

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018年6月21日 (21.06.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/108064 A1

(51) 国际专利分类号:

C07F 9/53 (2006.01) *C07D 487/10* (2006.01)
C07D 221/20 (2006.01) *A61K 31/66* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/115577

(22) 国际申请日: 2017年12月12日 (12.12.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201611142656.2 2016年12月13日 (13.12.2016) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发股份有限公司
(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市南京高新开发区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 吴凌云(WU, Lingyun); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 刘希乐(LIU, Xile); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 丁照中(DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 胡利红(HU, Lihong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 赵乐乐(ZHAO, Lele); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 潘威(PAN, Wei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 胡国平(HU, Guoping); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai

200131 (CN)。 黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

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

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

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

根据细则4.17的声明:

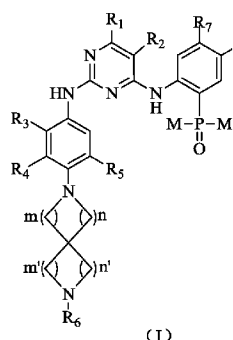
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: SPIRO-ARYL-PHOSPHORUS-OXYGEN COMPOUND AS FOURTH GENERATION OF EGFR KINASE INHIBITOR

(54) 发明名称: 作为第四代EGFR激酶抑制剂的螺环芳基磷氧化合物



(57) Abstract: Disclosed are a fourth generation (T790M/C797S mutation) of an EGFR kinase inhibitor, i.e. a spiro-aryl-phosphorous-oxygen compound, in particular a compound as represented by formula (I) and a pharmaceutically acceptable salt thereof, used for treating cancers.

(57) 摘要: 一类第四代(T790M/C797S突变)EGFR激酶抑制剂的螺环芳基磷氧化合物, 具体为式(I)所示化合物及其药学上可接受的盐, 用于治疗癌症。



WO 2018/108064 A1

作为第四代 EGFR 激酶抑制剂的螺环芳基磷氧化合物

相关申请的交叉引用

5 本申请主张 2016 年 12 月 13 日提交的中国专利申请 CN201611142656.2 的优先权，其内容在此并入本申请。

技术领域

本发明涉及作为第四代 (T790M/C797S 突变) EGFR 激酶抑制剂的新型螺环芳基磷氧化合物，具体公开了式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐。

背景技术

10 进十年来，分子靶向治疗在具有驱动基因的晚期非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)患者中取得了显著的疗效，其中最具有代表性的是针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的靶向治疗。EGFR 是 HER/ErbB 家族的重要成员，它广泛分布于人体各类组织的细胞膜上，其结构分为胞外区，跨膜区，以及胞内区，当 EGFR 受体收到相应配体的作用后，可诱导受体形成同型或者是异型的二聚体，从而引起胞外结构发生构象变化，从而激活胞内区域的酪氨酸激酶，使其残基磷酸化，进
15 一步激活下游的信号通路，如 MARK 通路以及 PI3K 通路等，最终导致肿瘤发生一系列生物学行为，譬如肿瘤的发展，增殖，侵袭以及转移等。

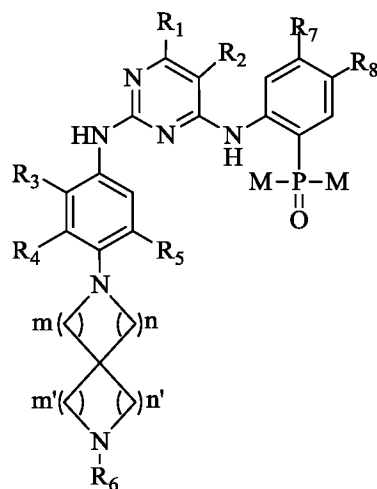
EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 作为一种小分子的 EGFR 抑制剂，他们通过内源性配体竞争结合 EGFR，抑制酪氨酸激酶的活化，从而阻断 EGFR 信号通路，最终产生抑制肿瘤细胞的增殖，转移并促进肿瘤细胞发生凋亡等一系列生物学效应。EGFR 激酶区活化突变是 EGFR-TKI 的最重
20 要的疗效预测因子，EGFR 突变主要发生在 18-21 号外显子，其中 19 号外显子缺失和 21 号外显子的 L858R 点的突变是最常见的 EGFR 突变亚型，占有突变类型的 90%，是 EGFR 基因突变的敏感突变。在肺腺癌患者中，高加索人群的 EGFR 突变的比例大约为 10%，而在亚裔肺癌患者中高达 50%，总体是以亚裔，非吸烟的女性肺腺癌患者居多。

虽然前几代 EGFR-TKIs 发展迅速，但是随着药物的开发耐药问题也随之而来，大部分耐药是在 ATP
25 受体部分发生的 T790M 二次突变。最近开发的第三代系列不可逆抑制剂对 T790M 的抑制活性都非常好，但是也不可避免的发生了 C797S 的获得性突变。AZD9291 是第 3 代 EGFR-TKI 靶向药，针对 T790M 突变导致的耐药有极好的响应率。2015 年 11 月 FDA 批准上市，目前在中国尚属临床阶段，而在 2015 年 5 月，Thress KS 首次在 Nature 上在线发表文章，指出获得性 EGFR C797S 突变是导致明星药物 AZD9291 耐药的机制之一。研究提出了 AZD9291 耐药时会出现三种分子亚型：1) 获得性 C797S 突变以及仍然存在 EGFR
30 敏感突变和 T790M 突变；2) 继续存在 T790M 突变以及 EGFR 敏感突变，无获得性 C797S 突变；3) 仍然存在 EGFR 敏感突变，但是 T790M 突变消失以及无获得性 C797S 突变。其中最主要的耐药原因是 EGFR 发生了第三次突变即 C797S，约占 40%，针对 C797S 突变，我们急需开发新型的，更加安全有效的 EGFR-TKI。

本发明化合物主要是针对性的解决第三代抑制剂所出现的耐药问题，即 EGFR 发生的第三次突变 C797S 问题。

35 发明内容

本发明提供式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

其中，

R₁ 选自 H 和甲基；

R₂ 选自卤素、CN、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 杂烷基、C₁₋₅ 烯基、C₁₋₅ 杂烯基、C₁₋₅ 炔基、C₁₋₅ 杂炔基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₅ 烷基、C₁₋₅ 杂烷基、C₁₋₅ 烯基、C₁₋₅ 杂烯基、C₁₋₅ 炔基、C₁₋₅ 杂炔基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

或者，R₁ 与 R₂ 连接形成一个 5~6 元环，所述 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₃ 和 R₄ 分别独立地选自 H 和卤素；

R₅ 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烯基、C₁₋₃ 杂烯基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烯基、C₁₋₃ 杂烯基、C₃₋₆ 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R₆ 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

m、n、m'、n' 分别独立地选自 1 和 2；

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、CN、卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、环丙基、苯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、环丙基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

M 选自 C₁₋₃ 烷基；

或者，M 与 M 连接形成一个 4~8 元环，所述 4~8 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

R 选自卤素、OH、CN、NH₂、C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代；

R' 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂ 和 CH₂F；

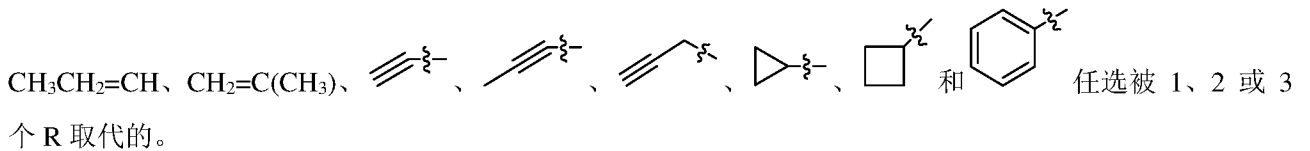
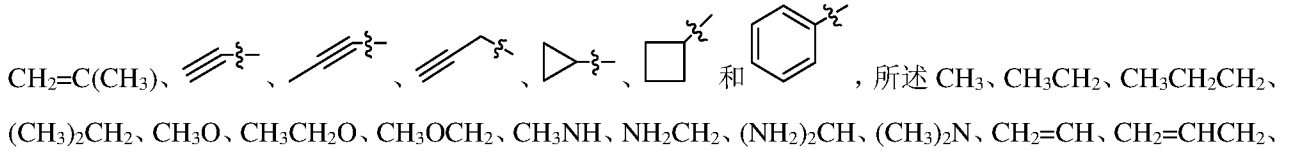
“C₁₋₅ 杂烷基”、“C₁₋₅ 杂烯基”、“C₁₋₅ 杂炔基”、“3~6 元杂环烷基”、“5~6 元杂芳基”、“C₁₋₃ 杂烷基”、“C₁₋₃ 杂烯基”所述之“杂”表示杂原子或杂原子团，分别独立地选自 -O-、-S-、=O、=S、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NH-、-C(=NH)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)NH- 和 -NHC(=O)NH-；以上任何一种情况下，杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。






在本发明的一些方案中，上述 R 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH₂CH₂、(NH₂)₂CH、CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃OCH₂、CH₃NH 和 (CH₃)₂N。

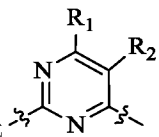
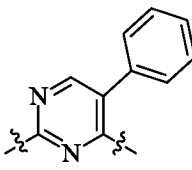
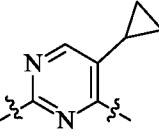
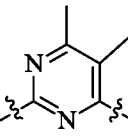
在本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 H 和甲基。

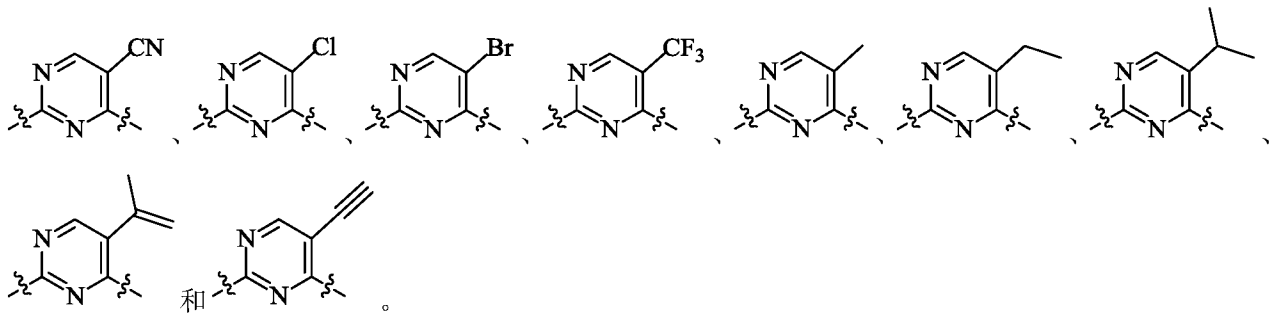
在本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烯基、C₁₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和苯基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烯基、C₁₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代的。

在本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 F、Cl、Br、CN、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、
5 CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃OCH₂、CH₃NH、NH₂CH₂、(NH₂)₂CH、(CH₃)₂N、CH₂=CH、CH₂=CHCH₂、CH₃CH₂=CH、



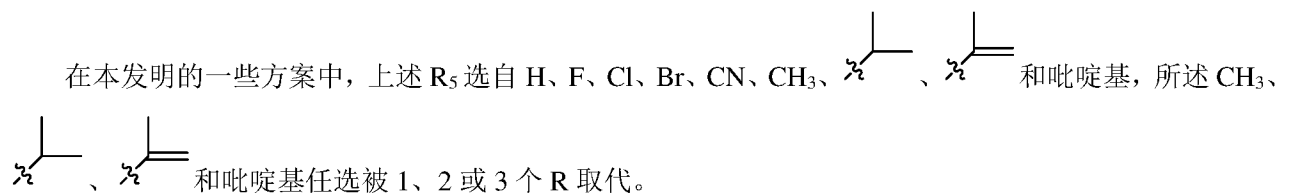
10 在本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 Cl、Br、CN、CH₃、CF₃、CH₃CH₂、CH₃O、、、、
 和 。



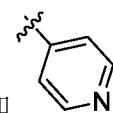
在本发明的一些方案中，上述结构单元  选 、、、



15 在本发明的一些方案中，上述 R₃ 和 R₄ 分别独立地选自 H 和 Cl。

在本发明的一些方案中，上述 R₅ 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。



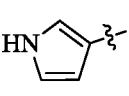



20 在本发明的一些方案中，上述 R₅ 选自 H、F、Cl、Br、CN、CH₃、、 和 。
在本发明的一些方案中，上述 R₆ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

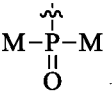
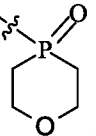
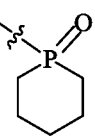


在本发明的一些方案中，上述 R₆ 选自 H、CH₃、CH₃CH₂ 和 。

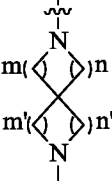
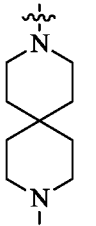
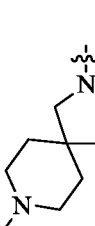
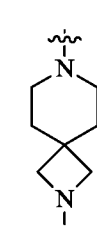
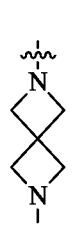

在本发明的一些方案中，上述 R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、CN、卤素、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、异丙基、环丙基、苯基和吡咯基，所述 CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、异丙基、环丙基、苯基和吡咯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代；

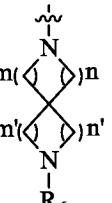
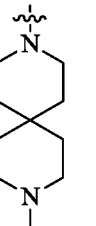
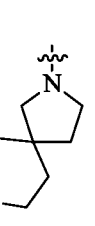
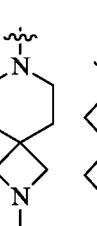
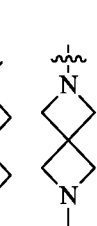



5 在本发明的一些方案中，上述 R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、CH₃CH₂、

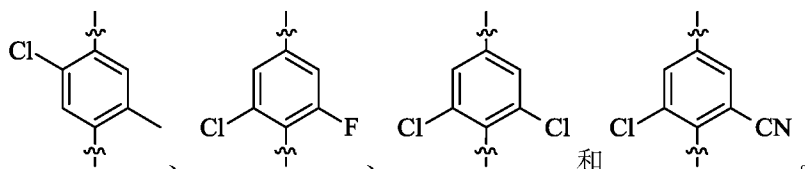
CH₃O、、、 和 。

在本发明的一些方案中，上述 M 均为 CH₃ 或者均为 CH₃CH₂。

在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、 和 。

在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、、 和 。

10 在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、、、、、、、、

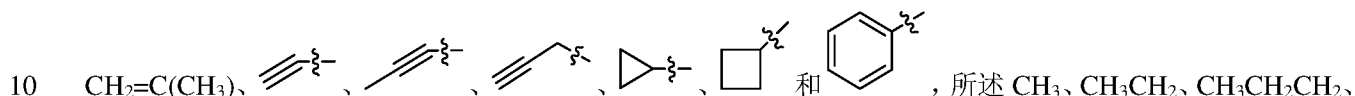


在本发明的一些方案中，上述 R 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH₂CH₂、(NH₂)₂CH、CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃OCH₂、CH₃NH 和(CH₃)₂N，其他变量如上述所定义。






在本发明的一些方案中，上述 R₁ 选自 H 和甲基，其他变量如上述所定义。

5 在本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烯基、C₁₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和苯基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烯基、C₁₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代的，其他变量如上述所定义。

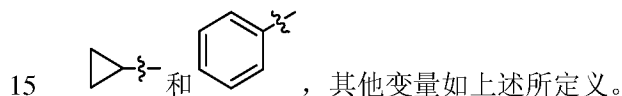
在本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 F、Cl、Br、CN、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃OCH₂、CH₃NH、NH₂CH₂、(NH₂)₂CH、(CH₃)₂N、CH₂=CH、CH₂=CHCH₂、CH₃CH₂=CH、

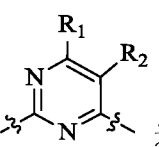
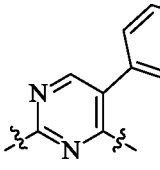
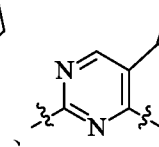
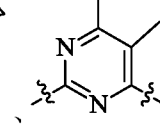


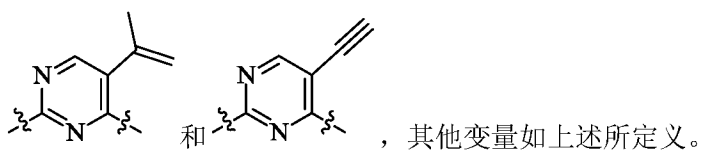
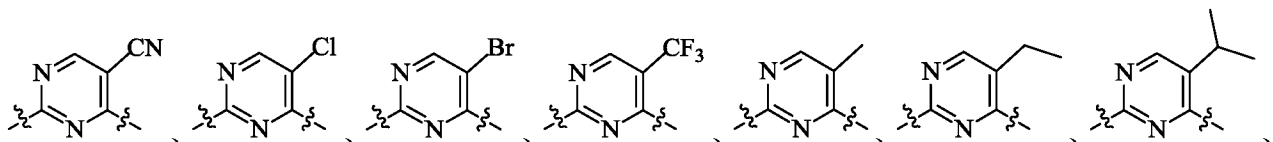
(CH₃)₂CH₂、CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃OCH₂、CH₃NH、NH₂CH₂、(NH₂)₂CH、(CH₃)₂N、CH₂=CH、CH₂=CHCH₂、

CH₃CH₂=CH、CH₂=C(CH₃)、、、、 和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代的，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R₂ 选自 Cl、Br、CN、CH₃、CF₃、CH₃CH₂、CH₃O、、、、









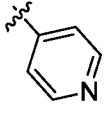
在本发明的一些方案中，上述结构单元  选 、、、




在本发明的一些方案中，上述 R₃ 和 R₄ 分别独立地选自 H 和 Cl，其他变量如上述所定义。

20 在本发明的一些方案中，上述 R₅ 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如上述所定义。



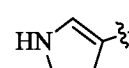

在本发明的一些方案中，上述 R₅ 选自 H、F、Cl、Br、CN、CH₃、、 和吡啶基，所述 CH₃、、 和吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 R₅ 选自 H、F、Cl、Br、CN、CH₃、、 和 ，其他变量如上述所定义。

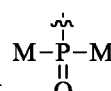
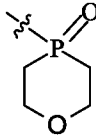
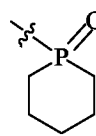


5 在本发明的一些方案中，上述 R₆ 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如上述所定义。

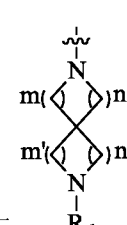
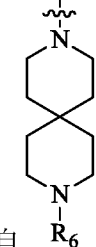
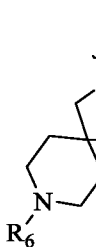
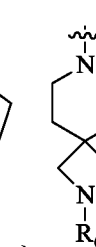
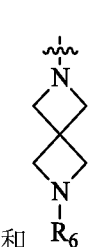

在本发明的一些方案中，上述 R₆ 选自 H、CH₃、CH₃CH₂ 和 ，其他变量如上述所定义。

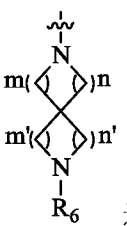
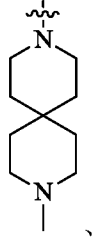
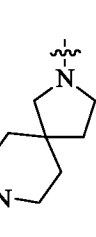
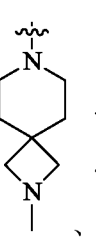


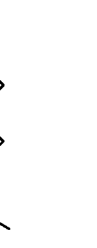

在本发明的一些方案中，上述 R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、CN、卤素、CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、异丙基、环丙基、苯基和吡咯基，所述 CH₃、CH₃CH₂、CH₃O、异丙基、环丙基、苯基和吡咯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代，其他变量如上述所定义。

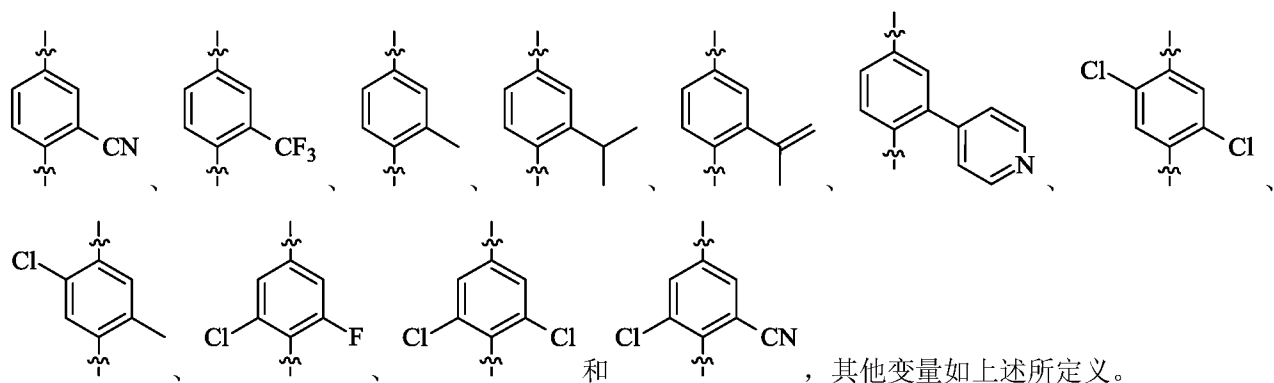
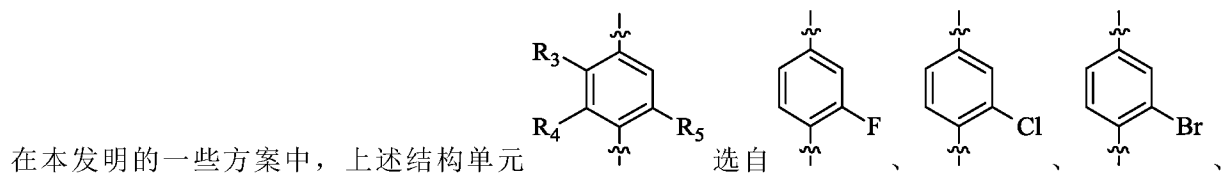
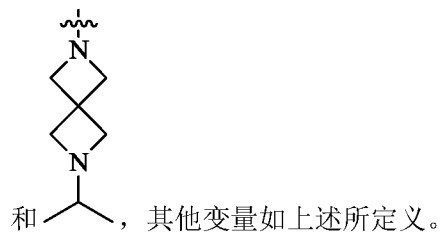
在本发明的一些方案中，上述 R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H、CN、F、Cl、Br、CH₃、CF₃、CH₃CH₂、CH₃O、、、 和 ，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述 M 均为 CH₃ 或者均为 CH₃CH₂，其他变量如上述所定义。

