

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2020年6月25日 (25.06.2020)



(10) 国际公布号  
**WO 2020/125513 A1**

(51) 国际专利分类号:  
*C07D 498/04* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/124575

(22) 国际申请日: 2019年12月11日 (11.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
201811558752.4 2018年12月19日 (19.12.2018) CN

(71) 申请人: 凯复制药有限公司 (CAMPHOR PHARMACEUTICALS LIMITED) [GB/CN]; 中国香港特别行政区九龙尖沙咀柯士甸路22-26号好兆年行506室, Hong Kong (CN)。

(72) 发明人: 邓永奇 (DENG, Yongqi); 中国香港特别行政区九龙尖沙咀柯士甸路22-26号好兆年行506室, Hong Kong (CN)。 孙健 (SUN, Jian); 中国香港特别行政区九龙尖沙咀柯士甸路22-26号好兆年行506室, Hong Kong (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街1号东方广场东三办公楼19层程伟, Beijing 100738 (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。

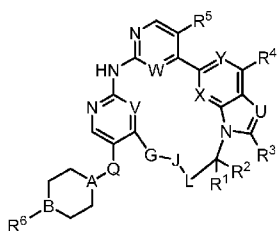
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:  
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: MACROCYCLIC COMPOUND AS CDK INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR, AND USE THEREOF IN MEDICINE

(54) 发明名称: 作为CDK抑制剂的大环化合物、其制备方法及其在医药上的应用

(I)



(57) Abstract: The present invention relates to a macrocyclic compound as a CDK inhibitor, a preparation method therefor and the use thereof in medicine. Specifically, the present invention relates to a novel macrocyclic compound represented by a general formula (I), a preparation method therefor, a pharmaceutical composition containing the compound, the use thereof as a therapeutic agent, particularly as a CDK inhibitor, and the use thereof in treating cancers, inflammation, viral infections, cardiac hypertrophy or HIV, wherein each substituent of the general formula (I) is the same as that defined in the description.

(57) 摘要: 涉及作为CDK抑制剂的大环化合物、其制备方法及其在医药上的应用。具体而言, 涉及一种通式(I)所示的新的大环化合物、其制备方法及其含有该化合物的药物组合物以及其作为治疗剂, 特别是作为CDK抑制剂的用途以及用于治疗癌症、炎症、病毒感染、心脏肥大或HIV的用途, 其中通式(I)的各取代基与说明书中的定义相同。



WO 2020/125513 A1

## 作为 CDK 抑制剂的大环化合物、其制备方法及其在医药上的应用

5

### 技术领域

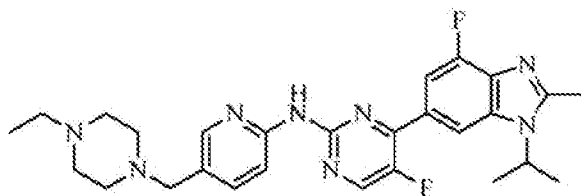
本发明涉及属于医药领域，涉及一种通式(I)所示的新的的大环化合物、其制备方法  
10 方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂，特别是作为 CDK 抑制剂在  
治疗过度增殖性疾病中的用途。

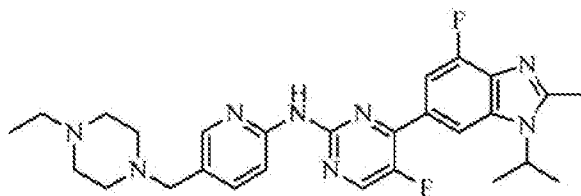
10

### 背景技术

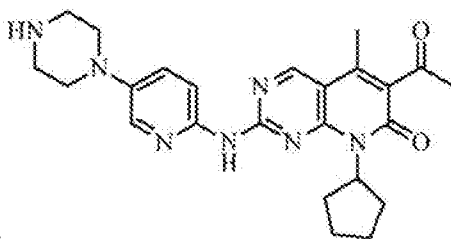
近年来，肿瘤已超越心血管疾病，成为全球第一大死亡疾病，抗肿瘤药物研  
25 究具有重要的学术和现实意义。过度活化、持续的细胞增殖是肿瘤的一个基本特  
征，因此诱导细胞周期阻滞可有效抑制肿瘤的生长。细胞周期蛋白依赖性激酶  
(cyclin dependent kinase, CDK) 属于丝/苏氨酸蛋白激酶家族，是参与细胞周期  
调节的关键激酶。目前已报道有 20 个不同的 CDK，根据 CDK 功能的不同，可以  
将其主要分为两大类。一类 CDK 参与细胞周期调控，主要包括 CDK1、CDK2、  
30 CDK4、CDK6 等。另一大类 CDK 参与转录调节，主要包括 CDK7、CDK8、CDK9、  
CDK10、CDK11 等。在肿瘤细胞中，细胞周期蛋白 (cyclin) 过表达或过度活化、  
CDKI 活性被抑制、上游分裂信号持续激活等都会引起 CDK 的活性改变。CDK 活  
性失调会直接或间接引起细胞增殖失控、基因组不稳定 (DNA 突变增加，染色体  
缺失等) 和染色体不稳定 (染色体数目变化) 等，参与肿瘤的发生发展。由于 CDK  
35 活性为细胞分裂所必需，而在肿瘤细胞中又常有 CDK 活性增强，因此长期以来，  
CDK 一直被认为是抗肿瘤及其他增殖失调疾病药物研发的较好靶点。

LY2835219 (也称作 Bemaciclib 或 Abemaciclib) 是由礼来 (Eli Lilly) 公司  
开发的一种以抑制细胞周期依赖性激酶 4 和 6 (CDK4/6) 为机理的乳腺癌治疗药



35 物。其结构式为 。一期临床数据表明该  
药单药治疗转移性乳腺癌患者早期疗效较好，尤其对于那些激素受体阳性的乳腺  
癌患者，临床获益率可达 61%，这意味着患者疾病控制的时间超过了 24 周，或肿  
瘤大小下降 30% 以上。目前，美国 FDA 已经批准礼来 (Eli Lilly) 的 Abemaciclib  
(VERZENIO) 联合非甾体芳香酶抑制剂 (non-steroidal aromatase inhibitors, NSAI)  
40 来曲唑或阿那曲唑用于一线治疗绝经后激素受体 (HR) 阳性，人表皮生长因子受  
体 2 (HER2) 阴性的晚期或转移性乳腺癌。非小细胞肺癌的临床研究也已开始。

PD0332991 (也称作 Ibrance 或 Palbociclib) 是由辉瑞 (Pfizer) 公司开发的



CDK4/6 抑制剂。其结构式为

。2015 年 2 月 3 日，

5 FDA 加速批准了 PD0332991 的上市申请，与来曲唑联用治疗雌激素受体（ER）阳性、人表皮生长因子受体 2（HER2）阴性的绝经后妇女转移性乳腺癌。

CDK 抑制剂也可用于治疗心血管病症如再狭窄和动脉粥样硬化和由异常细胞增殖所致的其他血管病症。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂蛋白的过表达抑制气  
10 囊血管成形术之后的血管平滑肌增殖和内膜增生。而且，嘌呤 CDK2 抑制剂 CVT-313（ $K_i=95$  nM）使得大鼠新内膜生成的抑制大于 80%。

10 CDK 抑制剂可用于治疗由多种感染性物质引起的疾病，包括真菌、原生动  
寄生虫如恶性疟原虫和 DNA 与 RNA 病毒。

最近，CDK9 与 HIV 复制的预防有关，因此新 CDK 生物学的发现继续涌现出 CDK 抑制剂的新治疗适应症。

CDK 在嗜中性粒细胞介导的炎症中非常重要，且 CDK 抑制剂促进动物模型  
15 中炎症的消退。因此，包括 CDK9 抑制剂的 CDK 抑制剂可用作抗炎剂。

选择性 CDK 抑制剂可用于改善各种自身免疫性病症的影响。慢性炎症疾病-  
20 类风湿性关节炎的特征为滑液组织增生；滑液组织增殖的抑制应将炎症降到最小并预防关节破坏。在大鼠关节炎模型中，通过用表达 CDK 抑制剂蛋白 p16 的腺病毒治疗而基本上抑制了关节肿痛。CDK 抑制剂对 抗细胞增殖的其他病症是有效的，包括银屑病（其特征为角质化细胞过度增殖）、肾小球肾炎、慢性炎症和狼疮。

目前已有的 CDK 抑制剂专利申请包括，如 WO2015101293A1、  
WO2016015605A1、WO2016194831A1、WO2008079933A2 等等。由于巨大的市场  
需求，所以仍有必要继续研发低毒、高效的 CDK 抑制剂。

大环素已被公认为药物发现中的重要结构类别。对于相同数量的重原子，大  
环化合物本身具有比其非环状类似物更少数量的可旋转键，这是口服生物利用度的  
有益特征（Mallinson, J.; Collins, I. *Macrocycles in new drug discovery*. *Future Med.*  
30 *Chem.* 2012, 4, 1409–1438）。结果，大环化合物比其非环状类似物更具构象限制，  
这可能赋予更高的靶标结合和选择性并改善口服生物利用度。

天然产物大环化合物的开发已经产生了几种肿瘤药物，这些药物被批准用于  
临床或已经达到后期临床开发，例如 mTOR 抑制剂 Torisel<sup>®</sup>（temsirolimus）  
35 [Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A et al. FDA approval summary: temsirolimus  
as treatment for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* 15(4), 428–435 (2010)], 微  
管蛋白稳定剂 Ixempra<sup>®</sup>（伊沙匹隆）和 Hsp90 抑制剂 17-烯丙基氨基-格尔德霉素  
[McDonald E, Workman P, Jones K. *Inhibitors of the HSP90 molecular chaperone:*

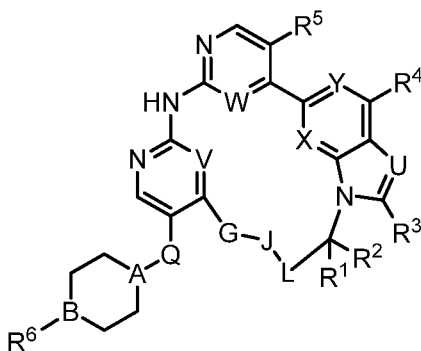
attacking the master regulator in cancer. *Curr. Top. Med. Chem.* 6(11), 1091–1107 (2006)]. 许多合成大环化合物已进入临床开发阶段, 例如双重 JAK2/FLT3 抑制剂 pacritinib, 目前正在进行 II 期临床试验[Hart S, Goh KC, Novotny-Diermayr V et al. SB1518, a novel macrocyclic pyrimidinebased JAK2 inhibitor for the treatment of myeloid and lymphoid malignancies. *Leukemia* 25(11), 1751–1759 (2011)], II 期临床试验中的 CDK2/JAK2/FLT3 抑制剂 SB1317 [William AD, Lee ACH, Goh KC et al. Discovery of kinase spectrum selective macrocycle (16E)-14-methyl-20oxa5,7,14,26-tetraazatetracyclo[19.3.1.1(2,6).1(8,12)]heptacosal(25),2(26),3,5,8(27),9,11,16,21,23-decaene (SB1317/TG02), a potent inhibitor of cyclin dependent kinases (CDKs), janus kinase 2 (JAK2), and Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3) for the treatment of cancer. *J. Med. Chem.* 55(1), 169–196 (2012)]和西仑吉肽 (cilengitide), 一种用于治疗胶质母细胞瘤的 III 期临床试验中的合成环肽[Stupp R, Van Den Bent MJ, Erridge SC et al. Cilengitide in newly diagnosed glioblastoma with MGMT promoter methylation: Protocol of a multicenter, randomized, open-label, controlled phase III trial (CENTRIC). *J. Clin. Oncol.* 28(15s), TPS152 (2010)]. 泛 CDK 抑制剂化合物 M 是作为开发候选物提出的合成大环化合物的另一个实例[Hirai H, Takahashi-Suzuki I, Shimomura T et al. Potent anti-tumor activity of a macrocycle-quinoxalinone class pan-Cdk inhibitor in vitro and in vivo. *Invest. New Drugs* 29(4), 534–543 (2011)].

20

## 发明内容

本发明的目的在于提供具有优异 CDK 抑制活性的化合物, 发明人为了达到该目的反复进行了认真研究, 结果发现经过分子内成环反应获得了一类新颖的具有优异 CDK 抑制活性的大环化合物, 从而完成了本发明。

25 本发明更特别地涉及下面通式(I)的化合物:



或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式, 或其药学上可接受的盐,

其中:

30 A 和 B 各自独立地选自 CH 和 N 原子;

U、V、W、X 和 Y 各自独立地选自 CH 和 N 原子;

Q 选自一个键、C<sub>1-4</sub>亚烷基和-C(=O)-, 所述 C<sub>1-4</sub>亚烷基任选被选自 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

5 G 选自一个键、-O-、-N(R<sup>7</sup>)-、-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>亚烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-和 3-6 元杂环基, 其中所述 C<sub>1-4</sub>亚烷基、C<sub>2-4</sub>烯基和 3-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

10 J 选自一个键、-O-、-N(R<sup>7</sup>)-、-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>亚烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-和 3-6 元杂环基, 其中所述 C<sub>1-4</sub>亚烷基、C<sub>2-4</sub>烯基和 3-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

15 L 选自一个键、-C(=O)-、C<sub>1-4</sub>亚烷基、C<sub>2-4</sub>烯基、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-和 3-6 元杂环基, 其中所述 C<sub>1-4</sub>亚烷基、C<sub>2-4</sub>烯基和 3-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

R<sup>1</sup> 选自 H 原子、C<sub>1-4</sub>烷基、氰基、C<sub>2-4</sub>烯基和 C<sub>2-4</sub>炔基, 其中所述 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>2-4</sub>烯基和 C<sub>2-4</sub>炔基各自独立地任选被选自卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

20 R<sup>2</sup> 选自 H 原子和 C<sub>1-4</sub>烷基, 其中所述 C<sub>1-4</sub>烷基任选被选自卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

或者, R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与其相连接的原子一起形成 C<sub>3-6</sub>环烷基或 3-6 元杂环基, 所述 C<sub>3-6</sub>环烷基和 3-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C<sub>1-4</sub>烷基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

25 R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自独立地选自 H 原子和 C<sub>1-4</sub>烷基, 其中所述烷基任选被选自 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代

30 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地选自 H 原子、C<sub>1-4</sub>烷基、卤素、羟基和 C<sub>1-4</sub>烷氧基, 其中所述 C<sub>1-4</sub>烷基和 C<sub>1-4</sub>烷氧基各自独立地任选被选自卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代; 和

