

(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
2020 年 12 月 30 日 (30.12.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/259556 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01) **A61P 35/02** (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/098002

(22) 国际申请日: 2020 年 6 月 24 日 (24.06.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910566823.3 2019年6月27日 (27.06.2019) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 刘迎春(LIU, Yingchun); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。徐招兵(XU, Zhaobing); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。胡利红(HU, Lihong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。丁照中(DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。江文(JIANG, Wen); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI 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,

CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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:

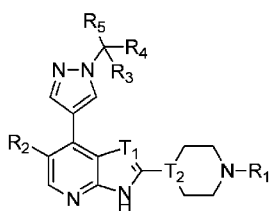
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: AZAINDOLE PYRAZOLE COMPOUNDS AS CDK9 INHIBITORS

(54) 发明名称: 作为CDK9抑制剂的氮杂吲哚连吡唑类化合物



(57) Abstract: Azaindole pyrazole compounds as CDK9 inhibitors, in particular, compounds as represented by formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof, and isomers thereof, and an application of the compounds as represented by formula (I), the pharmaceutically acceptable salts thereof, the isomers thereof, and a pharmaceutical composition comprising said compounds, said salts, and said isomers in preparing a drug for treating cancer.

(57) 摘要: 一类作为CDK9抑制剂的氮杂吲哚连吡唑类化合物, 具体涉及式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐及其异构体, 以及式(I)所示化合物、其药学上可接受的盐及其异构体以及包含它们的药用组合物在制备治疗癌症药物中的应用。



WO 2020/259556 A1

作为 CDK9 抑制剂的氮杂吡啶连吡啶类化合物

本申请主张如下优先权：

申请号：CN201910566823.3，申请日：2019 年 06 月 27 日。

5 技术领域

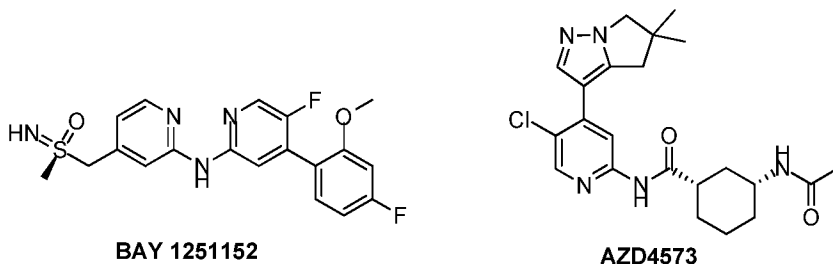
本发明涉及新的作为 CDK9 抑制剂的氮杂吡啶连吡啶类化合物，具体涉及式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其异构体，以及式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐及其异构体以及包含它们的药用组合物在制备治疗癌症药物中的应用。

背景技术

10 肿瘤的发生往往伴随着细胞的过度活化和持续性增殖，而 CDK（细胞周期依赖性激酶）在细胞内外信号的调节下对细胞周期和转录过程发挥着重要的调控作用。在癌细胞中，CDK-cyclin（周期素）的活性往往是失调的，可能的原因包含：信号传导通路的过度激活、cyclin 的过度表达、CDK 的异常扩增、内源性抑制因子的失活或缺失，这些启发着人们通过不断寻找新型的 CDK 抑制剂来发展肿瘤治疗技术。

CDK9 是 CDK 家族成员之一，主要参与转录调控过程，由 CDK9 和 cyclin（T1、T2a、T2b、K）组成的异源二聚体参与组成正性转录延长因子（p-TEFb），其中约有 80% 的 CDK9 与 cyclinT1 结合。P-TEFb 通过使 RNA 聚合酶 II 的羧基端结构域磷酸化，主要是 Ser-2 磷酸化，调节转录延长。CDK9 的抑制和转录阻遏导致快速消耗短寿命的 mRNA 转录物和相关蛋白（包括 Myc 和 Mcl-1），从而导致高度依赖这些抗凋亡蛋白的癌细胞死亡。因此靶向 CDK9 代表一种高度依赖这些抗凋亡蛋白的肿瘤类型的治疗策略。

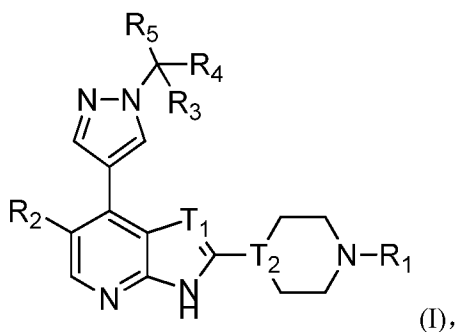
目前，已经有 CDK9 小分子抑制剂进入临床研究阶段用于癌症的治疗，即拜耳的 BAY1251152 和阿斯利康的 AZD4573。这些专利包括 WO2012160034，WO2014076091，WO2009047359，WO2011110612，US2016376287。



虽然在开发用于癌症和其他疾病治疗的 CDK9 抑制剂的道路上已经做了很多努力，但是到目前为止还没有针对该靶点的药物上市。在开展临床研究的这些药物中，BAY1251152 的临床最主要的 3/4 级和剂量限制性不良反应为嗜中性白血球减少症，而 AZD4573 的激酶选择性和代谢不好，限制其发挥更好的药效。因此仍然迫切需要开发新颖的、更加安全有效的、能够治疗多种癌症（包括白血病和淋巴瘤）的 CDK9 抑制剂。

发明内容

一方面，本发明提供了式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，



其中, T_1 为 N 或 CR;

R 为 H 或 Cl;

T_2 为 N 或 CH;

- 5 R_1 为 H 或 C_{1-6} 烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、-OH、-NH₂ 和 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

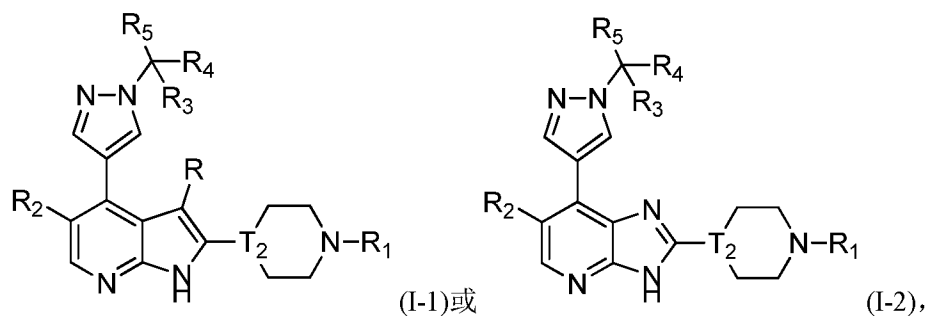
R_2 为 H、F 或 Cl;

R_3 和 R_4 各自独立地为 H、F、Cl 或 C_{1-3} 烷基;

R_5 为 H、 C_{3-6} 环烷基或苯基, 其中所述 C_{3-6} 环烷基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R_a 所取代;

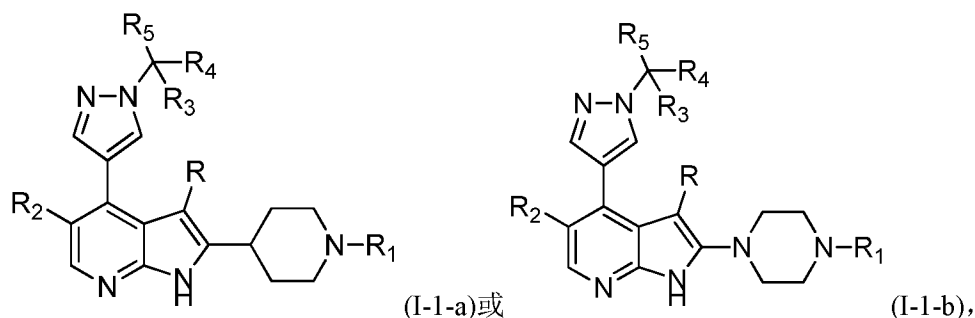
- 10 各 R_a 独立地为 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

在本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1) 或 (I-2) 所示结构:



其中, R、 T_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1-a) 或 (I-1-b) 所示结构:

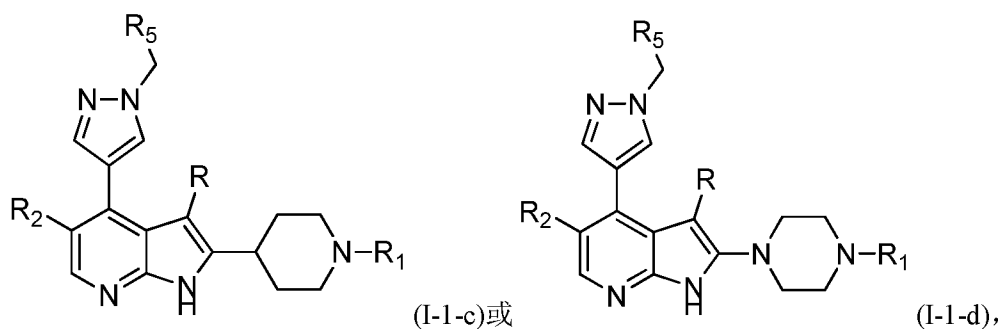


其中, R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 和 R_4 各自独立地为 H、F 或 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_3 和 R_4 各自独立地为 H, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1-c) 或 (I-1-d) 所示结构:



其中, R 、 R_1 、 R_2 和 R_5 如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 独立地为 H、F、Cl 或 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述各 R_a 独立地为 Cl, 其他变量如本发明所定义。

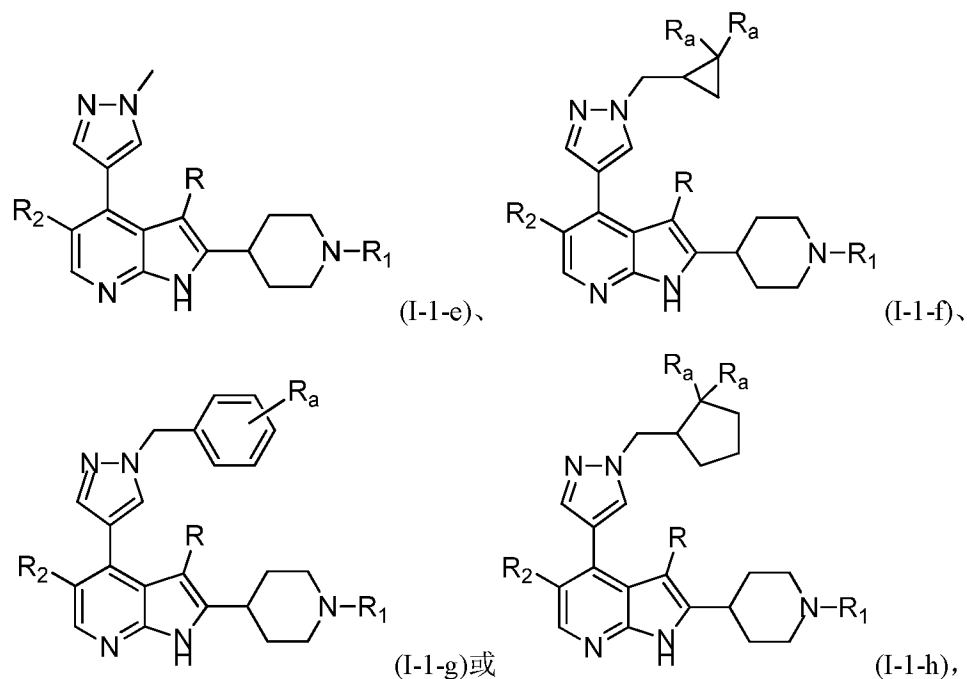
5 在本发明的一些方案中, 上述 R_5 为 H、、、 或 , 其中所述 、、 和 任选被 1、2 或 3 个 R_a 所取代, R_a 及其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_5 为 H、、、、、 或 , R_a 及其他变量如本发明所定义。

10 在本发明的一些方案中, 上述 R_5 为 H、、、、、、 或 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述 R_5 为 H、、、、、 或 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述化合物具有式 (I-1-e)、(I-1-f)、(I-1-g) 或 (I-1-h) 所示结构:



其中, R、R₁、R₂和R_a如本发明所定义。

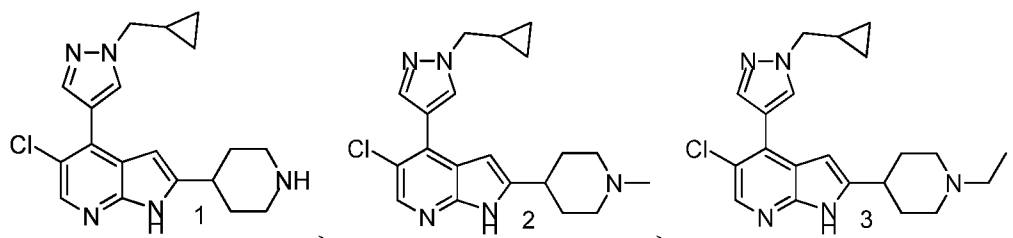
在本发明的一些方案中, 上述 R₁ 为 H、、 或  , 其中所述 、、 和  任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、-OH、-NH₂ 和 -OCH₃ 的取代基所取代, 其他变量如本发明所定义。

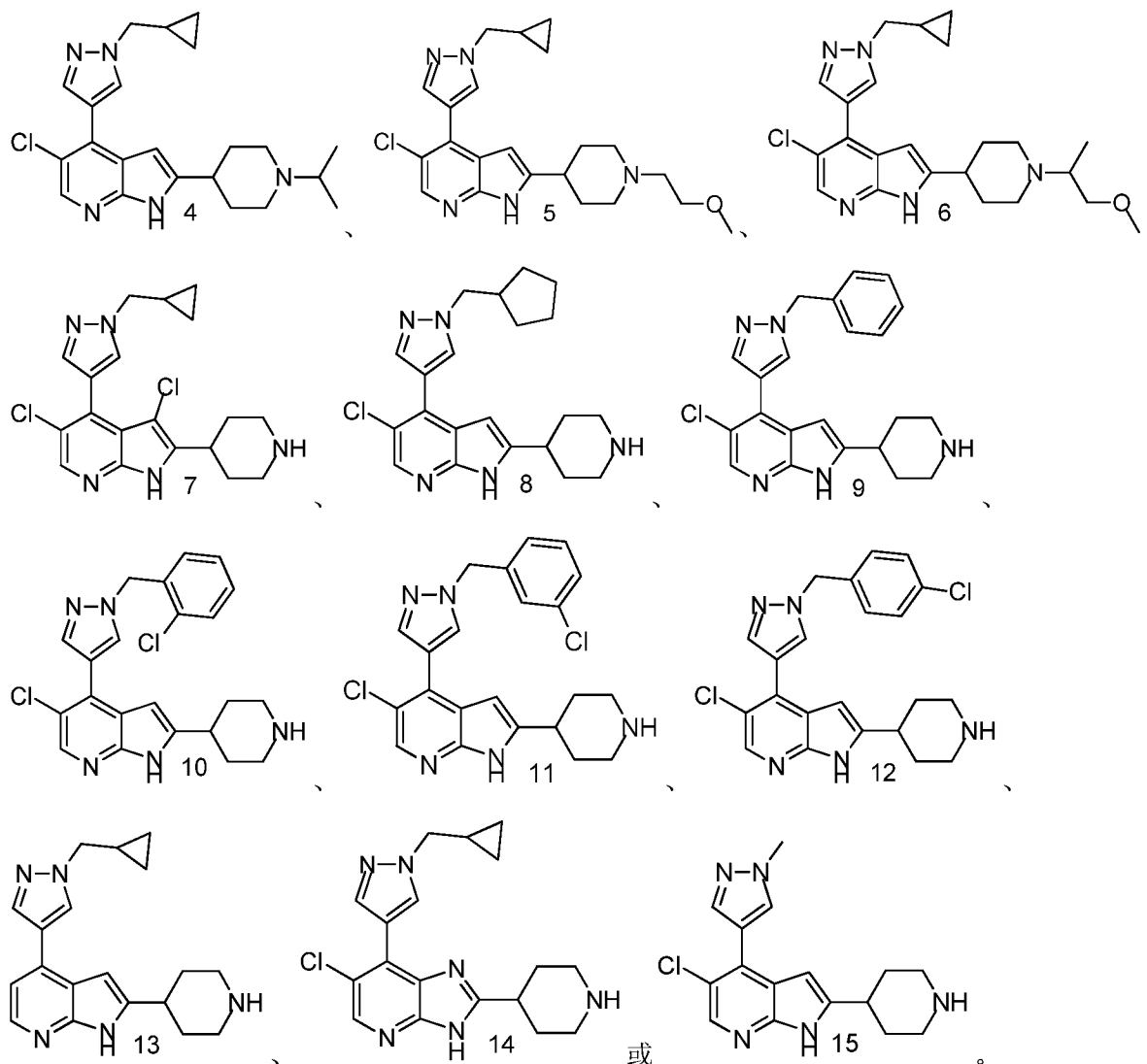
在本发明的一些方案中, 上述 R₁ 为 H、、、 或  , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 上述结构单元  为 、、、、、 或  , 其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

