

(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 4 月 2 日 (02.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/063856 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 241/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/108522

(22) 国际申请日: 2019 年 9 月 27 日 (27.09.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811157842.2 2018 年 9 月 30 日 (30.09.2018) CN
201910193150.1 2019 年 3 月 14 日 (14.03.2019) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE
DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市
江北新区高新路 9 号商务办公楼 218
室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 付翔宇(FU, Xiangyu); 中国上海市浦东
新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 丁
照中(DING, Charles Z.); 中国上海市浦东新区
富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 胡利
红(HU, Lihong); 中国上海市浦东新区富特中
路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陆剑宇(LU,
Jianyu); 中国上海市浦东新区富特中路288号,
Shanghai 200131 (CN)。 江文(JIANG, Wen); 中
国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai
200131 (CN)。 黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东
新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。 陈
曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富
特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所(SHANGHAI
BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路
681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

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

根据细则4.17的声明:

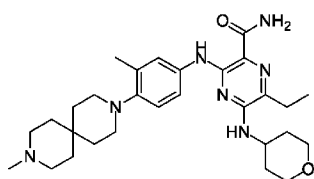
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则
4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: 3,9-DIAZASPIRO[5,5] UNDECANE COMPOUND AS FLT3 AND AXL INHIBITORS

(54) 发明名称: 作为FLT3和AXL抑制剂的3,9-二氮杂螺[5,5]十一烷类化合物



(I)

(57) Abstract: Disclosed in the present invention is a novel compound as FLT3 and AXL inhibitors. Specifically, disclosed are a compound represented by formula (I) and a pharmacologically acceptable salt thereof. (I)

(57) 摘要: 本发明公开了新的一类作为FLT3和AXL抑制剂的化合物, 具体公开了式(I)所示化合物及其药学上可接受的盐。



WO 2020/063856 A1

作为 FLT3 和 AXL 抑制剂的 3,9-二氮杂螺[5, 5]十一烷类化合物

本申请主张如下优先权：

CN201811157842.2，申请日 2018 年 9 月 30 日；

CN201910193150.1，申请日 2019 年 3 月 14 日。

5 技术领域

本发明涉及一类作为 FLT3 和 AXL 抑制剂的化合物，具体公开了式 (I) 所示化合物及其药学上可接受的盐及其在制备治疗 AML 药物中的应用。

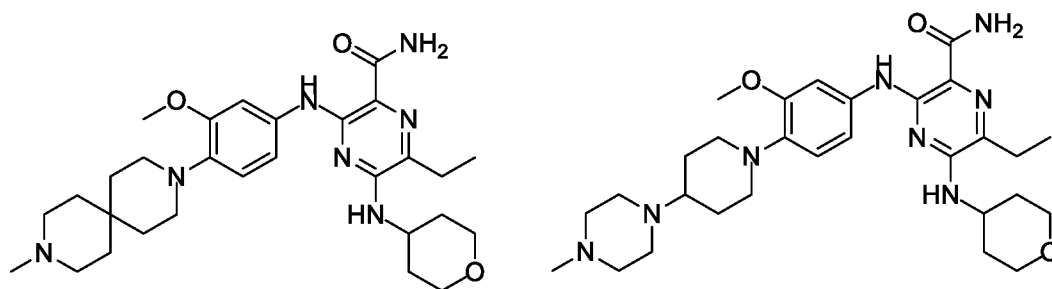
背景技术

急性髓性白血病 (AML) 是成年人中最常见的急性白血病，是由骨髓造血细胞恶性增殖引起的疾病。AML 的发病率为 3.4/10 万，患者年龄中位数是 67 岁。目前，AML 的治疗依然需要依赖化疗，且 70% 左右得到缓解的患者最终复发并变成难治性白血病。另外，AML 的预后较差，尤其是对于老年患者以及身体素质较差的患者。耐药性是治疗 AML 失败的最主要原因，但是白血病耐药的机制还不明了。所以，寻找新的靶标及其抑制剂，对于改善 AML 的疗效以及改变预后具有重要意义。

FLT3 受体是 III 型受体酪氨酸激酶家族中的成员。FLT3 突变是 AML 中最常见的基因突变，主要包括 FLT3 近膜区内部串联重复突变 (ITD) 以及环处的点突变 (TKD)。这些突变引起下游信号通路被持续激活，变异细胞也过度增殖。目前，FLT3 已经被认为是治疗 AML 的重要靶标，FLT3 抑制剂也被认为是当前最有研究前景的治疗 AML 的分子靶向药物。

AXL 也叫 Ufo, Ark 或 Tyro7，它的异常表达能够激活拮抗肿瘤细胞凋亡，促进肿瘤细胞的侵袭和转移，并促进肿瘤血管的生成，以上作用都推动了肿瘤的发生和发展。对 AML 患者而言，AXL 高表达会导致生存期减小，预后变差。此外，AXL 的过表达与靶向药物以及化疗药物的耐药密切相关。近期 AXL 还被发现在免疫治疗中具有潜力。因此，发展 FLT3 和 AXL 的双抑制剂有望在 AML 治疗上获得更好疗效。

WO2012053606A1 报道了化合物 A (WO2012053606A1 中实施例 176)，提到这类分子具有 FLT3 抑制活性，可用于 AML 的治疗，但没有给出具体测试数据。



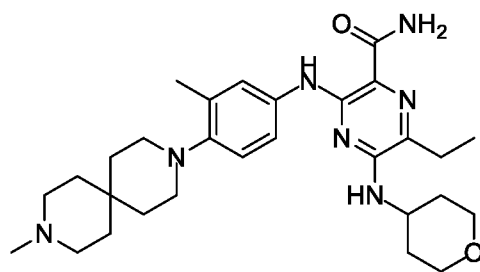
化合物A

化合物B

WO2010128659A1 报道了具有 FLT3 抑制活性的化合物 B (WO2010128659A1 中实施例 547)。该化合物治疗复发或难治性 AML 的临床 III 期试验正在进行中。

发明内容

本发明提供式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



(I)

本发明还提供式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症药物中的应用。

在本发明的一些方案中，上述癌症是指急性髓性白血病。

技术效果

- 5 本发明提供了一种新型的 FLT3/AXL 双抑制剂。与现有技术相比，具有意想不到的更高的体外酶活性、细胞活性，尤其在 FLT3 突变的酶活性测试中优势明显。药代动力学性质优于现有技术。在 MV4-11 体内实验中，低剂量即表现出与良好的肿瘤抑制活性。停药-反弹实验证明本发明化合物具有较强的持续抑瘤能力。在 Molm-13 体内实验中，具有意想不到的优秀的肿瘤抑制效果，明显优于现有技术。

