

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2021年1月21日 (21.01.2021)



(10) 国际公布号  
**WO 2021/008338 A1**

(51) 国际专利分类号:

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

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

A61K 31/4545 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/098775

(22) 国际申请日: 2020年6月29日 (29.06.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910643061.2 2019年7月16日 (16.07.2019) CN

(71) 申请人: 微境生物医药科技(上海)有限公司 (WIGEN BIOMEDICINE TECHNOLOGY (SHANGHAI) CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 谢雨礼 (XIE, Yuli); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。 樊后兴 (FAN, Houxing); 中国上海市浦东新区自由贸易试验区李冰路67弄11号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

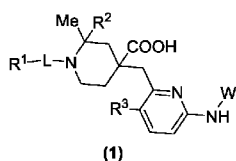
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: AURORA KINASE INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 极光激酶抑制剂及其用途



(1)

(57) Abstract: The present invention relates to a new type of pyridine compound and preparation method and application thereof. Specifically, the present invention relates to the compound represented by formula (1) and a preparation method thereof, and the use of the compound of formula (1) and its pharmaceutically acceptable salts as Aurora Kinase inhibitors in the preparation of an antitumor drug.

(57) 摘要: 本发明涉及一类新型吡啶类化合物及其制备方法和用途。具体地, 本发明涉及式(1)所示的化合物及其制备方法, 以及式(1)化合物及其药学上可接受的盐作为极光激酶(Aurora Kinase)抑制剂在抗肿瘤药物制备中的用途。

WO 2021/008338 A1

## 极光激酶抑制剂及其用途

本申请要求申请日为 2019 年 7 月 16 日的中国专利申请 CN2019106430612 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

### 技术领域

本发明属涉及药物化学领域，更具体而言，涉及具有极光激酶(Aurora Kinase)抑制作用的新化合物，及其制备方法和该类化合物在抗肿瘤药物制备中的用途。

### 背景技术

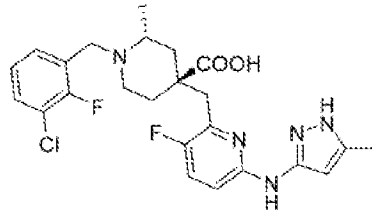
极光激酶(Aurora kinase)是一类新型的苏氨酸/丝氨酸蛋白激酶，在中心体复制、两极纺锤体形成、染色体重排和染色体检查点监测等重要的有丝分裂过程中发挥着至关重要的作用[Cancer Metastasis Rev., 2003, 22, 451]。目前已知人类细胞中存在 3 种结构和功能高度相关的 Aurora 激酶亚型：Aurora-A、Aurora-B 和 Aurora-C。Aurora-A 在分裂前期位于中心体周围、中期位于纺锤体附近的微管、后期和末期位于极性微管上。它主要负责中心体的复制和分离、双极纺锤体聚集、有丝分裂的进入和推出、对中心体的成熟和纺锤体的装配起着重要的作用[Nat. Rev. Cancer, 2005, 5, 42]。Aurora-B 在有丝分裂早期位于染色体的着丝粒区域，分裂后期则从着丝粒移到微管。Aurora-B 调控着丝粒的功能、染色体排列和分离、纺锤体检测功能、胞质分裂[Mol. Cancer Ther., 2009, 8, 2046-2056]。目前，对 Aurora-C 研究相对较少，其在有丝分裂中的具体作用并没有明确的定义。Aurora-C 在睾丸中高水平表达，可能在雄性动物中起到特殊的作用[Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99 (24): 15440-15445.]。

Aurora-A 编码基因定位于 20q13.2，该区在许多肿瘤中普遍存在扩增，如乳腺癌、结肠癌、卵巢癌和甲状腺癌等。Aurora-A 在体外的异位高表达导致细胞显示诸如中心体扩增、非整倍体、染色体不稳定、端粒延长等多种癌细胞特征[J. Cell Sci., 2007, 120, 2987]。观察发现，Aurora-A 自身表达，或者激活搭档 TPX-2，与人类癌细胞染色体不稳定有关。此外，Aurora-A 还会干扰重要的肿瘤抑制因子及促凋亡蛋白例如 p53 的功能。其中 Aurora-A 通过磷酸化 Ser215 干扰 p53 的正常功能。它还能磷酸化 p53 的 Ser315 位点引起 p53 的降解。

Aurora-B 在 17p13.1 基因组区域的基因图谱在某些人类癌症区域有变化[J. Clin. Pathol., 2007, 60(2): 218-221]。Aurora-B 的 mRNA 和蛋白质在大多数主要的肿瘤中存在过

度表达,例如结肠癌;口腔癌、肺癌(非小细胞)。Aurora-B是染色体过客蛋白(CPC)的一分子,也是CPC的核心成员。Aurora-B主要通过磷酸化底物参与有丝分裂,主要底物包括:INCENP、CENP-A、Survivin等。Aurora-B过度表达增强致癌基因ras信号转导通路。

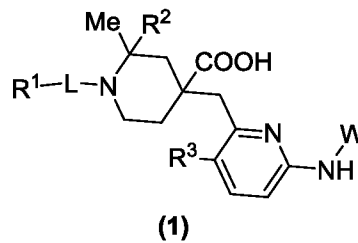
Aurora激酶独特的药理作用机制以及与恶性肿瘤的关系,使得它成为抗肿瘤药物研究的重要靶点,其抑制剂被认为是具有良好开发前景的新型抗肿瘤药物。LY-3295668是一个含吡啶主环的Aurora-A激酶抑制剂[WO2016077161],现在处于临床1期阶段。LY-3295668的结构式如下:



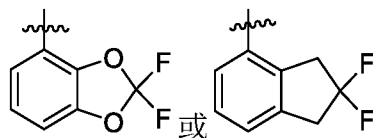
然而 LY-3295668 和其它的 Aurora-A 激酶抑制剂都有一些缺点,比如 Aurora 激酶活性不够高,口服吸收性质较差,体内抗肿瘤活性也有待提高。因此针对现有 Aurora 激酶抑制剂存在的问题,找到具有更强体外活性和体内活性的新型 Aurora 抑制剂具有重要的意义。

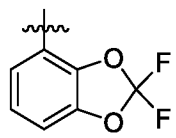
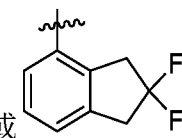
## 发明内容

本发明旨在提供结构如式(1)所示的新型 Aurora Kinase 抑制剂,或其光学异构体、药学上可接受的盐:



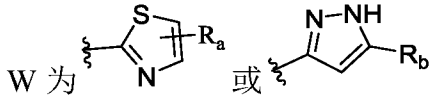
式(1)中:

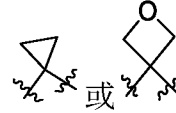
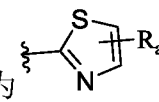
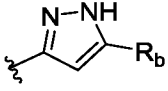
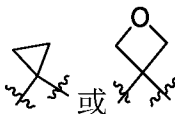
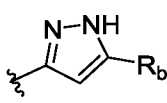


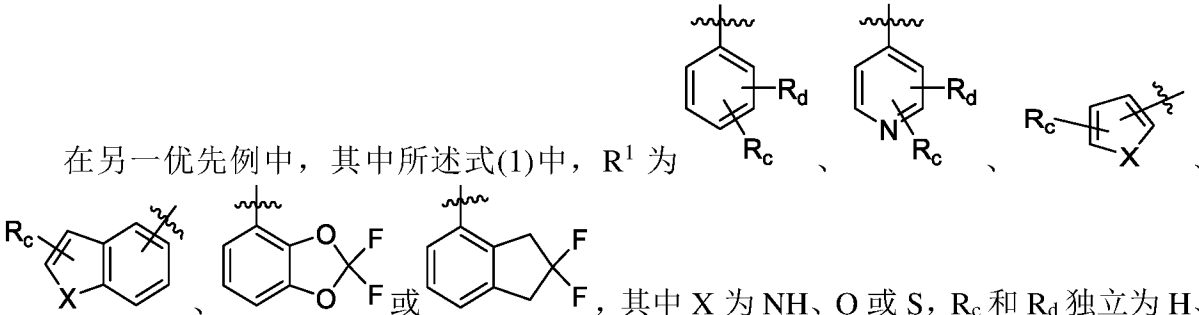
R<sup>1</sup>为芳基、杂芳基、或,所述芳基或杂芳基可被1-3个下述基团所取代:卤素、C1-C3烷基、C1-C3烷氧基、卤素取代C1-C3烷基和卤素取代C1-C3烷氧基;

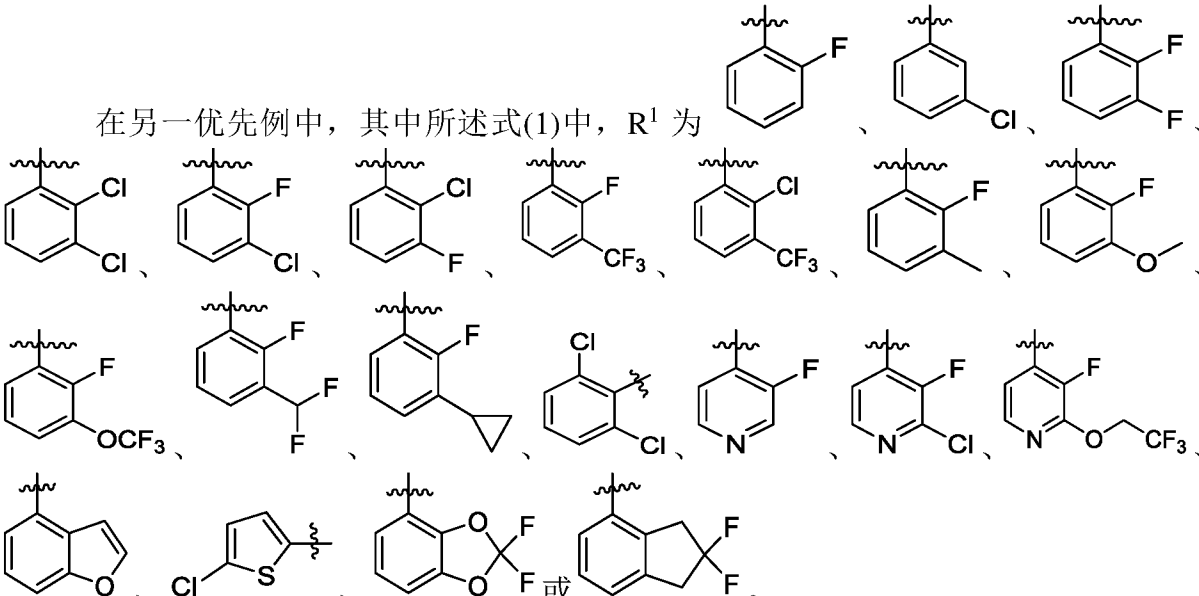
R<sup>2</sup>为H或甲基;

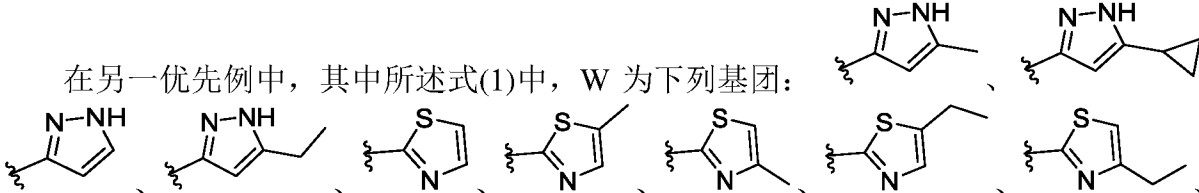
R<sup>3</sup>为H或F;

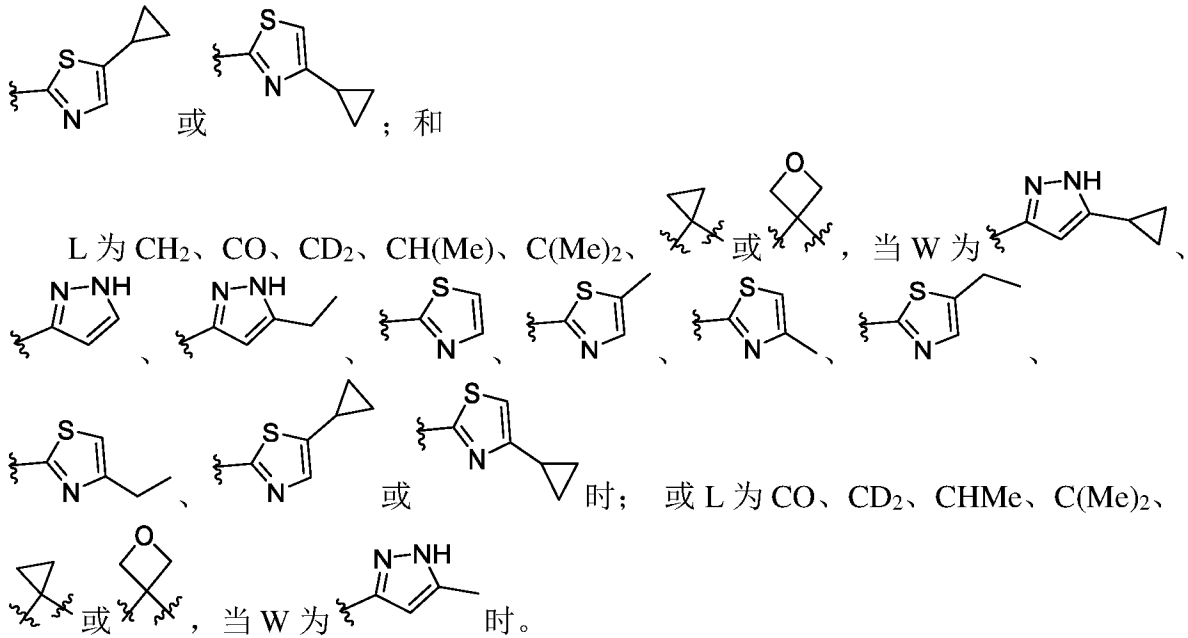
W 为  , 其中 R<sub>a</sub> 为 H、C1-C3 烷基或 C3-C6 环烷基, R<sub>b</sub> 为 H、C1-C3 烷基或 C3-C6 环烷基; 和

L 为 CH<sub>2</sub>、CO、CD<sub>2</sub>、CH(Me)、C(Me)<sub>2</sub>、 或  , 当 W 为  , 且 R<sub>b</sub> 为 H、C2-C3 烷基或 C3-C6 环烷基时; 或 L 为 CO、CD<sub>2</sub>、CHMe、C(Me)<sub>2</sub>、 , 当 W 为  , 且 R<sub>b</sub> 为甲基时。

在另一优先例中, 其中所述式(1)中, R<sup>1</sup> 为  , 其中 X 为 NH、O 或 S, R<sub>c</sub> 和 R<sub>d</sub> 独立为 H、卤素、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、卤素取代 C1-C3 烷基或卤素取代 C1-C3 烷氧基。

