

(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
2012 年 11 月 22 日 (22.11.2012) WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2012/155339 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 239/94 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 35/04 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2011/074165
- (22) 国际申请日: 2011 年 5 月 17 日 (17.05.2011)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 江苏康缘药业股份有限公司 (JIANGSU KANION PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区泰山北路 58 号, Jiangsu 222047 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 沈旺 (SHEN, Wang) [US/US]; 美国加利福尼亚州海澳市确如是路 3916 号, California CA94545 (US)。 萧伟 (XIAO, Wei) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区海昌南路 58 号, Jiangsu 222047 (CN)。 满杰克 (MAUNG, Jack) [US/US]; 美国加利福尼亚州达利市, California (US)。 张爱民 (ZHANG, Aimin) [US/US]; 美国加利福尼亚州卡斯特罗谷市, California (US)。 郑晓玲 (ZHENG, Xiaoling) [US/US]; 美国加利福尼亚州弗里蒙特市, California (US)。 王振中 (WANG, Zhenzhong) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区海昌南路 58 号, Jiangsu 222047 (CN)。 郭庆明 (GUO, Qingming) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区海昌南路 58 号, Jiangsu 222047 (CN)。 李瑛光 (LI,

Yingguang) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市新浦区海昌南路 58 号, Jiangsu 222047 (CN)。

- (74) 代理人: 北京集佳知识产权代理有限公司 (UNITALEN ATTORNEYS AT LAW); 中国北京市朝阳区建国门外大街 22 号赛特广场 7 层, Beijing 100004 (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: 4-PHENYLAMINO-6-BUTENAMIDE-7-ALKYLOXY QUINAZOLINE DERIVATIVES, PREPARATIVE METHOD AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 4-苯胺-6-丁烯酰胺-7-烷醚喹唑啉衍生物及其制备方法和用途

(57) Abstract: 4-Phenylamino-6-butenamide-7-alkyloxy quinazoline derivatives, the preparative method thereof, the pharmaceutical composition comprising the derivatives, and the use of them in manufacturing medicaments for treatment diseases related to tyrosine protein kinase. The diseases include breast cancer, colorectal cancer, lung cancer and the like.

(57) 摘要:

4-苯胺-6-丁烯酰胺-7-烷醚喹唑啉衍生物及其制备方法, 含有该衍生物的药物组合物, 以及其在制备用于治疗与酪氨酸蛋白激酶有关疾病的药物中的用途。所述疾病包括乳腺癌、结肠直肠癌、肺癌等。



WO 2012/155339 A1

4-苯胺-6-丁烯酰胺-7-烷酰喹啉生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及医药领域，特别涉及 4-苯胺-6-丁烯酰胺-7-烷酰喹啉类衍生物及其制备方法以及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为 erbB 家族蛋白酪氨酸激酶（PTK）抑制剂的用途。

背景技术

细胞信号传导是一种基础的作用机制。在信号传导过程中，来自细胞外的刺激被传递到细胞内部，进而调节细胞的不同过程。这些受信号调节的过程包括细胞增殖、分化、凋亡和运动等。很多信号传递是通过生长因子与 PTK 跨膜受体酪氨酸蛋白激酶（RTK）结合来调节细胞内的过程。

许多 RTK 的不适当的或不受控制的激活，即异常的 RTK 活性，例如过高的表达或突变将导致细胞生长或分化等不受正常的控制，从而导致疾病。已知因 RTK 异常活性所导致的疾病有牛皮癣，类风湿关节炎，多种癌症，以及血管生成、粥样动脉硬化等疾病。RTK 有多个亚族，其中一个亚族是 erbB 激酶家族，成员包括 EGFr（又名 ErbB1）、HER2（又名 ErbB2）、HER3（又名 ErbB3）和 HER4（又名 ErbB4）。这些 RTK 由细胞外糖基化配体结合域、跨膜域和可将蛋白质上酪氨酸序列进行磷酸化的细胞内细胞质催化域组成。其中 HER3 不含有能将蛋白质上酪氨酸序列进行磷酸化的细胞内细胞质催化域。RTK 的催化活性可通过受体过度表达或配体介导二聚合而激活。ErbB 家族 RTKs 聚合体有同型二聚体和异型二聚体两种形式。同型二聚体一个例子为 EGFr 和 EGF 家族配体（包括 EGF、转化生长因子、betacellulin、epiregulin 等）的聚合。ErbB 家族 RTKs 之间的异体二聚合可通过 heregulin（又名 neuregulin）家族配体结合而加速。HER3 虽然没有受体激酶活性，但其与 HER2 或 HER4 的异型二聚可显著刺激受体激酶的聚合及酪氨酸磷酸化催化活性。研究发现 EGFr 的过度激活与一些过度增生的疾病如非小细胞肺癌、膀胱癌、头颈部癌，脑癌等有潜在的关系，而增强的 HER2 活性已经涉及到乳房癌、子宫癌、卵巢癌、胃癌及胰腺癌等癌症。因此抑制 erbB 家族 RTKs 可以提供以异常 erbB

-2-

家族 RTK 活性为特征的疾病的治疗。已有多篇文献讨论 erbB 家族 RTK 的生物学作用, 及其与各种疾病的关系, 如以下文献和专利: Reid, A., et al. Eur. J. Cancer, 2007, 43, 481; Doebele, R.C., et al. Lung Cancer. 2010, 69, 1-12; Ocana, A.; Amir, E. Cancer Treat Rev. 2009, 35, 685-91; Minkovsky, N. et al. Current Opinion in Investigational Drugs 2008, 9, 1336-1346; WO2002/66445, WO1999/09016, US06627634 等。

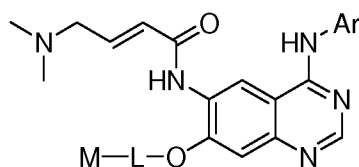
许多专利文献中讨论了 RTK 抑制剂或喹唑啉衍生物的相关技术, 如 WO9630347 (中国专利申请 CN96102992.7) 涉及一些 4-苯基胺喹唑啉类化合物用于治疗过度增生疾病。WO9738973 (中国专利申请 CN97194458) 和 WO2009/140863 (中国专利申请 CN2009000557) 公开了作为酪氨酸激酶不可逆抑制剂的制备和药物用途。WO0006555 (中国专利申请 CN99808949) 公布了有关取代的喹唑啉衍生物具有抑制 RTK 活性的功能。WO9935146 (中国专利申请 CN99803887) 披露了一系列的二环芳香杂环包括喹唑啉化合物为 RTK 激酶抑制剂。另外, 中国专利申请如 CN01817895, CN93103556, CN98807303, CN96193526, CN01812051, CN99803887, CN0410089867, CN03811739; 美国专利如 US5521884, US6894051, US6958335, US5457105, US5616582, US5770599, US5747498, US6900221, US6391874, US6713485, US6727256, US6828320, US7157466 中均提及多种喹唑啉类化合物具有抑制多种 RTK 活性的功能。已经有数个喹唑啉类激酶抑制剂药物被美国、欧洲等多个国家和地区批准上市用于治疗癌症, 例如 Gefitinib (商品名 Irresa), Erlotinib (商品名 Tarceva), Lapatinib (商品名 Tykerb) 等。随着生物机理的研究、医学诊断和肿瘤治疗水平的不断提高, 对增生类疾病, 尤其是肿瘤的治疗趋向于细化、靶向化和病人个体化。因此开发疗效明确、靶向性高的抗增生类疾病和癌症的化合物仍然是临床应用所急需。

发明内容

本发明的目的在于提供通式 (I) 所示的新的喹唑啉类化合物, 或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、多晶型物、

-3-

代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



通式 (I)

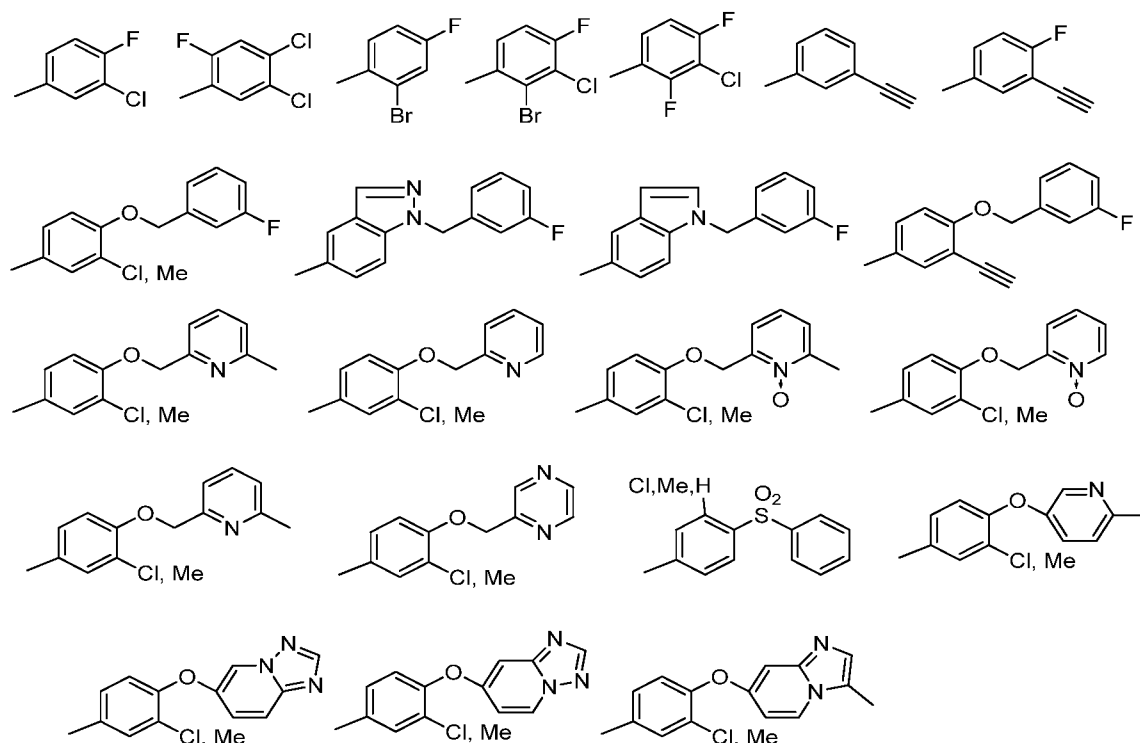
其中：Ar 是被取代的单环苯基或单环芳香杂环基，可以被 0-4 个卤素，三氟甲基，三氟甲氧基， C_{1-3} 烷基，乙炔基，乙烯基， C_{1-3} 烷氧基，或 $O(CH_2)_nAr^1$ 所取代，其中 n 是 0 或 1；

