

(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
2020 年 9 月 10 日 (10.09.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/177657 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 487/04 (2006.01) **A61P 37/02** (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) **A61P 19/02** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) **A61P 17/06** (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/077404

(22) 国际申请日: 2020 年 3 月 2 日 (02.03.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910158020.4 2019年3月2日 (02.03.2019) CN
201910161658.3 2019年3月5日 (05.03.2019) CN

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

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(71) 申请人: 上海美志医药科技有限公司 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区浦星公路797号3幢3202室, Shanghai 201114 (CN)。

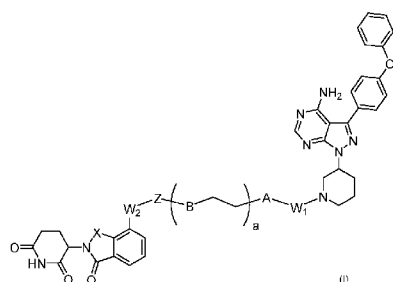
(72) 发明人: 舒永志 (SHU, Yongzhi); 中国上海市闵行区浦星公路797号3幢3202室, Shanghai 201114 (CN)。 林军 (LIN, Jun); 中国上海市闵行区浦星公路797号3幢3202室, Shanghai 201114 (CN)。

(74) 代理人: 上海上谷知识产权代理有限公司 (SHANGHAI GOOIP CO., LTD.); 中国上海市徐汇区田林路487号26号楼512室, Shanghai 200233 (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,

(54) Title: CHEMICAL COMPOUND HAVING BTK-DEGRADING ACTIVITY

(54) 发明名称: 一类具有降解Btk活性的化合物



(57) Abstract: Provided in the present invention is a chemical compound having Btk-degrading activity. Specifically, provided in the present invention is a chemical compound as shown in formula I; definitions of each group are as set forth in the description. The chemical compound of the present invention has good Btk inhibitory activity and can degrade Btk; it may be used to prepare a drug for treatment of disease related to Btk activity. (I)

(57) 摘要: 本发明提供了一类具有降解Btk活性的化合物, 具体地, 本发明提供了一种如下式I所示的化合物; 其中, 各基团的定义如说明书中所述。本发明的化合物具有很好的Btk抑制活性并能将Btk降解, 可以用于制备治疗Btk活性相关的疾病的药物。(I)



WO 2020/177657 A1

一类具有降解Btk活性的化合物

5 技术领域

本发明属于医药领域，具体地涉及一类具有降解酪氨酸蛋白激酶Btk活性的化合物及其制备和应用。

背景技术

10 Btk (Bruton's tyrosine kinase) 即布鲁顿酪氨酸蛋白激酶，是非受体酪氨酸激酶Tec 家族的成员，为细胞分化和增值所必需基因，且在B 细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病(ALL)和浆细胞瘤中均有表达。Btk为B 细胞受体(BCR) 信号通路的关键组成部分，是靶向治疗B 细胞淋巴瘤等疾病的很好位点。

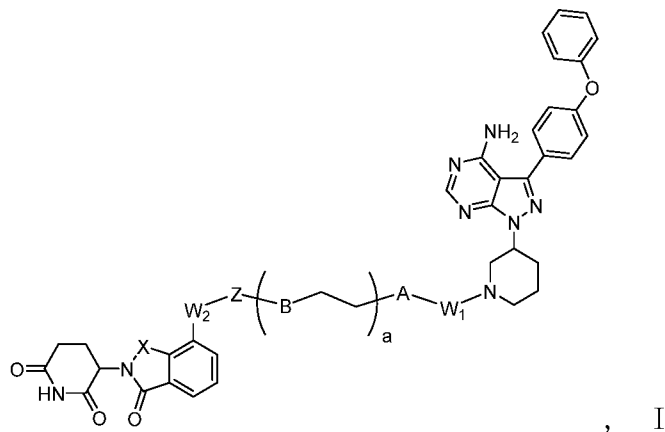
15 Btk是B细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调节物，参与对血管生成、细胞增殖和凋亡以及细胞运动的调节。除此之外，Btk 还参与到许多其他造血细胞信号途径，例如，参与巨噬细胞中Toll 样受体和细胞因子受体介导的信号通路，参与肥大细胞中IgE 受体的信号传导等。

20 近年来研究显示，Btk 信号通路是目前非霍奇金淋巴瘤 (NHL)，特别是慢性淋巴细胞白血病(CLL)、B 细胞淋巴瘤及自身免疫疾病（类风湿性关节炎、银屑病等）临床治疗研究中的新热点（邓容，赵利枝. Btk 抑制剂的研究进展. 药学研究，2014，33(6):359-372.）。

因此，本领域技术人员致力于开发能够降解Btk活性的化合物。

发明内容

25 本发明的目的就是提供一种能够抑制并降解Btk的化合物，及其制备和应用。
在本发明的第一方面，提供了一种如下式I所示的化合物，或其药学上可接受的盐：



其中：

30 A, Z, W₂各自独立的缺失或选自：O、NR¹、NR¹-CO、CO-NR¹、SO、SO₂、NR¹-SO₂、SO₂-NR¹、C(=O)-O、O-(C=O)、C(=O)、CH=CH、C≡C、O(CH₂)_n、NH(CH₂)_n、(CR²)_n、(CH₂CH₂O)_n、(OCH₂CH₂)_n、NR¹-CO-(CH₂)_n、CO-NR¹-(CH₂)_n、CO-NR¹-(CH₂)_n-O，3~12元取代或非取代的饱和或不饱和的环烃或杂环烃、取代或非取代的芳环或杂芳环；其中R¹选自为H、C₁₋₆烷基（直链或支链，可随机被1个或更多卤素、羟基、氰基、氨基或C₁₋₆烷氧基取代）、
35 C₁₋₆酰基（直链或支链，可随机被1个或更多卤素、羟基、氰基、氨基或C₁₋₆烷氧基取代）；

其中 RW_2 选自H、羟基、氨基、氰基、羧基、酯基、卤素，取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、烷氧基、酰基，3~12元取代或非取代的环烷基或杂环烷基、取代或非取代的芳基或杂芳基；其中h为0至30之间的整数；

W_1 缺失或选自： $C(=O)$ 、 $(CH_2)_g$ 、 $O(CH_2)_g$ 、 $(OCH_2CH_2)_g$ ；其中g优选为0至10之间的整数；

B缺失或选自： O 、 C 、 CH 、 CH_2 、 $C=O$ 、 S 、 NR^3 、 $NR^3-C(=O)$ 、 $C(=O)-NR^3$ 、 $C(=O)-O$ 、 $O-C(=O)-O$ 、 $NR^3-C(=O)-O$ 、 $O-C(=O)-NR^3$ 、 $NR^3-C(=O)-NR^4$ ，带有或不带有取代基的 C_{1-12} 的烃基，3~12元取代或非取代的环烃或杂环烃、取代或非取代的芳环或杂芳环；其中 R^3 、 R^4 各自独立的选自H，带有或不带有取代基的 C_{1-8} 烃基， C_{3-12} 环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

X选自： $C(R^5)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $S(=O)$ 、 SO_2 ；其中 R^5 各自独立的选自：H、带有或不带有取代基的 C_{1-6} 烃基；或两个 R^5 相互连接且与其相连的碳原子一起形成3~12元饱和或不饱和的碳环或杂碳环（含1-3个杂原子）；

a 为0至30之间的整数。

在另一优选例中，A缺失，或者，A为 $O(CH_2)_h$ ，其中，h为0至5之间的整数，如h为1、2、3、4、或5。

在另一优选例中， W_1 缺失，或者， W_1 为 $C(=O)$ 。

在另一优选例中，Z缺失，或者，Z为 $O(CH_2)_h$ ，其中，h为0至5之间的整数，如h为1、2、3、4、或5。

在另一优选例中， W_2 缺失，或者， W_2 为NH。

在另一优选例中，B为O。

在另一优选例中，a 为2至30之间的整数；优选地，a 为4至20之间的整数；更优选地，a 为5至10之间的整数；最优选地，a 为6至8之间的整数；如a为3、4、5、6、7、8、9、或10。

在另一优选例中，所述X为 CH_2 。

在另一优选例中，A、Z、 W_2 各自独立的缺失或选自： O 、NH、 $C(=O)-O$ 、 $O-(C=O)$ 、 $C(=O)$ 、 $(CH_2)_h$ 、 CH_2-O 、 $O(CH_2)_h$ 、 $NH(CH_2)_h$ 、 $(CH_2-CH_2-O)_h$ 、 $(OCH_2CH_2)_h$ 、 $NH-CO-(CH_2)_h$ 、 $CO-NH-(CH_2)_h$ 、 $CO-NH-(CH_2)_h-O$ ，取代或非取代的苯环、吡啶环、哌嗪环、高哌嗪环、哌啶环、吡咯烷环；其中h优选为0至10之间的整数； W_1 缺失或选自： $C(=O)$ 、 $(CH_2)_g$ 、 $O(CH_2)_g$ 、 $(OCH_2CH_2)_g$ ；其中g优选为0至10之间的整数；B缺失或选自： O 、 $C=O$ 、NH、 $O-C(=O)$ 、 $NH-C(=O)$ 、 $C(=O)-NH$ 、 $C(=O)-O$ ；a为0至30之间的整数；X优选为： $C(R^5)_2$ 、 $C(=O)$ ；其中 R^5 各自独立的选自：H、 $C_1\sim 5$ 烷基；或两个 R^5 相互连接且与其相连的碳原子一起形成同碳双取代环烷基或杂环烷基；

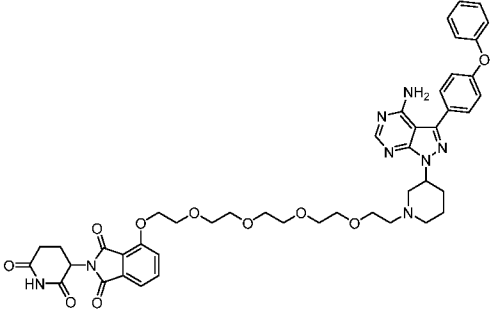
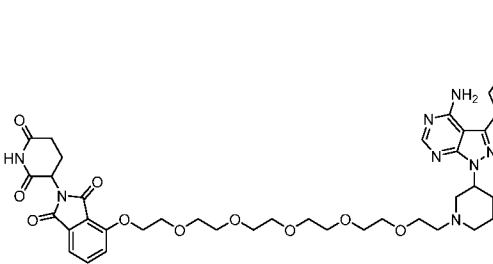
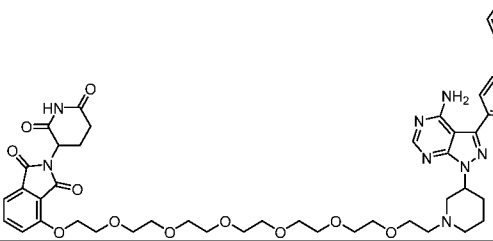
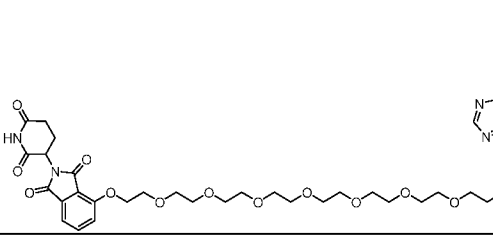
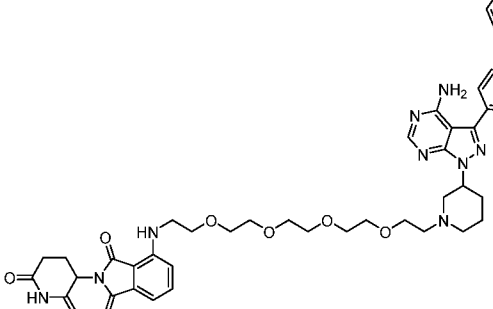
在另一优选例中，A、Z、 W_2 各自独立的缺失或选自： O 、NH、 $C(=O)-O$ 、 $O-(C=O)$ 、 $C(=O)$ 、 $(CH_2)_h$ 、 CH_2-O 、 $O(CH_2)_h$ 、 $NH(CH_2)_h$ 、 $(CH_2-CH_2-O)_h$ 、 $(OCH_2CH_2)_h$ 、 $NH-CO-(CH_2)_h$ 、 $CO-NH-(CH_2)_h$ 、 $CO-NH-(CH_2)_h-O$ ，取代或非取代的苯环、吡啶环、哌嗪环、高哌嗪环、哌啶环、吡咯烷环；其中h优选为0至10之间的整数； W_1 缺失或选自： $C(=O)$ 、 $(CH_2)_g$ 、 $O(CH_2)_g$ 、 $(OCH_2CH_2)_g$ ；其中g优选为0至10之间的整数；B缺失或选自： O 、 $C=O$ 、NH、 $O-C(=O)$ 、 $NH-C(=O)$ 、 $C(=O)-NH$ 、 $C(=O)-O$ ；a为0至10之间的整数；X优选为 $C(=O)$ 、 CH_2 。

