

(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
2021 年 6 月 3 日 (03.06.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/104461 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 403/12 (2006.01) **A61K 31/4985** (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01) **A61K 31/415** (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/132306

(22) 国际申请日: 2020 年 11 月 27 日 (27.11.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201911206315.0 2019年11月29日 (29.11.2019) CN

202010790385.1 2020年8月7日 (07.08.2020) 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: 廖勇刚(LIAO, Yonggang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。钱文远(QIAN, Wenyuan); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。韦昌青(WEI, Changqing); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。肖瑶(XIAO, Yao); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。奚正英(XI, Zhengying); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。张臣(ZHANG, Chen); 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, IT, 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:

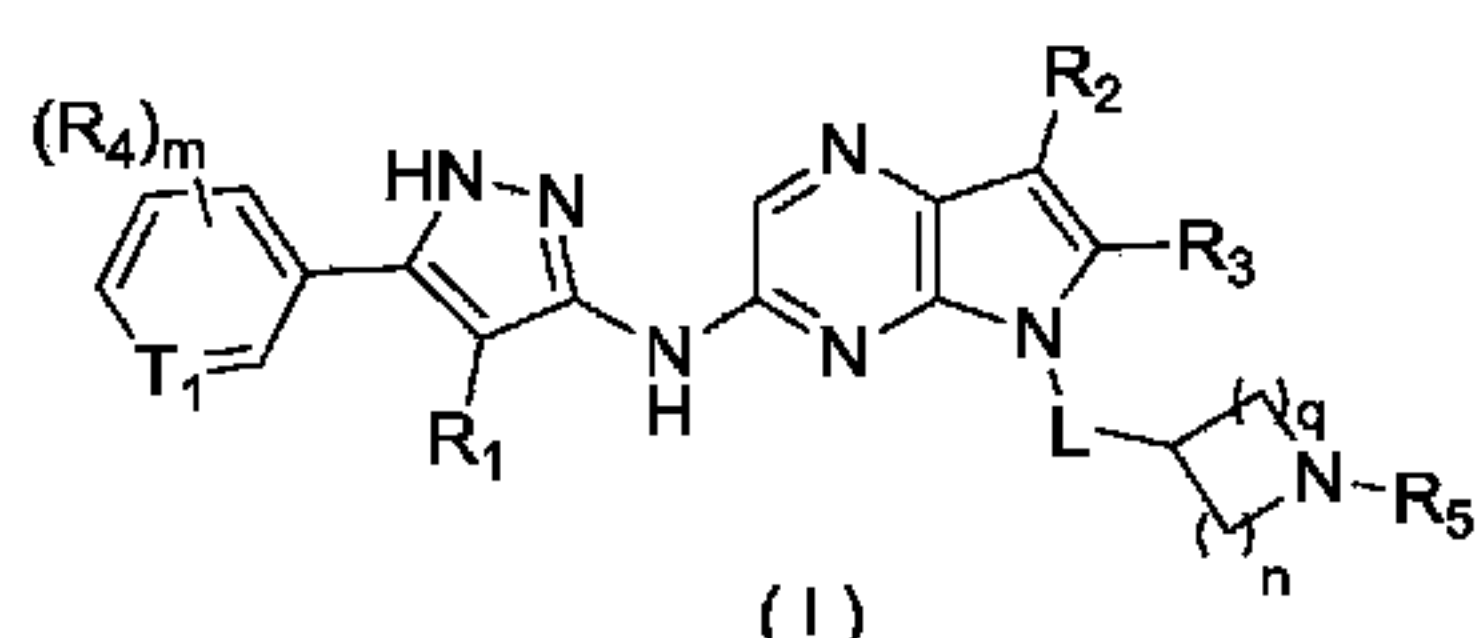
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: DIAZAINDOLE DERIVATIVE AND USE THEREOF AS CHK1 INHIBITOR

(54) 发明名称: 二氮杂吡啶类衍生物及其作为Chk1抑制剂的应用



(57) Abstract: Disclosed are a diazaindole derivative as shown in formula I and the use thereof in the preparation of a drug for treating Chk1-related diseases.

(57) 摘要: 式 I 所示的二氮杂吡啶类衍生物及其在制备与 Chk1 相关疾病的药物中的应用。

WO 2021/104461 A1

二氮杂吡啶类衍生物及其作为 Chk1 抑制剂的应用

本发明引用如下优先权：

CN201911206315.0，申请日 2019 年 11 月 29 日；

CN202010790385.1，申请日 2020 年 08 月 07 日。

技术领域

本发明涉及了一系列二氮杂吡啶类衍生物，及其在制备与 Chk1 相关疾病的药物中的应用。具体涉及了式(I)所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

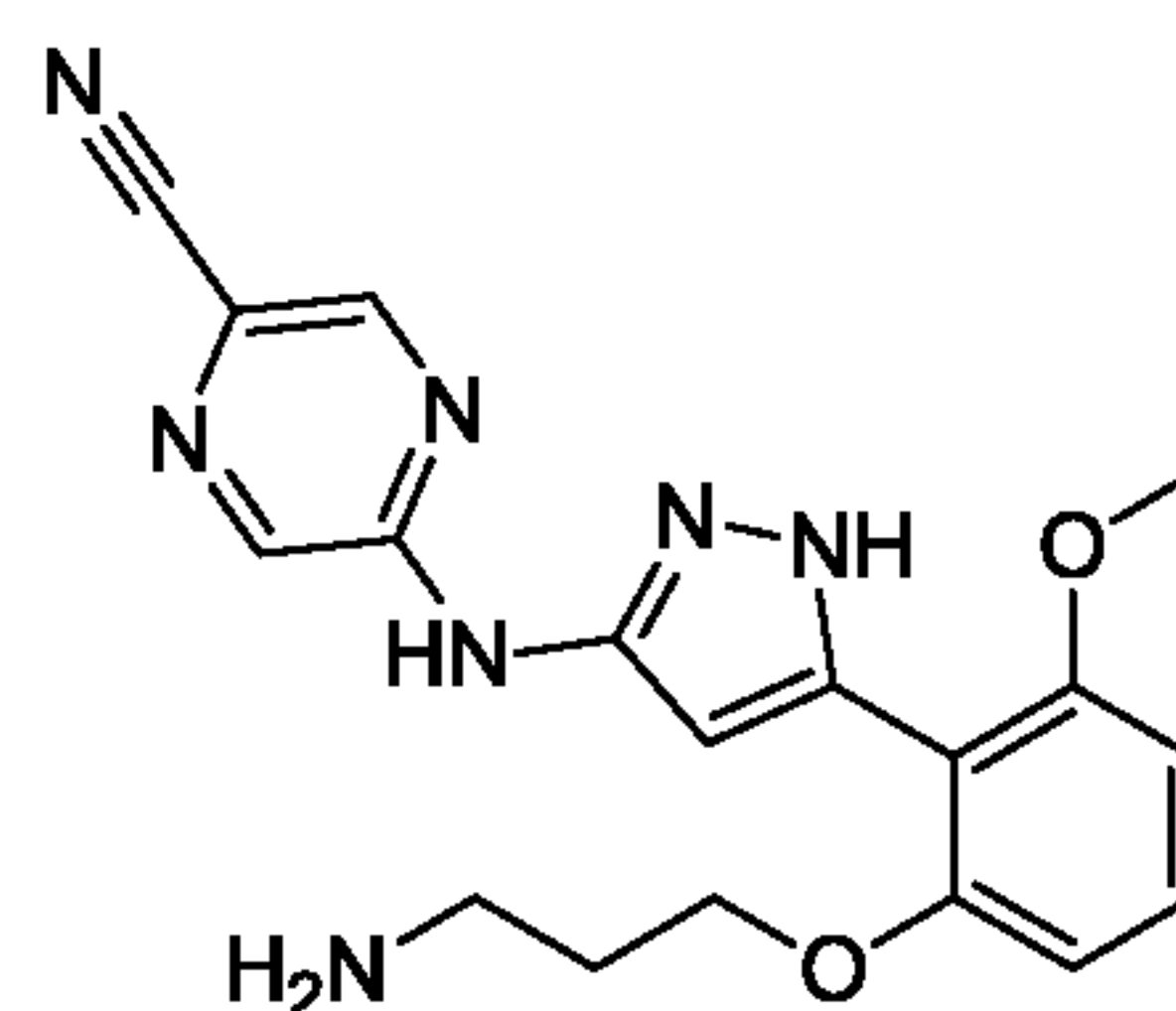
脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid, DNA）作为机体遗传物质，其分子结构保持相对稳定对细胞的存活与功能具有重要意义。细胞中的 DNA 由于受到各种内源性（如活性氧、体内代谢过程中产生的自由基和其它活性化合物、复制应激反应等）和外源性（如离子辐射、紫外线、烷化剂、致癌物、病毒侵染等）因素的干扰，常常持续遭受着各种损伤。这些损伤将导致基因组发生不同程度的改变，可能演变成转录和复制错误，如果不修复或者错误修复，最终导致细胞死亡或基因突变。最常见的 DNA 损伤有两种：（1）DNA 双链断裂（double-strand break, DSB），这被认为是最严重的 DNA 损伤，通过两种不同的方式进行途径修复，即非同源末端连接（Non-homologous End Joining, NHEJ）和同源重组（Homologous Recombination, HR）；（2）DNA 单股断裂（Single strand break, SSB），这是一种在停滞的复制叉上发生的特定类型的病变，但也是 DSB 修复期间形成的常见中间体。

细胞在分裂过程中，其遗传物质复制并均等地分配给两个子细胞，经历了一系列细胞周期。在细胞进入有丝分裂期（mitotic period, M 期）之前需要完成 DNA 的复制，损伤的 DNA 必须完成修复，否则会引发有丝分裂灾难，造成细胞死亡。为了保持基因组的完整性，细胞在整个进化过程中形成了一种称为 DNA 损伤反应（DDR）的复杂机制介导受损 DNA 的检测和修复。简单来讲，细胞 DNA 受到损伤时会激活细胞周期检查点，造成细胞周期停滞，从而有利于细胞进行 DNA 修复。

细胞周期检查点有一套保守的信号调控体系。在参与 DNA 损伤反应的细胞周期检查点分子机制中，ATR/Chk1 激酶通路和 ATM/Chk2 激酶通路起着重要的作用。在 DNA 双链断裂时，通常是 ATM/Chk2 通路被激活；而在 DNA 单链断裂或者 DNA 烷基化等结构性损伤时，则是 ATR/Chk1 通路被激活。二者被活化后激活一系列的下流底物，如 Cdc25、cyclin 和 Wee1 等，使得细胞周期停滞。在信号的传递过程中 ATR-Chk1-Cdc25 反应通路是细胞应对离子辐射和复制压力的最主要通路，其原理大致为细胞在识别 DNA 损伤的信号后激活 ATR，从而磷酸化 Chk1 上的多个丝氨酸位点，激活的 Chk1 继而磷酸化 Cdc25，加速 Cdc25 的泛素化降解；同时，活化的 Chk1 激活 Wee1，进而使 CDK1/Cyclin B 的复合物磷酸化而失活，最终的结果是使细胞周期停滞在 S 期和 G2/M 期，从而阻止细胞在 DNA 损伤或未复制的 DNA 存在下进入有丝分裂期。

一些研究发现在某些恶性肿瘤中 Chk1 高表达，Chk1 表达缺失的肿瘤细胞往往会表现出多重缺陷，如细胞增殖缓慢、细胞周期检测点的停滞反应消失和对 DNA 损伤剂的敏感性增加等。通过解除 Chk1 对细胞周期检测点的阻滞作用进而促使肿瘤细胞凋亡，这一机制是众多 Chk1 抑制剂的研究基础，也是目前抗肿瘤研究的新热点。由于近 50% 的肿瘤细胞存在抑癌基因 p53 缺陷导致其 G1 检查点缺失，因此大多数肿瘤细胞主要依赖于 S 和 G2/M 检查点，而 Chk1 是控制 S 和 G2/M 检查点的主要激酶，因此在肿瘤细胞 DNA 损伤时抑制 Chk1 能够阻碍肿瘤细胞的自我修复，从而达到增强杀伤肿瘤细胞的目的。而正常细胞具有完善的细胞周期检查点调控功能，可以进行自我修复和保护，因而对 Chk1 抑制剂相对不敏感，这就使得 Chk1 抑制剂在肿瘤治疗中有很好的靶向肿瘤细胞的选择性。

Chk1 抑制剂不仅可单独使用来终止或者延缓肿瘤细胞的增殖，还可以联合化疗或放疗通过联合致死（syntheticlethal）作用机制来杀伤肿瘤细胞从而治疗肿瘤。有多种 Chk1 抑制在 WO 05/066163、W004/063198、WO 03/093297 和 WO 02/070494。WO 05/009435 中被报道。Lilly 公司开发的 LY2606368（Prexasertib）正在开展多种抗肿瘤的临床研究。

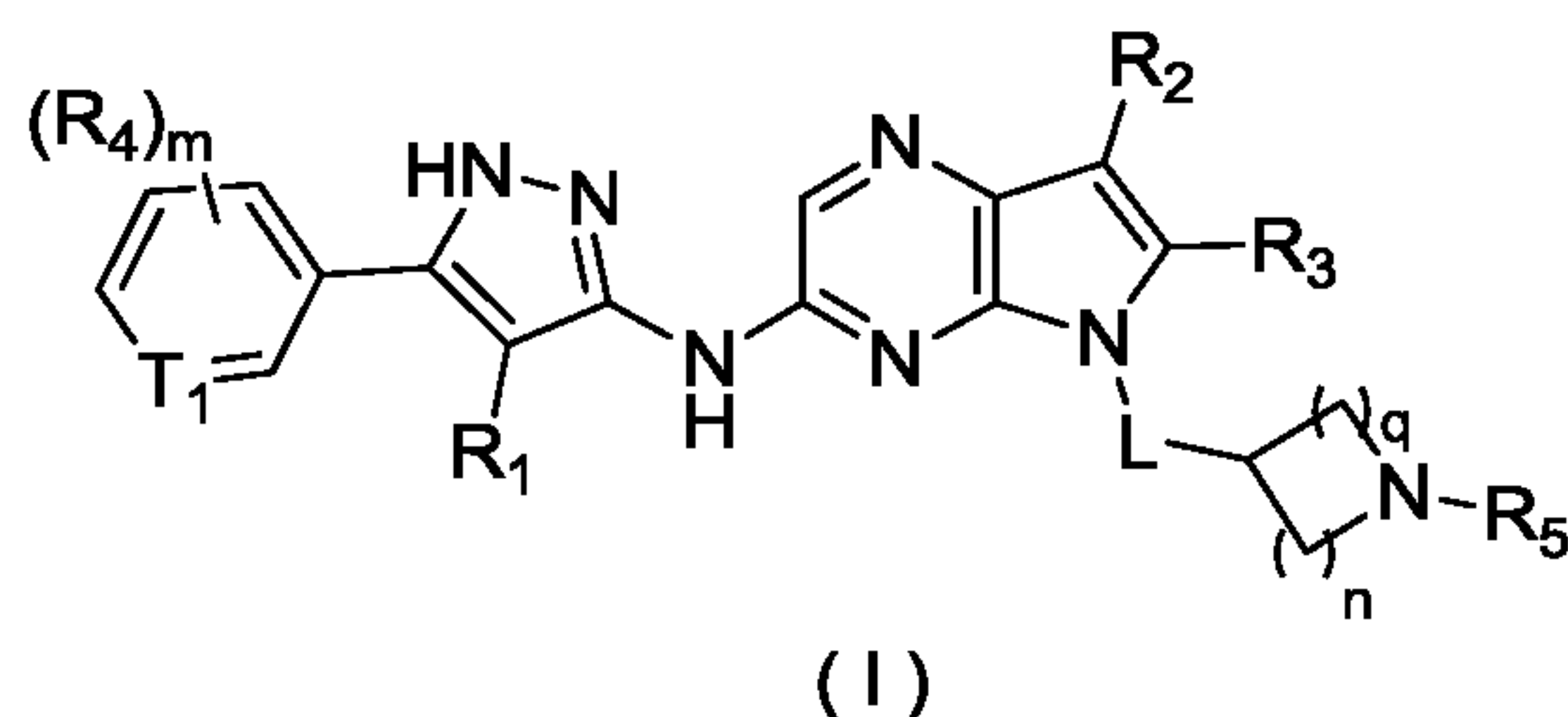


LY2606368

目前，仍然存在开发新的 Chk1 抑制剂用于治疗与细胞增殖相关的疾病的需求。

发明内容

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

T₁ 选自 CH 和 N；

L 选自单键和 -CH₂-；

m 选自 0、1、2、3 和 4；

n 和 q 分别独立地选自 1 和 2；

R₁ 选自 H、F、Cl、Br 和 I；

R₂ 选自 H、D、F、Cl、Br 和 I；

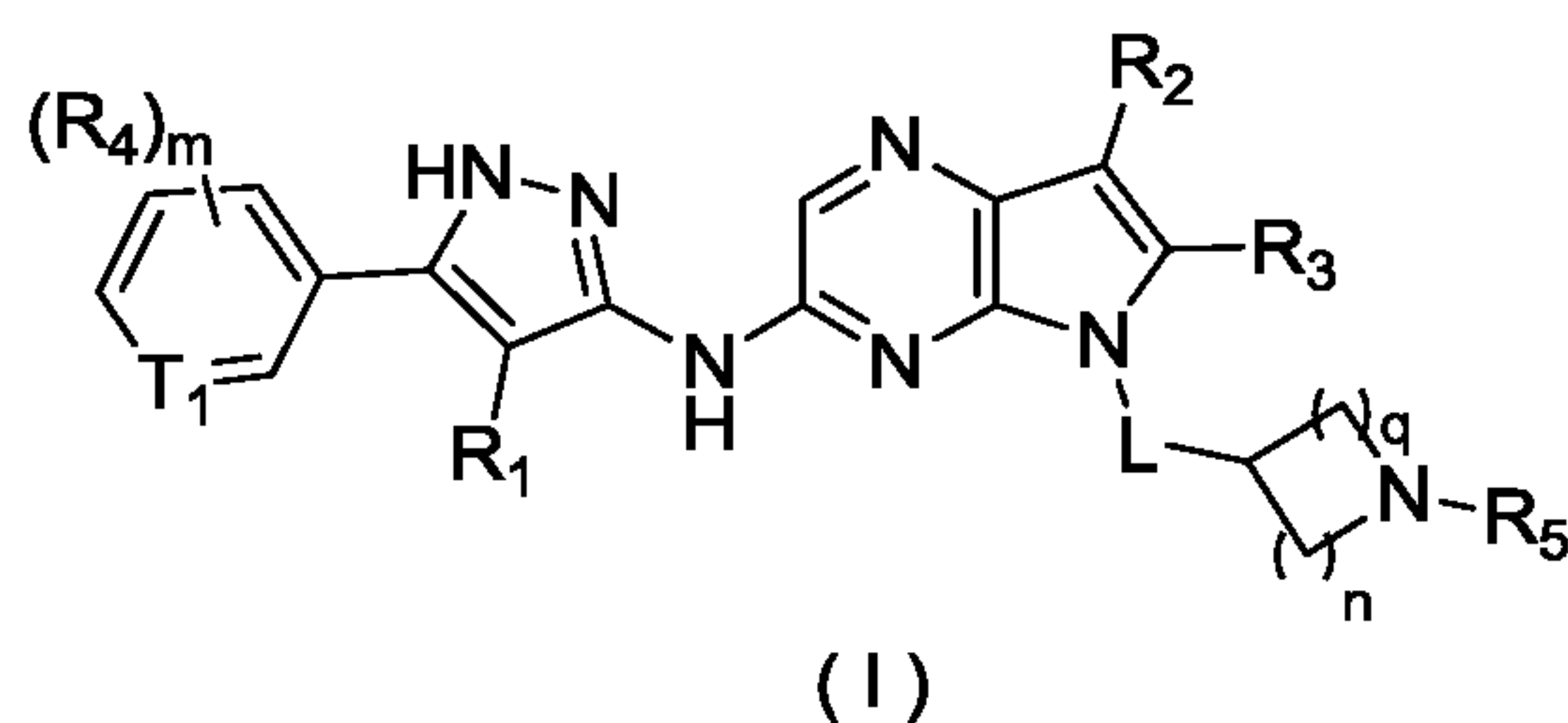
R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、CN 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

各 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代；

R_5 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；

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

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

T_1 选自 CH 和 N；

L 选自单键和 $-CH_2-$ ；

m 选自 0、1、2、3 和 4；

n 和 q 分别独立地选自 1 和 2；

R_1 选自 H、F、Cl、Br、I；

R_2 选自 H、D、F、Cl、Br 和 I；

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、CN 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代；

各 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代；

R_5 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；

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

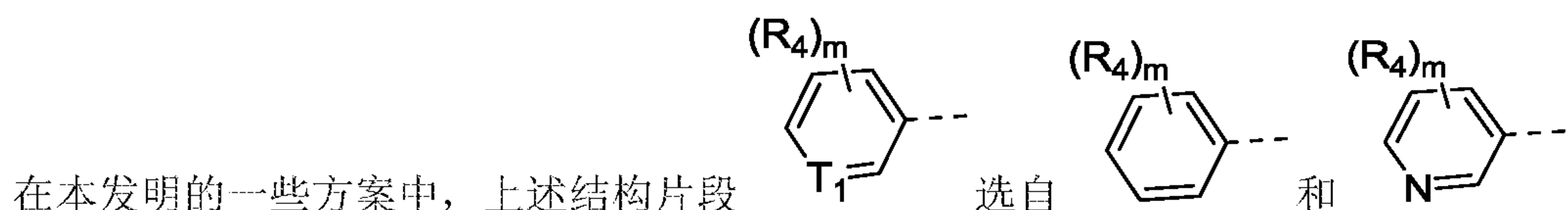
在本发明的一些方案中，上述 R_1 选自 H 和 F，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_3 选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

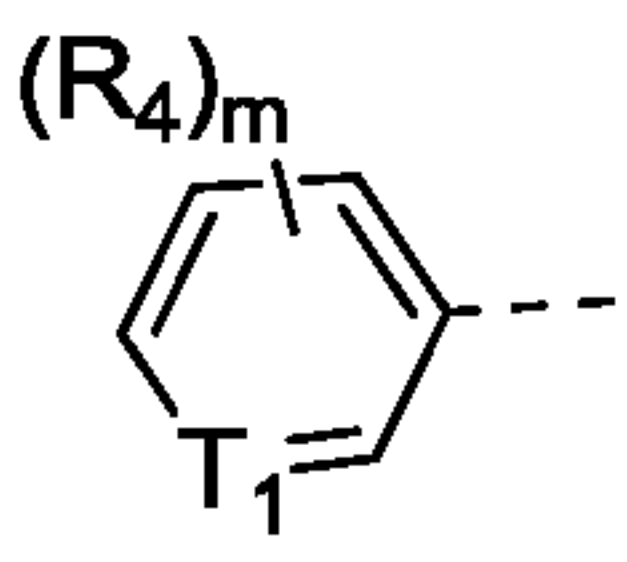
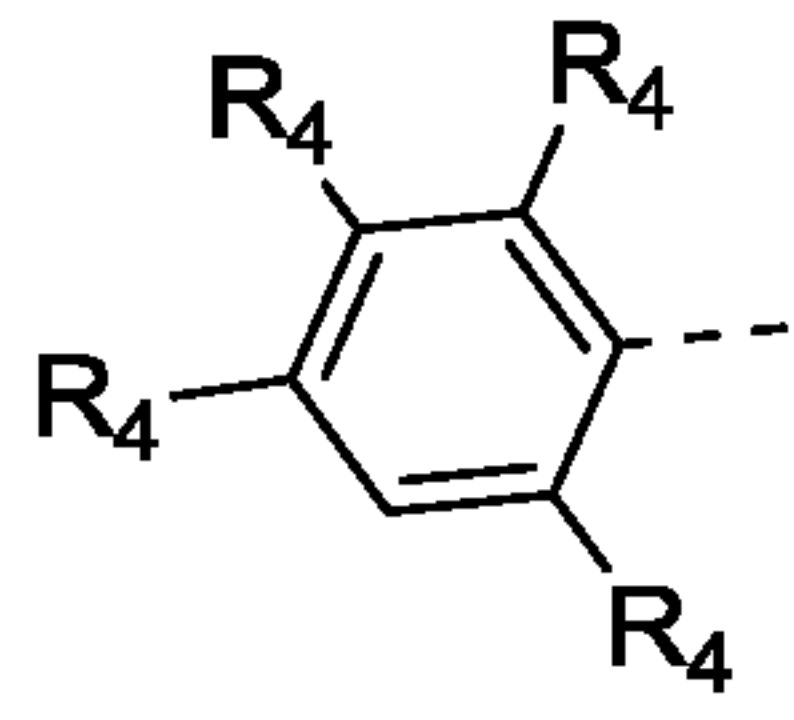
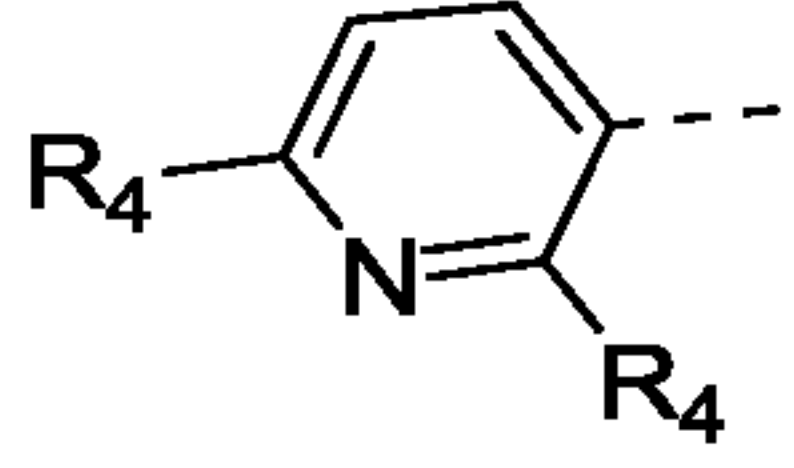
在本发明的一些方案中，上述 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 和 OCH_3 ，所述 CH_3 和 OCH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代，其他变量如本发明所定义。

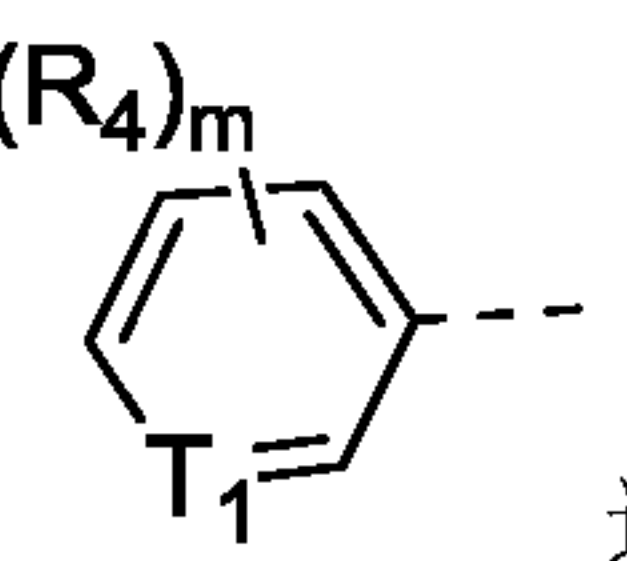
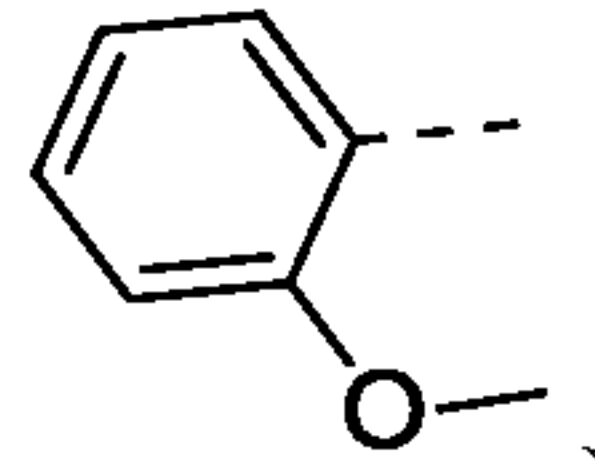
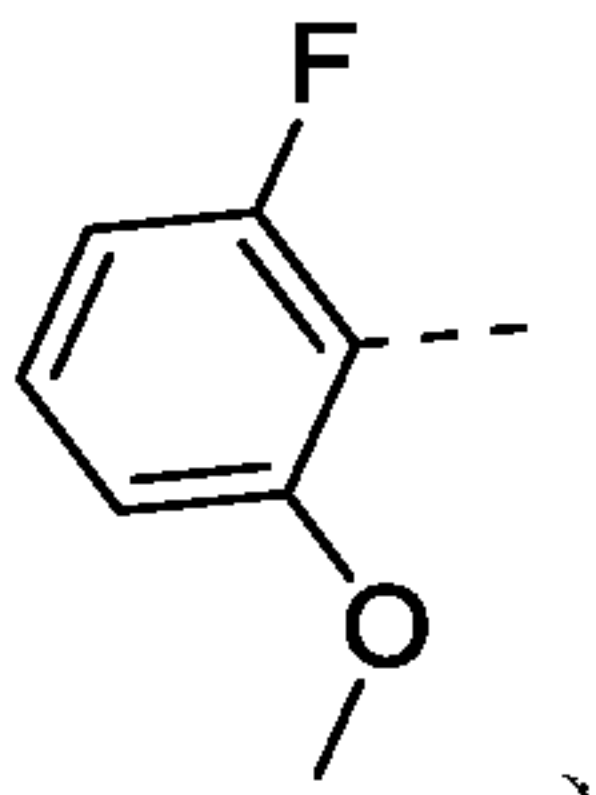
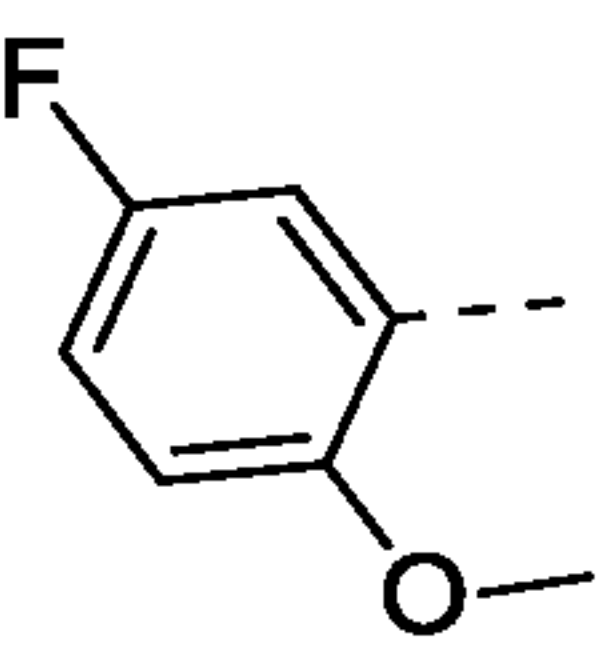
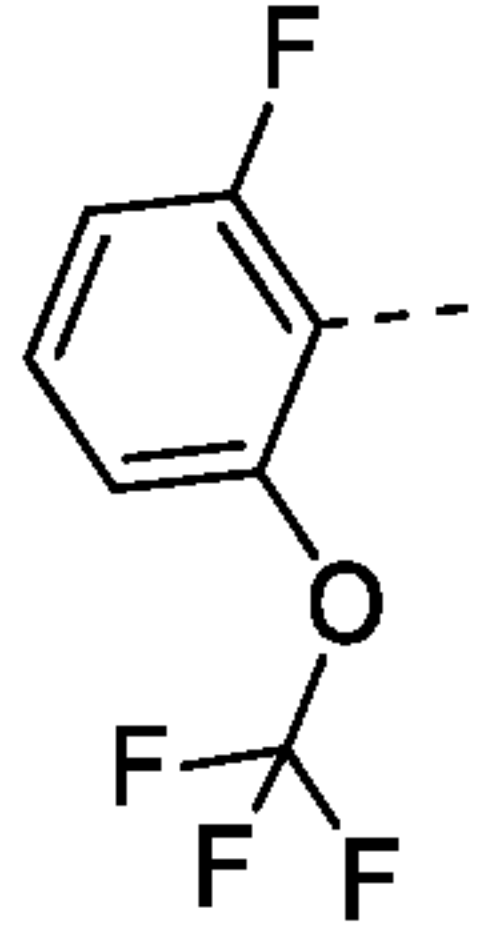
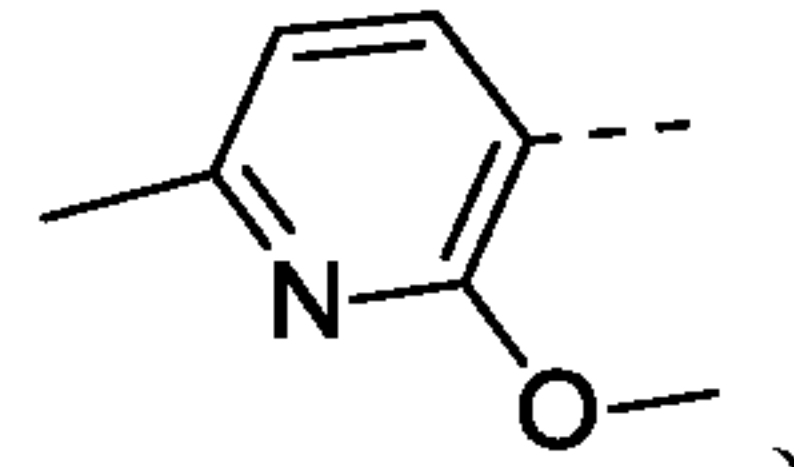
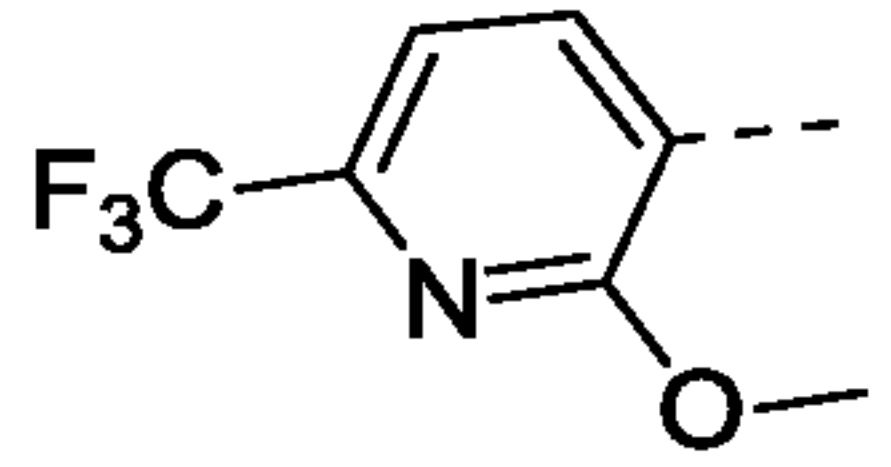
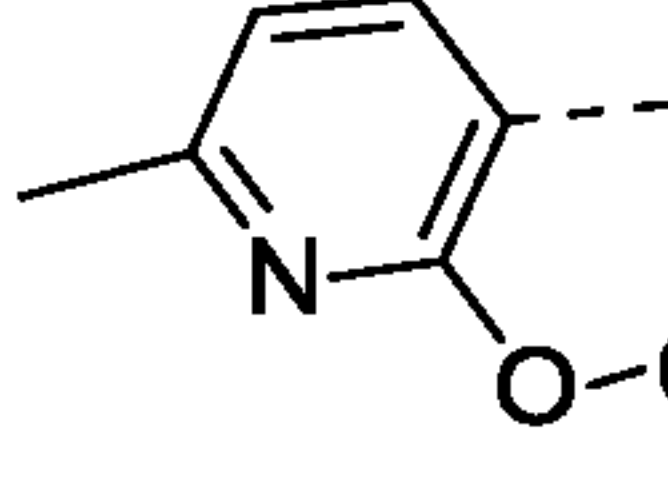
在本发明的一些方案中，上述 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCD_3 和 OCF_3 ，其他变量如本发明所定义。