R<sup>7</sup> 选自 H 原子和 C<sub>1-4</sub>烷基, 其中所述烷基任选被选自 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代。

在一个优选实施例方案中, 在通式(I)所示的化合物中, -G-J-L-选自 -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-和-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-。

35 在另一个优选实施例方案中, 在通式(I)所示的化合物中, A 和 B 各自独立地为 N 原子。

在另一个优选实施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，Q 为一个键或亚甲基。

在另一个优选实施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，U 选自 CH 和 N 原子。

5 在另一个优选实施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，V、X 和 Y 各自独立地为 CH。

在另一个优选实施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，W 为 N 原子。

在另一个优选实施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地选自 H 原子和 C<sub>1-4</sub> 烷基，或者，R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与其相连接的原子一起形成 C<sub>3-6</sub> 环烷基。

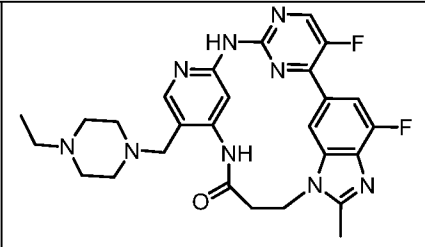
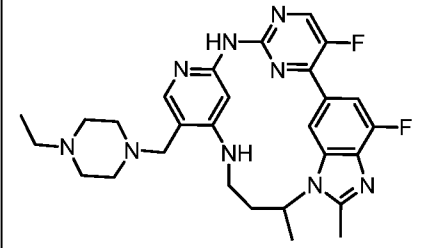
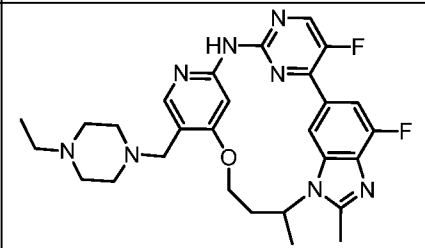
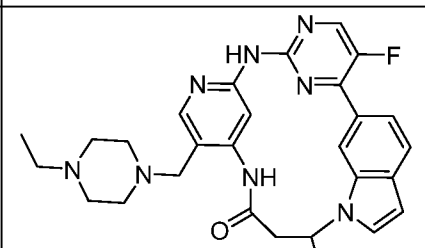
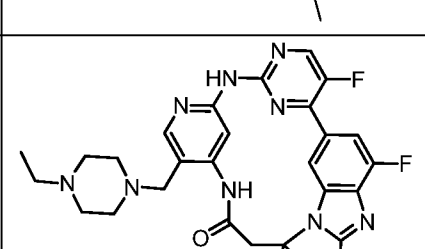
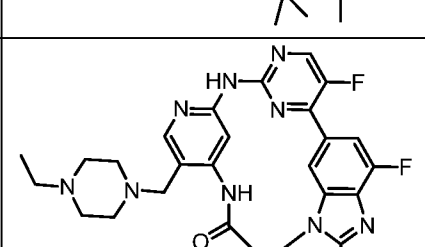
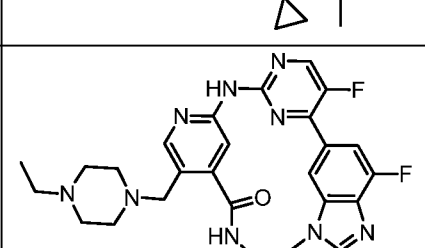
10 在另一个优选实施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自独立地为 C<sub>1-4</sub> 烷基，优选地 R<sup>3</sup> 为甲基，且 R<sup>6</sup> 为乙基。

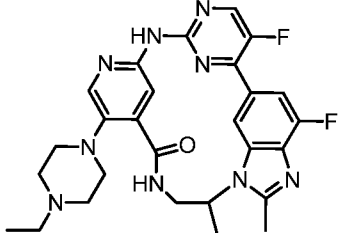
在另一个优选实施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地为卤素，优选 F 原子。

在另一个优选实施例方案中，在通式(I)所示的化合物中，R<sup>7</sup> 为 H 原子。

15 本发明的典型化合物包括但不限于：

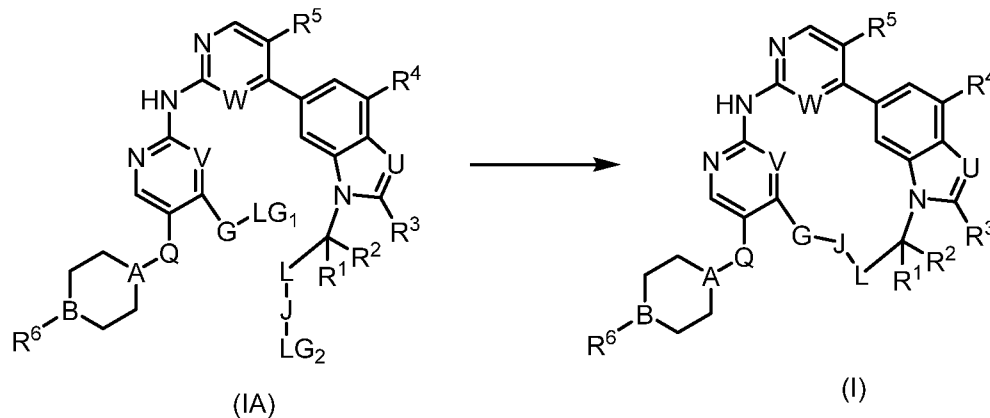
实施例编号	结构式	化学命名
1		4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> ,8-二甲基-1 <sup>1</sup> H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃(pyridinacyclooctaphan)-6-酮
2		(R)-4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> ,8-二甲基-1 <sup>1</sup> H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮
3		(S)-4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> ,8-二甲基-1 <sup>1</sup> H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮

4		4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> -甲基-1 <sup>1</sup> H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮
5		4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> ,8-二甲基-1 <sup>1</sup> H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃
6		4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> ,8-二甲基-1 <sup>1</sup> H-5-氧杂-3-氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃
7		4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-2 <sup>5</sup> -氟-8-甲基-1 <sup>1</sup> H-3,5-二氮杂-1(6,1)-咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮
8		4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> ,8,8-三甲基-1 <sup>1</sup> H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮
9		5'-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-4',5'-二氟-2'-甲基螺[环丙烷-1,8'-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃]-6'-酮
10		4 <sup>5</sup> -((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> ,8-二甲基-1 <sup>1</sup> H-3,6-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-5-酮

11		4 <sup>5</sup> -(4-乙基哌嗪-1-基)-1 <sup>4</sup> ,2 <sup>5</sup> -二氟-1 <sup>2</sup> ,8-二甲基-1 <sup>1</sup> H-3,6-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-5-酮
----	---	--

或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其药学上可接受的盐。

本发明还涉及一种制备通式(I)所示的化合物的方法，其包括：



5 通式(IA)化合物在缩合剂存在下发生分子内成环反应形成通式(I)化合物，其中：

LG<sub>1</sub> 和 LG<sub>2</sub> 各自独立地为离去基；

A、B、U、V、W、G、J、L、R<sup>1</sup> 至 R<sup>6</sup> 如通式(I)中所定义。

10 在一个优选实施例方案中，所述缩合剂选自 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU)、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、*N,N'*-二环己基碳化二亚胺、*N,N'*-二异丙基碳二酰亚胺、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲氨基)磷鎓六氟磷酸盐和六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷，优选 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯 (HATU)。

在另一个优选实施例方案中，LG<sub>1</sub> 和 LG<sub>2</sub> 各自独立地选自 H 原子、OH、卤素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯；优选地，LG<sub>1</sub> 和 LG<sub>2</sub> 各自独立地选自 H 原子、OH、Cl 原子和 Br 原子；更优选地，LG<sub>1</sub> 为 H 原子，LG<sub>2</sub> 为 OH 原子。

20 在另一个优选实施例方案中，G 为-NH-，LG<sub>1</sub> 为 H 原子，J 为-C(=O)-，且-LG<sub>2</sub> 为 OH 原子。

本发明还涉及一种药物组合物，其包含治疗有效量的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

在一个优选实施例方案中，所述药物组合物还包含一种或多种额外的抗肿瘤剂、抗炎剂、免疫抑制剂和/或免疫检测点抑制剂。

在另一个优选实施例方案中，所述药物组合物还包含以下一种或多种：PTK 抑制剂、环孢菌素 A、CTLA4-Ig、选自抗-ICAM-3、抗-IL-2 受体、抗-CD45RB、  
5 抗-CD2、抗-CD3、抗-CD4、抗-CD80、抗-CD86 和单克隆抗体 OKT3 的抗体、  
CVT-313、阻断 CD40 与 gp39 之间相互作用的活性剂、由 CD40 和 gp39 构建的融合蛋白、NF- $\kappa$ B 功能抑制剂、非甾体抗炎剂、类固醇、金化合物、FK506、麦考酚酸吗啉乙酯、细胞毒性药、TNF- $\alpha$  抑制剂、抗-TNF 抗体或可溶性 TNF 受体、  
10 TNF $\alpha$ 、TRAIL、HDAC 抑制剂、格列卫和其他涉及细胞增殖的信号转导途径的抑  
制剂、细胞低氧应答抑制剂、雷帕霉素、来氟米特、环氧合酶-2 抑制剂、紫杉醇、  
顺铂、卡铂、阿霉素、去甲柔红霉素、柔红霉素、氨基蝶呤、氨甲蝶呤、甲基叶  
酸、丝裂霉素 C、海鞘素 743、泊非霉素、5-氟尿嘧啶、6-巯嘌呤、吉西他滨、阿  
糖胞苷、鬼臼毒素、依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、美法仑、长春碱、长  
春新碱、异长春碱、埃坡霉素、长春地辛、环氧长春碱、PD-1、PDL-1 或其衍生  
15 物。

本发明还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其的药物组合物在制备治疗 CDK 相关病症的药物中的用途。

本发明还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、  
20 对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其  
的药物组合物，其用作药物。

本发明还涉及通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、  
对映异构体、非对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其  
的药物组合物，其用于治疗 CDK 相关病症。

本发明还涉及一种治疗 CDK 相关病症的方法，包括给予所需患者治疗有效量  
25 的通式(I)所示的化合物或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非  
对映异构体或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，或包含其的药物组合物。

在一个优选实施例方案中，所述 CDK 相关病症选自癌症、炎症、病毒感染、  
心脏肥大和 HIV。

在一个更优选实施例方案中，所述癌症选自膀胱癌、头颈癌、乳腺癌、胃癌、  
30 卵巢癌、结肠癌、肺癌、脑癌、喉癌、淋巴系统癌、造血系统癌、泌尿生殖道癌、  
胃肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌、骨癌、小细胞肺癌、神经胶质瘤、结肠直肠癌  
和胰腺癌；

所述炎症与类风湿性关节炎、狼疮、1 型糖尿病、糖尿病性肾病变、多发性  
35 硬化、肾小球肾炎、慢性炎症和器官移植排斥有关；

所述病毒感染与 HIV 病毒、人乳头状瘤病毒、疱疹病毒、痘病毒、EB 病毒、

新培斯病毒或腺病毒相关。

根据本发明的化合物可以被口服施用、舌下施用、肠胃外施用、皮下施用、肌肉施用、静脉内施用、经皮施用、局部施用或直肠施用。

在本发明的药用化合物中，对于口服施用、舌下施用、肠胃外施用、皮下施用、肌肉施用、静脉内施用、经皮施用、局部施用或直肠施用而言，活性成分可以与常规的药用载体混合在一起，以施用单位的形式施用于动物或人类。适合的施用单位形式包含口服形式如片剂、凝胶胶囊剂、粉剂、颗粒剂和口服的溶液剂或混悬剂，舌下或口腔施用形式，肠胃外、皮下、肌肉、静脉内、鼻内或眼内施用形式和直肠施用形式。

当固体组合物被制备成片剂形式时，主要活性成分与药用载体如明胶、淀粉、乳糖、硬脂酸镁、滑石、阿拉伯胶等混合。片剂可以采用蔗糖或其他适合的材料包衣或者以如此的方式处理以至于其具有延长的或延迟的活性并且连续释放预定量的活性成分。

通过将活性成分与稀释剂混合并通过将获得的混合物倾倒入软质或硬质胶囊中来获得凝胶胶囊制剂。

糖浆剂或酞剂形式的制剂可以包含活性成分连同甜味剂、防腐剂以及芳香剂和适当的着色剂。

可分散于水中的粉剂或颗粒剂可以包含活性成分，其与分散剂、润湿剂或悬浮剂以及与矫味剂或甜味剂混合在一起。

栓剂用于直肠施用，其采用在直肠温度下熔化的粘合剂，例如，可可脂或聚乙二醇来制备。

水性混悬剂、等渗的生理盐水溶液剂或无菌的且可注射的溶液剂（其包含药理学上可兼容的分散剂和/或润湿剂）用于肠胃外、鼻内或眼内施用。

活性成分（可能与一种或多种添加剂载体一起）也可以被配制成微囊剂。

本发明的化合物能够以介于 0.01 mg/天和 1000 mg/天之间的剂量来使用，以单一剂量/天的方式来提供或者以全天内若干剂量的方式来施用，例如，相同剂量每天两次。所施用的日剂量有利地介于 0.1 mg 和 100 mg 之间，甚至更有利地介于 2.5 mg 和 50 mg 之间。使用超出这些范围的剂量可能是需要的，本领域技术人员自身将会意识到这一点。

在本发明的一个特定实施方案中，药物组合物也可以被配制用于外部施用。它可以被引入到该施用类型的常用形式（即，特别是洗剂、泡沫剂、凝胶剂、分散剂、喷雾剂）中，所述常用形式具有赋形剂，所述赋形剂特别地能够穿透皮肤，以便于改善活性成分的性质和可接近性。除了根据本发明的组合物之外，这些组合物通常进一步包含生理上可接受的介质，所述介质通常包含水或溶剂，例如，醇、醚或乙二醇。所述组合物还可以包含表面活性剂、防腐剂、稳定剂、乳化剂、增稠剂、产生互补效果或可能的协同效果的其他活性成分、微量元素、精油、香

料、着色剂、胶原蛋白、化学或矿物过滤剂。

#### 定义

除非有相反陈述，否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

在本发明的含义内，“立体异构体”是指几何异构体（或构型异构体）或旋光异构体。

几何异构体由双键上不同位置的取代基所导致，然后其可以具有 Z 或 E 构型，也被称作顺式或反式。

光学异构体特别地由碳原子上不同空间位置的取代基所导致，所述碳原子包含四个不同的取代基。这个碳原子则构成手性中心或不对称中心。光学异构体包括非对映异构体和对映异构体。彼此为不可重叠的镜像的光学异构体被称作“对映异构体”。彼此不为可重叠的镜像的光学异构体被称作“非对映异构体”。