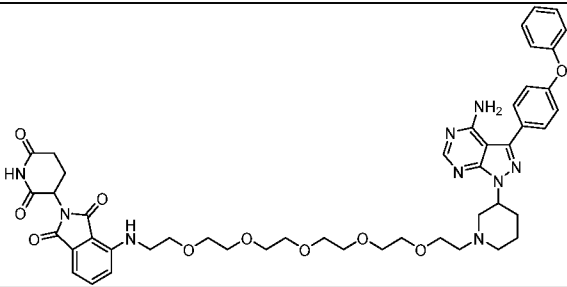
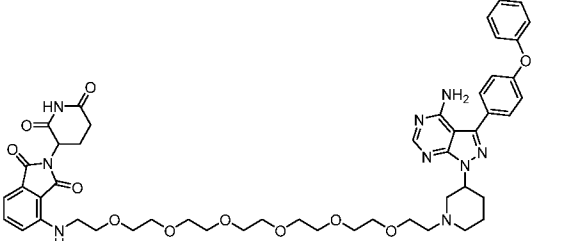
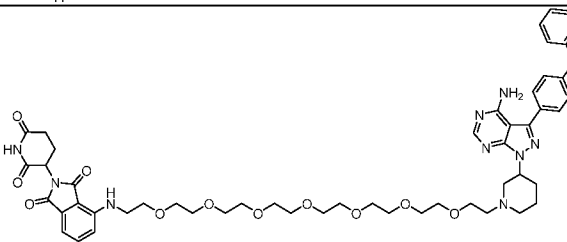
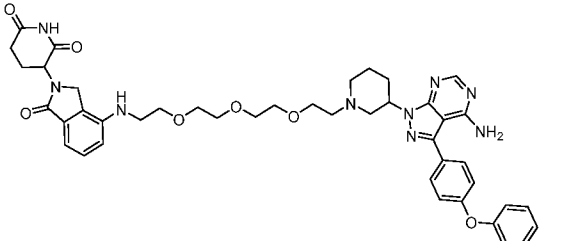
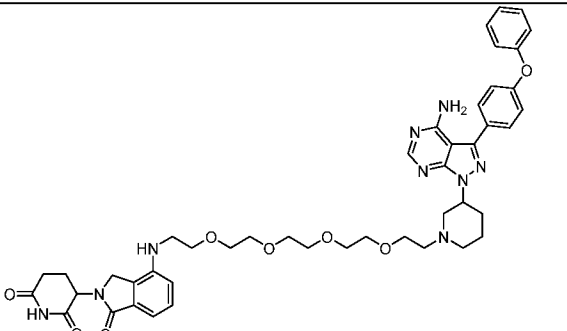
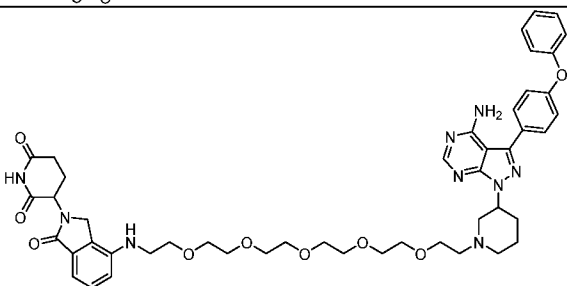
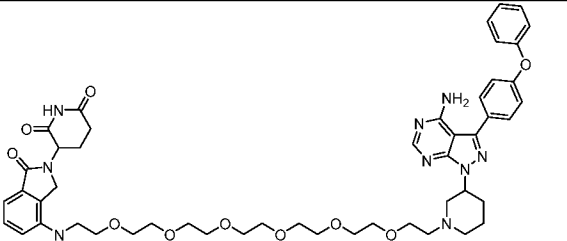
在另一优选例中，A，Z， W_2 各自独立的缺失或选自： O 、NH、 $C(=O)-O$ 、 $O-(C=O)$ 、 $C(=O)$ 、 $(CH_2)_h$ 、 $O(CH_2)_h$ 、 $NH(CH_2)_h$ 、 $(CH_2-CH_2-O)_h$ 、 $(OCH_2CH_2)_h$ 、 $NH-CO-(CH_2)_h$ 、 $CO-NH-(CH_2)_h$ 、 $CO-NH-(CH_2)_h-O$ ；其中h优选为0至10之间的整数； W_1 缺失或选自： $C(=O)$ 、 $(CH_2)_g$ 、 $O(CH_2)_g$ 、 $(OCH_2CH_2)_g$ ；其中g优选为0至10之间的整数；B优选为： O ；a优选0至10之间的整数；X优选为 $C(=O)$ 、 CH_2 。

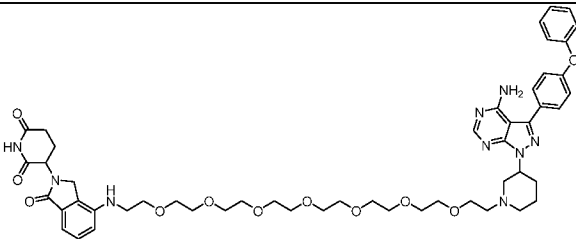
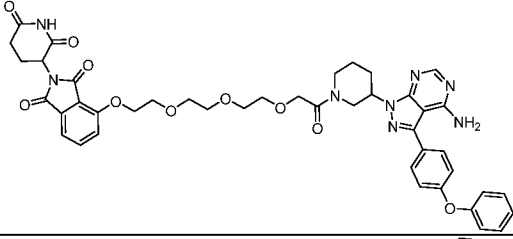
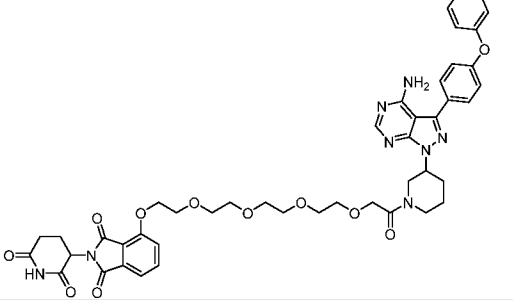
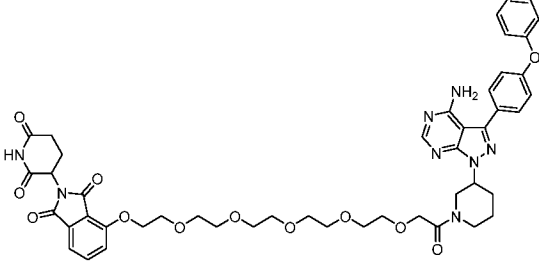
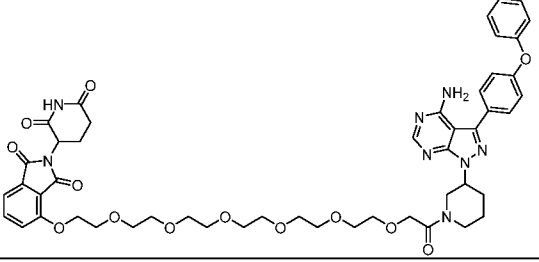
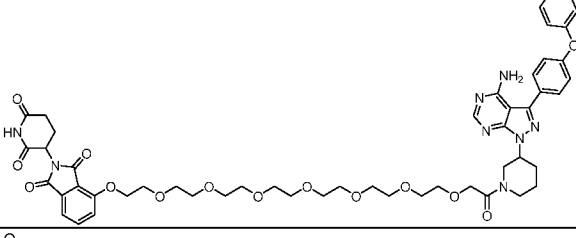
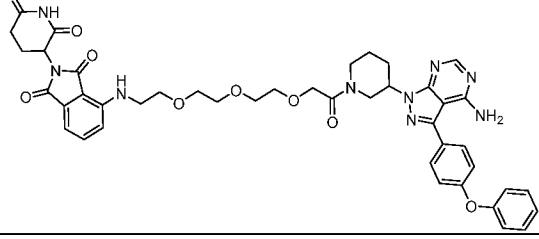
在另一优选例中，本发明的所述化合物不包括专利文献CN109422752A、和/或

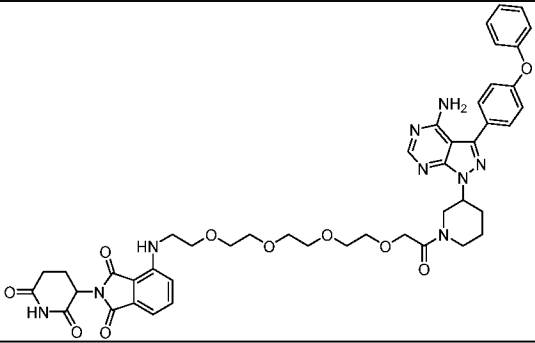
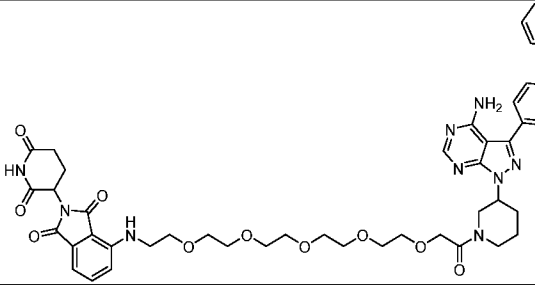
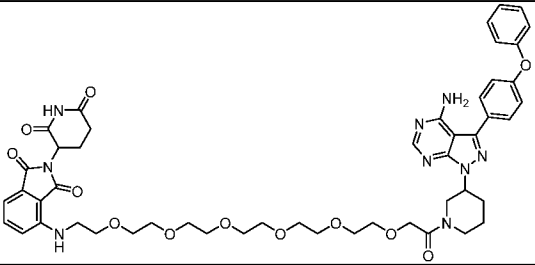
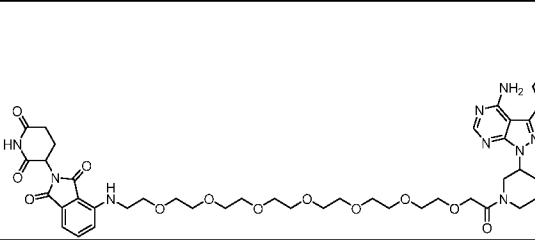
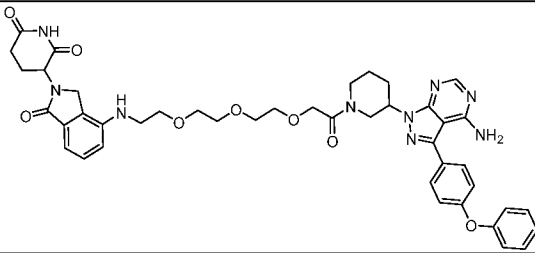
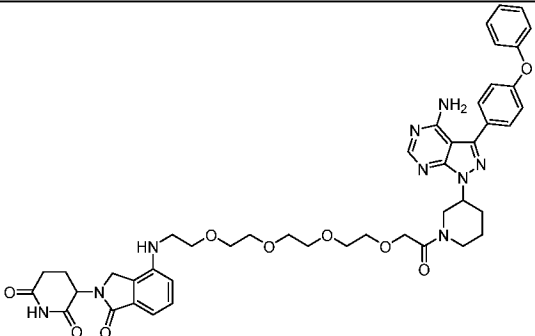
W02019042445A1中公开的具体化合物。

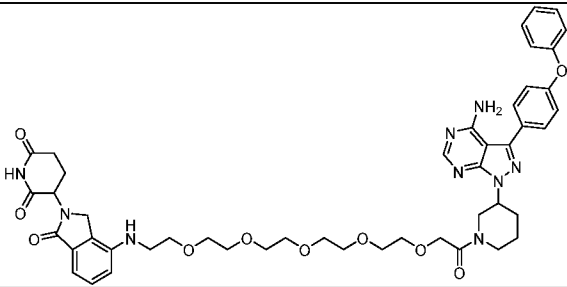
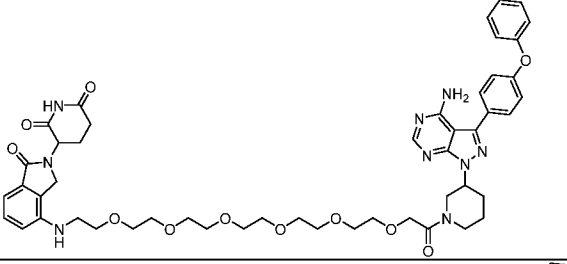
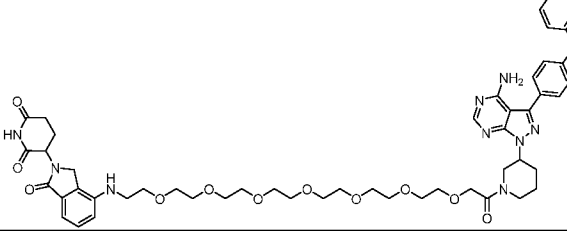
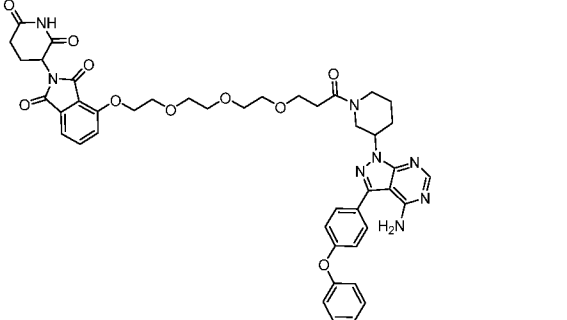
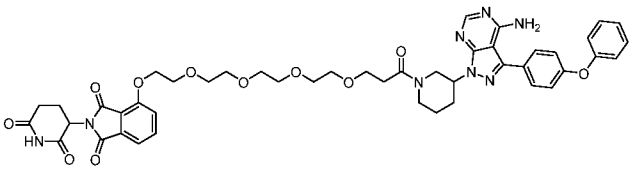
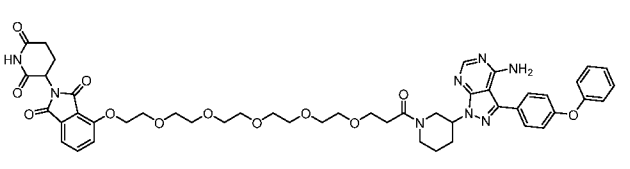
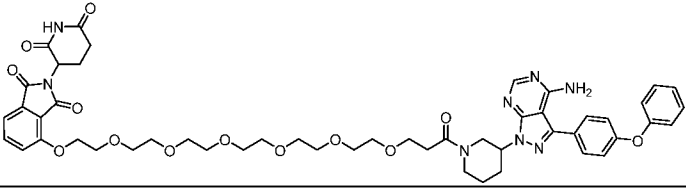
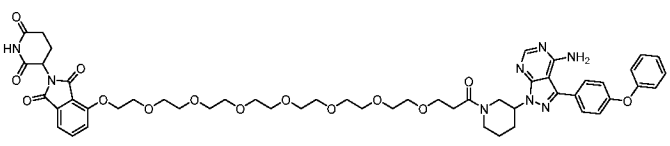
在另一优选例中，所述化合物选自下组：

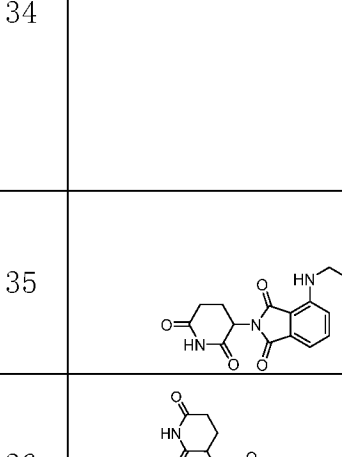
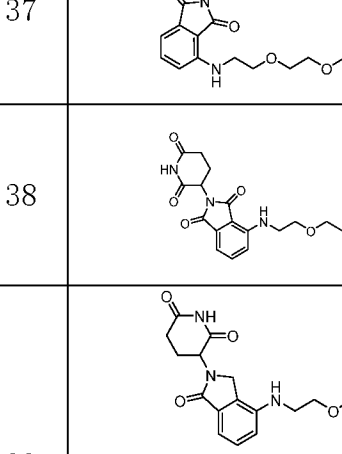
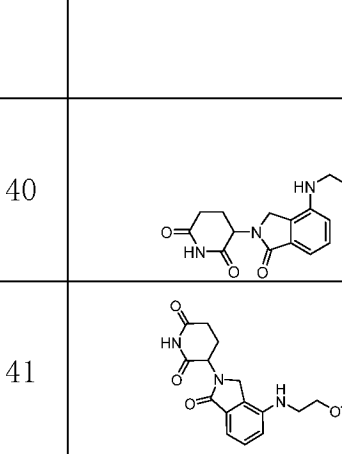
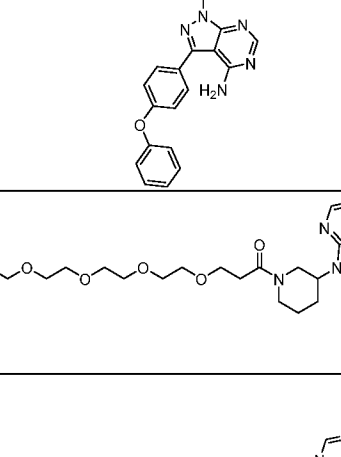
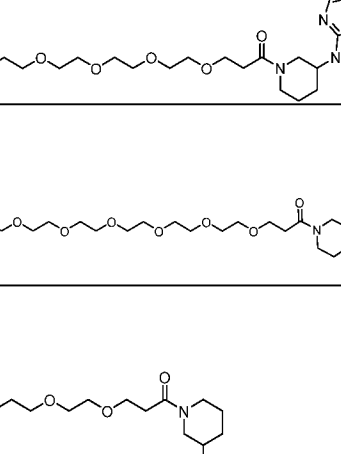
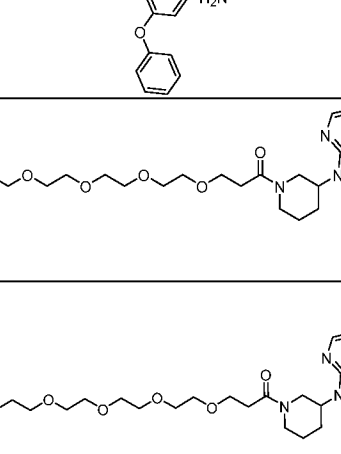
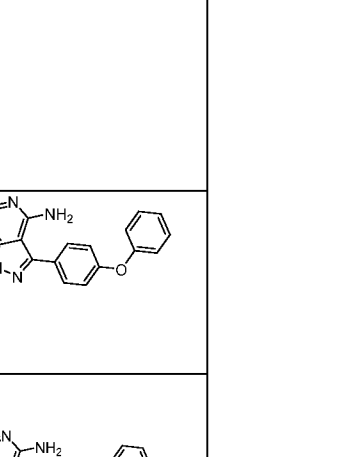
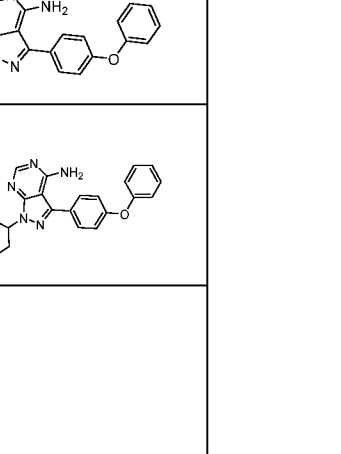
化合物 编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