Ar¹ 选自单环芳香环或 5-6 元芳香杂环，并且芳香环或芳香杂环可以被 0-3 个卤素，三氟甲基，三氟甲氧基， C_{1-3} 烷基， C_{2-3} 炔基， C_{2-3} 烯基， C_{1-3} 烷氧基所取代；

L 选自 $(CH_2)_m$ ，其中 m 是 0 或 1；

M 是一个 6-10 元双环烷基杂环，杂环内含一个或多个 O，N，或 S 原子，并且杂环上可以进一步被一个或多个卤素， C_{1-3} 烷基，羟基，或 C_{1-3} 烷氧基所取代。

进一步，通式 (I) 中优选的 Ar 如下：



具体地, 通式 (I) 所述的化合物或其盐包括, 但不限于表 1 所述化合物:

序号	结构式	中文名	英文名
1		(E)-N-(7-((3R,3aS,6S,6aS)-六氢-3-甲氧基呋喃[3,2-b]呋喃-6-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺	(E)-N-(7-((3R,3aS,6S,6aS)-hexahydro-3-methoxyfuro[3,2-b]furan-6-yloxy)-4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide
2		(E)-N-(7-((3-氧-双环[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺	(E)-N-(7-((3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)methoxy)-4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide
3		(E)-N-(7-(((1S,5S)-3-氧-双环[3.1.0]己烷-1-基)甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺	(E)-N-(7-(((1S,5S)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methoxy)-4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide
4		(E)-N-(7-(((1R,5R)-3-氧-双环[3.1.0]己烷-1-基)甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺	(E)-N-(7-(((1R,5R)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methoxy)-4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide
5		(E)-N-(7-((3-氧-双环[3.1.0]己烷-1-基)甲氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺	(E)-N-(7-((3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methoxy)-4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide

其中, 所述的盐为上述化合物与以下的酸形成的盐: 苹果酸, 乳酸, 马来酸, 富马酸, 琥珀酸, 盐酸, 甲磺酸, 甲苯磺酸, 苯磺酸, 硫酸, 磷酸, 柠檬酸, 酒石酸, 乙酸, 丙酸, 辛酸, 己酸, 苯甲酸。

本发明的一个方面是提供一种药物组合物, 含有通式 (I) 所示的化合物, 或其药学上可接受的盐或其前药和药学上可接受的载体或赋形剂以及其在制备治疗与受体酪氨酸蛋白激酶有关的疾病的药物或受体酪氨酸

-5-

蛋白激酶抑制剂特别是作为 *erbB* 家族受体酪氨酸蛋白激酶抑制剂的用途。所述受体酪氨酸蛋白激酶有关疾病包括但不限于乳腺癌, 结肠直肠癌, 肺癌, 乳头状癌, 前列腺癌, 淋巴瘤, 结肠癌, 胰腺癌, 卵巢癌, 子宫颈癌, 中枢神经系统癌, 成骨肉瘤, 肾癌, 肝癌, 膀胱癌, 胃癌, 头或颈鳞癌, 黑色素瘤和白血病。

本发明的另一个方面是提供一种受体蛋白质酪氨酸激酶 (RTK) 调节方法, 包括使 RTK 和通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐相结合。

本发明的另一个方面是提供一种制备通式 (I) 化合物的方法。所述方法包括下列步骤:

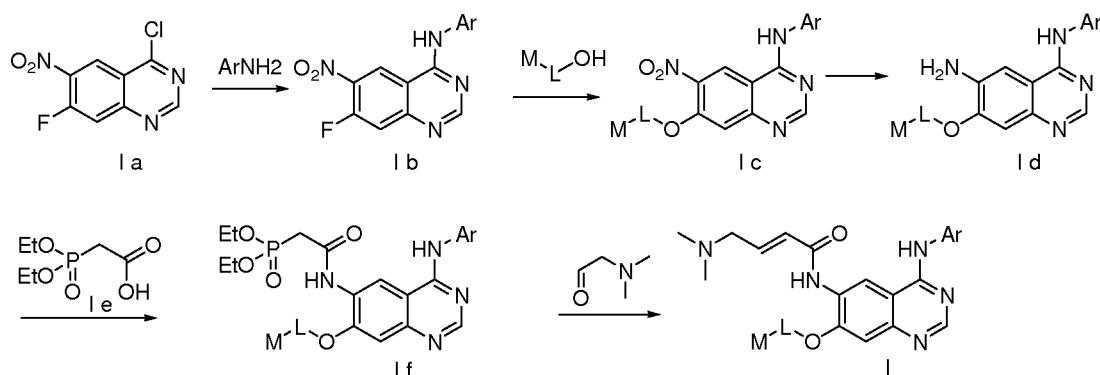
步骤 1: 化合物 Ia 与苯胺化合物 ArNH_2 进行取代反应得到化合物 Ib;

步骤 2: 醇 $\text{M}-\text{L}-\text{OH}$ 用强碱处理后加入化合物 Ib 得到化合物 Ic;

步骤 3: 化合物 Ic 发生还原反应生成 Id;

步骤 4: Id 与酸 Ie 在偶联试剂作用下进行酰胺化反应生成化合物 If;

步骤 5: 化合物 If 和 2-二甲胺乙醛进行维悌希反应生成通式 (I) 化合物;



其中, Ar 是被取代的单环苯基或单环芳香杂环基, 可以被 0-4 个卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C_{1-3} 烷基所取代, 乙炔基, 乙烯基, C_{1-3} 烷氧基, 或 $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^1$ 所取代, 其中 n 是 0 或 1;

Ar^1 选自单环芳香环或 5-6 元芳香杂环, 并且芳香环或芳香杂环可以被 0-3 个卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C_{1-3} 烷基, C_{2-3} 炔基, C_{2-3} 烯基, C_{1-3} 烷氧基所取代;

L 选自单键或 CH_2 ;

-6-

M 是一个 6-10 元双环烷基杂环，杂环内含一个或多个 O，N，或 S 原子，并且杂环上可以进一步被一个或多个卤素，C₁₋₃ 烷基，羟基，或 C₁₋₃ 烷氧基所取代。

作为优选，步骤 2 所述强碱为氢氧化钠；更优选的，步骤 3 所述还原为铂-碳催化氢化，铁粉-酸催化。

4-氯喹唑啉化合物 Ia（文献：Rewcastle, G.W., et al. J. Med. Chem., 1996, vol. 39, 918 - 928）与苯胺化合物进行取代反应得到化合物 Ib。相应的醇 M—L—OH 用强碱（氢氧化钠）处理后，将化合物 Ib 加入。由此得到的化合物 Ic 被还原成胺 Id。还原方法有铂-碳催化氢化，铁粉-酸等。所得的胺 Id 在偶联试剂如 CDI (N,N'-Carbonyldiimidazole) 作用下，与酸 Ie 进行酰胺化反应生成化合物 If。化合物 If 和由新制备得的 2-二甲胺乙醛进行维悌希（Wittig）反应，生成通式（I）化合物。

本发明的另一个方面是提供一种使用通式（I）所述的化合物或药物组合物治疗与受体酪氨酸蛋白激酶有关疾病的方法，包括给予患者所述化合物或药物组合物的有效治疗量。

发明的详细说明

除非特地指出，在说明书和权利要求书中使用的术语具有以下含义。

像本发明所描述的，本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代，如上面的通式化合物，或者像实施例里面特殊的例子，子类，和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言，术语“任选地”不论是否位于术语“取代的”之前，表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明，一个任选的取代基团可以有一个取代基在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代，那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。其中所述的取代基可以是，但并不限于，羟基，氨基，卤素，氰基，芳基，杂芳基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，杂环基，巯基，硝基，芳氧基等等。

-7-

“烷基”指饱和的烃基团，包括 1 到 20 个碳原子的直链和支链基团。优选含有 1 到 6 个碳原子的烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、戊基等。更优选的是含有 1 到 3 个碳原子的低级烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基。烷基可以是取代的或未被取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个，独立地选自羟基、卤素等。

“芳香基”是指具有至少有一个芳环结构的基团，即具有共轭的 π 电子体系的芳环。

“芳香杂环基”指具有 1 到 3 个杂原子环原子，其余环原子为碳的芳基。

“双环烷基杂环”指含有两个环的连环或稠环基团，至少有 6-10 个环原子，其中 1 到 3 个环原子选自氮、氧或 $S(O)_n$ （其中 n 是整数 0-2）的杂原子，其余环原子为碳。这些环还可以有一个或多个双键。这些环可以是取代的或未被取代的。当被取代时，取代基优选为一个或多个，更优选为一个、两个或三个，进而优选为一个或两个，独立地选自低级烷基、三氟甲基、卤素、羟基、低级烷氧基、氰基等。

“卤素”指氟、氯、溴、碘。优选的卤素为氟和氯。

“羟基”是指“—OH”基团。

“烷氧基”指“—O—（烷基）”，代表性实施例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、环丙氧基、丁氧基、环丁氧基等。

“可选”代表随后所描述的事件或环境可以但不必发生。

“药物组合物”表示一种或多种本文所述化合物或其药学上可以接受的盐或前药与其他化合物组成的混合物，其他组分例如生理学或药学可接受的载体或赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物的给药。

