

(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 7 月 23 日 (23.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/147842 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 31/5386 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/072792

(22) 国际申请日: 2020 年 1 月 17 日 (17.01.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910049704.0 2019 年 1 月 18 日 (18.01.2019) 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: 魏霞蔚 (WEI, XiaWei); 中国四川省成都市人民南路三段 17 号四川大学华西校区生物治疗国家重点实验室, Sichuan 610041 (CN)。陈新海 (CHEN, Kelvin X); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。陈兆国 (CHEN, Zhaoguo); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。张丽 (ZHANG, Li); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。于衍新 (YU, Yanxin); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。周凯 (ZHOU, Kai); 中国上海市浦东新区富特中路 288 号, Shanghai 200131 (CN)。胡伯羽 (HU, Boyu); 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:

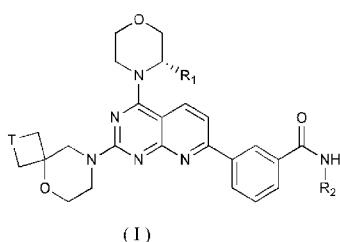
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则 4.17(ii))
- 发明人资格 (细则 4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。

(54) Title: USE OF PYRIDOPYRIMIDINE COMPOUNDS IN PREPARATION OF DRUG FOR TREATING NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

(54) 发明名称: 吡啶并嘧啶类化合物在制备治疗鼻咽癌药物中的应用



(57) Abstract: Disclosed is a use of pyridopyrimidine compounds in the preparation of a drug for treating nasopharyngeal carcinoma. In particular, disclosed is the use of a compound as shown in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of a drug for treating nasopharyngeal carcinoma.

(57) 摘要: 本发明公开了一类吡啶并嘧啶类化合物在制备治疗鼻咽癌药物中的应用。具体公开了式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用。

WO 2020/147842 A1

吡啶并嘧啶类化合物在制备治疗鼻咽癌药物中的应用

本申请主张如下优先权：

CN201910049704.0，申请日 2019 年 1 月 18 日。

技术领域

- 5 本发明涉及一类吡啶并嘧啶类化合物在制备治疗鼻咽癌药物中的应用。具体涉及式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用。

技术背景

- 10 肿瘤，特别是恶性肿瘤是目前危害人类健康的最严重一大类疾病之一，随着科技的进步和人们对肿瘤治疗研究的越来越深入，在肿瘤的发生，发展机制上和肿瘤的治疗方面取得了飞速的进展。很多新的机制和生物标着物被发现。本发明涉及到一条对肿瘤的增殖、浸润转移和抗凋亡起关键作用的信号通路，即磷脂酰肌醇 3 激酶（PI3K）-AKT-哺乳动物雷帕霉素蛋白酶 mTOR 信号通路。

- PI3K 的活化很大程度上参与到靠近其质膜内侧的底物。多种生长因子和信号传导复合物，包括成纤维细胞生长因子(FGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、人生长因子(HGF)、血管位蛋白 I(Ang1)和胰岛素都能启动 PI3K 的激活过程。这些因子激活受体酪氨酸激酶(RTK)，从而引起自磷酸化。PI3K 激活的结果是在质膜上产生第二信使 PIP3，PIP3 与细胞内含有 PH 结构域的信号蛋白 AKT 和 PDK1(phosphoinositide dependent kinase-1)结合，促使 PDK1 磷酸化 AKT 蛋白的 Ser308 导致 AKT 活化。其它 PDK1 的底物还包括 PKC(蛋白激酶 C)、S6K(p70S6)和 SGK(serum/glucocorticoid regulated kinases)。AKT，亦称为蛋白激酶 B(PKB)，是 PI3K 下游主要的效应物。活化的 AKT 通过磷酸化多种酶、激酶和转录因子等下游因子，进而调节细胞的功能。AKT 通过下游多种途径对靶蛋白进行磷酸化而发挥抗凋亡作用。PTEN (phosphatase and tensin homology deleted on chromosome 10)，是一种抑癌基因，在广泛的人类肿瘤中发生基因突变或缺失。PTEN 是一个 PIP3-磷酸酶，与 PI3K 的功能相反，它可以通过去磷酸化将 PIP3 转变为 PIP2。PTEN 可减少 AKT 的活化而阻止所有由 AKT 调控的下游信号传导事件。mTOR 作为 AKT 下游底物，进化上相对保守，可整合营养、能量及生长因子的多种信号，参与基因的转录、蛋白质翻译、核糖体合成和细胞凋亡等生物过程，在细胞生长中发挥极为重要的作用。其有两种高度同源
- 25 的复合物，Tor 与 KOG01 结合形成 mTORC1，mTOR 与 AVO1/AVO2/AVO3/和 LST8 形成对雷帕霉素不敏感的 mTORC2.mTOR 通过磷酸化下游靶蛋白 S40S 核糖体 S6 蛋白激酶，比如 S6K1 和 4EBP1 来调节下游蛋白翻译。mTOR 与 eIF3 结合，磷酸化 S6K1,使 S6K1 从 eIF3 上释放而被活化，进一步磷酸化细胞底物，如 p70S6 促进蛋白质翻译及表达。4EBP1 与真核转录启动因子 4E 结合并抑制其活性，当 mtor 磷酸化 4E-BP1 后，使其活化与 eif-4e 分离，实现真核细胞转录。mTORC2 能磷酸化 AKT，从而
- 30 上调其激酶活性。

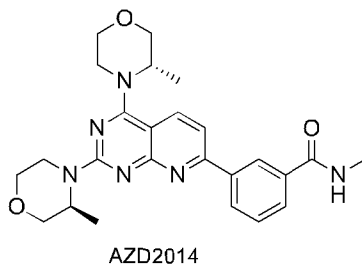
由上可见，PI3K/AKT/mTOR 信号通路上游出现任何的突变或过度表达，都会导致下游一系列级联反应，最终导致肿瘤的发生，发展和转移。而 mTOR 处于信号通路的枢纽，对 mTORC1 和 mTORC2 的抑制能很好的阻断信号的传递，从而达到控制肿瘤的发展。

- 35 研究发现，此信号通路在多种实体瘤，如鼻咽癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、结肠癌、胰腺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、肾癌、甲状腺癌、脑膜炎癌和急慢性淋巴细胞白血病，梅克尔细胞瘤等。并且与

治疗耐受和不良预后紧密相关。由此可见，通过开发细分子化合物实现对 PI3K/AKT/MTOR 的信号通路的抑制，具有良好的开发前景。

本发明旨在发现一种双 mTOR 小分子化合物靶向药物，此类化合物具有良好的活性，并表现出了优异的效果和作用。

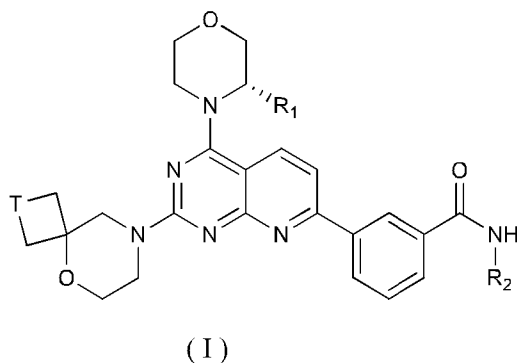
- 5 US20170281637 公开化合物 AZD2014，属于 mTORC1& mTORC2 激酶抑制剂，其结构式如下所示：



发明内容

本发明提供式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，

10



其中

R₁ 选自 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R₂ 选自 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代；

- 15 T 选自 O、S、S(=O)₂、-N(R₃)-和-C(R₄)₂-；

R₃ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

R_a、R_b、R_c 和 R_d 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I。

- 20 本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 CH₃、CF₃、CH₂CH₃、CF₂CH₃、CHFCH₂F 和 CF₂CH₂F，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 CH₃，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 CH₃、CF₃、CH₂CH₃、CF₂CH₃、CHFCH₂F 和 CF₂CH₂F，其它变量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 CH₃，其它变量如本发明所定义。

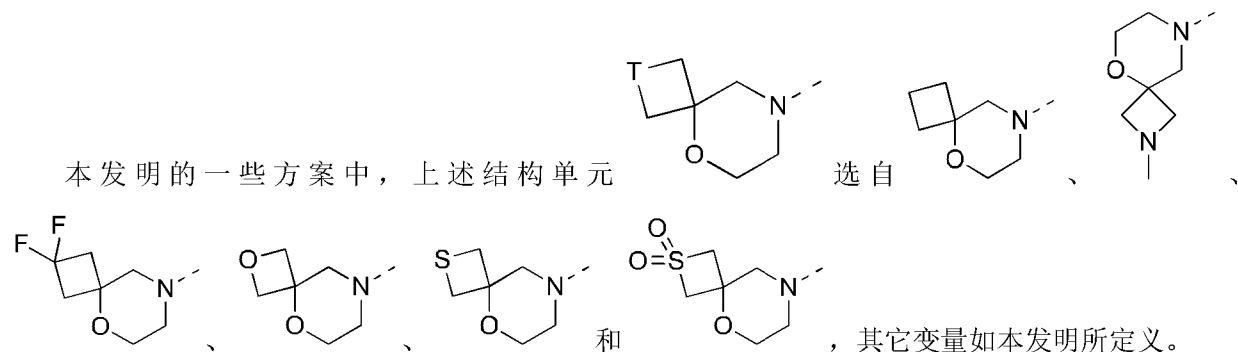
- 25 本发明的一些方案中，上述 R₃ 选自 CH₃、CF₃、CH₂CH₃、CF₂CH₃、CHFCH₂F 和 CF₂CH₂F，其它变