定义和说明

- 10 除非另有说明，本文所用的下列术语和短语旨在具有下列含义。一个特定的术语或短语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照普通的含义去理解。当本文中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

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

- 15 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

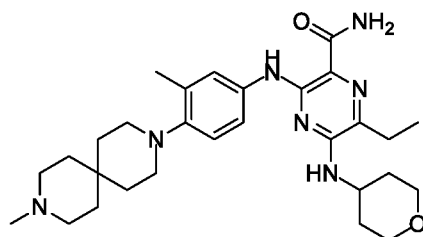
- 30 本发明采用下述缩略词：aq 代表水；HATU 代表 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基

脲六氟磷酸盐；EDC 代表 N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐；m-CPBA 代表 3-氯过氧苯甲酸；eq 代表当量、等量；CDI 代表羰基二咪唑；DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；DIAD 代表偶氮二羧酸二异丙酯；DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺；DMSO 代表二甲亚砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；CBz 代表苄氧羰基，是一种胺保护基团；BOC 代表叔丁氧羰基是一种胺保护基团；HOAc 代表乙酸；NaCNBH₃ 代表氰基硼氢化钠；rt. 代表室温；O/N 代表过夜；THF 代表四氢呋喃；Boc₂O 代表二-叔丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二异丙基乙基胺；SOCl₂ 代表氯化亚砷；CS₂ 代表二硫化碳；TsOH 代表对甲苯磺酸；NFSI 代表 N-氟-N-(苯磺酰基)苯磺酰胺；NCS 代表 1-氯吡咯烷-2,5-二酮；n-Bu₄NF 代表氟化四丁基铵；iPrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔点；LDA 代表二异丙基胺基锂。

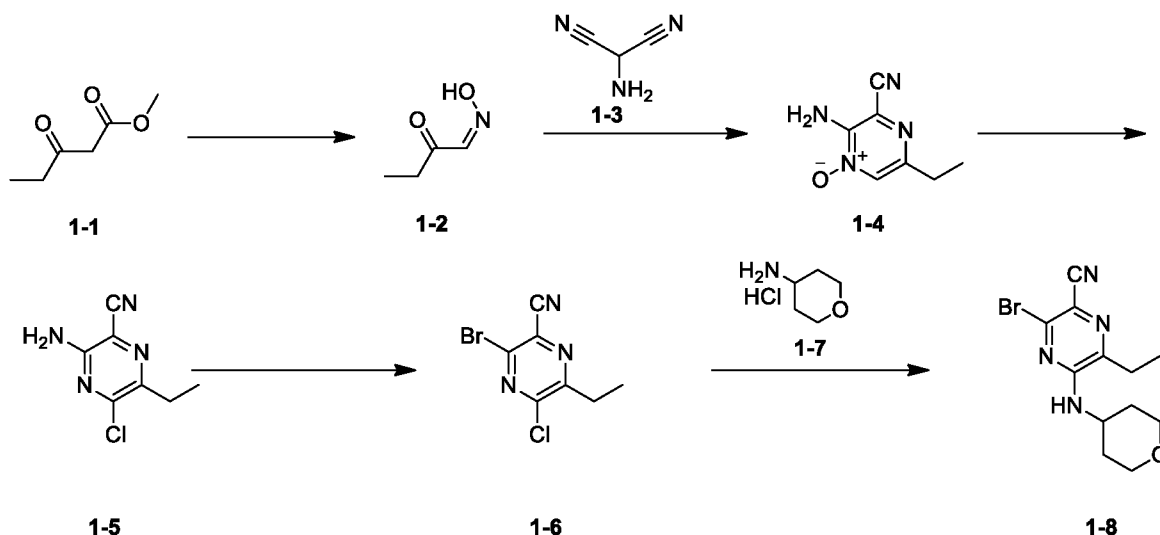
10 化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw® 软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。
具体实施方式

下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括
15 但不限于本发明的实施例。对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

实施例 1



(I)



20 步骤 A: 将化合物 1-1 (30 克, 230.52 毫摩尔, 28.57 毫升, 1 当量) 加入到水 (600 毫升) 中, 再加入氢氧化钠 (11.99 克, 299.67 毫摩尔, 1.3 当量), 20 摄氏度搅拌 16 小时。将体系温度降到 0 摄氏

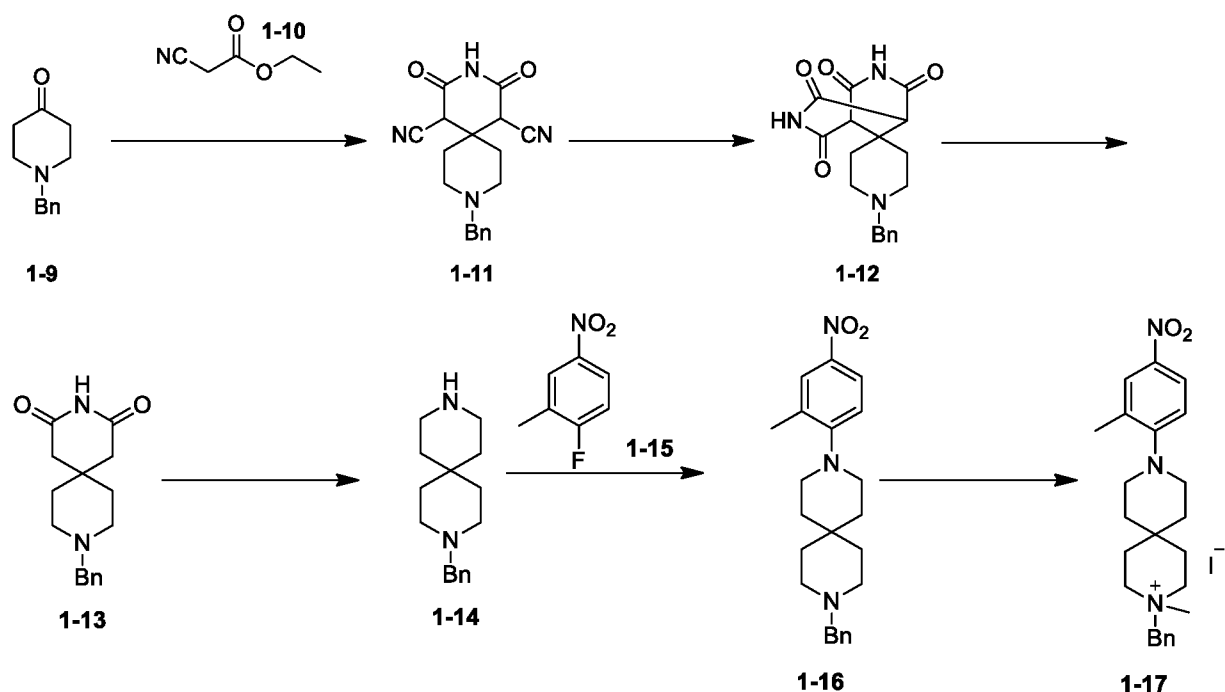
度到 5 摄氏度之间,再缓慢加入亚硝酸钠(17.50 克, 253.57 毫摩尔, 1.1 当量)的水(60 毫升)溶液,将体系的 pH 用硫酸调节到 4, 再在 20 摄氏度搅拌 12 小时。该水相用乙酸乙酯(400 毫升×2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(100 毫升×2)洗涤,硫酸钠干燥,浓缩,得到化合物 **1-2**。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 8.83 - 8.54 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

