(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
2017 年 2 月 2 日 (02.02.2017)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2017/016513 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 251/18 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
C07D 251/26 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2016/092254

(22) 国际申请日: 2016 年 7 月 29 日 (29.07.2016)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201510459126.X 2015 年 7 月 30 日 (30.07.2015) CN

(71) 申请人: **正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **连云港润众制药有限公司 (LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国江苏省连云港市连云港经济技术开发区大浦工业区金桥路 16 号, Jiangsu 222069 (CN)。 **北京赛林泰医药技术有限公司 (CENTAURUS BIOPHARMA CO., LTD.)** [CN/CN]; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。

(72) 发明人: **赵娜 (ZHAO, Na)**; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。 **王树龙 (WANG, Shulong)**; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。 **刘希杰 (LIU, Xijie)**; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。 **胡远东 (HU, Yuandong)**; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。 **张慧 (ZHANG, Hui)**; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。 **罗鸿 (LUO, Hong)**; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。 **彭勇 (PENG, Yong)**; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。 **韩永信 (HAN, Yongxin)**; 中国北京市海淀区闵庄路 3 号玉泉慧谷 16 号楼, Beijing 100195 (CN)。 **张喜全 (ZHANG, Xiquan)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。 **徐宏江 (XU, Hongjiang)**; 中国江苏省连云港市海州区郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

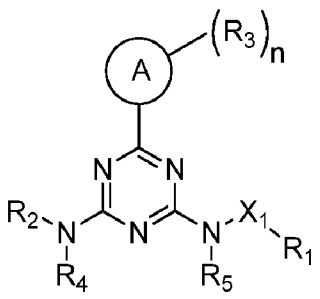
(74) 代理人: **北京英赛嘉华知识产权代理有限责任公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED)**; 中国北京市海淀区知春路甲 48 号盈都大厦 A 座 19A, Beijing 100098 (CN)。

(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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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。

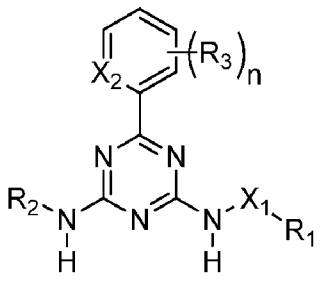
[见续页]

(54) **Title**: 1, 3, 5-TRIAZINE DERIVATIVE AND METHOD OF USING SAME

(54) **发明名称** : 1,3,5-三嗪衍生物及其使用方法



(I)



(II)

(57) **Abstract**: Disclosed are compounds having formulae I and II or pharmaceutically acceptable salts or hydrates thereof, a preparation method thereof and pharmaceutical compositions thereof. The compounds having formulae I and II possesses an isocitrate dehydrogenase 2 (IDH2) inhibitory activity and are capable of treating IDH2 mutation-induced cancers.

(57) **摘要**: 一种通式 I 和通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物、其制备方法及其药物组合物。所述通式 I 和通式 II 的化合物具有异柠檬酸脱氢酶 2（IDH2）抑制活性，能治疗 IDH2 突变诱发的癌症。

WO 2017/016513 A1

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

1,3,5-三嗪衍生物及其使用方法

相关申请的引用

本申请要求于 2015 年 07 月 30 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 201510459126.X 号中国发明专利申请的权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及医药领域，更具体而言涉及 1,3,5-三嗪衍生物及其使用方法。

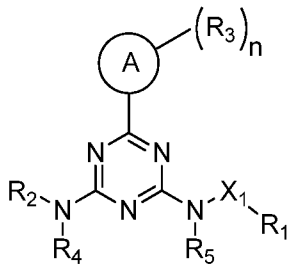
背景技术

IDH 全称异柠檬酸脱氢酶，是细胞内三羧酸循环过程中最主要的关键酶，它们能够催化异柠檬酸氧化脱羧生成 2-氧化戊二酸酯（即，a-酮戊二酸）。研究发现多种肿瘤（如神经胶质瘤、肉瘤、急性粒细胞白血病等）存在 IDH 突变，突变位点是位于催化中心的精氨酸残基（IDH1/R132H、IDH2/R140Q、IDH2/R172K）。突变后的 IDH 获得一种新的能力，即催化 a-酮戊二酸（a-KG）转化为 2-羟基戊二酸（2-HG）。研究表明，a-酮戊二酸与 2-羟基戊二酸的结构相似，2-HG 与 a-KG 竞争，由此降低了 a-KG 依赖性酶的活性，导致染色质高度甲基化，这种超甲基化被认为干扰了正常的细胞分化，导致未成熟细胞过度增殖，从而引发癌症。

2013 年 Agios Pharmaceuticals 报道了 IDH2/R140Q 抑制剂 AGI-6780 (Science. 2013, 340, 622-626) 和 IDH1/R132H 抑制剂 AGI-5198 (Science. 2013, 340, 626-630)，以及 WO2015017821 公开了另一种 IDH2/R140Q 抑制剂 AG-221。AGI-6780 和 AGI-5198 能够分别抑制携带最常见 IDH2 和 IDH1 突变体的细胞中 2-HG 的生成。除能抑制 2-HG 生成，这些分子还诱导了培养物中异常增殖的人类癌细胞的分化。用 AGI-6780 治疗携带 IDH2 突变体的白血病细胞，用 AGI-5198 治疗携带 IDH1 突变体的神经胶质瘤细胞，均导致细胞中的成熟标记物表达增高。此外，研究人员证实不论是用 AGI-5198 处理细胞培养物，还是口服给药肿瘤移植小鼠，AGI-5198 均可抑制神经胶质瘤细胞生长速率。

发明内容

一方面，本申请提供通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物：



（Ⅰ）；

其中，

环 A 选自苯环或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环；

X_1 选自 NH 或 O；

R_1 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，其中烷基、烯基、炔基或环烷基可任选地被一个或多个 R_6 取代；

R_2 选自苯基、含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基、苄基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，并可任选地被一个或多个 R_7 取代；

每个 R_3 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

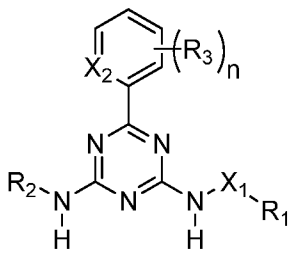
R_4 和 R_5 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

每个 R_6 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、苯基或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，并且所述苯基或杂芳基可任选地被一个或多个 R_8 取代；

每个 R_7 和每个 R_8 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；以及

n 为 0，1，2 或 3。

另一方面，本申请提供通式Ⅱ的化合物或其药学上可接受的盐或水合物：



（Ⅱ）；

其中，

X_1 选自 NH 或 O；

X_2 选自 N 或 CH；

R_1 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，其中烷基、烯基、炔基或环烷基可任选地被一个或多个 R_6 取代；

R_2 选自苯基、吡啶基、苄基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，并可任选地被一个或多个 R_7 取代；

每个 R_3 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

每个 R_6 独立地选自卤素、羟基、氨基、CF_3、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、苯基或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，并且所述苯基或杂芳基可任选地被一个或多个 R_8 取代；

每个 R_7 和每个 R_8 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；以及

n 为 0，1，2 或 3。

另一方面，本申请提供了药物组合物，其包含治疗有效量的通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

另一方面，本申请提供了治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的方法，所述方法包括给予有需要的个体通式 I 化合物或通式 II 化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其药物组合物。

另一方面，本申请提供了通式 I 或通式 II 化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其药物组合物在制备用于治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的药物中的用途。

另一方面，本申请提供了用于治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的通式 I 化合物或通式 II 化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其药物组合物。

在本申请的一些实施方案中，所述 IDH2 突变为 IDH2/R140Q 突变或 IDH2/R172K 突变。

发明详述

在以下的说明中，包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而，相关领域的技术人员会认识到，不采用一个或多个这些具体的细节，

而采用其它方法、部件、材料等的情况下可实现实施方案。

除非本申请中另外要求，在整个说明书和其后的权利要求书中，词语“包括(comprise)”及其英文变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

在整个本说明书中提到的“一实施方案”或“实施方案”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

应当理解，在本申请说明书和附加的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”(对应于英文“a”、“an”和“the”)包括复数的对象，除非文中另外明确地规定。因此，例如提到的包括“催化剂”的反应包括一种催化剂，或两种或多种催化剂。还应当理解，术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而使用，除非文中另外明确地规定。

