



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117157284 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 01

(21) 申请号 202280021932.7

肖程 梁敏 凌欣 刘帅帅

(22) 申请日 2022.03.17

吕仕铭

(66) 本国优先权数据

202110292038.0 2021.03.18 CN

202210220548.1 2022.03.08 CN

(74) 专利代理机构 苏州锦尚知识产权代理事务
所(普通合伙) 32502

专利代理师 滕锦林

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.13

(51) Int.Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/081458 2022.03.17

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/194248 ZH 2022.09.22

(71) 申请人 苏州国匡医药科技有限公司

地址 215125 江苏省苏州市工业园区星湖
街218号生物医药产业园A4-302

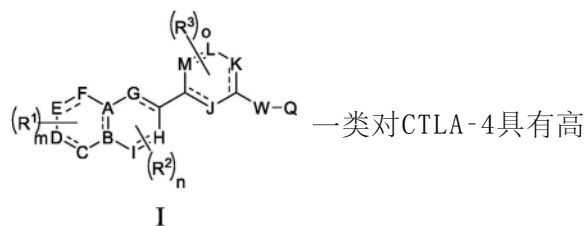
(72) 发明人 梅德盛 何宝坤 孙高睿 汪奎

(54) 发明名称

CTLA-4小分子降解剂及其应用

(57) 摘要

一种CTLA-4小分子降解剂及其应用,所述CTLA-4小分子降解剂具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物:



降解活性的新型小分子化合物,所述化合物在体外研究中,对CTLA-4在纳摩尔(nM)水平即显示出良好的降解活性。

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 9 月 22 日 (22.09.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/194248 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 401/14 (2006.01) C07D 498/04 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) C07D 239/42 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/081458

(22) 国际申请日: 2022 年 3 月 17 日 (17.03.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110292038.0 2021年3月18日 (18.03.2021) CN
202210220548.1 2022年3月8日 (08.03.2022) CN

(71) 申请人: 苏州国匡医药科技有限公司 (SUZHOU GUOKUANG PHARMTECH. CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。

(72) 发明人: 梅德盛 (MEI, Desheng); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。何宝坤 (HE, Baokun); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。吕仕铭 (LV, Shiming); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。孙高睿 (SUN, Gaorui); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。汪奎 (WANG,

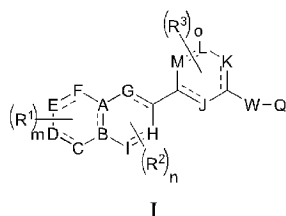
Kui); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。肖程 (XIAO, Cheng); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。梁敏 (LIANG, Min); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。凌欣 (LING, Xin); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。刘帅帅 (LIU, Shuaishuai); 中国江苏省苏州市工业园区星湖街 218 号生物医药产业园 A4-302, Jiangsu 215125 (CN)。

(74) 代理人: 苏州锦尚知识产权代理事务所 (普通合伙) (SUZHOU JINSHANG INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国江苏省苏州市高新区竹园路 209 号 4 号楼 2101 室, Jiangsu 215011 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: CTLA-4 SMALL MOLECULE DEGRADATION AGENT AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: CTLA-4 小分子降解剂及其应用



(57) Abstract: A CTLA-4 small molecule degradation agent and an application thereof. The CTLA-4 small molecule degradation agent comprises a compound having the structure represented by formula I or a pharmaceutically acceptable salt, an ester, a deuterated product, an isomer, a solvate, a prodrug, or an isotopic label thereof: a new class of small molecule compounds having high degradation activity on CTLA-4. The compounds show a good degradation activity on CTLA-4 at the nanomolar (nM) level in in vitro studies.

(57) 摘要: 一种 CTLA-4 小分子降解剂及其应用, 所述 CTLA-4 小分子降解剂具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物: 一类对 CTLA-4 具有高降解活性的新型小分子化合物, 所述化合物在体外研究中, 对 CTLA-4 在纳摩尔 (nM) 水平即显示出良好的降解活性。

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

CTLA-4 小分子降解剂及其应用

技术领域

本发明属于医药化学领域，具体地涉及一类通过抑制LRBA蛋白和CTLA-4蛋白相互作用从而导致CTLA-4蛋白降解的小分子降解剂、其制备方法、药物组合物以及在医药方面的用途。

背景技术

PD-1/PD-L1 抑制剂是目前最重要的肿瘤免疫类药物之一，但是临床反应率比较低（10-30%），对于大部分肿瘤患者无效，临床需新的解决方案。PD-1/PD-L1 抑制剂与其它肿瘤治疗药物进行联合给药，可能是较好策略。

CTLA-4（细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白-4）是一种蛋白受体，其作为免疫检查点起作用并下调免疫应答。它在 T 细胞，尤其调节性 T 细胞中组成型高表达，当与抗原呈递细胞表面上的 CD80 或 CD86 结合时，起到“关闭”开关的作用。CTLA-4 抑制剂可以激活抗肿瘤免疫反应，用于肿瘤的免疫治疗。CTLA-4 抑制剂伊匹木单抗（Yervoy，“Y”药）已经用于黑色素瘤等多种肿瘤的治疗。

考虑到 CTLA-4 和 PD-1/PD-L1 于肿瘤免疫反应不同阶段协同调控免疫反应：CTLA-4，肿瘤免疫反应早中期阶段；PD-1，肿瘤免疫反应后期阶段。所以 CTLA-4 与 PD-1/PD-L1 抑制剂联合给药是可行的，并且此联合给药策略已在临床中获得充分验证：如 FDA 已经批准了肝细胞癌、非小细胞肺癌等 6 个临床适应症。如伊匹木单抗（Yervoy，“Y”药）与 PD-1 抑制剂纳武单抗（OPDIVO，“O”药）联合给药时客观缓解率（ORR）与“O”药单药相比，得到显著提高。Y 药与 O 药的双免疫治疗组合，是首个也是目前唯一获得 FDA 批准的双免疫疗法。

肿瘤	ORR 数据	
结直肠癌 (MSI-H/dMMR)	单 O 药组	ORR=36%
	O+Y 药组	ORR=54.6%
非小细胞肺癌	单 O 药组	ORR=14.5%
	O+Y 药组	ORR=36%
肝细胞癌	单 O 药组	ORR=15%
	O+Y 药组	ORR=31%

但目前的 CTLA-4 抑制剂如“Y”药等是抗体药物，该抗体及该类抗体药物存在一些固有局限性：1）副作用大，临床上 54%左右联用患者会产生 3-4 级免疫治疗相关的严重副作用(irAEs)，极大限制了此类药物的临床使用，同时该副作用作用与抗体的 ADCC 作用和免疫原性有关；2）瘤内扩散难：CTLA-4 抗体药物作为大分子药物，实体瘤内浸润比较困难，限制了单用或者联合用药的治疗效果；3）依从性差：CTLA-4

抗体药物的给药方式以静脉、皮下或者肌肉注射给药为主，无法口服给药，患者依从性差。

与 CTLA-4 单抗类药物而言，CTLA-4 小分子降解剂具有其独特优势：1) 显著减少毒副作用：CTLA-4 小分子降解剂通过降解 CTLA-4 蛋白达到解除免疫抑制的目的，本身对 T 细胞其它活性没有影响，并且小分子没有抗体的 ADCC 作用和免疫原性，因此副作用会大大降低；2) 瘤内易扩散：小分子药物较容易浸润到实体瘤内，大大提高单用或者联合用药的治疗效果；3) 依从性好：小分子药物可以口服用药；4) 价格优势：小分子药物生产成本低。

但是目前在全球范围内，尚未有 CTLA-4 小分子降解剂或小分子抑制剂的开发或报道。

发明内容

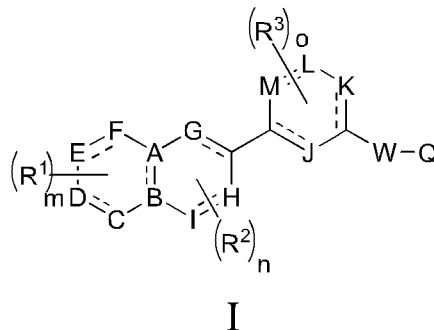
发明要解决的问题

为了解决上述技术问题，本发明在全球范围内首次提供了一类对 CTLA-4 具有高降解活性和高体内活性的新型小分子化合物。

用于解决问题的方案

为了解决上述技术问题，本发明提供了以下技术方案：

一种具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：

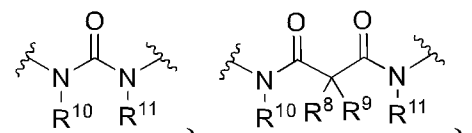


其中，

A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L 和 M 各自独立地选自直连键、 CR^6 、 CR^6R^{14} 、N、 NR^7 、O、S 和 $\text{C}=\text{O}$ ；

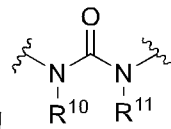
每一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{14} 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环杂烷基、卤素、-OH、未取代或取代的烷氧基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的芳杂基烷基、未取代或取代的芳基醚基、未取代或取代的芳杂基醚基、-CN、 $-\text{N}(\text{R}^4\text{R}^5)$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、硼酸基、未取代或取代的硼酸酯基、羧基、酯基、未取代或取代的胺基甲酰基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基、未取代或取代的硫醚基、未取代或

取代的亚砷基、未取代或取代的砷基、未取代或取代的磺酰胺基、



未取代或取代的磷酸酯基, 其中 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基, 且 R^4 和 R^5 、 R^8 和 R^9 可与相邻的氮原子或碳原子连接成环; 或相邻的两个 R^1 和/或相邻的两个 R^3 也可连接成环烷基、环杂烷基、芳基或芳杂基; m 、 n 、 o 各自独立地选自 0~4 的整数;

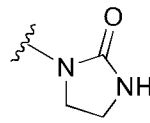
- 5 W 选自直连键、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环杂烷基、未取代或取代的桥环烷基、未取代或取代的桥环杂烷基、未取代或取代的螺环烷基、未取代或取代的螺环杂烷基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的杂烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的杂烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的杂炔基、未取代或取代的 $-N(R^{12}R^{13})$ 、未取代或取代的胺



基烷基、未取代或取代的胺基烷基胺基、未取代或取代的

- 10 , 其中 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、未取代或取代的烷基胺基、未取代或取代的芳基、取代或未取代的芳杂基, 或 R^{12} 和 R^{13} 可连接成环;

Q 为-H、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、-烷基- $NHC(=O)H$ 、环烷基、未取代或取代的烷基酰基、未取代或取代的烷基羟基、未取代或取代的烯基羟基、未取代或取代的炔基羟基、未取代或取代的烷基胺基、未取代或取代的磺酰胺



基、未取代或取代的烷基磺酰胺基、氨基酸残基、

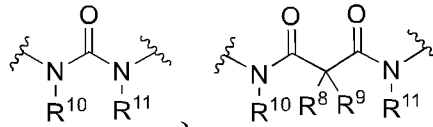
- 15 、未取代或取代的 、取代或未取代的 $-(CH_2)_{n1}-(M)_{n2}-(CH_2)_{n3}-(M)_{n4}-(CH_2)_{n5}-(M)_{n6}$, 其中每个 M 各自独立地选自 O、OH、S、SO、 SO_2 和未取代或取代的胺基, 每个 $n1$ 、 $n2$ 、 $n3$ 、 $n4$ 、 $n5$ 和 $n6$ 各自独立地选自 0-6 的整数; 或 W 和 Q 可以连接或融合成取代或非取代的环烷基、环杂烷基、芳基或芳杂基。

优选的, 所述 C、G、I 中至少一个为 N 原子。

- 20 优选的, 所述 J、K、M 中至少一个为 N 原子。

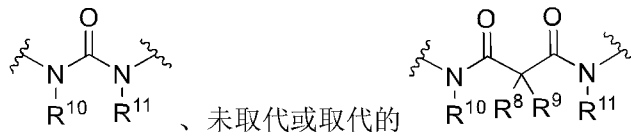
优选的, 所述 I、J、K 均为 N 原子, 或 I、M、K 均为 N 原子。

优选的, 每一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{14} 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、未取代或取代的 C_{2-6} 烯基、未取代或取代的 C_{2-6} 炔基、未取代或取代的 C_{3-7} 环烷基、未取代或取代的 3-7 元环杂烷基、卤素、 $-OH$ 、未取代或取代的 C_{1-6} 烷氧基、未取代或取代的 C_{6-10} 芳基乙基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基乙基、未取代或取代的 C_{6-10} 芳基醚基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基醚基、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、硼酸基、未取代或取代的硼酸酯基、羧基、酯基、未取代或取代的胺基甲酰基、未取代或取代的 C_{6-10} 芳基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基、未取代或取代的硫醚基、未取代或取代的亚砷基、未取代或取代的



磺基、未取代或取代的磺酰胺基、
取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

- 5 优选的，所述W选自直连键、取代或非取代的芳基、芳杂基、环烷基、环杂烷基、桥烷基、桥环杂环烷基、螺环烷基、螺环杂烷基、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、-N(R¹²R¹³)、胺基烷基、



胺基烷基胺基、未取代或取代的
取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

10

优选的，所述W选自取代或非取代的5-7元环杂烷基、取代或非取代的-胺基- C_{1-6} 烷基，所述取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

15

优选的，所述W中与含J、K的环相连的原子为N。

优选的，W选自取代或非取代的5-7元环杂烷基，所述5-7元杂环烷基至少包含一个氮原子，更优选的，所述5-7元杂环烷基为哌啶基或哌嗪基。

优选的，所述Q为-H、-NH₂、-OH、- C_{1-6} 烷基-HNC(=O)H、未取代或取代的 C_{1-6} 烷基羟基、未取代或取代的 C_{2-6} 烯基羟基、未取代或取代的 C_{2-6} 炔基羟基、未取代或取代的烷基胺基、磺酰胺基和磺酰肼基，
所述取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

20

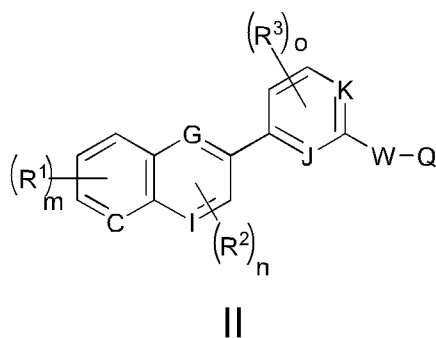
优选的，所述W和Q可以连接或融合成环，所述环为取代或非取代的5-7元环烷基、取代或非取代的5-7元的环杂烷基、取代或非取代的 C_{6-10} 芳基、取代或非取代的5-10元芳杂基。

25

更优选的，所述取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

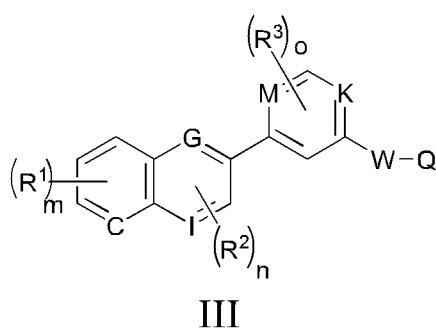
优选的，所述式I结构的化合物为：

5



其中，C、G、I、J、K 各自独立地选自 CR^6 和 N，且 C、G、I 中至少一个为 N，J 和 K 中至少一个为 N； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、o、m、n、W、Q 的定义和上述定义相同。

优选的，所述式 I 结构的化合物为：



其中，C、G、I、K、M 各自独立地选自 CR^6 和 N，且 C、G、I 中至少一个为 N，K 和 M 中至少一个为 N； R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、o、m、n、W、Q 的定义和上述定义相同。

发明的效果

- 1、本发明在全球范围内首次报道了一类对 CTLA-4 具有强降解活性的新型小分子化合物；
- 2、本发明所述化合物在体外研究中，对 CTLA-4 在纳摩尔 (nM) 水平即显示出良好活性；
- 3、本发明所述化合物如化合物 18 等在体内移植瘤模型如肿瘤免疫常用 MC-38 模型研究中，具有优秀的抑瘤效果。

具体实施方式

为了更为清晰地描述本发明的内容，现将所涉及的全部术语定义如下：

本文中使用的术语“直连键”指的是与直连键相连的两个原子或基团直接通过化学键相连，优选的，所述化学键包括单键和双键。

- 除非另有定义，本文使用的术语“取代”是被下列取代基所取代：烷基、环烷基、芳基、杂环基、卤素、羟基、烷氧基、硼酸基、硼酸酯、磷酸酯、酯基、氧代、烷酰基、芳基氧基、烷酰基氧基、氨基、烷基氨基、芳基氨基、芳基烷基氨基、二取代的胺基(其中 2 个氨基取代基选自烷基、芳基或芳基烷基)、烷酰基氨基、芳酰基氨基、芳烷酰基氨基、取代的烷酰基氨基、取代的芳基氨基、取代的芳烷酰基氨基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、芳基烷基硫基、芳基硫羰基、芳基烷基硫羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基烷基磺酰基、磺酰氨基例如 $-SO_2NH_2$ 、取代的磺酰氨基、硝基、氰基、羧基、氨基甲酰基例如 $-CONH_2$ 、取代

的氨基甲酰基例如-CONH 烷基、-CONH 芳基、-CONH 芳基烷基或在氮上具有两个选自烷基、芳基或芳基烷基的取代基的情况、烷氧基羰基、芳基、取代的芳基、胍基、杂环基例如咪唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑基、吡咯烷基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、高哌嗪基等和取代的杂环基。

5 本文使用的术语“烷基”或“亚烷基”均意欲包括具有指定碳原子数的支链和直链饱和脂族烃基团。例如，“C₁₋₆ 烷基”表示具有 1 个至 6 个碳原子的烷基。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基)。

术语“杂烷基”或“烷杂基”是指烷基上的 1-4 个碳原子被杂原子所取代，优选的，烷基上的 1-3 个碳原子被杂原子所取代，更优选的，烷基上的 1-2 个碳原子被杂原子所取代；优选的，被杂原子取代前的烷基为 C₂₋₁₀ 烷基，更优选的，被杂原子取代前的烷基为 C₂₋₆ 烷基；杂原子取代的位置可以为烷基的端位，也可以为烷基的中间位置，所述杂原子分别独立地选自 N、O、S、P 等。

术语“烯基”表示含一个或多个双键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如，“C₂₋₆ 烯基”含有两个至六个碳原子。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2- 丁烯-1- 基、己烯基等。

15 术语“炔基”表示含一个或多个三键且通常长度为 2 至 20 个碳原子的直链或支链的烃基。例如，“C₂₋₆ 炔基”含有两个至六个碳原子。代表性炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、戊炔基、己炔基等。

术语“杂烯基”表示上述定义的“烯基”中的一个或多个碳原子被选自 N、O、S 的杂原子替换，或者被含有选自 N、O、S 的杂原子基团所取代。

20 术语“杂炔基”表示上述定义的“炔基”中的一个或多个碳原子被选自 N、O、S 的杂原子替换，或者被含有选自 N、O、S 的杂原子基团所取代。

术语“烷氧基”或“烷基氧基”是指-O-烷基。“C₁₋₁₀ 烷氧基”(或烷基氧基)意欲包括 C₁-C₁₀ 的烷氧基。烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如正丙氧基和异丙氧基)和叔丁氧基，同时烷氧基中可以带有多个氧原子如 1-10 个氧原子。类似地，“烷基硫基”或“硫代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的烷基；例如甲基-S-和乙基-S-。

术语“羰基”和“酰基”是指由碳和氧两种原子通过双键连接而成的有机官能团(C=O)。

术语“酯基”是包括羧酸酯基、磷酸酯基、亚磷酸酯基、硅酸酯基、硼酸酯基等，例如-COOR, B(OR)₂, 其中 R 为烷基。

术语“环烷基”是指单环或二环的环状烷基。单环的环状烷基指 C₃₋₈ 的环状烷基，包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和降茛烷基等。支化环烷基诸如 1-甲基环丙基和 2-甲基环丙基包括在“环烷基”的定义中。二环的环状烷基包括桥环、螺环或融合环的环烷基。

术语“环烯基”是指单环或二环的环状烯基。单环的环状烯基指 C₃₋₈ 的环状烯基，包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基和降茛烯基。支化环烯基诸如 1-甲基环丙烯基和 2-甲基环丙烯基包括在“环烯基”的定义中。二环的环状烯基包括桥环、螺环或融合环的环状烯基。

35 “卤代”或“卤素”包括氟、氯、溴和碘。“卤代烷基”意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个或多个卤素的支链和直链饱和脂族烃基团。卤代烷基的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基、五氯乙基、2,2,2- 三氟乙基、七氟丙基和七氯丙基。卤代烷基的实例还包括意欲包括具有指定碳原子数且取代有 1 个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基团的“氟烷基”。

“卤代烷氧基”或“卤代烷基氧基”表示具有指定数量碳原子的经氧桥连接的如上文所定义的卤代烷基。

例如,“C₁₋₆ 卤代烷氧基”意欲包括 C1、C2、C3、C4、C5 和 C6 卤代烷氧基。卤代烷氧基的实例包括但不限于三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基和五氟乙氧基。类似地,“卤代烷基硫基”或“硫代卤代烷氧基”表示具有指定数量碳原子的经硫桥连接的如上文所定义的卤代烷基;例如三氟甲基-S- 和五氟乙基-S-。

术语“芳基”/“亚芳基”,单独或作为较大部分诸如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”的部分,是指具有总计 6 至 10 个环成员的单环、二环或三环的环系统,其中所述系统中的至少一个环为芳族的且其中所述系统中的每个环含有 3 至 7 个环成员。在本发明的某些实施方案中,“芳基”是指芳族环系统,其包括但不限于苯基、茚满基、1-萘基、2-萘基和四氢萘基。稠合的芳基可在环烷基环或芳族环的合适位置上连接至另一基团。例如从环系统中画出的箭头线表明键可连接至任意合适的环原子。

术语“杂芳基”/“亚杂芳基”、“杂芳环”、“亚芳杂基”、“芳杂基”、“杂芳环基”或“杂芳环基团”意指稳定的 3 元、4 元、5 元、或 7 元芳香单环或芳香二环或 7 元、8 元、9 元、10 元、11 元、12 元、13 元或 14 元芳香多环杂环,其为完全不饱和的、部分不饱和的,且其含有碳原子和 1 个、2 个、3 个或 4 个独立地选自 N、O 和 S 的杂原子;且包括任何以下多环基团,其中上文所定义的任意杂环与苯环稠合。氮和硫杂原子可任选地被氧化。氮原子为取代的或未取代的(即 N 或 NR,其中 R 为 H 或如果被定义,则为另一取代基)。杂环可在得到稳定结构的任何杂原子或碳原子处连接至其侧基。如果所得化合物是稳定的,则本文所述的杂环基可在碳或氮原子上被取代。杂环中的氮可任选地被季铵化。优选地,当杂环中 S 和 O 原子的总数超过 1 时,则这些杂原子彼此不相邻。优选地,杂环中 S 和 O 原子的总数不大于 1。芳杂环的实施例包括但不限于吡啶基、氮杂环丁基、吡辛因基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、呋唑基、4aH-呋唑基、呋啉基、色满基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃基、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H- 吡唑基、咪唑并吡啶基、假吡 25 啉基(indolenyl)、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基(isatinoyl)、异苯并呋喃基、异色满基、异吡唑基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噻唑并吡啶基、异噁唑基、异噁唑并吡啶基、亚甲基二氧基苯基、吗啉基、二氮杂萘基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻唑并吡啶基、噻唑烷基、萘嵌间二氮杂苯基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻噻基、吩噻噻基、酞嗪基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4- 哌啶酮基、胡椒基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡唑并吡啶基、吡唑基、哒嗪基、吡啶并噁唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2-吡咯烷酮基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹啉基、奎宁环基、四唑基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻唑并吡啶基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、噻吩基、三嗪基、1,2,3- 三唑基、1,2,4- 三唑基、1,2,5- 三唑基、1,3,4- 三唑基和咕吨基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、喹啉基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、1H- 吡唑基、苯并咪唑基、1,2,3,4- 四氢喹啉基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、5,6,7,8- 四氢- 喹啉基、2,3- 二氢- 苯并呋喃基、色满基、1,2,3,4- 四氢- 喹啉基和 1,2,3,4- 四氢- 喹啉基。本发明还包括含有例如上述杂环的稠环和螺环化合物。

本文使用的术语“杂环烷基”和“环杂烷基”指的是一个单环杂环烷基体系,或为一个二环杂环烷基体系。单环的杂环烷基指的是 3-12 元(优选 3-8 元,更优选 5-7 元)、且至少含一个选自 O、N、S、P 的饱和或

不饱和但不为芳香性的环状烷基体系。二环杂烷基体系指的是一个杂环烷基融合到一个苯基、或一个环烷基、或一个环烯基、或一个环杂烷基、或一个杂芳基。所述杂环烷基包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、硫代吗啉基、四氢吡喃基、1,1-二氧化硫代吗啉基、1,4-二氮烷基等。

5 本文使用的术语“桥环烷基”指的是 5 至 20 元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更优选为双环或三环。

10 本文使用的术语“桥杂环烷基”、“杂桥环烷基”和“桥环杂烷基”指的是共用两个或两个以上碳原子或杂原子的多环化合物,所述“桥杂环烷基”、“杂桥环烷基”和“桥环杂烷基”至少含一个选自 O、N、S、P 等的杂原子。可分为二环杂桥环烷基及多环杂桥环烷基,前者由两个脂环共用两个以上碳原子或杂原子所构成;后者是由三个以上的环组成的杂桥环烷基。

本文使用的术语“螺环烃”、“螺环烷基”指的是单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环烃、多环烷基。

15 本文使用的术语“螺环杂烷基”指的是 5 至 20 元,单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子为选自氮、氧和硫的杂原子,所述的硫可任选被氧代(即形成亚砷或砷),其余环原子为碳。其可以含有一个或多个双键。优选为 6 至 14 元,更优选为 7 至 10 元(例如 7、8、9 或 10 元)。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/4 元、4 元/5 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。

20 本文中使用的术语“异构体”中包括了“互变异构体”、“立体异构体”等,“互变异构体”指的是具有不同能量的,可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(或称质子转移互变异构体)包括但不限于通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化、亚胺-烯胺异构化、酰胺-亚胺醇异构化等。“立体异构体”指的是具有相同化学构造,但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何(顺/反)异构体、阻转异构体,等等。除非另外指出,本发明的化合物的所有互变异构体、立体异构体形式都在本发明的范围之内。

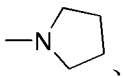
本文中所用的术语“取代”意指至少一个氢原子被非氢基团替代,条件是维持正常化合价且所述取代得到稳定的化合物。本文所用的环双键为在两个相邻环原子之间形成的双键(例如 C=C、C=N 或 N=N)。

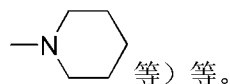
30 在本发明化合物上存在氮原子(例如胺)的情形下,可通过使用氧化剂(例如 mCPBA 和/或过氧化氢)进行处理来将这些氮原子转化成 N-氧化物以获得本发明的其它化合物。因此,所显示和要求保护的氮原子视为均涵盖所显示氮及其 N-氧化物(N → O) 衍生物。

35 当任何变量在化合物的任何组成或式中出现一次以上时,其每次出现时的定义均独立于其在其它每种情况下出现时的定义。因此,例如如果显示基团取代有 0-3 个 R,则所述基团可任选地取代有至多三个 R 基团,且在每次出现时 R 独立地选自 R 的定义。此外,取代基和/或变量的组合仅在上述组合可产生稳定的化合物时才容许存在。

当键合至取代基的键显示为与连接环中的两个原子的键交叉时,则上述取代基可键合至该环上的任一

原子。当列举取代基但未指明该取代基中键合至具有给定式的化合物的其余部分上的原子时，则上述取代基可经由该取代基中的任一原子来键合。取代基和/或变量的组合仅在上述组合可产生稳定的化合物时才容许存在。

术语“氨基”/“胺基”单独或者以组合方式表示伯胺基(-NH₂)，仲胺基(-NH-)或叔胺基(、、



术语“C₁₋₆ 烷基胺基”单独或者以组合方式表示如上所定义的胺基基团，其中胺基基团的氢原子被至少一个 C₁₋₆ 烷基所取代，其中“烷基”表示如以上所定义，相应地，“C₁₋₆ 烷基胺基”包括甲基胺基、乙基胺基、丙基胺基、异丙基胺基、正丁基胺基、异丁基胺基、2-丁基胺基、叔丁基胺基、正戊基胺基、2-戊基胺基、3-戊基胺基、2-甲基-2-丁基胺基、3-甲基-2-丁基胺基、3-甲基-1-丁基胺基、2-甲基-1-丁基胺基、正己基胺基、2-己基胺基、3-己基胺基、2-甲基-2-戊基胺基、3-甲基-2-戊基胺基、4-甲基-2-戊基胺基、3-甲基-3-戊基胺基、2-甲基-3-戊基胺基、2,3-二甲基-2-丁基胺基、3,3-二甲基-2-丁基胺基等。特别的“C₁₋₆ 烷基胺基”是甲基胺基、乙基胺基、异丙基胺基、叔丁基胺基等。

术语“(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基”单独或者以组合方式表示如上所定义的胺基基团，其中氨基基团的氢原子被两个 C₁₋₆ 烷基所取代，其中“烷基”表示如以上所定义，相应地，“(C₁₋₆ 烷基)₂ 胺基”包括二甲胺基、二乙胺基、甲基乙基胺基等。