20	
21	
22	
23	
24	
25	

26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

42	
43	

本发明的第二方面，提供一种药物组合物及其施用方式，所述的组合物含有第一方面所述的化合物、其异构体、前药、药学上可接受的盐，以及药学上可接受的载体。

5 在另一优选例中，所述药物组合物，还包含另外一种或多种抗肿瘤剂。

在另一优选例中，所述的药物组合物用于抑制布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（Btk）的活性或降低布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（Btk）的水平。

在另一优选例中，所述的药物组合物用于治疗布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（Btk）活性或表达量相关的疾病。

10

本发明的第三方面，提供了一种如本发明第一方面所述的化合物的用途，用于：

(a) 制备治疗与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（Btk）活性或表达量相关的疾病的药物；

(b) 制备布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（Btk）靶向抑制剂或降解剂；

(c) 体外非治疗性地抑制或降解布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（Btk）的活性；

15

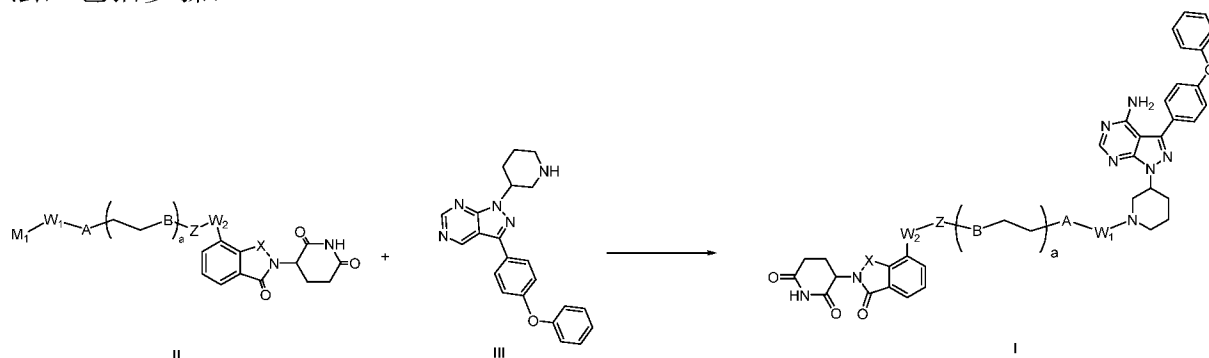
(d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；和/或

(e) 治疗与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（Btk）活性或表达量相关的疾病。

在另一优选例中，所述的疾病包括肿瘤、自身免疫疾病；优选地，所述肿瘤包括非霍奇金淋巴瘤（NHL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL）、B 细胞淋巴瘤等；所述自身免疫疾病包括类风湿性关节炎、银屑病等。

20

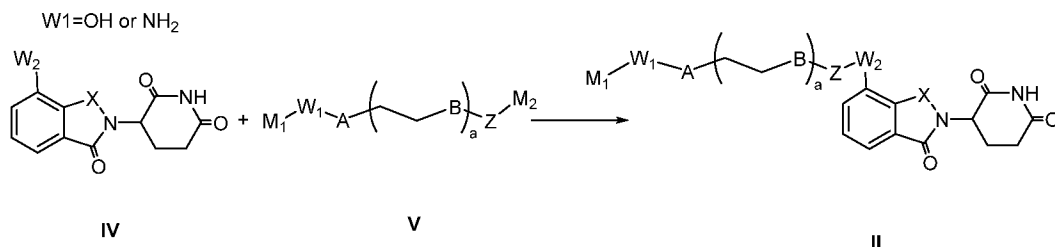
本发明的第四方面，提供了一种如本发明第一方面所述的式I化合物的制备方法，包括步骤：



(a) 在惰性溶剂中，用式III化合物和式II化合物反应，得到式I化合物，

25 M_1 为羟基、卤素、磺酸酯等离去基团或 W_1-M_1 为醛、酮；上述各式中，各基团的定义如上所述。

在另一优选例中，所述方法还包括步骤：



(b) 在惰性溶剂中，用式IV化合物和式V化合物反应，得到式II化合物， M_2 为羟基、卤素、磺酸酯等离去基团或Z-M1为醛、酮。

5

具体实施方式

本发明人经过广泛而深入的研究,制备了一类具有式I所示结构的化合物,并发现其具有布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)抑制和降解活性。且所述的化合物在极低浓度下,即对布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)产生抑制作用,抑制活性相当优异,因而可以用于治疗与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)性或表达量相关的疾病如肿瘤。在此基础上完成了本发明。

本发明公开一类新化合物及其能抑制并降解布鲁顿酪氨酸蛋白激酶 (Btk) 的用途。这些化合物能抑制并降解Btk, 可用于治疗肿瘤或自身免疫性疾病。

15 术语

本发明中，术语“C₁₋₈烃基”是指只含有碳、氢两种原子的官能团，其中，碳原子的个数为1~8。烃基可以看作是相应的烃失去一个氢原子后剩下的自由基，其可为烷基、环烷基、烯基或炔基等；其结构可为直链、支链或环状；可以是脂肪族的，也可以是芳香族的。

20 术语“C₁₋₆烷基”指具有1~6个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基，或类似基团。

本文所用的术语“烷氧基”包括O-烷基，其中的“烷基”是如上所定义的。

本发明所用术语“卤代”除非另有指示，包括氟代、氯代、溴代或碘代。

本发明的化合物可以含有双键。当含有这类双键时，本发明的化合物以顺式、

25 反式或其混合物存在。

本文所述卤素包括氟、氯、溴和碘。

除非另有指示，本文所指烷基以及烷氧基的烷基部分可以是直链、支链或是环状的。

30 本发明中，术语“环烷基”是指含有碳、氢两种原子的官能团。包括环烷基、环烯基（至少含有一个碳碳双键）和芳基。它们可以是单环、双环和多环。它们可以是螺环，也可以是稠环。

35 本发明中，术语“杂环烷基”是指含有碳、氢及除碳、氢外至少一种杂原子的官能团。包括杂环烷基、杂环烯基（至少含有一个碳碳双键）和杂芳基。环中的一个或多个成环原子为杂原子。杂原子可以是O、N和S原子，以及它们的各种组合。它们可以是单环、双环和多环。它们可以是螺环，也可以是稠环。

本发明中，术语“取代基”包括但不限于氟、氯、溴、氰基、羟基、氨基、C₁₋₆炔氧基、C₁₋₆卤代炔基、C₁₋₆酰基、C₁₋₆磺酰基。

本文所用的术语“炔氧基”是指O-炔基，其中的“炔基”是如上所定义的。

本文所用的术语“炔氧羰基”是指 $C(=O)O$ -炔基，其中的“炔基”是如上所定义

40 的。

本文所用的术语“胺基”是指N(H或烃基1)(H或烃基2)，其中的“烃基”是如上

所定义的。

本文所用的术语“胺基羰基”是指C(=O)-胺基，其中的“胺基”是如上所定义的。

5 本文所用的术语“酰胺基”是指N(H或烃基)-C(=O)-烃基，其中的“烃基”是如上所定义的。

本发明中，术语“含有”、“包含”或“包括”表示各种成分可一起应用于本发明的混合物或组合物中。因此，术语“主要由...组成”和“由...组成”包含在术语“含有”中。

10 本发明中，术语“药学上可接受的”成分是指适用于人和/或动物而无过度不良反应(如毒性、刺激和变态反应)，即有合理的效益/风险比的物质。

本发明中，术语“有效量”指治疗剂治疗、缓解或预防目标疾病或状况的量，或是表现出可检测的治疗或预防效果的量。对于某一对象的精确有效量取决于该对象的体型和健康状况、病症的性质和程度、以及选择给予的治疗剂和/或治疗剂的组合。
15 因此，预先指定准确的有效量是没用的。然而，对于某给定的状况而言，可以用常规实验来确定该有效量，临床医师是能够判断出来的。

在本文中，除特别说明之处，术语“取代”指基团上的一个或多个氢原子被选自下组的取代基取代：卤素、未取代或卤代的C₁₋₆烷基、未取代或卤代的C₂₋₆酰基、未取代或卤代的C₁₋₆烷基-羟基。

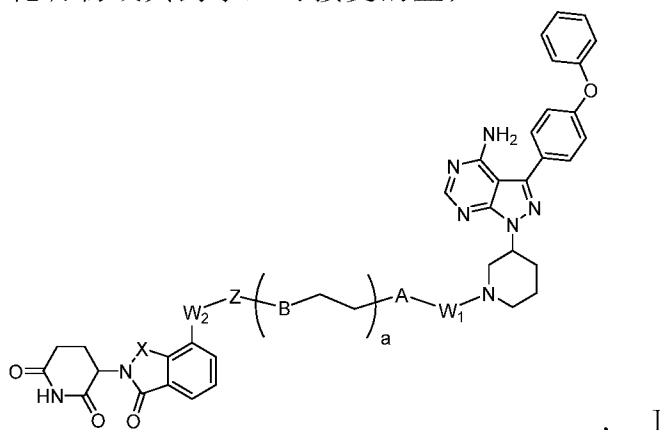
20 除非特别说明，本发明中，所有出现的化合物均意在包括所有可能的光学异构体，如单一手性的化合物，或各种不同手性化合物的混合物(即外消旋体)。本发明的所有化合物之中，各手性碳原子可以任选地为R构型或S构型，或R构型和S构型的混合物。

如本文所用，术语“本发明化合物”指式I所示的化合物。该术语还包括及式I
25 化合物的各种晶型形式、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

如本文所用，术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、
30 乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯甲磺酸，苯磺酸等有机酸；以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。

化合物及其药学上可接受的盐

本发明涉及下式I化合物或其药学上可接受的盐；



其中：

A, Z, W₂各自独立的缺失或选自: O、NR¹、NR¹-CO、CO-NR¹、SO、SO₂、NR¹-SO₂、SO₂-NR¹、C(=O)-O、O-C(=O)、C(=O)、CH=CH、C≡C、O(CH₂)_h、NH(CH₂)_h、(CR²)_h、(CH₂CH₂O)_h、(OCH₂CH₂)_h、NR¹-CO-(CH₂)_h、CO-NR¹-(CH₂)_h、CO-NR¹-(CH₂)_h-O, 3~12元取代或非取代的饱和或不饱和的环烃或杂环烃、取代或非取代的芳环或杂芳环; 其中R¹选自为H、C₁₋₆烷基(直链或支链, 可随机被1个或更多卤素、羟基、氰基、氨基或C₁₋₆烷氧基取代)、C₁₋₆酰基(直链或支链, 可随机被1个或更多卤素、羟基、氰基、氨基或C₁₋₆烷氧基取代); 其中RW₂选自H、羟基、氨基、氰基、羧基、酯基、卤素, 取代或未取代的C₁₋₆烷基、烷氧基、酰基, 3~12元取代或非取代的环烷基或杂环烷基、取代或非取代的芳基或杂芳基; 其中h为0至30之间的整数;

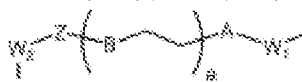
W₁缺失或选自: C(=O)、(CH₂)_g、O(CH₂)_g、(OCH₂CH₂)_g; 其中g优选为0至10之间的整数;

B缺失或选自: O、C、CH、CH₂、C=O、S、NR³、NR³-C(=O)、C(=O)-NR³、C(=O)-O、O-C(=O)-O、NR³-C(=O)-O、O-C(=O)-NR³、NR³-C(=O)-NR⁴, 带有或不带有取代基的C₁₋₁₂的烃基, 3~12元取代或非取代的环烃或杂环烃、取代或非取代的芳环或杂芳环; 其中R³、R⁴各自独立的选自H, 带有或不带有取代基的C₁₋₈烃基, C₃₋₁₂环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基;

X选自: C(R⁵)₂、C(=O)、S(=O)、SO₂; 其中R⁵各自独立的选自: H、带有或不带有取代基的C₁₋₆烃基; 或两个R⁵相互连接且与其相连的碳原子一起形成3~12元饱和或不饱和的碳环或杂碳环(含1-3个杂原子);

a 为0至30之间的整数。

发明人在研究中发现, 本发明化合物中, 作为linker的结构



, 对化合物的活性具有显著的影响。本发明通过大量研究, 对化合物中的linker连接方式和结构进行了优化, 结果表明linker的连接位置和结构对化合物活性影响极大, 比如linker连接哌啶环的两个结构单元处于对位时不具有Btk降解活性, 而处于间位时具有Btk降解活性。另外, 研究发现, 当linker结构中, a为5或以上时, 本发明的化合物不仅抗肿瘤活性显著提高, 而且对依鲁替尼耐药的肿瘤细胞表现出了显著地抑制作用, 取得了预料不到的技术效果。

本发明的化合物包可以与无机酸、有机酸或碱形成药学上可接受的盐。所述的无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸等; 所述的有机酸包括但不限于甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对-甲苯磺酸、富马酸、草酸、乙酸、马来酸、抗坏血酸、乳酸、酒石酸、丙二酸、乙醇酸、琥珀酸和丙酸等; 所述的碱包括但不限于无机盐和胺类。

