

(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
2015 年 10 月 29 日 (29.10.2015) WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2015/161479 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/505 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2014/076110

(22) 国际申请日: 2014 年 4 月 24 日 (24.04.2014)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 四川大学 (SICHUAN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国四川省成都市锦江区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。

(72) 发明人: 陈谦明 (CHEN, Qianming); 中国四川省成都市锦江区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 何杨 (HE, Yang); 中国四川省成都市锦江区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 赵行 (ZHAO, Hang); 中国四川省成都市锦江区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。 江潞 (JIANG, Lu); 中国四川省成都市锦江区一环路南一段 24 号, Sichuan 610065 (CN)。

(74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所 (普通合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY(GENERALPARTNERSHIP)); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局 A-42 信箱 (高朋大道 5 号博士创业园), Sichuan 610041 (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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, 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, 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: ANTI-CERVICAL CANCER USE OF PYRIMIDINE COMPOUND

(54) 发明名称: 一种嘧啶类化合物的抗宫颈癌用途

(57) Abstract: Provided is use of a pyrimidine compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof in preparation of an anti-cervical cancer medicament. Research of the present invention has found that the above-mentioned pyrimidine compound can be effective against cervical cancer, and has a good inhibition effect on E6 and E7 of HPV16, and indicates that the above-mentioned pyrimidine compound also has a good anti-human papilloma virus effect, providing a new choice for clinical medication.

(57) 摘要: 本发明提供了一种嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐在制备抗宫颈癌的药物中的用途。本发明研究发现, 上述嘧啶类化合物能够有效对抗宫颈癌, 并对 HPV16 的 E6、E7 有良好的抑制作用, 表明上述嘧啶类化合物也具有良好的人类乳头瘤病毒的作用, 为临床用药提供了新的选择。



WO 2015/161479 A1

一种嘧啶类化合物的抗宫颈癌用途

技术领域

本发明涉及一种嘧啶类化合物的抗宫颈癌的新用途。

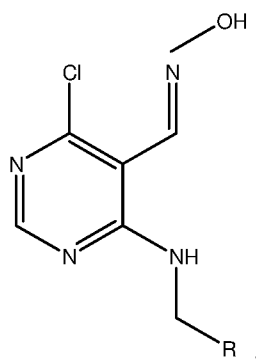
背景技术

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤。原位癌高发年龄为 30~35 岁，浸润癌为 45~55 岁，近年来其发病有年轻化的趋势。近几十年宫颈细胞学筛查的普遍应用，使宫颈癌和癌前病变得以早期发现和治疗，宫颈癌的发病率和死亡率已有明显下降。

宫颈癌的发生是多因素作用的结果，主要与人乳头瘤病毒（human papillomavirus，HPV），尤其是高危型 HPV16、18 型感染密切相关，而其它易感因素，如早婚、早育、多产、性伴侣过多等，均是 HPV 感染而发挥作用。经研究 99.7% 的子宫颈癌，都是因感染 HPV 所造成。该病毒属乳头多瘤空泡病毒科(papovaviridae)乳头瘤病毒属，直径 52-55nm，无被膜，正 20 面体结构，表面有 72 个壳体，病毒基因组是双链环状 DNA 分子。它是一种嗜上皮性病毒，在人和动物中分布广泛，有高度的特异性，长期以来，已知 HPV 可引起人类良性的肿瘤和疣，如生长在生殖器官附近皮肤和粘膜上的人类寻常疣、尖锐湿疣以及生长在粘膜上的乳头状瘤。若反复感染某些高危险性，且又没有疣等症状的 HPV 类型，可能发展成为癌前病变，甚至是侵袭性癌症。

根据 HPV 的同源性，目前已发现 130 多种型别。这些 HPV 病毒按危险性分类，可以划分为低危型（非癌相关型）和高危型（癌相关型），其中，与生殖道癌前病变或生殖道癌症相关的高危型 HPV 类型主要有 HPV16、18、31、33 等。因此，研制抗 HPV 病毒的药物，也有助于治疗与 HPV 病毒相关的疣或肿瘤类疾病。

