

(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
2023年2月16日 (16.02.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/016529 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/111893

(22) 国际申请日: 2022年8月11日 (11.08.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202110919812.6 2021年8月11日 (11.08.2021) CN
202111188963.5 2021年10月12日 (12.10.2021) CN
202210918443.3 2022年8月1日 (01.08.2022) CN

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

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

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ,

LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

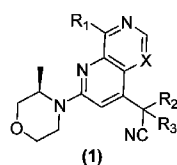
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: NAPHTHYRIDINE DERIVATIVE AS ATR INHIBITOR AND METHOD FOR PREPARING SAME

(54) 发明名称: 作为ATR抑制剂的萘啉衍生物及其制备方法



(57) Abstract: Disclosed are a naphthyridine compound represented by general formula (1) and a method for preparing same, and the use of the compound represented by general formula (1) and isomers, crystal forms, pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates thereof as an ATR inhibitor. The compound represented by general formula (1) and the isomers, crystal forms, pharmaceutically acceptable salts, hydrates or solvates thereof can be used for preparing drugs for treating or preventing ATR protein kinase-mediated related diseases, such as cancer.

(57) 摘要: 公开一种通式(1)所示的萘啉类化合物及其制备方法, 以及通式(1)化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为ATR抑制剂的用途。通式(1)化合物及其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物可用于制备治疗或者预防由ATR蛋白激酶介导的相关疾病, 例如癌症的药物。

WO 2023/016529 A1

作为 ATR 抑制剂的萘啶衍生物及其制备方法

本申请要求申请日为 2021 年 8 月 11 日的中国专利申请 202110919812.6、申请日为 2021 年 10 月 12 日的中国专利申请 202111188963.5 和申请日为 2022 年 8 月 1 日的中国专利申请 202210918443.3 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明属涉及药物化学领域，更具体而言，涉及一类新型萘啶类衍生物，及其制备方法和该类化合物的用途。

背景技术

ATR(Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein)是一类参与基因组稳定性及 DNA 损伤修复的蛋白激酶，属于 PIKK 家族成员。ATR 的激活可被停滞的复制叉或者 DNA 单链损伤 (SSB) 所激活。激活的 ATR 将招募修复蛋白或修复因子对受损部位进行修复，延缓有丝分裂过程 (特别在有丝分裂的 G2/M 期)，既稳定了复制叉，又保障了基因组的稳定性。

此外，大部分肿瘤细胞中的 DNA 损伤修复系统异常，通常缺失一定的修复通路 (如 P53 或 ATM 的突变)，使得其更加依赖 ATR 来存活。而在正常细胞中，由于其健全完整的修复通路，单独抑制 ATR 激酶不会产生较大影响。因此，抑制 ATR 可能对癌症的治疗具有更加显著的效果，而对于正常细胞则不会产生较大毒副作用。

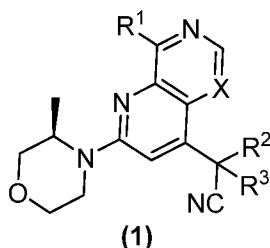
细胞周期 S 期中出现的 DNA 损伤修复主要由 ATR 通路完成，说明 ATR 对于保证细胞增殖非常重要。对于临床肿瘤样品的分析结果表明在多种肿瘤组织中，例如胃癌、肝癌、结直肠癌、卵巢癌、胰腺癌等，均观察到 ATR 表达水平升高。并且在卵巢癌、胰腺癌病人中，高水平的 ATR 往往伴随着较低的存活率。

而且，ATR 的抑制可同时与放疗或化疗药物联用来协同增强效果。广泛的化疗药物包括抗代谢药 (如吉西他滨)，DNA 交联剂 (如顺铂、卡铂)、烷化剂 (如替莫唑胺)、拓扑异构酶抑制剂 (如伊利替康) 等。肿瘤细胞在收到化疗或放疗的影响时，会较大程度上激活 ATR 信号通路来修复受损的 DNA。因此，利用放疗或化疗药物治疗癌症时，同时对 ATR 进行抑制，可使得癌症的治疗效果大大增强。基于以上的研究，可见 ATR 是一个重要的有效的肿瘤治疗的靶标。

目前，阿斯利康公司的 AZD6738、默克公司的 VE822 以及拜尔公司的 BAY1895344 等化合物均已进入 I/II 期临床研究。

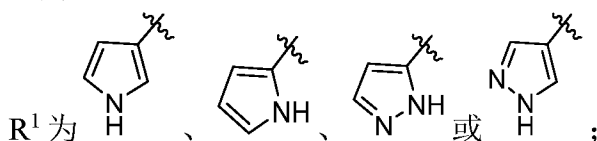
发明内容

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



通式(1)中：

X 为 CH 或 N；



R² 和 R³ 各自独立为 -H、-D、卤素、(C1-C6) 烷基、(C2-C6) 烯基、(C2-C6) 炔基、(C1-C6) 烷氧基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元) 杂环烷基、(3-10 元) 杂环烯基、(C6-C10) 芳基或 (5-10 元) 杂芳基，其中所述的 (C1-C6) 烷基、(C2-C6) 烯基、(C2-C6) 炔基、(C1-C6) 烷氧基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元) 杂环烷基、(3-10 元) 杂环烯基、(C6-C10) 芳基或 (5-10 元) 杂芳基可以各自独立任选被一个或多个以下基团取代：-H、-D、卤素、-OH、-R⁶、-NR⁴R⁵、-C(O)OR⁴、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)_pR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂、(C1-C6) 烷基、(C2-C6) 烯基、(C2-C6) 炔基、(C1-C6) 烷氧基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元) 杂环烷基、(3-10 元) 杂环烯基、(C6-C10) 芳基或 (5-10 元) 杂芳基；

或者 R² 和 R³ 与其相连的碳原子共同构成一个 (C3-C15) 环烷基或 (3-15 元) 杂环烷基，其中所述的 (C3-C15) 环烷基或 (3-15 元) 杂环烷基可各自独立任选被一个或多个 R⁶ 取代；

R⁴ 和 R⁵ 各自独立为 -H、-D、(C1-C3) 烷基、(C2-C4) 烯基、(C2-C4) 炔基、(C1-C3) 烷氧基、(C1-C3) 卤代烷基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元) 杂环烷基、(3-10 元) 杂环烯基、(C6-C10) 芳基或 (5-10 元) 杂芳基；

或者 R⁴ 和 R⁵ 和连接的 N 原子构成一个 (3-10 元) 杂环烷基，其中所述的 (3-10 元) 杂环烷基可以任选被一个或多个以下基团取代：-H、-D、卤素、-OH、-NR⁷R⁸、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_pR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-P(O)(OR⁷)₂、-P(O)(R⁷)₂、(C1-C6) 烷基、(C2-C6) 烯基、(C2-C6) 炔基、(C1-C6) 烷氧基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元)

杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基；

各 R^6 独立为-H、-D、卤素、-OH、-NR⁷R⁸、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-(CH₂)_n-S(O)_pR⁷、-(CH₂)_n-S(O)₂NR⁷R⁸、-P(O)(OR⁷)₂、-P(O)(R⁷)₂、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C1-C6)卤代烷基、(C1-C6)烷氧基、(C3-C10)环烷基、(C3-C10)环烯基、(3-10元)杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基，其中所述(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C1-C6)卤代烷基、(C1-C6)烷氧基、(C3-C10)环烷基、(C3-C10)环烯基、(3-10元)杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基可各自独立任选被一个或多个以下基团取代：-H、-D、卤素、-OH、-NR⁷R⁸、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-(CH₂)_n-S(O)_pR⁷、-(CH₂)_n-S(O)₂NR⁷R⁸、-P(O)(OR⁷)₂、-P(O)(R⁷)₂、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C1-C6)卤代烷基、(C1-C6)烷氧基、(C3-C10)环烷基、(C3-C10)环烯基、(3-10元)杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基；

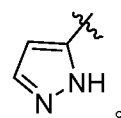
R^7 和 R^8 各自独立为-H、-D、(C1-C3)烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C1-C3)烷氧基、(C1-C3)卤代烷基、(C3-C10)环烷基、(C3-C10)环烯基、(3-10元)杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基；

p为0、1或2；

n为0、1、2或3。

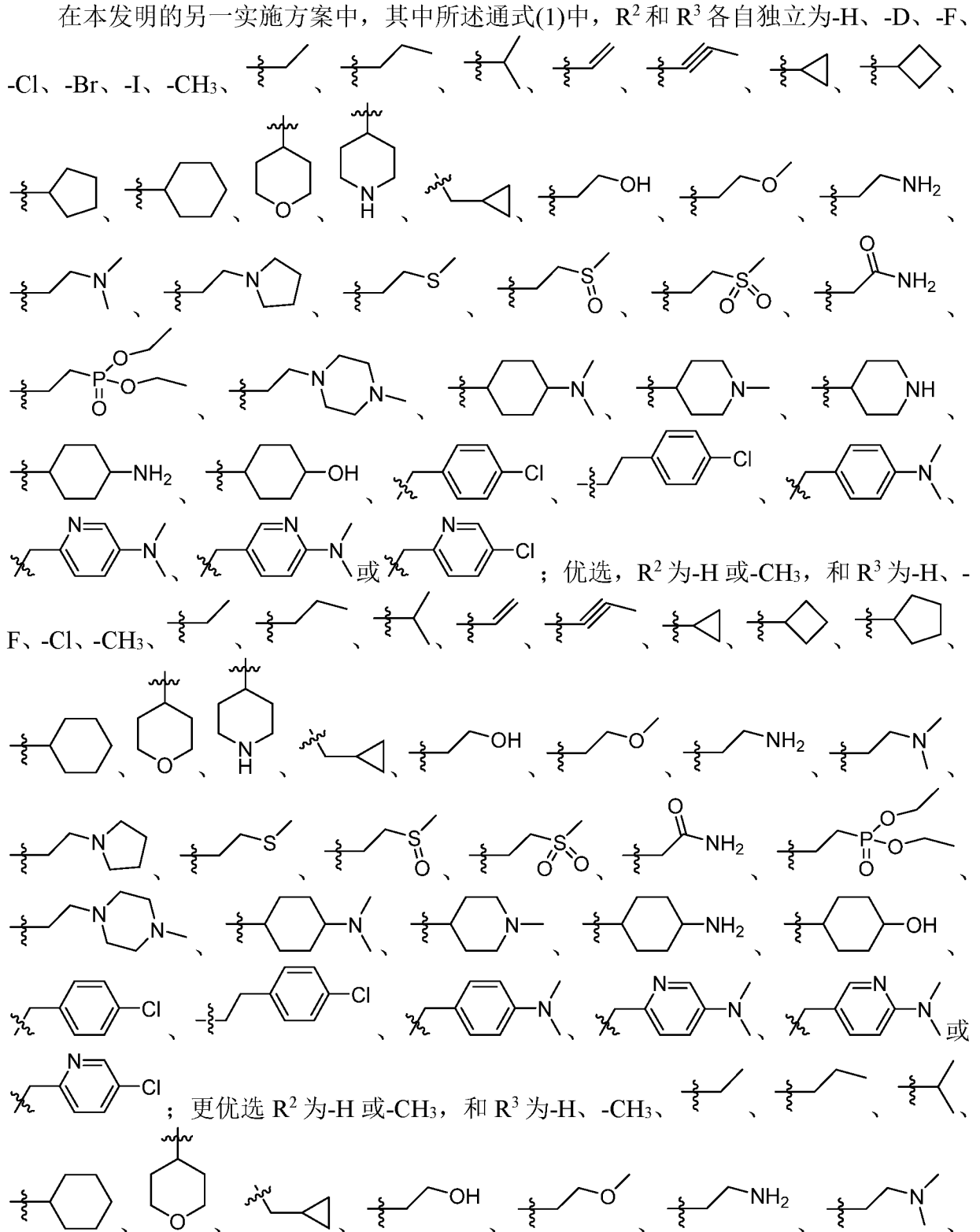
在本发明的另一实施方案中，其中所述通式(1)中，X为CH。

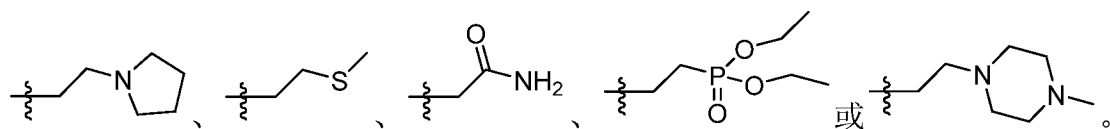
在本发明的另一实施方案中，其中所述通式(1)中， R^1 为：



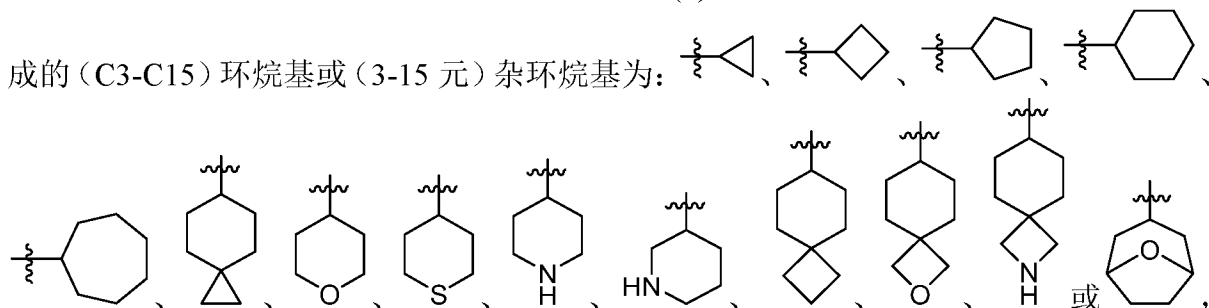
在本发明的另一实施方案中，其中所述通式(1)中， R^2 和 R^3 各自独立为-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、(C1-C3)烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C1-C3)烷氧基、(C3-C6)环烷基、(C3-C6)环烯基、(3-8元)杂环烷基、(3-8元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基，其中所述的(C1-C3)烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C1-C3)烷氧基、(C3-C6)环烷基、(C3-C6)环烯基、(3-8元)杂环烷基、(3-8元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基可以各自独立任选被一个或多个以下基团取代：-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、-OH、-R⁶、-NR⁴R⁵、-C(O)OR⁴、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)_pR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂、(C1-C3)烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C1-C3)烷氧基、(C3-C6)环烷基、(C3-C6)环烯基、(3-8元)杂环烷基、(3-8元)杂环烯基、(C6-

C10) 芳基或(5-10元)杂芳基;或者 R²和 R³与其相连的碳原子共同构成一个(C3-C15)环烷基或(3-15元)杂环烷基,所述的(C3-C15)环烷基或(3-15元)杂环烷基可各自独立任选被一个或多个 R⁶取代。

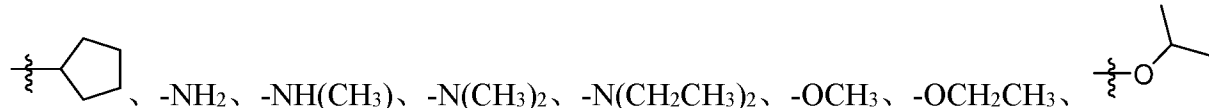
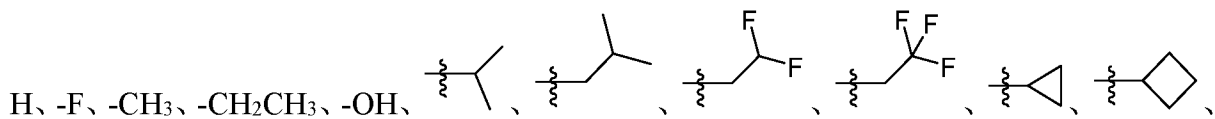
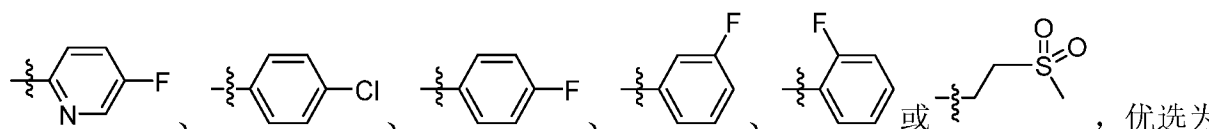
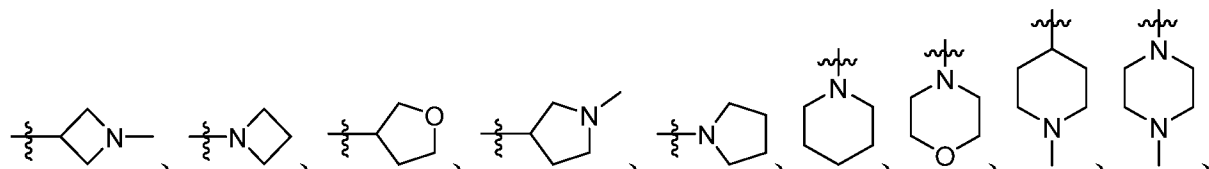
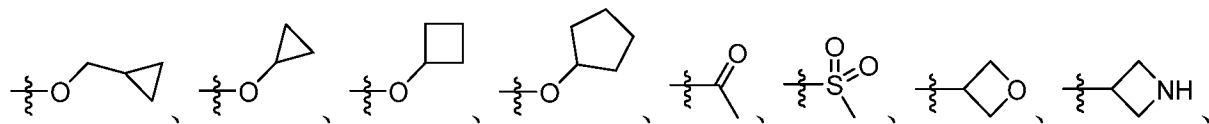
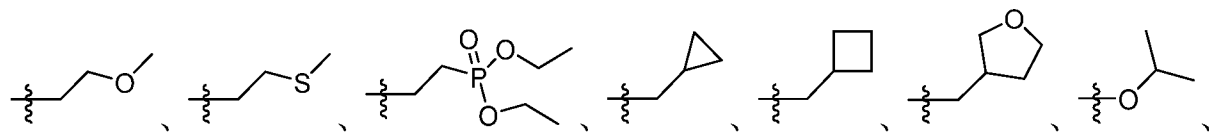
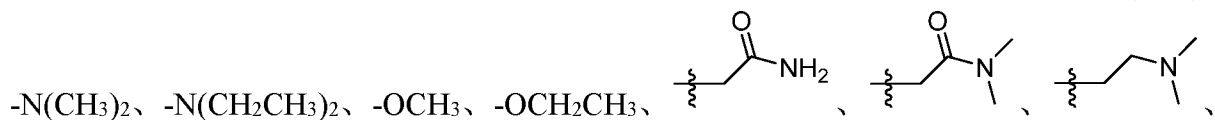
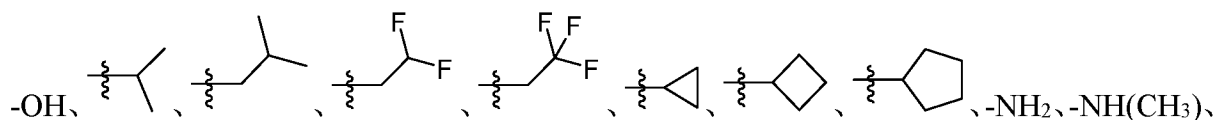


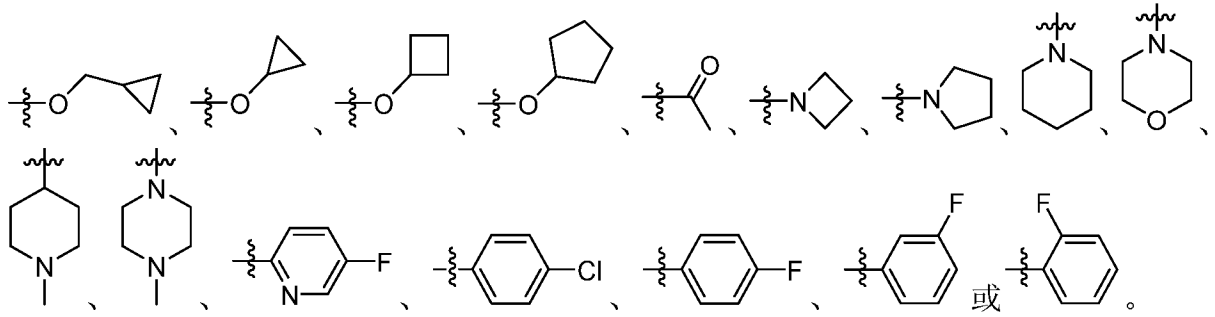


在本发明的另一实施方案中，其中所述通式(1)中， R^2 和 R^3 与其相连的碳原子共同构成的 (C3-C15) 环烷基或 (3-15 元) 杂环烷基为：

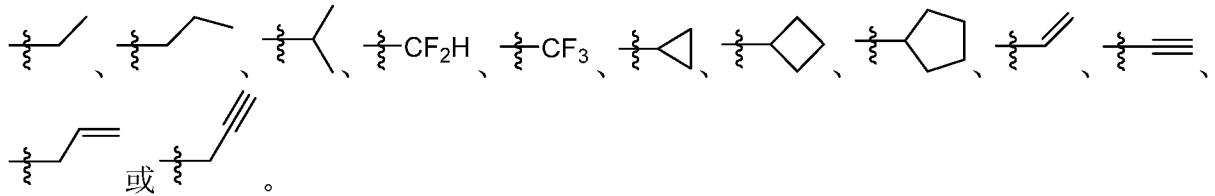


优选为 ；所述 (C3-C15) 环烷基或 (3-15 元) 杂环烷基可任选被 1 个或多个下列基团取代：



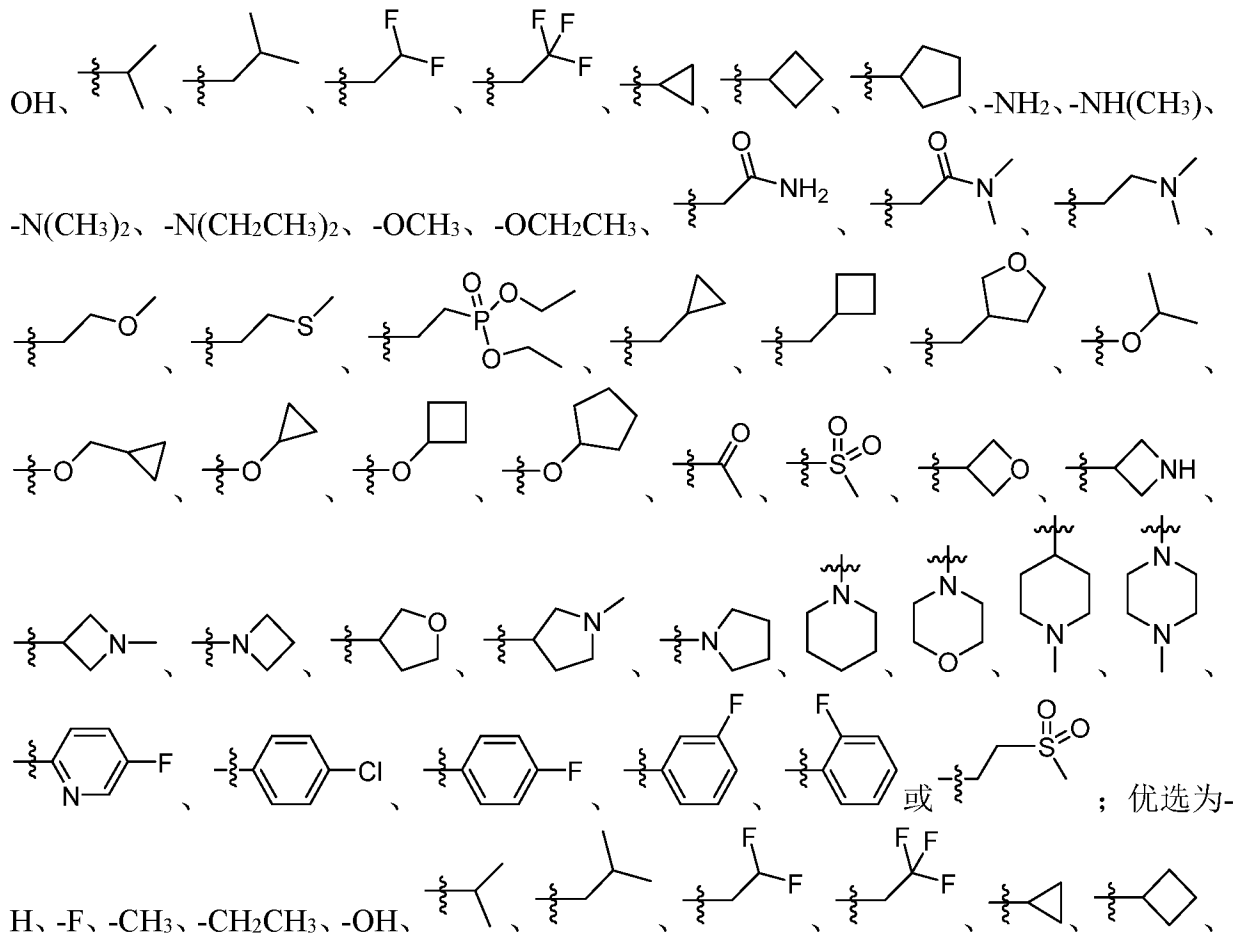


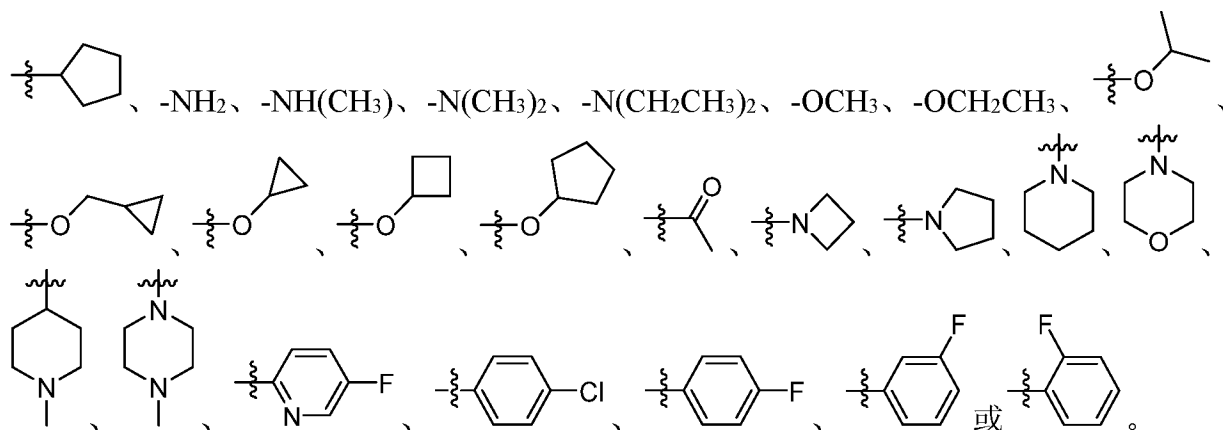
在本发明的另一实施方案中,其中所述通式(1)中,R⁴和R⁵各自独立为-H、-D、-CH₃、