本文使用的术语“氨基酸残基”指的是一个氨基酸的碳端羧基或胺基参与了键的形成而失去一分子水，此氨基酸单位称为氨基酸残基。

本文使用的术语“[Cu]”在本文中指的是含一价铜 (Cu⁺) 或二价铜 (Cu²⁺) 试剂，如 CuI、CuBr、CuCl、CuI₂、CuBr₂、CuCl₂ 等。

术语“异构体”包含所有的同分异构形式包括对映异构体、非对映异构体、互变异构体和几何异构体(包括顺反异构体)。因此，本发明中所设计的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体、非对映异构体、互变异构体或几何异构体(或顺反异构体)的混合物都属于本发明的范围。

本文使用的“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的衍生物，其中母体化合物通过制备其酸或碱盐来修饰。药用盐的实例包括但不限于碱性基团(诸如胺)的无机或有机酸盐；及酸性基团(诸如羧酸)的碱金属盐或有机盐。药用盐包括由(例如)无毒的无机或有机酸形成的母体化合物的常规无毒盐或季铵盐。例如，上述常规无毒盐包括衍生自例如以下无机酸的那些：盐酸、氢溴酸、硫酸、氨基磺酸、磷酸和硝酸；及由例如以下有机酸制备的盐：乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、扑酸、马来酸、羟基马来酸、苯乙酸、谷氨酸、苯甲酸、水杨酸、磺胺酸、2-乙酰氧基苯甲酸、富马酸、苯磺酸、甲磺酸、乙二磺酸、草酸和羟乙磺酸等。

本发明的药学上可接受的盐可通过常规化学方法自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。通常，可通过在水或有机溶剂或二者的混合物中使这些化合物的游离酸或碱形式与化学计量的适合碱或酸反应来制备上述盐；通常，优选如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈等非水性介质。合适盐的列表可参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, 25 Allen, L.V.Jr., Ed. ; Pharmaceutical Press, London, UK (2012)，通过引用的方式将其披露内容并入本文中。

术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中,例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂化物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。示例性溶剂化物包括但不限于水合物、乙醇
5 合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。

术语“酯”用于表示有机酯,包括单酯、二酯、三酯、和更通常地多酯。

术语“同位素衍生物”表示通式(I)中的氢原子被 1-6 个氘原子(D)所取代得到的同位素衍生物、通式(I)中的碳原子被 1-3 个碳 14 原子(¹⁴C)所取代得到的同位素衍生物。

本文使用的术语“治疗”包括导致改善病症、疾病、障碍等的任何效果,例如减轻、减少、调节、改善
10 或消除,或改善其症状。

本文使用的术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性的载体的组合,使得所述组合物尤其适用于体内或离体诊断或治疗。碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨等。对于治疗用途,本发明化合物的盐对于治疗用途,本发明化合物的盐预期为是药用的。然而,非药用的酸和碱的盐也可用于例如药用化合物的制备或纯化中。

15 特定药学及医学术语

术语“癌症”,如本文所用,指一种不能控制的细胞的异常生长,并且在某种条件下能够转移(传播)。这种类型的癌症包括但不限于,固体肿瘤(如膀胱、肠、脑、胸、子宫、心脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其它内分泌器官(如甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤)或血液瘤(如非白血性白血病)。

药物组合物和剂量

20 本发明还提供药用组合物,其包含治疗有效量的与一种或多种药用载体(添加剂)和/或稀释剂一起配制的一种或多种式(I)化合物,和任选的一种或多种上述其它治疗剂。可通过任意合适方式给予本发明化合物以用于任意上述用途,例如口服,诸如片剂、胶囊剂(各包括持续释放或定时释放制剂)、丸剂、粉剂、颗粒剂、酏剂、酊剂、悬浮液(包括纳米悬浮液、微悬浮液、喷雾干燥的分散液)、糖浆和乳液;经舌下;含服;经肠胃外,诸如通过皮下、静脉内、肌内或胸骨内注射或输注技术(例如以无菌可注射水性或非水性溶
25 液或悬浮液形式);经鼻,包括向鼻膜给药,诸如通过吸入喷雾;局部,诸如以乳膏剂或软膏剂形式;或经直肠,诸如以栓剂形式。它们可单独给药,但通常使用基于所选给药途径和标准药学实践选择的药物载体给药。

根据本领域技术人员认识范围内的诸多因素来调配药用载体。这些因素包括,但不限于:所调配活性剂的类型和性质;含有活性剂的组合物所要给药的受试者;组合物的预期给药途径;及所靶向的治疗适应
30 症。药用载体包括水性和非水性液体介质及各种固体和半固体剂型。

上述载体可包括除活性剂外的诸多不同成分和添加剂,上述其它成分出于本领域技术人员公知的各种原因包括于制剂中,例如稳定活性剂、粘合剂等。关于合适的药用载体和载体选择中所涉及的因素的描述可参见多个容易获得的来源,例如 Allen,L.V.Jr.et.al.Remington:The Science and Practice of Pharmacy(2 Volumes),22nd Edition(2012), Pharmaceutical Press。

35 当然,本发明化合物的剂量方案取决于已知因素而有所变化,诸如具体药剂的药效学特性及其给药模式和途径;接受者的物种、年龄、性别、健康状况、医学病状和重量;症状的性质和程度;同时治疗的种类;治疗频率;给药途径、患者的肾和肝功能及期望效应。根据一般指导,当用于指定效应时,各活性成

分的日口服剂量应为约 0.001mg/天至约 10 -5000mg/天, 优选地为约 0.01mg/天至约 1000mg/天, 且最优选地为约 0.1mg/天至约 600mg/天。在恒速输注期间, 静脉内最优选剂量应为约 0.01mg/kg/分钟至约 10mg/kg/分钟。本发明化合物可以单一日剂量给药, 或可以每日两次、三次或四次的分开剂量给药总日剂量。

所述化合物通常以与根据预期给药形式(例如口服片剂、胶囊剂、酏剂和糖浆剂)适当地选择且与常规
5 药学实践相符合的合适药物稀释剂、赋形剂或载体(在本文中统称为药物载体)的混合物形式进行给药。

适于给药的剂型(药物组合物) 可含有约 0.1 毫克至约 2000 毫克活性成分/剂量单位。在这些医药组合物中, 以组合物的总重量计, 活性成分通常将以约 0.1-95 重量%的量存在。

典型的可注射制剂可如下制备: 以无菌方式将至少一种本发明化合物(250mg)置于瓶中、以无菌方式冻干并密封。为进行使用, 将瓶内容物与 2mL 生理盐水混合, 以产生可注射制剂。

10 本发明范围包括(单独或与药物载体组合) 包含治疗有效量的至少一种本发明化合物作为活性成分的药物组合物。任选地, 本发明化合物可单独使用、与本发明其它化合物组合使用或与一种或多种其它治疗剂(例如抗癌剂或其它药学活性物质) 组合使用。

不考虑所选择的给药路径, 通过本领域技术人员已知的常规方法来将本发明的化合物(其可以合适的水合形式使用) 和/或本发明的药物组合物配制药用剂量形式。

15 可改变活性成分在本发明的药物组合物中的实际剂量水平, 从而获得对于实现特定患者的期望的治疗响应、组成和给药模式有效的而对患者无毒的活性成分量。

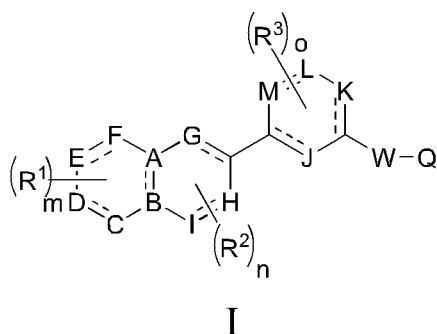
选定的剂量水平会取决于多种因素, 包括所用的本发明的特定化合物或其酯、盐或酰胺的活性; 给药路径; 给药时间; 所用的特定化合物的排泄速率; 吸收速率和程度; 治疗的持续时间; 与所用的特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或物质; 所治疗的患者的年龄、性别、重量、状况、一般健康和先前的
20 医学史等医学领域公知的因素。

具有本领域普通技术的医生或兽医可容易地确定并开出有效量的所需药物组合物。例如, 为了达到所期望的治疗效果, 医师或兽医可在低于所需的水平开始药物组合物中所用的本发明化合物的较量, 并逐步增加剂量直至实现所期望的效果。通常, 合适日剂量的本发明化合物将是有效产生治疗效果的最低剂量的化合物的量。此种有效剂量通常取决于上述因素。通常, 口服、静脉内、肌肉注射、脑室内和皮下剂量的
25 用于患者的本发明化合物的范围为约 0.01 至约 1000mg/kg 体重/天。如果需要的话, 有效日剂量的活性化合物可以两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量在一天当中的适当的间隔分别给药, 任选地呈单位剂型形式。在本发明的某些方面中, 服药为每天一次给药。

虽然本发明化合物可单独给药, 但优选以药物制剂(组合物) 形式给予化合物。

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

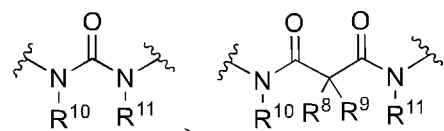
首先, 本发明提供了一种一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物:



其中,

A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L 和 M 各自独立地选自直连键、 CR^6 、 CR^6R^{14} 、N、 NR^7 、O、S 和 $\text{C}=\text{O}$;

- 5 每一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{14} 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环杂烷基、卤素、-OH、未取代或取代的烷氧基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的芳杂基烷基、未取代或取代的芳基醚基、未取代或取代的芳杂基醚基、-CN、-N(R^4R^5)、-NO₂、-N₃、硼酸基、未取代或取代的硼酸酯基、羧基、酯基、未取代或取代的胺基甲酰基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基、未取代或取代的硫醚基、未取代或

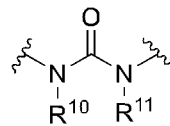


- 10 取代的亚砷基、未取代或取代的砷基、未取代或取代的磺酰胺基、未取代或取代的膦酸酯基, 其中 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基, 且 R^4 和 R^5 、 R^8 和 R^9 可与相邻的氮原子或碳原子连接成环;

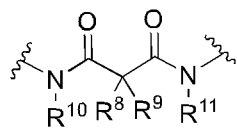
或相邻的两个 R^1 和/或相邻的两个 R^3 也可连接成环烷基、环杂烷基、芳基或芳杂基;

- 15 m、n、o 各自独立地选自 0~4 的整数;

W 选自直连键、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环杂烷基、未取代或取代的桥环烷基、未取代或取代的桥环杂烷基、未取代或取代的螺环烷基、未取代或取代的螺环杂烷基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的杂烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的杂烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的杂炔基、未取代或取代的-N($\text{R}^{12}\text{R}^{13}$)、未取代或取代的胺



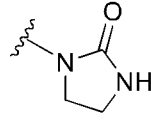
- 20 基烷基、未取代或取代的胺基烷基胺基、未取代或取代的



, 其中 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-7} 环烷基、未取代或取代的烷基胺基、未取代或取代的芳基、取代或未取代的芳杂基, 或 R^{12} 和 R^{13} 可连接成环;

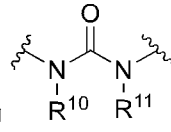
Q 为-H、-NH₂、-OH、-烷基-NHC(=O)H、环烷基、未取代或取代的烷基酰基、未取代或取代的烷基羟基、未取代或取代的烯基羟基、未取代或取代的炔基羟基、未取代或取代的烷基胺基、未取代或取代的磺酰胺

基、未取代或取代的烷基磺酰胺基、氨基酸残基、

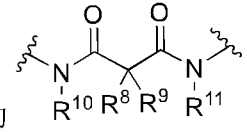


、磺酰胺基、磺酰肼基、未取代或取代的

芳基、未取代或取代的芳杂基、未取代或取代的



、未取代或取代的



、取

代或未取代的 $-(CH_2)_{n1}-(M)_{n2}-(CH_2)_{n3}-(M)_{n4}-(CH_2)_{n5}-(M)_{n6}$ ，其中每个 M 各自独立地选自 O、OH、S、SO、SO₂ 和未取代或取代的胺基，每个 n1、n2、n3、n4、n5 和 n6 各自独立地选自 0-6 的整数；

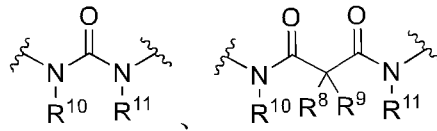
5 或 W 和 Q 可以连接或融合成取代或非取代的环烷基、环杂烷基、芳基或芳杂基。

优选的，所述 C、G、I 中至少一个为 N 原子，例如 C、G、I 中的任一个为 N 原子，或 C、G、I 中的任意两个为 N 原子（即，C 和 G 为 N 原子，或 C 和 I 为 N 原子，或 G 和 I 为 N 原子），或 C、G、I 均为 N 原子。

10 优选的，所述 J、K、M 中至少一个为 N 原子，例如，J 为 N 原子或 K 为 N 原子，或 J、K 均为 N 原子。

优选的，所述 I、J、K 均为 N 原子，或，或 I、M、K 均为 N 原子。

15 优选的，每一个 R¹、R²、R³、R⁶、R⁷ 和 R¹⁴ 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、未取代或取代的 C₂₋₆ 烯基、未取代或取代的 C₂₋₆ 炔基、未取代或取代的 C₃₋₇ 环烷基、未取代或取代的 3-7 元环杂烷基、卤素、-OH、未取代或取代的 C₁₋₆ 烷氧基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基乙基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基乙基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基醚基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基醚基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、未取代或取代的硼酸酯基、羧基、酯基、未取代或取代的胺基甲酰基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基、未取代或取代的硫醚基、未取代或取代的亚砷基、未取代或取代的



砷基、未取代或取代的磺酰胺基、

、未取代或取代的

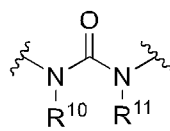
、未取代或取代的

、未取代或取代的

、未取代或取代的

20 取代是被选自氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烯基、C₁₋₆ 卤代炔基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、C₁₋₆ 烷基酰胺基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

优选的，所述 W 选自直连键、取代或非取代的芳基、芳杂基、环烷基、环杂烷基、桥环烷基、桥环杂烷基、螺环烷基、螺环杂烷基、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、-N(R¹²R¹³)、胺基烷基、



胺基烷基胺基、未取代或取代的

、未取代或取代的

、未取代或取代的

、未取代或取代的

、未取代或取代的

25 氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烯基、C₁₋₆ 卤代炔基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、C₁₋₆ 烷基酰胺基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

优选的，所述 W 选自取代或非取代的 5-7 元环杂烷基、取代或非取代的-胺基-C₁₋₆ 烷基，所述取代是

被选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烯基、C₁₋₆卤代炔基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基、卤素、-OH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、C₁₋₆烷基酰胺基、C₆₋₁₀芳基、5-10元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

优选的，所述W中与含J、K的环相连的原子为N。

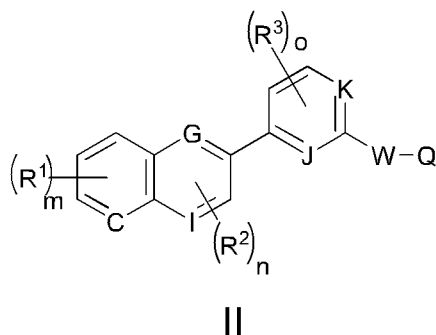
- 5 优选的，W选自取代或非取代的5-7元环杂烷基，所述5-7元杂环烷基至少包含一个氮原子，更优选的，所述5-7元杂环烷基为哌啶基或哌嗪基。

优选的，所述Q为-H、-NH₂、-OH、-C₁₋₆烷基-HNC(=O)H、未取代或取代的C₁₋₆烷基羟基、未取代或取代的C₂₋₆烯基羟基、未取代或取代的C₂₋₆炔基羟基、未取代或取代的烷基胺基、磺酰胺基和磺酰肼基，所述取代是被选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烯基、C₁₋₆卤代炔基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基、卤素、-OH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、C₁₋₆烷基酰胺基、C₆₋₁₀芳基、5-10元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

优选的，所述W和Q可以连接或融合成环，所述环为取代或非取代的5-7元环烷基、取代或非取代的5-7元的环杂烷基、取代或非取代的C₆₋₁₀芳基、取代或非取代的5-10元芳杂基。

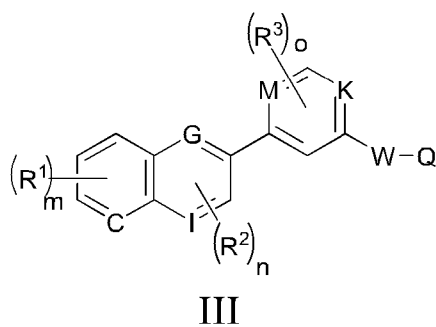
更优选的，所述取代是被选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆卤代烯基、C₁₋₆卤代炔基、C₃₋₇环烷基、3-7元杂环烷基、卤素、-OH、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、C₁₋₆烷基酰胺基、C₆₋₁₀芳基、5-10元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

优选的，所述式I结构的化合物为：



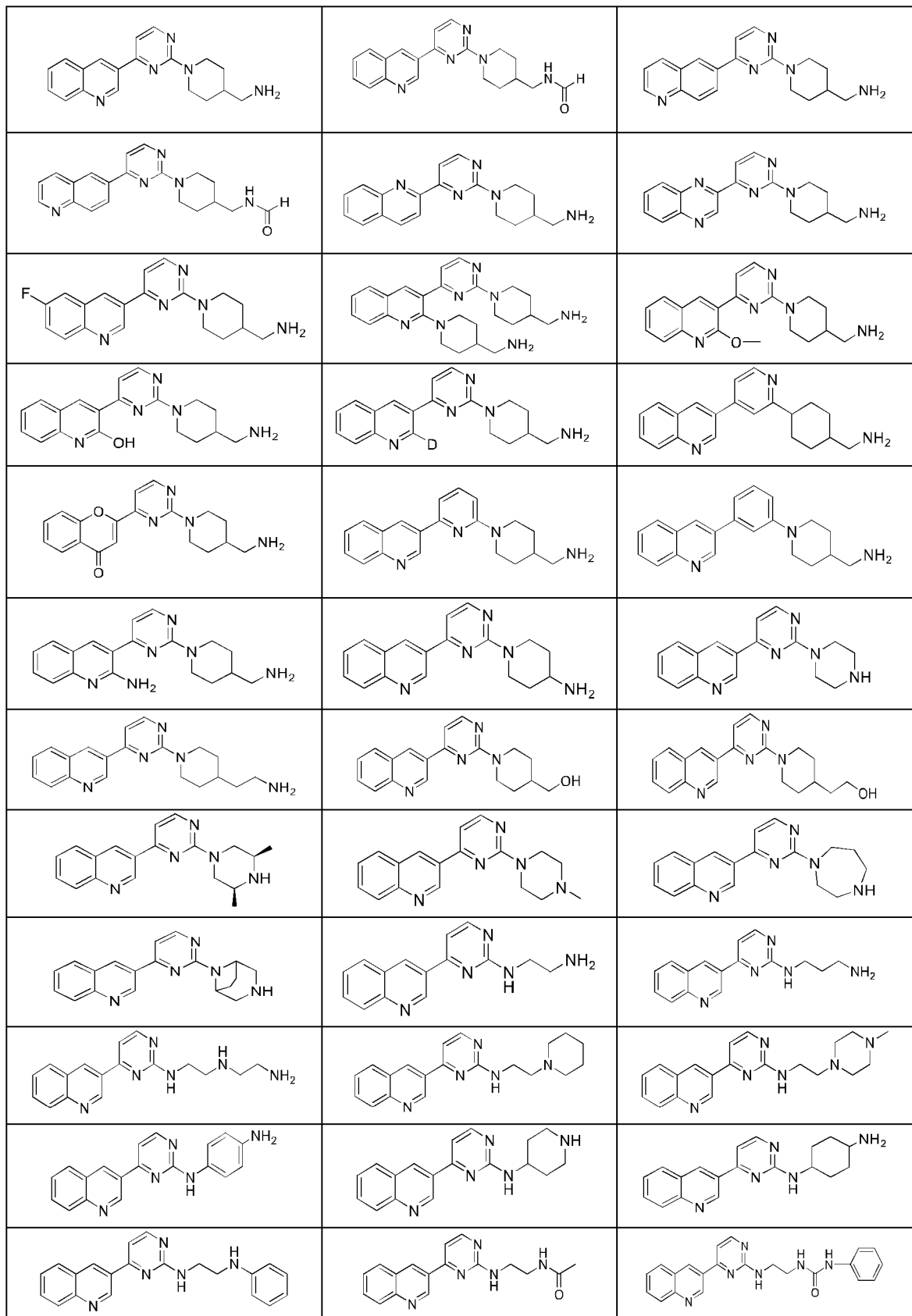
- 20 其中，C、G、I、J、K各自独立地选自CR⁶和N，且C、G、I中至少一个为N，J和K中至少一个为N；R¹、R²、R³、R⁶、o、m、n、W、Q的定义和上述定义相同。

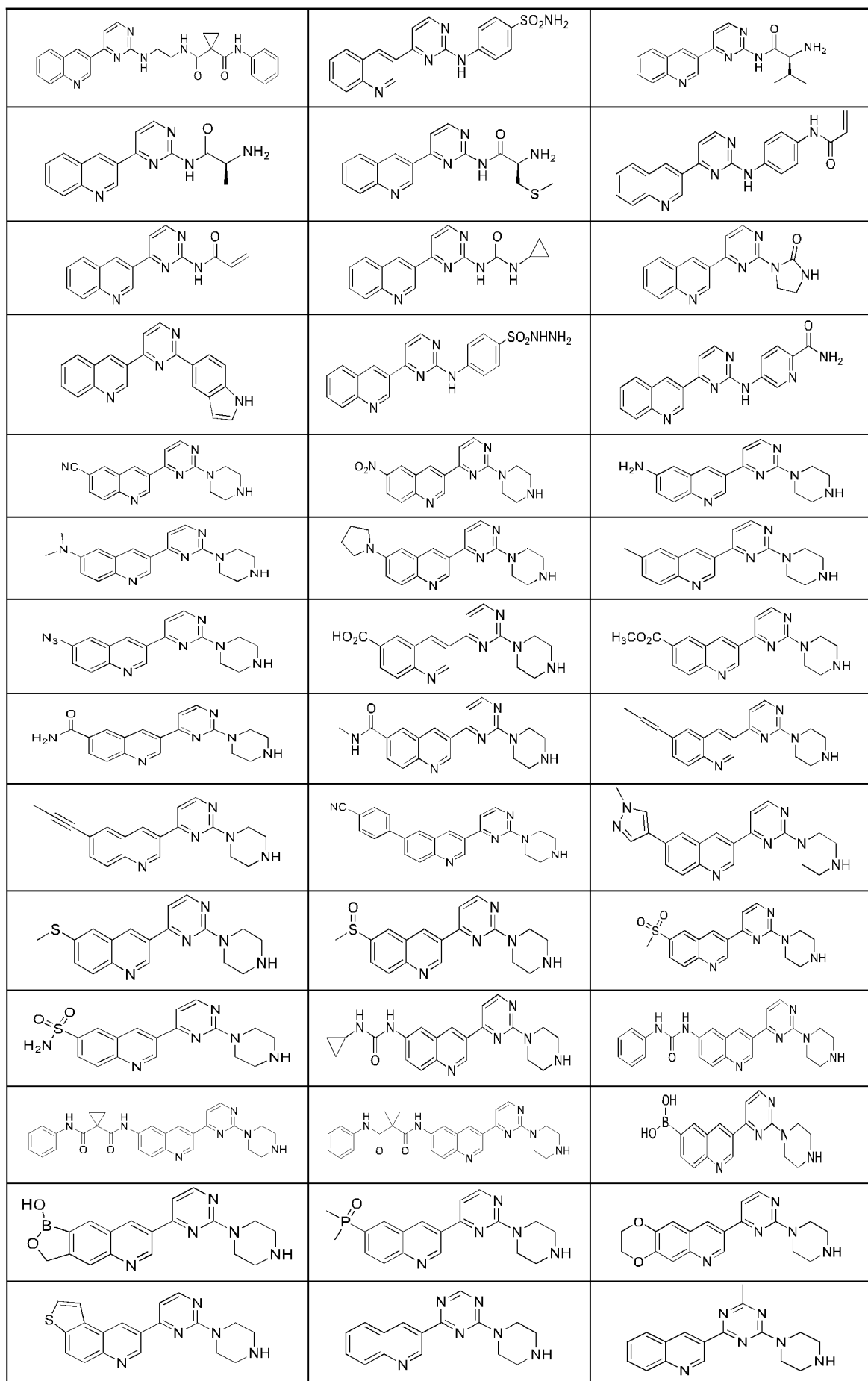
优选的，所述式I结构的化合物为：

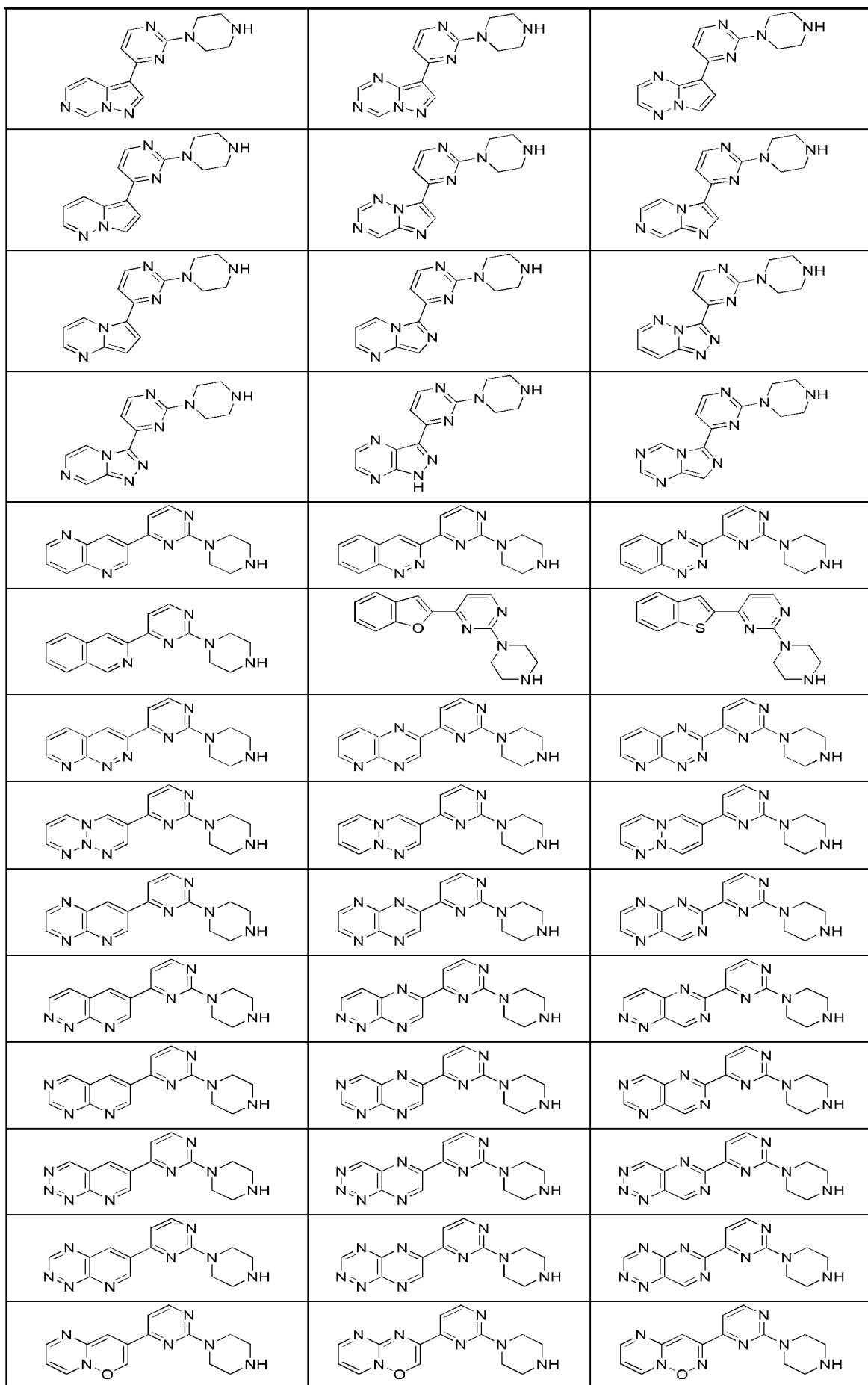


- 25 其中，C、G、I、K、M各自独立地选自CR⁶和N，且C、G、I中至少一个为N，K和M中至少一个为N；R¹、R²、R³、R⁶、o、m、n、W、Q的定义和上述定义相同。

在一项优选的实施方案中，本发明还提供了如下化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，所述化合物选自：







。

本发明还提供了一种药物组合物，该组合物包含上述任一所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物和药学上可接受的赋形剂。

5 在一项优选的实施方案中，所述药物组合物的形式为水性分散剂、液体、嗜哩、糖浆、西也剂、药浆、悬浮液、气雾剂、控释剂、速溶剂、泡腾剂、冻干剂、片剂、粉末、药丸、糖衣完、胶囊、延迟释放剂、延长释放剂、脉冲控释剂、多微粒剂或立即释放剂中的任一种。

本发明还提供了上述任一所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者上述任一所述的药物组合物在制备治疗CTLA-4相关疾病的药物中的应用。