在另一优先例中, 其中所述式(1)中, R<sup>1</sup> 为  。

在另一优先例中, 其中所述式(1)中, W 为下列基团:  。



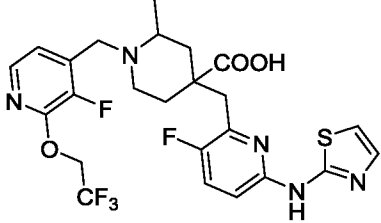
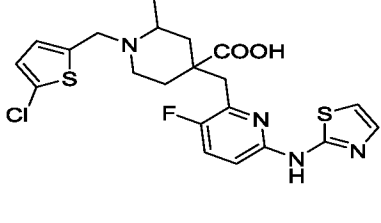
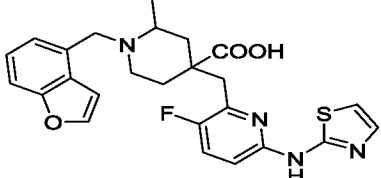
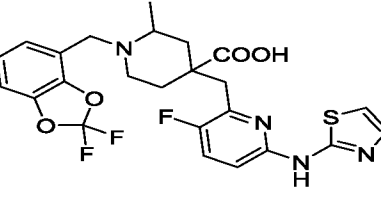
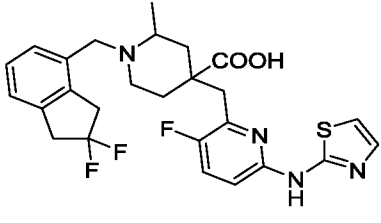
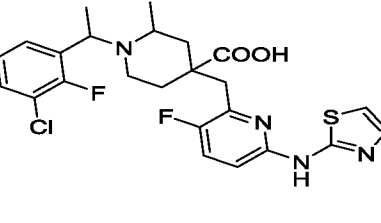
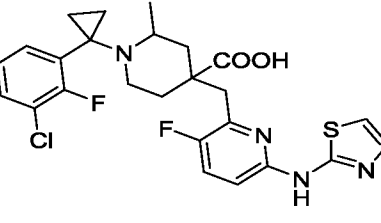
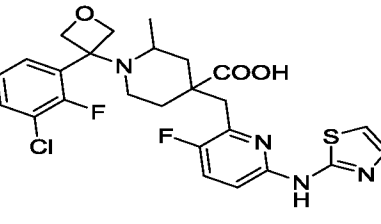
通过合成和仔细研究了多类涉及具有极光激酶(Aurora Kinase)抑制作用的新化合物，发明人发现在通式 (1) 化合物中，当 -L- 基团从 CH<sub>2</sub> 改变成适当大小的基团所取代，

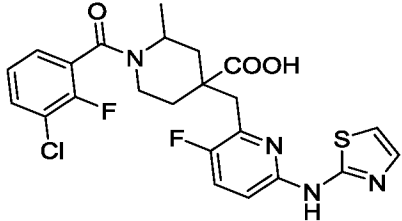
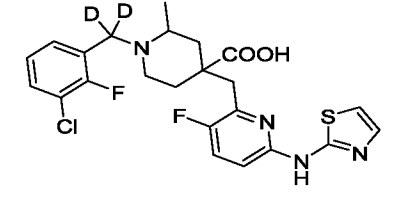
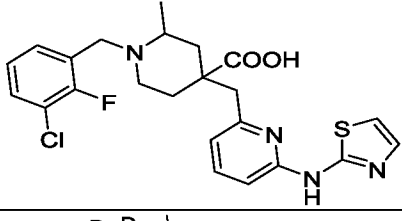
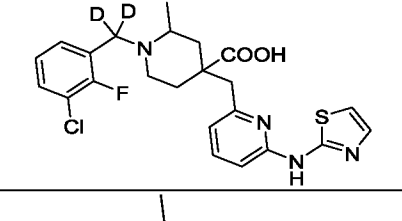
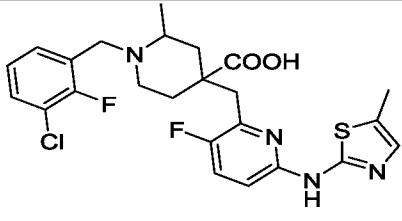
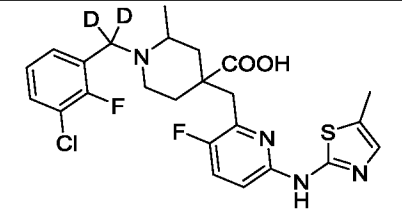
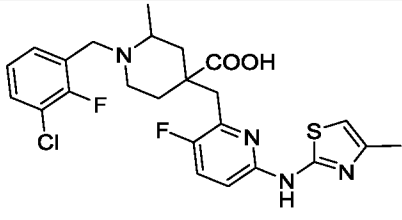
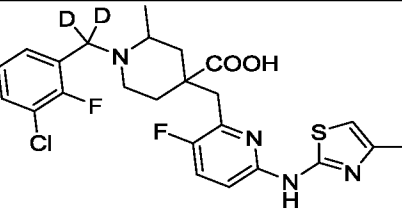
比如 CD<sub>2</sub>，和/或者，当 W 是 基团时，化合物具有极强的 Aurora-A 激酶活性，同时 Aurora-B 活性和体内抗肿瘤活性得到大幅提高。

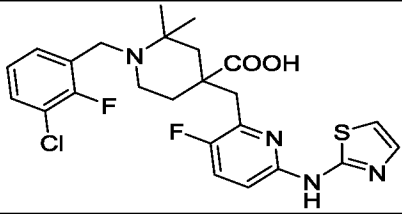
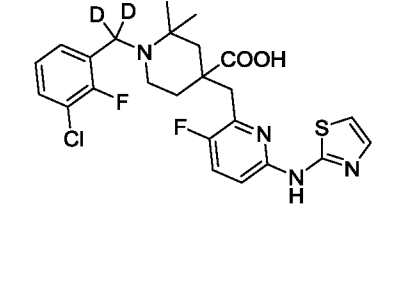
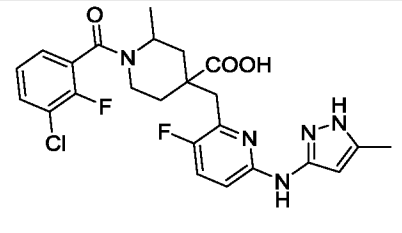
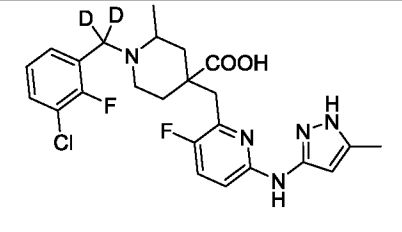
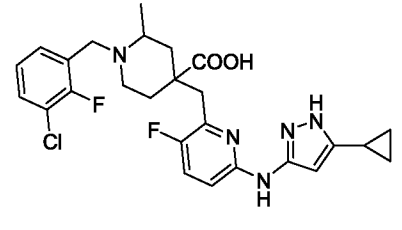
在各种不同实施方式中，化合物具有下表 1 中所列结构中的一个：

表 1: 本发明代表性化合物列表：

编号	化合物结构	化合物名称
1		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
2		4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
3		1-((2-氯-3-氟吡啶-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

4		1-((3-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
5		1-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
6		1-(苯并呋喃-4-基甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
7		1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二噁唑-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
8		1-((2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茛-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
9		1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
10		1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
11		1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

<p>12</p>		<p>1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸</p>
<p>13</p>		<p>1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-<i>d</i>2)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸</p>
<p>14</p>		<p>1-(3-氯-2-氟苄基)-2-甲基-4-((6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸</p>
<p>15</p>		<p>1-((3-氯-2-氟苄基)甲基-<i>d</i>2)-2-甲基-4-((6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸</p>
<p>16</p>		<p>1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸</p>
<p>17</p>		<p>1-((3-氯-2-氟苄基)甲基-<i>d</i>2)-4-((3-氟-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸</p>
<p>18</p>		<p>1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸</p>
<p>19</p>		<p>1-((3-氯-2-氟苄基)甲基-<i>d</i>2)-4-((3-氟-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸</p>

20		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-羧酸
21		1-((3-氯-2-氟苄基)甲基- <i>d</i> 2)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-羧酸
22		1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
23		1-((3-氯-2-氟苄基)甲基- <i>d</i> 2)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸
24		1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((5-环丙基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

本发明的另一个目的是提供了一种药物组合物，它含有药理上可接受的赋形剂或载体，以及本发明的通式(1)化合物、或其各光学异构体、药学上可接受的盐做为活性成分。

本发明的再一个目的提供了本发明的上述化合物、或其各光学异构体、药学上可接受盐用于制备治疗 Aurora 相关的疾病、特别是抗肿瘤药物中的应用。

### 化合物的合成

下面具体地描述本发明表 1 化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。

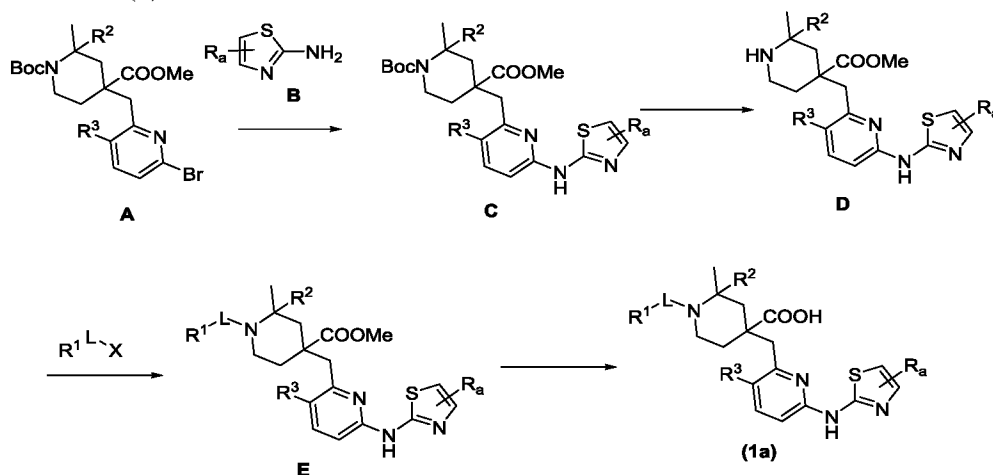
以上说明的表 1 化合物可使用标准的合成技术或公知的技术与文中结合的方法来合成。此外，在此提到的溶剂，温度和其他反应条件可以改变。用于表 1 化合物的合成的



起始物料可以由合成或从商业来源上获得,如,但不限于 Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.)或 Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.)。本文所述的化合物和其他具有不同取代基的有关化合物可使用公知的技术和原料来合成,包括发现于 March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey 和 Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A 和 B (Plenum 2000, 2001), Green 和 Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999)中的方法。化合物制备的一般方法可通过使用适当的试剂和在此提供的分子式中引入不同基团的条件来改变。

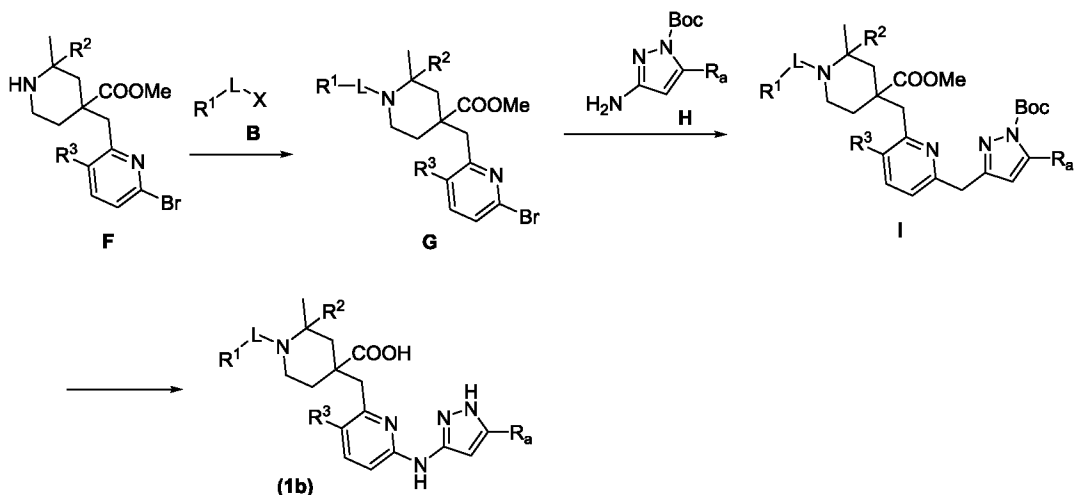
一方面,本文所述的化合物根据工艺中公知的方法。然而方法的条件,例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得,这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。一方面,本发明还提供了一种所述的表 1 所示化合物的制备方法,其采用下列方法 A 或方法 B 制备:

方法 A 包含下列步骤:首先化合物 A 和化合物 B 在碱性条件下,金属钯催化剂和配体存在下反应生成化合物 C,化合物 C 酸性条件下脱除 Boc 保护基得到化合物 D,化合物 D 和 R<sup>1</sup>-L-X 反应生成 E,最后化合物 E 在酸性或碱性条件下进行酯水解反应得到目标化合物 1(a)。



上述反应方程式中, R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sub>a</sub> 和 L 的定义如前所述, X 为 Br、Cl、OTf 或 OH 等基团。

方法 B 包含下列步骤:首先化合物 F 和化合物 B 反应生成化合物 G,接着化合物 G 和化合物 H 在碱性条件下,金属钯催化剂和配体存在下反应生成化合物 I,最后化合物 I 在强酸性条件下进行酯水解并脱除 Boc 保护基得到目标化合物 1(b)。



上述反应方程式中， $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R_a$  和  $L$  的定义如前所述， $X$  为  $Br$ 、 $Cl$ 、 $OTf$  或  $OH$  等基团。

### 化合物的进一步形式

术语“药学上可接受的盐”指一种化合物的存在形式，该形式不会引起对给药有机体的重要的刺激，且不会使化合物的生物活性和性质消失。本发明化合物的盐指有机化学领域中所使用的惯用的盐，例如能够列举在具有羧基时的该羧基的碱添加盐、或者具有胺基或碱性杂环基时该胺基或碱性杂环基的酸添加盐的盐类。

作为该碱添加盐，可以列举例如钠盐、钾盐等碱金属盐；例如钙盐、镁盐等碱土金属盐；例如铵盐；例如三甲胺盐、三乙胺盐、二环己胺盐、乙醇胺盐、二乙醇胺盐、三乙醇胺盐、普鲁卡因盐、 $N,N'$ -二苄基亚乙基二胺盐等有机胺盐等。

作为该酸添加盐，可以列举例如盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、磷酸盐等无机酸盐；例如乙酸盐、甲酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、草酸盐、抗坏血酸盐等有机酸盐；例如甲磺酸盐、苯环酸盐、对甲苯磺酸盐等磺酸盐等。