定义

除非另有说明，本文所用的下列术语和短语具有下列含义。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，而是应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（CH_2CH_3）、单取代的（如 CH_2CH_2F）、多取代的（如 $CHFCH_2F$、CH_2CHF_2 等）或完全被取代的（CF_2CF_3）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文所用的 C_{m-n} 指该部分中具有 m-n 个碳原子。例如，“C_{3-10} 环烷基”指该环烷基具有 3-10 个碳原子。“C_{0-6} 亚烷基”指该亚烷基具有 0-6 个碳原子，当亚烷基具有 0 个碳原子时，该基团为键。

本文中的数字范围是指给定范围中的各个整数。例如“C_{1-10}”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子、6 个碳原子、7 个碳原子、8 个碳原子、9 个碳原子或 10 个碳原子。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，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。

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。

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)，即碳和氢以外的原子或含有这些原子的原子团，杂原子独立地选自氧、氮、硫、磷、硅、锗、铝、硼。在出现两个或更多杂原子的实施方案中，所述两个或更多杂原子可彼此相同，或者所述两个或更多杂原子中的部分或全部彼此不同。

术语“卤素”或“卤代”是指氟、氯、溴或碘的任何基团。

术语“羟基”指-OH。

术语“氰基”指-CN。

术语“氨基”是指-NH_2、-NH(烷基)和-N(烷基)$_2$，氨基的具体例子包括但不限于-NH_2、-$NHCH_3$、-$NHCH(CH_3)_2$、-$N(CH_3)_2$、-NHC_2H_5、-$N(CH_3)C_2H_5$ 等。

术语“烷基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的饱和脂肪烃基团，例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等。所述特定烷基包括其所有同分异构体形式，例如丙基包括-$CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)_2$，例如丁基包括-$CH_2CH_2CH_2CH_3$、-$CH(CH_3)(CH_2CH_3)$、-$C(CH_3)_3$、-$CH_2CH(CH_3)_2$。术语“C_{1-8}烷基”指具有 1-8 个碳原子的烷基。术语“C_{1-6}烷基”指具有 1-6 个碳原子的烷基。术语“C_{1-4}烷基”指具有 1-4 个碳原子的烷基。术语“C_{1-3}烷基”指具有 1-3 个碳原子的烷基。所述“烷基”、“C_{1-8}烷基”、“C_{1-6}烷基”、 “C_{1-4}烷基”或“C_{1-3}烷基”可以是非取代的或是被一个或多个选自羟基、卤素或氨基的取代基取代。

术语“烯基”是指含有2至12个碳原子并且具有一个或多个双键的直链或支链的脂肪烃基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、丙烯基、2-丁烯基以及

3-己烯基。双键碳之一可任选地为烯基取代基的附接点。

术语“炔基”是指含有 2 至 12 个碳原子并且具有一个或多个三键的直链或支链的脂肪烃基。炔基的实例包括但不限于乙炔基、炔丙基以及 3-己炔基。三键碳之一可任选地为炔基取代基的附接点。

术语“环烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成的单环的饱和的脂肪烃基团，如 C_{3-20} 环烷基，优选为 C_{3-6} 环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基等。所述环烷基可以是非取代的或是被取代的，所述的取代基包括但不限于烷基、烷基氧基、氰基、羧基、芳基、杂芳基、氨基、卤素、磺酰基、亚磺酰基、磷酰基和羟基等。

术语“烷氧基”是指-O-烷基基团。

术语“杂芳环”是指具有 5-12 个环原子的单环或稠合环，例如 5、6、7、8、9、10、11 或 12 个环原子，其中含有 1、2、3 或 4 个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，且具有完全共轭的 π-电子体系。

术语“杂芳基”是指“杂芳环”分子去掉 1 个氢原子后余下的基团，杂芳基可以是非取代的或取代的，所述的取代基包括但不限于烷基、烷基氧基、芳基、芳烷基、氨基、卤素、羟基、氰基、硝基、羰基和杂脂环基等。非取代的杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、噻二唑基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、异喹啉基、三唑基、四唑基、三嗪基、喋啶基等。

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

术语“药学上可接受的载体”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些载体。“药学上可接受的载体”是指与活性成分一同给药的、有利于活性成分给药的惰性物质，包括但不限于国家食品药品监督管理局许可的可接受的用于人或动物(例如家畜)的任何助流剂、增甜剂、稀释剂、防腐剂、染料/ 着色剂、矫味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、崩解剂、助悬剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。所述载体的非限制性实例包括碳

酸钙、磷酸钙、各种糖和各类淀粉、纤维素衍生物、明胶、植物油和聚乙二醇等。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。

术语“赋形剂”通常是指配制有效的药物组合物所需要的载体、稀释剂和/或介质。

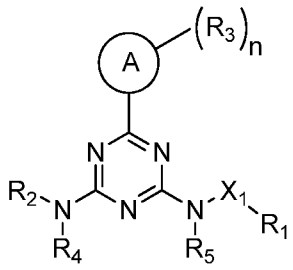
针对药物或药理学活性剂而言，术语“有效量”或“治疗有效量”是指无毒的但能达到预期效果的药物或药剂的足够用量。对于本申请中的口服剂型，药物组合物中的一种活性物质的“有效量”是指与该组合物中另一种活性物质联用时为了达到预期效果所需要的用量。有效量的确定因人而异，取决于个体的年龄和一般情况，也取决于具体的活性物质，个案中合适的有效量可以由本领域技术人员根据常规试验确定。

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。

术语“患者”或“个体”包括人和动物，例如，哺乳动物（如灵长类动物，牛，马，猪，狗，猫，小鼠，大鼠，兔，山羊，绵羊以及禽类等）。

通式化合物

一方面，本申请提供通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物：



（I）；

其中，

环 A 选自苯环或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环；

X_1 选自 NH 或 O；

R_1 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，其中烷基、烯基、炔基或环烷基可任选地被一个或多个 R_6 取代；

R_2选自苯基、含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基、苄基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-6}环烷基，并可任选地被一个或多个R_7取代；

每个 R_3 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或C_{3-6}环烷基；

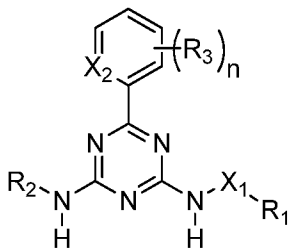
R_4和R_5独立地选自 H、C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基；

每个R_6独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代C_{1-3}烷基、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、苯基或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，并且所述苯基或杂芳基可任选地被一个或多个R_8取代；

每个R_7和每个R_8分别独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代C_{1-3}烷基、氰基、C_{1-6}烷基或C_{3-6}环烷基；以及

n 为 0，1，2 或 3。

在本申请的一个实施方案中，提供通式Ⅱ的化合物或其药学上可接受的盐或水合物：



（Ⅱ）；

其中，

X_1选自 NH 或 O；

X_2选自 N 或 CH；

R_1选自 H、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基或C_{3-6}环烷基，其中烷基、烯基、炔基或环烷基可任选地被一个或多个R_6取代；

R_2选自苯基、吡啶基、苄基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{3-6}环烷基，并可任选地被一个或多个R_7取代；

每个 R_3 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或C_{3-6}环烷基；

每个R_6独立地选自卤素、羟基、氨基、CF_3、C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、苯基或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，并且所述苯基或杂芳基可

任选地被一个或多个 R_8 取代；

每个 R_7 和每个 R_8 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；以及

n 为 0，1，2 或 3。

在本申请的一个实施方案中，优选通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物，其中

X_1 选自 O；

X_2 选自 N 或 CH；

R_1 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，其中烷基、烯基、炔基或环烷基可任选地被一个或多个 R_6 取代；

R_2 选自苯基、吡啶基、苄基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，并且可任选地被一个或多个 R_7 取代；

每个 R_3 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

每个 R_6 独立地选自卤素、羟基、氨基、CF_3、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、苯基或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，并且所述苯基或杂芳基可任选地被一个或多个 R_8 取代；