量如本发明所定义。

本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 CH_3 ，其它变量如本发明所定义。

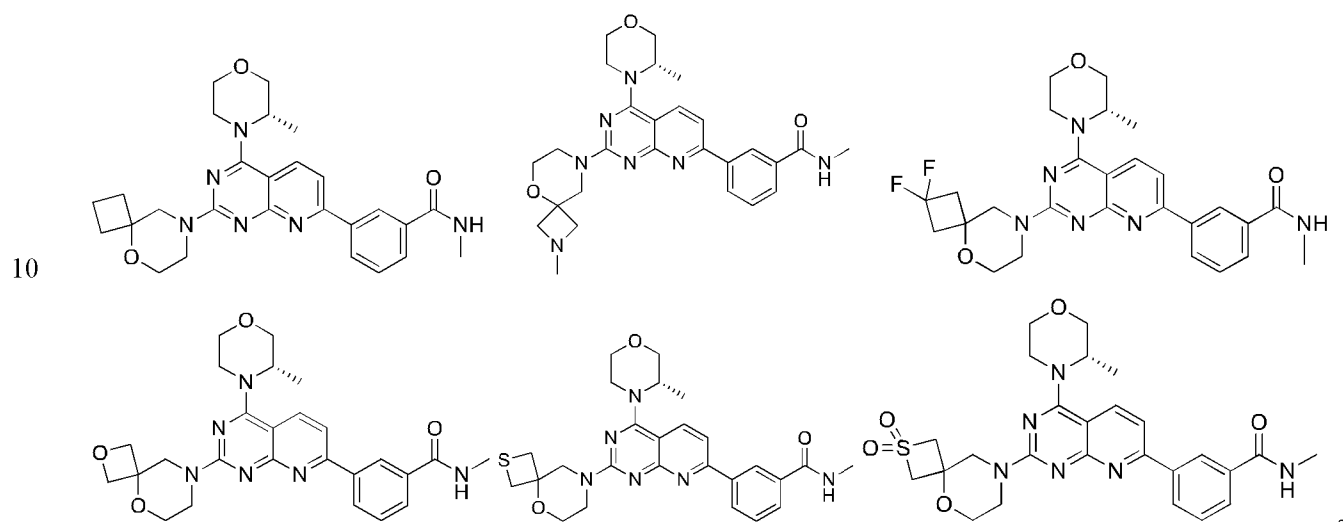
本发明的一些方案中，上述 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CH_3 、 $CHFCH_2F$ 和 CF_2CH_2F ，其它变量如本发明所定义。

5 本发明的一些方案中，上述 R_4 分别独立地选自 H、F，其它变量如本发明所定义。



本发明还有一些方案是上述变量任意组合而来。

本发明还提供下式所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，



技术效果：

本发明化合物具有显著甚至意料不到的mTOR激酶抑制活性。本发明化合物对MCF-7、N87和OE-21细胞增殖抑制活性明显，对HT-29细胞具有一定的增殖抑制活性。化合物1展现了与参比化合物相同甚至更优的药代动力学性质。在本实验评价了本专利化合物在人鼻咽癌C666-1细胞皮下异种移植瘤模型中的体内药效。与溶剂对照组相比，治疗组实施例2 30mg/kg与参照化合物AZD2014 15mg/kg药效相当，都展现了显著的抑瘤作用。

相关定义

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

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

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，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（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。

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, 相比于未氘化药物, 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。术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。

“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。

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 $=\text{O}$)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 $-(\text{CRR})_0-$, 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。

除非另有规定, 术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基, 可以是单取代(如 $-\text{CH}_2\text{F}$)或多取代的(如 $-\text{CF}_3$), 可以是一价(如甲基)、二价(如亚甲基)或者多价(如次甲基)。烷基的例子包括甲基(Me), 乙基(Et), 丙基(如, *n*-丙基和异丙基), 丁基(如, *n*-丁基, 异丁基, *s*-丁基, *t*-丁基), 戊基(如, *n*-戊基, 异戊基, 新戊基)等。

除非另有规定, 术语“ C_{1-3} 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 C_{1-3} 烷基包括 C_{1-2} 和 C_{2-3} 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)。 C_{1-3} 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“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外, 术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如, 术语“卤代($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基”意在包括但

不仅限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。除非另有规定, 卤代烷基的实例包括但不限于: 三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基, 和五氯乙基。

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 C_{1-12} 包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、和 C_{12} , 也包括 n 至 $n+m$ 中的任何一个范围, 例如 C_{1-12} 包括 C_{1-3} 、 C_{1-6} 、 C_{1-9} 、 C_{3-6} 、 C_{3-9} 、 C_{3-12} 、 C_{6-9} 、 C_{6-12} 、和 C_{9-12} 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。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。

本发明各实施例涉及高效液相色谱分离的均采用中性分离。

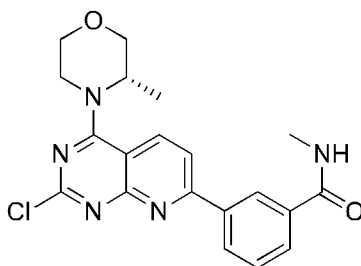
本发明采用下述缩略词: aq 代表水; HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N,N,N',N' -四甲基脲六氟磷酸盐; EDC 代表 N -(3-二甲基氨基丙基)- N' -乙基碳二亚胺盐酸盐; m -CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸; eq 代表当量、等量; CDI 代表羰基二咪唑; DCM 代表二氯甲烷; PE 代表石油醚; DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯; DMF 代表 N,N -二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲亚砜; EtOAc 代表乙酸乙酯; EtOH 代表乙醇; MeOH 代表甲醇; CBz 代表苄氧羰基, 是一种胺保护基团; BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团; HOAc 代表乙酸; $NaCNBH_3$ 代表氰基硼氢化钠; r.t.代表室温; O/N 代表过夜; THF 代表四氢呋喃; Boc_2O 代表二-叔丁基二碳酸酯; TFA 代表三氟乙酸; DIPEA 代表二异丙基乙基胺; $SOCl_2$ 代表氯化亚砷; CS_2 代表二硫化碳; TsOH 代表对甲苯磺酸; NFSI 代表 N -氟- N -(苯磺酰基)苯磺酰胺; $n-Bu_4NF$ 代表氟化四丁基铵; $iPrOH$ 代表 2-丙醇; mp 代表熔点; LDA 代表二异丙基胺基锂; $Pd(PPh_3)_4$ 代表四(三苯基膦)钯; IV 代表静脉注射; PO 代表口服。

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

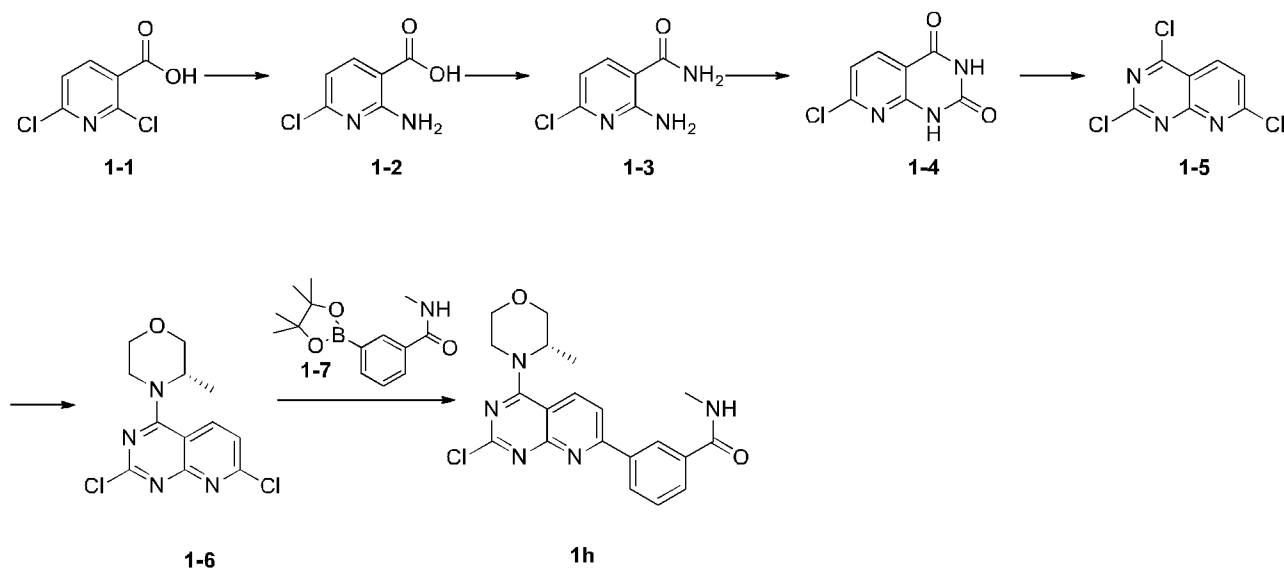
具体实施方式

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。

参考例 1



1h



第一步

将化合物 **1-1** (20.0 g, 104 mmol, 1.00 eq) 和浓氨水 (200 mL, 1.45 mol, 14.0 eq) 密闭于高压釜中, 130°C 下搅拌 24 小时, 压力约为 0.9 MPa。将反应液浓缩, 得到化合物 **1-2**。

5 MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 173 和 175, 实测值 173 和 175。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.56 (br s, 2H), 6.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

第二步

将化合物 **1-2** (17.0 g, 98.5 mmol, 1.00 eq)、氯化铵 (10.5 g, 197 mmol, 2.00 eq)、1-羟基苯并三唑 (13.3 g, 98.5 mmol, 1.00 eq)、1-(3-二甲胺丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (18.9 g, 98.5 mmol, 1.00 eq) 和二异丙基乙胺 (38.2 g, 296 mmol, 3.00 eq) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (200.0 mL) 中。混合物在 20°C 下搅拌 16 小时。反应完成后, 溶剂减压旋干, 加水 (200 mL), 乙酸乙酯萃取 (200 mL $\times$ 3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 柱层析 (1: 1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.4$), 得到化合物, 乙酸乙酯 (50 mL) 打浆十分钟, 得到化合物 **1-3**。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.62 (br s, 2H), 7.40 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

