(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 3 月 22 日 (22.03.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/049861 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 413/12 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)
C07D 215/22 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/089501

(22) 国际申请日: 2017 年 6 月 22 日 (22.06.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610822529.0 2016年9月13日 (13.09.2016) CN

(71) 申请人: 上海翔锦生物科技有限公司(SHANGHAI XIANGJIN BIOTECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国上海市崇明县长兴镇潘园公路2528号A幢543室, Shanghai 201913 (CN)。

(72) 发明人: 孙芳 (SUN, Fang); 中国上海市崇明县长兴镇潘园公路2528号A幢543室, Shanghai 201913 (CN)。 占有妮 (ZHAN, Youni); 中国上海市崇明县长兴镇潘园公路2528号A幢543室, Shanghai 201913 (CN)。

(74) 代理人: 上海序伦律师事务所 (SHULUN & PARTNERS (SHANGHAI)); 中国上海市徐汇区肇家浜路333号1104A, 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,

WO 2018/049861 A1

(54) **Title:** TYROSINE KINASE INHIBITOR AND APPLICATION THEREOF

(54) 发明名称: 酪氨酸激酶抑制剂及其应用

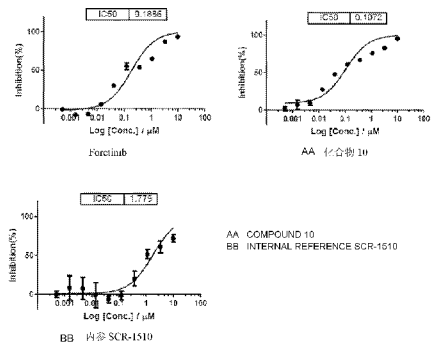
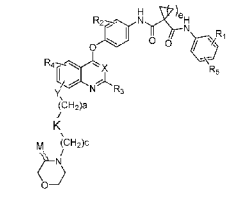
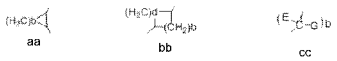


图 1



(I)



(57) **Abstract:** The present invention discloses a compound having the following general formula (I), K being selected from a cycloalkyl group aa or bb, a halogenated alkyl group cc, or N-R6. The invention also discloses a tyrosine kinase inhibitor containing the compound and applications of the compound in the preparation of medicaments for treating cancer. The tyrosine kinase inhibitor of the present invention can inhibit the biological activity of various signaling kinases such as C-MET, VEGF, and KDR and can effectively inhibit cell proliferation, and has good therapeutic effects on various diseases such as cancer and especially has significant therapeutic effects on lung cancer, gastric cancer, ovarian cancer, glioblastoma, and others, and has a broad application prospect.

(57) 摘要: 本发明公开了一种具有下述通式（I）的化合物，其中，K选自：环烷烃基aa、bb、卤代烷烃基cc、或N-R6。本发明还公开了包含上述化合物的酪氨酸激酶抑制剂及该化合物在制备治疗癌症的药物中的应用。本发明的酪氨酸激酶抑制剂，能够抑制C-MET、VEGF、KDR等多种信号传导激酶的生物活性，能有效抑制细胞增殖，对多种疾病如癌症具有良好的治疗效果，尤其是对肺癌、胃癌、卵巢癌、恶性胶质瘤等具有显著的治疗效果，应用前景非常广阔。

[见续页]

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:

— 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))。

酪氨酸激酶抑制剂及其应用

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体涉及一种酪氨酸激酶抑制剂及其应用。

背景技术

蛋白激酶是一种磷酸转移酶，转移三磷酸腺苷 ATP 的伽马磷酸脂基到特定的氨基酸残基，用以实现蛋白的磷酸化，从而实现其生理和生化功能。

蛋白激酶在信息传导上有着重要功能。反常的蛋白激酶不能进行正常的信号传递，可能会引起病变，例如：肿瘤细胞增生、细胞死亡、炎症、心血管疾病等蛋白激酶。蛋白激酶主要分为两类：蛋白酪氨酸激酶 PTKs 和受体酪氨酸激酶 RTKs。MET 族蛋白激酶中的 ROS1/C-MET 是 RTPs 的一个重要亚系，也称作 hHGFR 和 RON；ROS1/C-MET 能够对起始肿瘤细胞的生长和代谢起到重要作用，是多种药物临床研究的目标靶点。

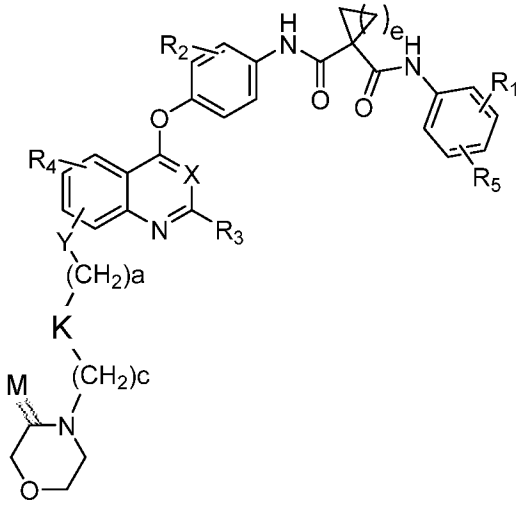
因此，生物医疗技术领域急需 ROS1/C-MET 激酶抑制剂，尤其是小分子化合物的酪氨酸激酶抑制剂。

发明内容

本发明要解决的技术问题是提供一种酪氨酸激酶抑制剂，该激酶抑制剂能够抑制 C-MET 、VEGF、KDR、RON、KIT、PDGF、FGF、SRC 等多种参与信号传导的酪氨酸激酶的活性，能有效抑制肿瘤细胞的增殖，使临床癌症治疗取得更好效果。

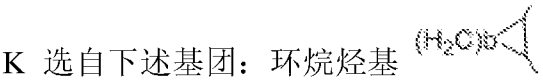
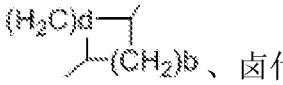
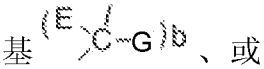
为了解决上述技术问题，本发明通过如下技术方案实现:

在本发明的一个方面，提供了一种具有通式（I）的化合物



（I）

或其药学上可接受的盐，其中，

K 选自下述基团：环烷烃基 、、卤代烷烃基、或 N-R6；所述 b、d 为数字 1、2、3、或 4；E、G 为氢、卤素、羟基、烷氧基、酮、巯基、烷基巯基中的一种，但 E、G 不同时为氢；R6 为氢、低级卤代烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷烃基、低级环烷烃基中的一种；

R1、R2、R3、R4、R5 分别为氢、卤素、低级卤代烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷烃基、低级环烷烃基、羟基、低级烷氧基、低级环烷氧基、低级烯烃基、低级炔烃基中的一种或多种；

X 为 C-R、C-(CN)、N 中的一种，所述 R 为氢、卤素、低级卤代烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷烃基、低级环烷烃基、羟基、低级烷氧基、低级环烷氧基、低级烯烃基、低级炔烃基中的一种；