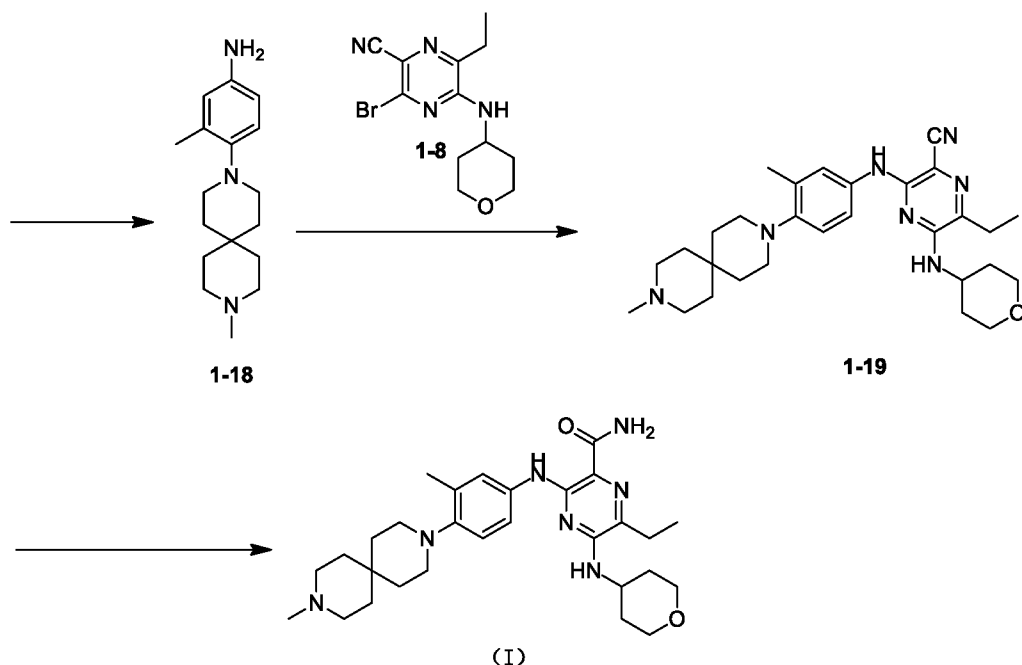
5 步骤 B: 将化合物 **1-2** (20 克, 197.82 毫摩尔, 1 当量)溶于异丙醇(400 毫升)中,再加入化合物 **1-3** (50 克, 197.41 毫摩尔, 0.998 当量, 对甲苯磺酸盐),该混合体系在 20 摄氏度搅拌 16 小时。将反应液倒入水(300 毫升)中,用乙酸乙酯(500 毫升×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(800 毫升)洗涤,硫酸钠干燥,浓缩,得到化合物 **1-4**。MS (ESI) *m/z*: 165.3 [M+H⁺].

10 步骤 C: 将化合物 **1-4** (31 克, 188.84 毫摩尔, 1 当量)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(300 毫升),降温到 0 摄氏度,再缓慢滴加三氯氧磷(78.52 克, 512.09 毫摩尔, 47.59 毫升, 2.71 当量),保持温度低于 5 摄氏度。滴加完后将体系加热到 80 摄氏度搅拌 2 小时。将反应液滴加到冰(900 克)里,在自然升温到 20 摄氏度搅拌 16 小时。有固体析出,过滤,收集滤饼并真空干燥,得到化合物 **1-5**。

15 步骤 D: 将亚硝酸叔丁酯(20.61 克, 199.88 毫摩尔, 23.77 毫升, 2.5 当量)和溴化铜(21.43 克, 95.94 毫摩尔, 4.49 毫升, 1.2 当量)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(200 毫升)中,将体系加热到 65 摄氏度,再滴加化合物 **1-5** (14.6 克, 79.95 毫摩尔, 1 当量)的 N,N-二甲基甲酰胺(150 毫升)溶液。在 65 摄氏度反应 0.5 小时后,将反应液倒入冰水(1000 克)中,将析出的固体过滤,滤饼溶于乙酸乙酯(300 毫升)中,再过滤,将滤液浓缩得到化合物 **1-6**。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 2.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)。

20 步骤 E: 将化合物 **1-6** (4 克, 16.23 毫摩尔, 1 当量)和化合物 **1-7** (1.97 克, 14.31 毫摩尔, 0.882 当量)溶于 1,4 二氧六环(50 毫升)中,再加入 N,N-二异丙基乙基胺(5.03 克, 38.95 毫摩尔, 6.78 毫升, 2.4 当量)。将该混合物加热到 65 摄氏度搅拌 12 小时。将水(100 毫升)倒入反应液中,并在 20 摄氏度搅拌 0.5 小时。将该混合物过滤,滤饼用水洗涤,真空干燥,得到化合物 **1-8**。MS (ESI) *m/z*: 310.9, 312.9 [M+H⁺].





步骤 F: 在 5 摄氏度到 8 摄氏度之间, 将醋酸铵 (2.04 克, 26.42 毫摩尔, 0.1 当量) 加入到化合物 1-10 (89.65 克, 792.59 毫摩尔, 84.58 毫升, 3 当量) 的甲醇 (100 毫升) 溶液中, 再加入化合物 1-9 (50 克, 264.20 毫摩尔, 49.02 毫升, 1 当量)。然后, 在 10 摄氏度以下, 将氨水 (51.85 克, 369.87 毫摩尔, 56.98 毫升, 25%, 1.4 当量) 加入到该混合液中。该混合液在 0 摄氏度到 5 摄氏度之间搅拌 1 小时, 然后反应混合物升温至 20 摄氏度, 并搅拌 20 小时。将水 (100 毫升) 加入到该体系中, 加热到 55 摄氏度。用盐酸 (12 摩尔/升) 调节 pH 到 4, 并保持温度不超过 70 摄氏度。之后将混合物冷却到 10 摄氏度, 搅拌 30 分钟后过滤, 滤饼用水洗涤并减压干燥, 得到化合物 1-11。MS (ESI) m/z: 323.1 [M+H⁺].