除非其他方面表明，本发明所描述的结构式包括所有的同分异构形式（如对映异构，非对映异构，和几何异构（或构象异构））：例如含有不对称中心的 R、S 构型，双键的 (Z)、(E) 异构体，和 (Z)、(E) 的构象异构体。因此，本发明的化合物的单个立体化学异构体或其对映异构体，非对映异构体，或几何异构体（或构象异构体）的混合物都属于本发明的范围。

本发明所使用的术语“互变异构体”或“互变异构形式”表示具有不同能量的结构同分异构体可以越过低能垒，从而互相转化。譬如，质子互变

-8-

异构体（即质子移变）包括通过质子迁移进行互变，如酮-烯醇式互变和亚胺-烯胺同分异构化作用。化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

除非其他方面表明，本发明的化合物的所有互变异构形式都包含在本发明的范围之内。

本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式(I)所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。

“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明的化合物可以包含不对称中心或手性中心，因此存在不同的立体异构体。本发明的化合物所有的立体异构形式，包括但绝不限于，非对映体，对映异构体，阻转异构体，和它们的混合物，如外消旋混合物，组成了本发明的一部分。很多有机化合物都以光学活性形式存在，即它们有能力旋转平面偏振光的平面。在描述光学活性化合物时，前缀 D、L 或 R、S 用来表示分子手性中心的绝对构型。前缀 d、l 或 (+)、(-) 用来命名化合物平面偏振光旋转的符号，(-) 或 l 是指化合物是左旋的，前缀 (+) 或 d 是指化合物是右旋的。这些立体异构体的化学结构是相同的，但是它们的立体结构不一样。特定的立体异构体可以是对映体，异构体的混合物通常称为对映异构体混合物。50: 50 的对映体混合物被称为外消旋混合物或外消旋体，这可能导致化学反应过程中没有立体选择性或立体定向性。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指等摩尔的两个对映异构体的混合物，缺乏光学活性。

术语“互变异构体”或“互变异构的形式”是指不同能量的结构的同分

-9-

异构体可以通过低能垒互相转化。例如质子互变异构体(即质子移变的互变异构体)包括通过质子迁移的互变,如酮式-烯醇式和亚胺-烯胺的同分异构化作用。原子价(化合价)互变异构体包括重组成键电子的互变。

本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的。

药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括,但并不限于,与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐,氢溴酸盐,磷酸盐,硫酸盐,硝酸盐,和有机酸盐如乙酸盐,草酸盐,马来酸盐,酒石酸盐,柠檬酸盐,琥珀酸盐,丙二酸盐,或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,重硫酸盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,环戊基丙酸盐,二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,反丁烯二酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖醛酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,棕榈酸盐,扑酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,苦味酸盐,特戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一酸盐,戊酸盐,等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属,碱土金属,铵和 $N^+(C_{1-4} \text{烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含N的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠,锂,钾,钙,镁,等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵,季铵盐和抗平衡离子形成的胺阳离子,如卤化物,氢氧化物,羧化物,硫酸化物,磷酸化物,硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化物 and 芳香磺酸化物。

除非其他方面表明,本发明的化合物所有的立体异构体,几何异构体,互变异构体,氮氧化物,水合物,溶剂化物,代谢产物,盐和药学上可接受的前药都属于本发明的范围。

具体地说,盐是药学上可接受的盐。术语“药学上可接受的”包括物质或组合物必须是适合化学或毒理学地,与组成制剂的其他组分和用于治疗

的哺乳动物有关。

如果本发明的化合物是碱性的，则想得到的盐可以通过文献上提供的任何合适的方法制备得到，例如，使用无机酸，如盐酸，氢溴酸，硫酸，硝酸和磷酸等等。或者使用有机酸，如乙酸，马来酸，琥珀酸，扁桃酸，富马酸，丙二酸，丙酮酸，草酸，羟乙酸和水杨酸；吡喃糖酸，如葡萄糖醛酸和半乳糖醛酸； α -羟酸，如柠檬酸和酒石酸；氨基酸，如天门冬氨酸和谷氨酸；芳香族酸，如苯甲酸和肉桂酸；磺酸，如对甲苯磺酸，乙磺酸，等等。

如果本发明的化合物是酸性的，则想得到的盐可以通过合适的方法制备得到，如，使用无机碱或有机碱，如氨（伯氨，仲氨，叔氨），碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物，等等。合适的盐包括，但并不限于，从氨基酸得到的有机盐，如甘氨酸和精氨酸，氨，如伯氨、仲氨和叔氨，和环状氨，如吡啶，吗啉和哌嗪等，和从钠，钙，钾，镁，锰，铁，铜，锌，铝和锂得到无机盐。

本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括，但并不限于，水，异丙醇，乙醇，甲醇，二甲亚砜，乙酸乙酯，乙酸，氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

本发明的化合物存在自由形态，或合适的、作为药学上可接受的衍生物。根据本发明，药学上可接受的衍生物包括，但并不限于，药学上可接受的前药，盐，酯，酯类的盐，或能直接或间接地根据患者的需要给药的其他任何加合物或衍生物，本发明其他方面所描述的化合物，其代谢产物或他的残留物。

像本发明所描述的，本发明药学上可接受的组合物进一步包含药学上可接受的载体，辅剂，或赋形剂，这些像本发明所应用的，包括任何溶剂，稀释剂，或其他液体赋形剂，分散剂或悬浮剂，表面活性剂，等渗剂，增稠剂，乳化剂，防腐剂，固体粘合剂或润滑剂等等，适合于特有的目标剂型。

可作为药学上可接受载体的物质包括，但并不限于，离子交换剂，铝，

硬脂酸铝，卵磷脂，血清蛋白，如人血清蛋白，缓冲物质如磷酸盐，甘氨酸，山梨酸，山梨酸钾，饱和植物脂肪酸的部分甘油酯混合物，水，盐或电解质，如硫酸鱼精蛋白，磷酸氢二钠，磷酸氢钾，氯化钠，锌盐，胶体硅，三硅酸镁，聚乙烯吡咯烷酮，聚丙烯酸脂，蜡，聚乙烯-聚氧丙烯-阻断聚合体，羊毛脂，糖，如乳糖，葡萄糖和蔗糖；淀粉如玉米淀粉和土豆淀粉；纤维素和它的衍生物如羧甲基纤维素钠，乙基纤维素和乙酸纤维素；树胶粉；麦芽；明胶；滑石粉；辅料如可可豆脂和栓剂蜡状物；油如花生油，棉子油，红花油，麻油，橄榄油，玉米油和豆油；二醇类化合物，如丙二醇和聚乙二醇；酯类如乙基油酸酯和乙基月桂酸酯；琼脂；缓冲剂如氢氧化镁和氢氧化铝；海藻酸；无热原的水；等渗盐；林格(氏)溶液；乙醇，磷酸缓冲溶液，和其他无毒的合适的润滑剂如月桂硫酸钠和硬脂酸镁，着色剂，释放剂，包衣衣料，甜味剂，调味剂和香料，防腐剂和抗氧化剂。

本发明的组合物可以是口服给药，注射给药，喷雾吸入法，局部给药，经直肠给药，经鼻给药，含服给药，阴道给药或通过植入性药盒给药。此处所使用的术语“经注射的”包括皮下的，静脉的，肌内的，关节内的，滑膜(腔)内的，胸骨内的，膜内的，眼内的，肝内的，病灶内的，和颅内的注射或输注技术。优选的组合物为口服给药，向腹膜内给药或静脉注射。本发明的组合物无菌的注射方式可以是水的或油脂性的悬浮液。这些悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按配方制造。无菌注射剂可以是无菌注射液或悬浮液，是注射无毒的可接受的稀释剂或溶剂，如 1,3-丁二醇溶液。这些可接受的赋形剂和溶剂可以是水，林格溶液和等渗氯化钠溶液。更进一步地，无菌的非挥发性的油按照惯例可以作为溶剂或悬浮介质。

以此为目的，任何温和的非挥发性的油可以是合成的单或二葡基甘油二酯。脂肪酸，如油酸和它的甘油酯衍生物可用于血管注射剂的制备，作为天然的药学上可接受的油脂，如橄榄油或蓖麻油，特别是它们的聚氧乙烯衍生物。这些油溶液或悬浮液可以包含长链醇稀释剂或分散剂，如羧甲基纤维素或相似分散剂，一般用于药学上可接受剂型的药物制剂包括乳液和悬浮液。其他常用的表面活性剂，如吐温类，司盘类和其他乳化剂或

生物药效率的强化剂，一般用于药学上可接受的固体，液体，或其他剂型，并可以应用于目标药物制剂的制备。

本发明药学上可接受的组合物可以是以任何可接受的口服剂型进行口服给药，其中包括，但并不限于，胶囊，片剂，水制悬浮液或溶液。关于片剂口服使用，载体一般包括乳糖和玉米淀粉。润滑剂，如硬脂酸镁，都典型地被添加。对于胶囊口服给药，合适的稀释剂包括乳糖和干的玉米淀粉。当口服给药为水制悬浮液时，其有效成分由乳化剂和悬浮剂组成。如果想得到这些剂型，某些甜味剂、调味剂或着色剂也可以被添加。

另外，本发明药学上可接受的组合物可以以栓剂的形式直肠给药。这些可以通过将试剂与合适的非灌注辅药混合制备而成，这种辅药在室温下为固体但在直肠的温度下则为液体，从而在直肠中融化并释放药物。这样的物质包括可可豆脂，蜂蜡，和聚乙二醇类。本发明药学上可接受的组合物可以是局部给药，特别是局部用药时，涉及到区域或器官的治疗目标容易达到，如眼、皮肤或下肠道的疾病。合适的局部用药制剂可以制备得到并应用于这些领域或器官。

