



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117222649 A

(43) 申请公布日 2023.12.12

(21) 申请号 202280031800.2

(22) 申请日 2022.04.28

(66) 本国优先权数据

202110485677.9 2021.04.30 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/089850 2022.04.28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/228509 ZH 2022.11.03

(71) 申请人 微境生物医药科技(上海)有限公司

地址 201203 上海市浦东新区自由贸易试  
验区李冰路67弄11号

(72) 发明人 谢雨礼 樊后兴 钱立晖

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

专利代理师 黄莹 王卫彬

(51) Int.Cl.

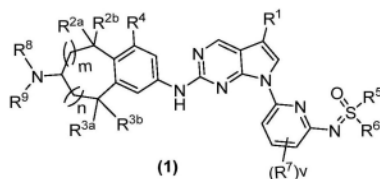
C07D 487/04 (2006.01)

(54) 发明名称

吡咯并嘧啶衍生物及其制备方法和用途

(57) 摘要

涉及一种吡咯并嘧啶衍生物及其制备方法和用途。具体的,涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法,及通式(1)化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、制备方法和其作为Wee-1抑制剂在抗肿瘤药物制备中的用途。



# (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  
2022年11月3日 (03.11.2022)



(10) 国际公布号  
**WO 2022/228509 A1**

(51) 国际专利分类号:  
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)

PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/089850

(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)。

(22) 国际申请日: 2022年4月28日 (28.04.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202110485677.9 2021年4月30日 (30.04.2021) CN

(71) 申请人: 微境生物医药科技(上海)有  
限公司 (WIGEN BIOMEDICINE TECHNOLOGY  
(SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市  
浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄  
11号, Shanghai 201203 (CN)。

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))

(72) 发明人: 谢雨礼(XIE, Yuli); 中国上海市浦东新  
区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai  
201203 (CN)。 樊后兴(FAN, Houxing); 中国上  
海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67  
弄11号, Shanghai 201203 (CN)。 钱立晖(QIAN,  
Lihui); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李  
冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。

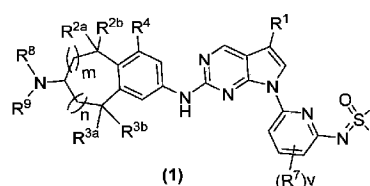
本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI  
BESHINING 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT,  
JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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,

(54) Title: PYRROLOPYRIMIDINE DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 吡咯并嘧啶衍生物及其制备方法和用途



(57) Abstract: The present invention relates to a pyrrolopyrimidine derivative, a preparation method therefor and a use thereof. Specifically, the present invention relates to a compound as represented by general formula (1); a preparation method therefor; and a use of the compound of general formula (1), and isomers, crystal forms and pharmaceutically acceptable salts thereof, the preparation method therefor and same as a Wee-1 inhibitor in the preparation of an antitumor drug.

(57) 摘要: 涉及一种吡咯并嘧啶衍生物及其制备方法和用途。具体的, 涉及一种通式(1)所示的化合物及其制备方法, 及通式(1)化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、制备方法和其作为Wee-1抑制剂在抗肿瘤药物制备中的用途。

WO 2022/228509 A1

## 吡咯并嘧啶衍生物及其制备方法和用途

本申请要求申请日为 2021 年 4 月 30 日的中国申请 CN202110485677.9 的优先权。本申请引用上述中国申请的全文。

### 技术领域

本发明涉及药物化学领域，更具体而言，涉及具有 Wee-1 激酶抑制作用的化合物、及其制备方法和该类化合物在抗肿瘤药物制备中的用途。

### 背景技术

Wee-1 蛋白激酶是细胞周期检查点中重要的负调控蛋白。细胞周期检查点包括 G1(细胞静息期) 到 S 期(DNA 合成期) 转变的 G1 期检查点, G2(细胞分裂准备期) 到 M(细胞分裂期) 期转变的 G2 期检查点以及 M 期 metaphase(细胞分裂期中期) 到 anaphase(细胞分裂期后期) 转变的纺锤体检查点。Wee-1 蛋白激酶在 G2 期检查点中发挥了重要的作用。细胞进入 M 期依赖于 CDK1 激酶活性, Wee-1 通过磷酸化 CDK1 蛋白的 Tyr 15, 抑制 CDK1 的活性, 阻止细胞进入 M 期(细胞分裂期)。而 Polo kinase 激酶磷酸化 Wee-1, 激活 Wee-1 蛋白的降解, 促进细胞进入 M 期。由此可见, Wee-1 激酶活性决定了 G2 检查点的活性, 进而调节细胞 G2 到 M 期的转变。

细胞周期检查点主要在 DNA 损伤后激活, 对细胞中 DNA 的修复发挥了重要作用。细胞周期检查点的正常激活阻滞细胞周期促进 DNA 修复。抑制检查点的功能, DNA 损伤无法修复, 细胞发生凋亡。与正常细胞相比, 多种肿瘤细胞由于 G1 期检查点重要蛋白 p53 蛋白的功能受损, 主要依赖于 G2 期检查点的激活修复 DNA 损伤, 规避凋亡。因此, 抑制 G2 期检查点, 可以选择性的杀伤肿瘤细胞。而 Wee-1 激酶活性在 G2 期检查点中的重要作用, 提示 Wee-1 激酶决定了 DNA 损伤后肿瘤细胞的修复或死亡, 抑制 Wee-1 活性可以促进 DNA 损伤后未修复的肿瘤细胞进入 M 期, 诱发凋亡。

研究表明, 除了在 G2 检查点中的作用以外, Wee-1 还参与了 DNA 合成, DNA 同源修复, 染色体组蛋白翻译后修饰等与肿瘤发生和发展密切相关的功能。在大量包括肝癌, 乳腺癌, 宫颈癌, 黑色素瘤和肺癌等肿瘤中, Wee-1 表达大大升高。而 Wee-1 的高表达与肿瘤的发展和预后较差成正相关, 提示 Wee-1 激酶可能参与了肿瘤的发生和发展。体外细胞模型和体内动物模型的研究表明在诱发 DNA 损伤的同时抑制 Wee-1 活性能够显著抑制多种肿瘤的生长。

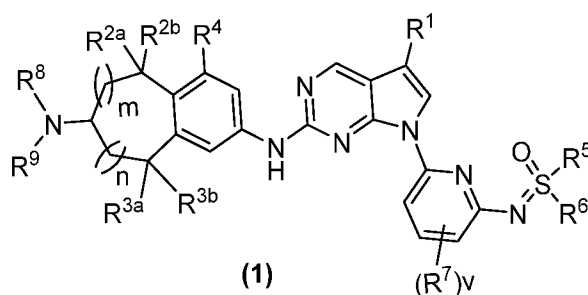
因此，开发特异性的高活性 Wee-1 激酶的小分子抑制剂对于肿瘤治疗，尤其是靶向诸如 P53 缺失的 G1 检查点受损的肿瘤具有重要的临床价值。

目前，AstraZeneca 的 Wee-1 抑制剂 AZD1775 (MK-1775, Adavosertib) 已进入临床 2 期研究阶段，有超过 30 项临床试验正在开发。与 AZD1775 相关的专利有 US20070254892、WO2007126122、EP2213673、WO2008133866、WO2011034743 等。Abbott 和 Abbvie 对 Wee-1 抑制剂也展开过研究，相关专利主要有 US2012220572、WO2013126656、WO2013012681、WO2013059485、WO2013013031 等。Almac 公司关于 Wee-1 抑制剂的专利包括 WO2014167347、WO2015019037、WO2015092431、WO2018011570、WO2018062932、WO2019138227 等。Girapharma 公司的 Wee-1 专利包括 WO2019074979 和 WO2019074981。Zeno 公司关于 Wee-1 研究的专利包括 WO2018028008 和 WO2019173082。

研究中的 Wee-1 抑制剂仍然存在一些问题，单药的治疗效果较差，而和其它化疗药物联用的细胞活性也不够强，因此临床上联用效果也不够理想。靶向治疗到后期通常会产生产耐药性，化疗成为晚期肿瘤治疗的常用手段，单用化疗药物治疗往往产生较大的副作用，病人耐受性差，因此发明和化疗药物具有很好联用效果的 Wee-1 抑制剂具有非常重要的意义。

## 发明内容

本发明提供了一种通式(1)所示的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



通式(1)中：

m 为 0 或 1；

n 为 0 或 1；

v 为 1、2 或 3；

R<sup>1</sup> 为 H 或卤素；

R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 独立为 H 或 C1-C3 烷基，或 R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 连同其所连接的 C 原子形成 C3-C6

环烷基；

$R^{3a}$  和  $R^{3b}$  独立为 H 或 C1-C3 烷基，或  $R^{3a}$  和  $R^{3b}$  连同其所连接的 C 原子形成 C3-C6 环烷基；

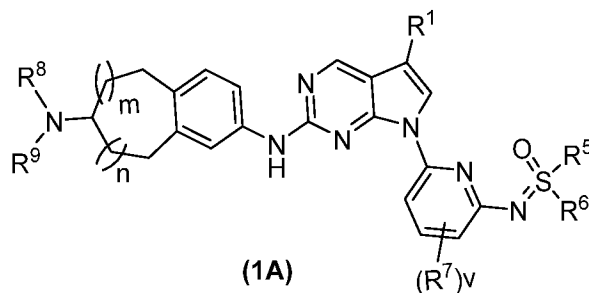
$R^4$  为卤素、CN、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、N(C1-C6 烷基)<sub>2</sub>、NH(C1-C6 烷基)、C1-C6 烷硫基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C6 环烷基或(4-12 元)杂环烷基，所述 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷硫基、C3-C6 环烷基和(4-12 元)杂环烷基可任选被 1-3 个下列基团所取代：H、卤素、OH、CN、C1-C3 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C3 烷氧基、卤素取代 C1-C3 烷基、CN 取代 C1-C3 烷基、OH 取代 C1-C3 烷基、C3-C6 环烷基取代 C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基取代 C1-C3 烷基、卤素取代 C1-C3 烷氧基或(4-7 元)杂环烷基；

$R^5$  和  $R^6$  独立为 C1-C3 烷基、氘代 C1-C3 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基和 C3-C6 环烷基，或者  $R^5$  和  $R^6$  连同其所连接的硫原子形成(3-10 元)杂环烷基；

每个  $R^7$  独立为 H、卤素、CN、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤素取代 C1-C6 烷基或卤素取代 C1-C6 烷氧基；

$R^8$  和  $R^9$  独立为 H、C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基，或  $R^8$  和  $R^9$  连同其所连接的 N 原子形成(4-7 元)杂环烷基，所述(4-7 元)杂环烷基可被 1-3 个下列基团所取代：H、卤素、OH、CN 或 C1-C3 烷基。

在本发明的一些方案中，通式(1)的化合物具有如通式(1A)所示的结构：



通式(1A)中：

$m$  为 0 或 1；

$n$  为 0 或 1；

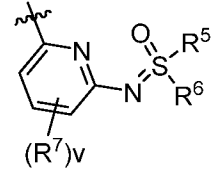
$v$  为 1、2 或 3；

$R^1$  为 H 或卤素；

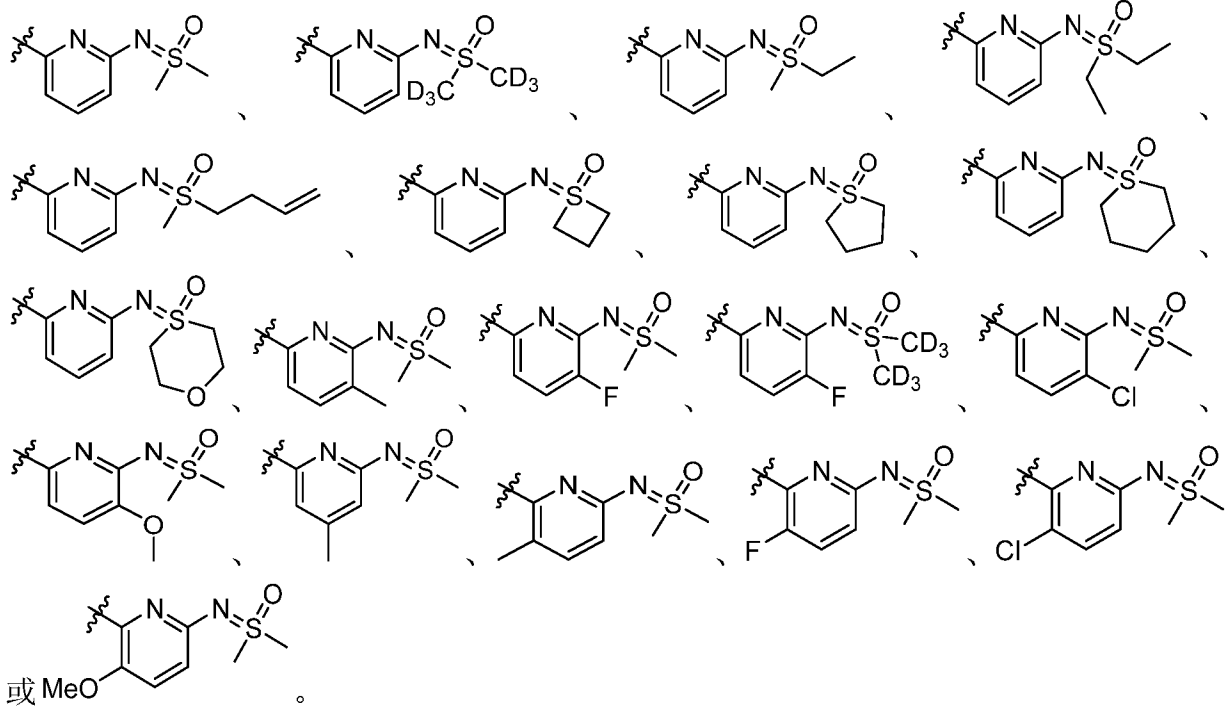
$R^5$  和  $R^6$  独立为 C1-C3 烷基、氘代 C1-C3 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基和 C3-C6 环烷基，或者  $R^5$  和  $R^6$  连同其所连接的原子形成(3-10 元)杂环烷基；

