(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
2023 年 7 月 20 日 (20.07.2023)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2023/134686 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 409/04* (2006.01)
C07D 251/18 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/071678

(22) 国际申请日: 2023 年 1 月 10 日 (10.01.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202210027129.6 2022年1月11日 (11.01.2022) 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郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: **黄体聪(HUANG, Ticong)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 **吴小磊(WU, Xiaolei)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 **王尚(WANG, Shang)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 **臧海山(ZANG, Haishan)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 **秦智东(QIN, Zhidong)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 **张洪英(ZHANG, Hongying)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 **蔡垚(CAI, Yao)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 **赵锐(ZHAO, Rui)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。 **刘飞(LIU, Fei)**; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限责任公司 (**BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.**); 中国北京市海淀区知春路9号坤讯大厦1106室, Beijing 100191 (CN)。

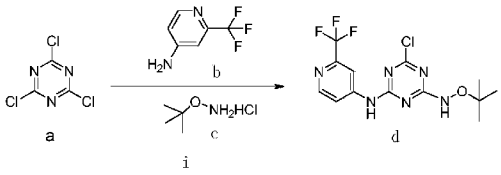
(81) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,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

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, 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, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** PREPARATION METHOD FOR 1,3,5-TRIAZINE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 一种1,3,5-三嗪衍生物的制备方法



(57) **Abstract:** The present invention relates to the field of drug synthesis, particularly, to a preparation method for a 1,3,5-triazine derivative, more particularly, to a preparation method for 4-(tert-butoxyamino)-6-(6-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-N-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)-1,3,5-triazine-2-amine. The preparation method has the advantages of short route, simple operation, and high yield, and is more suitable for use in industrial production.

(57) 摘要: 涉及药物合成领域，具体涉及一种1,3,5-三嗪衍生物的制备方法，更具体而言，涉及4-(叔丁氧基氨基)-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-胺的制备方法。所述制备方法具有路线短、操作简单、收率高的优点，更适合在工业化生产中使用。

WO 2023/134686 A1

一种 1,3,5-三嗪衍生物的制备方法

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2022 年 01 月 11 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202210027129.6 号中国发明专利申请的权益和优先权，在此将其全部内容以援引的方式整体并入本文中。

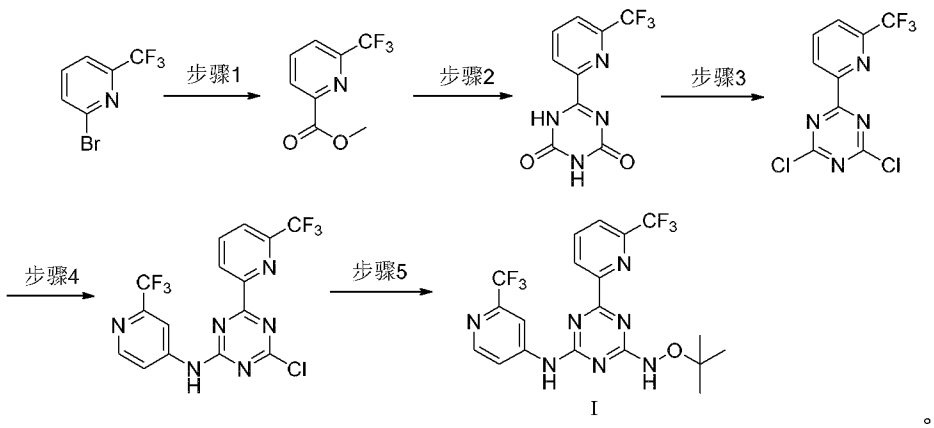
技术领域

本申请涉及药物合成领域，具体涉及一种 1,3,5-三嗪衍生物的制备方法，更具体而言，涉及 4-(叔丁氧基氨基)-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-胺的制备方法。

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，α-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）。大约 15%的急性髓细胞白血病（AML）患者会出现 IDH2 突变，且随年龄升高突变率升高。

WO2017016513 公开了多个具有 IDH2 抑制活性的化合物，包括 4-(叔丁氧基氨基)-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（以下简称式 I 化合物），说明书实施例 3 描述了式 I 化合物的制备方法，路线如下：



I

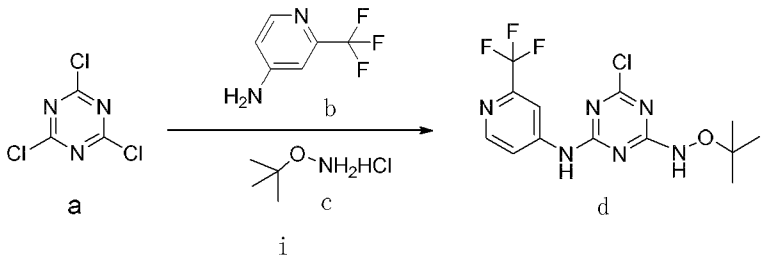
。

该制备方法路线较长，且步骤 1 在有毒气体一氧化碳气氛下反应，步骤 3 使用三氯氧磷等腐蚀性试剂；反应后处理用到硅胶色谱柱纯化，各步骤收率较低，不适用于工业化生产。

本申请提供一种式 I 化合物的制备方法，该方法路线较短，后处理简单方便，所用试剂安全易得，路线总收率较高，更适用于工业化生产。

发明内容

一方面，本申请提供一种化合物 d 的制备方法，包括：（i）化合物 a 与化合物 b 在碱和溶剂存在下反应，随后加入化合物 c，继续反应得到化合物 d，

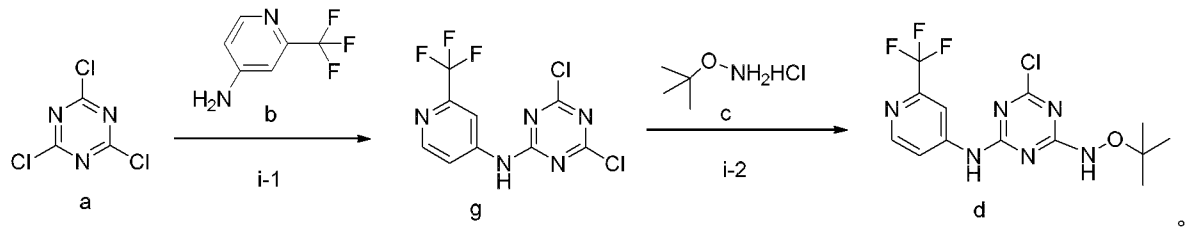


a b c d

i

。

另一方面，本申请还提供一种化合物 d 的制备方法，包括：（i-1）化合物 a 与化合物 b 在碱和溶剂存在下反应，分离得到化合物 g；（i-2）化合物 g 与化合物 c 在碱和溶剂存在下反应，得到化合物 d，

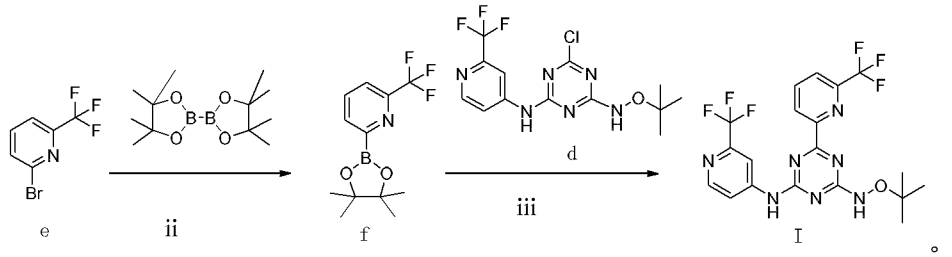


。

另一方面，本申请进一步提供一种式 I 化合物的制备方法，包括：

（ii）化合物 e 与联硼酸频那醇酯在催化剂作用下反应得到化合物 f；

（iii）使（i）中制备得到的化合物 d 与（ii）中制备得到的化合物 f 在催化剂作用下反应得到式 I 化合物，

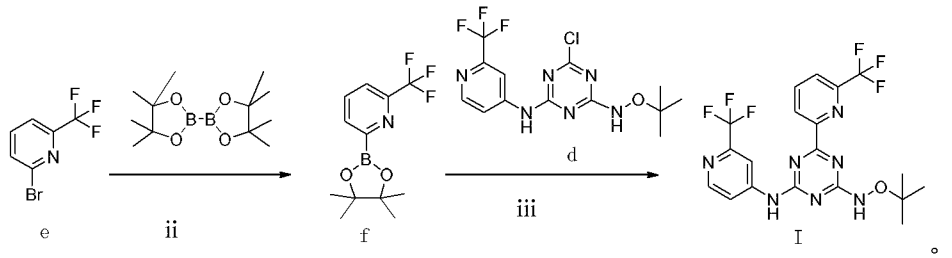


。

另一方面，本申请进一步提供一种式 I 化合物的制备方法，包括：

（ii）化合物 e 与联硼酸频那醇酯在催化剂作用下反应得到化合物 f；

（iii）使（i-2）中制备得到的化合物 d 与（ii）中制备得到的化合物 f 在催化剂作用下反应得到式 I 化合物，



。

在一些实施方案中，在（i）中，所述碱选自有机碱或无机碱。

在一些实施方案中，在（i）中，所述碱选自无机碱；优选地，所述无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾；进一步优选地，所述碱选自碳酸氢钠。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 在有机溶剂中反应。

