

# (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  
2014年12月4日 (04.12.2014)



(10) 国际公布号  
WO 2014/190949 A1

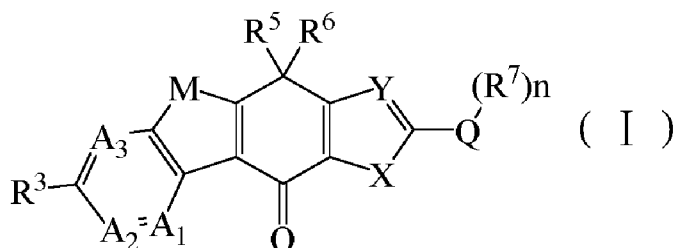
- (51) 国际专利分类号:  
C07D 519/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/5386 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2014/079072
- (22) 国际申请日: 2014年6月3日 (03.06.2014)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:  
201310214667.7 2013年6月1日 (01.06.2013) CN  
201410111912.6 2014年3月24日 (24.03.2014) CN
- (71) 申请人: 山东轩竹医药科技有限公司 (XUANZHU PHARMA CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济南市高新开发区天辰大街 2518 号, Shandong 250101 (CN)。
- (72) 发明人: 吴永谦 (WU, Frank); 中国山东省济南市高新开发区天辰大街 2518 号, Shandong 250101 (CN)。
- (74) 代理人: 中国专利代理(香港)有限公司 (CHINA PATENT AGENT (H.K.) LTD.); 中国香港特别行政区港湾道 23 号鹰君中心 22 号楼, Hong Kong (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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: QUADRI-FUSED CYCLIC ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE INHIBITOR

(54) 发明名称: 四并环类间变性淋巴瘤激酶抑制剂



(57) Abstract: Provided are the compounds as shown by formula (I) or the stereoisomers thereof, or the pharmaceutically acceptable salts, esters, or solvates thereof, wherein A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, M, Y, X, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, Q and n are as defined in the description, the preparation method of these compounds, pharmaceutical preparations and pharmaceutical compositions containing these compounds, and the use of the compounds or the stereoisomers thereof, or the pharmaceutically acceptable salts, esters, or solvates thereof in the preparation of drugs for the treatment and/or prevention of diseases associated with cancers mediated by ALK.

(57) 摘要: 提供式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物: 其中 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、M、Y、X、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Q 和 n 如说明书中所定义的。这些化合物的制备方法, 含有这些化合物的药物制剂和药物组合物, 以及该化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备治疗和/或预防由 ALK 介导的癌症相关疾病的药物中的应用。

WO 2014/190949 A1

## 四并环类间变性淋巴瘤激酶抑制剂

### 技术领域

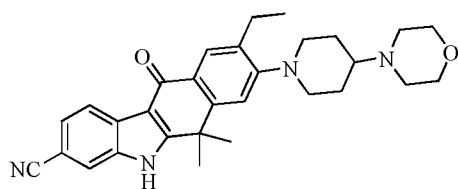
本发明属于医药技术领域，具体涉及四并环类间变性淋巴瘤激酶抑制剂或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，这些化合物的制备方法，含有这些化合物的药物制剂和药物组合物，以及该化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备治疗和/或预防由 ALK 介导的癌症相关疾病的药物中的应用。

### 背景技术

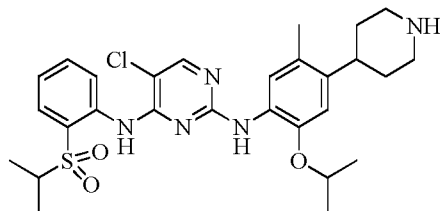
间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase, ALK)是受体酪氨酸激酶家族成员，可通过自身磷酸化募集下游蛋白，进而表达特定的基因，调节细胞代谢和生长。间变性淋巴瘤激酶最早发现于间变性大细胞淋巴瘤 (Anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 中，后来发现在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中亦有高表达。

ALK 的小分子抑制剂可以影响肿瘤细胞的生长，起到抗肿瘤的作用，但已有大量临床证明一代 ALK 抑制剂克唑替尼 (Crizotinib, 辉瑞公司研发)，容易产生耐药性，因此，设计并筛选对 Crizotinib 产生耐药的患者也有良好的疗效的二代 ALK 抑制剂，具有显著的临床意义。

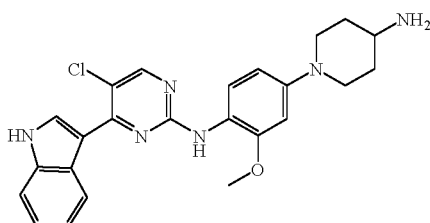
目前已知的 ALK 抑制剂还包括 CH5424802 (Roche)、LDK378 (Novartis) 和 AZD-3463 (AstraZeneca)。



CH5424802



LDK378



AZD-3463

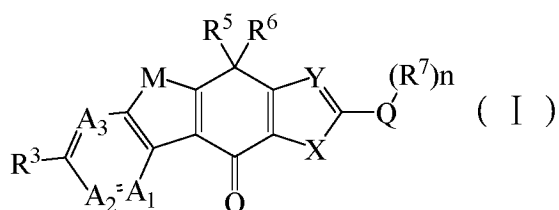
因此，通过化合物结构修饰寻找新的化合物结构，努力改善化合物的理

化性质，提高成药性，如提高化合物的暴露量或生物利用度，来寻找对 ALK 突变有较高活性的小分子抑制剂，对于临床上因 ALK 突变引起的疾病的治疗，具有重要的意义。

## 发明内容

本发明以开发针对 ALK 的小分子抑制剂为目标，发明了对治疗和/或预防 ALK 介导的癌症相关疾病具有良好效果的四并环类间变性淋巴瘤激酶抑制剂。具体的技术方案为如下：

1、通式 ( I ) 所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：



其中，

A<sub>1</sub> 选自 C-R<sup>1</sup> 或 N；

A<sub>2</sub> 选自 C-R<sup>2</sup> 或 N；

A<sub>3</sub> 选自 C-R<sup>4</sup> 或 N，且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 和 A<sub>3</sub> 不同时为 N；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~14 元环烷基；

R<sup>3</sup> 选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~14 元环烷基，所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基和 3~14 元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代：羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或 3~14 元杂环基；

M 选自 O、S 或 N-R<sup>8</sup>，R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基，所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基可独立地任选被 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基，

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相互连接，与它们所连接的碳原子一起形成 3~14 元杂环基或 3~14 元环烷基；

Y 选自 N 或 C-R<sup>9</sup>；

X 选自 O、S 或 N-R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~8 元环烷基;

Q 选自下列基团:

(1) 3~8 元杂环基,

(2) 任选被一至三个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 3~14 元环烷基或 6~14 元并杂环基, 和

(3) 任选被一至三个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 6~12 元桥环基或 6~12 元螺环基,

R<sup>10</sup> 选自氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基;

R<sup>7</sup> 选自任选被取代基取代的 6~12 元桥环基、6~12 元螺环基、3~8 元杂环基或 6~14 元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、3~8 元杂环基或 3~8 元环烷基;

n 选自 0、1、2、3、4、5 或 6,

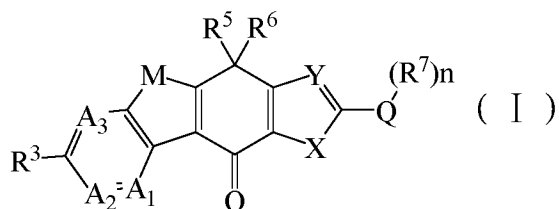
条件是:

当 n 为 0 时, R<sup>7</sup> 不存在,

当 n ≥ 2 时, R<sup>7</sup> 可以相同或不同, 且

当 Q 选自 3~8 元杂环基时, n 不能为 0, 且 R<sup>7</sup> 不能选自 3~8 元杂环基。

2、通式 ( I ) 所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:



其中,

A<sub>1</sub> 选自 C-R<sup>1</sup> 或 N;

A<sub>2</sub> 选自 C-R<sup>2</sup> 或 N;

A<sub>3</sub> 选自 C-R<sup>4</sup> 或 N, 且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 和 A<sub>3</sub> 不同时为 N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、

(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~14 元环烷基；

R<sup>3</sup> 选自氢、氰基、羟基、氨基、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~14 元环烷基，所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基和 3~14 元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代：羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或 3~14 元杂环基；

M 选自 O、S 或 N-R<sup>8</sup>，R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基，所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基可独立地任选被 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代；

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基，

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相互连接，与它们所连接的碳原子一起形成 3~14 元杂环基或 3~14 元环烷基；

Y 选自 N 或 C-R<sup>9</sup>；

X 选自 O、S 或 N-R<sup>9</sup>；

R<sup>9</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~8 元环烷基；

Q 选自下列基团：

(1) 3~8 元杂环基，

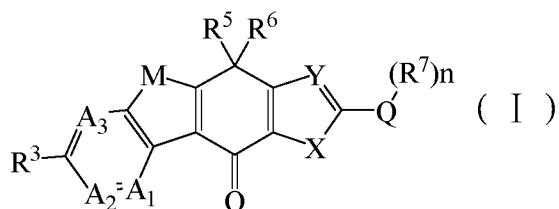
(2) 任选被一至三个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 6~14 元并杂环基，

R<sup>10</sup> 选自氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基；

R<sup>7</sup> 选自任选被取代基取代的 6~12 元桥环基或 6~12 元螺环基，所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、3~8 元杂环基或 3~8 元环烷基；

n 为 1。

3、通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：



其中,

$A_1$  选自 C- $R^1$  或 N;

$A_2$  选自 C- $R^2$  或 N;

$A_3$  选自 C- $R^4$  或 N, 且  $A_1$ 、 $A_2$  和  $A_3$  不同时为 N;

$R^1$ ,  $R^2$  和  $R^4$  分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、 $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、氰基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基或 3~14 元环烷基;

$R^3$  选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基或 3~14 元环烷基, 所述的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基和 3~14 元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代: 羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或 3~14 元杂环基;

M 选自 O、S 或 N- $R^8$ ,  $R^8$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基, 所述的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基和  $C_{2-6}$  炔基可独立地任选被  $C_{1-6}$  烷氧基取代;

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基,

或  $R^5$  和  $R^6$  相互连接, 与它们所连接的碳原子一起形成 3~14 元杂环基或 3~14 元环烷基;

Y 选自 N 或 C- $R^9$ ;

X 选自 O、S 或 N- $R^9$ ;

$R^9$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基或 3~8 元环烷基;

Q 选自下列基团:

(1) 任选被一至三个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 6~12 元桥环基或 6~12 元螺环基,

$R^{10}$  选自氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基氨基羧基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基;

$R^7$  选自任选被取代基取代的 6~12 元桥环基、6~12 元螺环基或 3~8 元杂

环基，所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、3~8元杂环基或3~8元环烷基；

n选自0、1、2、3、4、5或6，

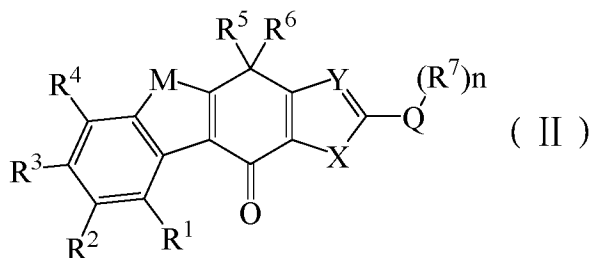
条件是：

当n为0时，R<sup>7</sup>不存在，

当n≥2时，R<sup>7</sup>可以相同或不同。

4、如前述技术方案中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

其中通式(I)是通式(II)：



其中，

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>4</sup>分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基；

R<sup>3</sup>选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基，所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和3~8元环烷基可独立地任选被一至三个下列取代基取代：羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或3~8元杂环基；

M选自O、S或N-R<sup>8</sup>，R<sup>8</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基，所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基和C<sub>2-6</sub>炔基可独立地任选被C<sub>1-6</sub>烷氧基取代；

R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、羟基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基，

或R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>相互连接，与它们所连接的碳原子一起形成5~10元杂环基或3~8元环烷基；

Y选自N或C-R<sup>9</sup>；

X选自O、S或N-R<sup>9</sup>；

R<sup>9</sup>选自氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基；

Q选自下列基团：

(1) 4~7 元杂环基,

(2) 任选被一至三个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 3~8 元环烷基或 6~12 元并杂环基, 和

(3) 任选被一至三个相同或不同  $R^{10}$  取代的 7~10 元桥环基或 6~12 元螺环基,

$R^{10}$  选自氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基氨基羰基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基;

$R^7$  选自任选被取代基取代的 6~10 元桥环基、6~12 元螺环基、4~7 元杂环基或 6~12 元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基;

n 选自 0、1、2 或 3,

条件是:

当 n 为 0 时,  $R^7$  不存在,

当  $n \geq 2$  时,  $R^7$  可以相同或不同, 且

当 Q 选自 4~7 元杂环基时, n 不能为 0, 且  $R^7$  不能选自 4~7 元杂环基。

5、如前述技术方案中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物,

其中,

$A_1$ ,  $A_2$  和  $A_3$  分别独立地选自 CH;

$R^3$  选自氢或氰基;

M 选自 NH;

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基;

Y 选自 N;

X 选自 S。

6、如前述技术方案中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物,

其中,

$R^1$ ,  $R^2$  和  $R^4$  分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基或 3~8 元环烷基;

$R^3$  选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基或



3~8 元环烷基;

M 选自 O、S 或 N-R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基或 C<sub>1-6</sub> 烷氧基, 所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基可任选被 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代;

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基或羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基,

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相互连接, 与它们连接的碳原子一起形成 5~6 元杂环基或 3~8 元环烷基;

Y 选自 N 或 C-R<sup>9</sup>;

X 选自 O、S 或 N-R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~8 元环烷基;

Q 选自下列基团:

(1) 5~6 元杂环基,

(2) 任选被一至三个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 3~8 元环烷基或 6~10 元并杂环基, 和

(3) 任选被一至三个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 7~9 元桥环基或 7~11 元螺环基,

R<sup>10</sup> 选自氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基;

R<sup>7</sup> 选自任选被取代基取代的 7~10 元桥环基、7~11 元螺环基、5~6 元杂环基或 6~10 元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基,

n 选自 0、1、2 或 3,

条件是:

当 n 为 0 时, R<sup>7</sup> 不存在,

当 n ≥ 2 时, R<sup>7</sup> 可以相同或不同, 且

当 Q 选自 5~6 元杂环基时, n 不能为 0, 且 R<sup>7</sup> 不能选自 5~6 元杂环基。

7、如前述技术方案中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物,

其中,

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 分别独立地选自氢, 甲基或乙基;

$R^3$  选自氢、氰基、羟基、氨基、氟原子、氯原子、甲基或乙基；

$M$  选自  $N-R^8$ ,  $R^8$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自  $C_{1-4}$  烷基；

$Y$  选自  $N$  或  $C-R^9$ ；

$X$  选自  $S$  或  $N-R^9$ ；

$R^9$  选自氢、甲基、乙基或正丙基；

$Q$  选自

(1) 5~6 元杂环基，

(2) 任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 6~10 元并杂环基，和

(3) 任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 7~9 元桥环基或 7~11 元螺环基，

$R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^7$  选自 7~9 元桥环基、7~11 元螺环基或 5~6 元杂环基，

$n$  选自 0 或 1，

条件是：

当  $n$  为 0 时， $R^7$  不存在，且

当  $Q$  选自 5~6 元杂环基时， $n$  不能为 0，且  $R^7$  不能选自 5~6 元杂环基。

8、如前述技术方案 1-7 中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

其中，

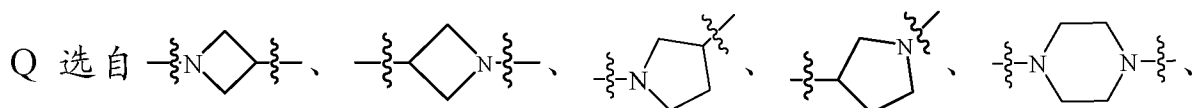
$Q$  选自 4~7 元杂环基，优选地含有 1 或 2 个氮原子作为环原子，更优选地是饱和的；

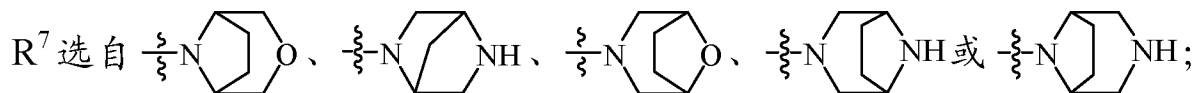
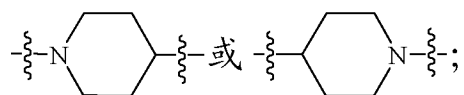
$R^7$  选自 7~8 元桥环基，优选地含有 1 或 2 个选自氧和氮的环原子，更优选地是饱和的；

$n$  选自 1。

9、如前述技术方案 8 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

其中，





n 选自 1。

10、如前述技术方案 1-7 中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

其中，

Q 选自任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 7~8 元桥环基，优选地含有 1 或 2 个氮原子作为环原子，更优选地是饱和的，

$R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-6}$  烷基；

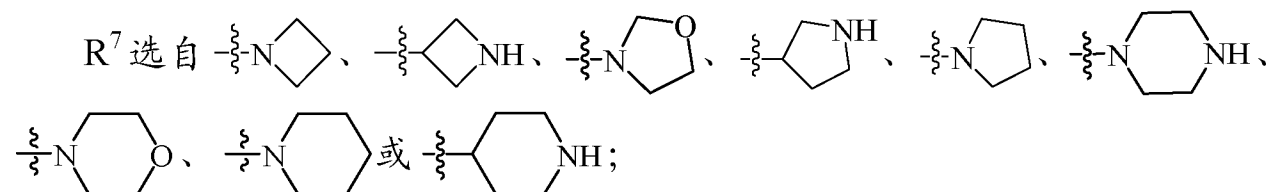
$R^7$  选自 4~7 元杂环基，优选地含有 1 或 2 个选自氧和氮的环原子，更优选地是饱和的；

n 选自 0 或 1，当 n 为 0 时， $R^7$  不存在。

11、如前述技术方案 10 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

其中，

Q 选自任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的  $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{---}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{NH}$  或  $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{---}$ ， $R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基；



n 选自 0 或 1，当 n 为 0 时， $R^7$  不存在。

12、如前述技术方案 1-11 中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

其中，Q 和  $R^7$  中至少一个是桥环基，所述桥环基含有至少一个氮原子作为环成员，所述桥通过与该氮原子相邻的两个环原子（如碳原子）作为桥头原子形成，例如 Q 选自“任选被  $C_{1-4}$  烷基取代的  $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{NH}$ ”和  $\begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{N} \begin{array}{c} \text{---} \\ | \\ \text{---} \end{array} \text{---}$ ，

$R^7$  不存在或者选自  $\frac{2}{3}$ -N 和  $\frac{5}{5}$ -N。

13、如前述技术方案 1-7 中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

其中，

Q 选自任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 7~11 元螺环基，所述螺环基优选是含有 1-3 个杂原子的螺环基，更优选地所述螺环基含有 7~11 个环原子，其中 1 或 2 个环原子是氮原子，其余的环原子是碳原子，还更优选地，所述螺环基是饱和基团，

$R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^7$  不存在。

14、如前述技术方案 1-7 中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，

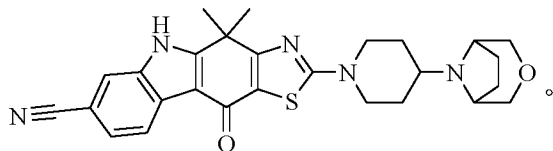
其中，

Q 选自任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 6~10 元并杂环基，所述并杂环基优选是含有 1-3 个杂原子的并杂环基，更优选地所述并杂环基含有 6~10 个环原子，其中 1-3 个环原子是选自氮和氧的杂原子，其余的环原子是碳原子，还更优选地，所述并杂环基是饱和基团，

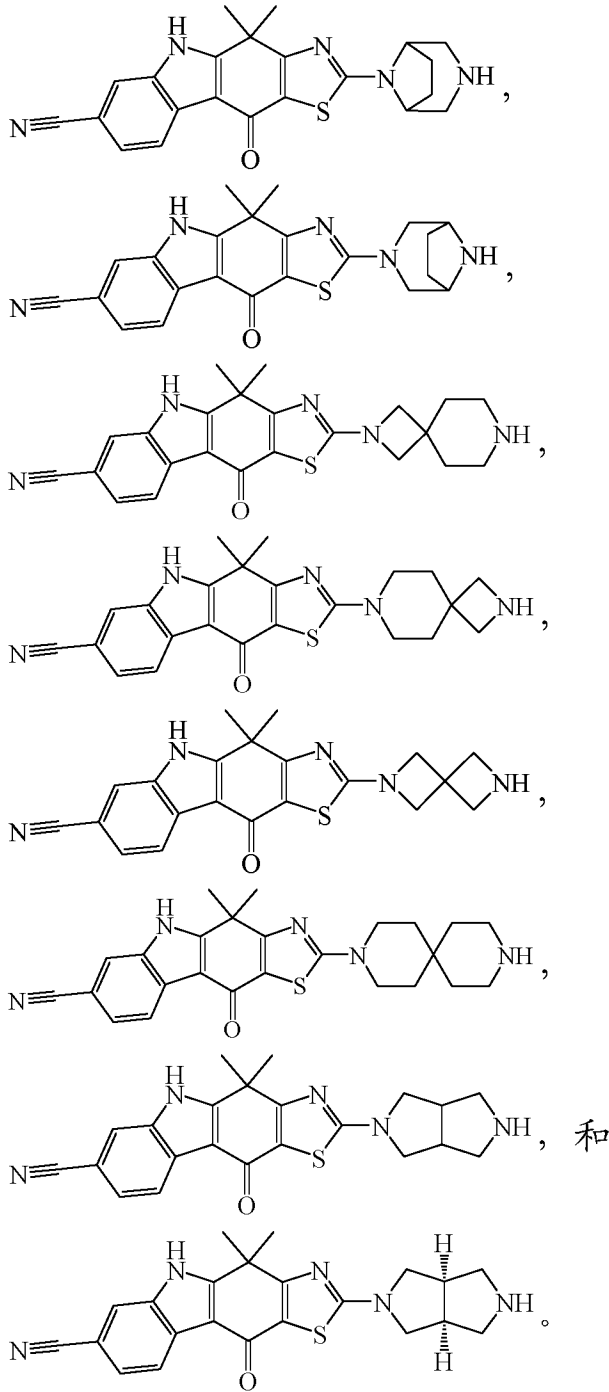
$R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基；

$R^7$  不存在。

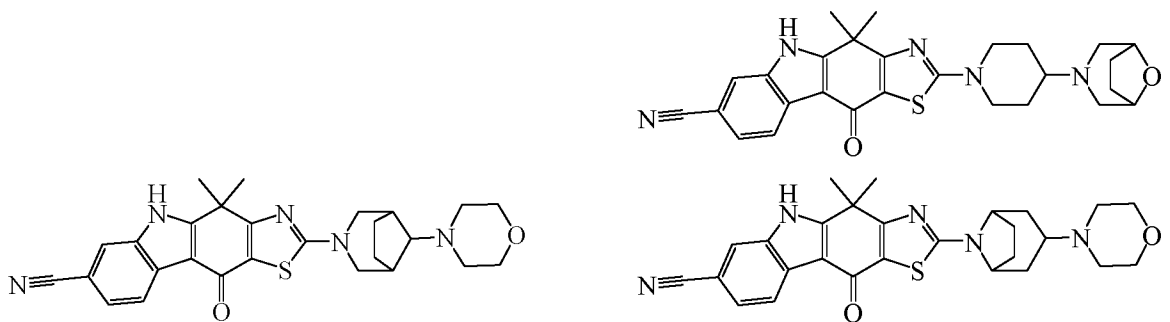
15、化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，所述化合物选自：