每个 R_7 和每个 R_8 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；以及

n 为 0，1 或 2。

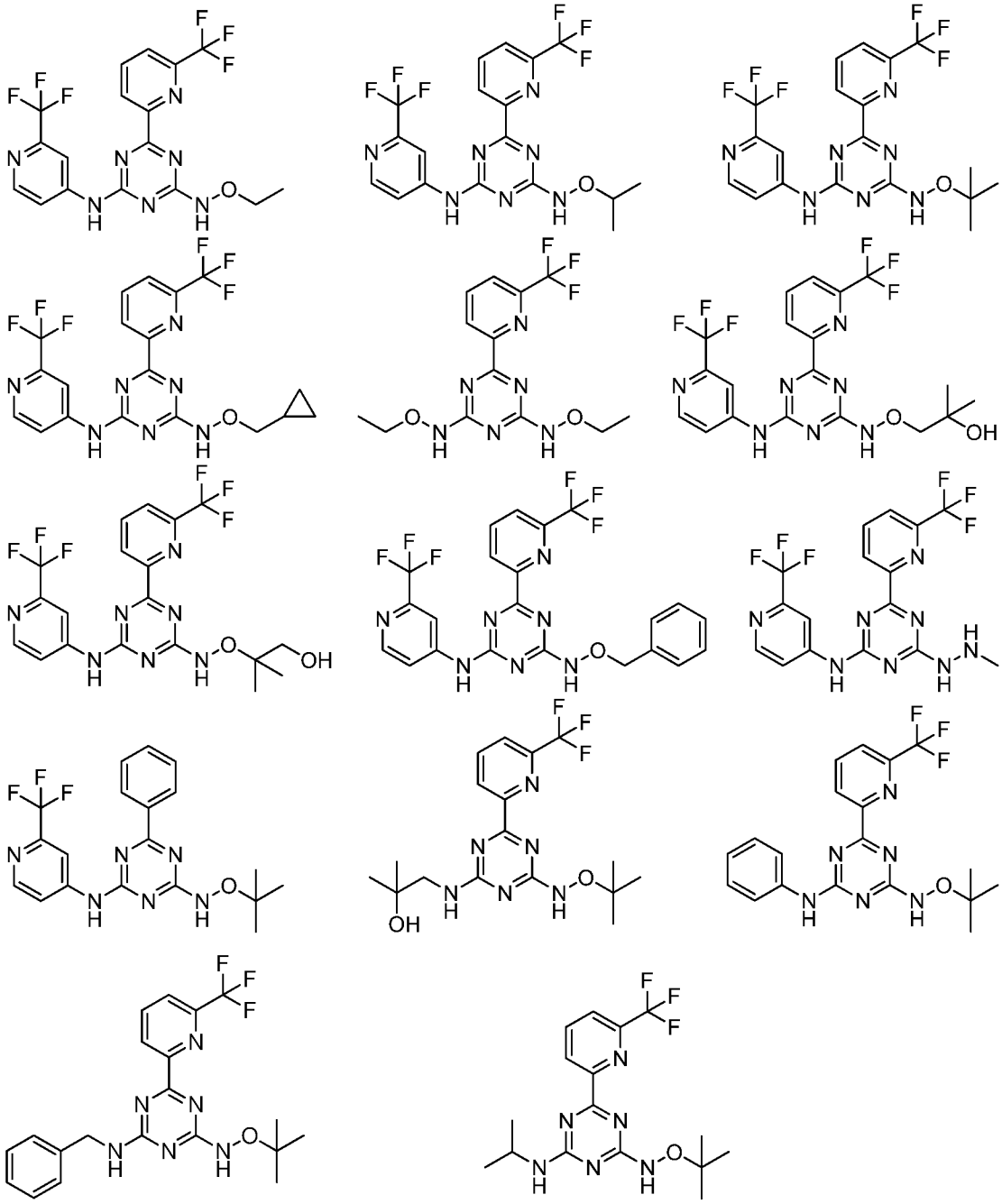
在本申请的一个实施方案中，优选通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物，其中 X_1 为 O；R_1 选自 C_{1-6} 烷基，其可任选地被一个或多个 R_6 取代；每个 R_6 独立地选自羟基、苯基或 C_{3-6} 环烷基。更优选地，R_1 选自甲基、乙基、丙基或丁基，并可任选地被 1-2 个 R_6 取代；每个 R_6 独立地选自羟基、苯基或环丙烷基。

在本申请的一个实施方案中，优选通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物，其中 X_1 为 O；R_2 选自苯基、吡啶基、苄基、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基，并可任选地被 1 个或 2 个 R_7 取代；每个 R_7 独立地选自羟基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷基。更优选地，R_2 选自苯基、吡啶基、苄基、丙基、丁基、乙氧基，并可任选地被一个或多个 R_7 取代；每个 R_7 独立地

选自羟基或三氟甲基。

在本申请的一个实施方案中，优选通式Ⅱ所示的化合物或其药学上可接受的盐或水合物，其中 X_1 为 O；n 为 0 或 1；R_3 为卤代 C_{1-3} 烷基。更优选地，n 为 0 或 1；R_3 选自三氟甲基。

在本申请的一个实施方案中，优选下述化合物：



及其药学上可接受的盐或水合物。

作为通式Ⅰ或通式Ⅱ的化合物的药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者

酸性氨基酸形成的盐等。金属盐的非限制性实例包括但不限于碱金属的盐，例如钠盐、钾盐等；碱土金属的盐，例如钙盐、镁盐、钡盐等；铝盐等。与有机碱形成的盐的非限制性实例包括但不限于与三甲胺、三乙胺、吡啶、甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、环己胺、二环己基胺等形成的盐。与无机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸等形成的盐。与有机酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与甲酸、乙酸、三氟乙酸、富马酸、草酸、苹果酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲基苯磺酸等形成的盐。与碱性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸等形成的盐。与酸性氨基酸形成的盐的非限制性实例包括但不限于与天冬氨酸、谷氨酸等形成的盐。

本申请的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的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。

本申请的通式 I 或通式 II 的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，都包含在本申请的范围之内。本申请的通式 I 或通式 II 的化合物可以以多晶型物或无定形形式存在。

本申请的通式 I 或通式 II 的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申请的范围之内。

本申请中的消旋体、ambiscalemic and scalemic 或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, *J*.Chem. Ed. 1985, 62: 114-120。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。当本申请所述的通式 I 或通式 II 的化合物含有烯双键或其它几何不对称中心，除非另有规定，它们包括 E 和 Z 几何异构体。同样地，所有的互变异构形式均包括在本申请的范围之内。

本申请的通式 I 或通式 II 的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本申请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

申请的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物也均包括在本申请的范围之内。

可以通过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。如果想得到本申请某一化合物的一种对映体，可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备，其中将所得非对映体混合物分离，并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者，当分子中含有碱性官能团（如氨基）或酸性官能团（如羧基）时，与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐，然后通过本领域技术人员已知的分步结晶法或色谱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）。

本申请的通式 I 或通式 II 的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚（^{3}H），碘-125（^{125}I）或 C-14（^{14}C）。本申请的通式 I 或通式 II 的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本申请的范围之内。

药物组合物

另一方面，本申请提供了药物组合物，其包含通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。本申请的药物组合物可以进一步含有一种或多种另外的治疗剂。

本申请的药物组合物可通过将本申请的通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物与适宜的药学上可接受的载体或赋形剂组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、溶液剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

本申请的通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其药物组合物的典型的给药途径包括但不限于口服、直肠、透黏膜、经肠给药，或者局部、经皮、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

可以采用本领域技术人员已知的方法制备本申请的药物组合物，如常规的混

合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等等。

对于口服给药，可以通过将通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物与本领域技术人员熟知的药学上可接受的载体或赋形剂混合来配制该药物组合物。这些载体或赋形剂能使本申请的通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物与固体赋形剂混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。如微晶纤维素、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和淀粉糊；滑石、淀粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸；乳糖、蔗糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇或磷酸二钙；二氧化硅；交联羧甲基纤维素钠、预胶化淀粉、淀粉羟乙酸钠、藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、羧甲基纤维素、交联聚乙烯吡咯烷酮等。可以根据药剂领域中通常公知的方法任选地对糖衣剂的核心进行包衣，尤其使用肠溶包衣。

本申请的药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。能够使用适当的赋形剂，例如填充剂、缓冲剂或表面活性剂来制备适于肠胃外给药的剂型。

医药用途

另一方面，本申请提供了治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的方法，所述方法包括给予有需要的个体通式 I 化合物或通式 II 化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其药物组合物。

另一方面，本申请提供了通式 I 或通式 II 化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其药物组合物在制备用于治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的药物中的用途。

另一方面，本申请提供了用于治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的通式 I 化合物或通式 II 化合物或其药学上可接受的盐或水合物或其药物组合物。

在本申请的一些实施方案中，所述 IDH2 突变为 IDH2/R140Q 突变或

IDH2/R172K 突变。

在本申请的一些实施方案中，所述的由 IDH2 突变诱发的癌症选自：成胶质细胞瘤(神经胶质瘤)、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓组织增殖性赘生物(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、肉瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、软骨肉瘤、胆管癌或血管免疫母细胞性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在更具体的实施方案中，待治疗的癌症是神经胶质瘤、骨髓增生异常综合征(MDS)、骨髓组织增殖性赘生物(MPN)、急性骨髓性白血病(AML)、黑色素瘤、软骨肉瘤、或血管免疫母细胞性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)等，优选地包括急性骨髓性白血病(AML)或肉瘤。

