

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2015 年 12 月 23 日 (23.12.2015)



(10) 国际公布号
WO 2015/192761 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/081519
- (22) 国际申请日: 2015 年 6 月 16 日 (16.06.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201410271554.5 2014 年 6 月 17 日 (17.06.2014) CN
201510326169.0 2015 年 6 月 12 日 (12.06.2015) CN
- (71) 申请人: 辰欣药业股份有限公司 (CISEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国山东省济宁市高新区同济科技工业园, Shandong 272073 (CN)。南京明德新药研发股份有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市高新开发区高新路 9 号商务办公楼 218 室, Jiangsu 272004 (CN)。
- (72) 发明人: 关慧平 (GUAN, Huiping); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。吴成德 (WU, Chengde); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。于涛 (YU, Tao); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。黄磊 (HUANG, Lei); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。郝冬玲 (HAO, Dongling); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。高波 (GAO, Bo); 中

国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。孙继奎 (SUN, Jikui); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。施能扬 (SHI, Nengyang); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉 (CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BE-SHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (CN)。

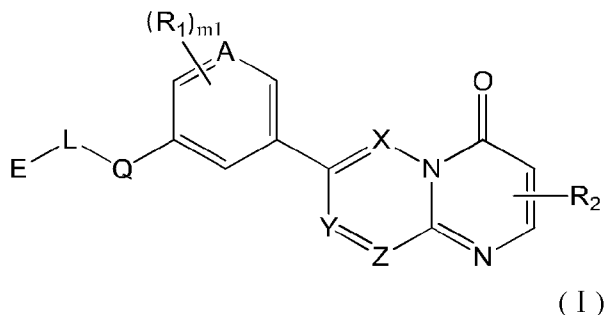
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,

[见续页]

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

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



(1)

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

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



RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

根据细则 4.17 的声明:

— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))

作为 mTOR/PI3K 抑制剂的吡啶并[1,2-a]嘧啶酮类似物

技术领域

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

背景技术

PI3K通路是人体癌细胞中最常发生变异的地方，可导致细胞的增殖，活化，放大信号。PI3K和mTOR是PI3K信号通路中两个最重要的激酶。

PI3激酶(磷脂酰肌醇3-激酶,PI3Ks)属于脂质激酶家族，能够磷酸化磷脂酰肌醇的肌醇环3'-OH端。磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) 为一种由调节亚单位p85或p101和催化亚单位p110组成的脂激酶，通过催化磷脂酰肌醇4,5-二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate,PIP2)磷酸化为磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸(phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PIP3)而激活下游的Akt等从而对细胞的增殖、生存和代谢等起关键作用。因此抑制磷酸酯酰肌醇3激酶，可以影响PI3K通路，从而抑制癌细胞的增殖与活化。

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

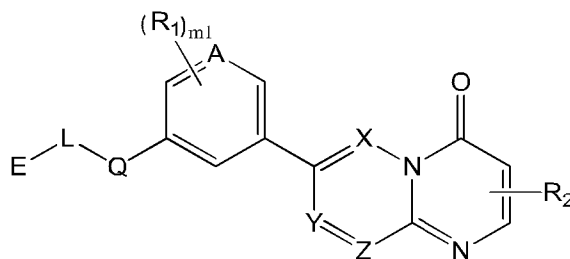
mTOR(哺乳动物雷帕霉素靶蛋白)是存在于胞浆中一种丝/苏氨酸蛋白激酶，属于磷脂酰肌醇 3-激酶相关激酶家族，在调控许多通路的信号传导中发挥着重要作用。mTOR 已经被确定是 PI3K/Akt 的下游靶点。目前发现细胞内存在两种不同的 mTOR 复合体，mTORC1 和 mTORC2。二者分别行使不同的功能，mTORC1 主要功能是刺激细胞的生长和增殖,而 mTORC2 则通过激活 AKT，PKC 以及其它激酶调控细胞的生存和细胞骨架。研究表明 mTOR 信号通路与癌症发生有关，在癌细胞中同时抑制两个 mTOR 复合体的活性有更广泛和更有效的抗癌作用。

PI3K-mTOR 双抑制剂可以同时阻断信息传导中的多个环节，将更有效地阻止激酶信息传导，因而克服或延缓抗药性的产生。

诺华公司的专利申请 W02008163636 和 GSK 公司的专利申请 W02008144463 中，报道了对 PI3K 和 mTOR 均有抑制作用的系列化合物，这些化合物具有良好的肿瘤治疗活性。但是，目前暂无对 PI3K 和 mTOR 均有抑制作用的药物上市，因此，需要研发对 PI3K、mTOR 均具有抑制作用的多靶点药物，以利于癌症的治疗。

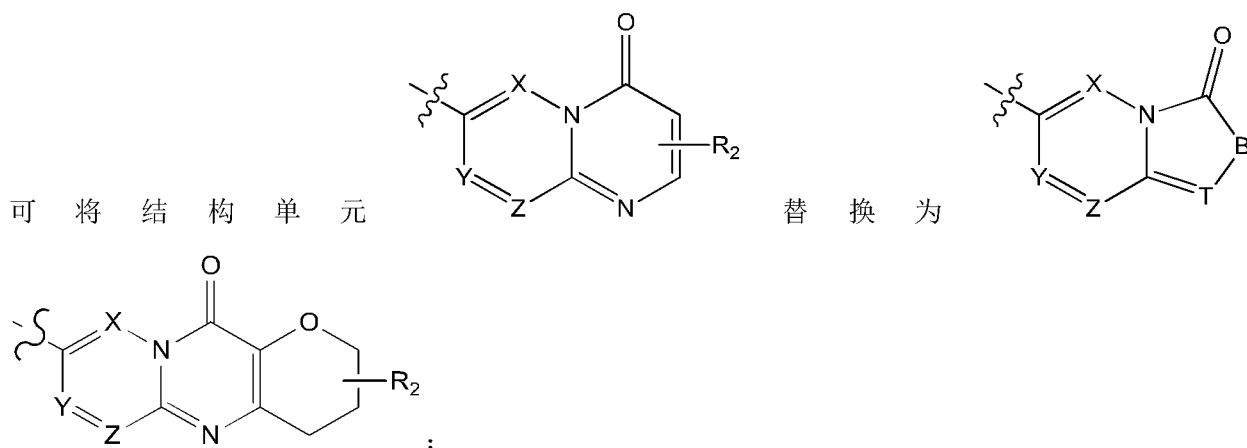
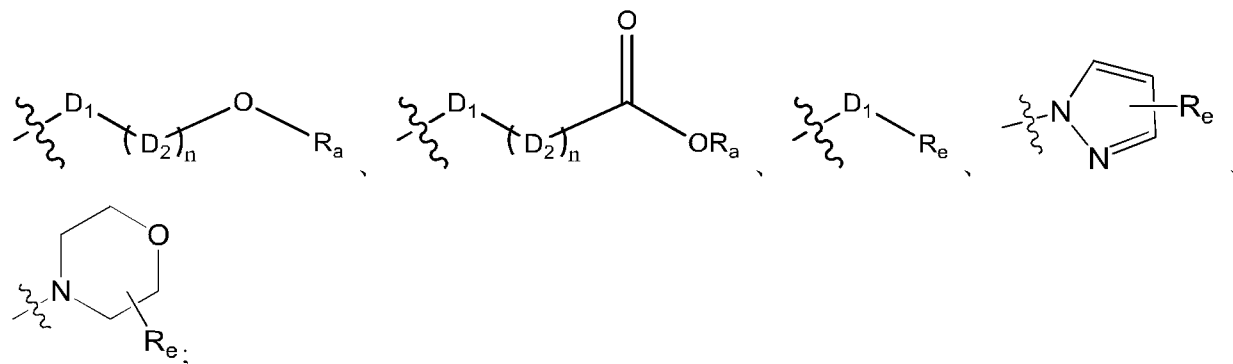
发明内容

本发明的目的在于提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中,

E 选自任选被 1、2 或 3 个 R_3 取代的 C_{1-6} 烷基、3-10 元环烷基或杂环烷基;L 和 Q 中, 一个选自 $-C(R_3)(R_3)-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_a)-$ 、 $-S(=O)N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$, 另一个选自单键或 $-C(R_3)(R_3)-$;A、T 分别独立地选自 N 或 $C(R_3)$;X、Y、Z 中的 0 或 1 个选自 N, 其余选自 $C(R_3)$;B 选自 $-C(R_3)(R_3)-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_a)-$ 、 $-S(=O)N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$;杂原子或杂原子团分别独立地选自 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_a)-$ 、 $-S(=O)N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$; m_1 分别独立地选自 0、1、2 或 3; R_{1-3} 分别选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 OR_a 、 $N(R_b)(R_c)$ 、任选被 R_d 取代的 C_{1-3} 烷基、 D_1 选自单键、 $-C(R_e)(R_e)-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_a)-$ 、 $-S(=O)N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$; D_2 选自 $-C(R_a)(R_a)-$;

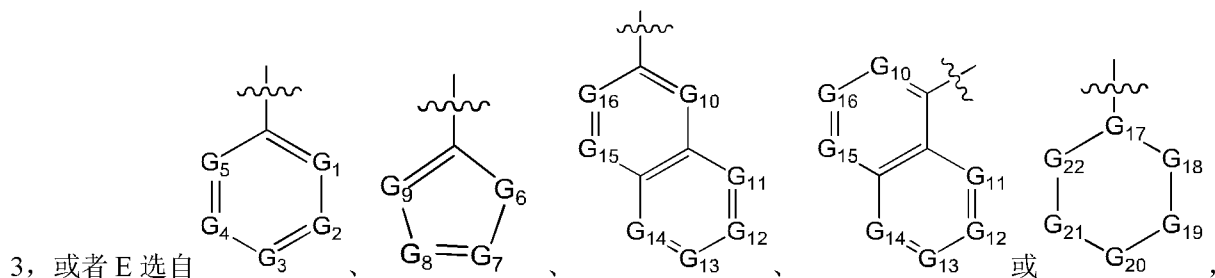
n 选自 1、2、3、4、5 或 6;

 R_a 、 R_b 、 R_c 分别独立地选自 H、任选 R_d 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基; R_e 选自 H、任选 R_d 取代的 C_{1-6} 烷基或烷氧基、任选 R_d 取代的 C_{3-6} 环烷基或环烷氧基; R_d 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、CHO、COOH、 CH_3 、 CF_3 、 CH_3O 、 CH_3CH_2O , R_d 的数目选自 0、1、

2 或 3;

任选地, 任意两个 R_1 之间、同一个 D_2 中的 R_a 与 R_a 之间、两个 D_2 之间、或 R_a 与一个 D_2 之间共同连接到同一碳原子或氧原子上形成一个或两个 3、4、5 或 6 元碳环或氧杂环, 其中氧原子的数目为 1 或 2。

本发明的一个方案中, 上述 E 选自被 R_3 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基, R_3 的数目选自 0、1、2 或



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

G_6 选自 $-C(R_3)(R_3)-$ 、 $-C(=O)N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(=NR_3)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_3)-$ 、 $-S(=O)N(R_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_3)C(=O)N(R_3)-$;

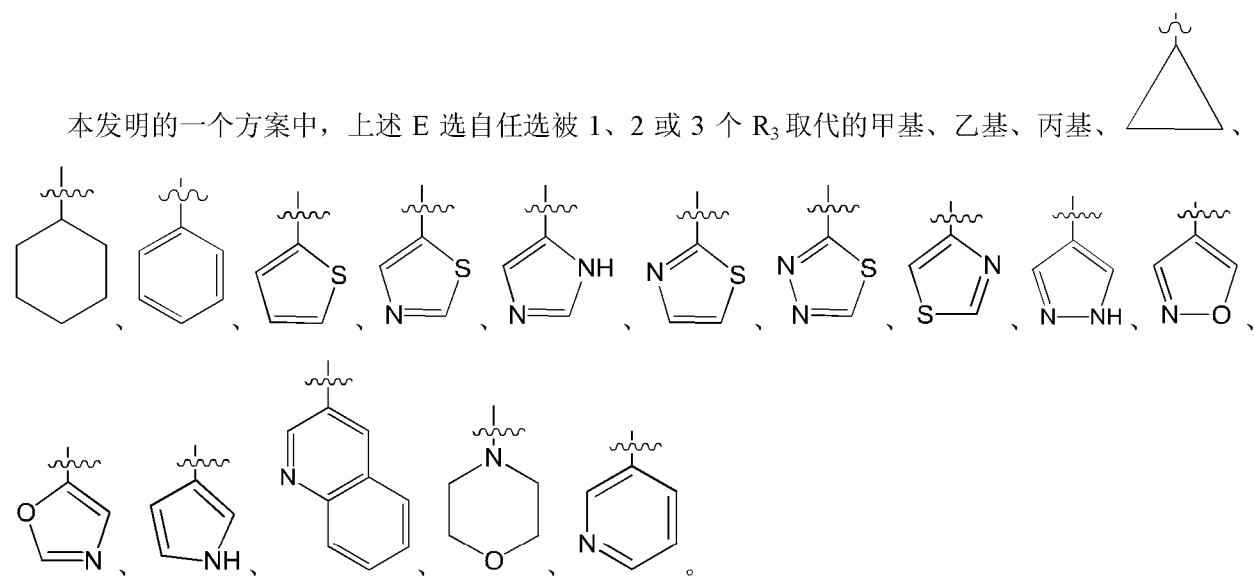
G_{7-9} 中的 0、1 或 2 个选自 N, 其余选自 $C(R_3)$;

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

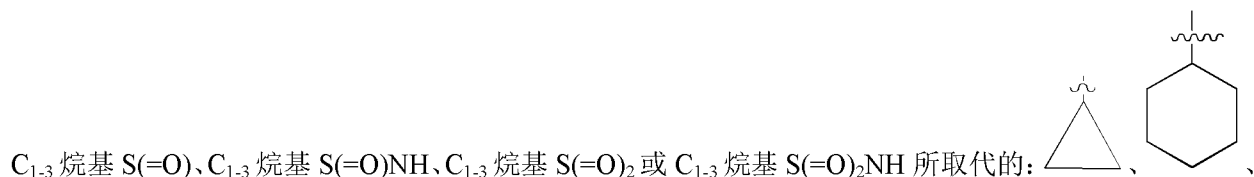
G_{17} 选自 N 或者 $C(R_3)$;

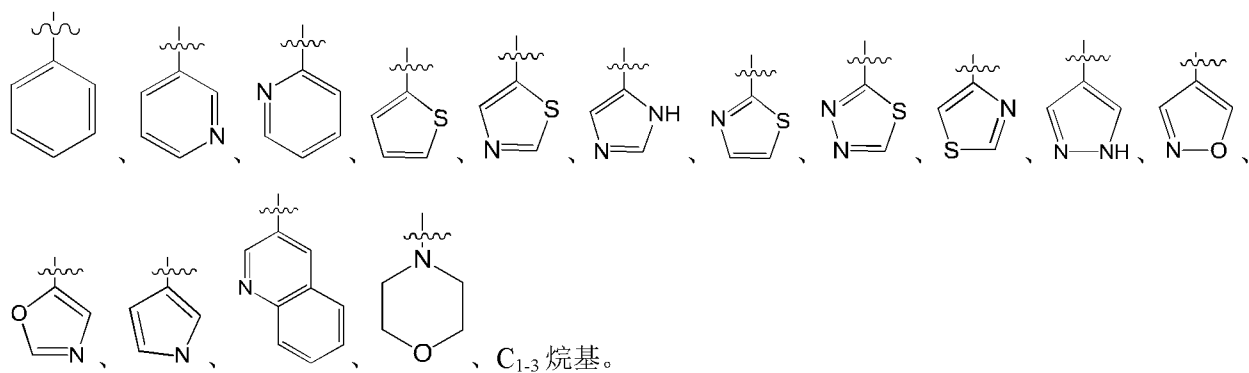
G_{18-22} 中的 0、1、2 或 3 个选自 $-C(=O)N(R_3)-$ 、 $-N(R_3)-$ 、 $-C(=NR_3)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_3)-$ 、 $-S(=O)N(R_3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_3)C(=O)N(R_3)-$, 其余选自 $-C(R_3)(R_3)-$;

其余变量如上述定义。

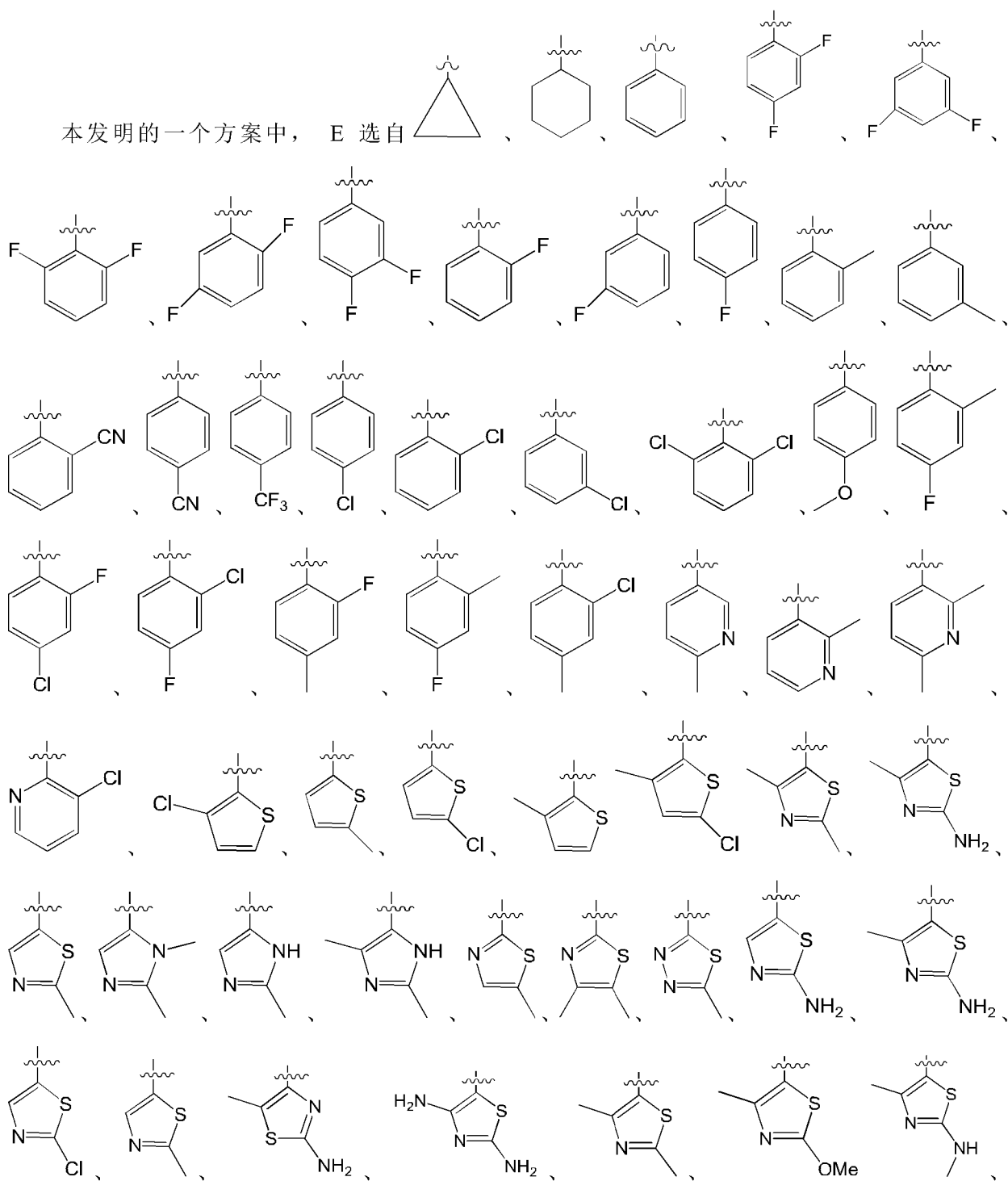


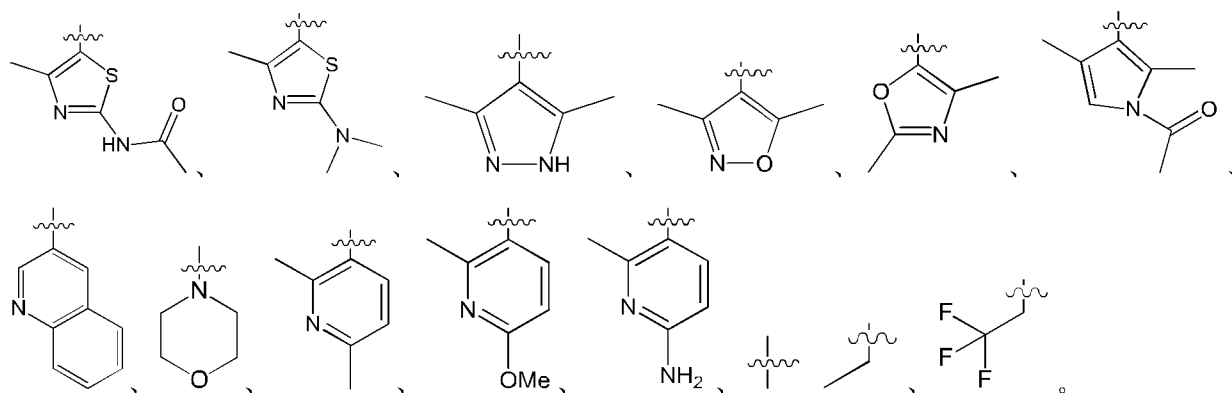
本发明的一个方案中, E 选自任选被 1、2、或 3 个卤素、OH、 OC_{1-3} 烷基、CN、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷基、三氟甲基、三氟乙基、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基 $C(=O)$ 、 C_{1-3} 烷基 $C(=O)NH$ 、





本发明的一个方案中，E 选自 、、、F、、





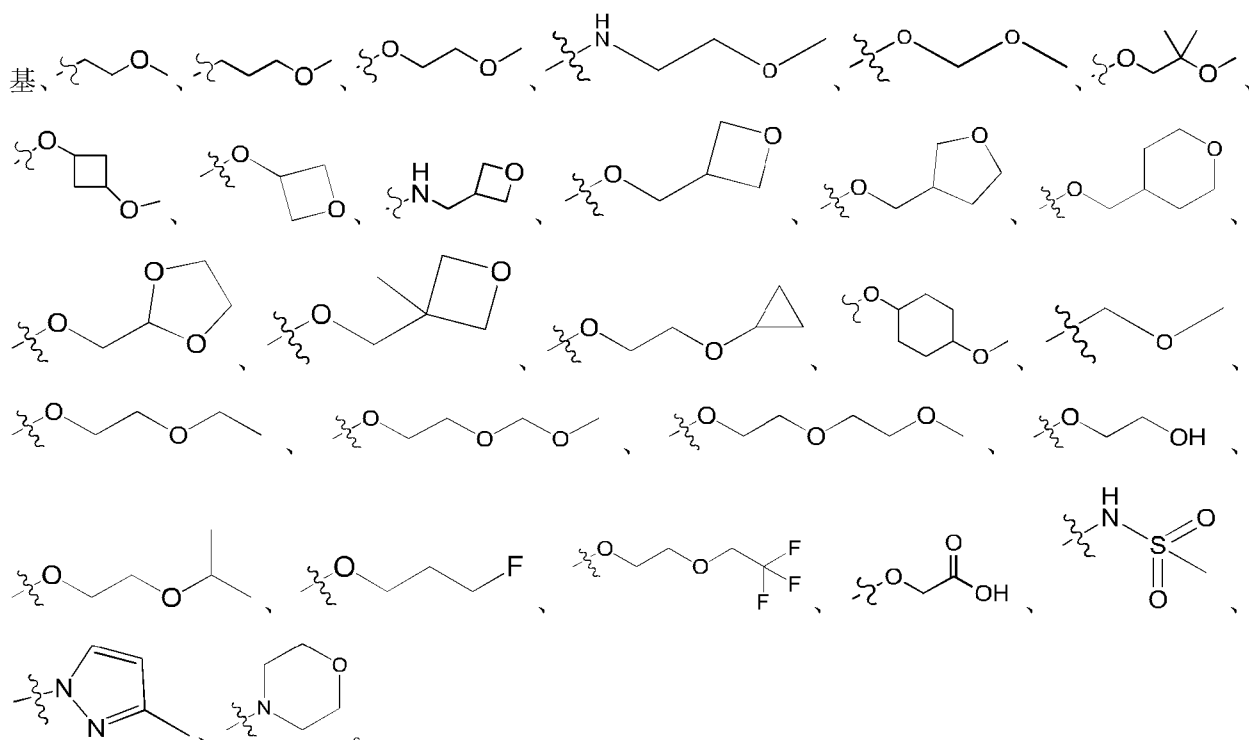
本发明的一个方案中，上述 L 和 Q 中，一个选自-S(=O)₂NH-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(=O)NH-，另一个选自单键、-CH₂-。

本发明的一个方案中, 上述 X、Y、Z 中的 0 或 1 个选自 N, 其余选自 CH、C(CH₃)、C(CF₃)、CCl、CF。

本发明的一个方案中，上述 A、T 分别独立地选自 N、CH、C(CH₃)、C(CF₃)、CCl、CF；或者，B 选自 NH、N(CH₃)或 N(CF₃)。

本发明的一个方案中, 上述任意两个 R_1 之间、同一个 D_2 中的 R_a 与 R_a 之间、两个 D_2 之间、或 R_a 与一个 D_2 之间所成的环选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、1,3-二氧五环基。

本发明的一个方案中，上述 R₁₋₃ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、二甲氨基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、氨基、氨乙基、氨丙基、环丙



本发明的一个方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐选自：化合物 1~化合物 284。

相关定义:

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中

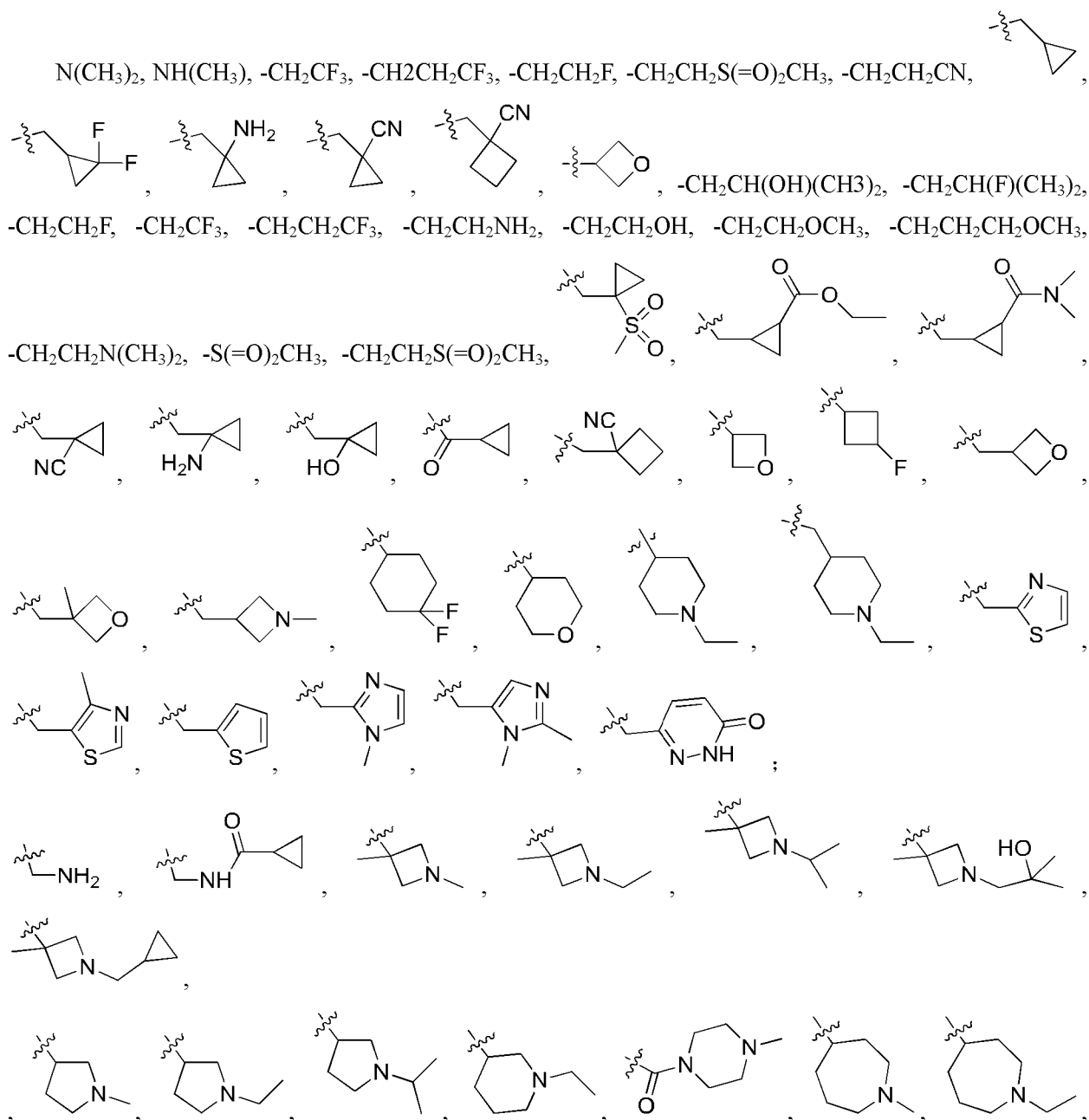
名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

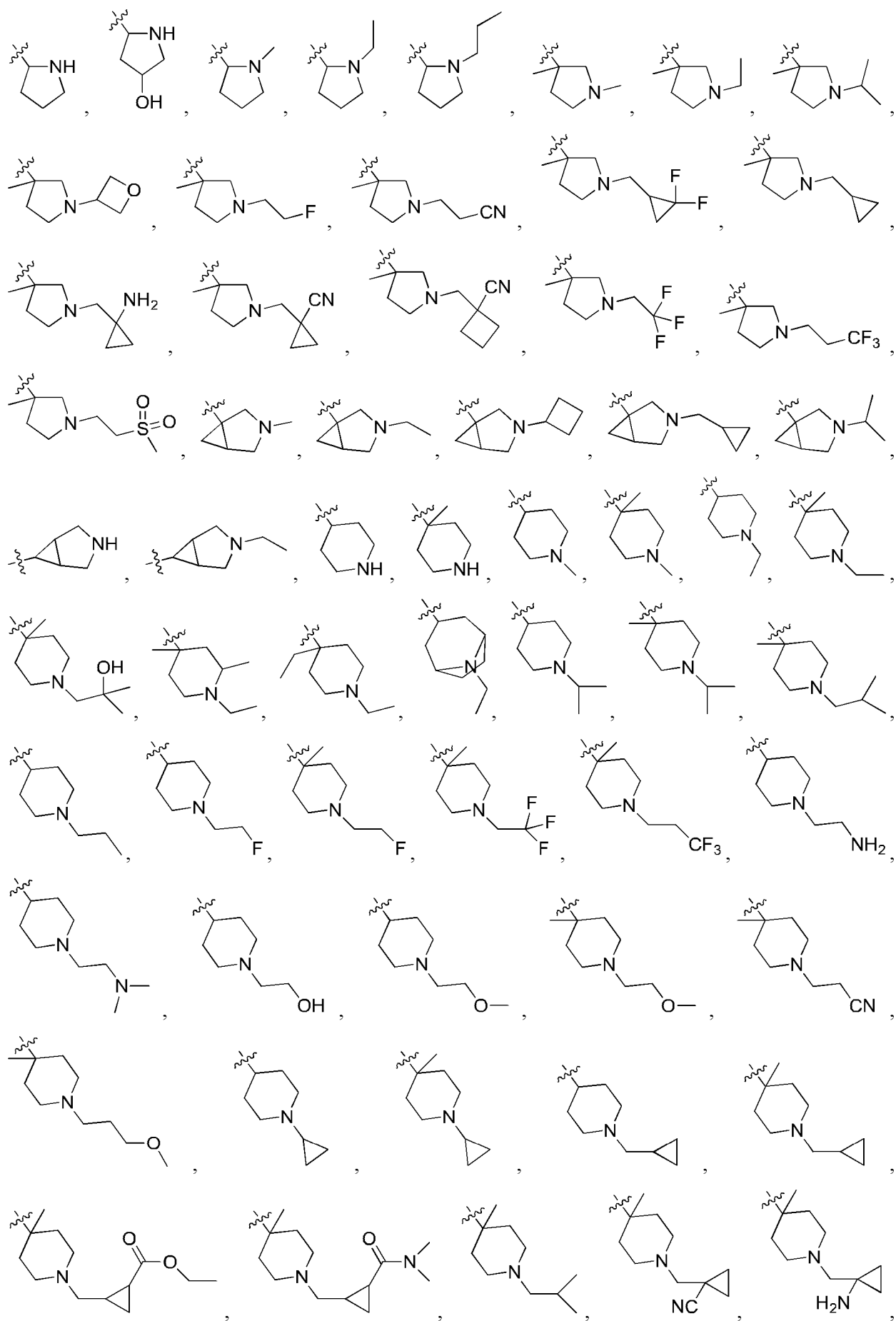
C₁₋₁₀ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉ 和 C₁₀；C₃₋₁₀ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉ 和 C₁₀。