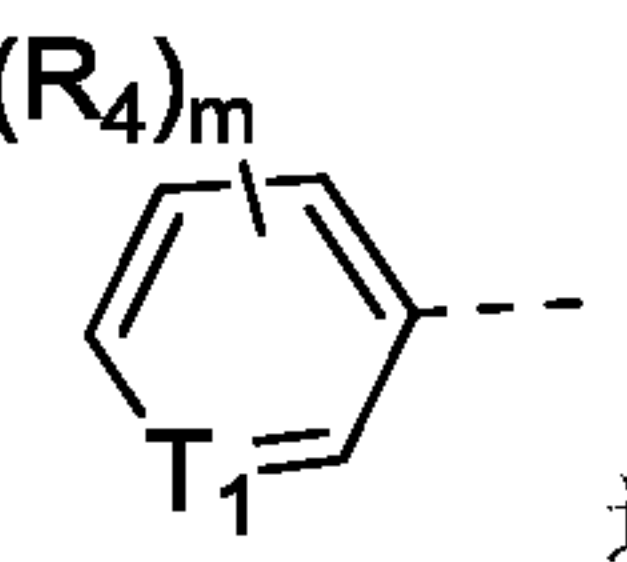
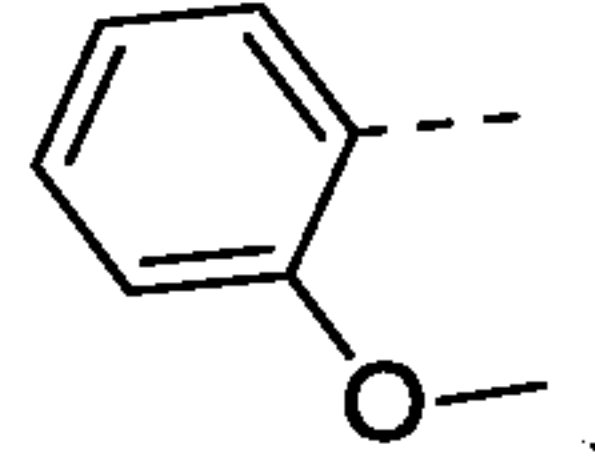
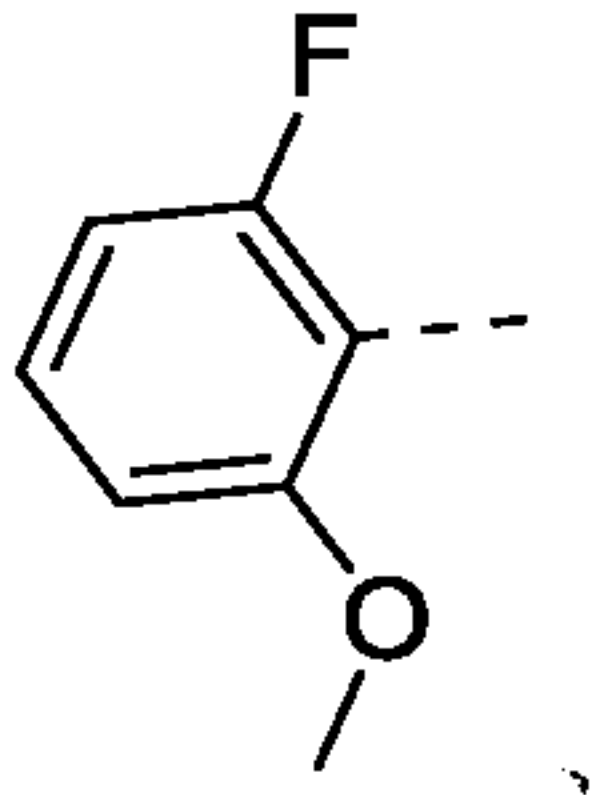
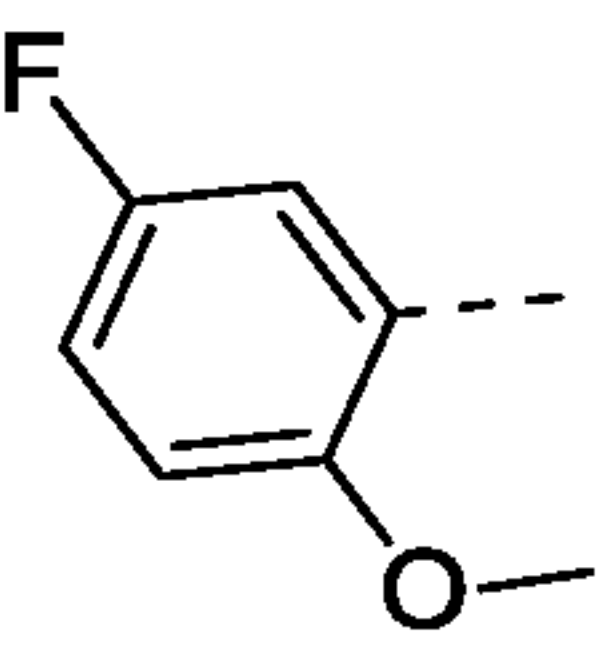
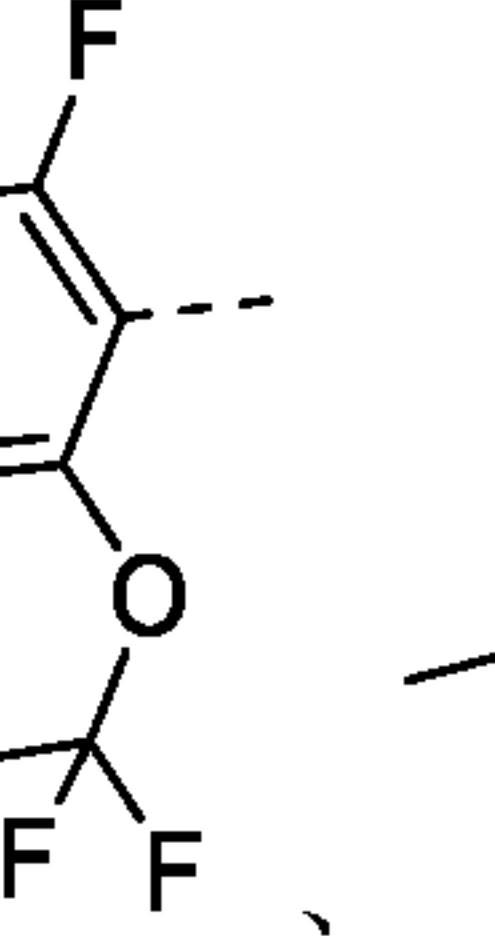
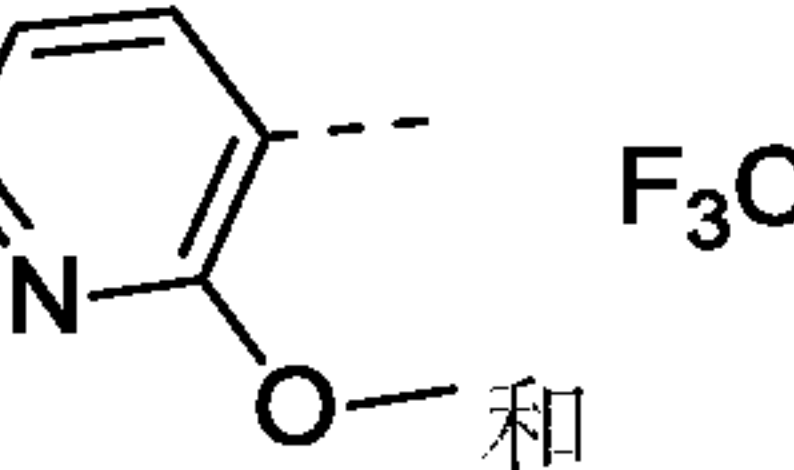
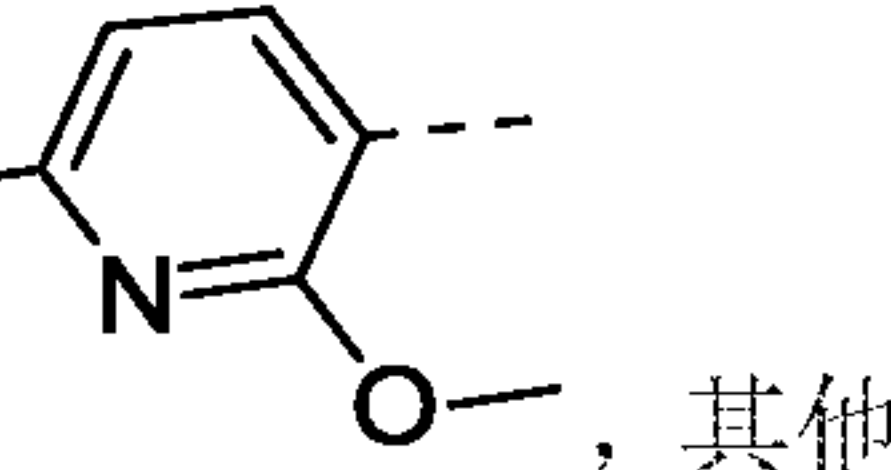
在本发明的一些方案中，上述 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 和 OCF_3 ，其他变量如本发明所定义。



如本发明所定义。

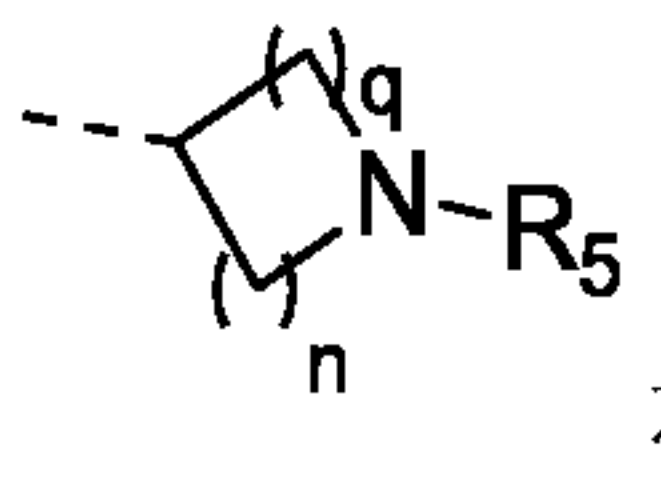
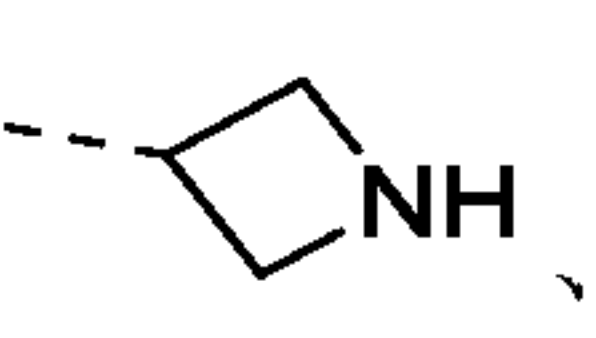
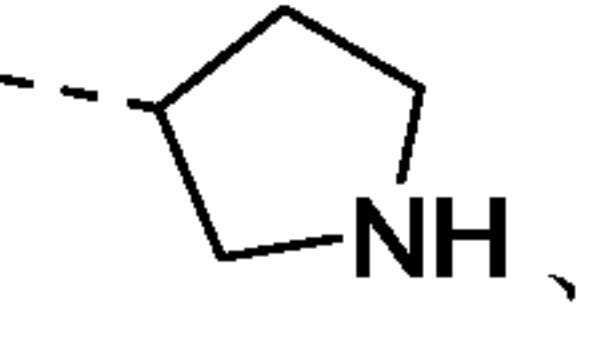
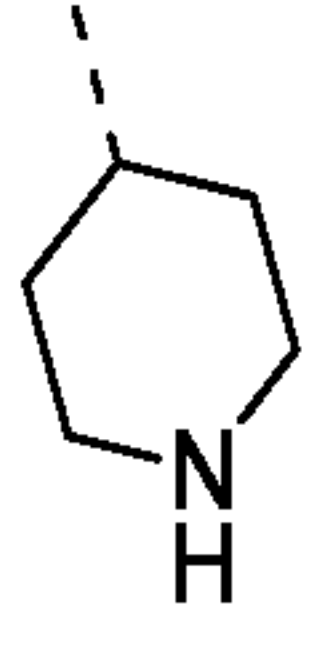
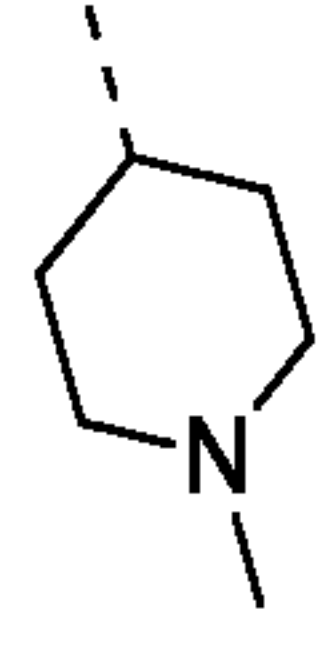
在本发明的一些方案中，上述结构片段  选自  和 ，其他变量如本发明所定义。

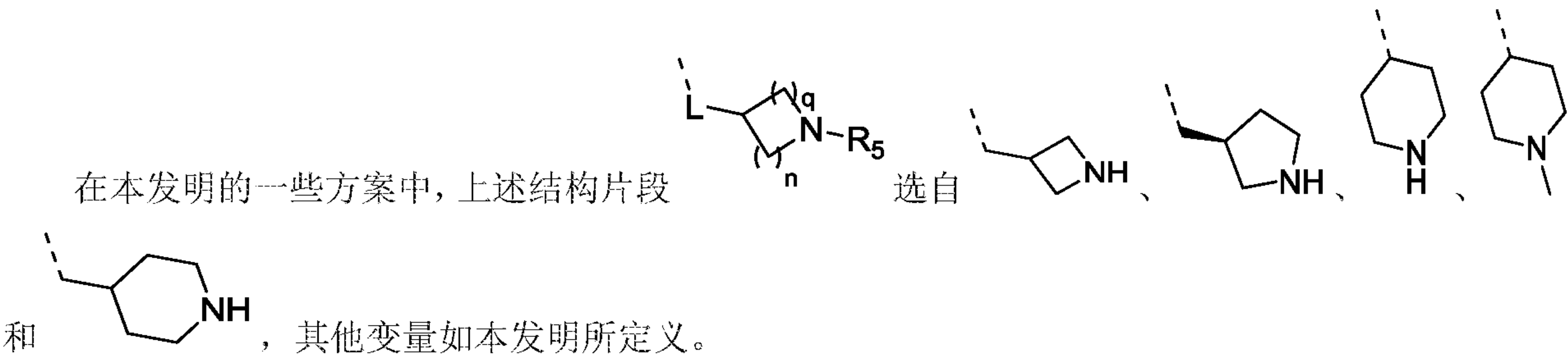
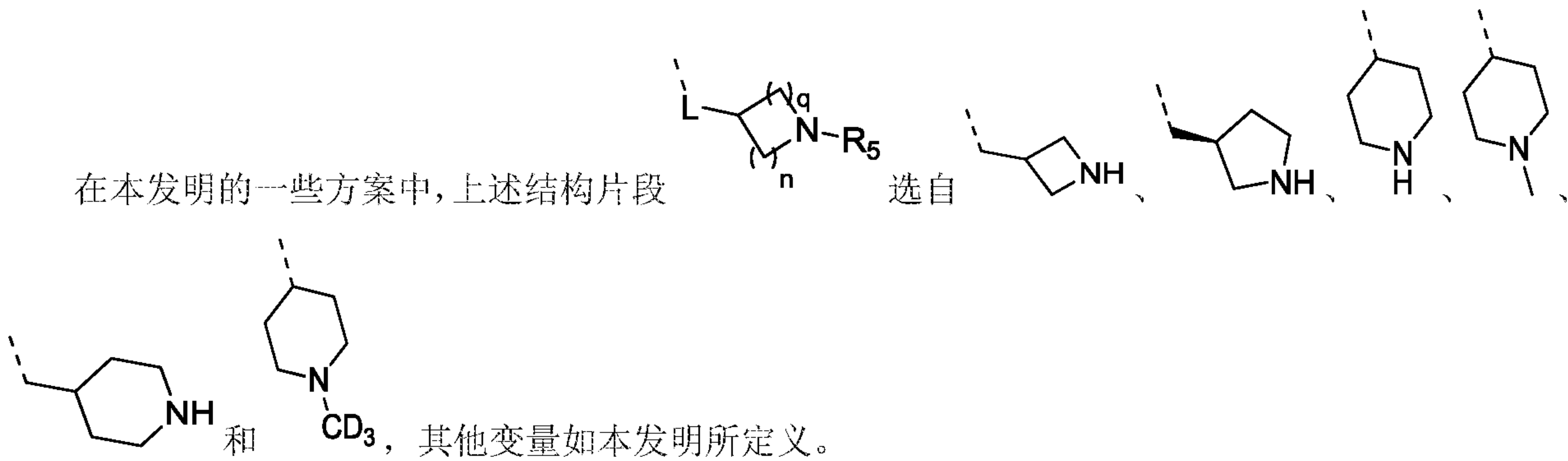
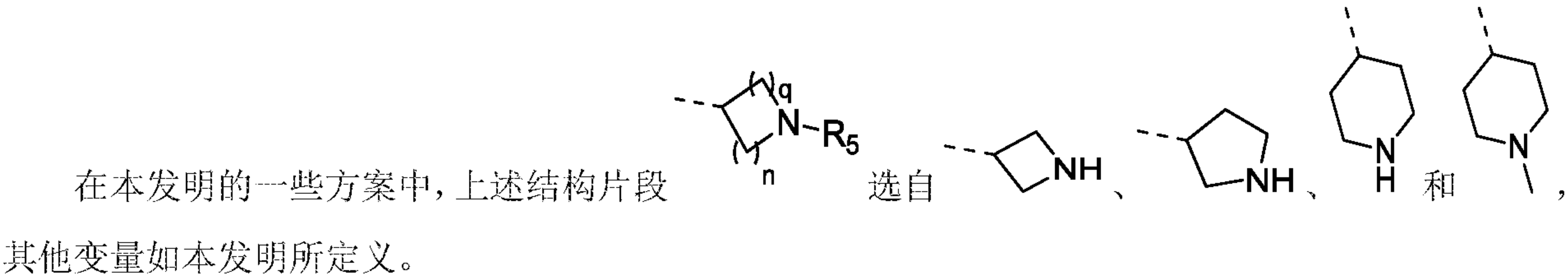
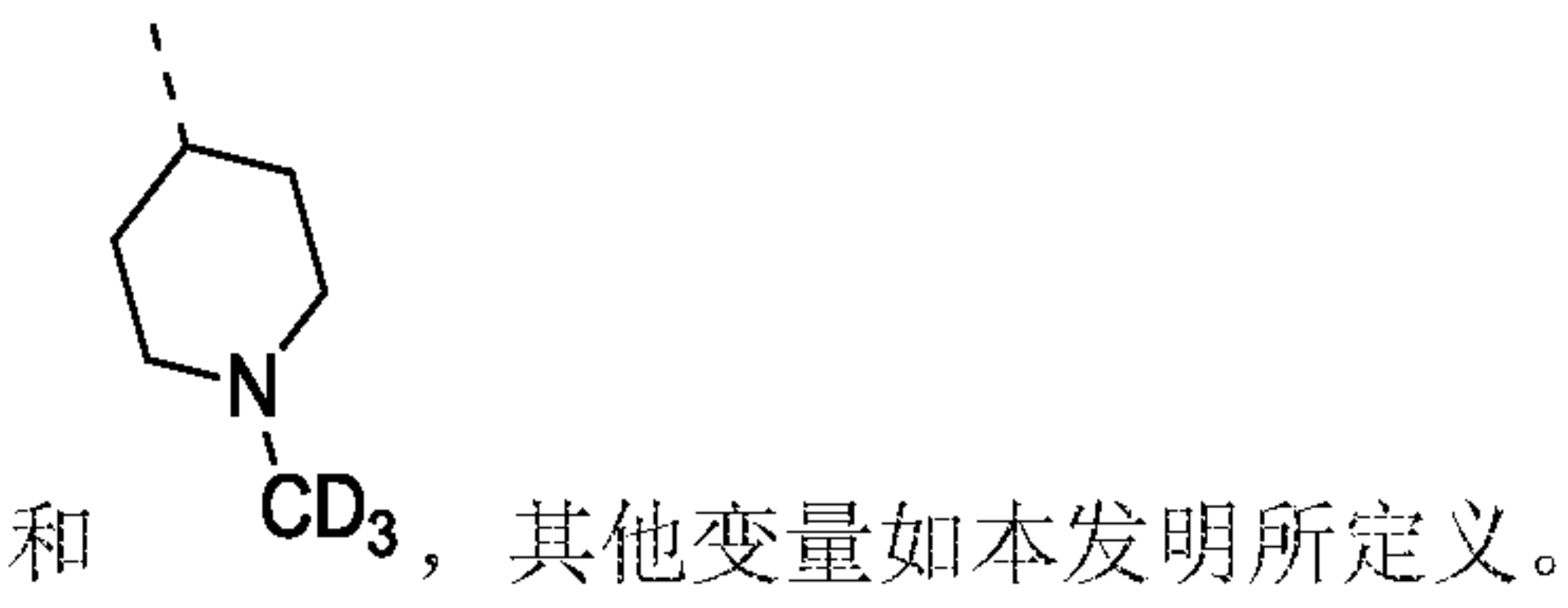
在本发明的一些方案中，上述结构片段  选自 、、、、、和 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构片段  选自 、、、、和 ，其他变量如本发明所定义。

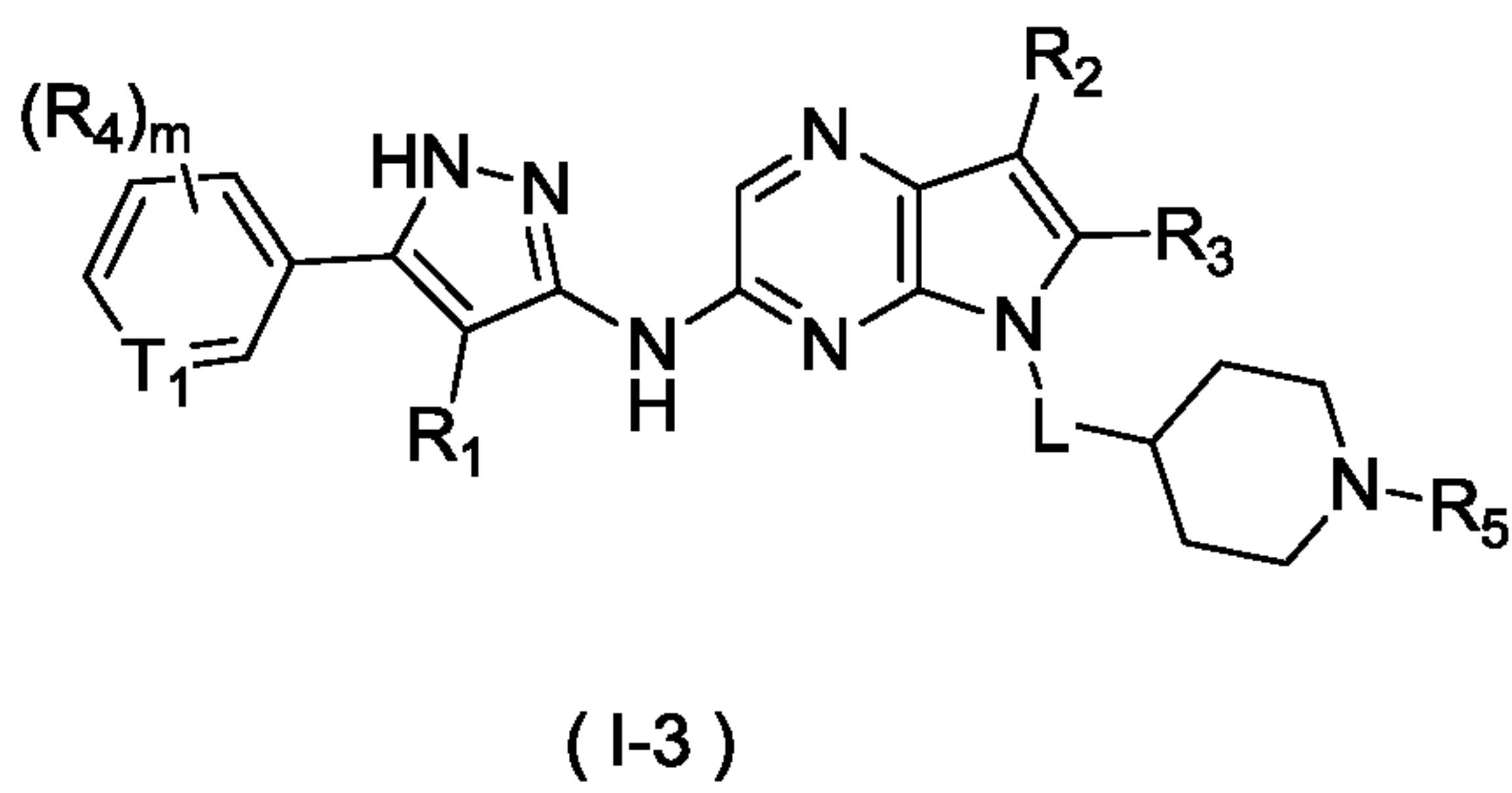
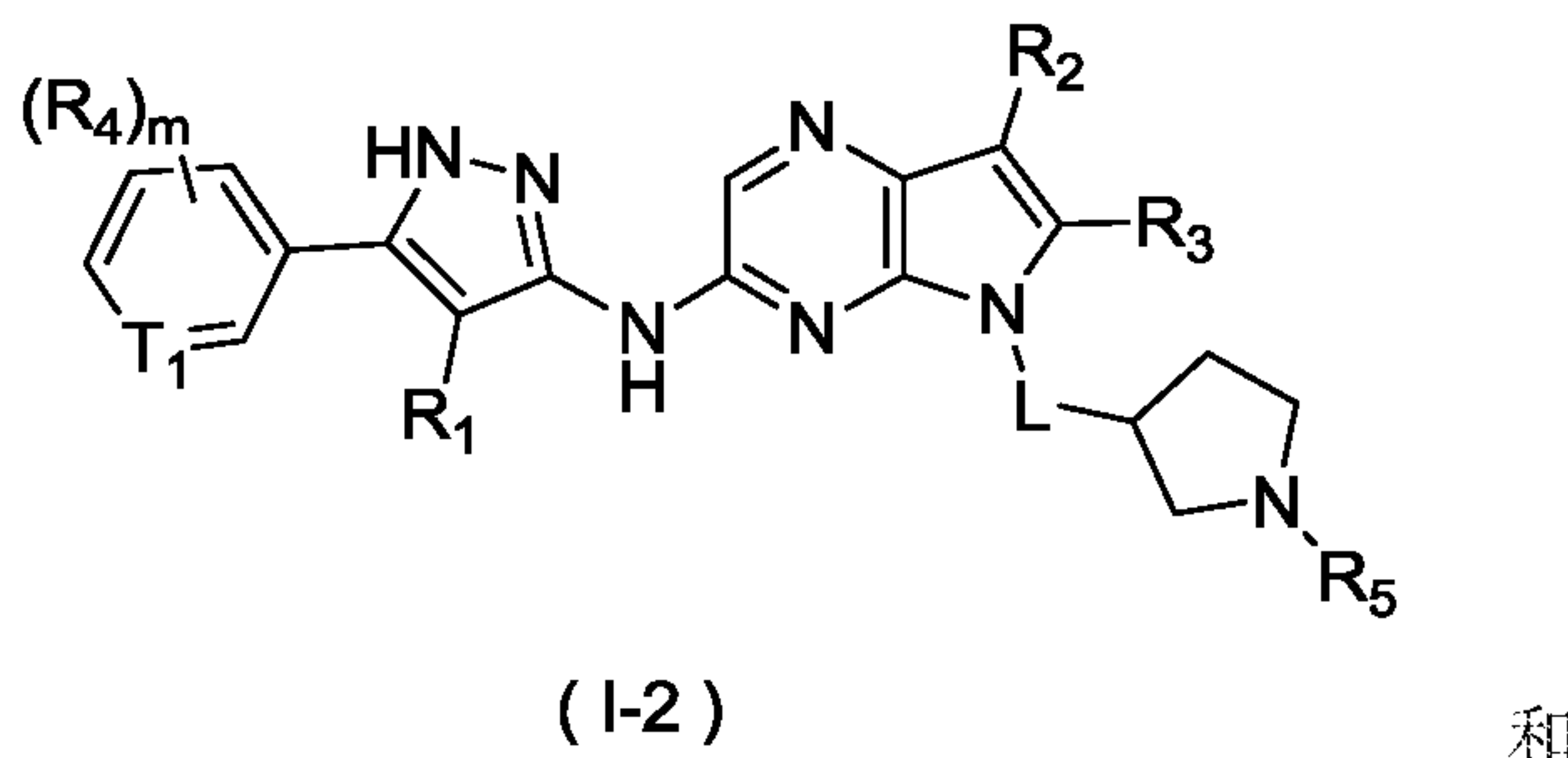
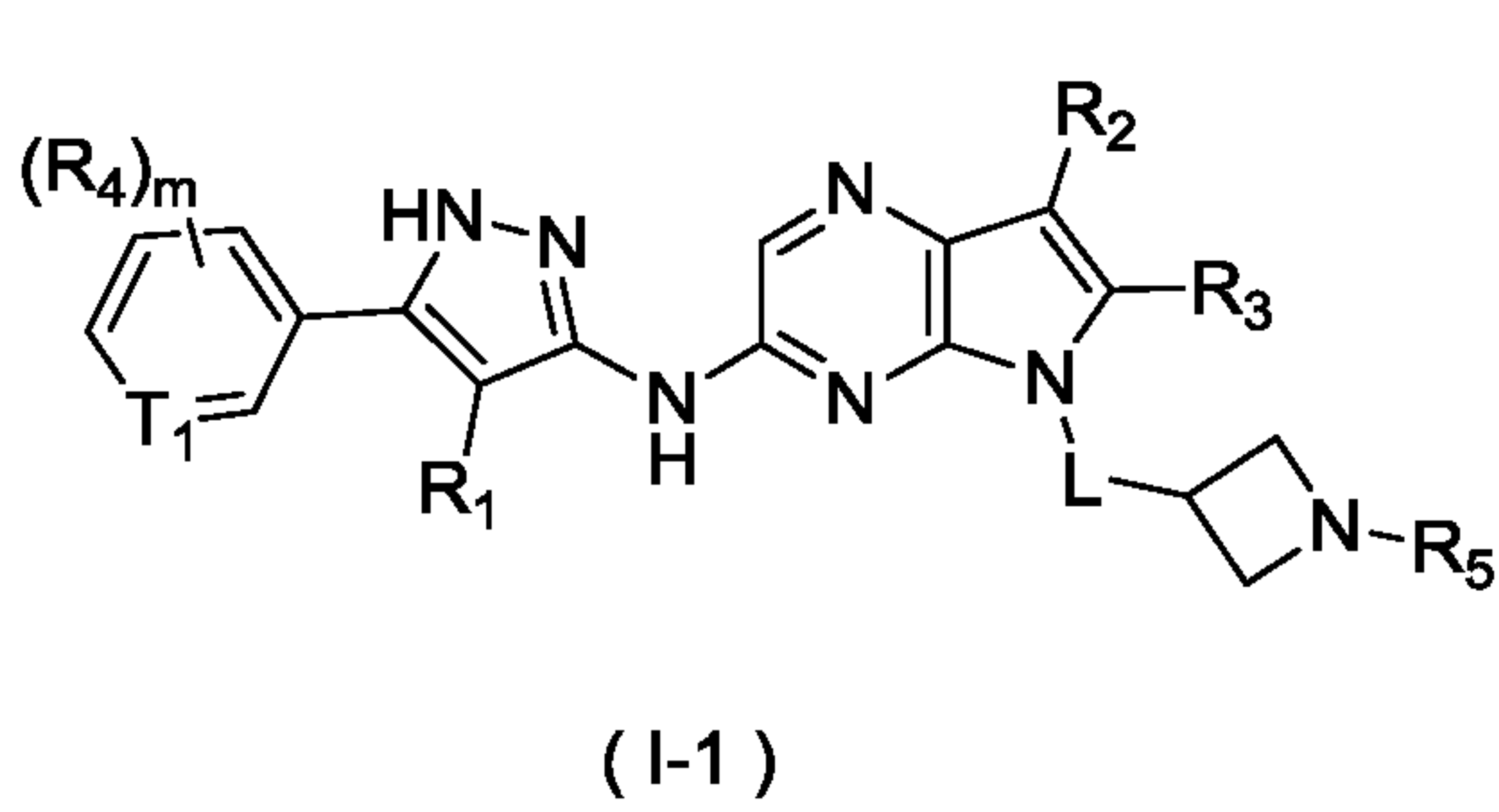
在本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H、 CH_3 和 CD_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R_5 选自 H 和 CH_3 ，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构片段  选自 、、、。