应理解药学上可接受的盐的参考包括溶剂添加形式或结晶形式，尤其是溶剂化物或多晶型。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的溶剂，且是在与药学上可接受溶剂如水，乙醇等，结晶化过程中选择性形成的。当溶剂是水时形成水合物，或当溶剂是乙醇时形成醇化物。表 1 化合物的溶剂化物按照本文所述的方法，很方便的制得或形成。举例说明，表 1 化合物的水合物从水/有机溶剂的混合溶剂中重结晶而方便的制得，使用的有机溶剂包括但不限于，二氧杂环乙烷，四氢呋喃，乙醇或甲醇。此外，在此提到的化合物能够以非溶剂化和溶剂化形式存在。总之，对于在此提供的化合物和方法为目的，溶剂化形式被认为相当于非溶剂化形式。

在其他具体实施例中，表 1 化合物被制备成不同的形式，包括但不限于，无定形，粉碎形和毫微-粒度形式。此外，表 1 化合物包括结晶型，也可以作为多晶型。多晶型包

括化合物的相同元素组成的不同晶格排列。多晶型通常有不同的 X-射线衍射图，红外光谱，熔点，密度，硬度，晶型，光和电的性质，稳定性和溶解性。不同的因素如重结晶溶剂，结晶速率和贮存温度可能引起单一晶型为主导。

在另一个方面，表 1 化合物有一个或多个立体中心，并因此以消旋体、外消旋混合物、单一对映体、非对映异构体化合物和单一非对映体的形式出现。可以存在的不对称中心，取决于分子上各种取代基的性质。每个这种不对称中心将独立地产生两个旋光异构体，并且所有可能的旋光异构体和非对映体混合物以及纯或部分纯的化合物包括在本发明的范围之内。本发明意味着包括这些化合物的所有这种异构形式。

### 治疗用途

文中描述的化合物或组合物通常可用于抑制 Aurora 激酶，因此可用于治疗与 Aurora 激酶活性相关的一种或多种病症。因此，在某些实施方式中，本发明提供了用于治疗 Aurora 激酶介导的病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用本发明化合物、或其药学上可接受的组合物的步骤。

可用本发明化合物治疗的癌症包括但不限于，血液恶性肿瘤（白血病、淋巴瘤、骨髓瘤包括多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合症和骨髓增生性综合症）和实体瘤（癌例如前列腺、乳腺、肺、结肠、胰腺、肾、卵巢以及软组织癌和骨肉瘤，以及间质瘤）等。

### 给药途径

本发明的化合物及其药学上可接受的盐可制成各种制剂，其中包含安全、有效量范围内的本发明化合物或其药学上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全、有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。化合物的安全、有效量根据治疗对象的年龄、病情、疗程等具体情况来确定。

“药学上可以接受的赋形剂或载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能与本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药理上可以接受的赋形剂或载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

施用本发明化合物时，可以口服、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型

中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a)填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；(b)粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c)保湿剂，例如，甘油；(d)崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e)缓溶剂，例如石蜡；(f)吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g)润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h)吸附剂，例如，高岭土；和(i)润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例知，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于 60kg 体重的人而言，日给药剂

量通常为 1~1000 mg, 优选 10~500 mg。当然, 具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素, 这些都是熟练医师技能范围内的。

本发明提到的上述特征, 或实施例提到的特征可以任意组合。本案说明书所揭示的所有特征可与任何组合物形式并用, 说明书中所揭示的各个特征, 可以任何可提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。因此除有特别说明, 所揭示的特征仅为均等或相似特征的一般性例子。

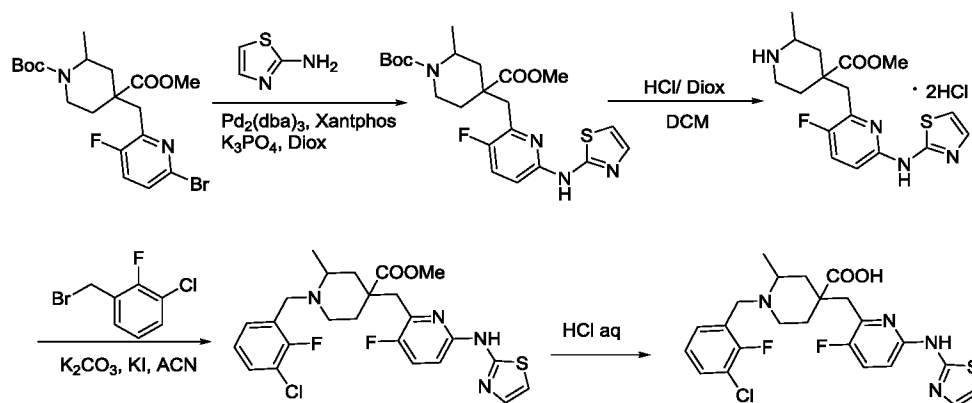
在下面的说明中将会详细阐述上述化合物、方法、药物组合物的各个具体方面、特性和优势, 使本发明的内容变得十分明了。在此应理解, 下述的详细说明及实例描述了具体的实施例, 仅用于参考。在阅读了本发明的说明内容后, 本领域的技术人员可对本发明作各种改动或修改, 这些等价形势同样落于本申请所限定的范围。

所有实施例中, 熔点用 X-4 熔点仪测定, 温度计未校正;  $^1\text{H-NMR}$  用 Varian Mercury 400 核磁共振仪记录, 化学位移以  $\delta(\text{ppm})$  表示; 分离用硅胶未说明均为 200-300 目, 洗脱液的配比均为体积比。

本发明采用下述缩略词: ACN 代表乙腈; Ar 代表氩气;  $\text{CBr}_4$  代表四溴化碳;  $\text{CDCl}_3$  代表氘代氯仿;  $\text{CD}_3\text{OD}$  代表氘代甲醇; DCM 代表二氯甲烷; DIPEA 代表二异丙基乙基胺; Diox 代表 1,4-二氧六环; DMF 代表二甲基甲酰胺; DMSO 代表二甲基亚砜; EA 代表乙酸乙酯; EDCI 代表 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; h 代表小时; HOBT 代表 1-羟基苯并三氮唑;  $\text{K}_2\text{CO}_3$  代表碳酸钾; KI 代表碘化钾;  $\text{K}_3\text{PO}_4$  代表磷酸钾; LC-MS 代表液相-质谱;  $\text{LiAlD}_4$  代表氘代锂铝氢; LiOH 代表氢氧化锂; mL 代表毫升; MeOH 代表甲醇; min 代表分钟; MS 代表质谱; NMR 代表核磁共振;  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  代表三(二亚苄基丙酮)二钯; PE 代表石油醚;  $\text{PPh}_3$  代表三苯基膦;  $\text{Tf}_2\text{O}$  代表三氟甲磺酸酐; Xantphos 代表 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽。

## 具体实施方式

**实施例 1 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 1)的合成**



### 1-(叔丁基) 4-甲基 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-双甲酸酯

250 mL 单口瓶中加入 1-(叔丁基) 4-甲基 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-双甲酸酯 (5 g, 11.23 mmol, 参照专利 WO2016077161 中的方法合成得到), 2-氨基噻唑 (956 mg, 9.55 mmol), 无水磷酸钾 (6 g, 28.08 mmol), Xantphos (650 mg, 1.123 mmol) 和 Dioxane (100 mL), Ar 置换保护后加入  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (514 mg, 0.562 mmol), Ar 保护下升温至回流反应 5 h。LC-MS 监测反应完成后, 体系减压浓缩, 残留物柱层析纯化 (DCM/MeOH = 50/0 to 50/1) 得黄色固体(4.0 g, 收率 89%), ESI-MS  $m/z$ : 465.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶甲酸甲酯

100 mL 单口瓶中加入 1-(叔丁基) 4-甲基 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-双甲酸酯(4 g, 8.61 mmol), DCM (20 mL)和 HCl/ Dioxane (22mL, 4 M, 88 mmol), 室温下搅拌 20 h。LC-MS 检测反应完成后。反应液浓缩, 残留物加入 EA (30 mL) 室温搅拌 30 min, 过滤, 干燥, 得黄色固体产物 (4.1 g, 收率 100%), ESI-MS  $m/z$ : 365.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

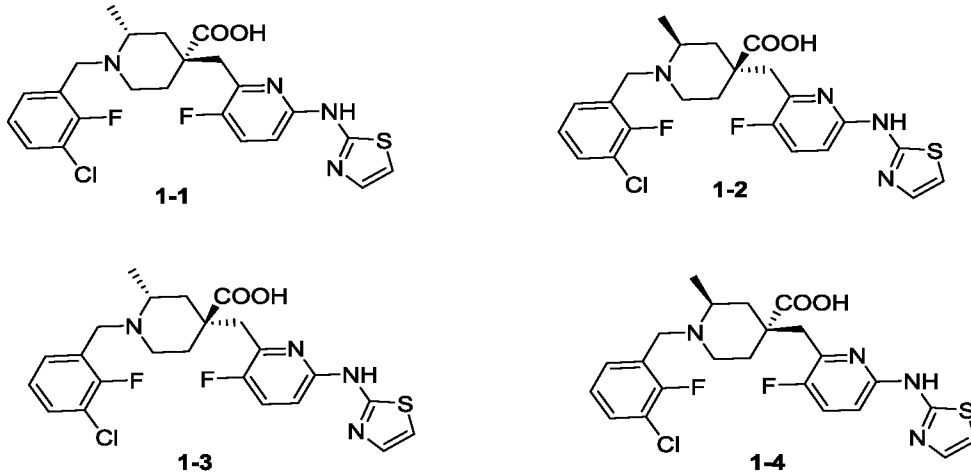
100 mL 单口瓶中加入 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶甲酸甲酯(800 mg, 1.83 mmol), 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯 (500 mg, 2.19 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.264 g, 9.15 mmol), KI (20 mg)和 ACN (20 mL), 室温反应约 2 h。LC/MS 检测反应完全,加水(100 mL)析出固体, 抽滤, 滤饼以水(20 mLx2)洗 2 次后加 PE (50 mL)打浆, 抽滤, 滤饼以 PE (20 mLx2)洗 2 次, 晾干得初产物 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (935 mg, 收率 100%), 直接投下一步, ESI-MS  $m/z$ : 510.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

100 mL 单口瓶中加入 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(935 mg, 1.83 mmol), 水 (15 mL), 浓 HCl (15 mL), 105°C 回流反应约 5 h。LC/MS 检测反应完全, 将反应液减压浓缩至干, 残留物加 ACN (30 mL) 室温打浆, 抽滤, 滤饼用 ACN (5 mL\*2) 洗涤, 晾干得淡黄色粉末状产物(818 mg, 收率 90%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.68 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.76 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.61 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.43 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.01 (q,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 4.72 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 13.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.09 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.50 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 493.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

通过不同的手性原料或者手性分离的方法, 可以得到化合物 1 的四个不同的光学异构体, 结构式如下:



化合物 1-1、1-2、1-3 和 1-4 的命名如下:

**1-1:** (2R,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸;

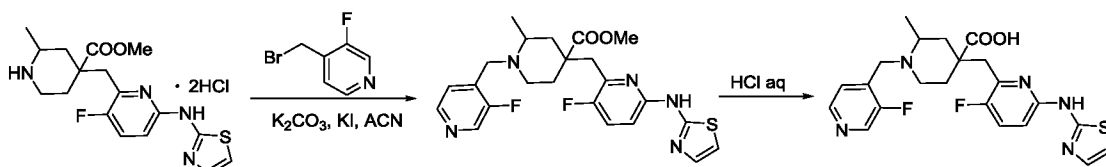
**1-2:** (2S,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸;

**1-3:** (2R,4S)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸;

**1-4:** (2S,4R)-1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-(3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸。

本申请中的其它化合物也可以通过同样的方法来分离相应的光学异构体。

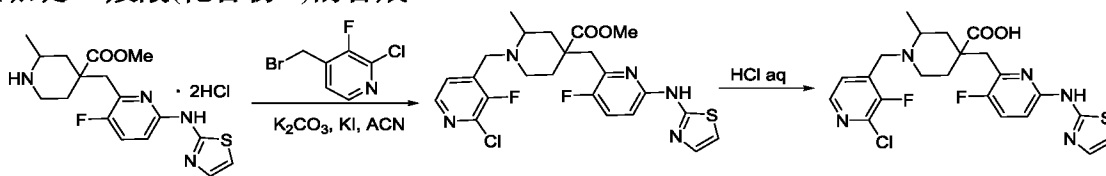
**实施例 2 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-1-((3-氟吡啶-4-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 2)的合成**



以 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 4-(溴甲基)-3-氟吡啶为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 12.45 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.74 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.03 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.68 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 7.13 (q,  $J = 3.7, 3.3$  Hz, 2H), 4.71 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 13.5, 7.9$  Hz, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.39 (dt,  $J = 14.8, 9.1$  Hz, 1H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.09 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 2.08 (t,  $J = 15.2$  Hz, 3H), 1.92 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H), 1.51 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 460.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

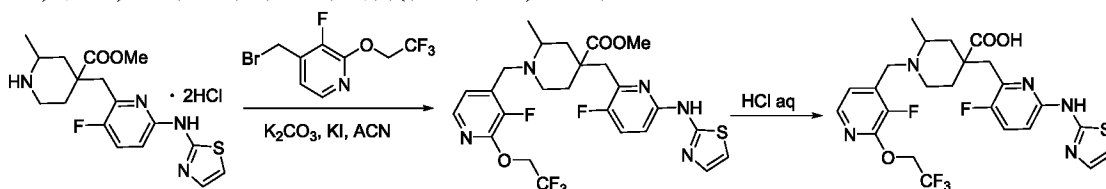
### 实施例 3 1-((2-氯-3-氟吡啶-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 3)的合成



以 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 4-(溴甲基)-2-氯-3-氟吡啶为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.22 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.23 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.36 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 494.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### 实施例 4 1-((3-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 4)的合成

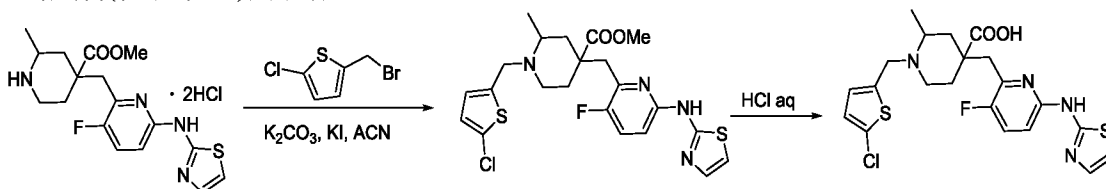


以 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 4-(溴甲基)-3-氟-2-(2,2,2-三氟乙氧基)吡啶为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。