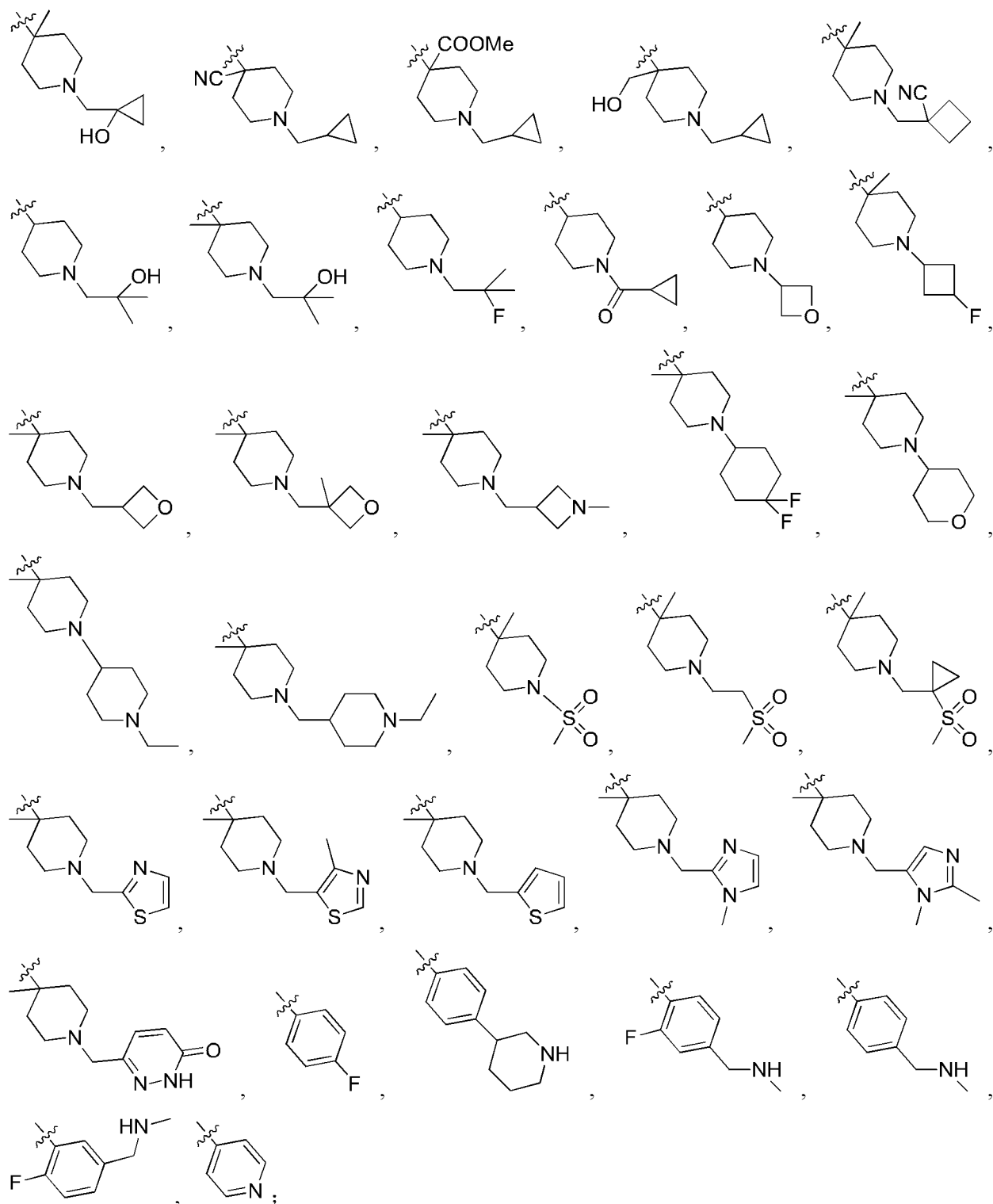
C₁₋₁₀ 烷基或杂烷基、C₃₋₁₀ 环基或杂环烷基、被 C₃₋₁₀ 环烷基或杂环烷基取代的 C₁₋₁₀ 烷基或杂烷基包括但不限于：

C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氨基、N,N-二(C₁₋₁₀ 烷基) 氨基、C₁₋₁₀ 烷氧基、C₁₋₁₀ 烷酰基、C₁₋₁₀ 烷氧羰基、C₁₋₁₀ 烷基磺酰基、C₁₋₁₀ 烷基亚磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基、C₃₋₁₀ 环烷氨基、C₃₋₁₀ 杂环烷氨基、C₃₋₁₀ 环烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基酰基、C₃₋₁₀ 环烷基氧羰基、C₃₋₁₀ 环烷基磺酰基、C₃₋₁₀ 环烷基亚磺酰基；

甲基、乙基、正丙基、异丙基、-CH₂C(CH₃)(CH₃)(OH)、环丙基、环丁基、丙基亚甲基、环丙酰基、苄氧基、三氟甲基、氨基、羟甲基、甲氧基、甲酰基、甲氧羰基、甲磺酰基、甲基亚磺酰基、乙氧基、乙酰基、乙磺酰基、乙氧羰基、二甲基氨基、二乙基氨基、二甲基氨基羰基、二乙基氨基羰基；

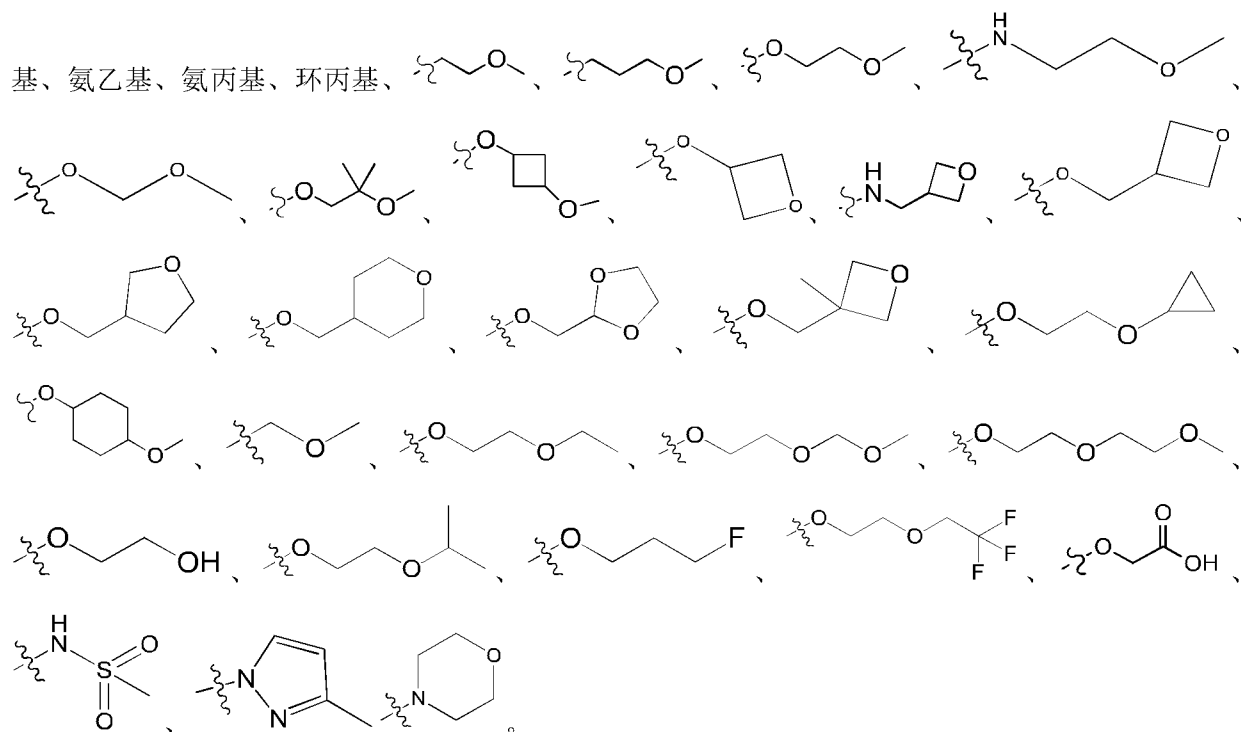






苯基、噻唑基、联苯基、萘基、环戊基、呋喃基、3-吡咯啉基、吡咯烷基、1,3-氧五环基、吡唑基、2-吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、恶唑基、噻唑基、1,2,3-唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-噻二唑基、4H-吡喃基、吡啶基、哌啶基、1,4-二氧六环基、吗啉基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、哌嗪基、1,3,5-三噻烷基、1,3,5-三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基或喹喔啉基；和

甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、二甲氨基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、氨基



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

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

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

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、

碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

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

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

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

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

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

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)- 和 (+)-对映体、(R)- 和 (S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及 D 和 L 异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的分步结晶法或色谱法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

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

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且

对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要载体、稀释剂和/或介质。

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

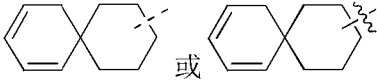
术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

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

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

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

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

稳定的化合物的情况下才是被允许的。例如，结构单元  表示其可在环己基或者环基二烯上的任意一个位置发生取代。

烷基和杂烷基原子团(包括通常被称为亚烷基、链烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基一般被称为“烷基取代基”，它们可以选自但不限于下列基团中的一个或多个： $-R'$ 、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $NR'R''C(O)NR'R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR'''''-C(NR'R''R''')=NR'''''$ 、 $NR'''''C(NR'R'')=NR'''''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $NR''SO_2R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 和氟代(C_1 - C_4)烷基，取代基的数目为 $0 \sim (2m'+1)$ ，其中 m' 是这类原子团中碳原子的总数。 R' 、 R'' 、 R''' 、 R'''' 和 R''''' 各自独立地优选氢、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基(例如被 1~3 个卤素取代芳基)、被取代或未被取代的烷基、烷氧基、硫代烷氧基基团或芳烷基。当本发明的化合物包括一个以上的 R 基团时，例如，每一个 R 基团是独立地加以选择的，如同当

与烷基原子团所述取代基相似, 芳基和杂芳基取代基一般统称为“芳基取代基”, 选自例如-R'、-OR'、-NR'R''、-SR'、-卤素、-SiR'R''R'''、OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、NR' C(O)NR''R'''、-NR''C(O)O₂R'、-NR'''''-C(NR'R''R''')=NR''''、NR''''' C(NR'R'')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、NR''SO₂R'、-CN、-NO₂、-N₃、-CH(Ph)₂、氟(C₁-C₄)烷氧基和氟(C₁-C₄)烷基等, 取代基的数量为 0 到芳香环上开放化合价的总数之间; 其中 R'、R''、R'''、R'''' 和 R'''''独立地优选自氢、被取代或未被取代的烷基、被取代或未被取代的杂烷基、被取代或未被取代的芳基和被取代或未被取代的杂芳基。当本发明的化合物包括一个以上的 R 基团时, 例如, 每个 R 基团是独立地加以选择的, 如同当存在一个以上 R'、R''、R'''、R'''' 和 R'''''基团时的每个这些基团。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代(C₁-C₄)烷基”意在包括但不限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

12

除非另有规定,“环”表示被取代或未被取代的环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基、芳基或杂芳基。所谓的环包括单环、联环、螺环、并环或桥环。环上原子的数目通常被定义为环的元数,例如,“5~7元环”是指环绕排列5~7个原子。除非另有规定,该环任选地包含1~3个杂原子。因此,“5~7元环”包括例如苯基吡啶和哌啶基;另一方面,术语“5~7元杂环烷基环”包括吡啶基和哌啶基,但不包括苯基。术语“环”还包括含有至少一个环的环系,其中的每一个“环”均独立地符合上述定义。

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

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

除非另有规定,术语“烃基”或者其下位概念(比如烷基、烯基、炔基、苯基等等)本身或者作为另一取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的,可以是单取代、二取代或多取代的,可以包括二价或多价原子团,具有指定数量的碳原子(如 C_1 - C_{10} 表示 1 至 10 个碳)。“烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基,所述脂肪烃基包括链状和环状,具体包括但不限于烷基、烯基、炔基,所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基,例如苯、萘等。在一些实施例中,术语“烷基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合,可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的,可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、(环己基)甲基、环丙基甲基,以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烷基具有一个或多个双键或三键,其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和 3-丙炔基,3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定,术语“杂烃基”或者其下位概念(比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等)本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中,术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物,有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中,杂原子选自 B、O、N 和 S,其中氮和硫原子任选地被氧化,氮杂原子任选地被季铵化。杂原子 B、O、N 和 S 可以位于杂烃基的任何内部位置(包括该烃基附着于分子其余部分的位置)。实例包括但不限于 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 和 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-CH_2-NH-OCH_3$ 。

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

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

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

4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-咪唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

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

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

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

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

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

本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt.代表室温；O/ N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点。

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

附图说明：

图 1 是受试药物对人卵巢癌 SK-OV-3 细胞皮下异种移植肿瘤模型体内药效实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 6 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10 $\mu\text{l/g}$ 。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) 受试化合物以及 Vehicle 组使用的溶媒为：1%MC，PO，QD x 19 天。

图 2-1 是研究受试药对人前列腺癌 PC-3M 细胞皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学实验一的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 7 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10 $\mu\text{l/g}$ 。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整。

图 2-2 是研究受试药对人前列腺癌 PC-3M 细胞皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学实验二的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 6 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10 $\mu\text{l/g}$ 。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) 受试化合物以及 Vehicle 组使用的溶媒为：1%DMSO+99% (1%MC)，PO，QD x 2W。

图 2-3a 是研究受试药对人前列腺癌 PC-3M 细胞皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学实验三的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 6 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10 $\mu\text{l/g}$ 。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) PF0512384 溶媒采用 30% propylene glycol+5% Tween 80+65% D5W，IV，QW x 2W；
- 4) 其它受试化合物以及 Vehicle 组使用的溶媒为：5%DMSO+60%PEG400+35%water，PO，QD x 2W。

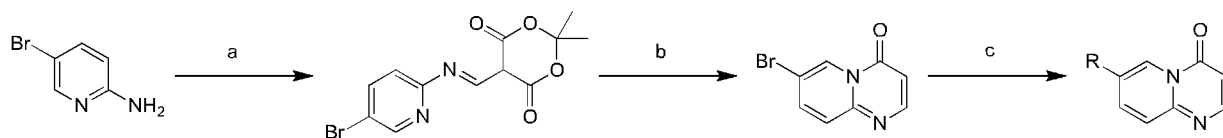
图 2-3b 是研究受试药对人前列腺癌 PC-3M 细胞皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学实验三的实验结果，其中：

- 1) 每组小鼠数目为 6 只；
- 2) 给药容积：根据小鼠体重 10 $\mu\text{l/g}$ 。如果体重下降超过 15%，给药方案应做出相应调整；
- 3) PF0512384 溶媒采用 30% propylene glycol+5% Tween 80+65% D5W，IV，QW x 2W；
- 4) 其它受试化合物以及 Vehicle 组使用的溶媒为：5%DMSO+60%PEG400+35%water，PO，QD x 2W。

具体实施方式

为了更详细地说明本发明，给出下列实例，但本发明的范围并非限定于此。

流程 1：

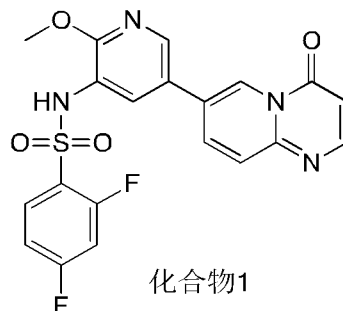


反应条件：a) 原甲酸三乙酯，2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮，加热；EtOH，加热；b) 二苯醚，回流；c) R 硼酸(硼酸酯)，钯试剂(四三苯基膦钯，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等)，碳酸钾，二氧

六环，水，加热。

实施例 1

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



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

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 1.77 (s, 6 H), 6.93-7.04 (m, 1 H), 8.44-8.53 (m, 1 H), 7.85-7.91 (m, 1 H), 9.31-9.42 (m, 1 H), 11.28-11.40 (m, 1 H).

b) 7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

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

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 6.46 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.75 (dd, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 9.19 (d, 1 H).

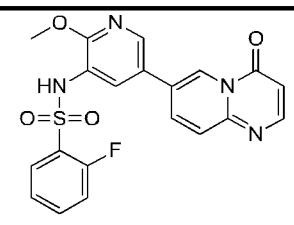
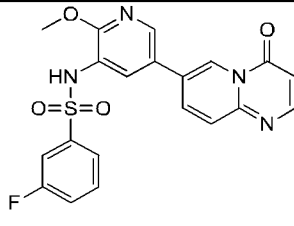
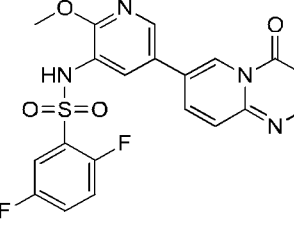
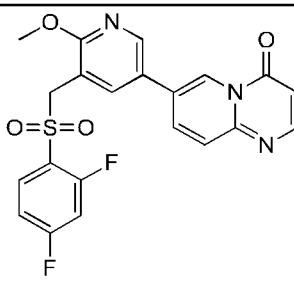
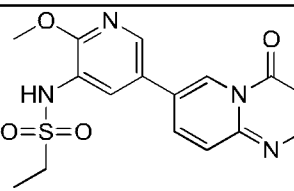
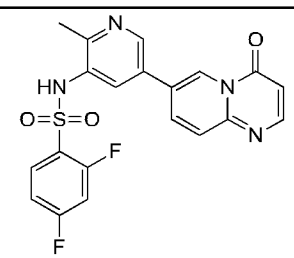
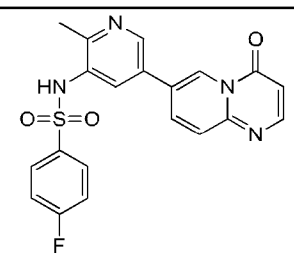
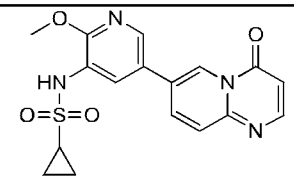
c) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

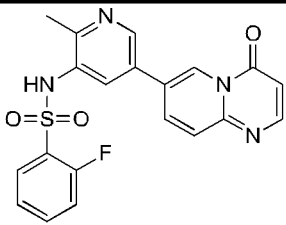
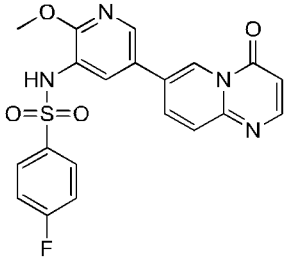
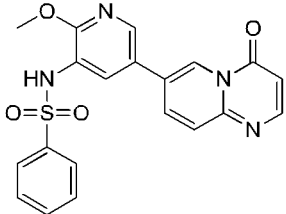
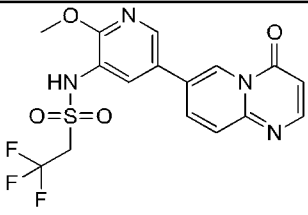
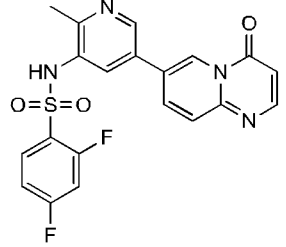
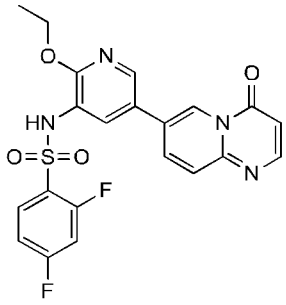
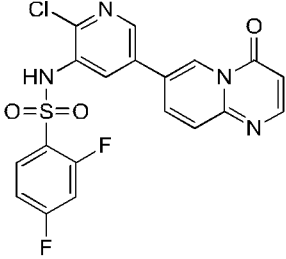
将 7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.28mmol)溶解在二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中, 在氮气保护下加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.28mmol), 碳酸钾(0.56 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钾 (20 mg)。将混合物置于微波反应条件下 100 度反应 2 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到标题产物。

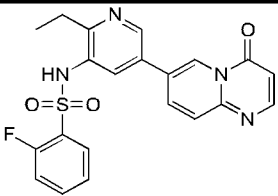
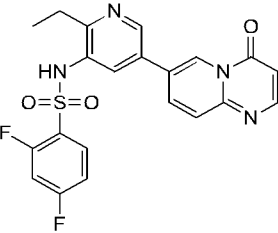
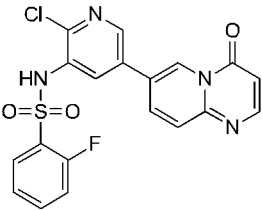
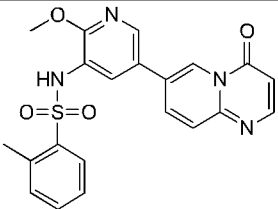
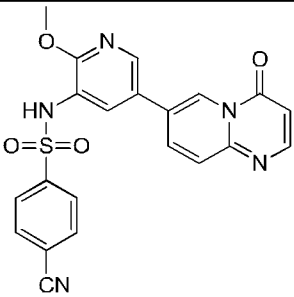
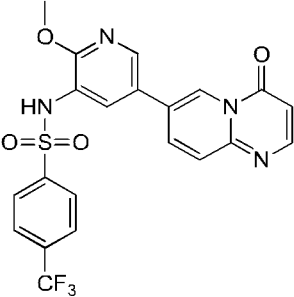
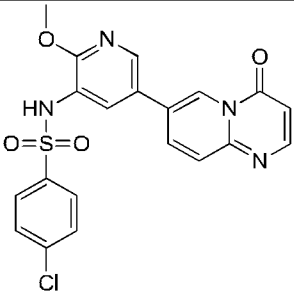
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 3.87 (s, 3 H), 6.53 (d, 1 H), 7.12 (t, 1 H), 7.24 (t, 1 H), 7.83 (d, 1 H), 7.87-7.97 (m, 1 H), 8.10 (s, 1H), 8.26 (d, 1 H), 8.31-8.40 (m, 2 H), 9.21 (s, 1 H).

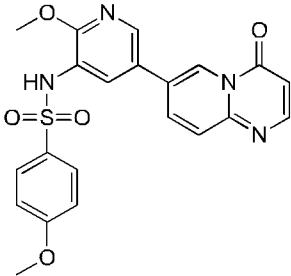
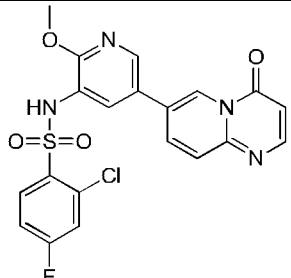
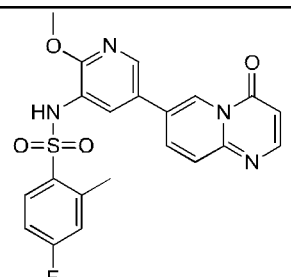
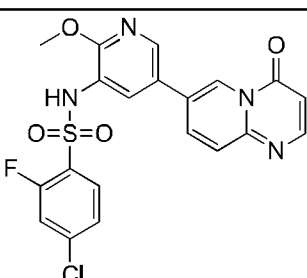
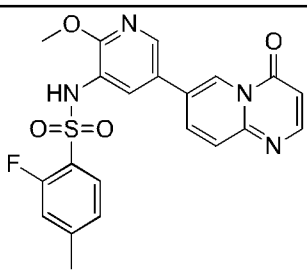
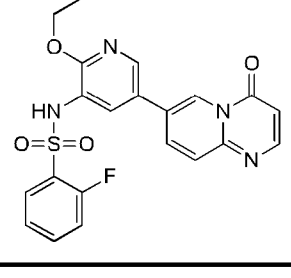
参照化合物 1 的制备方法还合成了以下 37 个化合物:

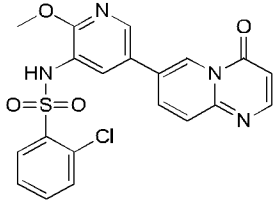
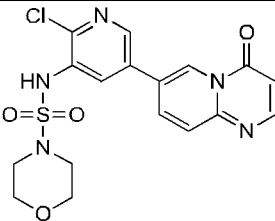
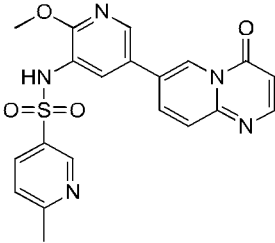
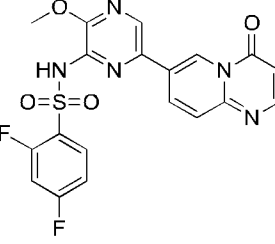
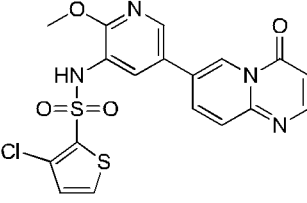
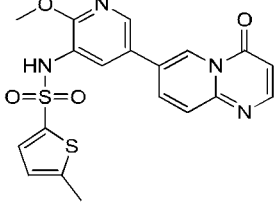
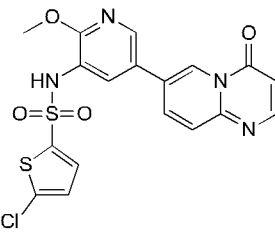
化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
-----	----	------------------------------

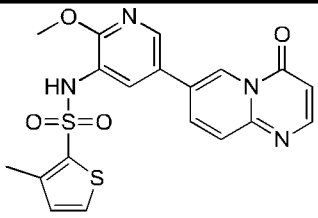
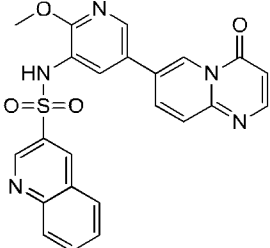
2		427
3		427
4		445
5		444
6		341
7		429
8		411
9		373

10		411
11		427
12		409
13		415
14		429
15		459
16		449

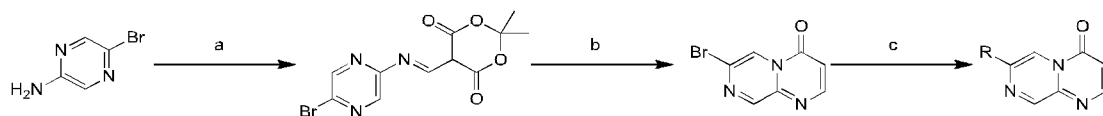
17		425
18		443
19		431
20		423
21		434
22		477
23		443

24		439
25		461
26		441
27		461
28		441
29		441

30		443
31		422
32		424
33		446
34		449
35		429
36		449

37		429
38		460

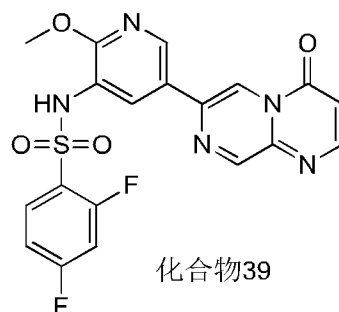
流程 2:



反应条件: a) 原甲酸三乙酯, 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮, 加热; EtOH, 加热; b) 二苯醚, 回流; c) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 39

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



a) (E)-5-(((5-溴嘧啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮

将原甲酸三乙酯(9.9 g, 0.0689 mol)和 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(10.8 g, 0.073 mol)置于三颈圆底烧瓶中, 60 度搅拌反应 2 小时。向上述混合物中滴加 5-溴-2-氨基吡啶(12 g, 0.0689 mol)的乙醇(50 mL)溶液。反应液 60 度搅拌反应 2 小时。将混合物冷却至 25 度, 过滤, 滤饼用乙醇(200 mL*3)淋洗后得到白色固体状标题化合物(12.5 g, 55.3%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm δ 11.601 (s, 1 H), 9.039 (s, 1 H), 8.825 (s, 1 H), 8.712 (s, 1 H), 1.690 (s, 6 H)。

b) 7-溴-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将(E)-5-(((5-溴嘧啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮(12 g, 0.0368 mol), 二苯醚(50 mL) 置于 500 mL 圆底烧瓶中, 220 度搅拌反应 1 小时。将反应液冷却至室温, 粗品用硅胶柱色谱法纯化得到橘色固体状标题化合物(2 g, 24.4%)。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-D₆) ppm δ 8.944-8.919 (d, 2 H), 8.485-8.399 (s, 1 H), 6.687-6.672 (d, 1 H).

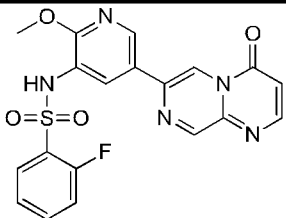
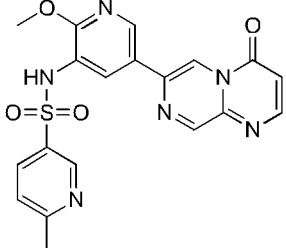
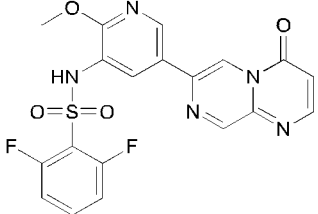
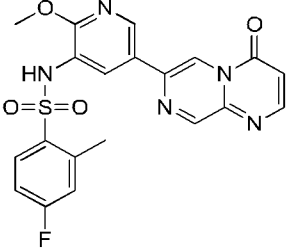
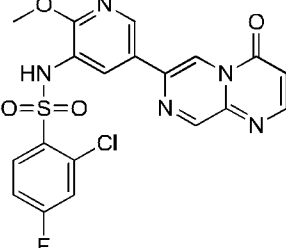
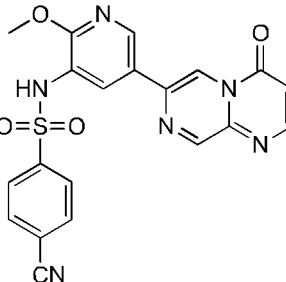
c) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-氧代-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

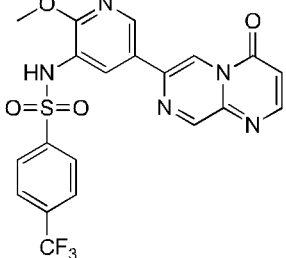
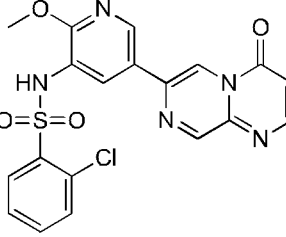
将 7-溴-4H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.22mmol)溶解在二氧六环(0.22 mL)和水(0.44 mL)中, 在氮气保护下加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.22mmol), 碳酸钾(0.56 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (20 mg)。将混合物置于微波反应条件下 100 度反应 2 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤, 橘色有机相浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到标题产物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm δ 9.169 (s, 1 H), 8.999 (s, 1 H), 8.473 (s, 1 H), 8.439 - 8.423 (d, 1 H), 8.197 (s, 1 H), 7.941-7.922 (d, 1 H), 7.145-7.098 (m, 1 H), 6.684-6.669 (d, 1 H), 3.884 (s, 3 H).