含有等量的、相反手性的两种单独的对映异构体形式的混合物被称作“外消旋混合物”。

在本发明的含义内，“互变异构体”是指通过质子转移重排（prototropie），即通过氢原子的迁移和双键的位置的改变而获得的化合物的结构异构体。化合物的不同互变异构体通常是可互相转化的，并且按比例平衡地存在于溶液中，所述比例可以根据所使用的溶剂、温度或 pH 而变化。

在本发明中，“药学上可接受的”被理解为是指其用于制备药物组合物，所述组合物一般是安全的，无毒的，在生物学或其他方面满足需要并且所述组合物可以被接受用于兽类和人类药物用途。

在本发明中，化合物的“药学上可接受的盐”被理解为指代下列盐，其是药学上可接受的（如本文所定义的）盐并且其具备预期的母体化合物的药理活性。这种盐包括：

（1）与无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的酸加成盐，或与有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟萘酸、2-羟基乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘康酸、2-萘磺酸、丙酸、水杨酸、琥珀酸、二苯甲酰基-L-酒石酸、酒石酸、对甲苯磺酸、三甲基乙酸、三氟乙酸等形成的酸加成盐；和

（2）当母体化合物中存在的酸质子被金属离子，例如，碱金属离子（例如， $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 或 $\text{Li}^+$ ），碱土金属离子（如 $\text{Ca}^{2+}$ 或 $\text{Mg}^{2+}$ ）或铝离子代替；或者与有机碱或无机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡糖胺、三乙醇胺、氨丁三醇等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠和氢氧化钠。

在本发明中，术语“卤素”是指氟、溴、氯或碘原子。

术语“ $\text{C}_{1-4}$ 烷基”是指包含 1 至 4 个碳原子的饱和的直链或支链的烃链。代表性的例子包括，但不限于，甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲

丁基、叔丁基基团。

术语“C<sub>1-4</sub>亚烷基”指包含 1 至 4 个碳原子的二价烃链。代表性的例子包括，但不限于，CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-等。

5 术语“C<sub>2-4</sub>烯基”是指具有至少一个双键并且具有 2 个至 4 个碳原子的直链或支链烃链。代表性的例子包括，但不限于，乙烯基、丙烯基、丁烯基等。

术语“C<sub>2-4</sub>炔基”是指具有至少一个三键并且具有 2 个至 4 个碳原子的直链或支链烃链。代表性的例子包括，但不限于，乙炔基、丙炔基、丁炔基等。

术语“C<sub>1-4</sub>烷氧基”是指-O-(C<sub>1-4</sub>烷基)，其中 C<sub>1-4</sub>烷基的定义如上所述。非限制性实施例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基等。

10 术语“卤代 C<sub>1-4</sub>烷基”是指 C<sub>1-4</sub>烷基被一个或多个卤素取代，其中 C<sub>1-4</sub>烷基、卤素的定义如上所述。

术语“卤代 C<sub>1-4</sub>烷氧基”是指 C<sub>1-4</sub>烷氧基被一个或多个卤素取代，其中 C<sub>1-4</sub>烷氧基、卤素的定义如上所述。

15 术语“C<sub>3-6</sub>环烷基”指包含 3 至 6 个碳原子的饱和或部分不饱和单环烃系统，代表性的例子包括，但不限于，环己基、环戊基、环丁基、环丙基、环己烯基等。

术语“3-6 元杂烷基”指包含 3 至 6 个环原子，其中 1-3 个环原子为选自氮、氧或 S(O)<sub>m</sub>(其中 m 是 0、1 或 2)的杂原子的饱和或部分不饱和单环烃系统，代表性的例子包括，但不限于，吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、二氢咪唑基、二氢呋喃基、二氢吡唑基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基等。

术语“羟基”是指-OH 基团。

术语“硝基”指-NO<sub>2</sub>。

术语“氨基”是指-NH<sub>2</sub>。

术语“氰基”是指-CN。

25 术语“一个键”指用“—”表示的一个共价键。

术语“离去基”是指在亲核取代反应期间可以容易地被亲核试剂置换的化学基团，例如 H 原子、OH、卤素原子如氯原子或溴原子、或磺酸酯。磺酸酯可以特别地为甲磺酸酯(-OS(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)、三氟甲磺酸酯(-OS(O)<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>)或对甲苯磺酸酯(-OS(O)<sub>2</sub>-(*p*-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>))。

30 “任选”或“任选地”意味着随后所描述的事件或环境可以但不必发生，该说明包括该事件或环境发生或不发生的场合。例如，“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在，该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

35 “取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1~3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验

或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

### 具体实施方式

通过阅读下列实施例,本领域技术人员将会更好地理解本发明。这些实施例仅用于解释本发明。

本发明实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照原料或商品制造厂商所建议的条件。未注明具体来源的试剂,为市场购买的常规试剂。

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR 化学位移( $\delta$ )以  $10^{-6}$  (ppm)的单位给出。测定溶剂为氘代氯仿( $\text{CDCl}_3$ ),内标为四甲基硅烷(TMS)。使用下列缩写:s为单峰,bs为宽单峰,d为二重峰,t为三重峰,qdt为四重峰,m为多重峰或大量峰,dd为双二重峰等。

液质联用仪:Agilent LCMS1260/MSD6120,色谱柱:Agilent ZORBAX SB-C18, 2.1\*50mm, 1.8  $\mu\text{m}$ ,流动相:A:  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1%FA), B: 乙腈,梯度洗脱, 0.5 mL/min, 45.0  $^\circ\text{C}$ , 电离模式:API-ES, 极性:正。

核磁共振仪: Bruker ARX-500型和 Bruker ARX-400型。

MTT 检测仪器: Thermo Scientific Multiskan GO 全波长酶标仪。

薄层层析硅胶板使用青岛 GF254 硅胶板,薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是 0.15 mm~0.2 mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4 mm~0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

实施例中如无特殊说明,反应均在氩气氛或氮气气氛下进行。

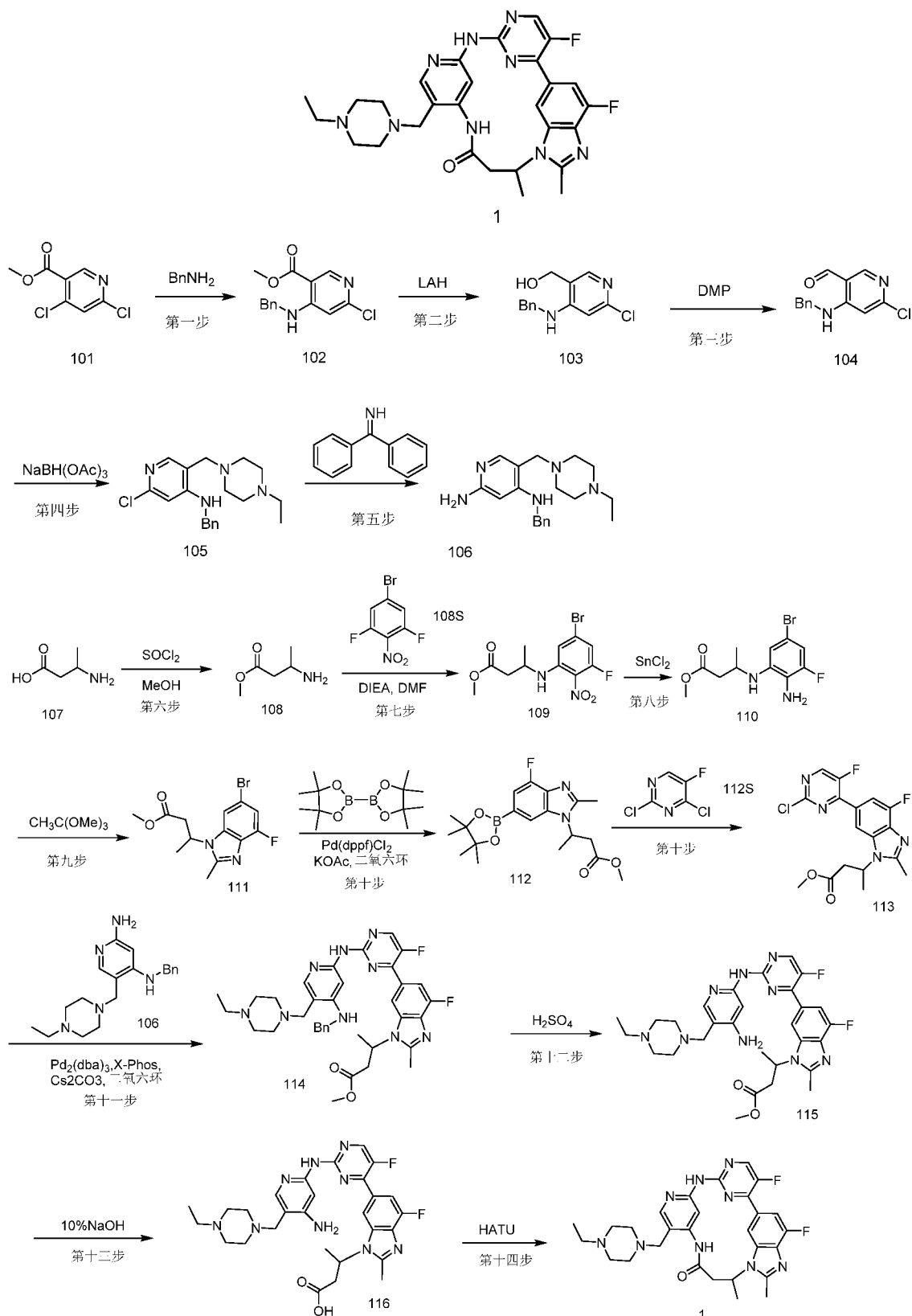
实施例中如无特殊说明,反应中的溶液是指水溶液。

实施例中如无特殊说明,反应的温度为室温。

实施例中的反应进程的监测采用薄层色谱法(TLC)。

### 实施例 1

4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **1**



第一步

5

4-(苄胺基)-6-氯-烟酸甲酯 **102**

将 4,6-二氯烟酸甲酯 **101** (6 g, 29.1 mmol), 苄胺(3.4 g, 32 mmol) 和三乙胺(9.5 g, 87.3 mmol) 溶于 30 mL DMF 中, 室温搅拌过夜。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)

检测，反应结束后，加入 200 mL 水，搅拌 30 分钟，过滤，水洗，抽干。获得标题化合物，白色固体 7.6 g，收率 94.1%。

MS (ESI): 277.7 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第二步

#### 5 (4-(苄氨基)-6-氯吡啶-3-基)甲醇 **103**

将氢化铝锂(2.1 g, 54.9 mmol) 悬浮于 70 mL 四氢呋喃中，冷却至-20℃下，加入 4-(苄胺基)-6-氯-烟酸甲酯 **102** (7.6 g, 27.4 mmol)，在-20℃下反应 2 小时。TLC (石油醚：乙酸乙酯 = 3:1)检测，反应结束后，依次加入 2.1 mL 水、3.2 mL 10%氢氧化钠溶液、10.2 mL 水，搅拌 30 分钟，干燥，过滤，旋干。获得标题化合物，  
10 白色固体 7.5 g，收率 100%。

MS (ESI): 249.7 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第三步

#### 4-(苄胺基)-6-氯烟碱醛 **104**

将 (4-(苄氨基)-6-氯吡啶-3-基)甲醇 **103** (7.5 g, 30.2 mmol) 溶于 100 mL 二氯  
15 甲烷中，冷却至 0℃下，分批加入 DMP (戴斯-马丁氧化剂, 15.3 g, 36.3 mmol)，  
室温搅拌过夜。TLC (乙酸乙酯)检测，反应结束后，加入 100 mL 10%NaOH 溶液  
搅拌 30 分钟，分液，二氯甲烷萃取，合并，干燥，旋干获得粗品。粗品经柱层析  
纯化 (PE: EA=3:1)，获得标题化合物，黄色油状物 6.5 g。收率 87.1%。

MS (ESI):247.7 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 20 第四步

#### N-苄基-2-氯-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-4-胺 **105**

将 4-(苄胺基)-6-氯烟碱醛 **104** (6.5 g, 26.3 mmol) 和 N-乙基哌嗪溶于 50 mL 二  
氯甲烷(3.6 g, 31.6 mmol)中，冷却至 0℃下，分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (8.3 g ,  
39.45 mmol)，室温搅拌过夜。TLC (乙酸乙酯)检测，反应结束后，加入 100 mL 饱  
25 和碳酸氢钠溶液搅拌 30 分钟，分液，二氯甲烷萃取 (100 mL ×3)，合并，干燥，  
旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (乙酸乙酯：甲醇 = 10:1)，获得标题化合物，  
无色油状物 7.8 g。收率 85.9%。

MS (ESI):348.5 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第五步

#### 30 N<sup>4</sup>-苄基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2,4-二胺 **106**

在氮气下，将中间体 N-苄基-2-氯-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-4-胺 **105** (6 g,  
17.4 mmol)、二苯甲酮亚胺 (3.7 g, 20.8 mmol)、叔丁醇钠 (2.34 g, 24.36 mmol)、  
Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1.6 g, 1.74 mmol) 和 BINAP (3.24 g, 5.22 mmol)溶于 100 mL 甲苯中，在  
100 °C下反应 14 小时。TLC (DCM: MeOH = 10:1)检测，反应结束后，加入 100 mL  
35 甲基叔丁基醚搅拌 30 分钟，过滤，洗涤，旋干获得粗品。将粗品溶于 50 mL THF  
和 20 mL 甲醇中，加入 10 mL 浓盐酸室温搅拌 2 小时。TLC (二氯甲烷：甲醇 = 10:1)

检测, 反应结束后, 旋干反应液, 加入饱和碳酸氢钠, 乙酸乙酯萃取, 保留水相, 二氯甲烷萃取, 合并有机相, 干燥, 旋干。获得标题化合物, 白色固体 3 g, 收率 52.9%。

MS (ESI):326.2 [M+1]<sup>+</sup>。

5

#### 第六步

##### 3-氨基丁酸甲酯 108

在 0 °C 下, 将二氯亚砷 (8.4 mL, 116.4 mmol) 滴入 40 mL 甲醇中, 搅拌 1 小时, 3-氨基丁酸 107 (4 g, 38.8 mmol) 加入反应体系中, 室温搅拌 5 小时。TLC (二氯甲烷: 甲醇=5:1) 检测, 反应结束后, 旋干反应液, 甲醇带干 2 次。获得标题化合物, 无色油状物 5 g, 收率 100%。