在本发明的另一实施方案中,其中所述通式(1)中,R⁴和R⁵各自独立为-H或-CH₃。

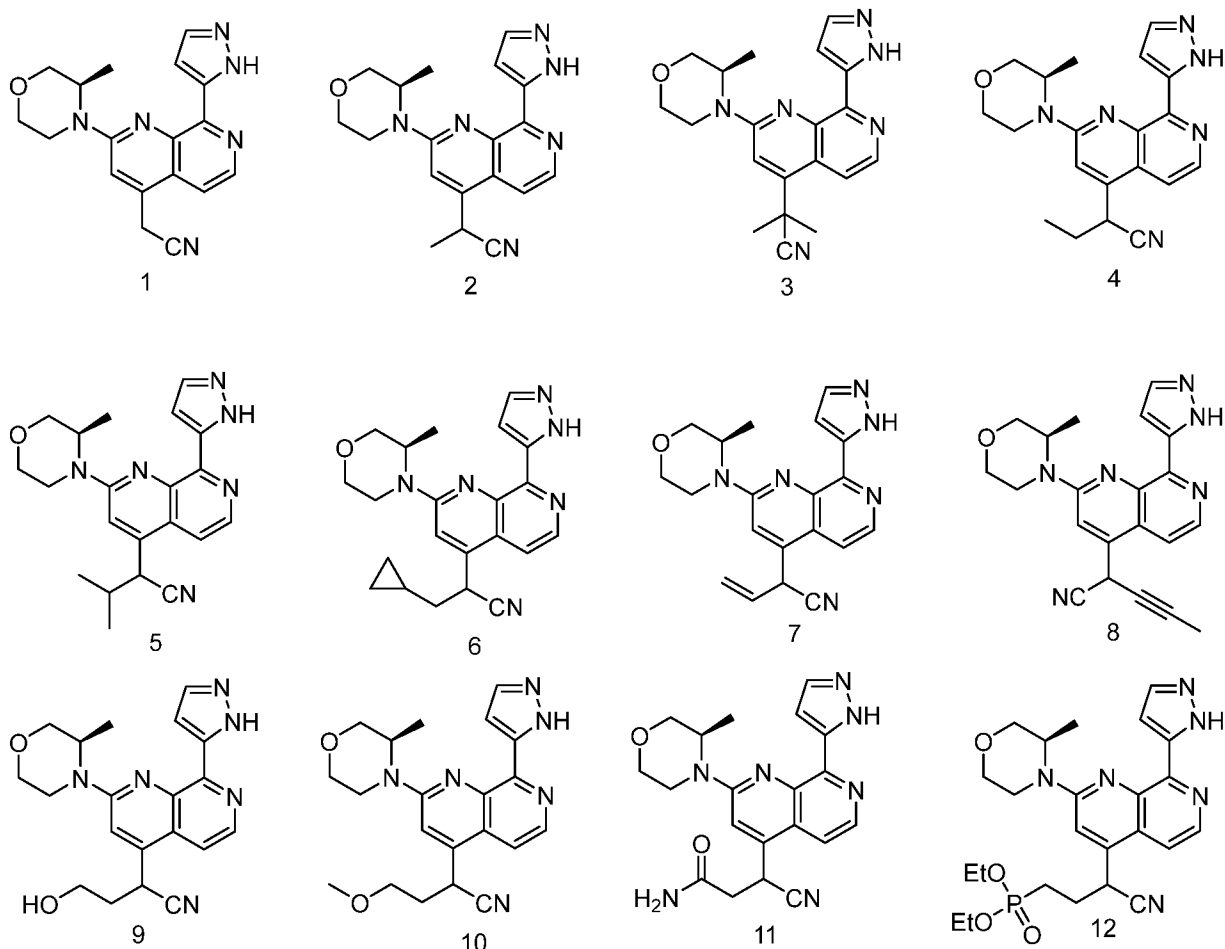
在本发明的另一实施方案中,其中所述通式(1)中,R⁶为-H、-F、-CH₃、-CH₂CH₃、-

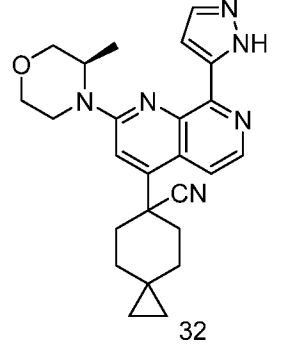
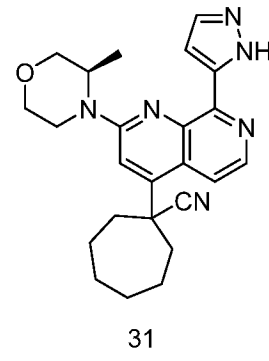
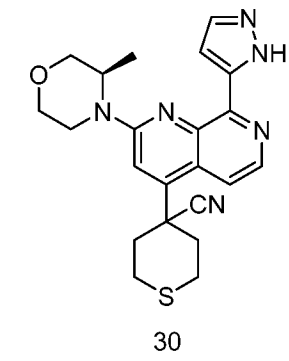
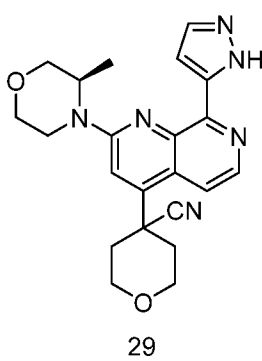
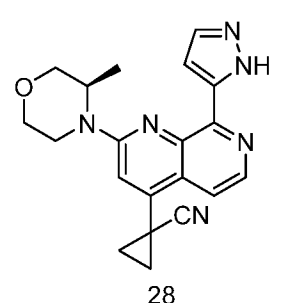
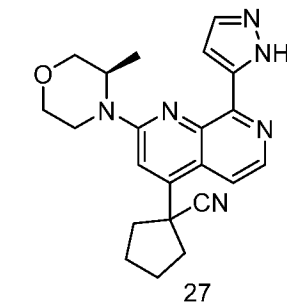
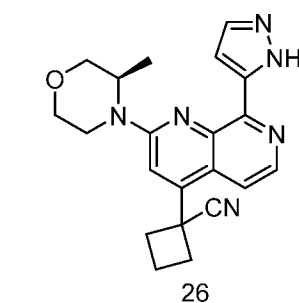
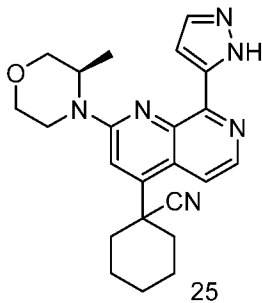
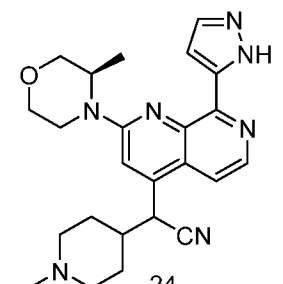
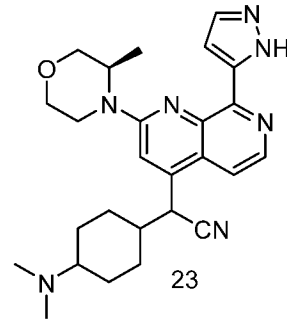
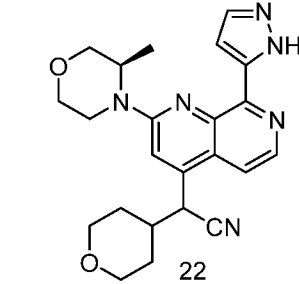
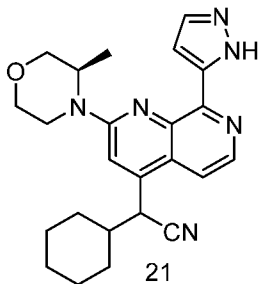
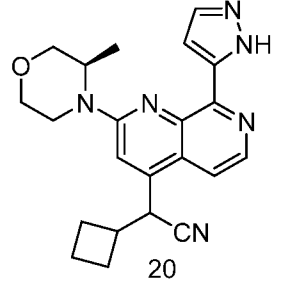
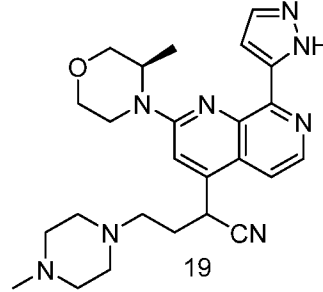
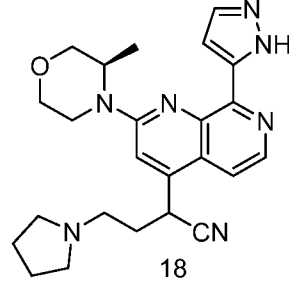
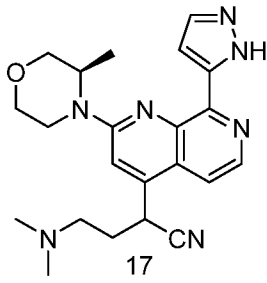
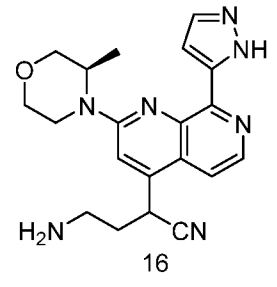
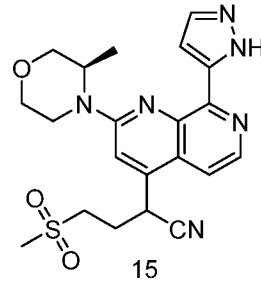
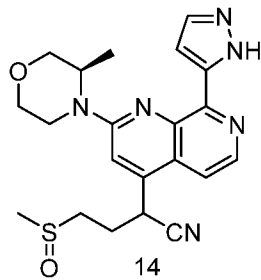
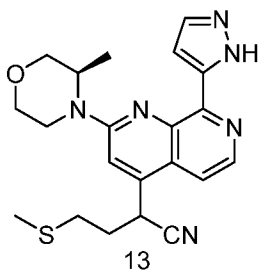


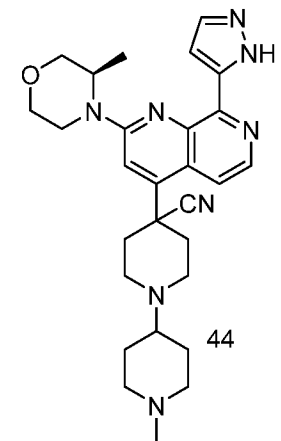
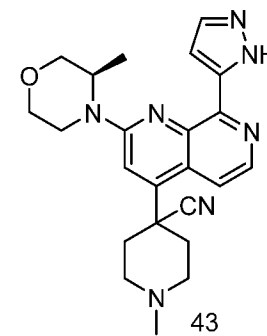
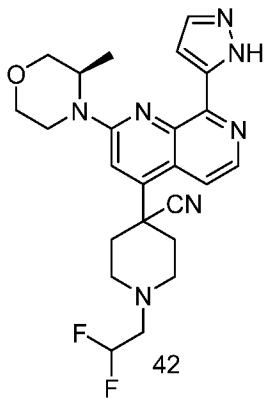
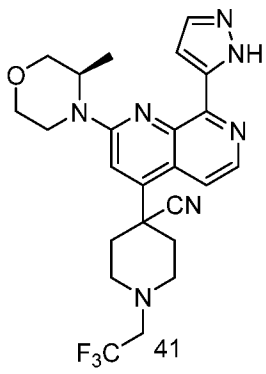
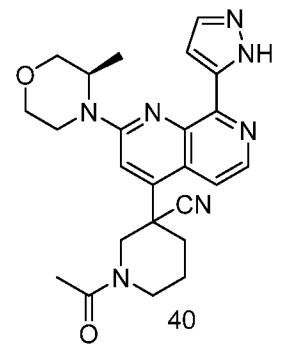
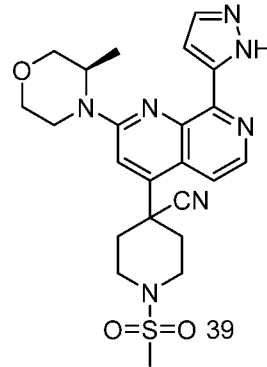
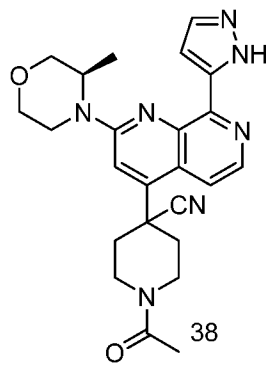
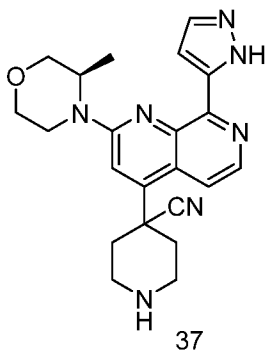
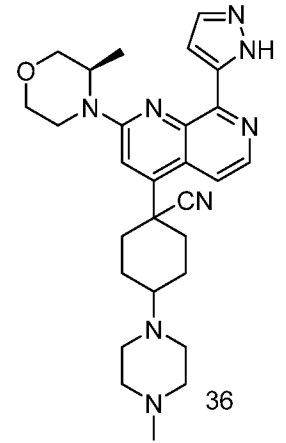
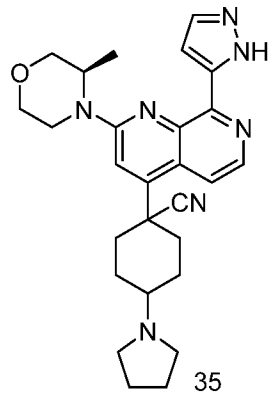
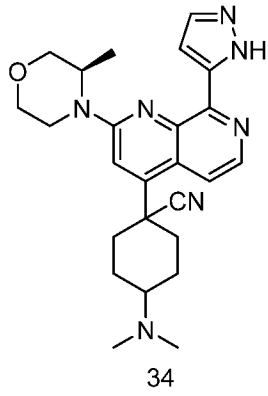
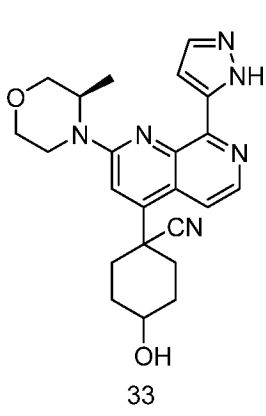


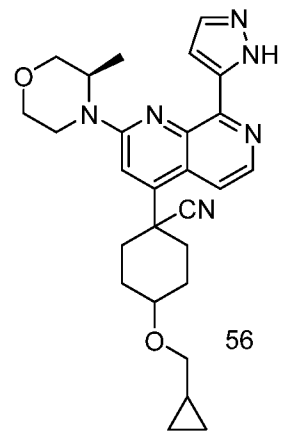
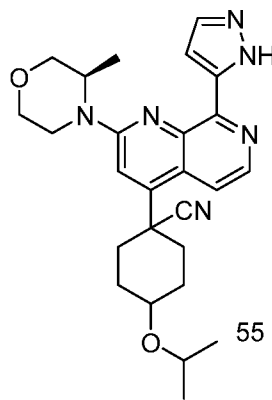
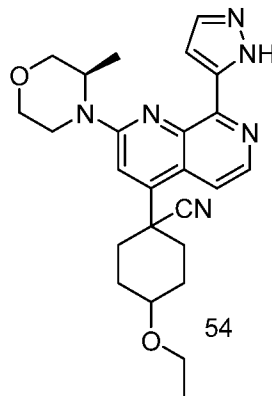
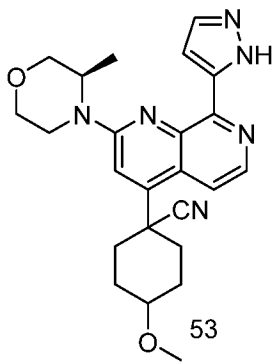
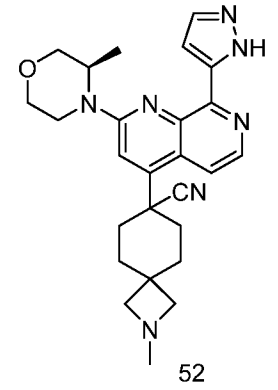
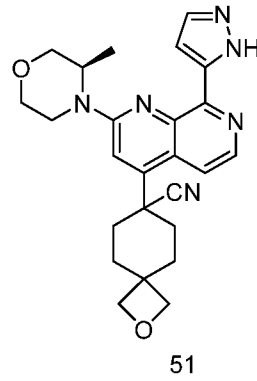
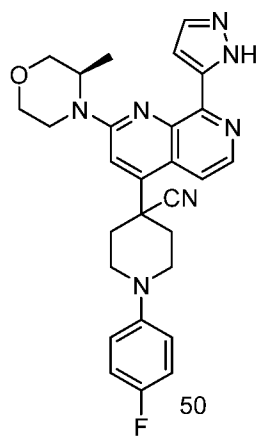
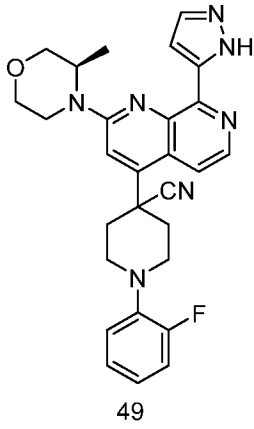
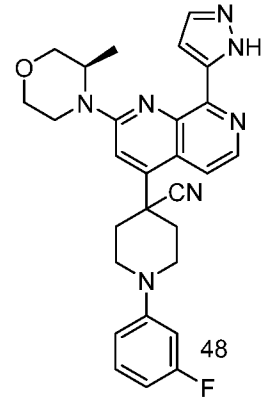
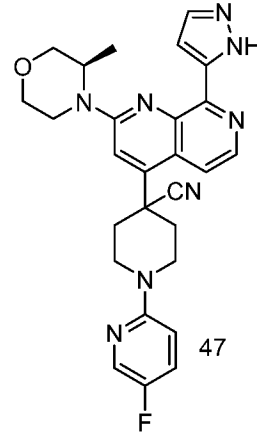
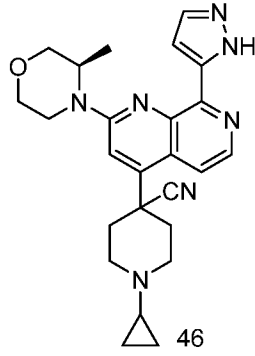
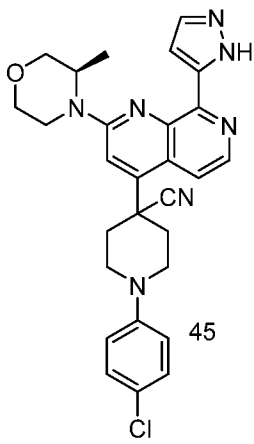
在本发明的另一实施方案中，其中所述通式(1)中， R^7 和 R^8 各自独立为 $-\text{H}$ 或 $-\text{CH}_3$ 。

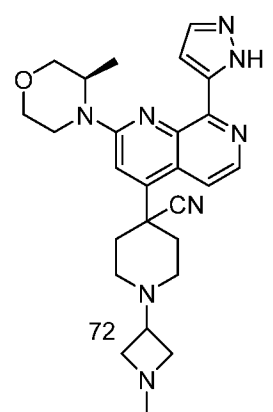
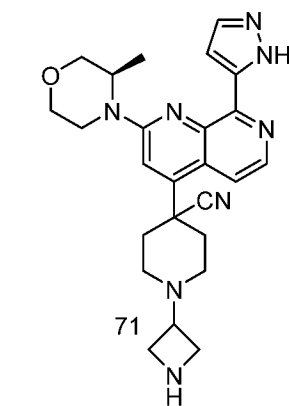
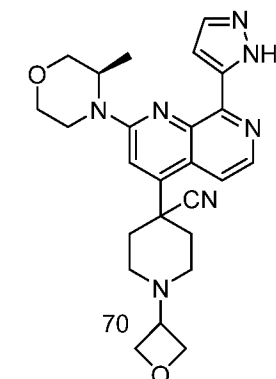
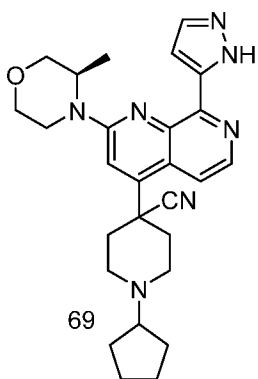
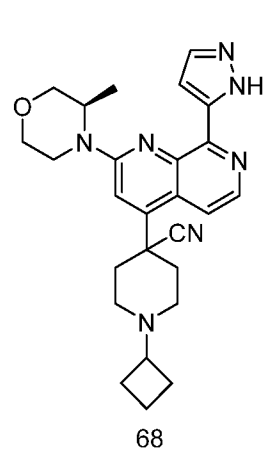
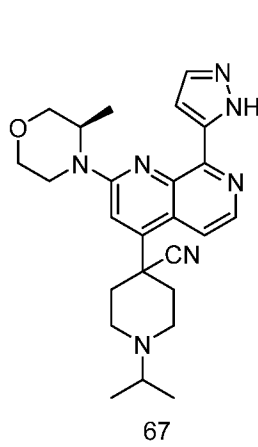
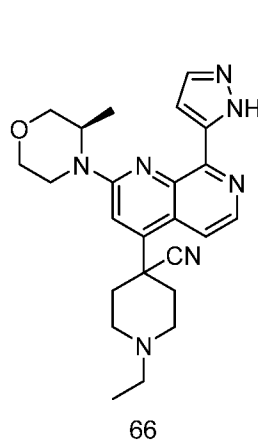
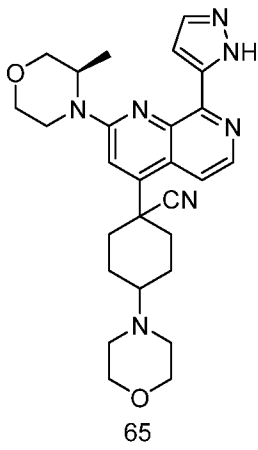
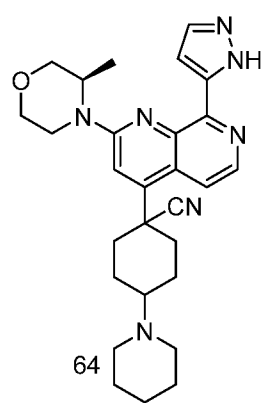
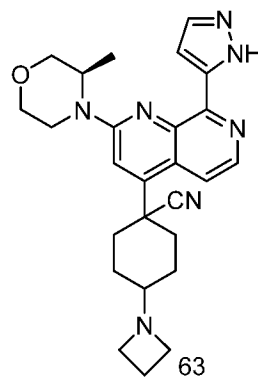
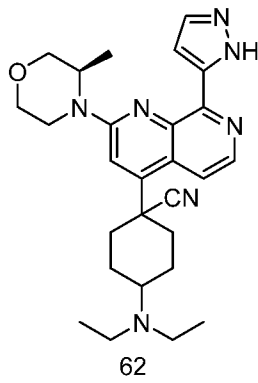
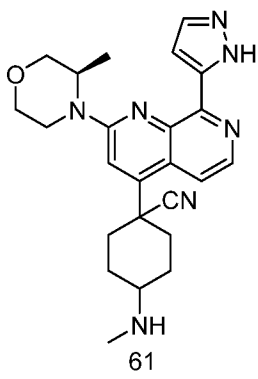
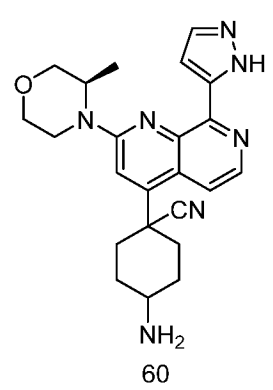
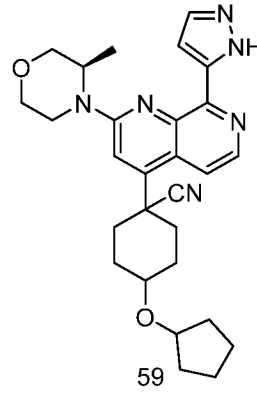
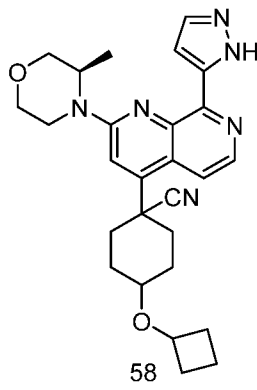
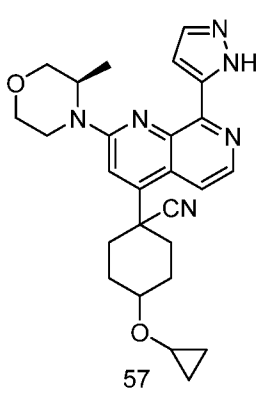
在本发明的另一具体实施例中，通式(1)化合物具有以下结构之一：