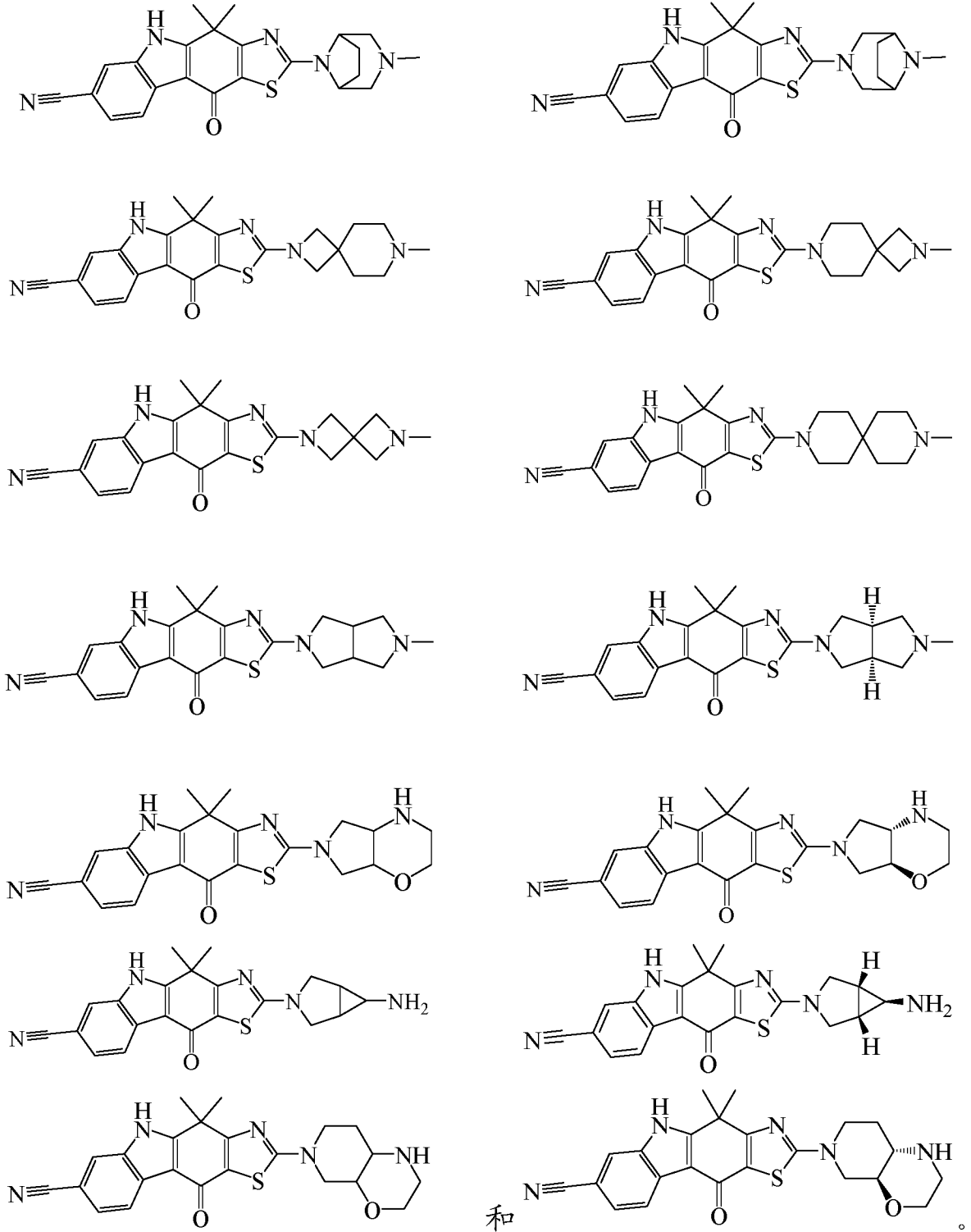


16、化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，所述化合物选自：



17、化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，  
 所述化合物选自：





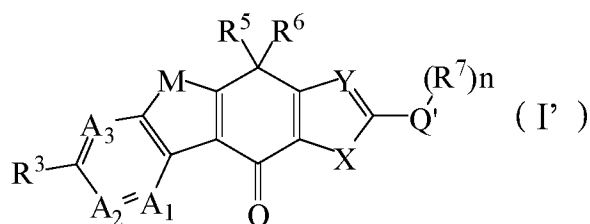
18、一种药物组合物，其包括前述技术方案 1-17 中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种药用载体和/或稀释剂。

19、如技术方案 18 所述的药物组合物，其特征在于还可含有一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂，所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂选自甲氨蝶呤、卡培

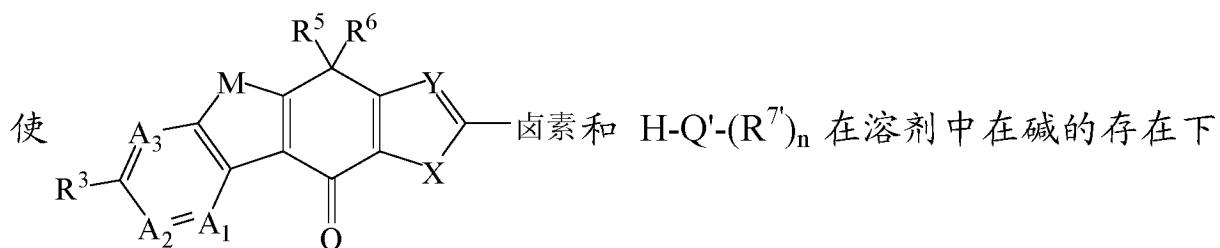
他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、硫唑嘌呤、茵素 D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特。

20、如技术方案 1-17 中任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备用于治疗 and/或预防 ALK 介导的癌症相关疾病的药物中的应用，所述癌症相关的疾病选自脑瘤、非小细胞性肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肝母细胞瘤、乳头状肾细胞瘤、头颈部鳞状细胞瘤、肾母细胞瘤、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、淋巴瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、结肠癌、睾丸癌、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤或黑色素瘤。

21、一种制备下述的通式 (I') 的化合物的方法，

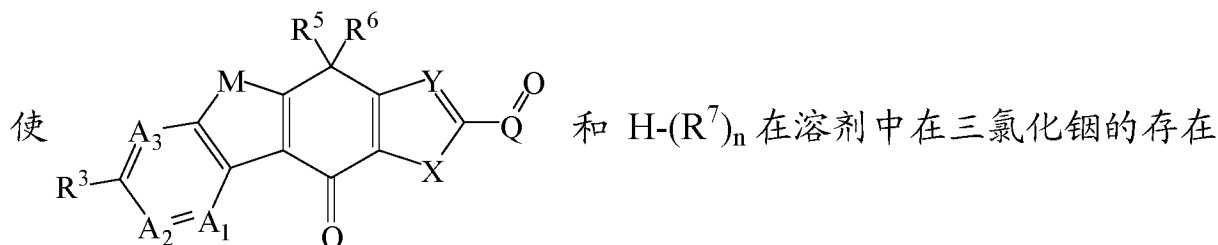


其包括以下步骤：



在加热条件下反应；

或者



下在室温反应，然后再加入还原剂反应，

其中， $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $M$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $Q$  和  $n$  如技术方案 1-17 中所定义， $Q'$  为如技术方案 1-17 中所定义的  $Q$  或者被保护基团 (PG) 保护的如技术方案 1-17 中所定义的  $Q$ ， $R^7'$  为如技术方案 1-17 中所定义的  $R^7$  或者被保护基团 (PG) 保护的如技术方案 1-17 中所定义的  $R^7$ 。

## 发明详述

### I、定义

本发明所述的“卤素原子”是指氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

本发明的所述“ $C_{1-6}$  烷基”表示直链或支链的含有 1-6 个碳原子的烷基，包括例如“ $C_{1-4}$  烷基”、“ $C_{1-3}$  烷基”等，如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等。本发明所述的“ $C_{1-4}$  烷基”指上述“ $C_{1-6}$  烷基”实例中碳原子数为 1-4 个的具体实例。

本发明的所述“ $C_{2-6}$  烯基”是指含有至少一个双键的碳原子数为 2-6 的直链或支链或环状的烯基，包括例如“ $C_{2-4}$  烯基”、“ $C_{2-3}$  烯基”、“ $C_{3-6}$  环烯基”等，如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基和环己二烯基等。双键可任选地为顺式和反式。

本发明的所述“ $C_{2-6}$  炔基”是指含有至少一个三键的碳原子数为 2-6 的直链或支链的炔基，其中包括例如“ $C_{2-6}$  炔基”、“ $C_{2-4}$  炔基”、“ $C_{2-3}$  炔基”等，如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

本发明的所述“ $C_{1-6}$  烷基硫基”、“ $C_{1-6}$  烷基氧基”、“ $C_{1-6}$  烷基氨基羰基”、“ $C_{1-6}$  烷基磺酰基”、“ $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基”分别指上述“ $C_{1-6}$  烷基”通过硫基、氧基、氨基羰基、磺酰基、磺酰基氨基与其他结构相连接的基团。术语“ $C_{1-4}$  烷基磺酰基”、“ $C_{1-4}$  烷基磺酰基氨基”分别是指上述“ $C_{1-4}$  烷基”通过磺酰基和磺酰基氨基与其他结构相连接的基团。

本发明的所述“羟基  $C_{1-6}$  烷基”、“卤代  $C_{1-6}$  烷基”分别指羟基、卤素原子取代上述“ $C_{1-6}$  烷基”上的一个或多个氢原子，并通过烷基与其他结构相连接的基



团。术语“羟基 C<sub>1-4</sub> 烷基”、“卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基”分别指羟基、卤素原子取代上述“C<sub>1-4</sub> 烷基”上的一个或多个氢原子，并通过烷基与其他结构相连接的基团，其中“卤素原子”如前文所述。

本发明的所述“羟基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基”、“氨基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基”、“羰基 C<sub>1-6</sub> 烷氧基”分别指羟基、氨基、羰基取代上述“C<sub>1-6</sub> 烷氧基”上的一个或多个氢原子，并通过烷氧基与其他结构相连接的基团。

本发明所述的“羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基”是指氨基中任意一个能被取代的原子被上述“羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基”所取代，并通过氨基与其他结构相连接的基团。

本发明的所述“(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基”和“C<sub>1-6</sub> 烷基氨基”分别是指氨基中任意两个和一个能被取代的原子被上述“C<sub>1-6</sub> 烷基”所取代，并通过氨基与其他结构相连接的基团。

本发明所述的“3~14 元环烷基”是指 3~14 个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的环状烷基，包括 3~8 元环烷基（单环）、6~14 元并环环烷基（双环或多环）。

3~8 元环烷基，是指 3~8 个碳原子的烷烃部分去除一个氢原子衍生的环状烷基，其实例包括但不限于：环丙烷基、环丁烷基、环戊烷基、环己烷基、环庚烷基、环辛烷基、甲基环丙烷基、二甲基环丙烷基、甲基环丁烷基、二甲基环丁烷基、甲基环戊烷基、二甲基环戊烷基、甲基环己烷基、二甲基环己烷基等。

6~14 元并环环烷基，是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的碳原子所形成的 6~14 元环状基团，其实例包括但不限于：二环[3.1.0]己烷基、二环[4.1.0]庚烷基、二环[2.2.0]己烷基、二环[3.2.0]庚烷基、二环[4.2.0]辛烷基、八氢并环戊二烯基、八氢-1*H*-茛基、十氢化萘基、十四氢菲基、二环[3.1.0]己-2-烯基、二环[4.1.0]庚-3-烯基、二环[3.2.0]庚-3-烯基、二环[4.2.0]辛-3-烯基、1,2,3,3*a*-四氢并环戊二烯基、2,3,3*a*,4,7,7*a*-六氢-1*H*-茛基、1,2,3,4,4*a*,5,6,8*a*-八氢化萘基、1,2,4*a*,5,6,8*a*-六氢化萘基、1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢菲基等。

本发明所述的“杂原子”是指 N、O、C(O)、S、SO 和/或 SO<sub>2</sub> 等，优选 N、O、S，更优选 N、O。

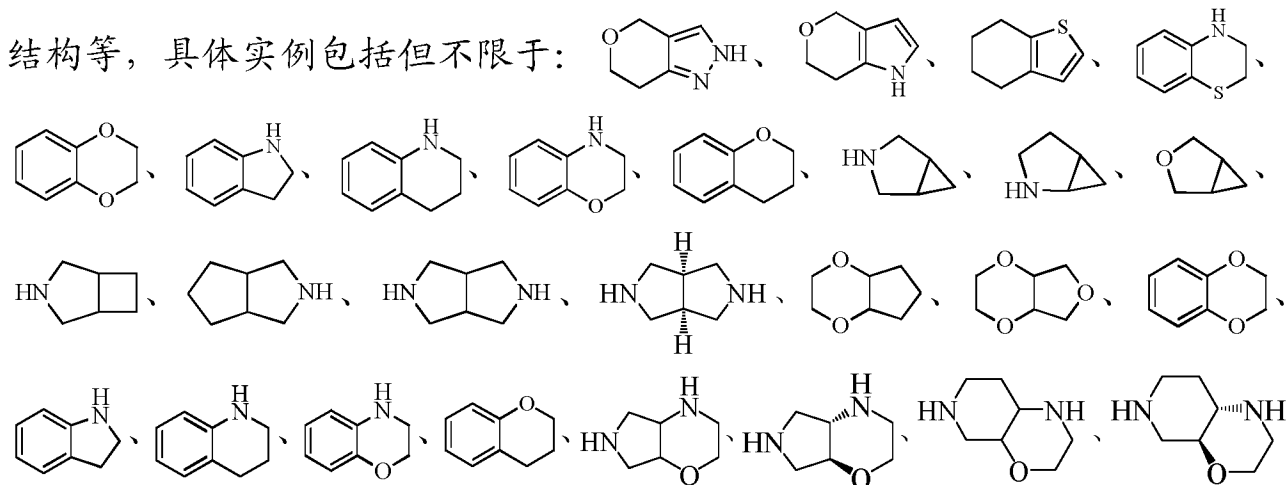
本发明的所述“3~14 元杂环基”是指含有一至多个杂原子的 3~14 元环状基团，包括 3~8 元杂环基（单环）和 6~14 元并杂环基（双环或多环）。杂环基可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。

3~8 元杂环基，是指含有 3~8 个环原子（其中至少含有一个杂原子）的

单环杂环基。具体实例包括但不限于 2,5-二氢噻吩基、4,5-二氢吡唑基、3,4-二氢-2H-吡喃基、5,6-二氢-4H-1,3-噁嗪基、氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、咪唑烷基、吡唑烷基、四氢呋喃基、1,4-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二硫杂环己烷基、吗啉基、哌嗪基等。

本发明所述“4~7元杂环基”、“5~6元杂环基”指上述“3~8元杂环基”中环原子数为4~7元、5~6元的具体实例。

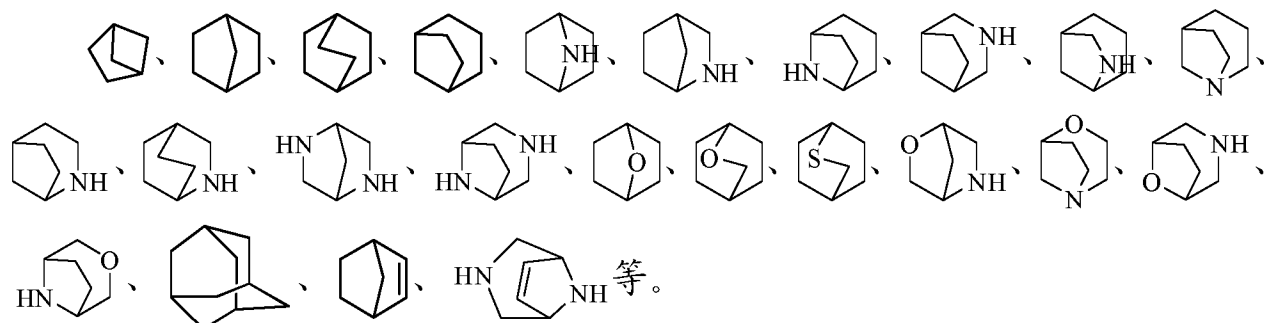
6~14元并杂环基，是指含有6~14个环原子（其中至少含有一个杂原子）由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子连接起来形成的稠环结构，如苯并3~8元杂环基形成的结构，3~8元杂环基并3~8元杂环基形成的结构等，具体实例包括但不限于：



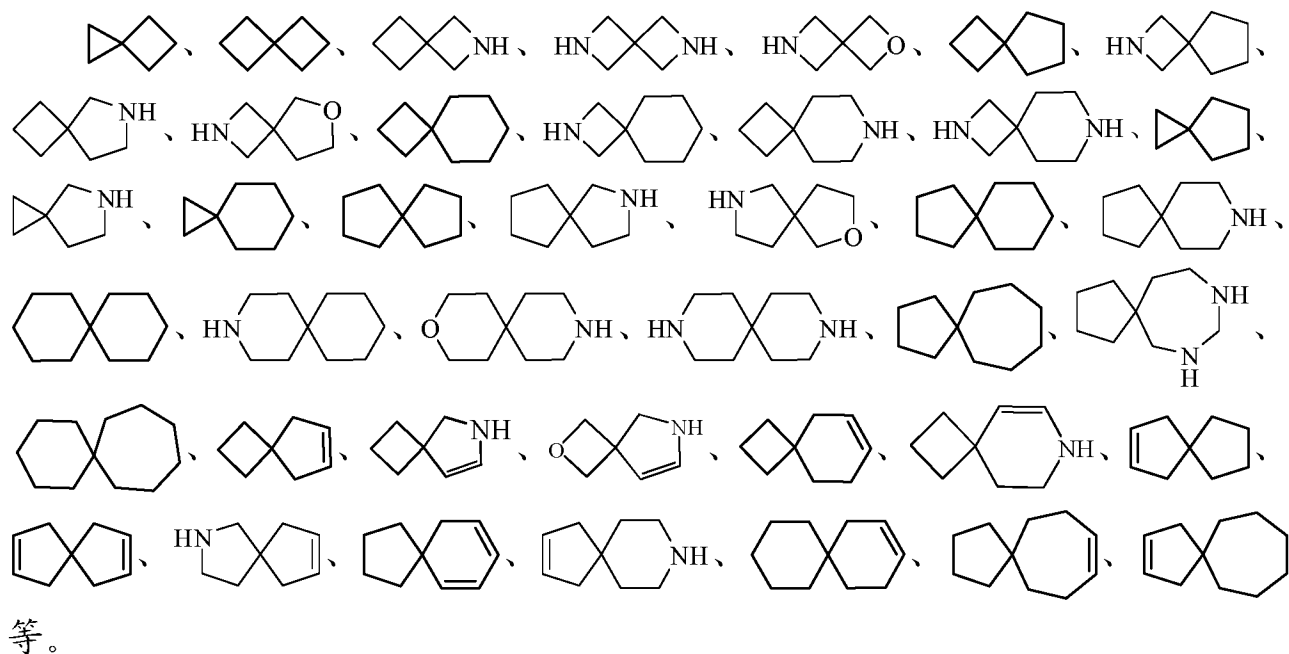
等环状结构取代任意可取代的氢原子所形成的基团。本发明的所述“6~12元并杂环基”、“6~10元并杂环基”指上述“6~14元并杂环基”中环原子数为6~12元、6~10元的具体实例。

本发明所述的“5~10元杂环基”指上述“3~14元杂环基”中环原子数为5~10元的具体实例，例如5~10元杂环基包括5~6元杂环基（单环）和6~10元并杂环基（双环或多环）。

本发明所述的“6~12元桥环基”是指任意两个环共用两不相邻的环原子形成的含有6~12个环原子（包括碳原子和任选的杂原子）的结构。桥环基可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。其中包括例如“6~10元桥碳环基”、“6~8元桥碳环基”、“7~10元桥碳环基”、“7~9元桥碳环基”、“7~8元桥碳环基”、“8元桥碳环基”、“6~12元桥杂环基”、“6~10元桥杂环基”、“6~8元桥杂环基”、“7~10元桥杂环基”、“7~9元桥杂环基”、“7~8元桥杂环基”和“8元桥杂环基”等。其实例包括但不限于：

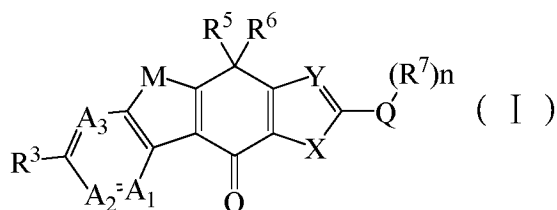


本发明所述的“6~12元螺环基”是指至少有两个环共享一个环原子形成的含有6~12个环原子（包括碳原子和任选的杂原子）的结构。螺环基可以是饱和的、部分不饱和的或完全不饱和的。其中包括例如“7~12元螺碳环基”、“7~11元螺碳环基”、“7~10元螺碳环基”、“7~9元螺碳环基”、“7~8元螺碳环基”、“8元螺碳环基”、“6~12元螺杂环基”、“7~12元螺杂环基”、“7~11元螺杂环基”、“7~10元螺杂环基”、“7~9元螺杂环基”、“7~8元螺杂环基”和“8元螺杂环基”等。其实例包括但不限于：



## II、化合物

本发明提供了通式（I）所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：



其中，

A<sub>1</sub> 选自 C-R<sup>1</sup> 或 N;

A<sub>2</sub> 选自 C-R<sup>2</sup> 或 N;

A<sub>3</sub> 选自 C-R<sup>4</sup> 或 N, 且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 和 A<sub>3</sub> 不同时为 N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~14 元环烷基;

R<sup>3</sup> 选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~14 元环烷基, 所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基和 3~14 元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代: 羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或 3~14 元杂环基;

M 选自 O、S 或 N-R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基, 所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基可独立地任选被 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代;

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基,

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相互连接, 与它们所连接的碳原子一起形成 3~14 元杂环基或 3~14 元环烷基;

Y 选自 N 或 C-R<sup>9</sup>;

X 选自 O、S 或 N-R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~8 元环烷基;

Q 选自下列基团:

(1) 3~8 元杂环基(或, 3~8 元单环杂环基),

(2) 任选被一至三个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 3~14 元环烷基或 6~14 元并杂环基, 和

(3) 任选被一至三个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 6~12 元桥环基或 6~12 元螺环基,

R<sup>10</sup> 选自氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、C<sub>1-6</sub> 烷基氨基羰基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基氨基、卤代 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基、C<sub>1-6</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基;

R<sup>7</sup> 选自任选被取代基取代的 6~12 元桥环基、6~12 元螺环基、3~8 元杂环基或 6~14 元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基、3~8 元杂环基或 3~8 元环烷

基;

n选自0、1、2、3、4、5或6,

条件是:

当n为0时,  $R^7$ 不存在,

当 $n \geq 2$ 时,  $R^7$ 可以相同或不同, 且

当Q选自3~8元杂环基时, n不能为0, 且 $R^7$ 不能选自3~8元杂环基。

在一种实施方案中,  $A_1$ 是C- $R^1$ 。

在一种实施方案中,  $A_2$ 是C- $R^2$ 。

在一种实施方案中,  $A_3$ 是C- $R^4$ 。

在一种实施方案中,  $R^1$ ,  $R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中,  $R^1$ ,  $R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基或3~8元环烷基。

在一种优选的实施方案中,  $R^1$ ,  $R^2$ 和 $R^4$ 分别独立地选自氢, 甲基或乙基。

在一种实施方案中,  $R^3$ 选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基或3~8元环烷基, 所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基和3~8元环烷基可独立地任选被一至三个下列取代基取代: 羟基、羧基, 氨基、氰基、卤素原子、硝基或3~8元杂环基。在一种优选的实施方案中,  $R^3$ 选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中,  $R^3$ 选自氢、氰基、羟基、氨基、氟原子、氯原子、甲基或乙基。

