

(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
2021年5月27日 (27.05.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/098811 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/130326

(22) 国际申请日: 2020年11月20日 (20.11.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201911147956.3 2019年11月21日 (21.11.2019) CN
202010837381.4 2020年8月19日 (19.08.2020) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司(JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路7号, Jiangsu 222047 (CN)。上海恒瑞医药有限公司(SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 李心(LI, Xin); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。董怀德(DONG, Huaide); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。白东栋(BAI, Dongdong); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。贺峰(HE, Feng); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。陶维康(TAO, Weikang); 中国上海市闵行区文井路279号, Shanghai 200245 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司(GE CHENG & CO. LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层1901 (DavidW.CHENG), Beijing 100738 (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, 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, 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。

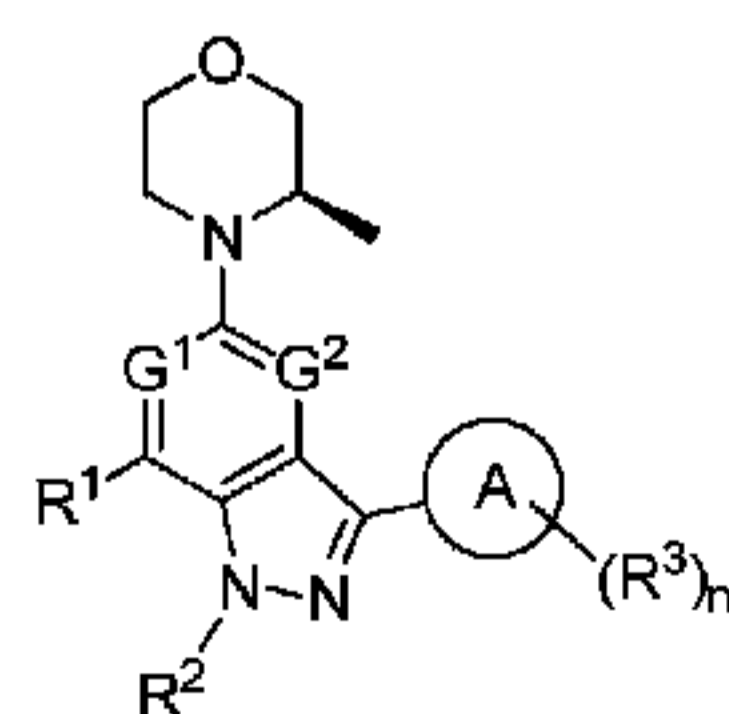
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: PYRAZOLO-HETEROARYL DERIVATIVE, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND MEDICAL USE THEREOF

(54) 发明名称: 吡唑并杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用



(1)

(57) Abstract: Disclosed is a pyrazolo-heteroaryl derivative, a preparation method therefor, and medical use thereof. In particular, the present invention relates to a pyrazolo-heteroaryl derivative as shown in the general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the derivative, and a use thereof as a therapeutic agent, particularly as ATR kinase inhibitor and in the preparation of drugs for the treatment and/or prevention of hyperproliferative diseases. The definition of each group in the general formula (I) is the same as in the specification.

(57) 摘要: 本公开涉及吡唑并杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 本公开涉及一种通式(I)所示的吡唑并杂芳基类衍生物、其制备方法及其含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途, 特别是作为ATR激酶抑制剂的用途和用于制备治疗和/或预防过度增殖性疾病的药物中的用途。通式(I)中各基团的定义与说明书中相同。

WO 2021/098811 A1

吡啶并杂芳基类衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

技术领域

本公开属于医药领域，涉及一种通式(I)所示的吡啶并杂芳基类衍生物、其制备方法、含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂的用途，特别是作为 ATR 激酶抑制剂的用途和在用于制备治疗和/或预防过度增殖性疾病的药物中的用途。

背景技术

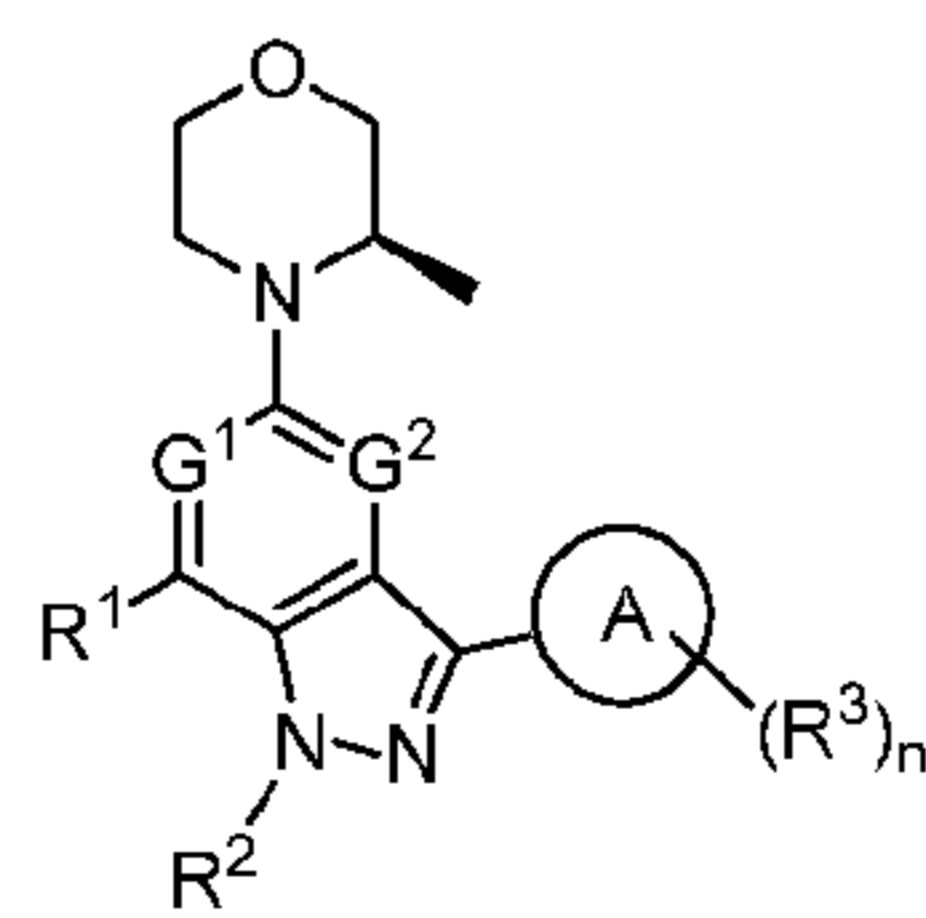
无论是正常细胞还是肿瘤细胞中，每天都会出现成千上万次DNA的损伤。这使得DNA损伤修复在维持基因组的稳定性和细胞存活方面起到至关重要的作用。相比较于正常细胞，肿瘤细胞承受了更大的复制压力，携带更多的内源性DNA损伤，并且经常出现一个或多个DNA损伤修复通路的缺失。这使得肿瘤细胞的存活更加依赖于DNA损伤修复的顺利进行。

同源重组修复是 DNA 双链断裂的主要修复方式，以未受损的姐妹染色单体的同源序列作为其修复的模板复制受损处的 DNA 序列，精确修复 DNA。这种修复方式主要发生在细胞的 G2 期和 S 期。ATR 是同源重组修复通路中的关键酶，属于 PIKK 家族。当 ATR/ATRIP 复合物与覆盖了复制蛋白 A (RPA) 的受损 DNA 结合后，ATR 被激活并通过磷酸化下游蛋白 Chk1 和 SMARCAL 等，调节细胞周期各个检查点，引起细胞周期阻滞；保证受损 DNA 的稳定性；提高 dNTP 浓度，促使 DNA 损伤得以修复。细胞周期 S 期中出现的 DNA 损伤修复主要由 ATR 通路完成，说明 ATR 对于保证细胞增殖非常重要。对于临床肿瘤样品的分析结果表明在多种肿瘤组织中，例如胃癌、肝癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌等，均观察到 ATR 表达水平升高。并且在卵巢癌、胰腺癌病人中，高水平的 ATR 往往伴随着较低的存活率。由此可见 ATR 是一个重要的肿瘤治疗的靶标。

现已公开的 ATR 抑制剂的专利申请包括 WO2010071837、WO2011154737、WO2016020320、WO2016130581、WO2017121684、WO2017118734、WO2018049400、WO2019050889 和 WO2014140644 等。

发明内容

本公开的目的在于提供一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐：



(I)

其中：

G^1 和 G^2 相同或不同，各自独立地为 CH 或 N，条件是 G^1 和 G^2 不同时为 CH；
环 A 为杂芳基；

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4 和 R^5 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

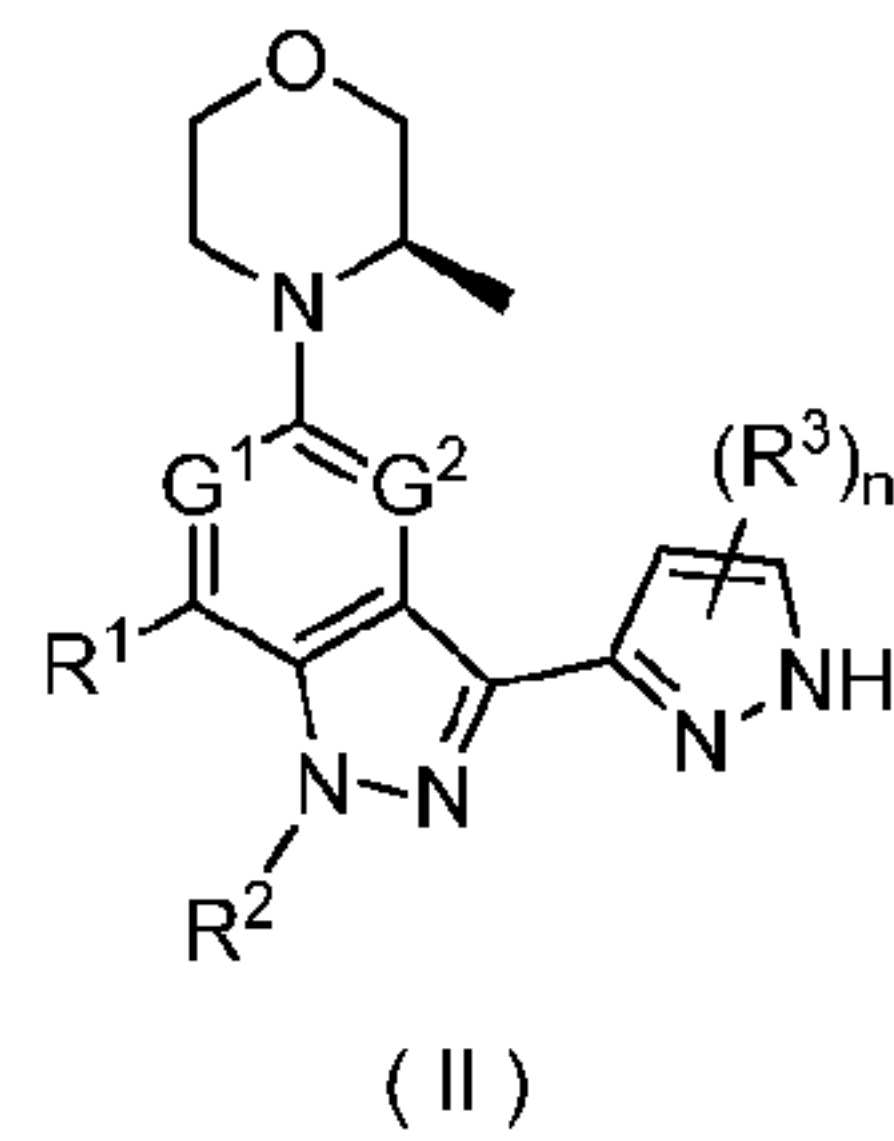
R^6 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

n 为 0、1、2 或 3。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中环 A 选自吡啶基、吡咯基和咪唑基。

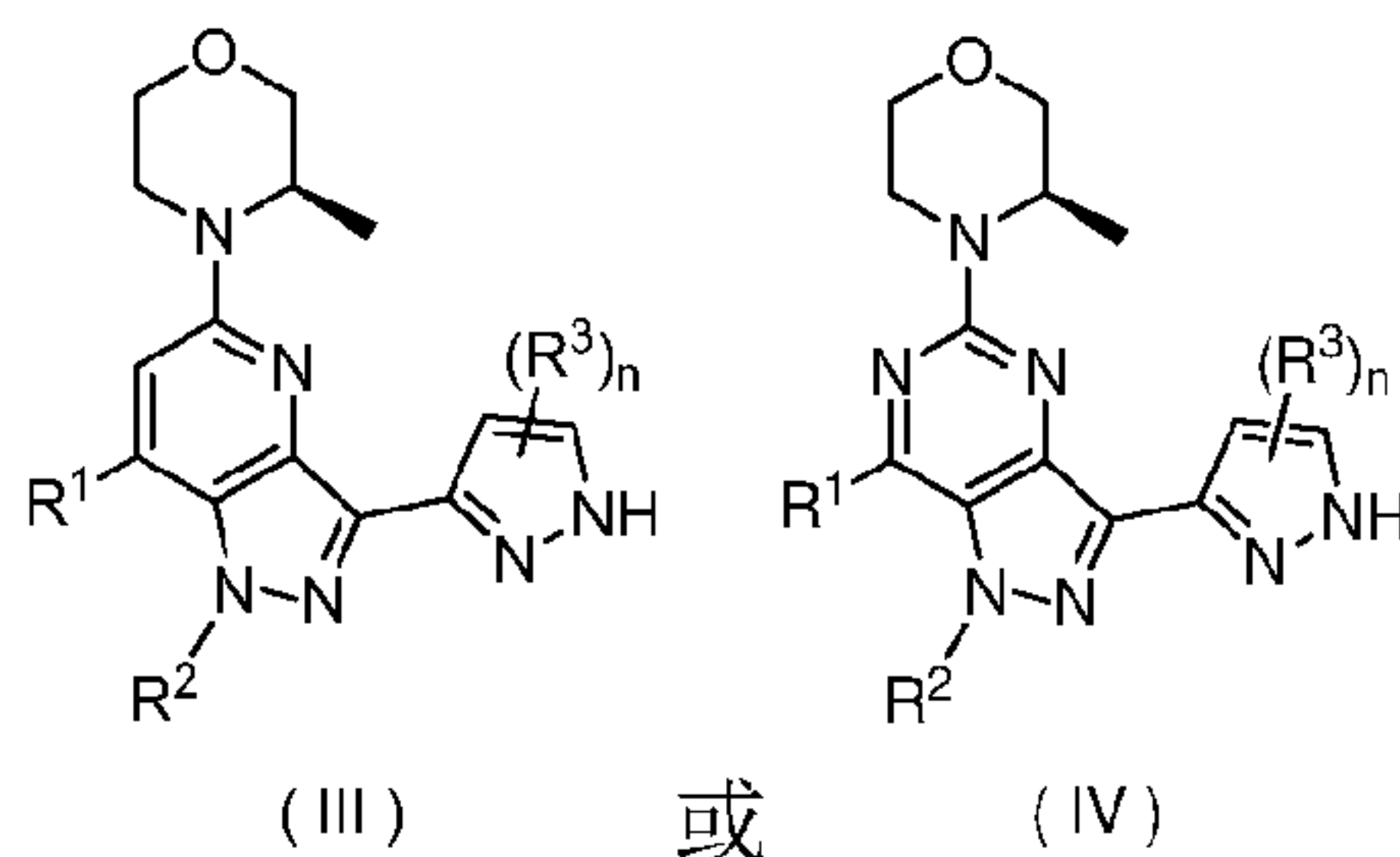
在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐：



其中：

G^1 、 G^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(I)中所定义。

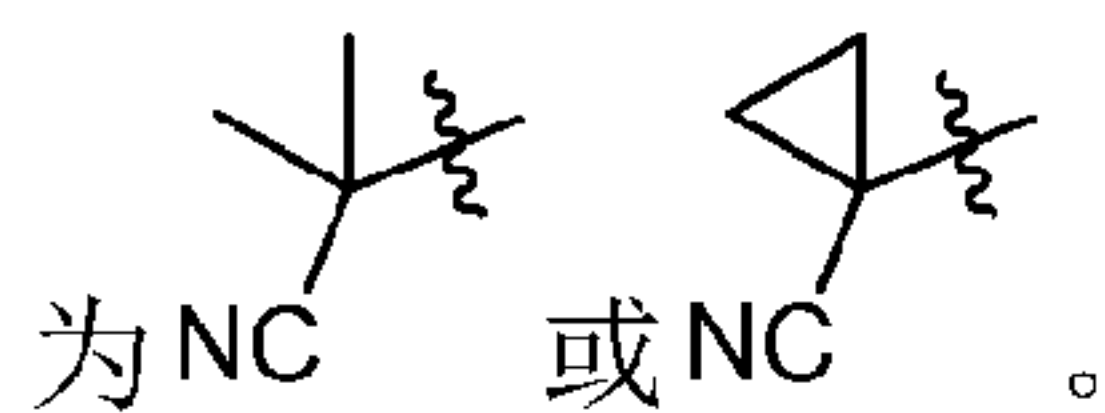
在本公开一些优选的实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐：



其中： R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(I)中所定义。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^1 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^1 选自烷基、环烷基和杂环基；其中所述的烷基任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代，所述的环烷基和杂环基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；优选地， R^1 为 C_1 - C_6 烷基或 3 至 6 元环烷基；其中所述的 C_1 - C_6 烷基和 3 至 6 元环烷基各自独立地任选被选自卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟烷基、氰基、氨基、硝基、3 至 6 元环烷基、3 至 6 元杂环基、6 至 10 元芳基和 5 至 10 元杂芳基中的一个或多个取代基所取代；更优选 R^1 为 C_1 - C_6 烷基或 3 至 6 元环烷基；其中所述的 C_1 - C_6 烷基和 3 至 6 元环烷基各自独立地任选被一个氰基取代；最优选 R^1

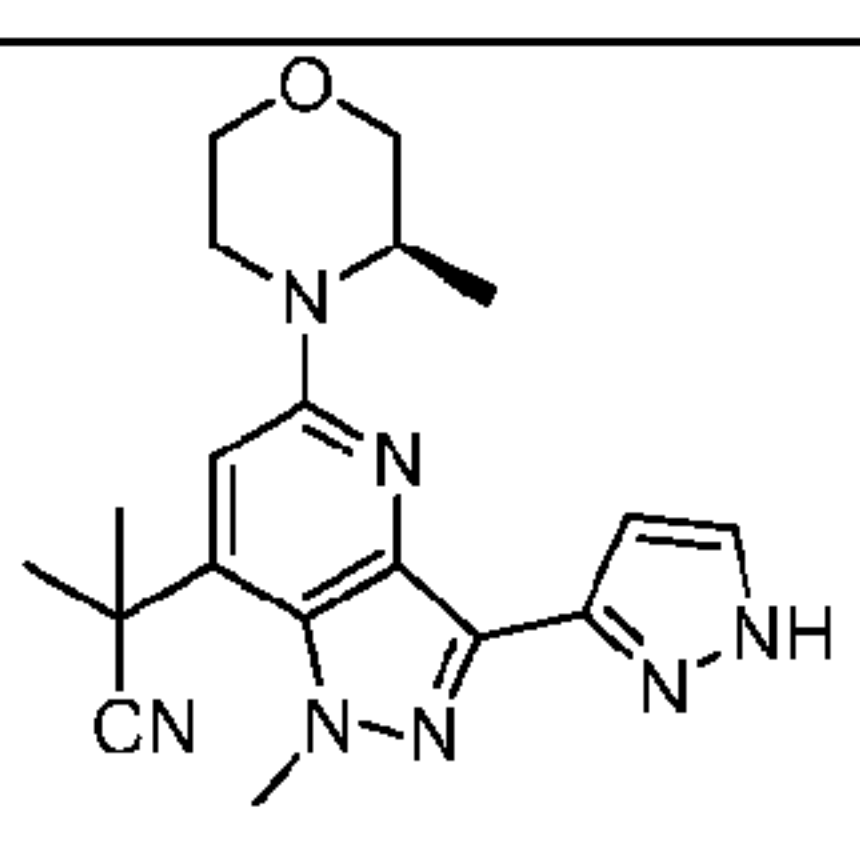
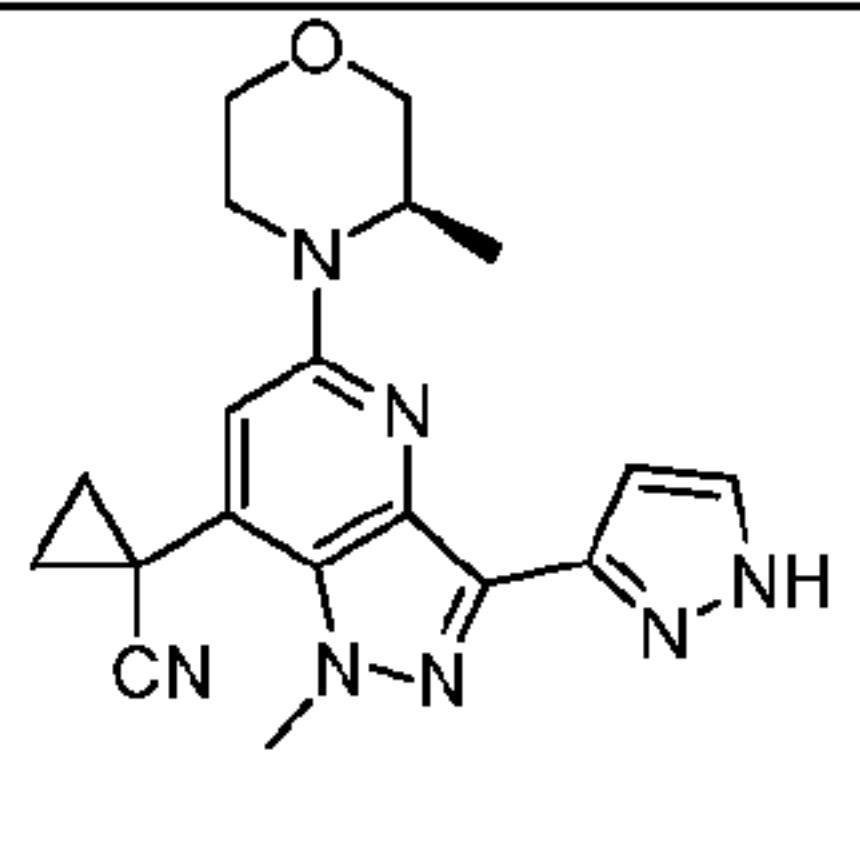
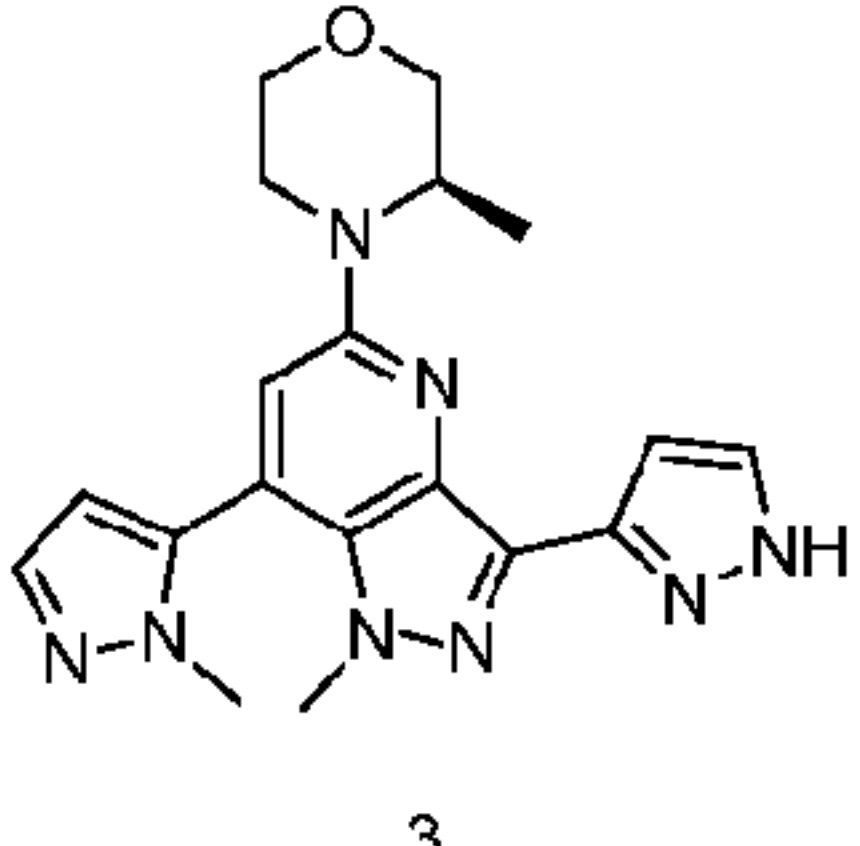


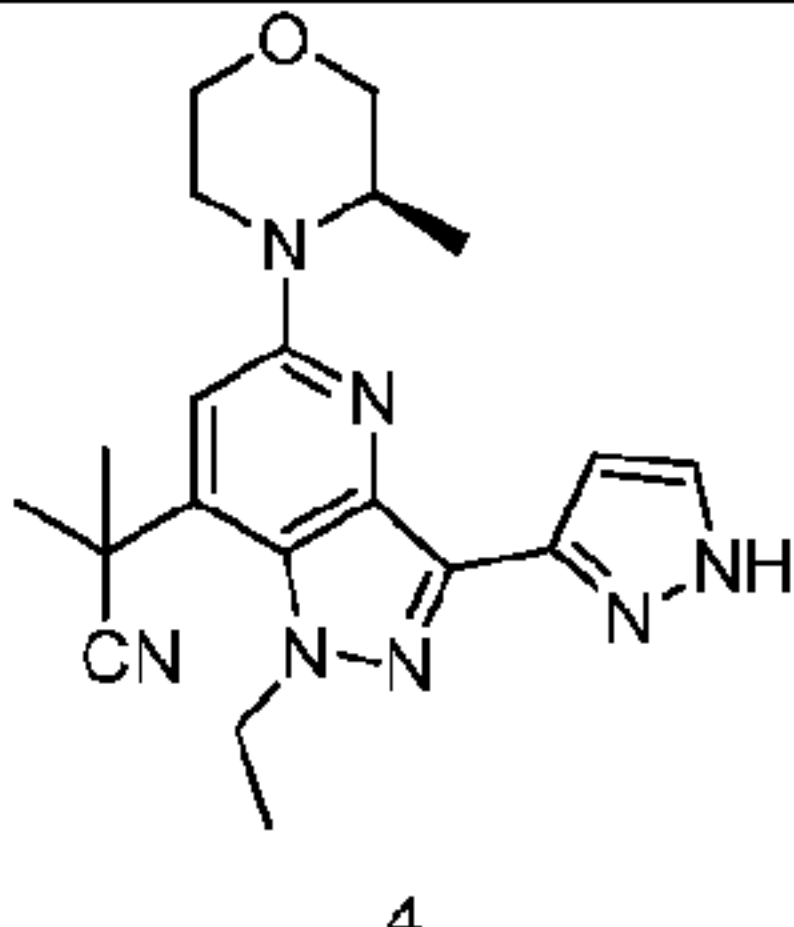
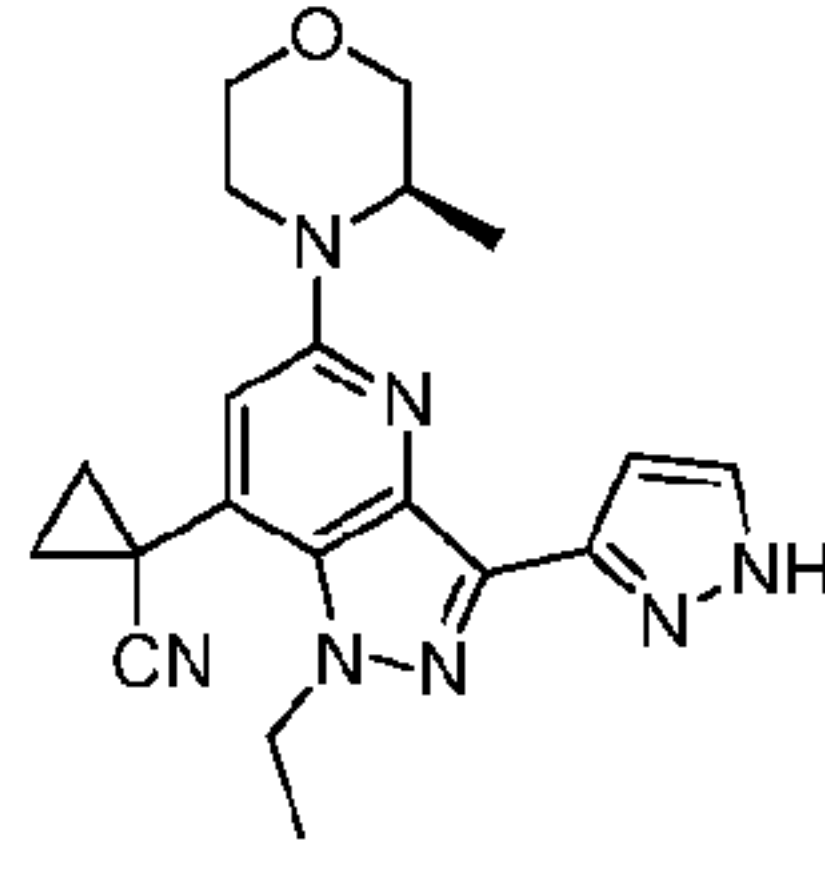
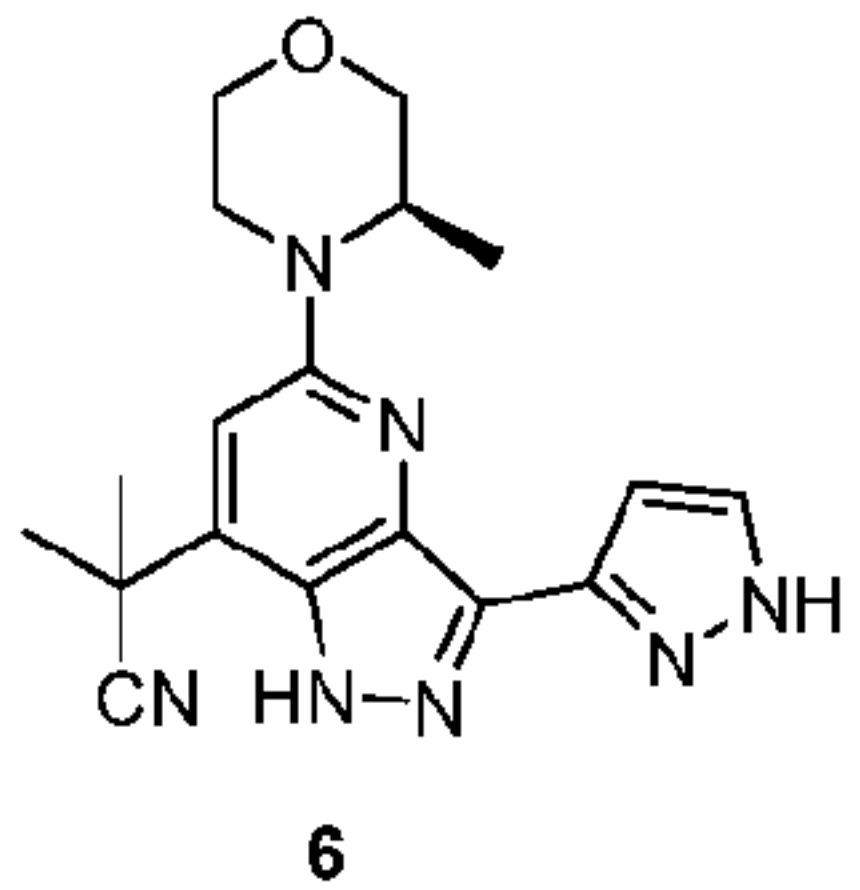
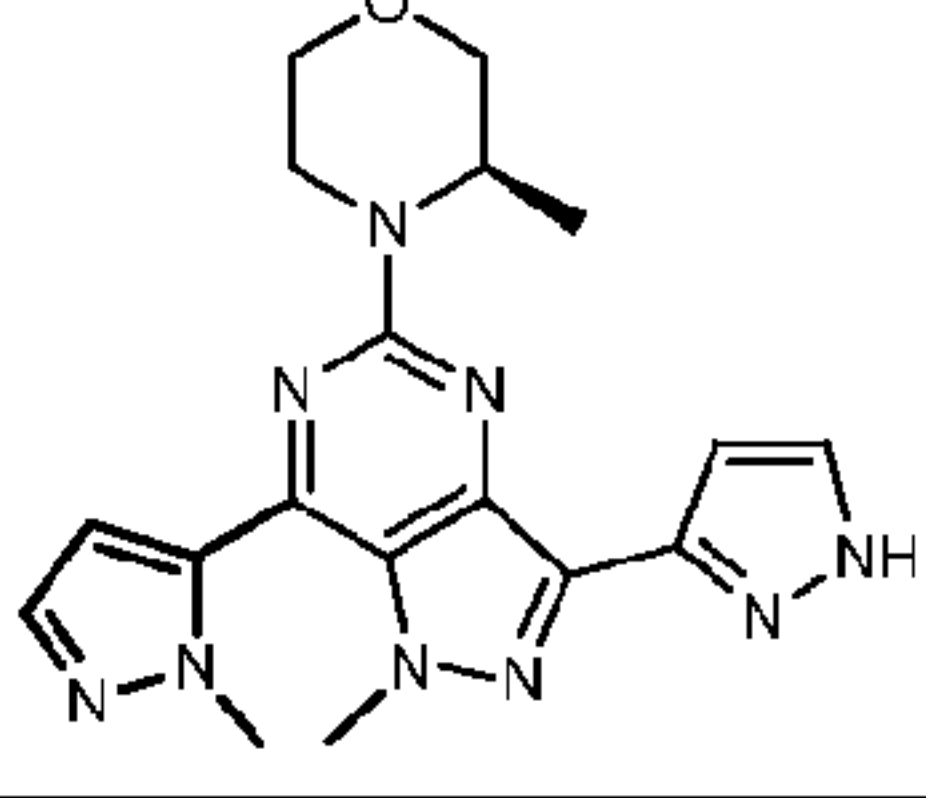
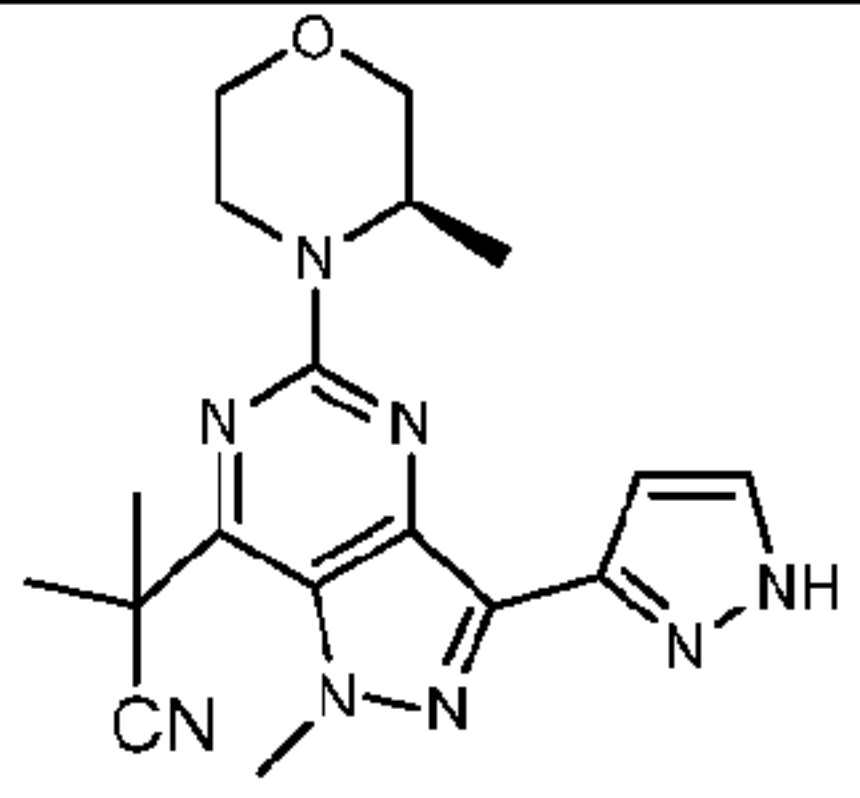
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^2 为氢原子或烷基；优选为烷基；更优选为 C_{1-6} 烷基。

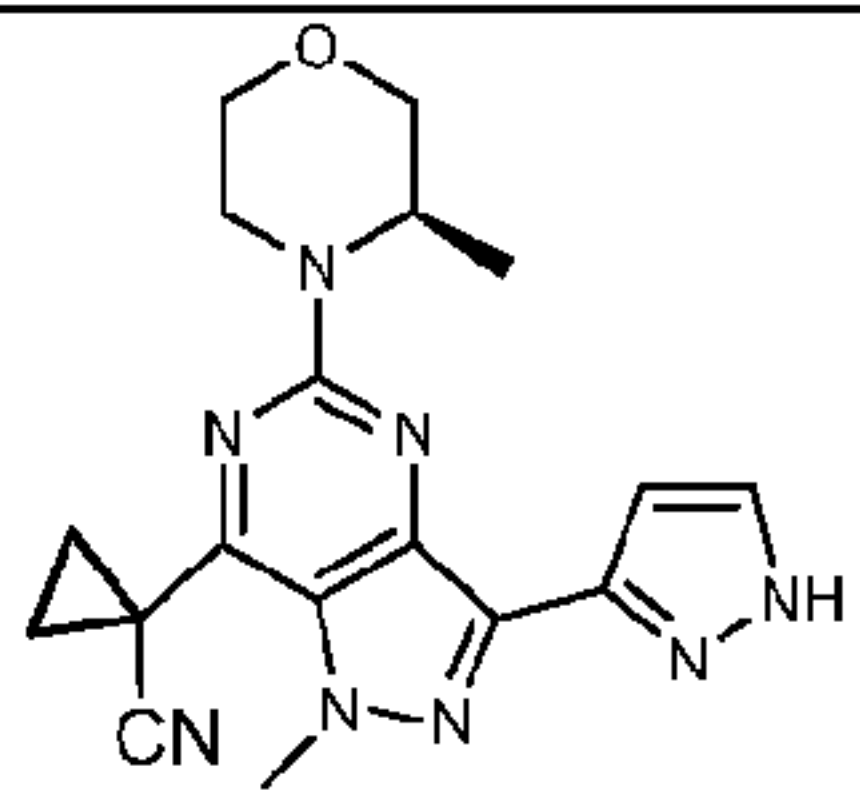
在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^2 为烷基。

在本公开的一些实施方案中，所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^3 为氢原子。

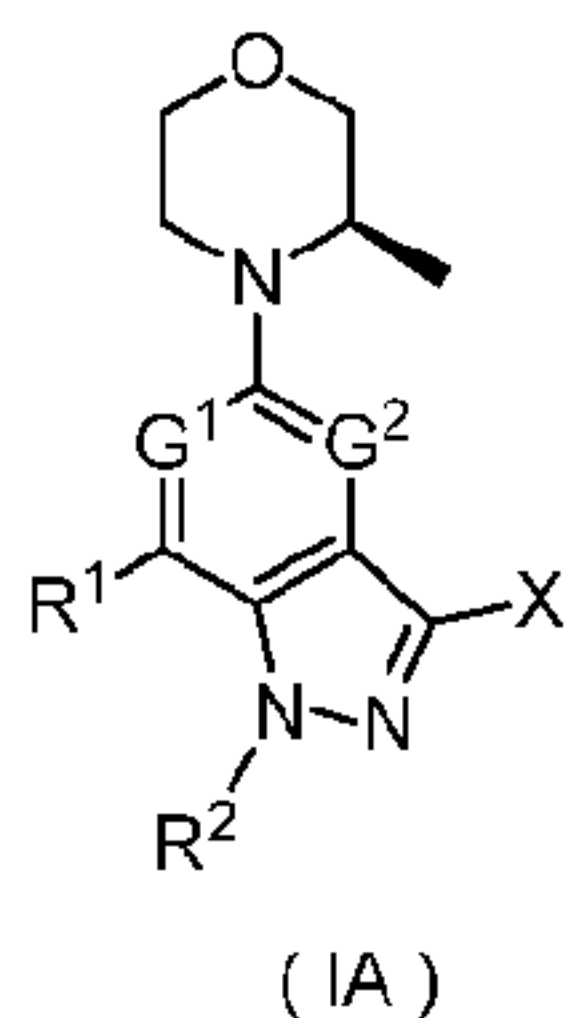
本公开的典型化合物包括但不限于：

实施例编号	化合物结构与命名
1	 1 <i>(R)</i> -2-甲基-2-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-7-基)丙腈 1
2	 2 <i>(R)</i> -1-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-7-基)环丙腈 2
3	 3 <i>(R)</i> -3-甲基-4-(1-甲基-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-3-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-5-基)吗啉 3

<p>4</p>	<div style="text-align: center;">  <p>4</p> </div> <p>(R)-2-(1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 4</p>
<p>5</p>	<div style="text-align: center;">  <p>5</p> </div> <p>(R)-1-(1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)环丙腈 5</p>
<p>6</p>	<div style="text-align: center;">  <p>6</p> </div> <p>(R)-2-甲基-2-(5-(3-甲基吗啉基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)丙腈 6</p>
	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(R)-3-甲基-4-(1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]嘧啶-5-基)吗啉</p>
	<div style="text-align: center;">  </div> <p>(R)-2-甲基-2-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]嘧啶-7-基)丙腈</p>

	
	<p>(R)-1-(1-甲基-5-(3-甲基咪唑基)-3-(1H-吡唑-3-基)-1H-吡唑并[4,3-b]咪啉-7-基)环丙腈</p>

本公开的另一方面涉及通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，



其中：

X 为卤素；优选为 Br；

G¹ 和 G² 相同或不同，各自独立地为 CH 或 N，条件是 G¹ 和 G² 不同时为 CH；

R¹ 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、-NR⁴R⁵、-CONR⁴R⁵、-SO₂NR⁴R⁵、-R⁶N-CO-NR⁴R⁵、-COOR⁷、-SO₂R⁷、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、-NR⁴R⁵、-CONR⁴R⁵、-SO₂NR⁴R⁵、-R⁶N-CO-NR⁴R⁵、-COOR⁷、-SO₂R⁷、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

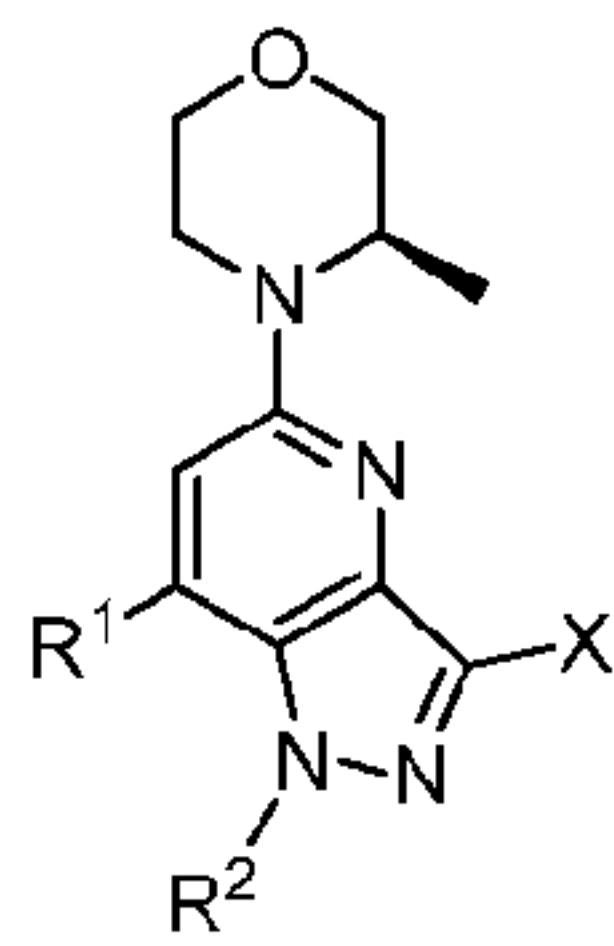
R² 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R⁴ 和 R⁵ 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R⁶ 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R⁷ 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

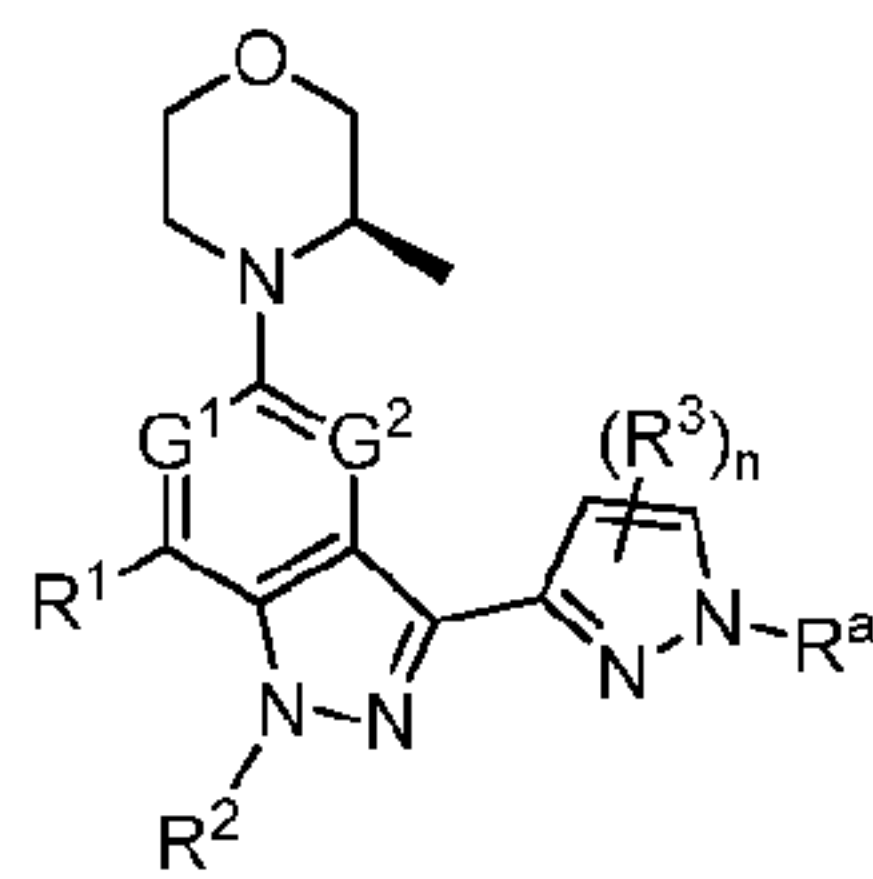
本公开的另一方面涉及通式(III C)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，



(III C)

其中：X、 R^1 和 R^2 如通式(IA)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，



(IIA)

其中：

R^a 为氨基保护基；

G^1 和 G^2 相同或不同，各自独立地为CH或N，条件是 G^1 和 G^2 不同时为CH；

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

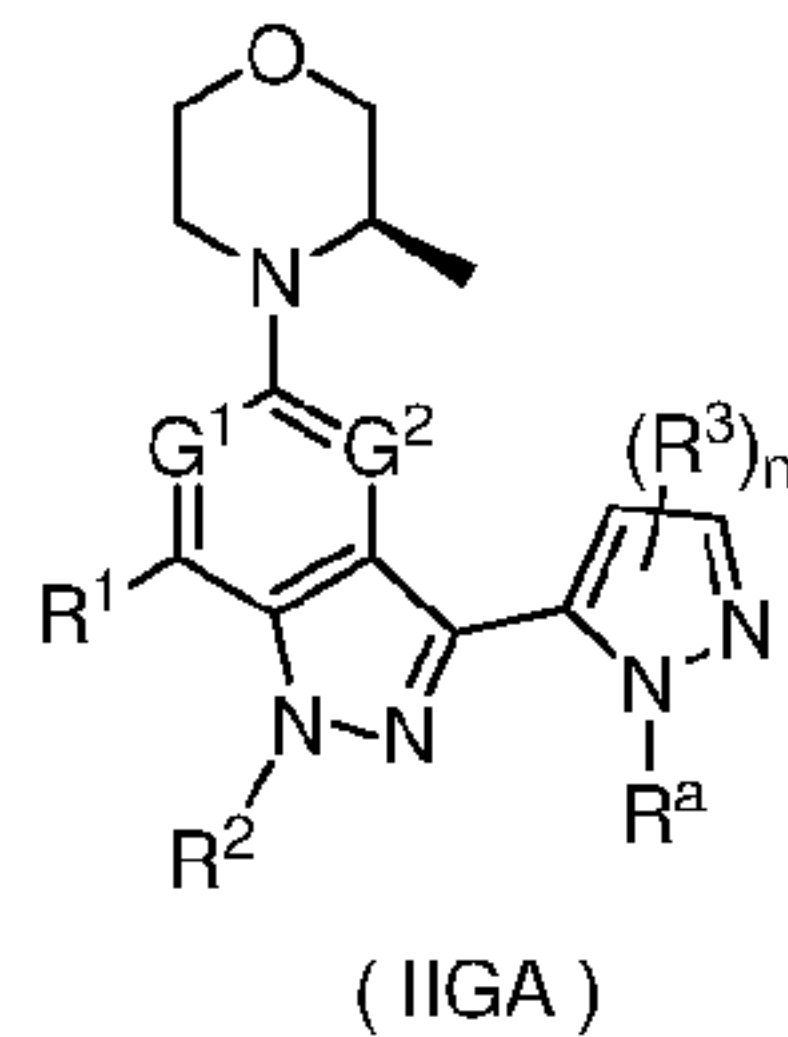
R^4 和 R^5 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^6 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

