

(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2月1日 (01.02.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/018986 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) **C07D 239/48** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01) **A61K 31/675** (2006.01)
C07D 251/18 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/083058

(22) 国际申请日: 2017年5月4日 (04.05.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201610585487.3 2016年7月25日 (25.07.2016) CN

(71) 申请人: 安润医药科技(苏州)有限公司 (ARROMAX PHARMATECH CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市工业园区东坊产业园4号楼4层, Jiangsu 215123 (CN)。

(72) 发明人: 洪健 (HONG, Jian); 中国江苏省苏州市工业园区东坊产业园4号楼4层, Jiangsu 215123 (CN)。 刘国斌 (LIU, Guobin); 中国江苏省苏州市工业园区东坊产业园4号楼4层, Jiangsu 215123 (CN)。 王景炳 (WANG, Jingbing); 中国江苏省苏州市工业园区东坊产业园4号楼4层, Jiangsu 215123 (CN)。

层, Jiangsu 215123 (CN)。 乐小勇 (LE, Xiaoyong); 中国江苏省苏州市工业园区东坊产业园4号楼4层, Jiangsu 215123 (CN)。

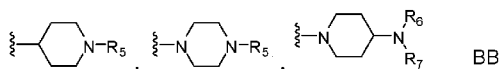
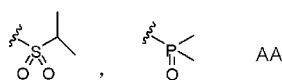
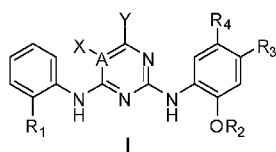
(74) 代理人: 苏州市中南伟业知识产权代理事务所 (普通合伙) (CENTRAL SOUTH WELL INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE); 中国江苏省苏州市工业园区若水路388号苏州纳米技术国家大学科技园H-216室2层, Jiangsu 215123 (CN)。

(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, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,

(54) Title: DIPHENYLAMINOPYRIMIDINE AND TRIAZINE COMPOUND, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 二苯氨基嘧啶及三嗪化合物、其药用组合物及用途



(57) Abstract: The present invention relates to a diphenylaminopyrimidine and a triazine compound represented by formula I, or a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, hydrate, or solvate (I) thereof, wherein A represents C or N, X and Y are independently selected from hydrogen, halogen, a cyano group, a trifluoromethyl group, an alkoxy group, an alkyl group, an aromatic ring group, an alkenyl group, an alkynyl group, and a nitro group, or X, Y and atoms connected to X and Y together form a phenyl ring or aromatic heterocycle; R₁ is (AA); R₂ is CD₃ or CD₂CD₃; R₃ is selected from (BB); R₄ is selected from hydrogen, a methyl group, a trifluoromethyl group, a cyano group, or halogen; R₅ is selected from hydrogen, an alkyl group, a substituted or unsubstituted phenyl group, an allyl group, and a propargyl group; and R₆ and R₇ are independently selected from hydrogen, an alkyl group, a substituted or unsubstituted phenyl group, an allyl group, and a propargyl group, or R₆, R₇ and nitrogen atoms connected to R₆ and R₇ together form a substituted or unsubstituted heterocycloalkyl group. The diphenylaminopyrimidine and the triazine compound provided by the present invention have improved pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and ALK kinase inhibitory activity.

WO 2018/018986 A1

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))。

(57) 摘要： 本发明涉及一种如式I所示的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物 (I) 其中：A为C或N；X、Y独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、烷氧基、烷基、芳环基、烯基、炔基、硝基；或者，X和Y与它们所连接的原子一起形成苯环或芳香杂环；R₁为(AA)，R₂为CD₃或CD₂CD₃；R₃选自(BB)，R₄选自氢、甲基、三氟甲基、氰基或卤素；R₅选自氢、烷基、取代和未取代的苯基、烯丙基或炔丙基；R₆、R₇独立地选自氢、烷基、取代和未取代的苯基、烯丙基、炔丙基；或者，R₆和R₇与它们所连接的氮原子一起形成取代或未取代的杂环烷基。本发明的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物具有更好的药效学和药代动力学性能以及ALK激酶抑制活性功能。

二苯氨基嘧啶及三嗪化合物、其药用组合物及用途

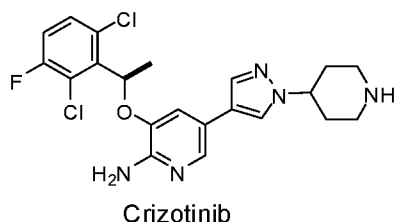
技术领域

本发明涉及生物医药领域，尤其涉及一种二苯氨基嘧啶及三嗪化合物、其药用组合物及用途。

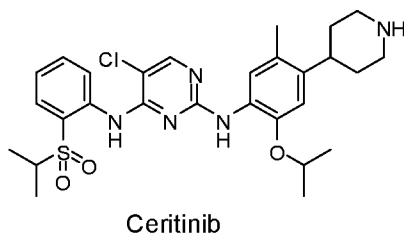
背景技术

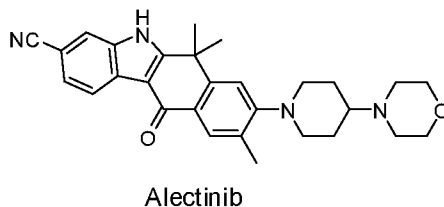
间变性淋巴瘤激酶（Anaplastic lymphoma kinase, ALK）是胰岛素受体酪氨酸激酶超家族的成员之一，目前已经发现了二十多种由不同的染色体重排后产生的 ALK 融合蛋白，它们参与包括间变大细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、炎性肌纤维母细胞瘤、神经母细胞瘤等的发病。ALK 融合蛋白在约 5-10% 的非小细胞肺癌的发生中发挥根本性的作用。ALK 融合蛋白的突变和过度表达与多种疾病相关，它参与复杂的信号转导，进而影响细胞增殖、分化和凋亡，ALK 激酶抑制剂可以用于治疗癌症和自身免疫性疾病。

2011 年 8 月，辉瑞公司的选择性 ALK 和 c-Met 双重抑制剂 Crizotinib（商品名 Xalkori）被美国 FDA 批准用于治疗非小细胞肺癌，国际专利申请 WO2006021881A2 公开了 Crizotinib 及其相关化合物。Crizotinib 在临床应用中具有耐药性问题，由此激发了开发第二代 ALK 激酶抑制剂类药物，用于治疗非小细胞肺癌和其它疾病。



第二代 ALK 激酶抑制剂类药物是选择性的 ALK 激酶抑制剂，具有治疗癌症和细胞增殖性疾病以及其他相关疾病的用途，目前已有 Ceritinib 和 Alectinib 获批上市，用于治疗对 Crizotinib 产生耐药的 ALK 特异的非小细胞肺癌患者。另外，将 ALK 选择性抑制剂用于治疗白血病和淋巴瘤的研究也在进行中。WO2004080980A1 和 WO2008073687A2 公开了 Ceritinib 相关的二苯氨基嘧啶化合物，WO2010143664A1 公开了 Alectinib 相关化合物。





虽然以上几个上市的 ALK 激酶抑制剂一定程度上缓解了 ALK 特异性肺癌治疗及其耐药性问题，但是仍然存在活性和药效不足问题，这使得这几个药物的使用剂量都比较大，例如 Crizotinib 每日用量需要 500 毫克，而 Alectinib 和 Ceritinib 的每日用量都在 750-1200 毫克以上，这说明在治疗的有效性上，这些药都还远未达到理想目标。

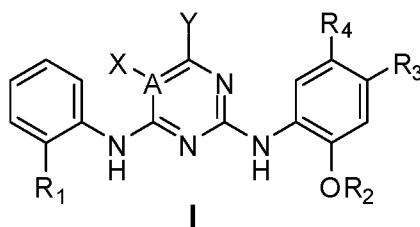
WO2014173291A1 公开了一系列氘代的二氨基嘧啶化合物，以改善 Ceritinib 的药效和成药性，但是相关的药效和成药性并无明显提高。对于已经发现的 ALK 激酶抑制剂来说，除了存在药效有待进一步提高，还存在成药性较差、耐药性突出和毒副作用明显等诸多问题，因此发现具有特异性抑制效果、低用量、更好成药性和抗耐药性、以及低毒性的新型化合物是非常有挑战性的，也是非常必要的。

发明内容

为解决上述技术问题，本发明提供了一种二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物，其用途及药用组合物。所述二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物具有更好的药效学和药代动力学性能，能够有效抑制 ALK 激酶活性。

为了实现以上目的，本发明采用了以下的技术方案：

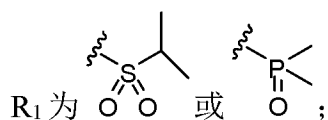
在一方面，本发明提供了一种如式 I 所示的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物：



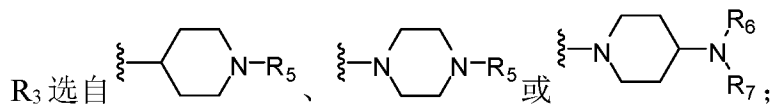
其中：

A 为 C 或 N；

X、Y 独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、烷氧基、烷基、芳环基、烯基、炔基或硝基；或者，X 和 Y 与它们所连接的（C，或 C 和 N）原子一起形成苯环或芳香杂环，所述芳香杂环含有氧、硫和氮杂原子中的一种或几种；



R₂ 为 CD₃ 或 CD₂CD₃;



R₄ 选自氢、甲基、三氟甲基、氰基或卤素;

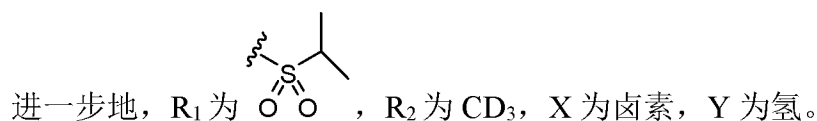
R₅ 选自氢、烷基、取代和未取代的苯基、烯丙基或炔丙基;

R₆、R₇ 独立地选自氢、烷基、取代和未取代的苯基、烯丙基、炔丙基; 或者, R₆ 和 R₇ 与它们所连的氮 (N) 原子一起形成取代或未取代的杂环烷基, 杂环烷基含有氧、硫、氮、亚砷基和砷基中的一种或几种。

本发明中, 芳香杂环优选吡啶、咪唑、噻吩、喹啉、吡啶、吡咯、苯并三唑、呋喃、噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、噻吩、异噻吩、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯或四氢噻吩。

杂环烷基优选噁唑啉、氧环丁基、吡喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂草基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噁唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、四氢呋喃基或四氢噻吩基。

本发明中, 烷基优选 C₁-C₁₀ 烷基, 烯基优选 C₂-C₁₂ 烯基, 更优选 C₂-C₄ 乙烯基, 进一步优选乙烯基。炔基优选 C₂-C₁₂ 炔基, 更优选 C₂-C₄ 炔基, 进一步优选乙炔基。



优选地, 二苯氨基嘧啶及三嗪化合物, 具体为以下任一化合物:

(N₄- (2- (异丙基磺酰基) 苯基) -N₂- (2-D₃-甲氧基-5-甲基-4- (哌啶-4-基) 苯基) 嘧啶-2, 4-二氮);

(5-氟-N₄- (2- (异丙基磺酰基) 苯基) -N₂- (2-D₃-甲氧基-5-甲基-4- (哌啶-4-基) 苯基) 嘧啶-2, 4-二氮);

(5-氯-N₄- (2- (异丙基磺酰基) 苯基) -N₂- (2-D₃-甲氧基-5-甲基-4- (哌啶-4-基) 苯基) 嘧啶-2, 4-二氮);

(5-溴-N₄- (2- (异丙基磺酰基) 苯基) -N₂- (2-D₃-甲氧基-5-甲基-4- (哌啶-4-基) 苯基)

嘧啶-2, 4-二氨);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-5-(三氟甲基)嘧啶-2, 4-二氨);

(2-(异丙基磺酰基)苯基)氨基)-2-((2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)氨基)嘧啶-5-腈);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-5-甲氧基-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2, 4-二氨);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-5-甲基嘧啶-2, 4-二氨);

(5-乙基-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2, 4-二氨);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-5-硝基嘧啶-2, 4-二氨);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-5-苯基嘧啶-2, 4-二氨);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-5-乙烯基嘧啶-2, 4-二氨);

(5-乙炔基-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2, 4-二氨);

(5-氯-N2-(2-D6-乙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-2, 4-二氨);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(4-吗啡啉哌啶-1-基)苯基)喹啉-2, 4-二氨);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-2, 4-二氨);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-5H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-2, 4-二氨);

N2-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-D3-甲氧基苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)噻吩并[2, 3-d]嘧啶-2,4-二氨);

(N2-(4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-D3-甲氧基苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)

苯基) 噻吩并[3, 2-d]嘧啶-2, 4-二氮);

(5-氯-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2, 4-二氮);

(5-氯-N2-(2-D3-甲氧基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二氮)

(5-氯-N2-(5-氟-2-D3-甲氧基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-2, 4-二氮);

(5-氯-N2-(5-氯-2-D5-乙氧基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-2, 4-二氮);

(5-氯-N2-(5-氯-2-D3-甲氧基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-2, 4-二氮);

(5-氯-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(哌啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯基)嘧啶-2, 4-二氮);

(5-((5-氯-4-((2-(异丙基磺酰基)苯基)氨基)嘧啶-2-基)氨基)-4-D3-甲氧基-2-(哌啶-4-基)苯腈);

(N2-(2-D3-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)-5-甲基-苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1, 3, 5-三嗪-2, 4-二氮);

(N2-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N4-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-1, 3, 5-三嗪-2, 4-二氮);

(N2-(2-D3-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-1, 3, 5-三嗪-2, 4-二氮);

(5-氯-N2-(2-D5-乙氧基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-2, 4-二氮);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)喹啉-2, 4-二氮);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-7H-吡咯并[2, 3-d]嘧啶-2, 4-二氮);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-5H-吡咯并[3, 2-d]嘧啶-2, 4-二氮);

(N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)噻

吩并[2, 3-d]嘧啶-2, 4-二氨);

(5-氯-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(4-硫代吗啉哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2, 4-二氨);

(N2-(4-(4-氨-[1, 4'-联哌啶]-1'-基)-2-D3-甲氧基苯基)-5-氯-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)嘧啶-2, 4-二氨);

(5-氯-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(4-吗啡啉哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2, 4-二氨);

(N2-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N4-(2-D3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)-1, 3, 5-三嗪-2, 4-二氨);

(5-氯-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)嘧啶-2, 4-二氨);

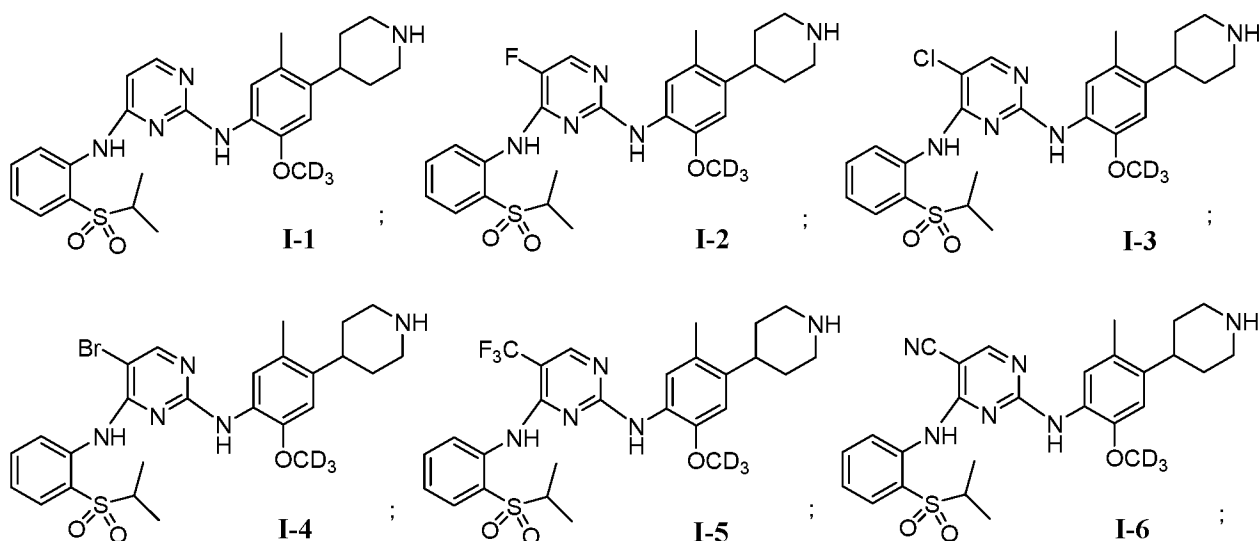
(2-((5-氯-2-((4-(4-(二甲氨基)哌啶-1-基)-2-D3-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)二甲基氧化磷);

