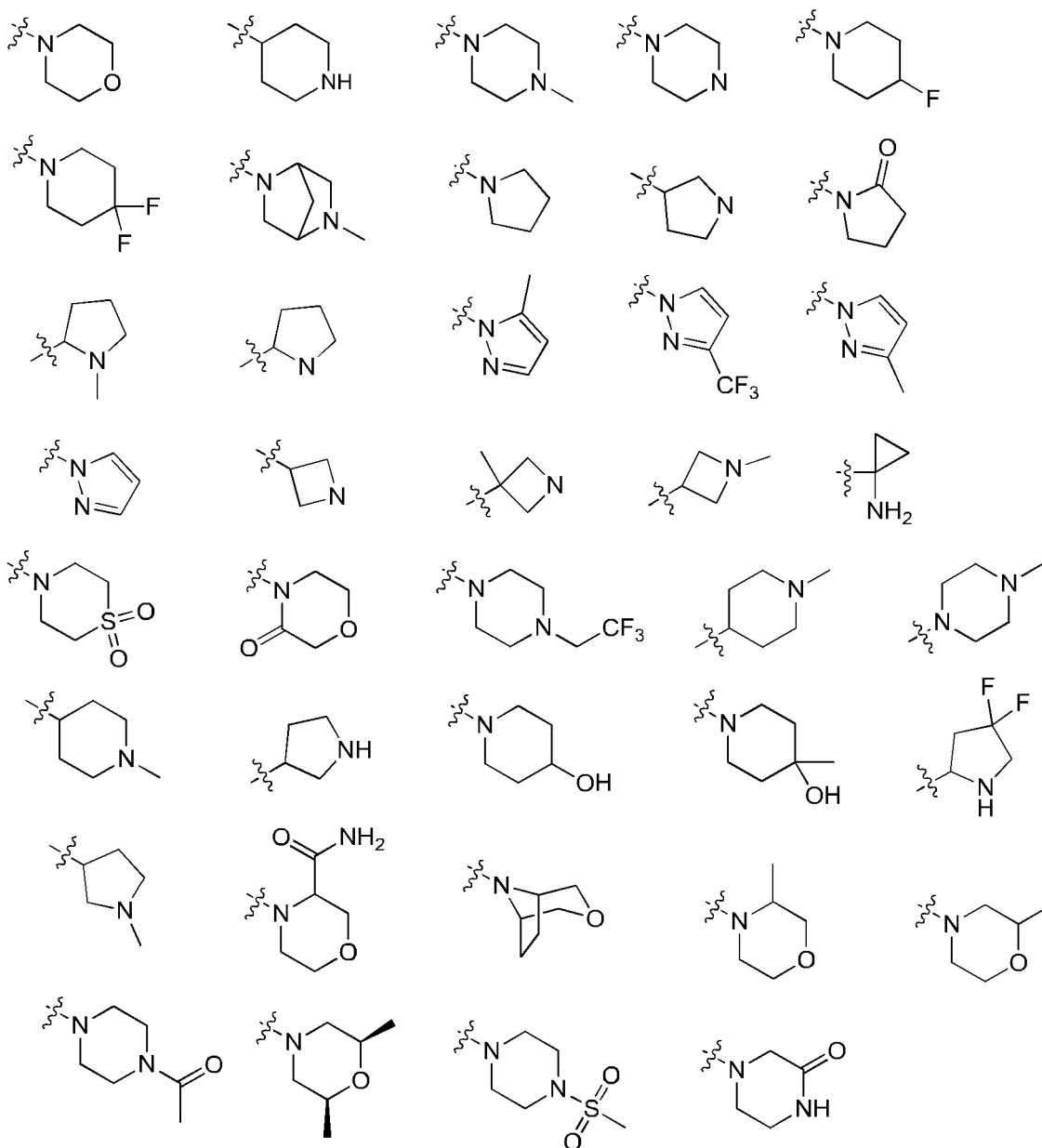
本发明的一个方案中，上述 X、Y、Z 中的 0 或 1 个选自 N，其余选自 CH、C(CH<sub>3</sub>)、C(CF<sub>3</sub>)、CCl、CF。

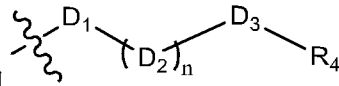
本发明的一个方案中，上述 A、T 分别独立地选自 N、CH、C(CH<sub>3</sub>)、C(CF<sub>3</sub>)、CCl、CF；或者，B 选自 NH、N(CH<sub>3</sub>)或 N(CF<sub>3</sub>)。

本发明的一个方案中，上述任意两个 R<sub>1</sub> 之间、同一个 D<sub>2</sub> 中的 R<sub>d1</sub> 与 R<sub>d2</sub> 之间、两个 D<sub>2</sub> 之间、R<sub>4</sub> 与一个 D<sub>2</sub> 之间或者 R<sub>4</sub> 与 D<sub>3</sub> 之间所成的环选自任选被 1、2、或 3 个卤素、OH、OC<sub>1-3</sub> 烷基、CN、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-3</sub> 烷基)、N(C<sub>1-3</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基、三氟甲基、三氟乙基、C(=O)NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基 C(=O)、C<sub>1-3</sub> 烷基 C(=O)NH、C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)、C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)NH、C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)<sub>2</sub> 或 C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)<sub>2</sub>NH 所取代的：



本发明的一个方案中，上述任意两个  $R_1$  之间、同一个  $D_2$  中的  $R_{d1}$  与  $R_{d2}$  之间、两个  $D_2$  之间、 $R_4$  与一个  $D_2$  之间或者  $R_4$  与  $D_3$  之间所成的环选自：





本发明的一个方案中，上述 R<sub>1-3</sub> 中的一个选自 Br、I、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、OR<sub>a</sub>、N(R<sub>b</sub>)(R<sub>c</sub>)、任选被 R<sub>d</sub> 取代的 C<sub>1-3</sub> 烷基或环丙基；D<sub>1</sub> 选自单键、-C(R<sub>e</sub>)(R<sub>e</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>a</sub>)-、-N(R<sub>a</sub>)-、-C(=NR<sub>a</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>a</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>a</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-或-N(R<sub>a</sub>)C(=O)N(R<sub>a</sub>)-；

D<sub>2</sub> 选自 -C(R<sub>a</sub>)(R<sub>a</sub>)-；

n 选自 1、2、3、4、5 或 6；

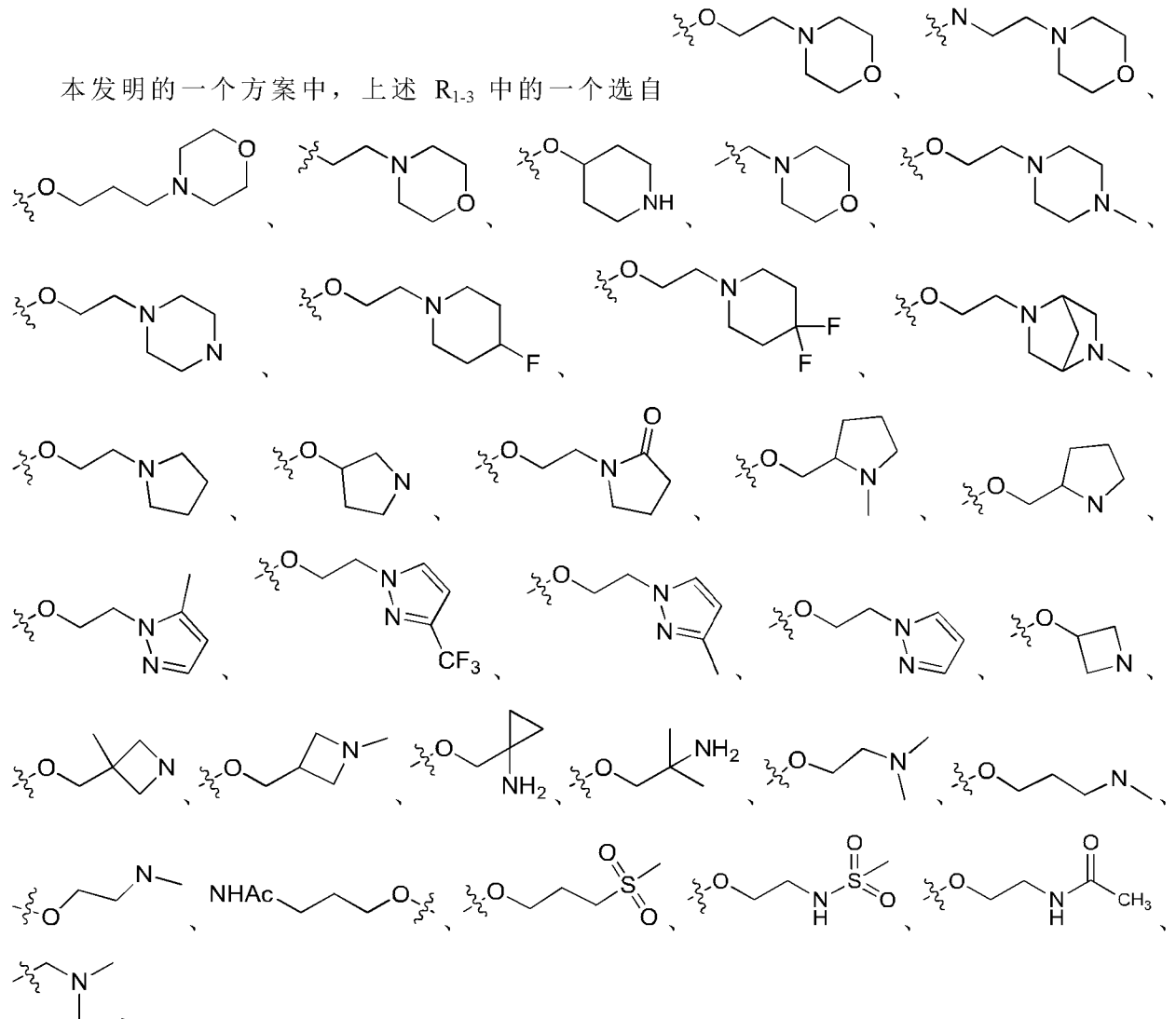
R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 分别独立地选自 H、任选 R<sub>d</sub> 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-6</sub> 环烷基；

R<sub>e</sub> 选自 H、任选 R<sub>d</sub> 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基或烷氧基、任选 R<sub>d</sub> 取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基或环烷氧基；

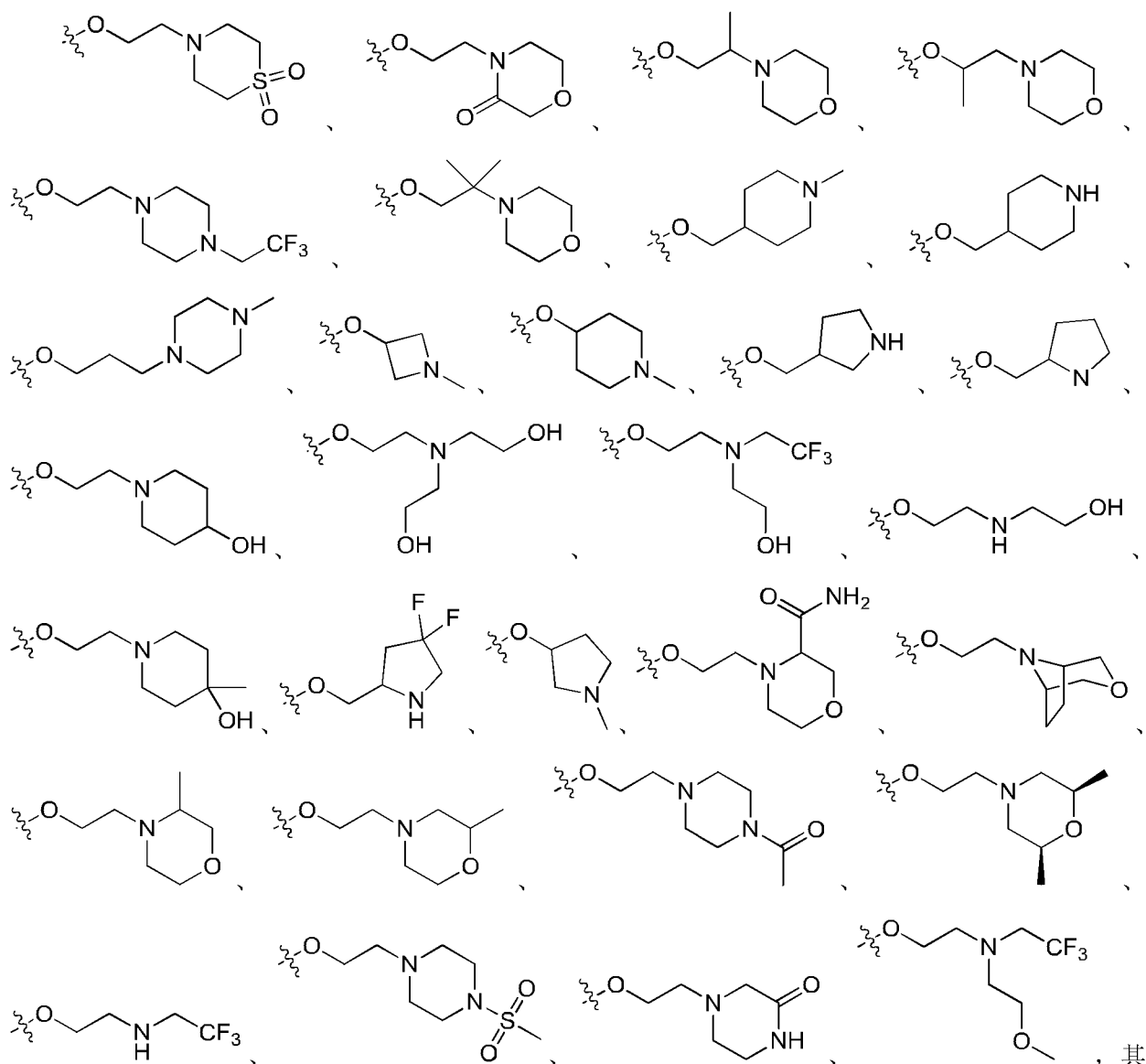
R<sub>d</sub> 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、CHO、COOH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>O、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, R<sub>d</sub> 的数目选自 0、1、2 或 3；

任选地，任意两个 R<sub>1</sub> 之间、同一个 D<sub>2</sub> 中的 R<sub>a</sub> 与 R<sub>a</sub> 之间、两个 D<sub>2</sub> 之间、或 R<sub>a</sub> 与一个 D<sub>2</sub> 之间共同连接到同一碳原子或氧原子上形成一个或两个 3、4、5 或 6 元碳环或氧杂环，其中氧原子的数目为 1 或 2。

本发明的一个方案中，上述任意两个 R<sub>1</sub> 之间、同一个 D<sub>2</sub> 中的 R<sub>a</sub> 与 R<sub>a</sub> 之间、两个 D<sub>2</sub> 之间、或 R<sub>a</sub> 与一个 D<sub>2</sub> 之间所成的环选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、1,3-二氧五环基。







其余选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基甲氨基、二甲氨基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、氨基、氨基乙基、氨基丙基、环丙基。

本发明的一个方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，其选自化合物 1~25、化合物 27~99。

相关定义：

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

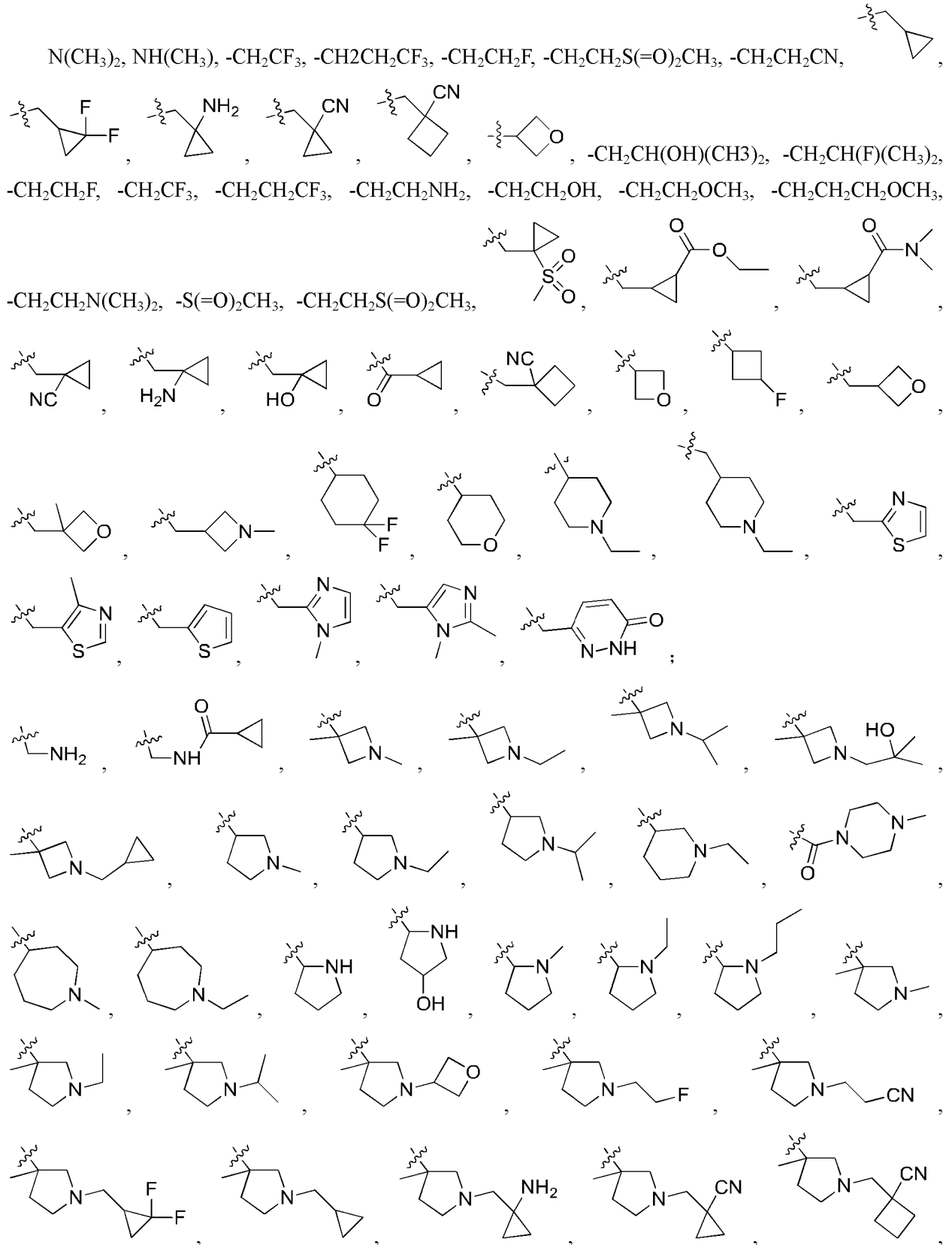
C<sub>1-10</sub> 选自 C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub> 和 C<sub>10</sub>；C<sub>3-10</sub> 选自 C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>7</sub>、C<sub>8</sub>、C<sub>9</sub> 和 C<sub>10</sub>。

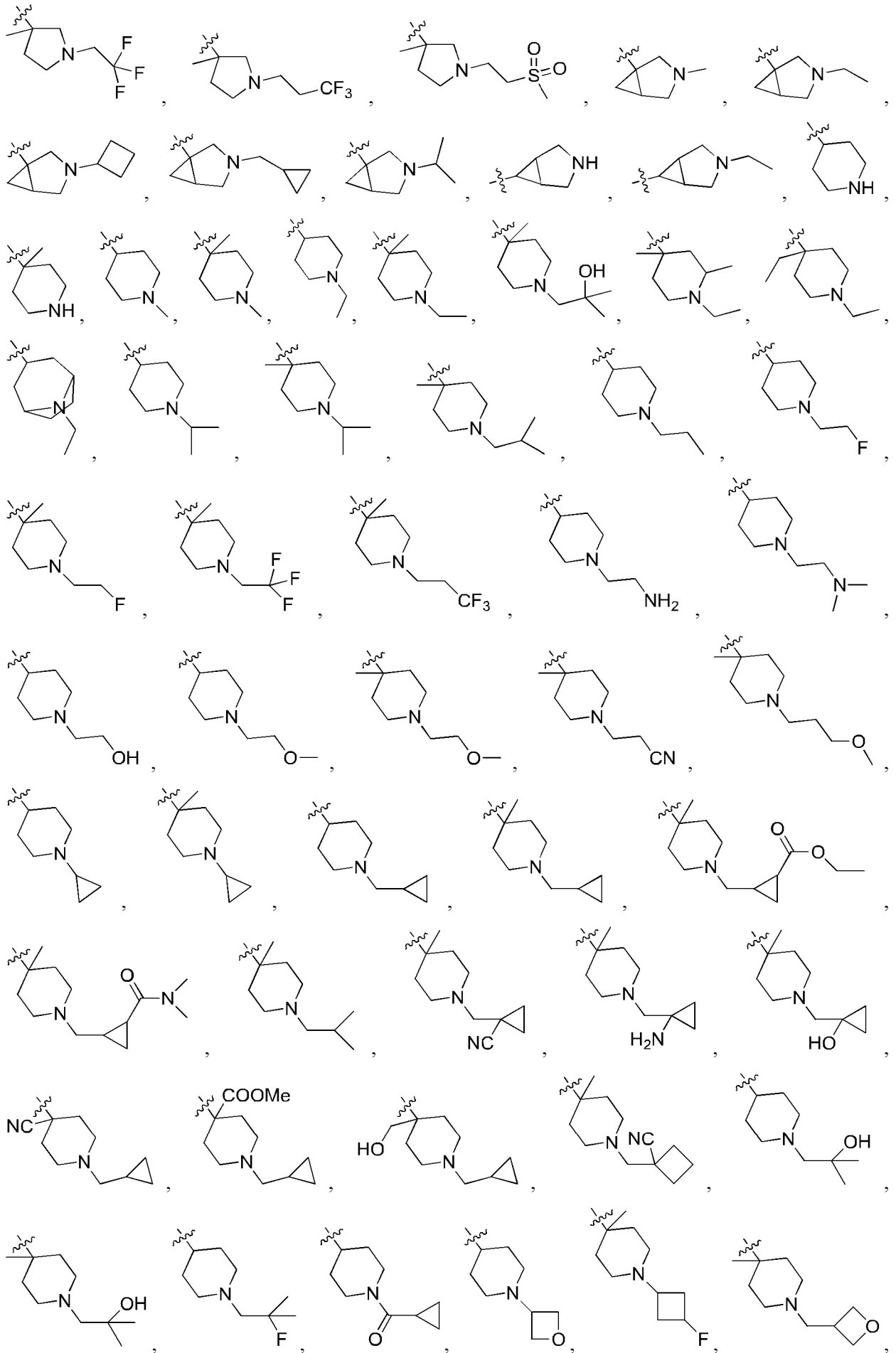
C<sub>1-10</sub> 烷基或杂烷基、C<sub>3-10</sub> 环基或杂环烷基、被 C<sub>3-10</sub> 环烷基或杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或杂烷基包括但不限于：

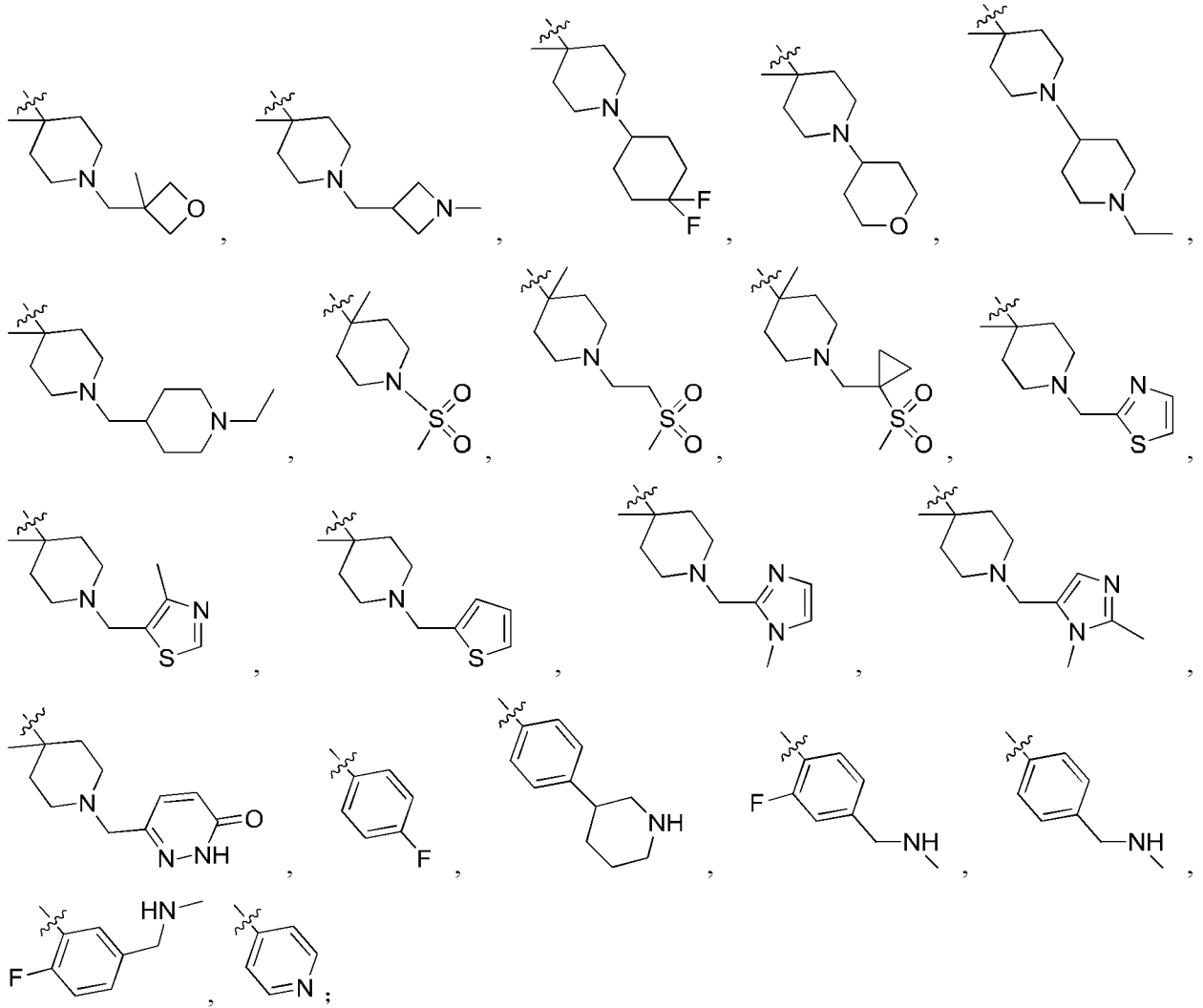
C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基氨基、N,N-二(C<sub>1-10</sub> 烷基) 氨基、C<sub>1-10</sub> 烷氧基、C<sub>1-10</sub> 烷酰基、C<sub>1-10</sub> 烷氧羰基、C<sub>1-10</sub>

烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 杂环烷基氨基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧基、C<sub>3-10</sub> 环烷基酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基氧羰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基；

甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>3</sub>)(OH)、环丙基、环丁基、丙基亚甲基、环丙酰基、苄氧基、三氟甲基、氨基、羟甲基、甲氧基、甲酰基、甲氧羰基、甲磺酰基、甲基亚磺酰基、乙氧基、乙酰基、乙磺酰基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基；

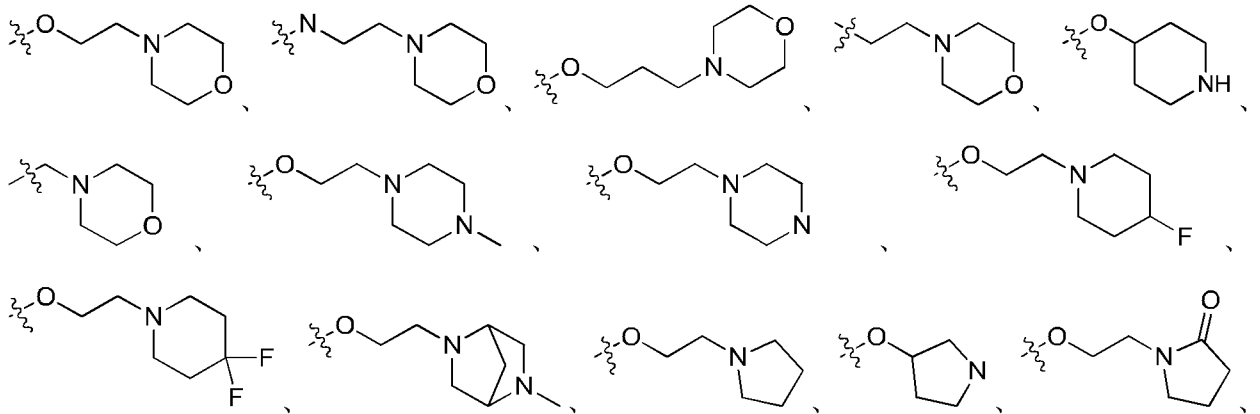


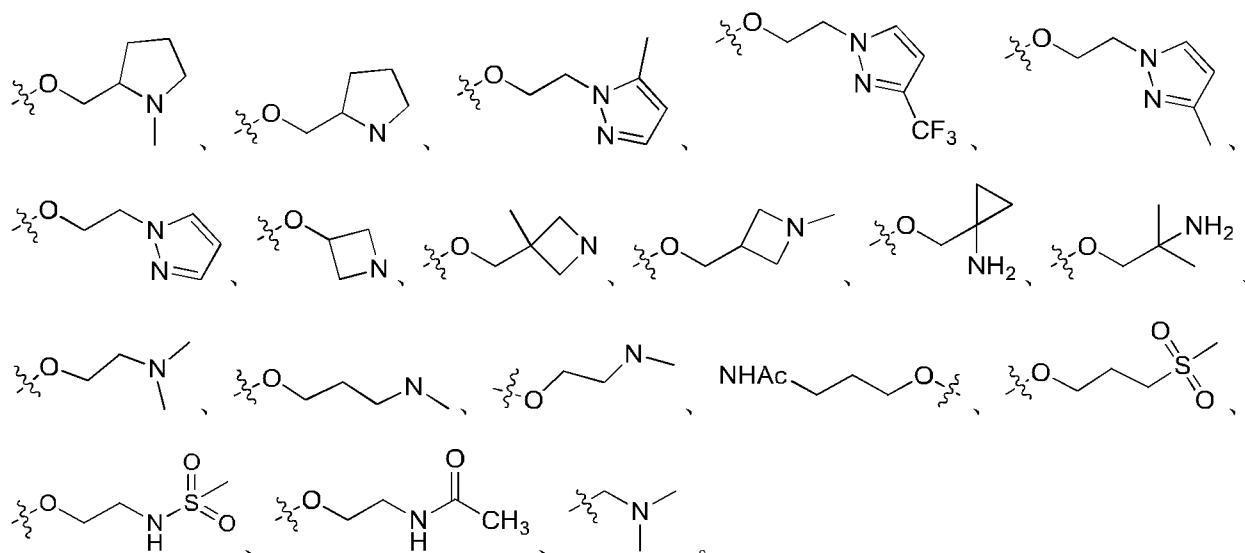




苯基、噻唑基、联苯基、萘基、环戊基、呋喃基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-氧五环基、吡啶基、2-吡啶基、吡啶烷基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、1,2,3-唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二氧六环基、吗啉基、吡嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三噻烷基、1,3,5-三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基或喹啉基；

甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、二甲氨基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、氨基、氨基乙基、氨基丙基、环丙基；和





这里所采用的术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氢或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)）。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

优选地，以常规方式使盐与碱或酸接触，再分离母体化合物，由此再生化合物的中性形式。化合物的母体形式与其各种盐的形式不同之处在于某些物理性质，例如在极性溶剂中的溶解度不同。

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬

脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。一般地，优选醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水介质。

除了盐的形式，本发明所提供的化合物还存在前药形式。本文所描述的化合物的前药容易地在生理条件下发生化学变化从而转化成本发明的化合物。此外，前体药物可以在体内环境中通过化学或生化方法被转换到本发明的化合物。

本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式或者溶剂化形式存在，包括水合物形式。一般而言，溶剂化形式与非溶剂化的形式相当，都包含在本发明的范围之内。本发明的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。

本发明的某些化合物可以具有不对称碳原子（光学中心）或双键。外消旋体、非对映异构体、几何异构体和单个的异构体都包括在本发明的范围之内。

本文中消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。 1985年，62: 114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明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发明的范围之内。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，均包括在本发明的范围之内。

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。如果想得到本发明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分步结晶法或色谱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）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 ( $^3\text{H}$ )，碘-125 ( $^{125}\text{I}$ ) 或 C-14 ( $^{14}\text{C}$ )。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of

Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), 该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

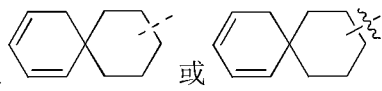
针对药物或药理学活性剂而言,术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本发明中的口服剂型,组合物中一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异,取决于受体的年龄和一般情况,也取决于具体的活性物质,个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

术语“活性成分”、“治疗剂”,“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体,它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代,包括重氢和氢的变体,只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时,意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代,也可以不被取代,除非另有规定,取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

当其中一个变量选自单键时,表示其连接的两个基团直接相连,比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时,其在每一种情况下的定义都是独立的。因此,例如,如果一个基团被 0-2 个 R 所取代,则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代,并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外,取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如,

结构单元  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时,这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到化学结构通式中包括但未具体提及的化合物时,这种取代基可以通过其任何原子相键合。取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

烷基和杂烷基原子团(包括通常被称为亚烷基、链烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基一般被称为“烷基取代基”,它们可以选自但不限于下列基团中的一个或多个: -R'、-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、卤素、-SiR'R''R'''、OC(O)R'、-C(O)R'、-CO<sub>2</sub>R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、NR'R''C(O)NR''R'''、-NR''C(O)<sub>2</sub>R'、-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''、NR''''C(NR'R''R''')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)<sub>2</sub>R'、-S(O)<sub>2</sub>NR'R''、NR''SO<sub>2</sub>R'、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-CH(Ph)<sub>2</sub> 和氟代(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基,取代基的数目为 0~(2m'+1),其中 m' 是这类原子团中碳原子的总数。R'、R''、R'''、R''''和 R''''''各自独立地优选氢、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基(例如被 1~3 个卤素取代芳基)、被取代或未被取代的烷基、烷氧基、硫代烷氧基基团或芳烷基。当本发明的化合物包括一个以上的 R 基团时,例如,每一个 R 基团是独立地加以选择的,如同当存在一个以上的 R'、R''、R'''、R''''和 R''''''基团时的每个这些基团。当 R'和 R''附着于同一个氮原子时,它们可与该氮原子结合形成 5-, 6-或 7-元环。例如,-NR'R''意在包括但不仅限于 1-吡咯烷基和 4-吗啉基。根据上述关于取代基的讨论中,本领域技术人员可以理解,术语“烷基”意在包括碳原子键合于非氢





原子。因此，“5~7元环”包括例如苯基吡啶和哌啶基；另一方面，术语“5~7元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基，但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系，其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

除非另有规定，术语“杂环”或“杂环基”意指稳定的含杂原子或杂原子团的单环、双环或三环，它们可以是饱和的、部分不饱和的或不饱和的（芳族的），它们包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子，其中上述任意杂环可以稠合到一个苯环上形成双环。氮和硫杂原子可任选被氧化（即NO和S(O)<sub>p</sub>）。氮原子可以是被取代的或未取代的（即N或NR，其中R是H或本文已经定义过的其他取代基）。该杂环可以附着到任何杂原子或碳原子的侧基上从而形成稳定的结构。如果产生的化合物是稳定的，本文所述的杂环可以发生碳位或氮位上的取代。杂环中的氮原子任选地被季铵化。一个优选方案是，当杂环中S及O原子的总数超过1时，这些杂原子彼此不相邻。另一个优选方案是，杂环中S及O原子的总数不超过1。如本文所用，术语“芳族杂环基团”或“杂芳基”意指稳定的5、6、7元单环或双环或7、8、9或10元双环杂环基的芳香环，它包含碳原子和1、2、3或4个独立地选自N、O和S的环杂原子。氮原子可以是被取代的或未取代的（即N或NR，其中R是H或本文已经定义过的其他取代基）。氮和硫杂原子可任选被氧化（即NO和S(O)<sub>p</sub>）。值得注意的是，芳香杂环上S和O原子的总数不超过1。桥环也包含在杂环的定义中。当一个或多个原子（即C、O、N或S）连接两个不相邻的碳原子或氮原子时形成桥环。优选的桥环包括但不限于：一个碳原子、两个碳原子、一个氮原子、两个氮原子和一个碳-氮基。值得注意的是，一个桥总是将单环转换成三环。桥环中，环上的取代基也可以出现在桥上。

杂环化合物的实例包括但不限于：吡啶基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫基呋喃基、苯并硫基苯基、苯并恶唑基、苯并恶唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异恶唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、苯并二氢吡喃基、色烯、噌啉基十氢噌啉基、2H, 6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶基、二氢吡啶基、中氮茛基、吡啶基、3H-吡啶基、isatino基、异苯并呋喃基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异噻啉基、异噻唑基、异恶唑基、亚甲二氧基苯基、吗啉基、萘啶基、八氢异噻啉基、恶二唑基、1,2,3-恶二唑基、1,2,4-恶二唑基、1,2,5-恶二唑基、1,3,4-恶二唑基、恶唑烷基、恶唑基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪、吩噻嗪、苯并黄嘌呤基、酚恶嗪基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶烷基、吡啶啉基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并恶唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异噻啉基、四氢噻啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、异噻唑基噻吩基、噻吩并恶唑基、噻吩并噻唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。还包括稠环和螺环化合物。

除非另有规定，术语“烃基”或者其下位概念（比如烷基、烯基、炔基、苯基等等）本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以是单取代、二取代或多取代的，可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>表示1至10个碳)。“烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基,所述脂肪烃基包括链状和环状,具体包括但不限于烷基、烯基、炔基,所述芳香烃基包括但不限于6-12元的芳香烃基,例如苯、萘等。在一些实施例中,术语“烷基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合,可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的,可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键,其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基,3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定,术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自B、O、N和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子B、O、N和S可以位于杂烃基的任何内部位置(包括该烃基附着于分子其余部分的位置)。实例包括但不限于-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>和-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>。至多两个杂原子可以是连续的,例如-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>。

术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”(或硫代烷氧基)属于惯用表达,是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。

除非另有规定,术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念(比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等)本身或与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外,就杂烃基或杂环烃基(比如杂烷基、杂环烷基)而言,杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烷基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基,1-哌嗪基和2-哌嗪基。

除非另有规定,术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基,可以是单取代、二取代或多取代的,它可以是单环或多环(优选1至3个环),它们稠合在一起或共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基(或环)。在一个示范性实例中,杂原子选自B、N、O和S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

为简便起见，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-(1-萘氧基)丙基等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-芴甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基(Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基(Bn)，对甲氧基苄基(PMB)、9-芴基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基(TMS)和叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS)等等。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。反应一般是在惰性氮气下、无水溶剂中进行的。质子核磁共振数据记录在 Bruker Avance III 400 (400 MHz)分光仪上，化学位移以四甲基硅烷低场处的 (ppm)表示。质谱是在安捷伦 1200 系列加 6110 (&1956A)上测定。LC/MS 或 Shimadzu MS 包含一个 DAD: SPD-M20A (LC) 和 Shimadzu Micromass 2020 检测器。质谱仪配备有一个正或负模式下操作的电喷雾离子源 (ESI)。

本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；Cbz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH<sub>3</sub> 代表氰基硼氢化钠；r.t.代表室温；O/ N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc<sub>2</sub>O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl<sub>2</sub> 代表氯化亚砷；CS<sub>2</sub> 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；n-Bu<sub>4</sub>NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点。

化合物经手工或者 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

## 附图说明

图 1-1 是受试药对人源结肠癌 CO-04-0032 皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学研究实验一的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 5 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10  $\mu$ l/g。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) BKM120 溶媒为：10%NMP+90%PEG300，PO，QD x 5 Weeks；
- 4) 化合物 11 溶媒为：水，PO，QD x 5 Weeks。

图 1-2a 是受试药对人源结肠癌 CO-04-0032 皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学研究实验二的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 6 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10  $\mu$ l/g。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) BKM120 溶媒为：10%NMP+90%PEG300，PO，QD x 4 周；
- 4) 化合物 11 溶媒为：水，PO，QD x 4 周；
- 5) 化合物 25, 27, 32 溶媒为：5%DMSO+60%PEG400+35%water。

图 1-2b 是受试药对人源结肠癌 CO-04-0032 皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学研究实验二的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 6 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10  $\mu$ l/g。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) BKM120 溶媒为：10%NMP+90%PEG300，PO，QD x 4 周；
- 4) 化合物 11 溶媒为：水，PO，QD x 4 周；
- 5) 化合物 25, 27, 32 溶媒为：5%DMSO+60%PEG400+35%water。

图 2-1 是受试药对人胃癌 ST-02-0013 皮下异种移植小鼠模型的体内药效学研究实验一的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 5 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10  $\mu$ l/g。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) BKM120 溶媒为：10%NMP+90%PEG300，PO，QD x 18 天；
- 4) 化合物 11 溶媒为：水，PO，QD x 18 天；
- 5) 化合物 15 溶媒为：1%MC，PO，QD x 18 天。

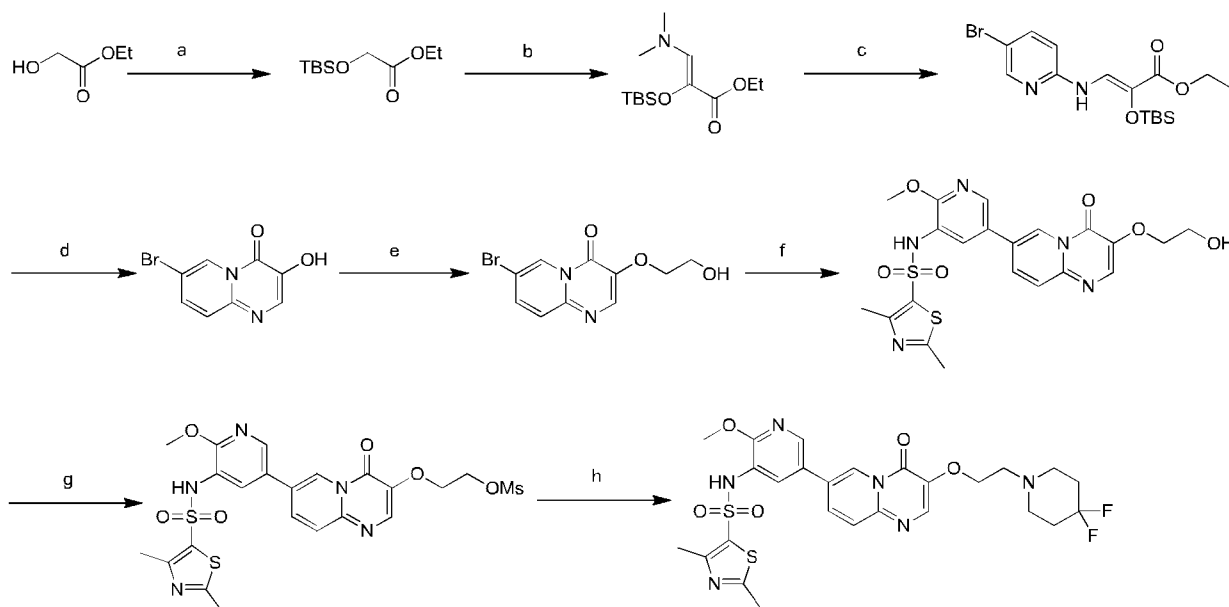
图 2-2 是受试药对人胃癌 ST-02-0013 皮下异种移植小鼠模型的体内药效学研究实验二的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 8 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10  $\mu$ l/g。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) 化合物 25, 27, 32 溶媒为：5%DMSO+60%PEG400+35%water。

### 具体实施方式

为了更详细地说明本发明，给出下列实例，但本发明的范围并非限定于此。

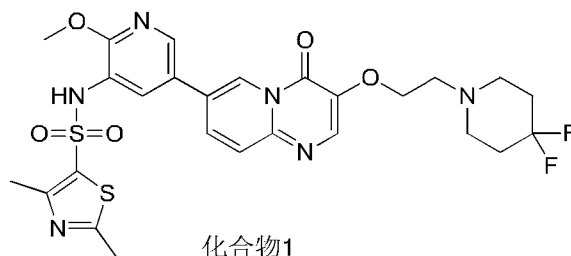
#### 流程 1:



反应条件: a) 叔丁基二甲基硅氯, 1 氢-咪唑; b) 1-叔丁氧基-N, N, N', N'-四甲基二胺基甲烷, 加热; c) 2-胺基-5-溴吡啶, 醋酸, 加热; d) 醋酸, 微波; e) 碳酸钾, DMF, 加热; f) R 硼脂 (硼酸), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。g) 甲磺酰氯, 三乙胺, 二氯甲烷, 0 度; h) 4,4-二氟哌啶, 二异丙基乙胺, 乙腈, 加热。

### 实施例 1

N-(5-(3-(2-(4,4-二氟-1-哌啶基)乙氧基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基]-2-甲氧基吡啶-3-)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺



#### a) 2-((叔丁基二甲基硅)氧)乙酸乙酯

将乙醇酸乙酯(100 g, 961 mmol)和 1 氢-咪唑(130 g, 1.9 mol)溶于二氯甲烷(1 L)置于三口圆底烧瓶中, 0 度下加入叔丁基二甲基硅氯(158 g, 1 mol), 混合物在室温下搅拌 8 小时, 水洗(1 L\*3), 硫酸钠干燥浓缩得到黄色油状标题化合物(195 g, 93%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  4.14-4.09 (m, 4 H), 1.20-1.16 (t, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.01 (s, 6 H).

#### b) (Z)-乙基 2-((叔丁基二甲基硅)氧)-3-(二甲胺基)丙烯酸酯

将 2-((叔丁基二甲基硅)氧)乙酸乙酯(96 g, 0.44 mol)和 1-叔丁氧基-N, N, N', N'-四甲基二胺基甲烷(91.9 g, 0.53 mol)在回流状态下搅拌 24 小时。浓缩混合物, 残留液用硅胶柱色谱纯化得到黄色油状标题化合物(80 g, 66.6%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  6.68 (s, 1 H), 4.13-4.11 (q, 2 H), 2.96 (s, 6 H), 1.28-1.24 (t, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.14 (s, 6 H).

#### c) (Z)-乙基 3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-((叔丁基二甲基硅)氧)丙烯酸酯

将(Z)-乙基 3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-((叔丁基二甲基硅)氧)丙烯酸酯(80 g, 293 mmol)和 2-胺基-5-溴吡啶(50.6 g, 293 mmol)溶于乙酸(800 mL)中, 80 度下搅拌 2 小时。浓缩混合物, 残留物溶于乙酸乙酯(500 mL)中, 用碳酸钠溶液(500 mL)和饱和食盐水(500 mL)洗, 硫酸钠干燥、浓缩, 所得残留物用硅胶柱色谱纯化得到黄色油状标题化合物(74 g, 63.0%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  8.24 (s, 1 H), 7.75-7.72 (d, 1 H), 7.63-7.60 (d, 1 H), 6.75-6.72 (d, 1 H), 6.57-6.54 (d, 1 H), 4.25-4.20 (q, 2 H), 1.34-1.30 (t, 3H), 1.02 (s, 9 H), 0.22 (s, 6 H).

d) 7-溴-3-羟基-4-氢-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-4-酮

将(Z)-乙基 3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-((叔丁基二甲基硅)氧) 丙烯酸酯(2 g\*34, 169 mmol)溶于乙酸(13 mL\*34)中, 微波 140 度下搅拌 4 小时。浓缩混合物, 残留物溶于乙醇(50 mL\*34)中, 过滤得到标题化合物(20.4 g, 50%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  8.98 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.00-7.98 (d, 1 H), 7.79-7.77 (d, 1 H).

e) 7-溴-3-(2-羟乙基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 2-溴乙醇(933 mg, 7.47 mmol), 7-溴-3-羟基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(600 mg, 2.49 mmol)和碳酸钾(1.03 g, 7.47 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 氮气保护下 110 度搅拌反应 1 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液浓缩后得到粗品。粗品直接用于下一步。

f) N-(5-(3-(2-羟乙基)-4-氧代 4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺

将 7-溴-3-(2-羟乙基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(704 mg, 2.49 mmol)溶解在二氧六环(10 mL)和水(2 mL)中, 加入 N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺(1.06 g, 2.49 mmol), 碳酸钾(687 mg, 4.97 mmol)和  $1,1'$ -双(二苯基膦)二茂铁氯化钨(50 mg)。反应液在 100 度下搅拌反应 3 小时。 LCMS 显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品, 粗品用制备高效液相色谱法纯化得到白色固体状标题产物(500 mg, 40%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  9.09 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.80-7.67 (m, 1 H), 4.28-4.22 (m, 2 H), 4.01-3.92 (m, 5 H), 2.65 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H).

g) 2-((7-(5-(2,4-二甲基噻唑 2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-3-基)氧基)乙基甲磺酸酯

将N-(5-(3-(2-羟基乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺(50.00 mg, 99.30  $\mu\text{mol}$ )和三乙胺(20.10 mg, 198.60  $\mu\text{mol}$ )溶解在二氯甲烷中, 0度下加入甲烷磺酰氯(13.65 mg, 119.16  $\mu\text{mol}$ )。0度下搅拌反应1小时。TLC显示反应完全, 向反应液中加入二氯甲烷(10 mL)和水(8 mL)。有机相用饱和食盐水(10 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到淡黄色固体状标题化合物(55 mg, 95.2%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.08 (d,  $J=1.10$  Hz, 1 H), 8.54 (d,  $J=2.43$  Hz, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.67 - 7.79 (m, 3 H), 4.58 - 4.66 (m, 2 H), 4.43 - 4.50 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 3.17 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.46 (s, 3 H).

h) N-(5-(3-(2-(4,4-二氟-1-哌啶基)乙氧基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺

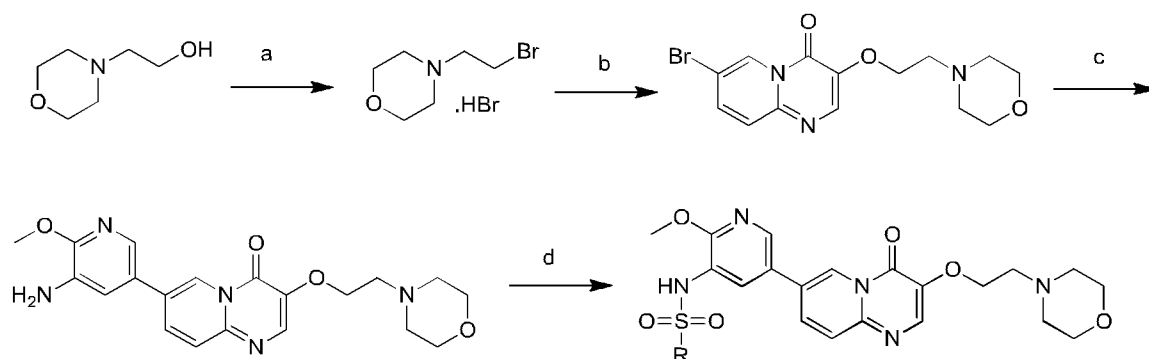
将 2-((7-(5-(2,4-二甲基噻唑 2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-基)氧基)乙基甲磺酸酯(50.00 mg, 85.96  $\mu\text{mol}$ )和 4,4-二氟哌啶(12.50 mg, 103.16  $\mu\text{mol}$ )溶解在乙腈(2 mL)中, 加入二异丙基乙胺(22.22 mg, 171.93  $\mu\text{mol}$ )。50 度搅拌反应 12 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到淡黄色固体状标题产物(15.00 mg, 28.77%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm 9.11 (d,  $J=1.51$  Hz, 1 H), 8.30 (d,  $J=2.26$  Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.01 - 8.11 (m, 2 H), 7.74 (d,  $J=9.29$  Hz, 1 H), 4.35 (t,  $J=5.40$  Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.94 - 2.97 (m, 2 H), 2.78 (d,  $J=5.02$  Hz, 4 H), 2.64 (s, 3 H), 2.49 (s, 3 H), 1.98 - 2.05 (m, 4 H).