在本发明的一些方案中, 上述化合物为:





5 本发明还提供了一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述化合物、其异构体或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供了上述化合物、其药学上可接受的盐或其异构体以及上述药物组合物在制备 CDK9 抑制剂药物中的应用。

10 本发明还提供了上述化合物、其药学上可接受的盐或其异构体以及上述药物组合物在制备治疗癌症药物中的应用。

技术效果

15 本发明化合物将母核设计为氮杂吡啶结构，与 CDK9 结构的铰链区形成强的双氢键作用，吡啶上的氮与 CDK9 的 Lys48 形成氢键作用。另外，本发明的化合物溶剂区的哌啶碱性很强，在 CDK9 中，能与 Asp109 形成盐桥，保持了高活性，在 CDK 其它亚型如 CDK2 中，带正电的哌啶与腔口的正电 Lys89 有静电斥力，故该分子对 CDK2 等激酶亚型的选择性较好。在小鼠体内肿瘤模型中，本发明化合物具有非常优秀的抗肿瘤活性，同时安全性也非常好。具有非常好的成药前景。

定义和说明

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

意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

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

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

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

除非另有说明，术语“对映异构体”或者“旋光异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。

除非另有说明，术语“顺反异构体”或者“几何异构体”系由因双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而
25 引起。

除非另有说明，术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。

除非另有说明，“(+)”表示右旋，“(-)”表示左旋，“(±)”表示外消旋。

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

本发明的化合物可以存在特定的。除非另有说明，术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体（proton tautomer）（也称质子转移互变异构体
35 (prototropic tautomer)）包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键

异构体 (valence tautomer) 包括一些成键电子的重组来进行的相互转化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与 4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

除非另有说明, 术语“富含一种异构体”、“异构体富集”、“富含一种对映体”或者“对映体富集”指其中一种异构体或对映体的含量小于 100%, 并且, 该异构体或对映体的含量大于等于 60%, 或者大于等于 70%, 或者大于等于 80%, 或者大于等于 90%, 或者大于等于 95%, 或者大于等于 96%, 或者大于等于 97%, 或者大于等于 98%, 或者大于等于 99%, 或者大于等于 99.5%, 或者大于等于 99.6%, 或者大于等于 99.7%, 或者大于等于 99.8%, 或者大于等于 99.9%。

除非另有说明, 术语“异构体过量”或“对映体过量”指两种异构体或两种对映体相对百分数之间的差值。例如, 其中一种异构体或对映体的含量为 90%, 另一种异构体或对映体的含量为 10%, 则异构体或对映体过量 (ee 值) 为 80%。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体, 可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备, 其中将所得非对映体混合物分离, 并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者, 当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时, 与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐, 然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分, 然后回收得到纯的对映体。此外, 对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的, 所述色谱法采用手性固定相, 并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如, 可用放射性同位素标记化合物, 比如氚(^3H), 碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如, 可用重氢取代氢形成氘代药物, 氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固, 相比于未氘代药物, 氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。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, 都包括在本发明的范围之内。“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的, 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。

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

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

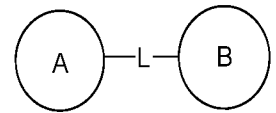
当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时, 其在每一种情况下的定义都是独立的。因此, 例如, 如果一个基团被 0-2 个 R 所取代, 则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代, 并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外, 取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当一个连接基团的数量为 0 时, 比如 $-(CRR)_0-$, 表示该连接基团为单键。

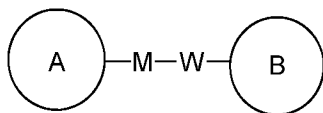
当其中一个变量选自单键时, 表示其连接的两个基团直接相连, 比如 A-L-Z 中 L 代表单键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基为空缺时, 表示该取代基是不存在的, 比如 A-X 中 X 为空缺时表示该结构实际上是 A。

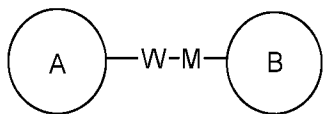
- 5 当所列举的取代基中没有指明其通过哪一个原子连接到被取代的基团上时, 这种取代基可以通过其任何原子相键合, 例如, 吡啶基作为取代基可以通过吡啶环上任意一个碳原子连接到被取代的基团上。



当所列举的连接基团没有指明其连接方向, 其连接方向是任意的, 例如, 中连接基团 L 为 -M-W-, 此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成



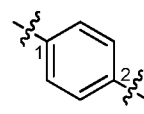
, 也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成



- 10 所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定, 当某一基团具有一个或多个可连接位点时, 该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键 (—)、直形虚线键 (---)、或波浪线 (~~~~) 表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连;



- 15 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子的两端与其他基团相连;  中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连。

除非另有规定, 环上原子的数目通常被定义为环的元数, 例如, “5-7 元环”是指环绕排列 5-7 个原子的“环”。

- 20 除非另有规定, 术语“C₁₋₆ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 6 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₆ 烷基包括 C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₄、C₆ 和 C₅ 烷基等; 其可以是一价 (如甲基)、二价 (如亚甲基) 或者多价 (如次甲基)。C₁₋₆ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基)、丁基 (包括 *n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基和 *t*-丁基)、戊基 (包括 *n*-戊基, 异戊基和新戊基)、己基等。

- 25 除非另有规定, 术语“C₁₋₄ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 4 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₄ 烷基包括 C₁₋₂、C₁₋₃ 和 C₂₋₃ 烷基等; 其可以是一价 (如甲基)、二价 (如亚甲基) 或者多价 (如次甲基)。C₁₋₄ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基)、丁基 (包括 *n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基和 *t*-丁基) 等。

除非另有规定, 术语“C₁₋₃ 烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃ 烷基包括 C₁₋₂ 和 C₂₋₃ 烷基等; 其可以是一价 (如甲基)、二价 (如亚甲基) 或者多价 (如次甲基)。C₁₋₃ 烷基的实例包括但不限于甲基 (Me)、乙基 (Et)、丙基 (包括 *n*-丙基和异丙基) 等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃ 烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原子的烷基基团。所述 C₁₋₃ 烷氧基包括 C₁₋₂、C₂₋₃、C₃ 和 C₂ 烷氧基等。C₁₋₃ 烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基（包括正丙氧基和异丙氧基）等。

除非另有规定，“C₃₋₆ 环烷基”表示由 3 至 6 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 C₃₋₆ 环烷基包括 C₃₋₅、C₃₋₄ 或 C₄₋₅ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₆ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。

除非另有规定，“C₃₋₅ 环烷基”表示由 3 至 5 个碳原子组成的饱和环状碳氢基团，其为单环体系，所述 C₃₋₅ 环烷基包括 C₃₋₄ 或 C₄₋₅ 环烷基等；其可以是一价、二价或者多价。C₃₋₅ 环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、环丁基、环戊基等。

除非另有规定，C_{n-n+m} 或 C_n-C_{n+m} 包括 n 至 n+m 个碳的任何一种具体情况，例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、和 C₁₂，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 C₁₋₁₂ 包括 C₁₋₃、C₁₋₆、C₁₋₉、C₃₋₆、C₃₋₉、C₃₋₁₂、C₆₋₉、C₆₋₁₂、和 C₉₋₁₂ 等；同理，n 元至 n+m 元表示环上原子数为 n 至 n+m 个，例如 3-12 元环包括 3 元环、4 元环、5 元环、6 元环、7 元环、8 元环、9 元环、10 元环、11 元环、和 12 元环，也包括 n 至 n+m 中的任何一个范围，例如 3-12 元环包括 3-6 元环、3-9 元环、5-6 元环、5-7 元环、6-7 元环、6-8 元环、和 6-10 元环等。

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

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

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明采用下述缩略词：DMF 代表 *N,N*-二甲基甲酰胺；Cs₂CO₃ 代表碳酸铯；EtOAc 代表乙酸乙酯；EA 代表乙酸乙酯；THF 代表四氢呋喃；MeOH 代表甲醇；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；EtOH 代表乙醇；CuI 代表碘化亚铜；NCS 代表 *N*-氯代丁二酰亚胺；NBS 代表 *N*-溴代丁二酰亚胺；ICI 代表一氯化碘；Pd(dppf)Cl₂ 代表 1,1'-双(二苯基磷)二茂铁氯化钯；Pd(PPh₃)₄ 代表四三苯基膦钯；ACN 代表乙腈；FA

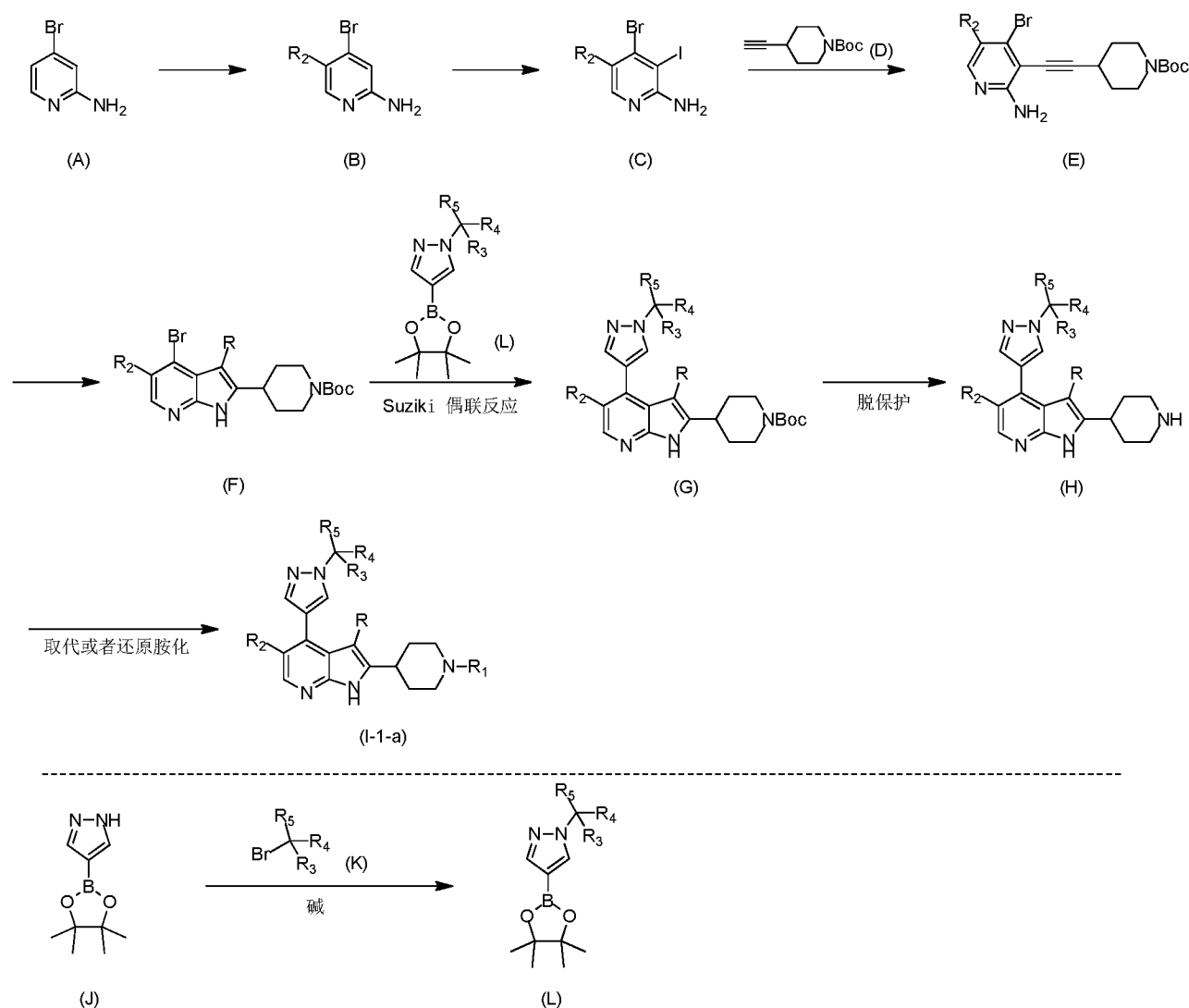
代表甲酸; $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 代表氨水; TEA 代表三乙胺; Boc_2O 代表二碳酸二叔丁酯; 代表 Boc 代表叔丁氧羰基, 是氨基的一种保护基; CDI 代表 N,N' -羰基二咪唑; LCMS 代表液质联用色谱; HPLC 代表液相色谱; TLC 代表薄层层析。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名, 市售化合物采用供应商目录名称。

5 具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述, 但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明, 其中也公开了其具体实施方式, 对本领域的技术人员而言, 在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进行将是显而易见的。本发明化合物的盐酸盐或甲酸盐, 加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 到中性, 经过高效液相色谱法分离 (中性, 碳酸氢铵体系) 得到化合物的游离碱。