每个  $R^7$  独立为 H、卤素、CN、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤素取代 C1-C6 烷基或卤素取代 C1-C6 烷氧基；

R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 独立为 H、C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基，或 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 连同其所连接的 N 原子形成(4-7 元)杂环烷基，所述(4-7 元)杂环烷基可被 1-3 个下列基团所取代：H、卤素、OH、CN 或 C1-C3 烷基。

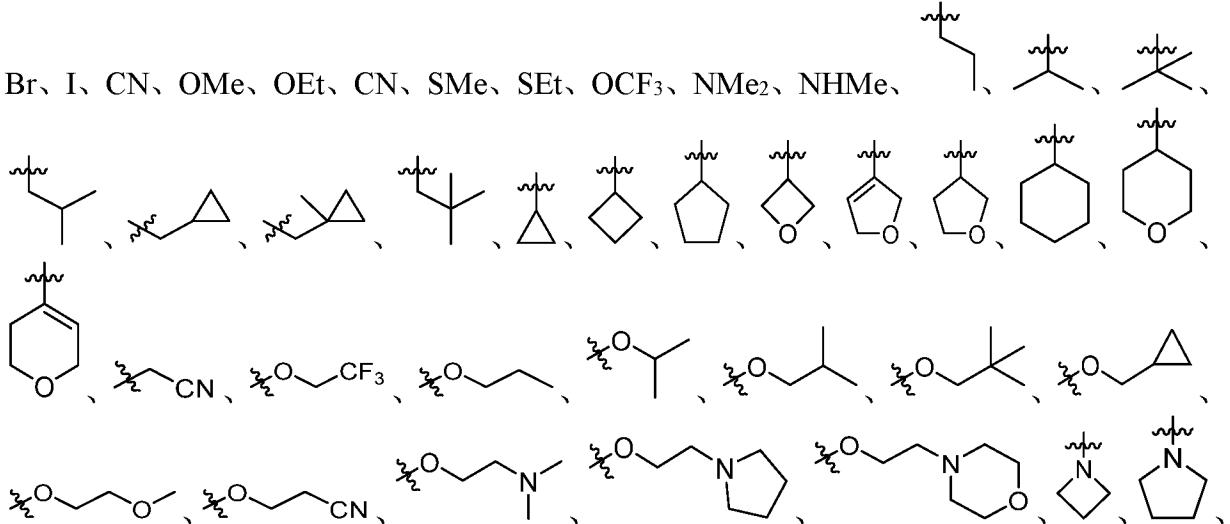


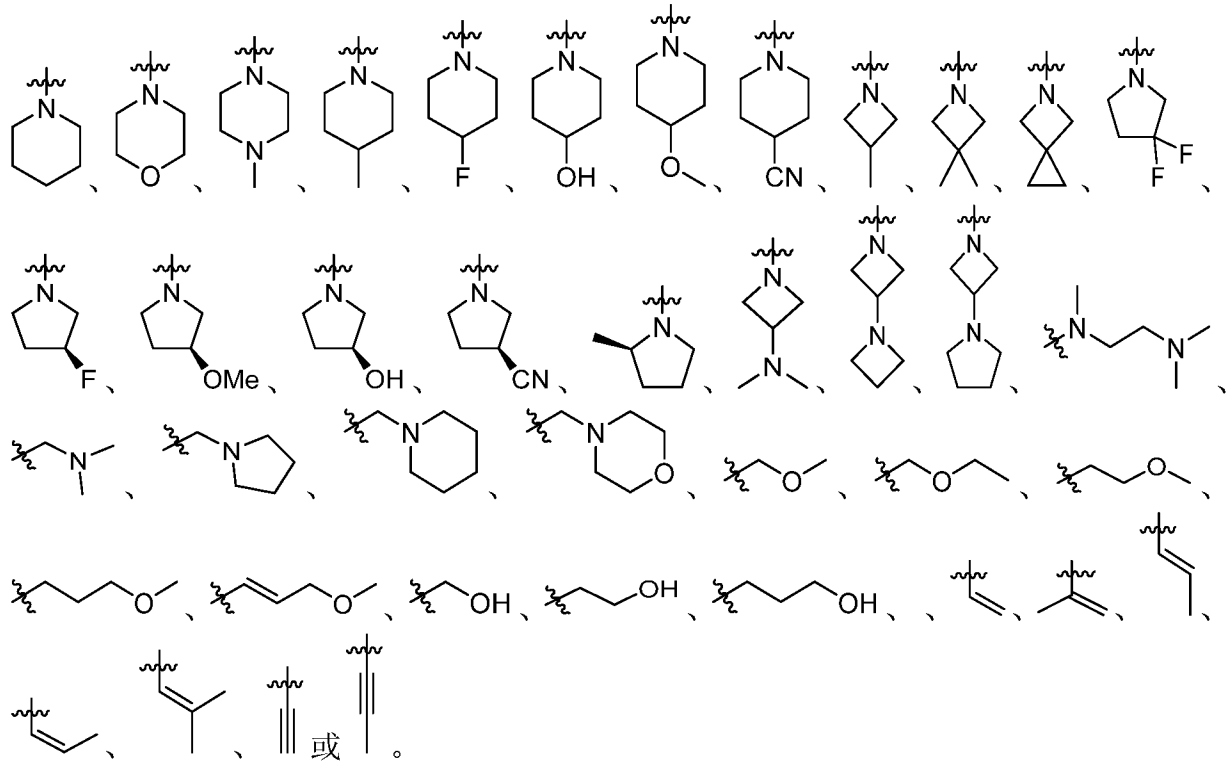
在本发明的一些方案中，其中所述通式(1)或通式(1A)中，



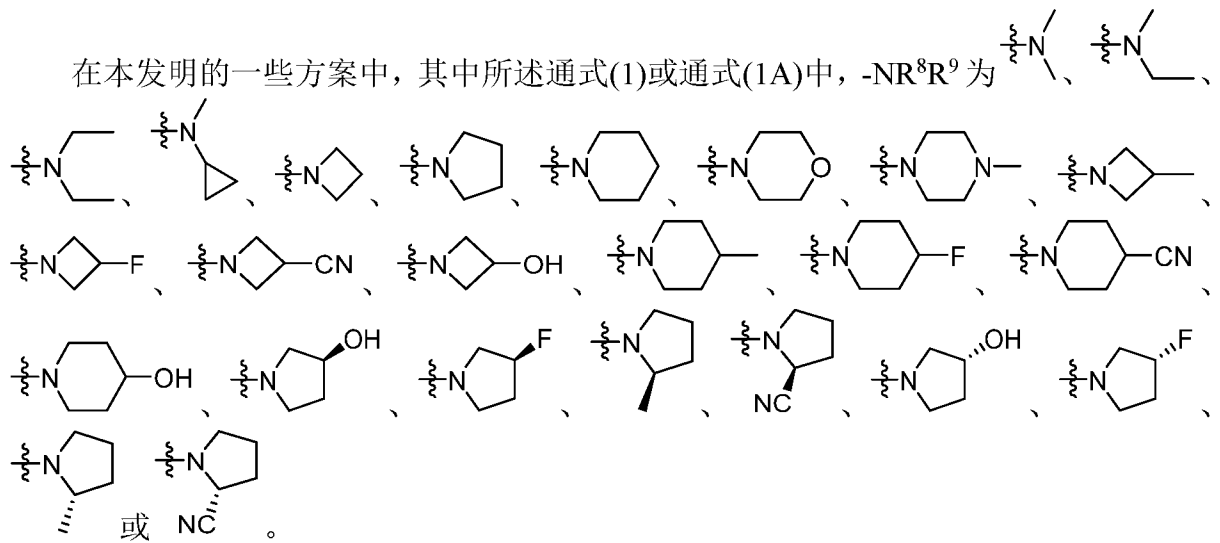
在本发明的一些方案中，其中所述通式(1)中，R<sup>4</sup> 为 Me、Et、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、F、Cl、

Br、I、CN、OMe、OEt、CN、SMe、SEt、OCF<sub>3</sub>、NMe<sub>2</sub>、NHMe、

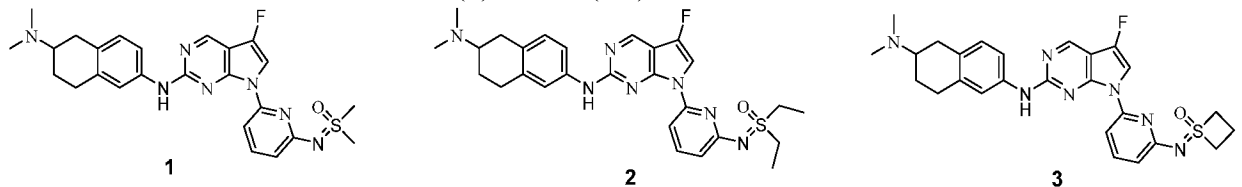


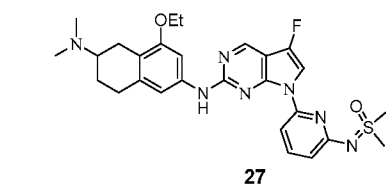
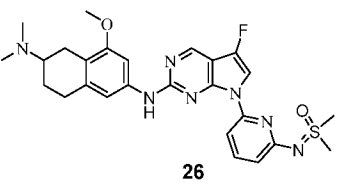
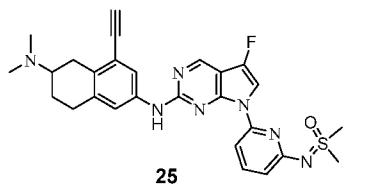
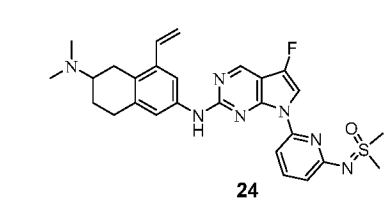
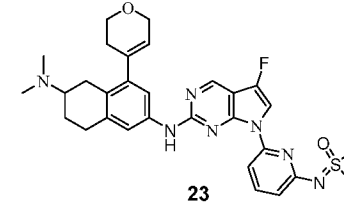
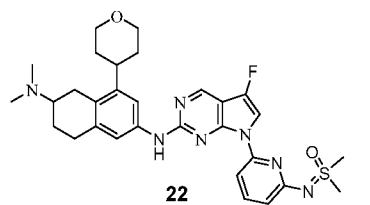
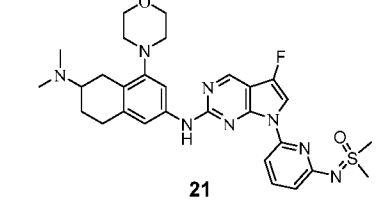
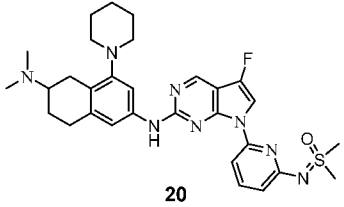
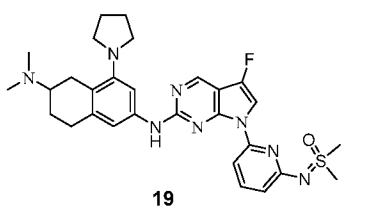
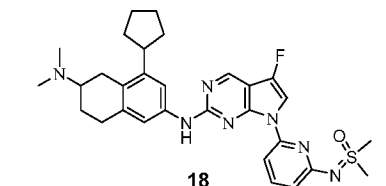
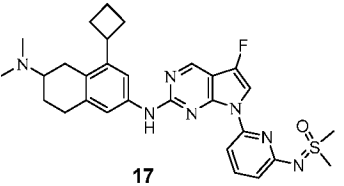
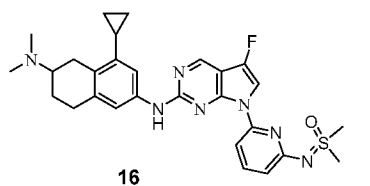
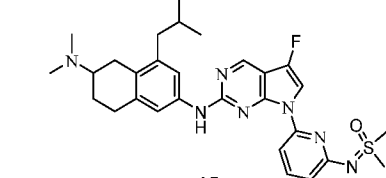
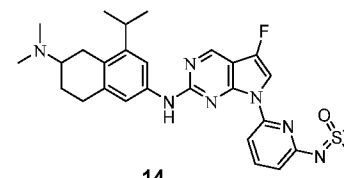
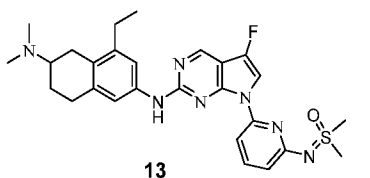
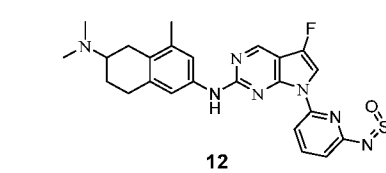
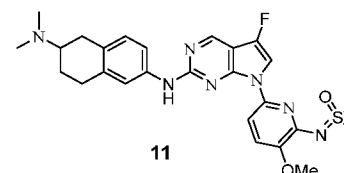
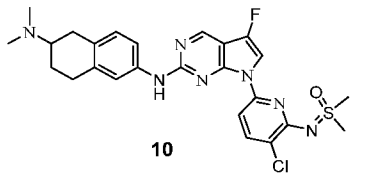
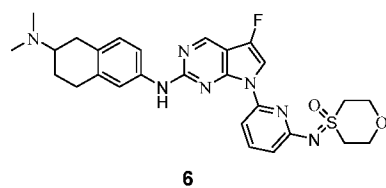
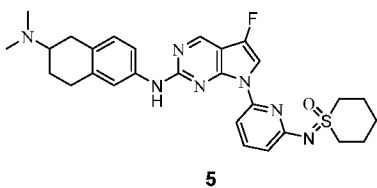
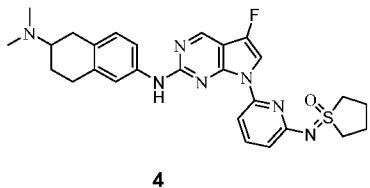
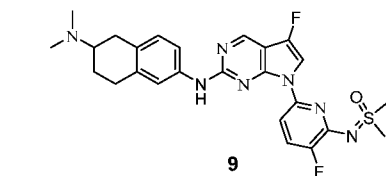
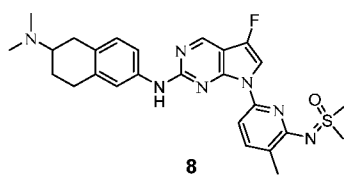
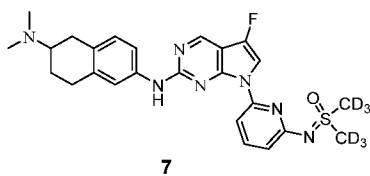