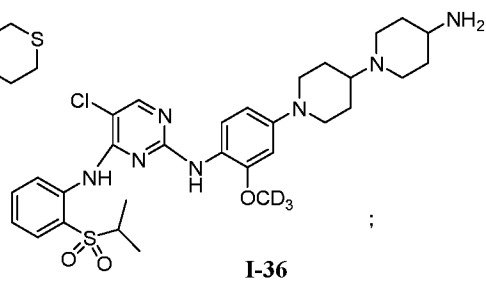
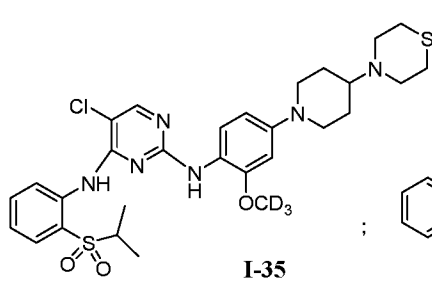
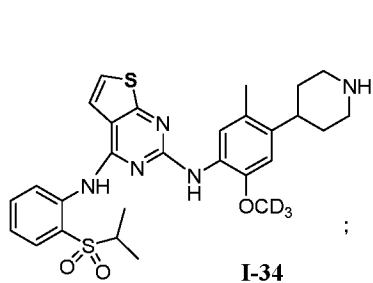
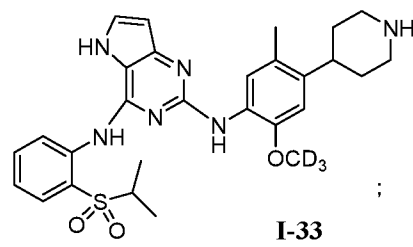
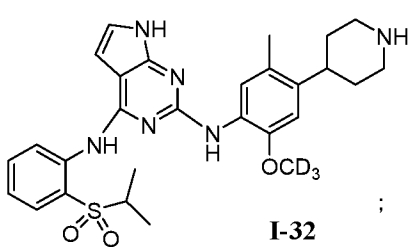
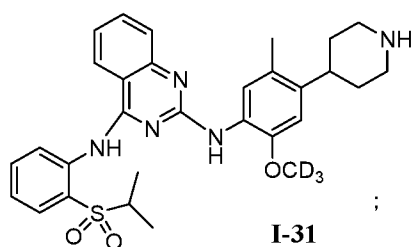
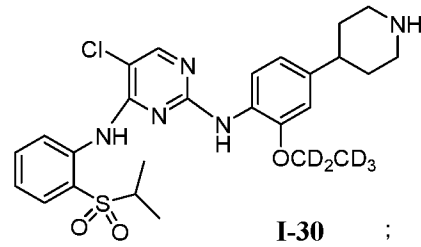
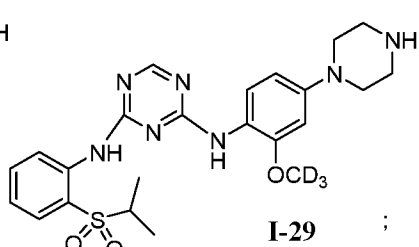
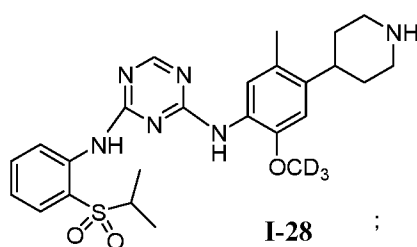
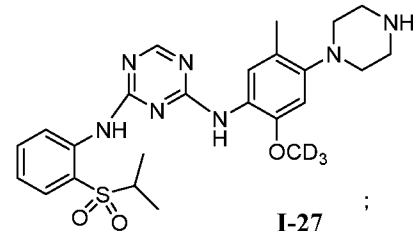
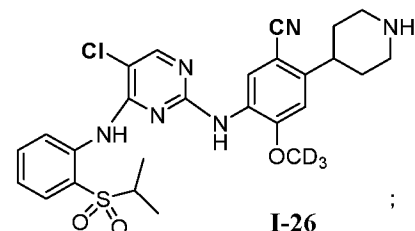
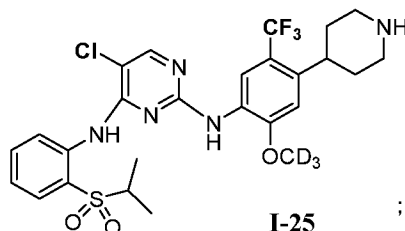
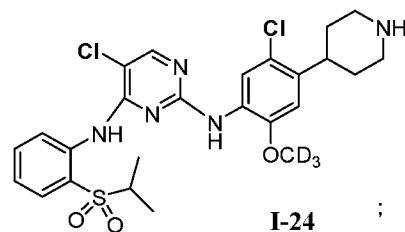
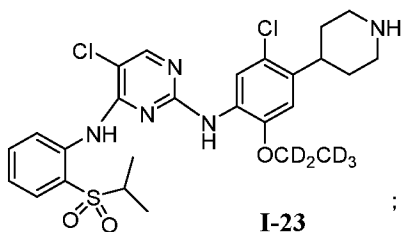
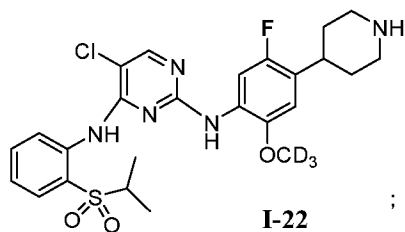
(5-氯-N4-(2-(二甲基磷酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)嘧啶-2, 4-二胺);

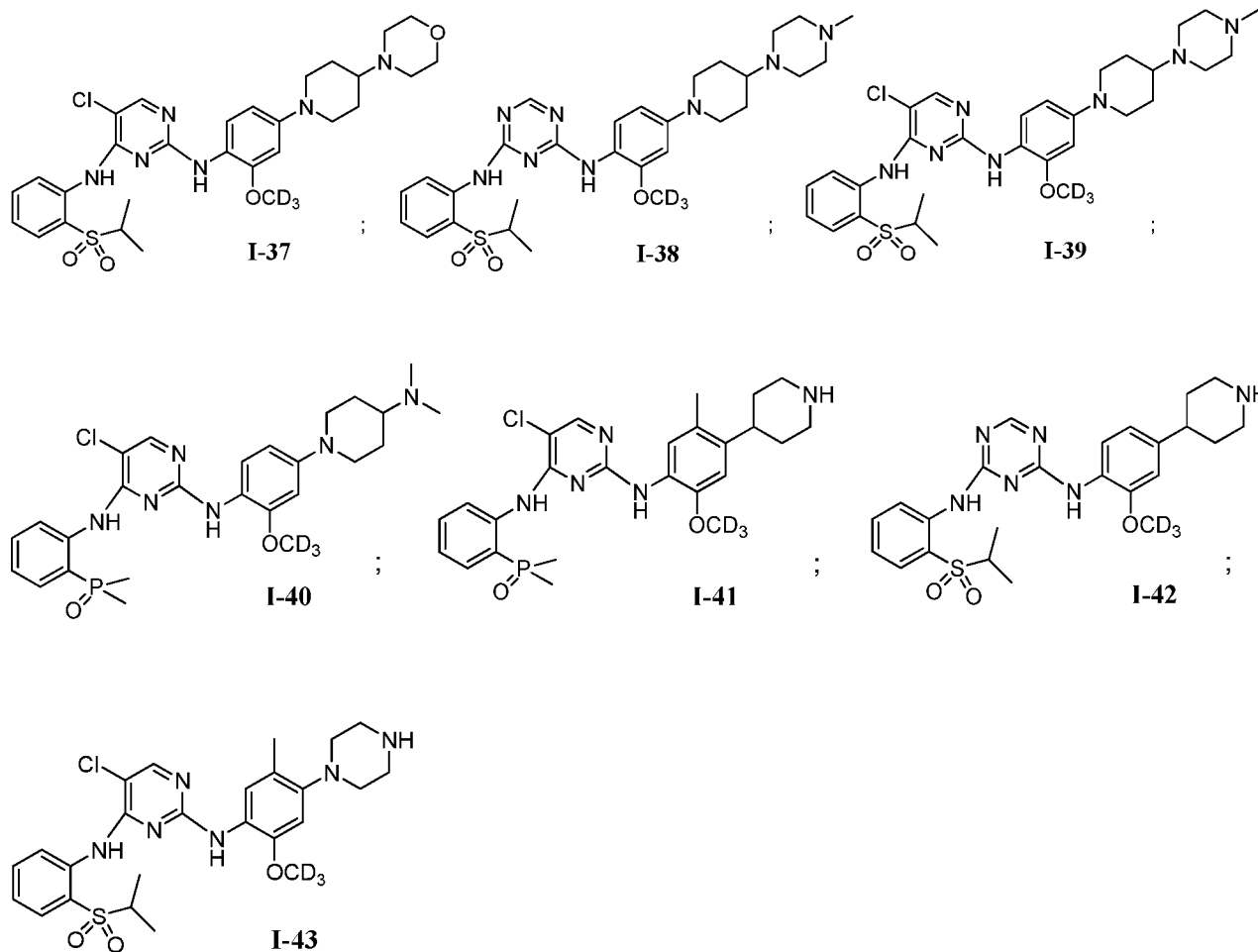
(N2-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N4-(2-D3-甲氧基-4-(4-哌啶-4-基)苯基)-1, 3, 5-三嗪-2, 4-二氨);

(5-氯-N4-(2-(异丙基磺酰基)苯基)-N2-(2-D3-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)-5-甲基-苯基)嘧啶-2, 4-二胺)。

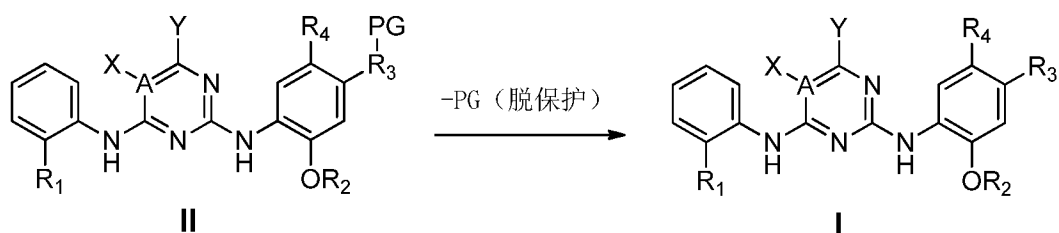
上述化合物的具体结构分别如下:





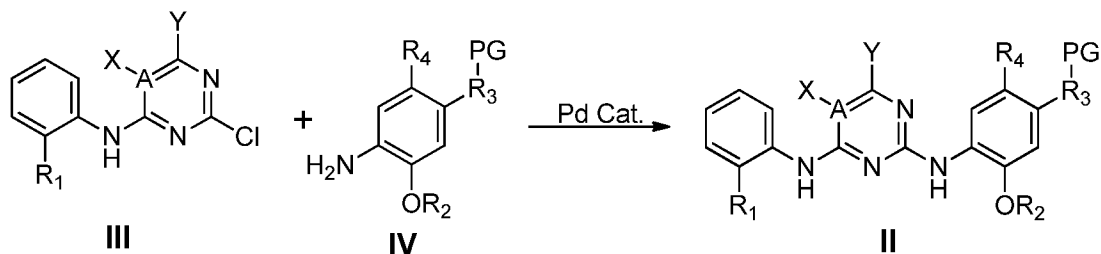


在另一方面，本发明还提供了上述式 I 所示的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物的制备方法，包括以下步骤：将化合物 II 进行脱保护反应，得到如式 I 所示的二苯基嘧啶及三嗪化合物；



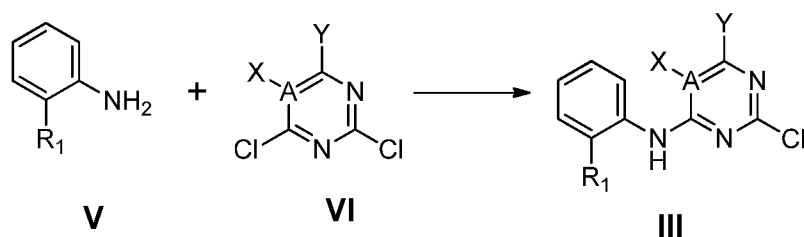
其中，A、X、Y、R₁、R₂、R₃和R₄的定义均同上所述。脱保护和成盐反应可以采用本领域中该类反应的常规方法和条件。

本发明中，所述的如式 I 所示的二苯基嘧啶及三嗪化合物的制备方法，进一步包括以下步骤：在钯催化剂的催化下，将化合物 III 与化合物 IV 进行偶联反应，得到化合物 II。



其中，A、X、Y、R₁、R₂、R₃和R₄的定义均同上所述。PG为保护基团，可以是Boc（叔丁氧羰基）、CBz（苄氧羰基）或Troc（三氯乙氧羰基），优选Boc（叔丁氧羰基）。

本发明中，上述如式I所示的二苯基咪唑及三嗪化合物的制备方法进一步包括以下步骤：将化合物V与化合物VI进行偶联反应，得到化合物III；



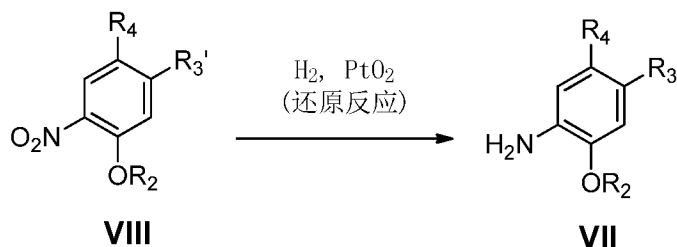
其中，A、X、Y、R₁、R₂、R₃和R₄的定义均同上所述；所述的偶联可以采用本领域中该类反应的常规方法和条件。

本发明中，当R₃为哌啶基时，如式I所示的二苯基咪唑及三嗪化合物的制备方法进一步包括以下步骤：将化合物VII的R₃基团中的氨基进行保护反应，得到所述的化合物IV；



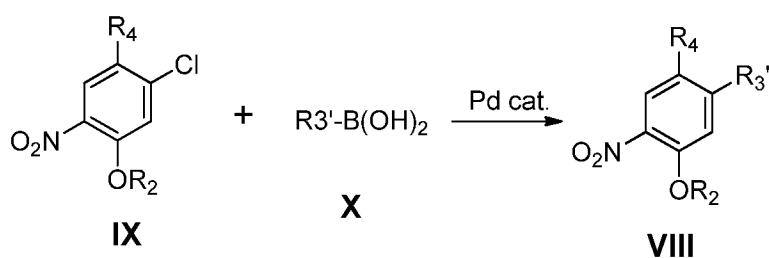
其中，R₁、R₂、R₃和R₄的定义均同上所述；PG为保护基团，可以是Boc（叔丁氧羰基）、CBz（苄氧羰基）或Troc（三氯乙氧羰基），优选Boc（叔丁氧羰基）；所述的保护反应可以采用本领域中该类反应的常规方法和条件。

本发明中，当R₃为哌啶基时，如式I所示的二苯基咪唑及三嗪化合物的制备方法进一步包括以下步骤：将化合物VIII的硝基和R₃'中的吡啶基进行还原反应，得到化合物VII；



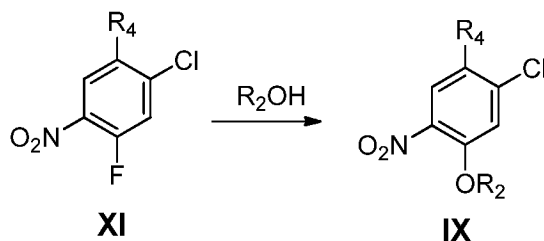
其中， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_3' 和 R_4 的定义均同上所述；还原反应可以采用本领域中该类反应的常规方法和条件。

本发明中，当 R_3 为哌啶基、 R_3' 为吡啶基时，如式 I 所示的二苯基嘧啶及三嗪化合物的制备方法进一步包括以下步骤：将化合物 IX 和化合物 X 进行 Suzuki 偶联反应，得到化合物 VIII；