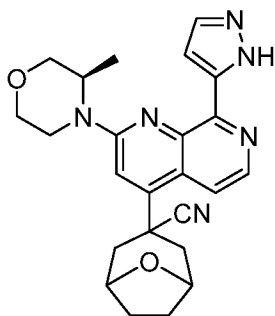
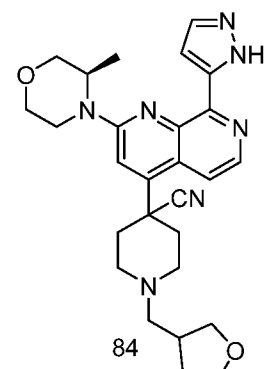
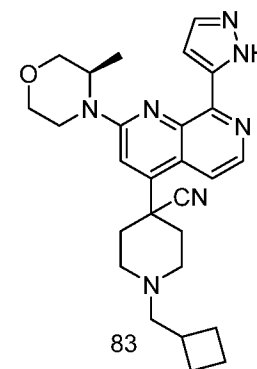
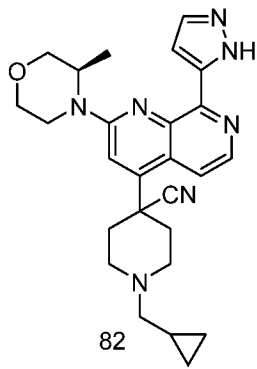
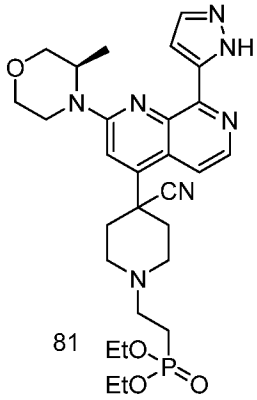
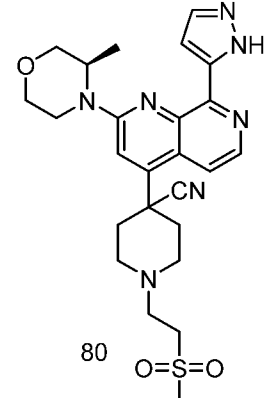
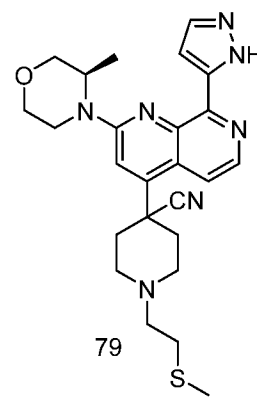
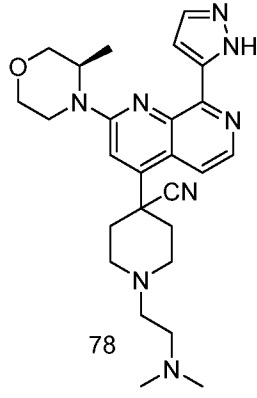
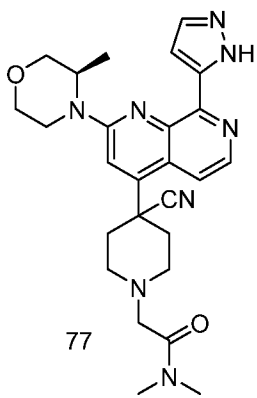
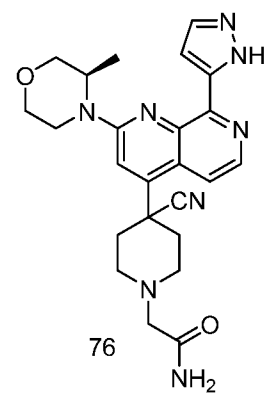
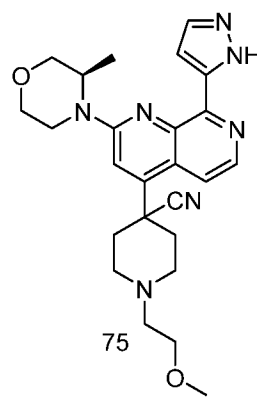
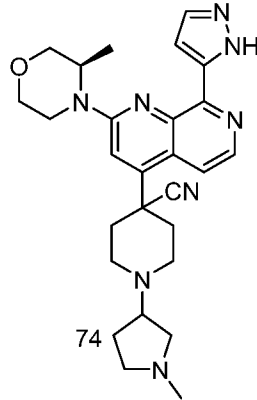
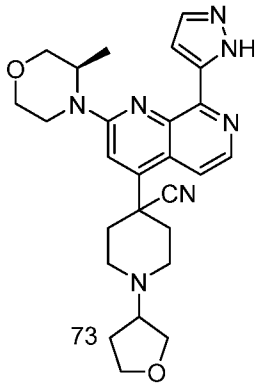












或

本发明的另一个目的是提供了一种药物组合物，其含有药学上可接受的载体、稀释

剂和/或赋形剂,以及本发明通式(1)化合物、或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

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

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

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

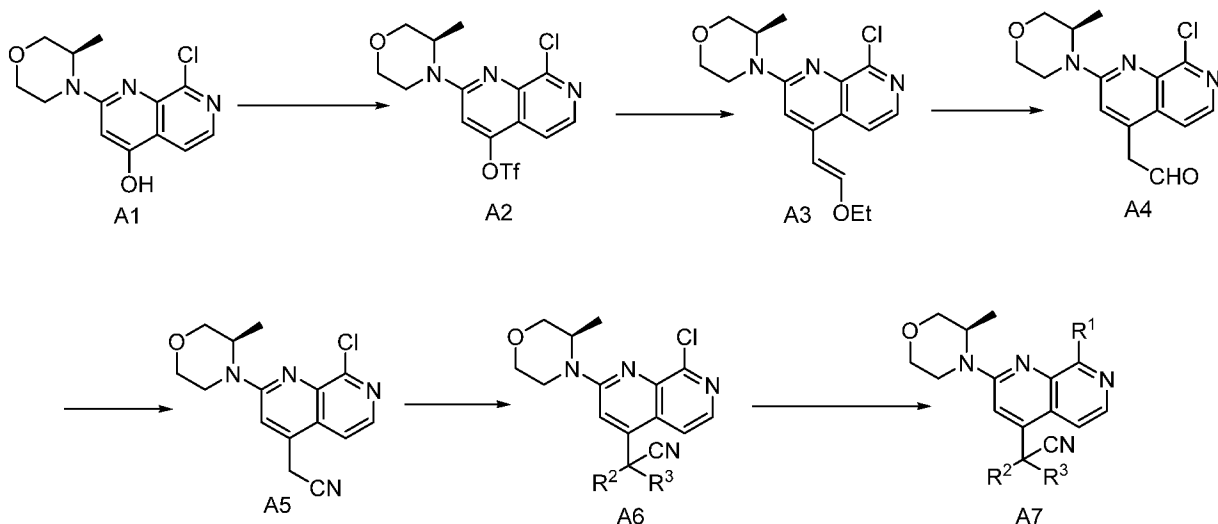
化合物的合成

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

以上说明的通式(1)化合物可使用标准的合成技术或公知的技术与文中结合的方法来合成。此外,在此提到的溶剂,温度和其他反应条件可以改变。用于化合物的合成的起始物料可以由合成或从商业来源上获得。本文所述的化合物和其他具有不同取代基的有关化合物可使用公知的技术和原料来合成,包括发现于 March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., Vols. A 和 B (Plenum 2000, 2001), Green 和 Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3rd Ed., (Wiley 1999)中的方法。化合物制备的一般方法可通过使用适当的试剂和在此提供的分子式中引入不同基团的条件来改变。

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

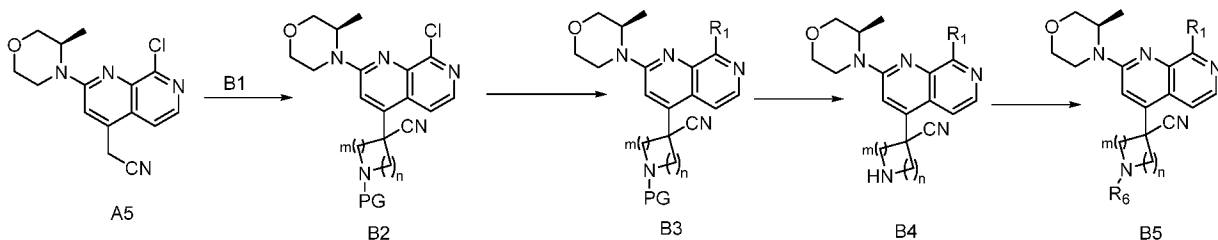
方法 A



通式(1)化合物可根据方法 A 制备，其中 R¹、R²、R³ 的定义如前所述。

方法 A 包含下列步骤：首先化合物 A1 在碱性条件下反应生成化合物 A2，化合物 A2 进一步通过金属催化偶联反应生成化合物 A3，化合物 A3 在酸性条件下脱保护生成 A4，A4 和氰基化试剂反应生成 A5，A5 通过强碱和卤代试剂反应生成 A6，A6 再经过偶联反应生成目标化合物 A7。

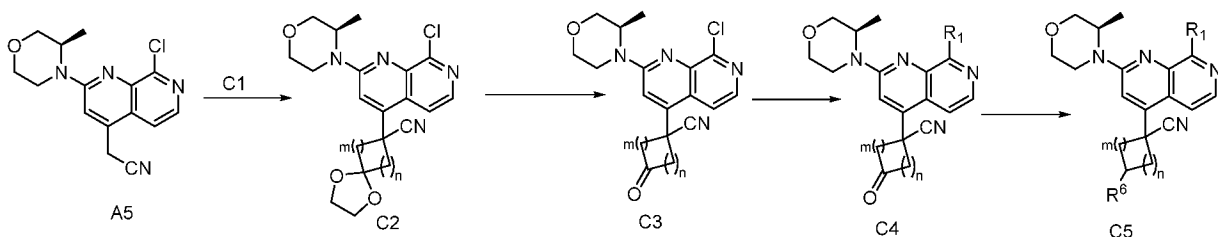
方法 B



通式(1)化合物还可根据方法 B 制备，其中 n、m 代表 0, 1, 2, 3；PG 代表 N-保护基；R¹、R⁶ 的定义如前所述。

方法 B 包含下列步骤：首先化合物 A5 在强碱作用下与片段 B1 反应生成 B2，B2 通过偶联反应成 B3，B3 在适当条件下脱保护形成 B4，B4 进一步反应得到目标化合物 B6。

方法 C



通式(1)化合物还可根据方法 C 制备，其中 n、m 代表 0, 1, 2, 3; R^1 、 R^6 的定义如前所述。

法 C 包含下列步骤：首先化合物 A5 在强碱作用下与片段 C1 反应生成 C2，C2 经酸脱保护生成 C3，C3 通过偶联反应成 C4，C4 在适当条件下反应得到目标化合物 C5。

化合物的进一步形式

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

术语“药学上可接受的盐”指一种化合物的存在形式，该形式不会引起对给药有机体的重要的刺激，且不会使化合物的生物活性和性质消失。在某些具体方面，药学上可接受的盐是通过通式(1)化合物与酸反应获得，如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等有机酸以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

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

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

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

意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)和 C-14(^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢原子形成氘代化合物，氘与碳构成的键比普通氢和碳构成的键更坚固，相比于未氘代药物，通常氘代药物具有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物体内半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包含在本发明的范围之内。

术语

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

除非另有规定，“烷基”指饱和的脂肪烃基团，包括 1 至 6 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 至 4 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、2-丙基、正丁基、异丁基、叔丁基。如本文所用，“烷基”包括未取代和取代的烷基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷基。优选的烷基选自 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 、 CF_3CH_2 、 $\text{CF}_3(\text{CH}_3)\text{CH}$ 、 ^iPr 、 ^mPr 、 ^iBu 、 ^mBu 或 ^tBu 。

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

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

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

除非另有规定，“环烷基”是指非芳香族烃环系统(单环、双环或多环)，如果碳环含有至少一个双键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环烯基”，或如果碳环含有至少一个三键，那么部分不饱和环烷基可被称为“环炔基”。环烷基可以包括单环或多环(例如具有 2、3 或 4 个稠合环)基团和螺环。在一些实施方案中，环烷基为单环的。在一些实施方案中，环烷基为单环的或双环的。环烷基的成环碳原子可以任选地被氧化以形成氧代或硫离子基。环烷基还包括亚环烷基。在一些实施方案中，环烷基含有 0、1 或 2 个双键。在

一些实施方案中，环烷基含有 1 或 2 个双键（部分不饱和环烷基）。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、杂芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基、环烷基和杂环烷基稠合。在一些实施方案中，环烷基可以与芳基和杂环烷基稠合。一些实施方案中，环烷基可以与芳基和环烷基稠合。环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环戊烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚三烯基、降茛基、降蒎基、降薷基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基等等。

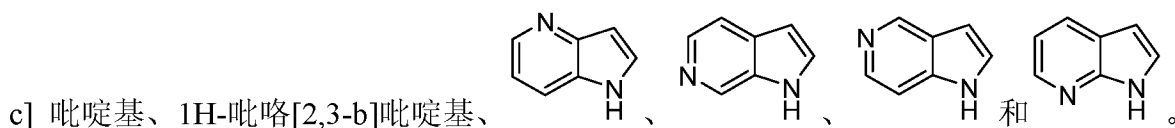
除非另有规定，“烷氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的烷基。代表性的烷氧基为具有 1-6 个碳原子的烷氧基，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。如本文所用，“烷氧基”包括未取代和取代的烷氧基，尤其是被一个或多个卤素所取代的烷氧基。优选的烷氧基选自 OCH_3 、 OCF_3 、 CHF_2O 、 $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$ 、 ^iPrO 、 ^nPrO 、 ^iBuO 、 ^nBuO 或 ^tBuO 。

除非另有规定，“芳基”指碳氢芳香基团，芳基是单环或多环的，例如单环芳基环与一个或多个碳环芳香基团稠合。芳基的例子包括但不限于，苯基、萘基和菲基。

除非另有规定，“芳氧基”指通过醚氧原子键合到分子其余部分的芳基。芳氧基的例子包括但不限于苯氧基和萘氧基。

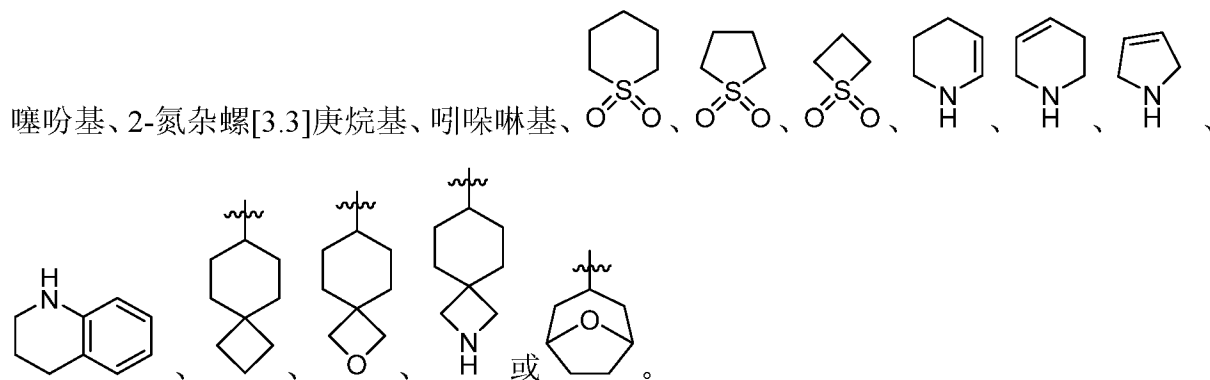
除非另有规定，“亚芳基”指二价的如上所定义的芳基。亚芳基的例子包括但不限于，亚苯基、亚萘基和亚菲基。

除非另有规定，“杂芳基”指含有一个或多个杂原子(O、S 或 N)的芳香基团，杂芳基是单环或多环的。例如单环杂芳基环与一个或多个碳环芳香基团或其它单环杂环烷基基团稠合。杂芳基的例子包括但不限于，吡啶基、哒嗪基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并吡啶基、吡咯并嘧啶基、1H-吡咯[3,2-b]吡啶基、1H-吡咯[2,3-c]吡啶基、1H-吡咯[3,2-



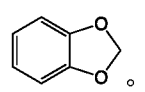
除非另有规定，“杂环烷基”指非芳香族环或环系统，其可以任选地含有一个或多个亚烯基作为环结构的一部分，其具有至少一个独立地选自硼、磷、氮、硫、氧和磷的杂原子环成员。如果杂环烷基含有至少一个双键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环烯基”，或如果杂环烷基含有至少一个三键，那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环炔基”。杂环烷基可以包括单环、双环、螺环或多环(例如具有两个稠合或桥接环)环系统。在一些实施例中，杂环烷基为具有 1、2 或 3 个独立地选自氮、硫和氧的杂原子的单环基团。杂

环烷基的成环碳原子和杂原子可以任选地氧化以形成氧代或硫离子基或其他氧化键(例如 C(O)、S(O)、C(S)或 S(O)₂、N-氧化物等), 或氮原子可以季铵化。杂环烷基可以经由成环碳原子或成环杂原子而连接。在一些实施例中, 杂环烷基含有 0 至 3 个双键。在一些实施例中, 杂环烷基含有 0 至 2 个双键。杂环烷基的定义中还包括具有一个或多个与杂环烷基环稠合(即, 与其共用键)的芳香族环的部分, 例如哌啶、吗啉、氮杂环庚三烯或噻吩基等的苯并衍生物。含有稠合芳香族环的杂环烷基可以经由任何成环原子, 包括稠合芳香族环的成环原子而连接。杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环丁基、氮杂环庚基、二氢苯并呋喃基、二氢呋喃基、二氢吡喃基、N-吗啉基、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷基、1-氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、哌啶基、哌嗪基、氧代哌嗪基、吡喃基、吡咯烷基、奎宁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、茛菪烷基、4,5,6,7-四氢噻唑并[5,4-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶、N-甲基哌啶基、四氢咪唑基、吡唑烷基、丁内酰胺基、戊内酰胺基、咪唑啉酮基、乙内酰脲基、二氧戊环基、邻苯二甲酰亚胺基、噻啶-2,4(1H,3H)-二酮基、1,4-二氧六环基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉-S-氧化物基、硫代吗啉-S,S-氧化物基、哌嗪基、吡喃基、吡啶酮基、3-吡咯啉基、噻喃基、吡喃酮基、四氢



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

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

取代基“-O-CH₂-O-”指该取代基中二个氧原子和杂环烷基、芳基或杂芳基二个相邻的碳原子连接, 比如:

当一个连接基团的数量为 0 时, 比如-(CH₂)₀-, 表示该连接基团为单键。

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

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

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

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

除非另有说明，用 \equiv 表示单键或双键。

特定药学及医学术语

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

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

“活性成分”指通式(1)所示化合物，以及通式(1)化合物的药学上可接受的无机或有机盐。本发明的化合物可以含有一个或多个不对称中心(手性中心或轴手性)，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以存在的不对称中心，取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

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

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

虽然用以界定本发明较广范围的数值范围与参数皆是约略的数值，此处已尽可能精

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

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

治疗用途

本发明提供了使用本发明通式(1)化合物或药物组合物治疗疾病的方法，包括但不限于涉及 ATR 蛋白激酶相关的病况(例如癌症)。

在一些实施例中，提供了用于癌症治疗的方法，该方法包括给予有需要的个体有效量的任何前述的包括结构通式(1)化合物的药物组合物。在一些实施例中，通式(1)化合物可与其它癌症治疗药物联合应用。在一些实施例中，通式(1)化合物可与吉西他滨（Gemcitabine）联合应用。在一些实施例中，癌症由 ATR 蛋白激酶介导。在其它实施例中，该癌症是血液癌和实体瘤，包括但不限于白血病、乳腺癌、肺癌、胰腺癌、结肠癌、膀胱癌、脑癌、尿路上皮癌、前列腺癌、肝癌、卵巢癌、头颈癌、胃癌、间皮瘤或所有癌症转移。

给药途径

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

“药学上可以接受的赋形剂或载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能与本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药理上可以接受的赋形剂或载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、

乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

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

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

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

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例知,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

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

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

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

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活

性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

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

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

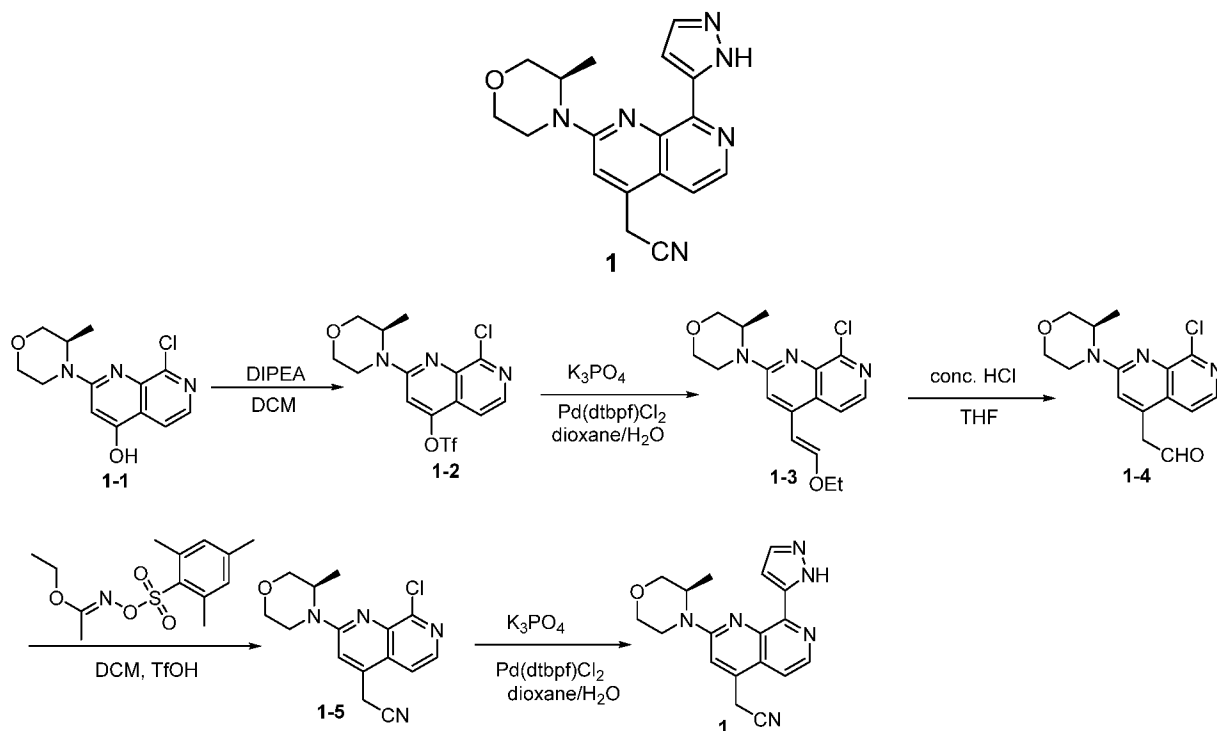
具体实施方式

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

所有实施例中，¹H-NMR 用 Varian Mercury 400 核磁共振仪记录，化学位移以 δ (ppm) 表示；分离用硅胶未说明均为 200-300 目，洗脱液的配比均为体积比。

本发明采用下述缩略词：Ar 代表氩气；AcCl 代表乙酰氯；AcOH 代表冰乙酸；Acetone 代表丙酮；CDCl₃ 代表氘代氯仿；conc HCl 代表浓盐酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；DCE 代表 1,2-二氯乙烷；DCM 代表二氯甲烷；Dioxane 代表 1,4-二氧六环；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲基亚砜；EA 或 EtOAc 代表乙酸乙酯；h 代表小时；K₃PO₄ 代表无水磷酸钾；KOH 代表氢氧化钾；K₂CO₃ 代表无水碳酸钾；LC-MS 代表液相-质谱；MeI 代表碘甲烷；MeOH 代表无水甲醇；mL 代表毫升；min 代表分钟；MS 代表质谱；NaH 代表氢化钠；Na₂SO₄ 代表硫酸钠；NaBH₄ 代表硼氢化钠；NaBH(OAc)₃ 代表三乙酰基硼氢化钠；NH(CH₃)₂ 代表二甲胺；NMR 代表核磁共振；Pd₂(dba)₃ 代表三二亚苄基丙酮二钯；Pd(dtbpf)Cl₂ 代表二氯[1,1'-双(耳叔丁基膦)二茂铁钯(II)]；PE 代表石油醚；THF 代表四氢呋喃；TFA 代表三氟乙酸；TfOH 代表三氟甲磺酸；Tf₂O 代表三氟甲磺酸酐；Tol 代表甲苯；prep-HPLC 代表高效制备液相；Xantphos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽。

实施例 1 (R)-2-(2-(3-甲基吗啉代)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基)乙腈(化合物 1)的合成



步骤 1: 1-2 的合成:

250 ml 单口瓶中加入 1-1 (2.4 g, 8.58 mmol), DCM (60 ml), DIPEA (2.77 g, 21.47 mmol), Ar 置换后加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (4.6 g, 12.87 mmol), 混合液室温搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液加水(50 ml)淬灭, 搅拌, 分液, 水相再用 DCM (50 ml)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液(50 ml)洗涤, 浓缩, 残留物柱层析(EA: PE=10:0 至 10:1 至 5:1)纯化得微黄色油状产物(2.7 g, 收率:77.1%), ESI-MS m/z: 412.1[M+H]⁺。

步骤 2: 1-3 的合成:

250 ml 单口瓶中加入 1-2 (2.7 g, 6.55 mmol), K₃PO₄ (2.78 g, 13.1 mmol), (E)-2-(2-乙氧基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷 (1.29 g, 6.55 mmol), Diox (60 ml), 水 (12 ml), Ar 置换后加入 Pd(dtbpf)Cl₂ (427 mg, 0.655 mmol), 混合液氩气置换后升温至 80℃ 搅拌反应 2.5 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液过滤, 滤液加入 EA (100 ml), 水(50 ml), 搅拌, 分液, 有机相用饱和氯化钠溶液(50 ml)洗涤, 浓缩, 残留物柱层析(EA: PE=10:0 至 10:1 至 5:1)纯化得微黄色油状产物(700 mg, 收率:32.0%), ESI-MS m/z: 334.2[M+H]⁺。

步骤 3: 1-4 的合成:

100 ml 单口瓶中加入 1-3 (700 mg, 2.1 mmol), THF (30 ml), 浓盐酸(3 ml), 氩气置换后室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液加入 DCM (30 ml), 饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7~8, 搅拌, 分液, 水相再用 DCM (20 ml)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液(20 ml)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得棕黄色油状产物(730 mg, 收率:>100%),

ESI-MS m/z : 306.1/324.1[M+H]⁺。

步骤 4: 1-5 的合成:

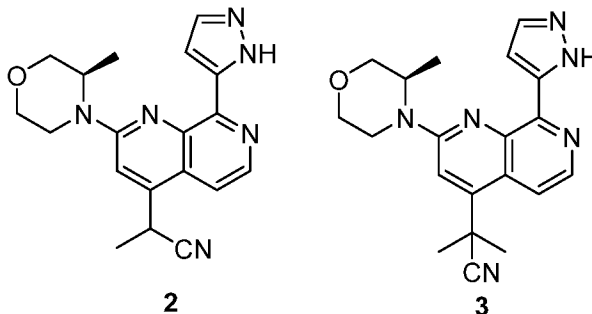
100 ml 单口瓶中加入 1-4 (730 mg, 粗品, 2.1 mmol), (E)-N-((甲基磺酰基)氧基)乙亚氨酸乙酯 (1.42 g, 6.0 mmol), DCM (30 ml), 氩气置换后加入三氟甲磺酸 (340 mg, 2.26 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液加入饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7~8, 搅拌, 分液, 水相再用 DCM (20 ml) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (20 ml) 洗涤, 浓缩, 残留物 Flash 纯化得棕黄色固体产物 (400 mg, 收率: 62.9%), ESI-MS m/z : 303.1 [M+H]⁺。