在本发明的一些方案中，其中所述通式(1)或通式(1A)中，-NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>为

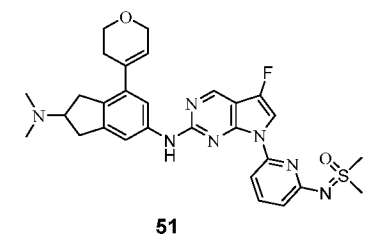
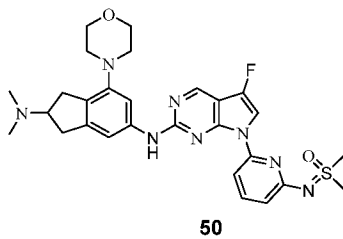
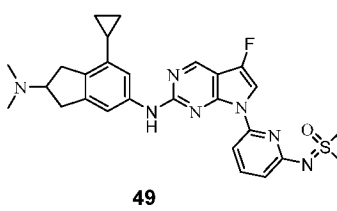
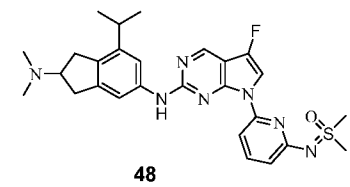
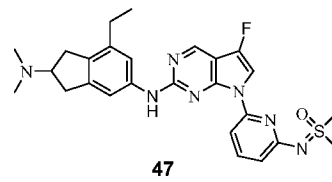
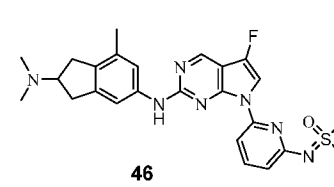
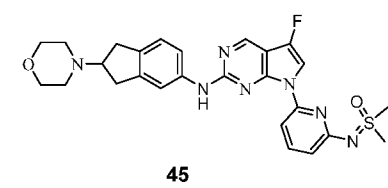
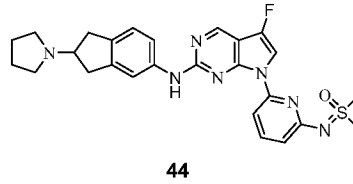
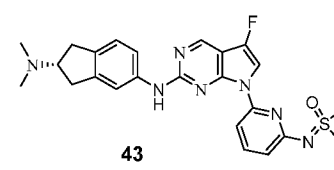
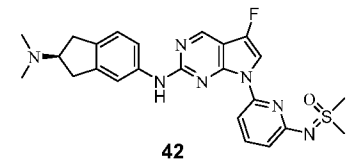
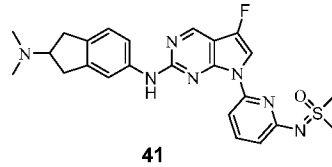
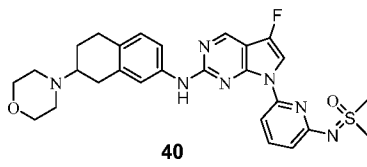
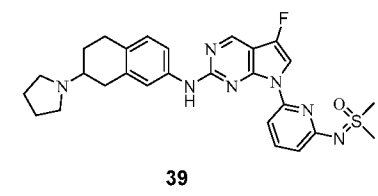
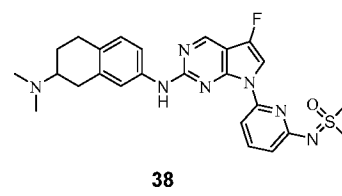
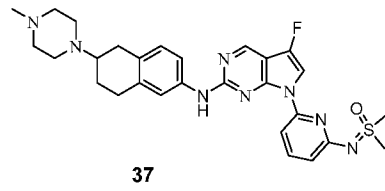
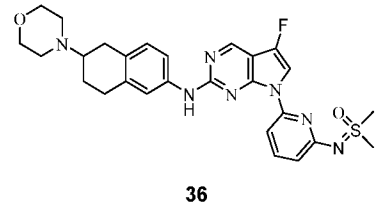
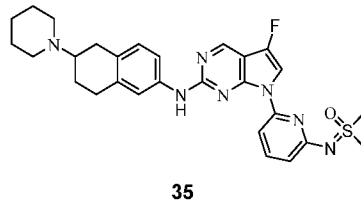
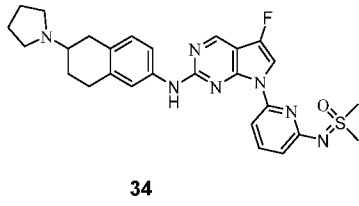
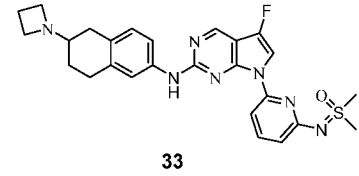
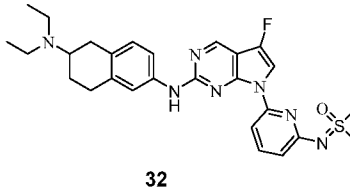
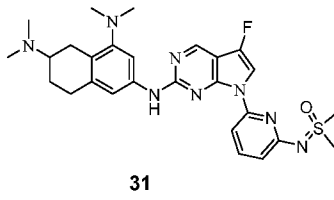
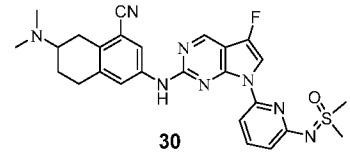
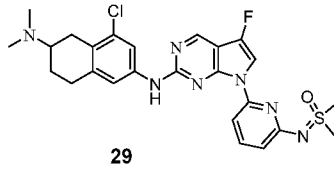
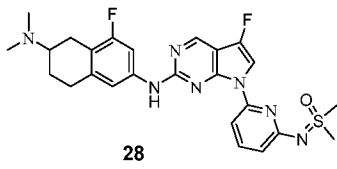


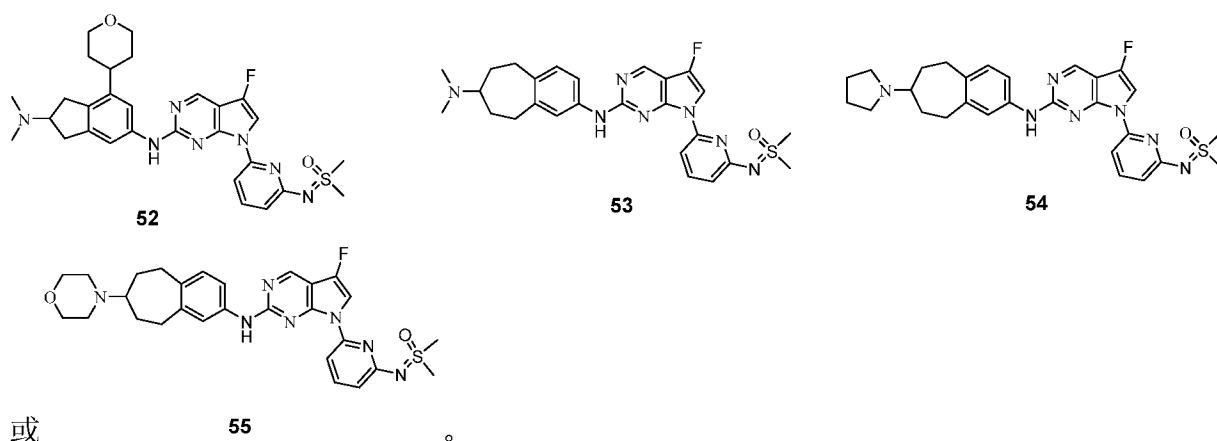
本发明的一些方案中，通式(1)或通式(1A)化合物具有以下结构之一：











本发明的另一个目的是提供了一种药物组合物，其含有药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂，以及本发明通式(1)和或通式(1A)、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

本发明的再一个目的提供了本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物用于制备治疗、调节或预防与由 Wee-1 介导相关疾病的药物中的应用。

本发明的再一个目的还提供治疗、调节或预防与由 Wee-1 介导介导的相关疾病的方法，包括对受试者给与治疗有效量的本发明的通式(1)所示的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或上述药物组合物。

本发明人通过充分的研究发现，结构如通式(1)所示化合物具有很强的 Wee-1 抑制活性，以及和化疗药物吉西他滨(Gemcitabine, GMC)的联合给药活性，上述结果表明，本发明化合物在临床上和化疗药物联用可能具有更好的效果。

应理解，本发明的前述一般性描述和以下详细描述都是示例性和说明性的，旨在提供对所要求保护的本发明的进一步说明。

## 化合物的合成

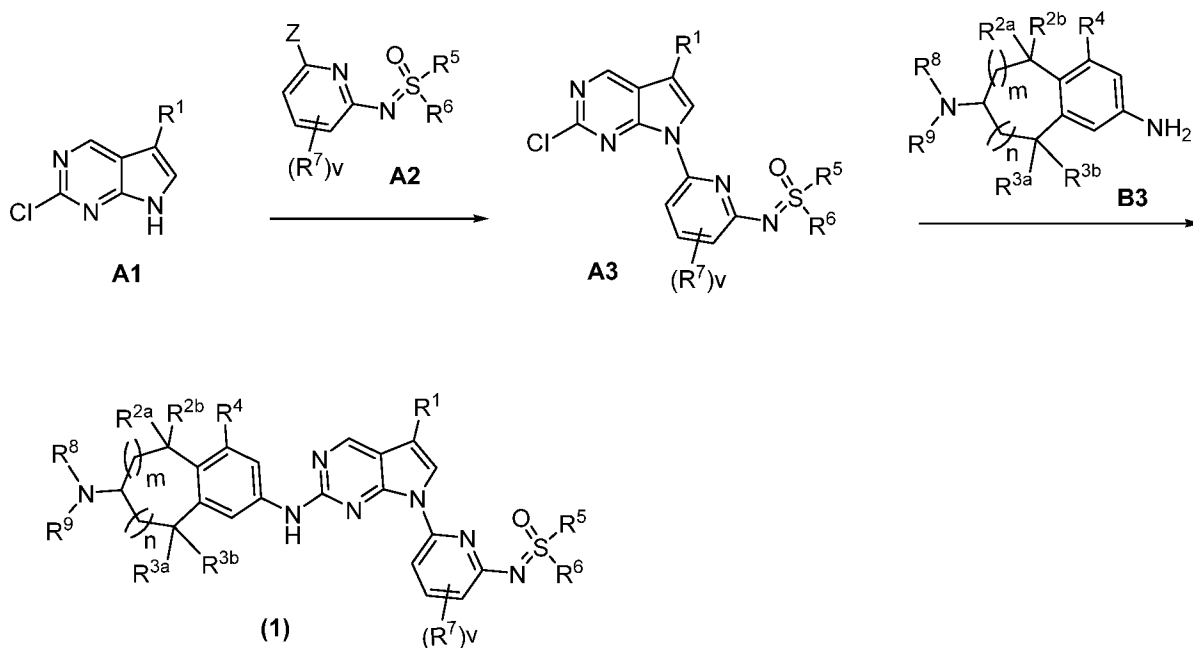
下面具体地描述本发明通式(1)化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。