其中， R_1 、 R_2 、 R_3' 和 R_4 的定义均同上所述；Suzuki 偶联反应可以采用本领域中该类反应的常规方法和条件。

本发明中，如式 I 所示的二苯基嘧啶及三嗪化合物的制备方法进一步包括以下步骤：将化合物 XI 进行取代反应，得到化合物 IX；



其中， R_1 、 R_2 和 R_4 的定义均同上所述；所述的还原反应可以采用本领域中该类反应的常规方法和条件。

另外，本发明中，当 R_3 为单 PG 保护的哌啶基时，如式 I 所示的二苯基嘧啶及三嗪化合物的制备方法，其进一步包括以下步骤：将化合物 VIII 的硝基进行还原，得到所述的化合物 IV 即可。

使用本发明描述的合成方法，以及本领域已知的合成方法，并通过本领域已知的常规方法纯化，例如过滤、重结晶、色谱、柱层析、蒸馏及其组合，就可以获得较高纯度和收率的如式 I 所示的二苯氨基嘧啶及三嗪衍生物。

本发明中，术语“烷基”为包括具有指定碳原子数目的支链或直链的饱和脂肪族烃基；如在“C1-C10 烷基”中定义为包括在直链或者支链结构中具有 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或者 10 个碳原子的基团。例如，“C1-C10 烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基等。

本发明中，术语“烷氧基”表示烷基与氧原子连接后的生成基团，即“RO-”，R为烷基。

本发明中，术语“环烷基”指全碳单环或多环基团，优选3~20个碳所形成的1~3个环的环烷基，更优选3~10个碳，例如：环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环癸烷或环十二烷基。

本发明中，术语“杂环烷基”在此单独或作为另一个基团的一部分使用时，指包含1~4个杂原子（如氮、氧和硫中的一种或多种）的4~12元单环或多环基团，其中每个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子体系。此外，任何杂环烷基环可以稠合于环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基环上。在此定义范围内的杂环烷基包括但不限于：噁唑啉、氧环丁基、吡喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁烷基、1,4-二噁烷基、六氢氮杂草基、哌嗪基、哌啶基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、二氢呋喃基、二氢咪唑基、二氢吡啶基、二氢异噁唑基、二氢异噻唑基、二氢噁二唑基、二氢噻唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢咪唑基、二氢吡咯基、二氢四唑基、二氢噻二唑基、二氢噻唑基、二氢噻吩基、二氢三唑基、二氢氮杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢噻吩基及其N-氧化物。杂环烷基可以经其中的碳原子或者杂原子与其他基团进行连接。

本发明中，术语“烯基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳双键的直链、支链或者环状非芳香烃基。优选存在一个碳碳双键，并且可以存在高达四个非芳香碳碳双键。由此，“C₂~C₁₂烯基”是指具有2~12个碳原子的烯基。“C₂~C₄烯基”是指具有2~4个碳原子的烯基，包括乙烯基、丙烯基、2-甲基-丙烯基、1-丁烯基和2-丁烯基。烯基的直链、支链或者环部分可以含有双键。

本发明中，所述的术语“炔基”是指含有指定数目碳原子和至少一个碳碳三键的直链、支链或者环状烃基。其中可以存在高达三个碳碳三键。由此，“C₂~C₁₂炔基”是指具有2~12个碳原子的炔基。“C₂~C₄炔基”是指具有2~4个碳原子的炔基，包括乙炔基、丙炔基、1-丁炔基和2-丁炔基等。

本发明中，术语“芳环”是指任何稳定的可高达7个原子的单环或者双环碳环，其中至少一个环是芳香环。芳环基的实例包括苯基、萘基、四氢萘基、2,3-二氢化茚基、联苯基、菲基、蒽基或者茚基（acenaphthyl）。可以理解，在芳基取代基是二环取代基且其中一个环是非芳香环的情况下，连接是通过芳环进行的。

本发明中，术语“芳香杂环”表示可高达7个原子的稳定单环或者二环，其中至少一个环是芳香环并且含有1-4个选自O、N和S的杂原子；芳香杂环的实例包括但不限于：吡啶、咪唑、噻吩、喹啉、吡唑、吡啶、吡咯、苯并三唑、呋喃、噻吩、苯并噻吩、苯并呋喃、噻吩、

异喹啉、噁唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯和四氢喹啉。正如以下杂环的定义一样，“芳香杂环”还应当理解为包括任何含氮杂芳基的 N-氧化物衍生物。在其中杂环芳基取代基是二环取代基并且一个环是非芳香环或者不包含杂原子的情况下，可以理解，连接分别通过芳环或者通过包含环的杂原子进行。

本发明中，确定了碳数范围的“C_{x1}-C_{y1}”烷基（x₁ 和 y₁ 为整数）、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，如“C₁-12 烷基”，均表示未包含取代基的 C₁-12 烷基。

本发明中，术语“卤素”表示氟、氯、溴或碘。

本发明中，术语“氰基”表示 $\text{-}\overset{\text{N}}{\text{C}}\text{CN}$ 。

对于各个变量，上述基团的任意组合也在本文考虑之中。可以理解的是：本文所提供的化合物上的取代基和取代方式可以由本领域普通技术人员进行选择，以便提供化学上稳定的、且可以使用本领域已知的技术以及本文阐述的技术合成的化合物。

使用本领域技术人员已知的标准合成技术或使用本领域已知的合成方法与本文描述的合成方法组合，可以合成如式 I 所示的二苯氨基嘧啶及三嗪衍生物中任一个的化合物。另外，本文给出的溶剂、温度和其它反应条件可以根据本领域技术而改变。作为进一步的指导，也可以利用以下的合成方法。

在某些实施方式中，本文提供的是如式 I 所示的二苯氨基嘧啶及三嗪衍生物的制备方法及其使用方法。在某些实施方式中，本文描述的化合物可以使用以下合成的方案合成，也可以使用与下述类似的方法，通过选择适当的起始原料来合成目标化合物。

用于合成本文描述的化合物的起始原料可以被合成或可以从商业来源获得。本文描述的化合物，和其它相关具有不同取代基的化合物可以使用本领域技术人员已知的技术和原料合成，例如在 Paquette 的《Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis》(Wiley 2009)，March 的《Advanced Organic Chemistry》第四版，(Wiley 1992)；Carey 和 Sundberg 的《Advanced Organic Chemistry》第四版，A 卷和 B 卷 (Plenum 2000, 2001)；Green 和 Wuts 的《Protective Groups in Organic Synthesis》第三版，(Wiley 1999)；Fieser 和 Fieser 的《Reagents for Organic Synthesis》第 1-17 卷 (John Wiley and Sons, 1991)；《Organic Reactions》第 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991)，以及 Larock 的《Comprehensive Organic Transformations》(VCH Publishers Inc., 1999) (通过引用将其全部结合到本文中)。制备本文公开的化合物的一般方法可以来自本领域已知的反应，并且该反应可以通过由本领域技术人员所认为适当的试剂和条件修改，以合成目标化合物分子。以下的合成方法可以作为基础指导利用。

每个反应结束后，反应产物可以使用常规技术进行后处理（分离和纯化），包括但不限

于过滤、蒸馏、结晶、色谱等方法。这些产物可以使用常规分析方法进行表征，包括物理常数和图谱数据（m.p、HPLC、LC-MS、NMR 和旋光度等）。本文描述的化合物可以使用本文描述的合成方法制备为单一异构体。

药物组合及制剂：

在另一方面，本发明提供一种药用组合物，其包含本发明任一化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。可以使用一种或多种生理可接受的载体以常规的方式配制药用组合物，所述载体包括赋形剂和辅料，其有利于将活性化合物加工为可以药用的制剂。适当的制剂取决于选择的给药途径。任何熟知的技术、载体和赋形剂可以被适当使用，并且如本领域所理解的。

本发明的药用组合物是指本文描述的化合物实例的中任一个化合物与其它化学组分的混合物，例如载体、稳定剂、抗氧化剂、崩解剂、稀释剂、分散剂、填充剂、矫味剂、悬浮剂、助流剂、增溶剂、表面活性剂、湿润剂、增稠剂和/或赋形剂。所述药用组合物有利于化合物给予生物体。在实践本发明提供的治疗或使用方法中，以药用组合物将治疗有效量的本发明描述的化合物给予患有待治疗的疾病、障碍或病症的哺乳动物。优选地，所述哺乳动物是人。治疗有效量可以变化很大，取决于疾病的严重程度、受治疗者的年龄和相对健康状况、使用的化合物的功效等其它因素。所述化合物可以单独使用或者与作为混合物的组分的一种或多种治疗药联合使用。

药用组合物将包括至少一种本发明描述的化合物中任一个的化合物，以游离酸或游离碱的形式作为活性成分，或以药物可接受的盐形式作为活性成分。另外，本发明描述的方法和药用组合物包括使用 N- 氧化物、晶体形式(也称为多晶型)、以及这些具有相同类型的活性的化合物的活性代谢物。在一些情况下，化合物可以互变异构体存在。所有的互变异构体包括在本发明提供的化合物的范围内。另外，本发明描述的化合物能以非溶剂化物以及溶剂化物的形式与药物可接受的溶剂如水、乙醇等一起存在。本发明提供的化合物的溶剂化物形式也被认为在此公开。

在又一方面，本发明提供了一种药物制剂，包括上述二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物作为有效药物成分。本发明描述的药物制剂可以通过多种给药途径给予受治疗者，所述给药途径包括但不限于口服、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉)、鼻内、口腔含化、局部、直肠或经皮给药途径。本文描述的药物制剂包括但不限于水成液分散体、自乳化分散体、固溶体、脂质体分散剂、气雾剂、固体剂型、散剂、即释制剂、控释制剂、速溶制剂、片剂、胶囊剂、丸剂、缓释制剂、延释制剂、脉动

释放制剂、多颗粒制剂和混合的即时和控释制剂。

用于口服的药物制剂可以通过将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文描述的化合物混合而获得，任选地磨碎得到的混合物，如果需要，在加入合适的辅料后进行混合物制粒，以获得片剂或锭剂芯。合适的赋形剂（例如）包括：填充剂，例如糖类，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇等；纤维素制剂，例如玉米淀粉、小麦淀粉、米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等等；表面活性剂，例如聚乙烯吡咯烷酮(PVP 或聚维酮)或磷酸钙等。如果需要，可以加入崩解剂，例如交联交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐如海藻酸钠。

可以口服使用的药物制剂包括由明胶制造的推入式胶囊、以及由明胶和增塑剂例如甘油或山梨醇制造的软的密封胶囊。所述推入式胶囊能包含活性成分，其混合于填料如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石粉或硬脂酸镁，和任选的稳定剂。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮在合适的液体中，例如脂肪油、液状石蜡或液体聚乙二醇。另外，可以加入稳定剂。用于口服给药的所有制剂应该是适合这种给药的剂型。

在一些实施方式中，本发明公开的固体剂型可以是片剂形式（包括混悬片剂、速溶片剂、咀嚼崩解片剂、速崩片剂、泡腾片剂或胶囊形片剂），丸剂、散剂（包括无菌包装的散剂，非必需散剂或泡腾散剂），胶囊剂（包括软胶囊剂或硬胶囊剂，例如用动物来源的明胶制造的胶囊或者用植物来源的 HPMC 制造的胶囊或“分散型胶囊”）、固体分散体、固溶体、生物可蚀性剂型、控制释放制剂、脉动释放剂型、多颗粒剂型、小药丸、颗粒剂或气雾剂。在其它实施方式中，所述药物制剂是粉末形式的。在又一些实施方式，所述药物制剂是片剂形式的，包括但不限于速溶片剂。另外，本发明描述的药物制剂可以作为单一胶囊剂或以多胶囊剂型用药。在一些实施方式中，药物制剂以两个、或三个、或四个胶囊剂或片剂用药。

药用组合物将包括至少一种本发明描述的化合物中任一个的化合物的制剂，适合肌内、皮下或静脉内注射，可以包括生理可接受的无菌水或非水的溶液剂、分散体、混悬剂或乳剂、和无菌粉针剂，所述无菌粉针剂用于重新配制无菌注射溶液剂或分散体。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或溶媒的实例包括水、乙醇、多元醇（丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫(cremophor) 等)、其合适的混合物、植物油（如橄榄油）和注射用有机酯如油酸乙酯。可以维持适当的流动性，例如通过使用包衣如卵磷脂；分散体时，通过维持所需的颗粒大小；和通过使用表面活性剂。适合用于皮下注射的制剂也可以包含添加剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂确保防止微生物生长，例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、山梨酸，等等。也可以根据需要，包括等渗剂，例如糖、氯化钠等。

延长可注射药物形式的吸收可以通过使用延迟吸收剂带来，例如单硬脂酸铝和明胶。

本发明还涉及在制药领域中公知的用于包括眼内的、鼻内的和耳内的输送的各种药物组合物。药物配方包括所述活性化合物的水性眼用溶液，其可以诸如滴眼剂的水溶性形式存在，或以结冷胶或水凝胶；眼用软膏；眼用混悬液，例如微粒，悬浮在液体载体介质中的包含药物的小聚合粒子，脂溶性制剂，和微球；以及眼用嵌入剂。为了稳定性和舒适性，这些合适的药物制剂最经常和优选地制造成无菌的、等渗的和缓冲的制剂。药物组合物也包括滴剂和喷雾剂，其常在许多方面模拟鼻分泌物来确保正常纤毛作用的维持。正如本领域的技术人员公知的那样，合适的制剂最常和优选地是等渗的，保持 pH 值 5.5 到 6.5 的轻度缓冲的，且最经常和优选地包括抗菌性防腐剂和适当的药物稳定剂。用于耳内转运的药物制剂包括悬浮液和在耳内局部应用的软膏。用于这些耳用制剂的普通溶剂包括甘油和水。

本发明还涉及任一项所述的化合物中任一化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物可以经过口服、胃肠道外（静脉内、肌肉内、皮下等）、经肺部、局部、皮肤等给药方式施用于哺乳动物，例如人。本发明化合物的人剂量可以大约为 0.1mg 至大约 1000mg 范围。

在另一方面，本发明还提供任一化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物、溶剂合物、活性代谢产物及前体药物在制备药物中的用途，可以单独给药，或者与其他治疗药物联合用药，所述的其他治疗药物为癌症、心血管疾病、感染、炎症、免疫性疾病、细胞增殖性疾病、器官移植、病毒性疾病或代谢性疾病的药物。

联合用药包括但不限于阿霉素、更生霉素、博来霉素、长春碱、顺铂、阿西维辛；阿柔比星；盐酸阿考达唑；阿克罗宁；阿多来新；阿地白介素；六甲蜜胺；安波霉素；醋酸阿美萘醌；氨鲁米特；安吡啶；阿那曲唑；安曲霉素；门冬酰胺酶；曲林菌素；阿扎胞苷；阿扎替派；阿佐霉素；巴马司他；苯佐替派；比卡鲁胺；盐酸比生群；二甲磺酸双奈法德；比折来新；硫酸博来霉素；布喹那钠；溴匹立明；白消安；放线菌素 C；卡鲁唑酮；卡醋胺；卡贝替姆；卡铂；卡莫司汀；盐酸卡柔比星；卡折来新；西地芬戈；苯丁酸氮芥；西罗霉素；克拉屈滨；甲磺酸克立那托；环磷酰胺；阿糖胞苷；达卡巴嗪；盐酸柔红霉素；地西他滨；右奥马铂；地扎呱宁；甲磺酸地扎呱宁；地吡酮；多柔比星；盐酸多柔比星；屈洛昔芬；柠檬酸屈洛昔芬；丙酸曲他雄酮；达佐霉素；依达曲沙；盐酸依氟鸟氨酸；依沙芦星；恩洛铂；恩普氨酯；依匹哌啶；厄布洛唑；盐酸依索比星；雌莫司汀；雌莫司汀磷酸钠；依他硝唑；依托泊苷；磷酸依托泊苷；氯苯乙噻胺；盐酸法萘唑；法扎拉滨；芬维 A 胺；氟尿苷；磷酸氟达拉滨；5-氟尿嘧啶；氟西他滨；磷喹酮；福司曲星钠；吉西他滨；盐酸吉西他滨；卡培

