(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
2018 年 5 月 3 日 (03.05.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/077227 A1

(51) 国际专利分类号:
*C07D 213/00* (2006.01) *A61K 31/435* (2006.01)
*C07D 401/00* (2006.01) *A61K 31/4412* (2006.01)
*C07D 401/14* (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
*C07D 403/14* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
*A61K 31/505* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/107964

(22) 国际申请日: 2017 年 10 月 27 日 (27.10.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610954377.X 2016年10月27日 (27.10.2016) CN

(71) 申请人: 福建广生堂药业股份有限公司 (FUJIAN COSUNTER PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国福建省福州市鼓楼区软件大道89号软件园B区10号楼B座, Fujian 350003 (CN)。 南京明德新药研发股份有限公司 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 徐雄彬 (XU, Xiongbin); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 李刚 (LI, Gang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 丁照中 (DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 胡利红 (HU, Lihong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 胡国平 (HU, Guoping); 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)。 池志刚 (CHI, Zhigang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 王坤 (WANG, Kun); 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

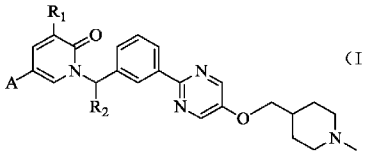
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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))
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权 (细则4.17(iii))
— 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:** PYRIDONE COMPOUND AS C-MET INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为c-MET抑制剂的吡啶酮类化合物



(I)

(57) **Abstract:** Disclosed in the present invention is a type of pyridone compounds as c-met inhibitors, and specifically disclosed is a compound as shown in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 本发明公开了一类作为c-MET抑制剂的吡啶酮类化合物, 具体公开了式(Ⅰ)所示化合物或其药学上可接受的盐。

WO 2018/077227 A1

# 作为 c-MET 抑制剂的吡啶酮类化合物

## 技术领域

本发明涉及一类作为 c-MET 抑制剂的吡啶酮类化合物，具体公开了式（Ⅰ）所示化合物或其药学上可接受的盐。

## 背景技术

原癌基因 Met 编码的 c-Met 是一种具有高度结合性的受体酪氨酸激酶，属于 RON 亚族，是散射因子或肝细胞生长因子( HGF) 唯一已知的受体。c-Met 蛋白是由 50 kD 的 α 亚基和 145 kD 的 β 亚基通过二硫键相连的异二聚体，分为胞外域和胞内域。胞外域包含有 3 个功能不同的结构域: 覆盖整个 α 链和部分 β 链的 N-端配体结合域( SEMA 区域) 、有 4 个保守二硫键的胱氨酸富集区域、以及免疫球蛋白样结构域。胞内域同样由 3 个调控区域组成: 有 Tyr1003 磷酸化位点的近膜结构域、有 Tyr1234 和 Tyr1235 磷酸化位点的酪氨酸激酶催化结构域、以及有 Tyr1349 和 Tyr1356 结合酪氨酸的 C-端多功能结合区域

HGF 与 c-Met 胞外域结合后，诱导 c-Met 发生磷酸化，在 C-端多功能区域募集多种细胞间质因子，如 GAB1 ( 生长因子受体结合蛋白-1) 、GAB2( 生长因子受体结合蛋白-2) 等，进一步吸引 SHP2、PI3K 等分子结合在此，由此激活 RAS /MAPK、PI3K/AKT、JAK/STAT 通路等，从而调控着细胞的生长、迁移、增殖和存活。c-Met 通路异常会诱发肿瘤的发生和转移，在多种人类恶性肿瘤如膀胱癌、胃癌、肺癌、乳腺癌中发现异常高水平表达的 c-Met。此外，c-Met 还与肿瘤对多种激酶抑制剂的耐药性相关。

c-Met 和多种膜受体之间存在相互作用( crosstalk)，构成了复杂的网络体系。c-Met 和黏附受体 CD44 之间的相互作用，放大了信号肽的应答作用; 与脑蛋白受体从蛋白的相互作用激活了非依赖配体 HGF 的 c-Met，增强了侵袭作用; 与促凋亡受体 FAS 之间的相互作用加快了细胞凋亡; 与多种受体酪氨酸激酶如 EGFR、VEGFR 等的作用使得彼此间激活受到调控，血管生成过程受到影响。c-Met 与这些膜受体之间的相互作用促进了肿瘤的发生和转移，诱导产生耐药性。

转录因子 HIF-1α 是肿瘤细胞适应低氧环境压力的主要调节因子。VEGFR 抑制剂在治疗初期造成肿瘤缺氧，在低氧环境中，HIF-1α 上调 c-Met 水平，c-Met 浓度的增加促进肿瘤细胞转移，使得肿瘤区域性扩张或转移，造成肿瘤逃离氧气缺乏环境，建立更具侵袭性和生长能力的克隆体系。肿瘤对 EGFR 抑制剂产生耐药性的原因可能与配体 HGF 水平上调相关。在 4% ～ 20% 对吉非替尼和厄洛替尼耐药的非小细胞肺癌患者中检测到了 c-Met 的扩增，HGF 通过 GAB1 调节 PI3K/AKT 和 ERK 通路直接对 EGFR 激酶抑制剂产生耐药性。在 BRAF 突变的黑色素瘤细胞系中，研究人员发现 HGF 的上调对 BRAF 抑制剂 ramurafenib 的作用产生抵抗。因此，c -Met 和膜受体间的相互作用诱导出现激酶靶点治疗的耐药性。

目前已上市的抗肿瘤药物较多，如烷化剂药物、抗代谢药物、抗肿瘤抗生素、免疫调节剂等，但是大多由于毒性较大，病人不耐受。随着肿瘤分子生物学研究的深入，对肿瘤的发生发展的分子机制越来越清楚，分子靶向治疗多种恶性肿瘤受到了广泛的关注和高度重视。分子靶向药物具有选择性高、广谱有效，其安全性优于细胞毒性化疗药物，是目前肿瘤治疗领域发展的新方向。

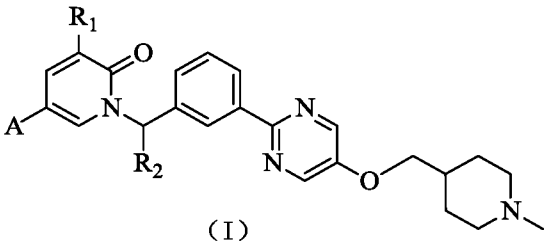
目前针对 c-Met 通路的抗肿瘤治疗药物有两种: 一种是抗 HGF 或 c-Met 的单克隆抗体; 一种是针对 c-Met 的小分子抑制剂。在研的或已进入临床研究的 c-Met 小分子抑制剂有 PF-2341066、EMD-1214063、XL-184 或 ARQ-197 等。

其中，Tepotinib (EMD1214063) (WO2009006959,公开日 2009.1.15)抗肿瘤活性最优，对多种 c-MET 高表达的肿瘤细胞有很强的抑制作用（c-MET 酶活性 IC50=3.67nM, MHCC97H 细胞 IC50=6.2nM），目前已经进入临床Ⅱ期研究阶段。

但是，Tepotinib (EMD1214063)虽然具有高选择性，其仍然存在代谢稳定性不高、体内清除率大的缺点。因此，临床亟需代谢稳定的 c-Met 抑制剂来弥补这一缺憾。

**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，



（I）

$R_1$ 选自 H、F；

$R_2$ 选自 H、$CH_3$；

当 $R_2$ 不为 H 时，与 $R_2$ 相连的碳原子为 R 构型或 S 构型；

A 选自任选被 1、2 或 3 个 $R_3$ 取代的：苯基、吡啶基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基或噻唑基；

$R_3$ 选自 CN、卤素、$C(=O)NH_2$，或选自任选被 1、2 或 3 个 $R_0$ 取代的：$C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 杂烷基或 $C_{3-6}$ 环烷基；

$R_0$ 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、$NH_2$、$C(=O)NH_2$，或选自任选被 1、2 或 3 个 R’取代的：$C_{1-3}$ 烷基、$C_{1-3}$ 杂烷基；

R’选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、$NH_2$、$CH_3$、$CH_3CH_2$、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$。

“$C_{1-3}$ 杂烷基”、“$C_{1-6}$ 杂烷基”所述之“杂”选自：-O-、-C(=O)NR’-、-C(=O)NH-、-NR’-、-NH-；

以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

在本发明的一些方案中，上述 $R_0$ 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、$NH_2$、$C(=O)NH_2$、$CH_3$、$CH_3CH_2$、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NH_2CH_2$、$(NH_2)_2CH$、$CH_3O$、$CH_3CH_2O$、$CH_3OCH_2$、$CH_3NH$、$(CH_3)_2N$。

在本发明的一些方案中，上述 $R_1$ 选自 H。

在本发明的一些方案中，上述 $R_1$ 选自 F。

在本发明的一些方案中，上述 $R_2$ 选自 H。

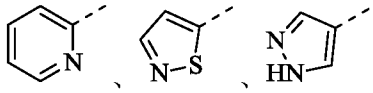
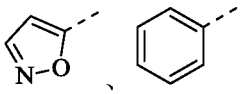
在本发明的一些方案中，上述 $R_2$ 选自 $CH_3$。

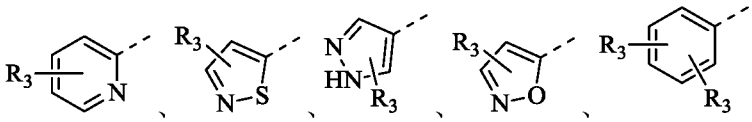
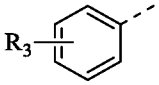
在本发明的一些方案中，上述与 $R_2$ 相连的碳原子为 R 构型。

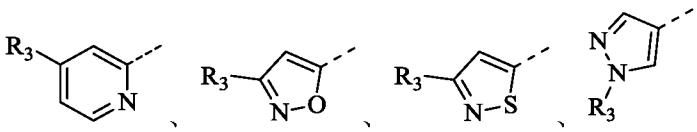
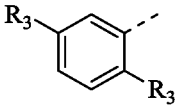
在本发明的一些方案中，上述与 $R_2$ 相连的碳原子为 S 构型。

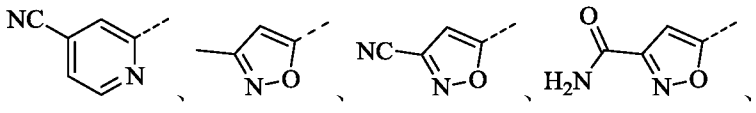
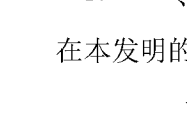
在本发明的一些方案中，上述 $R_3$ 选自 CN、卤素、$C(=O)NH_2$，或选自任选被 1、2 或 3 个 $R_0$ 取代的：$C_{1-3}$ 烷基或 $C_{1-3}$ 杂烷基。

在本发明的一些方案中，上述 $R_3$ 选自 CN、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_3CH_2$、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$CH_3O$、$C(=O)NH_2$。

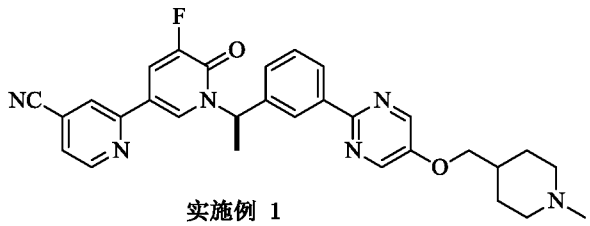
在本发明的一些方案中，上述 A 选自任选被 1、2 或 3 个 $R_3$ 取代的：、。

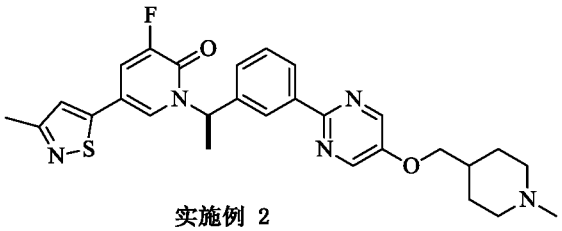
在本发明的一些方案中，上述 A 选自：、。

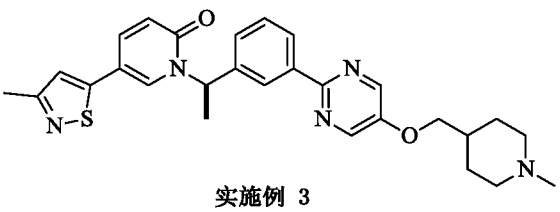
在本发明的一些方案中，上述 A 选自：、。

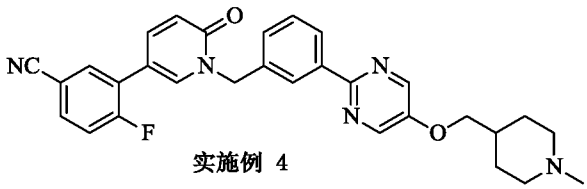
在本发明的一些方案中，上述 A 选自：、。

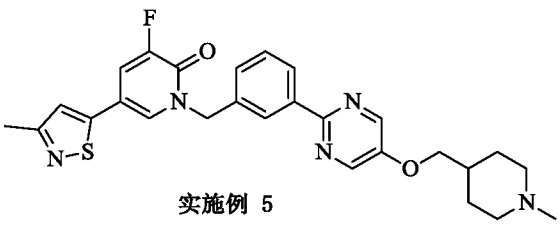
在本发明的一些方案中，上述化合物，选自：

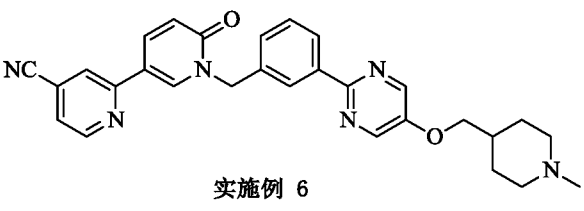

实施例 1

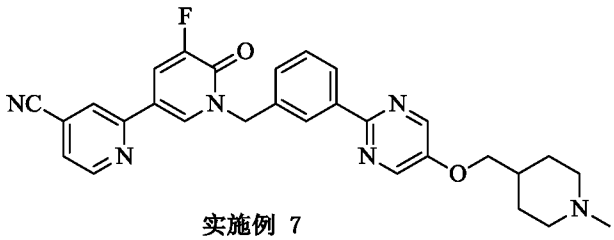

实施例 2


实施例 3

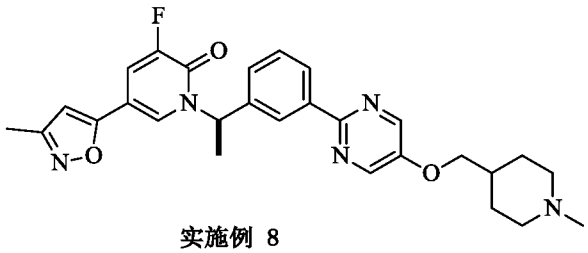

实施例 4


实施例 5

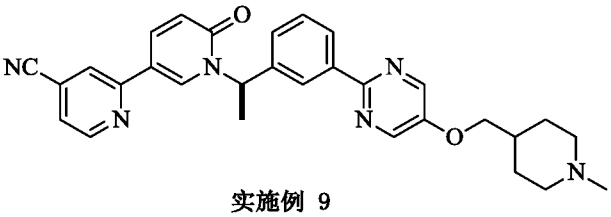

实施例 6



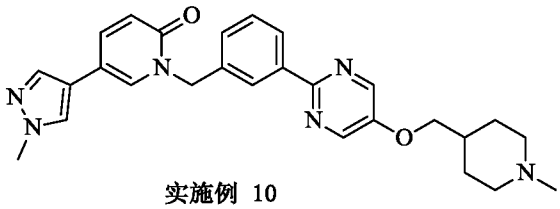
实施例 7



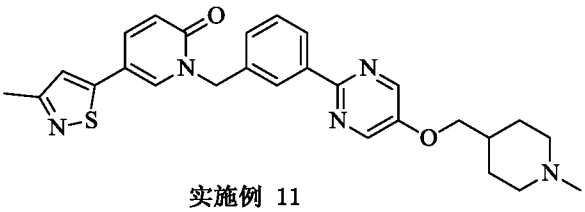
实施例 8



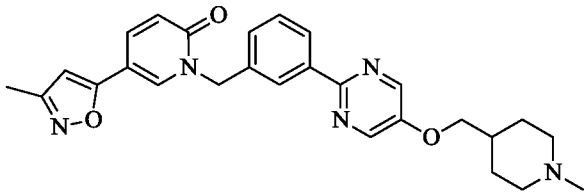
实施例 9



实施例 10



实施例 11



实施例 12

本发明还提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的上述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供上述化合物或其药学上可接受的盐或上述药物组合物在制备治疗肿瘤药物中的应用。