本申请所述的通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物可以通过任何适用的途径和方法给药，例如通过口服或肠胃外（例如，静脉内）给药。本申请所述的通式 I 或通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物以治疗有效量给予所述有需要的个体。通式 I 或通式 II 化合物的给药剂量可以为从约 0.0001 到 20mg/Kg 体重/天，例如从 0.001 到 10mg/Kg 体重/天。

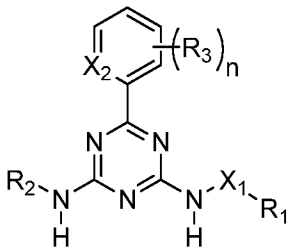
本申请的通式 I 或通式 II 化合物的给药频率由患者个体的需求决定，例如，每天 1 次或 2 次，或每天更多次。给药可以是间歇性的，例如，其中在若干天的期间内，患者接受通式 I 或通式 II 化合物的每日剂量，接着在若干天或更多天的期间，患者不接受通式 I 或通式 II 化合物的每日剂量。

制备

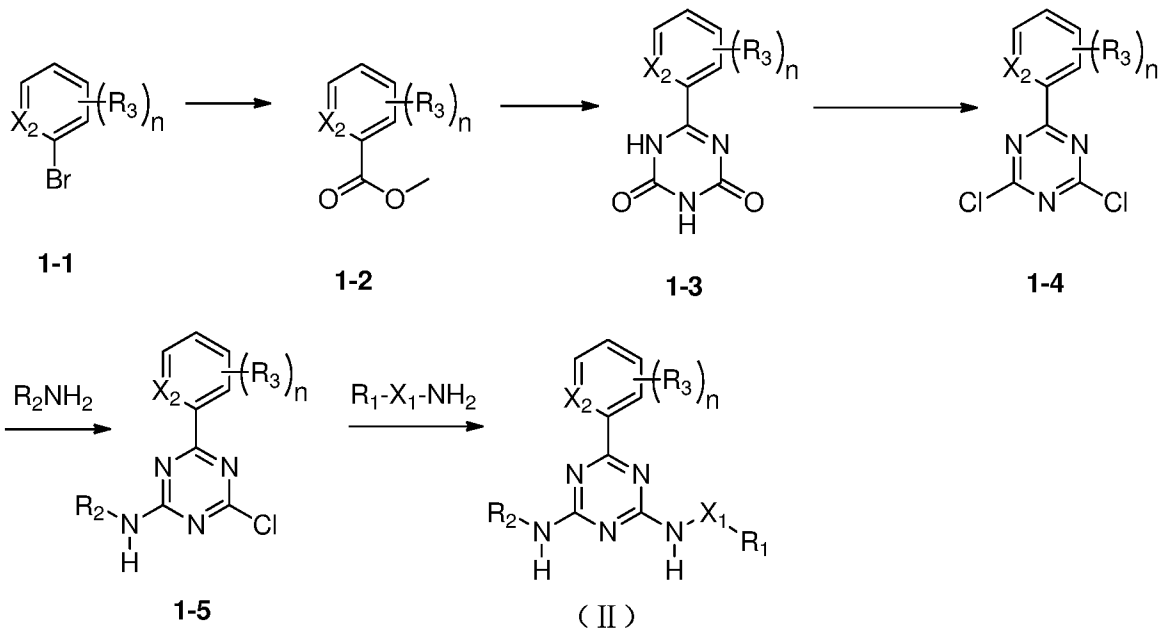
本申请的通式 I 或通式 II 的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方案以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方案均包括但不限于本申请的实施例。

本申请的具体实施方案的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂必须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的通式 I 或通式 II 的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本申请的通式 II 的化合物可以由有机合成领域技术人员通过如下路线用本领域的标准方法来制备：



（Ⅱ）；



1-1 1-2 1-3 1-4

1-5 （Ⅱ）

化合物 1-1 发生成酰化反应得到 1-2；1-2 与缩二脲反应得到 1-3；1-3 发生氯化反应得到 1-4；1-4 与 R_2 基团取代的氨发生氨化反应得到 1-5；1-5 与 R_2-X_1 基团取代的氨发生氨化反应得到通式Ⅱ的化合物。

实施例

下面的具体实施例，其目的是使本领域的技术人员能更清楚地理解和实施本发明。它们不应该被认为是对本发明范围的限制，而只是本发明的示例性说明和典型代表。本领域技术人员应该理解：还有形成本申请化合物的其它合成途径，下面提供的是非限制性的实施例。

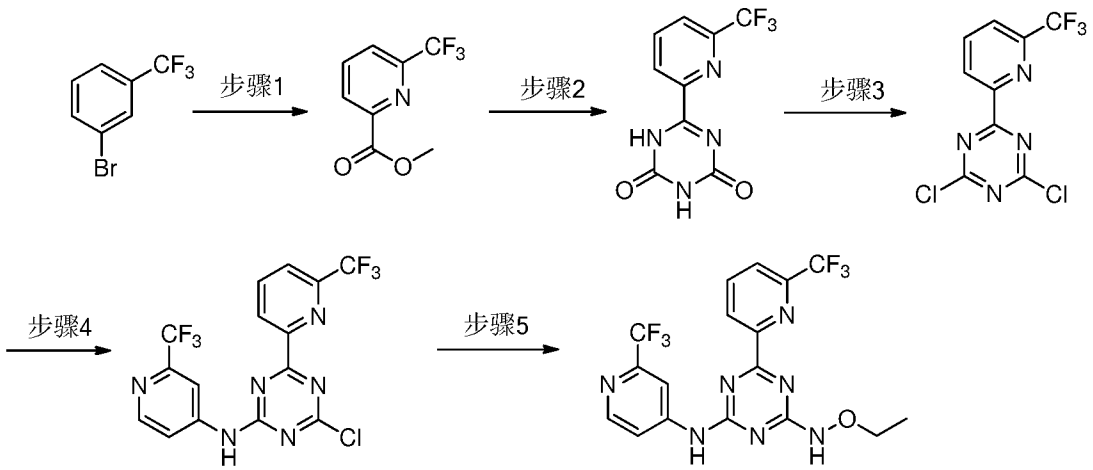
凡涉及易氧化或易水解的原料的所有操作都在氮气保护下进行。除非另有说明，本申请使用的原料都是市场上直接买到未经进一步纯化直接使用的。

柱层析色谱采用青岛化工有限公司生产的硅胶（200-300 目）。薄层色谱采用 E. Merck 公司生产的预制板（硅胶 60 PF254, 0.25 毫米）。手性化合物分离和对

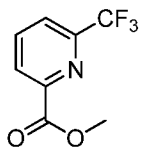
映体过量值（ee）测定使用 Agilent LC 1200 series（柱子：CHIRALPAK AD-H, Ø4.6 x 250 毫米，5 微米，30 ℃）。核磁共振色谱（NMR）使用 Varian VNMRS-400 核磁共振仪测定；液质连用（LC/MS）使用 FINNIGAN Thermo LCQ Advantage MAX，Agilent LC 1200 series（柱子： Waters Symmetry C18,Ø4.6 x 50 毫米，5 微米 ，35 ℃），采用 ESI（+）离子模式。

实验部分

实施例 1：4-(乙氧基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺

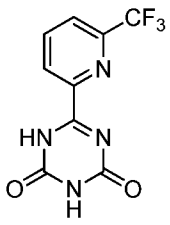


步骤 1：6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯



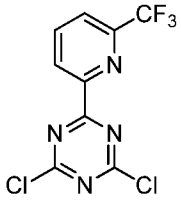
氮气保护下，向 2-溴-6-三氟甲基吡啶(1.48 g, 6.55 mmol)的甲醇(50.0 mL)溶液中依次加入醋酸钯(74.0 mg, 0.33 mmol)、1,1'-双(二苯基膦)二茂铁(363.0 mg, 0.655 mmol)和三乙胺(0.92 g, 9.8 mmol)。该反应液在 60℃、2 个大气压的一氧化碳气氛下反应 18 小时。反应结束后，将反应液冷却到室温，过滤，滤液真空减压浓缩，所得残留物经硅胶柱色谱纯化得 6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(0.9 g, 收率 67.0%)。