他滨；硼替佐米；卡非佐米；阿法替尼；阿瓦斯丁 (avastin)；贝沙罗汀；骨化三醇；培美曲塞二钠；羟基脲；盐酸伊达比星；异环磷酰胺；伊莫福新；白细胞介素 II(包括重组白细胞介素 II 或 rIL2)、干扰素 α -2a；干扰素 α -2b；干扰素 α -n1；干扰素 α -n3；干扰素 β -1a；干扰素 γ -1b；异丙铂；盐酸伊立替康；醋酸兰瑞肽；来曲唑；醋酸亮丙瑞林；盐酸利阿唑；洛美曲索钠；洛莫司汀；盐酸洛索萘醌；马索罗酚；美登素；盐酸氮芥；醋酸甲地孕酮；醋酸美仑孕酮；美法仑；美诺立尔；巯嘌呤；甲氨蝶呤；甲氨蝶呤钠；氯苯氨啉；美妥替啶；米丁度胺；米托卡星；丝裂红素；米托洁林；米托马星；丝裂霉素；米托司培；米托坦；盐酸米托萘醌；麦考酚酸；诺考达唑；诺拉霉素；奥马铂；奥昔舒仑；培门冬酶；培利霉素；奈莫司汀；硫酸培洛霉素；培磷酰胺；哌泊溴烷；哌泊舒凡；盐酸吡罗萘醌；普卡霉素；普洛美坦；吡吩姆钠；紫菜霉素；泼尼莫司汀；盐酸丙卡巴肼；嘌呤霉素；盐酸嘌呤霉素；吡唑咪啉；利波腺苷；洛太米特；沙芬戈；盐酸沙芬戈；司莫司汀；辛曲秦；磷乙酰天冬氨酸钠；司帕霉素；盐酸锗螺胺；螺莫司汀；链黑菌素；链佐星；磺氯苯脲；他利霉素；替可加兰钠；替加氟；盐酸替洛萘醌；替莫泊芬；替尼泊苷；替罗昔隆；睾内酯；硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤、塞替派；噻唑咪林；替拉扎明；枸橼酸托瑞米芬；醋酸曲托龙、醋酸 7-甲诺酮；磷酸曲西立滨；三甲曲沙；葡萄糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林；盐酸妥布氯唑；尿嘧啶氮芥；乌瑞替派；代普肽；维替泊芬；硫酸长春碱；硫酸长春新碱；长春地辛；硫酸长春地辛；硫酸长春匹定；硫酸长春甘酯；硫酸长春西醇；长春瑞滨；硫酸长春罗定；硫酸长春利定；伏氯唑；折尼铂；净司他丁；盐酸佐柔比星、米托萘酮、紫杉醇、丙卡巴肼、赛替啶、血管生成抑制剂、喜树碱、地塞米松、阿司匹林、乙酰氨基酚、吲哚美辛、布洛芬、酮洛芬、美洛昔康、皮质类固醇和肾上腺皮质类固醇。

治疗用途：

本发明还涉及任一化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物在制备药物中的用途，所述药物为 ALK 酪氨酸激酶抑制剂，或用于预防或治疗受益于 ALK 酪氨酸激酶活性抑制的疾病、病症或症状。所述药物用于治疗 and/或预防哺乳动物(包括人)的与化合物用于抑制间变性淋巴瘤激酶(ALK)活性或用于治疗受益于间变性淋巴瘤激酶(ALK)活性抑制的疾病、病症或病状的用途。

在某些实施方案中，间变性淋巴瘤激酶(ALK)介导的疾病或疾病状态的实例包括但不限于癌症、细胞增殖性疾病、炎症、感染、免疫性疾病、器官移植、病毒性疾病、心血管疾病或代谢性疾病。

本发明化合物可用于治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)介导疾病或疾病状态的实例包括的癌

症但不限于头部癌、甲状腺癌、颈癌、眼癌、皮肤癌、口腔癌、咽喉癌、食道癌、胸癌、骨癌、血癌、骨髓癌、肺癌、头颈癌、结肠癌、乙状结肠癌、直肠癌、结肠癌、鼻咽癌、胃癌、前列腺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、膀胱癌、脑癌、肠癌、心脏癌、肾上腺癌、皮下组织癌、淋巴结癌、淋巴瘤、骨肉瘤、黑色素瘤、恶性神经胶质瘤、B 细胞增生性疾病，例如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤/ 瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/ 白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。

在另一优选例中，所述的癌症为非小细胞肺癌。

在另一优选例中，所述的癌症为白血病和淋巴瘤。

在另一优选例中，本发明化合物可用于治疗间变性淋巴瘤激酶(ALK)介导疾病或疾病状态的实例包括的免疫性疾病或炎症包括但不限于：类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风、哮喘、支气管炎、鼻炎、慢性阻塞性肺病、囊性纤维化病等。

本发明提供了一种 ALK 激酶的抑制方法以及与其相关的疾病治疗方法，它包括步骤：给需要治疗的对象使用本发明第一方面所述的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，或使用本发明第三方面所述的药物组合物。应当理解，在本发明范围内，上述的各项技术特征和在实施例具体描述的各项技术特征之间都可以相互结合，从而构成新的或优选的技术方案，由于篇幅所限，在此不再详述。

借由上述方案，本发明具有以下优点：

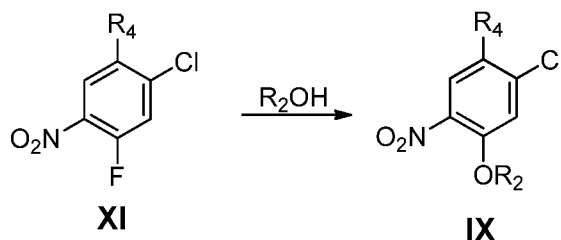
本发明公开了式 I 所示的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物。本发明的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物可用于治疗和/或预防 ALK 酪氨酸激酶活性抑制的疾病或病症，例如细胞增殖性疾病、癌症、免疫性疾病等。对比已报道的 ALK 抑制剂，本系列化合物具有更好的体内外活性和药效，在药物的用药剂量上也有明显优势，因此本申请的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物具有很好的发展前景和市场潜力。

具体实施方式

下面结合实施例，对本发明的具体实施方式作进一步详细描述。以下实施例用于说明本发明，但不用来限制本发明的范围。

一、化合物的制备

1、化合物 IX 的合成



将化合物 XI 进行取代反应，得到化合物 IX 化合物，其结果如表 1 所示：

表 1 化合物 IX 结构

序号	R ₂	R ₄	LC-MS (M+1)
1	CD ₃	H	191.0
2	CD ₃	CH ₃	205.0
3	CD ₃	F	209.0
4	CD ₃	Cl	225.0
5	CD ₃	CF ₃	259.0
6	CD ₃	CN	216.0
7	CD ₂ CD ₃	H	207.1
8	CD ₂ CD ₃	CH ₃	221.1
9	CD ₂ CD ₃	Cl	241.0

实施例 1. 化合物 IX-1 (R₂=H, R₄=CD₃) 的合成

在氮气保护下，将化合物 (XI-1, R₄=CD₃) (2.3g, 13.1mmol) 加入到 25mL 的 DMSO 中，再向上述溶液中加入碳酸铯 (20.8g, 65.9mmol)。室温下滴加 2.0 mL 氘代甲醇，升温至 50℃ 反应 1 小时，TLC 监测反应完全。然后将反应液倒入冰水中，用乙酸乙酯萃取两次，干燥有机相。蒸去有机溶剂后得到固体，然后用甲基叔丁基醚重结晶，得到化合物 (IX-1) (2.0g, 80%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ=7.92 (d, 1H, J=6.8Hz) , 7.46 (s, 1H) , 7.30 (d, 1H, J=6.8Hz) ; LC-MS: m/z = 191.0 (M+1)。

实施例 2. 化合物 IX-2 (R₂=Me, R₄=CD₃) 的合成

在氮气保护下，将化合物 (XI-2, R₄=Me) (2.5g, 13.1mmol) 加入到 25mL DMSO 中，加入碳酸铯 (20.8g, 65.9mmol) 至上述溶液中。室温下滴加氘代甲醇 (2mL)，升温至 50℃

反应1小时，TLC监测反应完全，再将反应液倒入冰水混合物中，乙酸乙酯萃取两次，干燥有机相。然后过滤，蒸去有机溶剂后得到固体。然后用甲基叔丁基醚重结晶，得到化合物(IX-2) (2.2g, 76.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ=7.90 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); LC-MS: m/z = 205.0 (M+1)。

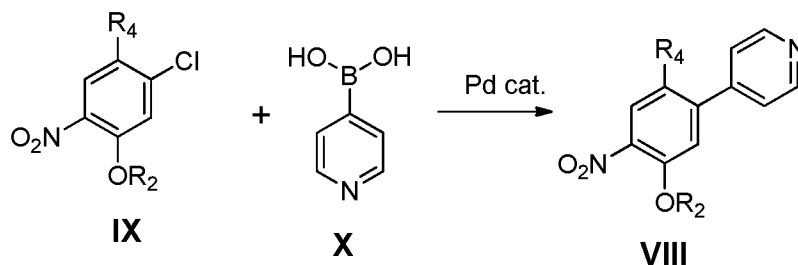
实施例 3. 化合物 IX-8 (R₂ = Me, R₄ = CD₂CD₃) 的合成

在氮气保护下，化合物(XI-8) (2.5g, 13.1mmol) 加入到 25mL DMSO 中，加入碳酸铯 (20.8g, 65.9mmol) 至上述溶液中。室温下，滴加氘代乙醇 (2mL)，升温至 50°C 反应 1h，TLC 监测反应完全。反应液倒入冰水混合物中，乙酸乙酯萃取两次，干燥有机相后过滤，蒸去有机溶剂后得到固体。然后用甲基叔丁基醚重结晶，得到化合物(IX-8) (2.4g, 83.0%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ=7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); LC-MS: m/z = 221.1 (M+1)。

采用如实施例 1-3 所示的同样操作，得到一系列化合物(IX-1~9)，其结构通过 LC-MS 质谱确认，结果见表 1。

2、化合物 VIII 的合成

将化合物 IX 和化合物 X 进行 Suzuki 偶联反应，得到化合物 VIII，反应路线如下所示：



其结果如表 2 所示：

表 2. 化合物 VIII 结构

序号	R ₂	R ₄	LC-MS (M+1)
1	CD ₃	H	234.1
2	CD ₃	CH ₃	248.1
3	CD ₃	F	252.1
4	CD ₃	Cl	268.1

5	CD ₃	CF ₃	302.1
6	CD ₃	CN	259.1
7	CD ₂ CD ₃	H	250.1
8	CD ₂ CD ₃	CH ₃	264.1
9	CD ₂ CD ₃	Cl	284.1

实施例 4. 化合物 VIII-2 的合成 (R₂= CD₃, R₄= Me)

氮气保护下, 将化合物 (X) (1.47g, 12mmol) 加入到二氧六环和水 (100mL/50mL) 的混合溶剂中, 依次将三-(二亚苄基丙酮) 二钯 (1g, 1.09mmol), 2-双环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯 (1.12g, 2.72mmol), 化合物 (IX-2) (2.5g, 10.9mmol) 和磷酸钾 (4.62g, 21.8mmol) 加入上述混合液中, 氮气鼓泡15分钟, 加热回流反应6h, TLC监测反应完全。室温下加入乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 1N氢氧化钠溶液洗涤。蒸去有机溶剂, 过硅胶柱纯化后得化合物 (VIII-2) (1.7g, 68.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ= 8.60 (d, 2H, J=7.2 Hz), 8.06 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 2.30 (s, 3H); LC-MS: m/z= 248.1 (M+1)。

实施例 5. 化合物 VIII-8 的合成 (R₂= CD₂CD₃, R₄= Me)

氮气保护下, 化合物 (X) (1.47g, 12mmol) 加入到二氧六环和水 (100mL/50mL) 的混合溶剂中, 三-(二亚苄基丙酮) 二钯[Pd₂dba₃] (1g, 1.09mmol), 2-双环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯 (1.12g, 2.72mmol), 化合物 (IX-8) (2.5g, 10.9mmol) 和磷酸钾 (4.62g, 21.8mmol) 依次加入上述混合液中, 氮气鼓泡15分钟, 加热回流反应6h, TLC监测反应完全后, 室温下加入乙酸乙酯 (200mL) 稀释, 1N氢氧化钠溶液洗涤。然后分层, 干燥, 蒸去有机溶剂, 过硅胶柱纯化后得化合物 (VIII-8) (2.0g, 62.8%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ=8.62 (d, 2H, J=7.0 Hz), 8.02 (d, 2H, J=7.0 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 2.32 (s, 3H); LC-MS: m/z= 264.1 (M+1)。

采用如实施例 4-5 所示的同样操作, 得到一系列化合物 (VIII-1~10), 其结构通过 LC-MS 质谱确认, 结果见表 2。

关于化合物 (IX-1) 和哌嗪以及其他含氮杂环化合物的偶联反应, 按照下述方法进行, 结果如表 3 所示:

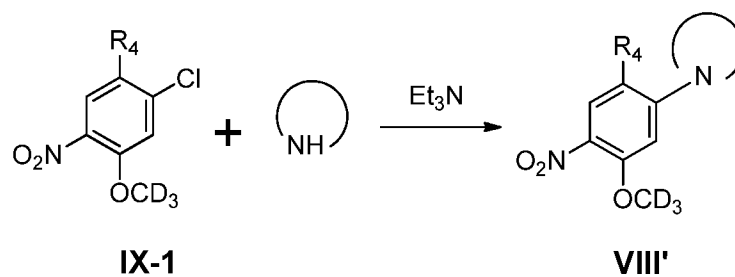
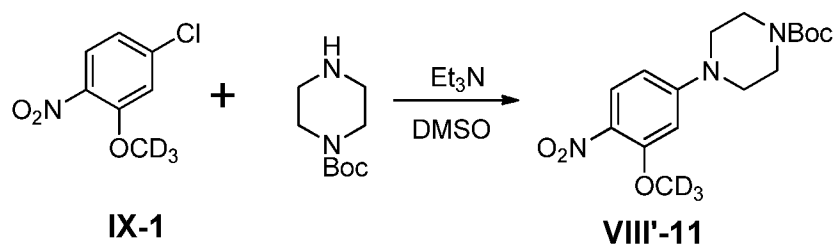


表3 化合物 VIII' 的结构

序号	R ₄		LC-MS
11	H		341.2
12	H		341.2
13	H		438.3
14	H		338.2
15	H		283.2
16	H		325.2
17	Me		355.2

实施例 6. 化合物 VIII'-11 的合成

化合物 VIII'-11 的合成路线如下所示:

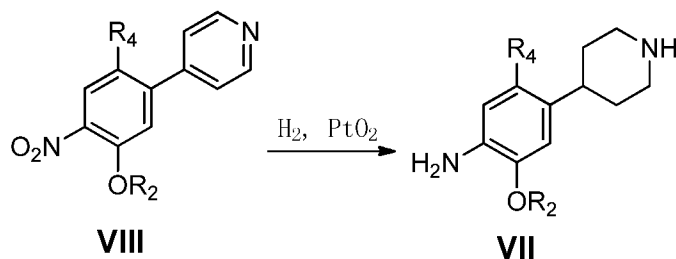


将化合物 (IX-1) (3.8g, 20mmol), Boc哌嗪 (5.6g, 30mmol) 加入到50mLDMSO中, 再加入三乙胺 (3g, 30mmol)。加热到70度, 反应30小时。冷却到室温, 加水 (100mL) 搅拌2小时得到沉淀, 过滤得到化合物 (VIII'-11) (4.80g, 70%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ=7.80 (s, 1H, J=7.0 Hz), 6.62 (s, 1H, J=7.0 Hz), 6.50 (s, 1H), 3.32-3.42 (m, 8H), 1.34 (s, 9H); LC-MS: m/z= 341.2 (M+1)。

采用如实施例 6 的同样操作, 得到一系列化合物 (VIII'-11~17), 其结构通过 LC-MS 质谱确认, 结果见表 3。

3、化合物 VII 的合成

化合物 VII 的合成路线如下所示：



实施例 7. 化合物 VII-2 的合成 ($R_4 = \text{Me}$, $R_2 = \text{CD}_3$)

将化合物 (VIII-2) (4.38g, 16.1mmol), 三氟乙酸 (2.4ml, 32.2mmol), PtO_2 (1.76g, 40%) 加入到乙酸 (200mL) 中, 在氢气下反应36h。TLC监测反应完全后, 过滤除去固体, 蒸去母液中有机溶剂后, 固体溶解于乙酸乙酯。然后, 使用1N NaOH溶液洗涤至pH=10, 有机相干燥、过滤、浓缩后得化合物 (VII-2) (2.5g, 70%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.50\text{-}8.04$ (br, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.78-1.72 (m, 4H); LC-MS: $m/z = 224.2$ ($M+1$)。

实施例 8. 化合物 VII-8 的合成 ($R_4 = \text{Me}$, $R_2 = \text{CD}_2\text{CD}_3$)