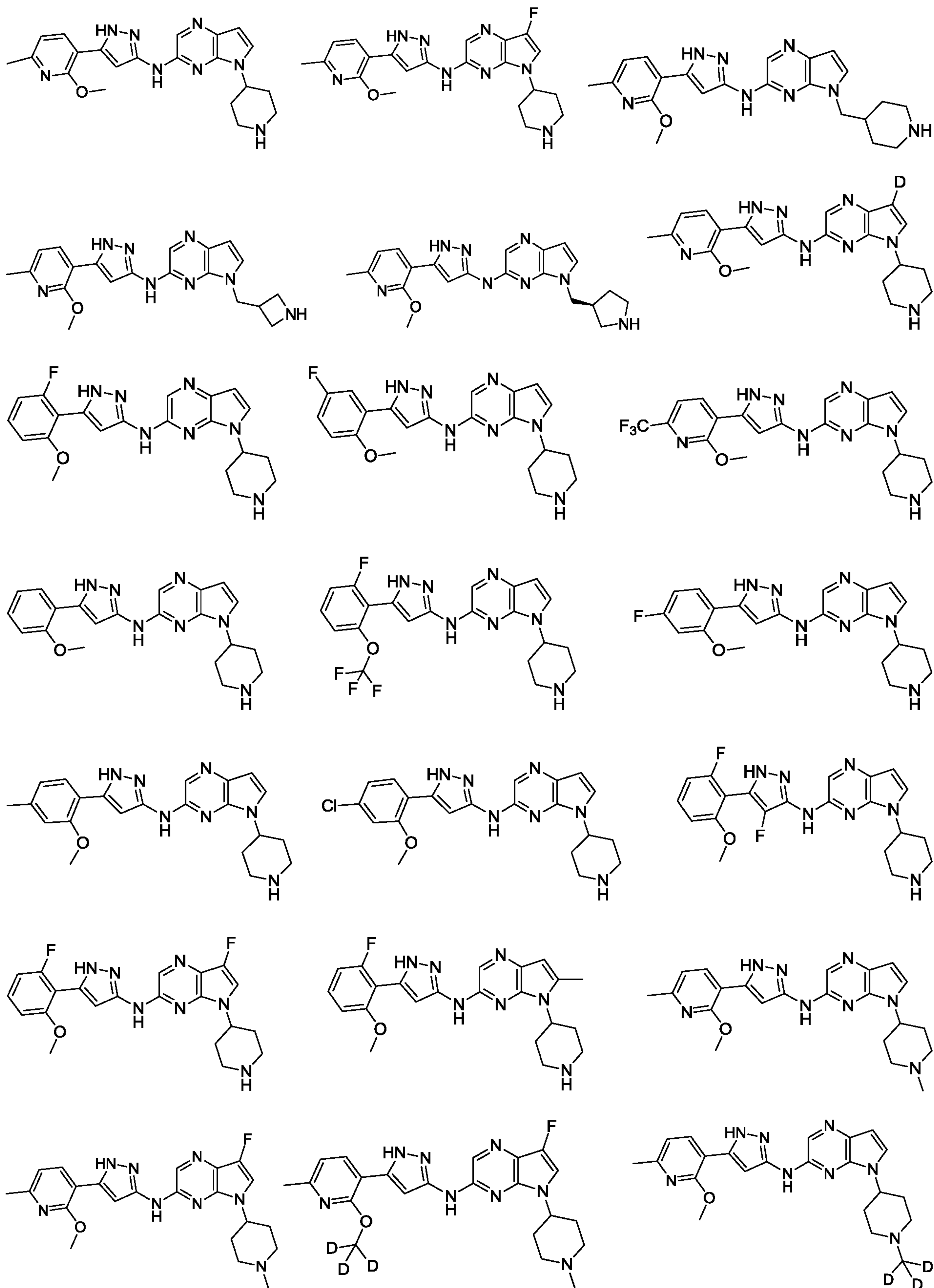
在本发明的一些方案中,上述化合物或其药学上可接受的盐,其选自,

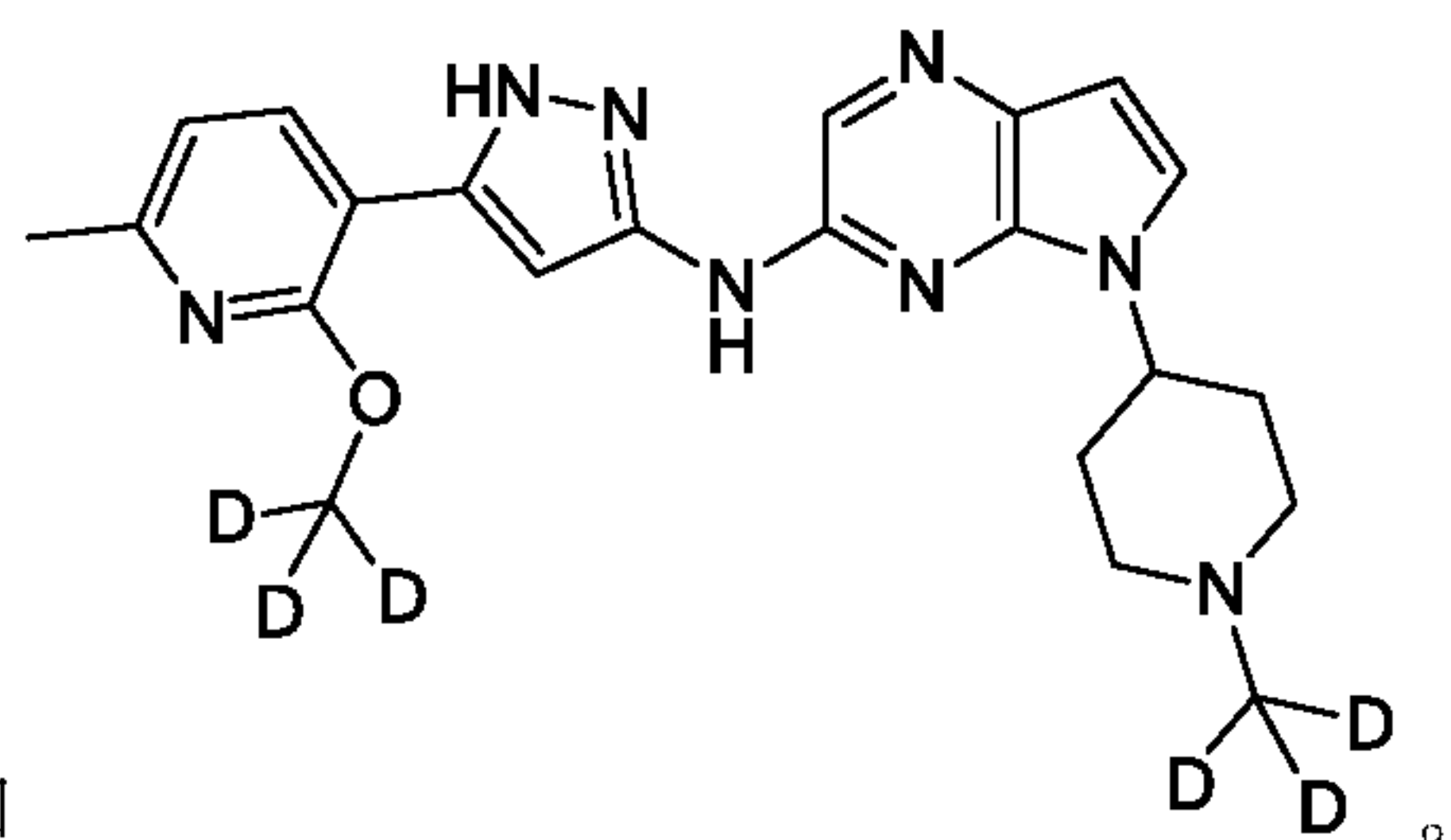


其中， T_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 L 和 m 如本发明所定义。

本发明还有一些方案是由上述变量任意组合而来。

本发明还提供了下式化合物或其药学上可接受的盐,





本发明还提供了上述化合物或其药学上可接受的盐在制备与 Chk1 相关疾病的药物中的应用。

在本发明的一些方案中，上述应用，其特征在于，所述药物是用于治疗胰腺癌等实体瘤的药物。

技术效果

本发明所设计的化合物展示了良好的 Chk1 抑制活性，有良好的口服暴露量和生物利用度，适合口服给药，在小鼠卵巢癌模型中给予本发明中代表性化合物治疗，具有显著的抑制肿瘤生长的效果。因此，本发明化合物具有用于治疗与 Chk1 相关的疾病（如细胞增殖相关疾病）的潜在应用价值。

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。

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“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。

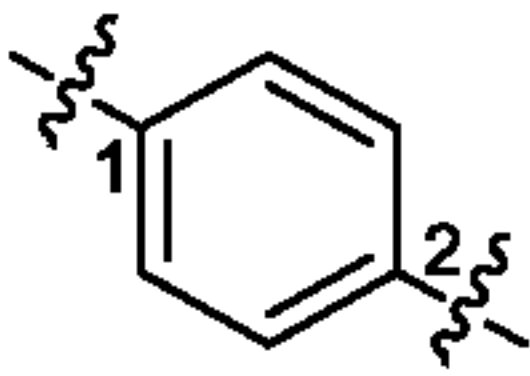
当任何变量(例如R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被0-2个R所取代，则所述基团可以任选地至多被两个R所取代，并且每种情况下的R都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

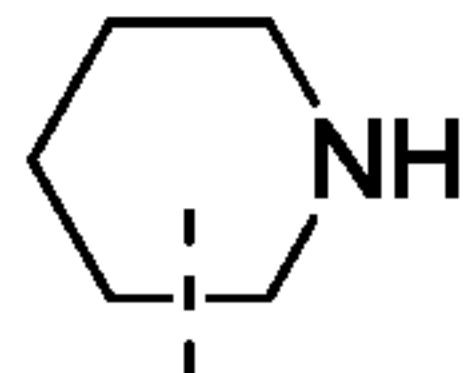
当一个连接基团的数量为0时，比如 $-(\text{CRR})_0-$ ，表示该连接基团为单键。

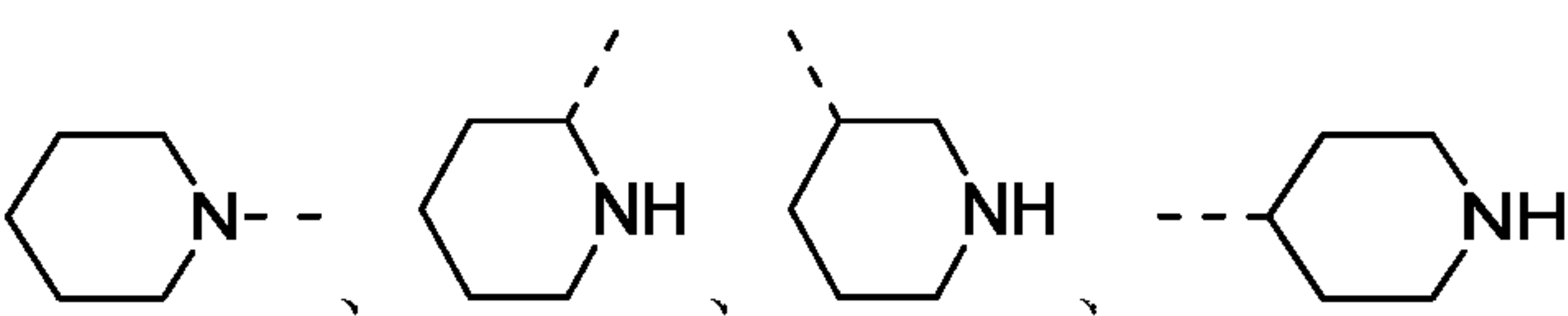
当其中一个变量选自单键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如A-L-Z中L代表单键时表示该结构实际上是A-Z。

除非另有规定，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。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在H原子时，则连接化学键时，该位点的H原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。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 $-\text{OCH}_3$ 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； H 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；表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过1个化学键与其他

基团相连，至少包括  这 4 种连接方式，即使 -N- 上画出了 H 原子，但是  仍包括  这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，本发明所述 D 代表氘 (^3H)。

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“ C_{1-3} 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 C_{1-3} 烷氧基包括 C_{1-2} 、 C_{2-3} 、 C_3 和 C_2 烷氧基等。 C_{1-3} 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， C_{n-n+m} 或 $\text{C}_n\text{-C}_{n+m}$ 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。

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（例如亲核取代反应）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)；芳基甲氧基羰基，如苄氧基羰基(Cbz)和 9-苄基甲氧基羰基(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。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合

物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法

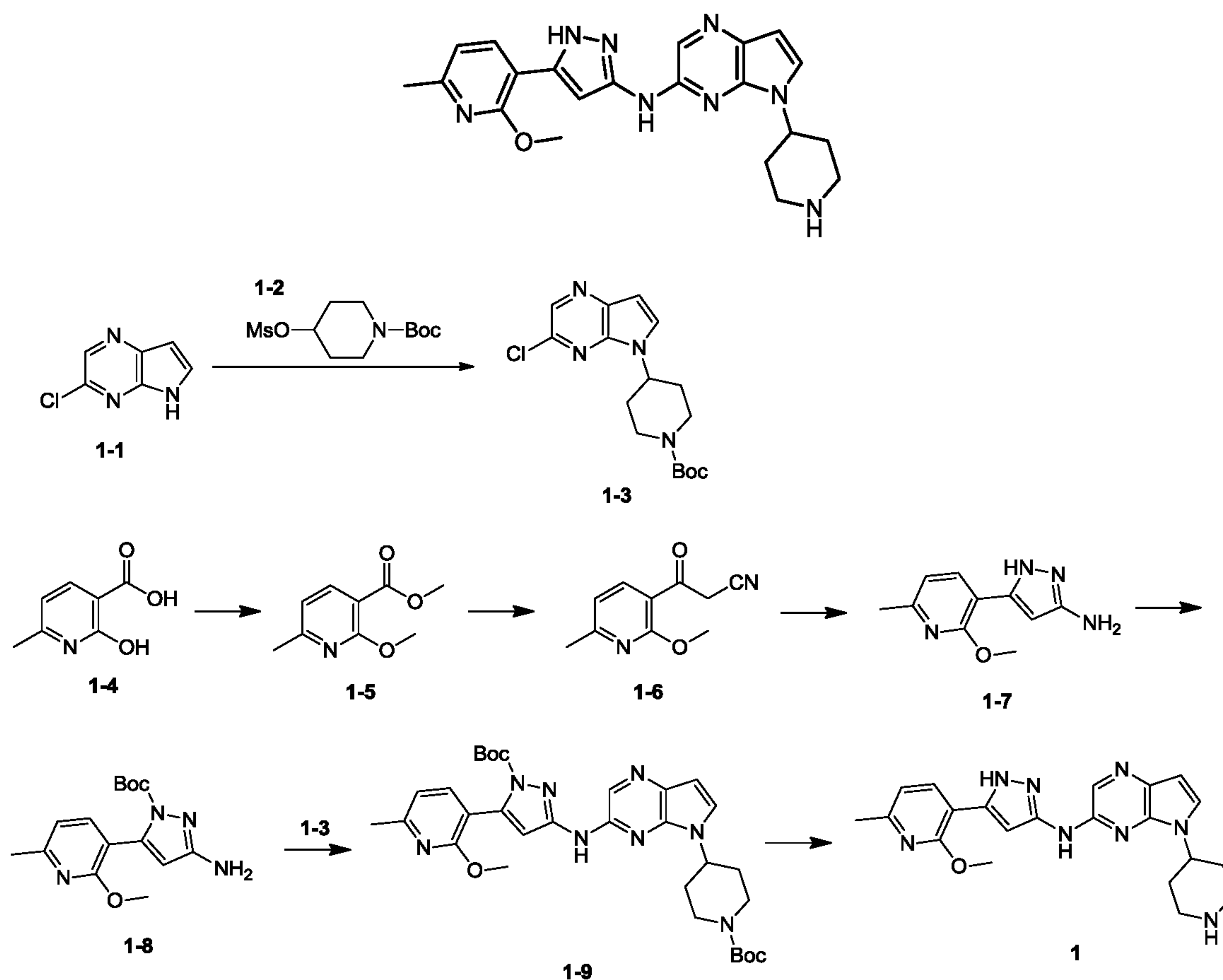
(SXRD)，把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： ϕ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

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：HCl 代表盐酸；MeOH 代表甲醇；EtOH 代表乙醇；THF 代表四氢呋喃；DCM 代表二氯甲烷；DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺；n-BuLi 代表正丁基锂；NaH 代表钠氢；TFA 代表三氟乙酸；min 代表分钟。

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将是显而易见的。本发明化合物的盐酸盐或三氟乙酸盐加入碳酸氢钠溶液中，乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，减压下浓缩可得到相应的化合物。或者，本发明化合物的盐酸盐或三氟乙酸盐，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。

实施例 1



步骤 1: 将化合物 **1-1** (200.0 mg, 1.3 mmol) 加入到 NaH (57.3 mg, 1.4 mmol, 纯度 60 %) 的 DMF (10

mL)悬浊液中, 25 °C 搅拌 0.5 小时后加入化合物 **1-2** (363.8 mg, 1.3 mmol), 反应于 90 °C 搅拌 16 小时。反应完毕后加水(10ml), 乙酸乙酯萃取(10ml*3), 有机相浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 3 : 1)得化合物 **1-3**。MS ESI 计算值 $C_{16}H_{21}ClN_4O_2$ $[M + H]^+$ 337, 实测值 337。

步骤2: 将化合物 **1-4** (30.0 g, 195.9 mmol), 碘甲烷 (78.3 g, 551.6 mmol)溶于氯仿 (500 mL)中, 加入碳酸银 (59.4 g, 215.5 mmol)后反应于 60 °C 搅拌 4 小时, 反应完毕后冷却、过滤, 滤液浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 3 : 1)得化合物 **1-5**。MS ESI 计算值 $C_9H_{11}NO_3$ $[M + H]^+$ 182, 实测值 182。

步骤3: 将乙腈 (3.9mL, 74.5 mmol)加入到 THF (100 mL)中, 在-78 °C 下缓慢滴加 n-BuLi (2.5 M, 29.8 mL, 74.5 mmol)到反应液中, 然后保持该温度继续反应 30 分钟后缓慢滴加化合物 **1-5** (9.0 g, 49.7 mmol)到反应液中, 继续反应 30 分钟, 然后升到室温, 反应液倒入水(100 mL)中, 乙酸乙酯萃取(200 mL)后浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 2 : 1)得化合物 **1-6**。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{10}N_2O_2$ $[M + H]^+$ 191, 实测值 191。

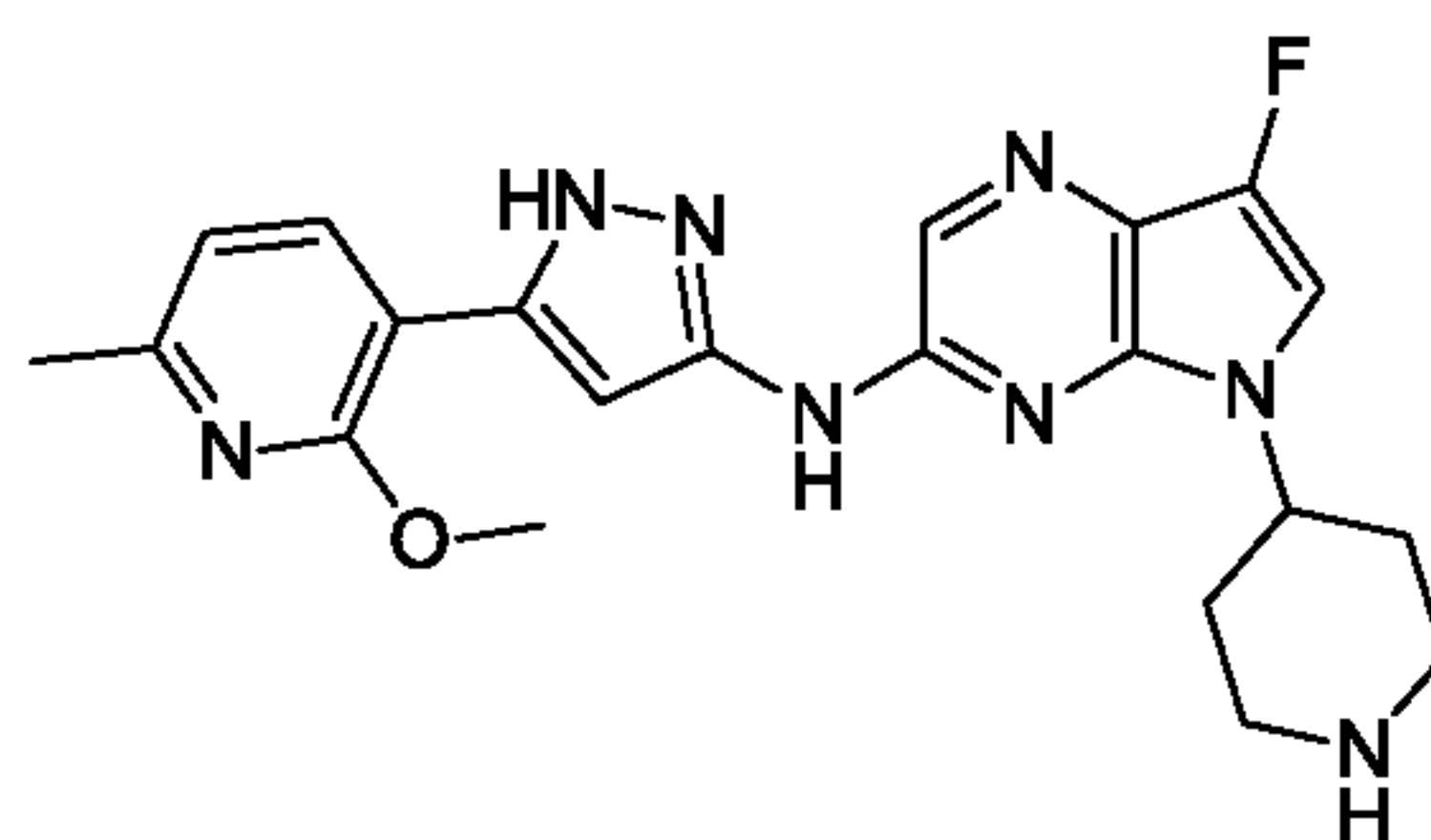
步骤4: 将化合物 **1-6** (8.0 g, 42.1 mmol)溶于乙醇 (50 mL), 依次加入水合肼(12.6 g, 252.4 mmol, 12.27 mL)和醋酸(8.0 mL, 139.8 mmol), 反应于 100 °C 下搅拌 2 小时, 反应完毕后浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 1 : 1)得化合物 **1-7**。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{12}N_4O$ $[M + H]^+$ 205, 实测值 205。

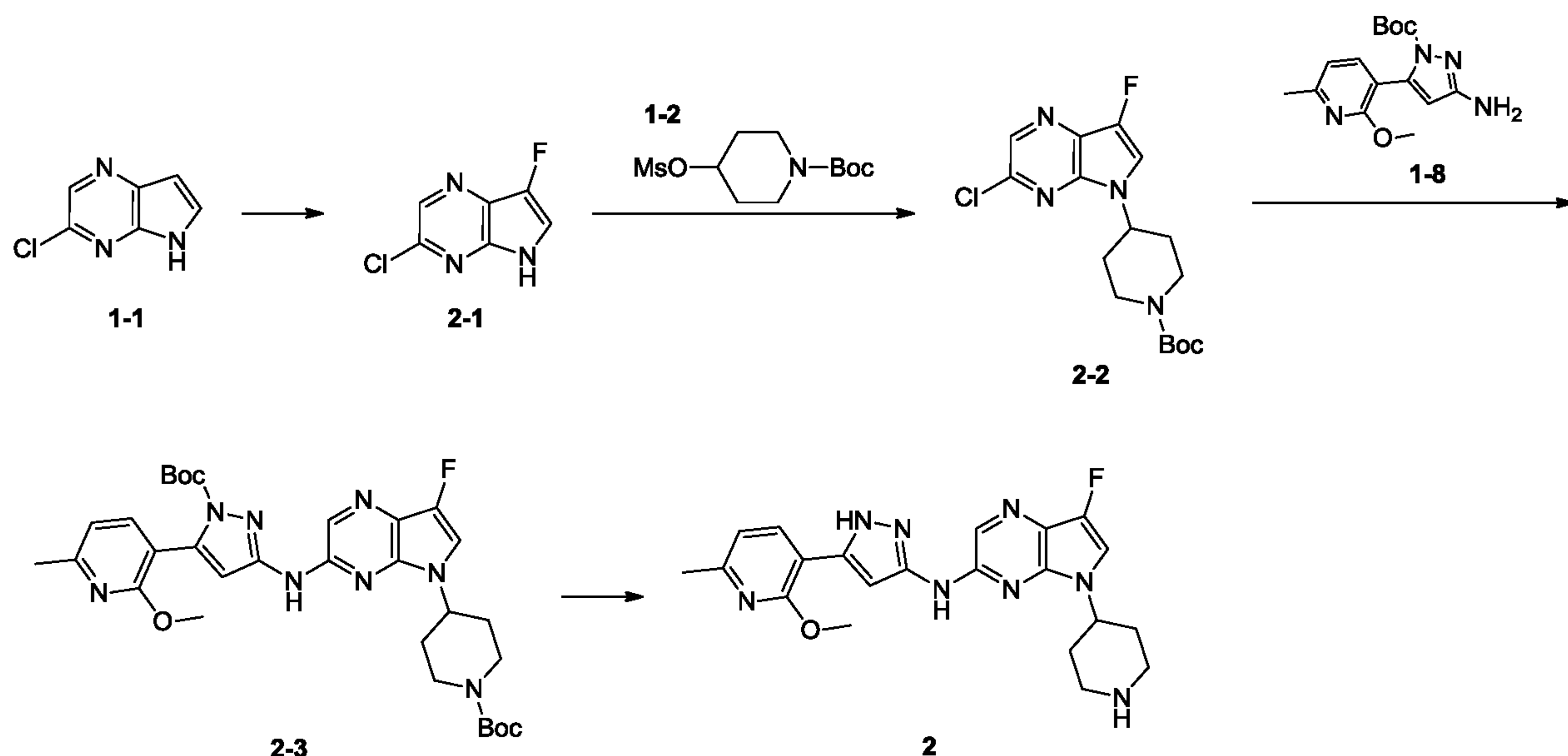
步骤5: 将化合物 **1-7** (9.5 g, 46.5 mmol)溶于 THF (50 mL), 在 0 °C 下加入 NaH (2.1 g, 51.2 mmol, 纯度 60 %) 并搅拌 0.5 小时, 然后将加入二碳酸二叔丁酯 (11.2 g, 51.2 mmol), 保持 0 °C 下反应 0.5 小时后浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 1 : 1)得化合物 **1-8**。MS ESI 计算值 $C_{15}H_{20}N_4O_3$ $[M + H]^+$ 305, 实测值 305。

步骤6: 将化合物 **1-3** (130.0 mg, 0.4 mmol)和化合物 **1-8** (117.4 mg, 0.4 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL), 依次加入碳酸铯 (188.6 mg, 0.6 mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)铯(II) (35.0 mg, 0.4 mmol), 反应于 95 °C 搅拌 3 小时后过滤、滤液浓缩后得化合物 **1-9**。MS ESI 计算值 $C_{31}H_{40}N_8O_5$ $[M + H]^+$ 605, 实测值 605。

步骤7: 将化合物 **1-9** (0.1 g, 0.16 mmol)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 加入三氟乙酸(3 mL), 反应于 25 °C 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后浓缩, 粗品经制备高效液相色谱(色谱柱: Boston Prime C18 150*30mm 5 μ m; 流动相: [水 (0.05% 氨水)-乙腈]; 乙腈%: 36%-46%, 9 min.)分离得化合物 **1**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.97 (d, J =7.53 Hz, 1H), 7.49 (d, J =3.76 Hz, 1H), 7.03-7.05 (brs, 1 H), 6.95 (d, J =7.53 Hz, 1H), 6.52 (d, J =4.02 Hz, 1H), 4.69-4.81 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.26 (br d, J =14.05 Hz, 2H), 2.86 (br t, J =11.92 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.95-2.18 (m, 4H)。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{24}N_8O$ $[M + H]^+$ 405, 实测值 405。

实施例 2





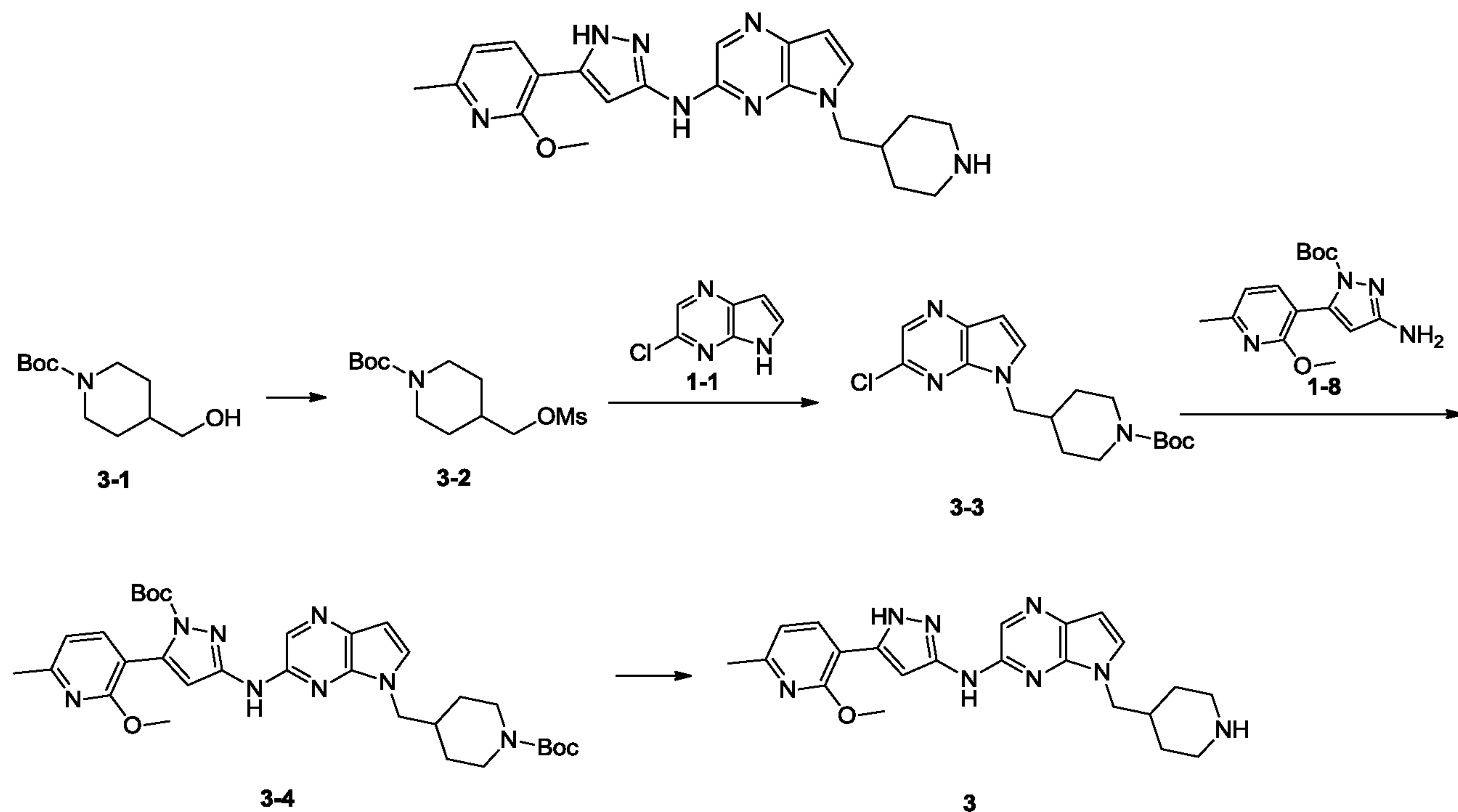
步骤1: 将化合物 **1-1** (0.2 g, 1.3 mmol) 溶于乙腈 (5 mL), 依次加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐) (551.7 mg, 1.6 mmol) 和吡啶 (754.4 mg, 9.5 mmol), 反应于 25 °C 搅拌 12 小时后浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得化合物 **2-1**。 **MS ESI** 计算值 $C_6H_3ClFN_3$ $[M + H]^+$ 172, 实测值 172。