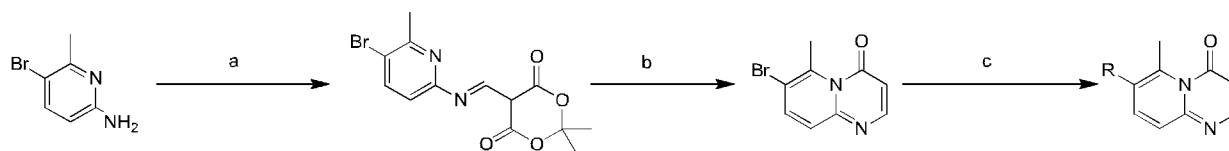
参照化合物 39 的制备方法还合成了以下 12 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
40		446
41		446
42		428
43		428

44		428
45		425
46		446
47		442
48		462
49		435

50		478
51		444

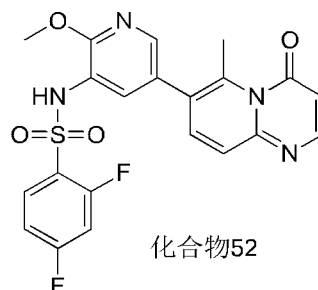
流程 3:



反应条件: a) 原甲酸三乙酯, 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮, 加热; 乙醇, 加热; b) 二苯醚, 回流; c) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 52

2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(6-甲基-4-氧代-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



a) (E)-5-(((5-溴-6-甲基吡啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮

将原甲酸三甲酯 (4.39 g, 0.03 mmol) 和 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(4.03 g, 0.028 mmol) 置于装备了机械搅拌的三口圆底烧瓶中。所得悬浮液在 60 度下搅拌 2 小时。向此混合液中滴加溶于乙醇(50 mL)的 5-溴吡啶-2-胺(5 g, 0.027 mmol)溶液。然后此反应液在 60 度下搅拌 2 小时。此反应液冷却至 25 度, 过滤。滤饼用乙醇 (200 mL*3)洗涤后得到白色固体状目标化合物(6 g, 65.6%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) ppm δ 11.344-11.378 (d, 1 H), 9.143-9.177 (d, 1 H), 8.066-8.087 (d, 1 H), 7.457-7.479 (d, 1 H), 2.578 (s, 3 H), 1.678 (s, 6 H)。

b) 7-溴-6-甲基-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将置于 50 mL 圆底烧瓶中的((E)-5-(((5-溴-6-甲基吡啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(200 mg, 0.59 mmol)和二苯醚(4 mL) 在微波仪中 220 度下搅拌 0.5 小时。反应液冷却至室

温，并且粗产品经硅胶柱纯化后得到橙色固体状目标化合物(60.7 mg, 43.2%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.075-8.090 (d, 1 H), 7.625-7.649 (d, 1 H), 7.246 (d, 1 H), 6.337-6.352 (d, 1 H), 3.026 (s, 3 H).

c) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(6-甲基-4-氧代-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

在氮气保护下向 7-溴-6-甲基-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.25 mmol)的二氧六环 (0.2 mL) 和水 (0.4 mL)的溶液中加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺 (0.28 mmol), 碳酸钾 (0.5 mmol) 和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (20 mg)。混合液在微波加热 100 度下搅拌 2 小时。液相质谱显示反应完成。此反应液过滤，有机相浓缩后得到粗产品。此粗产品经制备高效液相色谱法纯化后得到目标化合物

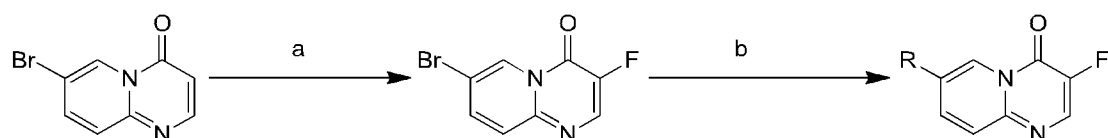
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.120-8.135 (d, 1 H), 7.878-7.914 (m, 1 H), 7.865-7.870 (d, 1 H), 7.742-7.748 (d, 1 H), 7.441-7.464 (d, 1 H), 7.368-7.391 (d, 1 H), 6.947-6.986 (m, 2 H), 6.362-6.377 (d, 1 H), 3.995 (s, 3H), 2.701 (s, 3 H).

参照化合物 52 的制备方法还合成了以下 8 个化合物：

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
53		441
54		457
55		441
56		475

57		455
58		459
59		448
60		459

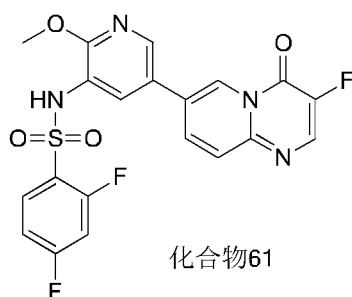
流程 4:



反应条件: a)select F 试剂, 乙腈, 加热; b) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 61

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



a) 7-溴-3-氟-4 氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-4 氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (1 g, 4.46 mmol), select F (1.6 g, 4.46 mmol) 和乙腈 (15 mL) 置于 100 mL 圆底烧瓶中并在 80 度下搅拌 2 天。浓缩反应液并加入水(15 mL), 混合液再用二氯甲烷(20 mL)萃取三次。浓缩有机相得到粗产品。粗产品经层析柱纯化得到黄色固体状目标化合物(200 mg, 18.5 %).

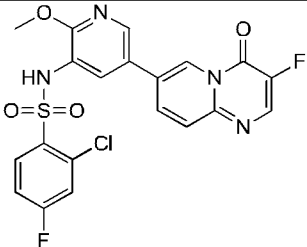
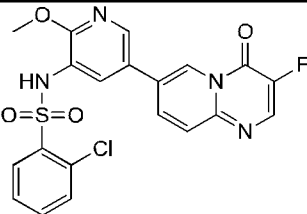
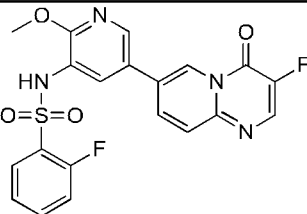
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 9.195 (s, 1 H), 8.404 (s, 1 H), 7.763-7.739 (d, 1 H), 7.606-7.582 (d, 1 H).

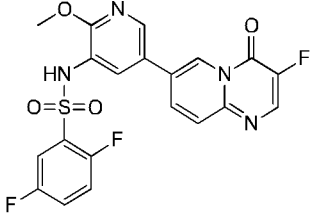
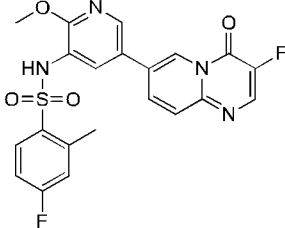
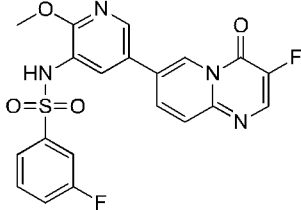
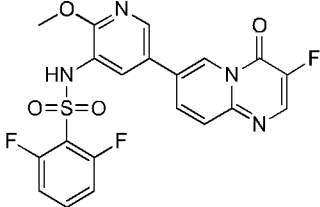
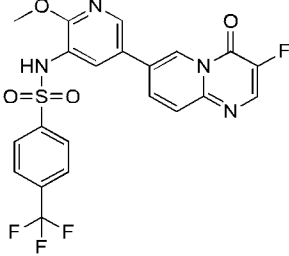
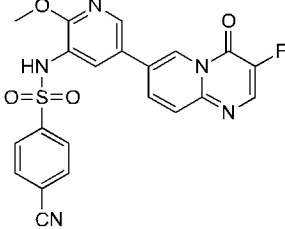
b) 2,4-二氟-N-(5-(3-氟-4-氧代-4 氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺

在氮气保护下向 7-溴-3-氟-4 氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.28 mmol)的二氧六环(0.2 mL)和水(0.4 mL) 的溶液中加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺 (0.28 mmol), 碳酸钾 (0.6 mmol) 和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (20 mg)。混合液在微波加热 100 度下搅拌 2 小时。液相质谱显示反应完成。此反应液过滤, 有机相浓缩后得到粗产品。此粗产品经制备高效液相色谱法纯化后得到目标化合物。

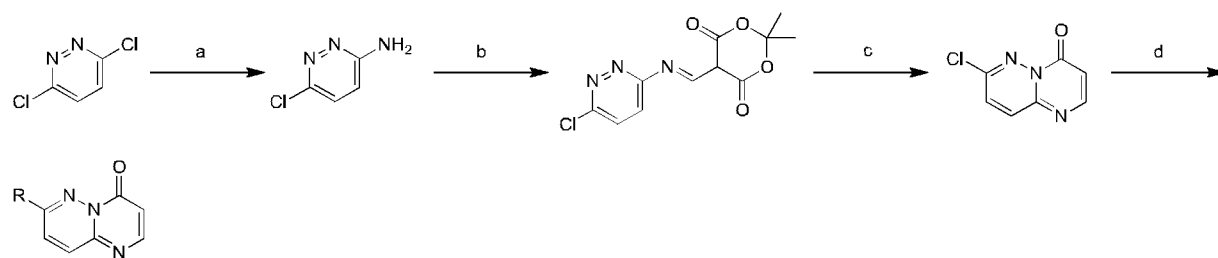
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 10.438 (s, 1 H), 9.049 (s, 1 H), 8.636 - 8.628 (d, 1 H), 8.489 (s, 1 H), 8.282 - 8.259 (d, 1 H), 8.030 (s, 1 H), 7.872 - 7.848 (d, 1 H), 7.796 - 7.780 (d, 1 H), 7.611 - 7.562 (m, 1 H), 7.250 - 7.231 (m, 1 H), 3.691 (s, 3 H).

参照化合物 61 的制备方法还合成了以下 9 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
62		479
63		461
64		445

65		463
66		459
67		445
68		463
69		495
70		452

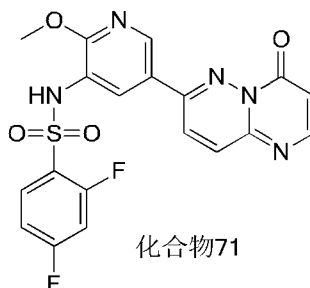
流程 5:



反应条件: a)氢氧化铵, 氯化铵, 加热; b)三乙氧基甲烷, 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮, 加热; 乙醇, 加热; c)二苯醚, 回流; d)R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 71

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



a) 6-氯哒嗪-3-胺

3,6-二氯哒嗪 (20 g, 0.134 mol) 和 氢氧化铵溶液 (140 mL), 氯化铵 (11.47 g, 0.214 mol) 和水 (80 mL) 加入到 100 mL 圆底烧瓶中, 然后 90 度下搅拌 20 小时. 反应液冷却到室温, 过滤, 滤饼用水(100 mL) 洗涤得到产品, 形状为白色固体(14.3 g, 82.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm δ 7.365-7.361 (d, 1 H), 6.853-6.830 (d, 1 H), 6.614 (s, 1 H).

b) (E)-5-(((6-氯哒嗪-3-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮

将三乙氧基甲烷 (16.3 g, 0.110 mol) 和 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 (14.5 g, 0.1 mmol) 加入到 3 L 圆底烧瓶中, 60 度下搅拌 2 小时后, 将 6-氯哒嗪-3-胺基 (13 g, 100.3 mmol) 的乙醇 (100 mL) 溶液滴入上述反应液中。然后反应液继续在 60 度下搅拌 2 小时。将反应液冷却至 25 度, 并且过滤, 滤饼用乙醇洗涤 (50 mL*3) 得到产品, 形状为白色固体 (16 g, 56%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.521-11.484 (d, 1 H), 9.219-9.185 (d, 1 H), 8.100-7.984 (m, 2 H).

c) 7-氯-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮

将(E)-5-(((6-氯哒嗪-3-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮 (15 g, 52.9 mmol) 和二苯醚 (70 mL) 加入到 250 mL 圆底烧瓶中, 220 度下搅拌 1 小时. 反应液冷却至室温, 粗产品经柱层析分离得到产品, 形状为橘黄色固体(2.4 g, 25.3%)。

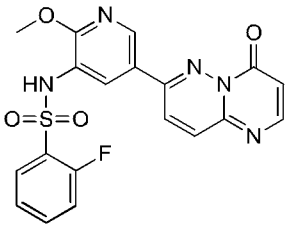
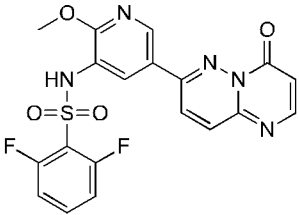
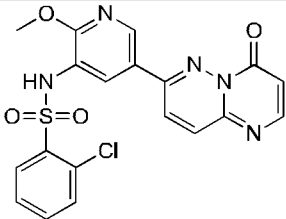
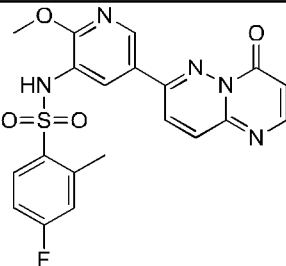
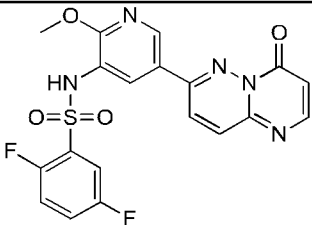
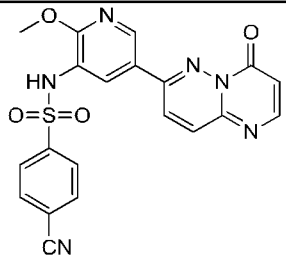
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm δ 8.329-8.313 (d, 1 H), 8.003-8.979 (d, 1 H), 7.788-7.764 (d, 1 H), 6.713-6.696 (d, 1 H).

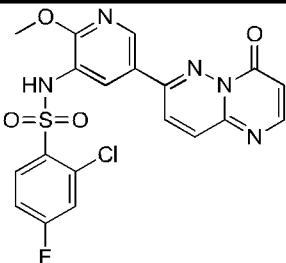
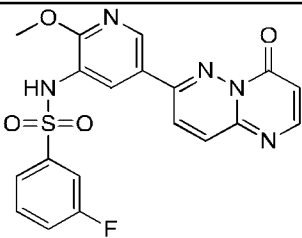
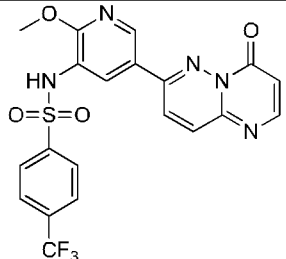
d) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4-氧-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-7-yl)吡啶-3-基)苯磺酰胺

在氮气保护反应条件下, 往 7-氯-4H-嘧啶并[1,2-b]哒嗪-4-酮 (0.22 mmol) 在 1,4-二氧六环 (0.2 mL) 和水(0.4 mL)的混合溶液中依次加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺 (0.22 mmol), 碳酸钾 (0.44 mmol) 和 1,1'-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯 (22 mg)。反应液在微波反应条件下 100 度搅拌 2 小时。液相质谱显示反应已经结束。反应液过滤, 滤液浓缩得到粗产品。粗产品经制备高效液相色谱法分离得到产品。

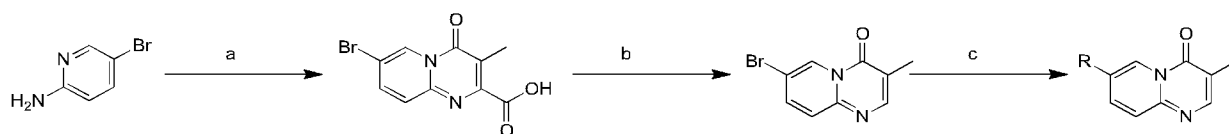
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.37-7.89 (m, 6 H), 7.30-7.02 (m, 2 H), 6.67- 6.54 (m, 1 H), 3.85 (m, 3 H).

参照化合物 71 的制备方法还合成了以下 9 个化合物：

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
72		428
73		446
74		444
75		442
76		446
77		435

78		462
79		428
80		478

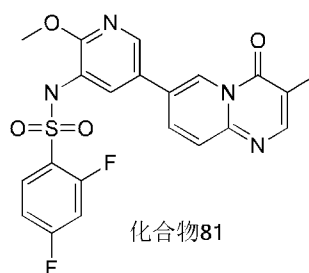
流程 6:



反应条件: a) 2-甲基-3-氧代琥珀酸乙酯, 乙醇, 加热; b) 二苯醚, 加热; c) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 1,4-二氧六环, 水, 加热。

实施例 81

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



a) 7-溴-3-甲基-4-氧-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸

将 5-溴吡啶-2-胺基 (6 g, 0.035 mol) 二乙基-2-甲基-3-二氧杂硼烷(7 g, 0.035 mol) 和乙醇 (165 mL) 加入到 250 mL 圆底烧瓶中, 反应液在 100 度下搅拌 30 小时。反应液冷却至室温, 固体用冷的乙醇洗涤得到产品, 形状为白色固体(3 g, 30.6 %)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 8.936 (s, 1 H), 7.963-7.940 (d, 1 H), 7.577-7.553 (d, 1 H), 2.111 (s, 3 H).

b) 7-溴-3-甲基-4-氧-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

7-溴-3-甲基-4-酮-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-羧酸 (1.5 g, 5.2 mmol) 和二苯醚 (20 mL) 的混合溶液在 220 度下搅拌 1.5 小时。反应液冷却至室温, 粗产品使用柱层析分离得到产品, 形状为橘黄色固体(550 mg, 44 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.174 (s, 1 H), 8.233 (s, 1 H), 7.688-7.665 (d, 1 H), 7.505-7.482 2.279 (s, 1 H).

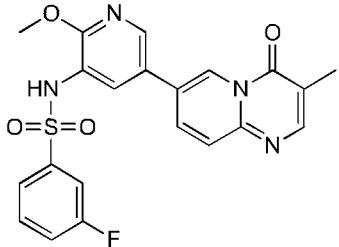
c) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(3-甲基-4-氧-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-yl)吡啶-3-基)苯磺酰胺

在氮气保护反应条件下, 往 7-溴-3-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (0.22mmol) 在 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 的混合溶液中依次加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺 (0.22 mmol), 碳酸钾 (0.44 mmol) 和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (22 mg)。反应液在微波反应条件下 90 度搅拌 1 小时。液相质谱显示反应结束, 反应液过滤, 滤液旋干得到粗产品。粗产品使用制备高效液相色谱法分离得到产品, 形状为白色固体。

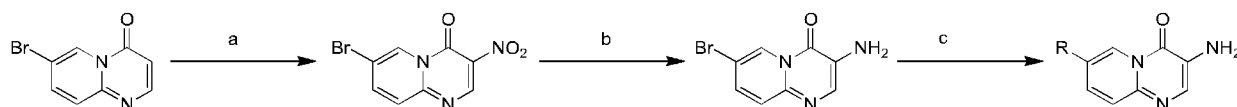
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 8.935 (s, 1 H), 8.274 (s, 1 H), 8.150 (s, 1 H) 8.096-8.074 (d, 1 H), 7.797-7.761 (d, 2 H), 7.683-7.660 (d, 1 H), 7.392 (s, 1 H), 7.157-7.115 (d, 2 H), 3.676, 2.127 (s, 3 H).

参照化合物 81 的制备方法还合成了以下 5 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
82		475
83		475
84		441
85		457

86		441
----	---	-----

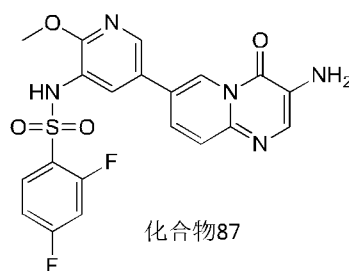
流程 7:



反应条件: a) 浓硫酸, 硝酸; b) 铁粉, 氯化铵, 加热; c) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 1,4-二氧六环, 水, 加热。

实施例 87

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



a) 7-溴-3-硝基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (10 g, 0.045 mol) 和浓硫酸 (50 mL) 加入三颈瓶中, 0 度下缓慢将硝酸 (8.65 g, 98%)滴入。混合液在 0 度搅拌 1 小时。然后将反应液倒入水中(200 mL), 加入氢氧化钠调节 pH 至 9。水相用乙酸乙酯萃取 (200 mL*3), 有机相合并, 干燥后浓缩得到粗产品。粗产品用硅胶柱层析分离得到产品, 形状为白色固体 (1.3 g, 10.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.489-9.485 (d, 1 H), 9.368 (s, 1 H), 8.178-8.150 (m, 1 H), 7.843-7.820 (d, 1 H).

b) 3-氨基-7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

7-溴-3-硝基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (1 g, 0.0037 mol) 在乙醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 的混合溶液中加入氯化铵 (1.2 g, 0.019 mol) 和铁粉 (1.0 g), 反应物在 70 度下搅拌 4 小时。反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤 (30 mL*3), 滤液浓缩得到粗产品。粗产品用乙酸乙酯 (50 mL) 溶解, 并用水 (20 mL) 洗涤, 有机相浓缩得到产品, 形状为棕色固体(0.8 g, 89.9 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.013 (s, 1 H), 7.974 (s, 1 H), 7.395 (s, 2 H), 4.235 (s, 2 H).

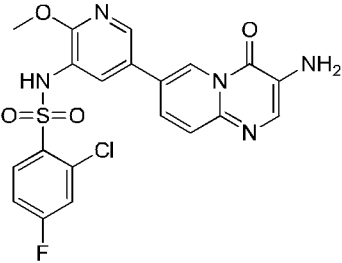
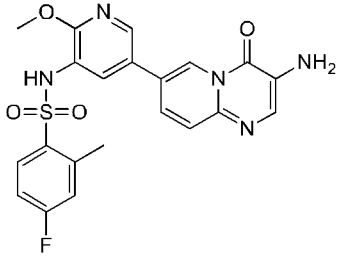
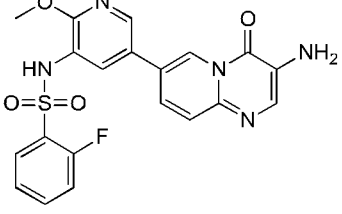
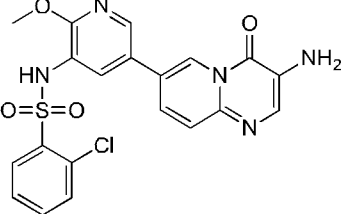
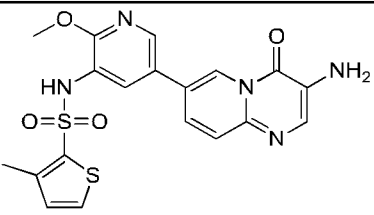
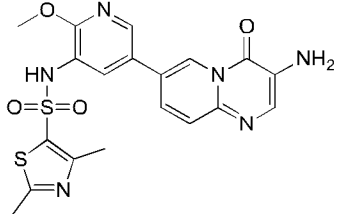
c) N-(5-(3-氨基-4-氧-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯磺酰胺

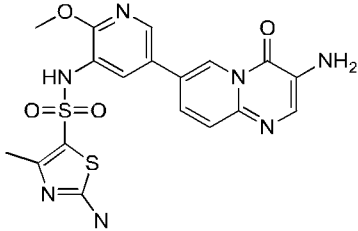
在氮气保护反应条件下, 向 3-氨基-7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (0.22mmol) 在 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.4 mL) 的混合液中加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺 (0.22 mmol), 碳酸钾 (0.44 mmol) 和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (22 mg)。反应

液在微波反应条件下 90 度搅拌 1 小时。液相质谱显示反应已经结束，反应液过滤，滤液浓缩得到粗产品。粗产品使用制备高效液相色谱法分离得到产品，形状为白色固体。

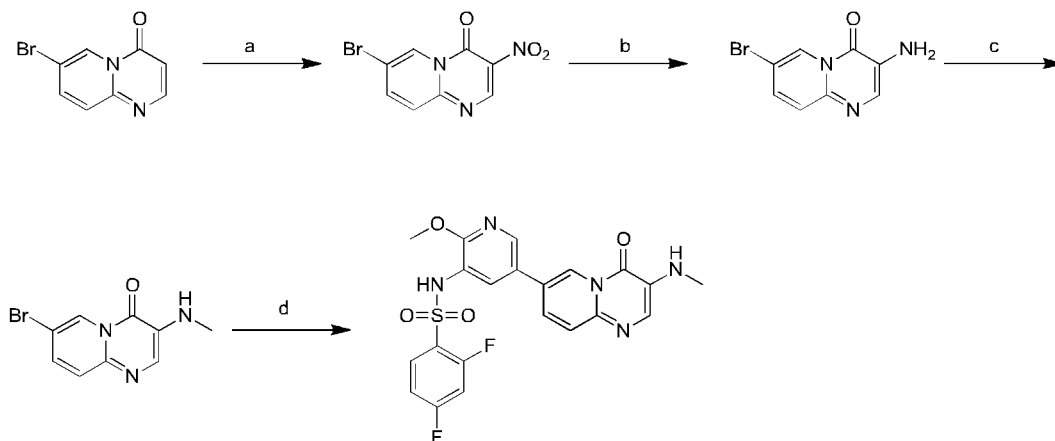
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) ppm δ 8.763 (s, 1 H), 8.013-7.687 (m, 6 H), 7.549-7.526 (d, 1 H), 7.372-7.175 (m, 1 H), 5.284 (s, 2 H), 3.758 (s, 3 H).

参照化合物 87 的制备方法还合成了以下 7 个化合物：

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
88		476
89		456
90		442
91		458
92		444
93		459

94		460
----	---	-----

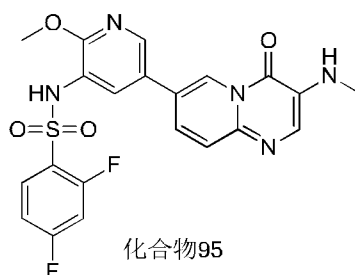
流程 8:



条件: a) 硝酸, 浓硫酸; b) 氯化铵, 铁粉, 加热; c) 碳酸钾, 碘甲烷, 加热; d) 微波, 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 95

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



a) 7-溴-3-硝基-4 氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-4 氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(5 g, 22.2 mmol)溶于浓硫酸(11.2 mL)置于三口圆底烧瓶中, 5~10 度下滴加硝酸(5.2 mL), 混合物在 20 度下搅拌 3 小时。然后将反应液慢慢倒入冰水中, 加入 1 当量的氢氧化钠溶液调节 pH 到 8。过滤, 滤饼用水洗, 抽干得到黄色固体标题化合物(4.0 g, 66.7%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.47 (d, , 1H), 9.35 (s, 1H), 8.14 (dd, , 1H), 7.81 (d, 1H).

b) 3-氨基-7-溴-4 氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-3-硝基-4 氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1.6 g, 5.93 mmol) 溶于乙醇(20 mL)和水 (4 mL)中, 加入氯化铵(3.17 g, 59.25 mmol) 和铁粉(3.17 g, 59.25 mmol), 混合物在 70 度下搅拌 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷洗, 所得滤液有机相用饱和食盐水(50 mL)洗, 硫酸钠干燥、浓缩得到粗品标题化合物(3.56 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 4.13 (br. s., 2H).

c) 7-溴-3-(甲氨基)-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将3-氨基-7-溴-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.8 g, 3.33 mmol)溶于丙酮(30 mL)中,加入碳酸钾(1.38 g, 10.0 mmol)和碘甲烷(7.1 g, 49.99 mmol)。氮气保护80度下搅拌3小时。将反应液过滤,滤饼用二氯甲烷洗,浓缩滤液,所得残留物用硅胶柱色谱纯化得到标题化合物(250 mg, 29.5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.91 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 2.97 (d, 3H).

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

将7-溴-3-(甲氨基)-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(100 mg, 0.39 mmol)溶于二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中,氮气保护下加入2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(168 mg, 0.39 mmol),碳酸钾(109 mg, 0.78 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(16 mg, 0.02 mmol)。混合物在微波100度下反应1小时。LCMS显示反应完全。将反应液过滤,有机相浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到黄色标题产物。

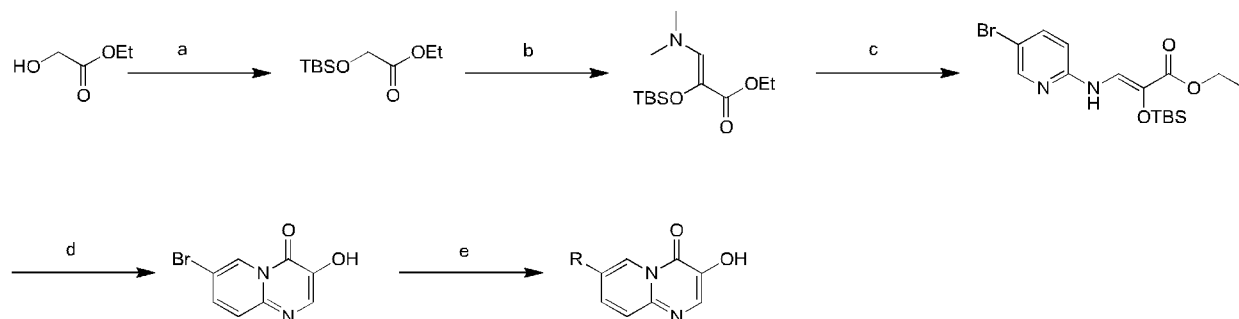
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 8.84 (br. s., 1H), 8.12 (br. s., 1H), 7.97 - 7.87 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.04 - 6.89 (m, 2H), 4.70 (br. s., 1H), 3.97 (s, 3H), 2.99 (d, 3H).

参照化合物95的制备方法还合成了以下5个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
96		488
97		502
98		538

99		517
100		529

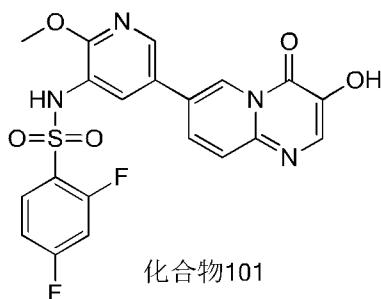
流程 9:



反应条件: a) 叔丁基二甲基硅氯, 1 氢-咪唑; b) 1-叔丁氧基-N, N, N', N'-四甲基二胺基甲烷, 加热; c) 2-氨基-5-溴吡啶, 醋酸, 加热; d) 醋酸, 微波; e) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 101

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



a) 2-((叔丁基二甲基硅)氧)乙酸乙酯

将乙醇酸乙酯(10 g, 96.1 mmol)和 1 氢-咪唑(13 g, 0.19 mol)溶于二氯甲烷(100 mL)置于三口圆底烧瓶中, 0 度下加入叔丁基二甲基硅氯(15.8 g, 0.1 mol), 混合物在室温下搅拌 8 小时, 水洗(100 mL*3), 硫酸钠干燥浓缩得到黄色油状标题化合物(18 g, 85.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 4.14-4.09 (m, 4 H), 1.20-1.16 (t, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.01 (s, 6 H).

b) (Z)-乙基 2-((叔丁基二甲基硅)氧)-3-(二甲氨基)丙烯酸酯

将 2-((叔丁基二甲基硅)氧)乙酸乙酯(52 g, 0.24 mol)和 1-叔丁氧基- N, N, N', N'-四甲基二胺基甲烷(50 g, 0.58 mol)在回流状态下搅拌 24 小时。浓缩混合物, 残留液用硅胶柱色谱纯化得到黄色油状标题化合物(45 g, 47.1%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 6.68 (s, 1 H), 4.13-4.11 (q, 2 H), 2.96 (s, 6 H), 1.28-1.24 (t, 3 H), 0.95 (s, 9 H), 0.14 (s, 6 H).