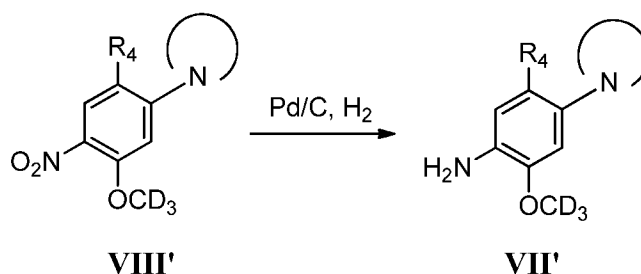
化合物 (VIII-8) (4.38g, 16.1mmol), 三氟乙酸 (2.4ml, 32.2mmol), PtO_2 (1.76g, 40%) 加入到乙酸 (200mL) 中, 在氢气下反应36h, TLC监测反应完全后, 过滤除去固体。蒸除溶剂后, 固体溶解于乙酸乙酯, 1N NaOH溶液洗涤至pH=10, 有机相干燥、过滤、浓缩后得化合物 (VII-8) (2.65g, 68.8%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 9.52\text{-}8.00$ (br, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.84-2.86 (m, 2H), 2.80-2.82 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 4H); LC-MS: $m/z = 240.2$ ($M+1$)。

采用如实施例 7-8 的同样操作, 得到一系列化合物 (VII-1~9), 其结构通过 LC-MS 质谱确认, 结果见表 4。

表 4. 化合物 VII 结构

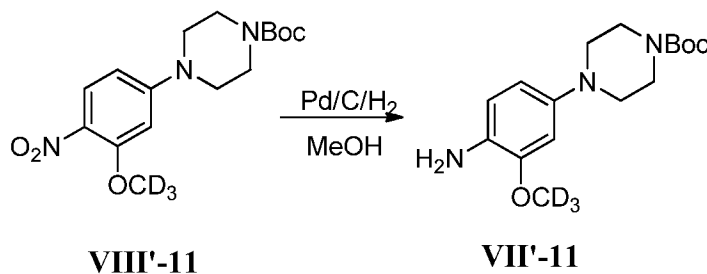
序号	R ₂	R ₄	LC-MS (M+1)
1	CD ₃	H	210.2
2	CD ₃	CH ₃	224.2
3	CD ₃	F	228.2
4	CD ₃	Cl	244.1
5	CD ₃	CF ₃	278.2
6	CD ₃	CN	235.2
7	CD ₂ CD ₃	H	226.2
8	CD ₂ CD ₃	CH ₃	240.2
9	CD ₂ CD ₃	Cl	260.2

关于含氮杂环化合物 (VIII) 的还原反应, 按照下述方法进行, 反应路线如下:



实施例 9. 化合物 VII'-11 的合成

化合物 VII'-11 的合成路线如下:




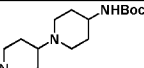
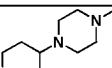





将化合物 (VIII'-11) (6.8g, 20mmol), 10%Pd/C (0.6g,) 加入到甲醇 (100mL) 中, 在氢气下反应26h, TLC监测反应完全后, 过滤除去固体, 浓缩甲醇后得化合物 (VII'-11) (5.7g, 92%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ=6.48 (s, 1H, J=7.0 Hz), 6.26 (s, 1H, J=7.0 Hz), 6.00 (s, 1H), 3.30-3.40 (m, 8H), 1.34 (s, 9H): LC-MS: m/z=311.2

(M+1)。

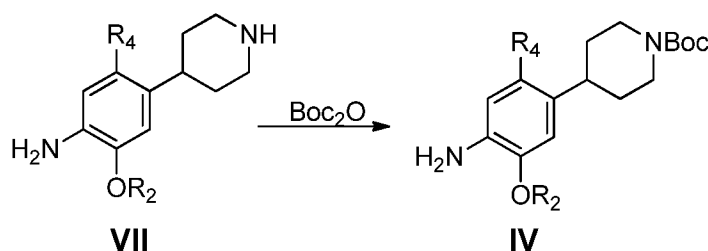
采用如实施例 9 的同样操作，得到一系列化合物 (VII'-1~9)，其结构通过 LC-MS 质谱确认，结果请见表 5。

表 5. 含氮杂环化合物 VII' 结构

序号	R ₄		LC-MS (M+1)
11	H		311.2
12	H		311.2
13	H		408.3
14	H		308.3
15	H		253.2
16	H		295.2
17	CH ₃		325.2

4、化合物 IV 的合成

化合物 IV 的合成路线如下所示：



实施例 10. 化合物 IV-2 的合成 (R₄= Me, R₂= CD₃)

将化合物 (VII-2) (2.0g, 9.0mmol)，三乙胺 (2.2ml, 15.7mmol) 溶解于二氯甲烷 (100mL) 中，降温至 0℃，然后一次性加入二碳酸二叔丁酯 (1.8g, 9.0mmol)，搅拌反应，TLC 监测反应完全后，蒸去有机溶剂，过硅胶柱纯化得化合物 (IV-2) (2g, 69.0%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ= 7.61 (s, 1H)，6.76 (s, 1H)，4.22 (d, J= 13.2Hz, 2H)，2.90 (m, 3H)，2.28 (s, 3H)，1.73 (d, J= 12.2Hz, 2H)，1.54 (d, J= 11.4Hz, 2H)，1.52 (s, 9H)；LC-MS: m/z= 324.2 (M+1)。

实施例 11. 化合物 IV-8 的合成 (R₄= Me, R₂= CD₂CD₃)

化合物(VII-8) (2.0 g, 9.0 mmol), 三乙胺(2.2mL, 15.7mmol)溶解于二氯甲烷(100mL)中, 降温至0℃, 加入二碳酸二叔丁酯(1.8g, 9.0 mmol), 搅拌反应。TLC监测反应完全后, 蒸去有机溶剂, 过硅胶柱纯化得到化合物(IV-8) (2.5g, 81.8%)。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ= 7.64 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.20 (d, J = 13.0Hz, 2H), 2.92 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.70 (d, J = 12.2Hz, 2H), 1.52 (d, J = 11.4Hz, 2H), 1.50 (s, 9H); LC-MS: m/z= 340.2 (M+1)。

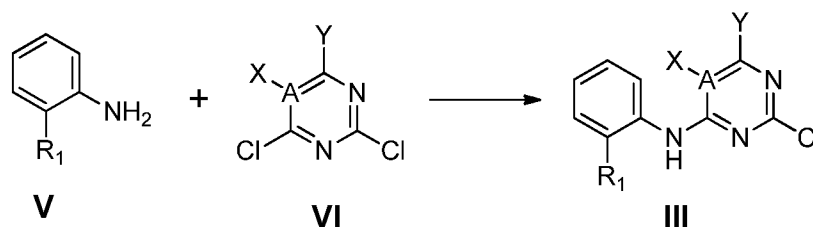
采用如实施例10-11的同样操作, 得到一系列化合物(IV-1~9), 其结构通过LC-MS质谱确认, 结果请见表6。

表 6. 化合物 IV 结构

序号	R ₂	R ₄	LC-MS (M+1)
1	CD ₃	H	310.2
2	CD ₃	CH ₃	324.2
3	CD ₃	F	328.2
4	CD ₃	Cl	344.1
5	CD ₃	CF ₃	378.2
6	CD ₃	CN	335.2
7	CD ₂ CD ₃	H	326.2
8	CD ₂ CD ₃	CH ₃	340.2
9	CD ₂ CD ₃	Cl	360.2

5、化合物 III 的合成



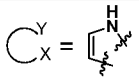
将化合物 V 与嘧啶化合物 VI 进行偶联反应, 得到化合物 III, 反应路线如下所示:

**实施例 12. 化合物 III-3 的合成**

在 0℃ 氮气保护下, 将 NaH (1.51g, 60%, 37.64mmol) 加入到 DMF (50mL) 和 DMSO (5mL) 中, 在此温度下搅拌 5 分钟。然后向上述混合溶液中滴加化合物 (V-3, R₁= i-PrSO₂) (5g, 25.09mmol) 的 DMF/DMSO (18mL/2mL) 溶液, 保持温度 0℃, 搅拌 45 分钟, 向上述混合液中滴加 2, 4, 5-三氯嘧啶 (III-3) (9.20g, 50.18mmol) 的 DMF/DMSO (18mL/2mL) 溶液。0℃ 搅拌 45 分钟, 然后在室温下, 搅拌 2 小时。TLC 监测反应完全后, 倒入冰水中, 乙酸乙酯萃取两次。蒸去有机溶剂, 过硅胶柱纯化后得化合物 III-3 (5.2g, 60.6%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ=9.81 (s, 1H) , 8.57 (s, 1H) , 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H) , 7.96–7.82 (m, 2H) , 7.56–7.42 (m, 1H) , 3.61–3.46 (m, 1H) , 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; LC-MS: m/z= 346.0 (M+1)。

采用如实施例 12 的同样操作, 得到一系列化合物 (III-1~19), 其结构通过 LC-MS 质谱确认, 结果见表 7。

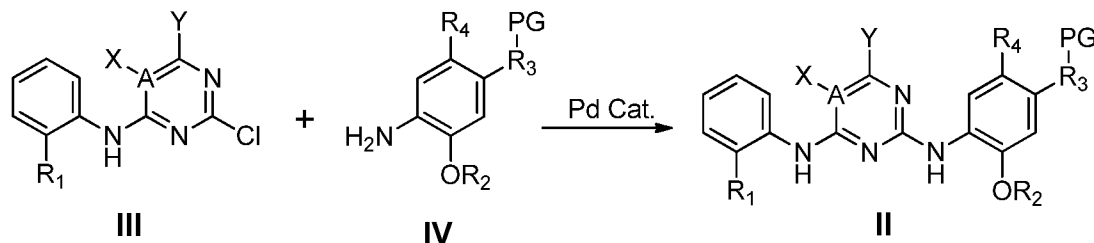
表 7. 化合物 III 结构

序号	R1	A	X	Y	LC-MS (M+1)
1	i-PrSO ₂	C	H	H	312.1
2	i-PrSO ₂	C	F	H	330.0
3	i-PrSO ₂	C	Cl	H	346.0
4	i-PrSO ₂	C	Br	H	390.0
5	i-PrSO ₂	C	CF ₃	H	380.0
6	i-PrSO ₂	C	CN	H	337.0
7	i-PrSO ₂	C	OMe	H	342.1
8	i-PrSO ₂	C	Me	H	326.1
9	i-PrSO ₂	C	Et	H	340.1
10	i-PrSO ₂	C	NO ₂	H	357.0
11	i-PrSO ₂	C	Ph	H	388.1
12	i-PrSO ₂	C		H	338.1
13	i-PrSO ₂	C		H	336.1
14	i-PrSO ₂	C		/	351.1

15	i-PrSO ₂	C		/	351.1
16	i-PrSO ₂	C		/	368.0
17	i-PrSO ₂	C		/	368.0
18	i-PrSO ₂	C		/	362.1
19	Me ₂ P(O)	C	Cl	H	316.0
20	i-PrSO ₂	N	/	H	313.0

6、化合物 II 的合成

在钯催化剂的催化下，将化合物 III 与化合物 IV 进行偶联反应，得到化合物 II，反应路线如下所示：



实施例 13. 化合物 II-3 的合成

氮气保护下，将化合物 (IV-2) (1.7g, 4.8mmol)，化合物 (III-3) (1.69g, 4.88mmol)，4, 5-双(二苯基膦)-9, 9-二甲基氧杂蒽 (Xantphos) (280mg, 0.49mmol)，醋酸钯 (55mg, 0.25mmol)，碳酸铯 (4.77g, 14.6mmol) 加入到四氢呋喃中，加热至回流反应 36h，TLC 监测反应完全后，蒸去有机溶剂，过硅胶柱纯化得化合物 (II-3) (2.1g, 69.3%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ=8.30 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.84 d, J=7.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=7.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.49–3.32 (m, 3H), 3.10–2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89–1.77 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 1.13 (d, 6H); LC-MS: m/z= 633.3 (M+1)。

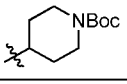
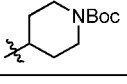
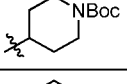
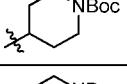
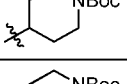
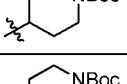
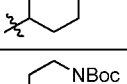
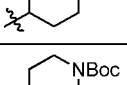
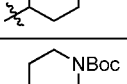
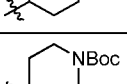
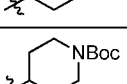

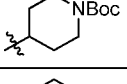

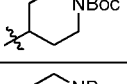
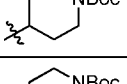
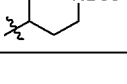
实施例 14. 化合物 II-16 的合成

氮气保护下，将化合物 (IV-12) (1.5g, 4.8mmol)，化合物 (III-3) (1.69g, 4.88mmol)，4, 5-双(二苯基膦)-9, 9-二甲基氧杂蒽 (Xantphos) (280mg, 0.49mmol, 0.1eq)，醋酸钯 (55mg, 0.25mmol)，碳酸铯 (4.77g, 14.6mmol) 加入到四氢呋喃中，加热至回流反应 40h，TLC 监测反应完全后，蒸去有机溶剂，过硅胶柱纯化得化合物 (II-16) (1.8g, 72%)。

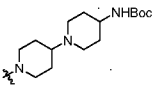
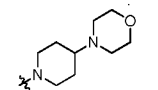
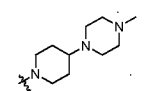
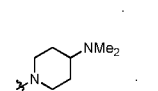
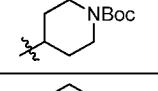
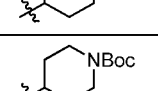
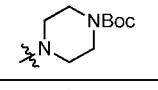
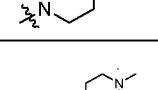
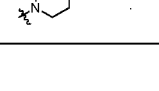
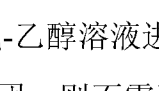
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ =8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.65 (dd, J=7.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.40 (dd, J=7.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.20-3.32 (m, 9H), 1.36 (s, 9H), 1.13 (d, 6H): LC-MS: m/z=620.2 (M+1)。

采用如实施例 13-14 的同样操作, 得到一系列化合物 (II-1~43), 其结构通过 LC-MS 质谱确认, 结果见表 8。

表 8. 化合物 II 结构

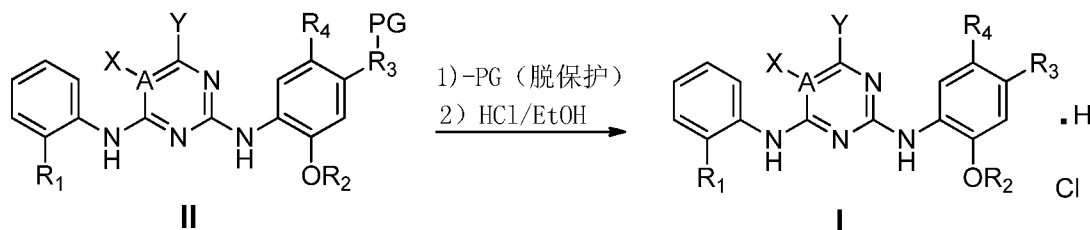
序号	R ₁	A	X	Y	R ₂	R ₄	R ₃ -PG	LC-MS (M+1)
1	i-PrSO ₂	C	H	H	CD ₃	Me		599.3
2	i-PrSO ₂	C	F	H	CD ₃	Me		617.3
3	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Me		633.3
4	i-PrSO ₂	C	Br	H	CD ₃	Me		677.2
5	i-PrSO ₂	C	CF ₃	H	CD ₃	Me		667.3
6	i-PrSO ₂	C	CN	H	CD ₃	Me		624.3
7	i-PrSO ₂	C	OMe	H	CD ₃	Me		629.3
8	i-PrSO ₂	C	Me	H	CD ₃	Me		613.3
9	i-PrSO ₂	C	Et	H	CD ₃	Me		627.3
10	i-PrSO ₂	C	NO ₂	H	CD ₃	Me		644.3
11	i-PrSO ₂	C	Ph	H	CD ₃	Me		675.3
12	i-PrSO ₂	C		H	CD ₃	Me		625.3
13	i-PrSO ₂	C		H	CD ₃	Me		623.3
14	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	Me		649.3
15	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		619.3

16	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		620.2
17	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Me		634.3
18	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Cl		653.2
19	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	Cl		669.2
20	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	H		635.3
21	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	F		637.2
22	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	CF ₃		687.2
23	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	CN		644.2
24	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		622.3
25	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		622.3
26	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		584.2
27	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		584.2
28	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		620.3
29	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		649.3
30	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		638.3
31	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		638.3
32	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		655.3
33	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		620.2