在一些实施方案中，在（i）中，所述有机溶剂选自乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基乙基酮、氯仿、四氯化碳或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；或者选自乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、氯仿、四氯化碳或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述有机溶剂选自四氢呋喃。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 的摩尔比为 1~2：1；优选地，化合物 a 与化合物 b 的摩尔比为 1~1.5：1；进一步优选地，化合物 a 与化合物 b 的摩尔比为 1.2：1。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 b 与所述碱的摩尔比为 1：2~10；优选地，化合物 b 与所述碱的摩尔比为 1：4~6；进一步优选地，化合物 b 与所述碱的摩尔比为 1：4。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 b 与所述溶剂的摩尔体积比为 1 mmol：1~5 mL；优选地，化合物 b 与所述溶剂的摩尔体积比为 1 mmol：1~3 mL；进一步优选地，化合物 b 与所述溶剂的摩尔体积比为 1 mmol：1.5~1.8 mL 或者 1 mmol：1.7 mL。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 的反应温度为 0~40℃；优选地，化合物 a 与化

合物 b 的反应温度为 0~30℃；进一步优选地，化合物 a 与化合物 b 的反应温度为 10~30℃。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 的反应时间为 1~10 小时；优选地，化合物 a 与化合物 b 的反应时间为 1~5 小时；进一步优选地，化合物 a 与化合物 b 的反应时间为 2~3 小时。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 反应完全后，不经分离，向其反应液中直接加入化合物 c。或者，在一些实施方案中，化合物 a 与化合物 b 反应完全后，将得到的产物分离出来，并使所述产物与化合物 c 在碱和溶剂存在下反应。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 a、化合物 b 和化合物 c 同时加入反应液进行反应。

在一些实施方案中，在（i）中，化合物 c 与化合物 b 的摩尔比为 0.8~2：1；优选地，化合物 c 与化合物 b 的摩尔比为 1~1.5：1；进一步优选地，化合物 c 与化合物 b 的摩尔比为 1：1。

在一些实施方案中，在（i）中，加入化合物 c 后反应液升温反应，反应温度为 50~80℃；优选地，反应温度为 50~60℃。

在一些实施方案中，在（i）中，加入化合物 c 后反应时间为 1~5 小时；优选地，反应时间为 2~3 小时。

在一些实施方案中，在（i）中，反应结束后，进一步包括精制步骤：将（i）的反应液降温，过滤，滤液浓缩后重结晶，过滤，得到化合物 d 的纯品。

在一些实施方案中，在（i）中，所述重结晶的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、正庚烷、异辛烷、正己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述重结晶的溶剂选自正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂；进一步优选地，所述重结晶的溶剂为正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂，正己烷和乙酸乙酯的体积比为 5~10：1；更进一步优选地，所述重结晶的溶剂为正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂，正己烷和乙酸乙酯的体积比为 8：1。

在一些实施方案中，在（i）中，所述重结晶的温度为 50~100℃；优选地，重结晶的温度为 70~80℃（例如 70℃、75℃、80℃）。

在一些实施方案中，在（i-1）中，所述碱选自有机碱或无机碱。

在一些实施方案中，在（i-1）中，所述碱选自无机碱；优选地，所述无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾；进一步优选地，所述碱选自碳酸氢钠。

在一些实施方案中，在（i-1）中，化合物 a 与化合物 b 在有机溶剂中反应。

在一些实施方案中，在（i-1）中，所述有机溶剂选自乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基乙基酮、氯仿、四氯化碳或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；或者选自乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、氯仿、四氯化碳或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述有机溶剂选自四氢呋喃。

在一些实施方案中，在（i-1）中，化合物 a 与化合物 b 的摩尔比为 1~2：1；优选地，化合物 a 与化合物 b 的摩尔比为 1~1.5：1。

在一些实施方案中，在（i-1）中，化合物 b 与所述碱的摩尔比为 1：2~10；优选地，化合物 b 与所述碱的摩尔比为 1：4~6；进一步优选地，化合物 b 与所述碱的摩尔比为 1：4。

在一些实施方案中，在（i-1）中，化合物 b 与所述溶剂的摩尔体积比为 1 mmol：1~5 mL；优选地，化合物 b 与所述溶剂的摩尔体积比为 1 mmol：1~3 mL；进一步优选地，化合物 b 与所述溶剂的摩尔体积比为 1 mmol：1.5~1.8 mL 或者 1 mmol：1.7 mL。

在一些实施方案中，在（i-1）中，化合物 a 与化合物 b 的反应温度为 0~40℃；优选地，化合物 a 与化合物 b 的反应温度为 0~30℃；进一步优选地，化合物 a 与化合物 b 的反应温度为 10~30℃。

在一些实施方案中，在（i-1）中，化合物 a 与化合物 b 的反应时间为 1~10 小时；优选地，化合物 a 与化合物 b 的反应时间为 1~5 小时；进一步优选地，化合物 a 与化合物 b 的反应时间为 2~3 小时。

在一些实施方案中，在（i-2）中，所述碱选自有机碱或无机碱。

在一些实施方案中，在（i-2）中，所述碱选自无机碱；优选地，所述无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳

酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾；进一步优选地，所述碱选自碳酸氢钠。

在一些实施方案中，在（i-2）中，化合物 g 与化合物 c 在有机溶剂中反应。

在一些实施方案中，在（i-2）中，所述有机溶剂选自乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基乙基酮、氯仿、四氯化碳或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；或者选自乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、氯仿、四氯化碳或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述有机溶剂选自四氢呋喃。

在一些实施方案中，（i-1）和（i-2）所述的碱相同，溶剂也相同。

在一些实施方案中，（i-1）和（i-2）所述的碱相同，溶剂不同。

在一些实施方案中，（i-1）和（i-2）所述的碱不同，溶剂相同。

在一些实施方案中，（i-1）和（i-2）所述的碱不同，溶剂也不同。

在一些实施方案中，在（i-2）中，化合物 c 与化合物 g 的摩尔比为 0.8~2：1；优选地，化合物 c 与化合物 g 的摩尔比为 1~1.5：1；进一步优选地，化合物 c 与化合物 g 的摩尔比为 1~1.1：1、1.01：1。

在一些实施方案中，在（i-2）中，加入化合物 c 后反应液升温反应，反应温度为 50~80℃；优选地，反应温度为 50~60℃。

在一些实施方案中，在（i-2）中，加入化合物 c 后反应时间为 1~5 小时；优选地，反应时间为 2~3 小时。

在一些实施方案中，在（i-2）中，反应结束后，进一步包括精制步骤：将（i-2）的反应液降温，过滤，滤液浓缩后重结晶，过滤，得到化合物 d 的纯品。

在一些实施方案中，在（i-2）中，所述重结晶的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、正庚烷、异辛烷、正己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述重结晶的溶剂选自正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂；进一步优选地，所述重结晶的溶剂为正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂，正己烷和乙酸乙酯的体积比为 5~10：1；更进一步优选地，所述重结晶的溶剂为正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂，正己烷和乙酸乙酯的体积比为 8：1。

在一些实施方案中，在（i-2）中，所述重结晶的温度为 50~100℃；优选地，重结晶的温度为 70~80℃（例如 70℃、75℃、80℃）。

在一些实施方案中，在（ii）中，化合物 e 与联硼酸频那醇酯在催化剂、碱和溶剂中反应。

在一些实施方案中，在（ii）中，所述溶剂选自乙腈、N-甲基吡咯烷酮、乙二醇二甲醚、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯或二甲苯中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述溶剂选自甲苯。

在一些实施方案中，在（ii）中，所述碱选自醋酸钾、磷酸钾、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钡或碳酸钠；优选地，所述碱选自醋酸钾。