反应流程 1 制备式 (I-1-a) 所示化合物,

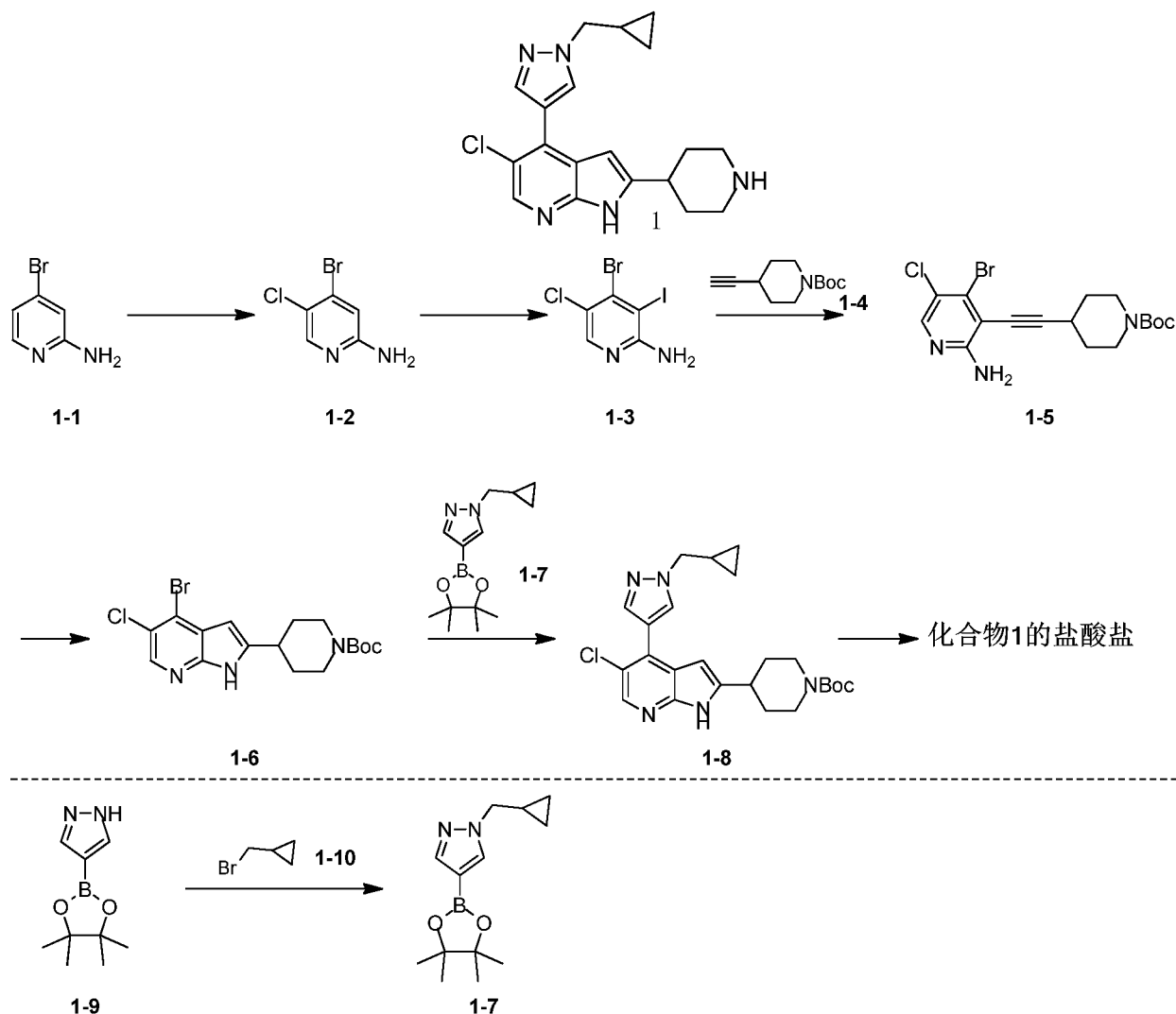


在反应流程 1 所示的反应中, R、R₁、R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如本发明所定义, 化合物 (E) 可以由化合物 (C) 与化合物 (D) 发生 Sonigashira 偶联反应制备, 该反应需要合适的催化剂 (比如四三苯基磷钯、碘化亚铜), 合适的碱 (比如三乙胺), 合适的溶剂 (比如甲苯、乙腈)。根据反应流程 1, 化合物 (F) 可以

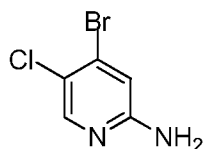
由化合物(E)关环制备,该反应更偏好于在高温下进行,需要合适的碱(比如叔丁醇钾),合适的溶剂(比如 DMF)。化合物(L)可以由化合物(J)与溴代物(K)发生取代反应制备,该反应更偏好于在高温下进行,需要合适的碱(比如碳酸铯),合适的溶剂(比如 DMF)。

化合物(F)与化合物(L)在钯催化条件(比如 Pd(dppf)Cl_2)下偶联得到化合物(G)。化合物(G)在酸性条件下(比如氯化氢/乙酸乙酯溶液)脱保护得到化合物(H),化合物(H)与相应的原料发生取代反应或者还原胺化反应得到式(I-1-a)所示化合物。

实施例 1



第一步:



在零下 20°C,向化合物 1-1 (30.0 克, 173.40 毫摩尔, 1.0 当量) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (300 毫升) 溶液中加入 *N*-氯代丁二酰亚胺 (27.79 克, 208.08 毫摩尔, 1.2 当量)。混合物在 25°C 反应 1 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 显示原料反应完全。反应液倒入氢氧化钠 (w%=10%, 500 毫升) 水溶液中, 乙酸乙酯 (300 毫升*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (300 毫升) 洗涤, 分出有机相, 无水硫酸钠干燥,

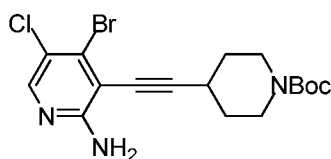
过滤，滤液旋干得到残余物。残余物用硅胶柱（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯=40:1 到 10:1）纯化得到化合物 1-2。LCMS (ESI) m/z : 208.9 (M+1)。

第二步：



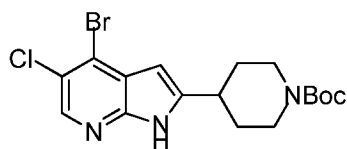
- 5 在 40°C，向化合物 1-2（10.0 克，48.20 毫摩尔，1.0 当量）的 *N,N*-二甲基甲酰胺（200 毫升）溶液中加入一氯化碘（11.74 克，72.30 毫摩尔，3.69 毫升，1.5 当量），混合物在 40°C 反应 3 小时。TLC（石油醚：乙酸乙酯=3:1）显示原料未反应完全。反应液在 40°C 继续反应 12 小时。TLC（石油醚：乙酸乙酯=3:1）显示原料反应完全。反应液倒入水（600 毫升）中，二氯甲烷（500 毫升）萃取，有机相依次用亚硫酸钠（300 毫升*2）、饱和食盐水（300 毫升）洗涤。有机相浓缩得到残余物。残余物用硅胶柱（洗脱剂：石油醚：乙酸乙酯=40:1 到 10:1）纯化得到化合物 1-3。

第三步：



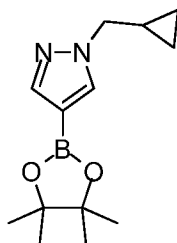
- 15 向化合物 1-3（5.0 克，15.00 毫摩尔，1.0 当量）的三乙胺（100 毫升）溶液中加入化合物 1-4（4.71 克，22.50 毫摩尔，1.50 当量）、二氯二(三苯基膦)钼（2.11 克，3.00 毫摩尔，0.20 当量）和碘化亚铜（2.86 克，15.00 毫摩尔，1.0 当量），反应液用氮气置换三次后，110°C 反应 12 小时。LCMS 显示原料未反应完全。反应液冷却至 30°C，硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯（50 毫升）洗涤。滤液减压浓缩，得到的残余物通过硅胶柱（石油醚：乙酸乙酯=20:1 到 5:1）纯化，得到化合物 1-5。LCMS (ESI) m/z : 415.5 (M+1)。

第四步：



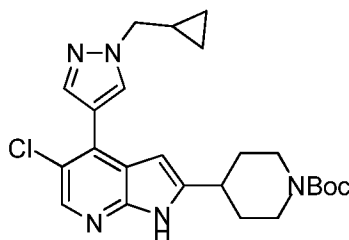
- 20 向化合物 1-5（2.0 克，4.82 毫摩尔，1.0 当量）的 *N,N*-二甲基甲酰胺（100 毫升）溶液中加入叔丁醇钾（1.62 克，14.47 毫摩尔，3.0 当量），反应液用氮气置换三次后，110°C 反应 2 小时。TLC（石油醚：乙酸乙酯 = 3:1）显示反应完全。反应液冷却至室温，过滤，滤饼用乙酸乙酯（50 毫升）洗涤。滤液减压浓缩，得到的残余物通过硅胶柱层析（石油醚：乙酸乙酯=10:1 到 3:1）纯化，得到化合物 1-6。LCMS (ESI) m/z : 415.8 (M+1)。

- 25 第五步：



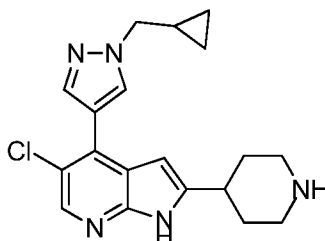
向化合物 1-9 (2.0 克, 10.31 毫摩尔, 1.0 当量) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (100 毫升) 溶液中加入溴甲基环丙烷 (1-10, 1.67 克, 12.37 毫摩尔, 1.18 毫升, 1.2 当量) 和碳酸铯 (10.07 克, 30.92 毫摩尔, 3.0 当量)。混合物在 80°C 反应 5 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 3:1) 显示原料反应完全。反应液冷却至 20°C, 倒入水 (60 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (60 毫升) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (60 毫升) 洗涤一次。分出有机相, 浓缩得到残余物。残余物用硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 到 3:1) 纯化, 得到化合物 1-7。LCMS (ESI) m/z : 249.2(M+1)。

第六步:



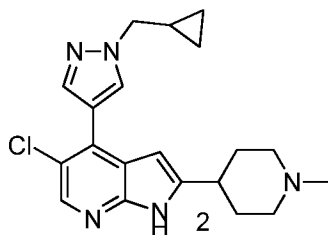
向化合物 1-6 (200 毫克, 482.25 微摩尔, 1.0 当量) 的 1,4-二氧六环 (20 毫升) 和水 (5 毫升) 溶液中加入化合物 1-7 (358.98 毫克, 1.45 毫摩尔, 3.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (7.06 毫克, 9.64 微摩尔, 0.2 当量) 和碳酸铯 (471.38 毫克, 1.45 毫摩尔, 3.0 当量)。反应液用氮气置换三次后, 100°C 反应 12 小时。LCMS 显示原料反应完全, 反应液冷却至 20°C, 减压浓缩得到残余物。残余物通过薄层析板 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 纯化得到化合物 1-8。LCMS (ESI) m/z : 456.2 (M+1)。

第七步:



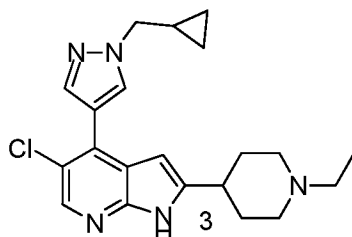
向化合物 1-8 (120 毫克, 263.17 微摩尔, 1.0 当量) 的乙酸乙酯 (5 毫升) 溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯 (4 摩尔/升, 5 毫升, 76.0 当量)。混合物在 20°C 反应 12 小时。LCMS 显示原料反应完全, 反应液浓缩得到残余物。残余物通过制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μ m, 盐酸, 流动相: 水(0.05%盐酸)-乙腈, 梯度: 乙腈 13%-33%) 纯化得到化合物 1 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.03 (s, 1H), 9.33 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 9.11 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.35 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.13-2.95 (m, 3H), 2.24 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 1H), 0.59-0.52 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 356.2 (M+1)。

实施例 2



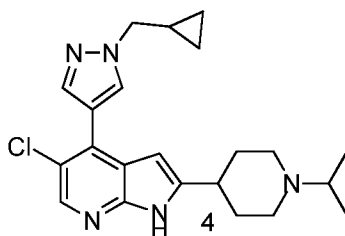
在 20°C 下，向化合物 1（70 毫克，152.46 微摩尔，1.0 当量）的甲醇（2.0 毫升）溶液中加入 37% 的甲
 醛（218 毫克，2.69 毫摩尔，0.2 毫升，17.85 当量）溶液和氰基硼氢化钠（94.55 毫克，1.50 毫摩尔，10.0
 5 当量），混合物在 20°C 下搅拌 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。将反应混合物的 pH 用 1 摩尔/升的盐酸
 溶液调至 7，减压浓缩，得到残余物用制备 HPLC（色谱柱：Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μ m；
 甲酸，流动相：[水(0.225%甲酸)-乙腈]，梯度：乙腈 22%-52%）纯化得到化合物 2 的甲酸盐。¹H NMR (400
 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.82 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.09 (d,
 J = 7.09 Hz, 2H), 3.04 (br d, J = 10.88 Hz, 2H), 2.78 (br t, J = 11.00 Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 5H), 2.05 (br d, J =
 10 11.98 Hz, 2H), 1.82 (q, J = 11.41 Hz, 2H), 1.37-1.28 (m, 1H), 0.60-0.53 (m, 2H), 0.46-0.40 (m, 2H); LCMS (ESI)
 m/z : 370.0 (M+1)。

实施例 3



向化合物 1（150 毫克，228.30 微摩尔，1.0 当量）的甲醇（5 毫升）溶液中加入乙醛（125.71 毫克，
 15 1.14 毫摩尔，160.14 微升，5.0 当量）和氰基硼氢化钠（71.73 毫克，1.14 毫摩尔，5.0 当量）。混合物在 15°C
 反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全，反应液浓缩得到残余物。向残余物中加入水（10 毫升）和乙酸乙
 酯（20 毫升），分离有机相，浓缩得到残余物。残余物通过制备 HPLC（色谱柱：Phenomenex Synergi C18
 150*25mm*10 μ m；盐酸，流动相：[水(0.05%盐酸)-乙腈]，梯度：乙腈 10%-40%）纯化，得到化合物 3 的
 盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.13-11.86 (m, 1H), 10.68 (br s, 1H), 8.44-8.34 (m, 1H), 8.20 (s, 1H),
 20 8.06-7.92 (m, 1H), 6.53-6.29 (m, 1H), 4.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.21-2.94 (m, 5H),
 2.38-2.25 (m, 2H), 2.18-1.94 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.63-0.51 (m, 2H), 0.48-0.37 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z :
 384.2 (M+1)。