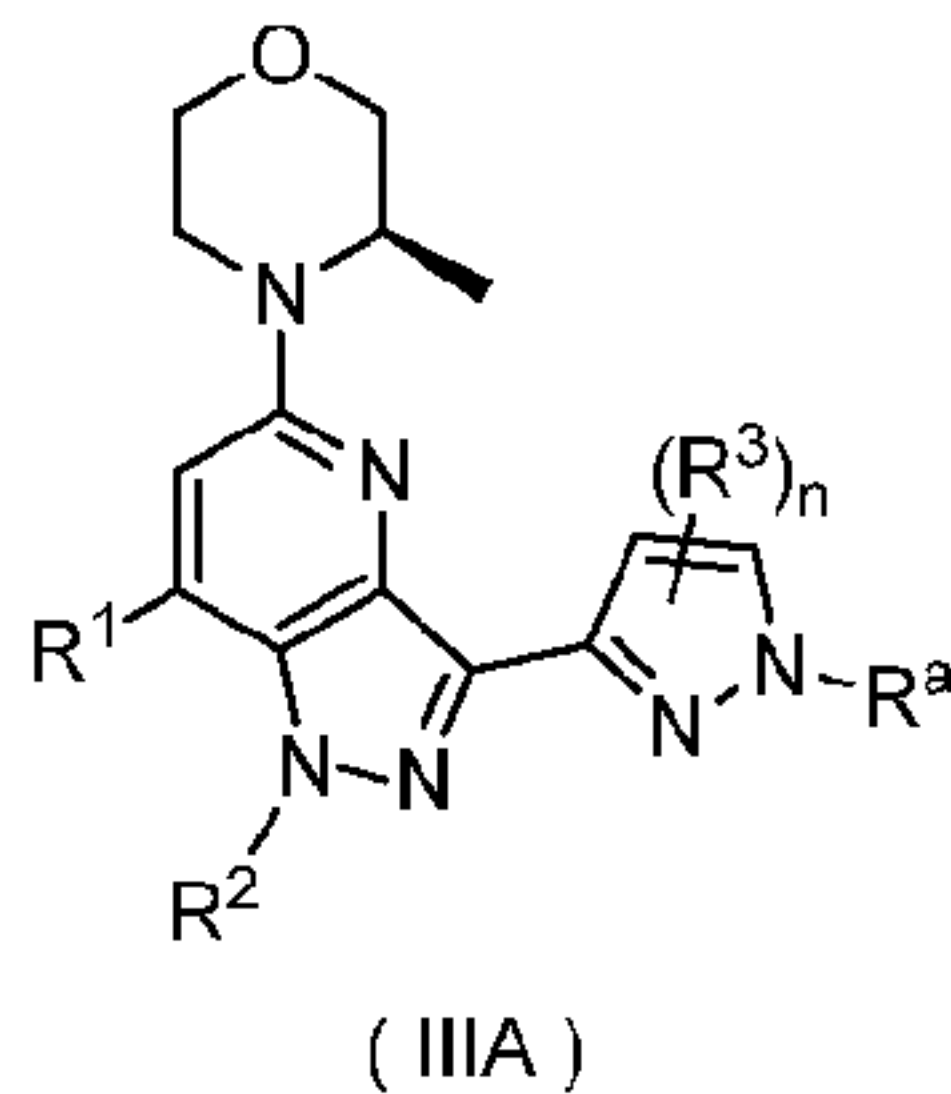
n 为 0、1、2 或 3。

本公开的另一方面涉及通式(II GA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，



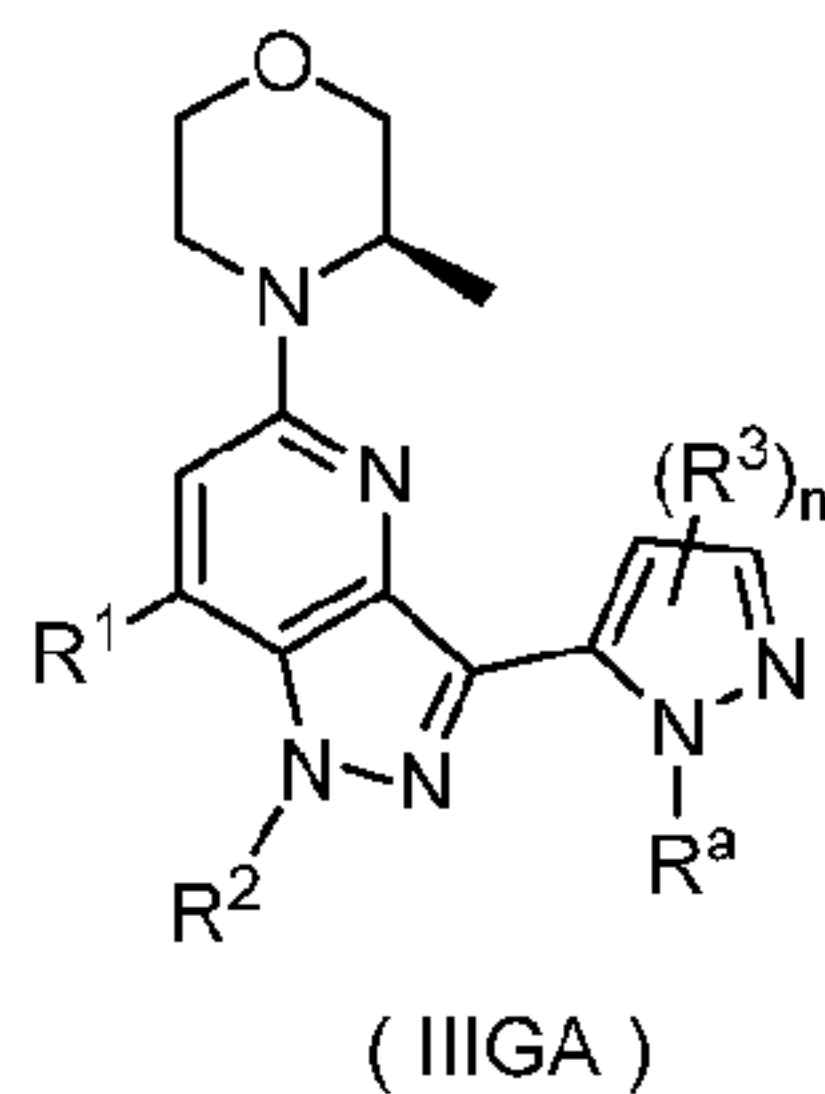
其中： G^1 、 G^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 和 n 如通式(II A)中所定义。

本公开的另一方面涉及通式(III A)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，



其中： R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(II A)中所定义。

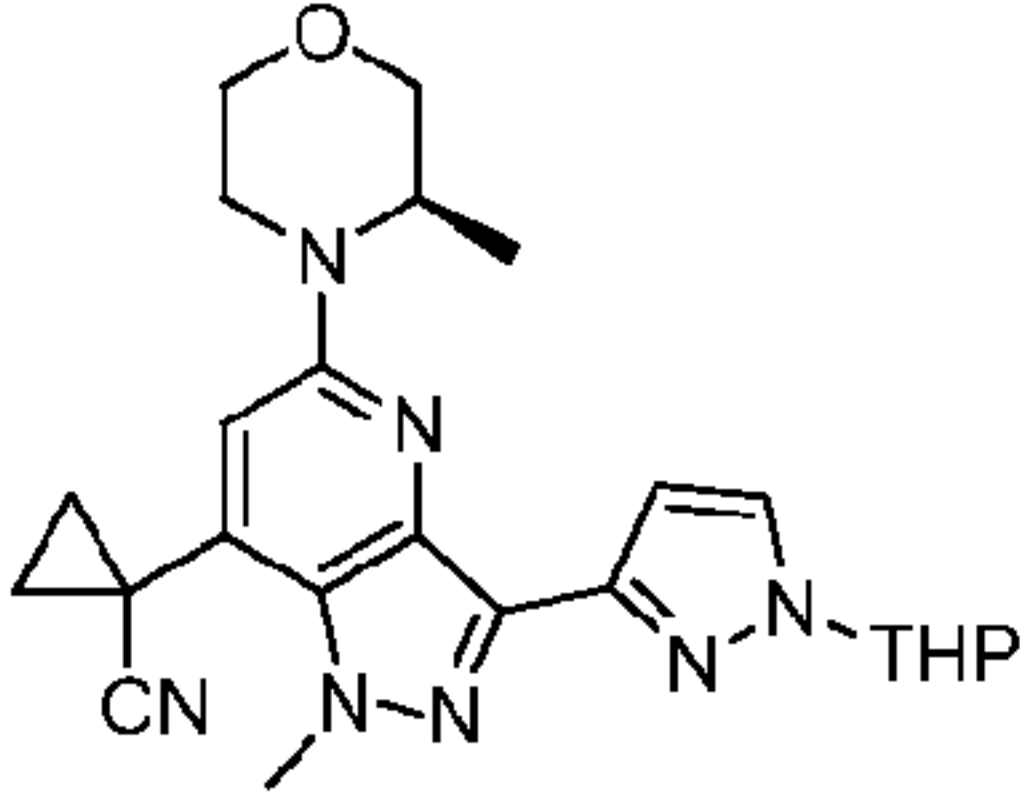
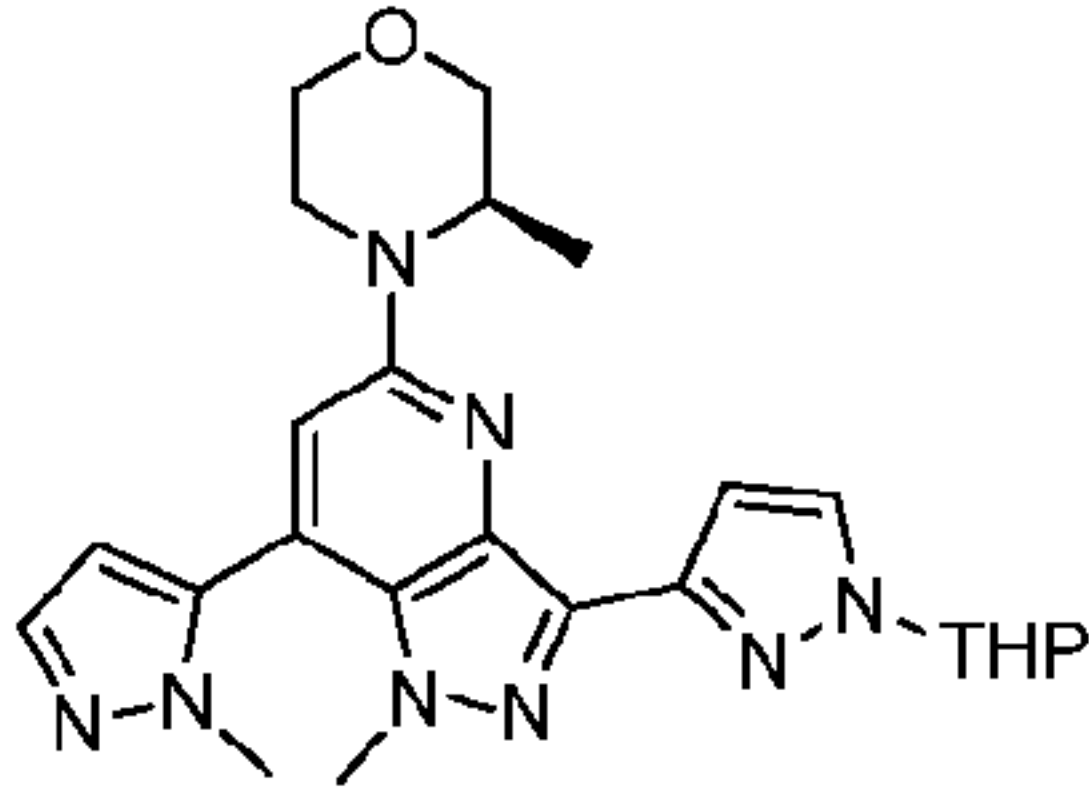
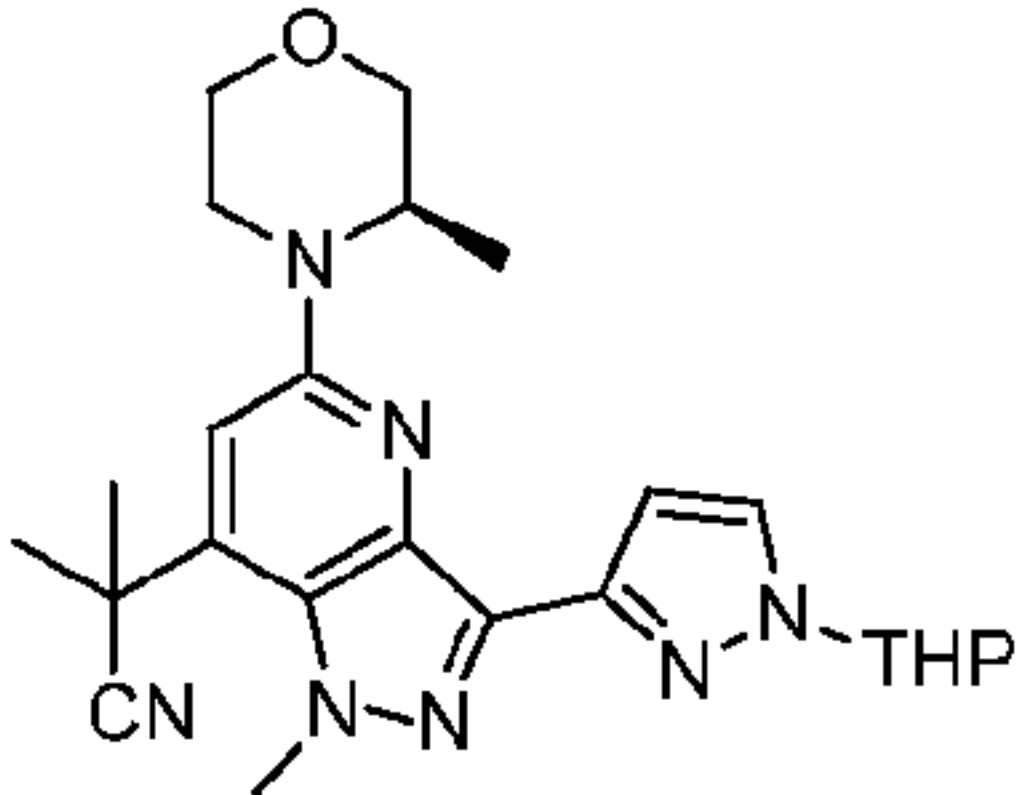
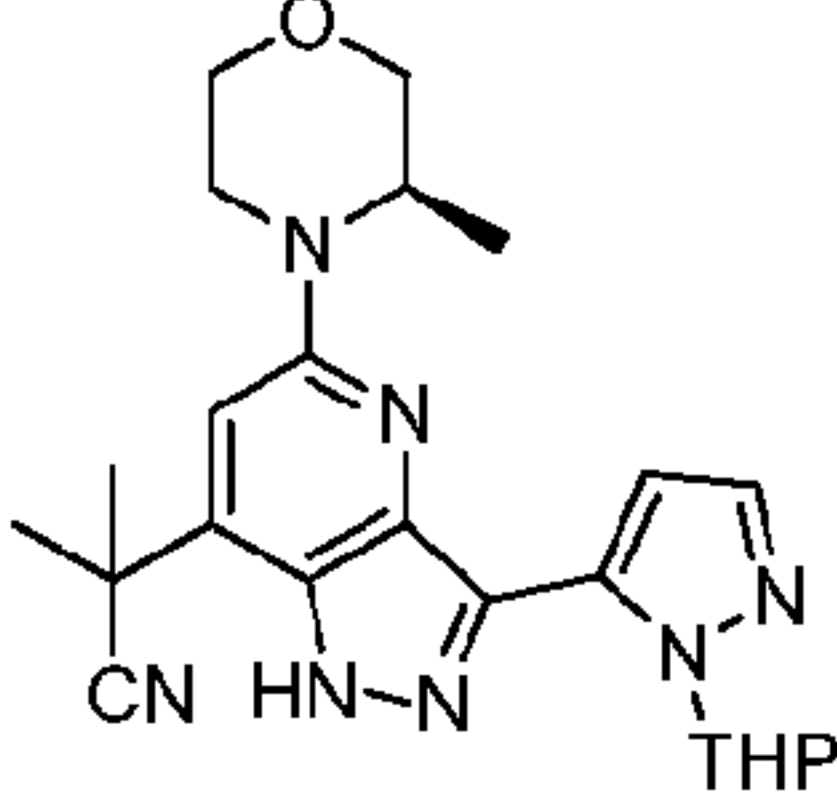
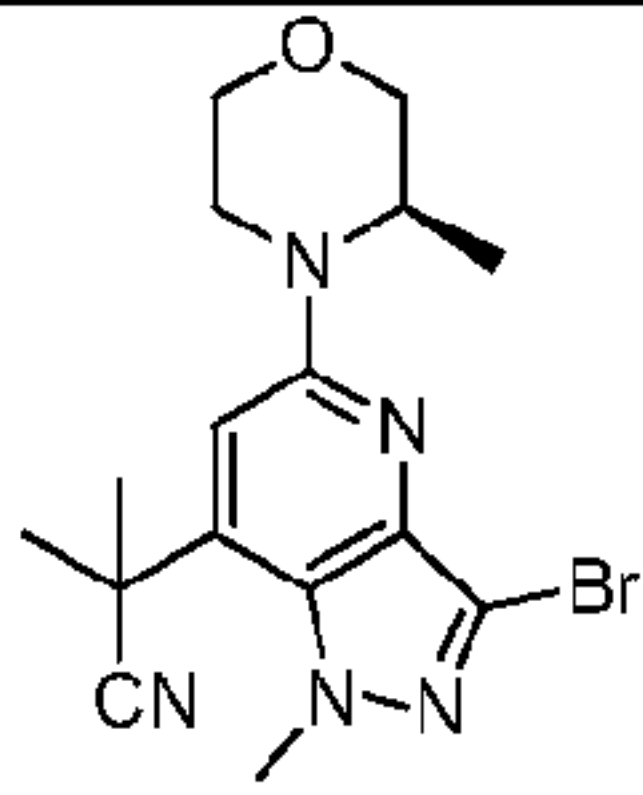
本公开的另一方面涉及通式(III GA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，

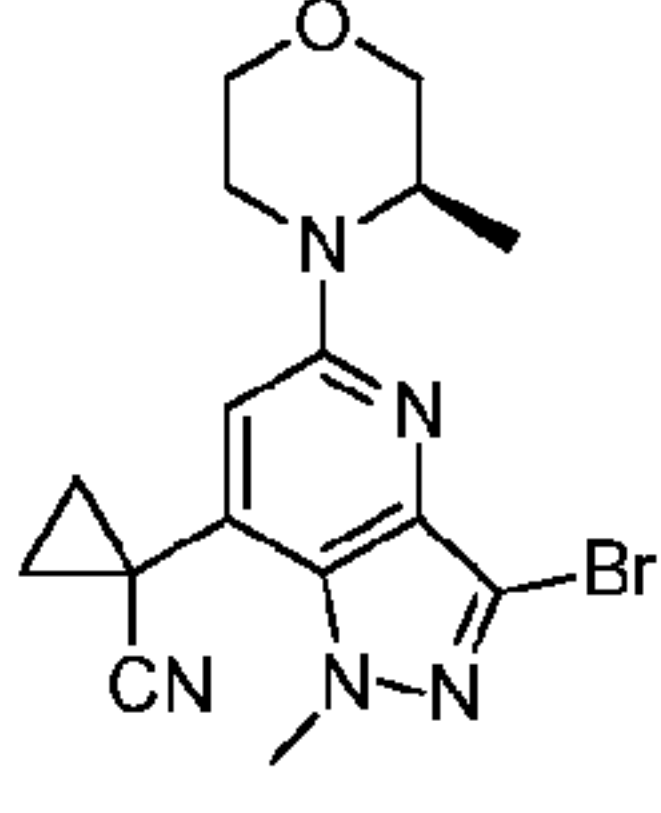
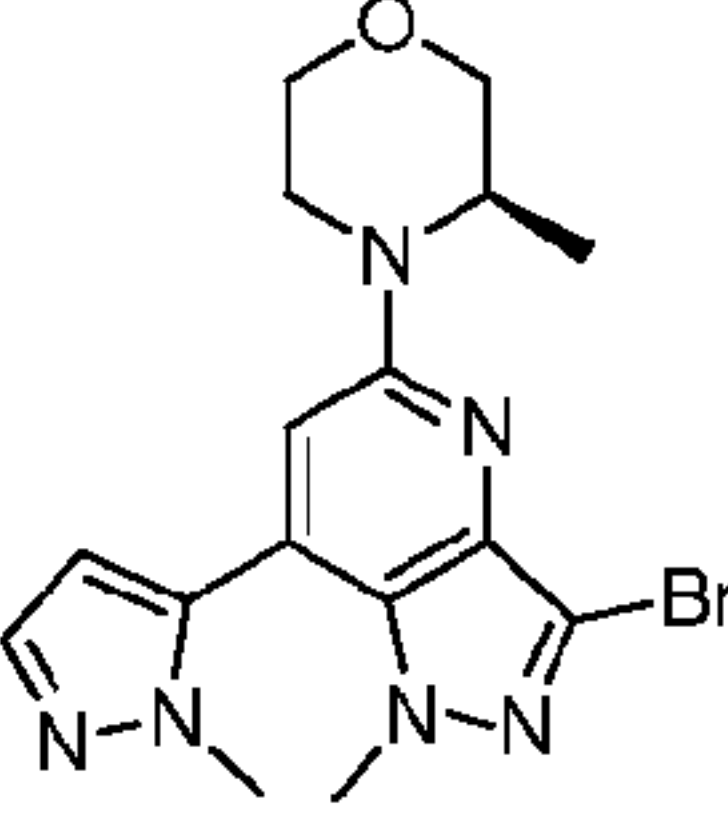
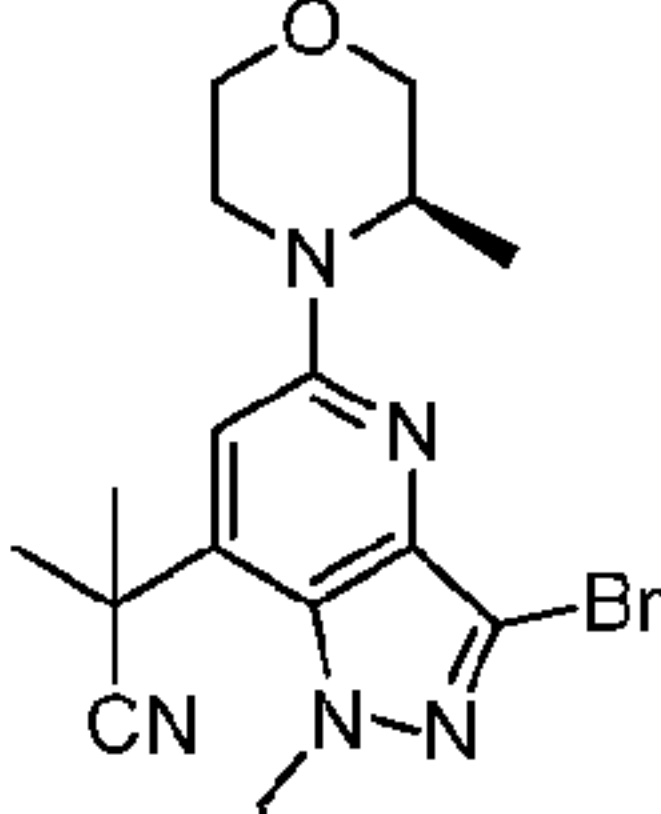
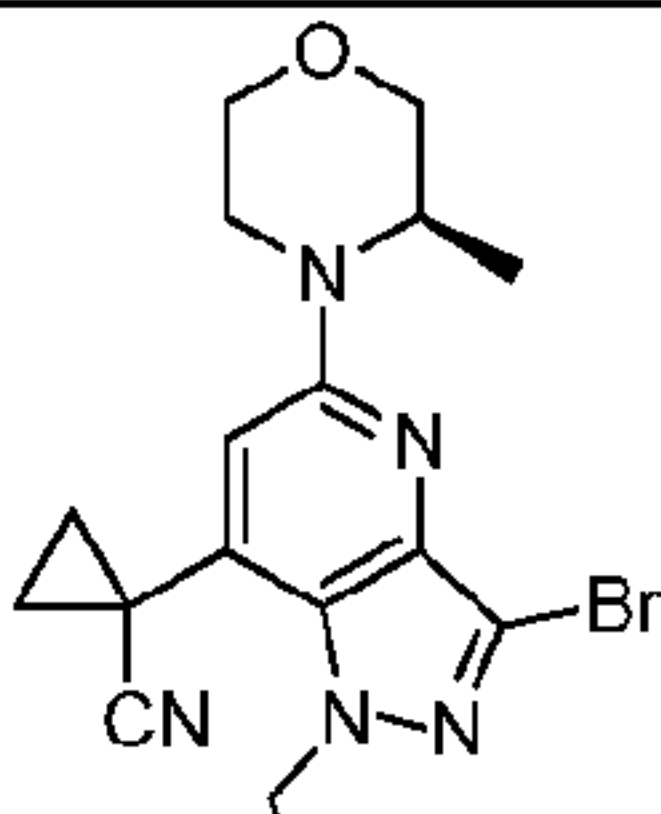
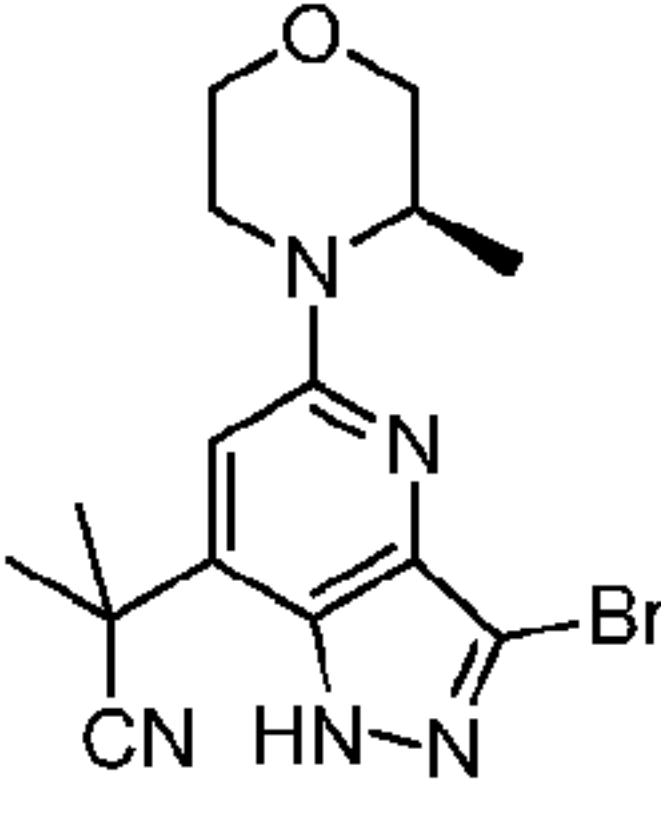


其中： R^a 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(III A)中所定义。

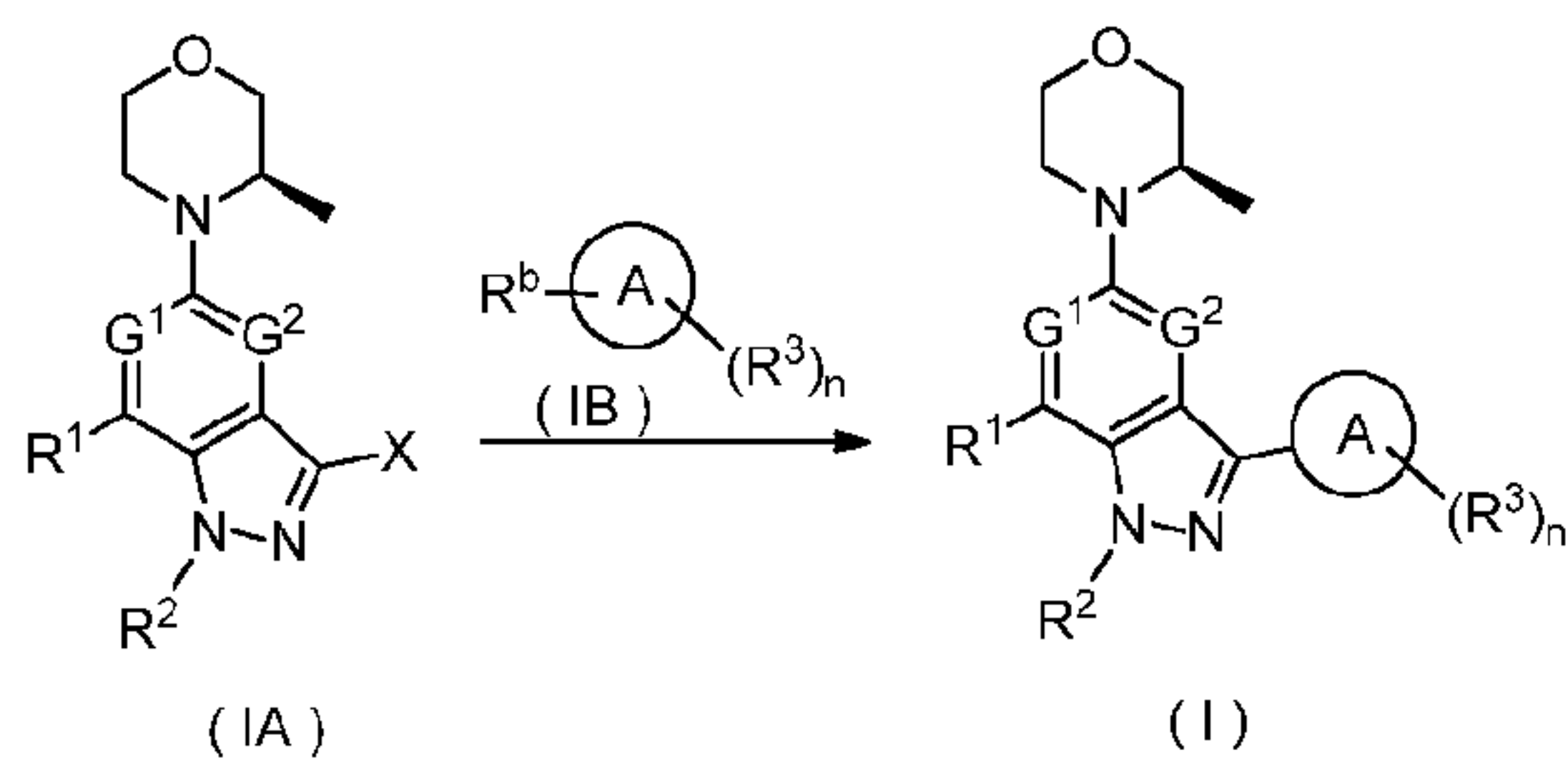
本公开的典型中间体化合物包括但不限于：

实施例 编号	化合物结构与命名
1i	<p style="text-align: center;">1i</p>

	2-甲基-2-(1-甲基-5-((<i>R</i>)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-7-基)丙腈 1i
2c	 <p style="text-align: center;">2c</p>
	1-(1-甲基-5-((<i>R</i>)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-7-基)环丙腈 2c
3c	 <p style="text-align: center;">3c</p>
	(3 <i>R</i>)-3-甲基-4-(1-甲基-7-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-5-基)吗啉 3c
4i	 <p style="text-align: center;">4i</p>
	2-(1-乙基-5-((<i>R</i>)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 4i
6j	 <p style="text-align: center;">6j</p>
	2-甲基-2-(5-((<i>R</i>)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-7-基)丙腈 6j
1h	 <p style="text-align: center;">1h</p>
	(<i>R</i>)-2-(3-溴-1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-1 <i>H</i> -吡唑并[4,3- <i>b</i>]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 1h

2b	 <p style="text-align: center;">2b</p> <p style="text-align: center;">(R)-1-(3-溴-1-甲基-5-(3-甲基咪啉基)-1H-吡唑并[4,3-<i>b</i>]吡啶-7-基)环丙腈 2b</p>
3b	 <p style="text-align: center;">3b</p> <p style="text-align: center;">(R)-4-(3-溴-1-甲基-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡唑并[4,3-<i>b</i>]吡啶-5-基)-3-甲基咪啉 3b</p>
4h	 <p style="text-align: center;">4h</p> <p style="text-align: center;">(R)-2-(3-溴-1-乙基-5-(3-甲基咪啉基)-1H-吡唑并[4,3-<i>b</i>]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 4h</p>
5b	 <p style="text-align: center;">5b</p> <p style="text-align: center;">(R)-1-(3-溴-1-乙基-5-(3-甲基咪啉基)-1H-吡唑并[4,3-<i>b</i>]吡啶-7-基)环丙腈 5b</p>
6h	 <p style="text-align: center;">6h</p> <p style="text-align: center;">(R)-2-(3-溴-5-(3-甲基咪啉基)-1H-吡唑并[4,3-<i>b</i>]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 6h</p>

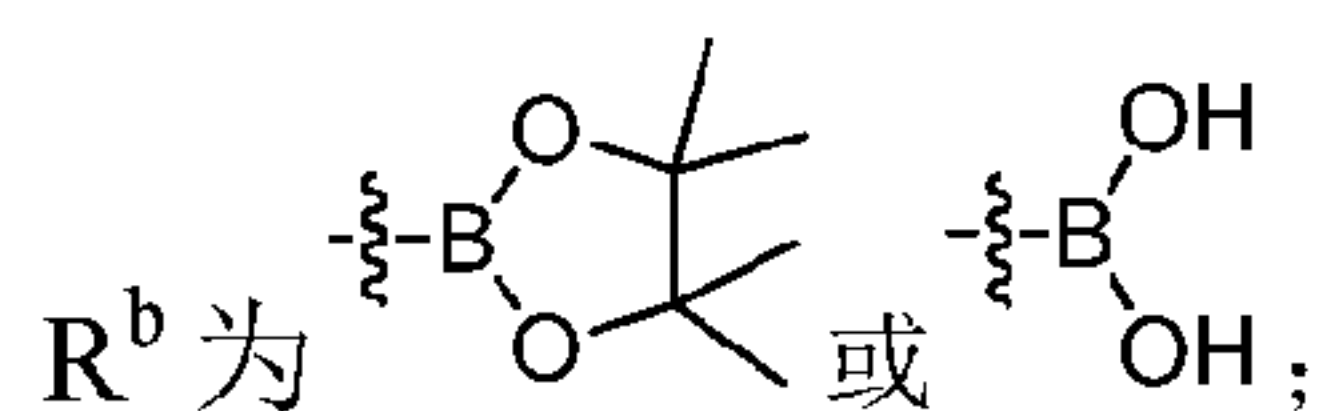
本公开的另一方面涉及一种制备通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物发生偶联反应,得到通式(I)的化合物,

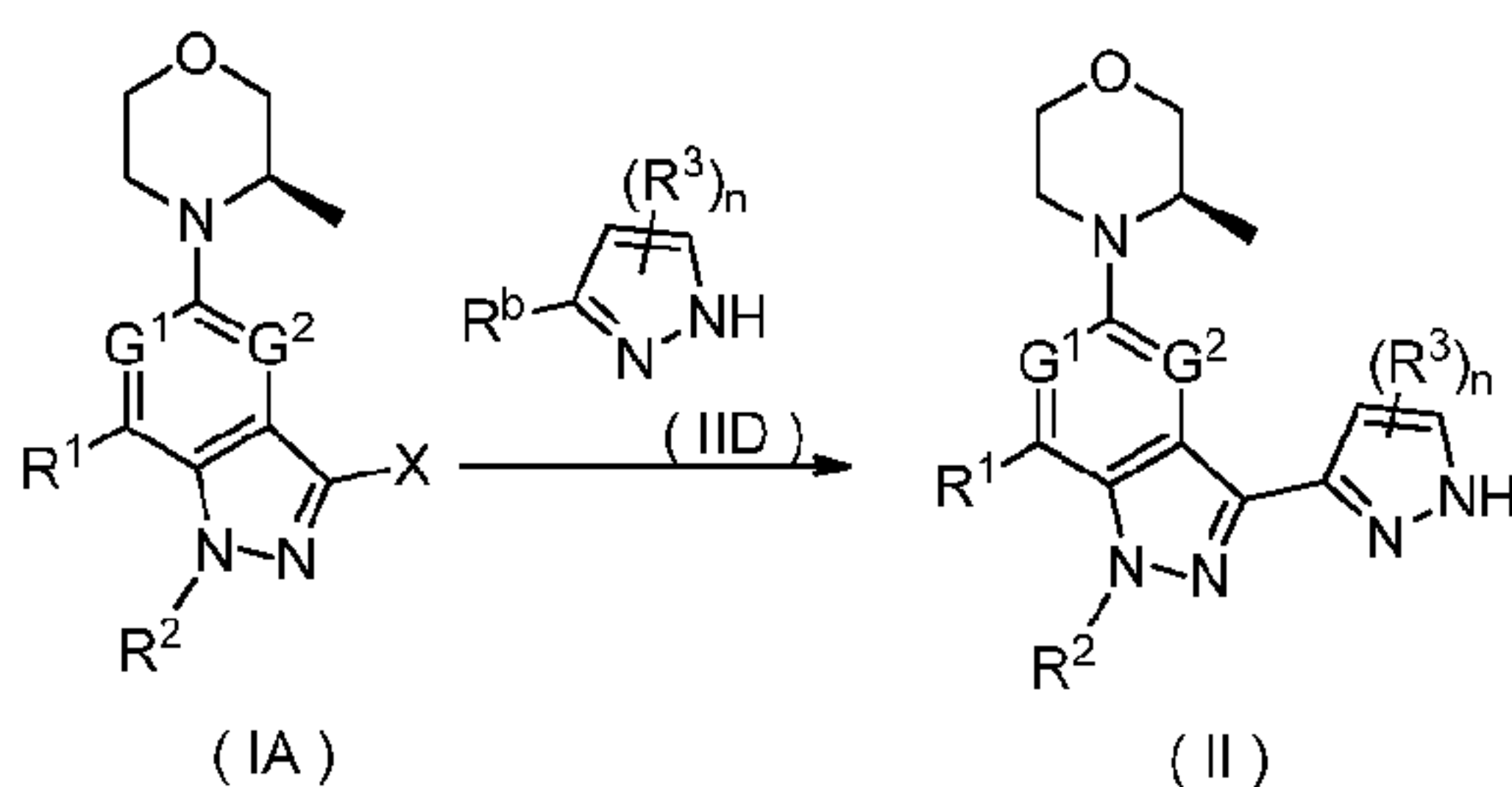
其中:

X 为卤素; 优选为 Br;



环 A、G¹、G²、R¹、R²、R³ 和 n 如通式(I)中所定义。

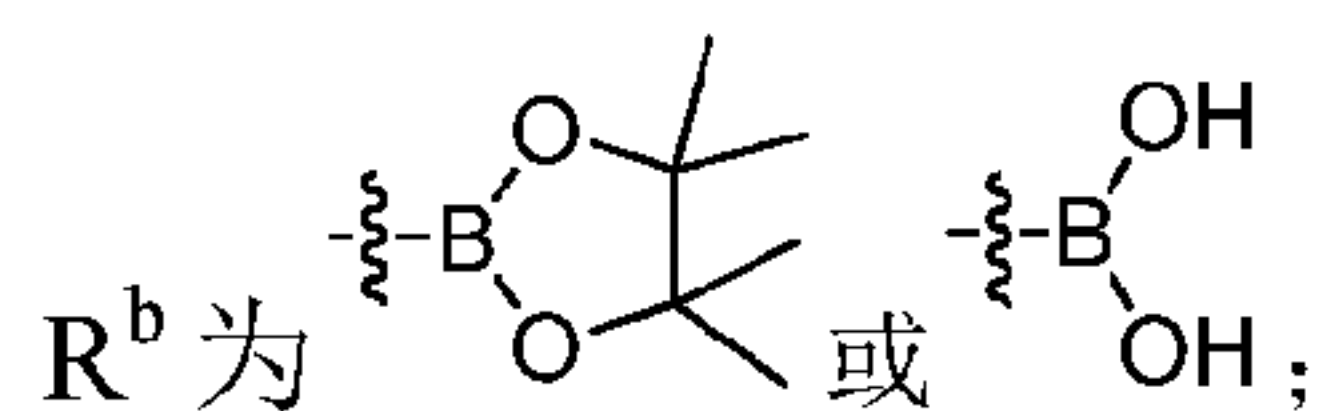
本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(IA)的化合物和通式(IID)的化合物发生偶联反应,得到通式(II)的化合物,

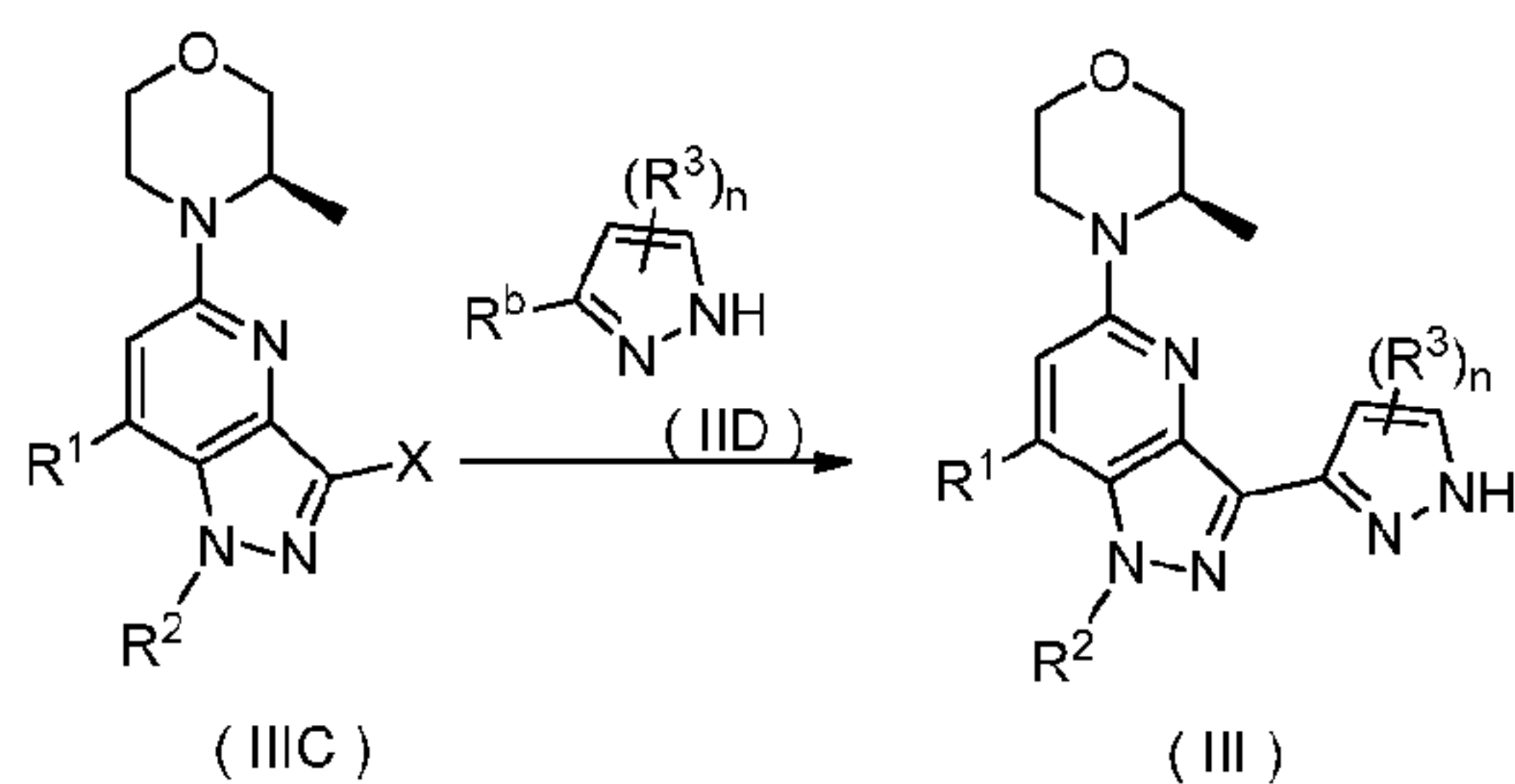
其中:

X 为卤素; 优选为 Br;



G¹、G²、R¹、R²、R³ 和 n 如通式(II)中所定义。

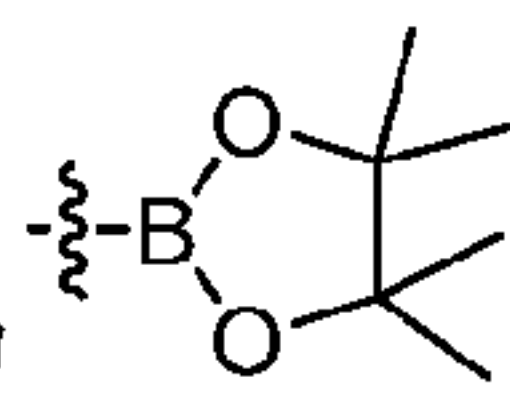
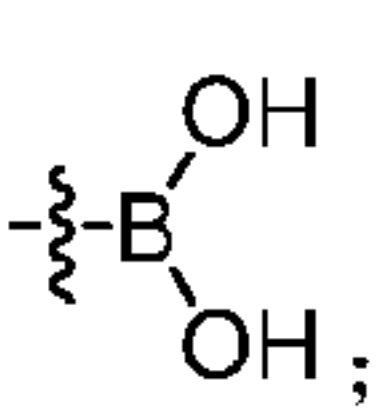
本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(III C)的化合物和通式(III D)的化合物发生偶联反应,得到通式(III)的化合物,

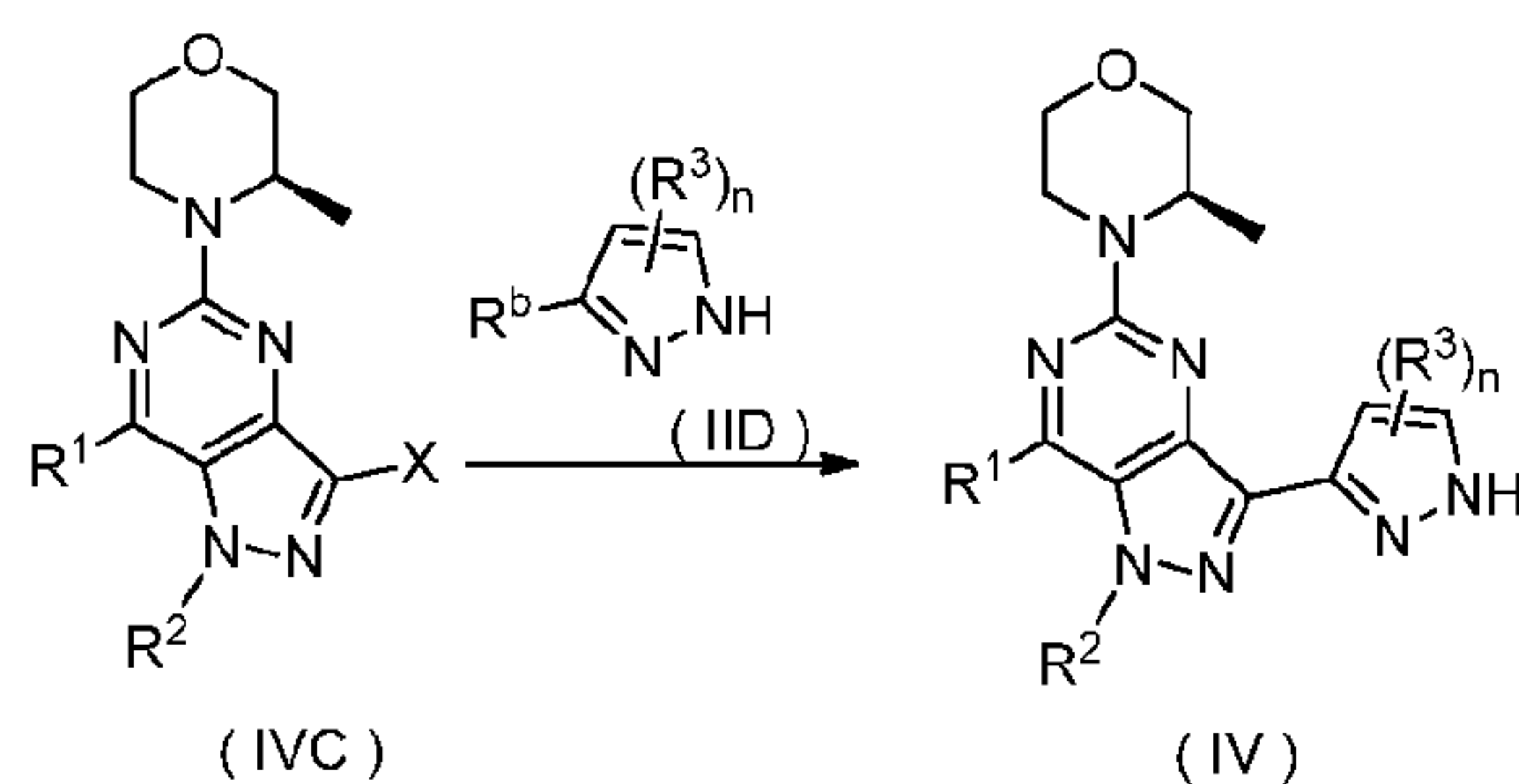
其中:

X 为卤素; 优选为 Br;

R^b 为  或 .