步骤2: 将化合物 **2-1** (100.0 mg, 582.9 μ mol) 溶于 DMF (5 mL), 25 °C 下加入 NaH (34.9 mg, 874.3 μ mol, 纯度 60%) 并搅拌 1 小时, 随后加入 **1-2** (162.8 mg, 582.9 μ mol), 反应于 80 °C 搅拌 2 小时, 加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 萃取后浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得化合物 **2-2**。 **MS ESI** 计算值 $C_{16}H_{20}ClFN_4O_2$ $[M + H]^+$ 355, 实测值 355。

步骤3: 将化合物 **2-2** (60.0 mg, 169.1 μ mol) 和 **1-8** (40.0 mg, 131.4 μ mol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II)和碳酸铯 (85.6 mg, 262.8 μ mol), 反应在氮气保护下 90 °C 搅拌 2 小时, 反应完毕后冷却过滤, 滤液浓缩后得化合物 **2-3** 粗品直接用于下一步反应。 **MS ESI** 计算值 $C_{31}H_{39}FN_8O_5$ $[M + H]^+$ 623, 实测值 623。

步骤4: 将化合物 **2-3** (30.5 mg, 48.5 μ mol) 溶于二氯甲烷 (2 mL) 中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 25 °C 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后反应液浓缩, 粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Xtimate C18 150*25mm*5 μ m; 流动相: [水(0.075% TFA)-乙腈]; 乙腈%: 24%-44%, 7 min.) 分离得化合物 **2** 的三氟乙酸盐。 **¹H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 6.96 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.94-5.03 (m, 2H), 4.79-4.87 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.62 (br d, $J=12.80$ Hz, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.18-2.43 (m, 4H)。 **MS ESI** 计算值 $C_{21}H_{23}FN_8O$ $[M + H]^+$ 423, 实测值 423。

实施例 3



步骤1: 将化合物 **3-1** (0.5 g, 2.3 mmol)和三乙胺 (352.5 mg, 3.5 mmol)溶于二氯甲烷 (30 mL)中, 甲烷磺酰氯 (399.1 mg, 3.5 mmol)加入到反应液中并在 25 °C下反应 0.5 小时, 反应完毕后反应液浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 5 : 1)得化合物 **3-2**。 **MS ESI** 计算值 $C_{12}H_{23}NO_5S$ $[M + H]^+$ 294, 实测值 294。

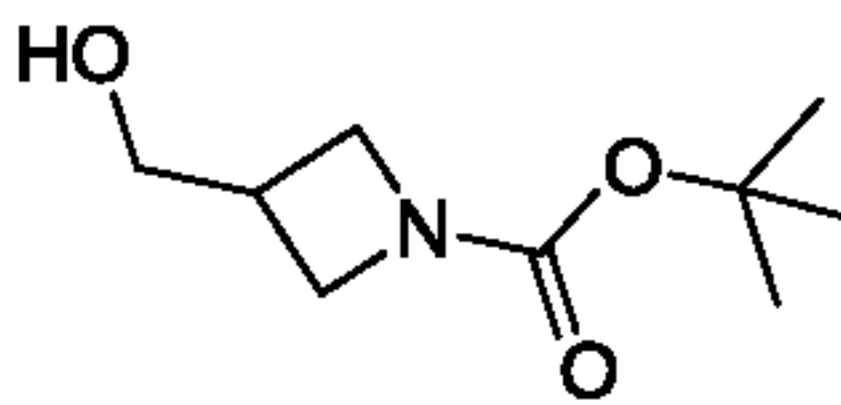
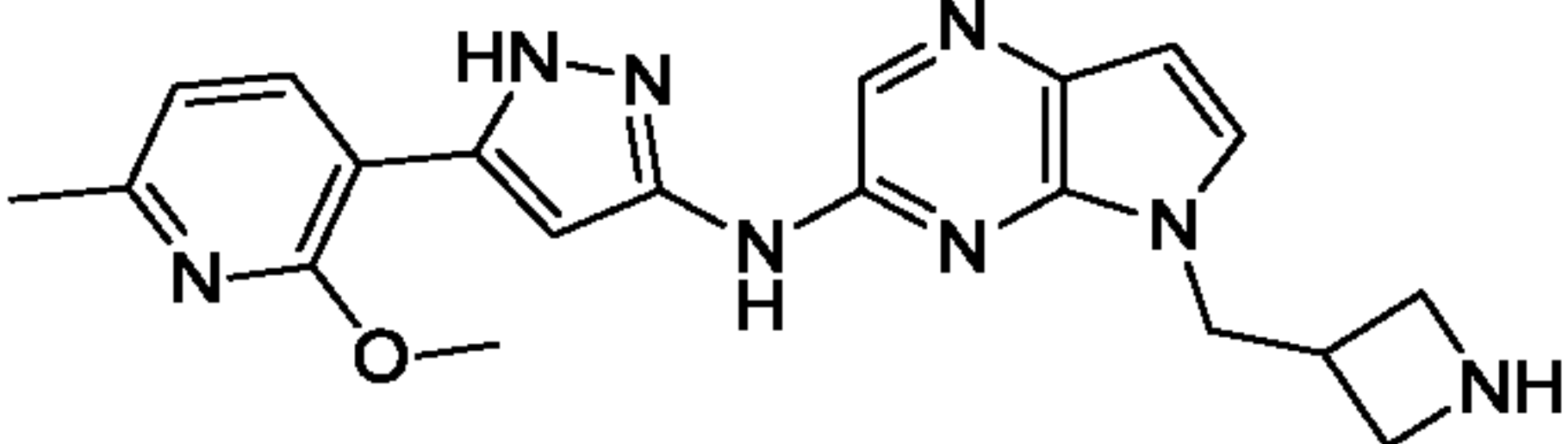
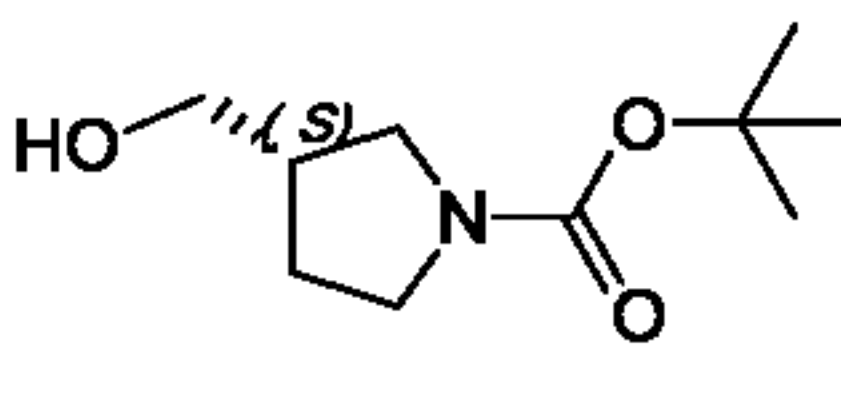
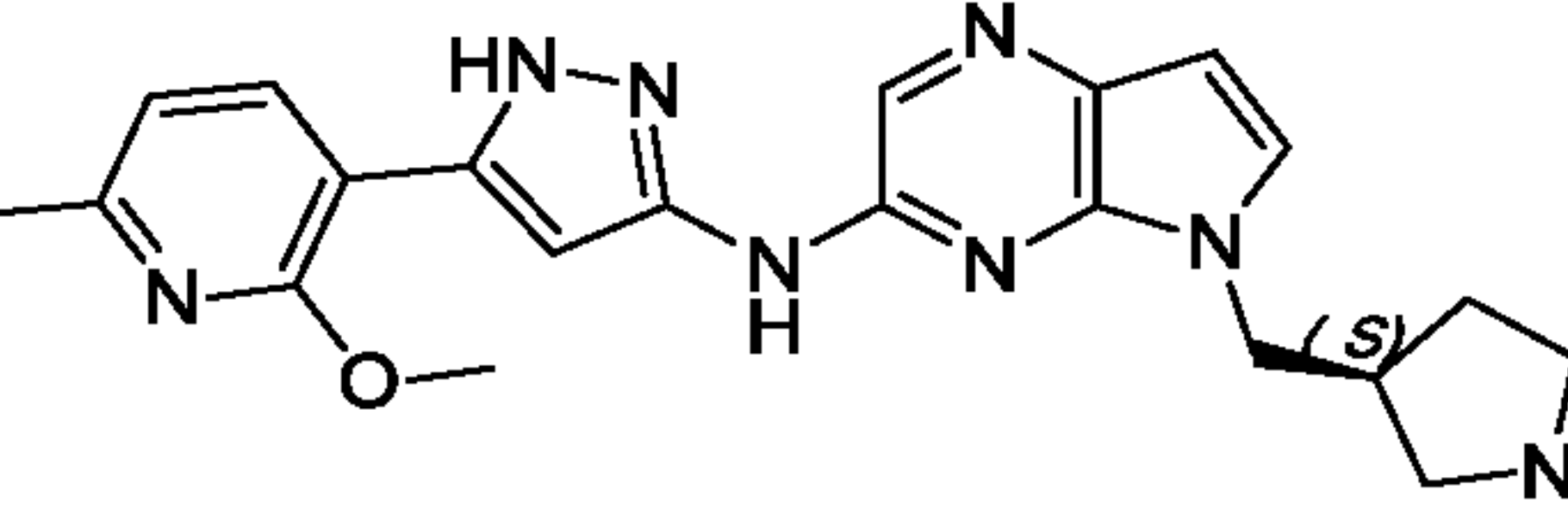
步骤2: 将化合物 **1-1** (156.6 mg, 1.0 mmol) 溶于 DMF(10 mL), 加入 NaH (61.20 mg, 1.53 mmol, 纯度 60 %)后于 25 °C搅拌 1 小时, 随后加入 **3-2** (0.3 g, 1.0 mmol), 90°C继续反应 2 小时后加入水 (10 mL), 乙酸乙酯萃取后浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得化合物 **3-3**。 **MS ESI** 计算值 $C_{17}H_{23}ClN_4O_2$ $[M + H]^+$ 351, 实测值 351。

步骤3: 将化合物 **3-3** (115.3 mg, 328.6 μ mol)和 **1-8** (100.0 mg, 328.6 μ mol)溶于 1,4-二氧六环 (5 mL), 甲磺酸(2-二环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II) (29.8 mg, 32.9 μ mol)和碳酸铯 (214.1 mg, 657.2 μ mol)分别加入到反应液中, 在氮气保护下 90 °C反应 0.5 小时, 反应完毕后反应液浓缩, 得化合物 **3-4** 粗品直接用于下一步反应。**MS ESI** 计算值 $C_{32}H_{42}N_8O_5$ $[M + H]^+$ 619, 实测值 619。

步骤4: 将化合物 **3-4** (150.2 mg, 242.8 μ mol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 25 °C搅拌 0.5 小时, 反应完毕后浓缩, 粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Xtimate C18 150*25mm*5 μ m;流动相: [水(0.075%TFA)-乙腈];乙腈%: 15%-45%,7 min.) 分离得化合物 **3** 的三氟乙酸盐。 **¹H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=3.76$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=7.78$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (d, $J=3.76$ Hz, 1H), 4.71-4.96 (m, 1H), 4.42 (d, $J=7.03$ Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.34-3.41 (m, 2H), 2.93 (dt, $J=2.76, 12.92$ Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.14-2.40 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.83 (br d, $J=12.55$ Hz, 2H), 1.41-1.63 (m, 2H)。 **MS ESI** 计算值 $C_{22}H_{26}N_8O$ $[M + H]^+$ 419, 实测值 419。

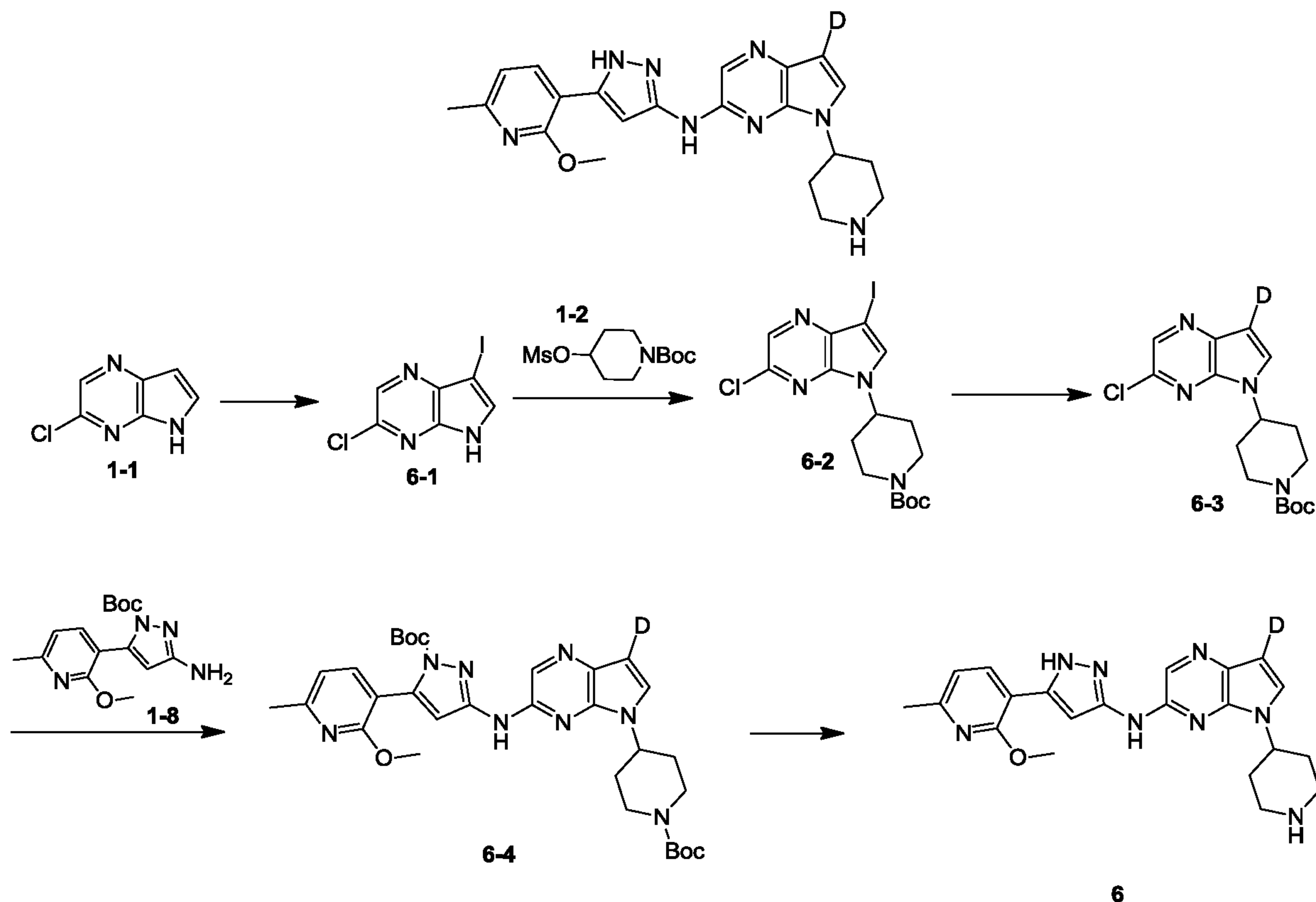
表 1 中所示化合物参考化合物 3 的方法用对应的醇作为原料而制备：

表 1

实施例	原料	结构式	分离方法、 ¹ HNMR & LCMS
4		 化合物4	色谱柱：Boston Green ODS 150*30mm 5μm ;流动相：[水 (0.075%TFA)- 乙腈];乙腈%: 22%-42%,7 min. 化合物 4 的三氟乙酸盐 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.76 Hz, 1H),6.91-6.97 (brs 1 H), 6.90 (d, J=7.78 Hz, 1H), 6.60 (d, J=3.76 Hz, 1H), 4.69-4.71 (m, 2H), 4.01-4.05 (m, 7H), 3.49-3.56 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)。 MS ESI 计算值 C ₂₀ H ₂₂ N ₈ O [M + H] ⁺ 391, 实测值 391。
5		 化合物5	色谱柱：Boston Green ODS 150*30mm 5μm ;流动相：[水 (0.075%TFA)- 乙腈];乙腈%: 22%-42%,7 min。 化合物 5 的三氟乙酸盐 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.56 (d, J=3.76 Hz, 1H),6.91-6.97 (brs 1 H), 6.90 (d, J=7.78 Hz, 1H), 6.58 (d, J=3.76 Hz, 1H), 4.51-4.61 (m, 2H), 4.07 (s, 3 H), 3.35-3.46 (m, 2H), 3.32-3.26 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 2.95-3.09 (m, 1H),2.45 (s, 3H), 2.22-2.26

			(m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H)。 MS ESI 计算值 $C_{21}H_{24}N_8O$ [M + H] ⁺ 405, 实测值 405。
--	--	--	---

实施例 6



步骤 1: 将化合物 **1-1** (1.0 g, 6.5 mmol) 溶于 DMF (20 mL) 中, 0 °C 下加入 KOH (1.5 g, 26.1 mmol) 和碘粒 (3.3 g, 13.0 mmol), 反应于 0 °C 搅拌 1 小时后升温到 25 °C 继续搅拌 2 小时。反应完毕后加入冰水 (100 mL) 后过滤, 滤饼干燥后得化合物 **6-1** 粗品, 直接用于下一步反应。 **MS ESI** 计算值 $C_6H_3ClIN_3$ [M + H]⁺ 280, 实测值 280。

步骤 2: 将化合物 **6-1** (1.6 g, 5.7 mmol) 溶于 DMF (50 mL) 中, 0 °C 下加入 NaH (343.5 mg, 8.6 mmol, 纯度 60 %), 自然升温到 25 °C 并搅拌半小时。然后加入化合物 **1-2** (4.8 g, 17.2 mmol) 并加热至 80 °C 搅拌 12 小时。反应完毕后浓缩, 浓缩液用乙酸乙酯 (80 mL) 稀释后分别用水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 有机相干燥浓缩后经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2:1)得化合物 **6-2**。 **MS ESI** 计算值 $C_{16}H_{20}ClIN_4O_2$ [M + H]⁺ 463, 实测值 463。

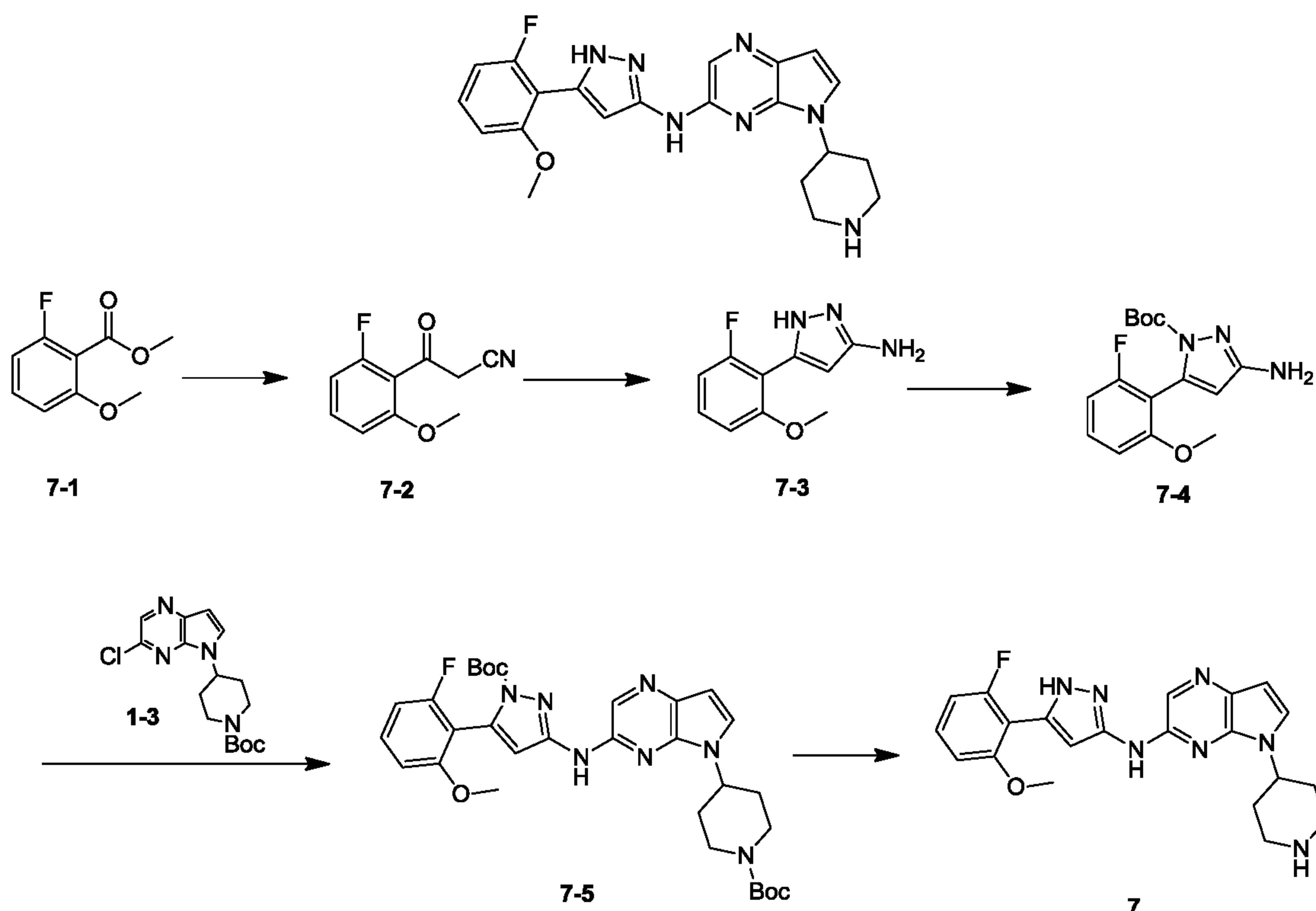
步骤 3: 将化合物 **6-2** (0.9 g, 1.9 mmol) 溶于 THF (10 mL) 中, 氮气保护下于 -78 °C 滴加 n-BuLi (2.5 M, 394.20 μ L), -78 °C 搅拌 0.5 小时加入氘水 (32.9 mg, 1.6 mmol) 并搅拌半小时, 反应完毕后加饱和食盐水 (2 mL) 淬灭反应, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相经干燥后浓缩得化合物 **6-3**, 直接用于下一步反应。 **MS ESI** 计算值 $C_{16}H_{20}DCIN_4O_2$ [M + H]⁺ 338, 实测值 338。

步骤 4: 将化合物 **6-3** (270.0 mg, 799.24 μ mol) 和化合物 **1-8** (342.0 mg, 1.9 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基

-2-基)钪(II)和碳酸铯 (520.8 mg, 1.6 mmol), 反应于 100 °C 搅拌 1.5 小时。反应完毕后冷却过滤, 滤液浓缩后得化合物 **6-4** 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{31}H_{39}DN_8O_5$ $[M + H]^+$ 606, 实测值 606。

步骤5: 将化合物 **6-4** (0.1 g, 0.2 mmol)溶于二氯甲烷 (3 mL)中, 加入三氟乙酸 (3 mL), 25 °C 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后浓缩, 粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Waters Xbridge 150*25 5 μ ;流动相: [水 (10mM NH_4HCO_3)-乙腈];乙腈%: 0%-60%,10 min.) 分离得化合物 **6**。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.09 - 6.92 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.28 (br d, $J=13.1$ Hz, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 4H)。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{23}DN_8O$ $[M + H]^+$ 406, 实测值 406。

实施例 7



步骤1: 在-78 °C下往乙腈 (445.8 mg, 10.8 mmol)的 THF(10 mL)溶液中滴加 n-BuLi (4.3 mL, 2.5 M), -78 °C 搅拌 0.5 小时, 然后滴加化合物 **7-1** (1.0 g, 5.4 mmol) 的 THF(5 mL)溶液, -78 °C 搅拌 0.5 小时。反应完毕后加 10 %柠檬酸水溶液 (5 mL) 淬灭, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 干燥浓缩得化合物 **7-2** 粗品, 直接用于下一步。MS ESI 计算值 $C_{10}H_8FNO_2$ $[M + H]^+$ 194, 实测值 194。

步骤2: 将水合肼(0.8 mL, 15.6 mmol)滴加到化合物 **7-2**(117.5 mg, 0.4 mmol)的乙醇(10 mL)和乙酸(1 mL)溶液中, 100 °C 搅拌 2 小时, 反应完毕后浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得化合物 **7-3**。MS ESI 计算值 $C_{10}H_{10}FN_3O$ $[M + H]^+$ 208, 实测值 208。

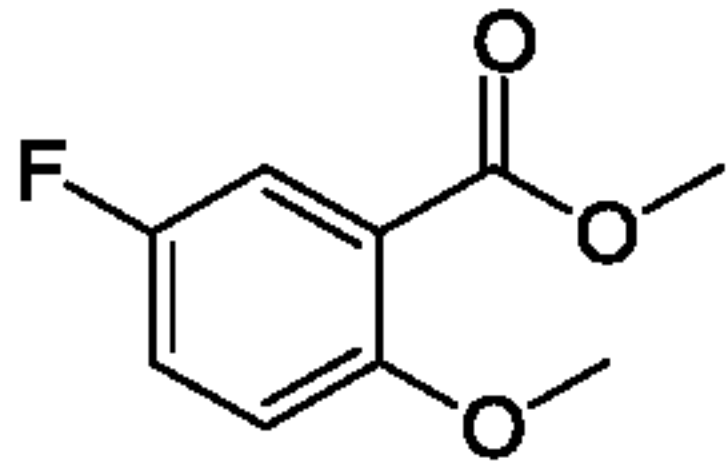
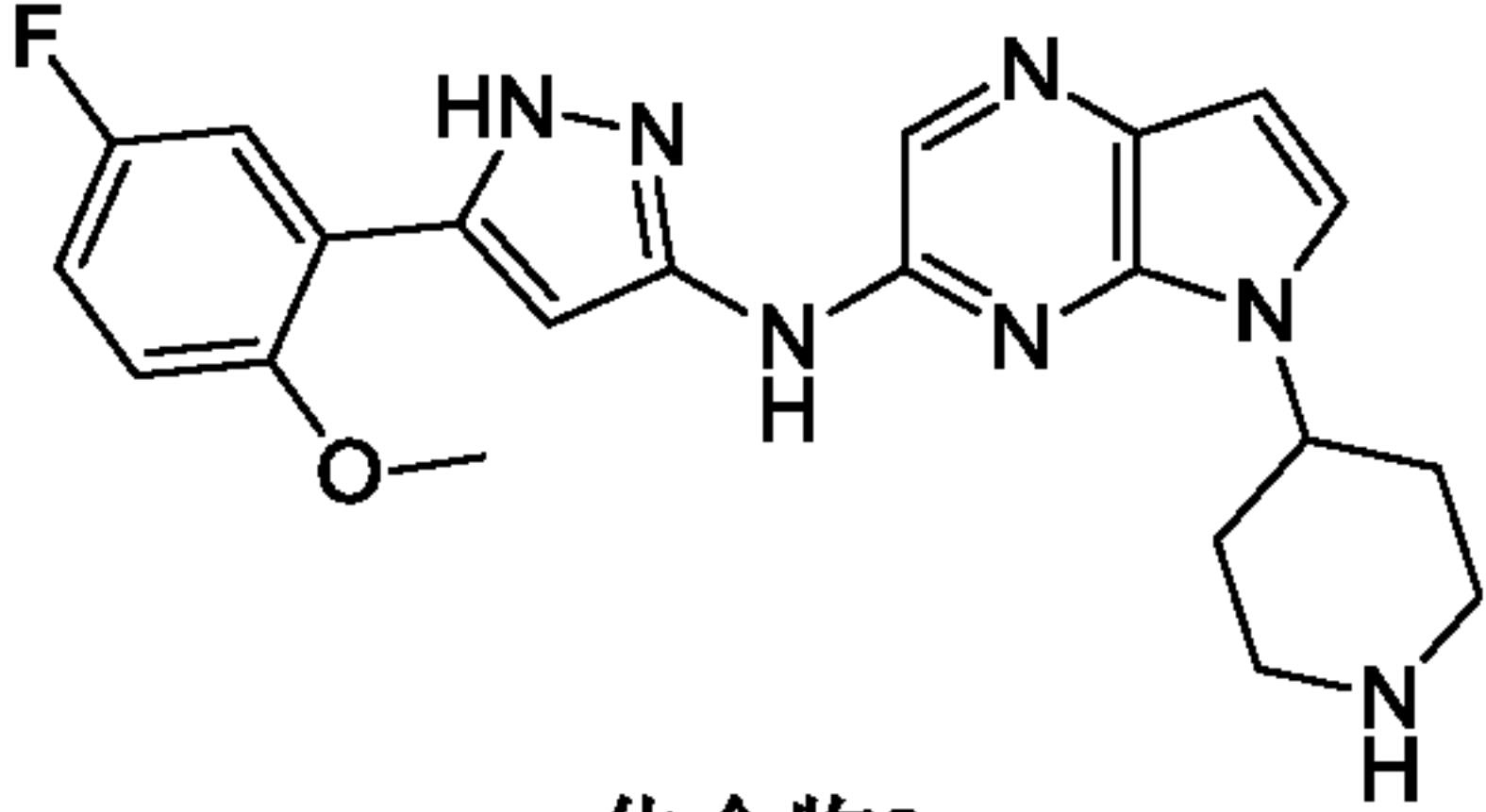
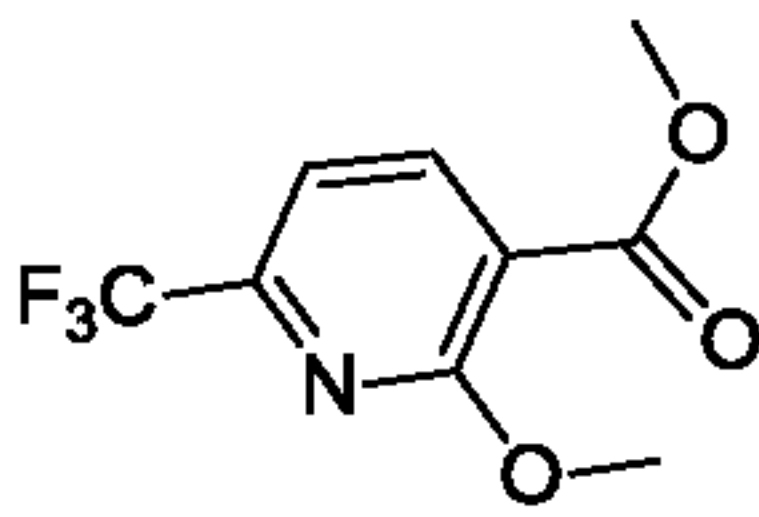
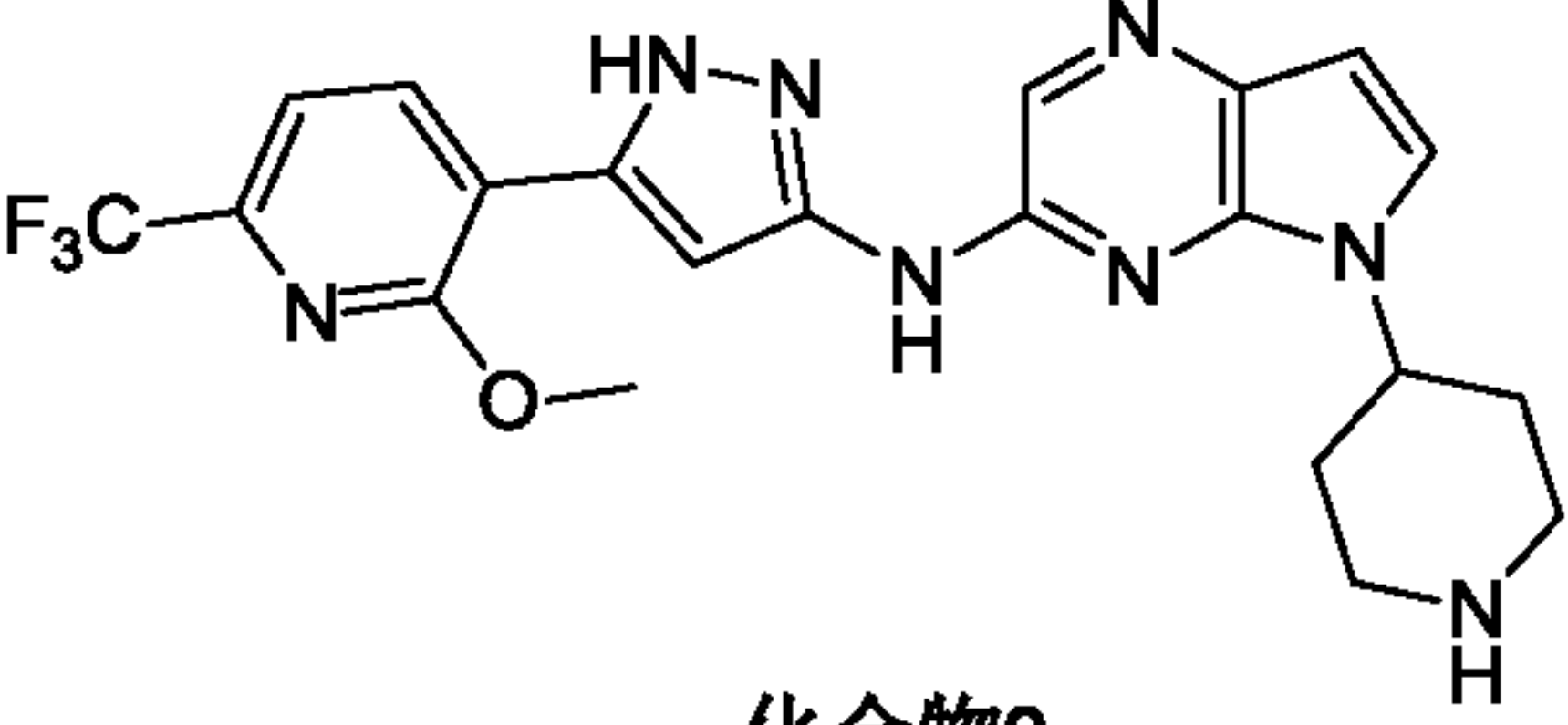
步骤3: 在 0 °C 下将化合物 **7-3** (1.0 g, 4.8 mmol)加入到 NaH(231.6 mg, 5.8 mmol, 纯度 60 %)的 THF(10 mL)悬浊液中, 0 °C 搅拌 0.5 小时, 然后将二碳酸二叔丁酯(1.7 g, 5.8 mmol)加入到反应中, 25 °C 搅拌 0.5 小时。反应完毕后加水, 乙酸乙酯萃取, 浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=3:1)得化合物 **7-4**。MS ESI 计算值 $C_{15}H_{18}FN_3O_3$ $[M + H]^+$ 308, 实测值 308。