34	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		717.3
35	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		604.3
36	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		617.3
37	Me ₂ P(O)	C	Cl	H	CD ₃	H		532.2
38	Me ₂ P(O)	C	Cl	H	CD ₃	Me		603.3
39	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		586.3
40	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	Me		600.3
41	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		587.3
42	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	Me		601.3
43	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		584.3

7、化合物 I 的合成

将带有 Boc 保护基团的化合物 II 进行脱保护反应, 然后与氯化氢-乙醇溶液进行成盐反应, 得到如式所示的目标化合物 (I) 的盐酸盐。若化合物 II 无保护基团, 则不需要进行脱保护基反应, 直接与氯化氢-乙醇溶液进行成盐反应即可。反应路线图如下所示:



实施例 15. 化合物 I-3 的合成

将化合物 (II-3) (2.1g, 3.3mmol) 加入到二氯甲烷 (10mL) 和三氟乙酸 (10mL) 的溶液中, 室温下搅拌 2h, TLC 监测反应完全后, 蒸除有机溶剂, 溶于二氯甲烷 (100mL) 中, 用饱和碳酸钠溶液洗涤, 干燥、过滤后浓缩得到自由胺。将自由胺产品溶于二氯甲烷 (20mL) 加入氯化氢/乙醇溶液 (4M, 10mL), 室温下搅拌 2h, 有白色固体洗出, 抽滤, 烘干得化合

物 (I-3) (1.8g, 95.2%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ=8.32 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.67 (dd, J=7.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.49–3.32 (m, 3H), 3.10–2.91 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.89–1.77 (m, 4H), 1.13 (d, 6H): LC-MS: m/z= 533.3 (M+1)。

实施例 16. 化合物 I-16 的合成

将化合物 (II-16) (1.7g, 3.3mmol) 加入到二氯甲烷 (10mL) 和三氟乙酸 (10mL) 的溶液中, 室温下搅拌 3h。TLC 监测反应完全后, 蒸去有机溶剂, 然后溶于二氯甲烷 (100mL) 中, 用饱和碳酸钠溶液洗涤, 干燥、过滤后浓缩得到自由胺。将自由胺产品溶于二氯甲烷 (20mL) 加入氯化氢/乙醇溶液 (4M, 10mL), 室温下搅拌 2h, 有白色固体洗出, 抽滤, 烘干得化合物 (I-16) (1.4g, 96%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ=8.30 (s, 1H), 8.20 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.62 (dd, J=7.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.42 (dd, J=7.2Hz, 7.0Hz, 1H), 7.36 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.20-3.32 (m, 9H), 1.13 (d, 6H): LC-MS: m/z= 520.2 (M+1)。

采用如实施例 15-16 的同样操作, 得到一系列化合物 (I-1~43), 其结构通过质 LC-MS 谱确认, 结果见表 9。

表 9. 化合物 I 结构

序号	R1	A	X	Y	R ₂	R ₄	R ₃	LC-MS (M+1)
1	i-PrSO ₂	C	H	H	CD ₃	Me		499.3
2	i-PrSO ₂	C	F	H	CD ₃	Me		517.3
3	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Me		533.3
4	i-PrSO ₂	C	Br	H	CD ₃	Me		577.2
5	i-PrSO ₂	C	CF ₃	H	CD ₃	Me		567.3
6	i-PrSO ₂	C	CN	H	CD ₃	Me		524.3
7	i-PrSO ₂	C	OMe	H	CD ₃	Me		529.3
8	i-PrSO ₂	C	Me	H	CD ₃	Me		513.3

9	i-PrSO ₂	C	Et	H	CD ₃	Me		527.3
10	i-PrSO ₂	C	NO ₂	H	CD ₃	Me		544.3
11	i-PrSO ₂	C	Ph	H	CD ₃	Me		575.3
12	i-PrSO ₂	C		H	CD ₃	Me		525.3
13	i-PrSO ₂	C		H	CD ₃	Me		523.3
14	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	Me		549.3
15	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		519.3
16	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		520.2
17	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Me		534.3
18	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Cl		553.2
19	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	Cl		569.2
20	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	H		535.2
21	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	F		537.2
22	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	CF ₃		587.2
23	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	CN		544.3
24	i-PrSO ₂	C	$C_X^Y = \text{piperidine ring}$	/	CD ₃	H		622.3
25	i-PrSO ₂	C	$C_X^Y = \text{piperidine ring}$	/	CD ₃	H		622.3
26	i-PrSO ₂	C	$C_X^Y = \text{thiophene ring}$	/	CD ₃	H		584.2
27	i-PrSO ₂	C	$C_X^Y = \text{thiophene ring}$	/	CD ₃	H		584.2
28	i-PrSO ₂	C	$C_X^Y = \text{piperazine ring}$	/	CD ₃	H		620.3

29	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		549.3
30	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		538.3
31	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		538.3
32	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		555.3
33	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		620.2
34	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		617.3
35	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		604.3
36	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		617.3
37	Me ₂ P(O)	C	Cl	H	CD ₃	H		532.2
38	Me ₂ P(O)	C	Cl	H	CD ₃	Me		503.3
39	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		486.3
40	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	Me		500.3
41	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		487.3
42	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	Me		501.3
43	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		484.3

二、生物活性测试

间变性淋巴瘤激酶（ALK）酶活性的抑制作用

体外激酶分析用 Cisbio 公司的 HTRF kinEASE TK 试剂盒,操作步骤参照试剂盒说明书,该方法在体外检测待测化合物对 ALK 酶活性的抑制作用。包括 ALK 野生型 (Cat.PV3867, Invitrogen 公司)、ALK L1196M (Cat. PV6168, Life technologies)、ALK F1174L (Cat. PV6160, Life technologies), 具体操作步骤如下:

(1) 首先使用配置好的 1X kinase buffer 分别配制 2.5%的 DMSO 溶液 (DMSO 浓度过

高会对反应产生影响,控制 DMSO 的终浓度为 1%),然后用酶对应的 2.5%的 DMSO 溶液稀释待测化合物,化合物的筛选浓度为 100 nM, 10nM 和 1nM。除对照孔外,向所用反应孔中加入 4 微升的稀释好的待测化合物溶液,向对照孔中加入 4 微升先前配制的 ALK 酶对应的 2.5%的 DMSO 溶液。

(2) 向所有反应孔中加入 2 微升事先配制好的 ALK 酶对应底物浓度的 TK-biotin substrate 溶液。

(3) 向除阴性孔外的所有反应孔中加入 2 微升事先配制好的对应浓度的酶溶液,阴性孔用 2 微升酶对应 1Xkinase buffer 补足体积。用封板膜封板,混匀后室温孵育 10 分钟,让化合物和酶充分作用结合。

(4) 向所有反应孔中加入 2 微升 ALK 酶对应浓度的 ATP 溶液来启动激酶反应,ALK 的酶反应时间为 60 分钟。






(5) 在激酶反应结束前 5 分钟开始配制 ALK 检测液。使用试剂盒中的 detection buffer 分别配制两种酶对应浓度 的 Streptavidin-XL665 和 TK antibody europium cryptate(1:100) 检测液。

(6) 待激酶反应结束后,向所有反应孔中加入 5 微升稀释好的 Streptavidin-XL665,混匀后立即加入稀释好的 TK antibody europium cryptate 检测液。

(7) 封板混匀,室温反应 1h 后,用 ENVISION (Perkinelmer) 仪器检测荧光信号(320 nm 刺激, 665 nm, 615 nm 发射)。通过全活性孔和背景信号孔计算出每个孔的抑制率,复孔取平均值,同时用专业的画图分析软件 PRISM 5.0 对每个待测化合物进行半数抑制活性 (IC₅₀) 的拟合。

采用上述方法,各化合物对 ALK 酶的抑制活性如表 10 所示。

表 10 各化合物对 ALK 酶的抑制活性

序号	R1	A	X	Y	R ₂	R ₄	R ₃	IC ₅₀ 范围
1	i-PrSO ₂	C	H	H	CD ₃	Me		+++
2	i-PrSO ₂	C	F	H	CD ₃	Me		+++
3	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Me		+++
4	i-PrSO ₂	C	Br	H	CD ₃	Me		+++
5	i-PrSO ₂	C	CF ₃	H	CD ₃	Me		+++

6	i-PrSO ₂	C	CN	H	CD ₃	Me		+++
7	i-PrSO ₂	C	OMe	H	CD ₃	Me		+++
8	i-PrSO ₂	C	Me	H	CD ₃	Me		+++
9	i-PrSO ₂	C	Et	H	CD ₃	Me		+++
10	i-PrSO ₂	C	NO ₂	H	CD ₃	Me		+++
11	i-PrSO ₂	C	Ph	H	CD ₃	Me		++
12	i-PrSO ₂	C		H	CD ₃	Me		+++
13	i-PrSO ₂	C		H	CD ₃	Me		+++
14	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	Me		+++
15	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		+++
16	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		+++
17	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Me		+++
18	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	Cl		+++
19	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	Cl		+++
20	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₂ CD ₃	H		+++
21	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	F		+++
22	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	CF ₃		+++
23	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	CN		+++
24	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		++
25	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		++
26	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		++

27	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		++
28	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	H		++
29	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		++
30	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		++
31	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		++
32	i-PrSO ₂	C		/	CD ₃	Me		++
33	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		+++
34	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		+++
35	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		+++
36	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD ₃	H		+++
37	Me ₂ P(O)	C	Cl	H	CD ₃	H		+++
38	Me ₂ P(O)	C	Cl	H	CD ₃	Me		+++
39	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		+++
40	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	Me		+++
41	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		+++
42	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	Me		+++
43	i-PrSO ₂	N	/	H	CD ₃	H		+++
44	i-PrSO ₂	C	Cl	H	CD(CD ₃) ₂	Me		++
45	i-PrSO ₂	C	Cl	H	Me	Me		++

IC₅₀ 范围: +++表示 1-10nM; ++表示 10-100nM; +表示 100-1uM。

系列化合物在不同肿瘤细胞生长抑制试验 (CCK8 检测)

1、细胞株：

(1) Ba/F3 小鼠 IL-3 依赖的原 B 淋巴细胞细胞株，RPMI 1640 +10% FBS+10 ng/ml Interleukin-3+1% Sodium Pyruvate；

(2) Karpas 299 人 T 淋巴细胞瘤细胞株，RPMI 1640 +10% FBS+1% Sodium Pyruvate；

(3) NCI-H2228 人非小细胞肺癌细胞株，RPMI 1640 +10% FBS+1% Sodium Pyruvate；

(4) NCI-H3122 人肺癌细胞株，RPMI 1640 +10% FBS+1% Sodium Pyruvate；

2、试剂与耗材：

CCK8 试剂盒；抗肿瘤化合物；DMSO。

3、试验方法：

(1) 细胞培养

- a) 收集对数生长期细胞，计数，用完全培养基重新悬浮细胞，
- b) 调整细胞浓度至合适浓度，接种 96 孔板，每孔接种 100 μ l 细胞悬液。
- c) 细胞在 37 $^{\circ}$ C，100 %相对湿度，5 % CO₂ 培养箱中孵育 24 小时。

(2) 相对抑制率实验

1) 收集对数生长期细胞，计数，用完全培养基重新悬浮细胞，调整细胞浓度至合适浓度（依照细胞密度优化试验结果确定），接种 96 孔板，每孔加 100 μ l 细胞悬液。细胞在 37 $^{\circ}$ C，100 %相对湿度，5 % CO₂ 培养箱中孵育 24 小时。

2) 用培养基将待测化合物稀释至所设置的相应作用浓度，按 25 μ l/孔加入细胞。化合物作用终浓度从 10 μ M 至 0 μ M，4 倍梯度稀释，共 10 个浓度点。

3) 细胞置于 37 $^{\circ}$ C，100 %相对湿度，5 % CO₂ 培养箱中孵育 72 小时。

4) 吸弃培养基，加入含 10% CCK-8 的完全培养基置于 37 $^{\circ}$ C 培养箱中孵育 2-4 小时。

5) 轻轻震荡后在 SpectraMax M5 Microplate Reader 上测定 450 nm 波长处的吸光度，以 650 nm 处吸光度作为参比，计算抑制率。

4、数据处理及结果

按下式计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率：肿瘤细胞生长抑制率 % = [(A_c-A_s) / (A_c-A_b)] × 100%

A_s: 样品的 OA (细胞 +CCK-8+待测化合物)

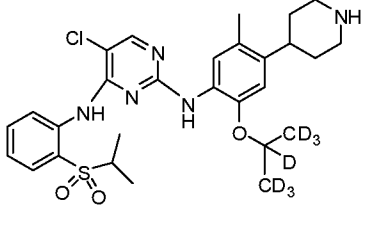
A_c: 阴性对照的 OA (细胞+CCK-8+DMSO)

A_b: 阳性对照的 OA (培养基+CCK-8+DMSO)

运用软件 Graphpad Prism 5 并采用计算公式 log (inhibitor) vs. response 进行 IC₅₀ 曲线

拟合并计算出 IC₅₀ 值。不同化合物对不同肿瘤细胞生长抑制活性 (IC₅₀) 如表 11 所示。

表 11 不同化合物对不同肿瘤细胞生长抑制活性 (IC₅₀)

IC ₅₀ (nM)				
化合物	Ba/F3 cells	Karpas 299 cells	NCI-H2228 cells	NCI-H3122 cells
I-3	1242	7.643	41.3	4.031
I-14	1993	5.23	45.5	6.09
	2891	45.68	111.3	28.41
Ceritinib	2387	35.57	97.06	27.2

体内药效学评价

SCID Beige 小鼠，雌性，5~6 周龄，体重 18g±2g，购自北京华阜康生物科技股份有限公司，SPF 级环境饲养。

NCI-H2228 细胞培养于 PRMI-1640，含 10%胎牛血清 FBS 和 1%丙酮酸钠。细胞置于 5%CO₂ 培养箱 37°C 培养。

细胞接种法建立肿瘤裸鼠皮下移植模型：收集对数生长期的肿瘤细胞，计数后重悬于 PRMI-1640 基础培养基，1: 1 加入 Matrigel，调整细胞悬液浓度至 6×10⁷/ml。用 1mL 注射器（4 号针头）在裸鼠右侧背部皮下接种肿瘤细胞，6×10⁶/0.1mL/鼠。

在肿瘤体积达到 200 mm³ 左右时，将动物按随机区组法进行随机分组，使各组肿瘤差异小于均值的 10%，每组 8 只共 5 组，分组当日记为 Day 0，分组后立即给药，本发明化合物 I-3 和 Ceritinib 每天口服给药 1 次，连续给药 14 天后，观察 7 天。实验期间每周测定两次动物体重和肿瘤大小，每日观察记录临床症状，21 天最后一次称量结束后，用 CO₂ 安乐死处死动物，取肿瘤，称量瘤重并拍照记录，计算肿瘤平均值。以考察在该实验条件下，受试物 AMX6001 对人肺癌 NCI-H2228 裸小鼠移植瘤的生长抑制作用。

当荷瘤小鼠肿瘤长到可测量的大小时，使用 SPSS 17.0 软件按照平均瘤体积均衡原则将

小鼠随机分成 8 组。化合物 AMX6001 以 30, 10, 3mg/kg, 每天灌胃给药; 阳性对照药 AMX6003 以 10mg/kg, 每天灌胃给药, 给药体积为 0.1ml/10g。每天给药一次, 连续给药 14 天, 阴性对照组给等量溶剂 (1%DMSO 的生理盐水溶液), 给药期和恢复期间, 每周测量小鼠体重和瘤径 2~3 次。根据测量数据计算肿瘤体积和相对肿瘤体积, 肿瘤体积 (Tumor Volume, TV) 的计算公式为: $TV=1/2 \times a \times b^2$, 其中 a、b 分别表示肿瘤长径和短径。据测量结果计算出相对肿瘤体积 (Relative tumor volume, RTV), 计算公式为: $RTV=V_t/V_0$, 其中 V_0 为试验开始时的肿瘤体积, V_t 为每次测量的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为相对肿瘤增值率 T/C (%), 计算公式如下: $T/C (\%) = T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$, T_{RTV} 为治疗组 RTV; C_{RTV} 为阴性对照组 RTV, 相对肿瘤生长抑制率 (抑瘤率) $\% = (1-T/C) \times 100\%$, 结果如表 12 所示。