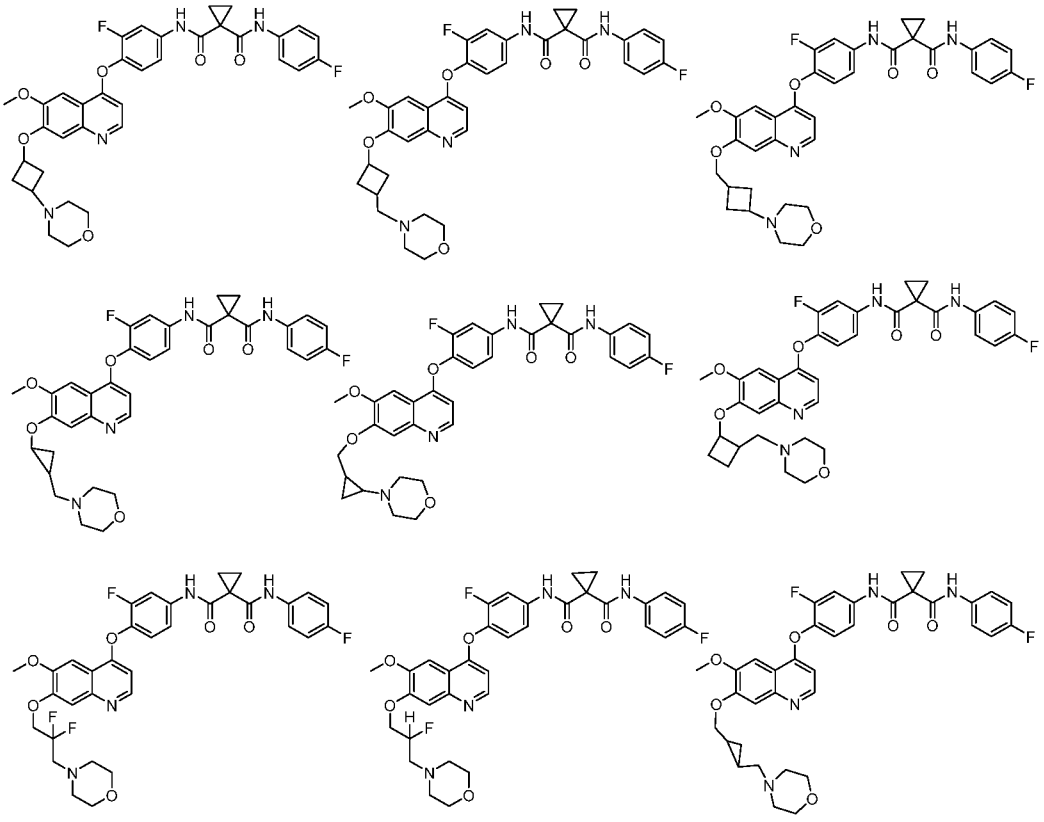
Y 为 O、S、N-R6 中的一种或为空，M 为 O 或为空；

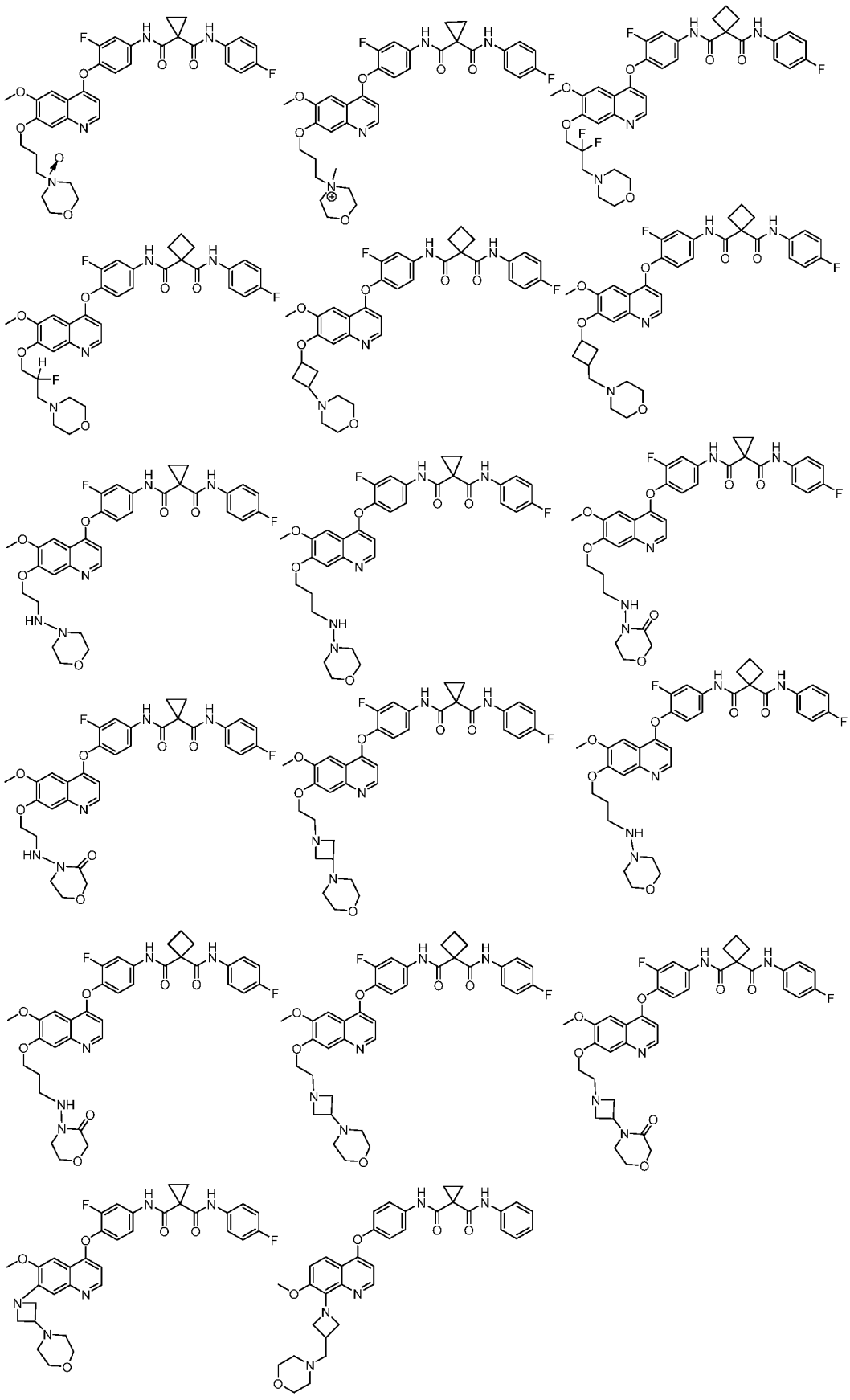
a、c 分别表示数字 0、1、2、或 3；e 为数字 1 或 2。

优选的，所述E和G至少有一个为卤素F。

优选的，所述 Y 为 O 或为空。

优选的，所述通式（I）化合物包括下述具体结构的化合物：





在本发明的另一方面，还提供了一种药物组合物，该组合物包含安全有效量的上述化合物和药学上可接受的载体。

上述可接受的载体是无毒的、能辅助施用并且对化合物的治疗效果没有不利影响。此类载体可以是本领域的技术人员通常能得到的任何固体赋形剂、液体赋形剂、半固体赋形剂或者在气雾剂组合物中的气体赋形剂。固体药物赋形剂包括淀粉、纤维素、滑石、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸镁、硬脂酸钠、甘油硬脂酰酯、氯化钠、无水脱脂乳等。液体和半固体赋形剂可以选自甘油、丙二醇、水、乙醇和各种油，包括那些源于石油、动物、植物或人工合成的油，例如，花生油、豆油、矿物油、芝麻油等、优选的液体载体，特别是用于可注射溶液的，包括水、盐水、葡萄糖水溶液和甘醇。另外还可以在组合物中加入其它辅剂如香味剂、甜味剂等。

本发明的化合物以治疗上的有效量施用，其施用方式可以是口服、全身施用（例如，透过皮肤的、鼻吸入的或者用栓剂）或肠胃外施用（例如，肌肉内、静脉内或皮下）。优选的施用方式是口服，它可根据疾病程度调节。

本发明的化合物的实际施用量（即活性组分）依赖于许多因素，如待治疗疾病的严重性、治疗对象的年龄和相对健康程度、所使用的化合物的效能、施用途径和形式，以及其他因素。

本发明药物组合物的各种剂型可以按照药学领域的常规方法制备。例如使该化合物与一种或者多种载体混合，然后将其制成所需的剂型，如片剂、药丸、胶囊、半固体、粉末、缓释剂型、溶液、混悬液、配剂、气雾剂等等。

在本发明的另一方面，还提供了一种包含上述化合物的酪氨酸激酶抑制剂。

所述酪氨酸激酶包括 C-MET、VEGF、KDR、RON、KIT、PDGF、FGF、SRC 激酶。

在本发明的另一方面，还提供了上述化合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

由于酪氨酸激酶是目前效果明显的抗肿瘤药物靶点，而本发明的化合物具有显著的酪氨酸激酶抑制活性，通过实验证实这些化合物对各种癌细胞增殖具有抑制作用，因此本发明化合物适用于治疗各种癌症。尤其是对于肺癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、恶性胶质瘤具有较好的治疗效果。

在本发明的另一方面，还提供了上述化合物在制备治疗炎症的药物中的应用。

本发明化合物与多种信号传导激酶如 C-MET、VEGF、KDR、RON、KIT、PDGF、FGF、SRC 等都具有良好的生物活性作用，并与多种信号传导路径相关联，因此对多种疾病有治疗效果，如癌症、炎症、淋巴水肿、糖尿病等。

本发明的酪氨酸激酶抑制剂，能够抑制 C-MET 、VEGF、KDR 等多种信号传导激酶的生物活性，能有效抑制细胞增殖，对多种疾病如癌症具有良好的治疗效果，尤其是对肺癌、胃癌、

卵巢癌、恶性胶质瘤等具有显著的治疗效果，应用前景非常广阔。

附图说明

下面结合附图和具体实施方式对本发明作进一步详细的说明。

图 1 是本发明实施例 10 的人肺腺癌细胞 HCC78 的增殖抑制拟合曲线图；

图 2 是本发明实施例 10 的人恶性胶质瘤细胞 U87MG 的增殖抑制拟合曲线图；

图 3 是本发明实施例 10 的人胃癌细胞 MKN-45 的增殖抑制拟合曲线图；

图 4 是本发明实施例 10 的人肺腺癌细胞 HCC78 的增殖抑制拟合曲线图；

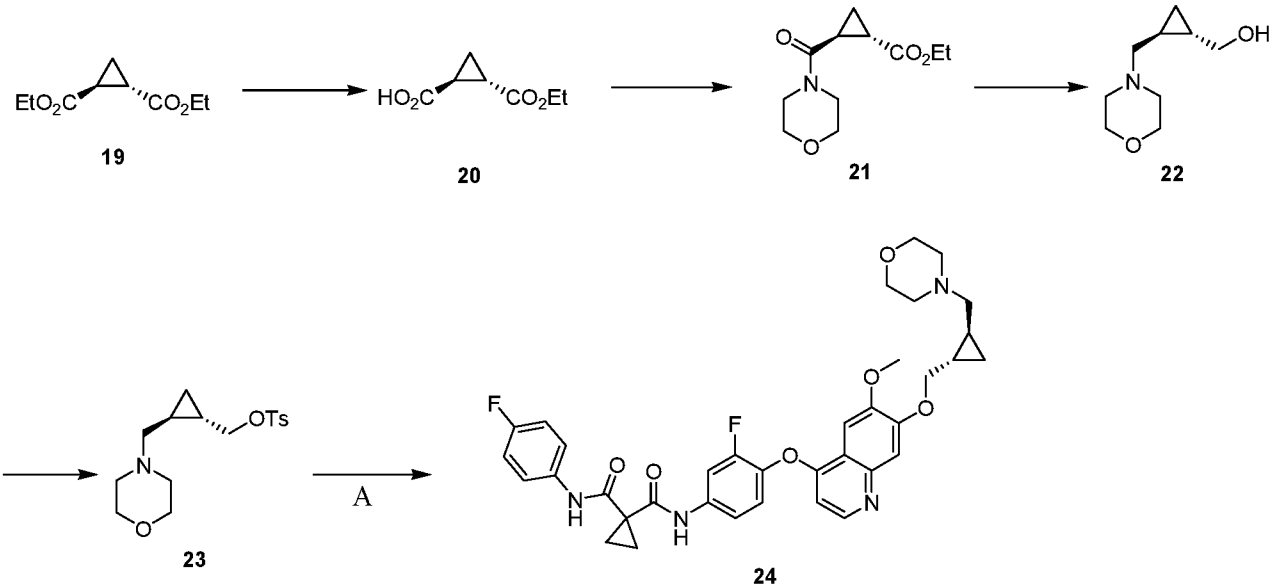
图 5 是本发明实施例 10 的人卵巢癌细胞 SK-OV-3 的增殖抑制拟合曲线图；

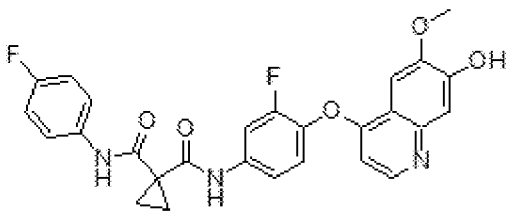
图 6 是本发明实施例 10 的人结肠癌细胞 HCT116 的增殖抑制拟合曲线图；

图 7 是本发明实施例 10 的人肺腺癌细胞 A549 的增殖抑制拟合曲线。

具体实施方式

实施例 1　酪氨酸激酶抑制剂化合物 24 的合成

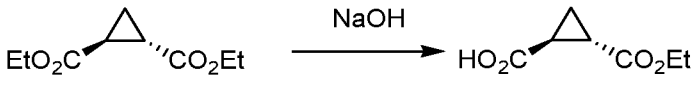


其中，化合物 A 为  ；

包括如下步骤：

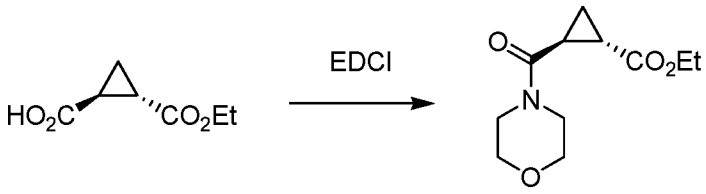
步骤一，将 1.3 g、7 mmol 的化合物 19 溶于 50ml 甲醇中，化合物 19 为反式-1，2-环丙二羧酸二乙酯，然后向上述溶液中加入 1N 的 1mol/L 氢氧化钠溶液，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水

洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 1 g、77%产率的黄色油状物 20，化合物 20 为反式-1，2-环丙二羧酸单乙酯，具体反应式如下：



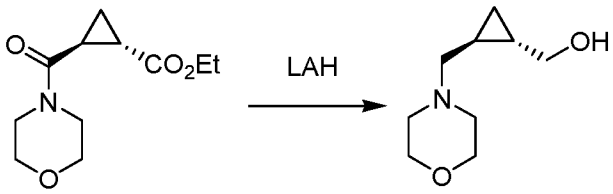
18 20

步骤二，将 1 g、6 mmol 的化合物 20 溶于 30 mL 二甲基甲酰胺 DMF 中，然后向上述溶液中加入 4.6 g、12 mmol 多肽缩合试剂 HATU 和 3 mL 三乙胺，室温下搅拌 0.5 h 后，再加入 0.6g、6 mmol 的吗啡啉，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 1 g、77%产率的无色液体化合物 21，化合物 21 为(1s,2s)-2-吗啡啉-4-羰基）环丙烷乙酯，具体反应式如下：



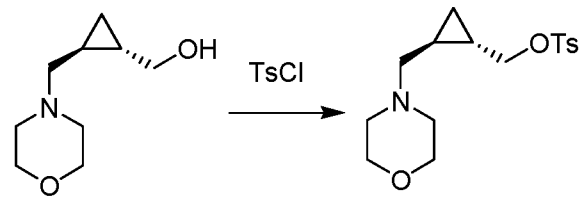
20 21

步骤三，将 1 g，4 mmol 化合物 21 溶于 30 mL THF 中，冰浴下加入 1N 的 1mol/L 氢化铝锂 LAH 溶液，室温搅拌 2h；然后将搅拌均匀的反应液用十水硫酸钠淬灭后进行过滤；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；硅胶柱层析纯化，蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.5 g、66%产率的无色液体化合物 22，化合物 22 为(1s,2s)-2-吗啡啉甲基）环丙基甲醇，具体反应式如下：