专利申请号 201310013707.1，公开了一种式 1 所示的嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐，



式 1

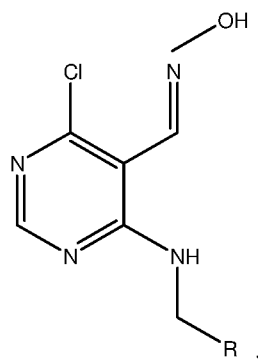
该专利申请中还记载了，该类化合物具有一定抗疱疹病毒、流感病毒活性，可治疗水痘、带状疱疹、流感等相关感染型疾病。

目前还未见上述化合物抗其他肿瘤或病毒报道。

发明内容

本发明的目的在于提供式 1 所示嘧啶类化合物的新用途。

本发明提供了式 1 所示的嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐在制备抗宫颈癌的药物中的用途，



式 1

R 选自取代或非取代的 C4-10 的芳香基或杂环芳香基，其中，取代基选自 C1-6 的烷基、C1-4 的烷氧基、C1-4 的氨烷基或卤素。

进一步地，所述宫颈癌是伴有人乳头瘤病毒感染的宫颈癌，此种宫颈癌中，HPV 呈阳性，但其致癌原因可能是由 HPV 所致，也可能由除 HPV 感染外的其他因素所致。

更进一步地，所述宫颈癌是人类乳头瘤病毒所致的宫颈癌，其宫颈癌中 HPV 呈阳性，但其致癌原因是由感染 HPV 所致。

其中，所述人类乳头瘤病毒为高危型人类乳头瘤病毒。

进一步地，所述高危型人类乳头瘤病毒为 HPV16、HPV18、HPV31 或 HPV33。

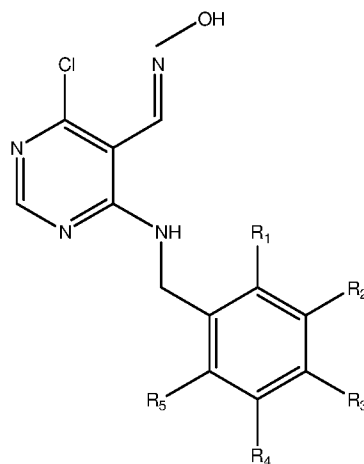
更进一步地，所述高危型人类乳头瘤病毒为 HPV16。

优选地，所述药物是抑制 HPV16 中 E6 或 E7 蛋白的药物。

其中，R 选自取代或非取代的 C4-6 的芳香基或杂环芳香基；其中，所述杂环芳香基为含 O 或 N 杂环芳香基。

进一步地，取代基选自 C1-4 的烷基、C1-2 的烷氧基、C1-2 的氨烷基、氨基或卤素。

更进一步地，所述化合物为



式 2

其中， $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-6 的烷基、C1-4 的烷氧基、C1-4 的氨烷基、氨基或 H。

其中， $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-4 的烷基、C1-2 的烷氧基、C1-2 的氨烷基、氨基或 H。

进一步地， $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-4 的烷基或 C1-2 的烷氧基。

更进一步地， R_2 、 R_4 为 H； R_1 、 R_5 为 H 或 C1-2 的烷氧基，但不同时为 H； R_3 为 C1-4 的烷基。

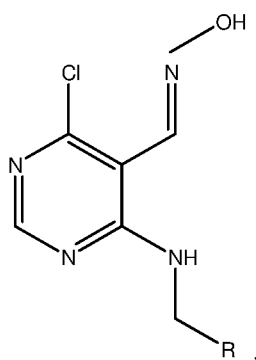
其中，所述 C1-4 的烷基为丁基，C1-2 的烷氧基为甲氧基，C1-2 的氨烷基为氨甲基。

进一步地，所述丁基为叔丁基。

优选地，所述化合物为：

4-（4-叔丁基苄胺）-5-甲醛肟-6-氯嘧啶、或 4-（2-甲氧基苄胺）-5-甲醛肟-6-氯嘧啶。

目前已知，99.7%的宫颈癌都是因感染 HPV 所造成，而本发明也发现，上述化合物或其药学上可接受的盐类能够同时对宫颈癌中的 HPV 有抑制活性，因此，本发明根据相关实验，还提供了式 1 所示的嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐在制备抗人类乳头瘤病毒的药物中的用途，