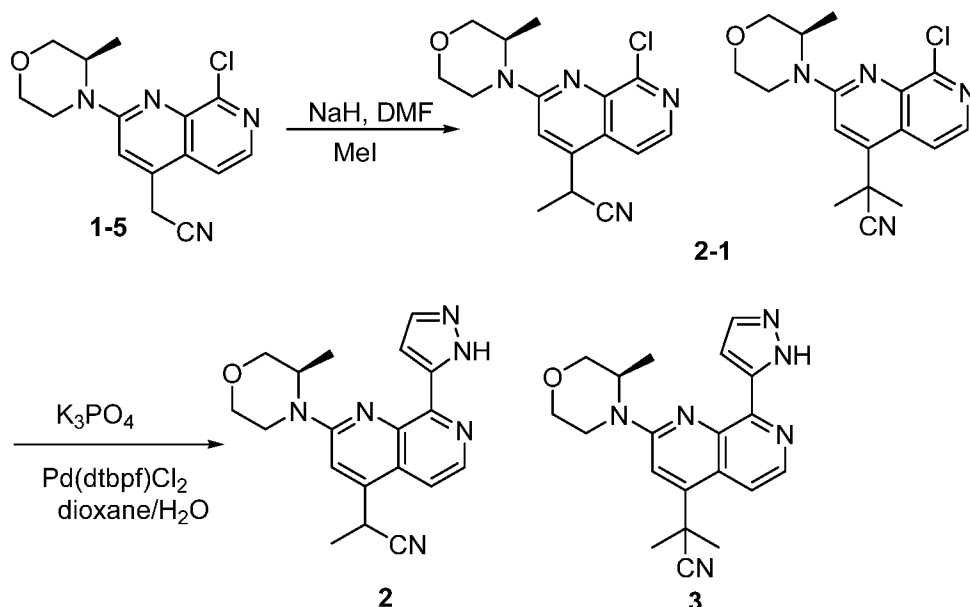
步骤 5: 化合物 1 的合成:

100 ml 单口瓶中加入 1-5 (50 mg, 0.153 mmol), K₃PO₄ (80 mg, 0.377 mmol), 吡啶-3-硼酸 (30 mg, 0.25 mmol), Diox (5 ml), 水 (1 ml), Ar 置换后加入 Pd(dtbpf)Cl₂ (13 mg, 0.02 mmol), 混合液氩气置换后升温至 80°C 搅拌反应 1.5 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液过滤, 浓缩, 残留物 Flash 纯化得微黄色固体产物 (10 mg, 收率: 19.5%), ESI-MS m/z : 335.1[M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 8.78 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.52 (dd, $J = 2.6, 1.7$ Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 4H), 3.86 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.63 (td, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.40 (td, $J = 12.7, 3.8$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)。

实施例 2 和实施例 3 2-(2-((R)-3-甲基吗啉代)-8-(1H-吡啶-5-基)-1,7-萘啶-4-基)丙腈(化合物 2)的合成以及(R)-2-甲基-2-(2-(3-甲基吗啉代)-8-(1H-吡啶-5-基)-1,7-萘啶-4-基)丙腈(化合物 3)的合成





步骤 1: 2-1 的合成:

100 ml 单口瓶中加入 1-5 (100 mg, 0.331 mmol), DMF (10 ml), 氩气置换保护下冰浴降温至 0~5°C, 后加入 NaH (26 mg, 60%, 0.662 mmol), 混合液室温搅拌 15 min 后加入 MeI (70 mg, 0.497 mmol), 混合液室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液倒入 10 ml 冰水混合物中, 加入 EA (20 ml), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (10 ml) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (10 ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得棕色油状产物 (127 mg, 收率: >100%), ESI-MS m/z: 316.2 [M+H]⁺ 和 330.2 [M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 2 和 3 的合成:

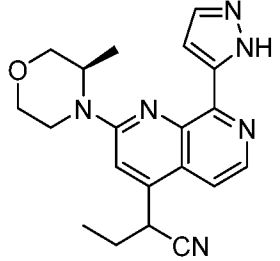
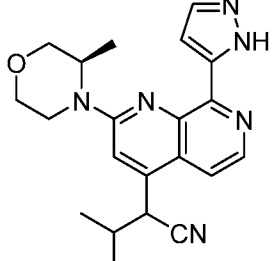
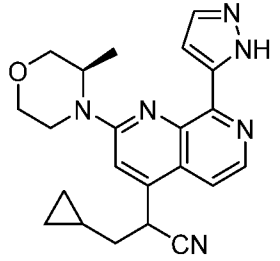
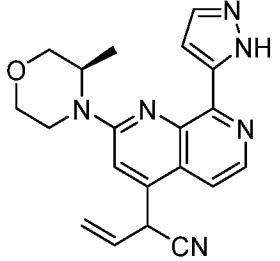
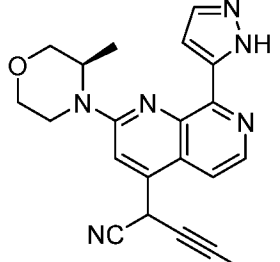
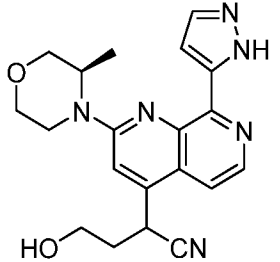
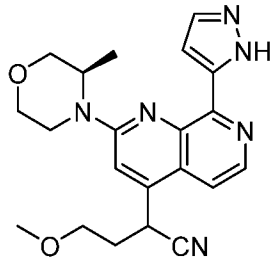
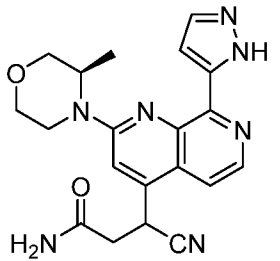
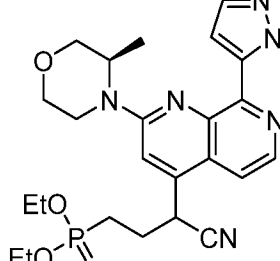
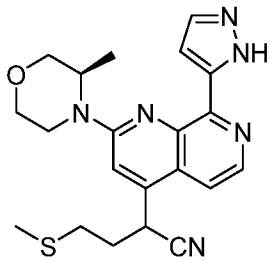
100 ml 单口瓶中加入 2-1 (127 mg, 粗品, 0.331 mmol), K₃PO₄ (160 mg, 0.754 mmol), 吡啶-3-硼酸 (56 mg, 0.497 mmol), Diox (10 ml), 水 (2 ml), Ar 置换后加入 Pd(dtbbpf)Cl₂ (25 mg, 0.038 mmol), 混合液氩气置换后升温至 80°C 搅拌反应 1.5 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液过滤, 浓缩, 残留物 Flash 纯化得微黄色固体混合物, 该混合液 prep-HPLC 制备纯化得化合物 2 (10 mg, 收率: 8.7%), ESI-MS m/z: 349.2 [M+H]⁺; 和化合物 3 (17 mg, 收率: 14.2%), ESI-MS m/z: 363.2 [M+H]⁺。

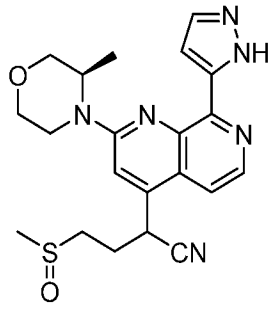
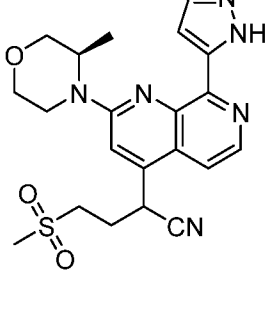
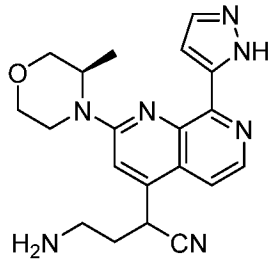
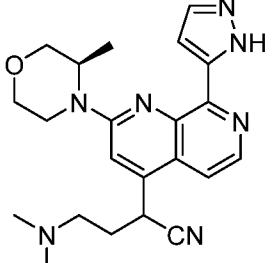
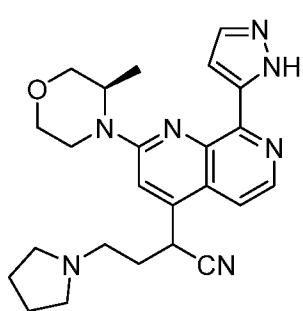
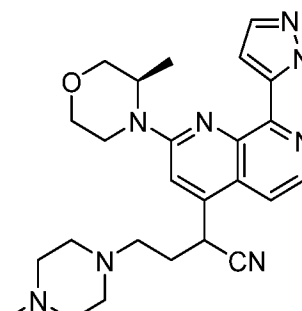
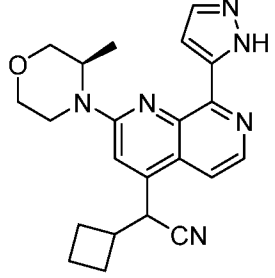
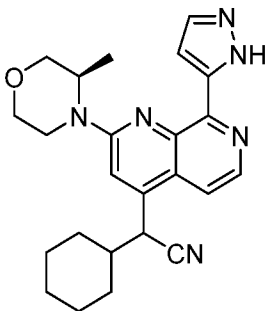
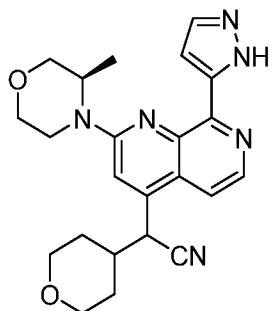
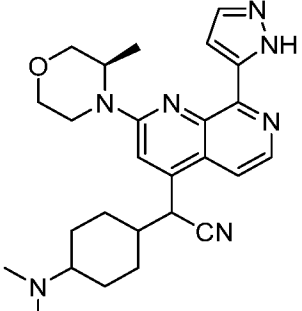
实施例 4-24 化合物 4-24 的合成

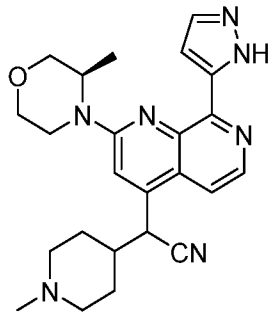
采用不同的原料, 根据实施例 2 中类似的合成方法可得到表 1 中的化合物 4-24。

表 1

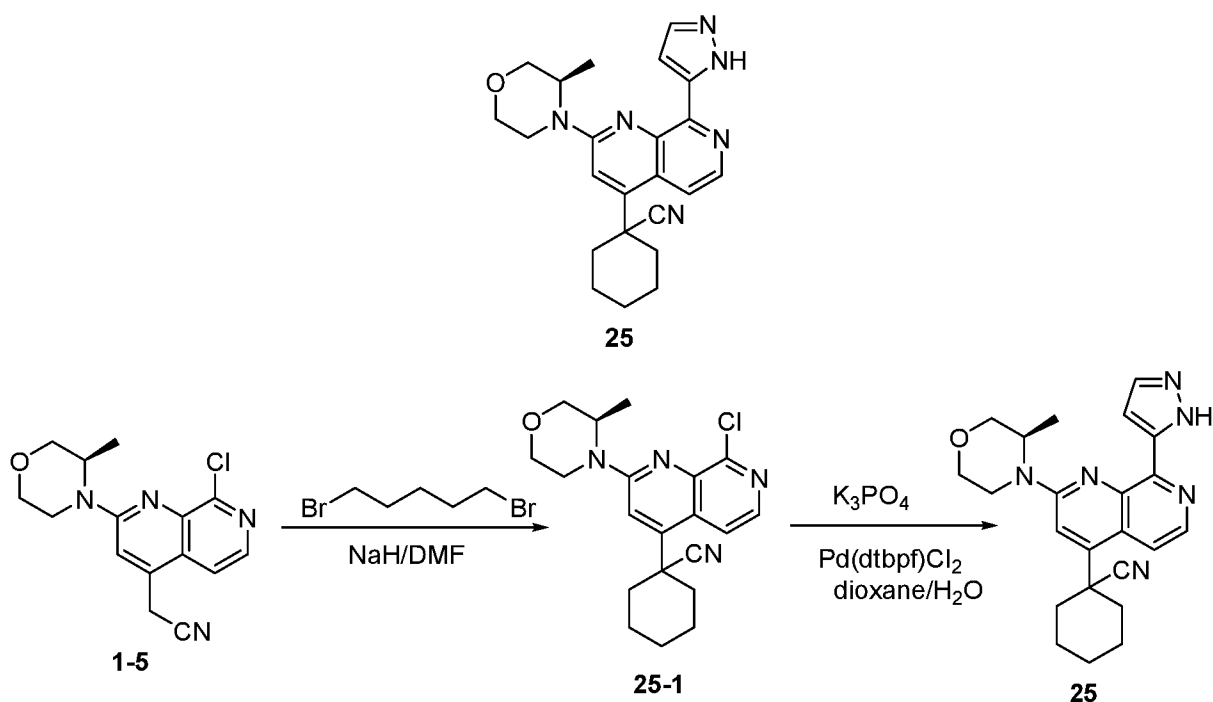
化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
-----	-------	--------------------	-----	-------	--------------------

<p>4</p>		<p>363.1</p>	<p>5</p>		<p>377.2</p>
<p>6</p>		<p>389.2</p>	<p>7</p>		<p>361.1</p>
<p>8</p>		<p>373.1</p>	<p>9</p>		<p>379.2</p>
<p>10</p>		<p>393.1</p>	<p>11</p>		<p>392.1</p>
<p>12</p>		<p>499.3</p>	<p>13</p>		<p>409.2</p>

14		425.3	15		441.3
16		378.2	17		406.2
18		432.2	19		461.3
20		389.2	21		417.3
22		419.2	23		460.3

24		432.2			
----	---	-------	--	--	--

实施例 25 (R)-1-(2-(3-甲基吗啉代)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基甲基)环己烷-1-甲腈
(化合物 25) 的合成



步骤 1: 25-1 的合成:

100 ml 单口瓶中加入 1-5 (100 mg, 0.331 mmol), DMF (10 ml), 氩气置换保护下冰浴降温至 0~5℃, 后加入 NaH (26 mg, 60%, 0.662 mmol), 混合液室温搅拌 15 min 后加入 1,6-二溴己烷 (76 mg, 0.331 mmol), 混合液室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液倒入 10 ml 冰水混合物中, 加入 EA (20 ml), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (10 ml) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (10 ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得棕色油状产物 (140 mg, 收率: >100%), ESI-MS m/z : 371.2 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 化合物 25 的合成:

100 ml 单口瓶中加入 25-1 (140 mg, 粗品, 0.331 mmol), K_3PO_4 (160 mg, 0.754 mmol), 吡唑-3-硼酸 (56 mg, 0.497 mmol), Dioxane (10 ml), 水 (2 ml), Ar 置换后加入 $Pd(dtbbpf)Cl_2$

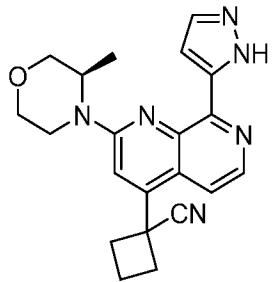
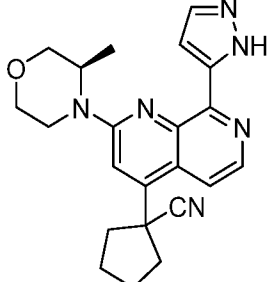
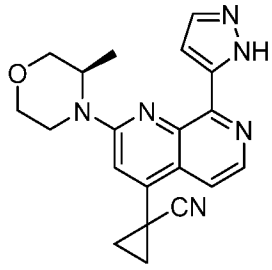
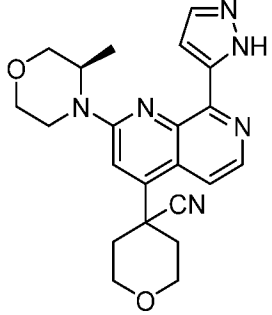
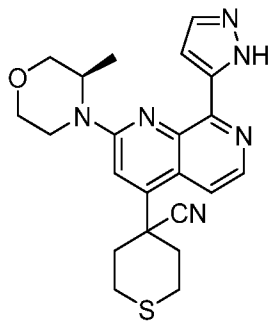
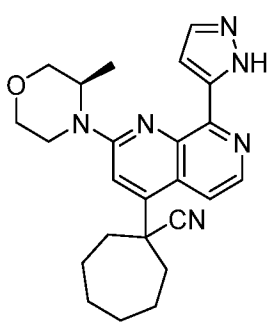
(25 mg, 0.038 mmol), 混合液氩气置换后升温至 80℃ 搅拌反应 1.5 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液过滤, 浓缩, 残留物 Flash 纯化得微黄色固体产物(46 mg, 收率:34.5%), ESI-MS m/z : 403.3[M+H]⁺。

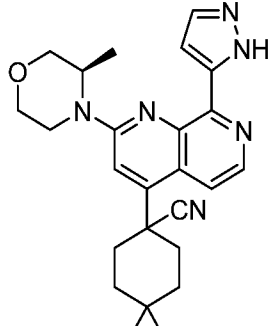
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 4.00 – 3.94 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 3.71 (td, J = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.55 (td, J = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 1.85 (dd, J = 12.7, 4.1 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

实施例 26-32 化合物 26-32 的合成

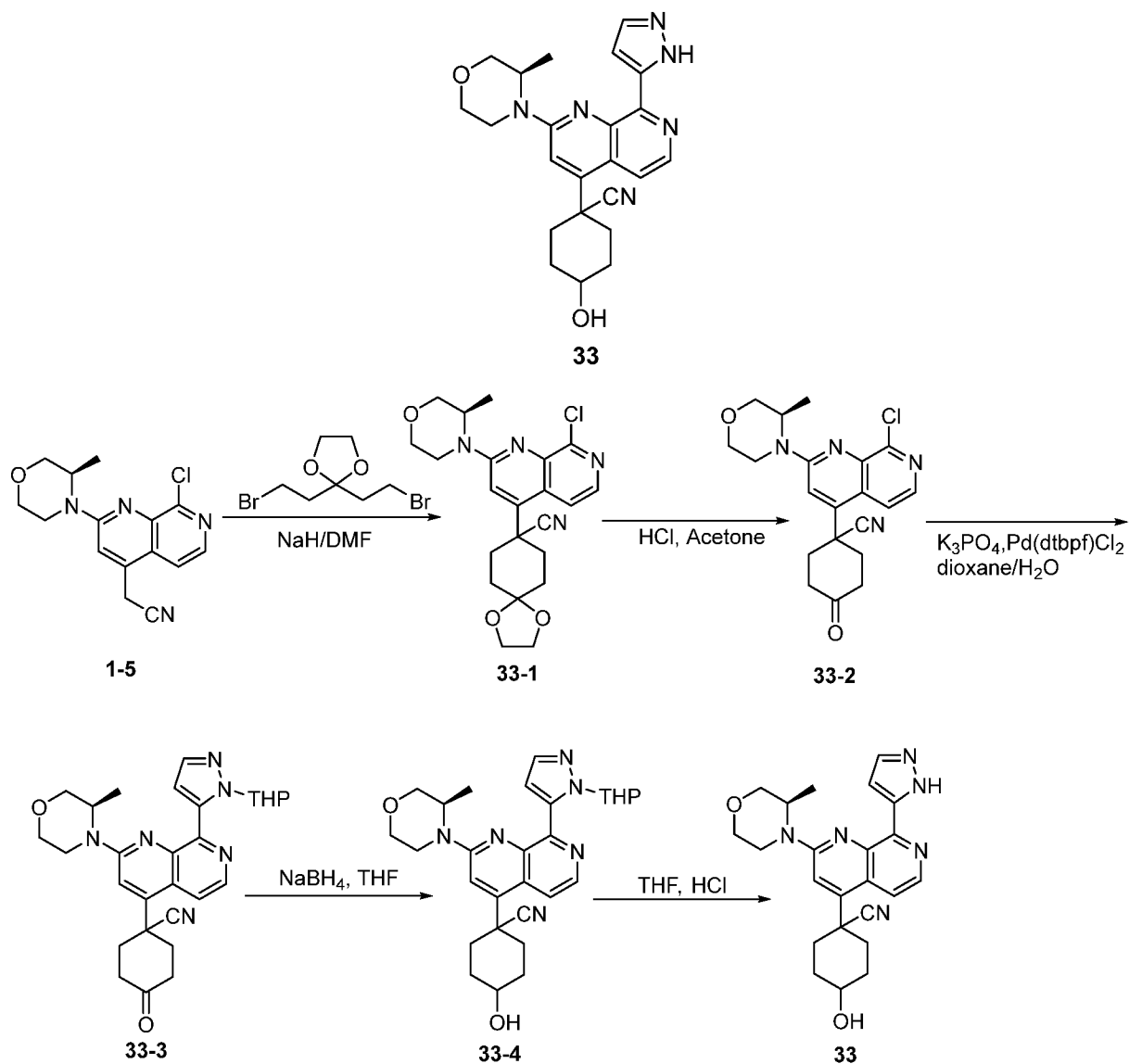
采用不同的原料, 根据实施例 25 中类似的合成方法可得到表 2 中的化合物 26-32。

表 2

化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
26		375.2	27		389.2
28		361.2	29		405.2
30		421.2	31		417.2

32		429.2			
----	---	-------	--	--	--

实施例 33 (R)-4-羟基-1-(2-(3-甲基吗啉)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基)环己烷-1-腈 (化合物 33) 的合成



步骤 1: 33-1 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 1-5 (2.0 g, 6.6 mmol), DMF (200 mL), 氩气置换保护下冰浴降温至 0~5°C 后加入 NaH (528 mg, 60%, 13.2 mmol), 混合液室温搅拌 30 min 后加入 2,2-双

(2-溴乙基)-1,3-二氧戊环 (2.85 g, 9.9 mmol), 混合液室温搅拌反应 3 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液倒入 200 mL 冰水混合物中加入 EA (200 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得棕色油状产物 (2.12 g, 收率: 75%), ESI-MS m/z : 429.1 $[M+H]^+$ 。

步骤 2: 33-2 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 33-1 (2.12 g, 4.94 mmol), Acetone (50 mL), 0.5 N HCl (20 mL), 混合液 Ar 置换保护下升温至 50°C 搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液浓缩至剩余一半体积后加入 EA (100 mL), 饱和碳酸氢钠溶液调 pH 至 7~8, 搅拌, 分液, 水相再用 EA (50 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 得棕色油状产物 (1.81 g, 收率: 95%), ESI-MS m/z : 385.0 $[M+H]^+$ 。

步骤 3: 33-3 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 33-2 (1.81 g, 4.7 mmol), K_3PO_4 (2.99 g, 14.1 mmol), (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基)硼酸 (1.38 g, 7.05 mmol), Dioxane (160 mL), 水 (32 mL), Ar 置换后加入 $Pd(dtbpf)Cl_2$ (309 mg, 0.47 mmol), 混合液氩气置换后升温至 80°C 搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液过滤, 浓缩, 残留物 Flash 纯化得微黄色固体产物 (1.67 g, 收率: 71%), ESI-MS m/z : 501.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 4: 33-4 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 33-3 (100 mg, 0.2 mmol), THF (10 mL), MeOH (5 mL), $NaBH_4$ (6 mg, 0.16 mmol), 室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液加水 (2 mL) 淬灭, 后减压浓缩得产物粗品, ESI-MS m/z : 503.3 $[M+H]^+$ 。

步骤 5: 33 的合成:

100 mL 单口瓶中加入上述 33-4 的粗品, THF (10 mL), 2 N HCl (3 mL), Ar 置换后室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液减压浓缩, 该残留液 Flash 纯化得产物 (8 mg, 收率: 9.5%), ESI-MS m/z : 419.3 $[M+H]^+$ 。

1H NMR (400 MHz, $cdCl_3$) δ 8.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H), 4.01 – 3.95 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 11.5, 3.1$ Hz, 1H), 3.80 – 3.65 (m, 2H), 3.55 (td, $J = 12.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.27 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 2.12 – 1.92 (m, 4H), 1.44 (s, 3H)。

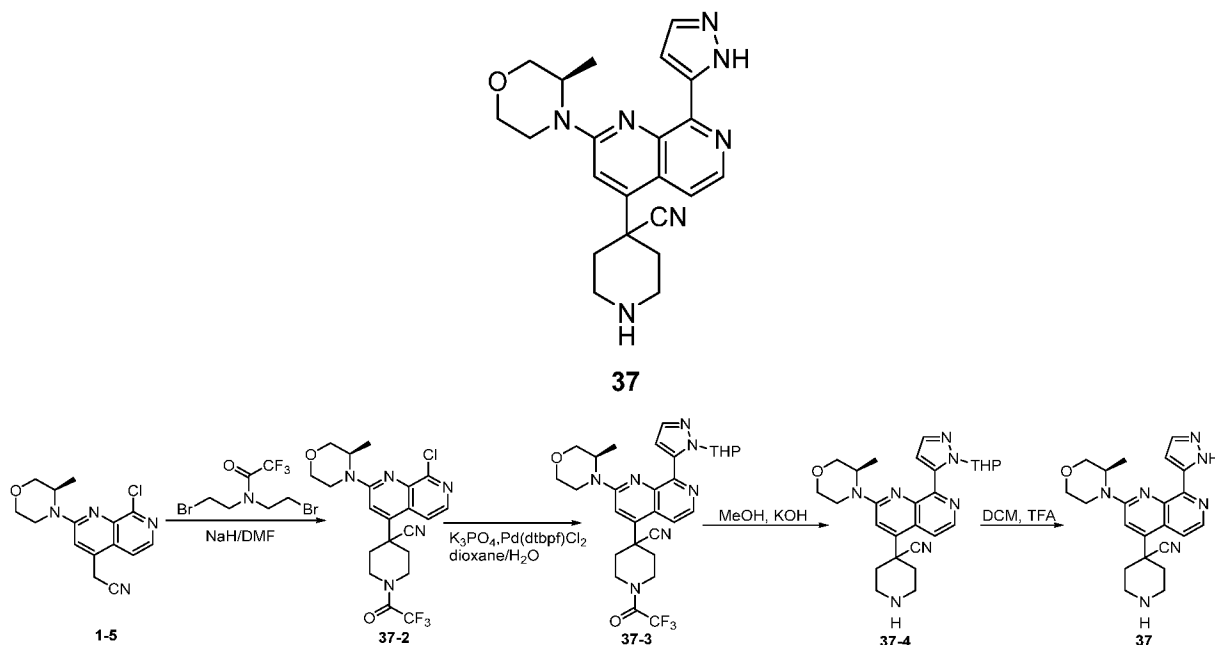
实施例 34 (R)-4-(二甲氨基)-1-(2-(3-甲基吗啉)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基)环己烷-1-甲腈 (化合物 34) 的合成