步骤 2：6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(1*H*,3*H*)-二酮



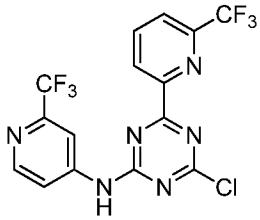
氮气保护下，向乙醇钠(11.2 g, 165.0 mmol)的乙醇(200 mL)溶液中依次加入6-三氟甲基-吡啶-2-甲酸甲酯(10.0 g, 48.7 mmol)和缩二脲(4.2 g, 40.7 mmol)。将该混合物加热回流 2 小时后冷却到室温。将反应液真空减压浓缩，所得残留物倒入水中，用 6 mol/L 盐酸溶液调节 pH 值到 7，所得固体过滤，滤饼用水洗涤，干燥后得 6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(*1H,3H*)-二酮(5.0 g, 收率 47.5%)。

步骤 3：2,4-二氯-6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪



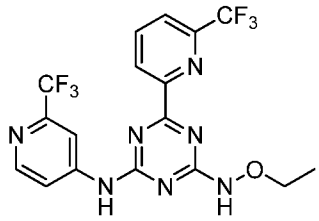
氮气保护下，将 6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4(*1H,3H*)-二酮(15.0 g, 58.1 mmol)和三氯氧磷(200 mL)的混合液于 100℃反应 2 小时后冷却到室温。将反应液真空减压浓缩，所得残留物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中，用乙酸乙酯萃取(2×100 mL)，有机相用无水硫酸钠干燥。过滤，滤液真空浓缩得 2,4-二氯-6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(10.0 g, 收率 58.3%)。

步骤 4：4-氯-6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



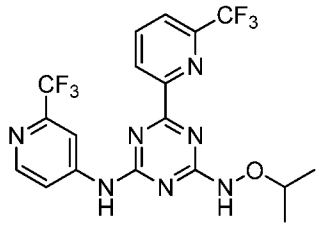
向 2,4-二氯-6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪(5.0 g, 16.9 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液中加入 4-氨基-2-三氟甲基吡啶(3.3 g, 20.3 mmol)和碳酸氢钠(2.14 g, 25.3 mmol)。将该混合物在 70℃反应 8 小时后冷却到室温。将反应液真空减压浓缩，所得残留物用硅胶色谱柱纯化得 4-氯-6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(6.5 g, 收率 91.2%)。

步骤 4：4-(乙氧基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



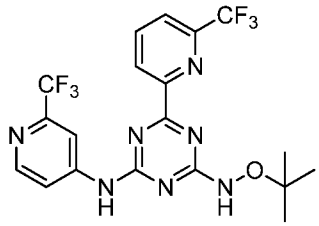
向 4-氯-6-(6-三氟甲基吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(50.0 mg, mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中加入乙氧基胺盐酸盐(12.0 mg, 0.18 mmol)和碳酸氢钠(40.0 mg, 0.48 mmol)。将该混合物在 70℃反应 8 小时后冷却到室温。将反应液真空减压浓缩，所得残留物用硅胶色谱柱纯化得 4-(乙氧基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺(40.0 mg, 收率 80.0%)。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.66 - 8.58 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)。

实施例 2：4-(异丙基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



参照实施例 1 的合成方法，制得 4-(异丙基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.35 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 14.5 Hz, 6H)。

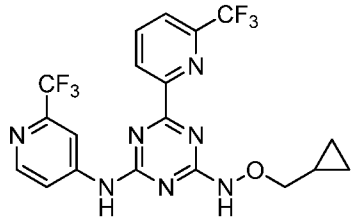
实施例 3：4-(叔丁氧氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



参照实施例 1 的合成方法，制得 4-(叔丁氧氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ

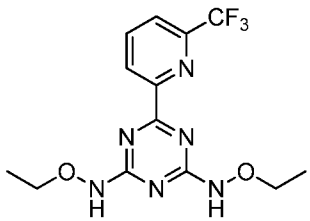
= 11.00 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 8.31 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 1.28 (s, 9H)。

实施例 4：4-((环丙基甲氧基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



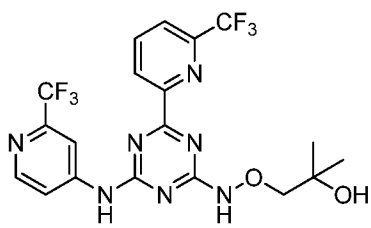
参照实施例 1 的合成方法，制得 4-((环丙基甲氧基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ =11.4 (s, 1H), 10.9 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 0.87 - 0.76 (m, 2H), 0.57 - 0.47 (m, 2H)。

实施例 5：*N*,*N*′-(6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(*O*-乙氧氨基)



参照实施例 1 的合成方法，制得 *N*,*N*′-(6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2,4-二基)双(*O*-乙氧氨基)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.96 (s, 2H), 8.48 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.90 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.30 - 1.06 (m, 6H)。

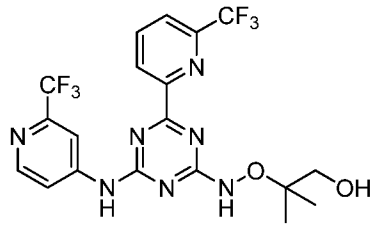
实施例 6：2-甲基-1-(((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)氧基)异丙-2-醇



参照实施例 1 的合成方法，制得 2-甲基-1-(((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-

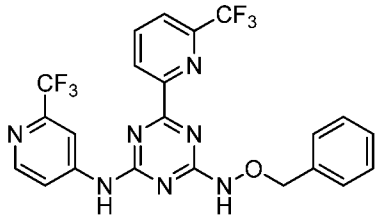
基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)氧基)异丙-2-醇。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.59 (dd, *J* = 10.7, 6.7 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.32 (s, 6H)。

实施例 7：2-甲基-2-(((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)氧基)异丙-1-醇



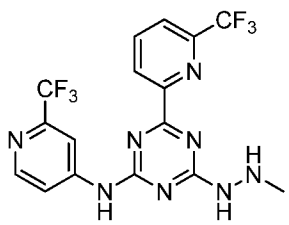
参照实施例 1 的合成方法，制得 2-甲基-2-(((4-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)氧基)异丙-1-醇。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.80 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 8.08 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 1.27 - 1.10 (m, 6H)。

实施例 8：4-((苄氧基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



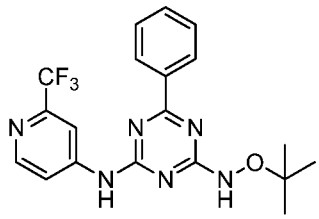
参照实施例 1 的合成方法，制得 4-((苄氧基)氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 11.52 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.56 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.36 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 3H), 5.04 (s, 2H)。

实施例 9：4-(2-甲基肼基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



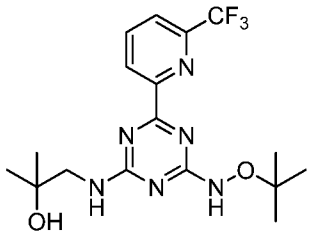
参照实施例 1 的合成方法，制得 4-(2-甲基肼基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.76 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.40 (s,, 3H)。

实施例 10：4-(叔丁氧氨基)-6-苯基-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



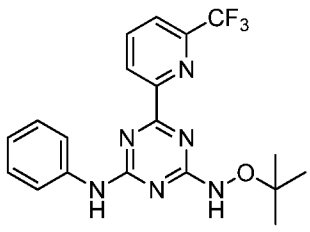
参照实施例 1 的合成方法，制得 4-(叔丁氧氨基)-6-苯基-*N*-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.59 (d, 2H), 8.59 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.32 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.56 (m, 3H), 1.41 - 0.95 (m, 9H)。

实施例 11：1-((4-(叔丁氧氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲基丙-2 醇



参照实施例 1 的合成方法，制得 1-((4-(叔丁氧氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-基)氨基)-2-甲基丙-2 醇。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.29 (d , 2H), 8.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.28 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.39 (m, 2H), 1.27 (m, 9H), 1.07 (m, 6H)。

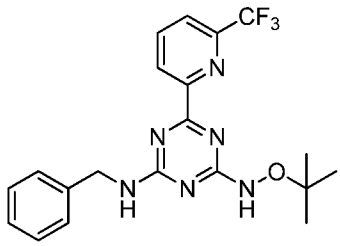
实施例 12：4-(叔丁氧氨基)-*N*-苯基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