术语药学上可接受的盐指根据医学判断适用于接触人和哺乳动物的组织而无过度毒性、刺激、过敏反应等的那些盐。药学上可接受的盐为本领域公知的。

本发明还涵盖含有式I化合物的前体药物的药物组合物。前体药物包括这样的化合物, 其中前体分子通过碳酸酯键、氨基甲酸酯键、酰胺键、烷基酯键、磷酸酯键、氨基磷酸酯键共价结合到式I化合物的游离羧基、羟基、氨基或胺基上。

化合物的制备

制备方法

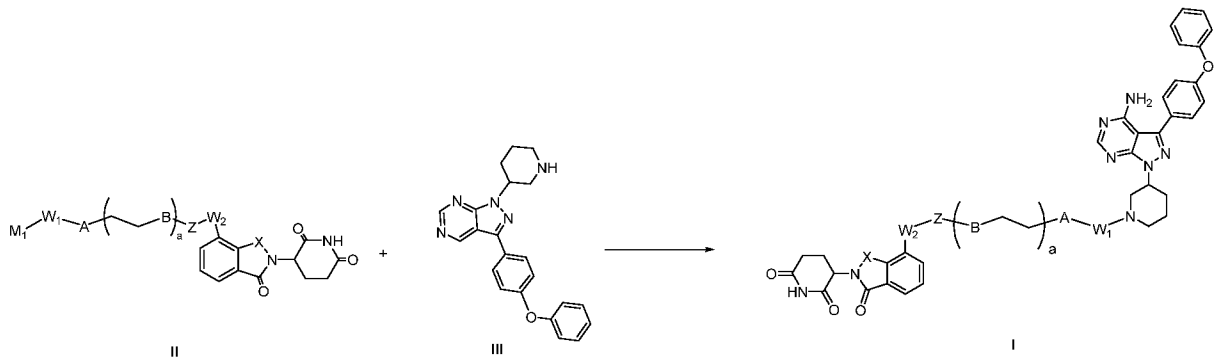
下面更具体地描述本发明式I结构化合物的制备方法, 但这些具体方法不对本发明构成任何限制。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得, 这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易的进行。

下列反应流程阐述本发明化合物的制备。除非另有指示, 反应流程和随后的讨

论中的各基团是如上述定义的。

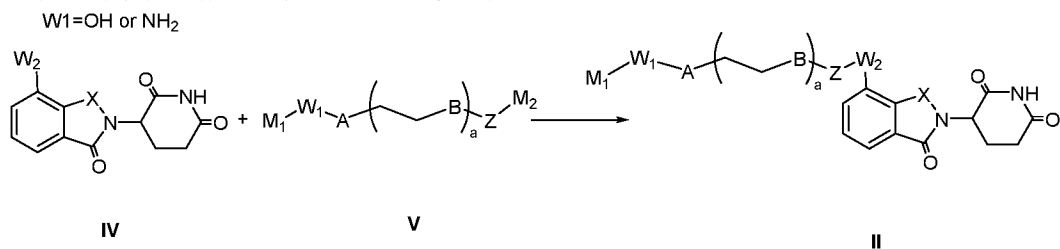
一般而言,可以采用下述方案获得式I的化合物:

式I化合物的制备方法,包括步骤:



- 5 (a) 在惰性溶剂中,用式III化合物和式II化合物反应,得到式I化合物,
M₁为羟基、卤素、磺酸酯等离去基团或W₁-M₁为醛、酮;上述各式中,各基团的定义如上所述。

在另一优选例中,所述方法还包括步骤:



- 10 (b) 在惰性溶剂中,用式IV化合物和式V化合物反应,得到式II化合物, M₂为羟基、卤素、磺酸酯等离去基团或Z-M₁为醛、酮。

式I化合物的应用

所述的式I化合物可用于以下的一种或多种用途:

- 15 (a) 制备治疗与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)活性或表达量相关的疾病的药物;
(b) 制备布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)靶向抑制剂或降解剂;
(c) 体外非治疗性地抑制或降解布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)的活性;
(d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖;和/或
(e) 治疗与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)活性或表达量相关的疾病。

- 20 在另一优选例中,所述与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)活性或表达量相关的疾病为肿瘤,较佳地为选自下组的肿瘤:非小细胞肺癌、炎性肌纤维细胞瘤等。

本发明的式I化合物可用于制备一种药物组合物,所述的药物组合物包括:(i)有效量的式I化合物,或其药学上可接受的盐;和(ii)药学上可接受的载体。

在另一优选例中,所述的有效量是指治疗有效量或抑制有效量。

- 25 本发明的式I化合物还可以用于抑制或降解布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)的方法,所述的抑制是体外非治疗性的抑制也可以是治疗性的抑制。

在另一优选例中,当对抑制对象施用抑制有效量的本发明的式I化合物或其药学上可接受的盐时,所述的抑制有效量为0.001-500nmol/L,较佳地为0.01-200nmol/L。

- 30 特别地,本发明还提供了一种治疗与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Btk)活性或表达量相关的疾病的方法,所述方法包括:对治疗对象施用治疗有效量的式I化合物,或所述含有式I化合物作为有效成分的药物组合物。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的对布鲁顿酪氨酸蛋白激酶（Btk）的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由与Btk活性或表达量相关的疾病。根据现有技术，本发明化合物可用于治疗包括肿瘤等的疾病。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有5-200mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物（如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等）、明胶、滑石、固体润滑剂（如硬脂酸、硬脂酸镁）、硫酸钙、植物油（如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等）、多元醇（如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等）、乳化剂（如吐温®）、润湿剂（如十二烷基硫酸钠）、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括（但并不限于）：口服、瘤内、直肠、肠胃外（静脉内、肌肉内或皮下）、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂（或载体）混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：（a）填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；（b）粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；（c）保湿剂，例如，甘油；（d）崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；（e）缓溶剂，例如石蜡；（f）吸收加速剂，例如，季胺化合物；（g）润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；（h）吸附剂，例如，高岭土；和（i）润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含

水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

5 本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选5~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

10

本发明的主要优点包括：

1. 提供了一种如式 I 所示的化合物。

2. 提供了一种结构新颖的 Btk 抑制剂及其制备和应用，所述的抑制剂在极低浓度下即可抑制 Btk 的活性。

15 3. 提供了一类治疗与 Btk 酶活性相关疾病的药物组合物。

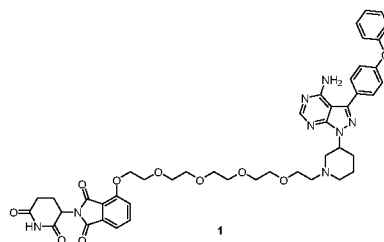
4. 本发明通过大量研究，对化合物中的 linker 连接方式和结构进行了优化，研究中意外发现 linker 的连接位置和结构对化合物活性影响极大，比如连接哌啶环的两个结构单元处于对位时不具有 Btk 降解活性，而处于间位时具有 Btk 降解活性。另外，研究发现，当 linker 结构中，a 为 5 或以上时，本发明的化合物不仅抗肿瘤活性显著提高，而且对依鲁替尼耐药的肿瘤细胞表现出了显著地抑制作用，取得了预料不到的技术效果。

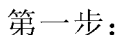
20

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

25

实施例1 化合物1的制备





5

将100mg化合物1-1及10%钨炭 50mg加入甲醇10ml中，室温氢化过夜。过滤，滤缩，残余物经柱层析纯化后得化合物1-2 63mg. MS (ESI): 495 [M+H]⁺。

10

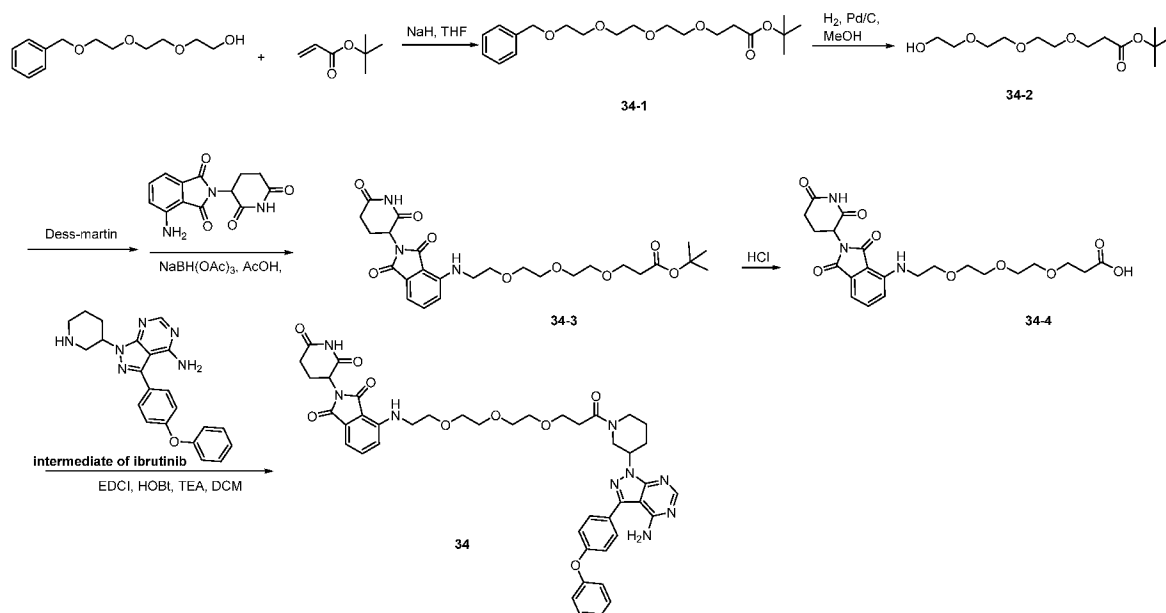
将化合物1-2 50mg溶于二氯甲烷 5ml中，加入戴斯-马丁氧化剂47mg，室温反应2h。加入碳酸氢钠饱和水溶液和硫代硫酸钠饱和水溶液，搅拌5min，分出有机层，经无水硫酸钠干燥，浓缩至干，得化合物1-3直接用于下一步反应。

将化合物1-3用二氯甲烷 5ml溶解后，加入依鲁替尼中间体50mg，冰醋酸 1ml以及三乙酰氧基硼氢化钠 50mg，室温反应过夜，减压蒸除二氯甲烷，柱层析纯化后得化合物1，61mg。MS (ESI): 863 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.78-10.02(br, 1H), 8.37(d, J=7.6Hz, 1H), 7.59-7.66(m, 3H), 7.43(d, J=7.2Hz, 1H), 7.36(m, 2H), 7.22(m, 1H), 7.05-7.18(m, 4H), 5.69(br, 2H), 4.90-5.03(m, 2H), 4.30(t, J=4.8Hz, 2H), 3.60-3.95(m, 16H), 3.20(br, 1H), 2.95(br, 1H), 2.62-2.94(m, 6H), 2.06-2.1(m, 4H), 1.83(m, 2H)。

20

实施例2 化合物34的制备





第一步:

将三甘醇单苄醚 12.01g溶解在150ml无水四氢呋喃中，室温下加入60%氢化钠 2.00g，回流反应1h，反应液冷却至室温，加入丙烯酸叔丁酯6.41g，室温反应过夜。减压去除溶剂，柱层析纯化后得化合物34-1 6.21g。MS (ESI): 369 [M+Na]⁺。

第二步:

将6.00g化合物34-1及10%钯炭 1.50g加入60ml甲醇中，室温氢化过夜。反应液用硅藻土过滤，用甲醇20ml*3洗涤滤饼，滤液与洗涤液合并，减压浓缩，得化合物34-2 4.54g。MS (ESI): 279 [M+H]⁺。

第三步:

将化合物34-2 2.78g溶于二氯甲烷50ml中，加入戴斯-马丁氧化剂5.00g，室温反应2h。加入碳酸氢钠饱和水溶液和硫代硫酸钠饱和水溶液，搅拌10min，分出有机层，浓缩至干，粗产物直接用于下步反应。

粗产物用二氯乙烷100ml溶解后，加入泊马度胺2.73g以及冰醋酸5ml，分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 6.36g，室温反应过夜，减压浓缩，柱层析纯化后得化合物34-3 675mg。MS (ESI): 534[M+H]⁺。

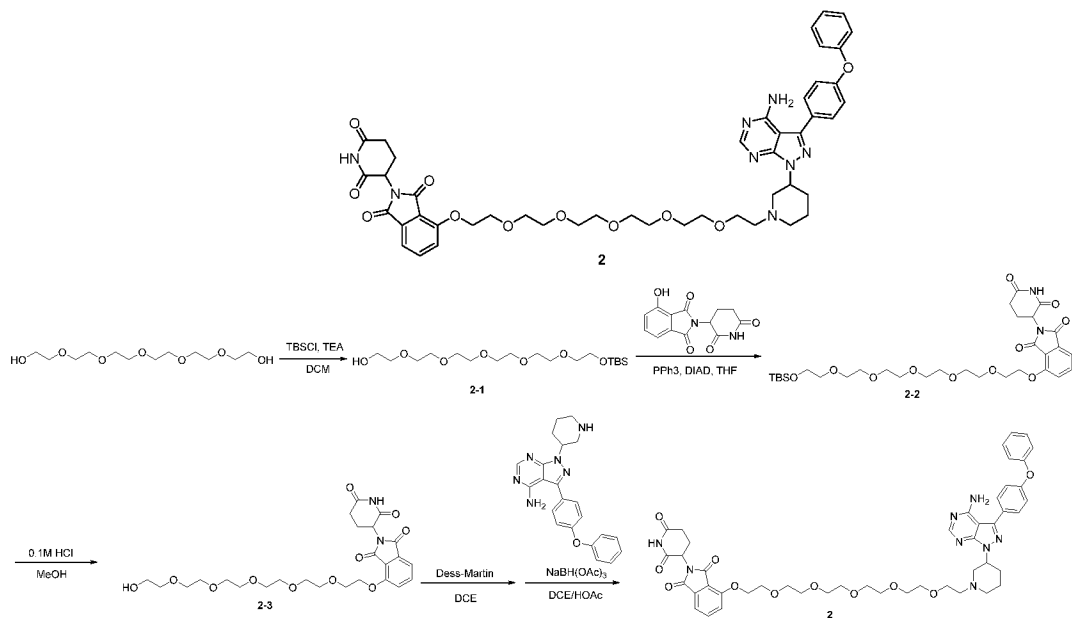
第四步:

将500mg化合物34-3溶解于20ml二氯甲烷中，冰水浴下加入2M氯化氢乙醚溶液 5ml，室温搅拌过夜。反应液减压浓缩，得化合物34-4 455mg。MS (ESI): 476[M-H]⁻。

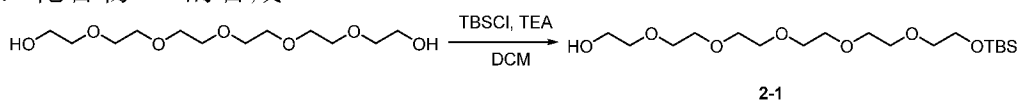
第五步:

将化合物34-4 50mg及泊马度胺中间体50mg溶于二氯甲烷 5ml中，加入1-羟基苯并三唑 20mg及1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 21mg，室温反应过夜。减压蒸除二氯甲烷，柱层析纯化后得化合物34，45mg。MS (ESI): 846 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, CDC13) δ 9.95(br, 1H), 8.38(d, J=7.6Hz, 1H), 7.65(m, 2H), 7.47(m, 1H), 7.04-7.38(m, 8H), 6.85(d, J=8.8Hz, 1H), 6.47(m, 1H), 5.83(br, 2H), 4.90-4.98(m, 2H), 3.98(m, 1H), 3.15-3.74(m, 19H), 2.10-2.85(m, 6H), 1.68-2.00(m, 4H)。

实施例3 化合物2的合成

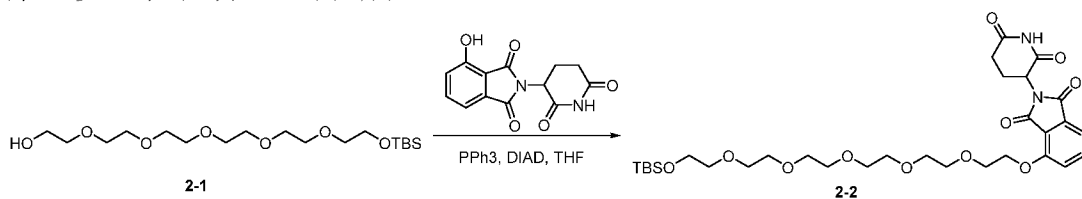


第一步：化合物2-1的合成



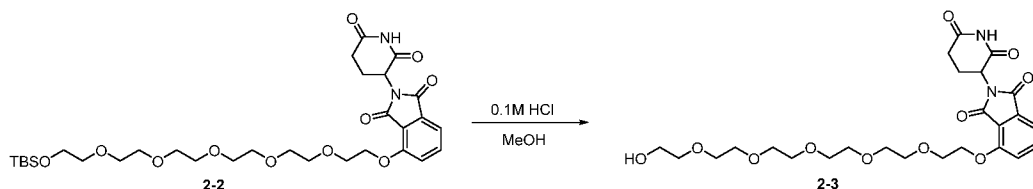
- 5 将六甘醇（28.2g，100mmol）溶于二氯甲烷（500mL）中，加入叔丁基二甲基氯硅烷（15.0g，100mmol）和三乙胺（12.1g，120mmol），室温反应16h。反应液用10%硫酸二氢钾水溶液洗涤后浓缩蒸干，硅胶柱色谱纯化后得到无色油状产物2-1（17.1g，收率43%）。

10 第二步：化合物2-2的合成



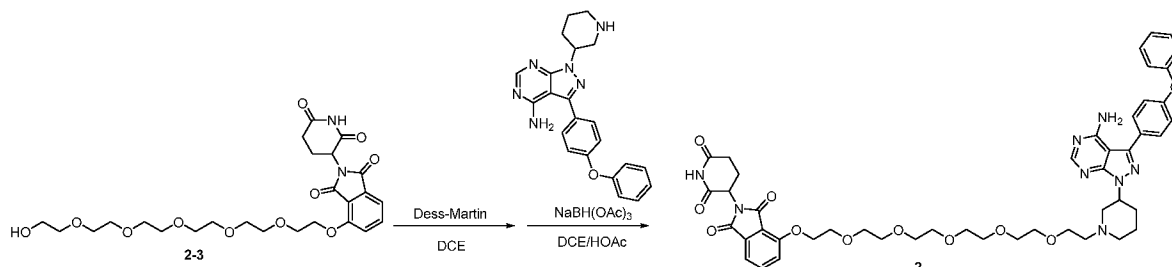
- 15 将化合物2-1（17.0g，43mmol）溶于无水四氢呋喃（400mL）中，加入三苯基膦（13.5g，52mmol）和偶氮二甲酸二异丙酯（11.3g，120mmol），氮气氛围下室温反应16h。反应液浓缩蒸干，硅胶柱色谱纯化后得到无色油状产物2-2（10.1g，收率36%）。

15 第三步：化合物2-3的合成



- 20 将化合物2-2（10.0g，15mmol）溶于0.1M盐酸甲醇溶液（100mL）中，室温反应4h。反应液浓缩蒸干，硅胶柱色谱纯化后得到淡黄色油状产物2-3（6.6g，收率81%）。

第四步：化合物2的合成

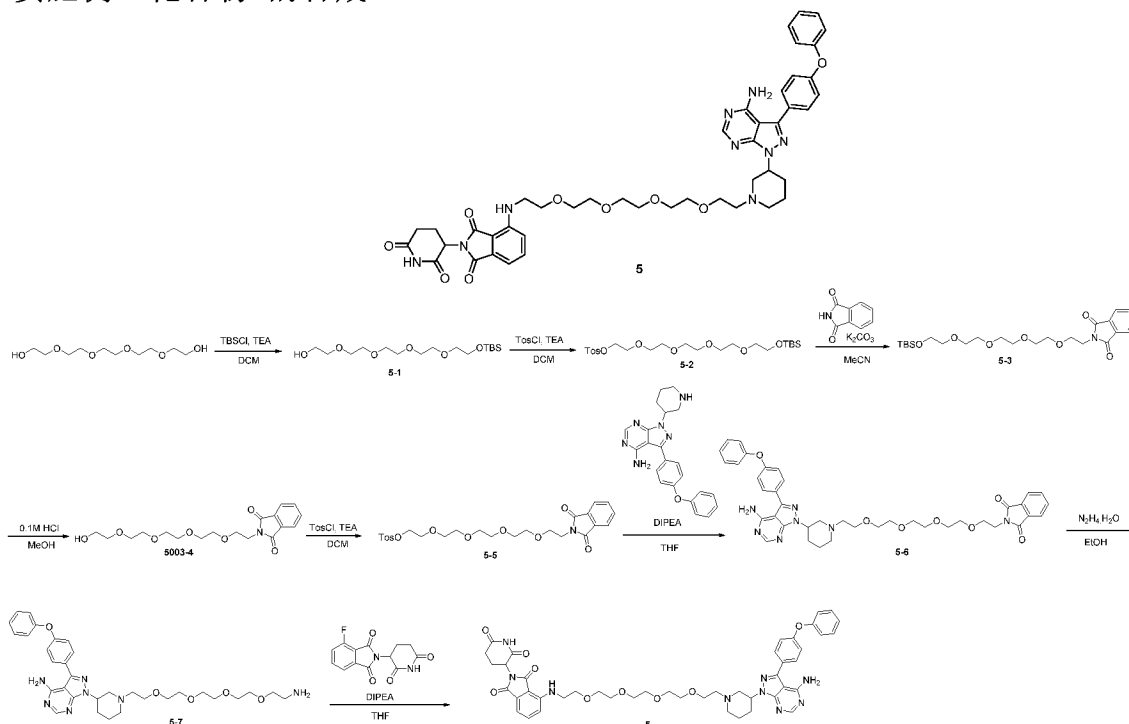


将化合物2-3 (6.5g, 12mmol) 溶于1,2-二氯乙烷 (100mL) 中, 分三批加入戴斯-马丁试剂 (10.4g, 24mmol), 室温反应2h。反应液依次用10%硫代硫酸钠溶液和5%碳酸钠溶液洗涤后分液, 有机相中加入伊布替尼中间体 (3.1g, 8mmol) 和乙酸 (5mL), 分三批加入醋酸硼氢化钠 (7.6g, 36mmol), 室温反应16h。反应液过滤后浓缩蒸干, 硅胶柱色谱纯化后得到黄色固体产物2 (0.99g, 收率9%)。

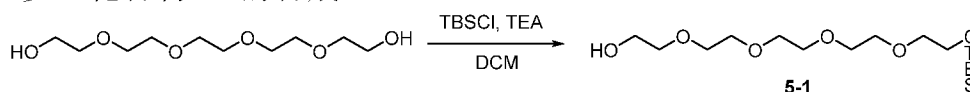
MS (ESI, m/z): 907.2 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 5H), 7.23 - 7.09 (m, 5H), 5.08 (dd, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 2H), 3.79 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.55 - 3.39 (m, 17H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 4H), 2.10 - 1.91 (m, 4H), 1.84 - 1.59 (m, 2H).

实施例4 化合物5的合成

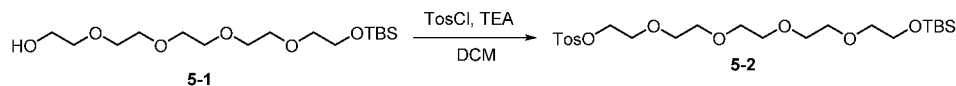


第一步: 化合物5-1的合成



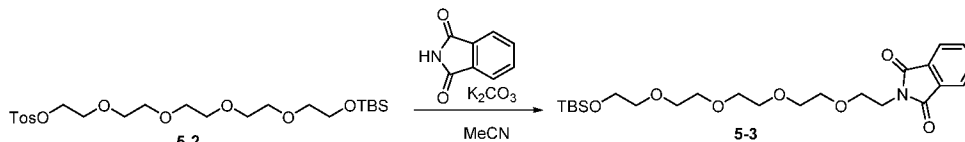
将五甘醇 (23.8g, 100mmol) 溶于二氯甲烷 (500mL) 中, 加入叔丁基二甲基氯硅烷 (15.0g, 100mmol) 和三乙胺 (12.1g, 120mmol), 室温反应16h。反应液用10%硫酸二氢钾水溶液洗涤后浓缩蒸干, 硅胶柱色谱纯化后得到无色油状产物5-1 (15.8g, 收率45%)。

第二步：化合物5-2的合成



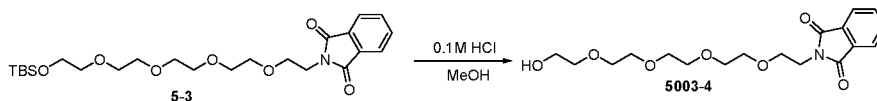
将化合物5-1 (15.1g, 43mmol) 溶于二氯甲烷 (300mL) 中, 加入对甲苯磺酰氯 (9.0g, 47mmol) 和三乙胺 (5.2g, 51 mmol), 室温反应16h。反应液用饱和碳酸钠水溶液洗涤后浓缩蒸干, 硅胶柱色谱纯化后得到无色油状产物5-2 (16.7g, 收率77%)。

第三步：化合物5-3的合成



将化合物5-2 (16.2g, 32mmol) 溶于乙腈 (300mL) 中, 加入邻苯二甲酰亚胺 (5.6g, 38 mmol) 和碳酸钾 (6.6g, 48 mmol), 回流反应16h。反应液用乙酸乙酯萃取后浓缩蒸干, 硅胶柱色谱纯化后得到无色油状产物5-3 (12.3g, 收率80%)。

第四步：化合物5-4的合成



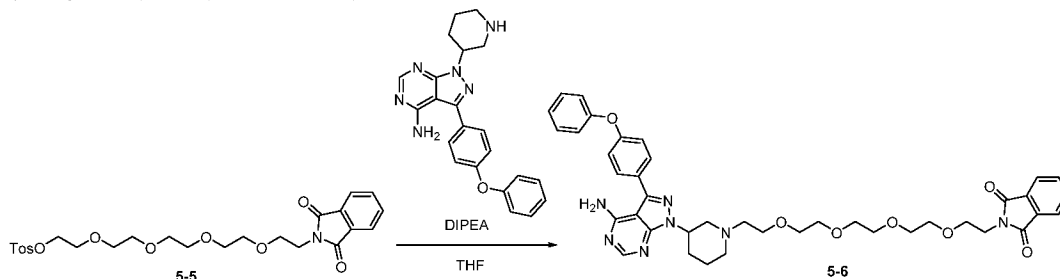
将化合物5-3 (12.0g, 25mmol) 溶于0.1M盐酸甲醇溶液 (120mL) 中, 室温反应4h。反应液浓缩蒸干, 硅胶柱色谱纯化后得到淡黄色油状产物5-4 (8.1g, 收率90%)。

第五步：化合物5-5的合成



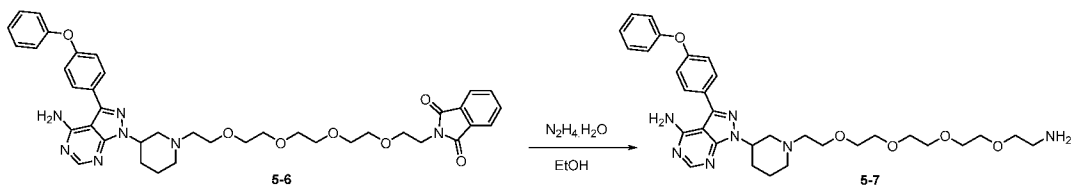
将化合物5-4 (8.0g, 21mmol) 溶于二氯甲烷 (200mL) 中, 加入对甲苯磺酰氯 (4.5g, 24mmol) 和三乙胺 (2.7g, 27 mmol), 室温反应16h。反应液用饱和碳酸钠水溶液洗涤后浓缩蒸干, 硅胶柱色谱纯化后得到淡黄色油状产物5-5 (8.3g, 收率73%)。

第六步：化合物5-6的合成



将化合物5-5 (8.0g, 15mmol) 溶于四氢呋喃 (200mL) 中, 加入伊布替尼中间体 (5.9g, 15mmol) 和二异丙基乙基胺 (2.7g, 21 mmol), 60℃反应24h。反应液用10%硫酸二氢钾水溶液洗涤后浓缩蒸干, 硅胶柱色谱纯化后得到淡黄色油状产物5-6 (5.3g, 收率47%)。

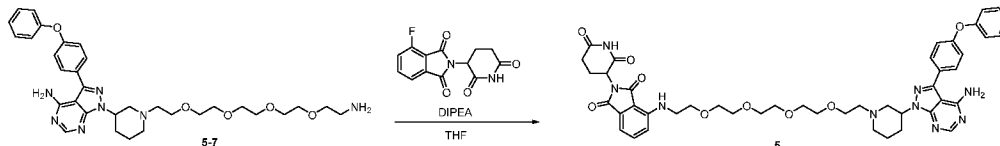
第七步：化合物5-7的合成



将化合物5-6(5.0g, 6.8mmol)溶于乙醇(200mL)中,加入水合肼(3.4g, 68mmol),室温反应24h。反应液过滤后滤液浓缩蒸干,硅胶柱色谱纯化后得到黄色油状产物5-7(2.3g, 收率56%)。

5

第八步: 化合物5的合成



将化合物5-7(2.0g, 3.3mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中,加入4-氟沙利度胺(1.09g, 3.9mmol)和二异丙基乙基胺(0.64g, 5.0mmol), 60°C反应24h。反应液浓缩蒸干,硅胶柱色谱纯化后得到黄色固体产物5(0.48g, 收率17%)。

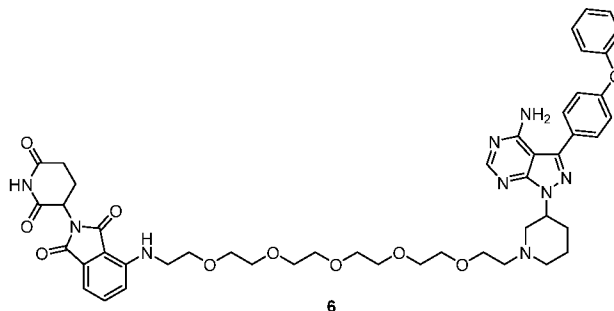
10

MS (ESI, m/z): 862.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.57 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 4H), 7.25 - 7.09 (m, 6H), 7.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.05 (dd, 5.6 Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.91 - 3.34 (m, 23H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 3H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.17 - 1.92 (m, 4H).