采用不同的原料，根据实施例 34 中类似的合成方法可得到表 3 中的化合物 35-36。

表 3

化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
35		472.3	36		501.3

实施例 37 (R)-4-(2-(3-甲基吗啉代)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基)哌啶-4-甲腈 (化合物 37) 的合成



步骤 1: 37-2 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 1-5 (2.0 g, 6.6 mmol), DMF (200 mL), 氩气置换保护下冰浴降温至 0~5°C 后加入 NaH (528 mg, 60%, 13.2 mmol), 混合液室温搅拌 30 min 后加入 N,N-双(2-溴乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (3.24 g, 9.9 mmol), 混合液室温搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液倒入 200 mL 冰水混合物中, 加入 EA (200 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (100 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过

滤，浓缩得棕色油状产物(1.61 g,收率:52%)，ESI-MS m/z: 467.3 [M+H]⁺。

步骤 2: 37-3 的合成:

500 mL 单口瓶中加入 37-2 (1.61 g, 粗品,3.44 mmol), K₃PO₄ (1.66 g, 7.84 mmol), (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡啶-5-基)硼酸(1.01 g, 5.164 mmol), Dioxane(160 mL), 水(32 mL), Ar 置换后加入 Pd(dtbpf)Cl₂ (250 mg, 0.38 mmol), 混合液氩气置换后升温至 80°C 搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液过滤, 浓缩, 残留物 Flash 纯化得微黄色固体产物(1.63g,收率:81%), ESI-MS m/z: 584.3[M+H]⁺。

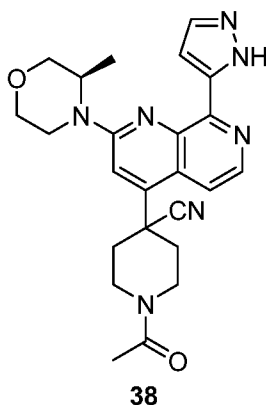
步骤 3: 37-4 的合成:

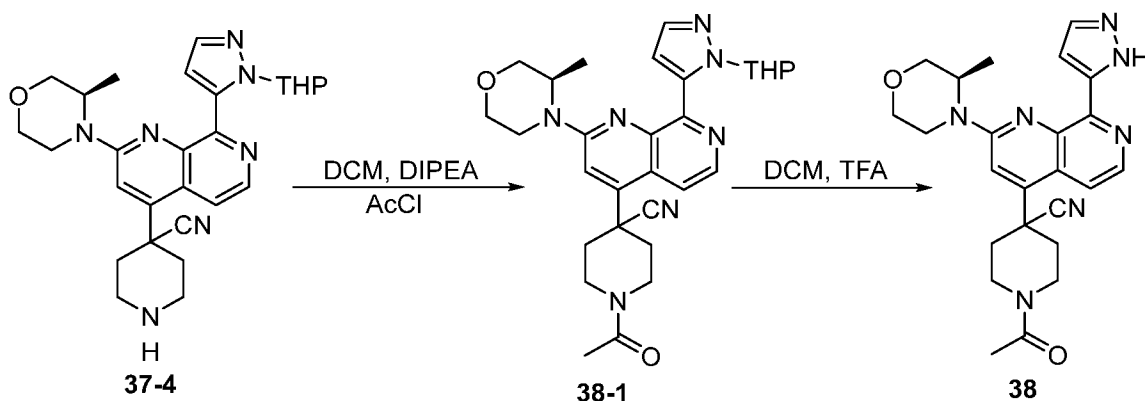
500 mL 单口瓶中加入 37-3 (1.60 g, 2.742 mmol), MeOH (50 mL), 1N KOH (4 mL, 4 mmol), Ar 置换后室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液加入 1 N HCl(2 mL), 后减压浓缩至剩余少量, 该残留液 Flash 纯化得微黄色固体产物(1.0g,收率:75%), ESI-MS m/z: 488.3[M+H]⁺。

步骤 4: 37 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 37-4 (50 mg, 0.103 mmol), DCM (5 mL), TFA (0.2 mL), Ar 置换后室温搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液减压浓缩, 该残留液 Flash 纯化得产物(11mg,收率:26.6%), ESI-MS m/z: 404.2[M+H]⁺。

实施例 38 (R) -1-乙酰基-4- (2- (3-甲基吗啉代) -8- (1H-吡啶-5-基) -1,7-萘啶-4-基) 哌啶-4-甲腈 (化合物 38) 的合成





步骤 1: 38-1 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 37-4 (100 mg, 0.205 mmol), DCM (10 mL), DIPEA (79 mg, 0.615 mmol), Ar 置换保护后滴加乙酰氯 (24 mg, 0.306 mmol), 滴毕, 混合液室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应基本完全后, 混合液中加入水 (10 ml), 分液, 水相再用 DCM (10 ml) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液 (10 ml) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得产物 (120 mg, 收率:>100%), ESI-MS m/z : 530.3[M+H]⁺。

步骤 2: 38 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 38-1 (120 mg, 粗品, 0.205 mmol), DCM (10 mL), TFA (0.5 mL), Ar 置换后室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液减压浓缩, 该残留液 Flash 纯化得产物(45mg, 收率:49.3%), ESI-MS m/z : 446.2[M+H]⁺。

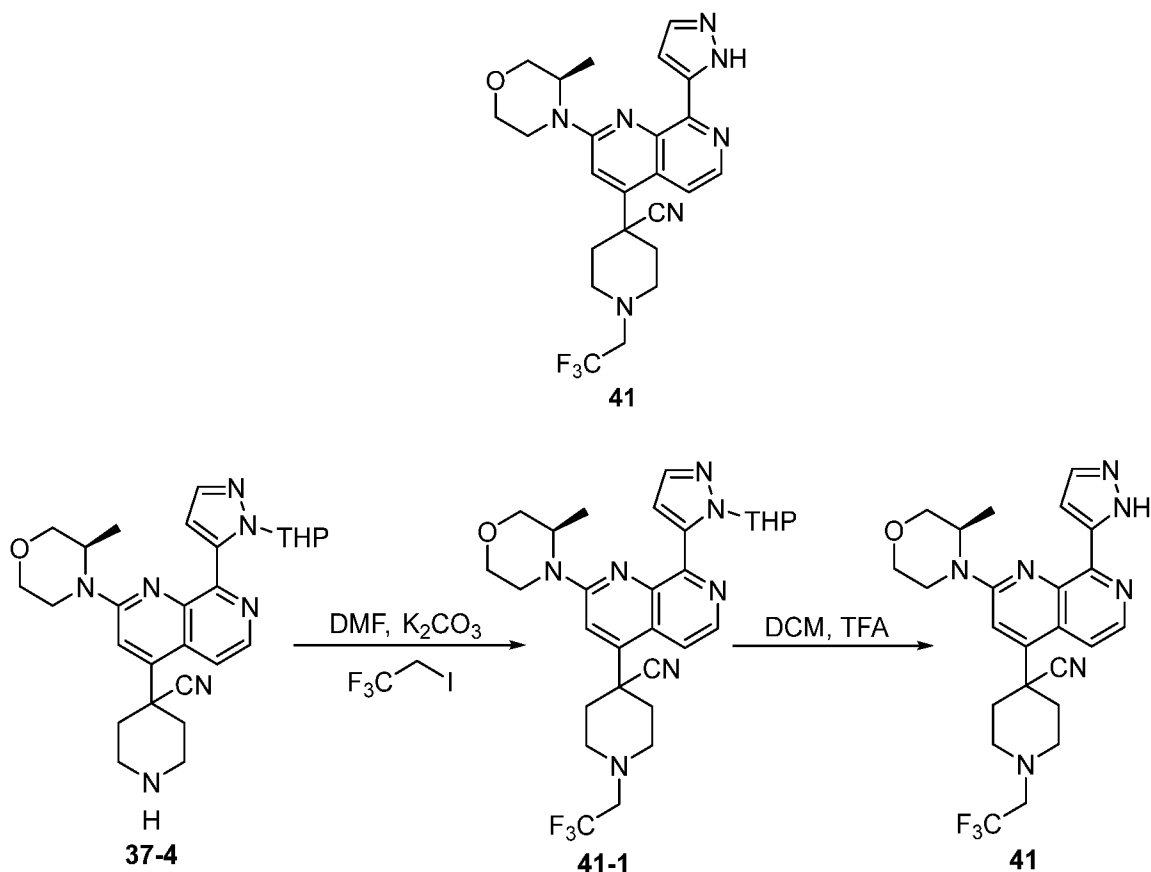
实施例 39-40 化合物 39-40 的合成

采用不同的原料, 根据实施例 37 和 38 中类似的合成方法可得到表 4 中的化合物 39-40。

表 4

化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
39		482.3	40		446.2

实施例 41 (R)-4-(2-(3-甲基吗啉代)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基)-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-腈 (化合物 41) 的合成



步骤 1: 41-1 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 37-4 (100 mg, 0.205 mmol), DMF (5 mL), K_2CO_3 (85 mg, 0.615 mmol), Ar 置换后再加入三氟碘乙烷 (65 mg, 0.31 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液加入 EA (20 mL), 水 (10 mL), 搅拌, 分液, 水相再用 EA (10 mL) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液(10 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩得棕色油状产物(201 mg, 收率:>100%, 含有 DMF), ESI-MS m/z : 570.3[M+H]⁺。

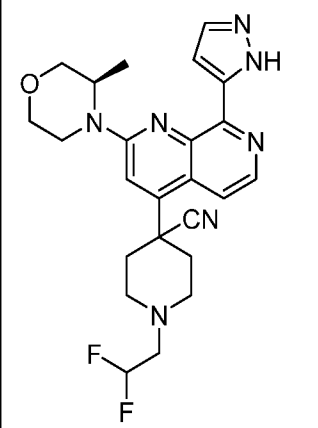
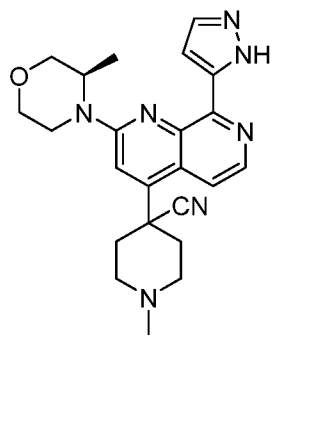
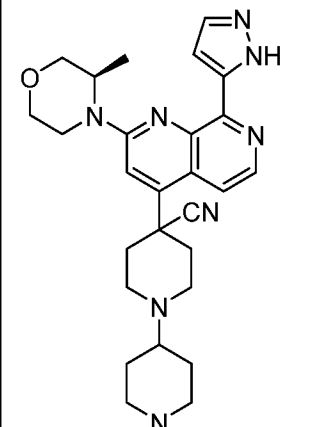
步骤 2: 41 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 41-1 (201 mg, 0.205 mmol, 粗品), DCM (10 mL), TFA (0.5 mL), Ar 置换后室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液减压浓缩, 该残留液 Flash 纯化得产物(16mg, 收率:16.1%), ESI-MS m/z : 486.2[M+H]⁺。

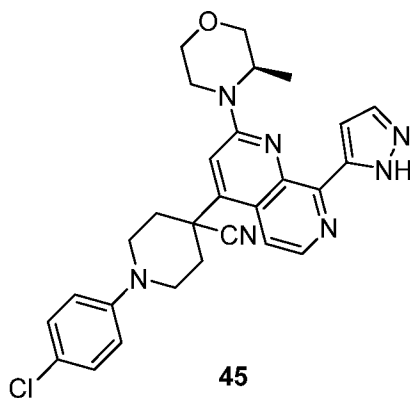
实施例 42-44 化合物 42-44 的合成

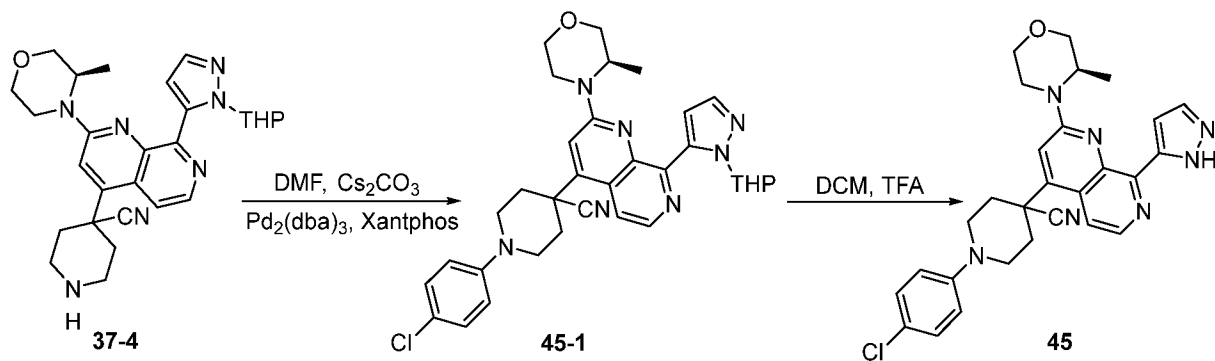
采用不同的原料, 根据实施例 41 中类似的合成方法可得到表 5 中的化合物 42-44。

表 5

化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
42		468.3	43		418.2
44		501.3			

实施例 45 (R)-1-(4-氯苯基)-4-(2-(3-甲基吗啉代)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基)哌啶-4-甲腈（化合物 45）的合成





步骤 1: 45-1 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 37-4 (100 mg, 0.205 mmol), DMF (5 mL), Cs₂CO₃ (200 mg, 0.615 mmol), Xantphos (24 mg, 0.041 mmol), 4-氯碘苯 (98 mg, 0.41 mmol) 和 Pd₂(dba)₃ (19 mg, 0.021 mmol), Ar 置换保护后升温至 120°C 搅拌反应 5 h。LC-MS 检测反应基本完全后, 混合液过滤, 滤液 Flash 纯化得产物 (35 mg, 收率: 28.5%), ESI-MS m/z: 598.1[M+H]⁺。

步骤 2: 45 的合成:

100 mL 单口瓶中加入 45-1 (35 mg, 0.059 mmol), DCM (10 mL), TFA (0.2 mL), Ar 置换后室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液减压浓缩, 该残留液 Flash 纯化得产物 (19 mg, 收率: 63.2%), ESI-MS m/z: 514.1[M+H]⁺。

实施例 46-50 化合物 46-50 的合成

采用不同的原料, 根据实施例 45 中类似的合成方法可得到表 6 中的化合物 46-50。

表 6

化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
46		444.3	47		499.3

48		497.3	49		497.3
50		497.3			

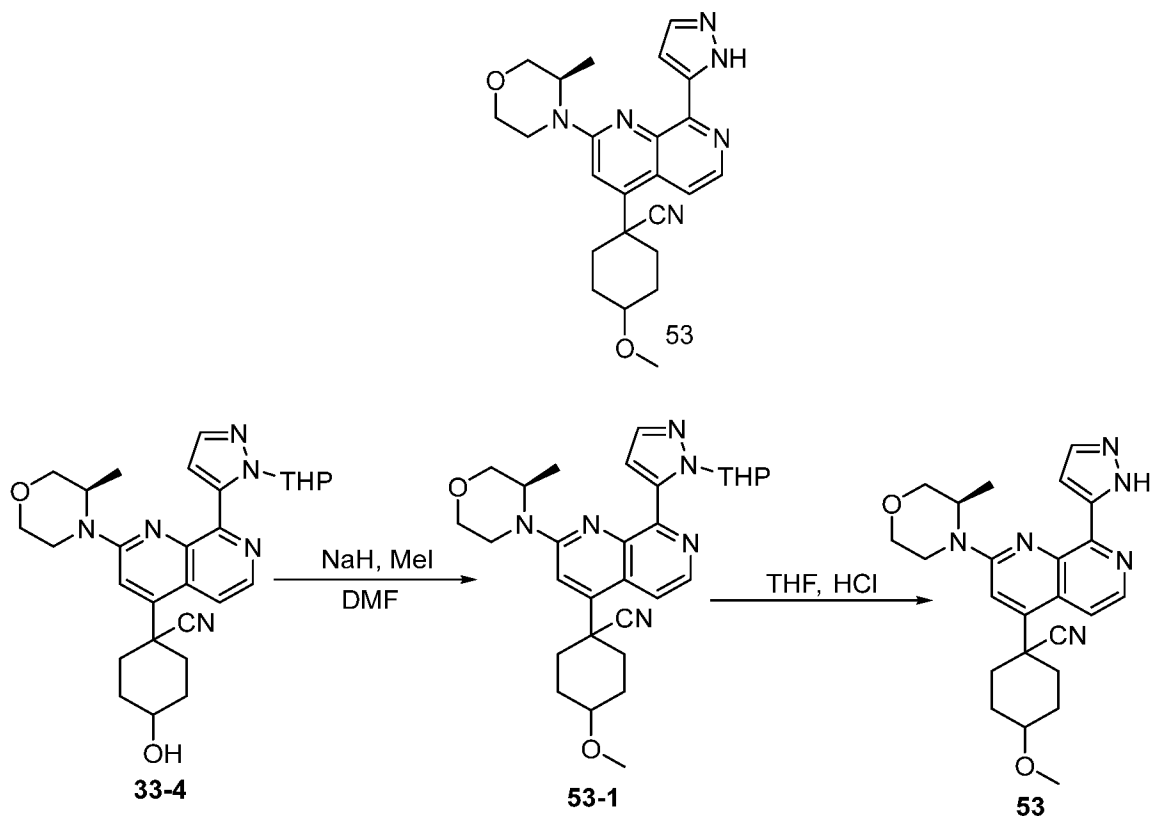
实施例 51-52 化合物 51-52 的合成

采用不同的原料，根据实施例 25 中类似的合成方法可得到表 7 中的化合物 51-52。

表 7

化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
51		445.2	52		458.2

实施例 53 (R)-4-甲氧基-1-(2-(3-甲基吗啉)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基)环己烷-1-甲腈
(化合物 53) 的合成



步骤 1: 53-1 的合成:

50 mL 单口瓶中加入 33-4 (52 mg, 0.103 mmol), DMF (5 mL), Ar 气置换保护后加入 NaH (6.2 mg, 60% in mineral oil, 0.155 mmol), 室温搅拌 10 min 后加入 MeI (22 mg, 0.155 mmol), 混合液室温搅拌反应 2 h。LC-MS 检测反应基本完全后, 混合液直接投下一步。

步骤 2: 53 的合成:

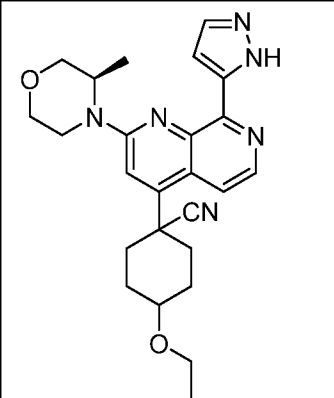
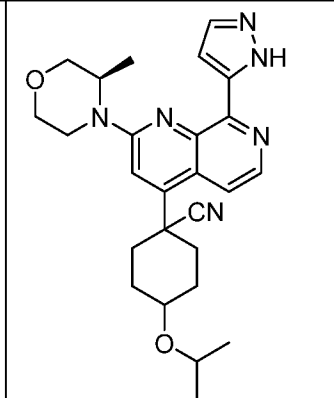
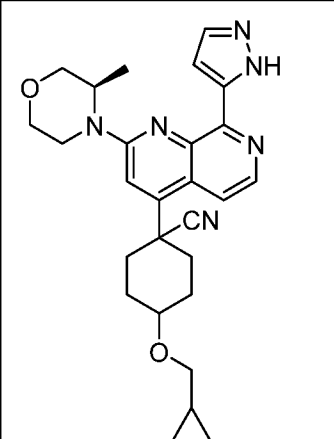
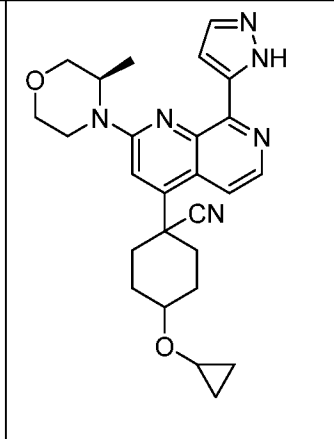
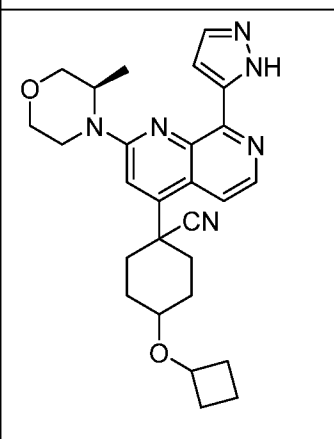
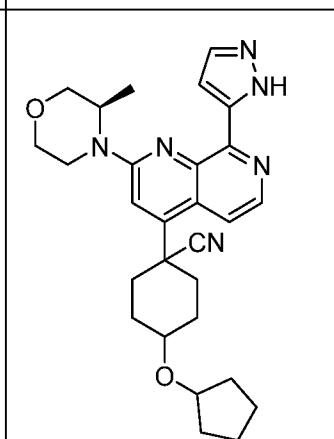
上述反应混合液中加入水 (2 ml) 和 1 N HCl 溶液 (2 ml, 2 mmol), 室温搅拌反应 2h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液 Flash 纯化得产物(16mg,收率:35.9%), ESI-MS $m/z:433.2[M+H]^+$ 。

实施例 54-59 化合物 54-59 的合成

采用不同的原料, 根据实施例 53 中类似的合成方法可得到表 8 中的化合物 54-59。

表 8

化合物	化合物结构	$[M+H]^+$	化合物	化合物结构	$[M+H]^+$

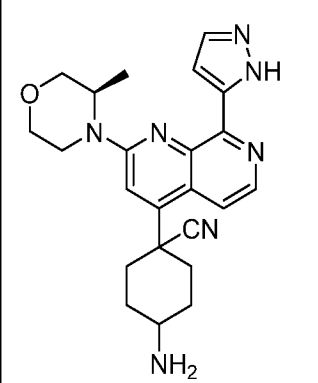
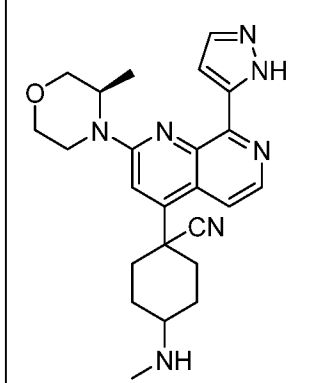
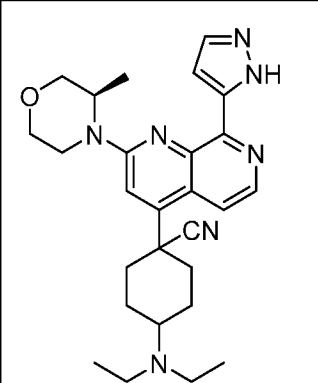
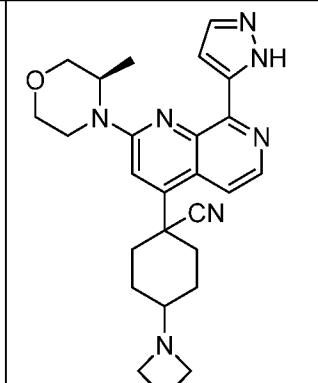
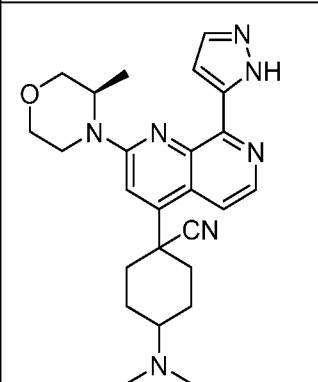
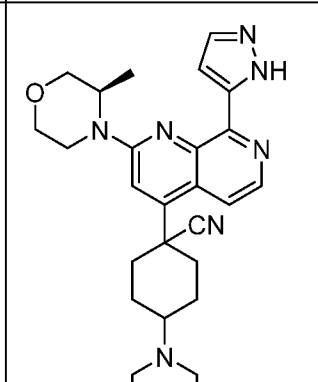
54		447.2	55		461.2
56		473.3	57		459.2
58		473.2	59		487.3

实施例 60-65 化合物 60-65 的合成

采用不同的原料，根据实施例 34 中类似的合成方法可得到表 9 中的化合物 60-65。

表 9

化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
-----	-------	--------------------	-----	-------	--------------------