以上说明的通式(1)化合物可使用标准的合成技术或公知的技术与文中结合的方法来合成。此外，在此提到的溶剂，温度和其他反应条件可以改变。用于化合物的合成的起始物料可以由合成或从商业来源上获得。本文所述的化合物和其他具有不同取代基的有关化合物可使用公知的技术和原料来合成，包括发现于 March, ADVANCED ORGANIC

CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A 和 B (Plenum 2000, 2001), Green 和 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)中的方法。化合物制备的一般方法可通过使用适当的试剂和在此提供的分子式中引入不同基团的条件来改变。

一方面, 本文所述的化合物根据工艺中公知的方法。然而方法的条件, 例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得, 这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。一方面, 本发明还提供了一种所述的通式(1)所示化合物的制备方法, 其中通式(1)化合物可采用下列方法 A 制备:

方法 A 包含下列步骤: 首先化合物 A1 和 A2 进行偶联反应生成化合物 A3, 化合物 A3 和化合物 B3 进一步反应生成目标化合物(1)。



上述反应方程式中,  $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{3a}$ 、 $R^{3b}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $m$ 、 $n$  和  $v$  的定义如前所述,  $Z$  为  $\text{Br}$ 、 $\text{I}$  或  $\text{-B(OH)}_2$ 。

### 化合物的进一步形式

“药学上可接受”这里指一种物质, 如载体或稀释液, 不会使化合物的生物活性或性质消失, 且相对无毒, 如, 给予个体某物质, 不会引起不想要的生物影响或以有害的方式与任何其含有的组分相互作用。

术语“药学上可接受的盐”指一种化合物的存在形式, 该形式不会引起对给药有机体

的重要的刺激，且不会使化合物的生物活性和性质消失。在某些具体方面，药学上可接受的盐是通过通式(1)化合物与酸反应获得，如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

应理解药学上可接受的盐的参考包括溶剂添加形式或结晶形式，尤其是溶剂化物或多晶型。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂，且是在与药学上可接受溶剂如水，乙醇等，结晶化过程中选择性形成的。当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是乙醇时形成醇化物。通式(1)化合物的溶剂化物按照本文所述的方法，很方便的制得或形成。举例说明，通式(1)化合物的水合物从水/有机溶剂的混合溶剂中重结晶而方便的制得，使用的有机溶剂包括但不限于，四氢呋喃、丙酮、乙醇或甲醇。此外，在此提到的化合物能够以非溶剂化和溶剂化形式存在。总之，对于在此提供的化合物和方法为目的，溶剂化形式被认为相当于非溶剂化形式。

在其他具体实施例中，通式(1)化合物被制备成不同的形式，包括但不限于，无定形，粉碎形和毫微-粒度形式。此外，通式(1)化合物包括结晶型，也可以作为多晶型。多晶型包括化合物的相同元素组成的不同晶格排列。多晶型通常有不同的 X-射线衍射光谱、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶型、光和电的性质、稳定性和溶解性。不同的因素如重结晶溶剂，结晶速率和贮存温度可能引起单一晶型为主导。

在另一个方面，通式(1)化合物可能存在手性中心和/或轴手性，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式、和顺反异构体的形式出现。每个手性中心或轴手性将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

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( $^{125}\text{I}$ )和 C-14( $^{14}\text{C}$ )。又例如，可用重氢取代氢原子形成氘代化合物，氘与碳构成的键比普通氢和碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，通常氘代药物具有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物体内半衰期等优势。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，都包含在本发明的范围之内。

## 术语

如果无另外说明，用于本发明申请，包括说明书和权利要求书中的术语，定义如下。必须注意，在说明书和所附的权利要求书中，如果文中无另外清楚指示，单数形式“一个”包括复数意义。如果无另外说明，使用质谱、核磁、HPLC、蛋白化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。在本申请中，如果无另外说明，使用“或”或“和”指“和/或”。

除非另有规定，“烷基”指饱和的脂肪烃基团，包括1至6个碳原子的直链和支链基团。优选含有1至4个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。如本文所用，“烷基”包括未取代和取代的烷基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷基。优选的烷基选自 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2$ 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$ 、 $^i\text{Pr}$ 、 $^{ii}\text{Pr}$ 、 $^t\text{Bu}$ 、 $^{ii}\text{Bu}$ 或 $^t\text{Bu}$ 。

除非另有规定，“亚烷基”指二价的如上所定义的烷基。亚烷基的例子包括但不限于，亚甲基和亚乙基。

除非另有规定，“烯基”指含有碳-碳双键的不饱和脂肪烃基团，包括1至14个碳原子的直链或支链基团。优选含有1至4个碳原子的低级烯基，例如乙烯基、1-丙烯基、1-丁烯基或2-甲基丙烯基。

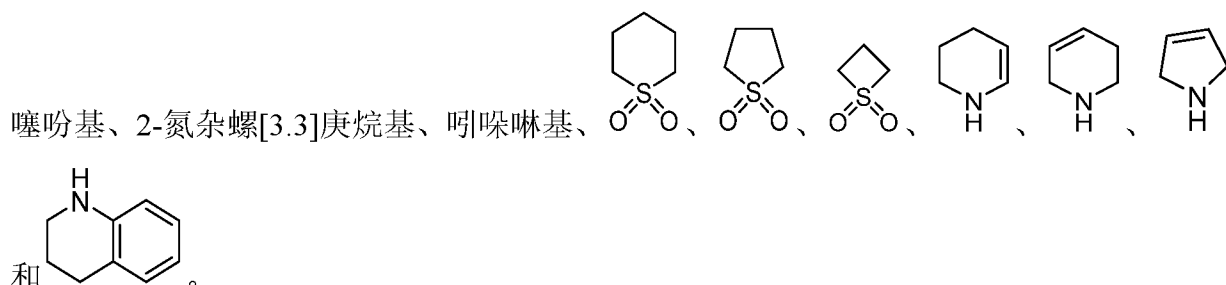
除非另有规定，“炔基”指含有碳-碳叁键的不饱和脂肪烃基团，包括1至14个碳原子的直链和支链基团。优选含有1至4个碳原子的低级炔基，例如乙炔基、1-丙炔基或1-丁炔基。

除非另有规定，“环烷基”是指非芳香族烃环系统(单环、双环或多环)，如果碳环含有至少一个双键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环烯基”，或如果碳环含有至少一个三键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环炔基”。环烷基可以包括单环或多环(例如具有2、3或4个稠合环)基团和螺环。在一些实施方案中，环烷基为单环的。在一些实施方案中，环烷基为单环的或双环的。环烷基的成环碳原子可以任选地被氧化以形成氧代或硫离子基。环烷基还包括亚环烷基。在一些实施方案中，环烷基含有0、1或2个双键。在一些实施方案中，环烷基含有1或2个双键(部分不饱和环烷基)。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基和杂环烷基稠合。一些实施方案中，环烷基可以与芳基和环烷基稠合。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降蒎基、降蒎基、降萘基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基等等。

除非另有规定，“烷氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的烷基。代表性的烷氧基为具有1-6个碳原子的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁

氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。如本文所用，“烷氧基”包括未取代和取代的烷氧基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷氧基。优选的烷氧基选自  $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{CHF}_2\text{O}$ 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 $i\text{-PrO}$ 、 $n\text{-PrO}$ 、 $i\text{-BuO}$ 、 $n\text{-BuO}$  或  $t\text{-BuO}$ 。

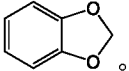
除非另有规定，“杂环烷基”指非芳香族环或环系统，其可以任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分，其具有至少一个独立地选自硼、磷、氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。如果杂环烷基含有至少一个双键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环烯基”，或如果杂环烷基含有至少一个三键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环炔基”。杂环烷基可以包括单环、双环、螺环或多环(例如具有两个稠合或桥接环)环系统。在一些实施例中，杂环烷基为具有 1、2 或 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选地氧化以形成氧代或硫离子基或其他氧化键(例如  $\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 $\text{C}(\text{S})$  或  $\text{S}(\text{O})_2$ 、N-氧化物等)，或氮原子可以季铵化。杂环烷基可以经由成环碳原子或成环杂原子而连接。在一些实施例中，杂环烷基含有 0 至 3 个双键。在一些实施例中，杂环烷基含有 0 至 2 个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与杂环烷基环稠合(即，与其共用键)的芳香族环的部分，例如哌啶、吗啉、氮杂环庚三烯或噻吩基等的苯并衍生物。含有稠合芳香族环的杂环烷基可以经由任何成环原子，包括稠合芳香族环的成环原子而连接。杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氮杂环庚基、二氢苯并呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、N-吗啉基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、莨菪烷基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、N-甲基哌啶基、四氢咪唑基、吡唑烷基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、咪唑啉酮基、乙内酰脲基、二氧戊环基、邻苯二甲酰亚胺基、噻啶-2,4(1H,3H)-二酮基、1,4-二氧六环基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-S-氧化物基、硫代吗啉-S,S-氧化物基、哌嗪基、吡喃基、吡啶酮基、3-吡咯啉基、噻喃基、吡喃酮基、四氢



除非另有规定，“卤素”(或卤代基)是指氟、氯、溴或碘。在基团名前面出现的术语“卤代”(或“卤素取代”)表示该基团是部分或全部卤代，也就是说，以任意组合的方式被 F，Cl，Br 或 I 取代，优选被 F 或 Cl 取代。

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

取代基“-O-CH<sub>2</sub>-O-”指该取代基中二个氧原子和杂环烷基、芳基或杂芳基二个相邻的

碳原子连接，比如：。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CH<sub>2</sub>)<sub>0</sub>-，表示该连接基团为单键。

当其中一个变量选自化学键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 X-L-Y 中 L 代表化学键时表示该结构实际上是 X-Y。

术语“元环”包括任何环状结构。术语“元”意为表示构成环的骨架原子的数量。例如，环己基、吡啶基、吡喃基、噻喃基是六元环，环戊基、吡咯基、呋喃基和噻吩基是五元环。

术语“片断”指分子的具体部分或官能团。化学片断通常被认为是包含在或附在分子中的化学实体。

除非另有说明，用楔形实线键(▲)和楔形虚线键(⋯)表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键(—)和直形虚线键(⋯)表示立体中心的相对构型，用波浪线(~~~~)表示楔形实线键(▲)或楔形虚线键(⋯)，或用波浪线(~~~~)表示直形实线键(—)或直形虚线键(⋯)。

除非另有说明，用===表示单键或双键。

### 特定药学及医学术语

术语“可接受的”，如本文所用，指一个处方组分或活性成分对一般治疗目标的健康没有过分的有害影响。

术语“治疗”、“治疗过程”或“疗法”如本文所用，包括缓和、抑制或改善疾病的症状或状况；抑制并发症的产生；改善或预防潜在代谢综合症；抑制疾病或症状的产生，如控制疾病或情况的发展；减轻疾病或症状；使疾病或症状减退；减轻由疾病或症状引起的并发症，或预防或治疗由疾病或症状引起的征兆。如本文所用，某一化合物或药物组合物，给药后，可以使某一疾病、症状或情况得到改善，尤指其严重程度得到改善，延迟发病，减缓病情进展，或减少病情持续时间。无论固定给药或临时给药、持续给药或间歇给药，可以归因于或与给药有关的情况。

“活性成分”指通式(1)所示化合物，以及通式(1)化合物的药学上可接受的无机或有机盐。本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心(手性中心或轴手性)，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以

存在的不对称中心，取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

“化合物(compound)”、“组合物(composition)”、“药剂(agent)”或“医药品(medicine or medicament)”等词在此可交替使用，且都是指当施用于个体(人类或动物)时，能够透过局部和/或全身性作用而诱发所亟求的药学和/或生理反应的一种化合物或组合物。

“施用(administered、administering 或、administration)”一词在此是指直接施用所述的化合物或组合物，或施用活性化合物的前驱药(prodrug)、衍生物(derivative)、或类似物(analog)等。

虽然用以界定本发明较广范围的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精确地呈现具体实施例中的相关数值。然而，任何数值本质上不可避免地含有因个别测试方法所致的标准偏差。在此处，“约”通常是指实际数值在一特定数值或范围的正负 10%、5%、1%或 0.5%之内。或者是，“约”一词代表实际数值落在平均值的可接受标准误差之内，视本领域技术人员的考虑而定。除了实验例之外，或除非另有明确的说明，当可理解此处所用的所有范围、数量、数值与百分比（例如用以描述材料用量、时间长短、温度、操作条件、数量比例及其它相似者）均经过“约”的修饰。因此，除非另有相反的说明，本说明书与附随权利要求书所揭示的数值参数皆为约略的数值，且可视需求而更动。至少应将这些数值参数理解为所指出的有效位数与采用一般进位法所得到的数值。