$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$ : 7.64 (dd,  $J = 8.3, 7.4$  Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.17 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.02 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.90- 6.86 (m, 2H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.44 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.69 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.64-2.58 (m, 3H), 1.53 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 558.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

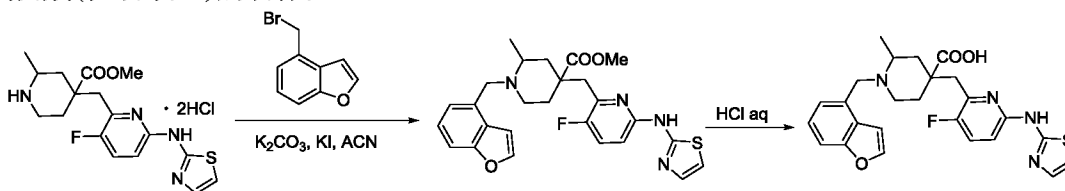
### 实施例 5 1-((5-氯噻吩-2-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 5)的合成



以 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 2-(溴甲基)-5-氯噻吩为原料，采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, Methanol- $d_4$ )  $\delta$ : 7.69 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 (q,  $J = 9.5, 7.5$  Hz, 2H), 7.15 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 30.0, 3.5$  Hz, 1H), 4.62-4.37 (m, 2H), 3.80 (d,  $J = 26.4$  Hz, 2H), 3.39 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.33-1.98 (m, 4H), 1.45 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 481.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

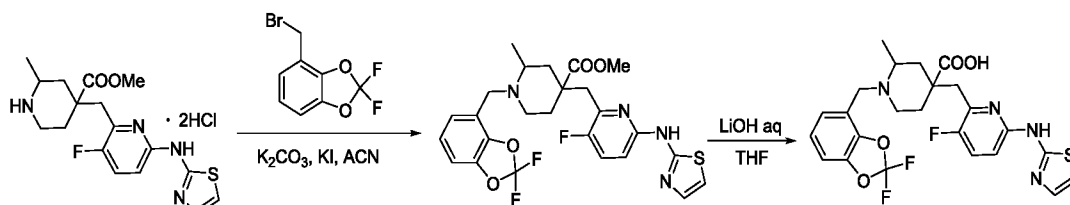
### 实施例 6 1-(苯并呋喃-4-基甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 6)的合成



以 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 4-(溴甲基)苯并呋喃为原料，采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.62 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 7.24 (dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 6.65 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1), 3.84 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.77-2.73 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.49- 2.42 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.57 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 1.16 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 481.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 实施例 7 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二噻唑-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 7)的合成

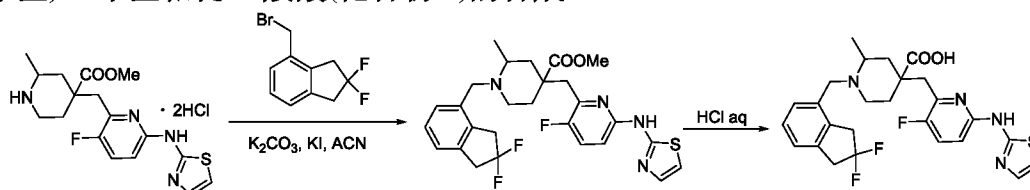


以 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 4-(溴甲基)-2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到中间体 1-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酯甲基。

100 mL 单口瓶中加入上述中间体 (100 mg, 0.187 mmol), THF (10 mL), H<sub>2</sub>O (5 mL) 和 LiOH·H<sub>2</sub>O (79 mg, 1.88 mmol), Ar 保护下升至 60°C 搅拌反应 10 h, LC-MS 监测反应完成后, 混合液浓缩至剩余约 7.5 mL, 残留物过反相 Flash 纯化得目标产物 (60 mg, 收率 62%)。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.50 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.54 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS *m/z*: 521.2 [M+H]<sup>+</sup>。

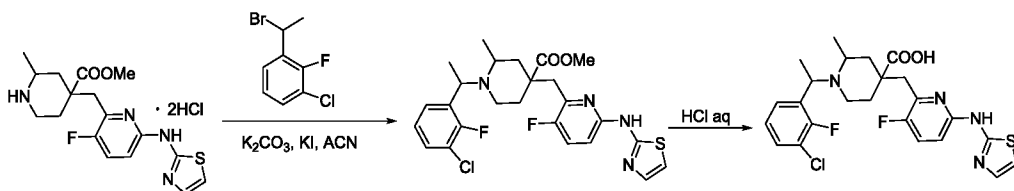
#### 实施例 8 1-((2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚-4-基)甲基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 8)的合成



以 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 4-(溴甲基)-2,2-二氟-2,3-二氢-1H-茚为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 7.52 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 5.34-5.21 (m, 4H), 3.94 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.54 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H); ESI-MS *m/z*: 517.2 [M+H]<sup>+</sup>。

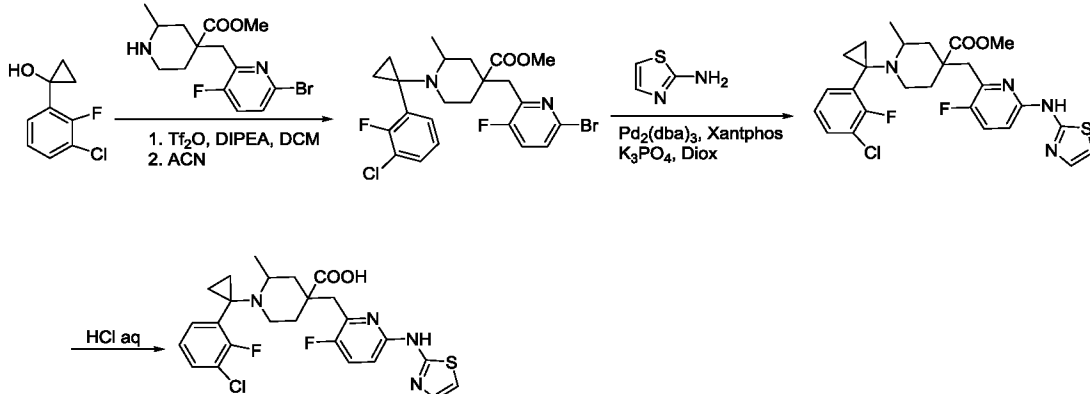
#### 实施例 9 1-(1-(3-氯-2-氟苯基)乙基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 9)的合成



以 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 1-(1-溴乙基)-3-氯-2-氟苯为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.27 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.55 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.18 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.11 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.30 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.06 (q,  $J = 7.1, 6.4$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 507.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 10 1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 10)的合成



#### 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯

100 mL 三口瓶中加入 1-(3-氯-2-氟苯基)环丙烷-1-醇 (400 mg, 2.145 mmol), 干燥的二氯甲烷(10 mL), DIPEA (692 mg, 5.362 mmol), Ar 保护下降温至-45 $^{\circ}\text{C}$ , 后滴加  $\text{TiF}_2\text{O}$  (726 mg, 2.574 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 滴毕, 混合液-50-40 $^{\circ}\text{C}$ , 下搅拌 2h。后加入 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯 (444 mg, 1.287 mmol)的乙腈 (10 mL)溶液, 体系升至室温搅拌反应 2 h。LC-MS 监测反应完成后, 体系加水(20 mL)淬灭, 分液, 水相用 DCM (20 mL)萃取, 合并有机相浓缩至干, 残留物柱层析纯化得产物(284 mg, 收率 43%), ESI-MS  $m/z$ : 533.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

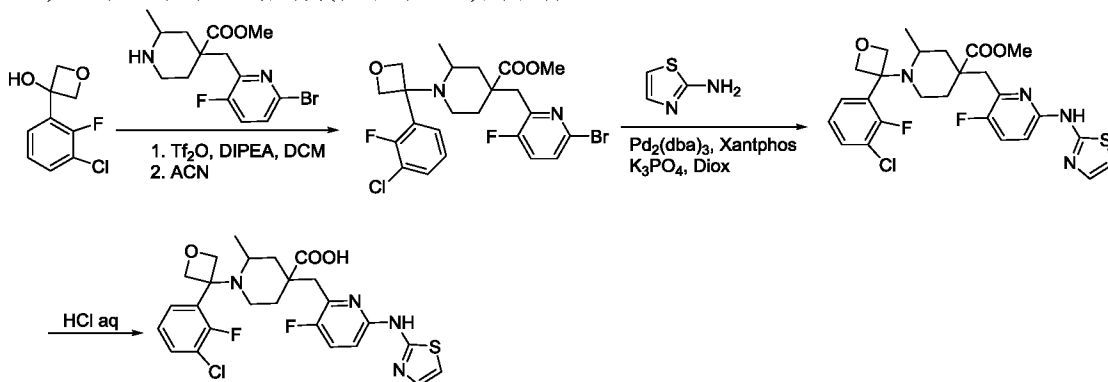
#### 1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

后以 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(1-(3-氯-2-氟苯基)环丙基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯和 2-氨基噻唑为原料, 参照实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 12.11 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H),

7.43-7.33 (m, 2H), 7.15 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.41 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 3.02 (m, 3H), 2.23-1.89 (m, 4H), 1.30 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.75-0.62 (m, 4H); ESI-MS  $m/z$ : 519.2  $[M+H]^+$ .

### 实施例 11 1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 11)的合成

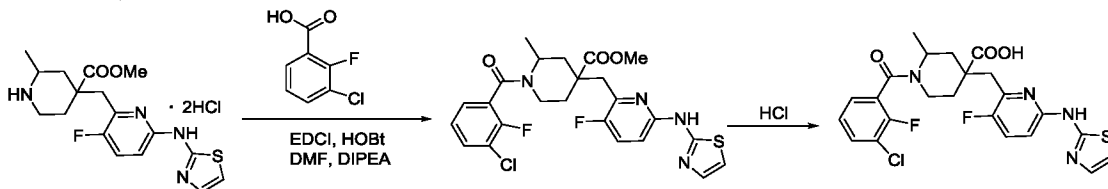


以 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯和 3-(3-氯-2-氟苯基)氧杂环丁烷-3-醇为原料, 参照实施例 10 中的合成方法得到中间体 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-(3-氯-2-氟苯基)氧杂环丁烷-3-基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯。

后以上述中间体和 2-氨基噻唑为原料, 参照实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.46 (m, 2H), 7.35-7.16 (m, 3H), 6.93 (dt,  $J = 8.9, 3.3$  Hz, 1H), 6.87 (t,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.70-4.47 (m, 2H), 4.31 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 4.14 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.98 (ab,  $J = 29.9, 12.4$  Hz, 1H), 3.67 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.17-2.96 (m, 2H), 2.50-2.13 (m, 3H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.89 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 1.41 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 535.2  $[M+H]^+$ .

### 实施例 12 1-(3-氯-2-氟苯基)-2-甲基-4-((6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸(化合物 12)的合成



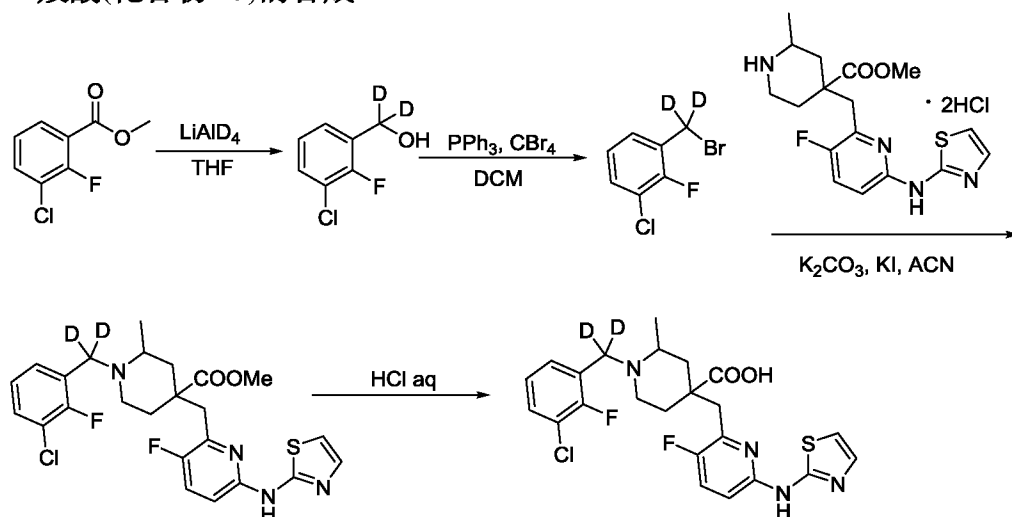
100 mL 单口瓶中加入 3-氯-2-氟苯甲酸(262 mg, 1.50 mmol), DMF(20 mL), EDCI (431 mg, 2.25 mmol), HOBT (304 mg, 2.25 mmol)和 DIPEA(970 mg, 7.52 mmol), 混合液 Ar 保护下室温搅拌 30 min, 后加入 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐 (437 mg, 1.0 mmol), 体系室温搅拌 20 h. LC-MS 监测反应完成后, 体系加水(40 mL)淬灭, EA (50 mL\*2)萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩,

残留物柱层析纯化得中间体 (365 mg, 收率 70%)。

以上述中间体为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.68 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.43 (dt,  $J = 12.0, 7.9$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.9, 3.0$  Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 3H), 2.13-1.88 (m, 4H), 1.45 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 475.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 实施例 13 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基- $d_2$ )-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 13)的合成



#### 1-(溴甲基- $d_2$ )-3-氯-2-氟苯

100 mL 三口瓶中加入 2-氟-3-氯苯甲酸甲酯 (658 mg, 3.49 mmol), THF (dry, 10 mL), 冰浴下加  $\text{LiAlD}_4$  (146 mg, 3.49 mmol), 继续反应约 0.5 h。TLC 检测(PE/EA = 10/1)反应完全, 冰浴下加水(20 mL)淬灭反应, 加饱和氯化钠溶液 (20 mL)以及 EA (20 mL\*2)萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得(3-氯-2-氟苯基)甲基- $d_2$ -醇, 粗品直接投下一步。

100 mL 单口瓶中加入(3-氯-2-氟苯基)甲基- $d_2$ -醇 (657 mg, 4.02 mmol), DCM (20 mL) 和  $\text{CBr}_4$  (2 g, 6.03 mmol), 分批加  $\text{PPh}_3$  (1.371 g, 5.23 mmol), 室温反应约 1 h。TLC 检测 (PE/EA = 10/1)反应完全。粗品柱层析(PE, 800 mL)纯化得无色油状物 1-(溴甲基- $d_2$ )-3-氯-2-氟苯(921 mg, 收率 100%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.27 (ddd,  $J = 7.9, 6.5, 1.7$  Hz, 1H), 7.05 (td,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H)。

#### 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基- $d_2$ )-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