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

将(Z)-乙基 3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-((叔丁基二甲基硅)氧)丙烯酸酯(15 g, 54.9 mmol)和 2-胺基-5-溴吡啶(9.4 g, 54.9 mmol)溶于乙酸(150 mL)中, 80 度下搅拌 2 小时。浓缩混合物, 残留物溶于乙酸乙酯(100 mL)中, 用碳酸钠溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗, 硫酸钠干燥、浓缩, 所得残留物用硅胶柱色谱纯化得到黄色油状标题化合物(14 g, 63.7%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.24 (s, 1 H), 7.75-7.72 (d, 1 H), 7.63-7.60 (d, 1 H), 6.75-6.72 (d, 1 H), 6.57-6.54 (d, 1 H), 4.25-4.20 (q, 2 H), 1.34-1.30 (t, 3H), 1.02 (s, 9 H), 0.22 (s, 6 H).

d) 7-溴-3-羟基-4 氢-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-4-酮

将(Z)-乙基 3-((5-溴吡啶-2-基)胺基)-2-((叔丁基二甲基硅)氧) 丙烯酸酯(200 mg*50, 29 mmol)溶于乙酸(5 mL*50)中, 微波 140 度下搅拌 3 小时。浓缩混合物, 残留物溶于乙酸乙酯(100 mL)中, 用碳酸钠溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗, 硫酸钠干燥、浓缩, 所得残留物用硅胶柱色谱纯化得到标题化合物(3.2 g, 46.4%)。

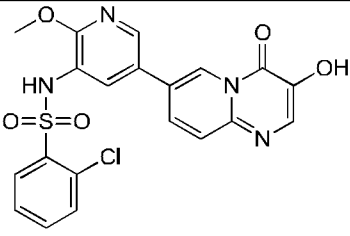
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.98 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.00-7.98 (d, 1 H), 7.79-7.77 (d, 1 H).

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

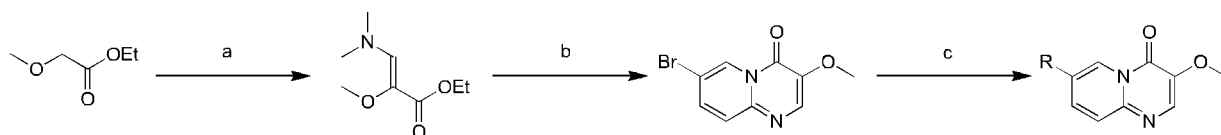
将 7-溴-3-羟基-4 氢-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-4-酮(0.22mmol)溶于二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中, 氮气保护下加入 2,4-二氯-N-(2-甲氧基-5 -(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.22 mmol), 碳酸钾(0.44 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (22 mg)。混合物在微波 90 度下反应 1 小时, 液相质谱显示反应完全。将反应液过滤, 有机相浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到白色标题产物。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 8.93 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.96 (s, 2 H), 7.79-7.78 (m, 1 H), 7.68-7.66 (m, 1 H), 7.56 (m, 1 H), 7.24-7.20 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H).

参照化合物 101 的制备方法还合成了以下 1 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
102		459

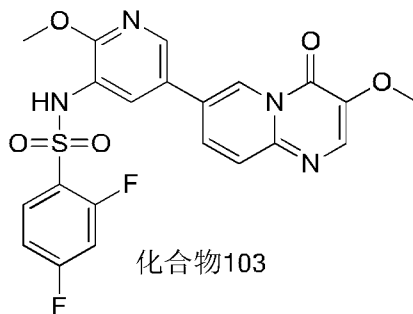
流程 10:



反应条件： a) 1-叔丁氧基- N, N, N', N'-四甲基二胺基甲烷，加热； b) 2-氨基-5-溴吡啶，醋酸，加热； c) R 硼酸(硼酸酯)，钯试剂(四三苯基膦钯，[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等)，碳酸钾，二氧六环，水，加热。

实施例 103

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



a) (Z)-乙基 3-(二甲基氨基)-2-甲氧基丙烯酸酯

将乙基 2-甲氧基乙酯(2 g, 16.9 mmol)和 1-叔丁氧基- N, N, N', N'-四甲基二胺基甲烷(3.5 g, 20.1 mmol)置于圆底烧瓶中回流状态下搅拌过夜。浓缩混合物，残留液用硅胶柱色谱纯化得到黄色油状标题化合物(2 g, 67.8%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 6.78 (s, 1 H), 4.18-4.16 (t, 2 H), 3.55 (s, 3 H), 3.02 (s, 6 H), 1.29-1.26 (q, 3 H)。

b) 7-溴-3-甲氧基-4H-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-4-酮

将(Z)-乙基 3-(二甲基氨基)-2-甲氧基丙烯酸酯 (2.5 g, 14.4 mmol)和 2-氨基-5-溴吡啶(2.5 g, 14.4 mmol)溶于乙酸(25mL)中，80 度下搅拌 2 小时。浓缩混合物，残留物溶于乙酸乙酯(30 mL)中，用碳酸钠溶液(50 mL)和饱和食盐水(30 mL)洗，硫酸钠干燥、浓缩，所得残留物用硅胶柱色谱纯化得到标题化合物(1.3 g, 35.1%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.10 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.46 (d, 1 H), 4.00 (s, 3 H)。

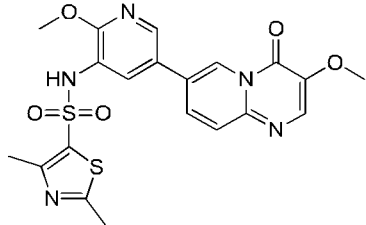
c) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(3-甲氧基-4-氧代-4 氢-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-7-基) 吡啶-3-基) 苯磺酰胺

将 7-溴-3-甲氧基-4 氢-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-4-酮(0.27mmol)溶于二氧六环(3.5 mL)和水(0.7mL)中，氮气保护下加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.33 mmol)，碳酸钾(0.41 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (20 mg)。混合物在微波 100 度下反应 2 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤，有机相浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到标题产物。

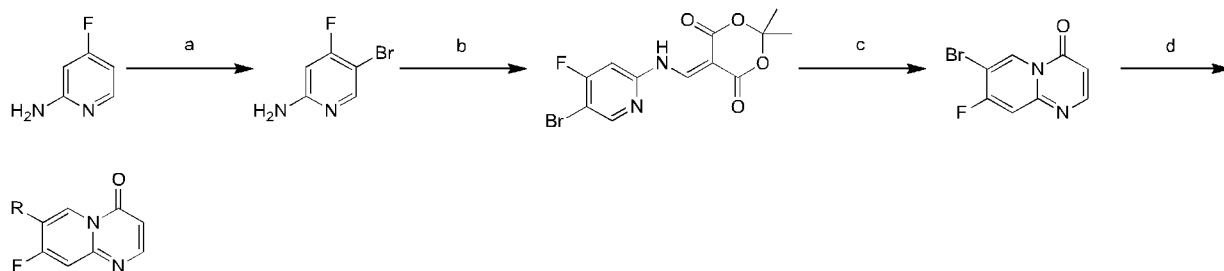
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.99 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.97-7.93 (m, 2 H), 7.66 (s, 2 H), 7.08-7.04 (q, 1 H), 6.97-6.93 (q, 1 H), 4.02-3.98 (d, 6 H)。

参照化合物 103 的制备方法还合成了以下 8 个化合物：

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
104		491
105		473
106		471
107		457
108		479
109		475
110		459

111		474
-----	---	-----

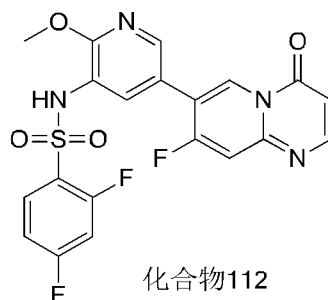
流程 11:



反应条件: a) NBS, MeCN; 2) 原甲酸三乙酯, 2, 2-二甲基-1,3-杂环乙烷-4,6-二酮, 加热; EtOH, 加热; c) 二苯醚, 回流; d) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 112

2,4-二氟-N-(5-(8-氟-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧吡啶-3-基)苯磺酰胺



a) 5-溴-4-氟吡啶-2-胺

向 4-氟吡啶-2-胺的 2, 2, 2-三氟乙酸盐(18 g, 0.16 mol)的乙腈(200 mL)溶液中分批加入 NBS (28.6 g, 0.16 mol), 反应液在 25 度的黑暗环境下搅拌 4 小时。减压除去溶剂, 粗产物经快速柱层析硅胶法纯化得白色固体状目标化合物(15 g, 49%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.155-8.131 (d, 1 H), 6.301-6.276 (d, 1 H), 4.638 (s, 2 H)

b) (E)-5-(((5-溴-4-氟吡啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮

向装有搅拌的三口圆底烧瓶中加入原甲酸三乙酯(7.3 g, 0.05 mol)和 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环己烷-4,6-二酮(7.5 g, 0.05 mol)。该悬浊液在 70 度搅拌 1 小时。向该混合物中滴加 5-溴吡啶-2-胺(8 g, 0.042 mol)的乙醇(100 mL)溶液。反应液 70 度搅拌 0.5 小时。将反应液冷却至 25 度, 过滤, 滤饼用乙醇(100 mL*3)淋洗后得白色固体状目标化合物(11.6 g, 80%)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 11.477-11.442 (d, 1 H), 9.190-9.156 (d, 1 H), 8.728-8.705 (d, 1 H), 7.854-7.830 (d, 1 H), 1.694 (s, 6 H).

c) 7-溴-8-氟-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将(E)-5-(((5-溴-4-氟吡啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮(11.6 g, 0.034 mol), 二苯醚(50 mL) 置于带搅拌的 100 mL 圆底烧瓶中, 220 度反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 反应液冷却至 100 度, 将其倒入石油醚(100 mL), 并加入盐酸与乙酸乙酯的混合液(50 mL), 过滤, 得固体。将固体溶于甲醇(50 mL), 加入饱和 NaHCO_3 溶液调节 pH=7, 减压浓缩, 然后加水(50 mL), 以二氯甲烷(100 mL*2)萃取, 有机相用 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩并用硅胶柱色谱法纯化得到目标化合物(4 g, 50%)。

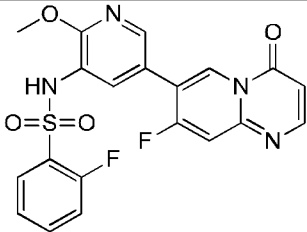
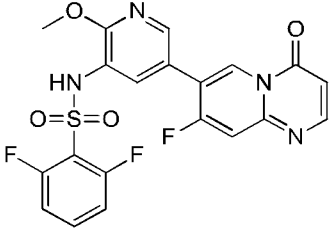
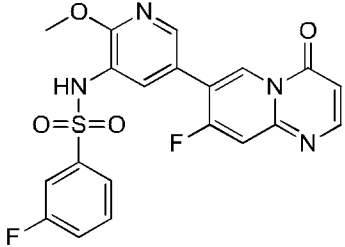
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm δ 9.335-9.317 (d, 1 H), 8.272-8.256 (d, 1 H), 7.371-7.350 (d, 1 H), 6.461-6.445 (d, 1 H).

d) 2, 4-二氟-N-(5-(8-氟-4 氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7 基)-2-甲氧基吡啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)苯磺酰胺

将 7-溴-8-氟-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.28mmol)溶于二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中, 氮气保护下加入 2, 4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4, 4, 5, 5-四甲基-1, 3, 2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.28mmol), 碳酸钾(0.56 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (20 mg)。将混合物置于微波反应条件下 100 度反应 2 小时。液相质谱 显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到标题产物。

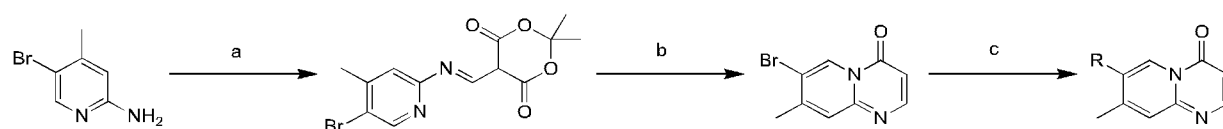
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm δ 10.44 (s, 1 H), 9.03 - 8.96 (m, 1 H), 8.30 (br. s., 2 H), 7.93-7.85 (m, 1 H), 7.83 - 7.71 (m, 2 H), 7.65-7.55 (m, 1 H), 7.30-7.21 (m, 1 H), 6.46-6.40 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H).

参照化合物 112 的制备方法还合成了以下 7 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
113		445
114		463
115		445

116		463
117		479
118		495
119		452
120		459

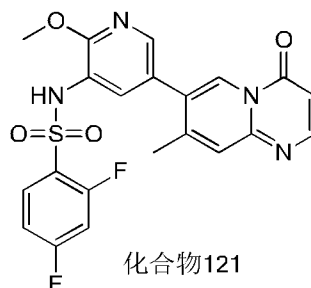
流程 12:



反应条件: a) 原甲酸三乙酯, 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮, 加热; EtOH, 加热; b) 二苯醚, 回流; c) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 121

2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(8-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺



a) (E)-5-(((5-溴-4-甲基吡啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮

将原甲酸三乙酯(1.75 g, 0.01 mol)和 2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮(1.61 g, 0.014 mol)置于带有搅拌的三颈圆底烧瓶中, 60 度搅拌反应 2 小时。向上述混合物中滴加 5-溴吡啶-2-胺 (2 g, 0.017 mol) 的乙醇(20 mL)溶液。反应液 60 度搅拌反应 2 小时。反应液冷却至 25 度, 过滤, 滤饼用乙醇(20 mL*3)淋洗后得到白色固体状标题化合物(2.1 g, 61.76%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.342-9.308 (d, 1 H), 8.420 (s, 1 H), 6.946 (s, 1 H).

b) 7-溴-8-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将(E)-5-(((5-溴-4-氟吡啶-2-基)亚胺基)甲基)-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环乙烷-4,6-二酮(1.2 g, 0.0035 mol), 二苯醚(18 mL) 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 220 度搅拌反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液冷却至 100 度, 倒入石油醚(20 mL), 并加入盐酸于乙酸乙酯的混合液(20 mL), 混合物过滤得固体。将固体溶于甲醇(20 mL), 并加入饱和 NaHCO₃ 溶液调节 pH=7, 浓缩并加水(20 mL), 以二氯甲烷(20 mL*2)萃取, 有机相以 Na₂SO₄ 干燥, 减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱法纯化得目标化合物(700 mg, 83.3%)。

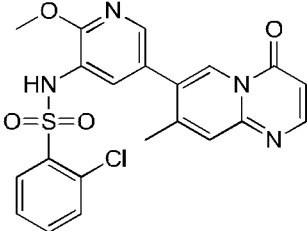
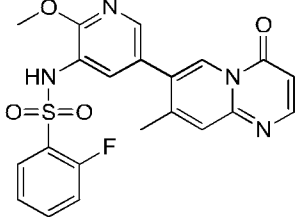
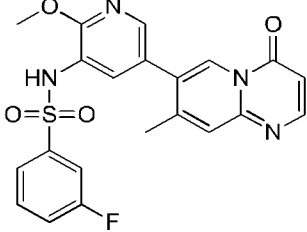
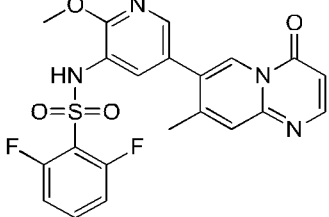
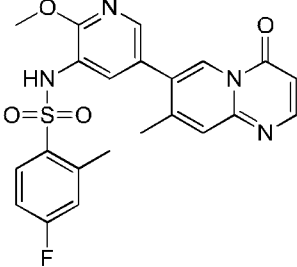
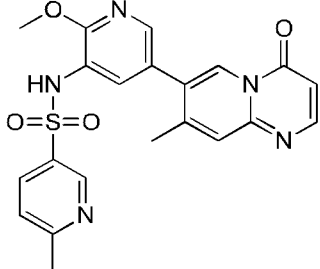
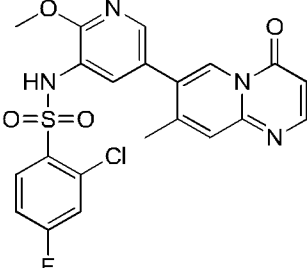
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.236 (s, 1 H), 8.277-8.262 (d, 1 H), 7.527 (s, 1 H), 6.421-6.406 (s, 1 H), 2.550 (s, 3 H).

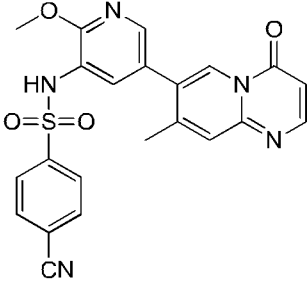
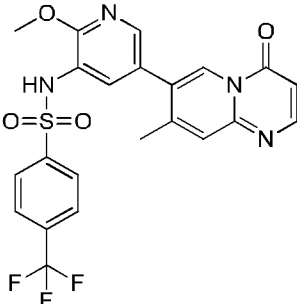
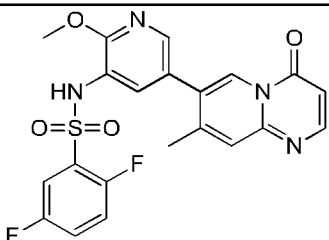
c) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(8-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

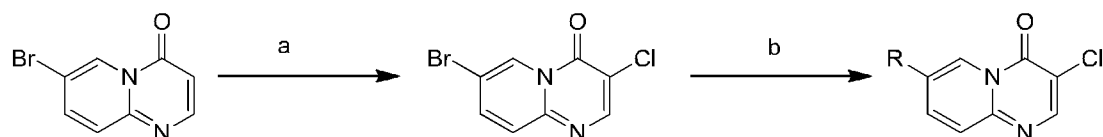
将 7-溴-8-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.28mmol)溶于二氧六环(2 mL)和水(0.44 mL)中, 氮气保护下加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.28mmol), 碳酸钾(0.56 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯 (20 mg)。将混合物置于微波反应条件下 100 度反应 2 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到目标化合物。

参照实化合物 121 的制备方法还合成了以下 10 个化合物:

实施例	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
-----	----	------------------------------

122		457
123		441
124		441
125		459
126		455
127		437
128		475

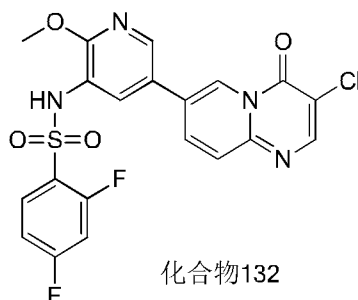
129		448
130		491
131		459

流程 13:

反应条件: a) 1-氯吡咯烷-2,5 二酮, N,N-二甲基甲酰胺; b) R 硼酸(硼酸酯), 碳酸钾, 催化剂钯(四三苯基膦钯等), 二氧六环, 水, 加热。

实施例 132

N-(5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯甲磺酰胺

**a) 7-溴-3-氯-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮**

向溶有 7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(800 mg, 3.57 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入 1-氯吡咯烷-2,5-二酮(500 mg, 3.75 mmol)。反应物在 25 度下搅拌 14 小时。然后将反应液倒入水中(10 mL),并用二氯甲烷(15 mL)萃取三次,将得到的二氯甲烷有机相浓缩得到粗品产物,该粗品经硅胶柱分

离得到灰白色的固体(600 mg, 65 %)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.228-9.224 (d, 1 H), 8.496 (s, 1 H), 7.831-7.801 (m, 1 H), 7.616-7.581 (m, 1 H).

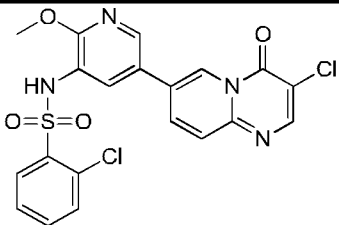
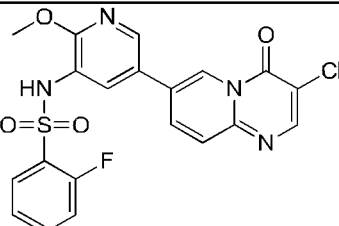
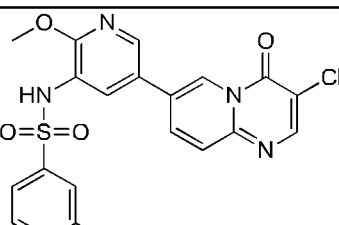
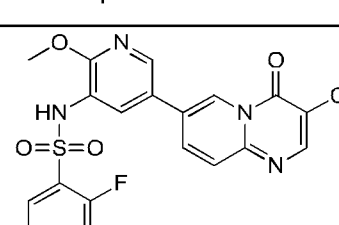
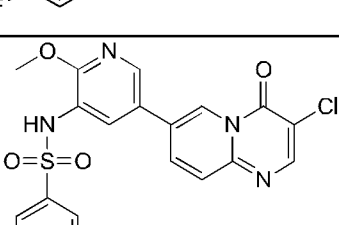
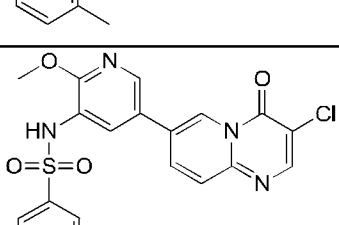
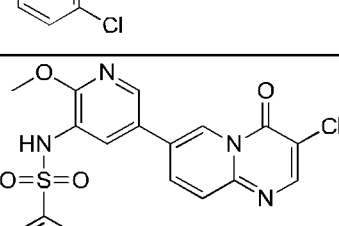
b) N-(5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-甲氧基吡啶-3-基)-2,4-二氟苯甲磺酰胺

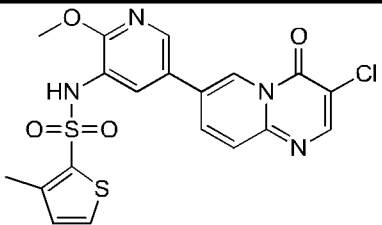
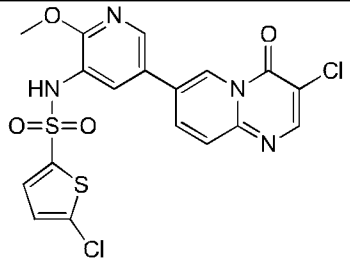
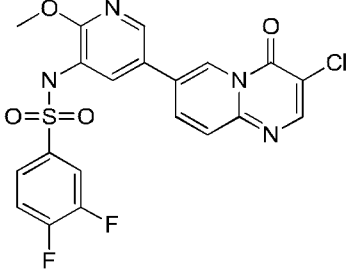
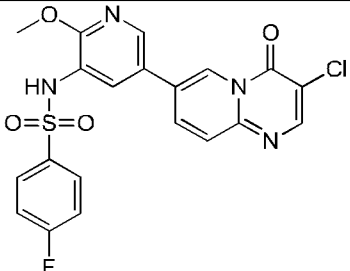
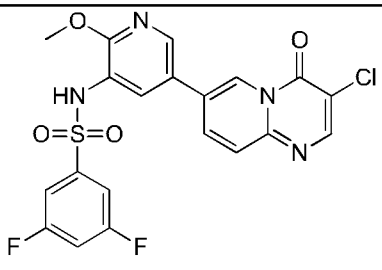
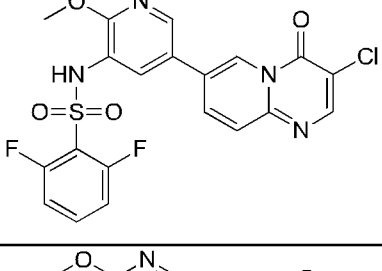
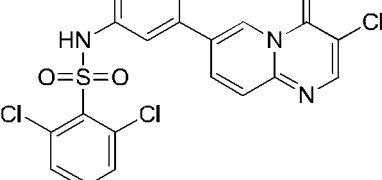
在氮气保护下,向溶有 7-溴-8-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.28mmol)的二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)溶液中加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基)苯甲磺酰胺(0.28 mmol), 碳酸钾(0.56 mmol), 和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(20 mg)。反应液在 100 度下微波两小时并用液相质谱检测跟踪,反应结束后将反应液过滤,得到的滤液浓缩得到粗品产物。该粗品经制备级液相色谱柱分离得到目标化合物。

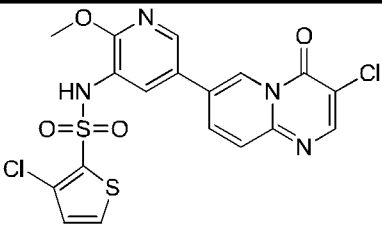
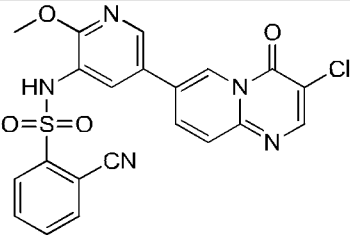
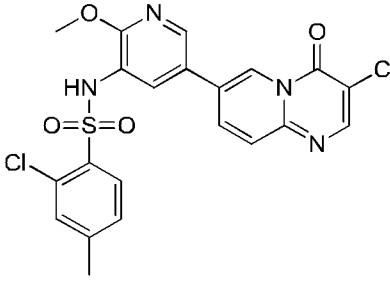
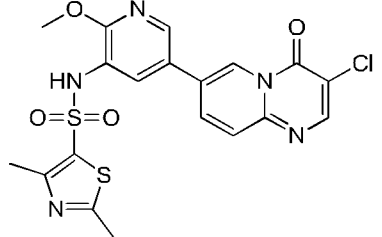
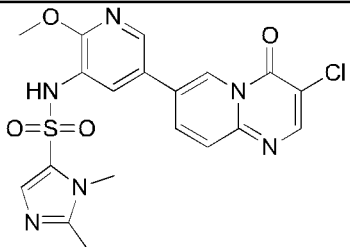
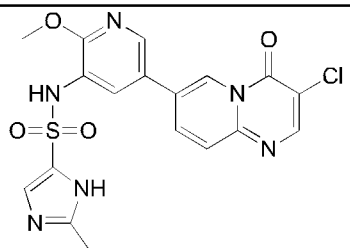
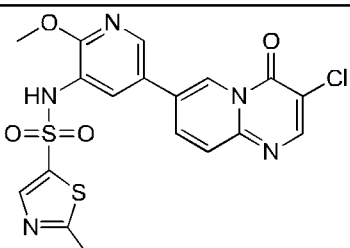
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 10.415 (s, 1 H), 9.087-9.084 (d, 2 H), 8.618 (s, 1 H), 8.487-8.481 (d, 1 H), 8.361-8.357 (d, 1 H), 8.338 (s, 1 H), 8.028-8.022 (s, 1 H), 7.883-7.860 (d, 1 H), 7.792-7.775 (d, 1 H), 7.597-7.575 (d, 1 H), 7.242-7.226 (d, 1 H), 3.687 (s, 3H).

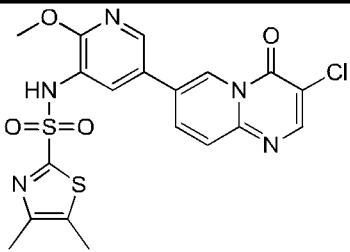
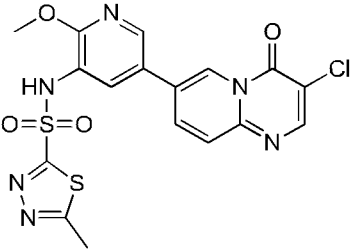
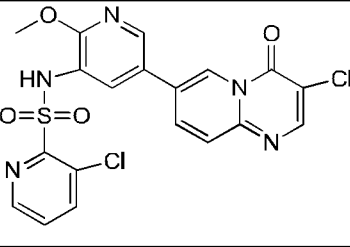
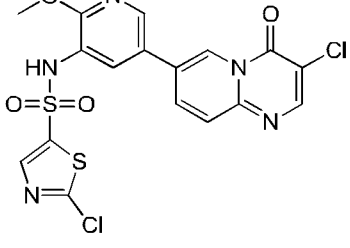
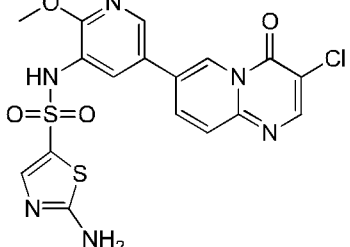
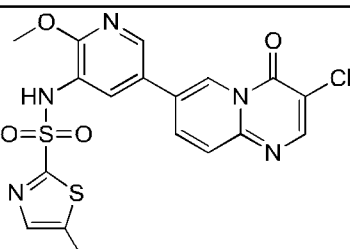
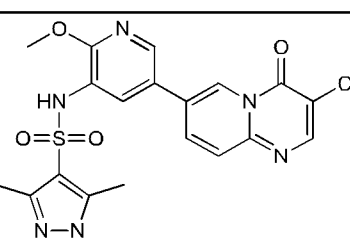
参照化合物 132 的制备方法还合成了以下 37 个化合物:

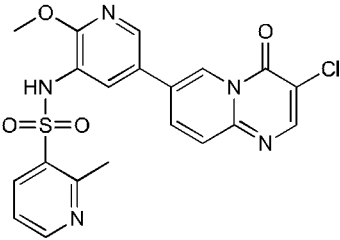
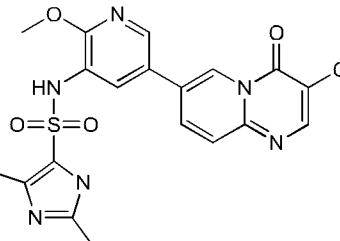
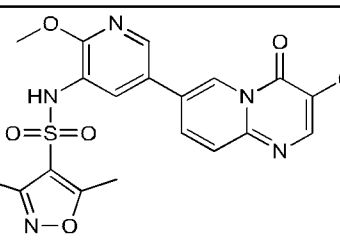
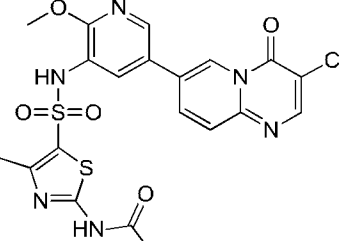
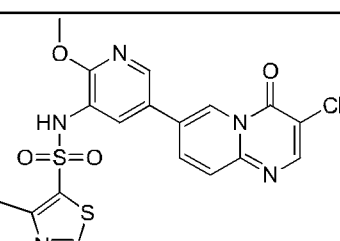
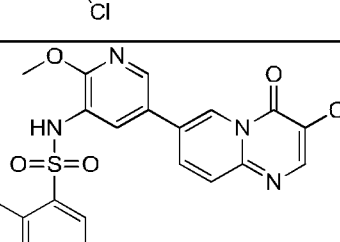
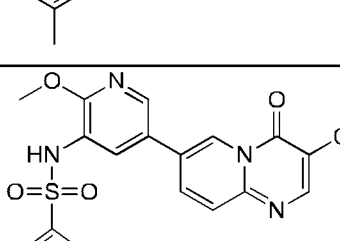
化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
133		480
134		475
135		495

136		477
137		461
138		461
139		479
140		457
141		477
142		443

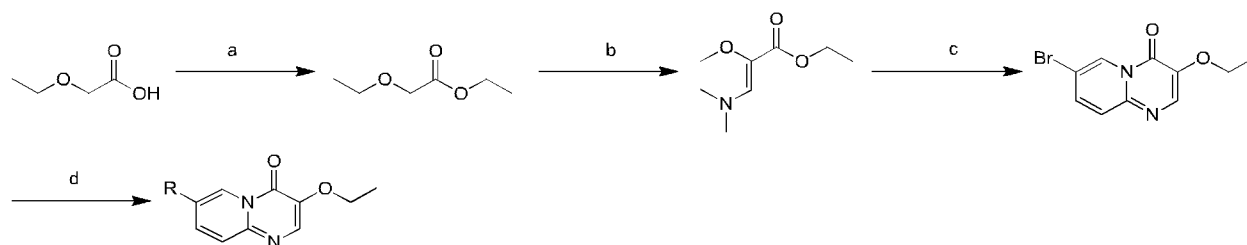
143		463
144		483
145		479
146		461
147		479
148		479
149		511

150		483
151		468
152		491
153		478
154		461
155		447
156		464

157		478
158		465
159		478
160		484
161		465
162		464
163		461

164		458
165		461
166		462
167		521
168		498
169		472
170		479

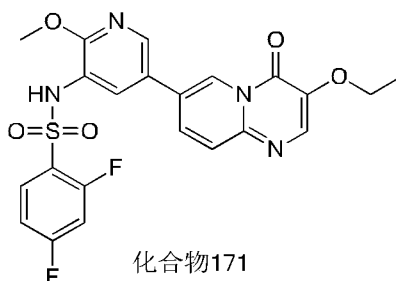
流程 14:



反应条件: a) 硫酸, 乙醇, 加热; b) 1-叔丁氧--N,N,N',N'-四乙基甲二胺, 加热; c) 5-溴吡啶-2-胺, 醋酸, 加热; d) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 171

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



化合物 171

a) 乙基 2-乙氧基醋酸酯

向置有 2-乙氧基醋酸(20 g, 0.19 mol)的乙醇(200 mL)溶液加入硫酸(10 mL)。将得到的反应液在 100 度下反应两小时。反应结束后, 将反应液浓缩后用乙酸乙酯稀释, 得到的有机相用水洗两次, 经无水硫酸钠干燥后浓缩的黄色油状液体(19.5 g, 78%)。

b) (Z)-乙基-3-(二甲基胺)-2-甲氧基丙烯酸酯

将 1-叔丁氧--N,N,N',N'-四乙基甲二胺(2.0 g, 0.011 mol)和 2-乙氧基醋酸乙酯(1.5 g, 0.011 mol)混和后加热到 80 度, 在该温度下搅拌 12 小时, 然后浓缩得到黄色固体(420 mg, 20.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.80 (s, 1 H), 4.19-4.13 (q, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.71-3.76 (s, 1 H), 3.03 (s, 6 H), 1.26-1.29 (t, 6 H)。

c) 7-溴-3-乙氧基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将溶有(Z)-乙基-3-(二甲基胺)-2-甲氧基丙烯酸酯(50 mg, 0.267 mmol)和 5-溴吡啶-2-胺(46 mg, 0.267 mmol)的醋酸溶液加热到 90 度搅拌过夜。反应结束后, 将反应液浓缩, 然后向该浓缩液中加入水(2 mL)稀释, 并用饱和碳酸钠溶液调节 pH 至 7, 接着用二氯甲烷萃取。将得到的有机相浓缩得到粗品产物。该粗品经快速色谱柱分离得到黄色固体目标化合物。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.11-9.12 (d, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.54-7.56 (d, 1 H), 7.46-7.48 (d, 1 H), 4.2-4.25 (q, 2 H), 2.11 (s, 3 H)。

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

在氮气保护下, 向溶有 7-溴-8-甲基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.28 mmol)的二氧六环(2 mL)和水(0.4

mL)的混合液中加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺 (0.28 mmol), 碳酸钾(0.56 mmol)和 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(20 mg)。将得到的反应液在 100 度下微波两小时。反应用液相质谱进行跟踪监测, 反应结束后, 将反应物过滤, 浓缩滤液得到粗品产物。该粗品制备级液相色谱分离得到目标化合物。

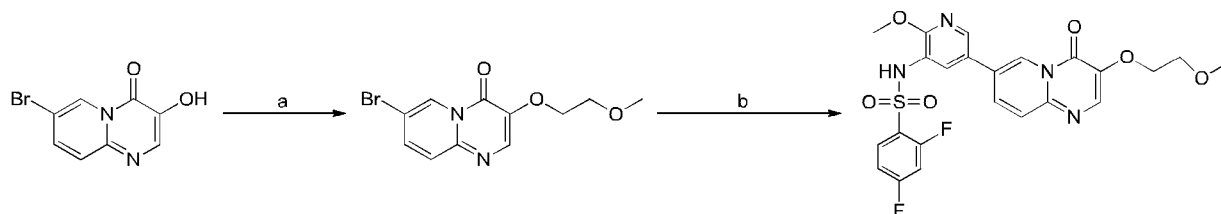
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 10.4 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.04-8.07 (d, 1 H), 7.98(s, 1 H), 7.77-7.8 (t, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.55-7.60 (t, 1 H), 7.21-7.25 (t, 1 H), 4.16-4.21 (q, 2 H), 3.69 (q, 3 H), 1.35-1.39 (t, 3 H).