式 1

R 选自取代或非取代的 C4-10 的芳香基或杂环芳香基，其中，取代基选自 C1-6 的烷基、C1-4 的烷氧基、C1-4 的氨烷基或卤素。

进一步地，所述人类乳头瘤病毒为高危型人类乳头瘤病毒。

更进一步地，所述高危型人类乳头瘤病毒为 HPV16、HPV18、HPV31 或 HPV33。

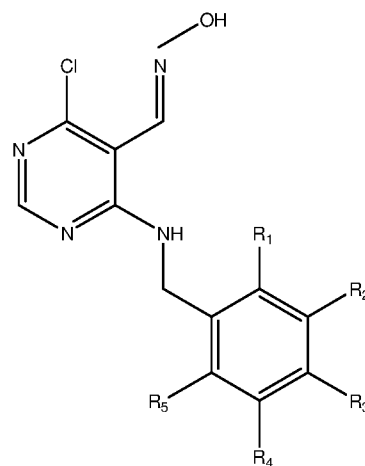
优选地，所述高危型人类乳头瘤病毒为 HPV16。

进一步优选地，所述药物是抑制 HPV16 中 E6 或 E7 蛋白的药物。

其中，R 选自取代或非取代的 C4-6 的芳香基或杂环芳香基；其中，所述杂环芳香基为含 O 或 N 杂环芳香基。

进一步地，取代基选自 C1-4 的烷基、C1-2 的烷氧基、C1-2 的氨烷基、氨基或卤素。

更进一步地，所述化合物为



式 2

其中， $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-6 的烷基、C1-4 的烷氧基、C1-4 的氨烷基、氨基或 H。

其中， $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-4 的烷基、C1-2 的烷氧基、C1-2 的氨烷基、氨基或 H。

进一步地， $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-4 的烷基或 C1-2 的烷氧基。

更进一步地，R2、R4 为 H；R1、R5 为 H 或 C1-2 的烷氧基，但不同时为 H；R3 为 C1-4 的烷基。

其中，所述 C1-4 的烷基为丁基，C1-2 的烷氧基为甲氧基，C1-2 的氨烷基为氨甲基。

进一步地，所述丁基为叔丁基。

优选地，所述化合物为：

4-（4-叔丁基苄胺）-5-甲醛肟-6-氯嘧啶、或 4-（2-甲氧基苄胺）-5-甲醛肟-6-氯嘧啶。

本发明所述“药学上可接受的盐”包括通式 1 或 2 化合物与对活生物体无毒性的盐，包含有本发明化合物与盐酸、氢溴酸、硝酸、硫酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、甲酸、马来酸、乙酸、丙二酸、双羟萘酸、1,5-萘二磺酸、环己基氨基磺酸、水杨酸、己二酸、戊二酸、香草酸、草酰乙酸、抗坏血酸、乳酸、富马酸、琥珀酸、酒石酸、甲磺酸或对甲苯磺酸等形成的盐类，或，本发明化合物与碱形成的含钠、钾、镁、锌或铁等的盐类，但并不局限于此。

本发明的一种实施方式中，还包括了同位素标记的上述化合物或其药学上可接受的盐，所述同位素标记化合物是指与本文中所列化合物相同，但是其中的一个或多个原子被另一个原子取代，该原子的原子质量或质量数不同于自然界中常见的原子质量或质量数。可以引入化合物中的同位素包括氢、碳、氮、氧、硫，即 2H 、 3H 、 13C 、 14C 、 15N 、 17O 、 18O 、 35S 。含有上述同位素和 / 或其它原子同位素的化合物及其立体异构体，以及该化合物、立体异构体的可药用的盐的制药用途均应包含在本发明范围之内。