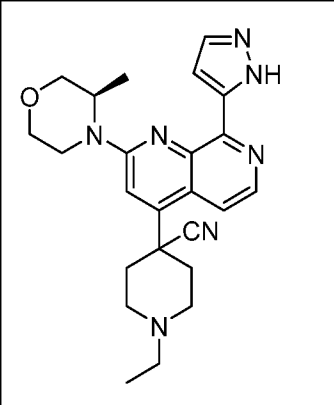
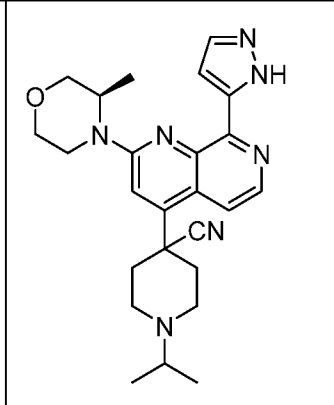
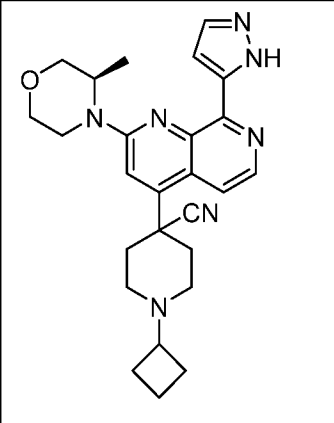
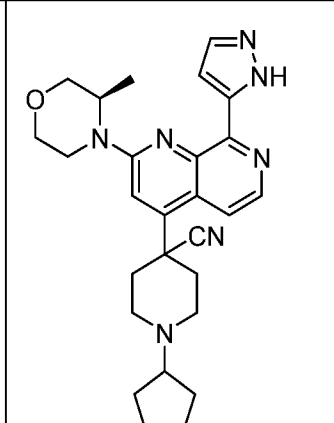
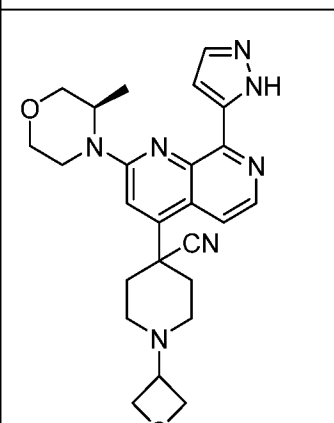
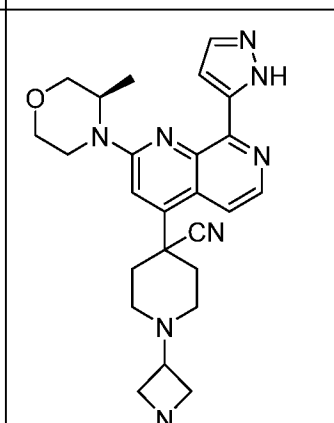
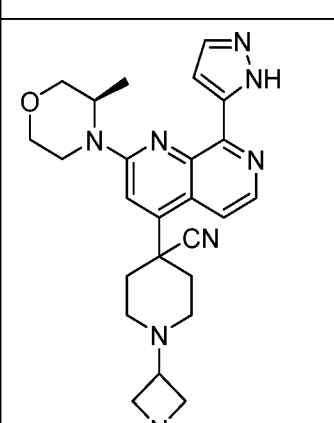
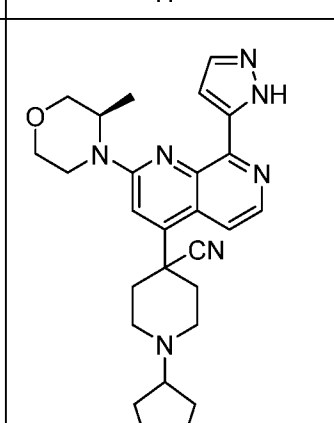
60		418.2	61		432.2
62		474.3	63		458.2
64		486.3	65		488.3

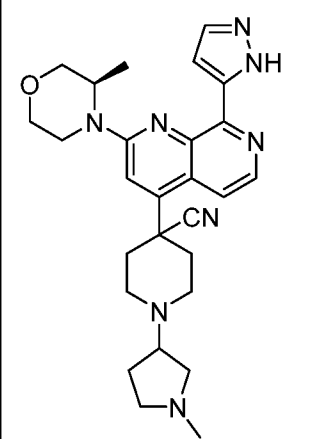
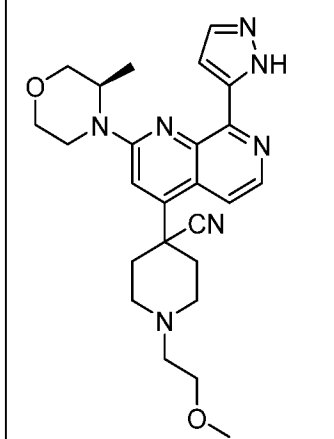
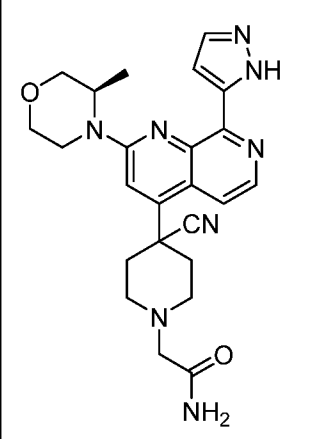
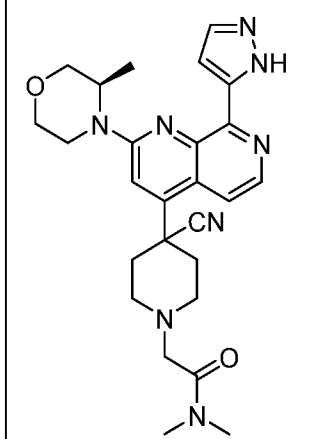
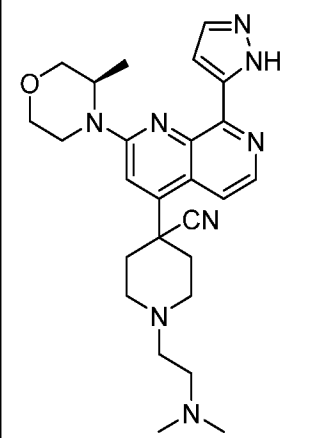
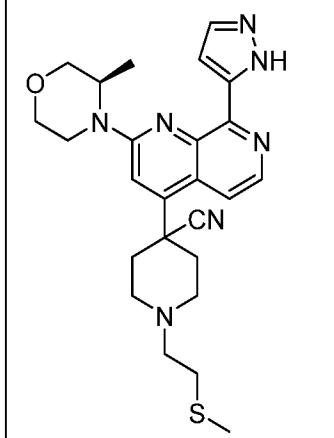
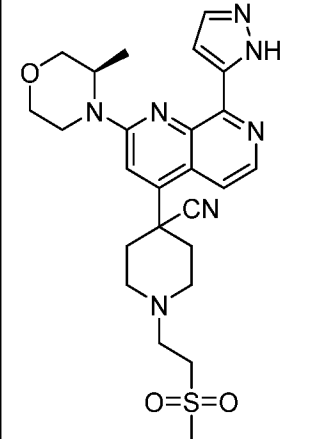
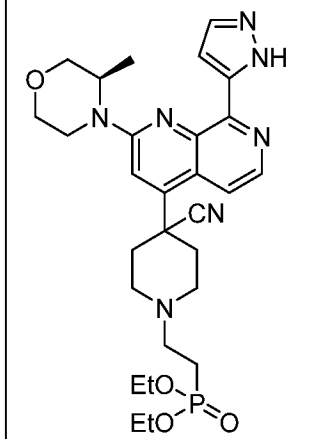
实施例 66-84 化合物 66-84 的合成

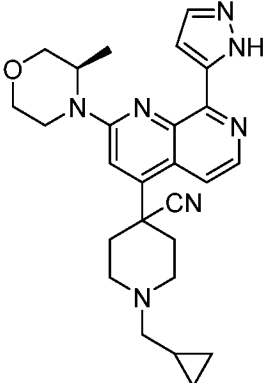
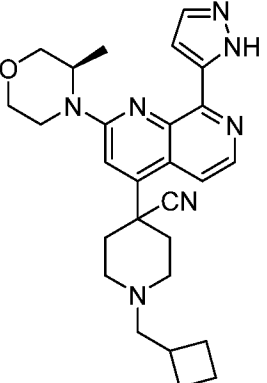
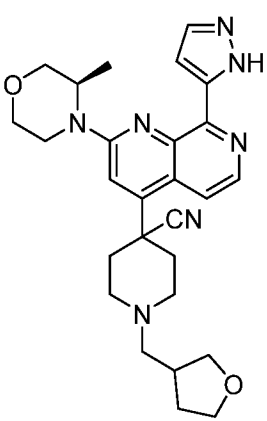
采用不同的原料，根据实施例 41 中类似的合成方法可得到表 10 中的化合物 66-84。

表 10

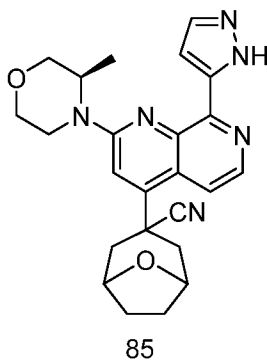
化合物	化合物结构	[M+H] ⁺	化合物	化合物结构	[M+H] ⁺
-----	-------	--------------------	-----	-------	--------------------

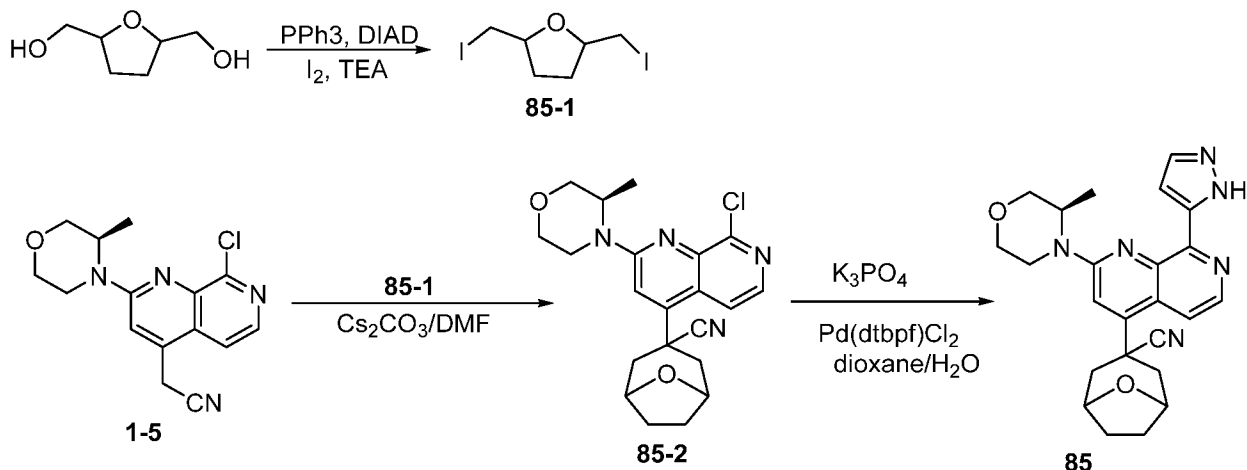
66		432.2	67		446.2
68		458.2	69		472.3
70		460.2	71		459.2
72		473.2	73		474.2

74		487.3	75		462.2
76		461.2	77		489.2
78		475.3	79		478.3
80		509.3	81		568.3

82		458.2	83		472.3
84		488.3			

实施例 85 3-(2-((R)-3-甲基吗啉代)-8-(1H-吡唑-5-基)-1,7-萘啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈（化合物 85）的合成





步骤 1: 85-1 的合成:

100ml 单口瓶中加入(四氢呋喃-2,5-二基)二甲醇 (500 mg, 3.783 mmol), 三苯基磷 (3.97 g, 15.133 mmol)、咪唑 (1.29 g, 18.915 mmol) 和 DCM (25 ml), 混合液氩气保护下冰浴降温至 0~5℃, 后分批加入碘 (3.84 g, 15.132 mmol)。加毕, 混合液室温搅拌反应过夜。LC-MS 检测反应完成后, 混合液中加入饱和硫代硫酸钠溶液 (25 ml), 室温搅拌 30 min 后分液, 水相再用 DCM (25 ml) 萃取。合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 残留物 Flash 纯化得产物 (536 mg, 收率: 40.3%)

步骤 2: 85-2 的合成:

100 ml 单口瓶中加入 1-5 (100 mg, 0.331 mmol), DMF (10 ml), 氩气置换保护下加入 Cs₂CO₃ (216 mg, 0.662 mmol) 和 **85-1** (116 mg, 0.331 mmol), 混合液室温搅拌反应 20 h。LC-MS 检测有产物, 混合物 Flash 纯化, 得棕色油状产物 (22 mg, 收率: 16.7%)。

ESI-MS m/z: 399.2 [M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 85 的合成:

50 ml 单口瓶中加入 85-2 (22 mg, 0.055 mmol), K₃PO₄ (35 mg, 0.165 mmol), 吡啶-3-硼酸 (10 mg, 0.089 mmol), Dioxane (5 ml), 水 (1 ml), Ar 置换后加入 Pd(dtbbpf)Cl₂ (10 mg, 0.015 mmol), 混合液氩气置换后升温至 80℃ 搅拌反应 1.5 h。LC-MS 检测反应完全后, 混合液过滤, 浓缩, 残留物 Flash 纯化得微黄色固体产物 (6 mg, 收率: 25.3%), ESI-MS m/z: 431.2 [M+H]⁺

本发明部分化合物的核磁 (NMR) 如下表 11 所示。

表 11

实施例	NMR
-----	-----

27	¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 8.43 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 4.23 – 4.13 (m, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, <i>J</i> = 11.5, 3.1 Hz, 1H), 3.70 (td, <i>J</i> = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 3.55 (td, <i>J</i> = 12.3, 4.6 Hz, 1H), 2.72 (d, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.44 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H).
29	¹ H NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ 8.49 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 12.0, 4.1 Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.86 (dd, <i>J</i> = 11.4, 3.1 Hz, 1H), 3.71 (td, <i>J</i> = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 3.56 (td, <i>J</i> = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 2.42 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 2H), 2.26 (t, <i>J</i> = 12.8 Hz, 2H), 1.45 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).
67	¹ H NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ 12.76 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 3.54 (td, <i>J</i> = 12.4, 3.9 Hz, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.88 (m, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 6H).
69	¹ H NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ 12.73 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.20 – 4.14 (m, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H), 3.87 – 3.82 (m, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.54 (td, <i>J</i> = 12.5, 3.8 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.84 - 1.46 (m, 10H), 1.43 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).

实施例 86 本发明化合物对 MIA PaCa-2 细胞的体外抗增殖活性

3000/孔 MIA PaCa-2 细胞铺于 384 孔板, 过夜贴壁后, 加入 DMSO 或者最高浓度为 5μM, 1:5 梯度稀释的化合物。加药后 72 小时, 通过测定细胞内 ATP 含量, 评价细胞存活。与 DMSO 组相比计算化合物抑制细胞存活的百分比, 计算 IC₅₀ 值, 结果见下列表 12。

表 12 本发明化合物对 MIA PaCa-2 细胞的抗增殖活性(IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
1	C	22	B	43	A	64	A

2	C	23	B	44	A	65	A
3	C	24	B	45	A	66	A
4	C	25	A	46	A	67	A
5	B	26	B	47	B	68	A
6	B	27	B	48	A	69	A
7	C	28	C	49	A	70	A
8	C	29	A	50	A	72	A
9	B	30	B	51	A	73	A
10	B	31	A	52	A	74	A
11	B	32	A	53	A	75	A
12	B	33	A	54	A	76	A
13	B	34	A	55	A	77	A
14	C	35	A	56	A	78	A
15	C	36	A	57	A	80	A
16	B	37	B	58	A	81	A
17	B	38	B	59	A	82	A
18	B	39	B	60	A	83	A
19	B	40	C	61	A	84	A
20	C	41	A	62	A	85	A
21	B	42	A	63	A	BAY1895344	A

A 表示 $IC_{50} < 1000 \text{ nM}$

B 表示 $1\mu\text{M} \leq IC_{50} \leq 5\mu\text{M}$

C 表示 $IC_{50} > 5\mu\text{M}$

实施例 87 本发明化合物联合吉西他滨(Gemcitabine)对 MIA PaCa-2 细胞的体外抗增殖活性

3000 个/孔 MIA PaCa-2 细胞铺于 384 孔板并加入 20 nM Gemcitabine, 过夜贴壁后, 加入 DMSO 或者最高浓度为 100 nM, 1:5 梯度稀释的化合物。加药后 72 小时, 通过测定细胞内 ATP 含量, 评价细胞存活。与 DMSO 组相比, 计算化合物抑制细胞存活的百分比, 进而计算 IC_{50} 值, 结果见下列表 13。

表 13 本发明化合物联合吉西他滨(Gemcitabine)对 MIA PaCa-2 细胞的体外抗增殖活性

(IC₅₀, nM)

化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀	化合物	IC ₅₀
BAY1895344	1.71	25	0.257	27	1.483	29	1.499
33	1.079	34	0.624	35	0.661	43	1.236

从表 13 数据可见本发明化合物联合吉西他滨(Gemcitabine)，与对照化合物 BAY1895344 联合吉西他滨相比，对 MIA PaCa-2 细胞的体外抗增殖活性大大提高。

实施例 88 本发明部分化合物的肝微粒体稳定性

将 1 μ M 化合物分别和 500 mg/ml 的人或小鼠肝微粒体以及 NADPH 再生系统在 37 度孵育不同时间后，用 LC-MS-MS 分析化合物的剩余量，计算 T_{1/2}。结果如下表 14 所示。

表 14 化合物的肝微粒体稳定性

化合物	T _{1/2} (min)	
	Human	Mouse
25	7.90	2.90
27	27.22	9.14
29	51.44	8.68
33	631.7	19.6
34	61.38	52.42
43	9.44	18.87
53	24.77	7.78
69	5.90	7.52

实施例 89 本发明部分化合物的体内药代动力学实验

选取 7 至 10 周龄的 CD-1 雌性小鼠，静脉和口服给药的剂量分别为 2 mg/kg 和 10 mg/kg。小鼠在给药前禁食至少 12 小时，给药 4 小时后恢复供食，整个实验期间自由饮水。

实验当天静脉组动物通过尾静脉单次注射给予相应化合物，给药体积为 10 mL/kg；口服组动物通过灌胃单次注射给予相应化合物，给药体积为 10mL/kg。在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。样品采集时间为:0.083、0.167、0.5、1、2、4、8 和 24h。每个时间点通过眼眶静脉丛采集大约 200 μ L 全血以及用于制备血浆，供高效液相色谱-

串联质谱(LC-MS/MS)进行浓度测定。采用 Winnolin 药动力学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法计算药动力学参数。结果如下表 15 所示。

表 15 化合物的小鼠体内药代动力学评价结果

给药途径	药代动力学参数	化合物 25	化合物 29	化合物 33	化合物 43	化合物 53
注射 (2mg/kg)	V _{dss} (L/Kg)	1.84	0.58	1.27	1.79	1.61
	T _{1/2} (h)	0.33	0.67	1.61	0.22	0.27
	Cl (mL/min/Kg)	82.02	17.4	56.65	134.99	75.14
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	203.21	1915.54	588.42	246.93	443.56
口服 (10mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	455	1716.67	1007.67	616	298.67
	T _{max} (h)	1	0.5	0.5	0.25	0.5
	T _{1/2} (h)	0.89	0.78	0.69	0.79	1.45
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	1103.1	3302.52	936.66	438.60	668.95
	F%	54.3	34.46	31.84	35.52	30.16

实施例 90 本发明部分化合物的大鼠体内药代动力学评价

选取 7 至 10 周龄的 SD 雄性大鼠，SPF 级，静脉和口服给药的剂量分别为 2 mg/kg 和 10 mg/kg。大鼠在给药前禁食至少 12 小时，给药 4 小时后恢复供食，整个实验期间自由饮水。

实验当天静脉组动物通过尾静脉单次注射给予相应化合物，给药体积为 2ml/kg;口服组动物通过灌胃单次注射给予相应化合物，给药体积为 10ml/kg。在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。样品采集时间为:0.083（仅静脉组）、0.125、（仅口服组）0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24h。每个时间点通过经颈静脉或其他合适静脉采集大约 200 uL 全血（EDTA-K2 抗凝）用于制备血浆，供高效液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)进行浓度测定。所有动物在采集完最后一个时间点的 PK 样品后进行 CO₂ 窒息死。采用 Winnolin™version 8.2(Pharsight, mountain View,CA)药动力学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法计算药动力学参数。

结果如下表 16 所示。

表 16 化合物的大鼠体内药代动力学评价结果

给药途径	药代动力学参数	化合物 25	化合物 29
注射 (1 mg/kg)	V _{dss} (L/Kg)	2.14	3.0
	T _{1/2} (h)	0.65	1.71
	Cl (mL/min/Kg)	61.75	24.90
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	269.92	669.25
口服 (10 mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	396.33	1546.67
	T _{max} (h)	0.90	1
	T _{1/2} (h)	0.5	2.85
	AUC _{0-last} (h*ng/mL)	1309.43	8029.91
	F%	48.5	119.98

实施例 91 本发明部分化合物的体内药效试验

人肠癌 LOVO 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37°C、5%CO₂ 培养箱中常规培养，传代后，待细胞达到所需量时，收集细胞。将 1×10⁷ 个 LOVO 细胞注射入每只裸小鼠左侧背部，待肿瘤生长至 100-200mm³ 后，将动物随机分组开始给药。分别为溶剂对照组，8 只；化合物组 8 只。化合物口服给药，每周给药 3 天，停药 4 天，连续给药 21 天。溶媒为含有 1% tween-80 的 0.5% MC 悬浮液。每周二、四测定肿瘤体积，测量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠，试验结果见下表。按照肿瘤生长抑制率 (TGI) = 1 - (给药组第 21 天肿瘤体积 - 给药组第一天肿瘤体积) / (对照组第 21 天给药体积 - 对照组第一天肿瘤体积)，评价化合物抑制肿瘤生长能力。根据小鼠体重评价化合物的毒性。

分组如下：

1) 溶剂对照组；2) 化合物 25 组；3) 化合物 27 组；4) 化合物 29 组；5) 化合物 33 组；6) 化合物 34 组；7) 化合物 43 组；8) 对照化合物 (BAY1895344) 组；

结果如下表 17 所示。

表 17 化合物在 LoVo 模型的体内药效

组别	化合物	剂量	给药周期	给药途径	TGI(%)
1	Vehicle	--	第 1-3 天、第 8-10 天、 第 15-17 天、第 21 天	PO	--
2	25	20mpk BID		PO	84.0%
3	27	20mpk BID		PO	62.7%
4	29	20mpk BID		PO	83.2%
5	33	20mpk BID		PO	79.1%

6	34	20mpk BID		PO	81.4%
7	43	20mpk BID		PO	75.3%
8	BAY1895344	20mpk BID		PO	71.2%

实施例 92 本发明部分化合物的体内药效试验

人肠癌 HT29 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37°C、5%CO₂ 培养箱中常规培养，传代后，待细胞达到所需量时，收集细胞。将 1×10⁷ 个 HT29 细胞注射入每只裸小鼠左侧背部，待肿瘤生长至 100-200mm³ 后，将动物随机分组开始给药。分别为溶剂对照组，6 只；15 mg/kg 吉西他滨(Gemcitabine, GMC)单药组以及 15 mg/kg Gemcitabine 和化合物的连用组。Gemcitabine 以 PBS 为溶媒腹腔给药，每周给药一次。化合物口服给药，每周给药 3 天，停药 4 天 (3on/4off)，连续给药 21 天，溶媒为含有 1% tween-80 的 0.5% MC 悬浮液。每周二、四测定肿瘤体积，测量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠，试验结果见下表。按照肿瘤生长抑制率 (TGI) = 1 - (给药组第 21 天肿瘤体积 - 给药组第一天肿瘤体积) / (对照组第 21 天给药体积 - 对照组第一天肿瘤体积)，评价化合物抑制肿瘤生长能力。根据小鼠体重评价化合物的毒性。

分组如下：

1) 溶剂对照组；2) 溶剂+GMC 组；3) 化合物 25 组；4) 化合物 25+GMC 组；5) 化合物 29 组；6) 化合物 29 组+GMC 组；7) 化合物 33 组；8) 化合物 33 组+GMC 组；9) 化合物 34 组；10) 化合物 34 组+GMC 组；11) 化合物 43 组；12) 化合物 43 组+GMC 组；13) 对照化合物 (BAY1895344) 组；14) 对照化合物 (BAY1895344) +GMC 组；结果如下表 18 所示。

表 18 本发明部分化合物在 HT-29 模型的体内药效

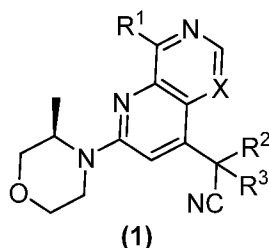
组别	化合物	剂量	给药周期	给药途径	TGI(%)
1	Vehicle	--	3on/4off	PO	--
2	GMC	15mpk QW	每周一次	IP	50.7%
3	25	20mpk BID	3on/4off	PO	53.1%
4	25+ GMC	20mpk BID 15mpk QW	3on/4off 每周一次	PO IP	86.1%
5	29	20mpk BID	3on/4off	PO	49.9%
6	29+ GMC	20mpk BID 15mpk QW	3on/4off 每周一次	PO IP	85.3%

7	33	20mpk BID	3on/4off	PO	57.4%
8	33+ GMC	20mpk BID 15mpk QW	3on/4off 每周一次	PO IP	82.3%
9	34	20mpk BID	3on/4off	PO	58.3%
10	34+ GMC	20mpk BID 15mpk QW	3on/4off 每周一次	PO IP	78.1%
11	43	20mpk BID	3on/4off	PO	51.2%
12	43+ GMC	20mpk BID 15mpk QW	3on/4off 每周一次	PO IP	84.4%
13	BAY1895344	20mpk BID	3on/4off	PO	53.1%
14	BAY1895344+ GMC	20mpk BID 15mpk QW	3on/4off 每周一次	PO IP	74.3%

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

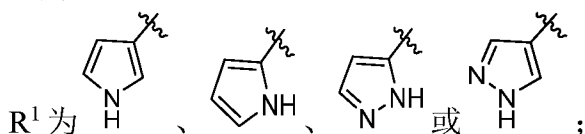
权利要求

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



通式(1)中：

X 为 CH 或 N；



R² 和 R³ 各自独立为 -H、-D、卤素、(C1-C6) 烷基、(C2-C6) 烯基、(C2-C6) 炔基、(C1-C6) 烷氧基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元) 杂环烷基、(3-10 元) 杂环烯基、(C6-C10) 芳基或 (5-10 元) 杂芳基，其中所述的 (C1-C6) 烷基、(C2-C6) 烯基、(C2-C6) 炔基、(C1-C6) 烷氧基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元) 杂环烷基、(3-10 元) 杂环烯基、(C6-C10) 芳基或 (5-10 元) 杂芳基可以各自独立任选被一个或多个以下基团取代：-H、-D、卤素、-OH、-R⁶、-NR⁴R⁵、-C(O)OR⁴、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)_pR⁴、-S(O)₂NR⁴R⁵、-P(O)(OR⁴)₂、-P(O)(R⁴)₂、(C1-C6) 烷基、(C2-C6) 烯基、(C2-C6) 炔基、(C1-C6) 烷氧基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元) 杂环烷基、(3-10 元) 杂环烯基、(C6-C10) 芳基或 (5-10 元) 杂芳基；

或者 R² 和 R³ 与其相连的碳原子共同构成一个 (C3-C15) 环烷基或 (3-15 元) 杂环烷基，所述的 (C3-C15) 环烷基或 (3-15 元) 杂环烷基可各自独立任选被一个或多个 R⁶ 取代；

R⁴ 和 R⁵ 各自独立为 -H、-D、(C1-C3) 烷基、(C2-C4) 烯基、(C2-C4) 炔基、(C1-C3) 烷氧基、(C1-C3) 卤代烷基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元) 杂环烷基、(3-10 元) 杂环烯基、(C6-C10) 芳基或 (5-10 元) 杂芳基；