技术效果

本发明着重对易代谢位点进行了精确的结构修饰，使目标化合物代谢稳定性得到很较大程度地提高。另外，设计并合成出了全新的吡啶酮母核结构，使得目标化合物与 c-MET 酶的结合力显著增强，进而获得了更优良的抑制肿瘤生长的活性。同时，体内药效结果显示，同等剂量下，给予本发明化合物小鼠的肿瘤生长速度较 Tepotinib (EMD1214063)明显降低，进一步证明了本发明化合物具有更好的肿瘤抑制活性。本发明化合物半衰期增大，针对靶点的作用时间延长，代谢稳定性增强，具有更优异的抑制活性。

定义和说明

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

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

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，以及如葡糖醛酸等有机酸的盐（参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)）。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物，其中，通过与酸成盐或与碱成盐的方式修饰所述母体化合物。药学上可接受的盐的实例包括但不限于：碱基比如胺的无机酸或有机酸盐、酸根比如羧酸的碱金属或有机盐等等。药学上可接受的盐包括常规的无毒性的盐或母体化合物的季铵盐，例如无毒的无机酸或有机酸所形成的盐。常规的无毒性的盐包括但不限于那些衍生自无机酸和有机酸的盐，所述的无机酸或有机酸选自 2-乙酰氧基苯甲酸、2-羟基乙磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、碳酸氢根、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸盐、羟基、羟萘、羟乙磺酸、乳酸、乳糖、十二烷基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、硝酸、草酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、多聚半乳糖醛、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、单宁、酒石酸和对甲苯磺酸。

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

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

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

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

除非另有说明，用楔形键和虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用表示一个立体中心的相对构型。当本文所述化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 *E*、*Z* 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。

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

明的范围之内。

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(*R*)-和(*S*)-异构体以及*D*和*L*异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。 或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域所公知的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（$^{3}H$），碘-125（$^{125}I$）或C-14（$^{14}C$）。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

术语“药学上可接受的载体”是指能够递送本发明有效量活性物质、不干扰活性物质的生物活性并且对宿主或者患者无毒副作用的任何制剂或载体介质代表性的载体包括水、油、蔬菜和矿物质、膏基、洗剂基质、软膏基质等。这些基质包括悬浮剂、增粘剂、透皮促进剂等。它们的制剂为化妆品领域或局部药物领域的技术人员所周知。关于载体的其他信息，可以参考 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)，该文献的内容通过引用的方式并入本文。

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

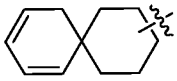
术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

“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。当取代基为酮基（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

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

合物的情况下才是被允许的。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的原子团)，包括碳（C）和氢（H）以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧（O）、氮（N）、硫（S）、硅（Si）、锗（Ge）、铝（Al）、硼（B）、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O) -、-C(=S)-、-S(=O) 、-S(=O)$_2$-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)$_2$ N(H)-或-S(=O)N(H)-。

除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置，包括该烃基附着于分子其余部分的位置，但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于-CH$_2$-CH$_2$-O-CH$_3$、-CH$_2$-CH$_2$-NH-CH$_3$、-CH$_2$-CH$_2$-N(CH$_3$)-CH$_3$、-CH$_2$-S-CH$_2$-CH$_3$、-CH$_2$-CH$_2$、-S(O)-CH$_3$、-CH$_2$-CH$_2$-S(O)$_2$-CH$_3$、-CH=CH-O-CH$_3$、-CH$_2$-CH=N-OCH$_3$ 和–CH=CH-N(CH$_3$)-CH$_3$。至多两个杂原子可以是连续的，例如-CH$_2$-NH-OCH$_3$。

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-CH$_2$F）或多取代的（如-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，环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基，任何碳原子都是饱和的，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、降冰片烷基、[2.2.2]二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

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（C$_1$-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仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

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

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：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

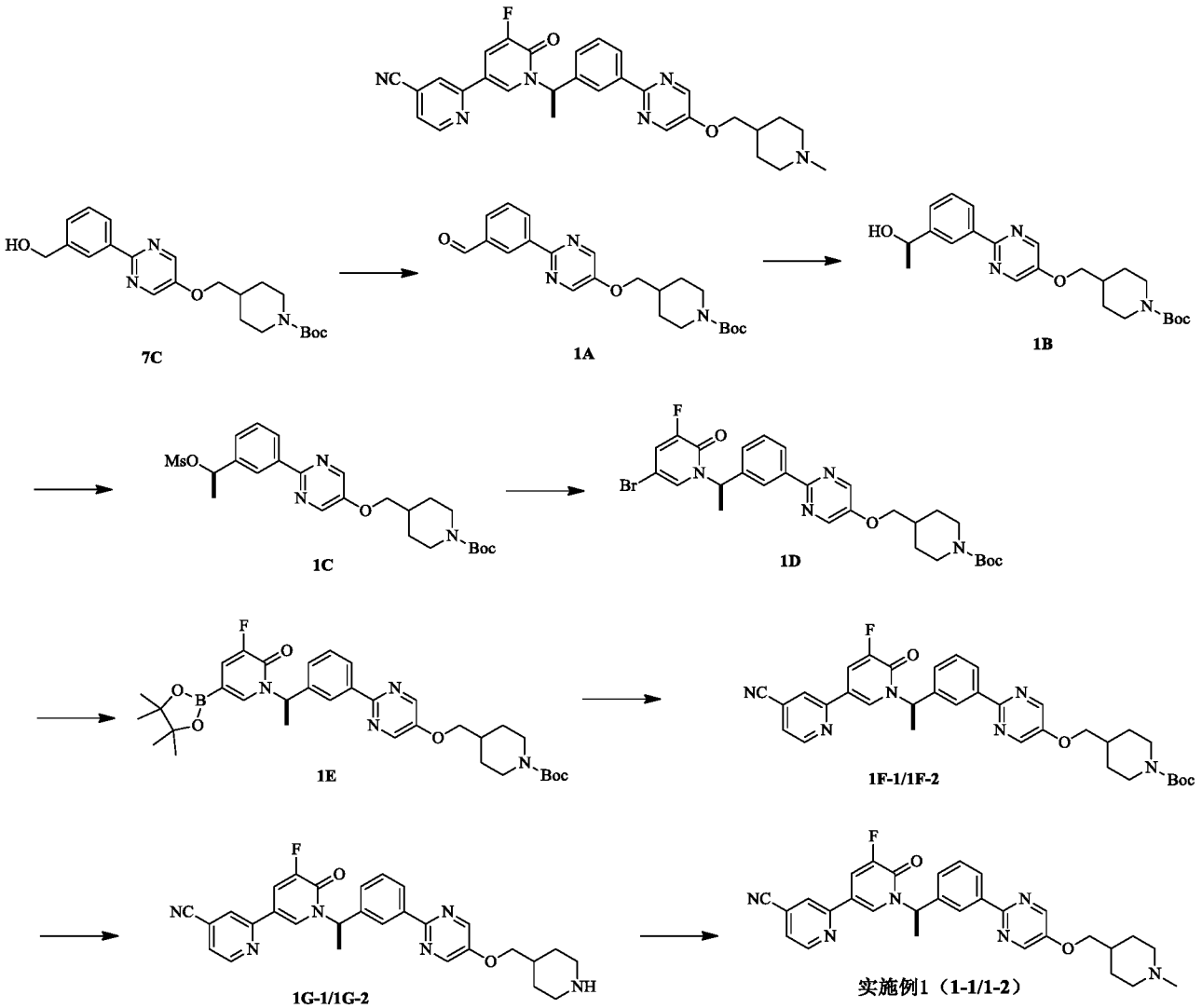
代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸； $NaCNBH_3$ 代表氰基硼氢化钠；r.t.代表室温；O/ N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；$Boc_2O$ 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；$SOCl_2$ 代表氯化亚砜；$CS_2$ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-（苯磺酰基）苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；*n*-$Bu_4NF$ 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂。

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

**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例方式，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。

**实施例 1（1-1 和 1-2）**




步骤 A：

中间体 7C(合成方法见实施例 7)（20.4 克，50.88 毫摩尔）和二氧化锰（44.23 克，508.7 毫摩尔）在 DCM（300 毫升）溶液中室温搅拌 16 小时。反应完毕，将反应液过滤，浓缩得到中间体 1A（18.4 克）直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: 398 (M+1).

步骤 B：

0℃下，往中间体 1A（23.0 克，57.87 毫摩尔）的 THF（200 毫升）溶液中加入甲基溴化镁（3M，38.58 毫升）。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应完毕后，反应液用饱和氯化铵溶液（300 毫升）淬灭，乙酸乙酯萃取（200 毫升*2），无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到中间体 1B（22.76 克，95.11% 收率）。LCMS (ESI) m/z: 414 (M+1). HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.46 (s, 2H), 8.38 - 8.33 (m, 1H), 8.26 (td, J=1.9, 6.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 5.02 (q, J=6.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 2H), 3.95 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.78 (br t, J=12.1 Hz, 2H), 2.13 (br s, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.86 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 1.58 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.39 - 1.29 (m, 2H).

步骤 C：

0℃下，往中间体 1B（22.76 克，55.04 毫摩尔）的 DCM（300 毫升）溶液中加入二异丙基乙胺（21.34 克，165.12 毫摩尔）和甲烷磺酰氯（9.12 克，79.62 毫摩尔）。反应液在室温下搅拌 1 小时。薄层色谱显示反应完毕。将反应液用饱和的氯化铵溶液（200 毫升）洗涤两次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到中间体 1C（30g，粗品）直接用于下一步。

步骤 D：

室温下，往中间体 1C（19 克，38.65 毫摩尔）的 DMF（100 毫升）溶液中加入碳酸钾（10.68 克，77.30 毫摩尔），碘化钾（641.58 毫克，3.86 毫摩尔）和 5-溴-3-氟-1H-吡啶-2-酮（11.13 克，57.97 毫摩尔）。反应液在 90℃下搅拌 3 小时。反应完毕后，往反应液中加入乙酸乙酯（300 毫升）并用饱和食盐水（500 毫升）洗涤 3 次。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到中间体 1D（5.8 克，25.54%收率）。HNMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.47 (s, 2H), 8.41 - 8.32 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.39 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.52 (q, J=7.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.12 (m, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 2.87 - 2.72 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.39 - 1.30 (m, 2H).

步骤 E：

在室温氮气保护下，将中间体 1D（2.0 克，3.4 毫摩尔），4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷（1.04 克，4.09 毫摩尔），乙酸钾（668.21 毫克，6.81 毫摩尔）和 Pd（dppf）Cl2（498.20 毫克，680.87 微摩尔）溶于二氧六环（30 毫升）。反应液在 90℃下搅拌 2 小时。反应完毕后，得到中间体 1E 的二氧六环溶液 30 毫升，将该反应液直接用于下一步。

步骤 F（1F-1、1F-2）：

在室温氮气保护下，将中间体 1E 的二氧六环溶液 30 毫升（1.92 克，3.03 毫摩尔），碳酸钠（642.30 毫克，6.06 毫摩尔），2-溴-5-氰基吡啶（665.42 毫克，3.64 毫摩尔）和 Pd（dppf）Cl2（443.43 毫克，606.0 微摩尔）溶于二氧六环（40 毫升）和水（6 毫升）中。反应液在 90℃下搅拌 3 小时。反应完毕，将反应液过滤，在滤液中加水（100 毫升）并用乙酸乙酯（60 毫升*3）萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。粗产品用制备板纯化，产品用 SFC（柱型: AS(250mm*30mm,10um);流动相：[B：0.1%$NH_3H_2O$ ETOH];B%: 55%-55%,10min;200minmin）分离得中间体 1F-1（t=2.819, 490 毫克，26.04%收率）和中间体 1F-2（t=3.933, 480 毫克，25.95%收率）。

LCMS (ESI) m/z: 611 (M+1).

HNMR （中间体 1F-1）(400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.73 (dd, J=0.9, 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s,

1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.3 Hz, 2H), 4.06 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.97 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.87 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 - 1.28 (m, 2H).

HNMR （中间体 1F-2）(400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.73 (dd, J=0.8, 5.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.16 - 8.09 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.15 (br d, J=13.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.84 (br s, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 3H), 1.87 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.35 - 1.29 (m, 2H).

步骤 G（1G-1、1G-2）：

0℃下，往中间体 1F-1（490 毫克，786.01 微摩尔）的 DCM（10 毫升）溶液中加入三氟乙酸（3 毫升）。反应液在室温下搅拌 1 小时。反应完毕后，将反应液浓缩旋干，得到中间体 1G-1（502 毫克，粗品）直接用于下一步。如中间体 1G-1 的制备方法得到中间体 1G-2 (491 毫克，粗品)。

步骤 H：

0℃下，往中间体 1G-1（502.00 毫克，803.74 毫摩尔）的 DCM（10 毫升）溶液中加入甲醛水溶液（326.27 毫克，4.02 毫摩尔，37%纯度）和三乙酰氧基硼氢化钠（511.03 毫克, 2.41 毫摩尔）。反应液在室温下搅拌 2 小时。反应完毕后，反应液用水（50 毫升）淬灭并用 DCM（30 毫升*2）。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到的粗产品用制备型 HPLC 纯化。得到实施例 1-1（150 毫克，35.41%收率）。

如实施例 1-1 的制备方法由中间体 1G-2 得到实施例 1-2（100.6 毫克，23.91%收率）。。

实施例 1-1：

LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1).