步骤 G: 向硫酸 (161.92 克, 1.65 摩尔, 88 毫升, 10.65 当量) 和水 (12.00 克, 666.10 毫摩尔, 12 毫升, 4.30 当量) 的混合液中加入化合物 1-11 (49.95 克, 154.95 毫摩尔, 1 当量), 此时温度升至 40 摄氏度。再将该混合物加热到 80 摄氏度并搅拌 2 小时。然后加入水 (20.00 克, 1.11 摩尔, 20 毫升, 7.16 当量), 再加热到 100 摄氏度搅拌 1.5 小时。向该反应液中加入水 (250 毫升) 并在 30 摄氏度搅拌 12 小时, 然后过滤, 滤饼用水洗涤, 减压干燥得到化合物 1-12。MS (ESI) m/z: 342.0 [M+H⁺].

步骤 H: 向氢氧化钠水溶液 (5 摩尔/升, 183.45 毫升, 8 当量) 中加入化合物 1-12 (39.14 克, 114.66 毫摩尔, 1 当量), 将该混合液加热到 80 摄氏度并搅拌 2 小时。冷却该体系温度到 60 摄氏度, 缓慢加入盐酸 (12 摩尔/升, 75 毫升, 7.85 当量), 将温度加热到 75 摄氏度并滴加盐酸 (12 摩尔/升, 15 毫升, 1.57 当量)。再将该混合物加热到 85 摄氏度搅拌 1 小时, 然后冷却至 25 摄氏度, 搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (200 毫升), 冷却到 10 摄氏度, 过滤, 滤饼用水 (300 毫升) 洗涤, 减压干燥得到化合物 1-13。MS (ESI) m/z: 273.1 [M+H⁺].

步骤 I: 将化合物 1-13 (28 克, 102.81 毫摩尔, 1 当量) 溶于四氢呋喃 (300 毫升), 将该混合物加热到 70 摄氏度, 然后将四氢铝锂 (15.61 克, 411.25 毫摩尔, 4 当量) 分批加入到该溶液中。该混合物在 70 摄氏度搅拌 12 小时。冷却到室温后, 将饱和硫酸钠溶液 (30 毫升) 缓慢滴加到反应液中, 然后过滤, 用乙酸乙酯 (100 毫升) 洗涤滤饼。将滤液合并并浓缩得到化合物 1-14。MS (ESI) m/z: 245.1 [M+H⁺].

步骤 J: 将化合物 1-14 (0.5 克, 2.05 毫摩尔, 1 当量) 和化合物 1-15 (317.39 毫克, 2.05 毫摩尔,

1 当量)溶于N,N-二甲基甲酰胺中(10毫升),加入碳酸钾(565.55毫克,4.09毫摩尔,2当量)。将该混合物加热到80摄氏度并搅拌12小时。将反应液倒入水(60毫升)中,用乙酸乙酯(60毫升×2)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(60毫升)洗涤,干燥后浓缩,得到化合物**1-16**。MS (ESI) m/z: 380.0 [M+H⁺].

5 步骤K: 向化合物**1-16**(550毫克,1.45毫摩尔,1当量)的二氯甲烷(15毫升)溶液中加入碘甲烷(246.85毫克,1.74毫摩尔,108.27微升,1.2当量),该混合物在25摄氏度搅拌12小时。将反应液浓缩得到化合物**1-17**。MS (ESI) m/z: 394.1 [M+H⁺].

步骤L: 向化合物**1-17**(620毫克,1.19毫摩尔,1当量)的乙醇(20毫升)溶液中加入湿钯碳(100毫克,10%),用氢气置换后,将该混合物加热到60摄氏度,在氢气压力为50磅每平方英寸的条件下
10 反应12小时。然后过滤,将滤液浓缩得到化合物**1-18**。MS (ESI) m/z: 274.1 [M+H⁺].

步骤M: 向化合物**1-18**(300毫克,1.10毫摩尔,1当量)和化合物**1-8**(341.43毫克,1.10毫摩尔,1当量)的1,4-二氧六环(10毫升)的溶液中加入醋酸钯(24.63毫克,109.72微摩尔,0.1当量),4,5-双(二苯基磷)-9,9-二甲基氧杂蒽(63.49毫克,109.72微摩尔,0.1当量)和碳酸钾(303.29毫克,2.19毫摩尔,2当量)。该体系用氮气置换,然后加热到80摄氏度,在氮气氛围下搅拌12小时。将反
15 应液过滤,滤饼用乙酸乙酯(60毫升)洗涤,滤液浓缩得到的粗品分离纯化,得到化合物**1-19**。MS (ESI) m/z: 504.2 [M+H⁺].

步骤N: 将化合物**1-19**(200毫克,397.08微摩尔,1当量)溶于二甲基亚砷(2毫升)和乙醇(6毫升)中,冷却该体系到0摄氏度,再加入氢氧化钠(4摩尔每升,297.81微升,3当量)和双氧水(135.06毫克,1.19毫摩尔,114.46微升,纯度30%,3当量)。该反应液自然升温到25摄氏度搅拌12
20 小时。

方法1: 将反应液倒入水(30毫升)中,再用乙酸乙酯(40毫升×3)萃取,合并有机相,用饱和食盐水(40毫升)洗涤,硫酸钠干燥,浓缩得到的粗品,分离纯化(制备高效液相色谱,色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150*25*10微米;流动相: [水(0.1%三氟乙酸)-乙腈];乙腈%: 10%-37%,10分钟)得到**式(I)化合物的三氟乙酸盐**。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.13 (s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 7.61 - 7.40 (m, 3H),
25 7.28 - 7.11 (m, 2H), 6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.18 - 4.06 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.27 (m, 2H), 3.13 - 2.91 (m, 6H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 3H), 2.03 - 1.78 (m, 6H), 1.73 - 1.44 (m, 6H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 522.0 [M+H⁺].

方法2: 将水(20毫升)加入到反应液中,搅拌30:分钟后,过滤,滤饼用水(10毫升)洗涤,将滤饼用乙醇(5毫升)打浆,过滤,减压干燥得到**式(I)化合物**。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 11.01
30 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 2H), 2.74 - 2.71 (m, 4H), 2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.25 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.88-1.84 (m, 2H), 1.69 - 1.45 (m, 10H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI) m/z: 522.3 [M+H⁺].