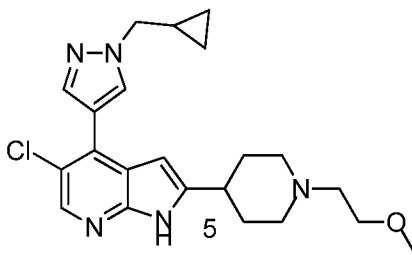
实施例 4



在 20°C 下，向化合物 1（100 毫克，152.20 微摩尔，1.0 当量）的甲醇（2 毫升）溶液中加入丙酮（2.63

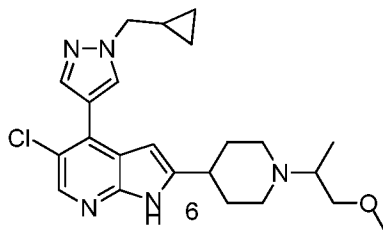
克, 45.34 毫摩尔, 3.33 毫升, 297.90 当量) 和氰基硼氢化钠 (95.64 毫克, 1.52 毫摩尔, 10.0 当量), 混合物在 20°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示原料剩余。继续加入丙酮 (2.63 克, 45.34 毫摩尔, 3.33 毫升, 297.90 当量) 和氰基硼氢化钠 (95.64 毫克, 1.52 毫摩尔, 10 当量), 混合物在 20°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应混合物减压浓缩, 溶解在水中 (10 毫升), 用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得到粗品。粗品用制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μ m; 盐酸, 流动相: 水(0.05%盐酸)-乙腈, 梯度: 乙腈 11%-41%) 纯化得到化合物 4 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.08-11.92 (m, 1H), 10.54 (br s, 1H), 8.42-8.34 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.33 (d, *J* = 1.10 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.21 Hz, 2H), 3.45 (br d, *J* = 11.13 Hz, 3H), 3.16-3.03 (m, 3H), 2.34 (br d, *J* = 11.13 Hz, 2H), 2.21-2.02 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 7H), 0.62-0.53 (m, 2H), 0.62-0.53 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 398.2 (M+1)。

实施例 5



向化合物 1 (200 毫克, 304.40 微摩尔, 1.0 当量) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 毫升) 溶液中加入 1-溴-2-甲氧基乙烷 (211.54 毫克, 1.52 毫摩尔, 142.93 微升, 5.0 当量) 和三乙胺 (154.01 毫克, 1.52 毫摩尔, 211.84 微升, 5.0 当量)。混合物在 15°C 反应 12 小时。LCMS 显示原料反应完全, 反应液浓缩得到残余物。残余物通过制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μ m; 盐酸, 流动相: 水(0.05%盐酸)-乙腈, 梯度: 乙腈 10%-40%) 纯化, 得到化合物 5 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.31-12.08 (m, 1H), 10.95 (br s, 1H), 8.48-8.35 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07-7.96 (m, 1H), 6.66-6.26 (m, 1H), 4.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.85-3.68 (m, 2H), 3.63-3.38 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 5H), 3.22-2.98 (m, 3H), 2.30 (br d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.41-1.22 (m, 1H), 0.59-0.50 (m, 2H), 0.46-0.37 (m, 2H)。LCMS (ESI) *m/z*: 414.2 (M+1)。

实施例 6

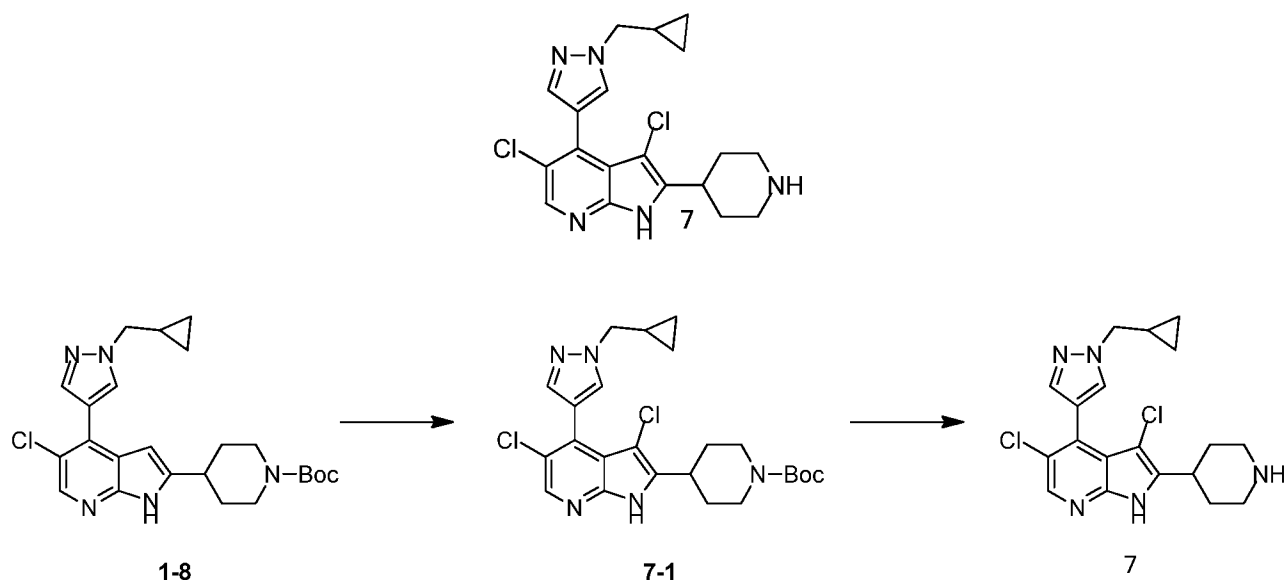


在 20°C 下, 向化合物 1 (200 毫克, 304.40 微摩尔, 1.0 当量) 的甲醇 (10 毫升) 溶液中加入甲氧基丙酮 (268.19 毫克, 3.04 毫摩尔, 282.30 微升, 10 当量) 和氰基硼氢化钠 (191.29 毫克, 3.04 毫摩尔, 10 当量), 混合物在 45°C 下搅拌 4 小时。LCMS 显示原料剩余。混合物在 45°C 下继续搅拌 16 小时。LCMS 显示原料反应完全。用 1 摩尔/升的盐酸溶液将反应液的 pH 调到 7, 减压浓缩, 得到残余物用制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μ m; 甲酸, [洗脱剂: 水(0.225%甲酸)-乙腈], 梯度: 乙腈: 25%-55%) 纯化得到化合物 6 的甲酸盐。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.79 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23

(s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.32 (d, $J = 1.22$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 7.21$ Hz, 2H), 3.51-3.44 (m, 1H), 3.33 (dd, $J = 9.66, 5.14$ Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 3H), 3.06-2.92 (m, 3H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.04 (br d, $J = 11.98$ Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.60$ Hz, 3H), 0.59-0.51 (m, 2H), 0.45-0.38 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 428.1 (M+1)。

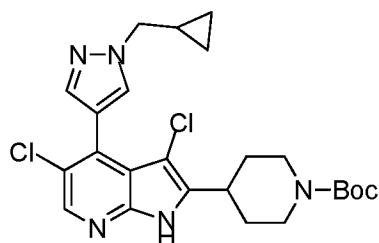
5

实施例 7



第一步:

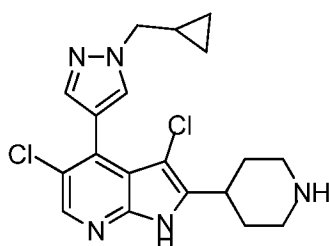
10



在 25°C 下, 向化合物 1-8 (300 毫克, 657.92 微摩尔, 1.0 当量) 的 N,N -二甲基甲酰胺 (10 毫升) 溶液中加入 N -氯代丁二酰亚胺 (92.25 毫克, 690.82 微摩尔, 282.30 微升, 1.05 当量), 混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。LCMS 显示原料剩余, 混合物在 25°C 下继续搅拌 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液倒入水 (30 毫升) 中, 过滤, 滤饼用水 (30 毫升) 洗涤, 用乙酸乙酯 (30 毫升) 溶解, 有机相用盐水 (20 毫升) 洗涤, 减压浓缩, 得到粗品。粗品用 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 板纯化, 得到化合物 7-1。LCMS (ESI) m/z : 490.1 (M+1)。

15

第二步:

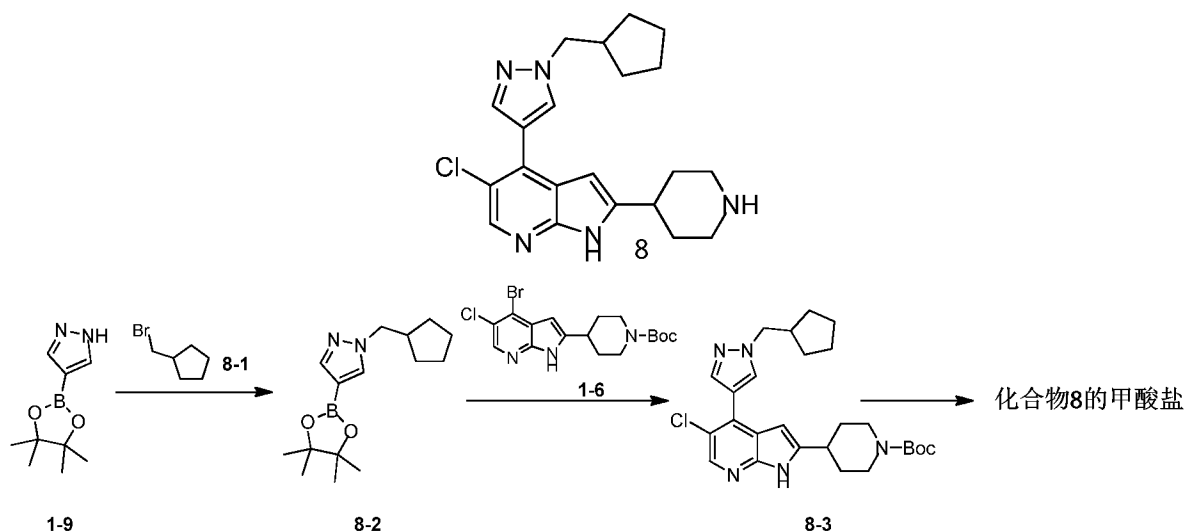


向化合物 7-1 (90 毫克, 183.51 微摩尔, 1.0 当量) 的乙酸乙酯 (5 毫升) 溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (4.0 摩尔/升, 5 毫升, 108.98 当量), 混合物在 15°C 下反应 1 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应

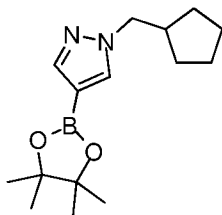
20

液减压浓缩，用水（10 毫升）溶解，水相 pH 用饱和的碳酸钠调到 9，用乙酸乙酯（20 毫升*2）萃取，有机相用盐水（20 毫升）洗涤，减压浓缩，得到的残余物用制备 HPLC（色谱柱：Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10 μ m；甲酸，洗脱剂：[水(0.225%甲酸)-乙腈]，梯度：乙腈 9%-39%）纯化得到化合物 7。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.29-3.15 (m, 2H), 3.31-3.14 (m, 1H), 3.31-3.14 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.82 (br d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.34-1.25 (m, 1H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.42-0.37 (m, 2H); LCMS (ESI) *m/z*: 390.0 (M+1)。

实施例 8

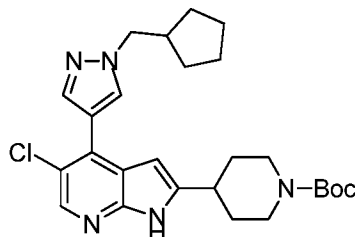


第一步：



在 25°C 下，向 1-9（200 毫克，1.03 毫摩尔，1.0 当量）和 8-1（201.68 毫克，1.24 毫摩尔，1.2 当量）的 *N,N*-二甲基甲酰胺（2 毫升）溶液中加入碳酸铯（1.01 克，3.09 毫摩尔，3 当量），混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液倒入水（10 毫升）中，用乙酸乙酯（20*2 毫升）萃取，有机相减压浓缩，得到的残余物通过硅胶柱（石油醚：乙酸乙酯 = 1：1）纯化，得到化合物 8-2。LCMS (ESI) *m/z*: 277.1 (M+1)。

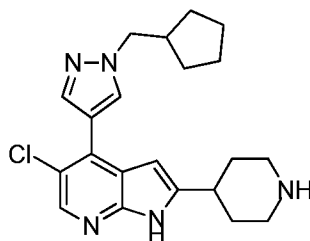
第二步：



在 25°C，氮气保护下，向 1-6（100 毫克，241.12 微摩尔，1.0 当量）和 8-2（98.89 毫克，361.69 微摩尔，1.5 当量）的二氧六环（2 毫升）和水（0.5 毫升）混合液中加入 Pd(dppf)Cl₂（17.64 毫克，24.11 微摩尔，0.1 当量）和碳酸铯（235.69 毫克，723.37 微摩尔，3 当量），混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。LCMS

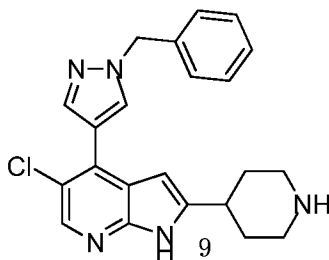
显示原料反应完全。反应液用硅藻土过滤，滤饼用乙酸乙酯（30 毫升）洗涤，滤液减压浓缩，得到的残余物用 TLC 板（石油醚：乙酸乙酯= 1：1）纯化，得到化合物 8-3。LCMS (ESI) m/z : 484.3 (M+1)。

第三步：

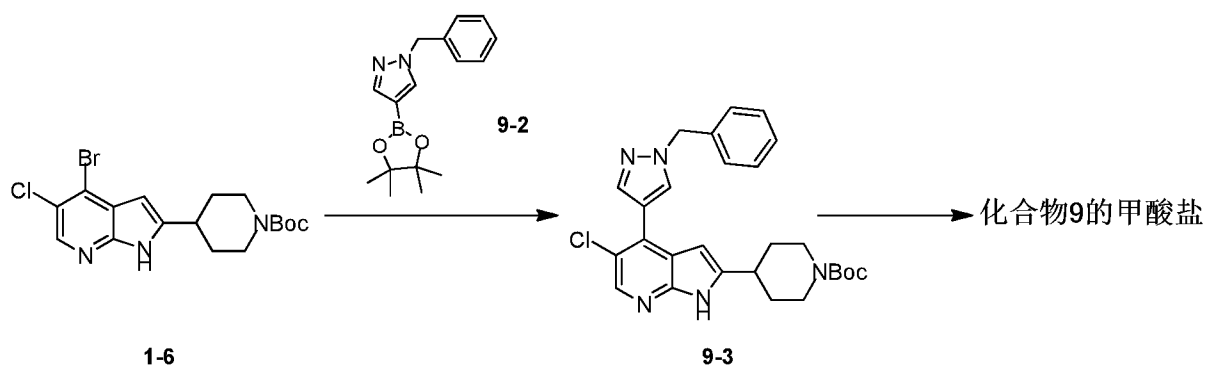
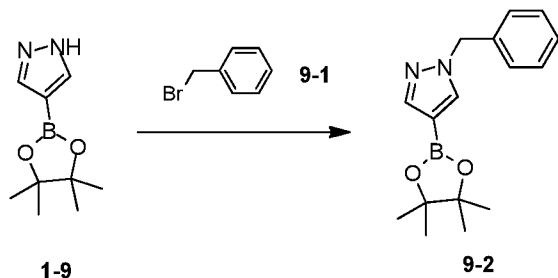


- 5 向化合物 8-3（80 毫克，165.28 微摩尔，1.0 当量）的乙酸乙酯（5 毫升）溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯（4.0 摩尔/升，5 毫升，121.02 当量），混合物在 15°C 下反应 1 小时。LCMS 显示原料剩余，混合物在 15°C 下继续反应 1 小时，LCMS 显示原料反应完全。反应液减压浓缩，用水（10 毫升）溶解，水相 pH 用饱和的碳酸氢钠调到 8，用乙酸乙酯（20 毫升*2）萃取，有机相减压浓缩，得到的残余物用制备 HPLC（色谱柱：Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m；甲酸，流动相：[水(0.225%甲酸)-乙腈]，梯度：乙腈 15%-45%）
- 10 纯化得到化合物 8 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.94 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.46-8.39 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.26 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.06-2.82 (m, 3H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.83 (q, J = 11.3 Hz, 2H), 1.69-1.47 (m, 6H), 1.37-1.22 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 384.2 (M+1)。