R¹、R²、R³ 和 n 如通式(III)中所定义。

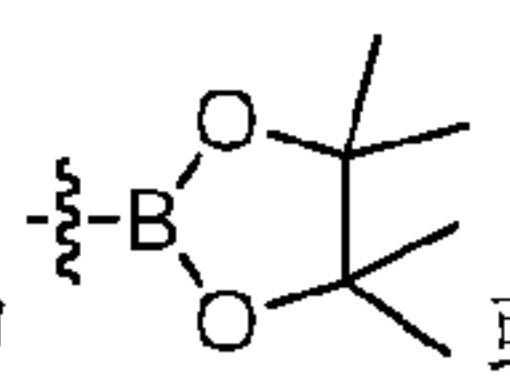
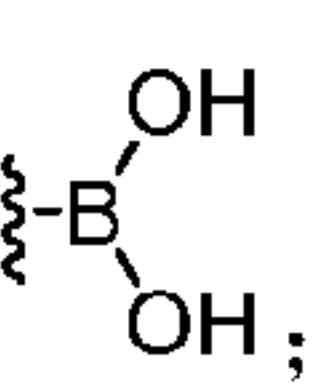
本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(IVC)的化合物和通式(II D)的化合物发生偶联反应,得到通式(IV)的化合物,

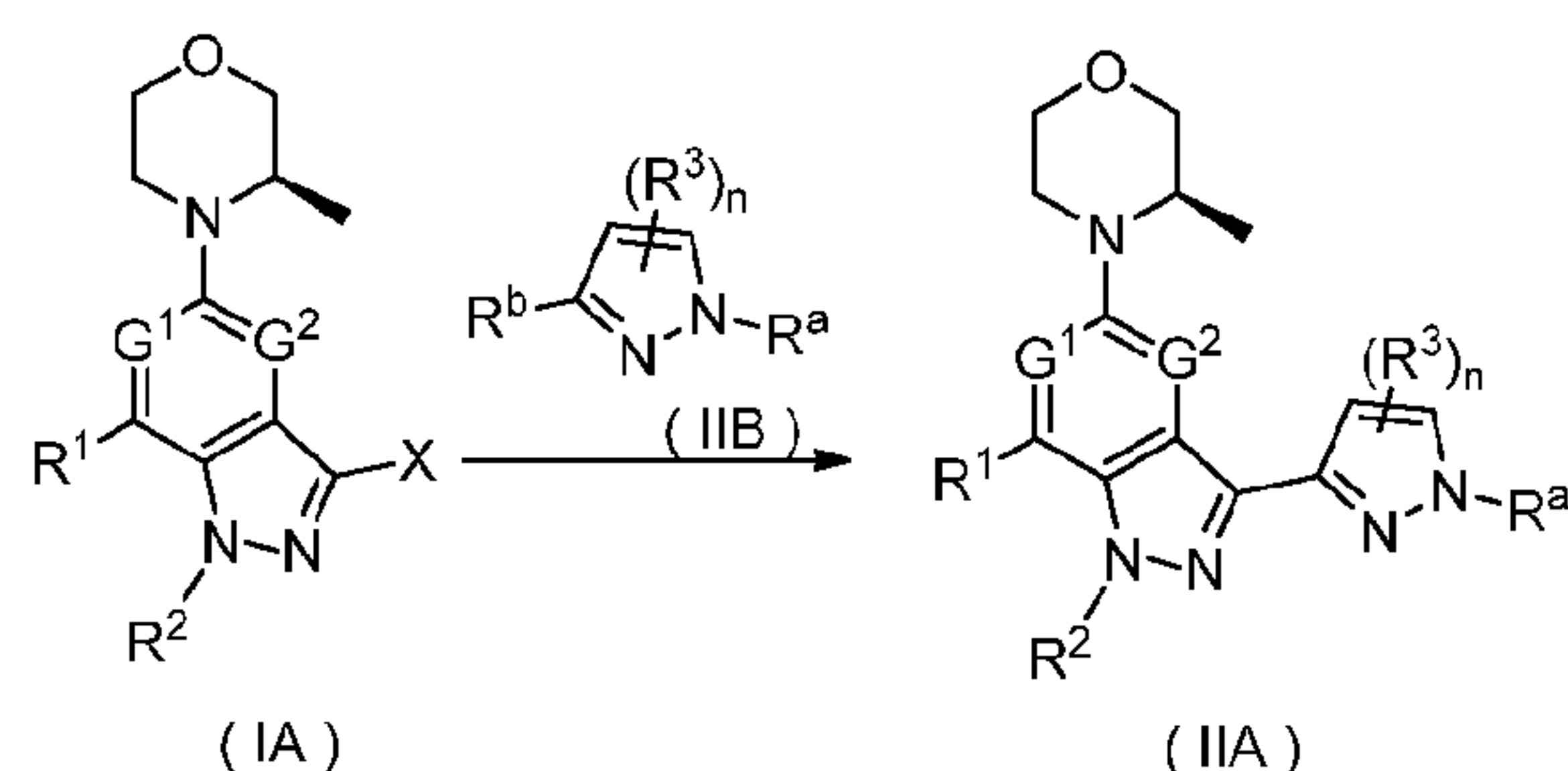
其中:

X 为卤素; 优选为 Br;

R^b 为  或 .

R¹、R²、R³ 和 n 如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:

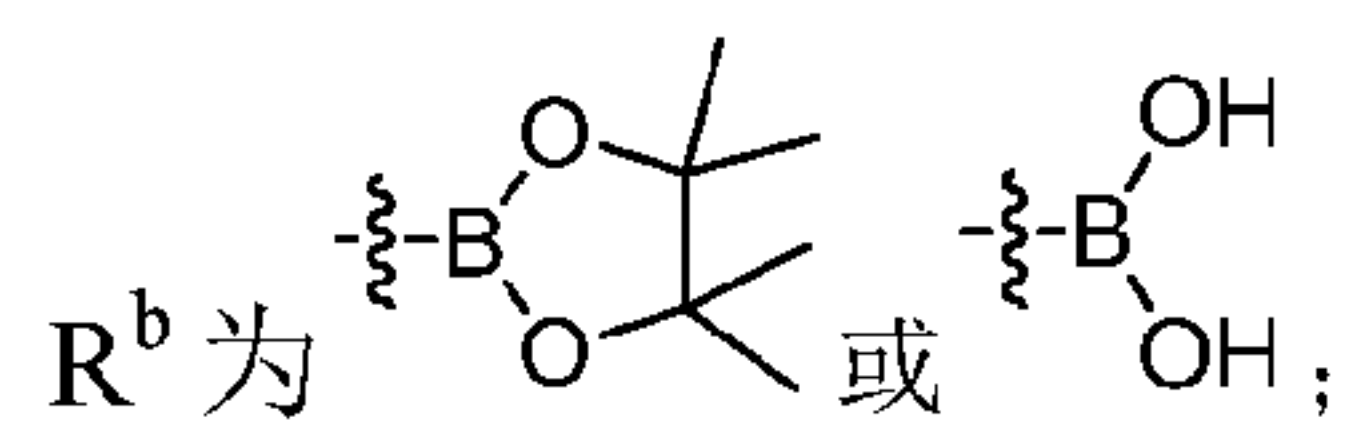


通式(IA)的化合物和通式(II B)的化合物发生偶联反应,得到通式(IIA)的化合物,

其中:

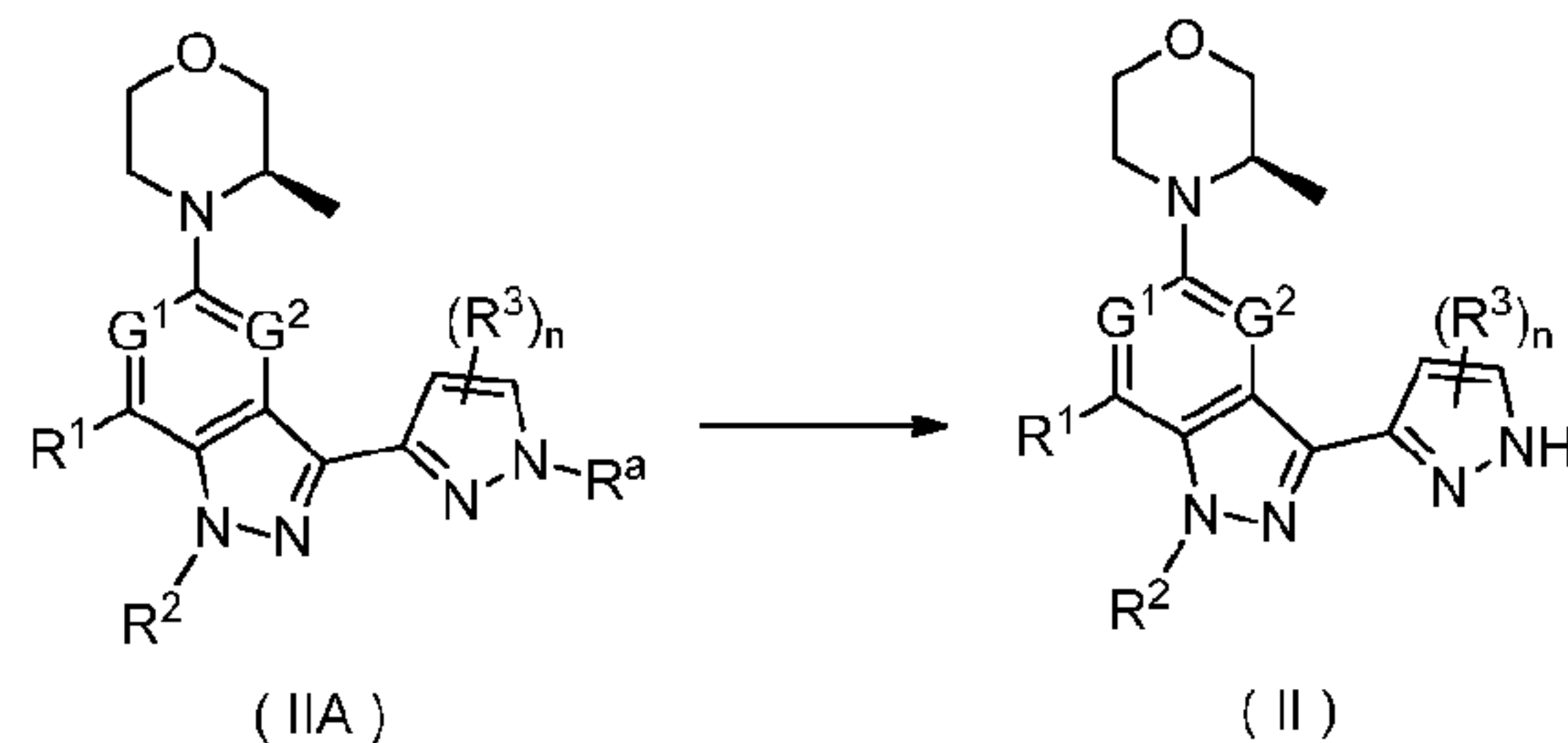
X 为卤素; 优选为 Br;

R^a 为氨基保护基;



G^1 、 G^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括：



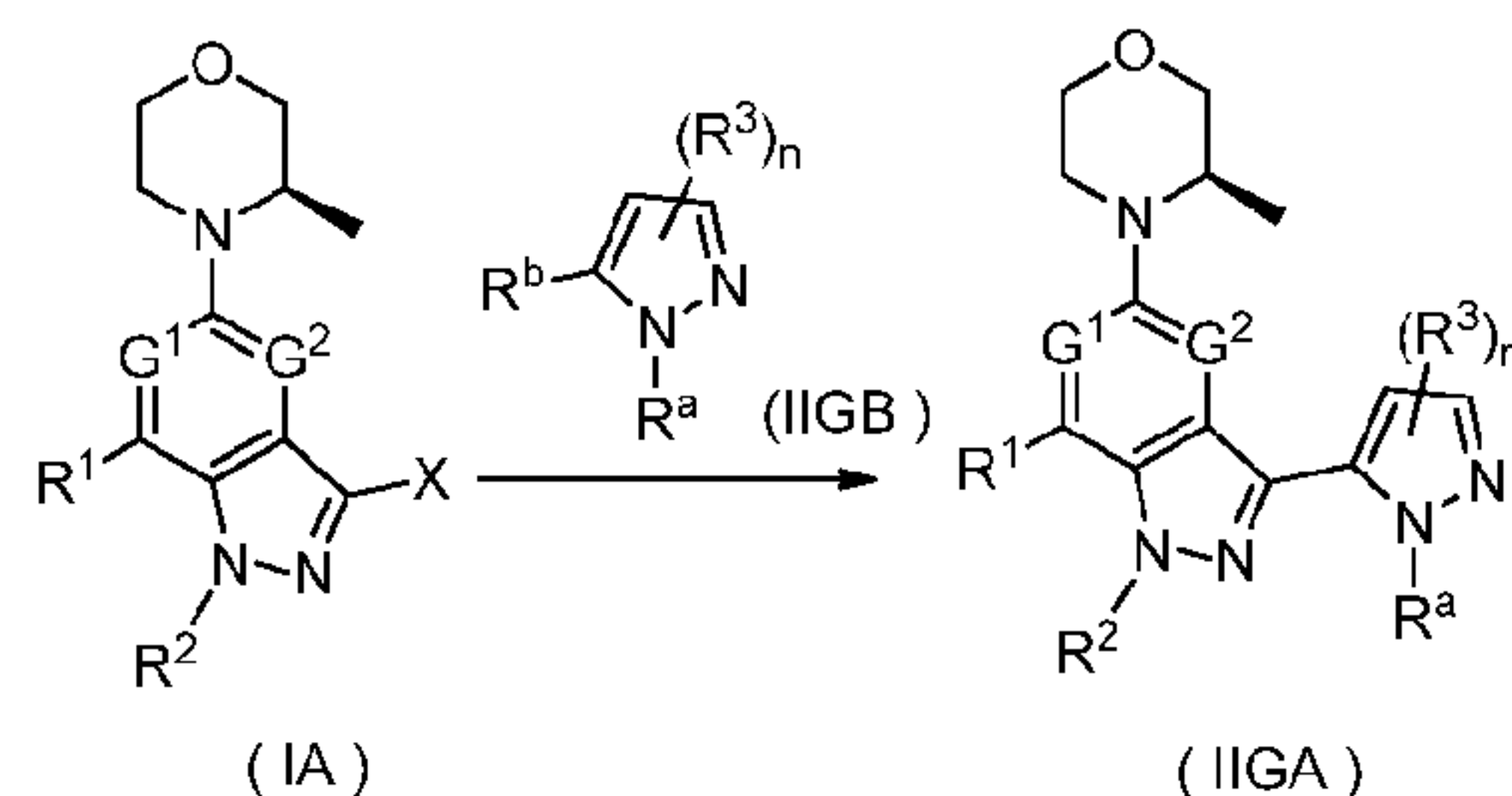
通式(IIA)的化合物脱去氨基保护基，得到通式(II)的化合物，

其中：

R^a 为氨基保护基；

G^1 、 G^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIGA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括：

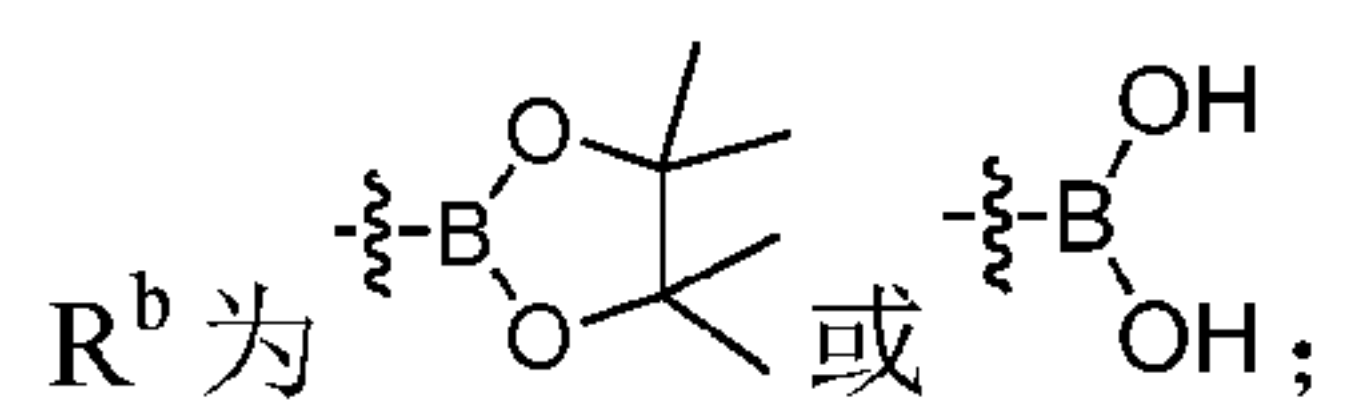


通式(IA)的化合物和通式(IIGB)的化合物发生偶联反应，得到通式(IIGA)的化合物，

其中：

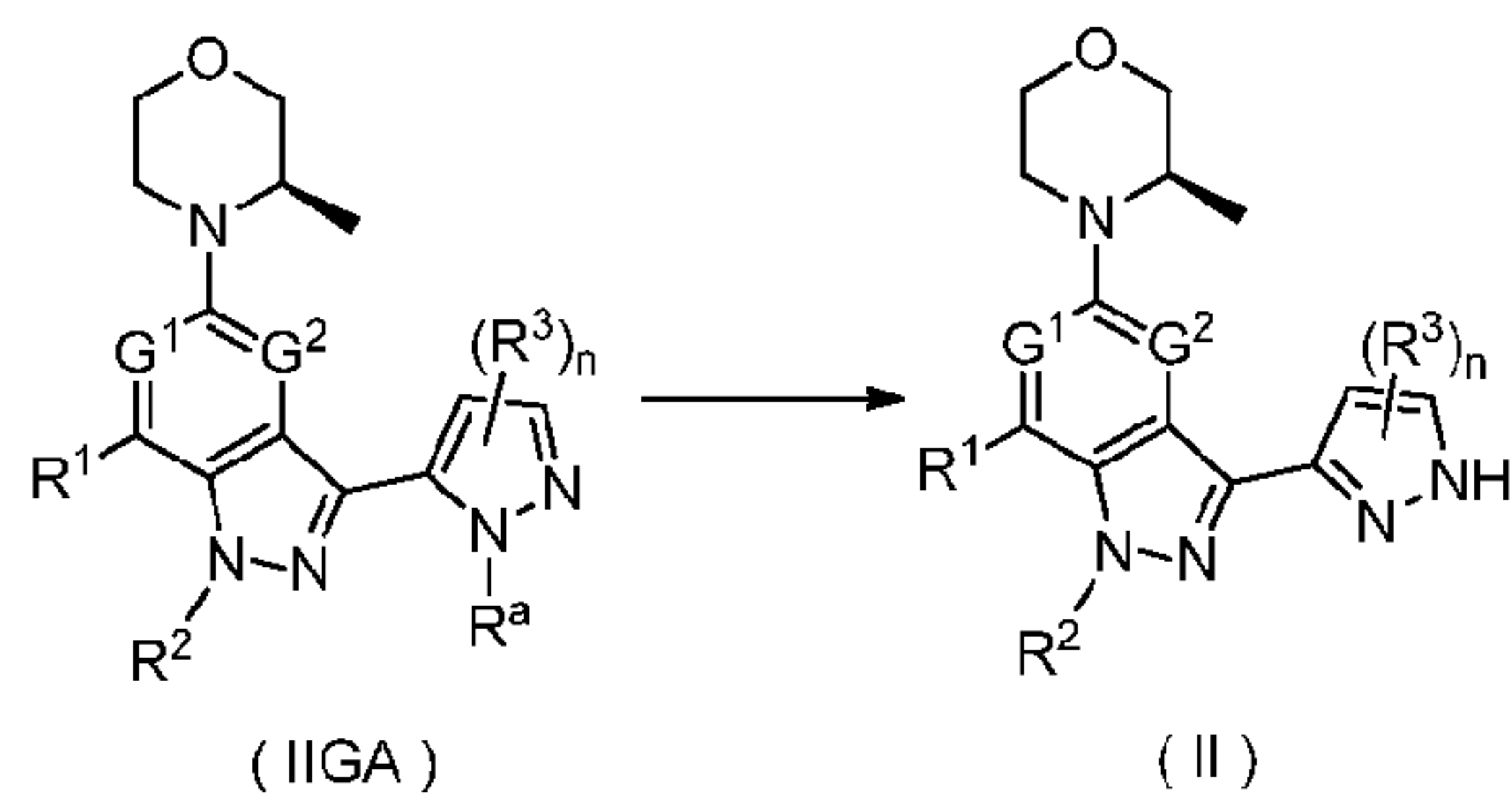
X 为卤素；优选为 Br；

R^a 为氨基保护基；



G^1 、 G^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(IIGA)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括：



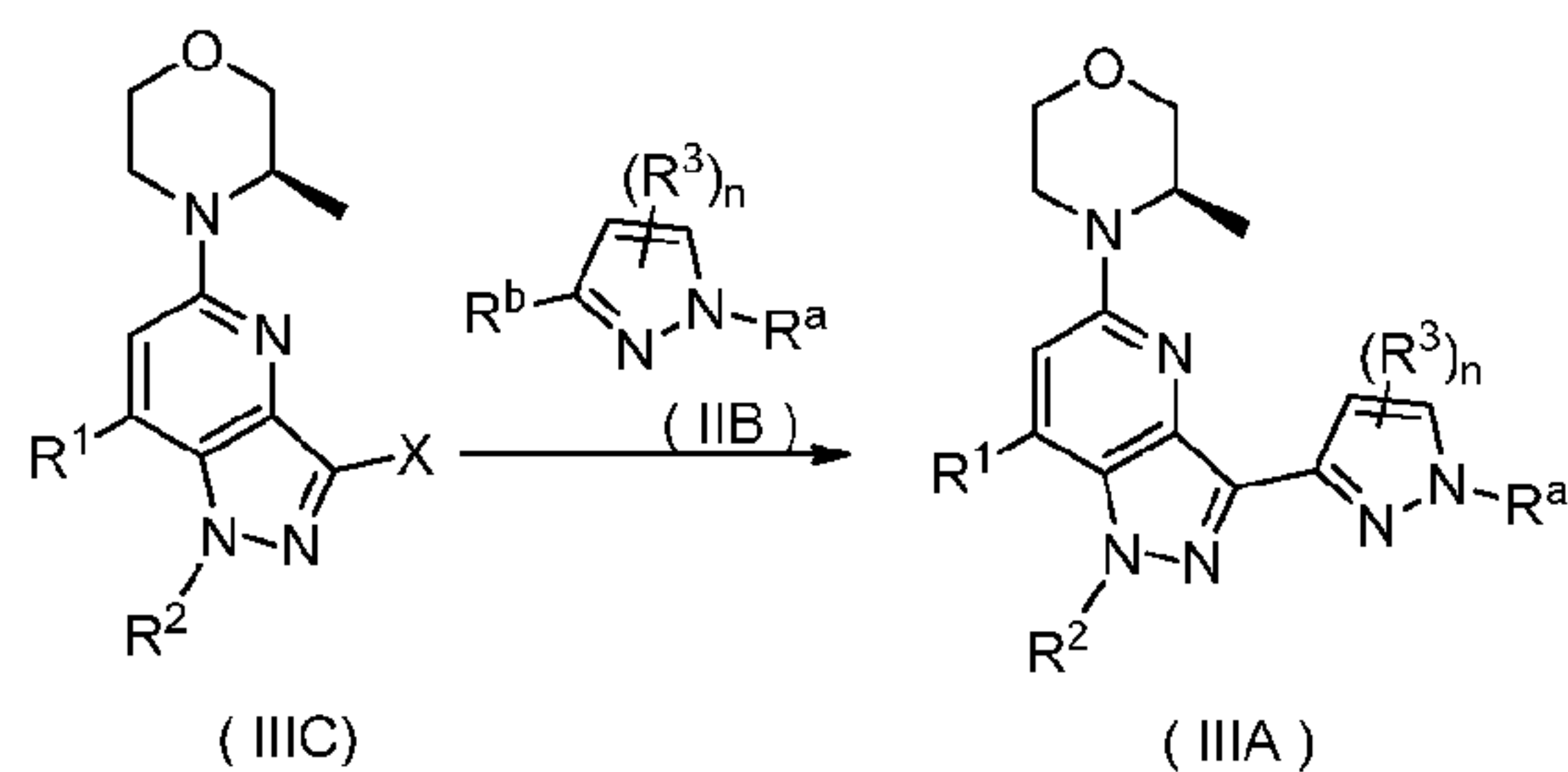
通式(IIGA)的化合物脱去氨基保护基, 得到通式(II)的化合物,

其中:

R^a 为氨基保护基;

G^1 、 G^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(II)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIIC)的化合物和通式(IIB)的化合物发生偶联反应, 得到通式(IIIA)的化合物,

其中:

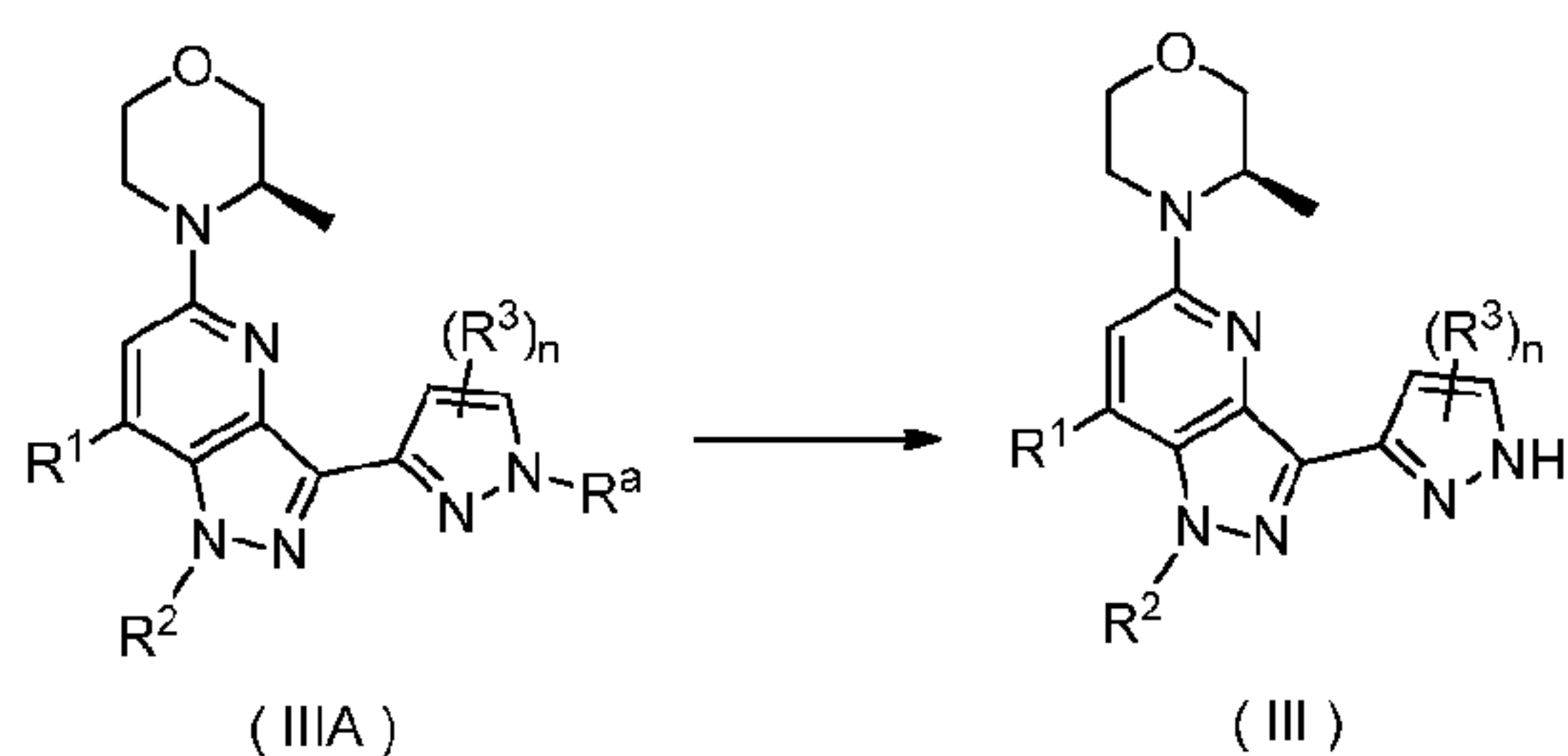
X 为卤素; 优选为 Br;

R^a 为氨基保护基;

R^b 为 或 .

R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



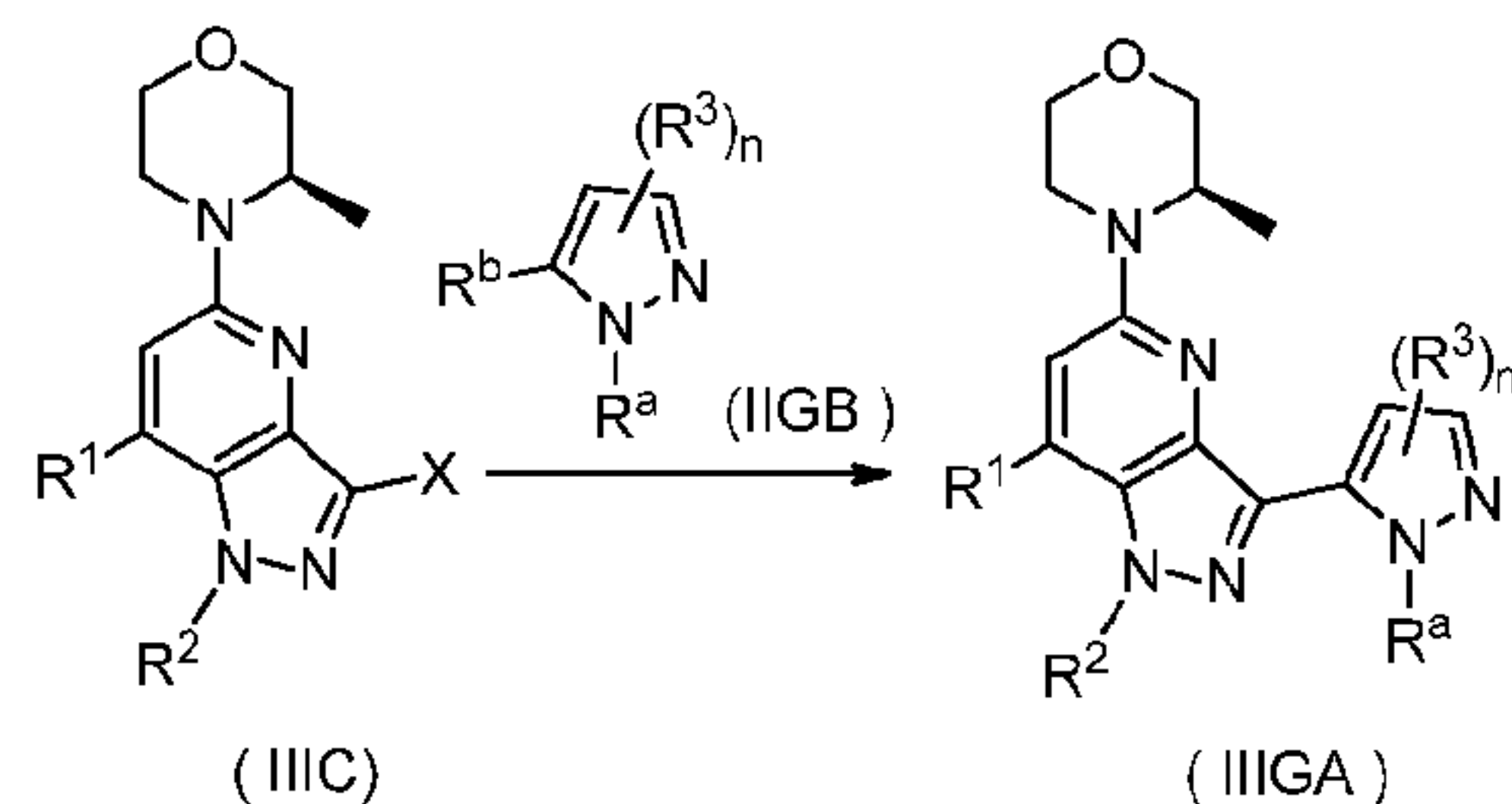
通式(IIIA)的化合物脱去氨基保护基, 得到通式(III)的化合物,

其中:

R^a 为氨基保护基;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IIIIGA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:

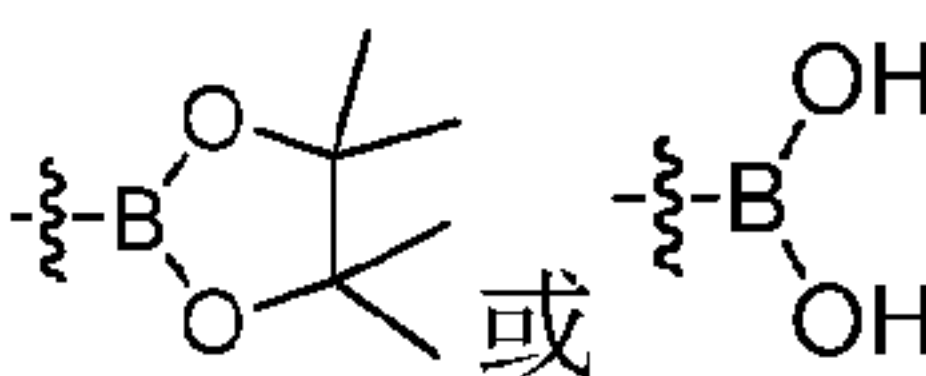
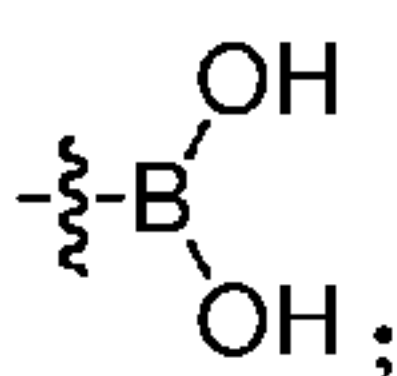


通式(IIIC)的化合物和通式(IIIGB)的化合物发生偶联反应,得到通式(IIIIGA)的化合物,

其中:

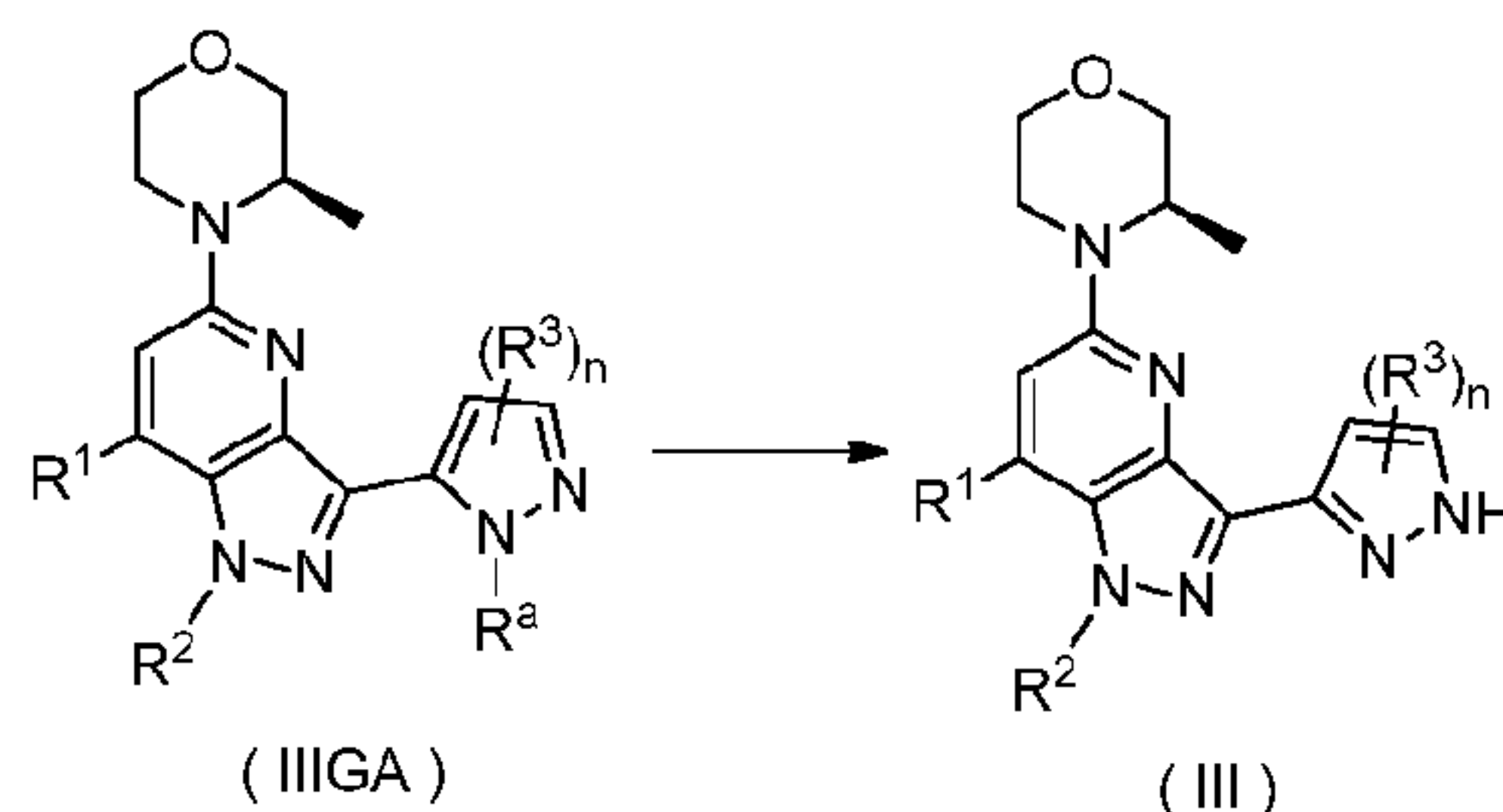
X 为卤素; 优选为 Br;

R^a 为氨基保护基;

R^b 为  或 ;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(IIIIG)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(III)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:



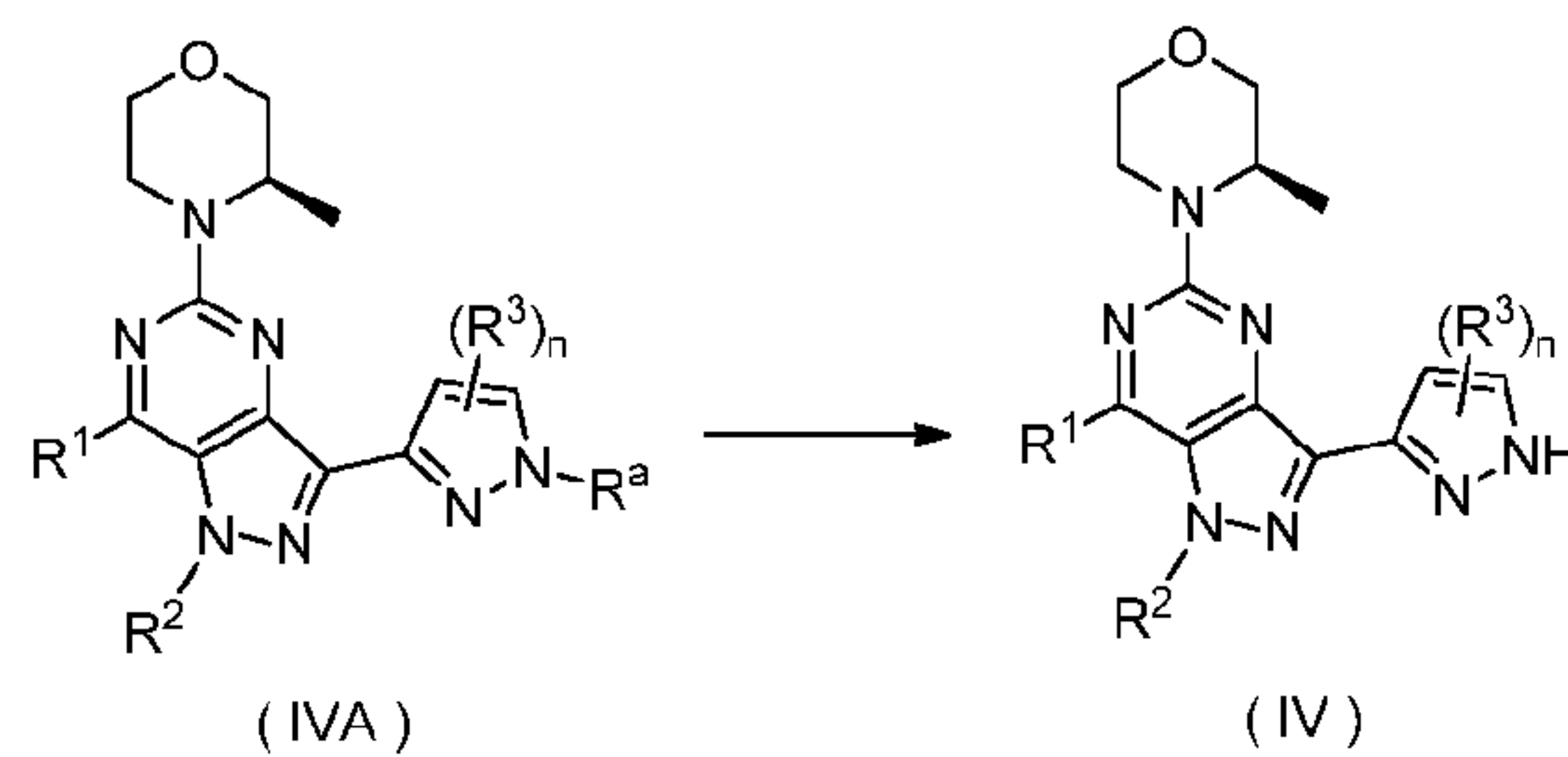
通式(IIIIGA)的化合物脱去氨基保护基,得到通式(III)的化合物,

其中:

R^a 为氨基保护基;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(III)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种制备通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:



通式(IVA)的化合物脱去氨基保护基,得到通式(IV)的化合物,
其中:

R^a 为氨基保护基;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如通式(IV)中所定义。

本公开的另一方面涉及一种药物组合物,所述药物组合物含有本公开通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式或其可药用盐,以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物在制备用于抑制 ATR 激酶的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防过度增殖性疾病的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗和/或预防肿瘤的药物中的用途。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐或包含其的药物组合物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。

本公开还涉及一种抑制 ATR 激酶的方法,其包括给予所需患者有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/或预防过度增殖性疾病的方法,其包括给予所需患者有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,或包含其的药物组合物。

本公开还涉及一种治疗和/或预防肿瘤的方法,其包括给予所需患者有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐,或包含其的药物组合物。

本公开进一步涉及一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式、或其可药用盐或包含其

的药物组合物，其用作药物。所述药物可以用于治疗和/或预防过度增殖性疾病，特别是肿瘤。

本公开还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用作 ATR 激酶抑制剂。

本公开还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗 and/或预防过度增殖性疾病。

本公开进一步涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式、或其可药用盐，或包含其的药物组合物，其用于治疗肿瘤。

本公开中所述的肿瘤选自黑色素瘤、脑瘤、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结肠直肠癌、肺癌、肾癌、乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、皮肤癌、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、肉瘤、骨癌、子宫癌、子宫内膜癌、头颈肿瘤、多发性骨髓瘤、B-细胞淋巴瘤、真性红细胞增多症、白血病、甲状腺肿瘤、膀胱癌和胆囊癌。

可将活性化合物制成适合于通过任何适当途径给药的形式，活性化合物优选是以单位剂量的方式，或者是以患者可以以单剂自我给药的方式。本公开化合物或组合物的单位剂量的表达方式可以是片剂、胶囊、扁囊剂、瓶装药水、药粉、颗粒剂、锭剂、栓剂、再生药粉或液体制剂。

本公开治疗方法中所用化合物或组合物的剂量通常将随疾病的严重性、患者的体重和化合物的相对功效而改变。不过，作为一般性指导，合适的单位剂量可以是 0.1~1000mg。

本公开的药物组合物除活性化合物外，可含有一种或多种辅料，所述辅料选自以下成分：填充剂(稀释剂)、粘合剂、润湿剂、崩解剂或赋形剂等。根据给药方法的不同，组合物可含有 0.1 至 99 重量%的活性化合物。

含活性成分的药物组合物可以是适用于口服的形式，例如片剂、糖锭剂、锭剂、水或油混悬液、可分散粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊，或糖浆剂或酞剂。可按照本领域任何已知制备药用组合物的方法制备口服组合物，此类组合物可含有一种或多种选自以下的成分：甜味剂、矫味剂、着色剂和防腐剂，以提供悦目和可口的药用制剂。片剂含有活性成分和用于混合的适宜制备片剂的无毒的可药用的赋形剂。这些赋形剂可以是惰性赋形剂、造粒剂、崩解剂、粘合剂和润滑剂。这些片剂可以不包衣或可通过掩盖药物的味道或在胃肠道中延迟崩解和吸收，因而在较长时间内提供缓释作用的已知技术将其包衣。

也可用其中活性成分与惰性固体稀释剂或其中活性成分与水溶性载体或油溶媒混合的软明胶胶囊提供口服制剂。

水悬浮液含有活性物质和用于混合的适宜制备水悬浮液的赋形剂。此类赋形剂是悬浮剂、分散剂或湿润剂。水混悬液也可以含有一种或多种防腐剂、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂和一种或多种甜味剂。

油混悬液可通过使活性成分悬浮于植物油，或矿物油配制而成。油悬浮液可含有增稠剂。可加入上述的甜味剂和矫味剂，以提供可口的制剂。可通过加入抗氧化剂保存这些组合物。

通过加入水可使适用于制备水混悬的可分散粉末和颗粒提供活性成分和用于混合的分散剂或湿润剂、悬浮剂或一种或多种防腐剂。适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂可说明上述的例子。也可加入其他赋形剂例如甜味剂、矫味剂和着色剂。通过加入抗氧化剂例如抗坏血酸保存这些组合物。

本公开的药物组合物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是植物油，或矿物油或其混合物。适宜的乳化剂可以是天然产生的磷脂，乳剂也可以含有甜味剂、矫味剂、防腐剂和抗氧化剂。此类制剂也可含有缓和剂、防腐剂、着色剂和抗氧化剂。

本公开的药物组合物可以是无菌注射水溶液形式。可以使用的可接受的溶媒或溶剂有水、林格氏液和等渗氯化钠溶液。无菌注射制剂可以是其中活性成分溶于油相的无菌注射水包油微乳可通过局部大量注射，将注射液或微乳注入患者的血流中。或者，最好按可保持本公开化合物恒定循环浓度的方式给予溶液和微乳。为保持这种恒定浓度，可使用连续静脉内递药装置。这种装置的实例是 **Deltec CADD-PLUS. TM. 5400** 型静脉注射泵。

本公开的药物组合物可以是用于肌内和皮下给药的无菌注射水或油混悬液的形式。可按已知技术，用上述那些适宜的分散剂或湿润剂和悬浮剂配制该混悬液。无菌注射制剂也可以是在肠胃外可接受的无毒稀释剂或溶剂中制备的无菌注射溶液或混悬液。此外，可方便地用无菌固定油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可使用任何调和固定油。此外，脂肪酸也可以制备注射剂。

可按用于直肠给药的栓剂形式给予本公开化合物。可通过将药物与在普通温度下为固体但在直肠中为液体，因而在直肠中会溶化而释放药物的适宜的无刺激性赋形剂混合来制备这些药物组合物。

如本领域技术人员所熟知的，药物的给药剂量依赖于多种因素，包括但并非限定于以下因素：所用具体化合物的活性、患者的年龄、患者的体重、患者的健康状况、患者的行为、患者的饮食、给药时间、给药方式、排泄的速率、药物的组合等；另外，最佳的治疗方式如治疗的模式、通式化合物(I)的日用量或可药用的盐的种类可以根据传统的治疗方案来验证。