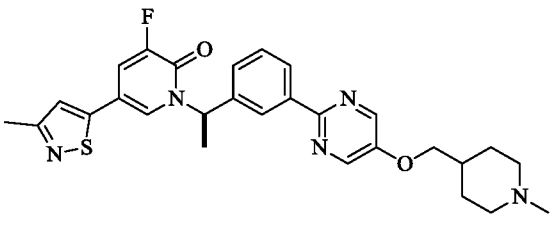
HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.73 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.61 - 7.49 (m, 3H), 6.50 (q, J=7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.53 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.03 (br t, J=12.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 3H), 1.97 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 2H).

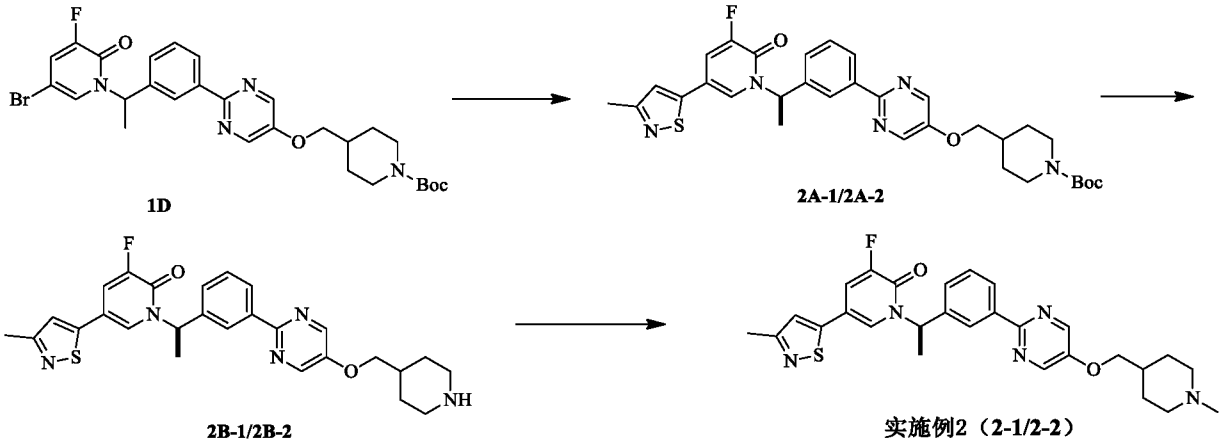
实施例 1-2：

LCMS (ESI) m/z: 525 (M+1).

HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.72 (dd, J=0.8, 5.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.46 (m, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.33 - 8.25 (m, 2H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 6.49 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.12 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=12.2 Hz, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 3H), 1.96 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2H).

**实施例 2（2-1 和 2-2）**






步骤 A：

在室温氮气保护下，将中间体 1D（1.0 克*2，1.70 毫摩尔），3-甲基-5-（4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基）异噻唑（1.15 克，5.10 毫摩尔），磷酸钾（1M，3.4 毫升）和 1,1-二（叔丁基磷）二茂铁二氯化钯（110.80 毫克，170.00 微摩尔）溶于 THF（10 毫升）中。反应液在 70℃下搅拌 16 小时。 将反应液过滤并加水（50 毫升）。混合溶液用乙酸乙酯（30 毫升*3）萃取。有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。得到的粗产品用制备型 HPLC 纯化。产品用 SFC（柱型：AS(250mm*30mm,10um);流动相：[0.1%NH3H2O ETOH];B%: 35%-35%,7.2min;200minmin）分离得到中间体 2A-1（t=2.529，560 毫克，24.28%收率）和中间体 2A-2（t=3.494，500 毫克，27.19%收率）。

LCMS (ESI) m/z: 605 (M+1)。

HNMR （中间体 2A-1）(400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.61 - 8.50 (m, 2H), 8.41 - 8.26 (m, 2H), 7.76 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.1, 10.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.45 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.16 (br d, J=13.3 Hz, 2H), 4.07 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.85 (br s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.37 - 1.29 (m, 2H).

HNMR （中间体 2A-2） (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.59 - 8.53 (m, 2H), 8.41 - 8.27 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (d, J=2.8 Hz, 1H), 6.45 (q, J=6.9 Hz, 1H), 4.16 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 4.06 (dd, J=3.9, 6.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.78 (m, 2H), 2.44 (d, J=2.1 Hz, 3H), 2.07 (td, J=3.7, 9.6 Hz, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.36 - 1.27 (m, 2H).

步骤 B：如中间体 1G-1 的方法制备得到中间体 2B-1 和中间体 2B-2

步骤 C：同实施例 1 的方法制备得到实施例 2-1 和 2-2。

实施例 2-1：

LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1).

HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.73 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.72 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.45 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.63 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.15 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 - 2.06 (m, 3H), 1.99 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 2H).

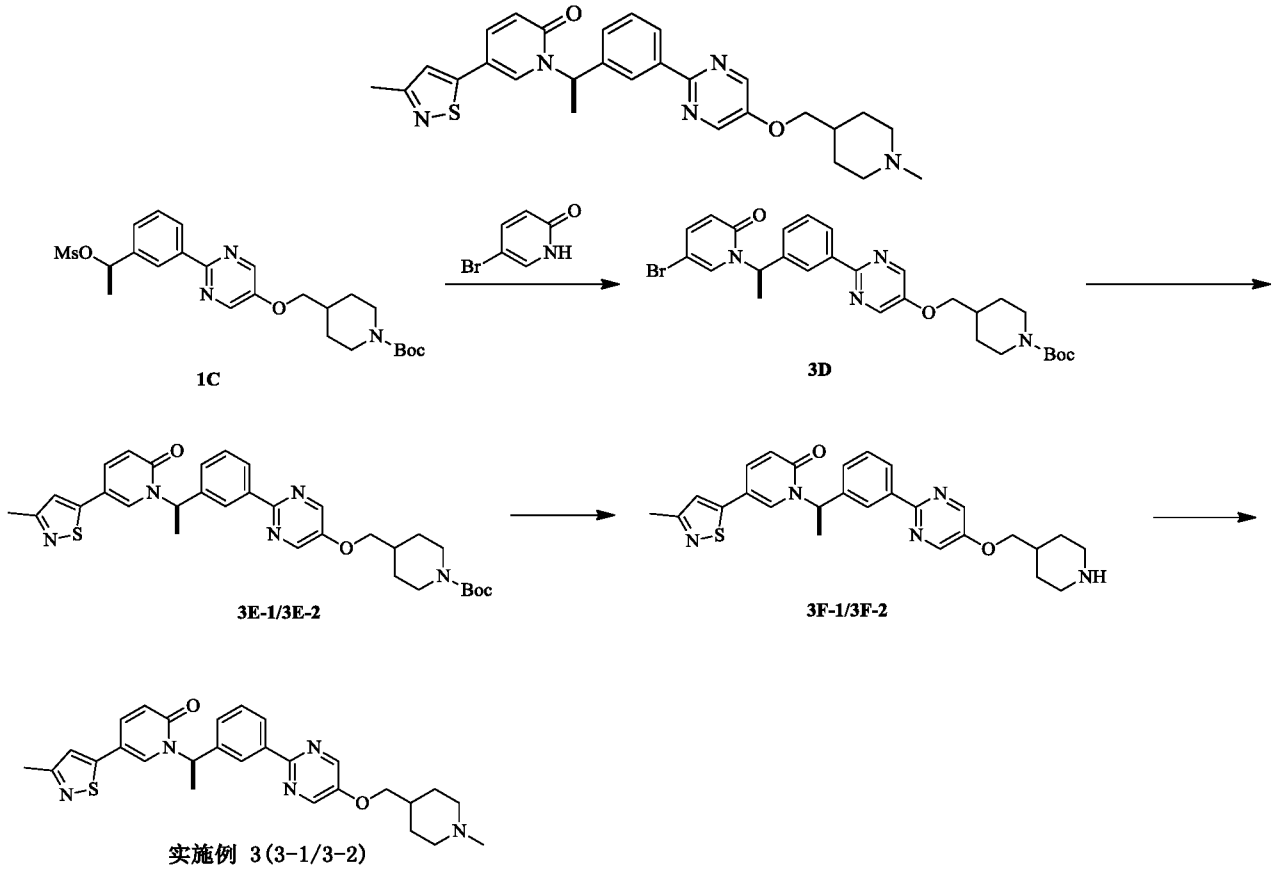
实施例 2-2：

LCMS (ESI) m/z: 520 (M+1).

HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.75 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J=2.3, 10.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.42 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.20 (d, J=5.9 Hz,

2H), 3.62 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.12 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.33 - 2.08 (m, 3H), 1.96 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.87 - 1.70 (m, 2H).

**实施例 3**




步骤 A：

如中间体 1D 的方法制备得到中间体 3D。

步骤 B：

如中间体 1F 的方法制备得到中间体 3E。产品用 SFC（柱型：AS(250mm*30mm,10um);流动相：[0.1%NH3H2O ETOH];B%: 40%-40%,5min;80minmin）分离得到中间体 3E-1（t=2.805，33 毫克，33.0%收率）和中间体 3E-2（t=3.255，33 毫克，33.0%收率）。LCMS (ESI) m/z: 588 (M+1).

步骤 C：

如中间体 1G 的方法制备得到中间体 3F-1 (580 毫克，粗品)、3F-2 (520 毫克，粗品)。

步骤 D：

如实施例 1 的方法制备得到实施例 3-1 和 3-2。

实施例 3-1：

LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1).

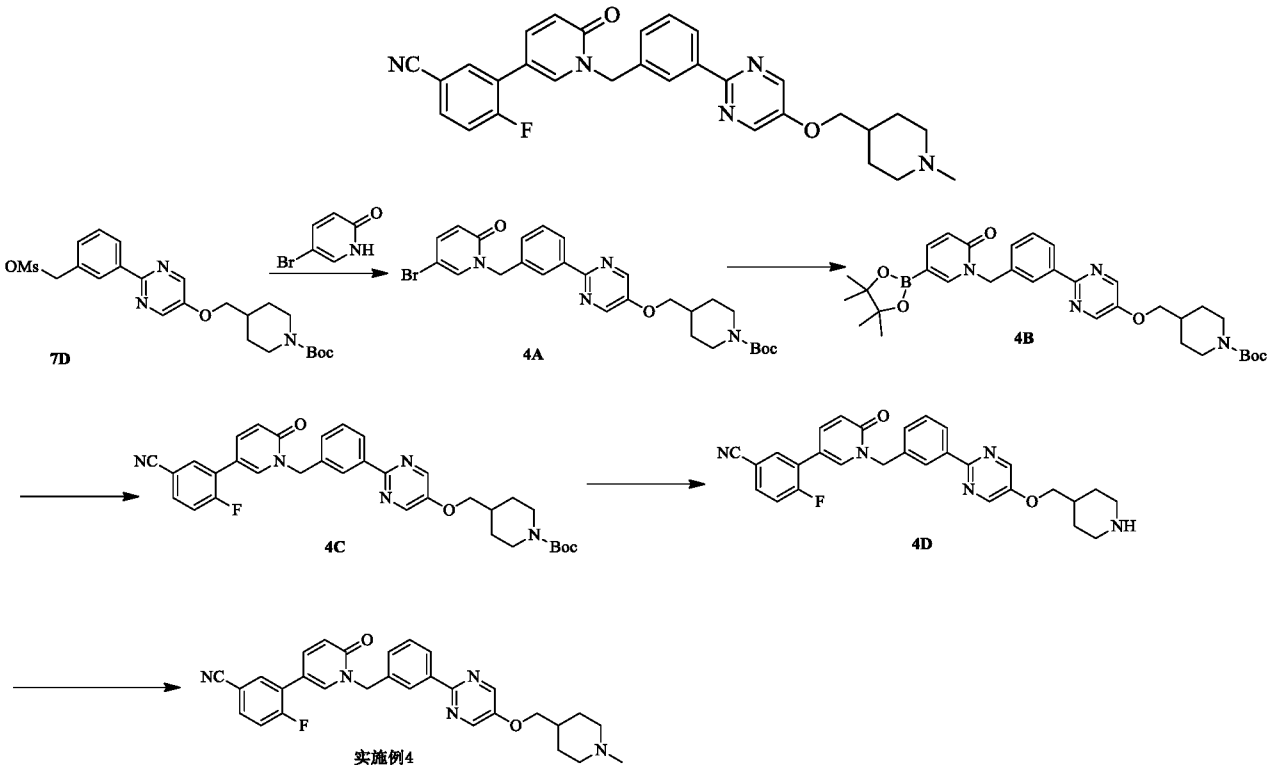
HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.62 - 8.49 (m, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.71 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.42 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.13 (br d, J=5.1 Hz, 2H), 3.50 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 2.97 (br t, J=12.2 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.06 (m, 3H), 1.91 (br d, J=7.1 Hz, 3H), 1.80 - 1.61 (m, 2H).

实施例 3-2：

LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1).

HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.56 (s, 2H), 8.49 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.77 (dd, J=2.4, 9.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.70 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.41 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.13 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.54 (br d, J=12.3 Hz, 2H), 3.05 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 1.91 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 2H).

## 实施例 4




步骤 A：

如中间体 1D 的方法制备得到中间体 4A。

步骤 B：

如中间体 1E 的方法制备得到中间体 4B。

步骤 C：

如中间体 1F 的方法制备得到中间体 4C。

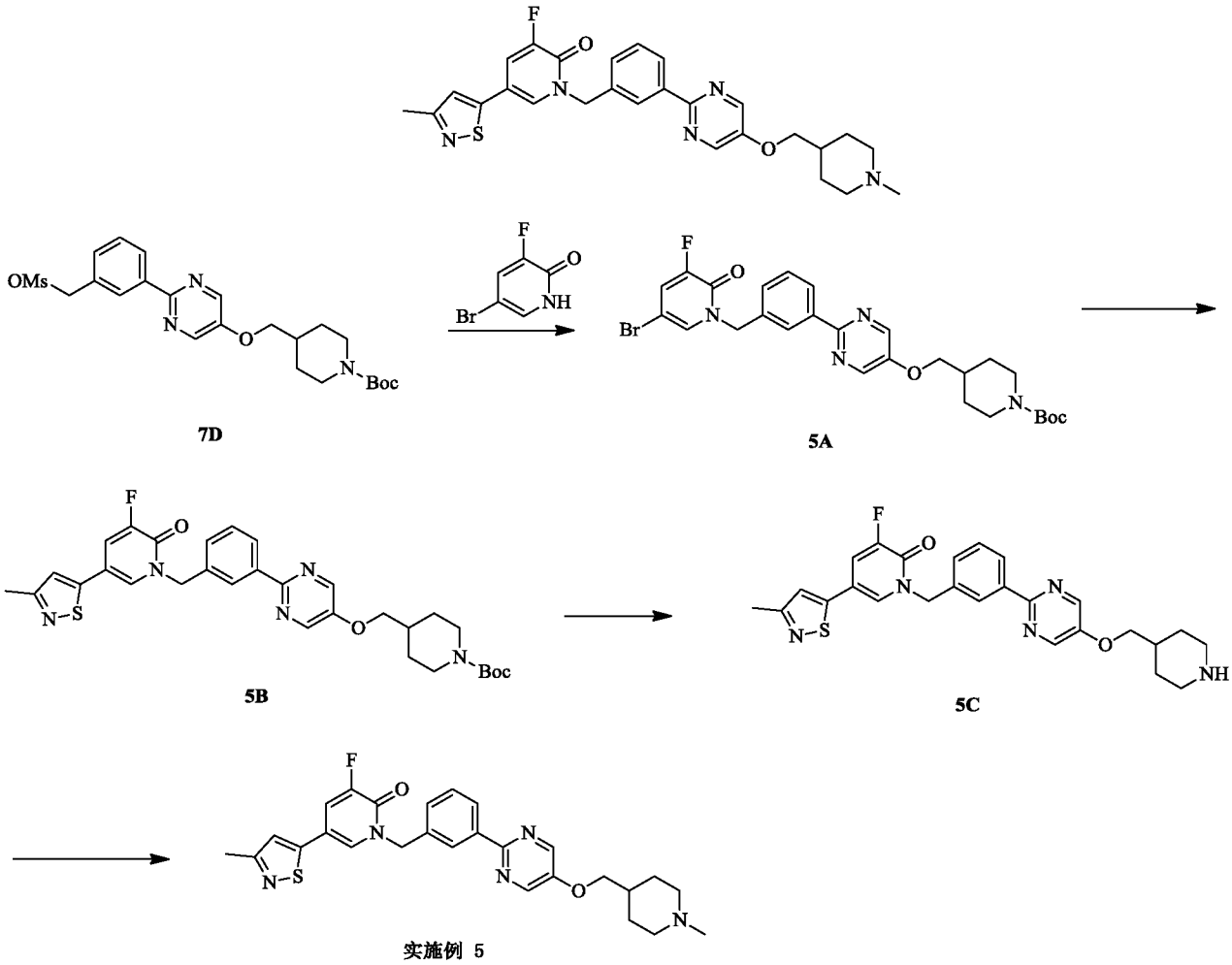
步骤 D：

如中间体 1G 的方法制备得到中间体 4D。

步骤 E：

如实施例 1 的方法制备得到实施例 4。LCMS (ESI) m/z: 510 (M+1)。 HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.59 - 8.47 (m, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.32 - 8.24 (m, 1H), 8.17 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=2.0, 7.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (dd, J=8.6, 10.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.12 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.52 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.08 - 2.96 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 2H).