或者 R⁴ 和 R⁵ 和连接的 N 原子构成一个 (3-10 元) 杂环烷基，所述的 (3-10 元) 杂环烷基可以任选被一个或多个以下基团取代：-H、-D、卤素、-OH、-NR⁷R⁸、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_pR⁷、-S(O)₂NR⁷R⁸、-P(O)(OR⁷)₂、-P(O)(R⁷)₂、(C1-C6) 烷基、(C2-C6) 烯基、(C2-C6) 炔基、(C1-C6) 烷氧基、(C3-C10) 环烷基、(C3-C10) 环烯基、(3-10 元)

杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基；

各 R^6 独立为-H、-D、卤素、-OH、-NR⁷R⁸、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-(CH₂)_n-S(O)_pR⁷、-(CH₂)_n-S(O)₂NR⁷R⁸、-P(O)(OR⁷)₂、-P(O)(R⁷)₂、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C1-C6)卤代烷基、(C1-C6)烷氧基、(C3-C10)环烷基、(C3-C10)环烯基、(3-10元)杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基，其中所述(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C1-C6)卤代烷基、(C1-C6)烷氧基、(C3-C10)环烷基、(C3-C10)环烯基、(3-10元)杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基可各自独立任选被一个或多个以下基团取代：-H、-D、卤素、-OH、-NR⁷R⁸、-C(O)OR⁷、-C(O)NR⁷R⁸、-(CH₂)_n-S(O)_pR⁷、-(CH₂)_n-S(O)₂NR⁷R⁸、-P(O)(OR⁷)₂、-P(O)(R⁷)₂、(C1-C6)烷基、(C2-C6)烯基、(C2-C6)炔基、(C1-C6)卤代烷基、(C1-C6)烷氧基、(C3-C10)环烷基、(C3-C10)环烯基、(3-10元)杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基；

R^7 和 R^8 各自独立为-H、-D、(C1-C3)烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C1-C3)烷氧基、(C1-C3)卤代烷基、(C3-C10)环烷基、(C3-C10)环烯基、(3-10元)杂环烷基、(3-10元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基；

p为0、1或2；

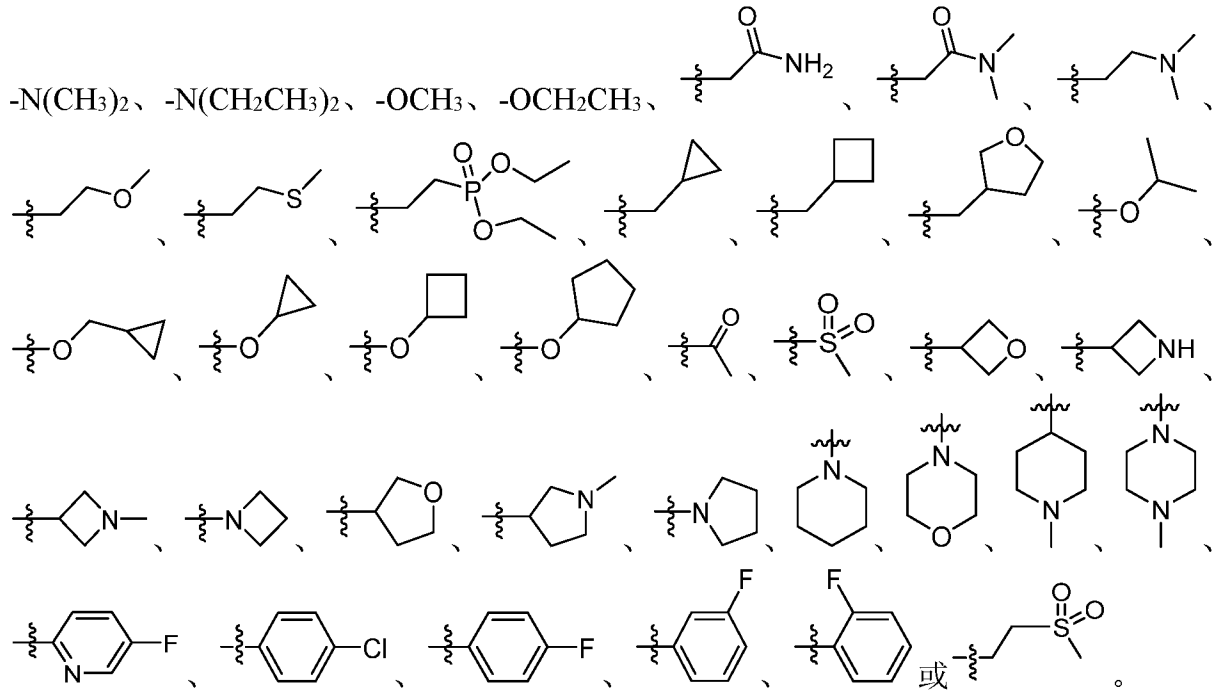
n为0、1、2或3。

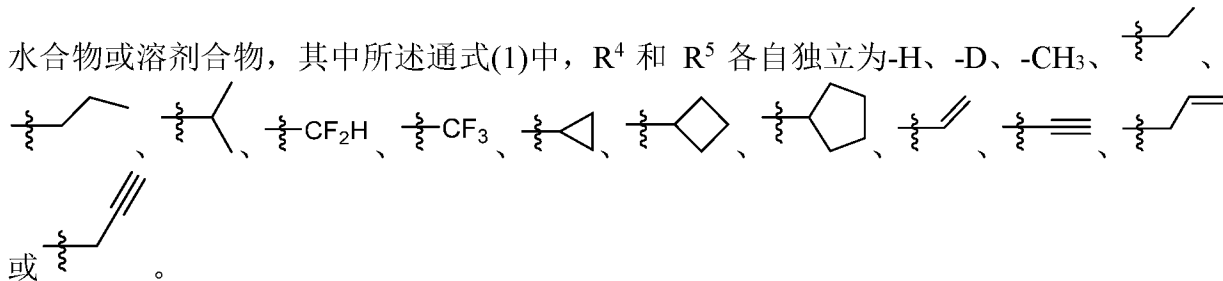
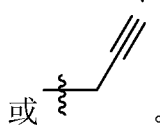
2. 如权利要求1所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中，X为CH。

3. 如权利要求1或2所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物

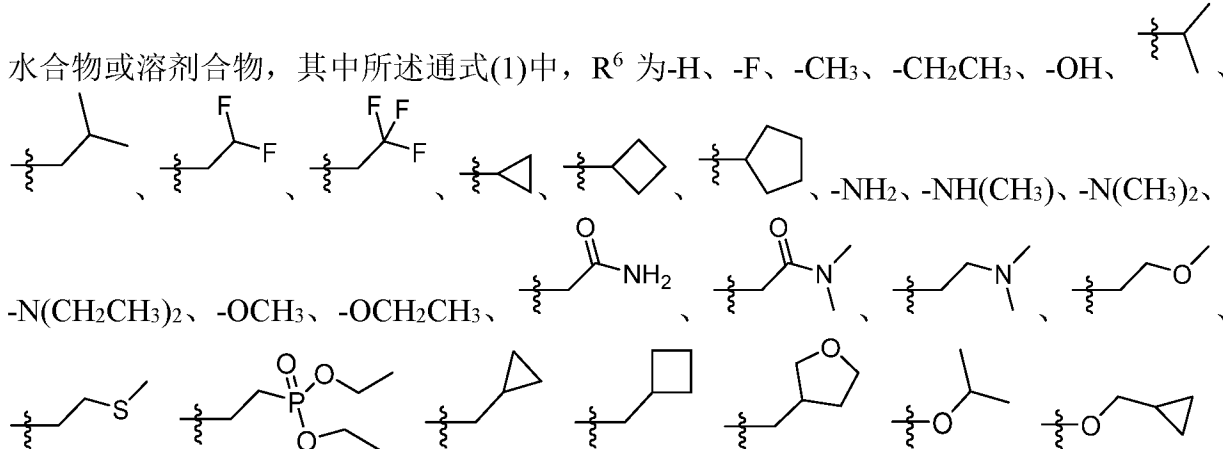
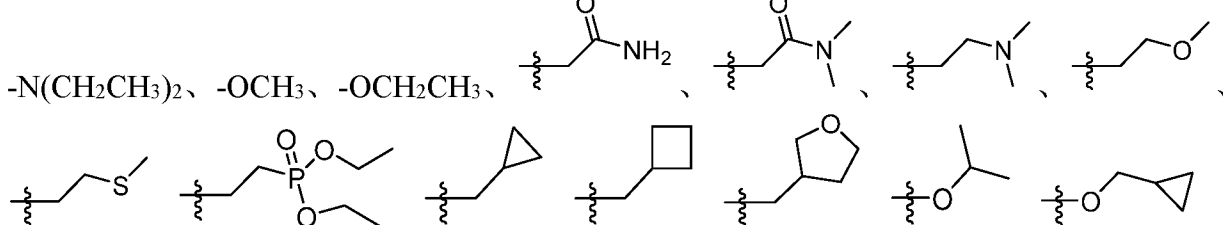
或溶剂合物，其中所述通式(1)中， R^1 为：。

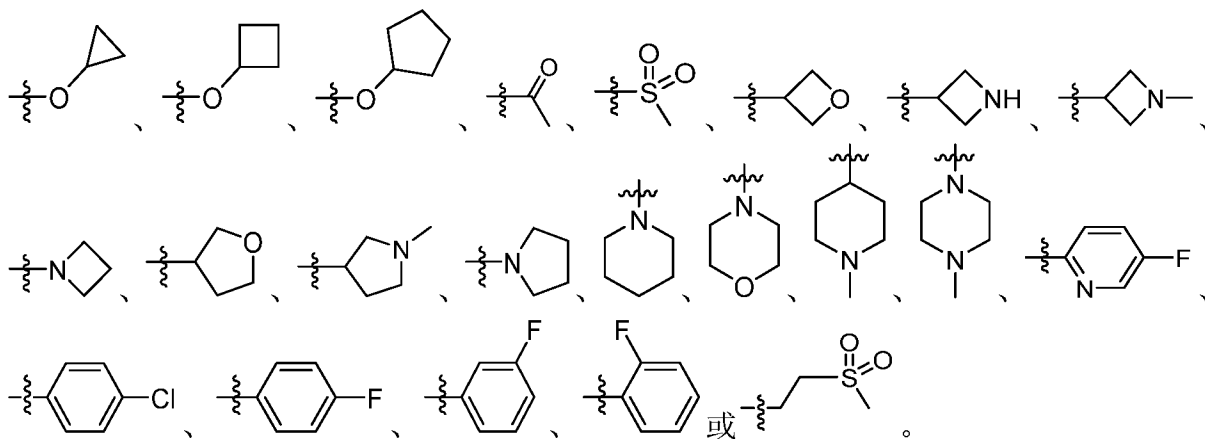
4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中， R^2 和 R^3 各自独立为-H、-D、-F、-Cl、-Br、-I、(C1-C3)烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C1-C3)烷氧基、(C3-C6)环烷基、(C3-C6)环烯基、(3-8元)杂环烷基、(3-8元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基，其中所述的(C1-C3)烷基、(C2-C4)烯基、(C2-C4)炔基、(C1-C3)烷氧基、(C3-C6)环烷基、(C3-C6)环烯基、(3-8元)杂环烷基、(3-8元)杂环烯基、(C6-C10)芳基或(5-10元)杂芳基可以各自独立任选被一个或多个以下基团取代：-H、-D、-F、-



7. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中， R^4 和 R^5 各自独立为-H、-D、-CH₃、 或 。

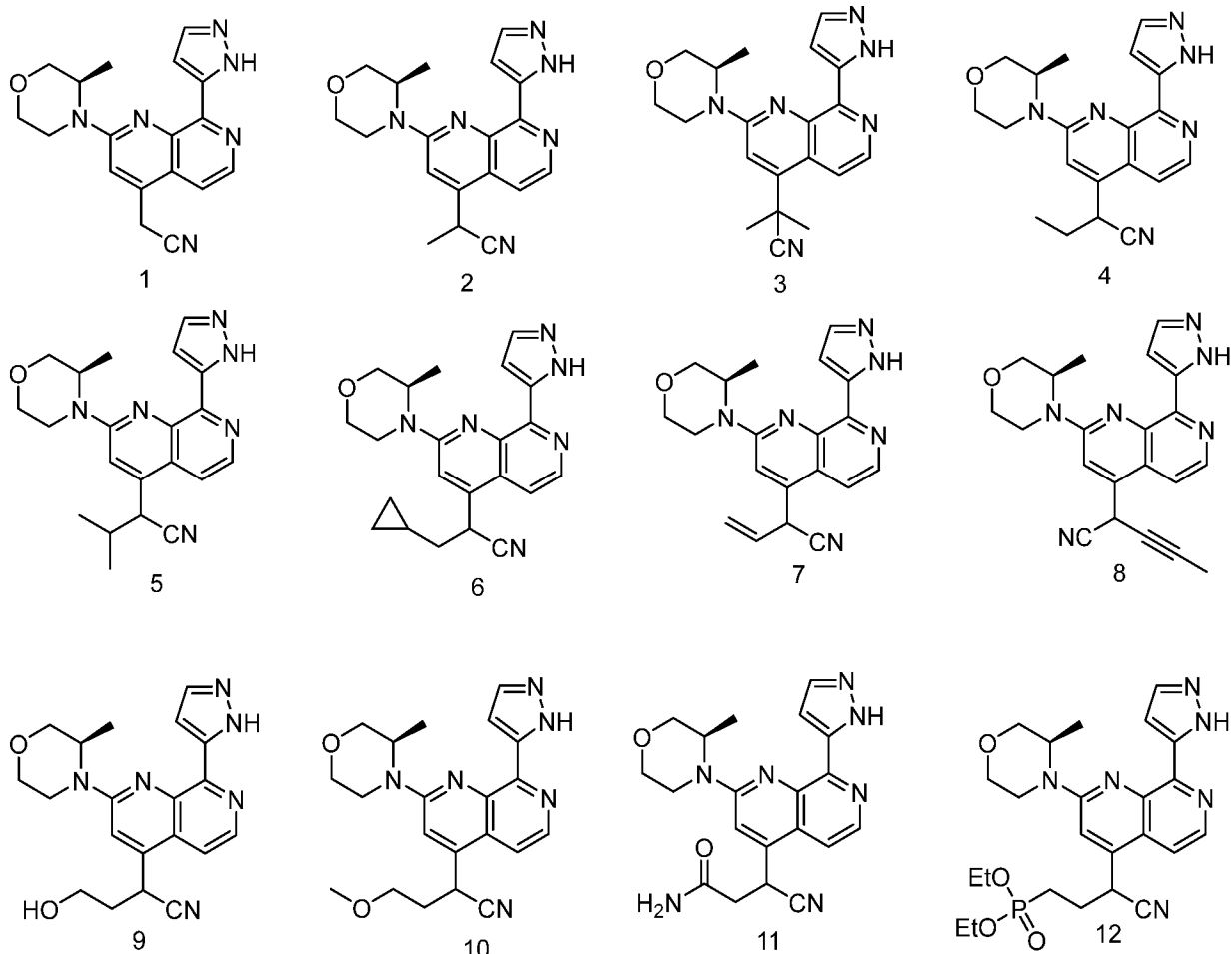
8. 如权利要求 7 所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中， R^4 和 R^5 各自独立为-H 或-CH₃。

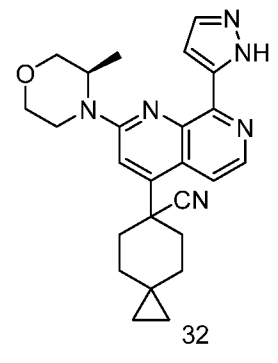
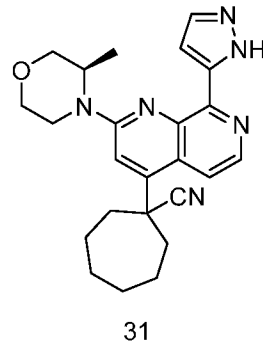
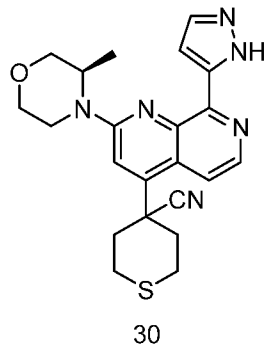
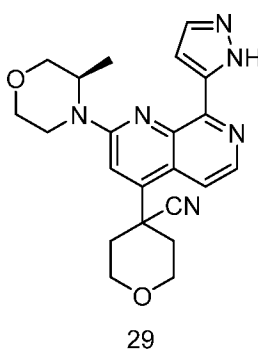
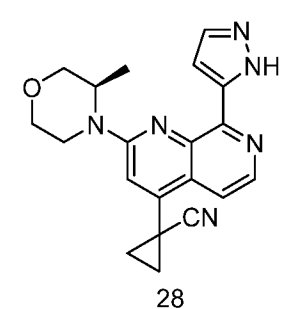
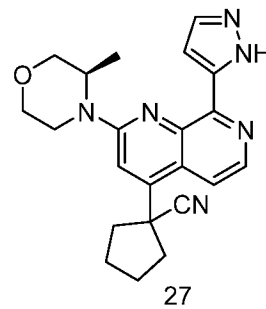
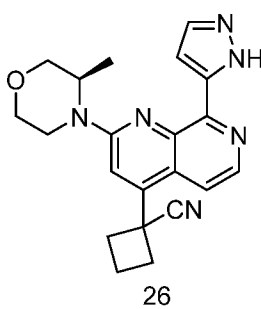
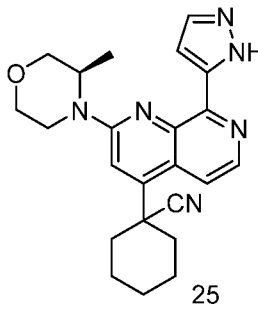
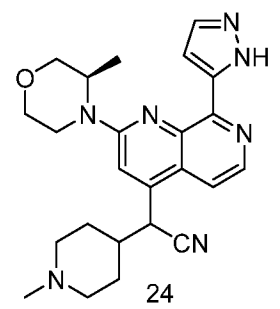
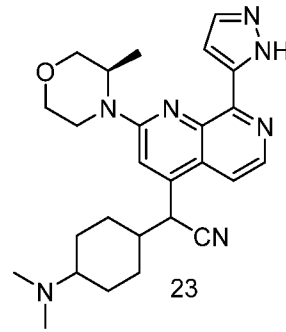
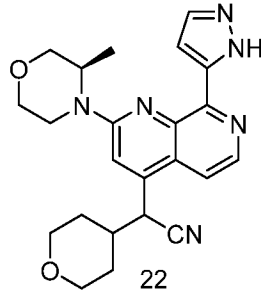
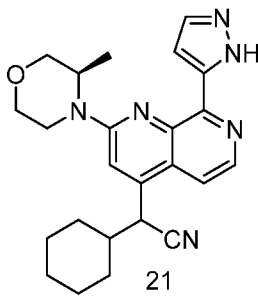
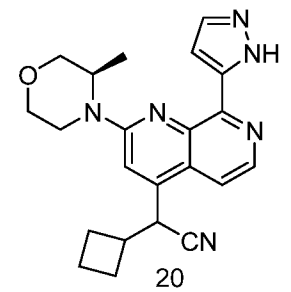
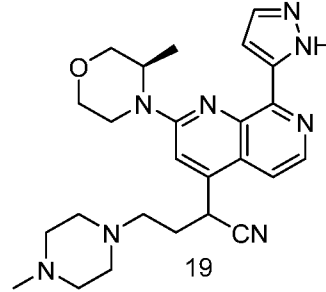
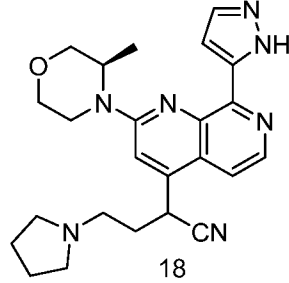
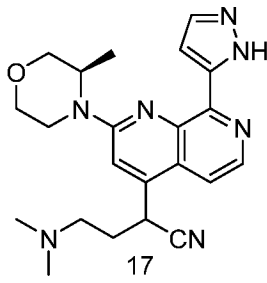
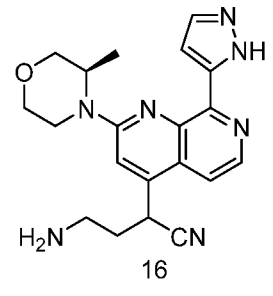
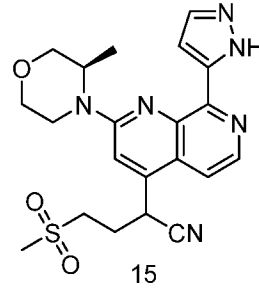
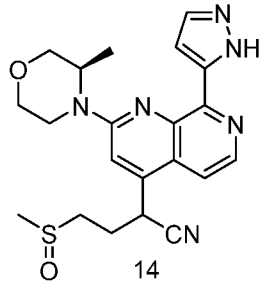
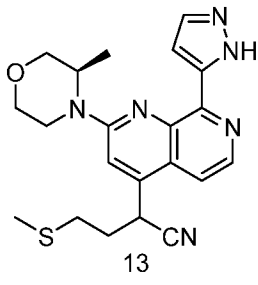
9. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中， R^6 为-H、-F、-CH₃、-CH₂CH₃、-OH、、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_2CH_3)_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、。