参照化合物 171 的制备方法还合成了以下 3 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
172		505
173		487
174		493

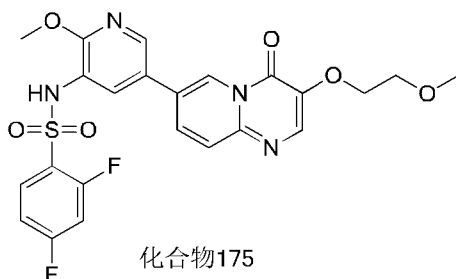
实施例 175

流程 15:



条件: a) 2-溴乙基甲醚, 碳酸钾, N,N-二甲基甲酰胺, 加热; b) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

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



a) 7-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-氢-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-4-酮

将 7-溴-3-羟基-4-氢-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-4-酮(500 mg, 2.08 mmol), 2-溴乙基甲醚(350 mg, 2.45 mmol) 和碳酸钾(830 mg, 6.24 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)置于三颈圆底烧瓶中, 110 度搅拌反应 3 小时。混合物用水(10 mL)洗涤, 二氯甲烷(20 mL*6)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩后得到黄色固体状标题化合物(250 mg, 40.4%)

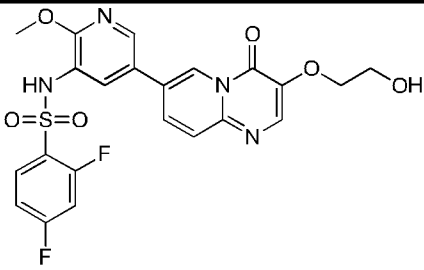
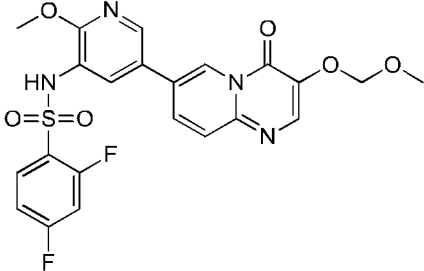
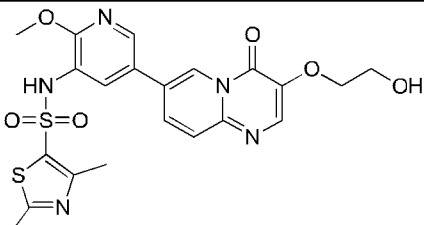
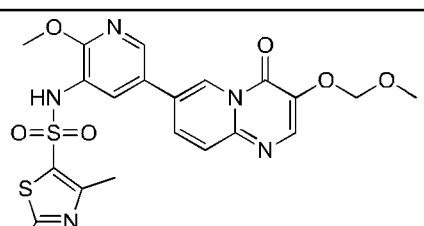
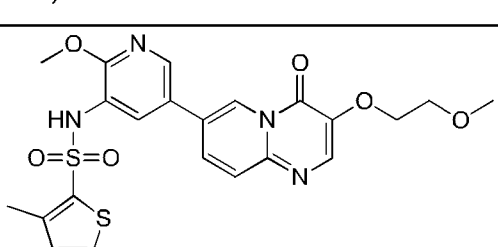
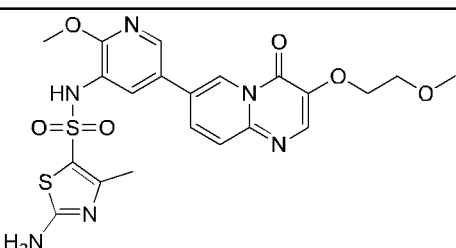
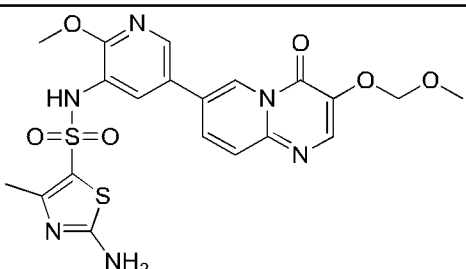
b) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(3-(2-甲氧基乙氧基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

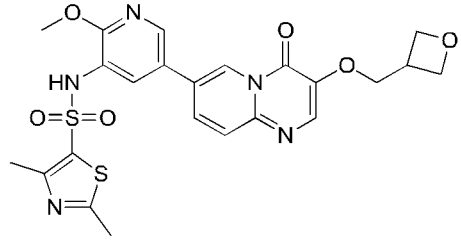
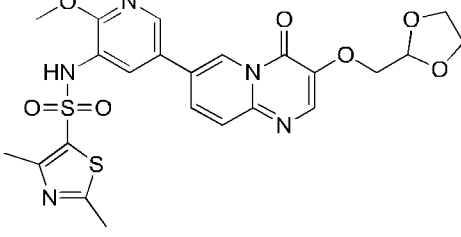
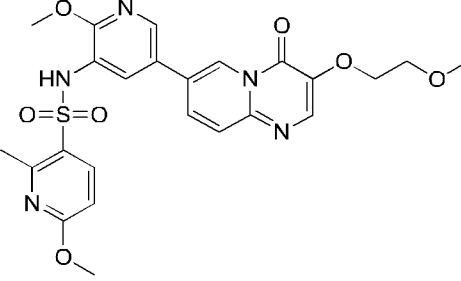
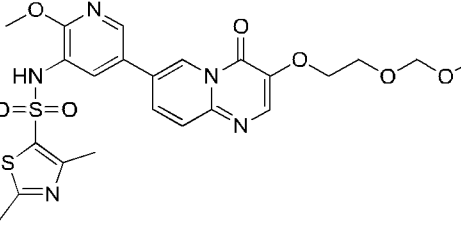
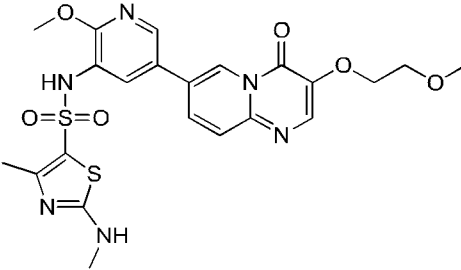
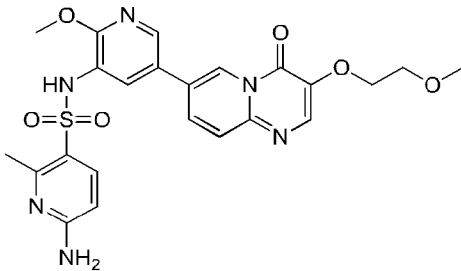
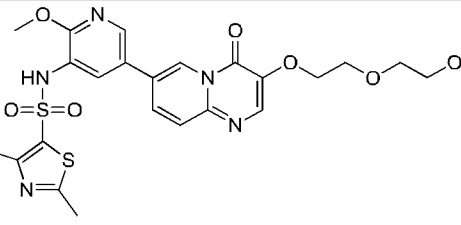
将 7-溴-3-(2-甲氧基乙氧基)-4-氢-吡啶并[1,2-a] 嘧啶-4-酮(200 mg, 0.67 mmol), 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基)苯甲磺酰胺(257 mg, 0.60 mmol)和碳酸钾(185 mg, 1.34 mmol)溶于二氧六环(2.5 mL)和水(0.5 mL)置于三颈圆底烧瓶中, 室温氮气保护下加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(49 mg, 0.067 mmol)。将混合物置于微波条件下 100 度搅拌 2 小时。混合物加入水(5 mL), 二氯甲烷(5 mL*3)萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 低压浓缩后, 粗品用制备高效液相色谱法纯化得到绿色固体标题产物(25 mg, 24.8%)。

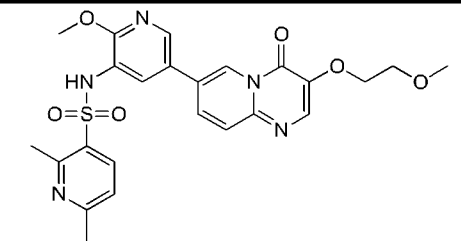
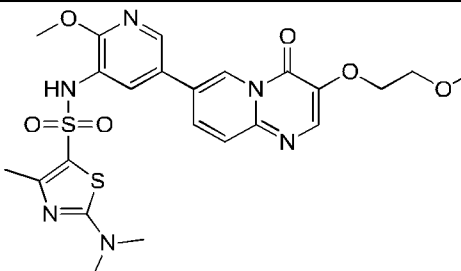
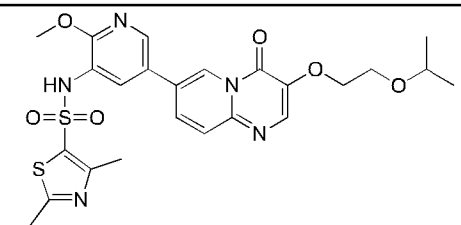
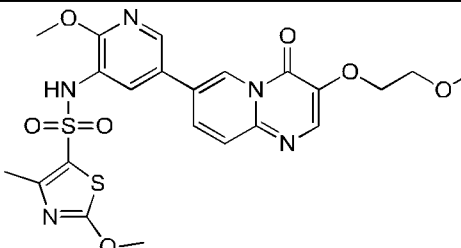
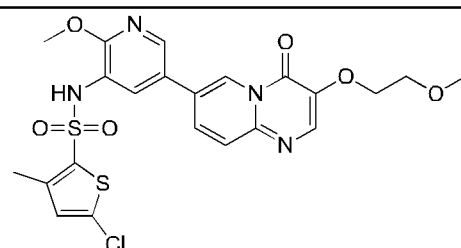
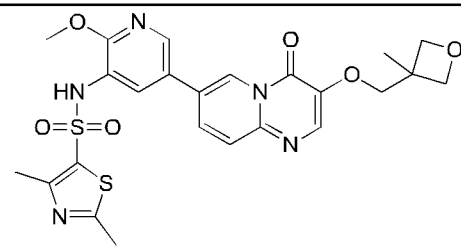
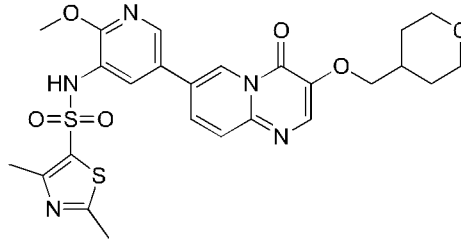
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 8.944 (s, 1H), 8.413 (s, 1H), 8.231 (s, 1H), 8.069-8.046 (d, 1H), 7.962 (s, 1H), 7.791-7.755 (t, 1H), 7.723-7.700 (d, 2H), 7.562-7.539 (d, 1H), 7.235-7.197 (t, 1H), 4.248 (s, 2H), 3.680 (s, 5H).

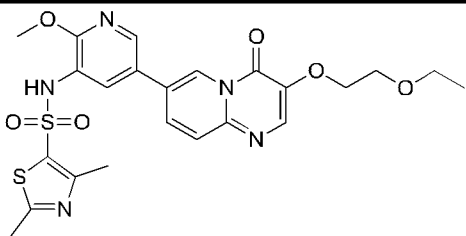
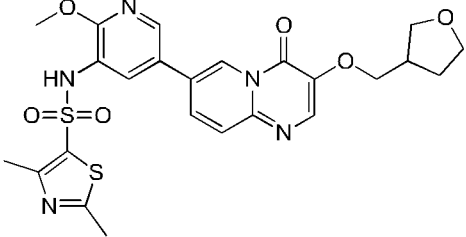
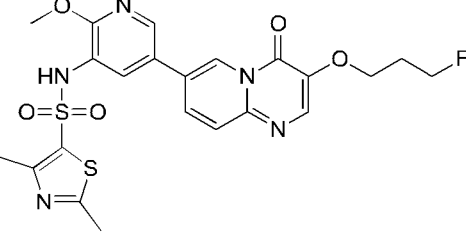
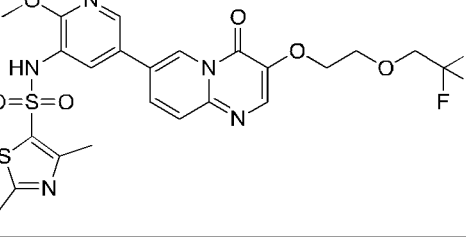
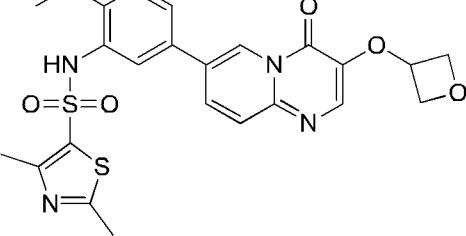
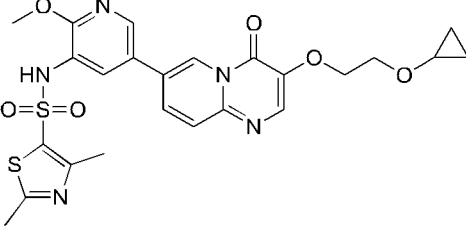
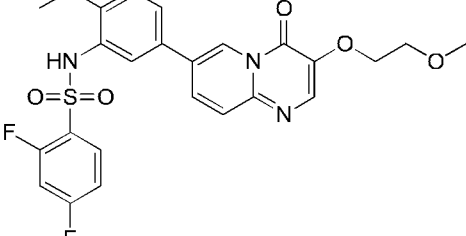
参照化合物 175 的制备方法还合成了以下 41 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
176		518
177		519

178		505
179		505
180		504
181		504
182		503
183		519
184		505

185		530
186		546
187		528
188		548
189		533
190		513
191		562

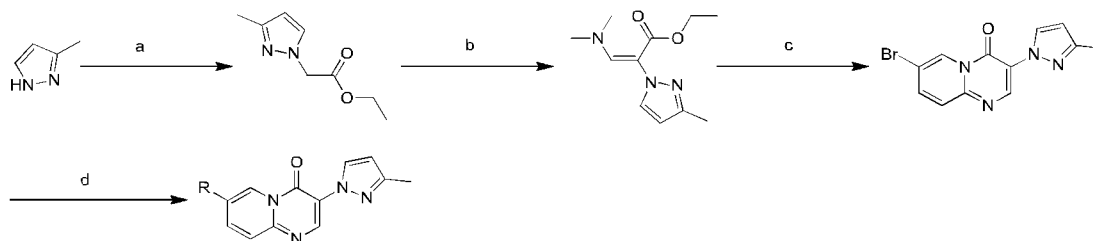
192		512
193		547
194		546
195		534
196		537
197		544
198		558

199		532
200		544
201		520
202		586
203		516
204		544
205		518

206		504
207(前)		572
208(后)		572
209		546
210		421
211		447
212		489

213		535
214		547
215		518

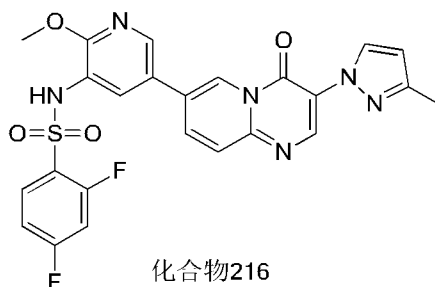
流程 16:



反应条件: a) 碳酸钾, N,N-二甲基甲酰胺; b) 1-叔丁氧--N,N,N',N'-四乙基甲二胺; c) 5-溴吡啶-2-胺, 醋酸, 加热; 4) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 二氧六环, 水, 加热。

实施例 216

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



化合物216

a) 2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸乙酯

将置于圆底烧瓶的 3-甲基-1H-吡唑(30 g, 365.9 mmol), 溴乙酸乙酯(66.8 g, 402.4 mmol)和碳酸钾(101 g, 731.8 mmol) 的 N,N-二甲基甲酰胺(300 mL)溶液回流过夜。将反应液冷却, 然后加入 100 mL 的水稀释并用二氯甲烷萃取(100 mL*3), 将得到的二氯甲烷有机相经硫酸钠干燥浓缩得到粗品产物 该粗品经硅胶色谱柱分离得黄色油状液体(11 g, 18.03%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 7.43-7.35 (q, 1 H), 6.10-6.07 (q, 1 H), 4.84-4.82 (d, 2 H), 4.25-4.20 (s, 2 H), 2.36-2.26 (q, 3 H), 1.29-1.26 (q, 3 H)。

b) (E)-乙基-3-(二甲基胺)-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙烯酸酯

将乙基 2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)乙酸酯(4 g, 23.8 mmol)和 1-叔丁氧-N,N,N',N'-四乙基甲二胺(4.1 g, 23.8 mmol)混合然后在 100 度下搅拌过夜。将反应液浓缩得到棕色的油状粗品(5 g, 94.34%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 7.442 (s, 1 H), 6.080 (s, 2 H), 4.872-4.853 (d, 4 H), 3.778-3.729 (t, 6 H), 2.294-2.269 (d, 2 H)。

c) 7-溴-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将置于圆底烧瓶的(E)-乙基-3-(二甲基胺)-2-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)丙烯酸酯(3.5 g, 150.2 mmol)和 5-溴吡啶-2-胺(2.6 g, 150.2 mmol)的醋酸溶液(30 mL)在 100 度下微波两小时。反应液浓缩然后加入 50 mL 的水稀释然后用二氯甲烷萃取(50 mL), 将得到的二氯甲烷有机相经硫酸钠干燥浓缩得到粗品。该粗品经硅胶色谱柱分离得到呈黄色的固体(1.3 g, 28.4%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.160 (s, 1 H), 8.622-8.616 (d, 1 H), 8.327-8.322 (d, 1 H), 7.772-7.743 (m, 1 H), 7.640-7.628 (m, 1 H), 6.297-6.291 (s, 1 H), 2.405 (s, 3 H)。

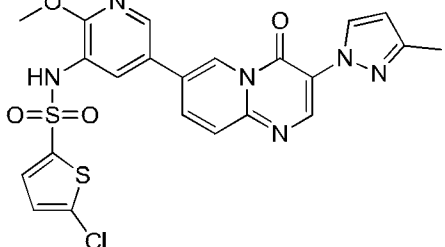
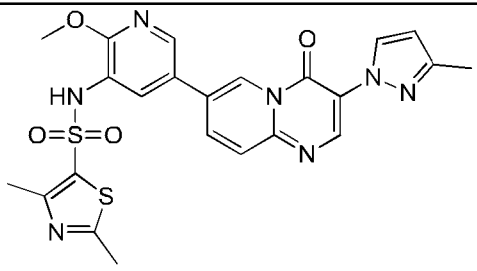
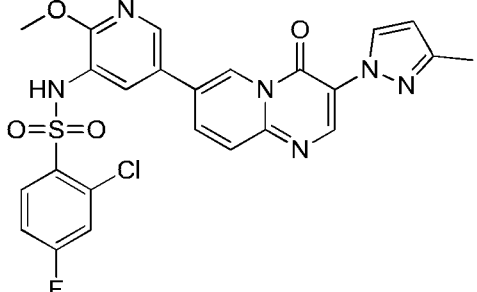
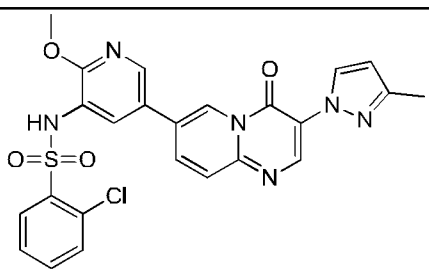
d) 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯甲磺酰胺

在氮气保护下, 向溶有 7-溴-3-(3-甲基-1H-吡唑-1-基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮 (0.28mmol)的水 (0.4 mL)和二氧六环(2 mL)混合液中加入 2,4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼-2-基)吡啶-3-基)苯甲磺酰胺(0.28 mmol), 碳酸钾(0.56 mmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯 (20 mg)。将得到的反应液在 100 度下微波两小时。反应用液相质谱检测, 待反应完全后, 将反应液过滤且浓缩得到粗品产物。该粗品经制备级液相色谱分离得到目标化合物。

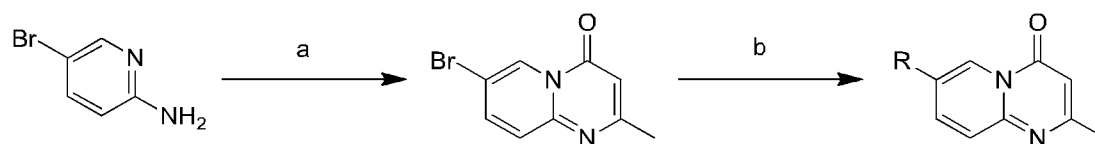
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 9.159 (s, 1H), 8.945 (s, 1H), 8.582-8.577 (d, 1H), 8.334-8.277 (t, 2H), 7.939-7.889 (t, 2H), 7.837-7.820 (d, 1H), 7.519-7.473 (t, 1H), 7.236-7.195 (t, 1H), 6.376-6.371 (d, 1H), 3.736 (s, 3H), 2.314 (s, 1H)。

参照化合物 216 的制备方法还合成了以下 4 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
-----	----	------------------------------

217		529
218		524
219		541
220		523

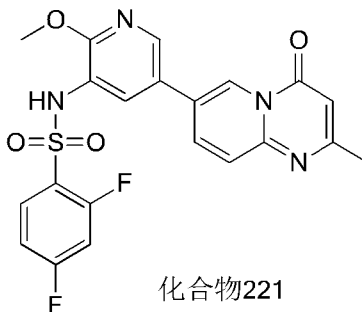
流程 17:



反应条件: a) 乙酰乙酸乙酯, 多聚磷酸; b) R 硼酸(硼酸酯), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 221

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



a) 7-溴-2-甲基-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将含有 5-溴吡啶盐酸盐-2-胺(2 g, 11.63 mmol)和乙酰乙酸乙酯(2.3 g, 17.44 mmol)的混合物溶解在多聚磷酸(10 mL)中, 在 150 度下搅拌 30 分钟。将混合物用乙酸乙酯洗涤, 再用氢氧化钠溶液将混合体系的 PH 值调到大于 9。乙酸乙酯溶液被分离出来, 同时水相用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱, 得到目标化合物, 为黄色固体(3.2 g, 70%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.15 (s, 1 H), 7.76-7.78 (d, 1 H), 7.50-7.52 (d, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 2.47 (s, 3 H).

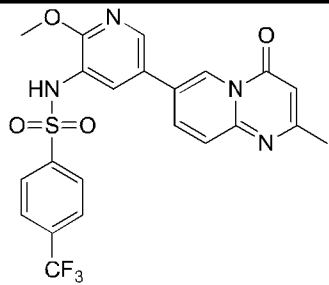
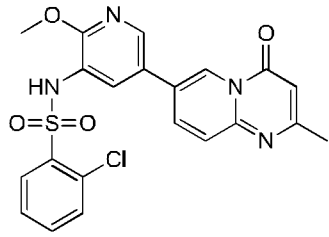
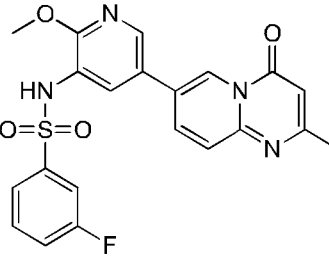
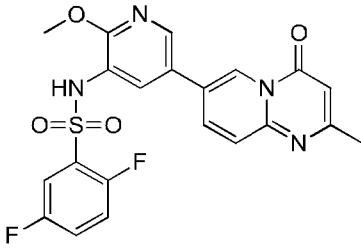
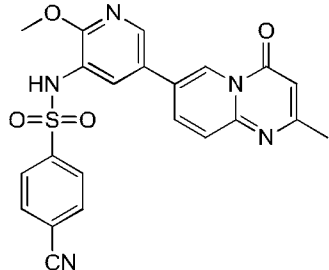
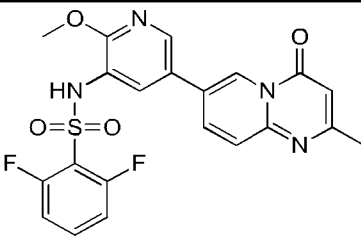
b) 2,4-二氟-氮-(2-甲氧基-5-(2-甲基-4-氧代-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

将 7-溴-2-甲基-4-氢-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(0.28 mmol)溶解在二氧六环(2 mL)和水(0.4 mL)中, 然后在充有氮气的环境下向该体系中加入 2,4-二氟-氮-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1, 3,2-二氧杂环硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺(0.28 mmol), 碳酸钾(0.56 mmol)和 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(20 mg)。用微波在 100 度下搅拌 2 小时。通过液相质谱看出该反应已经反应完全。将混合物过滤, 然后旋干得到粗产品。然后将粗产品通过制备高效液相色谱法分离得到目标化合物。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm δ 9.13 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.21-8.23 (d, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.91-7.93 (m, 1 H), 7.73-7.75 (d, 1 H), 7.22-7.27 (m, 1 H), 7.10-7.14 (m, 1 H), 6.43 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H).