在一些实施方案中，在（ii）中，所述催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$、$Pd(OAc)_2$ 或 $Pd(dba)_2$；优选地，所述催化剂为 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$。

在一些实施方案中，在（ii）中，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的摩尔比为 1：1~2；优选地，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的摩尔比为 1：1~1.5；进一步优选地，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的摩尔比为 1：1.2。

在一些实施方案中，在（ii）中，化合物 e 与所述碱的摩尔比为 1：1~5；优选地，化合物 e 与所述碱的摩尔比为 1：2。

在一些实施方案中，在（ii）中，化合物 e 与所述催化剂的摩尔比为 1：0.01~0.1；优选地，化合物 e 与所述催化剂的摩尔比为 1：0.01~0.05；进一步优选地，化合物 e 与所述催化剂的摩尔比为 1：0.02。

在一些实施方案中，在（ii）中，化合物 e 与联硼酸频那醇酯在惰性气体条件下反应；任选地，所述惰性气体为氮气或氩气。

在一些实施方案中，在（ii）中，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的反应温度为 50~100℃；优选地，化合

物 e 与联硼酸频那醇酯的反应温度为 60~80℃。

在一些实施方案中，在（ii）中，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的反应时间为 1~10 小时；优选地，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的反应时间为 1~5 小时；进一步优选地，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的反应时间为 2~3 小时。

在一些实施方案中，在（ii）中，进一步包括精制步骤：将化合物 f 的粗品溶解、滤液浓缩、打浆、过滤，得到化合物 f 的纯品。

在一些实施方案中，在（ii）中，溶解所述粗品的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、异辛烷、正己烷、正庚烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述的溶解粗品的溶剂选自正庚烷；进一步优选地，所述的溶解粗品的溶剂选自正庚烷，溶解的温度为 50~60℃。

在一些实施方案中，在（ii）中，所述打浆的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、异辛烷、正己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述打浆的溶剂选自异辛烷。

在一些实施方案中，在（iii）中，化合物 f 与化合物 d 在催化剂、碱和溶剂中反应。

在一些实施方案中，在（iii）中，所述溶剂选自水、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述溶剂选自 1,4-二氧六环和水的混合溶剂。在此处，1,4-二氧六环和水的混合溶剂可以是在加入化合物 f 与化合物 d 之前混合、或加入化合物 f 与化合物 d 之后混合而制备。

在一些实施方案中，在（iii）中，所述催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$、$Pd(OAc)_2$ 或 $Pd(dba)_2$；优选地，所述催化剂选自 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$。

在一些实施方案中，在（iii）中，所述碱选自碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、磷酸钾、碳酸钡、氟化铯或叔丁醇钠；优选地，所述碱选自碳酸铯。

在一些实施方案中，在（iii）中，化合物 d 与化合物 f 的摩尔比为 1：1~2；优选地，化合物 d 与化合物 f 的摩尔比为 1：1~1.2；进一步优选地，化合物 d 与化合物 f 的摩尔比为 1：1 或 1:1.05。

在一些实施方案中，在（iii）中，化合物 d 与所述碱的摩尔比为 1：1~5；优选地，化合物 d 与所述碱的摩尔比为 1：2。

在一些实施方案中，在（iii）中，化合物 d 与所述催化剂的摩尔比为 1：0.01~0.1；优选地，化合物 d 与所述催化剂的摩尔比为 1：0.025。

在一些实施方案中，在（iii）中，化合物 d 与化合物 f 在惰性气体条件下反应；任选地，所述惰性气体为氮气或氩气。

在一些实施方案中，在（iii）中，向反应体系中加入相转移催化剂；任选地，所述相转移催化剂选自四丁基溴化铵、四丁基氟化铵或四丁基硫酸氢铵；优选地，所述相转移催化剂选自四丁基溴化铵。

在一些实施方案中，在（iii）中，化合物 d 与四丁基溴化铵的摩尔比为 1：0.01~0.1；优选地，化合物 d 与四丁基溴化铵的摩尔比为 1：0.05~0.06、1：0.06 或 1:0.056。

在一些实施方案中，在（iii）中，化合物 d 与化合物 f 的反应温度为 50~100℃；优选地，化合物 d 与化合物 f 的反应温度为 60~80℃。

在一些实施方案中，在（iii）中，化合物 d 与化合物 f 的反应时间为 1~10 小时；优选地，化合物 d 与化合物 f 的反应时间为 1~5 小时；进一步优选地，化合物 d 与化合物 f 的反应时间为 2~3 小时。

在一些实施方案中，在（iii）中，进一步包括精制步骤：将式 I 化合物的粗品打浆，过滤，得到式 I 化合物的纯品。

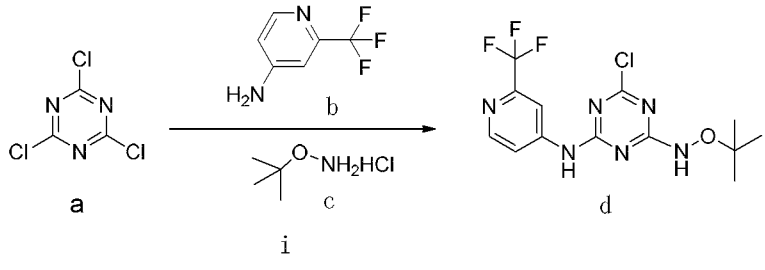
在一些实施方案中，在（iii）中，所述打浆的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、正己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述打浆的溶剂选自二氯甲烷和正己烷的混合溶剂；进一步优选地，所述打浆的溶剂为二氯甲烷和正己烷的混合溶剂，二氯甲烷和正己烷的体积比为 1~5：1；更进一步优选地，所述打浆的溶剂为二氯甲烷和正己烷的混合溶剂，二氯甲烷和正己烷的体积比为 1：1。