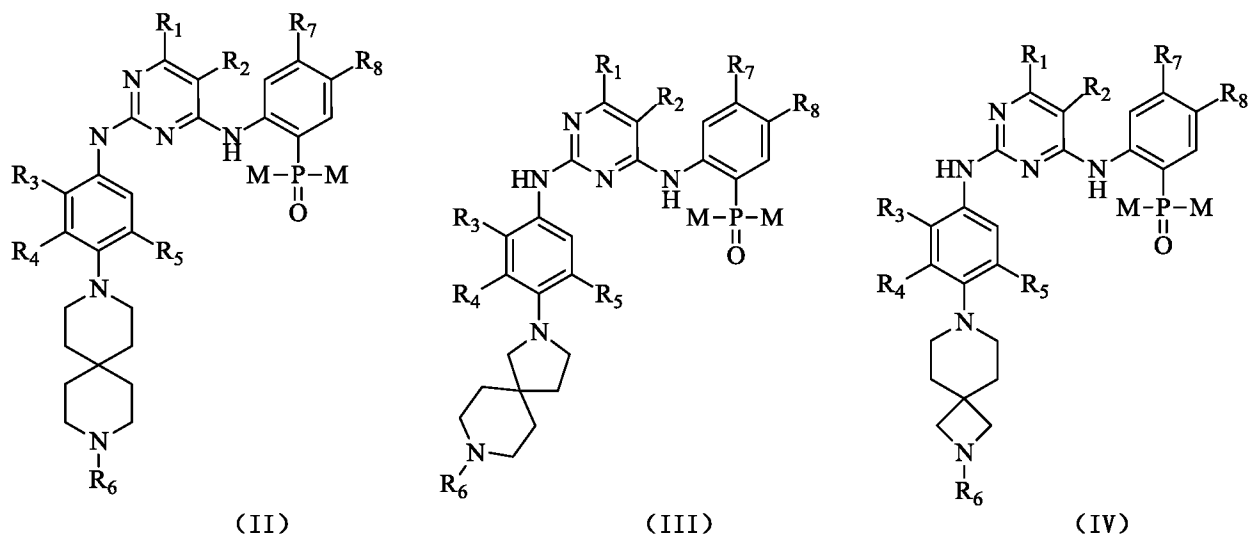
15 在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、 和 ，其他变量如上述所定义。

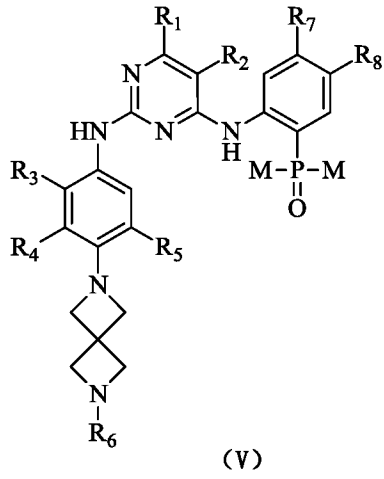
在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、、 和 ，其他变量如上述所定义。

在本发明的一些方案中，上述结构单元  选自 、、、、、 和 ，其他变量如上述所定义。



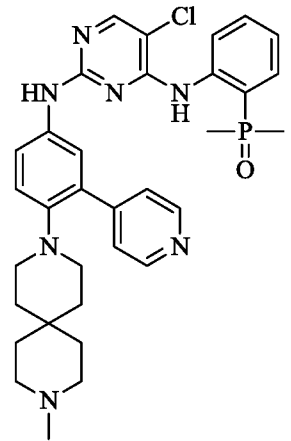
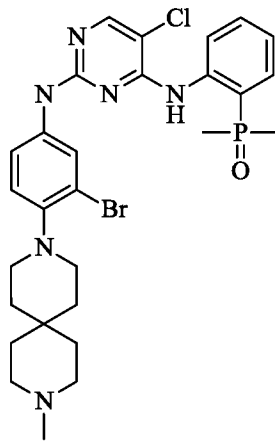
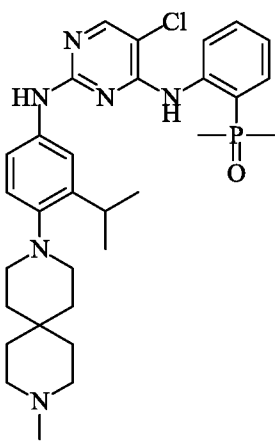
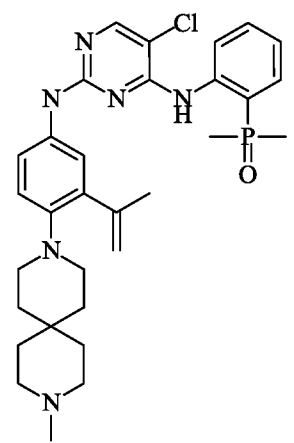
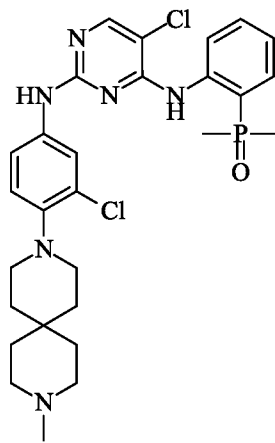
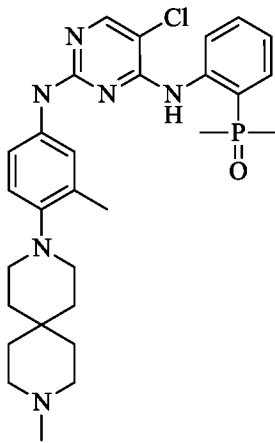
5 在本发明的一些方案中，上述化合物或其药学上可接受的盐，选自

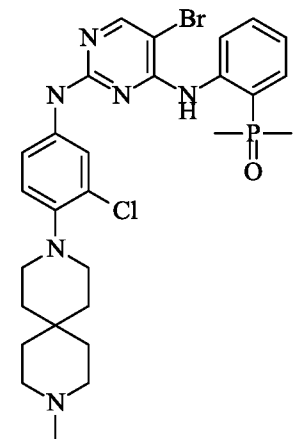
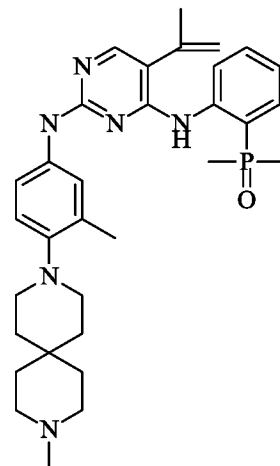
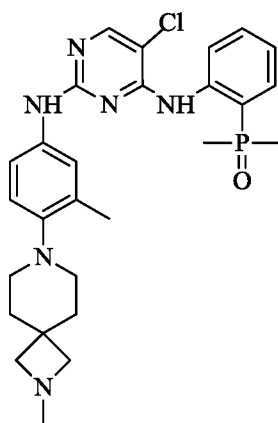
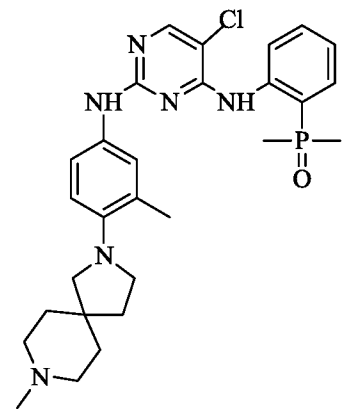
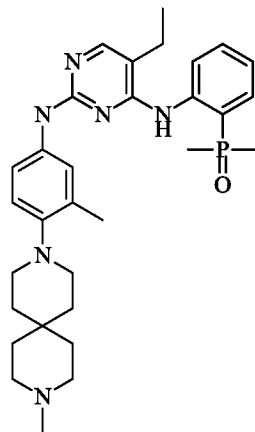
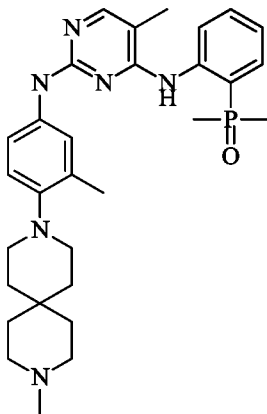
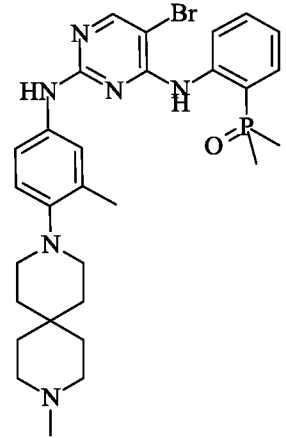
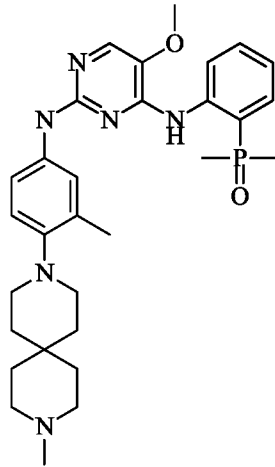
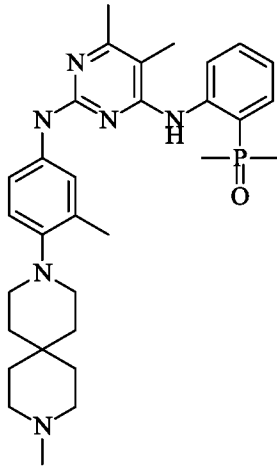
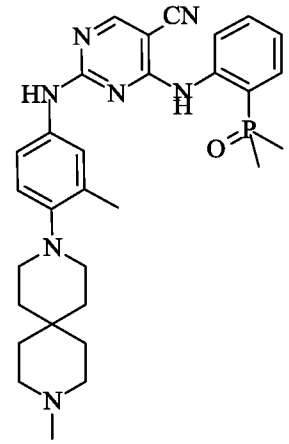
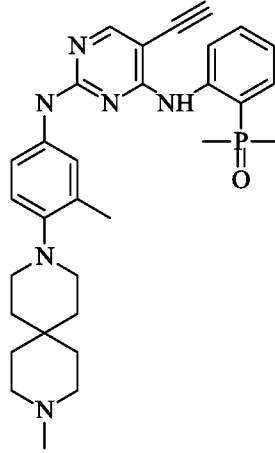
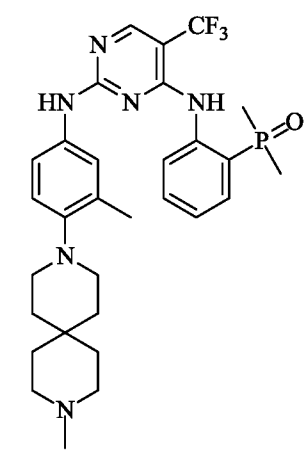


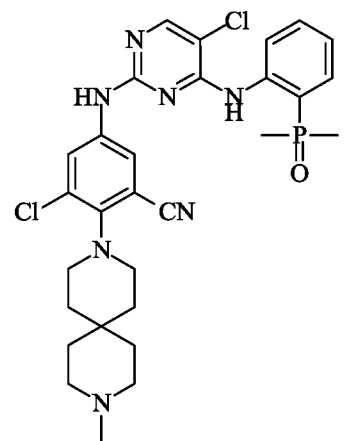
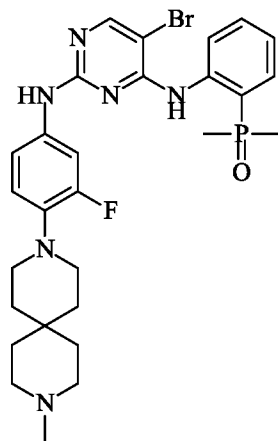
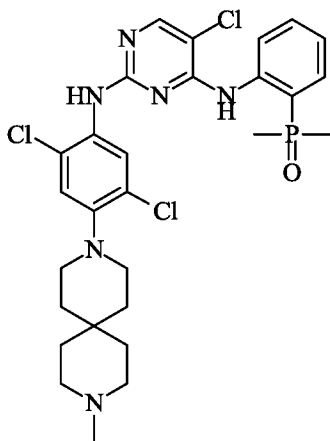
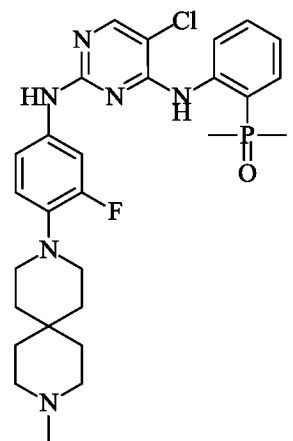
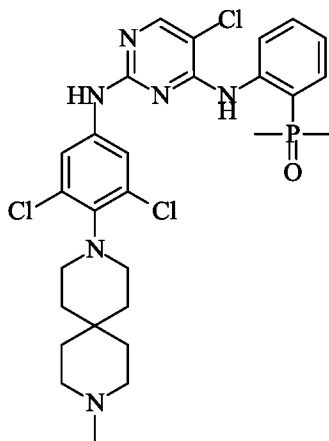
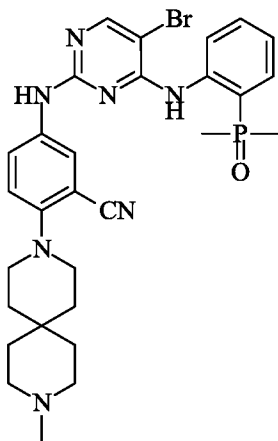
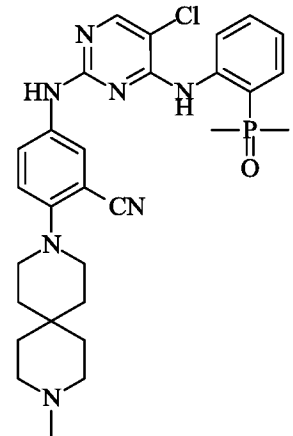
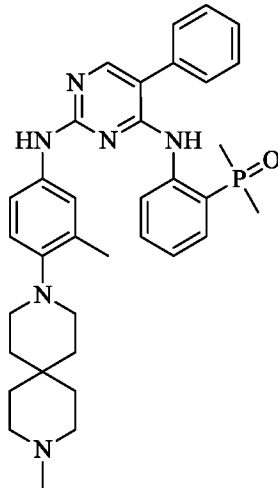
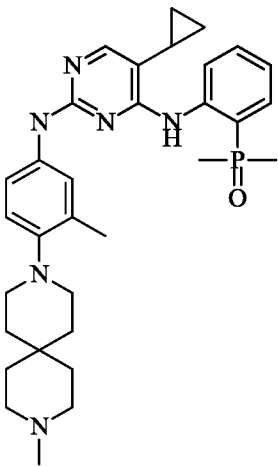
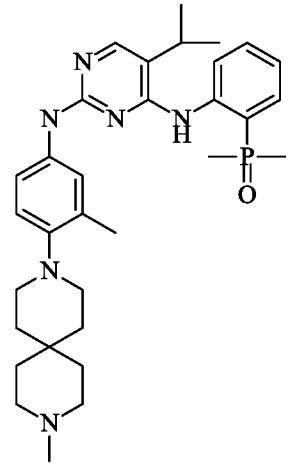
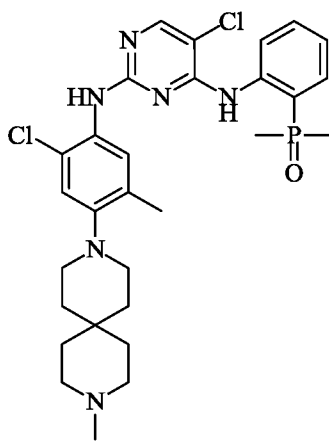
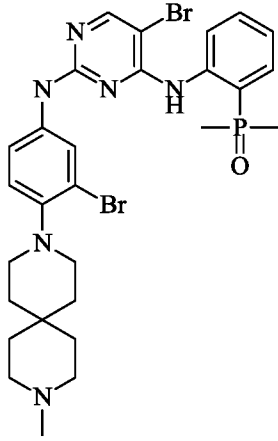


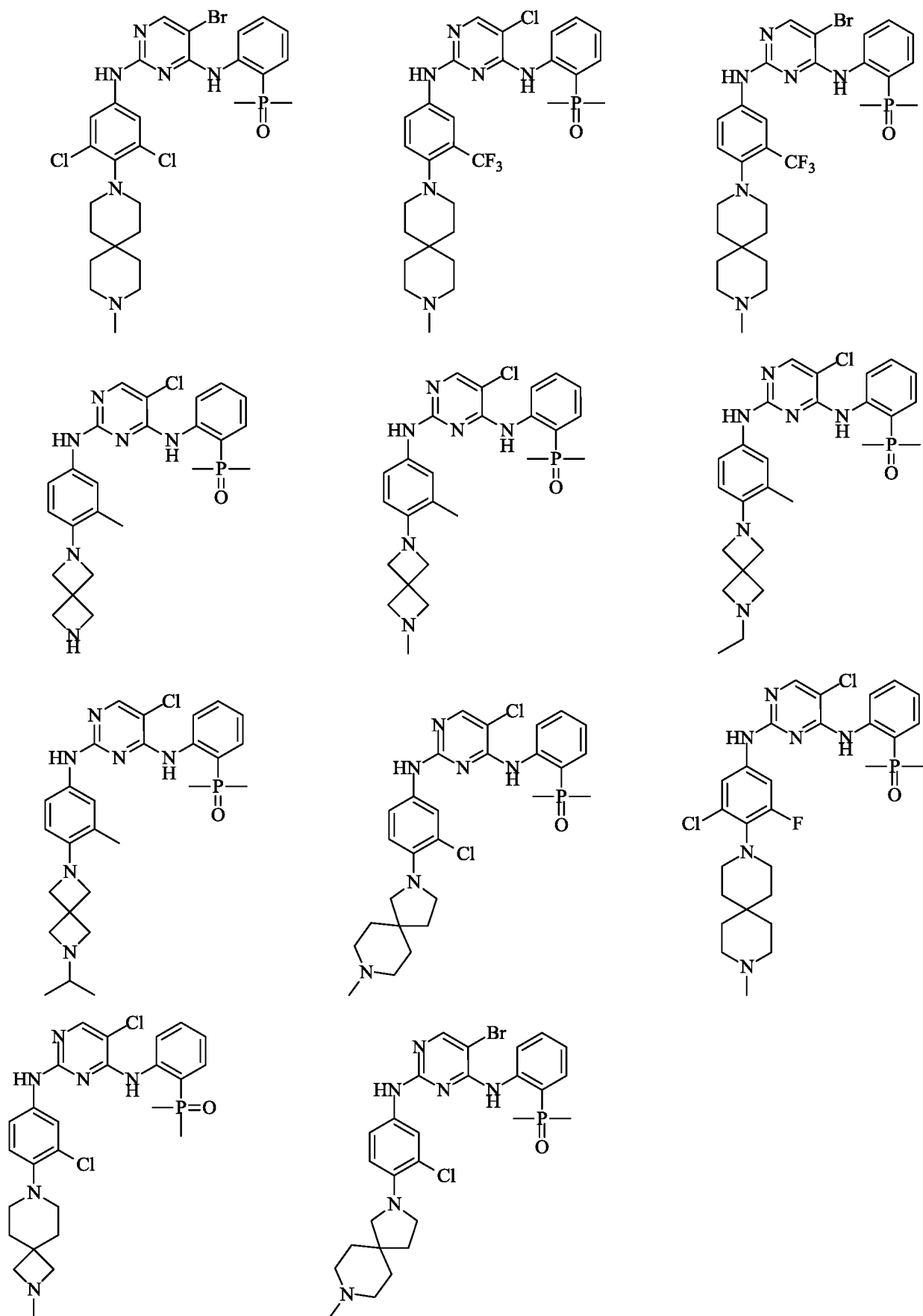
其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、M 如上述所定义。

本发明还提供化合物或其药学上可接受的盐，选自：









5 本发明还提供一种药物组合物，其含有治疗有效量的根据权利要求 1~22 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

本发明还提供上述的化合物或其药学上可接受的盐或上述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的应

用。

本发明还有一些方案是由上述各变量任意组合而来。

技术效果

本发明涉及一系列新型的螺环芳基磷氧化合物,着重对左侧苯环不同位点和嘧啶 5 位结构上进行修饰,而且针对各种的螺环结构做了不同的修饰,使目标化合物的 EGFR Ba/F3 ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$)三突变细胞活性和 EGFR Ba/F3 ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$)三突变细胞模型磷酸化活性得到较大程度的提高,并且在小鼠的 Ba/F3 ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$)三突变体内药效模型中对肿瘤的抑制有着不错的效果。

通过对化合物左侧苯环不同取代基进行的修饰,主要是不同卤素的取代,大大提高了化合物 EGFR Ba/F3 ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$)三突变细胞活性和 EGFR Ba/F3 ($\Delta 19\text{del}/\text{T}790\text{M}/\text{C}797\text{S}$)三突变磷酸化活性。当左侧苯环的 2-位进行取代时,不管是细胞活性还是磷酸化活性都有较大的丢失,而当去掉取代基时有着较好的活性;左侧苯环的 3-位进行取代时活性保持不错,当取代基为甲基等,活性保持较好但是从体内药效来看有着较大的毒性,而当甲基替换为卤素时(氯或者溴),活性保持较好而且从体内药效模型来看毒性也有较大程度的降低。6-螺-6 环和 6-螺-4 环从体内药效结果来看后者活性较好,而且毒性相对较低。

从体外体内药效结果来看,本发明化合物在 EGFR T790M/C797S 异常突变引起的疾病上有着较好的疗效。

定义和说明

除非另有说明,本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照普通的含义去理解。当本文中出現商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。这里所采用的术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐,由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物的中性形式接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机氨或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时,可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物的中性形式接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐,所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸,碳酸氢根,磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等;以及有机酸盐,所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸;还包括氨基酸(如精氨酸等)的盐,以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐(参见 Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977))。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团,从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

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

本文所用的“药学上可接受的盐”属于本发明化合物的衍生物,其中,通过与酸成盐或与碱成盐的方式





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

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

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

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

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

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

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

可以通过的手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本发明某化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后
30 通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分，然后回收得到纯的对映体。此外，对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的，所述色谱法采用手性固定相，并任选地与化学衍生法相结合（例如由胺生成氨基甲酸盐）。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用
35 放射性同位素标记化合物，比如氘（³H），碘-125（¹²⁵I）或 C-14（¹⁴C）。本发明的化合物的所有同位素组

成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

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

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

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

“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。


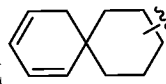
术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，可以包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基（即=O）时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

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

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

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

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

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

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团（即含有杂原子的原子团），包括碳（C）和氢（H）以外的原子以及含有这些杂原子的原子团，例如包括氧（O）、氮（N）、硫（S）、硅（Si）、锗（Ge）、铝（Al）、硼（B）、-O-、-S-、=O、=S、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)、-S(=O)₂-，以及任选被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

取代基的一部分表示直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，可以是完全饱和的（如烷基）、单元或多元不饱和的（如烯基、炔基、芳基），可以是单取代或多取代的，可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基），可以包括二价或多价原子团，具有指定数量的碳原子（如 C₁-C₁₂ 表示 1 至 12 个碳，C₁₋₁₂ 选自 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂；C₃₋₁₂ 选自 C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁ 和 C₁₂）。 “烃基”包括但不限于脂肪烃基和芳香烃基，所述脂肪烃基包括链状和环状，具体包括但不限于烷基、烯基、炔基，所述芳香烃基包括但不限于 6-12 元的芳香烃基，例如苯、萘等。在一些实施例中，术语“烃基”表示直链的或支链的原子团或它们的组合，可以是完全饱和的、单元或多元不饱和的，可以包括二价和多价原子团。饱和烃原子团的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、环己基、（环己基）甲基、环丙基甲基，以及正戊基、正己基、正庚基、正辛基等原子团的同系物或异构体。不饱和烃基具有一个或多个双键或三键，其实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-（丁二烯基）、2，4-戊二烯基、3-（1，4-戊二烯基）、乙炔基、1-和 3-丙炔基，3-丁炔基，以及更高级的同系物和异构体。