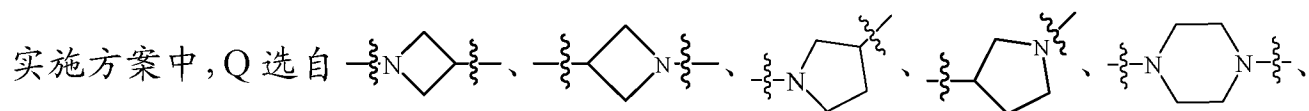
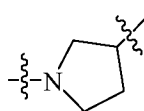
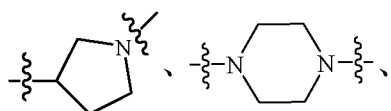
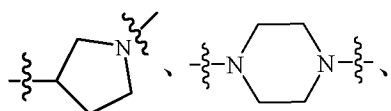
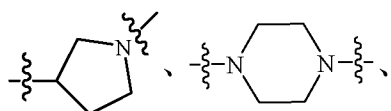
在一种实施方案中, M选自O、S或N- $R^8$ ,  $R^8$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基, 所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基可独立地任选被 $C_{1-6}$ 烷氧基取代。在一种优选的实施方案中, M选自O、S或N- $R^8$ ,  $R^8$ 选自氢、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基, 所述的 $C_{1-6}$ 烷基可任选被 $C_{1-6}$ 烷氧基取代。在一种优选的实施方案中, M选自N- $R^8$ ,  $R^8$ 选自氢或 $C_{1-4}$ 烷基。

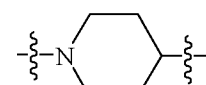
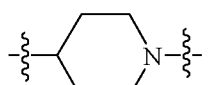
在一种实施方案中,  $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、羟基  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基, 或 $R^5$ 和 $R^6$ 相互连接, 与它们所连接的碳原子一起形成5~10元杂环基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中,  $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或羟基  $C_{1-6}$ 烷基, 或 $R^5$ 和 $R^6$ 相互连接, 与它们连接的碳原子一起形成5~6元杂环基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中,  $R^5$ 和 $R^6$ 分别独立地选自 $C_{1-4}$ 烷基。

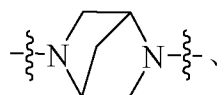
在一种实施方案中, Y选自N或C- $R^9$ , X选自O、S或N- $R^9$ ;  $R^9$ 选自氢、


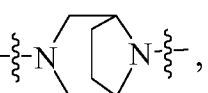
C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>炔基或3~8元环烷基。在一种优选的实施方案中，Y选自N或C-R<sup>9</sup>，X选自S或N-R<sup>9</sup>，R<sup>9</sup>选自氢、甲基、乙基或正丙基。

在一种实施方案中，Q选自下列基团：(1) 4~7元杂环基（或，4~7元单环杂环基），(2) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的3~8元环烷基或6~12元并杂环基，和(3) 任选被一至三个相同或不同R<sup>10</sup>取代的7~10元桥环基或6~12元螺环基；R<sup>10</sup>选自氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、羟基 C<sub>1-6</sub>烷基、羟基 C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基、C<sub>1-4</sub>烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基。在一种优选的实施方案中，Q选自下列基团：(1) 5~6元杂环基（或，5~6元单环杂环基），(2) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的3~8元环烷基或6~10元并杂环基，和(3) 任选被一至三个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的7~9元桥环基或7~11元螺环基，R<sup>10</sup>选自氨基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基羰基、羟基 C<sub>1-6</sub>烷基、羟基 C<sub>1-6</sub>烷基氨基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基。在一种优选的实施方案中，Q选自(1) 5~6元杂环基（或，5~6元单环杂环基），(2) 任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的6~10元并杂环基，和(3) 任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的7~9元桥环基或7~11元螺环基，R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-4</sub>烷基。在一种优选的实施方案中，Q选自4~7元杂环基（或，4~7元单环杂环基），优选地含有1或2个氮原子作为环原子，更优选地是饱和的。在一种优选的

实施方案中，Q选自 、、、、、

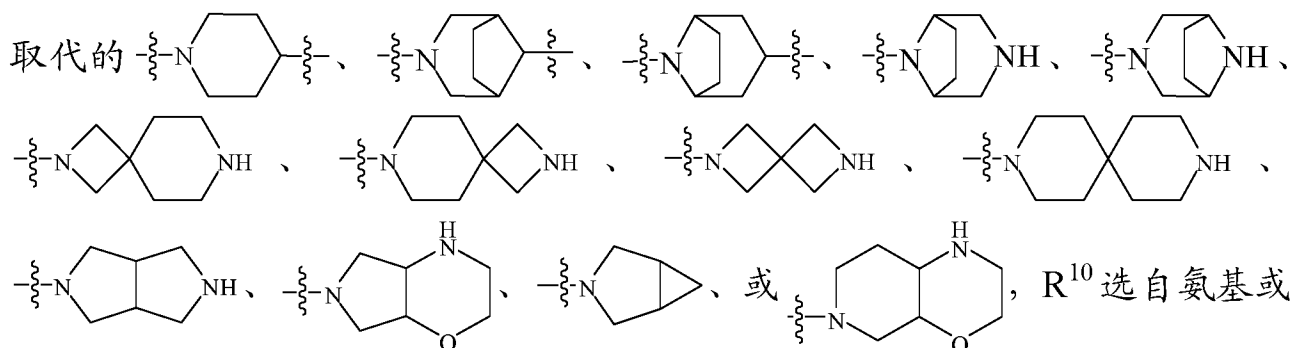
或。在一种优选的实施方案中，Q选自任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的7~8元桥环基，优选地含有1或2个氮原子作为环原子，更优选地是饱和的，其中R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-6</sub>烷基。在一种优选的实

施方案中，Q选自任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的、

NH或，R<sup>10</sup>选自氨基或C<sub>1-4</sub>烷基。在一种优选的实

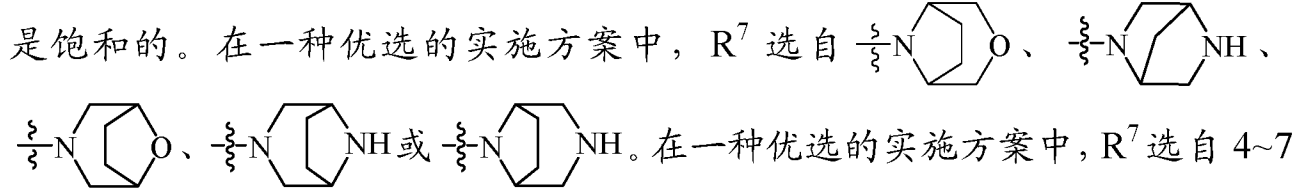
施方案中，Q选自任选被一至两个相同或不同的R<sup>10</sup>取代的7~11元螺环基，所述螺环基优选是含有1-3个杂原子的螺环基，更优选地所述螺环基含有7-11个环原子，其中1或2个环原子是氮原子，其余的环原子是碳原子，还更优选地，

所述螺环基是饱和基团,其中  $R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基。在一种优选的实施方案中,  $Q$  选自任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 6~10 元并杂环基,所述并杂环基优选是含有 1-3 个杂原子的并杂环基,更优选地所述并杂环基含有 6~10 个环原子,其中 1-3 个环原子是选自氮和氧的杂原子,其余的环原子是碳原子,还更优选地,所述并杂环基是饱和基团,其中  $R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基。在一种优选的实施方案中,  $Q$  选自任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的

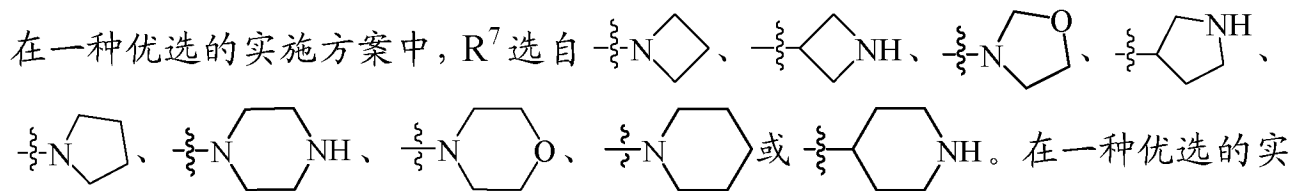


$R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基。

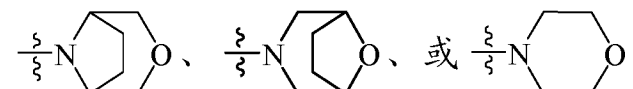
在一种实施方案中,  $R^7$  选自任选被取代基取代的 6~10 元桥环基、6~12 元螺环基、4~7 元杂环基或 6~12 元并杂环基,所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基。在一种优选的实施方案中,  $R^7$  选自任选被取代基取代的 7~10 元桥环基、7~11 元螺环基、5~6 元杂环基或 6~10 元并杂环基,所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基。在一种优选的实施方案中,  $R^7$  选自 7~9 元桥环基、7~11 元螺环基或 5~6 元杂环基。在一种优选的实施方案中,  $R^7$  选自 7~8 元桥环基,优选地含有 1 或 2 个选自氧和氮的环原子,更优选地是饱和的。在一种优选的实施方案中,  $R^7$  选自



在一种优选的实施方案中,  $R^7$  选自 4~7 元杂环基,优选地含有 1 或 2 个选自氧和氮的环原子,更优选地是饱和的。在一种优选的实施方案中,  $R^7$  选自



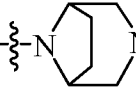
在一种优选的实施方案中,  $R^7$  不存在。在一种优选的实施方案中,  $R^7$  不存在,或者选自

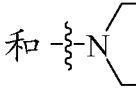
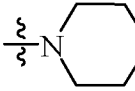
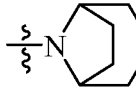


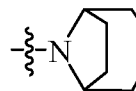
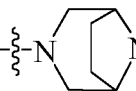
在一种实施方案中,  $n$  选自 0、1、2 或 3。在一种优选的实施方案中,  $n$

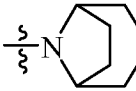
选自 0 或 1。在一种优选的实施方案中，n 选自 0。在一种优选的实施方案中，n 选自 1。

在一种实施方案中， $A_1$ 、 $A_2$  和  $A_3$  分别独立地选自 CH； $R^3$  选自氢或氰基；M 选自 NH； $R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；Y 选自 N；X 选自 S。

在一种实施方案中，Q 和  $R^7$  中至少一个是桥环基，所述桥环基含有至少一个氮原子作为环成员，所述桥通过与该氮原子相邻的两个环原子（如碳原子）作为桥头原子形成，例如 Q 选自“任选被  $C_{1-4}$  烷基取代的 ”

和 ， $R^7$  不存在或者选自  和 。

在一种实施方案中，Q 是桥环基，所述桥环基含有至少一个氮原子作为环成员，所述桥通过与该氮原子相邻的两个环原子（如碳原子）作为桥头原子形成，例如 Q 选自“任选被  $C_{1-4}$  烷基取代的 ” 和 。

在一种实施方案中， $R^7$  是桥环基，所述桥环基含有至少一个氮原子作为环成员，所述桥通过与该氮原子相邻的两个环原子（如碳原子）作为桥头原子形成，例如  $R^7$  是 。

本发明还包括通过组合上述实施方案和上述优选的实施方案中的两个或更多个所获得的任何一种实施方案。

本发明的通式 (I) 所示的任一化合物药学上可接受的盐是指由药学上可接受的、非毒性碱或酸制备的盐，包括有机酸盐、无机酸盐、有机碱盐、无机碱盐。有机酸盐包括甲酸、乙酸、苯磺酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、丙磺酸、富马酸、葡糖酸、谷氨酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、粘酸、双羟萘酸、泛酸、琥珀酸、酒石酸等的盐。无机酸盐包括氢溴酸、氢氯酸、硝酸、硫酸、磷酸等的盐。

有机碱盐包括伯、仲和叔胺，被取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱离子交换树脂，选自甜菜碱、咖啡因、胆碱、 $N,N'$ -二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙胺基乙醇、2-二甲胺基乙醇、乙醇胺、乙二胺、 $N$ -乙基-吗啉、 $N$ -乙基哌啶、葡甲胺、氨基葡萄糖、海巴明、异丙基胺、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等的盐。天然氨基酸盐如甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、正亮氨酸、酪氨酸、胱氨酸、半胱氨酸、蛋氨酸、脯氨酸、羟基脯氨酸、组氨酸、鸟氨酸、赖氨酸、精氨酸、丝氨酸等的盐。无机碱盐包括铵以及锂、钠、钾、



钙、镁、锌、钡、铝、铁、酮、亚铁、锰、二价锰等的盐。

本发明要求保护式 (I) 化合物的“立体异构体”是指当式 (I) 化合物存在手性中心、双键等时, 所产生的所有立体异构体, 包括对映异构体、非对映异构体、顺反异构体、互变异构体、几何异构体、差向异构体及其混合物, 均包括在本发明范围内。

本发明的通式 (I) 所示的任一化合物合成得到的若是消旋体, 所需要的对映体纯的化合物可以通过手性拆分的方法得到: 可以通过具有手性固定相的色谱法 (像高压制备液相、超临界流体色谱)。手性填料包括但不限于: Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralpak IA, Chiralpak AS-H。

本发明通式 (I) 化合物的“酯”包括当式 (I) 化合物存在羧基时, 可以与醇发生酯化反应而形成的酯, 当式 (I) 化合物存在羟基时, 可以有有机酸、无机酸、有机酸盐等发生酯化反应而形成的酯。酯在酸或者碱存在的条件下, 可以发生水解反应生成相应的酸或醇。

通式 (I) 所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐或酯可以是“溶剂化物”形式, 所述的溶剂可以为水、甲醇、乙醇等。例如当溶剂化物是水合物的情况下, 水合作用可以在制备过程中完成或者可以利用原始无水产物的吸湿性逐渐进行。

### III、组合物

本发明提供了一种药物组合物, 其包括本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种药用载体和/或稀释剂。

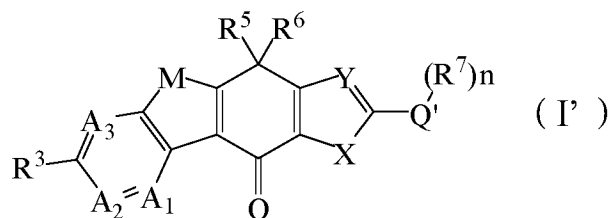
本发明进一步要求保护包括上述的通式 (I) 所示的任一化合物或其立体异构体、或者其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种药用载体和/或稀释剂的药物组合物, 可以制成药学上可接受的任一剂型。以口服、肠胃外、直肠或经肺给药等方式施用于需要这种治疗的患者。用于口服给药时, 可制成常规的固体制剂, 如片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂等; 也可制成口服液体制剂, 如口服溶液剂、口服混悬剂、糖浆剂等。制成口服制剂时, 可以加入适宜的填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。用于肠胃外给药时, 可制成注射剂, 包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液。制成注射剂时, 可采用现有制药领域中的常规方法生产, 配制注射剂时, 可以不加入附加剂, 也可根据药物的性质加入适宜的附加剂。用于直肠给药时, 可制成栓剂等。用于经肺给药时, 可制成吸入剂或喷雾剂等。

本发明还提供了一种药物组合物, 其包括本发明的化合物或其立体异构

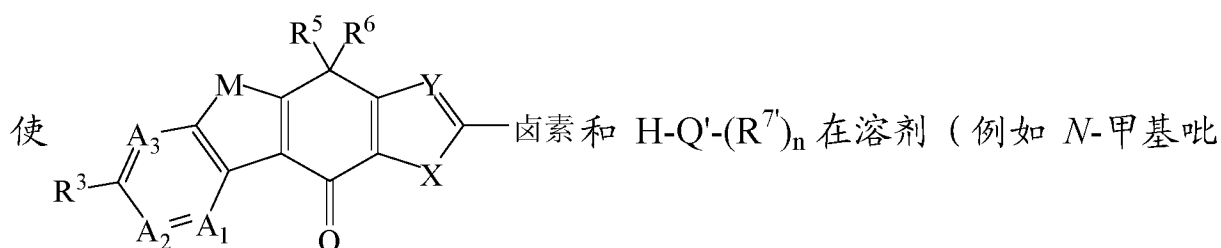
体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物，一种或多种药用载体和/或稀释剂，以及一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂。所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂选自甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、硫唑嘌呤、菌素 D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特等。

#### IV、制备方法

本发明还提供了制备下述的通式 (I') 的化合物的方法，

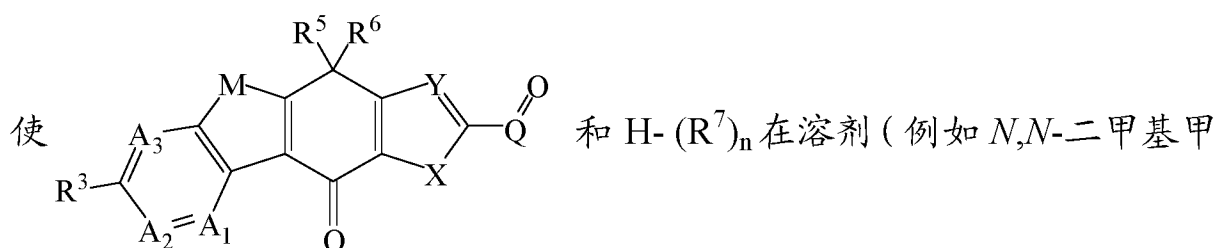


其包括以下步骤：



卤素和  $H-Q'-(R^7)_n$  在溶剂（例如 *N*-甲基吡咯烷酮）中在碱（例如三乙胺）的存在下在加热（例如约 100-120°C）条件下反应（例如至少 30 分钟，如约 1-2 小时）；

或者



和三氯化铟的存在下在室温（如 10-30°C）反应（例如至少 30 分钟，如约 16 小时），然后再加入还原剂（例如氰基硼氢化钠）反应（例如至少 30

分钟，如约 2 小时)，

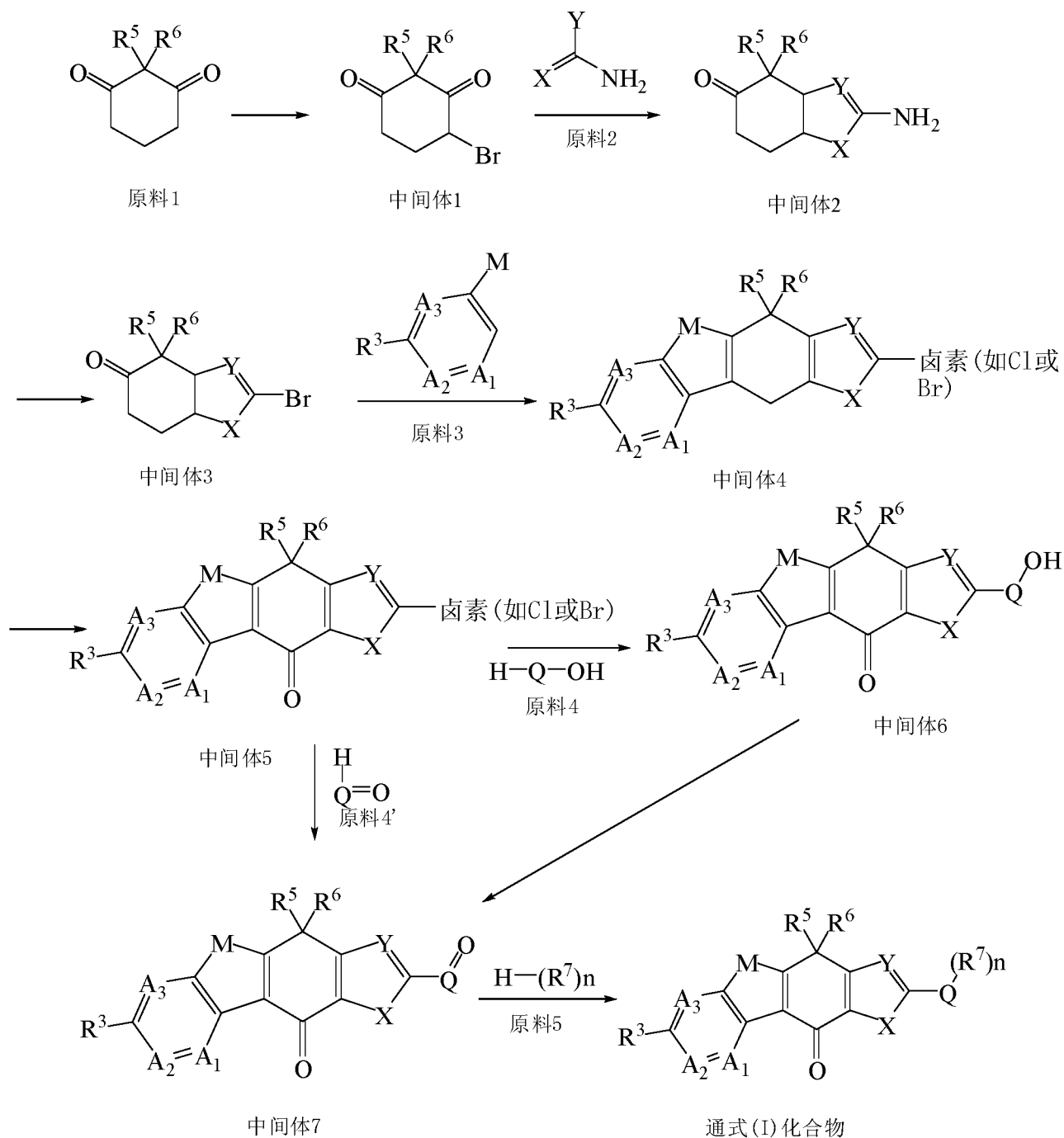
其中， $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $M$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $Q$  和  $n$  如前文所定义， $Q'$  为前文所定义的  $Q$  或者被保护基团 (PG) 保护的前文所定义的  $Q$ ， $R^{7'}$  为前文所定义的  $R^7$  或者被保护基团 (PG) 保护的前文所定义的  $R^7$ 。

保护基团 (PG) 为有机合成领域常用的保护基团，包括但不限于：-Bn (苄基)，-PMB (对甲氧基苄基)，-Tos (对甲基苯磺酰基)，-Fmoc (芴甲氧羰基)，-Ac (乙酰基)，-SEM (2-(三甲硅基)乙氧基甲基)，-Pht (邻苯二甲酰) 和 -Alloc (烯丙氧羰基)。

进一步地，本发明的制备方法还包括将被保护的  $Q$  和/或被保护的  $R^7$  去保护的步骤，以及任选地对去保护得到的 H 原子进行烷基化 (如甲基化) 的步骤。

举例来说，本发明的化合物可以通过下述两种方法制备，但不仅限于以下方法，反应方程式如下：

制备方法 1:



### 步骤1 中间体1的制备

将原料1溶于溶剂(例如冰醋酸)中,加入40%的氢溴酸溶液,冰水浴下,逐滴加入溶有适量溴素的冰醋酸溶液,搅拌至原料消耗完毕,加入冰水淬灭,有机溶剂(例如乙酸乙酯)萃取,合并的有机相经适当方法(例如硅胶柱层析)分离纯化得中间体1。

### 步骤2 中间体2的制备

将中间体1和原料2溶于适当溶剂(例如四氢呋喃),加热回流至反应完毕,除去溶剂,经适当方法分离得中间体2。

### 步骤3 中间体3的制备

将中间体 2 和溴化铜溶于有机溶剂（例如乙腈）中，冰水浴下，逐滴加入亚硝酸叔丁酯，完毕后升至室温，搅拌（例如 2 h），除去溶剂，经适当方法分离得中间体 3。

#### 步骤 4 中间体 4 的制备

将中间体 3、原料 3 或其氢卤酸盐（如其盐酸盐）溶于适当溶剂（例如三氟乙酸、醋酸），加热至反应完毕，冷却，浓缩，经适当方法分离得中间体 4。

#### 步骤 5 中间体 5 的制备

将中间体 4 置于适当溶剂中，加入适量氧化剂（例如 DDQ（2,3-二氯-5,6-二氯对苯醌）和重铬酸钾），室温反应完毕，饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，有机溶剂（例如二氯甲烷）萃取，合并有机相，用适当方法分离得中间体 5。