100 mL 单口瓶中加入 4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶甲酸甲

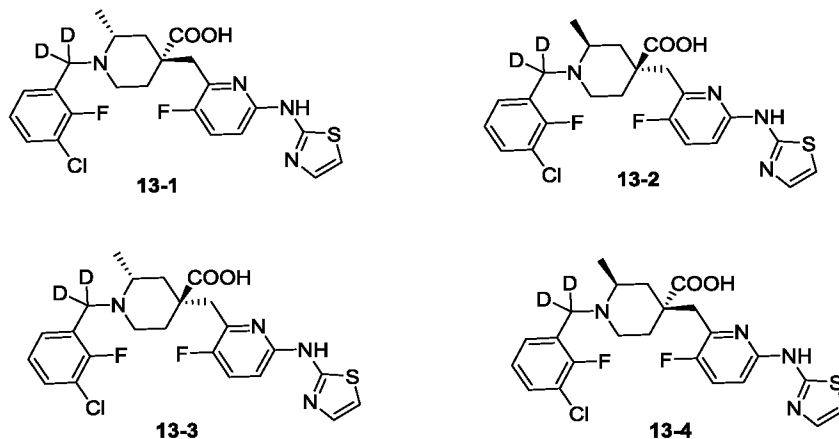
酯(800 mg, 1.83 mmol), 1-(溴甲基-*d2*)-3-氯-2-氟苯 (495 mg, 2.19 mmol),  $K_2CO_3$  (1.264 g, 9.15 mmol), KI (20 mg)和 ACN (20 mL), 室温反应约 2 h。LC/MS 检测反应完全,加水(100 mL)析出固体,抽滤,滤饼以水(20 mL\*2)洗 2 次后加 PE (50 mL)打浆,抽滤,滤饼以 PE (20 mL\*2)洗 2 次,晾干得初产物 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-*d2*)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (931 mg, 收率 100%), 直接投下一步, ESI-MS  $m/z$ : 509.2  $[M+H]^+$ 。

#### 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-*d2*)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

100 mL 单口瓶中加入 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-*d2*)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (931 mg, 1.83 mmol), 水 (15 mL), 浓 HCl (15 mL), 105°C 回流反应约 5 h。LC/MS 检测反应完全,将反应液减压浓缩至干,残留物加 ACN (30 mL) 室温打浆,抽滤,滤饼用 ACN (5 mL\*2)洗涤,晾干得淡黄色粉末状产物 (815 mg, 收率 90%)。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 7.73 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.41-1.96 (m, 4H), 1.53 (m, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 495.1  $[M+H]^+$ 。

通过不同的手性原料或者手性分离的方法,可以得到化合物 13 的四个不同的光学异构体,结构式如下:



化合物 13-1、13-2、13-3 和 13-4 的命名如下:

**13-1:** (2R,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-*d2*)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸;

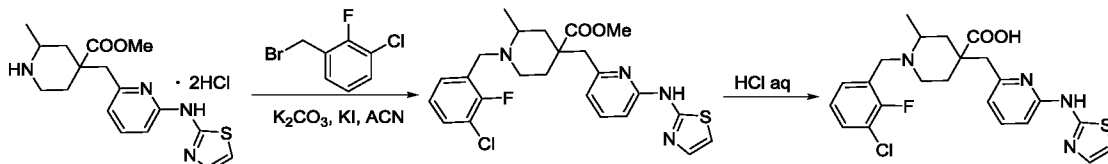
**13-2:** (2S,4S)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-*d2*)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸;

**13-3:** (2R,4S)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-*d2*)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-

2-甲基哌啶-4-羧酸;

**13-4:** (2S,4R)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-*d2*)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸。

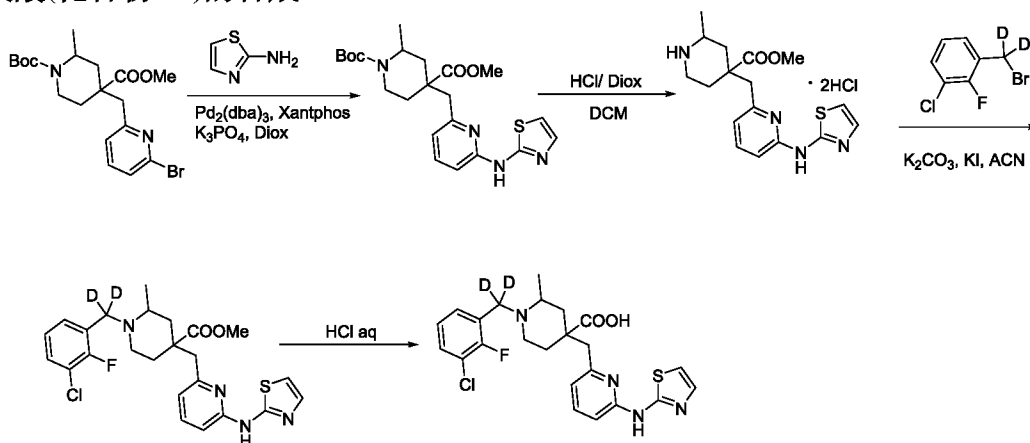
**实施例 14 1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 14)的合成**



以 2-甲基-4-((6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.88 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.74 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.55 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 7.32 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.06 (q,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 4.73 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 13.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 3.02 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.15-1.91 (m, 4H), 1.52 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 507.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

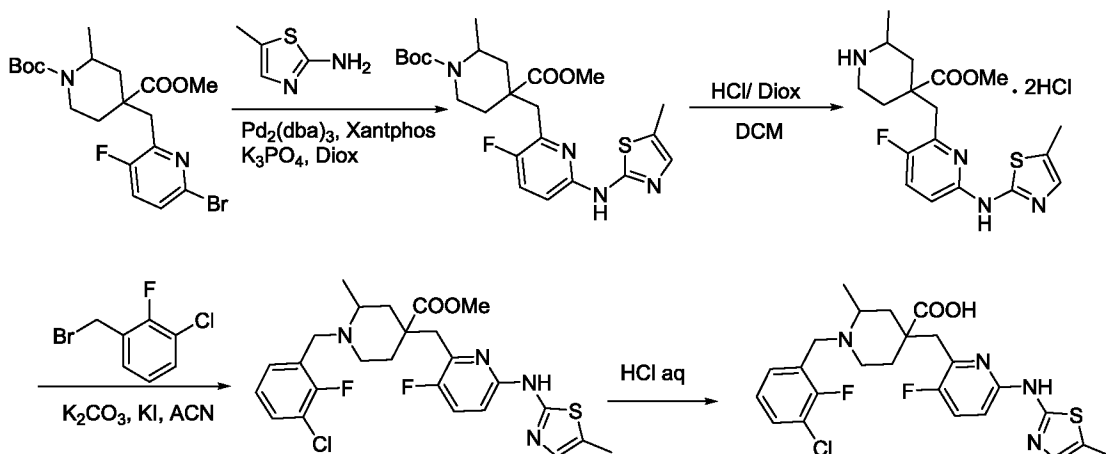
**实施例 15 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-*d2*)-2-甲基-4-((6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)哌啶-4-羧酸(化合物 15)的合成**



以 1-(叔丁基) 4-甲基 4-((6-溴吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-双甲酸酯和 2-氨基噻唑为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.78 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.36-7.24 (m, 3H), 7.23 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.41-1.96 (m, 4H), 1.55 (m, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 477.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

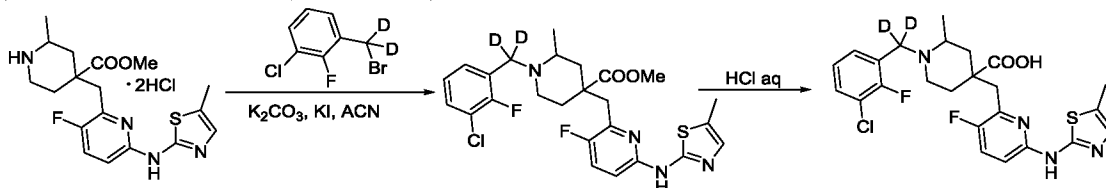
**实施例 16 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((5-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 16)的合成**



以 1-(叔丁基) 4-甲基 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-双甲酸酯和 5-甲基-2-氨基嘧啶为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 11.66 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 7.76 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.55 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.72 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 13.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.09 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.50 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 508.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 17 1-((3-氯-2-氟苄基)甲基- $d_2$ )-4-((3-氟-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 17)的合成

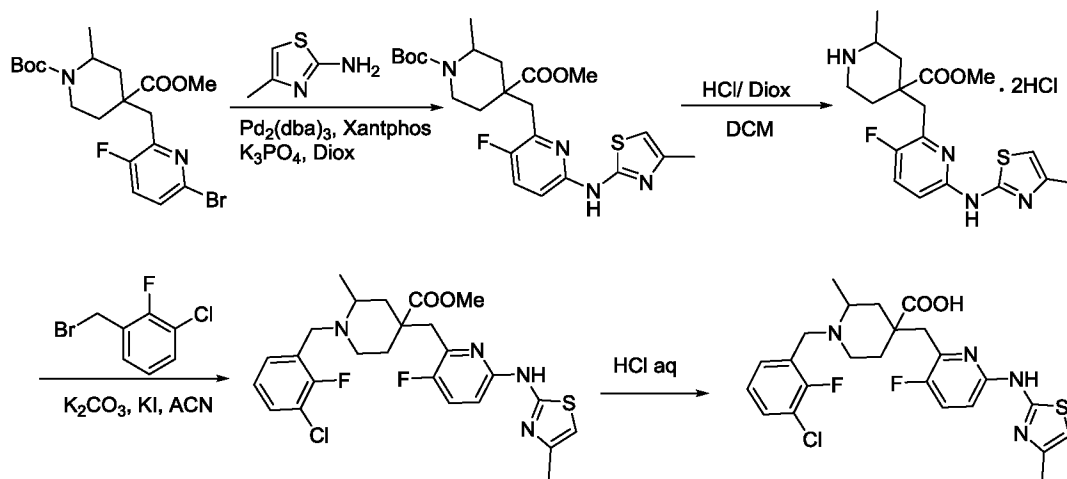


以 4-((3-氟-6-((5-甲基嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 1-(溴甲基- $d_2$ )-3-氯-2-氟苯为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.75 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.72-7.56 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.41-1.96 (m, 4H), 1.53 (m, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 510.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 18 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((3-氟-6-((4-甲基嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 18)的合成

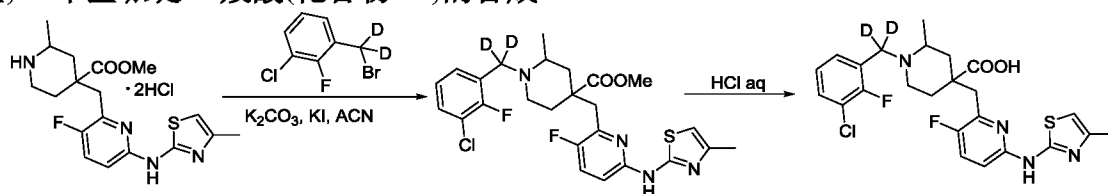




以 1-(叔丁基) 4-甲基 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-1,4-双甲酸酯和 4-甲基-2-氨基噻唑为原料，采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 11.64 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.73 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.55 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.34 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.68 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 13.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.26-3.21 (m, 2H), 3.06 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.14-1.93 (m, 4H), 1.51 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 508.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

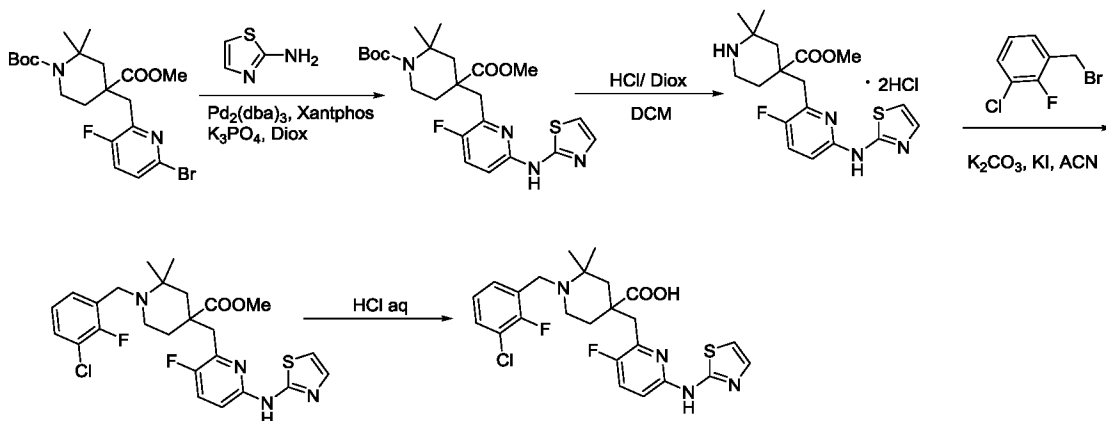
#### 实施例 19 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基- $d_2$ )-4-((3-氟-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 19)的合成



以 4-((3-氟-6-((4-甲基噻唑-2-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯盐酸盐和 1-(溴甲基- $d_2$ )-3-氯-2-氟苯为原料，采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.76 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.73-7.57 (m, 3H), 7.22 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.44-3.31 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.51 (m, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 510.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

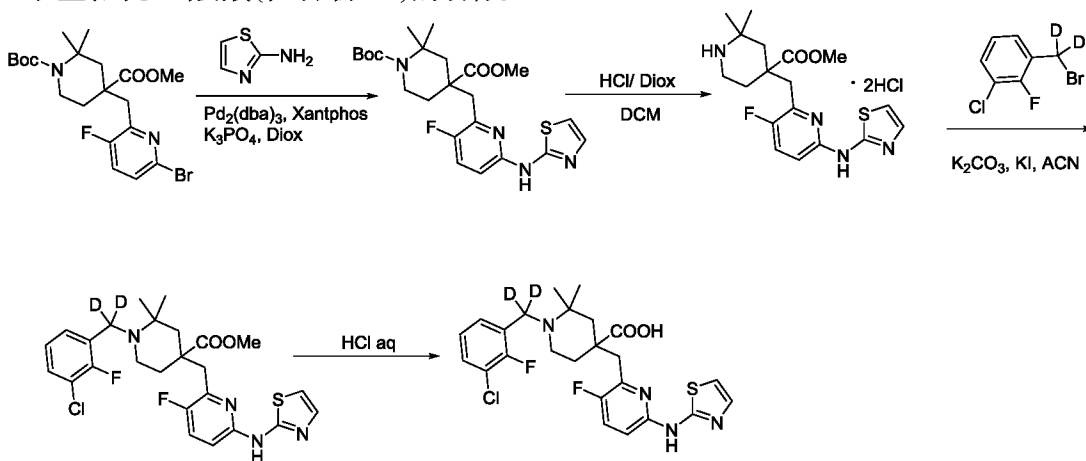
#### 实施例 20 1-(3-氯-2-氟苯基)-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-羧酸(化合物 20)的合成