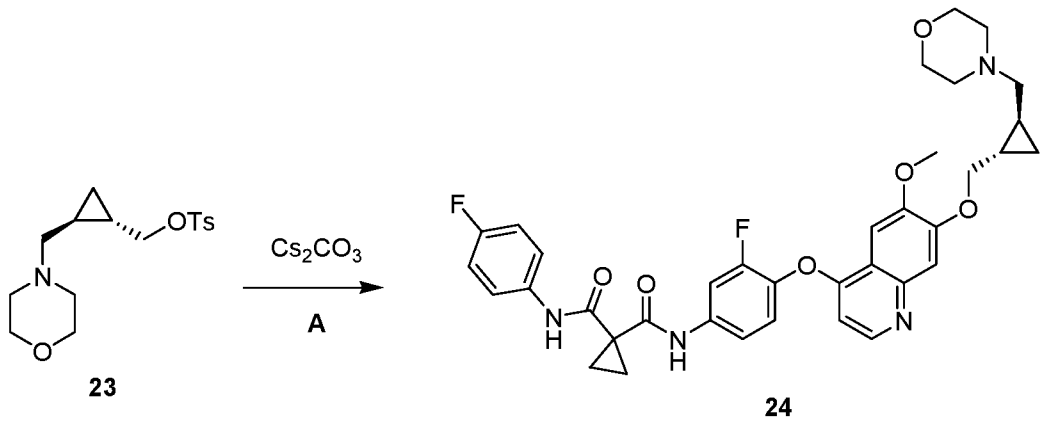
21 22

步骤四，将 0.3 g、1.7 mmol 的化合物 22 溶于 30 mL 二氯甲烷中，然后向上述溶液中加入 0.3 g、3.4 mmol N-甲基吡咯和 0.3 g、1.7 mmol 对甲苯磺酰氯，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.1 g、18%产率的白色固体化合物 23，化合物 23 为(1s,2s)-2-吗啡啉甲基）环丙基对甲基苯磺酸甲酯，具体反应式如下：



22 23

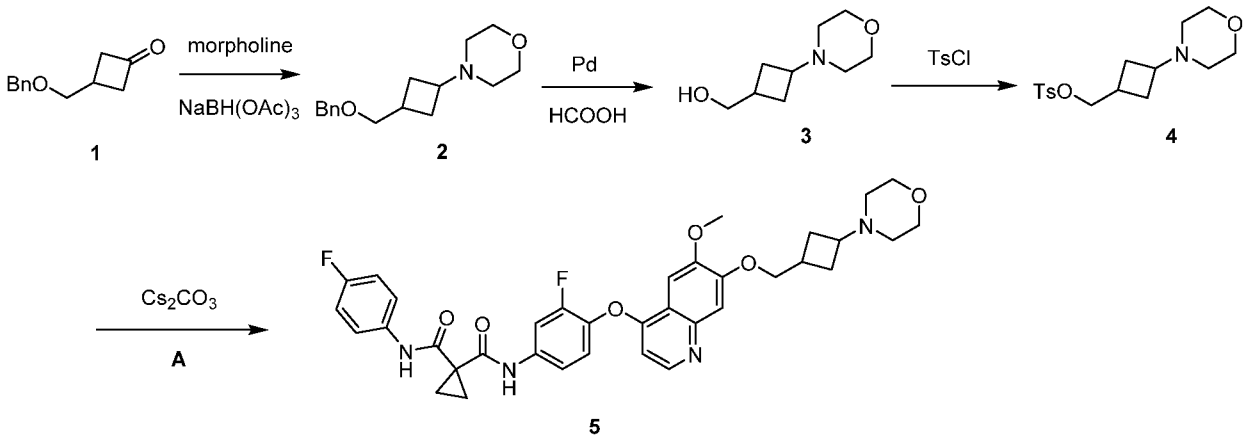
步骤五，将 0.1 g、0.2 mmol 的化合物 A，化合物 A 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺和 0.1 g、0.3 mmol 的化合物 23 溶于 10 mL 乙腈中，然后向上述溶液中加入 0.2 g、0.5 mmol 碳酸铯，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用反向制备法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.01 g、8%产率的黄色固体化合物 24，化合物 24 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-【6-甲氧基-7-（1S，2S）-2-吗啉甲基环丙基甲氧基喹啉-4-】氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，具体反应式如下：



23 24

。

实施例 2　酪氨酸激酶抑制剂化合物 5 的合成



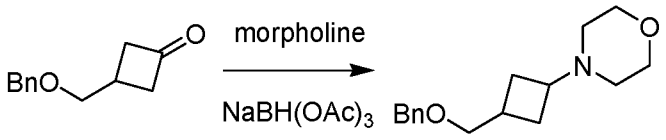
1 2 3 4

5

包括如下步骤：

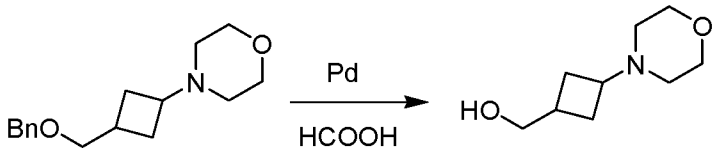
步骤一，将 1 g、5.2 mmol 化合物 1，化合物 1 为 3-（苄氧基甲基）环丁-1-酮和 0.46 g、

5.2 mmol 吗啡啉溶于 30 mL 二氯乙烷中，然后向上述溶液中加入 3.3 g、15.6 mmol 醋酸硼氢化钠和 1 滴乙酸，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 1 g、73%产率的无色液体化合物 2，化合物 2 为（3-吗啉-环丁基-1-）甲基苄基醚，具体反应式如下：



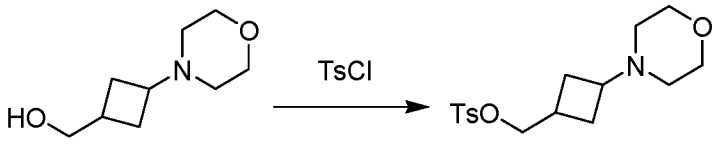
1 2

步骤二，将 1 g、3.8 mmol 的化合物 2 溶于 30 mL 甲醇中，然后向上述溶液中加入 0.1 g 钯黑和 2 mL 甲酸，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.3 g、46%产率的无色液体化合物 3，化合物 3 为 3-吗啉-环丁基甲醇，具体反应式如下：



2 3

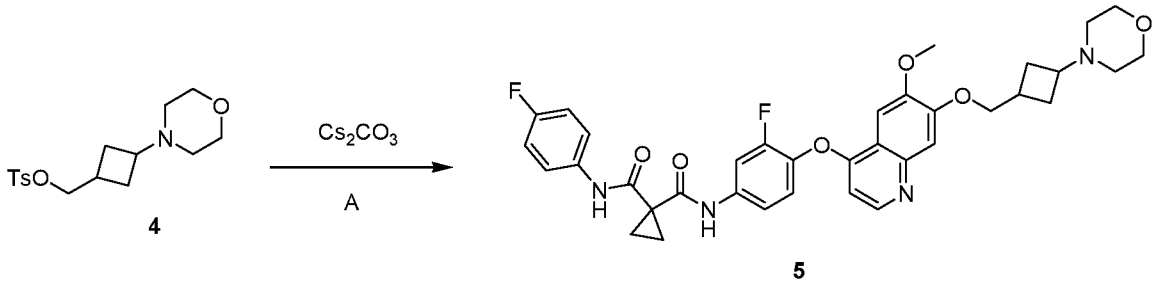
步骤三，将 0.3 g、1.7 mmol 化合物 3 溶于 30 mL 二氯甲烷中，然后向上述溶液中加入 0.3 g、3.4 mmol N-甲基吡咯和 0.3 g、1.7 mmol 对甲苯磺酰氯，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.2 g、35%产率的白色固体化合物 4，化合物 4 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，具体反应式如下：



3 4

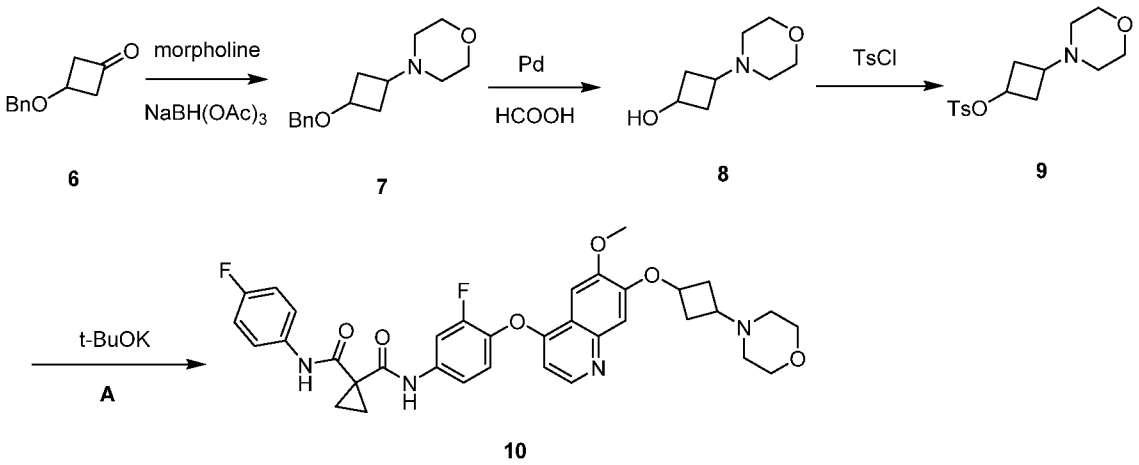
步骤四，将 0.1 g、0.2 mmol 化合物 A，化合物 A 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺和 0.1 g、0.3 mmol 化合物 4 溶于 10 mL 乙腈中，加入 0.2 g、0.5 mmol 碳酸铯，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓

缩蒸干；蒸干后采用反向制备法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.02 g、16%产率的黄色固体化合物 5，化合物 5 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-【6-甲氧基-7-（3-吗啉-环丁基）甲氧基喹啉-4-】氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，具体反应式如下：



4 5

实施例 3 酪氨酸激酶抑制剂化合物 10 的合成

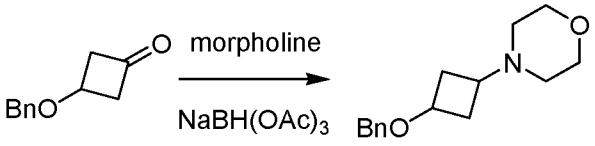


6 7 8 9

10

包括如下步骤：

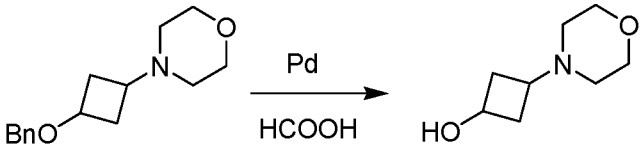
步骤一，将 1 g、5.2 mmol 化合物 6，化合物 6 为 3-苄氧基环丁-1-酮和 0.46 g、5.2 mmol 吗啡啉溶于 30 mL 二氯乙烷中，然后向上述溶液中加入 3.3 g、15.6 mmol 醋酸硼氢化钠和 1 滴乙酸，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 1.1 g、80%产率的无色液体化合物 7，化合物 7 为 3-吗啉-环丁基苄基醚，具体反应式如下：



6 7

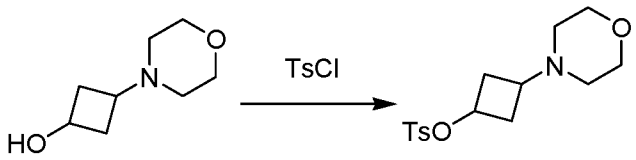
步骤二，将 1 g、3.8 mmol 化合物 7 溶于 30 mL 甲醇中，然后向上述溶液中加入 0.1 g 钯

黑和 2 mL 甲酸，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.3 g、46%产率的无色液体化合物 8，化合物 8 为 3-吗啉-环丁醇，具体反应式如下：



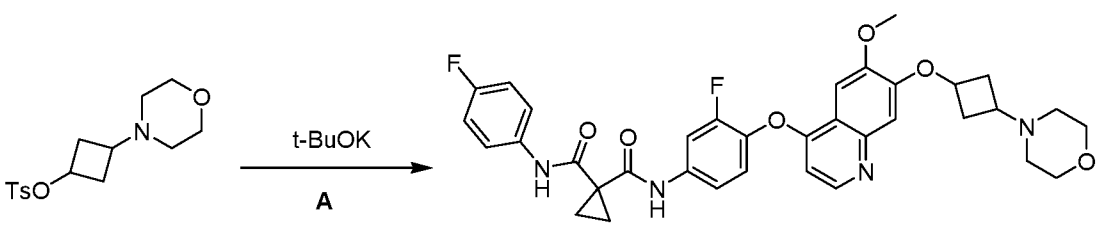
7 8

步骤三，将 0.3 g、1.7 mmol 化合物 8 溶于 30 mL 二氯甲烷中，然后向上述溶液中加入 0.3 g、3.4 mmol N-甲基吡咯和 0.3 g、1.7 mmol 对甲苯磺酰氯，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.1 g、18%产率的白色固体化合物 9，化合物 9 为对甲苯磺酸（3-吗啉-环丁）酯，具体反应式如下：