直肠栓剂（见以上内容）或合适的灌肠剂可以应用于下部肠道的局部用药。局部皮肤斑也可以这样用药。对于局部用药，药学上可接受的组合物可以按制剂方法制备成合适的软膏，该软膏包含活性成分悬浮于或溶解于一个或多个载体。本发明局部给药的载体化合物包括，但并不限于矿物油，液体石蜡，白凡士林，丙二醇，聚氧乙烯，聚氧丙烯化合物，乳化蜡和水。另外，药学上可接受的组合物可以制备成合适的洗剂或乳剂，该洗剂或乳剂包含活性成分悬浮于或溶于一个或多个药学上可接受的载体。合适的载体包括，但并不限于，矿物油，司盘-60（脱水山梨醇单硬脂酸酯），吐温 60（聚山梨酯 60），十六烷基酯蜡，棕榈醇，2-辛基十二烷醇，苯甲醇和水。

对于眼用的、药学上可接受的组合物可以制备成制剂，如等渗的微粒化悬浮液，pH 调节的无菌盐水或其他水溶液，优选地，等渗溶液和 pH 调节的无菌盐水或其他水溶液，可以添加消毒防腐剂如苯扎氯铵。另外，对于眼用的，药学上可接受的组合物可以按制剂配方制备成软膏如凡士林

油。本发明药学上可接受的组合物可以通过鼻的气溶剂或吸入剂进行给药。这样的组合物可以根据制剂配方的公知技术制备得到，或可以制备成盐溶液，使用苯甲醇或其他合适的防腐剂、吸收促进剂、碳氟化合物或其他常规增溶剂或分散剂来提高生物利用度。

口服给药的液体剂型包括，但并不限于，药学上可接受的乳剂，微乳剂，溶液，悬浮液，糖浆剂和酏剂。除活性化合物外，液体剂型可以包含公知的一般的惰性稀释剂，例如，水或其他溶剂，增溶剂和乳化剂，如乙醇，异丙醇，碳酸乙酯，乙酸乙酯，苯甲醇，苯甲酸苄酯，丙二醇，1,3-丁二醇，二甲基甲酰胺，油脂（特别是棉籽，落花生，玉米，微生物，橄榄，蓖麻和麻油），甘油，2-四氢呋喃甲醇，聚乙二醇，去水山梨糖醇脂肪酸酯，以及它们的混合物。除惰性的稀释剂之外，口服组合物也可以包含辅剂如湿润剂，乳化剂或悬浮剂，甜味剂，调味剂和芳香剂。

口服给药的固体剂型包括胶囊，片剂，丸剂，粉剂和粒剂。在这些剂型中，活性化合物与至少一种药学上可接受的惰性赋形剂或载体混合，如柠檬酸钠或磷酸钙或充填剂或 a) 填充剂如淀粉，乳糖，蔗糖，葡萄糖，甘露醇和硅酸，b) 粘合剂如羧甲基纤维素，藻酸盐，明胶，聚乙烯吡咯酮，蔗糖和阿拉伯胶，c) 保湿剂如甘油，d) 崩解剂如琼脂，碳酸钙，土豆淀粉或木薯淀粉，海藻酸，某些硅酸盐和碳酸钠，e) 阻滞剂溶液如石蜡，f) 吸收促进剂如季胺类化合物，g) 湿润剂如十六醇和单硬脂酸甘油酯，h) 吸收剂如白陶土和皂土，i) 润滑剂如滑石粉，硬脂酸钙，硬脂酸镁，固体聚乙二醇，月桂硫酸钠，及它们的混合物。至于胶囊，片剂和丸剂，这些剂型可以包含缓冲剂。

注射剂，如无菌注射液或油脂性的悬浮液可以根据公知技术采用合适的分散剂、湿润剂和悬浮剂按制剂配方制备得到。无菌注射剂可以是无毒的经注射地可接受的稀释剂或溶剂制成的无菌注射液、悬浮液或乳液，例如，1,3-丁二醇溶液。可接受的赋形剂和溶剂可以是水，林格(氏)溶液，U.S.P.和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的非挥发性的油按照惯例作为溶剂或悬浮介质。以此为目的任何温和的非挥发性的油可以包括合成的单或二葡基甘油二酯。另外，脂肪酸如油酸可以应用于注射剂。

注射剂可以是无菌的，如通过细菌防卫过滤器过滤，或以无菌固体组合物的形式掺入灭菌剂，在使用前灭菌剂可以溶解于或分散于消毒水或其他无菌注射介质中。为了延长本发明的化合物的效果，通常需要通过皮下注射或肌肉注射来减缓化合物的吸收。这样可以实现利用液体悬浮液解决晶体或非晶体物质水溶性差的问题。化合物的吸收率取决于它的溶出度，依次取决于晶粒大小和晶体形状。另外，可以通过化合物在油类赋形剂中溶解或分散来完成化合物注射给药的延迟吸收。

本发明的化合物优选地按制剂配方制备成剂量单位型以减轻给药量和剂量的均匀性。术语“剂量单位型”在此处是指患者得到适当治疗所需药物的物理分散单位。然而，应了解本发明的化合物或组合物每日总的用法将通过主治医生根据可靠的医学范围判断来确定。具体的有效剂量水平对于任何一个特殊的患者或有机体将取决于许多因素包括被治疗的病症和病症的严重性，具体化合物的活性，所用的具体组合物，患者的年龄、体重、健康状况、性别和饮食习惯，给药时间，给药途径和所用具体化合物的排泄速率，治疗的持续时间，药物应用于联合用药或与有特效的化合物联用，以及其他一些药学领域公知的因素。

本发明同样包含所述的化合物或所述的药物组合物治疗与受体酪氨酸蛋白激酶有关疾病的方法，包括给予患者所述化合物或所述的药物组合物的有效治疗量。此方法包括本发明的化合物或组合物与细胞接触，从而抑制细胞生长。能被抑制生长的细胞包括：乳腺癌细胞，结肠直肠癌细胞，肺癌细胞，乳头状癌细胞，前列腺癌细胞，淋巴瘤细胞，结肠癌细胞，胰腺癌细胞，卵巢癌细胞，子宫颈癌细胞，中枢神经系统癌细胞，成骨肉瘤细胞，肾癌细胞，肝细胞癌细胞，膀胱癌细胞，胃癌细胞，头或颈鳞癌细胞，黑色素瘤细胞和白血病细胞。

本发明的化合物或药学上可接受的组合物的“有效量”或“有效剂量”是指处理或减轻一个或多个本发明所提到病症的严重度的有效量。根据本发明的方法，化合物和组合物可以是任何给药量和任何给药途径来有效地用于处理或减轻疾病的严重程度。必需的准确的量将根据患者的情况而改变，这取决于种族，年龄，患者的一般条件，感染的严重程度，特殊的因

素, 给药方式, 等等。化合物或组合物可以和一个或多个其他治疗剂联合给药, 如本发明所讨论的。

具体实施方式

为了进一步了解本发明, 下面结合实施例对本发明优选实施方案进行描述, 但是应当理解, 这些描述只是为进一步说明本发明的特征和优点, 而不是对本发明权利要求的限制。

以下以具体实施例说明本发明的效果, 但本发明的保护范围不受以下实施例的限制。

下面结合具体实验例, 进一步阐述本发明。应该理解, 这些实施例仅用于举例说明本发明, 而不是用来限制本发明的范围。下列条件, 实施例如为注明具体实验方法, 通常按照常规, 或按照制造厂家所建议的条件。

化合物制备

化合物的结构是通过核磁共振(NMR)和质谱(MS)来确定的。NMR位移(δ)是以百万分之一(ppm)单位给出。NMR谱图的测定是用Bruker-300核磁仪。

MS的测定是用Agilent LC-MS(ESI+)质谱仪。

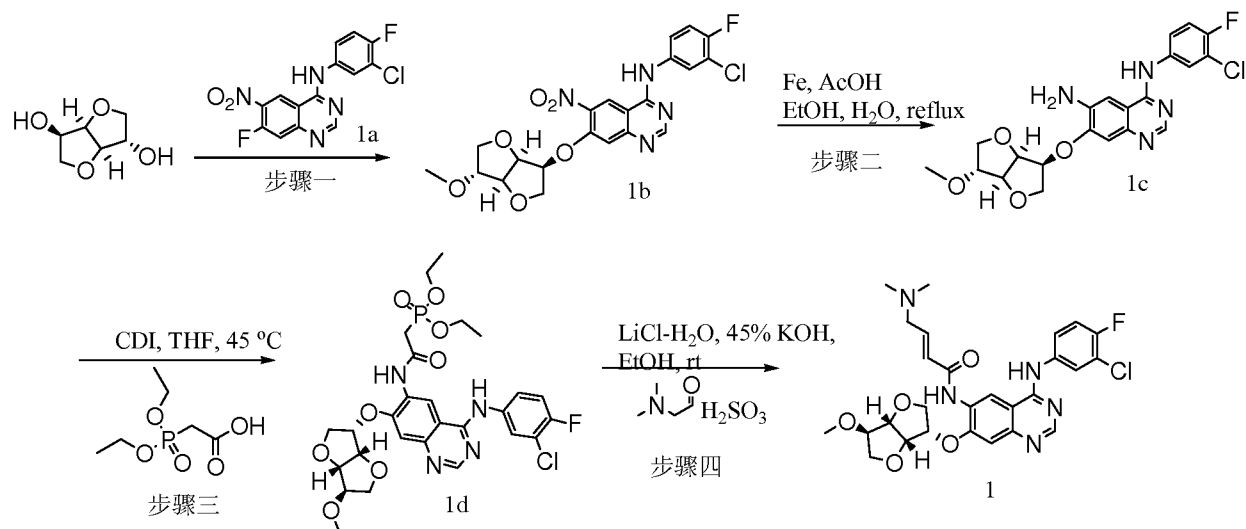
如无特别说明, 反应均在氮气氛下进行。

柱层析和薄板层析均使用Merck生产的硅胶和硅胶层析板。

实施例 1:

(E)-N-(7-((3R,3aS,6S,6aS)-六氢-3-甲氧基呋喃[3,2-b]呋喃-6-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺的制备

- 16 -



步骤一

N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(((3R,3aS,6S,6aS)-6-甲氧基六氢呋喃[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 (1b) 的制备:

在室温下和氮气环境中,向良好搅拌的-D-glucitol (1.5 g, 10.26 mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中分批量加入氢化钠 (60 % 混在矿物油中, 493 mg, 12.32 mmol)。20 分钟后,向反应液中滴加入甲基碘 (639 μ L, 10.26 mmol)。再过 30 分钟,反应液被冷却到 0°C,向其中再加入氢化钠 (60 % 混在矿物油中, 493 mg, 12.32 mmol)。过 20 分钟, *N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺 (1a, 制备参照: Smaill, J.B., et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, p. 1380 - 1397)。反应搅拌 30 分钟后,在 0°C 向其加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL), 所得混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。所得有机层再用水 (100 mL) 洗 2 次, 饱和盐水洗一次, 用硫酸镁干燥, 滤去固体, 真空旋转蒸发抽干, 得到黄色固体, *N*-(3-氯-4-氟苯基)-7-(((3R,3aS,6S,6aS)-6-甲氧基六氢呋喃[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 (1b)。产物直接用于下一步反应。

质谱: MS *m/z*(ESI⁺): 477 [M+1]

步骤二

N-(3-氯-4-氟苯基)-7-(((3R,3aS,6S,6aS)-6-甲氧基六氢呋喃[3,2-b]

- 17 -

咪喃-3-基)氧基)-喹唑啉-3-基)氧基) 喹唑啉-4,6-二胺 (1c) 的制备

*N*⁴-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(((3*S*,3*aS*,6*R*,6*aS*)-6-methoxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)oxy)quinazoline-4,6-diamine (1c):

向搅拌中的化合物 1b(700 mg, 1.47 mmol)的乙醇/水 (2/1) 溶液 (90 mL) 加入冰乙酸 (3 mL), 然后再加入铁粉 (328 mg, 5.87 mmol)。混合物加热回流 1 小时, 然后冷却到室温。向反应液中慢慢加入氢氧化钠水溶液 (5M), 直到反应液的 pH 值达到 7-8。反应用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 并强力搅拌 30 分钟。反应混合物经硅藻土过滤, 并用乙酸乙酯 (100 mL) 洗 2 次。滤液真空旋转蒸干后, 再加入水 (100 mL), 并用二氯甲烷/甲醇 (9/1, 100 mL) 萃取 2 次。有机层合在一起, 用硫酸镁干燥, 滤去干燥剂, 真空旋转蒸干后得到黄绿色的固体: *N*⁴-(3-氯-4-氟苯胺基)-7-(((3*R*,3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-甲氧基六氢咪喃[3,2-*b*]咪喃-3-基)氧基)-喹唑啉-3-基)氧基) 喹唑啉-4,6-二胺 (1c)。产物直接用于下一步反应。

质谱: MS *m/z*(ESI⁺): 447 [M+1]

步骤三

二乙基 (2-((4-(3-氯-4-氟苯基)-7-(((3*R*,3*aS*,6*S*,6*aS*)-6-甲氧基六氢咪喃[3,2-*b*]咪喃-3-基)氧基)-喹唑啉-3-基)氧基) 喹唑啉-6-基)胺-2-羧乙基)磷酸酯 (1d) 的制备

Diethyl(2-((4-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(((3*S*,3*aS*,6*R*,6*aS*)-6-methoxyhexahydrofuro[3,2-*b*]furan-3-yl)oxy)quinazolin-6-yl)amino-2-oxoethyl)phosphonate:

1,1-羧基二咪唑 (CDI, 310 mg, 1.91 mmol) 和二乙基磷乙酸 (diethylphosphonoacetic acid, 375 mg, 1.91 mmol) 混合在无水四氢咪喃 (THF, 10 mL) 中, 加热到 40 °C 并搅拌 30 分钟。向该反应中加入化合物 1c (657 mg, 1.47 mmol) 的 THF 溶液 (3 mL)。反应在 45 °C 下搅拌 16 小时。反应用乙酸乙酯 (100 mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠 (100 mL), 水 (100 mL), 饱和盐水 (100 mL) 洗。有机层用硫酸镁干燥, 滤去干燥

-18-

剂，真空旋转蒸干后得到二乙基（2-（（4-（3-氯-4-氟苯基）-7-(((3R,3aS,6S,6aS)-6-甲氧基六氢呋喃[3,2-b]呋喃-3-基)氧基)-喹唑啉-3-基)氧基)喹唑啉-6-基)胺-2-羧乙基)磷酸酯(1d)。产物直接用于下一步反应。

质谱: MS m/z (ESI⁺): 625 [M+1]

步骤四

(E)-N-(7-(((3R,3aS,6S,6aS)-六氢-3-甲氧基呋喃[3,2-b]呋喃-6-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺(1)的制备

(E)-N-(4-((3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(((3S,3aS,6R,6aS)-6-methoxyhexahydrofuro[3,2-b]furan-3-yl)oxy)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide:

在室温下，向化合物 1d (400 mg, 0.64 mmol) 在乙醇 (10 mL) 的溶液中加入氯化锂 (105 mg, 1.28 mmol)，然后加入 45% 的氢氧化钾 (1 mL)。5 分钟后，向反应液中加入 2-二甲胺乙醛-亚硫酸氢盐 (214 mg, 1.28 mmol，制备方法参照: WO2007/85638)。搅拌 15 分钟后，再用二氯甲烷 (200 mL) 稀释反应，用水 (100 mL) 洗 2 次，饱和盐水 (100 mL) 洗 1 次。有机层用硫酸镁干燥，滤去干燥剂，真空旋转蒸干后得到的产物用柱层析分离 (0-20% 甲醇/二氯甲烷) 得到 (E)-N-(7-(((3R,3aS,6S,6aS)-六氢-3-甲氧基呋喃[3,2-b]呋喃-6-基氧基)-4-(3-氯-4-氟苯胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺 (1)。

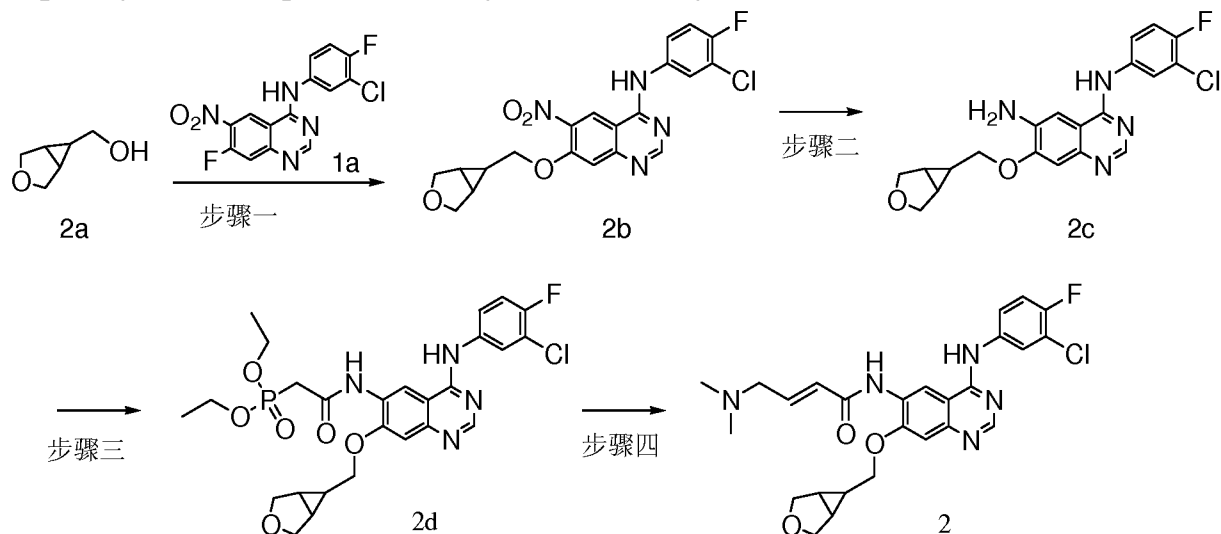
核磁: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.16 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.78 (t, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.20 (d, 2H), 2.35 (s, 6H).

质谱: MS (ESI) m/z = 559 (MH⁺).

实施例 2:

(E)-N-(7-((3-氧双环[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺的制备

(E)-N-(7-((3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-ylmethoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide



步骤一

7-((3-氧双环[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-胺 (2b) 的制备:

7-((3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)methoxy)-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-6-nitroquinazolin-4-amine

在 0°C 下, 向良好搅拌的(3-氧双环[3,2-0]己烷-6-基)甲醇(1.5 g, 10.26 mmol, 2a 制备参照: US2008/249087) 的无水二甲基甲酰胺 (20 mL) 溶液中分批量加入氢化钠 (60 % 混在矿物油中, 493 mg, 12.32 mmol)。过 20 分钟, N-(3-氯-4-氟苯基)-7-氟-6-硝基喹唑啉-4-胺 (1a)。反应搅拌 30 分钟后, 在 0°C 向其加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (20 mL), 所得混合物用乙酸乙酯 (100 mL) 萃取。所得有机层再用水 (100 mL) 洗 2 次, 饱和盐水洗一次, 用硫酸镁干燥, 滤去固体, 真空旋转蒸发抽干, 得到黄色固体, 7-((3-氧双环[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-6-硝基喹唑啉-4-

—20—

胺 (2b)。产物直接用于下一步反应。

质谱: MS m/z (ESI⁺): 431 [M+1]

步骤二、三和四:

(E)-N-(7-((3-醚双环[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺的制备

(E)-N-(7-((3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl)methoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide.