#### 步骤 6 中间体 6 的制备

将中间体 5 和原料 4 溶于适当溶剂（例如乙腈），加入碱（例如碳酸钾），加热反应完毕，滤除固体，滤液浓缩，用适当方法分离得到中间体 6。

#### 步骤 7 中间体 7 的制备

将中间体 6 溶于适当溶剂（二甲基亚砷和三乙胺），加入合适的氧化剂（例如三氧化硫吡啶），室温搅拌至反应完毕，反应液浓缩，经适当方法分离得到中间体 7。

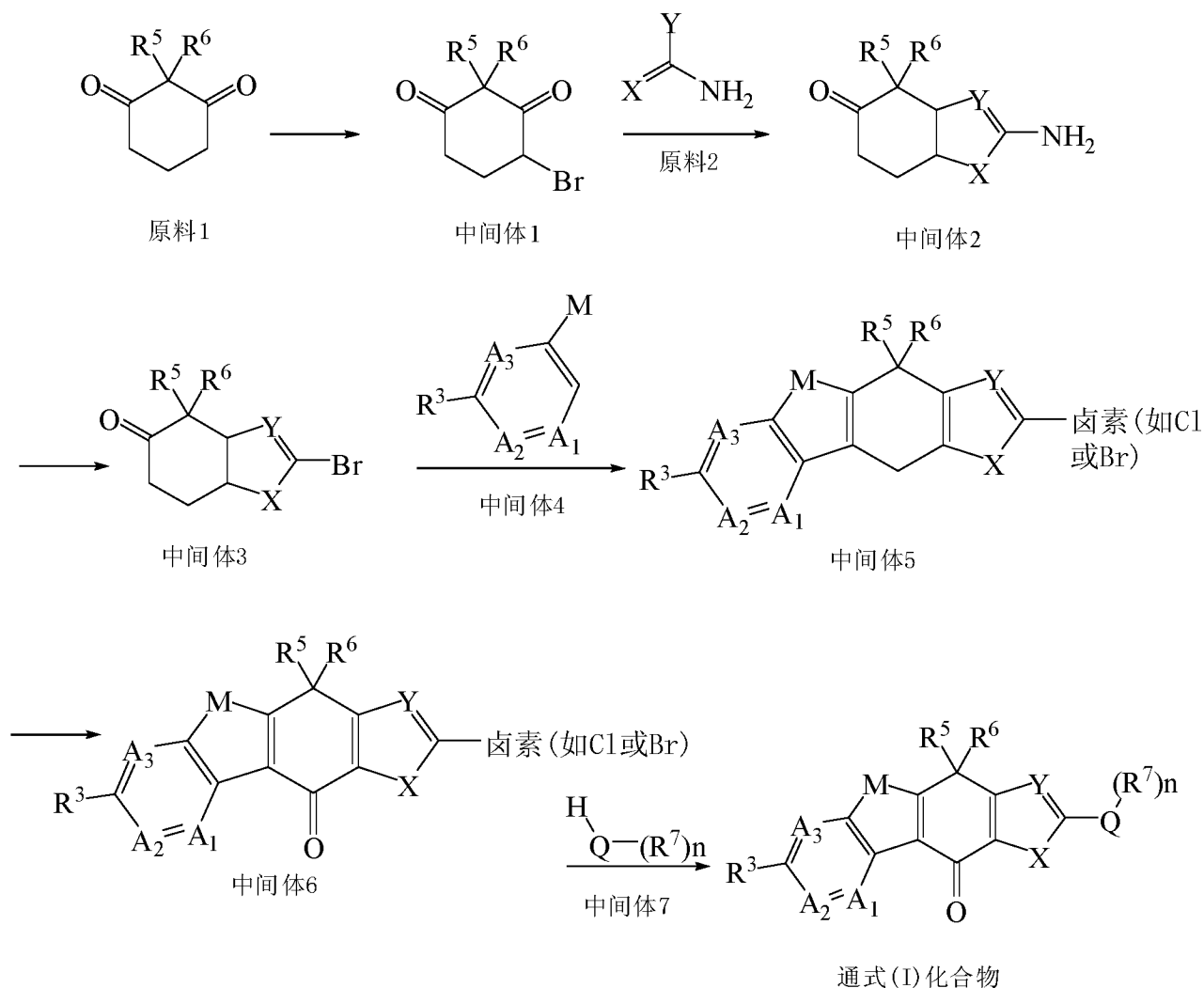
或者将中间体 6 溶于适当溶剂（二氯甲烷），加入合适的氧化剂（例如戴斯-马丁试剂），室温搅拌至反应完毕，淬灭反应（例如用水），经适当方法分离得到中间体 7。

或者将中间体 5 和原料 4 溶于溶剂（例如 *N*-甲基吡咯烷酮）中，加入碱（例如三乙胺），加热（例如至 120°C），搅拌反应（例如 2 小时），冷却（例如至室温），将反应液倒入溶剂（例如水）中，搅拌（例如半小时），过滤，干燥得中间体 7。

#### 步骤 8 本发明通式 (I) 化合物的制备

将中间体 7 和原料 5 溶于适当溶剂（例如 *N,N*-二甲基甲酰胺）加入三氯化铟，室温搅拌过夜，再加入还原剂（例如氰基硼氢化钠），反应完毕，加水淬灭，有机溶剂（例如乙酸乙酯）萃取，合并有机相，用适当方法分离纯化得本发明通式 (I) 化合物。

#### 制备方法 2:



### 步骤 1 中间体 1 的制备

将原料 1 溶于溶剂（例如冰醋酸）中，加入 40% 的氢溴酸溶液，冰水浴下，逐滴加入溶有适量溴素的冰醋酸溶液，搅拌至原料消耗完毕，加入冰水淬灭，有机溶剂（例如乙酸乙酯）萃取，合并的有机相经适当方法（例如硅胶柱层析）分离纯化得中间体 1。

### 步骤 2 中间体 2 的制备

将中间体 1 和原料 2 溶于适当溶剂（例如四氢呋喃），加热回流至反应完毕，除去溶剂，经适当方法分离得中间体 2。

### 步骤 3 中间体 3 的制备

将中间体 2 和溴化铜溶于有机溶剂（例如乙腈）中，冰水浴下，逐滴加入亚硝酸叔丁酯，完毕后升至室温，搅拌（例如 2 h），除去溶剂，经适当方法分离得中间体 3。

### 步骤 4 中间体 5 的制备

将中间体 3、中间体 4 或其氢卤酸盐（如其盐酸盐）溶于适当溶剂（例如三氟乙酸、醋酸），加热至反应完毕，冷却，浓缩，经适当方法分离得中间体

5.

#### 步骤 5 中间体 6 的制备

将中间体 5 置于适当溶剂中，加入适量氧化剂（例如 DDQ(2,3-二氯-5,6-二氯对苯醌)和重铬酸钾），室温反应完毕，饱和碳酸氢钠水溶液淬灭，有机溶剂（例如二氯甲烷）萃取，合并有机相，用适当方法分离得中间体 6。

#### 步骤 6 本发明通式 (I) 化合物的制备

将中间体 6 和中间体 7 溶于适当溶剂（例如 *N*-甲基吡咯烷酮），加入适当碱（例如三乙胺），加热（例如 120°C），搅拌反应（例如 2 小时），冷却至室温，加水淬灭，抽滤，滤饼经适当方法分离得到本发明通式 (I) 化合物。

反应方程式中， $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $M$ 、 $Y$ 、 $X$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $Q$ 、 $R^7$  和  $n$  如前文所定义。

### V. 治疗方法和制药用途

本发明提供了本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备用于治疗 and/或预防 ALK 介导的癌症相关疾病的药物中的应用。

本发明还提供了一种治疗和/或预防 ALK 介导的癌症相关疾病的方法，包括给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物。

本发明还提供了本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂联合地在制备用于治疗 and/或预防 ALK 介导的癌症相关疾病的药物中的应用。

本发明还提供了一种治疗和/或预防 ALK 介导的癌症相关疾病的方法，包括与一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂联合地给予需要其的受试者治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物。

所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂选自甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、

司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-巯鸟嘌呤、硫唑嘌呤、菌素 D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特。

所述癌症相关的疾病选自脑瘤、非小细胞性肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肝母细胞瘤、乳头状肾细胞瘤、头颈部鳞状细胞瘤、肾母细胞瘤、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞癌、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、淋巴瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、结肠癌、睾丸癌、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤或黑色素瘤。

优选地，所述癌症相关的疾病选自淋巴瘤（如间变性大细胞淋巴瘤）和肺癌（如非小细胞肺癌）。

更优选地，所述癌症相关的疾病选自肺癌（如非小细胞肺癌）。

## VI. 本发明化合物具有以下优点：

(1) 本发明式 (I) 化合物或其立体异构体、或者其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物具有优异的 ALK 抑制活性；

(2) 本发明式 (I) 化合物或其立体异构体、或者其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物显示出良好的生物稳定性，作用更持久，生物利用度高；

(3) 本发明化合物制备工艺简单，药品纯度高，质量稳定，易于进行大规模工业生产。

VII. 以下通过体外酶学抑制活性实验和大鼠体内药代动力学实验进一步阐述本发明化合物有益效果，但不应将此理解为本发明化合物仅具有下列有益效果。

以下活性实验、药代动力学实验和制备实施例中所用的原料是市售可得的。制备实施例中化合物的命名通过 Chemical Draw 13.0 软件获得。制备实施例 10 和 12 中所示的化学结构式以及在说明书和权利要求中出现的相关化学结构式仅意图说明化合物的顺/反构型，而非化合物的绝对立体构型。

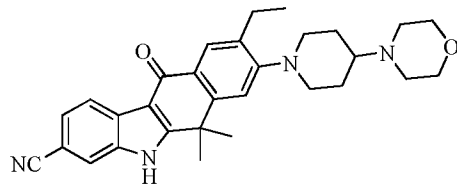
### 实验例 1 本发明化合物的体外酶学活性实验

供试品：本发明化合物 1-6、9、10、13、14、18、24 和 26，其化学名称和制备方法请见各化合物的制备实施例。



32

对照药：



CH5424802，其可以根据

CN102459172A 中公开的方法制备。

DMSO: 二甲基亚砷 (Dimethyl sulfoxide)

DTT: 二硫苏糖醇 (DL-Dithiothreitol)

SEB: 酶催化剂缓冲溶液 (Supplement Enzymatic buffer, available from Cisbio Bioassays, <http://www.htrf.com/htrf-kinase>, HTRF® KinEASE™-TK 62TK0PEB)

ATP: 腺嘌呤核苷三磷酸 (Adenosine Triphosphate)

ALK: 间变性淋巴瘤激酶 (Anaplastic Lymphoma Kinase)

SA-XL665: 链霉亲和素标记的供体 (Streptavidin-XL665, available from Cisbio Bioassays, <http://www.htrf.com/htrf-kinase>, HTRF® KinEASE™-TK 62TK0PEB)

2.5×、5×、10×其中的“×”: 倍

实验方法:

ALK 激酶缓冲液配制:

分别取适量母液浓度为 1000 mM 的 MgCl<sub>2</sub>、2500 nM 的 SEB、100 mM 的 DTT、5×酶缓冲液，加入到超纯水中，使得最终浓度分别为：5 mM、25 nM、1 mM、1×酶缓冲液，混匀，待用。

2.5×供试品溶液配制:

对照药的 1 mM 储备液配制: 称取对照药 1.69 mg，加入适量 DMSO 溶解，混匀，备用。

化合物的 1 mM 储备液配制: 分别称取化合物适量(具体称样量请见下表)，加入适量 DMSO 溶解，混匀，备用。

化合物编号	称样量(mg)	化合物编号	称样量(mg)
1	1.71	9	1.6
2	1.69	10	1.5
3	1.46	13	1.49
4	1.56	14	1.44
5	1.46	18	1.48
6	1.75	24	1.47
		26	1.59

分别取 1 mM 储备液，用 DMSO 稀释制成浓度为 200  $\mu$ M 的溶液，作为母液。用 DMSO 将上述母液三倍逐级稀释制成一系列浓度的溶液，然后每个浓度分别用 ALK 激酶缓冲液稀释 80 倍，制成各 2.5 $\times$ 供试品溶液，浓度分别为：2500 nM、833.33 nM、277.78 nM、92.59 nM、30.86 nM、10.29 nM、3.43 nM、1.14 nM、0.38 nM、0.13 nM、0.04 nM。

各种其他试剂配制：

用 ALK 激酶缓冲液分别配制所需要的 5 $\times$ ALK 激酶溶液、5 $\times$ 底物溶液、5 $\times$ ATP 溶液，备用。

ALK 酶学反应：

1) 384 孔板中相对应的孔中分别加入 4  $\mu$ L 配制好的 2.5 $\times$ 供试品溶液、2  $\mu$ L 配制好的 5 $\times$ ALK 激酶溶液，25 $^{\circ}$ C 孵育 10 分钟。

2) 相对应的孔中再分别加入 2  $\mu$ L 配制好的 5 $\times$ 底物溶液和 2  $\mu$ L 配制好的 5 $\times$ ATP 溶液，启动酶反应，25 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟。

酶学检测：

用检测缓冲液(detection buffer)配制所需浓度的 SA-XL665，然后和等体积的酪氨酸激酶抗体混匀，相对应的孔中分别加入 10  $\mu$ L 配制好的此抗体溶液，终止反应。25 $^{\circ}$ C 孵育 1h。

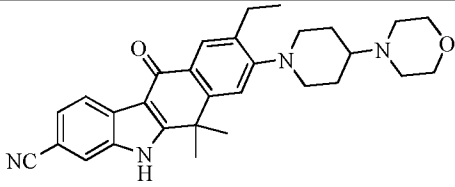
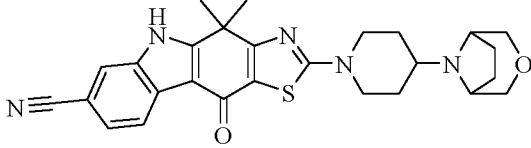
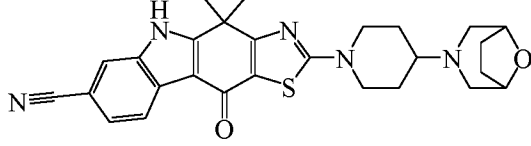
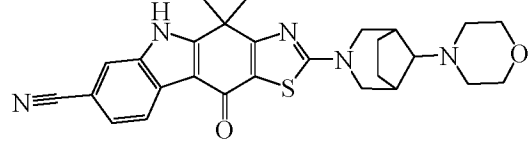
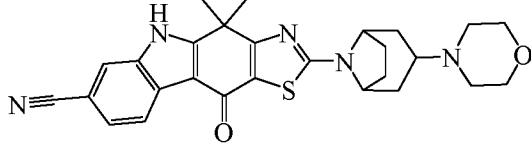
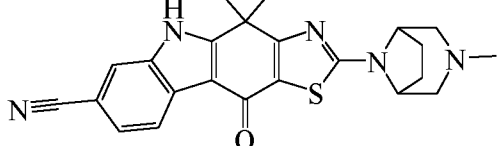
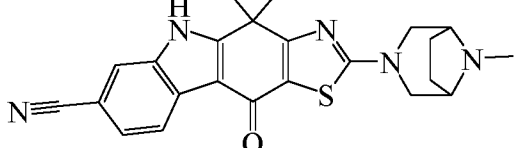
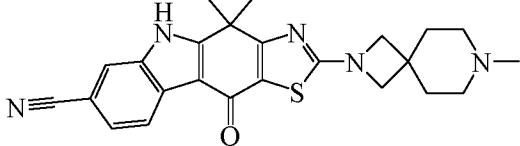
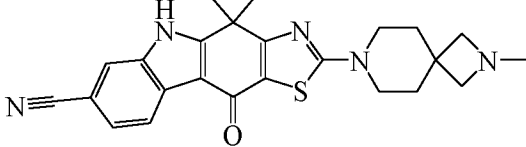
酶标仪 665nm/615nm 读板。

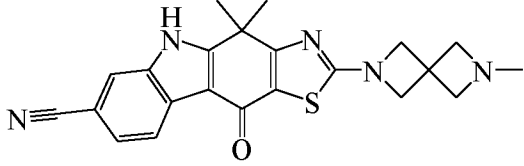
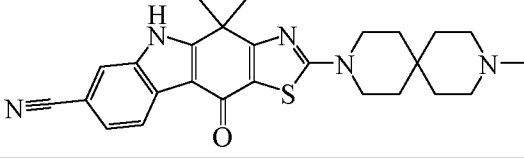
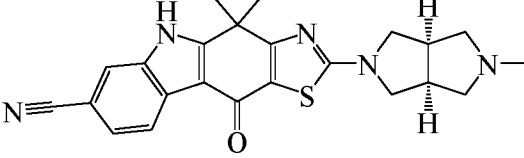
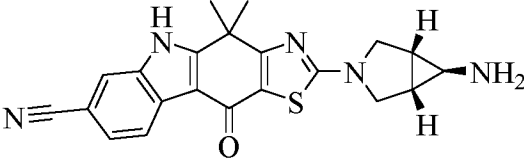
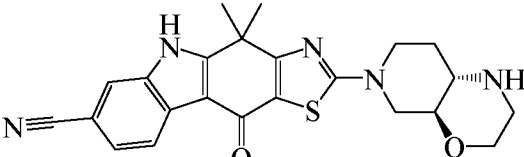
IC<sub>50</sub>: 计算抑制率(%)=(最大值 - 样本比值)/(最大值 - 最小值) $\times$ 100，采用 Graph prism 软件进行曲线拟合，得出 IC<sub>50</sub> 值。

最大值：不加化合物的阳性对照，最小值：不加酶的阴性对照。

实验结果和结论：

表 1：本发明化合物的体外酶学抑制活性

对照药	供试品	ALK 酶学抑制活性 IC <sub>50</sub> (nM)
		2.9
化合物 1		1.3
化合物 2		40.1
化合物 3		18.9
化合物 4		0.4
化合物 5		0.4
化合物 6		1.0
化合物 9		0.5
化合物 10		3.2

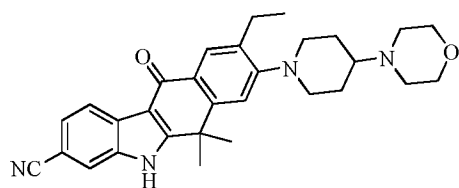
化合物 13		4.9
化合物 14		3.7
化合物 18		3.5
化合物 24		1.6
化合物 26		6.7

由表 1 可见，本发明化合物对 ALK 激酶具有良好的抑制活性，且与对照药抑制活性相当，可用于治疗与激酶相关的疾病，特别是 ALK 激酶介导的病症或病况，具有显著的临床意义。

### 实验例 2 本发明化合物的大鼠体内药代动力学实验

**供试品：**本发明化合物 1 和 7，自制，其化学名称和制备方法见各化合物的制备实施例。

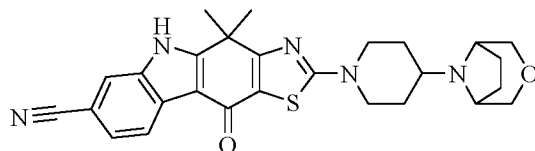
对照药：



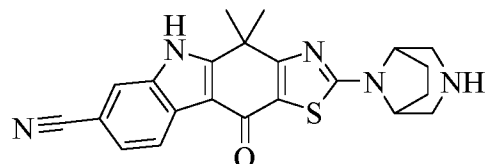
CH5424802，其可以根据

CN102459172A 中公开的方法制备。

化合物 1：



化合物 7：



受试动物：雄性 SD 大鼠，3 只/给药途径/供试品，体重 200-280g/只。

### 供试品溶液制备:

对于对照药, 称取 3.02 mg, 加入 0.592 mL DMSO (二甲基亚砷), 50°C 水浴保温使溶解, 加入 1.184 mL PEG400 (聚乙二醇 400), 涡旋混匀, 50°C 水浴保温, 再加入 4.144 mL 28% captisol (磺丁基- $\beta$ -环糊精) pH=3.0 盐酸溶液, 50°C 水浴保温 20 min, 过 0.22  $\mu$ m 微孔滤膜即得, 作为大鼠 IV 给药药液; 对于对照药, 称取 3.29 mg, 加入 0.1%吐温 80+2%HPC (羟丙基纤维素) 6.45 mL, 用组织研磨器 600 转/分钟研磨充分, 混合均匀, 即得, 作为大鼠 PO 给药药液。

对于化合物 1, 称取 3.70 mg, 加入 DMA(*N,N*-二甲基乙酰胺) 0.717 mL, 超声溶解, 加入 Solutol(聚乙二醇硬脂酸酯 15) 0.717 mL, 涡旋混匀, 再加入灭菌注射用水 5.732 mL, 涡旋混匀, 即得澄清透明溶液 [作为大鼠 IV/PO 给药药液]。

对于化合物 7, 称取 2.48 mg, 加入 DMF (*N,N*-二甲基甲酰胺) 482  $\mu$ L, 超声溶解, 加入 PEG400 482  $\mu$ L 涡旋混匀, 加灭菌注射用水 1.447 mL, 涡旋混匀即得澄清透明溶液, 此溶液作为大鼠 IV 给药药液; 对于化合物 7, 称取 6.29 mg, 加入 0.1% 吐温 80+2% HPC 6.116 mL 置于组织研磨器中, 1000 转/分钟的转速, 分散均匀即得, 作为大鼠 PO 给药药液。

28% captisol pH=3.0 盐酸溶液的配制方法: 首先配制 pH3.0 盐酸溶液, 然后称取 28g captisol, 缓慢加入 80 mL pH3.0 盐酸溶液, 超声溶解, 涡旋混匀, 继续加入 pH3.0 盐酸溶液定容至终体积为 100 mL, 涡旋混匀即得澄清透明溶液。

0.1% 吐温 80+2%HPC 的配制方法: 称取 HPC 2 g, 缓慢加入到 80 mL 超纯水中, 持续搅拌充分溶解, 加入 0.1 mL 吐温 80, 涡旋混匀, 继续加入超纯水定容至终体积为 100 mL, 涡旋混匀, 即得。

28% HP- $\beta$ -CD 的配制方法: 称取 HP- $\beta$ -CD 28 g, 加入 80 mL 灭菌注射用水, 超声溶解, 涡旋混匀, 继续加入灭菌注射用水定容至终体积为 100 mL, 涡旋混匀即得澄清透明溶液。

### 实验方法

#### 给药:

将供试品药液按照下表方法进行给药:

供试品	实验动物例数	给药途径	给药剂量 mg/kg	给药浓度 mg/mL	给药体积 mL/kg
对照药	3	尾静脉推注 (IV)	1	0.5	2
	3	灌胃 (PO)	2	0.5	4
化合物1	3	尾静脉推注 (IV)	1	0.5	2
	3	灌胃 (PO)	2	0.5	4
化合物7	3	尾静脉推注 (IV)	2	1	2
	3	灌胃 (PO)	5	1	5

#### 采血:

对于对照药, IV 给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、30、48 h, PO 给药后 0.167、0.5、1、2、4、6、8、24、30、48 h 进行尾静脉采血;

对于化合物 1, IV 给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 h, PO 给药后 0.167、0.5、1、2、4、6、8、24 h 进行尾静脉采血;

对于化合物 7, IV 给药后 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24、30 h, PO 给药后 0.167、0.5、1、2、4、6、8、24、30 h 进行尾静脉采血,

每个时间点采取 100  $\mu$ L 左右全血, 高速离心机中 8000 转/分钟离心 6 min 分离血浆, 血浆于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱冻存。血浆必需在血液采集后的 30 分钟内制备。