以 1-(叔丁基) 4-甲基 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2,2-双甲基哌啶-1,4-双甲酸酯和 2-氨基噻唑为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.76 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.70-7.51 (m, 3H), 7.35-7.24 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 13.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.34-3.22 (m, 2H), 2.31 (s, 2H), 2.02-1.81 (m, 2H), 1.45 (s, 6H); ESI-MS  $m/z$ : 508.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

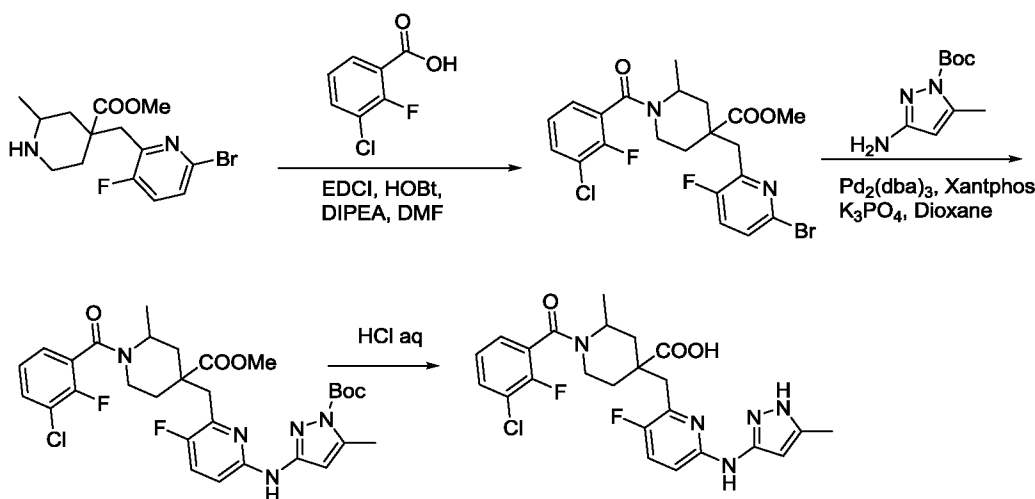
#### 实施例 21 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基- $d_2$ )-4-((3-氟-6-(噻唑-2-基氨基)吡啶-2-基)甲基)-2,2-二甲基哌啶-4-羧酸(化合物 21)的合成



以 1-(叔丁基) 4-甲基 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2,2-双甲基哌啶-1,4-双甲酸酯和 2-氨基噻唑为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.75 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.70-7.55 (m, 3H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.20 (dd,  $J = 8.8, 2.9$  Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.43 (s, 6H); ESI-MS  $m/z$ : 509.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

#### 实施例 22 1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 22)的合成



#### 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯:

100 mL 单口瓶中加入 3-氯-2-氟苯甲酸 (262 mg, 1.50 mmol), DMF (20 mL), EDCI (431 mg, 2.25 mmol), HOBT (304 mg, 2.25 mmol) 和 DIPEA (970 mg, 7.52 mmol), 混合液 Ar 保护下室温搅拌 30 min, 后加入 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯 (345 mg, 1.0 mmol), 体系室温搅拌 20 h。LC-MS 监测反应完成后, 体系加水(40 mL)淬灭, EA (50 mL\*2) 萃取, 合并有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 浓缩, 残留物柱层析纯化得 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯(426 mg, 收率 85%)。ESI-MS  $m/z$ : 501.1/ 503.1  $[M+H]^+$ 。

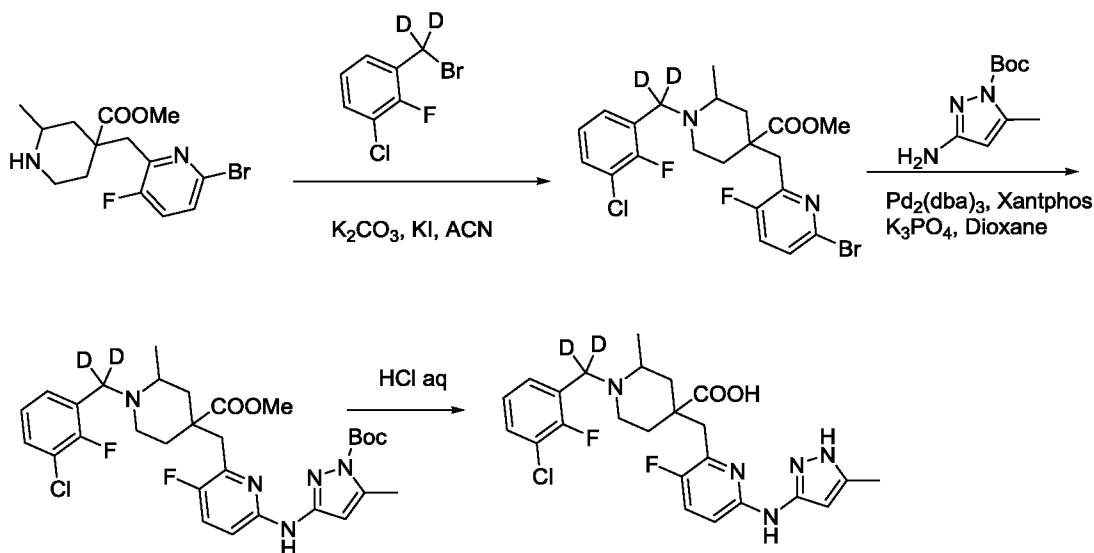
#### 1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

100 mL 单口瓶中加入 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯(426 mg, 0.85 mmol), 1-Boc-5-甲基-3-氨基吡啶 (201 mg, 1.02 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (92 mg, 0.10 mmol), Xantphos (116 mg, 0.20 mmol),  $K_3PO_4$  (96 mg, 0.45 mmol) 和 1,4-dioxane (10 mL), Ar 保护下升温至 100°C 反应约 5 h。LC/MS 检测反应完全。粗品柱层析纯化(PE/EA = 10/1 to 5/1)得黄色泡状固体 4-((6-((1-(叔丁氧基羰基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-(3-氯-2-氟苯甲酰基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯 (394, 收率 75%), ESI-MS  $m/z$ : 618.1  $[M+H]^+$ 。

以上述中间体为原料, 采用实施例 1 中的合成方法得到目标化合物。

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 7.65 (dt,  $J = 16.0, 8.4$  Hz, 3H), 7.35 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.92 (dd,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 1H), 6.14-6.05 (m, 1H), 3.93 (dd,  $J = 11.5, 6.1$  Hz, 1H), 2.57-2.49 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23-2.00 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 504.2  $[M+H]^+$ 。

**实施例 23 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基- $d_2$ )-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 23)的合成**



#### 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-d2)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

100 mL 单口瓶中加入 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (1 g, 2.62 mmol, 参照专利 WO2016077161 中的方法合成得到), 1-(溴甲基-d2)-3-氯-2-氟苯(650 mg, 2.88 mmol),  $K_2CO_3$  (1.811 g, 13.1 mmol), KI (10 mg)和 ACN (20 mL), 室温反应约 2 h。LC/MS 检测反应完全。反应液浓缩干, 柱层析纯化(PE/EA = 20/1 to 8/1)得无色油状 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-d2)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (985 mg, 收率 77%), ESI-MS m/z: 489.1/491.1[M+H]<sup>+</sup>。

#### 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-d2)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯

100 mL 单口瓶中加入 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-d2)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(985 mg, 2.01 mmol), 1-Boc-5-甲基-3-氨基吡啶 (476 mg, 2.41 mmol),  $Pd_2(dba)_3$  (92 mg, 0.10 mmol), Xantphos (116 mg, 0.20 mmol),  $K_3PO_4$  (1.067 mmol)和 1,4-dioxane (20 mL), Ar 保护下升温至 100°C 反应约 5 h。LC-MS 检测反应完全。粗品柱层析纯化(PE/EA = 10/1 to 5/1)得黄色泡状固体 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-d2)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 (1.03 g, 收率 84%), ESI-MS m/z: 605.3 [M+H]<sup>+</sup>。

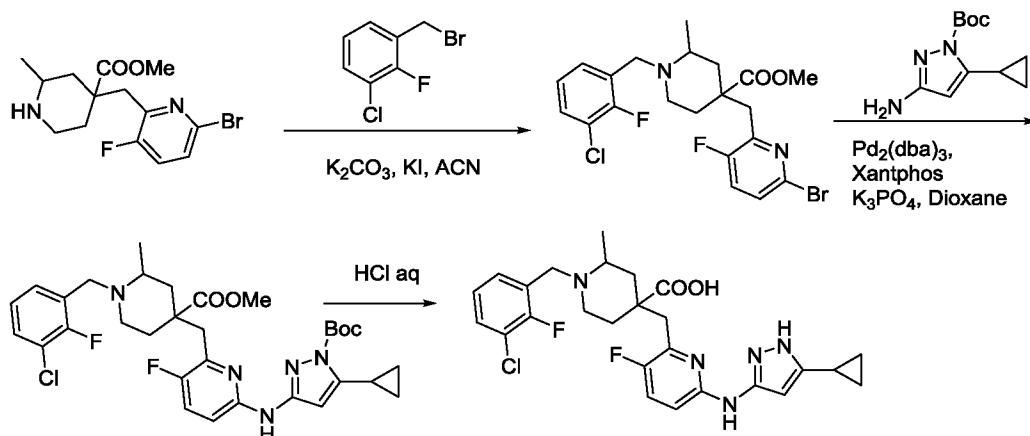
#### 1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-d2)-4-((3-氟-6-((5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸

100 mL 单口瓶中加入 4-((6-((1-(叔丁氧羰基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-1-((3-氯-2-氟苯基)甲基-d2)-2-甲基哌啶-4-甲酸甲酯(1.03 g, 1.70 mmol), 水 (15 mL), 浓 HCl (15 mL), 105°C 回流反应约 5 h。LC-MS 检测反应完全, 将反应液减压浓缩至干, 残留物加 ACN (30 mL)室温打浆, 抽滤, 滤饼用 ACN (5 mL\*2)洗涤, 晾干得淡黄

色粉末状固体 (844 mg, 收率 88%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.63 (dt,  $J = 16.0, 8.4$  Hz, 3H), 7.32 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.90 (dd,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 1H), 6.04-6.01 (m, 1H), 3.96 (dd,  $J = 11.5, 6.1$  Hz, 1H), 3.58-3.30 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.23-2.00 (m, 5H), 1.61-1.48 (m, 3H); ESI-MS  $m/z$ : 492.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 实施例 24 1-(3-氯-2-氟苄基)-4-((6-((5-环丙基-1H-吡唑-3-基)氨基)-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸(化合物 24)的合成



以 4-((6-溴-3-氟吡啶-2-基)甲基)-2-甲基哌啶-4-羧酸甲酯和 1-(溴甲基)-3-氯-2-氟苯, 以及 3-氨基-5-环丙基-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯为原料, 采用实施例 23 中的合成方法得到目标化合物。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.61 (dt,  $J = 16.0, 8.4$  Hz, 3H), 7.34 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 9.0, 3.1$  Hz, 1H), 6.01-5.95 (m, 1H), 4.56 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 13.6, 8.3$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 11.5, 6.1$  Hz, 1H), 3.68-3.41 (m, 4H), 2.23-2.00 (m, 4H), 1.61-1.48 (m, 4H), 0.85-0.67 (m, 4H); ESI-MS  $m/z$ : 516.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

### 实施例 25 Aurora 激酶抑制活性的测试

上述化合物对于 Aurora 激酶活性在体外的抑制活性测定通过 Caliper Mobility Shift Assay 方法测定。化合物从  $10\mu\text{M}$  开始依次三倍稀释, 总共得到 10 个浓度, 先将酶和激酶反应液 (20 mM HEPES, pH 7.5, 0.01% Triton X-100) 混合后, 加入梯度稀释的化合物。在室温孵育 10 分钟, 让化合物和酶充分结合。然后加入 FAM 标记的多肽作为底物在  $25^\circ\text{C}$  进行激酶反应, 一定的时间后, 加入终止液终止。然后采用 Caliper 读取转化率, 换算成抑制率数据后边通过统计软件计算获得  $\text{IC}_{50}$  值, 以不加药的溶剂空白作为阴性对照, 以 LY-3295668 作为阳性对照。上述各化合物的结果列于表 2 中。

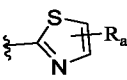
### 实施例 26 H1975 细胞抗增殖活性的测试

把对数生长期的肿瘤(肺癌 H1975)细胞消化后, 吹打成单细胞悬液, 分别接种于 384 孔培养板; 每孔  $5 \times 10^3$  个细胞, 每孔加入培养基  $50\mu\text{L}$ ,  $37^\circ\text{C}$ , 5%  $\text{CO}_2$  培养箱中培养过

夜。待细胞贴壁后，分别加入适当浓度的受试化合物和阳性对照药物，配置五种不同浓度的样品，以空白组为阴性对照组，在培养箱中再培养 72 h。然后，每孔加入 50ul CTL plus，通过测量细胞中 ATP 的含量评价细胞的数量。用 GRAPHPAD 进行拟合，计算 IC<sub>50</sub>，结果列于表 2 中。

表2. 本发明部分化合物对Aurora激酶活性和对H1975细胞的抗增殖活性

化合物	Aurora, IC <sub>50</sub> (nM)		H1975, IC <sub>50</sub> (μM)
	A	B	
<b>1</b>	0.64	20	0.022
<b>1-1</b>	0.4	16	0.012
<b>3</b>	0.73	321	0.195
<b>7</b>	1.10	822	0.099
<b>9</b>	0.98	126	0.081
<b>13</b>	0.74	15	0.025
<b>20</b>	1.42	435	0.156
<b>22</b>	1.21	1142	0.155
<b>23</b>	0.66	1955	0.415
<b>LY-3295668</b>	0.86	1440	0.102

以上数据说明通式 (1) 化合物中，当-L- 基团从 CH<sub>2</sub> 改变成适当大小的基团所取代，比如 CD<sub>2</sub>，和/或者，当 W 是  基团时，化合物具有极强的 Aurora-A 激酶活性，同时 Aurora-B 激酶活性和 H1975 细胞抗增殖活性得到大幅提高。本发明化合物的各光学异构体活性具有区别，化合物 **1-1** 活性比消旋化合物 **1** 活性更强一些，本发明其它化合物的各光学异构体的活性可以通过相同方法进行测试，其中也会有活性更好的光学活性异构体。

### 实施例 27 小鼠体内抗肿瘤活性评价

人肺癌 H1975 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中常规培养，传代后，待细胞达到所需量时，消化收集细胞。将 8×10<sup>6</sup> 个 H1975 细胞注射入每只裸小鼠左侧腋下，待肿瘤生长至 80mm<sup>3</sup> 后，将动物随机分组开始给药。分别为 1) 溶剂对照组，6 只；2) **LY-3295668** 组、化合物 **13** 组和化合物 **23** 组，每组 6 只。溶剂对照组每天一次灌胃 5%DMSO+45%PEG400+50%水的溶剂；**LY-3295668** 组、化合物 **13** 组和化合物 **23** 组灌胃 6 mg/mL 的化合物溶液 0.1 mL/10g (60 mg/kg/day)。每两天测定肿瘤体积，测