10

#### 第七步

##### 3-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丁酸甲酯 109

将 1, 3-二氟-5-溴-2-硝基苯 (2 g, 8.4 mmol) 和 3-氨基丁酸甲酯 108 (0.98 g, 8.4 mmol) 溶于 20 mL DMF 中, 加入 DIEA (3.25 g, 25.2 mmol), 室温搅拌过夜。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 检测, 反应结束后, 加入水 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (3 × 25 mL), 合并, 水洗, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=50:1), 获得标题化合物, 黄色固体 2.4 g, 收率 84.5%。

15

MS (ESI):336.1 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第八步

##### 3-((2-氨基-5-溴-3-氟苯基)氨基)丁酸甲酯 110

将 3-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丁酸甲酯 109 (2 g, 5.9 mmol) 溶于 15 mL DMF 中, 加入氯化亚锡 (6.7 g, 29.8 mmol), 室温搅拌过夜。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1) 检测, 反应结束后, 加入水 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (3 × 25 mL), 合并, 水洗, 干燥, 旋干。获得标题化合物, 橙黄色油状物 2.2 g, 收率 100%。

20

MS (ESI):306.2 [M+1]<sup>+</sup>。

25

#### 第九步

##### 3-(6-溴-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 111

将 3-((2-氨基-5-溴-3-氟苯基)氨基)丁酸甲酯 110 (2.2 g, 5.9 mmol) 溶于 9 mL 原甲酸三甲酯和 6 mL 醋酸中, 在 90 °C 下反应 8 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1) 检测, 反应结束后, 旋干反应液, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取 (3 × 15 mL), 合并, 水洗, 干燥, 旋干获得粗品。粗品溶于 10 mL 石油醚: 乙酸乙酯 = 1:10 的溶液中, 搅拌 1 小时, 过滤, 石油醚洗涤, 抽干, 获得标题化合物, 白色固体 1.2 g, 收率 61.2%。

30

MS (ESI):330.1 [M+1]<sup>+</sup>。

35

#### 第十步

##### 3-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 113

在氮气保护下, 将 3-(6-溴-4 氟-2 甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **111** (2.5 g, 8 mmol)、联硼酸频那醇酯 (2.3 g, 9.1 mmol)、醋酸钾 (2.4 g, 24 mmol)和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (326 mg, 0.4 mmol)溶于 70 mL 二氧六环中, 在 100℃下反应 2 小时。HPLC 检测反应, 反应结束后, 将中间体 2,4-二氯-5 氟嘧啶 (1.7 g, 10.4 mmol)、碳酸铯 (7.8 g, 24 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (326 mg, 0.4 mmol) 和 7 mL 水加入反应液, 在 110 °C 下反应 14 小时。LC-MS 检测反应, 原料不再减少时, 停止反应, 旋干反应液, 加入水, 乙酸乙酯萃取 (3 × 25 mL), 合并, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 获得标题化合物, 黄色固体 1 g, 收率 32.5%。

MS (ESI):381.1 [M+1]<sup>+</sup>。

10

## 第十一步

3-(6-(2-((4-(苄胺基)-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4 氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **114**

在氮气保护下, 将 3-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **113** (0.7 g, 1.8 mmol)、N<sup>4</sup>-苄基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2,4-二胺 (0.72 g, 2.2 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (82mg, 0.09 mmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(X-phos)(128 mg, 0.27 mmol)和碳酸钾(0.745 g, 5.4 mmol) 悬浮于 70 mL 二氧六环中, 在 100 °C 下反应 12 小时。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇=5:1), 反应完全后, 停止反应, 旋干反应液, 加入水, 二氯甲烷萃取 (3 × 25 mL), 合并, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=5:1), 获得标题化合物, 棕黄色固体 0.5 g, 收率 38.9%。

15

MS (ESI): 670.7 [M+1]<sup>+</sup>。

## 第十二步

3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **115**

在 0 °C 下, 将 3-(6-(2-((4-(苄胺基)-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4 氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **114** (0.5 g, 0.7 mmol)溶于 4 mL 浓硫酸中, 搅拌 30 分钟。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1), 反应完全后, 停止反应, 将反应液倒入碎冰中, 用 10%氢氧化钠调节 pH = 8-9, 乙酸乙酯萃取 (3 × 20 mL), 合并, 干燥, 旋干获得标题化合物 0.4 g, 棕色固体, 收率 100%。

20

MS (ESI):580.6 [M+1]<sup>+</sup>。

## 第十三步

3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸 **116**

将 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **115** (0.4 g, 6.9 mmol), 溶于 5 mL 甲醇和 5 mL10%氢氧化钠中, 室温搅拌过夜。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1),

35

反应完全后，停止反应，用浓盐酸调节 pH = 4-5，旋干，干燥，加入 50 mL 乙醇搅拌 5 小时，过滤，洗涤，旋干，获得标题化合物，0.8 g 黄色固体，收率 100%。

MS (ESI):566.6 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第十四步

- 5 4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **1**

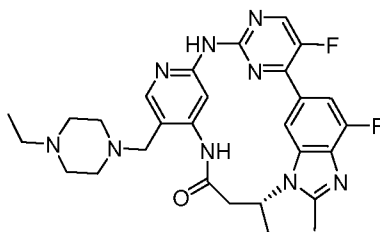
10 将 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸 **116** (0.8 g, 0.7 mmol)、三乙胺(212 mg, 2.1 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中，加入 HATU (323 mg, 0.85 mmol)，室温搅拌过夜。TLC 检测 (DCM: MeOH = 5:1)，反应完全后，停止反应，加入水，二氯甲烷萃取 (3 × 20 mL)，合并，干燥，旋干获得粗品。粗品经制备硅胶板 (DCM: MeOH = 5:1)纯化，获得标题化合物，白色固体 32 mg。

MS (ESI):548.6 [M+1]<sup>+</sup>。

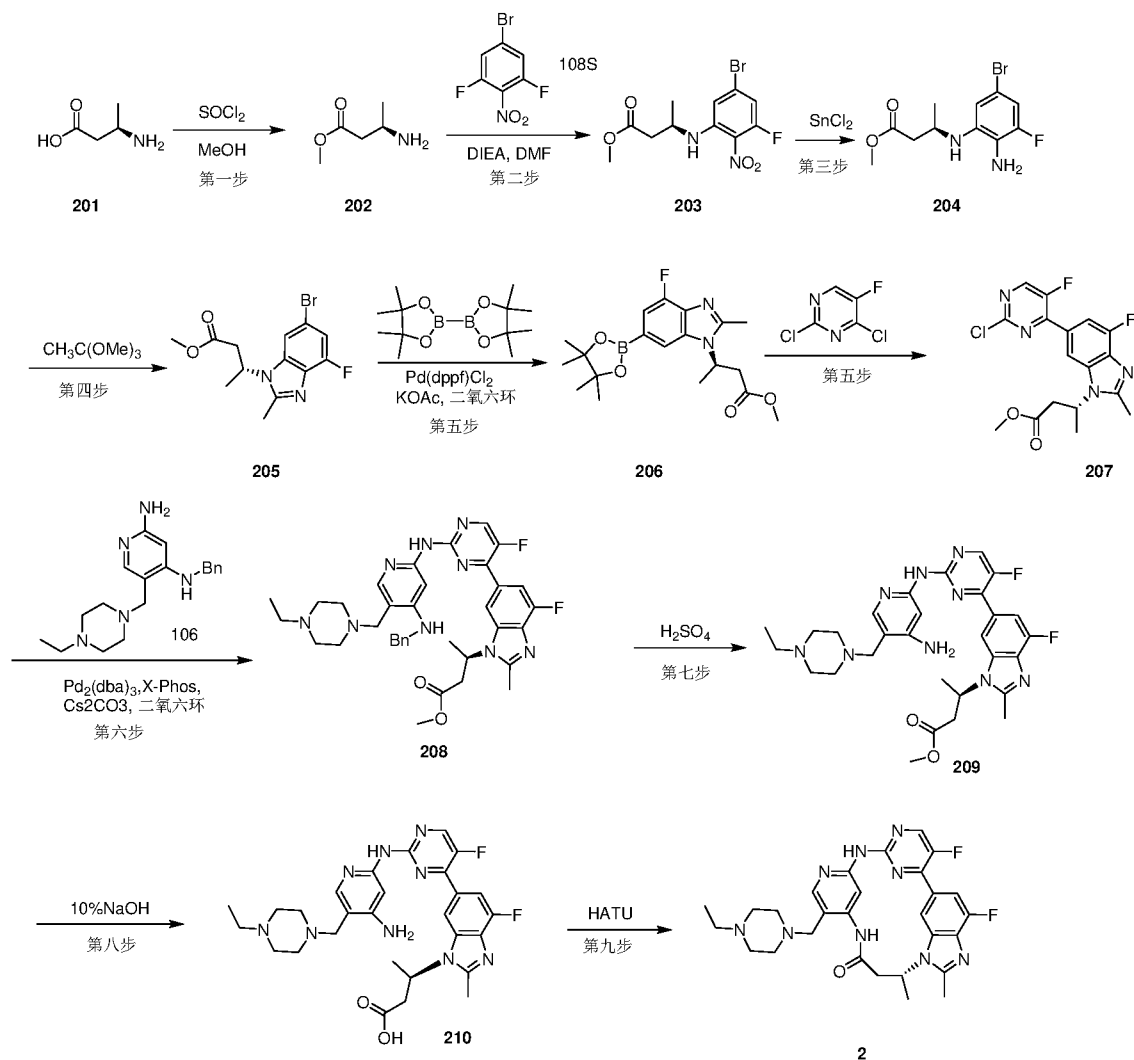
15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.41 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.89 – 8.47 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.65 – 3.35 (m, 2H), 3.10 – 2.55 (m, 9H), 2.47 – 2.08 (m, 5H), 1.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

#### 实施例 2

- 20 (R)-4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **2**



**2**



## 第一步

(R)-3-氨基丁酸甲酯 **202**

在 0℃ 下，二氯亚砷 (5.1 g, 43 mmol) 滴入 40 mL 甲醇中，搅拌 1 小时，(R)-3-氨基丁酸 **201** (3g, 29 mmol) 加入反应体系中，室温搅拌 5 小时。TLC (二氯甲烷：甲醇 = 5:1) 检测，反应结束后，旋干反应液，甲醇带干 2 次。获得标题化合物，无色油状物 4.0 g，收率 100%。所得产品直接用于下一步反应。

## 第二步

(R)-3-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丁酸甲酯 **203**

将 1, 3-二氟-5 溴-2-硝基苯 (6.8 g, 29 mmol) 和 (R)-3-氨基丁酸甲酯 **202** (4.0 g, 29 mmol) 溶于 50 mL DMF 中，加入 DIEA (11.2 g, 87 mmol)，室温搅拌过夜。TLC (石油醚：乙酸乙酯 = 5:1) 检测，反应结束后，加入水 100 mL 水，乙酸乙酯萃取 (3 × 25 mL)，合并，水洗，干燥，旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (石油醚：乙酸乙酯 = 50:1)，获得标题化合物，黄色固体 9 g，收率 90.3%。

MS (ESI): 335.2 [M+1]<sup>+</sup>。

## 第三步

(R)-3-((2-氨基-5-溴-3 氟苯基)氨基)丁酸甲酯 **204**

将 (S)-3-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丁酸甲酯 **203** (9g, 26.8 mmol)溶于 50 mL DMF 中, 加入氯化亚锡(30.3 g, 34 mmol), 室温搅拌过夜。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)检测, 反应结束后, 加入水 100 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (3 × 50 mL), 合并, 水洗, 干燥, 旋干。获得标题化合物, 橙黄色油状物 10 g, 收率 100%。

5 MS (ESI):306.2 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第四步

##### (R)-3-(6-溴-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **205**

10 将 (S)-3-((2-氨基-5-溴-3-氟苯基)氨基)丁酸甲酯 **204** (10 g, 26.8 mmol)溶于 45 mL 原甲酸三甲酯和 30 mL 醋酸中, 在 90 °C 下反应 8 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1)检测, 反应结束后, 旋干反应液, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取 (3 × 25 mL), 合并, 水洗, 干燥, 旋干获得粗品。粗品溶于 20 mL 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:10 的溶液中, 搅拌 1 小时, 过滤, 石油醚洗涤, 抽干, 获得标题化合物, 白色固体 6.2 g, 收率 69.7% 。

MS (ESI):330.1 [M+1]<sup>+</sup>。

15

#### 第五步

##### (R)-3-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **207**

20 在氮气保护下, 将 (R)-3-(6-溴-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **205** (5 g, 15.1 mmol)、联硼酸频那醇酯(4.6 g, 18.2 mmol)、醋酸钾(4.84 g, 45.3 mmol)和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.64 g, 0.75 mmol)溶于 120 mL 二氧六环中, 在 100 °C 下反应 2 小时。HPLC 检测反应, 反应结束后, 将中间体 2,4-二氯-5-氟嘧啶(3.2 g, 19.6 mmol)、碳酸铯(14.7 g, 45.3 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.61 g, 0.7 mmol)和 12 mL 水加入反应液, 在 110 °C 下反应 14 小时。LC-MS 检测反应, 原料不再减少时, 停止反应, 旋干反应液, 加入水, 乙酸乙酯萃取 (3 × 40 mL), 合并, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 获得标题化合物, 黄色固体 3.1 g, 收率 53.6%。

25

MS(ESI):381.1[M+1]<sup>+</sup>。

#### 第六步

##### (R)-3-(6-(2-((4-(苄胺基)-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **208**

30 在氮气保护下, 将 (R)-3-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **207** (1.1 g, 2.95 mmol)、N<sup>4</sup>-苄基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2,4-二胺(0.8 g, 2.46 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (112mg, 0.12 mmol)、X-phos (175 mg, 0.37 mmol)和碳酸钾(1.02 g, 7.38 mmol)悬浮于 100 mL 二氧六环中, 在 100 °C 下反应 12 小时。TLC 检测(二氯甲烷: 甲醇 = 5:1), 反应完全后, 停止反应, 旋干反应液, 加入水, 35 二氯甲烷萃取 (3 × 30 mL), 合并, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇 = 5:1), 获得标题化合物, 棕黄色固体 0.4 g, 收率 20.3%。