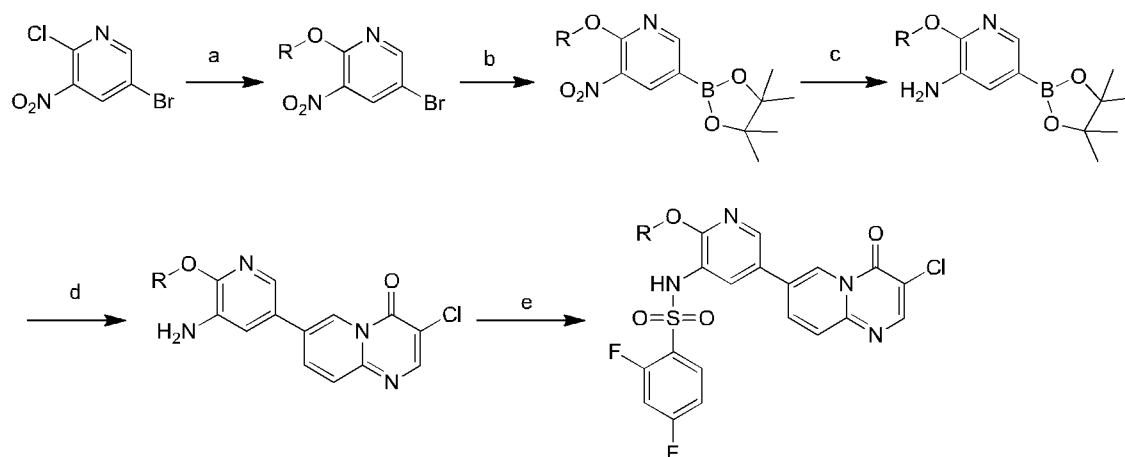
参照化合物 221 的制备方法还合成了以下 9 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
222		475

223		491
224		457
225		441
226		459
227		448
228		459

229		455
230		441

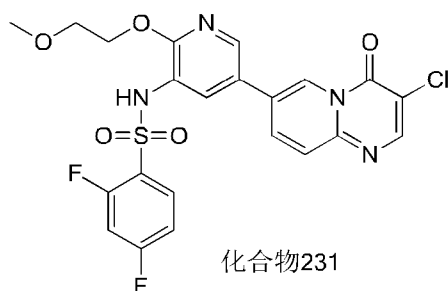
流程 18:



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

实施例 231

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



化合物231

a) 5-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基吡啶

向加有氢氧化钾(1.20 g, 21.47 mmol, 1.70 Eq)和碳酸钾(2.97 g, 21.47 mmol, 1.70 Eq)的甲苯(30 mL)混合液中加入 5-溴-2-氯-3-硝基吡啶(3.00 g, 12.63 mmol, 1.00 Eq), 2-甲氧基乙醇(1.15 g, 15.16 mmol, 1.20 Eq) 和 2-(2-甲氧基乙氧基)-N,N-二[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]乙胺 (816.96 mg, 2.53 mmol, 0.20 Eq)。混合液在氮气保护下于 15 度搅拌 18 小时。反应完后, 反应液过滤, 滤液浓缩后经硅胶色谱柱纯化(PE:EA=20:1-4:1)得到黄色固体状目标化合物(1.60 g, 5.77 mmol, 45.72%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.41 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.53 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 2H), 3.43 (s, 3H)

b) 2-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶

向加有 5-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基-吡啶 (1.60 g, 5.77 mmol, 1.00 Eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷 (1.76 g, 6.92 mmol, 1.20 Eq) 和醋酸钾 (1.70 g, 17.31 mmol, 3.00 Eq) 的二氧六环(20 mL)混合液中加入 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(42.22 mg, 57.70 μmol, 0.01 Eq)。此混合液在氮气保护下于 90 度搅拌 18 小时。反应经检测完成后, 反应液过滤, 滤液浓缩后得到棕色油状粗产品(2.50 g, 5.55 mmol, 产率: 96.24%, 纯度: 72%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 8.65 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.57 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 2H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.34 (s, 12H)

c) 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-胺

向溶有 2-(2-甲氧基乙氧基)-3-硝基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶 (1.50 g, 3.33 mmol, 1.00 Eq) 的甲醇(30 mL)溶液中加入 Pd/C (150.00 mg)。混合液在氢气氛围下于 18 度搅拌 2 小时。反应经检测完成后, 反应液过滤, 滤液浓缩后得到黄色油状粗产品(1.40 g, 2.38 mmol, 产率: 71.46%, 纯度: 50%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 7.94 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=1.5 Hz, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 2H), 3.78 - 3.75 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.32 (s, 12H)

d) 7-(5-氨基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基)-3-氯-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

向加有 7-溴-3-氯-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(200.00 mg, 770.74 μmol, 1.00 Eq), 2-(2-甲氧基乙氧基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-3-胺(453.43 mg, 770.74 μmol, 1.00 Eq) 和碳酸钾(319.57 mg, 2.31 mmol, 3.00 Eq)的二氧六环 (5 mL)混合液中加入 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯(5.64 mg, 7.71 μmol, 0.01 Eq) 和水(1 mL)。此混合液在氮气保护下于 90 度搅拌 18 小时。反应经检测完成后, 反应液经无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩。残余物经硅胶色谱柱纯化(DCM:MeOH=1%-5%)后得到黄色固体状目标化合物(270.00 mg, 622.89 μmol, 产率: 80.82%, 纯度: 80%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (d, J=1.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.97 (dd, J=2.1, 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.06 (br. s., 2H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.44 (s, 3H)

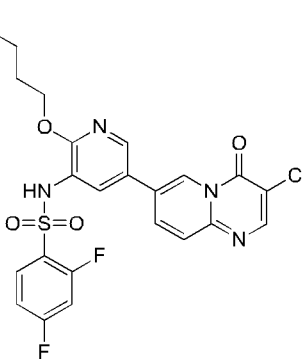
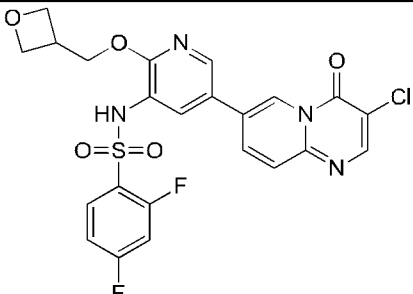
e) N-[5-(3-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)-2-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-3-基]-2,4-二氟-苯磺酰胺

向加有 7-[5-氨基-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]-3-氯-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(125.00 mg, 288.38 μmol, 1.00 Eq) 的吡啶(3 mL)混合液中加入 2,4-二氟苯磺酰氯 (91.96 mg, 432.57 μmol, 1.50 Eq)。混合液在 15 度下反应 4 小时。反应完成后, 反应液浓缩。残余物溶于二氯甲烷并用水、盐水洗涤。有机相经污

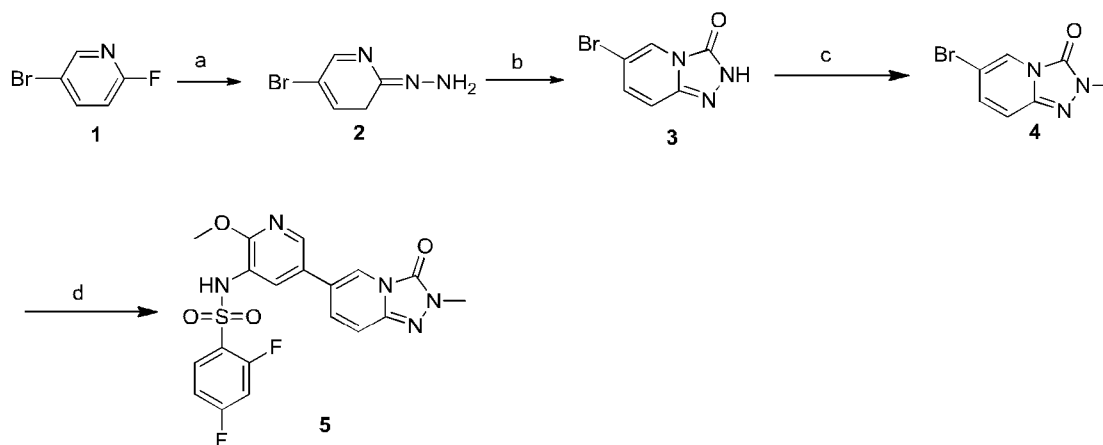
水硫酸钠干燥后浓缩。所得残余物经制备级薄层色谱法纯化得到黄色固体状目标化合物(51.32 mg, 98.14 μ mol, 34.03%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.78 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.01 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 2H), 3.76 - 3.67 (m, 2H), 3.42 (s, 3H)

参照实化合物 232 的制备方法还合成了以下 2 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
232		537
233		535

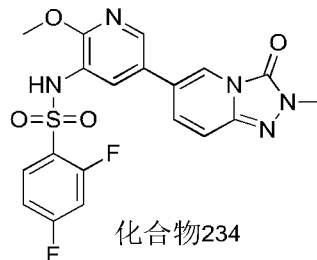
流程 19:



条件: a) 水合肼, 乙醇, 加热; b) 1,1'-羰基二咪唑, 乙腈, 加热; c) 碳酸铯, 碘甲烷, N,N-二甲基甲酰胺; d) R 硼脂(硼酸), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), 碳酸钾, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 234

2, 4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(2-甲基-3-氧代-2, 3-二氢-[1, 2, 4]-三唑[4, 3-a]吡啶-6-基)吡啶)-3-基)苯磺酰胺



a) 5-溴-2-亚肼基-2, 3-二氢吡啶

向 5-溴-2-氟吡啶(2 g, 11.36 mmol)的乙醇(25 mL)溶液中加入水合肼(8 g), 将反应液加热到 80 度并搅拌反应 16 h。混合液冷却至室温, 减压浓缩除去一半溶剂, 过滤, 收集滤饼。真空干燥得粗品目标产物。

b) 6-溴-[1, 2, 4]三唑[4, 3-a]吡啶-3(2H)-酮

将 6-溴-[1, 2, 4]三唑[4, 3-a]吡啶-3(2H)-酮(1 g, 5.32 mmol)和 1, 1-羰基二咪唑(948 mg, 8.85 mmol)的乙腈(10 mL)溶液升温至 85 度, 并回流搅拌 2 h。反应液冷至室温, 继续搅拌 16 h。静置, 过滤, 收集滤饼, 干燥得粗品目标产物。

c) 6-溴-2-甲基-[1, 2, 4]三唑[4, 3-a]吡啶-3(2H)-酮

向 6-溴-[1, 2, 4]三唑[4, 3-a]吡啶-3(2H)-酮 (150 mg, 0.7 mmol) 的无水 DMF (3 mL) 溶液中依次加入碳酸铯(685 mg, 2.1mmol) 和碘甲烷 (0.26 mL, 4.2 mmol)。反应液在 20 度搅拌 16 小时。将反应液用乙酸乙酯稀释, 过滤除去固体。滤液用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥后, 减压浓缩得到黄色固体目标产物(140 mg, 87.5%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 3.67 (s, 3 H) 6.97 - 7.03 (m, 1 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 7.92 (s, 1 H)

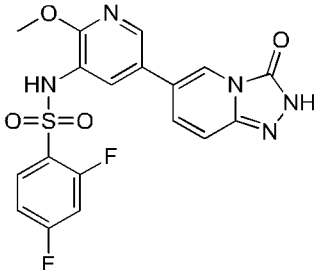
d) 2, 4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(2-甲基-3-氧代-2, 3-二氢-[1, 2, 4]-三唑[4, 3-a]吡啶-6-基)吡啶)-3-基)苯磺酰胺

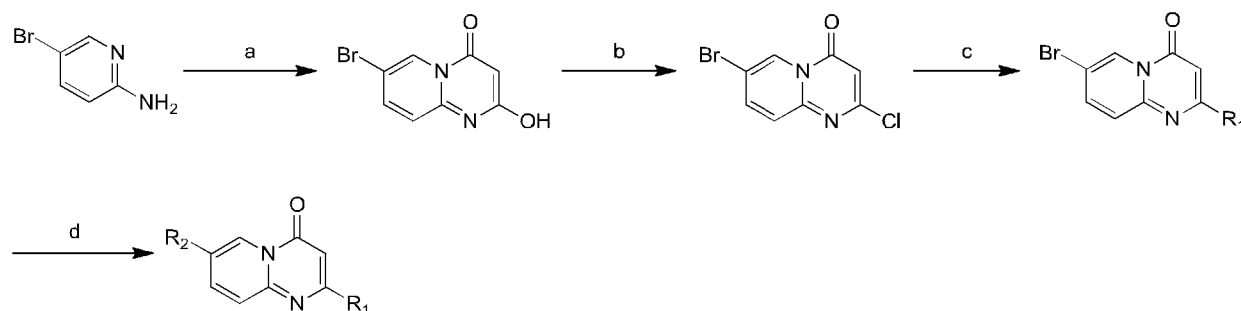
氮气保护下, 向 6-溴-2-甲基-1-[1,2,4]三唑[4, 3-a]吡啶-3(2H)-酮 (112 mg, 0.49 mmol), 2, 4-二氟-N-(2-甲氧基-5-(4, 4, 5, 5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺 (200 mg, 0.47 mmol)和 碳酸钠 (124 mg, 1.17 mmol)的 1,4-二氧六环 (3 mL) 和水(1.2 mL) 的混合溶液中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(10 mg), 反应液升温至 80 摄氏度并搅拌 16 小时。反应液过滤, 滤液用水稀释, 水相用乙酸乙酯(15 mL*3) 萃取, 有机相合并后用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 残渣用制备用层析板 (DCM: MeOH=15:1) 分离得白色粉末状目标化合物 (50 mg, 23.81%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 3.71 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 6.91 - 7.01 (m, 2 H) 7.17 - 7.23 (m, 2 H) 7.79 - 7.87 (m, 2 H) 7.88 - 7.93 (m, 1 H) 8.01 (d, J=2.20 Hz, 1 H)

参照化合物 234 的制备方法还合成了以下 1 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
-----	----	------------------------------

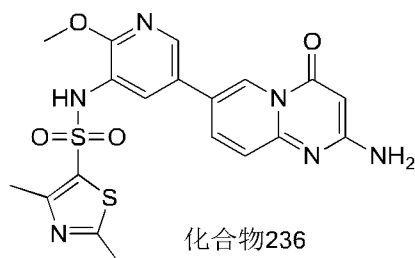
235		434
-----	---	-----

流程 20:

条件: a)丙二酰氯, 二氯甲烷, 室温; b)三氯氧磷, 回流; c)R₁ 胺, 加热; d) R₂ 硼, 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), K₂CO₃, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 236

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

**a) 7-溴-2-羟基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮**

将 2-氨基-5-溴吡啶(10.0 g, 57.8 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)置于 250 mL 圆底烧瓶中, 0 度下滴加丙二酰氯(9.78 g, 69.36 mmol)。滴加完后将反应液升至 15 度, 15 度搅拌反应 48 小时。质谱液相联用仪显示反应完全。将反应液过滤, 滤饼用二氯甲烷(200 mL)淋洗后得到黄色固体状标题化合物(13 g, 84%)。

b) 7-溴-2-氯-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-2-羟基-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(7 g, 29 mmol)溶于三氯氧磷(50 mL)置于 100 mL 圆底烧瓶中, 120 度搅拌反应 18 小时。质谱液相联用仪显示反应完全。将反应液冷却至室温, 缓慢倒入常温水(1 L)中淬灭, 用乙酸乙酯(300 mL*6)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩后得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到黄色固体状标题化合物(2.9 g, 37%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 9.01 (d, 1 H), 8.23 (dd, 1 H), 7.67 (d, 1 H), 6.58 (s, 1 H)。

c) 2-氨基-7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-溴-2-氯-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(1 g, 3.85 mmol)溶于液氨-乙醇(30mL-15mL)置于 100 mL

闷罐中, 80 度反应 48 小时。质谱液相联用仪显示反应完全。将反应液浓缩后得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到紫色固体状标题化合物(90 mg, 9.7%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 8.78 (d, 1 H), 7.85 (dd, 1 H), 7.17 (d, 1 H), 6.86 (br. s., 2 H), 5.26 (s, 1 H).

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

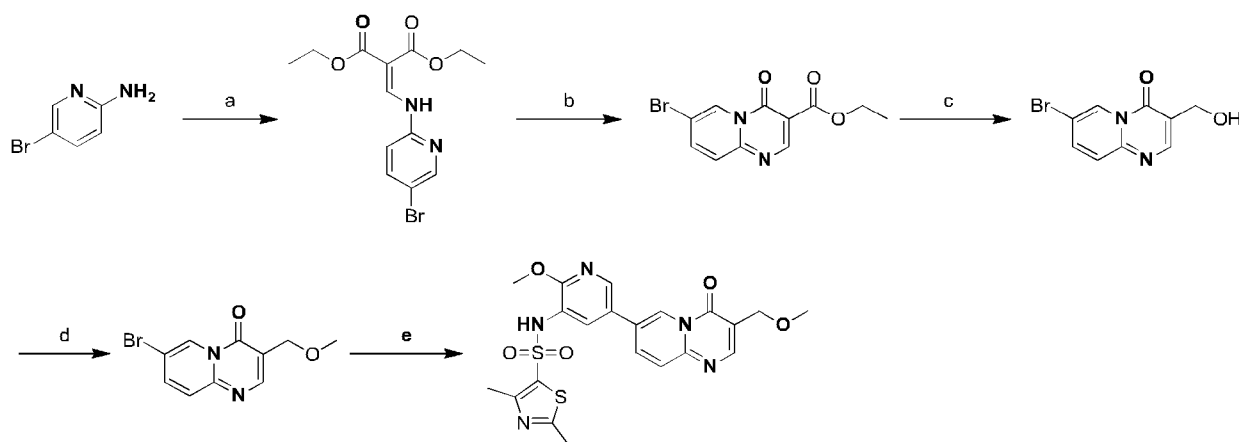
将 2-氨基-7-溴-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(72 mg, 210 μmol)溶解在二氧六环(5 mL)和水(1 mL)中, 加入 N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺(89 mg, 210 μmol), 碳酸钾(87 mg, 630 μmol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(10 mg)。反应液 100 度搅拌反应 18 小时。质谱液相联用仪显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到白色固体状标题产物(30 mg, 30%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.11 (d, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.99 (d, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 7.42 (d, 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 5.59 (s, 1 H), 4.87 (br. s., 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.65 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H).

参照化合物 236 的制备方法还合成了以下 2 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
237		476
238		546

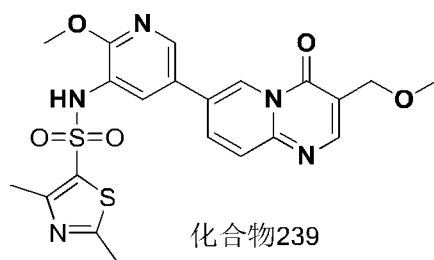
流程 21:



条件: a)二甲基 2-(甲氧基甲烯基)丙二酸酯, 乙醇, 加热; b)三溴氧磷, 加热; c)DIBAL-H, 四氢呋喃, 0 度; d)碘甲烷, 钠氢, 四氢呋喃, 0-15 度; e) R 硼脂(硼酸), 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), K₂CO₃, 二氧六环, 水, 加热。

实施例 239

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



a) 二乙基 2-(((5-溴代吡啶-2-基)氨基)甲烯基)丙二酸酯

将 5-溴代吡啶-2-胺基(5 g, 28.9 mmol)和二甲基 2-(甲氧基甲烯基)丙二酸酯(5.84 g, 28.9 mmol)溶于乙醇(50 mL)中, 80 度下搅拌 4 小时。反应物冷却至室温, 过滤, 滤饼用石油醚洗, 抽干得到白色固体标题化合物(8.0 g, 81%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 11.12 (d, 1 H), 9.08 (d, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.76 (dd, 1 H), 6.78 (d, 1 H), 4.41-4.19 (m, 4 H), 1.37 (td, 6 H)。

b) 甲基 7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸酯

将二乙基 2-(((5-溴代吡啶-2-基)氨基)甲烯基)丙二酸酯(3.0 g, 8.74 mmol) 和三溴氧磷(9.27 g, 32.35 mmol)置于圆底烧瓶中, 混合物在 80 度下搅拌 4 小时。反应物冷却至室温, 慢慢倒入冰水中, 用饱和碳酸钠溶液调节 pH 到 8, 用二氯甲烷萃取, 所得有机相用饱和食盐水(100 mL)洗, 硫酸钠干燥、浓缩得到黄色固体标题化合物(2.0g, 76.9%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 9.36 (d, 1 H), 9.05-8.98 (m, 1 H), 7.96 (dd, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 4.42 (q, 2 H), 1.47-1.37 (m, 3 H)。

c) 7-溴-3-(羟甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将甲基 7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-3-羧酸酯(800 mg, 2.69 mmol)溶解在四氢呋喃(20 mL)中, 在 0 度下加入 DIBAL-H(4 mL)。反应液 0 度反应 3 小时。将饱和氯化铵溶液(20 mL)加入到反应液中淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗品。粗品用硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物(110 mg, 16%)。

d) 7-溴-3-(甲氧基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

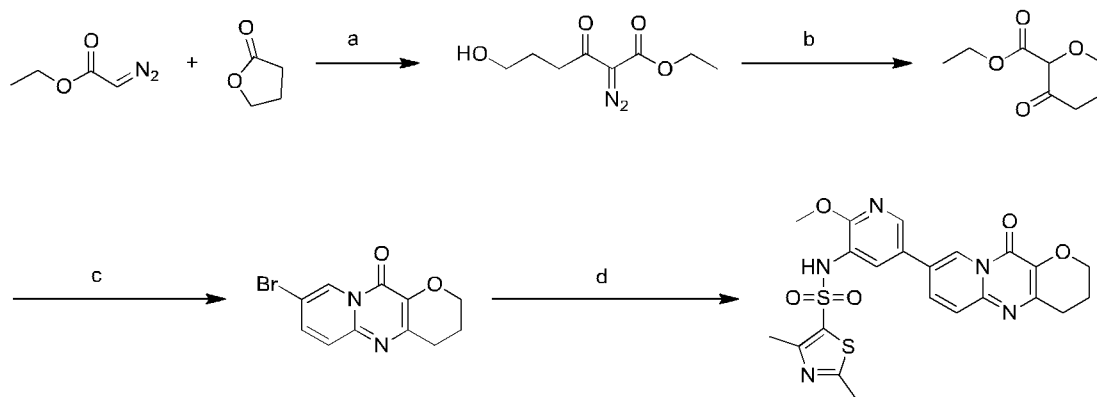
将 7-溴-3-(羟甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(110 mg, 431 μmol)溶解在四氢呋喃(3 mL)中, 在 0 度下加入钠氢(26 mg, 647 μmol, 纯度 60%)。反应液在 20 度搅拌反应 1 小时后加入碘甲烷(183 mg, 1.29 mmol), 反应液 20 度搅拌反应 6 小时。质谱液相联用仪显示反应完全。将反应液倒入冰水(30 mL)中淬灭, 用乙酸乙酯(20 mL*3)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品。粗品用制备薄层色谱法纯化得到标题化合物(23 mg, 19.8%)。

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

胺

将 7-溴-3-(甲氧甲基)-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(23 mg, 85 μ mol)溶解在二氧六环(2.5 mL)和水(0.5 mL)中, 加入 N-(2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷-2-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺(36 mg, 85 μ mol), 碳酸钾(24 mg, 170 μ mol)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(10 mg)。将混合物置于微波条件下 100 度反应 1 小时。质谱液相联用仪显示反应完全。将反应液浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到浅黄色固体状标题产物(18 mg, 43.2%)。

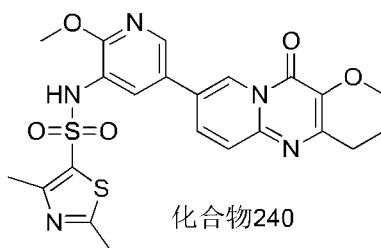
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm δ 9.20 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.98-7.85 (m, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.99 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 1.23 (s, 2 H).

流程 22:

条件: a) LDA, 四氢呋喃, -78°C ; b) Rh 试剂, 甲苯, 加热; c) 5-溴吡啶-2-胺, 醋酸, 110 度; d) R 硼脂, 钯试剂(四三苯基膦钯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯等), K_3PO_4 , 四氢呋喃, 水, 加热。

实施例 240

2-甲氧基-5-(11-氧代-2,3,4,11-四氢吡喃并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]嘧啶-8-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺

**a) 2-重氨基-6-羟基-3-氧代己酸乙酯**

将重氮乙酸乙酯(6.00 g, 52.59 mmol)和四氢呋喃(60 mL)置于三颈圆底烧瓶中, 在 -78°C 度、氮气保护下缓慢滴加二异丙基氨基锂(5.63 g, 52.59 mmol), -78°C 度搅拌反应 0.5 小时。在 -78°C 度、氮气保护下缓慢滴加四氢呋喃-2-酮(4.07 g, 47.33 mmol), -78°C 度搅拌反应 2 小时。TLC 显示反应完全, 向混合物中加入饱和氯化铵(300 mL), 用乙酸乙酯(200 mL x 3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水(200 mL x 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用硅胶色谱法得到标题化合物(4.00 g, 38%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm δ 1.34 (t, 3 H), 1.90-1.97 (m, 2 H), 3.00 (t, 2 H), 3.70 (t, 2 H), 4.32 (q, 2 H).

b) 3-氧代四氢-2H-吡喃-2-甲酸乙酯

将 2-重氮基-6-羟基-3-氧代己酸乙酯(316.00 mg, 1.58 mmol), 甲苯(40 mL) 置于 250 mL 圆底烧瓶中, 在 80 度、氮气保护下缓慢滴加醋酸铈二聚物(6.29 mg, 14.22 μ mol)的甲苯溶液(40 mL), 80 度搅拌反应 1 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 用硅胶柱色谱法纯化得到标题化合物(180 mg, 产率: 67%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm δ 1.34 (t, 3 H), 1.94-1.98 (m, 2 H), 2.38 (t, 2 H), 3.95 (t, 2 H), 4.33 (q, 2 H), 10.36 (s, 1 H).

c) 8-溴-3,4-二氢吡喃并[3,2-D]吡啶并[1,2-a]嘧啶 11(2H)-酮

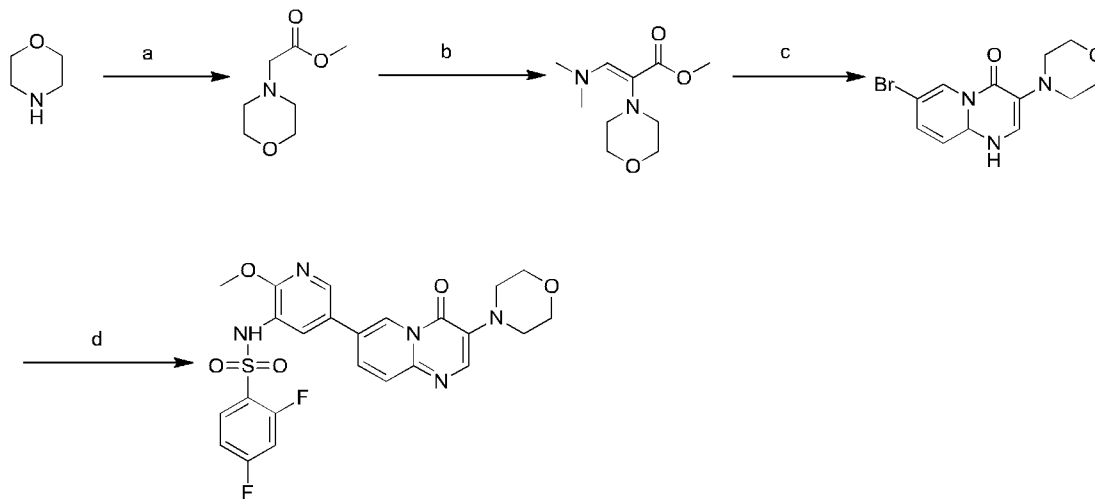
将 3-氧代四氢-2H-吡喃-2-甲酸乙酯(90 mg, 0.53 mmol), 2-氨基-5-溴吡啶(90.44 mg, 0.53 mmol)溶解在乙酸(2mL)中。混合物在 110 度反应 5 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液浓缩后得到粗品。粗品用制备薄层层析法纯化得到标题产物(25 mg, 产率: 17%)。

d) 2-甲氧基-5-(11-氧代-2,3,4,11-四氢吡喃并[3,2-d]吡啶并[1,2-a]嘧啶-8-基)吡啶-3-基)-2,4-二甲基噻唑-5-磺酰胺

向 8-溴-3,4-二氢吡喃并[3,2-D]吡啶并[1,2-a]嘧啶 11(2H)-酮(15.00 mg, 0.054 mmol)四氢呋喃(4 mL)和水(1 mL)的溶液中加入[5-[(2,4-二甲基噻唑-5-基)磺酰基]-6-甲氧基-3-吡啶基]硼酸(18.31 mg, 0.054 mmol), K_3PO_4 (33.98 mg, 0.16 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化铯(3.48 mg, 0.0054 mmol), 混合物在 80 度反应 5 小时。液相质谱显示反应完全。将反应液过滤浓缩后得到粗品。粗品用制备高效液相色谱法纯化得到标题产物(12.00 mg, 产率: 27%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ppm δ 2.14-2.20 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 2.91 (t, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.30 (t, 2 H), 7.58 (dd, 1 H), 7.91 (dd, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 8.96 (d, 1 H).

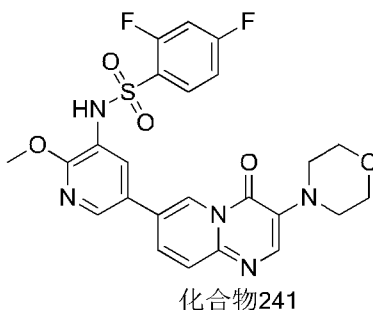
流程 23:



条件: a) 溴乙酸甲酯, 氢氧化钾, 碳酸钾, 二氯甲烷, 40 度; b) 1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基-甲烷二胺, 甲苯, 加热; c) 5-溴吡啶-2-胺, 醋酸, 110 度; d) R 硼脂, 铯试剂(四三苯基膦铯, [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化铯等), K_3PO_4 , 四氢呋喃, 水, 加热。

实施例 241

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



a) 甲基 2-吗啉代乙酸酯

将吗啡啉(2.00 g, 22.9 mmol), 溴乙酸甲酯(4.80 g, 31.4 mmol), 氢氧化钾(1.33 g, 23.6 mmol), 碳酸钾(3.30 g, 23.9 mmol)和二氯甲烷(50 mL)置于 100 mL 圆底烧瓶中, 室温下搅拌 12 小时, 然后在 40 度下搅拌 6 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 用饱和食盐水(10 mL x 3)水洗, 用无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯, 1/3)纯化得到标题化合物(2.80 g, 77%)
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm δ 2.56-2.59 (m, 4 H), 3.22 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 3.74-3.76 (m, 4 H).

b) 7-甲基 (E)-3-(二甲基氨基)-2-吗啉代-丙-2-烯酸甲酯

将甲基 2-吗啉代乙酸酯 (1.80 g, 11.3 mmol), 1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基-甲烷二胺 (2.36 g, 13.6 mmol)和甲苯(50 mL) 置于 100 mL 圆底烧瓶中, 120 度搅拌反应 10 小时。TLC 显示反应完全, 将反应液浓缩得到标题化合物(2.08 g, 86%), 无需纯化, 直接用于下一步反应。

c) 7-溴-3-吗啉代-2,3-二氢吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮

将 7-甲基 (E)-3-(二甲基氨基)-2-吗啉代-丙-2-烯酸甲酯 (300 mg, 1.40 mmol), 5-溴-2-氨基吡啶(484 mg, 2.80 mmol)和醋酸(5 mL)置于 10 mL 圆底烧瓶中, 加热回流 4 小时。质谱液相联用仪显示反应完成。将反应液浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法(石油醚/乙酸乙酯, 5/1~1/1)纯化得到标题化合物(80 mg, 18%)。
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) ppm δ 3.23-3.25 (m, 4 H), 3.88-3.90 (m, 4 H), 7.52 (d, 1 H), 7.77-7.80 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 9.09 (s, 1 H).