参照化合物 1 的制备方法还合成了以下 5 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
2		589
3		572
4		586
5		598
6		517

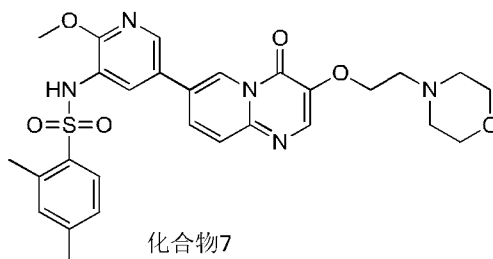
流程 2:



反应条件: a) 2-吗啡淋乙醇, 二溴三苯基磷, 二氯甲烷; b) 7-溴-3-羟基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮, 碳酸钾, N,N-二甲基甲酰胺; c) 2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶)-3-胺, 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热; d) R 基磺酰氯, 吡啶。

### 实施例 7

2,4-二甲基-N-(2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡淋乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



#### a) 4-(2-溴乙基)吗啡淋氢溴酸盐

在氮气保护下, 0 度下向溶有 2-吗啡淋乙醇(4 g, 30.49 mmol)的二氯甲烷(80 mL)溶液中分批加入二溴三苯基磷(15.45 g, 36.59 mmol)。混合液在 15 度下搅拌 18 小时。反应完全后, 反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷洗涤后减压干燥得到近白色固体(5.1 g, 60.8%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  4.06 (d,  $J=12.2$  Hz, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 4H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.56 (d,  $J=12.5$  Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H)

#### b) 7-溴-3-(2-吗啡淋乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

在氮气保护下, 将 7-溴-3-羟基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1 g, 4.15 mmol), 4-(2-溴乙基)吗啡淋氢溴酸盐(1.14 g, 4.15 mmol)和碳酸钾(1.72 g, 12.45 mmol)置于 N,N-二甲基甲酰胺(80 mL)中并在 120 度下搅拌 2 小时。反应完成后, 反应液浓缩除去 N,N-二甲基甲酰胺。浓缩液中加入二氯甲烷并过滤。将滤液浓缩后得到呈棕色的固体产品(1.3 g, 88.4%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  9.03 (d,  $J=1.7$  Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.51 (dd,  $J=2.2, 9.5$  Hz, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 1H), 4.24 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.75 - 3.56 (m, 4H), 2.78 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 4H)

#### c) 7-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-吗啡淋乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

在氮气保护下, 向溶有 7-溴-3-(2-吗啡淋乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(100 mg, 0.28 mmol), 2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶)-3-胺(46 mg, 0.31 mmol)和碳酸钾(117 mg, 0.85 mmol)的二氧六环(5 mL)混合液中加入 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯(8 mg, 0.008 mmol)和水(1 mL)。此混合液在氮气保护下于 90 度下搅拌 18 小时。反应完成后, 反应液用二氯甲烷萃取。有机相经无水硫酸钠干



干燥后浓缩。所得粗产品经制备级薄层色谱法和制备级液相色谱法纯化得到近白色固体(23.82 mg, 22.06%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm δ 9.13 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.86 (dd, J=2.5, 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=2.0, 9.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J=5.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 2.87 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.62 (br. s., 4H)

d) 2,4-二甲基-N-(2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

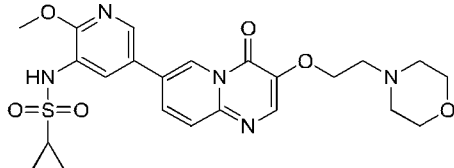
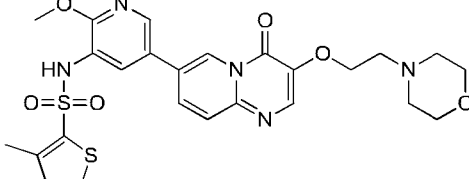
向溶于 7-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-吗啡啉乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(100.00 mg, 251.62 μmol)的吡啶(3 mL)溶液中滴加 2-甲基-4-氟苯磺酰氯(61.8 mg, 301.94 μmol)。反应液在 18 度下搅拌 18 小时。反应结束后, 吡啶减压蒸除。残余物溶于二氯甲烷并用水和饱和食盐水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩得到粗产品。此粗产品经制备级液相色谱法纯化得到呈黄色的固体产品(23.16 mg, 16.11%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm δ 8.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J=1.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.31 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.82 - 3.66 (m, 4H), 2.86 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.61 (d, J=4.2 Hz, 4H), 2.33 (s, 3H).

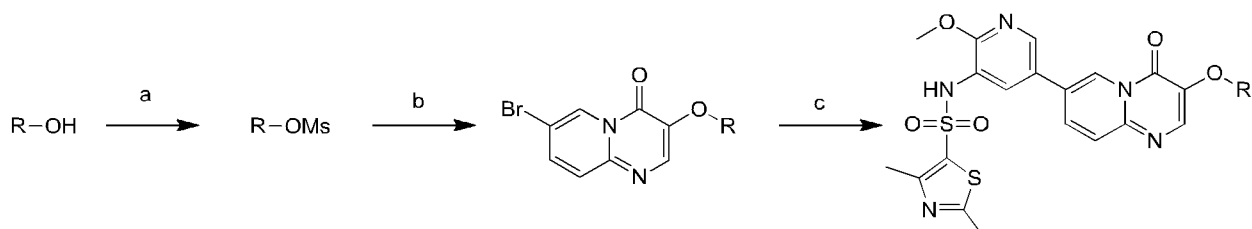
参照化合物 7 的制备方法还合成了以下 13 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
8		570
9		556
10		572

11	 <chem>COC1=NC=C(C=C1N2C=NC(=O)N=C2)NS(=O)(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3OCCN4CCOCC4</chem>	590
12	 <chem>COC1=NC=C(C=C1N2C=NC(=O)N=C2)NS(=O)(=O)c3cc(N)nc(C)s3OCCN4CCOCC4</chem>	558
13	 <chem>COC1=NC=C(C=C1N2C=NC(=O)N=C2)NS(=O)(=O)c3cc(F)c(F)cc3OCCN4CCOCC4</chem>	574
14	 <chem>COC1=NC=C(C=C1N2C=NC(=O)N=C2)NS(=O)(=O)c3cc(Cl)s3OCCN4CCOCC4</chem>	578
15	 <chem>COC1=NC=C(C=C1N2C=NC(=O)N=C2)NS(=O)(=O)c3cc(C)nc(C)s3OCCN4CCOCC4</chem>	573
16	 <chem>COC1=NC=C(C=C1N2C=NC(=O)N=C2)NS(=O)(=O)c3cc(N)nc(C)s3OCCN4CCOCC4</chem>	574
17	 <chem>COC1=NC=C(C=C1N2C=NC(=O)N=C2)NS(=O)(=O)c3cc(C4CCCCC4)cc3OCCN4CCOCC4</chem>	544
18	 <chem>COC1=NC=C(C=C1N2C=NC(=O)N=C2)NS(=O)(=O)C3OCCN4CCOCC4</chem>	476

19		502
20		588

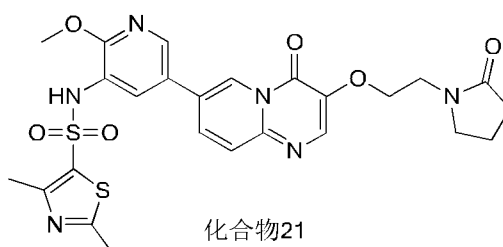
## 流程 3:



反应条件: a) 甲烷磺酰氯, 三乙胺, 二氯甲烷; b) 碳酸钾, N,N-二甲基甲酰胺; c) N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-t 四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺, 钯, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

## 实施例 21

N-(2-甲氧基-5-(4-氧代-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺



## a) 2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基 甲烷磺酸酯

在 0 度下, 向溶有 1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-酮 (500.00 mg, 3.87 mmol) 和三乙胺(1.17 g, 11.61 mmol) 的二氯甲烷(5 mL) 溶液中加入甲烷磺酰氯 (531.97 mg, 4.64 mmol)。反应液在 0 度下搅拌 1 小时。反应完成后, 反应液用水和盐水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩得到黄色油状粗产品 (470.00 mg, 58.60%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 4.35 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J=5.1$  Hz, 2H), 3.51 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.40 (t,  $J=8.1$  Hz, 2H), 2.06 (quin,  $J=7.6$  Hz, 2H)

## b) 7-溴-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

在氮气保护下, 将加有 7-溴-3-羟基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (100.00 mg, 414.87  $\mu\text{mol}$ ), 2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙基甲烷磺酸酯(257.94 mg, 1.24 mmol) 和碳酸钾 (229.36 mg, 1.66 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL) 混合液在 120 度下搅拌 18 小时。反应完成后, 反应液浓缩。浓缩物经硅胶色谱柱纯化后得到黄色油状产品 (210.00 mg, 79.05%, 纯度: 55%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.02 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (dd, J=2.1, 9.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 4.23 (t, J=5.1 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.62 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.34 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.10 - 1.86 (m, 2H).

c) N-(2-甲氧基-5-(4-氧代-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺

在氮气保护下,向加有 7-溴-3-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(210.00 mg, 327.96 μmol), N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-t 四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺(145.19 mg, 327.96 μmol)和碳酸钾(135.98 mg, 983.87 μmol)的二氧六环(5 mL)混合液中加入 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(2.40 mg, 3.28 μmol) 和水(1 mL)。在氮气保护下,混合液在 90 度下搅拌 18 小时。反应完成后,反应液浓缩。浓缩残余物经制备级薄层色谱法纯化得到黄色固体状目标化合物 (60.07 mg, 30.41%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (s, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 3H), 7.92 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=1.1 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 1H), 4.32 (t, J=5.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.84 - 3.65 (m, 4H), 2.42 (t, J=8.0 Hz, 2H), 2.08 (quin, J=7.6 Hz, 2H)

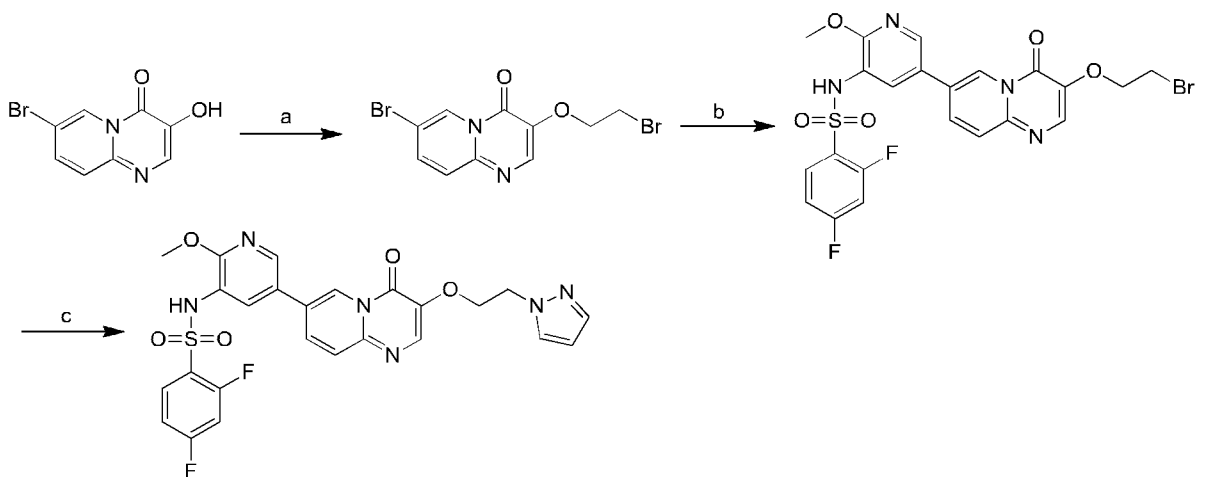
参照化合物 21 的制备方法还合成了以下 15 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
22		562
23		598
24		604

<p>25</p>		<p>548</p>
<p>27</p>		<p>574</p>
<p>28</p>		<p>560</p>
<p>29</p>		<p>560</p>
<p>30</p>		<p>532</p>
<p>31</p>		<p>548</p>

<p>32</p>		<p>546</p>
<p>33</p>		<p>543</p>
<p>34</p>		<p>557</p>
<p>35</p>		<p>531</p>
<p>36</p>		<p>516</p>

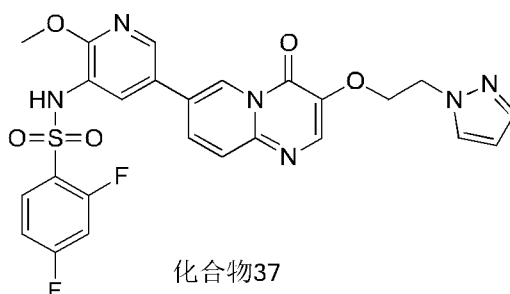
流程 4:



反应条件: a) 1,2-二溴乙烷, 碳酸钾, DMF, 加热; b) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺, 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钡, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热; c) 1H-吡唑, 碳酸铯, 乙腈, 加热。

### 实施例 37

2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-氧代-3-(2-吡啶-1-乙氧基)吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



#### a) 7-溴-3-(2-溴乙氧基)吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将7-溴-3-羟基-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(600.00 mg, 2.49 mmol) 和1,2-二溴乙烷(1.40 g, 7.47 mmol)溶解在DMF(10 mL)中, 加入碳酸钾(1.03 g, 7.47 mmol)。100度搅拌反应1.5小时。TLC显示反应完全, 将反应液冷却至室温。用硅胶柱色谱法纯化得到棕色固体状标题化合物(550.00 mg, 63.5%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.10 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.61 (dd,  $J=9.54, 1.71$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J=9.54$  Hz, 1 H), 4.49 (t,  $J=6.36$  Hz, 2 H), 3.66 (t,  $J=6.36$  Hz, 2 H)。

#### b) N-(5-(3-(2-溴乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

将7-溴-3-(2-溴乙氧基)吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(550.00 mg, 1.58 mmol)溶解在二氧六环(15 mL)和水(2 mL)中, 在氮气保护下加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(673.67 mg, 1.58 mmol), 碳酸钾(436.74 mg, 3.16 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钡(117.20 mg, 158.00  $\mu\text{mol}$ )。90 度搅拌反应 1.5 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到淡黄色固体状标题产物(250.00 mg, 27.89%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.03 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.12 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H), 7.89 - 7.98 (m, 2 H), 7.68 - 7.76 (m, 2 H), 7.32 (br. s., 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 1 H), 6.90 - 6.98 (m, 1 H), 4.52 (t,  $J=6.24$  Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.69 (t,  $J=6.36$  Hz, 2 H)。

#### c) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-氧代-3-(2-吡啶-1-乙氧基)吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

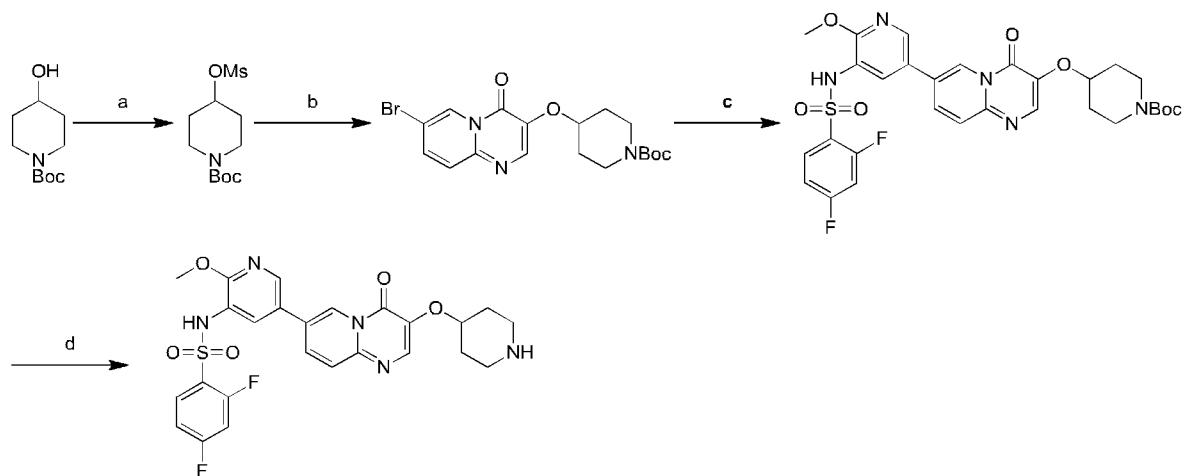
将N-(5-(3-(2-溴乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺(50.00 mg, 88.13  $\mu\text{mol}$ )和1H-吡唑(9.00 mg, 132.20  $\mu\text{mol}$ )溶解在乙腈(0.5 mL)中, 加入碳酸铯(57.43 mg, 176.26  $\mu\text{mol}$ )。70度搅拌反应2小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到黄色固体状标题产物 (15.00 mg, 30.69%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.00 (d,  $J=0.98$  Hz, 1 H), 8.11 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H), 7.87 - 7.99 (m, 3 H), 7.61 - 7.73 (m, 3 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.34 (br. s., 1 H), 6.98 - 7.06 (m, 1 H), 6.90 - 6.98 (m, 1 H), 6.26 (t,  $J=1.96$  Hz, 1 H), 4.57 (dd,  $J=10.88, 4.28$  Hz, 4 H), 3.97 (s, 3 H)。

参照化合物 37 的制备方法还合成了以下 3 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
38		569
39		623
40		569

## 流程 5:

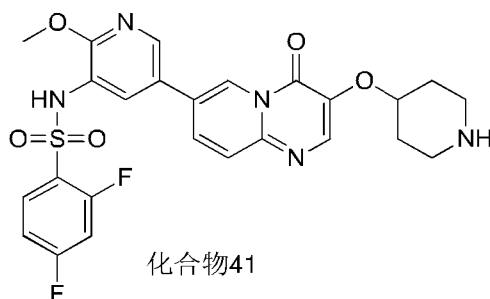


反应条件: a) 甲烷磺酰氯, 三乙胺, 二氯甲烷, 0 度到室温; b) 碳酸钾, DMF, 加热; c) R 硼脂(硼酸), 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热; d) 盐酸-乙酸乙酯, 乙酸乙酯, 室温。

## 实施例 41

2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-氧代-3-(哌啶-4-氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺





a) 叔丁基 4-((甲磺酰)氧)哌啶-1-羧酸酯

将叔丁基 4-羟基哌啶-1-羧酸酯(1 g, 4.97 mmol)和三乙胺(1 g, 9.95 mmol)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 0 度下滴加甲烷磺酰氯(1 g, 8.72 mmol)。滴加完后将反应液升至室温下搅拌反应 2 小时。将反应液倒入冰水中淬灭, 用二氯甲烷萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩后得到红色固体状标题化合物(1.6 g, 粗品)。

b) 叔丁基 4-((7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯

将叔丁基 4-((甲磺酰)氧)哌啶-1-羧酸酯(200 mg, 0.72 mmol), 7-溴-3-羟基 -4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(115 mg, 0.48 mmol)和碳酸钾(198 mg, 1.43 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 氮气保护下 120 度搅拌反应 2 小时。将水加入到反应液中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩后得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到红色固体状标题化合物(170 mg, 84%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 9.14-9.10 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.65-7.59 (m, 1 H), 7.53-7.47 (m, 1 H), 4.90-4.88 (m, 1 H), 3.85 (m, 2 H), 3.71-3.70 (m, 2 H), 1.95 (s, 3 H), 1.47 (s, 9 H)。

c) 叔丁基 4-((7-(5-(2,4-二氟苯磺酰胺)-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯

将叔丁基 4-((7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯(130 mg, 0.3 mmol), 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(130 mg, 0.3 mmol), 碳酸钾(85 mg, 0.61 umol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钨(22 mg, 0.03 mmol)溶解在二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中。反应液在氮气保护微波条件下 100 度搅拌反应 2 小时。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到红色油状标题化合物(80 mg, 30%)。

d) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-氧代-3-(哌啶-4-氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺 盐酸盐

将叔丁基 4-((7-(5-(2,4-二氟苯磺酰胺)-6-甲氧基吡啶-3-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-基)氧)哌啶-1-羧酸酯(28 mg, 0.043 mmol)溶解在乙酸乙酯(2 mL)中, 加入盐酸/乙酸乙酯(15 mL)。反应液室温下度搅拌反应 1 小时。将反应液过滤, 固体旋干后得到棕色固体状标题产物(7.4 mg, 29%)。

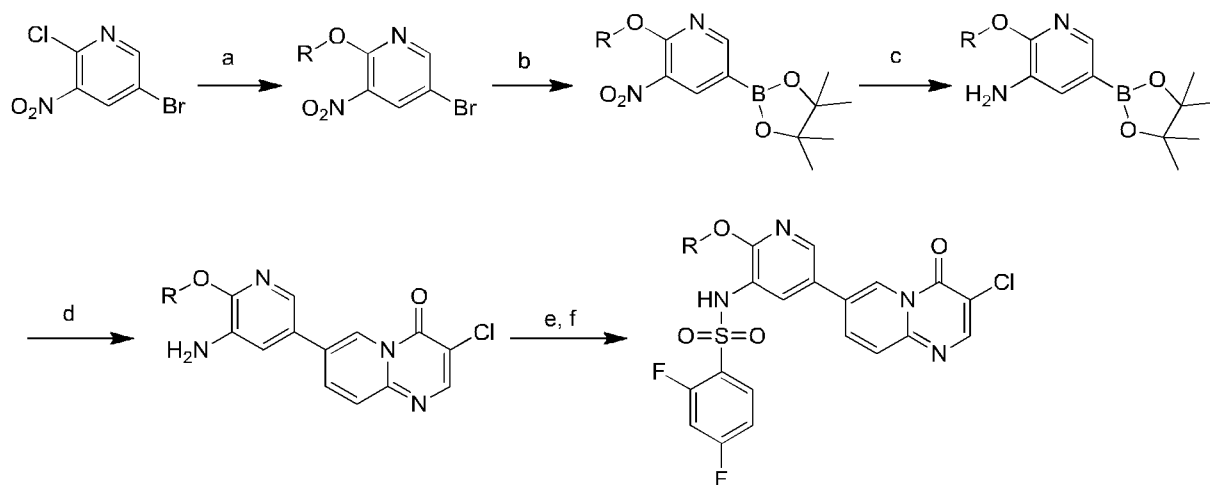
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) ppm 9.24 (s, 1 H), 8.47-8.46 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.97-7.86 (m, 2 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.12-7.08 (m, 1 H), 4.85-4.84 (m, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.55-3.50 (m, 2 H), 3.31-3.25 (m, 2 H), 2.19 (s, 4 H)。

参照化合物 41 的制备方法还合成了以下 3 个化合物:

化合物	结构	MS(ES)
-----	----	--------

		[M+H] <sup>+</sup>
42		558
43		532
44		530

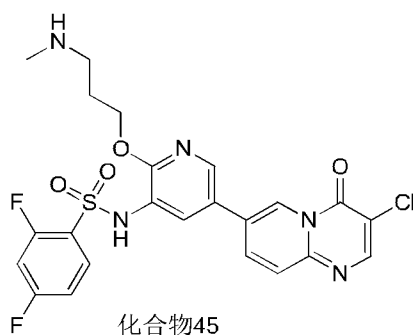
## 流程 6:



反应条件: a) 5-溴-2-氯-3-硝基吡啶, R 醇, 氢氧化钾, 碳酸钾, 2-(2-(2-甲氧基乙氧基)-N,N-二[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]乙胺, 甲苯; b) 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷, 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钡, 醋酸钾, 二氧六环, 加热; c) Pd/C, 甲醇; d) 7-溴-3-氯-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮, 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钡, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热; e) 2,4-二氟苯磺酰氯, 吡啶; f) 盐酸/二氧六环, 二氧六环。

## 实施例 45

N-[5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-(3-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基]-2,4-二氟-苯磺酰胺



a) (3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

向加有氢氧化钾(723 mg, 12.89 mmol)和碳酸钾(1.78 g, 12.89 mmol)的甲苯(30 mL)混合液中加入 5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(1.8 g, 7.58 mmol), (3-羟基丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯 (1.72 g, 9.1 mmol) 和 2-(2-甲氧基乙氧基)-N,N-二[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]乙胺 (245 mg, 0.758 mmol)。混合液在氮气保护下于 15 度搅拌 18 小时。反应完后, 反应液过滤, 滤液浓缩后经硅胶色谱柱纯化(PE:EA=20:1-4:1)得到黄色油状目标化合物(1.5 g, 50%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm δ 8.40 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.47 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.40 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.03 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

b) 甲基(3-((3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)氧)丙基)氨基甲酸叔丁酯

在氮气保护下, 向加有(3-((5-溴-3-硝基吡啶-2-基)氧)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(1.5 g, 3.84 mmol), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(1.17 g, 4.61 mmol) 和醋酸钾(1.13 g, 11.53 mmol) 的二氧六环(30 mL)混合液中加入 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钡(97 mg, 0.11 mmol)。此混合液在氮气保护下于 80 度搅拌 18 小时。反应经检测完成后, 反应液过滤, 滤液浓缩后经硅胶色谱法纯化得到黄色油状粗产品(0.9 g, 53%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm δ 8.65 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.52 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.41 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.04 (br. s., 2H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (s, 12H).