#### 血浆样品分析

对于对照药, 血浆样品采用液液萃取法: 取 20  $\mu$ L 血浆, 加入 600  $\mu$ L 含内标 (BEZ-235) 的 MTBE(叔丁基甲醚) 的溶液 (10 ng/mL), 1500 转/分钟涡旋 10 min, 然后 12000 转/分钟离心 5 min, 取上清液 300  $\mu$ L, 在氮气下吹干, 用 300  $\mu$ L 乙腈:水 (7:3, V/V) 复溶, 涡旋混匀, LC-MS/MS 分析。

对于化合物 1, 血浆样品采用蛋白沉淀法: 取 20  $\mu$ L 血浆, 加入 200  $\mu$ L 内标 (CH5424802) 的甲醇溶液 (50 ng/mL), 1500 转/分钟涡旋 5 min, 然后 12000 转/分钟离心 5 min, 取上清液 100  $\mu$ L, 再加入 100  $\mu$ L 水, 涡旋混匀, LC-MS/MS 分析。

对于化合物 7, 血浆样品采用蛋白沉淀法: 取 30  $\mu$ L 血浆, 加入 200  $\mu$ L 内标 (CH5424802) 的乙腈溶液, 1500 转/分钟涡旋, 然后 4000 转/分钟离心 20 min。离心后, 取上清液 100  $\mu$ L, 再加入 100  $\mu$ L 水, 涡旋混匀, LC-MS/MS

分析。

表 2.1: 大鼠 PK 评价结果 (IV)

供试品	剂量 (mg/kg)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	CL (L/h/kg)
对照药	1	1543	0.59
化合物 1	1	1431	0.69
化合物 7	2	7715	0.26

表 2.2 大鼠 PK 评价结果 (PO)

供试品	剂量 (mg/kg)	AUC <sub>last</sub> (h*ng/mL)	F (%)
对照药	2	1936	59.6
化合物 1	2	2053	72.2
化合物 7	5	9977	51.8

AUC<sub>last</sub>: 代表药时曲线下面积 0→t

CL: 代表清除率

F%: 代表绝对生物利用度

由表 2.1 和表 2.2 的实验结果可知, 与对照药相比, 本发明化合物药代动力学性质良好。

### VIII. 合成实施例

以下通过实施例形式的具体实施方式, 对本发明的上述内容作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

下述缩写所代表的定义如下:

DMF: *N,N*-二甲基甲酰胺

NBS: *N*-溴代丁二酰亚胺

TFA: 三氟乙酸

Cbz-Cl: 氯甲酸苄酯

THF: 四氢呋喃

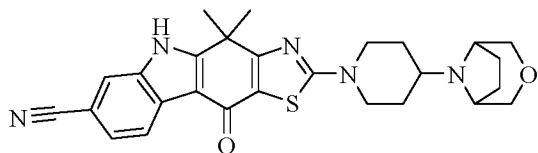
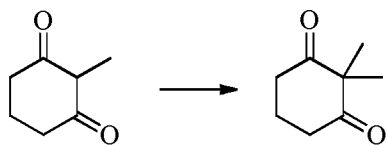
DDQ: 2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌

Boc: 叔丁氧基羰基

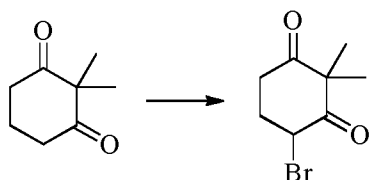
Cbz: 苄氧基羰基

#### 实施例 1

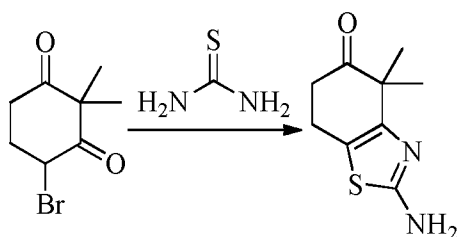
2-(4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代

**-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(化合物 1)的制备****(1) 2,2-二甲基-1,3-环己二酮的制备**

将 2-甲基-1,3-环己二酮(10.1 g, 80 mmol)、碘甲烷(12.5 mL, 200 mmol)、碳酸钾(22.1 g, 160 mmol)溶于丙酮(60 mL)中, 加热回流 8 小时, 冷却, 旋转蒸发除去溶剂, 然后加入水(200 mL), 用二氯甲烷萃取(500 mL), 取有机层用无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 冷却至 0℃, 得产物(7.7 g, 产率 69%)。

**(2) 4-溴-2,2-二甲基-1,3-环己二酮的制备**

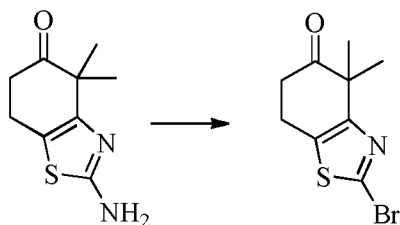
将 2,2-二甲基-1,3-环己二酮(6.4 g, 45.7 mmol)溶于冰醋酸(100 mL)中, 加入 40%的溴化氢溶液(0.4 mL), 冰水浴冷却, 逐滴加入溶有溴素(6.9 g, 43 mmol)的冰醋酸(25 mL)溶液, 搅拌 30 分钟, 升至室温, 搅拌 2 小时, 减压除去溶剂, 加入冰水(100 mL), 乙酸乙酯萃取(500 mL), 合并的有机相经饱和碳酸氢钠溶液洗, 水洗, 减压浓缩得粗品(6.6 g), 未经纯化直接用于下一步反应。

**(3) 2-氨基-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮的制备**

将 4-溴-2,2-二甲基-1,3-环己二酮(4.4 g, 20 mmol)、硫脲(1.83 g, 24 mmol)溶于四氢呋喃(50 mL)中, 加热回流 4 小时, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇= 30: 1)分离纯化得产物(1.2 g)。

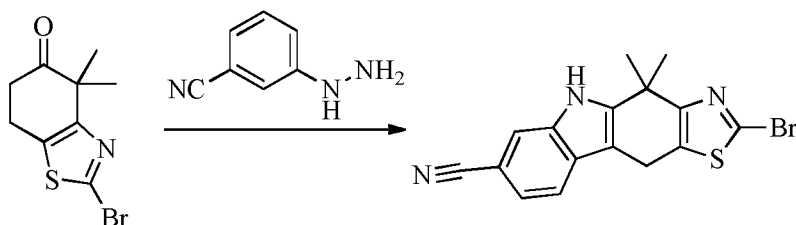
**(4) 2-溴-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮的制备**





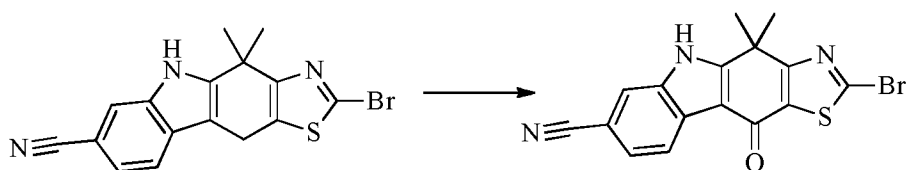
将 2-氨基-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮(1.55 g, 7.9 mmol)、溴化铜(2.1 g, 9.4 mmol)溶于乙腈(50 mL)中, 冷却至 0℃, 逐滴加入亚硝酸叔丁酯(1.22 g, 11.8 mmol), 滴加完毕后升至室温, 搅拌 2 小时, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析(石油醚: 乙酸乙酯= 5: 1)分离纯化得产物(1.58 g, 产率 77%)。

(5) 2-溴-4,4-二甲基-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



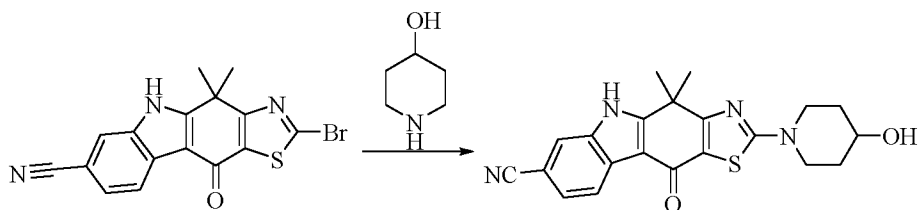
将 2-溴-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮(1.56 g, 6 mmol)、3-氨基苯甲腈 (1.6 g, 12 mmol)溶于三氟乙酸(20 mL)中, 加热至 100℃, 搅拌 6 小时, 冷却, 旋转蒸发除去溶剂, 缓慢加入饱和碳酸氢钠溶液(60 mL), 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇= 30:1)分离纯化得产物(0.73 g, 产率 34%)。

(6) 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



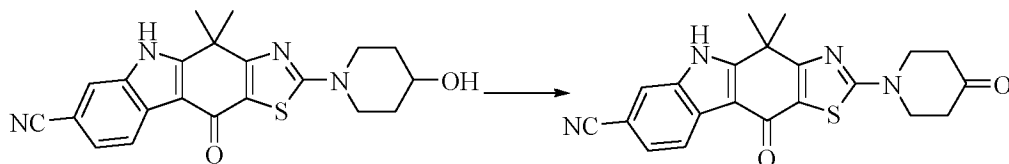
将 2-溴-4,4-二甲基-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(537 mg, 1.5 mmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 冷却至 0℃, 加入 2,3-二氯-5,6-二氰对苯醌(408 mg, 1.8 mmol)搅拌 1.5 小时, 然后升至 25℃, 再搅拌 2 小时, 加入 10%氢氧化钠溶液(25 mL), 用乙酸乙酯萃取, 取有机层用饱和氯化钠溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)分离纯化得产物(273 mg, 产率 49%)。

(7) 2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



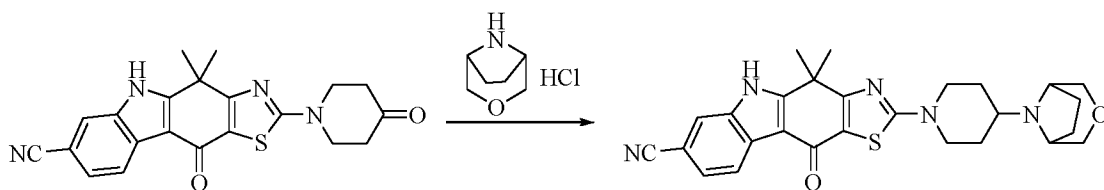
将 2-溴-4,4-甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(186 mg, 0.5 mmol)、4-羟基哌啶(152 mg, 1.5 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 加热至 90℃, 反应 2 h, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=30:1)分离纯化得产物(151 mg, 产率 77%)。

(8) 4,4-二甲基-10-氧代-2-(4-氧代哌啶-1-基)-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈的制备



将 2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(137 mg, 0.35 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 加入戴斯-马丁试剂(297 mg, 0.7 mmol), 室温下反应 6 h, 加入水(10 mL), 再用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)分离纯化得产物(122 mg, 产率 89%)。

(9) 2-(4-(3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈的制备



将 4,4-二甲基-10-氧代-2-(4-氧代哌啶-1-基)-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(117 mg, 0.3 mmol)、3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(89 mg, 0.6 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入三氯化铟(66 mg, 0.3 mmol), 室温下搅拌过夜, 加入氰基硼氢化钠(37 mg, 0.6 mmol), 室温搅拌 2 h, 加入水(10 mL)淬灭, 用乙酸乙酯(50 mL)萃取, 旋转蒸发除去溶剂, 剩余物用硅胶柱层析(二氯甲烷: 甲醇=20:1)分离纯化得终产物(103 mg, 产率 70%)。

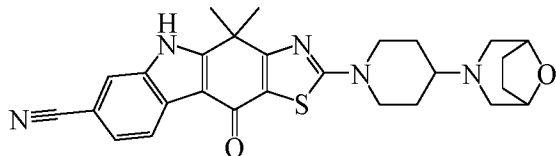
分子式:  $C_{27}H_{29}N_5O_2S$ ; 分子量: 487.62; LC-MS( $m/z$ ): 488.0  $[M+H]^+$

$^1H$ -NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 12.74 (s, 1H), 8.20-8.18 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 7.99 (s, 1 H), 7.56-7.53 (m, 1H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.58-3.45 (m, 4H), 3.32-3.24 (m, 3H), 2.00-1.74 (m, 6H), 1.66 (s, 6H), 1.53-1.36

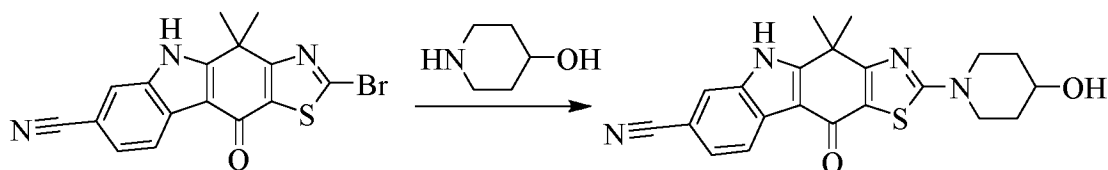
(m, 2 H).

### 实施例 2

#### 2-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(化合物 2)的制备

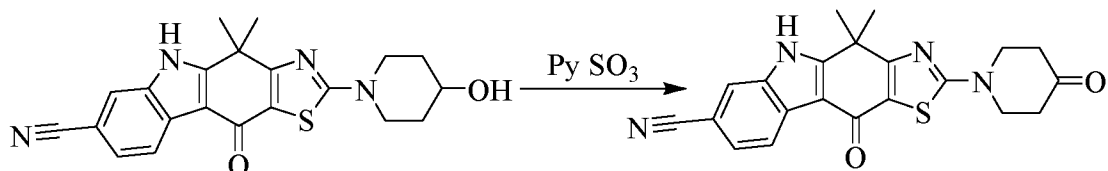


(1) 2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备



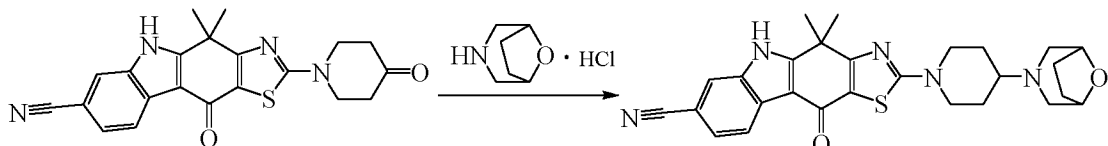
将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(260 mg, 0.70 mmol)、4-羟基哌啶(76 mg, 0.75 mmol)溶于乙腈(40 mL)中,加入碳酸钾(138 mg, 1 mmol),加热至 90°C 搅拌反应 14 小时,冷却至室温,旋转蒸发除去溶剂,所得粗品用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得产物(240 mg, 产率 87%)。

(2) 4,4-二甲基-10-氧代-2-(4-氧代哌啶-1-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备



将 2-(4-羟基哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈(240 mg, 0.61 mmol)溶于二甲基亚砷(3 mL)和三乙胺(2 mL)中,搅拌下加入三氧化硫吡啶(500 mg, 3.14 mmol),加毕室温搅拌反应 2 小时。将反应液用硅胶柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1)得标题化合物(200 mg, 产率 84%)。

(3) 2-(4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)哌啶-1-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈的制备



将 4,4-二甲基-10-氧代-2-(4-氧代哌啶-1-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡啶-7-甲腈

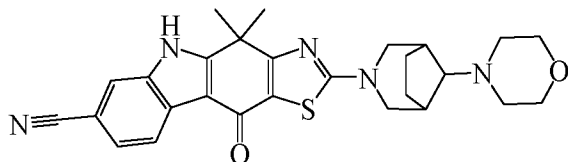
唑-7-甲腈(200 mg, 0.51 mmol)和 8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷盐酸盐(100 mg, 0.67 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 加入三氯化铟(221 mg, 1 mmol), 室温搅拌 16 小时, 加入氰基硼氢化钠(30 mg, 0.48 mmol), 继续室温搅拌反应 2 小时。将反应液用水稀释, 加入乙酸乙酯(20 mL×5)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发除去溶剂, 所得粗品用硅胶制备板纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得终产物(103 mg, 产率 41%)。

分子式:  $C_{27}H_{29}N_5O_2S$ ; 分子量: 487.62; LC-MS( $m/z$ ): 488.3[M+H]<sup>+</sup>

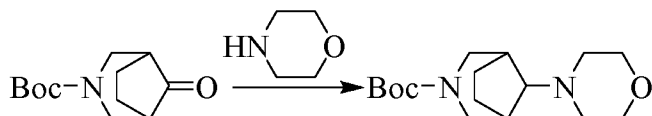
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.24 (s, 1H), 8.18 (d, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz), 4.09-4.21 (m, 2H), 3.91-3.93 (m, 2H), 3.62-3.24 (m, 6H), 2.57-2.59 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 12H), 1.55-1.35 (2H, m).

### 实施例 3

#### 4,4-二甲基-2-(8-吗啉代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(化合物 3)的制备

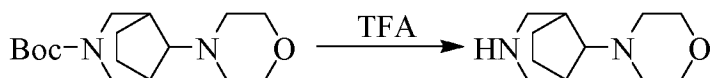


#### (1) 8-吗啉代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



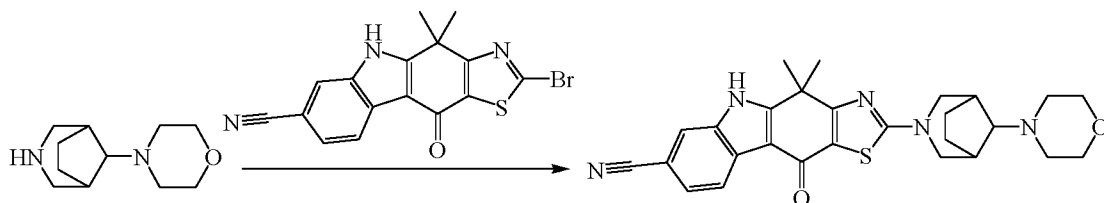
将 8-氧代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯 (20.0 mg, 0.89 mmol)和吗啉(100 mg, 1.15 mmol)溶于乙腈(10 mL)中, 加入 3 滴乙酸, 室温搅拌 16 小时, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(380 mg, 1.79 mmol), 继续室温搅拌反应 2 小时。将反应液用水稀释, 加入乙酸乙酯(10 mL×3)萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发除去溶剂, 所得粗品用硅胶柱层析板纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得产物(210 mg, 产率 80%)。

#### (2) 4-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8 基)吗啉的制备



将 8-吗啉代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(210 mg, 0.71 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 搅拌下加入三氟乙酸(3 mL), 加入完毕室温搅拌反应 16 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(130 mg, 产率 93%)。

(3) 4,4-二甲基-2-(8-吗啉代-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈的制备

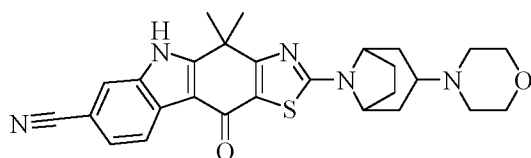


将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和 4-(3-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8 基)吗啉 (130 mg, 0.66 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(200 mg, 1.98 mmol), 加热至 120℃ 搅拌反应 2 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥, 再用硅胶制备板纯化得终产物 (130 mg, 产率 40%)。

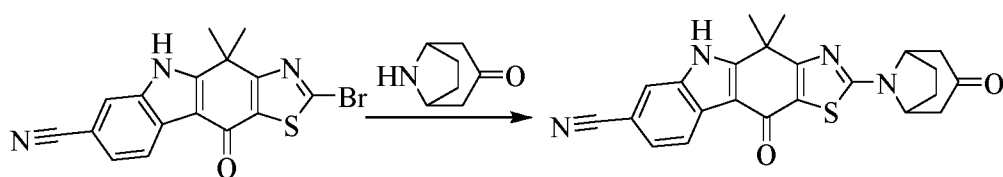
分子式:  $C_{27}H_{29}N_5O_2S$ ; 分子量: 487.62; LC-MS( $m/z$ ): 488.3[M+H]<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.12 (brs, 1H), 8.16 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 3.46-3.73 (m, 10H), 2.42-2.49(m, 4H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 6 H), 1.53 -1.57 (m, 2H)。

#### 实施例 4

#### 4,4-二甲基-2-(3-吗啉代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(化合物 4)的制备

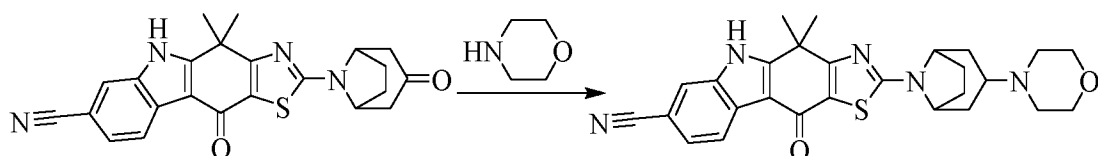


(1) 4,4-二甲基-10-氧代-2-(3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈的制备



将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol), 8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-酮 (150 mg, 1.2 mmol) 溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(150 mg, 1.5 mmol), 加热至 120℃ 搅拌反应 2 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥得产物(210 mg, 产率 75%)。

(2) 4,4-二甲基-2-(3-吗啉代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈的制备



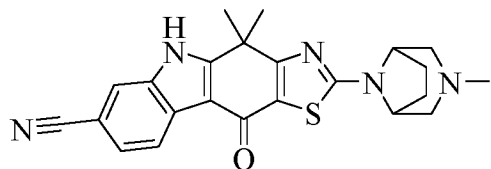
将 4,4-二甲基-10-氧代-2-(3-氧代-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(210 mg, 0.5 mmol)和吗啉(500 mg, 5.74 mmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 加入三氯化铟(1.3 g, 5.88 mmol), 室温搅拌 16 小时, 加入氰基硼氢化钠(100 mg, 1.59 mmol), 继续室温搅拌反应 2 小时。将反应液用水稀释, 加入乙酸乙酯(20 mL×5)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋转蒸发除去溶剂, 所得粗品用硅胶制备板纯化(二氯甲烷:甲醇=10:1)得终产物(110 mg, 产率 45%)。

分子式:  $C_{27}H_{29}N_5O_2S$ ; 分子量: 487.62; LC-MS( $m/z$ ): 488.3  $[M+H]^+$

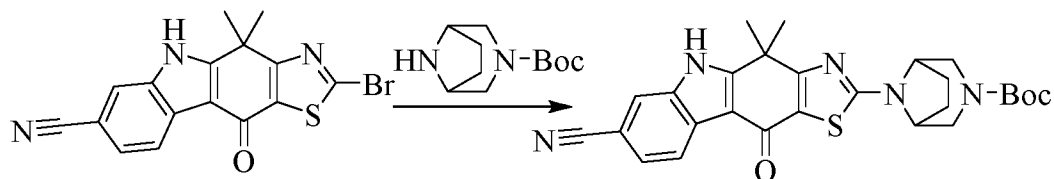
$^1H$ -NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13.13 (brs., 1H), 8.17 (d, 1H,  $J=8.0$ Hz), 7.96 (s, 1H), 7.51 (d, 1H,  $J=8.4$ Hz), 4.38 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.35 (s, 4H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.81-1.84 (m, 4H), 1.80 (s, 6H), 1.68-1.73 (m, 2H).