除非本说明书另有定义，此处所用的科学与技术词汇的含义与本领域技术人员所理解的惯用的意义相同。此外，在不和上下文冲突的情形下，本说明书所用的单数名词涵盖该名词的复数型；而所用的复数名词时亦涵盖该名词的单数型。

## 治疗用途

本发明提供了使用本发明通式(1)化合物或药物组合物通常可用于抑制 Wee-1 激酶，因此可用于治疗与 Wee-1 激酶活性相关的一种或多种病症。因此，在某些实施方式中，本发明提供了用于治疗 Wee-1 激酶介导的病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用本发明化合物、或其药学上可接受的组合物的步骤。

可用本发明化合物治疗的癌症包括但不限于，血液恶性肿瘤（白血病、淋巴瘤、骨髓瘤包括多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合症和骨髓增生性综合症）和实体瘤（癌例如前列腺、乳腺、肺、结肠、胰腺、肾、卵巢以及软组织癌和骨肉瘤，以及间质瘤）等。



## 给药途径

本发明的化合物及其药学上可接受的盐可制成各种制剂，其中包含安全、有效量范围内的本发明化合物或其药学上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全、有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。化合物的安全、有效量根据治疗对象的年龄、病情、疗程等具体情况来确定。

“药学上可以接受的赋形剂或载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能与本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药理上可以接受的赋形剂或载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

施用本发明化合物时，可以口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a)填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b)粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c)保湿剂，例如，甘油；(d)崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e)缓溶剂，例如石蜡；(f)吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h)吸附剂，例如，高岭土；和(i)润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二

甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂量通常为 1~2000 mg，优选 50~1000 mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

本发明提到的上述特征，或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用，说明书中所揭示的各个特征，可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明，所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

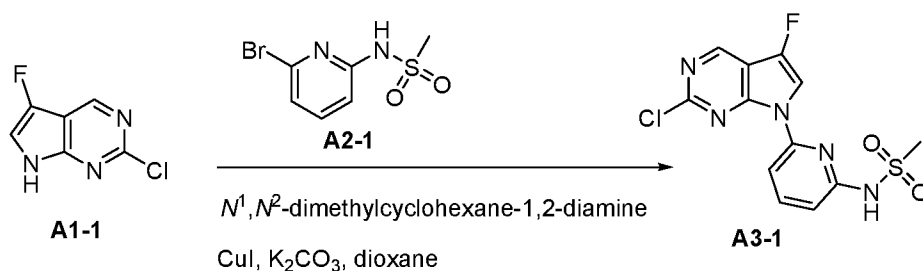
### 具体实施方式

在下面的说明中将会详细阐述上述化合物、方法、药物组合物的各个具体方面、特性和优势，使本发明的内容变得十分明了。在此应理解，下述的详细说明及实例描述了具体的实施例，仅用于参考。在阅读了本发明的说明内容后，本领域的技术人员可对本发明作各种改动或修改，这些等价形势同样落于本申请所限定的范围。

所有实施例中，熔点用 X-4 熔点仪测定，温度计未校正；<sup>1</sup>H-NMR 用 Varian Mercury 400 核磁共振仪记录，化学位移以  $\delta$  (ppm)表示；分离用硅胶未说明均为 200-300 目，洗脱液的配比均为体积比。

本发明采用下述缩略词：Ar 代表氩气；ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl 代表 1,2-二氯乙烷；Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 代表碳酸铯；CuI 代表碘化亚铜；DCM 代表二氯甲烷；dioxane 代表 1,4-二氧六环；EA 代表乙酸乙酯；h 代表小时；K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 代表碳酸钾；LC-MS 代表液相-质谱；mL 代表毫升；MeOH 代表甲醇；min 代表分钟；MS 代表质谱；NaBH<sub>3</sub>CN 代表氰基硼氢化钠；NMR 代表核磁共振；°C 代表摄氏度；Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> 代表三(二亚苄基丙酮)二钯；PE 代表石油醚；r.t. 代表室温；Xantphos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽；TEA 代表三乙胺。

### 制备例 1 *N*-(6-(2-氯-5-氟-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)甲磺酰胺的制备



向 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 2-氯-5-氟-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶 (200 mg, 1.17 mmol), *N*-(6-溴吡啶-2-基)甲磺酰胺 (310 mg, 1.17 mmol), CuI (230 mg, 1.17 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (240 mg, 1.75 mmol), 1,4-dioxane (12 mL), *N*<sup>1</sup>, *N*<sup>2</sup>-二甲基环己烷-1,2-二胺(190 mg, 1.29 mmol), Ar 保护, 100 °C 反应 2 h, LC-MS 监测, 反应结束。过反向柱得到固体产物(308 mg, 收率 77%), LC-MS: 342.0 [M+H]<sup>+</sup>。

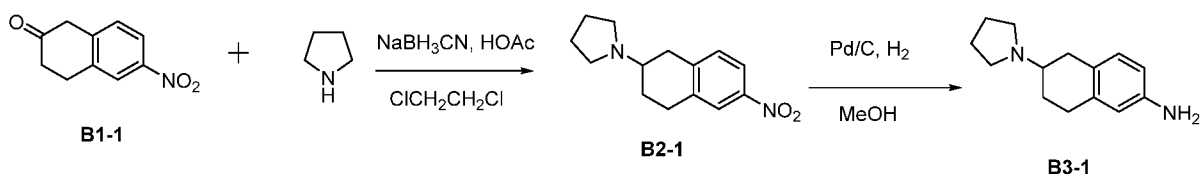
采用不同的原料, 类似中间体 **A3-1** 的合成, 可以得到中间体 **A3-2** 至 **A3-11**。

表 1. 中间体 **A3-2** 至 **A3-11**

中间体	结构	MS [M+H] <sup>+</sup>	中间 体	结构	MS [M+H] <sup>+</sup>
<b>A3-2</b>		380.1	<b>A3-3</b>		352.1
<b>A3-4</b>		366.1	<b>A3-5</b>		380.1

<b>A3-6</b>		382.1	<b>A3-7</b>		346.1
<b>A3-8</b>		354.1	<b>A3-9</b>		358.1
<b>A3-10</b>		374.0	<b>A3-11</b>		370.1

### 制备例 2 6-(吡咯烷-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-胺 (中间体 B3-1)的制备



#### 步骤 1: 化合物 B2-1 的合成

6-硝基-3,4-二氢萘-2(1H)-酮(1.7 g, 8.9 mmol)溶于 ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (40 mL), 加入吡咯烷 (1.264 g, 17.8 mmol), HOAc (1.6g, 26.7 mmol), 在氩气保护, 冰水浴下加入 NaBH<sub>3</sub>CN (1.675 g, 26.7 mmol), 室温反应过夜, LC-MS 监测, 反应结束。过反相柱, 得粉红色固体产物 **B2-1** (1.1 g, 收率 50%), LC-MS: 247.3 [M+H]<sup>+</sup>。

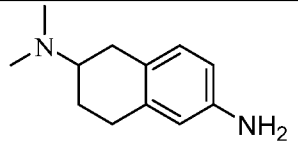
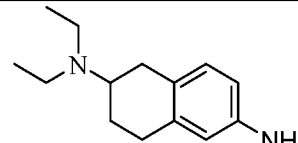
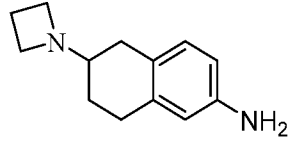
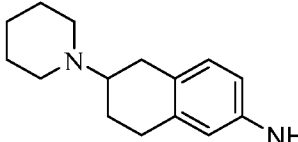
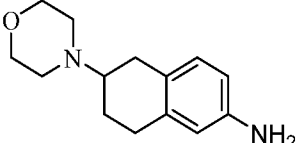
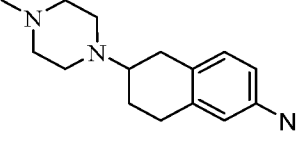
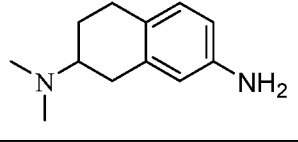
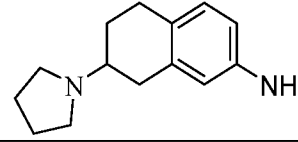
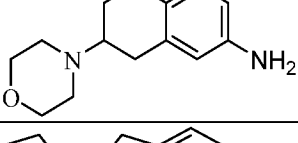
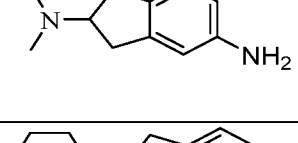
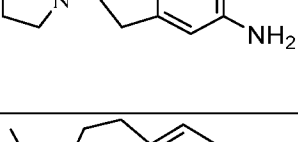
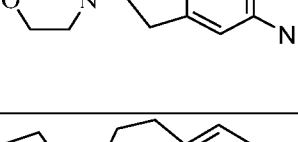
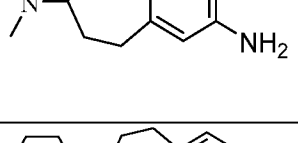
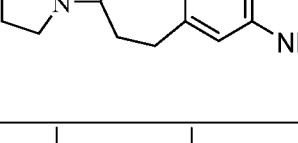
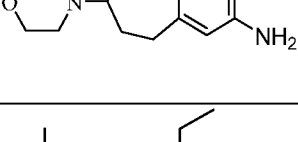
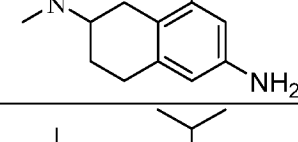
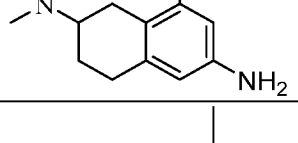
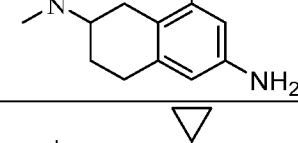
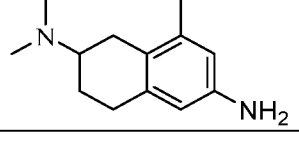
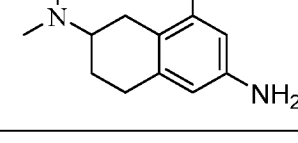
#### 步骤 2: 化合物 B3-1 的合成

将 **B2-1** (492 mg, 2.0 mmol)溶于甲醇(50 mL)中, 加入 Pd/C, 通入氢气, 室温反应过夜。LC-MS 监测, 反应结束。过滤, 浓缩, 得到棕色固体 **B3-1** (372 mg, 收率 86%), ESI-MS m/z: 217.2 [M+H]<sup>+</sup>。

采用不同的原料, 类似中间体 **B3-1** 的合成, 可以得到中间体 **B3-2** 至 **B3-45**。

表 2. 中间体 **B3-2** 至 **B3-45**

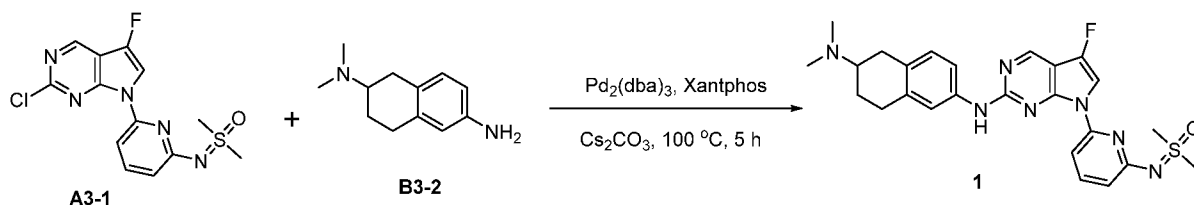
中间体	结构	MS	中间	结构	MS
-----	----	----	----	----	----

		[M+H] <sup>+</sup>	体		[M+H] <sup>+</sup>
<b>B3-2</b>		191.2	<b>B3-3</b>		219.2
<b>B3-4</b>		203.2	<b>B3-5</b>		231.2
<b>B3-6</b>		233.2	<b>B3-7</b>		246.2
<b>B3-8</b>		191.2	<b>B3-9</b>		217.2
<b>B3-10</b>		233.2	<b>B3-11</b>		177.2
<b>B3-12</b>		203.2	<b>B3-13</b>		219.2
<b>B3-14</b>		205.2	<b>B3-15</b>		231.2
<b>B3-16</b>		247.2	<b>B3-17</b>		205.2
<b>B3-18</b>		219.2	<b>B3-19</b>		233.2
<b>B3-20</b>		247.2	<b>B3-21</b>		231.2