8 9

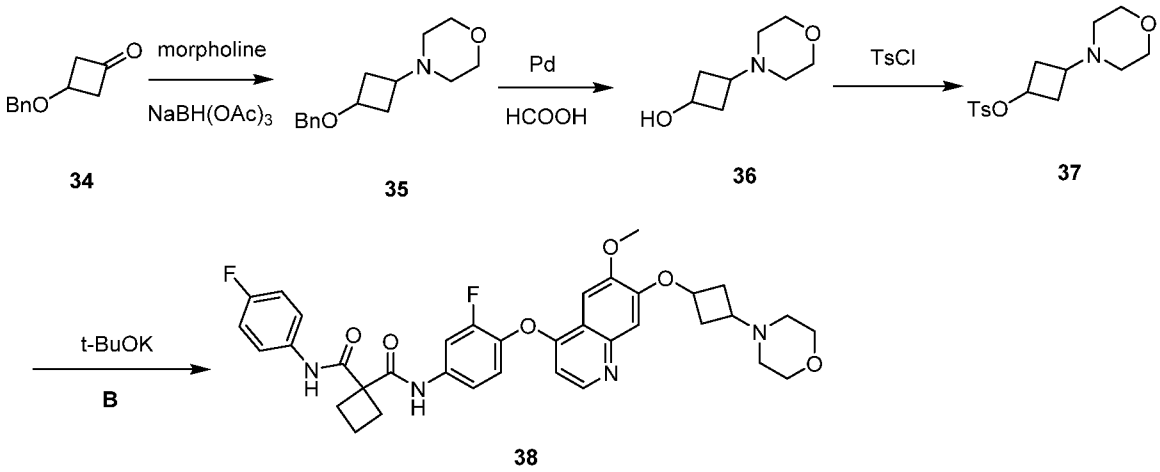
步骤四，将 0.1 g、0.2 mmol 化合物 A 溶于 10 mL 二氧六环中，化合物 A 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，然后向上述溶液中加入 0.02 g、0.2 mmol 叔丁醇钾，室温搅拌半小时后，加入 0.1 g、0.3 mmol 化合物 9， 50°C 条件下搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用反向制备法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.1 g、8%产率的黄色固体化合物 10，化合物 10 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-【6-甲氧基-7-（3-吗啉-环丁基）氧基喹啉-4-】氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，具体反应式如下：



9 10

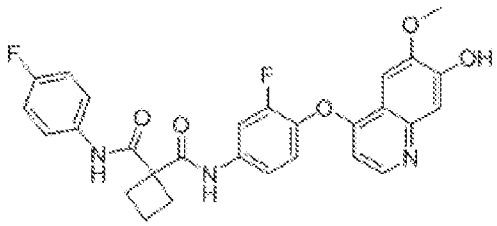
。

实施例 4 酪氨酸激酶抑制剂化合物 38 的合成



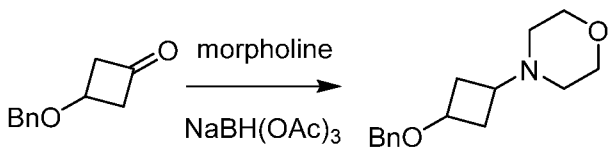
34 35 36 37 38

其中，化合物 B 具有下述结构式：



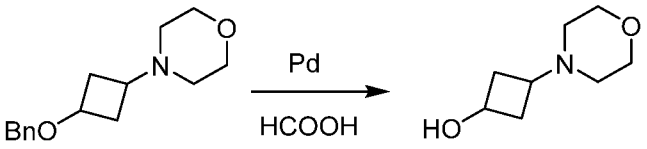
包括如下步骤：

步骤一，将 1 g，5.2 mmol 化合物 34 和 0.46 g、5.2 mmol 吗啡啉溶于 30 mL 二氯乙烷中，化合物 34 为 3-苄氧基环丁-1-酮，然后向上述溶液中加入 3.3 g、15.6 mmol 醋酸硼氢化钠和 1 滴乙酸，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 1.1 g、80%产率的无色液体化合物 35，化合物 35 为 3-吗啉-环丁基苄基醚，具体反应式如下：



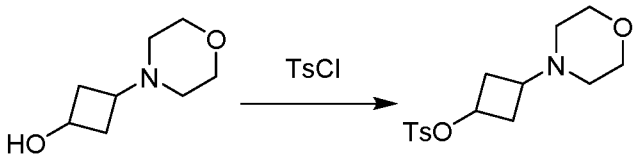
34 35

步骤二，将 1 g、3.8 mmol 化合物 35 溶于 30 mL 甲醇中，然后向上述溶液中加入 0.1 g 钯黑和 2 mL 甲酸，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.3 g，46%产率的无色液体化合物 36，化合物 36 为 3-吗啉-环丁醇，具体反应式如下：



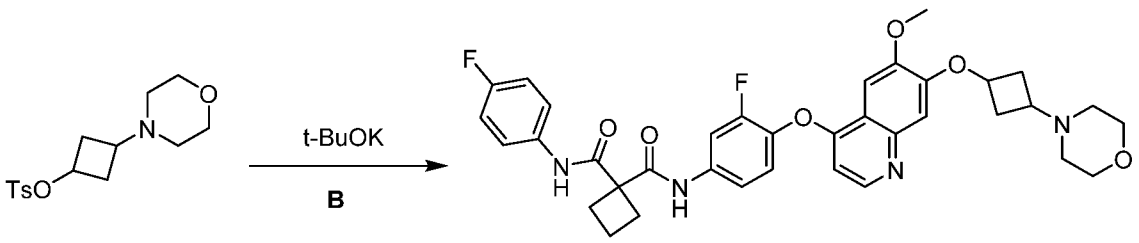
35 36

步骤三，将 0.3 g、1.7 mmol 化合物 36 溶于 30 mL 二氯甲烷中，加入 0.3 g、3.4 mmol N-甲基吡咯和 0.3 g、1.7 mmol 对甲苯磺酰氯，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.1g，18%产率的白色固体化合物 37，化合物 37 为 3-吗啉-环丁基苄基醚，具体反应式如下：



36 37

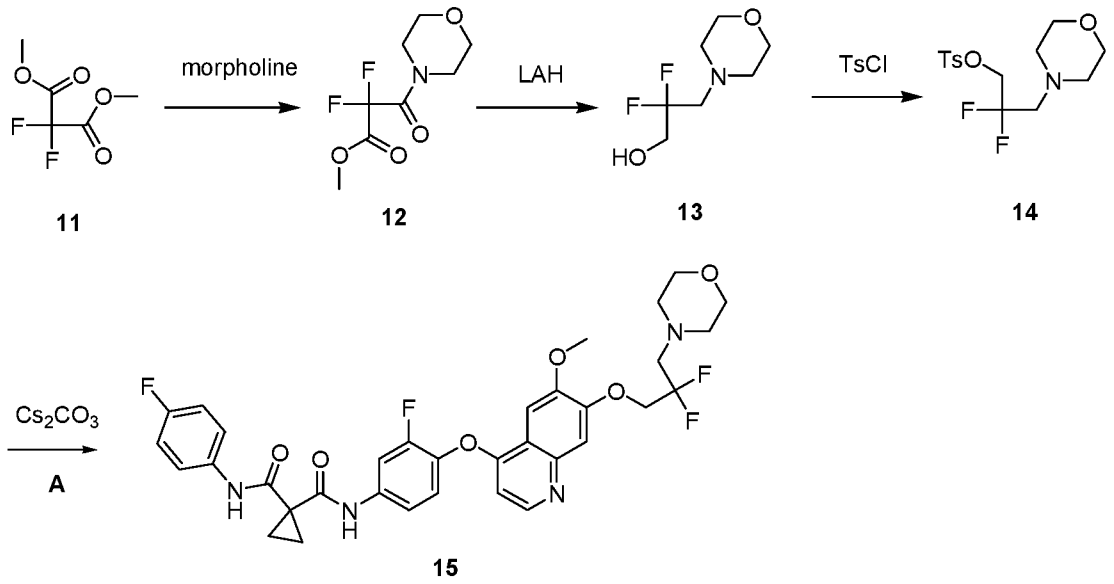
步骤四，将 0.1 g、0.2 mmol 化合物 B 溶于 10 mL 二氧六环中，化合物 B 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丁-1，1-二甲酰胺，加入 0.02 g、0.2 mmol 叔丁醇钾，室温搅拌半小时后加入 0.1 g、0.3 mmol 化合物 33，化合物 33 为对甲苯磺酸（3-吗啉-环丁）酯，50°C 条件下搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用反向制备法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.01g，8%产率的黄色固体化合物 38，化合物 38 为，N-对氟苯基-N-3-氟-4-【6-甲氧基-7-（3-吗啉-环丁基）氧基喹啉-4-】氧基苯基环丁-1，1-二甲酰胺. 具体反应式如下：



33 38

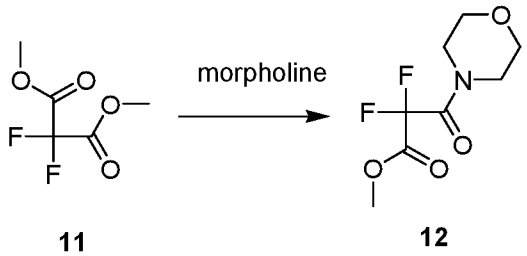
。

实施例 5 酪氨酸激酶抑制剂化合物 15 的合成

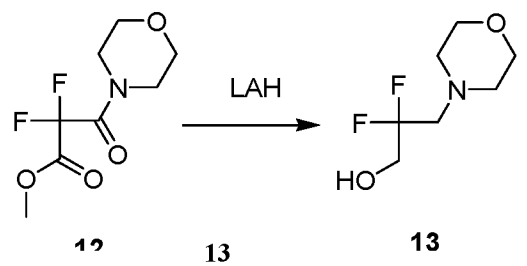


包括如下步骤：

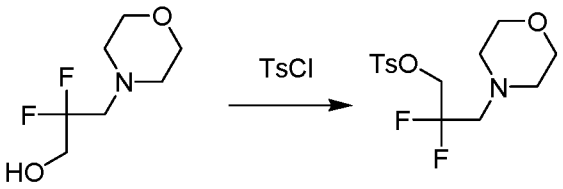
步骤一，将 2 g，12 mmol 化合物 11 和 1 g、12 mmol 吗啡啉溶于 30 mL DMF 中，化合物 11 为 2, 2-二氟丙二酸二甲酯，100°C 条件下搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 1.5 g，57% 产率的无色液体化合物 12，化合物 12 为 2, 2-二氟-3-吗啉-3-氧代丙酸甲酯，具体反应式入下：



步骤二，将 1.5 g、7 mmol 化合物 12 溶于 30 mL 四氢呋喃 THF 中，冰浴下加入 1mol/L 的 28 mL、28 mmol LAH，室温搅拌 2h；然后将过夜后的反应液用十水硫酸钠淬灭后，过滤；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.5 g，41%产率的无色液体化合物 13，化合物 13 为 2, 2-二氟-3-吗啉-1-丙醇，具体反应式如下：

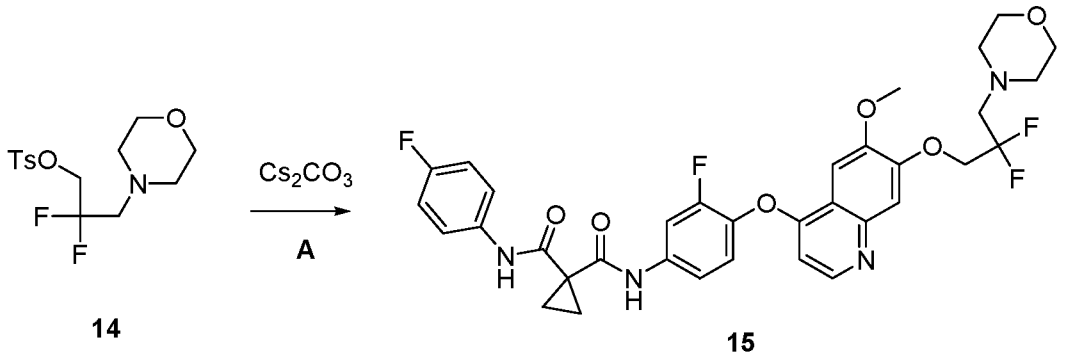


步骤三，将 0.3 g、1.7 mmol 化合物 13 溶于 30 mL 二氯甲烷中，然后向上述溶液中加入 0.3 g，3.4 mmol N-甲基吡咯和 0.3 g、1.7 mmol 对甲苯磺酰氯，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.1 g、18%产率的白色固体化合物 14，化合物 14 为对甲苯磺酸（2,2-二氟-3-吗啉-1-）丙酯，具体反应式如下：