15

实施例5 化合物6的合成



6

20

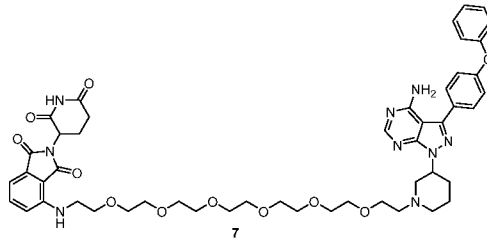
化合物6参考实施例4化合物5的合成方法制备。

MS (ESI, m/z): 906.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 3H), 7.22 - 7.09 (m, 6H), 7.01 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.52 (s, 2H), 5.12 (dd, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 22H), 3.11 - 2.85 (m, 3H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.12 - 1.94 (m, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 2H).

25

实施例6 化合物7的合成

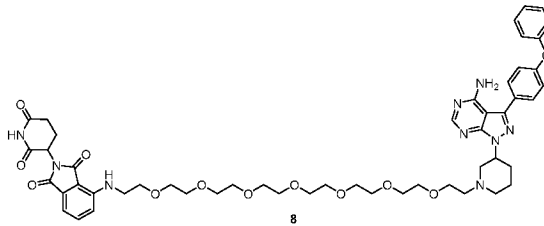


化合物7参考实施例4化合物5的合成方法制备。

MS (ESI, m/z): 952.3 $[M+H]^+$.

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 3H), 7.24 - 7.09 (m, 6H), 7.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.12 (dd, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.92 - 3.72 (m, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 24H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 3.08 - 2.88 (m, 2H), 2.80 - 2.64 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.11 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H).

实施例7 化合物8的合成



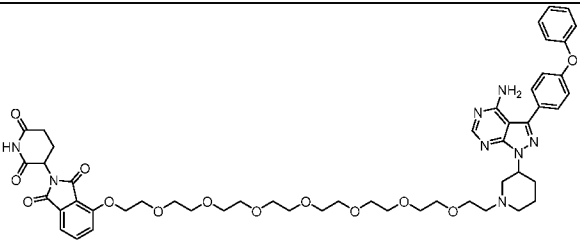
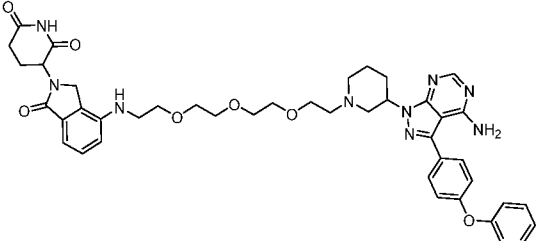
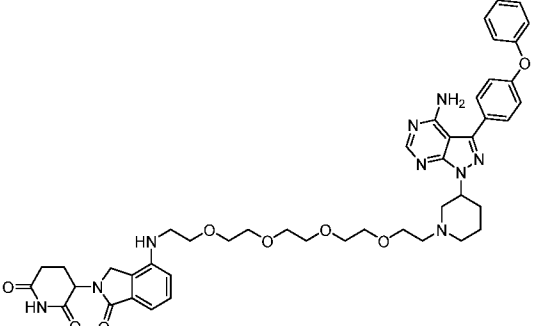
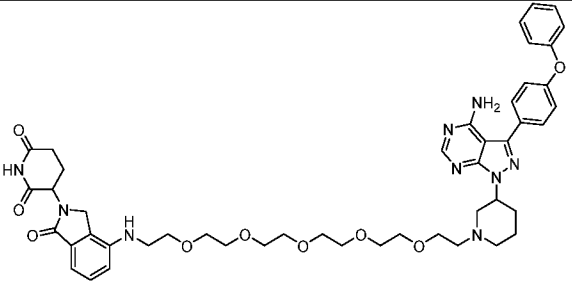
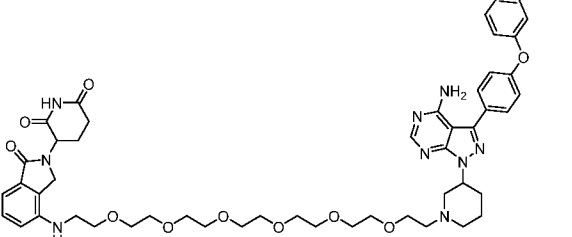
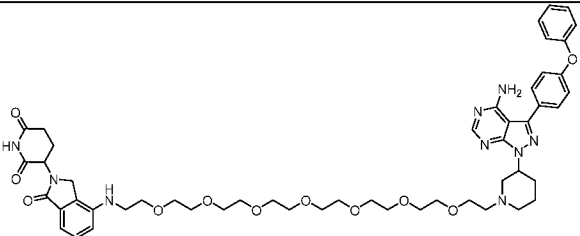
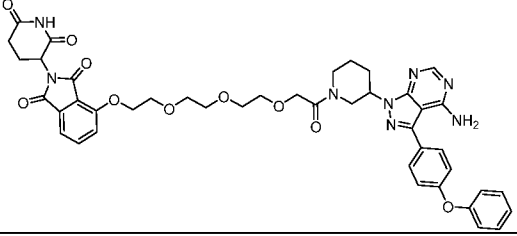
化合物8参考实施例4化合物5的合成方法制备。

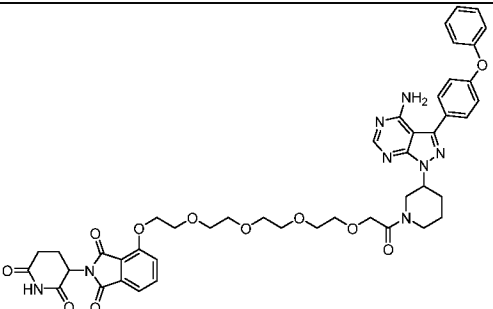
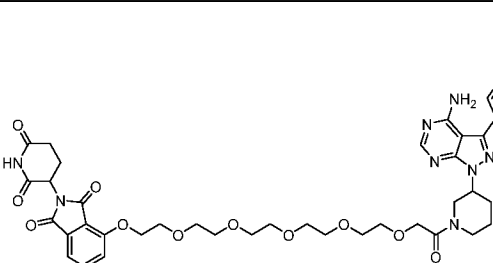
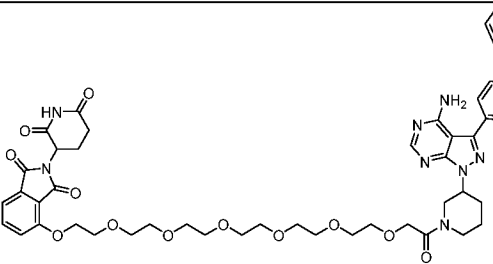
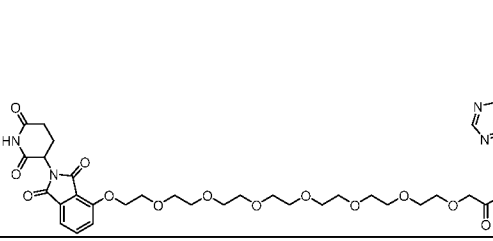
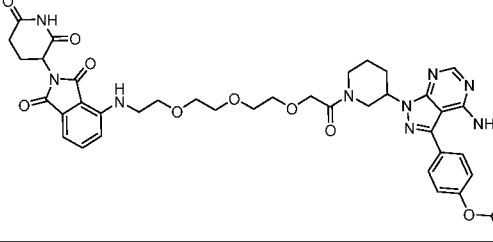
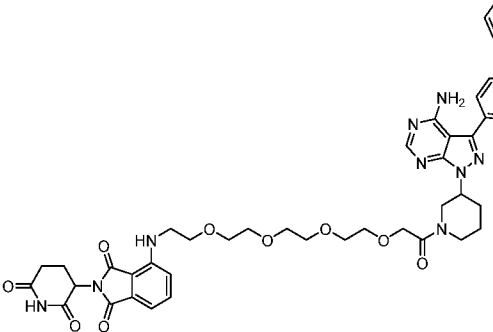
MS (ESI, m/z): 996.3 $[M+H]^+$.

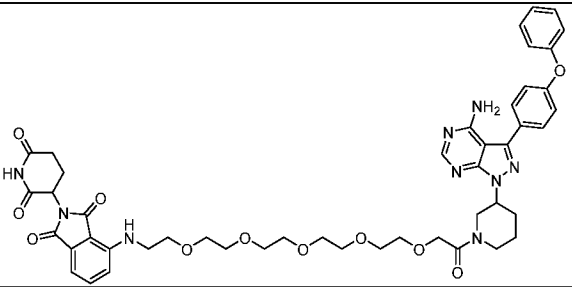
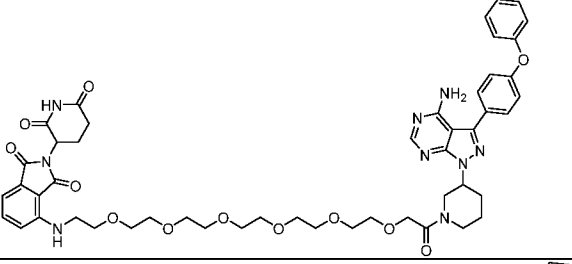
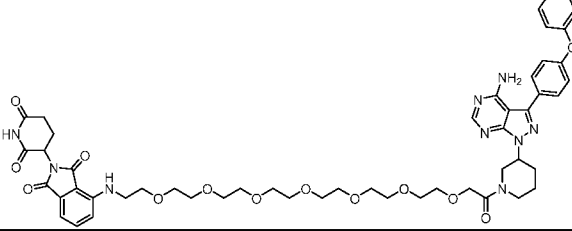
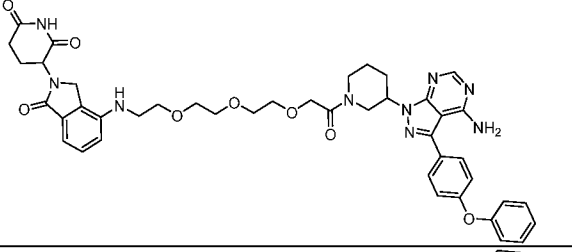
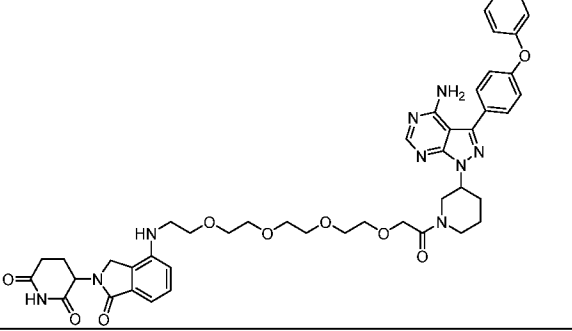
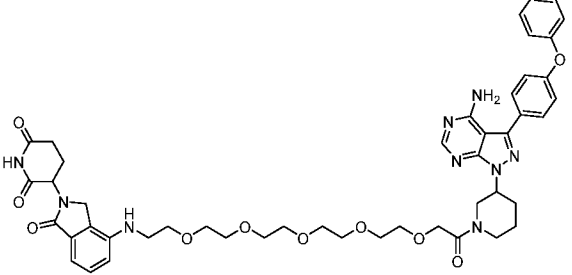
1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.24 - 7.09 (m, 6H), 7.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 5.12 (dd, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 2H), 3.59 - 3.29 (m, 30H), 3.08 - 2.88 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.11 - 1.91 (m, 4H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.29 - 1.20 (m, 1H).

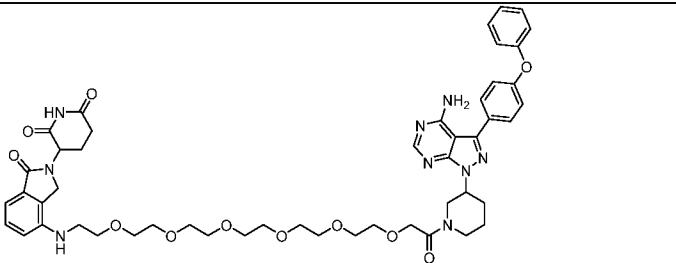
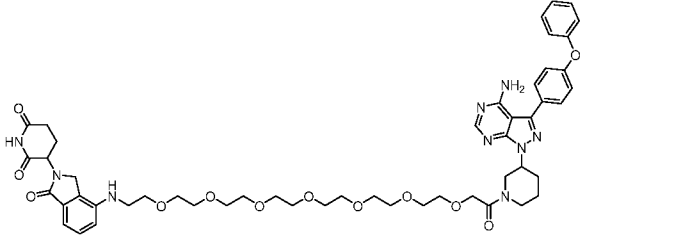
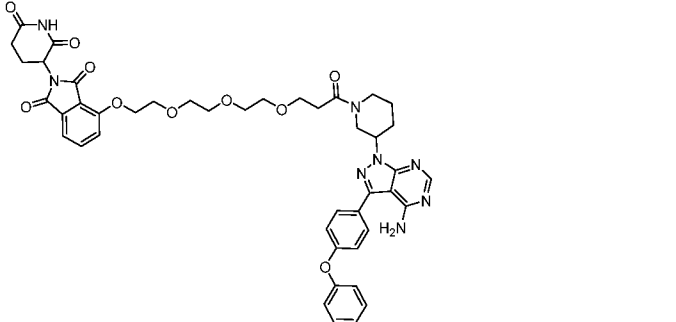
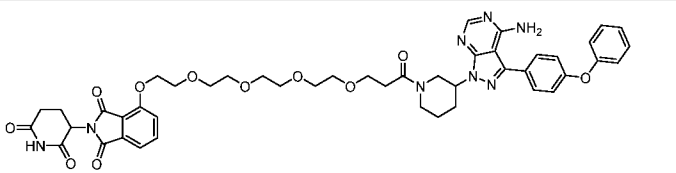
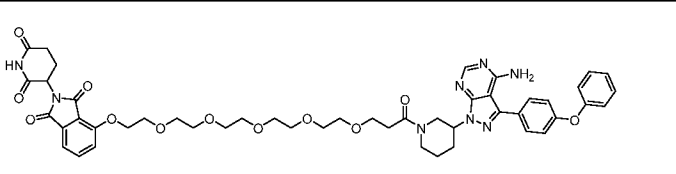
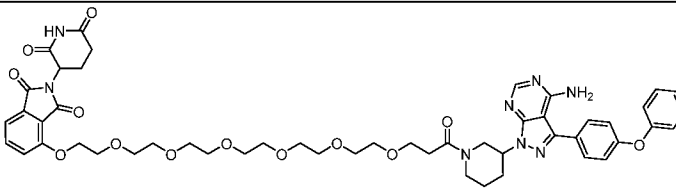
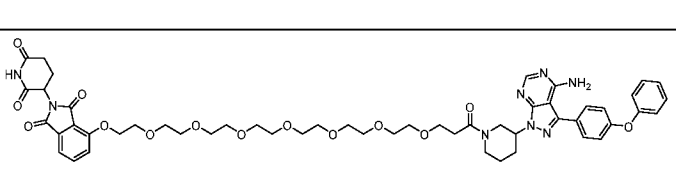
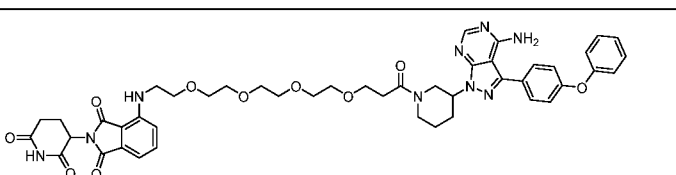
同理，参照上述实施例的方法，可以获得下表中的化合物：