参照实施例 1 的合成方法，制得 4-(叔丁氧氨基)-*N*-苯基-6-(6-(三氟甲基)吡啶

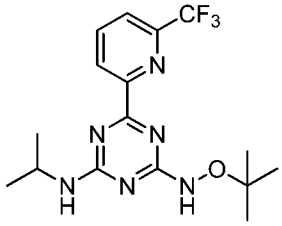
-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.62 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H)。

实施例 13：*N*-苄基-4-(叔丁氧氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



参照实施例 1 的合成方法，制得 *N*-苄基-4-(叔丁氧氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.26 (s, 2H), 8.50 (dd, *J* = 13.2, 5.0 Hz, 2H), 8.33 - 8.18 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 10.1, 4.8 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.18 (s, 9H)。

实施例 14：4-(叔丁氧氨基)-*N*-异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-1,3,5-三嗪-2-胺



参照实施例 1 的合成方法，制得 4-(叔丁氧氨基)-*N*-异丙基-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-

1,3,5-三嗪-2-胺。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.16 (s, 2H), 8.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 1.24 (m, 9H), 1.18 (m, 6H)。

实验例 1：IDH2 抑制活性的测定

本申请采用以下方法来测定本申请的化合物对 IDH2 (R172K, 40-end) 的抑制活性，该抑制活性采用 IC_{50} 这一指标来表示，IC_{50} 即 IDH2 的活性被抑制 50% 时的化合物的浓度。

材料和方法：

通过辅助因子 NADPH 的消减来测定化合物对 IDH2 (R172K, 40-end) 的抑制活性。将化合物与酶和 NADPH 进行预孵育，然后通过添加 a-KG 启动反应，线性条件下反应 120 分钟。之后通过添加 Diaphorase（硫辛酰胺脱氢酶）和相应的底物 Resazurin（刃天青）终止反应。硫辛酰胺脱氢酶通过消减可供使用的辅助因子 NADPH 而终止 IDH2m 反应，它将 NADPH 氧化成 NADP，并且将刃天青还原成高荧光的试卤灵，通过易于检测的荧光基团来量化在特定反应时间之后剩余的辅助因子 NADPH 的量。

具体地说，将 2.5 μl 3×梯度稀释的化合物加到 384 孔板中，接着添加 5 μl 含有 80 nM IDH2 (R172K，40-end) 和 40 μM NADPH 的反应缓冲液（20 mM Tris-HCl, PH7.5；150 mM NaCl；10 mM MgCl2；10 mM MnCl2；0.4 mg/ml BSA 和 2 mM DTT）。然后将上述测试混合物在 23℃孵育 120 分钟，之后添加 2.5 μl 含有 4 mM a-KG 的反应缓冲液启动反应。室温孵育 120 分钟后，加入 5 μl 用反应缓冲液配制的终止混合物（0.4U/ml Diaphorase 和 40 μM Resazurin），使刃天青转化成试卤灵来测量剩余的 NADPH。23℃孵育 10 分钟后，通过 Flexstation 3 在 Ex535/Em595 下进行荧光值测定。

实施例化合物的 IDH2 抑制活性如表 1 所示：

表 1

实施例编号	IC_{50}(nM)
1	22.40
2	28.79
3	31.69
4	38.19
6	46.85
7	153.6
8	239.3
10	51.42

实验例 2：药代动力学参数的测定

本申请采用以下方法来测定本申请的化合物的药代动力学参数：

研究使用 7-9 周龄健康雄性成年大鼠，每组动物（3 只雄性大鼠）单次灌胃

给药，剂量为 5mg/kg，灌胃给药组的动物在实验前禁食过夜，禁食时间从给药前 10 小时至给药后 4 小时。

在给药后 0.25、0.5、1、2、4、6、8 和 24 小时采血。使用小动物麻醉机经异氟烷麻醉后通过眼底静脉丛取 0.3mL 全血，放于肝素抗凝管中，样品于 4℃、4000rpm 离心 5min，血浆转移至离心管中，并放于-80℃保存直到分析。

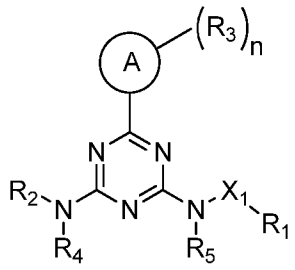
血浆样品分析使用已确证的液相色谱-串联质谱联用方法（LC-MS/MS），个体动物的血浆浓度-时间数据用 WinNonlin（专业版，版本 6.3；Pharsight 公司）软件进行分析，非房室模型被用于浓度分析，计算化合物的药代动力学参数，如表 2 所示: 实施例 3 化合物具有较好的体内代谢水平和较长的半衰期，并在同等剂量下，其血药浓度高于 IDH2 抑制剂 AG-221。

表 2

实施例	**3**	**AG-221**
剂量(mg/kg)	5	5
$T_{1/2}$ (hr)	12.0	3.73
T_{max} (hr)	5.0	4.00
C_{max} (ng/mL)	589	479
$AUC_{0\text{-}inf}$ (hr*ng/mL)	10838	5385

权利要求书

1. 通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物



(I) ;

其中，

环 A 选自苯环或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳环；

X_1 选自 NH 或 O；

R_1 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基或环烷基可任选地被一个或多个 R_6 取代；

R_2 选自苯基、含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基、苄基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，并可任选地被一个或多个 R_7 取代；

每个 R_3 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

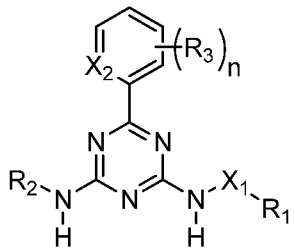
R_4 和 R_5 独立地选自 H、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

每个 R_6 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、苯基或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，并且所述苯基或杂芳基可任选地被一个或多个 R_8 取代；

每个 R_7 和每个 R_8 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；以及

n 为 0，1，2 或 3。

2. 通式 II 的化合物或其药学上可接受的盐或水合物



（Ⅱ）；

其中，

X_1 选自 NH 或 O；

X_2 选自 N 或 CH；

R_1 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基或环烷基可任选地被一个或多个 R_6 取代；

R_2 选自苯基、吡啶基、苄基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，并可任选地被一个或多个 R_7 取代；

每个 R_3 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；

每个 R_6 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、苯基或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，并且所述苯基或杂芳基可任选地被一个或多个 R_8 取代；

每个 R_7 和每个 R_8 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；以及

n 为 0，1，2 或 3。

3. 权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物，其中

X_1 选自 O；

X_2 选自 N 或 CH；

R_1 选自 H、C_{1-6} 烷基、C_{2-6} 烯基、C_{2-6} 炔基或 C_{3-6} 环烷基，其中所述烷基、烯基、炔基或环烷基可任选地被一个或多个 R_6 取代；

R_2 选自苯基、吡啶基、苄基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或 C_{3-6} 环烷基，并可任选地被一个或多个 R_7 取代；

每个 R_3 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或

C_{3-6} 环烷基；

每个 R_6 独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、C_{1-6} 烷基、C_{3-6} 环烷基、苯基或含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的 5-6 元杂芳基，并且所述苯基或杂芳基可任选地被一个或多个 R_8 取代；

每个 R_7 和每个 R_8 分别独立地选自卤素、羟基、氨基、卤代 C_{1-3} 烷基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基；以及

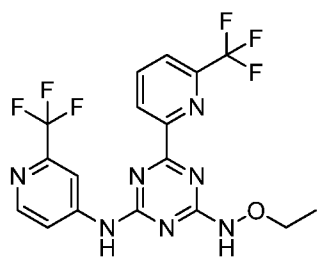
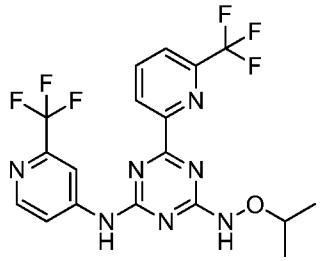
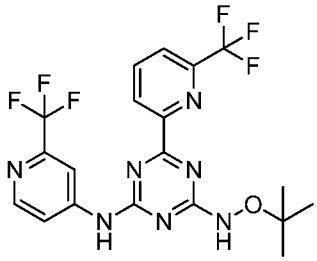
n 为 0，1 或 2。