13 14

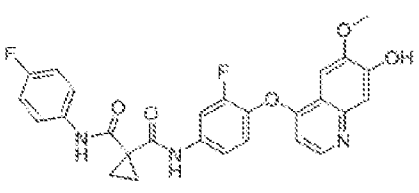
步骤四，将 0.1 g、0.2 mmol 化合物 A 和 0.1 g、0.3 mmol 化合物 14 溶于 10 mL 乙腈中，化合物 A 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，然后向上述溶液中加入 0.2 g、0.5 mmol 碳酸铯，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用反向制备法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.01 g、8%产率的黄色固体化合物 15，化合物 15 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-【6-甲氧基-7-（2,2-二氟-3-吗啉-1-）丙氧基喹啉-4-】氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，具体反应式如下：

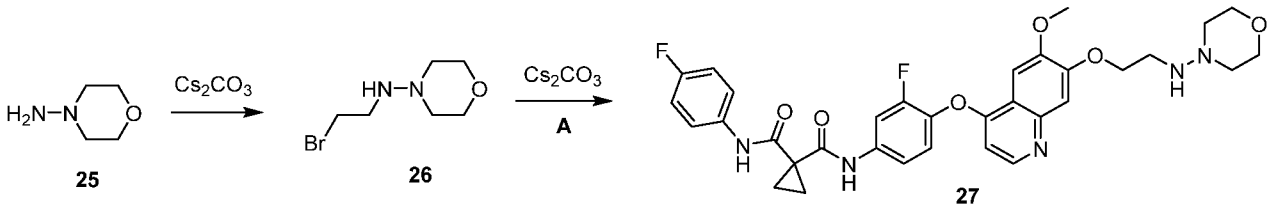


14 15

。

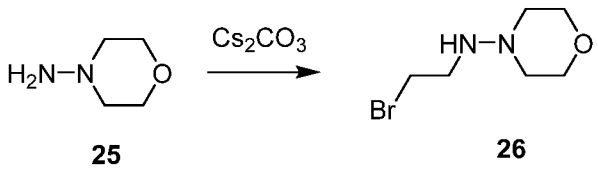
实施例 6　酪氨酸激酶抑制剂化合物 27 的合成

化合物 A 为  ；

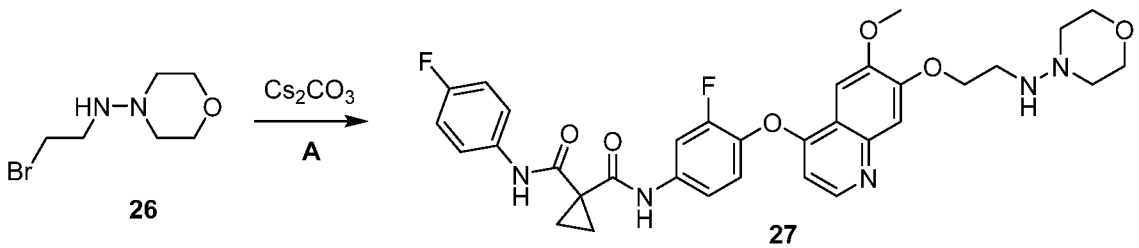


包括如下步骤：

步骤一，将 0.1 g、1 mmol 化合物 25 和 0.18 g、1 mmol 1,2-二溴乙烷溶于 10 mL 乙腈中，化合物 25 为 N-氨基吗啡啉，然后向上述溶液中加入 0.65 g、2 mmol 碳酸铯，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.1 g、50%产率的无色液体化合物 26，化合物 26 为 N-（2-溴乙基）吗啡啉-4-胺，具体反应式如下：

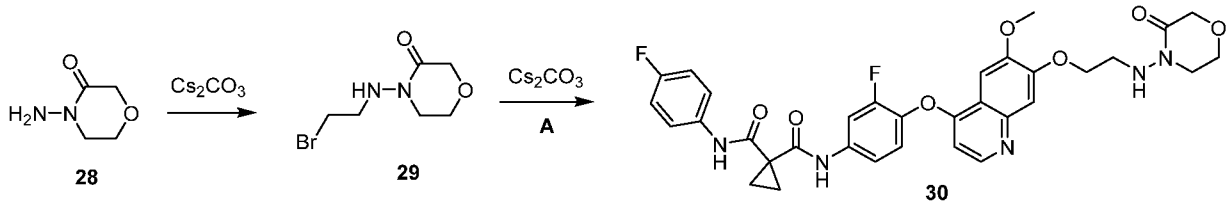


步骤二，将 0.1 g、0.2 mmol 化合物 A 和 0.06 g、0.3 mmol 化合物 26 溶于 10 mL 乙腈中，化合物 A 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，然后向上述溶液中加入 0.2 g、0.5 mmol 碳酸铯，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用反向制备法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.01 g、8%产率的黄色固体化合物 27，化合物 27 为，N-对氟苯基-N-3-氟-4-【6-甲氧基-7-（吗啉-4-胺）乙氧基喹啉-4-】氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，具体反应式如下：



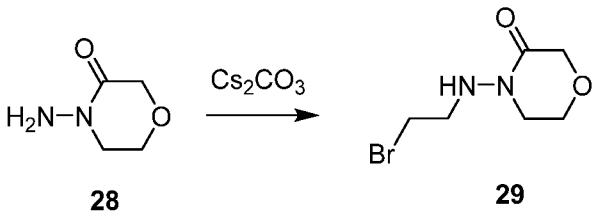
。

实施例 7　酪氨酸激酶抑制剂化合物 30 的合成

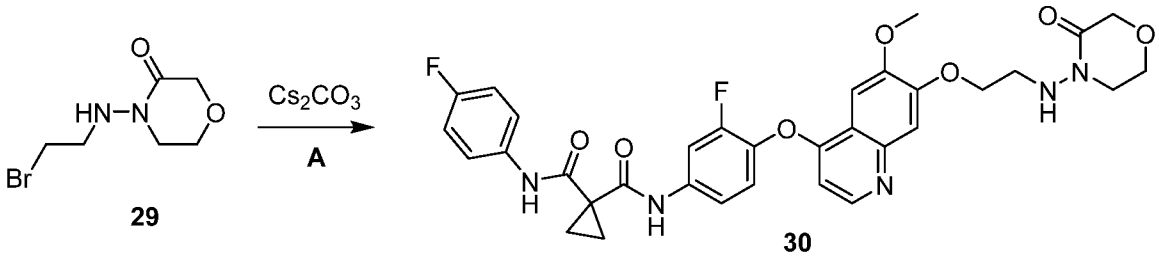


包括如下步骤：

步骤一，将 0.1 g、1 mmol 化合物 28 和 0.18 g、1 mmol 1,2-二溴乙烷溶于 10 mL 乙腈中，化合物 28 为 4-氨基吗啉-3-酮，然后向上述溶液中加入 0.65 g、2 mmol 碳酸铯，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.1 g、50%产率的无色液体化合物 29，化合物 29 为（2-溴乙胺基）吗啉-3-酮，具体反应如下：

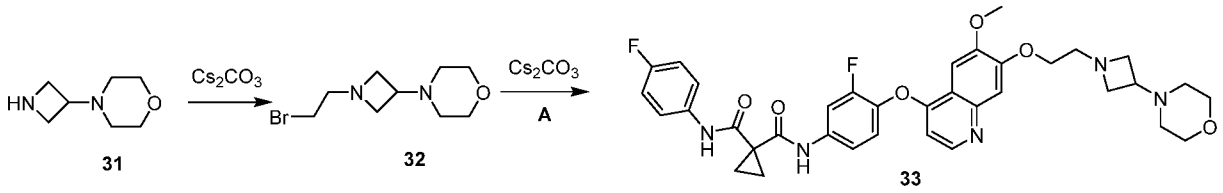


步骤二， 将 0.1 g、0.2 mmol 化合物 A 和 0.06 g，0.3 mmol 化合物 29 溶于 10 mL 乙腈中，化合物 A 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，然后向上述溶液中加入 0.2 g、0.5 mmol 碳酸铯，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用反向制备法法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.012 g、9%产率的黄色固体化合物 30，化合物 30 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-【6-甲氧基-7-（3-氧代吗啉胺）乙氧基喹啉-4-】氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺， 具体反应式如下：



。

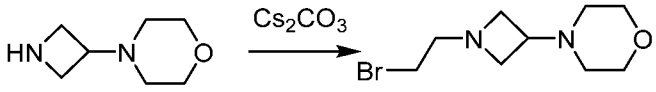
实施例 8　酪氨酸激酶抑制剂化合物 33 的合成



31 32 33

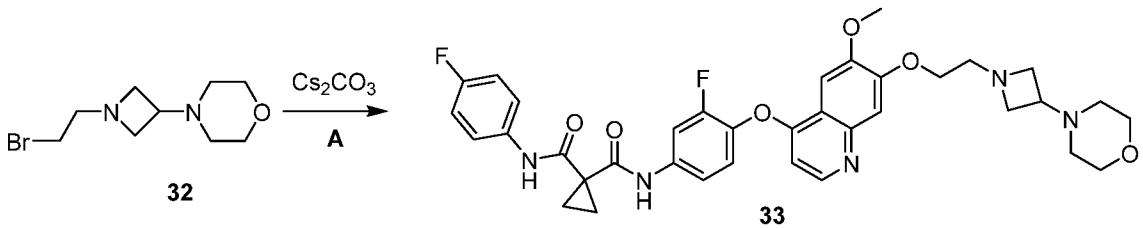
包括如下步骤：

步骤一，将 0.1 g、0.7 mmol 化合物 31 和 0.12 g、0.7 mmol 1,2-二溴乙烷溶于 10 mL 乙腈中，化合物 31 为 3-吗啉氮杂环丁烷，然后向上述溶液中加入 0.65 g、2 mmol 碳酸铯，室温搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用硅胶柱层析法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.1 g、50%产率的无色液体化合物 32，化合物 32 为溴乙基氮杂环丁烷基吗啉，具体反应式如下：



31 32

步骤二，将 0.1 g、0.2 mmol 化合物 A 和 0.06 g、0.24 mmol 化合物 32 溶于 10 mL 乙腈中，化合物 A 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-（6-甲氧基-7-羟基喹啉-4-）氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，然后向上述溶液中加入 0.2 g、0.5 mmol 碳酸铯，回流搅拌过夜；然后将过夜后的反应液用水稀释后，采用乙酸乙酯萃取；将萃取得到的有机相用饱和食盐水洗，水洗后加入无水硫酸钠进行干燥，然后浓缩蒸干；蒸干后采用反向制备法对上述浓缩蒸干的有机相进行纯化，得到 0.09 g、8%产率的黄色固体化合物 33，化合物 33 为 N-对氟苯基-N-3-氟-4-【6-甲氧基-7-（吗啉-3-氮杂环丁烷-1-）乙氧基喹啉-4-】氧基苯基环丙-1，1-二甲酰胺，具体反应式如下：



32 33

。

实施例 9　酪氨酸激酶抑制活性检测

将上述实施例的化合物应用于对 C –MET 和 KDR 激酶抑制活性的检测和筛选。

1．方法

（1）向 384 孔板中加入 4 μL 配制的激酶缓冲溶液，或是 4 μL 的激酶溶液（100% 抑制对照）；向孔中加入 2 μL 的化合物，或是 2 μL 不含化合物的 buffer（0% inhibition 对照）；以上所有样品或对照均设 2 复孔。