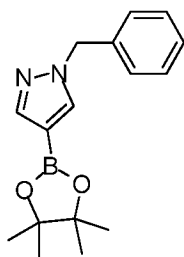
实施例 9



15

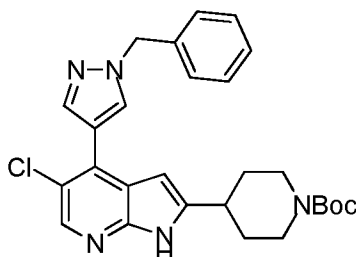


第一步:



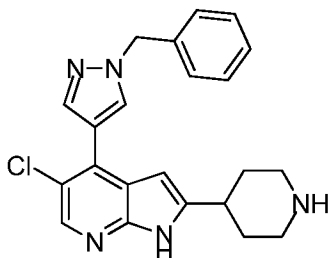
向化合物 1-9 (1.0 克, 5.15 毫摩尔, 1.0 当量) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (30 毫升) 溶液中加入化合物 9-1 (1.06 克, 6.18 毫摩尔, 734.02 微升, 1.2 当量) 和碳酸铯 (2.52 克, 7.73 毫摩尔, 1.5 当量)。混合物在 100°C 反应 12 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液冷却至 15°C 后, 倒入水 (100 毫升) 中, 混合物用乙酸乙酯 (50 毫升*2) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到残余物。残余物用硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:0 到 5:1) 得到化合物 9-2。LCMS (ESI) *m/z*: 284.9 (*M*+1)。

第二步:



向化合物 1-6 (300 毫克, 723.37 微摩尔, 1.0 当量) 的 1,4-二氧六环 (20 毫升) 和水 (10 毫升) 溶液中加入化合物 9-2 (308.33 毫克, 1.09 毫摩尔, 1.5 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (105.86 毫克, 144.67 微摩尔, 0.2 当量) 和碳酸铯 (471.38 毫克, 1.45 毫摩尔, 2.0 当量)。混合物氮气置换三次后, 100°C 反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液冷却至 15°C 后, 反应液浓缩得到残余物, 残余物通过硅胶板 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化, 得到化合物 9-3。LCMS (ESI) *m/z*: 492.2 (*M*+1)。

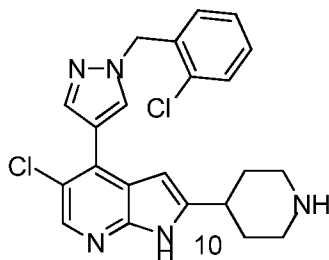
第三步:



向化合物 9-3 (170 毫克, 320.23 微摩尔, 1.0 当量) 的乙酸乙酯 (10 毫升) 溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (4 摩尔/升, 10.0 毫升, 124.91 当量)。混合物在 15°C 继续反应 2 小时, LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩得到残余物, 残余物溶于水 (20 毫升) 中, 用碳酸氢钠 (*w*%=10%) 水溶液调节 PH~8, 混合物用二氯甲烷/甲醇=10:1 (50 毫升) 萃取, 有机相减压浓缩得到残余物。残余物用制备 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*10μm; 甲酸, 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈], 梯度: 乙腈 11%-41%) 纯化, 得到化合物 9 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.91 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44-7.26 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.24 (br d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 3.05-2.80 (m, 3H),

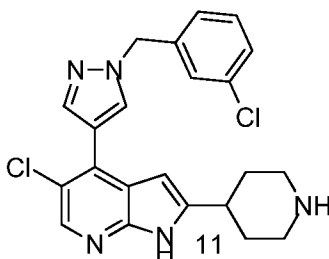
2.12 (br d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 1.91-1.72 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 392.1 (M+1)。

实施例 10



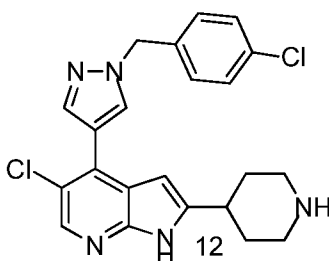
化合物 10 的甲酸盐的合成参考化合物 9 的甲酸盐。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.97 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.88 (br d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.52 (br d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.37 (br d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.14 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.33 (br s, 1H), 5.58 (br s, 2H), 3.34 (br d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 3.16-2.92 (m, 3H), 2.24 (br d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.87 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 426.1 (M+1)。

实施例 11



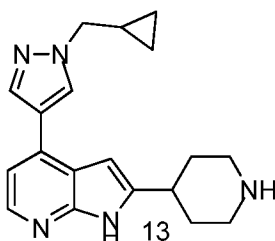
化合物 11 的甲酸盐的合成参考化合物 9 的甲酸盐。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.98 (br s, 1H), 9.19 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.93 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.40 (br s, 3H), 7.30 (br d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.34 (br s, 1H), 5.49 (br s, 2H), 3.33 (br d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 3.18-2.91 (m, 3H), 2.24 (br d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 1.88 (q, $J = 12.3$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 426.1 (M+1)。

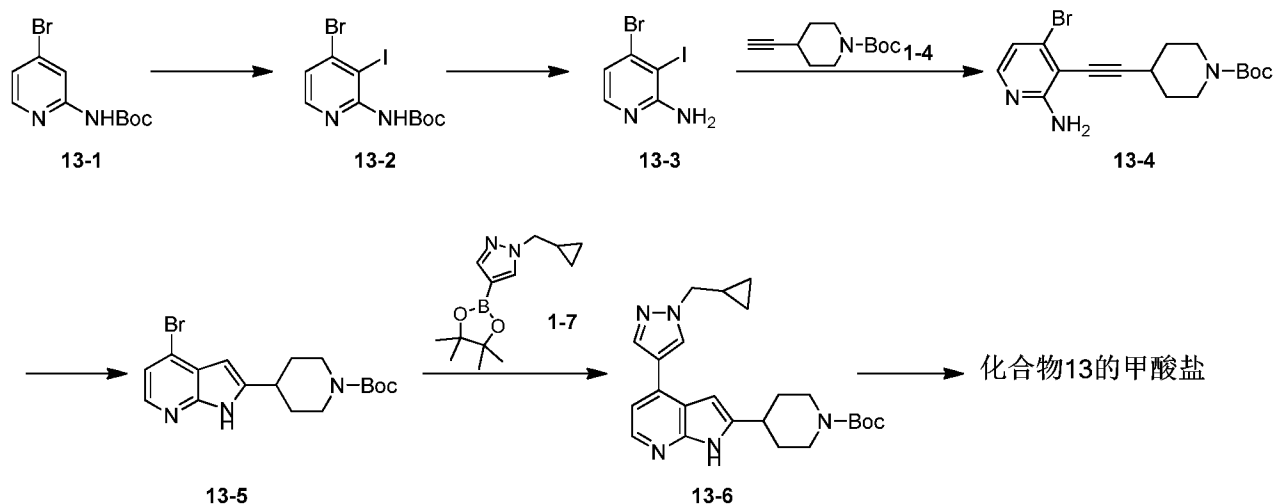
实施例 12



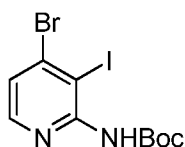
化合物 12 的合成参考化合物 9。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.57-8.48 (m, 1H), 8.45-8.35 (m, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.65-6.56 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.54 (br d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.27-3.11 (m, 3H), 2.36 (br d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.09-1.93 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 426.1 (M+1)。

实施例 13





第一步:



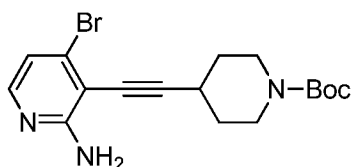
在-50℃, 氮气保护下, 向二异丙胺 (926.22 毫克, 9.15 毫摩尔, 1.29 毫升, 2.5 当量) 的四氢呋喃 (5 毫升) 溶液中加入正丁基锂 (2.5 摩尔/升, 3.66 毫升, 2.5 当量) 溶液, 混合物在 0℃下搅拌 0.5 小时。在 -78℃, 氮气保护下, 将混合液滴加到 13-1 (1 克, 3.65 毫摩尔, 1.0 当量) 的四氢呋喃 (5 毫升) 中, 混合物在-78℃搅拌 1 小时。然后将溶解在四氢呋喃 (2 毫升) 中的碘 (1.02 克, 4.03 毫摩尔, 1.1 当量) 滴加到反应混合物中, 半小时内升到 15℃。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 显示原料剩余。反应混合物倒入饱和氯化铵 (30 毫升) 溶液中, 用乙酸乙酯 (30*2 毫升) 萃取, 有机相用盐水 (30 毫升) 洗涤, 然后减压浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 纯化, 得到化合物 13-2。

第二步:



向化合物 13-2 (400 毫克, 1.00 毫摩尔, 1.0 当量) 的乙酸乙酯 (10 毫升) 溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯 (4.0 摩尔/升, 10 毫升, 39.90 当量), 混合物在 15℃下反应 0.5 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 板显示原料剩余, LCMS 显示产物生成。混合物在 15℃下继续反应 0.5 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5: 1) 显示原料反应完全。反应混合物减压浓缩, 得到粗品 13-3 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 300.8 (M+1)。

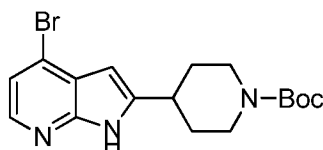
第三步:



在氮气保护下, 向 13-3 (0.37 克, 1.10 毫摩尔, 1.0 当量) 和 1-4 (230.90 毫克, 1.10 毫摩尔, 1.0 当量) 的三乙胺 (10 毫升) 溶液中加入二(三苯基膦)二氯化钯 (154.88 毫克, 220.65 微摩尔, 0.2 当量) 和

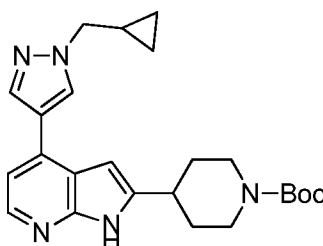
碘化亚铜 (230.90 毫克, 1.10 毫摩尔, 1.0 当量), 混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 毫升) 洗涤, 滤液减压浓缩, 得到的残余物通过硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 纯化, 得到化合物 13-4。LCMS (ESI) m/z : 382.1 (M+1)。

第四步:



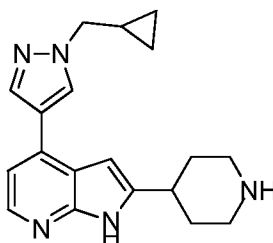
在 15°C 下, 向 13-4 (150 毫克, 394.45 微摩尔, 1.0 当量) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (5 毫升) 溶液中加入叔丁醇钾 (132.79 毫克, 1.18 毫摩尔, 3 当量), 混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 显示原料反应完全。反应液倒入水 (20 毫升) 中, 用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取, 有机相减压浓缩, 得到粗品 13-5 直接用于下一步。

第五步:



在 25°C, 氮气保护下, 向 13-5 (130 毫克, 341.85 微摩尔, 1.0 当量) 和 1-7 (254.47 毫克, 1.03 毫摩尔, 3.0 当量) 的二氧六环 (8 毫升) 和水 (2 毫升) 混合液中加入 Pd(dppf)Cl_2 (50.03 毫克, 68.37 微摩尔, 0.2 当量) 和碳酸铯 (334.05 毫克, 1.03 毫摩尔, 3 当量), 混合物在 100°C 下搅拌 12 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 显示原料反应完全。反应液用硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (30 毫升) 洗涤, 滤液减压浓缩, 得到的残余物用硅胶柱 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 纯化, 得到化合物 13-6。LCMS (ESI) m/z : 422.2 (M+1)。

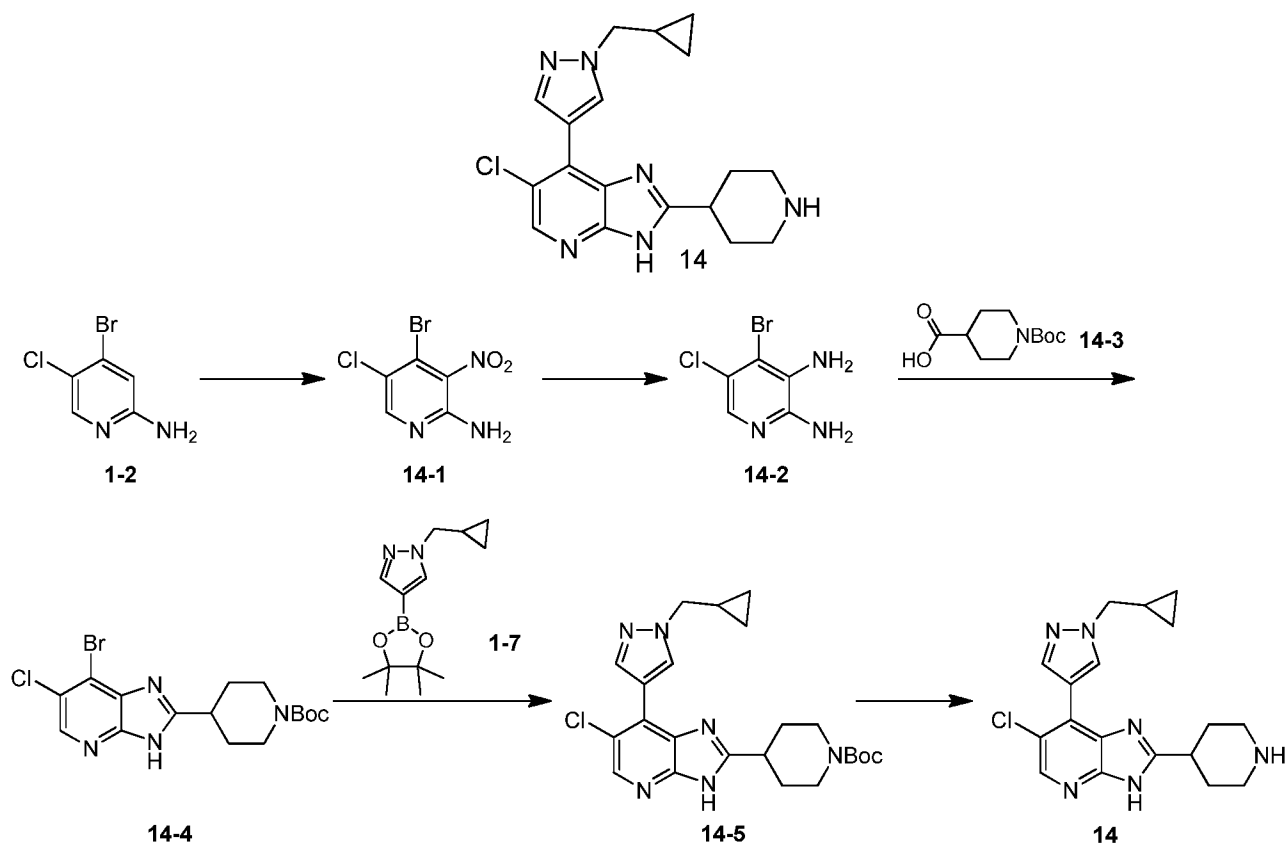
第六步:



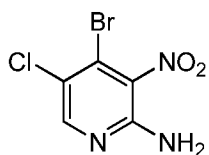
向化合物 13-6 (150 毫克, 313.36 微摩尔, 1.0 当量) 的乙酸乙酯 (5 毫升) 溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯 (4.0 摩尔/升, 5 毫升, 63.83 当量), 混合物在 15°C 下反应 15 分钟。LCMS 显示原料反应完全。反应混合物减压浓缩, 残余物用水 (15 毫升) 溶解, 水相 pH 用饱和的碳酸钠溶液调到 9, 乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取, 有机相减压浓缩, 得到的残余物用制备 HPLC (色谱柱: Shim-pack C18 150*25mm*10 μ m; 甲酸, 流动相: [水(0.225%甲酸)-乙腈], 梯度: 乙腈 0%-26%) 纯化得到化合物 13 的甲酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.64 (br s, 1H), 8.49-8.45 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.11-8.06 (m, 2H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.06 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.08-2.90 (m, 1H), 3.08-2.90 (m, 3H),

2.21 (br d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 1H), 0.60-0.52 (m, 2H), 0.45-0.35 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 322.1 (M+1)。

实施例 14

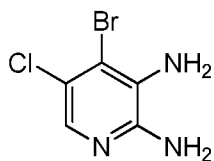


第一步:



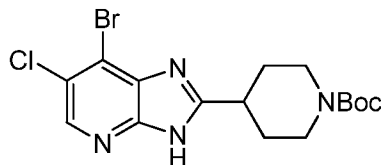
在 0°C 下, 向化合物 1-2 (5.0 克, 24.10 毫摩尔, 1.0 当量) 的浓硫酸 (60 毫升) 溶液中分批加入硝酸钾 (3.66 克, 36.15 毫摩尔, 1.5 当量)。混合物在 15°C 反应 12 小时, TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 2:1) 显示原料反应完全。反应液缓慢倒入冰水 (80 毫升) 中, 混合物过滤, 滤饼减压干燥得到化合物 14-1。

第二步:



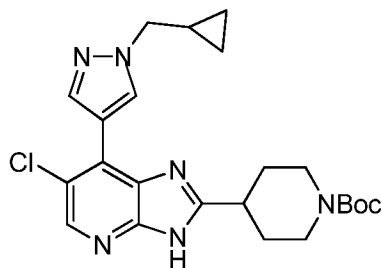
向化合物 14-1 (1.0 克, 3.96 毫摩尔, 1.0 当量) 的乙醇 (40 毫升) 和水 (20 毫升) 溶液中加入氯化铵 (1.06 克, 19.81 毫摩尔, 5.0 当量) 和铁粉 (66.63 毫克, 11.88 毫摩尔, 3.0 当量)。混合物在 80°C 反应 2 小时, LCMS 显示原料反应完全。反应液冷却至 15°C, 过滤, 滤饼用乙醇 (50 毫升) 洗涤。滤液减压浓缩得到化合物 14-2。LCMS (ESI) m/z : 224.0 (M+1)。

第三步:



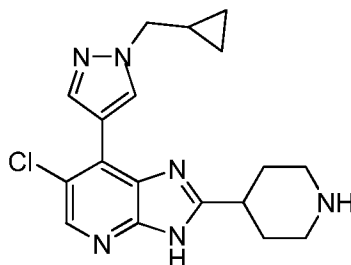
向化合物 14-2 (400 毫克, 1.80 毫摩尔, 1.0 当量) 的 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 毫升) 溶液中加入化合物 14-3 (618.34 毫克, 2.70 毫摩尔, 1.5 当量)、羰基二咪唑 (437.31 毫克, 2.70 毫摩尔, 1.5 当量) 和吡啶 (426.66 毫克, 5.39 毫摩尔, 435.37 微升, 3.0 当量)。混合物在氮气保护下, 100°C 反应 2 小时, LCMS 显示原料未反应完全。向反应液中加入碳酸钾 (585.82 毫克, 1.80 毫摩尔, 1.0 当量), 混合物在氮气保护下, 100°C 继续反应 10 小时, LCMS 显示原料反应完全。反应液倒入水 (50 毫升) 中, 乙酸乙酯 (50 毫升*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 毫升) 洗涤一次后, 分出有机相, 降压浓缩得到残余物。残余物用硅胶板分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 14-4。LCMS (ESI) *m/z*: 417.0 (*M*+1)。

第四步:



向化合物 14-4 (180 毫克, 383.37 微摩尔, 1.0 当量) 的 1,4-二氧六环 (10 毫升) 和水 (5 毫升) 溶液中加入化合物 1-7 (190.25 毫克, 766.74 微摩尔, 2.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (62.62 毫克, 76.67 微摩尔, 0.2 当量) 和碳酸铯 (374.73 毫克, 1.15 毫摩尔, 3.0 当量)。混合物用氮气置换三次后, 110°C 继续反应 2 小时。LCMS 显示原料反应完全。反应液冷却至 15°C, 减压浓缩得到残余物。残余物用乙酸乙酯 (50 毫升*2) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (100 毫升) 洗涤。分出有机相, 降压浓缩, 得到残余物。残余物硅胶板分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 得到化合物 14-5。LCMS (ESI) *m/z*: 457.2 (*M*+1)。

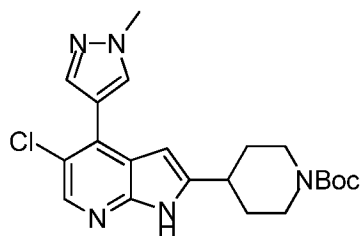
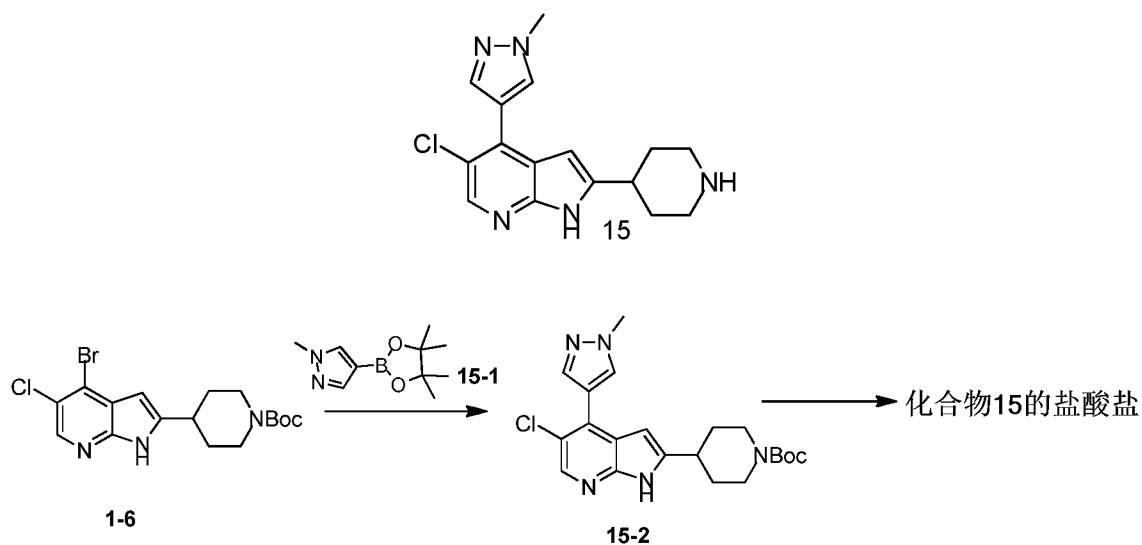
第五步:



向化合物 14-5 (100 毫克, 212.27 微摩尔, 1.0 当量) 的乙酸乙酯 (5 毫升) 溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯溶液 (4 摩尔/升, 5.0 毫升, 94.22 当量)。混合物在 15°C 继续反应 0.5 小时, LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩得到残余物, 残余物溶于水 (20 毫升) 中, 用碳酸氢钠 (w%=10%) 水溶液调节 pH~8, 混合物用乙酸乙酯 (20 毫升*2) 萃取, 合并有机相, 减压浓缩得到残余物。残余物用制备 HPLC (色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5μm; 甲酸, 流动相: 水(0.225%甲酸)-乙腈, 梯度: 乙腈 10%-40%) 纯化, 得到化合物 14。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (td, *J* = 3.7, 12.9 Hz, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 2H),

1.45-1.32 (m, 1H), 0.71-0.64 (m, 2H), 0.51-0.44 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 357.2 (M+1)。

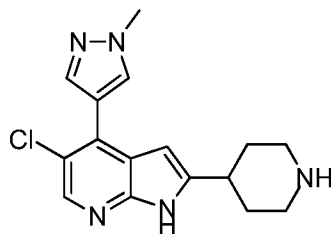
实施例 15



向化合物 1-6 (0.5 克, 1.21 毫摩尔, 1 当量) 和化合物 15-1 (376.27 毫克, 1.81 毫摩尔, 1.5 当量) 的二氧六环 (20 毫升) 和水 (5 毫升) 溶液中加入 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (196.91 毫克, 241.12 微摩尔, 0.2 当量)、碳酸铯 (1.18 克, 3.62 毫摩尔, 3 当量)。混合物在 100°C 反应 12 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 显示原料反应完全, 反应液浓缩得到残余物。残余物经柱层析 (二氧化硅, 洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 纯化得到化合物 15-2。LCMS (ESI) m/z: 416.2 (M+1)。

10

第二步:



向化合物 15-2 (0.4 克, 961.73 毫摩尔, 1 当量) 的乙酸乙酯 (10 毫升) 溶液中加入氯化氢/乙酸乙酯 (4 摩尔/升, 10 毫升, 41.59 当量)。反应液在 15°C 反应 15 分钟, LCMS 显示原料反应完全。反应液浓缩得到残余物, 残余物通过制备 HPLC [色谱柱: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15μm; 水 (0.05% 盐酸) - 乙腈: 7%-37%, 10 分钟] 纯化得到化合物 15 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.96 (s, 1H), 9.21 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.97 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.33 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.13-2.94 (m, 3H), 2.24 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.98-1.81 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z: 316.2 (M+1)。

15

20

体外活性测试

本发明涉及的化合物是 CDK9 抑制剂。以下实验结果证实本专利列举的化合物确实是 CDK9 抑制剂并且可作为潜在的抗癌药。文中用到的 IC_{50} 是指使用某种试剂产生 50% 最大抑制时对应试剂的浓度。

实验例一：体外 CDK9/CyclinT1 酶活性测试

5 实验材料：

CDK9/CyclinT1 激酶购自 Carna，ADP-Glo 检测试剂盒购自 Promega，PKDTide 底物及激酶反应缓冲液购自 Signalchem。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法：

使用试剂盒里的激酶缓冲液稀释酶，底物，三磷酸腺苷和抑制剂。

- 10 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 50 μ M 稀释至 0.65 nM，DMSO 浓度为 5%，设置双复孔实验。向微孔板中加入 1 μ L 抑制剂各浓度梯度，2 μ L CDK9/CyclinT1 酶 (4ng)，2 μ L 底物和 ATP 的混合物 (100 μ M 三磷酸腺苷，0.2 μ g/ μ L 底物)，此时化合物终浓度梯度为 10 μ M 稀释至 0.13 nM。反应体系置于 25°C 反应 120 分钟。反应结束后，每孔加入 5 μ L ADP-Glo 试剂，25°C 继续反应 40 分钟，结束反应后每孔加入 10 μ L 的激酶检测试剂，25°C 反应 30 分钟后采用多标记分析仪读数化学发光，积分时间 0.5 秒。

15 数据分析：

利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 $\log(\text{inhibitor})$ vs. response -- Variable slope 模式得出)。表 1 提供了本发明的化合物对 CDK9/CyclinT1 酶学抑制活性。

实验结论：

- 20 本发明化合物对 CDK9 激酶具有良好的活性。和参照化合物 BAY1251152 和 AZD4573 活性类似。

实验例二：体外 CDK1/CyclinB1 酶活性测试

实验材料：

CDK1/CyclinB1 激酶检测试剂盒购自 Promega。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

25 实验方法：

使用试剂盒里的激酶缓冲液稀释酶，底物，三磷酸腺苷和抑制剂。

- 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 50 μ M 稀释至 0.65 nM，DMSO 浓度为 5%，设置双复孔实验。向微孔板中加入 1 μ L 抑制剂各浓度梯度，2 μ L CDK1/CyclinB1 酶 (12.5ng)，2 μ L 底物和 ATP 的混合物 (25 μ M 三磷酸腺苷，0.2 μ g/ μ L 底物)，此时化合物终浓度梯度为 10 μ M 稀释至 0.13 nM。反应体系置于 25°C 反应 120 分钟。反应结束后，每孔加入 5 μ L ADP-Glo 试剂，25°C 继续反应 40 分钟，结束反应后每孔加入 10 μ L 的激酶检测试剂，25°C 反应 30 分钟后采用多标记分析仪读数化学发光，积分时间 0.5 秒。

数据分析：

- 利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 $\log(\text{inhibitor})$ vs. response -- Variable slope 模式得出)。表 1 提供了本发明的化合物对 CDK1/CyclinB1 酶学抑制活性。

实验结论：

本发明化合物对 CDK1 激酶的抑制活性不强，所以，本发明化合物表现出对 CDK1 的选择性好于 BAY1251152 和 AZD4573。

实验例三：体外 CDK2/CyclinE1 酶活性测试

实验材料：

- 5 CDK2/CyclinE1 激酶检测试剂盒购自 Promega。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法：

使用试剂盒里的激酶缓冲液稀释酶，底物，三磷酸腺苷和抑制剂。

- 将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 50 μM 稀释至 0.65 nM，DMSO 浓度为 5%，设置双复孔实验。向微孔板中加入 1 μL 抑制剂各浓度梯度，2 μL CDK2/CyclinE1 酶 (2ng)，2 μL 底物和 ATP 的混合物 (150 μM 三磷酸腺苷，0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 底物)，此时化合物终浓度梯度为 10 μM 稀释至 0.13 nM。反应体系置于 25°C 反应 60 分钟。反应结束后，每孔加入 5 μL ADP-Glo 试剂，25°C 继续反应 40 分钟，结束反应后每孔加入 10 μL 的激酶检测试剂，25°C 反应 30 分钟后采用多标记分析仪读数化学发光，积分时间 0.5 秒。

数据分析：

- 利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 $\log(\text{inhibitor})$ vs. response -- Variable slope 模式得出)。表 1 提供了本发明的化合物对 CDK2/CyclinE1 酶学抑制活性。

实验结论：

本发明化合物对 CDK2 激酶的抑制活性不强，所以，本发明化合物表现出对 CDK2 的选择性好于 BAY1251152 和 AZD4573。

20 实验例四：体外细胞活性测试

实验材料：

IMDM 培养基，胎牛血清，盘尼西林/链霉素抗生素购自 Promega (Madison, WI)。MV-4-11 细胞系购自中国科学院细胞库。Nivo 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法：