另一方面，本申请还提供一种式 I 化合物的制备方法，包括：

（i）化合物 a 与化合物 b 在碱和溶剂存在下反应，随后加入化合物 c，继续反应得到化合物 d；

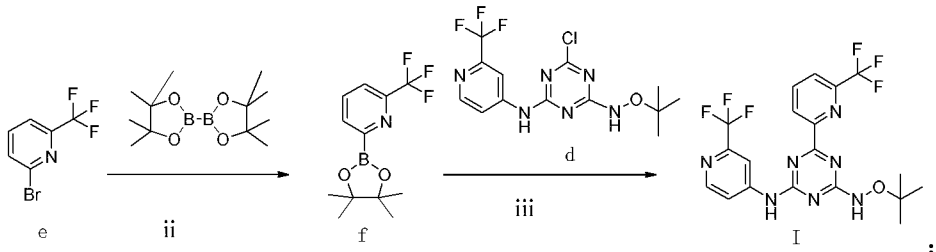
（ii）化合物 e 与联硼酸频那醇酯在催化剂作用下反应得到化合物 f；

（iii）使（i）中制备得到的化合物 d 与（ii）中制备得到的化合物 f 在催化剂作用下反应得到式 I 化合物，



i

，



；

其中，（i）、（ii）和（iii）的定义同上文关于（i）、（ii）和（iii）的描述。

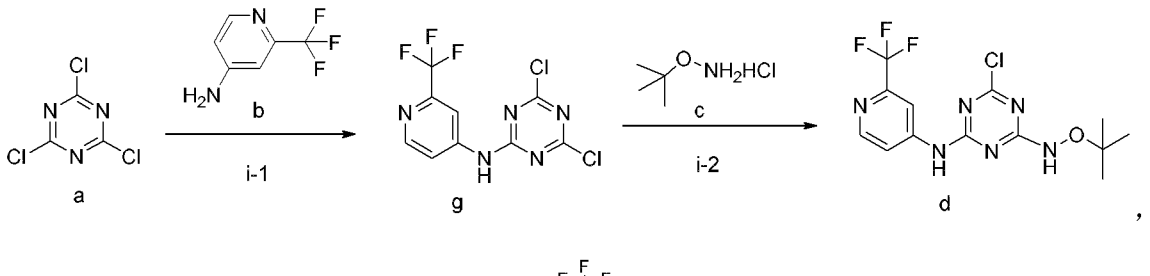
另一方面，本申请还提供一种式 I 化合物的制备方法，包括：

（i-1）化合物 a 与化合物 b 在碱和溶剂存在下反应，分离得到化合物 g；

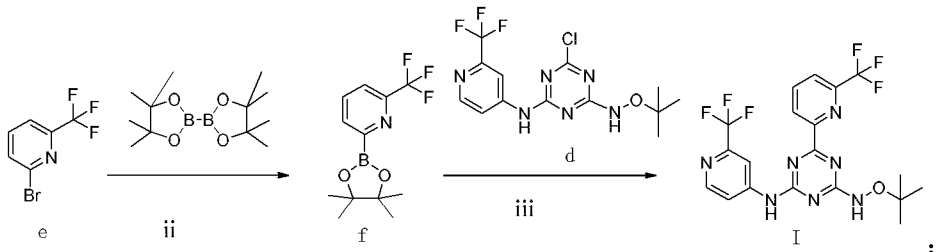
（i-2）化合物 g 与化合物 c 在碱和溶剂存在下反应，得到化合物 d；

（ii）化合物 e 与联硼酸频那醇酯在催化剂作用下反应得到化合物 f；

（iii）使（i-2）中制备得到的化合物 d 与（ii）中制备得到的化合物 f 在催化剂作用下反应得到式 I 化合物，



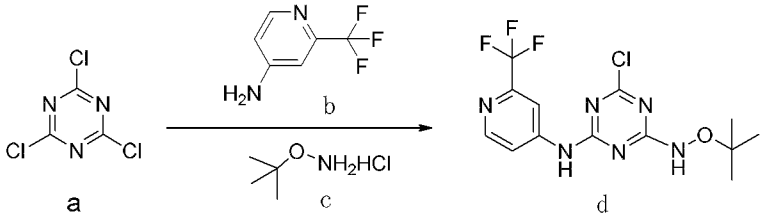
，



；

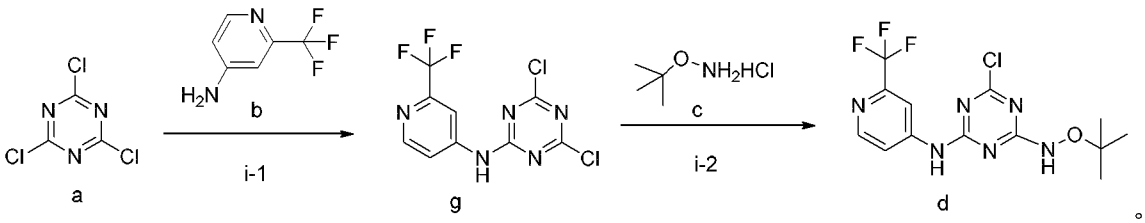
其中，（i-1）、（i-2）、（ii）和（iii）的定义同上文关于（i-1）、（i-2）、（ii）和（iii）的描述。

另一方面，本申请提供了化合物 d 的制备方法在制备式 I 化合物中的用途，所述化合物 d 的制备方法包括：（i）化合物 a 与化合物 b 在碱和溶剂存在下反应，随后加入化合物 c，继续反应得到化合物 d，



。

另一方面，本申请提供了化合物 d 的制备方法在制备式 I 化合物中的用途，所述化合物 d 的制备方法包括：（i-1）化合物 a 与化合物 b 在碱和溶剂存在下反应，分离得到化合物 g；（i-2）化合物 g 与化合物 c 在碱和溶剂存在下反应，得到化合物 d；



。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术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，而应该按照本领域普通的含义去理解。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。

THF 代表四氢呋喃；PE 代表石油醚；EA 代表乙酸乙酯；$Pd(PPh_3)_4$ 代表四(三苯基膦)钯；$Pd(dppf)Cl_2$ 代表 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯；$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ 代表 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯二氯甲烷络合物；$Pd(OAc)_2$ 代表醋酸钯；$Pd(dba)_2$ 代表双二亚苄基丙酮钯；TLC 代表薄层色谱法；eq 代表当量。

本申请所使用的所有溶剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

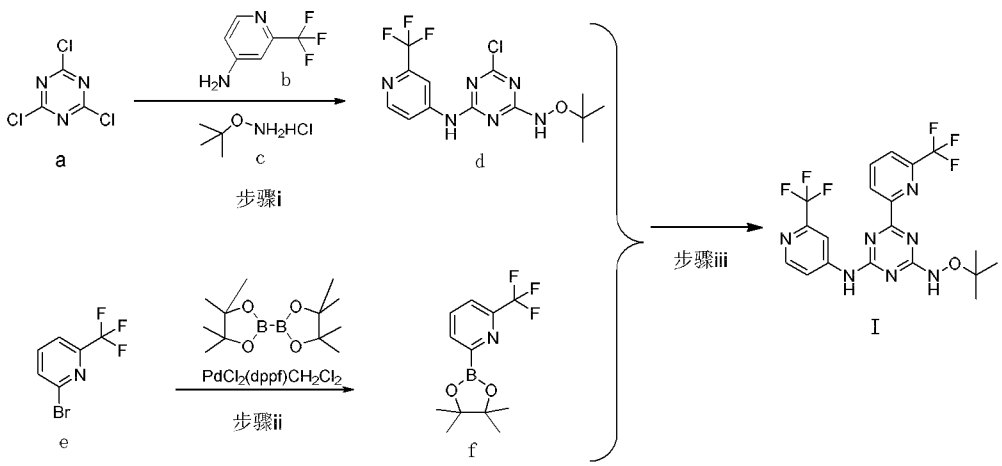
技术效果

本申请所述的式 I 化合物的制备方法具有路线短、操作简单、收率高的优点，更适合在工业化生产中使用。

具体实施方式

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申请。它们不应被认为是对本申请保护范围的限制，而只是本申请的示例性说明和典型代表。

实施例 1：4-(叔丁氧基氨基)-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（I）的合成



步骤 i：(叔丁氧基氨基)-6-氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺（d）的合成

室温下，向反应瓶中加入三聚氰氯（化合物 a，68.24 g，1.2eq）和 THF（I）（250 mL），搅拌溶清后分批加入碳酸氢钠（103.64 g，4 eq），搅拌均匀。然后缓慢滴加吡啶胺（化合物 b，50.0 g，1.0 eq）的 THF（II）（250 mL）溶液，期间控温 30℃以下，反应 3 小时。TLC（PE:EA=3:1）监测，反应完全。向反应瓶中分批加入叔丁基羟胺盐酸盐（化合物 c，38.74g，1.0 eq，按盐酸盐计），然后升温至 50℃搅拌 2 小时，TLC（PE:EA=5:1）监测，反应完全。

降至室温后，抽滤，滤液浓缩，加入乙酸乙酯搅拌，经水洗、饱和碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤，再经过无水硫酸钠干燥，过滤浓缩。所得物加入正己烷：乙酸乙酯=8:1 的混合溶剂（200 mL），75℃回流 1 小时，降至室温后，抽滤，得到 4-(叔丁氧基氨基)-6-氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺白色固体（85.02 g，收率 76%）。

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z* 363.0943.

^{1}H NMR (500 Hz DMSO-d_6): δ = 11.12 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 8.62~8.59 (1H, overlapped), 7.84 (1H, brs), 1.26 (9H, s).

步骤 ii：6-(三氟甲基)吡啶-2-硼酸频那醇酯（f）的合成

向反应瓶中加入 2-溴-6-三氟甲基吡啶（化合物 e，8.0 g，1.0 eq）、联硼酸频那醇酯（10.8 g，1.2 eq）、醋酸钾（6.95 g，2.0 eq）、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.58 g，0.02 eq）以及甲苯（80 mL），置换氩气保护，升温至 80℃反应 2 小时。TLC（PE:EA=10:1）监测，反应完全。

降至室温后，抽滤，滤液浓缩干，加入正庚烷（240 mL），于 50℃加热搅拌 1 小时，趁热过滤，滤液浓缩干，加入异辛烷（40 mL）冰浴打浆 2 小时，过滤，滤饼真空干燥，得到 6-(三氟甲基)吡啶-2-硼酸频那醇酯（8.7 g，收率 90%）。

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z* 274.1218.

^{1}H NMR (500 Hz DMSO-d_6): δ = 8.08 (1H, t, *J* = 8Hz), 8.00 (1H, d, *J*=8Hz), 7.95 (1H, dd, *J*= 8,1 Hz), 1.34 (12H, s).