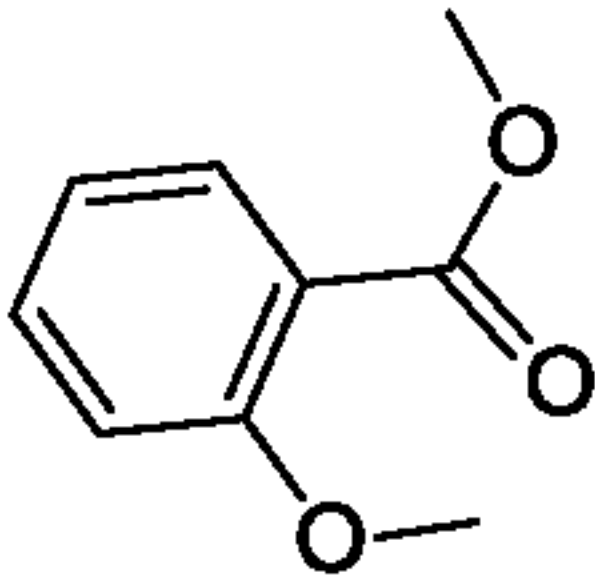
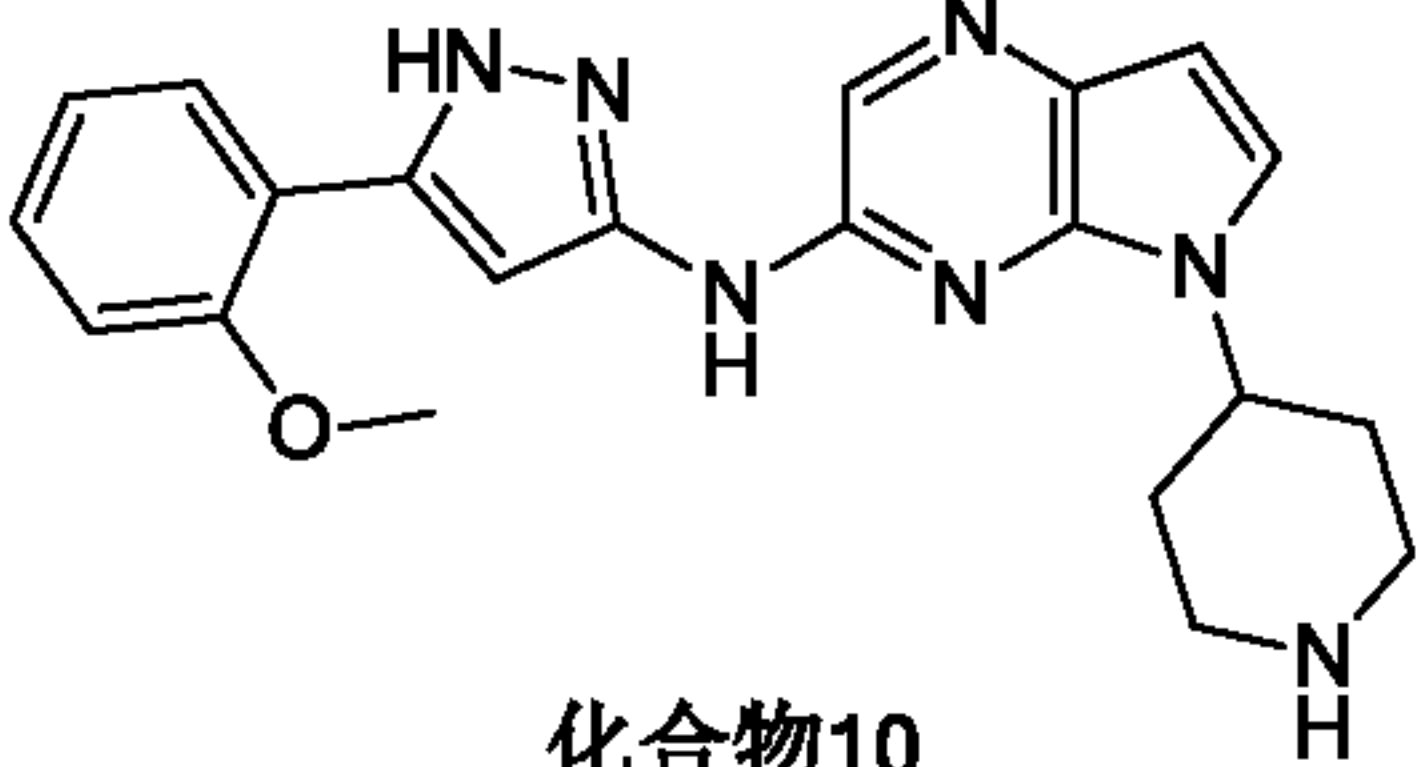
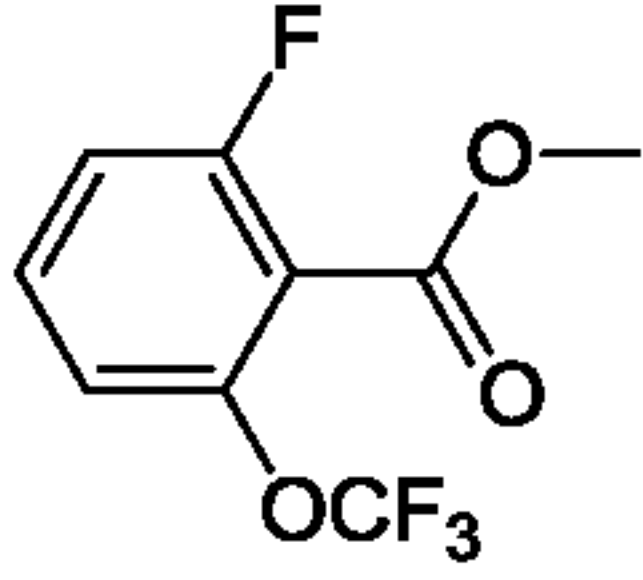
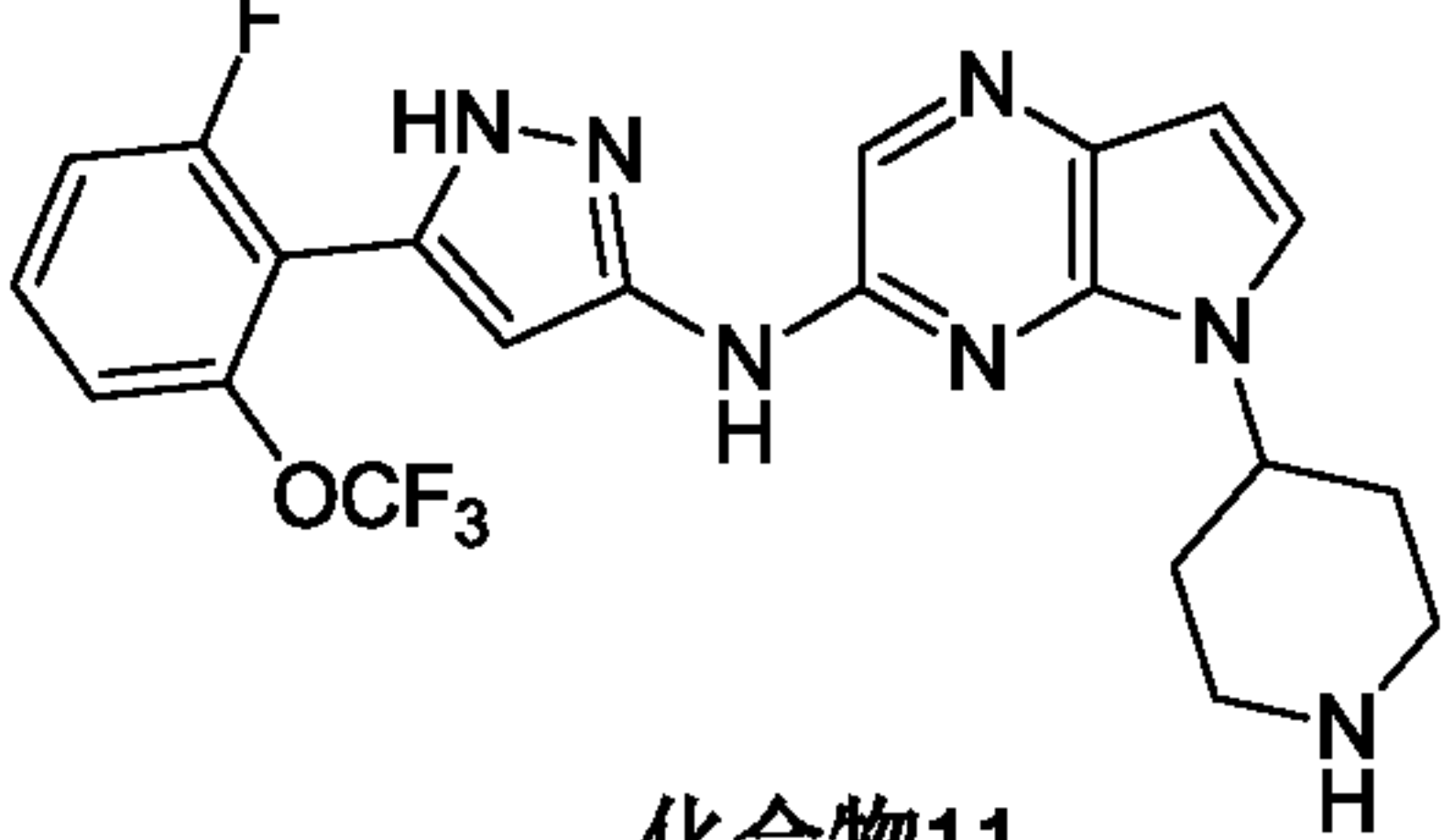
步骤4: 将化合物 **7-4** (60.0 mg, 0.2 mmol), 化合物 **1-3** (74.4 mg, 0.2 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中, 依次加入碳酸铯(95.4 mg, 0.3 mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II) (17.7 mg, 0.02 mmol), 95 °C搅拌 3 小时, 反应完毕后反应液过滤浓缩, 得化合物 **7-5** 粗品直接用于下一步。**MS ESI** 计算值 C₃₁H₃₈FN₇O₅ [M + H]⁺ 608, 实测值 608。

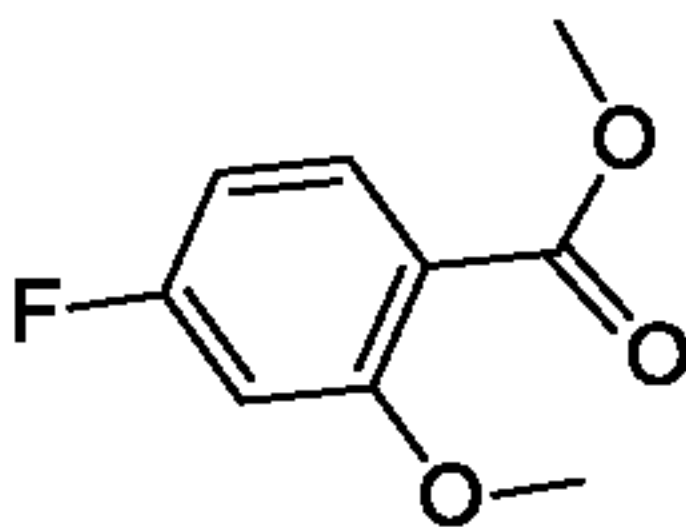
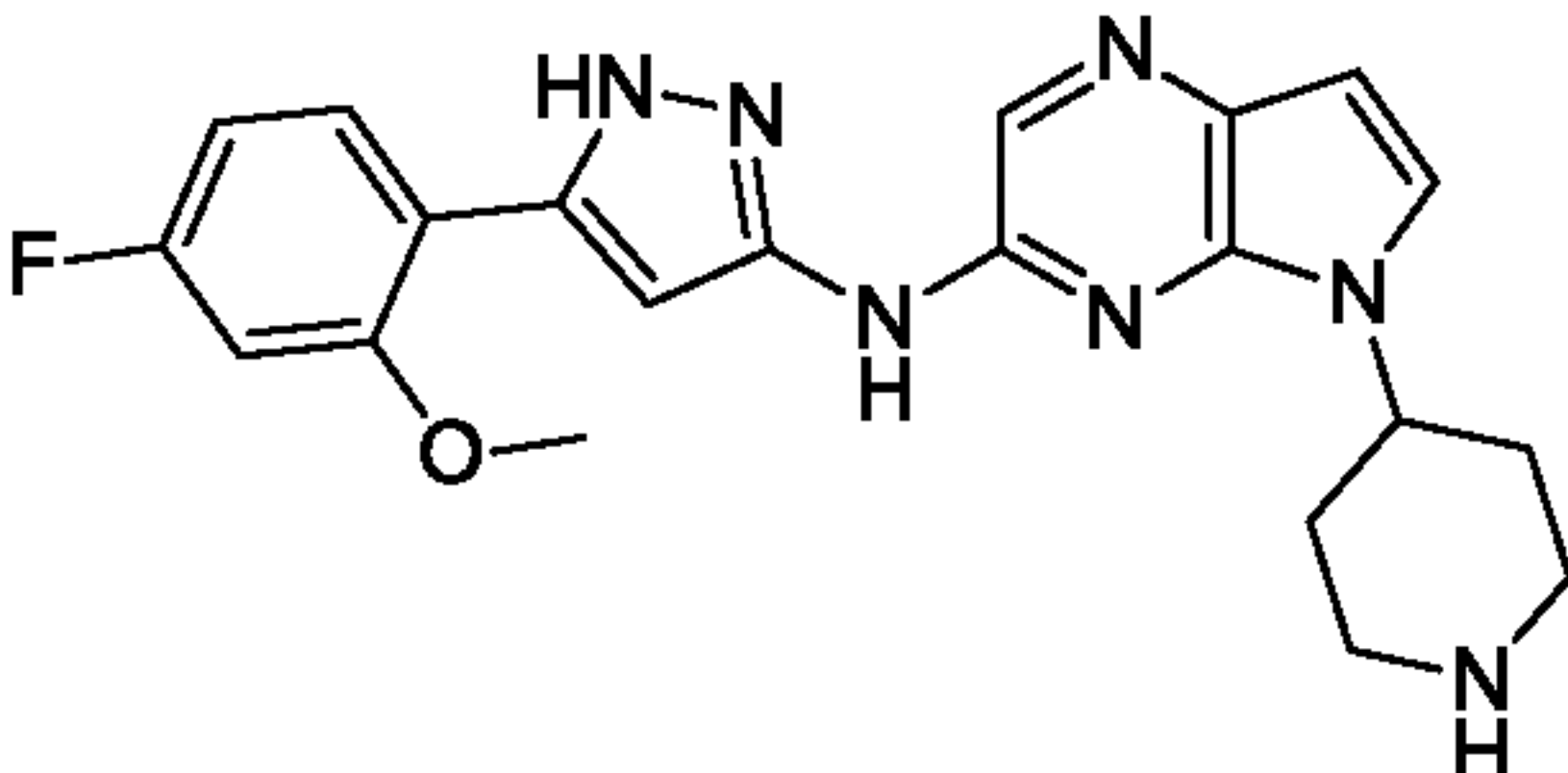
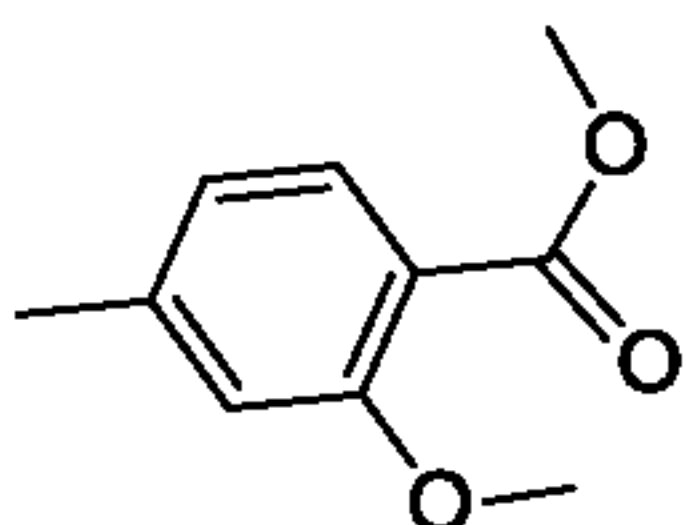
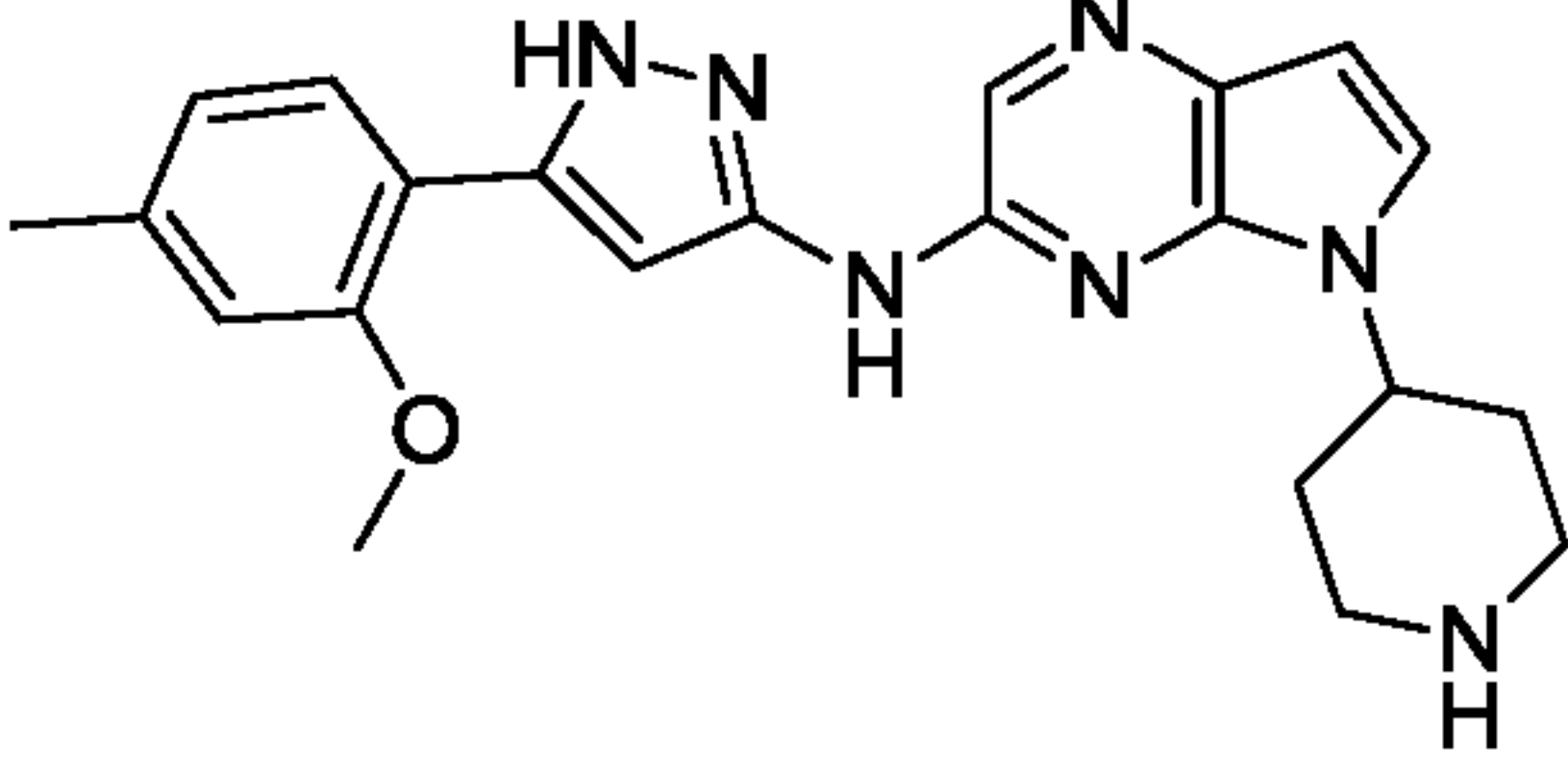
步骤5: 将化合物 **7-5** (110.0 mg, 0.2mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 25 °C搅拌 0.5 小时, 反应完毕后浓缩, 粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Phenomenex Ge mini.i-NX 150*30mm*5μm;流动相: [水(10mM NH₄HCO₃)-乙腈];乙腈%: 27%-49.5%,6 min.) 分离得化合物 **7**。 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.47 (d, J=3.50 Hz, 1H), 7.35-7.43 (m, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.03 (d, J=8.50 Hz, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 6.52 (d, J=3.63 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.27 (br s, 2H), 2.90 (br t, J=11.88 Hz, 2H), 1.98-2.20 (m, 4H)。**MS ESI** 计算值 C₂₁H₂₂FN₇O [M + H]⁺ 408, 实测值 408。

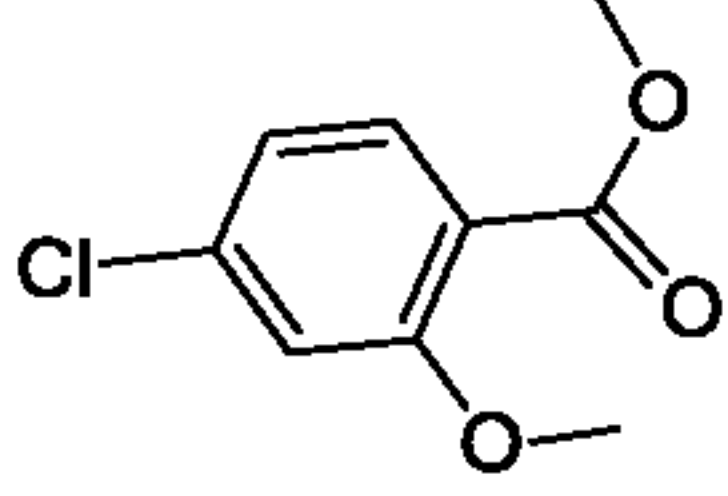
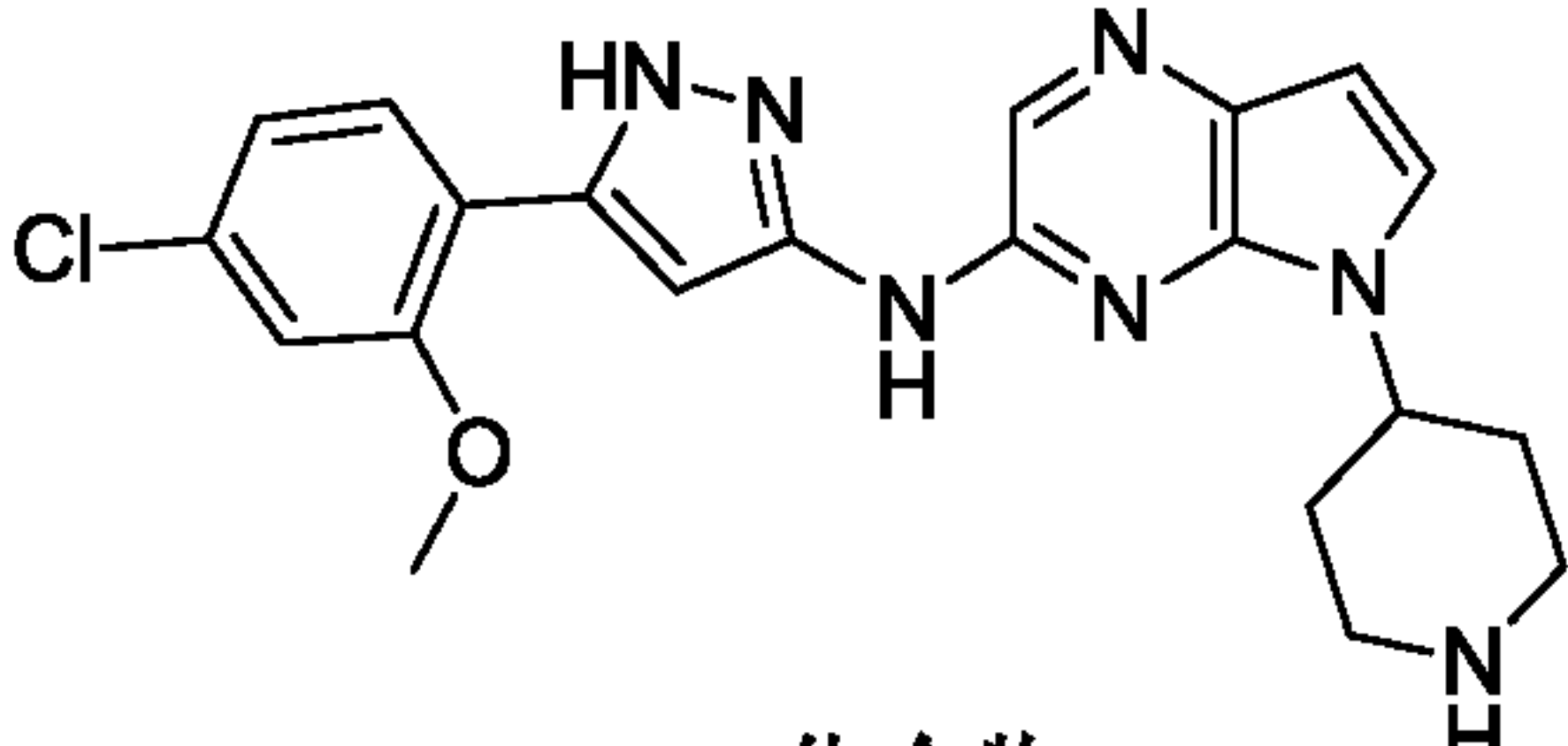
表 2 中所示化合物参考化合物 **7** 的方法用对应的酯为原料而制备:

表 2

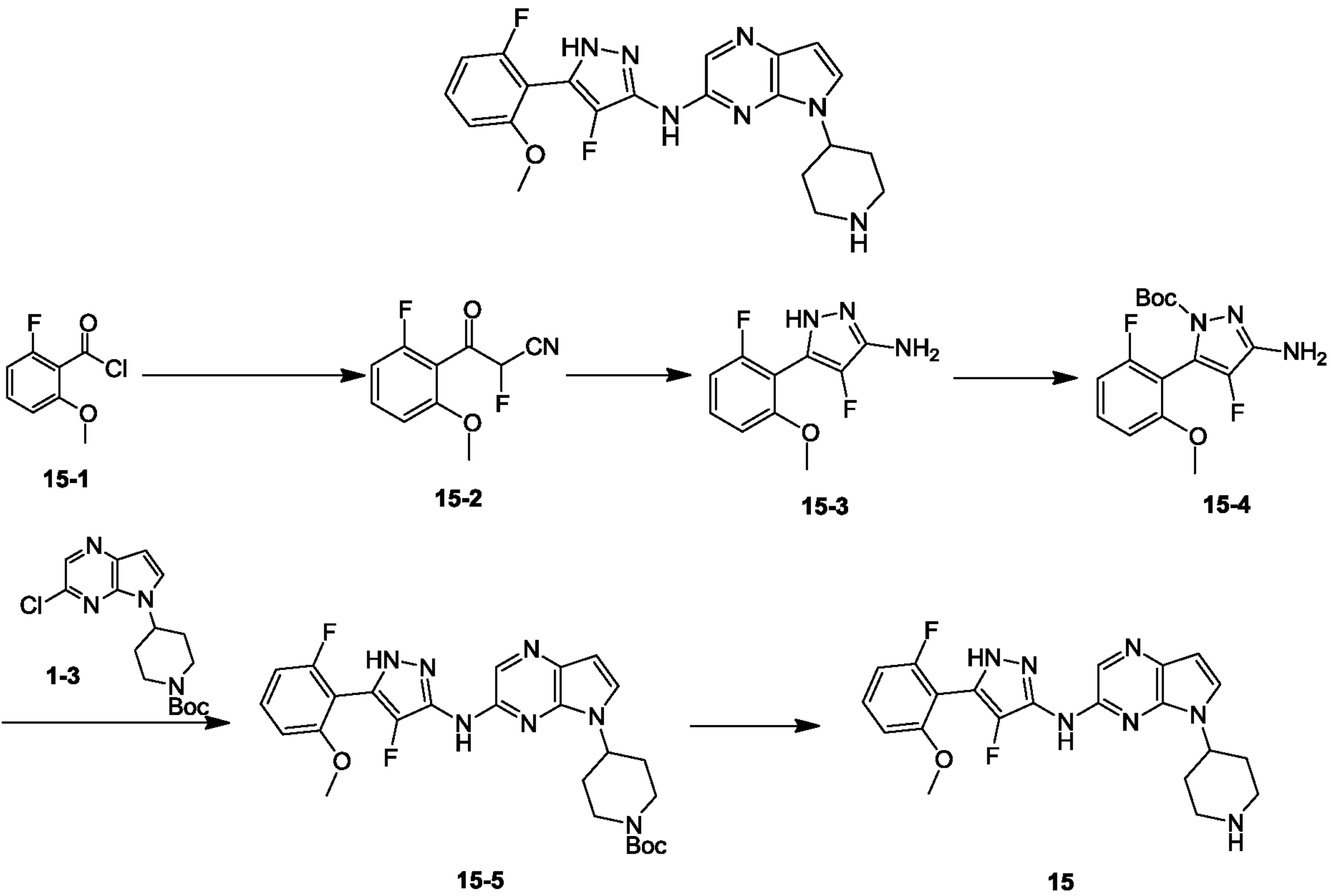
实施例	原料	结构式	分离方法、 ¹ HNMR & LCMS
8		 化合物8	色 谱 柱：Boston Green ODS 150*30mm 5μm; 流 动 相：[水 (0.075%TFA)- 乙 腈]; 乙 腈 %: 27%-47%,7 min. 化合物 8 的三氟乙酸盐 ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.22 (br s, 1H), 7.49 (br d, J=3.8 Hz, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 7.23 - 7.01 (m, 1H), 6.53 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.37 (br s, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 2.97 (br t, J=12.2 Hz, 2H), 2.26 - 2.07 (m, 4H)。 MS ESI 计算值 C ₂₁ H ₂₂ FN ₇ O [M + H] ⁺ 408, 实测值 408。
9		 化合物9	色 谱 柱：Boston Green ODS 150*30mm 5μm ; 流 动 相：[水 (0.075%TFA)- 乙 腈]; 乙 腈 %: 26%-56%,7 min. 化合物 9 的三氟乙酸盐 ¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.34

			(d, J=6.8 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.50 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 6.97 (br s, 1H), 6.59 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.57 - 3.70 (m, 2H), 2.26 - 2.48 (m, 4H)。 MS ESI 计算值 C₂₁H₂₁F₃N₈O [M + H]⁺459, 实测值 459。
10		 化合物10	色谱柱：Venusil ASB Phenyl 250*50mm 10μm; 流动相：[水 (0.05% HCl)-乙腈]; 乙腈%: 20%-46%, 9 min. 化合物 10 的盐酸盐 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.37 (s, 1H), 7.89 (dd, J=1.51, 7.78 Hz, 1H), 7.82 (d, J=3.76 Hz, 1H), 7.54-7.63 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.65 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 (d, J=3.76 Hz, 1H), 5.46 (dt, J=5.52, 10.67 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.54-3.69 (m, 4H), 2.24-2.44 (m, 4H) 。 MS ESI 计算值 C₂₁H₂₃N₇O [M + H]⁺ 390, 实测值 390。
11		 化合物11	色谱柱：Venusil ASB Phenyl 250*50mm 10μm; 流动相：[水 (0.05% HCl)-乙腈]; 乙腈%: 33%-63%, 10 min. 化合物 11 的盐酸盐 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.95 (d, J=3.76 Hz, 1H), 7.64 (dt, J=6.15, 8.47 Hz, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 6.74-6.82 (m, 2H), 5.08-5.19 (m, 1H), 3.67 (br d, J=13.05

			Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.29-2.47 (m, 4H)。 MS ESI 计算值 C ₂₁ H ₁₉ F ₄ N ₇ O [M+H] ⁺ 462, 实测值 462。
12		 化合物12	色 谱 柱 : Xtimate C18 150*25mm*5μm; 流动相 : [水 (0.075%TFA)- 乙 腈]; 乙 腈 %: 16%-46%,7 min. 化合物 12 的三氟乙酸盐 ¹H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> =6.5, 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.86 (dt, <i>J</i> =2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1H), 5.23 - 5.11 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.64 (br d, <i>J</i> =13.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.45 - 2.25 (m, 4H)。 MS ESI 计算值 C ₂₁ H ₂₂ FN ₇ O [M+H] ⁺ 408, 实测值 408。
13		 化合物13	色 谱 柱 : Xtimate C18 150*25mm*5μm; 流动相 : [水 (0.075%TFA)- 乙 腈]; 乙 腈 %: 22%-36%,8 min. 化合物 13 的三氟乙酸盐 ¹H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> =7.3 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> =3.8 Hz, 1H), 5.28 - 5.19 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.64 (br d, <i>J</i> =12.8 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.42 - 2.27 (m, 4H)。 MS ESI 计算值