除非另有规定，术语“杂烃基”或者其下位概念（比如杂烷基、杂烯基、杂炔基、杂芳基等等）本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的或环状的烃原子团或其组合，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一些实施例中，术语“杂烷基”本身或者与另一术语联合表示稳定的直链的、支链的烃原子团或其组合物，有一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成。在一个典型实施例中，杂原子选自 B、O、N 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮杂原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烃基的任何内部位置，包括该烃基附着于分子其余部分的位置，但术语“烷氧基”、“烷氨基”和“烷硫基”（或硫代烷氧基）属于惯用表达，是指分别通过一个氧原子、氨基或硫原子连接到分子的其余部分的那些烷基基团。实例包括但不限于 -CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-CH₂-CH=N-OCH₃ 和 -CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多两个杂原子可以是连续的，例如 -CH₂-NH-OCH₃。

除非另有规定，术语“环烃基”、“杂环烃基”或者其下位概念（比如芳基、杂芳基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、环炔基、杂环炔基等等）本身或者与其他术语联合分别表示环化的“烃基”、“杂烃基”。此外，就杂烃基或杂环烃基（比如杂烷基、杂环烷基）而言，杂原子可以占据该杂环附着于分子其余部分的位置。环烃基的实例包括但不限于环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基等。杂环基的非限制性实例包括 1-（1,2,5,6-四氢吡啶基）、1-哌啶基、2-哌啶基，3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃吡啶-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基，1-哌嗪基和 2-哌嗪基。

除非另有规定，术语“烷基”用于表示直链或支链的饱和烃基，可以是单取代（如 -CH₂F）或多取代的（如 -CF₃），可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。烷基的例子包括甲基(Me)，乙基(Et)，丙基(如，n-丙基和 异丙基)，丁基(如，n-丁基，异丁基，s-丁基，t-丁基)，戊基(如，n-戊基，异戊基，新戊基)等。

除非另有规定，“烯基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳双键的烷基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。烯基的例子包括乙烯基，丙烯基，丁烯基，戊烯基，己烯基，丁间二烯基，戊间二烯基，己间二烯基等。

除非另有规定，“炔基”指在链的任何位点上具有一个或多个碳碳三键的烷基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。炔基的例子包括乙炔基，丙炔基，丁炔基，戊炔基等。

除非另有规定，环烷基包括任何稳定的环状或多环烃基，任何碳原子都是饱和的，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烷基的实例包括，但不限于，环丙基、降冰片烷基、[2.2.2] 5 二环辛烷、[4.4.0]二环癸烷等。

除非另有规定，环烯基包括任何稳定的环状或多环烃基，该烃基在环的任何位点含有一个或多个不饱和的碳-碳双键，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。这些环烯基的实例包括，但不限于，环戊烯基、环己烯基等。

除非另有规定，环炔基包括任何稳定的环状或多环烃基，该烃基在环的任何位点含有一个或多个碳- 10 碳三键，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。此外，术语“卤代烷基”意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如，术语“卤代（C₁-C₄）烷基”意在包括但不仅限于三氟甲基、2, 2, 2-三氟乙基、4-氯丁基和 3-溴丙基等等。除非另有规定，卤代烷基的实例包括但不仅限于：三氟甲基、三氯甲基、五氟乙基，和五氯乙基。

15 “烷氧基”代表通过氧桥连接的具有特定数目碳原子的上述烷基，除非另有规定，C₁₋₆烷氧基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基和 S-戊氧基。

除非另有规定，术语“芳基”表示多不饱和的芳族烃取代基，可以是单取代或多取代的，可以是一价、二价或者多价，它可以是单环或多环（比如 1 至 3 个环；其中至少一个环是芳族的），它们稠合在一起或 20 共价连接。术语“杂芳基”是指含有一至四个杂原子的芳基（或环）。在一个示范性实例中，杂原子选自 B、N、O 和 S，其中氮和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂芳基可通过杂原子连接到分子的其余部分。芳基或杂芳基的非限制性实施例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-恶唑基、4-恶唑基、2-苯基-4-恶唑基、5-恶唑基、3-异恶唑基、4-异恶唑基、5-异恶唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、 25 3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上述任意一个芳基和杂芳基环系的取代基选自下文所述的可接受的取代基。

除非另有规定，芳基在与其他术语联合使用时（例如芳氧基、芳硫基、芳烷基）包括如上定义的芳基和杂芳基环。因此，术语“芳烷基”意在包括芳基附着于烷基的那些原子团（例如苄基、苯乙基、吡啶基甲 30 基等），包括其中碳原子（如亚甲基）已经被例如氧原子代替的那些烷基，例如苯氧基甲基、2-吡啶氧甲基 3-（1-萘氧基）丙基等。

术语“离去基团”是指可以被另一种官能团或原子通过取代反应（例如亲和取代反应）所取代的官能团或原子。例如，代表性的离去基团包括三氟甲磺酸酯；氯、溴、碘；磺酸酯基，如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、对溴苯磺酸酯、对甲苯磺酸酯等；酰氧基，如乙酰氧基、三氟乙酰氧基等等。

35 术语“保护基”包括但不限于“氨基保护基”、“羟基保护基”或“巯基保护基”。术语“氨基保护基”是指适

合用于阻止氨基氮位上副反应的保护基团。代表性的氨基保护基包括但不限于：甲酰基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基、三氯乙酰基或三氟乙酰基）；烷氧基羰基，如叔丁氧基羰基(Boc)；芳基甲氧羰基，如苄氧羰基(Cbz)和 9-苄甲氧羰基(Fmoc)；芳基甲基，如苄基 (Bn)、三苯甲基(Tr)、1,1-二-(4'-甲氧基苯基)甲基；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。术语“羟基保护基”是指适合用于阻止羟基副反应的保护基。代表性羟基保护基包括但不限于：烷基，如甲基、乙基和叔丁基；酰基，例如链烷酰基（如乙酰基）；芳基甲基，如苄基 (Bn)，对甲氧基苄基 (PMB)、9-苄基甲基(Fm)和二苯基甲基（二苯甲基，DPM）；甲硅烷基，如三甲基甲硅烷基 (TMS) 和叔丁基二甲基甲硅烷基 (TBS) 等等。

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

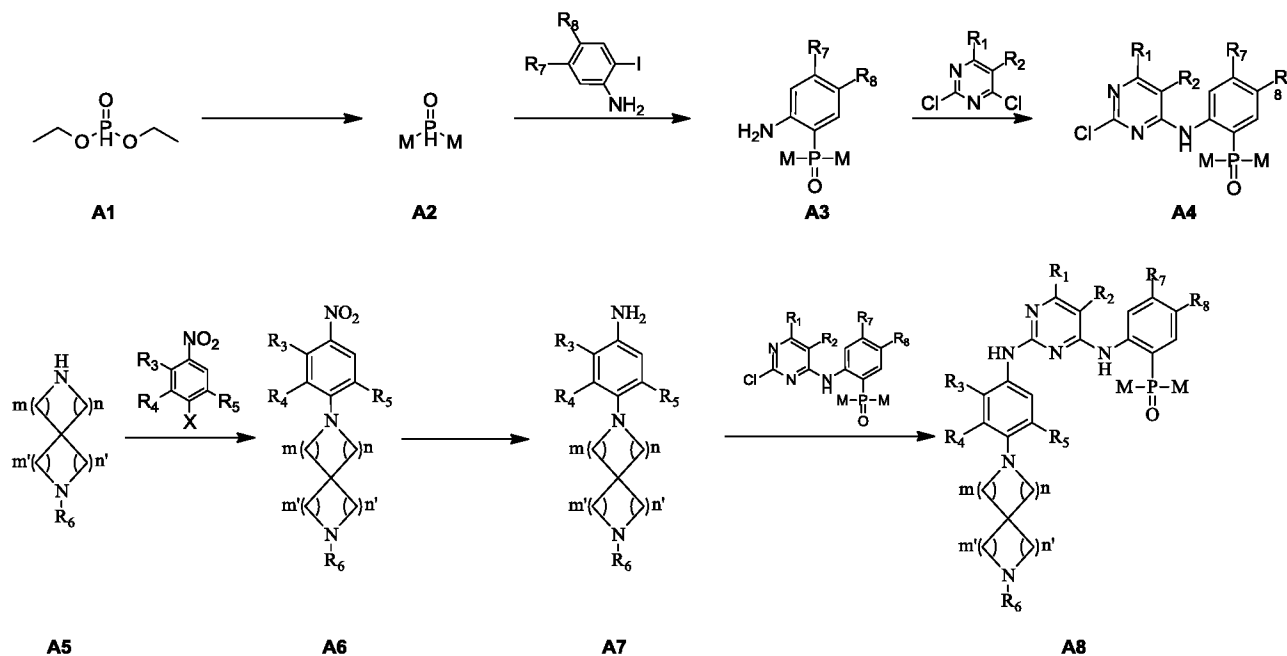
本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脒六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁基羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt.代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基) 苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂。

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

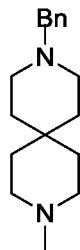
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

本发明化合物可参照如下反应流程制备得到：



化合物 1A:



- 5 将 3-苄基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷(10.0 g, 40.9 毫摩尔, 1.00 当量)溶于四氢呋喃(100 毫升)和水(50 毫升)中,依次加入福尔马林(3.21 g, 409 毫摩尔, 30.5 毫升, 37% 纯度),甲酸(18.84 克, 409.20 毫摩尔, 15.44 毫升),加料完毕后反应液升温至 100°C 并搅拌 3 个小时。LC-MS 监测反应完成后,将反应液冷却至室温并加入氢氧化钠水溶液(5 摩尔)调节反应液的 pH 到 10,然后用二氯甲烷(50 毫升)萃取 3 次。合并有机相用饱和食盐水(100 毫升)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤后将滤液浓缩得到化合物 1A(8.50 克, 32.89 毫摩尔, 80.39% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.34 - 7.30 (m, 4H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 7H), 2.43 - 2.32 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 8H)。

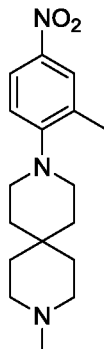
化合物 1B:



- 15 在氮气保护下,向化合物 1A(8.00 g, 30.9 毫摩尔)的乙醇(120 毫升)溶液中加入醋酸(12 毫升),氢氧化钡(4.35 g, 31 毫摩尔, 1.00 当量)。反应液用氢气置换 3 次,然后在 50 °C 和氢气(50 Psi)下搅拌反应 22 个小时。LC-MS 监测原料消失,反应液冷却并过滤,滤饼用甲醇(10 毫升)洗涤 3 次,滤液旋干得到残渣。将残渣重新溶于二氯甲烷(30 毫升)中并滴加氢氧化钠水溶液(5 摩尔)调节 pH 至 11。将混合物

分液，水相用二氯甲烷（20 毫升）萃取 3 次，有机相合并，用饱和食盐水(60 毫升)洗，无水硫酸钠干燥，浓缩得到化合物 1B(4.50 克, 19.7 毫摩尔, 63.6% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.41 - 2.22 (m, 9H), 1.58 - 1.36 (m, 8H)。

化合物 1C:

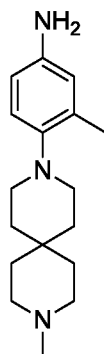


5

室温下向 1-氟-2 甲基-4 硝基苯 (500 毫克, 3.22 毫摩尔)和化合物 1B (542 毫克, 3.22 毫摩尔) 的氮甲基吡咯烷酮溶液 (5 毫升)中加入 N,N-二异丙基乙二胺(1.25 g, 9.67 毫摩尔, 1.69 毫升), 然后反应升温至 100 °C 并搅拌反应 4 个小时。LC-MS 监测反应完成, 反应液冷却至室温并加入水 (12 毫升) 搅拌, 反应液用二氯甲烷 (10 毫升) 萃取 3 次, 有机相合并用无水硫酸钠干燥并过滤浓缩得到固体残渣。残渣通过柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=5/1 至 二氯甲烷/甲醇=5/1) 得到化合物 1C(430 毫克, 1.42 毫摩尔, 44% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.02 (d, J =9.3 Hz, 2H), 6.98 (d, J =8.7 Hz, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 4H), 2.48 - 2.39 (m, 4H), 2.36 - 2.33 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.73 - 1.58 (m, 8H)。

10

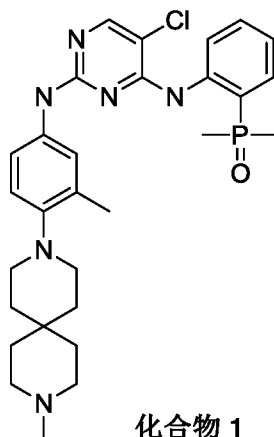
化合物 1D:



在氮气保护下向化合物 1C (370 毫克, 1.22 毫摩尔) 的甲醇 (5 毫升)溶液中加入湿钨碳 (60 毫克, 1.22 毫摩尔, 5%)。反应瓶用氢气置换 3 次, 然后在氢气 (15Psi) 的条件下室温搅拌反应 4 个小时。TLC 监测反应完成后, 反应液过滤, 滤液浓缩得到化合物 1D (310 毫克, 1.13 毫摩尔, 92.9% 收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 6.88 (d, J =8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J =2.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, J =2.6, 8.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 4H), 2.47 (br s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.62 (br s, 8H)。

20

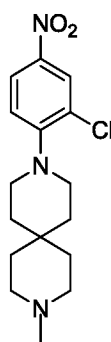
化合物 1:



室温下向 2,5-二氯-N-(2-二甲基磷酰基苯基)嘧啶-4-胺(116 毫克, 366 微摩尔) 和化合物 1D (100 毫克, 365 微摩尔)的氮甲基吡咯烷酮溶液 (2 毫升) 中滴加甲烷磺酸(105 毫克, 1.10 毫摩尔, 78.1 微升), 滴加完毕, 反应液升温至 95 °C 并搅拌 10 个小时。LC-MS 监测反应完成, 反应液冷却用乙酸乙酯稀释, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液调节反应液的 pH 到 9, 水相用乙酸乙酯萃取 2 次。合并有机相用饱和食盐水洗, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤并旋干有机相得到残渣。残渣通过高效液相色谱柱制备 (甲酸) 制备分离得到化合物 1 (96.6 毫克, 175 微摩尔)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.12 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.33 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.59 (dd, *J*=7.7, 13.9 Hz, 1H), 7.49 (br t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.18 (br t, *J*=7.1 Hz, 1H), 6.96 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.80 - 2.63 (m, 8H), 2.42 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.79 - 1.75 (m, 3H), 1.59 (br s, 8H)。

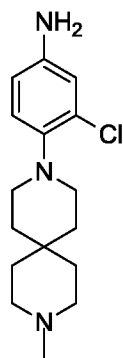
实施例 2

化合物 2A:



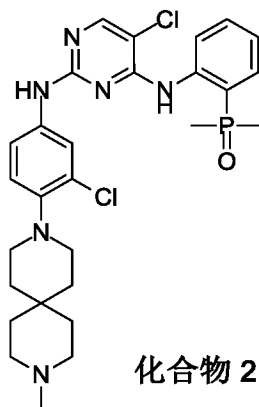
将 2-氯-1-氟-4-硝基苯(500 毫克, 2.85 毫摩尔, 1.00 当量)和化合物 1B(479 毫克, 2.85 毫摩尔, 1.00 当量) 加入 DMSO (6 毫升) 中, 再向溶液中加入碳酸钾(787 毫克, 5.70 毫摩尔, 2 当量)。反应液在 100 °C 下反应 2 小时。LC-MS 和 TLC 显示反应完成。向反应液中加入到乙酸乙酯稀释 (20 毫升), 并用水洗 (18 毫升) 三次, 收集有机相并用无水硫酸钠干燥。浓缩得到粗产物, 粗产物用二氯甲烷比甲醇 = 10 比 1 过柱提纯, 得到所需化合物 2A(760 毫克, 收率 67.4%)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.24 (d, *J*=2.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, *J*=2.8, 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 4H), 2.42 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 4H), 1.63 (t, *J*=5.6 Hz, 4H)。LC-MS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 323.7 [M+1]。

化合物 2B:



将化合物 2A (100 毫克, 309 微摩尔, 1 当量) 溶于甲醇 (2 毫升) 中, 将氯化铵 (165 毫克, 3.09 毫摩尔, 108 微升, 10 当量) 溶于水 (1 毫升) 中, 两者混合, 在 20-30°C 下向混合液中加入还原铁粉 (172 毫克, 3.09 毫摩尔, 10 当量)。反应液在 80°C 下反应 1 小时。LC-MS 及 TLC 显示反应完成。将混合物过滤除掉其中 Fe 粉, 浓缩后所得残余物用二氯甲烷 (20 毫升) 稀释, 并用水洗 (5 毫升), 水相用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 浓缩得到粗产物。化合物 2B (62 毫克, 211 微摩尔) 未经提纯直接用于下一步反应。LC-MS (ESI) (5-95CD): m/z: 294 [M+1]。

化合物 2:

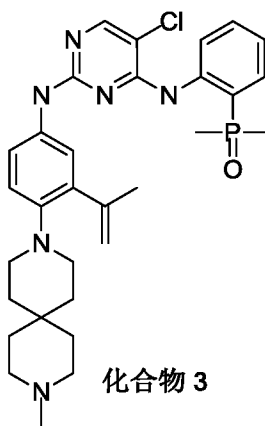


化合物 2

10 将化合物 2B (62 毫克, 211 微摩尔, 1.00 当量) 和 2,5-二氯-N-(2-二甲基磷酰基苯基)嘧啶-4-胺 (66.7 毫克, 211 微摩尔, 1.00 当量) 溶于 NMP (2 毫升) 中, 再向其中加入 甲烷磺酸 (60.8 毫克, 633 微摩尔, 45.1 微升, 3 当量)。将反应混合物加热至 100°C 并搅拌 1 小时。LC-MS 和 TLC 显示有产物生成。向反应液中加入到乙酸乙酯稀释 (20 毫升), 并用饱和碳酸氢钠溶液洗 (9 毫升), 收集有机相并用无水硫酸钠干燥。浓缩得到粗产物。浓缩后得到粗产物在碱性条件下机分, 得到化合物 2 (64.3 毫克, 收率 52.6%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.15 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (dd, J=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.20 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 4H), 2.28 (br s, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.79 (d, J=13.4 Hz, 6H), 1.61 - 1.43 (m, 8H)。LCMS (ESI) (5-95CD): m/z: 573.2 [M+1]。

20

实施例 3



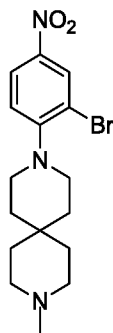
向化合物 5(80 毫克, 129 微摩尔, 1 当量), 2-异丙烯基硼酸频哪醇酯(26.1 毫克, 155 微摩尔, 1.2 当量) 和 DME (2 毫升) 的混合物中加入四(三苯基磷) 钯 (29.9 毫克, 25.9 微摩尔, 0.2 当量), 碳酸钠 (27.4 毫克, 258.9 微摩尔, 2 当量)和水(500 微升), 氮气保护下 100 °C 加热搅拌 3 小时。TLC 显示反应完成, 向反

5 应体系加入乙酸乙酯 (20 毫升) 稀释, 用饱和氯化铵水溶液洗 (5 毫升)一次。有机相干燥浓缩, 粗品用制备薄层层析板纯化得到化合物 3 (45.0 毫克, 75.6 微摩尔, 58.4% 收率, 97.3% 纯度)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.44 (dd, *J*=3.9, 7.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.62 (dd, *J*=6.6, 13.9 Hz, 1H), 7.54 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J*=2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.24 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.13 (br s, 4H), 3.00 - 2.92 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.81

10 (br s, 4H), 1.71 (br s, 4H). LCMS (ESI) (0-60AB):*m/z*: 579.1 [M+1].

实施例 4

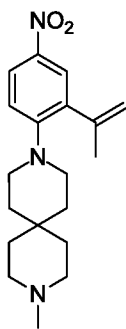
化合物 4A:



15 将化合物 1B(1.00 g, 5.94 毫摩尔, 1.00 当量)和 3-溴-4-氟硝基苯 (1.31 g, 5.94 毫摩尔, 1.00 当量)的 DMSO (15.0 毫升) 溶液中加入碳酸钾 (1.64 g, 11.9 毫摩尔, 2 当量), 90°C 加热搅拌 4 小时。TLC 显示反应完成, 将反应液用乙酸乙酯(100 毫升)稀释并用水洗(20 毫升), 有机相干燥浓缩, 粗品用柱层析法纯化得到化合物 4A(1.80 g, 4.89 毫摩尔, 82.3% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.45 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J*=2.7, 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 4H), 2.44 (br t, *J*=5.3 Hz, 4H), 2.33

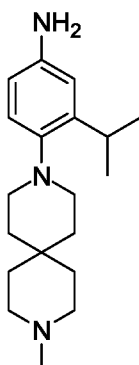
20 (s, 3H), 1.70 (br d, *J*=5.6 Hz, 4H), 1.67 - 1.63 (m, 4H). LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 368.0 [M+1].

化合物 4B:



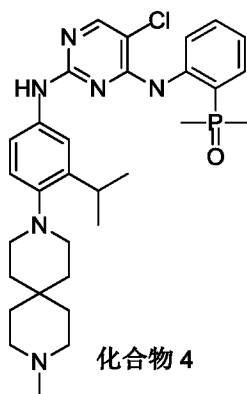
向化合物 4A (200 毫克, 543 微摩尔, 1.00 当量)、2-异丙烯基硼酸频哪醇酯(109 毫克, 652 微摩尔, 1.2 当量)和 DME (4 毫升) 的混合物中加入四(三苯基膦)钯 (126 毫克, 109 微摩尔, 0.20 当量), 碳酸钠 (115 毫克, 1.09 毫摩尔, 2 当量)和水(1.00 毫升), 氮气保护下 100°C 加热搅拌 12 小时。TLC 显示反应完成, 向
5 反应体系加入乙酸乙酯 (20 毫升)稀释, 水洗 (5 毫升)一次, 水相用乙酸乙酯萃取(5 毫升)两次。有机相干燥浓缩, 粗品用薄层层析法纯化得到化合物 4B (150 毫克, 455 微摩尔, 83.8% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.07 (dd, J =2.8, 8.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J =2.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J =9.0 Hz, 1H), 5.22 - 5.17 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 4H), 2.42 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 8H). LCMS (ESI) (0-60AB): m/z : 330.1 [M+1].

10 化合物 4C:



将钯/炭 (20.00 毫克)加入到化合物 4B (150 毫克, 455 微摩尔, 1.00 当量) 的甲醇(3.00 毫升)溶液中, 将反应瓶与氢气球相通并置换氢气三次, 常压下 20~30°C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成, 将反应液过滤, 滤液蒸发浓缩得到化合物 4C (120 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.99 (d, J =8.6
15 Hz, 1H), 6.60 (d, J =2.7 Hz, 1H), 6.50 (dd, J =2.9, 8.3 Hz, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 3H), 2.72 (br d, J =4.6 Hz, 4H), 2.40 (br s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.60 (br s, 8H), 1.18 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z : 302.1 [M+1].