除本发明所述化合物及其药学上可接受的盐外，所述化合物前体药物的相关制药用途也应该被包括在本发明的保护范围内，其中，所述前体药物是指本发明所述嘧啶类化合物经过化学结构修饰后得到的在体内经酶或非酶的转化释放出活性成分而发挥药效的化合物。

本发明研究发现，上述嘧啶类化合物能够有效对抗宫颈癌，并对 HPV16 的 E6、E7 有良好的抑制作用，表明上述嘧啶类化合物也具有有良好的抗人类乳头瘤病毒的作用，为临床用药提供了新的选择。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其他多种形式的修改、替换或变更。

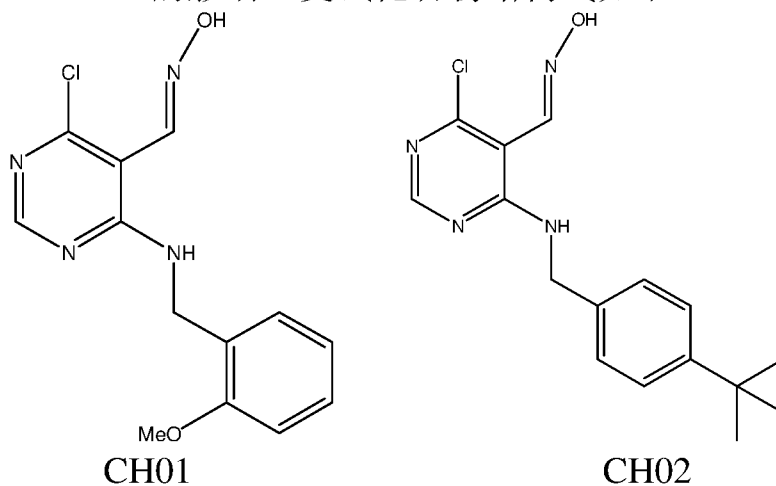
以下通过具体实施例的形式，对本发明的上述内容再做进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实施例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

具体实施方式

实施例 1 CH01, CH02 对人宫颈癌细胞 Caski 和 HPV16 病毒的影响

【实验目的】为研究 CH01, CH02 体外抗宫颈癌和 HPV16 病毒作用，本试验在

人宫颈癌细胞（HPV16 阳性）培养中研究了上述化合物等对细胞的毒性，对 HPV16 E6 和 E7 mRNA 的影响。受试化合物结构式如下：



本发明受试化合物按照专利申请号 201310013707.1 中的方法制备。

【实验方法】

1. 细胞毒性: 采用 MTT 法, 以 Reed-Muench 法计算半数有毒浓度 (TC_{50}) 和最大无毒浓度 (TC_0) 为指标。

2. HPV16 E6 和 E7 mRNA: 以最大无毒浓度处理细胞培养 48 小时后终止培养, 提取细胞内的总 RNA, 采用 Real-time PCR 法, 测定待测样品对 HPV16 E6 和 E7 mRNA 的影响。

【实验结果】

1. 宫颈癌细胞 Caski 的抑制试验:

表 1

浓度 (ug/ml)	CH01		CH02	
	OD	细胞存活率%	OD	细胞存活率%
200	0.437333	0.457571	0.555667	0.624004
100	0.296667	0.259728	0.375667	0.370839
50	0.28	0.236287	0.308667	0.276606
25	0.283	0.240506	0.280333	0.236756
12.5	0.303333	0.269105	0.274333	0.228317
6.25	0.411667	0.421472	0.272667	0.225973
3.125	0.466667	0.498828	0.294333	0.256446
1.5625	0.488	0.528833	0.313	0.2827
0.78125	0.566667	0.639475	0.383667	0.382091
0.390625	0.635333	0.736053	0.473333	0.508204
0.195313	0.784667	0.946085	0.78	0.939522
0.097656	0.836667	1.019222	0.835667	1.017815
CC	0.112333			
空白	0.823333			

上表结果表明, 化合物对宫颈癌细胞具有很好的抑制作用, 样品 CH01 的 IC_{50} 约为 1.5 ug/ml, 样品 CH02 的 IC_{50} 约为 0.4 ug/ml。