c) (3-((3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)氧)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

向溶有甲基(3-((3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)氧)丙基)氨基甲酸叔丁酯(900 mg, 2.06 mmol) 的甲醇(10 mL)溶液中加入 Pd/C (90.00 mg)。混合液在氢气氛围下于 15 度搅拌 4 小时。反应经检测完成后, 反应液过滤, 滤液浓缩后得到黄色油状粗产品(870 mg, 95%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm δ 7.93 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.41 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.39 (br. s., 2H), 2.85 (br. s., 3H), 2.00 (br. s., 2H), 1.41 (br. s., 9H), 1.31 (s, 12H).

d) (3-((3-氨基-5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

在氮气保护下, 于室温向加有 7-溴-3-氯-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(503 mg, 1.94 mmol), (3-((3-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-基)氧)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(790 mg, 1.94 mmol) 和碳酸钠(1M, 4.85 mL, 4.85 mmol)的二氧六环 (10 mL)混合液中加入 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钡(17mg, 0.019 mmol)。此混合液在氮气保护下于 80 度搅拌 18 小时。反应经检测完成后, 反应液过滤, 滤液经无水硫酸钠干燥后减压浓缩。残余物经硅胶色谱柱纯化后得到黄色固体状目标化合物(600 mg, 67%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.18 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.97 (dd, J=2.1, 9.2 Hz, 1H), 7.84 - 7.66

(m, 2H), 7.13 (d, J=1.7 Hz, 1H), 4.45 (br. s., 2H), 3.43 (br. s., 2H), 2.88 (br. s., 3H), 2.05 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

e) (3-((5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-3-(2,4-二氟苯磺酰胺)吡啶-2-基)氧)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

向加有(3-((3-氨基-5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)氧)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(600 mg, 1.3 mmol)的吡啶(5 mL)混合液中加入 2,4-二氟苯磺酰氯(333 mg, 1.57 mmol)。混合液在 15 度下反应 18 小时。反应完成后, 反应液浓缩。残余物溶于二氯甲烷并用水、盐水洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩。所得物经硅胶色谱法纯化得到黄色固体状目标化合物(404 mg, 48%)。

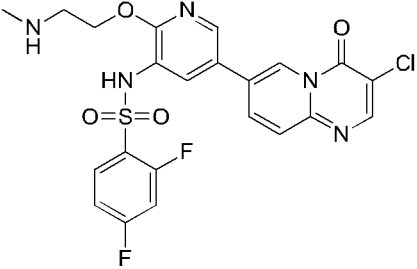
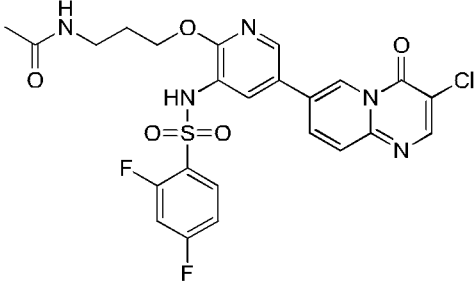
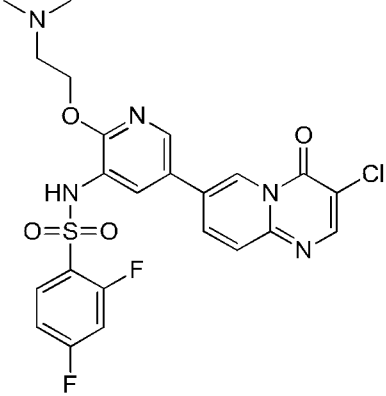
f) N-[5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-(3-(甲基氨基)丙氧基)吡啶-3-基]-2,4-二氟-苯磺酰胺

向(3-((5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-3-(2,4-二氟苯磺酰胺)吡啶-2-基)氧)丙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(450 mg, 0.43 mmol)的二氧六环(30 mL)溶液中加入盐酸/二氧六环溶液(4 mL)。混合液在 15 度下搅拌 3 小时。反应完成后, 反应液浓缩。向浓缩残余物中加入碳酸氢钠水溶液。沉淀物滤出抽干, 并用二氯甲烷洗涤得到浅黄色固体状目标产品(175.56 mg, 75.9%)。

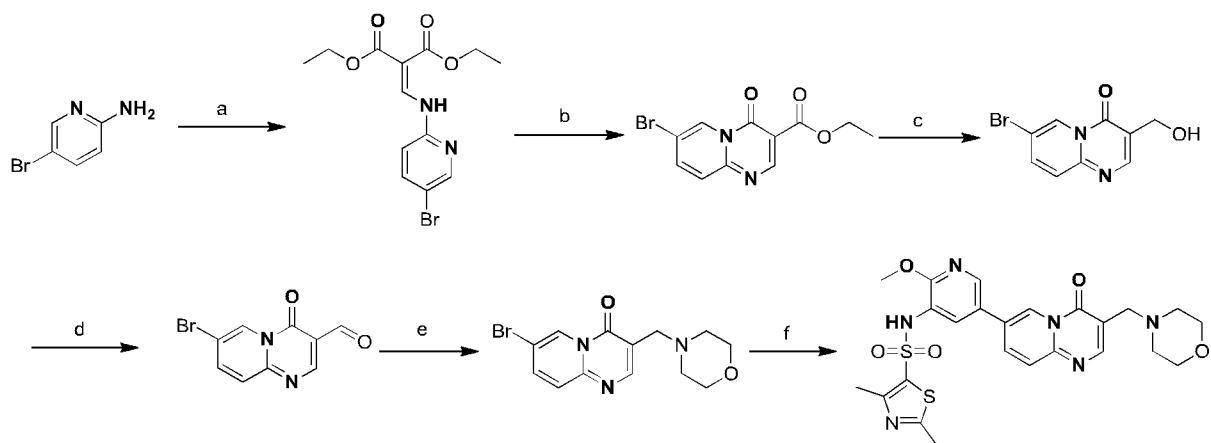
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.81 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.13 (dd, J=2.0, 9.3 Hz, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.47 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 1H), 4.29 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.08 (m, 2H).

参照化合物 45 的制备方法还合成了以下 5 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
46		585
47		559

48		522
49		564
50		536

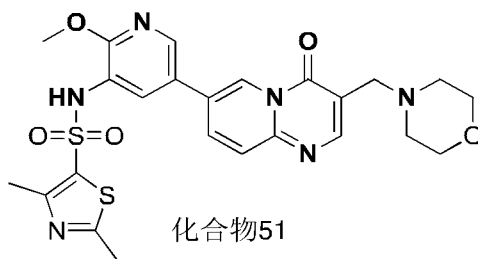
## 流程 7:



反应条件: a) 乙氧基甲叉丙二酸二乙酯, 乙醇, 加热; b) 三溴氧磷, 加热; c) DIBAL-H, 四氢呋喃, -50 度; d) 二氧化锰, 二氧六环, 加热; e) 吗啡啉, 醋酸硼氢化钠, 醋酸, 甲醇, 加热; f) N-[2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基]-2,4-二甲基-5-磺酰胺, 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钡, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

## 实施例 51

N-(2-甲氧基-5-(3-(吗啡啉甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺



## a) 2-(((5-溴吡啶-2-基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯

将 2-氨基-5-溴吡啶(1.72 g, 9.94 mmol)和乙氧基甲叉丙二酸二乙酯(4.51 g, 20.87 mmol)置于圆底烧瓶中, 130 度搅拌反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 将混合物冷却至 25 度, 过滤, 滤饼用石油醚(20 mL\*3)淋洗后得到白色固体状标题化合物(3.14 g, 92%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 11.10 (d,  $J=12.47$  Hz, 1 H), 9.06 (d,  $J=12.72$  Hz, 1 H), 8.38 (d,  $J=2.20$  Hz, 1 H), 7.74 (dd,  $J=8.56, 2.45$  Hz, 1 H), 6.76 (d,  $J=8.56$  Hz, 1 H), 4.21 - 4.34 (m, 4 H), 1.35 (dt,  $J=16.02, 7.15$  Hz, 6 H).

## b) 7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸乙酯

将 2-(((5-溴吡啶-2-基)氨基)亚甲基)丙二酸二乙酯(21.76 g, 63.41 mmol)和三溴氧磷(54.54 g, 190.23 mmol)置于圆底烧瓶中, 80 度搅拌反应 4 小时。TLC 显示反应完全, 将混合物冷却至 25 度, 缓慢加入到冰水中。向混合物中加入碳酸钠水溶液, 调节 pH 至 8 左右。用二氯甲烷(300 mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水(200 mL\*2)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到白色固体状标题化合物(18.8 g, 99.8%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.36 (d,  $J=1.98$  Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H), 7.97 (dd,  $J=9.26, 1.98$  Hz, 1 H), 7.67 (d,  $J=9.26$  Hz, 1 H), 4.42 (q,  $J=7.06$  Hz, 2 H), 1.41 (t,  $J=7.06$  Hz, 3 H).

## c) 7-溴-3-(羟甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸乙酯(5.00 g, 16.83 mmol)溶解在四氢呋喃(150 mL)置于三颈圆底烧瓶中, 在-5 度下向上述混合物中滴加 DIBAL-H(50.49 mmol)的甲苯(50 mL)溶液。将反应液 0 度下搅拌 2 小时。TLC 显示反应完全, 向反应液中缓慢加入饱和氯化铵水溶液, 用乙酸乙酯(200 mL\*3)萃取, 用饱和食盐水(200 mL\*2)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到砖红色固体状标题化合物(1.1 g, 25.6%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.15 (d,  $J=1.96$  Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 7.98 (dd,  $J=9.54, 2.20$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J=9.29$  Hz, 1 H), 4.64 (s, 2 H).

## d) 7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛

将 7-溴-3-(羟甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.7 g, 2.74 mmol)溶解于二氧六环(15 mL)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入二氧化锰(2.39 g, 27.44 mmol)。80 度搅拌反应 3 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液冷却至室温。反应液用二氯甲烷(50 mL)稀释, 过滤。将滤液浓缩得到黄色固体状标题化合物(0.6 g, 86.5%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 10.38 (s, 1 H), 9.39 (d,  $J=2.21$  Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.06 (dd,  $J=9.26, 2.21$  Hz, 1 H), 7.73 (d,  $J=9.26$  Hz, 1 H).

## e) 7-溴-3-(吗啡啉甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-甲醛(88.00 mg, 347.75  $\mu\text{mol}$ )溶于甲醇(4 mL)置于 10 mL 母指瓶中, 加入吗啡啉(45.44 mg, 521.63  $\mu\text{mol}$ )和 AcOH (41.77 mg, 695.51  $\mu\text{mol}$ )。50 度搅拌 2 小时。向上述反应液中加入醋酸硼氢化钠(294.81 mg, 1.39 mmol), 在 50 度下继续搅拌 12 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液冷却至室温。用硅胶柱色谱法纯化得到黄色固体状标题化合物(45 mg, 40%)。

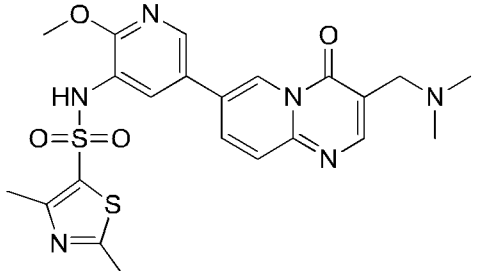
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.13 (d,  $J=1.71$  Hz, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.70 (dd,  $J=9.41, 2.08$  Hz, 1 H), 7.49 (d,  $J=9.29$  Hz, 1 H), 3.68 - 3.73 (m, 4 H), 3.62 (s, 2 H), 2.57 (br. s., 4 H).

f) N-(2-甲氧基-5-(3-(吗啡啉甲基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺

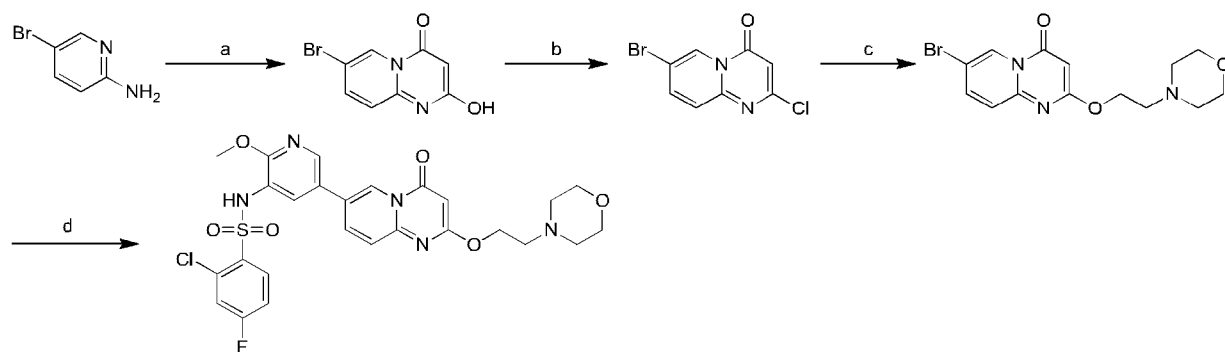
将 7-溴-3-(吗啡啉甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(60.00 mg, 185.09  $\mu\text{mol}$ )溶解在二氧六环(3 mL)和水(0.5 mL)中, 在氮气保护下加入 N-[2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基]-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺(86.60 mg, 203.60  $\mu\text{mol}$ ), 碳酸钾(51.16 mg, 370.18  $\mu\text{mol}$ )和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钨(13.54 mg, 18.51  $\mu\text{mol}$ )。80 度搅拌反应 2 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到黄色固体状标题产物(50.00 mg, 50%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm 9.23 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.20 (d,  $J=1.76$  Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.90 (dd,  $J=9.04, 1.76$  Hz, 1 H), 7.77 (d,  $J=9.04$  Hz, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 3.76 (t,  $J=4.41$  Hz, 4 H), 3.65 (s, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.59 (s, 7 H).

参照化合物 51 的制备方法还合成了以下 1 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
52		501

### 流程 8:

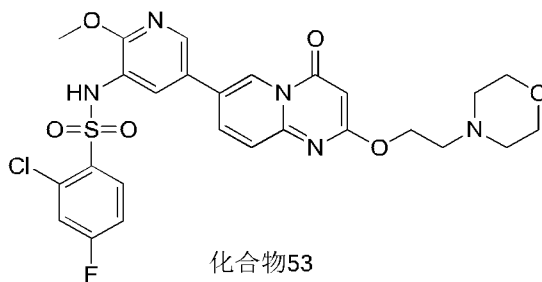


条件: a)丙二酰氯, 二氯甲烷, 室温; b)三氯氧磷, 回流; c)N-(2-羟丙基)吗啡啉, 钠氢, 四氢呋喃, 0

度到室温；d) R 硼脂（硼酸），1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯，碳酸钾，二氧六环，水，加热。

### 实施例 53

2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(2-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



a) 7-溴-2-羟基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 2-氨基-5-溴吡啶(1.0 g, 5.7 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)置于 50 mL 圆底烧瓶中，0 度下滴加丙二酰氯(977 mg, 6.9 mmol)。滴加完后将反应液升至 15 度，反应在 15 度搅拌反应 48 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液过滤，滤饼用二氯甲烷(20 mL)淋洗后得到黄色固体状标题化合物(1.4 g, 100%)。

b) 7-溴-2-氯-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-2-羟基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(900 mg, 3.73 mmol)溶于三氯氧磷(8 mL)置于 50 mL 圆底烧瓶中，110 度搅拌反应 18 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液冷却至室温，缓慢倒入常温水(50 mL)中淬灭，用乙酸乙酯(20 mL\*3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液浓缩后得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到黄色固体状标题化合物(300 mg, 31%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 8.99 (d, 1 H), 8.21 (dd, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 6.56 (s, 1 H).

c) 7-溴-2-(2-吗啡啉乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 N-(2-羟丙基)吗啡啉(404 mg, 3.08 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)置于 50 mL 圆底烧瓶中，0 度下加入钠氢(308 mg, 7.71 mmol, 60%纯度)，0 度下搅拌反应 30 分钟，滴加 7-溴-2-(2-吗啡啉乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(200 mg, 770 μmol)。将反应液升至 15 度，搅拌反应 3 小时。TLC 显示反应完全。将反应液缓慢倒入冰水(50 mL)中淬灭，用乙酸乙酯(20 mL\*3)萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，将滤液浓缩后得到粗品。粗品用制备薄层层析法纯化得到标题化合物(40 mg, 14%)。

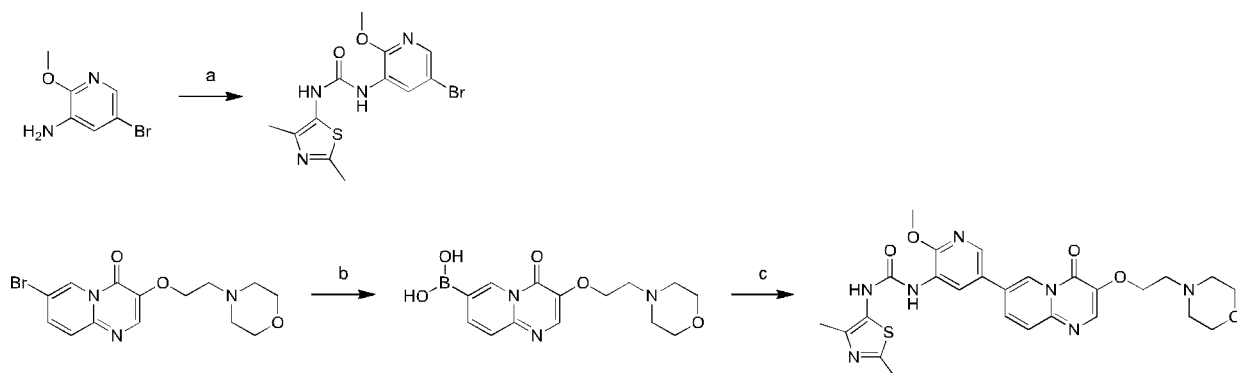
d) 2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(2-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

将 7-溴-2-(2-吗啡啉乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(70 mg, 197 μmol)溶解在二氧六环(5 mL)和水(1 mL)中，加入 2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(87 mg, 197 μmol)，碳酸钾(54 mg, 395 μmol)和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯(7 mg)。反应液在氮气保护下 100 度搅拌反应 3 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到白色固体状标题产物(50 mg, 42%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 9.08 (d, 1 H), 8.14 (dd, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.28 (d, 1 H), 7.19-7.12 (m, 1 H), 5.86 (s, 1H), 4.58-4.48 (m, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.76 (br. s., 4 H), 2.85 (br. s., 2 H), 2.62 (br. s., 3 H).

流程 9:

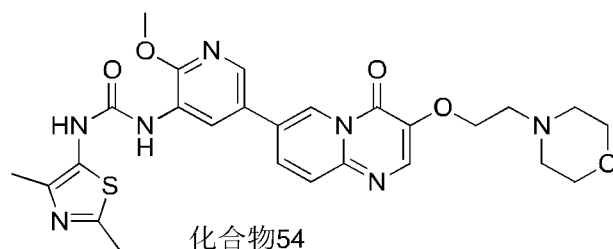




反应条件: a) 三光气, 三乙胺, 2,4-二甲基-5-氨基噻唑, 0度; 无水二氯甲烷, 室温; b) 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钡, 醋酸钾, 双联频哪醇硼酸酯, 无水二氧六环, 加热; c) 1-(2-甲氧基-5-溴吡啶-3-基)-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)脲, 1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钡, 三水合磷酸钾, 四氢呋喃, 水, 加热。

### 实施例 54

1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-3-(2-甲氧基-5-(3-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)脲



a) 1-(2-甲氧基-5-溴吡啶-3-基)-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)脲

将 2-甲氧基-3-氨基-5-溴吡啶(100.00 mg, 492.52  $\mu\text{mol}$ )、三乙胺(498.38 mg, 4.93 mmol)和无水二氯甲烷(5 mL)置于 10mL 三颈圆底烧瓶中, 在 0度、氮气保护下缓慢滴加三光气(438.47 mg, 1.48 mmol)二氯甲烷溶液(1mL), 室温搅拌反应 2 小时。在 0度、氮气保护下加入 2,4-二甲基-5-氨基噻唑(162.20 mg, 985.04  $\mu\text{mol}$ ), 室温搅拌反应过夜。液相质谱显示反应完全, 向混合物中加入水(50 mL), 用二氯甲烷(50 mL \* 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(50 mL \* 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶色谱法得到标题化合物(85.00 mg, 48%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm  $\delta$  8.57 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)。

b) (3-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)硼酸

将 7-溴-3-(2-吗啉代乙基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(200.00 mg, 564.65  $\mu\text{mol}$ )置于 10 mL 长颈圆底烧瓶中, 在室温下溶解于二氧六环(3 mL)中, 然后在氮气保护下加入双联频哪醇硼酸酯(430.16 mg, 1.69mmol), 醋酸钾(221.57 mg, 2.26 mmol), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡(41.32 mg, 56.47  $\mu\text{mol}$ )。将混合物置于 100 度反应 2 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液用乙酸乙酯(20 mL)稀释, 并用水(20mL \* 3)萃取, 水相合并浓缩得标题化合物(120.00 mg, 粗品), 粗品未经纯化直接用作下一步反应。

c) 1-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-3-(2-甲氧基-5-(3-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)脲

向 3-(2-吗啉代乙基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)硼酸(120.00 mg, 粗品)四氢呋喃(4 mL)和水(1 mL)的溶液中加入 1-(2-甲氧基-5-溴吡啶-3-基)-3-(2,4-二甲基噻唑-5-基)脲(30.00 mg, 83.98  $\mu\text{mol}$ ), 三水

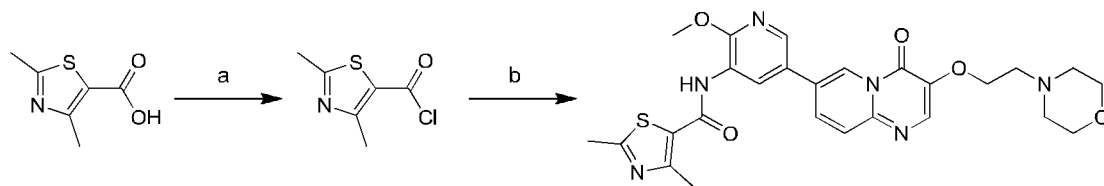
合磷酸钾 (38.68 mg, 167.96  $\mu\text{mol}$ ), 1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁二氯化钨(5.47 mg, 8.40  $\mu\text{mol}$ ), 混合物在 80 度反应 5 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到标题产物 (24.00 mg, 52%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) ppm  $\delta$  8.92 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.01–8.03 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 4.19–4.22 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.54–3.56 (m, 4H), 2.67–2.70 (m, 2H), 2.45–2.49 (m, 7H), 2.23 (s, 3H).