<b>B3-22</b>		245.2	<b>B3-23</b>		259.2
<b>B3-24</b>		260.2	<b>B3-25</b>		274.2
<b>B3-26</b>		276.2	<b>B3-27</b>		275.2
<b>B3-28</b>		273.2	<b>B3-29</b>		217.2
<b>B3-30</b>		215.2	<b>B3-31</b>		221.2
<b>B3-32</b>		235.2	<b>B3-33</b>		209.1
<b>B3-34</b>		225.1	<b>B3-35</b>		216.1
<b>B3-36</b>		234.2	<b>B3-37</b>		177.2
<b>B3-38</b>		177.2	<b>B3-39</b>		191.2
<b>B3-40</b>		205.2	<b>B3-41</b>		219.2

<b>B3-42</b>		217.2	<b>B3-43</b>		262.2
<b>B3-44</b>		259.2	<b>B3-45</b>		261.2

实施例 1 ((6-(2-((6-(二甲基氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)氨基)-5-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)亚氨基)二甲基- $\lambda^6$ -磺胺酮 (化合物 1)的合成



将 **B3-2** (224 mg, 1.18 mmol), **A3-1** (200 mg, 0.59 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (288 mg, 0.66 mmol) 加入 100 mL 的单口瓶中, 加入 1,4-dioxane (10 mL), Ar 置换三次, 将  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27 mg, 0.03 mmol) 和 Xantphos (41 mg, 0.07 mmol) 加入其中, 氩气保护下, 加热到 100 °C 搅拌 5 小时。LC-MS 监测反应完全后。将反应液旋干, 反相柱纯化得浅黄色固体化合物 **1** (33 mg, 10%)。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.63 (s, 1H), 8.15 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.66 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.60 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.94-2.79 (m, 3H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.20 (d,  $J = 15.9$  Hz, 2H), LC-MS: 494.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 实施例 2-55 化合物 2-55 的合成

类似于化合物 **1** 的合成, 中间体 **A3-1** 至 **A3-11** 和 **B3-1** 至 **B3-45** 反应, 可以得到表 3 中的目标化合物 **2-55**。

表 3 化合物 **2-55**

化	结构	MS	化	结构	MS
合		$[\text{M}+\text{H}]^+$	合		$[\text{M}+\text{H}]^+$

物			物	
2		522.2	3	
4		520.2	5	
6		536.2	7	
8		508.2	9	
10		528.2	11	
12		508.2	13	
14		536.3	15	
16		534.2	17	
18		562.3	19	



20		577.3	21		579.3
22		578.3	23		576.3
24		520.2	25		518.2
26		524.2	27		538.2
28		512.2	29		528.2
30		519.2	31		537.3
32		522.2	33		506.2
34		520.2	35		534.2
36		536.2	37		549.3
38		494.2	39		520.2

40		536.2	41		480.2
42		480.2	43		480.2
44		506.2	45		522.2
46		494.2	47		508.2
48		522.2	49		520.2
50		565.2	51		562.2
52		564.3	53		508.2
54		534.3	55		550.2

### 实施例 56 本发明化合物抑制 Wee-1 酶活性测定

梯度稀释的化合物和酶混合后，室温(25 °C)孵育 15 分钟后，1000 rpm 离心 1 分钟混和，加入 5 μL 底物启动反应。室温反应 60 分钟后，加入 5 μL ADP-GLO 试剂，1000 rpm 离心 1 分钟混和后，继续室温孵育 60 分钟，然后再加入 10 μL 激酶检测试剂孵育 60 分钟，检测化学发光。与 DMSO 组对比，计算化合物抑制酶活百分比，进而计算 IC<sub>50</sub>。

表 4. 本发明化合物抑制 Wee-1 激酶活性的 IC<sub>50</sub> (nM)

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
<b>1</b>	1.56	<b>2</b>	1.98	<b>3</b>	2.16
<b>4</b>	2.37	<b>5</b>	2.48	<b>7</b>	1.75
<b>9</b>	2.62	<b>10</b>	2.37	<b>11</b>	2.73
<b>12</b>	2.05	<b>13</b>	2.29	<b>14</b>	2.58
<b>32</b>	2.17	<b>33</b>	2.32	<b>33</b>	2.59
<b>34</b>	1.97	<b>35</b>	2.16	<b>36</b>	2.41
<b>37</b>	2.82	<b>42</b>	1.72	<b>43</b>	2.74
<b>44</b>	2.59	<b>45</b>	2.65	<b>53</b>	2.15
<b>54</b>	2.47	<b>MK-1775</b>	4.32		

从表 4 数据可以看出, 本发明化合物对 Wee-1 激酶具有很强的抑制作用, 通式(1)和通式(1A)中 R<sup>4</sup> 为 H、烷基、烷氧基或杂环烷基等, 化合物均具有很强的抑制 Wee-1 激酶的活性, 如化合物 **1** 和化合物 **42**, 活性比对照药物 **MK-1775** 提高了 2 倍左右。

#### 实施例 57 本发明化合物对 MIA PaCa-2 细胞的体外抗增殖活性

3000/孔 MIA PaCa-2 细胞铺于 384 孔板, 过夜贴壁后, 加入 DMSO 或者最高浓度为 5 μM, 1:5 梯度稀释的化合物。加药后 72 小时, 通过测定细胞内 ATP 含量, 评价细胞存活。与 DMSO 组相比计算化合物抑制细胞存活的百分比, 计算 IC<sub>50</sub> 值, 结果见下列表 5。

#### 实施例 58 本发明化合物联合吉西他滨(Gemcitabine, GMC)对 MIA PaCa-2 细胞的体外抗增殖活性

3000 个/孔 MIA PaCa-2 细胞铺于 384 孔板并加入 20 nM Gemcitabine, 过夜贴壁后, 加入 DMSO 或者最高浓度为 100 nM, 1:5 梯度稀释的化合物。加药后 72 小时, 通过测定细胞内 ATP 含量, 评价细胞存活。与 DMSO 组相比, 计算化合物抑制细胞存活的百分比, 进而计算 IC<sub>50</sub> 值, 结果见下列表 5。

表 5 本发明化合物单药或联合 GMC 对 MIA PaCa-2 细胞的抗增殖活性

化合物	IC <sub>50</sub> (nM)		化合物	IC <sub>50</sub> (nM)	
	不加 GMC	GMC (20 nM)		不加 GMC	GMC (20 nM)
<b>1</b>	56	1.1	<b>2</b>	94	1.7
<b>3</b>	106	2.1	<b>4</b>	213	3.1

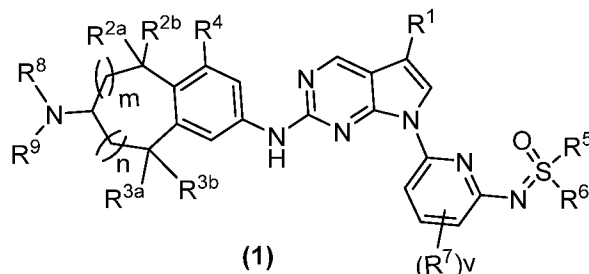
<b>5</b>	159	2.7	<b>7</b>	79	2.1
<b>9</b>	128	2.2	<b>10</b>	135	1.9
<b>11</b>	172	2.3	<b>12</b>	121	1.7
<b>13</b>	163	1.9	<b>14</b>	117	2.1
<b>32</b>	122	1.7	<b>33</b>	135	2.6
<b>34</b>	109	2.3	<b>35</b>	115	2.1
<b>36</b>	98	2.1	<b>37</b>	126	2.3
<b>42</b>	82	1.4	<b>43</b>	159	2.7
<b>53</b>	138	2.4	<b>54</b>	131	2.2
<b>MK-1775</b>	904	24.2			

从表 5 数据可见本发明化合物对 MIA PaCa-2 细胞都具有较强的抗增殖活性，如化合物 1、化合物 2、化合物 7、化合物 36 和化合物 42 对 MIA PaCa-2 细胞的抗增殖活性 IC<sub>50</sub> 小于 100 nM，与对照药物 MK-1775 相比，提高了 10 倍以上。特别是本发明化合物具有更强的和 GMC 联用活性，如化合物 1、化合物 2、化合物 10、化合物 12、化合物 13、化合物 32 和化合物 42 的 IC<sub>50</sub> 小于 2 nM。本发明化合物具有很强的和 GMC 联用活性，预示其在临床上和化疗药物联用可能具有更好的效果。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

### 权利要求

1. 一种如通式(1)所示的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



通式(1)中：

m 为 0 或 1；

n 为 0 或 1；

v 为 1、2 或 3；

R<sup>1</sup> 为 H 或卤素；

R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 独立为 H 或 C1-C3 烷基，或 R<sup>2a</sup> 和 R<sup>2b</sup> 连同其所连接的 C 原子形成 C3-C6 环烷基；

R<sup>3a</sup> 和 R<sup>3b</sup> 独立为 H 或 C1-C3 烷基，或 R<sup>3a</sup> 和 R<sup>3b</sup> 连同其所连接的 C 原子形成 C3-C6 环烷基；

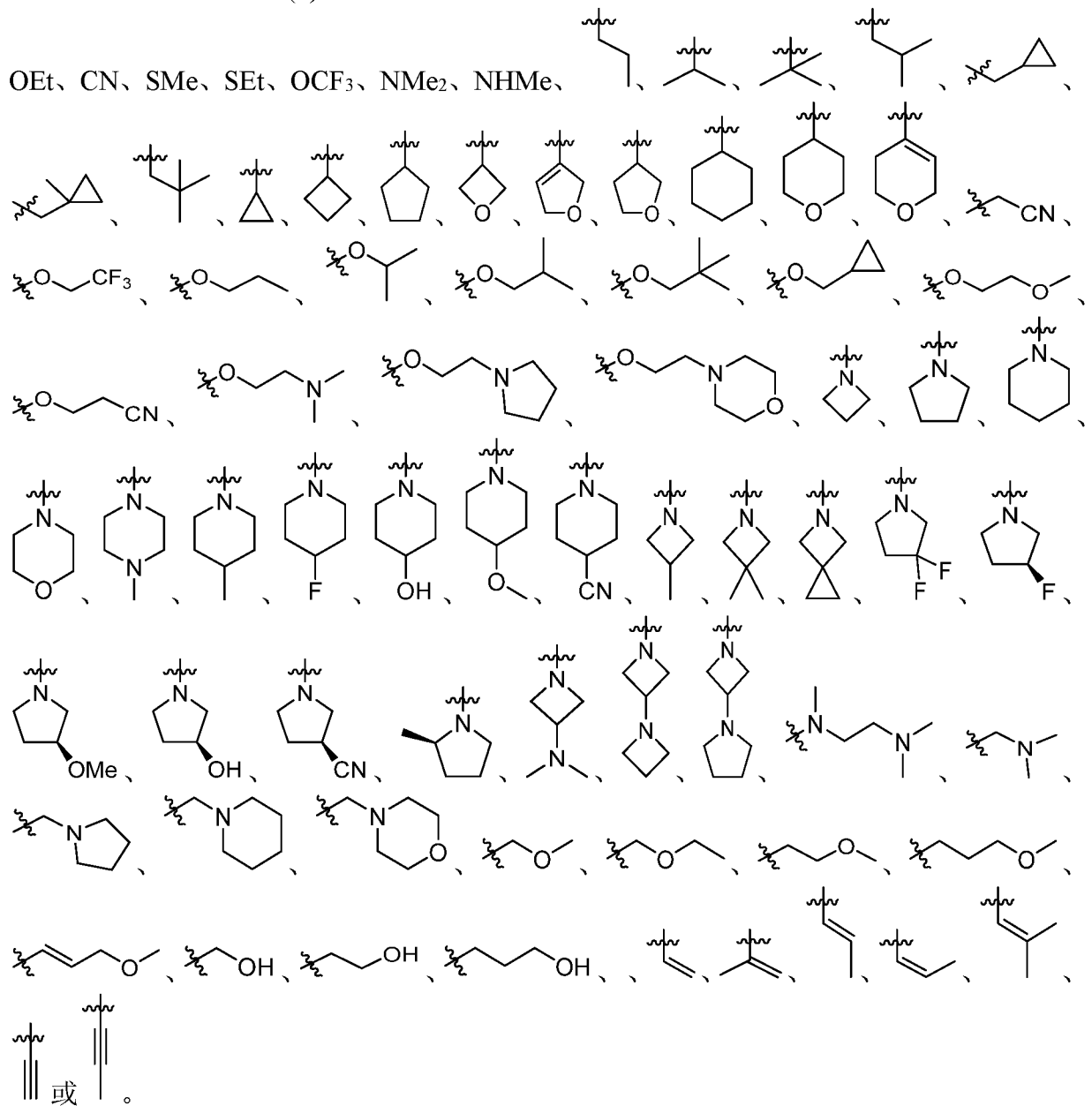
R<sup>4</sup> 为卤素、CN、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、N(C1-C6 烷基)<sub>2</sub>、NH(C1-C6 烷基)、C1-C6 烷硫基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基、C3-C6 环烷基或(4-12 元)杂环烷基，所述 C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C1-C6 烷硫基、C3-C6 环烷基和(4-12 元)杂环烷基可任选被 1-3 个下列基团所取代：H、卤素、OH、CN、C1-C3 烷基、C3-C6 环烷基、C1-C3 烷氧基、卤素取代 C1-C3 烷基、CN 取代 C1-C3 烷基、OH 取代 C1-C3 烷基、C3-C6 环烷基取代 C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基取代 C1-C3 烷基、卤素取代 C1-C3 烷氧基或(4-7 元)杂环烷基；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 独立为 C1-C3 烷基、氘代 C1-C3 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基和 C3-C6 环烷基，或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 连同其所连接的硫原子形成(3-10 元)杂环烷基；