### 实施例 5

#### 4,4-二甲基-2-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(化合物 5)的制备

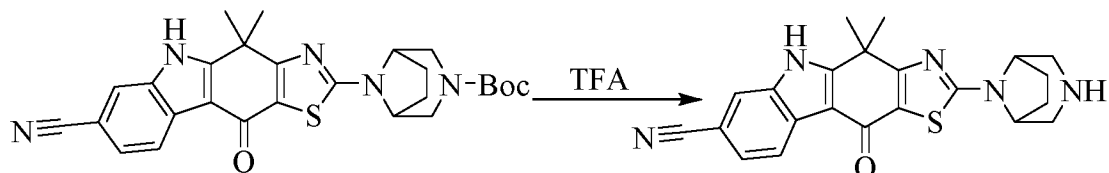


(1) 8-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



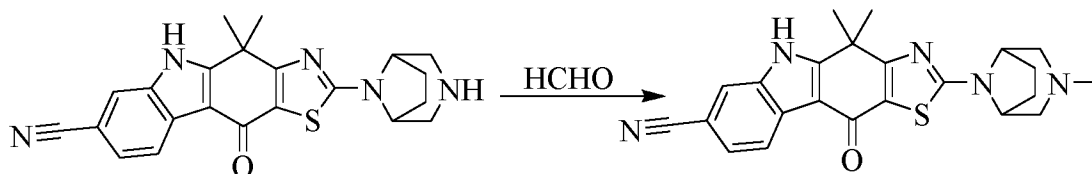
将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(200 mg, 0.94 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(150 mg, 1.48 mmol), 加热至 120°C 搅拌反应 2 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥得产物(290 mg, 产率 86%)。

(2) 2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



将 8-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(290 mg, 0.58 mmol)加到二氯甲烷(10 mL)中, 搅拌下加入三氟乙酸(10 mL), 加入完毕, 室温搅拌反应 2 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂, 所得粗品倒入乙醚中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥得产物(230 mg, 产率 99%)。

(3) 4,4-二甲基-2-(3-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈的制备



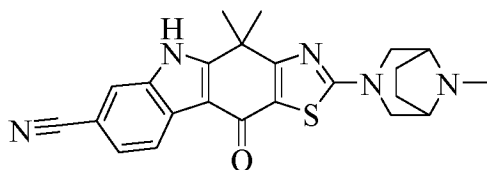
将 2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(180 mg, 0.45 mmol)溶于无水甲酸 (10 mL)中, 加入 37%的甲醛水溶液(8 mL), 加热至 100°C 搅拌 4 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼用甲醇洗涤, 干燥, 得产物(60 mg, 产率 32%)。

分子式:  $C_{23}H_{23}N_5OS$ ; 分子量: 417.53; LC-MS( $m/z$ ): 418.2[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, -DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.90 (brs., 1H), 8.19 (d, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 4.35 (s, 2H), 2.68 (d, 2H,  $J = 10.4$ Hz), 2.29 (d, 2H,  $J = 10.8$ Hz), 2.15(s, 3H), 1.93 (s, 4H), 1.67 (s, 6H).

### 实施例 6

4,4-二甲基-2-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(化合物 6)的制备

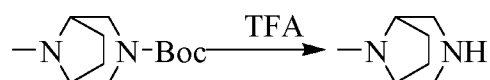


(1) 8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



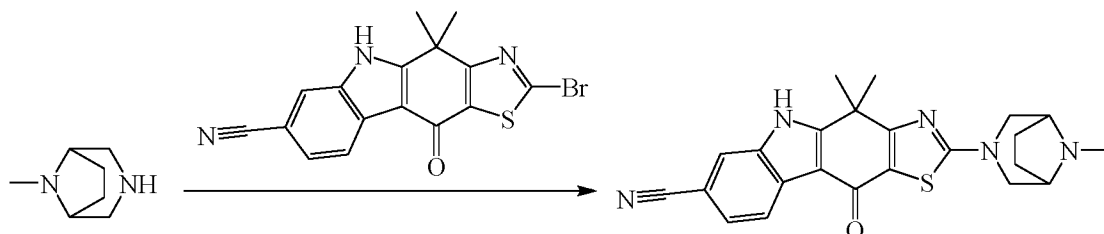
将 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(200 mg, 0.94 mmol)和 37% 甲醛水溶液(2 mL)溶于乙醇(10 mL)中, 加入钯炭(50 mg), 氢气加压下室温搅拌反应 16 小时, 过滤, 旋转蒸发除去溶剂得产物(190 mg, 产率 89%)。

(2) 8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷的制备



将 8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(190 mg, 0.84 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 搅拌下加入三氟乙酸(5 mL), 加入完毕, 室温搅拌反应 16 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(100 mg, 产率 94%)。

(3) 4,4-二甲基-2-(8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]咪唑-7-甲腈的制备



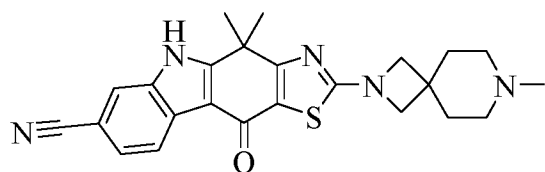
将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]咪唑-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和 8-甲基-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷(100 mg, 0.79 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(200 mg, 1.98 mmol), 加热至 120°C 搅拌反应 2 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥, 再用甲醇洗涤, 干燥得终产物(130 mg, 产率 46%)。

分子式:  $C_{23}H_{23}N_5OS$ ; 分子量: 417.53; LC-MS( $m/z$ ): 418.2[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.72 (s, 1H), 8.19(d, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 7.98 (s, 1H), 7.54 (d, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 3.59 (brs., 2H), 3.15-3.29 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.54 (d, 2H,  $J = 7.6$ Hz).

### 实施例 7

4,4-二甲基-2-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]咪唑-7-甲腈(化合物 9)的制备



(1) 7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯的制备



将 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(200 mg, 0.88 mmol)和 37% 甲醛水溶液(2 mL)溶于乙醇(10 mL)中, 加入钯炭(50 mg), 氢气加压下室温搅拌反应 16 小时, 过滤, 取滤液旋转蒸发除去溶剂得产物(190 mg, 产率 90%)。

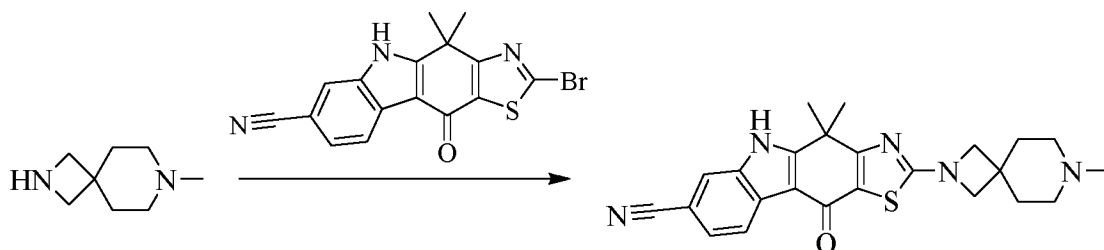
(2) 7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷的制备





将 7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-甲酸叔丁基酯(190 mg, 0.79 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 搅拌下加入三氟乙酸(3 mL), 加入完毕, 室温搅拌反应 16 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(110 mg, 产率 99%)。

(3) 4,4-二甲基-2-(7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



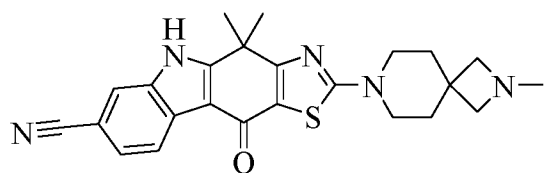
将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和 7-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(110 mg, 0.78 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(200 mg, 1.98 mmol), 加热至 120°C 搅拌反应 1 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥, 再用硅胶制备板纯化得终产物(130 mg, 产率 45%)。

分子式:  $C_{24}H_{25}N_5OS$ ; 分子量: 431.56; LC-MS( $m/z$ ): 432.2[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.85(s, 1H), 8.19 (d, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 7.98 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 3.89 (s, 4H), 2.69 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.65 (s, 6H).

### 实施例 8

4,4-二甲基-2-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(化合物 10)的制备



(1) 2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯的制备



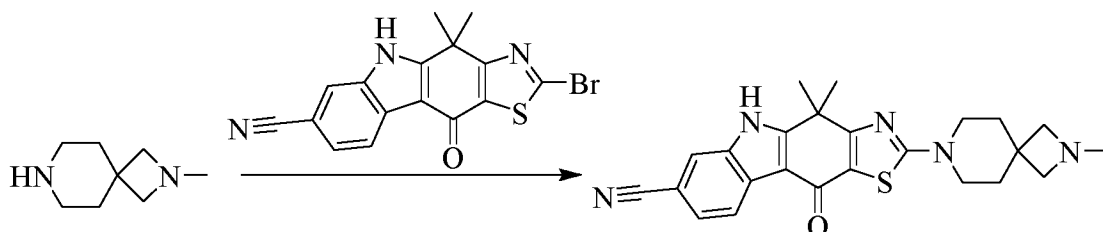
将 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯(200 mg, 0.88 mmol)和 37% 甲醛水溶液(2 mL)溶于乙醇(10 mL)中, 加入钯炭(50 mg), 氢气加压下室温搅拌反应 16 小时, 过滤, 旋转蒸发除去溶剂, 得产物(195 mg, 产率 92%)。

(2) 2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷的制备



将 2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁基酯(195 mg, 0.81 mmol) 溶于二氯甲烷(5 mL) 中, 搅拌下加入三氟乙酸(3 mL), 加毕室温搅拌反应 16 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(110 mg, 产率 97%)。

(3) 4,4-二甲基-2-(2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备



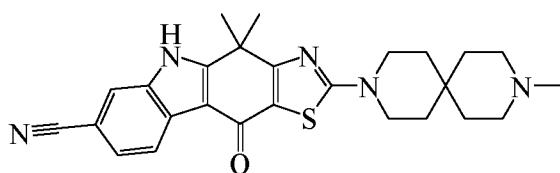
将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和 2-甲基-2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷(110 mg, 0.78 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(200 mg, 1.98 mmol), 加热至 120°C 搅拌反应 1 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥, 再用硅胶制备板纯化得终产物(78 mg, 产率 27%)。

分子式:  $C_{24}H_{25}N_5OS$ ; 分子量: 431.56; LC-MS( $m/z$ ): 432.2[M+H]<sup>+</sup>

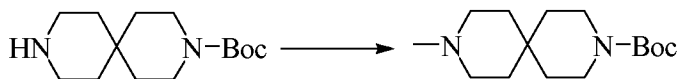
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.19(brs, 1H), 8.19 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 7.98 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 3.97 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.12-3.17 (m, 7H), 1.94 (m, 2H), 1.85 (s, 8H).

### 实施例 9

4,4-二甲基-2-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈(化合物 14)的制备



(1) 9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



将 3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁酯(200 mg, 0.79 mmol)和 37% 甲醛水溶液(2 mL)溶于乙醇(10 mL)中, 加入钯炭(50 mg), 氢气加压下室温搅拌反应 16 小时, 过滤, 将滤液旋转蒸发除去溶剂得产物(192 mg, 产率 91%)。

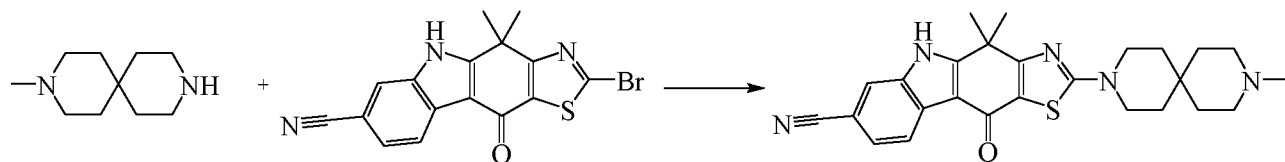
(2) 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷的制备



将 9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸叔丁基酯(192 mg, 0.72 mmol)

溶于二氯甲烷 (5 mL) 中, 搅拌下加入三氟乙酸(3 mL), 加入完毕, 室温搅拌反应 16 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(120 mg, 产率 99%)。

(3) 4,4-二甲基-2-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈的制备



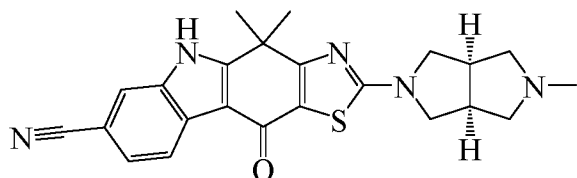
将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(120 mg, 0.71 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(200 mg, 1.98 mmol), 加热至 120°C 搅拌反应 2 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥, 再用甲醇洗涤, 干燥得产物(150 mg, 产率 49%)。

分子式:  $C_{26}H_{29}N_5OS$ ; 分子量: 459.61; LC-MS( $m/z$ ): 460.3  $[M+H]^+$

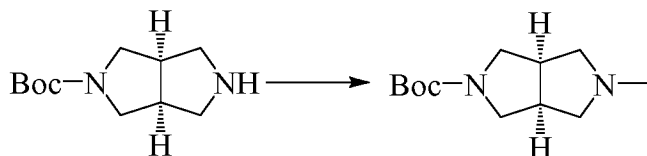
$^1H$ -NMR (400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 13.44 (brs., 1H), 8.18 (d, 1H,  $J = 8Hz$ ), 7.97(s, 1H), 7.52 (m, 1H), 3.56 (s, 4H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.56(s, 8H).

### 实施例 10

4,4-二甲基-2-(顺式-5-甲基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(化合物 18)的制备

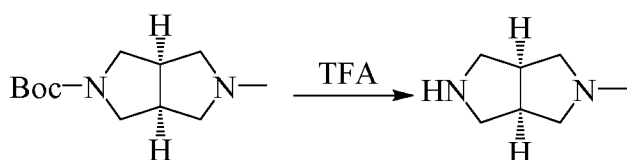


(1) 顺式-5-甲基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸叔丁基酯的制备



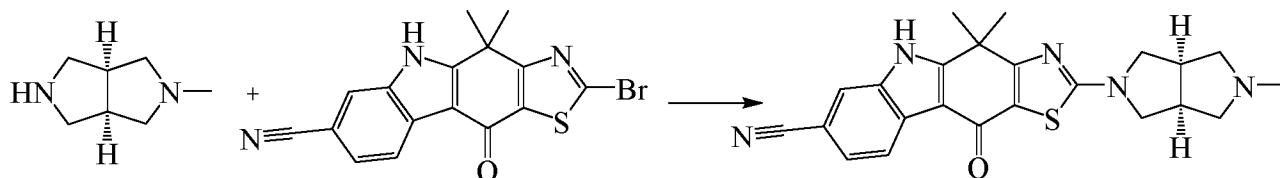
将顺式-六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸叔丁基酯(200 mg, 0.94 mmol)和 37% 甲醛水溶液(2 mL)溶于乙醇(10 mL)中, 加入钯炭(50 mg), 氢气加压下室温搅拌反应 16 小时, 过滤, 旋转蒸发除去溶剂得产物(185 mg, 产率 86%)。

(2) 顺式-2-甲基-八氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯的制备



将顺式-5-甲基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸叔丁基酯(185 mg, 0.82 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 搅拌下加入三氟乙酸(3 mL), 加入完毕, 室温搅拌反应 16 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(100 mg, 产率 97%)。

(3) 4,4-二甲基-2-(顺式-5-甲基六氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈的制备



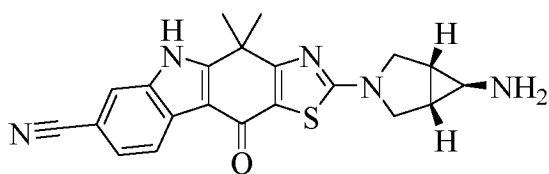
将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和顺式-2-甲基-八氢吡咯并[3,4-*c*]吡咯(100 mg, 0.79 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(200 mg, 1.98 mmol), 加热至 120°C 搅拌反应 2 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥, 再用甲醇洗涤, 干燥得终产物(150 mg, 产率 54%)。

分子式:  $C_{23}H_{23}N_5OS$ ; 分子量: 417.53 ; LC-MS( $m/z$ ): 418.4[M+H]<sup>+</sup>

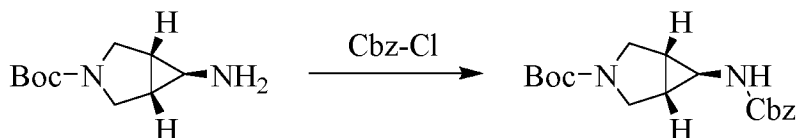
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.86 (s, 1H), 8.19 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 7.99(s, 1H), 7.54 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 3.70-3.74 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 3H), 3.08(s, 2H), 2.81 (s, 4H), 2.42 (s, 2H), 1.67 (s, 6H)。

### 实施例 11

2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(化合物 24)的制备



(1) 6-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



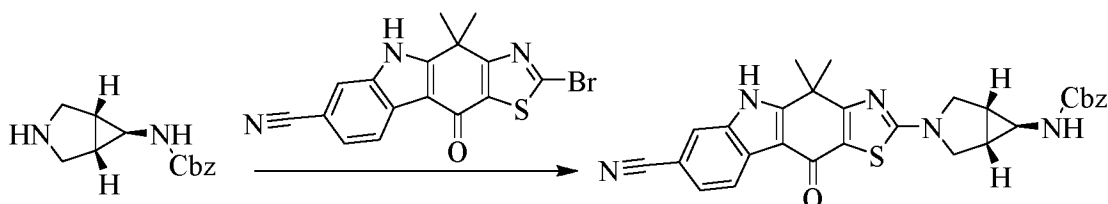
将 6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯 (200 mg, 1.01 mmol)和三乙胺(170 mg, 1.68 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中, 滴加氯甲酸苄酯(175 mg, 1.03 mmol), 室温搅拌反应 16 小时, 旋转蒸发除去溶剂, 所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化得产物(270 mg, 产率 81%)。

(2) 3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄基酯的制备



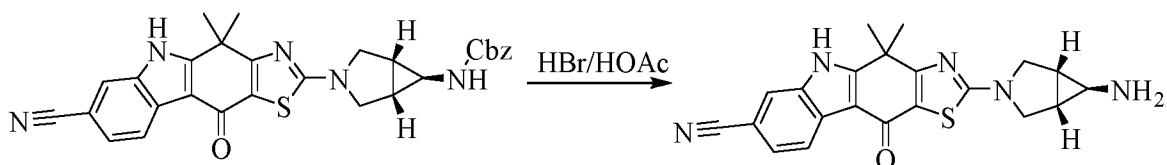
将 6-(((苄氧基)羰基)氨基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酸叔丁基酯(270 mg, 0.81 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 搅拌下加入三氟乙酸(5 mL), 加入完毕, 室温搅拌反应 16 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(180 mg, 产率 95%)。

(3) 3-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄基酯的制备



将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和 3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄基酯(180 mg, 0.77 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中, 加入三乙胺(150 mg, 1.5 mmol), 加热至 120°C 搅拌反应 1 小时, 冷却至室温, 将反应液倒入水中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥, 再用甲醇洗涤, 干燥得产物(250 mg, 产率 71%)。

(4) 2-(6-氨基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈的制备



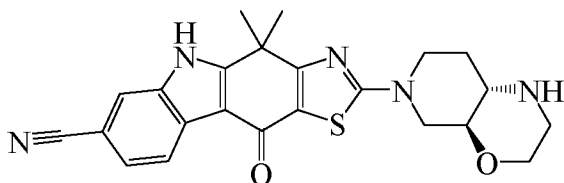
将 3-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-基氨基甲酸苄基酯(250 mg, 0.48 mmol)溶于溴化氢乙酸溶液(10 mL)中, 室温搅拌反应 5 小时, 将反应液倒入水中, 用氨水调节 pH 值至 8, 过滤, 所得滤饼干燥后用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得产物(96 mg, 产率 52%)。

分子式:  $C_{21}H_{19}N_5OS$ ; 分子量: 389.48; LC-MS( $m/z$ ): 390.2[M+H]<sup>+</sup>

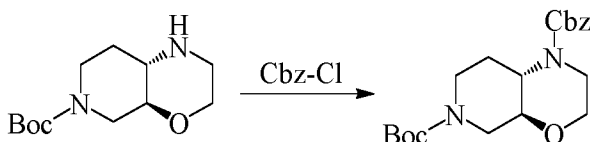
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 8.19 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.4$ Hz), 3.51 (s, 4H), 2.03 (s, 1H), 1.65 (s, 8H)。

### 实施例 12

4,4-二甲基-2-(反式-八氢-6*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡唑-7-甲腈(化合物 26)的制备

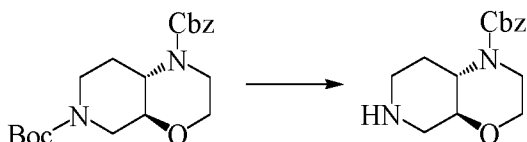


(1) 反式-六氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-1,6(5*H*)-二甲酸 1-苄基 6-叔丁基酯的制备



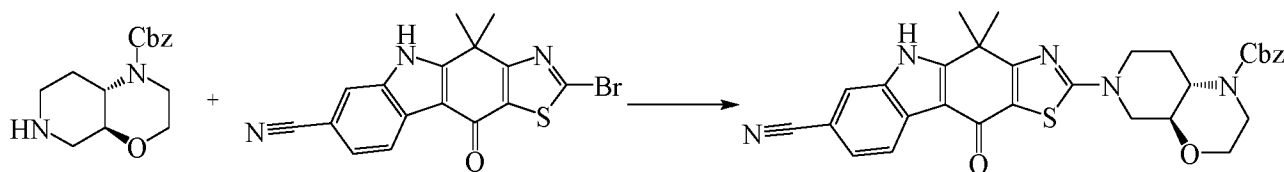
将反式-八氢-6*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6-甲酸叔丁基酯(200 mg, 0.83 mmol)和三乙胺(170 mg, 1.68 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中,滴加氯甲酸苄酯(170 mg, 1 mmol),室温搅拌反应 16 小时,旋转蒸发除去溶剂,所得粗品用硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化得产物(250 mg, 产率 80%)。

(2) 反式-八氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-1-甲酸苄基酯的制备



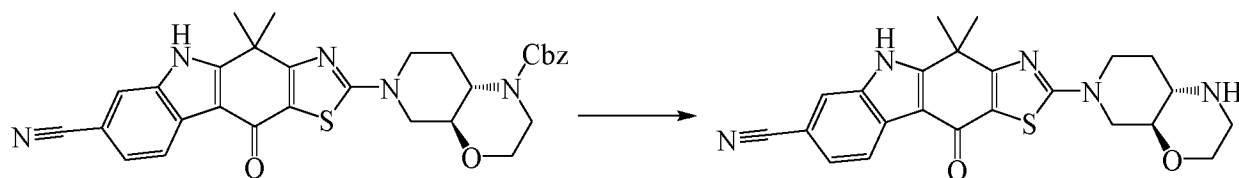
将反式-六氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-1,6(5*H*)-二甲酸 1-苄基 6-叔丁基酯(250 mg, 0.66 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(5 mL),加入完毕,室温搅拌反应 16 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂得产物(180 mg, 产率 98%)。

(3) 6-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-反式-八氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-1-甲酸苄基酯的制备



将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(200 mg, 0.54 mmol)和反式-八氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-1-甲酸苄基酯(180 mg, 0.65 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中,加入三乙胺(150 mg, 1.5 mmol),加热至 120°C 搅拌反应 2 小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,滤饼干燥,所得粗品用甲醇洗涤,干燥得产物 (260 mg, 产率 85%)。

(4) 4,4-二甲基-2-(反式-八氢-6*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-6-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈的制备



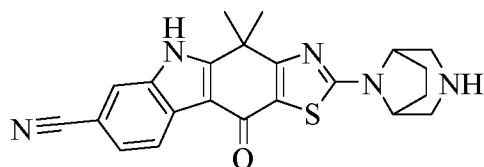
将 6-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-反式-八氢-1*H*-吡啶并[3,4-*b*][1,4]噁嗪-1-甲酸苄基酯(190 mg, 0.33 mmol)溶于溴化氢乙酸溶液(10 mL)中, 室温搅拌反应 5 小时, 将反应液倒入水中, 用氨水调节 pH 值至 8, 过滤, 所得滤饼干燥后, 用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)纯化得终产物(76 mg, 产率 53%)。

分子式:  $C_{23}H_{23}N_5O_2S$ ; 分子量: 433.53; LC-MS( $m/z$ ): 434.2  $[M+H]^+$

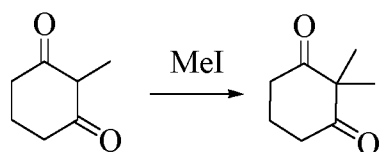
$^1H$ -NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ -)  $\delta$ : 13.15 (brs., 1H), 8.18 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.75-3.77 (m, 1H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.96-3.02 (m, 1H), 2.73-2.84 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 1H), 1.67 (s, 6H), 1.32-1.48 (m, 1H).