MS (ESI):670.7 [M+1]<sup>+</sup>。

### 第七步

(R)-3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **209**

5 在 0℃下，将 (R)-3-(6-(2-((4-苄胺基)-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **208** (0.4 g, 0.6 mmol) 溶于 4 mL 浓硫酸中，搅拌 30 分钟。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1)，反应完全后，停止反应，将反应液倒入碎冰中，用 10%氢氧化钠调节到 pH = 8-9，乙酸乙酯萃取 (3 × 30 mL)，合并，干燥，旋干获得标题化合物 0.4 g，棕色固体，收率  
10 100%。

### 第八步

(R)-3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸 **210**

15 将 (R)-3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸甲酯 **209** (0.4 g, 6.9 mmol)，溶于 5 mL 甲醇和 5 mL 10%氢氧化钠中，室温搅拌过夜。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1)，反应完全后，停止反应，用浓盐酸调节 pH = 4-5，旋干，干燥，加入 50 mL 乙醇搅拌 5 小时，过滤，洗涤，旋干，获得标题化合物，0.5 g 黄色固体，收率 100%。

MS(ESI):566.6[M+1]<sup>+</sup>。

20

### 第九步

(R)-4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **2**

25 将 (R)-3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丁酸 **210** (0.5 g, 0.69 mmol)、三乙胺(212 mg, 2.1 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中，加入 HATU (323 mg, 0.85 mmol)，室温搅拌过夜。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1)，反应完全后，停止反应，加入水，二氯甲烷萃取 (3 × 30 mL)，合并，干燥，旋干获得粗品。粗品经制备硅胶板 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1)纯化，获得标题化合物，白色固体 24 mg，收率: 7.4%。

MS(ESI):548.6[M+1]<sup>+</sup>。

30

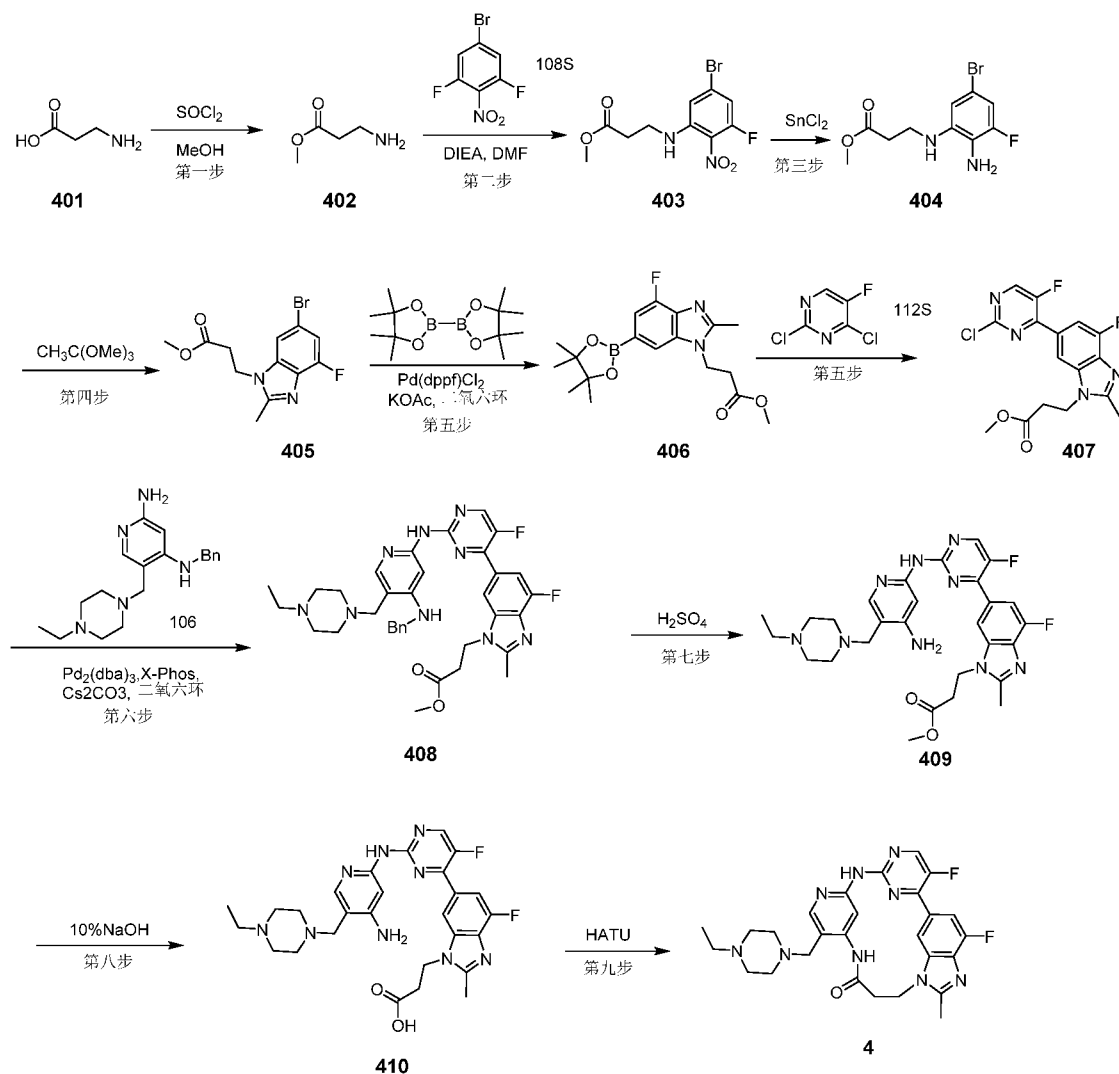
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.89 – 8.47 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.65 – 3.35 (m, 2H), 3.10 – 2.55 (m, 9H), 2.47 – 2.08 (m, 5H), 1.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

35

### 实施例 3

(S)-4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **3**





## 第一步

氨基丁酸甲酯 **402**

在 0℃ 下，将二氯亚砷 (10 g, 84 mmol) 滴入 40 mL 甲醇中，搅拌 1 小时，氨基丁酸 (5 g, 56 mmol) 加入反应体系中，室温搅拌 5 小时。TLC (DCM: MeOH = 5:1) 检测，反应结束后，旋干反应液，MeOH 带干 2 次。获得标题化合物，无色油状物 6 g，收率 100%。所得产品直接用于下一步反应。

## 第二步

3-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丙酸甲酯 **403**

将 1, 3-二氟-5-溴-2-硝基苯 **402** (13.3 g (56 mmol)) 和 3-氨基丙酸甲酯 (6 g (56 mmol)) 溶于 100 mL DMF 中，加入 DIEA (21.6 g (168 mmol))，室温搅拌过夜。TLC (PE: EA = 5:1) 检测，反应结束后，加入水 150 mL 水，等体积乙酸乙酯萃取 2 次，合并有机相，水洗，干燥，旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (PE: EA = 50:1)，获得标题化合物，橙黄色固体 14 g，收率 77.8%。

MS (ESI): 322.1 [M+1]<sup>+</sup>。

## 第三步

3-((2-氨基-5-溴-3-氟苯基)氨基)丙酸甲酯 **404**

将 3-((5-溴-3-氟-2-硝基苯基)氨基)丙酸甲酯 **403** (14 g, 43.6 mmol)溶于 150 mL DMF 中, 加入氯化亚锡 (49 g, 218 mmol), 室温搅拌过夜。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1)检测, 反应结束后, 加入水 500 mL 水, 乙酸乙酯萃取 (50 ml × 3), 合并有机相, 水洗, 干燥, 旋干。获得标题化合物, 白黄色油状物 12 g, 收率 100%。

MS (ESI): 292.2 [M+1]<sup>+</sup>。

## 第四步

3-(6-溴-4 氟-2 甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸甲酯 **405**

将 3-((2-氨基-5-溴-3 氟苯基)氨基)丙酸甲酯 **404** (12 g, 41 mmol)溶于 90 mL 原乙酸三甲酯和 54 mL 醋酸中, 在 90 °C 下反应 8 小时。TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1)检测, 反应结束后, 旋干反应液, 加入约 100 ml 饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取 (50 ml × 3), 合并有机相, 水洗, 干燥, 旋干获得粗品。粗品溶于 10 mL 乙酸乙酯: 石油醚 = 1:10 的溶液中, 搅拌 1 小时, 过滤, 石油醚洗涤, 抽干, 获得标题化合物, 白色固体 6.8 g, 收率 52.3%。

MS (ESI): 316.1 [M+1]<sup>+</sup>。

## 第五步

3-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸甲酯 **407**

在氮气保护下, 将 3-(6-溴-4 氟-2 甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸甲酯 **405** (5 g, 15.9 mmol)、联硼酸频那醇酯 (4.8 g, 19.1 mmol)、醋酸钾 (4.7 g, 47.7 mmol)和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (650 mg, 0.8 mmol)溶于 100 mL 二氧六环中, 在 100 °C 下反应 2 小时。HPLC 检测反应, 反应结束后, 将中间体 2,4-二氯-5 氟嘧啶 (3.4 g, 20.4 mmol)、碳酸铯 (15.5 g, 47.7 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (650 mg, 0.8 mmol)和 15 mL 水加入反应液, 在 110 °C 下反应 14 小时。LC-MS 检测反应, 原料不再减少时, 停止反应, 旋干反应液, 加入约 100 ml 水, 乙酸乙酯萃取 (50 ml × 3), 合并有机相, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经硅胶柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1:1), 获得标题化合物, 棕色固体 2.8 g, 收率 48.2%。

MS (ESI): 367.1 [M+1]<sup>+</sup>。

## 第六步

3-(6-(2-((4-(苄胺基)-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4 氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸甲酯 **408**

在氮气保护下, 将 3-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸甲酯 **407** (2.8 g, 7.6 mmol)、N<sup>4</sup>-苄基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2,4-二胺(2 g, 6.3 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (580mg, 0.63 mmol)、X-phos (900 mg, 1.89 mmol)和碳酸钾(2.6 g, 18.9 mmol)悬浮于 70 mL 二氧六环中, 在 100 °C 下反应 12 小时。TLC 检测 (DCM: MeOH = 5:1), 反应完全后, 停止反应, 旋干反应液, 加入约 70 ml 水, 乙酸乙酯萃取 (50 ml × 3), 合并有机相, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经

硅胶柱层析纯化(DCM: MeOH=5:1), 获得标题化合物, 棕色油状物 1.5 g, 收率 30.9%。

MS (ESI): 656.7 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第七步

5 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸甲酯 **409**

在 0 °C 下, 将 3-(6-(2-((4-(苄胺基)-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸甲酯 **408** (1.5 g, 2.1 mmol) 溶于 4 mL 浓硫酸中, 搅拌 30 分钟。TLC 检测 (DCM: MeOH = 5:1), 反应完全后, 停止反应, 将反应液倒入约 100 g 碎冰中, 用 10% 氢氧化钠条件 pH = 8-9, 乙酸乙酯萃取 (50 ml × 3), 合并有机相, 干燥, 旋干获得标题化合物 0.9 g, 棕色固体, 收率 63.6%。

MS (ESI): 566.6 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第八步

15 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸 **410**

将 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸甲酯 **409** (0.9 g, 1.6 mmol), 溶于 5 mL 甲醇和 5 mL 10% 氢氧化钠中, 室温搅拌过夜。TLC 检测 (DCM: MeOH = 5:1), 反应完全后, 停止反应, 用浓盐酸调节 pH = 4-5, 旋干, 干燥, 加入 50 mL 乙醇搅拌 5 小时, 过滤, 洗涤, 滤液旋干, 获得标题化合物, 1.6 g 灰白色固体, 收率 100%。

MS (ESI): 552.6 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第九步

25 4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>-甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **4**

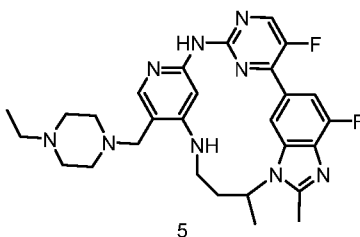
将 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)哌啶-2-基)氨基)5-氟嘧啶-4-基)-4-氟-2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)丙酸 **410** (1.6 g, 0.9 mmol)、三乙胺溶(270 mg, 2.7 mmol)于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 HATU (510 mg, 1.3 mmol), 室温搅拌过夜。TLC 检测 (DCM: MeOH = 5:1), 反应完全后, 停止反应, 加入约 50 ml 水, 分液, 乙酸乙酯萃取 (50 ml × 3), 干燥, 旋干获得粗品。粗品经制备硅胶板 (DCM: MeOH = 5:1) 纯化, 获得标题化合物, 白色固体 35 mg。

MS (ESI): 534.6 [M+1]<sup>+</sup>。

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.68 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.58 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.97 – 3.41 (m, 2H), 3.03 – 2.60 (m, 9H), 2.48 – 1.93 (m, 6H), 1.02 (s, 3H).