（2）25℃孵育 5 min；

（3）向孔中加入 2 μL 的 ATP/底物/$MgCl_2$/ $MnCl_2$/SEB/DTT 混合液；

（4）1000 rpm 离心 1 min，30℃震荡孵育 30min；

（5）向孔中加入 8 μL XL-665/抗体的混合液；

（6）25℃孵育 1 h；

（7）PHERAstar FS 仪器读取 665nm 和 620nm 信号；

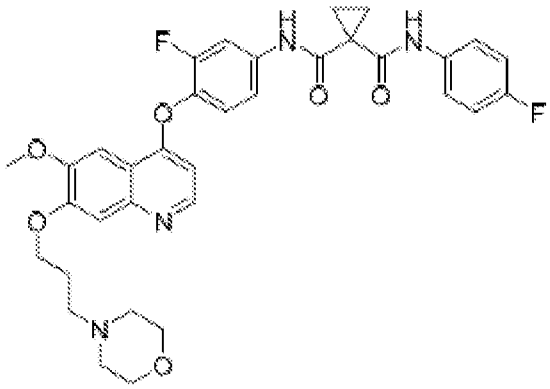
（8）根据试剂盒说明书分析数据，并用 GraphPad Prism5 拟合计算 IC50。

Ratio=665nm/620nm

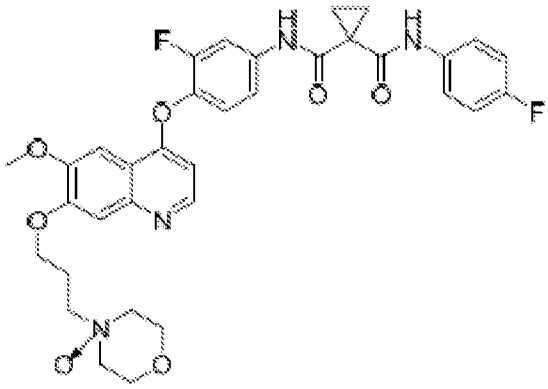
$$\text{样品的抑制率\%} = \left(\frac{Ratio_{sample} - Ratio_{negative}}{Ratio_{positive} - Ratio_{negative}} \right) \times 100$$

2. 实验结果

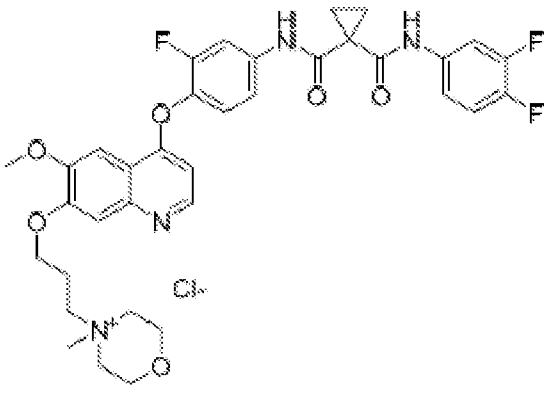
各送检化合物及参比化合物的检测结果总结如下表 1 和表 2 所示，其中对照化合物是现有的 C –MET 激酶抑制剂 Foretinib（结构式如下）。For-Oxide、For-Methyl 的化学结构式也分别如下。



Foretinib



For-Oxide



For-Methyl

表 1 化合物对 C –MET 的抑制活性

化合物编号	cMet IC50（nM）	IC50 95 置信区间（nM）	曲线 R^2
Foretinib	7.491	5.829 to 9.627	0.9884
For-Oxide	2.911	2.204 to 3.844	0.9850
For-Methyl	162.7	107.8 to 245.5	0.9697
化合物 10	17.04	12.35 to 23.51	0.9814
化合物 5	20.55	17.07 to 24.74	0.9815
化合物 15	6.641	4.713 to 8.552	0.9672
化合物 24	25.21	20.21 to 29.92	0.9770
化合物 33	15.01	11.23 to 18.58	0.9711
参比化合物 SCR-1510（实验内参）	2.751	1.841 to 4.139	0.9685

表 2 化合物对 KDR 的抑制活性

化合物编号	KDR IC50（nM）	IC50 95 置信区间（nM）	曲线 R^2
Foretinib	14.83	11.33 to 19.41	0.9741
For-Oxide	10.6	8.628 to 13.09	0.9836
化合物 10	64.16	54.00 to 76.24	0.9881
化合物 5	39.93	32.27 to 49.41	0.9714
Positive Ref	6774	5424 to 8460	0.8963

由表 1-2 的数据可知，本发明上述实施例的化合物具有 C–MET、KDR 等酪氨酸激酶的抑制活性。

实施例 10 对肿瘤细胞增殖抑制试验

1．方法

（1）细胞培养：将肿瘤细胞（如人肺腺癌细胞 HCC78、人恶性胶质瘤细胞 U87MG、人胃癌细胞 MKN-45、人脐静脉内皮细胞 HUVEC、人肺腺癌细胞 A549 等）用细胞培养基培养，培养条件为 37℃，5% CO_2。

（2）细胞接种：取处于指数生长期，状态良好的细胞，加入适量胰酶消化细胞，收集细胞离心，弃上清。用含血清的培养液重新混悬细胞，然后计数并取细胞悬液按 3000/孔接种于 96 孔板上，90 μL/孔。将培养板转入恒温 CO_2 培养箱中，在 37℃，5% CO_2 及饱和湿度条件下培养 24 小时。

（3） 加入受试化合物：10 μL/孔，培养 72 小时，每组设 3 个平行孔。

（4）结果测定：化合物作用 72 小时后，加入 10 μL/孔的 CCK8，置于培养箱中孵育适当时间，在 450nm 处测吸光值。

2．实验结果

各送检化合物的检测结果总结如下表 3-6 所示：

表 3　人肺腺癌细胞 HCC78 的增殖抑制结果（对应的拟合曲线见图 1）

化合物编号	HCC78 IC50（μM）	95%置信区间（μM）
Foretinib	0.1886	0.1253 to 0.2839
For-Oxide	0.1182	0.06890 to 0.2030
For-Methyl	>10	/
化合物 10	0.1072	0.06939 to 0.1656
SCR-1510	1.779	1.001 to 3.160

表 4　人恶性胶质瘤细胞 U87MG、人胃癌细胞 MKN-45、人肺腺癌细胞 HCC78 的增殖抑制结果（对应的拟合曲线见图 2-4）

化合物编号	U87MG			MKN-45		
	IC50（μM）	95%置信区间（μM）	R^2	IC50（μM）	95%置信区间（μM）	R^2
Foretinib	1.646	1.255 to 2.160	0.9424	1.867	1.387 to 2.513	0.9328
化合物 10	1.595	1.226 to 2.074	0.9473	3.205	2.788 to 3.684	0.9751
化合物 5	1.139	0.8225 to 1.576	0.9323	1.262	0.9934 to 1.602	0.9613
	HCC78					
	IC50（μM）	95%置信区间（μM）	R^2			
Foretinib	0.07480	0.03897 to 0.1435	0.8136			
化合物 10	/	/	/			
化合物 5	0.04417	0.03120 to 0.06254	0.9471			

表 5　人卵巢癌细胞 SK-OV-3 的增殖抑制结果（对应的拟合曲线见图 5）

化合物编号	SK-OV-3		
	IC50（μM）	95%置信区间（μM）	R^2
Foretinib	17.23	11.85 to 25.04	0.7477
For-Oxide	11.6	8.971 to 15.01	0.8846
For-Methyl	No inhibition	/	/
化合物 10	7.849	5.925 to 10.40	0.8928
化合物 5	3.494	3.155 to 3.869	0.9645

表 6　人结肠癌细胞 HCT116、人肺腺癌细胞 A549 的增殖抑制结果（对应的拟合曲线见图 6、7）

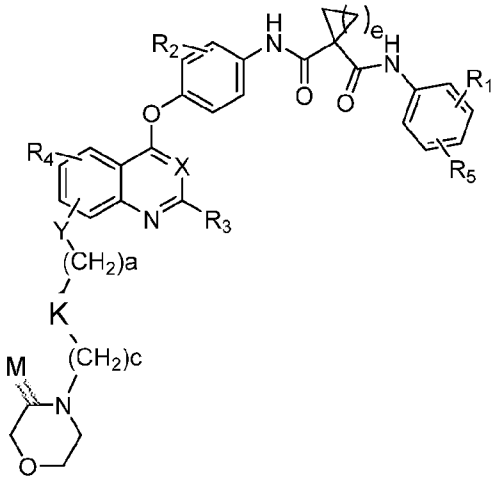
	HCT116			A549		
	IC50（μM）	95%置信区间（μM）	R^2	IC50（μM）	95%置信区间（μM）	R^2
Foretinib	2.065	1.542 to 2.763	0.9391	2.833	2.167 to 3.704	0.9287
For-Oxide	3.103	2.242 to 4.295	0.9149	4.921	3.965 to 6.107	0.9051
For-Methyl	No inhibition	/	/	No inhibition	/	/
化合物 10	2.605	2.262 to 3.001	0.9713	4.397	3.676 to 5.259	0.9372
化合物 5	1.655	1.163 to 2.356	0.8922	1.605	2.350 to 3.477	0.9527

由上述表 3-6 的数据可知，本发明的化合物通过抑制 C–MET、KDR 等酪氨酸激酶的活性，能够有效抑制人肺腺癌细胞、人胃癌细胞、人结肠癌细胞、人卵巢癌细胞、人恶性胶质瘤细胞等各种癌细胞的增殖，特别适用于癌症的治疗。

以上所述实施例仅表达了本发明的实施方式，其描述较为具体和详细，但并不能因此而理解为对本发明专利范围的限制。应当指出的是，对于本领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明构思的前提下，还可以做出若干变形和改进，这些都属于本发明的保护范围。因此，本发明专利的保护范围应以所附权利要求为准

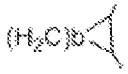
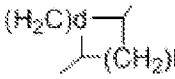
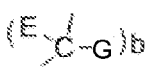
权 利 要 求 书

1. 具有通式（I）的化合物



（I）

或其药学上可接受的盐，其中，

K 选自下述基团：环烷烃基 、、卤代烷烃基 、或 N-R6；所述 b、d 为数字 1、2、3、或 4；E、G 为氢、卤素、羟基、烷氧基、酮、巯基、烷基巯基中的一种，但 E、G 不同时为氢；R6 为氢、低级卤代烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷烃基、低级环烷烃基中的一种；

R1、R2、R3、R4、R5 分别为氢、卤素、低级卤代烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷烃基、低级环烷烃基、羟基、低级烷氧基、低级环烷氧基、低级烯烃基、低级炔烃基中的一种或多种；

X 为 C-R、C-(CN)、N 中的一种，所述 R 为氢、卤素、低级卤代烷烃基、低级卤代环烷烃基、低级烷烃基、低级环烷烃基、羟基、低级烷氧基、低级环烷氧基、低级烯烃基、低级炔烃基中的一种；