另外, 本发明试验证明了化合物对此宫颈癌细胞有抑制作用, 此宫颈

癌细胞为 HPV16 阳性，提示上述化合物可能对 HPV 病毒具有抑制作用。

2. 样品对 Caski 细胞 HPV16 E6 mRNA 、 HPV16 E7 mRNA 表达的抑制作用：

	浓度 (ug/m)	E6		E7	
		1 次独立试验 (抑制率)	2 次独立试验 (抑制率)	1 次独立试验 (抑制率)	2 次独立试验 (抑制率)
CH01	0.2	0.577	0.553	0.484	0.449
	0.067	0.489	0.494	0.488	0.455
CH02	0.2	0.599	0.549	0.516	0.526
	0.067	0.461	0.481	0.484	0.488
西多夫韦	0.2	0.326	0.336	0.321	0.324

【实验结论】

1、CH01 对 Caski 细胞中的 HPV E6 和 E7 mRNA 有抑制作用。

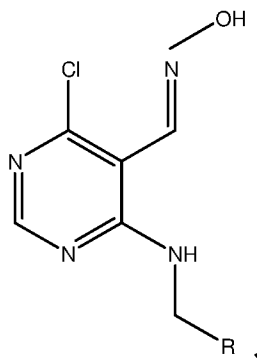
2、CH02 对 Caski 细胞中的 HPV E6 和 E7 mRNA 有抑制作用。

E6、E7 为 HPV16 病毒表达的两种重要的蛋白，这两种蛋白在细胞中能够激活原癌基因 P53，从而使细胞癌变，目前有大量文献研究表明对 HPV16 的 E6、E7 蛋白的抑制可能是原癌基因 P53 失活而达到抗肿瘤的效果。本实验结果表明样品 CH01、CH02 对 E6、E7 具有很好的抑制活性，比阳性对照西多夫韦的抑制活性更高，表明本发明提供的化合物可能是通过抑制 HPV 中的 E6、E7 蛋白来抑制病毒活性，从而达到抗宫颈癌（HPV 阳性）效果。

综合上述实验可知，本发明所述的嘧啶类化合物具有良好的抗宫颈癌活性，并且对 HPV16 病毒的 E6、E7 等与癌症密切相关的蛋白有显著的抑制作用，表现出了良好的生理活性，为临床用药提供了新的选择。

权 利 要 求 书

1、式 1 所示的嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐在制备抗宫颈癌的药物中的用途，



式 1

R 选自取代或非取代的 C4-10 的芳香基或杂环芳香基，其中，取代基选自 C1-6 的烷基、C1-4 的烷氧基、C1-4 的氨烷基或卤素。

2、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于：所述宫颈癌是伴有人类乳头瘤病毒感染的宫颈癌。

3、根据权利要求 2 所述的用途，其特征在于：所述宫颈癌是人类乳头瘤病毒所致的宫颈癌。

4、根据权利要求 2 或 3 所述的用途，其特征在于：所述人类乳头瘤病毒为高危型人类乳头瘤病毒。

5、根据权利要求 4 所述的用途，其特征在于：所述高危型人类乳头瘤病毒为 HPV16、HPV18、HPV31 或 HPV33。

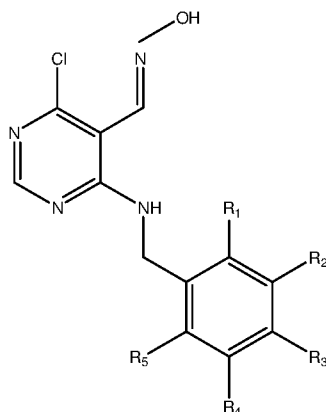
6、根据权利要求 5 所述的用途，其特征在于：所述高危型人类乳头瘤病毒为 HPV16。

7、根据权利要求 6 所述的用途，其特征在于：所述药物是抑制 HPV16 中 E6 或/和 E7 蛋白的药物。

8、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于：R 选自取代或非取代的 C4-6 的芳香基或杂环芳香基；其中，所述杂环芳香基为含 O 或 N 杂环芳香基。