- 25 将 MV-4-11 细胞种于白色 96 孔板中，80 μL 细胞悬液每孔，其中包含 6000 个 MV-4-11 细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 2 mM 稀释至 26 nM，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 μL 培养基，再按照对应位置，转移 2 μL 每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移 20 μL 每孔到细胞板中。化合物终浓度为 10 μM 至 0.13 nM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 3 天。

- 30 向细胞板中加入每孔 25 μL 的 Promega CellTiter-Glo 试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用 PerkinElmer Nivo 多标记分析仪读数。

数据分析：

- 利用方程式 $(\text{Sample}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 将原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值即可通过四参数进行曲线拟合得出 (GraphPad Prism 中 " $\log(\text{inhibitor})$ vs. response -- Variable slope" 模式得出)。表 1 提供了本发明的化合物对 MV-4-11 细胞增殖的抑制活性。

实验结论：

本发明化合物对 MV4-11 具有良好的细胞抗增殖活性。

表 1

受试化合物	CDK9 IC ₅₀ (nM)	CDK1 IC ₅₀ (nM)	CDK2 IC ₅₀ (nM)	MV4-11 细胞 IC ₅₀ (nM)
BAY1251152	5.1	299.9	193.0	28.2
AZD4573	3.0	2.0	1.0	14.5
化合物 1 (盐酸盐)	7.7	88.7	112.3	14.7
化合物 2 (甲酸盐)	7.1	254.8	79.4	35.7
化合物 3 (盐酸盐)	14.1	415.7	104.9	7.4
化合物 4 (盐酸盐)	10.3	756.1	333.9	94.8
化合物 5 (盐酸盐)	10.6	1548	235.5	63.8
化合物 6 (甲酸盐)	9.6	1029.0	393.6	52.0
化合物 7	5.2	366.1	112.5	86.6
化合物 8 (甲酸盐)	7.1	177.7	75.0	54.6
化合物 9 (甲酸盐)	6.3	132.7	105.2	67.3
化合物 10 (甲酸盐)	6.9	87.9	549.3	79.1
化合物 11 (甲酸盐)	6.4	120.2	214.2	64.8
化合物 12	7.7	260.2	549.4	286.0
化合物 13 (甲酸盐)	18.0	879.1	932.7	251.8
化合物 14	38.4	-	1363.0	464.2
化合物 15 (盐酸盐)	4.3	823.7	684.9	34.5

5

实验例五：体内药效研究（一）

在皮下植入 MV4-11 急性髓系白血病患者来源的基于人源肿瘤细胞系的异种移植 (CDX) BALB/c 裸小鼠上进行体内药效实验。

实验操作：

BALB/c 裸鼠，雌性，6-8 周，体重约 18-22 克，将小鼠保持在一个特殊的无病原体的环境中，且在单个通风笼中 (3 只小鼠每笼)。所有的笼子，铺垫和水在使用前进行消毒。所有的动物都可以自由获取标准认证的实验室饮食。共有 30 只购于上海灵畅生物科技有限公司 (Shanghai Lingchang biological science and technology Co., LTD.) 的小鼠用于研究。每只小鼠在右肋腹皮下植入肿瘤细胞 (10×10^6 在 0.2 毫升磷酸盐缓冲液中)，用于肿瘤的生长。当平均肿瘤体积达到约 110 立方毫米时开始给药。将试验化合物每周注射给药，给药剂量为 15 毫克/公斤。肿瘤体积每周 2 次用二维卡尺测量，体积以立方毫米计量，通过以下公式计算： $V = 0.5 a \times b^2$ ，其中 a 和 b 分别是肿瘤的长径和短径。抗肿瘤药效是通过用化合物处理过的动物的平均肿瘤增加体积除以未处理过动物的平均肿瘤增加体积来确定。

15

实验结论：

在 MV4-11 急性髓系白血病 CDX 体内药效模型中，本发明化合物展现良好的药效和安全性。

表 2

化合物	给药剂量 (mg/kg)	动物耐受情况	肿瘤体积 (mm ³)			
			0 天	7 天	17 天	28 天
空白对照	0	良好	110	233	480	1277
AZD4573	15	良好	110	173	262	975

BAY1251152	15	5/6 小鼠死亡	110	107	83	426
化合物 1 (盐酸盐)	15	良好	110	109	42	107

实验例六：体内药效研究（二）

在皮下植入 MV4-11 急性髓系白血病患者来源的基于人源肿瘤细胞系的异种移植 (CDX) BALB/c 裸小鼠上进行体内药效实验。

5 实验操作：

BALB/c 裸鼠，雌性，6-8 周，体重约 18-22 克，将小鼠保持在一个特殊的无病原体的环境中，且在单个通风笼中（3 只小鼠每笼）。所有的笼子，铺垫和水在使用前进行消毒。所有的动物都可以自由获取标准认证的商业实验室饮食。共有 36 只购于上海灵畅生物科技有限公司 (Shanghai Lingchang biological science and technology Co., LTD.) 的小鼠用于研究。每只小鼠在右肋腹皮下植入肿瘤细胞 (10×10^6 在 0.2 毫升磷酸盐缓冲液中)，用于肿瘤的生长。当平均肿瘤体积达到约 121 立方毫米时开始给药。将试验化合物每周注射给药，给药剂量为 10 毫克/公斤。肿瘤体积每周 2 次用二维卡尺测量，体积以立方毫米计量，通过以下公式计算： $V = 0.5 a \times b^2$ ，其中 a 和 b 分别是肿瘤的长径和短径。抗肿瘤药效是通过用化合物处理过的动物的平均肿瘤增加体积除以未处理过动物的平均肿瘤增加体积来确定。

实验结论：

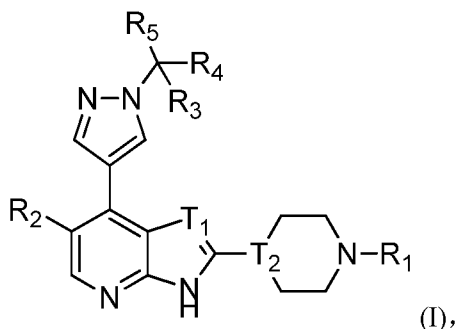
15 在 MV4-11 急性髓系白血病 CDX 体内药效模型中，本发明化合物展现良好的药效和安全性。

表 3

化合物	给药剂量 (mg/kg)	动物耐受情况	肿瘤体积 (mm ³)			
			0 天	7 天	18 天	28 天
空白对照	0	良好	121	198	678	1643
化合物 1 (盐酸盐)	10	良好	121	121	151	419
化合物 15 (盐酸盐)	10	良好	121	87	74	332

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 所示化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，



其中， T_1 为 N 或 CR；

5 R 为 H 或 Cl；

T_2 为 N 或 CH；

R_1 为 H 或 C_{1-6} 烷基，其中所述 C_{1-6} 烷基任选被 1、2 或 3 个独立选自 F、Cl、-OH、-NH₂ 和 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；

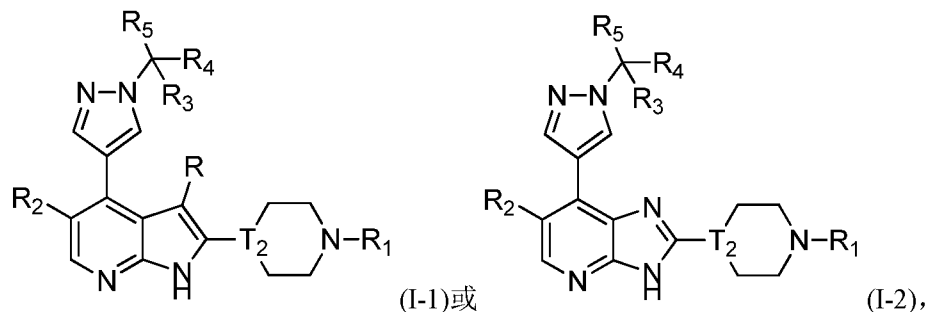
R_2 为 H、F 或 Cl；

10 R_3 和 R_4 各自独立地为 H、F、Cl 或 C_{1-3} 烷基；

R_5 为 H、 C_{3-6} 环烷基或苯基，其中所述 C_{3-6} 环烷基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R_a 所取代；

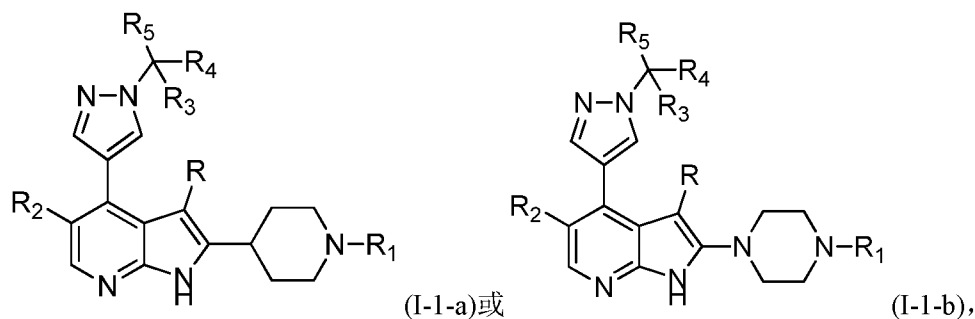
各 R_a 独立地为 H、F、Cl、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，其化合物具有式 (I-1) 或 (I-2) 所示结构：



其中，R、 T_2 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求 1 所定义。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体，其化合物具有式 (I-1-a) 或 (I-1-b) 所示结构：

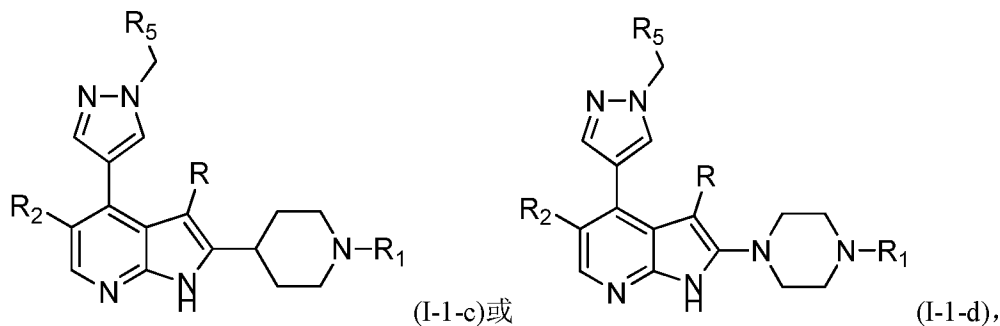


其中，R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如权利要求 2 所定义。

4.根据权利要求 1~3 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体,其中 R_3 和 R_4 各自独立

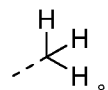
地为 H、F 或 .

5.根据权利要求 2 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体,其化合物具有式 (I-1-c) 或 (I-1-d) 所示结构:



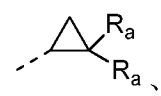
其中, R 、 R_1 、 R_2 和 R_5 如权利要求 2 所定义。

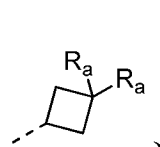
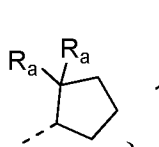
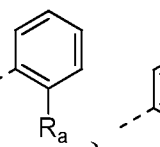
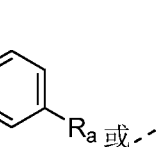
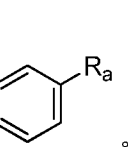
6.根据权利要求 1 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体,其中各 R_a 独立地为 H、F、Cl 或

.

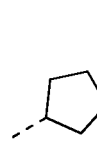
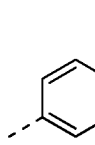
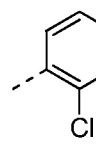
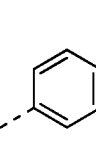
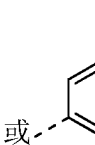
7.根据权利要求 1~3、5 或 6 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体,其中 R_5 为 H、、

10 、 或 , 其中所述 、、 和  任选被 1、2 或 3 个 R_a 所取代。

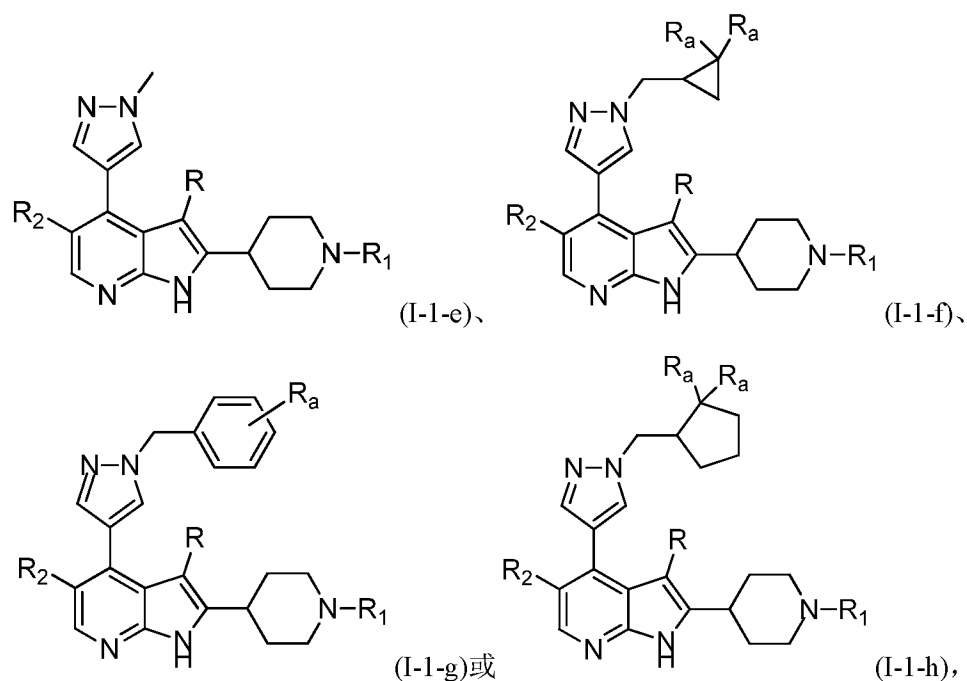
8.根据权利要求 7 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体,其中 R_5 为 H、、

、、、 或 .

9.根据权利要求 8 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体,其中 R_5 为 H、、、

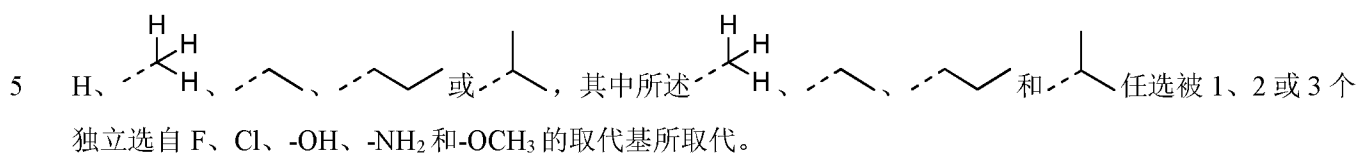
15 、、、 或 .