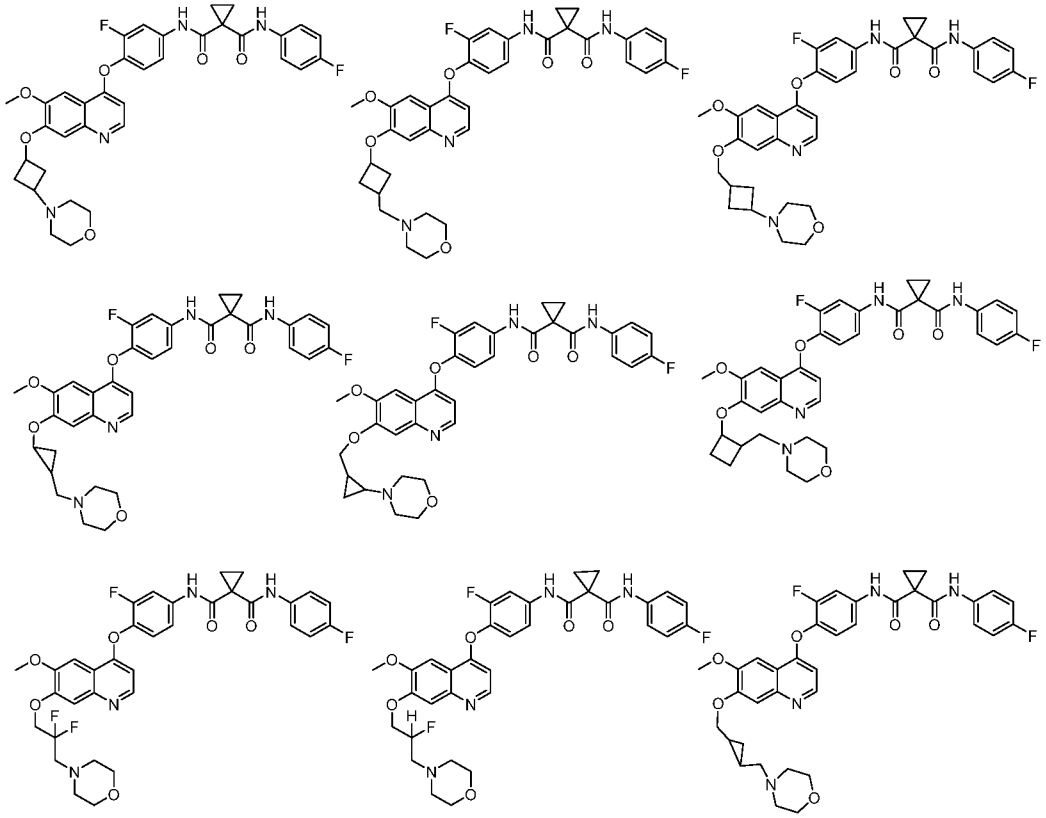
Y 为 O、S、N-R6 中的一种或为空，M 为 O 或为空；

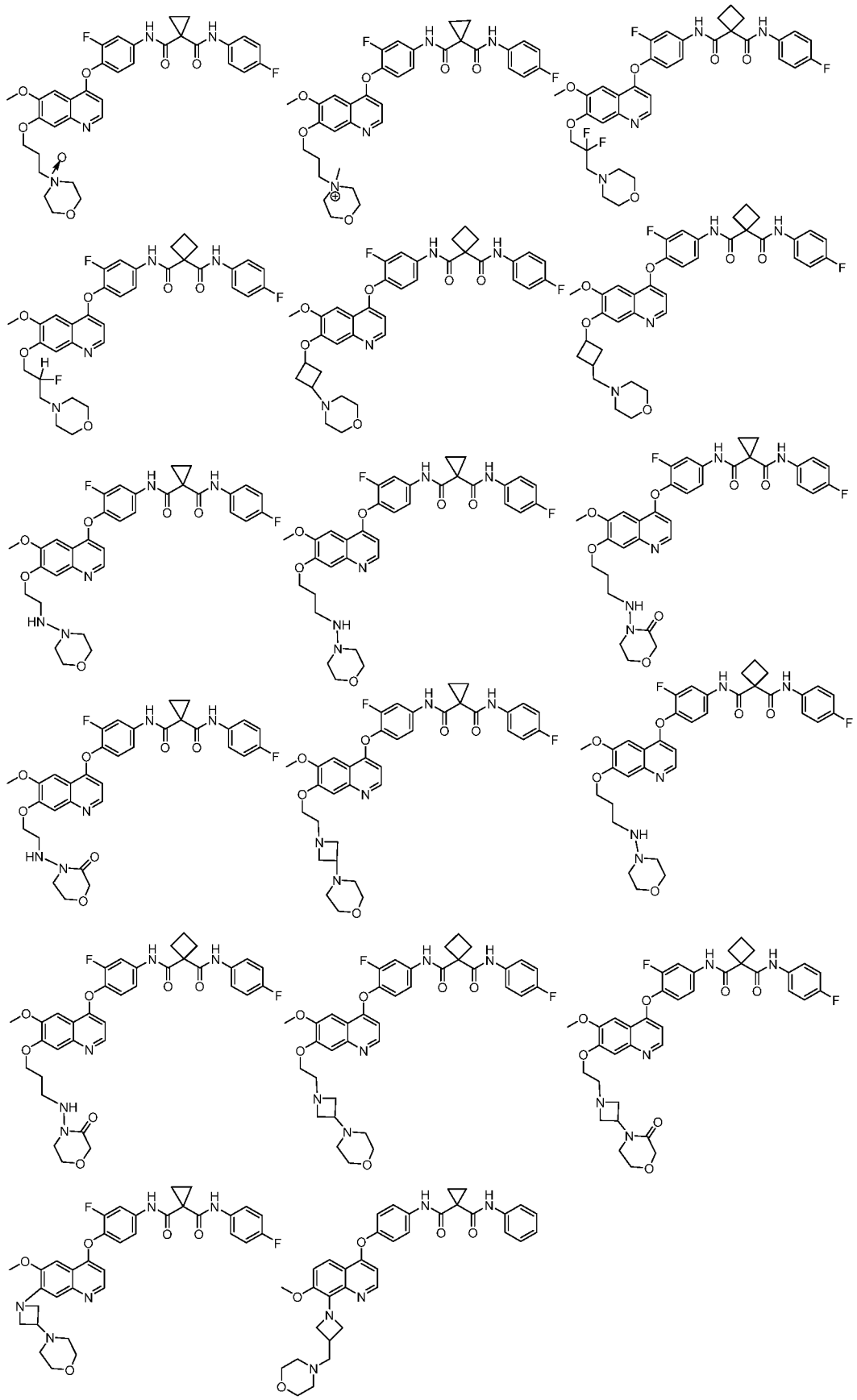
a、c 分别表示数字 0、1、2、或 3；e 为数字 1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 E 和 G 至少有一个为卤素 F。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 Y 为 O 或为空。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述通式（I）化合物包括：





5. 一种药物组合物，其特征在于，该组合物包含安全有效量的权利要求 1 所述化合物和药学上可接受的载体。

6. 一种酪氨酸激酶抑制剂，包含权利要求 1-4 中任一项所述的化合物。

7. 根据权利要求 6 所述的酪氨酸激酶抑制剂，其特征在于，所述酪氨酸激酶包括 C-MET 、VEGFR、KDR、RON、KIT、PDGF、FGF、SRC 激酶。

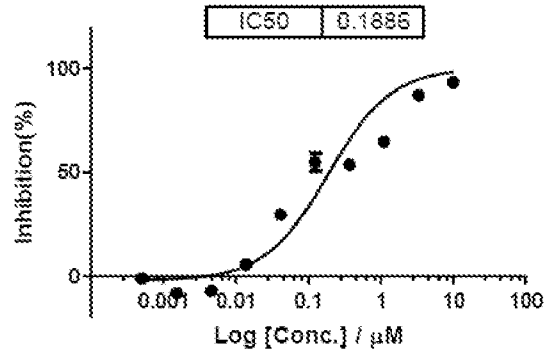
8. 权利要求 1-4 中任一项所述化合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

9. 根据权利要求 8 所述的应用，其特征在于，所述癌症包括肺癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、胰腺癌、食管腺癌、恶性胶质瘤。