实验例1: FLT3 体外抑制活性实验

35 实验材料:

FLT3 Kinase Enzyme System (激酶系统) 购自 Promega。Envision 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法:

使用试剂盒里的缓冲溶液稀释酶，底物，ATP（腺苷酸三磷酸）和抑制剂。

将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 5 微摩尔每升稀释至 0.065 纳摩尔每升，二甲亚砜终浓度为 5%，设置双复孔实验。向微孔板中加入 1 微升抑制剂各浓度梯度，2 微升 FLT3 酶（15 纳克），2 微升底物和 ATP 的混合物（50 微摩尔每升 ATP，0.1 微克每微升 MBP），此时化合物终浓度梯度为 1 微摩尔每升稀释至 0.013 纳摩尔每升。反应体系置于 30 摄氏度反应 120 分钟。反应结束后，每孔加入 5 微升 ADP-Glo 试剂，30 摄氏度继续反应 40 分钟，结束反应后每孔加入 10 微升的激酶检测试剂，30 摄氏度反应 30 分钟后采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数化学发光，积分时间 0.5 秒。

数据分析：

原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值可通过四参数进行曲线拟合得出。表 1 提供了本发明的化合物对 FLT3 酶学抑制活性。

实验结果：见表 1。

结论：本发明化合物对 FLT3 具有优异的体外抑制活性。

表 1

样品	FLT3 IC_{50} (纳摩尔每升)
化合物 A 的三氟乙酸盐	4.02
化合物 B	0.81
式 (I) 化合物的三氟乙酸盐	0.42

实验例 2：AXL 体外抑制活性实验

实验材料：

AXL Kinase Enzyme System（激酶系统）购自 Promega。Envision 多标记分析仪(PerkinElmer)。

实验方法：

使用试剂盒里的缓冲溶液稀释酶，底物，ATP 和抑制剂。

将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 5 微摩尔每升稀释至 0.065 纳摩尔每升，二甲亚砜终浓度为 5%，设置双复孔实验。向微孔板中加入 1 微升抑制剂各浓度梯度，2 微升 AXL 酶（6 纳克），2 微升底物和 ATP 的混合物（50 微摩尔每升 ATP，0.2 微克每微升 Axltide），此时化合物终浓度梯度为 1 微摩尔每升稀释至 0.013 纳摩尔每升。反应体系置于 30 摄氏度反应 60 分钟。反应结束后，每孔加入 5 微升 ADP-Glo 试剂，30 摄氏度继续反应 40 分钟，结束反应后每孔加入 10 微升的激酶检测试剂，30 摄氏度反应 30 分钟后采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数化学发光，积分时间 0.5 秒。

数据分析：

原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值可通过四参数进行曲线拟合得出。表 2 提供了本发明的化合物对 AXL 酶学抑制活性。

实验结果：见表 2。

结论：本发明化合物对 AXL 具有优异的体外抑制活性。

表 2

样品	AXL IC ₅₀ (纳摩尔每升)
化合物 A 的三氟乙酸盐	5.76
化合物 B	1.37
式 (I) 化合物的三氟乙酸盐	1.22

实验例 3: FLT3 突变体外抑制增殖实验**实验方法:**

- 5 使用 KINOMEscan™ 技术进行测试。实验化合物保存在 100% DMSO 中。通过 3 倍稀释, 取 11 个点拟合的方式进行测试。所有用于 K_d 测量的化合物都通过超声分散, 然后这些化合物被直接稀释并进行实验。所有反应都在聚丙烯 384 孔板中进行。每一份最终体积为 0.02 毫升, 在室温下摇匀孵育 1 小时, 处理, 最后用 qPCR 法测定洗脱液中激酶浓度, 拟合得到 K_d。

实验结果: 见表 3。

10

表 3

靶点	K _d (纳摩尔每升)	
	化合物 B	式 (I) 化合物的三氟乙酸盐
FLT3(D835H)	3.2	2.3
FLT3(D835V)	0.53	0.23
FLT3(D835Y)	1.7	1.4
FLT3(ITD)	5.3	3.6
FLT3(ITD,D835V)	0.41	0.2
FLT3(ITD,F691L)	0.76	0.21
FLT3(K663Q)	59	10
FLT3(N841I)	8.2	5.4
FLT3(R834Q)	65	31

结论: 本发明化合物对突变的 FLT3 靶点具有优异的体外抑制活性。在所有 10 个突变中均表现出比已知化合物 B 更高的活性, 其中 FLT3(ITD,F691L)活性高出 3.6 倍, FLT3(K663Q)活性高出 5.9 倍。考虑到点突变是 FLT3 抑制剂耐药的重要原因, 对突变型 FLT3 更高的活性在临床上具有极高的意义。

15

实验例 4: MV-4-11 体外抑制增殖实验**实验材料:**

IMDM 培养基, 胎牛血清, 盘尼西林/链霉素抗生素购自 Promega (Madison, WI)。MV-4-11 细胞系购自中国科学院细胞库。Envision 多标记分析仪(PerkinElmer)。

20

实验方法:

将 MV-4-11 细胞种于白色 96 孔板中, 80 微升细胞悬液每孔, 其中包含 10000 个 MV-4-11 细胞。

细胞板置于二氧化碳培养箱中过夜培养。

将待测化合物用排枪进行 5 倍稀释至第 8 个浓度，即从 2 毫摩尔每升稀释至 26 纳摩尔每升，设置双复孔实验。向中间板中加入 78 微升培养基，再按照对应位置，转移 2 微升每孔的梯度稀释化合物至中间板，混匀后转移 20 微升每孔到细胞板中。细胞板置于二氧化碳培养箱中培养 3 天。

- 5 向细胞板中加入每孔 25 微升的 Promega CellTiter-Glo 试剂，室温孵育 10 分钟使发光信号稳定。采用 PerkinElmer Envision 多标记分析仪读数。

数据分析：

原始数据换算成抑制率， IC_{50} 的值可通过四参数进行曲线拟合得出。表 3 提供了本发明的化合物对 MV-4-11 细胞增殖的抑制活性。

- 10 **实验结果：**见表 4。

结论：本发明化合物对 MV-4-11 细胞增殖有优异的抑制活性。

表 4

样品	MV-4-11 IC_{50} (纳摩尔每升)
化合物 A	5.4
化合物 B	4.65
式 (I) 化合物的三氟乙酸盐	3.02

实验例5：小鼠体内药代动力学研究

- 15 **实验目的：**

本实验目的是评价化合物单次静脉注射和灌胃给药后的药代动力学行为，考察灌胃给药后的生物利用度。

实验操作：

- 20 选取 7 至 10 周龄的 CD-1 雄性小鼠，静脉和口服给药的剂量分别为 1 毫克每公斤和 2.5 毫克每公斤。小鼠在给药前禁食至少 12 小时，给药 4 小时后恢复供食，整个试验期间自由饮水。