应用实施例 1 中完全一样的步骤二、三和四, 将化合物 2b 转变成:
(E)-N-(7-((3-醚双环[3.1.0]己烷-6-基)甲氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺 (2)。

核磁: ¹HNMR (CDCl₃, 300 MHz) 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.79 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 2.35 (s, 4H), 1.78 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.47 (m, 1H).

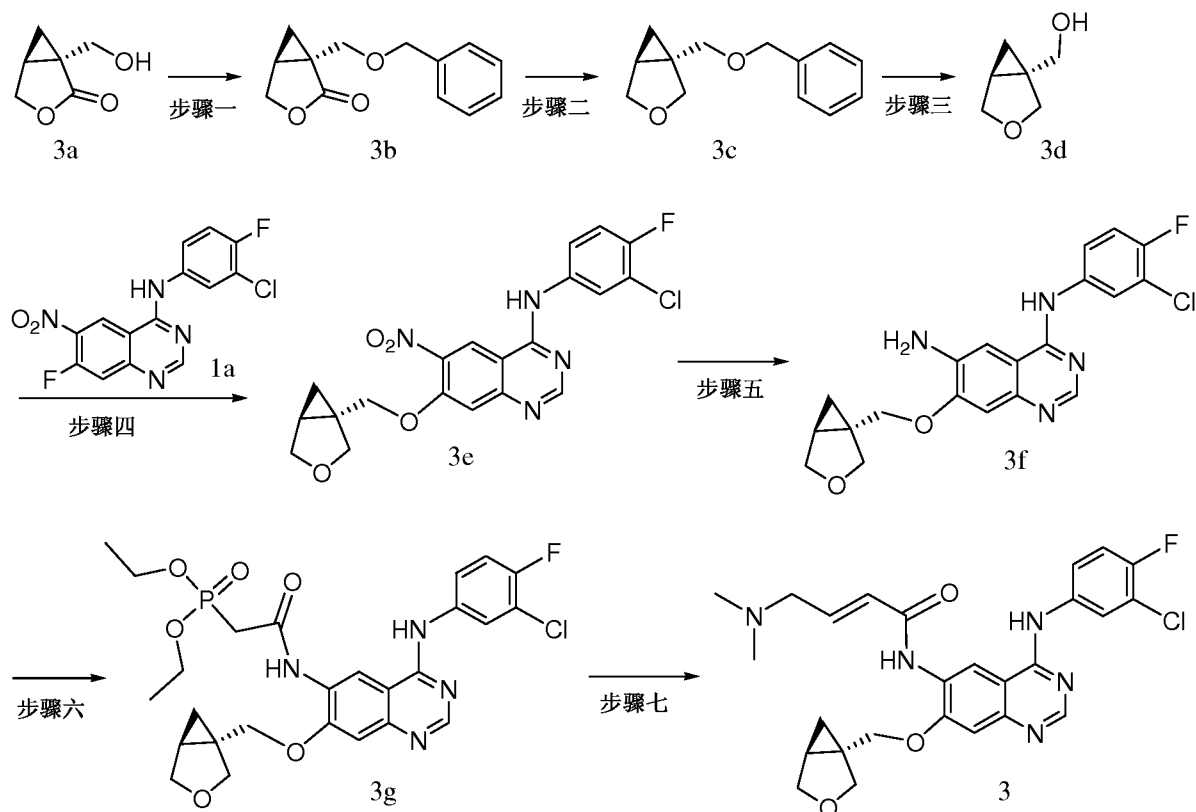
质谱: MS (ESI) m/z = 513 (M+1).

实施例 3

(E)-N-(7-((1S,5S)-3-醚双环[3.1.0]己烷-1-基)甲氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺的制备

(E)-N-(7-((1S,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide

- 21 -



步骤一

(1*R*,5*S*)-1-((苄氧基)甲基)-3-氧-双环[3.1.0]己烷-2-酮 (3b) 的制备

(1*R*,5*S*)-1-((benzyloxy)methyl)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-2-one

在 0°C 下, 向搅拌中的(1*R*,5*S*)-1-(羟基甲基-3-氧-双环[3.2.0]己烷-2-酮 (3a, 100 mmol, 制备参照 Moon, H.R., et al. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 2007, 26, p. 975 - 978) THF (200 mL) 溶液中分批量加入氢化钠 (60 % 混在矿物油中, 4.80 mg, 120 mmol)。10 分钟后, 加入苄基溴 (120 mmol)。反应在室温下搅拌 12 小时后, 被冷却到 0°C, 并向反应中加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) 和水 (50 mL), 所得混合物用乙醚 (300 mL) 萃取。所得有机层再用水 (100 mL) 洗 1 次, 饱和盐水洗一次, 用硫酸镁干燥, 滤去固体, 真空旋转蒸发抽干, 所得液体用柱层析分离 (0-20% 乙酸乙酯/己烷) 给出无色液体, 为纯的 (1*R*,5*S*)-1-((苄氧基)甲基)-3-氧-双环[3.1.0]己烷-2-酮 (3b)

-22-

质谱: MS (ESI) $m/z = 219$ (M+1).

步骤二

(1*S*,5*S*)-1-((苄氧基)甲基)-3-醚-双环[3.1.0]己烷(3c)

该制备方法参照: Sakai, N., et al. Synthesis, 2008 p. 3533-3536.

向 1*R*,5*S*)-1-((苄氧基)甲基)-3-醚-双环[3.1.0]己烷-2-酮(3b, 50 mmol)与三溴化铟(1.0 mmol)在氯仿(200 mL)的混合物中加入三乙基硅烷(200 mmol)。所得混合物加热到 65°C,并在 16 小时后冷却到室温。反应在真空旋转蒸发抽干,所得液体用柱层析分离(0-10%乙酸乙酯/己烷)给出无色液体,为纯的(1*S*,5*S*)-1-((苄氧基)甲基)-3-醚-双环[3.1.0]己烷(3c)

质谱: MS (ESI) $m/z = 205$ (M+1).

步骤三

((1*R*,5*S*)-3-醚-双环[3.1.0]己烷-1-基)甲醇(3d)

((1*R*,5*S*)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methanol

(1*S*,5*S*)-1-((苄氧基)甲基)-3-醚-双环[3.1.0]己烷(3c, 40 mmol)和钯-碳(5%)在甲醇(50 mL)中的混合物用氢气球氢化 3 小时。混合物经硅藻土过滤,小心真空旋转蒸发抽干(水浴温度保持在 25°C 以下)。所得化合物为无色液体,((1*R*,5*S*)-3-醚-双环[3.1.0]己烷-1-基)甲醇,直接用于下一步反应。

步骤四、五、六和七

(*E*)-*N*-(7-((1*S*,5*S*)-3-醚双环[3.1.0]己烷-1-基)甲氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺(3)的制备

(*E*)-*N*-(7-(((1*S*,5*S*)-3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methoxy)-4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide

实施例 3 中的步骤四、五、六和七和实施例 2 中步骤一、二、三和四完全相同,只是将化合物 2a 换成化合物 3d,从而得到(*E*)-*N*-(7-((1*S*,5*S*)-醚双环[3.1.0]己烷-1-基)甲氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基-4-

-23-

(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(3)。

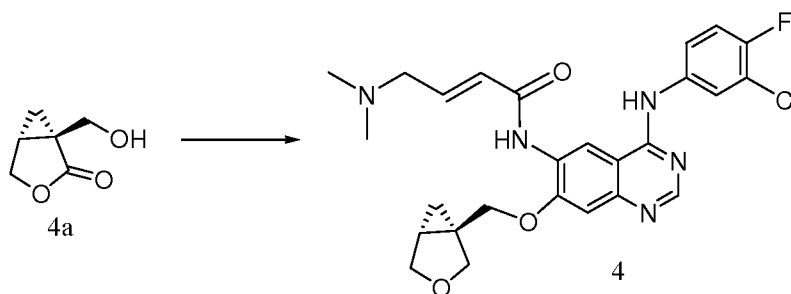
核磁: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.24 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.79 (m, 1H), 0.11 (s, 1H).

质谱: MS (ESI) $m/z = 513$ (M+1).

实施例 4

(E)-N-(7-((1*R*,5*R*)-3-醚双环[3.1.0]己烷-1-基)甲氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)氨基)喹唑啉-6-基-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺的制备

(*E*)-N-(7-((1*R*,5*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methoxy)-4-((3-chloro-4-fluorophenyl)amino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide



实施例 4 是用实施例 3 制备方法完全相同的方法和步骤来合成,只是用 (1*S*,5*R*)-1-(羟基甲基-3-醚-双环[3,2-0]己烷-2-酮(4a)来代替(1*R*,5*S*)-1-(羟基甲基-3-醚-双环[3,2-0]己烷-2-酮(3a)。

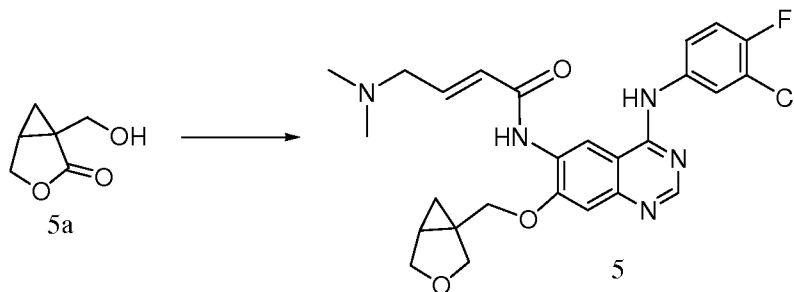
核磁: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.24 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.79 (m, 1H), 0.11 (s, 1H).

质谱: MS (ESI) $m/z = 513$ (M+1).