步骤 iii：4-(叔丁氧基氨基)-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（I）的合成

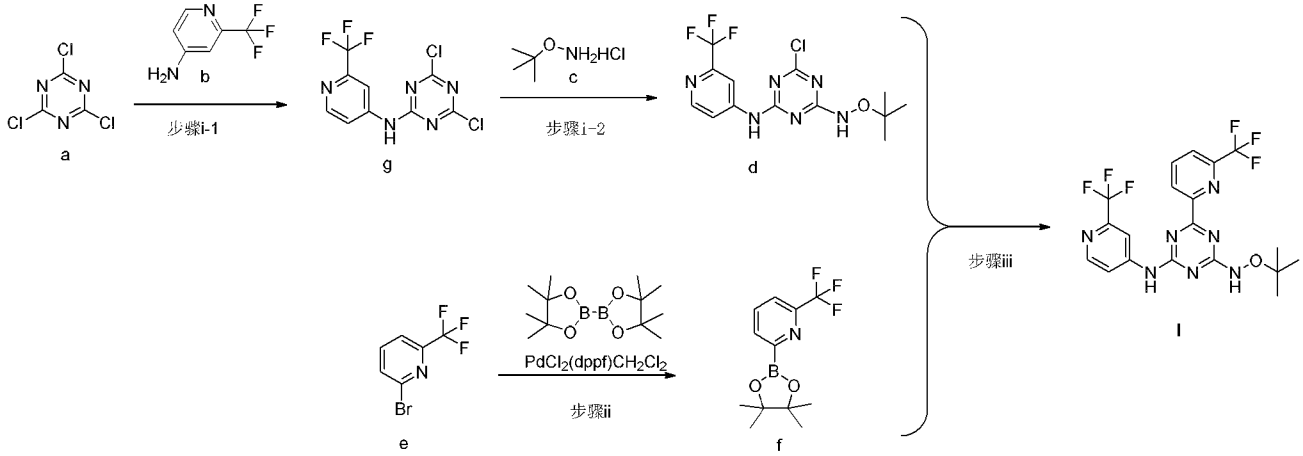
室温下，向反应瓶 1 中加入(叔丁氧基氨基)-6-氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺（化合物 d，5 g，1.0 eq）、6-(三氟甲基)吡啶-2-硼酸频那醇酯（化合物 f，3.96 g，1.05 eq）、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$（0.28 g，0.025 eq）和 1,4-二氧六环（50 mL）。向另一个反应瓶 2 中加入水（5 mL）、碳酸铯（9 g，2.0 eq）和四丁基溴化铵（0.25 g，0.056 eq），搅拌溶解后降温至室温，然后加入到反应瓶 1 中，氩气置换 3 次后，升温至 80℃，达温后，反应 2 小时。TLC（PE:EA=3:1）监测，反应完全。

反应液降至室温后，加入乙酸乙酯，然后经水洗、饱和食盐水洗。有机相用无水硫酸钠干燥后，抽滤浓干。所得粗品加入二氯甲烷（50 mL）和正己烷（50 mL）搅拌 1 小时后过滤，滤饼烘干，得到 4-(叔丁氧基氨基)-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（5 g，收率 76%）。

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z* 474.1473.

^{1}H NMR (500 Hz DMSO-d_6): δ = 11.00 (1H, brs), 10.85 (1H, s), 8.75 (1H, brs), 8.62~8.59 (1H, overlapped), 8.34 (1H, t, *J* = 8Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 8Hz), 8.04 (1H, brs), 1.31 (9H, s).

实施例 2：4-(叔丁氧基氨基)-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（I）的合成



步骤 i-1：4,6-二氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺（g）的合成

室温下，向反应瓶中加入三聚氰氯（85.36g，1.5eq）、THF（I）（250 mL），搅拌溶清后分批加入碳酸氢钠（103.64g，4eq），搅拌均匀。然后缓慢滴加吡啶胺（50.0g，1.0eq）的 THF（II）（250 mL）溶液，期间控温 30℃以下；反应 3 小时。TLC（PE:EA=3:1）监测，反应完全。

将反应液过滤，滤液浓缩干，加入乙酸乙酯和水搅拌分层萃取，有机相依次用碳酸氢钠水溶液、饱和食盐水洗涤，再经无水硫酸钠干燥后过滤浓缩得到化合物 g 粗品。加入正己烷：乙酸乙酯=8:1 的混合溶剂（380 mL），50℃搅拌 30 分钟，室温打浆 1.5 小时，过滤，真空干燥得到化合物 g（83g）。

步骤 i-2：(叔丁氧基氨基)-6-氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺（d）的合成

室温下，向反应瓶中加入化合物 g（82.92g，1.0eq）、THF（820mL），搅拌溶解，加入碳酸氢钠（56.2g，2.5eq）搅拌均匀。然后分批加入叔丁基羟胺盐酸盐（化合物 c，33.92g，1.01eq，按盐酸盐计），然后升温至 50℃搅拌 2 小时，TLC（PE：EA=5:1）监测，反应完全。

降至室温后，抽滤，滤液浓缩，得到化合物 d 粗品。加入正己烷：乙酸乙酯=8:1 的混合溶剂（200 mL），75℃回流 1 小时，降至室温后，抽滤，得到化合物 d（88.28g）。

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z* 363.0943.

^{1}H NMR (500 Hz DMSO-d_6): δ = 11.12 (1H, brs), 10.95 (1H, brs), 8.62~8.59 (1H, overlapped), 7.84 (1H, brs), 1.26 (9H, s).

步骤 ii：6-(三氟甲基)吡啶-2-硼酸频那醇酯（f）的合成

向反应瓶中加入 2-溴-6-三氟甲基吡啶（化合物 e，8.0 g，1.0 eq）、联硼酸频那醇酯（10.8 g，1.2 eq）、醋酸钾（6.95 g，2.0 eq）、Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2（0.58 g，0.02 eq）以及甲苯（80 mL），置换氩气保护，升温至 80℃反应 2 小时。TLC（PE:EA=10:1）监测，反应完全。

降至室温后，抽滤，滤液浓缩干，加入正庚烷（240 mL），于 50℃加热搅拌 1 小时，趁热过滤，滤液浓缩干，加入异辛烷（40 mL）冰浴打浆 2 小时，过滤，滤饼真空干燥，得到 6-(三氟甲基)吡啶-2-硼酸频那醇酯（8.7 g，收率 90%）。

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z* 274.1218.

^{1}H NMR (500 Hz DMSO-d_6): δ = 8.08 (1H, t, *J* = 8Hz), 8.00 (1H, d, *J*=8Hz), 7.95 (1H, dd, *J*= 8,1 Hz), 1.34 (12H, s).

步骤 iii：4-(叔丁氧基氨基)-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（I）的合成

室温下，向反应瓶 1 中加入(叔丁氧基氨基)-6-氯-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺（化合物 d，5 g，1.0 eq）、6-(三氟甲基)吡啶-2-硼酸频那醇酯（化合物 f，3.96 g，1.05 eq）、Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2（0.28 g，0.025 eq）和 1,4-二氧六环（50 mL）。向另一个反应瓶 2 中加入水（5 mL）、碳酸铯（9 g，2.0 eq）和四丁基溴化铵（0.25 g，0.056 eq），搅拌溶解后降温至室温，然后加入到反应瓶 1 中，氩气置换 3 次后，升温至 80℃，达温后，反应 2 小时。TLC（PE:EA=3:1）监测，反应完全。

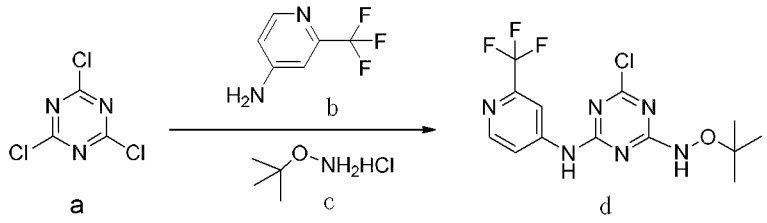
反应液降至室温后，加入乙酸乙酯，然后经水洗、饱和食盐水洗。有机相用无水硫酸钠干燥后，抽滤浓干。所得粗品加入二氯甲烷（50 mL）和正己烷（50 mL）搅拌 1 小时后过滤，滤饼烘干，得到 4-(叔丁氧基氨基)-6-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-1,3,5-三嗪-2-胺（5 g，收率 76%）。

HRMS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z* 474.1473.

^{1}H NMR (500 Hz DMSO-d_6): δ = 11.00 (1H, brs), 10.85 (1H, s), 8.75 (1H, brs), 8.62~8.59 (1H, overlapped), 8.34 (1H, t, *J* = 8Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 8Hz), 8.04 (1H, brs), 1.31 (9H, s).