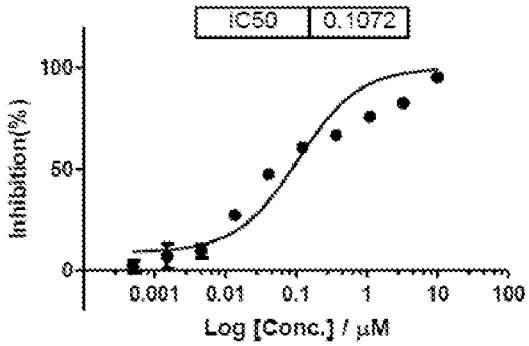
10. 权利要求 1-4 中任一项所述化合物在制备治疗炎症的药物中的应用。

11. 权利要求 5 所述药物组合物在制备治疗癌症的药物中的应用。

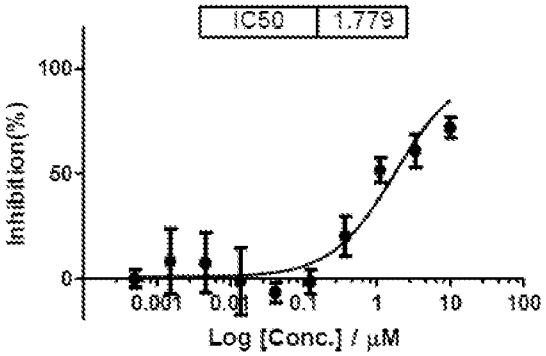
12. 权利要求 5 所述药物组合物在制备治疗炎症的药物中的应用。



Foretinib

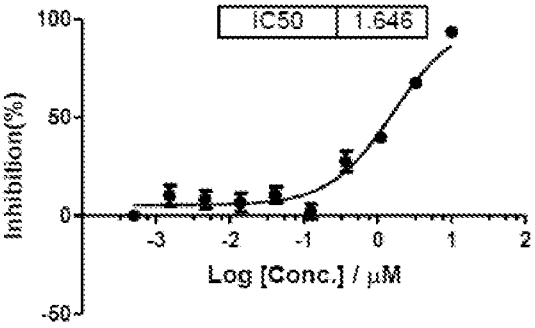


化合物 10

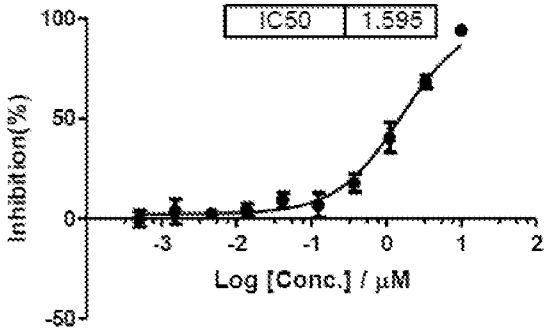


内参 SCR-1510

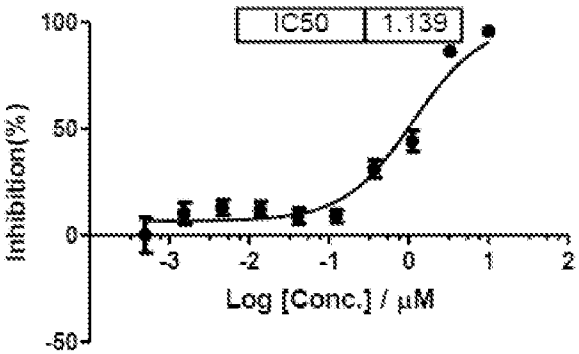
图 1



Foretinib

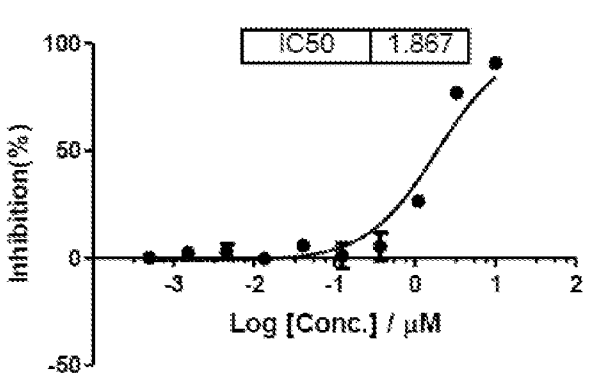


化合物 10

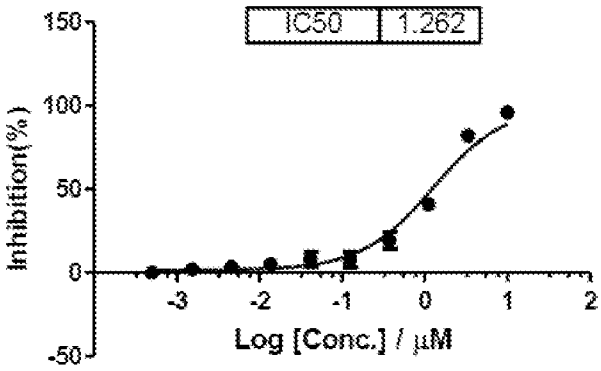


化合物 5

图 2

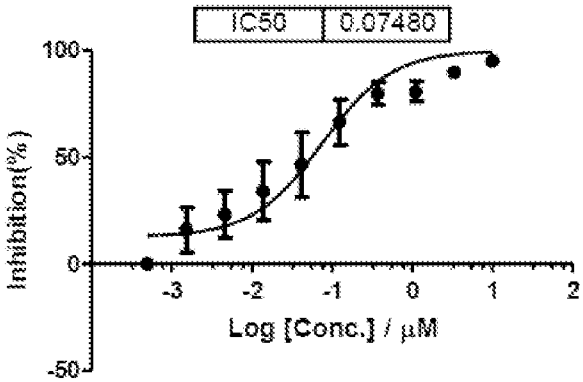


Foretinib

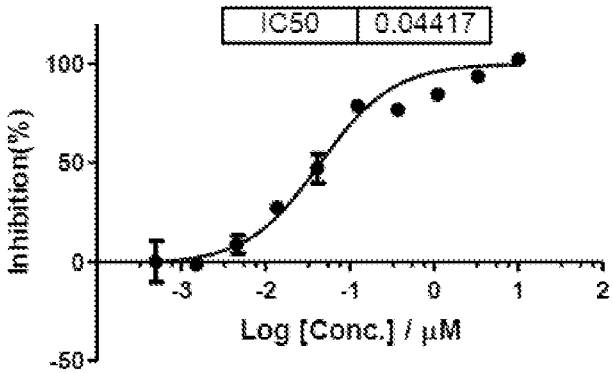


化合物 5

图 3

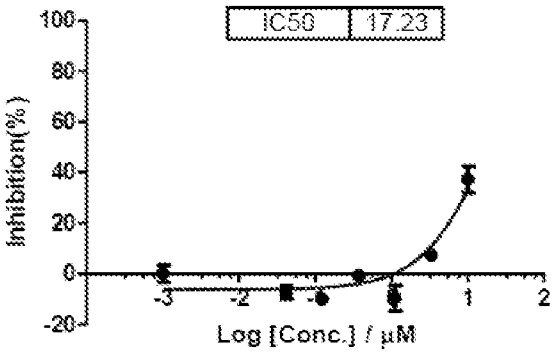


Foretinib

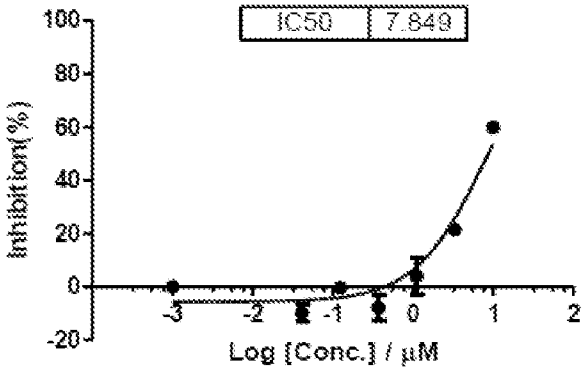


化合物 5

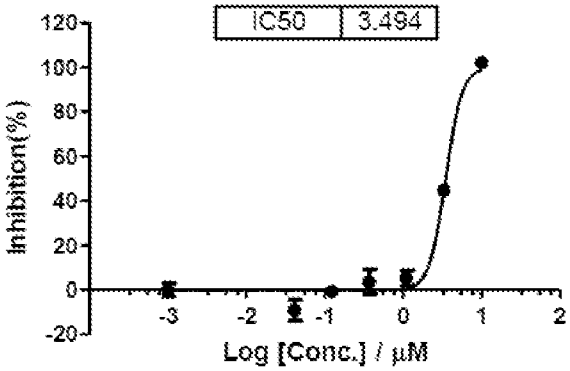
图 4



Foretinib

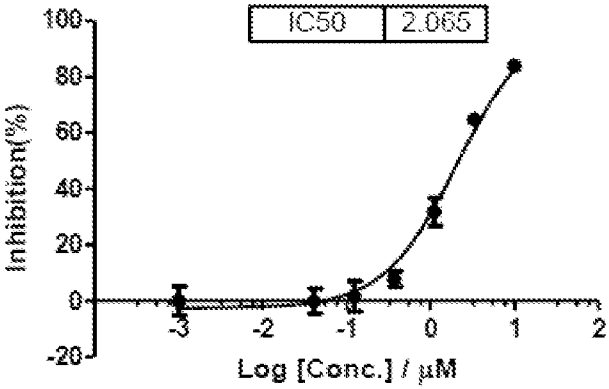


化合物 10

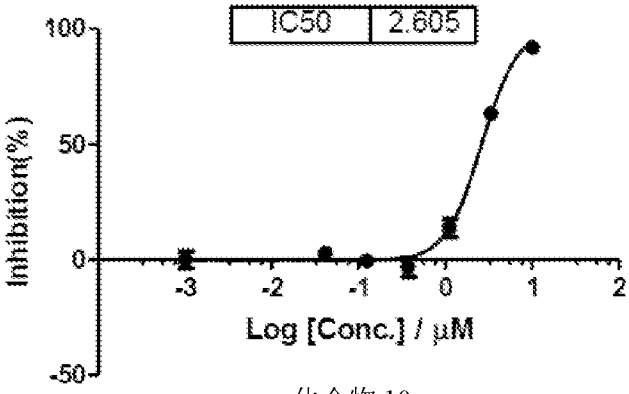


化合物 5

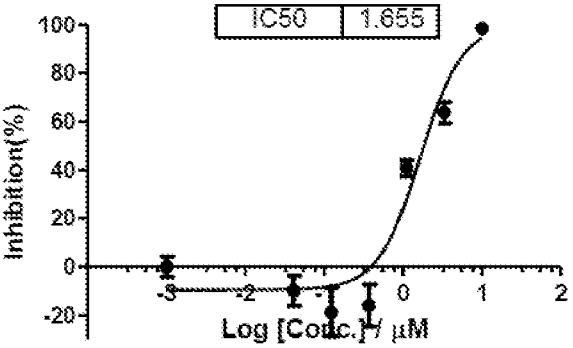
图 5



Foretinib

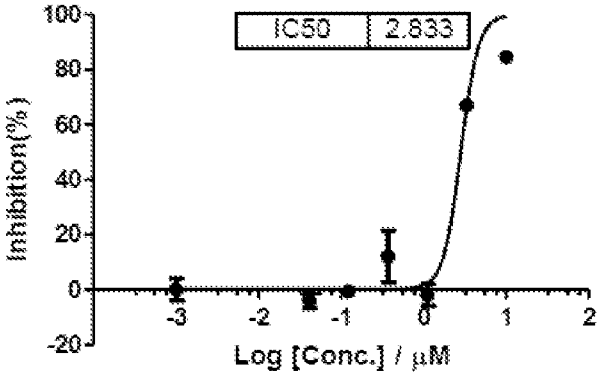


化合物 10

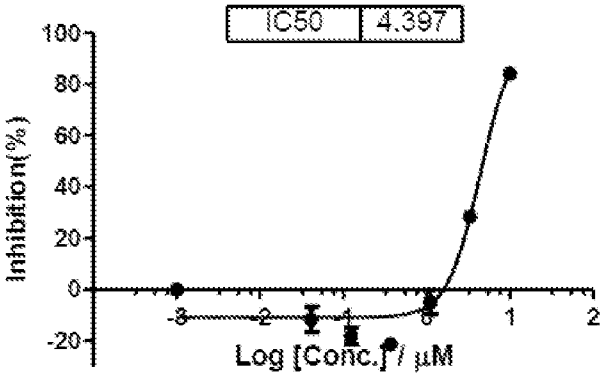


化合物 5

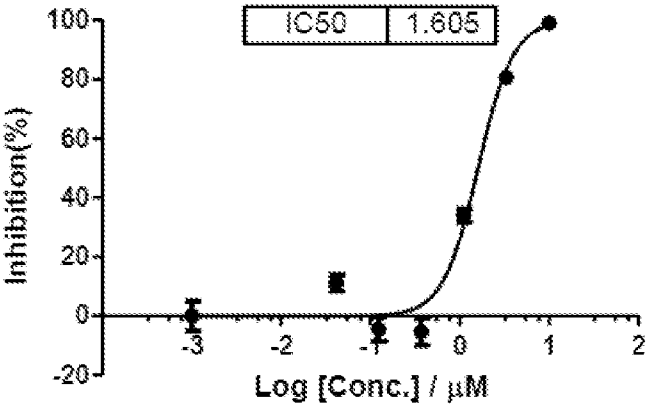
图 6



Foretinib



化合物 10



化合物 5

图 7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/089501

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 413/12 (2006.01) i; C07D 215/22 (2006.01) i; C07D 413/14 (2006.01) i; C07D 401/04 (2006.01) i; A61K 31/5377 (2006.01) i; A61P 29/00 (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 413/-; C07F 215/-; C07D 401-; A61K 31/-;A61P 29/-; 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)

VEN, CNABS, CNKI, STN (REG, CAPLUS) 上海翔锦, 酪氨酸, 蛋白激酶, 磷酸转移酶, 肿瘤, 癌, tyrosine kinase inhibitor, antitumor, tumour, tumor, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010045095 A1 (XI, Ning), 22 April 2010 (22.04.2010), claims 1-40, and embodiment compounds 1-28	1-12

☐ 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
01 September 2017	26 September 2017

Name and mailing address of the ISA
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
WANG, Ying
Telephone No. (86-10) 62086304

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/089501

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2010045095 A1	22 April 2010	JP 6058711 B2	11 January 2017
		US 8293897 B2	23 October 2012
		KR 20110075016 A	05 July 2011
		EP 2532657 B1	31 August 2016
		JP 5734193 B2	17 June 2015
		EP 2340244 A1	06 July 2011
		JP 2015120733 A	02 July 2015
		AU 2009303602 A1	22 April 2010
		EP 2340244 A4	25 July 2012
		EP 2532657 B9	19 April 2017
		BR PI0920261 A2	04 August 2015
		CA 2740746 A1	22 April 2010
		ES 2599458 T3	01 February 2017
		EP 2532657 A3	23 January 2013
		US 2010093727 A1	15 April 2010
		AU 2009303602 B2	14 June 2012
		RU 2011119478 A	27 November 2012
		EP 2532657 A2	12 December 2012
		US 8426585 B2	23 April 2013
		US 2012315247 A1	13 December 2012
		JP 2012505888 A	08 March 2012
		HK 1172896 A1	18 August 2017
		MX 2011004018 A	24 June 2011

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2017/089501

A. 主题的分类

C07D 413/12(2006.01)i；C07D 215/22(2006.01)i；C07D 413/14(2006.01)i；C07D 401/04(2006.01)i；A61K 31/5377(2006.01)i；A61P 29/00(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)

C07D413/-；C07F215/-;C07D401-;A61K31/-;A61P29/-;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））

VEN,CNABS,CNKI,STN(REG,CAPLUS)上海翔锦，酪氨酸，蛋白激酶，磷酸转移酶，肿瘤，癌，tyrosine kinase inhibitor，antitumor，tumour,tumor,cancer

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2010045095 A1 (XI NING) 2010年 4月 22日 (2010-04-22) 权利要求1-40，实施例化合物1-28	1-12

☐ 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
2017年 9月 1日	2017年 9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 王颖 电话号码 (86-10) 62086304

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/089501

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）
WO 2010045095 A1	2010年 4月 22日	JP	6058711	B2	2017年 1月 11日
		US	8293897	B2	2012年 10月 23日
		KR	20110075016	A	2011年 7月 5日
		EP	2532657	B1	2016年 8月 31日
		JP	5734193	B2	2015年 6月 17日
		EP	2340244	A1	2011年 7月 6日
		JP	2015120733	A	2015年 7月 2日
		AU	2009303602	A1	2010年 4月 22日
		EP	2340244	A4	2012年 7月 25日
		EP	2532657	B9	2017年 4月 19日
		BR	PI0920261	A2	2015年 8月 4日
		CA	2740746	A1	2010年 4月 22日
		ES	2599458	T3	2017年 2月 1日
		EP	2532657	A3	2013年 1月 23日
		US	2010093727	A1	2010年 4月 15日
		AU	2009303602	B2	2012年 6月 14日
		RU	2011119478	A	2012年 11月 27日
		EP	2532657	A2	2012年 12月 12日
		US	8426585	B2	2013年 4月 23日
		US	2012315247	A1	2012年 12月 13日
		JP	2012505888	A	2012年 3月 8日
		HK	1172896	A1	2017年 8月 18日
		MX	2011004018	A	2011年 6月 24日