参照化合物 54 的制备方法还合成了以下 1 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
55		569

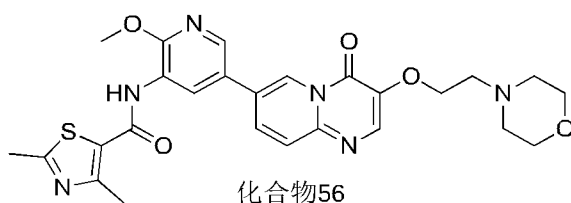
#### 流程 10:



反应条件: a) 氯化亚砷, 二氯甲烷, 室温; b) 7-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-吗啡啉乙氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮, DMF, 加热。

#### 实施例 56

氮-(2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉代乙氧基)-4-氧代-4 氢吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-甲酰胺



#### a) 2,4-二甲基噻唑-5-甲酰氯

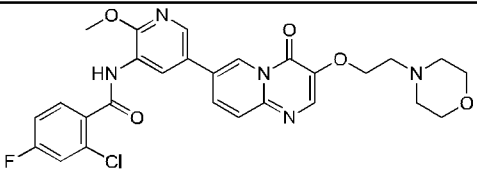
将 2,4-二甲基噻唑-5-羧酸(50.0 mg, 0.318 mmol)和二氯甲烷(2 mL)置于 10 mL 圆底烧瓶中, 在 0 度下加入二氯亚砷(378.43 mg, 3.18 mmol)室温下搅拌反应 1 小时。TLC 显示反应完全。将混合物浓缩后得到黑色固体状标题化合物,不经纯化, 直接进行下一步反应。

#### b) 氮-(2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉代乙氧基)-4-氧代-4 氢吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-甲酰胺

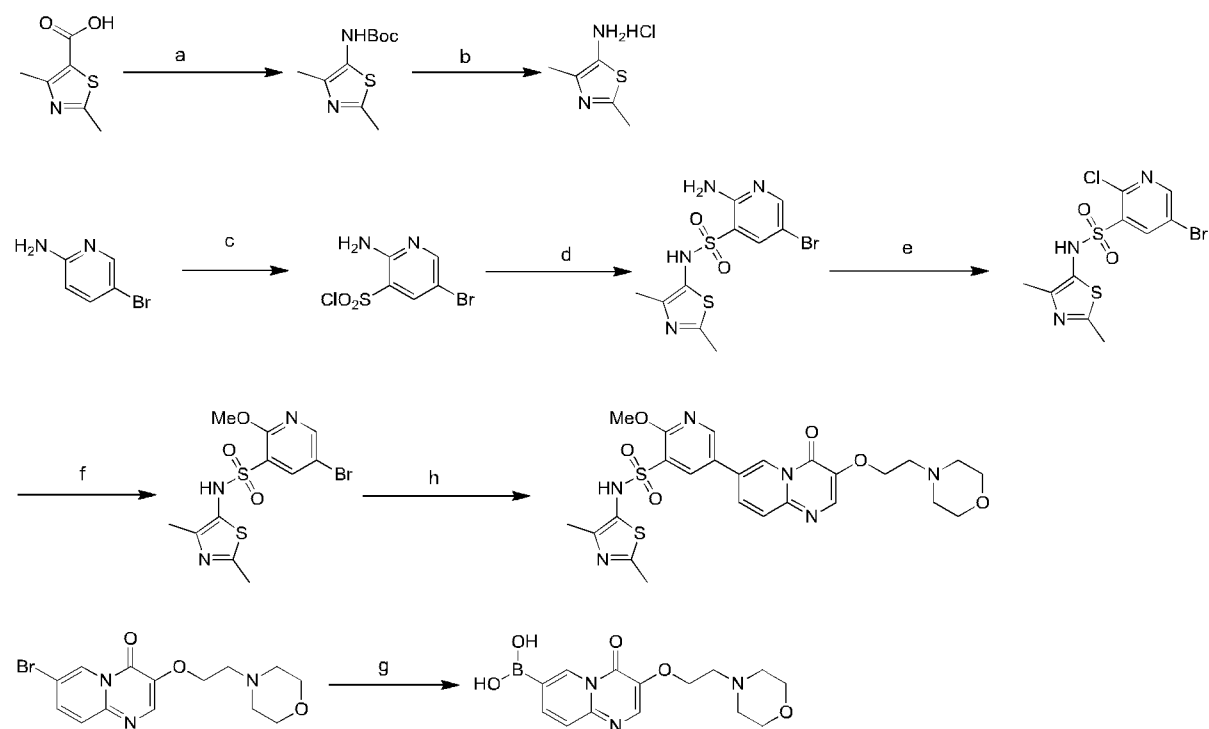
将 2,4-二甲基噻唑-5-甲酰氯(50.0 mg, 0.284 mmol), 7-(5-氨基-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-吗啉代乙氧基)-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(113.1 mg, 0.284 mmol), DMF(0.5 mL) 置于 10 mL 圆底烧瓶中, 60 度搅拌反应 0.5 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 用制备薄层层析板纯化得到标题化合物(10 g, 80%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ppm  $\delta$  9.19 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.35-8.37 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 4.50-4.52 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.97 (s, 4H), 3.59 (s, 1 H), 3.49 (s, 1 H), 2.73 (d, 1 H)。

参照化合物 56 的制备方法还合成了以下 1 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
57		554

### 流程 11:

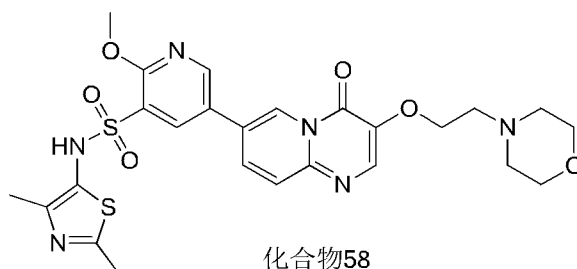


反应条件: a)三乙胺, 叠氮磷酸二苯酯, 叔丁醇, 加热; b)盐酸-乙酸乙酯, 室温; c)氯磺酸, 加热; d)吡啶, 2,4-二甲基-5-氨基噻唑, 二氧六环, 加热; e)亚硝酸钠, 浓盐酸, 冰浴; f)甲醇钠, 甲醇, 加热; g) 双联噻哪醇硼酸酯, 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾, 醋酸钾, 二氧六环, 加热; h) (3-(2-吗啡喃乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)硼酸, 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

### 实施例 58

N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-

磺酰胺



化合物58

a) 叔丁基(2,4-二甲基噻唑-5-基)氨基甲酸酯

将 2,4-二甲基噻唑-5-羧酸(700.00 mg, 4.45 mmol), 叠氮磷酸二苯酯(1.65 g, 6.00 mmol), 三乙胺(1.13 g, 11.13 mmol) 和 叔丁醇(35 mL) 置于 100 mL 圆底单口烧瓶中, 85 度搅拌反应 4 小时. TLC 显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 向其中加入 H<sub>2</sub>O(20 mL), 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 得到的粗品用硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物(900.00 mg, 88.54%)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.46 (br. s., 1H), 2.46 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

b) 2,4-二甲基-5-氨基噻唑盐酸盐

将叔丁基(2,4-二甲基噻唑-5-基)氨基甲酸酯溶解在盐酸-乙酸乙酯(10 mL)中, 室温搅拌 1 小时后旋干, 得到的粗品用乙酸乙酯打浆得到标题化合物(700 mg)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.66 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

c) 2-氨基-5-溴-3-磺酰氯吡啶

将氯磺酸(136.18 g, 57.80 mmol)置于 250mL 圆底三颈瓶中, 冷至-15 度, 氮气保护下, 向其中滴加 2-氨基-5-溴吡啶(10.00 g, 57.80 mmol)。滴加完毕后, 将其油浴中逐渐升温至 160 度加热搅拌 5 小时。反应结束后, 冷至室温, 将其缓慢倒入冰中, 待冰融化完, 析出的固体经过滤, 冰水洗涤得到标题化合物(10.00 g, 63.72%)

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.27 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.0 Hz, 1H).

d) 2-氨基-5-溴-N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺

将含有 2-氨基-5-溴-3-磺酰氯吡啶(164.90 mg, 607.33 mmol)的二氧六环(3 mL) 溶液置于 50 mL 圆底三颈烧瓶中, 冷至 0 度, 向其中加入吡啶(196.00 mg, 2.48 mmol) 和 2,4-二甲基-5-氨基噻唑盐酸盐(100.00 mg, 607.33 mmol)。反应溶液逐渐升至室温搅拌 2 小时, 然后加热到 50 度反应 1 小时。反应结束后, 冷至室温将其溶解在二氯甲烷 和甲醇的混合溶液中(二氯甲烷: 甲醇=20:1), 搅拌 30 分钟后过滤, 得到的滤液旋干, 得到的粗品用硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物(60.00 mg, 27.20 %)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.27 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.5 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

e) 2-氯-5-溴-N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺

将 2-氨基-5-溴-N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺(100.00 mg, 275.29 μmol)置于 25mL 的圆底烧瓶中, 冷至 0 度, 向其中加入浓盐酸 (7 mL)。然后在 0 度条件下向其中滴加亚硝酸钠的水溶液(855.00 mg, 12.39 mmol, 1.5 mL)。滴加完毕后, 将其升至室温搅拌 1 小时, 过滤, 滤液用饱和的碳酸氢钠溶液调 pH 值至 8。所得溶液旋干后, 溶于二氯甲烷 和甲醇的混合溶液中(二氯甲烷: 甲醇=10:1), 搅拌 30 分钟后过滤, 得到的滤液旋干, 得到的粗品用薄层色谱法纯化得到标题化合物(30.00 mg, 28.48%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J=2.3$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

f) 2-甲氧基-5-溴-N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺

将含有 2-氯-5-溴-N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺(30.00 mg, 78.39  $\mu\text{mol}$ )和甲醇钠(10.00 mg, 185.19  $\mu\text{mol}$ )的甲醇溶液置于密闭的微波管中, 加热至 110 度搅拌 3 小时。反应完毕后, 将其冷至室温, 向其中加入饱和碳酸氢钠(5 mL), 二氯甲烷萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干得到标题化合物(20.00 mg, 67.45%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (s, 3H).

g) (3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)硼酸

将含有 7-溴-3-(2-吗啡啉乙氧基)-4H-4-氧代吡啶并[1,2-a]嘧啶(80.00 mg, 225.86  $\mu\text{mol}$ ), 双联嘧啶硼酸酯(172.06 mg, 677.58  $\mu\text{mol}$ ), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾(49.58 mg, 67.76  $\mu\text{mol}$ )和醋酸钾(66.50 mg, 677.58  $\mu\text{mol}$ )的二氧六环(3mL)溶液置于 50mL 的圆底单口烧瓶中, 氮气保护下加热至 80 度搅拌 1 小时。反应结束后, 向其中加入水(5 mL), 乙酸乙酯萃取三次, 水相旋干, 得到的粗品用二氯甲烷和甲醇的混合溶液打浆(二氯甲烷: 甲醇=20:1), 过滤得到标题化合物(60.00 mg, 83.24%)。

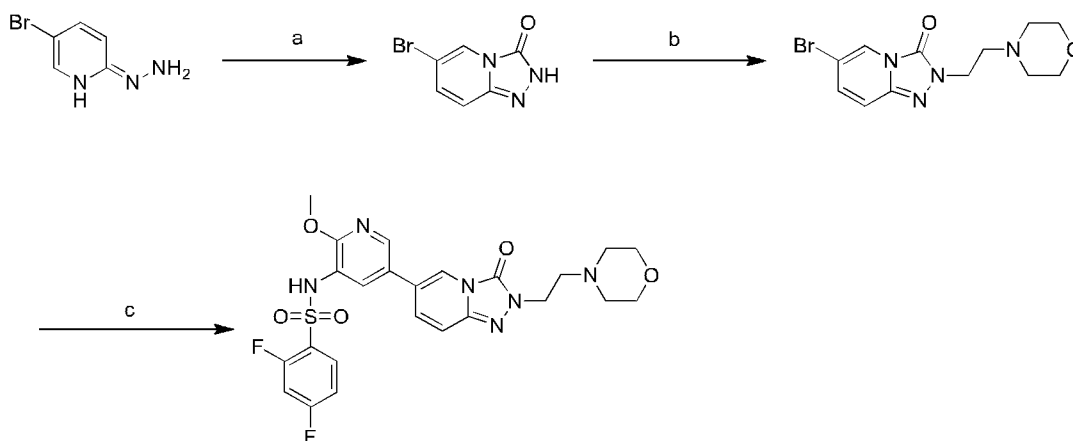
$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.00 (br. s., 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 4.31 (br. s., 2H), 3.73 (br. s., 4H), 2.87 (br. s., 2H), 2.65 (br. s., 4H), 1.22 (s, 4H).

h) N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)-2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-磺酰胺

将2-甲氧基-5-溴-N-(2,4-二甲基噻唑-5-基)吡啶-3-磺酰胺(20.00 mg, 52.87  $\mu\text{mol}$ ), (3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)硼酸(60.00 mg, 188.02  $\mu\text{mol}$ ), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾(3.87 mg, 5.29  $\mu\text{mol}$ )和碳酸钾(21.92 mg, 158.61  $\mu\text{mol}$ )溶于二氧六环(3mL)和水(0.3 mL)中, 氮气保护下, 将反应液加热至80度搅拌1小时。反应结束后, 将溶液旋干, 得到的粗品制备高效液相色谱法纯化得到标题化合物(5.00 mg, 16.51%)。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.14 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.39 (d,  $J=2.5$  Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d,  $J=11.3$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 4.35 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 4H), 2.88 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 2.66 (br. s., 4H), 2.44 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); **MS (ESI)**  $m/z$ :573( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

流程 12:

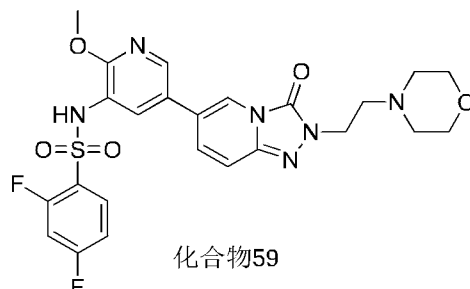


反应条件: a) 羰基二咪唑, 乙腈, 加热; b) 4-(2-氯乙基)吗啡啉, 碳酸铯, 二甲亚砜, 加热; c) 2,4-二氟

-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钾, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

### 实施例 59

2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(2-(2-吗啡啉乙基)-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-6-基)嘧啶-3-基)苯磺酰胺



#### a) 6-溴-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

将 5-溴-2-亚氨基-1, 2- 二氢吡啶(5.00 g, 26.59 mmol)和乙腈(100mL)置于 250 mL 的圆底单口烧瓶中, 然后在氮气保护的条件下加入羰基二咪唑(4.75 g, 29.29 mmol)。将反应溶液置于 80 度反应 2 小时。过滤析出固体, 然后加入乙腈(20 mL)打浆纯化, 过滤得到标题化合物(3.90 g, 68.53%)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12.63 (br. s., 1H), 8.07 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H)

#### b) 6-溴-2-(2-吗啡啉乙基)-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮

将 6-溴-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(1.00 g, 4.67 mmol) 溶解在二甲亚砜(10 mL)中, 加入碳酸铯 (3.80 g, 11.68 mmol) 和 4-(2-氯乙基)吗啡(1.40 g, 9.34 mmol), 得到溶液室温搅拌 16 小时。反应结束后过滤, 滤液中加入水(10 mL)然后用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 粗品用柱色谱分离纯化得到标题化合物 (500.00 mg, 32.72%)

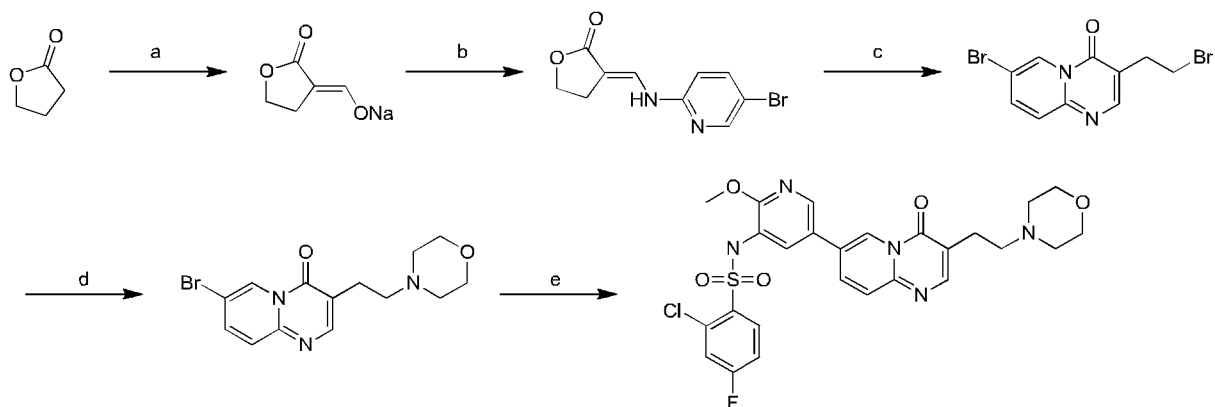
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.14 (s, 1H), 7.38 - 7.19 (m, 2H), 4.02 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 4H), 2.68 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.41 (br. s., 4H).

#### c) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(2-(2-吗啡啉乙基)-3-氧代-2,3-二氢-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-6-基)嘧啶-3-基)苯磺酰胺

将6-溴-2-(2-吗啡啉乙基)-[1,2,4]三氮唑[4,3-a]吡啶-3(2H)-酮(100.00 mg, 305.64 umol), 2,4-二氟-N-[2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧化硼烷-2-基)-3-吡啶基]苯磺酰胺(130.28 mg, 305.64 umol), 碳酸钾 (42.24 mg, 305.64 umol) 和1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾(223.64 mg, 305.64 umol) 溶解在二氧六环 (1.5 mL)和水(0.3 mL)中。在氮气保护的条件下, 将上述反应液置于80度反应2小时。反应结束后, 旋干, 得到粗品用制备高效液相色谱法纯化得到标题化合物(50.00 mg, 29.93%)。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.27 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 4.18 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 - 3.64 (m, 4H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.58 (br. s., 4H).

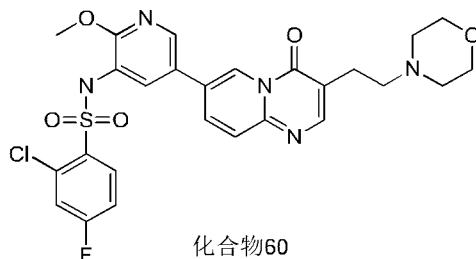
#### 流程 13:



反应条件: a) 甲酸乙酯, 钠氢, 乙二醇二甲醚, 加热; b) 5-溴吡啶-2-胺, 醋酸铵, 加热; c) 三溴氧磷, 加热; d) 碳酸铯, 乙腈, 加热; e) R 硼酸(硼酸酯), 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾, 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

### 实施例 60

2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(3-(2-乙基吗啡啉)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基) 苯磺酰胺



#### a) (E)-(2-氧代二氢呋喃-3(2H)-亚烯基)甲醇钠

将钠氢(0.93 g, 23.23 mmol)缓慢分批加入装有乙二醇二甲醚(96 mL)的 500 mL 圆底烧瓶中。搅拌状态下向上述混合物中滴加二氢呋喃-2(3H)-酮(2 g, 23.23 mmol)和甲酸乙酯(1.72 g, 23.23 mmol)的乙二醇二甲醚(12 mL)溶液, 然后再加入乙醇(0.15 mL)。反应液在 60 度搅拌反应 16 小时。将混合物冷却至 25 度, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯(20 mL\*3)淋洗后得到黄绿色固体状标题化合物(2.1 g, 66%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) ppm  $\delta$  8.45 - 8.31 (m, 1H), 4.27 (t, 2H), 2.71 (t, 2H).

#### b) (E)-3-((5-溴吡啶-2-基)氨基)亚甲基) 二氢呋喃-2(3H)- 酮

将 (E)-(2-氧代二氢呋喃-3(2H)-亚烯基)甲醇钠(1.42 g, 10.4 mmol), 5-溴吡啶-2-胺(1.2 g, 6.94 mmol)和醋酸铵(2.67 g, 34.68 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 120 度搅拌反应 1 小时。液相质谱显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 缓慢倒入冰水中, 有固体析出, 过滤, 滤饼用水(20 mL\*3)淋洗后得到粗品固体标题化合物, 然后再用石油醚(30 mL)打浆得到灰色标题化合物(1.4 g, 75%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ppm  $\delta$  8.29 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.44 (t, 2H), 2.90 (dt, 2H).

#### c) 7-溴-3-(2-溴乙基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 (E)-3-((5-溴吡啶-2-基)氨基)亚甲基) 二氢呋喃-2(3H)- 酮(1.4 g, 5.2 mmol)和三溴氧磷(6.98 g, 24.35 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 80 度搅拌反应 1.5 小时。液相质谱显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 缓慢倒入冰水中, 调节 pH 值到 8, 用二氯甲烷(20 mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到黄色固体状标题化合物(1.2 g, 69%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm δ 9.17 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 3.73 (t, 2H), 3.21 (t, 2H).

d) 7-溴-3-(2-乙基吗啡啉)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-3-(2-乙基吗啡啉)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.2 g, 0.6 mmol), 吗啡啉(78.73 mg, 0.9 mmol)和碳酸铯(0.59 g, 1.81 mmol)置于 50 mL 圆底烧瓶中, 70 度搅拌反应 12 小时。液相质谱显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 加水, 用二氯甲烷 (20 mL\*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到油状粗品标题化合物, 直接用于下一步反应。

e) 2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(3-(2-乙基吗啡啉)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

将 7-溴-3-(2-乙基吗啡啉)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.59 mmol)溶解在二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中, 在氮气保护下加入 2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.59 mmol), 碳酸钾(1.18 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钡(22 mg)。将混合物置于微波反应条件下 100 度反应 1 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用硅胶柱色谱和制备高效液相色谱法纯化得到标题产物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm δ 9.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.79 (br. s., 3H), 2.93 (br. s., 1H).

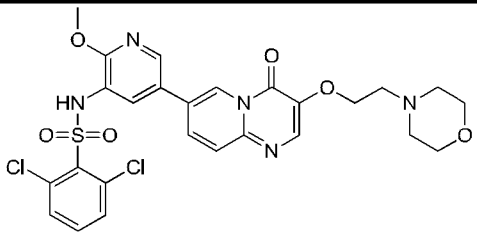
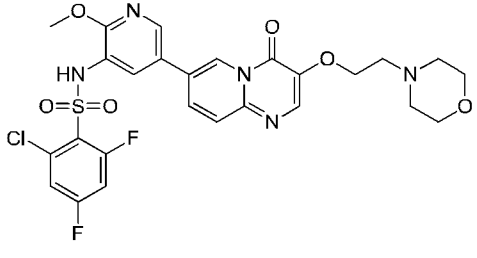
参照化合物 1 的制备方法还合成了以下 1 个化合物

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
61		621.7

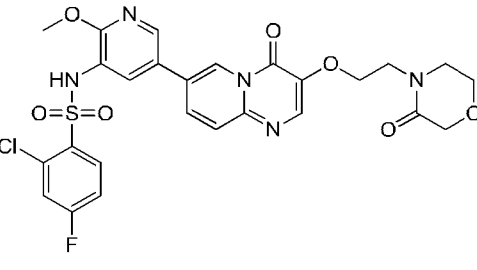
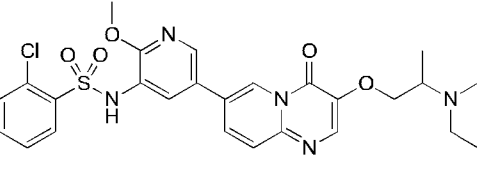
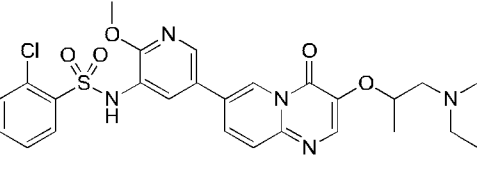
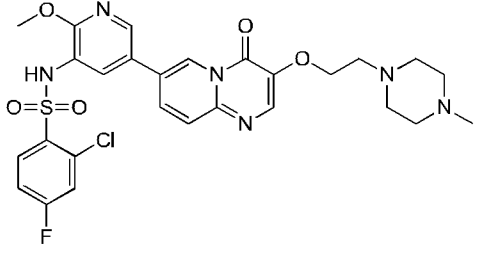
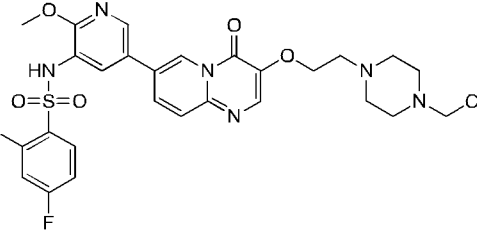
参照化合物 7 的制备方法还合成了以下 3 个化合物

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
62		574.5



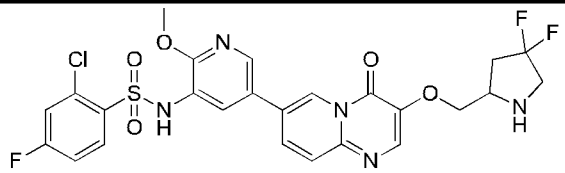
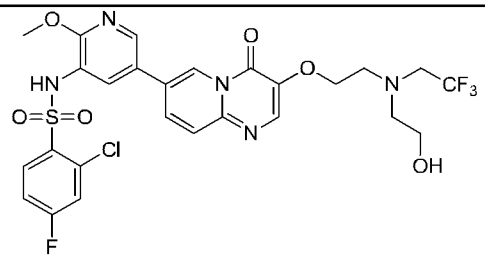
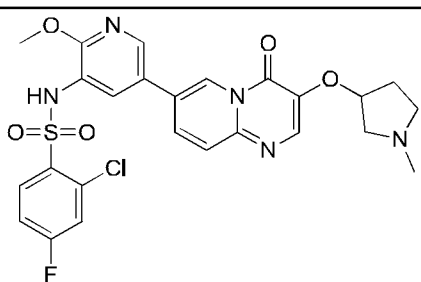
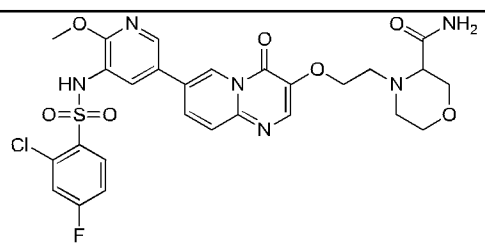
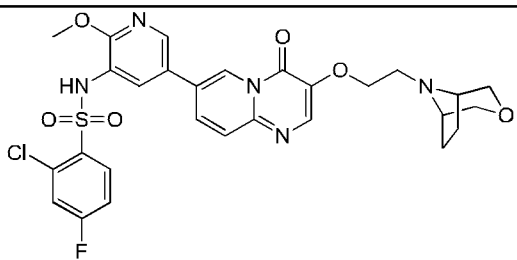
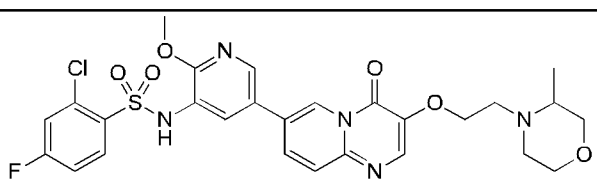
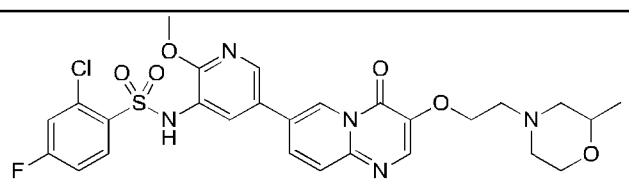
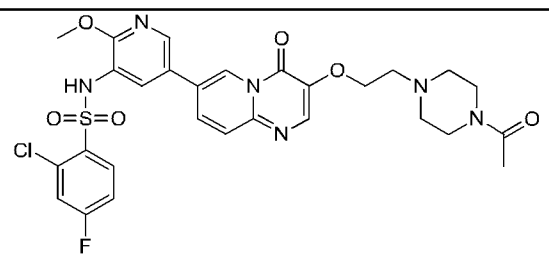
63		607.5
64		609