## 实施例 5

4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃 **5**



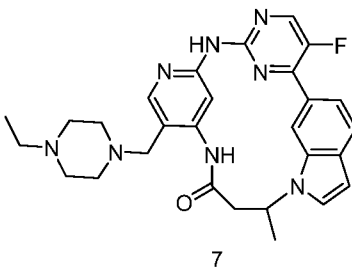
- 5 在 4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **1** (100 mg, 0.182 mmol) 的 THF (5 mL) 溶液中, 在 0 °C 下加入 LiAlH<sub>4</sub> (10 mg, 0.26 mmol)。室温搅拌过夜。TLC 检测 (DCM: MeOH = 5:1), 反应完全后, 停止反应, 在 0 °C 下加入约 10 ml 饱和氯化铵水溶液, 分液, 乙酸乙酯萃取 (10 ml × 3), 干燥, 旋干获得粗品。粗品经制备硅胶板 (DCM: MeOH = 5:1) 纯化, 获得标题化合物, 白色固体 60 mg。

MS (ESI): 534.2 [M+1]<sup>+</sup>。

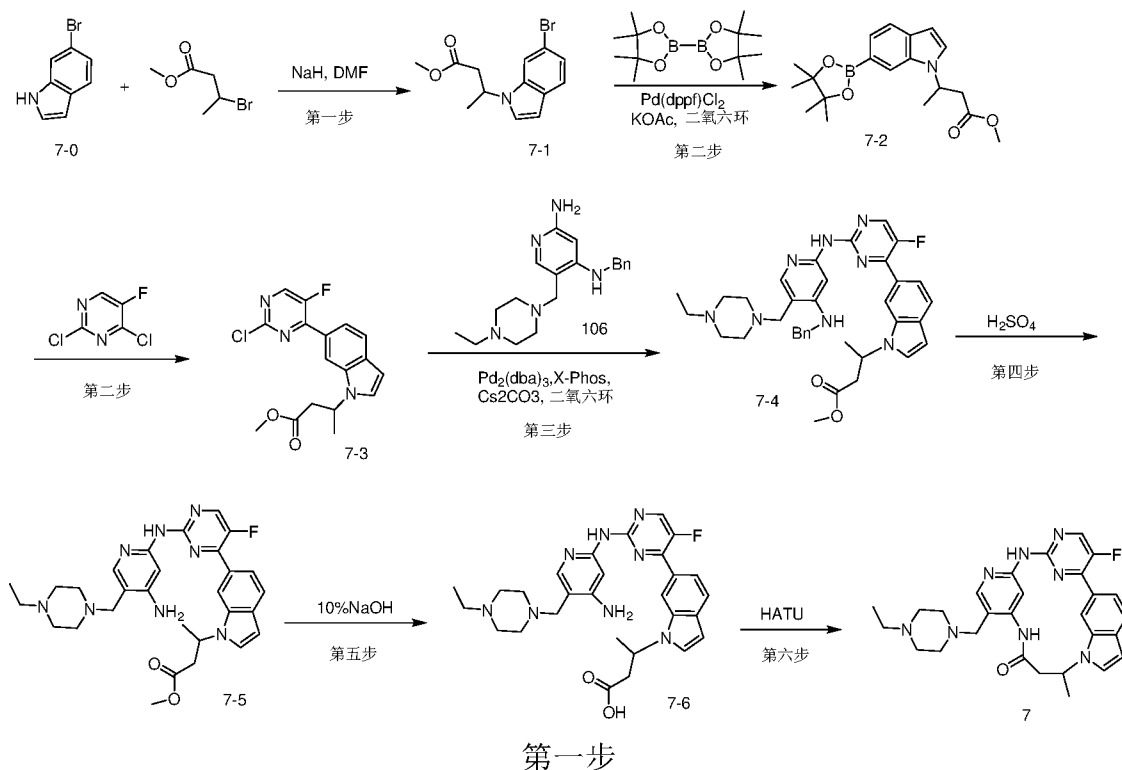
- 15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.41 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.89 – 8.47 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.32 – 3.20 (m, 2H), 3.10 – 2.55 (m, 9H), 2.47 – 2.08 (m, 5H), 2.00 – 1.84 (m, 2H), 1.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H)。

## 实施例 7

4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-2<sup>5</sup>-氟-8-甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **7**



20



### 3-(6-溴-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯 **7-1**

6-溴吡啶 (1.0g, 5.1 mmol)、3-溴丁酸甲酯 (1.38 g, 7.65 mmol)、氢氧化钠 (0.43g, 7.65mmol) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺(DMF, 10mL), 在氮气保护下 70 °C 反应 10 小时。反应液中加入水 (50mL) /乙酸乙酯 (50mL) 搅拌萃取, 有机相干燥、过滤、浓缩后过硅胶柱 (洗脱剂: 乙酸乙酯/石油醚: 1/30-1/10) 得白色固体 **7-1** (1.2 g, 收率 80%。MS (ESI):296.1 [M+1]<sup>+</sup>。

### 第二步

#### 3-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯 **7-3**

在氮气保护下, 将 3-(6-溴-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯 **7-1** (2.4 g, 8 mmol)、联硼酸频那醇酯 (2.3 g, 9.1 mmol)、醋酸钾 (2.4 g, 24 mmol)和 Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (326 mg, 0.4 mmol)溶于 70 mL 二氧六环中, 在 100°C下反应 2 小时。HPLC 检测反应, 反应结束后, 将中间体 2,4-二氯-5 氟嘧啶 (1.7 g, 10.4 mmol)、碳酸铯 (7.8 g, 24 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (326 mg, 0.4 mmol) 和 7 mL 水加入反应液, 在 110 °C下反应 14 小时。LC-MS 检测反应, 原料不再减少时, 停止反应, 旋干反应液, 加入水, 乙酸乙酯萃取 (3 × 25 mL), 合并, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1), 获得标题化合物, 黄色固体 1 g, 收率 32.5%。

MS (ESI):348.1 [M+1]<sup>+</sup>。

### 第三步

#### 3-(6-(2-((4-(苄氨基)-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯 **7-4**

在氮气保护下,将3-(6-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯**7-3** (0.63 g, 1.8 mmol)、N<sup>4</sup>-苄基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2,4-二胺 (0.72 g, 2.2 mmol)、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (82mg, 0.09 mmol)、2-二环己基磷-2,4,6-三异丙基联苯(X-phos)(128 mg, 0.27 mmol)和碳酸钾(0.745 g, 5.4 mmol) 悬浮于 70 mL 二氧六环中, 在 100 °C 下  
5 反应 12 小时。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇=5:1), 反应完全后, 停止反应, 旋干反应液, 加入水, 二氯甲烷萃取 (3 × 25 mL), 合并, 干燥, 旋干获得粗品。粗品经柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=5:1), 获得标题化合物, 棕黄色固体 0.45 g, 收率 40%。

MS (ESI): 637.1 [M+1]<sup>+</sup>。

10

#### 第四步

3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯**7-5**

在 0 °C 下, 将 3-(6-(2-((4-苄氨基)-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯**7-4** (0.45 g, 0.7 mmol)溶于 4 mL 浓硫酸中, 搅拌 30 分钟。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1), 反应完全后, 停止反应,  
15 将反应液倒入碎冰中, 用 10%氢氧化钠调节 pH = 8-9, 乙酸乙酯萃取 (3 × 20 mL), 合并, 干燥, 旋干获得标题化合物 0.4 g, 棕色固体, 收率 100%。

MS (ESI):547.1 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第五步

20 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)-丁酸**7-6**

将 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸甲酯**7-5** (0.38 g, 6.9 mmol), 溶于 5 mL 甲醇和 5 mL 10%氢氧化钠中, 室温搅拌过夜。TLC 检测 (二氯甲烷: 甲醇 = 5:1), 反应完全后, 停止  
25 反应, 用浓盐酸调节 pH = 4-5, 旋干, 干燥, 加入 50 mL 乙醇搅拌 5 小时, 过滤, 洗涤, 旋干, 获得标题化合物, 0.38 g 黄色固体, 收率 100%。

MS (ESI):551.1 [M+1]<sup>+</sup>。

#### 第六步

30 4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-吡啶-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮**7**

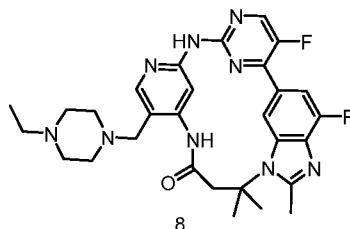
将 3-(6-(2-((4-氨基-5-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)吡啶-2-基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)-1H-吡啶-1-基)丁酸**7-6** (0.38 g, 0.7 mmol)、三乙胺(212 mg, 2.1 mmol)溶于 50 mL 二氯甲烷中, 加入 HATU (323 mg, 0.85 mmol), 室温搅拌过夜。TLC 检测 (DCM: MeOH = 5:1), 反应完全后, 停止反应, 加入水, 二氯甲烷萃取 (3 × 20 mL), 合并,  
35 干燥, 旋干获得粗品。粗品经制备硅胶板 (DCM: MeOH = 5:1)纯化, 获得标题化合物**7**, 白色固体 120 mg。

MS (ESI):515.2 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.23 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.45 – 8.20 (m, 2H), 8.12 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.59 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.5 (br, 1H), 4.06 (m, 1H),  
5 3.65 (s, 2H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.47 – 2.08 (m, 8H), 1.68 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 6.5 Hz, 3H)。

### 实施例 8

4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8,8-三甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]  
10 咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **8**



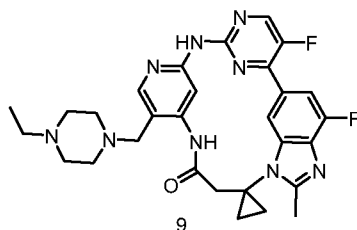
依据实施例 1 中描述的方法，将第六步中的反应原料 3-氨基丁酸 **107** 换为 3-氨基-3-甲基丁酸，获得 4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8,8-三甲基-1<sup>1</sup>H-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-6-酮 **8**，白色固体。  
15

MS (ESI):562.2 [M+1]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.31 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.89 – 8.47 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.35 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 8H), 1.43 (s, 6H), 1.03 (t, J = 6.5 Hz,  
20 3H)。

### 实施例 9

5'-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-4',5'-二氟-2'-甲基螺[环丙烷-1,8'-3,5-二氮杂-1(6,1)-  
25 苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃]-6'-酮 **9**



依据实施例 1 中描述的方法，将第六步中的反应原料 3-氨基丁酸 **107** 换为 2-(1-氨基环丙基)乙酸，获得 5'-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-4',5'-二氟-2'-甲基螺[环丙烷-1,8'-3,5-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃]-6'-酮 **9**，白色固体。  
30

MS (ESI):560.1 [M+1]<sup>+</sup>。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.34 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.89 – 8.47 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.35 (q,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.47 – 2.35 (m, 8H), 1.03 (t,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.76-0.74 (m, 2H), 0.52-0.48 (m, 2H)

5

#### 实施例 6、10 和 11

依据实施例 1-3 中描述的方法，用适当的化合物作为起始原料，获得如下化合物：

4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-5-氧杂-3-氮杂-1(6,1)-  
10 苯并[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃 **6**；

4<sup>5</sup>-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,6-二氮杂-1(6,1)-苯并  
[d]咪唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-5-酮 **10**；

4<sup>5</sup>-(4-乙基哌嗪-1-基)-1<sup>4</sup>,2<sup>5</sup>-二氟-1<sup>2</sup>,8-二甲基-1<sup>1</sup>H-3,6-二氮杂-1(6,1)-苯并[d]咪  
唑-2(4,2)-嘧啶-4(2,4)-吡啶环辛蕃-5-酮 **11**。

15

#### 测试例 1

##### CDK4/Cyclin D1 抑制作用的测定

关于 CDK4/Cyclin D1 的  $\text{IC}_{50}$  测定法是按如下步骤进行的。使用 96 孔过滤平板(Millipore MADVN6550)。总体积为 0.1ml，含有缓冲液 A(20mM TRIS(三[羟甲  
20 基]氨基甲烷)(pH7.4)，50 mM NaCl，1 mM 二硫苏糖醇，10 mM  $\text{MgCl}_2$ )、25 $\mu\text{M}$   
ATP(含有 0.25  $\mu\text{Ci}$ [ $^{32}\text{P}$ ]ATP)、20 ng CDK4、1  $\mu\text{g}$  视网膜母细胞瘤蛋白和供试化合物的适当比例缓冲液 A 稀释液。采用没有加入供试化合物的单独缓冲液 A 作为没有抑制作用的对照。使用含有过量 EDTA 的缓冲液 A 测定在没有酶活性存在下的背景  $^{32}\text{P}$  水平。向小孔加入除 ATP 以外的所有组分，将平板置于平板混合机上达  
25 2 分钟。加入[ $^{32}\text{P}$ ]ATP 引发反应，将平板在 25 $^\circ\text{C}$ 下孵育 15 分钟。加入 0.1ml 20%  
三氯乙酸(TCA)终止反应。使平板在 4 $^\circ\text{C}$ 下保持至少 1 小时，以便底物沉淀出来。  
然后将小孔用 0.2 ml 10% TCA 洗涤 5 次，利用  $\beta$  平板计数器(wallac Inc.,  
Gaithersburg, MD)测定  $^{32}\text{P}$  的结合。利用中位效应法测定供试化合物的  $\text{IC}_{50}$  (Chou,  
T-C and Talalay P. Applications of the median effect principle for the assessment of  
30 low-dose risk of carcinogens and for the quantitation of synergism and antagonism of  
chemotherapeutic agents. In New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy  
(Eds. Harrap, K.T. and Connors, T.A.), pp.37-64. Academic Press, New York, 1987)。

35

实验方法：采用 Caliper 迁移率 (Mobility Shift) 方法进行 CDK4/6 激酶的抑制活性测定

1、1 倍激酶缓冲液的配制：

1)、1 倍 CDK4 激酶缓冲液的配制

分别取 800  $\mu\text{L}$  母液浓度为 1000 mM 的 pH 7.5 的 HEPES、40  $\mu\text{L}$  母液浓度为

10%的 Triton X-100, 加入到 39160  $\mu\text{L}$  的超纯水中, 混匀。

2)、1 倍 CDK6 激酶缓冲液的配制

分别取 50 mL 母液浓度为 1000 mM 的 pH 7.5 的 HEPES、50  $\mu\text{L}$  母液浓度为 30%的 Brij-35, 加入到 949.95 mL 的超纯水中, 混匀。

5 2、终止液的配制

分别取 25 mL 母液浓度为 4%的包被液 Coating Reagent#3(Caliper 仪器所使用的 12-吸头芯片(sipper chip)中自带)、50 mL 母液浓度为 1000 mM pH 7.5 的 HEPES、50 mL 母液浓度为 0.5M 的 EDTA、0.25mL 母液浓度为 30%的 Brij-35, 加入到 374.75 mL 的超纯水中, 混匀。

10 3、2.5 倍激酶溶液的配制

1)、2.5 倍 CDK4/D3 激酶溶液的配制

分别取 7  $\mu\text{L}$  CDK4/D3 酶溶液、9  $\mu\text{L}$  母液浓度为 1 M 的 DTT, 加入到 1784  $\mu\text{L}$  1 倍 CDK4 激酶缓冲液中, 混匀。

2)、2.5 倍 CDK6/D3 激酶溶液的配制

15 分别取 18  $\mu\text{L}$  CDK6/D3 酶溶液、14  $\mu\text{L}$  母液浓度为 1 M 的 DTT, 加入到 2768  $\mu\text{L}$  1 倍 CDK6 激酶缓冲液中, 混匀。

4、2.5 倍多肽溶液的配制

1)、2.5 倍 CDK4/D3 多肽溶液的配制

20 分别取 10  $\mu\text{L}$  母液浓度为 100 mM 的 ATP 溶液、45  $\mu\text{L}$  母液浓度为 1 M 的  $\text{MgCl}_2$ , 45  $\mu\text{L}$  FAM 标记的多肽 8, 加入到 1700  $\mu\text{L}$  1 倍 CDK4 激酶缓冲液, 混匀。

2)、2.5 倍 CDK6/D3 多肽溶液的配制

分别取 23 $\mu\text{L}$  母液浓度为 100 mM 的 ATP 溶液、75  $\mu\text{L}$  母液浓度为 1 M 的  $\text{MgCl}_2$ , 75  $\mu\text{L}$  FAM 标记的多肽 8, 加入到 2827  $\mu\text{L}$  1 倍 CDK6 激酶缓冲液, 混匀。