### 实施例 13

#### 2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(化合物 7)的制备

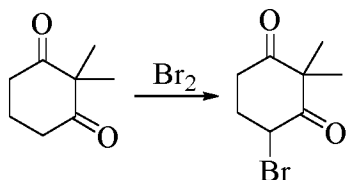


##### (1) 2,2-二甲基环己烷-1,3-二酮的制备



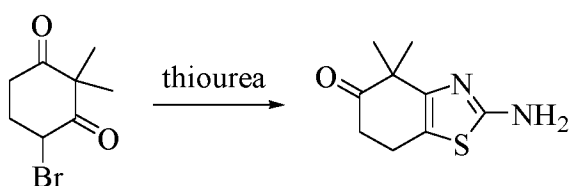
在 10 L 的三口瓶中, 加入丙酮(4.4 L), 碳酸钾(1.14 kg, 8.25 mol), 2-甲基环己烷-1,3-二酮(700 g, 5.55 mol), 在室温下将碘甲烷(1.17 kg, 8.24 mol)滴加到体系中, 四小时加完, 加完后将体系升温至 55°C, 保温过夜。反应完毕后, 将体系过滤, 滤饼用乙酸乙酯(1 L)洗涤三次; 合并有机相。旋转蒸发除去溶剂, 加入乙酸乙酯(3 L), 用饱和氯化钠水溶液洗涤三次, 无水硫酸钠干燥, 将有机相旋转蒸发除去溶剂, 得油状物, 加入石油醚, -25°C 下, 析晶, 抽滤得产物(330 g, 产率 42%)。

##### (2) 4-溴-2,2-二甲基环己烷-1,3-二酮的制备



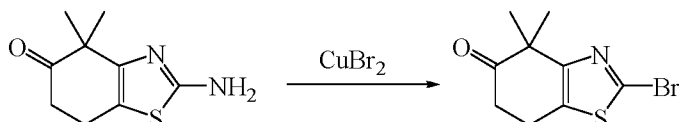
在 10 L 的三口瓶中，加入醋酸(2 L)、40%氢溴酸(20.6 mL)、2,2-二甲基环己烷-1,3-二酮(330 g, 2.35 mol); 将溴素(376g, 2.35mol)溶解于醋酸(2.5 L)中，在 0℃下，缓慢滴加到体系中，升至室温过夜。将醋酸蒸干，加入乙酸乙酯(3 L)溶解，用饱和氯化钠水溶液萃取三次，用饱和碳酸钠水溶液调至弱碱性。干燥有机相，旋转蒸发除去溶剂得到粗品(200 g)。

### (3) 2-氨基-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮的制备



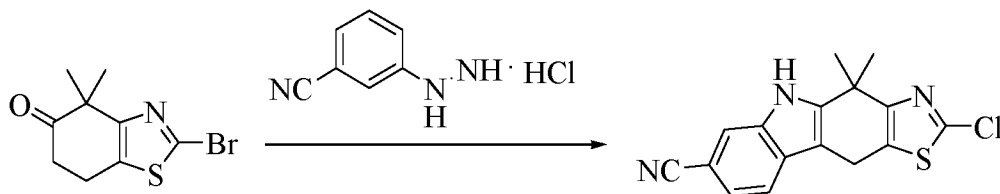
将 4-溴-2,2-二甲基环己基-1,3-二酮的粗品(200 g)溶解于 THF(1 L)中，加入硫脲(77.4 g, 1 mol)，加热回流过夜，蒸干 THF，经柱层析纯化得到产物(50 g, 0.255 mol)。

### (4) 2-溴-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮的制备



2-氨基-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮(50 g, 0.255 mol)溶解于乙腈(1 L)中，加入  $\text{CuBr}_2$ (68.3 g, 0.306 mol)，将稀释的亚硝酸叔丁酯(36.4 g, 0.36 mol)，在 -10℃下滴入反应体系，加完后 TLC 监测，反应完成，旋转蒸发除去溶剂，加入乙酸乙酯，乙酸乙酯相用饱和氯化钠水溶液萃取三次，合并有机相，无水硫酸钠干燥，旋转蒸发除去溶剂，经柱层析纯化得产物(35 g, 产率 53%)。

### (5) 2-氯-4,4-二甲基-5,10-二氢-4H-噻唑并[4,5-b]吡唑-7-甲腈的制备

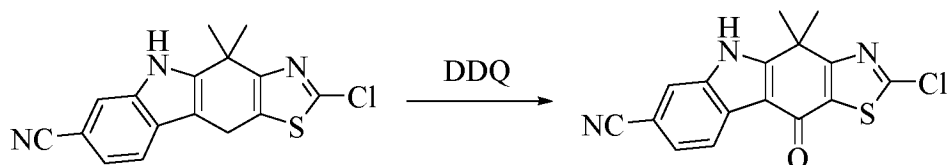


2-溴-4,4-二甲基-6,7-二氢苯并[d]噻唑-5(4H)-酮(35 g, 0.135 mol)和 3-腈基苯甲腈盐酸盐(45.4 g, 0.269 mol)溶解于醋酸(1 L)中。100℃加热回流 2h 后反应完毕，加入水、乙酸乙酯萃取，合并乙酸乙酯相，无水硫酸钠干燥，旋转蒸



发除去溶剂，经柱层析纯化得产物(17.6 g, 产率 42%)。

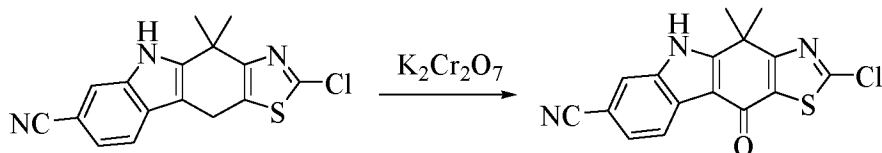
(6-1) 2-氯-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈的制备



将 2-氯-4,4-二甲基-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(3 g, 9.6 mmol)溶解于 THF/水(V/V=9:1)的混合溶液(50 mL)中，将 DDQ(3.81 g, 16.8 mmol)加入到体系中，氧化过夜。加入乙酸乙酯水萃取，水洗三次，合并乙酸乙酯相，旋转蒸发除去溶剂，剩余物经柱层析纯化得产物(127 mg, 产率 4%)。

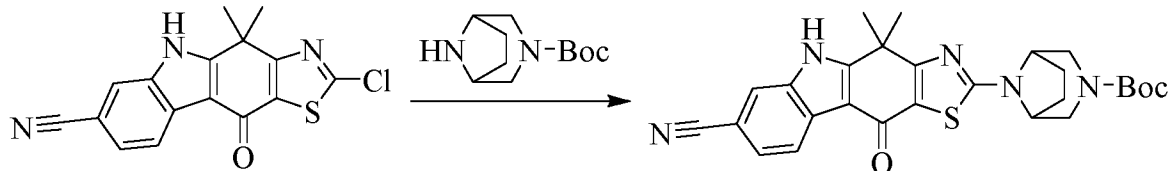
或者

(6-2) 2-氯-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈的制备



将 2-氯-4,4-二甲基-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(7.6 g, 24.2 mmol)溶解于丙酮/醋酸(V/V=2:1)的混合溶剂(220 mL)中，将重铬酸钾(15.7 g, 53.4 mmol)加入到体系中，氧化到反应完成，向体系中加入亚硫酸钠，加入水、乙酸乙酯萃取，将乙酸乙酯相用饱和氯化钠水溶液洗涤三次，合并乙酸乙酯相，旋转蒸发除去溶剂，剩余物经柱层析，得到产物(5.25 g, 产率 66%)。

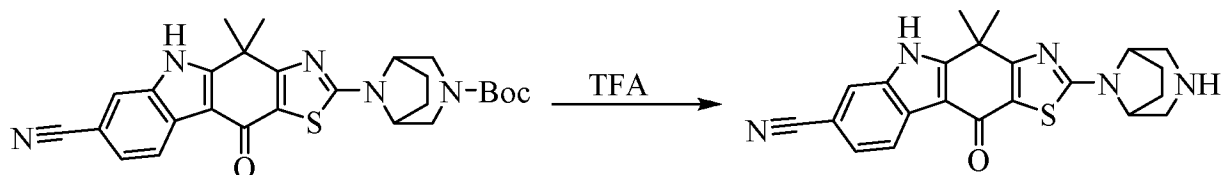
(7) 8-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯的制备



将 2-氯-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(300 mg, 0.92 mmol)和 3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(200 mg, 0.94 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中，加入三乙胺(150 mg, 1.48 mmol)，加热至 100°C 搅拌反应 1 小时，冷却至室温，将反应液倒入水中，搅拌半小时，过滤，所得滤饼干燥后用硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化即得产物(360 mg, 产率 78%)。

(8) 2-(3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基)-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-

噻唑并[4,5-*b*]咪唑-7-甲腈的制备



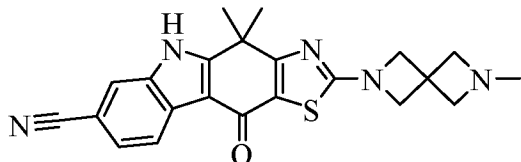
将 8-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]咪唑-2-基)-3,8-二氮杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酸叔丁基酯(360 mg, 0.71 mmol)加至二氯甲烷(10 mL)中,搅拌下加入三氟乙酸(5 mL),加入完毕室温搅拌反应 2 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂,所得粗品倒入饱和碳酸氢钠水溶液中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼用水洗涤,干燥即得终产物(250 mg, 产率 87%)。

分子式:  $C_{22}H_{21}N_5OS$ ; 分子量: 403.50; LC-MS( $m/z$ ): 404.2[M+H]<sup>+</sup>

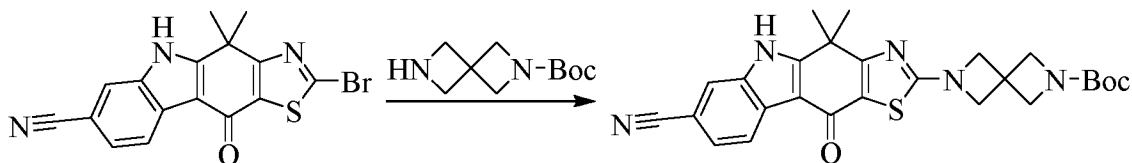
<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 12.78 (s, 1H), 8.19 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.99 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H,  $J_1 = 1.2$  Hz,  $J_2 = 8.0$  Hz), 4.38 (s, 2H), 3.11 (d, 2H,  $J = 12$  Hz), 2.91 (d, 2H,  $J = 12.0$  Hz), 2.00-2.07 (m, 4H), 1.67 (s, 6H)。

#### 实施例 14

4,4-二甲基-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]咪唑-7-甲腈(化合物 13)的制备

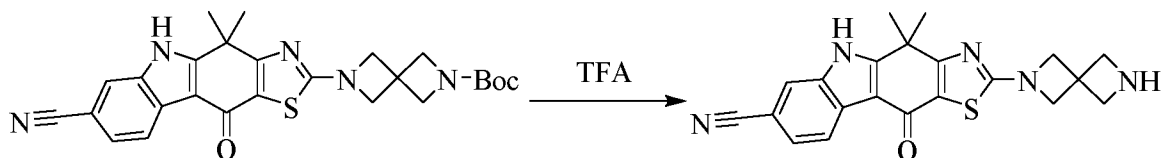


(1) 6-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]咪唑-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯的制备



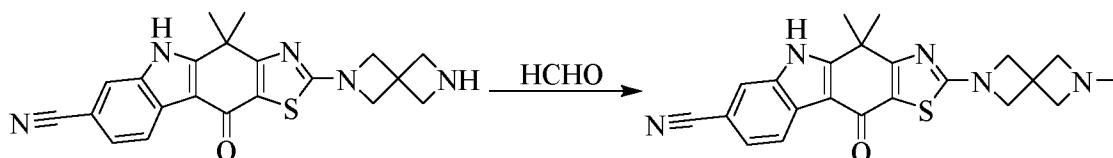
将 2-溴-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]咪唑-7-甲腈(250 mg, 0.67 mmol)和 2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(200 mg, 1.01 mmol)溶于 *N*-甲基吡咯烷酮(10 mL)中,加入三乙胺(150 mg, 1.48 mmol),加热至 100°C 搅拌反应 1 小时,冷却至室温,将反应液倒入水中,搅拌半小时,过滤,所得滤饼干燥得产物(280 mg, 产率 85%)。

(2) 4,4-二甲基-10-氧代-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]咪唑-7-甲腈的制备



将 6-(7-氰基-4,4-二甲基-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-2-基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁基酯(280 mg, 0.57 mmol)加至二氯甲烷(10 mL)中, 搅拌下加入三氟乙酸(10 mL), 加入完毕, 室温搅拌反应 2 小时。将反应液旋转蒸发除去溶剂, 所得粗品倒入乙醚中, 搅拌半小时, 过滤, 所得滤饼干燥得产物(220 mg, 产率 99%)。

(3) 4,4-二甲基-2-(6-甲基-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-10-氧代-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈的制备



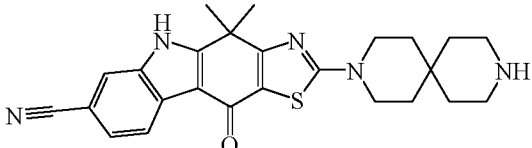
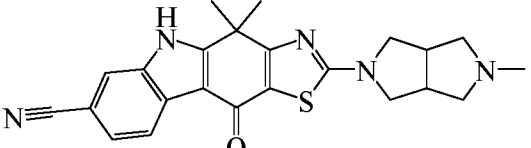
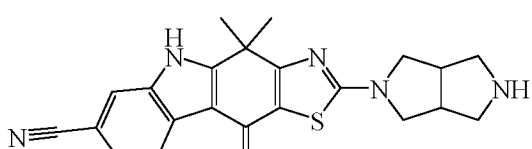
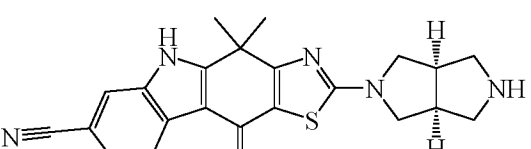
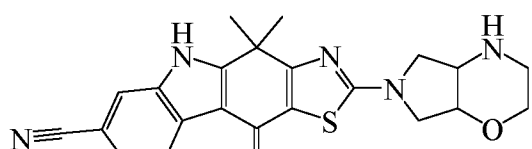
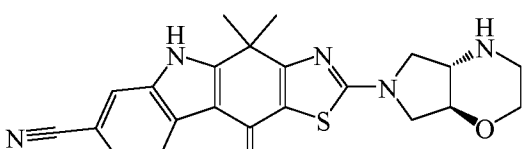
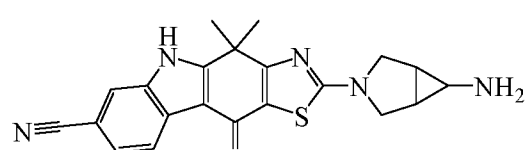
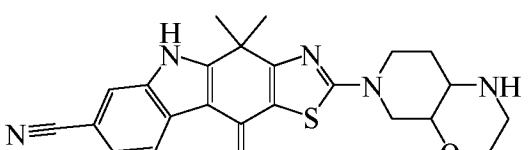
将 4,4-二甲基-10-氧代-2-(2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)-5,10-二氢-4*H*-噻唑并[4,5-*b*]吡啶-7-甲腈(220 mg, 0.56 mmol)溶于甲醇(10 mL)和四氢呋喃的(10 mL)混合溶剂中, 加入冰乙酸(1 mL)、37%的甲醛水溶液(2 mL)和钯炭(50 mg), 氢气加压下室温搅拌 24 小时。过滤, 将滤液旋转蒸发除去溶剂, 加入浓氨水(2 mL), 搅拌 5 分钟, 旋转蒸发除去溶剂, 加入二氯甲烷(20 mL)和甲醇(2 mL)的混合溶剂, 搅拌并过滤, 所得滤液浓缩, 用硅胶制备板纯化得终产物(182 mg, 产率 80%)。

分子式:  $C_{22}H_{21}N_5OS$ ; 分子量: 403.50; LC-MS( $m/z$ ): 404.2[M+H]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 13.09(s, 1H), 8.18 (d, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 7.98 (s, 1H), 7.54 (dd, 1H,  $J = 8.0$ Hz), 4.31 (s, 4H), 4.15 (brs., 4H), 2.69 (s, 3H), 1.66 (s, 6H).

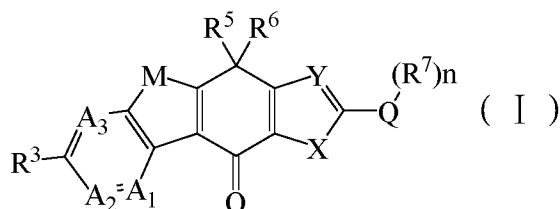
根据制备方法部分中举例说明的的制备方法, 以类似于上述实施例的方式, 制备了下述化合物:

8		11	
12		15	

16		17	
19		20	
21		22	
23		25	

## 权利要求

1、通式 ( I ) 所示的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:



其中,

A<sub>1</sub> 选自 C-R<sup>1</sup> 或 N;

A<sub>2</sub> 选自 C-R<sup>2</sup> 或 N;

A<sub>3</sub> 选自 C-R<sup>4</sup> 或 N, 且 A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub> 和 A<sub>3</sub> 不同时为 N;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 和 R<sup>4</sup> 分别独立地选自氢、羟基、羧基、硝基、卤素原子、氨基、(C<sub>1-6</sub> 烷基)<sub>2</sub> 氨基、氰基、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~14 元环烷基;

R<sup>3</sup> 选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~14 元环烷基, 所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基、C<sub>2-6</sub> 炔基和 3~14 元环烷基可独立地任选被一至多个下列取代基取代: 羟基、羧基、氨基、氰基、卤素原子、硝基或 3~14 元杂环基;

M 选自 O、S 或 N-R<sup>8</sup>, R<sup>8</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基, 所述的 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基和 C<sub>2-6</sub> 炔基可独立地任选被 C<sub>1-6</sub> 烷氧基取代;

R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 分别独立地选自氢、卤素原子、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>1-6</sub> 烷氧基、羟基 C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 烯基或 C<sub>2-6</sub> 炔基,

或 R<sup>5</sup> 和 R<sup>6</sup> 相互连接, 与它们所连接的碳原子一起形成 3~14 元杂环基或 3~14 元环烷基;

Y 选自 N 或 C-R<sup>9</sup>;

X 选自 O、S 或 N-R<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> 选自氢、C<sub>1-6</sub> 烷基、C<sub>2-6</sub> 炔基或 3~8 元环烷基;

Q 选自下列基团:

(1) 3~8 元杂环基,

(2) 任选被一至三个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 3~14 元环烷基或 6~14 元并杂环基, 和

(3) 任选被一至三个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 6~12 元桥环基或 6~12 元螺环基,

$R^{10}$  选自氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基氨基羰基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基、 $C_{1-6}$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基;

$R^7$  选自任选被取代基取代的 6~12 元桥环基、6~12 元螺环基、3~8 元杂环基或 6~14 元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、硝基、卤素原子、羧基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、3~8 元杂环基或 3~8 元环烷基;

n 选自 0、1、2、3、4、5 或 6,

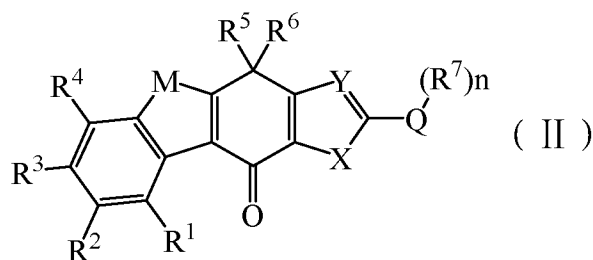
条件是:

当 n 为 0 时,  $R^7$  不存在,

当  $n \geq 2$  时,  $R^7$  可以相同或不同, 且

当 Q 选自 3~8 元杂环基时, n 不能为 0, 且  $R^7$  不能选自 3~8 元杂环基。

2、如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物, 其中通式 (I) 是通式 (II):



其中,

$R^1$ ,  $R^2$  和  $R^4$  分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基或 3~8 元环烷基;

$R^3$  选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基或 3~8 元环烷基, 所述的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基和 3~8 元环烷基可独立地任选被一至三个下列取代基取代: 羟基、羧基, 氨基、氰基、卤素原子、硝基或 3~8 元杂环基;

M 选自 O、S 或  $N-R^8$ ,  $R^8$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基, 所述的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基和  $C_{2-6}$  炔基可独立地任选被  $C_{1-6}$  烷氧基取代;

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基，

或  $R^5$  和  $R^6$  相互连接，与它们所连接的碳原子一起形成 5~10 元杂环基或 3~8 元环烷基；

Y 选自 N 或 C- $R^9$ ；

X 选自 O、S 或 N- $R^9$ ；

$R^9$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基或 3~8 元环烷基；

Q 选自下列基团：

(1) 4~7 元杂环基，

(2) 任选被一至三个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 3~8 元环烷基或 6~12 元并杂环基，和

(3) 任选被一至三个相同或不同  $R^{10}$  取代的 7~10 元桥环基或 6~12 元螺环基，

$R^{10}$  选自氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基氨基羰基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基、 $C_{1-4}$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基；

$R^7$  选自任选被取代基取代的 6~10 元桥环基、6~12 元螺环基、4~7 元杂环基或 6~12 元并杂环基，所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基；

n 选自 0、1、2 或 3，

条件是：

当 n 为 0 时， $R^7$  不存在，

当  $n \geq 2$  时， $R^7$  可以相同或不同，且

当 Q 选自 4~7 元杂环基时，n 不能为 0，且  $R^7$  不能选自 4~7 元杂环基。

3、如权利要求 1 或 2 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：

其中，

$A_1$ 、 $A_2$  和  $A_3$  分别独立地选自 CH；

$R^3$  选自氢或氰基；

M 选自 NH；

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自氢或  $C_{1-6}$  烷基；

Y 选自 N;

X 选自 S。

4、如权利要求 2 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:

其中,

$R^1$ ,  $R^2$  和  $R^4$  分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基或 3~8 元环烷基;

$R^3$  选自氢、氰基、硝基、羟基、氨基、磺酰基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基或 3~8 元环烷基;

M 选自 O、S 或  $N-R^8$ ,  $R^8$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基, 所述的  $C_{1-6}$  烷基可任选被  $C_{1-6}$  烷氧基取代;

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自氢、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基或羟基  $C_{1-6}$  烷基,

或  $R^5$  和  $R^6$  相互连接, 与它们连接的碳原子一起形成 5~6 元杂环基或 3~8 元环烷基;

Y 选自 N 或  $C-R^9$ ;

X 选自 O、S 或  $N-R^9$ ;

$R^9$  选自氢、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  炔基或 3~8 元环烷基;

Q 选自下列基团:

(1) 5~6 元杂环基,

(2) 任选被一至三个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 3~8 元环烷基或 6~10 元并杂环基, 和

(3) 任选被一至三个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 7~9 元桥环基或 7~11 元螺环基,

$R^{10}$  选自氨基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{1-6}$  烷基氨基、 $(C_{1-6}$  烷基)<sub>2</sub> 氨基、 $C_{1-6}$  烷基氨基羰基、羟基  $C_{1-6}$  烷基、羟基  $C_{1-6}$  烷基氨基、卤代  $C_{1-4}$  烷基、甲基磺酰基、甲基磺酰基氨基、氨基磺酰基、氨基磺酰基氨基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基;