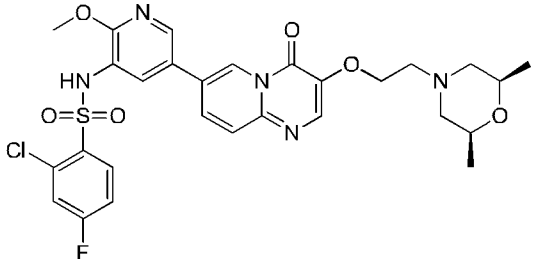
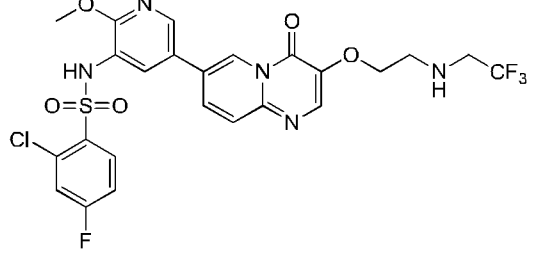
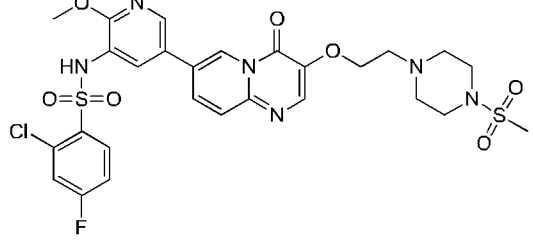
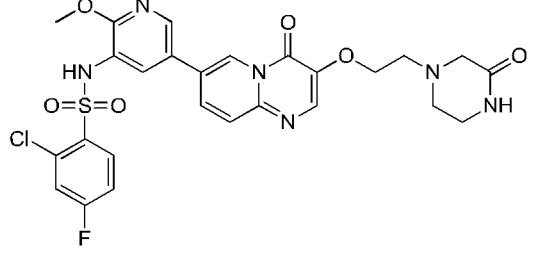
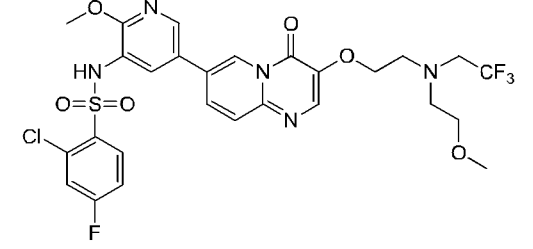
参照化合物 21 的制备方法还合成了以下 31 个化合物

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
65		604
66		606
67		604
68		604
69		672

<p>70</p>		<p>619</p>
<p>71</p>		<p>589</p>
<p>72</p>		<p>618</p>
<p>73</p>		<p>547</p>
<p>74</p>		<p>575</p>
<p>75</p>		<p>590</p>

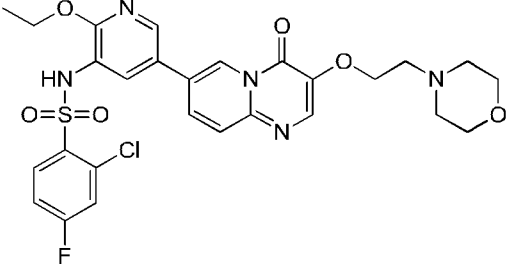
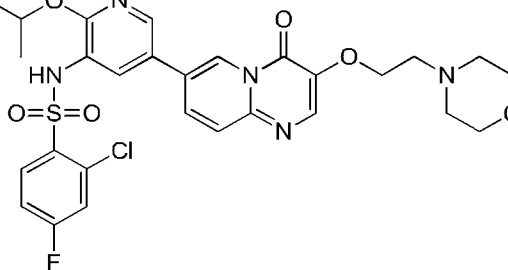
76		575
77		561
78		561
79		605
80		609
81		565
82		619

83		595
84		647
85		561
86		634
87		616
88		606
89		606
90		632

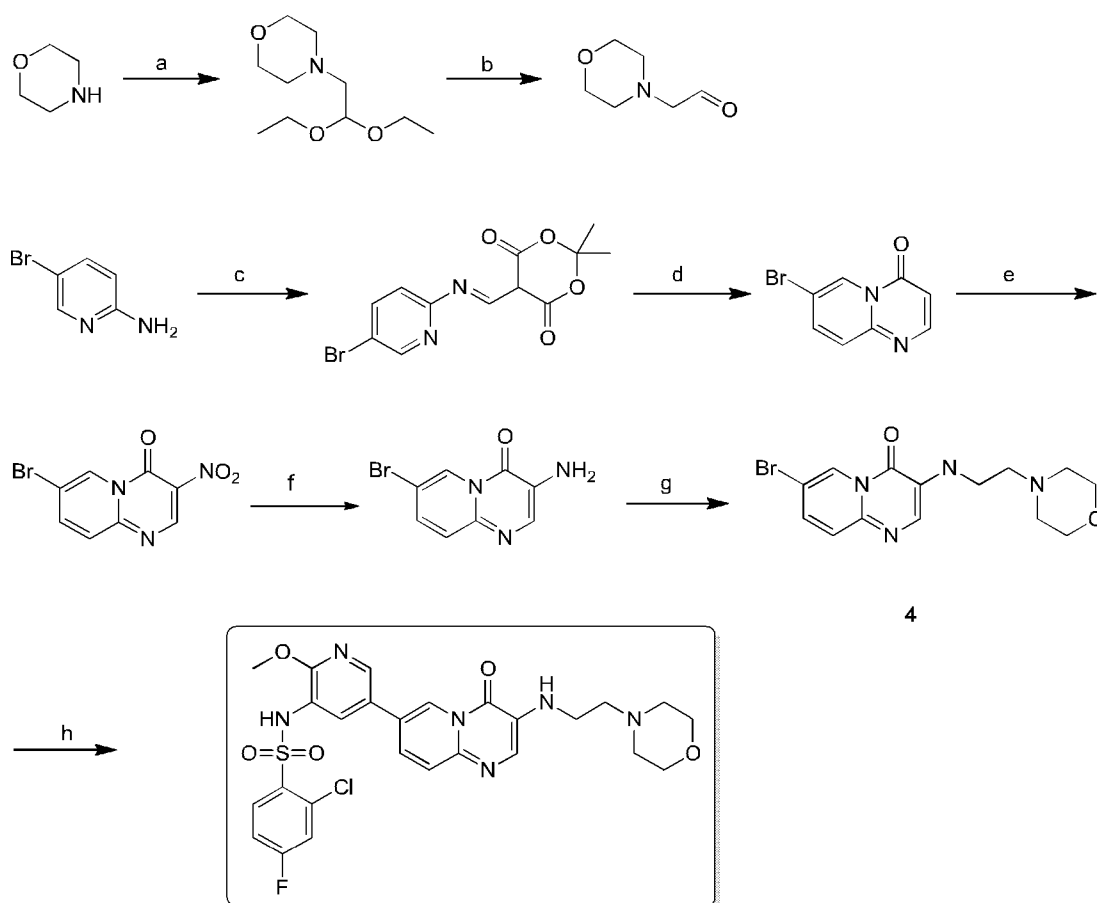
91		619
92		603
93		668
94		604
95		661

参照化合物 45 的制备方法还合成了以下 2 个化合物

化合物	结构	MS(ES) [M+H] <sup>+</sup>
-----	----	------------------------------

96		606
97		619

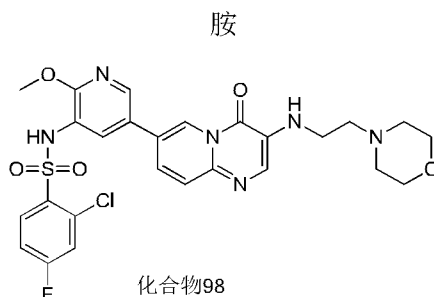
## 流程 14:



反应条件: a) 2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷, 碳酸钾, 加热; b) 浓盐酸, 加热; c) 原甲酸三乙酯, 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮, 加热; EtOH, 加热; d) 二苯醚, 回流; e) 浓硫酸, 硝酸; f) Fe 粉, 氯化铵, 乙醇, 水, 加热; g) 3-氨基-7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮, 二氯甲烷, 4A 粉末状分子筛, 乙酸, 乙酸硼氢化钠; h) 2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺, 二氧六环, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯, 碳酸钾, 水, 加热;。

## 实施例 98

2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(3-((2-吗啡啉乙基)氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



## a) 4-(2,2-二乙氧基乙基)吗啡啉

将吗啡啉(2.21 g, 25.37 mmol, 1.00 Eq)和 2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(5.00 g, 25.37 mmol, 1.00 Eq)置于三口圆底烧瓶中, 加入碳酸钾(7.01 g, 50.73 mmol, 2.00 Eq), 混合物在 80 °C 下搅拌 2 小时。将反应混合物冷却至室温, 加入 20 mL 水, 用二氯甲烷 (20 mL x 2) 萃取, 无水硫酸钠干燥浓缩的到黄色油状标题化合物(3.50 g, 67.87%)。粗品直接用于下一步反应。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.62 - 4.65 (m, 1 H), 4.61 (s, 1 H), 3.66 (t, *J*=4.6 Hz, 4 H), 3.45 - 3.59 (m, 3 H), 3.33 (d, *J*=5.6 Hz, 2 H), 2.49 (d, *J*=5.1 Hz, 4 H), 1.19 - 1.22 (m, 5 H), 1.18 (s, 2 H)

## b) 2-吗啡啉乙醛

将 4-(2,2-二乙氧基乙基)吗啡啉(800.00 mg, 3.94 mmol, 1.00 Eq) 溶于浓盐酸 (4 mL)置于三口圆底烧瓶中。混合物在 80°C 下搅拌 3 小时。冷却至室温, 用饱和碳酸氢钠水溶液调 pH 至 10 后, 用二氯甲烷萃取 DCM (50mL x 3), 无水硫酸钠干燥浓缩的到无色油状标题化合物(350.00 mg, 67.87%)。粗品直接用于下一步反应。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.69 (s, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 4 H), 3.18 (s, 2 H), 2.54 - 2.60 (m, 4 H)

## c) (E)-5-(((5-溴吡啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮

将原甲酸三乙酯(25.8 g, 0.174 mol)和 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮(25.1 g, 0.174 mol)置于三颈圆底烧瓶中, 60 度搅拌反应 2 小时。向上述混合物中滴加 2-胺基-5-溴吡啶(30 g, 0.174 mol)的乙醇(150 mL)溶液。反应液 60 度搅拌反应 2 小时。将混合物冷却至 25 度, 过滤, 滤饼用乙醇(200 mL\*3)淋洗后得到白色固体状标题化合物(40 g, 70%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.77 (s, 6 H), 6.93-7.04 (m, 1 H), 8.44-8.53 (m, 1 H), 7.85-7.91 (m, 1 H), 9.31-9.42 (m, 1 H), 11.28-11.40 (m, 1 H).

## d) 7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将(E)-5-(((5-溴吡啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮(18 g, 0.056 mmol), 二苯醚(180 mL) 置于 250 mL 圆底烧瓶中, 220 度搅拌反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物(10 g, 80%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.46 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 9.19 (d, 1 H).

## e) 7-溴-3-硝基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(5 g, 22.2 mmol)置于 100 mL 三颈圆底烧瓶中, 加入浓硫酸(11.2 mL), 5~10 度下滴加硝酸(5.2 mL)。混合物在 20 度反应 3 小时。将反应液慢慢倒入冰水中, 用 1N 氢氧

化钠调节 pH=8, 过滤, 收集滤饼, 减压旋干得到黄色标题产物(4.0 g, 66.7%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.47 (d, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.14 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H).

f) 3-氨基-7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-3-硝基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(4.0 g, 14.7 mmol, 1.0 eq), 氯化铵(11.8 g, 220.54 mmol, 15.0 eq)置于 250 mL 圆底烧瓶, 加入乙醇(50 mL)和水(10 mL)。室温条件下分批加入铁粉(1.32 g, 220.54 mmol, 15.0 eq)。混合物置于 70°C 油浴, 搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温, 过滤。滤饼用二氯甲烷(50 mL)淋洗。合并有机相, 有机相用水(30 mL\*2), 饱和食盐水(30 mL\*2)洗。有机相用无水硫酸钠干燥。过滤, 滤液减压浓缩得黄色固体粗产品(3.29 g, 93%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.13 (br. s, 2 H) 7.39 (d,  $J=0.98$  Hz, 2 H) 7.96 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H)

g) 7-溴-3-((2-吗啡啉乙基)氨基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

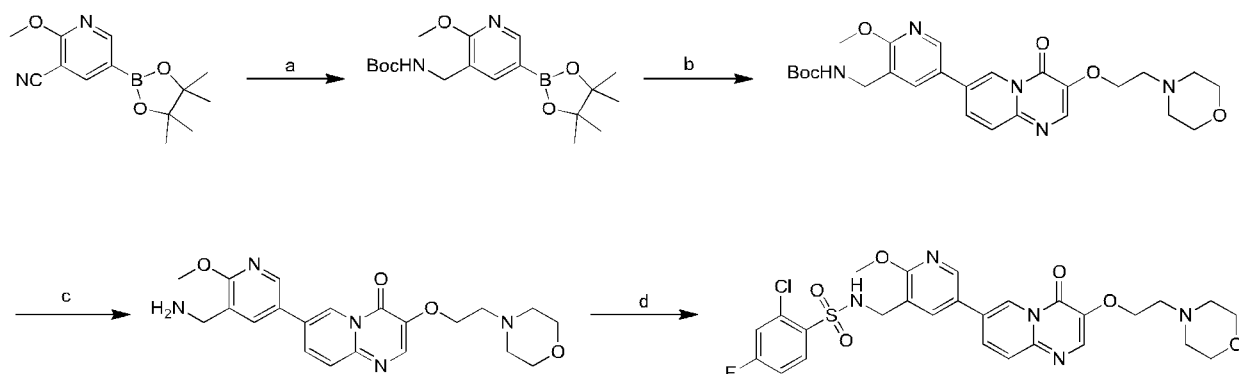
将 2-吗啡啉乙醛(80.70 mg, 624.84  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Eq)和 3-氨基-7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(50.00 mg, 208.28  $\mu\text{mol}$ , 1.00 Eq) 溶于二氯甲烷(5 mL)置于三口圆底烧瓶中, 加入 4A 粉末状分子筛, 反应混合物在 25 度下搅拌 1 小时。加入乙酸(15.01 mg, 249.94  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Eq)和乙酸硼氢化钠(52.97 mg, 249.94  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Eq), 25 度下搅拌 1 小时。反应液由黄色变成红色。用 0.5 mL 甲醇淬灭反应, 过滤, 滤饼用 10 mL 二氯甲烷洗涤, 滤液浓缩, 通过制备级硅胶色谱层析板纯化得到棕色固体标题化合物。(32.00 mg, 43.50%)。

h) 2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(3-((2-吗啡啉乙基)氨基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

将 7-溴-3-((2-吗啡啉乙基)氨基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(40.00mg, 90.60 $\mu\text{mol}$ , 1.00Eq)和 2-氯-4-氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(48.13 mg, 108.72  $\mu\text{mol}$ , 1.20 Eq) 溶于二氧六环(3 mL)置于三口圆底烧瓶中, 加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(3.31 mg, 4.53  $\mu\text{mol}$ , 0.05 Eq), 碳酸钾(37.56 mg, 271.79  $\mu\text{mol}$ , 3.00 Eq)和水(1 mL)。氮气保护下 80 度搅拌 2 小时。液相质谱检测反应已完毕。将反应液过滤且浓缩得到粗品产物。该粗品经制备级液相色谱分离得到白色固体标题化合物(5.70 mg, 10.25%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 1 H), 8.06 - 8.15 (m, 2 H), 7.90 (d,  $J=2.2$  Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.54 (d,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 7.38 (dd,  $J=9.4, 1.8$  Hz, 1 H), 7.26 (d,  $J=2.4$  Hz, 1 H), 7.09 - 7.17 (m, 1 H), 5.17 (br. s., 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.74 (t,  $J=4.4$  Hz, 4 H), 3.29 (d,  $J=5.4$  Hz, 2 H), 2.72 (t,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 2.51 (br. s., 4 H)

流程 15:



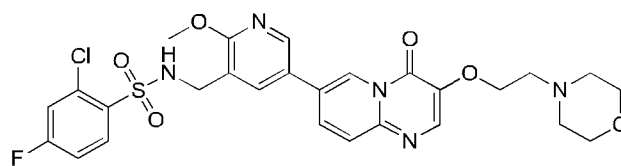
反应条件: a) 雷尼镍, 四氢呋喃, 叔丁氧基甲酸酐, 氢气, 加热; b) 7-溴-3-(2-吗啡啉乙氧基)吡啶并[1,2-a]



嘧啶-4-酮，二氧六环，碳酸钾，水，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钡，加热；c) 二氯甲烷，氯化氢的二氧六环溶液；d) 2-氯-4-氟-苯磺酰氯，吡啶。

### 实施例 99

2-氯-4-氟-N-((2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)甲基)苯磺酰胺



化合物99

a) 叔丁基((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基)甲基)甲酰胺

将雷尼镍(9.88 mg, 115.34  $\mu\text{mol}$ )加入到充满氮气的单口圆底烧瓶中，加入四氢呋喃(10.00 mL)，加入 2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基(150.00 mg, 576.70  $\mu\text{mol}$ )和叔丁氧基甲酸酐(151.04 mg, 692.04  $\mu\text{mol}$ )。40psi 氢气中 80 度下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应液通过硅藻土过滤，滤液旋干后得到黄色标题化合物(200.00 mg, 69.50%)，直接用于下一步反应。

b) 叔丁基((2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)甲基)甲酰胺

将叔丁基((2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基)甲基)甲酰胺(200.00 mg, 400.83  $\mu\text{mol}$ )，7-溴-3-(2-吗啡啉乙氧基)吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(141.98 mg, 400.83  $\mu\text{mol}$ )溶于二氧六环(10.00 mL)，加入碳酸钾(110.80 mg, 801.67  $\mu\text{mol}$ )的水(3.00 mL)溶液。加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钡(14.66 mg, 20.04  $\mu\text{mol}$ )。氮气保护下 80 度搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩，用 5 mL 水洗涤，通过 p-TLC(二氯甲烷：甲醇=20:1)纯化得到黄色标题化合物(100.00 mg, 46.33%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.11 (s, 1 H), 8.35 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.74 - 7.83 (m, 2 H), 7.64 - 7.71 (m, 1 H), 4.32 (t,  $J=5.5$  Hz, 4 H), 4.04 (s, 3 H), 3.73 - 3.76 (m, 4 H), 2.85 - 2.89 (m, 2 H), 2.62 (br. s., 4 H), 1.45 (s, 9 H)

c) 7-(5-(胺甲基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将叔丁基((2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)甲基)甲酰胺(80.00 mg, 148.56  $\mu\text{mol}$ )溶于二氯甲烷(10.00 mL)，0 度滴加氯化氢的二氧六环溶液(4M, 2.00 mL)。升至室温(25 度)搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完全。加入碳酸钾(1.12 g)，搅拌 30 分钟，过滤，滤饼用二氯甲烷(10 mL)洗涤，滤液旋干得到黄色粗品标题化合物(70.00 mg)。直接用于下一步反应。

d) 2-氯-4-氟-N-((2-甲氧基-5-(3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)甲基)苯磺酰胺

将 7-(5-(胺甲基)-6-甲氧基吡啶-3-基)-3-(2-吗啡啉乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(70.00 mg, 119.09  $\mu\text{mol}$ )溶于吡啶(3.00 mL)，滴加 2-氯-4-氟-苯磺酰氯(30.01 mg, 131.00  $\mu\text{mol}$ )。25 度下搅拌 1 小时。LCMS 显示反应完全。反应液浓缩，经过 p-TLC(二氯甲烷：甲醇=10:1)纯化，甲醇重结晶(3 mL)，得到白色固体标题化合物(26.00 mg, 36.14%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.95 (s, 1 H), 8.26 (d,  $J=2.5$  Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.02 (dd,  $J=8.3, 5.8$  Hz, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 2 H), 7.46 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.01 - 7.11 (m, 2 H), 5.87 (t,  $J=6.5$  Hz, 1 H), 4.34 (t,  $J=5.5$

Hz, 2 H), 4.25 (d,  $J=6.5$  Hz, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 3.75 (t,  $J=4.5$  Hz, 4 H), 2.89 (t,  $J=5.5$  Hz, 2 H), 2.63 (br. s., 4 H)。

### 实验例 1 体外酶活性测试

本发明所有实施例中对 PI3K(p110 $\alpha$ )激酶活性分别通过以下两种测试方法进行测试。

#### 方法一：

反应缓冲液：HEPES 50 mM (pH7.0), NaN<sub>3</sub> 0.02%, BSA 0.01%, Orthovanadate 0.1 mM, 1% DMSO

Detection buffer: HEPES 10 mM (pH7.0), BSA 0.02%, KF 0.16 M, EDTA 4 mM

反应用酶：在昆虫细胞中表达的 N-末端带 His 标记的人源重组 全长 PI3K p110 $\alpha$  亚基（分子量=128.4 kDa）和不带标记的 p85 $\alpha$  亚基（分子量=83.6 kDa）

反应用底物：10  $\mu$ M PIP<sub>2</sub> 底物 (PI(4,5)P<sub>2</sub>)

反应条件：10  $\mu$ M PI(4,5)P<sub>2</sub> 和 10  $\mu$ M ATP

反应步骤：

1. 在新鲜配置的反应液里准备好底物。
2. 将激酶加入底物反应液中，轻柔地混合。
3. 利用 Acoustic 技术(Echo550; nanoliter rang) 将溶解在 100% DMSO 的化合物转移入激酶反应液中，在室温下孵育 10 分钟
4. 在反应体系中加入合适浓度的 ATP。
5. 30 $^{\circ}$ C 孵育半个小时
6. 加入终止液终止反应。
7. 加入检测混合物并孵育过夜。
8. 利用均相时间分辨荧光(HTRF)方法进行检测。（激发波长 320 nm,测量在 615 nm 和 665 nm 发射波长读数的比例）。

#### 方法二：

ADP-Glo 实验方法

化合物稀释：

3 倍梯度稀释待测化合物，共 10 个浓度点（10000 nM 到 0.5 nM）。

实验方法：

转移 50 nL 化合物至反应板 (PerkinElmer #6007299) 中，加入 3  $\mu$ L 酶/底物混合物（0.33 nM PI3K $\alpha$ , Millipore #14-602-K / 166.5  $\mu$ M PIP<sub>2</sub>），孵育 20 min 后加入 2  $\mu$ L ATP 溶液 (100  $\mu$ M) 起始反应，室温反应 2 小时后，加入 5  $\mu$ L ADP-Glo 试剂终止激酶反应，室温孵育 60 分钟完全消化剩余未反应 ATP，加入 10  $\mu$ L 激酶检测试剂，室温孵育 40 分钟后，在 Envision 上读取荧光。PIP<sub>2</sub>, ATP, ADP-Glo 试剂及激酶检测试剂均来自 ADP-Glo 激酶检测试剂盒 (Promega #V1792)。

数据分析：

采用标准 4 参数拟合法计算 IC<sub>50</sub> (Model205, XL-fit, iDBS)。

本发明所有实施例中对 mTOR 激酶活性分别通过以下测试方法进行测试。

反应缓冲液: 20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM MnCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 mM DTT, 2% DMSO.