			$C_{22}H_{25}N_7O$ [M + H] ⁺ 404, 实测值 404。
14		 化合物14	色谱柱: Venusil ASB Phenyl 250*50mm 10μm; 流动相: [水 (0.05% HCl)-乙腈]; 乙腈%: 20%-45%, 10 min. 化合物 14 的盐酸盐 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.43 (s, 1H), 7.77-7.91 (m, 2H), 7.34 (d, J=1.76 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=1.88, 8.41 Hz, 1H), 6.74-6.90 (m, 2H), 5.32-5.48 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.50-3.69 (m, 4H), 2.24-2.52 (m, 4H)。MS ESI 计算值 $C_{21}H_{22}ClN_7O$ [M + H] ⁺ 424, 实测值 424。

实施例 15



步骤 1: 将 2-氟乙腈(353.8 mg, 6.0 mmol)和化合物 15-1 (1.0 g, 5.3 mmol) 溶于 THF (20 mL)中, 将温度降至-78 °C, 氮气保护下滴加二(三甲基硅基)氨基锂 (1 M, 11.0 mL) 并在该温度下搅拌 0.5 小时。反应

完毕后加入水 (30 mL), 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机相干燥浓缩后得化合物 **15-2** 粗品, 直接用于下步反应。

步骤2: 将化合物 **15-2** (1.0 g, 4.7 mmol) 和水合肼(483.8 mg, 9.5 mmol)溶于 EtOH (10 mL)和 AcOH (0.1 mL)中, 反应于 100 °C 搅拌 2 小时。反应完毕后浓缩后得化合物 **15-3** 粗品, 直接用于下一步反应。**MS ESI** 计算值 $C_{10}H_9F_2N_3O$ $[M + H]^+$ 226, 实测值 226。

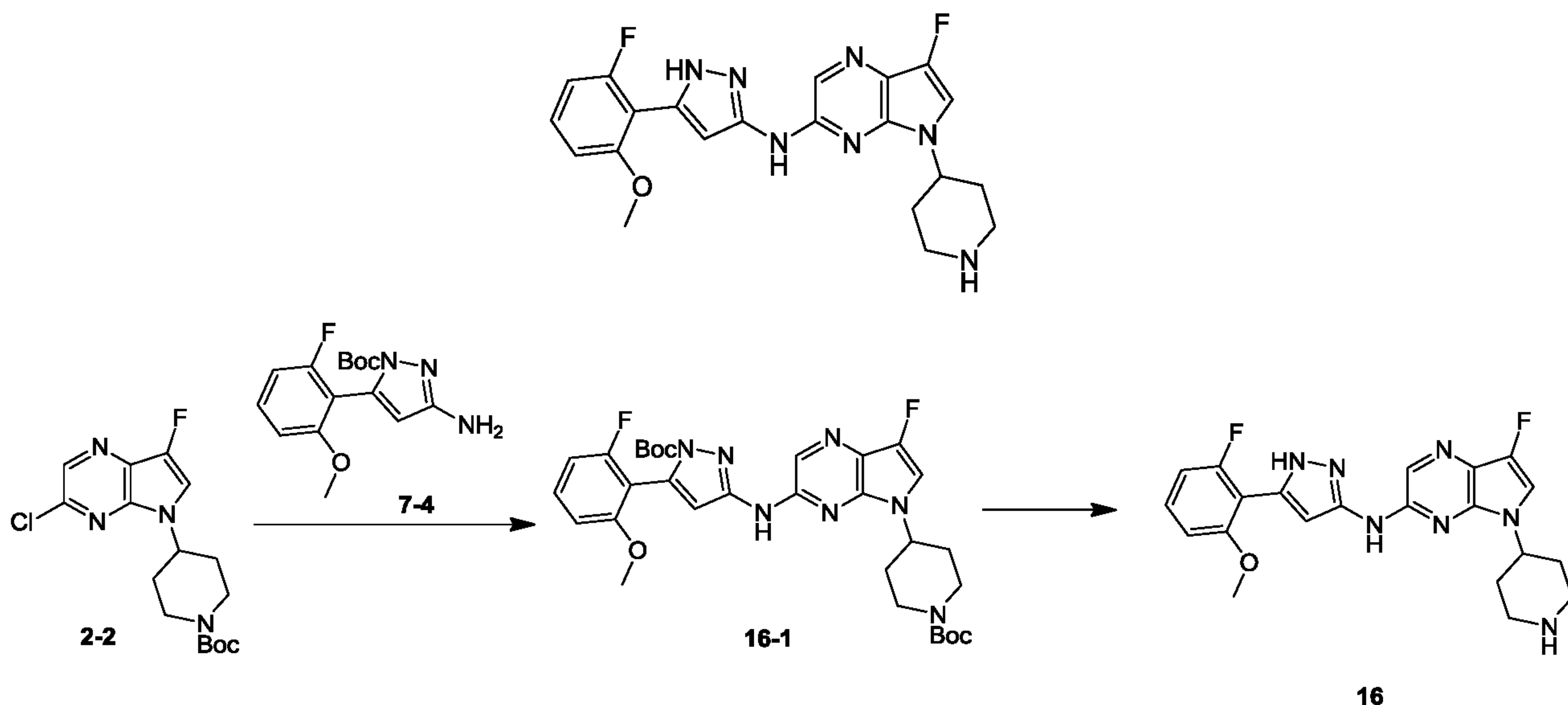
步骤3: 将化合物 **15-3** (200.0 mg, 888.1 μ mol)溶于 THF (10 mL), 0 °C 下加入 NaH (42.6 mg, 1.07 mmol, 纯度 60 %)并在该温度下搅拌 0.5 小时后加入二碳酸二叔丁酯 (232.60 mg, 1.07 mmol), 反应于 25 °C 搅拌 0.5 小时。反应完毕后加入水 (30 mL), 然后用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 滤液浓缩后经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯= 2:1) 得化合物 **15-4**。 **MS ESI** 计算值 $C_{15}H_{17}F_2N_3O_3$ $[M + H]^+$ 326, 实测值 326。

步骤4: 将化合物 **15-4** (135.2 mg, 415.7 μ mol)和化合物 **1-3** (140.0 mg, 415.7 μ mol)溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II) (37.6 mg, 41.5 μ mol)和碳酸铯(270.8 mg, 831.3 μ mol), 反应于 100 °C 搅拌 1.5 小时。反应完毕后冷却过滤, 滤液浓缩得化合物 **15-5** 粗品, 直接用于下一步反应。 **MS ESI** 计算值 $C_{26}H_{29}F_2N_7O_3$ $[M + H]^+$ 526, 实测值 526。

步骤5: 将化合物 **15-5** (100.0 mg, 159.8 μ mol)溶于二氯甲烷 (3 mL)中, 加入三氟乙酸 (3 mL), 25 °C 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后反应液浓缩, 粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Venusil ASB Phenyl 250*50mm 10 μ m;流动相: [水(0.05% HCl)-乙腈];乙腈%: 20%-50%,10 min.) 分离得化合物 **15** 的盐酸盐。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.08 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.52 (dt, J=6.7, 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.92 (t, J=8.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.52 - 2.35 (m, 4H)。 **MS ESI** 计算值 $C_{21}H_{21}F_2N_7O$ $[M + H]^+$ 426, 实测值 426。

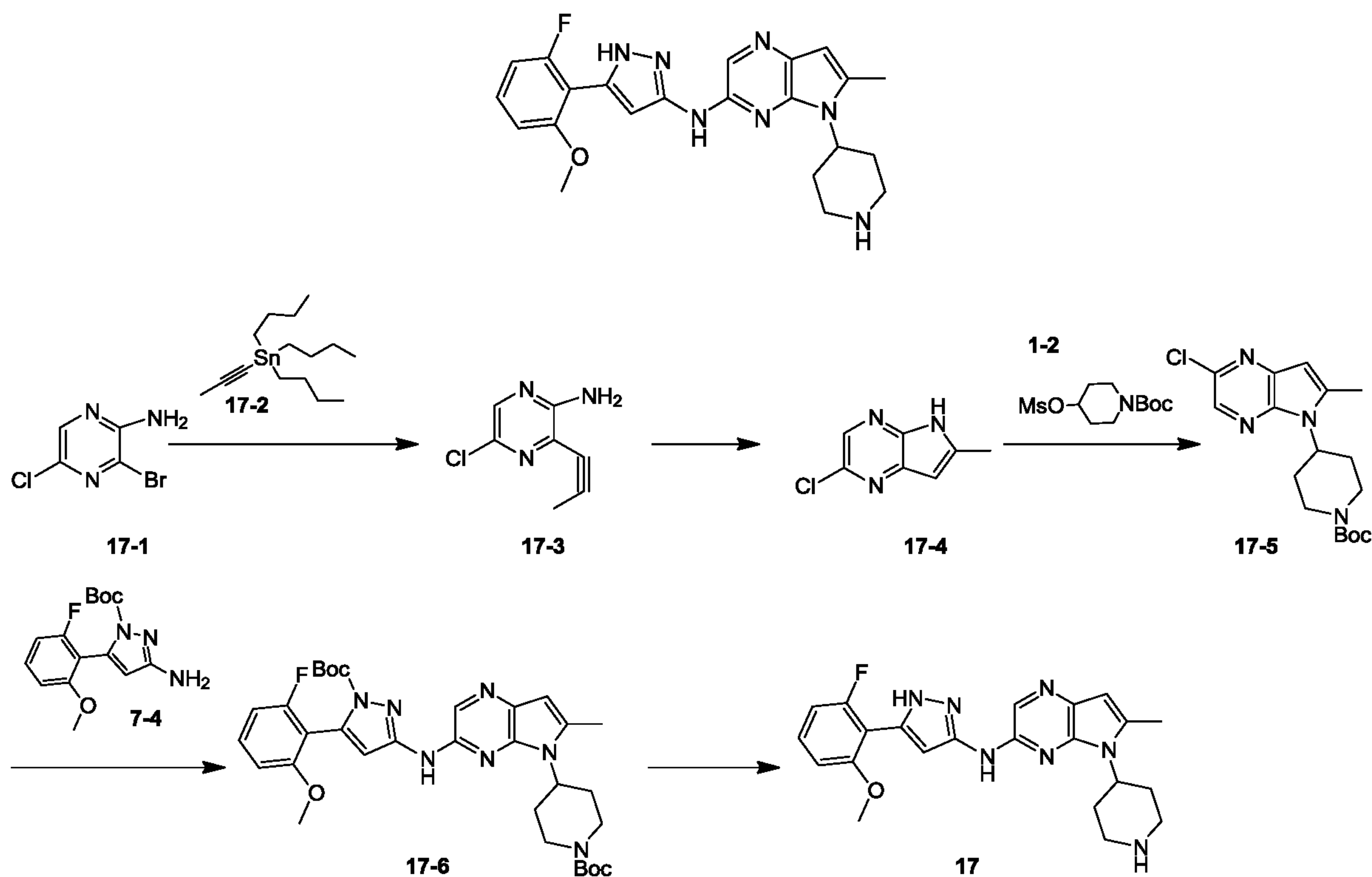
实施例 16



步骤1: 将化合物 **2-2** (110.0 mg, 310.0 μmol)和化合物 **7-4** (95.3 mg, 310.0 μmol)溶于 1,4-二氧六环 (10 mL), 依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II) (28.1 mg, 31.0 μmol)和碳酸铯 (202.0 mg, 620.0 μmol), 反应于 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小时。反应完毕后冷却过滤, 滤液浓缩后得化合物 **16-1**。MS ESI 计算值 $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 626, 实测值 626。

步骤4: 将化合物 **16-1** (50.0 mg, 79.9 μmol)溶于二氯甲烷 (2 mL)中, 加入三氟乙酸 (2 mL), 25 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后反应液浓缩, 粗品经制备高效液相色谱(色谱柱: Venusil ASB Phenyl 250*50mm 10 μm ;流动相: [水(0.05% HCl)-乙腈];乙腈%: 25%-55%, 10 min.) 分离得化合物 **16** 的盐酸盐。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.07 - 7.00 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.62 (br s, 4H), 2.40 - 2.20 (m, 4H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 426, 实测值 426。

实施例 17



步骤1: 将化合物 **17-1** (0.8 g, 3.8 mmol)和化合物 **17-2** (1.1 g, 3.5 mmol)加入到甲苯(2 mL)中, 然后依次加入 CuI (87.7 mg, 460.5 μmol), 四(三苯基膦)钯 (310.4 mg, 268.6 μmol), 反应于 60 $^{\circ}\text{C}$ 在氮气保护下搅拌 12 小时。反应完毕后过滤, 滤液浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 1:1)得化合物 **17-3**。MS ESI 计算值 $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 168, 实测值 168。

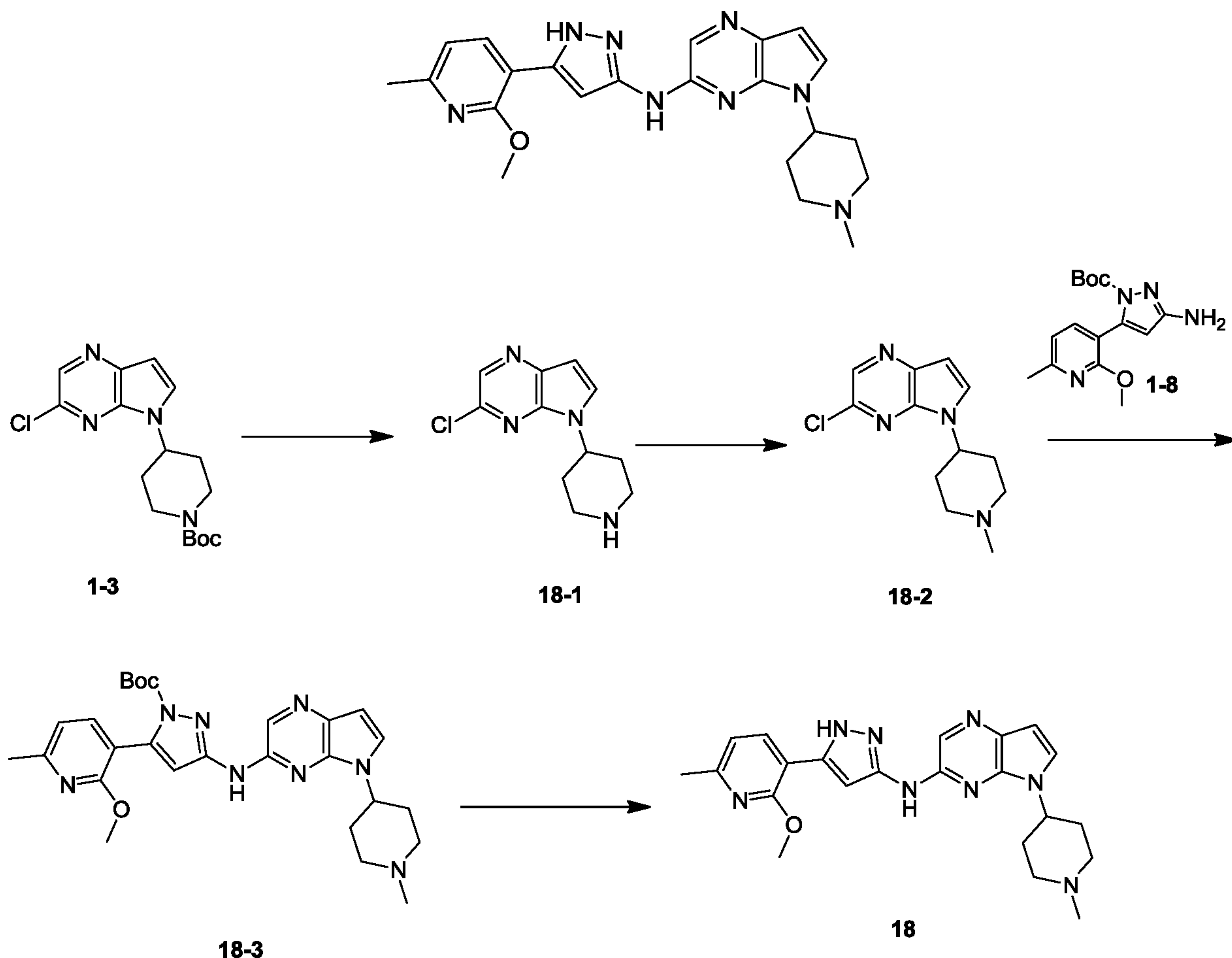
步骤2: 将化合物 **17-3** (0.4 g, 2.2 mmol)溶于 THF(2 mL), 0 $^{\circ}\text{C}$ 下缓慢滴加叔丁醇钾的 THF 溶液(1 M, 3.2 mL), 滴加完毕后升温至 25 $^{\circ}\text{C}$ 下继续搅拌 12 小时, 反应完毕后加水(2 mL), 乙酸乙酯萃取(10 mL), 有机相浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 2:1)得化合物 **17-4**。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1 H), 6.26 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H)。MS ESI 计算值 $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 168, 实测值 168。

步骤3: 将化合物 **17-4** (0.2 g, 1.2 mmol)溶于 DMF(2 mL), 加入 NaH (95.5 mg, 2.4 mmol, 纯度 60 %) 后于 25 °C 搅拌 0.5 小时, 然后加入 **1-2** (1.3 g, 4.8 mmol) 后升温至 90 °C 搅拌 16 小时。反应完毕后加水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有机相浓缩后粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3:1) 得化合物得化合物 **17-5**。MS ESI 计算值 $C_{17}H_{23}ClN_4O_2$ $[M + H]^+ 351$, 实测值 351。

步骤4: 将化合物 **17-5** (100.0 mg, 370.5 μ mol)和化合物 **7-4**(113.8 mg, 370.5 μ mol)加入到无水 1,4-二氧六环(2 mL)中, 然后依次加入甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)铯(II) (33.6 mg, 37.1 μ mol)和碳酸铯 (241.4 mg, 741.0 μ mol), 反应于 100 °C 搅拌 1 小时。反应完毕后加水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 有机相浓缩后得化合物 **17-6** 粗品, 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{32}H_{40}FN_7O_5$ $[M + H]^+ 622$, 实测值 622。

步骤5: 将化合物 **17-6** (0.1 g, 160.9 μ mol)溶于二氯甲烷(2ml)中, 加入三氟乙酸(2 mL), 25 °C 搅拌 5 分钟, 反应完毕后浓缩, 粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Venusil ASB Phenyl 250*50mm 10 μ m; 流动相: [水(0.05% HCl)-乙腈]; 乙腈%: 20%-50%, 10 min.) 分离得化合物 **17** 的盐酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.11 - 1.23 (m, 2 H) 2.12 (br d, J=15.51 Hz, 2 H) 2.60 (s, 3 H) 2.91 - 3.01 (m, 2 H) 3.23 - 3.30 (m, 2 H) 3.55 (br d, J=12.26 Hz, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 6.45 (s, 1 H) 6.84 (dd, J=10.94, 8.44 Hz, 1 H) 6.95 (d, J=8.38 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 1 H) 8.59 (s, 1 H)。MS ESI 计算值 $C_{22}H_{24}FN_7O$ $[M + H]^+ 422$, 实测值 422。

实施例 18



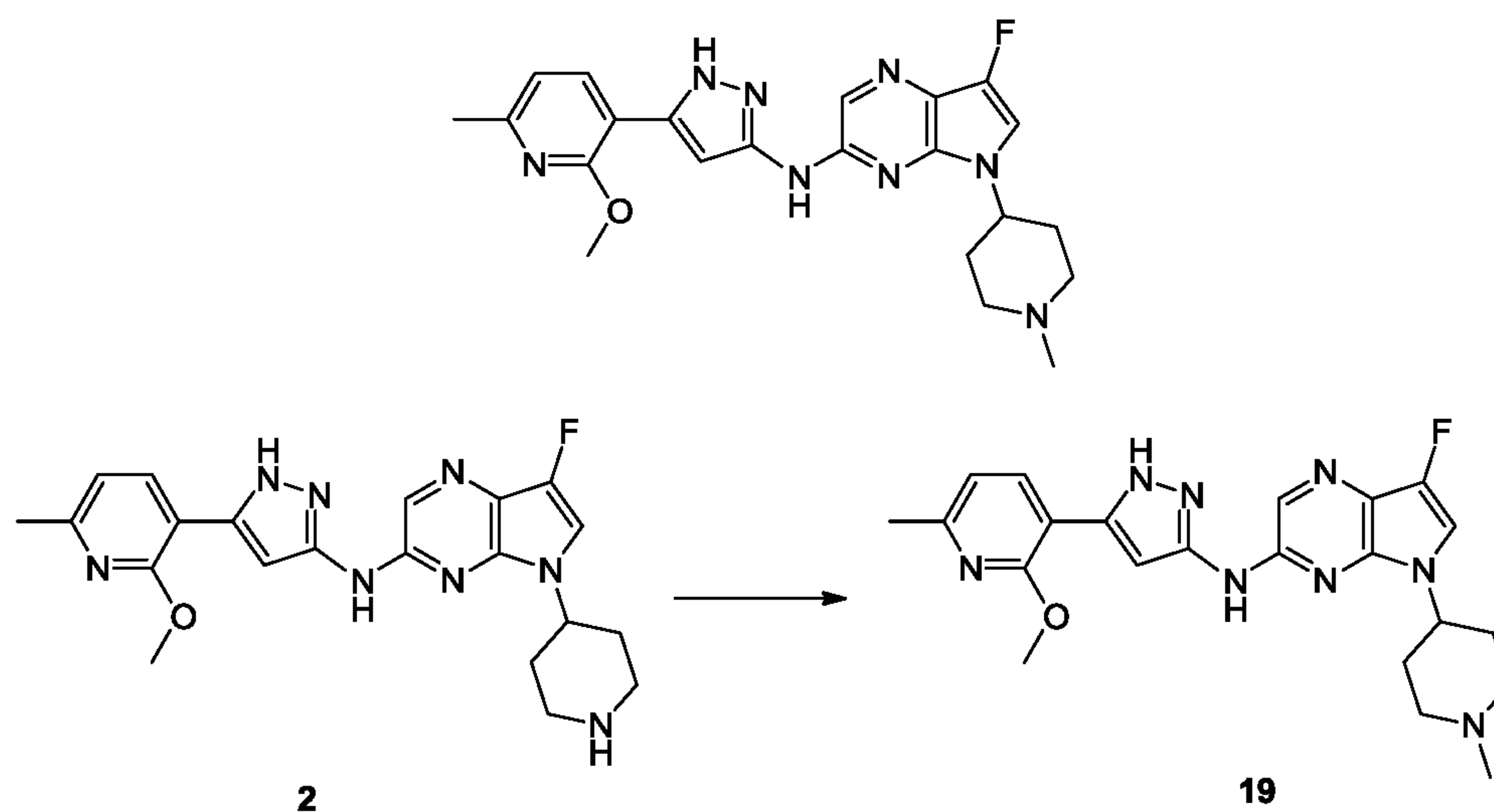
步骤1: 将化合物 **1-3** (150 mg, 0.445 mmol) 溶于 DCM(20 mL)中, 加入 HCl/MeOH(4 M, 20 mL), 反应于 25 °C 搅拌 0.5 小时后浓缩得化合物 **18-1** 粗品, 直接用于下一步。MS ESI 计算值 $C_{11}H_{13}ClN_4 [M + H]^+$ 237, 实测值 237。

步骤2: 将化合物 **18-1**(100 mg, 0.422 mmol)溶于 DCM(10 mL)和 AcOH(1 mL)中, 加入 4A 分子筛(500 mg)和甲醛水合物 (0.314 mL, 4.22 mmol), 反应于 25 °C 搅拌 0.5 小时后加入醋酸硼氢化钠 (179.08 mg, 0.845 mmol) 后继续搅拌 2 小时。反应完毕后过滤浓缩, 粗品经制备薄层色谱纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 1:1) 得化合物 **18-2**。MS ESI 计算值 $C_{12}H_{15}ClN_4 [M + H]^+$ 251, 实测值 251。

步骤3: 将化合物 **18-2** (85.0 mg, 0.339 mmol)和化合物 **1-8** (108.2 mg, 0.339 mmol)溶于二氧六环(10 mL), 依次加入碳酸铯(165.69 mg, 0.508 mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II) (30.73 mg, 0.034 mmol), 95 °C 搅拌 1 小时, 反应完毕后反应液过滤浓缩得化合物 **18-3** 粗品, 直接用于下一步反应。MS ESI 计算值 $C_{27}H_{34}N_8O_3 [M + H]^+$ 519, 实测值 519。

步骤4: 将化合物 **18-3** (80.0 mg, 0.154 mmol)溶于 DCM (5 mL)中, 加入三氟乙酸(2.0 mL), 25 °C 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后反应液浓缩, 粗品经制备高效液相色谱(色谱柱: Boston Green ODS 150*30mm*5 μ m;流动相: [水(0.075%TFA)-乙腈];乙腈%: 18%-48%,8 min.) 分离得化合物 **18** 的三氟乙酸盐。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.32 (s, 1H), 8.03 (d, $J=7.50$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=3.63$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=7.63$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.64 (d, $J=3.63$ Hz, 1H), 5.03-5.17 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.75 (br d, $J=12.38$ Hz, 2H), 3.35-3.44 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34-2.47 (m, 4H)。MS ESI 计算值 $C_{22}H_{26}N_8O [M + H]^+$ 419, 实测值 419。

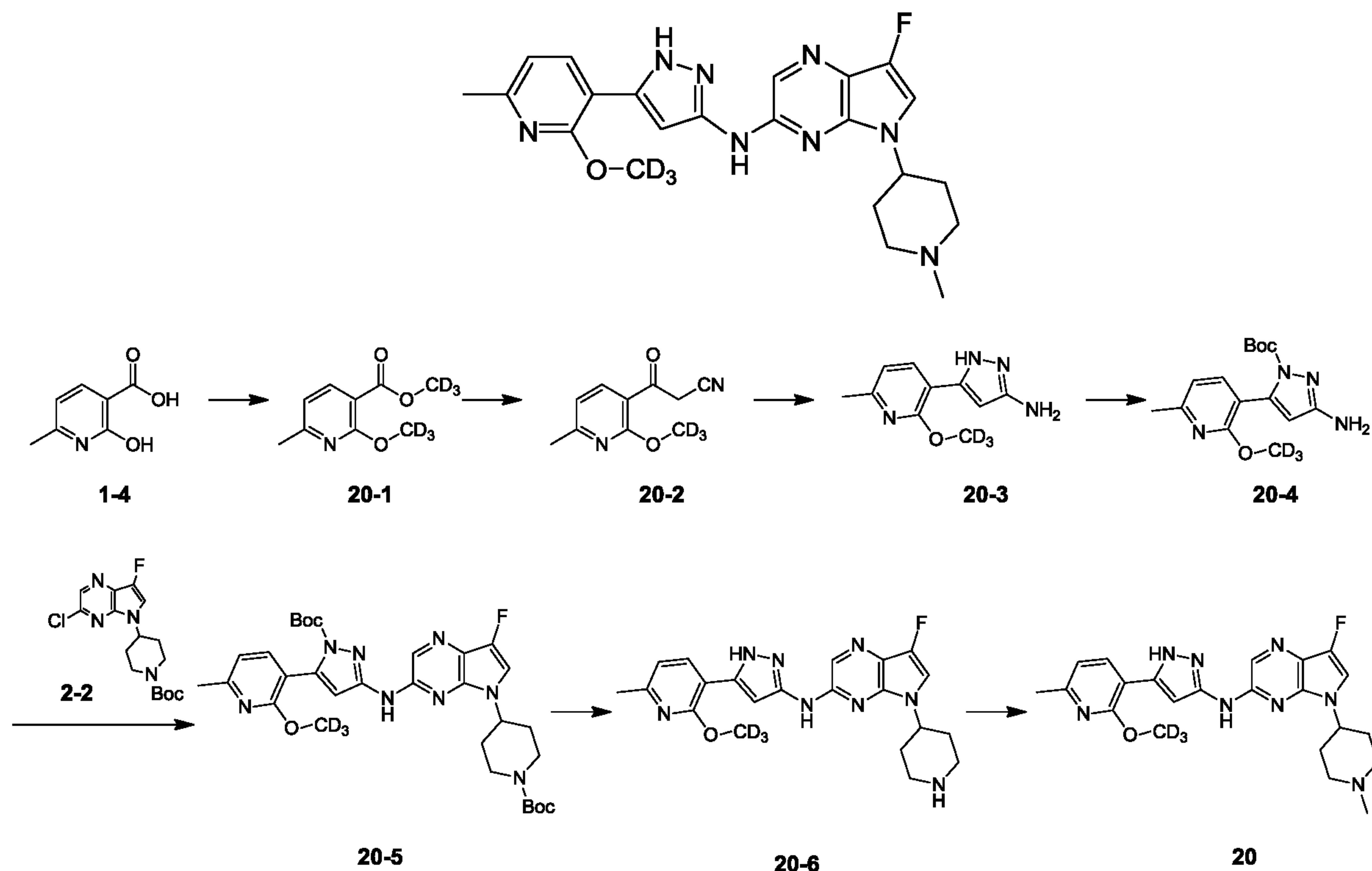
实施例 19



步骤1: 将化合物 **2** (4.8 g, 11.3 mmol)溶于甲醇(100 mL)和乙酸(1 mL)中, 加入甲醛水合物 (1.0 mL, 13.5 mmol, 浓度 37 %)和氰基硼氢化钠 (850.0 mg, 13.5 mmol), 反应于 25 °C 搅拌 2 小时。反应完毕后, 用饱和碳酸氢钠水(20 mL)溶液中和至 pH=7, 过滤, 滤饼用水(20 mL)洗涤, 乙腈(10 mL)打浆后得化合物 **19**。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=1.38$ Hz, 1H), 6.96

(d, J=7.50 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.86-4.80 (brs, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.01-3.21 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.33 (brs, 4H)。MS ESI 计算值 $C_{22}H_{25}FN_8O$ $[M + H]^+$ 437, 实测值 437。

实施例 20



步骤 1: 将化合物 **1-4** (10.0 g, 65.3 mmol), 氘代碘甲烷 (21.7 g, 150.2 mmol)溶于氯仿 (150 mL)中, 加入碳酸银 (19.8 g, 71.8 mmol)后反应于 60 °C 搅拌 16 小时, 反应完毕后冷却、过滤, 滤液浓缩后粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 3 : 1)得化合物 **20-1**。MS ESI 计算值 $C_9H_5D_6NO_3$ $[M + H]^+$ 188, 实测值 188。

步骤 2: 将乙腈 (3.0 mL, 57.6 mmol)加入到四氢呋喃 (100 mL)中, 在 -78 °C 下缓慢滴加正丁基锂 (2.5 M, 24.6 mL, 61.5 mmol)到反应液中, 然后保持该温度继续反应 30 分钟后缓慢滴加化合物 **20-1** (7.2 g, 38.46 mmol)到反应液中, 继续反应 30 分钟, 然后升到室温, 反应液倒入水(100 mL)中, 乙酸乙酯萃取(200 mL)后浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 2 : 1)得化合物 **20-2**。MS ESI 计算值 $C_{10}H_7D_3N_2O_2$ $[M + H]^+$ 194, 实测值 194。

步骤 3: 将化合物 **20-2** (7.4 g, 38.4 mmol)溶于乙醇 (100 mL), 依次加入水合肼(4.5 g, 76.9 mmol)和乙酸(6.6 mL, 115.3 mmol), 反应于 80 °C 下搅拌 2 小时, 反应完毕后浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 1 : 1)得化合物 **20-3**。MS ESI 计算值 $C_{10}H_9D_3N_4O$ $[M + H]^+$ 208, 实测值 208。

步骤 4: 将化合物 **20-3** (7.0 g, 33.7 mmol)溶于四氢呋喃 (50 mL), 在 0 °C 下加入氢化钠 (1.3 g, 33.7 mmol, 纯度 60 %) 并搅拌 0.5 小时, 然后将加入二碳酸二叔丁酯 (7.3 g, 33.7 mmol), 保持 0 °C 下反应 0.5 小时后浓缩反应液, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 1 : 1)得化合物 **20-4**。MS ESI 计算值 $C_{15}H_{17}D_3N_4O_3$ $[M + H]^+$ 308, 实测值 308。