9、根据权利要求 1 或 8 所述的用途，其特征在于：取代基选自 C1-4 的烷基、C1-2 的烷氧基、C1-2 的氨烷基、氨基或卤素。

10、根据权利要求 1、8 或 9 所述的嘧啶类化合物，其特征在于：所述化合物为



式 2

其中， $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-6 的烷基、C1-4 的烷氧基、C1-4 的氨烷基、氨基或 H。

11、根据权利要求 10 所述的用途，其特征在于： $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-4 的烷基、C1-2 的烷氧基、C1-2 的氨烷基、氨基或 H。

12、根据权利要求 11 所述的用途，其特征在于： $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-4 的烷基或 C1-2 的烷氧基。

13、根据权利要求 12 所述的用途，其特征在于： R_2 、 R_4 为 H； R_1 、 R_5 为 H 或 C1-2 的烷氧基，但不同时为 H； R_3 为 C1-4 的烷基。

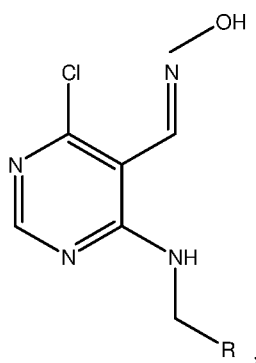
14、根据权利要求 11~13 任意一项所述的用途，其特征在于：所述 C1-4 的烷基为丁基，C1-2 的烷氧基为甲氧基，C1-2 的氨烷基为氨甲基。

15、根据权利要求 14 所述的用途，其特征在于：所述丁基为叔丁基。

16、根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于：所述化合物为：

4-(4-叔丁基苄胺)-5-甲醛肟-6-氯嘧啶、或 4-(2-甲氧基苄胺)-5-甲醛肟-6-氯嘧啶。

17、式 1 所示的嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐在制备抗人类乳头瘤病毒的药物中的用途，



式 1

R 选自取代或非取代的 C4-10 的芳香基或杂环芳香基，其中，取代基选自 C1-6 的烷基、C1-4 的烷氧基、C1-4 的氨烷基或卤素。

18、根据权利要求 17 所述的用途，其特征在于：所述人类乳头瘤病毒为高危型人类乳头瘤病毒。

19、根据权利要求 18 所述的用途，其特征在于：所述高危型人类乳头瘤病毒为 HPV16、HPV18、HPV31 或 HPV33。

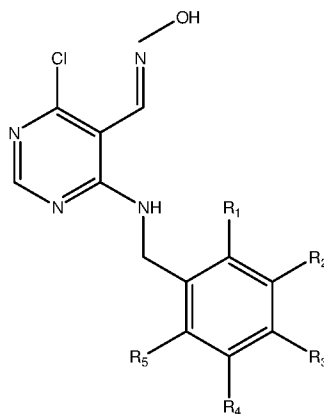
20、根据权利要求 19 所述的用途，其特征在于：所述高危型人类乳头瘤病毒为 HPV16。

21、根据权利要求 20 所述的用途，其特征在于：所述药物是抑制 HPV16 中 E6 或 E7 蛋白的药物。

22、根据权利要求 17 所述的用途，其特征在于：R 选自取代或非取代的 C4-6 的芳香基或杂环芳香基；其中，所述杂环芳香基为含 O 或 N 杂环芳香基。

23、根据权利要求 17 或 22 所述的用途，其特征在于：取代基选自 C1-4 的烷基、C1-2 的烷氧基、C1-2 的氨烷基、氨基或卤素。

24、根据权利要求 17、22 或 23 所述的用途，其特征在于：所述化合物为



式 2

其中， $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-6 的烷基、C1-4 的烷氧基、C1-4 的氨烷基、氨基或 H。

25、根据权利要求 24 所述的用途，其特征在于： $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-4 的烷基、C1-2 的烷氧基、C1-2 的氨烷基、氨基或 H。