第三步

将化合物 **1-3** (8.00 g, 46.6 mmol, 1.00 eq) 和草酰氯 (7.1 g, 56.0 mmol, 4.9 mL, 1.00 eq) 依次加入甲苯 (200 mL) 中。混合物在 110°C 下搅拌 15 小时。冷却至室温, 过滤, 干燥。得到化合物 **1-4**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J=8.0$ Hz, 1H)。

20

第四步

将化合物 **1-4** (6.00 g, 30.4 mmol, 1.00 eq) 和二异丙基乙胺 (11.8 g, 91.1 mmol, 15.9 mL, 3.00 eq) 依次加入甲苯 (100 mL) 中。混合物在 70°C 下搅拌半小时。冷却至室温, 将三氯氧磷 (14.0 g, 91.1 mmol, 8.5 mL, 3.00 eq) 滴入混合物中。混合物在 100°C 下搅拌 2 小时。冷却至室温, 浓缩, 柱层析 (3: 1 石油醚/乙酸乙酯, $R_f=0.4$), 得到化合物 **1-5**。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=8.3$ Hz, 1H)。

第五步

将化合物 **1-5** (1.90 g, 8.10 mmol, 1.00 eq)、(S)-2-甲基吗啡啉 (819 mg, 8.10 mmol, 1.00 eq) 和二异丙基乙胺 (2.09 g, 16.2 mmol, 2.83 mL, 2.00 eq) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 所得溶液在 25℃ 反应 2 小时。反应完成后, 浓缩, 柱层析 (3: 1 石油醚/乙酸乙酯), 得到化合物 **1-6**。

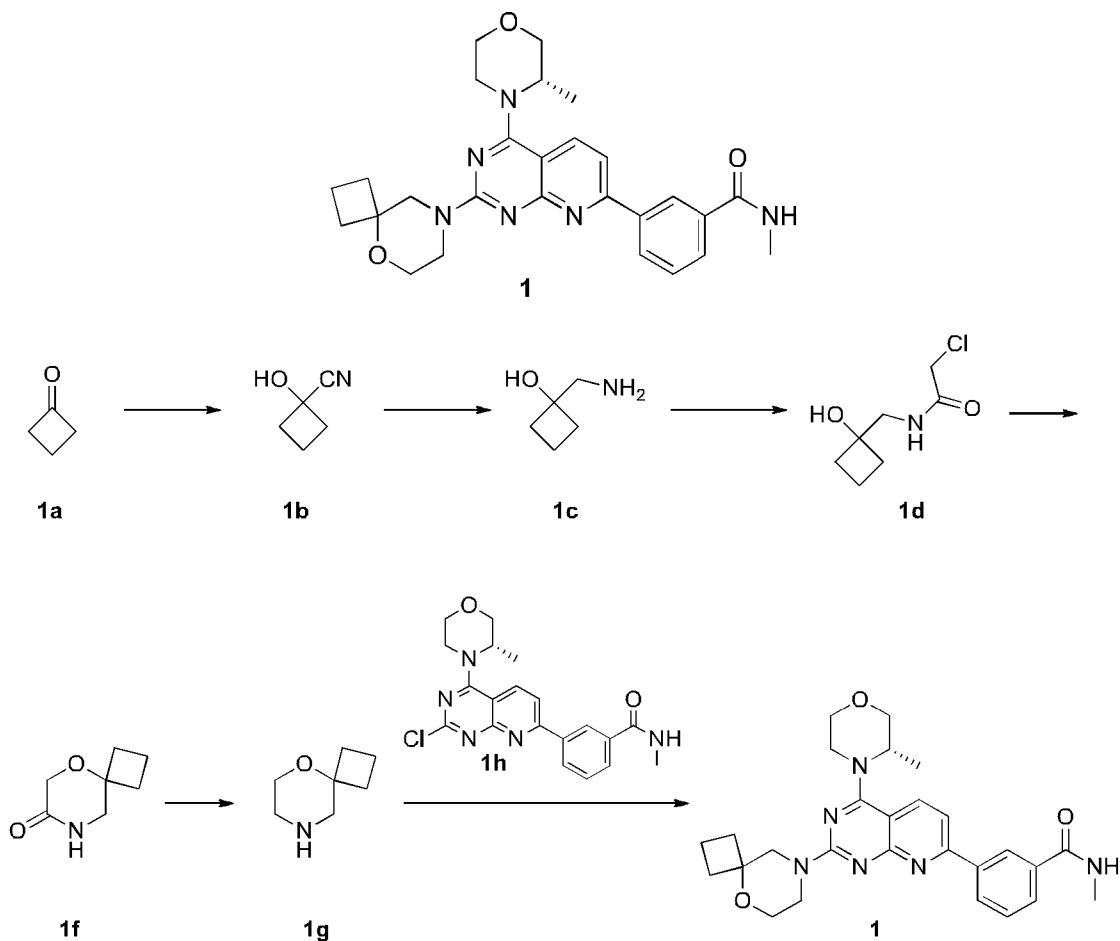
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 4.71-4.72 (m, 1H), 4.12-4.09 (m, 1H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 1.46 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

第六步

将化合物 **1-6** (1.2 g, 4.01 mmol, 1.00 eq)、化合物 **1-7** (1.15 g, 4.41 mmol, 1.10 eq)、四三苯基磷钯 (232 mg, 200 μmol, 0.05 eq) 和碳酸钾 (1.66 g, 12.0 mmol, 3.00 eq) 溶于水 (24 mL) 和 1,4-二氧六环 (120 mL) 中, 在氮气保护下, 60℃ 反应 5 小时, 反应完成后, 浓缩掉溶剂, 加水 (30 mL) 稀释后用乙酸乙酯萃取 (50 mL × 2), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压旋干, 柱层析 (100% 乙酸乙酯) 得化合物 **1h**。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.71 (s, 1H), 8.67 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.55 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.39 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 4.75 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.17-4.15 (m, 1H), 3.94-3.92 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.59-3.57 (m, 1H), 2.86-2.84 (m, 3H), 1.49 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例 1



第一步

将化合物 **1a** (23.0 g, 328 mmol, 24.5 mL, 1.0 eq) 和二碘化锌 (5.20 g, 16.4 mmol, 0.05 eq) 溶解于 200

毫升二氯甲烷中，降内温至 0℃，加入三甲基硅氰（39.1 g, 393 mmol, 49 mL, 1.2 eq），反应液于 25℃下反应 18 小时，反应完全，浓缩反应液并加入 50 毫升乙腈和 50 毫升盐酸水溶液（1N），于 25℃搅拌 5 分钟。乙酸乙酯萃取，干燥有机相，过滤，浓缩，蒸发残渣用硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯=100:1-1:1）得 **1b**。

5 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.30 (s, 1H), 2.62-2.59 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H)。

第二步

0℃条件下，向装有四氢铝锂(9.38 g, 247 mmol, 1.5 eq)的四氢呋喃溶液(300 mL)中加入 **1b** (16.0 g, 164 mmol, 1 eq)，并在 20℃下反应 18 小时。反应完全，依次向反应液中加入水(9.38 mL)、15 %氢氧化钠 (9.38 mL) 和水 (28.1 mL)，搅拌 15 分钟，过滤，浓缩得 **1c**。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.72 (s, 2H), 2.12-1.76 (m, 7H), 1.7-1.63 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 1H)。

第三步

0℃条件下，向装有 **1c** (2.0 g, 19.8 mmol, 1 eq)和二异丙基乙基胺(4.0 g, 31.0 mmol, 5.4 mL, 1.6 eq)的二氯甲烷(20.0 mL)溶液中加入氯乙酰氯(2.23 g, 19.8 mmol, 1.6 mL, 1.0 eq)。反应液于 20℃下反应 2 小时。反应完全，浓缩反应液，残渣用硅胶色谱法纯化（石油醚/乙酸乙酯=100:1-1:1）得 **1d**。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.99 (s, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.50 (d, *J*=6.0 Hz, 2H), 2.71 (s, 1H), 2.14-1.98 (m, 4H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 1H)。

第四步

将化合物 **1d**(2.2 g, 12.4 mmol, 1 eq)加入无水四氢呋喃（100 mL）中，降内温至 0℃，加入氢化钠 (1.49 g, 37.2 mmol, 60% 纯度, 3 eq)。反应液于 20℃下反应 18 小时，反应完全，向反应液中加入水（15.0 mL），用乙酸乙酯（20 mL×3）萃取，合并有机相，干燥，过滤，浓缩得 **1f**。

20 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 6.96 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H)。

第五步

0℃条件下，向装有四氢铝锂(645 mg, 17 mmol, 2 eq)的四氢呋喃溶液 (30 mL)中加入**1f**(1.2 g, 8.5 mmol, 1 eq)，并在20℃下反应18小时。反应完全，依次向反应液中加入水(0.7 mL)、15 %氢氧化钠 (0.7 mL) 和水 (2.1 mL)，搅拌15分钟，过滤，浓缩得**1g**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.61-3.51 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 4H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H)。

第六步

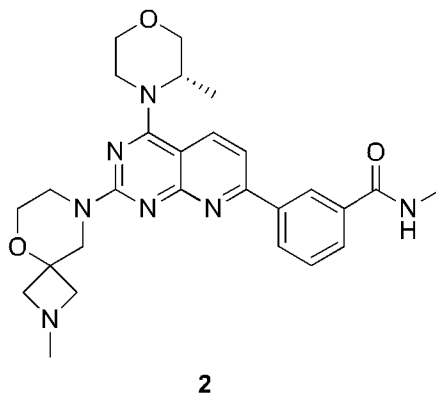
30 将化合物 **1g**(53 mg, 414 μmol, 1.1 eq)，**1h** (150 mg, 377 μmol, 1 eq)和 DIPEA (48 mg, 377 μmol, 66 μL, 1 eq)溶于 DMSO (4 mL)，使混合溶液 70℃反应 18 小时。反应完全，反应液经高效液相色谱法纯化得化合物 **1**。

MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 489，实测值 489。

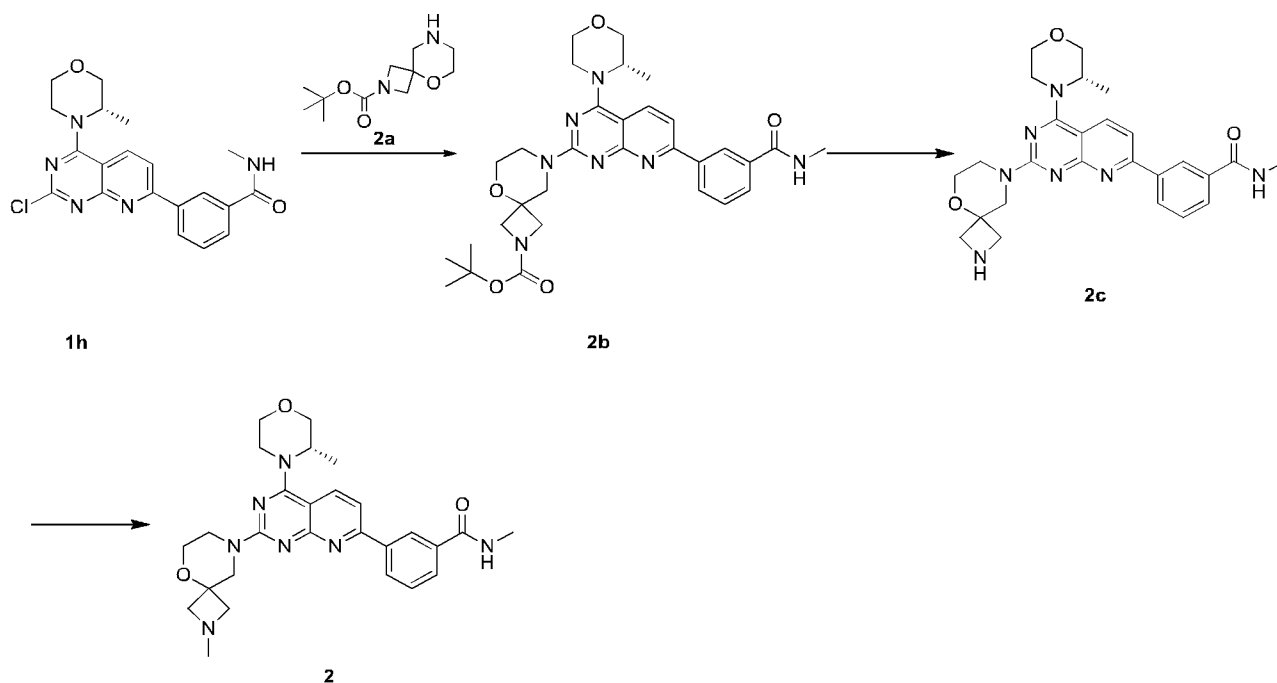
35 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.65-7.41 (m, 2H), 6.53 (br s, 1H), 4.40 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.12-3.95 (m, 3H), 3.93-3.83 (m, 4H), 3.83-3.68 (m, 5H), 3.06 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.07-2.04 (m, , 4H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.50 (d, *J*=6.8 Hz,

3H)。

实施例 2



5



第一步

将化合物 **1h** (70 mg, 176 μmol , 1 eq)、**2a** (40.2 mg, 176 μmol , 1 eq) 和二异丙基乙胺 (22.7 mg, 176 μmol , 30.7 μL , 1 eq) 溶于二甲基亚砜 (5 mL), 使混合溶液在 70°C 反应 17 小时。反应完全, 反应冷却

10 后, 向反应液中加入 10 mL 水和 30 mL 的乙酸乙酯进行萃取。然后向有机相中加入水萃取多余的二甲基亚砜, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩。板层析 (0/1 石油醚/乙酸乙酯), 得到化合物 **2b**。

MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 590, 实测值 590。

第二步

将化合物 **2b** (100 mg, 169 μmol , 1 eq) 溶于乙酸乙酯 (3 mL), 然后向上述溶液中加入盐酸/乙酸乙酯 (4 M, 3 mL, 70.8 eq), 使反应液于 20°C 下反应 3 小时。反应完全后将反应液浓缩, 然后加入水 10 mL 和乙酸乙酯 45 mL (15 mL $\times$ 3) 进行萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩。取少量反应液经高效液相色谱法纯化得化合物 **2c**。

15

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 490, 实测值 490。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.62 (s, 1H), 8.36-8.29 (m, 2H), 7.96 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.62 (br d, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.19-3.86 (m, 7H), 3.81-3.72 (m, 5H), 3.65 (br d, $J=9.2$ Hz, 2H), 3.53 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

5

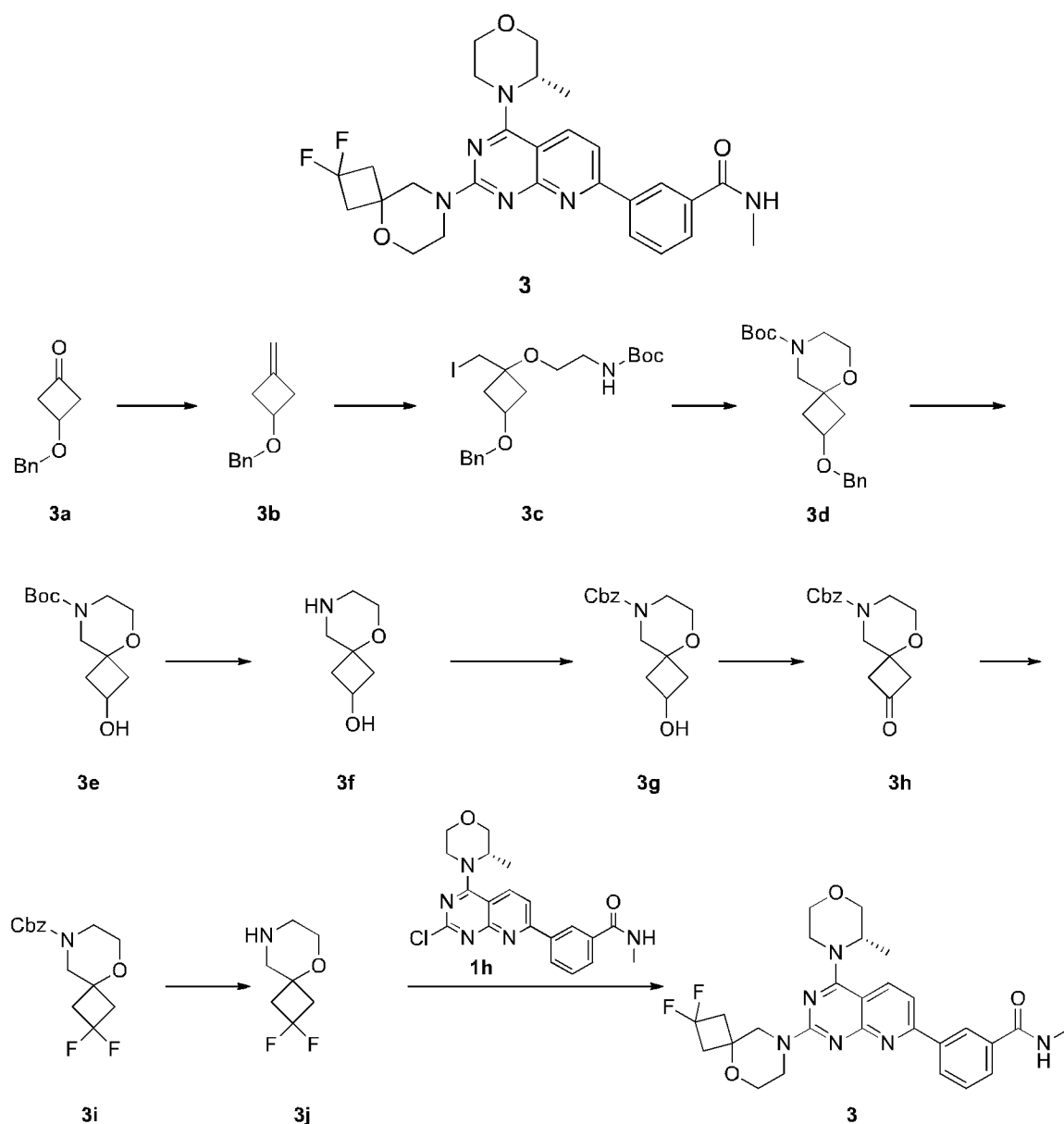
第三步

将化合物 **2c** (150 mg, 306 μmol , 1 *eq*) 和甲醛 (11.96 mg, 398 μmol , 11.0 μL , 1.3 *eq*) 溶于二氯乙烷 (10 mL) 和醋酸 (2 mL), 然后加入氰基硼氢化钠 (38.5 mg, 613 μmol , 2 *eq*), 使混合溶液 20°C 反应 18 小时。反应完全, 反应冷却后, 将反应液减压浓缩残留物经高效液相色谱法纯化得化合物 **2**。

MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 504, 实测值 504。

10 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.63 (s, 1H), 8.36-8.30 (m, 2H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.17-3.85 (m, 7H), 3.83-3.67 (m, 8H), 2.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.51 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

实施例 3



15

第一步

将化合物三苯基甲基溴化磷 (25.9 g, 72.6 mmol, 1.6 eq) 溶于 350 毫升四氢呋喃中, 20℃条件下, 加入叔丁醇钾(1 M, 81.7 mL, 1.8 eq), 反应液于 20℃下反应 3 小时, 向反应液中加入 **3a** (8.0 g, 45.4 mmol, 1 eq), 反应 18 小时。反应完全, 向其中加入水 (200 mL) 和乙酸乙酯 (300 mL) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (100 mL x 3) 洗涤, 干燥有机相, 过滤, 浓缩, 残渣用硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100:1-1:1) 得 **3b**。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.36-7.31 (m, 5H), 4.87-4.85 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.45-4.08 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H)。