在一项优选的实施方案中，所述CTLA-4相关疾病包括癌症、自身免疫疾病、免疫缺陷疾病、病毒感

染、器官移植排斥。

在一项更优选的实施方案中，所述癌症选自皮肤癌、膀胱癌、乳腺癌、胰腺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、绒毛膜癌、胰腺癌、泌尿癌、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、胆囊癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤或浆细胞瘤、乳头状瘤、芽状神经胶质瘤、肉瘤(包括但不限于软骨肉瘤、组织肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、淋巴肉瘤以及横纹肌肉瘤)、黑素瘤、血管瘤、瘢痕瘤、鳞状细胞癌、星细胞瘤、淋巴瘤(包括但不限于非霍奇金淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金病以及中枢神经系统淋巴瘤)、呼吸道癌(包括但不限于肺癌，例如小细胞及非小细胞肺癌，以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤)、头颈癌(包括但不限于头癌、颈癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌和/或口咽癌以及嘴唇和口腔癌)、膀胱癌、乳癌(包括但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌)、消化道癌(包括但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、胆囊癌、直肠癌、胃癌、小肠癌以及唾液腺癌)、甲状腺癌、副甲状腺癌及其远距离转移灶、胰腺癌、肝癌(包括但不限于肝细胞癌、具有或不具有纤维板层形式的肝细胞癌、胆管细胞癌以及混合型肝细胞胆管细胞癌)、白血病(包括但不限于急性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病以及绒毛细胞白血病)、脑癌(包括但不限于脑干和垂体神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、小脑和大脑星细胞瘤、室鼓膜瘤以及神经外胚瘤和松果腺瘤)、生殖器官癌(包括但不限于前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、子宫内膜癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤)、尿道癌、眼癌(包括但不限于眼内黑素瘤和成视网膜细胞瘤)、皮肤癌(包括但不限于卡波西肉瘤、鳞状细胞癌、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌以及非黑素瘤皮肤癌)、肾实质癌、肾癌(也称为肾细胞癌和肾腺癌)等相关癌症。

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

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则所有的百分数、比率、比例、或份数按重量计。

本发明中的重量体积百分比中的单位是本领域技术人员所熟知的，例如是指每100毫升的溶液中溶质的重量。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

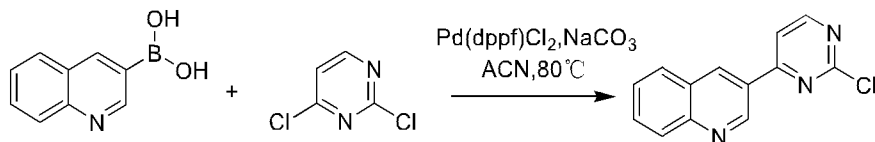
这些实施例仅供例证说明的目的，并不限定在此提供的权利要求的范围。

¹H-NMR 谱 Bruker-400 或 OXFORD-AS500 核磁共振仪，化学位移的单位是百万分之一，内标是四甲基硅烷。耦合常数(J)接近 0.1Hz。使用的缩略语如下说明：s，单重峰；d，双重峰；t，三重峰；q，四重峰；qu，五重峰；m，多重峰；brs，宽峰。质谱使用 Quattro Micro™ API 三重四极杆质谱仪。

实施例 1 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺(化合物 1)的制备



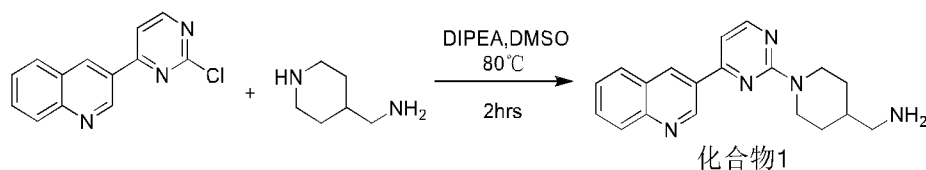
3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉



5 将喹啉-3-基硼酸(5.0 g, 33.58mmol)和 2,4-二氯嘧啶(5.8 g, 33.58 mmol)加入到乙腈(100 mL)中, 再加入 2M 碳酸钠水溶液(50 mL), 最后加入 Pd(dppf)Cl₂(492mg, 0.67mmol)。加料完毕后置换三次氮气, 升温至 80°C反应。TLC 检测反应完全后, 将反应体系用硅藻土过滤, 滤液浓缩。加入乙酸乙酯, 分液。有机相经减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析法分离, 洗脱体系为石油醚/乙酸乙酯=2/1。得目标产物 6.2g, 收率为 77%。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.51 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 1H)。

化合物 1

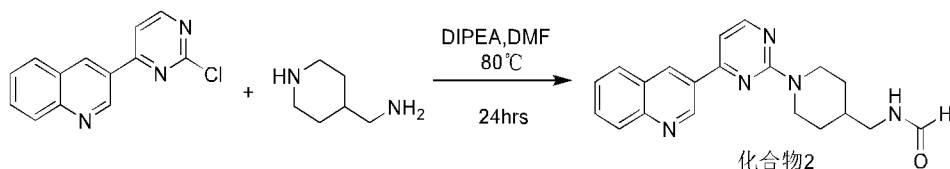


15 将 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉(1.1 g, 4.56 mmol)和哌啶-4-基甲胺(0.52 g, 4.56 mmol)加入到 DMSO (10 mL)中, 再加入 DIPEA(1.2 g, 9.12 mmol)。加料完毕后升温至 80°C反应。2h 后 TLC 检测反应完全, 加入到水(30mL)中, 乙酸乙酯萃取分液, 有机相用饱和食盐水洗, 水洗后浓缩, 残留物用快速柱层析分离, 洗脱体系为二氯甲烷/甲醇=10/1。得到目标产物 600 mg, 收率为 40%。

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.02 – 2.88 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.68 – 1.52 (m, 1H), 1.19 – 1.02 (m, 2H)。

MS-ESI: 320.5 [M+H]⁺。

实施例 2 N-(1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)甲酰胺(化合物 2)的制备



除了反应时间用 24 小时替代 2 小时外, 化合物 2 的制备同化合物 1。收率为 26 %。

^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 9.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 12.0, 8.0$ Hz, 3H), 7.87 – 7.79 (m, 1H), 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.94 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.20 – 1.07 (m, 2H)。

MS-ESI: 348.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 3 (1-(4-(喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺(化合物 3)的制备



6-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉

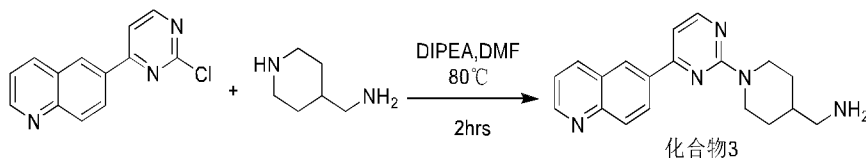


除了用喹啉-6-硼酸化合物替代实施例 1 中喹啉-3-硼酸外, 化合物 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-氟喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 81%。

^1H NMR (400 MHz, *CDCl3*) δ 9.01 (dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.36 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H)。

MS-ESI: 242.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 3

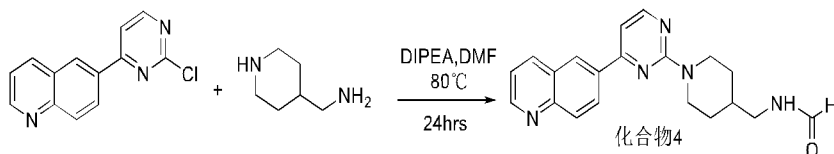


除了用 6-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉替代 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 化合物 3 的合成同化合物 1。收率为 46%。

^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d6*) δ 8.95 (dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.55 – 8.44 (m, 3H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.93 (td, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.89 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.57 (m, 1H), 1.20 – 1.06 (m, 2H)。

MS-ESI: 320.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 4 N-(1-(4-(喹啉-6-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)甲酰胺(化合物 4)的制备

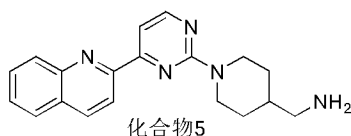


除了用 6-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉替代 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 化合物 4 的合成同实施例 2 中的化合物 2。收率为 56%。

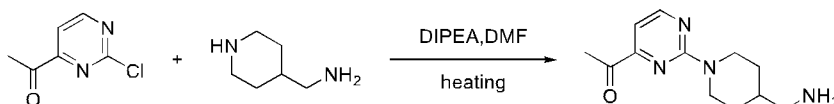
^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 8.95 (dd, $J = 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.54 – 8.44 (m, 3H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 3H), 1.20 – 1.05 (m, 2H)。

MS-ESI: 348.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 5 (1-(4-(喹啉-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺(化合物 5)的制备



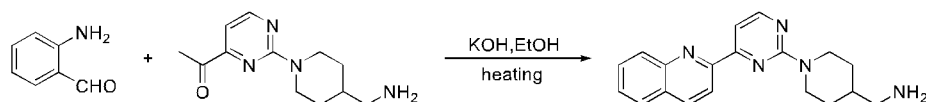
1-(2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)乙-1-酮



除了用 1-(2-氯嘧啶-4-基)乙-1-酮替代实施例 (4-1) 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 1-(2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)乙-1-酮的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 98%。

MS-ESI: 235.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

(1-(4-(喹啉-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺



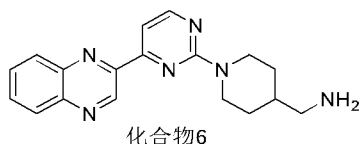
将邻氨基苯甲醛 (197 mg, 1.63 mmol) 和 1-(2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)乙-1-酮 (380 mg, 1.63 mmol) 溶于 EtOH (10 mL) 中, 再加入氢氧化钾 (182 mg, 3.25 mmol)。加料完毕, 80°C 反应过夜。次日 TLC 检测反应完全。减压蒸去溶剂, 残留物中加入乙酸乙酯和水, 分液, 有机相用水洗。减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离, 得产物 450mg, 收率为 86%。

^1H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ 8.50 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 2H), 2.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.32 (brs, 2H), 1.89 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H)。

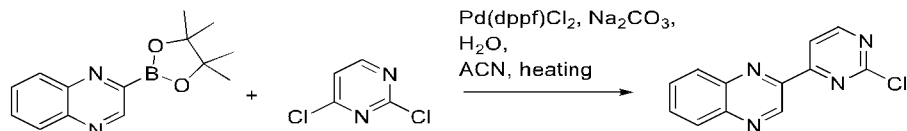
MS-ESI: 320.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 6 (1-(4-(喹啉-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺(化合物 6)的制备

24



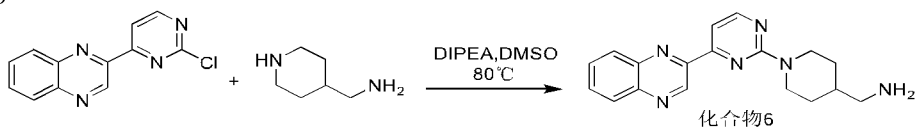
2-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉



除了用 2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环芳烃-2-基)喹啉化合物替代实施例 1 中喹啉-3-基硼酸外，
5 化合物 2-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 57%。

MS-ESI: 243.2 [M+H]⁺。

化合物 6



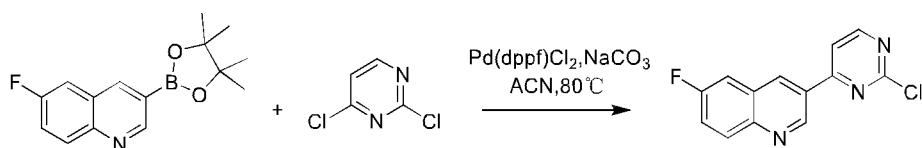
除了用 2-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉替代实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外，化合物 6 的合成同实
10 施例 1 中的化合物 1。收率为 63%。

MS-ESI: 321.2 [M+H]⁺。

实施例 7 (1-(4-(6-氟喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺(化合物 7)的制备



3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-氟喹啉

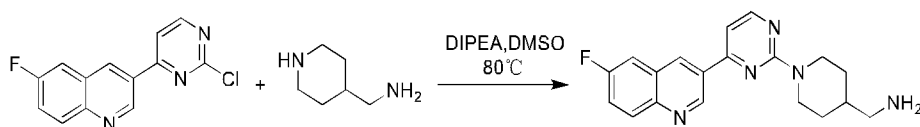


除了用 6-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环芳烃-2-基)喹啉化合物替代实施例 1 中喹啉-3-基硼酸外，
化合物 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-氟喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 56%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
20 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 1H)。

MS-ESI: 260.3 [M+H]⁺。

化合物 7



除了用 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-氟喹啉替代实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外，化合物 7 的合成同
25 实施例 1 中的化合物 1。收率为 73%。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.00 (td, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 2H), 2.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 1H), 1.30 – 1.18 (m, 2H)。

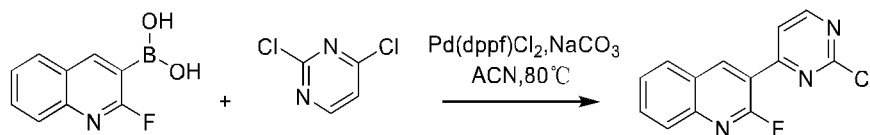
5 MS-ESI: 338.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 8 (1-(3-(2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)喹啉-2-基)哌啶-4-基)甲胺 (化合物 8))



3-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氟喹啉

10

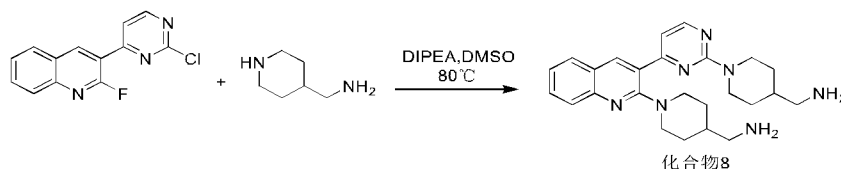


除了用(2-氟喹啉-3-基)硼酸化合物替代实施例 1 中喹啉-3-基硼酸外, 化合物 3-(2-氯嘧啶-4-基)-6-氟喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 42%。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.97 – 7.85 (m, 2H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

15 MS-ESI: 260.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 8



除了用 3-(2-氯嘧啶-4-基)-2-氟喹啉替代实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 化合物 8 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 73%。

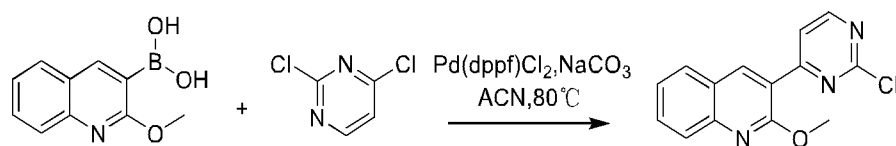
20 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.40 – 8.32 (m, 2H), 7.81 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 6H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.94 – 1.74 (m, 5H), 1.46 – 1.26 (m, 4H)。

MS-ESI: 432.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25 **实施例 9** (1-(4-(2-甲氧基喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺 (化合物 9) 的制备



3-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基喹啉

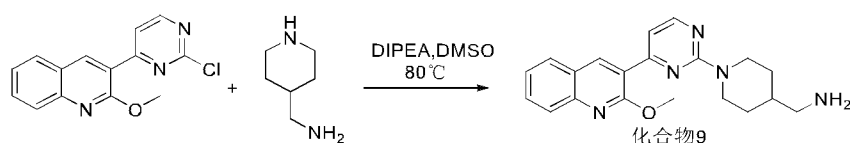


除了用化合物(2-甲氧基喹啉-3-基)硼酸替代实施例1中喹啉-3-基硼酸外,化合物3-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基喹啉的合成同实施例1中的3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为52%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.00 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.46 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.21 (s, 3H)。

MS-ESI: 272.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物9



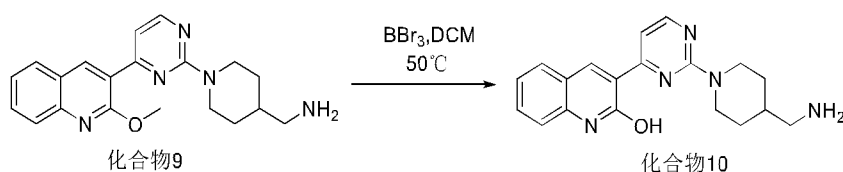
- 10 除了用3-(2-氯嘧啶-4-基)-2-甲氧基喹啉替代实施例1中3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外,化合物9的合成同实施例1中的化合物1。收率为76%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.71 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 1.78-1.60 (m, 1H), 1.31-1.17 (m,

- 15 2H)。

MS-ESI: 350.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例10 3-(2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)喹啉-2-醇(化合物10)的制备



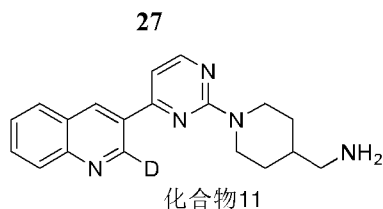
- 20 将化合物9(300 mg, 0.86 mmol)和DCM(6 mL)加入至封管中,随后加入三溴化硼(539 mg, 2.16 mmol), 50°C加热反应。TLC监测反应完全后,加水分液,有机相依次用饱和碳酸氢钠和水。减压蒸去溶剂,残留物用快速柱层析分离。得化合物10为155 mg,收率为54%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25-7.9 (m, 1H), 4.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.47-3.42 (m, 2H), 2.97-2.76 (m, 4H), 1.75 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H)。

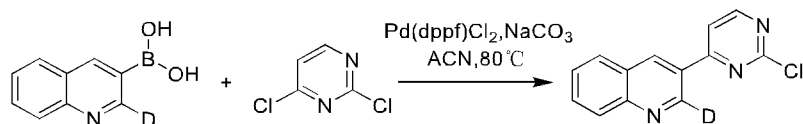
- 25

MS-ESI: 336.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例11 (1-(4-(喹啉-3-基-2-d)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺(化合物11)的制备



3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉-2-d

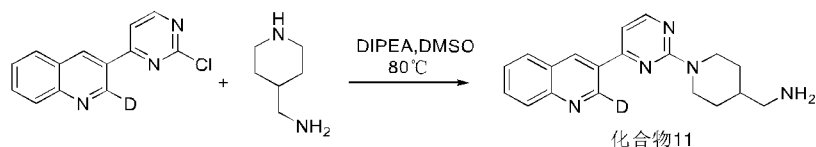


除了用(喹啉-3-基-2-d)硼酸替代实施例1中喹啉-3-基硼酸外, 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉-2-d的合成同实施例1中的3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为32%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.90 – 7.78 (m, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)。

MS-ESI: 243.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物11



除了用3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉-2-d替代实施例1中3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 化合物11的合成同实施例1中的化合物1。收率为67%。

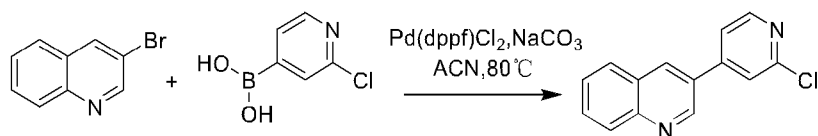
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.13 – 8.03 (m, 2H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 2.99 (td, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 2H), 2.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.80 – 1.66 (m, 1H), 1.27 – 1.19 (m, 2H)。

MS-ESI: 321.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例12 (1-(4-(喹啉-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺(化合物12)的制备



3-(2-氯吡啶-4-基)喹啉

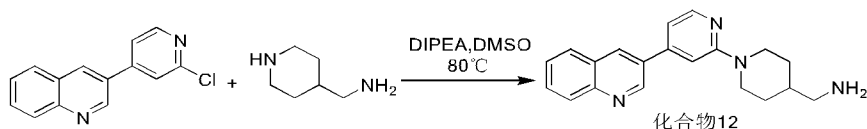


除了用化合物3-溴喹啉替代实施例1中喹啉-3-基硼酸, 用(2-氯吡啶-4-基)硼酸替代实施例(4-1)中的2, 4-二氯嘧啶外, 化合物12的合成同实施例1中的3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为65%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.37 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.94 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 8.00 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.89 – 7.83 (m, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

MS-ESI: 241.2 $[M+H]^+$ 。

化合物 12

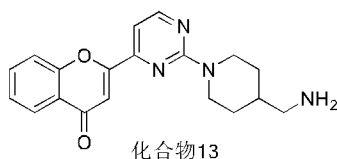


除了用 3-(2-氯吡啶-4-基)喹啉替代实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外，化合物 12 的合成同实施例 1 中的（化合物 1。收率为 64%。

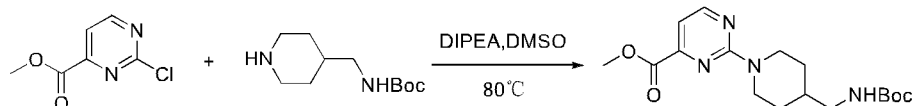
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.75–1.65 (m, 1H), 1.26–1.14 (m, 2H)。

MS-ESI: 319.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 13 2-(2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)-4-氢-苯并吡喃-4-酮（化合物 13）的制备



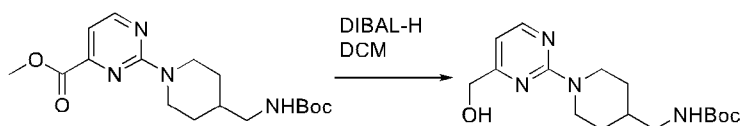
2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯



除了用 2-氯嘧啶-4-羧酸甲酯替代实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外，2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯的合成同实施例 1 中的（1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 88%。

MS-ESI: 351.2 $[M+H]^+$ 。

((1-(4-(羟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



将 2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-羧酸甲酯(1.56g, 4.5mmol)溶于 DCM (30mL) 搅拌，在 -70°C 条件下缓慢加入 DIBAL-H (4.5mL, 6.7mmol)。次日 TLC 监测还有原料剩余，补加 DIBAL-H (3mL)，3h 后反应完全，加入 MeOH (5mL) 淬灭反应。加饱和 NaHCO_3 分液，减压蒸馏，残留物用快速柱层析分离。得目标产物 760mg，收率为 55%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (dd, $J = 8.0, 0.6$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.73-3.71 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 12.0, 7.6$ Hz, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (dd, $J = 12.2, 3.8$ Hz, 2H)。

MS-ESI: 323.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

5 ((1-(4-(羟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

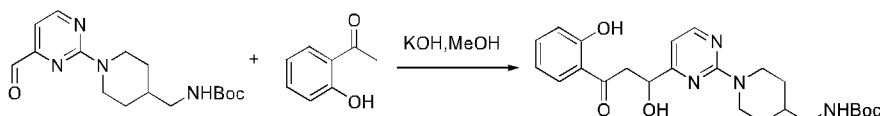


将 ((1-(4-(羟甲基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(760mg, 0.24mmol)溶于 DCM(30mL)中, 再将 PCC(1.5g, 7.0mmol)和硅胶 (1.5g) 混合均匀加入反应体系, 3h 后 TLC 监测反应完全。过滤, 滤液进行分液, 有机相用盐水洗, 减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离。得目标产物 360mg, 收率为 46%。

10 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.81 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.07-3.04 (m, 2H), 2.86 (t, $J = 12.0, 7.6$ Hz, 2H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.29 - 1.11 (m, 2H)。

MS-ESI: 321.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

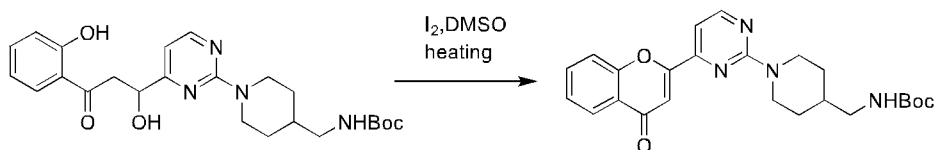
((1-(4-(1-(羟基-3-(2-羟基苯基)-3-氧丙基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



15 将 ((1-(4-(1-(羟基-3-(2-羟基苯基)-3-氧丙基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(360 mg, 0.1mmol)和 1-(2-羟基苯基)乙烷-1-酮(184mg, 0.1 mmol)溶于 MeOH(20 mL)中, 再加入 KOH(126mg, 0.2mmol), 3h 后 TLC 监测反应完全。用 2M 的 HCl 溶液将 pH 调至 6~7。减压蒸去溶剂, 残留物经高真空干燥得粗品。不做纯化, 直接进行下步反应。

20 MS-ESI: 457.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

((1-(4-(4-氧代-4H-铬烯-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

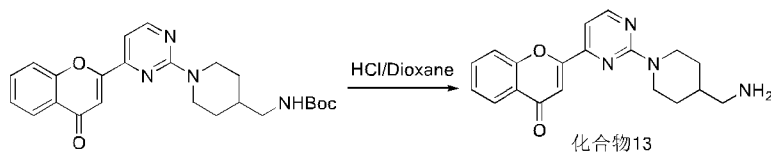


25 将 ((1-(4-(1-(羟基-3-(2-羟基苯基)-3-氧丙基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯溶于 DMSO(6mL)中, 加入 I_2 (5mg)。加料完毕后, 体系温度升至 100°C , 次日 TLC 监测反应基本完全, 加入水, 用 DCM 提取。有机相用饱和碳酸氢钠洗, 减压蒸去溶剂。残留物用快速柱层析分离。得到目标产物 40mg, 收率为 38%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.21 (m, 1H), 6.77-6.72 (m, 1H), 4.89-4.79 (m, 2H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.92-2.86 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.33-1.15 (m, 2H)。

30 MS-ESI: 437.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 13

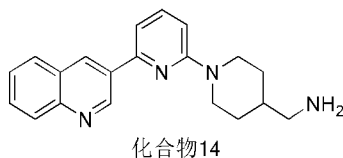


将 (1-(4-(4-氧代-4H-铬烯-2-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯(40mg, 0.09mmol) 溶于 HCl-Dioxane(6mL)中, 1h 后 TLC 监测反应完全。减压旋干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠将 PH 调至 6~7, 残留物用快速柱层析分离。得化合物 13 为 20mg, 收率为 65%。

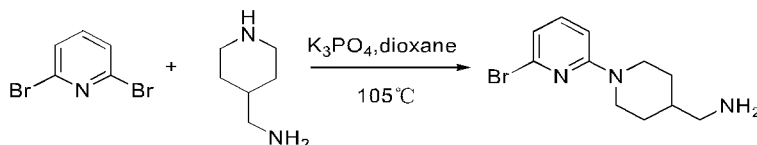
- 5 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.44 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.59 (s, 2H), 2.95 (t, $J = 12.0, 7.4$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.0-1.90 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.35- 1.22 (m, 2H)。

MS-ESI: 337.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10 实施例 14 (1-(6-(喹啉-3-基)吡啶-2-基)哌啶-4-基) 甲胺 (化合物 14) 的制备



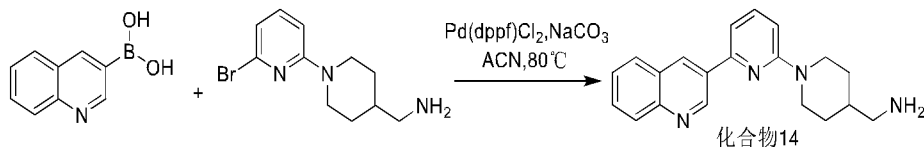
(1-(6-溴吡啶-2-基)哌啶-4-基) 甲胺



- 15 将 2,6-二溴吡啶 (1.7 g, 7.17 mmol) 和哌啶-4-基甲胺 (0.9 g, 7.88 mmol) 溶于 1,4-二氧六环(15 mL) 中, 并加入磷酸钾 (1.52 g, 7.17 mmol)。随后置换三次氮气, 加热至 105°C 反应。8h 后基本反应完毕, 将体系浓缩, 加入乙酸乙酯和水。分液, 有机相经减压蒸去溶剂残留物用快速柱层析分离。得产物 1.36g, 收率为 70%。

- 20 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.41 – 7.33 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 2.76 (td, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 2H), 2.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 1H), 1.03 (qd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 2H)。

化合物 14

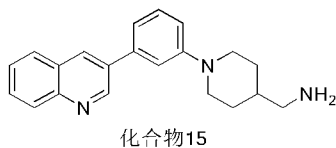


除了用化合物 (1-(6-溴吡啶-2-基)哌啶-4-基) 甲胺替代实施例 1 中 2, 4-二氯嘧啶外, 化合物 14 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 42%

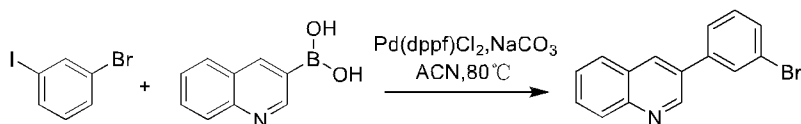
- 25 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.73 – 7.60 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 12.0$ Hz, 3H), 2.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.95 – 1.85 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 1.33 – 1.14 (m, 2H)。

MS-ESI: 319.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 15 (1-(3-(喹啉-3-基)苯基)哌啶-4-基)甲胺(化合物 15)的制备



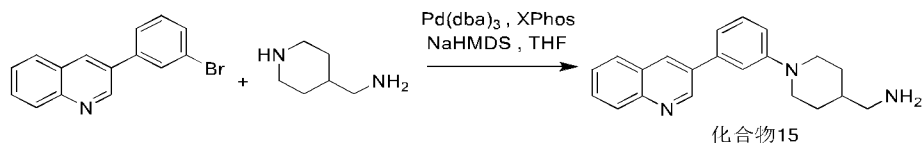
5 3-(3-溴苯基)喹啉



除了用化合物 1-溴-3-碘苯替代实施例 1 中 2, 4-二氯嘧啶外, 化合物 15 的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 82%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.11 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