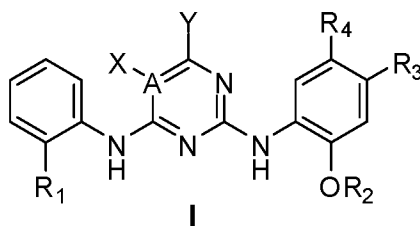
表 12 本发明化合物对 NCI-H2228 裸小鼠移植瘤的治疗作用

组别	剂量 (mg/kg)	给药方式	RTV	IR (%)	T/C (%)
			d ₂₁		
空白组	0	qd	3.75±0.27	---	---
I-3	3	qd	3.12±0.23	12.86	77.45
I-3	10	qd	1.70±0.20***	53.39	45.33
I-3	30	qd	0.79±0.17***	77.14	21.07
Ceritinib	10	qd	2.68±0.28*	26.07	71.47

以上所述仅是本发明的优选实施方式, 并不用于限制本发明, 应当指出, 对于本技术领域的普通技术人员来说, 在不脱离本发明技术原理的前提下, 还可以做出若干改进和变形, 这些改进和变形也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

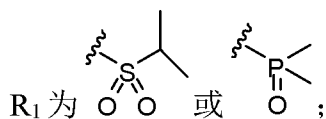
1、一种如式 I 所示的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物：



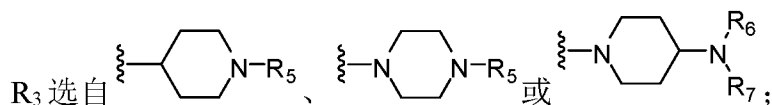
其中：

A 为 C 或 N；

X、Y 独立地选自氢、卤素、氰基、三氟甲基、烷氧基、烷基、芳环基、烯基、炔基或硝基；或者，X 和 Y 与它们所连接的原子一起形成苯环或芳香杂环，所述芳香杂环含有氧、硫和氮杂原子中的一种或几种；



R₂ 为 CD₃ 或 CD₂CD₃；

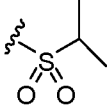


R₄ 选自氢、甲基、三氟甲基、氰基或卤素；

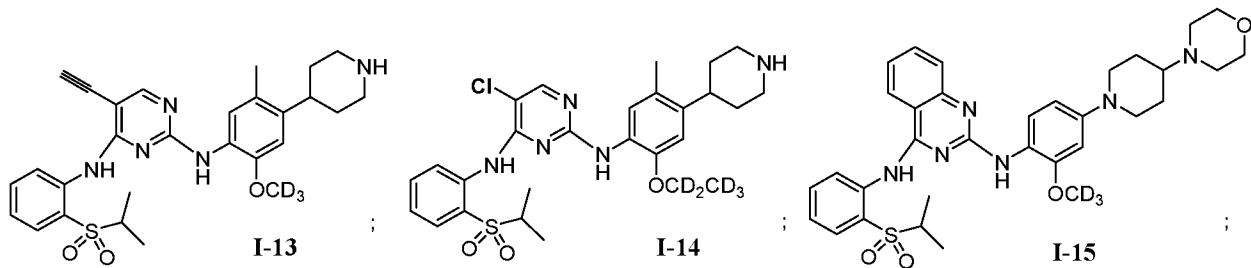
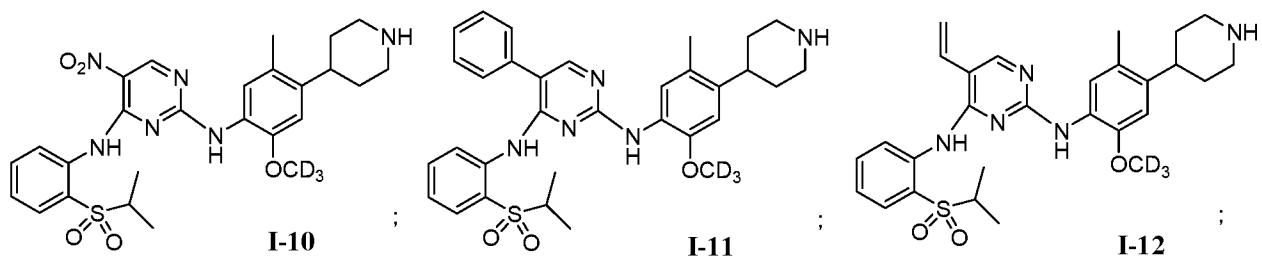
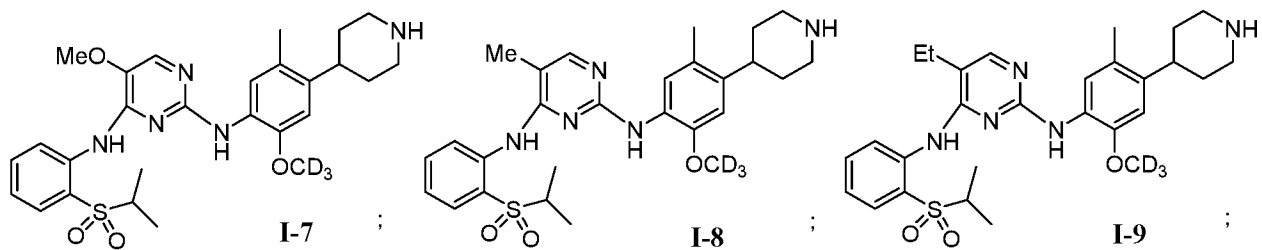
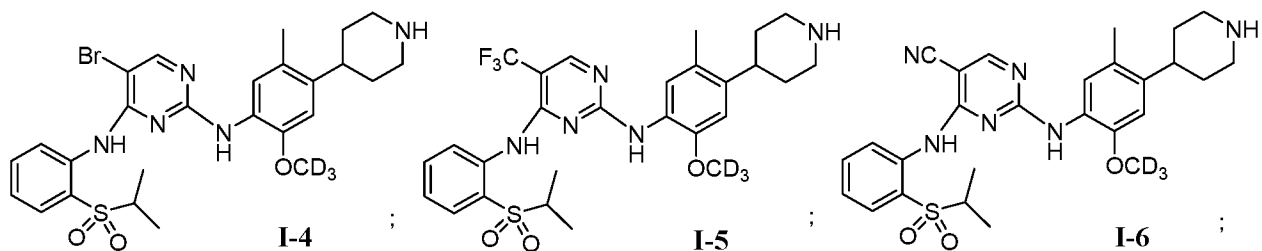
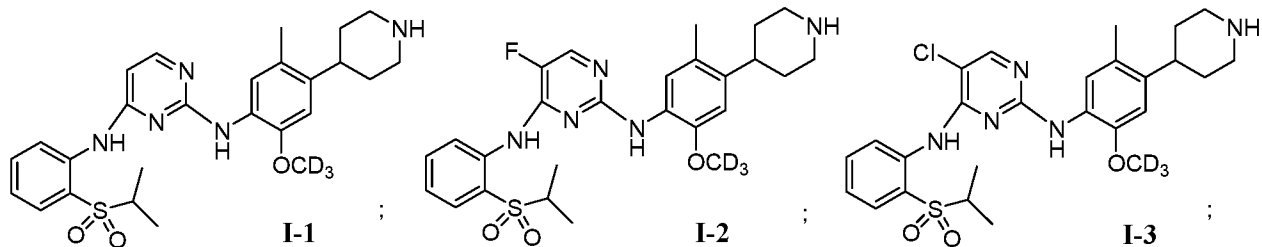
R₅ 选自氢、烷基、取代和未取代的苯基、烯丙基或炔丙基；

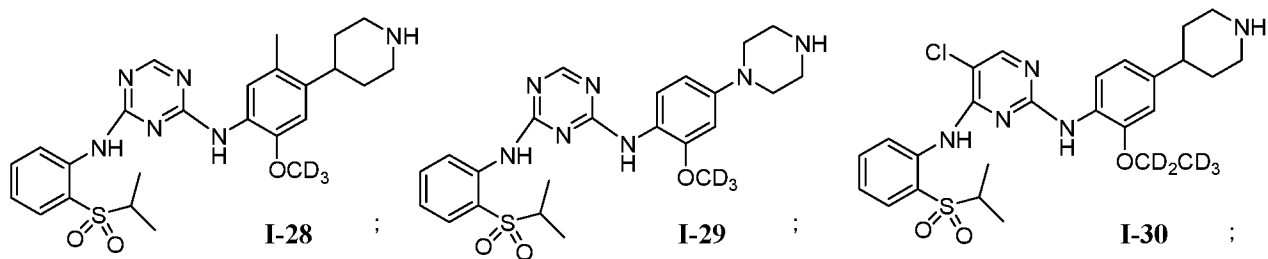
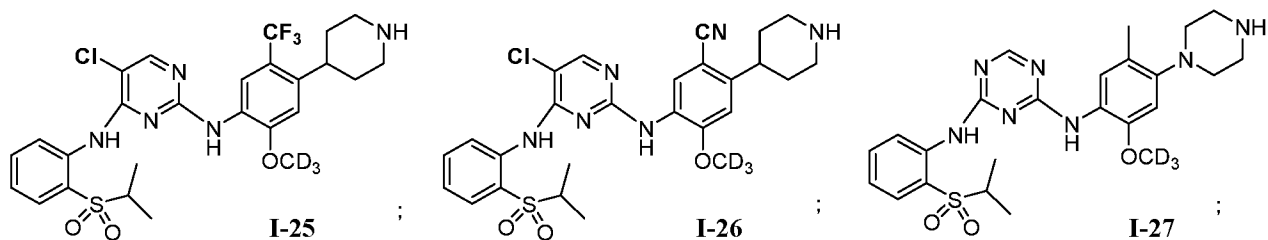
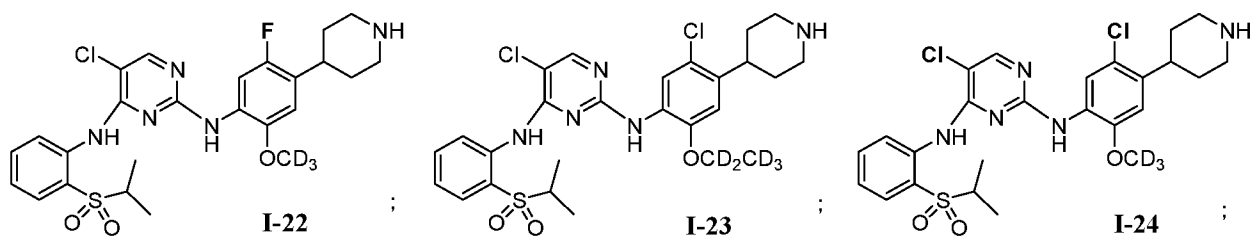
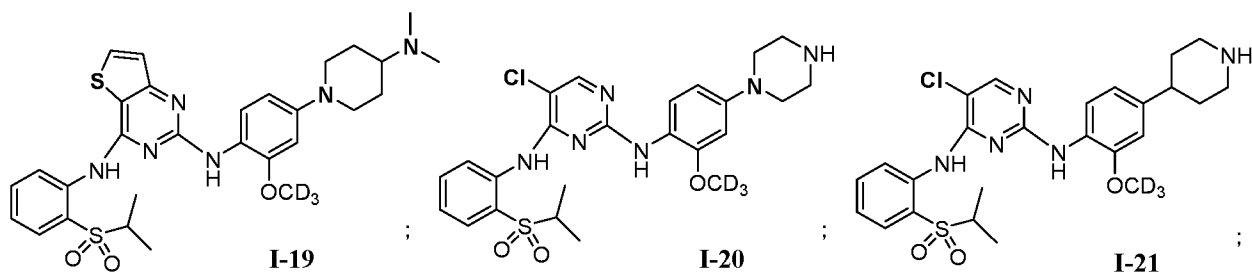
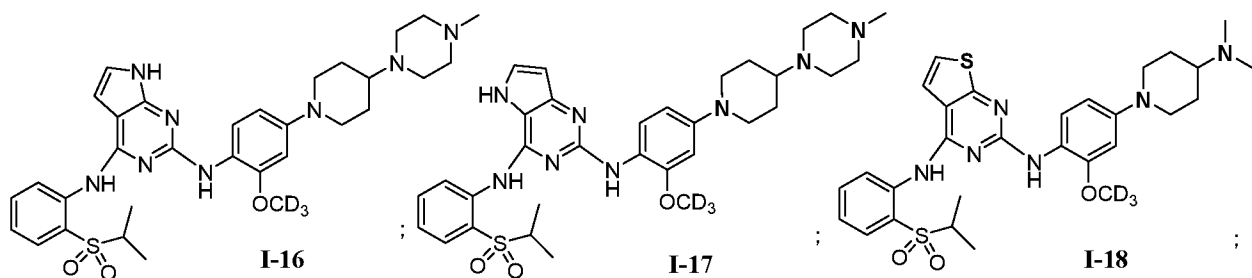
R₆、R₇ 独立地选自氢、烷基、取代和未取代的苯基、烯丙基、炔丙基；或者，R₆ 和 R₇ 与它们所连接的 N 原子一起形成取代或未取代的杂环烷基，所述杂环烷基含有氧、硫、氮、亚砷基和砷基中的一种或几种。

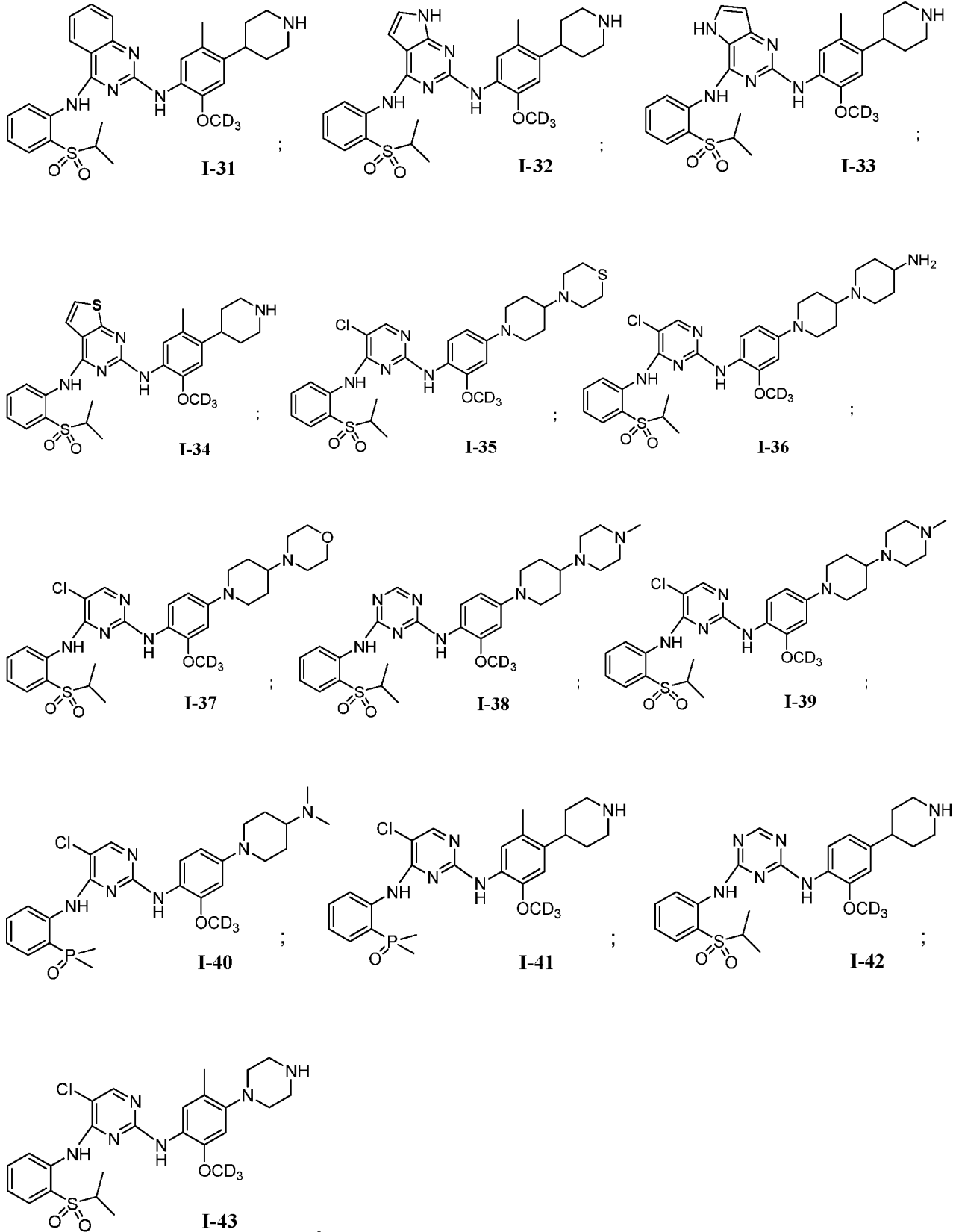
2、根据权利要求 1 所述的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异