发明的详细说明

除非有相反陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

术语“烷基”指饱和脂肪族烃基团，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链

基团，优选含有 1 至 12 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子的烷基，更优选为含有 1 至 6 个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各种支链异构体等。更优选的是含有 1 至 6 个碳原子的低级烷基，非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自 H 原子、D 原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“亚烷基”指饱和的直链或支链脂肪族烃基，其具有 2 个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，其为包含 1 至 20 个碳原子的直链或支链基团，优选含有 1 至 12 个(例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 和 12 个)碳原子，更优选含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基。亚烷基的非限制性实例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、1,1-亚乙基(-CH(CH₃)-)、1,2-亚乙基(-CH₂CH₂-)、1,1-亚丙基(-CH(CH₂CH₃)-)、1,2-亚丙基(-CH₂CH(CH₃)-)、1,3-亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、1,4-亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)等。亚烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、硫醇、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基和氧代基中的一个或多个取代基所取代。

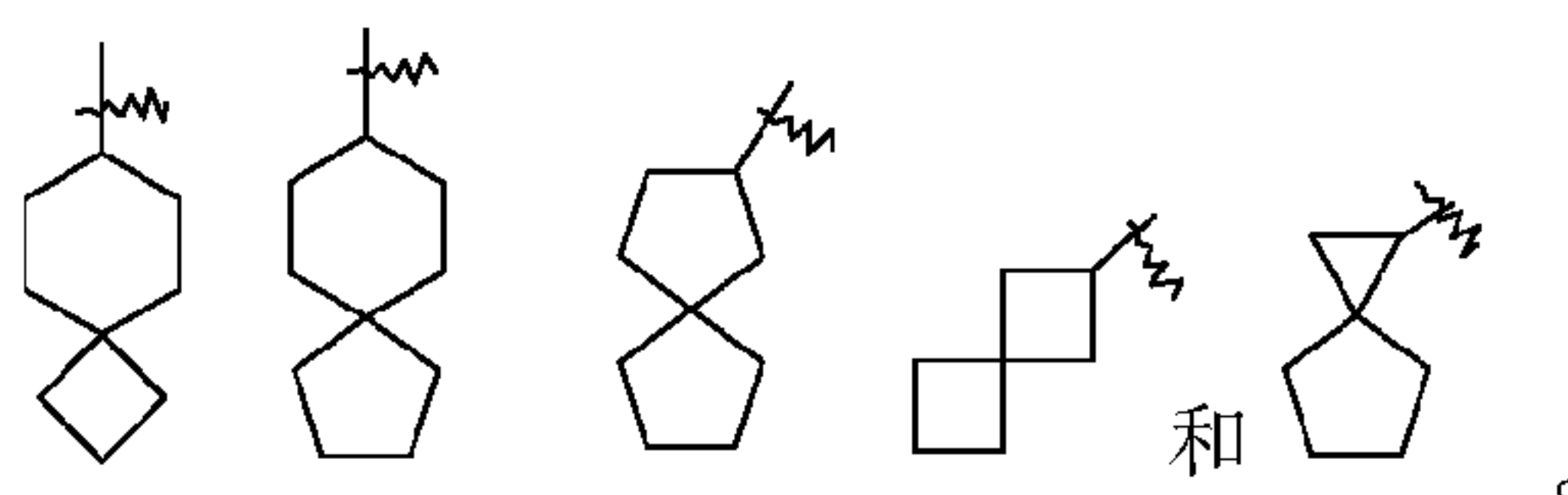
术语“烯基”指分子中含有至少一个碳碳双键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。烯基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取

代基所取代。

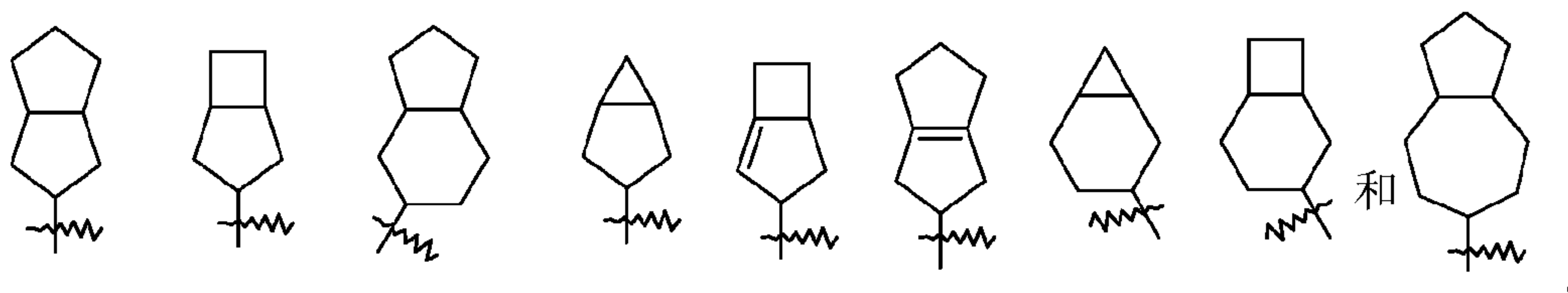
术语“炔基”指分子中含有至少一个碳碳三键的烷基化合物，其中烷基的定义如上所述。炔基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自氢原子、烷基、烷氧基、卤素、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，环烷基环包含3至20个碳原子，优选包含3至12个碳原子，更优选包含3至8(例如3、4、5、6、7或8)个碳原子，更优选包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等；多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

术语“螺环烷基”指5至20元的单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括：

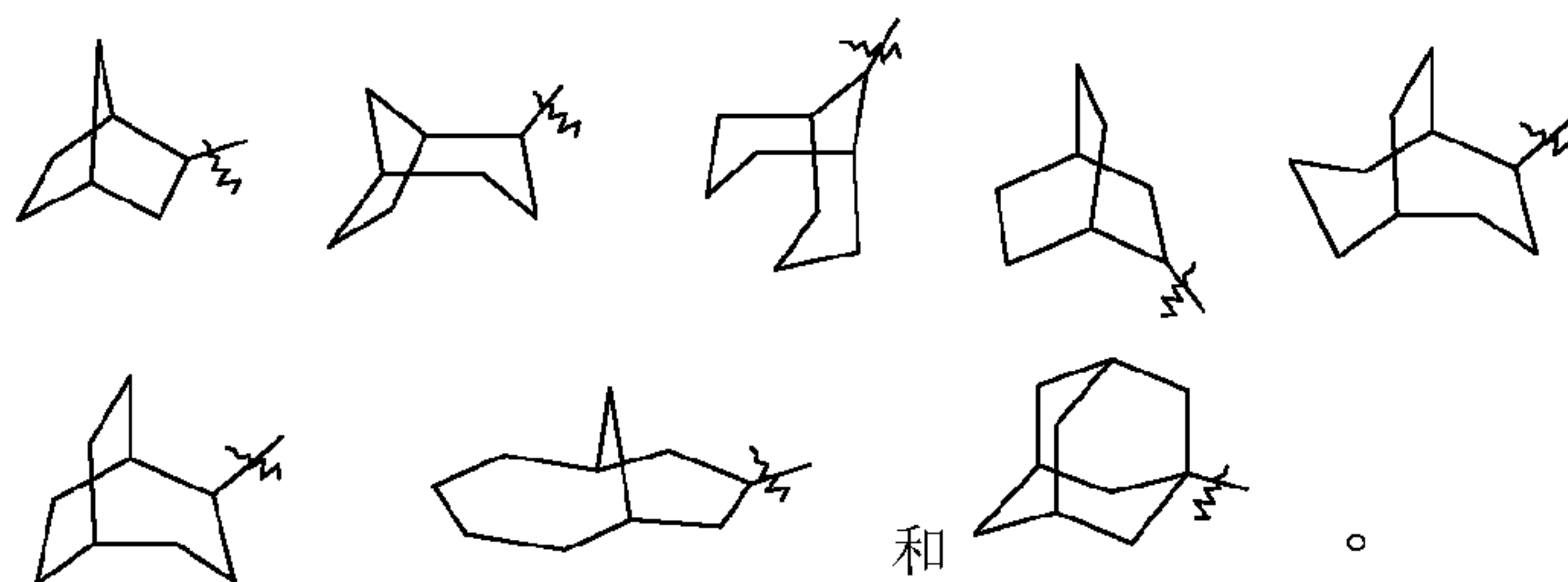


术语“稠环烷基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为3元/4元、3元/5元、3元/6元、4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/4元、5元/5元、5元/6元、6元/3元、6元/4元、6元/5元和6元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实例包括：



术语“桥环烷基”指5至20元，任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元(例如7、8、9或10元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环

桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实例包括：

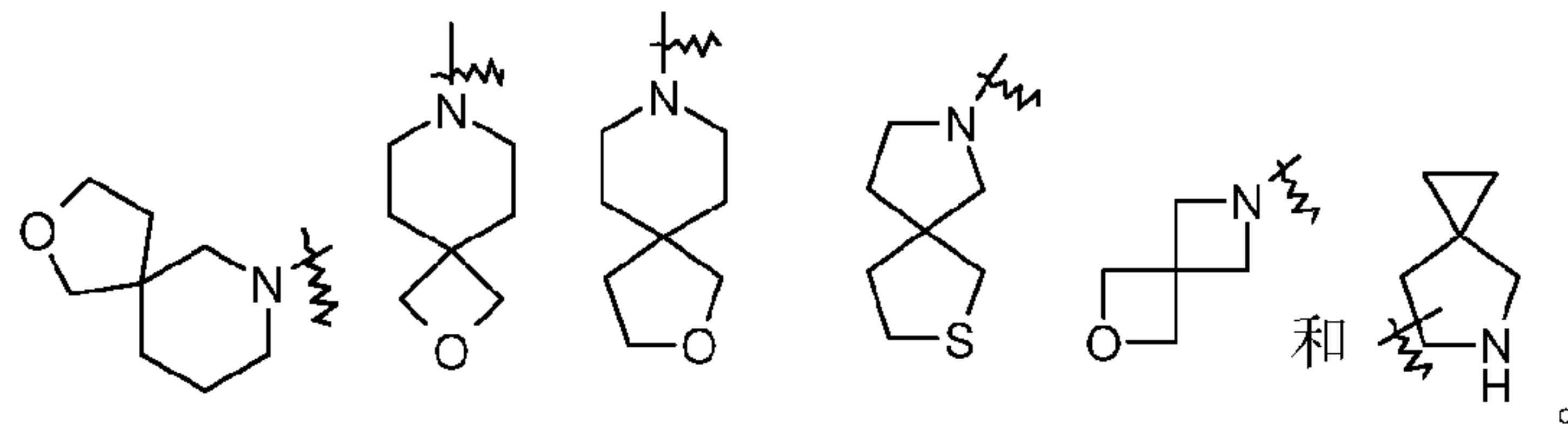


所述环烷基环包括如上所述的环烷基(包括单环、螺环、稠环和桥环)稠合于芳基、杂芳基或杂环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为环烷基，非限制性实例包括茛满基、四氢萘基、苯基并环戊基和苯并环庚烷基等；优选苯基并环戊基和四氢萘基。

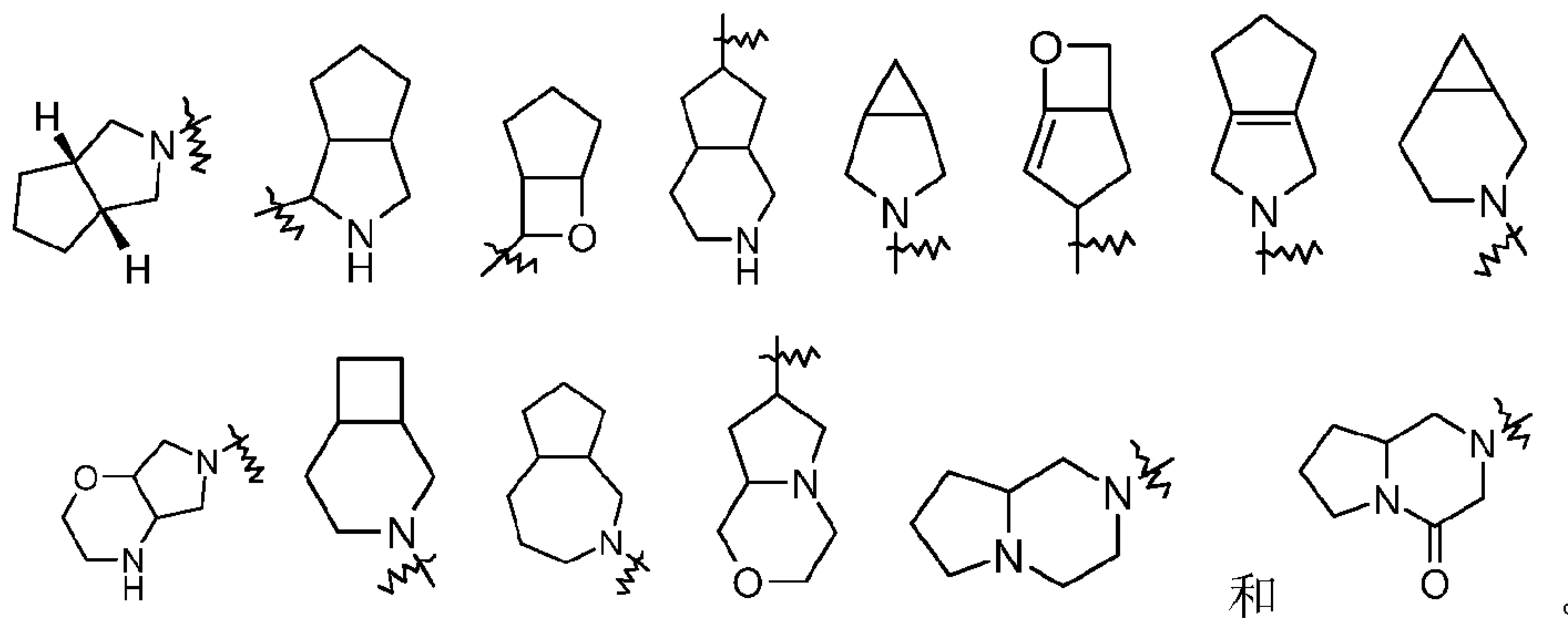
环烷基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“烷氧基”指-O-(烷基)和-O-(非取代的环烷基)，其中烷基的定义如上所述。烷氧基的非限制性实例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基。烷氧基可以是任选取代的或非取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，其独立地选自H原子、D原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。术语“杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其包含3至20个环原子，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、S、S(O)和S(O)₂的杂原子，但不包括-O-O-、-O-S-或-S-S-的环部分，其余环原子为碳。优选包含3至12个环原子，其中1~4个(例如1、2、3和4个)是杂原子；更优选包含3至8(例如3、4、5、6、7或8)个环原子，其中1-3(例如1、2或3)是杂原子；更优选包含3至6个环原子，其中1-3个是杂原子；最优选包含5或6个环原子，其中1-3个是杂原子。单环杂环基的非限制性实例包括吡咯烷基、四氢吡喃基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

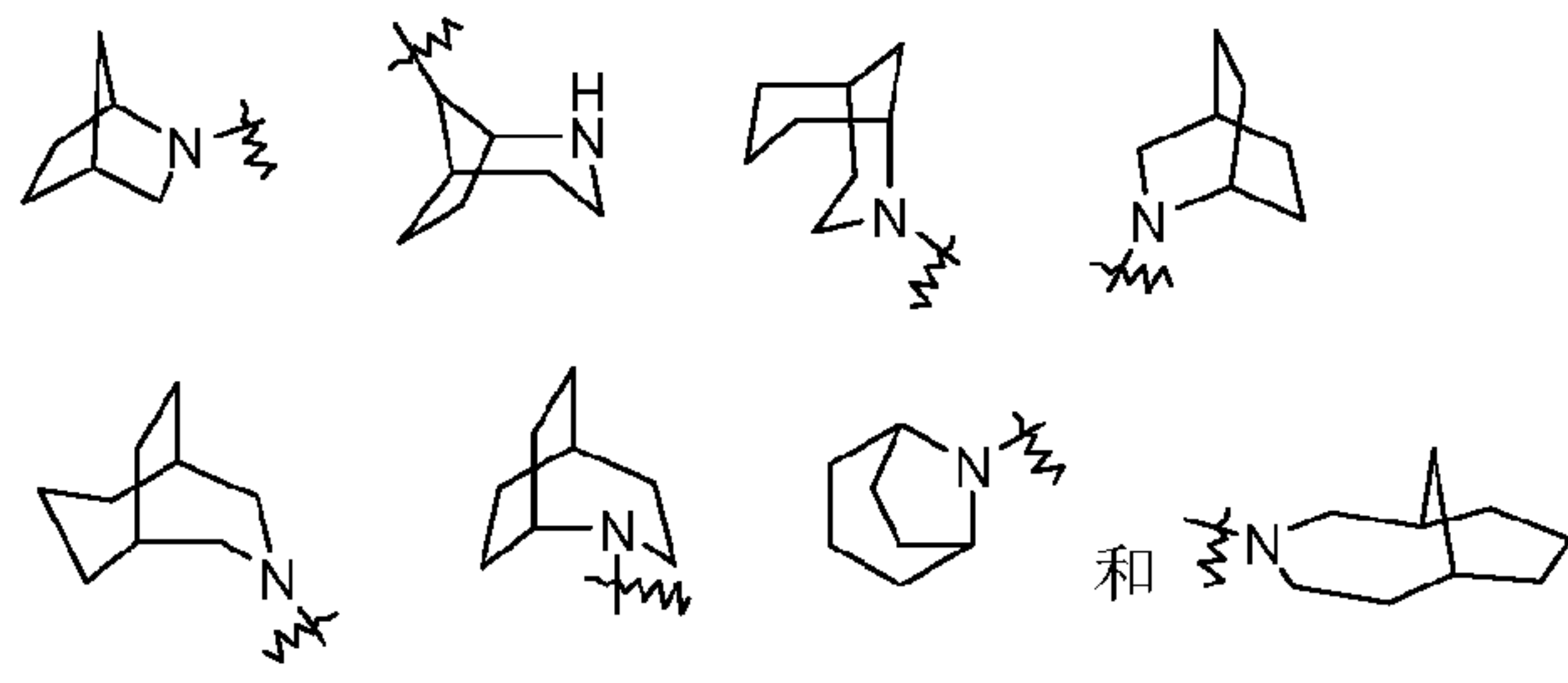
术语“螺杂环基”指5至20元的单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、S、S(O)和S(O)₂的杂原子，其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实例包括：



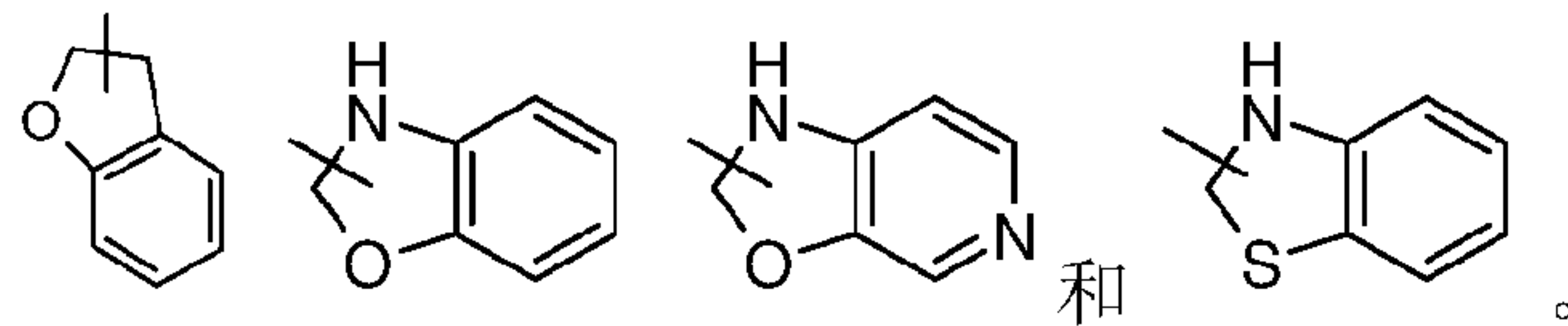
术语“稠杂环基”指 5 至 20 元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、S、S(O)和 S(O)₂ 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 3 元/4 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/4 元、5 元/5 元、5 元/6 元、6 元/3 元、6 元/4 元、6 元/5 元和 6 元/6 元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实例包括：



术语“桥杂环基”指 5 至 14 元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，其可以含有一个或多个双键，其中一个或多个环原子为选自氮、氧、S、S(O)和 S(O)₂ 的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更优选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实例包括：

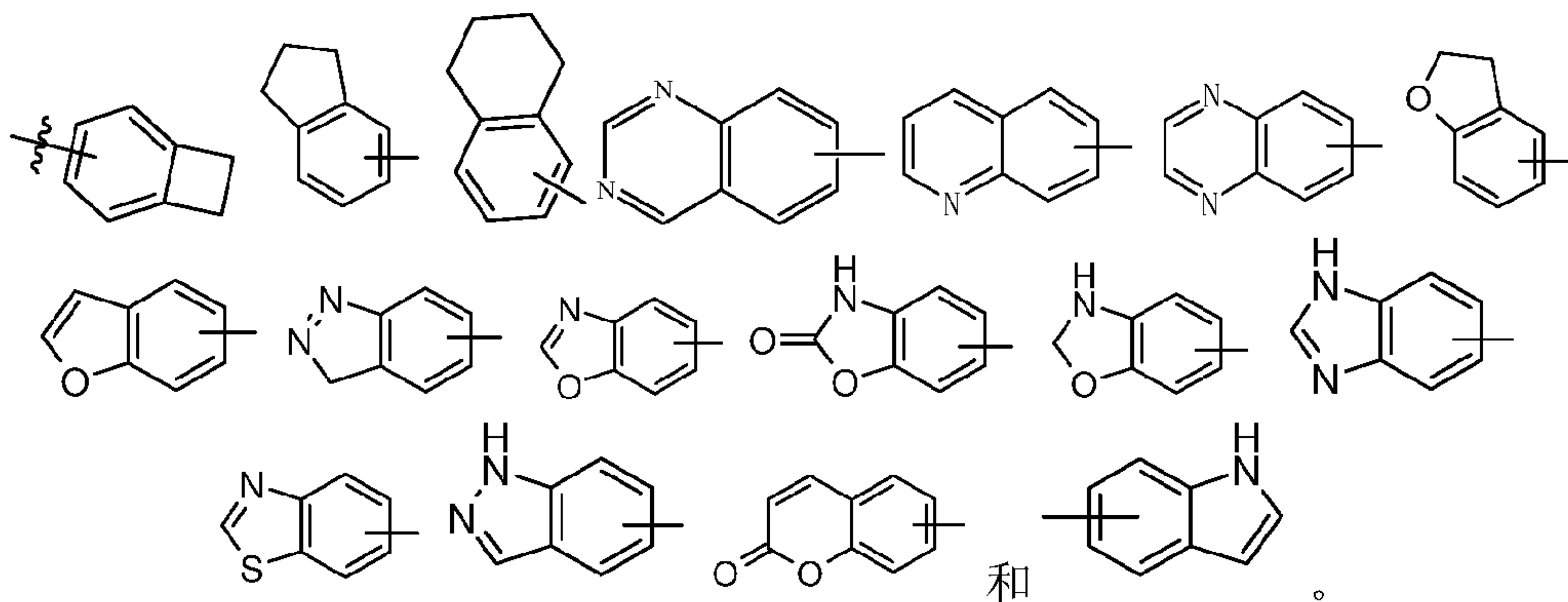


所述杂环基环包括如上所述的杂环基(包括单环、螺杂环、稠杂环和桥杂环)稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，其非限制性实例包括：



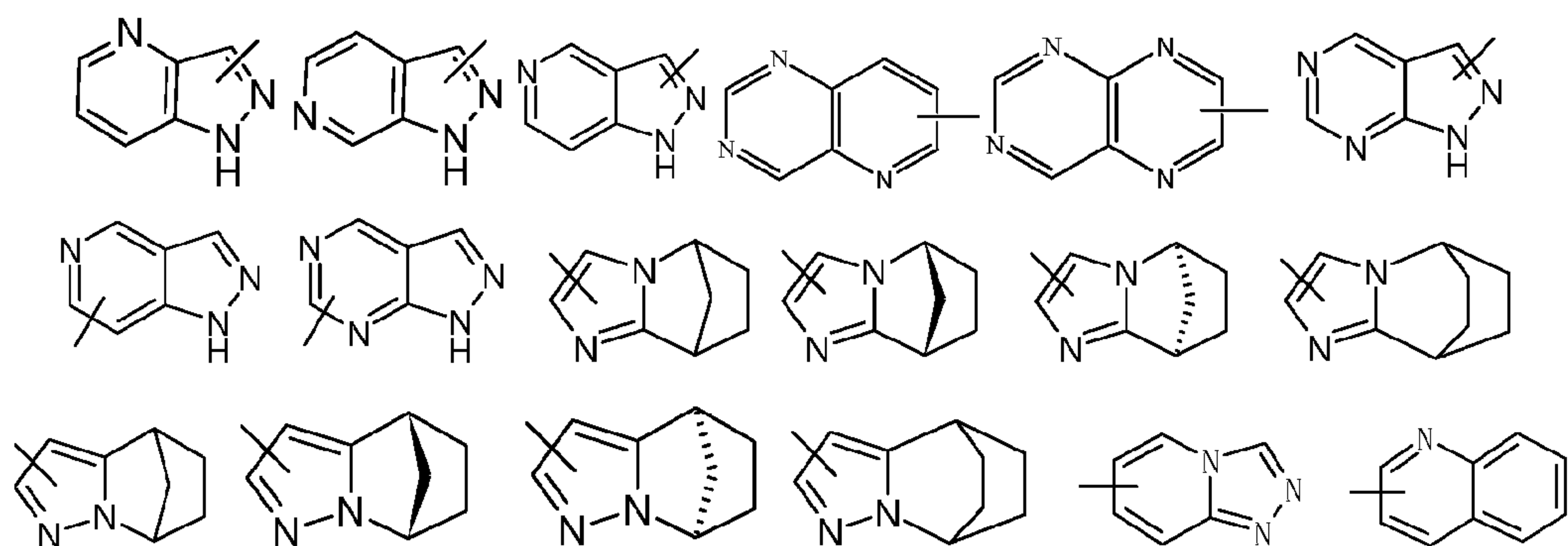
杂环基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

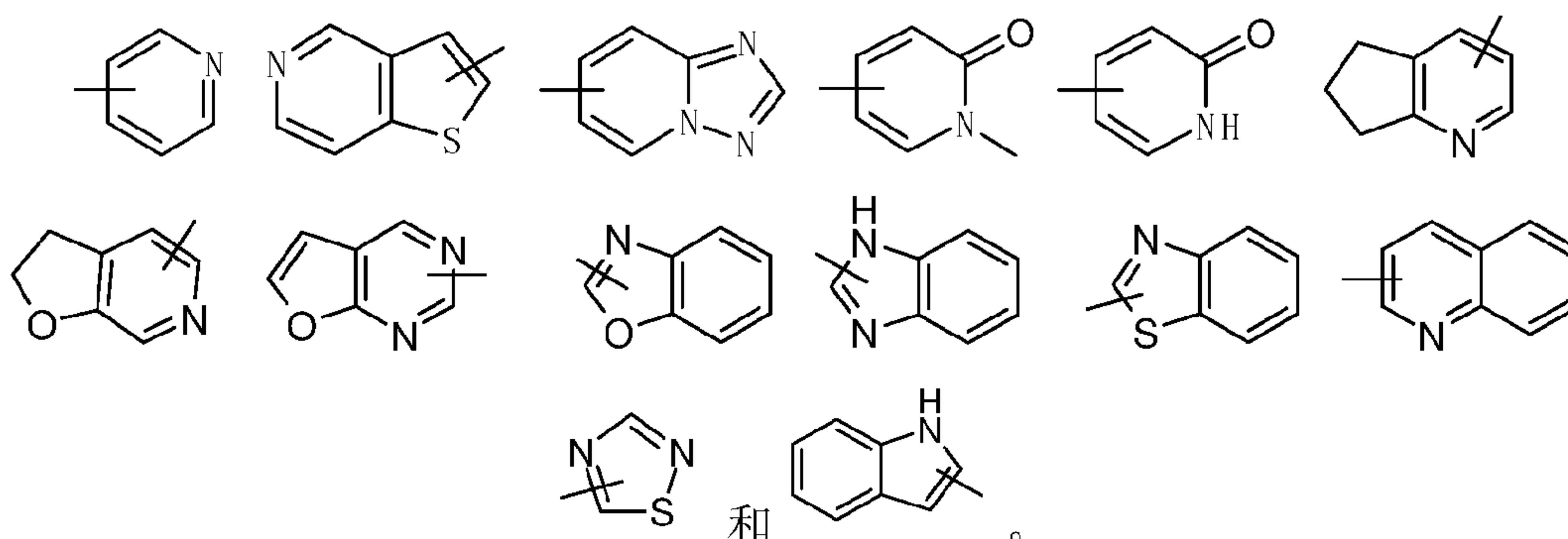
术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(稠合多环是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元，例如苯基和萘基。所述芳基环包括如上所述的芳基环稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为芳基环，其非限制性实例包括：



芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

术语“杂芳基”指包含1至4个(例如1、2、3和4个)杂原子、5至14个环原子的杂芳族体系，其中杂原子选自氧、硫和氮。杂芳基优选为5至10元(例如5、6、7、8、9和10)，更优选为5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、咪唑基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基等。所述杂芳基环包括如上述的杂芳基稠合于芳基、杂环基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环，其非限制性实例包括：





杂芳基可以是取代的或非取代的，当被取代时，取代基可以在任何可使用的连接点上被取代，所述取代基优选独立地任选自氢原子、卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

上述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基具有 1 个从母体环原子上除去一个氢原子所衍生的残基，或 2 个从母体的相同或两个不同的环原子上除去两个氢原子所衍生的残基，即“二价环烷基”、“二价杂环基”、“亚芳基”、“亚杂芳基”。

术语“氨基保护基”是为了使分子其它部位进行反应时氨基保持不变，用易于脱去的基团对氨基进行保护。非限制性实施例包含四氢吡喃基、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基等。这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。所述氨基保护基优选为四氢吡喃基。

术语“环烷基氧基”指环烷基-O-，其中环烷基如上所定义。

术语“卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代，其中烷基如上所定义。

术语“氘代烷基”指烷基被一个或多个氘原子取代，其中烷基如上所定义。

术语“羟基”指-OH 基团。

术语“羟烷基”指被羟基取代的烷基，其中烷基如上所定义。

术语“卤素”指氟、氯、溴或碘。

术语“氨基”指-NH₂。

术语“氰基”指-CN。

术语“硝基”指-NO₂。

术语“羰基”指 C=O。

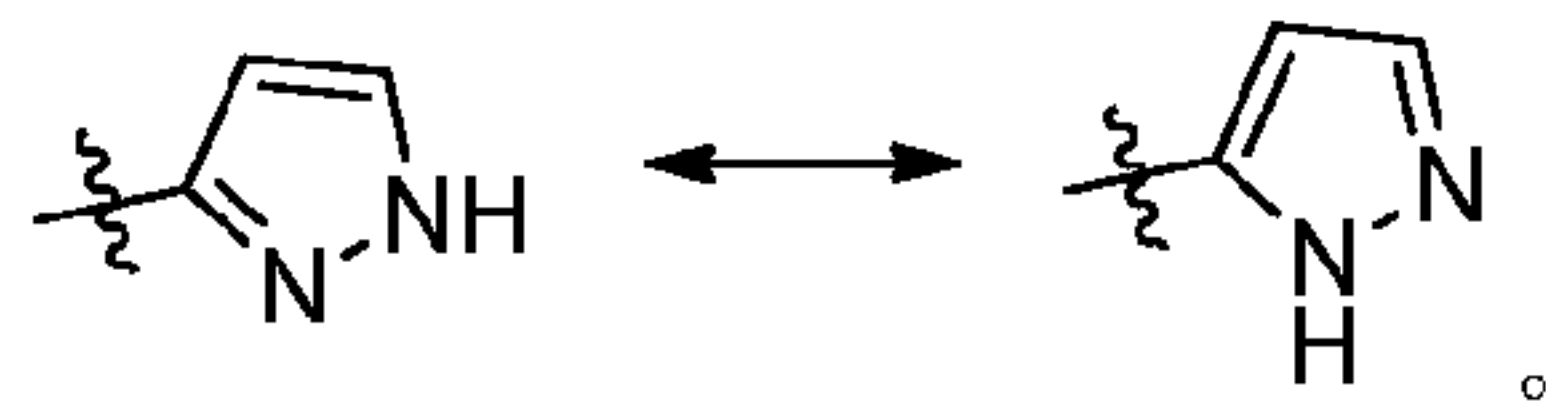
术语“羧基”指-C(O)OH。

术语“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(环烷基)，其中烷基、环烷基如上所定义。

THP 为四氢吡喃基。

本公开化合物可以作为互变异构体存在。出于本公开的目的，对式(I)的化合物的提及是指对该化合物本身，或其任何一种互变异构体本身，或两种或更多种互变异构体的混合物的提及。例如提及吡啶基时，应理解为包括如下两种结构中

的任何一种或两种互变异构体的混合物，



本公开的化合物包含其同位素衍生物。术语“同位素衍生物”指结构不同仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本公开的结构，用“氘”或“氚”代替氢，或者用¹⁸F-氟标记（¹⁸F同位素）代替氟，或者用¹¹C-、¹³C-或者¹⁴C-富集的碳（¹¹C-、¹³C-、或者¹⁴C-碳标记；¹¹C-、¹³C-或者¹⁴C-同位素）代替碳原子的化合物处于本公开的范围。这样的化合物可用作例如生物学测定中的分析工具或探针，或者可以用作疾病的体内诊断成像示踪剂，或者作为药理学、药动学或受体研究的示踪剂。本公开包含各种氘化形式的式(I)化合物。与碳原子连接的各个可用的氢原子可独立地被氘原子替换。本领域技术人员能够参考相关文献合成氘化形式的式(I)化合物。在制备氘代形式的式(I)化合物时可使用市售的氘代起始物质，或它们可使用常规技术采用氘代试剂合成，氘代试剂包括但不限于氘代硼烷、三氘代硼烷四氢呋喃溶液、氘代氢化锂铝、氘代碘乙烷和氘代碘甲烷等。

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

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

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

“可药用盐”是指本公开化合物的盐，这类盐用于哺乳动物体内时具有安全性和有效性，且具有应有的生物活性。

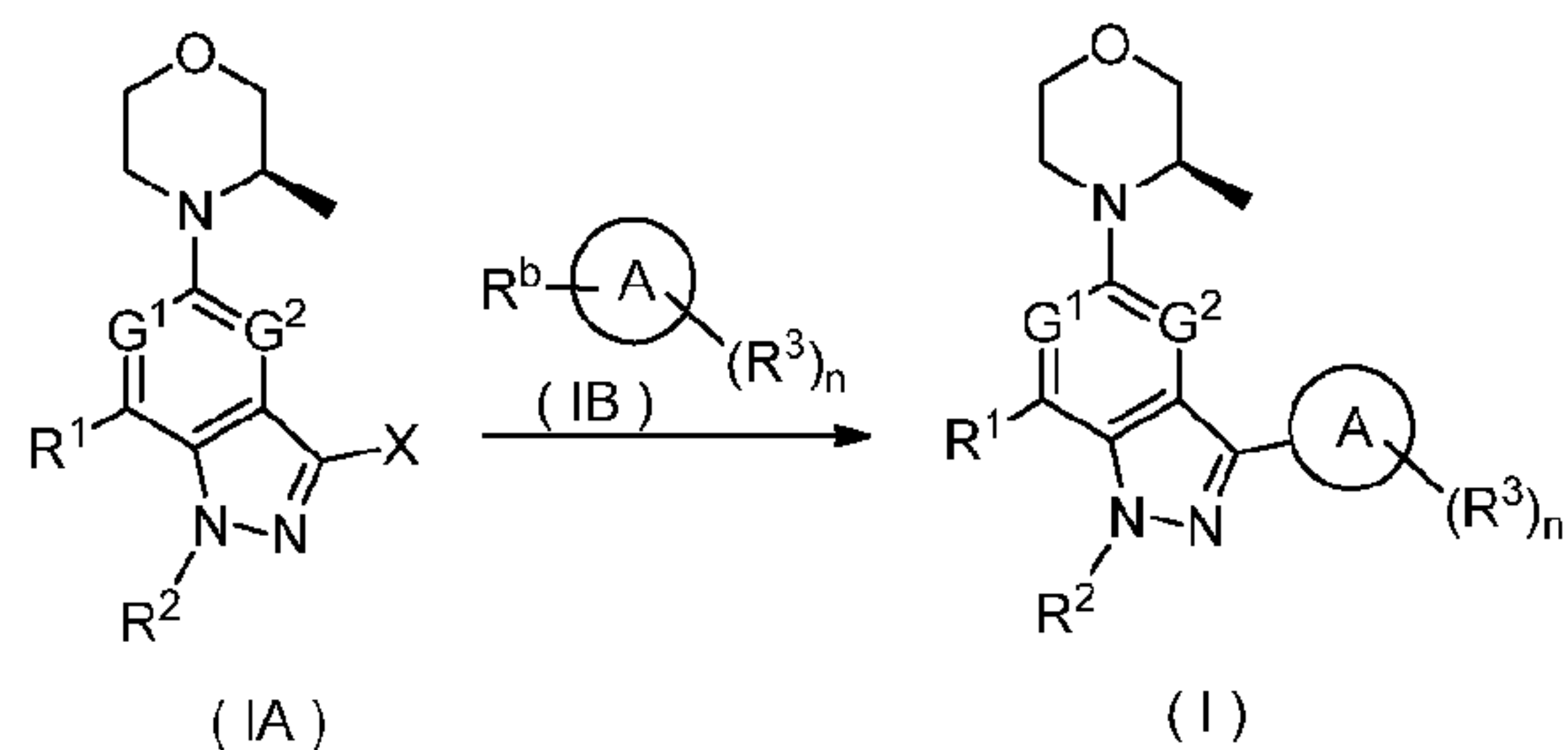
针对药物或药理学活性剂而言，术语“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。有效量的确定因人而异，取决于受体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

本公开化合物的合成方法

为了完成本公开的目的，本公开采用如下技术方案：

方案一

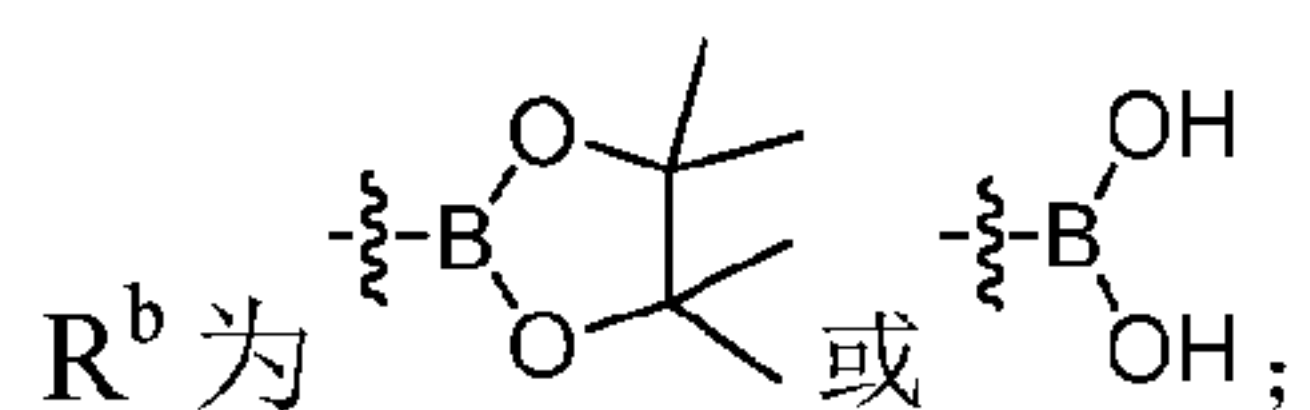
本公开通式(I)所示的化合物或其盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物,在碱性条件下,在催化剂存在下,发生偶联反应,得到通式(I)的化合物,

其中:

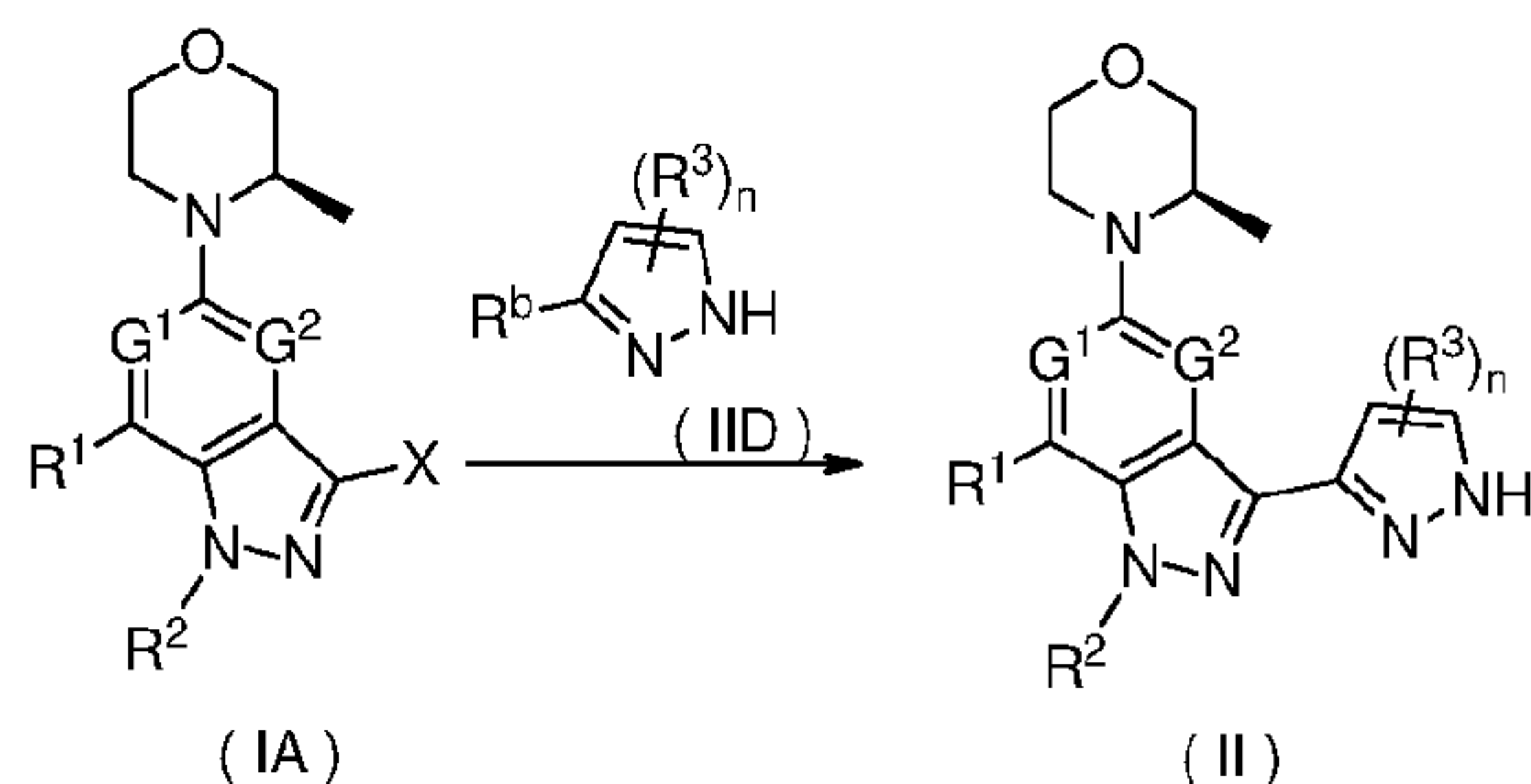
X为卤素;优选为Br;



环A、G¹、G²、R¹、R²、R³和n如通式(I)中所定义。

方案二

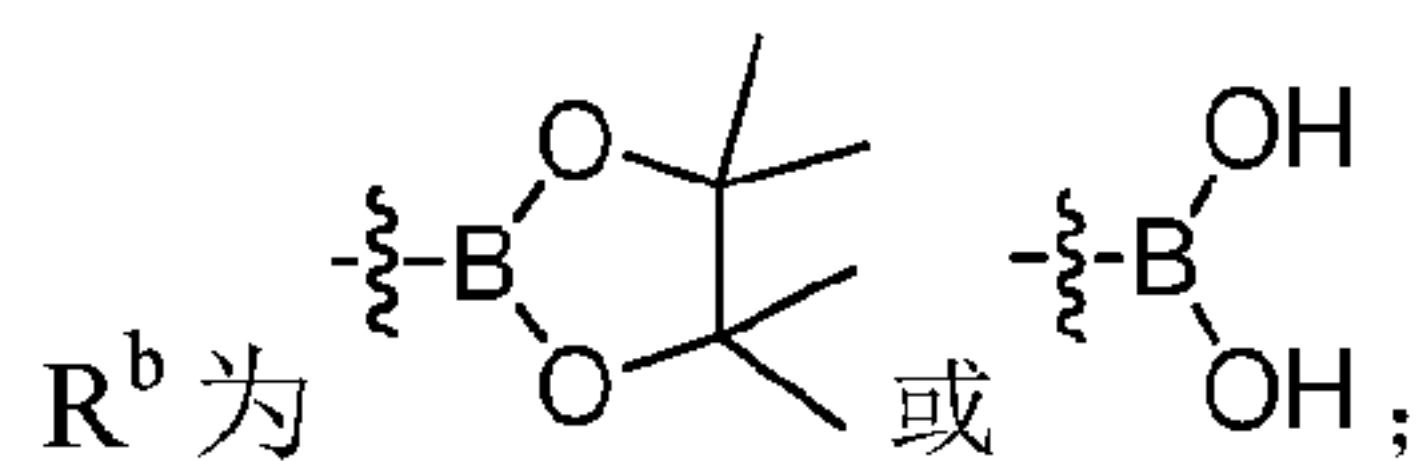
本公开通式(II)所示的化合物或其盐的制备方法,包括以下步骤:



通式(IA)的化合物和通式(IID)的化合物,在碱性条件下,在催化剂存在下,发生偶联反应,得到通式(II)的化合物,

其中:

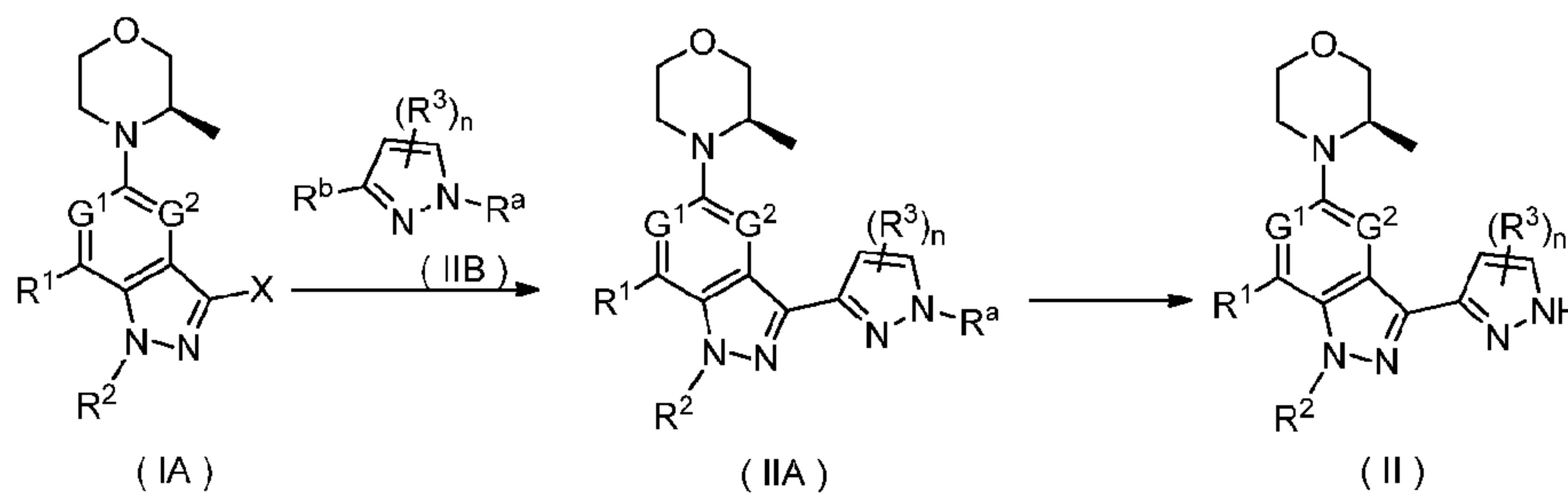
X为卤素;优选为Br;



G¹、G²、R¹、R²、R³和n如通式(II)中所定义。

方案三

本公开通式(II)所示的化合物或其盐的制备方法,包括以下步骤:

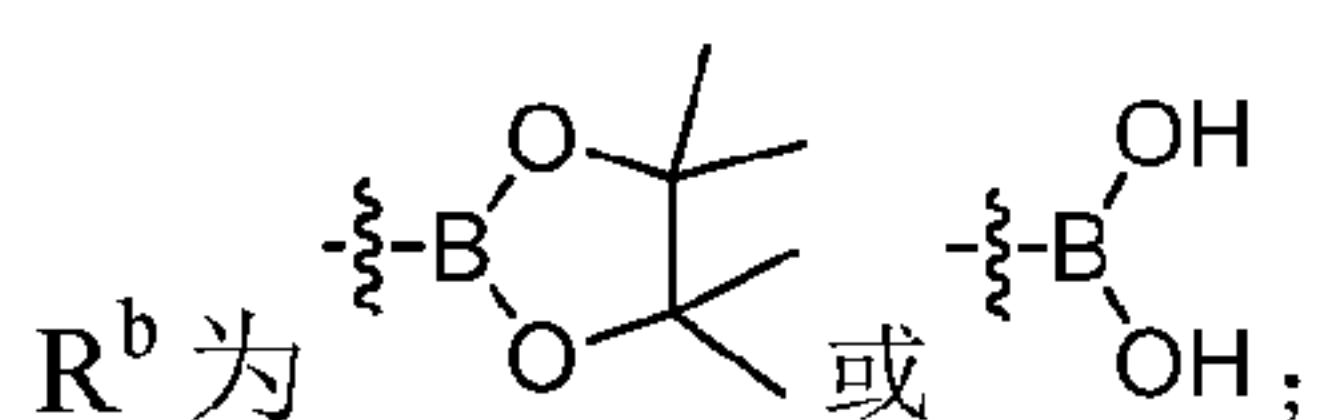


通式(IA)的化合物和通式(IIB)化合物, 在碱性条件下, 在催化剂存在下, 发生偶联反应, 得到通式(IIA)的化合物;

通式(IIA)的化合物在酸性条件下脱去氨基保护基, 得到通式(II)的化合物;

其中:

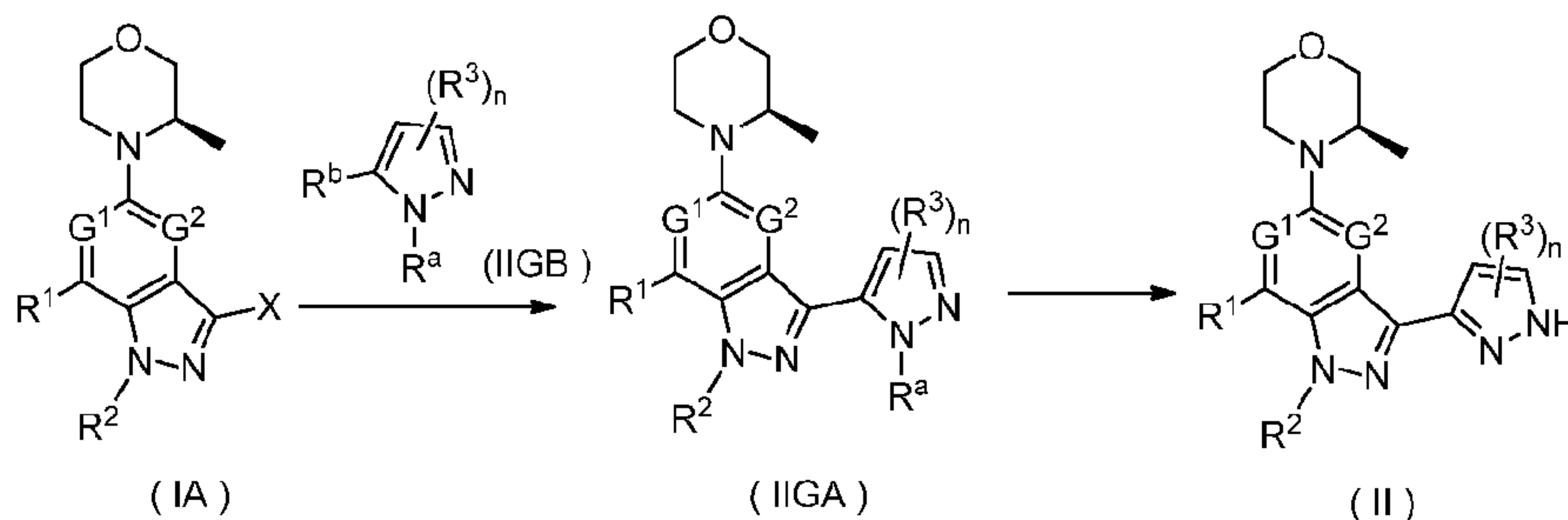
X 为卤素; 优选为 Br;



G¹、G²、R¹、R²、R³ 和 n 如通式(II)中所定义。

方案四

本公开通式(II)所示的化合物或其盐的制备方法, 包括以下步骤:

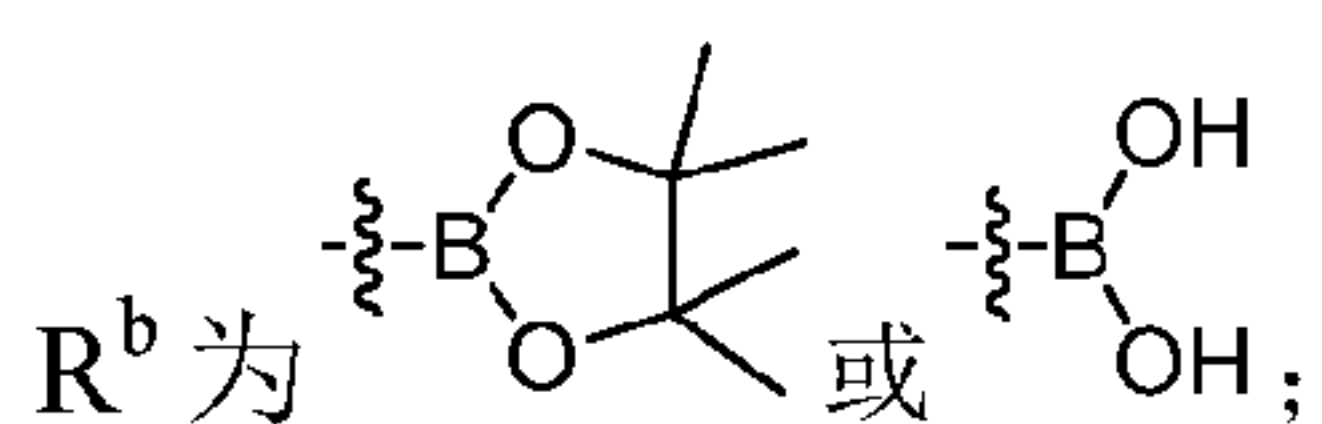


通式(IA)的化合物和通式(IIGB)化合物, 在碱性条件下, 在催化剂存在下, 发生偶联反应, 得到通式(IIGA)的化合物;

通式(IIGA)的化合物在酸性条件下脱去氨基保护基, 得到通式(II)的化合物;

其中:

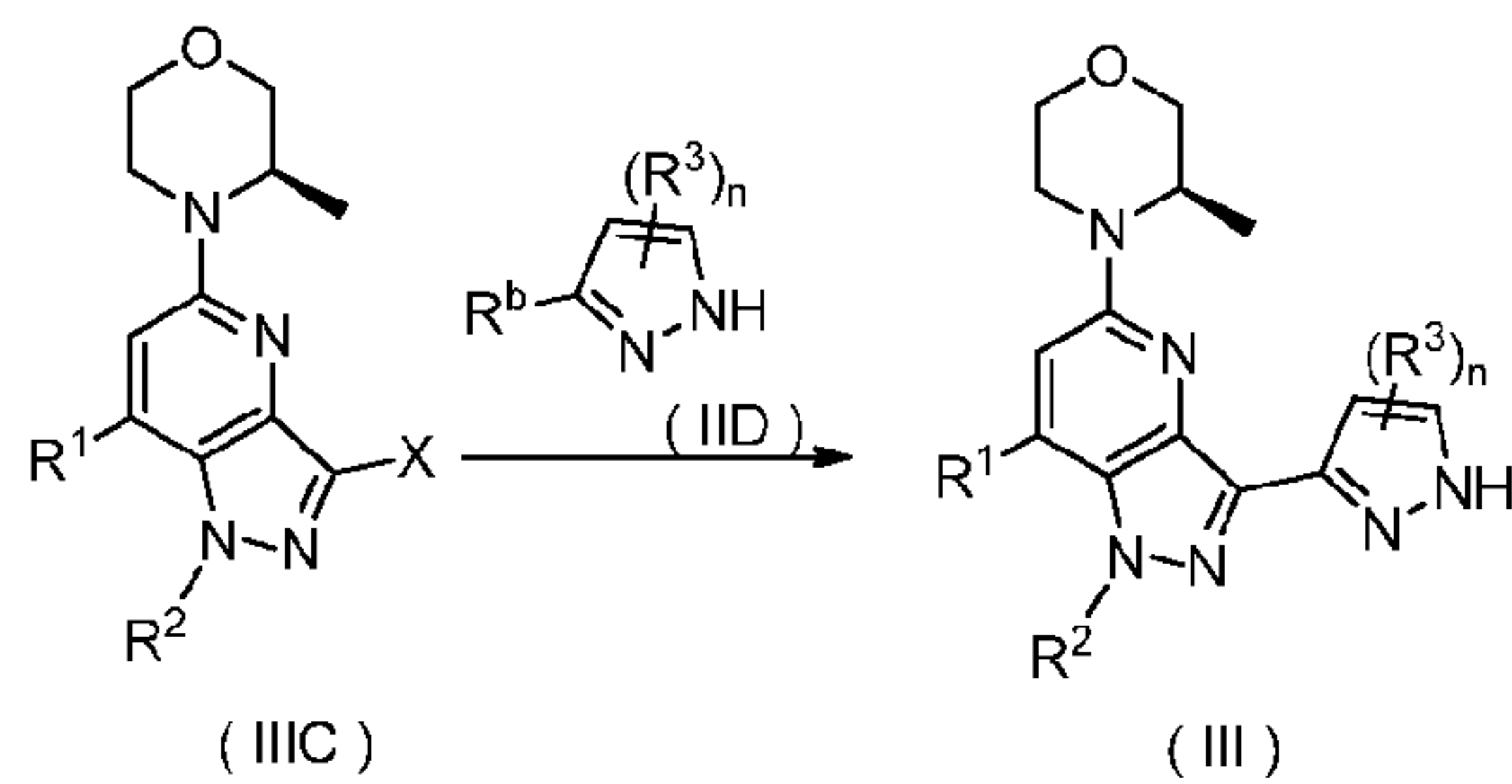
X 为卤素; 优选为 Br;



G¹、G²、R¹、R²、R³ 和 n 如通式(II)中所定义。

方案五

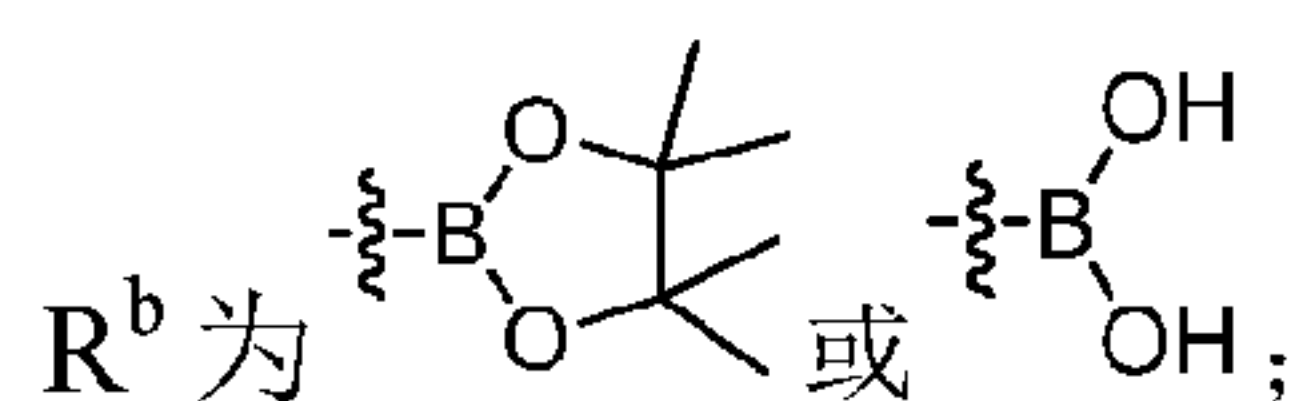
本公开通式(III)所示的化合物或其盐的制备方法, 包括以下步骤:



通式(IIIC)的化合物和通式(IID)化合物, 在碱性条件下, 在催化剂存在下, 发生偶联反应, 得到通式(III)的化合物,

其中:

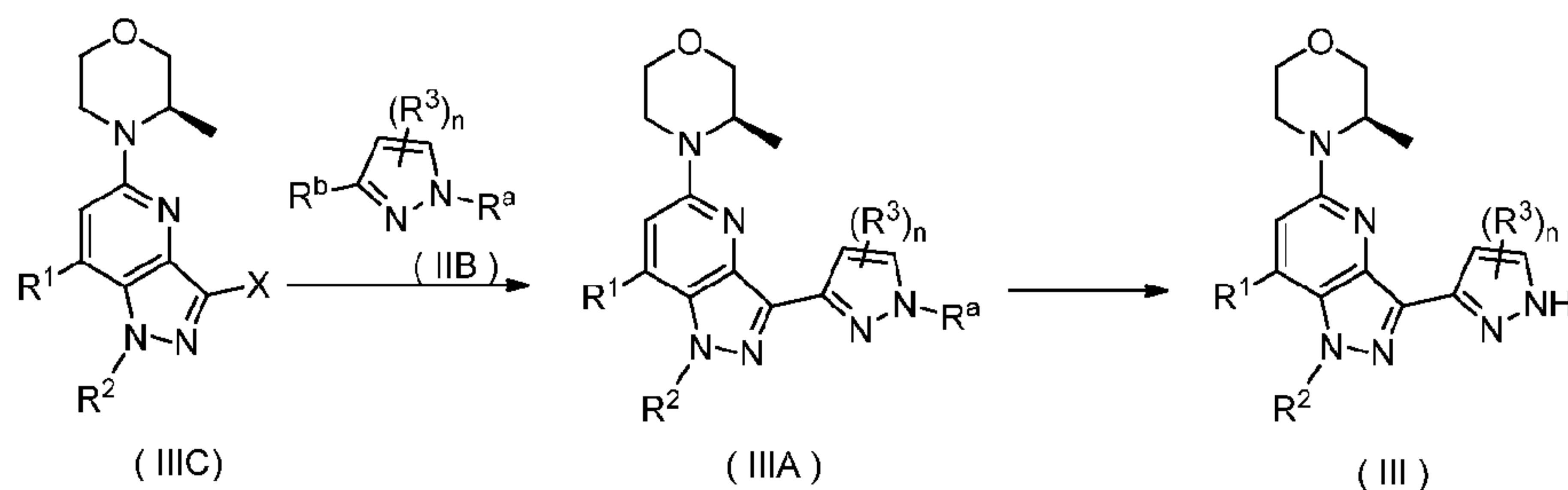
X 为卤素; 优选为 Br;



R¹、R²、R³ 和 n 如通式(III)中所定义。

方案六

本公开通式(III)所示的化合物或其盐的制备方法, 包括以下步骤:



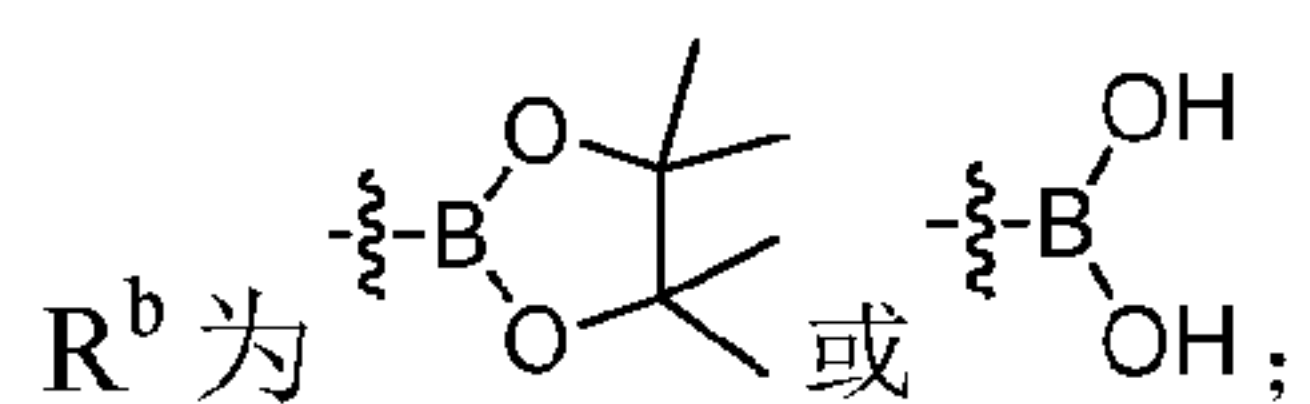
通式(IIIC)的化合物和通式(IIB)化合物, 在碱性条件下, 在催化剂存在下, 发生偶联反应, 得到通式(IIIA)的化合物;

通式(IIIA)的化合物, 在酸性条件下脱去氨基保护基, 得到通式(III)的化合物;

其中:

X 为卤素; 优选为 Br;

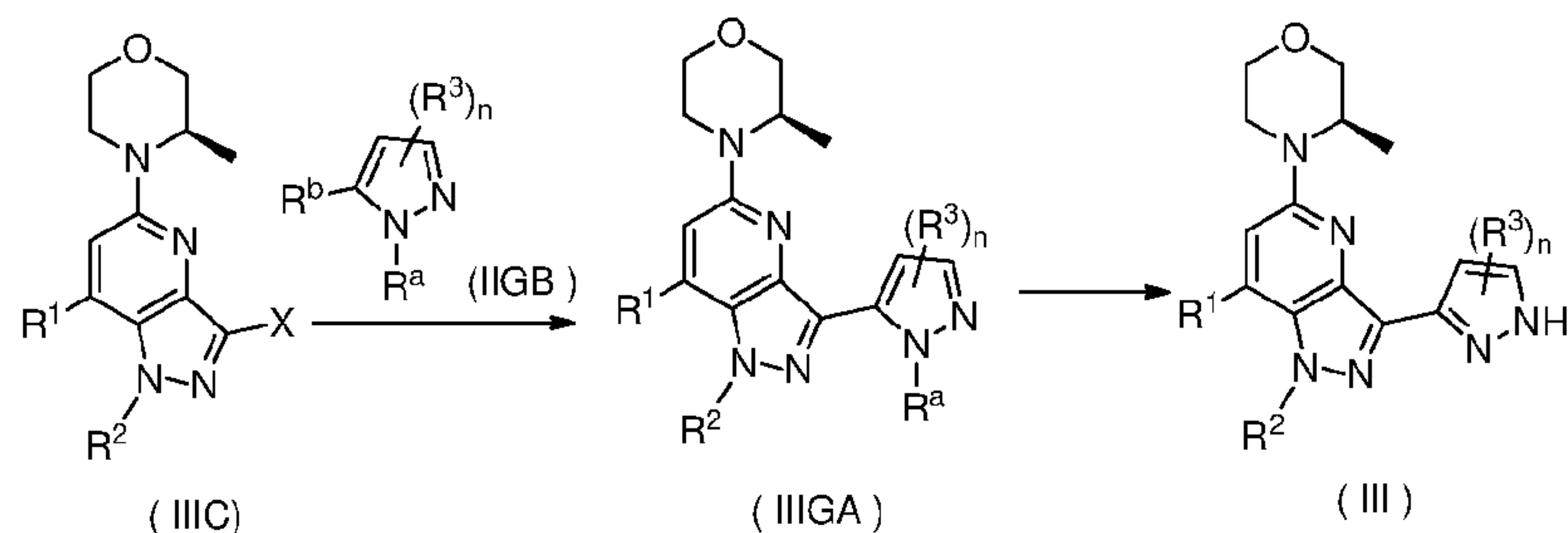
R^a 为氨基保护基;



R¹、R²、R³ 和 n 如通式(III)中所定义。

方案七

本公开通式(III)所示的化合物或其盐的制备方法, 包括以下步骤:



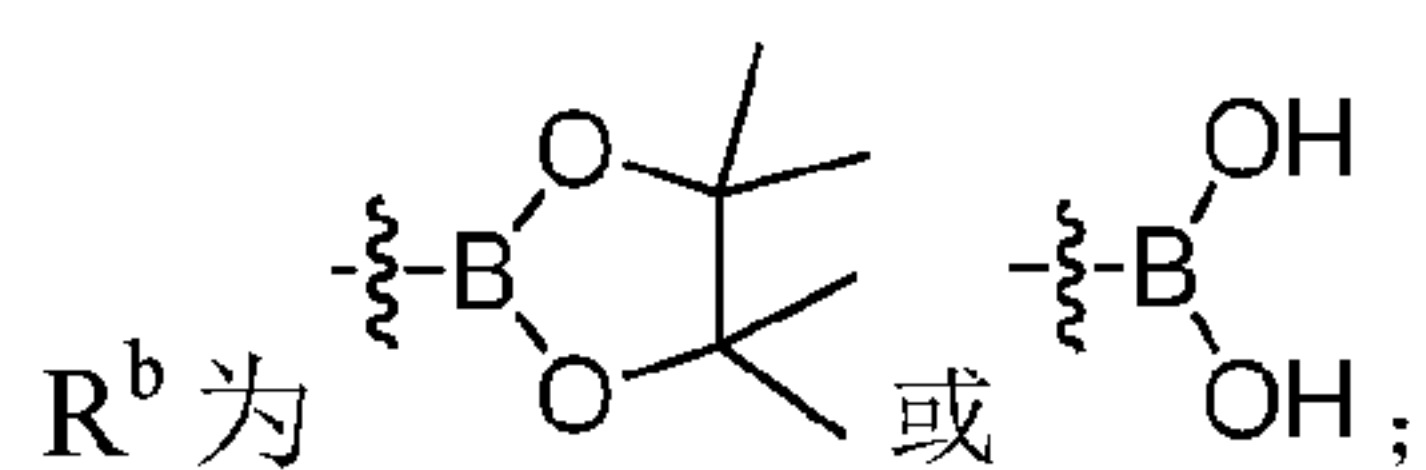
通式(IIC)的化合物和通式(IIGB)化合物, 在碱性条件下, 在催化剂存在下, 发生偶联反应, 得到通式(IIIGA)的化合物;

通式(IIIGA)的化合物, 在酸性条件下脱去氨基保护基, 得到通式(III)的化合物;

其中:

X 为卤素; 优选为 Br;

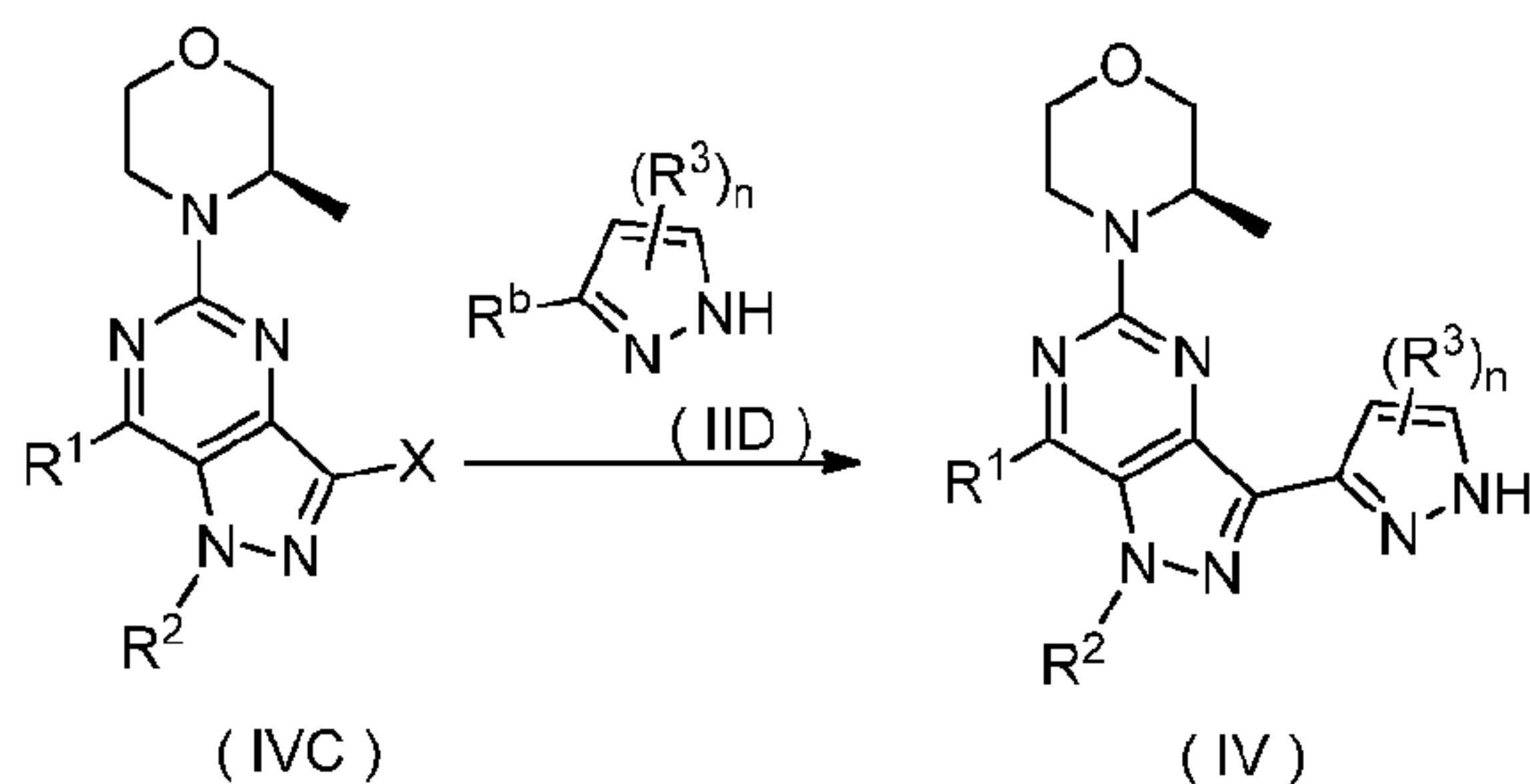
R^a 为氨基保护基;



R¹、R²、R³ 和 n 如通式(III)中所定义。

方案八

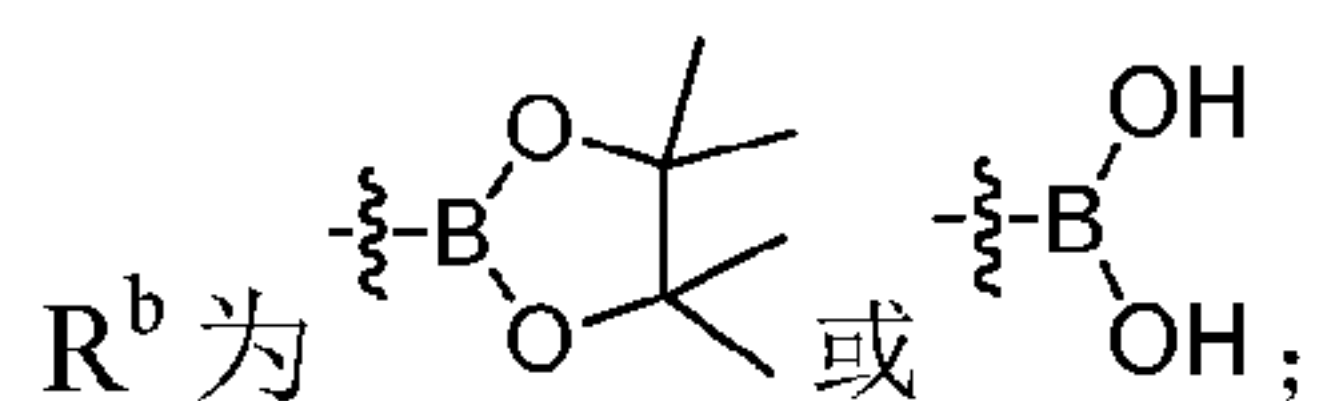
本公开通式(IV)所示的化合物或其盐的制备方法, 包括以下步骤:



通式(IVC)的化合物和通式(IID)化合物, 在碱性条件下, 在催化剂存在下, 发生偶联反应, 得到通式(IV)的化合物,

其中:

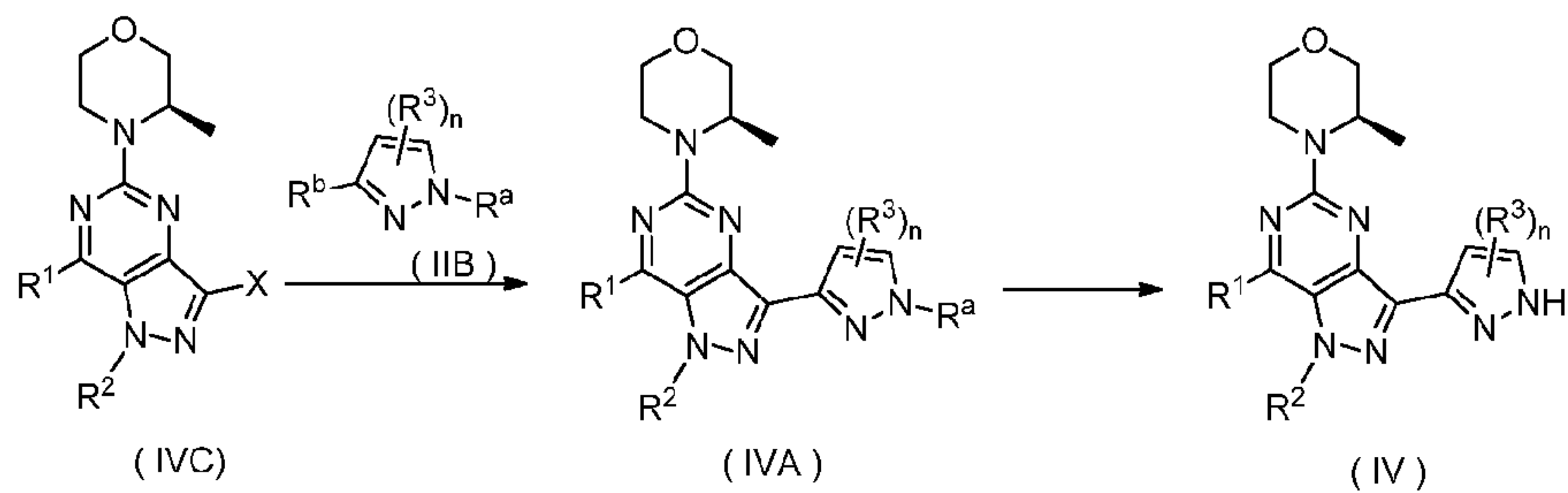
X 为卤素; 优选为 Br;



R¹、R²、R³ 和 n 如通式(IV)中所定义。

方案九

本公开通式(IV)所示的化合物或其盐的制备方法, 包括以下步骤:



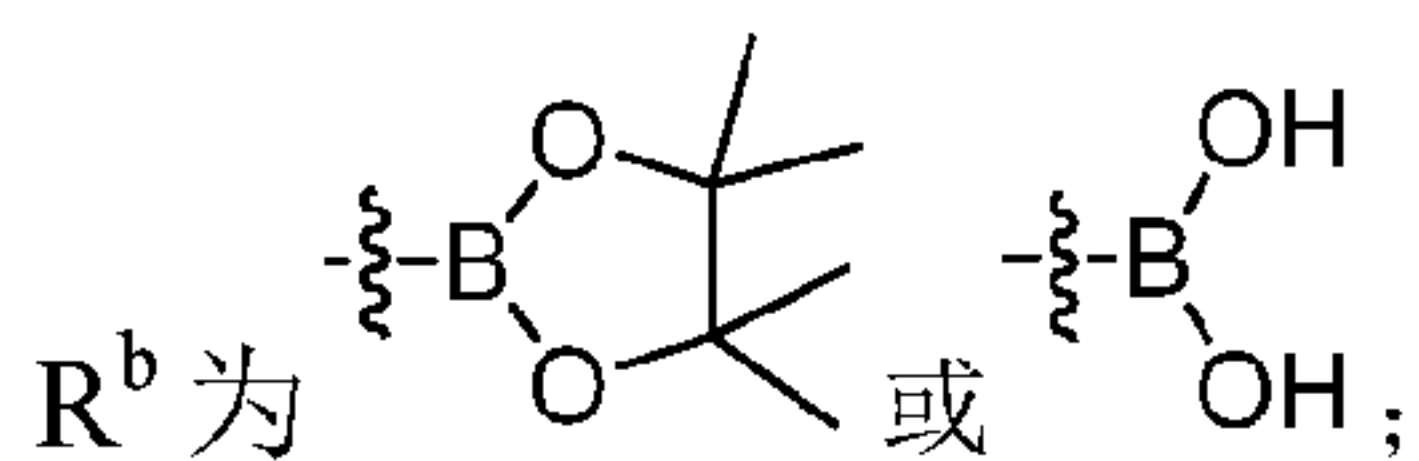
通式(IVC)的化合物和通式(IIB)化合物,在碱性条件下,在催化剂存在下,发生偶联反应,得到通式(IVA)的化合物;

通式(IVA)的化合物,在酸性条件下脱去氨基保护基,得到通式(IV)的化合物;

其中:

X为卤素;优选为Br;

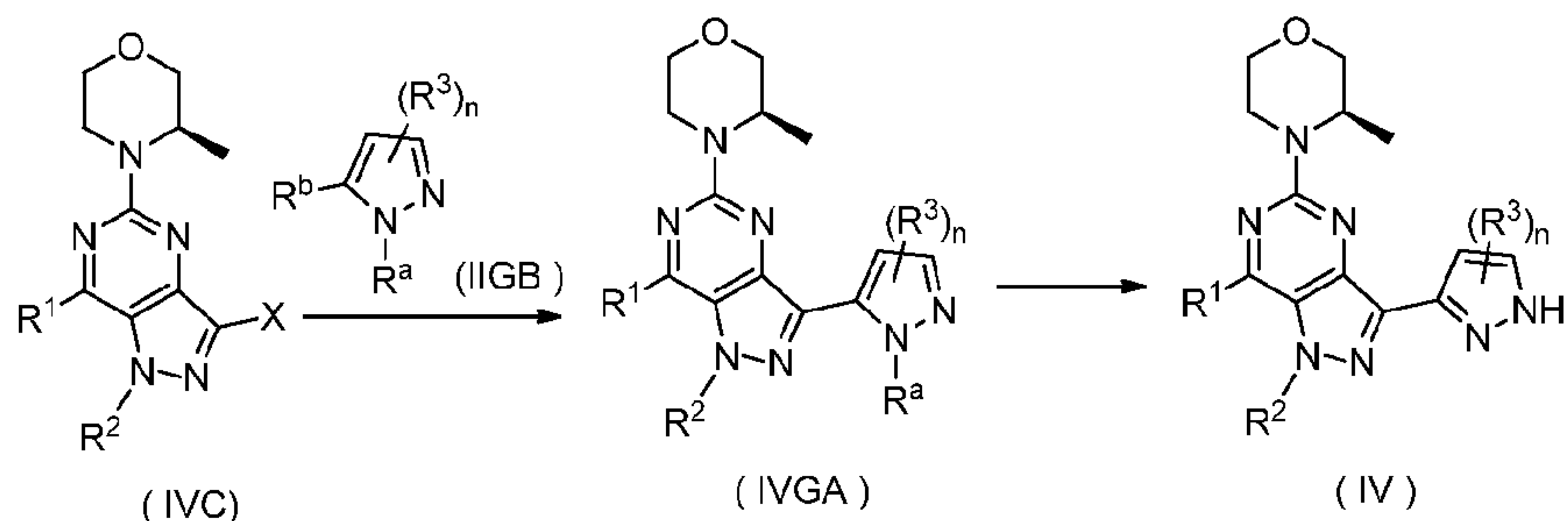
R^a为氨基保护基;



R¹、R²、R³和n如通式(IV)中所定义。

方案十

本公开通式(IV)所示的化合物或其盐的制备方法,包括以下步骤:



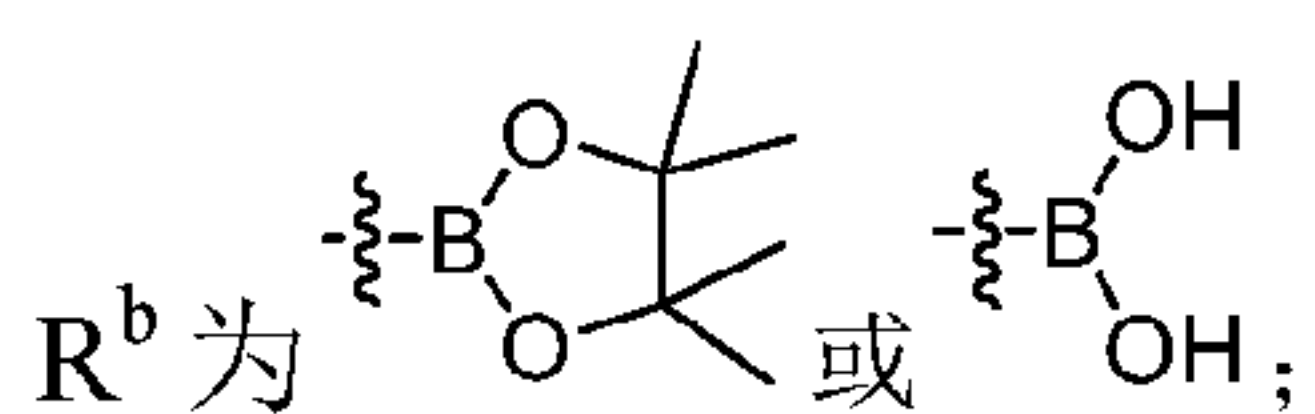
通式(IVC)的化合物和通式(IIGB)化合物,在碱性条件下,在催化剂存在下,发生偶联反应,得到通式(IVGA)的化合物;

通式(IVGA)的化合物,在酸性条件下脱去氨基保护基,得到通式(IV)的化合物;

其中:

X为卤素;优选为Br;

R^a为氨基保护基;



R¹、R²、R³和n如通式(IV)中所定义。

以上合成方案中提供碱性条件的试剂包括有机碱和无机碱类,所述的有机碱类包括但不限于三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、正丁基锂、二异丙基氨基锂、双三甲

基硅基氨基锂、醋酸钾、叔丁醇钠、叔丁醇钾和正丁醇钠，所述的无机碱类包括但不限于氯化钠、磷酸钾、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、氢氧化钠和氢氧化锂。

以上合成方案中所述的催化剂包括但不限于钨/碳、四三苯基磷钨、二氯化钨、醋酸钨、二(三苯基磷)二氯化钨(II)、双(二亚苄基丙酮)钨、氯(2-二环己基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钨、[1,1'-双(二苯基磷基)二茂铁]二氯化钨、1,1'-双(二苄基磷)二氯二茂铁钨或三(二亚苄基丙酮)二钨，优选为四三苯基磷钨或二(三苯基磷)二氯化钨(II)。

以上合成方案中提供酸性条件的试剂包括但不限于氯化氢、氯化氢的 1,4-二氧六环溶液、三氟乙酸、甲酸、乙酸、盐酸、硫酸、甲磺酸、硝酸、磷酸、对苯甲磺酸、Me₃SiCl、TMSOTf，优选为三氟乙酸。

以上合成方案中氨基保护基包括但不限于四氢吡喃基 (THP)、叔丁氧羰基、乙酰基、苄基、烯丙基和对甲氧苄基，这些基团可任选地被选自卤素、烷氧基或硝基中的 1-3 个取代基所取代。优选为四氢吡喃基。

上述反应优选在溶剂中进行，所用溶剂包括但不限于：乙二醇二甲醚、醋酸、甲醇、乙醇、正丁醇、甲苯、四氢呋喃、二氯甲烷、石油醚、乙酸乙酯、正己烷、二甲基亚砷、1,4-二氧六环、水或 N,N-二甲基甲酰胺。

具体实施方式

以下结合实施例进一步描述本公开，但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例

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

MS 的测定用 Agilent 1200 /1290 DAD- 6110/6120 Quadrupole MS 液质联用仪 (生产商: Agilent, MS 型号: 6110/6120 Quadrupole MS)、waters ACQuity UPLC-QD/SQD(生产商: waters, MS 型号: waters ACQuity Qda Detector/waters SQ Detector)、THERMO Ultimate 3000- Q Exactive (生产商: THERMO, MS 型号: THERMO Q Exactive)。

高效液相色谱法 (HPLC) 分析使用 Agilent HPLC 1200DAD、Agilent HPLC 1200VWD 和 Waters HPLC e2695-2489 高压液相色谱仪。

手性 HPLC 分析测定使用 Agilent 1260 DAD 高效液相色谱仪。

高效液相制备使用 Waters 2545-2767、Waters 2767-SQ Detecor2、Shimadzu LC-20AP 和 Gilson GX-281 制备型色谱仪。

手性制备使用 Shimadzu LC-20AP 制备型色谱仪。

CombiFlash 快速制备仪使用 CombiFlash Rf200 (TELEDYNE ISCO)。

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

硅胶柱色谱法一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

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

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

实施例中无特殊说明, 反应能够均在氩气氛或氮气氛下进行。

氩气氛或氮气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气或氮气气球。

氢气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氢气气球。

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

氢化反应通常抽真空, 充入氢气, 反复操作 3 次。

微波反应使用 CEM Discover-S 908860 型微波反应器。

实施例中无特殊说明, 溶液是指水溶液。

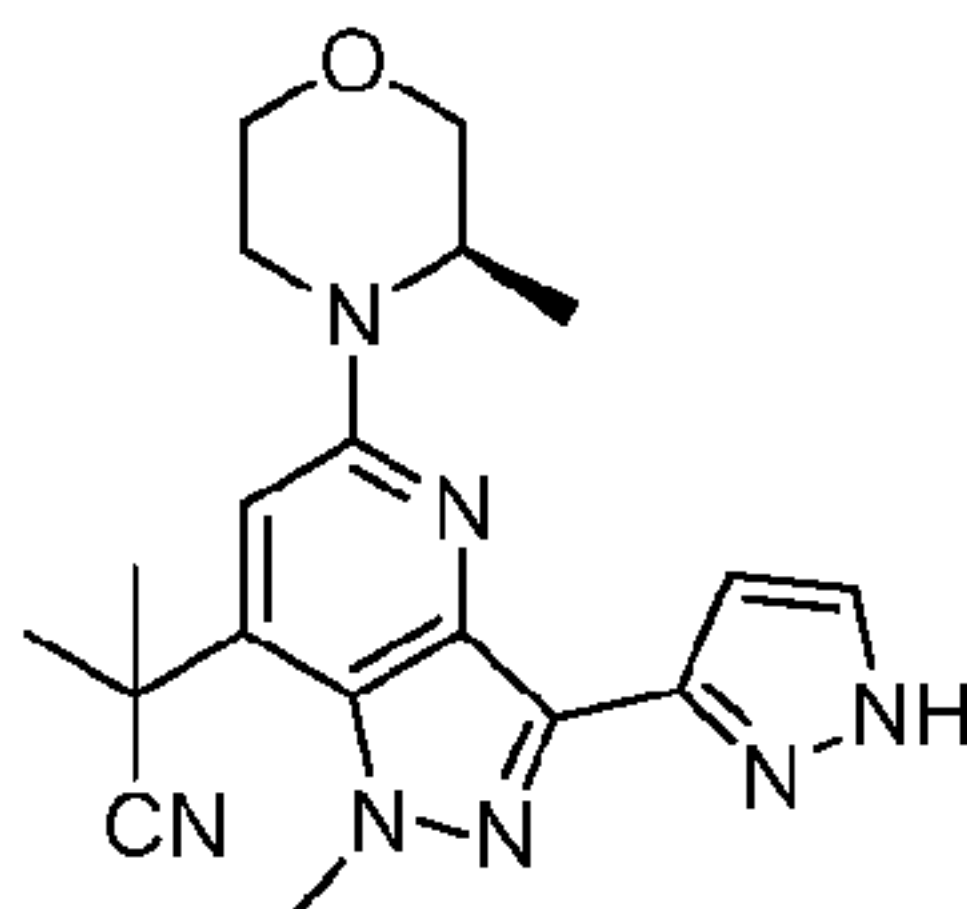
实施例中无特殊说明, 反应的温度为室温, 为 20°C~30°C。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC), 反应所使用的展开剂, 纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷/甲醇体系, B: 正己烷/乙酸乙酯体系, C: 石油醚/乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

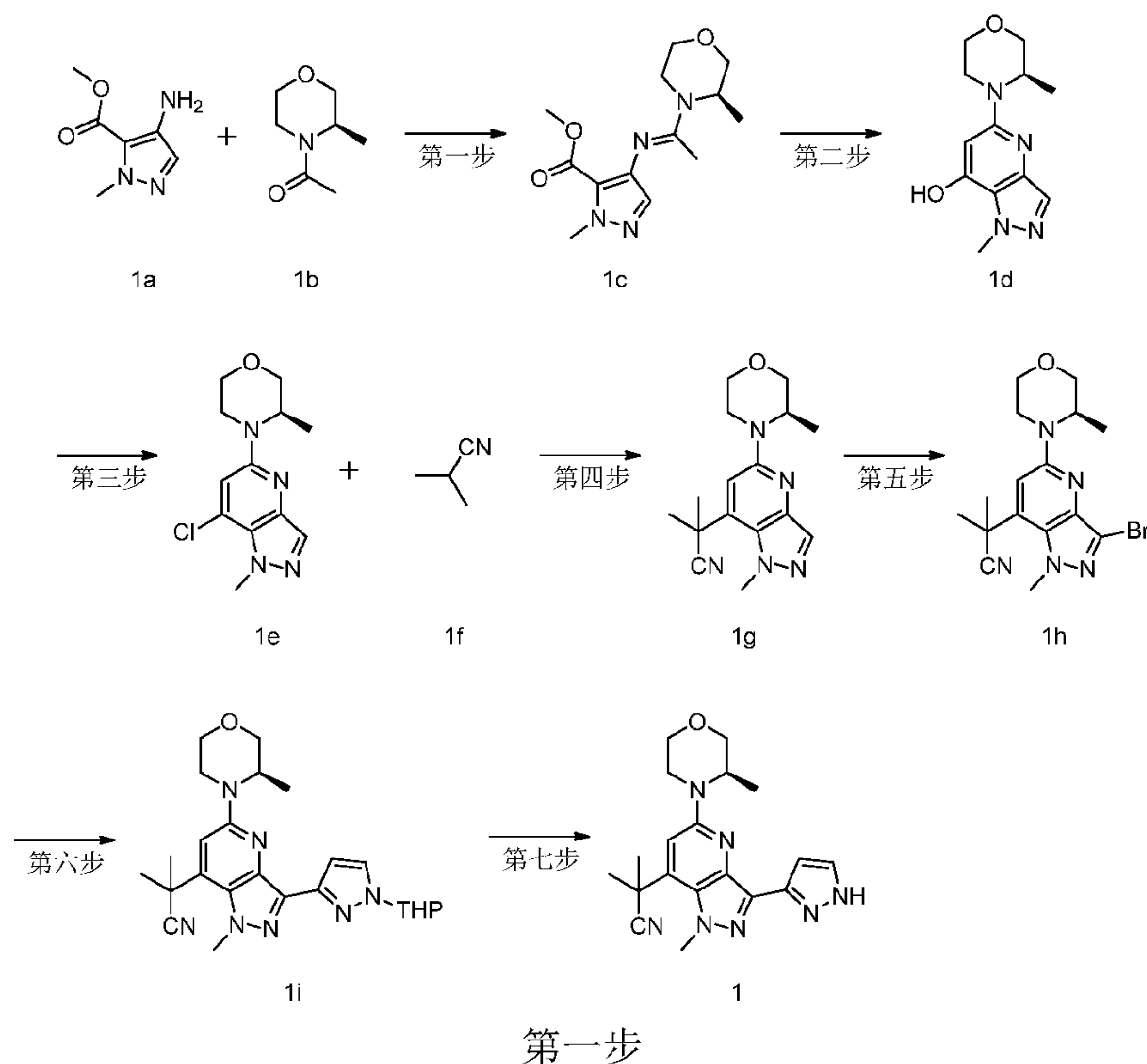
THP 为四氢吡喃基。

实施例 1

(R)-2-甲基-2-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1H-吡啶-3-基)-1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-7-基)丙腈 **1**



1



(*R,E*)-1-甲基-4-((1-(3-甲基吗啉)乙亚基)氨基)-1*H*-吡唑-5-羧酸甲酯 1c

将化合物(*R*)-1-(3-甲基吗啉)乙-1-酮 **1b** (2.5 g, 17.7 mmol, 采用专利申请“WO2016020320A1 中说明书第 86 页的实施例中间体-1”公开的方法制备而得)溶于 1,2-二氯乙烷中, 氩气保护, 放入冰水中冷却, 缓慢滴加三氯氧磷(7.4 g, 48.3 mmol), 滴完后室温搅拌 30 分钟, 加入化合物 4-氨基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-甲酸甲酯 **1a** (2.5 g, 16.1 mmol, 江苏艾康生物), 加热至 80°C 搅拌反应 2 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物中加入二氯甲烷(200 mL)稀释, 放入冰水中冷却, 滴加饱和碳酸氢钠溶液中和至 pH=8~9, 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1c** (4.8 g), 产率: 94%。