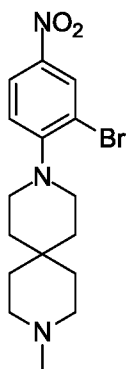
化合物 4:



向 2,5-二氯-N-(2-二甲基磷酰基苯基)-4-氨基嘧啶(100 毫克, 316 微摩尔, 1.00 当量)和化合物 4C (95.4 毫克, 316 微摩尔, 1.00 当量)的异丙醇(3 毫升)溶液中加入甲烷磺酸(91.2 毫克, 949 微摩尔, 67.6 微升, 3.00 当量), 100°C 加热搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成, 向反应体系加入乙酸乙酯(20 毫升)稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液洗(5 毫升)一次, 水相用乙酸乙酯萃取(5 毫升)两次。有机相干燥浓缩, 粗品用制备高效液相色谱法纯化得到化合物 4 (43.2 毫克, 68.6 微摩尔, 21.7% 收率, 99.6% 纯度, 三氟乙酸盐)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.16 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 3.40 (td, *J*=6.8, 13.7 Hz, 1H), 2.72 (br s, 4H), 2.54 - 2.52 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.57 (br s, 8H), 1.12 (d, *J*=6.8 Hz, 6H)。LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 581.2 [M+1]。

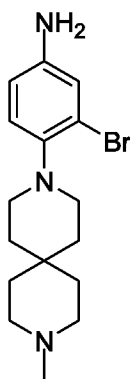
实施例 5

化合物 5A:



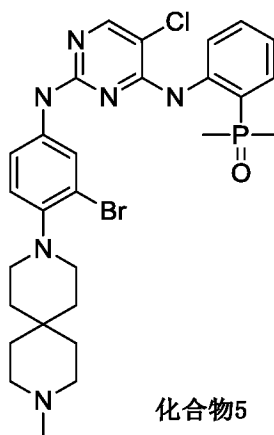
15 本化合物根据化合物 1A 的方法制备, 将 1-氟-2-甲基-4-硝基替换为 2-溴-1-氟-4-硝基苯, 得到化合物 5A(530 毫克, 1.44 毫摩尔, 63.4% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.43 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J*=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.18 - 3.10 (m, 4H), 2.49 - 2.39 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 8H)。

化合物 5B:



本化合物根据化合物 2B 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 5A, 得到化合物 5B (390 毫克, 粗品)。¹H NMR (300MHz, METHANOL-d₄) δ = 6.98 (br s, 1H), 6.83 - 6.58 (m, 1H), 3.31 (br s, 5H), 2.87 (br s, 8H), 2.15 - 1.42 (m, 8H)。

5 化合物 5:

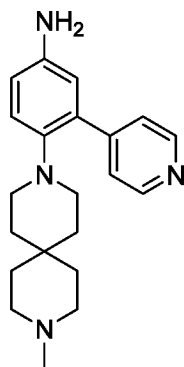


化合物5

本化合物根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2B 替换为化合物 5B 得到化合物 5 (430 毫克, 694 微摩尔, 55.9% 收率, 99.7% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.18 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 3H), 7.19 (br t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 2.88 - 2.82 (m, 4H), 2.50 - 2.46 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.56 (br s, 8H)。

实施例 6

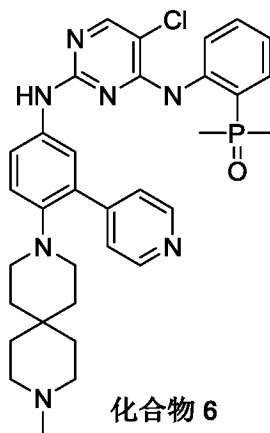
化合物 6A:



15 向化合物 5B (70 毫克, 207 微摩尔, 1.00 当量), 4-吡啶硼酸 (28 毫克, 228 微摩尔, 1.1 当量) 和二氧六环 (2 毫升) 的混合物中加入四 (三苯基磷) 钯 (23.9 毫克, 20.7 微摩尔, 0.1 当量), 碳酸钾 (57.2 毫克, 414

微摩尔, 2 当量)和水(1 毫升), 将反应体系在氮气保护下 100°C 加热搅拌 3 小时。TLC 显示反应完成, 向反应体系加入乙酸乙酯 (20 毫升)稀释并用水洗 (5 毫升)一次, 水相用乙酸乙酯萃取(5 毫升)两次。有机相干燥浓缩, 粗品用薄层层析法纯化得到化合物 6A (25 毫克, 74.3 微摩尔, 35.9% 收率)。LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z: 337.2 [M+1].

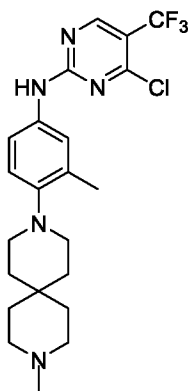
5 化合物 6:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 6A, 得到化合物 6 (9.40 毫克, 14.2 微摩尔, 19.1% 收率, 甲酸盐)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.52 (d, J=6.1 Hz, 2H), 8.48 (br s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.66 (d, J=6.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.49 (dd, J=2.6, 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 3.26 - 3.10 (m, 4H), 2.86 - 2.77 (m, 7H), 1.87 (d, J=13.4 Hz, 6H), 1.81 - 1.63 (m, 4H), 1.54 (br s, 4H)。LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 616.1 [M+1].

实施例 7

化合物 7A:

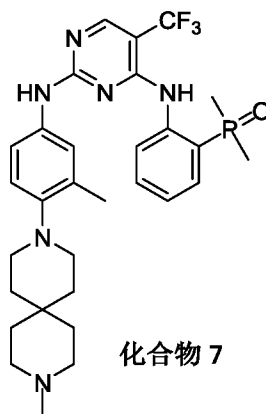


15 向 5-三氟甲基-2,4 - 二氯嘧啶 (1476 毫克, 2.2 毫摩尔, 1.2 当量) 的 1,2-二氯乙烷 (10 毫升) 和叔丁醇 (10 毫升) 的混合溶液中加入溴化锌 (1.24 g, 5.49 毫摩尔, 3 当量), 25°C 下反应 0.5 小时。将反应液冷却到 0°C, 然后向反应液中滴加入 3-甲基-4 - (9 - 甲基-3,9 - 二氮杂螺[5.5]十一烷-3 - 基) 苯胺 (500 毫克 1.83 毫摩尔, 1 当量), 25°C 下反应 3 小时。LC-MS 显示原料有剩余, 继续反应 16 小时至反应完成。

20 反应液用碳酸氢钠饱和溶液处理 (20 毫升), 用二氯甲烷 (20 毫升) 萃取两次, 有机相用饱和食盐水 (20 毫升) 洗涤一次后浓缩, 经制备薄层色谱板分离 (二氯甲烷/甲醇=10/1) 得到化合物 7A (250 毫克, 30.1% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.54 (s, 1H), 7.38 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H),

7.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.90 - 2.78 (m, 4H), 2.60 (br s, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.73 (br d, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.68 - 1.64 (m, 1H), 1.66 (br d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.27 (br d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 0.93 - 0.80 (m, 2H)。

化合物 7:



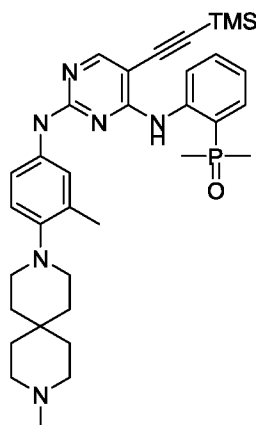
5

向化合物 7A (100 毫克, 220 微摩尔, 1.00 当量) 和 2-二甲基氧化膦苯胺 (44.7 毫克, 264 微摩尔, 1.2 当量) 的 N,N-二甲基乙酰胺 (3 毫升) 溶液中加入甲烷磺酸 (63.5 毫克, 661 微摩尔, 47.1 微升, 3 当量), 反应液在 130°C 下搅拌下 16 小时。LC-MS 显示产物, 在反应液加入碳酸氢钠饱和溶液 (5 毫升), 过滤, 滤饼用二氯甲烷 (20 毫升) 溶解, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 经制备薄层色谱板纯化 (二氯甲烷/甲醇=15/1) 后得到化合物 7 (10.9 毫克, 7.73% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 2H), 7.44 (br t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.28 (m, 3H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 4H), 2.44 (br s, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.71 (br s, 11H), 1.67 - 1.62 (m, 8H), 1.43 (s, 1H), 1.26 (s, 4H), 1.08 - 0.80 (m, 2H), 0.08 (s, 1H)。 LC-MS (ESI) (5-95AB): m/z: 587.3 [M+1]。

15

实施例 8

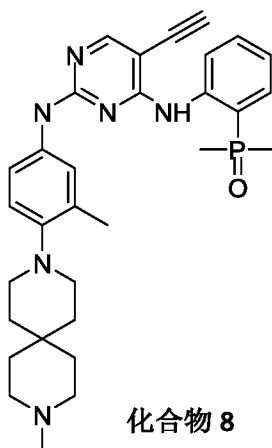
化合物 8A:



在 60°C 下, 将化合物 12 (200 毫克, 335 微摩尔), 碘化亚铜 (12.8 毫克, 66.9 微摩尔), 四(三苯基膦) 钯 (77.4 毫克, 66.9 微摩尔), 三苯基膦 (35.1 毫克, 134 微摩尔) 溶于 DNF (3.00 毫升) 中, 向该混合物中加入三甲基硅基乙炔 (165 毫克, 1.67 毫摩尔), 三乙胺 (169 毫克, 1.68 毫摩尔), 搅拌 16 小时。LC-MS 显示反应完成, 将反应液过滤浓缩, 粗品用制备高效液相色谱法 (三氟乙酸) 分离纯化, 得到化合物 8A (62 毫克,

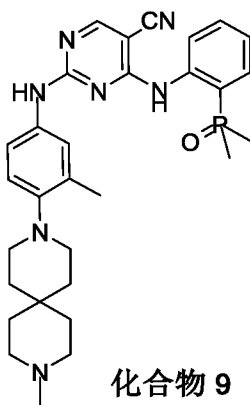
产率 30.1%，黄色油状物)。LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z: 615.3[M+1].

化合物 8:



在 25°C 下，将化合物 8A (60 毫克，97.6 微摩尔)溶于甲醇(2.00 毫升)中，向该混合物中加入无水碳酸
 5 钾(26.9 毫克，195 微摩尔)，搅拌 15 分钟。TLC 显示反应完成，向混合物中加入水(5 毫升)，用二氯甲烷
 (15 毫升)萃取三次，合并有机相并浓缩，粗品用制备高效液相色谱法(三氟乙酸)分离纯化，得到化合物 8
 (5.27 毫克，产率 8.26%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.25 (s, 1 H), 8.11 (br s, 1 H), 7.78 (br dd, *J* = 12.80,
 7.20 Hz, 1 H), 7.70 (br t, *J* = 7.20 Hz, 1 H), 7.62 - 7.93 (m, 1 H), 7.35 - 7.60 (m, 3 H), 5.99 (d, *J* = 6.00 Hz, 1 H),
 4.19 (s, 1 H), 3.63 (br s, 4 H), 3.48 (br d, *J* = 12.80 Hz, 2 H), 3.18 - 3.30 (m, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 1.99
 10 - 2.32 (m, 5 H), 1.90 (s, 3 H), 1.75 - 1.88 (m, 6 H). LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 543.2[M+1].

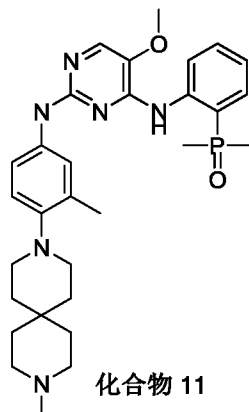
实施例 9:



在 25 °C 下将化合物 12 (100 毫克，167 微摩尔，1 当量)，锌粉 (5.47 毫克，83.7 微摩尔，0.5 当量)，双
 15 亚苄基丙酮钯 (30.7 毫克，33.5 微摩尔，0.2 当量)，1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(18.6 毫克，33.5 微摩尔，0.2
 当量)和 Zn(CN)₂ (39.3 毫克，334 微摩尔，21.2 微升，2 当量) 溶解于 DMF (5 毫升)中，混合物在氮气保护
 下在 120 °C 加热搅拌 12 小时。TLC 显示反应完成，向混合物中加入水(5 毫升)，用二氯甲烷(15 毫升)
 萃取三次，合并有机相并浓缩，粗品用制备高效液相色谱法(三氟乙酸)分离纯化，得到化合物 9 (4.90 毫克，
 9.01 微摩尔，5.39% 收率)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.27 (s, 1 H), 8.06 (br s, 1 H), 7.57 (br dd, *J* = 12.80,
 20 7.20 Hz, 1 H), 7.62 - 7.93 (m, 5 H), 7.84 (s, 1 H), 2.71 (t, *J* = 6 Hz, 4 H), 2.5 (m, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H),
 2.71 (s, 3 H), 1.57 (m, 8 H). LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z: 544.2[M+1].

11A(430 毫克, 694 微摩尔, 55.9% 收率, 99.7% 纯度)。¹H NMR(400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 11.22 (br s, 1H), 8.92 - 8.61 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (br d, J =1.1 Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.08 - 7.01 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.75 (s, 3H)。LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z : 311.9 [M+1]。

化合物 11:

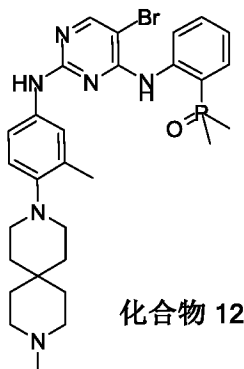


5

根据化合物 2 的方法制备, 将 2,5-二氯-N-(2-二甲基磷酰基苯基) 嘧啶-4-胺替换为化合物 11A 得到化合物 11。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 10.79 (s, 1H), 8.75 (dd, J =4.5, 8.6 Hz, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.39 (br t, J =8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J =2.6 Hz, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.16 (br d, J =7.6 Hz, 1H), 6.98 (br t, J =7.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.54 (m, 1H), 3.86 - 3.82 (m, 3H), 2.78 - 2.71 (m, 4H), 2.31 (br s, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.79 - 1.76 (m, 4H), 1.75 - 1.72 (m, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 11H)。LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z : 549.3 [M+1]。

10

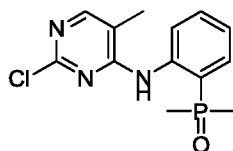
实施例 12



15 根据化合物 2 的方法制备, 将 2,5-二氯-N-(2-二甲基磷酰基苯基) 嘧啶-4-胺替换为 5-溴-2-氯-N-(2-(二甲基磷酰基) 苯基) 嘧啶-4-胺得到化合物 12 (5.00 g, 13.9 毫摩尔, 63.2% 收率)。

实施例 13

化合物 13A:

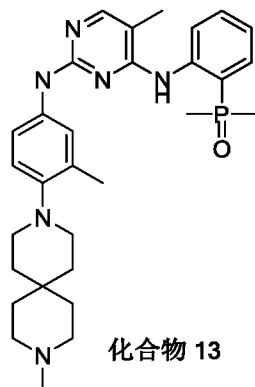


20

根据化合物 10A 的方法制备, 将 2,4-二氯-5,6-二甲基嘧啶替换为 2,4-二氯-5-甲基嘧啶得到化合物 13A

(260 毫克, 产率 13.0%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 10.96 (br s, 1 H), 8.76 (dd, J = 8.80, 4.80 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 1.2, 1 H), 7.58 (m, 1 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 7.11 - 7.15 (m, 1 H), 2.25 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H), 1.81 (s, 3 H). LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z : 296.0 [M+1]。

化合物 13:



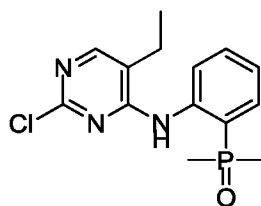
5

根据化合物 2 的方法制备, 将 2,5-二氯-N-(2-二甲基磷酰基苯基)嘧啶-4-胺替换为化合物 13A 得到化合物 13 (116 毫克, 产率 25.6%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3Cl) δ 10.40 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 8.80, 4.80 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (td, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.31-7.36(m, 2H), 7.23 (dd, J = 14.40, 7.60 Hz, 1 H), 7.02-7.07(m, 1H), 6.98 (d, J = 7.20, 1H), 6.86 (s, 1H), 2.82 (m, 4 H), 2.40 (br s, 4 H), 2.29 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.83 (s, 3 H), 1.80 (s, 3 H), 1.62 (m, 8 H). LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z : 533.2[M+1]。

10

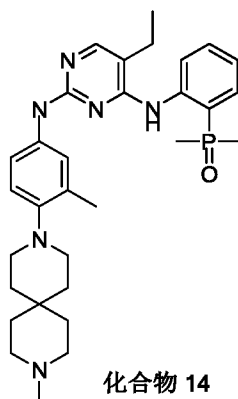
实施例 14

化合物 14A:



15 根据化合物 10A 的方法制备, 将 2,4-二氯-5,6-二甲基嘧啶替换为 2,4-二氯-5-乙基嘧啶得到化合物 14A (120 毫克, 产率 25.0%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.95 (br s, 1 H), 8.76 (dd, J = 8.40, 4.80 Hz, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.58 (t, J = 8.00 Hz, 1 H), 7.22 - 7.30 (m, 1 H), 7.22 - 7.31 (m, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 1 H), 2.63 - 2.71 (m, 2 H), 2.01 (s, 1 H), 1.85 (s, 3 H), 1.82 (s, 3 H), 1.60 - 1.75 (m, 2 H), 1.24 - 1.39 (m, 4 H). LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z : 310.0 [M+1]。

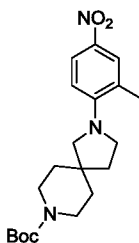
20 化合物 14:



根据化合物 10A 的方法制备，将 2,4-二氯-5,6-二甲基嘧啶替换为化合物 14A 得到化合物 14 (35.2 毫克, 产率 15.5%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.26 (dd, *J* = 8.00, 4.00 Hz, 1 H), 7.66 - 7.82 (m, 3 H), 7.59 (d, *J* = 2.00 Hz, 1 H), 7.49 (br dd, *J* = 8.80, 2.40 Hz, 2 H), 3.77 (br d, *J* = 16.00 Hz, 4 H), 3.49 (br d, *J* = 12.00 Hz, 2 H), 3.27 (br s, 2 H), 2.95 (s, 3 H), 2.64 - 2.77 (m, 5 H), 2.55 (s, 3 H), 2.03 - 2.44 (m, 5 H), 1.91 (s, 3 H), 1.87 (s, 3 H), 1.29 - 1.38 (m, 3 H). LC-MS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 547.1[M+1].

实施例 15

化合物 15A:

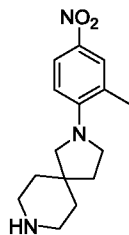


10

根据化合物 4A 的方法制备，将 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷替换为叔丁基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯得到化合物 15A (80 毫克, 9.42 % 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 8.01 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 6.66 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.60(m, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.62 (m, 8H), 1.48(s, 9H).

15

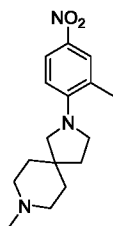
化合物 15B:



20

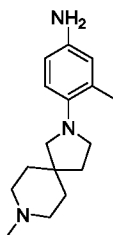
在 20 °C 氮气保护下，将化合物 15A (120 毫克, 332 微摩尔, 1 当量), 三氟乙酸 (500 毫克, 4.39 毫摩尔, 325 微升, 13 当量) 溶于二氯甲烷 (2 毫升) 中并搅拌 1 小时。TLC 监测反应完成。反应液干燥浓缩得到化合物 15B (120 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ: 7.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.62 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.53(m, 2H), 3.28 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.92 (m, 8H).

化合物 15C:



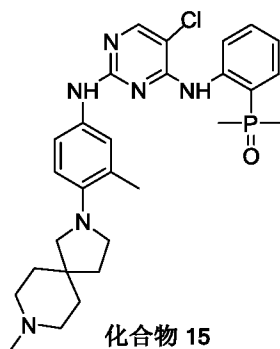
在 30 °C 氮气保护下, 将化合物 15B (120 毫克, 319 微摩尔), 多聚甲醛 (43.2 毫克, 479 微摩尔, 1.5 当量)和碳酸钾 (88.4 毫克, 639 微摩尔, 2 当量)溶于甲醇 (2 毫升)中, 分批加入氰基硼氢化钠并搅拌 16 小时。TLC 监测反应完成, 反应液在真空下浓缩。将水加入浓缩物中, 并用二氯甲烷萃取三次, 合并有机相并真空干燥然后浓缩的粗产品。粗产品用柱层析纯化得到化合物 15C (60.0 毫克, 218 微摩尔, 68.2% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ: 7.92 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.50(m, 2H), 3.39(m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.60 (m, 8H).

化合物 15D:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为 15C 得到化合物 15D (70.0 毫克, 269 毫摩尔, 60.1% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ: 6.74 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.42 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.01(m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.63 (m, 8H).

化合物 15:

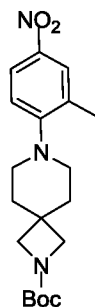


本化合物根据化合物 1E 的方法制备, 将化合物 1E 替换为 15D 得到化合物 15 (25.8 毫克, 47.8 毫摩尔, 23.1% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ: 10.91 (s, 1H), 8.65 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 3.01(m, 2H), 2.31 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.63 (m, 8H).