第二步

向装有 **3b** (1.5 g, 8.61 mmol, 640 μL, 1 eq) 和 *N*-(2-羟乙基)甲酸叔丁酯(1.67 g, 10.3 mmol, 1.60 mL, 1.2 eq) 的乙腈溶液(14 mL)中加入 NIS (2.32 g, 10.3 mmol, 1.2 eq), 并在 20℃下反应 4 小时。反应完全, 依次向反应液中加入水(20 mL)和乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 干燥, 过滤, 浓缩, 残渣用硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100:1-1:1) **3c**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.30 (m, 5H), 5.01-4.97 (m, 1H), 4.44-4.43 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 3H), 2.45-2.40 (m, 5H), 2.03-2.02 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

第三步

将化合物 **3c** (1.8 g, 3.90 mmol, 1 eq) 加入无水四氢呋喃 (50 mL) 中, 降温至 0℃, 加入氢化钠 (312 mg, 7.80 mmol, 60%, 2 eq)。反应液于 20℃下反应 18 小时, 反应完全, 向反应液中加入水 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 浓缩, 残渣用硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100:1-1:1) 得 **3d**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.33-7.20 (m, 5H), 4.63-4.09 (m, 3H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.28-2.15 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 9H)。

第四步

将化合物 **3d** (2.6 g, 13.6 mmol, 1 eq) 加入乙酸乙酯 (15 mL) 中, 向其中加入湿钨碳(0.1 g, 10%)。反应液用氢气置换三次并在此氛围 (15 psi) 下于 25℃下反应 2 小时, 反应完全, 过滤, 浓缩得 **3e**, 粗品直接用于下一步。

第五步

向装有 **3e** (360 mg, 1.48 mmol, 1 eq) 和乙酸乙酯 (4 mL) 的反应瓶中加入 HCl/EtOAc (4 M, 10 mL, 27 eq), 并在 20℃下反应 2 小时。反应完全, 浓缩得粗品 **3f**, 直接用于下一步。

第六步

将化合物 **3f** (210 mg, 1.47 mmol, 1 eq) 和 DIPEA (381 mg, 2.95 mmol, 513 μL, 2 eq) 溶于二氯甲烷(5 mL)中, 向反应液中加入氯甲酸苄酯(302 mg, 1.77 mmol, 251 μL, 1.2 eq)。反应于 20℃反应 18 小时。反应完全, 向反应液中加入水 (30.0 mL), 用乙酸乙酯 (20 mL x 3) 萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 浓缩, 残渣用硅胶色谱法纯化 (石油醚/乙酸乙酯=100:1-1:1) 得 **3g**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.43-7.29 (m, 5H), 5.23-5.10 (m, 2H), 4.55-4.10 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 2.60-2.30 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H)。

第七步

将化合物 **3g** (320 mg, 1.15 mmol, 1 *eq*)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 向反应液中加入 DMP (636 mg, 1.50 mmol, 1.3 *eq*)。反应于 20°C 反应 2 小时。反应完全后浓缩, 残渣用硅胶色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=100:1-1:1)得 **3h**。

- 5 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.46-7.30 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 2H), 2.98 (s, 2H)。

第八步

将化合物 **3h** (200 mg, 727 μmol, 1 *eq*)溶于二氯甲烷(1 mL)中, 向反应液中加入 *N,N*-二乙基三氟化硫(703 mg, 4.36 mmol, 576 μL, 6 *eq*)。反应于 20°C 反应 18 小时。反应完全, 向反应中加入水(40.0 mL),
10 用二氯甲烷(30 mL × 3)萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤, 浓缩, 残渣用硅胶柱色谱法纯化(石油醚/乙酸乙酯=100:1-1:1)得 **3i**。

第九步

将化合物 **3i** (180 mg, 606 μmol, 1 *eq*)加入甲醇(5 mL)中, 向其中加入湿钯碳(0.01 g, 10%)。反应液用氢气置换三次并在此氛围(15 psi)下于 20°C 下反应 2 小时, 反应完全, 过滤, 浓缩得 **3j**, 粗品直接
15 用于下一步。

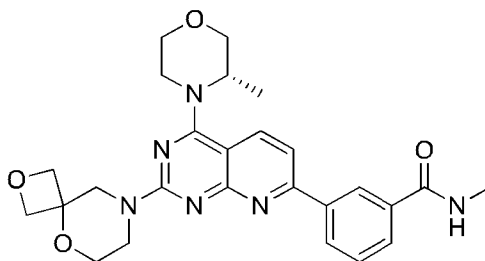
第十步

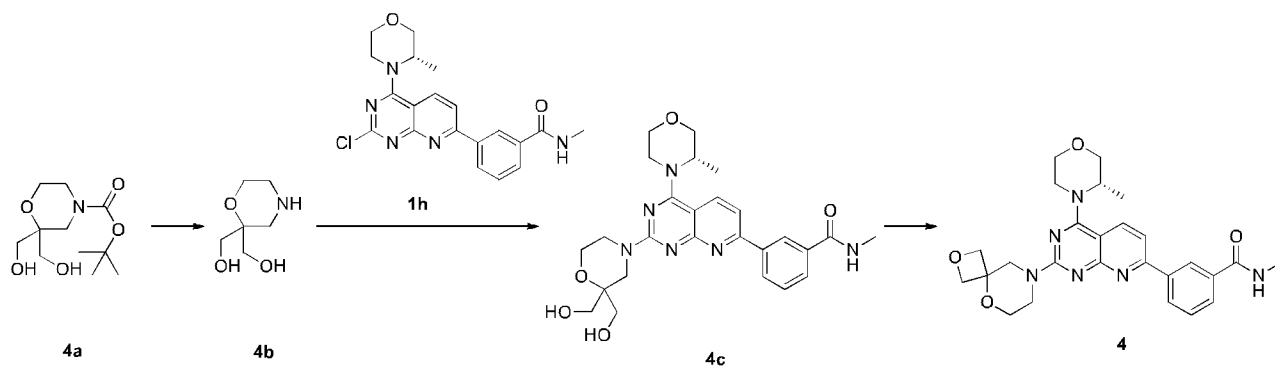
将化合物 **3j** (42 mg, 257 μmol, 1 *eq*)、**1h** (102 mg, 257 μmol, 1 *eq*)和 *N,N*-二异丙基乙基胺 (66.5 mg, 514 μmol, 89.7 μL, 2 *eq*)溶于 DMSO (1 mL), 使混合溶液在 70°C 反应 18 小时。反应完全, 反应液经高效液相色谱法纯化得 **3**。

- 20 MS-ESI 计算值[M+H]⁺ 525, 实测值 525。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.54 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 6.38 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.06-3.84 (m, 6H), 3.79-3.53 (m, 6H), 2.99 (d, *J*=4.8 Hz, 3H), 2.73-2.46 (m, 4H), 1.44 (d, *J*=6.8 Hz, 3H)。

实施例4

**4**



第一步

将化合物 **4a** (0.28 g, 1.13 mmol, 1 *eq*)溶于三氟乙酸(5.00 mL)和二氯甲烷(10.0 mL), 室温搅拌反应 2 小时, 反应完成后, 减压旋干, 得 **4b**。

5 MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 148, 实测值 148。

第二步

将化合物 **4b** (300 mg, 1.15 mmol, 1 *eq*, TFA)、化合物 **1h** (320 mg, 804 μ mol, 0.7 *eq*)、DIPEA (445 mg, 3.45 mmol, 600 μ L, 4 *eq*) 溶于二甲基亚砜 (5.00 mL), 70°C 反应 16 小时, 反应完成后, 经高效液相色谱法提纯得 **4c**。

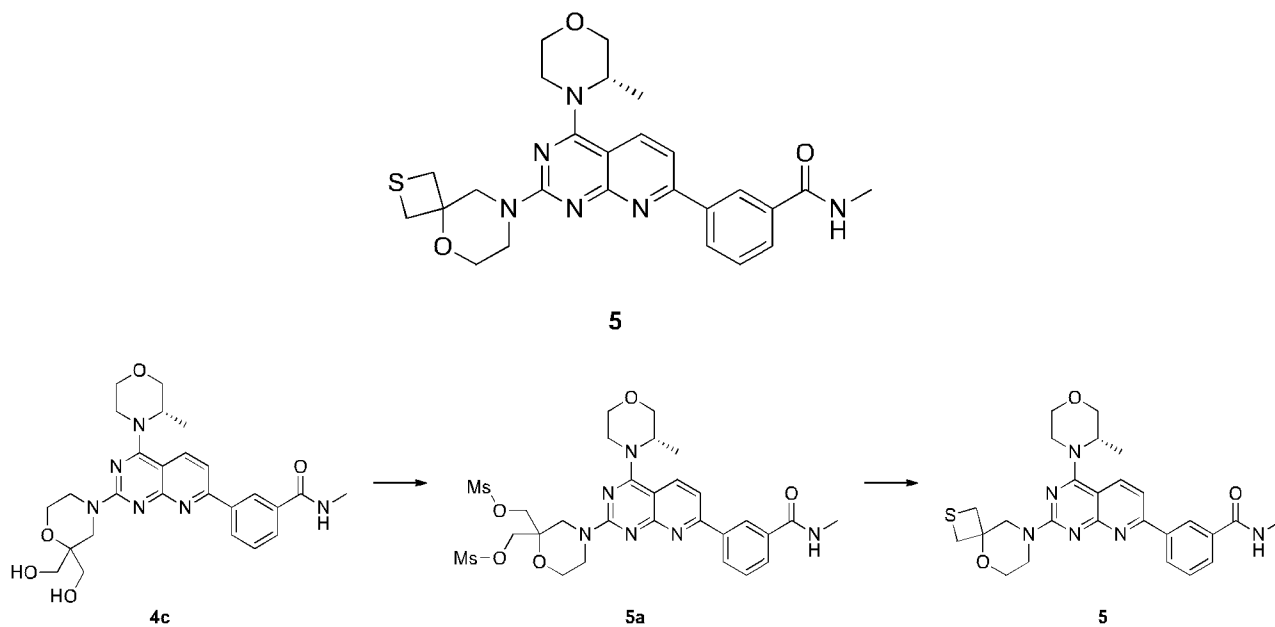
10 MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 509, 实测值 509。