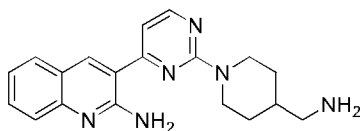
化合物 15



将化合物 3-(3-溴苯基)喹啉 (630 mg, 2.22 mmol)、哌啶-4-基甲胺 (380 mg, 3.33 mmol) 和 XPhos (21 mg, 0.044 mmol) 加入至 THF (10 mL) 中, 随后向体系缓慢加入 2.0M NaHMDS (1.42 g, 7.77 mmol), 最后再加入 $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (41 mg, 0.044 mmol) 置换三次氮气, 70°C 反应 7h, TLC 监测基本反应完全。加入盐酸将调节 pH 调至中性。将反应体系浓缩, 加入 DCM 和水分液。有机相经减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离。得产物 150 mg, 收率为 21%。

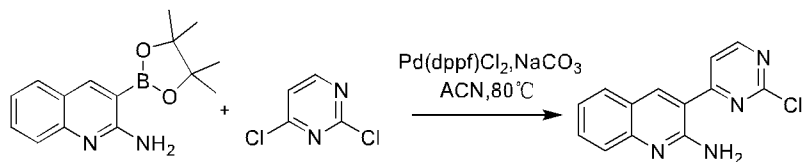
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.80 – 2.64 (m, 4H), 1.90 – 1.80 (m, 3H), 1.38 – 1.26 (m, 2H)。

实施例 16 3-(2-(4-(氨基甲基)哌啶-1-基)嘧啶-4-基)喹啉-2-胺(化合物 16)的制备



化合物16

3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉-2-胺

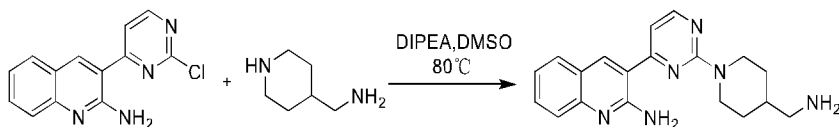


除了用化合物 3-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧苯甲酯-2-基）喹啉-2-胺替代实施例 1 中喹啉-3-基硼酸外，化合物 3-（2-氯嘧啶-4-基）喹啉-2-胺的合成同实施例 1 中的 3-（2-氯嘧啶-4-基）喹啉。收率为 64%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H)。

MS-ESI: 257.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 16



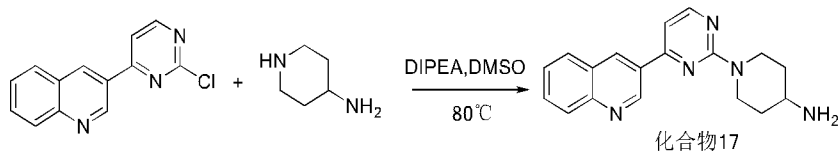
除了用 3-（2-氯嘧啶-4-基）喹啉-2-胺替代实施例 1 中 3-（2-氯嘧啶-4-基）喹啉外，化合物 16 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 82%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.79 – 7.68 (m, 1H), 7.66 – 7.58 (m, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 1H), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 1.38 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 2H)。

MS-ESI: 335.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

15

实施例 17 1-（4-（喹啉-3-基）嘧啶-2-基）哌啶-4-胺（化合物 17）的制备



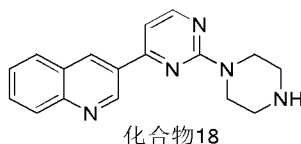
除了用哌啶-4-胺替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外，化合物 17 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 65%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 1.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.40 – 1.20 (m, 2H)。

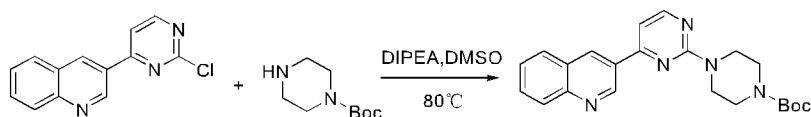
MS-ESI: 306.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25

实施例 18 3-（2-（哌嗪-1-基）嘧啶-4-基）喹啉（化合物 18）的制备



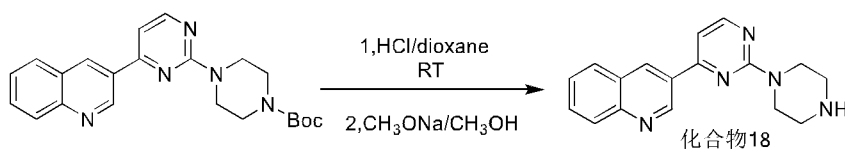
4-（4-（喹啉-3-基）嘧啶-2-基）哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的(1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 95%。

MS-ESI: 392.2 $[M+H]^+$ 。

5 化合物 18

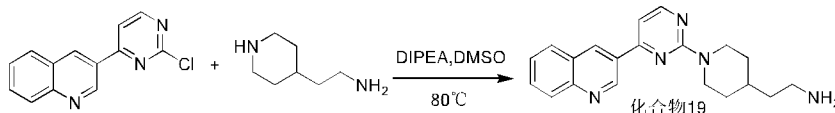


向 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (6.1 g, 15.56 mmol) 中加入 4M 盐酸/1, 4-二氧六环溶液 (50 mL), 室温搅拌 30 分钟。TLC 监测反应完全, 将反应体系浓缩, 加入甲醇钠的甲醇溶液将产物游离出来。减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离得到产物 4.55 g, 收率为 98%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.65 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.15 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.17–8.12 (m, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15–4.08 (m, 4H), 3.25–3.12 (m, 4H)。

MS-ESI: 292.2 $[M+H]^+$ 。

15 实施例 19 2-(1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)乙胺 (化合物 19) 的制备

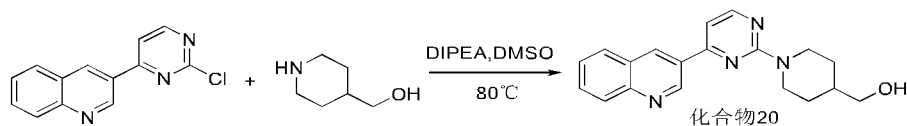


除了用哌啶-4-基乙胺替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, 化合物 19 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 36%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.60 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88–7.83 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.98–2.92 (m, 2H), 2.90–2.83 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.54–1.48 (m, 1H), 1.20–1.12 (m, 2H)。

MS-ESI: 334.2 $[M+H]^+$ 。

25 实施例 20 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲醇 (化合物 20) 的制备



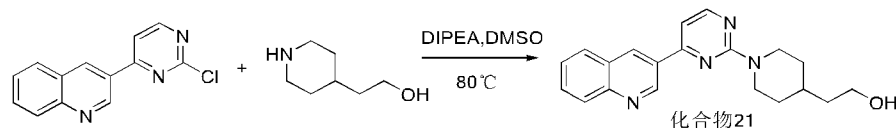
除了用哌啶-4-基甲醇替代实施例 1 中的哌啶-4-基甲胺外, 化合物 20 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 83%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.58 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88–7.79 (m, 1H), 7.73–7.63 (m, 1H), 7.36 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.51 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.31–3.24 (m, 2H), 2.98–2.86 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 12.0$

Hz, 2H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.11 (qd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 2H)。

MS-ESI: 321.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 21 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)乙醇(化合物 21)的制备

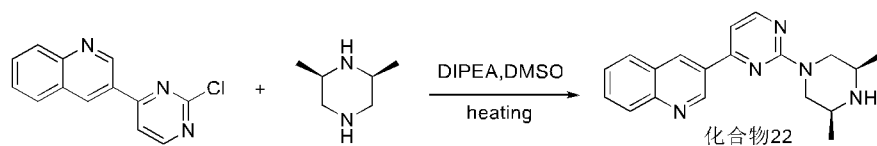


除了用哌啶-4-基乙醇替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, 化合物 21 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 49%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 – 7.77 (m, 1H), 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.47 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.91 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.82 – 1.63 (m, 3H), 1.38 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.17 – 0.99 (m, 2H)。

MS-ESI: 335.3 $[M+H]^+$ 。

实施例 22 3-(2-((3S, 5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉(化合物 22)的制备

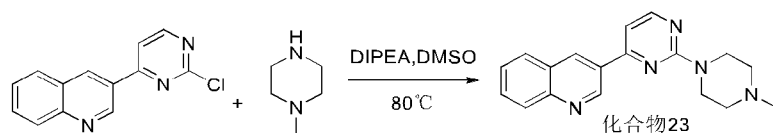


除了用(2S, 6R)-2,6-二甲基哌嗪替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, 化合物 22 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 83%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.61 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.08 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.89 – 7.81 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 2.81 – 2.74 (m, 2H), 2.45 (t, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.07 (s, 3H)。

MS-ESI: 320.2 $[M+H]^+$ 。

实施例 23 3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉(化合物 23)的制备



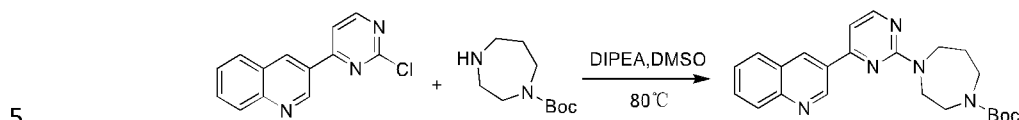
除了用 1-甲基哌嗪替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, 化合物 23 的合成同实施例 1 中的化合物 1。收率为 78%。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.86–3.79 (m, 4H), 2.41 – 2.34 (m, 4H), 2.20 (s, 3H)。

MS-ESI: 306.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 24 3-(2-(1,4-二氮杂-1-基)嘧啶-4-基)喹啉(化合物 24)的制备

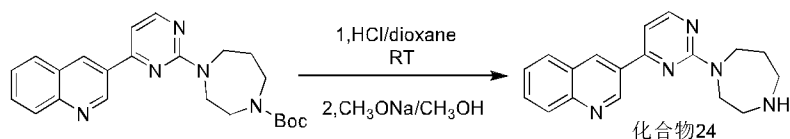
4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯



除了用 1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的(1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 71%。

MS-ESI: 406.3 [M+H]⁺。

10 化合物 24



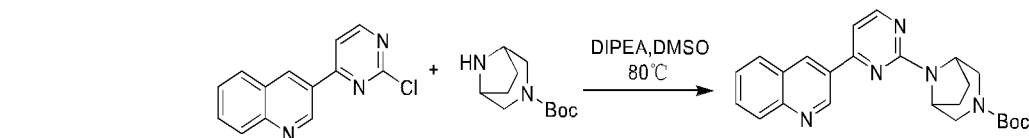
除了用 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)-1,4-二氮杂-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 24 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 84%。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 – 3.84 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 3.03 – 2.86 (m, 2H), 2.38 – 2.20 (m, 1H), 2.00 (s, 2H)。

MS-ESI: 306.2 [M+H]⁺。

实施例 25 3-(2-(3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-基)嘧啶-4-基)喹啉(化合物 25)的制备

8-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯

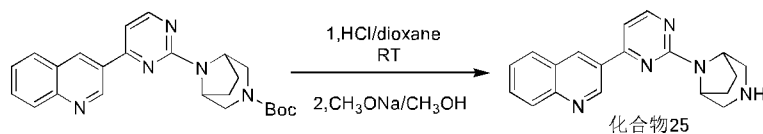


除了用 3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, 8-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)-3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的(1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 41%。

MS-ESI: 418.2 [M+H]⁺。

25 化合物 25

36



除了用 8 - (4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) -3,8-二氮杂二环[3.2.1]辛烷-3-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4 - (4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 25 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 63%。

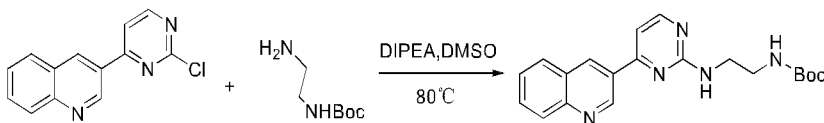
- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 2.20 – 1.99 (m, 6H)。

MS-ESI: 318.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10 实施例 26 N - (4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 乙烷-1,2-二胺 (化合物 26) 的制备



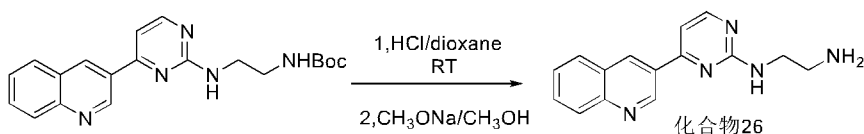
(2 - ((4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯



- 15 除了用 (2-氨基乙基) 氨基甲酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, (2 - ((4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1 - (4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 甲胺。收率为 64%。

MS-ESI: 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 26

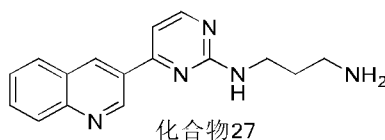


- 20 除了用 (2 - ((4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 乙基) 氨基甲酸叔丁酯替代实施例 18 中 4 - (4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 26 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 79%。

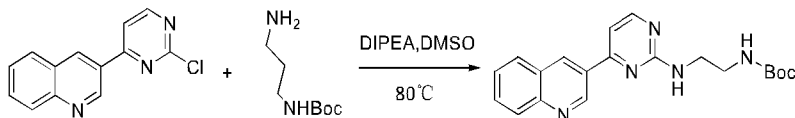
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.54 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.68 – 3.56 (m, 2H), 3.02 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H)。

- 25 MS-ESI: 266.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 27 N - (4 - (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 丙烷-1,3-二胺 (化合物 27) 的制备



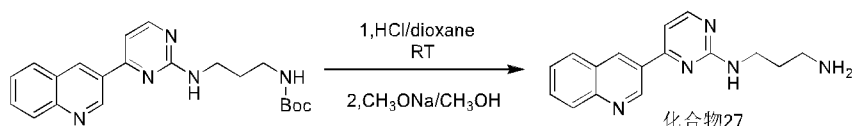
(3-((4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯



除了用(2-氨基丙基)氨基甲酸叔丁酯替代实施例1中哌啶-4-基甲胺外, (2-((4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯的合成同实施例1中的(1-((4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为50%。

MS-ESI: 380.2 [M+H]⁺。

化合物27

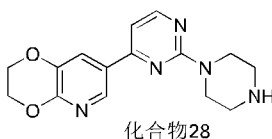


除了用(2-((4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯替代实施例18中4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物27的合成同实施例18中的化合物18。收率为98%。

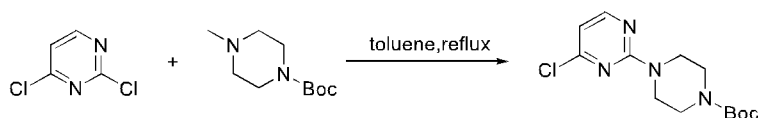
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.54 (s, 1H), 8.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 2.88 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.82 (p, J = 8.0 Hz, 2H), 1.41 (s, 2H)。

MS-ESI: 280.3 [M+H]⁺。

实施例28 7-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧基[2,3-b]吡啶(化合物28)的制备



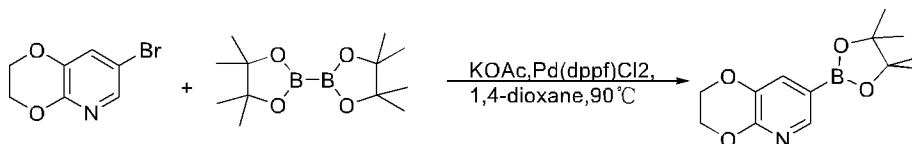
4-(4-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



将化合物2,4-二氯嘧啶(3.72 g, 21.5 mmol)、4-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(4.3 g, 21.5 mmol)溶于甲苯(50 mL)中, 回流反应过夜, 次日TLC检测反应完全。减压蒸去溶剂, 将正丙醇/水(55mL/83mL)加入至残留物中, 升温至90°C, 体系溶清。降温至室温析出固体, 过滤, 正丙醇/水(1v/1.5v, 30mL×3)洗涤, 高真空干燥。得到产物4.0 g, 收率为62%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 4H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)-2,3-二氢-[1,4]二恶英[2,3-b]吡啶

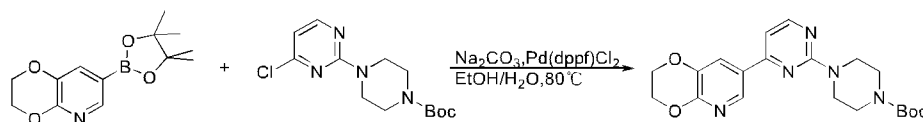


将化合物 7-溴-2,3-二氢-[1,4]二恶英[2,3-b]吡啶 (180 mg, 0.84 mmol)、连频哪醇硼酸酯 (318 mg, 1.26 mmol)、醋酸钾 (329 mg, 3.36 mmol) 和 Pd(dppf)Cl₂ (61 mg, 0.084 mmol) 加入到 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 在氮气保护下于 90°C 反应过夜。次日 TLC 检测反应。将反应体系用硅藻土过滤, 减压蒸发去溶剂, 5 残留物中加入乙酸乙酯。分液, 减压蒸去溶剂。残留物用快速柱层析分离。得目标产物 186 mg, 收率为 84%。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 2H), 4.27 - 4.20 (m, 2H), 1.33 (s, 12H)。

MS-ESI: 264.4 [M+H]⁺。

10 4-(4-(2,3-二氢-[1,4]二氧代[2,3-b]吡啶-7-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

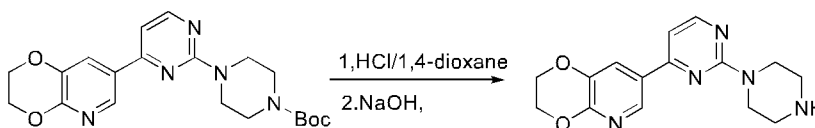


除了用 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基) 2,3-二氢-[1,4]二恶英[2,3-b]吡啶替代喹啉-3-基硼酸, 以及用 4-(4-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代 2,4-二氯嘧啶外, 4-(4-(2,3-二氢-[1,4]二氧代[2,3-b]吡啶-7-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 46%。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 4H), 3.56 - 3.46 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

MS-ESI: 400.5 [M+H]⁺。

化合物 28

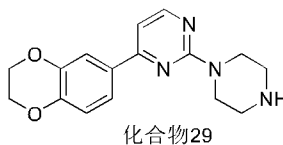


20 除了用 4-(4-(2,3-二氢-[1,4]二氧代[2,3-b]吡啶-7-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 28 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 92%。

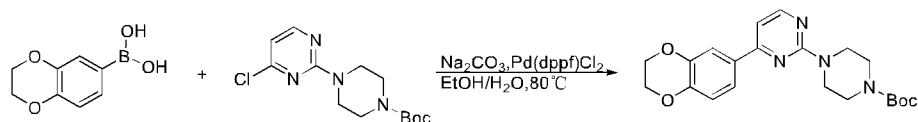
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 3.77 - 3.69 (m, 4H), 2.83 - 2.72 (m, 4H)。

25

实施例 29 4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)-2-(哌嗪-1-基)嘧啶 (化合物 29) 的制备



4-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

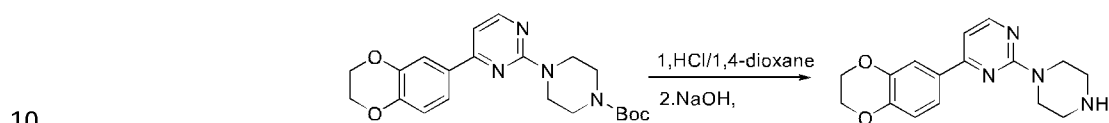


除了用(2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)硼酸替代实施例 1 中喹啉-3-硼酸外, 化合物 4-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施列 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 57%。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 4H), 3.89 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 3.52 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)。

MS-ESI: 399.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 29



10 除了用 4-(4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英-6-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 29 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 53%。

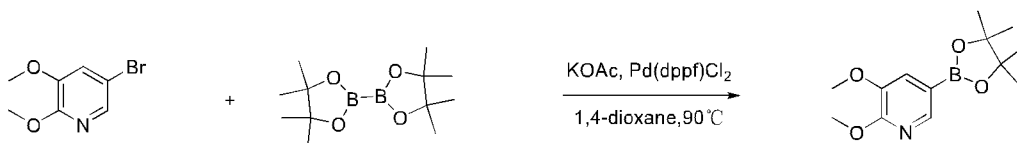
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 4H), 3.95 - 3.88 (m, 4H), 3.00 - 2.98 (m, 4H)。

15 MS-ESI: 299.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 30 4-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-2-哌嗪-1-基-嘧啶(化合物 30)的制备



20 2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-吡啶

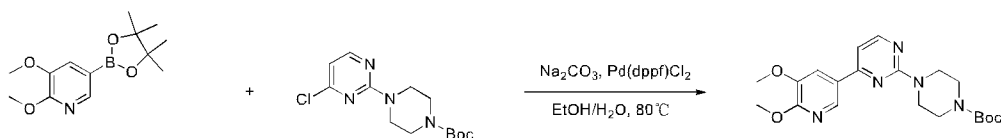


除了用 5-溴-2,3-二甲氧基吡啶替代 7-溴-2,3-二氢-[1,4]二恶英[2,3-b]吡啶外, 2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-吡啶的合成同实施例 28 中的 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基) 2, 3-二氢-[1,4]二恶英[2,3-b]吡啶。收率为 93%。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)。

MS-ESI: 266.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-[4-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

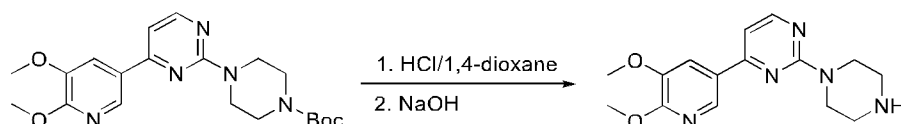


除了用 2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-吡啶替换 7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基) 2,3-二氢-[1,4]二恶英[2,3-b]吡啶外, 4-[4-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成实施与实施例 28 中的 4-(4-(2,3-二氢-[1,4]二氧代[2,3-b]吡啶-7-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯。收率为 54%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.93 – 3.85 (m, 4H), 3.59 – 3.49 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

MS-ESI: 402.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 30



- 10 除了用 4-[4-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 30 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 40%。

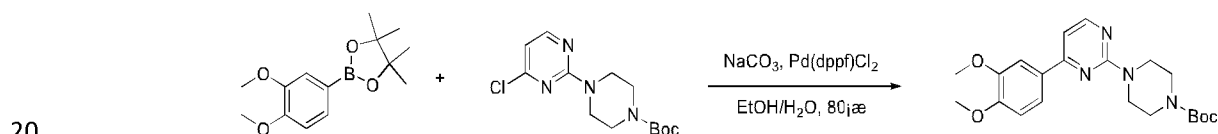
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.50 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.82 – 3.76 (m, 4H), 2.90 – 2.80 (m, 4H)。

- 15 MS-ESI: 302.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 31 4-(3,4-二甲氧基-苯基)-2-哌嗪-1-基-嘧啶(化合物 31)的制备



4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯

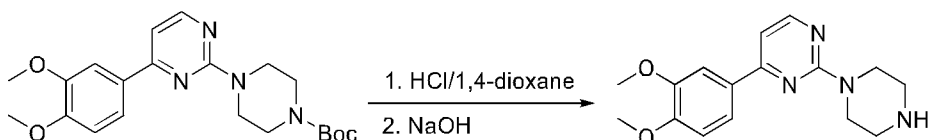


除了用 2-(3,4-二甲氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷替代 2,3-二甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-[1,3,2]二氧硼烷-2-基)-吡啶外, 4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成实施同实施例 30 的 4-[4-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯。收率为 60%。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 – 3.86 (m, 4H), 3.57 – 3.50 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

MS-ESI: 401.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 31

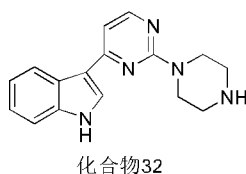


除了用 4-[4-(3,4-二甲氧基-苯基)-嘧啶-2-基]-哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 31 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 51%。

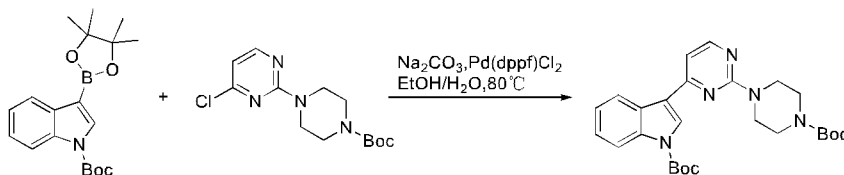
^1H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 8.36 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.79 – 3.72 (m, 4H), 2.83 – 2.76 (m, 4H)。

MS-ESI: 301.5 [M+H]⁺。

实施例 32 3-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚(化合物 32)的制备



10 3-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

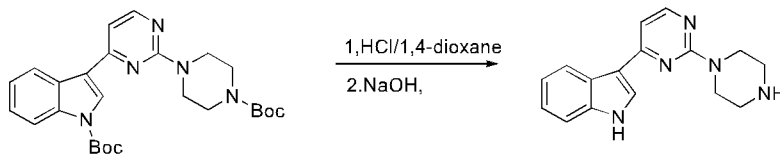


除了用 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊烷-2-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中喹啉-3-硼酸外, 化合物 3-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 69%。

^1H NMR (400 MHz, *CDCl*₃): δ 8.40 – 8.36 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 7.39–7.5 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.93 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 1.71 (s, 9H), 1.51 (s, 9H)。

MS-ESI: 480.6[M+H]⁺。

3-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯

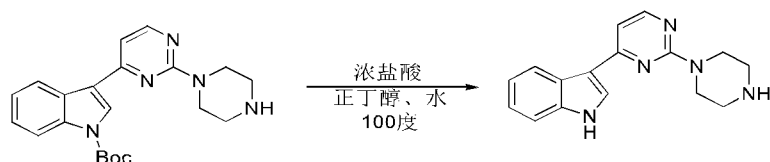


将化合物 3-(2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-羧酸叔丁酯 (284 mg, 0.59 mmol) 溶于 DCM (8 mL) 中, 加入 HCl/1,4-二氧六环 (4 M, 5 mL), 室温反应 30 min, TLC 检测反应完全。减压蒸去溶剂, 残留物中加入水 (5 mL), 用 NaOH (3 M) 调节 pH 至 14。减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析法分离。得目标产物 210 mg, 收率为 93%。

^1H NMR (400 MHz, *CDCl*₃): δ 8.39 – 8.36 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39–7.34 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.98 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H), 3.05 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.71 (s, 9H)。

MS-ESI: 380.5[M+H]⁺。

化合物 32

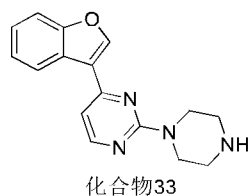


将化合物 3-(2-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)羧酸叔丁酯 (210mg, 0.551 mmol) 溶于正丁醇 (2.1mL) 和水 (1.2mL) 的混合体系中, 加入浓盐酸 (0.23mL), 加热反应过夜, TLC 检测反应完全。减压蒸去溶剂。残留物中加入水 (5mL), 用 NaOH (3 M) 调节 pH 至 14。减压蒸去旋干溶剂, 残留物用快速柱层析法得到目标产物 124 mg, 收率为 80%。

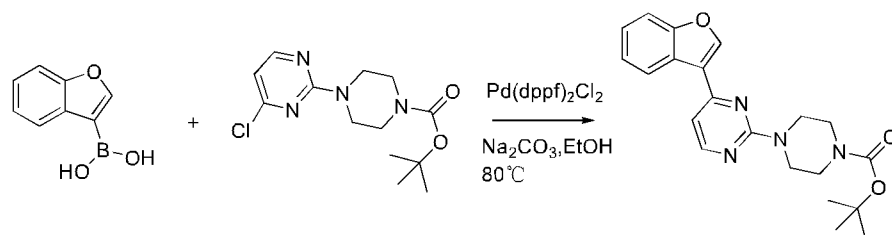
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.44 – 8.38 (m, 1H), 8.29 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.88 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 4H), 3.03-3.00 (m, 4H)。

MS-ESI: 280.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10 实施例 33 4-(4-(苯并呋喃-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(化合物 33)的制备



4-(4-(4-(苯并呋喃-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羧酸叔丁酯

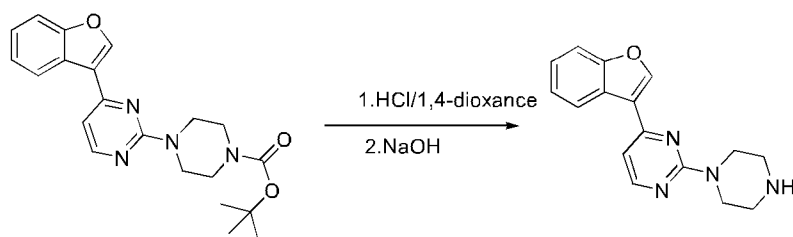


除了用苯并呋喃-3-基硼酸替代喹啉-3-基硼酸, 以及用 4-(4-(2-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)pyrimidin-2-yl)chloride 替代 2,4-二氯嘧啶外, 4-(4-(4-(苯并呋喃-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉-1-基)羧酸叔丁酯。收率为 84%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.23 (q, $J = 4.3, 3.4$ Hz, 2H), 7.67 – 7.50 (m, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.01 – 3.85 (m, 4H), 3.57 (dd, $J = 6.5, 4.0$ Hz, 4H), 1.50 (s, 9H)。

MS-ESI: 381.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 33



除了用 4-(4-(4-(苯并呋喃-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-基)羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉-1-基)羧酸叔丁酯外, 化合物 33 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 86%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 1H), 7.43