## 实施例 5




步骤 A：

如中间体 1D 的方法制备得到中间体 5A。

步骤 B：

如中间体 1F 的方法制备得到中间体 5B。

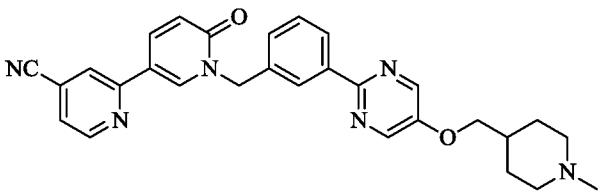
步骤 C：

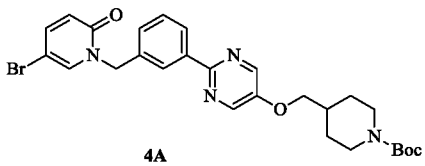
如中间体 1G 的方法制备得到中间体 5C。

步骤 D：

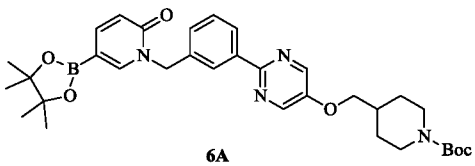
如实施例 1 的方法制备得到实施例 5。LCMS (ESI) m/z: 506 (M+1)。HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.58 - 8.49 (m, 3H), 8.37 - 8.26 (m, 2H), 8.16 (dd, J=1.3, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=2.2, 10.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J=5.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.12 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.51 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 2H).

## 实施例 6

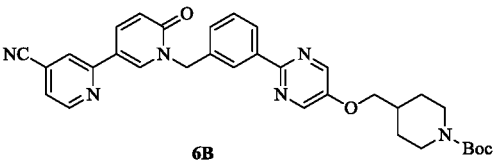




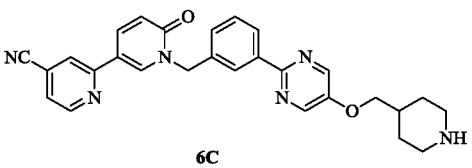
4A



6A



6B



6C



实施例 6

步骤 A：

如中间体 1E 的方法制备得到中间体 6A。

步骤 B：

如中间体 1F 的方法制备得到中间体 6B。

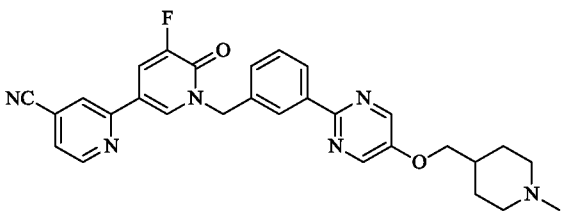
步骤 C：

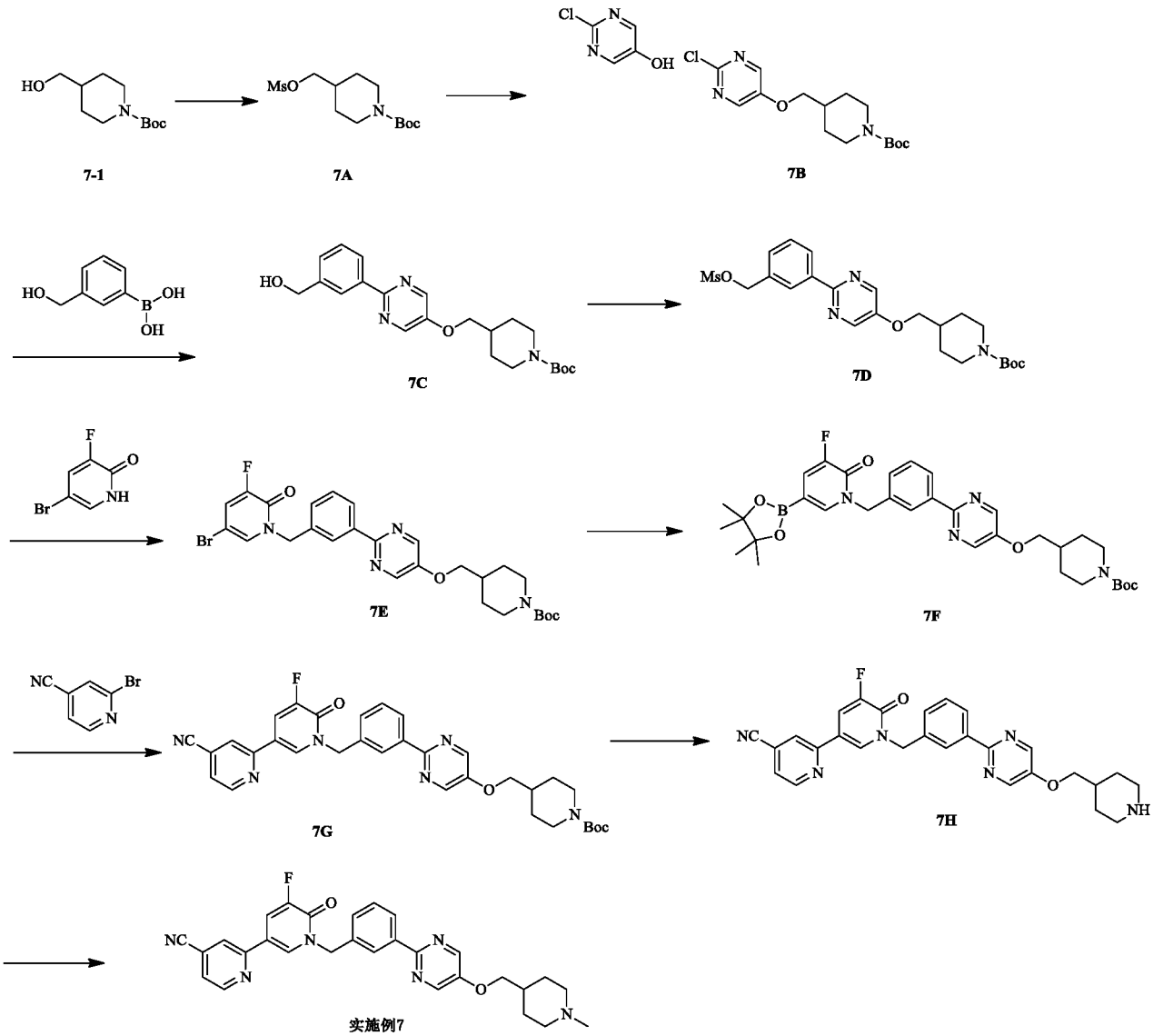
如中间体 1G 的方法制备得到中间体 6C。

步骤 D：

如实施例 1 的方法制备得到实施例 6。LCMS (ESI) m/z: 493 (M+1)。HNMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.75 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.69 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.58 - 8.43 (m, 3H), 8.34 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.55 (dd, J=1.1, 5.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 6.71 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.10 (d, J=5.9 Hz, 2H), 3.54 (br d, J=12.0 Hz, 2H), 3.04 (br t, J=12.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 2H).

## 实施例 7






步骤 A：

0℃氮气保护，搅拌下，向叔丁基-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸酯（68.00 克，315.85 毫摩尔）和二异丙基乙基胺（81.64 克，631.71 毫摩尔）的二氯甲烷（800 毫升）溶液中滴加甲烷磺酰氯（45.15 克，394.15 毫摩尔）。滴加完毕后在 25℃下搅拌 2 小时。薄层色谱检测反应完毕。反应液用饱和氯化铵溶液（500 毫升*2）和饱和食盐水（300 毫升*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到中间体 7A（红色油状液体，95.00 克，100%收率）直接用于下一步骤无需进一步纯化。

步骤 B：

25℃氮气保护下，往中间体 7A（94.40 克，321.77 毫摩尔）和 2-氯嘧啶-5-醇（35.00 克，268.14 毫摩尔）的 DMF（1.00 升）液中，加入碳酸钾（74.12 克，536.28 毫摩尔）。反应液在 80℃下反应 16 小时，薄层色谱检测反应完毕。将反应液冷却到室温，浓缩，往残余物中加入水（500 毫升），用乙酸乙酯（300 毫升*3）萃取，有机相用饱和食盐水（400 毫升*2）洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物通过柱色谱纯化得到中间体 7B（淡黄色固体，84.00 克，95.05%收率）。LCMS (ESI) m/z: 327.7 (M+1). 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.08 - 1.25 (m, 2 H) 1.40 (s, 9 H) 1.69 - 1.78 (m, 2 H) 1.88 - 2.03 (m, 1 H) 2.58 - 2.88 (m, 2 H) 3.89 - 4.05 (m, 4 H) 8.50 - 8.57 (m, 2 H)

步骤 C：

氮气保护下，中间体 7B（84.00 克，254.85 毫摩尔），[3-(羟甲基)苯基]硼酸（42.60 克，280.34 毫摩尔），Pd(PPh3)2Cl2（17.89 克，25.49 毫摩尔）和碳酸钾（70.45 克，509.71 毫摩尔）在 1,4-二氧六环（1.00 升）和水（200.00 毫升）的混合溶液中，80℃搅拌反应 16 小时。反应液冷却至室温，过滤，二氯甲烷（500 毫升* 3）萃取，合并有机层，饱和食盐水（500 毫升* 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物通过甲醇重结晶得到中间体 7C（白色固体，77.60 克，76.22%收率）。LCMS (ESI) m/z: 400.1 (M+1). 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.14 - 1.31 (m, 2 H) 1.45 (s, 9 H) 1.75 - 1.87 (m, 2 H) 1.95 - 2.10 (m, 1 H) 2.66 - 2.93 (m, 2 H) 3.94 - 4.22 (m, 4 H) 4.63 (d, J=5.62 Hz, 2 H) 5.34 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 7.41 - 7.54 (m, 2 H) 8.21 (d, J=7.46 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.68 (s, 2 H)

步骤 D：

0℃氮气保护，搅拌下，向中间体 7C（10.00 克，25.03 毫摩尔）和二异丙基乙基胺（6.47 克，50.06 毫摩尔）的二氯甲烷（100.00 毫升）溶液中滴加甲烷磺酰氯（3.44 克，30.04 毫摩尔）。滴加完毕后在 25℃下搅拌 2 小时。薄层色谱检测反应完毕。反应液用饱和氯化铵溶液（500 毫升*2）和饱和食盐水（300 毫升*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤并浓缩，得到中间体 7D（灰色固体，14.00 克，100% 收率）直接用于下一步骤无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 478.1 (M+1).

步骤 E：

25℃氮气保护下，往中间体 7D（12.00 克，25.13 毫摩尔）和 5-溴-3-氟-1-氢-吡啶-2-酮（5.79 克，30.16 毫摩尔）的 DMF（100.00 毫升）溶液中，加入碳酸钾（6.95 克，50.26 毫摩尔）。反应液在 90℃下反应 3 小时，薄层色谱检测反应完毕。将反应液冷却到室温，浓缩，往残余物中加入水（100 毫升），用乙酸乙酯（100 毫升*3）萃取，有机相用饱和食盐水（200 毫升*2）洗涤，有机层用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，残余物通过柱色谱纯化得到中间体 7E（黄色固体，9.60 克，66.62%收率）。LCMS (ESI) m/z: 574.9 (M+1). 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.09 - 1.27 (m, 2 H) 1.41 (s, 9 H) 1.77 (br d, J=11.13 Hz, 2 H) 1.90 - 2.10 (m, 1 H) 2.62 - 2.91 (m, 2 H) 3.87 - 4.14 (m, 4 H) 5.16 - 5.30 (m, 2 H) 7.39 - 7.52 (m, 2 H) 7.76 (dd, J=9.66, 2.45 Hz, 1 H) 8.14 - 8.19 (m, 1 H) 8.24 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.65 (s, 2 H)

步骤 F：

氮气保护下，中间体 7E（200.00 毫克，348.77 微摩尔），4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷（92.99 毫克，366.21 微摩尔），Pd(dppf)Cl2（25.52 毫克，34.88 微摩尔）和乙酸钾（102.68 毫克，1.05 毫摩尔）在 1,4-二氧六环（10.00 毫升）的混合溶液中，70℃搅拌反应 2 小时得到中间体 7F 的二氧六环溶液。反应液直接用于下一步反应无需处理。

步骤 G：

氮气保护下，中间体 7F 的二氧六环溶液（210.00 毫克，338.43 微摩尔），2-溴吡啶-4-甲腈（185.81 毫克, 1.02 毫摩尔），Pd(dppf)Cl2·CH2Cl2（55.28 毫克，67.69 微摩尔）和碳酸钾（93.55 毫克，676.86 微摩尔）在 1,4-二氧六环（10.00 毫升）和水（2.00 毫升）的混合溶液中，80℃搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温，过滤，浓缩，残余物加水（50mL）溶解，乙酸乙酯（30 毫升* 3）萃取，合并有机层，饱和食盐水（30 毫升*2）洗涤 ，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物通过制备薄层色谱纯化得到中间体 7G（黄色固体，50.00 毫克，24.76%收率）。LCMS (ESI) m/z: 619.2 (M+23).