MS m/z (ESI): 281.2 [M+1]。

第二步

(*R*)-1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-酚 1d

将化合物 **1c** (2.6 g, 9.3 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL), 放入冰水中冷却, 缓慢加入双三甲基硅基氨基锂(27.8 mL, 1M 四氢呋喃溶液, 27.8 mmol), 0°C 反应 1 小时。加入甲醇(10 mL)淬灭反应, 用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1d** (400 mg), 产率: 55.8%。

MS m/z (ESI): 249.0 [M+1]。

第三步

(*R*)-4-(7-氯-1-甲基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-3-甲基吗啉 1e

将化合物 **1d** (400 mg, 1.6 mmol)溶于 3.0 mL 三氯氧磷中, 加热至 90℃搅拌 2.0 小时。反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物中加入二氯甲烷(50 mL)稀释, 放入冰水中冷却, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和至 pH=8~9, 搅拌反应 0.5 小时, 静置分液, 收集有机相, 用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1e** (240 mg), 产率: 56%。

MS m/z (ESI): 267.0 [M+1]。

第四步

(*R*)-2-甲基-2-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙腈 **1g**

将化合物 **1e** (240 mg, 0.91 mmol)和化合物异丁腈 **1f** (620 mg, 8.9 mmol, 上海毕得)溶于 30 mL 四氢呋喃中, 氮气氛下, 干冰丙酮浴冷却, 滴加双三甲基硅基氨基锂(8.9 mL, 1M 四氢呋喃溶液, 8.9 mmol), 低温搅拌 0.5 小时, 自然升至室温搅拌 1 小时, 加水淬灭反应, 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1g** (200 mg), 产率: 74%。

MS m/z (ESI): 300.1 [M+1]。

第五步

(*R*)-2-(3-溴-1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 **1h**

将 **1g** (200 mg, 0.67 mmol)溶于 5 mL 的 1,4-二氧六环中, 加入氢氧化钠溶液(0.66 mL, 2M 溶液, 1.32 mmol), 冰水冷却, 加入液溴(427 mg, 2.67 mmol), 低温搅拌 10 分钟, 自然升至室温搅拌反应 1 小时。加入乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1h** (140 mg), 产率: 55%。

MS m/z (ESI): 377.9 [M+1]。

第六步

2-甲基-2-(1-甲基-5-((*R*)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙腈 **1i**

将 **1h** (20 mg, 0.05 mmol)、四三苯基磷钨(18 mg, 0.015 mmol)、碳酸钠(11 mg, 0.10 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1*H*-吡啶(29 mg, 0.10 mmol, 上海毕得)溶于 4 mL 乙二醇二甲醚中, 加入 1 mL 水, 氩气氛下, 微波加热至 120℃反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加水 20 mL, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **1i** (20 mg), 产率: 84%。

MS m/z (ESI): 450.1 [M+1]。

第七步

(*R*)-2-甲基-2-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙腈 **1**

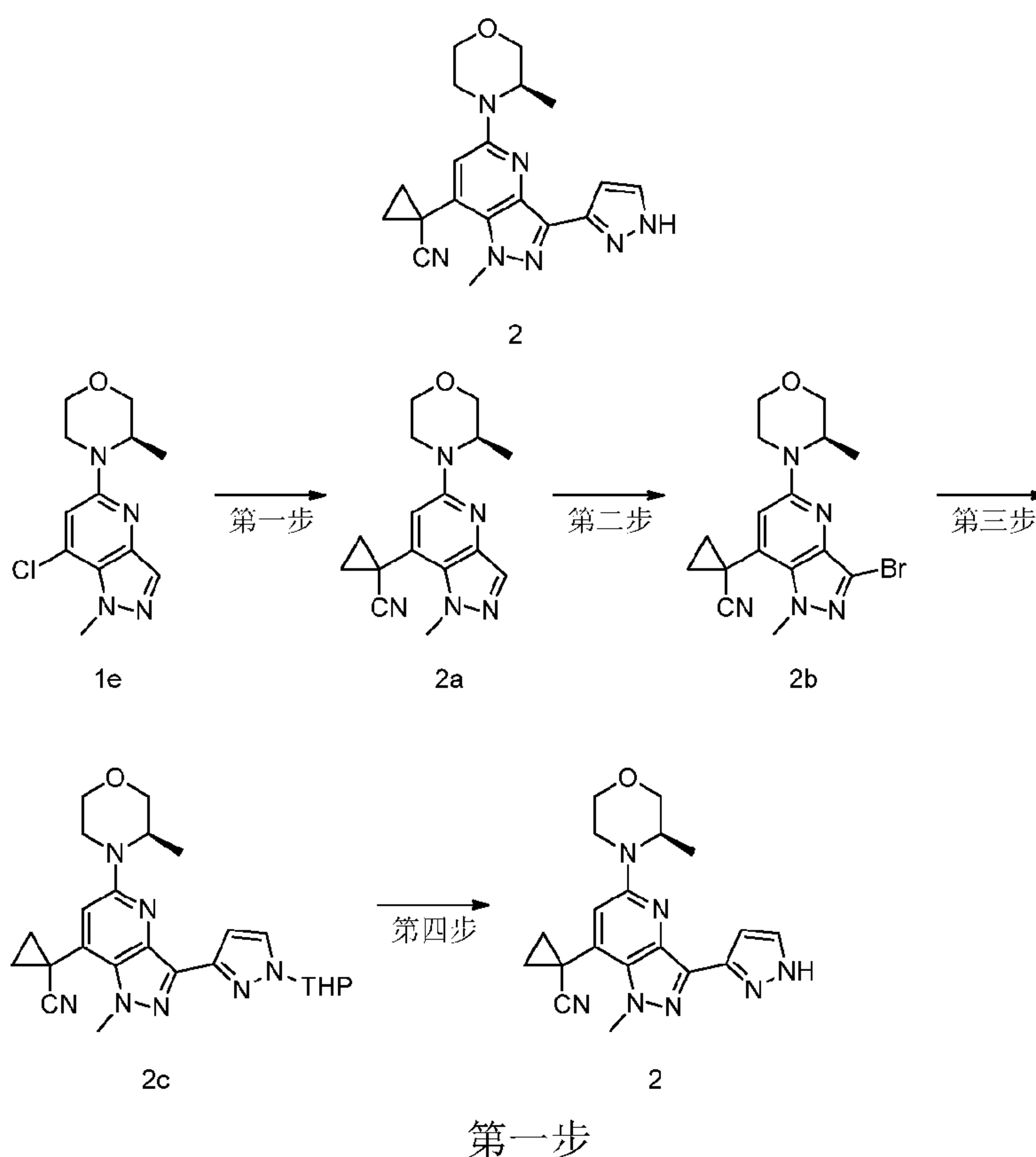
将化合物 **1i** (20 mg, 0.04 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 滴加 5 mL 三氟乙酸, 加毕, 搅拌反应 4 小时。反应液减压浓缩, 滴加 7M 氨甲醇溶液调节 pH=8~9, 减压浓缩, 用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **1** (7.0 mg), 产率: 43%。

MS *m/z* (ESI): 366.0 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.58 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.04 - 3.82 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.58 (td, 1H), 3.26 (dd, 1H), 1.88 (d, 6H), 1.19 (d, 3H)。

实施例 2

(*R*)-1-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **2**



(*R*)-1-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **2a**

将 **1e** (86 mg, 0.32 mmol)、环丙腈(65 mg, 0.97 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(30 mg, 0.03 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(40 mg, 0.06 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中, 氩气氛下, 加入双三甲基硅基氨基锂(1.0 mL, 1M 四氢呋喃溶液, 1.0 mmol), 密封加热至 80°C 搅拌反应 1 小时, 反应液冷却至室温。加水 20 mL, 乙酸乙酯萃

取(20 mL×3), 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **2a** (80 mg), 产率: 84%。

MS m/z (ESI): 298.3 [M+1]。

第二步

(*R*)-1-(3-溴-1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **2b**

将 **2a** (30 mg, 0.1 mmol)溶于 5 mL 的 1,4-二氧六环中, 加入氢氧化钠溶液(0.1 mL, 2M 溶液, 0.2 mmol), 冰水冷却, 加入液溴(64 mg, 0.4 mmol), 低温搅拌 10 分钟, 自然升至室温搅拌反应 1 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **2b** (30 mg), 产率: 80%。

MS m/z (ESI): 376.4 [M+1]。

第三步

1-(1-甲基-5-((*R*)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **2c**

将 **2b** (30 mg, 0.08 mmol)、四三苯基磷钨(10 mg, 0.08 mmol)、碳酸钠(17 mg, 0.16 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1*H*-吡唑(44 mg, 0.16 mmol)溶于 4.0 mL 乙二醇二甲醚中, 加入 1.0 mL 水, 氩气氛下, 微波加热至 120°C 搅拌反应 1 小时, 反应液冷却至室温。加水 20 mL, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 减压浓缩, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **2c** (30 mg), 产率: 84%。

MS m/z (ESI): 448.3 [M+1]。

第四步

(*R*)-1-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **2**

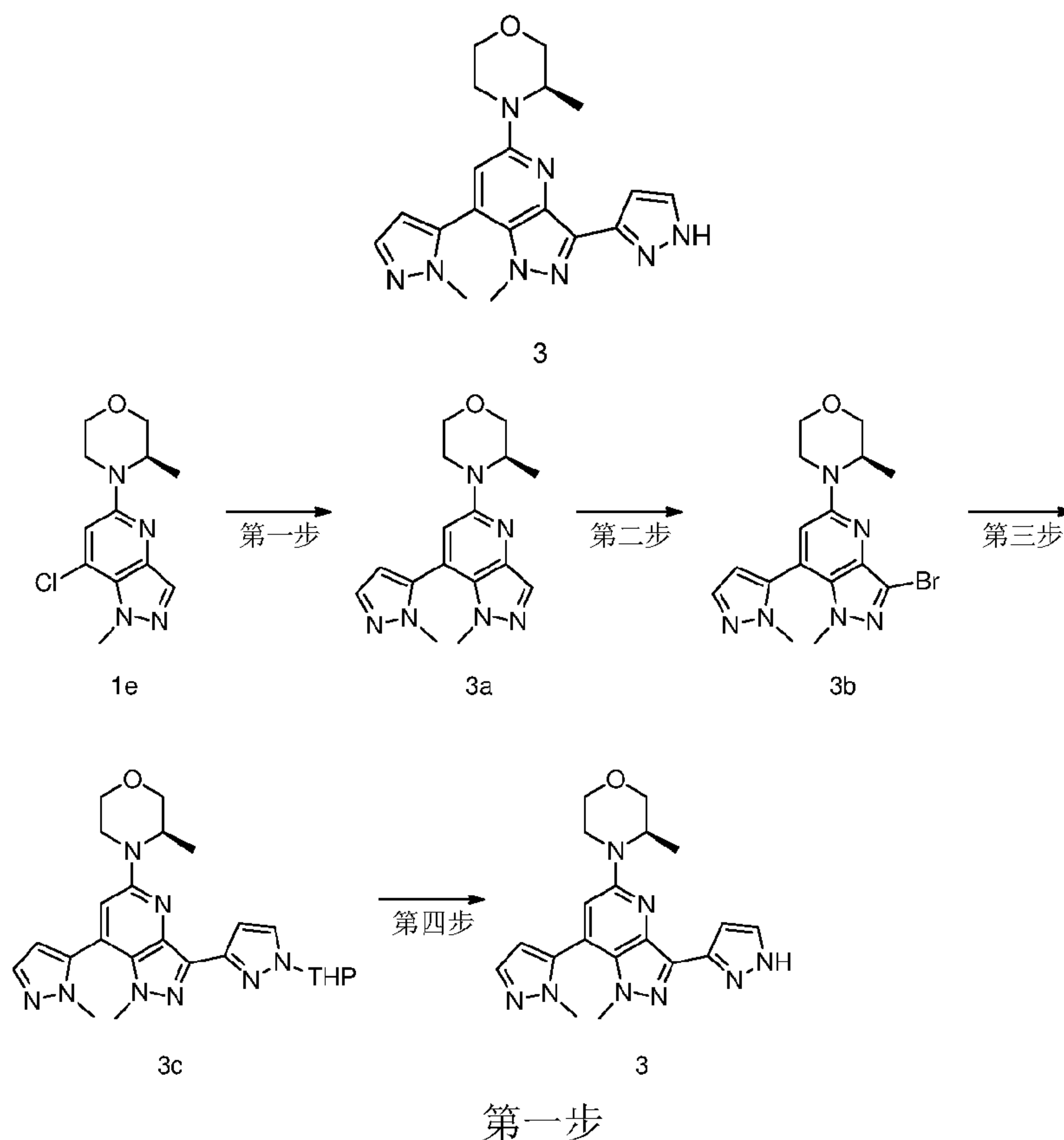
将化合物 **2c** (30 mg, 0.07 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中, 滴加 1 mL 三氟乙酸, 加毕, 搅拌反应 4 小时。反应液减压浓缩, 滴加 7M 氨甲醇溶液调节 pH=8~9, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **2** (13.5 mg), 产率: 55%。

MS m/z (ESI): 364.3 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.58 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.40 (d, 1H), 4.38 (s, 3H), 3.95 (dd, 2H), 3.79-3.68 (m, 2H), 3.57 (td, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.58 (m, 2H), 1.18 (d, 3H)。

实施例 3

(*R*)-3-甲基-4-(1-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)吗啉 **3**



(*R*)-3-甲基-4-(1-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)吗啉
3a

将 **1e** (250 mg, 0.94 mmol)、双三苯基磷二氯化铍(66 mg, 0.09 mmol)、碳酸钾(260 mg, 1.8 mmol)和 1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1*H*-吡唑(390 mg, 1.87 mmol)溶于 8.0 mL 乙二醇二甲醚中, 加入 2.0 mL 水, 氩气氛下, 微波加热至 120°C 反应 2 小时, 反应液冷却至室温。加水 20 mL 稀释, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并有机相, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **3a** (290 mg), 产率: 99%。

MS *m/z* (ESI): 313.2 [M+1]。

第二步

(*R*)-4-(3-溴-1-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-3-甲基吗啉 **3b**

将 **3a** (300 mg, 0.97 mmol)溶于 5 mL 的 *N,N*-二甲基甲酰胺中, 放入冰水中冷却, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(205 mg, 1.2 mmol), 低温搅拌 10 分钟, 自然升至室温搅拌反应 1 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯稀释, 有机相用饱和硫代硫酸钠溶液洗

涤，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **3b** (115 mg)，产率：30%。

MS m/z (ESI): 391.1 [M+1]。

第三步

(3*R*)-3-甲基-4-(1-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)吗啉 **3c**

将 **3b** (35 mg, 0.09 mmol)、四三苯基磷钨(10 mg, 0.009 mmol)、碳酸钠(19 mg, 0.18 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1*H*-吡唑(50 mg, 0.18 mmol)溶于 5.0 mL 乙二醇二甲醚中，加入 1 mL 水，氩气氛下，微波加热至 120°C 反应 1 小时，冷却。加水 20 mL，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **3c** (20 mg)，产率：48%。

MS m/z (ESI): 463.4 [M+1]。

第四步

(*R*)-3-甲基-4-(1-甲基-7-(1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)吗啉 **3**

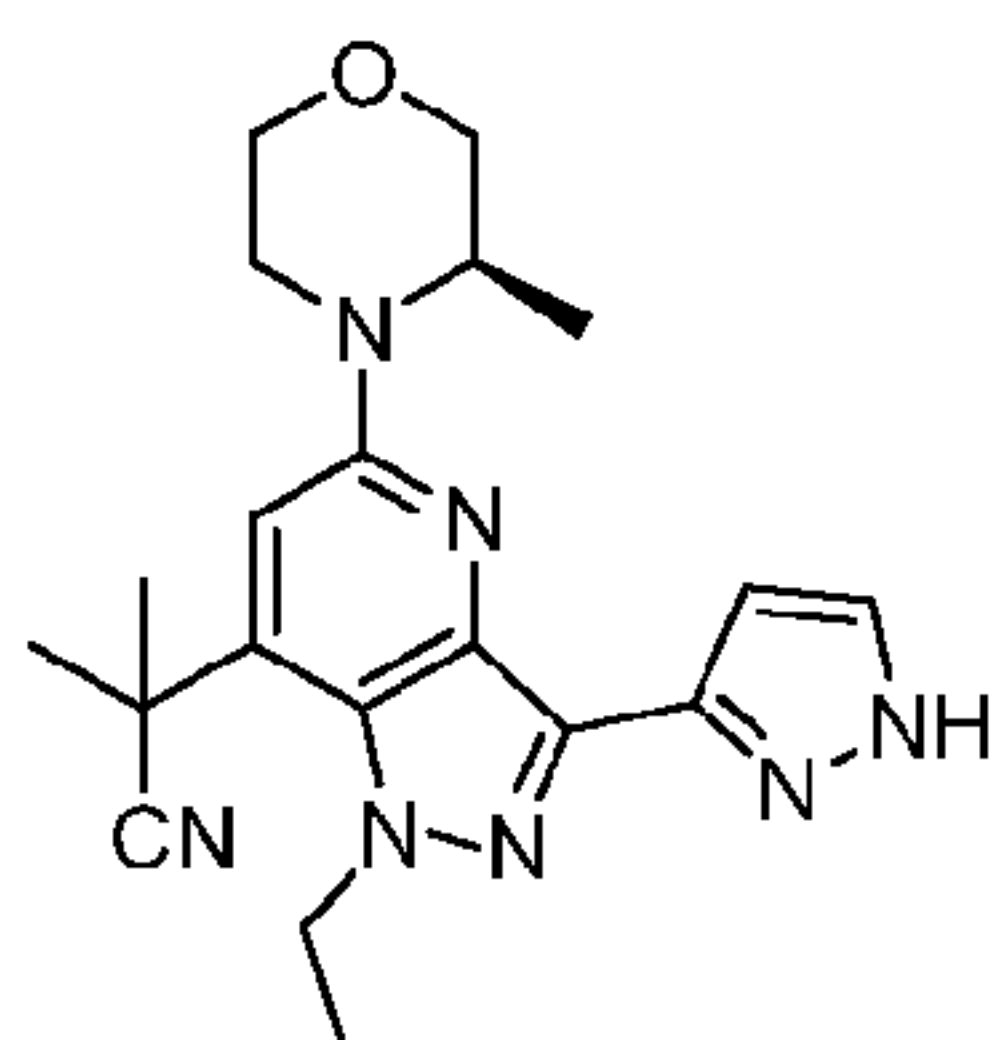
将化合物 **3c** (60 mg, 0.13 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中，滴加 1 mL 三氟乙酸，加毕，搅拌反应 4 小时。反应液减压浓缩，滴加 7M 氨甲醇溶液调节 pH=8~9，减压浓缩，用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **3** (20 mg)，产率：40.7%。

MS m/z (ESI): 379.2 [M+1]。

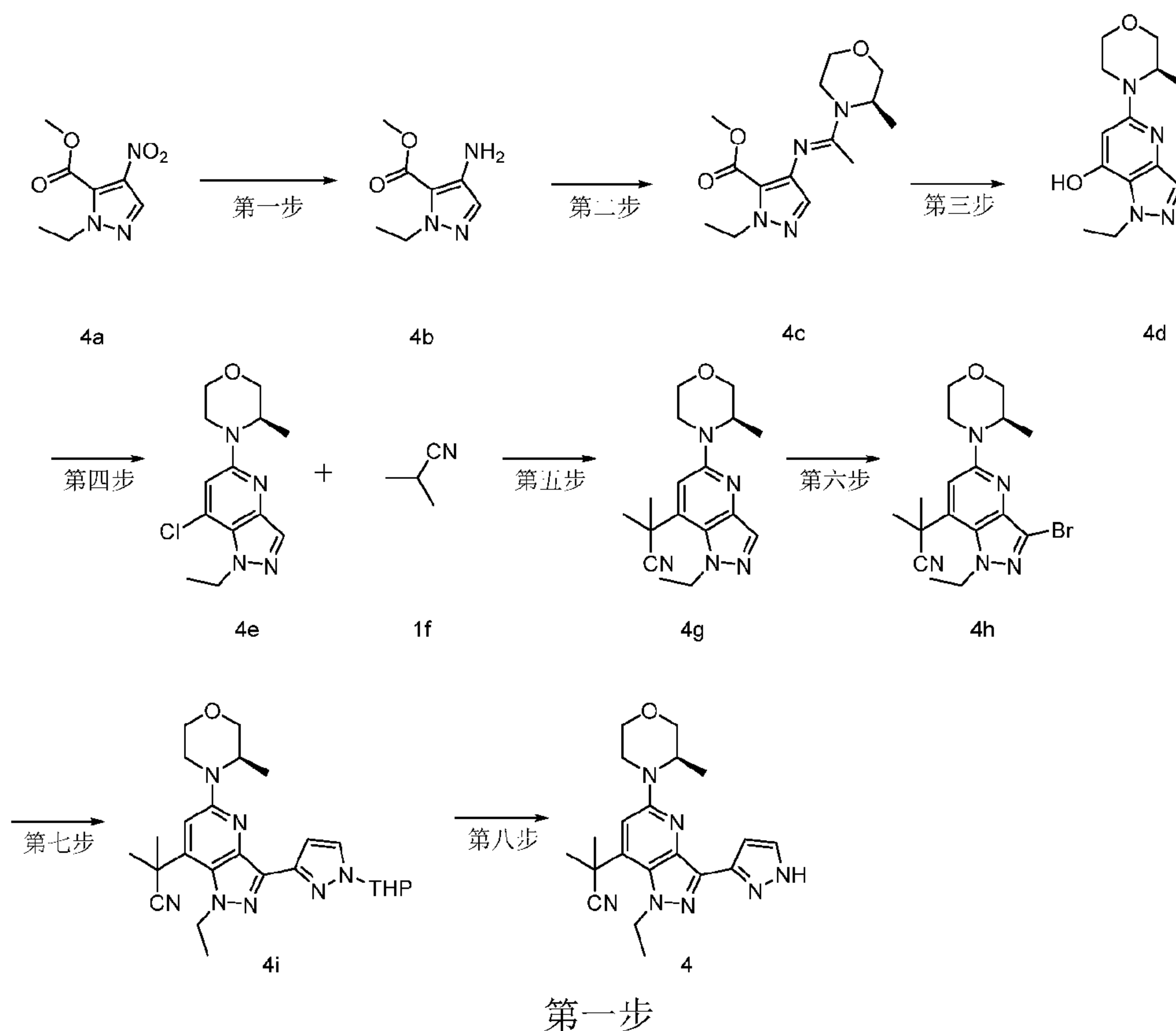
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.58 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.48 (d, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.02-3.88 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (td, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.27-3.22 (m, 1H), 1.19 (d, 3H)。

实施例 4

(*R*)-2-(1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 **4**



4



将化合物 1-乙基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-羧酸甲酯 **4a** (5 g, 25.1mmol, 上海毕得) 溶于 100 mL 甲醇, 加入 10% 钯/碳(1 g), 氢气置换三次, 搅拌反应 14 小时。过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **4b** (4.2 g), 产物不经纯化直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 170.1 [M+1]。

第二步

(*R,E*)-1-乙基-4-((1-(3-甲基吗啉)乙亚基)氨基)-1*H*-吡唑-5-羧酸甲酯 **4c**

将 **1b** (3.3 g, 23.0 mmol) 溶于 1,2-二氯乙烷中, 氩气氛下, 放入冰水中冷却, 缓慢滴加三氯氧磷(5.4 g, 35.2 mmol), 滴完后室温搅拌 30 分钟, 加入 **4b** (2.5 g, 16.1 mmol), 加热至 80°C 搅拌反应 2 小时。冷却至室温, 减压浓缩, 所得残余物中加入二氯甲烷(200 mL)稀释, 放入冰水中冷却, 滴加饱和碳酸氢钠溶液中和至 pH=8~9, 有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化, 得到标题化合物 **4c** (2.3 g), 产率: 66.1%。

MS m/z (ESI): 295.2 [M+1]。

第三步

(*R*)-1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-酚 **4d**

将 **4c** (1 g, 3.39 mmol) 溶于四氢呋喃(20 mL), 放入冰水中冷却, 缓慢加入双三甲基硅基氨基锂(10 mL, 1M 四氢呋喃溶液, 10 mmol), 0°C 反应 1 小时。加入

甲醇(10 mL)淬灭反应，用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **4d** (250 mg)，产率：28.1%。

MS m/z (ESI): 263.1 [M+1]。

第四步

(*R*)-4-(7-氯-1-乙基-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-5-基)-3-甲基吗啉 **4e**

将 **4d** (250 mg, 0.95 mmol)溶于 2.0 mL 三氯氧磷中，加热至 90℃ 搅拌 2 小时。反应液冷却至室温，减压浓缩，所得残余物中加入二氯甲烷(50 mL)稀释，放入冰水中冷却，加入饱和碳酸氢钠溶液中和至 pH=8~9，搅拌反应 0.5 小时，静置分液，收集有机相，用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化，得到标题化合物 **4e** (120 mg)，产率：42.5%。

MS m/z (ESI): 281.3 [M+1]。

第五步

(*R*)-2-(1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 **4g**

将化合物 **4e** (120 mg, 0.43 mmol)和化合物 **1f** (295 mg, 4.3 mmol, 上海毕得)溶于 30 mL 四氢呋喃中，氩气氛下，干冰丙酮浴冷却，滴加双三甲基硅基氨基锂 (1.7 mL, 1M 四氢呋喃溶液, 1.7 mmol)，低温搅拌 0.5 小时，自然升至室温搅拌 1 小时，加水淬灭反应，有机相用饱和食盐水(50 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化，得到标题化合物 **4g** (95 mg)，产率：74%。

MS m/z (ESI): 314.1 [M+1]。

第六步

(*R*)-2-(3-溴-1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 **4h**

将 **4g** (95mg, 0.67 mmol)溶于 5 mL 的 1,4-二氧六环中，加入氢氧化钠溶液 (0.3 mL, 2M 溶液, 0.6 mmol)，冰水冷却，加入液溴(194 mg, 1.2 mmol)，低温搅拌 10 分钟，自然升至室温搅拌反应 1 小时。加入乙酸乙酯稀释，有机相用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化，得到标题化合物 **4h** (41 mg)，产率：34%。

MS m/z (ESI): 392.1 [M+1]。

第七步

2-(1-乙基-5-((*R*)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 **4i**

将 **4h** (40 mg, 0.1 mmol)、四三苯基磷钨(12 mg, 0.01 mmol)、碳酸钠(32 mg, 0.3 mmol)和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-1*H*-吡唑(32 mg, 0.20 mmol, 上海毕得)溶于 4 mL 二氧六环中，加入 1 mL 水，氩气氛下，微波加热至 120℃ 反应 1 小时。反应液冷却至室温，加水 20 mL，乙酸

乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，减压浓缩，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **4i** (40 mg)，产率：85%。

MS m/z (ESI): 464.1 [M+1]。

第八步

(*R*)-2-(1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 **4**

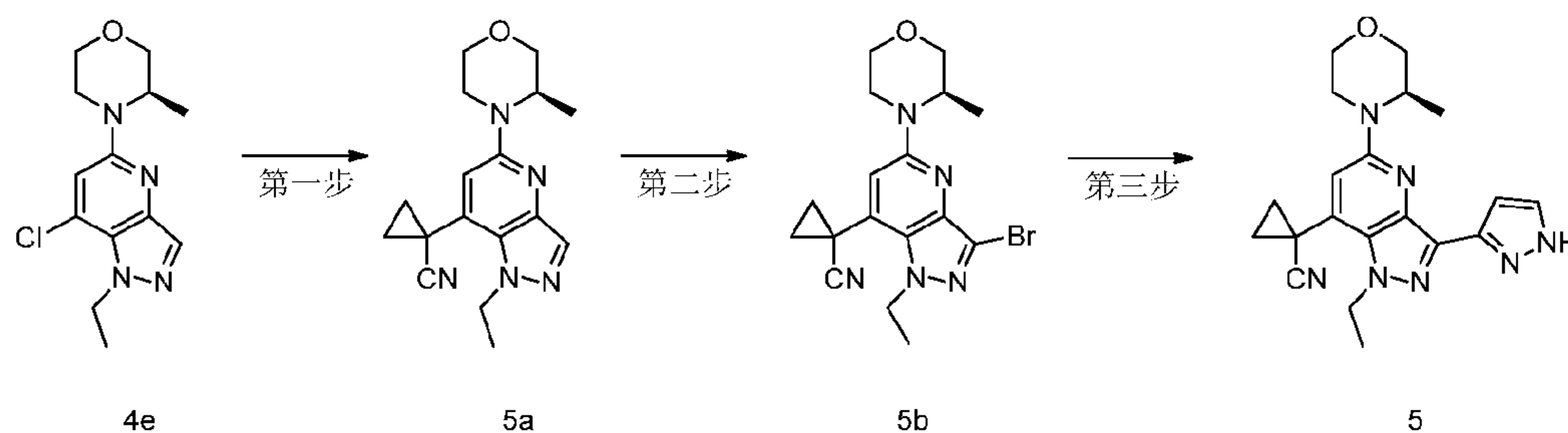
将化合物 **4i** (20 mg, 0.04 mmol)溶于 5 mL 二氯甲烷中，滴加 5 mL 三氟乙酸，加毕，搅拌反应 4 小时。反应液减压浓缩，滴加 7M 氨甲醇溶液调节 pH=8~9，减压浓缩，用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化，得到标题化合物 **4** (15 mg)，产率：45%。

MS m/z (ESI): 380.2 [M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.57 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.66-4.64 (m, 2H), 4.39-4.38 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.58-3.57 (m, 1H), 3.28-3.27 (m, 1H), 1.86 (d, 6H), 1.46 (t, 3H), 1.18 (d, 3H)。

实施例 5

(*R*)-1-(1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **5**



第一步

(*R*)-1-(1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **5a**

将 **4e** (500 mg, 1.78 mmol)、环丙腈(239 mg, 3.56 mmol)、三(二亚苄基丙酮)二钯(162 mg, 0.18 mmol)、1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(222 mg, 0.36 mmol)溶于 2 mL 四氢呋喃中，氩气氛下，加入双三甲基硅基氨基锂(5.3 mL, 1M 四氢呋喃溶液, 5.3 mmol)，密封加热至 80℃ 搅拌反应 1 小时，反应液冷却至室温。加水 20 mL，乙酸乙酯萃取(20 mL×3)，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **5a** (360 mg)，产率：64.9%。

MS m/z (ESI): 312.2 [M+1]。

第二步

(*R*)-1-(3-溴-1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **5b**

将 **5a** (377 mg, 1.2 mmol)溶于 5 mL 的四氢呋喃中,冰水冷却,加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(215 mg, 1.2 mmol),低温搅拌 10 分钟,自然升至室温搅拌反应 2 小时。加入 20 mL 乙酸乙酯稀释,有机相用饱和硫代硫酸钠溶液洗涤,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **5b** (100 mg),产率: 21%。

MS *m/z* (ESI): 390.3 [M+1]。

第三步

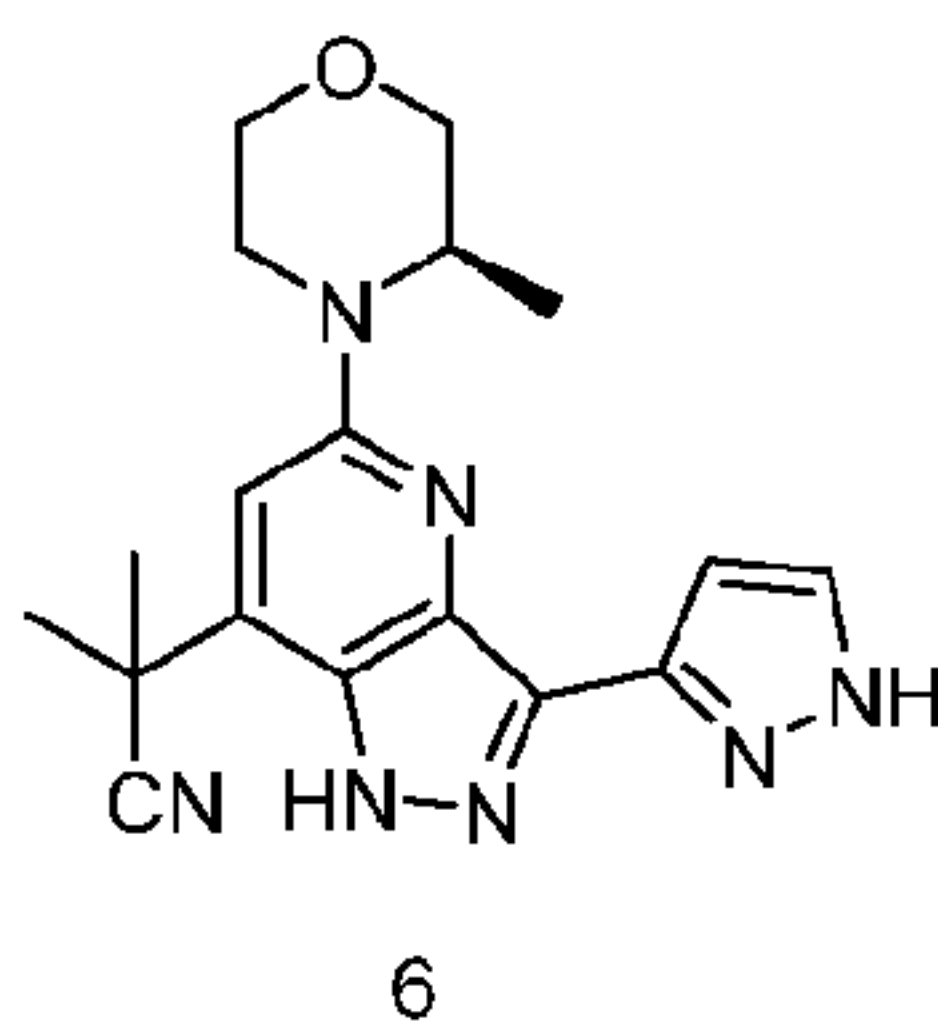
(*R*)-1-(1-乙基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)环丙腈 **5**

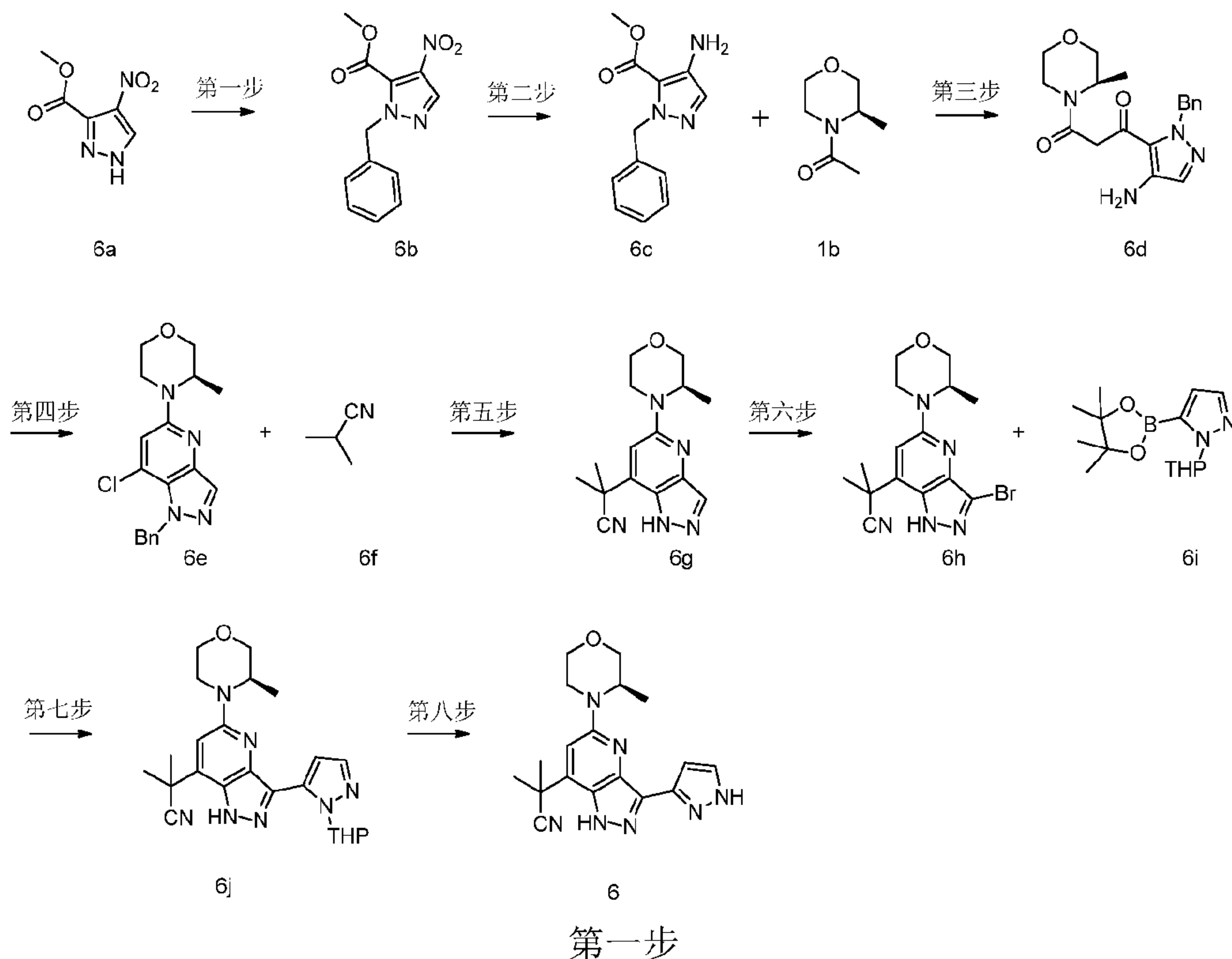
将 **5b** (100 mg, 0.25 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(43 mg, 0.05 mmol)、碳酸钠(81 mg, 0.78 mmol)和(1*H*-吡唑-3-基)硼酸(43 mg, 0.38 mmol, 上海毕得)溶于 4.0 mL 二氧六环中,加入 1.0 mL 水,氩气氛下,100°C 搅拌反应 2 小时,反应液冷却至室温。加水 20 mL,乙酸乙酯萃取(20 mL×3),合并有机相,饱和氯化钠溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液减压浓缩,残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 A 纯化,得到标题化合物 **5** (10 mg),产率: 10%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD):δ 7.82 (s, 1H), 7.04-7.12 (m, 2H), 4.84-4.82 (m, 2H), 4.51-4.50 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.86-3.85 (m, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.43-3.42 (m, 1H), 1.97 (d, 2H), 1.80-1.78(m, 2H), 1.67(t, 3H), 1.32 (d, 3H)。

实施例 6

(*R*)-2-甲基-2-(5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙腈 **6**





将 4-硝基-1*H*-吡唑-3-羧酸甲酯 **6a**(2g, 11.69mmol, 迈瑞尔)溶于 30mL *N,N*-二甲基甲酰胺中, 加入碳酸钾(1.75g, 12.66 mmol)和溴化苄(2.04g, 11.93 mmol), 室温搅拌 17 小时。反应液加入 80 mL 乙酸乙酯, 水洗(30 mL×3), 饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **6b** (710 mg), 产率: 23.3%。

MS *m/z* (ESI): 262.0 [M+1]。

第二步

4-氨基-1-苄基-1*H*-吡唑-5-羧酸甲酯 **6c**

将化合物 **6b**(710mg, 2.72mmol)溶于 20mL 无水乙醇中, 加入铁粉(1.52g, 27.22mmol)和氯化铵(1.46g, 27.29mmol)。将反应液加热至回流, 搅拌反应 17 小时。反应液冷却至室温, 通过预铺一层硅藻土的布氏漏斗过滤, 用乙酸乙酯洗涤固体, 合并滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **6c** (650 mg, 包含乙醇酯交换产物), 产率: 100%。

MS *m/z* (ESI): 232.2 [M+1], 246.2[M+1]。

第三步

(*R*)-1-(4-氨基-1-苄基-1*H*-吡唑-5-基)-3-(3-甲基吗啉基)丙烷-1,3-二酮 **6d**

将双(三甲硅基)氨基锂(11.29 mL, 1M 四氢呋喃溶液, 11.29 mmol)置三口瓶中, 氮气氛下, 将反应液冷却至内温在-10°C至 0°C之间, 滴入 **1b** 的 2-甲基四氢呋喃溶液(0.65 g, 4.54 mmol, 1.6mL), 保温反应 40 分钟。再滴入 **6c** 的 2-甲基四氢呋喃

溶液(0.65 g, 2.81mmol, 2.6mL), 保温反应 1 小时。反应液加入 10mL 水, 用乙酸乙酯萃取(10mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **6d** (440 mg), 产率: 45.7%。

MS m/z (ESI): 343.2 [M+1]。

第四步

(*R*)-1-苄基-7-氯-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶 **6e**

将化合物 **6d**(0.44g, 1.29mmol)溶于 5mL 乙腈中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.5g, 3.87mmol), 冷却反应液至内温在-5℃至 0℃之间。滴加三氯氧磷(0.79g, 5.15mmol), 保温反应 1.5 小时, 再升至 65℃反应 4 小时。反应液冷却至室温, 倒入到 20mL 饱和碳酸钠溶液中, 用乙酸乙酯萃取(20mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **6e** (180 mg), 产率: 40.8%。

MS m/z (ESI): 343.1 [M+1]。

第五步

(*R*)-2-甲基-2-(5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙腈 **6g**

将化合物 **6e**(180mg, 0.53mmol)和异丁腈 **6f**(218mg, 3.15mmol)溶于 5mL 四氢呋喃中, 氮气氛下, 冷却至内温-70℃以下。滴加双(三甲硅基)氨基锂(3.15mL, 1M 四氢呋喃溶液, 3.15mmol), 保温反应 30 分钟, 再升至室温反应 1 小时。加入 10 mL 水, 用乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **6g** (80 mg), 产率: 53.3%。

MS m/z (ESI): 286.2 [M+1]。

第六步

(*R*)-2-(3-溴-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)-2-甲基丙腈 **6h**

将化合物 **6g**(80 mg, 0.28 mmol)溶于 2mL 四氢呋喃中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(50 mg, 0.28 mmol), 室温搅拌 30 分钟。加入 10 mL 饱和硫代硫酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃取(10mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **6h**(40 mg), 产率: 39.2%。

MS m/z (ESI): 364.1 [M+1]。

第七步

2-甲基-2-(5-((*R*)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶-5-基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙腈 **6j**

将化合物 **6h**(40mg, 0.11mmol)、1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1*H*-吡啶 **6i**(61mg, 0.22mmol, 上海毕得)和碳酸钠(24mg, 0.22mmol)置于三口瓶中, 加入 2mL 1,4-二氧六环和 0.5mL 水, 氮气置换 3 次后, 加入二(三苯基膦)氯化钯(II) (16 mg, 22.8 umol), 氮气置换 3 次, 氮气氛下, 外

温升温至 85°C，保温搅拌 1 小时。反应液冷却至室温，加入 10mL 水，用乙酸乙酯萃取(10mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **6j** (25 mg)，产率：52.3%。

MS m/z (ESI): 436.3 [M+1]。

第八步

2-甲基-2-(5-((*R*)-3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-5-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙腈

6

将化合物 **6j**(22 mg, 50.51 μmol)溶于 3mL 异丙醇中，加入三氟乙酸(404 mg, 3.54 mmol)，室温搅拌 30 分钟。将反应液倒入到 10 mL 饱和碳酸氢钠溶液中，减压浓缩，再用乙酸乙酯萃取(10mL×3)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，残余物用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化所得残余物，得到标题化合物 **6** (5 mg)，产率：28.2%。

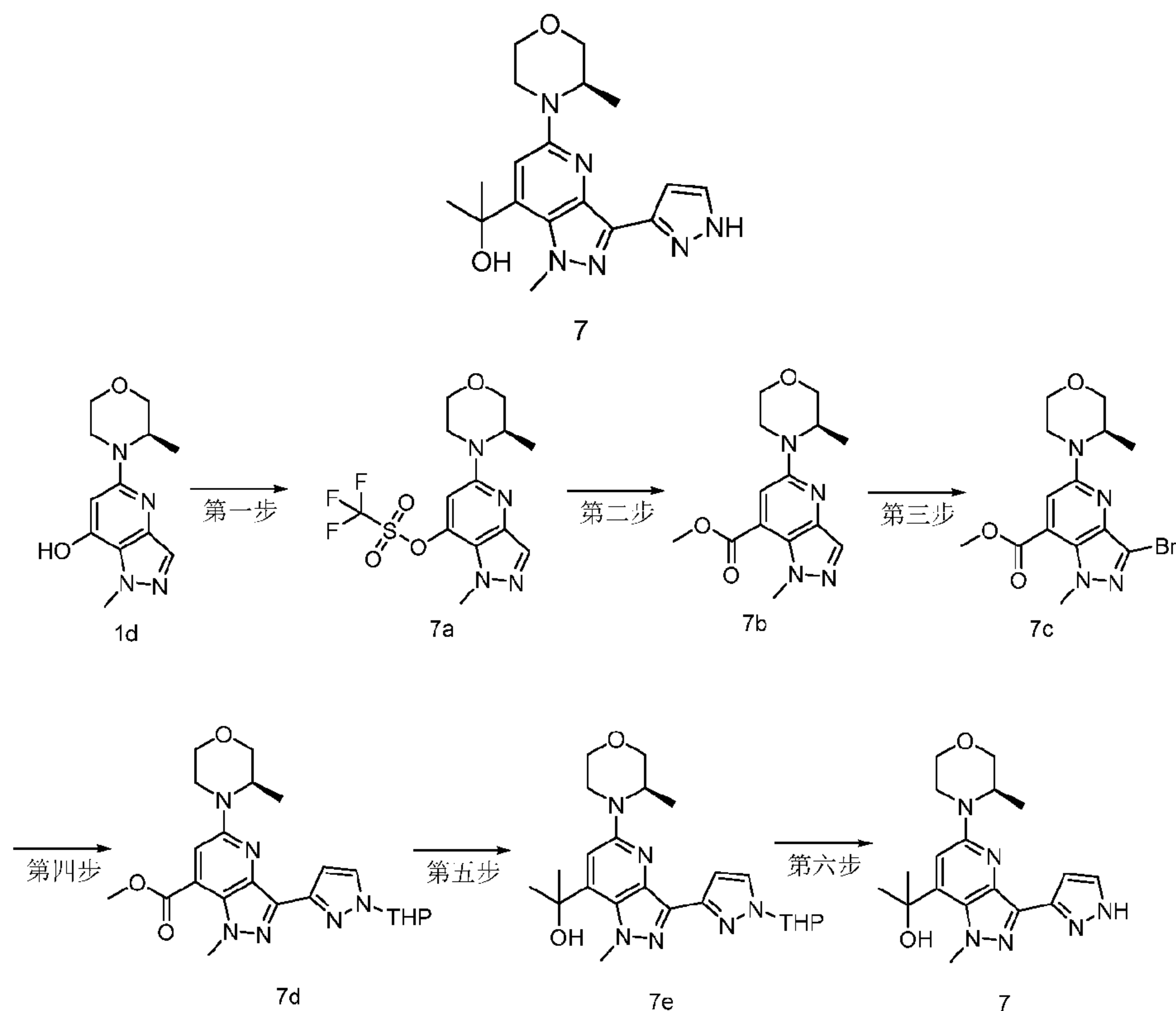
MS m/z (ESI): 352.1 [M+1]。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.42-4.43 (d, 1H), 4.14-4.11 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.88-3.89(m, 2H), 3.74-3.67(m, 1H), 3.44-3.42 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.36-1.35(d, 3H)。

对照例 1(实施例 7)

(*R*)-2-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙-2-

醇 7



第一步

(*R*)-1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基 三氟甲烷磺酸酯 **7a**

将化合物 **1d** (500 mg, 2.0 mmol) 溶于 5.0 mL 二氯甲烷中, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺 (520 mg, 4.0 mmol)、*N*-苯基双(三氟甲烷磺酰基)亚胺 (790 mg, 2.2 mmol) 搅拌 2.0 小时。反应液减压浓缩, 所得残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **7a** (600 mg), 产率: 78.3%。

MS *m/z* (ESI): 381.3[M+1]。

第二步

(*R*)-1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-羧酸甲酯 **7b**

将化合物 **7a** (400 mg, 1.05 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物 (178 mg, 0.21 mmol, 上海毕得)、三乙胺 (210 mg, 2.09 mmol) 溶于 8 mL 甲醇中, 一氧化碳气氛下, 于 65°C 搅拌 15 小时, 冷却至室温, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **7b** (90 mg), 产率: 29.5%。

MS *m/z* (ESI): 291.1[M+1]。

第三步

(*R*)-3-溴-1-甲基-5-(3-甲基吗啉)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-羧酸甲酯 **7c**

将化合物 **7b** (90 mg, 0.31 mmol) 溶于 5 mL 四氢呋喃中, 加入 *N*-溴代丁二酰亚胺 (110 mg, 0.62 mmol), 室温搅拌 30 分钟。加入 10 mL 饱和硫代硫酸钠溶液, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到粗品标题化合物 **7c** (180 mg), 产品不经纯化直接用于下步反应。