20

实施例 16

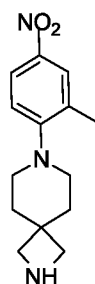
化合物 16A:



根据化合物 4A 的方法制备, 将 3-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷替换为叔丁基 2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷-2-羧酸乙酯得到化合物 16A (120 毫克, 332 微摩尔, 75.1% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.09 - 8.01 (m, 2H), 6.99 (d, J =8.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 4H), 2.98 - 2.91 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 4H), 1.48 (s, 9H)。

5

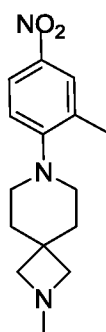
化合物 16B:



根据化合物 15B 的方法制备, 将化合物 15A 替换为 16A 得到化合物 16B (120 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d4) δ = 8.10 - 8.01 (m, 2H), 7.14 (d, J =8.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.02 - 2.94 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.10 - 2.04 (m, 4H)。

10

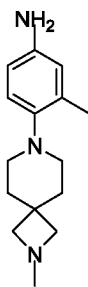
化合物 16C:



根据化合物 15C 的方法制备, 将化合物 15B 替换为化合物 16B, 得到化合物 16C (60.0 毫克, 218 微摩尔, 68.2% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.99 - 7.92 (m, 2H), 6.89 (d, J =8.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.89 - 2.79 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.93 - 1.83 (m, 4H)。

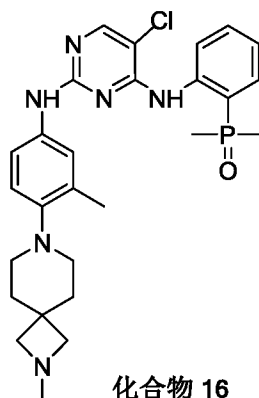
15

化合物 16D:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为化合物 16C, 得到化合物 16D (50 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.82 (d, J =8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J =2.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J =8.4 Hz, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.72 - 2.65 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.88 - 1.85 (m, 4H)。

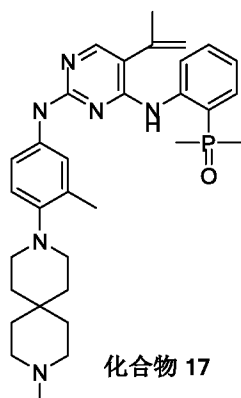
5 化合物 16:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 16D 得到化合物 16 (11.0 毫克, 19.3 微摩尔, 9.45% 收率)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.49 - 8.38 (m, 3H), 8.06 (s, 1H), 7.63 (ddd, J =1.2, 7.8, 14.1 Hz, 1H), 7.54 (t, J =7.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J =2.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 6.93 (d, J =8.5 Hz, 1H), 4.03 (br s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.85 - 2.75 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.04 (br t, J =5.2 Hz, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H)。LC-MS (ESI) (5-95AB):m/z: 525.1 [M+1]。

10

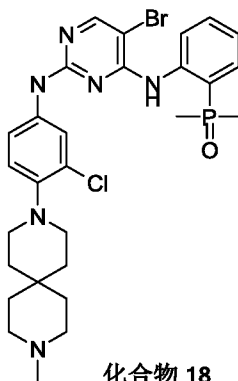
实施例 17



15 在 100°C 下, 将化合物 12 (150 毫克, 251 微摩尔), 2-异丙烯基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊烷 (63.3 毫克, 377 微摩尔), 碳酸钠(53.2 毫克, 502 微摩尔)溶于 DME (3 毫升) 和 水(0.5 毫升)中, 向该混合物中加入四(三苯基磷)钡 (29 毫克, 25.1 微摩尔), 搅拌 12 小时。LC-MS 显示反应完成, 向混合物中加入水

(10 毫升), 用二氯甲烷(40 毫升)萃取三次, 合并有机相浓缩后, 用制备高效液相色谱法(甲酸)分离纯化, 得到化合物 17 (70 毫克, 产率 45.9%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.55 (br d, J = 4.40 Hz, 1 H), 8.32 (s, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 7.38 - 7.55 (m, 4 H), 7.11 (t, J = 7.40 Hz, 1 H), 6.94 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 5.23 (s, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 2.72 - 2.75 (m, 4 H), 2.34 - 2.38 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 2.04 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.49 - 1.59 (m, 8 H)。 LCMS (ESI) (0-60AB): m/z: 599.3 [M+1]。

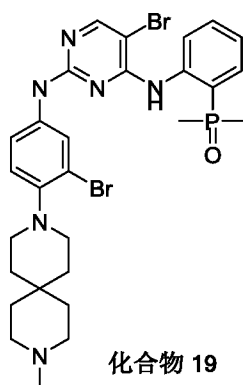
实施例 18



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为 3-氯-4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺得到化合物 18 (29.0 毫克, 46.4 微摩尔, 16.7% 收率, 98.8% 纯度)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.72 (br s, 4 H) 1.83 (d, J=13.18 Hz, 9 H) 1.83 (br s, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 2.84 - 3.12 (m, 8 H) 6.96 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.14 (td, J=7.47, 1.38 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=8.66, 2.38 Hz, 1 H) 7.30 (td, J=6.96, 1.25 Hz, 1 H) 7.36 (br s, 1 H) 7.54 (t, J=7.91 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.46 (dd, J=8.34, 4.33 Hz, 1 H) 8.52 - 8.57 (m, 1 H) 10.62 - 10.72 (m, 1 H) 10.67 (s, 1 H)。

15

实施例 19

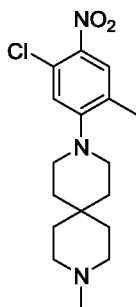


根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2B 替换为化合物 5B 得到化合物 19 (64.5 毫克, 97.1 微摩尔, 29.9% 收率, 99.8% 纯度)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.73 - 1.77 (m, 4 H) 1.82 - 1.85 (m, 7 H) 1.88 (s, 3 H) 2.62 (s, 3 H) 2.89 - 2.99 (m, 8 H) 6.97 - 7.02 (m, 2 H) 7.13 - 7.19 (m, 1 H) 7.30 - 7.36 (m, 2 H) 7.54 - 7.60 (m, 1 H) 7.90 (d, J=2.51 Hz, 1 H) 8.21 (s, 1 H) 8.48 (dd, J=8.09, 4.20 Hz, 1 H) 8.57 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H)。

20

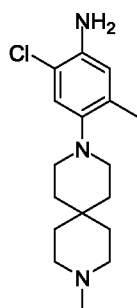
实施例 20

化合物 20A:



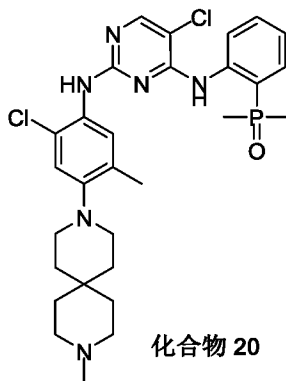
根据化合物 4A 的方法制备, 将 1-氟-2 甲基-4 硝基替换为 1-氯-5-氟-4-甲基-2-硝基苯, 得到化合物 20A (200 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.85 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 4H), 2.42 (br s, 4H), 2.32 (d, J =4.1 Hz, 6H), 1.65 (br s, 8H). LC-MS (ESI) (5-95CD): m/z : 338.1 [M+1]。

5 化合物 20B:



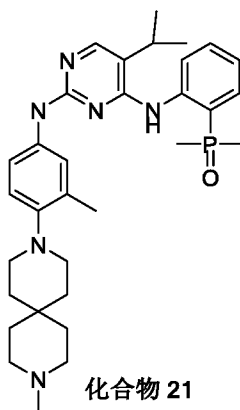
根据化合物 2B 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 20A, 得到化合物 20B (110 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 6.95 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 4H), 2.65 (br d, J =4.9 Hz, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.92 (br s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 8H). LC-MS (ESI) (5-95CD): m/z : 308.1 [M+1]。

10 化合物 20:



本化合物根据化合物 2 的方法制备, 将 2B 替换为化合物 20B 得到化合物 20 (430 毫克, 694 微摩尔, 55.9% 收率, 99.7% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.72 (s, 1H), 8.43 (br dd, J =4.2, 8.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.53 (ddd, J =1.4, 7.7, 14.1 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.22 (br t, J =7.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 4H), 2.44 (br s, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.62 - 1.51 (m, 8H)。LC-MS (ESI) (5-95CD): m/z : 587.3 [M+1]。

实施例 21

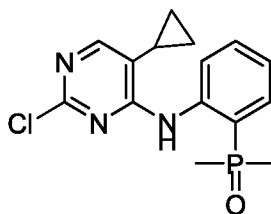


将化合物 12 (30.0 毫克, 53.7 微摩尔), 溶于甲醇 (3 毫升)中, 向该混合物中加入湿钨碳(30 毫克, 10%), 氢气保护下置换三次, 继续在 50 °C 下氢气保护下 (15 psi) 搅拌 1 小时。LC-MS 显示反应完成, 过滤, 有机相浓缩, 得到化合物 21 (21.5 毫克, 产率 66.3%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.40 (dd, *J* = 8.00, 4.65 Hz, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.46 (dd, *J* = 14.40, 8.00 Hz, 1 H), 7.37 (br t, *J* = 8.00 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 2.40 Hz, 1 H), 7.04 - 7.15 (m, 2 H), 6.85 (d, *J* = 8.40 Hz, 1 H), 2.93 - 3.00 (m, 1 H), 2.67 - 2.77 (m, 4 H), 2.37 (br s, 4 H), 2.19 (s, 3 H), 2.11 (s, 3 H), 1.76 (s, 3 H), 1.72 (s, 3 H), 1.54 (m, 8 H), 1.21 (br s, 3 H), 1.19 (s, 3 H)。 LCMS (ESI) (0-60AB): *m/z*: 561.3 [M+1]。

10

实施例 22

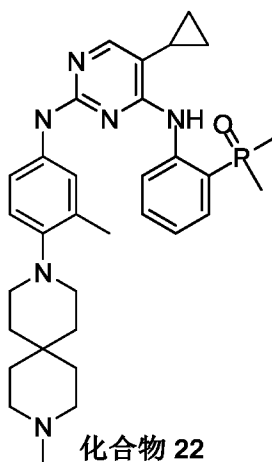
化合物 22A:



在常温氮气保护下, 将 5-溴-2-氯-N-(2-二甲基磷酰基苯基)嘧啶-4-胺 (200 毫克, 527 微摩尔, 1 当量), 环丙基硼酸 (54.3 毫克, 632 微摩尔, 1.20 当量), 三环己基膦 (29.6 毫克, 105 微摩尔, 340 微升, 0.20 当量), 醋酸钨 (11.8 毫克, 52.7 微摩尔, 0.1 当量)和磷酸钾 (279 毫克, 1.32 毫摩尔, 2.5 当量)溶于甲苯和水中, 升温至 110 °C 并搅拌 16 小时。LC-MS 监测反应完成。反应液过滤, 滤液在真空下干燥。将浓缩物溶解于水 (5 毫升)中, 乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤两次, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液真空干燥。剩余物柱层析纯化得到化合物 22A (150 毫克, 466 微摩尔, 88.6 % 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 10.99 (br s, 1H), 8.72 (dd, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (dt, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 1.85 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.16 - 1.09 (m, 2H), 0.68 - 0.63 (m, 2H)。

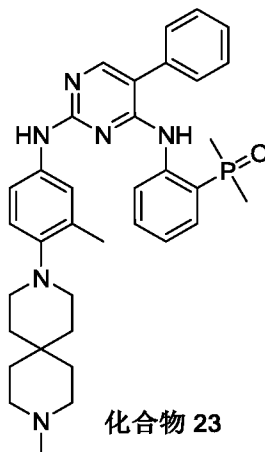
20

化合物 22:



根据化合物 2 的方法制备，将化合物 2B 替换为化合物 22A，得到化合物 22 (20.9 毫克, 35.7 微摩尔, 7.66 % 收率, 95.5% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.74 (s, 1H), 8.74 (dd, J=8.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.39 (dd, J= 8.0 Hz, 1H), 7.12 (br t, J=8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 2.80 - 2.75 (m, 4H), 2.36 - 2.33 (m, 4H), 2.22 - 2.18 (m, 6H), 1.82 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.75 (m, 3H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.60 - 1.56 (m, 4H), 1.56 - 1.52 (m, 4H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 2H)。

实施例 23

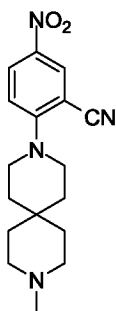


10 向化合物 12 (60.0 毫克, 100 微摩尔, 1 当量) 和苯硼酸频那酯 (30.7 毫克, 151 微摩尔, 1.5 当量) 的乙二醇二甲醚 (3 毫升) 和水 (600 微升) 混合溶液中加入四(三苯基磷) 钾 (17.4 毫克, 15.1 微摩尔, 0.15 当量) 和碳酸钠 (21.3 毫克, 201 微摩尔, 2 当量), 反应液在 100°C 下氮气氛围中搅拌 3 小时。LC-MS 显示部分原料和产物, 继续反应 3 小时。反应结束后过滤, 滤液浓缩后用二氯甲烷 (10 毫升) 溶解, 用硫酸钠干燥后浓缩, 经制备薄层硅胶板纯化后得到化合物 23 (7.30 毫克, 12.2% 收率收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ 9.65 (s, 1H), 8.40 (dd, J=4.5, 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 4H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (br d, J=7.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 2.84 - 2.79 (m, 4H), 2.44 (br d, J=0.8 Hz, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.27 - 2.23 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (br d, J=5.6 Hz, 8H), 0.97 (d, J=6.7 Hz, 1H), 0.93 - 0.78 (m, 5H)。 LC-MS (ESI) (5-95AB):m/z: 595.2 [M+1]。

20

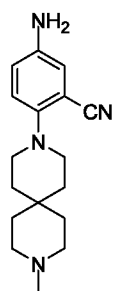
实施例 24

化合物 24A:



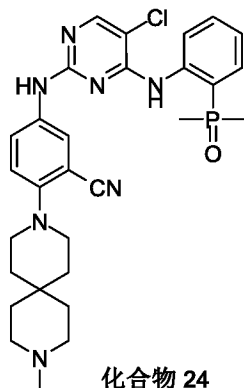
本化合物根据化合物 4A 的方法制备, 将 1-氟-2-甲基-4-硝基替换为 2-氟-5-硝基苯腈, 得到化合物 24A (400 毫克, 1.27 毫摩尔, 42.3% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.42 (d, J =2.8 Hz, 1H), 8.24 (dd, J =2.8, 9.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J =9.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.47 (m, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.75 - 1.69 (m, 4H), 1.66 (t, J =5.6 Hz, 4H)。LC-MS (ESI) (5-95AB): m/z : 315.1 [M+1]。

化合物 24B:

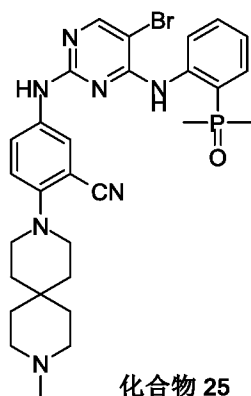


根据化合物 2B 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 24A, 得到化合物 24B (270 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.04 - 6.94 (m, 1H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 5.32 - 5.13 (m, 2H), 3.28 - 2.99 (m, 4H), 2.88 (br s, 4H), 2.71 (s, 3H), 1.90 - 1.42 (m, 8H)。LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z : 285.0 [M+1]。

化合物 24:



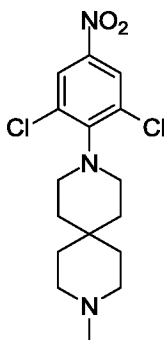
根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2B 替换为化合物 24B 得到化合物 24 (65.4 毫克, 107 微摩尔, 33.9% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.20 - 11.13 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.57 - 8.47 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 4H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.82 - 1.79 (m, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.64 - 1.58 (m, 4H), 1.58 - 1.52 (m, 4H)。LC-MS (ESI) (0-60AB): m/z : 564.1 [M+1]。



根据化合物 2 的方法制备，将化合物 2B 替换为化合物 24B 得到化合物 25 (45.4 毫克, 65.2 微摩尔, 37.1% 收率, 94.0% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.86 (br s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.30 (br s, 2H), 8.00 (br s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 2H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 3.02 (br s, 4H), 2.60 - 2.54 (m, 4H), 2.31 (br s, 3H), 1.78 (br d, J=13.4 Hz, 6H), 1.68 - 1.48 (m, 8H)。LC-MS (ESI) (0-60AB):m/z: 609.9 [M+1]。

实施例 26

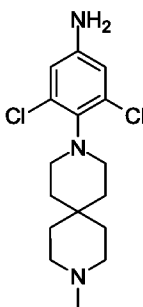
化合物 26A:



10

根据化合物 4A 的方法制备，将 1-氟-2 甲基-4 硝基替换为 1,3-二氯-2-氟-5-硝基苯，得到化合物 26A (120 毫克, 335 微摩尔, 23.4% 收率)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.57 - 1.61 (m, 4 H) 1.68 (br t, J=5.62 Hz, 4 H) 2.41 (s, 3 H) 2.58 (br s, 4 H) 3.17 - 3.21 (m, 4 H) 8.07 (s, 2 H)。

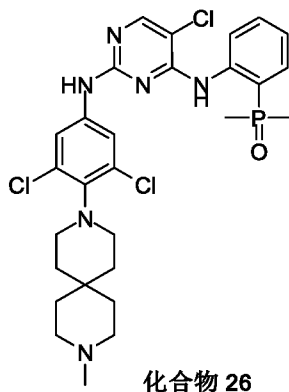
化合物 26B:



15

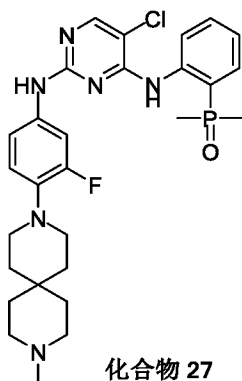
根据化合物 2B 的方法制备，将化合物 2A 替换为化合物 26A，得到化合物 26B (103 毫克, 粗品)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.48 (br s, 8 H) 2.19 (s, 3 H) 2.20 - 2.21 (m, 1 H) 2.32 - 2.35 (m, 4 H) 2.94 - 2.99 (m, 4 H) 6.54 (s, 2 H)。

化合物 26:



根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 27B 得到化合物 26 (15.7 毫克, 24.7 微摩尔, 16.3% 收率, 96.1% 纯度)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.54 (br d, *J*=5.01 Hz, 8 H) 1.77 (s, 3 H) 1.81 (s, 3 H) 2.28 (s, 3 H) 2.44 - 2.49 (m, 4 H) 3.02 - 3.07 (m, 4 H) 7.21 (t, *J*=7.03 Hz, 1 H) 7.54 - 7.66 (m, 2 H) 7.74 (s, 2 H) 8.24 - 8.32 (m, 3 H) 8.49 (br s, 1 H) 9.67 (s, 1 H) 11.17 (br s, 1 H)。

实施例 27

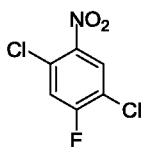


10 根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2A 替换为 3-氟-4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺得到化合物 27 (53.9 毫克, 89.1 微摩尔, 24.7% 收率, 99.7% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.13 (s, 1H), 11.17 - 11.09 (m, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.28 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.62 - 1.52 (m, 8H)。 LC-MS (ESI) (0-60AB):*m/z*: 557.1 [M+1]。

15

实施例 28

化合物 28A:

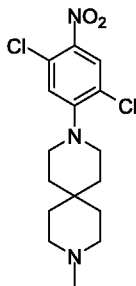


20 将物质 1,4-二氯-2-氟苯(1.00 g, 6.06 毫摩尔, 1.00 当量)溶解于浓硫酸 (2.97 g, 30.3 毫摩尔, 1.62 毫升, 5 当量)中, 将温度冷却到 0 °C, 之后逐滴添加浓硝酸 (587 毫克, 6.06 毫摩尔, 419 微升, 65% 纯度, 1.00 当量), 之后将溶液在 25 °C 搅拌 3 h。TLC 显示原料消耗完毕且有一个新点产生。将混合液倒入冰水混合物

中(70 毫升), 乙酸乙酯 (40 毫升)萃取两次。将获得的有机相分别使用饱和碳酸氢钠水溶液(30 毫升)和饱和食盐水 (30 毫升)洗两次, 将获得的有机相使用无水硫酸钠干燥并浓缩。所得的残渣使用柱层析纯化(石油醚)纯化得化合物 28A (450 毫克, 2.14 毫摩尔, 35.4% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.10 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.2$ Hz, 1H).

5

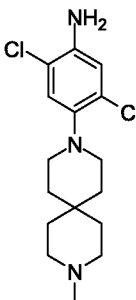
化合物 28B:



根据化合物 4A 的方法制备, 将 1-氟-2 甲基-4 硝基替换为 1,4-二氯-2-氟-5-硝基苯, 得到化合物 28B (320 毫克, 893 微摩尔, 62.5% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.08 (s, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 4H), 2.41 (br s, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.72 - 1.66 (m, 4H), 1.62 (t, $J=5.6$ Hz, 4H).

10

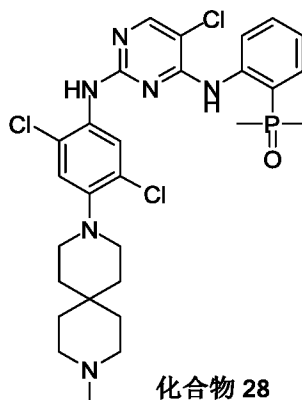
化合物 28C:



根据化合物 2B 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 28B, 得到化合物 28C (100 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 7.01 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 5H), 2.41 (br s, 4H), 2.31 (s, 4H), 1.68 - 1.64 (m, 4H), 1.62 (br t, $J=5.5$ Hz, 4H)。

15

化合物 28:



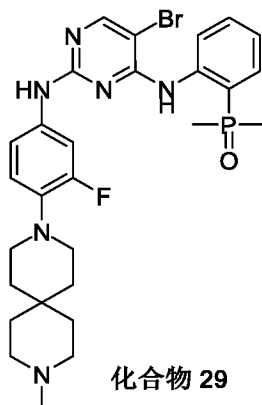
化合物 28

20 根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2B 替换为化合物 28C 得到化合物 28 (15.3 毫克, 22.7 微摩尔, 7.44%

收率, 97.1% 纯度)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.47 (br s, 1H), 8.27 (dd, J=4.4, 8.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 1H), 7.48 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 3.29 (td, J=1.7, 3.3 Hz, 3H), 3.25 - 3.12 (m, 3H), 3.01 - 2.93 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.74 (br s, 4H).

5

实施例 29

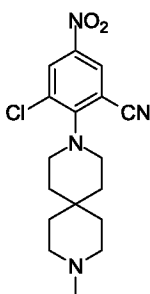


根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2A 替换为 3-氟-4-(9-甲基-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷-3-基)苯胺得到化合物 29 (44.7 毫克, 68.8 微摩尔, 24.8% 收率, 99.6% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 10.83 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.98 - 6.90 (m, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 4H), 2.53 (d, J=2.0 Hz, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 8H)。 LCMS (ESI) (0-60AB):m/z: 603.0 [M+1]。

10

实施例 30

化合物 30A:

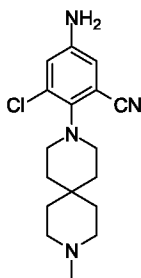


15

60°C 下向化合物 24A (60.0 毫克, 191 微摩尔, 1.00 当量)的乙腈(2.00 毫升)溶液中加入 N-氯丁二酰亚胺(28.0 毫克, 210 微摩尔, 1.1 当量), 升温至 80°C 搅拌 1 小时。TLC 显示反应完成, 将反应液浓缩, 用制备薄层层析法纯化得到化合物 30A (45 毫克, 129 微摩尔, 67.6% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.38 - 8.35 (m, 1H), 8.34 - 8.32 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 4H), 2.53 - 2.42 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 8H)。 LC-MS (ESI) (0-60AB):m/z: 349.0 [M+1]。

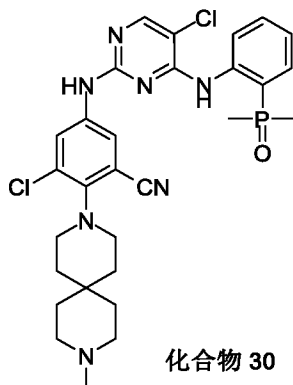
20

化合物 30B:



根据化合物 2B 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 30A, 得到化合物 30B (20.0 毫克, 62.7 微摩尔, 48.6% 收率)。LC-MS (ESI) (5-95CD): m/z: 319.2 [M+1].

化合物 30:

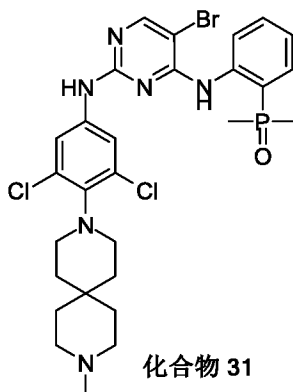


5

根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2B 替换为化合物 30 B 得到化合物 30 (5.70 毫克, 8.85 微摩尔, 14.1% 收率, 98.6% 纯度)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.27 (s, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.32 - 3.28 (m, 4H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.88 (s, 3H), 1.79 - 1.65 (m, 4H)。LC-MS (ESI) (0-60AB):m/z: 598.0 [M+1].

10

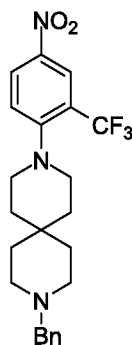
实施例 31



根据化合物 26 的方法制备, 将 (2 - ((2,5-二氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧化磷替换为 (2 - ((5-溴-2-氯嘧啶-4-基) 氨基) 苯基) 二甲基氧化磷得到化合物 31 (1 毫克, 1.52 微摩尔, 2.49% 收率, 99% 纯度) 为白色固体。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.54 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 3.16 (m, 8H), 1.76 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.71 (m, 8H)。LC-MS (ESI) (0-60AB):m/z: 651.0 [M+1].