$R^7$  选自任选被取代基取代的 7~10 元桥环基、7~11 元螺环基、5~6 元杂环基或 6~10 元并杂环基, 所述取代基选自氨基、羟基、卤素原子、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{1-6}$  烷氧基、 $C_{2-6}$  烯基或  $C_{2-6}$  炔基,

n 选自 0、1、2 或 3,

条件是:



当  $n$  为 0 时,  $R^7$  不存在,

当  $n \geq 2$  时,  $R^7$  可以相同或不同, 且

当  $Q$  选自 5~6 元杂环基时,  $n$  不能为 0, 且  $R^7$  不能选自 5~6 元杂环基。

5、如权利要求 4 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:

其中,

$R^1$ 、 $R^2$  和  $R^4$  分别独立地选自氢, 甲基或乙基;

$R^3$  选自氢、氰基、羟基、氨基、氟原子、氯原子、甲基或乙基;

$M$  选自  $N-R^8$ ,  $R^8$  选自氢或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^5$  和  $R^6$  分别独立地选自  $C_{1-4}$  烷基;

$Y$  选自  $N$  或  $C-R^9$ ;

$X$  选自  $S$  或  $N-R^9$ ;

$R^9$  选自氢、甲基、乙基或正丙基;

$Q$  选自

(1) 5~6 元杂环基,

(2) 任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 6~10 元并杂环基, 和

(3) 任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的 7~9 元桥环基或 7~11 元螺环基,

$R^{10}$  选自氨基或  $C_{1-4}$  烷基;

$R^7$  选自 7~9 元桥环基、7~11 元螺环基或 5~6 元杂环基,

$n$  选自 0 或 1,

条件是:

当  $n$  为 0 时,  $R^7$  不存在, 且

当  $Q$  选自 5~6 元杂环基时,  $n$  不能为 0, 且  $R^7$  不能选自 5~6 元杂环基。

6、如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:

其中,

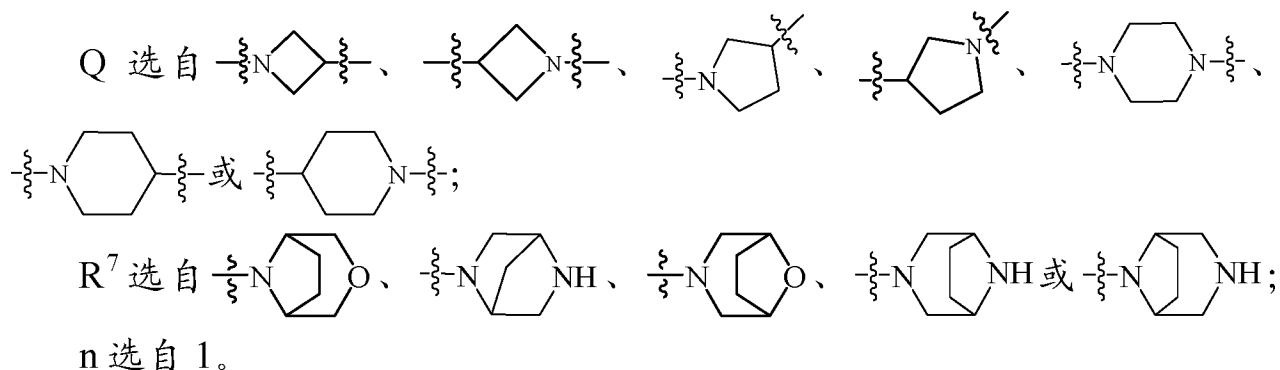
$Q$  选自 4~7 元杂环基, 优选地含有 1 或 2 个氮原子作为环原子, 更优选地是饱和的;

$R^7$  选自 7~8 元桥环基, 优选地含有 1 或 2 个选自氧和氮的环原子, 更优选地是饱和的;

n 选自 1。

7、如权利要求 6 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：

其中，



8、如权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：

其中，

Q 选自任选被一至两个相同或不同的 R<sup>10</sup> 取代的 7~8 元桥环基，优选地含有 1 或 2 个氮原子作为环原子，更优选地是饱和的，

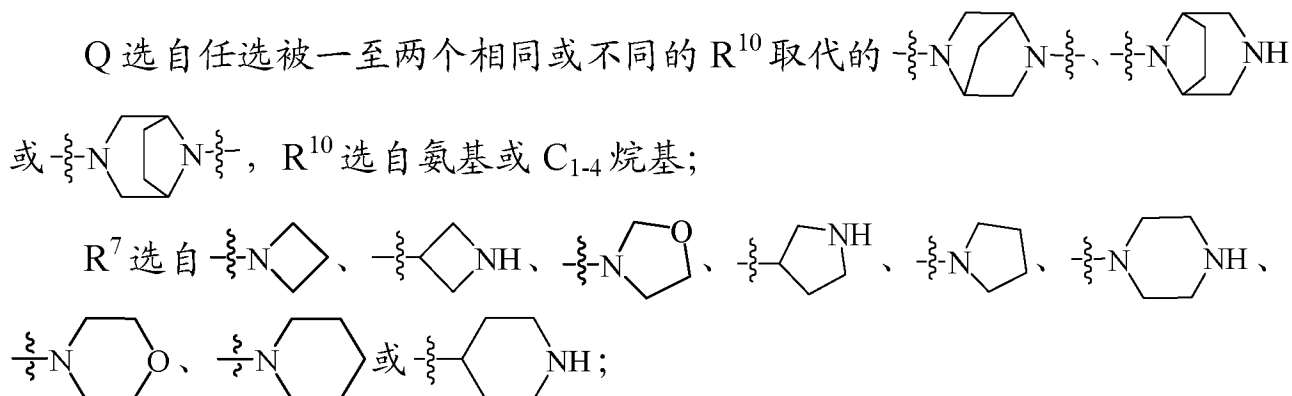
R<sup>10</sup> 选自氨基或 C<sub>1-6</sub> 烷基；

R<sup>7</sup> 选自 4~7 元杂环基，优选地含有 1 或 2 个选自氧和氮的环原子，更优选地是饱和的；

n 选自 0 或 1，当 n 为 0 时，R<sup>7</sup> 不存在。

9、如权利要求 8 所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物：

其中，



n选自0或1, 当n为0时,  $R^7$ 不存在。

10、如权利要求1所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:

其中,

Q选自任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的7~11元螺环基, 所述螺环基优选是含有1-3个杂原子的螺环基, 更优选地所述螺环基含有7-11个环原子, 其中1或2个环原子是氮原子, 其余的环原子是碳原子, 还更优选地, 所述螺环基是饱和基团,

$R^{10}$ 选自氨基或  $C_{1-4}$ 烷基;

$R^7$ 不存在。

11、如权利要求1所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物:

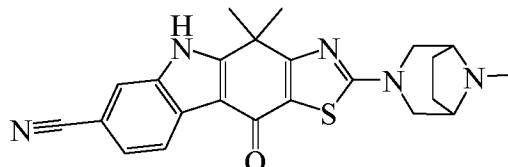
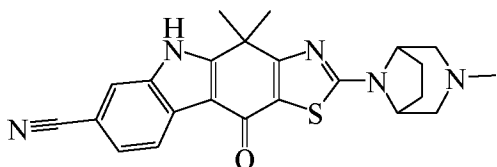
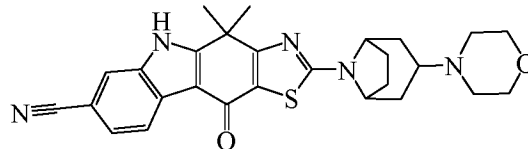
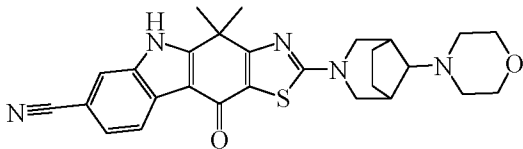
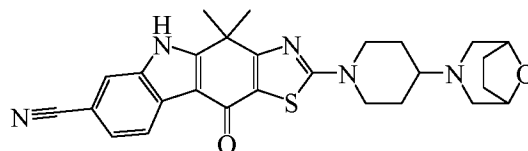
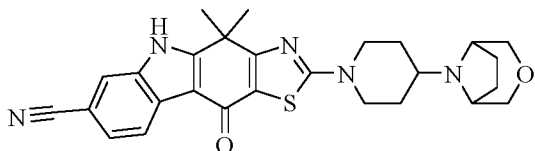
其中,

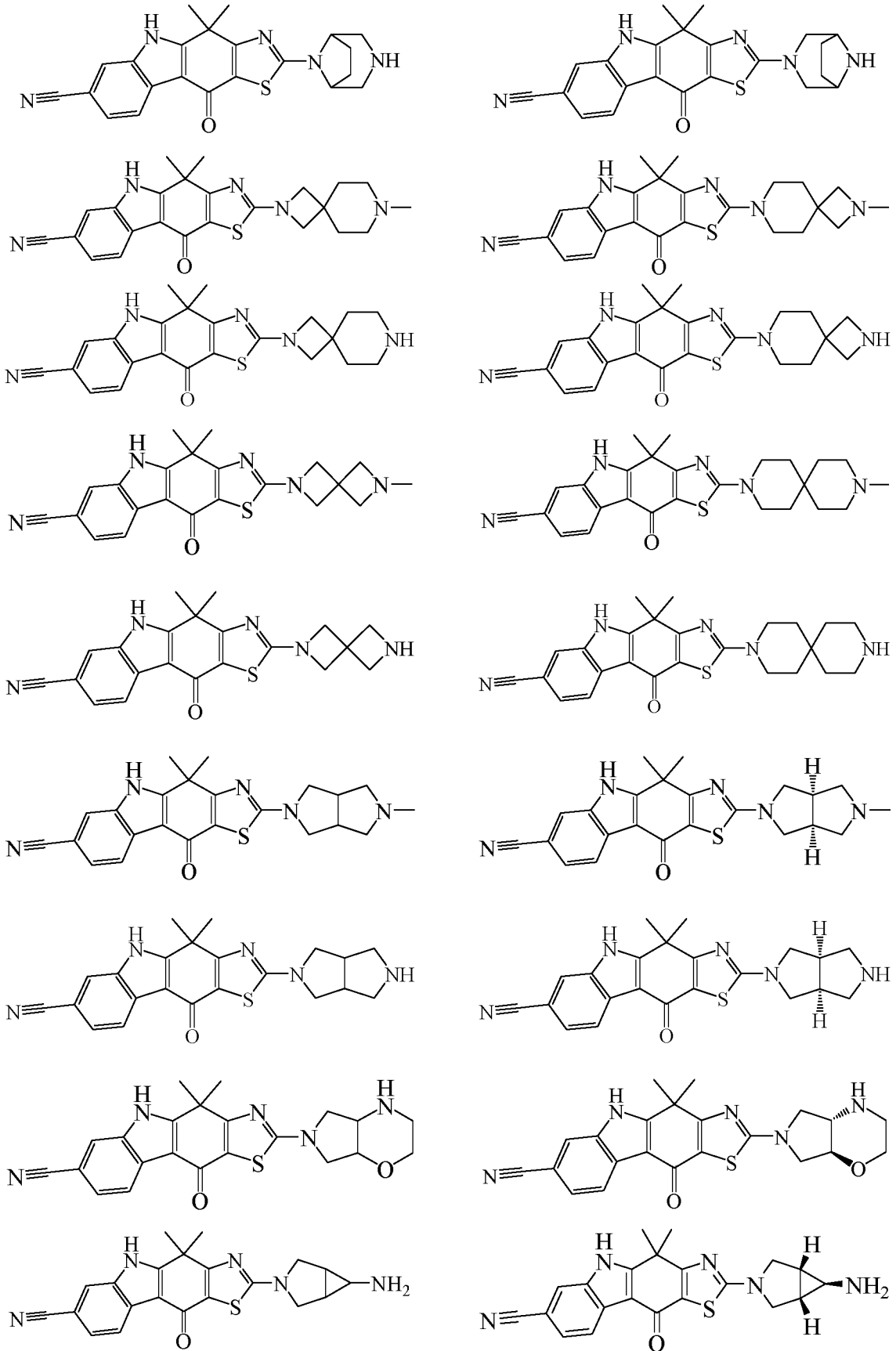
Q选自任选被一至两个相同或不同的  $R^{10}$  取代的6~10元并杂环基, 所述并杂环基优选是含有1-3个杂原子的并杂环基, 更优选地所述并杂环基含有6~10个环原子, 其中1-3个环原子是选自氮和氧的杂原子, 其余的环原子是碳原子, 还更优选地, 所述并杂环基是饱和基团,

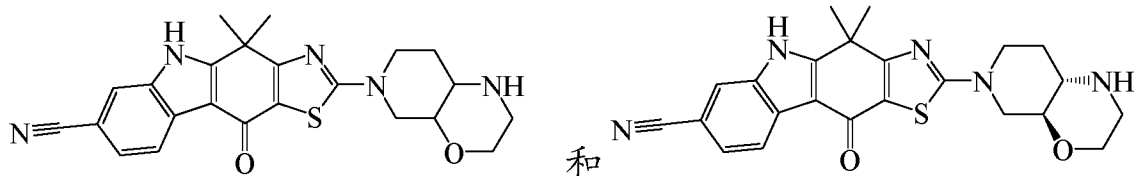
$R^{10}$ 选自氨基或  $C_{1-4}$ 烷基;

$R^7$ 不存在。

12、如权利要求1所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物, 所述化合物选自:





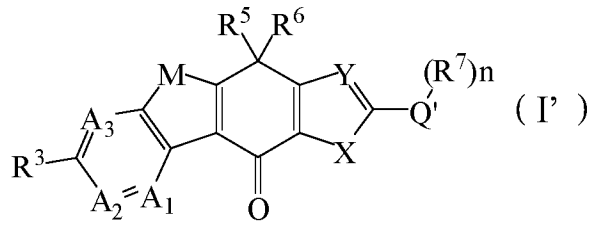


13、一种药物组合物，其包括权利要求 1-12 任一权利要求所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物与一种或多种药用载体和/或稀释剂。

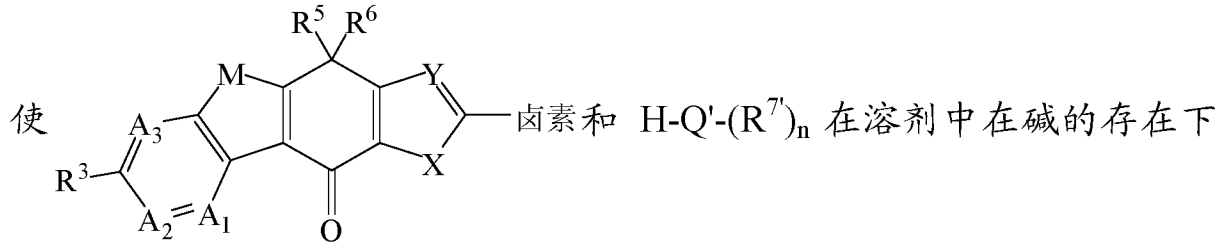
14、如权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于还可含有一种或多种抗肿瘤剂和免疫抑制剂，所述的抗肿瘤剂和免疫抑制剂选自甲氨蝶呤、卡培他滨、吉西他滨、去氧氟尿苷、培美曲塞二钠、帕唑帕尼、伊马替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、吉非替尼、凡德他尼、赫赛汀、贝伐单抗、利妥昔单抗、曲妥珠单抗、紫杉醇、长春瑞滨、多西他赛、多柔比星、羟基喜树碱、丝裂霉素、表柔比星、吡柔比星、博来霉素、来曲唑、他莫西芬、氟维司群、曲谱瑞林、氟他胺、亮丙瑞林、阿那曲唑、异环磷酰胺、白消安、环磷酰胺、卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀、氮芥、马法兰、瘤可宁、卡铂、顺铂、奥沙利铂、络铂、拓扑特肯、喜树碱、拓扑替康、依维莫司、西罗莫斯、特癌适、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、硫唑嘌呤、茵素 D、柔红霉素、阿霉素、米托蒽醌、争光霉素、普卡霉素或氨鲁米特。

15、如权利要求 1-12 任一项所述的化合物或其立体异构体、或其药学上可接受的盐、酯或溶剂化物在制备用于治疗 and/或预防 ALK 介导的癌症相关疾病的药物中的应用，所述癌症相关的疾病选自脑瘤、非小细胞性肺癌、鳞状上皮细胞癌、膀胱癌、胃癌、卵巢癌、腹膜癌、胰腺癌、乳腺癌、头颈癌、子宫颈癌、子宫内膜癌、直肠癌、肝癌、肝母细胞瘤、乳头状肾细胞瘤、头颈部鳞状细胞瘤、肾母细胞瘤、肾癌、食管腺癌、食管鳞状细胞瘤、神经胶质瘤、前列腺癌、甲状腺癌、雌性生殖道癌、原位癌、淋巴瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤病、骨癌、皮肤癌、结肠癌、睾丸癌、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤、前列腺肿瘤、肥大细胞肿瘤、多发性骨髓瘤或黑色素瘤。

16、一种制备下述的通式 (I') 的化合物的方法，

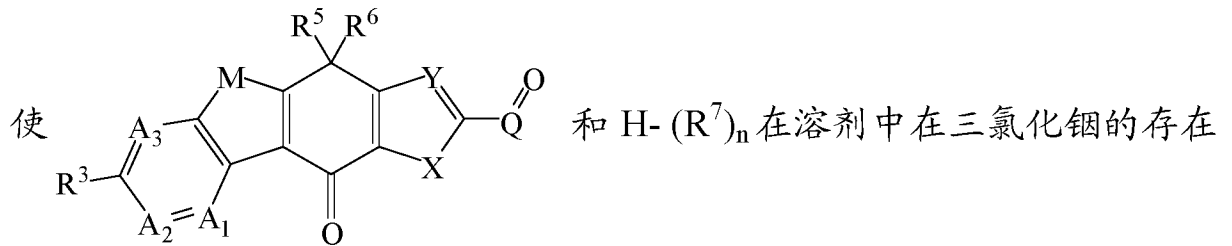


其包括以下步骤:



在加热条件下反应;

或者



下在室温反应, 然后再加入还原剂反应,

其中, A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、M、Y、X、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、Q 和 n 如权利要求 1 中所定义, Q' 为如权利要求 1 中所定义的 Q 或者被保护基团 (PG) 保护的如权利要求 1 中所定义的 Q, R<sup>7'</sup> 为如权利要求 1 中所定义的 R<sup>7</sup> 或者被保护基团 (PG) 保护的如权利要求 1 中所定义的 R<sup>7</sup>。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2014/079072****A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 519/00 (2006.01) i; A61K 31/5386 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 519, A61K 31, A61P 35

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

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

CNABS, CNTXT, VEN, CA, STN: anaplastic lymphoma kinase inhibitor, ALK, ROCHE, anaplastic lymphoma kinase, 1256580-46-7

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102459172 A (CHUGAI SEIYAKU K.K.), 16 May 2012 (16.05.2012), see the whole document	1-16
A	CN 103052386 A (CHUGAI SEIYAKU K.K.), 17 April 2013 (17.04.2013), see the whole document	1-16

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search  
01 September 2014 (01.09.2014)Date of mailing of the international search report  
**09 September 2014 (09.09.2014)**Name and mailing address of the ISA/CN:  
State Intellectual Property Office of the P. R. China  
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao  
Haidian District, Beijing 100088, China  
Facsimile No.: (86-10) 62019451Authorized officer  
**XING, Weiwei**  
Telephone No.: (86-10) **62086316**

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

International application No.  
**PCT/CN2014/079072**

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 102459172 A	16 May 2012	CA 2764653 A1	16 December 2010
		EP 2441753 A1	18 April 2012
		KR 20120034677 A	12 April 2012
		JP 2011016830 A	27 January 2011
		CR 20110492 A	08 March 2012
		TW 201103537 A	01 February 2011
		AR 077025 A1	27 July 2011
		RU 2011154150 A	20 July 2013
		SG 175707 A1	29 December 2011
		WO 2010143664 A1	16 December 2010
		IL 216817 D0	29 February 2012
		PE 10652012 A1	28 August 2012
		US 2012083488 A1	05 April 2012
		RS 20110548 A1	31 August 2012
		AU 2010259588 A1	06 October 2011
		JP 4588121 B1	24 November 2010
		CO 6430460 A2	30 April 2012
		NZ 597477 A	28 March 2014
		MA 33418 B1	03 July 2012
		CN 103052386 A	17 April 2013
TW 201213320 A	01 April 2012		
JP 4918630 B1	18 April 2012		
EP 2606886 A4	05 March 2014		
SG 187614 A1	28 March 2013		
AR 083246 A1	13 February 2013		
EP 2606886 A1	26 June 2013		
CA 2808210 A1	23 February 2012		
US 2013143877 A1	06 June 2013		
WO 2012023597 A1	23 February 2012		
AU 2011291708 A1	04 April 2013		
KR 20130086038 A	30 July 2013		
MX 2013001989 A	28 May 2013		



国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/079072

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/5386(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>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>CNABS, CNTXT, VEN, CA, STN: 变性淋巴瘤激酶抑制剂, 罗氏, ALK, ROCHE, anaplastic lymphoma kinase, 1256580-46-7</p>											
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 102459172 A (中外制药株式会社) 2012年 5月 16日 (2012 - 05 - 16) 参见全文</td> <td>1-16</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103052386 A (中外制药株式会社) 2013年 4月 17日 (2013 - 04 - 17) 参见全文</td> <td>1-16</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 102459172 A (中外制药株式会社) 2012年 5月 16日 (2012 - 05 - 16) 参见全文	1-16	A	CN 103052386 A (中外制药株式会社) 2013年 4月 17日 (2013 - 04 - 17) 参见全文	1-16
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求									
A	CN 102459172 A (中外制药株式会社) 2012年 5月 16日 (2012 - 05 - 16) 参见全文	1-16									
A	CN 103052386 A (中外制药株式会社) 2013年 4月 17日 (2013 - 04 - 17) 参见全文	1-16									
<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>2014年 9月 01日</p>	<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2014年 9月 09日</p>										
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>	<p>受权官员</p> <p>邢维伟</p> <p>电话号码 (86-10)62086316</p>										

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2014/079072

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	102459172	A	2012年 5月 16日	CA	2764653	A1	2010年 12月 16日	
				EP		2441753	A1	2012年 4月 18日
				KR	20120034677	A		2012年 4月 12日
				JP	2011016830	A		2011年 1月 27日
				CR	20110492	A		2012年 3月 08日
				TW	201103537	A		2011年 2月 01日
				AR	077025	A1		2011年 7月 27日
				RU	2011154150	A		2013年 7月 20日
				SG	175707	A1		2011年 12月 29日
				WO	2010143664	A1		2010年 12月 16日
				IL	216817	D0		2012年 2月 29日
				PE	10652012	A1		2012年 8月 28日
				US	2012083488	A1		2012年 4月 05日
				RS	20110548	A1		2012年 8月 31日
				AU	2010259588	A1		2011年 10月 06日
				JP	4588121	B1		2010年 11月 24日
				CO	6430460	A2		2012年 4月 30日
				NZ	597477	A		2014年 3月 28日
				MA	33418	B1		2012年 7月 03日
				MX	2011013306	A		2012年 1月 12日
CN	103052386	A	2013年 4月 17日	TW	201213320	A	2012年 4月 01日	
				JP	4918630	B1	2012年 4月 18日	
				EP	2606886	A4	2014年 3月 05日	
				SG	187614	A1	2013年 3月 28日	
				AR	083246	A1	2013年 2月 13日	
				EP	2606886	A1	2013年 6月 26日	
				CA	2808210	A1	2012年 2月 23日	
				US	2013143877	A1	2013年 6月 06日	
				WO	2012023597	A1	2012年 2月 23日	
				AU	2011291708	A1	2013年 4月 04日	
				KR	20130086038	A	2013年 7月 30日	
				MX	2013001989	A	2013年 5月 28日	

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)