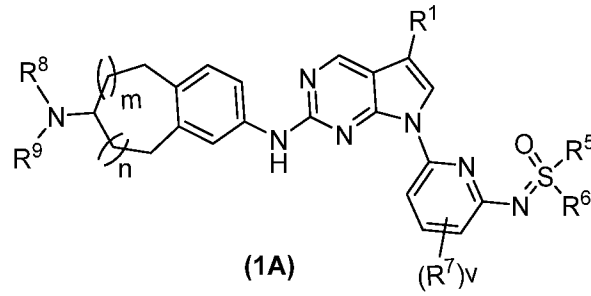
每个 R<sup>7</sup> 独立为 H、卤素、CN、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤素取代 C1-C6 烷基或卤素取代 C1-C6 烷氧基；

R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 独立为 H、C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基，或 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 连同其所连接的 N 原子形成(4-7 元)杂环烷基，所述(4-7 元)杂环烷基可被 1-3 个下列基团所取代：H、卤素、OH、CN 或 C1-C3 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，其中 R<sup>4</sup> 为 Me、Et、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、F、Cl、Br、I、CN、OMe、



3. 如权利要求 1 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物的结构如通式 (1A) 所示：



通式(1A)中:

m 为 0 或 1;

n 为 0 或 1;

v 为 1、2 或 3;

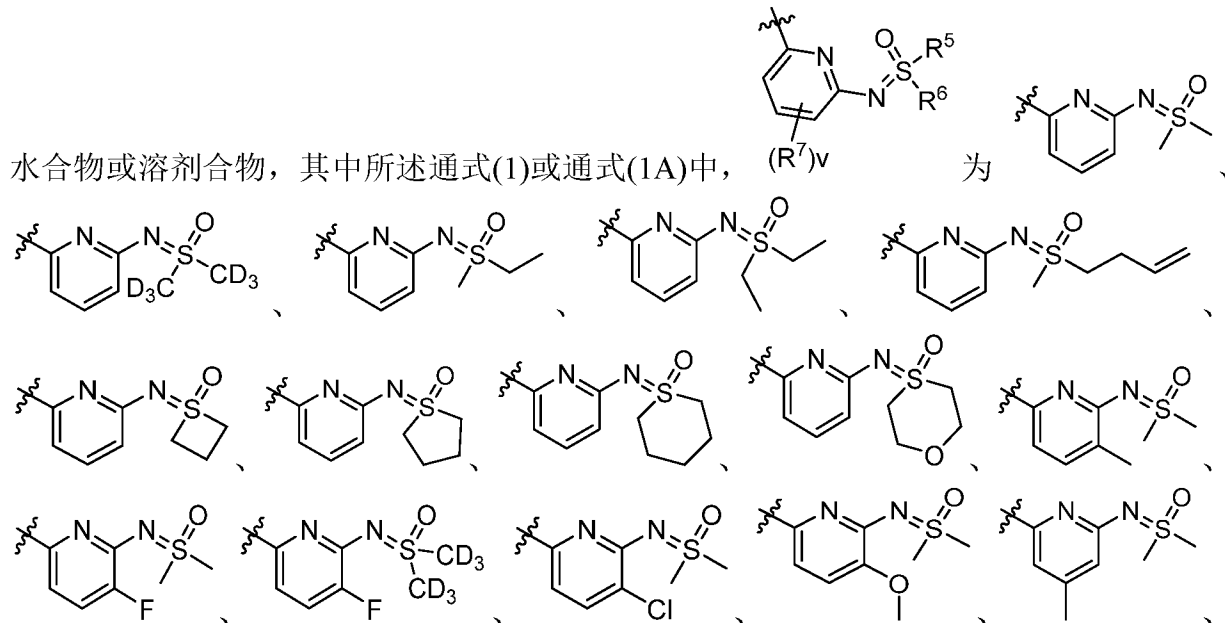
R<sup>1</sup> 为 H 或卤素;

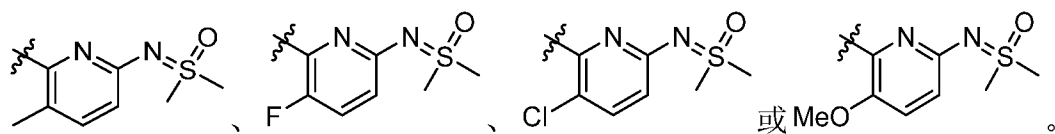
R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 独立为 C1-C3 烷基、氘代 C1-C3 烷基、C2-C6 烯基、C2-C6 炔基和 C3-C6 环烷基, 或者 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 连同其所连接的硫原子形成(3-10 元)杂环烷基;

每个 R<sup>7</sup> 独立为 H、卤素、CN、C1-C6 烷基、C1-C6 烷氧基、C3-C6 环烷基、卤素取代 C1-C6 烷基或卤素取代 C1-C6 烷氧基;

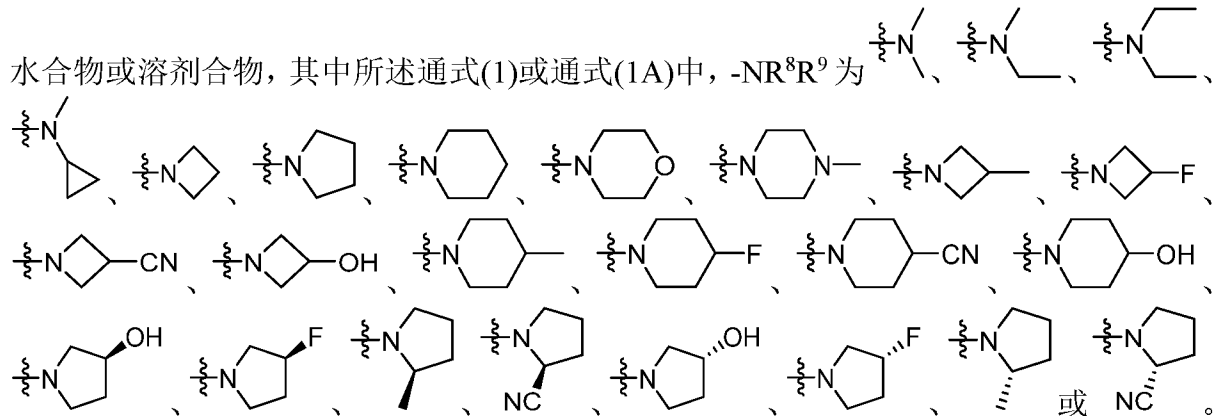
R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 独立为 H、C1-C6 烷基或 C3-C6 环烷基, 或 R<sup>8</sup> 和 R<sup>9</sup> 连同其所连接的 N 原子形成(4-7 元)杂环烷基, 所述(4-7 元)杂环烷基可被 1-3 个下列基团所取代: H、卤素、OH、CN 或 C1-C3 烷基。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、

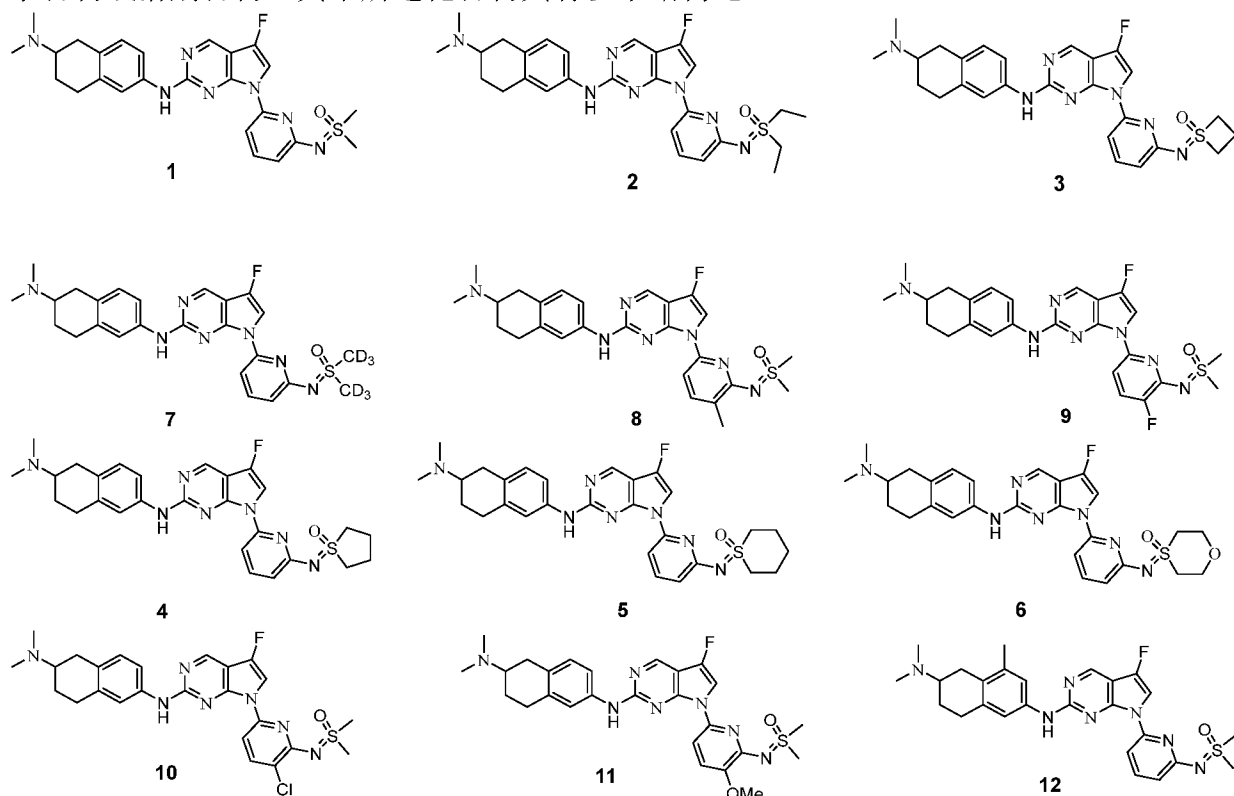




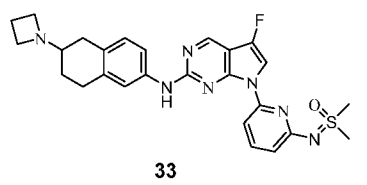
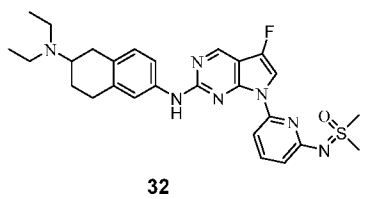
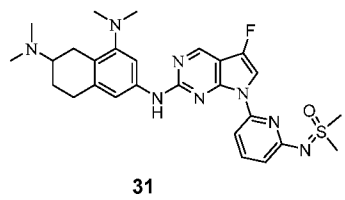
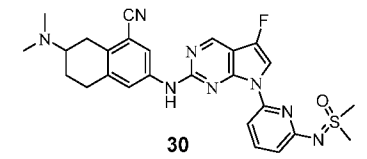
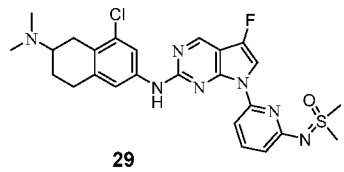
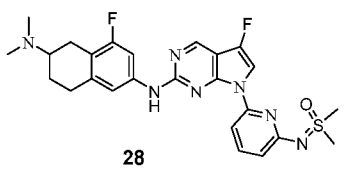
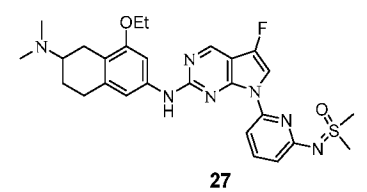
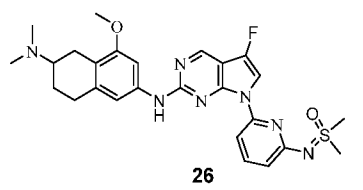
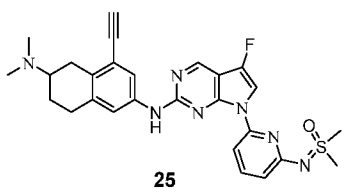
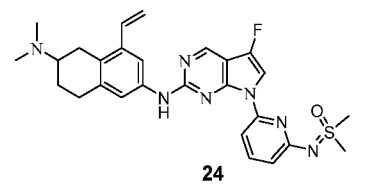
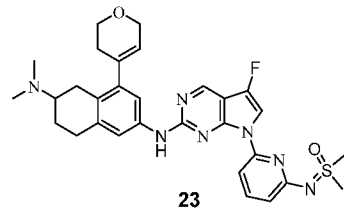
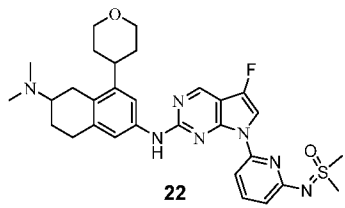
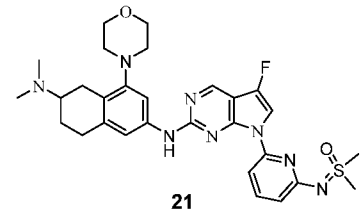
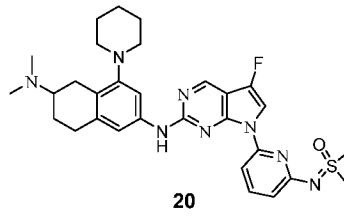
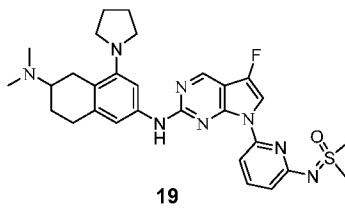
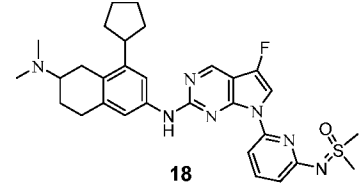
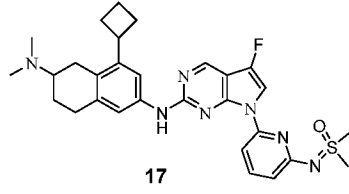
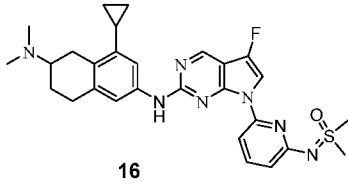
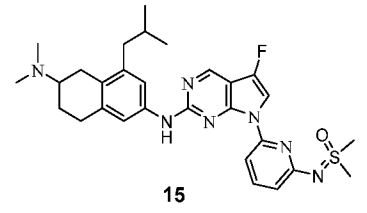
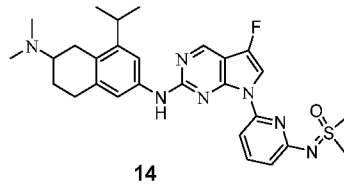
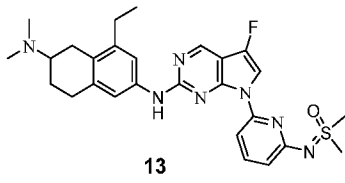
5. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、