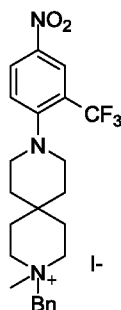
实施例 32

化合物 32A:



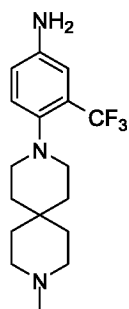
- 5 根据化合物 4A 的方法制备, 将化合物 1B 替换为 3-苄基-9-(4-硝基-2-(三氟甲基)苯基)-3,9-二氮杂螺[5.5]十一烷得到化合物 32A (2.40 克, 5.54 毫摩尔, 57.92% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.50 (d, J =2.7 Hz, 1H), 8.28 (dd, J =2.7, 9.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 4H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (d, J =9.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 4H), 2.44 (br t, J =5.4 Hz, 4H), 1.69 - 1.51 (m, 8H)。

10 化合物 32B:



- 15 将化合物 32A (2.40 克, 5.54 毫摩尔, 1.00 当量) 加入到二氯甲烷 (20 毫升) 中, 加入碘甲烷 (1.18 克, 8.31 毫摩尔, 517 微升, 1.50 当量) 并反应过夜。反应完毕以后加入石油醚 (40 毫升) 稀释并过滤, 滤饼收集并干燥得到化合物 32B (3.00 克, 5.21 毫摩尔, 94.1% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.43 - 8.36 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 6H), 4.64 (s, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.24 (br d, J =12.7 Hz, 2H), 3.14 (td, J =5.5, 10.7 Hz, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 4H), 1.68 (br s, 2H)。

化合物 32C

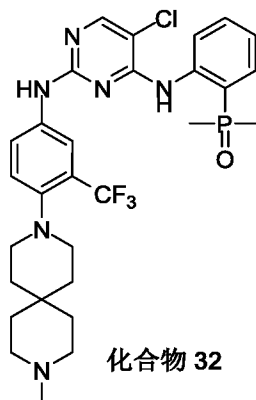


20

将化合物 32B (3.00 克, 6.69 毫摩尔, 1.00 当量) 溶解到 NMP (30 毫升) 中, 再加入湿氢氧化钾 (0.5

克, 20%含量) 和乙酸 (1.21 克, 20.07 毫摩尔, 1.15 毫升, 3.00 当量)。混合物升温至 80 度 50ps 的氢气压力下反应 18 个小时。反应完毕后冷却至室温, 加入氢氧化钠调 pH 到 11, 时有固体析出, 过滤得固体, 收集固体并干燥得到化合物 32C (1.5 克, 粗品)。

化合物 32

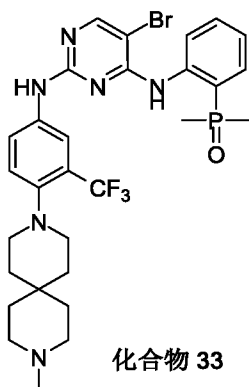


5

根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 32B 得到化合物 32 (89.9 毫克, 144 微摩尔, 45.4% 收率, 96.9% 纯度)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.23 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 4H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 4.96 (s, 20H), 3.40 (br d, *J*=12.5 Hz, 2H), 3.21 (br t, *J*=12.3 Hz, 2H), 3.03 - 2.93 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.10 (br d, *J*=14.7 Hz, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H).

10 LC-MS (ESI) (5-95AB):*m/z*: 607.1 [M+1]。

实施例 33

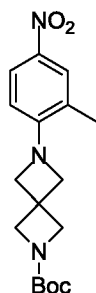


15 根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2B 替换为化合物 32C 到化合物 33 (85.9 毫克, 122 微摩尔, 44.8% 收率, 97.6% 纯度)。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ = 8.29 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.63 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 4.91 (s, 21H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.20 (br t, *J*=12.3 Hz, 2H), 2.97 - 2.91 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.09 (br d, *J*=14.4 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.78 - 1.62 (m, 4H). LC-MS (ESI) (5-95AB):*m/z*: 651.0 [M+1]。

20

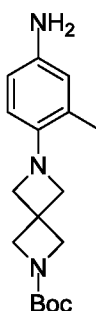
实施例 34

化合物 34A:



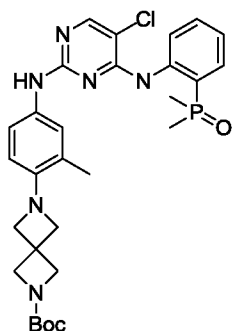
根据化合物 1C 的方法制备, 将化合物 1B 替换为叔丁基-6-(2-甲基-4-硝基-苯基)-2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷-2-羧酸酯, 得到化合物 34A (1.1 克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.97 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 6.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 4.25 (s, 4H), 4.12 (s, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). LCMS (ESI) (5-95 AB): *m/z*: 334.1 [M+1].

化合物 34B:



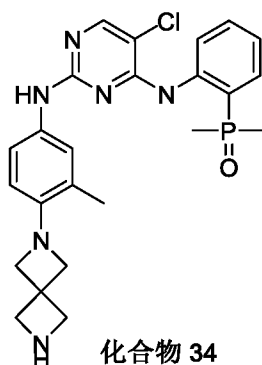
根据化合物 2B 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 34A, 得到化合物 34B (1.15 g, 粗品)。LC-MS (ESI) (5-95AB): *m/z*: 304.1 [M+1].

化合物 34C:



将化合物 34B (1.2 克, 1 当量)和 2,5-二氯-N-(2-二甲基磷基苯基)嘧啶-4-胺(1.25 克, 1 当量)的四氢呋喃 (5 毫升)溶液中氮气保护下加入叔丁醇钠(570 毫克, 1.5 当量)和[(2-二叔丁基磷基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸酯(31.4 毫克, 0.01 当量), 然后将反应液升到 95°C 搅拌 12 小时。反应液浓缩后经硅胶柱层析纯化(展开剂为二氯甲烷: 甲醇=50: 1)得到化合物 34C (780 毫克)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.87 (s, 1H), 8.63 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 1 H), 7.28 – 7.21 (m, 2 H), 7.12 – 7.08 (m, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 6.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.10 (s, 4H), 3.97 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). LC-MS (ESI) (5-95AB): *m/z*: 583.1 [M+1].

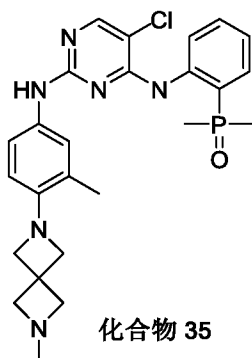
化合物 34 :



化合物 34C (440 毫克, 1 当量)的二氯甲烷(20 毫升)溶液中 0°C加入三氟甲基磺酸三甲基硅酯(503 毫克, 3 当量), 反应液 0°C搅拌 1 小时。TLC 检测反应完成, 加入水(0.1 毫升), 减压浓缩反应液, 再加入水(5 毫升)和饱和碳酸钠溶液(2 毫升), 有固体析出, 过滤, 干燥, 经高效液相色谱法(中性)制备得到化合物 34 (16 毫克, 纯度 100%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.44 (dd, *J* = 8.8 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1H), 7.62 – 7.57 (m, 1 H), 7.52 – 7.48 (m, 1 H), 7.26 – 7.24 (m, 1 H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H), 6.48 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 3.95 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H). LCMS (ESI) (0-60 AB): *m/z*: 483.2 [M+1].

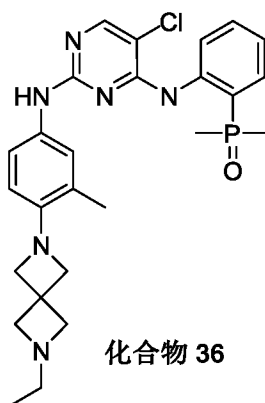
实施例 35

10



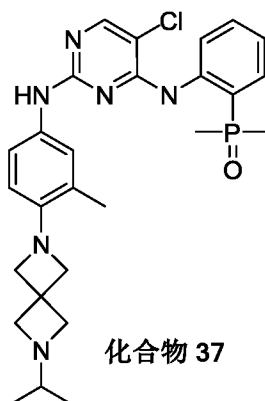
将化合物 34C(60 毫克, 1 当量) 的二氯甲烷(3 毫升)溶液中加入 37%甲醛水溶液(50.4 毫克, 3 当量), 25°C搅拌 1 小时, 再加入氰基硼氢化钠(39.0 毫克, 5 当量), 25°C搅拌 11 小时。减压浓缩反应液, 经高效液相色谱法(中性)制备得到化合物 35 (3 毫克, 纯度 84.9%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.44 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1H), 7.60 – 7.57 (m, 1 H), 7.52 – 7.48 (m, 1 H), 7.25 – 7.23 (m, 1 H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H), 6.48 – 6.46 (m, 1 H), 3.90 (s, 4H), 3.47 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H). LC-MS (ESI) (0-60 AB): *m/z*: 497.2 [M+1].

实施例 36



根据化合物 35 的方法制备，将 37% 甲醛水溶液替换为 40% 乙醛水溶液得到化合物 36 (15.2 毫克，纯度 100%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.44 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1 H), 7.52 – 7.48 (m, 1 H), 7.26 – 7.23 (m, 1 H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H), 6.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 3.91 (s, 4H), 3.42 (s, 4H), 2.54 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MS (ESI) (0-60 AB): *m/z*: 511.2 [M+1].

实施例 37

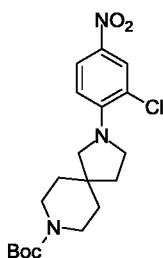


按照化合物 36 的方法制备，将 37% 甲醛水溶液替换为丙酮得到化合物 37 (15.0 毫克，纯度 100%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): 8.44 (dd, *J* = 8.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1H), 7.62 – 7.58 (m, 1 H), 7.52 – 7.47 (m, 1 H), 7.26 – 7.23 (m, 1 H), 7.20 – 7.16 (m, 2 H), 6.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 3.90 (s, 4H), 3.49 (s, 4H), 2.51 – 2.48 (m, 1 H), 2.13 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). LC-MS (ESI) (0-60 AB): *m/z*: 525.1 [M+1].

15

实施例 38

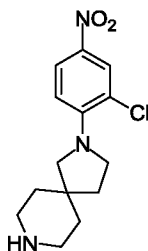
化合物 38A:



根据化合物 4A 的方法制备，将化合物 1B 替换为叔丁基-2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷-8-羧酸乙酯得到化合物

38A (370 毫克, 44.9 % 收率)。¹H NMR 400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.21 - 8.18 (m, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.49 - 3.37 (m, 4H), 1.92 - 1.87 (m, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). LCMS (ESI) (5-95AB):m/z: 396.1 [M+1].

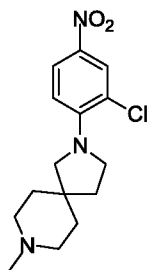
化合物 38B:



5

根据化合物 16B 的方法制备, 将化合物 16A 替换为 38A 得到化合物 38B (200 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.23 - 8.21 (m, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.60 - 3.48 (m, 2H), 3.28 - 3.07 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.87 (m, 2H). LC-MS (ESI) (0-60AB):m/z: 296.1 [M+1].

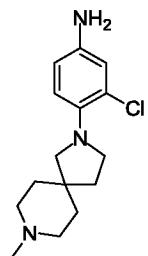
10 化合物 38C:



根据化合物 16C 的方法制备, 将化合物 16B 替换为化合物 38B 得到化合物 38C (220 毫克, 710 微摩尔, 77.8% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.11 (d, J =2.8 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 1H), 3.66 (t, J =7.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.53 - 2.28 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.63 (br t, J =5.5 Hz, 4H). LC-MS (ESI) (0-60AB):m/z: 310.1 [M+1].

15

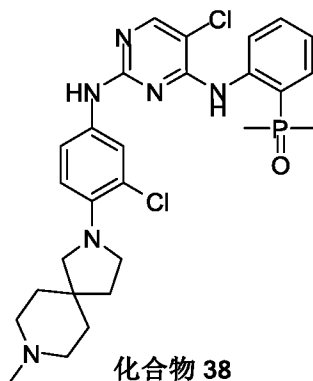
化合物 38D:



根据化合物 1D 的方法制备, 将化合物 1C 替换为 38C, 得到化合物 38D (50 毫克, 粗品)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 6.86 (br d, J =8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J =2.3 Hz, 1H), 6.47 (br d, J =7.8 Hz, 1H), 5.00 (br s, 2H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 3.06 - 2.83 (m, 4H), 2.74 (br d, J =10.5 Hz, 3H), 2.53 (d, J =2.0 Hz, 2H), 1.91 - 1.62 (m, 6H). LC-MS (ESI) (5-95CD):m/z: 280.3 [M+1].

20

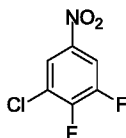
化合物 38:



根据化合物 1 的方法制备, 将化合物 1D 替换为化合物 38D 得到化合物 38 (45.2 毫克, 75.7 微摩尔, 42.4% 收率) 的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.77 (br d, *J*=9.5 Hz, 1H), 10.61 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (br t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.03 (dd, *J*=8.7, 14.7 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.33 (br d, *J*=11.5 Hz, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.72 (dd, *J*=4.8, 11.0 Hz, 3H), 2.53 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.84 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). LC-MS (ESI) (0-60AB):m/z: 559.1 [M+1].

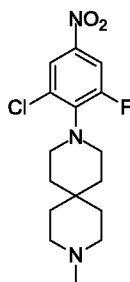
实施例 39

10 化合物 39A:



将物质 1-氯-2,3-二氟-苯(1.00 克, 6.73 毫摩尔, 1.00 当量)溶解于浓硫酸 (3.30 克, 33.7 毫摩尔, 1.79 毫升, 5.00 当量)中, 将混合液冷却到 0 °C, 之后逐滴添加硝酸 (652 毫克, 6.73 毫摩尔, 65% 纯度, 1.00 当量), 将混合液在 0 °C 反应 2 h。将混合液倒入冰水 (70 毫升)中, 用乙酸乙酯(40 毫升)萃取两次。将合并后的有机相分别使用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 毫升)洗涤两次, 饱和食盐水(30 毫升)洗涤两次, 然后用无水干燥, 并在真空中浓缩。将获得的残留物纯化使用柱层析色谱(石油醚)分离得到化合物 39A (550 毫克, 2.84 毫摩尔, 42.2% 收率)。¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ= 7.89 - 7.80 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H)。

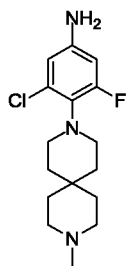
化合物 39B:



20

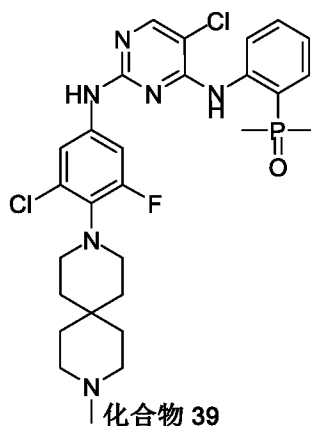
根据化合物 4A 的方法制备, 将 3-溴-4-氟硝基苯替换为化合物 39A, 得到化合物 39B (350 毫克, 732 umol, 47.3% 收率, 71.5% 纯度)。¹H NMR (300MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.00 (s, 1H), 7.82 (dd, *J*=1.9, 9.2 Hz, 1H), 3.28 - 3.21 (m, 4H), 2.41 - 2.34 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 1.61 (td, *J*=5.6, 13.8 Hz, 8H)。

化合物 39C:



根据化合物 2B 的方法制备, 将化合物 1B 替换为化合物 39B, 得到标题化合物 39C (210 毫克, 673 μmol , 91.9% 收率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d) δ = 6.78 (t, J =8.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J =1.9, 8.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 4H), 2.46 (br s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.69 - 1.59 (m, 8H)。

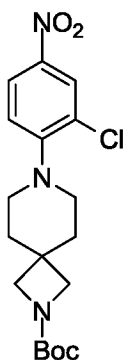
化合物 39



根据化合物 2 的方法制备, 将化合物 2B 替换为化合物 39D 得到化合物 39 (41.1 毫克, 64.7 μmol , 20.1% 收率, 98.9% 纯度)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, METHANOL- d_4) δ = 8.21 (s, 1H), 8.08 (br dd, J =3.8, 7.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J =7.4, 13.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 3.39 (br d, J =5.3 Hz, 4H), 3.27 (t, J =1.6 Hz, 2H), 3.19 (br t, J =12.5 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.15 - 2.00 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.82 - 1.66 (m, 4H)。

实施例 40

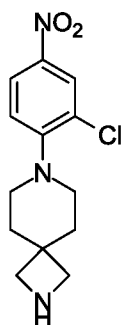
化合物 40A:



15

根据化合物 4A 的方法制备, 将 3-溴-4-氟硝基苯替换为 2-氯-1-氟-4-硝基苯, 得到化合物 40A (660 毫克, 粗品)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CHLOROFORM- d) 8.14 (d, J =2.5 Hz, 1H), 8.01 (dd, J =2.5, 9.2 Hz, 1H), 6.35 (d, J =9.2 Hz, 1H), 4.06 (s, 4H), 1.86 - 1.78 (m, 4H), 1.61 (s, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 9H). LC-MS (ESI) (5-95CD): m/z : 326.0 [M-55]。

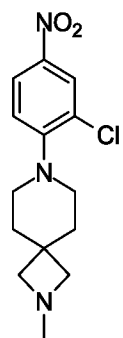
化合物 40B:



根据化合物 16B 的方法制备, 将化合物 16A 替换为化合物 40A 得到化合物 40B (1.3 克, 粗品)。

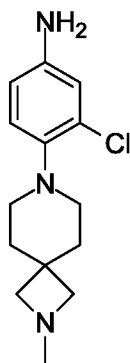
¹H NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8.44 (br s, 1H), 8.16 (d, J =2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J =2.6, 9.1 Hz, 1H),
5 6.40 (d, J =9.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 2.81 (s, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 4H). LCMS (ESI) (5-95CD):
m/z: 282.0 [M+1].

化合物 40C:



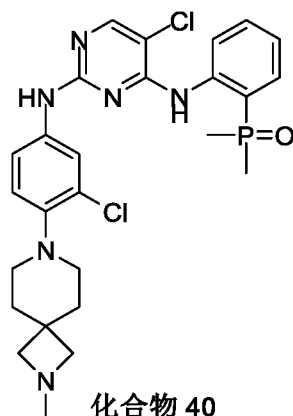
根据化合物 16C 的方法制备, 将化合物 16B 替换为化合物 40B, 得到化合物化合物 40C (620 毫克,
10 2.10 毫摩尔, 45.5% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.61 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.38 (d, J =9.2 Hz,
1H), 3.55 (s, 4H), 2.17 - 2.13 (m, 4H), 1.80 (s, 3H), 1.78 - 1.76 (m, 4H). LCMS (ESI) (5-95CD): m/z: 296.0
[M+1].

化合物 40D:



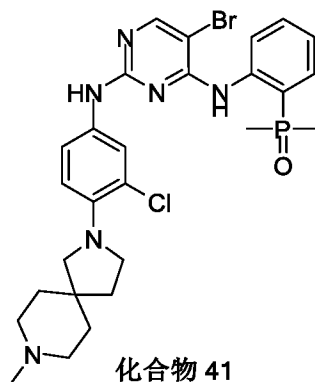
根据化合物 2B 的方法制备, 将化合物 2A 替换为化合物 40C, 得到化合物 40D (480 毫克, 粗品)。
15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.12 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.58 (dd,
 J =7.2, 13.8 Hz, 1H), 7.46 (br t, J =7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (br t, J =7.4 Hz, 1H), 6.38 (d, J =8.9 Hz,
1H), 3.57 (s, 8H), 2.31 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.78 (br d, J =13.4 Hz, 10H). LCMS (ESI) (5-95CD): m/z: 266.0
[M+1].

20 化合物 40:



根据化合物 2 的方法制备,将化合物 2B 替换为化合物 40D 得到化合物 40 (41 毫克, 74.7 微摩尔, 19.8% 收率, 99.4% 纯度)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.16 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.22 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 3H), 7.35 (dd, *J*=2.2, 8.6 Hz, 1H), 7.18 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 2.43 - 2.29 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 10H). LCMS (ESI) (5-95CD): *m/z*: 545.1 [M+1].

实施例 41



根据化合物 15 的方法制备,将 (2 - ((2,5-二氯 - 嘧啶-4-基)氨基)苯基) 二甲基氧化磷替换为 (2-((5-溴-2-氯嘧啶-4-基)氨基)苯基) 二甲基氧化磷得到化合物 41 (35.8 毫克, 52.4 微摩尔, 29.3% 收率, 93.8% 纯度) 为黄色固体的盐酸盐。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.53 - 11.37 (m, 1H), 10.65 - 10.48 (m, 1H), 10.29 - 10.11 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 - 8.24 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.58 - 7.49 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.11 - 2.93 (m, 2H), 2.73 (dd, *J*=4.8, 11.0 Hz, 3H), 2.53 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 1.98 - 1.84 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS (ESI) (0-60AB):*m/z*: 604.9 [M+1].