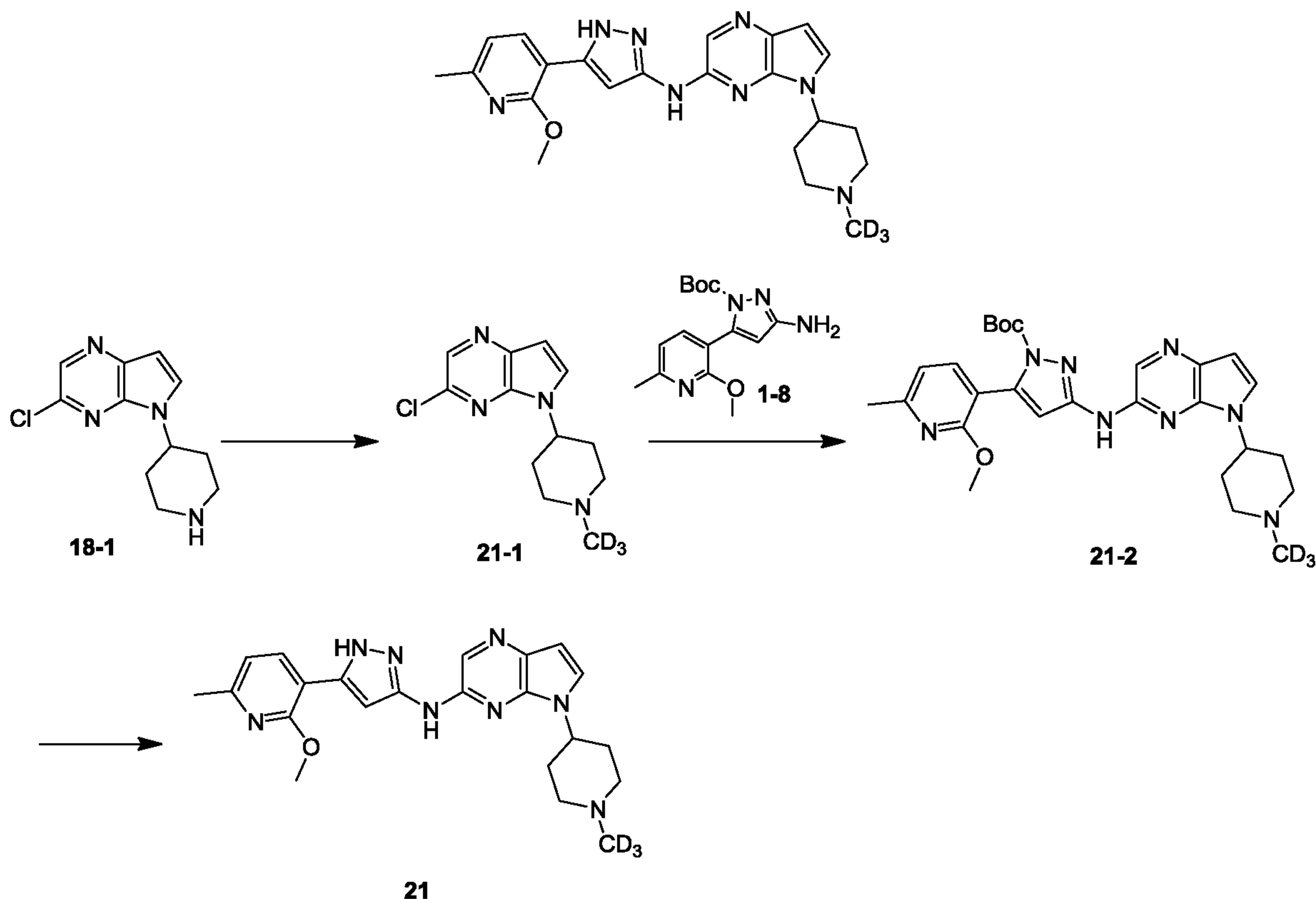
步骤 5: 将化合物 **20-4**(4.3 g, 14.1 mmol)和化合物 **2-2**(5.0 g, 14.1 mmol)溶于 1,4-二氧六环(150 mL),

依次加入碳酸铯 (9.218 g, 28.2 mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钯(II) (1.3 g, 1.4 mmol), 反应于 95 °C 搅拌 3 小时后过滤、滤液浓缩, 粗品经柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯= 2: 1)后得化合物 **20-5**。 **MS ESI** 计算值 $C_{31}H_{36}D_3FN_8O_5$ $[M + H]^+$ 626, 实测值 626。

步骤 6: 将化合物 **20-5** (8.3 g, 13.2 mmol)溶于二氯甲烷(100 mL)中, 加入三氟乙酸(10 mL), 反应于 25 °C 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后浓缩, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH=7, 过滤, 水洗涤, 滤饼经乙腈打浆后得化合物 **20-6**。 **MS ESI** 计算值 $C_{21}H_{20}D_3FN_8O$ $[M + H]^+$ 426, 实测值 426。

步骤 7: 将化合物 **20-6**(5.5 g, 12.9 mmol)溶于 MeOH(50 mL)和 AcOH(1 mL)中, 加入甲醛水合物 (1.2 mL, 15.5 mmol, 浓度 37 %)和氰基硼氢化钠 (975.0 mg, 15.5 mmol) 后 25°C 搅拌 2 小时。反应完毕后, 用饱和碳酸氢钠水溶液中和至 pH=7, 过滤, 水(50 mL)洗涤, 滤饼经乙腈(10 mL)打浆后得化合物 **20**。 **¹H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, $J=7.20$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.93 (d, $J=7.53$ Hz, 1H), 4.62 (brs, 1H), 3.08 (d, $J=11.80$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.33-2.27 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 4H)。 **MS ESI** 计算值 $C_{22}H_{22}D_3FN_8O$ $[M + H]^+$ 440, 实测值 440。

实施例 21



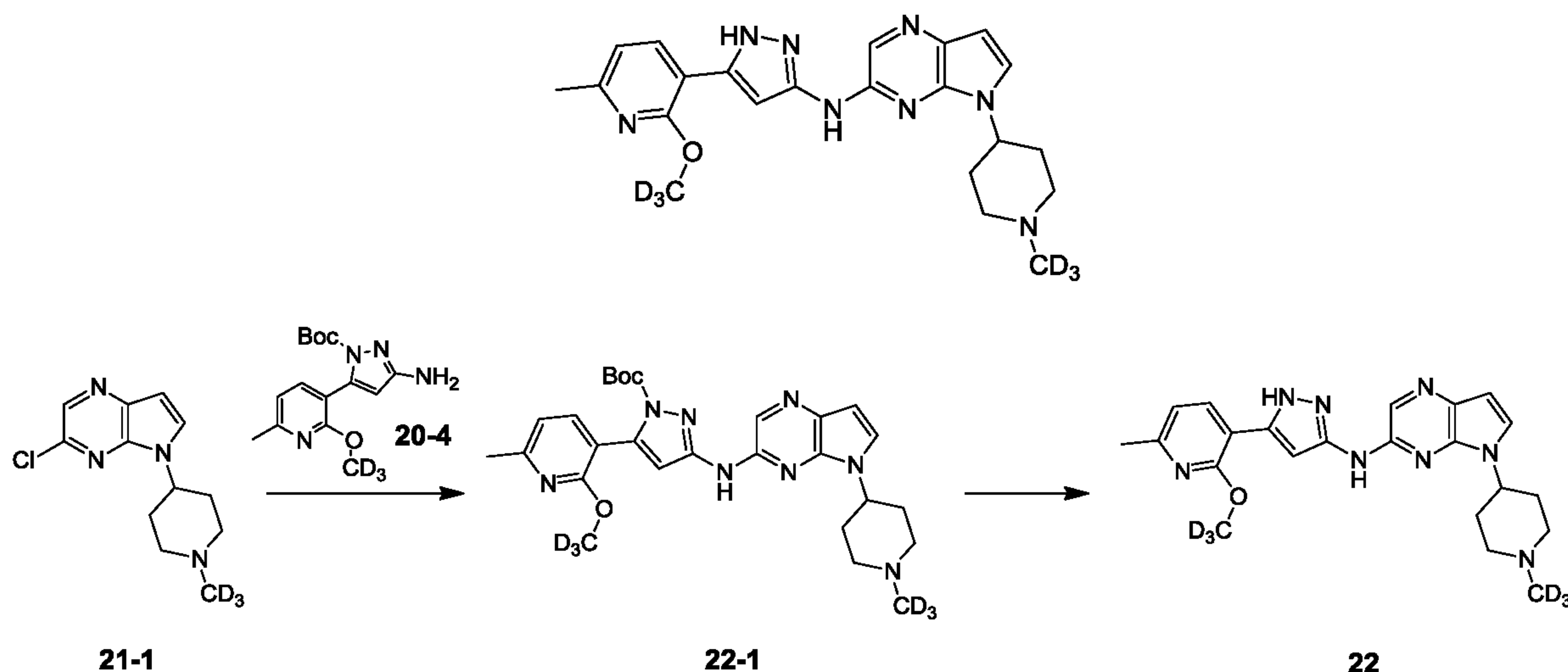
步骤 1: 将化合物 **18-1**(1.0 g, 3.6 mmol)溶于 DMF(30 mL)中, 加入碘代碘甲烷(530.0 mg, 3.6 mmol)和碳酸钾 (1.5 g, 10.9 mmol), 反应于 25 °C 搅拌 16 小时。反应完毕后过滤后浓缩, 粗品经柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇= 10 : 1)得化合物 **21-1**。 **MS ESI** 计算值 $C_{12}H_{12}D_3ClN_4$ $[M + H]^+$ 254, 实测值 254。

步骤 2: 将化合物 **1-8**(100.0 mg, 0.3 mmol)和化合物 **21-1** (100.0 mg, 0.4 mmol)溶于二氧六环(10 mL), 依次加入碳酸铯(214.1 mg, 0.7 mmol)和甲磺酸(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-

联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II) (30.0 mg, 32.0 μmol), 95 °C 搅拌 1 小时后反应液过滤浓缩得化合物 **21-2** 粗品, 直接用于下一步反应。 **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{D}_3\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 522, 实测值 522。

步骤 3: 将化合物 **21-2** (171.0 mg, 0.3 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入三氟乙酸(3.0 mL), 25 °C 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后反应液浓缩, 粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μm ; 流动相: [水(0.05%氨水+10mM 碳酸氢铵)-乙腈]; 乙腈%: 27%-57%, 8 min.) 分离得化合物 **21**。 **¹H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (brs, 1H), 7.98 (d, $J=6.78$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.12 (brs, 1H), 6.94 (d, $J=7.52$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=3.02$ Hz, 1H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.10 (d, $J=10.50$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.37-2.10 (m, 6H)。 **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{D}_3\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 422, 实测值 422。

实施例 22



步骤 1: 将化合物 **21-1** (100.0 mg, 0.3 mmol) 和化合物 **20-4** (99.0 mg, 0.4 mmol) 溶于二氧六环(10 mL), 依次加入碳酸铯(214.1 mg, 0.6mmol)和甲磺酸(2-二环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯基-2-基)钼(II) (30.0 mg, 32.0 μmol), 95 °C 搅拌 1 小时后反应液过滤浓缩得化合物 **22-1** 粗品, 直接用于下一步反应。 **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{D}_6\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 525, 实测值 525。

步骤 2: 将化合物 **22-1** (170.0 mg, 0.3 mmol) 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入三氟乙酸(3.0 mL), 25 °C 搅拌 0.5 小时, 反应完毕后反应液浓缩, 粗品经制备高效液相色谱 (色谱柱: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3 μm ; 流动相: [水(0.05%氨水+10mM 碳酸氢钠)-乙腈]; 乙腈%: 27%-57%, 8 min.) 分离得化合物 **22**。 **¹H NMR** (400 MHz, CD_3OD) δ 8.27-8.17 (m, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.94 (d, $J=7.52$ Hz, 1H), 6.51 (brd, $J=3.80$ Hz, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 3.11 (brd, $J=11.04$ Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.38-2.11 (m, 6H)。 **MS ESI** 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{D}_6\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 425, 实测值 425。

实验 1 : CHK1 耦合反应系统中的化合物的活性测试

供实验用的本发明化合物为自制, 其化学名称和结构式见各化合物的制备实施例。将含有本发明实施例化合物和 Chk1 和 Chk2 激酶的测定混合物在微量滴定板中混合在一起孵化, 通过监测 Chk1 和 Chk2 激酶对具有特定氨基酸序列的合成肽底物 (KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR) 的磷酸化来测

试化合物的 CHK1 抑制剂活性。实验测试在 Eurofins 公司 KinaseProfiler™蛋白激酶活性检测平台上进行，实验结果由该公司提供。过程如下：Chk1 和 Chk2 激酶用 20 mM MOPS (吗啉丙烷磺酸)、1 mM EDTA(乙二胺四乙酸)、0.04% Brij-35、5%丙三醇、 0.1% 2-巯基乙醇、1 mg/mL BSA(牛血清蛋白)稀释后加入到反应体系中，反应体系包含实施例化合物、8 mM MOPS pH 7.0、0.2 mM EDTA、200 μM 多肽底物 (KKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR)，10 mM 醋酸镁和一定浓度的[γ-33P]-ATP (强度大约 500 cpm/pmol)。加入 Mg²⁺和 ATP(三磷酸腺苷)混合液后引发反应，室温孵育 40 min。加入 0.5 %磷酸缓冲液，终止反应。取 10 μL 反应液在连续过滤机 P30 上过滤四次，用 0.425 磷酸缓冲液清洗三次，甲醇清洗一次，每次清洗 4 min。干燥后闪烁计数法读值。

化合物抑制活性结果见表 3。

表 3. 本发明化合物 Chk1/Chk2 酶抑制活性结果

化合物	Chk1 抑制 IC ₅₀ (nM)	Chk2 抑制 IC ₅₀ (nM)
1	<1	79
2 的三氟乙酸盐	2	28
3 的三氟乙酸盐	5	1966
4 的三氟乙酸盐	3	333
5 的三氟乙酸盐	3	375
6	<1	64
7	1	13
8 的三氟乙酸盐	1	188
9 的三氟乙酸盐	2	1011
10 的盐酸盐	2	62
11 的盐酸盐	3	99
12 的三氟乙酸盐	1	32
13 的三氟乙酸盐	2	84
14 的盐酸盐	1	73
15 的盐酸盐	2	24
16 的盐酸盐	<1	2
17 的盐酸盐	1	43
18 的三氟乙酸盐	<1	257
19	2	166
20	2	282
21	1	362
22	1	386

实验结论：

本发明化合物展示了良好的 Chk1 抑制活性，具有用于治疗与 Chk1 相关的疾病（如细胞增殖相关疾病）的潜在应用价值。

实验例2：化合物药代动力学评价

实验目的：测试化合物在小鼠体内药代动力学

实验材料：

C57BL/6小鼠(雌性，7~9周龄，上海斯莱克)

实验操作：将试验化合物溶解后得到的澄清溶液分别经尾静脉注射和灌胃给予雌性 C57BL/6 小鼠体内（过夜禁食，7~9 周龄）。给予受试化合物或对照化合物后，静脉注射组给药剂量为 1 mg/kg，在 0.0833、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时，灌胃组给药剂量为 10 mg/kg，在 0.0833、0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时，分别从下颌静脉采血并离心后获得血浆。采用 LC-MS/MS 法测定血药浓度，使用 WinNonlin™ Version 6.3 药动学软件，以非房室模型线性对数梯形法计算相关药代动力学参数。测试结果如表 4 所示：

表 4 化合物在小鼠中的 PK 测试结果

PK 参数	化合物 18	化合物 19	化合物 20
静脉注射 T _{1/2} (h)	0.9	1.1	1.4
Vd (L/kg)	1.9	2.4	2.7
Cl (ml/min/kg)	35.3	33.1	30.9
静脉注射 AUC _{0-last} (nM.hr)	1138	1148	1212
C _{max} (nM)	1223	1215	1255
口服 AUC _{0-last} (nM.hr)	3629	3912	5135
F (%)	33.2	39.1	41.9

注：T_{1/2} ：半衰期；C_{max}：达峰浓度；Vd (L/kg)：表观分布容积；Cl (ml/min/kg)：清除率；

AUC_{0-last} ：从0时间到24h时的血浆浓度-时间曲线下面积；

F：生物利用度。

结论：本发明的化合物具良好的口服生物利用度，较高的暴露量，有利于产生良好的体内药效。

实验例 3 人卵巢癌 OVCAR-3 皮下异种移植肿瘤 BALB/c nude 裸小鼠模型的体内药效学研究

实验目的：对本发明化合物在人卵巢癌 OVCAR-3 皮下异种移植肿瘤 BALB/c nude 裸小鼠模型内的体内药效进行评估。

实验动物：雌性 BALB/c Nude 裸小鼠，6—8 周龄，体重 18-22 克；供应商：北京维通利华实验动物技术有限公司实验方法与步骤：

3.1 细胞培养

人卵巢癌 OVCAR-3（ATCC-HTB-161）细胞体外单层培养，培养条件为 RPMI1640 培养基中加 20%胎牛血清、0.01 mg/mL 牛胰岛素、加 1%双抗，置 37℃，5%CO₂ 孵箱培养。一周两次用胰酶进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

3.2 肿瘤细胞接种（肿瘤接种）

将 0.1 mL（ 10×10^6 个）OVCAR-3 细胞皮下接种于每只小鼠的右后背，肿瘤平均体积达到 122 mm³ 时开始分组给药。

3.3 受试物的配制

受试化合物 18，化合物 19 配制成 2 mg/mL 的澄清溶液，溶媒为 10 % 二甲基亚砜 -20 % 聚乙二醇 400 -5% 吐温 80- 65 % 水。

3.4 肿瘤测量和实验指标

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(%)评价。TGI(%), 反映肿瘤生长抑制率。 $TGI(\%) = [1 - (某处理组给药结束时平均瘤体积 - 该处理组开始给药时平均瘤体积) / (溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积 - 溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积)] \times 100\%$ 。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV)，计算公式为 $RTV = V_t / V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时（即 D0）测量所得平均肿瘤体积， V_t 为某一次测量时的平均肿瘤体积。

3.5 统计分析

统计分析基于试验结束时RTV的数据运用SPSS软件进行分析。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，如果方差齐（F值无显著性差异），应用Tukey’s 法进行分析，如果方差不齐（F值有显著性差异），应用Games-Howell法进行检验。p < 0.05认为有显著性差异。

3.6 试验结果

给予人卵巢癌 OVCAR-3皮下异种移植肿瘤BALB/c nude裸小鼠实施例18，实施例19治疗后各组肿瘤体积变化如表5所示。

表 5 实施例化合物对 OVCAR-3 异种移植瘤模型的抑瘤效果

组别	肿瘤体积 (mm ³) ^a (D0)	肿瘤体积 (mm ³) ^a (D21)	RTV (D21)	TGI (%) (D21)	p 值 ^b
溶媒对照组	122 ± 12	885 ± 159	7.32	--	--
化合物 18 ^c	122 ± 12	180 ± 16	1.49	92.34	0.024
化合物 19 ^d	122 ± 14	131 ± 12	1.14	98.76	0.018

注：a. 平均值 ± SEM，n=6。 D0： 分组给药当天，D21： 给药第 21 天；

b. 给药组与溶媒对照组相对肿瘤体积（RTV）比较的 p 值，运用 one-way ANOVA 进行分析肿瘤体积所得做，因方差不齐（F 值有显著性差异），用 Games-Howell 法进行 post-hoc 检验。p < 0.05 认为有显著性差异。

c. 口服，75mg/kg，一天两次，第 0~10 天内，给 3 天停 4 天，第 11~21 天连续给药。

d. 口服, 25mg/kg, 一天两次, 第 0~10 天内, 给 3 天停 4 天, 第 11~21 天连续给药。

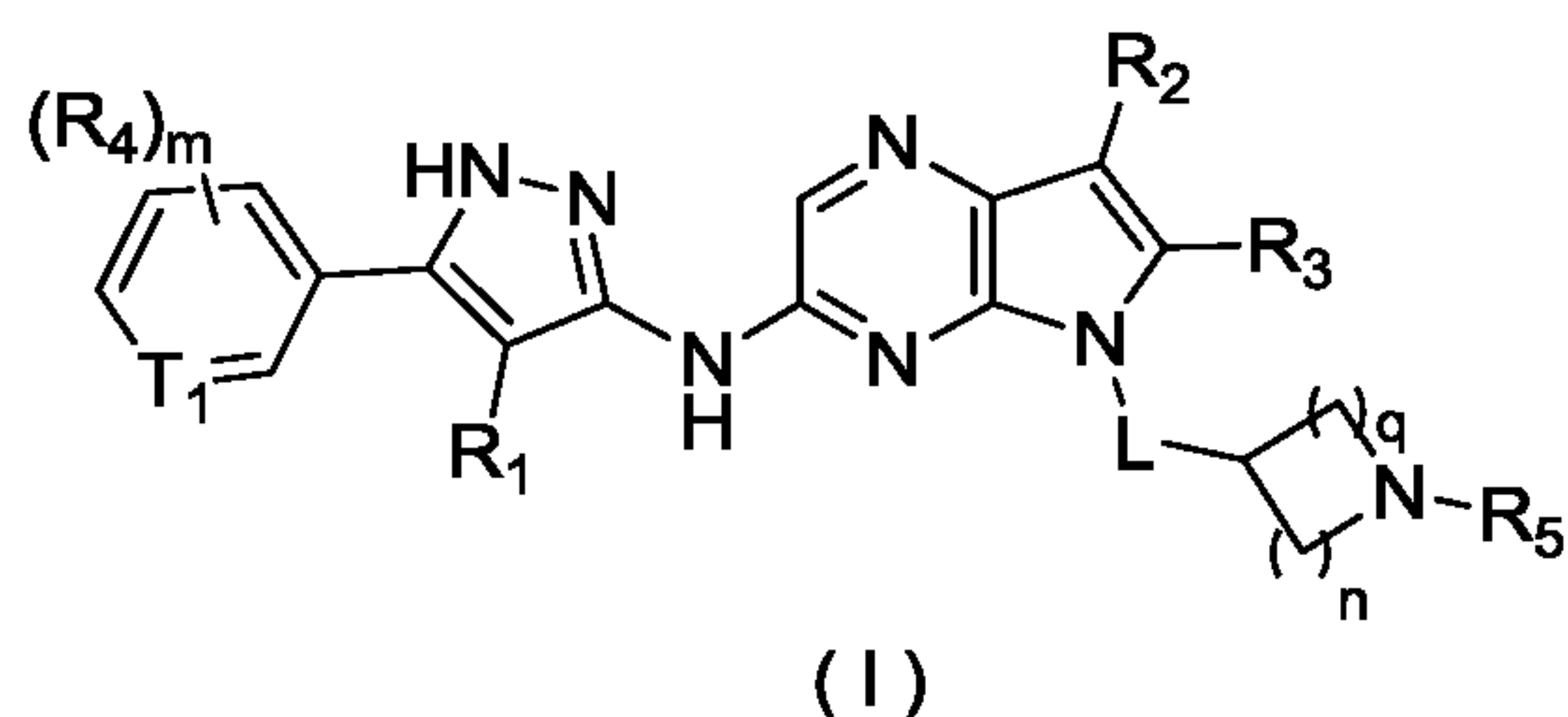
“--”不需计算。

3.7 试验结论和讨论

在 OVCAR-3 人卵巢癌异种移植瘤模型中, 开始给药后 21 天, 溶媒对照组荷瘤鼠的瘤体积平均值达到 885 mm³, 化合物 18 与溶媒对照组相比 TGI 为 92.3% ($p=0.024$), 瘤体积平均值为 180 mm³。化合物 19 与溶媒对照组相比 TGI 为 98.8% ($p=0.018$), 瘤体积平均值为 131 mm³。上述结果表明: 本发明实施例化合物在人 OVCAR-3 人卵巢癌异种移植瘤模型中具有显著的抑瘤药效。

权 利 要 求 书

1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

T_1 选自 CH 和 N;

L 选自单键和 $-CH_2-$;

m 选自 0、1、2、3 和 4;

n 和 q 分别独立地选自 1 和 2;

R_1 选自 H、F、Cl、Br 和 I;

R_2 选自 H、D、F、Cl、Br 和 I;

R_3 选自 H、F、Cl、Br、I、CN 和 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_a 取代;

各 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代;

R_5 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;

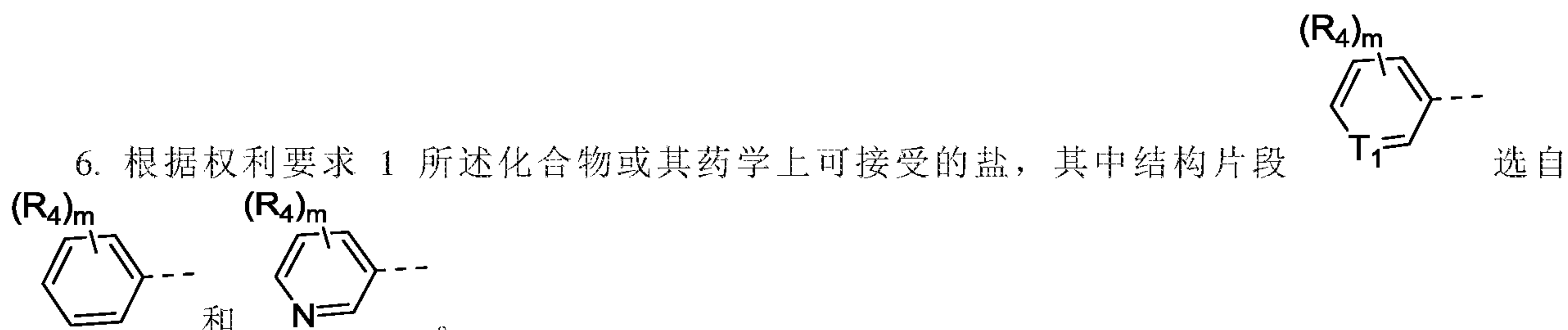
R_a 、 R_b 和 R_c 分别独立地选自 H、D、F、Cl、Br 和 I。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_1 选自 H 和 F。

3. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_3 选自 H 和 CH_3 。

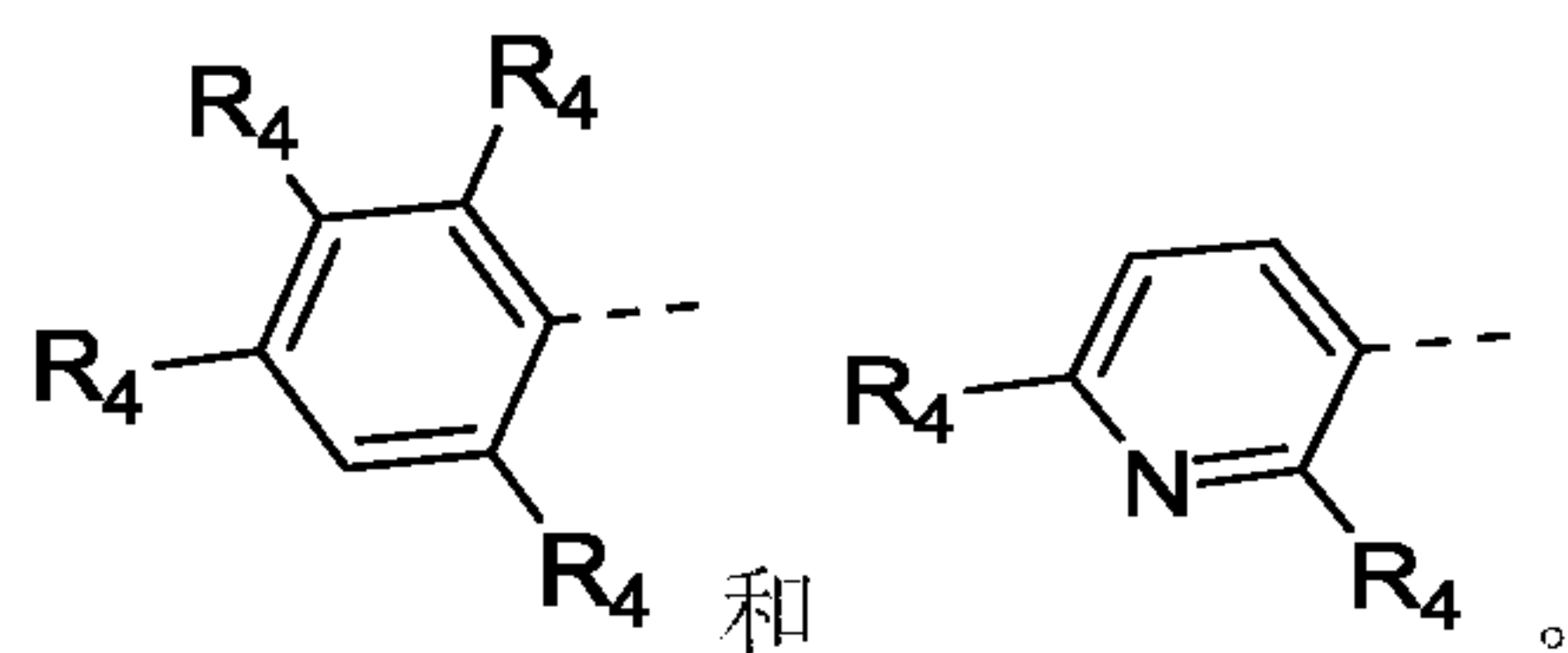
4. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中各 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 和 OCH_3 , 所述 CH_3 和 OCH_3 任选被 1、2 或 3 个 R_b 取代。

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, 其中各 R_4 分别独立地选自 H、F、Cl、 CH_3 、 CF_3 、 OCH_3 、 OCD_3 和 OCF_3 。

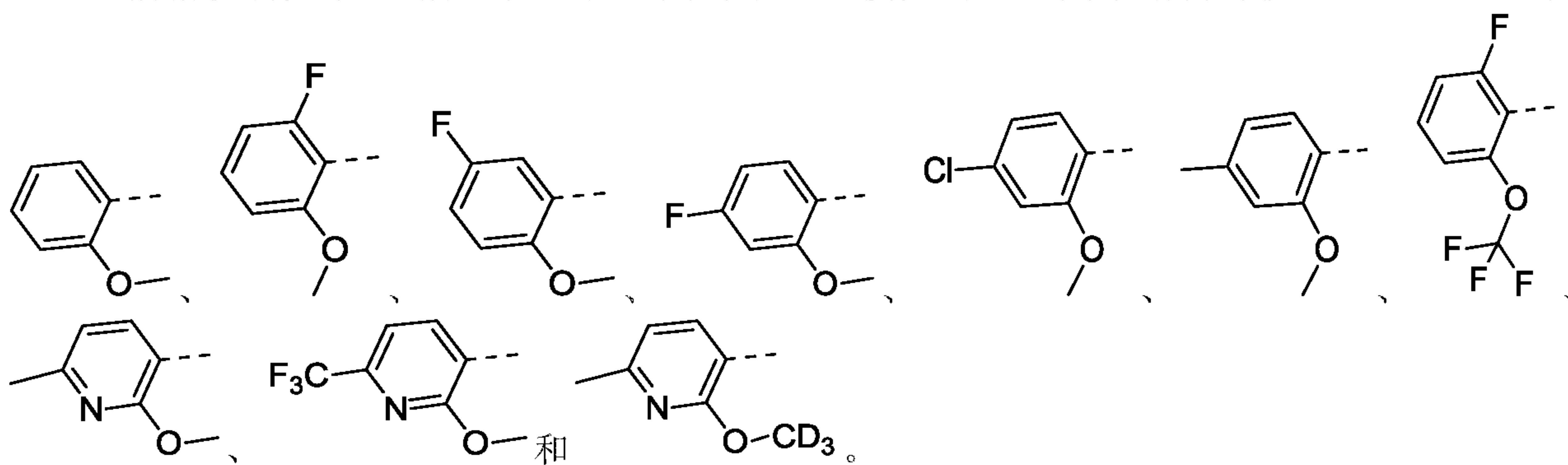
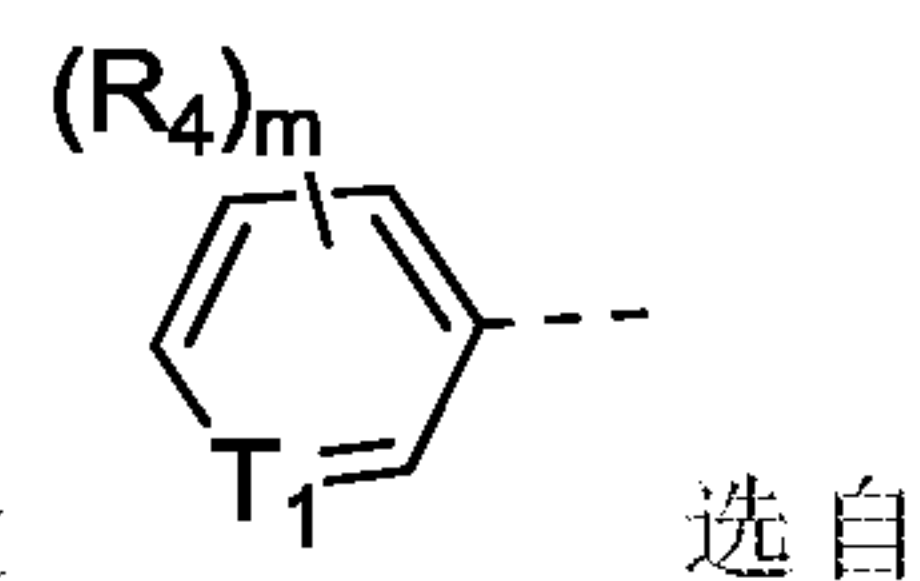