- 实验当天静脉组动物通过尾静脉单次注射给予相应化合物，给药体积为 5 mL/kg；口服组和通过单次灌胃给予相应化合物，给药体积为 10 mL/kg。在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。样品采集时间为：0.083（注射组），0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 h。每个时间点通过隐静脉采集大约 30 μ L 全血用于制备血浆供高效液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 进行浓度测定。所有动物在采集完最后一个时间点的 PK 样品后进行 CO_2 麻醉安乐死。采用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法方法计算药动学参数。

实验结果：小鼠体内 PK 性质评价结果见表 5。

实验结论：

- 30 本发明化合物在小鼠体内清除率适当，口服 AUC、生物利用度较好，具有良好的药代动力学性质。与化合物 A 相比有意想不到的 PK 性质改善。

表5 体内药代动力学性质评价结果

给药	参数	化合物A	化合物B	式 (I) 化合物的三氟乙酸盐
----	----	------	------	-----------------

注射 (1毫克每公斤)	$T_{1/2}$ (hr)	2.13	2.09	2.40
	V_{dss} (L/Kg)	8.93	7.47	8.63
	Cl (mL/min/Kg)	73.4	46.7	48.5
	AUC_{0-last} (nm•h)	403	605	604
口服 (2.5毫克每公斤)	C_{max} (nM)	13.4	85.3	60.5
	T_{max} (h)	1.00	1.00	4.00
	$T_{1/2}$ (h)	7.57	5.59	4.41
	AUC_{0-last} (nM/hr)	74.5	501	598
	F%	7.39	33.1	37.3

实验例6: MV4-11皮下异种移植肿瘤抑制体内实验

实验目的:

5 本试验使用人双表型 B 骨髓单核白血病细胞 MV4-11 皮下异种移植肿瘤裸小鼠模型评价化合物的抗肿瘤作用。

实验操作:

人双表型 B 骨髓单核白血病细胞 MV4-11 体外悬浮培养, 其体外培养条件为 RPMI1640 培养基中加 10%胎牛血清, 100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素, 温度为 37 摄氏度, 在 5% CO₂ 细胞培养箱中培养。一周两次进行常规传代, 收取对数生长期内的细胞, 计数后用于接种。

10 在每只小鼠的右侧颈背部皮下接种 10×10^6 个 MV4-11 细胞, 接种体积为 0.2 mL, 细胞悬液为 PBS 加基质胶 (体积比为 1:1)。体内药效实验在细胞接种后第 13 天, 肿瘤平均体积达到 181 mm³, 采用随机分组法分组并开始给药, 每组 6 只小鼠。

每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $V = 0.5a \times b^2$, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

15 给药 14 天后, 开始停止给药, 观察肿瘤的反弹情况。

实验结果: 化合物肿瘤抑制效果见表 6。

表6 MV4-11异种异位移植实验结果

化合物	空白	化合物 A	化合物 B	式 (I) 化合物的三氟乙酸盐
给药剂量 (毫克每公斤)	0	20	5	5
给药频率	每天一次	每天一次	每天一次	每天一次
给药方式	口服	口服	口服	口服
平均肿瘤体积 (立方毫米)	第 0 天	181		
	第 14 天	955	39	41
第 14 天 %抑制率		-	118%	118%
平均肿瘤体积 (立方毫米)	第 25 天	2373 (安乐死)	258	320
	第 35 天	-	988	1279
				849

实验结论:

本发明化合物对人双表型 B 骨髓单核白血病细胞 MV4-11 异种移植瘤的生长有显著抑制作用。在低剂量（5 毫克每公斤）下即表现出比化合物 A 高剂量（20 毫克每公斤）等同的肿瘤抑制效果。停药-反弹实验中，同剂量（5 毫克每公斤）下比化合物 B 具有更明显的持续抑瘤效果。

5

实验例7：大鼠体内药代动力学研究

实验目的：

本实验目的是评价化合物单次静脉注射和灌胃给药后的药代动力学行为，考察灌胃给药后的生物利用度。

实验操作：

10 选取 7 至 10 周龄的 SD 雄性大鼠，静脉和口服给药的剂量分别为 1 毫克每公斤和 2.5 毫克每公斤。大鼠在给药前禁食至少 12 小时，给药 4 小时后恢复供食，整个试验期间自由饮水。

实验当天静脉组动物通过尾静脉单次注射给予相应化合物，给药体积为 5 mL/kg；口服组通过单次灌胃给予相应化合物，给药体积为 10 mL/kg。在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。样品采集时间为：0.083（注射组），0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h。每个时间点通过颈静脉采集大约 200 μL 全血用于
15 制备血浆供高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）进行浓度测定。所有动物在采集完最后一个时间点的 PK 样品后进行 CO₂ 麻醉安乐死。采用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动力学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法方法计算药动力学参数。

实验结果：大鼠体内 PK 性质评价结果见表 7。

表7 体内药代动力学性质评价结果

给药	参数	化合物B	式 (I) 化合物的三氟乙酸盐
注射 (1毫克每公斤)	T _{1/2} (hr)	2.73	2.99
	Vdss (L/Kg)	10.2	13.3
	Cl (mL/min/Kg)	44.0	61.2
	AUC _{0-last} (nm•h)	587	457
口服 (2.5毫克每公斤)	C _{max} (nM)	29.1	40.6
	T _{max} (h)	6.00	8.00
	AUC _{0-last} (nM/hr)	361	510
	F%	24.6	44.7

20 实验结论：

本发明化合物在大鼠体内口服 AUC、生物利用度优异，具有良好的药代动力学性质。与化合物 B 相比有意想不到的 PK 性质改善。

实验例8：Molm-13皮下异种移植肿瘤抑制体内实验

实验目的：

25 化合物在人急性骨髓瘤 MOLM-13 细胞株皮下异种移植 NOD/SCID 雌性鼠模型中的药效学评价。

实验操作：

MOLM-13 细胞培养在含 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养液中。收集指数生长期的 MOLM-13 细胞，PBS 重悬至适合浓度用于裸鼠皮下肿瘤接种。

实验小鼠于右侧背部皮下接种 5×10^6 MOLM-13 细胞，细胞重悬在 0.1 ml PBS 中（0.1ml/只）定期观察肿瘤生长情况，待肿瘤生长至平均体积 98 mm^3 时根据肿瘤大小和小鼠体重随机分组给药。