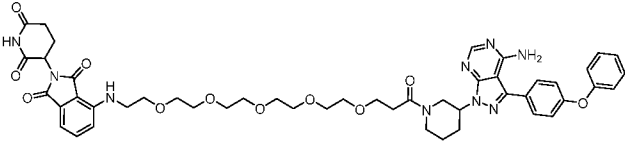
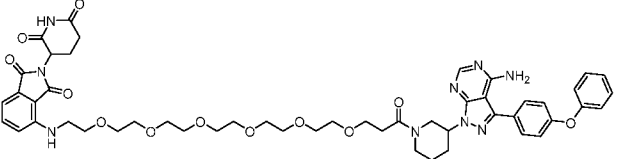
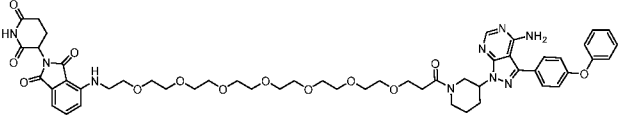
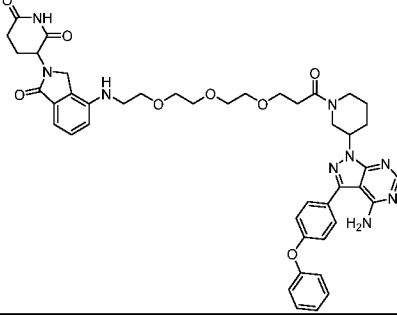
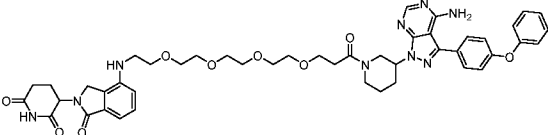
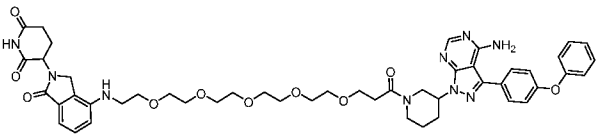
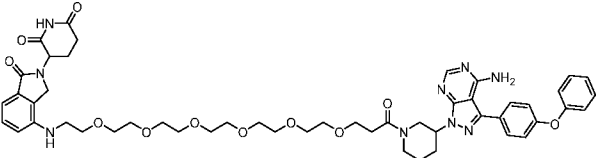
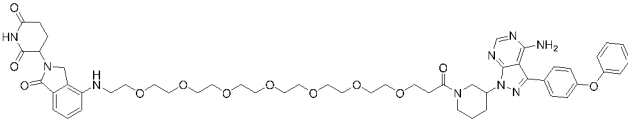
化合物编号	结构	参考实施例合成方法	LCMS m/z $[M+H]^+$
3		1	951.3

4		1	995.1
9		2、1	804.4
10		2、1	848.2
11		2、1	892.3
12		2、1	936.3
13		2、1	980.0
14		1、2	833.2

15		1、2	877.4
16		1、2	921.1
17		1、2	965.3
18		1、2	1009.1
19		2	832.0
20		2	876.4

21		2	920.5
22		2	964.4
23		2	1008.1
24		2	818.3
25		2	862.2
26		2	906.3

27		2	950.2
28		2	994.2
29		1、2	847.1
30		1、2	891.3
31		1、2	935.2
32		1、2	979.1
33		1、2	1023.1
35		2	890.3

36		2	934.1
37		2	978.2
38		2	1022.3
39		2	832.4
40		2	876.2
41		2	920.3
42		2	964.1
43		2	1008.1

实施例8 Western blot 检测化合物降解Btk蛋白的活性

细胞株: Ramos 细胞株用含10% 血清的RPMI1640 培养基于37 °C、5% CO₂、饱和湿度孵育箱内培养。

- 5 设置DMSO对照组、测试化合物 (0.5 μM)，处理24小时收集细胞后加入预冷的细胞裂解液，冰上放置10 min，提取细胞总蛋白，BCA法测定蛋白浓度并进行定量。常规制胶、上样、电泳，然后转膜，封闭，封闭液1:500-5000比例稀释一抗，将膜浸没在稀释后

的一抗中，4° C孵育过夜。漂洗后，封闭液1:10000-20000稀释二抗，将膜浸没在稀释后的二抗中，室温孵育45分钟。漂洗后，在ODYSSEY (Li-COR)上检测试验结果。以GAPDH作为内参对照。

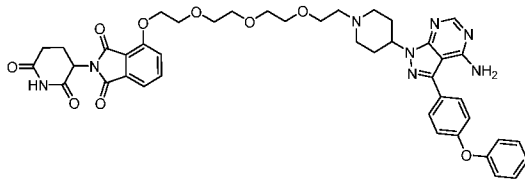
使用Image J软件对各条带进行灰度分析，计算化合物降解Btk蛋白的降解率。

- 5 结果显示，本发明化合物(0.5 μM)对 Ramos 细胞中Btk蛋白具有显著的降解活性，其中化合物1, 2, 5, 6, 8, 10, 11, 20, 21, 25, 26降解率达到了90%以上。

化合物	BTK降解率	化合物	BTK降解率
1	++++	11	++++
2	++++	20	++++
5	++++	21	++++
6	++++	25	++++
8	++++	26	++++
10	++++	对照化合物I	-

- 10 注：上述表格中：“++”指降解率为10%-30%；“+++”指降解率为30%-90%；“++++”指降解率为>90%；“-”代表无降解活性。

对照化合物I结构如下：



- 15 实施例9 CTG法检测化合物对DOHH2细胞（人B细胞淋巴瘤细胞）增殖的抑制作用

在体外用CTG法实验测定化合物对DOHH2细胞（可购自ATCC）的增殖抑制作用。取细胞培养于10%血清的RPMI1640培养基中。接种于96孔板，1×10⁴细胞/孔，置于37℃，5% CO₂孵化箱中。加入测试化合物（10 μM）后培养时间为72小时。随后加入适量的CTG试剂，测量发光值，计算抑制率。

- 20 实验结果表明，本发明化合物具有显著的抗DOHH2细胞增殖活性，其中化合物1、2、3、5、6的抗DOHH2细胞增殖活性更为优异。

化合物	抑制率	化合物	抑制率
1	++++	3	++++
2	++++	5	++++
6	++++		

注：上述表格中：“++”指抑制率为10%-30%；“+++”指抑制率为30%-90%；“++++”指抑制率为>90%。

- 25 实施例10 CTG法检测化合物对REC-1等肿瘤细胞的增殖抑制作用

在体外用CTG法实验测定化合物对REC-1(人套细胞瘤细胞, 可购自ATCC)、TMD-8(人弥漫大B淋巴瘤细胞, 可购自ATCC)的增殖抑制作用。取细胞培养于10%胎牛血清的RPMI1640培养基中。接种于96孔板, 1×10^4 细胞/孔, 置于37℃, 5% CO₂孵化箱中。加入测试化合物(10 μM)后培养时间为72小时。随后加入适量的CTG试剂, 测量发光值, 计算抑制率。

5

实验结果表明, 化合物1、2、5、6的抗TMD-8细胞增殖活性大于90%。

化合物	抑制率 (%)	
	TMD-8	REC-1
1	++++	+++
2	++++	+++
5	++++	++++
6	++++	++++

注: 上述表格中: “++”指抑制率为10%-30%; “+++”指抑制率为30%-90%; “++++”指抑制率为>90%。

10 实施例11 化合物在小鼠TMD-8肿瘤模型中的抗肿瘤作用

TMD-8细胞培养于RPMI-1640培养基, 含10%胎牛血清FBS。细胞放置于5% CO₂培养箱37℃培养。

细胞接种法建立肿瘤SCID小鼠皮下移植模型: 收集对数生长期的肿瘤细胞, 计数后重悬于RPMI-1640培养基中, 1:1加入Matrigel, 调整细胞悬液浓度至 4×10^7 个细胞/ml。用1ml注射器在SCID小鼠右侧背部皮下接种肿瘤细胞, 4×10^6 个细胞/0.1ml/鼠, 共接种35只。

15

待动物肿瘤平均体积约140 mm³时, 淘汰体积过大、过小或肿瘤形状不规则的动物, 选取瘤体积为101.34~209.86mm³的30只荷瘤鼠, 随机区组法将动物分为3组, 分别为模型组、对照化合物1组、化合物6组, 每组10只小鼠, 分组当日记为Day0, 并按照动物体重开始给药, 给药剂量为30mg/kg。

20

给药12天后, 测量肿瘤体积, 并计算肿瘤抑制率, 计算公式如下:

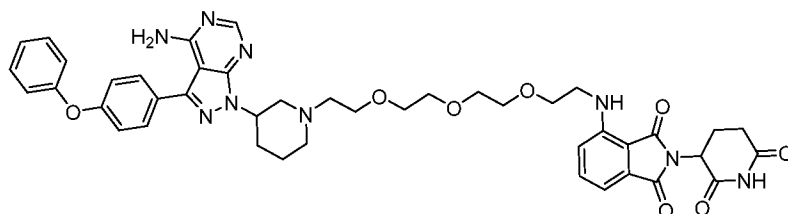
肿瘤抑制率 = (1 - 给药组瘤体积/模型组瘤体积) * 100%

实验结果见下表, 显示在肿瘤模型中化合物6具有显著的抗肿瘤药效, 并且其抗肿瘤作用显著优于对照化合物。

化合物	肿瘤抑制率%
对照化合物1	44%
6	64%

25

对照化合物1结构如下:



实施例12 Western blot 检测化合物在Btk-C481S突变Hela细胞株中的p-Btk抑制活性

细胞株：预先构建好Btk-C481S突变稳转Hela细胞株（参考文献Chen JG, Liu X, Munshi M, et al. BTK(Cys481Ser) drives ibrutinib resistance via ERK1/2 and protects BTK(wild-type) MYD88-mutated cells by a paracrine mechanism. Blood. 2018;131(18):2047-2059.），用含有10%胎牛血清的DMEM高糖培养基于37℃、5% CO₂、饱和湿度孵育箱内培养。

设置DMSO对照组、依鲁替尼（100 nM）组、化合物2或6（100 nM）给药组，处理24小时收集细胞后加入预冷的细胞裂解液，冰上放置10 min，提取细胞总蛋白，BCA法测定蛋白浓度并进行定量。常规制胶、上样、电泳，然后转膜，封闭，封闭液1:500-5000比例稀释一抗（Btk或P-Btk），将膜浸没在稀释后的一抗中，4℃孵育过夜。漂洗后，封闭液1:10000-20000稀释二抗，将膜浸没在稀释后的二抗中，室温孵育45分钟。漂洗后，在凝胶成像仪上检测试验结果。以GAPDH作为内参对照。

使用Image J软件对各条带进行灰度分析，计算化合物磷酸化Btk（p-Btk）抑制率。

结果显示，本发明化合物6对Hela细胞中的Btk-C481S突变蛋白具有显著的降解活性，且能显著抑制p-Btk，而依鲁替尼不能降解Btk-C481S突变蛋白，且几乎不能抑制p-Btk。表明本发明的化合物能克服依鲁替尼耐药。

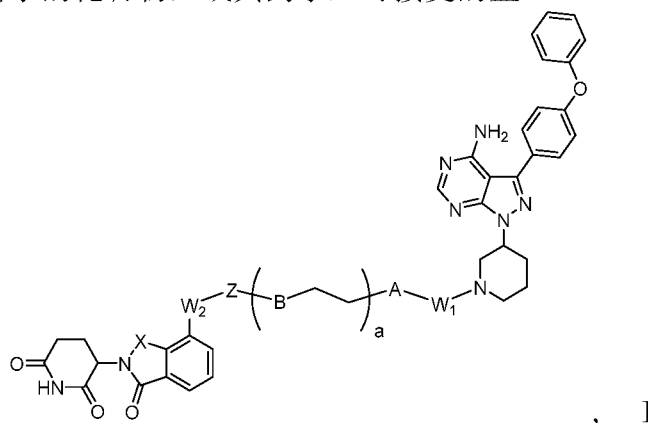
化合物	p-Btk抑制率
依鲁替尼	+
2	++++
6	++++

注：上述表格中：“+”指抑制率为0%-10%；“++++”指抑制率为>90%；

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求 书

1. 一种如下式I所示的化合物，或其药学上可接受的盐：



5 其中，A，Z，W₂各自独立的缺失或选自：O、NR¹、NR¹-CO、CO-NR¹、SO、SO₂、NR¹-SO₂、SO₂-NR¹、C(=O)-O、O-C(=O)、C(=O)、CH=CH、C≡C、O(CH₂)_h、NH(CH₂)_h、(CR²)_h、(CH₂CH₂O)_h、(OCH₂CH₂)_h、NR¹-CO-(CH₂)_h、CO-NR¹-(CH₂)_h、CO-NR¹-(CH₂)_h-O，3~12元取代或非取代的饱和或不饱和的环烃或杂环烃、取代或非取代的芳环或杂芳环；其中R¹选自为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆酰基；其中R²选自H、羟基、氨基、氰基、羧基、酯基、卤素，取代或未取代的C₁₋₆烷基、烷氧基、酰基，3~12元取代或非取代的环烷基或杂环烷基、取代或非取代的芳基或杂芳基；其中h为0至30之间的整数；

W₁缺失或选自：C(=O)、(CH₂)_g、O(CH₂)_g、(OCH₂CH₂)_g；其中g优选为0至10之间的整数；

15 B缺失或选自：O、C、CH、CH₂、C=O、S、NR³、NR³-C(=O)、C(=O)-NR³、C(=O)-O、O-C(=O)-O、NR³-C(=O)-O、O-C(=O)-NR³、NR³-C(=O)-NR⁴，带有或不带有取代基的C₁₋₁₂的烃基，3~12元取代或非取代的环烃或杂环烃、取代或非取代的芳环或杂芳环；其中R³、R⁴各自独立的选自H，带有或不带有取代基的C₁₋₈烃基，C₃₋₁₂环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基；