第三步

将化合物 **4c** (100 mg, 197 μ mol, 1 *eq*)、对甲苯磺酰氯(37.5 mg, 197 μ mol, 1 *eq*)和氢化钠(15.7 mg, 393 μ mol, 60%, 2 *eq*)溶于 DMF (10.0 mL), 室温反应 16 小时, 反应完成后, 经高效液相色谱法提纯得 **4**。MS-ESI 计算值 $[M+H]^+$ 491, 实测值 491。

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.65 (s, 1H), 8.23 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.99 (br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 6.60 (br s, 1H), 4.66 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.57-4.41 (m, 3H), 4.32-4.14 (m, 2H), 4.08-3.85 (m, 5H), 3.83-3.75 (m, 5H), 3.08 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.52 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

实施例5



第一步

将化合物 **4c** (70.0 mg, 138 μmol , 1 *eq*)、甲烷磺酰氯 (0.8 g, 6.98 mmol, 541 μL , 50.7 *eq*) 和三乙胺 (27.9 mg, 275 μmol , 38.3 μL , 2 *eq*) 溶于二氯甲烷 (10.0 mL) 中, 室温反应 16 小时, 反应完成后, 减压旋干, 得化合物 **5a**。

5 MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 665, 实测值 665。

第二步

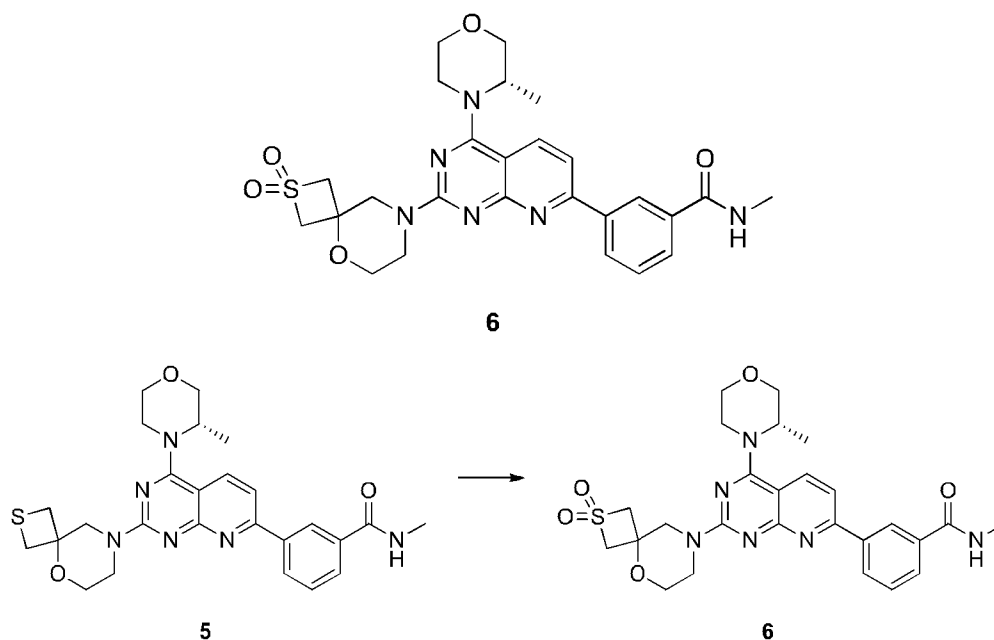
将化合物 **5a** (59.9 mg, 90.26 μmol , 1 *eq*)、四正丁基碘化铵 (3.33 mg, 9.03 μmol , 0.1 *eq*)、硫化钠 (21.1 mg, 271 μmol , 11.4 μL , 3 *eq*) 溶于 *N,N'*-二甲基甲酰胺 (5.00 mL), 在氮气保护下, 70°C 反应 18 小时, 反应完成后, 水洗 (50.0 mL $\times$ 3), 经高效液相色谱法提纯得 **5**。

10 MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507, 实测值 507。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.67 (br s, 1H), 8.20 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.99 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 6.64 (br s, 1H), 4.46 (br d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.19 (br d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.09-3.91 (m, 3H), 3.91-3.69 (m, 7H), 3.42 (br d, $J=10.0$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 3.00 (br d, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.53 (br d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

15

实施例6



将化合物 **5** (120 mg, 237 μmol , 1 *eq*) 溶于甲醇 (5.00 mL) 中, 滴加单过硫酸氢钾 (291 mg, 474 μmol , 2 *eq*) 的水溶液 (5.00 mL), 室温反应 30 小时, 反应完成后, 经高效液相色谱法提纯得 **6**。

20 MS-ESI 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539, 实测值 539。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.58 (br s, 1H), 8.14 (br d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.91 (br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.60-7.44 (m, 2H), 6.57 (br s, 1H), 4.42 (br d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.27-3.85 (m, 10H), 3.82-3.60 (m, 6H), 2.99 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.46 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。

实验例1: 体外评价mTOR激酶抑制活性

25 实验材料:

本实验测试于 DiscoverX, 所有材料和方法均来自 DiscoverX。

实验操作:

激酶活性分析。

- 1 将标记的 mTOR 激酶稳定的表达于 HEK-293 细胞中。
- 2 室温条件下, 用生物素化小分子配体处理链霉菌亲和素磁珠 30 分钟, 产生用于激酶分析的亲和树脂;
- 5 3 配体珠用过量的生物素阻断并用缓冲液 (1%牛血清白蛋白, 0.05%吐温 20 毫升, 1 毫升二硫苏糖醇) 洗涤, 清洗掉未结合的配体和非特异性结合的配体;
- 4 激酶配体亲和珠, 组装, 测试化合物三者的结合反应均在缓冲液 (20% 封闭缓冲液, 0.17x 磷酸盐缓冲液, 0.05%吐温 20, 6 毫升二硫苏糖醇) 中实现;
- 5 测试化合物溶于二甲基亚砜中;
- 10 6 所有用于测量的化合物都是溶解于 DMSO, 然后将化合物直接稀释到浓度为 0.9%。
- 7 溶液置于 384 孔聚丙烯板, 每个体积为 0.02 毫升;
- 8 室温条件下, 摇晃 1 小时;
- 9 用缓冲液洗 (1x PBS, 0.05%吐温 20) 洗涤
- 10 亲和珠再次悬浮于缓冲液 (1x PBS, 0.05%吐温 20, 0.5 μ m 的非生物素亲和配体) 并在室温孵化 30
- 15 分钟。
- 11 用 qPCR 测量洗脱液中激酶的浓度。

实验结果:

表 1 mTORC1 和 mTORC2 激酶复合物活性测试结果

供试品(各实施例所制得的化合物)	mTORC1 和 mTORC2 激酶复合物抑制活性 Kd (nM)
化合物 1	0.38
化合物 2	6.6
化合物 3	1.4
化合物 4	0.78
化合物 5	0.94
化合物 6	12

结论: 本发明化合物具有显著甚至意料不到的 mTOR 激酶抑制活性。

20 实验例 2 细胞增殖抑制活性评价:

实验目的: 检测待测化合物对细胞增殖抑制活性。

实验原理: Cell-Titer-Glo 试剂中的荧光素酶利用荧光素、氧和 ATP 作为反应底物, 产生氧化荧光素, 并以光的形式释放能量。由于荧光素酶反应需要 ATP, 因而反应产生的光的总量和反应细胞活力的 ATP 数总量成正比。

25 实验材料:

细胞系: MCF-7 细胞系 (ATCC-CRL-22), HT-29 细胞系 (ATCC-HTB-38), OE21 (ECACC-96062201), NCI-N87 细胞系 (ATCC-CRL-5822)

细胞培养基: (RPMI 1640 培养基 (Invitrogen#1868546; 10%血清 Invitrogen #1804958; 左旋谷酰胺 1 旋, Invitrogen #1830863; 双抗 Hyclone# J170012))

Cell Titer-Glo J 发光法细胞活力检测试剂盒 (Promega #G7573)

384 孔细胞培养板 (Greiner# E15103MA)

化合物板(LABCYTE # 0006346665)

CO₂ 培养箱 (Thermo#371)

5 Vi-cell 细胞计数仪 (Beckman Coulter)

移液器 (Eppendorf)

移液管 (Greiner)

移液枪 (Eppendorf)

多功能酶标仪 (Envision Reader)

10 ECHO Liquid-handling workstation (Labcyte-ECHO555)

实验步骤和方法:

2.1 第 1 天:

按照细胞种板示意图在 384 或 96 孔板中分别按每孔 1000 个细胞, 25 μ L 每孔的密度种板, 边缘孔不种细胞补 25 μ L PBS。

15 2.2 第 1 天:

(1) 化合物母液为 10mM, 用 DMSO 稀释化合物使其初始浓度为 4mM。在化合物母液板上加入化合物, 每孔 9 μ L。

(2) 用 ECHO 液体工作站做化合物稀释并向细胞板每孔加入 125nL 化合物, 第 2 列和 23 列细胞孔每孔加 125nL DMSO, 第 1 列和 24 列 PBS 孔每孔加 125nL DMSO。

20 (3) 细胞板每孔补加 25 μ L 培养基, 最终细胞板每孔为 50 μ L, 化合物浓度为 1 μ M, 3 倍稀释, 10 个浓度, 左右复孔, DMSO 终浓度为 0.25%。

2.3 加好化合物后, 1000rpm 离心 1min, 将细胞板放置于 37℃、5% CO₂ 培养箱中培养 3 天。

2.4 第三天:

从培养箱中取出细胞板, 在室温下平衡 30 分钟。向每孔加入 25 μ L Cell-Titer-Glo 试剂, 振摇一分钟使它被充分混匀, 1000rpm 离心 1 分钟。10 分钟后, 在 PerkinElmer Envision 上读板, 设置荧光读取时间 0.2 秒。试验结果: 试验结果如表 2

表 2: 本发明化合物体外细胞增殖抑制活性筛选试验结果

化合物	MCF-7 细胞	HT-29 细胞	OE21 细胞	N87 细胞
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
AZD2014	95	316	148	59
化合物 1	163	607	257	94

结论: 本发明化合物对 MCF-7, N87 和 OE-21 细胞增殖抑制活性明显, 对 HT-29 细胞具有一定的增殖抑制活性。

30 **实验例 3: 药代动力学评价**

实验方法

受试化合物与 5%DMSO/95%10%聚氧乙烯蓖麻油 (Cremophor EL) 混合, 涡旋并超声, 制备得到

- 1mg/mL 近似澄清溶液，微孔滤膜过滤后备用。选取 18 至 20 克的 Balb/c 雌性小鼠，静脉注射给予候选化合物溶液，剂量为 1 或 2mg/kg。受试化合物与 1% 吐温 80, 9% 聚乙二醇 400, 90% 水溶液混合，涡旋并超声，制备得到 1mg/mL 近似澄清溶液，微孔滤膜过滤后备用。选取 18 至 20 克的 Balb/c 雌性小鼠，口服给予候选化合物溶液，剂量为 2 或 10mg/kg。收集一定时间的全血，制备得到血浆，以 LC-MS/MS
- 5 方法分析药物浓度，并用 Phoenix WinNonlin 软件(美国 Pharsight 公司)计算药代参数。

测试结果：

测试结果见表3。

表 3 实施例化合物血浆中的药物代谢动力学 (PK) 参数

参比化合物 (AZD2014) 血浆中的 PK 参数				
PK 参数	IV(1 mg/kg)	IV(2 mg/kg)	PO(2 mg/kg)	PO(10 mg/kg)
Rsq_adj	0.996	0.999	0.972	0.966
No. points used for $T_{1/2}$	7.00	4.00	6.00	3.00
C_0 (nM)	4786	8067	--	--
C_{max} (nM)	--	--	4370	16967
T_{max} (h)	--	--	0.500	0.25
$T_{1/2}$ (h)	0.967	1.05	1.14	3.46
V_{dss} (L/kg)	0.677	0.599	--	--
Cl (mL/min/kg)	8.41	8.08	--	--
T_{last} (h)	8.00	8.00	12.0	24.0
AUC_{0-last} (nM.h)	4270	8880	8237	41443
AUC_{0-inf} (nM.h)	4281	8914	7241	41508
MRT_{0-last} (h)	0.268	1.20	1.95	2.45
MRT_{0-inf} (h)	1.88	1.24	1.95	2.50
AUC_{Extra} (%)		0.384	0.0496	0.156
$AUMC_{Extra}$ (%)		2.95	0.347	1.82
生物利用度 (%)		--	96.2	93.1

表 5 实施例化合物血浆中的 PK 参数

化合物 1 血浆中的 PK 参数		
PK 参数	IV(2 mg/kg)	PO(10 mg/kg)
Rsq_adj	0.995	0.782
No. points used for T _{1/2}	3.00	8.00
C ₀ (nM)	12185	--
C _{max} (nM)	--	27850
T _{max} (h)	--	0.25
T _{1/2} (h)	1.47	2.61
V _{dss} (L/kg)	0.414	--
Cl (mL/min/kg)	5.08	--
T _{last} (h)	12.0	24.0
AUC _{0-last} (nM.h)	13414	60052
AUC _{0-inf} (nM.h)	13422	60302
MRT _{0-last} (h)	1.35	2.39
MRT _{0-inf} (h)	1.36	2.49
AUC _{Extra} (%)	0.0592	0.414
AUMC _{Extra} (%)	0.616	4.62
生物利用度 (%)	--	89.9

“--”是指未测试或未获得数据。

试验结论：化合物 1 展现了与参比化合物相同甚至更优的药代动力学性质。

实验例 4 人鼻咽癌 C666-1 细胞皮下异种移植肿瘤 BALB/c 裸小鼠模型的体内药效学研究：

- 5 实验目的：研究本专利待测化合物对人鼻咽癌 C666-1 细胞皮下异种移植瘤在 BALB/c 裸小鼠模型体内药效进行评估

实验动物：雌性 BALB/c 裸小鼠, 6—8 周龄, 体重 18-22 克；供应商：南大模式动物

实验方法与步骤：

4.1 细胞培养

- 10 人鼻咽癌 C666-1 细胞，体外单层培养，培养条件为 DMEM 培养基中加 10% 胎牛血清，100 U/mL 青霉素，100 U/mL 链霉素，37℃，5% CO₂ 培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90% 时，收取细胞，计数，接种。

4.2 肿瘤细胞接种（肿瘤接种）

将 0.1 mL (1×10⁷) C666-1 细胞 (DMEM 双无) 皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到 200mm³

- 15 时开始分组给药

4.3 受试物的配制：

受试化合物配制成 5mg/mL 和 5mg/mL 的澄清溶液，溶媒为 5%DMSO+30%PEG400+65%水

4.4 肿瘤测量和实验指标

实验指标是考察肿瘤生长是否被抑制、延缓或治愈。每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计

算公式为： $V = 0.5a \times b^2$ ， a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)或肿瘤增殖率 T/C(%)评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。TGI(%)的计算： $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

- 5 肿瘤增殖率 T/C (%)：计算公式如下： $T/C(\%) = \text{某处理组给药结束时平均瘤体积} / \text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} \times 100\%$ 。

4.5 统计分析

统计分析，包括每个组的每个时间点的肿瘤体积的平均值和标准误 (SEM) (具体数据见表5-1)。治疗组在试验结束时给药后第28天表现出最好的治疗效果，因此基于此数据进行统计学分析评估组间差异。

- 10 两组间比较用T-test 进行分析，三组或多组间比较用one-way ANOVA进行分析，经检验，F值有显著性差异，应用Games-Howell法进行检验。用SPSS 17.0进行所有数据分析。 $p < 0.05$ 认为有显著性差异。

4.6 试验结果

4.6.1 死亡率、发病率及体重变化情况

实验动物的体重作为间接测定药物毒性的参考指标。在此模型治疗组小鼠体重有下降趋势，溶剂组早期死亡一只，疑饲养密度过高，解剖未发现异常；实施例2组第28天死亡一只，体重过低、毒性太大死亡，解剖未发现异常。(AZD2014组及实施例2组均有一只体重低于17g)

- 15 死亡一只，疑饲养密度过高，解剖未发现异常；实施例2组第28天死亡一只，体重过低、毒性太大死亡，解剖未发现异常。(AZD2014组及实施例2组均有一只体重低于17g)

4.6.2 抗肿瘤药效评价指标

表 4 本发明化合物对人鼻咽癌 C666-1 细胞皮下异种移植瘤模型的抑瘤药效评价
(基于给药后第 28 天肿瘤体积计算得出)

组别	剂量	肿瘤体积 (mm ³) ^a (第 28 天)	T/C ^b (%)	TGI ^b (%)	p 值 ^c
溶媒组	--	935.5±188.6	--	--	--
AZD2014 组	15 mg/kg	244.4 ± 22.29	18.48	93.45	0.0089
化合物 2	30 mg/kg	301.4 ± 38.39	24.73	85.33	0.0288

- 20 注：

a. 平均值 ± SEM。

b. 肿瘤生长抑制由 T/C 和 TGI ($TGI(\%) = [1 - (T_{28} - T_0) / (V_{28} - V_0)] \times 100$) 计算。

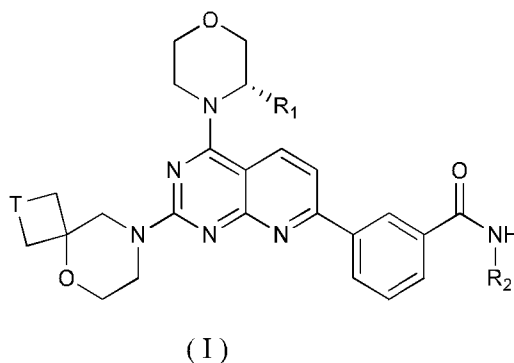
c. p 值根据肿瘤体积计算。

4.7 试验结论和讨论

- 25 在本实验评价了本专利化合物在人鼻咽癌666-1细胞皮下异种移植瘤模型中的体内药效。与溶剂对照组相比，治疗组实施例2 30mg/kg与参照化合物AZD2014 15mg/kg药效相当，都展现了显著的抑瘤作用。

权利要求

1. 式(I)所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用：



5 其中，

R_1 选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

R_2 选自 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代；

T 选自 O、S、 $S(=O)_2$ 、 $-N(R_3)-$ 和 $-C(R_4)_2-$ ；

R_3 选自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

10 R_4 选自 H、F、Cl、Br、I 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

R_a 、 R_b 、 R_c 和 R_d 分别独立地选自 H、F、Cl、Br 和 I。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中， R_1 选自 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CH_3 、 $CHFCH_2F$ 和 CF_2CH_2F 。

15 3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中， R_1 选自 CH_3 。

4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中， R_2 选自 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CH_3 、 $CHFCH_2F$ 和 CF_2CH_2F 。

5. 根据权利要求 1 或 4 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中， R_2 选自 CH_3 。