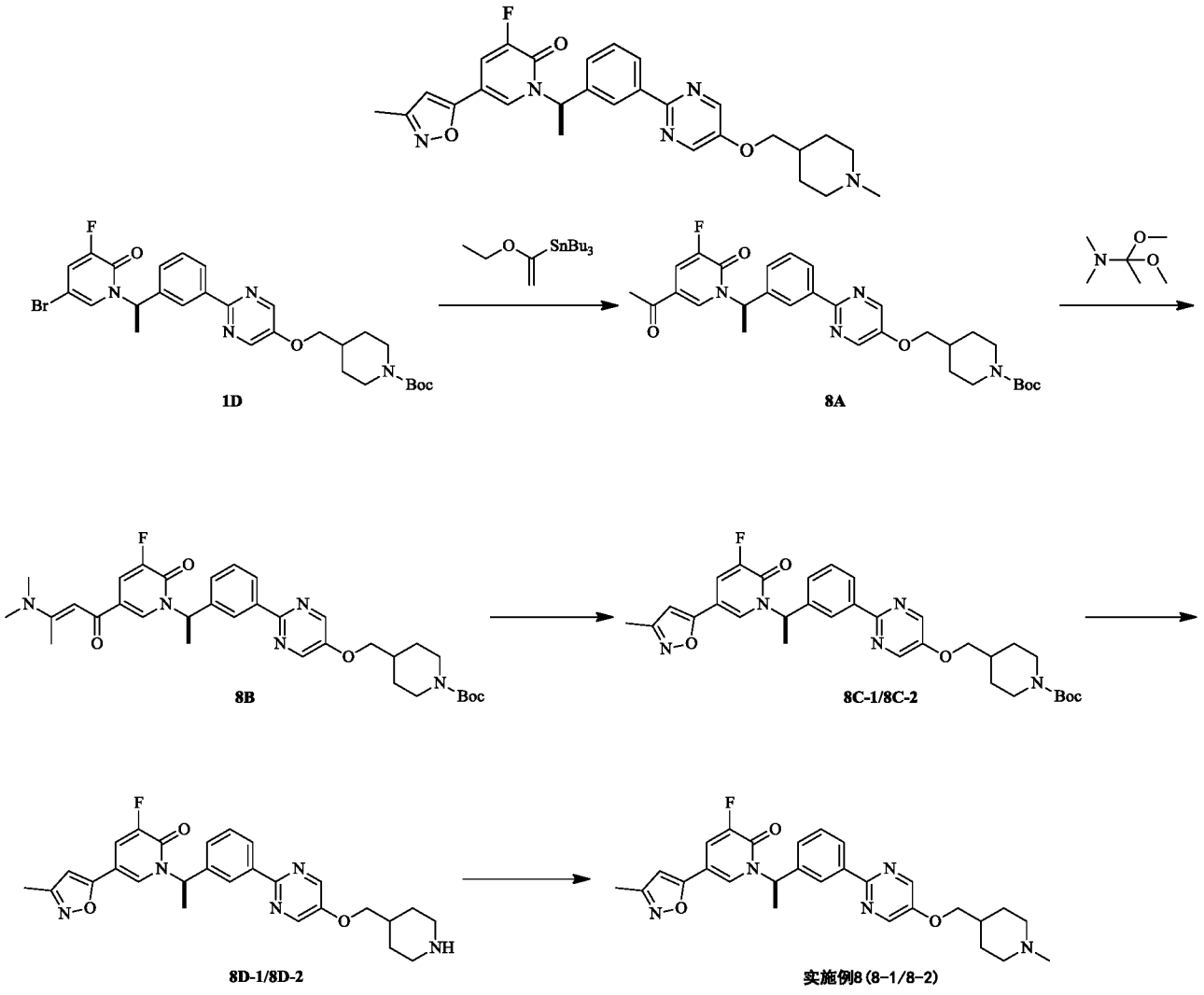
步骤 H：

0℃氮气保护下，往中间体 7G（50.00 毫克，83.80 微摩尔）的二氯甲烷（10.00 毫升）溶液中滴加三氟乙酸（4.62 克，40.52 毫摩尔，3.00 毫升)。反应物在 25℃搅拌 1 小时。将反应物浓缩干，得到中间体 7H（棕黑色油状液体，60.00 毫克，100%收率，三氟乙酸盐）直接用于下一步骤无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 497.2 (M+1).

步骤 I：

0℃氮气保护下，往中间体 7H（50.00 毫克，100.70 微摩尔）的二氯甲烷（5.00 毫升）溶液中加入甲醛（40.87 毫克，503.50 微摩尔，37.50 微升，37%水溶液）和三乙酰氧基硼氢化钠（64.03 毫克，302.10 微摩尔)。混合物在 25℃反应 16 小时，浓缩，残余物通过制备型 HPLC 纯化得到实施例 7（21.70 毫克，38.48%收率，甲酸盐)。LCMS (ESI) m/z: 511.1 (M+1). 1HNMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.27 - 1.43 (m, 2 H) 1.77 (br d, J=9.78 Hz, 3 H) 1.99 (br t, J=11.43 Hz, 2 H) 2.22 (s, 3 H) 2.85 (br d, J=11.37 Hz, 2 H) 4.05 (d, J=5.99 Hz, 2 H) 5.39 (s, 2 H) 7.50 (d, J=5.01 Hz, 2 H) 7.75 (dd, J=5.01, 1.22 Hz, 1 H) 8.18 - 8.26 (m, 2 H) 8.28 (s, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.64 (s, 2 H) 8.78 (d, J=1.34 Hz, 1 H) 8.82 (d, J=5.01 Hz, 1 H)

**实施例 8（8-1 和 8-2）**




步骤 A：

氮气保护下，中间体 1D（1.50 克，2.55 毫摩尔），三丁基(1-乙氧基乙烯)锡（1.14 克，3.16 毫摩尔，

1.07 毫升）和 Pd(PPh3)2Cl2（358.43 毫克，510.66 微摩尔）在甲苯（10.00 毫升）的溶液中，100℃搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温，加入盐酸（10.21 毫升，1N 水溶液），25℃搅拌 1 小时。过滤，浓缩。残余物通过柱色谱纯化得到中间体 8A（黄色油状液体，1.13 克，80.48%收率）。LCMS (ESI) m/z: 573.1 (M+23). 1HNMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.50 (s, 9 H) 1.89 (d, J=7.03 Hz, 6 H) 1.98 - 2.10 (m, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.72 - 2.86 (m, 2 H) 3.98 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 4.12 - 4.31 (m, 2 H) 6.54 (q, J=7.28 Hz, 1 H) 7.42 (br d, J=7.65 Hz, 1 H) 7.61 (dd, J=9.66, 2.26 Hz, 1 H) 7.65 - 7.74 (m, 1 H) 7.84 (d, J=1.38 Hz, 1 H) 8.38 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H)

步骤 B：

氮气保护下，中间体 8A（1.13 克，2.05 毫摩尔）在 1,1-二甲氧基-N,N-二甲基-乙烷（5.00 毫升）的溶液中，120℃搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温，将反应物浓缩干，得到中间体 8B（棕黑色油状液体，1.27 克，100%收率）直接用于下一步骤无需进一步纯化。LCMS (ESI) m/z: 620.1 (M+1).

步骤 C：

氮气保护下，往中间体 8B（1.27 克，2.05 毫摩尔）的乙醇（20.00 毫升）溶液中加入羟胺（213.61 毫克，3.08 毫摩尔，盐酸盐）。混合物在 80℃反应 16 小时，浓缩，残余物通过制备型 HPLC 纯化，消旋体经制备型 SFC（柱型：AS（250mm*30mm,10um）；流动相：[0.1% NH3-H2O ETOH]；B%：0%-55%，5.2min；150minmin）拆分得到中间体 8C-1（白色固体，380.00 毫克，31.44%收率，100% ee 值，Rt=2.431min）和中间体 8C-2（白色固体，350.00 毫克，28.95%收率，100% ee 值，Rt=3.299min）。LCMS (ESI) m/z: 590.4 (M+1). 1HNMR（中间体 8C-1） (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.31 - 1.38 (m, 2 H) 1.50 (s, 9 H) 1.82 - 1.94 (m, 5 H) 1.97 - 2.12 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.79 (br t, J=12.23 Hz, 2 H) 3.98 (d, J=6.36 Hz, 2 H) 4.21 (br s, 2 H) 6.06 (s, 1 H) 6.59 (d, J=6.97 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.41, 2.20 Hz, 1 H) 7.40 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.55 (m, 1 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 8.36 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H ).

1HNMR（中间体 8C-2）(400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.30 - 1.37 (m, 2 H) 1.49 (s, 9 H) 1.81 - 1.94 (m, 5 H) 1.96 - 2.10 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 2.79 (br t, J=12.10 Hz, 2 H) 3.98 (d, J=6.24 Hz, 2 H) 4.20 (br s, 2 H) 6.06 (s, 1 H) 6.59 (q, J=7.05 Hz, 1 H) 7.33 (dd, J=9.29, 2.20 Hz, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 1 H) 7.48 - 7.54 (m, 1 H) 7.59 (d, J=1.59 Hz, 1 H) 8.36 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.47 (s, 2 H)

步骤 D：

如中间体 1G 描述的方法制备得到中间体 8D-1,8D-2。

步骤 E：

如实施例 1 的方法制备得到实施例 8-1、8-2

实施例 8-1

LCMS (ESI) m/z: 504.1 (M+1).

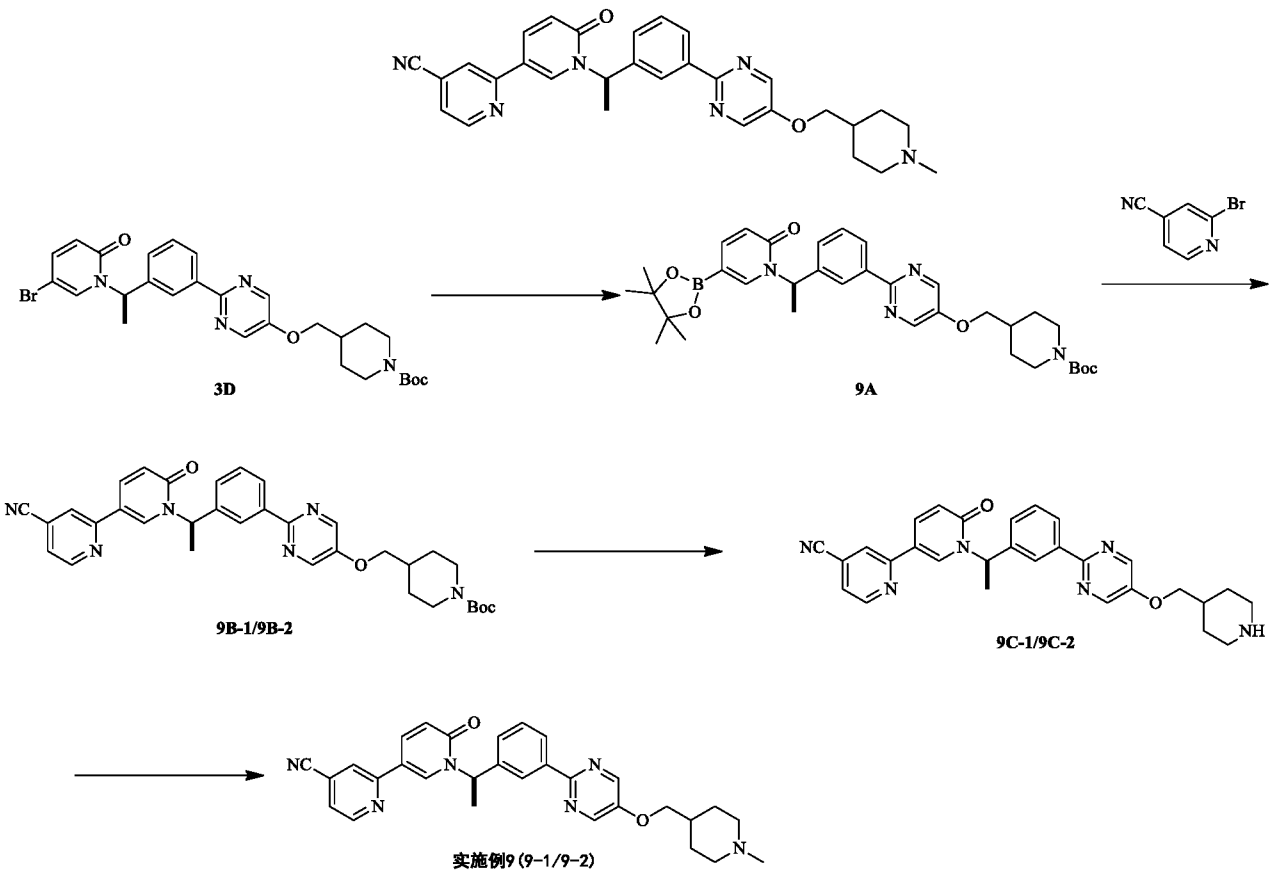
1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.54 - 1.72 (m, 2 H) 1.85 - 2.13 (m, 6 H) 2.24 (s, 3 H) 2.69 - 2.80 (m, 3 H) 2.86 - 3.16 (m, 2 H) 3.19 - 3.52 (m, 2 H) 4.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 6.29 (q, J=7.07 Hz, 1 H) 6.78 (s, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 2 H) 7.92 (dd, J=10.42, 2.13 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.21 - 8.35 (m, 2 H) 8.62 - 8.75 (m, 2 H) 10.37 - 10.80 (m, 1 H)

实施例 8-2

LCMS (ESI) m/z: 504.1 (M+1).

1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.57 - 1.74 (m, 2 H) 1.81 - 2.12 (m, 6 H) 2.23 (s, 3 H) 2.62 - 2.79 (m, 3 H) 2.86 - 3.05 (m, 2 H) 3.41 (br d, J=11.92 Hz, 2 H) 4.09 (d, J=6.27 Hz, 2 H) 6.29 (q, J=6.99 Hz, 1 H) 6.79 (s, 1 H) 7.53 (d, J=5.02 Hz, 2 H) 7.92 (dd, J=10.48, 2.07 Hz, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 8.20 - 8.34 (m, 2 H) 8.61 - 8.73 (m, 2 H) 10.75 (br s, 1 H)

**实施例 9**




步骤 A：

氮气保护下，中间体 3D（1.00 克，1.76 毫摩尔），4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷（469.28 毫克，1.85 毫摩尔），Pd(dppf)Cl2（128.78 毫克，176.00 微摩尔）和乙酸钾（518.18 毫克，5.28 毫摩尔）在 1,4-二氧六环（15.00 毫升）的混合溶液中，80℃搅拌反应 2 小时。得到中间体 9A 的二氧六环溶液，反应液直接用于下一步反应无需处理。

步骤 B：

氮气保护下，中间体 9A 二氧六环溶液（1.09 克，1.77 毫摩尔），2-溴吡啶-4-甲腈（485.89 毫克，2.66 毫摩尔），Pd(dppf)Cl2·CH2Cl2（289.09 毫克，354.00 微摩尔）和碳酸钾（489.26 毫克，3.54 毫摩尔）在 1,4-二氧六环（20.00 毫升）和水（4.00 毫升）的混合溶液中，80℃搅拌反应 3 小时。反应液冷却至室温，过滤，浓缩。残余物通过制备薄层色谱纯化，制备型 SFC（柱型：AS（250mm*30mm,10um）；流动相：[0.1% NH3-H2O ETOH]；B%：55%-55%，8.2min；100minmin）拆分得到中间体 9B-1（黄色油状液体，200.00 毫克，100% ee 值，19.06%收率，Rt=2.973min）和中间体 9B-2（黄色油状液体，200.00 毫克，100% ee 值，19.06%收率，Rt=3.605min）。LCMS (ESI) m/z: 593.1 (M+1).