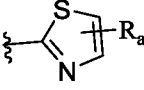
量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠。计算相对肿瘤体积 (RTV)、相对肿瘤增值率 (T/C) 和肿瘤生长抑制率，并进行统计学检测。试验结果见下表 3。

表 3 化合物对人非小细胞肺腺癌 NCI-H1975 裸小鼠移植瘤的实验治疗作用

化合物	剂量 (mg/kg)	给药方 案	平均体重(g)		肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> )		RTV	T/C(%)	TGI(%)
			D1	D21	D1	D21			
Vehicle	(-)	qd*21	17.63±0.52	19.37±0.5 9	82.94 ±6.96	1621.28 ±215.82	19.57± 2.67	(-)	(-)
LY- 3295668	60	qd*21	17.85±0.45	18.58±0.4 6	82.56 ±7.60	611.95 ±80.83**	7.66±1 .16**	39.17	65.59
13	60	qd*21	17.82±0.45	19.00±0.6 8	82.50 ±7.11	373.74 ±35.20***	4.72±0 .59***	24.11	81.07
23	60	qd*21	18.10±0.22	18.47±0.2 1	82.75 ±6.63	590.77±86 .75**	6.98±0 .58***	35.65	66.98

与对照相比\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$ , \*\*\*\* :  $P < 0.0001$ ; D1:开始给药时间; D21:结束给药时间; qd\*21: 给药 21 天, 每天给药一次。RTV: 相对肿瘤体积, 计算公式为:  $RTV = V_t / V_0$ 。T/C(%) =  $T_{RTV} / C_{RTV} \times 100$ 。T<sub>RTV</sub>:为治疗组 RTV; C<sub>RTV</sub>:为阴性对照组 RTV。TGI (%) : 肿瘤生长抑制率 (%)。疗效评价标准: T/C(%) > 60 为无效; T/C(%) ≤ 60, 并经统计学处理  $P < 0.05$  为有效。

从上表 3 可以看出, 化合物 13 和阳性对照 LY-3295668 相比, 体内抗肿瘤活性明显增强, 说明通式(1)化合物中, 当-L- 基团从 CH<sub>2</sub> 改变成适当大小的基团所取代, 比如

CD<sub>2</sub>, 和/或者, 当 W 是  基团时, 化合物的体内抗肿瘤活性得到大幅提高。这对靶向极光激酶治疗肿瘤具有重要的意义。

### 实施例 28 小鼠体内 NCI-H69 模型抗肿瘤活性评价

人肺癌 NCI-H69 细胞用含 10%胎牛血清的 1640 于 37℃、5%CO<sub>2</sub> 培养箱中常规培养, 传代后, 待细胞达到所需量时, 消化收集细胞。将 1×10<sup>7</sup> 个 H69 细胞注射入每只裸小鼠左侧背下, 待肿瘤生长至 290mm<sup>3</sup> 左右, 将动物随机分组开始给药。分别为 1) 溶剂对照组, 8 只; 2) LY-3295668 组、化合物 1-1 低剂量组、化合物 1-1 中剂量组和化合物 1-1 高剂量组每组 8 只。溶剂对照组每天两次灌胃 0.5% MC 的溶剂; LY-3295668

组、化合物 **1-1** 低剂量组、化合物 **1-1** 中剂量组和化合物 **1-1** 高剂量组灌胃化合物溶液 0.1 mL/10g (每天两次)。每两天测定肿瘤体积，测量小鼠体重，于给药第 21 天处死裸小鼠。计算相对肿瘤体积 (RTV)、相对肿瘤增值率 (T/C) 和肿瘤生长抑制率，并进行统计学检测。试验结果见下表 4。

表 4 化合物对人肺癌 NCI-H69 裸小鼠移植瘤的实验治疗作用

化合物	剂量 (mg/kg)	给药方 案	平均体重(g)		肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> )		RTV	T/C(% )	TGI(%)
			D1	D21	D1	D21			
<b>Vehicle</b>	(-)	bid*21	15.56±0.16	17.57±0.2 6	292.98±1 7.27 /D0	1250.29±81. 43 /D21	3.30± 0.7	(-)	(-)
<b>LY- 3295668</b>	10	bid*21	16.70±0.41	17.03±0.3 6	289.65±1 7.05 /D0	516.75±108. 38 /D21	1.74± 0.94* ***	0.53	76.28
<b>1-1</b>	2.5	bid*21	15.99±0.27	16.73±0.4 0	287.46±1 6.23 /D0	180.58±30.1 5 /D21	0.65± 0.38* ***	0.20	111.16
<b>1-1</b>	5	bid*21	15.91±0.25	16.01±0.3 8	284.84±2 0.53 /D0	90.43±13.11 /D21	0.33± 0.17* ***	0.10	120.31
<b>1-1</b>	10	bid*21	16.16±0.41	16.19±0.5 5	287.92±2 1.01 /D0	93.16±18.83 /D21	0.37± 0.16* ***	0.11	120.34

与对照相比\* :  $P < 0.05$ , \*\* :  $P < 0.01$ , \*\*\* :  $P < 0.001$ , \*\*\*\* :  $P < 0.0001$ ; D1:开始给药时间; D21:结束给药时间; bid\*21: 给药 21 天, 每天给药两次, 给药间隔 12 小时。RTV: 相对肿瘤体积, 计算公式为:  $RTV = V_t / V_0$ 。T/C(%) =  $T_{RTV} / C_{RTV} \times 100$ 。T<sub>RTV</sub>:为治疗组 RTV; C<sub>RTV</sub>:为阴性对照组 RTV。TGI (%) : 肿瘤生长抑制率 (%)。疗效评价标准: T/C(%) > 60 为无效; T/C(%) ≤ 60, 并经统计学处理  $P < 0.05$  为有效。

从上表 4 可以看出, 化合物 **1-1** 和阳性对照 **LY-3295668** 相比, 对 NCI-H69 模型小鼠的体内抗肿瘤活性更强, 且药效呈剂量关系。

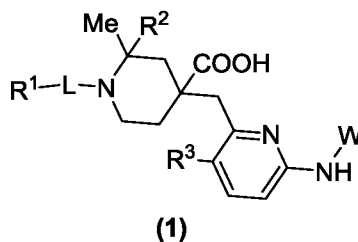
虽然以上描述了本发明的具体实施方式, 但是本领域的技术人员应当理解, 这些仅



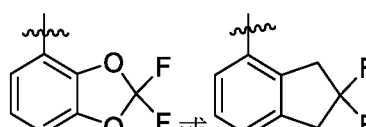
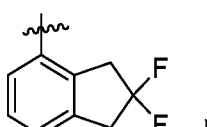
是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

**权利要求**

1. 一种结构如通式(1)所示的化合物或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐：

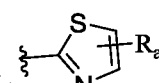
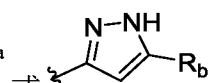


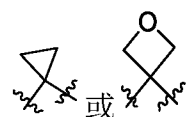

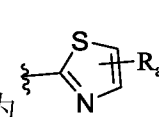
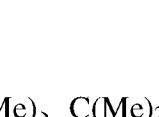
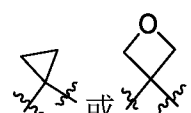
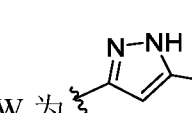
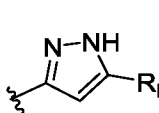
式(1)中：

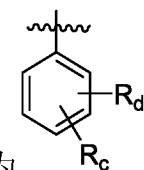
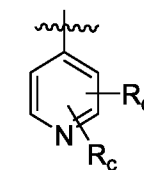
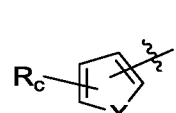
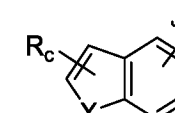
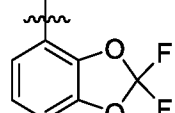
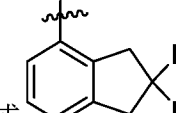
R<sup>1</sup> 为芳基、杂芳基、 或 ，所述芳基或杂芳基可被 1-3 个下述基团所取代：卤素、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、卤素取代 C1-C3 烷基和卤素取代 C1-C3 烷氧基；

R<sup>2</sup> 为 H 或甲基；

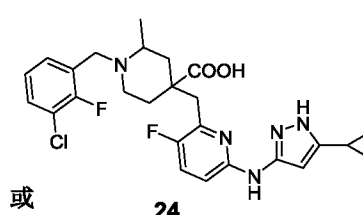
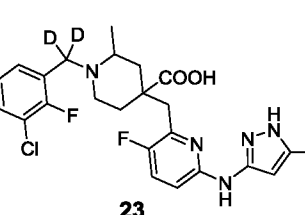
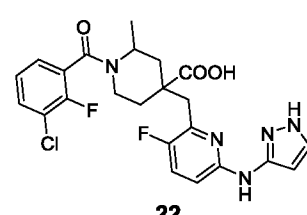
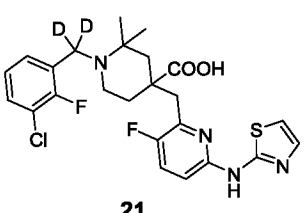
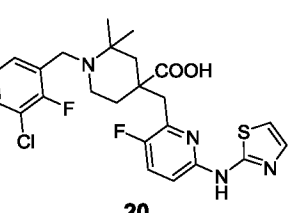
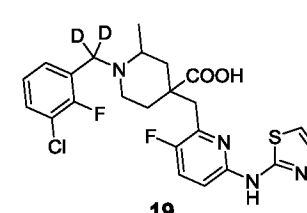
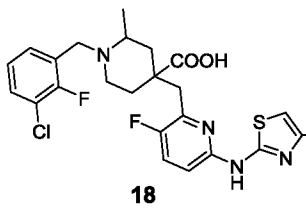
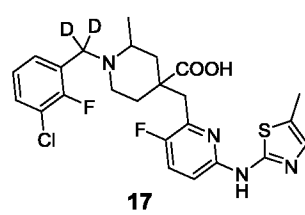
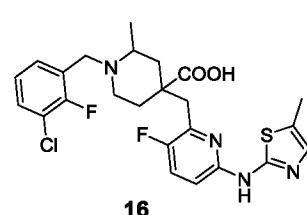
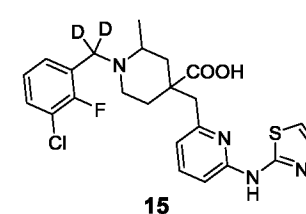
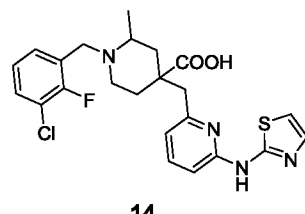
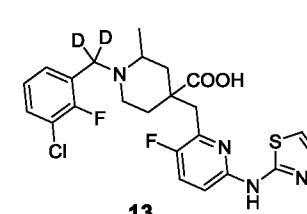
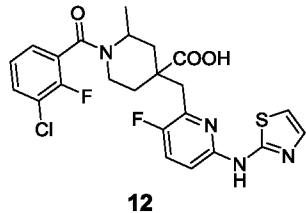
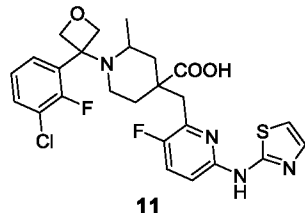
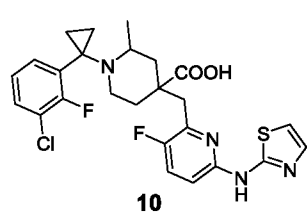
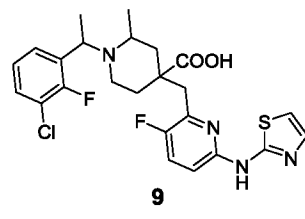
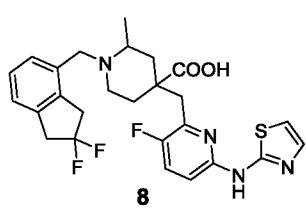
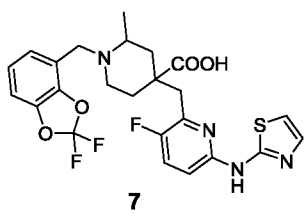
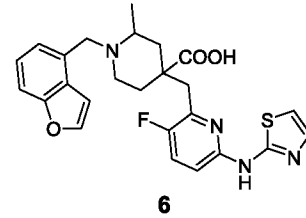
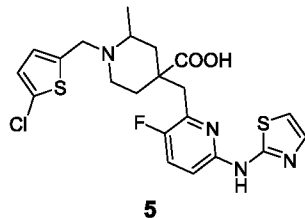
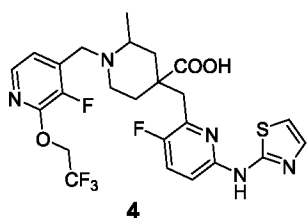
R<sup>3</sup> 为 H 或 F；

W 为  或 ，其中 R<sub>a</sub> 为 H、C1-C3 烷基或 C3-C6 环烷基，R<sub>b</sub> 为 H、C1-C3 烷基或 C3-C6 环烷基；和

L 为 CH<sub>2</sub>、CO、CD<sub>2</sub>、CH(Me)、C(Me)<sub>2</sub>、 或 ，当 W 为  或 ，且 R<sub>b</sub> 为 H、C2-C3 烷基或 C3-C6 环烷基时；或 L 为 CO、CD<sub>2</sub>、CHMe、C(Me)<sub>2</sub>、 或 ，当 W 为 ，且 R<sub>b</sub> 为甲基时。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其中所述式(1)中，R<sup>1</sup> 为 、、、、 或 ，其中 X 为 NH、O 或 S，R<sub>c</sub> 和 R<sub>d</sub> 独立为 H、卤素、C1-C3 烷基、C1-C3 烷氧基、卤素取代 C1-C3 烷基或卤素取代 C1-C3 烷氧基。





或

6. 以权利要求 1-5 中任一项所述的化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可

接受的盐作为有效成分的极光激酶抑制剂。

7. 药物组合物，其特征在于：权利要求 1-5 中任一项所述的化合物作为有效成分，并含有可药用载体或稀释剂。

8. 一种权利要求 1-5 任一项所述的化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐的用途，其特征在于，作为极光激酶抑制剂在抗肿瘤药物制备中的用途。

9. 一种权利要求 1-5 任一项所述的化合物、或其各光学异构体、各晶型、药学上可接受的盐的用途，其特征在于，在抗肿瘤药物制备中的用途。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/098775

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 417/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 35/00(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 A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNABS; CNTXT; CJFD; DWPI; SIPOABS; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; PATENTICS; 万方; 超星读秀; ISI-Web of Science; STN-registry; STN-caplus; 微境生物, 谢雨礼, 樊后兴, 极光激酶, 苏氨酸, 丝氨酸, 蛋白激酶, 氨基吡啶, 哌啶, 癌症, 肿瘤, Aurora, Aurora A, Aurora Kinase, Ser, Thr, Kinase, Aminopyridine, Piperidine, Cancer, Tumour, Tumor, structural formula (1)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 107108567 A (ELI LILLY AND COMPANY) 29 August 2017 (2017-08-29) claims 1-4, 13, description paragraph [0005]	1-9
Y	WO 2009104802 A1 (BANYU PHARMA CO LTD et al.) 27 August 2009 (2009-08-27) claims 1-11, description page 2 lines 12-15	1-9
Y	VASILEVICH, Natalya I. et al. "General Ser/Thr Kinases Pharmacophore Approach for Selective Kinase Inhibitors Search as Exemplified by Design of Potent and Selective Aurora A Inhibitors" <i>Chem Biol Drug Des</i> , Vol. 88, No. 1., 30 January 2016 (2016-01-30), ISSN: 1747-0285, pages 55-60, table 1, table 2, page 64 table 3	1-9
Y	VASILEVICH, Natalya I. et al. "Search for Potent and Selective Aurora A Inhibitors Based on General Ser/Thr Kinase Pharmacophore Model" <i>Pharmaceuticals</i> , Vol. 9, No. 2., 13 April 2016 (2016-04-13), ISSN: 1424-8247, page 3 table 1, page 4 table 2, page 6 table 3	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 <b>15 July 2020</b>		Date of mailing of the international search report <b>21 September 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> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/CN2020/098775**

<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 104159893 A (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 November 2014 (2014-11-19) entire document	1-9
A	WO 2018117267 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 28 June 2018 (2018-06-28) entire document	1-9
A	US 2015065479 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 05 March 2015 (2015-03-05) entire document	1-9

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

International application No.