5、5 倍测试物溶液配制:

25 取 10 mM 测试物的 DMSO 储备液, 用 DMSO 稀释制成浓度为 50  $\mu\text{M}$  的溶液, 作为母液。用 DMSO 将上述母液四倍逐级稀释制成 12.5  $\mu\text{M}$ , 3.125  $\mu\text{M}$ , 0.78  $\mu\text{M}$ , 0.195  $\mu\text{M}$ , 0.0488  $\mu\text{M}$ , 12.2 nM, 3 nM, 0.76 nM, 0.19 nM 的溶液, 然后每个浓度分别用 1 倍激酶缓冲液稀释 10 倍, 制成 5 倍化合物溶液。

6、CDK4/6 酶学反应:

30 1)、384 孔板中相对应的孔中分别加入 5  $\mu\text{L}$  配制好的 5 倍测试物溶液、10  $\mu\text{L}$  配制好的 2.5 倍激酶溶液, 室温孵育 10 分钟。

2)、相对应的孔中再分别加入 10  $\mu\text{L}$  配制好的 2.5 倍多肽溶液, 启动酶反应, 28 $^{\circ}\text{C}$  孵育 5 小时。

7、酶学检测:

35 每个相对应的孔中分别加入 25  $\mu\text{L}$  终止液, 终止反应。

8、Caliper 仪器读取数据, 并通过下式计算抑制率, 然后采用 GraphPad5.0 软

件进行曲线拟合，得出 IC<sub>50</sub> 值。

实施例编号	CDK4 IC <sub>50</sub> (nM)	CDK6 IC <sub>50</sub> (nM)
LY2834219	1.2	2.2
1	0.70	0.48
2	0.49	0.35
3	15	27
4	0.78	1.13
5	21	14
7	1.5	2.5
8	8	10
9	5	12

### 测试例 2

本发明化合物的体外细胞学抑制活性

5 实验方法：采用 BrdU 方法 (BrdU 细胞增殖试验试剂盒，Cell Signaling Technology 公司)进行细胞增殖检测

1、试剂和化合物配制

1 倍洗液配制：

将母液浓度为 20 倍的洗液用超纯水稀释成 1 倍洗液。

10 1 倍检测抗体溶液配制：

将母液浓度为 100 倍的 BrdU 检测抗体用检测抗体稀释液稀释成 1 倍检测抗体溶液。

1 倍 HRP 标记的二抗溶液配制：

15 将母液浓度为 100 倍的抗小鼠 IgG，HRP 标记抗体用 HRP 标记抗体稀释液稀释成 1 倍 HRP 标记的二抗溶液。

10 倍 BrdU 溶液：

将母液浓度为 1000 倍的 BrdU 溶液用细胞对应的培养基稀释成 10 倍 BrdU 溶液。

配制测试化合物：

20 配制测试化合物母液：用 100%DMSO 配制成 10mM 的母液。

配制测试化合物梯度稀释溶液：取 10 mM 的测试化合物母液用 DMSO 4 倍连续梯度稀释，浓度分别为 2.5 mM，625 μM，156 μM，39 μM，9.8 μM，2.5 μM。分别取 2 μL 的 DMSO 稀释的化合物加到 198 μL 含 10% FBS 的培养液中配制成 10 倍测试物，测试物最高浓度为 100 μM，DMSO 浓度为 1%，共 7 个浓度梯度。

培养基配制:

MCF-7 培养基: DMEM+10% FBS+0.01mg/mL 胰岛素

2、试验步骤

(1)胰酶消化生长至 80%的细胞(对数生长期), 离心收集细胞。用不含 FBS 的  
5 培养基重悬 MDA-MB-435S 和 U87MG 细胞, 计数并调整接种 96 孔板, MDA-MB-435S 细胞接种 3000 个/孔/81μL, U87MG 细胞接种 4000 个/孔/81μL; 用含 1%FBS 的培养基重悬 MCF-7 细胞, 计数并调整接种 96 孔板, 接种 4000 个/孔/82μL, 置于 37°C 细胞培养箱中培养;

(2)培养 24 小时后 MDA-MB-435S 和 U87MG 细胞每孔添加 FBS(9μL), MCF-7  
10 细胞每孔添加 8 μL FBS, 使 FBS 终浓度为 10%;

(3)每孔加入不同浓度的 10 倍测试物(10 μL), 使测试物终浓度分别为 10 μM, 2.5 μM, 625 nM, 156 nM, 39 nM, 9.8 nM, 2.5 nM, 3 复孔/组, 37°C 培养 72 小时;

溶剂对照: 0.1% DMSO

15 空白对照: 只加培养基, 没有细胞

正常细胞对照: 没有任何处理的正常细胞

(4)每孔加入 10 倍 BrdU 溶液(10 μL), 细胞培养箱中孵育 4 小时后弃去培养基;

(5)每孔加入固定/变性液(10 μL), 室温孵育 30 分钟, 弃去溶液;

(6)每孔加入 1 倍检测抗体溶液(100 μL), 室温孵育 1 小时, 弃去溶液, 用 1 倍  
20 洗液 200 μL/孔洗 3 次;

(7)每孔加入 1 倍 HRP 标记的二抗溶液(100 μL), 室温孵育 30 分钟, 弃去溶液, 用 1 倍洗液 200 μL/孔洗 3 次;

(8)每孔加入 TMB 底物溶液(100 μL), 室温孵育 30 分钟;

(9)每孔加入终止液(100 μL), 酶标仪 450nm 检测 OD 值。

25 3、数据处理

1)细胞存活率(%)=(OD<sub>测试物</sub>-OD<sub>空白对照</sub>)/(OD<sub>正常细胞对照</sub>-OD<sub>空白对照</sub>)×100%,

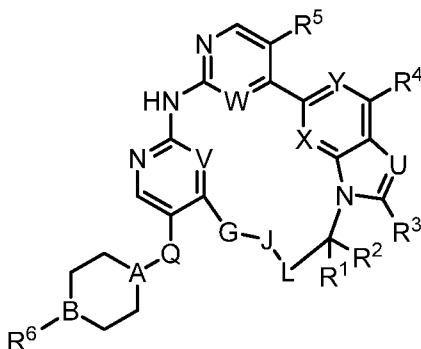
OD<sub>空白对照</sub>: 空白对照值, OD<sub>正常细胞对照</sub>: 正常细胞对照值;

2)数据使用 GraphPad Prism 5 软件处理, 得到曲线及 IC<sub>50</sub> 值。

实施例编号	MCF-7 IC <sub>50</sub> (nM)
LY2834219	120
1	142
2	42
3	4125
4	132

## 权利要求书:

1. 一种通式(I)所示的化合物:



5 或其互变异构体、内消旋体、外消旋体、对映异构体、非对映异构体、或其混合物形式，或其药学上可接受的盐，

其中:

A 和 B 各自独立地选自 CH 和 N 原子;

U、V、W、X 和 Y 各自独立地选自 CH 和 N 原子;

10 Q 选自一个键、C<sub>1-4</sub> 亚烷基和 -C(=O)-, 所述 C<sub>1-4</sub> 亚烷基任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

15 G 选自一个键、-O-、-N(R<sup>7</sup>)-、-C(=O)-、C<sub>1-4</sub> 亚烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-和 3-6 元杂环基，其中所述 C<sub>1-4</sub> 亚烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基和 3-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

20 J 选自一个键、-O-、-N(R<sup>7</sup>)-、-C(=O)-、C<sub>1-4</sub> 亚烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-和 3-6 元杂环基，其中所述 C<sub>1-4</sub> 亚烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基和 3-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

L 选自一个键、-C(=O)-、C<sub>1-4</sub> 亚烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-和 3-6 元杂环基，其中所述 C<sub>1-4</sub> 亚烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基和 3-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

25 R<sup>1</sup> 选自 H 原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、氰基、C<sub>2-4</sub> 烯基和 C<sub>2-4</sub> 炔基，其中所述 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>2-4</sub> 烯基和 C<sub>2-4</sub> 炔基各自独立地任选被选自卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

R<sup>2</sup> 选自 H 原子和 C<sub>1-4</sub> 烷基，其中所述 C<sub>1-4</sub> 烷基任选被选自卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代;

30 或者，R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与其相连接的原子一起形成 C<sub>3-6</sub> 环烷基或 3-6 元杂环基，所述

C<sub>3-6</sub> 环烷基和 3-6 元杂环基各自独立地任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷基、C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代；

5 R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自独立地选自 H 原子和 C<sub>1-4</sub> 烷基，其中所述烷基任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代

R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地选自 H 原子、C<sub>1-4</sub> 烷基、卤素、羟基和 C<sub>1-4</sub> 烷氧基，其中所述 C<sub>1-4</sub> 烷基和 C<sub>1-4</sub> 烷氧基各自独立地任选被选自卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代；和

10 R<sup>7</sup> 选自 H 原子和 C<sub>1-4</sub> 烷基，其中所述烷基任选被选自 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤代 C<sub>1-4</sub> 烷氧基、卤素、氨基、硝基、羟基和氰基中的一个或多个基团所取代。

2. 根据权利要求 1 所述的通式(I)所示的化合物，其中 -G-J-L- 选自 -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-NH-C(=O)-CH<sub>2</sub>-和-C(=O)-NH-CH<sub>2</sub>-。

15

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的通式(I)所示的化合物，其中 Q 为一个键或亚甲基。

4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中 V、X 和 Y 各自独立地为 CH。

20

5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中 W 为 N 原子。

6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 各自独立地选自 H 原子和 C<sub>1-4</sub> 烷基，或者，R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 与其相连接的原子一起形成 C<sub>3-6</sub> 环烷基。

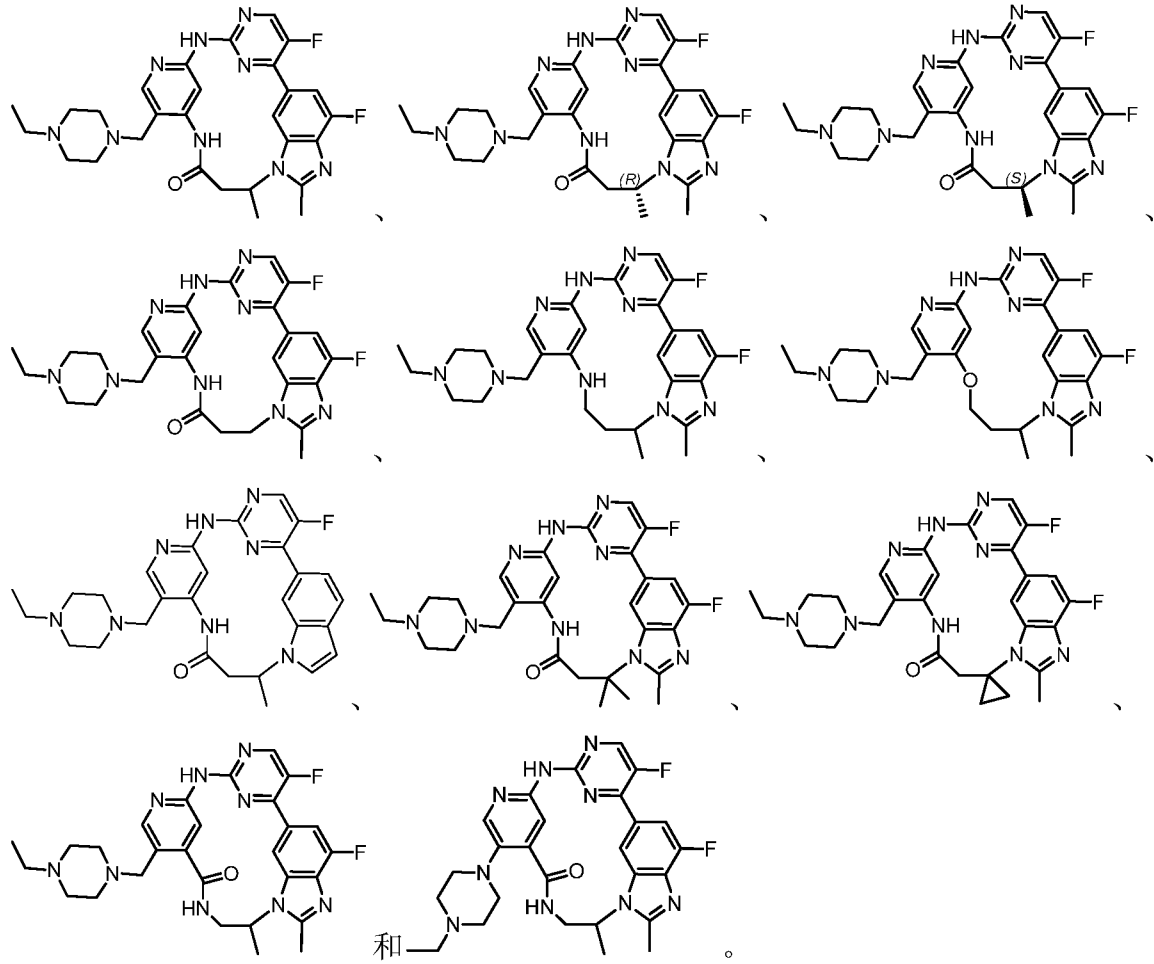
25

7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中 R<sup>3</sup> 和 R<sup>6</sup> 各自独立地为 C<sub>1-4</sub> 烷基。

30

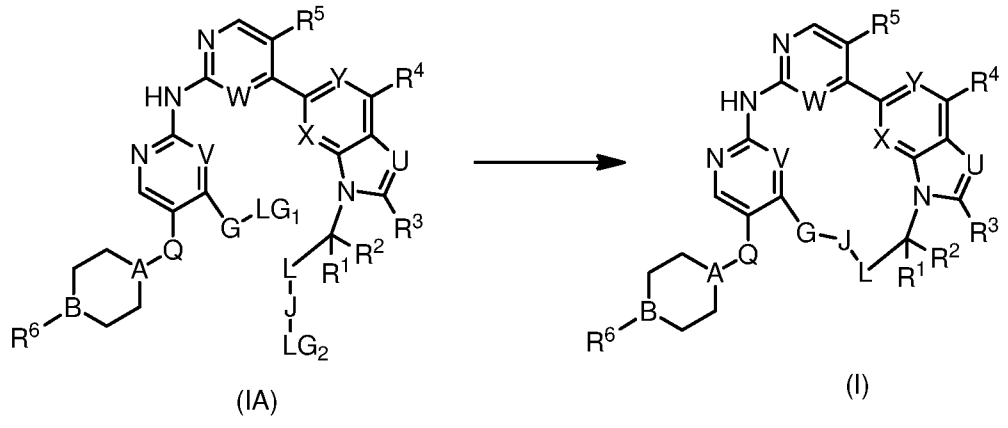
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其中 R<sup>4</sup> 和 R<sup>5</sup> 各自独立地为卤素，优选 F 原子。