MS *m/z* (ESI): 369.1[M+1]。

第四步

1-甲基-5-((*R*)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-羧酸甲酯 **7d**

将 **7c** (180 mg, 0.316 mmol)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钡二氯甲烷络合物 (30 mg, 0.032 mmol)、碳酸钠 (83 mg, 0.783 mmol) 和 1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1*H*-吡啶 (176 mg, 0.632 mmol, 上海毕得) 溶于 4 mL 二氧六环中, 加入 1 mL 水, 氩气氛下, 微波加热至 120°C 反应 1 小时。反应液冷却至室温, 加水 20 mL, 乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 合并有机相, 减压浓缩, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物用硅胶柱层析色谱法以洗脱剂体系 C 纯化得到标题化合物 **7d** (45 mg), 产率: 32.3%。

MS *m/z* (ESI): 441.2[M+1]。

第五步

2-(1-甲基-5-((*R*)-3-甲基吗啉基)-3-(1-(四氢-2*H*-吡喃-2-基)-1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶

并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙-2-醇 **7e**

将化合物 **7d** (45 mg, 0.102 mmol)溶于 5 mL 四氢呋喃中, 冰浴滴加 1M 甲基溴化镁的四氢呋喃溶液(36 mg, 0.301 mmol, 上海毕得), 加毕, 搅拌反应 2 小时。反应液加入 10 mL 饱和氯化铵溶液, 乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 减压浓缩, 残余物用硅胶柱色谱法以洗脱剂体系 A 纯化得到标题化合物 **7e** (40mg), 产率: 88.9 %。

MS *m/z* (ESI): 441.6[M+1]。

第六步

(*R*)-2-(1-甲基-5-(3-甲基吗啉基)-3-(1*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶并[4,3-*b*]吡啶-7-基)丙-2-醇 **7**

将化合物 **7e**(40 mg, 90 μ mol)溶于 3mL 甲醇中, 加入盐酸二氧六环溶液(1mL, 4N), 室温搅拌 30 分钟。减压浓缩, 所得残余物用薄层色谱法以展开剂体系 C 纯化, 得到标题化合物 **7**(10mg), 产率: 30.9 %。

MS *m/z* (ESI): 357.6[M+1]。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.68 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.50- 4.42 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.10-3.99 (m, 4H), 3.84 (d, 2H), 3.68 (td, 2H), 1.28 (d, 6H)。

测试例:

生物学评价

测试例 1、本公开化合物对 ATR 酶的抑制效应。

以下方法用来测定本公开化合物对 ATR 酶的抑制效应。实验方法简述如下:

一、实验材料及仪器

1. ATR 酶(Eurofins Pharma Discovery Services, 14-953-M)
2. GST 标签 P53 蛋白 (Eurofins Pharma Discovery Services, 14-952-M)
3. 384 孔板(Thermo Scientific, 267462)
4. U 型底 96 孔板(Corning, 3795)
5. 标记铈穴状化合物抗磷酸化 P53 蛋白抗体 (cisbio, 61P08KAE)
6. 链接 d2 的抗 GST 抗体 (cisbio, 61GSTDLF)
7. ATP 溶液(Promega, V916B)
8. EDTA(Thermo Scientific, AM9260G)
9. HEPES(Gibco, 15630-080)
10. 酶标仪 (BMG, PHERAsta)

二、实验步骤

ATR 酶 1nM、P53 蛋白 50nM、7.435 μ M 的 ATP 以及不同浓度 (首浓度 1 μ M, 3 倍梯度稀释 11 个浓度) 的小分子化合物混合室温孵育 2 小时, 然后加入终止液 (12.5mM HEPES, 250mM EDTA)混匀, 再加入 0.42ng/孔的标记铈穴状化合物抗磷酸化 P53 蛋白抗体和 25ng/孔的链接 d2 的抗 GST 抗体。室温孵育过夜后用

PHERASTAR 检测 620nm 和 665nm 荧光信号。数据使用 GraphPad 软件处理。

三、实验数据

本公开化合物对 ATR 酶的抑制活性可通过以上的试验进行测定，测得的 IC₅₀ 值见表 1。

表 1 本公开化合物对 ATR 酶抑制的 IC₅₀。

实施例编号	IC ₅₀ /nM	最大抑制率 (%)
1	3	100
2	9	100
3	15	100
4	6	100
5	8	100
6	3	100
对照例 1	73	97

结论：与对照例 1 相比，本公开化合物具有更好的 ATR 酶的抑制活性。

测试例 2、细胞增殖实验

以下方法通过检测细胞内 ATP 含量，根据 IC₅₀ 大小评价本公开化合物对 LoVo 细胞增殖的抑制效果。实验方法简述如下：

一、实验材料及仪器

1. LoVo, 人结肠癌肿瘤细胞(南京科佰, CBP60032)
2. 胎牛血清 (FBS) (GIBCO,10091-148)
3. F-12K 培养基(Gibco, 21127030)
4. CellTite-Glo 试剂(Promega, G7573)
5. 96 孔细胞培养板(corning, 3903)
6. 胰酶(invitrogen, 25200-072)
7. 酶标仪(BMG, PHERASTAR)
8. 细胞计数仪(上海睿钰生物科技有限公司, IC1000)

二、实验步骤

LoVo 细胞培养在含 10%FBS 的 F-12K 培养基中，一周传代 2~3 次，传代比列 1:3 或 1:5。传代时，用胰酶消化细胞后转至离心管中，1200rpm 离心 3 分钟，弃去上清培养基残液，加入新鲜培养基重悬细胞。在 96 孔细胞培养板中加入 90μL 的细胞悬液，密度为 3.88×10⁴ 细胞/ml，96 孔板外围只加入 100μL 的完全培养基。将培养板在培养箱培养 24 小时 (37℃, 5% CO₂)。

将待测样品用 DMSO 稀释成 2mM，并以 3 倍依次稀释成 10 个浓度，并设置空白和对照孔。取配制成梯度浓度的待测化合物溶液 5μL 加入到 95 μL 新鲜培养基中。再向培养板中加入 10μL 上述含药物的培养基溶液。将培养板在培养箱孵育

3天(37°C, 5% CO₂)。在96孔细胞培养板中,每孔加入50μL CellTiter-Glo试剂,室温避光放置5-10min,在PHERAstar中读取化学发光信号值,数据使用GraphPad软件处理。

三、实验数据

本公开化合物对LoVo细胞增殖的抑制活性可通过以上的试验进行测定,测得的IC₅₀值见表2。

表2 本公开化合物对LoVo细胞增殖抑制的IC₅₀。

实施例编号	IC ₅₀ /nM	最大抑制率(%)
1	43	93
2	75	90
3	124	87
4	64	89
5	100	93
6	55	95
对照例1	316	92

结论:与对照例1相比,本公开化合物对LoVo细胞增殖具有更好的抑制作用。

药代动力学评价

测试例3、本公开化合物的药代动力学测试

1、摘要

以大鼠为受试动物,应用LC/MS/MS法测定了大鼠灌胃给予实施例1化合物、实施例2化合物和实施例3化合物后不同时刻血浆中的药物浓度。研究本公开化合物在大鼠体内的药代动力学行为,评价其药动学特征。

2、试验方案

2.1 试验药品

实施例1化合物、实施例2化合物和实施例3化合物。

2.2 试验动物

健康成年SD大鼠12只,雌雄各半,平均分成3组,每组4只,购自维通利华实验动物有限公司。

2.3 药物配制

称取一定量药物,加入5%DMSO、5%吐温80和90%生理盐水配置成无色澄明溶液。

2.4 给药

SD大鼠禁食过夜后灌胃给药,给药剂量均为2 mg/kg,给药体积均为10.0 mL/kg。

3、操作

大鼠灌胃给药实施例1化合物、实施例2化合物和实施例3化合物,于给药

前及给药后 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、11.0、24.0 小时由眼眶采血 0.2 mL，置于 EDTA-K2kk 抗凝试管中，4℃、11000 转/分钟离心 5 分钟分离血浆，于-20℃保存，给药后 2 小时进食。

测定不同浓度的药物灌胃给药后大鼠血浆中的待测化合物含量：取给药后各时刻的大鼠血浆 25 μ L，加入内标溶液 50 μ L，乙腈 175 μ L，涡旋混合 5 分钟，离心 10 分钟(4000 转/分钟)，血浆样品取上清液 1 μ L 进行 LC/MS/MS 分析。

4、药代动力学参数结果

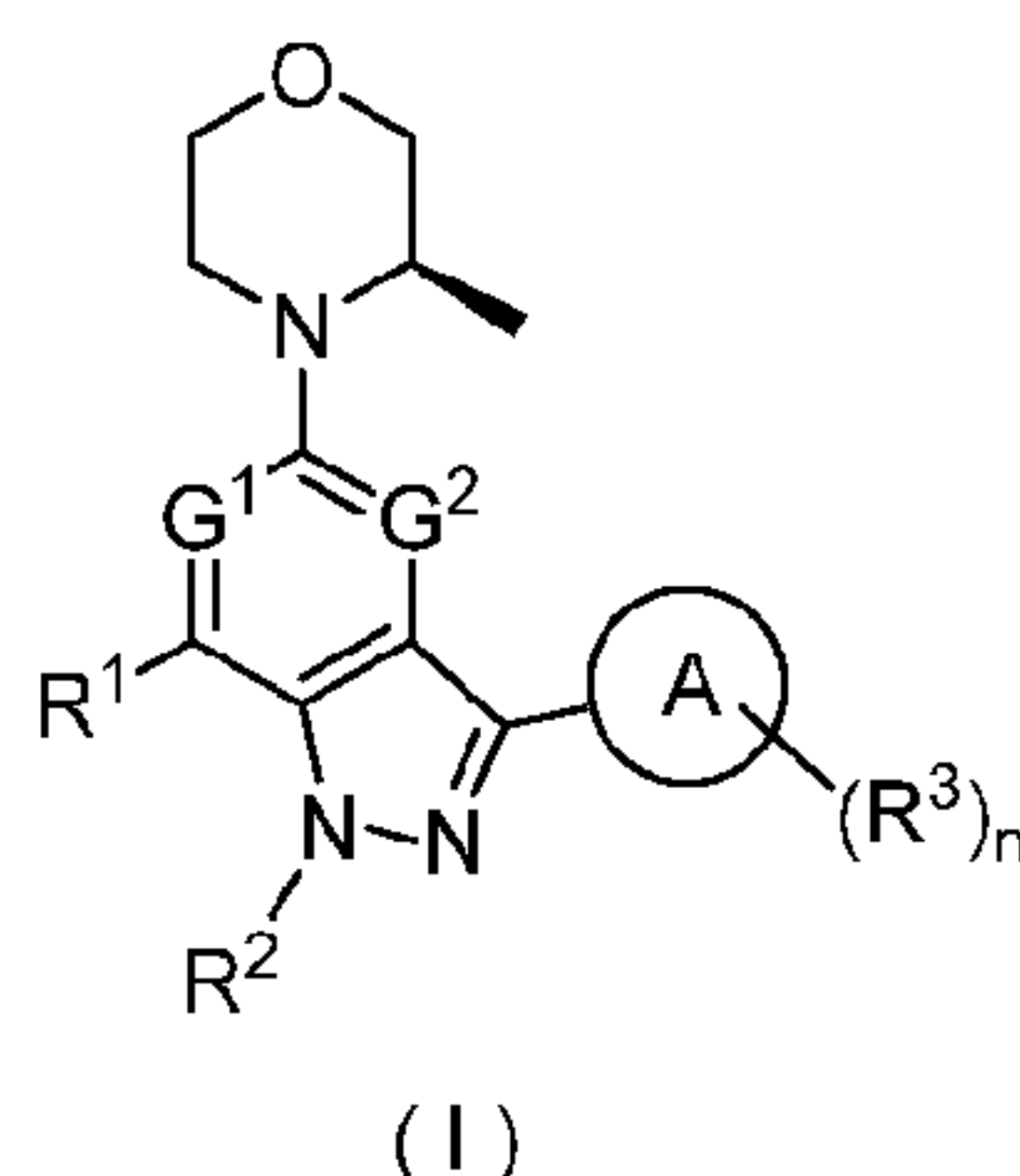
表 3 本公开化合物的药代动力学参数如下：

编号	药代实验(2 mg/kg)					
	血药浓度	曲线面积	半衰期	滞留时间	清除率	表观分布容积
	C _{max} (ng /mL)	AUC (ng /mL*h)	T _{1/2} (h)	MRT(h)	CL/F (ml/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
1	1112±394	3203±2747	2.62±2.48	3.08±2.31	17.7±12.4	2058±1222
2	309±219	1592±1392	2.57±1.39	3.99±2.26	51.7±49.5	7804±6135
3	673.57±86.67	2706±807	2.23±0.53	3.26±0.67	13.14±3.7	2437±448

结论：本公开化合物的药代吸收良好，具有明显的药代动力学优势。

权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐:



其中:

G^1 和 G^2 相同或不同, 各自独立地为 CH 或 N, 条件是 G^1 和 G^2 不同时为 CH;

环 A 为杂芳基;

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述的烷基、烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^3 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代;

R^4 和 R^5 相同或不同, 且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

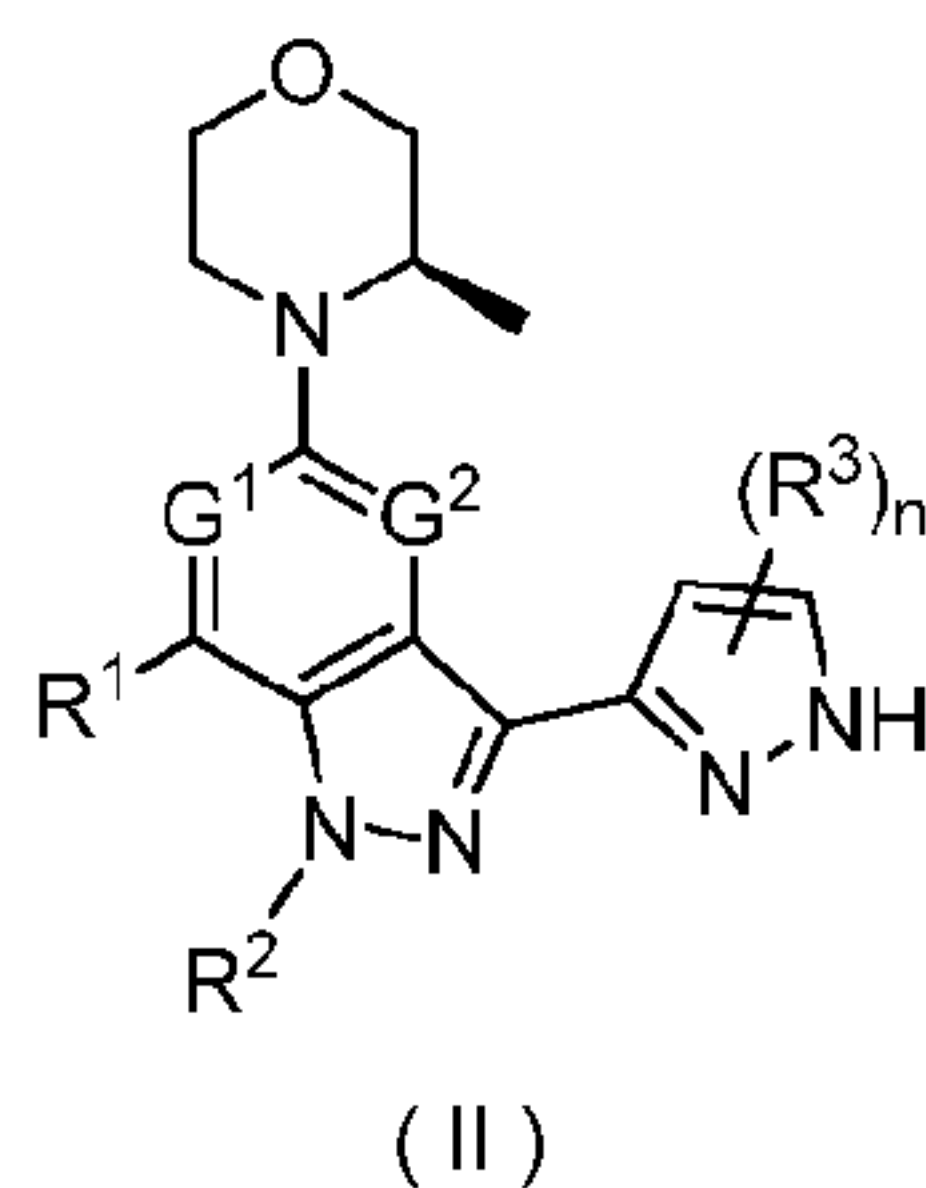
R^6 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基;

n 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 中所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中环 A 选自吡唑基、吡咯基和咪唑基。

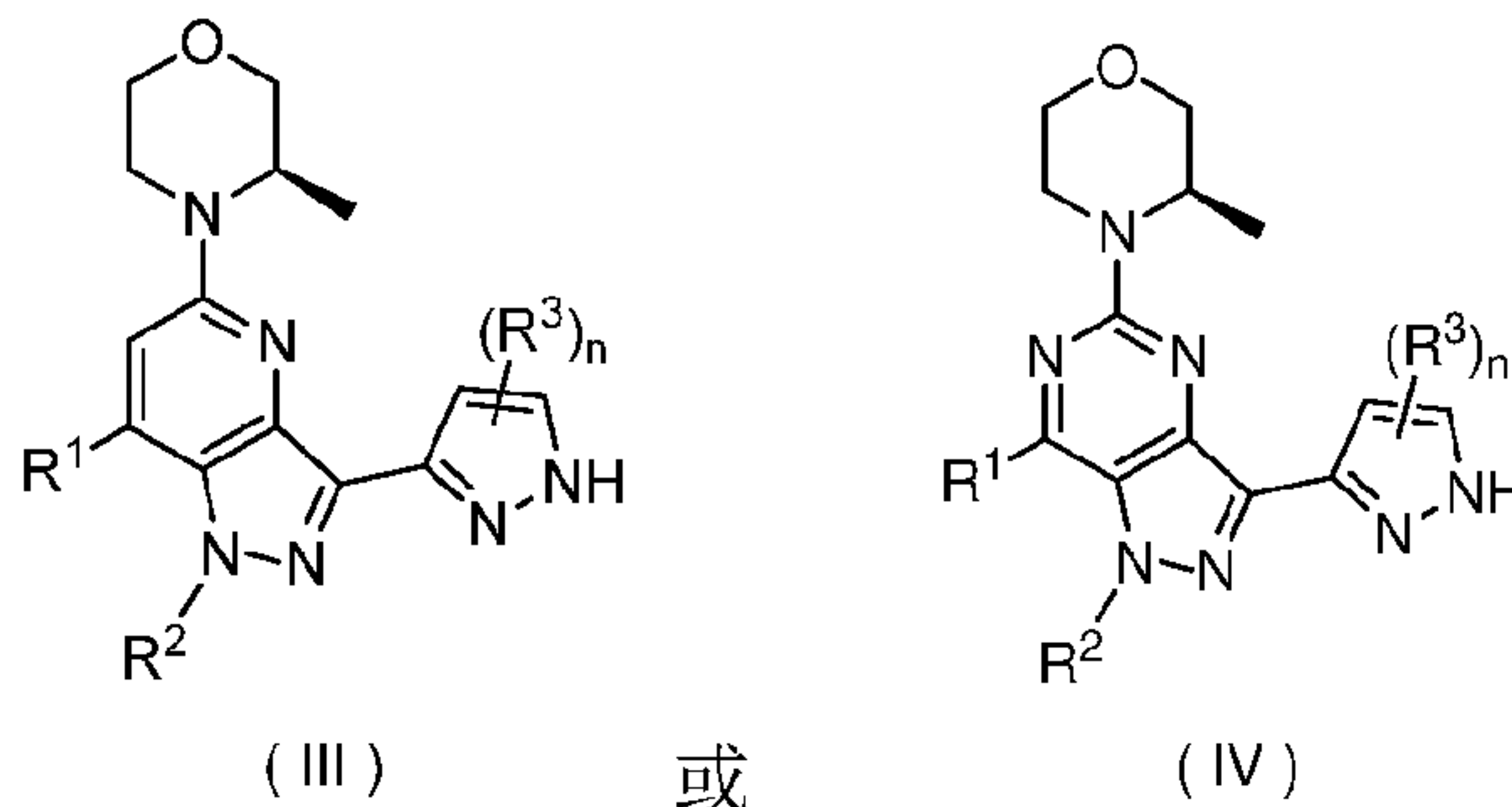
3. 根据权利要求 1 或 2 中所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐：



其中：

G^1 、 G^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如权利要求 1 中所定义。

4. 根据权利要求 1 至 3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其为通式(III)或通式(IV)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐：



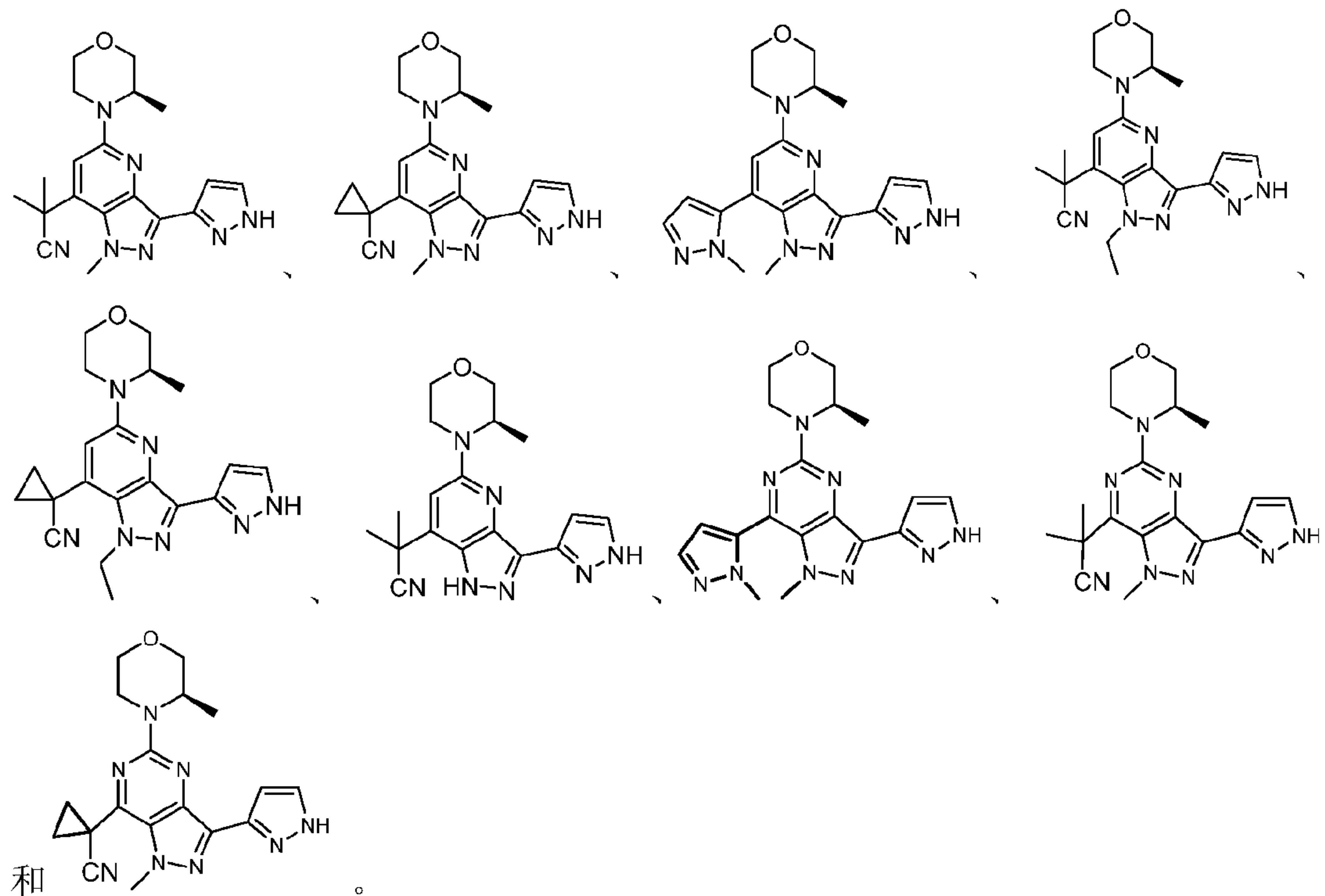
其中： R^1 、 R^2 、 R^3 和 n 如权利要求 1 中所定义。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^1 选自烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代。

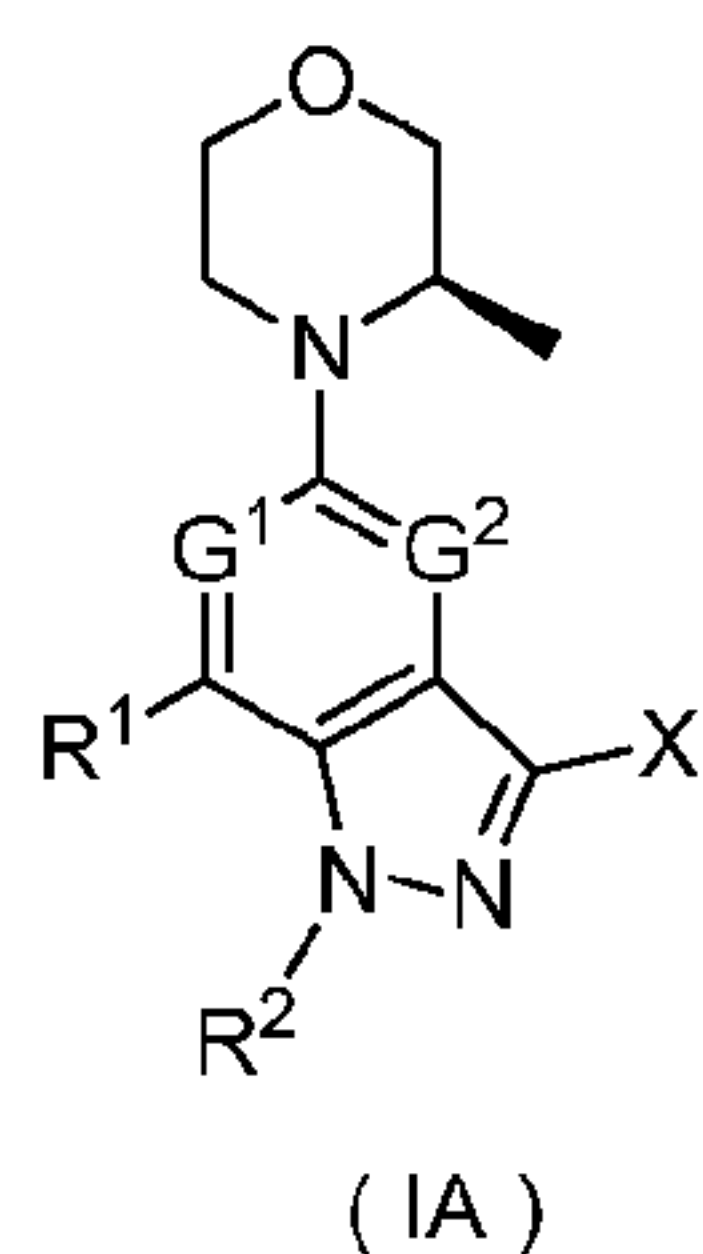
6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^2 为氢原子或烷基；优选为烷基。

7. 根据权利要求 1 至 6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其中 R^3 为氢原子。

8. 根据权利要求 1 至 7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其选自以下任一化合物：



9. 一种通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，



其中：

X 为卤素；优选为 Br；

G^1 和 G^2 相同或不同，各自独立地为 CH 或 N，条件是 G^1 和 G^2 不同时为 CH；

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

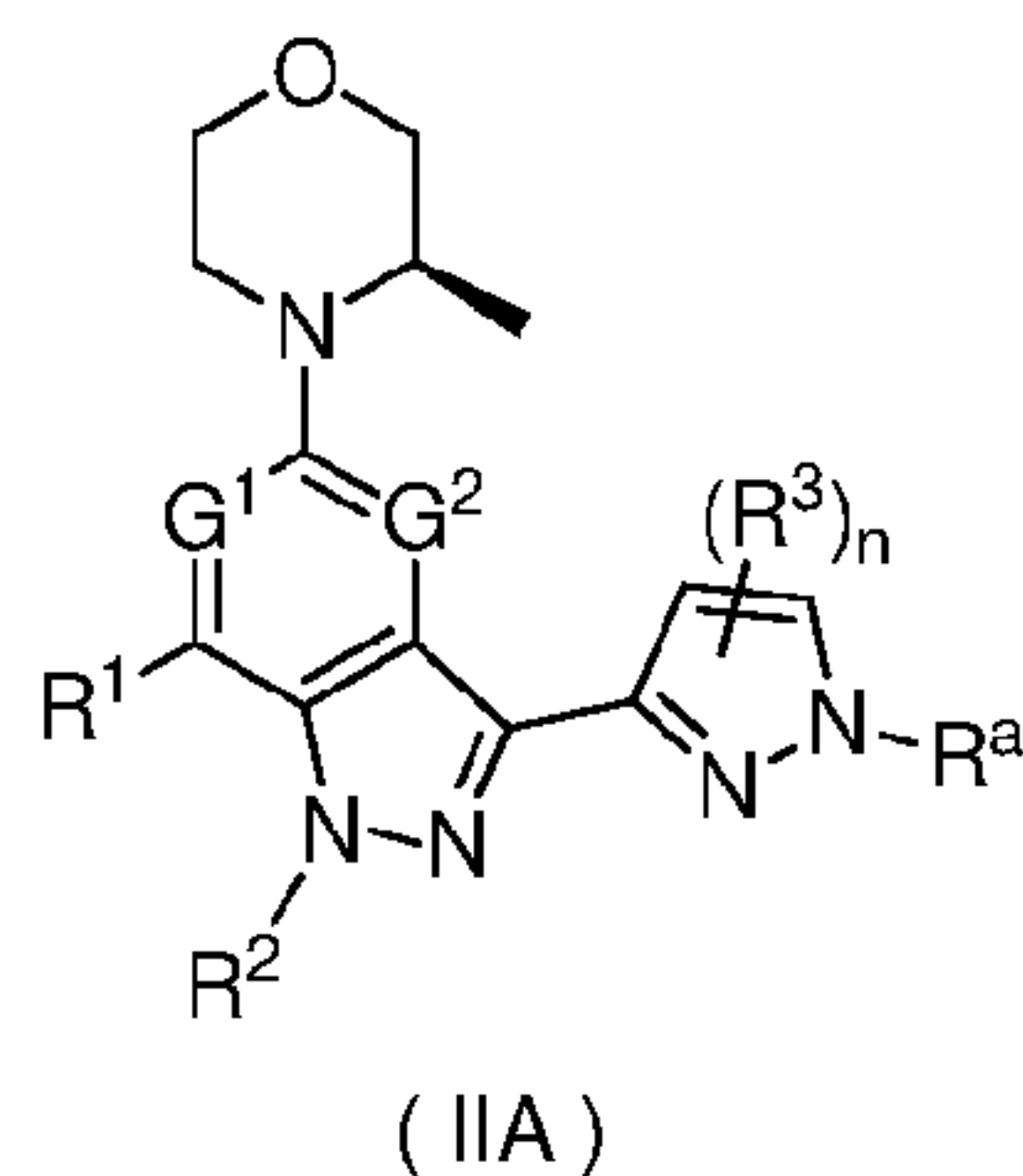
R^2 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^4 和 R^5 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^6 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。

10. 一种通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，



其中：

R^a 为氨基保护基；

G^1 和 G^2 相同或不同，各自独立地为 CH 或 N，条件是 G^1 和 G^2 不同时为 CH；

R^1 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、 $-NR^4R^5$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-R^6N-CO-NR^4R^5$ 、 $-COOR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或

多个取代基所取代；

R^2 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

R^3 选自氢原子、卤素、烷基、烯基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自独立地任选被选自卤素、烷基、烷氧基、卤代烷基、羟基、羟烷基、氰基、氨基、硝基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基中的一个或多个取代基所取代；

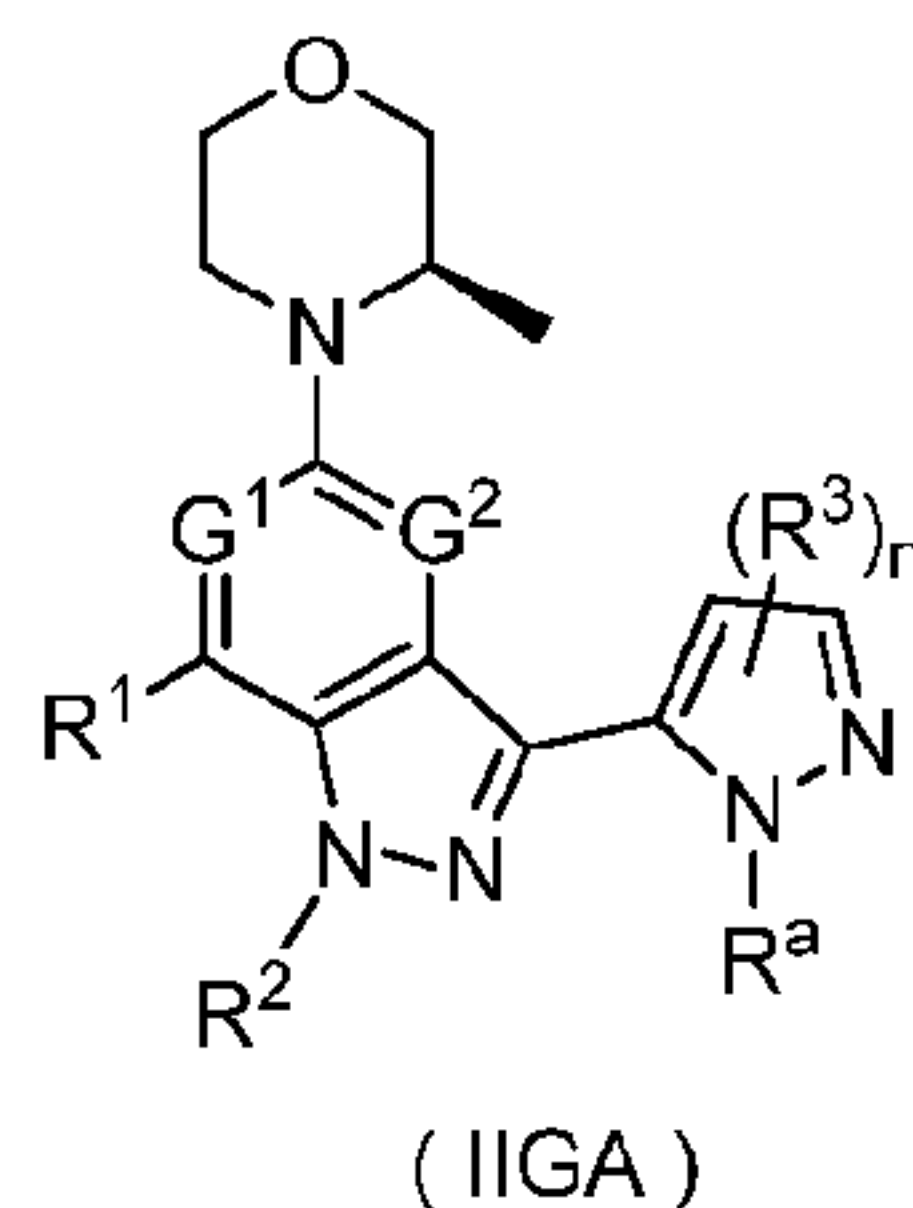
R^4 和 R^5 相同或不同，且各自独立地选自氢原子、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^6 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

R^7 选自氢原子、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基；

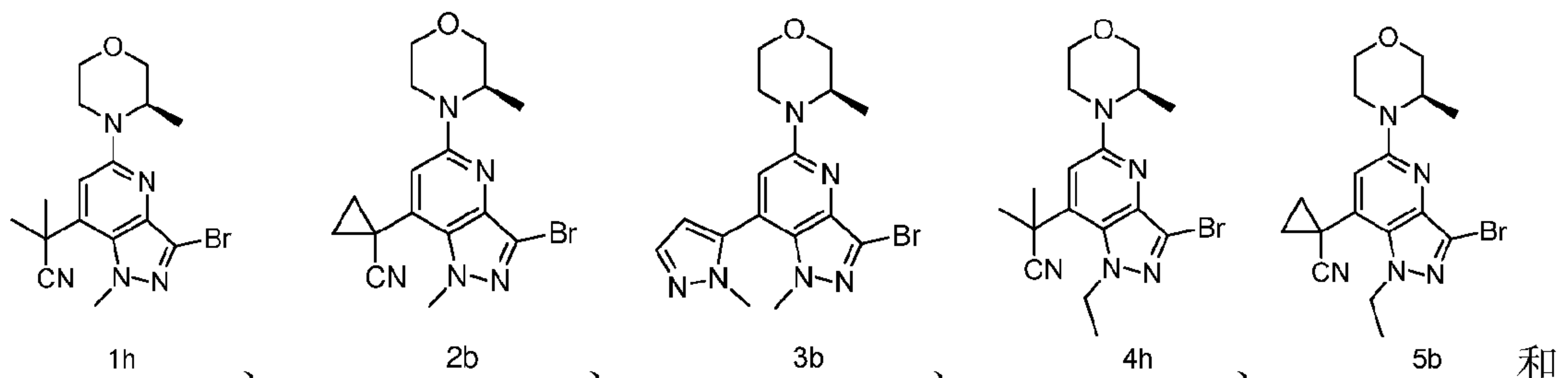
n 为 0、1、2 或 3。

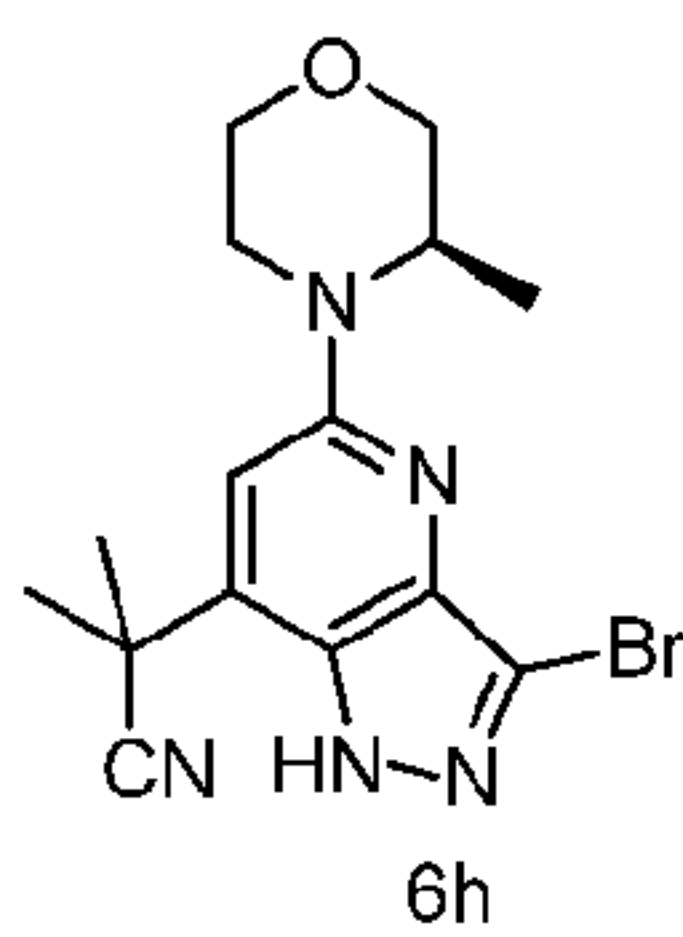
11. 一种通式(IIGA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，



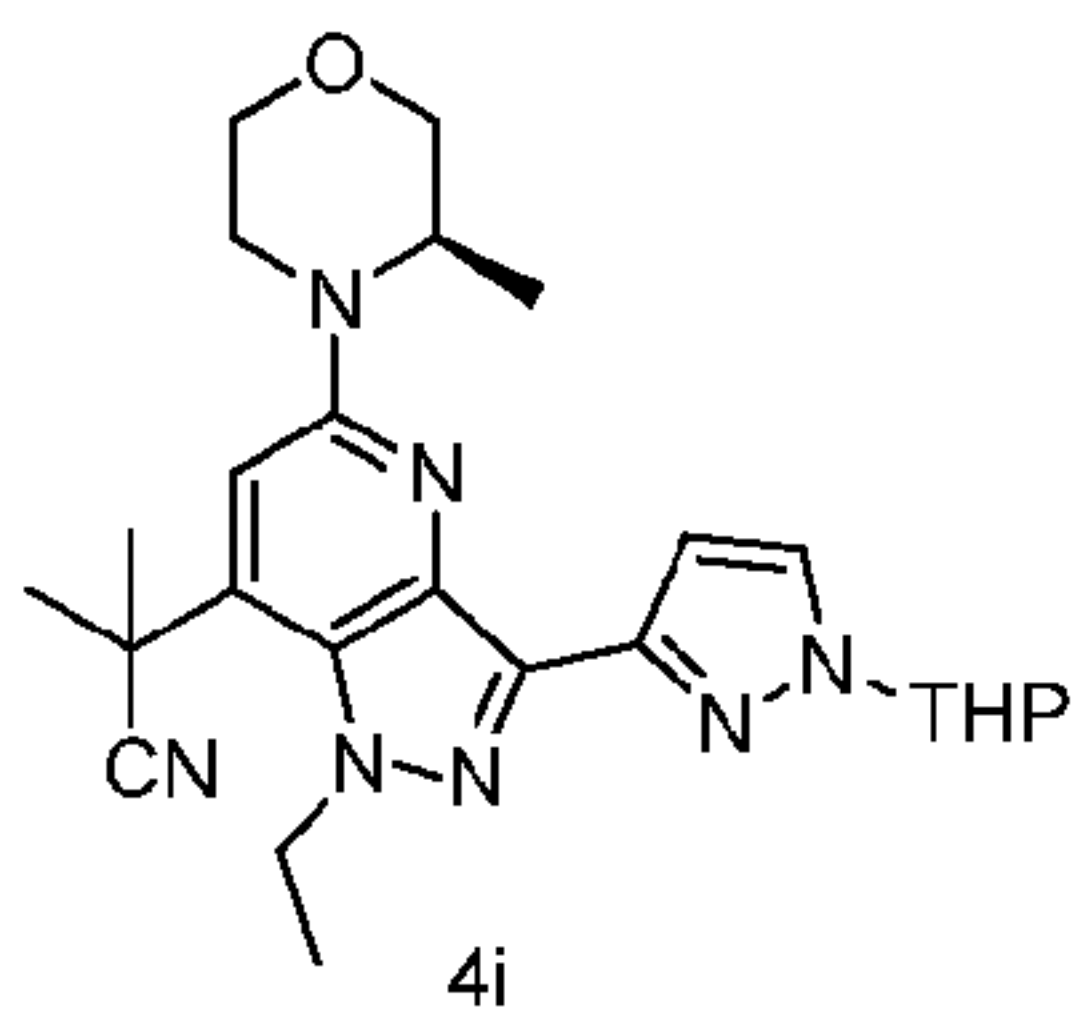
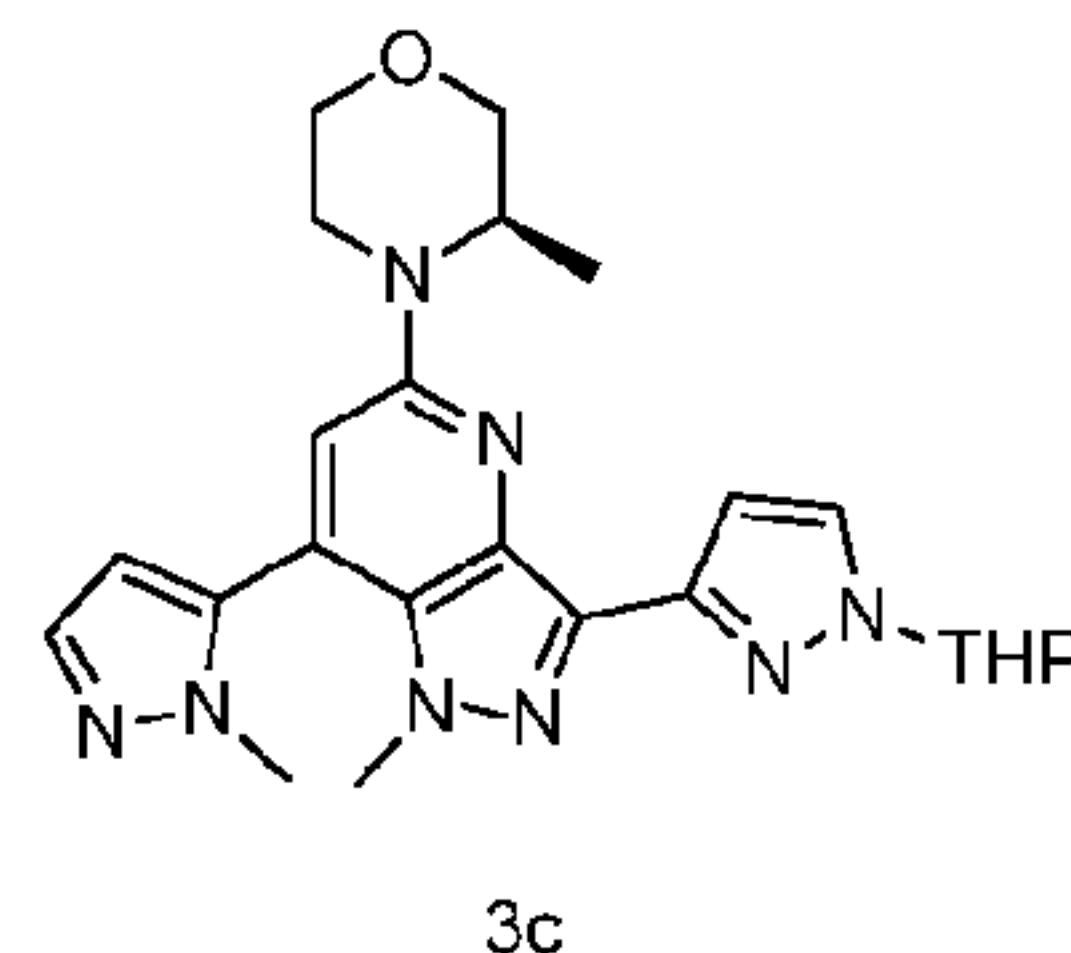
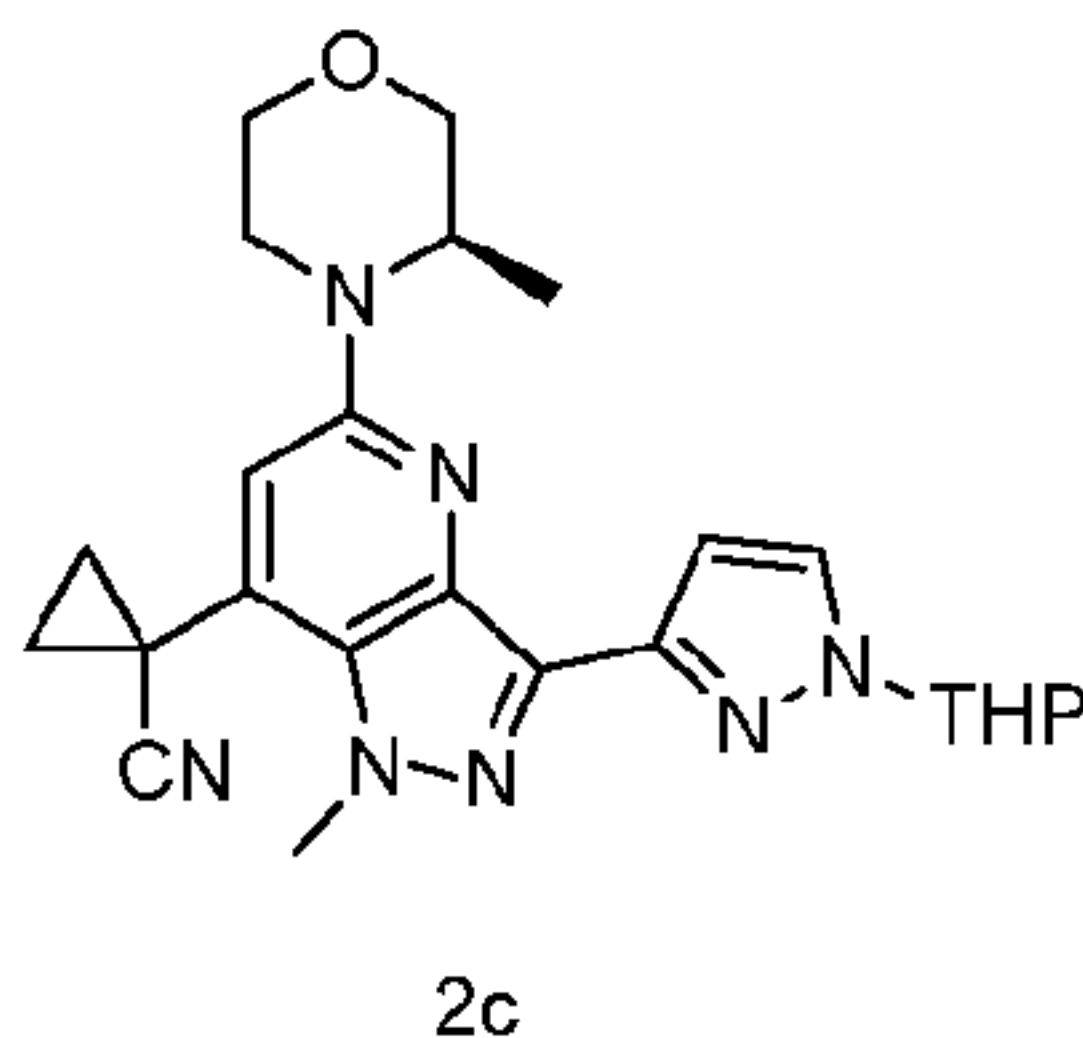
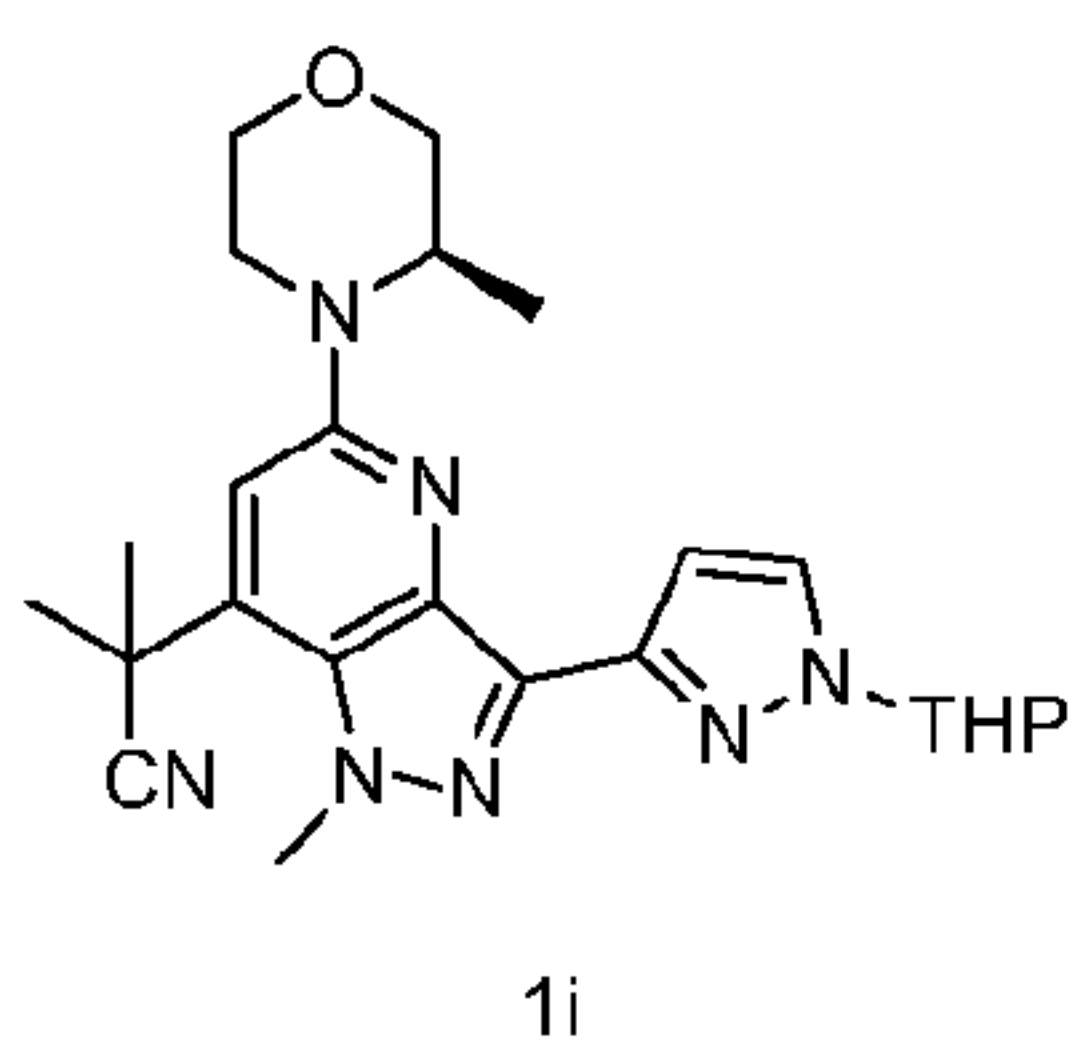
其中： G^1 、 G^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 和 n 如权利要求 10 中所定义。