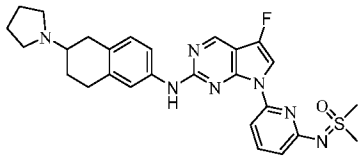


6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物具有以下结构之一：

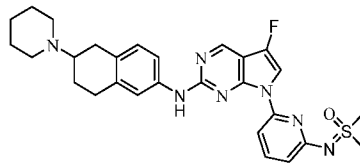




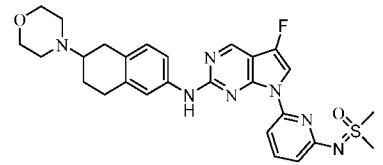




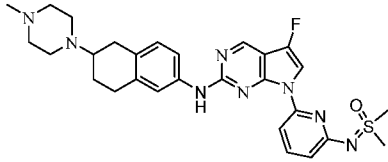
34



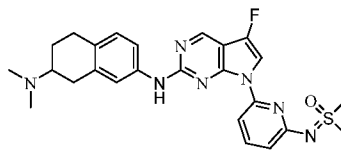
35



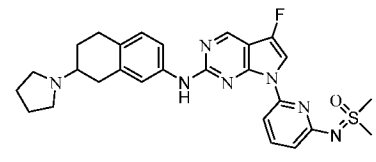
36



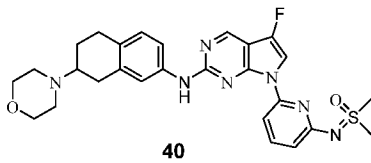
37



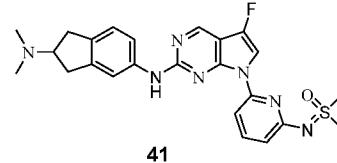
38



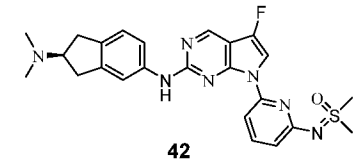
39



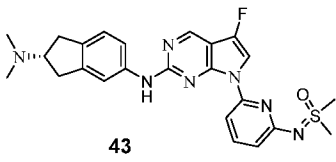
40



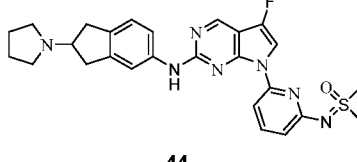
41



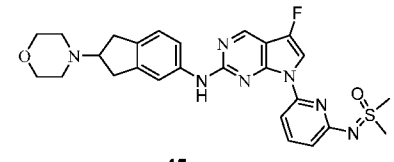
42



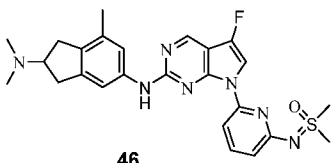
43



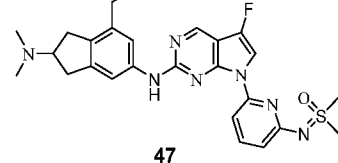
44



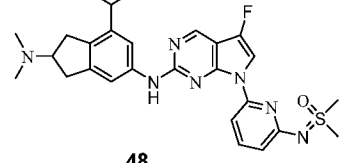
45



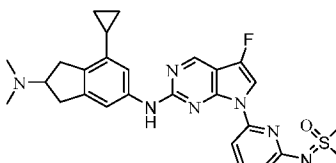
46



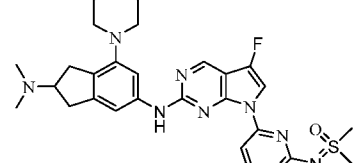
47



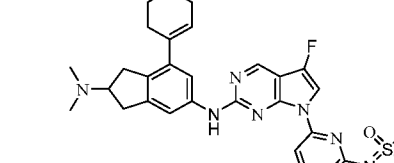
48



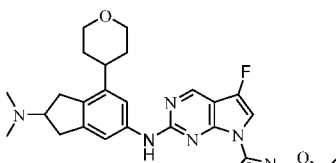
49



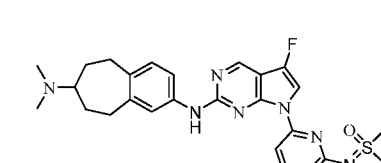
50



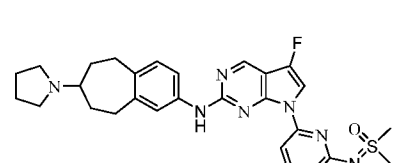
51



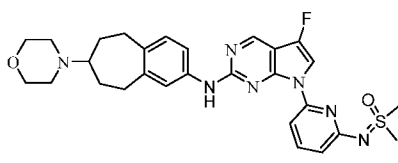
52



53



54



55

或

7. 一种药物组合物，其特征在于，其含有药学上可接受的赋形剂或载体，以及如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

8. 一种如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或如权利要求 7 所述的药物组合物在制备治疗 Wee-1 介导的相关疾病药物中的应用。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/089850

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 487/04(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>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
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) CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: structural formula search, Wee-1, 蛋白激酶, 吡咯并嘧啶, Pyrrolopyrimidine, Wee1 protein kinase		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110467615 A (SICHUAN KELUN BOTAI BIOMEDICAL CO., LTD.) 19 November 2019 (2019-11-19) abstract, and claims 1, 8 and 10	1-8
A	WO 2018011569 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD.) 18 January 2018 (2018-01-18) abstract, and claims 1 and 14	1-8
A	EP 2213673 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 04 August 2010 (2010-08-04) claim 1	1-8
A	CN 106458914 A (CHANGZHOU JIEKAI PHARMATECH CO., LTD.) 22 February 2017 (2017-02-22) claims 1, 3, 6 and 9-10	1-8
A	WO 2020192581 A1 (SHOUYAO HOLDINGS (BEIJING) CO., LTD.) 01 October 2020 (2020-10-01) claims 1-9	1-8
A	WO 2021074251 A1 (SENTINEL ONCOLOGY LTD.) 22 April 2021 (2021-04-22) claim 1, and embodiments 48-57	1-8
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>06 July 2022</b>		Date of mailing of the international search report <b>27 July 2022</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.

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

International application No.

**PCT/CN2022/089850**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	110467615	A	19 November 2019	None			
WO	2018011569	A1	18 January 2018	EP	3484887	A1	22 May 2019
				US	2019248795	A1	15 August 2019
				GB	201612092	D0	24 August 2016
EP	2213673	A1	04 August 2010	WO	2009054332	A1	30 April 2009
				AU	2008315048	A1	30 April 2009
				US	2010221211	A1	02 September 2010
				JP	WO2009054332	A1	03 March 2011
				CA	2703489	A1	30 April 2009
CN	106458914	A	22 February 2017	WO	2015143692	A1	01 October 2015
				US	2017137426	A1	18 May 2017
WO	2020192581	A1	01 October 2020	KR	20210141659	A	23 November 2021
				EP	3943496	A1	26 January 2022
				JP	2022528047	A	08 June 2022
				CN	113614087	A	05 November 2021
WO	2021074251	A1	22 April 2021	GB	201914910	D0	27 November 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/089850

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 487/04(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>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</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>CNABS, CNTXT, WPI, EPODOC, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CNKI: 结构式检索, Wee-1, 蛋白激酶, 吡咯并嘧啶, Pyrrolopyrimidine, Wee1 protein kinase</p>																							
<p><b>C. 相关文件</b></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 110467615 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 摘要, 权利要求1、8和10</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018011569 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD.) 2018年1月18日 (2018 - 01 - 18) 摘要, 权利要求1和14</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 2213673 A1 (BANYU PHARMA. CO. LTD.) 2010年8月4日 (2010 - 08 - 04) 权利要求1</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106458914 A (常州捷凯医药科技有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 权利要求1、3、6和9-10</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020192581 A1 (首药控股北京有限公司) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-9</td> <td>1-8</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2021074251 A1 (SENTINEL ONCOLOGY LTD.) 2021年4月22日 (2021 - 04 - 22) 权利要求1, 实施例48-57</td> <td>1-8</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 110467615 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 摘要, 权利要求1、8和10	1-8	A	WO 2018011569 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD.) 2018年1月18日 (2018 - 01 - 18) 摘要, 权利要求1和14	1-8	A	EP 2213673 A1 (BANYU PHARMA. CO. LTD.) 2010年8月4日 (2010 - 08 - 04) 权利要求1	1-8	A	CN 106458914 A (常州捷凯医药科技有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 权利要求1、3、6和9-10	1-8	A	WO 2020192581 A1 (首药控股北京有限公司) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-9	1-8	A	WO 2021074251 A1 (SENTINEL ONCOLOGY LTD.) 2021年4月22日 (2021 - 04 - 22) 权利要求1, 实施例48-57	1-8
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	CN 110467615 A (四川科伦博泰生物医药股份有限公司) 2019年11月19日 (2019 - 11 - 19) 摘要, 权利要求1、8和10	1-8																					
A	WO 2018011569 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD.) 2018年1月18日 (2018 - 01 - 18) 摘要, 权利要求1和14	1-8																					
A	EP 2213673 A1 (BANYU PHARMA. CO. LTD.) 2010年8月4日 (2010 - 08 - 04) 权利要求1	1-8																					
A	CN 106458914 A (常州捷凯医药科技有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 权利要求1、3、6和9-10	1-8																					
A	WO 2020192581 A1 (首药控股北京有限公司) 2020年10月1日 (2020 - 10 - 01) 权利要求1-9	1-8																					
A	WO 2021074251 A1 (SENTINEL ONCOLOGY LTD.) 2021年4月22日 (2021 - 04 - 22) 权利要求1, 实施例48-57	1-8																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年7月6日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年7月27日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>甘雨</p> <p>电话号码 (86-10)53962246</p>																					

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/089850

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	110467615	A	2019年11月19日	无			
WO	2018011569	A1	2018年1月18日	EP	3484887	A1	2019年5月22日
				US	2019248795	A1	2019年8月15日
				GB	201612092	D0	2016年8月24日
EP	2213673	A1	2010年8月4日	WO	2009054332	A1	2009年4月30日
				AU	2008315048	A1	2009年4月30日
				US	2010221211	A1	2010年9月2日
				JP	W02009054332	A1	2011年3月3日
				CA	2703489	A1	2009年4月30日
CN	106458914	A	2017年2月22日	WO	2015143692	A1	2015年10月1日
				US	2017137426	A1	2017年5月18日
WO	2020192581	A1	2020年10月1日	KR	20210141659	A	2021年11月23日
				EP	3943496	A1	2022年1月26日
				JP	2022528047	A	2022年6月8日
				CN	113614087	A	2021年11月5日
WO	2021074251	A1	2021年4月22日	GB	201914910	D0	2019年11月27日