步骤 C：

如中间体 1G 描述的方法制备得到中间体 9C-1,9C-2。

步骤 D：

如实施例 1 描述的方法制备得到实施例 9-1,9-2。

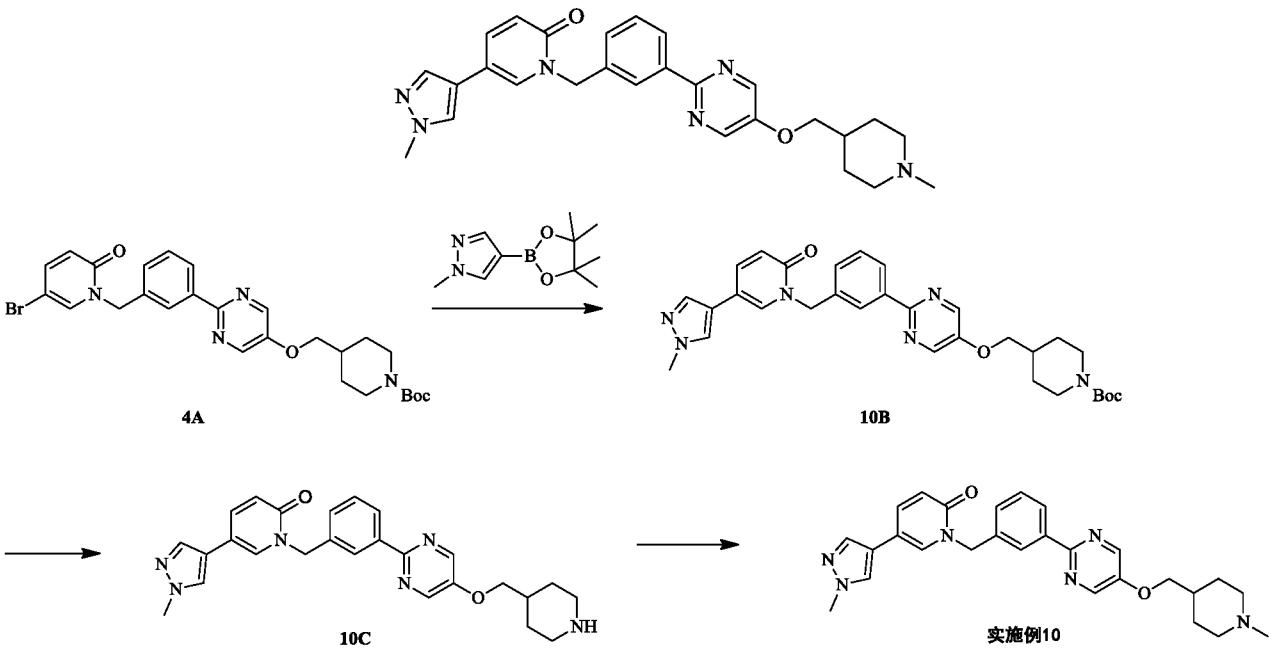
实施例 9-1

LCMS (ESI) m/z: 507.1 (M+1). 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.29 - 1.45 (m, 2 H) 1.80 (br d, J=10.54 Hz, 3 H) 1.88 (d, J=7.28 Hz, 3 H) 2.14 (br t, J=11.17 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 2.94 (br d, J=11.29 Hz, 2 H) 4.05 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 6.32 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.62 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.69 (dd, J=5.02, 1.25 Hz, 1 H) 8.19 - 8.26 (m, 3 H) 8.27 (s, 1 H) 8.43 (t, J=1.07 Hz, 1 H) 8.49 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 8.64 (s, 2 H) 8.77 (dd, J=5.02, 0.88 Hz, 1 H)

实施例 9-2

LCMS (ESI) m/z: 507.1 (M+1). 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.27 - 1.46 (m, 2 H) 1.81 (br d, J=10.54 Hz, 3 H) 1.89 (d, J=7.28 Hz, 3 H) 2.17 (br t, J=11.17 Hz, 2 H) 2.31 (s, 3 H) 2.96 (br d, J=11.29 Hz, 2 H) 4.09 (d, J=6.02 Hz, 2 H) 6.35 (d, J=7.15 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=9.66 Hz, 1 H) 7.42 - 7.57 (m, 2 H) 7.66 (dd, J=5.02, 1.25 Hz, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 3 H) 8.29 (s, 1 H) 8.45 (t, J=1.07 Hz, 1 H) 8.51 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 8.67 (s, 2 H) 8.79 (dd, J=5.02, 0.88 Hz, 1 H)

**实施例 10**




步骤 A:

氮气保护下，中间体 4A（200.00 毫克，346.53 微摩尔），1-甲基-4-(，4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷-2-基)吡唑（108.15 毫克，519.80 微摩尔），Pd(dppf)Cl2（25.36 毫克，34.65 微摩尔）和碳酸钠（110.19 毫克，1.04 毫摩尔）在 1,4-二氧六环（10.00 毫升）的溶液中，80℃搅拌反应 2 小时。反应液冷却至室温，过滤，浓缩，残余物加水（60 毫升）溶解，乙酸乙酯（50 毫升*3）萃取，合并有机层，饱和食盐水（80 毫升*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物经制备薄层色谱得到中间体 10B（黄色油状液体，200.00 毫克，95.45%收率）。LCMS (ESI) m/z: 557.3 (M+1).

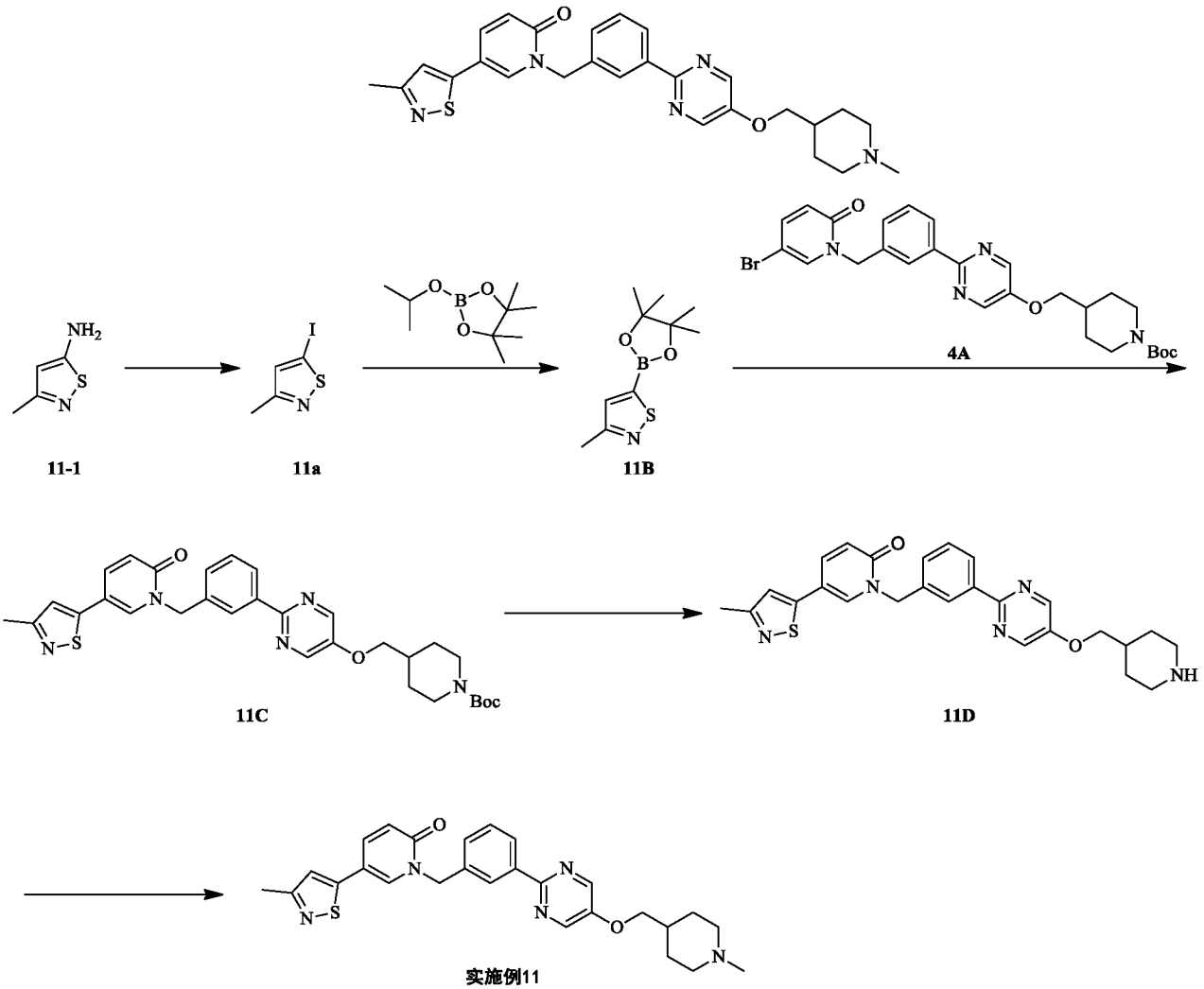
步骤 B:

如中间体 1G 描述的方法制备得到中间体 10C。

步骤 C:

如实施例 1 描述的方法制备得到实施例 10。LCMS (ESI) m/z: 471.2 (M+1). 1HNMR (400 MHz, METHANOL-d4): 1.63 - 1.80 (m, 2 H) 2.09 - 2.25 (m, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.05 (t, J=12.17 Hz, 2 H) 3.55 (d, J=12.67 Hz, 2 H) 3.91 (s, 3 H) 4.12 (d, J=5.90 Hz, 2 H) 5.34 (s, 2 H) 6.67 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 7.42 - 7.51 (m, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 7.81 (dd, J=9.35, 2.57 Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.05 (d, J=2.38 Hz, 1 H) 8.25 - 8.29 (m, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.47 (s, 1 H) 8.55 (s, 2 H).

**实施例 11**




步骤 A:

0℃氮气保护下，向 3-甲基异噻唑-5 胺（5.00 克，33.19 毫摩尔，盐酸盐）的水（14.00 毫升）和硫酸（10.00 毫升，98%纯度）的混合溶液中，逐滴加入亚硝酸钠（2.52 克，36.51 毫摩尔）的水（50 毫升）溶液，反应液在 0℃下搅拌 1 小时，加入碘化钾（6.06 克，36.51 毫摩尔）的水（35 毫升）溶液，80℃反应 1 小时。反应液冷却至室温，加水（100 毫升）稀释，二氯甲烷（50 毫升*2）萃取，合并有机层，饱和食盐水（25 毫升* 2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物通过柱色谱纯化得到中间体 11A（黄色固体，4.00 克，53.55%收率）。LCMS (ESI) m/z: 225.9 (M+1). 1HNMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.39 - 2.48 (m, 3 H) 7.04 - 7.13 (m, 1 H)

步骤 B:

-25℃氮气保护下，向中间体 11A（1.00 克，4.44 毫摩尔）和 2-异丙氧基-4,4,5,5,-1,3,2-二氧杂戊硼烷（850 毫克，4.57 毫摩尔）的四氢呋喃（5.00 毫升）溶液中，逐滴加入异丙基氯化镁-氯化锂复合物（3.66 毫升，1.3M 四氢呋喃溶液），反应液在-25℃下搅拌 0.5 小时。反应完毕，滴加乙酸（0.24 毫升）的四氢呋喃（0.67 毫升）溶液淬灭，反应液中加入石油醚（48 毫升）和叔丁基甲醚（24 毫升），过滤，滤液中加入叔丁基甲醚（32 毫升），过滤，浓缩。得到中间体 11B（黄色油状液体，512 毫克，51.22%收率）直接用于下一步骤无需进一步纯化。1HNMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.28 (s, 12 H) 2.46 - 2.48 (m, 3 H) 7.31 (s, 1 H)。

步骤 C:

氮气保护下，中间体 11B（283.69 毫克，1.26 毫摩尔），中间体 4A（500.00 毫克，900.15 微摩尔），1,1-二(叔丁基磷)二茂铁氯化钯（58.67 毫克, 90.02 微摩尔）和三水合磷酸钾（479.44 毫克，1.80 毫摩尔）在四氢呋喃（5.00 毫升）和水（1.00 毫升）的混合溶液中，65℃搅拌反应 12 小时。反应液冷却至室温，过滤，浓缩，残余物加水（50 毫升）溶解，乙酸乙酯（100 毫升* 2）萃取，合并有机层，饱和食盐水（50 毫升*2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。残余物经制备薄层色谱得到中间体 11C（黄色固体，266.00 毫克，51.51%收率）。LCMS (ESI) m/z: 574.2 (M+1). 1HNMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.27 - 1.34 (m, 6 H) 1.60 - 1.64 (m, 10 H) 1.60 - 1.65 (m, 10 H) 1.83 - 1.91 (m, 2 H) 1.95 (s, 1 H) 2.46 - 2.52 (m, 3 H) 3.95 - 4.01 (m, 2 H) 5.28 - 5.31 (m, 2 H) 6.71 - 6.77 (m, 1 H) 6.94 - 6.97 (m, 1 H) 7.39 - 7.56 (m, 3 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 8.37 (s, 2 H) 8.47 (s, 2 H)

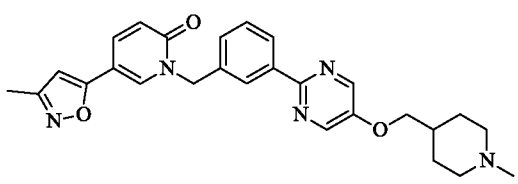
步骤 D:

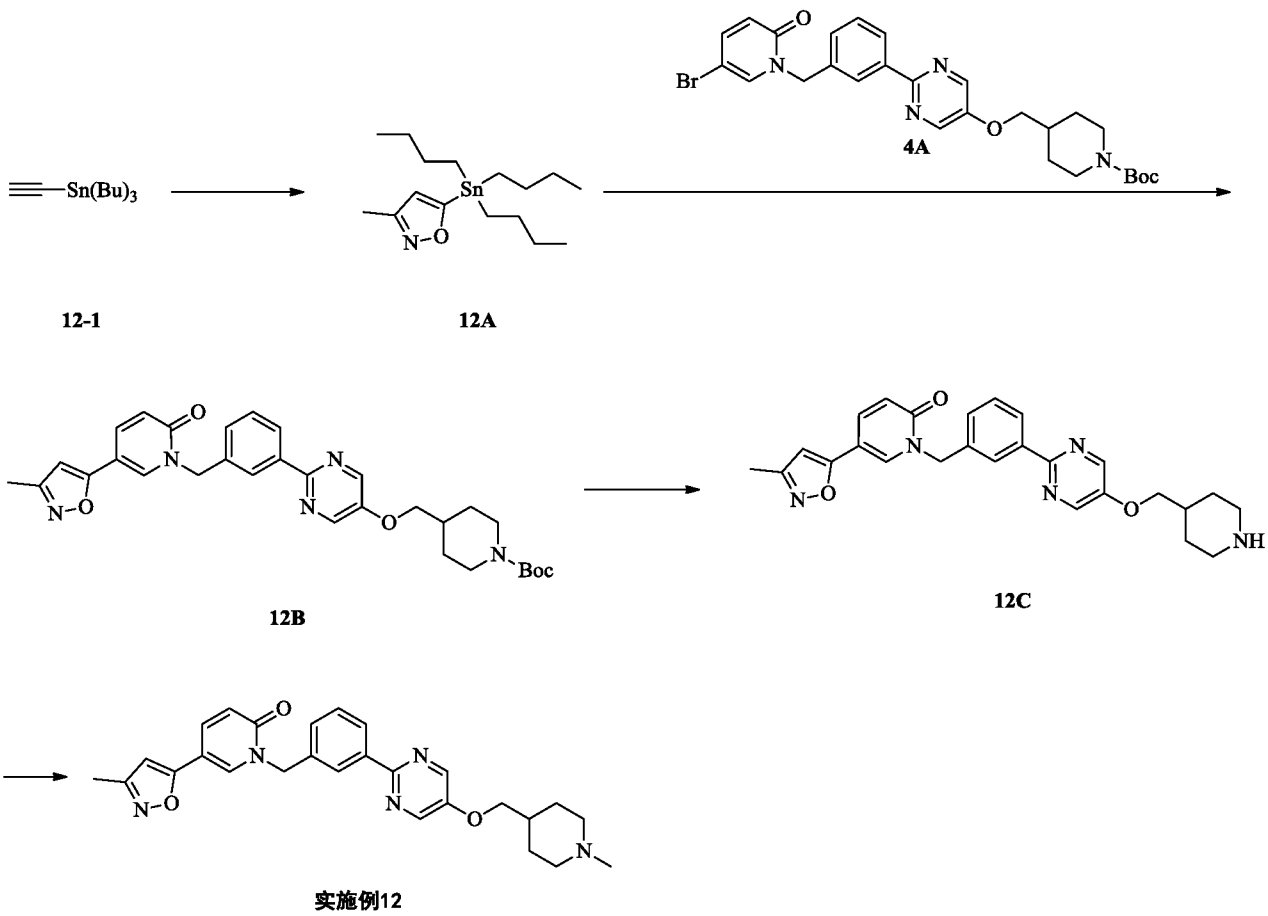
如中间体 1F 描述的方法制备制备得到中间体 11D。LCMS (ESI) m/z: 474.2 (M+1).

步骤 E:

如实施例 1 描述的方法制备得到实施例 11。LCMS (ESI) m/z: 488.2 (M+1). 1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.37 (br d, J=10.54 Hz, 2 H) 1.79 (br d, J=10.04 Hz, 3 H) 2.11 (br s, 2 H) 2.26 - 2.31 (m, 3 H) 2.40 - 2.44 (m, 3 H) 2.89 - 2.97 (m, 2 H) 4.01 - 4.09 (m, 2 H) 5.25 (s, 2 H) 6.57 (d, J=9.41 Hz, 1 H) 7.45 (d, J=11.80 Hz, 3 H) 7.79 (dd, J=9.41, 2.64 Hz, 1 H) 8.20 - 8.26 (m, 2 H) 8.29 (s, 1 H) 8.53 - 8.56 (m, 1 H) 8.62 - 8.66 (m, 2 H).

**实施例 12**






步骤 A:

向异氰酸苯酯（830.74 毫克，6.97 毫摩尔）的硝基乙烷（261.77 毫克，3.49 毫摩尔，249.30 微升）溶液中加入三乙胺（32.08 毫克，317.00 微摩尔，43.94 微升），在 50°C 搅拌 30 分钟，然后再加入三丁基(乙炔基)锡烷（1.00 克，3.17 毫摩尔）的甲苯（8.00 毫升）溶液，反应液在 50℃下反应 5 小时。薄层色谱检测反应完毕。向反应液加水（100 毫升），用乙酸乙酯（100 毫升）萃取。有机相用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋转蒸发仪浓缩干，残余物通过柱色谱纯化得到中间体 12A（黄色油状液体，700.00 毫克，42.13%收率）。LCMS (ESI) m/z: 373.14 (M+1). 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.82 - 0.85 (m, 9 H) 0.97 - 1.11 (m, 6 H) 1.20 - 1.34 (m, 12 H) 1.49 - 1.52 (m, 3 H) 7.18 - 7.20 (m, 1 H)

步骤 B:

在 20°C 下，向中间体 4A（200.00 毫克，360.06 微摩尔）的二氧六环（4.00 毫升）溶液加入中间体 12A（200.00 毫克，348.77 微摩尔）和 Pd(PPh3)2Cl2（25.27 毫克，36.01 微摩尔），然后在氮气保护下加热至 100°C 搅拌 12 小时。薄层色谱检测反应完毕。向反应液加水（50 毫升），用乙酸乙酯（50 毫升*2）萃取。有机相用饱和食盐水（50 毫升）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，旋转蒸发仪浓缩干，残余物通过柱色谱纯化得到中间体 12B（黄色固体，110.00 毫克，42.18%收率）。LCMS (ESI) m/z: 557.26 (M+1). 1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.21 - 1.31 (m, 4 H) 1.40 (s, 9 H) 1.72 - 1.81 (m, 2 H) 1.89 - 1.98 (m, 1 H) 2.22 (s, 3 H) 2.70 (br s, 2 H) 3.88 (d, J=6.36 Hz, 2 H) 5.21 (s, 2 H) 6.02 (s, 1 H) 6.63 (d, J=9.54 Hz, 1 H) 7.33 - 7.37 (m, 1 H) 7.50 (dd, J=9.54, 2.57 Hz, 1 H) 7.57 - 7.64 (m, 1 H) 7.83 (d, J=2.32 Hz, 1 H) 8.23 - 8.31 (m, 2 H) 8.38 (s, 2 H)

步骤 C:

如中间体 1G 描述的方法制备得到中间体 12C。LCMS (ESI) m/z: 457.21 (M+1).

步骤 D:

如实施例 1 描述的方法制备得到实施例 12。LCMS (ESI) m/z: 471.23 (M+1). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.14 - 1.21 (m, 2 H) 1.49 (br s, 2 H) 1.79 - 1.95 (m, 3 H) 1.99 (s, 2 H) 2.24 (s, 3 H) 2.38 - 2.38 (m, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 3.12 (br d, J=10.92 Hz, 2 H) 5.29 (s, 2 H) 6.65 (s, 1 H) 7.47 (br s, 1 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 8.29 (br s, 2 H) 8.63 (s, 2 H)

**实验例 1: c-MET 酶结合活性实验**

试剂和耗材:

cMET (invitrogen PV3143)

Tracer 236 (Lot Number: 10815978)

Eu-Anti-His AB (MAb Anti 6HIS-K)

PerkinElmer 公司 Envison 检测 665nm 和 615nm

384 孔板_检测板(PerkinElmer #6007299)

实验原理:

本实验利用 LanthaScreenTM Eu 激酶结合实验（LanthaScreenTM Eu Kinase Binding Assay），如图 1 所示，通过添加 Eu 标记抗体检测 Alexa Fluor 偶联物或激酶“示踪剂”结合。 示踪剂和抗体与激酶的结合导致高度的 FRET，反之使用激酶抑制化合物代替示踪剂会造成 FRET 丢失。

实验方法:

1）稀释抗体 Eu-Anti-His AB，酶 cMET，示踪剂 Tracer236。

2）化合物配制：将 10 mM 受试化合物及参考化合物用 100% DMSO 稀释至 0.667 mM，使用全自动微孔板预处理系统 ECHO 进行 3 倍稀释，8 个浓度梯度，设置双复孔，每孔 75 nL。

3）在化合物板中加入 7.5 uL 抗体（1/375 nM）与激酶（10 nM）混合物， 再加入 7.5 uL Tracer（60nM）。反应终浓度： cMET: 5nM， Tracer 236: 30nM， Eu-Anti-His AB (MAb Anti 6HIS-K): 1/750 nM。

4）4℃孵育 60 分钟后，用多标记微孔板检测仪 Envision 读数 (将 665nm/615nm 信号值用 Prism 5 进行数据分析； Ex 激发光: Laser mirror446 Em 发射光: 615 and 665 nM )。

实验结果:见表 1。

结论：本发明化合物对 c-MET 酶有较强的抑制活性。

**表 1**

| 待测化合物 | c-MET $IC_{50}$ (nM) | 待测化合物 | c-MET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 实施例 1-2 | 1.09 | 实施例 7 | 15.50 |
| 实施例 2-2 | 9.33 | 实施例 8-2 | 3.79 |
| 实施例 4 | 6.16 | 实施例 10 | 69.50 |
| 实施例 5 | 2.90 | 实施例 11 | 5.00 |
| 实施例 6 | 4.37 | | |

**实验例 2:细胞增殖的抑制效应测试**

试剂和耗材:

1.细胞培养：DMEM 培养基、胎牛血清、DPBS

2.细胞系：MHCC97-H

3.检测试剂：活细胞检测试剂盒 CellTiter-Glo

4.其他主要耗材及试剂：化合物稀释板，中间板，检测板，DMSO

实验原理:

ATP 的含量直接反应了细胞的数量及细胞状态，通过对 ATP 进行定量测定可以检测活细胞的数目。活细胞检测试剂盒含有萤光素酶及其底物，通过 ATP 的参与，荧光素酶可以催化底物，发出稳定的光学信号，通过检测信号的强度来测定细胞中 ATP 的数量。其中光信号和细胞中 ATP 量成正比，而 ATP 又和活细胞数正相关，从而可以检测出细胞的增殖情况。检测板使用 PE 公司的 Envision 进行分析。

实验方法:

1.制备细胞板

将 MHCC97-H 细胞分别种于 384 孔板中，每孔包含 500 个细胞。细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

2.准备化合物

用 Echo 进行 4 倍稀释，9 个化合物浓度，设置双复孔实验。

3.化合物处理细胞

将化合物转移到细胞板中，化合物起始浓度为 10uM。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 3 天。

4.检测

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

实验结果:见表 2。

结论：本发明化合物对 MHCC97H 细胞的显示出较好的抑制活性。

**表 2**

| 待测化合物 | MHCC97H cell $IC_{50}$ (nM) | 待测化合物 | MHCC97H cell $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 实施例 1-2 | 8.80 | 实施例 7 | 22.30 |
| 实施例 2-2 | 13.80 | 实施例 9-2 | 22.10 |
| 实施例 3-2 | 19.0 | 实施例 10 | 166.00 |
| 实施例 4 | 72.90 | 实施例 11 | 93.80 |
| 实施例 5 | 58.80 | 实施例 12 | 51.40 |
| 实施例 6 | 32.90 | | |

**实验例 3：MHCC97H 肝癌细胞皮下异种移植肿瘤模型的药效实验**

细胞培养：

MHCC97H 细胞体外单层培养，培养条件为 RPMI1640 培养基中加 10%热灭活胎牛血清、1%青霉素-链霉素双抗，37 ℃ 5%CO2 培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞呈指数生长期时，收取细胞，计数，接种。

动物：

BALB/c 裸小鼠，雄性。6－8 周龄，体重 18-22 克。

肿瘤接种：

将 0.2 ml 含 5x10^6 个 MHCC97H 的细胞悬液皮下接种于每只小鼠的右后背。肿瘤平均体积达到约 172 mm3 时开始分组给药。实验分组和给药方案见下表。

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×b2，a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。化合物的抑瘤疗效(TGI)用 T-C (天)和 T/C (%)评价。

实验结果:见表 3。

结论：本发明化合物在 MHCC97H 肝癌细胞皮下异种移植肿瘤模型的药效实验中显示比 Tepotinib 更好的肿瘤抑制作用。

表 3 受试药物对人肝癌 MHCC97H 细胞异种移植瘤模型的抑瘤药效评价

（基于给药后第 24 天肿瘤体积计算得出）

| 组别 | 肿瘤体积 ($mm^3$)[a] （第 24 天） | T/C (%) | TGI (%) | *p* 值 [b] |
|---|---|---|---|---|
| 空白 | 2059±305 | - | - | - |
| (Tepotinib) | 255±5 | 12.4 | 95.6 | <0.001 |
| 实施例 1-2 | 153±12 | 7.4 | 101.0 | <0.001 |
| 实施例 8-2 | 161±6 | 7.8 | 100.6 | <0.001 |

注：

a. 平均值 ± SEM。

b. *p* 值根据肿瘤体积计算。

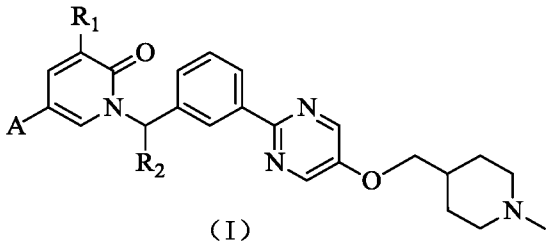
本发明化合物比 tepotinib 有更好的代谢稳定性。例如实施例 1-2 在人、大鼠、和小鼠三个物种肝微粒代谢的 $t_{1/2}$ 分别为 62.1 分钟、36.5 分钟、49.1 分钟，同等条件下，tepotinib 在人、大鼠和小鼠三个物种肝微粒代谢的 $t_{1/2}$ 分别为 48.3 分钟、10.5 分钟、12.4 分钟。本发明化合物半衰期增大，针对靶点的作用时间延长，代谢稳定性增强，具有更优异的抑制活性。半衰期的延长将会使血药浓度维持更长时间，由此可以预测，该化合物运用于肿瘤治疗，与同类药物相比，将减少病人的服药量或服药次数，病人依从性将得到显著提高。

由于 c-MET 与 HGF 结合后，激活 MAPK、PI3K/AKT、Cdc42/Rac1 等通路，导致癌细胞存活与增殖，从而加速肿瘤生长。因此，作为 c-MET 抑制剂的吡啶酮类化合物在肝癌、非小细胞肺癌、胃癌等靶向治疗药物

中具有较大的应用前景。特别是在治疗肝癌上，该类化合物对 c-MET 高表达的肝癌具有精准的治疗作用。所以，本发明化合物作为吡啶酮类的 c-MET 抑制剂，鉴于其在体内外的显著的抑制活性及良好的代谢稳定性，有望成为比同类产品治疗效果更好的新药。

## 权利要求

1.式（I）所示化合物或其药学上可接受的盐，



（I）

$R_1$选自 H、F；

$R_2$选自 H、$CH_3$；

当$R_2$不为 H 时，与$R_2$相连的碳原子为 R 构型或 S 构型；

A 选自任选被 1、2 或 3 个$R_3$取代的：苯基、吡啶基、吡唑基、异恶唑基、异噻唑基或噻唑基；

$R_3$选自 CN、卤素、$C(=O)NH_2$，或选自任选被 1、2 或 3 个$R_0$取代的：$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$杂烷基或$C_{3-6}$环烷基；