12. 根据权利要求 9 所述的通式(IA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其选自以下任一化合物：

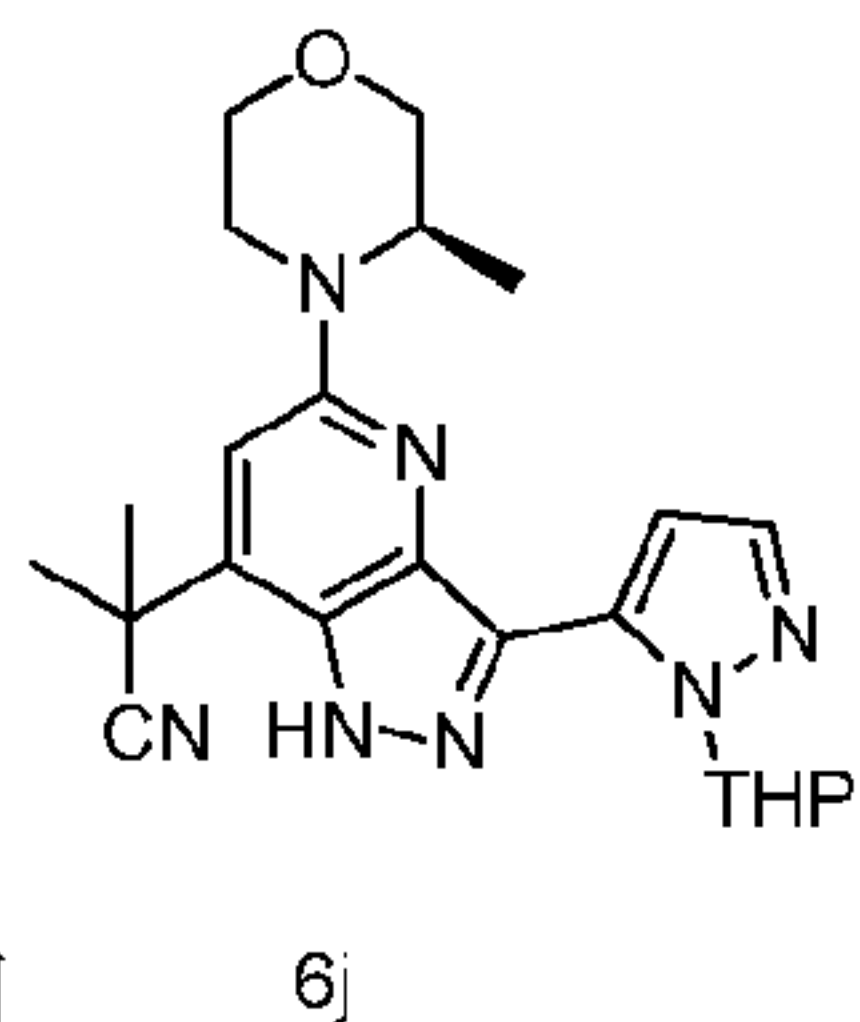




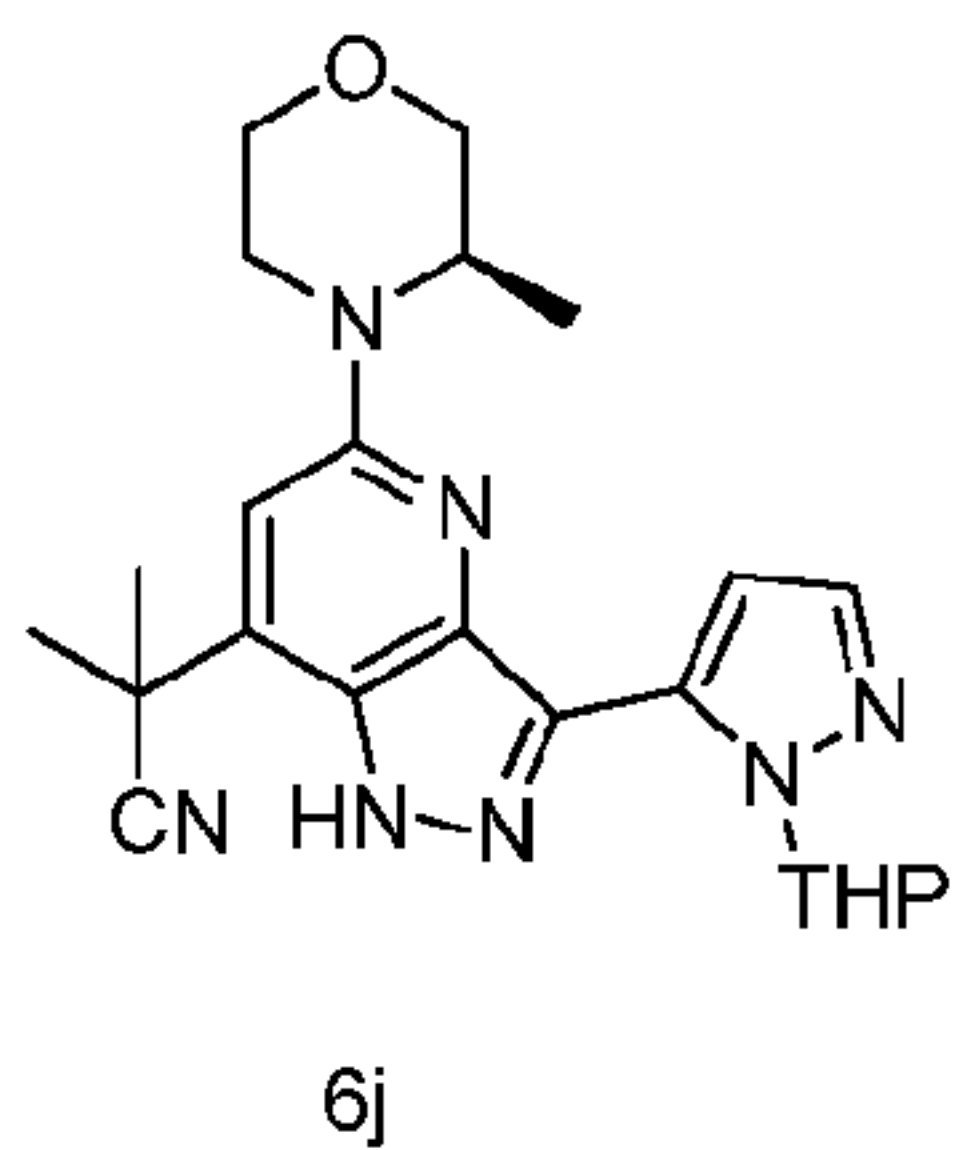
13. 根据权利要求 10 所述的通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其选自以下任一化合物：



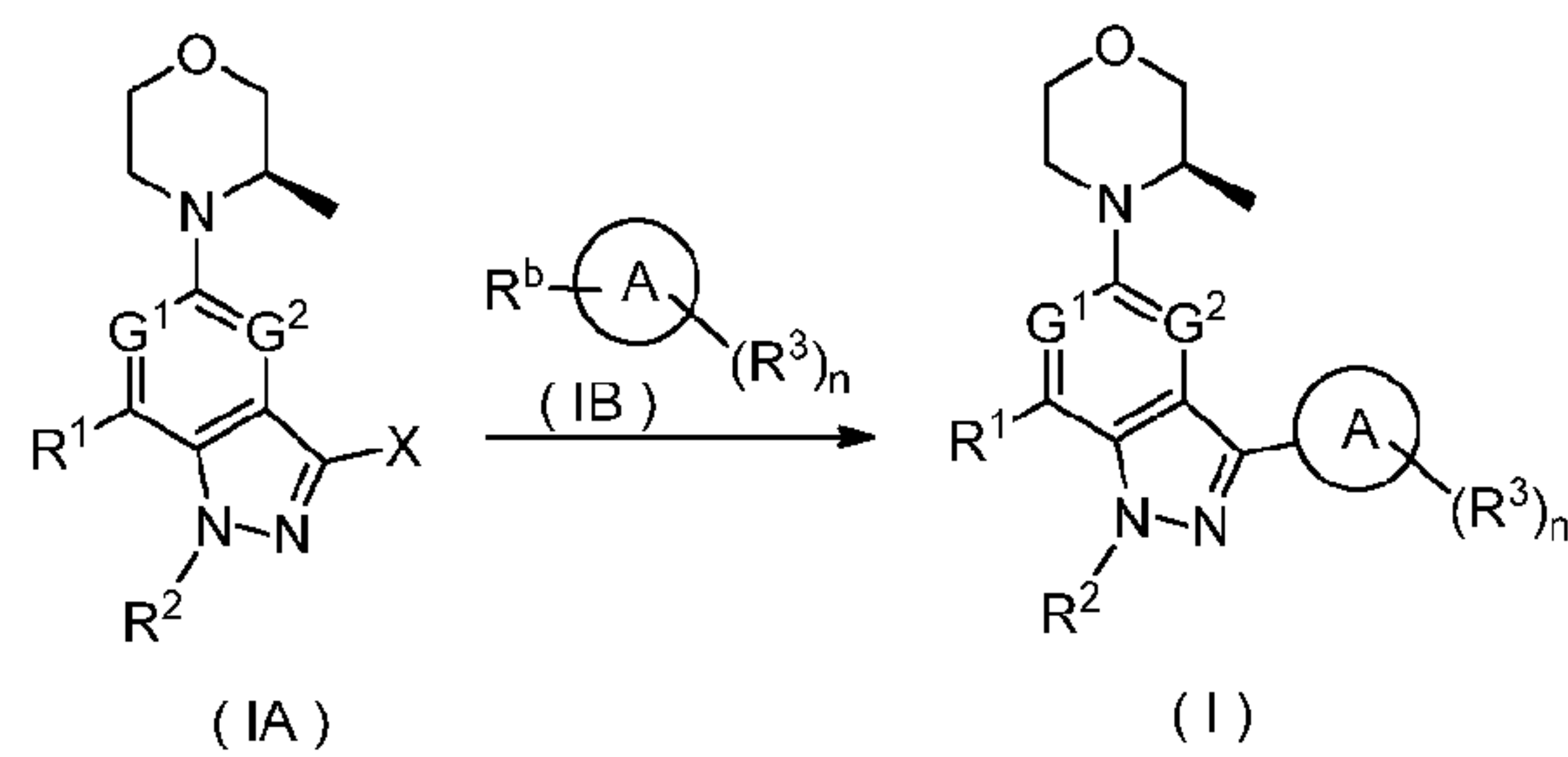
和



14. 根据权利要求 11 所述的通式(IIGA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，其选自以下化合物：



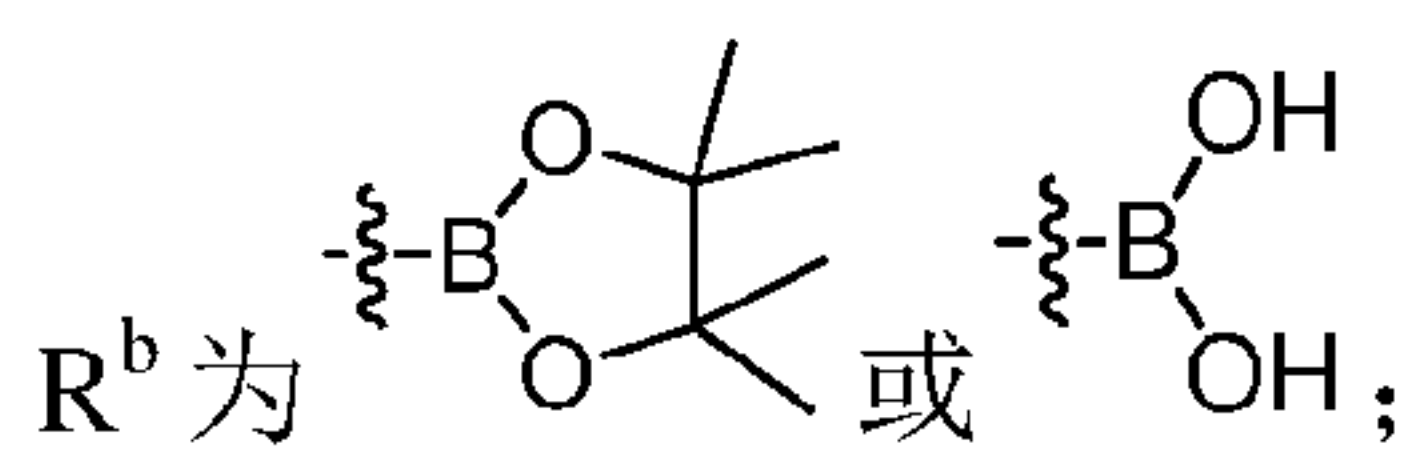
15. 一种制备根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法，该方法包括：



通式(IA)的化合物和通式(IB)的化合物发生偶联反应,得到通式(I)的化合物,

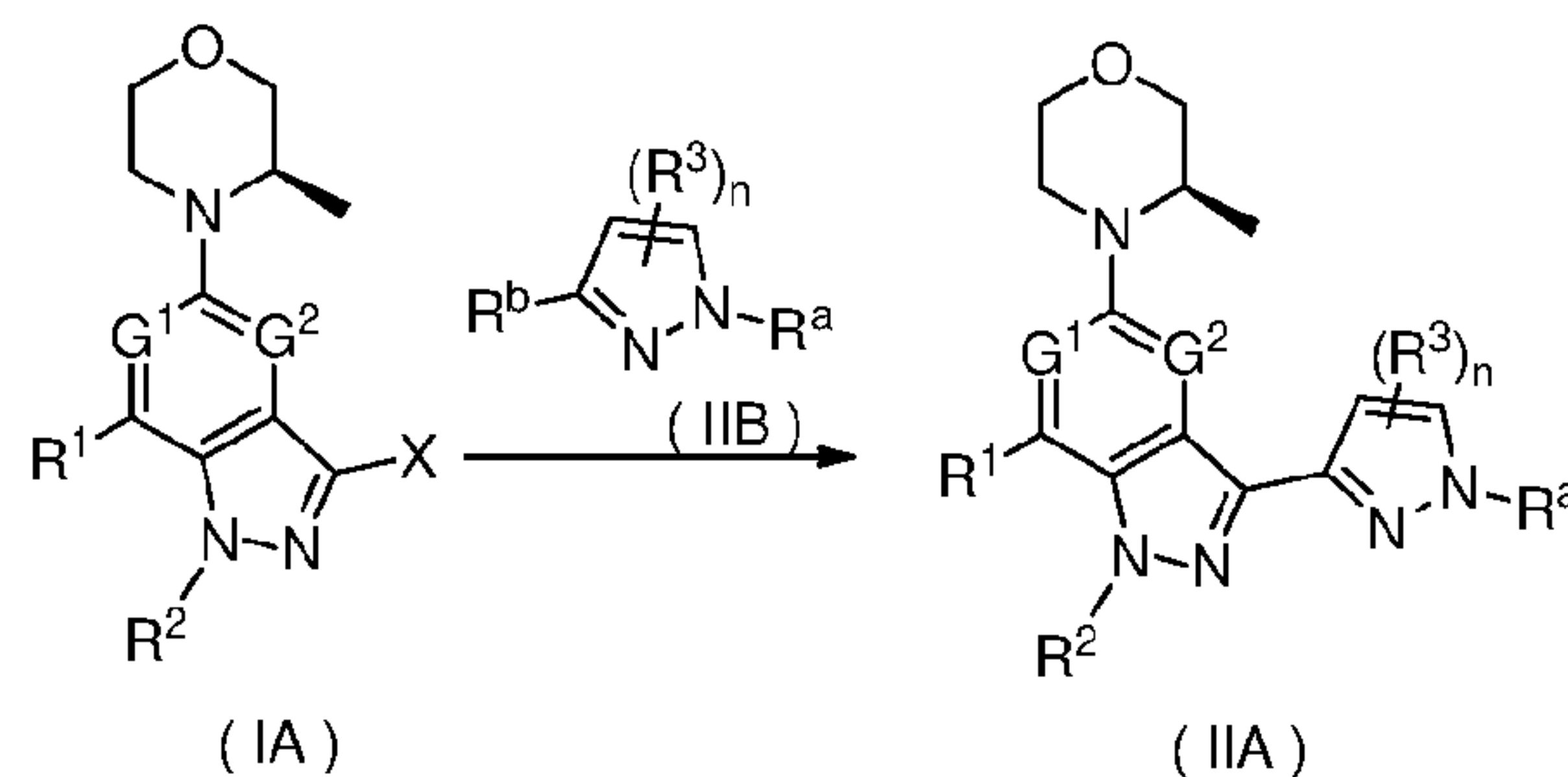
其中:

X 为卤素; 优选为 Br;



环 A、G¹、G²、R¹、R²、R³ 和 n 如权利要求 1 中所定义。

16. 一种制备根据权利要求 10 所述的通式(IIA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:

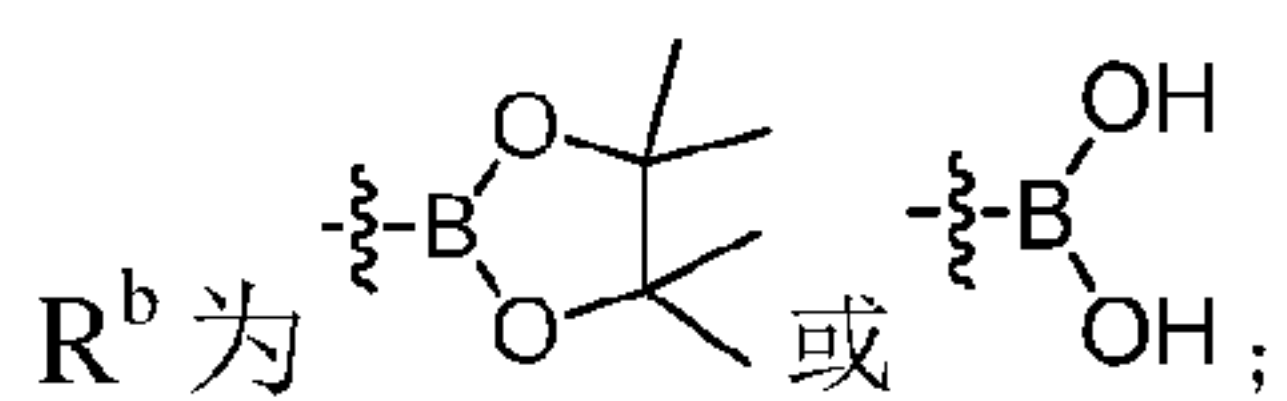


通式(IA)的化合物和通式(IIB)的化合物发生偶联反应,得到通式(IIA)的化合物,

其中:

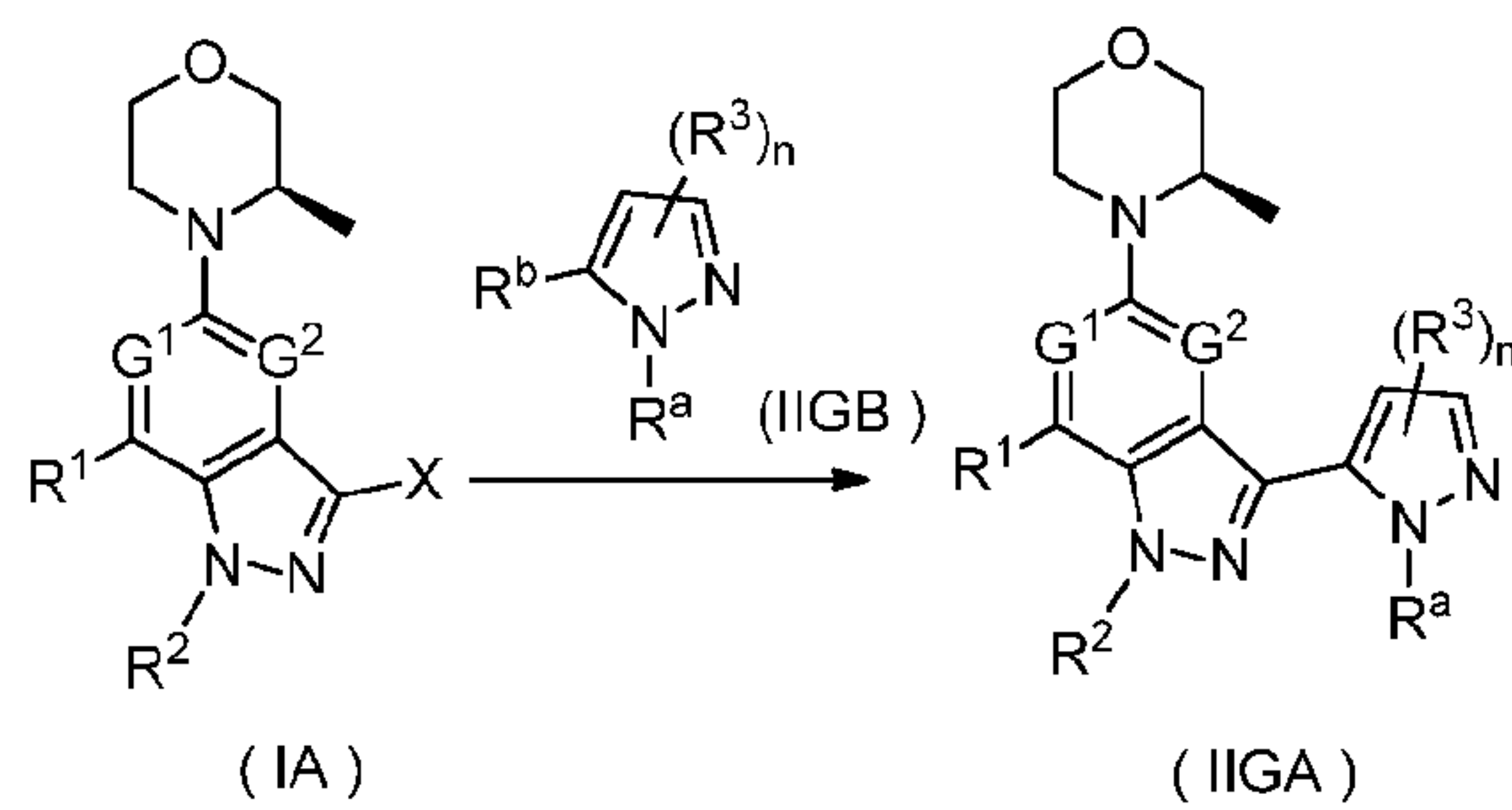
X 为卤素; 优选为 Br;

R^a 为氨基保护基;



G¹、G²、R¹、R²、R³ 和 n 如权利要求 10 中所定义。

17. 一种制备通式(IIIGA)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法,该方法包括:

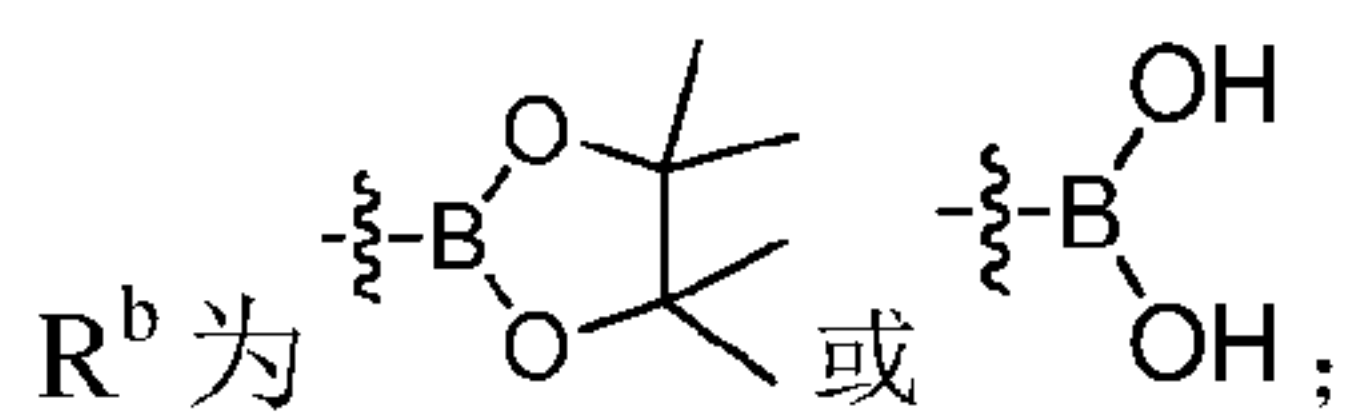


通式(IA)的化合物和通式(IIGB)的化合物发生偶联反应, 得到通式(IIGA)的化合物,

其中:

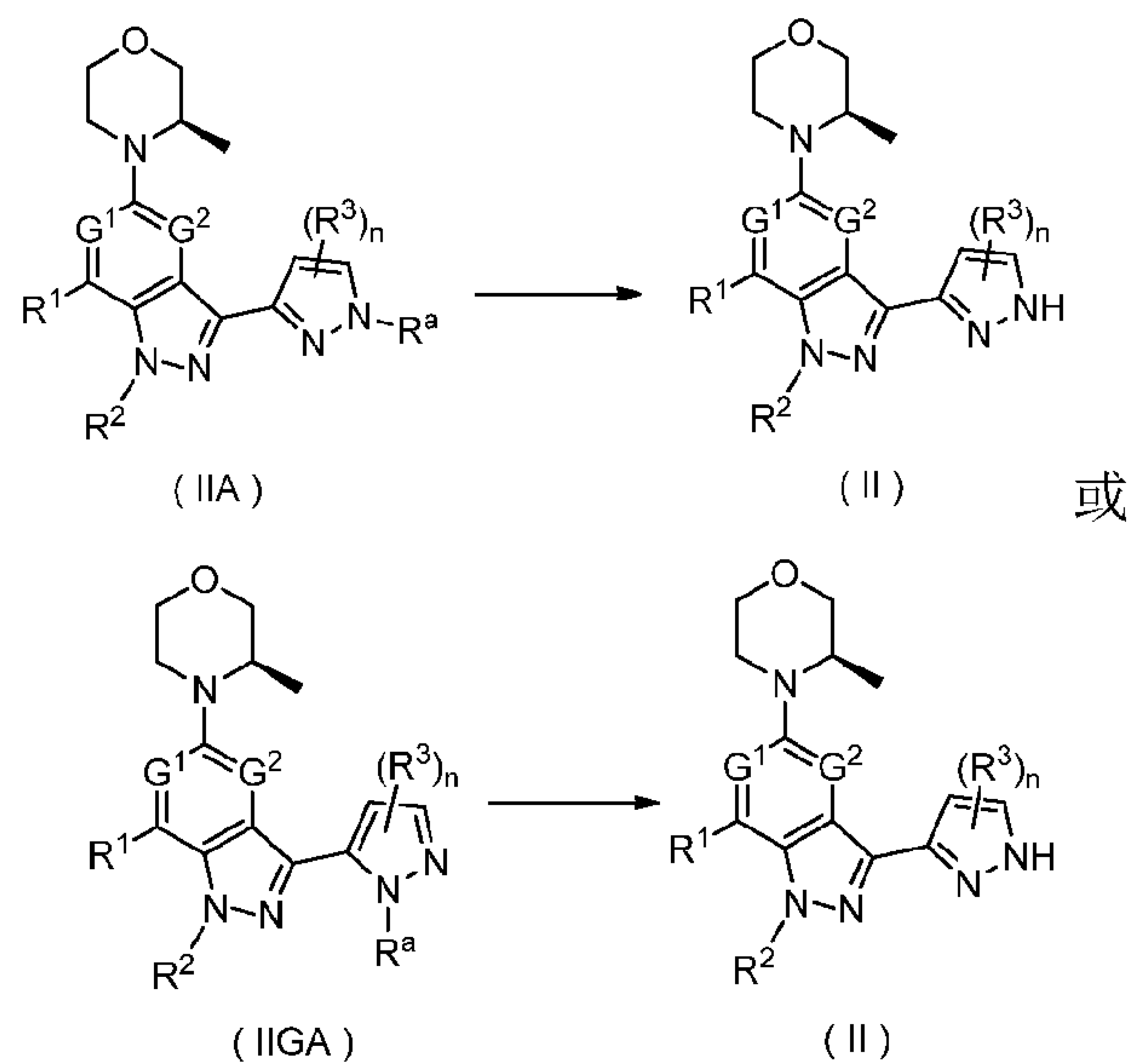
X 为卤素; 优选为 Br;

R^a 为氨基保护基;



G¹、G²、R¹、R²、R³ 和 n 如权利要求 11 中所定义。

18. 一种制备通式(II)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐的方法, 该方法包括:



通式(IIA)的化合物或者通式(IIGA)的化合物脱去氨基保护基, 得到通式(II)的化合物, 其中:

R^a 为氨基保护基;

G¹、G²、R¹、R²、R³ 和 n 如权利要求 3 中所定义。

19. 一种药物组合物, 所述药物组合物含有根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非

对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

20. 根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐或根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于抑制ATR激酶的药物中的用途。

21. 根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐或根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防过度增殖性疾病的药物中的用途。

22. 根据权利要求1至8中任一项所述的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式或其可药用的盐或根据权利要求19所述的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防肿瘤的药物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/130326

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/5377(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) C07D471/-; C07D519/-; A61K31/-; A61P35/-		
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) CNKI, CNABS, SIPOBAS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 江苏恒瑞医药股份有限公司, 吡唑, 吡啶, 嘧啶, 吗啉, 肿瘤, 癌症, pyrazol+, pyridin+, pyrimidin+, morpholin+, tumor, cancer, ATR, structure search based on compounds of claims 1 and 9		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2020049017 A1 (MERCK PATENT GMBH) 12 March 2020 (2020-03-12) claims 1, 6-7, description pages 46-50, 66, 71-72, 100-103, 123-124	1-22
A	CN 103068391 A (ASTRAZENECA AB) 24 April 2013 (2013-04-24) entire document	1-22
A	CN 106795156 A (BAYER PHARMA AG) 31 May 2017 (2017-05-31) entire document	1-22
A	WO 2010073034 A1 (ASTRAZENECA AB et al.) 01 July 2010 (2010-07-01) entire document	1-22
A	WO 2017121684 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 20 July 2017 (2017-07-20) entire document	1-22
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 10 February 2021		Date of mailing of the international search report 24 February 2021
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/130326

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020049017	A1	12 March 2020	TW	202024076	A	01 July 2020
<hr/>							
CN	103068391	A	24 April 2013	US	9421213	B2	23 August 2016
				AR	081859	A1	24 October 2012
				JP	2013528204	A	08 July 2013
				AU	2011263491	A1	24 January 2013
				ZA	201300255	B	25 September 2013
				HR	P20140953	T1	05 December 2014
				US	9155742	B2	13 October 2015
				US	2013005725	A1	03 January 2013
				US	2015164908	A1	18 June 2015
				SM	T201400146	B	10 November 2014
				KR	101820996	B1	22 January 2018
				BR	112012031561	A2	06 December 2016
				MY	158193	A	15 September 2016
				CA	2800203	A1	15 December 2011
				TW	I526208	B	21 March 2016
				NZ	604480	A	28 November 2014
				EP	2579877	A1	17 April 2013
				CN	103068391	B	26 November 2014
				CO	6640270	A2	22 March 2013
				HK	1182019	A1	22 November 2013
				WO	2011154737	A1	15 December 2011
				AU	2011263491	B2	21 August 2014
				ES	2514325	T3	28 October 2014
				UY	33440	A	31 January 2012
				DO	P2012000310	A	15 February 2013
				CA	2800203	C	22 January 2019
				NI	201200184	A	23 January 2014
				PT	2579877	E	14 October 2014
				SI	2579877	T1	28 November 2014
				MX	2012014477	A	13 June 2013
				EC	SP12012334	A	28 December 2012
				PE	06 March 2013	A1	05 April 2013
				KR	20130087008	A	05 August 2013
				US	2014018364	A1	16 January 2014
				US	8252802	B2	28 August 2012
				DK	2579877	T3	13 October 2014
				US	8999997	B2	07 April 2015
				BR	112012031561	B1	03 December 2019
				UA	109010	C2	10 July 2015
				US	8552004	B2	08 October 2013
				JP	5721821	B2	20 May 2015
				US	2011306613	A1	15 December 2011
				EP	2579877	B1	13 August 2014
				TW	201201803	A	16 January 2012
				SG	185711	A1	28 December 2012
				RS	53566	B1	27 February 2015
				GT	201200334	A	22 December 2014
				CU	20120169	A7	28 February 2014
				EA	201201680	A1	29 November 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/130326

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106795156	A	31 May 2017	DK	3177619	T3	06 August 2018
				EP	3395818	A1	31 October 2018
				ES	2679625	T3	29 August 2018
				AP	201709702	A0	31 January 2017
				CU	24419	B1	03 May 2019
				CR	20170034	A	06 April 2017
				JP	2017523987	A	24 August 2017
				US	10772893	B2	15 September 2020
				DO	P2017000038	A	15 April 2018
				CN	106795156	B	30 July 2019
				CN	110256427	A	20 September 2019
				PH	12017500204	A1	10 July 2017
				CU	20170009	A7	04 July 2017
				CN	110204544	A	06 September 2019
				PL	3177619	T3	28 September 2018
				AP	201709702	D0	31 January 2017
				US	9993484	B2	12 June 2018
				NI	201700011	A	20 April 2017
				LT	3177619	T	10 August 2018
				EA	031678	B1	28 February 2019
				AU	2019204125	B2	25 June 2020
				EP	3177619	B1	25 April 2018
				IL	268969	D0	31 October 2019
				CY	1120673	T1	11 December 2019
				KR	20170040300	A	12 April 2017
				JP	2018062517	A	19 April 2018
				TW	201613920	A	16 April 2016
				CL	2017000287	A1	10 November 2017
				UA	121036	C2	25 March 2020
				US	2016287604	A1	06 October 2016
				AP	2017009702	A0	31 January 2017
				IL	250220	D0	30 March 2017
				WO	2016020320	A1	11 February 2016
				US	2017216304	A1	03 August 2017
				HR	P20181143	T1	21 September 2018
				US	2018256591	A1	13 September 2018
				RS	57445	B1	28 September 2018
				AU	2015299173	B2	14 March 2019
				TW	201922746	A	16 June 2019
				JP	6507216	B2	24 April 2019
				AU	2019204125	A1	04 July 2019
				BR	112017002221	A2	22 May 2018
				PT	3177619	T	24 July 2018
				JP	6266839	B2	24 January 2018
				CA	2956992	A1	11 February 2016
				US	9549932	B2	24 January 2017
				EA	035039	B1	21 April 2020
				IL	250220	A	26 September 2019
				TN	2017000027	A1	04 July 2018
WO	2010073034	A1	01 July 2010	US	2011053923	A1	03 March 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/130326

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU 2009332745 A1	30 June 2011
		CA 2750841 A1	01 July 2010
		CO 6390107 A2	29 February 2012
		PE 20110894 A1	18 January 2012
		CL 2011001536 A1	14 October 2011
		BR PI0922475 A2	06 June 2017
		NI 201100130 A	19 March 2012
		EC SP11011156 A	29 July 2011
		JP 2012513388 A	14 June 2012
		EP 2379530 A1	26 October 2011
		KR 20110094342 A	23 August 2011
		CR 20110349 A	05 August 2011
		IL 213470 D0	31 July 2011
		ZA 201105395 B	28 March 2012
		AR 074876 A1	16 February 2011
		UY 32351 A	30 July 2010
		DO P2011000203 A	15 July 2011
		CN 102325764 A	18 January 2012
		EA 201100971 A1	30 January 2012
		CU 20110137 A7	31 January 2012
		SG 171975 A1	28 July 2011
		MX 2011006754 A	20 July 2011
		TW 201028410 A	01 August 2010
WO	2017121684 A1	20 July 2017	
		US 10729680 B2	04 August 2020
		EP 3402795 A1	21 November 2018
		CN 108699057 A	23 October 2018
		US 2019142812 A1	16 May 2019
		EP 3402795 B1	30 October 2019
		CA 3011189 A1	20 July 2017
		JP 2019508384 A	28 March 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/130326

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/5377(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/-; C07D519/-; 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>CNKI, CNABS, SIPOBAS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 江苏恒瑞医药股份有限公司, 吡唑, 吡啶, 嘧啶, 吗啉, 肿瘤, 癌症, pyrazol+, pyridin+, pyrimidin+, morpholin+, tumor, cancer, ATR, 基于权利要求1, 9化合物的结构检索</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>PX</td> <td>WO 2020049017 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2020年 3月 12日 (2020 - 03 - 12) 权利要求1, 6-7, 说明书第46-50, 66, 71-72, 100-103, 123-124页</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103068391 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2013年 4月 24日 (2013 - 04 - 24) 全文</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106795156 A (拜耳制药股份有限公司) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 全文</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2010073034 A1 (ASTRAZENECA AB等) 2010年 7月 1日 (2010 - 07 - 01) 全文</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017121684 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 7月 20日 (2017 - 07 - 20) 全文</td> <td>1-22</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	PX	WO 2020049017 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2020年 3月 12日 (2020 - 03 - 12) 权利要求1, 6-7, 说明书第46-50, 66, 71-72, 100-103, 123-124页	1-22	A	CN 103068391 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2013年 4月 24日 (2013 - 04 - 24) 全文	1-22	A	CN 106795156 A (拜耳制药股份有限公司) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 全文	1-22	A	WO 2010073034 A1 (ASTRAZENECA AB等) 2010年 7月 1日 (2010 - 07 - 01) 全文	1-22	A	WO 2017121684 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 7月 20日 (2017 - 07 - 20) 全文	1-22
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	WO 2020049017 A1 (MERCK PATENT GMBH) 2020年 3月 12日 (2020 - 03 - 12) 权利要求1, 6-7, 说明书第46-50, 66, 71-72, 100-103, 123-124页	1-22																		
A	CN 103068391 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2013年 4月 24日 (2013 - 04 - 24) 全文	1-22																		
A	CN 106795156 A (拜耳制药股份有限公司) 2017年 5月 31日 (2017 - 05 - 31) 全文	1-22																		
A	WO 2010073034 A1 (ASTRAZENECA AB等) 2010年 7月 1日 (2010 - 07 - 01) 全文	1-22																		
A	WO 2017121684 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 7月 20日 (2017 - 07 - 20) 全文	1-22																		
<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> <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>“&” 同族专利的文件</p>																				
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 2月 10日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 2月 24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>受权官员</p> <p>王俊</p> <p>电话号码 62086346</p>																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/130326

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)
WO	2020049017	A1	2020年 3月 12日	TW	202024076	A	2020年 7月 1日
CN	103068391	A	2013年 4月 24日	US	9421213	B2	2016年 8月 23日
				AR	081859	A1	2012年 10月 24日
				JP	2013528204	A	2013年 7月 8日
				AU	2011263491	A1	2013年 1月 24日
				ZA	201300255	B	2013年 9月 25日
				HR	P20140953	T1	2014年 12月 5日
				US	9155742	B2	2015年 10月 13日
				US	2013005725	A1	2013年 1月 3日
				US	2015164908	A1	2015年 6月 18日
				SM	T201400146	B	2014年 11月 10日
				KR	101820996	B1	2018年 1月 22日
				BR	112012031561	A2	2016年 12月 6日
				MY	158193	A	2016年 9月 15日
				CA	2800203	A1	2011年 12月 15日
				TW	I526208	B	2016年 3月 21日
				NZ	604480	A	2014年 11月 28日
				EP	2579877	A1	2013年 4月 17日
				CN	103068391	B	2014年 11月 26日
				CO	6640270	A2	2013年 3月 22日
				HK	1182019	A1	2013年 11月 22日
				WO	2011154737	A1	2011年 12月 15日
				AU	2011263491	B2	2014年 8月 21日
				ES	2514325	T3	2014年 10月 28日
				UY	33440	A	2012年 1月 31日
				DO	P2012000310	A	2013年 2月 15日
				CA	2800203	C	2019年 1月 22日
				NI	201200184	A	2014年 1月 23日
				PT	2579877	E	2014年 10月 14日
				SI	2579877	T1	2014年 11月 28日
				MX	2012014477	A	2013年 6月 13日
				EC	SP12012334	A	2012年 12月 28日
				PE	20130306	A1	2013年 4月 5日
				KR	20130087008	A	2013年 8月 5日
				US	2014018364	A1	2014年 1月 16日
				US	8252802	B2	2012年 8月 28日
				DK	2579877	T3	2014年 10月 13日
				US	8999997	B2	2015年 4月 7日
				BR	112012031561	B1	2019年 12月 3日
				UA	109010	C2	2015年 7月 10日
				US	8552004	B2	2013年 10月 8日
				JP	5721821	B2	2015年 5月 20日
				US	2011306613	A1	2011年 12月 15日
				EP	2579877	B1	2014年 8月 13日
				TW	201201803	A	2012年 1月 16日
				SG	185711	A1	2012年 12月 28日
				RS	53566	B1	2015年 2月 27日
				GT	201200334	A	2014年 12月 22日
				CU	20120169	A7	2014年 2月 28日
				EA	201201680	A1	2013年 11月 29日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/130326

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	106795156	A	2017年 5月 31日	DK	3177619	T3	2018年 8月 6日
				EP	3395818	A1	2018年 10月 31日
				ES	2679625	T3	2018年 8月 29日
				AP	201709702	A0	2017年 1月 31日
				CU	24419	B1	2019年 5月 3日
				CR	20170034	A	2017年 4月 6日
				JP	2017523987	A	2017年 8月 24日
				US	10772893	B2	2020年 9月 15日
				DO	P2017000038	A	2018年 4月 15日
				CN	106795156	B	2019年 7月 30日
				CN	110256427	A	2019年 9月 20日
				PH	12017500204	A1	2017年 7月 10日
				CU	20170009	A7	2017年 7月 4日
				CN	110204544	A	2019年 9月 6日
				PL	3177619	T3	2018年 9月 28日
				AP	201709702	D0	2017年 1月 31日
				US	9993484	B2	2018年 6月 12日
				NI	201700011	A	2017年 4月 20日
				LT	3177619	T	2018年 8月 10日
				EA	031678	B1	2019年 2月 28日
				AU	2019204125	B2	2020年 6月 25日
				EP	3177619	B1	2018年 4月 25日
				IL	268969	D0	2019年 10月 31日
				CY	1120673	T1	2019年 12月 11日
				KR	20170040300	A	2017年 4月 12日
				JP	2018062517	A	2018年 4月 19日
				TW	201613920	A	2016年 4月 16日
				CL	2017000287	A1	2017年 11月 10日
				UA	121036	C2	2020年 3月 25日
				US	2016287604	A1	2016年 10月 6日
				AP	2017009702	A0	2017年 1月 31日
				IL	250220	D0	2017年 3月 30日
				WO	2016020320	A1	2016年 2月 11日
				US	2017216304	A1	2017年 8月 3日
				HR	P20181143	T1	2018年 9月 21日
				US	2018256591	A1	2018年 9月 13日
				RS	57445	B1	2018年 9月 28日
				AU	2015299173	B2	2019年 3月 14日
				TW	201922746	A	2019年 6月 16日
				JP	6507216	B2	2019年 4月 24日
				AU	2019204125	A1	2019年 7月 4日
				BR	112017002221	A2	2018年 5月 22日
				PT	3177619	T	2018年 7月 24日
				JP	6266839	B2	2018年 1月 24日
				CA	2956992	A1	2016年 2月 11日
				US	9549932	B2	2017年 1月 24日
				EA	035039	B1	2020年 4月 21日
				IL	250220	A	2019年 9月 26日
				TN	2017000027	A1	2018年 7月 4日
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
WO	2010073034	A1	2010年 7月 1日	US	2011053923	A1	2011年 3月 3日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/130326

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)
		AU 2009332745 A1	2011年 6月 30日
		CA 2750841 A1	2010年 7月 1日
		CO 6390107 A2	2012年 2月 29日
		PE 20110894 A1	2012年 1月 18日
		CL 2011001536 A1	2011年 10月 14日
		BR PI0922475 A2	2017年 6月 6日
		NI 201100130 A	2012年 3月 19日
		EC SP11011156 A	2011年 7月 29日
		JP 2012513388 A	2012年 6月 14日
		EP 2379530 A1	2011年 10月 26日
		KR 20110094342 A	2011年 8月 23日
		CR 20110349 A	2011年 8月 5日
		IL 213470 D0	2011年 7月 31日
		ZA 201105395 B	2012年 3月 28日
		AR 074876 A1	2011年 2月 16日
		UY 32351 A	2010年 7月 30日
		DO P2011000203 A	2011年 7月 15日
		CN 102325764 A	2012年 1月 18日
		EA 201100971 A1	2012年 1月 30日
		CU 20110137 A7	2012年 1月 31日
		SG 171975 A1	2011年 7月 28日
		MX 2011006754 A	2011年 7月 20日
		TW 201028410 A	2010年 8月 1日
W0	2017121684 A1	2017年 7月 20日	
		US 10729680 B2	2020年 8月 4日
		EP 3402795 A1	2018年 11月 21日
		CN 108699057 A	2018年 10月 23日
		US 2019142812 A1	2019年 5月 16日
		EP 3402795 B1	2019年 10月 30日
		CA 3011189 A1	2017年 7月 20日
		JP 2019508384 A	2019年 3月 28日