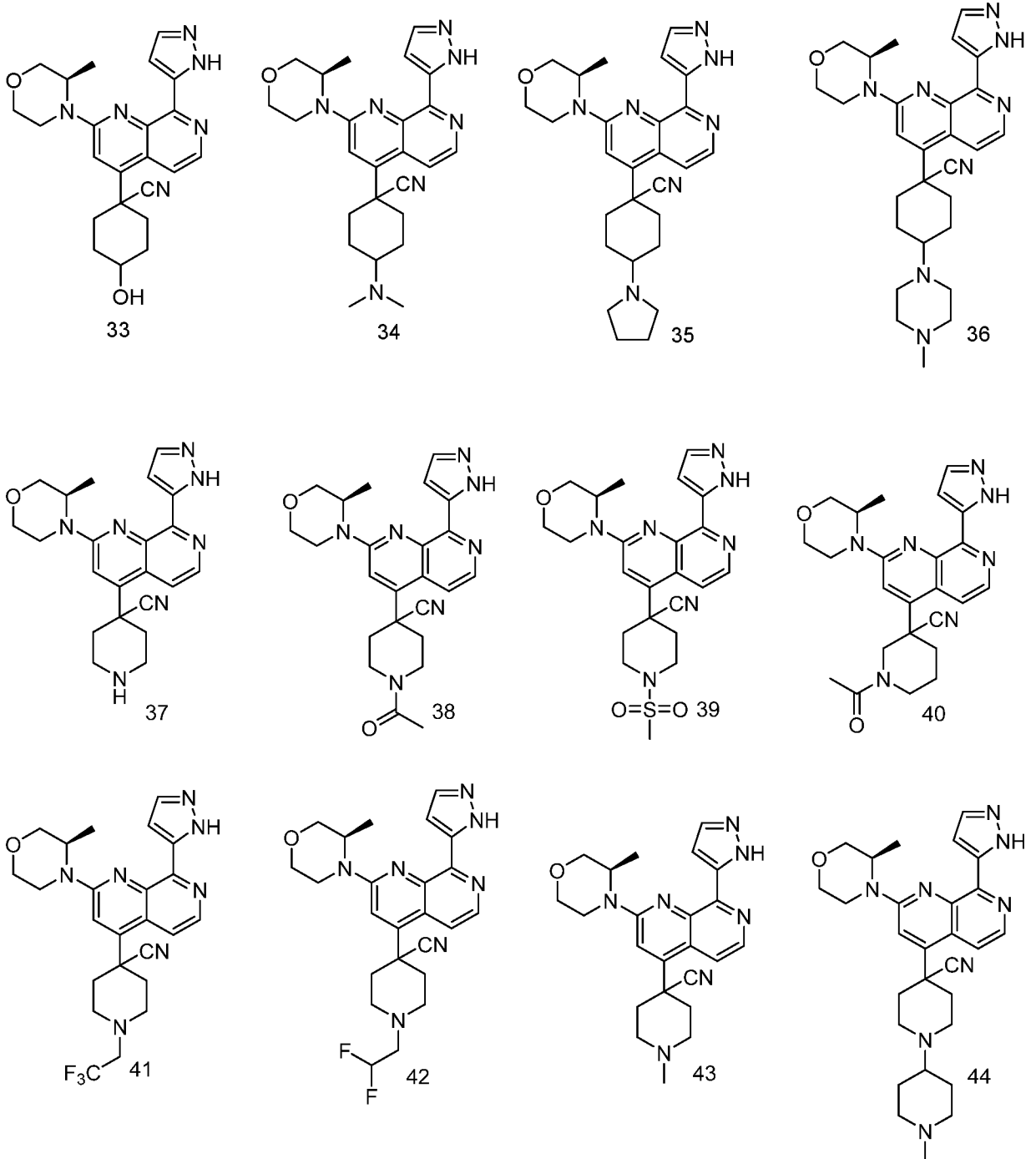


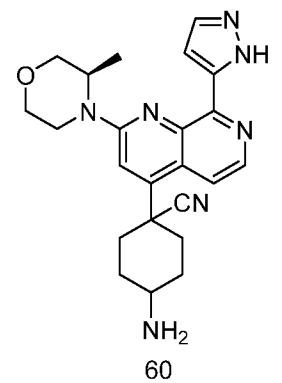
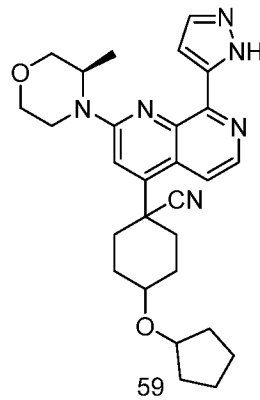
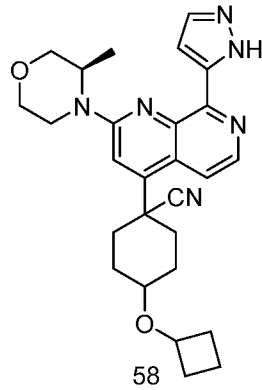
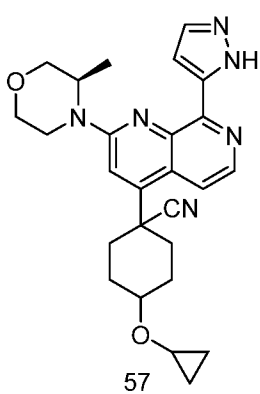
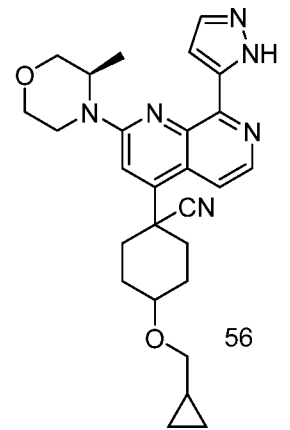
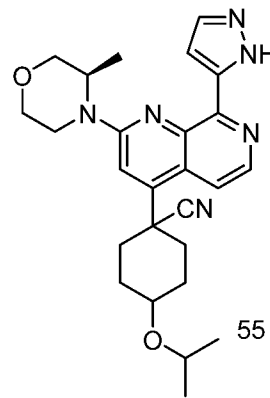
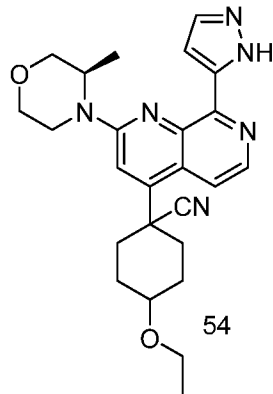
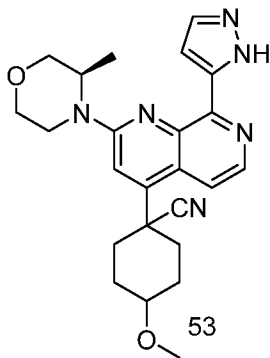
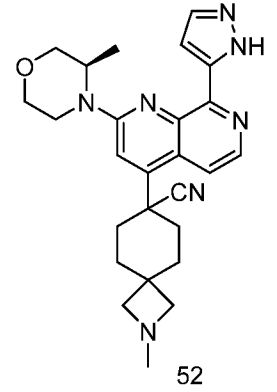
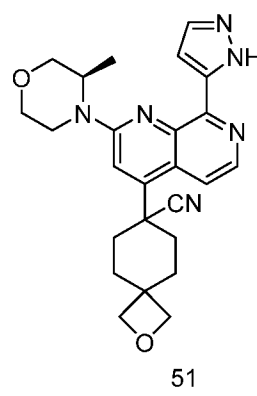
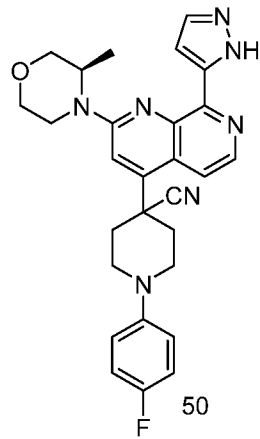
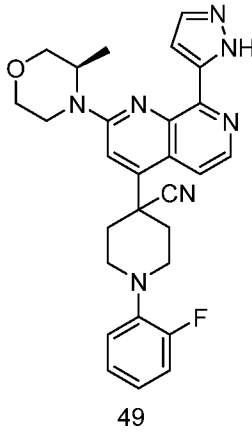
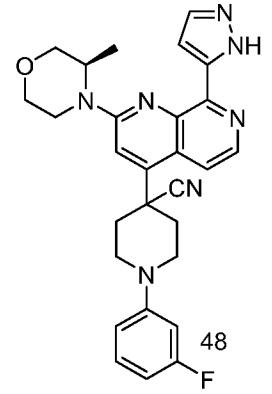
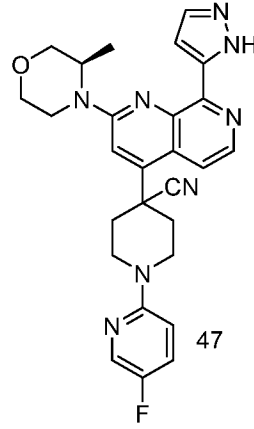
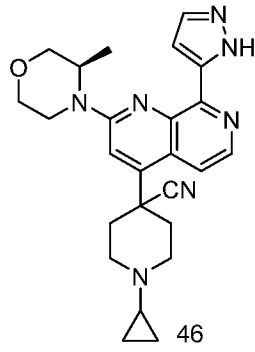
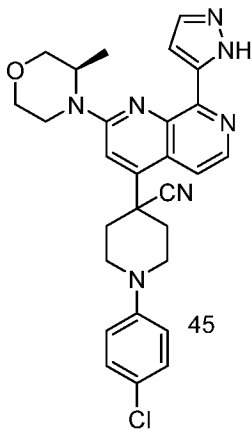
10. 如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述通式(1)中， R^7 和 R^8 各自独立为-H 或- CH_3 。

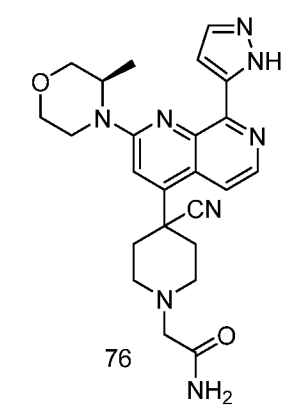
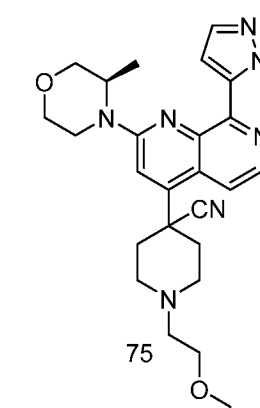
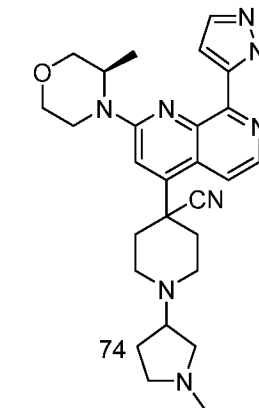
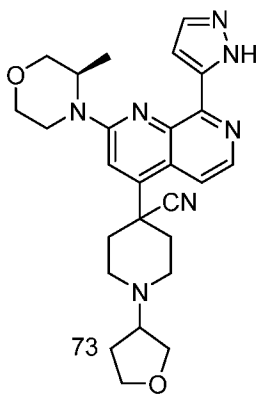
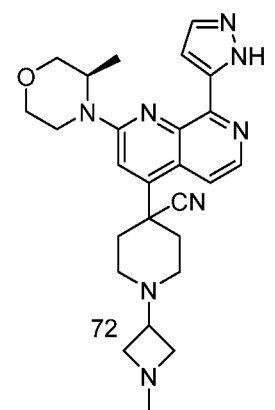
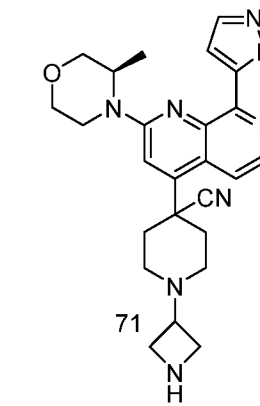
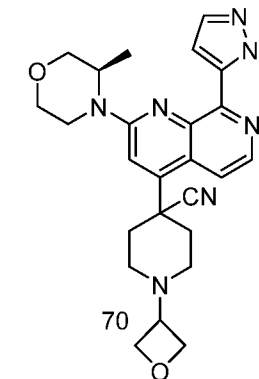
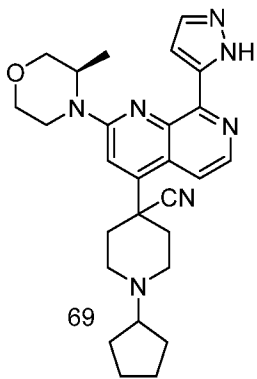
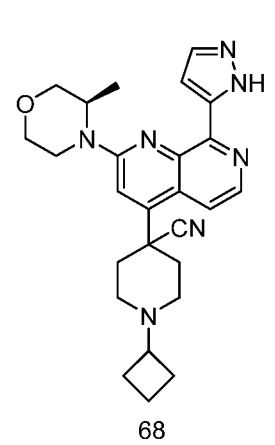
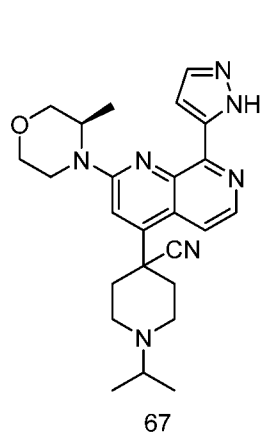
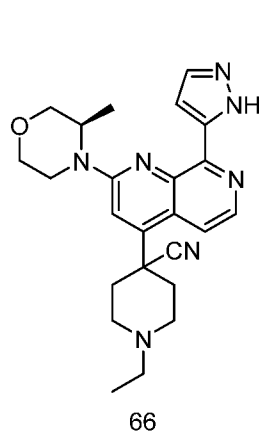
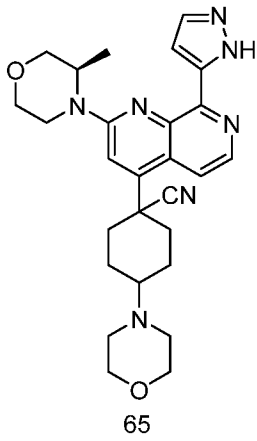
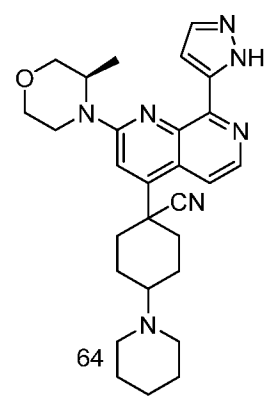
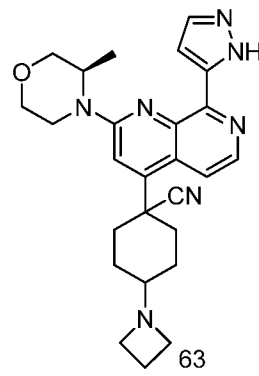
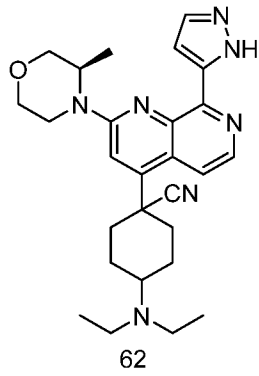
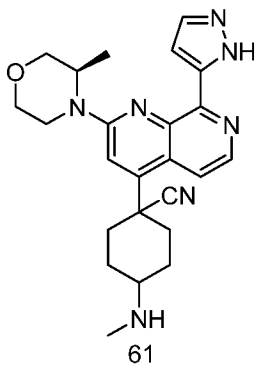
11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中所述化合物具有以下结构之一：

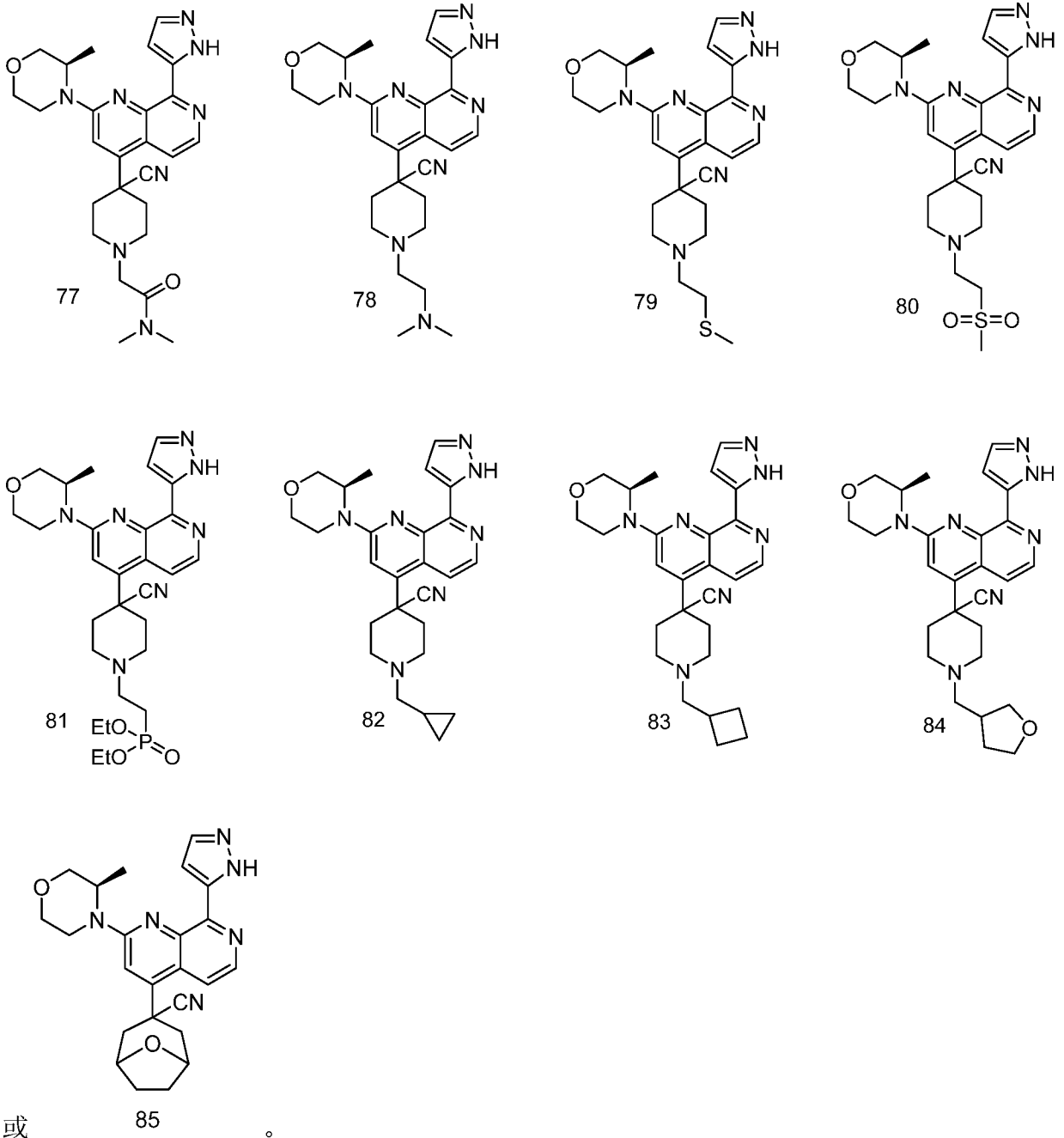












12. 一种药物组合物，其特征在于，其含有药学上可接受的赋形剂或载体，以及如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物作为活性成分。

13. 一种如权利要求 1-11 中任一项所述的化合物或其各异构体、各晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备治疗 ATR 蛋白激酶相关疾病药物中的用途。

14. 如权利要求 13 所述的用途，其中所述的疾病是癌症，所述癌症是血液癌和实体瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/111893

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) WPI, EPODOC, CNTXT, CNKI, STN(REGISTRY, CAPLUS): ATR, 抑制剂, 萘啶, 吗啉, 吡咯, 吡啶, 氰基, inhibit+, naphthyridin+, morpholin+, pyrazol+, pyrrol+, cyano, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PY	WO 2022063308 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 31 March 2022 (2022-03-31) claims 1-8, description, pages 6-7, embodiment 3, and experimental examples 1-4	1-14
Y	CN 106795156 A (BAYER PHARMA AG) 31 May 2017 (2017-05-31) claims 1-13, description, pages 32-33, and embodiment 35	1-14
Y	CN 108699057 A (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 23 October 2018 (2018-10-23) claims 1-11, description, pages 24-25, and embodiment 48	1-14
Y	CN 113454080 A (REPARE THERAPEUTICS INC.) 28 September 2021 (2021-09-28) claims 1-34, and table 1	1-14
A	LUCKING, Ulrich et al. "Damage Incorporated: Discovery of the Potent, Highly Selective, Orally Available ATR Inhibitor BAY 1895344 with Favorable Pharmacokinetic Properties and Promising Efficacy in Monotherapy and in Combination Treatments in Preclinical Tumor Models" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 63, No. 13, 05 June 2020 (2020-06-05), pages 7293-7325, abstract, and table 3	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 October 2022		Date of mailing of the international search report 08 November 2022
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/111893

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018153970 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 30 August 2018 (2018-08-30) claims 1-36	1-14
<hr/>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111893

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022063308	A1	31 March 2022	None			
CN	106795156	A	31 May 2017	AU	2019204125	A1	04 July 2019
				CL	2017000287	A1	10 November 2017
				JP	2018062517	A	19 April 2018
				JP	2017523987	A	24 August 2017
				US	2017216304	A1	03 August 2017
				US	2020383991	A1	10 December 2020
				ES	2679625	T3	29 August 2018
				SG	11201700750U	A	27 February 2017
				NI	201700011	A	20 April 2017
				SI	3395818	T1	31 January 2022
				KR	20170040300	A	12 April 2017
				JO	3447	B1	05 July 2020
				HU	E038533	T2	29 October 2018
				UY	36254	A	29 February 2016
				UA	121036	C2	25 March 2020
				MX	2017001637	A	27 April 2017
				TW	201922746	A	16 June 2019
				RS	57445	B1	28 September 2018
				AU	2015299173	B2	14 March 2019
				CY	1120673	T1	11 December 2019
				EP	3395818	A1	31 October 2018
				CN	110256427	A	20 September 2019
				DK	3177619	T3	06 August 2018
				PL	3177619	T3	28 September 2018
				PT	3177619	T	24 July 2018
				HR	P20181143	T1	21 September 2018
				SI	3177619	T1	31 August 2018
				CN	110204544	A	06 September 2019
				WO	2016020320	A1	11 February 2016
				EA	201790306	A1	31 August 2017
				CO	2017001035	A2	31 May 2017
				TW	201613920	A	16 April 2016
				HU	E056676	T2	28 February 2022
				LT	3395818	T	25 November 2021
				IL	250220	D0	30 March 2017
				US	2016287604	A1	06 October 2016
				CR	20170034	A	06 April 2017
				IL	268969	A	31 October 2019
				EC	SP17007538	A	31 March 2017
				UA	123928	C2	23 June 2021
				AP	2017009702	A0	31 January 2017
				NZ	728416	A	26 November 2021
				HR	P20211770	T1	18 February 2022
				SA	517380830	B1	18 January 2021
				MA	40523	A	14 June 2017
				US	2018256591	A1	13 September 2018
				ES	2900599	T3	17 March 2022
				CU	20170009	A7	04 July 2017
				CA	2956992	A1	11 February 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111893

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	108699057	A	23 October 2018	CA	3011189	A1	20 July 2017
				JP	2019508384	A	28 March 2019
				WO	2017121684	A1	20 July 2017
				US	2019142812	A1	16 May 2019
				EP	3402795	A1	21 November 2018

CN	113454080	A	28 September 2021	KR	20210097124	A	06 August 2021
				IL	282801	A	30 June 2021
				PH	12021550992	A1	04 October 2021
				US	2021277002	A1	09 September 2021
				JP	2022510501	A	26 January 2022
				WO	2020087170	A1	07 May 2020
				EC	SP21038390	A	31 August 2021
				MA	54091	A	15 September 2021
				EP	3873905	A1	08 September 2021
				CR	20210281	A	25 October 2021
				AU	2019373416	A1	10 June 2021
				CA	3118218	A1	07 May 2020
				BR	112021008336	A2	03 August 2021
				SG	11202104460U	A	28 May 2021

WO	2018153970	A1	30 August 2018	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/111893

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>WPI, EPDOC, CNTXT, CNKI, STN(REGISTRY, CAPLUS); ATR, 抑制剂, 萘啶, 吗啉, 吡咯, 吡唑, 氰基, inhibit+, naphthyridin+, morpholin+, pyrazol+, pyrrol+, cyano, 结构式检索</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PY</td> <td>WO 2022063308 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2022年3月31日 (2022 - 03 - 31) 权利要求1-8, 说明书第6-7页, 实施例3, 实验例1-4</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 106795156 A (拜耳制药股份公司) 2017年5月31日 (2017 - 05 - 31) 权利要求1-13, 说明书第32-33页, 实施例35</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 108699057 A (拜耳医药股份公司) 2018年10月23日 (2018 - 10 - 23) 权利要求1-11, 说明书第24-25页, 实施例48</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 113454080 A (修复治疗公司) 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28) 权利要求1-34, 表1</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>LUCKING, Ulrich等. "Damage Incorporated: Discovery of the Potent, Highly Selective, Orally Available ATR Inhibitor BAY 1895344 with Favorable Pharmacokinetic Properties and Promising Efficacy in Monotherapy and in Combination Treatments in Preclinical Tumor Models" J. Med. Chem., 第63卷, 第13期, 2020年6月5日 (2020 - 06 - 05), 第7293-7325页, 摘要, 表3</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018153970 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 2018年8月30日 (2018 - 08 - 30) 权利要求1-36</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PY	WO 2022063308 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2022年3月31日 (2022 - 03 - 31) 权利要求1-8, 说明书第6-7页, 实施例3, 实验例1-4	1-14	Y	CN 106795156 A (拜耳制药股份公司) 2017年5月31日 (2017 - 05 - 31) 权利要求1-13, 说明书第32-33页, 实施例35	1-14	Y	CN 108699057 A (拜耳医药股份公司) 2018年10月23日 (2018 - 10 - 23) 权利要求1-11, 说明书第24-25页, 实施例48	1-14	Y	CN 113454080 A (修复治疗公司) 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28) 权利要求1-34, 表1	1-14	A	LUCKING, Ulrich等. "Damage Incorporated: Discovery of the Potent, Highly Selective, Orally Available ATR Inhibitor BAY 1895344 with Favorable Pharmacokinetic Properties and Promising Efficacy in Monotherapy and in Combination Treatments in Preclinical Tumor Models" J. Med. Chem., 第63卷, 第13期, 2020年6月5日 (2020 - 06 - 05), 第7293-7325页, 摘要, 表3	1-14	A	WO 2018153970 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 2018年8月30日 (2018 - 08 - 30) 权利要求1-36	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
PY	WO 2022063308 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2022年3月31日 (2022 - 03 - 31) 权利要求1-8, 说明书第6-7页, 实施例3, 实验例1-4	1-14																					
Y	CN 106795156 A (拜耳制药股份公司) 2017年5月31日 (2017 - 05 - 31) 权利要求1-13, 说明书第32-33页, 实施例35	1-14																					
Y	CN 108699057 A (拜耳医药股份公司) 2018年10月23日 (2018 - 10 - 23) 权利要求1-11, 说明书第24-25页, 实施例48	1-14																					
Y	CN 113454080 A (修复治疗公司) 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28) 权利要求1-34, 表1	1-14																					
A	LUCKING, Ulrich等. "Damage Incorporated: Discovery of the Potent, Highly Selective, Orally Available ATR Inhibitor BAY 1895344 with Favorable Pharmacokinetic Properties and Promising Efficacy in Monotherapy and in Combination Treatments in Preclinical Tumor Models" J. Med. Chem., 第63卷, 第13期, 2020年6月5日 (2020 - 06 - 05), 第7293-7325页, 摘要, 表3	1-14																					
A	WO 2018153970 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 2018年8月30日 (2018 - 08 - 30) 权利要求1-36	1-14																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>"T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>"X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>"Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>"&" 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年10月18日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年11月8日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>韩涛</p> <p>电话号码 (86-10)53962236</p>																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/111893

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022063308	A1	2022年3月31日	无			
CN	106795156	A	2017年5月31日	AU	2019204125	A1	2019年7月4日
				CL	2017000287	A1	2017年11月10日
				JP	2018062517	A	2018年4月19日
				JP	2017523987	A	2017年8月24日
				US	2017216304	A1	2017年8月3日
				US	2020383991	A1	2020年12月10日
				ES	2679625	T3	2018年8月29日
				SG	11201700750U	A	2017年2月27日
				NI	201700011	A	2017年4月20日
				SI	3395818	T1	2022年1月31日
				KR	20170040300	A	2017年4月12日
				JO	3447	B1	2020年7月5日
				HU	E038533	T2	2018年10月29日
				UY	36254	A	2016年2月29日
				UA	121036	C2	2020年3月25日
				MX	2017001637	A	2017年4月27日
				TW	201922746	A	2019年6月16日
				RS	57445	B1	2018年9月28日
				AU	2015299173	B2	2019年3月14日
				CY	1120673	T1	2019年12月11日
				EP	3395818	A1	2018年10月31日
				CN	110256427	A	2019年9月20日
				DK	3177619	T3	2018年8月6日
				PL	3177619	T3	2018年9月28日
				PT	3177619	T	2018年7月24日
				HR	P20181143	T1	2018年9月21日
				SI	3177619	T1	2018年8月31日
				CN	110204544	A	2019年9月6日
				WO	2016020320	A1	2016年2月11日
				EA	201790306	A1	2017年8月31日
				CO	2017001035	A2	2017年5月31日
				TW	201613920	A	2016年4月16日
				HU	E056676	T2	2022年2月28日
				LT	3395818	T	2021年11月25日
				IL	250220	D0	2017年3月30日
				US	2016287604	A1	2016年10月6日
				CR	20170034	A	2017年4月6日
				IL	268969	A	2019年10月31日
				EC	SP17007538	A	2017年3月31日
				UA	123928	C2	2021年6月23日
				AP	2017009702	A0	2017年1月31日
				NZ	728416	A	2021年11月26日
				HR	P20211770	T1	2022年2月18日
				SA	517380830	B1	2021年1月18日
				MA	40523	A	2017年6月14日
				US	2018256591	A1	2018年9月13日
				ES	2900599	T3	2022年3月17日
				CU	20170009	A7	2017年7月4日
				CA	2956992	A1	2016年2月11日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/111893

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	108699057	A	2018年10月23日	CA	3011189	A1	2017年7月20日
				JP	2019508384	A	2019年3月28日
				WO	2017121684	A1	2017年7月20日
				US	2019142812	A1	2019年5月16日
				EP	3402795	A1	2018年11月21日
CN	113454080	A	2021年9月28日	KR	20210097124	A	2021年8月6日
				IL	282801	A	2021年6月30日
				PH	12021550992	A1	2021年10月4日
				US	2021277002	A1	2021年9月9日
				JP	2022510501	A	2022年1月26日
				WO	2020087170	A1	2020年5月7日
				EC	SP21038390	A	2021年8月31日
				MA	54091	A	2021年9月15日
				EP	3873905	A1	2021年9月8日
				CR	20210281	A	2021年10月25日
				AU	2019373416	A1	2021年6月10日
				CA	3118218	A1	2020年5月7日
				BR	112021008336	A2	2021年8月3日
				SG	11202104460U	A	2021年5月28日
WO	2018153970	A1	2018年8月30日	无			