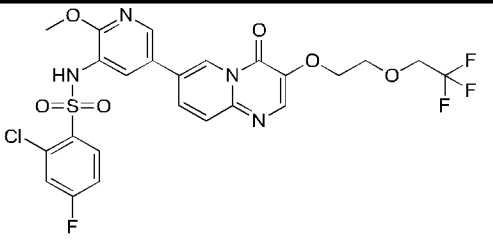
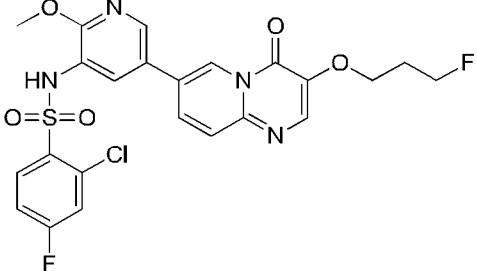
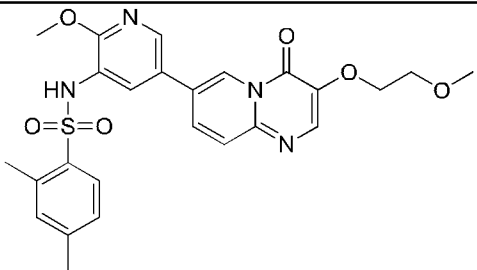
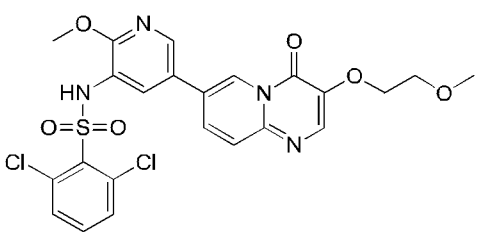
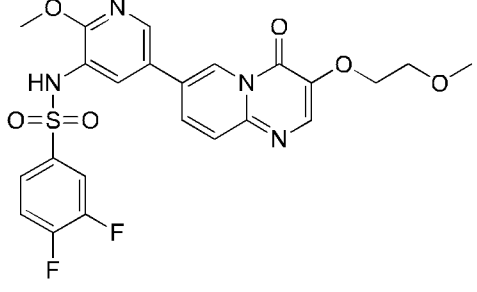
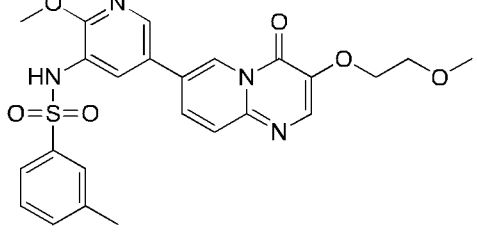
d) 2,4-氟-N-(2-甲氧基-5-(3-吗啉基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-7-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺

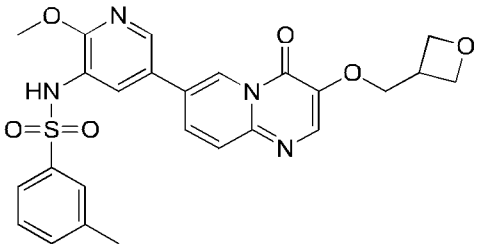
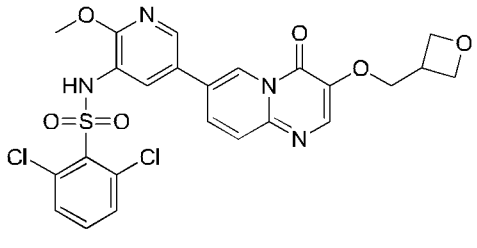
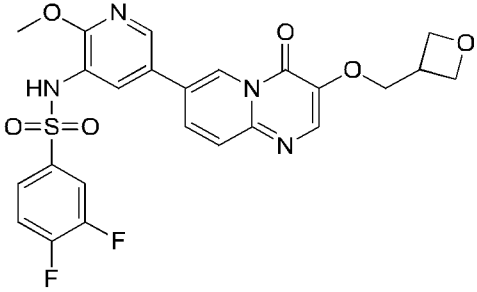
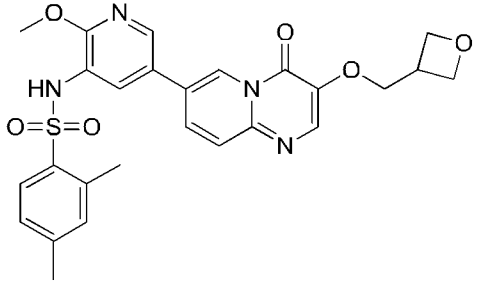
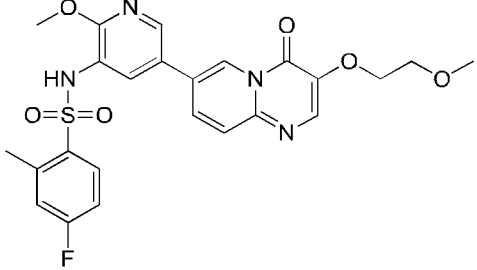
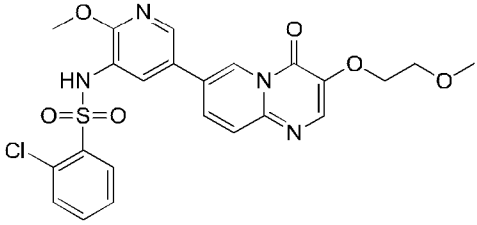
将 7-溴-3-吗啉代-2,3-二氢吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮(50 mg, 0.160 mmol), 2,4-二氟-N-[2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊环-2-基)-3-吡啶基]苯磺酰胺(68 mg, 0.160 mmol), 磷酸钾(68 mg, 0.320 mmol), 四氢呋喃(1 mL)和水(0.1 mL)置于 10 mL 圆底烧瓶中, 在氮气保护下, 加入 1,1'-双(二-叔丁基膦)二茂铁二氯化钯(10 mg)。反应在 70 度下搅拌 2 个小时。质谱液相联用仪显示反应完成。将反应液浓缩, 残渣用制备高效液相色谱法纯化得到标题产物(20 mg, 24%)。

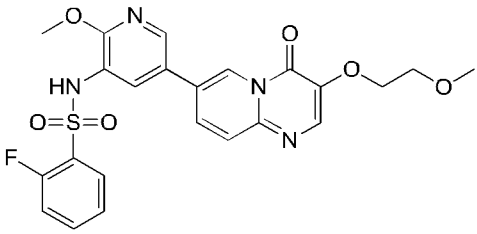
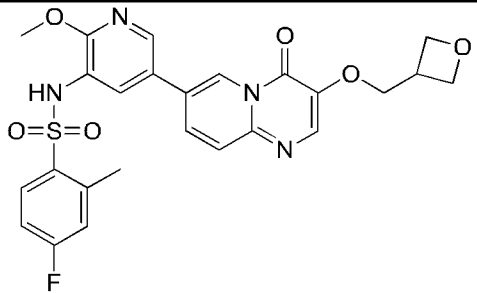
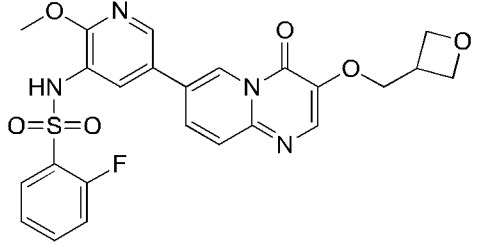
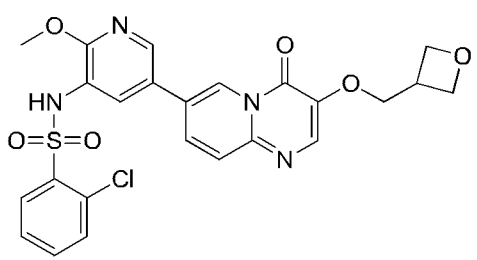
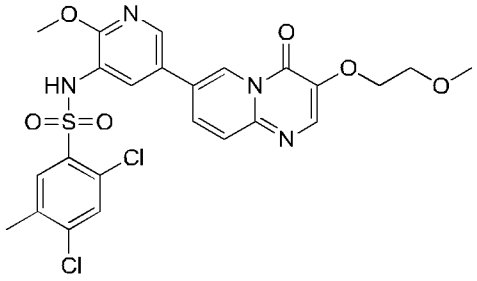
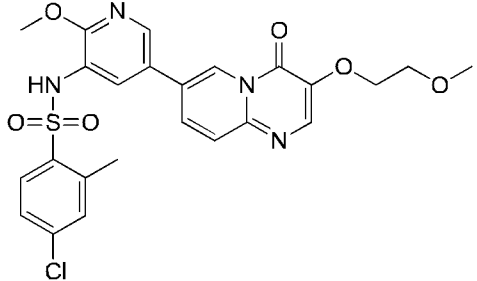
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm δ 3.16-3.25 (m, 4 H), 3.69 (s, 3 H), 3.75-3.83 (m, 4 H), 7.17-7.27 (m, 1 H), 7.55-7.13 (m, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.78-7.80 (m, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H).

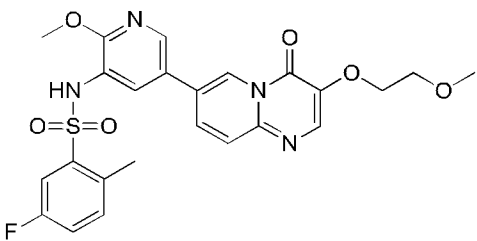
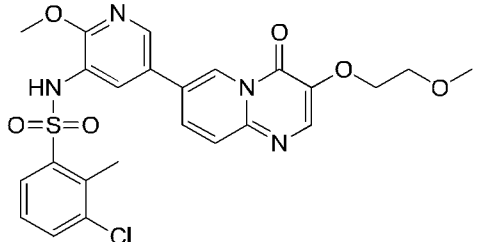
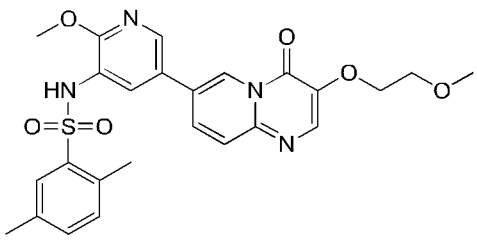
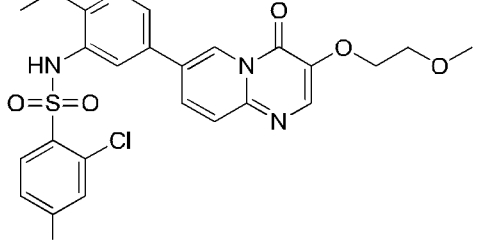
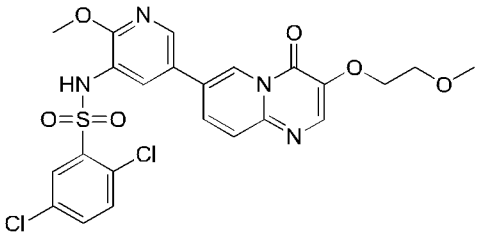
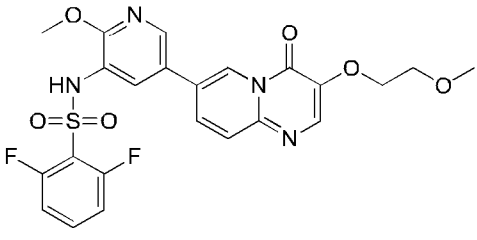
参照化合物 175 的制备方法还合成了以下 43 个化合物:

化合物	结构	MS(ES) [M+H] ⁺
-----	----	------------------------------

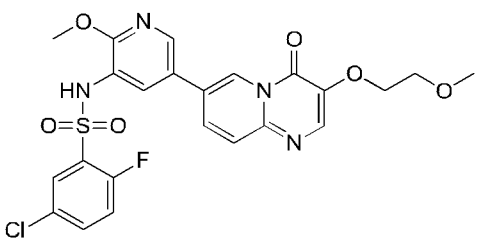
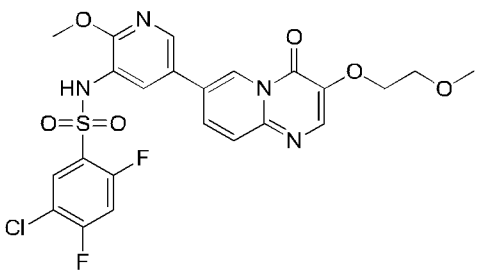
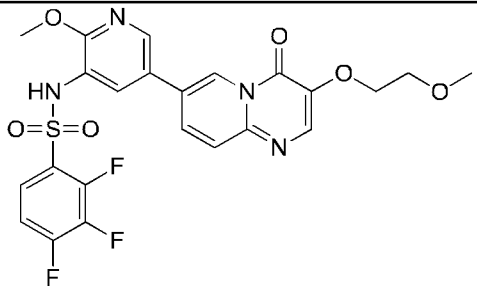
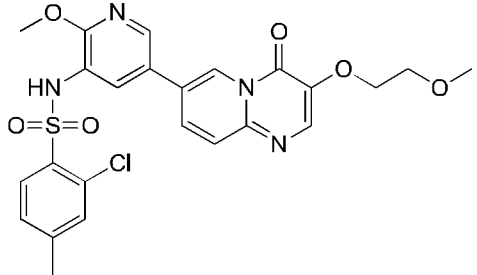
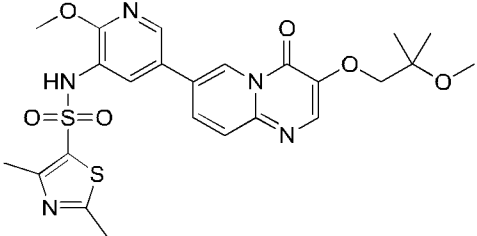
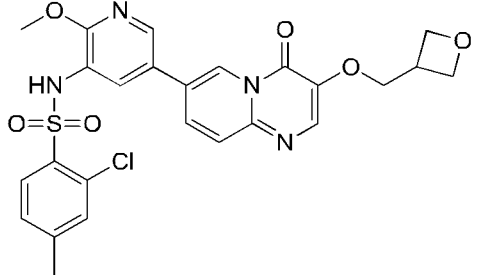
242		603
243		537
244		511
245		551
246		519
247		497

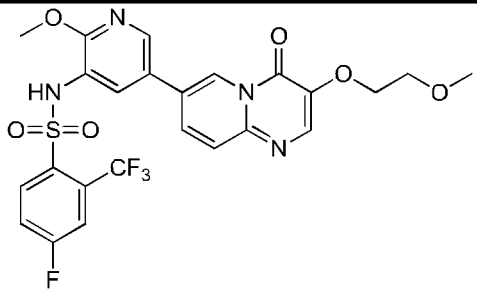
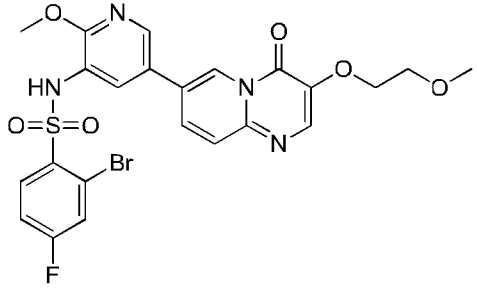
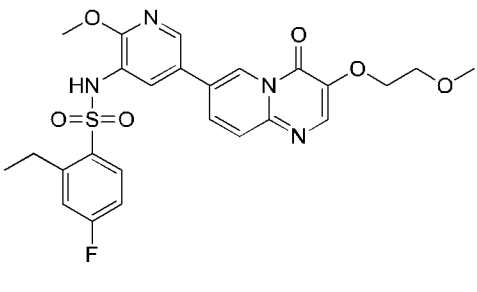
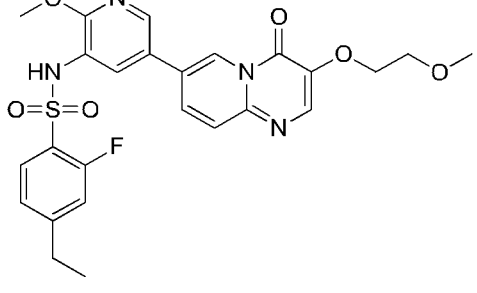
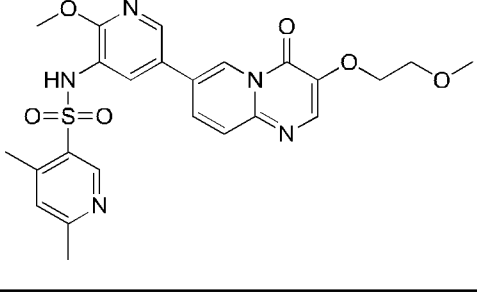
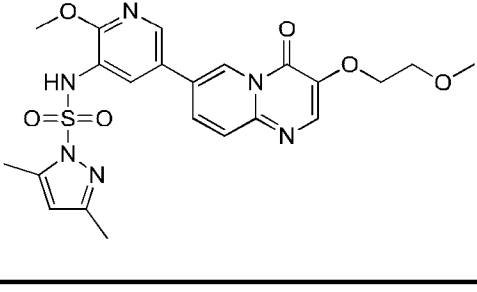
248		509
249		563
250		531
251		523
252		515
253		517

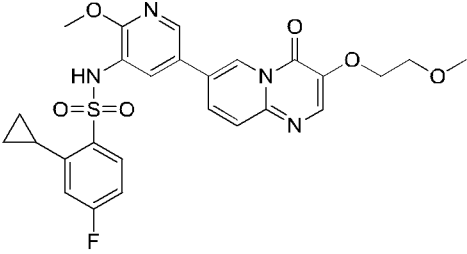
254		501
255		527
256		513
257		529
258		565
259		531

260		515
261		531
262		511
263		551
264		551
265		519

266	 <chem>COc1cc(C(=O)Nc2cc(S(=O)(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3)cc2)ccn1-c1ccc2nc(C(=O)N3CCOC3)ccn2</chem>	553
267	 <chem>COc1cc(C(=O)Nc2cc(S(=O)(=O)c3cc(F)c(F)cc3)cc2)ccn1-c1ccc2nc(C(=O)N3CCOC3)ccn2</chem>	519
268	 <chem>COc1cc(C(=O)Nc2cc(S(=O)(=O)c3cc(C)c(C)cc3)cc2)ccn1-c1ccc2nc(C(=O)N3CCOC3)ccn2</chem>	525
269	 <chem>COc1cc(C(=O)Nc2cc(S(=O)(=O)c3cc(F)c(Cl)cc3C)cc2)ccn1-c1ccc2nc(C(=O)N3CCOC3)ccn2</chem>	549
270	 <chem>COc1cc(C(=O)Nc2cc(S(=O)(=O)c3cc(F)cc(C)cc3)cc2)ccn1-c1ccc2nc(C(=O)N3CCOC3)ccn2</chem>	515
271	 <chem>COc1cc(C(=O)Nc2cc(S(=O)(=O)c3cc(F)cc(Cl)cc3C)cc2)ccn1-c1ccc2nc(C(=O)N3CCOC3)ccn2</chem>	535

272		535
273		553
274		537
275		531
276		546
277		543

278		569
279		579
280		529
281		529
282		512
283		501

284		541
-----	---	-----

实验例体外细胞活性测试

实验步骤和方法:

1. 将 MCF-7 细胞以每孔 2.5×10^4 个的密度种进 96 孔板中(使用的培养液需为含 10%FBS 的完整培养液)。
2. 第二天将孔中的培养液抽走, 将某一个浓度(初步筛选)或一系列浓度(IC₅₀ 测试)的化合物溶解在不含血清的培养液中, 加入 96 孔板培养细胞 2 小时。
3. 把胰岛素溶解在不含血清的培养液中, 加入细胞培养 30 分钟, 胰岛素终浓度为 10 微克/毫升。
4. 等待反应时, 按如下方法准备裂解液:
 - a) 增强液(Enhancer Solution)需要提前从冰箱里取出融化。
 - b) 将增强液(Enhancer Solution)用 5X 的裂解缓冲液(Lysis Buffer)稀释 10 倍, 制备成浓缩裂解液。
 - c) 将浓缩裂解液用双蒸水稀释 5 倍, 制成裂解液。
5. 将孔内的培养液吸净, 并用 PBS 迅速的润洗一次。
6. 每个孔加入 150 微升新鲜制备的裂解液, 然后室温震荡 10 分钟。
7. 确认所有细胞都已脱落后, 将裂解液同细胞碎片一起转移到 1.5 毫升管内。
8. 涡旋几次, 使裂解液和细胞完全混合, 然后将混合液在 4℃ 用 12000g 离心 10 分钟。
9. 计算出需要的 ELISA-one 微板条的数目。把多出的微板条从框架上取下, 放回储存袋中密封好。使用微板条之前, 先用 200 微升双蒸水润洗一下每个孔, 以除去上面的防腐剂。
10. 往每个孔中加入 50 微升的抗体混合液。(抗体混合液是通过将媒介抗体试剂和酶标抗体试剂等比例混合而成, 注意制备抗体混合液时不要涡旋)
11. 向 ELISA-One 微板的每个孔中加入 25 微升细胞裂解产物。用粘性封口膜盖住微板, 室温下在微板震荡仪上孵育 1 小时。
12. 每个孔用 150 微升 1X 清洗缓冲液洗 3 次。最后一次洗完后, 将孔内的清洗缓冲液抽净。如果需要, 可让 1X 清洗缓冲液在微板中停留最长 30 分钟, 以留出时间准备底物混合液。
13. 底物混合液应随用随配。向每个孔内加入 100 微升底物混合液, 然后用锡箔纸封住微板, 室温下在微板震荡仪上孵育 10 分钟。
14. 向每个孔内加入 10 微升终止液, 然后在微板震荡仪上稍微(5-10 秒)混匀一下。
15. 装配好相应的 ELISA-One 滤镜组, 读出荧光信号强度。

实验结果见表 1:

表 1 体外细胞活性测试结果

化合物	%inhibition			IC50	
	AKT	p70s6k	conc.	p-AKT(nM)	p-p70S6K(nM)
1	97.5	42.4	1μM	A	B
2	94.2	50.8	1μM	C	D
3	95.9	52.4	1μM	B	B
4	95.6	50.8	1μM	A	C
5	26.0	12.3	1μM	NT	NT
6	53.0	25.3	1μM	B	D
7	81.3	50.1	1μM	NT	NT
8	84.6	60.5	1μM	NT	NT
9	76.0	38.4	1μM	NT	NT
10	81.9	27.8	1μM	NT	NT
11	94.7	52.3	1μM	B	C
12	95.4	91.5	1μM	B	C
13	78.3	53.0	1μM	NT	NT
14	81.4	47.3	1μM	NT	NT
15	93.3	91.7	1μM	NT	NT
16	91.6	75.1	1μM	A	D
17	81.1	34.1	1μM	NT	NT
18	85.7	46.2	1μM	NT	NT
19	91.2	74.1	1μM	A	D
20	93.8	89.9	1μM	A	C
21	94.1	91.2	1μM	B	C
22	94.5	94.0	1μM	A	C
23	95.7	93.9	1μM	A	C
24	94.6	93.2	1μM	B	C
25	95.1	94.1	1μM	A	B
26	95.6	93.7	1μM	A	B
27	94.8	93.5	1μM	NT	NT
28	96.2	93.9	1μM	A	B
29	59.6	26.5	1μM	NT	NT
30	95.0	93.4	1μM	A	B
31	67.8	45.5	1μM	NT	NT
32	75.1	84.2	0.5μM	C	C
33	-40.9	0.8	0.5μM	NT	NT
34	97.0	95.6	0.5μM	A	B
35	93.3	86.0	0.5μM	A	A
36	96.4	94.7	0.5μM	A	A

37	95.8	90.3	0.5μM	A	C
38	91.5	79.4	0.5μM	A	D
39	-28.6	7.1	0.5μM	NT	NT
40	18.1	13.7	0.5μM	NT	NT
41	-10.1	0.1	0.5μM	NT	NT
42	9.1	5.1	0.5μM	NT	NT
43	17.8	16.2	0.5μM	NT	NT
44	6.3	4.7	0.5μM	NT	NT
45	15.2	-1.0	0.5μM	NT	NT
46	60.3	13.3	0.5μM	NT	NT
51	64.1	13.6	0.5μM	NT	NT
52	69.3	50.3	0.5μM	NT	NT
53	68.0	40.9	0.5μM	NT	NT
54	83.1	50.8	0.5μM	NT	NT
55	65.7	42.3	0.5μM	NT	NT
56	80.2	53.3	0.5μM	NT	NT
57	58.6	47.2	0.5μM	NT	NT
58	60.3	32.8	0.5μM	NT	NT
59	59.7	26.5	0.5μM	NT	NT
60	67.9	43.9	0.5μM	NT	NT
61	78.9	89.7	0.5μM	A	A
62	90.2	90.8	0.5μM	A	B
63	89.5	92.9	0.5μM	A	A
64	87.8	91.7	0.5μM	A	A
65	84.8	89.7	0.5μM	A	B
66	89.0	91.3	0.5μM	A	A
67	85.8	89.7	0.5μM	A	A
68	88.0	90.3	0.5μM	A	B
69	85.4	87.6	0.5μM	A	B
70	75.4	99.0	0.5μM	B	B
71	63.2	20.7	0.5μM	NT	NT
72	51.1	10.2	0.5μM	NT	NT
73	40.5	-2.1	0.5μM	NT	NT
74	74.1	26.0	0.5μM	NT	NT
76	54.3	12.2	0.5μM	NT	NT
77	50.0	4.8	0.5μM	NT	NT
78	72.6	32.6	0.5μM	NT	NT
79	63.3	15.9	0.5μM	NT	NT
80	54.6	14.4	0.5μM	NT	NT
81	90.1	85.5	0.5μM	A	C

82	92.1	88.1	0.5μM	A	C
83	95.0	87.9	0.5μM	A	B
84	93.8	88.7	0.5μM	A	B
85	95.8	88.3	0.5μM	A	B
86	92.8	88.1	0.5μM	A	C
87	92.1	88.1	0.5μM	A	C
88	94.8	91.0	0.5μM	A	C
89	93.0	88.1	0.5μM	A	C
90	92.7	87.9	0.5μM	A	C
91	94.6	89.2	0.5μM	A	B
92				A	NT
93				A	NT
94				A	NT
95				C	NT
96				D	NT
97				D	NT
98				D	NT
99				A	NT
101	25.0	8.6	0.25μM	NT	NT
102	37.3	18.2	0.25μM	NT	NT
103	94.5	89.4	0.5μM	A	B
104	95.2	91.7	0.5μM	A	A
105	95.4	90.3	0.5μM	A	A
106	96.2	91.8	0.5μM	A	B
107	94.5	91.0	0.5μM	A	B
108	92.4	82.5	0.25μM	A	A
109				A	NT
110				B	NT
111				A	NT
112	40.8	3.6	0.5μM	NT	NT
113	-7.6	4.6	0.5μM	NT	NT
114	53.0	-1.2	0.5μM	NT	NT
115	43.6	6.5	0.5μM	NT	NT
116	52.3	6.7	0.5μM	NT	NT
117	63.7	16.6	0.5μM	NT	NT
118	27.8	11.5	0.5μM	NT	NT
121	-27.1	-2.2	0.5μM	NT	NT
122	-26.6	1.2	0.5μM	NT	NT
123	-82.1	6.7	0.5μM	NT	NT
124	-48.0	2.8	0.5μM	NT	NT

125	23.5	5.0	0.5μM	NT	NT
126	-12.7	2.4	0.5μM	NT	NT
127	22.0	-5.3	0.5μM	NT	NT
128	-1.1	0.4	0.5μM	NT	NT
129	-24.2	1.2	0.5μM	NT	NT
130	2.3	2.6	0.5μM	NT	NT
131	-27.0	4.5	0.5μM	NT	NT
132	93.0	88.8	0.5μM	A	C
133				D	NT
134	94.9	87.7	0.5μM	A	B
135	95.2	87.6	0.5μM	A	B
136	95.5	87.2	0.5μM	A	B
137	93.3	87.1	0.5μM	A	C
138	68.9	73.8	0.5μM	NT	NT
139	93.7	88.5	0.5μM	A	B
140	94.8	90.5	0.5μM	A	B
141	96.1	88.1	0.5μM	A	A
142	94.8	90.8	0.5μM	A	B
143	95.7	87.7	0.5μM	A	A
144	95.8	89.4	0.5μM	A	A
145	94.9	90.5	0.5μM	A	C
146	77.6	83.7	0.25μM	NT	NT
147	80.3	81.3	0.25μM	B	B
148	88.9	86.3	0.25μM	B	B
149	92.0	80.7	0.25μM	A	A
150	93.5	82.3	0.25μM	A	A
151	93.2	83.6	0.25μM	A	A
152	94.0	83.9	0.25μM	A	A
153	91.6	83.5	0.25μM	A	A
154	85.4	92.6	0.25μM	C	B
155	29.8	42.2	0.25μM	NT	NT
156	77.9	74.114	0.25uM	B	C
157	79.2	90.8	0.25μM	A	B
158	-21.8	5.1	0.25μM	NT	NT
159	68.6	84.8	0.25μM	C	C
160	61.9	71.6	0.25μM	NT	NT
161	79.5	41.0	0.25μM	B	D
162	77.8	64.9	0.25μM	B	C
163	78.1	88.8	0.25μM	C	B
164	79.4	89.6	0.25μM	A	B

165	49.5	63.7	0.25μM	NT	NT
166	66.5	89.2	0.25μM	C	C
167				C	NT
168				A	NT
169				A	NT
170				A	NT
171	76.3	73.4	0.25μM	B	C
172	83.5	74.4	0.25μM	A	C
173	88.9	82.6	0.25μM	NT	NT
174	92.5	78.4	0.25μM	A	A
175	75.2	65.4	0.25μM	B	C
176				A	A
177				D	NT
178				B	NT
179				A	A
180				A	NT
181				A	NT
182				D	NT
183				A	NT
184				B	NT
185				A	NT
186				A	NT
187				A	NT
188				A	NT
189				A	NT
190				A	NT
191				A	NT
192				A	NT
193				A	NT
194				A	NT
195				A	NT
196				A	NT
197				A	NT
198				A	NT
199				A	NT
200				A	NT
201				A	NT
202				A	NT
203				A	NT
204				A	NT

205				B	NT
207				B	
208				A	
209				A	
212				D	
213				B	
214				A	
215				D	NT
216	34.1	31.0	0.25μM	NT	NT
217	54.0	67.7	0.25μM	NT	NT
218	85.2	85.0	0.25μM	C	C
219	41.7	13.4	0.25μM	NT	NT
220	51.2	11.0	0.25μM	NT	NT
221	-42.0	6.8	0.25μM	NT	NT
222	-26.7	2.0	0.25μM	NT	NT
223	17.9	-1.5	0.25μM	NT	NT
226	14.8	4.6	0.5μM	NT	NT
229	31.7	1.4	0.5μM	NT	NT
230	43.5	8.8	0.5μM	NT	NT
231				D	NT
232				D	NT
234				D	NT
235				C	NT
236				B	NT
239				A	NT
242				C	NT
243				A	NT
244				B	NT
245				A	NT
246				C	NT
247				C	NT
248				B	NT
249				A	NT
250				B	NT
251				C	NT
252				D	NT
253				A	NT
254				B	NT
255				C	NT
256				A	NT

257				A	NT
260				C	NT
261				B	NT
262				B	NT
263				B	NT
265				C	NT
266				C	NT
268				C	NT
271				B	NT
272				A	NT
273				C	NT
274				B	NT
275				A	NT
276				A	NT
277				A	NT
278				A	NT
279				A	NT
280				A	NT
281				A	NT

注：A≤50 nM; 50 nM<B≤100 nM; 100 nM<C≤250 nM; 250nM<D; NT 表示未测。

结论：本发明化合物对 mTOR/PI3K 抑制作用显著。

实验例体外酶活性测试

1. PI3K(p110α)激酶测试实验步骤和方法：

1) 实验目的

评价受试样品对 PI3K(p110α)激酶活性在分子水平的抑制。

2) 实验方法

PI3K HTRF Assay

a) 主要仪器

多标记微孔板检测仪 PerkinElmer Envision 2104 Multilabel Reader。

b) 主要试剂

PI 3-Kinase HTRF Assay (384 wells)购自 Upstate (Millipore)公司； PI3K(p110α)激酶为自制酶。

c) 实验步骤

按照激酶 PI 3-Kinase HTRF Assay 中所提供的说明书准备好各溶液。激酶反应在白色 384 孔板 (Proxiplate-384 plus)中进行，分别向加酶和不加酶的两个对照孔中加入 0.5μl 的 DMSO(浓度与待测化合物最高浓度 DMSO 含量相一致)，再向各待测孔中加入 0.5μl 的一系列各浓度的待测化合物。向加酶的对照孔以及待测的各孔中加入激酶反应液(10μM 底物 PIP2，0.5 ng PI3K(p110α))，向未加酶的对照孔中仅加入工作反应液(10μM 底物 PIP2)，最后加入 5μM ATP 工作反应液激活该反应。在室温反应 30 min 后向各孔中加入终止液以终止激酶

反应。充分混合后向各孔中加入检测液，充分混合，用封口膜封闭后放到暗处孵育过夜后检测。检测仪所设定的条件如下表所示。

表 2. 多标记微孔板检测仪设定条件

Excitation	330-380 nm
Emission	665-667.5 nm and 620-635 nm
Counting Delay	50 usec
Counting window	(integration time) 400 usec

HTRF(均相时间分辨荧光)数值按照下面的公式进行计算:

$$\text{HTRF Radio} = \text{Emission at 665 nm} / \text{Emission at 620nm} \times 10000$$

相对抑制率(%)=(测试孔的 HTRF 值-加酶的对照孔的 HTRF 值)/(不加酶的对照孔的 HTRF 值-加酶的对照孔的 HTRF 值) × 100

相对抑制率对浓度作图通过 GraphPad 软件计算后得到 IC50 值。

2. mTOR 激酶测试实验步骤和方法:

1) 实验目的

评价受试样品 mTOR 激酶活性在分子水平的抑制。

2) 实验方法

mTOR Kinase Assay

a) 主要仪器

多标记微孔板检测仪 PerkinElmer Envision 2104 Multilabel Reader。

b) 主要试剂

mTOR Kinase Assay(384 wells)购自 PerkinElmer 公司; mTOR 激酶为自制酶。

c) 实验步骤

按照 mTOR Kinase Assay 中所提供的说明书准备好各种缓冲液。激酶反应在白色 384 孔板 (Proxiplate-384 plus) 中进行, 分别向加酶和不加酶的两个对照孔中加入 2.5 μl 的 DMSO (浓度与待测化合物最高浓度 DMSO 含量相一致), 再向各待测孔中加入 2.5 μl 的一系列各浓度的待测化合物。向加酶的对照孔及待测的各孔中加入 ULight-4E-BP1 (Thr37/46) Peptide/ATP mix (ATP 终浓度为 100 μM) 和 5 μl mTOR 激酶, 充分混合后, 用封口膜封闭孵育 2 h。随后加入 5 μl Stop Solution, 孵育 5 min 后, 加入 5 μl Detection Mix (Eu-anti-phospho-4E-BP1 (Thr37/46) Antibody 终浓度为 2 nM), 孵育 1 h 后进行检测。检测仪所设定的条件如下表所示。

表 3. 多标记微孔板检测仪设定条件

Excitation	320-340 nm
Emission	665 nm and 615 nm
Counting Delay	50 usec
Counting window	(integration time) 400 usec

HTRF(均相时间分辨荧光)数值按照下面的公式进行计算:

$$\text{HTRF Radio} = \text{Emission at 665 nm} / \text{Emission at 615nm} \times 10000$$

相对抑制率(%) = $\{1 - (\text{测试孔的 HTRF 值} - \text{加酶的对照孔的 HTRF 值}) / (\text{加酶的对照孔的 HTRF 值} - \text{不加酶的对照孔的 HTRF 值})\} \times 100\%$

相对抑制率对浓度作图通过 GraphPad 软件计算后得到 IC50 值。

实验结果见表 4:

表 4 体外酶活性测试结果

实施例	mTOR 酶活性_IC50	PI3K(p110 α)酶活性_IC50
1	C	B
25	C	B
26	C	B
28	C	B
30	C	A
36	B	B
61	A	C
81	B	B
83	B	A
104	C	B
132	B	B
135	B	A
144	A	A
149	B	B
150	B	A
153	B	A
174	D	A
242		A
243		A
244		A
245		A
246		A
247		A
249		A
250		A
251		A
252		B
253		A
255		A
257		A
258		B
260		A
261		A
262		A