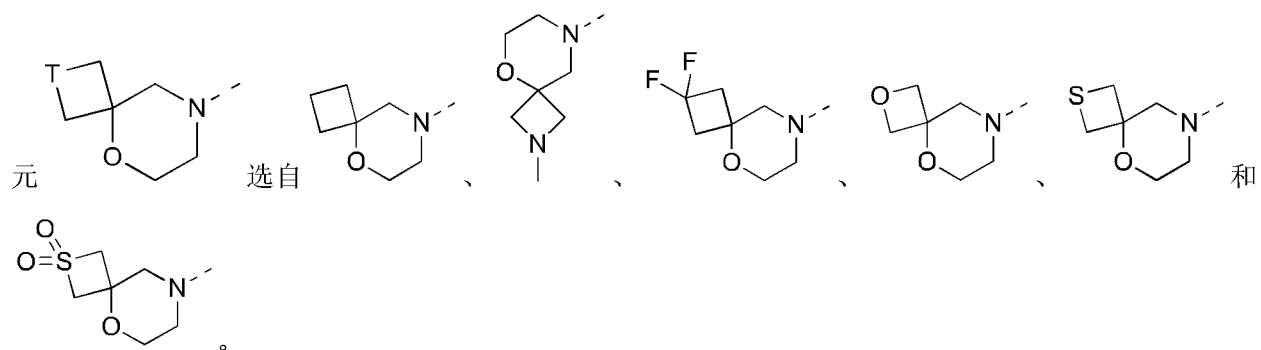
20 6. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中， R_3 选自 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CH_3 、 $CHFCH_2F$ 和 CF_2CH_2F 。

7. 根据权利要求 1 或 6 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中， R_3 选自 CH_3 。

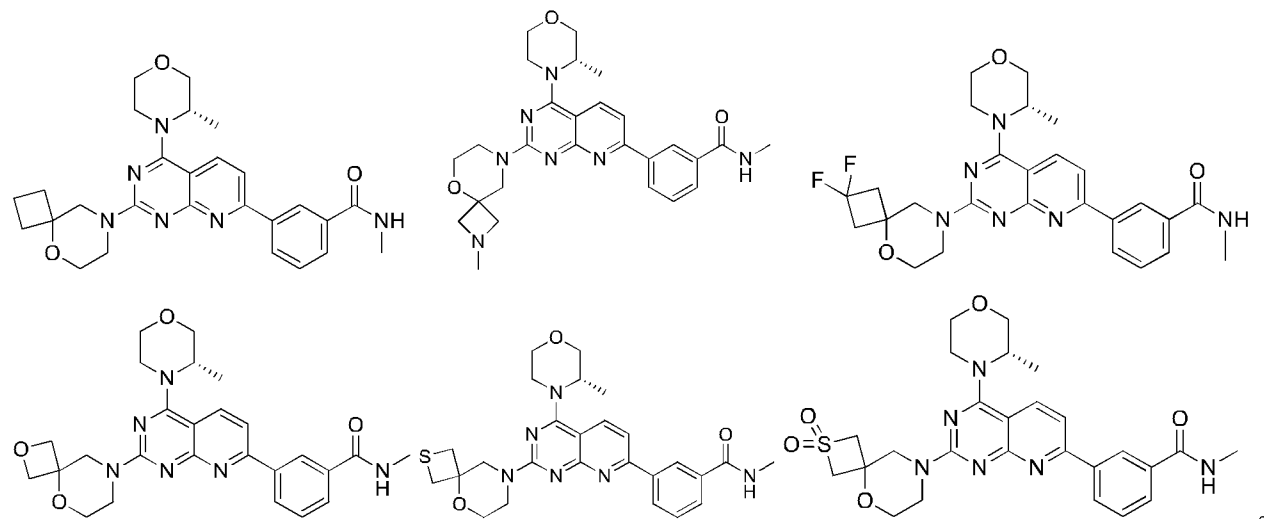
8. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中， R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CF_3 、 CH_2CH_3 、 CF_2CH_3 、 $CHFCH_2F$ 和 CF_2CH_2F 。

9. 根据权利要求 1 或 8 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中， R_4 分别独立地选自 H 和 F。

10. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，其中，结构单



11. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗鼻咽癌药物中的应用，



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/072792

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

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)

CNABS, VEN(DWPI+SIPOABS), CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, 中国药物专利数据库, CHINESE PHARMACEUTICAL PATENT DATABASE, CNKI, 百度学术搜索, BAIDU SCHOLAR SEARCH, 超星读秀学术(CN), CHAOXING DUXIU ACADEMIC (CN), 万方(CN), WANFANG (CN), Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, EMBASE, CHEMICAL ABSTRACTS, STN: search for structural formula, 癌, 肿瘤, cancer, tumour, tumor, neoplasm, nasopharyngeal carcinoma

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2019085996 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 09 May 2019 (2019-05-09) see description, pages 10-13, embodiments 15, 23, 27-30, 35 and 40-44, and claims 16-21	1-11
A	CN 101558067 A (KUDOS PHARMACEUTICALS LIMITED) 14 October 2009 (2009-10-14) see description, pages 12-16 and 141-142, and claims 1-48	1-11
A	CN 105530937 A (ONCOCEUTICS, INC.) 27 April 2016 (2016-04-27) see claims 1 and 36	1-11



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

03 April 2020

Date of mailing of the international search report

15 April 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration
 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/CN2020/072792

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019085996	A1	09 May 2019	None			
CN	101558067	A	14 October 2009	UA	96304	C2	25 October 2011
				ZA	200900992	B	28 July 2010
				CN	101558067	B	28 May 2014
				ZA	200900992	A	28 July 2010
CN	105530937	A	27 April 2016	EP	2968294	B1	01 May 2019
				US	9265765	B2	23 February 2016
				MX	2015012636	A	06 February 2017
				JP	2016512563	A	28 April 2016
				US	2014271540	A1	18 September 2014
				DK	2968294	T3	15 July 2019
				IL	241452	D0	30 November 2015
				JP	2018184411	A	22 November 2018
				SI	2968294	T1	30 August 2019
				CA	2905037	A1	02 October 2014
				ES	2734568	T3	10 December 2019
				JP	6446025	B2	26 December 2018
				EP	3572083	A1	27 November 2019
				SG	10201808496V	A	30 October 2018
				PT	2968294	T	19 July 2019
				LT	2968294	T	25 July 2019
				EP	2968294	A1	20 January 2016
				KR	20150136602	A	07 December 2015
				HR	P20191181	T1	04 October 2019
				AU	2014244117	B2	20 December 2018
				HU	E044238	T2	28 October 2019
				BR	112015023256	A2	18 July 2017
				EP	2968294	A4	19 October 2016
				AU	2019201896	A1	11 April 2019
				WO	2014160130	A1	02 October 2014
				RS	59013	B1	30 August 2019
				EA	201591715	A1	29 July 2016
				PL	2968294	T3	31 October 2019
				AU	2014244117	A1	08 October 2015
				HK	1217653	A1	20 January 2017
				SG	11201507247W	A	29 October 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/072792

A. 主题的分类 A61K 31/5386(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, VEN(DWPI+SIP0ABS), CNTXT, EPTXT, USTXT, WOTXT, 中国药物专利数据库, CNKI, 百度学术搜索, 超星读秀学术(CN), 万方(CN), Medline, ISI-WEB OF SCIENCE, EMBASE, CHEMICAL ABSTRACTS, STN: 结构式检索, 癌, 肿瘤, cancer, tumour, tumor, neoplasm, nasopharyngeal carcinoma														
C. 相关文件 <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>PX</td> <td>W0 2019085996 A1 (京明德新药研发股份有限公司) 2019年 5月 9日 (2019 - 05 - 09) 参见说明书第10-13页, 实施例15、23、27-30、35、40-44, 权利要求16-21</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101558067 A (库多斯药物有限公司) 2009年 10月 14日 (2009 - 10 - 14) 参见说明书第12-16、141-142页, 权利要求1-48</td> <td>1-11</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105530937 A (昂克希尔迪克斯有限公司) 2016年 4月 27日 (2016 - 04 - 27) 参见权利要求1、36</td> <td>1-11</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	PX	W0 2019085996 A1 (京明德新药研发股份有限公司) 2019年 5月 9日 (2019 - 05 - 09) 参见说明书第10-13页, 实施例15、23、27-30、35、40-44, 权利要求16-21	1-11	A	CN 101558067 A (库多斯药物有限公司) 2009年 10月 14日 (2009 - 10 - 14) 参见说明书第12-16、141-142页, 权利要求1-48	1-11	A	CN 105530937 A (昂克希尔迪克斯有限公司) 2016年 4月 27日 (2016 - 04 - 27) 参见权利要求1、36	1-11
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
PX	W0 2019085996 A1 (京明德新药研发股份有限公司) 2019年 5月 9日 (2019 - 05 - 09) 参见说明书第10-13页, 实施例15、23、27-30、35、40-44, 权利要求16-21	1-11												
A	CN 101558067 A (库多斯药物有限公司) 2009年 10月 14日 (2009 - 10 - 14) 参见说明书第12-16、141-142页, 权利要求1-48	1-11												
A	CN 105530937 A (昂克希尔迪克斯有限公司) 2016年 4月 27日 (2016 - 04 - 27) 参见权利要求1、36	1-11												
☐ 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 4月 3日		国际检索报告邮寄日期 2020年 4月 15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 修文 电话号码 (86-10)62411076												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/072792

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	2019085996	A1	2019年 5月 9日	无	
CN	101558067	A	2009年 10月 14日	UA	96304
				ZA	200900992
				CN	101558067
				ZA	200900992
CN	105530937	A	2016年 4月 27日	EP	2968294
				US	9265765
				MX	2015012636
				JP	2016512563
				US	2014271540
				DK	2968294
				IL	241452
				JP	2018184411
				SI	2968294
				CA	2905037
				ES	2734568
				JP	6446025
				EP	3572083
				SG	10201808496V
				PT	2968294
				LT	2968294
				EP	2968294
				KR	20150136602
				HR	P20191181
				AU	2014244117
				HU	E044238
				BR	112015023256
				EP	2968294
				AU	2019201896
				WO	2014160130
				RS	59013
				EA	201591715
				PL	2968294
				AU	2014244117
				HK	1217653
				SG	11201507247W