实施例 5

(±)-(E)-N-(7-((3-醚双环[3.1.0]己烷-1-基)甲氧基)-4-((3-氯-4-氟苯基)胺基)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基胺基)丁-2-烯酰胺 (5) 的制备

(±)-(E)-N-(7-((3-oxa-bicyclo[3.1.0]hexan-1-yl)methoxy)-4-(3-chloro-4-fluorophenylamino)quinazolin-6-yl)-4-(dimethylamino)but-2-enamide



实施例 5 是用实施例 3 制备方法完全相同的方法和步骤来合成,只是用 (±)-1-(羟基甲基-3-醚-双环[3,2-0]己烷-2-酮 (5a) 来代替(1*R*,5*S*)-1-(羟基甲基-3-醚-双环[3,2-0]己烷-2-酮 (3a)

核磁: ^1H NMR (CD_3OD , 300 MHz) 8.78 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.24 (d, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.77 (m, 1H), 1.29 (s, 1H), 1.00 (m, 1H), 0.79 (m, 1H), 0.11 (s, 1H).

质谱: MS (ESI) m/z = 513 (M+1).

实施例 6

激酶活性抑制实验

1) 化合物溶解在 DMSO 中配成 10 mM 浓度溶液。然后用水稀释到 100 μM 浓度, 作为起始浓度, 再每次稀释 10 倍用于 IC_{50} 测定。均相时间分辨荧光 (HTRF) 技术被用来检测分析激酶活性的抑制。

2) 在 384 孔板上, 化合物和相应的激酶一起培养 30 分钟。然后激酶底物和 ATP 加入孔中开始反应。15 分钟后, 检测试剂 Sa-XL665 和检测抗体 TK Ab-Cryptate 加入孔中, 停止反应。

-25-

3) 将 384 孔板封上, 并在室温下培养 1 小时。在 620nM (Cryptate) 和 665nM(XL655)频率检测荧光强度。

4) 每个浓度同时在 3 个孔中重复检测, 未加化合物的孔作为阴性控制, 同时用已知化合物作为阳性控制。

数据分析处理: 计算出 620nM (Cryptate) 和 665nM(XL655)的 (665/620)。结果由此计算: 信号强度 = 药物荧光强度比例 - 阴性控制荧光强度比例。IC₅₀是通过浓度-抑制曲线计算得到。

表 2、本发明所述化合物激酶活性抑制实验及细胞株增殖抑制实验结果

实施例序号	EGFR 激酶抑制 IC ₅₀ (nM)	HER2 激酶抑制 IC ₅₀ (nM)	BT474 细胞增殖抑制 IC ₅₀ (nM)
1	0.4	25	35.9
2	0.13	6	19.1
3	0.54	23	31.8
4	0.51	22	25.6
5	0.37	91	157

由上表可见, 本发明所列化合物对 EGFR 和 Her2 激酶抑制的 IC₅₀ 均小于 100nM。

实施例 7

对 BT474 细胞株增殖抑制。

1) 在 96 孔板上, 每孔植入 10,000 个 BT474 细胞, 再在 37 °C 培养 24 小时。

2) 将不同浓度的化合物加入孔中 (30 μM 到 0.16 nM, 每次 5 倍稀释), 在完全的细胞培养液中培养 72 小时。

3) 除去细胞培养液, 用 CCK-8 试剂检测细胞。

4) 计算出浓度-生长曲线, 并用此曲线计算细胞株增殖抑制的 EC₅₀ 值。

结果见表 2, 显示本发明所列化合物对 BT474 细胞增殖抑制 EC₅₀ 均小于 100nM。

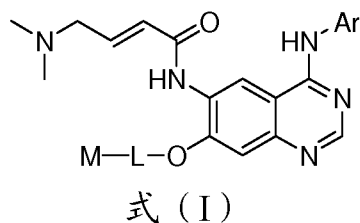
—26—

本发明提出的已通过实施例进行了描述,相关技术人员明显能在不脱离本发明内容、精神和范围内对本文所述的石墨烯的制备方法进行改动或适当变更与组合,来实现本发明技术。特别需要指出的是,所有相类似的替换和改动对本领域技术人员来说是显而易见的,它们都被视为包括在本发明的精神、范围和内容中。

-27-

权 利 要 求

1、 式 (I) 所示化合物:



或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药, 其中:

Ar 是被取代的单环苯基或单环芳香杂环基, 可以被 0-4 个卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C_{1-3} 烷基所取代, 乙炔基, 乙烯基, C_{1-3} 烷氧基, 或 $O(CH_2)_nAr^1$ 所取代, 其中 n 是 0 或 1;

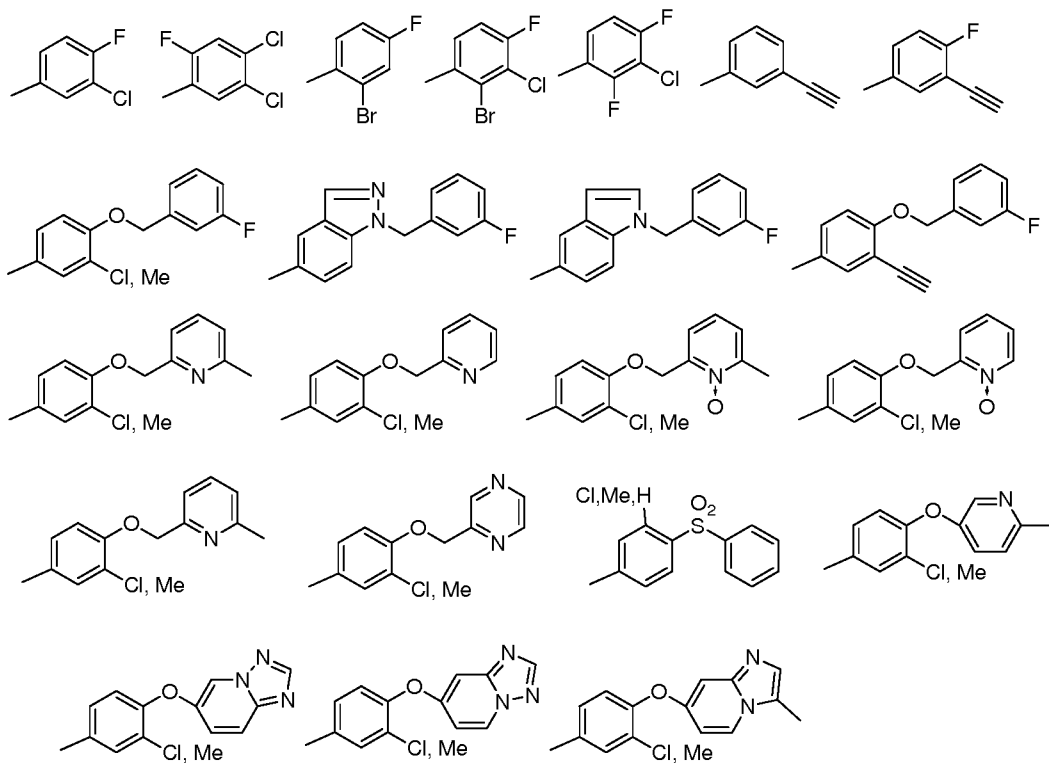
Ar^1 选自单环芳香环或 5-6 元芳香杂环, 并且芳香环或芳香杂环可以被 0-3 个卤素, 三氟甲基, 三氟甲氧基, C_{1-3} 烷基所取代, C_{2-3} 炔基, C_{2-3} 烯基, C_{1-3} 烷氧基所取代;

L 选自单键或 CH_2 ;

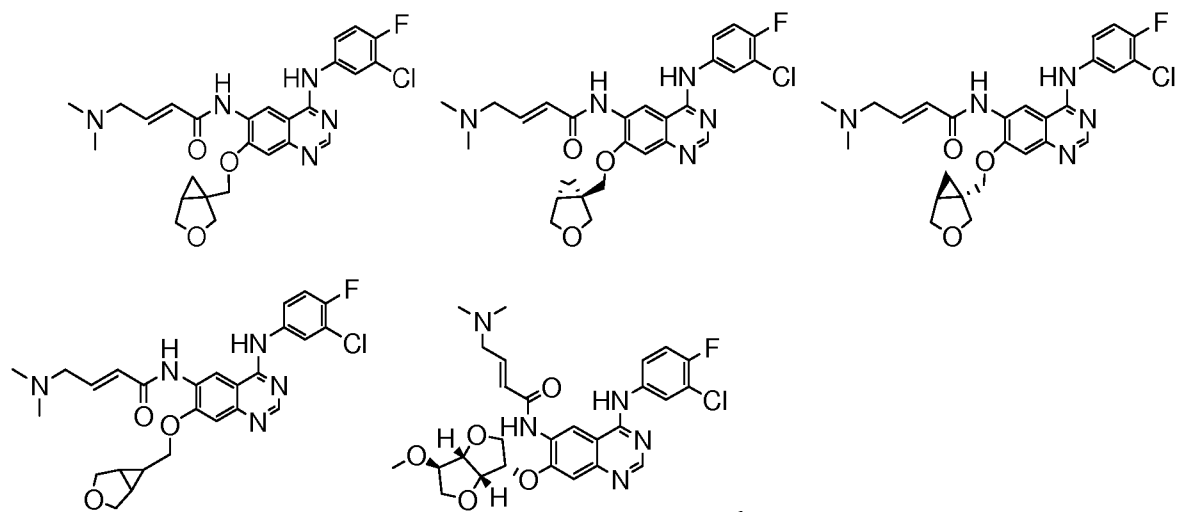
M 是一个 6-10 元双环烷基杂环, 杂环内含一个或多个 O, N, 或 S 原子, 并且杂环上可以进一步被一个或多个卤素, C_{1-3} 烷基, 羟基, 或 C_{1-3} 烷氧基所取代。

2、 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, Ar 选自以下结构式:

—28—



3、根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，其具有以下之一的结构：



4、 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于，所述药学上可接受的盐为上述化合物与以下的酸形成的盐：苹果酸，乳酸，马来酸，富马酸，琥珀酸，盐酸，甲磺酸，甲苯磺酸，苯磺酸，硫酸，磷酸，柠檬酸，酒石酸，乙酸，丙酸，辛酸，己酸，苯甲酸。