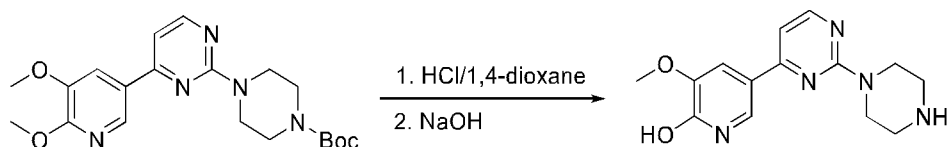
– 7.31 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 4H), 3.01 (dd, $J = 6.0, 4.2$ Hz, 4H)。

MS-ESI: 281.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 34 3-甲氧基-5-(2-哌嗪-1-基-嘧啶-4-基)-吡啶-2-醇(化合物 34)的制备



化合物 34

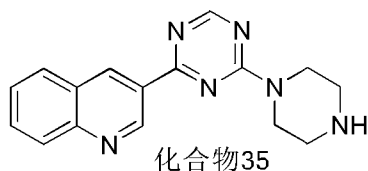


除了将盐酸脱 Boc 的反应时间延长至过夜，化合物 34 的合成实施同实施例 30 的 4-(5,6-二甲氧基-吡啶-3-基)-2-哌嗪-1-基-嘧啶。产率为 50%。

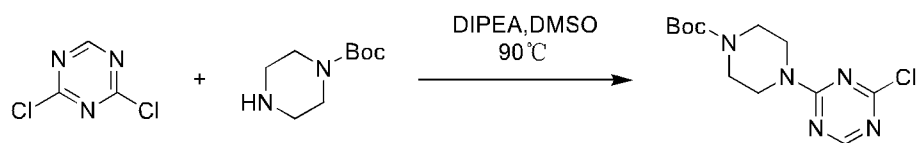
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.31 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76 – 3.64 (m, 4H), 2.83 – 2.68 (m, 4H)。

MS-ESI: 288.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 35 3-(4-(哌嗪-1-基)-1,3,5-三嗪-2-基)喹啉(化合物 35)的制备



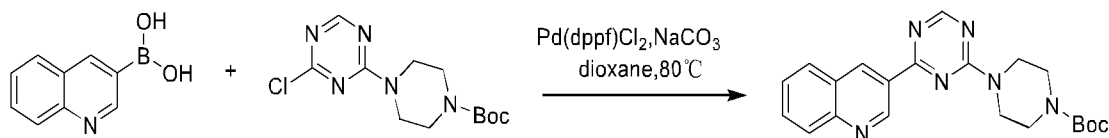
4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用 2,4-二氯-1,3,5-三嗪替代实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉，以及用哌嗪-1-羧酸叔丁酯代替哌啶-4-基甲胺外，4-(4-(4-氯-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 46%。

MS-ESI: 300.3 $[M+H]^+$ 。

4-(4-(喹啉-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



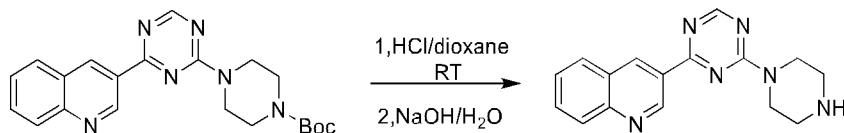
除了用 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯代替实施例 1 中喹啉-3-硼酸外，化合物 4-(4-(喹啉-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施列 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。

收率为 42%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.92 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.07 (d, $J = 44.0$ Hz, 4H), 3.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 1.58 (s, 9H)。

5 MS-ESI: 393.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 35

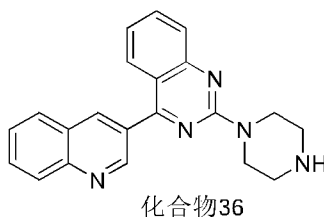


除了用 4-(4-(喹啉-3-基)-1,3,5-三嗪-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 35 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 72%。

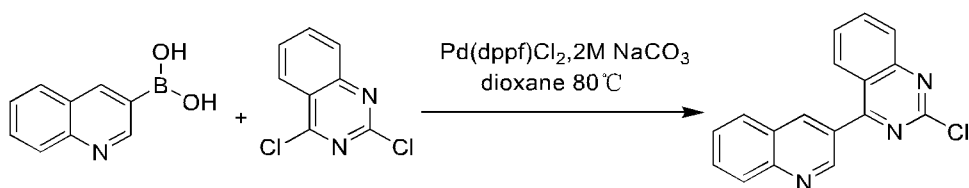
10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 28.0$ Hz, 4H), 2.81 (d, $J = 16.0$ Hz, 4H), 1.23 (s, 1H)。

MS-ESI: 293.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

15 实施例 36 2-(哌嗪-1-基)-4-(喹啉-3-基)喹唑啉 (化合物 36) 的制备



2-氯-4-(喹啉-3-基)喹唑啉

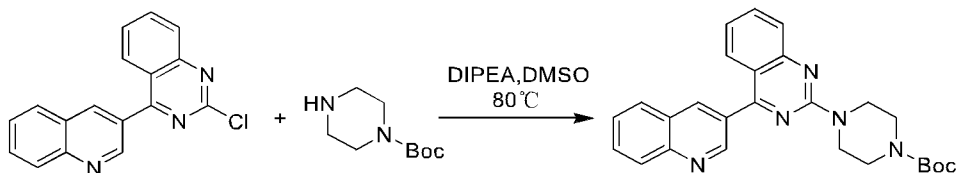


除了用 2,4-二氯喹唑啉替代实施例 (4-1) 中 2,4-二氯嘧啶, 以及用 1,4 二氧六环替代乙腈外, 2-氯-4-(喹啉-3-基)喹唑啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 73%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.19 – 8.10 (m, 2H), 8.05 – 7.97 (m, 2H), 7.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H)。

MS-ESI: 292.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(4-(喹啉-3-基)喹唑啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

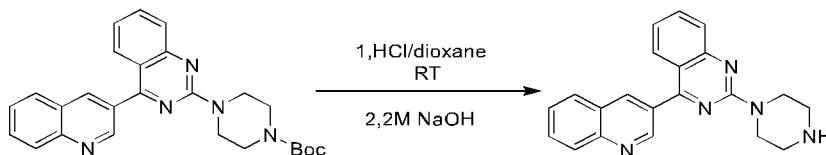


除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺外, 4-(4-(喹啉-3-基)喹啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)哌啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 84%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 2H), 7.73 – 7.62 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 4H), 3.64 – 3.52 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

MS-ESI: 442.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 36

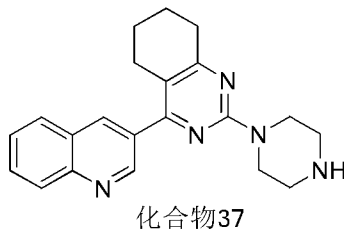


除了用化合物 4-(4-(喹啉-3-基)喹啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)哌啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺外, 化合物 36 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 82%。

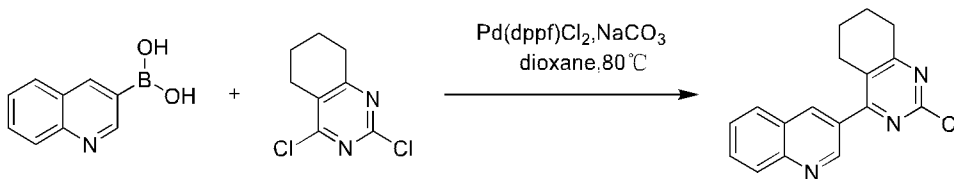
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.20 – 8.13 (m, 2H), 7.95 – 7.85 (m, 2H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 4H), 2.92 – 2.81 (m, 4H)。

MS-ESI: 342.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 37 2-(哌嗪-1-基)-4-(喹啉-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉 (化合物 37) 的制备



2-氯-4-(喹啉-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉

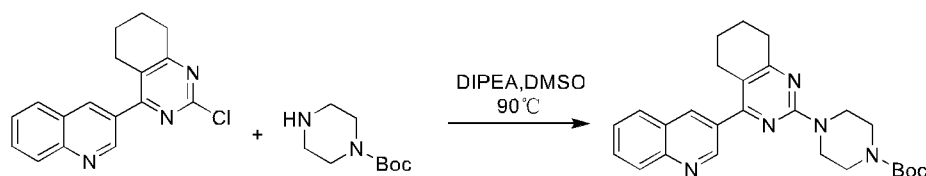


除了用 2,4-二氯-5,6,7,8-四氢喹啉替代 2,4-二氯哌啶外, 2-氯-4-(喹啉-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯哌啶-4-基)喹啉。收率为 92%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ :9.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.82-1.69 (m, 2H)。

MS-ESI: 296.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(4-(喹啉-3-基)-5,6,7,8-四氢喹啉-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



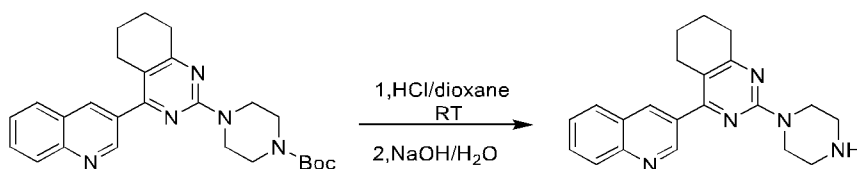
除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺, 以及用 2-氯-4-(喹啉-3-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉代替实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基) 喹啉外, 4-(4-(喹啉-3-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌啶-4-基) 甲胺。收率为 78%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.14 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 4H), 3.57-3.42 (m, 4H), 2.81 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

MS-ESI: 446.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 37

10



除了用 4-(4-(喹啉-3-基)-5,6,7,8-四氢喹唑啉-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 37 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 73%。

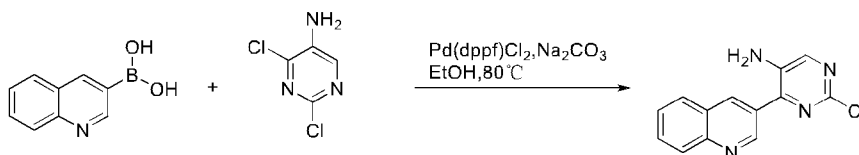
- 15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.07 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.71-3.63 (m, 4H), 2.80-2.69 (m, 6H), 2.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.23 (s, 1H)。

MS-ESI: 346.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 38 3-(5-氨基-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 38) 的制备



- 20 3-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-4-基) 喹啉

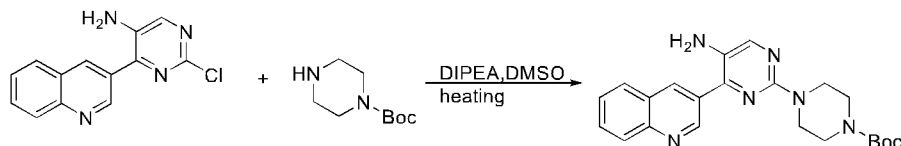


除了用 2,4-二氯-5-氨基嘧啶替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶外, 3-(2-氯-5-氨基嘧啶-4-基) 喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基) 喹啉。收率为 86%。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.19 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.90 - 7.80 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H)。

MS-ESI: 257.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(5-氨基基-6-(喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯



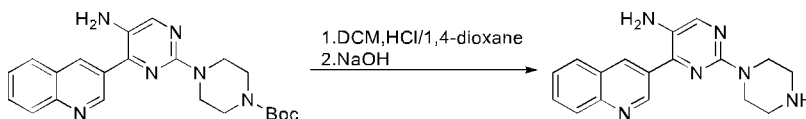
除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代哌啶-4-基甲胺，以及用 3-(2-氯-5-氨基基嘧啶-4-基)喹啉代替 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外，4-(5-氨基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 42%。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 4H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 1.45 (s, 9H)。

MS-ESI: 407.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 38

10

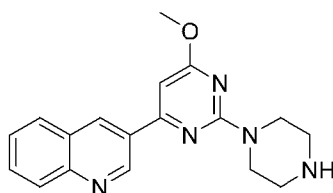


除了用 4-(5-氨基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外，化合物 38 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率 63%。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.32 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.82 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H)。

MS-ESI: 307.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

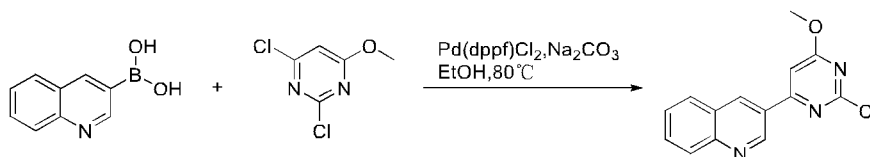
实施例 39 3-(6-甲氧基-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 39) 的制备



化合物 39

20

3-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-4-基)喹啉

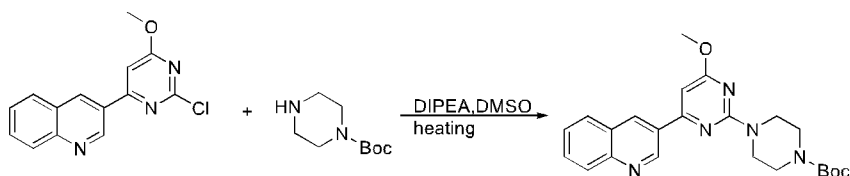


除了用 2,4-二氯-6-甲氧基嘧啶替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶外，3-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 57%。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.81 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.10 (s, 3H)。

MS-ESI: 272.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(4-甲氧基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

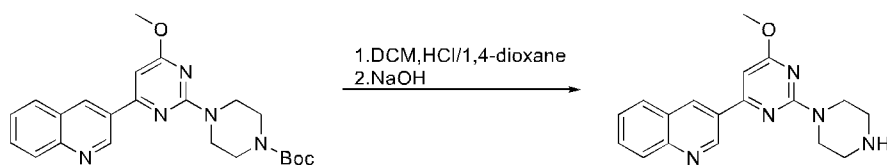


除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌嗪-4-基甲胺, 以及用 3-(2-氯-6-甲氧基嘧啶-4-基) 喹啉代替实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基) 喹啉外, 4-(4-甲氧基-6-(喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-4-基) 甲胺。收率 55%。

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 1H), 7.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91 - 3.81 (m, 4H), 3.54 - 3.43 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

MS-ESI: 422.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 39



10

除了用 4-(4-甲氧基-6-(喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 39 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 60%。

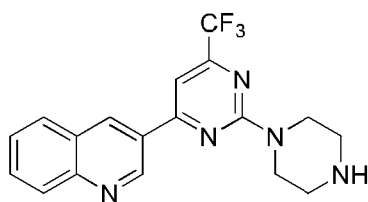
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.82 (t, $J =$

15

5.0 Hz, 4H), 2.81 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H)。

MS-ESI: 322.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

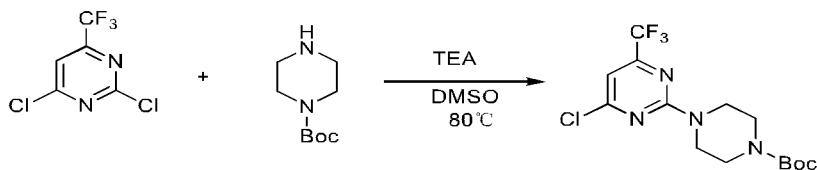
实施例 40 3-(2-(哌嗪-1-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 40) 的制备



化合物 40

20

4-(4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

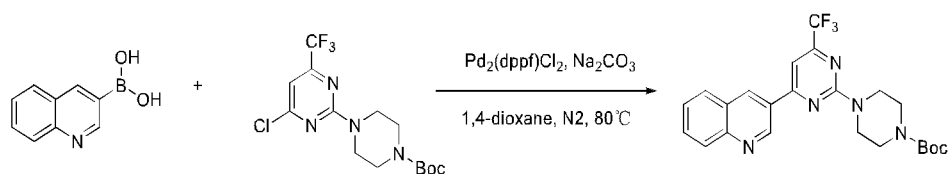


除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌嗪-4-基甲胺, 以及用 2,4-二氯-6-(三氟甲基)嘧啶代替 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 4-(4-氯-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-4-基)甲胺。收率 40%。

25

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.79 (s, 1H), 3.86 - 3.83 (m, 4H), 3.52 - 3.50 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

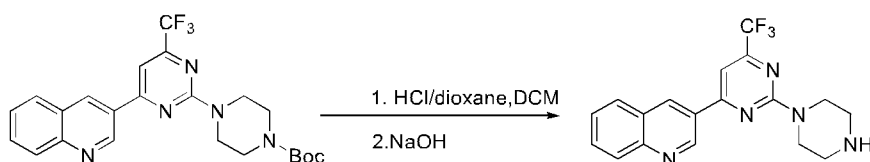
4-(4-(喹啉-3-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用 4-(4-(喹啉-3-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代 2,4-二氯嘧啶, 以及用 1,4-二氧六环替代乙醇外, 4-(4-(喹啉-3-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 85%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.79 (m, d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.96-7.95 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.00-3.99 (m, 4H), 3.60-3.57 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

化合物 40

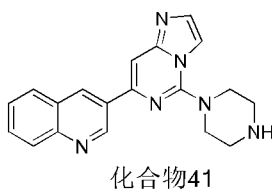


除了用 4-(4-(喹啉-3-基)-6-(三氟甲基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 40 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 83%。

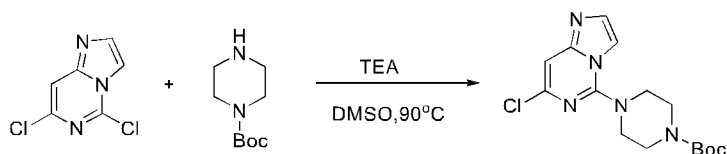
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.67 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.25 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 4H), 2.85-2.83 (m, 4H)。

MS-ESI: 360.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 41 3-(5-(哌嗪-1-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-7-基)喹啉 (化合物 41) 的制备



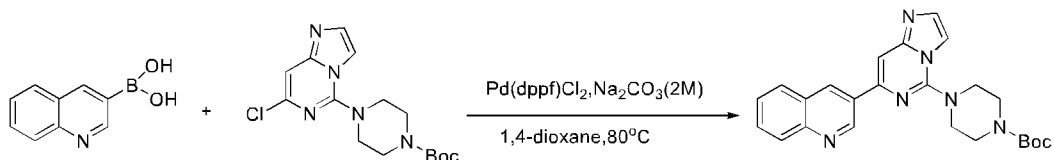
4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用 5,7-二氯咪唑并[1,2-c]嘧啶代替实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉, 用哌嗪-1-羧酸叔丁酯代替哌嗪-4-基甲胺, 以及用 TEA 代替 DIPEA 外, 4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-4-基)甲胺。收率为 90%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

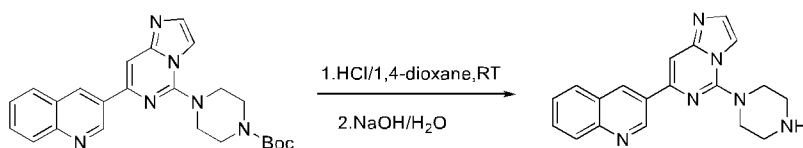
3-(7-(喹啉-3-基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用 4-(7-氯咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯代替 2,4-二氯嘧啶, 以及用 1, 4-二氧六环代替乙醇外, 4-(7-(喹啉-3-基)咪唑并[1, 2-c]嘧啶-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 31%。

- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.59 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.62 – 3.55 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)。

化合物 41



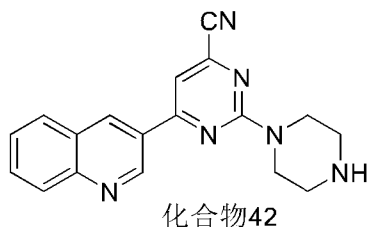
- 10 除了用 4-(7-(喹啉-3-基)咪唑并[1, 2-c]嘧啶-5-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 41 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 53%。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.12 – 8.04 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 3.60 – 3.54 (m, 4H), 3.12 – 3.06 (m, 4H)。

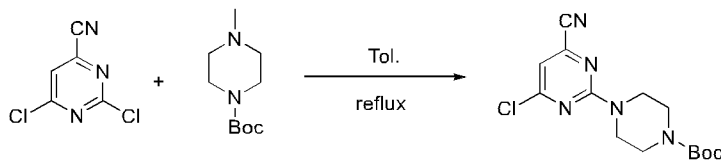
MS-ESI: 331.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

15

实施例 42 3-(6-氰基-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 42) 的制备



4-(4-氯-6-氰基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

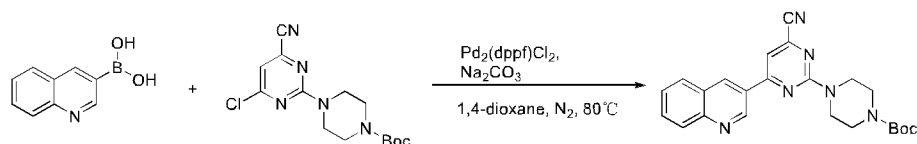


- 20 将化合物 2,6-二氯嘧啶-4-腈 (125 mg, 0.72 mmol)、4-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (144 mg, 0.72 mmol) 溶于甲苯 (5 mL) 中, 回流反应 1.5 h, TLC 检测反应完全。减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离。得目标产物 156mg, 收率为 67%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6.79 (s, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 4H), 3.58 - 3.43 (m, 4H), 1.49 (s, 9H)。

MS-ESI: 224.3 $[\text{M}-100]^+$ 。

- 25 4-(4-氰基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

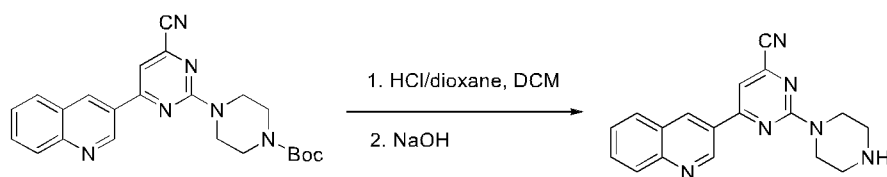


除了用 4-(4-氯-6-氰基嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶外, 4-(4-氰基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 94%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.53 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.03 - 3.91 (m, 4H), 3.65 - 3.51 (m, 4H), 1.51 (s, 9H)。

MS-ESI: 417.5[M+H] $^+$ 。

化合物 42

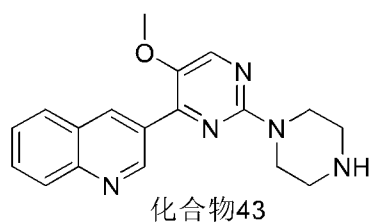


除了用 4-(4-氰基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 42 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 60%。

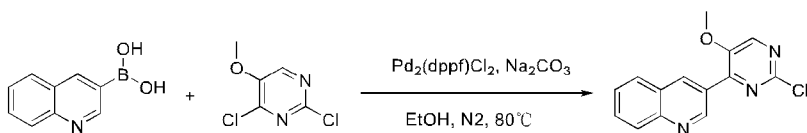
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 4H), 2.88 - 2.76 (m, 4H)。

MS-ESI: 317.4[M+H] $^+$ 。

实施例 43 3-(5-甲氧基-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 43) 的制备



3-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)喹啉

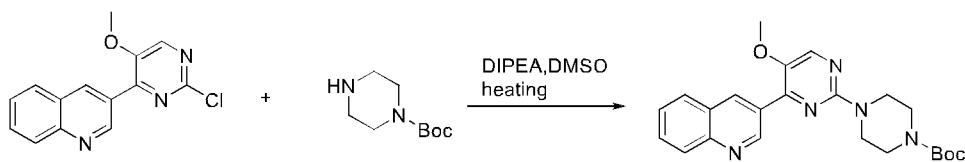


除了用 2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶外, 3-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 76%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.62 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.95 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 4.07 (s, 3H)。

MS-ESI: 272.3[M+H] $^+$ 。

4-(5-甲氧基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

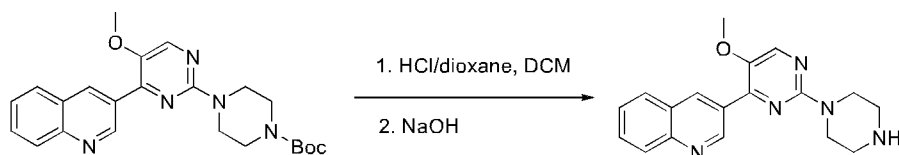


除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺, 3-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)喹啉代替实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 4-(5-甲氧基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的(1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 68%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.58-3.51 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

MS-ESI: 422.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10 化合物 43

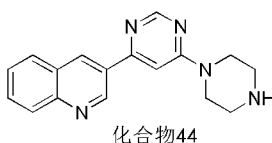


除了用 4-(5-甲氧基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 43 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 79%。

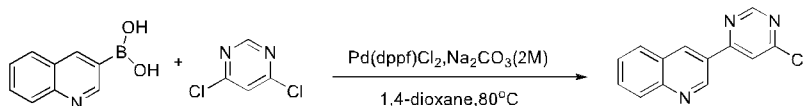
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 4H), 2.85 - 2.75 (m, 4H)。

MS-ESI: 322.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 44 3-(6-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 44) 的制备



3-(6-氯嘧啶-4-基)喹啉

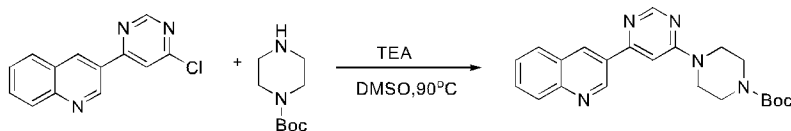


除了用 4, 6-二氯嘧啶替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶外, 3-(6-氯嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率 60%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.68 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.27 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 20.0, 8.0$ Hz, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H)。

MS-ESI: 242.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(6-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



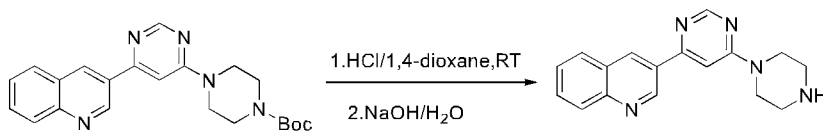
除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌嗪-4-基甲胺, 用 3-(6-氯嘧啶-4-基)喹啉代替实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉, 以及用 TEA 替代 DIPEA 外, 4-(6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-4-基)甲胺。收率为 95%。

5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.84 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 3.82 – 3.75 (m, 4H), 3.50 – 3.44 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

MS-ESI: 392.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 44

10

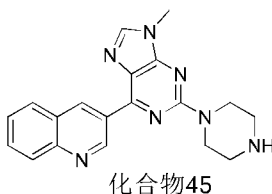


除了用 4-(6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 44 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 85%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.11 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.87 – 7.78 (m, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 4H), 2.84 – 2.76 (m, 4H)。

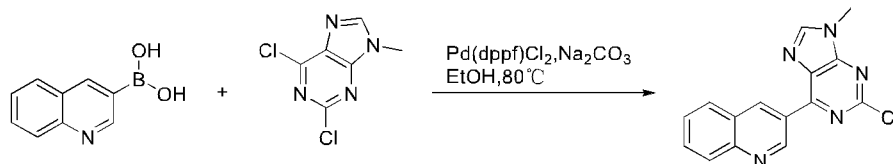
15 MS-ESI: 292.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 45 3-(9-甲基-2-(哌嗪-1-基)-9H-嘌呤-6-基)喹啉 (化合物 45) 的制备



3-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)喹啉

20

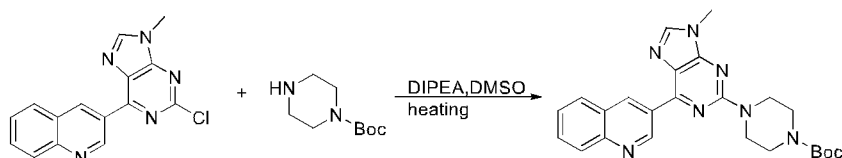


除了用 2,6-二氯-9-甲基-9H-嘌呤替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶外, 3-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 6-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 58%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.11 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 9.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H)。

25 MS-ESI: 296.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(9-甲基-6-(喹啉-3-基)-9H-嘌呤-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

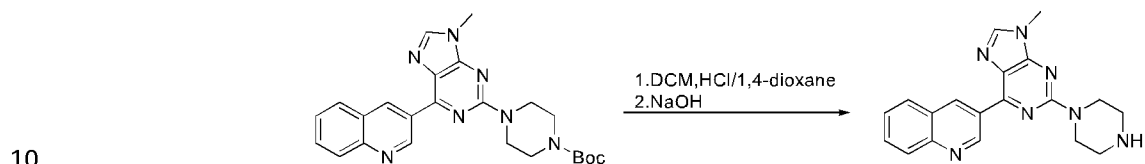


除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺, 3-(2-氯-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)喹啉代替实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 4-(9-甲基-6-(喹啉-3-基)-9H-嘌呤-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 84%。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 9.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.55 - 3.47 (m, 4H)。

MS-ESI: 446.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 45



除了用 4-(9-甲基-6-(喹啉-3-基)-9H-嘌呤-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 45 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 92%。

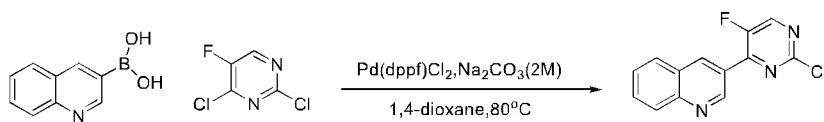
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.86 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H)。

MS-ESI: 346.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 46 3-(5-氟-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 46) 的制备