263		A
265		A
268		B
269		B
271		A
275		A
277		A
282		A
283		B
284		B

注：A≤1 nM；1 nM < B≤10 nM；10 nM < C≤50 nM；50 nM < D≤100 nM。

体内药效实验部分：

研究受试药物在卵巢癌 SK-OV-3 动物模型,以及前列腺癌 PC-3M 动物模型是否具有体内药效。有关实验中对动物饲养, 饲料成分, 实验观察, 实验指标, 实验终止以及数据分析的描述如下：

- **动物饲养：**动物到达后在实验环境饲养 3—7 天后方能开始实验。动物在 SPF 级动物房以 IVC（独立送风系统）笼具饲养（每笼 5 只）。所有笼具、垫料及饮水在使用前均需灭菌，灭菌消毒记录见附件。所有实验人员在动物房操作时应穿着防护服和乳胶手套。每笼动物信息卡应注明笼内动物数目，性别，品系，接收日期，给药方案，实验编号，组别以及实验开始日期。笼具、饲料及饮水每周更换两次。饲养环境及光照情况如下：
 - ✓ 温度：20~26 °C
 - ✓ 湿度：40~70%
 - ✓ 光照周期：12小时光照，12小时无光照
- **饲料成分：**饲料符合实验动物食物鉴定标准。污染物最高含量在可控范围内并由生产厂家负责例检。饮水采用高压灭菌的饮用水。
- **动物分组：**给药前称重动物，测量瘤体积。根据瘤体积随机分组（随机区组设计）。
- **观察：**本实验方案的拟定及任何修改将在上海药明康德实验动物伦理委员会(IACUC)进行评估核准后方可实行。实验动物的使用及福利将遵照国际实验动物评估和认可委员会(AAALAC)的规则执行。每天监测动物的健康状况及死亡情况，例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动，摄食摄水量，体重变化（每周测量两次体重），外观体征或其它不正常情况。基于各组动物数量记录组内动物死亡数和副作用，相关记录见附件。
- **实验指标：**实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效(TGI)用 T-C (天)和 T/C (%)评价。T-C (天)反映肿瘤生长延迟指标，T 表示用药组肿瘤达到预先设定体积

(如 $1,000 \text{ mm}^3$) 所用的平均天数, **C** 表示对照组肿瘤达到相同体积所用的平均天数。**T/C(%)** 的百分比值反映肿瘤生长抑制率, **T** 和 **C** 分别表示给药组和对照组在某一天的瘤重(瘤体积)。

肿瘤生长抑制率用下列公式计算: $\text{TGI}(\%) = [1 - (T_i - T_0) / (V_i - V_0)] \times 100$, 其中 T_i 为某一天某给药组的平均肿瘤体积, T_0 为此给药组在开始给药时的平均肿瘤体积; V_i 为某一天(与 T_i 同一天)溶媒对照组的平均肿瘤体积, V_0 为溶媒对照组在开始给药时的平均肿瘤体积。在实验结束后将检测肿瘤重量, 并计算 **T/C** 百分比, **T** 和 **C** 分别表示给药组和溶媒对照组的瘤重。

- **实验终止:** 若动物健康状况持续恶化, 或瘤体积超过 $2,000 \text{ mm}^3$, 或有严重疾病, 或疼痛, 须处以安乐死。有以下情况者, 通知兽医并处以安乐死:
 - ✓ 明显消瘦, 体重降低大于20%;
 - ✓ 不能自由取食和饮水;
 - ✓ 对照组瘤体积平均值达到 $2,000 \text{ mm}^3$, 实验终止。
 - ✓ 动物出现以下临床表现且持续恶化:
 - 立毛
 - 弓背
 - 耳、鼻、眼或足色发白
 - 呼吸急促
 - 抽搐
 - 连续腹泻
 - 脱水
 - 行动迟缓
 - 发声
- **数据分析:** 三组或多组间比较用 one-way ANOVA。如果 **F** 值有显著性差异, 应在 ANOVA 分析之后再行多重比较。用 SPSS 17.0 进行所有数据分析。 $p < 0.05$ 认为有显著性差异。

受试药物对人卵巢癌 SK-OV-3 细胞皮下异种移植肿瘤模型体内药效实验:

实验设计

- **细胞培养:** 人卵巢癌 SK-OV-3 细胞(ATCC, 马纳萨斯, 弗吉尼亚州, 批号: HTB-77) 体外单层培养, 培养条件为 McCoy's 5A 培养基中加 10% 胎牛血清, 100 U/ml 青霉素和 100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素, 37°C 5% CO_2 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%, 数量到达要求时, 收取细胞, 计数, 接种。
- **动物:** BALB/c 裸小鼠, 雌性, 4 周龄, 体重 12-14 克。由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供。
- **肿瘤接种:** 将 0.2 ml (1×10^7) SK-OV-3 细胞(加基质胶, 体积 1:1) 皮下接种于每只小鼠的右后背, 肿瘤平均体积达到约 $100\text{-}200 \text{ mm}^3$ 时开始分组给药。

- **体内药效结果：**见图 1。

研究受试药对人前列腺癌 PC-3M 细胞皮下异种移植肿瘤模型的体内药效学研究：

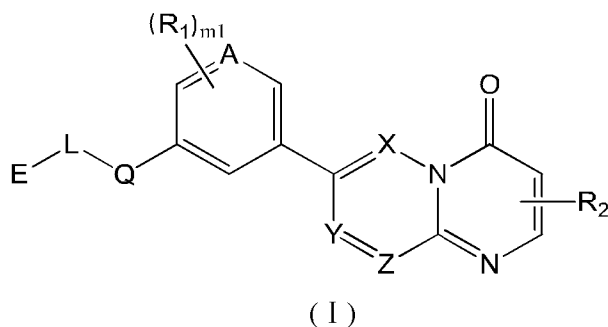
实验目的：研究受试药对人前列腺癌 PC-3M 细胞皮下异种移植肿瘤模型具有体内药效。

实验设计

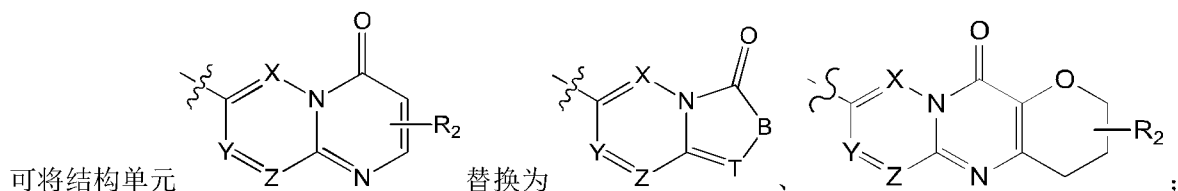
- **细胞培养：**人前列腺癌 PC-3M 细胞，培养条件为 RPMI-1640 培养基中加 10% 胎牛血清，100 U/ml 青霉素和 100 $\mu\text{g/ml}$ 链霉素，37 °C 5%CO₂ 孵箱培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。
- **动物：**BALB/c 裸小鼠，雄性，4 周龄，体重 12-14 克。由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供。
- **肿瘤接种：**将 0.2 ml (1×10^7) PC-3M 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到约 150~200 mm³ 时开始分组给药。实验分组和给药方案见下表。
- **体内药效结果：**见图 2-1、图 2-2、图 2-3a 和图 2-3b。

权利要求书

1. 式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,



E 选自任选被 12 或 3 个 R_3 取代的 C_{1-6} 烷基、3~10 元环烷基或杂环烷基;

L 和 Q 中, 一个选自 $-C(R_3)(R_3)-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_a)-$ 、 $-S(=O)N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$, 另一个选自单键或 $-C(R_3)(R_3)-$;

A、T 分别独立地选自 N 或 $C(R_3)$;

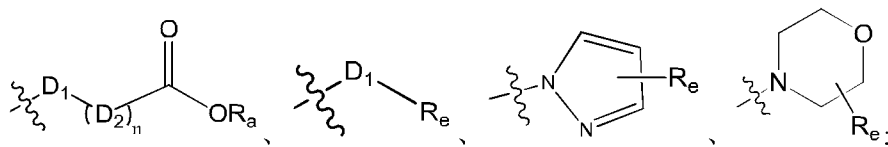
X、Y、Z 中的 0 或 1 个选自 N, 其余选自 $C(R_3)$;

B 选自 $-C(R_3)(R_3)-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_a)-$ 、 $-S(=O)N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$;

杂原子或杂原子团分别独立地选自 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_a)-$ 、 $-S(=O)N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$;

m_1 分别独立地选自 0、1、2 或 3;

R_{1-3} 分别选自 H、F、Cl、Br、I、CN、 OR_a 、 $N(R_b)(R_c)$ 、任选被 R_d 取代的 C_{1-3} 烷基、



D_1 选自单键、 $-C(R_e)(R_e)-$ 、 $-C(=O)N(R_a)-$ 、 $-N(R_a)-$ 、 $-C(=NR_a)-$ 、 $-S(=O)_2N(R_a)-$ 、 $-S(=O)N(R_a)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 或 $-N(R_a)C(=O)N(R_a)-$;

D_2 选自 $-C(R_a)(R_a)-$;

n 选自 1、2、3、4、5 或 6;

R_a 、 R_b 、 R_c 分别独立地选自 H、任选 R_d 取代的 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

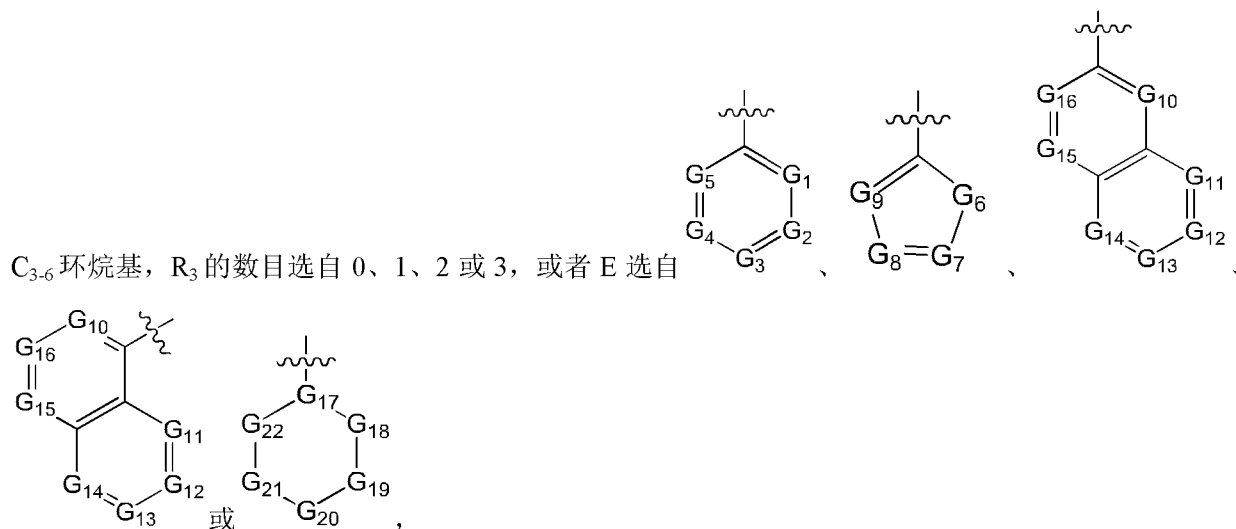
R_e 选自 H、任选 R_d 取代的 C_{1-6} 烷基或环氧基、任选 R_d 取代的 C_{3-6} 环烷基或环烷氧基;

R_d 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、CHO、COOH、 CH_3 、 CF_3 、 CH_3O 、 CH_3CH_2O , R_d 的数目选自 0、1、

2 或 3:

任选地，任意两个 R_1 之间、同一个 D_2 中的 R_a 与 R_a 之间、两个 D_2 之间、或 R_a 与一个 D_2 之间共同连接到同一碳原子或氧原子上形成一个或两个 3、4、5 或 6 元碳环或氧杂环，其中氧原子的数目为 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, E 选自被 R_3 取代的 C_{1-6} 烷基或



其中,

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

G₆选自-C(R₃)(R₃)-、-C(=O)N(R₃)-、-N(R₃)-、-C(=NR₃)-、-S(=O)₂N(R₃)-、-S(=O)N(R₃)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或-N(R₃)C(=O)N(R₃)-;

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

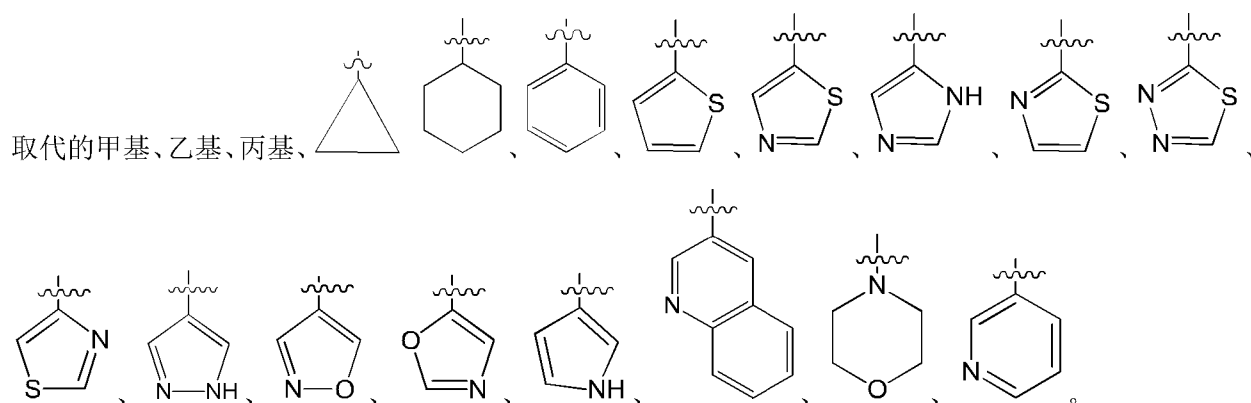
$G_{10\sim 16}$ 中的 0、1、2、3 或 4 个选自 N, 其余选自 $C(R_3)$;

G_{17} 选自 N 或者 $C(R_3)$;

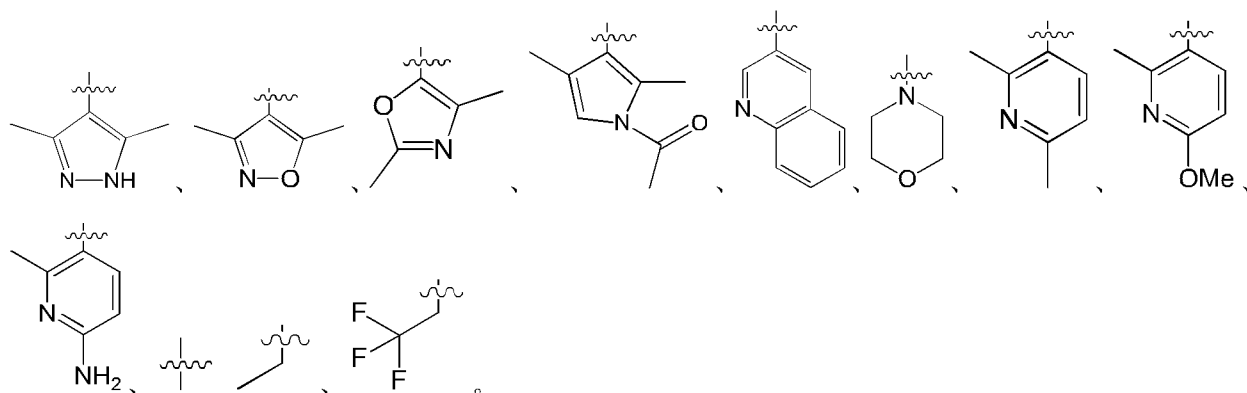
G_{18~22} 中的 0、1、2 或 3 个选自 -C(=O)N(R₃)-、-N(R₃)-、-C(=NR₃)-、-S(=O)₂N(R₃)-、-S(=O)N(R₃)-、-O-、-S-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-或 -N(R₃)C(=O)N(R₃)-, 其余选自 -C(R₃)(R₃)-;

其余变量如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 2 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, E 选自任选被 1、2 或 3 个 R_3



4. 根据权利要求 3 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, E 选自任选被 1、2、或 3 个卤素、OH、OC₁₋₃ 烷基、CN、NH₂、NH(C₁₋₃ 烷基)、N(C₁₋₃ 烷基)₂、C₁₋₃ 烷基、三氟甲基、三氟乙基、C(=O)NH₂、C₁₋₃ 烷基 C(=O)、C₁₋₃ 烷基 C(=O)NH、C₁₋₃ 烷基 S(=O)、C₁₋₃ 烷基 S(=O)NH、C₁₋₃ 烷基 S(=O)₂ 或 C₁₋₃ 烷基



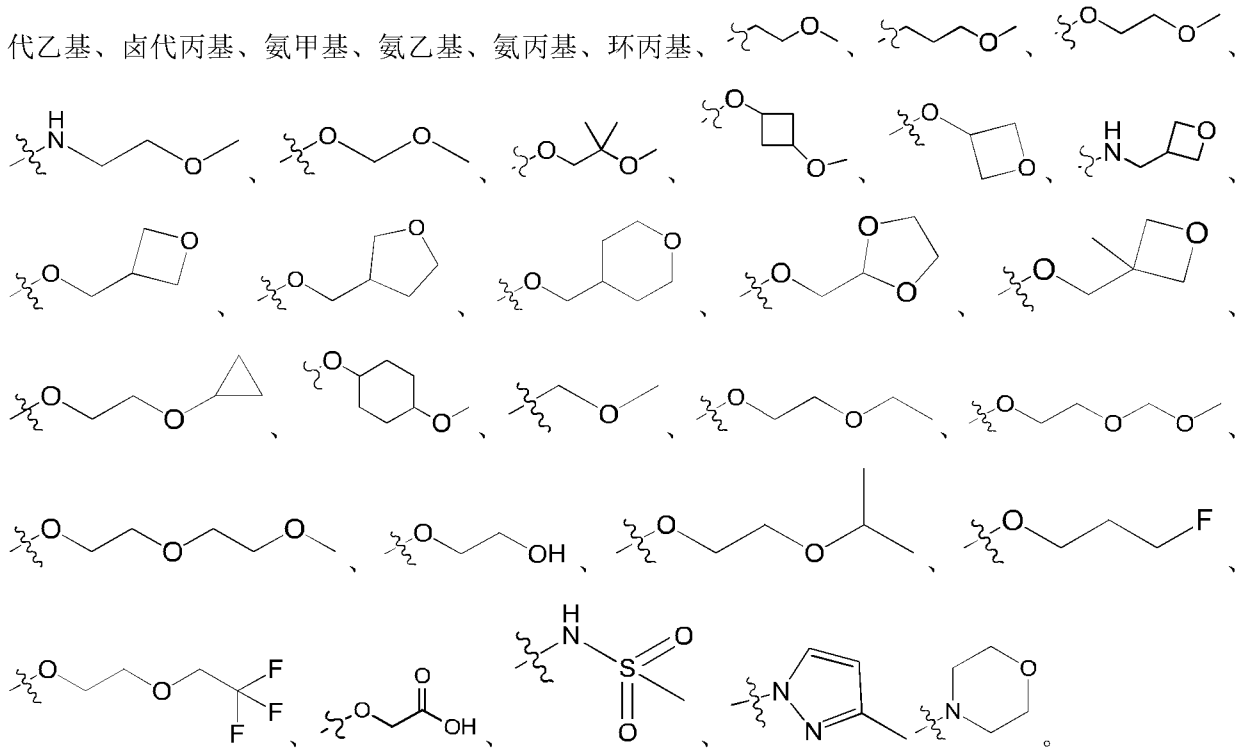
5. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, L 和 Q 中, 一个选自 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$, 另一个选自单键、 $-CH_2-$ 。

6. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, X、Y、Z 中的 0 或 1 个选自 N, 其余选自 CH、C(CH₃)、C(CF₃)、CCl、CF。

7. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, A、T 分别独立地选自 N、CH、C(CH₃)、C(CF₃)、CCl、CF; 或者, B 选自 NH、N(CH₃)或 N(CF₃)。

8. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 任意两个 R_1 之间、同一个 D_2 中的 R_a 与 R_a 之间、两个 D_2 之间、或 R_a 与一个 D_2 之间所成的环选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、氧杂环丁基、1,3-二氧五环基。

9. 根据权利要求 1~8 任意一项所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_{1-3} 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、甲基、乙基、丙基、甲氧基、乙氧基、甲氨基、二甲氨基、卤代甲基、卤代乙基、卤代丙基、氨甲基、氨乙基、氨丙基、环丙基、, , ,



10. 根据权利要求 1 所述的式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐, 其选自: 化合物 1 ~ 化合物 284。

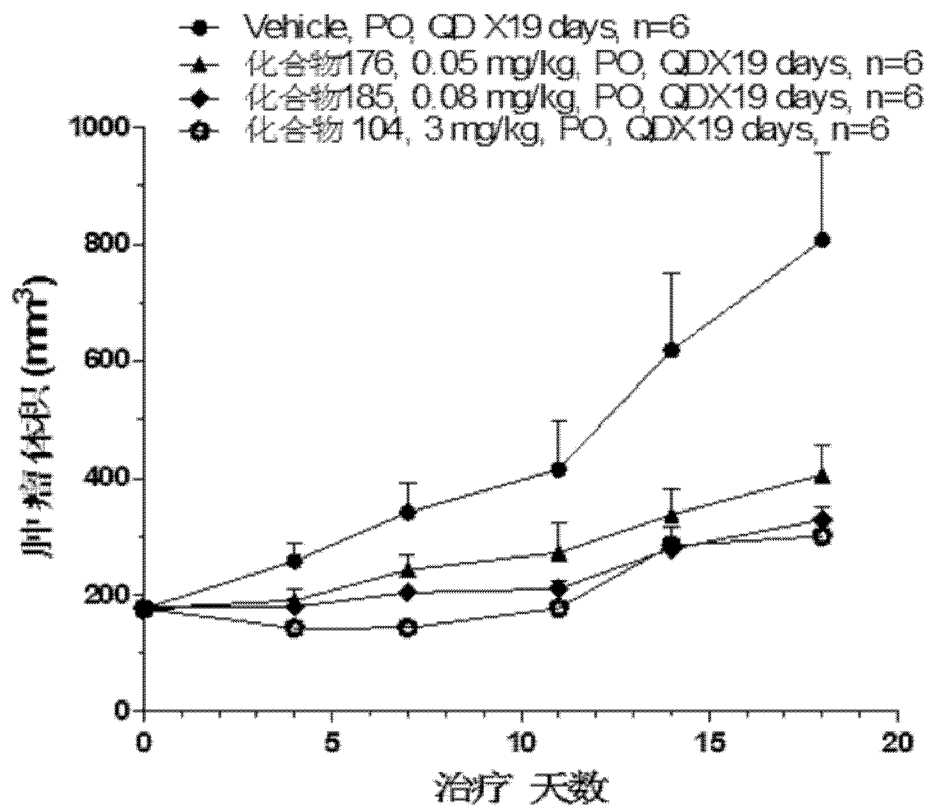


图 1

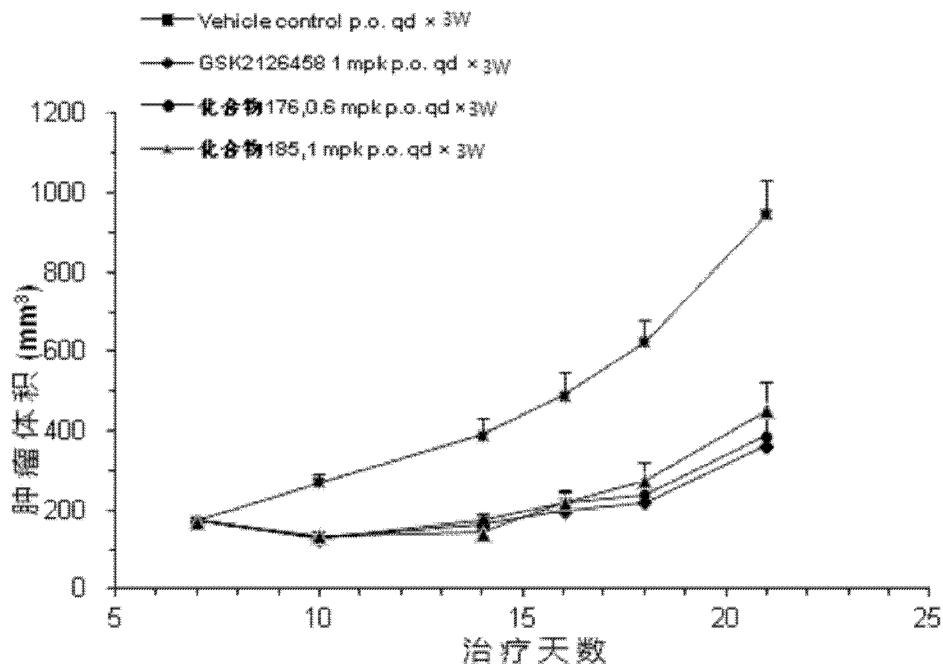


图 2-1

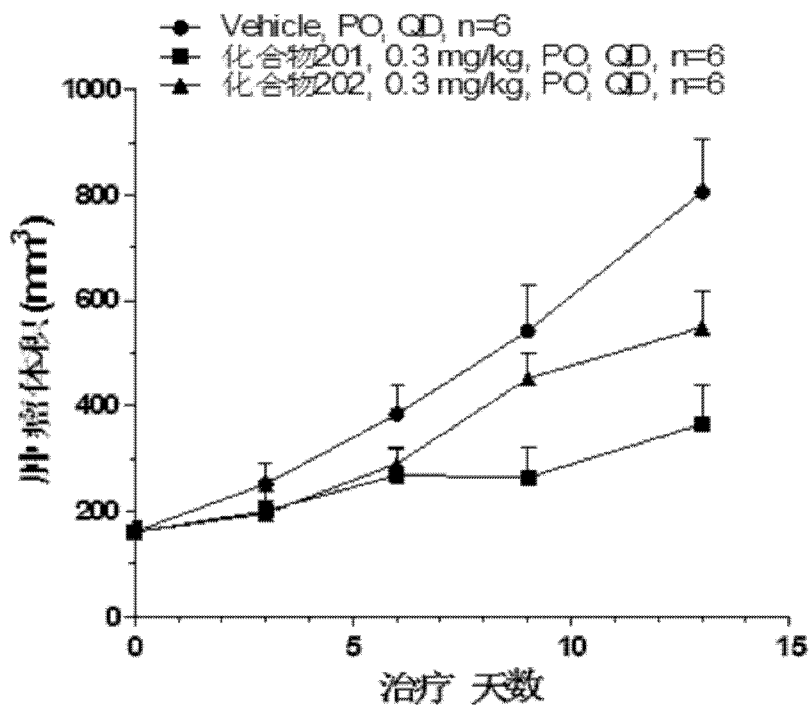


图 2-2

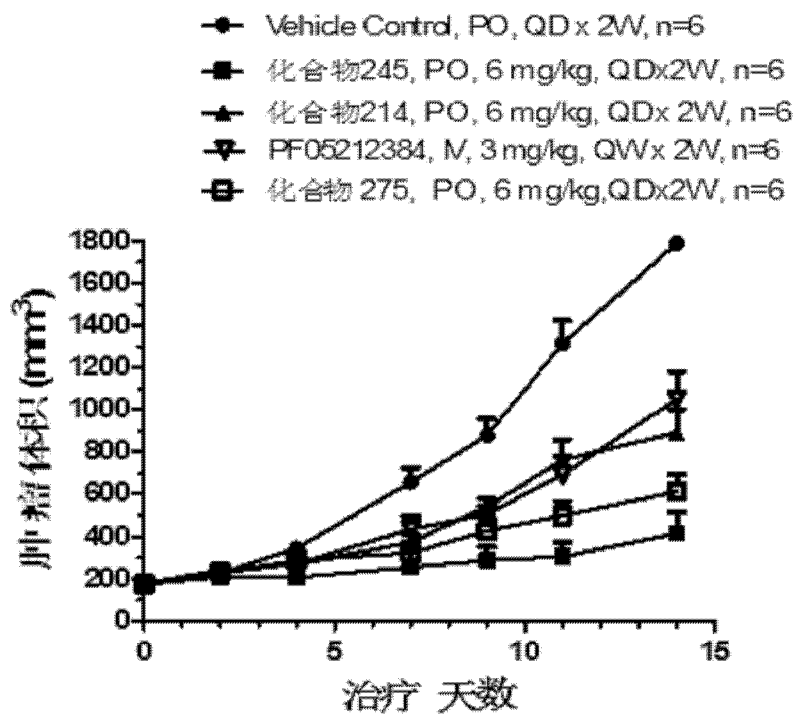


图 2-3a

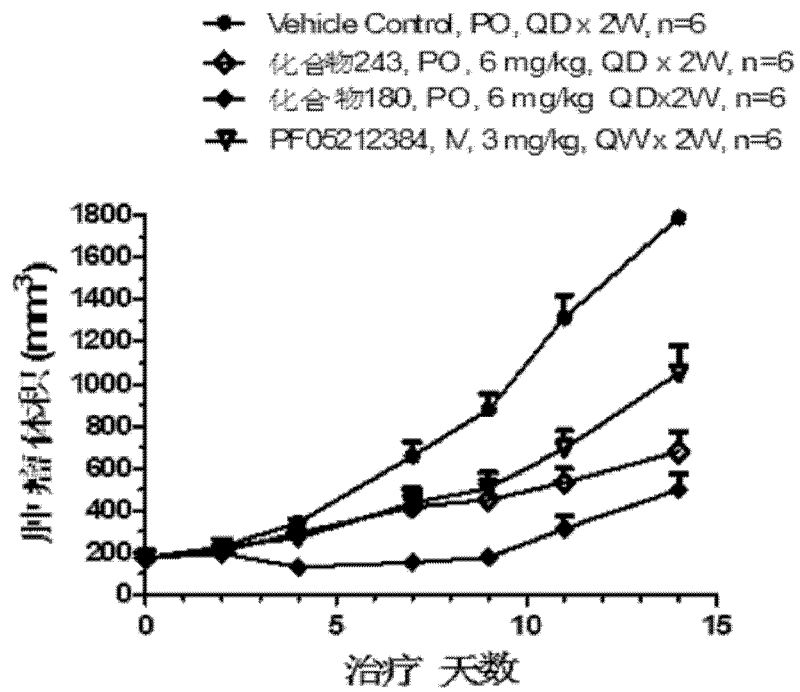


图 2-3b

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/081519

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 471; A61K 3L; A61P 35

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 103539777 A (GUANGDONG HEC PHARMACEUTICAL JIATUO SCIENCE COMPANY) 29 January 2014 (29.01.2014) the whole document	1-10
A	WO 2013071698 AL (XUANZHU PHARMA CO., LTD.) 23 May 2013 (23.05.2013) the whole document	1-10
A	WO 2014022128 AL (CALITOR SCIENCES, LLC., et al.) 06 February 2014 (06.02.2014) the whole document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

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

Date of the actual completion of the international search 26 August 2015	Date of mailing of the international search report 15 September 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimengqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Xiang Telephone No. (86-10) 82246750

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/081519

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

A. 主题的分类		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/519(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)		
C07D471; A61K31; A61P35		
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))		
CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, Registry(STN on the web), mTOR, PI3K, 抑制, inhibit+, 肿瘤, 癌, tumor, cancer, 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
A	CN 103539777 A (广东东阳光药业有限公司, 加拓科学公司) 2014年 1月 29日 (2014 - 01 - 29) 全文	1-10
A	WO 2013071698 A1 (山东轩竹医药科技有限公司) 2013年 5月 23日 (2013 - 05 - 23) 全文	1-10
A	WO 2014022128 A1 (CALITOR SCIENCES, LLC., 等) 2014年 2月 6日 (2014 - 02 - 06) 全文	1-10
☐ 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: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “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) “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 “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 “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 “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 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2015年 8月 26日		2015年 9月 15日
ISA/CN的名称和邮寄地址		授权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国		李享
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10)82246750

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/081519

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