试验例 1: 细胞抗增殖实验

实验材料:

RPMI1640, DMEM, 胎牛血清, L-谷氨酰胺, IL3, 均购自 Life Technology (USA)。

双抗 (青霉素/链霉素溶液) 和杀稻瘟菌素购自 Merck (Germany)

Cell Titer-Glo luminescent cell viability reagents 购自 Promega (USA)。

Ba/F3, A431 cell line 和 NCI-H1975 cell line 均购自 European Collection of Cell Cultures (ECACC)。

Ba/F3 EGFR Δ19del/ T790M/C797S 和 Ba/F3 EGFR Δ19del/ T790M 细胞由 WuXi 自己构建。

A431 培养基: 88% DMEM + 10% 胎牛血清 + 1% L-谷氨酰胺 + 1% 双抗

H1975 培养基: 88% DMEM + 10% 胎牛血清 + 1% L-谷氨酰胺 + 1% 双抗

Ba/F3 培养基: 87.9% DMEM + 10% 胎牛血清 + 1% L-谷氨酰胺 + 1% 双抗 + 0.1% IL3

Ba/F3 Δ 19del/ T790M & Δ 19del/ T790M/ C797S 培养基: 87.9% DMEM + 10% 胎牛血清 + 1% L-谷氨酰胺

5 胺 + 1% 双抗 + 0.1% 杀稻瘟菌素

读板仪器: Envision (PerkinElmer)。

实验方法:

对于 Ba/F3, Ba/F3 Δ 19del/ T790M 和 Ba/F3 Δ 19del/ T790M/ C797S 三种悬浮细胞

10 使用 Echo 将待测化合物做 3 倍梯度稀释, 获得浓度从 10 μ M 到 0.508 nM 10 个剂量浓度, 将化合物转移到 384 孔板中, 每孔 125nL 化合物。调整细胞密度, 每孔种 2000 个 Ba/F3, Ba/F3 Δ 19del/ T790M 或者 Ba/F3 Δ 19del/ T790M/ C797S 细胞, 50ul 体积。在 CO₂ 培养箱中 37°C 培养箱中培养 3 天。3 天后, 加入 25ul 检测试剂。室温孵育 10 分钟, Envision 读板。

A431 和 NCI-H1975 两种贴壁细胞:

15 384 孔板, 每孔种 2500 个 A431 cells 和 1000 个 NCI-H1975 cells 细胞, 50ul 体积。在 CO₂ 培养箱中 37°C 过夜培养。使用 Echo 进行化合物梯度稀释和转移, 将待测化合物做 3 倍梯度稀释, 获得浓度从 10 μ M 到 0.508 nM 10 个剂量浓度, 每孔加入 125nL 化合物。细胞继续在 CO₂ 培养箱中培养 3 天。3 天后, 加入 25ul 检测试剂。室温孵育 10 分钟, Envision 读板。

数据分析:

20 通过下列公式将读数转化成抑制率(%) $\frac{(\text{Max-Sample})}{(\text{Max-Min})} * 100\%$ 。4 参数曲线拟合 (Model 205 in Activity Base, IDBS) 测得 IC₅₀ 数据。

试验结果:

25 本发明化合物的 EGFR Ba/F3 (Δ 19del/ T790M)的细胞活性抑制 IC₅₀, H1975(T790M/L858R)细胞活性抑制 IC₅₀, EGFR Ba/F3 (Δ 19del/ T 790 M/C797S)细胞活性抑制 IC₅₀, Ba/F3 parent 细胞活性抑制 IC₅₀, A431 (EGFR WT) 细胞活性抑制 IC₅₀ 数据在一下表 1 中展示。IC₅₀ 在 1-100nm 之间的化合物用+++来标识, IC₅₀ 在 101-1000nm 之间的化合物用++来标识, IC₅₀ 大于 1000nm 之间的化合物用+来标识。

结论:

30 从表 1 种我们可以看出, 本发明大部分化合物在对 EGFR Ba/F3 (Δ 19del/ T 790 M/C797S)三突变的细胞有着很不错的抑制效果, 抗增殖活性都在 100nm 以下。EGFR Ba/F3 (Δ 19del/ T790M)为 EGFR 双突变的细胞模型, 是第三代 EGFR TKIs 的主要作用对象, 主要是针对为 ATP 受体部分发生的 T790M 的二次突变而发生耐性作用的, 通过测试, 从表 1 中我们发现本发明的大部分化合物对 EGFR Ba/F3 (Δ 19del/ T790M)的双突变有着较好的细胞抗增殖作用, 说明本发明化合物对 EGFR Ba/F3 三突变和双突变有着双重抑制作用。Ba/F3 parent 和 A431 (EGFR WT) 的细胞抗增殖活性测试是针对正常细胞的一个测试, 主要是化合物的确定化合物对正常细胞的选择性效果, 当对 Ba/F3 parent 和 A431 (EGFR WT) 的细胞抑制作用较好时, 化合物可能对正常细胞有着较大的毒性作用而影响化合物的选择性。从表 1 中可以看出, 本发明化合物在三
35 突变和双突变中有着非常好的抑制作用的时候对正常细胞也有一定的抑制作用, 说明本发明化合物在细胞

的选择性上有一定的提升。

试验例 2: 细胞 EGFR 磷酸化抑制实验

实验材料:

- 5 RPMI1640, DMEM, 胎牛血清, L-谷氨酰胺, EGF 均购自 Life Technology (USA)。
双抗 (青霉素/链霉素溶液) 和杀稻瘟菌素购自 Merck
BSA 溶液购自 SIGMA
Phospho-EGFR (Tyr1068) Cellular Assay Kit 购自 Cis-Bio International。
Ba/F3 EGFR Δ 19del/ T790M/C797S 细胞由 WuXi 自己构建。
- 10 Ba/F3 Δ 19del/ T790M/ C797S 培养基: 87.9% DMEM + 10% 胎牛血清 + 1% L-谷氨酰胺 + 1% 双抗 + 0.1% 杀稻瘟菌素
读板仪器: Envision (PerkinElmer)。

实验方法:

- 将受试化合物及参考化合物用 100% DMSO 分别稀释至 10mM 或者 1mM, 然后按照设计用 Echo 做梯
15 度稀释, 每孔 150nL, 三倍稀释, 十点剂量的反应曲线, 化合物终浓度为 100uM 或者 10uM。将悬浮细胞
1000rp 离心 5 分钟, Hanks 平衡盐溶液悬浮, 按照 10uL/120K/孔 (细胞密度为 $1.2e7$) 加入含有化合物的
384 孔板中, 1200rpm 离心 30s, 37°C 孵育 30 分钟。每孔加入 5ul 用 0.1% BSA Hanks 平衡盐溶液稀释好
的 EGF, EGF 终浓度为 1uM。1200rpm 离心 30s, 37°C 孵育 20 分钟。每孔加入 5uL 4X 的含有封闭液的裂
解缓冲液, 1200rpm 离心 30s, 37°C 孵育 30 分钟。每孔加入 5ul 0.25X Eu 和 D2 的混合液, 1200rpm 离心
20 30s, 避光膜封板子, 室温 (22-26°C 孵育 4h-24h, 酶标仪读取信号 665nm/620nm 荧光信号。

实验结果: 本发明化合物的 pEGFR Ba/F3 (Δ 19del/ T 790 M/C797S)细胞活性抑制 IC₅₀ 数据在一下表 1 中展
示。IC₅₀ 在 1-100nm 之间的化合物用+++来标识, IC₅₀ 在 101-1000nm 之间的化合物用++来标识, IC₅₀ 大
于 1000nm 之间的化合物用+来标识。

结论:

- 25 由于 EGFR 的自磷酸化即二聚化后可以激活它位于细胞内的激酶通路, 而许多肿瘤在 EGFR 中存在高
表达或异常表达, 其在恶性肿瘤的演进中起着非常重要的作用。pEGFR Ba/F3 (Δ 19del/ T 790 M/C797S)细
胞活性抑制能最直观的表现化合物对 Ba/F3 (Δ 19del/ T 790 M/C797S)三突变细胞模型的磷酸化抑制作用,
从而针对性的对化合物进行体外筛选。从表 1 中可以看出, 本专利化合物都对 Ba/F3 (Δ 19del/ T 790 M/C797S)
细胞的磷酸化活性有着非常好的抑制作用。

30

表 1

实施例 化合物	Ba/F3(Δ 19del/ T790M) IC ₅₀ (nM)	H1975(T790 M/L858R) IC ₅₀ (nM)	Ba/F3(Δ 19del/ T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)	Ba/F3 parent IC ₅₀ (nM)	EGFR WT A431 cell IC ₅₀ (nM)	pEGFR Ba/F3(Δ 19del/ T790M/C797S) IC ₅₀ (nM)
1	+++	+++	+++	+++	+++	+++
2	+++	+++	+++	+++	+++	+++

3	++	++	-	-	+++	+++
4	++	-	++	-	+++	++
5	+++	+++	+++	+++	+++	+++
6	++	-	++	-	+++	++
7	+++	-	+++	-	++	+++
8	++	++	++	-	++	+++
9	++	++	++	-	++	+++
10	+	+	+	+	-	+
11	++	++	++	-	++	+++
12	+++	+++	+++	+++	+++	+++
13	+++	++	++	-	+++	++
14	+++	+++	+++	-	++	++
15	+++	+++	+++	+++	+++	+++
16	+++	+++	+++	+++	+++	+++
17	+++	+++	+++	+++	+++	+++
18	+++	+++	+++	+++	+++	+++
19	+++	+++	+++	+++	+++	+++
20	++	+	-	++	++	+++
21	++	+	++	-	+	++
22	++	++	++	-	+++	+++
23	++	++	++	-	++	+++
24	++	++	+	-	+++	-
25	++	+++	++	-	+++	-
26	++	++	++	-	++	-
27	+++	++	+++	-	++	-
28	++	+	++	-	+	++
29	+++	++	+++	-	+++	+++
30	-	-	-	-	++	-
31	++	++	++	-	-	+
32	++	++	++	-	++	+
33	+++	++	++	-	+	++
34	+	+	+	-	++	+
35	+++	+++	+++	-	+++	+++
36	+++	+++	+++	-	+++	+++
37	+++	+++	+++	-	+++	+++
38	-	-	+++	-	-	+++
39	-	-	-	-	-	++
40	-	-	+++	-	-	+++
41	-	-	+++	-	-	+++

试验例 3：体内药效研究

实验方法：

在皮下植入 Ba/F3(exon19del/T790m/C797S)来源的异种移植 (CDX) BALB / c 裸小鼠上进行体内药效实验。BALB / c 裸鼠，雌性，6-8 周，体重约 18-22 克，将小鼠饲养在 SPF 级的环境中，每个笼位单独送排风 (5 只小鼠每笼)。所有的笼子，铺垫和水在使用前进行消毒。所有的动物都可以自由获取标准认证的商业实验室饮食。共有 54 只购于北京维通利华的小鼠用于研究。每只小鼠在右肋腹皮下植入细胞 (5×10⁵+Matrigel 胶)，用于肿瘤的生长。当平均肿瘤体积达到约 80-120 立方毫米时开始实验。将试验化合物每日口服给药(每种化合物均按 35 毫克/公斤给药，连续给药 14 天，数据列于表 2)。肿瘤体积一周两次用二维卡尺测量，体积以立方毫米计量，通过以下公式计算： $V = V = 0.5 a \times b^2$ ，其中 a 和 b 分别是肿瘤的长径和短径。抗肿瘤药效是通过用化合物处理过的动物的平均肿瘤增加体积除以未处理过动物的平均肿瘤增加体积来确定。

实验结果：见表 2。

结论：

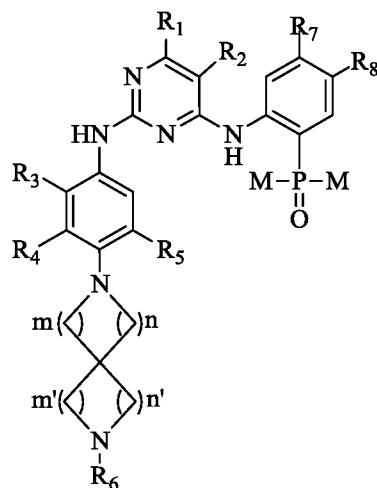
本发明的化合物在在皮下植入 Ba/F3(exon19del/T790m/C797S)来源的异种移植 (CDX) BALB / c 裸小鼠耐药模型上显示了较强的抗肿瘤活性。

表 2

实施例化合物	肿瘤体积 (mm ³)						
	0 天	3 天	5 天	7 天	10 天	12 天	14 天
空白对照	89	195	335	480	826	1054	1342
12	88	114	129	180	279	348	357
18	89	108	157	193	211	275	394
2	88	126	167	214	272	367	481
5	89	140	202	270	264	320	401
15	89	133	120	272	335	341	520
16	88	95	85	87	110	171	302
27	88	151	180	254	377	401	561
36	89	140	166	202	155	160	221

权利要求

1.式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

其中,


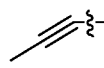
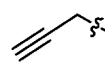



- 5 R_1 选自 H 和甲基;
- R_2 选自卤素、CN、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 杂烷基、 C_{1-5} 烯基、 C_{1-5} 杂烯基、 C_{1-5} 炔基、 C_{1-5} 杂炔基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 所述 C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 杂烷基、 C_{1-5} 烯基、 C_{1-5} 杂烯基、 C_{1-5} 炔基、 C_{1-5} 杂炔基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 或者, R_1 与 R_2 连接形成一个 5~6 元环, 所述 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 10 R_3 和 R_4 分别独立地选自 H 和卤素;
- R_5 选自 H、卤素、CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{1-3} 烯基、 C_{1-3} 杂烯基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{1-3} 烯基、 C_{1-3} 杂烯基、 C_{3-6} 环烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- R_6 选自 H、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 15 m、n、m'、n' 分别独立地选自 1 和 2;
- R_7 和 R_8 分别独立地选自 H、CN、卤素、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、环丙基、苯基和 5~6 元杂芳基, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、环丙基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- M 选自 C_{1-3} 烷基;
- 或者, M 与 M 连接形成一个 4~8 元环, 所述 4~8 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;
- 20 R 选自卤素、OH、CN、 NH_2 、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基, 所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;
- R' 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CF_3 、 CHF_2 和 CH_2F ;
- “ C_{1-5} 杂烷基”、“ C_{1-5} 杂烯基”、“ C_{1-5} 杂炔基”、“3~6 元杂环烷基”、“5~6 元杂芳基”、“ C_{1-3} 杂烷基”、“ C_{1-3} 杂烯基”所述之“杂”表示杂原子或杂原子团, 分别独立地选自 -O-、-S-、=O、=S、-O-N=、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)NH-、-NH-、-C(=NH)-、-S(=O)₂NH-、-S(=O)NH-和 -NHC(=O)NH-;
- 25 以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。
- 2.根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R 选自 F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、

CH₃、CH₃CH₂、CF₃、CHF₂、CH₂F、NH₂CH₂、(NH₂)₂CH、CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃OCH₂、CH₃NH 和(CH₃)₂N。


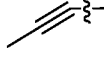
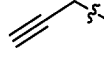

3.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₁ 选自 H 和甲基。

4.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₂ 选自卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烯基、C₁₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和苯基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 杂烷基、C₁₋₃ 烯基、C₁₋₃ 炔基、C₃₋₆ 环烷基和苯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代的。

5.根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₂ 选自 F、Cl、Br、CN、CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃OCH₂、CH₃NH、NH₂CH₂、(NH₂)₂CH、(CH₃)₂N、CH₂=CH、






CH₂=CHCH₂、CH₃CH₂=CH、CH₂=C(CH₃)、、、、、 和 ，

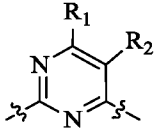
所述 CH₃、CH₃CH₂、CH₃CH₂CH₂、(CH₃)₂CH₂、CH₃O、CH₃CH₂O、CH₃OCH₂、CH₃NH、NH₂CH₂、(NH₂)₂CH、

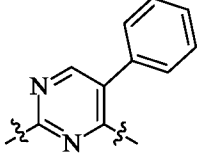
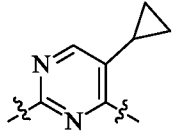
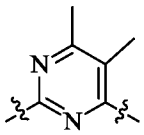
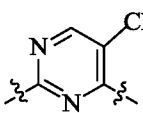
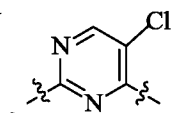
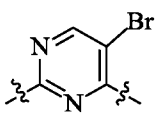
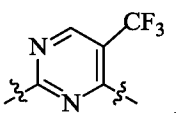
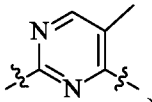
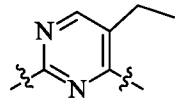
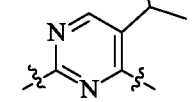
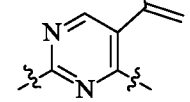
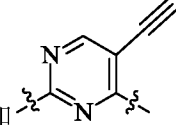
10 (CH₃)₂N、CH₂=CH、CH₂=CHCH₂、CH₃CH₂=CH、CH₂=C(CH₃)、、、、、

 和  任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

6.根据权利要求 5 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₂ 选自 Cl、Br、CN、CH₃、CF₃、CH₃CH₂、





CH₃O、、、、 和 。


7.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选

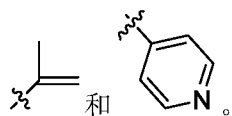
15 、、、、、、、
、、、 和 。

8.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₃ 和 R₄ 分别独立地选自 H 和 Cl。


9.根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₅ 选自 H、卤素、CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烯基和 5~6 元杂芳基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

20 10.根据权利要求 9 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₅ 选自 H、F、Cl、Br、CN、CH₃、、
 和吡啶基，所述 CH₃、、 和吡啶基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

11.根据权利要求 10 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，R₅ 选自 H、F、Cl、Br、CN、CH₃、、

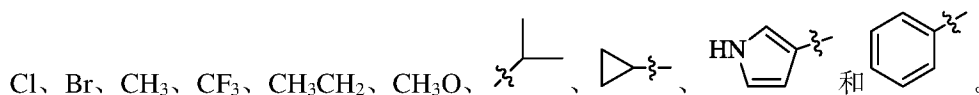


12. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_6 选自 H 和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

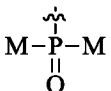
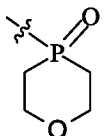
13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_6 选自 H、 CH_3 、 CH_3CH_2 和 。

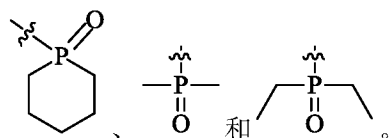
14. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_7 和 R_8 分别独立地选自 H、CN、卤素、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CH_3O 、异丙基、环丙基、苯基和吡咯基，所述 CH_3 、 CH_3CH_2 、 CH_3O 、异丙基、环丙基、苯基和吡咯基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

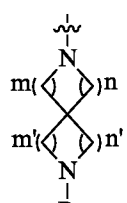
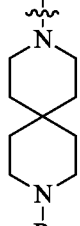
15. 根据权利要求 14 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中， R_7 和 R_8 分别独立地选自 H、CN、F、

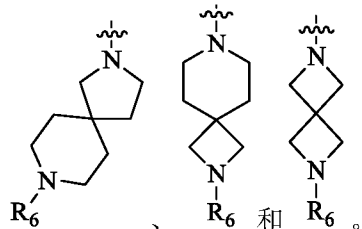


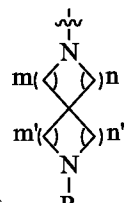
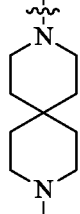
16. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，M 均为 CH_3 或者均为 CH_3CH_2 。

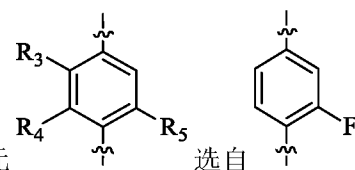
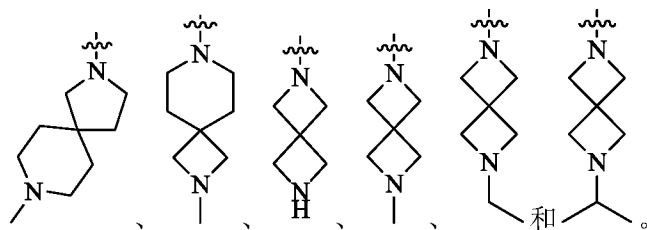
17. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自 、



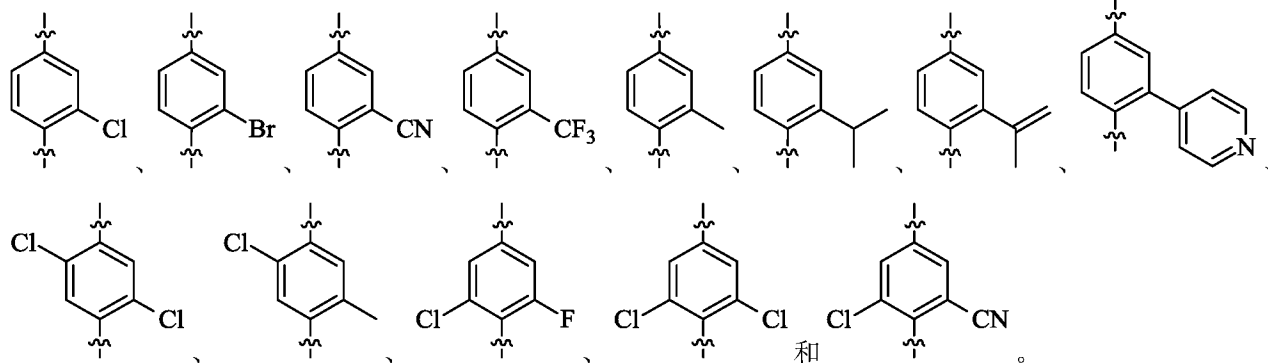
18. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自 、



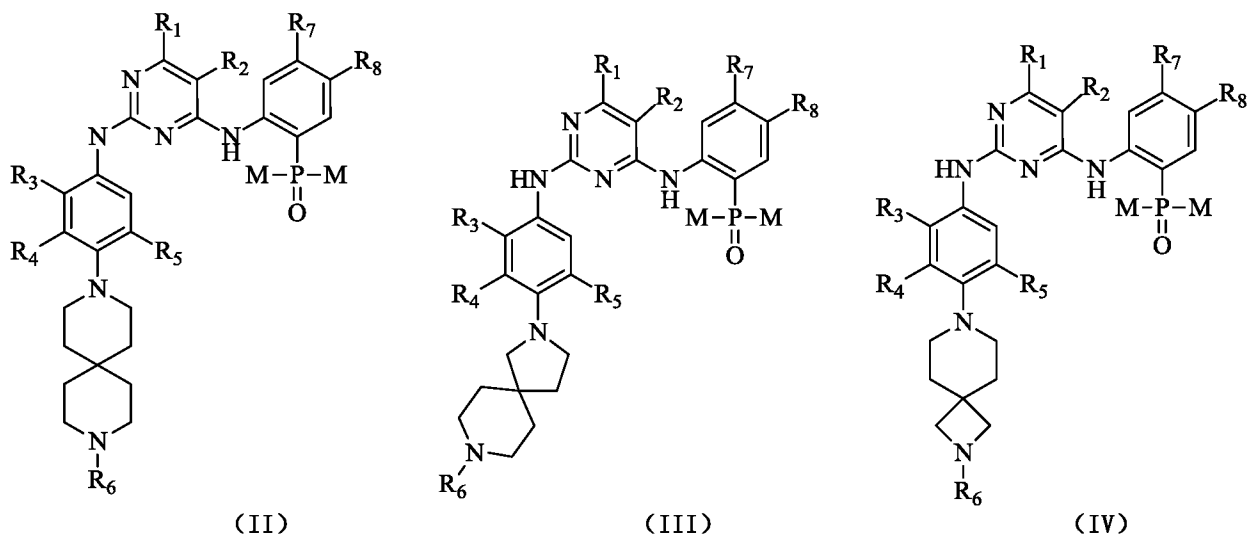
19. 根据权利要求 13 或 18 所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中，结构单元  选自 、

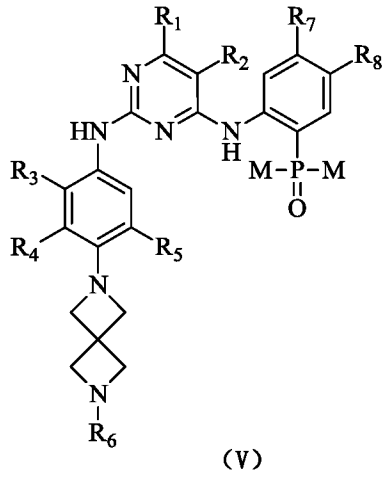


20. 根据权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元



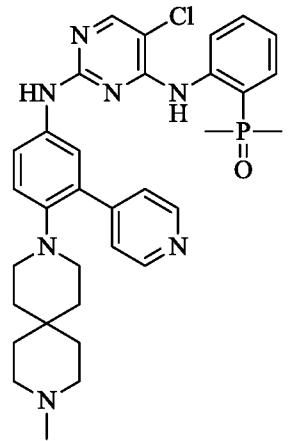
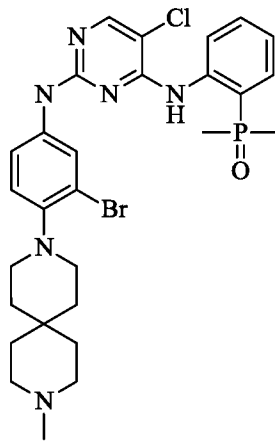
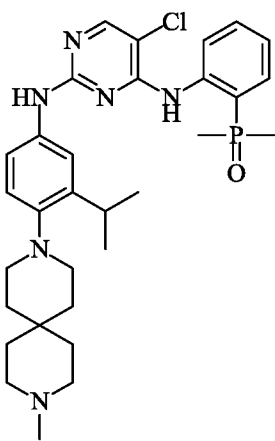
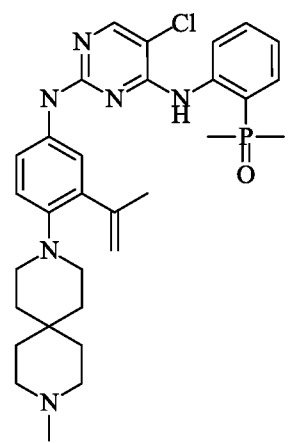
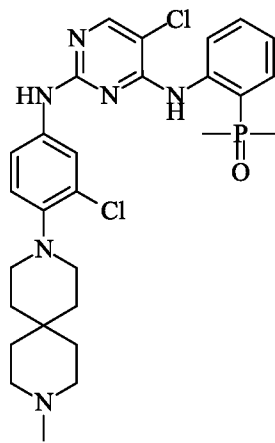
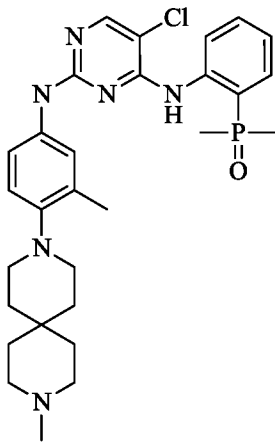
5 21. 根据权利要求1~20任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 选自