反应用酶: 在昆虫细胞中表达的 N-末端带 GST 标记的人源重组 mTOR 片段 (氨基酸 1360-2549, 分子量=163.9 kDa)

反应用底物: 在细菌中表达的 N-末端带 His 标记的人源重组全长 4EBP1 (分子量=13.6 kDa)

反应条件: 3 μM 4EBP1 和 10 μM ATP

反应步骤:

1. 在新鲜制备的反应缓冲液中加入反应底物和其它反应因子。
2. 将激酶加入底物反应液中, 轻柔地混合。
3. 利用 Acoustic 技术(Echo550; nanoliter rang) 将溶解在 100% DMSO 的化合物转移入激酶反应液中, 在室温下孵育 20 分钟。
4. 在反应体系中加入合适浓度的 <sup>32</sup>P-ATP。
5. 室温中孵育两个小时。
6. 利用 P81 filter-binding 方法检测激酶活性。

实验结果见表 3:

表 3 体外酶活性测试结果

化合物	PI3K(p110α)酶活性_IC50	mTOR 酶活性_IC50	PI3K 测试方法
1	A	C	方法一
2	A	C	方法一
3	A	D	方法一
4	A	NT	方法二
5	A	NT	方法二
6	A	D	方法一
7	A	D	方法一
8	A	D	方法一
9	A	D	方法一
10	A	D	方法一
11	A	D	方法一
12	A	C	方法一
13	A	D	方法一
14	A	D	方法一
15	A	C	方法一
16	A	C	方法一
20	A	C	方法一

21	A	NT	方法二
22	A	NT	方法二
23	A	NT	方法二
25	A	D	方法二
27	A	C	方法二
32	A	C	方法二
33	A	NT	方法二
34	A	NT	方法二
35	A	C	方法一
36	A	D	方法一
37	A	C	方法一
38	B	NT	方法二
39	B	NT	方法二
40	B	NT	方法二
41	B	D	方法一
42	A	D	方法一
43	A	D	方法一
44	A	D	方法一
51	B	NT	方法二
52	B	NT	方法二
54	D	NT	方法二
56	D	NT	方法二
58	D	NT	方法二
61	A	NT	方法二
62	A	NT	方法二
63	A	NT	方法二
64	A	NT	方法二
65	A	NT	方法二
66	B	NT	方法二
67	B	NT	方法二
68	A	NT	方法二
70	B	NT	方法二
71	B	NT	方法二
73	B	NT	方法二
74	B	NT	方法二

75	A	NT	方法二
77	B	NT	方法二
78	B	NT	方法二
79	A	NT	方法二
80	A	NT	方法二
81	A	NT	方法二
82	A	NT	方法二
83	B	NT	方法二
84	B	NT	方法二
85	B	NT	方法二
86	A	NT	方法二
87	A	NT	方法二
88	A	NT	方法二
89	A	NT	方法二
90	A	NT	方法二
92	A	NT	方法二
93	A	NT	方法二
95	B	NT	方法二

注：A≤1 nM；1 nM < B≤50 nM；50 nM < C≤200 nM；200 nM < D；NT 表示未测。

## 实验例 2 体外细胞活性测试

实验步骤和方法：

1. 将 MCF-7 细胞以每孔  $2.5 \times 10^4$  个的密度种进 96 孔板中（使用的培养液需为含 10%FBS 的完整培养液）。
2. 第二天将孔中的培养液抽走，将某一个浓度（初步筛选）或一系列浓度（IC<sub>50</sub> 测试）的化合物溶解在不含血清的培养液中，加入 96 孔板培养细胞 2 小时。
3. 把胰岛素溶解在不含血清的培养液中，加入细胞培养 30 分钟，胰岛素终浓度为 10 微克/毫升。
4. 等待反应时，按如下方法准备裂解液：
  - a) 增强液（Enhancer Solution）需要提前从冰箱里取出融化。
  - b) 将增强液（Enhancer Solution）用 5X 的裂解缓冲液（Lysis Buffer）稀释 10 倍，制备成浓缩裂解液。
  - c) 将浓缩裂解液用双蒸水稀释 5 倍，制成裂解液。
5. 将孔内的培养液吸净，并用 PBS 迅速的润洗一次。
6. 每个孔加入 150 微升新鲜制备的裂解液，然后室温震荡 10 分钟。
7. 确认所有细胞都已脱落后，将裂解液同细胞碎片一起转移到 1.5 毫升管内。

8. 涡旋几次，使裂解液和细胞完全混合，然后将混合液在 4℃用 12000g 离心 10 分钟。
9. 计算出需要的 ELISA-one 微板条的数目。把多出的微板条从框架上取下，放回储存袋中密封好。  
使用微板条之前，先用 200 微升双蒸水润洗一下每个孔，以除去上面的防腐剂。
10. 往每个孔中加入 50 微升的抗体混合液。（抗体混合液是通过将媒介抗体试剂和酶标抗体试剂等比例混合而成，注意制备抗体混合液时不要涡旋）
11. 向 ELISA-One 微板的每个孔中加入 25 微升细胞裂解产物。用粘性封口膜盖住微板，室温下在微板震荡仪上孵育 1 小时。
12. 每个孔用 150 微升 1X 清洗缓冲液洗 3 次。最后一次洗完后，将孔内的清洗缓冲液抽净。如果需要，可让 1X 清洗缓冲液在微板中停留最长 30 分钟，以留出时间准备底物混合液。
13. 底物混合液应随用随配。向每个孔内加入 100 微升底物混合液，然后用锡箔纸封住微板，室温下在微板震荡仪上孵育 10 分钟。
14. 向每个孔内加入 10 微升终止液，然后在微板震荡仪上稍微（5-10 秒）混匀一下。
15. 装配好相应的 ELISA-One 滤镜组，读出荧光信号强度。

实验结果见表 4:

表 4 体外细胞活性测试结果

化合物	细胞活性
1	A
2	A
3	D
4	B
5	D
7	A
8	B
9	C
10	B
11	A
12	D
14	A
15	A
16	C
20	A
21	A
22	C
23	B
25	A
27	B
28	A
29	D
30	D
32	B
33	D
34	B
35	A
36	A
37	C

42	C
43	B
62	C
63	A
65	A
66	A
68	A
69	A
70	C
72	A
75	D
76	D
77	D
78	D
79	C
81	D
82	C
85	B
88	B
89	A
90	B
91	A
94	D
95	A

注：A≤50 nM; 50 nM<B≤100 nM; 100 nM<C≤250 nM; D >250 nM。

结论：本发明化合物对 PI3K 抑制作用显著，但对 mTOR 有较弱的抑制作用。

#### 体内药效实验部分：

研究受试药物在人源结肠癌 CO-04-0032 动物模型以及胃癌 ST-02-0013 动物模型是否具有体内药效。有关实验中对动物饲养，饲料成分，实验观察，实验指标，实验终止以及数据分析的描述如下：

- **动物饲养：**动物到达后在实验环境饲养 3—7 天后方能开始实验。动物在 SPF 级动物房以 IVC（独立送风系统）笼具饲养（每笼 5 只）。所有笼具、垫料及饮水在使用前均需灭菌，灭菌消毒记录见附件。所有实验人员在动物房操作时应穿着防护服和乳胶手套。每笼动物信息卡应注明笼内动物数目，性别，品系，接收日期，给药方案，实验编号，组别以及实验开始日期。笼具、饲料及饮水每周更换两次。饲养环境及光照情况如下：
  - ✓ 温度：20~26 °C
  - ✓ 湿度：40~70%
  - ✓ 光照周期：12 小时光照，12 小时无光照
- **饲料成分：**饲料符合实验动物食物鉴定标准。污染物最高含量在可控范围内并由生产厂家负责例检。饮水采用高压灭菌的饮用水。
- **动物分组：**给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积随机分组（随机区组设计）。
- **观察：**本实验方案的拟定及任何修改将在上海药明康德实验动物伦理委员会(IACUC)进行评估核准后方可实行。实验动物的使用及福利将遵照国际实验动物评估和认可委员会(AAALAC)的规则执

行。每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动，摄食摄水量，体重变化（每周测量两次体重），外观体征或其它不正常情况。基于各组动物数量记录组内动物死亡数和副作用，相关记录见附件。

- **实验指标：**实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， $a$  和  $b$  分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效(TGI)用 T-C (天)和 T/C (%)评价。T-C (天)反映肿瘤生长延迟指标，T 表示用药组肿瘤达到预先设定体积（如  $1,000 \text{ mm}^3$ ）所用的平均天数，C 表示对照组肿瘤达到相同体积所用的平均天数。T/C(%)的百分比值反映肿瘤生长抑制率，T 和 C 分别表示给药组和对照组在某一天的瘤重（瘤体积）。肿瘤生长抑制率用下列公式计算： $TGI (\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$ ，其中  $T_i$  为某一天某给药组的平均肿瘤体积， $T_0$  为此给药组在开始给药时的平均肿瘤体积； $V_i$  为某一天（与  $T_i$  同一天）溶媒对照组的平均肿瘤体积， $V_0$  为溶媒对照组在开始给药时的平均肿瘤体积。在实验结束后将检测肿瘤重量，并计算 T/C 百分比，T 和 C 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。
- **实验终止：**若动物健康状况持续恶化，或瘤体积超过  $2,000 \text{ mm}^3$ ，或有严重疾病，或疼痛，须处以安乐死。有以下情况者，通知兽医并处以安乐死：
  - ✓ 明显消瘦，体重降低大于20%；
  - ✓ 不能自由取食和饮水；
  - ✓ 对照组瘤体积平均值达到 $2,000 \text{ mm}^3$ ，实验终止。
  - ✓ 动物出现以下临床表现且持续恶化：
    - 立毛
    - 弓背
    - 耳、鼻、眼或足色发白
    - 呼吸急促
    - 抽搐
    - 连续腹泻
    - 脱水
    - 行动迟缓
    - 发声
- **数据分析：**三组或多组间比较用 one-way ANOVA。如果 F 值有显著性差异，应在 ANOVA 分析之后再行多重比较。用 SPSS 17.0 进行所有数据分析。 $p < 0.05$  认为有显著性差异。

#### 受试药对人源结肠癌 CO-04-0032 皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学研究：

##### 实验设计：

- 人源移植肿瘤模型建立：人源结肠癌 CO-04-0032 模型最初来源于临床外科手术中切除的肿瘤样本，标本的采集使用严格遵守国家、医院以及公司有关伦理的法律法规，包括病人的知情同意。模型建立流程严格按照公司内部 SOP。传代命名规则为肿瘤样本接种于裸鼠后为 P0 代，继续传代为 P1 代，以此类推，复苏的标本命名为 FP。本次实验中使用的肿瘤组织是 FP4 代。



- 动物：BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 18-20 克。由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供。
- 肿瘤接种：将体积约  $30\text{mm}^3$  CO-04-0032 肿瘤块皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约  $100\text{-}200\text{ mm}^3$  时开始分组给药。

**药效实验结果：**见图 1-1、图 1-2a 和图 1-2b。

#### **受试药对人胃癌 ST-02-0013 皮下异种移植小鼠模型的体内药效学研究**

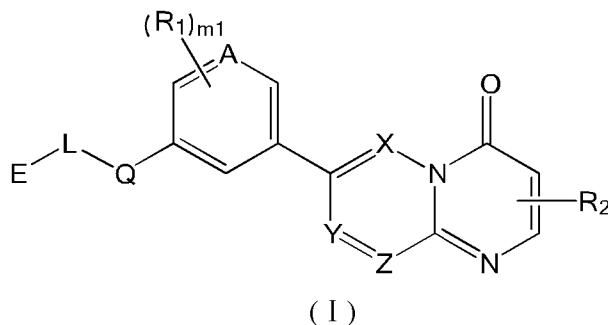
##### **实验设计：**

- 人源移植肿瘤模型建立：ST-02-0013 的 PDX 模型最初来源于外科手术割除的临床样本，植入裸鼠体内定义为 P0 代。下一代植入 P0 代肿瘤被定义为 P1 代，以及之后在小鼠体内的持续代代移植，可依此类推。FP2 代肿瘤复苏得到 FP3 代肿瘤。FP3 代肿瘤传代得到 FP4 代肿瘤。FP4 代肿瘤组织将用于该研究。
- 动物：BALB/c 裸小鼠，雌性，6-8 周龄，体重 18-22 克。由上海灵畅生物科技有限公司提供。
- 肿瘤接种：将体积约  $30\text{mm}^3$  ST-02-0013 FP4 代肿瘤组织皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约  $150\text{-}200\text{ mm}^3$  时开始分组给药。

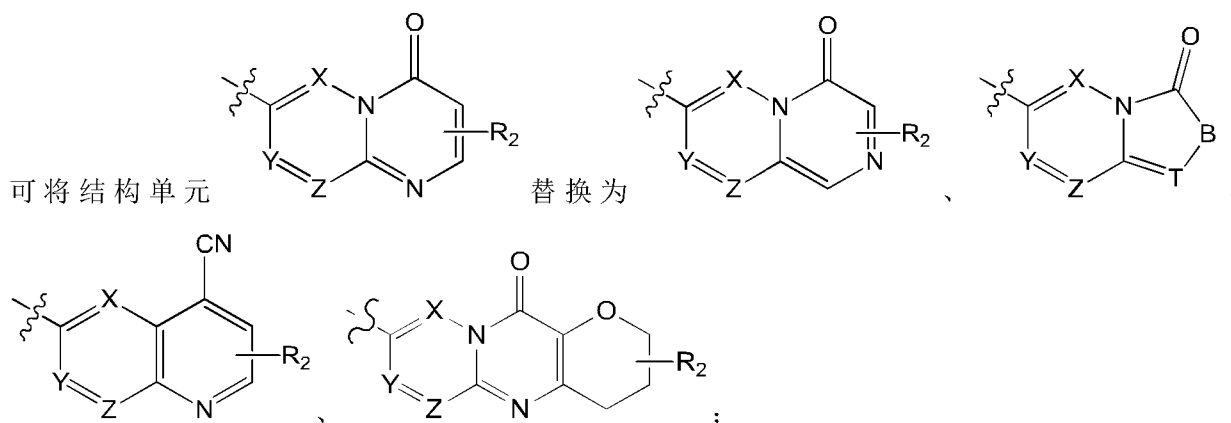
**药效实验结果：**见图 2-1 和图 2-2。

权利要求

1. 式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



E 选自任选被 1、2 或 3 个 R<sub>3</sub> 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基;

L 和 Q 中, 一个选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-或 -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-, 另一个选自单键或 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-;

A、T 分别独立地选自 N 或 C(R<sub>t</sub>);

X、Y、Z 中的 0 或 1 个选自 N, 其余选自 C(R<sub>t</sub>);

B 选自 -C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-或 -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;

杂原子或杂原子团分别独立地选自 -C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-和/或 -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;

m<sub>1</sub> 分别独立地选自 0、1、2 或 3;

R<sub>1-3</sub> 中的一个选自 , 其余选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH, 或选自任选被 R<sub>01</sub> 取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或杂烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基、被 3~10 元环烷基或杂环烷基取代的 C<sub>1-10</sub> 烷基或杂烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基-O-、3~10 元环烷基或杂环烷基-氨基-;

D<sub>1</sub> 选自单键、-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-或 -N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;

D<sub>2</sub>选自-C(R<sub>d1</sub>)(R<sub>d2</sub>)-;

D<sub>3</sub>选自-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>d4</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)C(=O)-、-N(R<sub>d4</sub>)C(=O)O-、-N(R<sub>d4</sub>)OC(=O)-、-N(R<sub>d4</sub>)C(=O)N(R<sub>d4</sub>)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-;

R<sub>4</sub>选自H, 或选自任选被R<sub>01</sub>取代的C<sub>1-10</sub>烷基或杂烷基、3~10元环烷基或杂环烷基、被3~10元环烷基或杂环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或杂烷基;

n选自1、2、3、4、5或6;

任选地, 任意两个R<sub>1</sub>之间、同一个D<sub>2</sub>中的R<sub>d1</sub>与R<sub>d2</sub>之间、两个D<sub>2</sub>之间、R<sub>4</sub>与一个D<sub>2</sub>之间或者R<sub>4</sub>与D<sub>3</sub>之间共同连接到同一碳原子或杂原子上形成一个或两个3、4、5或6元碳环或杂环;

R<sub>1</sub>、R<sub>d1</sub>、R<sub>d2</sub>分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、C(=O)NH<sub>2</sub>、S(=O)NH<sub>2</sub>、S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, 或选自任选被R<sub>01</sub>取代的C<sub>1-10</sub>烷基或杂烷基、3~10元环烷基或杂环烷基、被3~10元环烷基或杂环烷基取代的C<sub>1-10</sub>烷基或杂烷基;

R<sub>01</sub>选自F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、R<sub>02</sub>;

R<sub>02</sub>选自C<sub>1-10</sub>烷基、C<sub>1-10</sub>烷氨基、N,N-二(C<sub>1-10</sub>烷基)氨基、C<sub>1-10</sub>烷氧基、C<sub>1-10</sub>烷酰基、C<sub>1-10</sub>烷氧羰基、C<sub>1-10</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub>烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>3-10</sub>环烷氨基、C<sub>3-10</sub>杂环烷氨基、C<sub>3-10</sub>环烷氧基、C<sub>3-10</sub>环烷基酰基、C<sub>3-10</sub>环烷氧羰基、C<sub>3-10</sub>环烷基磺酰基、C<sub>3-10</sub>环烷基亚磺酰基、5-6元不饱和杂环基、6-12元芳基或杂芳基;

杂原子或杂原子团分别独立地选自-C(=O)N(R<sub>d3</sub>)-、-N(R<sub>d4</sub>)-、-C(=NR<sub>d5</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>d6</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>d7</sub>)-、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-和/或-N(R<sub>d8</sub>)C(=O)N(R<sub>d9</sub>)-;

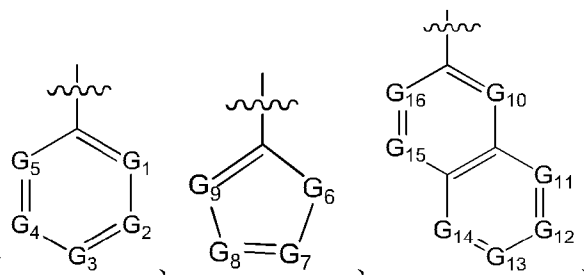
R<sub>d3-d9</sub>分别独立地选自H、OH、NH<sub>2</sub>、R<sub>02</sub>;

R<sub>02</sub>任选地被R<sub>001</sub>取代;

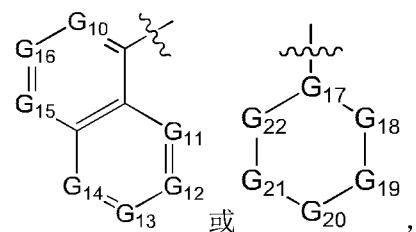
R<sub>001</sub>选自F、Cl、Br、I、CN、OH、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、NH(CH<sub>3</sub>)、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、三氟甲基、氨基、羟甲基、甲基、甲氧基、甲酰基、甲氧羰基、甲磺酰基、甲基亚磺酰基;

上述任意一种情况下, R<sub>01</sub>、R<sub>001</sub>数目分别独立地选自0、1、2或3, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自1、2或3。

2. 根据权利要求1所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, E选自被R<sub>3</sub>取代的C<sub>1-6</sub>烷基或



C<sub>3-6</sub>环烷基, R<sub>3</sub>的数目选自0、1、2或3, 或者E选自



其中,

G<sub>1-5</sub> 中的 0、1、2 或 3 个选自 N, 其余选自 C(R<sub>3</sub>);

G<sub>6</sub> 选自 -C(R<sub>3</sub>)(R<sub>3</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>3a</sub>)-、-N(R<sub>3a</sub>)-、-C(=NR<sub>3a</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>3a</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>3a</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-或-N(R<sub>3a</sub>)C(=O)N(R<sub>3a</sub>)-;

G<sub>7-9</sub> 中的 0、1 或 2 个选自 N, 其余选自 C(R<sub>3</sub>);

G<sub>10-16</sub> 中的 0、1、2、3 或 4 个选自 N, 其余选自 C(R<sub>3</sub>);

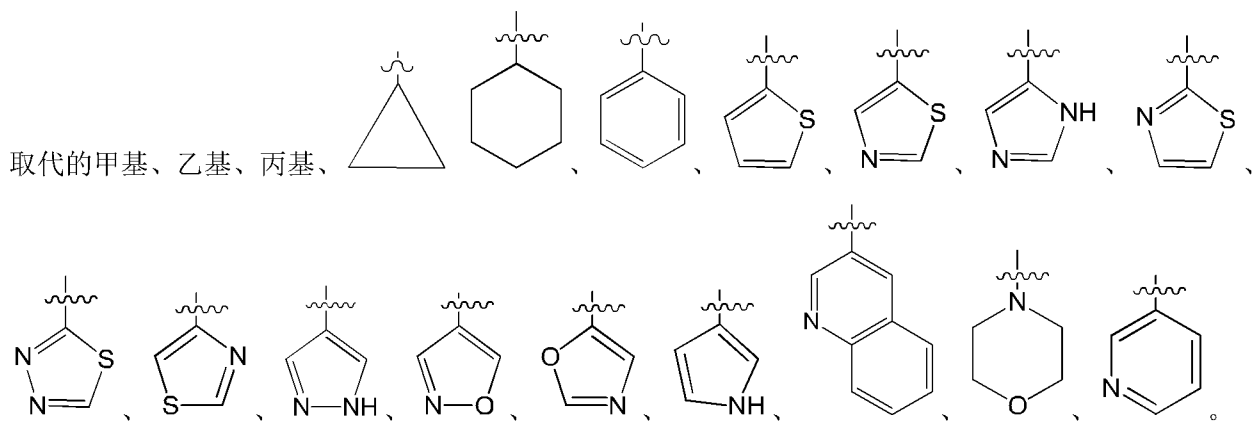
G<sub>17</sub> 选自 N 或者 C(R<sub>3</sub>);

G<sub>18-22</sub> 中的 0、1、2 或 3 个选自 -C(=O)N(R<sub>3a</sub>)-、-N(R<sub>3a</sub>)-、-C(=NR<sub>3a</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>3a</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>3a</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-或-N(R<sub>3a</sub>)C(=O)N(R<sub>3a</sub>)-, 其余选自 -C(R<sub>3</sub>)(R<sub>3</sub>)-;

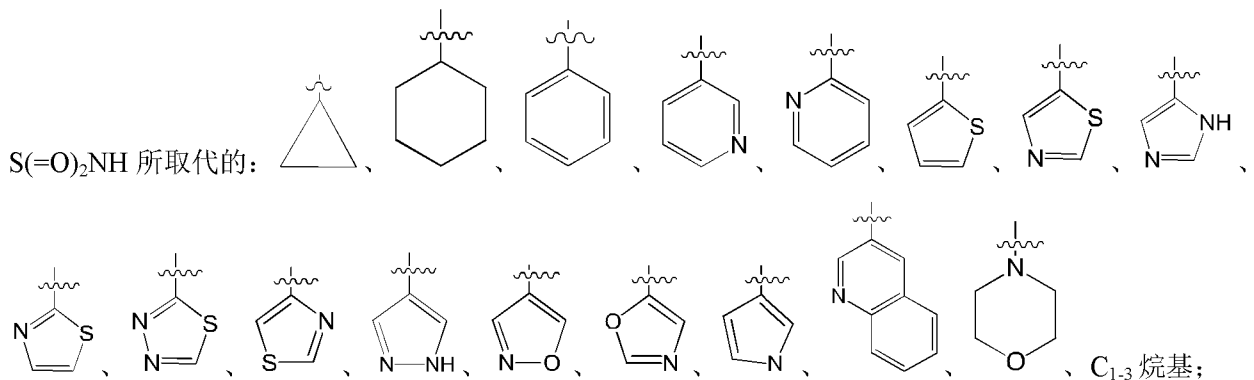
R<sub>3a</sub> 选自 C<sub>1-10</sub> 烷基、C<sub>1-10</sub> 烷基酰基、C<sub>1-10</sub> 烷氧羰基、C<sub>1-10</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-10</sub> 烷基亚磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>3-10</sub> 环烷基酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷氧羰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基磺酰基、C<sub>3-10</sub> 环烷基亚磺酰基、5-6 元不饱和和杂环基、6-10 元芳基或杂芳基;

其余变量如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 2 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, E 选自任选被 1、2 或 3 个 R<sub>3</sub>



4. 根据权利要求 3 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, E 选自任选被 1、2、或 3 个卤素、OH、OC<sub>1-3</sub> 烷基、CN、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-3</sub> 烷基)、N(C<sub>1-3</sub> 烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基、三氟甲基、三氟乙基、C(=O)NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub> 烷基 C(=O)、C<sub>1-3</sub> 烷基 C(=O)NH、C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)、C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)NH、C<sub>1-3</sub> 烷基 S(=O)<sub>2</sub> 或 C<sub>1-3</sub> 烷基



任选地, E 选自:

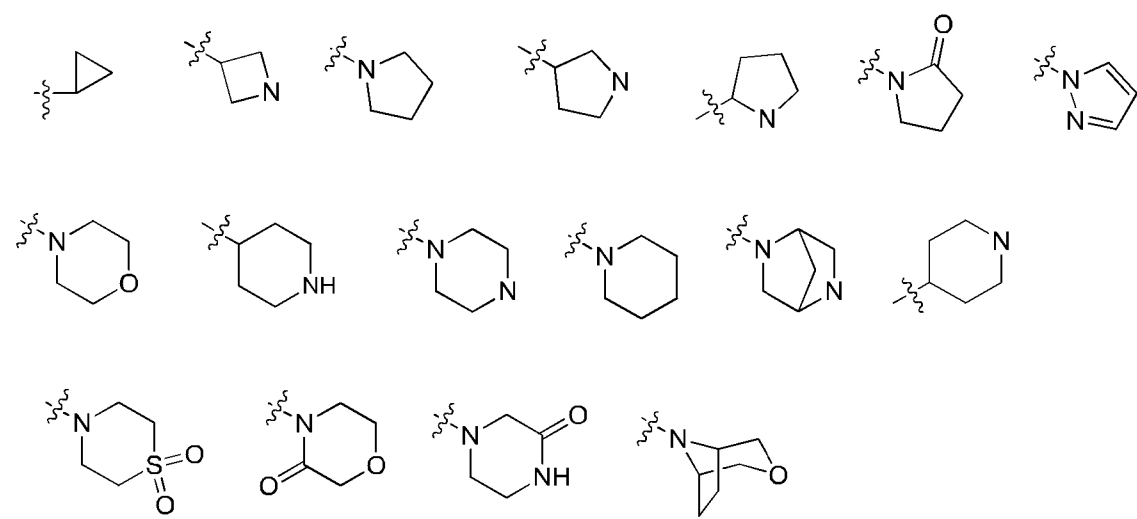


5. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,其中,L 和 Q 中,一个选自-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-S(=O)<sub>2</sub>-、-NH-、-NHC(=O)NH-, 另一个选自单键、-CH<sub>2</sub>-。

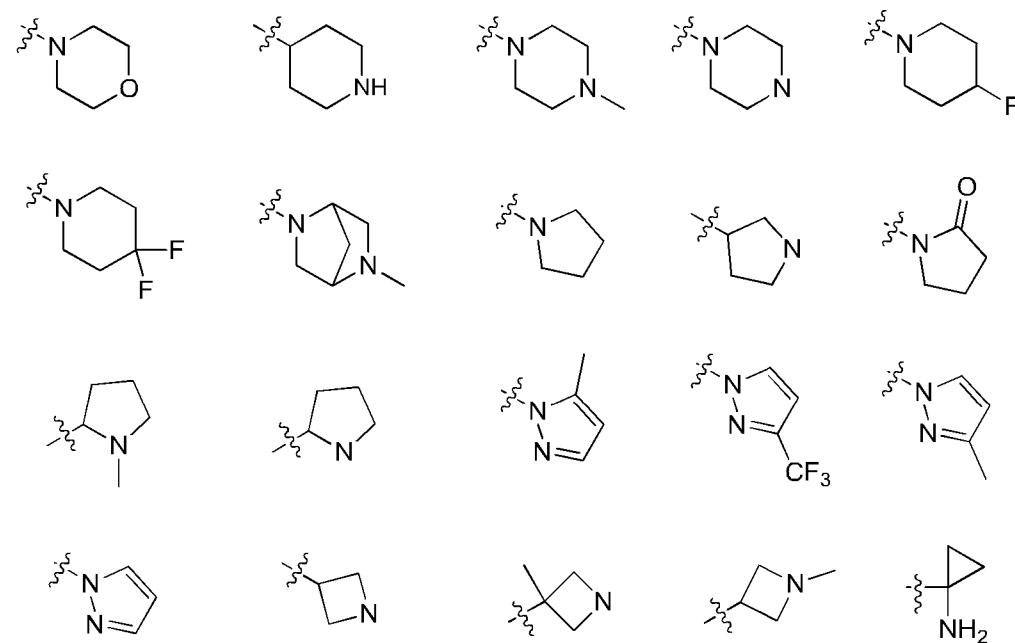
6. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,其中,X、Y、Z 中的 0 或 1 个选自 N, 其余选自 CH、C(CH<sub>3</sub>)、C(CF<sub>3</sub>)、CCl、CF。