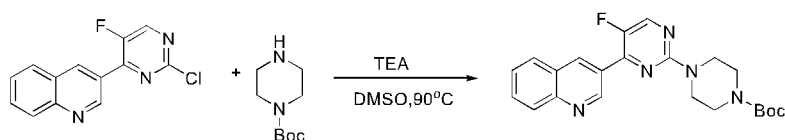
20 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)喹啉



除了用 2, 4-二氯-5-氟嘧啶替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶外, 3-(6-氯嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率 84%。

MS-ESI: 260.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

25 4-(5-氟-4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



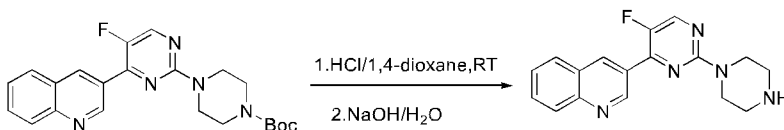
除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌啶-4-基甲胺, 用 3-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)喹啉代替实施例 1

中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉, 以及用 TEA 替代 DIPEA 外 4-(5-氟-4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-4-基)甲胺。收率为 95%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 – 7.85 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 4H), 3.49 – 3.44 (m, 4H), 1.43 (s, 9H)。

MS-ESI: 410.5[M+H] $^+$ 。

化合物 46

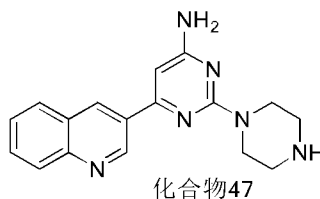


除了用 4-(5-氟-4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 46 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 75%。

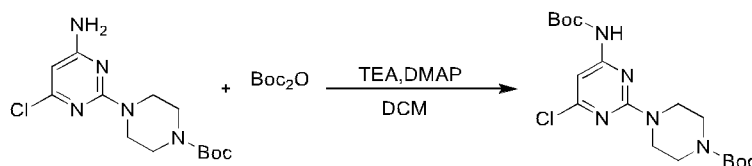
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.46 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 3.77 – 3.70 (m, 4H), 2.84 – 2.76 (m, 4H)。

MS-ESI: 310.4[M+H] $^+$ 。

15 实施例 47 2-(哌嗪-1-基)-6-(喹啉-3-基)嘧啶-4-胺 (化合物 47) 的制备



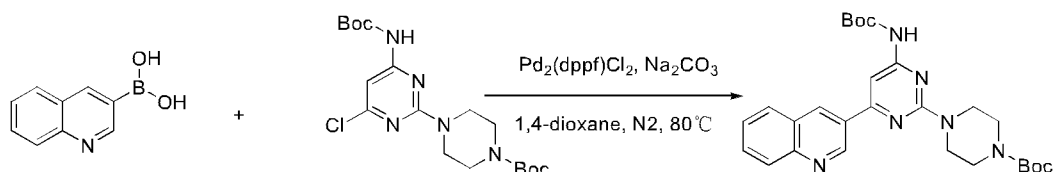
4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-6-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



将化合物 4-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯 (395mg, 1.26mmol) 溶于二氯甲烷 (5mL) 中, 再加入三乙胺 (254mg, 2.52mmol)。在冰浴下缓慢滴加二碳酸二叔丁酯 (412mg, 1.89mmol), 滴加完毕后逐渐升温至室温反应。反应 1h 后, TLC 监测反应基本未反应, 加入 DMAP (40mg, 0.33mmol), 室温继续反应。TLC 监测反应基本完全。减压蒸去溶剂, 残留物用快速柱层析分离。得目标产物 487mg, 收率为 93%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.89 (s, 1H), 3.76-3.73 (m, 4H), 3.47-3.44 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

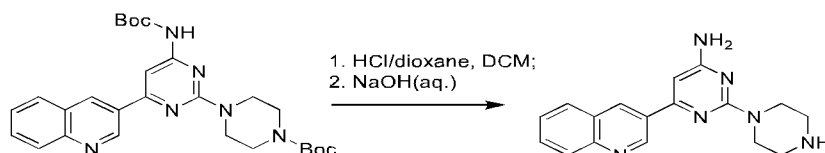
4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用 4-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)-6-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶, 用 1,4-二氧六环替代乙醇外, 4-(4-(叔丁氧基羰基)氨基)-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 92%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.62-9.57 (m, 1H), 8.77-8.75 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 4H), 3.54-3.51 (m, 4H), 1.58 (s, 9H), 1.50 (s, 9H)。

化合物 47

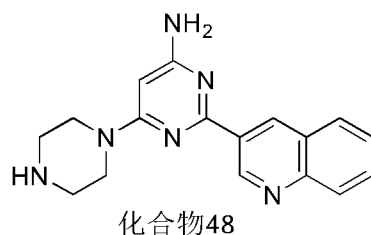


- 10 除了用 4-(4-(叔丁氧基羰基)氨基)-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 47 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 43%。

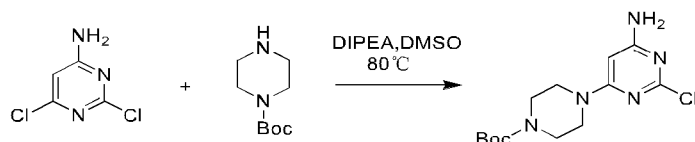
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.42 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.86 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.78-3.75 (m, 4H), 2.82-2.80 (m, 4H)。

MS-ESI: 307.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 48 6-(哌嗪-1-基)-2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-胺 (化合物 48) 的制备



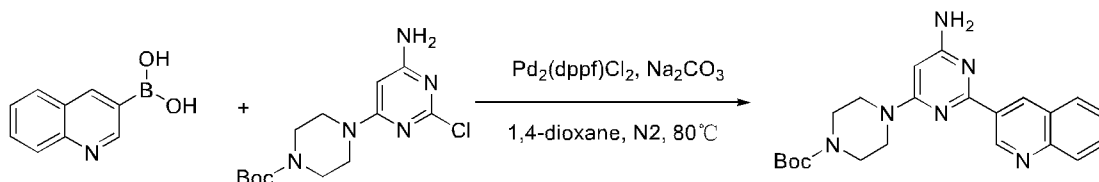
- 20 4-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯和 4-(6-氨基-2-氯嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌嗪-4-基甲胺, 用 2,6-二氯嘧啶-4-胺代替实施例 1 中 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉, 4-(6-氨基-2-氯嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的(1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-4-基)甲胺。收率为 13%。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.41 (s, 1H), 3.56-3.48 (m, 8H), 1.48 (s, 9H)。

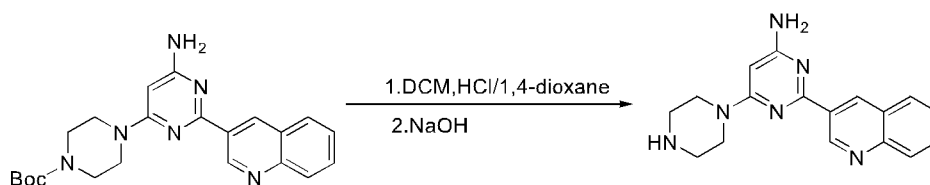
4-(6-氨基-2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用 4-(6-氨基-2-氯嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶, 以及用 1,4-二氧六环替代乙醇外, 4-(6-氨基-2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 46%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.72-3.69 (m, 4H), 3.59-3.56 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

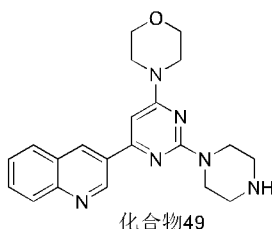
化合物 48



- 10 除了用 4-(6-氨基-2-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 48 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 53%。

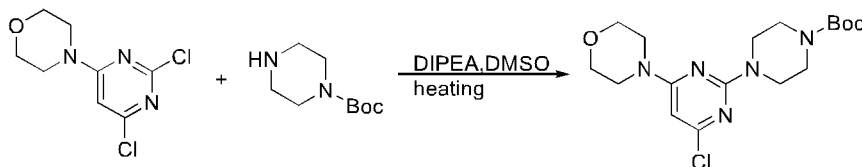
MS-ESI: 307.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 49 4-(2-(哌嗪-1-基)-6-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)吗啉 (化合物 49) 的制备



15

4-(4-氯-6-吗啉嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



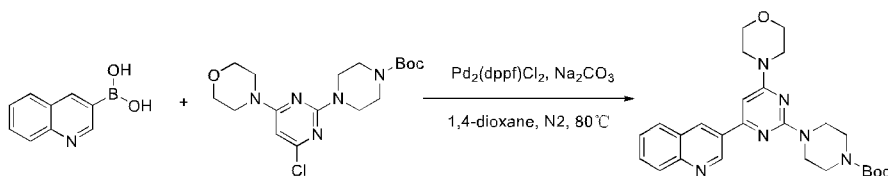
除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代哌啶-4-基甲胺, 以及用 4-(2,6-二氯嘧啶-4-基)吗啉替代 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 4-(4-氯-6-吗啉嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 89%。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (s, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 8H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 4H)。

MS-ESI: 384.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(4-吗啉-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

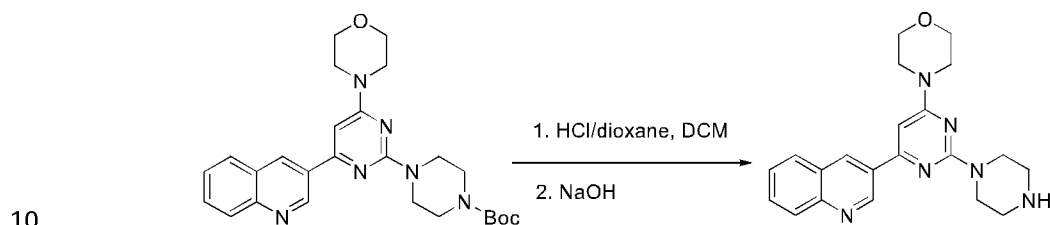


除了用 4-(4-氯-6-吗啉嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶, 以及用 1,4-二氧六环替代乙醇外, 4-(4-吗啉-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 74%。

¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ 9.47 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.86 - 3.80 (m, 4H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 3.57 - 3.51 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)。

MS-ESI: 477.5[M+H]⁺。

化合物 49

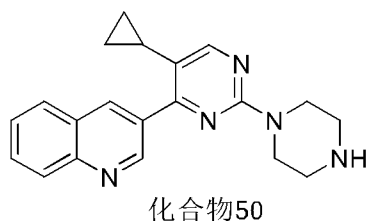


除了用 4-(4-吗啉-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 49 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 81%。

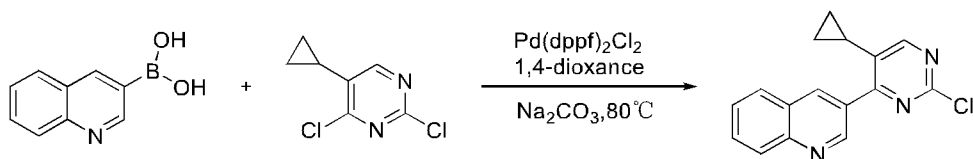
¹H NMR (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ 9.58 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.03 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (t, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 4H), 3.71-3.63 (m, 8H), 2.84 - 2.78 (m, 4H)。

MS-ESI: 377.5[M+H]⁺。

实施例 50 3-(5-环丙基-2-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 50) 的制备



3-(2-氯-5-环丙基嘧啶-4-基)喹啉



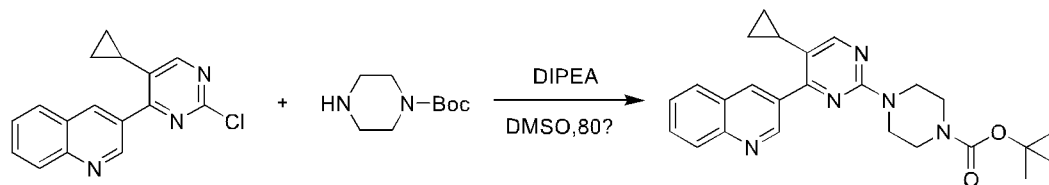
除了用 2,4-二氯-5-环丙基嘧啶替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶, 以及用 1,4-二氧六环替代乙醇, 3-(2-氯-5-环丙基嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 67%。

¹H NMR (400 MHz, *CDCl*₃) δ 9.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.18 (d, *J* =

8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 2.05 (tt, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.15 – 1.08 (m, 2H), 0.80 (q, $J = 5.2$ Hz, 2H)。

MS-ESI: 282.4 $[M+H]^+$ 。

4- (5-环丙基-4- (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯



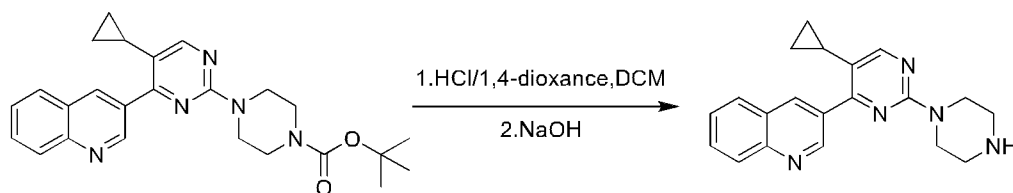
5

除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 1 中哌嗪-4-基甲胺, 3- (2-氯-5-环丙基嘧啶-4-基) 喹啉代替实施例 1 中 3- (2-氯嘧啶-4-基) 喹啉外, 4- (5-环丙基-4- (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1- (4- (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-4-基) 甲胺。收率为 79%。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 20.7, 13.5$ Hz, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 4H), 3.58 – 3.46 (m, 4H), 1.93 (dq, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 1H), 1.49 (s, 10H), 0.90 (s, 2H), 0.57 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H)。

10

化合物 50



15

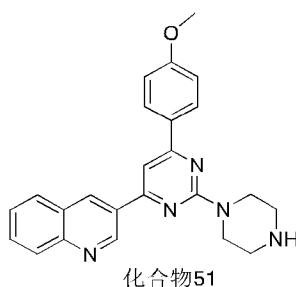
除了用 4- (5-环丙基-4- (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4- (4- (喹啉-3-基) 嘧啶-2-基) 哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 50 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 81%。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.13 – 8.01 (m, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 4H), 2.84 – 2.70 (m, 4H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 0.87 – 0.71 (m, 3H), 0.53 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H)。

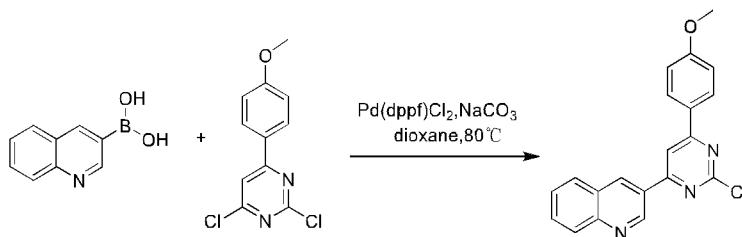
20

MS-ESI: 331.4 $[M+H]^+$ 。

实施例 51 3- (6- (4-甲氧基苯基) -2- (哌嗪-1-基) 嘧啶-4-基) 喹啉 (化合物 51) 的制备



3- (2-氯-6- (4-甲氧基苯基) 嘧啶-4-基) 喹啉

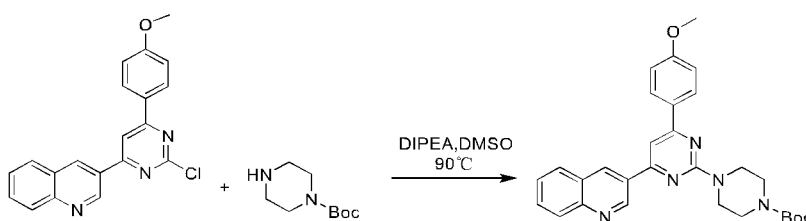


除了用 2,4-二氯-6-(4-甲氧基苯基)嘧啶替代实施例 1 中 2,4-二氯嘧啶外, 3-(2-氯-6-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 88%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.99 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.26-8.13 (m, 3H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H)。

MS-ESI: 348.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

4-(4-(4-甲氧基苯基)-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

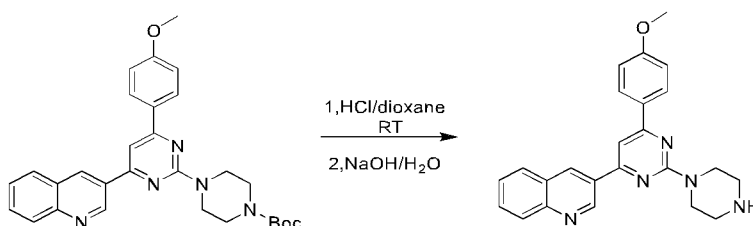


除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代哌啶-4-基甲胺, 以及用 3-(2-氯-6-(4-甲氧基苯基)嘧啶-4-基)喹啉代替 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉外, 4-(4-(4-甲氧基苯基)-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 70%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.61 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.19-8.13 (m, 3H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.15-3.99 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)。

MS-ESI: 498.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

化合物 51



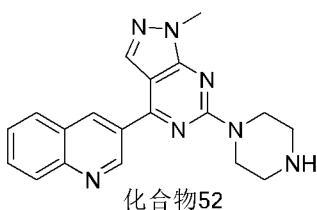
除了用 4-(4-(4-甲氧基苯基)-6-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 51 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 74%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 9.23 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.13 (dd, $J = 19.3, 8.1$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.96-3.87 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 4H), 1.23 (s, 1H)。

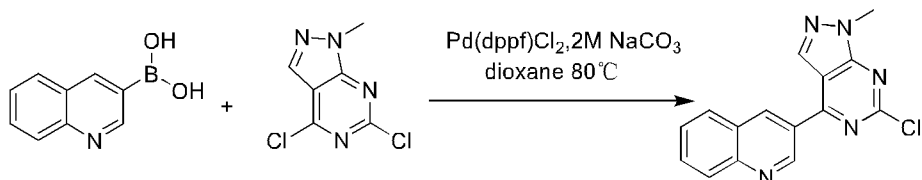
MS-ESI: 398.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 52 3-(1-甲基-6-(哌嗪-1-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 52) 的

制备



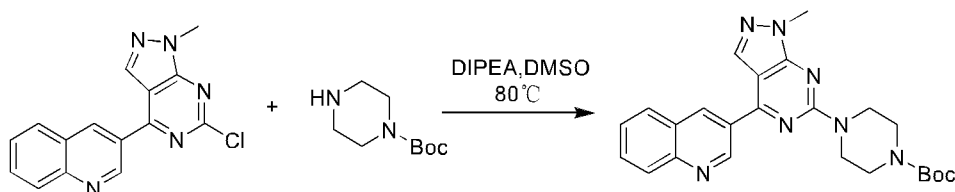
3-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)喹啉



5 除了用 4,6-二氯-1-甲基-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶替代 2,4-二氯嘧啶, 以及用 1,4-二氧六环替代乙腈外, 3-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。未作纯化直接进行下步反应。

MS-ESI: 296.2 [M+H]⁺。

4-(1-甲基-4-(喹啉-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯

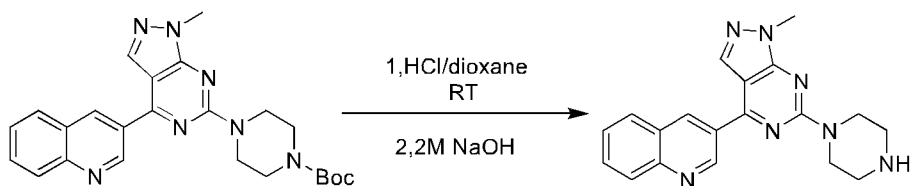


10

除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代哌啶-4-基甲胺外, 3-(6-氯-1-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 91%。

MS-ESI: 296.2 [M+H]⁺。

化合物 52



15

除了用化合物 4-(1-甲基-4-(喹啉-3-基)-1H-吡唑[3,4-d]嘧啶-6-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 52 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 82%。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 3.93 – 23.89 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.90 – 2.79 (m, 4H)。

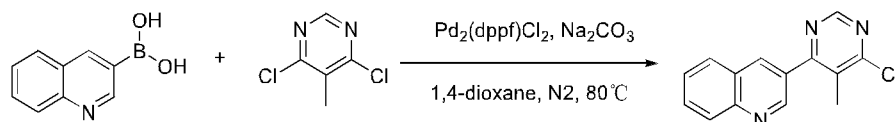
MS-ESI: 346.4 [M+H]⁺。

实施例 53 3-(5-甲基-6-(哌嗪-1-基)嘧啶-4-基)喹啉 (化合物 53) 的制备

62



3-(6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)喹啉

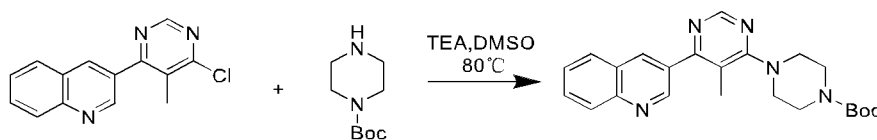


除了用 4,6-二氯-5-甲基嘧啶替代 2,4-二氯嘧啶外, 3-(6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)喹啉的合成同实施例 1 中的 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉。收率为 49%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.12 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 8.19 (dd, $J = 16.0, 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)。

MS-ESI: 256.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

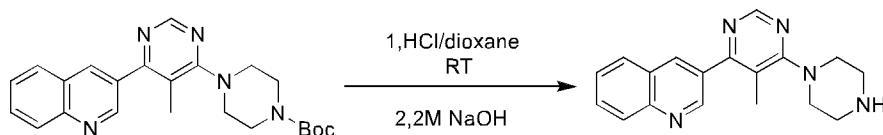
4-(5-甲基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯



除了用哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代哌啶-4-基甲胺, 用 3-(6-氯-5-甲基嘧啶-4-基)喹啉代替 3-(2-氯嘧啶-4-基)喹啉, 以及用 TEA 替代 DIPEA 外, 4-(5-甲基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯的合成同实施例 1 中的 (1-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌啶-4-基)甲胺。收率为 89%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.15 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.44-8.43 (m, 1H), 8.16 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H), 7.91 (dd, $J = 8.0, 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 4H), 3.48-3.45 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (s, 9H)。

化合物 53



除了用 4-(5-甲基-6-(喹啉-3-基)嘧啶-4-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯替代实施例 18 中 4-(4-(喹啉-3-基)嘧啶-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯外, 化合物 53 的合成同实施例 18 中的化合物 18。收率为 82%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.17 (d, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 8.69-8.66 (m, 2H), 8.09 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.69 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.42-3.35 (m, 4H), 2.85 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 4H), 2.27 (s, 3H)。

MS-ESI: 306.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

实施例 54 CTLA-4 小分子降解剂活性检测(蛋白-蛋白相互作用报告系统检测法, CTLA-4 蛋白表达水平初筛)

将 HEK293 细胞铺于 96 孔板, 24h 后将 LRBA 和 CTLA-4 报告系统共转入 HEK293 细胞, 24h 后再加入终浓度分别为 0.01、0.033、0.10、0.33、1.00、3.33、10.00、33.33、100.00 μ M 的不同化合物。加药 24h 后, 去除细胞培养基并用冷 PBS 清洗细胞, 再用双荧光素酶检测试剂盒检测化合物的活性, 根据检测结果计算 IC₅₀。

- 5 对于活性强的化合物 (IC₅₀ < 200nM) 待用蛋白质免疫印迹方法 (Western Blot) 进一步检测对 CTLA-4 蛋白降解作用。

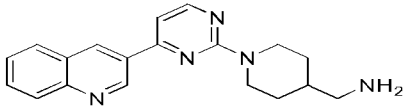
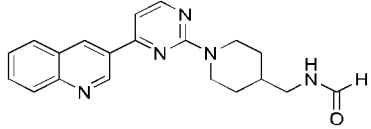
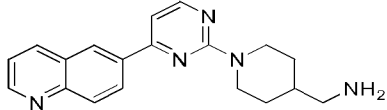
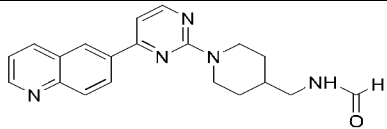
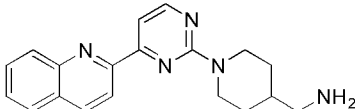
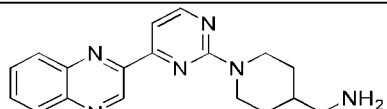
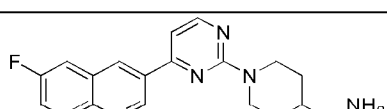
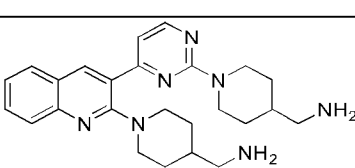
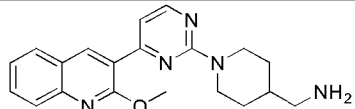
IC₅₀: 抑制 50% 报告系统活性的化合物浓度

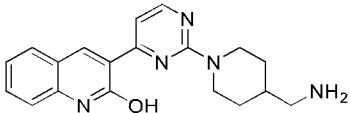
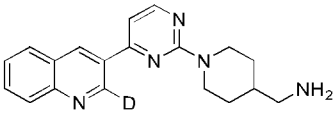
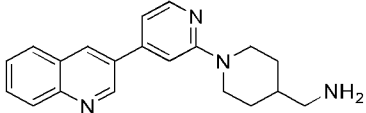
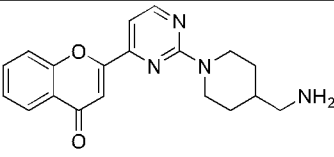
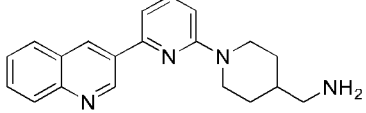
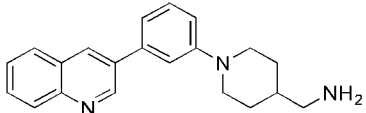
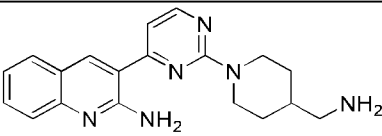
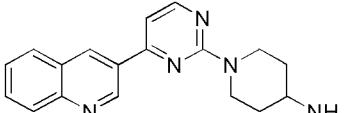
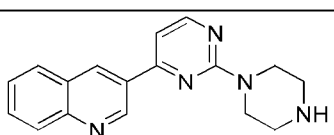
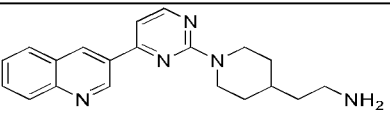
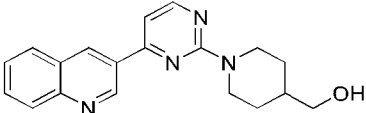
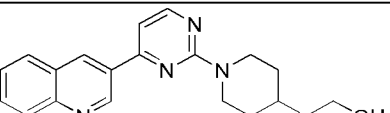
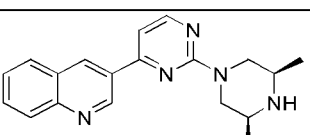
IC₅₀ 大小分成四个层次:

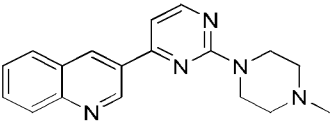
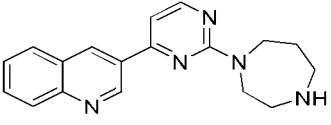
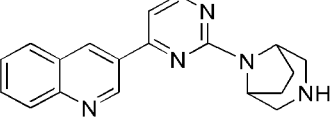
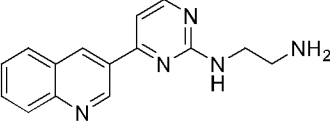
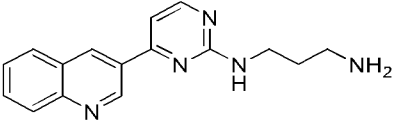
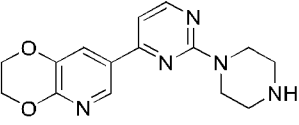
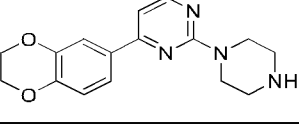
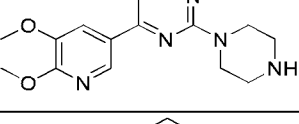
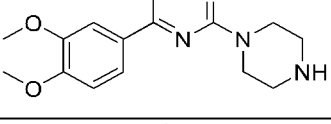
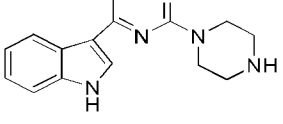
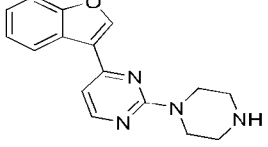
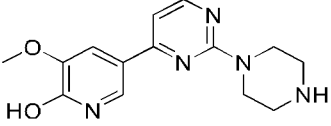
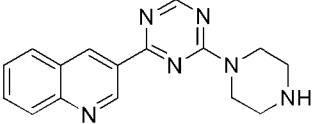
++++, IC₅₀ < 200nM ; +++ , IC₅₀ 为 200-1000nM ; ++, IC₅₀ 为 1000-2000nM ; +, IC₅₀ > 2000nM。