- 5 开始给药后，每周测量三次小鼠的体重和肿瘤的大小。肿瘤体积计算公式：肿瘤体积 (mm^3) = $1/2 \times (a \times b^2)$ （其中 a 表示长径，b 表示短径）。

实验结果：化合物肿瘤抑制效果见表 8。

表8 Molm-13异种异位移植实验结果

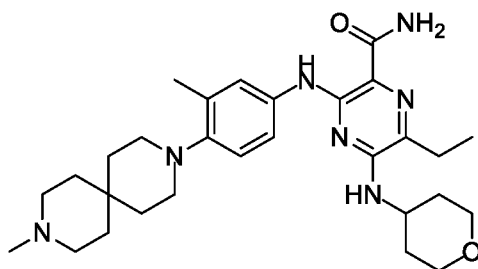
化合物		空白	化合物 B	式 (I) 化合物	式 (I) 化合物
给药剂量（毫克每公斤）		0	15	15	50
给药频率		每天一次	每天一次	每天一次	每天一次
给药方式		口服	口服	口服	口服
平均肿瘤体积 （立方毫米）	第 0 天	98.03	98.02	98.34	98.05
	第 11 天	837.59	401.07	156.85	53.08
	第 15 天	2322.08	566.95	223.09	0
第 11 天 %抑制率		-	59	92	106
第 15 天 %抑制率		-	79	94	104

10 实验结论：

本发明化合物对人源 Molm-13 异种移植瘤的生长有显著抑制作用。在同等剂量（15 毫克每公斤）下表现出比化合物 B 更优的肿瘤抑制效果。剂量为 50 毫克/公斤时肿瘤体积缩小至 0。

权利要求

1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



(I)

2. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症药物中的应用。

5 3. 根据权利要求 2 所述的应用, 其中, 癌症是指急性髓性白血病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/108522

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 241/06(2006.01)i; A61K 31/4965(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(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)

CNABS, CPRSABS, CNKI, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY: FLT3/AXL, 抑制剂, inhibitors, 癌症, cancer, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012053606 A1 (ASTELLAS PHARMA INC. et al.) 26 April 2012 (2012-04-26) see description, paragraphs [0070], [0076] and [0388], table 107, compound 30, and claim 1	1-3
A	CN 102421761 A (ASTELLAS PHARMA INC. et al.) 18 April 2012 (2012-04-18) see description	1-3
A	CN 104080774 A (ASTELLAS PHARMA INC.) 01 October 2014 (2014-10-01) see description	1-3
A	CN 106083821 A (MEDCHEMEXPRESS CHINA CO., LTD.) 09 November 2016 (2016-11-09) see description	1-3



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

07 December 2019

Date of mailing of the international search report

02 January 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
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/108522

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2012053606	A1	26 April 2012	TW	201305119	A	01 February 2013
				JP	2014005206	A	16 January 2014
CN	102421761	A	18 April 2012	US	9487491	B2	08 November 2016
				PT	3009428	T	02 April 2018
				DK	3009428	T3	26 March 2018
				CY	1117546	T1	26 April 2017
				SI	2428508	T1	29 April 2016
				TW	I484961	B	21 May 2015
				PT	2428508	E	29 February 2016
				WO	2010128659	A1	11 November 2010
				US	2012040968	A1	16 February 2012
				TW	201105326	A	16 February 2011
				SM	T201600075	B	29 April 2016
				EP	2428508	B1	16 December 2015
				MX	2011011875	A	08 December 2011
				PL	3009428	T3	31 July 2018
				ES	2667706	T3	14 May 2018
				HR	P20151435	T8	01 July 2016
				ZA	201108642	B	27 February 2013
				EP	3009428	B1	21 February 2018
				KR	20120007523	A	20 January 2012
				AU	2010245545	A1	03 November 2011
				RS	54552	B1	30 June 2016
				ES	2559230	T3	11 February 2016
				RU	2011149799	A	20 June 2013
				BR	PI1011838	A2	06 February 2018
				JP	WO2010128659	A1	01 November 2012
				EP	2428508	A1	14 March 2012
				CA	2760061	A1	11 November 2010
				SI	EP 2428508	T1	29 April 2016
				HU	E026647	T2	28 July 2016
				RU	2526253	C2	20 August 2014
				CN	102421761	B	18 June 2014
				JP	5364159	B2	11 December 2013
				US	2014371196	A1	18 December 2014
				LT	3009428	T	10 April 2018
				US	8969336	B2	03 March 2015
				IL	216132	D0	31 January 2012
				AU	2010245545	B2	11 September 2014
				EP	2428508	A4	28 November 2012
				HR	P20180368	T1	06 April 2018
				KR	101614572	B1	21 April 2016
				EP	2428508	B9	20 April 2016
				NO	3009428	T3	21 July 2018
				HU	E038515	T2	29 October 2018
				HK	1219105	A1	24 March 2017
				HR	P20151435	T1	25 March 2016
				CY	1120367	T1	10 July 2019
				RS	57045	B1	31 May 2018
				SI	3009428	T1	30 April 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/108522

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				IL	216132	A	29 October 2015
CN	104080774	A	01 October 2014	AU	2013210438	A1	17 July 2014
				US	2014323463	A1	30 October 2014
				CA	2860765	A1	25 July 2013
				TW	1532727	B	11 May 2016
				EA	201491371	A1	28 November 2014
				MX	2014008647	A	25 November 2014
				HK	1203491	A1	30 October 2015
				HR	P20170226	T1	07 April 2017
				EP	2805940	B1	23 November 2016
				DK	2805940	T3	06 February 2017
				BR	112014017466	A8	04 July 2017
				HU	E033177	T2	28 November 2017
				US	9085540	B2	21 July 2015
				EA	026353	B1	31 March 2017
				AR	089727	A1	10 September 2014
				IL	233437	A	31 January 2017
				RS	55704	B1	31 July 2017
				PL	2805940	T3	30 June 2017
				PH	12014501456	A1	08 October 2014
				WO	2013108754	A1	25 July 2013
				JP	WO2013108754	A1	11 May 2015
				CA	2860765	C	26 June 2018
				MX	355434	B	18 April 2018
				ME	02648	B	20 June 2017
				ES	2613399	T3	24 May 2017
				CY	1118644	T1	12 July 2017
				LT	2805940	T	10 January 2017
				SI	EP 2805940	T1	26 April 2017
				SM	T201700094	B	08 March 2017
				EP	2805940	A1	26 November 2014
				IL	233437	D0	31 August 2014
				BR	112014017466	A2	13 June 2017
				AU	2013210438	B2	10 November 2016
				CN	104080774	B	22 February 2017
				UA	111010	C2	10 March 2016
				ZA	201405045	B	27 January 2016
				PT	2805940	T	03 February 2017
				JP	5532366	B2	25 June 2014
				EP	2805940	A4	15 April 2015
				TW	201341373	A	16 October 2013
				KR	101985050	B1	31 May 2019
				KR	20140114404	A	26 September 2014
				SI	2805940	T1	26 April 2017
CN	106083821	A	09 November 2016	CN	106083821	B	11 January 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/108522