26、根据权利要求 25 所述的用途，其特征在于： $R_1 \sim R_5$ 选自 C1-4 的烷基或 C1-2 的烷氧基。

27、根据权利要求 26 所述的用途，其特征在于： R_2 、 R_4 为 H； R_1 、 R_5 为 H 或 C1-2 的烷氧基，但不同时为 H； R_3 为 C1-4 的烷基。

28、根据权利要求 25~27 任意一项所述的用途，其特征在于：所述 C1-4 的烷基为丁基，C1-2 的烷氧基为甲氧基，C1-2 的氨烷基为氨甲基。

29、根据权利要求 28 所述的用途，其特征在于：所述丁基为叔丁基。

30、根据权利要求 17 所述的用途，其特征在于：所述化合物为：

4-（4-叔丁基苄胺）-5-甲醛肟-6-氯嘧啶、或 4-（2-甲氧基苄胺）-5-甲醛肟-6-氯嘧啶。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2014/076110

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/505 (2006.01) i; A61K 31/506 (2006.01) i; C07D 239/42 (2006.01) i; C07D 405/12 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i;
A61P 31/12 (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)

A61K; A61P; C07D

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, REGISTRY, CAPLUS: pyrimidine, cervical, human papilloma virus, HPV, STN structure search etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TW 200800919 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 01 January 2008 (01.01.2008) see claims 1-14, 38, 43 and 46, description, pages 12-52, page 54, line 21 to page 55, line 6, page 67, line 23, page 68, line 22, and embodiment 3	1-30
Y	CN 103058935 A (UNIV SICHUAN) 24 April 2013 (24.04.2013) the whole document, especially claims	1-30
A	JP 10212235 A (NIPPON SHOJI KK) 11 August 1998 (11.08.1998) the whole document, especially claims, description, paragraph [0035]	1-30
A	JP 08134044 A (NIPPON SHOJI KK) 28 May 1996 (28.05.1996) the whole document, especially claims, description, paragraph [0086]	1-30

☐ 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 04 January 2015	Date of mailing of the international search report 13 January 2015
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer XIAO, Ying Telephone No. (86-10) 62089320

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2014/076110

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
TW 200800919 A	01 January 2008	WO 2007081630 A3	21 December 2007
		WO 2007081630 A2	19 July 2007
		AR 058624 A1	13 February 2008
CN 103058935 A	24 April 2013	None	
JP 10212235 A	11 August 1998	None	
JP 08134044 A	28 May 1996	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2014/076110

A. 主题的分类

A61K 31/505(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; C07D 239/42(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/12(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)

A61K; A61P; C07D

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, EPDOC, CNPAT, CNKI, REGISTRY, CAPLUS: 嘧啶, pyrimidine, 宫颈, cervical, human papilloma virus, HPV, 人乳头状瘤病毒, 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
Y	TW 200800919 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2008年 1月 01日 (2008 - 01 - 01) 见权利要求1-14、38、43、46, 说明书第12-52页, 第54页第21行至第55页第6行, 第67页第23行, 第68页第22行, 实施例3	1-30
Y	CN 103058935 A (四川大学) 2013年 4月 24日 (2013 - 04 - 24) 全文, 尤其是权利要求	1-30
A	JP 10212235 A (NIPPON SHOJI KK) 1998年 8月 11日 (1998 - 08 - 11) 全文, 尤其是权利要求, 说明书第[0035]段	1-30
A	JP 08134044 A (NIPPON SHOJI KK) 1996年 5月 28日 (1996 - 05 - 28) 全文, 尤其是权利要求, 说明书第[0086]段	1-30

☐ 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

2015年 1月 04日

国际检索报告邮寄日期

2015年 1月 13日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
北京市海淀区蓟门桥西土城路6号
100088 中国

传真号 (86-10)62019451

授权官员

肖瑛

电话号码 (86-10)62089320

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2014/076110

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)
TW	200800919	A	2008年 1月 01日	WO	2007081630	A3	2007年 12月 21日
				WO	2007081630	A2	2007年 7月 19日
				AR	058624	A1	2008年 2月 13日
CN	103058935	A	2013年 4月 24日	无			
JP	10212235	A	1998年 8月 11日	无			
JP	08134044	A	1996年 5月 28日	无			