9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的通式(I)所示的化合物，其选自：



5

10. 一种制备根据权利要求 1-9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物的方法，其包括：



10

通式(IA)化合物在缩合剂存在下发生分子内成环反应形成通式(I)化合物，其中：

- LG<sub>1</sub> 和 LG<sub>2</sub> 各自独立地为离去基；
- A、B、U、V、W、X、Y、G、J、L、R<sup>1</sup> 至 R<sup>6</sup> 如权利要求 1 中所定义。

11. 根据权利要求 10 所述的方法，其中所述缩合剂选自 2-(7-氧化苯并三氮

唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、*N,N'*-二环己基碳化二亚胺、*N,N'*-二异丙基碳二酰亚胺、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒四氟硼酸酯、1-羟基苯并三唑、1-羟基-7-偶氮苯并三氮唑、*O*-苯并三氮唑-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯、2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯、苯并三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎓六氟磷酸盐和六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷, 优选 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脒六氟磷酸酯;

LG<sub>1</sub> 和 LG<sub>2</sub> 各自独立地选自 H 原子、OH、卤素、甲磺酸酯、三氟甲磺酸酯和对甲苯磺酸酯; 优选地, LG<sub>1</sub> 和 LG<sub>2</sub> 各自独立地选自 H 原子、OH、Cl 原子和 Br 原子; 更优选地, LG<sub>1</sub> 为 H 原子, LG<sub>2</sub> 为 OH 原子。

10

12. 根据权利要求 10 或 11 所述的方法, 其中 G 为-NH-, LG<sub>1</sub> 为 H 原子, J 为-C(=O)-, 且-LG<sub>2</sub> 为 OH 原子。

15

13. 一种药物组合物, 其包含治疗有效量的根据权利要求 1-9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物以及药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂, 优选地, 所述药物组合物还包含一种或多种额外的抗肿瘤剂、抗炎剂、免疫抑制剂和/或免疫检测点抑制剂。

20

14. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的通式(I)所示的化合物或根据权利要求 13 所述的药物组合物在制备治疗 CDK 相关病症的药物中的用途, 优选地, 所述 CDK 相关病症选自癌症、炎症、病毒感染、心脏肥大和 HIV。

25

15. 根据权利要求 14 所述的用途, 其中所述癌症选自膀胱癌、头颈癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、肺癌、脑癌、喉癌、淋巴系统癌、造血系统癌、泌尿生殖道癌、胃肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胃癌、骨癌、小细胞肺癌、神经胶质瘤、结肠直肠癌和胰腺癌;

所述炎症与类风湿性关节炎、狼疮、I 型糖尿病、糖尿病性肾病变、多发性硬化、肾小球肾炎、慢性炎症和器官移植排斥有关;

30

所述病毒感染与 HIV 病毒、人乳头状瘤病毒、疱疹病毒、痘病毒、EB 病毒、新培斯病毒或腺病毒相关。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/124575

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 498/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61P; A61K		
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; WPI; EPODOC; CA; STN REGISTRY; STN CAPLUS; 凯复制药; 蛋白依赖性激酶; CDK; 癌症; 肿瘤; 艾滋病; AIDS; HIV; Camphor pharmaceuticals; cyclin-dependent kinase; Cancer; Tumor.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 101360751 A (S. BIO PTE LTD.) 04 February 2009 (2009-02-04) claims 1-138, description, tables 1-6	1-15
A	CN 102946732 A (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF COLORADO) 27 February 2013 (2013-02-27) claims 1-19	1-15
A	CN 107708719 A (ONKURE INC.) 16 February 2018 (2018-02-16) claims 1-16	1-15
A	WO 2018177899 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 04 October 2018 (2018-10-04) abstract, claims 1-23, description, compounds in tables 1-4	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&amp;” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search <b>26 February 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>10 March 2020</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China</b>		Authorized officer
Facsimile No. <b>(86-10)62019451</b>		Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2019/124575**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	101360751	A	04 February 2009	KR	20140117679	A	07 October 2014
				DE	602006014579	D1	08 July 2010
				US	2012142680	A1	07 June 2012
				AT	469158	T	15 June 2010
				HK	1123282	A1	06 March 2015
				ES	2506040	T3	13 October 2014
				CA	2629443	C	13 December 2016
				KR	20080086443	A	25 September 2008
				TW	200736262	A	01 October 2007
				DK	1951729	T3	06 October 2014
				KR	20140037256	A	26 March 2014
				US	8415338	B2	09 April 2013
				AU	2006316071	B2	17 February 2011
				US	2009258886	A1	15 October 2009
				KR	101499594	B1	09 March 2015
				TW	201418263	A	16 May 2014
				US	2012196855	A1	02 August 2012
				KR	20080090390	A	08 October 2008
				MY	148072	A	28 February 2013
				EP	1951729	A1	06 August 2008
				AU	2006316072	B2	22 December 2011
				CA	2629455	C	03 January 2017
				US	8143255	B2	27 March 2012
				JP	5380073	B2	08 January 2014
				JP	2009517344	A	30 April 2009
				CY	1116156	T1	08 February 2017
				DK	1951730	T3	27 September 2010
				US	8153632	B2	10 April 2012
				PT	1951730	E	27 August 2010
				WO	2007058627	A1	24 May 2007
				CA	2629443	A1	24 May 2007
				EP	1951729	A4	23 September 2009
				AU	2006316071	A1	24 May 2007
				WO	2007058628	A1	24 May 2007
				TW	200738735	A	16 October 2007
				PT	1951729	E	02 October 2014
				TW	1525096	B	11 March 2016
				TW	I407961	B	11 September 2013
				AU	2006316072	A1	24 May 2007
				KR	101576159	B1	09 December 2015
				KR	20140037257	A	26 March 2014
				KR	101568801	B1	12 November 2015
				US	2009075999	A1	19 March 2009
				TW	1506029	B	01 November 2015
				CA	2629455	A1	24 May 2007
				CN	101365703	B	06 November 2013
				JP	2009515954	A	16 April 2009
				BR	PI0618552	A2	06 September 2011
				ES	2346791	T3	20 October 2010
CN	102946732	A	27 February 2013	EP	2575467	B1	06 July 2016

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2019/124575**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 102028850 B1	04 October 2019
		HK 1181613 A1	24 July 2015
		ES 2594500 T3	20 December 2016
		PT 2575467 T	14 October 2016
		JP 2013528182 A	08 July 2013
		US 8754050 B2	17 June 2014
		CA 2800958 C	04 September 2018
		BR 112012030193 A2	29 September 2015
		US 9422340 B2	23 August 2016
		HU E030812 T2	29 May 2017
		AU 2011258110 A1	10 January 2013
		WO 2011150283 A1	01 December 2011
		JP 5931850 B2	08 June 2016
		LT 2575467 T	10 January 2017
		EP 2575467 A4	15 October 2014
		CA 2800958 A1	01 December 2011
		US 2013203681 A1	08 August 2013
		DK 2575467 T3	26 September 2016
		KR 20180081153 A	13 July 2018
		MX 2012013507 A	12 March 2013
		KR 20130123301 A	12 November 2013
		AU 2011258110 B2	16 July 2015
		US 2015010541 A1	08 January 2015
		PL 2575467 T3	31 October 2017
		CN 102946732 B	26 November 2014
		EP 2575467 A1	10 April 2013
		RU 2012157293 A	10 July 2014
		RU 2565076 C2	20 October 2015
CN 107708719 A	16 February 2018	JP 2019523750 A	29 August 2019
		WO 2017201278 A1	23 November 2017
		TW 201742871 A	16 December 2017
		IL 263159 D0	31 December 2018
		CA 3025045 A1	23 November 2017
WO 2018177899 A1	04 October 2018	CA 3057892 A1	04 October 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/124575

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 498/04(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61P; A61K</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT;CNKI;WPI;EPDOC;CA;STN REGISTRY;STN CAPLUS; 凯复制药;蛋白依赖性激酶;CDK; 癌症;肿瘤;艾滋病; AIDS ;HIV; Camphor pharmaceuticals; cyclin-dependent kinase; Cancer; Tumor.</p>																	
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>CN 101360751 A (S*BIO 私人有限公司) 2009年 2月 4日 (2009 - 02 - 04) 权利要求1-138、说明书表1-表6</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102946732 A (科罗拉多州立大学董事会) 2013年 2月 27日 (2013 - 02 - 27) 权利要求1-19</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 107708719 A (恩库勒公司) 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16) 权利要求1-16</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2018177899 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2018年 10月 4日 (2018 - 10 - 04) 摘要、权利要求1-23、说明书表1-表4化合物</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	A	CN 101360751 A (S*BIO 私人有限公司) 2009年 2月 4日 (2009 - 02 - 04) 权利要求1-138、说明书表1-表6	1-15	A	CN 102946732 A (科罗拉多州立大学董事会) 2013年 2月 27日 (2013 - 02 - 27) 权利要求1-19	1-15	A	CN 107708719 A (恩库勒公司) 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16) 权利要求1-16	1-15	A	WO 2018177899 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2018年 10月 4日 (2018 - 10 - 04) 摘要、权利要求1-23、说明书表1-表4化合物	1-15
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
A	CN 101360751 A (S*BIO 私人有限公司) 2009年 2月 4日 (2009 - 02 - 04) 权利要求1-138、说明书表1-表6	1-15															
A	CN 102946732 A (科罗拉多州立大学董事会) 2013年 2月 27日 (2013 - 02 - 27) 权利要求1-19	1-15															
A	CN 107708719 A (恩库勒公司) 2018年 2月 16日 (2018 - 02 - 16) 权利要求1-16	1-15															
A	WO 2018177899 A1 (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 2018年 10月 4日 (2018 - 10 - 04) 摘要、权利要求1-23、说明书表1-表4化合物	1-15															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&amp;” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 2月 26日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 3月 10日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>范鑫鑫</p> <p>电话号码 86-(10)-53962149</p>															

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/124575

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 101360751 A	2009年 2月 4日	KR 20140117679 A	2014年 10月 7日
		DE 602006014579 D1	2010年 7月 8日
		US 2012142680 A1	2012年 6月 7日
		AT 469158 T	2010年 6月 15日
		HK 1123282 A1	2015年 3月 6日
		ES 2506040 T3	2014年 10月 13日
		CA 2629443 C	2016年 12月 13日
		KR 20080086443 A	2008年 9月 25日
		TW 200736262 A	2007年 10月 1日
		DK 1951729 T3	2014年 10月 6日
		KR 20140037256 A	2014年 3月 26日
		US 8415338 B2	2013年 4月 9日
		AU 2006316071 B2	2011年 2月 17日
		US 2009258886 A1	2009年 10月 15日
		KR 101499594 B1	2015年 3月 9日
		TW 201418263 A	2014年 5月 16日
		US 2012196855 A1	2012年 8月 2日
		KR 20080090390 A	2008年 10月 8日
		MY 148072 A	2013年 2月 28日
		EP 1951729 A1	2008年 8月 6日
		AU 2006316072 B2	2011年 12月 22日
		CA 2629455 C	2017年 1月 3日
		US 8143255 B2	2012年 3月 27日
		JP 5380073 B2	2014年 1月 8日
		JP 2009517344 A	2009年 4月 30日
		CY 1116156 T1	2017年 2月 8日
		DK 1951730 T3	2010年 9月 27日
		US 8153632 B2	2012年 4月 10日
		PT 1951730 E	2010年 8月 27日
		WO 2007058627 A1	2007年 5月 24日
		CA 2629443 A1	2007年 5月 24日
		EP 1951729 A4	2009年 9月 23日
		AU 2006316071 A1	2007年 5月 24日
		WO 2007058628 A1	2007年 5月 24日
		TW 200738735 A	2007年 10月 16日
		PT 1951729 E	2014年 10月 2日
		TW 1525096 B	2016年 3月 11日
		TW 1407961 B	2013年 9月 11日
		AU 2006316072 A1	2007年 5月 24日
		KR 101576159 B1	2015年 12月 9日
		KR 20140037257 A	2014年 3月 26日
		KR 101568801 B1	2015年 11月 12日
		US 2009075999 A1	2009年 3月 19日
		TW 1506029 B	2015年 11月 1日
		CA 2629455 A1	2007年 5月 24日
		CN 101365703 B	2013年 11月 6日
		JP 2009515954 A	2009年 4月 16日
		BR PI0618552 A2	2011年 9月 6日
		ES 2346791 T3	2010年 10月 20日
CN 102946732 A	2013年 2月 27日	EP 2575467 B1	2016年 7月 6日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/124575

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)
		KR 102028850 B1	2019年 10月 4日
		HK 1181613 A1	2015年 7月 24日
		ES 2594500 T3	2016年 12月 20日
		PT 2575467 T	2016年 10月 14日
		JP 2013528182 A	2013年 7月 8日
		US 8754050 B2	2014年 6月 17日
		CA 2800958 C	2018年 9月 4日
		BR 112012030193 A2	2015年 9月 29日
		US 9422340 B2	2016年 8月 23日
		HU E030812 T2	2017年 5月 29日
		AU 2011258110 A1	2013年 1月 10日
		WO 2011150283 A1	2011年 12月 1日
		JP 5931850 B2	2016年 6月 8日
		LT 2575467 T	2017年 1月 10日
		EP 2575467 A4	2014年 10月 15日
		CA 2800958 A1	2011年 12月 1日
		US 2013203681 A1	2013年 8月 8日
		DK 2575467 T3	2016年 9月 26日
		KR 20180081153 A	2018年 7月 13日
		MX 2012013507 A	2013年 3月 12日
		KR 20130123301 A	2013年 11月 12日
		AU 2011258110 B2	2015年 7月 16日
		US 2015010541 A1	2015年 1月 8日
		PL 2575467 T3	2017年 10月 31日
		CN 102946732 B	2014年 11月 26日
		EP 2575467 A1	2013年 4月 10日
		RU 2012157293 A	2014年 7月 10日
		RU 2565076 C2	2015年 10月 20日
CN 107708719 A	2018年 2月 16日	JP 2019523750 A	2019年 8月 29日
		WO 2017201278 A1	2017年 11月 23日
		TW 201742871 A	2017年 12月 16日
		IL 263159 D0	2018年 12月 31日
		CA 3025045 A1	2017年 11月 23日
WO 2018177899 A1	2018年 10月 4日	CA 3057892 A1	2018年 10月 4日