权利要求书

1. 一种化合物 d 的制备方法，包括：（i）化合物 a 与化合物 b 在碱和溶剂存在下反应，随后加入化合物 c，继续反应得到化合物 d，

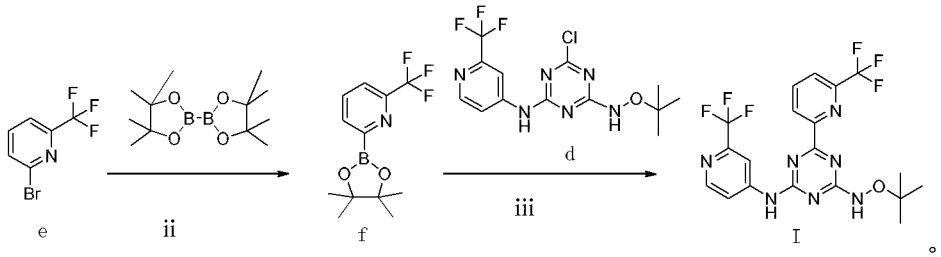


。

2. 一种式 I 化合物的制备方法，包括：

（ii）化合物 e 与联硼酸频那醇酯在催化剂作用下反应得到化合物 f；

（iii）使权利要求 1 制备得到的化合物 d 与（ii）中制备得到的化合物 f 在催化剂作用下反应得到式 I 化合物，



。

3. 如权利要求 1 所述的制备方法，在（i）中，所述碱选自无机碱；优选地，所述无机碱选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、氢氧化钠或氢氧化钾；进一步优选地，所述碱为碳酸氢钠。

4. 如权利要求 1 或 3 所述的制备方法，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 在有机溶剂中反应，所述有机溶剂选自乙醇、异丙醇、乙腈、丙酮、苯、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、1,4-二氧六环、甲基乙基酮、氯仿、四氯化碳或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述有机溶剂为四氢呋喃。

5. 如权利要求 1 和 3-4 中任一项所述的制备方法，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 的摩尔比为 1~2：1、1~1.5：1、或者 1.2：1；

任选地，化合物 b 与所述碱的摩尔比为 1：2~10、1：4~6、或者 1：4；

任选地，化合物 b 与所述溶剂的摩尔体积比为 1 mmol：1~5 mL、1 mmol：1~3 mL、或者 1 mmol：1.7 mL。

6. 如权利要求 1 和 3-5 中任一项所述的制备方法，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 的反应温度为 0~40℃；化合物 a 与化合物 b 的反应时间为 1~10 小时。

7. 如权利要求 1 和 3-6 中任一项所述的制备方法，在（i）中，化合物 a 与化合物 b 反应完全后，不经分离，向其反应液中直接加入化合物 c；任选地，化合物 c 与化合物 b 的摩尔比为 0.8~2：1、1~1.5：1、或者 1：1；或者

化合物 a 与化合物 b 反应完全后，将得到的产物分离出来，并使所述产物与化合物 c 在碱和溶剂存在下反应。

8. 如权利要求 1 和 3-7 中任一项所述的制备方法，在（i）中，加入化合物 c 后反应液升温反应，反应温度为 50~80℃；加入化合物 c 后反应时间为 1~5 小时。

9. 如权利要求 1 和 3-8 中任一项所述的制备方法，在（i）中，反应结束后，进一步包括精制步骤：将（i）的反应液降温，过滤，滤液浓缩后重结晶，过滤，得到化合物 d 的纯品；

其中，所述重结晶的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、正庚烷、异辛烷、正己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述重结晶的溶剂选自正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂；进一步优选地，所述重结晶的溶剂为正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂，正己烷和乙酸乙酯的体积比为 5~10：

1；更进一步优选地，所述重结晶的溶剂为正己烷和乙酸乙酯的混合溶剂，正己烷和乙酸乙酯的体积比为 8：1；

任选地，在（i）中，所述重结晶的温度为 50~100℃、或者 80℃。

10. 如权利要求 2 所述的制备方法，在（ii）中，化合物 e 与联硼酸频那醇酯在催化剂、碱和溶剂中反应；

任选地，所述溶剂选自乙腈、N-甲基吡咯烷酮、乙二醇二甲醚、二甲基亚砜、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、1,4-二氧六环、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、甲苯或二甲苯中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述溶剂选自甲苯；

任选地，所述碱选自醋酸钾、磷酸钾、碳酸钾、碳酸铯、碳酸钡或碳酸钠；优选地，所述碱选自醋酸钾；

任选地，所述催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$、$Pd(OAc)_2$ 或 $Pd(dba)_2$；优选地，所述催化剂为 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$。

11. 如权利要求 10 所述的制备方法，在（ii）中，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的摩尔比为 1：1~2、1：1~1.5、或者 1：1.2；

任选地，化合物 e 与所述碱的摩尔比为 1：1~5、或者 1：2；

任选地，化合物 e 与所述催化剂的摩尔比为 1：0.01~0.1、1：0.01~0.05、或者 1：0.02；

任选地，化合物 e 与联硼酸频那醇酯在惰性气体条件下反应；任选地，所述惰性气体为氮气或氩气。

12. 如权利要求 2 和 10-11 中任一项所述的制备方法，在（ii）中，化合物 e 与联硼酸频那醇酯的反应温度为 50~100℃；化合物 e 与联硼酸频那醇酯的反应时间为 1~10 小时。

13. 如权利要求 2 和 10-12 中任一项所述的制备方法，在（ii）中，进一步包括精制步骤：将化合物 f 的粗品溶解、滤液浓缩、打浆、过滤，得到化合物 f 的纯品；

其中，溶解所述粗品的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、异辛烷、正己烷、正庚烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述的溶解粗品的溶剂为正庚烷；进一步优选地，所述的溶解粗品的溶剂为正庚烷，溶解温度为 50~60℃；

任选地，所述打浆的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、异辛烷、正己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述打浆的溶剂为异辛烷。

14. 如权利要求 2 和 10-13 中任一项所述的制备方法，在（iii）中，化合物 f 与化合物 d 在催化剂、碱和溶剂中反应；

任选地，所述溶剂选自水、1,4-二氧六环、甲醇、乙醇、异丙醇、乙腈、甲苯、N,N-二甲基甲酰胺，N,N-二甲基乙酰胺、四氢呋喃、二甲亚砜或乙二醇二甲醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述溶剂为 1,4-二氧六环和水的混合溶剂；

任选地，所述催化剂选自 $Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$、$Pd(OAc)_2$ 或 $Pd(dba)_2$；优选地，所述催化剂为 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$；

任选地，所述碱选自碳酸铯、碳酸钾、碳酸钠、碳酸锂、磷酸钾、碳酸钡、氟化铯或叔丁醇钠；优选地，所述碱为碳酸铯。

15. 如权利要求 2 和 10-14 中任一项所述的制备方法，在（iii）中，化合物 d 与化合物 f 的摩尔比为 1：1~2、1：1~1.2、或者 1：1；

任选地，化合物 d 与所述碱的摩尔比为 1：1~5、或者 1：2；

任选地，化合物 d 与所述催化剂的摩尔比为 1：0.01~0.1、或者 1：0.025；

任选地，化合物 d 与化合物 f 在惰性气体条件下反应；任选地，所述惰性气体为氮气或氩气。

16. 如权利要求 2 和 10-15 中任一项所述的制备方法，在（iii）中，向反应体系中加入相转移催化剂；任选地，所述相转移催化剂选自四丁基溴化铵、四丁基氟化铵或四丁基硫酸氢铵；优选地，所述相转移催化剂为四丁基溴化铵；

任选地，化合物 d 与四丁基溴化铵的摩尔比为 1：0.01~0.1、或者 1：0.06。

17. 如权利要求 2 和 10-16 中任一项所述的制备方法，在（iii）中，化合物 d 与化合物 f 的反应温度为 50~100℃；化合物 d 与化合物 f 的反应时间为 1~10 小时。

18. 如权利要求 2 和 10-17 中任一项所述的制备方法，在（iii）中，进一步包括精制步骤：将式 I 化合物的

粗品打浆，过滤，得到式 I 化合物的纯品；

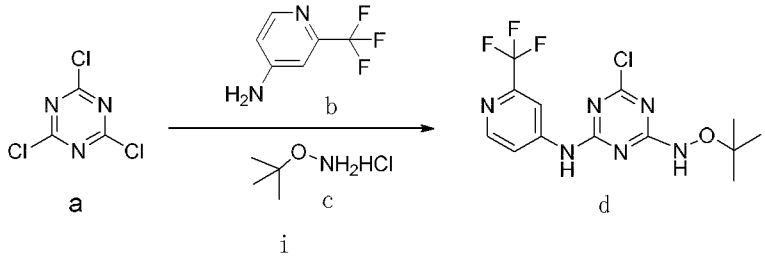
其中，所述打浆的溶剂选自乙酸乙酯、二氯甲烷、正己烷、异丙醚、甲基叔丁基醚、乙醚、石油醚中的一种或多种的混合溶剂；优选地，所述打浆的溶剂为二氯甲烷和正己烷的混合溶剂；进一步优选地，所述打浆的溶剂为二氯甲烷和正己烷的混合溶剂，二氯甲烷和正己烷的体积比为 1~5：1；更进一步优选地，所述打浆的溶剂为二氯甲烷和正己烷的混合溶剂，二氯甲烷和正己烷的体积比为 1：1。