10.根据权利要求 7 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体,其化合物具有式 (I-1-e)、(I-1-f)、(I-1-g) 或 (I-1-h) 所示结构:

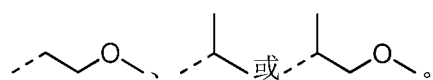


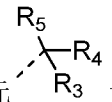
其中, R、R₁、R₂和 R_a如权利要求 7 所定义。

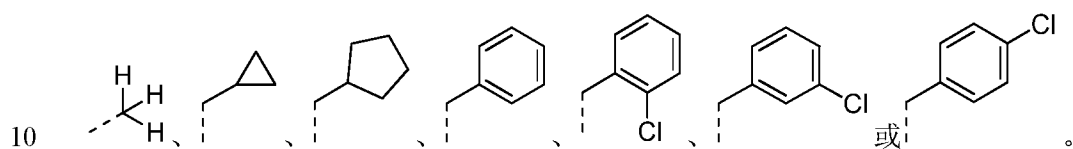
11. 根据权利要求 1~3、5 或 8~10 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体, 其中 R₁ 为



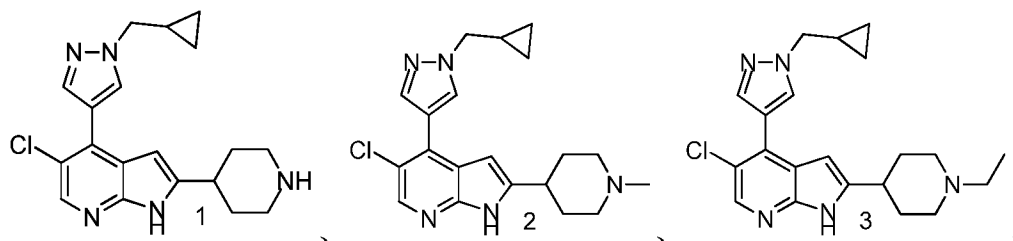
12. 根据权利要求 11 所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体, 其中 R₁ 为 H、、、

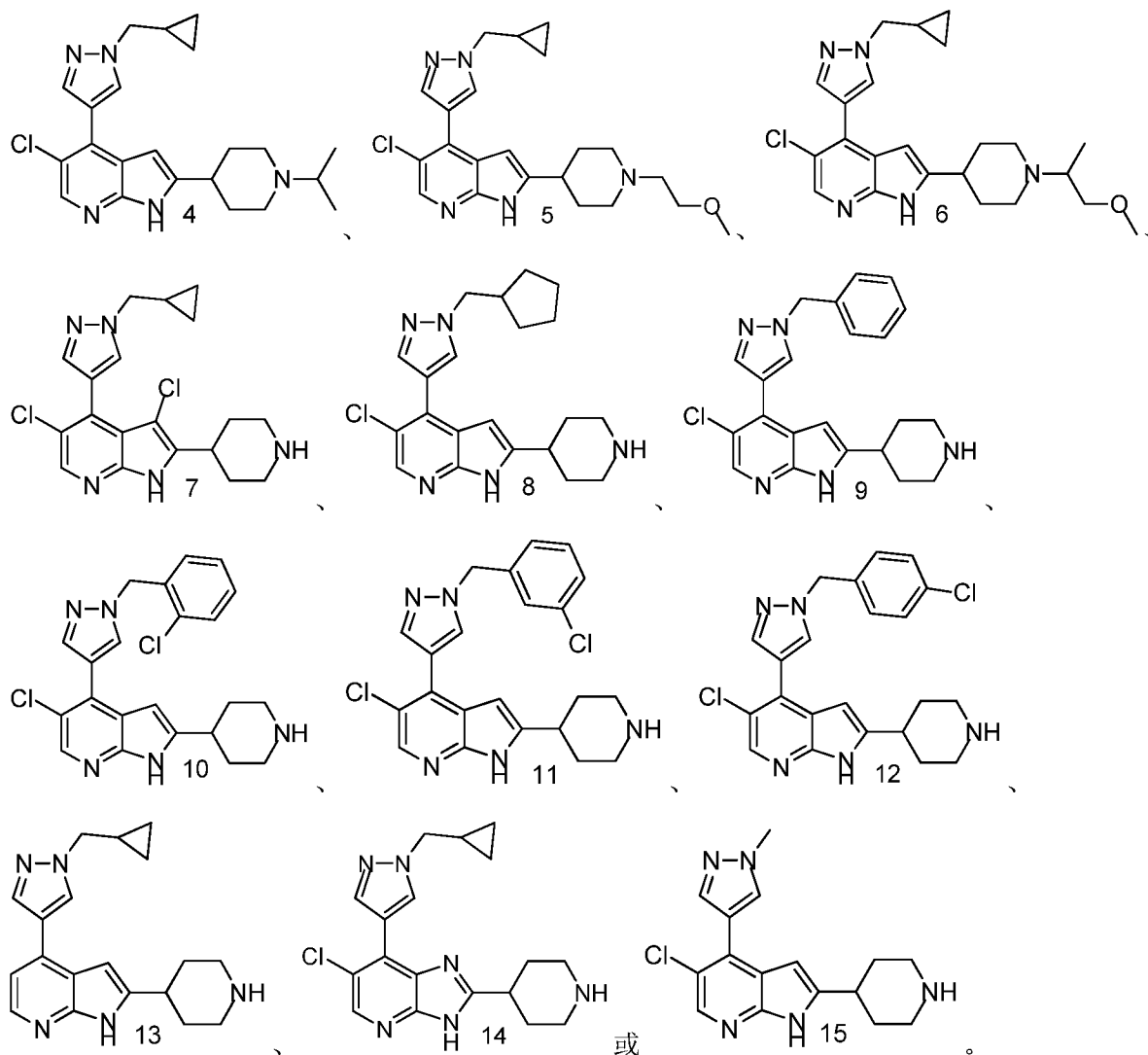


13. 根据权利要求 1~3 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体, 其中结构单元为



14. 下式化合物、其药学上可接受的盐或其异构体:





5 15. 一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1~14 任一项所述的化合物、其异构体或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

16. 根据权利要求 1~14 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体或根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备 CDK9 抑制剂药物中的应用。

10 17. 根据权利要求 1~14 任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或其异构体或根据权利要求 15 所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/098002

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(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, 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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CATXT, CNKI, 读秀, PubMed, STN: 南京明德, 药明康德, MEDSHINE DISCOVERY, 刘迎春, 徐招兵, 胡利红, 丁照中, 江文, 黎健, 陈曙辉, structure search, 拜耳, 阿斯利康, 氮杂呋啉, 吡唑, 细胞周期依赖性激酶, 肿瘤, 癌, 瘤, 白血病, 增生, 过度增殖, azaindole, pyrazole, CDK, CDK9, cyclin-dependent kinase, inhibit+, BAY1251152, AZD4573, cancer, tumour, hyperproliferative

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019058132 A1 (THE UNIVERSITY OF NOTTINGHAM) 28 March 2019 (2019-03-28) claims 1-2, 5, 15	1-17
A	CN 101389324 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 18 March 2009 (2009-03-18) claims 1-20, description page 23, paragraphs 2-4, page 25 paragraph 2, embodiment 130	1-17
A	WO 2018192273 A1 (SHANGHAI JIONGSHUO PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 25 October 2018 (2018-10-25) entire document	1-17
A	WO 2017103670 A1 (ZENITH EPIGENETICS LID.) 22 June 2017 (2017-06-22) entire document	1-17
A	WO 2016040858 A1 (G1 THERAPEUTICS, INC.) 17 March 2016 (2016-03-17) entire document	1-17
A	Lan, Ping, et al. "3D-QSAR and molecular docking studies of azaindole derivatives as Aurora B kinase inhibitors" 《Journal of Molecular Modeling》, Vol. 17, 11 August 2010 (2010-08-11), pp. 1191-1205	1-17



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 August 2020

Date of mailing of the international search report

30 September 2020

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/098002

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019058132	A1	28 March 2019	GB	201715342	D0	08 November 2017
CN	101389324	A	18 March 2009	JP	5140600	B2	06 February 2013
				IL	192351	D0	29 December 2008
				BR	PI0620341	A2	08 November 2011
				AU	2006330587	B2	13 December 2012
				US	2008004308	A1	03 January 2008
				EP	1962830	A4	06 January 2010
				US	2008306120	A1	11 December 2008
				ES	2408318	T3	20 June 2013
				JP	2009521492	A	04 June 2009
				AR	058614	A1	13 February 2008
				US	7495102	B2	24 February 2009
				EA	200870117	A1	30 December 2008
				DK	1962830	T3	24 June 2013
				CA	2634787	A1	05 July 2007
				NO	20083267	L	04 September 2008
				EP	1962830	B1	27 March 2013
				US	7282588	B2	16 October 2007
				NO	20083267	A	04 September 2008
				KR	20080083680	A	18 September 2008
				CA	2634787	C	21 October 2014
				PT	1962830	E	29 May 2013
				US	7605266	B2	20 October 2009
				PL	1962830	T3	30 August 2013
				SI	1962830	T1	31 July 2013
				AU	2006330587	A1	05 July 2007
				US	2007149561	A1	28 June 2007
				WO	2007076348	A3	01 November 2007
				SI	EP1962830	T1	31 July 2013
				US	7419988	B2	02 September 2008
				TW	200800990	A	01 January 2008
				WO	2007076348	A2	05 July 2007
				US	2008081808	A1	03 April 2008
				MX	2008008320	A	03 September 2008
				CR	10125	A	23 September 2008
				EP	1962830	A2	03 September 2008
				MA	30069	B1	01 December 2008
WO	2018192273	A1	25 October 2018	EP	3613737	A1	26 February 2020
				KR	20200039616	A	16 April 2020
				BR	112019021794	A2	05 May 2020
				US	2020078343	A1	12 March 2020
				CN	108727363	A	02 November 2018
				AU	2018253655	A1	17 October 2019
				JP	2020517595	A	18 June 2020
				CA	3059622	A1	25 October 2018
WO	2017103670	A1	22 June 2017	CA	3007168	A1	22 June 2017
				CN	108602821	A	28 September 2018
				US	2019263799	A1	29 August 2019
				WO	2017103670	A8	18 January 2018
WO	2016040858	A1	17 March 2016	EP	3191098	A4	25 April 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/098002

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 10231969 B2	19 March 2019
		US 2019151311 A1	23 May 2019
		US 2017182043 A1	29 June 2017
		EP 3191098 A1	19 July 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/098002

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

DWPI, SIPOABS, CNABS, CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, CATXT, CNKI, 读秀, PubMed, STN: 南京明德, 药明康德, MEDSHINE DISCOVERY, 刘迎春, 徐招兵, 胡利红, 丁照中, 江文, 黎健, 陈曙辉, 结构检索, 拜耳, 阿斯利康, 氮杂呋啶, 吡唑, 细胞周期依赖性激酶, 肿瘤, 癌, 瘤, 白血病, 增生, 过度增殖, azaindole, pyrazole, CDK, CDK9, cyclin-dependent kinase, inhibit+, BAY1251152, AZD4573, cancer, tumour, hyperproliferative

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2019058132 A1 (THE UNIVERSITY OF NOTTINGHAM) 2019年 3月 28日 (2019 - 03 - 28) 权利要求1-2, 5, 15	1-17
A	CN 101389324 A (史密丝克莱恩比彻姆公司) 2009年 3月 18日 (2009 - 03 - 18) 权利要求1-20, 说明书第23页第2-4段, 25页第2段, 实施例130	1-17
A	WO 2018192273 A1 (SHANGHAI JIONGSHUO PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY CO., LTD.) 2018年 10月 25日 (2018 - 10 - 25) 全文	1-17
A	WO 2017103670 A1 (ZENITH EPIGENETICS LTD.) 2017年 6月 22日 (2017 - 06 - 22) 全文	1-17
A	WO 2016040858 A1 (G1 THERAPEUTICS, INC.) 2016年 3月 17日 (2016 - 03 - 17) 全文	1-17

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2020年 8月 18日

国际检索报告邮寄日期

2020年 9月 30日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

刘艳芳

电话号码 010-53961913

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	Lan Ping, 等. "3D-QSAR and molecular docking studies of azaindole derivatives as Aurora B kinase inhibitors" 《Journal of Molecular Modeling》, 第17卷, 2010年 8月 11日 (2010 - 08 - 11), 第1191 - 1205页	1-17

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/098002

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	2019058132	A1	2019年 3月 28日	GB	201715342	D0	2017年 11月 8日
CN	101389324	A	2009年 3月 18日	JP	5140600	B2	2013年 2月 6日
				IL	192351	D0	2008年 12月 29日
				BR	PI0620341	A2	2011年 11月 8日
				AU	2006330587	B2	2012年 12月 13日
				US	2008004308	A1	2008年 1月 3日
				EP	1962830	A4	2010年 1月 6日
				US	2008306120	A1	2008年 12月 11日
				ES	2408318	T3	2013年 6月 20日
				JP	2009521492	A	2009年 6月 4日
				AR	058614	A1	2008年 2月 13日
				US	7495102	B2	2009年 2月 24日
				EA	200870117	A1	2008年 12月 30日
				DK	1962830	T3	2013年 6月 24日
				CA	2634787	A1	2007年 7月 5日
				NO	20083267	L	2008年 9月 4日
				EP	1962830	B1	2013年 3月 27日
				US	7282588	B2	2007年 10月 16日
				NO	20083267	A	2008年 9月 4日
				KR	20080083680	A	2008年 9月 18日
				CA	2634787	C	2014年 10月 21日
				PT	1962830	E	2013年 5月 29日
				US	7605266	B2	2009年 10月 20日
				PL	1962830	T3	2013年 8月 30日
				SI	1962830	T1	2013年 7月 31日
				AU	2006330587	A1	2007年 7月 5日
				US	2007149561	A1	2007年 6月 28日
				WO	2007076348	A3	2007年 11月 1日
				SI	EP1962830	T1	2013年 7月 31日
				US	7419988	B2	2008年 9月 2日
				TW	200800990	A	2008年 1月 1日
				WO	2007076348	A2	2007年 7月 5日
				US	2008081808	A1	2008年 4月 3日
				MX	2008008320	A	2008年 9月 3日
				CR	10125	A	2008年 9月 23日
				EP	1962830	A2	2008年 9月 3日
				MA	30069	B1	2008年 12月 1日
WO	2018192273	A1	2018年 10月 25日	EP	3613737	A1	2020年 2月 26日
				KR	20200039616	A	2020年 4月 16日
				BR	112019021794	A2	2020年 5月 5日
				US	2020078343	A1	2020年 3月 12日
				CN	108727363	A	2018年 11月 2日
				AU	2018253655	A1	2019年 10月 17日
				JP	2020517595	A	2020年 6月 18日
				CA	3059622	A1	2018年 10月 25日
WO	2017103670	A1	2017年 6月 22日	CA	3007168	A1	2017年 6月 22日
				CN	108602821	A	2018年 9月 28日
				US	2019263799	A1	2019年 8月 29日
				WO	2017103670	A8	2018年 1月 18日

国际申请号
PCT/CN2020/098002

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)
W0	2016040858	A1	2016年 3月 17日	EP	3191098 A4	2018年 4月 25日
				US	10231969 B2	2019年 3月 19日
				US	2019151311 A1	2019年 5月 23日
				US	2017182043 A1	2017年 6月 29日
				EP	3191098 A1	2017年 7月 19日