A. 主题的分类

C07D 241/06(2006.01)i; A61K 31/4965(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(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))

CNABS, CPRSABS, CNKI, DWPI, SIPOABS, CAPLUS, REGISTRY: FLT3/AXL, 抑制剂, inhibitors, 癌症, cancer, structure search

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2012053606 A1 (ASTELLAS PHARMA INC等) 2012年 4月 26日 (2012 - 04 - 26) 参见说明书第[0070]、[0076]段, 第[0388]段表107化合物30, 权利要求1	1-3
A	CN 102421761 A (安斯泰来制药株式会社等) 2012年 4月 18日 (2012 - 04 - 18) 参见说明书全文	1-3
A	CN 104080774 A (安斯泰来制药株式会社) 2014年 10月 1日 (2014 - 10 - 01) 参见说明书全文	1-3
A	CN 106083821 A (上海皓元生物医药科技有限公司) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 参见说明书全文	1-3

☐ 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

2019年 12月 7日

国际检索报告邮寄日期

2020年 1月 2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

费嘉

电话号码 (86-10) 62084376

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/108522

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	2012053606	A1	2012年 4月 26日	TW	201305119	A	2013年 2月 1日
				JP	2014005206	A	2014年 1月 16日
CN	102421761	A	2012年 4月 18日	US	9487491	B2	2016年 11月 8日
				PT	3009428	T	2018年 4月 2日
				DK	3009428	T3	2018年 3月 26日
				CY	1117546	T1	2017年 4月 26日
				SI	2428508	T1	2016年 4月 29日
				TW	I484961	B	2015年 5月 21日
				PT	2428508	E	2016年 2月 29日
				WO	2010128659	A1	2010年 11月 11日
				US	2012040968	A1	2012年 2月 16日
				TW	201105326	A	2011年 2月 16日
				SM	T201600075	B	2016年 4月 29日
				EP	2428508	B1	2015年 12月 16日
				MX	2011011875	A	2011年 12月 8日
				PL	3009428	T3	2018年 7月 31日
				ES	2667706	T3	2018年 5月 14日
				HR	P20151435	T8	2016年 7月 1日
				ZA	201108642	B	2013年 2月 27日
				EP	3009428	B1	2018年 2月 21日
				KR	20120007523	A	2012年 1月 20日
				AU	2010245545	A1	2011年 11月 3日
				RS	54552	B1	2016年 6月 30日
				ES	2559230	T3	2016年 2月 11日
				RU	2011149799	A	2013年 6月 20日
				BR	PI1011838	A2	2018年 2月 6日
				JP	W02010128659	A1	2012年 11月 1日
				EP	2428508	A1	2012年 3月 14日
				CA	2760061	A1	2010年 11月 11日
				SI	EP2428508	T1	2016年 4月 29日
				HU	E026647	T2	2016年 7月 28日
				RU	2526253	C2	2014年 8月 20日
				CN	102421761	B	2014年 6月 18日
				JP	5364159	B2	2013年 12月 11日
				US	2014371196	A1	2014年 12月 18日
				LT	3009428	T	2018年 4月 10日
				US	8969336	B2	2015年 3月 3日
				IL	216132	D0	2012年 1月 31日
				AU	2010245545	B2	2014年 9月 11日
				EP	2428508	A4	2012年 11月 28日
				HR	P20180368	T1	2018年 4月 6日
				KR	101614572	B1	2016年 4月 21日
				EP	2428508	B9	2016年 4月 20日
				NO	3009428	T3	2018年 7月 21日
				HU	E038515	T2	2018年 10月 29日
				HK	1219105	A1	2017年 3月 24日
				HR	P20151435	T1	2016年 3月 25日
				CY	1120367	T1	2019年 7月 10日
				RS	57045	B1	2018年 5月 31日
				SI	3009428	T1	2018年 4月 30日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/108522

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				IL	216132	A	2015年 10月 29日
CN	104080774	A	2014年 10月 1日	AU	2013210438	A1	2014年 7月 17日
				US	2014323463	A1	2014年 10月 30日
				CA	2860765	A1	2013年 7月 25日
				TW	1532727	B	2016年 5月 11日
				EA	201491371	A1	2014年 11月 28日
				MX	2014008647	A	2014年 11月 25日
				HK	1203491	A1	2015年 10月 30日
				HR	P20170226	T1	2017年 4月 7日
				EP	2805940	B1	2016年 11月 23日
				DK	2805940	T3	2017年 2月 6日
				BR	112014017466	A8	2017年 7月 4日
				HU	E033177	T2	2017年 11月 28日
				US	9085540	B2	2015年 7月 21日
				EA	026353	B1	2017年 3月 31日
				AR	089727	A1	2014年 9月 10日
				IL	233437	A	2017年 1月 31日
				RS	55704	B1	2017年 7月 31日
				PL	2805940	T3	2017年 6月 30日
				PH	12014501456	A1	2014年 10月 8日
				WO	2013108754	A1	2013年 7月 25日
				JP	W02013108754	A1	2015年 5月 11日
				CA	2860765	C	2018年 6月 26日
				MX	355434	B	2018年 4月 18日
				ME	02648	B	2017年 6月 20日
				ES	2613399	T3	2017年 5月 24日
				CY	1118644	T1	2017年 7月 12日
				LT	2805940	T	2017年 1月 10日
				SI	EP2805940	T1	2017年 4月 26日
				SM	T201700094	B	2017年 3月 8日
				EP	2805940	A1	2014年 11月 26日
				IL	233437	D0	2014年 8月 31日
				BR	112014017466	A2	2017年 6月 13日
				AU	2013210438	B2	2016年 11月 10日
				CN	104080774	B	2017年 2月 22日
				UA	111010	C2	2016年 3月 10日
				ZA	201405045	B	2016年 1月 27日
				PT	2805940	T	2017年 2月 3日
				JP	5532366	B2	2014年 6月 25日
				EP	2805940	A4	2015年 4月 15日
				TW	201341373	A	2013年 10月 16日
				KR	101985050	B1	2019年 5月 31日
				KR	20140114404	A	2014年 9月 26日
				SI	2805940	T1	2017年 4月 26日
CN	106083821	A	2016年 11月 9日	CN	106083821	B	2019年 1月 11日