19. 一种式 I 化合物的制备方法，包括：

（i）化合物 a 与化合物 b 在碱和溶剂存在下反应，随后加入化合物 c，继续反应得到化合物 d；

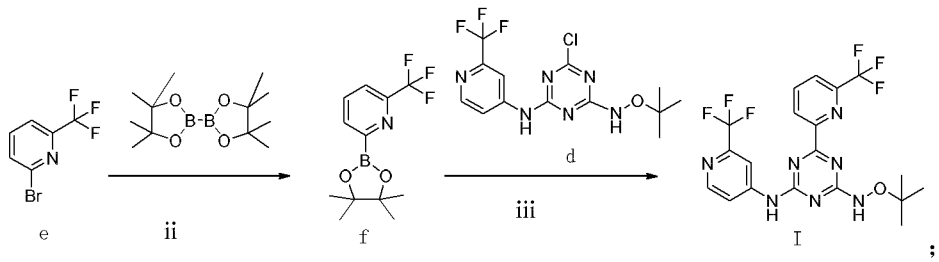
（ii）化合物 e 与联硼酸频那醇酯在催化剂作用下反应得到化合物 f；

（iii）使（i）中制备得到的化合物 d 与（ii）中制备得到的化合物 f 在催化剂作用下反应得到式 I 化合物，



i

，



；

其中，（i）的定义如权利要求 1 和 3-9 中任一项所述、（ii）和（iii）的定义如权利要求 2 和 10-18 中任一项所述。

20. 如权利要求 1 所述化合物 d 的制备方法在制备式 I 化合物中的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/071678

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/14(2006.01)i;C07D251/18(2006.01)i;C07D409/04(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

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)

CNTXT, DWPI, WPABS, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CASREACT(STN), CNKI: 登记号2071196-10-4, structural formula search, 三氯, 三嗪, 三氟甲基吡啶, trichloro, triazine, trifluoromethylpyridine

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 111132967 A (HUTCHISON MEDIPHARMA LTD.) 08 May 2020 (2020-05-08) description, paragraphs 331-338 and 358	1, 3-9
Y	CN 111132967 A (HUTCHISON MEDIPHARMA LTD.) 08 May 2020 (2020-05-08) description, paragraphs 331-338 and 358	2, 10-20
Y	WO 2018014852 A1 (NANJING SANHOME PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 January 2018 (2018-01-25) embodiments 28 and 1	2, 10-20
Y	WO 2017016513 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. et al.) 02 February 2017 (2017-02-02) embodiment 3	2, 10-20
Y	CN 109467538 A (HUTCHISON MEDIPHARMA LTD.) 15 March 2019 (2019-03-15) description, paragraph 355	2, 10-20
A	WO 2015003640 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC. et al.) 15 January 2015 (2015-01-15) description, pages 123-124	1-20

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
23 March 2023	**29 March 2023**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/071678

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111132967	A	08 May 2020	None			
WO	2018014852	A1	25 January 2018	US	2019161473	A1	30 May 2019
				US	10961222	B2	30 March 2021
				HK	1257178	A1	18 October 2019
				CA	3029343	A1	25 January 2018
				CA	3029343	C	09 February 2021
				EP	3489230	A1	29 May 2019
				EP	3489230	A4	08 January 2020
				EP	3489230	B1	08 December 2021
				TW	201803867	A	01 February 2018
				TWI	757312	B	11 March 2022
				JP	2019520410	A	18 July 2019
				JP	6772360	B2	21 October 2020
				KR	20190015564	A	13 February 2019
				KR	102232614	B1	29 March 2021
WO	2017016513	A1	02 February 2017	RU	2018105614	A	29 August 2019
				RU	2018105614	A3	20 November 2019
				RU	2724333	C2	23 June 2020
				US	2019062308	A1	28 February 2019
				US	10745383	B2	18 August 2020
				PT	3330258	T	19 August 2021
				ZA	201801301	B	29 July 2020
				HUE	056537	T2	28 February 2022
				TW	201704224	A	01 February 2017
				TWI	722004	B	21 March 2021
				ES	2881695	T3	30 November 2021
				EP	3330258	A1	06 June 2018
				EP	3330258	A4	02 January 2019
				EP	3330258	B1	14 July 2021
				KR	20180031036	A	27 March 2018
				KR	102303011	B1	16 September 2021
				DK	3330258	T3	16 August 2021
				CA	2993687	A1	02 February 2017
				AU	2016299092	A1	22 February 2018
				AU	2016299092	B2	20 August 2020
				HK	1246292	A1	07 September 2018
				JP	2018521104	A	02 August 2018
				JP	6786086	B2	18 November 2020
				BR	112018001780	A2	11 September 2018
CN	109467538	A	15 March 2019	US	2021163426	A1	03 June 2021
				US	2021363115	A2	25 November 2021
				US	11414390	B2	16 August 2022
				EA	202090653	A1	03 February 2021
				EP	3679020	A1	15 July 2020
				EP	3679020	A4	05 May 2021
				IL	272923	A	30 April 2020
				PE	20200727	A1	23 July 2020
				BR	112020004563	A2	08 September 2020
				JP	2020533319	A	19 November 2020
				TW	201912632	A	01 April 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/071678

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		MX	2020002505	A	20 July 2020
		KR	20200052321	A	14 May 2020
		WO	2019047909	A1	14 March 2019
		AU	2018329047	A1	12 March 2020
		US	2022372005	A1	24 November 2022
		AR	112794	A1	11 December 2019
		SG	11202001642	WA	30 March 2020
		PH	12020500408	A1	01 March 2021
		CA	3073782	A1	14 March 2019
		CL	2020000553	A1	07 August 2020
WO 2015003640 A1	15 January 2015	SA	516370384	B1	27 May 2020
		KR	20220027277	A	07 March 2022
		PE	20160524	A1	05 June 2016
		CY	1122671	T1	12 March 2021
		CR	20200479	A	09 December 2020
		PL	3019483	T3	18 May 2020
		DK	3019483	T3	24 February 2020
		ZA	201600667	B	23 December 2020
		US	2022354856	A1	10 November 2022
		EP	3686190	A1	29 July 2020
		NZ	715717	A	26 February 2021
		AU	2019201179	A1	07 March 2019
		AU	2019201179	B2	25 March 2021
		BR	112016000561	A2	25 July 2017
		BR	112016000561	A8	13 March 2018
		BR	112016000561	B1	29 March 2022
		BR	112016000561	B8	03 May 2022
		KR	20160030403	A	17 March 2016
		KR	102366734	B1	22 February 2022
		AR	096902	A1	03 February 2016
		NZ	754946	A	30 July 2021
		TW	202204325	A	01 February 2022
		TWI	759251	B	21 March 2022
		CR	20160069	A	13 July 2016
		MX	2019013140	A	16 December 2019
		TW	201930274	A	01 August 2019
		TWI	756482	B	01 March 2022
		EA	201690206	A1	31 May 2016
		EA	030199	B1	31 July 2018
		EA	030199	B9	26 August 2021
		MX	2016000360	A	26 July 2016
		MX	369319	B	05 November 2019
		RS	59922	B1	31 March 2020
		HRP	20200274	T1	29 May 2020
		SG	11201600185	UA	26 February 2016
		WO	2015003360	A2	15 January 2015
		WO	2015003360	A3	12 March 2015
		JP	2021121628	A	26 August 2021
		EA	201890411	A1	28 February 2019
		IL	267743	A	29 August 2019