5、一种药物组合物，包含根据权利要求1所述的化合物或其立体异

-29-

构体、几何异构体、互变异构体、水合物、溶剂化物、多晶型物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,及其药学上可接受的载体,赋形剂,稀释剂,辅剂,媒介物,或它们的组合。

6、权利要求 1-4 任一项所述化合物或权利要求 5 所述药物组合物在制备治疗与受体酪氨酸蛋白激酶有关疾病的药物或受体酪氨酸蛋白激酶抑制剂的用途。

7、根据权利要求 6 所述的用途,其特征在于,所述受体酪氨酸蛋白激酶有关疾病包括但不限于:乳腺癌,结肠直肠癌,肺癌,乳头状癌,前列腺癌,淋巴瘤,结肠癌,胰腺癌,卵巢癌,子宫颈癌,中枢神经系统癌,成骨肉瘤,肾癌,肝癌,膀胱癌,胃癌,头或颈鳞癌,黑色素瘤和白血病。

8、一种使用权利要求 1 所述的化合物或权利要求 5 所述的药物组合物治疗与受体酪氨酸蛋白激酶有关疾病的方法,包括给予患者如权利要求 1 所述化合物或权利要求 5 所述的药物组合物的有效治疗量。

9、权利要求 1 所述化合物的制备方法,包括下列步骤:

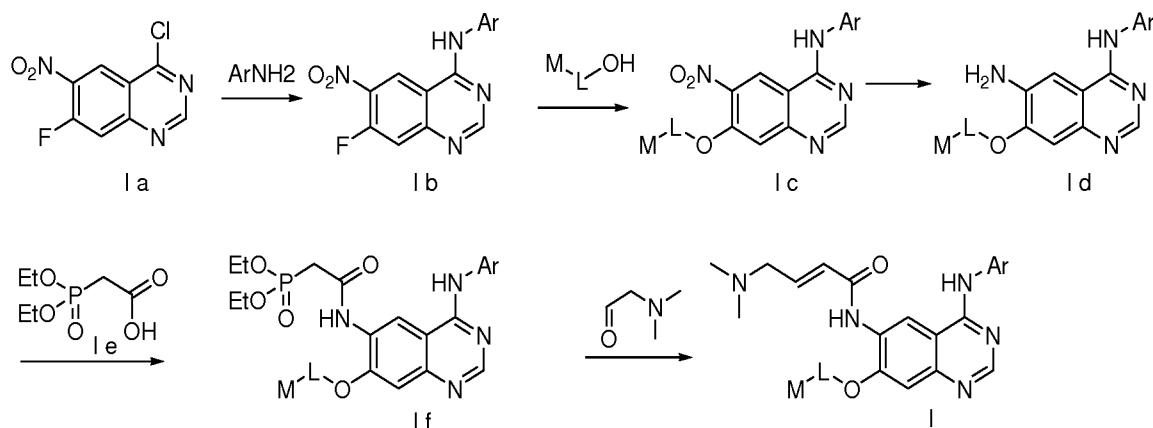
步骤 1: 化合物 Ia 与苯胺化合物 ArNH_2 进行取代反应得到化合物 Ib;

步骤 2: 醇 M-L-OH 用强碱处理后加入化合物 Ib 得到化合物 Ic;

步骤 3: 化合物 Ic 发生还原反应生成 Id;

步骤 4: Id 与酸 Ie 偶联试剂作用下进行酰胺化反应生成化合物 If;

步骤 5: 化合物 If 和 2-二甲胺乙醛进行维悌希反应生成通式 (I) 化合物;



—30—

其中，Ar 是被取代的单环苯基或单环芳香杂环基，可以被 0-4 个卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，C₁₋₃ 烷基所取代，乙炔基，乙烯基，C₁₋₃ 烷氧基，或 O(CH₂)_nAr¹ 所取代，其中 n 是 0 或 1；

Ar¹ 选自单环芳香环或 5-6 元芳香杂环，并且芳香环或芳香杂环可以被 0-3 个卤素，三氟甲基，三氟甲氧基，C₁₋₃ 烷基所取代，C₂₋₃ 炔基，C₂₋₃ 烯基，C₁₋₃ 烷氧基所取代；

L 选自单键或 CH₂；

M 是一个 6-10 元双环烷基杂环，杂环内含一个或多个 O，N，或 S 原子，并且杂环上可以进一步被一个或多个卤素，C₁₋₃ 烷基，羟基，或 C₁₋₃ 烷氧基所取代。

10、根据权利要求 9 所述的制备方法，其特征在于，步骤 2 所述强碱为氢氧化钠。

11、根据权利要求 9 所述的制备方法，其特征在于，步骤 3 所述还原为铂-碳催化氢化，铁粉-酸催化。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/074165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See the extra sheet

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)

IPC: 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)

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CASLINK: quinazolin, tyrosine kinase, cancer, STN structure search 等.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Bordoni, Rodolfo E. Afatinib (BIBW-2992): a novel dual EGFR/HER2neu inhibitor with promising activity in non-small-cell lung cancer. THERAPY, Jan. 2011 (01.2011), 8(1), 15-22. ISSN: 1475-0708.	1-8
X	CN1867564 A (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 22 Nov. 2006 (22.11.2006) see the whole document, especially claims 1-5, 10, 11, description pages 3-7.	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 13 February 2012 (13.02.2012)	Date of mailing of the international search report 08 Mar. 2012 (08.03.2012)
Name and mailing address of the ISA/CN The State Intellectual Property Office, the P.R.China 6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing, China 100088 Facsimile No. 86-10-62019451	Authorized officer XIAO, Ying Telephone No. (86-10)62411195

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/074165

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.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: method for treatment of the human or animal body by therapy (Article 17(2) (a) (i) and Rule 39.1 (iv) PCT). The search has been carried out and based on the subject matter of claim when redrafted into “use of the compound or the pharmaceutical composition in the manufacturing medicaments for treatment corresponding 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).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2011/074165

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN1867564A	22.11.2006	US2005085495A1	21.04.2005
		DE10349113A1	12.05.2005
		WO2005037824A2	28.04.2005
		EP1678165A2	12.07.2006
		NO20062181A	15.05.2006
		MXPA06004076A	01.07.2006
		AU2004281938A1	28.04.2005
		BRPI0415424A	05.12.2006
		JP2007510624A	26.04.2007
		KR20060120121A	24.11.2006
		INDELNP200602029E	22.06.2007
		ZA200602234A	26.09.2007
		SG139743A1	29.02.2008
		CN101402631A	08.04.2009
		INDELNP200901099E	12.06.2009
		TW200526644A	16.08.2005
		NZ547154A	26.02.2010
		JP2010202668A	16.09.2010
		JP4594317B2B2	08.12.2010
		AU2011201171A1	07.04.2011
		AU2004281938B2	14.04.2011
		MX287847B	28.06.2011
		NZ583049A	26.08.2011

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2011/074165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

C07D 239/94 (2006.01)i

A61K 31/517 (2006.01)i

A61P 35/02 (2006.01)i

A61P 35/04 (2006.01)i

A. 主题的分类

见附加页

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)

IPC: 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))

WPI, EPODOC, CNPAT, CNKI, CASLINK: 喹唑啉, quinazolin, 酪氨酸激酶, tyrosine kinase, 癌, cancer, STN 结构式检索等.

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	Bordoni, Rodolfo E. Afatinib (BIBW-2992): a novel dual EGFR/HER2neu inhibitor with promising activity in non-small-cell lung cancer. THERAPY, 1 月.2011 (01.2011), 8(1), 15-22. ISSN: 1475-0708.	1-8
X	CN1867564 A (贝林格尔. 英格海姆国际有限公司) 22.11 月 2006 (22.11.2006)见全文, 尤其是权利要求 1-5, 10, 11, 说明书第 3-7 页.	1-11



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

13.2 月 2012 (13.02.2012)

国际检索报告邮寄日期

08.3 月 2012 (08.03.2012)

ISA/CN 的名称和邮寄地址:

中华人民共和国国家知识产权局

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路 6 号 100088

传真号: (86-10)62019451

授权官员

肖瑛

电话号码: (86-10) 62411195

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：8

因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

治疗人体或者动物体的方法（专利合作条约17(2)(a)(i)以及细则39.1(iv)）。但审查员还是针对如果申请人将权利要求的主题修改为“化合物或药物组合物在制备用于治疗相关疾病的药物中的用途”而进行了检索。

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。

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

1. ☐ 由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。

2. ☐ 由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何附加费。

3. ☐ 由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求。具体地说，是权利要求：

4. ☐ 申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是：

关于异议的说明：☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐ 申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐ 缴纳附加检索费时未提交异议书。

国际检索报告

关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2011/074165

检索报告中引用的 专利文件	公布日期	同族专利	公布日期
CN1867564A	22.11.2006	US2005085495A1	21.04.2005
		DE10349113A1	12.05.2005
		WO2005037824A2	28.04.2005
		EP1678165A2	12.07.2006
		NO20062181A	15.05.2006
		MXPA06004076A	01.07.2006
		AU2004281938A1	28.04.2005
		BRPI0415424A	05.12.2006
		JP2007510624A	26.04.2007
		KR20060120121A	24.11.2006
		INDELNP200602029E	22.06.2007
		ZA200602234A	26.09.2007
		SG139743A1	29.02.2008
		CN101402631A	08.04.2009
		INDELNP200901099E	12.06.2009
		TW200526644A	16.08.2005
		NZ547154A	26.02.2010
		JP2010202668A	16.09.2010
		JP4594317B2B2	08.12.2010
		AU2011201171A1	07.04.2011
		AU2004281938B2	14.04.2011
		MX287847B	28.06.2011
		NZ583049A	26.08.2011

A. 主题的分类

C07D 239/94 (2006.01)i

A61K 31/517 (2006.01)i

A61P 35/02 (2006.01)i

A61P 35/04 (2006.01)i