20 X选自：C(R⁵)₂、C(=O)、S(=O)、SO₂；其中R⁵各自独立的选自：H、带有或不带有取代基的C₁₋₆烃基；或两个R⁵相互连接且与其相连的碳原子一起形成3~12元饱和或不饱和的碳环或杂碳环；

a 为0至30之间的整数。

2. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：

25 所述式I中，A、Z、W₂各自独立的缺失或选自：O、和NH；W₁缺失或为C(=O)；B为O；a为4至20之间的整数；

X为：C(R⁵)₂、或C(=O)，其中R⁵为H；

并且，所述化合物不是专利文献CN109422752A中公开的化合物16；或者所述化合物也不是专利文献W02019042445A1中公开的具体化合物16。

3. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：

30 所述式I中，A和Z各自独立的缺失、W₂为NH；W₁缺失；a为5至10之间的整数。

4. 如权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：

A缺失，或者，A为O(CH₂)_h，其中，h为0至5之间的整数，如h为1、2、3、4、或5；W₁缺失，或者，W₁为C(=O)；

35 Z缺失，或者，Z为O(CH₂)_h，其中，h为0至5之间的整数，如h为1、2、3、4、或5；W₂缺失，或者，W₂为NH；

B为0；并且

a为3至30之间的整数；

并且所述化合物也不是专利文献W02019042445A1中公开的化合物7、化合物15、或化合物16。

5 5. 如权利要求4所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：a 为4至20之间的整数。

6. 如权利要求5所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：a 为5至10之间的整数。

10 7. 如权利要求4所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：A缺失，Z缺失，W₂为NH，并且a为5至10之间的整数。

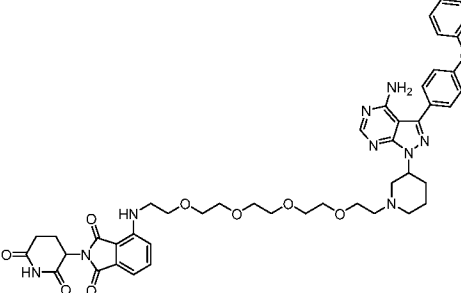
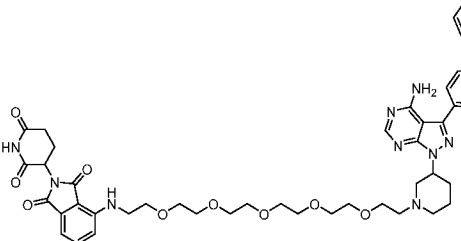
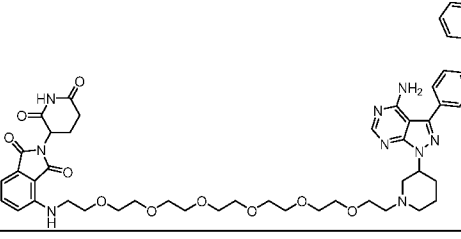
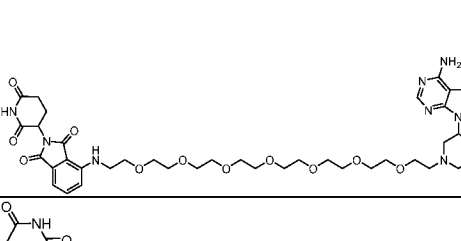
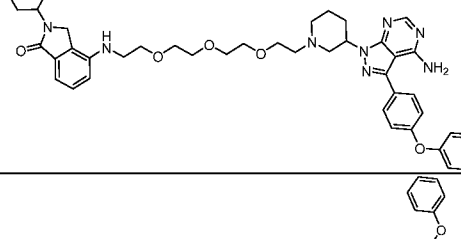
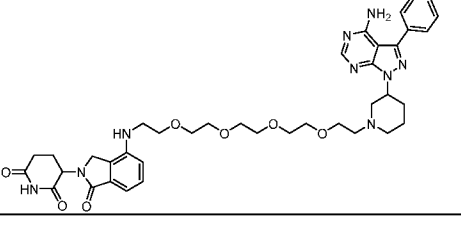
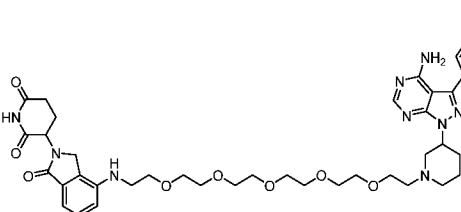
8. 如权利要求4所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：A缺失，Z缺失，W₁缺失，W₂为NH，并且a为5至10之间的整数。

9. 如权利要求4所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：A缺失，Z缺失，W₁缺失，W₂缺失，并且a为6至8之间的整数。

15 10. 如权利要求4所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：X为CH₂或C(=O)。

11. 如权利要求1所述的化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物选自下组：

化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	

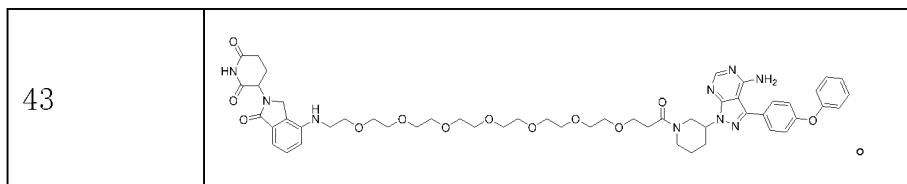
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	

12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	

26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	
42	



12. 一种药物组合物，其特征在于，所述的组合物含有权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药，以及药学上可接受的载体。

13. 一种如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐的用途，用于：

- 5 (a) 制备治疗与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶 (Btk) 活性或表达量相关的疾病的药物；
 (b) 制备布鲁顿酪氨酸蛋白激酶 (Btk) 靶向抑制剂或降解剂；
 (c) 体外非治疗性地抑制或降解布鲁顿酪氨酸蛋白激酶 (Btk) 的活性；
 (d) 体外非治疗性地抑制肿瘤细胞增殖；和/或
 (e) 治疗与布鲁顿酪氨酸蛋白激酶 (Btk) 活性或表达量相关的疾病。

- 10 14. 如权利要求13所述的用途，其特征在于，所述的疾病包括肿瘤、自身免疫疾病；优选地，所述肿瘤包括非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、B 细胞淋巴瘤等；所述自身免疫疾病包括类风湿性关节炎、银屑病等。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077404

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 17/06(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, A61K, A61P 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) CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS: 布鲁顿酪氨酸蛋白激酶, 肿瘤, 癌症, 增殖, Btk, tumor, tumour, cancer, proliferation, 根据式I进行的子结构检索, sub-structure search based on formula I.																							
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019042445 A1 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO LTD) 07 March 2019 (2019-03-07) claims</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019148150 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 01 August 2019 (2019-08-01) claims</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019127008 A1 (UNIV TSINGHUA) 04 July 2019 (2019-07-04) claims</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019177902 A1 (UNIV YALE) 19 September 2019 (2019-09-19) claims</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>LIU, Shaodong et al. "Targeted selective degradation of Bruton's tyrosine kinase by PROTACs" <i>Medicinal Chemistry Research</i>, Vol. 29, No. 4, 28 February 2020 (2020-02-28), pp. 802-808, see Fig.1, compound SPB5208</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>GABIZON, R. et al. "Efficient targeted degradation via reversible and irreversible covalent PROTACs" <i>ChemRxiv</i>, 08 January 2020 (2020-01-08), pp. 1-23, see Figure 1. IR-1, IR-2, NC-1</td> <td>1-14</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	PX	WO 2019042445 A1 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO LTD) 07 March 2019 (2019-03-07) claims	1-14	PX	WO 2019148150 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 01 August 2019 (2019-08-01) claims	1-14	PX	WO 2019127008 A1 (UNIV TSINGHUA) 04 July 2019 (2019-07-04) claims	1-14	PX	WO 2019177902 A1 (UNIV YALE) 19 September 2019 (2019-09-19) claims	1-14	PX	LIU, Shaodong et al. "Targeted selective degradation of Bruton's tyrosine kinase by PROTACs" <i>Medicinal Chemistry Research</i> , Vol. 29, No. 4, 28 February 2020 (2020-02-28), pp. 802-808, see Fig.1, compound SPB5208	1-14	PX	GABIZON, R. et al. "Efficient targeted degradation via reversible and irreversible covalent PROTACs" <i>ChemRxiv</i> , 08 January 2020 (2020-01-08), pp. 1-23, see Figure 1. IR-1, IR-2, NC-1	1-14
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																					
PX	WO 2019042445 A1 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO LTD) 07 March 2019 (2019-03-07) claims	1-14																					
PX	WO 2019148150 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 01 August 2019 (2019-08-01) claims	1-14																					
PX	WO 2019127008 A1 (UNIV TSINGHUA) 04 July 2019 (2019-07-04) claims	1-14																					
PX	WO 2019177902 A1 (UNIV YALE) 19 September 2019 (2019-09-19) claims	1-14																					
PX	LIU, Shaodong et al. "Targeted selective degradation of Bruton's tyrosine kinase by PROTACs" <i>Medicinal Chemistry Research</i> , Vol. 29, No. 4, 28 February 2020 (2020-02-28), pp. 802-808, see Fig.1, compound SPB5208	1-14																					
PX	GABIZON, R. et al. "Efficient targeted degradation via reversible and irreversible covalent PROTACs" <i>ChemRxiv</i> , 08 January 2020 (2020-01-08), pp. 1-23, see Figure 1. IR-1, IR-2, NC-1	1-14																					
☒ 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 27 May 2020		Date of mailing of the international search report 08 June 2020																					
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.																					

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077404

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KRAJCOVICOVA, S. et al. "Solid-phase synthesis for thalidomide-based proteolysis-targeting chimeras (PROTAC)" <i>Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom)</i> , Vol. 55, No. 7, 17 December 2018 (2018-12-17), pp. 929-932, see scheme 3, compounds 10 and 12, and Table 1	1-14
X	TINWORTH, C. P. et al. "PROTAC-Mediated Degradation of Bruton's Tyrosine Kinase Is Inhibited by Covalent Binding" <i>ACS Chemical Biology</i> , Vol. 14, No. 3, 26 January 2019 (2019-01-26), pp. 342-347, see Fig 5.A), compounds	1-14
X	SUN, Yonghui et al. "PROTAC-induced BTK degradation as a novel therapy for mutated BTK C481S induced ibrutinib-resistant B-cell malignancies" <i>Cell Research</i> , Vol. 28, No. 7, 06 June 2018 (2018-06-06), pp. 779-781, see Fig.1, compound P13I	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077404

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

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

1. ☒ Claims Nos.: **13-14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] (e) of claim 13 and claim 14 referring to claim 13 (e) relate to a treatment method performed on a human body or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search is still made on the basis of the technical subject matter of the use of the compound/composition in preparation of medicines for treating Btk-related diseases.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/077404

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019042445	A1	07 March 2019	CN	110461846	A	15 November 2019
				CN	109422752	A	05 March 2019
WO	2019148150	A1	01 August 2019	None			
WO	2019127008	A1	04 July 2019	None			
WO	2019177902	A1	19 September 2019	US	2019276459	A1	12 September 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/077404

A. 主题的分类 C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D, A61K, A61P 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)) CNKI, CNABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS: 布鲁顿酪氨酸蛋白激酶, 肿瘤, 癌症, 增殖, Btk, tumor, tumour, cancer, proliferation, 根据式I进行的子结构检索																				
C. 相关文件 <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>WO 2019042445 A1 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO LTD) 2019年 3月 7日 (2019 - 03 - 07) 权利要求书</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019148150 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2019年 8月 1日 (2019 - 08 - 01) 权利要求书</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019127008 A1 (UNIV TSINGHUA) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 权利要求书</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2019177902 A1 (UNIV YALE) 2019年 9月 19日 (2019 - 09 - 19) 权利要求书</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>Liu, Shaodong等. "Targeted selective degradation of Bruton's tyrosine kinase by PROTACs" Medicinal Chemistry Research, 第29卷, 第4期, 2020年 2月 28日 (2020 - 02 - 28), 第802-808页, 参见Fig. 1 化合物SPB5208</td> <td>1-14</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	WO 2019042445 A1 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO LTD) 2019年 3月 7日 (2019 - 03 - 07) 权利要求书	1-14	PX	WO 2019148150 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2019年 8月 1日 (2019 - 08 - 01) 权利要求书	1-14	PX	WO 2019127008 A1 (UNIV TSINGHUA) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 权利要求书	1-14	PX	WO 2019177902 A1 (UNIV YALE) 2019年 9月 19日 (2019 - 09 - 19) 权利要求书	1-14	PX	Liu, Shaodong等. "Targeted selective degradation of Bruton's tyrosine kinase by PROTACs" Medicinal Chemistry Research, 第29卷, 第4期, 2020年 2月 28日 (2020 - 02 - 28), 第802-808页, 参见Fig. 1 化合物SPB5208	1-14
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
PX	WO 2019042445 A1 (SHANGHAI MEIZER PHARMACEUTICALS CO LTD) 2019年 3月 7日 (2019 - 03 - 07) 权利要求书	1-14																		
PX	WO 2019148150 A1 (DANA FARBER CANCER INST INC) 2019年 8月 1日 (2019 - 08 - 01) 权利要求书	1-14																		
PX	WO 2019127008 A1 (UNIV TSINGHUA) 2019年 7月 4日 (2019 - 07 - 04) 权利要求书	1-14																		
PX	WO 2019177902 A1 (UNIV YALE) 2019年 9月 19日 (2019 - 09 - 19) 权利要求书	1-14																		
PX	Liu, Shaodong等. "Targeted selective degradation of Bruton's tyrosine kinase by PROTACs" Medicinal Chemistry Research, 第29卷, 第4期, 2020年 2月 28日 (2020 - 02 - 28), 第802-808页, 参见Fig. 1 化合物SPB5208	1-14																		
☒ 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 2020年 5月 27日		国际检索报告邮寄日期 2020年 6月 8日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(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 王少华 电话号码 62086353																		

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
PX	Gabizon, Ronen等. "Efficient targeted degradation via reversible and irreversible covalent PROTACs" ChemRxiv, 2020年 1月 8日 (2020 - 01 - 08), 第1-23页, 参见Figure 1. IR-1, IR-2, NC-1	1-14
X	Krajcovicova, S.等. "Solid-phase synthesis for thalidomide-based proteolysis-targeting chimeras (PROTAC)" Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom), 第55卷, 第7期, 2018年 12月 17日 (2018 - 12 - 17), 第929-932页, 参见scheme 3化合物10和12, Table 1	1-14
X	Tinworth, Christopher P.等. "PROTAC-Mediated Degradation of Bruton's Tyrosine Kinase Is Inhibited by Covalent Binding" ACS Chemical Biology, 第14卷, 第3期, 2019年 1月 26日 (2019 - 01 - 26), 第342-347页, 参见Fig 5.A)化合物	1-14
X	Sun, Yonghui等. "PROTAC-induced BTK degradation as a novel therapy for mutated BTK C481S induced ibrutinib-resistant B-cell malignancies" Cell Research, 第28卷, 第7期, 2018年 6月 6日 (2018 - 06 - 06), 第779-781页, 参见Fig. 1化合物P131	1-14

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 13-14
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求13的(e)以及引用权利要求13(e)的权利要求14涉及对人体或动物体实施的治疗方法(PCT细则39.1(iv))。尽管如此，仍基于所述化合物/组合物在制备治疗Btk相关疾病药物中的用途的技术主题进行了检索。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/077404

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	2019042445	A1	2019年 3月 7日	CN	110461846	A	2019年 11月 15日
				CN	109422752	A	2019年 3月 5日
WO	2019148150	A1	2019年 8月 1日	无			
WO	2019127008	A1	2019年 7月 4日	无			
WO	2019177902	A1	2019年 9月 19日	US	2019276459	A1	2019年 9月 12日