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/071678

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
		IL	267743	B	01 April 2022
		PT	3019483	T	28 February 2020
		IL	243494	A0	29 February 2016
		IL	243494	B	31 July 2019
		LT	3019483	T	10 March 2020
		SI	3019483	T1	30 April 2020
		HK	1217948	A1	27 January 2017
		CA	2917358	A1	15 January 2015
		CA	2917358	C	26 October 2021
		BR	122017014843	B1	08 December 2020
		AU	2014289744	A1	28 January 2016
		AU	2014289744	B2	22 November 2018
		AU	2014289744	C1	28 October 2021
		TW	201524964	A	01 July 2015
		TWI	692472	B	01 May 2020
		HUE	047782	T2	28 May 2020
		JP	2019163326	A	26 September 2019
		PH	12019501197	A1	24 August 2020
		SA	520411465	B1	23 September 2021
		UA	122387	C2	10 November 2020
		CL	2017000554	A1	03 November 2017
		ES	2773321	T3	10 July 2020
		PH	12016500077	A1	18 April 2016
		EP	3019483	A1	18 May 2016
		EP	3019483	A4	11 January 2017
		EP	3019483	B1	20 November 2019
		CL	2016000052	A1	29 July 2016
		JP	2016526561	A	05 September 2016
		JP	6538037	B2	03 July 2019

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/071678

A. 主题的分类

C07D401/14(2006.01)i;C07D251/18(2006.01)i;C07D409/04(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D

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））

CNTXT, DWPI, WPABS, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), CASREACT(STN), CNKI: 登记号2071196-10-4, 结构式检索, 三氯, 三嗪, 三氟甲基吡啶, trichloro, triazine, trifluoromethylpyridine

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 111132967 A (和记黄埔医药（上海）有限公司) 2020年5月8日 (2020-05-08) 说明书第331-338、358段	1,3-9
Y	CN 111132967 A (和记黄埔医药（上海）有限公司) 2020年5月8日 (2020-05-08) 说明书第331-338、358段	2,10-20
Y	WO 2018014852 A1 (南京圣和药业股份有限公司) 2018年1月25日 (2018-01-25) 实施例28、1	2,10-20
Y	WO 2017016513 A1 (正大天晴药业集团股份有限公司等) 2017年2月2日 (2017-02-02) 实施例3	2,10-20
Y	CN 109467538 A (和记黄埔医药（上海）有限公司) 2019年3月15日 (2019-03-15) 说明书第355段	2,10-20
A	WO 2015003640 A1 (AGIOS PHARMACEUTICALS INC.等) 2015年1月15日 (2015-01-15) 说明书第123-124页	1-20

☐ 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

"D" 申请人在国际申请中引证的文件

"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
2023年3月23日	2023年3月29日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 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 甘雨 电话号码 (+86) 010-53962246

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/071678

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	111132967	A	2020年5月8日	无			
WO	2018014852	A1	2018年1月25日	US	2019161473	A1	2019年5月30日
				US	10961222	B2	2021年3月30日
				HK	1257178	A1	2019年10月18日
				CA	3029343	A1	2018年1月25日
				CA	3029343	C	2021年2月9日
				EP	3489230	A1	2019年5月29日
				EP	3489230	A4	2020年1月8日
				EP	3489230	B1	2021年12月8日
				TW	201803867	A	2018年2月1日
				TWI	757312	B	2022年3月11日
				JP	2019520410	A	2019年7月18日
				JP	6772360	B2	2020年10月21日
				KR	20190015564	A	2019年2月13日
				KR	102232614	B1	2021年3月29日
WO	2017016513	A1	2017年2月2日	RU	2018105614	A	2019年8月29日
				RU	2018105614	A3	2019年11月20日
				RU	2724333	C2	2020年6月23日
				US	2019062308	A1	2019年2月28日
				US	10745383	B2	2020年8月18日
				PT	3330258	T	2021年8月19日
				ZA	201801301	B	2020年7月29日
				HUE	056537	T2	2022年2月28日
				TW	201704224	A	2017年2月1日
				TWI	722004	B	2021年3月21日
				ES	2881695	T3	2021年11月30日
				EP	3330258	A1	2018年6月6日
				EP	3330258	A4	2019年1月2日
				EP	3330258	B1	2021年7月14日
				KR	20180031036	A	2018年3月27日
				KR	102303011	B1	2021年9月16日
				DK	3330258	T3	2021年8月16日
				CA	2993687	A1	2017年2月2日
				AU	2016299092	A1	2018年2月22日
				AU	2016299092	B2	2020年8月20日
				HK	1246292	A1	2018年9月7日
				JP	2018521104	A	2018年8月2日
				JP	6786086	B2	2020年11月18日
				BR	112018001780	A2	2018年9月11日
CN	109467538	A	2019年3月15日	US	2021163426	A1	2021年6月3日
				US	2021363115	A2	2021年11月25日
				US	11414390	B2	2022年8月16日
				EA	202090653	A1	2021年2月3日
				EP	3679020	A1	2020年7月15日
				EP	3679020	A4	2021年5月5日
				IL	272923	A	2020年4月30日
				PE	20200727	A1	2020年7月23日
				BR	112020004563	A2	2020年9月8日
				JP	2020533319	A	2020年11月19日
				TW	201912632	A	2019年4月1日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/071678

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)
				MX	2020002505	A	2020年7月20日
				KR	20200052321	A	2020年5月14日
				WO	2019047909	A1	2019年3月14日
				AU	2018329047	A1	2020年3月12日
				US	2022372005	A1	2022年11月24日
				AR	112794	A1	2019年12月11日
				SG	11202001642	WA	2020年3月30日
				PH	12020500408	A1	2021年3月1日
				CA	3073782	A1	2019年3月14日
				CL	2020000553	A1	2020年8月7日
WO	2015003640	A1	2015年1月15日	SA	516370384	B1	2020年5月27日
				KR	20220027277	A	2022年3月7日
				PE	20160524	A1	2016年6月5日
				CY	1122671	T1	2021年3月12日
				CR	20200479	A	2020年12月9日
				PL	3019483	T3	2020年5月18日
				DK	3019483	T3	2020年2月24日
				ZA	201600667	B	2020年12月23日
				US	2022354856	A1	2022年11月10日
				EP	3686190	A1	2020年7月29日
				NZ	715717	A	2021年2月26日
				AU	2019201179	A1	2019年3月7日
				AU	2019201179	B2	2021年3月25日
				BR	112016000561	A2	2017年7月25日
				BR	112016000561	A8	2018年3月13日
				BR	112016000561	B1	2022年3月29日
				BR	112016000561	B8	2022年5月3日
				KR	20160030403	A	2016年3月17日
				KR	102366734	B1	2022年2月22日
				AR	096902	A1	2016年2月3日
				NZ	754946	A	2021年7月30日
				TW	202204325	A	2022年2月1日
				TWI	759251	B	2022年3月21日
				CR	20160069	A	2016年7月13日
				MX	2019013140	A	2019年12月16日
				TW	201930274	A	2019年8月1日
				TWI	756482	B	2022年3月1日
				EA	201690206	A1	2016年5月31日
				EA	030199	B1	2018年7月31日
				EA	030199	B9	2021年8月26日
				MX	2016000360	A	2016年7月26日
				MX	369319	B	2019年11月5日
				RS	59922	B1	2020年3月31日
				HRP	20200274	T1	2020年5月29日
				SG	11201600185	UA	2016年2月26日
				WO	2015003360	A2	2015年1月15日
				WO	2015003360	A3	2015年3月12日
				JP	2021121628	A	2021年8月26日
				EA	201890411	A1	2019年2月28日
				IL	267743	A	2019年8月29日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/071678

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)
		IL	267743	B	2022年4月1日
		PT	3019483	T	2020年2月28日
		IL	243494	A0	2016年2月29日
		IL	243494	B	2019年7月31日
		LT	3019483	T	2020年3月10日
		SI	3019483	T1	2020年4月30日
		HK	1217948	A1	2017年1月27日
		CA	2917358	A1	2015年1月15日
		CA	2917358	C	2021年10月26日
		BR	122017014843	B1	2020年12月8日
		AU	2014289744	A1	2016年1月28日
		AU	2014289744	B2	2018年11月22日
		AU	2014289744	C1	2021年10月28日
		TW	201524964	A	2015年7月1日
		TWI	692472	B	2020年5月1日
		HUE	047782	T2	2020年5月28日
		JP	2019163326	A	2019年9月26日
		PH	12019501197	A1	2020年8月24日
		SA	520411465	B1	2021年9月23日
		UA	122387	C2	2020年11月10日
		CL	2017000554	A1	2017年11月3日
		ES	2773321	T3	2020年7月10日
		PH	12016500077	A1	2016年4月18日
		EP	3019483	A1	2016年5月18日
		EP	3019483	A4	2017年1月11日
		EP	3019483	B1	2019年11月20日
		CL	2016000052	A1	2016年7月29日
		JP	2016526561	A	2016年9月5日
		JP	6538037	B2	2019年7月3日