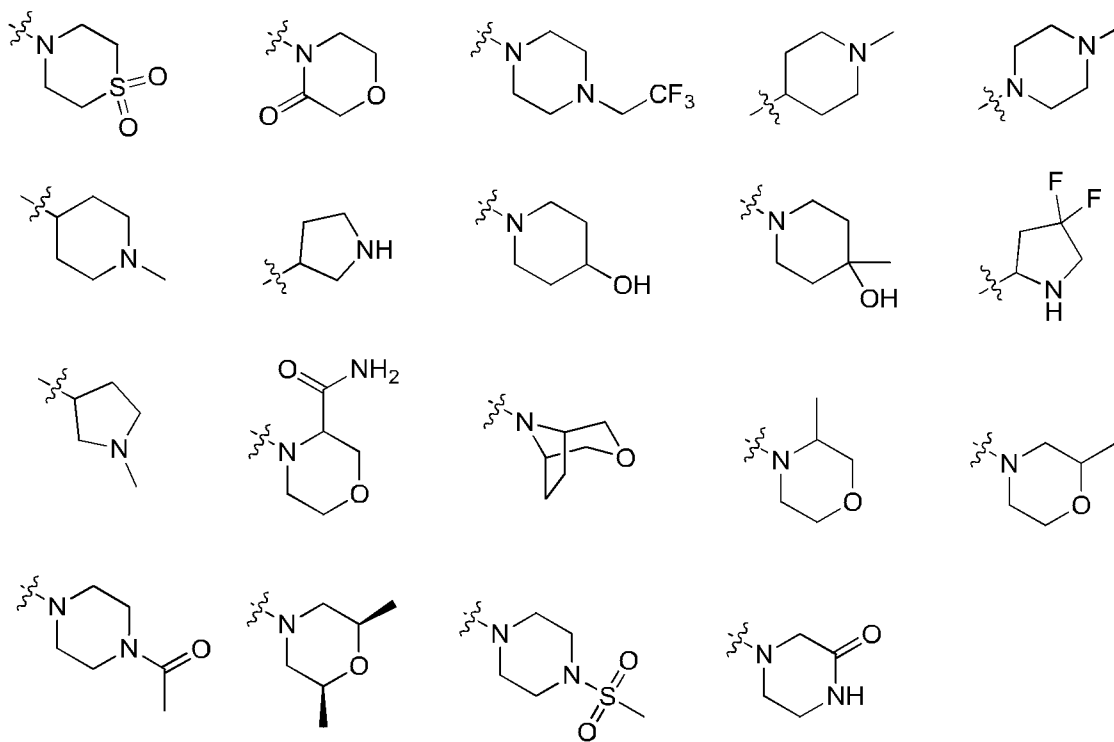
7. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,其中,A、T 分别独立地选自 N、CH、C(CH<sub>3</sub>)、C(CF<sub>3</sub>)、CCl、CF; 或者,B 选自 NH、N(CH<sub>3</sub>)或 N(CF<sub>3</sub>)。

8. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,其中,任意两个 R<sub>1</sub>之间、同一个 D<sub>2</sub>中的 R<sub>d1</sub>与 R<sub>d2</sub>之间、两个 D<sub>2</sub>之间、R<sub>4</sub>与一个 D<sub>2</sub>之间或者 R<sub>4</sub>与 D<sub>3</sub>之间所成的环选自任选被 1、2、或 3 个卤素、OH、OC<sub>1-3</sub>烷基、CN、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1-3</sub>烷基)、N(C<sub>1-3</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、三氟甲基、三氟乙基、C(=O)NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基 C(=O)、C<sub>1-3</sub>烷基 C(=O)NH、C<sub>1-3</sub>烷基 S(=O)、C<sub>1-3</sub>烷基 S(=O)NH、C<sub>1-3</sub>烷基 S(=O)<sub>2</sub>或 C<sub>1-3</sub>烷基 S(=O)<sub>2</sub>NH 所取代的:

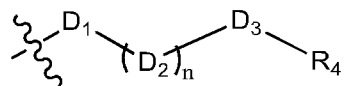


任选地, 所成的环选自:





9. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R_{1-3}$  中的一个选自



, 其余选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、SH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、OR<sub>a</sub>、

N(R<sub>b</sub>)(R<sub>c</sub>)、任选被 R<sub>d</sub> 取代的 C<sub>1-3</sub> 烷基或环丙基;

D<sub>1</sub> 选自单键、-C(R<sub>e</sub>)(R<sub>e</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>a</sub>)-、-N(R<sub>a</sub>)-、-C(=NR<sub>a</sub>)-、-S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>a</sub>)-、-S(=O)N(R<sub>a</sub>)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)<sub>2</sub>-或-N(R<sub>a</sub>)C(=O)N(R<sub>a</sub>)-;

D<sub>2</sub> 选自-C(R<sub>a</sub>)(R<sub>a</sub>)-;

n 选自 1、2、3、4、5 或 6;

R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>、R<sub>c</sub> 分别独立地选自 H、任选 R<sub>d</sub> 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>3-6</sub> 环烷基;

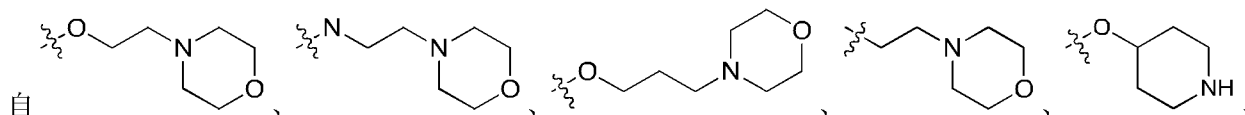
R<sub>e</sub> 选自 H、任选 R<sub>d</sub> 取代的 C<sub>1-6</sub> 烷基或烷氧基、任选 R<sub>d</sub> 取代的 C<sub>3-6</sub> 环烷基或环烷氧基;

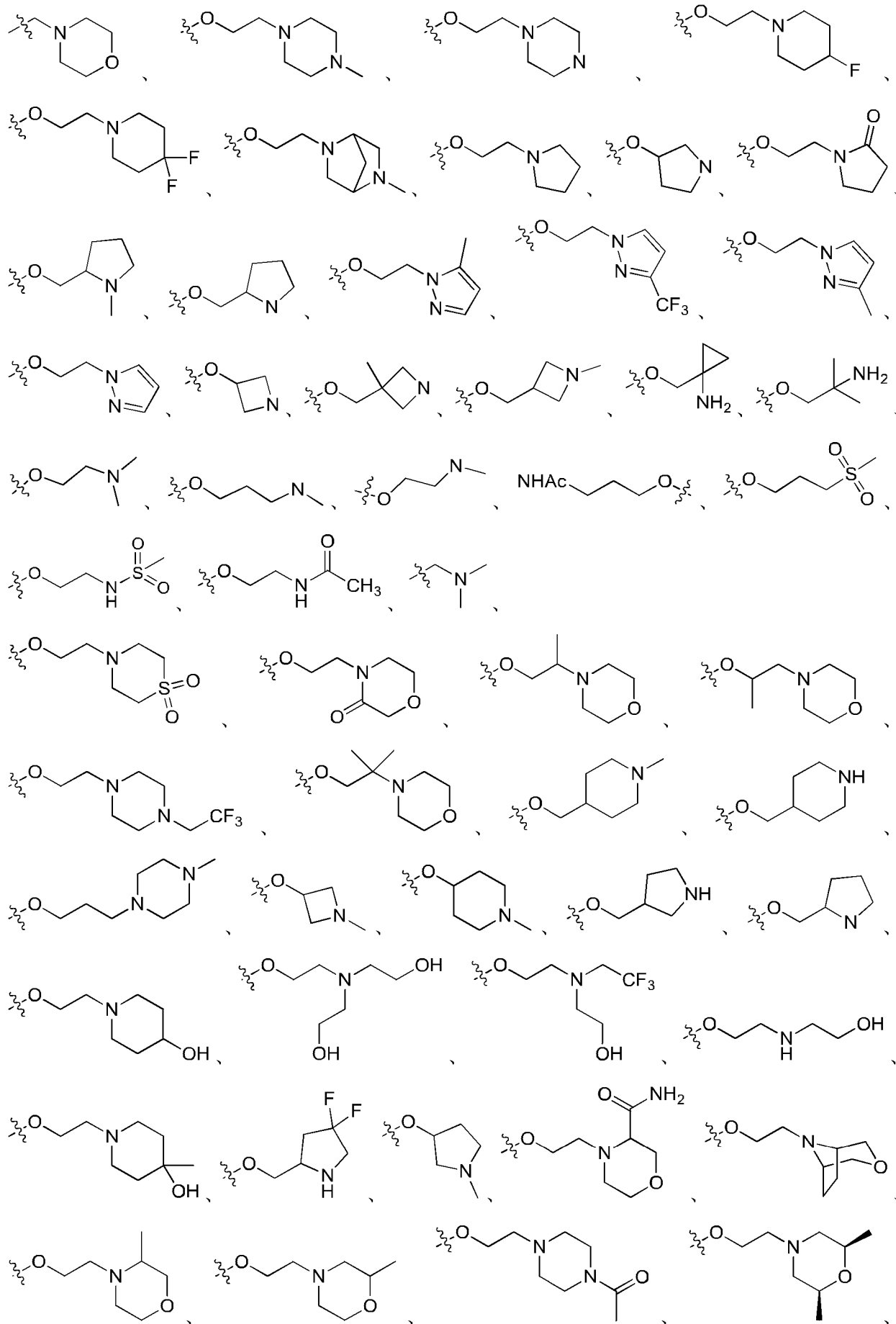
R<sub>d</sub> 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH<sub>2</sub>、CHO、COOH、CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CH<sub>3</sub>O、CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, R<sub>d</sub> 的数目选自 0、1、2 或 3;

任选地, 任意两个 R<sub>1</sub> 之间、同一个 D<sub>2</sub> 中的 R<sub>a</sub> 与 R<sub>a</sub> 之间、两个 D<sub>2</sub> 之间、或 R<sub>a</sub> 与一个 D<sub>2</sub> 之间共同连接到同一碳原子或氧原子上形成一个或两个 3、4、5 或 6 元碳环或氧杂环, 其中氧原子的数目为 1 或 2。

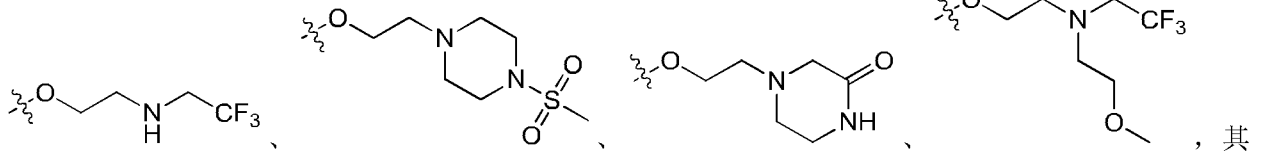
10. 根据权利要求 9 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 任意两个 R<sub>1</sub> 之间、同一个 D<sub>2</sub> 中的 R<sub>a</sub> 与 R<sub>a</sub> 之间、两个 D<sub>2</sub> 之间、或 R<sub>a</sub> 与一个 D<sub>2</sub> 之间所成的环选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、1,3-二氧五环基。

11. 根据权利要求 1~10 任意一项所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中,  $R_{1-3}$  中的一个选自









余选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH<sub>2</sub>、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、丙氧基、甲氨基、二甲氨基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、氨甲基、氨乙基、氨丙基、环丙基。

12. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,其选自化合物 1~25、化合物 27~99。

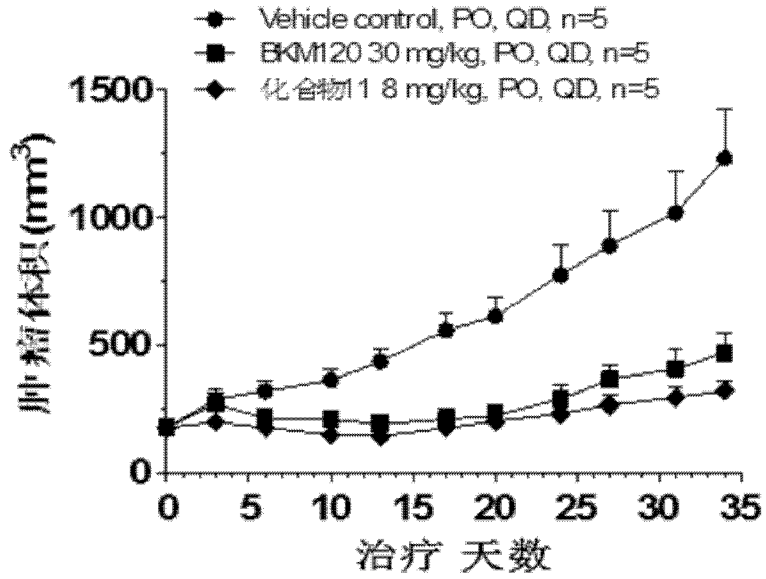


图 1-1

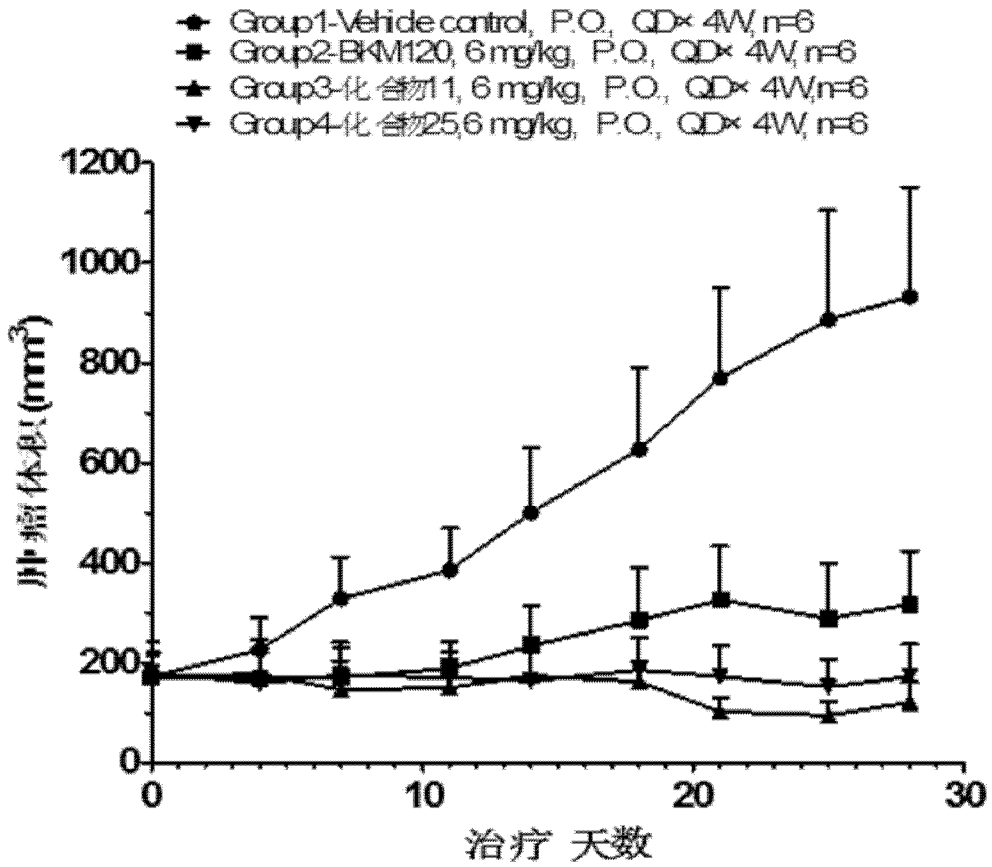


图 1-2a

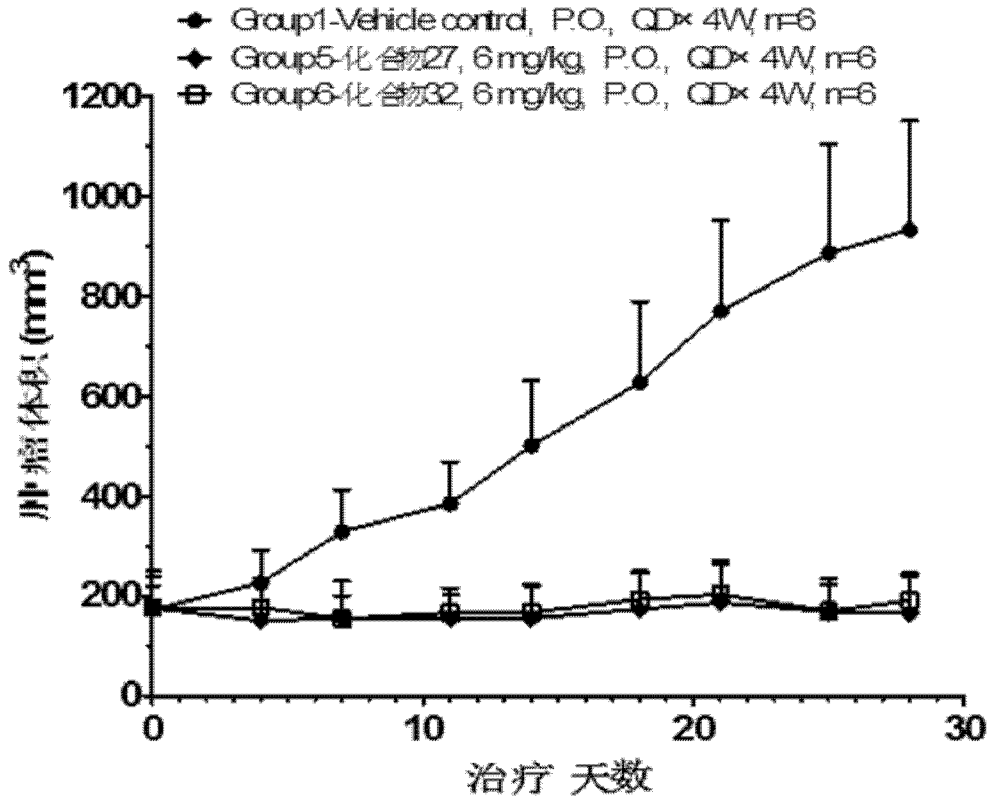


图 1-2b

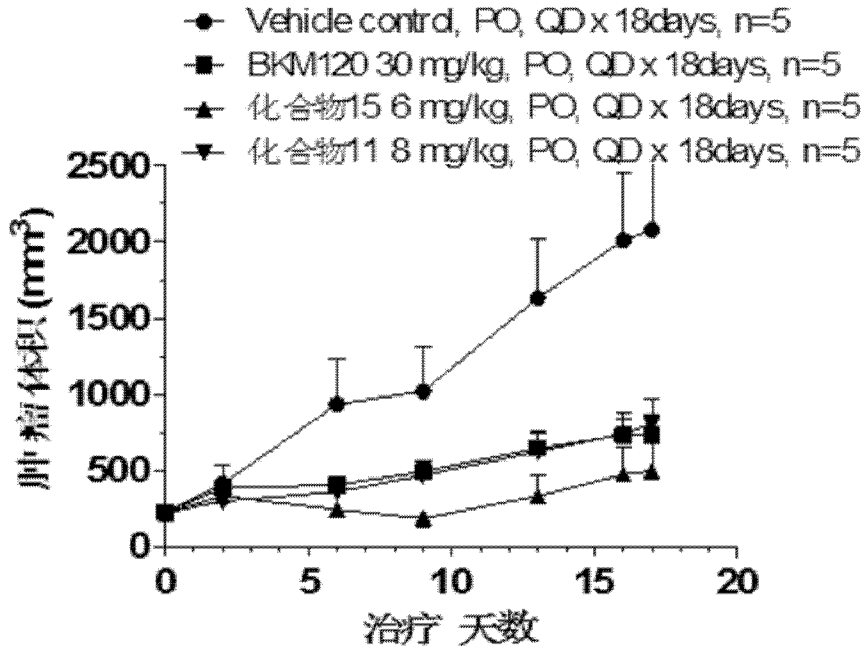


图 2-1

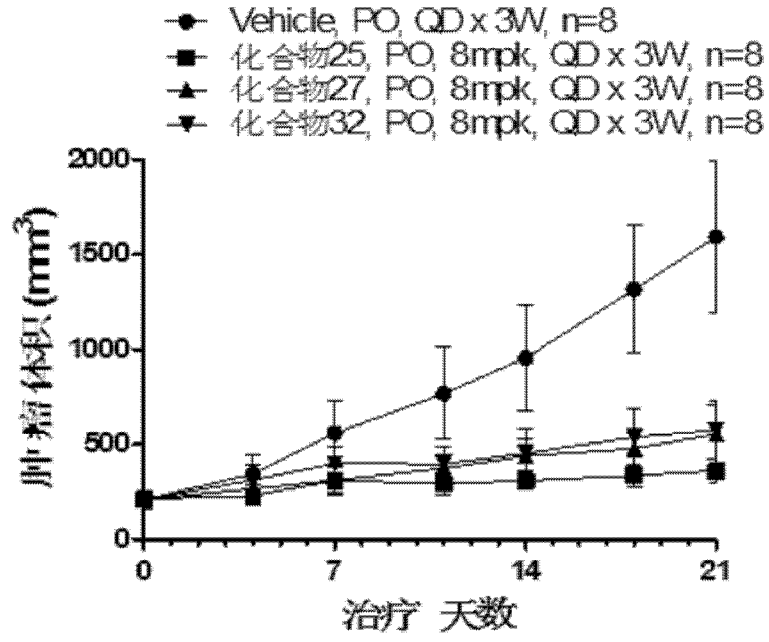


图 2-2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2015/081518**

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471; A61K 31; A61P 35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, Registry (STN on the web); PI3K, inhibit+, tumor, cancer, structure search

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103539777 A (HEC PHARM CO., LTD.; JIATUO SCIENCE COMPANY), 29 January 2014 (29.01.2014), the whole document	1-12
A	WO 2014022128 A1 (CALITOR SCIENCES LLC., et al.), 06 February 2014 (06.02.2014), the whole document	1-12
A	WO 2013071698 A1 (SHANDONG XUANZHUPHARMA CO., LTD.), 23 May 2013 (23.05.2013), the whole document	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search

27 August 2015 (27.08.2015)

Date of mailing of the international search report

**15 September 2015 (15.09.2015)**

Name and mailing address of the ISA/CN:  
 State Intellectual Property Office of the P. R. China  
 No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
 Haidian District, Beijing 100088, China  
 Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer

**LI, Xiang**

Telephone No.: (86-10) **82246750**

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/CN2015/081518**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103539777 A	29 January 2014	None	
WO 2014022128 A1	06 February 2014	None	
WO 2013071698 A1	23 May 2013	US 2015166539 A1	18 June 2015
		CN 103224496 A	31 July 2013
		EP 2781520 A4	08 July 2015
		JP 2014533661 A	15 December 2014
		EP 2781520 A1	24 September 2014

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D471; A61K31; A61P35</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, Registry(STN on the web), PI3K, 抑制, inhibit+, 肿瘤, 癌, tumor, cancer, 结构检索</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 103539777 A (广东东阳光药业有限公司, 加拓科学公司) 2014年 1月 29日 (2014 - 01 - 29) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014022128 A1 (CALITOR SCIENCES LLC., 等) 2014年 2月 6日 (2014 - 02 - 06) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013071698 A1 (山东轩竹医药科技有限公司) 2013年 5月 23日 (2013 - 05 - 23) 全文</td> <td>1-12</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 103539777 A (广东东阳光药业有限公司, 加拓科学公司) 2014年 1月 29日 (2014 - 01 - 29) 全文	1-12	A	WO 2014022128 A1 (CALITOR SCIENCES LLC., 等) 2014年 2月 6日 (2014 - 02 - 06) 全文	1-12	A	WO 2013071698 A1 (山东轩竹医药科技有限公司) 2013年 5月 23日 (2013 - 05 - 23) 全文	1-12
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 103539777 A (广东东阳光药业有限公司, 加拓科学公司) 2014年 1月 29日 (2014 - 01 - 29) 全文	1-12												
A	WO 2014022128 A1 (CALITOR SCIENCES LLC., 等) 2014年 2月 6日 (2014 - 02 - 06) 全文	1-12												
A	WO 2013071698 A1 (山东轩竹医药科技有限公司) 2013年 5月 23日 (2013 - 05 - 23) 全文	1-12												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <table border="0"> <tr> <td>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</td> <td>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</td> </tr> <tr> <td>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</td> <td>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</td> <td>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</td> </tr> <tr> <td>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</td> <td>“&amp;” 同族专利的文件</td> </tr> <tr> <td>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</td> <td></td> </tr> </table>			“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件	“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性	“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性	“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件	“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件			
“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件													
“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性													
“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)	“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性													
“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	“&” 同族专利的文件													
“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件														
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2015年 8月 27日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2015年 9月 15日</p>													
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>李亨</p> <p>电话号码 (86-10)82246750</p>													

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/081518

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103539777	A	2014年 1月 29日	无			
WO	2014022128	A1	2014年 2月 6日	无			
WO	2013071698	A1	2013年 5月 23日	US	2015166539	A1	2015年 6月 18日
				CN	103224496	A	2013年 7月 31日
				EP	2781520	A4	2015年 7月 8日
				JP	2014533661	A	2014年 12月 15日
				EP	2781520	A1	2014年 9月 24日