7. 根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构片段

选自

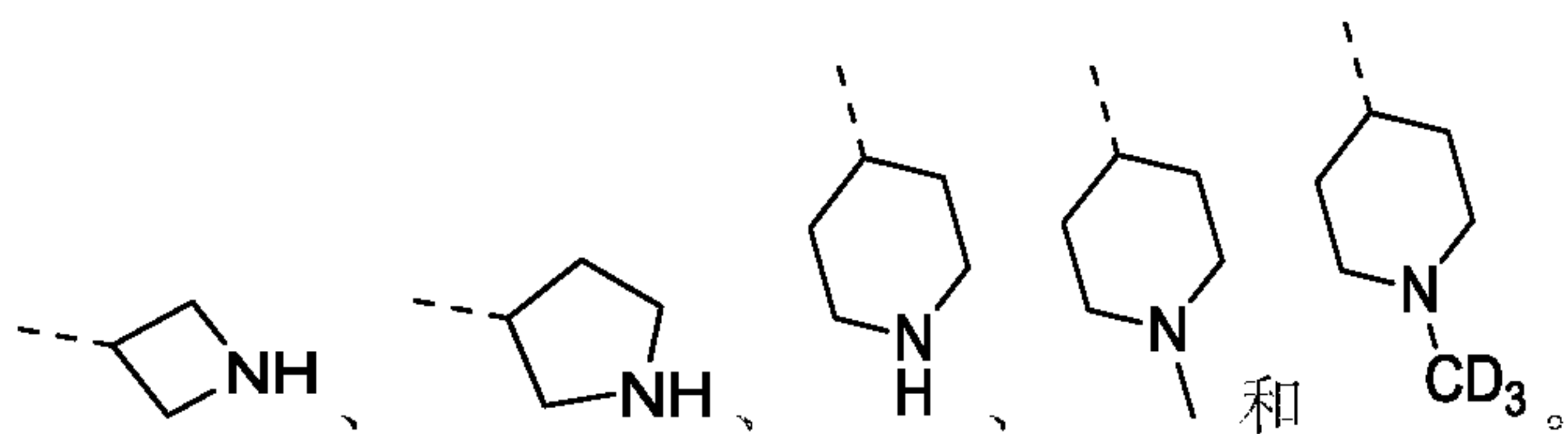
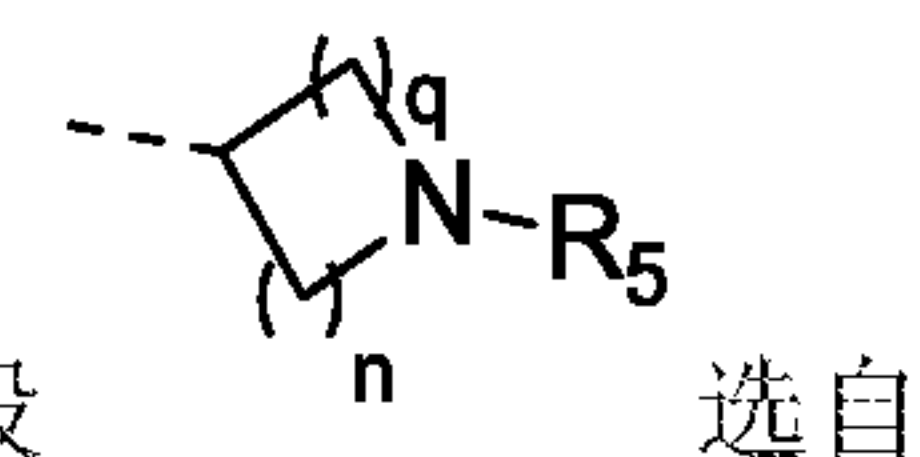


8. 根据权利要求 7 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构片段

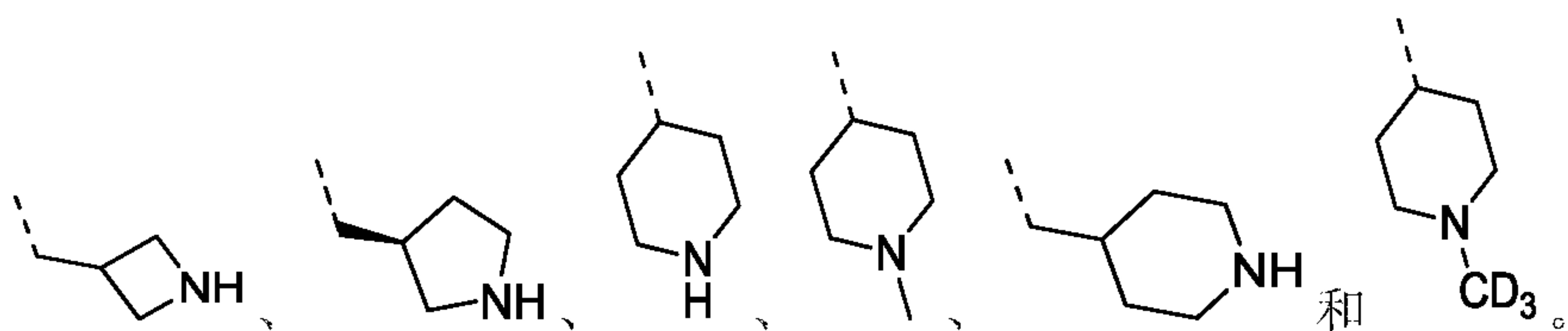
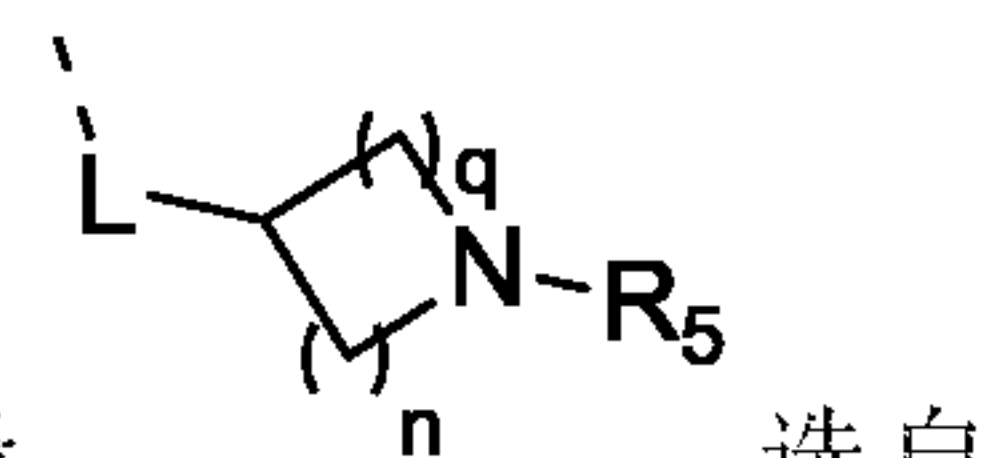


9. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中 R_5 选自 H、 CH_3 和 CD_3 。

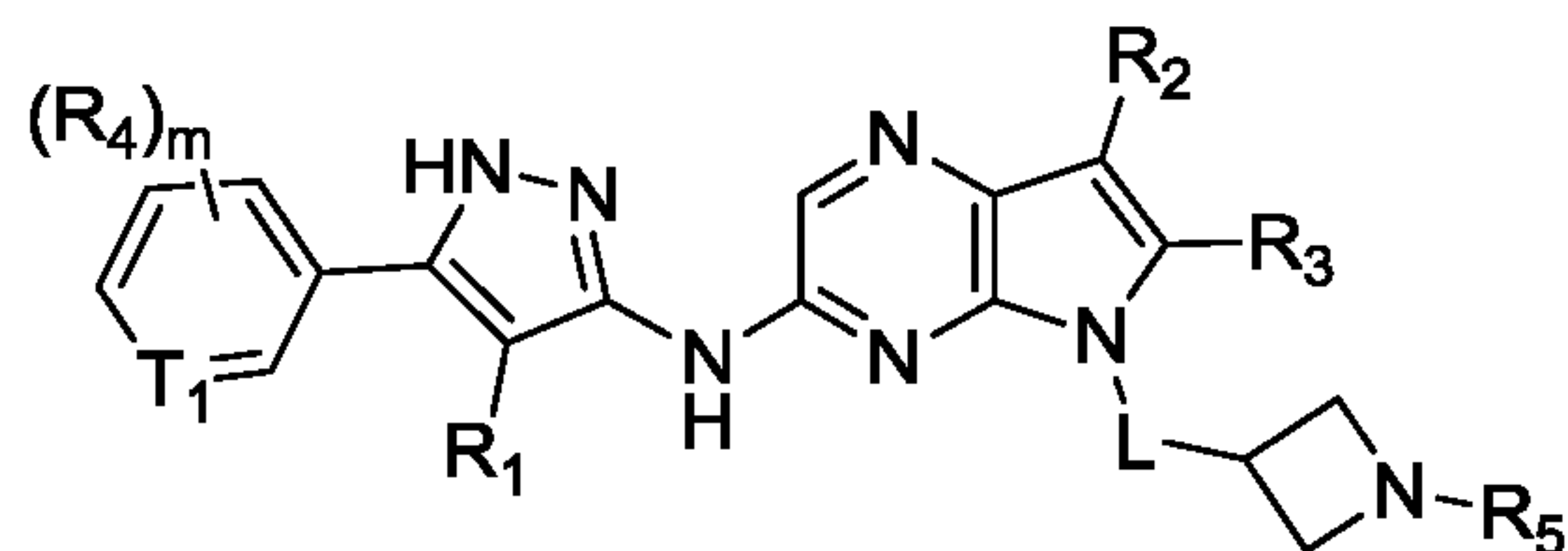
10. 根据权利要求 1 或 9 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构片段



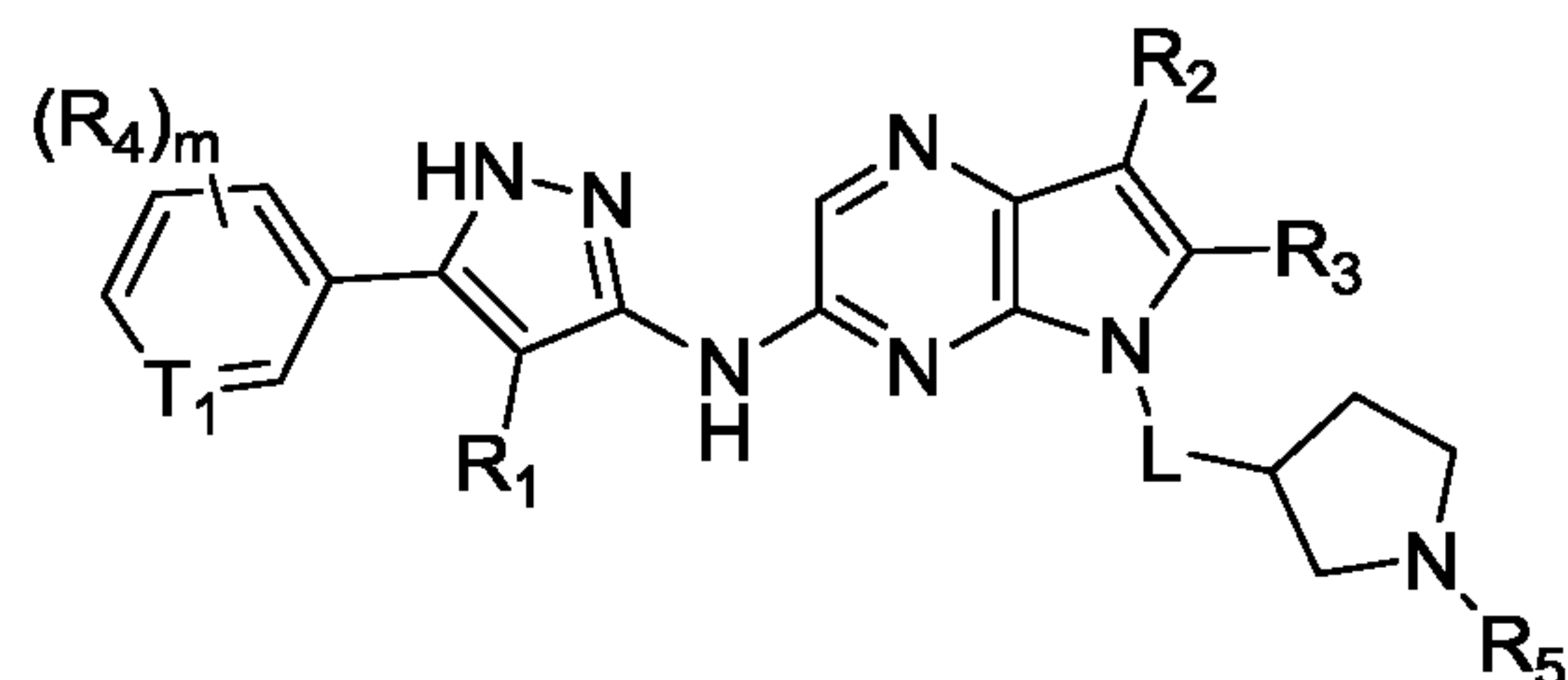
11. 根据权利要求 10 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中结构片段



12. 根据权利要求 1~11 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其选自,

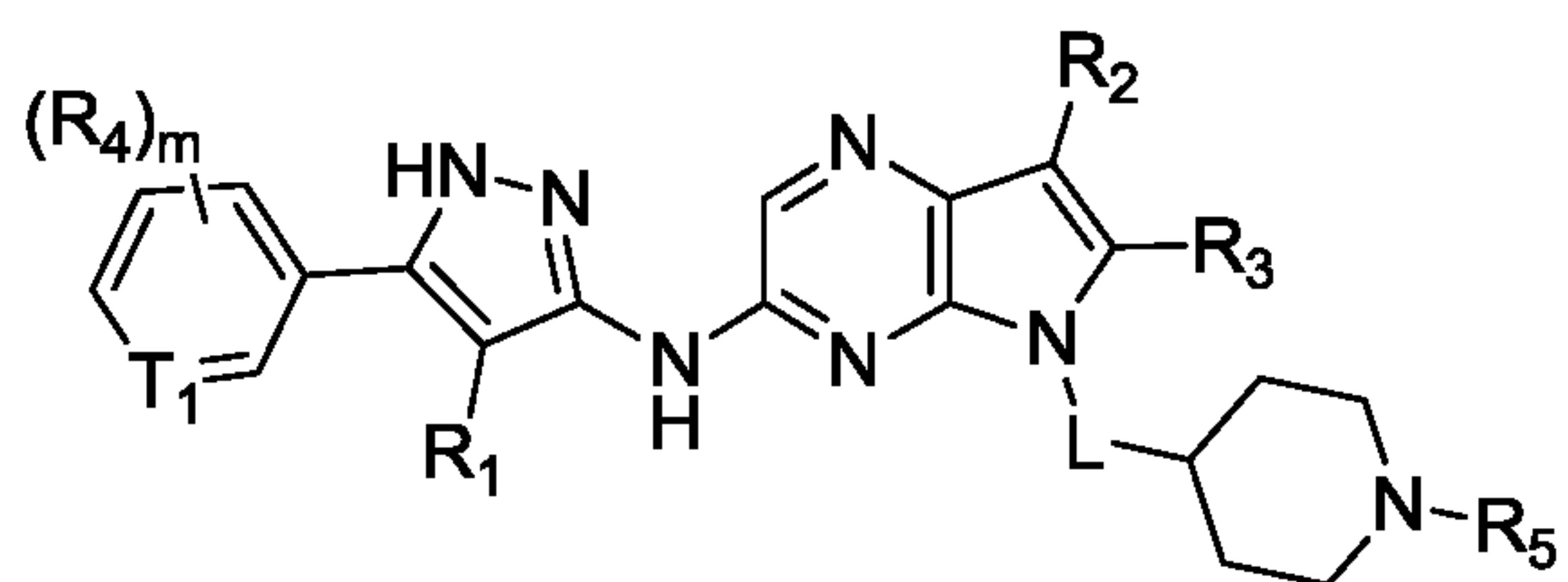


(I-1)



(I-2)

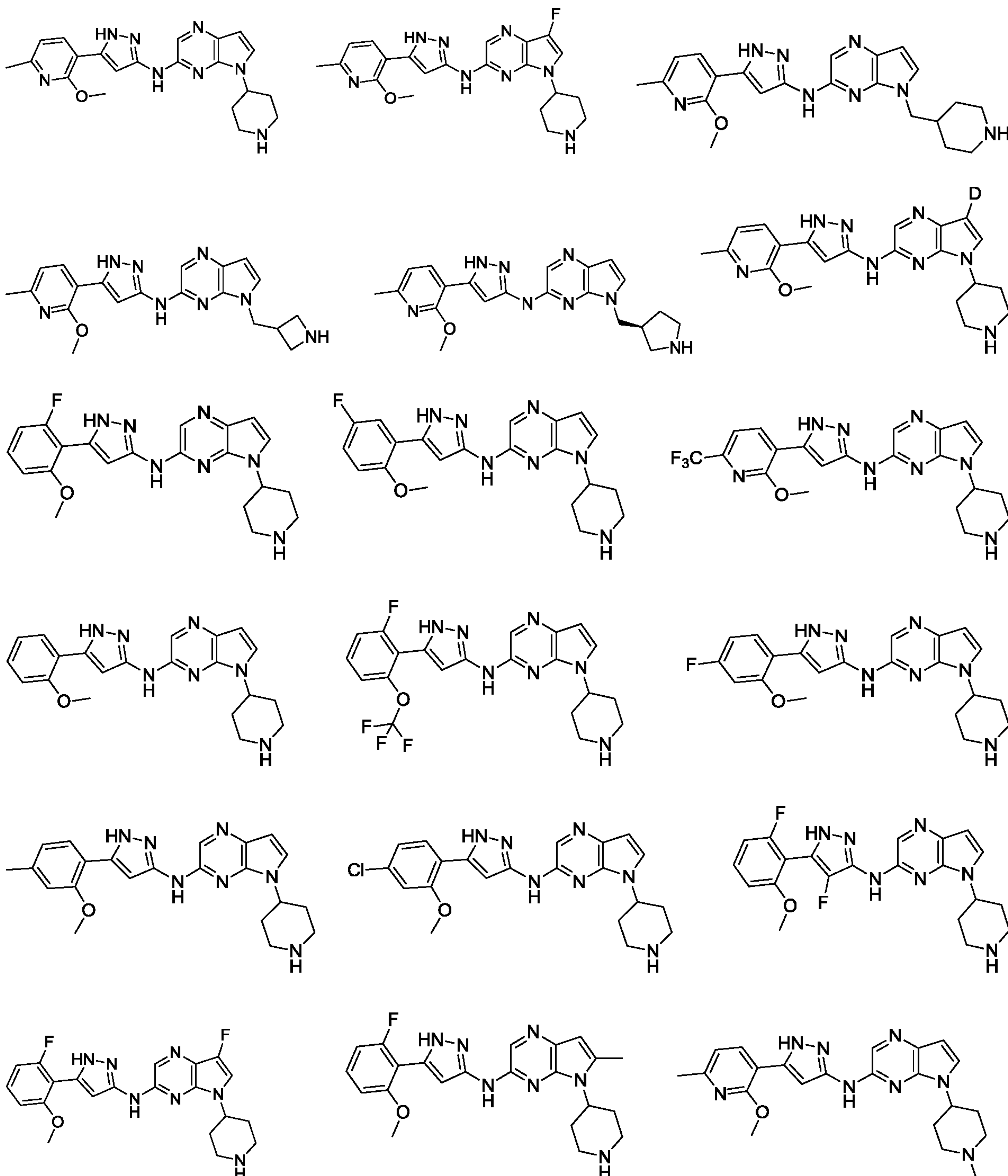
和

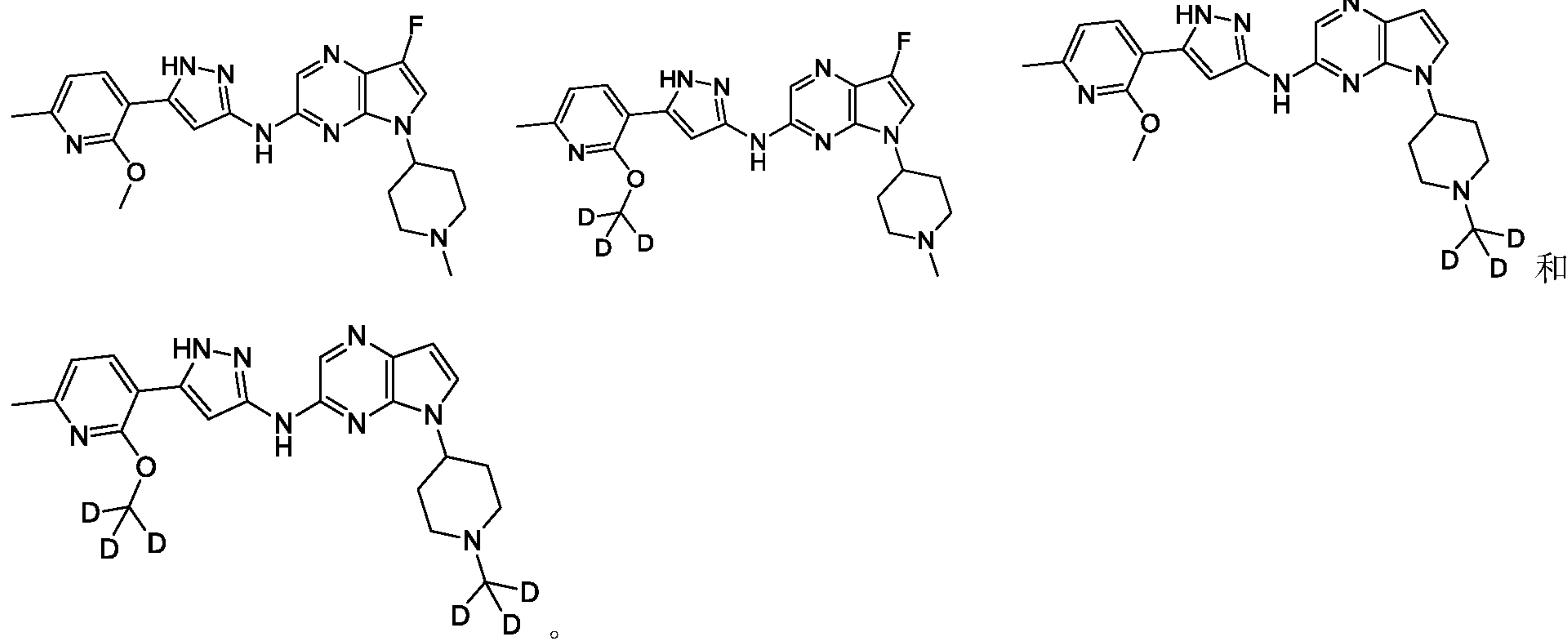


(I-3)

其中， T_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 L 和 m 如权利要求 1~11 任意一项所定义。

13. 下式化合物或其药学上可接受的盐，





14. 根据权利要求 1~13 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备与 Chk1 相关疾病的药物中的应用。

15. 根据权利要求 14 所述的应用，其特征在于，所述药物是用于治疗胰腺癌等实体瘤的药物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/132306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/415(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) C07D403/-; C07D401/-; A61K31/-; A61P35/- Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): Chk1, 肿瘤, 癌, STN结构式		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 106170288 A (CASCADIAN THERAPEUTICS INC.) 30 November 2016 (2016-11-30) entire document	1-15
A	CN 108601781 A (PHARMAENGINE INC.) 28 September 2018 (2018-09-28) entire document	1-15
A	CN 102245597 A (ELI LILLY AND COMPANY) 16 November 2011 (2011-11-16) entire document	1-15
A	WO 2005009435 A1 (PFIZER INC. et al.) 03 February 2005 (2005-02-03) entire document	1-15
A	WO 2009089042 A1 (SIGNAL PHARM. LLC. et al.) 16 July 2009 (2009-07-16) entire document	1-15
A	WO 2019156438 A1 (KOREA RES. INST. CHEMICAL TECH. et al.) 15 August 2019 (2019-08-15) entire document	1-15
☐ 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 04 February 2021		Date of mailing of the international search report 25 February 2021
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/CN2020/132306

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	106170288	A	30 November 2016	EP	3104860	A4	16 August 2017
				CN	110141570	A	20 August 2019
				IL	270954	D0	30 January 2020
				AU	2019202168	A1	18 April 2019
				IL	247150	A	31 December 2019
				RU	2016136116	A3	28 September 2018
				SG	10201810879V	A	30 January 2019
				AU	2015213679	A1	25 August 2016
				JP	2017508787	A	30 March 2017
				JP	2019070044	A	09 May 2019
				IL	247150	D0	29 September 2016
				JP	6506779	B2	24 April 2019
				KR	20190127997	A	13 November 2019
				SG	11201606553 X	A	29 September 2016
				CN	110143950	A	20 August 2019
				CA	2939333	A1	13 August 2015
				GB	201402277	D0	26 March 2014
				RU	2687060	C2	07 May 2019
				KR	20190035937	A	03 April 2019
				CN	106170288	B	19 July 2019
				KR	20160125991	A	01 November 2016
				KR	101964251	B1	01 April 2019
				US	2016361310	A1	15 December 2016
				PH	12016501578	A1	06 February 2017
				MX	2016010296	A	11 January 2017
				EP	3104860	A1	21 December 2016
				AU	2015213679	B2	21 February 2019
				US	10010547	B2	03 July 2018
				US	2018271860	A1	27 September 2018
				RU	2016136116	A	15 March 2018
				WO	2015120390	A1	13 August 2015
CN	108601781	A	28 September 2018	AU	2016391377	A1	16 August 2018
				TW	I623533	B	11 May 2018
				CN	108601781	B	22 November 2019
				JP	2019509990	A	11 April 2019
				WO	2017132928	A1	10 August 2017
				AU	2016391377	B2	18 July 2019
				EP	3411036	A4	26 June 2019
				KR	20180105700	A	28 September 2018
				KR	102159442	B1	24 September 2020
				EP	3411036	A1	12 December 2018
				HK	1257988	A1	01 November 2019
				TW	201728579	A	16 August 2017
				CA	3013514	A1	10 August 2017
CN	102245597	A	16 November 2011	PL	2379532	T3	31 July 2013
				EA	018118	B1	30 May 2013
				NZ	593440	A	22 February 2013
				RS	52739	B	30 August 2013
				CY	1113930	T1	27 July 2016
				WO	2010077758	A1	08 July 2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/132306

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				IL	213160	A	31 December 2013		
				SI	EP2379532	T1	31 May 2013		
				EC	SP11011136	A	29 July 2011		
				MA	32901	B1	01 December 2011		
				EP	2379532	A1	26 October 2011		
				AR	074471	A1	19 January 2011		
				PA	8850801	A1	27 July 2010		
				MX	2011006603	A	27 September 2011		
				UA	101998	C2	27 May 2013		
				CR	20110339	A	14 September 2011		
				HN	2011001446	A	05 August 2013		
				JO	2886	B1	15 March 2015		
				CA	2746423	A1	08 July 2010		
				AU	2009333433	B2	14 June 2012		
				TN	2011000298	A1	17 December 2012		
				TW	I436996	B	11 May 2014		
				CA	2746423	C	14 January 2014		
				HR	P20130167	T1	31 March 2013		
				EA	201170834	A1	30 December 2011		
				CN	102245597	B	16 April 2014		
				IL	213160	D0	31 July 2011		
				MY	156998	A	15 April 2016		
				CL	2011001463	A1	20 January 2012		
				EP	2379532	B1	20 February 2013		
				BR	PI0922468	A2	04 August 2020		
				DK	2379532	T3	18 March 2013		
				DO	P2011000185	A	15 December 2017		
				SI	2379532	T1	31 May 2013		
				PT	2379532	E	25 March 2013		
				TW	201029994	A	16 August 2010		
				PE	20120077	A1	06 February 2012		
				AU	2009333433	A1	30 June 2011		
KR	20110084539	A	25 July 2011						
ES	2401558	T3	22 April 2013						
SG	172222	A1	28 July 2011						
HK	1160110	A1	10 August 2012						
JP	2012512249	A	31 May 2012						
JP	5705743	B2	22 April 2015						
CO	6382122	A2	15 February 2012						
ZA	201103946	B	31 October 2012						
KR	101301777	B1	30 August 2013						
WO	2005009435	A1	03 February 2005	US	2005043381	A1	24 February 2005		
				CA	2532231	A1	03 February 2005		
				MX	PA06000933	A	30 March 2006		
				BR	PI0412820	A	26 September 2006		
				JP	2006528661	A	21 December 2006		
WO	2009089042	A1	16 July 2009	US	2009270418	A1	29 October 2009		
WO	2019156438	A1	15 August 2019	CN	111788183	A	16 October 2020		

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2020/132306
A. 主题的分类 C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/415(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) C07D403/-; C07D401/-; A61K31/-; A61P35/- 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNPAT, CNKI, EPDOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN):Chk1, 肿瘤, 癌, STN结构式		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 106170288 A (卡斯卡迪安疗法公司) 2016年 11月 30日 (2016 - 11 - 30) 全文	1-15
A	CN 108601781 A (广州必贝特医药技术有限公司) 2018年 9月 28日 (2018 - 09 - 28) 全文	1-15
A	CN 102245597 A (伊莱利利公司) 2011年 11月 16日 (2011 - 11 - 16) 全文	1-15
A	WO 2005009435 A1 (PFIZER INC. 等) 2005年 2月 3日 (2005 - 02 - 03) 全文	1-15
A	WO 2009089042 A1 (SIGNAL PHARM. LLC等) 2009年 7月 16日 (2009 - 07 - 16) 全文	1-15
A	WO 2019156438 A1 (KOREA RES. INST. CHEMICAL TECH. 等) 2019年 8月 15日 (2019 - 08 - 15) 全文	1-15
☐ 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 2021年 2月 4日		国际检索报告邮寄日期 2021年 2月 25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 张鑫松 电话号码 86-(10)-53962334

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2020/132306			
检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	106170288	A	2016年 11月 30日	EP	3104860	A4	2017年 8月 16日
				CN	110141570	A	2019年 8月 20日
				IL	270954	D0	2020年 1月 30日
				AU	2019202168	A1	2019年 4月 18日
				IL	247150	A	2019年 12月 31日
				RU	2016136116	A3	2018年 9月 28日
				SG	10201810879V	A	2019年 1月 30日
				AU	2015213679	A1	2016年 8月 25日
				JP	2017508787	A	2017年 3月 30日
				JP	2019070044	A	2019年 5月 9日
				IL	247150	D0	2016年 9月 29日
				JP	6506779	B2	2019年 4月 24日
				KR	20190127997	A	2019年 11月 13日
				SG	11201606553X	A	2016年 9月 29日
				CN	110143950	A	2019年 8月 20日
				CA	2939333	A1	2015年 8月 13日
				GB	201402277	D0	2014年 3月 26日
				RU	2687060	C2	2019年 5月 7日
				KR	20190035937	A	2019年 4月 3日
				CN	106170288	B	2019年 7月 19日
				KR	20160125991	A	2016年 11月 1日
				KR	101964251	B1	2019年 4月 1日
				US	2016361310	A1	2016年 12月 15日
				PH	12016501578	A1	2017年 2月 6日
				MX	2016010296	A	2017年 1月 11日
				EP	3104860	A1	2016年 12月 21日
				AU	2015213679	B2	2019年 2月 21日
				US	10010547	B2	2018年 7月 3日
				US	2018271860	A1	2018年 9月 27日
				RU	2016136116	A	2018年 3月 15日
				WO	2015120390	A1	2015年 8月 13日
CN	108601781	A	2018年 9月 28日	AU	2016391377	A1	2018年 8月 16日
				TW	I623533	B	2018年 5月 11日
				CN	108601781	B	2019年 11月 22日
				JP	2019509990	A	2019年 4月 11日
				WO	2017132928	A1	2017年 8月 10日
				AU	2016391377	B2	2019年 7月 18日
				EP	3411036	A4	2019年 6月 26日
				KR	20180105700	A	2018年 9月 28日
				KR	102159442	B1	2020年 9月 24日
				EP	3411036	A1	2018年 12月 12日
				HK	1257988	A1	2019年 11月 1日
				TW	201728579	A	2017年 8月 16日
				CA	3013514	A1	2017年 8月 10日
CN	102245597	A	2011年 11月 16日	PL	2379532	T3	2013年 7月 31日
				EA	018118	B1	2013年 5月 30日
				NZ	593440	A	2013年 2月 22日
				RS	52739	B	2013年 8月 30日
				CY	1113930	T1	2016年 7月 27日
				WO	2010077758	A1	2010年 7月 8日

国际检索报告 关于同族专利的信息				国际申请号 PCT/CN2020/132306			
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)
				IL	213160	A	2013年 12月 31日
				SI	EP2379532	T1	2013年 5月 31日
				EC	SP11011136	A	2011年 7月 29日
				MA	32901	B1	2011年 12月 1日
				EP	2379532	A1	2011年 10月 26日
				AR	074471	A1	2011年 1月 19日
				PA	8850801	A1	2010年 7月 27日
				MX	2011006603	A	2011年 9月 27日
				UA	101998	C2	2013年 5月 27日
				CR	20110339	A	2011年 9月 14日
				HN	2011001446	A	2013年 8月 5日
				JO	2886	B1	2015年 3月 15日
				CA	2746423	A1	2010年 7月 8日
				AU	2009333433	B2	2012年 6月 14日
				TN	2011000298	A1	2012年 12月 17日
				TW	I436996	B	2014年 5月 11日
				CA	2746423	C	2014年 1月 14日
				HR	P20130167	T1	2013年 3月 31日
				EA	201170834	A1	2011年 12月 30日
				CN	102245597	B	2014年 4月 16日
				IL	213160	D0	2011年 7月 31日
				MY	156998	A	2016年 4月 15日
				CL	2011001463	A1	2012年 1月 20日
				EP	2379532	B1	2013年 2月 20日
				BR	PI0922468	A2	2020年 8月 4日
				DK	2379532	T3	2013年 3月 18日
				DO	P2011000185	A	2017年 12月 15日
				SI	2379532	T1	2013年 5月 31日
				PT	2379532	E	2013年 3月 25日
				TW	201029994	A	2010年 8月 16日
				PE	20120077	A1	2012年 2月 6日
				AU	2009333433	A1	2011年 6月 30日
				KR	20110084539	A	2011年 7月 25日
				ES	2401558	T3	2013年 4月 22日
				SG	172222	A1	2011年 7月 28日
				HK	1160110	A1	2012年 8月 10日
				JP	2012512249	A	2012年 5月 31日
				JP	5705743	B2	2015年 4月 22日
				CO	6382122	A2	2012年 2月 15日
				ZA	201103946	B	2012年 10月 31日
				KR	101301777	B1	2013年 8月 30日
W0	2005009435	A1	2005年 2月 3日	US	2005043381	A1	2005年 2月 24日
				CA	2532231	A1	2005年 2月 3日
				MX	PA06000933	A	2006年 3月 30日
				BR	PI0412820	A	2006年 9月 26日
				JP	2006528661	A	2006年 12月 21日
W0	2009089042	A1	2009年 7月 16日	US	2009270418	A1	2009年 10月 29日
W0	2019156438	A1	2019年 8月 15日	CN	111788183	A	2020年 10月 16日