构体、水合物或溶剂合物，其特征在于：R₁ 为 ，R₂ 为 CD₃，X 为卤素，Y 为氢。

3、根据权利要求 1 所述的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物，其特征在于，所述的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物为如下任一化合物：







4、一种药物组合物，其特征在于：包括权利要求 1-3 中任一项所述的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物，以及药学上可接受的载体或赋形剂。

5、权利要求 1-3 中任一项所述的二苯氨基嘧啶及三嗪化合物，或其药学上可接受的盐、立体异构体、水合物或溶剂合物在制备药物中的用途，所述药物为 ALK 酪氨酸激酶抑制剂，或用于治疗 and/或预防受益于 ALK 酪氨酸激酶活性抑制的疾病或病症。

6、根据权利要求 5 所述的用途，其特征在于：所述疾病或病症为癌症、细胞增殖性疾病、免疫性疾病或炎症、感染、器官移植、病毒性疾病、心血管疾病或代谢性疾病。

7、根据权利要求 6 所述的用途，其特征在于：所述癌症为非小细胞肺癌、白血病或淋巴瘤。

8、根据权利要求 6 所述的用途，其特征在于：所述免疫性疾病或炎症为类风湿性关节炎、骨关节炎、类风湿性脊椎炎、痛风、哮喘、支气管炎、鼻炎、慢性阻塞性肺病或囊性纤维化病。

9、根据权利要求 5 所述的用途，其特征在于：所述药物单独给药或与其他治疗药物联合用药。

10、根据权利要求 5-9 中任一项所述的用途，其特征在于：所述药物经口服、胃肠道外、肺部或皮肤给药。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2017/083058

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12 (2006.01) i; C07D 487/04 (2006.01) i; C07D 495/04 (2006.01) i; C07D 251/18 (2006.01) i; C07D 401/14 (2006.01) i;
C07D 239/48 (2006.01) i; A61K 31/675 (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 401/-; C07D 487/-; C07D 495/-; C07D 251/-; C07D 239/-; 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)

CNABS, CNKI, VEN, CAPLUS, REGSITRY: ARROMAX PHARMATECH; HONG, Jian; LIU, Guobin; WANG, Jingbing; LE, Xiaoyong; 2-(diphenylamino)pyrimidine, ALK, +tinib, DIAMINOPYRIMIDINE, DEUTER+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106188138 A (SHENZHEN TAJIRUI BIO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 07 December 2016 (07.12.2016), the whole document, and particularly claims 1-9	1-10
Y	WO 2015130014 A1 (KOREA RES INST CHEM TECH), 03 September 2015 (03.09.2015), the whole document, particularly claims 1-10, and description, table 4	1-10
Y	CN 104109149 A (SUZHOU ZEJING BIOPHARMACEUTICAL CO., LTD.), 22 October 2014 (22.10.2014), the whole document, particularly claims 1-16, and description, paragraphs 0131-0135	1-10
A	CN 101616895 A (IRM LLC), 30 December 2009 (30.12.2009), the whole document	1-10
A	CN 101921236 A (NOVARTIS AG), 22 December 2010 (22.12.2010), the whole document	1-10

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>
---	---

Date of the actual completion of the international search
21 July 2017 (21.07.2017)

Date of mailing of the international search report
07 August 2017 (07.08.2017)

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
HUANG, Minghui
Telephone No.: (86-10) **62086310**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/083058

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106188138 A	07 December 2016	WO 2017092413 A1	08 June 2017
WO 2015130014 A1	03 September 2015	CN 106029646 A	12 October 2016
		KR 101656382 B1	09 September 2016
		KR 20150102252 A	07 September 2015
CN 104109149 A	22 October 2014	EP 2990405 A4	02 November 2016
		WO 2014173291 A1	30 October 2014
		RU 2015149767 A	26 May 2017
		AU 2014256635 B2	09 March 2017
		CN 105189479 A	23 December 2015
		JP 6131384 B2	17 May 2017
		US 2016185753 A1	30 June 2016
		EP 2990405 A1	02 March 2016
		JP 2016516826 A	09 June 2016
		AU 2014256635 A1	10 December 2015
		CA 2929661 A1	30 October 2014
		KR 20150143780 A	23 December 2015
CN 101616895 A	30 December 2009	EA 019966 B1	30 July 2014
		UA 100846 C2	11 February 2013
		IL 230972 D0	31 March 2014
		MY 148427 A	30 April 2013
		RS 53588 B1	27 February 2015
		LU 92785 12	03 November 2015
		EP 2311807 A1	20 April 2011
		PE 14472008 A1	20 November 2008
		US 8377921 B2	19 February 2013
		AR 077849 A2	28 September 2011
		CU 20090102 A7	11 July 2011
		NZ 590601 A	30 September 2011
		US 8039479 B2	18 October 2011
		TW I410416 B	01 October 2013
		TW 200831486 A	01 August 2008
		IL 230972 A	30 November 2016
		HK 1134290 A1	30 January 2015
		HN 2009001145 A	25 November 2011
		CL 2007003552 A1	18 July 2008
		GE P20156282 B	11 May 2015
		KR 20110117195 A	26 October 2011
		SM 201000108 B	18 January 2012
		EA 019941 B1	30 July 2014
		PE 08142012 A1	26 July 2012
		SI 2091918 T1	30 January 2015
		EP 2537830 A1	26 December 2012
		ES 2524009 T3	03 December 2014
		D0 P2011000074 A	31 August 2012
		SM 201000108 A	19 January 2011
		JO 2980 B	15 March 2016
		EP 2311807 B1	11 November 2015
		US 2011190259 A1	04 August 2011
		US 8399450 B2	19 March 2013
		US 2011257155 A1	20 October 2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/083058

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101921236 A	22 December 2010	KR 101364277 B1	21 February 2014
		US 8372858 B2	12 February 2013
		EA 201100688 A1	30 December 2011
		US 2015105390 A1	16 April 2015
		US 2011257154 A1	20 October 2011
		US 2013005748 A1	03 January 2013
		US 8957081 B2	17 February 2015
		BR PI0722384 A2	12 June 2012
		EA 201100687 A1	30 December 2011
		ES 2559528 T3	12 February 2016
		HR P20141260 T1	13 March 2015
		CU 23829 B1	15 October 2012
		BR PI0722383 A2	05 June 2012
		EP 3012249 A1	27 April 2016
		CY 1115898 T1	13 April 2016
		US 7964592 B2	21 June 2011
		JP 2006520354 A	07 September 2006
		NO 331977 B1	14 May 2012
		EP 2275413 A1	19 January 2011
		US 8263590 B2	11 September 2012
		MA 27668 A1	01 December 2005
		EC SP056019 A	27 January 2006
		AT 497495 T	15 February 2011
		IS 8062 A	06 October 2005
		CN 101921236 B	16 January 2013
		AU 2004220338 B2	09 October 2008
		IL 170546 A	31 December 2013
		WO 2004080980 A1	23 September 2004
		EP 1606265 A1	21 December 2005
		PT 1606265 E	05 May 2011
		BR PI0408347 A	21 March 2006
		CY 1114238 T1	31 August 2016
		SI 2275413 T1	31 July 2013
		ES 2409885 T3	28 June 2013
		GB 0305929 D0	23 April 2003
		NO 20054726 D0	13 October 2005
CN 1788001 B	22 September 2010		
JP 4796487 B2	19 October 2011		
CA 2518932 C	04 December 2012		
CN 1788001 A	14 June 2006		
US 2006247241 A1	02 November 2006		
DK 2275413 T3	03 June 2013		
EP 2275413 B1	06 March 2013		
CA 2518932 A1	23 September 2004		
US 2011201606 A1	18 August 2011		
KR 20050109987 A	22 November 2005		
DE 602004031287 D1	17 March 2011		
IS 2961 B	15 February 2017		
MX PA05009883 A	05 December 2005		
NO 20054726 A	08 December 2005		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2017/083058

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		EP 1606265 B1	02 February 2011
		KR 101148261 B1	21 May 2012
		NZ 542219 A	31 January 2009
		AU 2004220338 A1	23 September 2004
		PT 2275413 E	21 June 2013

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/083058

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/12(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; C07D 251/18(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 239/48(2006.01)i; A61K 31/675(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 401/-; C07D 487/-; C07D 495/-; C07D 251/-; C07D 239/-; A61K 31/-; A61P 35/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS, CNKI, VEN, CAPLUS, REGISTRY: 安润医药, 洪健, 刘国斌, 王景炳, 乐小勇, 二氨基嘧啶, 二苯氨基嘧啶, 替尼, 氘代, ALK, +tinib, DIAMINOPYRIMIDINE, DEUTER+</p>																				
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 106188138 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2016年 12月 7日 (2016 - 12 - 07) 全文, 尤其是权利要求1-9</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2015130014 A1 (KOREA RES INST CHEM TECH) 2015年 9月 3日 (2015 - 09 - 03) 全文, 尤其是权利要求1-10, 说明书表4</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 104109149 A (苏州泽璟生物制药有限公司) 2014年 10月 22日 (2014 - 10 - 22) 全文, 尤其是权利要求1-16, 说明书第0131-0135段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101616895 A (IRM责任有限公司) 2009年 12月 30日 (2009 - 12 - 30) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101921236 A (诺瓦提斯公司) 2010年 12月 22日 (2010 - 12 - 22) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 106188138 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2016年 12月 7日 (2016 - 12 - 07) 全文, 尤其是权利要求1-9	1-10	Y	WO 2015130014 A1 (KOREA RES INST CHEM TECH) 2015年 9月 3日 (2015 - 09 - 03) 全文, 尤其是权利要求1-10, 说明书表4	1-10	Y	CN 104109149 A (苏州泽璟生物制药有限公司) 2014年 10月 22日 (2014 - 10 - 22) 全文, 尤其是权利要求1-16, 说明书第0131-0135段	1-10	A	CN 101616895 A (IRM责任有限公司) 2009年 12月 30日 (2009 - 12 - 30) 全文	1-10	A	CN 101921236 A (诺瓦提斯公司) 2010年 12月 22日 (2010 - 12 - 22) 全文	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	CN 106188138 A (深圳市塔吉瑞生物医药有限公司) 2016年 12月 7日 (2016 - 12 - 07) 全文, 尤其是权利要求1-9	1-10																		
Y	WO 2015130014 A1 (KOREA RES INST CHEM TECH) 2015年 9月 3日 (2015 - 09 - 03) 全文, 尤其是权利要求1-10, 说明书表4	1-10																		
Y	CN 104109149 A (苏州泽璟生物制药有限公司) 2014年 10月 22日 (2014 - 10 - 22) 全文, 尤其是权利要求1-16, 说明书第0131-0135段	1-10																		
A	CN 101616895 A (IRM责任有限公司) 2009年 12月 30日 (2009 - 12 - 30) 全文	1-10																		
A	CN 101921236 A (诺瓦提斯公司) 2010年 12月 22日 (2010 - 12 - 22) 全文	1-10																		
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																				
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																				
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
2017年 7月 21日	2017年 8月 7日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员																			
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	黄明辉																			
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10) 62086310																			

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/083058

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	106188138	A	2016年 12月 7日	WO	2017092413	A1	2017年 6月 8日
WO	2015130014	A1	2015年 9月 3日	CN	106029646	A	2016年 10月 12日
				KR	101656382	B1	2016年 9月 9日
				KR	20150102252	A	2015年 9月 7日
CN	104109149	A	2014年 10月 22日	EP	2990405	A4	2016年 11月 2日
				WO	2014173291	A1	2014年 10月 30日
				RU	2015149767	A	2017年 5月 26日
				AU	2014256635	B2	2017年 3月 9日
				CN	105189479	A	2015年 12月 23日
				JP	6131384	B2	2017年 5月 17日
				US	2016185753	A1	2016年 6月 30日
				EP	2990405	A1	2016年 3月 2日
				JP	2016516826	A	2016年 6月 9日
				AU	2014256635	A1	2015年 12月 10日
				CA	2929661	A1	2014年 10月 30日
				KR	20150143780	A	2015年 12月 23日
CN	101616895	A	2009年 12月 30日	EA	019966	B1	2014年 7月 30日
				UA	100846	C2	2013年 2月 11日
				IL	230972	D0	2014年 3月 31日
				MY	148427	A	2013年 4月 30日
				RS	53588	B1	2015年 2月 27日
				LU	92785	I2	2015年 11月 3日
				EP	2311807	A1	2011年 4月 20日
				PE	14472008	A1	2008年 11月 20日
				US	8377921	B2	2013年 2月 19日
				AR	077849	A2	2011年 9月 28日
				CU	20090102	A7	2011年 7月 11日
				NZ	590601	A	2011年 9月 30日
				US	8039479	B2	2011年 10月 18日
				TW	I410416	B	2013年 10月 1日
				TW	200831486	A	2008年 8月 1日
				IL	230972	A	2016年 11月 30日
				HK	1134290	A1	2015年 1月 30日
				HN	2009001145	A	2011年 11月 25日
				CL	2007003552	A1	2008年 7月 18日
				GE	P20156282	B	2015年 5月 11日
				KR	20110117195	A	2011年 10月 26日
				SM	201000108	B	2012年 1月 18日
				EA	019941	B1	2014年 7月 30日
				PE	08142012	A1	2012年 7月 26日
				SI	2091918	T1	2015年 1月 30日
				EP	2537830	A1	2012年 12月 26日
				ES	2524009	T3	2014年 12月 3日
				DO	P2011000074	A	2012年 8月 31日
				SM	201000108	A	2011年 1月 19日
				JO	2980	B	2016年 3月 15日
				EP	2311807	B1	2015年 11月 11日
				US	2011190259	A1	2011年 8月 4日
				US	8399450	B2	2013年 3月 19日
				US	2011257155	A1	2011年 10月 20日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/083058

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)
		KR 101364277 B1	2014年 2月 21日
		US 8372858 B2	2013年 2月 12日
		EA 201100688 A1	2011年 12月 30日
		US 2015105390 A1	2015年 4月 16日
		US 2011257154 A1	2011年 10月 20日
		US 2013005748 A1	2013年 1月 3日
		US 8957081 B2	2015年 2月 17日
		BR PI0722384 A2	2012年 6月 12日
		EA 201100687 A1	2011年 12月 30日
		ES 2559528 T3	2016年 2月 12日
		HR P20141260 T1	2015年 3月 13日
		CU 23829 B1	2012年 10月 15日
		BR PI0722383 A2	2012年 6月 5日
		EP 3012249 A1	2016年 4月 27日
		CY 1115898 T1	2016年 4月 13日
CN 101921236 A	2010年 12月 22日	US 7964592 B2	2011年 6月 21日
		JP 2006520354 A	2006年 9月 7日
		NO 331977 B1	2012年 5月 14日
		EP 2275413 A1	2011年 1月 19日
		US 8263590 B2	2012年 9月 11日
		MA 27668 A1	2005年 12月 1日
		EC SP056019 A	2006年 1月 27日
		AT 497495 T	2011年 2月 15日
		IS 8062 A	2005年 10月 6日
		CN 101921236 B	2013年 1月 16日
		AU 2004220338 B2	2008年 10月 9日
		IL 170546 A	2013年 12月 31日
		WO 2004080980 A1	2004年 9月 23日
		EP 1606265 A1	2005年 12月 21日
		PT 1606265 E	2011年 5月 5日
		BR PI0408347 A	2006年 3月 21日
		CY 1114238 T1	2016年 8月 31日
		SI 2275413 T1	2013年 7月 31日
		ES 2409885 T3	2013年 6月 28日
		GB 0305929 D0	2003年 4月 23日
		NO 20054726 D0	2005年 10月 13日
		CN 1788001 B	2010年 9月 22日
		JP 4796487 B2	2011年 10月 19日
		CA 2518932 C	2012年 12月 4日
		CN 1788001 A	2006年 6月 14日
		US 2006247241 A1	2006年 11月 2日
		DK 2275413 T3	2013年 6月 3日
		EP 2275413 B1	2013年 3月 6日
		CA 2518932 A1	2004年 9月 23日
		US 2011201606 A1	2011年 8月 18日
		KR 20050109987 A	2005年 11月 22日
		DE 602004031287 D1	2011年 3月 17日
		IS 2961 B	2017年 2月 15日
		MX PA05009883 A	2005年 12月 5日
		NO 20054726 A	2005年 12月 8日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2017/083058

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)
		EP	1606265	B1	2011年 2月 2日
		KR	101148261	B1	2012年 5月 21日
		NZ	542219	A	2009年 1月 31日
		AU	2004220338	A1	2004年 9月 23日
		PT	2275413	E	2013年 6月 21日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)