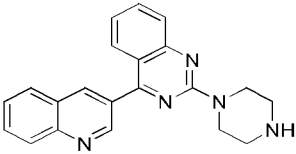
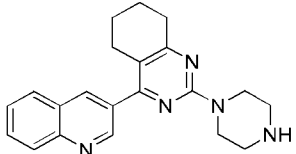
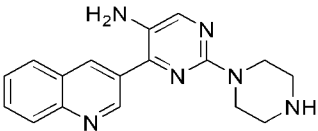
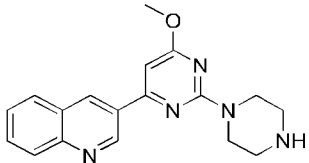
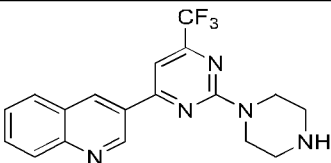
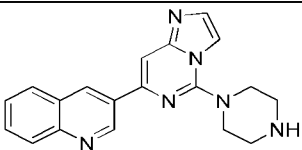
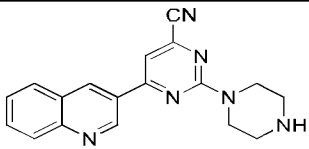
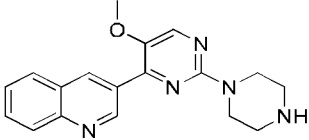
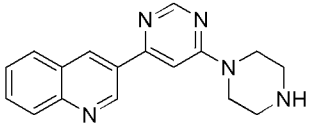
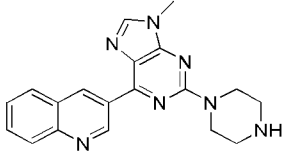
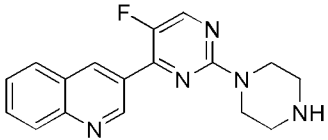
- 10 本发明化合物 IC₅₀, 如下表 1 所示。

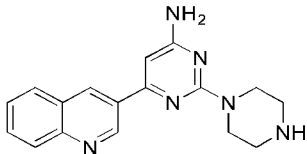
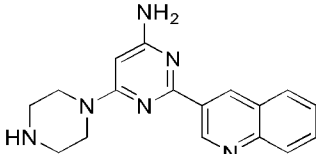
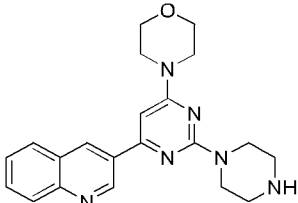
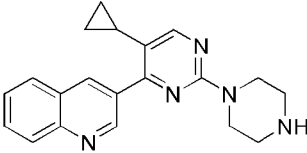
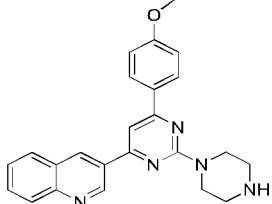
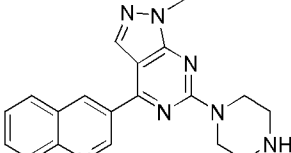
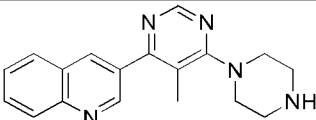
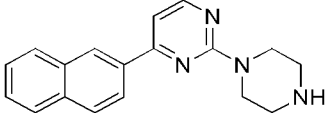
表 1 化合物对 CTLA-4 蛋白表达水平的影响 (蛋白-蛋白相互作用报告系统)

化合物	结构	体外活性
化合物 1		++++
化合物 2		+
化合物 3		+
化合物 4		+
化合物 5		+
化合物 6		+
化合物 7		+++
化合物 8		++
化合物 9		++++

化合物 10		++++
化合物 11		++++
化合物 12		+
化合物 13		+
化合物 14		+
化合物 15		+
化合物 16		+
化合物 17		+++
化合物 18		++++
化合物 19		+++
化合物 20		+
化合物 21		+
化合物 22		+

化合物 23		+
化合物 24		+
化合物 25		+
化合物 26		++++
化合物 27		++
化合物 28		+
化合物 29		+
化合物 30		+
化合物 31		+
化合物 32		+++
化合物 33		+++
化合物 34		+
化合物 35		++++

化合物 36		+++
化合物 37		+++
化合物 38		++++
化合物 39		++++
化合物 40		++++
化合物 41		+++
化合物 42		++++
化合物 43		++++
化合物 44		++++
化合物 45		+++
化合物 46		++++

化合物 47		++++
化合物 48		++
化合物 49		+++
化合物 50		++++
化合物 51		++++
化合物 52		++
化合物 53		++++
对比化合物 1		+

实施例 55 移植瘤模型（MC-38）体内活性研究

1. 细胞培养：小鼠结肠癌 MC-38 细胞体外贴壁培养，培养条件为 RPMI-1640 培养基中加 10% 胎牛血清，100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素，37℃ 5%CO₂ 孵箱培养。一周两到三次常规处理传代。当细胞饱和

5 度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞计数，调整细胞浓度后用于实验接种。

2. 动物：C57BL/6 小鼠，雌性，7 周龄，体重 18-20 克，每组 8 只。

3. 肿瘤接种： 0.02mL (0.2×10⁶ 个) MC-38 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背。接种后第 7 天，测量动物肿瘤体积，然后根据肿瘤体积大小随机化分组并开始给药。
4. 实验指标：实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两到三次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)。
- 5 TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = [1 - (某处理组给药结束时平均瘤体积 - 该处理组开始给药时平均瘤体积) / (溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积 - 溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)] \times 100\%$ 。

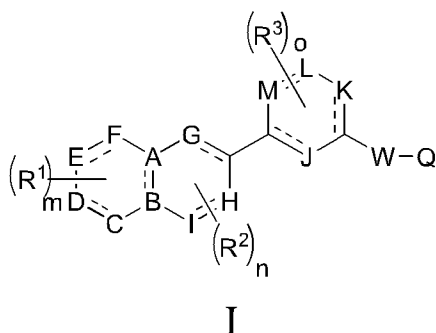
5. 动物实验分组、给药方案及实验结果：

组别	化合物治疗	剂量 (mg/kg)	给药途径	给药频次	TGI(%)
1	溶剂对照	/	口服	一天一次	/
2	化合物 18	30	口服	一天一次	90%
3	化合物 44	30	口服	一天一次	85%

10 应当理解，以上实施例均为示例性的，不用于包含权利要求所包含的所有可能的实施方式。在不脱离本公开的范围的情况下，还可以在以上实施例的基础上做出各种变形和改变。同样的，也可以对以上实施例的各个技术特征进行任意组合，以形成可能没有被明确描述的本发明的另外的实施例。因此，上述实施例仅表达了本发明的几种实施方式，不对发明专利的保护范围进行限制。

权 利 要 求 书

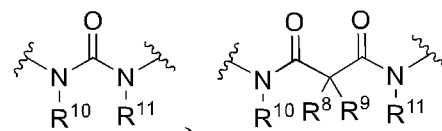
1. 一种具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物：



其中，

- 5 A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L 和 M 各自独立地选自直连键、 CR^6 、 CR^6R^{14} 、N、 NR^7 、O、S 和 $C=O$ ；

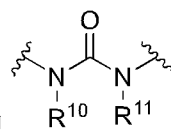
- 每一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{14} 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环杂烷基、卤素、-OH、未取代或取代的烷氧基、未取代或取代的芳基烷基、未取代或取代的芳杂基烷基、未取代或取代的芳基醚基、未取代或取代的芳杂基醚基、-CN、-N(R^4R^5)、-NO₂、-N₃、硼酸基、未取代或取代的硼酸酯基、羧基、酯基、未取代或取代的胺基甲酰基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基、未取代或取代的硫醚基、未取代或
- 10 取代的亚砷基、未取代或取代的砷基、未取代或取代的磺酰胺基、



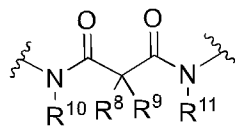
- 未取代或取代的膦酸酯基，其中 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自氢、氘、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基，且 R^4 和 R^5 、 R^8 和 R^9 可与相邻的氮原子或碳原子连接成环；
- 15 或相邻的两个 R^1 和/或相邻的两个 R^3 也可连接成未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环杂烷基、未取代或取代的芳基或未取代或取代的芳杂基；

m 、 n 、 o 各自独立地选自 0~4 的整数；

- W 选自直连键、未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基、未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环杂烷基、未取代或取代的桥环烷基、未取代或取代的桥环杂烷基、未取代或取代的螺环烷基、未取代或取代的螺环杂烷基、未取代或取代的烷基、未取代或取代的杂烷基、未取代或取代的烯基、未取代或取代的杂烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的杂炔基、未取代或取代的-N($R^{12}R^{13}$)、未取代或取代的胺
- 20 基烷基、未取代或取代的胺基烷基胺基、未取代或取代的



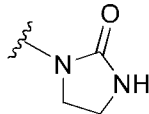
基烷基、未取代或取代的胺基烷基胺基、未取代或取代的

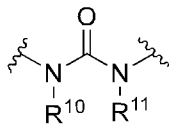
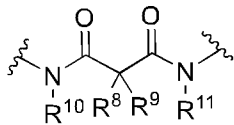


，其中 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₇ 环烷基、未

取代或取代的烷基氨基、未取代或取代的芳基、取代或未取代的芳杂基, 或 R^{12} 和 R^{13} 可连接成环;

Q 为-H、-NH₂、-OH、-烷基-NHC(=O)H、环烷基、未取代或取代的烷基酰基、未取代或取代的烷基羟基、未取代或取代的烯基羟基、未取代或取代的炔基羟基、未取代或取代的烷基氨基、未取代或取代的磺酰胺

基、未取代或取代的烷基磺酰胺基、氨基酸残基、、磺酰胺基、磺酰肼基、未取代或取代的

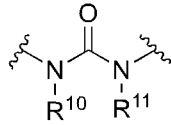
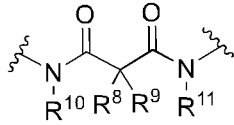
- 5 芳基、未取代或取代的芳杂基、未取代或取代的 、未取代或取代的 、取代或未取代的 $-(CH_2)_{n1}-(M)_{n2}-(CH_2)_{n3}-(M)_{n4}-(CH_2)_{n5}-(M)_{n6}$, 其中每个 M 各自独立地选自 O、OH、S、SO、SO₂ 和未取代或取代的胺基, 每个 n₁、n₂、n₃、n₄、n₅ 和 n₆ 各自独立地选自 0~6 的整数; 或 W 和 Q 可以连接或融合成取代或非取代的环烷基、环杂烷基、芳基或芳杂基。

2. 如权利要求 1 所述的一种具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于: C、G、I 中至少一个为 N 原子。

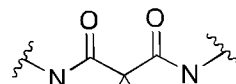
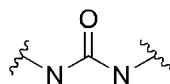
3. 如权利要求 1 所述的一种具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于: 所述 J、K、M 至少一个为 N 原子。

4. 如权利要求 1 所述的一种具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于: I、J、K 均为 N 原子, 或 I、M、K 均为 N 原子。

- 15 5. 如权利要求 1 所述的一种具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于: 每一个 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 和 R^{14} 各自独立地选自氢、氘、未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、未取代或取代的 C₂₋₆ 烯基、未取代或取代的 C₂₋₆ 炔基、未取代或取代的 C₃₋₇ 环烷基、未取代或取代的 3-7 元环杂烷基、卤素、-OH、未取代或取代的 C₁₋₆ 烷氧基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基乙基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基乙基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基醚基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基醚基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、未取代或取代的硼酸酯基、羧基、酯基、未取代或取代的胺基甲酰基、未取代或取代的 C₆₋₁₀ 芳基、未取代或取代的 5-10 元芳杂基、未取代或取代的硫醚基、未取代或取

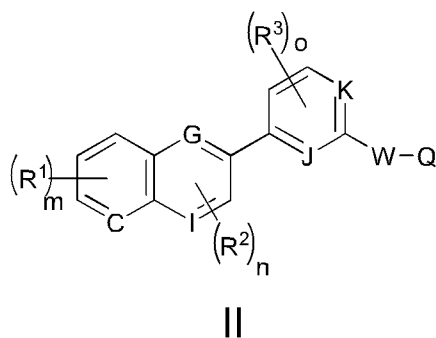
20 代的亚砷基、未取代或取代的砷基、未取代或取代的磺酰胺基、、、未取代或取代的膦酸酯基, 所述取代是被选自氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 卤代烯基、C₁₋₆ 卤代炔基、C₃₋₇ 环烷基、3-7 元杂环烷基、卤素、-OH、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、C₁₋₆ 烷基酰胺基、C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元芳杂基、烷基氨基的取代基所取代。

6. 如权利要求 1 所述的一种具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于: W 选自直连键、取代或非取代的芳基、芳杂基、环烷基、环杂烷基、桥环烷基、桥环杂烷基、螺环烷基、螺环杂烷基、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、-N(R¹²R¹³)、



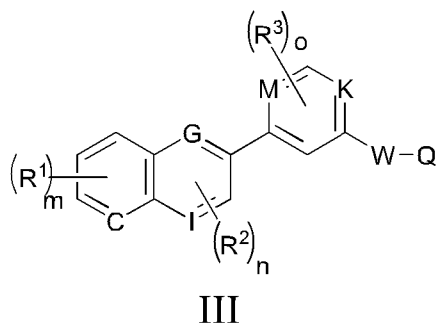
胺基烷基、胺基烷基胺基、未取代或取代的 R^{10} 、未取代或取代的 R^{11} ，所述取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。

- 5 7. 如权利要求 6 所述的一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于：W 选自取代或非取代的 5-7 元环杂烷基、取代或非取代的-胺基- C_{1-6} 烷基，所述取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。
- 10 8. 如权利要求 7 所述的一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于：W 中与含 J、K 的环相连的原子为 N。
9. 如权利要求 7 所述的一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于：W 选自取代或非取代的 5-7 元环杂烷基，所述 5-7 元杂环烷基至少包
- 15 含一个氮原子，优选的，所述 5-7 元杂环烷基为哌啶基或哌嗪基。
10. 如权利要求 1 所述的一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于：Q 为-H、-NH₂、-OH、- C_{1-6} 烷基-HNC(=O)H、未取代或取代的 C_{1-6} 烷基羟基、未取代或取代的 C_{2-6} 烯基羟基、未取代或取代的 C_{2-6} 炔基羟基、未取代或取代的烷基胺基、磺酰胺基和磺酰肼基，所述取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、
- 20 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10 元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。
11. 如权利要求 1 所述的一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于：W 和 Q 可以连接或融合成环，所述环为取代或非取代的 5-7 元环
- 25 烷基、取代或非取代的 5-7 元的环杂烷基、取代或非取代的 C_{6-10} 芳基、取代或非取代的 5-10 元芳杂基。
12. 如权利要求 11 所述的一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于：所述取代是被选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 卤代烯基、 C_{1-6} 卤代炔基、 C_{3-7} 环烷基、3-7 元杂环烷基、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-CN、-NH₂、-NO₂、-N₃、硼酸基、羧基、酯基、甲酰胺基、 C_{1-6} 烷基酰胺基、 C_{6-10} 芳基、5-10
- 30 元芳杂基、烷基胺基的取代基所取代。
13. 如权利要求 1 所述的一种具备式I结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，其特征在于：所述式I结构的化合物为：



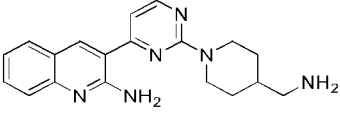
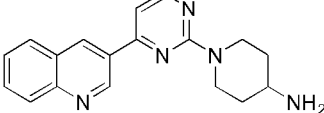
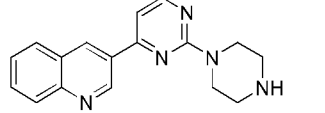
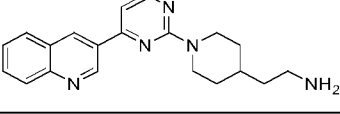
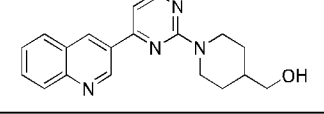
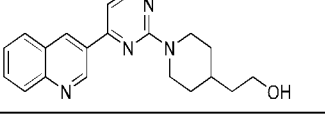
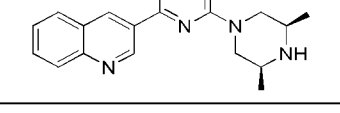
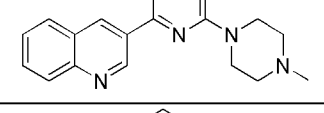
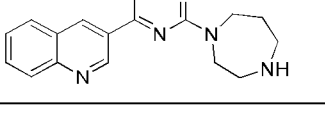
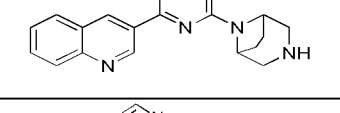
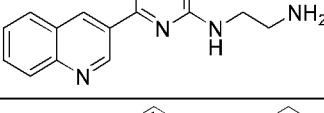
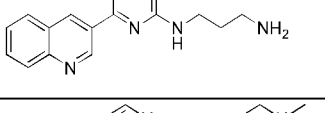
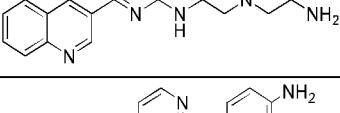
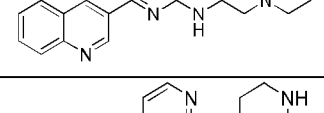
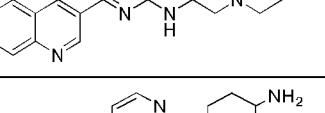
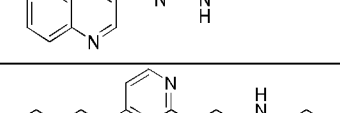
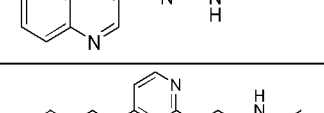
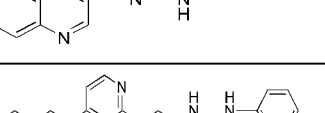
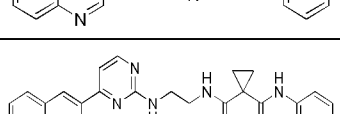
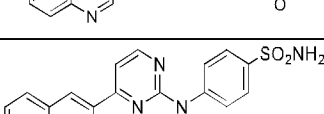
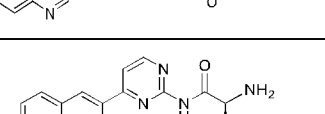
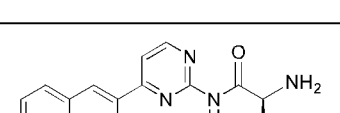
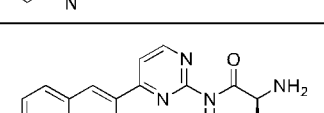
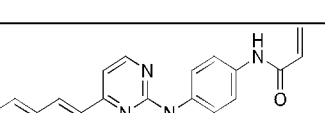
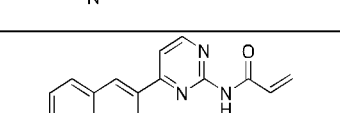
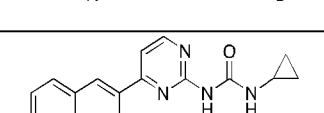
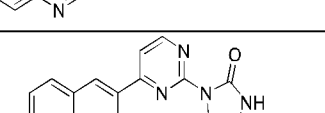
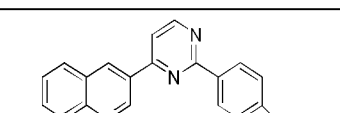
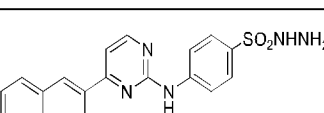
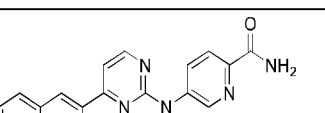
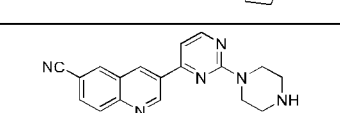
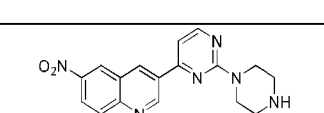
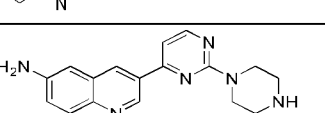
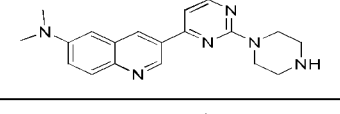
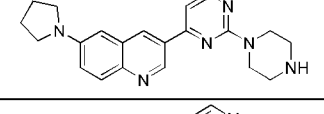
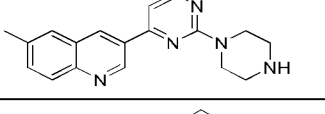
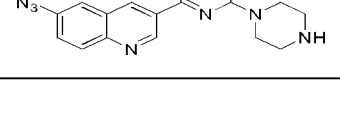
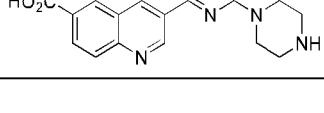
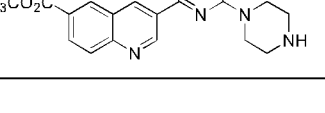
其中, C、G、I、J、K 各自独立地选自 CR^6 和 N, 且 C、G、I 中至少一个为 N, J 和 K 中至少一个为 N; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、o、m、n、W、Q 的定义和权利要求 1 相同。

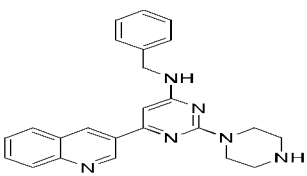
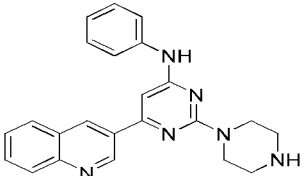
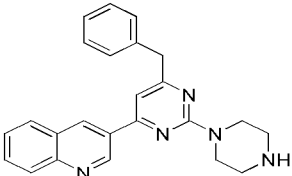
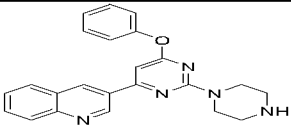
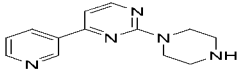
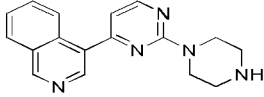
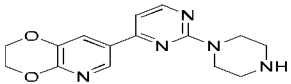
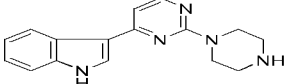
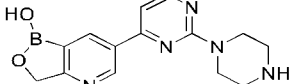
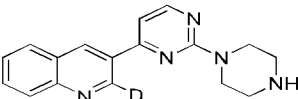
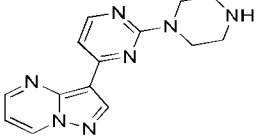
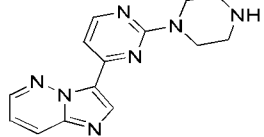
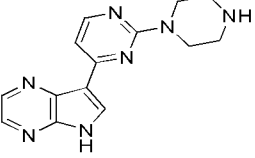
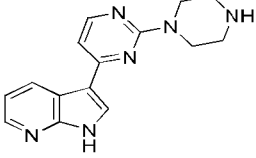
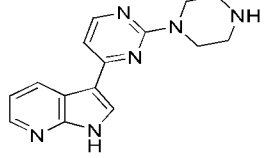
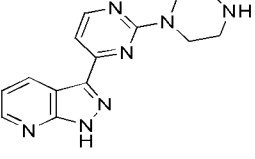
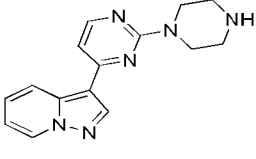
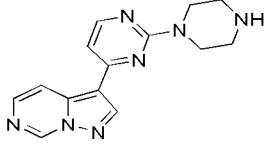
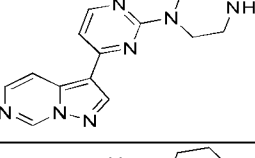
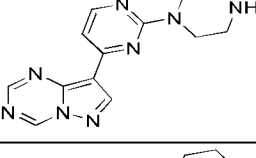
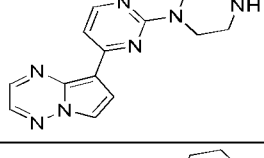
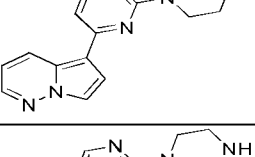
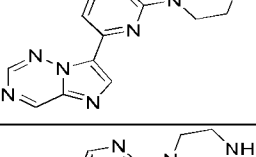
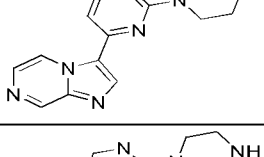
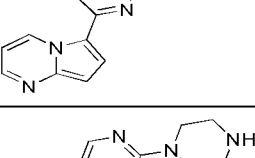
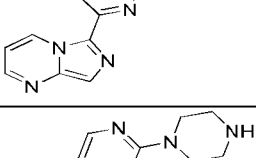
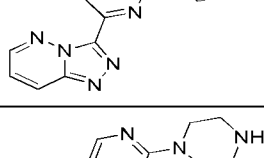
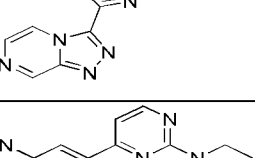
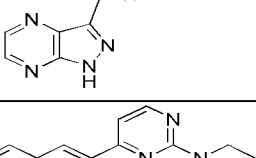
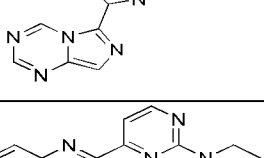
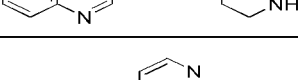
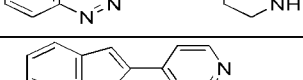
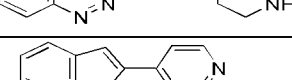
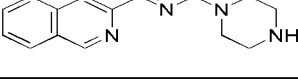
14. 如权利要求 1 所述的一种具备式 I 结构的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于: 所述式 I 结构的化合物为:

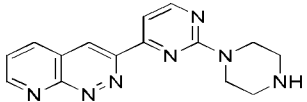
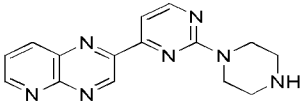
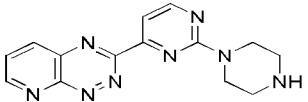
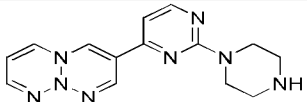
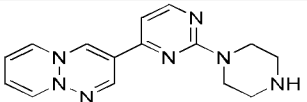
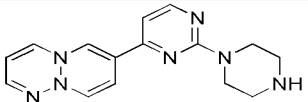
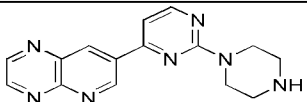
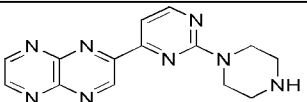
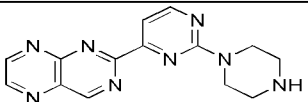
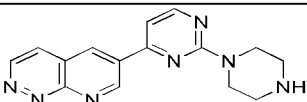
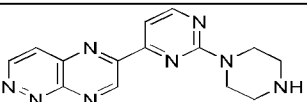
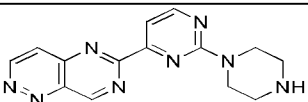
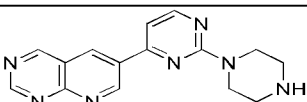
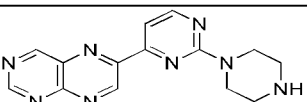
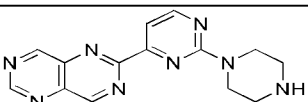
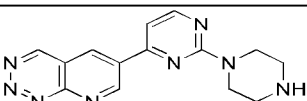
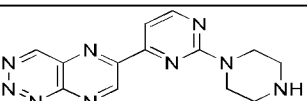
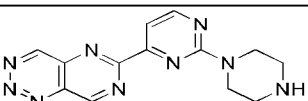
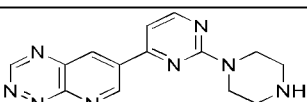
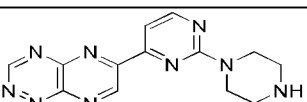
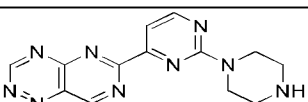
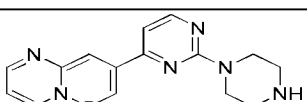
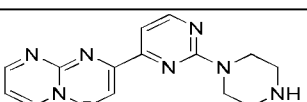
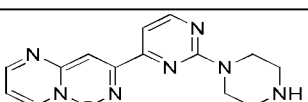
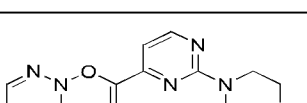
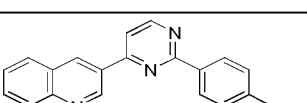
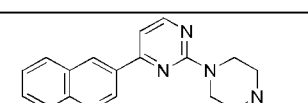
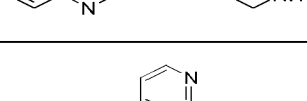
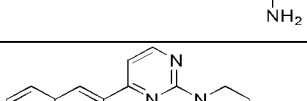
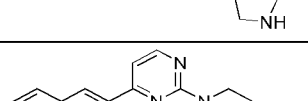
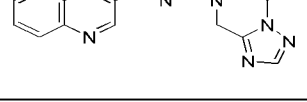
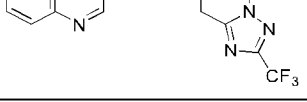
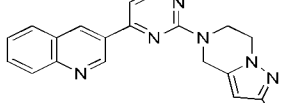
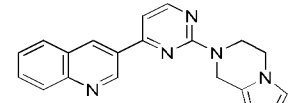
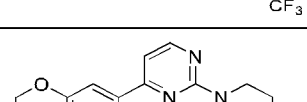
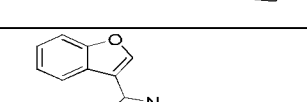
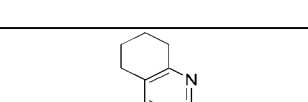
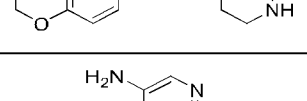
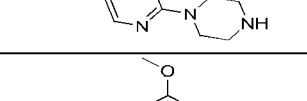
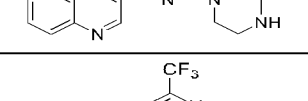
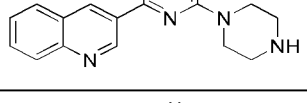
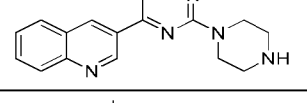
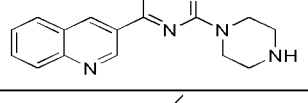
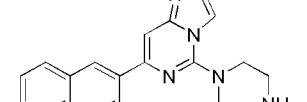
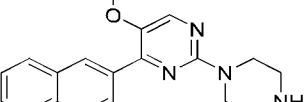
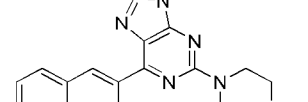