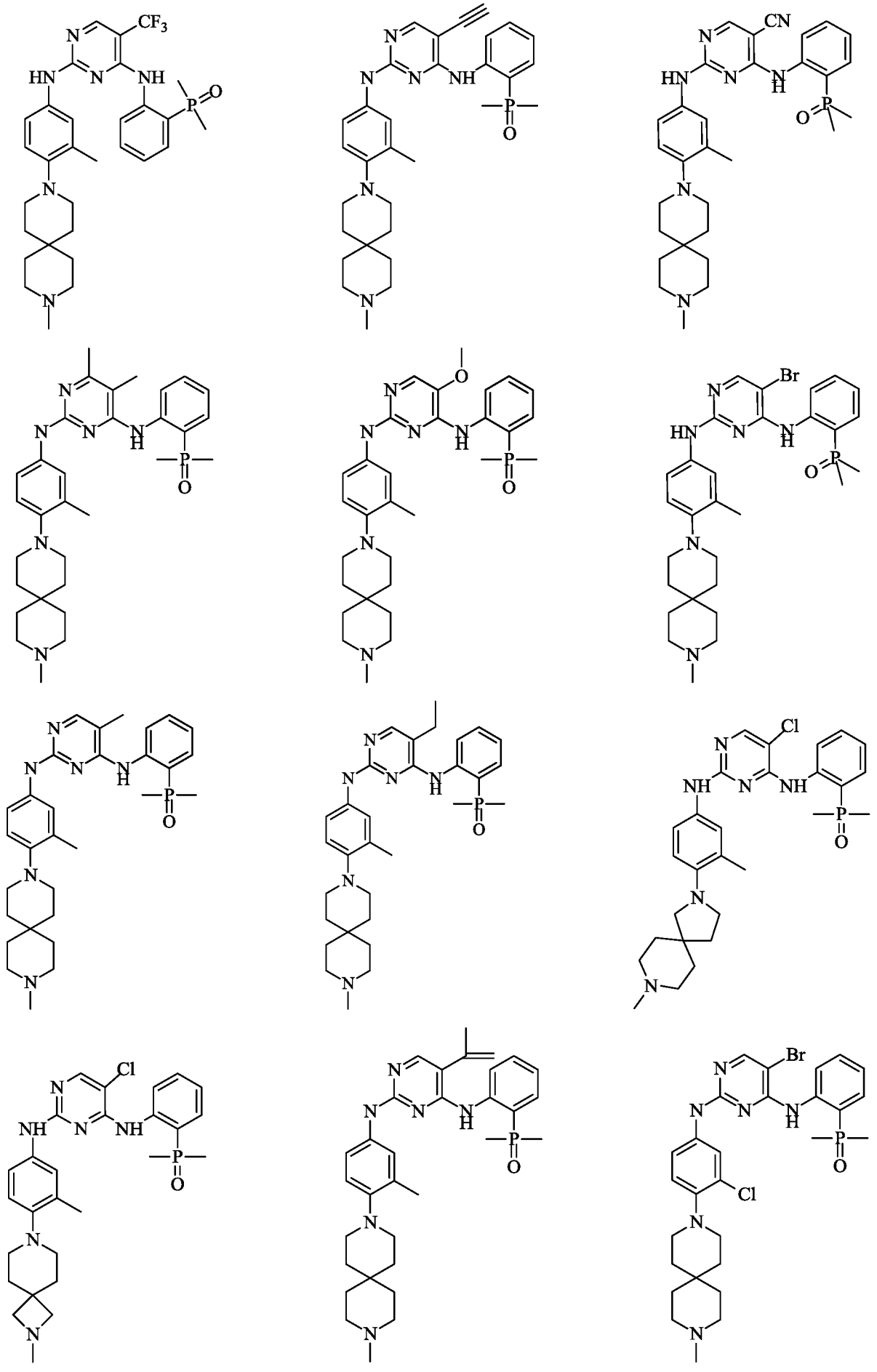


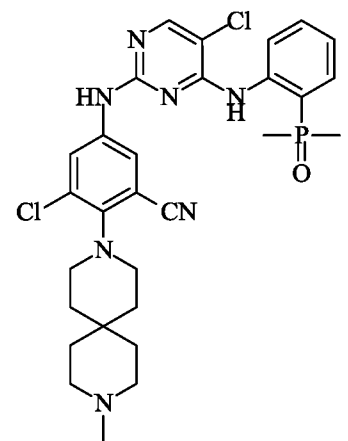
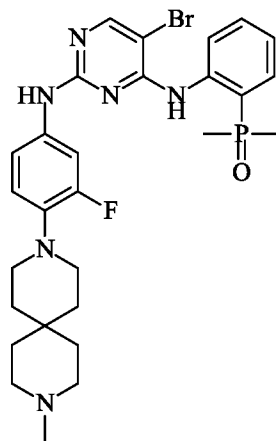
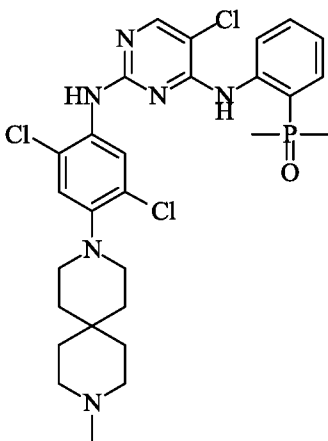
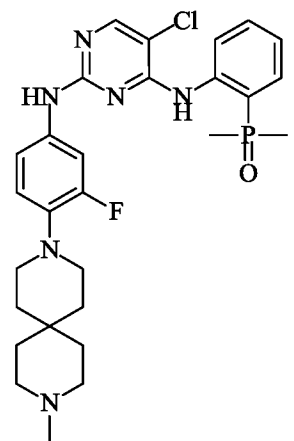
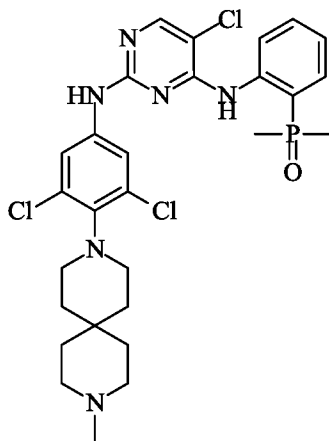
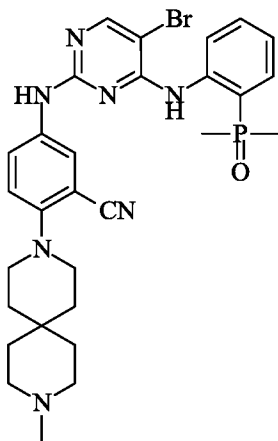
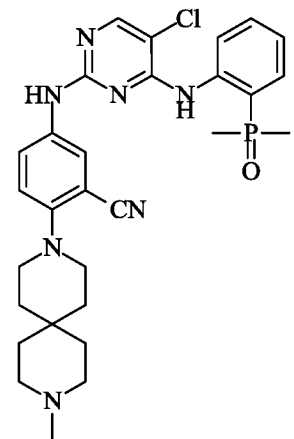
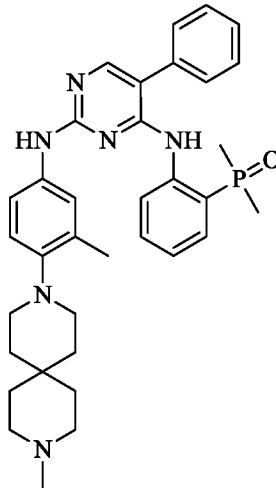
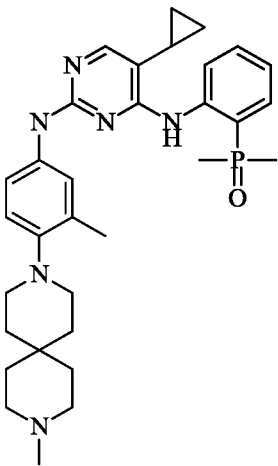
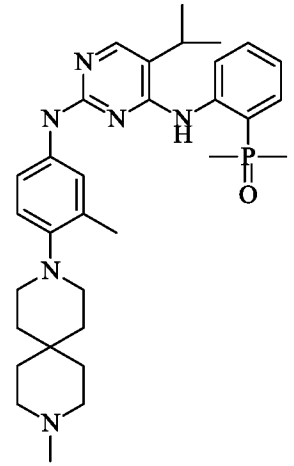
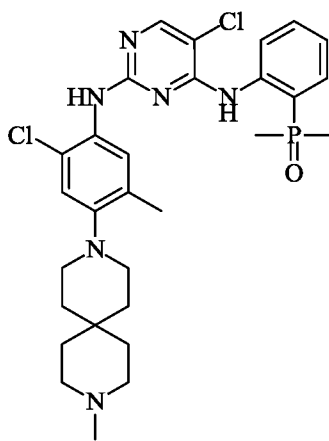
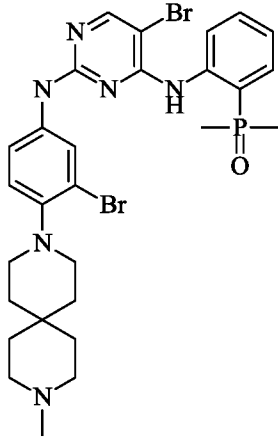
其中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、M 如权利要求 1~20 所定义。

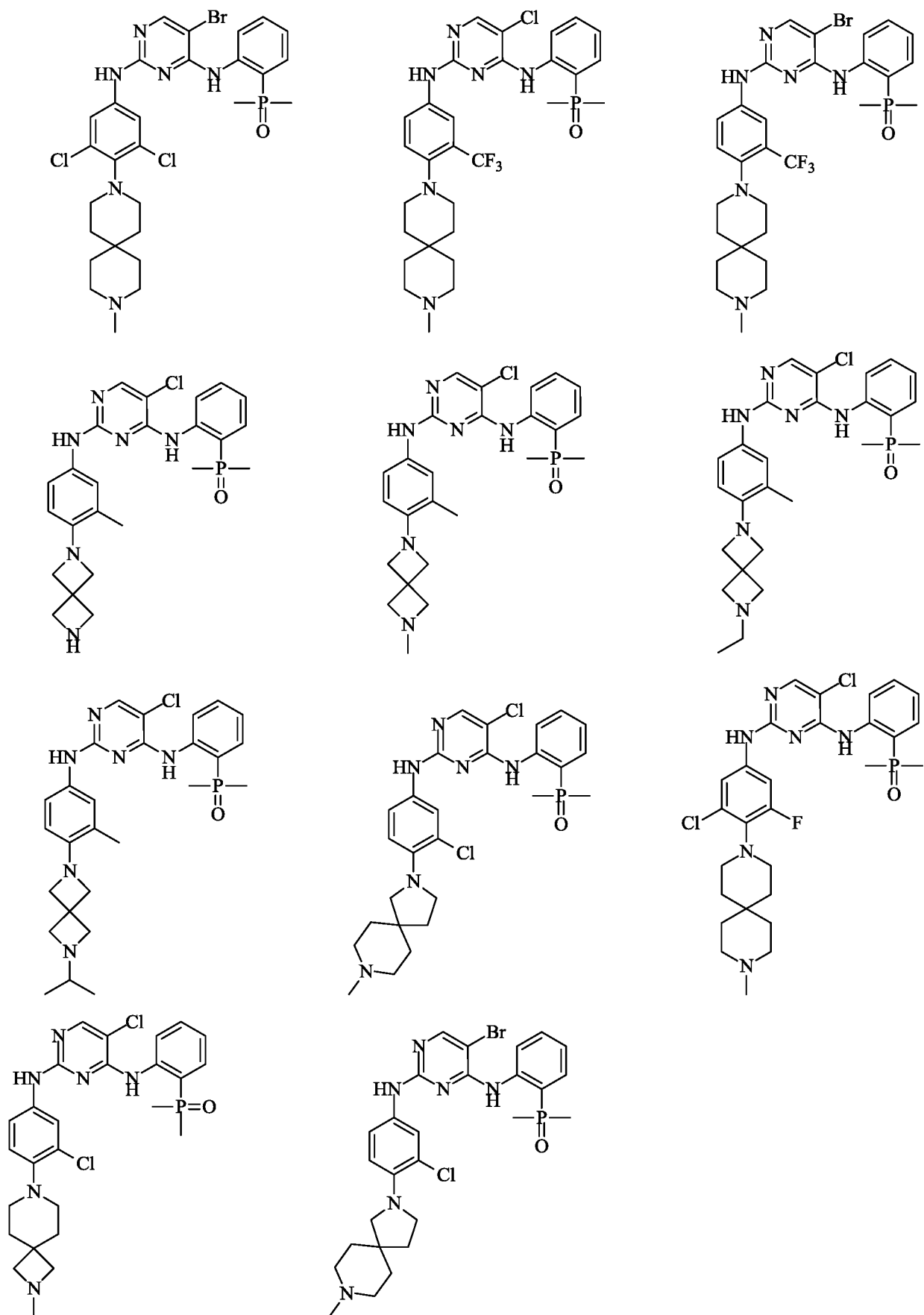
22. 化合物或其药学上可接受的盐，选自：



5







5 23.一种药物组合物, 其含有治疗有效量的根据权利要求 1~22 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

24.根据权利要求 1~22 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求 23 所述的药物组合

物在制备治疗癌症药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/115577

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F 9/53 (2006.01) i; C07D 221/20 (2006.01) i; C07D 471/04 (2006.01) i; C07D 471/10 (2006.01) i; C07D 487/10 (2006.01) i; A61K 31/66 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07F 9/-, C07D 221/-, C07D 471/-, C07D 471/-, C07D 487/-, A61K 31/-, A61P 35/-

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

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

CNPAT, CNKI, EPODOC, WPI, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), MARPAT (STN): 明德新药, EGFR, 激酶, 抑制, 螺环, 桥环, 磷氧, HER, ErbB, 表皮生长因子, 酪氨酸, 肿瘤, 癌, 肺癌, 突变, 耐药, 嘧啶, tyrosine, kinase, inhibit?, epidermal, growth, factor, recept?, cancer?, tumor?, pyrimidine, diamine?, phosphinoyl?, phenyl?, aniline, spiro, heterocycle, 结构式检索

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102105150 A (ARIAD PHARMACEUTICALS, INC.), 22 June 2011 (22.06.2011), description, paragraphs 322, 333-335, 1285-1303, 1314-1315 and 1332, and the abstract	1-24
A	CN 103501612 A (ARIAD PHARMACEUTICALS, INC.), 08 January 2014 (08.01.2014), description, paragraphs 96-107, 135, 173-174, 226 and 266-271, and the abstract	1-24
A	CN 104130265 A (SU ZHOU JING HONG BIOTECH CO., LTD.), 05 November 2014 (05.11.2014), claims 1-6, description, paragraphs 50, 86-91 and 94-99, and the abstract	1-24

Further documents are listed in the continuation of Box C. 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>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p style="text-align: center;">23 January 2018</p>	<p>Date of mailing of the international search report</p> <p style="text-align: center;">26 February 2018</p>
<p>Name and mailing address of the ISA</p> <p>State Intellectual Property Office of the P. R. China</p> <p>No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao</p> <p>Haidian District, Beijing 100088, China</p> <p>Facsimile No. (86-10) 62019451</p>	<p>Authorized officer</p> <p style="text-align: center;">ZHOU, Fuke</p> <p>Telephone No. (86-10) 010-53962335</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/115577

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date		
CN 102105150 A	22 June 2011	HK 1158497 A1	14 November 2014		
		CA 2723961 A1	26 November 2009		
		WO 2009143389 A1	26 November 2009		
		US 2017218000 A1	03 August 2017		
		EP 3210609 A1	30 August 2017		
		US 2015225436 A1	13 August 2015		
		EP 2300013 A1	30 March 2011		
		US 2012202776 A1	09 August 2012		
		KR 20110010801 A	07 February 2011		
		JP 6190415 B2	30 August 2017		
		MX 2010012703 A	21 December 2010		
		EP 2300013 A4	12 September 2012		
		JP 2011523646 A	18 August 2011		
		IL 208716 D0	30 December 2010		
		JP 2015163621 A	10 September 2015		
		EA 201071339 A1	30 June 2011		
		US 9012462 B2	21 April 2015		
		PT 2300013 T	31 October 2017		
		ES 2645689 T3	07 December 2017		
		AU 2009248923 B2	29 January 2015		
		CN 102105150 B	12 March 2014		
		DK 2300013 T3	04 December 2017		
		KR 101781605 B1	25 September 2017		
		EP 2300013 B1	06 September 2017		
		CA 2723961 C	21 March 2017		
		JP 2017186345 A	12 October 2017		
		KR 20160132127 A	16 November 2016		
		AU 2009248923 A1	26 November 2009		
		CN 103501612 A	08 January 2014	US 2012316135 A1	13 December 2012
				EP 2704572 A1	12 March 2014
				MX 2013012895 A	17 February 2014
				AU 2012250517 A1	02 May 2013
				US 9834518 B2	05 December 2017
EP 2704572 A4	05 November 2014				
JP 5999177 B2	28 September 2016				
KR 20140028057 A	07 March 2014				
IL 228739 D0	31 December 2013				
WO 2012151561 A1	08 November 2012				
EA 201391626 A1	31 March 2014				
EP 2704572 B1	30 December 2015				
CN 103501612 B	29 March 2017				
AU 2012250517 B2	19 May 2016				
CA 2832504 A1	08 November 2012				
CN 104130265 A	05 November 2014	JP 2014514348 A	19 June 2014		
		None			

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07F 9/53(2006.01)i; C07D 221/20(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 487/10(2006.01)i; A61K 31/66(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. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07F 9/-, C07D 221/-, C07D 471/-, C07D 471/-, C07D 487/-, A61K 31/-, A61P 35/-</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, EPODOC, WPI, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN), MARPAT(STN): 明德新药, EGFR, 激酶, 抑制, 螺环, 桥环, 磷氧, HER, ErbB, 表皮生长因子, 酪氨酸, 肿瘤, 癌, 肺癌, 突变, 耐药, 嘧啶, tyrosine, kinase, inhibit?, epidermal, growth, factor, recept?, cancer?, tumor?, pyrimidine, diamine?, phosphinoyl?, phenyl?, aniline, spiro, heterocycle, 结构式检索</p>														
<p>C. 相关文件</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 102105150 A (阿里亚德医药股份有限公司) 2011年 6月 22日 (2011 - 06 - 22) 说明书第322、333-335、1285-1303、1314-1315、1332段以及摘要</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103501612 A (阿里亚德医药股份有限公司) 2014年 1月 8日 (2014 - 01 - 08) 说明书第96-107、135、173-174、226、266-271段以及摘要</td> <td>1-24</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 104130265 A (苏州景泓生物技术有限公司) 2014年 11月 5日 (2014 - 11 - 05) 权利要求1-6、说明书第50、86-91、94-99段以及摘要</td> <td>1-24</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 102105150 A (阿里亚德医药股份有限公司) 2011年 6月 22日 (2011 - 06 - 22) 说明书第322、333-335、1285-1303、1314-1315、1332段以及摘要	1-24	A	CN 103501612 A (阿里亚德医药股份有限公司) 2014年 1月 8日 (2014 - 01 - 08) 说明书第96-107、135、173-174、226、266-271段以及摘要	1-24	A	CN 104130265 A (苏州景泓生物技术有限公司) 2014年 11月 5日 (2014 - 11 - 05) 权利要求1-6、说明书第50、86-91、94-99段以及摘要	1-24
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
A	CN 102105150 A (阿里亚德医药股份有限公司) 2011年 6月 22日 (2011 - 06 - 22) 说明书第322、333-335、1285-1303、1314-1315、1332段以及摘要	1-24												
A	CN 103501612 A (阿里亚德医药股份有限公司) 2014年 1月 8日 (2014 - 01 - 08) 说明书第96-107、135、173-174、226、266-271段以及摘要	1-24												
A	CN 104130265 A (苏州景泓生物技术有限公司) 2014年 11月 5日 (2014 - 11 - 05) 权利要求1-6、说明书第50、86-91、94-99段以及摘要	1-24												
<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>* 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>“&” 同族专利的文件</p>												
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2018年 1月 23日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2018年 2月 26日</p>												
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中华人民共和国国家知识产权局(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>受权官员</p> <p>周付科</p> <p>电话号码 (86-10)010-53962335</p>												

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/115577

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	102105150	A	2011年 6月 22日	HK	1158497	A1	2014年 11月 14日
				CA	2723961	A1	2009年 11月 26日
				WO	2009143389	A1	2009年 11月 26日
				US	2017218000	A1	2017年 8月 3日
				EP	3210609	A1	2017年 8月 30日
				US	2015225436	A1	2015年 8月 13日
				EP	2300013	A1	2011年 3月 30日
				US	2012202776	A1	2012年 8月 9日
				KR	20110010801	A	2011年 2月 7日
				JP	6190415	B2	2017年 8月 30日
				MX	2010012703	A	2010年 12月 21日
				EP	2300013	A4	2012年 9月 12日
				JP	2011523646	A	2011年 8月 18日
				IL	208716	D0	2010年 12月 30日
				JP	2015163621	A	2015年 9月 10日
				EA	201071339	A1	2011年 6月 30日
				US	9012462	B2	2015年 4月 21日
				PT	2300013	T	2017年 10月 31日
				ES	2645689	T3	2017年 12月 7日
				AU	2009248923	B2	2015年 1月 29日
				CN	102105150	B	2014年 3月 12日
				DK	2300013	T3	2017年 12月 4日
				KR	101781605	B1	2017年 9月 25日
				EP	2300013	B1	2017年 9月 6日
				CA	2723961	C	2017年 3月 21日
				JP	2017186345	A	2017年 10月 12日
				KR	20160132127	A	2016年 11月 16日
				AU	2009248923	A1	2009年 11月 26日
CN	103501612	A	2014年 1月 8日	US	2012316135	A1	2012年 12月 13日
				EP	2704572	A1	2014年 3月 12日
				MX	2013012895	A	2014年 2月 17日
				AU	2012250517	A1	2013年 5月 2日
				US	9834518	B2	2017年 12月 5日
				EP	2704572	A4	2014年 11月 5日
				JP	5999177	B2	2016年 9月 28日
				KR	20140028057	A	2014年 3月 7日
				IL	228739	D0	2013年 12月 31日
				WO	2012151561	A1	2012年 11月 8日
				EA	201391626	A1	2014年 3月 31日
				EP	2704572	B1	2015年 12月 30日
				CN	103501612	B	2017年 3月 29日
				AU	2012250517	B2	2016年 5月 19日
				CA	2832504	A1	2012年 11月 8日
				JP	2014514348	A	2014年 6月 19日
CN	104130265	A	2014年 11月 5日	无			