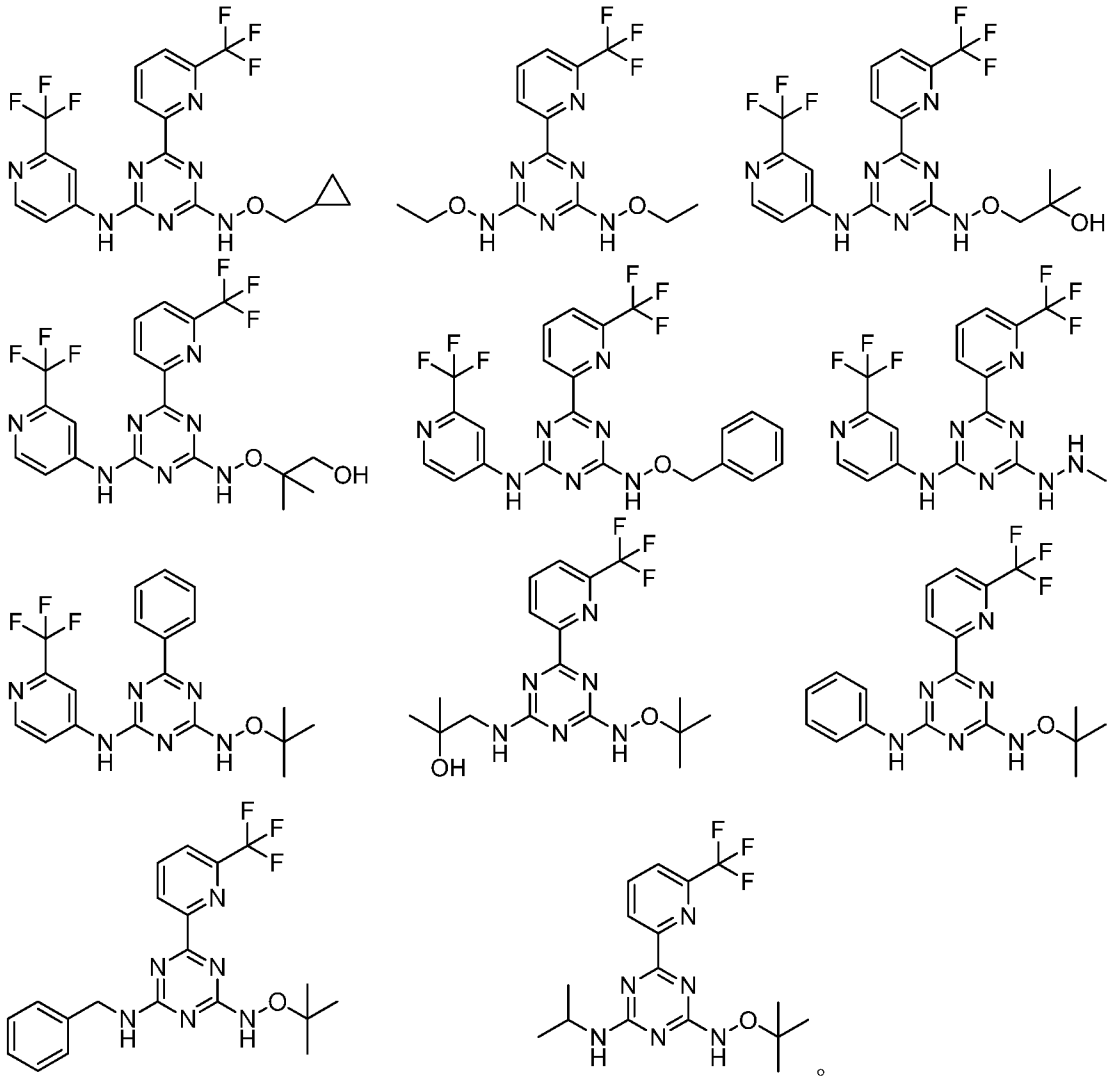
4. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物，其中 X_1 为 O；R_1 选自 C_{1-6} 烷基并可任选地被一个或多个 R_6 取代；以及每个 R_6 选自羟基、苯基或 C_{3-6} 环烷基；优选地，R_1 选自甲基、乙基、丙基或丁基并可任选地被 1-2 个 R_6 取代；以及每个 R_6 独立地选自羟基、苯基或环丙烷基。

5. 权利要求 1-4 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物，其中 X_1 为 O；R_2 选自苯基、吡啶基、苄基、甲基、乙基、丙基、丁基、甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基，并可任选地被 1 个或 2 个 R_7 取代；以及每个 R_7 独立地选自羟基、卤代 C_{1-3} 烷基或 C_{1-6} 烷基；优选地，R_2 选自苯基、吡啶基、苄基、丙基、丁基、乙氧基，并可任选地被一个或多个 R_7 取代；以及每个 R_7 独立地选自羟基或三氟甲基。

6. 权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物，其中 X_1 为 O；n 为 0 或 1；以及 R_3 为卤代 C_{1-3} 烷基；优选地，n 为 0 或 1，以及 R_3 选自三氟甲基。

7. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其选自如下化合物或其药学上可接受的盐或水合物



8. 药物组合物，其包含权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物和一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

9. 治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的方法，所述方法包括给予有需要的个体权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或权利要求 8 所述的药物组合物。

10. 权利要求 9 所述的方法，其中所述 IDH2 突变为 IDH2/R140Q 突变或 IDH2/R172K 突变。

11. 权利要求 9 或 10 的所述的方法，其中所述由 IDH2 突变诱发的癌症选自成胶质细胞瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓组织增殖性赘生物、急性骨髓性白血

病、肉瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、软骨肉瘤、胆管癌或血管免疫母细胞性非霍奇金氏淋巴瘤。

12. 权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或权利要求 8 所述的药物组合物在制备用于治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的药物中的用途。

13. 权利要求 12 所述的用途，其中所述 IDH2 突变为 IDH2/R140Q 突变或 IDH2/R172K 突变。

14. 权利要求 12 或 13 所述的用途，其中所述由 IDH2 突变诱发的癌症选自：成胶质细胞瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓组织增殖性赘生物、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、软骨肉瘤、胆管癌或血管免疫母细胞性非霍奇金氏淋巴瘤。

15. 用于治疗由 IDH2 突变诱发的癌症的权利要求 1-7 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或权利要求 8 所述的药物组合物。

16. 权利要求 15 所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或药物组合物，其中所述 IDH2 突变为 IDH2/R140Q 突变或 IDH2/R172K 突变。

17. 权利要求 15 或 16 所述的化合物或其药学上可接受的盐或水合物或药物组合物，其中所述由 IDH2 突变诱发的癌症选自：成胶质细胞瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓组织增殖性赘生物、急性骨髓性白血病、肉瘤、黑色素瘤、非小细胞肺癌、软骨肉瘤、胆管癌或血管免疫母细胞性非霍奇金氏淋巴瘤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/092254

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 251/18 (2006.01) i; C07D 251/26 (2006.01) i; A61K 31/53 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 251/-; 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, WPI, EPODOC, ISI Web of Knowledge, STN (CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.; LIANYUNGANG RUNZHONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.; BEIJING CENTAURUS BIOPHARMA TECHNOLOGY CO., LTD.; AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.; ZHAO, Na; WANG, Shulong; LIU, Xijie; HU, Yuandong; ZHANG, Hui; LUO, Hong; PENG, Yong; HAN, Yongxin; ZHANG, Xiquan; XU, Hongjiang; ammonia, benzene, isocitrate w dehydrogenase?, idh?, +triazine?, amine, phenyl, cancer, +tumor?, proliferat+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TEDFORD, H.W. et al., "In Silico Screening for Compounds that Match the Pharmacophore of Omega-Hexatoxin-Hv1a Leads to Discovery and Optimization of a Novel Class of Insecticides", PESTICIDE BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY, vol. 106, no. 3, 24 February 2013 (24.02.2013), pages 124-140, see route 2, tables 4-5, and pages 137-139	1-6, 15-17
X	INOUE, Y. et al.; "Syntheses of Phenylazo-1,3,5-Triazines by the Oxidative Coupling of Hydrazino-1,3,5-Triazines with N,N-Disubstituted Anilines", CHEMISTRY LETTERS, vol. 10, no. 12, 31 December 1981 (31.12.1981), pages 1733-1736, see table 1, compound 3e	1-6, 15-17
X	BE 618563 A1 (AMERICAN CYANAMID CO.), 14 December 1962 (14.12.1962) see embodiments 14-15	1-6, 15-17
X	JP 04291336 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.), 15 October 1992 (15.10.1992), see description, page 5, compounds 1-8	1-6, 15-17

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 October 2016 (10.10.2016)	**26 October 2016 (26.10.2016)**
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer **ZHANG, Yao** Telephone No.: (86-10) **01082246759**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/092254