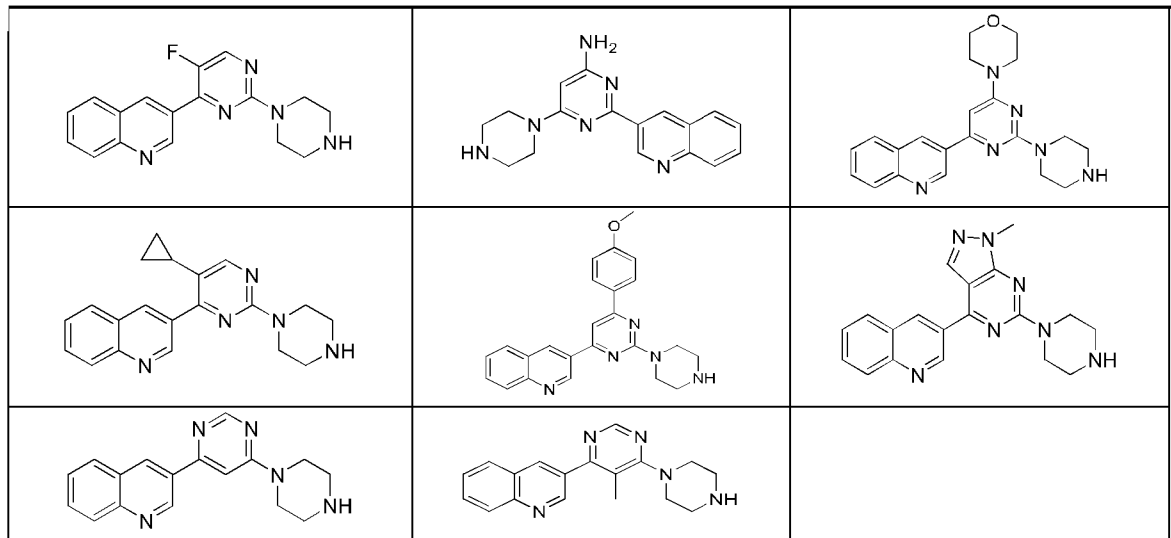
其中, C、G、I、K、M 各自独立地选自 CR^6 和 N, 且 C、G、I 中至少一个为 N, K 和 M 中至少一个为 N; R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、o、m、n、W、Q 的定义和权利要求 1 相同。

15. 化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物, 其特征在于, 所述化合物选自:



16、一种药物组合物，该组合物包含如权利要求 1-15 任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、氘代物、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物和药学上可接受的赋形剂。

17、根据权利要求16所述的一种药物组合物，所述药物组合物的形式为水性分散剂、液体、啫哩、糖浆、西也剂、药浆、悬浮液、气雾剂、控释剂、速溶剂、泡腾剂、冻干剂、片剂、粉末、药丸、糖衣完、胶囊、延迟释放剂、延长释放剂、脉冲控释剂、多微粒剂或立即释放剂中的任一种。

18、权利要求1-15任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、酯、异构体、溶剂化物、前药或同位素标记物，或者权利要求16-17任一项所述的药物组合物在制备治疗CTLA-4相关疾病的药物中的应用。

19、根据权利要求18所述的应用，其特征在于，所述CTLA-4相关疾病包括癌症、自身免疫疾病、免疫缺陷疾病、病毒感染、器官移植排斥。

20、根据权利要求19所述的应用，其特征在于，所述癌症选自皮肤癌、膀胱癌、乳腺癌、胰腺癌、骨癌、脑癌、神经细胞瘤、食管癌、唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、腺癌、甲状腺髓样癌、乳头状甲状腺癌、绒毛膜癌、胰腺癌、泌尿癌、脑肿瘤诸如成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、成神经管细胞瘤和外周神经外胚层肿瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、成人T细胞白血病淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、胆囊癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞瘤、畸胎瘤、成视网膜细胞瘤、脉络膜黑色素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因肉瘤或浆细胞瘤、乳头状瘤、芽状神经胶质瘤、肉瘤(包括但不限于软骨 肉瘤、组织肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、淋巴肉瘤以及横纹肌肉瘤)、黑色素瘤、血管瘤、瘢痕瘤、鳞状细胞癌、星细胞瘤、淋巴瘤(包括但不限于非霍奇金淋巴瘤、AIDS相关淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金病以及中枢神经系统淋巴瘤)、呼吸道癌(包括但不限于肺癌，例如小细胞及非小细胞肺癌，以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤)、头颈癌(包括但不限于头癌、颈癌、喉癌、下咽癌、鼻咽癌和/或口咽癌以及嘴唇和口腔癌)、膀胱癌、乳癌(包括但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌)、消化道癌(包括但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、胆囊癌、直肠癌、胃癌、小肠癌以及唾液腺癌)、甲状腺癌、副甲状腺癌及其远距离转移灶、胰腺癌、肝癌(包括但不限于肝细胞癌、具有或不具有纤维板层形式的肝细胞癌、胆管细胞癌以及混合型肝细胞胆管细胞癌)、白血病(包括但不限于急性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病以及绒毛细胞白血病)、脑癌(包括但不限于脑干和垂体神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、小脑和大脑星细胞瘤、室鼓膜瘤以及神经外胚瘤和松果腺瘤)、生殖器官癌(包括但不限于

于前列腺癌、睾丸癌、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、子宫内膜癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤)、尿道癌、眼癌(包括但不限于眼内黑素瘤和视网膜细胞瘤)、皮肤癌(包括但不限于卡波西肉瘤、鳞状细胞瘤、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌以及非黑素瘤皮肤癌)、肾实质癌、肾癌(也称为肾细胞癌和肾腺癌)等相关癌症。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/081458

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 239/42(2006.01)i; A61K 31/506(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; A61K; A61P

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

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

智能检索系统, Intelligent Retrieval System; CNTXT; CNABS; DWPI; SIPOABS; CNKI; Web of Science; STNext; 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4, 癌症, 肿瘤, 自身免疫病, 免疫缺陷病, 病毒, 器官移植排斥, 苏州国匡医药科技有限公司, CTLA-4, cancer, tumor, neoplasm, autoimmune disease, immunodeficiency disease, viral infection, organ transplantation rejection, SUZHOU GUOKUANG PHARMTECH, 基于通式II和通式III的结构检索, structural search based on formula II and formula III

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021155320 A1 (FOGHORN THERAPEUTICS INC.) 05 August 2021 (2021-08-05) claims 65-115, and description, table 3, compounds 131, 132, 137, 214-217, 307-308, 310, 340-341, and 416-417 in embodiments	13-14, 16-20
X	WO 03062234 A1 (YAMANOUCHI PHARMA. CO., LTD. et al.) 31 July 2003 (2003-07-31) abstract, and description, pp. 53-57, table 17, and p. 16, last paragraph to p. 17, paragraph 1	13-19
X	CN 101389622 A (NOVARTIS AG) 18 March 2009 (2009-03-18) description, paragraphs 623-633 and 742-758, and table 1	13-20
X	None. "RN: 2109067-90-3, 1609860-57-2, 1222833-46-6, 1060960-96-4, 792184-76-0, 788819-55-6, 752981-15-0, 727650-77-3, 2217242-55-0, 2217242-23-2, 1264098-61-4, 1712716-85-2" STN Registry, 22 April 2018 (2018-04-22), pp. 1-6	13-14
X	WO 2009026319 A1 (WYETH) 26 February 2009 (2009-02-26) claims 28-43, and description, pp. 45-135, compounds in embodiments	13-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06 June 2022

Date of mailing of the international search report

16 June 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088, China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

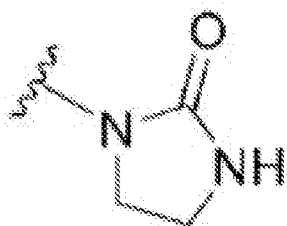
PCT/CN2022/081458**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 102625799 A (AMGEN INC.) 01 August 2012 (2012-08-01) claims 1 and 3-5, and description, paragraphs 127-134, and embodiments 310-311	13-14, 16-20
X	WO 2014128223 A1 (SELVITA S.A.) 28 August 2014 (2014-08-28) claims 1-12	13-14, 16-18
X	THRIVENI, K. S. et al. "Synthesis of pyrimidine incorporated piperazine derivatives and their antimicrobial activity." <i>Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.</i> , Vol. 76, No. 4, 31 August 2014 (2014-08-31), pp. 332-338	13, 16-17

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- [1] All sites of general formula I of claim 1 are variable groups and have no common structure. From the described general formula, important structural elements cannot be determined, and therefore, a special technical feature cannot be determined. All different combinations lack unity.
- [2] Specifically, 1: the meaning of a dotted line in a ring is not defined in general formula I. However, according to conventional understanding in the art, a dotted line in a ring generally indicates that a double bond or a single bond can be selected. According to different saturation levels, two ring-like structures in formula I may be selected from:
- [3] (1) fused aromatic (heteroaromatic) ring-aromatic (heteroaromatic) ring;
- [4] (2) partially unsaturated fused cyclo (heterocyclo) alkyl-aromatic (heteroaromatic) ring;
- [5] (3) saturated fused cyclo (heterocyclo) alkyl-aromatic (heteroaromatic) ring;
- [6] (4) fused aromatic (heteroaromatic) ring-partially unsaturated cyclo (heterocyclo) alkyl ring; and
- [7] (5) fused aromatic (heteroaromatic) ring-saturated cyclo (heterocyclo) alkyl ring.
- [8] Whether variable ring atoms A, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L and M are selected from "direct bonds" would cause a change in the number of ring atoms in a fused ring and a simple ring, thus changing the category of compounds, such that the described ring-like structures at least cover $4 \times 5 \times 4 = 80$ more categories.
- [9] 2: According to different categories, W may be:
- [10] (A) a direct bond;
- [11] (B) an unsubstituted or substituted aryl, and unsubstituted or substituted heteroaryl;
- [12] (C) an unsubstituted or substituted cycloalkyl, and unsubstituted or substituted cycloheteroalkyl;
- [13] (D) an unsubstituted or substituted bridged cycloalkyl, unsubstituted or substituted bridged cycloheteroalkyl, unsubstituted or substituted spirocycloalkyl, and unsubstituted or substituted spirocycloheteroalkyl;
- [14] (E) an unsubstituted or substituted alkyl, and unsubstituted or substituted heteroalkyl;
- [15] (F) an unsubstituted or substituted alkenyl, unsubstituted or substituted heteroalkenyl, unsubstituted or substituted alkynyl, and unsubstituted or substituted heteroalkynyl; and
- [16] (G) an unsubstituted or substituted $-N(R^{12}R^{13})$, unsubstituted or substituted aminoalkyl, unsubstituted or substituted aminoalkyl amino, unsubstituted or substituted $-NR^{10}-CO-NR^{11}-$, and unsubstituted or substituted $-NR^{10}-CO-CR^8R^9-CO-NR^{11}-$.
- [17] 3: According to different categories, Q may be:
- [18] (a) a small molecular substituent comprising $-H$, $-NH_2$, $-OH$, sulfonamide and sulfonyl hydrazine;
- [19] (b) a substituted hydrocarbyl substituent comprising $-alkyl-NHC(O)H$, unsubstituted or substituted alkyl acyl, unsubstituted or substituted alkyl hydroxyl, unsubstituted or substituted alkenyl hydroxyl, unsubstituted or substituted alkynyl hydroxyl, unsubstituted or substituted alkyl amino, and unsubstituted or substituted alkyl sulfonamide;
- [20] (c) an amino acid residue;
- [21] (d) a cycloalkyl;
- [22]



(e) formula A

;

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

- [23] (f) an unsubstituted or substituted aryl, and unsubstituted or substituted heteroaryl;
- [24] (g) an unsubstituted or substituted $-NR^{10}-C(O)-NR^{11}-$, and unsubstituted or substituted $-NR^{10}-C(O)-CR^8R^9-C(O)-NR^{11}-$; and
- [25] (h) a substituted or unsubstituted $-(CH_2)_{n_1}-(M)-n_2-(CH_2)_{n_3}-(M)-n_4-(CH_2)_{n_5}-(M)-n_6$, wherein each M is independently selected from O, OH, S, SO, SO₂ and unsubstituted or substituted amine group, and each of n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , n_5 and n_6 is independently selected from 0-6.
- [26] 4: According to linking and fusion methods for W and Q, the following conditions can also be comprised:
- [27] (i) W and Q may be linked or fused into a substituted or unsubstituted cycloalkyl and cycloheteroalkyl; and
- [28] (ii) W and Q may be linked or fused into an aryl or heteroaryl.
- [29] Hence, it is impossible to accurately obtain how many groups of inventions are covered by general formula I. Regardless of whether A to M are selected from "direct bonds" (which actually needs to be taken into account), by means of rough calculation, general formula I at least comprises $5 \times 7 \times 8 + 5 \times 2 = 290$ groups or more.
- [30] Claims 2-12 also relate to inventions corresponding/related to all/some of the described subject matter of the inventions.
- [31] Claims 13-14 further define that formula I is the structure of formula II or formula III, but according to different options of W and Q, claims 13-14 at least further comprise $7 \times 8 + 2 = 58$ groups of inventions which lack unity.
- [32] Similarly, according to the partial saturation and number of ring atoms of the "fused ring and simple ring" and the different categories of W and Q, 20 or more inventions that lack unity are at least covered among the specific compounds of independent claim 15, thus, the problem of the obvious lack of unity is present.
- [33] Claims 16-20 all refer to preceding claims 1-15 that lack unity, thus, the problem of the obvious lack of unity is also present
- [34] In conclusion, multiple groups of technical solutions of claims 1-20 lack unity. Claims 1-20 do not comply with PCT Rule 13.1.
1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
 4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **13-20 (in part)**
- Remark on Protest**
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/081458

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
WO	2021155320	A1	05 August 2021	None		
WO	03062234	A1	31 July 2003	JP	WO2003062234	19 May 2005
CN	101389622	A	18 March 2009	SV	2008002984	17 August 2010
				UA	96284	25 October 2011
				EP	2261223	15 December 2010
				PL	2261223	31 December 2013
				PT	1984350	11 November 2010
				DK	2261223	23 September 2013
				TW	200808786	16 February 2008
				HN	2008001144	08 April 2011
				NO	20083389	19 September 2008
				BR	PI0707189	26 April 2011
				JP	2009527464	30 July 2009
				AT	478064	15 September 2010
				TW	201315723	16 April 2013
				HK	1122031	08 May 2009
				CR	10163	17 September 2008
				GT	200800143	11 June 2009
				RS	52928	28 February 2014
				GE	P20115147	25 January 2011
				US	2012225859	06 September 2012
				SI	2261223	30 October 2013
				US	2010249126	30 September 2010
				TN	SN08305	29 December 2009
				PL	1984350	28 February 2011
				PT	2261223	16 September 2013
				DK	1984350	15 November 2010
				KR	20080096776	03 November 2008
				ZA	200806017	30 December 2009
				JO	2660	17 June 2012
				CA	2636993	26 July 2007
				MY	144233	15 August 2011
				IN	6263DELNP2008	24 October 2008
				HR	P20130796	30 September 2013
				EC	SP088630	29 August 2008
				IL	192763	11 February 2009
				NZ	569771	29 July 2011
				MA	30208	02 February 2009
				PE	20071322	27 January 2008
				WO	2007084786	26 July 2007
				EA	200801680	30 December 2008
				AU	2007206048	26 July 2007
				EP	1984350	29 October 2008
				ES	2351172	01 February 2011
				AR	059087	12 March 2008
				DE	602007008529	30 September 2010
				AR	112118	25 September 2019
				ME	00012	10 February 2010
				CY	1111091	11 June 2015
				ME	P3908	10 February 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/081458

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)			Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
							ES	2427624	T3	31 October 2013
WO	2009026319	A1	26 February 2009				WO	2009026326	A1	26 February 2009
							US	2009054392	A1	26 February 2009
							JP	2010536869	A	02 December 2010
							EP	2190824	A1	02 June 2010
							CA	2697100	A1	26 February 2009
CN	102625799	A	01 August 2012				US	2010331293	A1	30 December 2010
							IL	216973	D0	29 February 2012
							AR	077254	A1	10 August 2011
							CA	2765823	A1	29 December 2010
							WO	2010151791	A1	29 December 2010
							BR	112012000660	A2	16 November 2016
							MX	2011013666	A	06 March 2012
							AU	2010265932	A1	19 January 2012
							TW	201111376	A	01 April 2011
							EP	2445886	A1	02 May 2012
							KR	20140015121	A	06 February 2014
							UY	32742	A	31 December 2010
							JP	2012531438	A	10 December 2012
							ZA	201200613	B	31 October 2012
							SG	176978	A1	28 February 2012
WO	2014128223	A1	28 August 2014				CL	2011003297	A1	15 June 2012
							EA	201270051	A1	30 May 2012
							JP	2016509043	A	24 March 2016
							EP	2958912	A1	30 December 2015
							US	2016009697	A1	14 January 2016

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/081458

A. 主题的分类

C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 498/04(2006.01)i; C07D 239/42(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

智能检索系统; CNTXT; CNABS; DWPI; SIPOABS; CNKI; Web of Science; STNext: 细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4, 癌症, 肿瘤, 自身免疫病, 免疫缺陷病, 病毒, 器官移植排斥, 苏州国匡医药科技有限公司, CTLA-4, cancer, tumor, neoplasm, autoimmune disease, immunodeficiency disease, viral infection, organ transplantation rejection, SUZHOU GUOKUANG PHARMTECH, 基于通式II和通式III的结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2021155320 A1 (FOGHORN THERAPEUTICS INC.) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 权利要求65-115, 说明书表3实施例化合物131, 132, 137, 214-217, 307-308, 310, 340-341, 416-417	13-14, 16-20
X	WO 03062234 A1 (YAMANOUCHI PHARMA. CO., LTD. 等) 2003年7月31日 (2003 - 07 - 31) 摘要, 说明书第53-57页表17, 第16页最后1段至第17页第1段	13-19
X	CN 101389622 A (诺瓦提斯公司) 2009年3月18日 (2009 - 03 - 18) 说明书第623-633段, 第742-758段, 表1	13-20
X	无。 "RN: 2109067-90-3, 1609860-57-2, 1222833-46-6, 1060960-96-4, 792184-76-0, 788819-55-6, 752981-15-0, 727650-77-3, 2217242-55-0, 2217242-23-2, 1264098-61-4, 1712716-85-2" STN REGISTRY, 2018年4月22日 (2018 - 04 - 22), 第1-6页	13-14
X	WO 2009026319 A1 (WYETH) 2009年2月26日 (2009 - 02 - 26) 权利要求28-43, 说明书第45-135页实施例化合物	13-20

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:	"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
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件	"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
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利	"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
"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)	"&" 同族专利的文件
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件	
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	

国际检索实际完成的日期

2022年6月6日

国际检索报告邮寄日期

2022年6月16日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

王芳菲

电话号码 (86-10)53962085

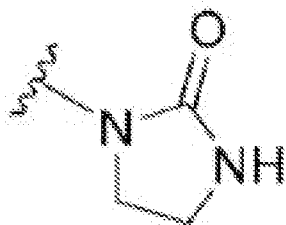
C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 102625799 A (安姆根有限公司) 2012年8月1日 (2012 - 08 - 01) 权利要求1、3-5，说明书第127-134段，实施例310-311	13-14, 16-20
X	W0 2014128223 A1 (SELVITA S. A.) 2014年8月28日 (2014 - 08 - 28) 权利要求1-12	13-14, 16-18
X	THRIVENI, K. S. 等. "Synthesis of pyrimidine incorporated piperazine deriva- tives and their antimicrobial activity." Indian Journal of Pharmaceutical Sciences., 第76卷, 第4期, 2014年8月31日 (2014 - 08 - 31), 第332-338页	13, 16-17

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

- [1] 权利要求1的通式I所有位点均为可变基团，没有共同结构，从上述通式中，不能确定重要的结构元素，因此不能确定特定技术特征。所有各种组合之间都缺乏单一性。
- [2] 具体而言，1、通式I未对环中的虚线含义进行定义，但是，根据本领域的常规理解，环中的虚线通常表示可以选择双键或单键，由于式I中的两个环状结构根据饱和度的不同可以选择：
- [3] (1) 稠合芳（杂芳）环-芳（杂芳）环；
- [4] (2) 部分不饱和的稠合环（杂环）烷基-芳（杂芳）环；
- [5] (3) 饱和的稠合环（杂环）烷基-芳（杂芳）环；
- [6] (4) 稠合芳（杂芳）环-部分不饱和的环（杂环）烷基环；
- [7] (5) 稠合芳（杂芳）环-饱和的环（杂环）烷基环。
- [8] 根据可变环原子A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L和M是否选自“直接键”，会导致稠环和单环中环原子数发生改变，从而改变化合物的类别，使上述环状结构部分至少又涵盖了 $4 \times 5 \times 4 = 80$ 种类别。
- [9] 2、按照不同类别W可以分为：
- [10] (A) 直连键；
- [11] (B) 未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基；
- [12] (C) 未取代或取代的环烷基、未取代或取代的环杂烷基；
- [13] (D) 未取代或取代的桥环烷基、未取代或取代的桥环杂烷基、未取代或取代的螺环烷基、未取代或取代的螺环杂烷基；
- [14] (E) 未取代或取代的烷基、未取代或取代的杂烷基；
- [15] (F) 未取代或取代的烯基、未取代或取代的杂烯基、未取代或取代的炔基、未取代或取代的杂炔基；
- [16] (G) 未取代或取代的 $-N(R^{12}R^{13})$ 、未取代或取代的胺基烷基、未取代或取代的胺基烷基胺基、未取代或取代的 $-NR^{10}-CO-NR^{11}-$ 、未取代或取代的 $-NR^{10}-CO-CR^8R^9-CO-NR^{11}-$ 。
- [17] 3、按照不同类别Q可以分为：
- [18] (a) 包括-H、-NH₂、-OH、磺酰胺基、磺酰肼基的小分子取代基；
- [19] (b) 包括-烷基-NHC(O)H、未取代或取代的烷基酰基、未取代或取代的烷基羟基、未取代或取代的烯基羟基、未取代或取代的炔基羟基、未取代或取代的烷基胺基、未取代或取代的烷基磺酰胺基的被取代的羟基取代基；
- [20] (c) 氨基酸残基；
- [21] (d) 环烷基；
- [22]



(e)

；

- [23] (f) 未取代或取代的芳基、未取代或取代的芳杂基；
- [24] (g) 未取代或取代的 $-NR^{10}-C(O)-NR^{11}-$ 、未取代或取代的 $-NR^{10}-C(O)-CR^8R^9-C(O)-NR^{11}-$ ；
- [25] (h) 取代或未取代的 $-(CH_2)_{n_1}-(M)_{n_2}-(CH_2)_{n_3}-(M)_{n_4}-(CH_2)_{n_5}-(M)_{n_6}$ ，其中每个M各自独立地选自O、OH、S、SO、SO₂和未取代或取代的胺基，每个 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 n_5 和 n_6 各自独立地选自0~6。
- [26] 4、根据W和Q的连接和融合方式还可以分为：

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第I页第3项)

[27] (i) W和Q可以连接或融合成取代或非取代的环烷基、环杂烷基;

[28] (ii) W和Q可以连接或融合成芳基或芳杂基。

[29] 由此可知,无法准确得出通式I共涵盖多少组不同的发明创造。在不考虑A至M是否选自“直接键”的情况下(实际上需要考虑),经粗略计算,通式I至少也在 $5 \times 7 \times 8 + 5 \times 2 = 290$ 组以上。

[30] 权利要求2-12也涉及与上述全部/部分发明主题相应/相关的发明。

[31] 权利要求13-14虽然进一步限定了式I是式II或式III的结构,但是,根据W和Q的不同选择,权利要求13-14至少还包括 $7 \times 8 + 2 = 58$ 组不具备单一性的发明创造。

[32] 同理,根据“稠环-单环”部分的饱和度和环原子数、W、Q的不同类别,独立权利要求15的具体化合物之间至少涵盖了20项以上的不具备单一性的发明创造,存在明显不具备单一性的问题。

[33] 权利要求16-20都引用了前述不具备单一性的权利要求1-15,因此,同样存在不具备单一性的问题。

[34] 综上所述,权利要求1-20的多组技术方案之间不具备单一性,不符合PCT细则13.1的规定。

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费,本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索,本单位未通知缴纳任何加费。
3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费,本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求,具体地说,是权利要求:
4. ☒ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此,本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明;包含该发明的权利要求是: 13-20(部分)

对异议的意见

- ☐ 申请人缴纳了附加检索费,同时提交了异议书,适用时,缴纳了异议费。
- ☐ 申请人缴纳了附加检索费,同时提交了异议书,但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。
- ☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/081458

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021155320	A1	2021年8月5日	无			
WO	03062234	A1	2003年7月31日	JP	W02003062234	A1	2005年5月19日
CN	101389622	A	2009年3月18日	SV	2008002984	A	2010年8月17日
				UA	96284	C2	2011年10月25日
				EP	2261223	A1	2010年12月15日
				PL	2261223	T3	2013年12月31日
				PT	1984350	E	2010年11月11日
				DK	2261223	T3	2013年9月23日
				TW	200808786	A	2008年2月16日
				HN	2008001144	A	2011年4月8日
				NO	20083389	L	2008年9月19日
				BR	PI0707189	A2	2011年4月26日
				JP	2009527464	A	2009年7月30日
				AT	478064	T	2010年9月15日
				TW	201315723	A	2013年4月16日
				HK	1122031	A1	2009年5月8日
				CR	10163	A	2008年9月17日
				GT	200800143	A	2009年6月11日
				RS	52928	B	2014年2月28日
				GE	P20115147	B	2011年1月25日
				US	2012225859	A1	2012年9月6日
				SI	2261223	T1	2013年10月30日
				US	2010249126	A1	2010年9月30日
				TN	SN08305	A1	2009年12月29日
				PL	1984350	T3	2011年2月28日
				PT	2261223	E	2013年9月16日
				DK	1984350	T3	2010年11月15日
				KR	20080096776	A	2008年11月3日
				ZA	200806017	B	2009年12月30日
				JO	2660	B1	2012年6月17日
				CA	2636993	A1	2007年7月26日
				MY	144233	A	2011年8月15日
				IN	6263DELNP2008	A	2008年10月24日
				HR	P20130796	T1	2013年9月30日
				EC	SP088630	A	2008年8月29日
				IL	192763	D0	2009年2月11日
				NZ	569771	A	2011年7月29日
				MA	30208	B1	2009年2月2日
				PE	20071322	A1	2008年1月27日
				WO	2007084786	A1	2007年7月26日
				EA	200801680	A1	2008年12月30日
				AU	2007206048	A1	2007年7月26日
				EP	1984350	A1	2008年10月29日
				ES	2351172	T3	2011年2月1日
				AR	059087	A1	2008年3月12日
				DE	602007008529	D1	2010年9月30日
				AR	112118	A2	2019年9月25日
				ME	00012	B	2010年2月10日
				CY	1111091	T1	2015年6月11日
				ME	P3908	A	2010年2月10日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/081458

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)
				ES	2427624	T3	2013年10月31日
W0	2009026319	A1	2009年2月26日	W0	2009026326	A1	2009年2月26日
				US	2009054392	A1	2009年2月26日
				JP	2010536869	A	2010年12月2日
				EP	2190824	A1	2010年6月2日
				CA	2697100	A1	2009年2月26日
CN	102625799	A	2012年8月1日	US	2010331293	A1	2010年12月30日
				IL	216973	D0	2012年2月29日
				AR	077254	A1	2011年8月10日
				CA	2765823	A1	2010年12月29日
				W0	2010151791	A1	2010年12月29日
				BR	112012000660	A2	2016年11月16日
				MX	2011013666	A	2012年3月6日
				AU	2010265932	A1	2012年1月19日
				TW	201111376	A	2011年4月1日
				EP	2445886	A1	2012年5月2日
				KR	20140015121	A	2014年2月6日
				UY	32742	A	2010年12月31日
				JP	2012531438	A	2012年12月10日
				ZA	201200613	B	2012年10月31日
				SG	176978	A1	2012年2月28日
				CL	2011003297	A1	2012年6月15日
				EA	201270051	A1	2012年5月30日
W0	2014128223	A1	2014年8月28日	JP	2016509043	A	2016年3月24日
				EP	2958912	A1	2015年12月30日
				US	2016009697	A1	2016年1月14日