$R_0$选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、$NH_2$、$C(=O)NH_2$，或选自任选被 1、2 或 3 个 R’取代的：$C_{1-3}$烷基、$C_{1-3}$杂烷基；

R’选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、$NH_2$、$CH_3$、$CH_3CH_2$、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$；

“$C_{1-3}$杂烷基”、“$C_{1-6}$杂烷基”所述之“杂”选自：-O-、-C(=O)NR’-、-C(=O)NH-、-NR’-、-NH-；

以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

2.根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_0$选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、$NH_2$、$C(=O)NH_2$、$CH_3$、$CH_3CH_2$、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NH_2CH_2$、$(NH_2)_2CH$、$CH_3O$、$CH_3CH_2O$、$CH_3OCH_2$、$CH_3NH$、$(CH_3)_2N$。

3.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_1$选自 H。

4.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_1$选自 F。

5.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_2$选自 H。

6.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_2$选自$CH_3$。

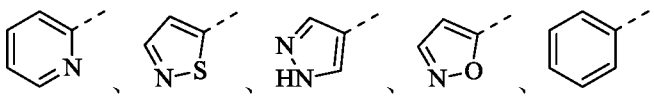
7.根据权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，与$R_2$相连的碳原子为 R 构型。

8.根据权利要求 6 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，与$R_2$相连的碳原子为 S 构型。

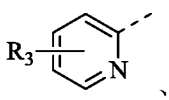
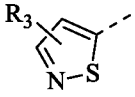
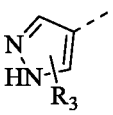
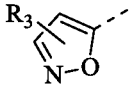
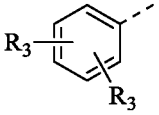
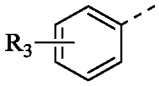
9.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_3$选自 CN、卤素、$C(=O)NH_2$，或选自任选被 1、2 或 3 个$R_0$取代的：$C_{1-3}$烷基或$C_{1-3}$杂烷基。

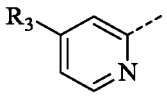
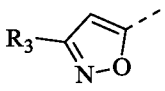
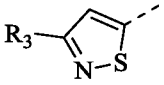
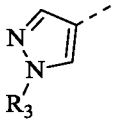
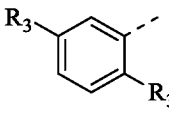
10.根据权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，$R_3$选自 CN、F、Cl、Br、$CH_3$、$CH_3CH_2$、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$CH_3O$、$C(=O)NH_2$。

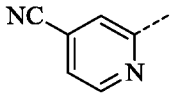
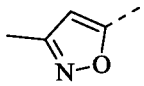
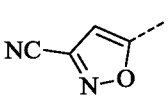
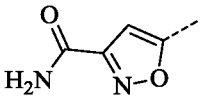
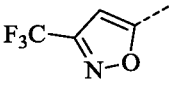
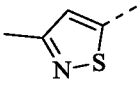
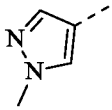
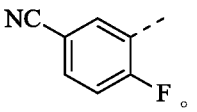
11.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自任选被 1、2 或 3 个$R_3$取代的：



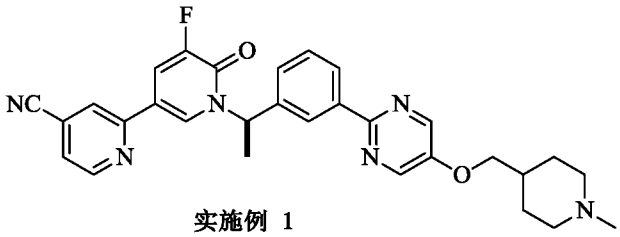
。

12.根据权利要求 11 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自：、、、、、。

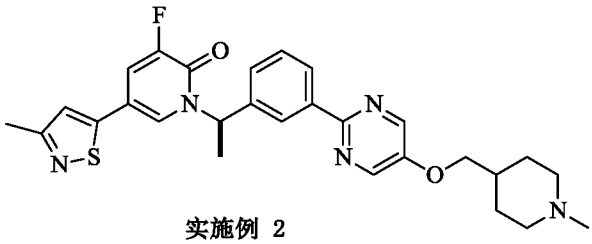
13.根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自：、、、、。

14.根据权利要求 10 或 13 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，A 选自：、、、、、、、。

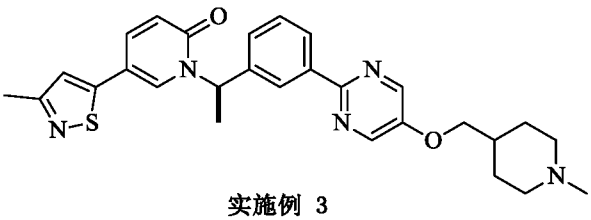
15.根据权利要求 1 所述的化合物，选自：



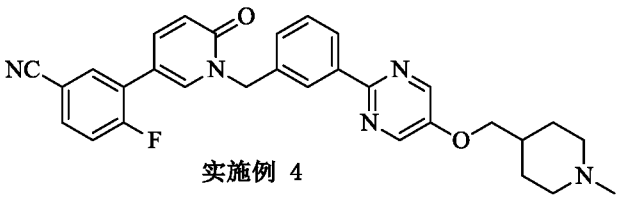
实施例 1



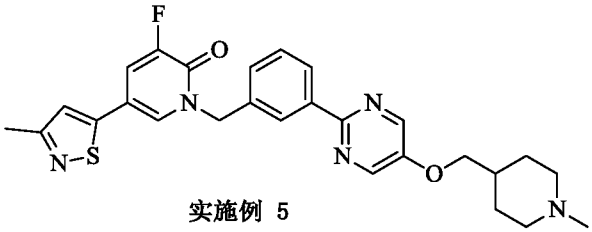
实施例 2



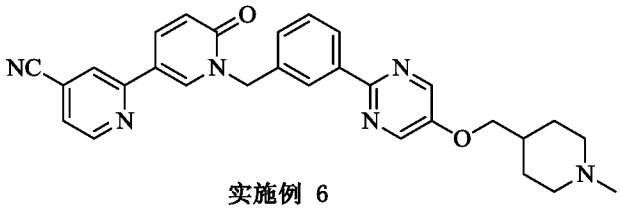
实施例 3



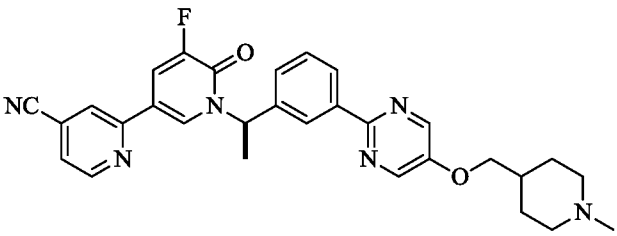
实施例 4

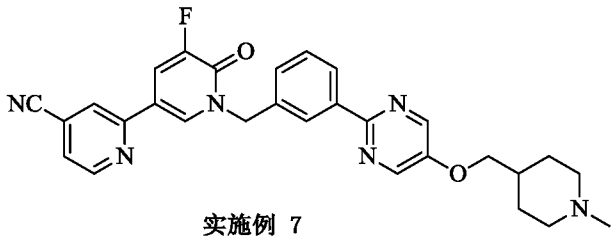


实施例 5

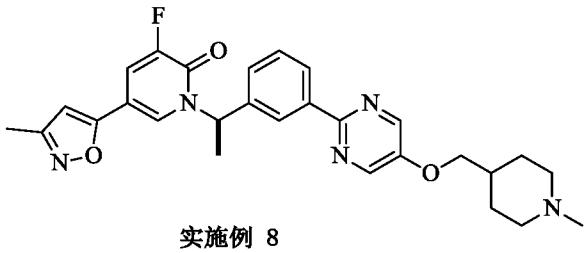


实施例 6

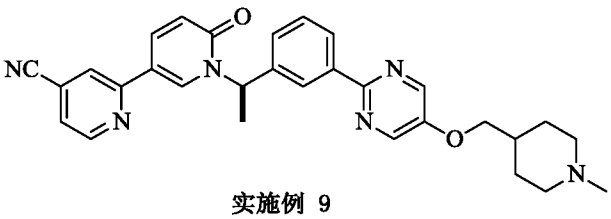




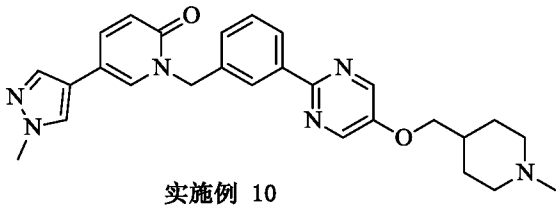
实施例 7



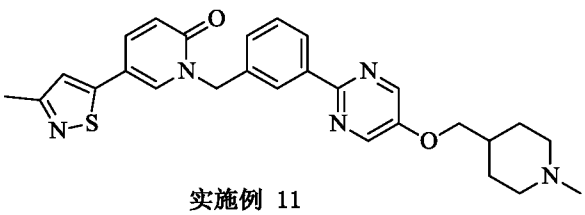
实施例 8



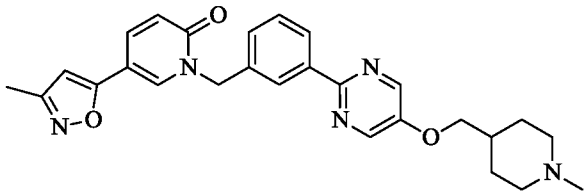
实施例 9



实施例 10



实施例 11



实施例 12

16.一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1～15 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

17.根据权利要求 1～15 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 16 所述的药物组合物在制备治疗肿瘤药物中的应用。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/107964

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D 213/00 (2006.01) i; C07D 401/00 (2006.01) i; C07D 401/14 (2006.01) i; C07D 403/14 (2006.01) i; A61K 31/505 (2006.01) i; A61K 31/435 (2006.01) i; A61K 31/4412 (2006.01) i; A61K 31/444 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

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

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

DWPI, CNKI, CNABS, CPRSABS, CNMED, HKABS, MOABS, TWABS, TWMED, SIPOABS, CPEA, AUABS, SGABS, ILABS, FRABS, LEXIS, DEABS, RUABS, JPABS, KRABS, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, KRTXT, STN, CTCMPD, WANFANG: 吡啶, c-MET, 肿瘤, 癌, 吡啶酮, 哌啶, 嘧啶, 化合物结构式, pyridone, pyridine, piperidine, pyrimidine, cancer, tumor, cancerous, neoplasm, the structure of compouds

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | CN 1930126 A (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 14 March 2007 (14.03.2007), the abstract, claims 22-24, and embodiments 80-86 | 1-17 |
| A | WO 0202519 A2 (DUPONT PHARMACEUTICALS COMPANY) 10 January 2002 (10.01.2002), the abstract, and claim 1 | 1-17 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&"document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 15 January 2018 | 26 January 2018 |
| Name and mailing address of the ISA<br>State Intellectual Property Office of the P. R. China<br>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao<br>Haidian District, Beijing 100088, China<br>Facsimile No. (86-10) 62019451 | Authorized officer<br>FAN, Hua<br>Telephone No. (86-10) 62089313 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/107964

| Patent Documents referred in the Report | Publication Date | Patent Family | Publication Date |
|---|---|---|---|
| CN 1930126 A | 14 March 2007 | AU 2005219784 B2 | 02 September 2010 |
| | | CA 2558272 C | 15 February 2011 |
| | | WO 2005085200 A1 | 15 September 2005 |
| | | US 7732456 B2 | 08 June 2010 |
| | | AU 2005219784 A1 | 15 September 2005 |
| | | EP 1741703 A1 | 10 January 2007 |
| | | US 2007208046 A1 | 06 September 2007 |
| | | JP WO2005085200 A1 | 17 January 2008 |
| | | EP 1741703 A4 | 25 November 2009 |
| | | CA 2558272 A1 | 15 September 2005 |
| WO 0202519 A2 | 10 January 2002 | EP 1294684 A2 | 26 March 2003 |
| | | AU 7585701 A | 14 January 2002 |
| | | US 2002022614 A1 | 21 February 2002 |
| | | CA 2413241 A1 | 10 January 2002 |
| | | US 6586418 B2 | 01 July 2003 |
| | | WO 0202519 A3 | 25 July 2002 |

# 国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/107964

A. 主题的分类

C07D 213/00(2006.01)i; C07D 401/00(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; A61K 31/435(2006.01)i; A61K 31/4412(2006.01)i; A61K 31/444(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)

C07D; 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）)

DWPI, CNKI, CNABS, CPRSABS, CNMED, HKABS, MOABS, TWABS, TWMED, SIPOABS, CPEA, AUABS, SGABS, ILABS, FRABS, LEXIS, DEABS, RUABS, JPABS, KRABS, WOTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, KRTXT, STN, 中国药物专利数据库（CTCMPD）, 万方: 吡啶，c-MET, 肿瘤，癌，吡啶酮，哌啶，嘧啶，化合物结构式，pyridone, pyridine, piperidine, pyrimidine, cancer, tumor, cancerous, neoplasm, the structure of compouds

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 1930126 A (万有制药株式会社) 2007年 3月 14日 (2007-03-14)<br>摘要，权利要求22-24，实施例80-86 | 1-17 |
| A | WO 0202519 A2 (杜邦药品公司) 2002年 1月 10日 (2002-01-10)<br>摘要，权利要求1 | 1-17 |

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

“&” 同族专利的文件

| 国际检索实际完成的日期 | 国际检索报告邮寄日期 |
|---|---|
| 2018年 1月 15日 | 2018年 1月 26日 |
| ISA/CN的名称和邮寄地址<br>中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)<br>中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088<br>传真号 (86-10)62019451 | 受权官员<br>樊华<br>电话号码 (86-10)62089313 |

# 国际检索报告
## 关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/107964

| 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 | 1930126 | A | 2007年 3月 14日 | AU | 2005219784 | B2 | 2010年 9月 2日 |
| | | | | CA | 2558272 | C | 2011年 2月 15日 |
| | | | | WO | 2005085200 | A1 | 2005年 9月 15日 |
| | | | | US | 7732456 | B2 | 2010年 6月 8日 |
| | | | | AU | 2005219784 | A1 | 2005年 9月 15日 |
| | | | | EP | 1741703 | A1 | 2007年 1月 10日 |
| | | | | US | 2007208046 | A1 | 2007年 9月 6日 |
| | | | | JP | WO2005085200 | A1 | 2008年 1月 17日 |
| | | | | EP | 1741703 | A4 | 2009年 11月 25日 |
| | | | | CA | 2558272 | A1 | 2005年 9月 15日 |
| WO | 0202519 | A2 | 2002年 1月 10日 | EP | 1294684 | A2 | 2003年 3月 26日 |
| | | | | AU | 7585701 | A | 2002年 1月 14日 |
| | | | | US | 2002022614 | A1 | 2002年 2月 21日 |
| | | | | CA | 2413241 | A1 | 2002年 1月 10日 |
| | | | | US | 6586418 | B2 | 2003年 7月 1日 |
| | | | | WO | 0202519 | A3 | 2002年 7月 25日 |