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 9-11
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] claims 9-11 relate to a method for the treatment of a human or animal body, but the examiner performs a search based on the pharmaceutical use of the claimed compound of the present application.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2016/092254

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 104114543 A (AGIOS PHARMACEUTICALS, INC.), 22 October 2014 (22.10.2014), see claims 1-19, embodiments, and tables 1-2	1-17
X	WO 2015003360 A2 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC.), 15 January 2015 (15.01.2015), see claims 1-18, embodiments, and tables 1-2	1-17
X	WO 2015017821 A2 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC.), 05 February 2015 (05.02.2015) see embodiments 1-2, and description, pages 10-40	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/092254

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
BE 618563 A1	14 December 1962	GB 1001665 A	18 August 1965
		None	
JP 04291336 A	15 October 1992	JP H04291336 A	15 October 1992
		JP 3051896 B2	12 June 2000
		None	
CN 104114543 A	22 October 2014	EP 2800743 A4	26 August 2015
		TW 201329054 A	16 July 2013
		CO 7030962 A2	21 August 2014
		AU 2013207289 A2	31 July 2014
		JP 2015503571 A	02 February 2015
		CR 20140377 A	13 November 2014
		AU 2013207289 A1	31 July 2014
		AR 090411 A1	12 November 2014
		WO 2013102431 A1	11 July 2013
		MX 2014008350 A	06 October 2014
		KR 20140113712 A	24 September 2014
		EA 201491330 A1	30 April 2015
		CA 2860623 A1	11 July 2013
		IL 233503 D0	31 August 2014
		PE 20982014 A1	08 January 2015
		HK 1203942 A1	06 November 2015
		PH 12014501561 A1	08 October 2014
		EP 2800743 A1	12 November 2014
		CL 2014001793 A1	07 November 2014
		SG 10201602862R A	30 May 2016
		SG 11201403878Q A	28 August 2014
		US 2013190287 A1	25 July 2013
		None	
WO 2015003360 A2	15 January 2015	WO 2015003360 A3	12 March 2015
		EP 3019483 A1	18 May 2016
		TW 201524964 A	01 July 2015
		WO 2015003640 A1	15 January 2015
		CL 2016000052 A1	29 July 2016
		CA 2917358 A1	15 January 2015
		EA 201690206 A1	31 May 2016
		AR 096902 A1	03 February 2016
		PH 12016500077 A1	18 April 2016
		SG 11201600185U A	26 February 2016
		AU 2014289744 A1	28 January 2016
		KR 20160030403 A	17 March 2016
		None	
WO 2015017821 A2	05 February 2015	CA 2919382 A1	05 February 2015
		KR 20160037195 A	05 April 2016
		WO 2015017821 A3	09 April 2015
		AU 2014295938 A1	18 February 2016
		IL 243833 D0	21 April 2016
		EA 201690322 A1	29 July 2016
		EP 3027193 A2	08 June 2016
		SG 11201600479W A	26 February 2016
		PH 12016500164 A1	25 April 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2016/092254

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		US 2016194305 A1	07 July 2016
		TW 201524971 A	01 July 2015
		None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/092254

A. 主题的分类

C07D 251/18(2006.01)i；C07D 251/26(2006.01)i；A61K 31/53(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D251/-；A61K31/-；A61P35/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNPAT,CNKI,WPI,EPODOC,ISI Web of Knowledge,STN(CAPLUS,REGISTRY,MARPAT)：正大天晴药业集团股份有限公司，连云港润众制药有限公司，北京赛林泰医药技术有限公司，安吉奥斯医药品有限公司，赵娜，王树龙，刘希杰，胡远东，张慧，罗鸿，彭勇，韩永信，张喜全，徐宏江，三嗪，氨，胺，苯，异柠檬酸脱氢酶，癌，瘤，增殖，isocitrate w dehydrogenase?，idh?，+triazine?，amine，phenyl，cancer，+tumor?，proliferat+

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	H. William Tedford等. "In silico screening for compounds that match the pharmacophore of omega-hexatoxin-Hv1a leads to discovery and optimization of a novel class of insecticides" Pesticide Biochemistry and Physiology, 第106卷，第3期，2013年 2月 24日 (2013-02-24)， 第124-140页，参见路线2，表4-5，第137-139页	1-6,15-17
X	Yoshinori INOUE等. "Syntheses of phenylazo-1, 3, 5-triazines by the oxidative coupling of hydrazino-1, 3, 5-triazines with N, N-disubstituted anilines" Chemistry Letters, 第10卷，第12期，1981年 12月 31日 (1981-12-31)， 第1733-1736页，参见表1化合物3e	1-6,15-17
X	BE 618563 A1 (AMERICAN CYANAMID CO) 1962年 12月 14日 (1962-12-14) 参见实施例14-15	1-6,15-17
X	JP 04291336 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 1992年 10月 15日 (1992-10-15) 参见说明书第5页化合物I-8	1-6,15-17

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2016年 10月 10日	2016年 10月 26日
ISA/CN的名称和邮寄地址 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 传真号 (86-10)62019451	受权官员 张瑶 电话号码 (86-10)01082246759

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 104114543 A (安吉奥斯医药品有限公司) 2014年 10月 22日 (2014-10-22) 参见权利要求1-19，实施例以及表1-2	1-17
X	WO 2015003360 A2 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC) 2015年 1月 15日 (2015-01-15) 参见权利要求1-18，实施例以及表1-2	1-17
X	WO 2015017821 A2 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC) 2015年 2月 5日 (2015-02-05) 参见实施例1-2，说明书第10-40页	1-17

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2016/092254

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 9-11
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求9-11涉及人或动物体的治疗方法，但审查员基于本申请所要求保护的化合物的制药用途进行了检索。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/092254

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)
BE	618563	A1	1962年 12月 14日	GB	1001665	A	1965年 8月 18日
				无			
JP	04291336	A	1992年 10月 15日	JP	H04291336	A	1992年 10月 15日
				JP	3051896	B2	2000年 6月 12日
				无			
CN	104114543	A	2014年 10月 22日	EP	2800743	A4	2015年 8月 26日
				TW	201329054	A	2013年 7月 16日
				CO	7030962	A2	2014年 8月 21日
				AU	2013207289	A2	2014年 7月 31日
				JP	2015503571	A	2015年 2月 2日
				CR	20140377	A	2014年 11月 13日
				AU	2013207289	A1	2014年 7月 31日
				AR	090411	A1	2014年 11月 12日
				WO	2013102431	A1	2013年 7月 11日
				MX	2014008350	A	2014年 10月 6日
				KR	20140113712	A	2014年 9月 24日
				EA	201491330	A1	2015年 4月 30日
				CA	2860623	A1	2013年 7月 11日
				IL	233503	D0	2014年 8月 31日
				PE	20982014	A1	2015年 1月 8日
				HK	1203942	A1	2015年 11月 6日
				PH	12014501561	A1	2014年 10月 8日
				EP	2800743	A1	2014年 11月 12日
				CL	2014001793	A1	2014年 11月 7日
				SG	10201602862R	A	2016年 5月 30日
				SG	11201403878Q	A	2014年 8月 28日
				US	2013190287	A1	2013年 7月 25日
				无			
WO	2015003360	A2	2015年 1月 15日	WO	2015003360	A3	2015年 3月 12日
				EP	3019483	A1	2016年 5月 18日
				TW	201524964	A	2015年 7月 1日
				WO	2015003640	A1	2015年 1月 15日
				CL	2016000052	A1	2016年 7月 29日
				CA	2917358	A1	2015年 1月 15日
				EA	201690206	A1	2016年 5月 31日
				AR	096902	A1	2016年 2月 3日
				PH	12016500077	A1	2016年 4月 18日
				SG	11201600185U	A	2016年 2月 26日
				AU	2014289744	A1	2016年 1月 28日
				KR	20160030403	A	2016年 3月 17日
				无			
WO	2015017821	A2	2015年 2月 5日	CA	2919382	A1	2015年 2月 5日
				KR	20160037195	A	2016年 4月 5日
				WO	2015017821	A3	2015年 4月 9日
				AU	2014295938	A1	2016年 2月 18日
				IL	243833	D0	2016年 4月 21日
				EA	201690322	A1	2016年 7月 29日
				EP	3027193	A2	2016年 6月 8日
				SG	11201600479W	A	2016年 2月 26日
				PH	12016500164	A1	2016年 4月 25日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2016/092254

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)
		US	2016194305	A1	2016年 7月 7日
		TW	201524971	A	2015年 7月 1日
		无			

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)