**PCT/CN2020/098775**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)				
CN	107108567	A	29 August 2017	KR	20170066623	A	14 June 2017				
				SG	11201703394	A1	30 May 2017				
				ID	201714028	A	29 December 2017				
				HK	1236952	A1	27 September 2019				
				US	2016137628	A1	19 May 2016				
				IL	251406	A	29 May 2017				
				IN	201727011833	A	02 June 2017				
				EP	3218366	A1	20 September 2017				
				CA	2963473	C	18 December 2018				
				ES	2716732	T3	14 June 2019				
				IN	326603	B	06 December 2019				
				MX	2017006275	A	14 August 2017				
				EP	3218366	B1	09 January 2019				
				EP	3473619	A1	24 April 2019				
				EA	032102	B1	30 April 2019				
				US	9637474	B2	02 May 2017				
				AU	2015347043	A1	04 May 2017				
				PH	12017500881	A1	06 November 2017				
				HK	1236952	A0	06 April 2018				
				SG	11201703394	B	07 May 2019				
				TW	201629038	A	16 August 2016				
				VN	53469	A	25 August 2017				
				AU	2015347043	B2	22 March 2018				
				BR	112017007239	A2	19 December 2017				
				KR	101930182	B1	17 December 2018				
				WO	2016077161	A1	19 May 2016				
				NZ	730771	A	27 July 2018				
				JP	2016539942	A	22 December 2016				
				CA	2963473	A1	19 May 2016				
				AR	102463	A1	01 March 2017				
JP	6159029	B2	05 July 2017								
ZA	201702199	A	19 December 2018								
CN	107108567	B	10 January 2020								
<hr/>											
WO	2009104802	A1	27 August 2009	EP	2254888	A1	01 December 2010				
				EP	2254888	B1	24 December 2014				
				US	8519136	B2	27 August 2013				
				US	2011003833	A1	06 January 2011				
				JP	2011514309	A	06 May 2011				
				JP	5411152	B2	12 February 2014				
				AU	2009216062	B2	07 February 2013				
				ES	2531398	T3	13 March 2015				
				AU	2009216062	A1	02 September 2010				
				CA	2714215	A1	27 August 2009				
				EP	2254888	A4	30 November 2011				
				<hr/>							
				CN	104159893	A	19 November 2014	CA	2865875	A1	06 September 2013
JP	5323289	B1	23 October 2013								
TW	201339150	A	01 October 2013								
AU	2013227024	B2	10 December 2015								
US	9346787	B2	24 May 2016								
EP	2821406	B1	01 June 2016								



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

International application No.

**PCT/CN2020/098775**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		MY 169179 A	25 February 2019
		EP 2821406 A4	29 April 2015
		RU 2581834 C1	20 April 2016
		ID 201601691 A	18 March 2016
		HK 1199730 A0	17 July 2015
		HK 1199730 A1	03 February 2017
		BR 112014021519 A2	20 June 2017
		AU 2013227024 A1	18 September 2014
		US 2015045342 A1	12 February 2015
		MX 2014010395 A	05 June 2015
		CA 2865875 C	21 June 2016
		US 2016228427 A1	11 August 2016
		US 10092556 B2	09 October 2018
		ES 2576497 T3	07 July 2016
		MX 344276 B	08 December 2016
		TW I485146 B	21 May 2015
		SG 11201405318 B	22 December 2016
		WO 2013129443 A1	06 September 2013
		KR 20140129056 A	06 November 2014
		IN 201407283 P1	24 April 2015
		EP 2821406 A1	07 January 2015
		KR 101677823 B1	18 November 2016
		US 2018369224 A1	27 December 2018
		CN 104159893 B	11 May 2016
		SG 2014005318 A	27 November 2014
		VN 40428 A	25 December 2014
<hr/>			
WO	2018117267 A1	28 June 2018	EP 3560919 A1
			30 October 2019
			CN 110088097 A
			02 August 2019
			US 2020087282 A1
			19 March 2020
			EP 3560919 A4
			13 May 2020
			HK 40004708 A0
			29 April 2020
<hr/>			
US	2015065479 A1	05 March 2015	US 9012475 B2
			21 April 2015
<hr/>			

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D 417/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 35/00(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 A61K A61P</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>CNABS;CNTXT;CJFD;DWPI;SIPOABS;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;PATENTICS;万方;超星读秀;ISI-Web of Science;STN-registry;STN-caplus: 微境生物, 谢雨礼, 樊后兴, 极光激酶, 苏氨酸, 丝氨酸, 蛋白激酶, 氨基吡啶, 哌啶, 癌症, 肿瘤, Aurora, Aurora A, Aurora Kinase, Ser, Thr, Kinase, Aminopyridine, Piperidine, Cancer, Tumour, Tumor, 结构式(1)</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>Y</td> <td>CN 107108567 A (伊莱利利公司) 2017年 8月 29日 (2017 - 08 - 29) 权利要求1-4、13, 说明书第[0005]段</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2009104802 A1 (BANYU PHARMA CO LTD 等) 2009年 8月 27日 (2009 - 08 - 27) 权利要求1-11, 说明书第2页第12-15行</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>VASILEVICH, Natalya I. 等. "General Ser/Thr Kinases Pharmacophore Approach for Selective Kinase Inhibitors Search as Exemplified by Design of Potent and Selective Aurora A Inhibitors" Chem Biol Drug Des, 第88卷, 第1期, 2016年 1月 30日 (2016 - 01 - 30), ISSN: 1747-0285, 第55-60页表1、表2, 第64页表3</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>VASILEVICH, Natalya I. 等. "Search for Potent and Selective Aurora A Inhibitors Based on General Ser/Thr Kinase Pharmacophore Model" Pharmaceuticals, 第9卷, 第2期, 2016年 4月 13日 (2016 - 04 - 13), ISSN: 1424-8247, 第3页表1, 第4页表2, 第6页表3</td> <td>1-9</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	Y	CN 107108567 A (伊莱利利公司) 2017年 8月 29日 (2017 - 08 - 29) 权利要求1-4、13, 说明书第[0005]段	1-9	Y	WO 2009104802 A1 (BANYU PHARMA CO LTD 等) 2009年 8月 27日 (2009 - 08 - 27) 权利要求1-11, 说明书第2页第12-15行	1-9	Y	VASILEVICH, Natalya I. 等. "General Ser/Thr Kinases Pharmacophore Approach for Selective Kinase Inhibitors Search as Exemplified by Design of Potent and Selective Aurora A Inhibitors" Chem Biol Drug Des, 第88卷, 第1期, 2016年 1月 30日 (2016 - 01 - 30), ISSN: 1747-0285, 第55-60页表1、表2, 第64页表3	1-9	Y	VASILEVICH, Natalya I. 等. "Search for Potent and Selective Aurora A Inhibitors Based on General Ser/Thr Kinase Pharmacophore Model" Pharmaceuticals, 第9卷, 第2期, 2016年 4月 13日 (2016 - 04 - 13), ISSN: 1424-8247, 第3页表1, 第4页表2, 第6页表3	1-9
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
Y	CN 107108567 A (伊莱利利公司) 2017年 8月 29日 (2017 - 08 - 29) 权利要求1-4、13, 说明书第[0005]段	1-9															
Y	WO 2009104802 A1 (BANYU PHARMA CO LTD 等) 2009年 8月 27日 (2009 - 08 - 27) 权利要求1-11, 说明书第2页第12-15行	1-9															
Y	VASILEVICH, Natalya I. 等. "General Ser/Thr Kinases Pharmacophore Approach for Selective Kinase Inhibitors Search as Exemplified by Design of Potent and Selective Aurora A Inhibitors" Chem Biol Drug Des, 第88卷, 第1期, 2016年 1月 30日 (2016 - 01 - 30), ISSN: 1747-0285, 第55-60页表1、表2, 第64页表3	1-9															
Y	VASILEVICH, Natalya I. 等. "Search for Potent and Selective Aurora A Inhibitors Based on General Ser/Thr Kinase Pharmacophore Model" Pharmaceuticals, 第9卷, 第2期, 2016年 4月 13日 (2016 - 04 - 13), ISSN: 1424-8247, 第3页表1, 第4页表2, 第6页表3	1-9															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><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 7月 15日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 9月 21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>蒋薇薇</p> <p>电话号码 (86-512)88996871</p>															

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 104159893 A (大鹏药品工业株式会社) 2014年 11月 19日 (2014 - 11 - 19) 全文	1-9
A	WO 2018117267 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2018年 6月 28日 (2018 - 06 - 28) 全文	1-9
A	US 2015065479 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD) 2015年 3月 5日 (2015 - 03 - 05) 全文	1-9

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/098775

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	107108567	A	2017年 8月 29日	KR	20170066623	A	2017年 6月 14日
				SG	11201703394	A1	2017年 5月 30日
				ID	201714028	A	2017年 12月 29日
				HK	1236952	A1	2019年 9月 27日
				US	2016137628	A1	2016年 5月 19日
				IL	251406	A	2017年 5月 29日
				IN	201727011833	A	2017年 6月 2日
				EP	3218366	A1	2017年 9月 20日
				CA	2963473	C	2018年 12月 18日
				ES	2716732	T3	2019年 6月 14日
				IN	326603	B	2019年 12月 6日
				MX	2017006275	A	2017年 8月 14日
				EP	3218366	B1	2019年 1月 9日
				EP	3473619	A1	2019年 4月 24日
				EA	032102	B1	2019年 4月 30日
				US	9637474	B2	2017年 5月 2日
				AU	2015347043	A1	2017年 5月 4日
				PH	12017500881	A1	2017年 11月 6日
				HK	1236952	A0	2018年 4月 6日
				SG	11201703394	B	2019年 5月 7日
				TW	201629038	A	2016年 8月 16日
				VN	53469	A	2017年 8月 25日
				AU	2015347043	B2	2018年 3月 22日
				BR	112017007239	A2	2017年 12月 19日
				KR	101930182	B1	2018年 12月 17日
				WO	2016077161	A1	2016年 5月 19日
				NZ	730771	A	2018年 7月 27日
				JP	2016539942	A	2016年 12月 22日
				CA	2963473	A1	2016年 5月 19日
				AR	102463	A1	2017年 3月 1日
				JP	6159029	B2	2017年 7月 5日
				ZA	201702199	A	2018年 12月 19日
				CN	107108567	B	2020年 1月 10日
WO	2009104802	A1	2009年 8月 27日	EP	2254888	A1	2010年 12月 1日
				EP	2254888	B1	2014年 12月 24日
				US	8519136	B2	2013年 8月 27日
				US	2011003833	A1	2011年 1月 6日
				JP	2011514309	A	2011年 5月 6日
				JP	5411152	B2	2014年 2月 12日
				AU	2009216062	B2	2013年 2月 7日
				ES	2531398	T3	2015年 3月 13日
				AU	2009216062	A1	2010年 9月 2日
				CA	2714215	A1	2009年 8月 27日
				EP	2254888	A4	2011年 11月 30日
				CN	104159893	A	2014年 11月 19日
JP	5323289	B1	2013年 10月 23日				
TW	201339150	A	2013年 10月 1日				
AU	2013227024	B2	2015年 12月 10日				
US	9346787	B2	2016年 5月 24日				
EP	2821406	B1	2016年 6月 1日				

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/098775

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)
		MY 169179 A	2019年 2月 25日
		EP 2821406 A4	2015年 4月 29日
		RU 2581834 C1	2016年 4月 20日
		ID 201601691 A	2016年 3月 18日
		HK 1199730 A0	2015年 7月 17日
		HK 1199730 A1	2017年 2月 3日
		BR 112014021519 A2	2017年 6月 20日
		AU 2013227024 A1	2014年 9月 18日
		US 2015045342 A1	2015年 2月 12日
		MX 2014010395 A	2015年 6月 5日
		CA 2865875 C	2016年 6月 21日
		US 2016228427 A1	2016年 8月 11日
		US 10092556 B2	2018年 10月 9日
		ES 2576497 T3	2016年 7月 7日
		MX 344276 B	2016年 12月 8日
		TW I485146 B	2015年 5月 21日
		SG 11201405318 B	2016年 12月 22日
		WO 2013129443 A1	2013年 9月 6日
		KR 20140129056 A	2014年 11月 6日
		IN 201407283 P1	2015年 4月 24日
		EP 2821406 A1	2015年 1月 7日
		KR 101677823 B1	2016年 11月 18日
		US 2018369224 A1	2018年 12月 27日
		CN 104159893 B	2016年 5月 11日
		SG 2014005318 A	2014年 11月 27日
		VN 40428 A	2014年 12月 25日
.....	.....	.....	.....
WO 2018117267 A1	2018年 6月 28日	EP 3560919 A1	2019年 10月 30日
		CN 110088097 A	2019年 8月 2日
		US 2020087282 A1	2020年 3月 19日
		EP 3560919 A4	2020年 5月 13日
		HK 40004708 A0	2020年 4月 29日
.....	.....	.....	.....
US 2015065479 A1	2015年 3月 5日	US 9012475 B2	2015年 4月 21日
.....	.....	.....	.....