

(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
2016 年 12 月 15 日 (15.12.2016)



WIPO | PCT



(10) 国际公布号
WO 2016/197981 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 487/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/085480
- (22) 国际申请日: 2016 年 6 月 12 日 (12.06.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510319730.2 2015 年 6 月 11 日 (11.06.2015) CN
- (71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。
- (72) 发明人: 段文虎 (DUAN, Wenhui); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 耿美玉 (GENG, Meiyu); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 詹正生 (ZHAN, Zhengsheng); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 艾菁 (AI, Jing); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。 丁健 (DING, Jian); 中国上海市浦东张江祖冲之路 555 号, Shanghai 201203 (CN)。

(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司 (XU & PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路 958 号天地科技广场 1 号楼 106 室, Shanghai 200333 (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, 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。

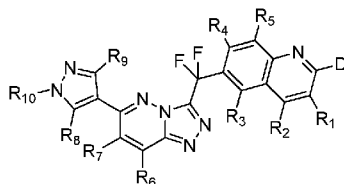
(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR),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

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第 21 条(3))。

(54) Title: DEUTERATED 3-[(6-QUINOLINYL)DIFLUOROMETHYL]-6-[(1-METHYL)-4-PYRAZOLYL][1,2,4]TRIAZOLO[4,3-B]PYRIDAZINE AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 氘代的 3-[(6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪及其应用



(I)

(57) Abstract: Disclosed are a deuterated 3-[(6-quinoliny)difluoromethyl]-6-[(1-methyl)-4-pyrazolyl][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine compound as shown in formula (I), a crystalline form thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a use of the pharmaceutical composition containing the compound or the crystalline form thereof or the pharmaceutically acceptable salt thereof in preparation of drugs for preventing or treating diseases mediated by a protein tyrosine kinase, especially by a c-Met kinase signal.

(57) 摘要: 一种如式 (I) 所示的氘代 3-[(6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪化合物、其晶型、药学上可接受的盐、及包含所述化合物或其晶型或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于预防或治疗由蛋白酪氨酸激酶, 尤其是 c-Met 激酶信号介导的疾病的药物中的应用。



WO 2016/197981 A1

氘代的 3-[(6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪及其应用

技术领域

5 本发明涉及药物化学和药物治疗学领域，具体涉及氘代的 3-[(6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪、或其晶型、药学上可接受的盐、及包含所述化合物或其晶型或其药学上可接受的盐的药物组合物在制备用于预防或治疗由蛋白酪氨酸激酶，尤其是 c-Met 激酶信号介导的疾病的药物中的应用。

背景技术

已知的[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪类化合物是选择性 c-Met 抑制剂，已经在专利 WO2007075567A1 和 WO2008155378A1 中公开，用于治疗酪氨酸激酶包括 c-Met 激酶失调引起的肿瘤疾病。

15 蛋白酪氨酸激酶(PTKs)是一类具有调节多种重要的生物学功能的一组酶，包括细胞生长、分化、器官形成、新生血管形成、组织修复和再生等等。蛋白酪氨酸激酶通过催化蛋白酪氨酸残基的磷酸化发挥它们的生物学效应，然后调节底物蛋白的生物活性。一类蛋白酪氨酸激酶的失调可能导致肿瘤生成和增长，并进一步对肿瘤的生存和发展起着重要作用(Blume J P, Hunter T. Oncogenic kinase signaling[J]. Nature, 2001, 411(6835): 355-365)。因此，与肿瘤密切相关的蛋白酪氨酸激酶代表一类最重要的癌症治疗和药物

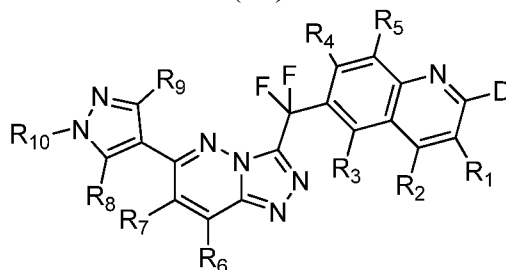
20 发展相关的蛋白靶点。
c-Met 是肝细胞生长因子受体(HGFR)，由 MET 原癌基因编码。c-Met 在大部分的癌及部分肉瘤中具有高表达且和预后差紧密相关，如肺癌、乳腺癌、结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、肾癌、神经胶质瘤、黑色素瘤等。c-Met 通过与其配体 HGF/SF 相互作用或者通过其他途径激活胞内段的酪氨酸激酶，诱导细胞增殖、侵袭、迁移，抑制细胞凋亡，促进血管生成，在肿瘤的发生发展过程中发挥重要的作用。

25 综上所述，本领域迫切需要开发新的具有蛋白酪氨酸激酶抑制活性，特别是具有 c-Met 抑制活性的药物。

发明内容

30 本发明的目的是提供一种新的具有蛋白酪氨酸激酶抑制活性，特别是具有 c-Met 抑制活性的药物。

本发明的第一方面，提供了一种如下式(I)所示的化合物：



(I)

式中：

D 代表氘原子；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 各自独立地为氢原子或氘原子；

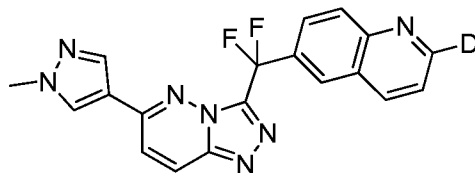
R₁₀ 选自下组：CH₃、CH₂D、CHD₂、或 CD₃。

- 5 在另一优选例中，氘在氘取代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量 (0.015%)，较佳地大于 30%，更佳地大于 50%，更佳地大于 75%，更佳地大于 95%，更佳地大于 99%。

在另一优选例中，式(I)化合物中的除 H 之外的其他元素(如 N、C、F 等)全部或基本上(>99wt%)为丰度最高的天然存在的元素，例如 ¹⁴N、¹²C 和 ¹⁹F。

- 10 在另一优选例中，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 均为氢原子；
R₁₀ 为 CH₃。

在另一优选例中，所述的式 I 化合物为以下化合物 II。

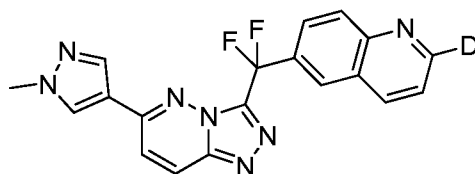


(II)

- 本发明的第二方面，提供了一种制备药物组合物的方法，所述方法包括步骤：将药
15 学上可接受的载体与如本发明第一方面所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合，从而形成药物组合物。

本发明的第三方面，提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括：治疗有效量的如本发明第一方面所述的式 I 化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；和药学上可接受的载体。

- 20 在另一优选例中，所述的药物组合物包括治疗有效量的式 II 化合物，即 3-[(2-氘-6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；



(II)

；

和药学上可接受的载体。

- 25 在另一优选例中，所述的药物组合物还包括治疗有效量的其他活性成分，且所述的其他活性成分包括选自下组的一种或多种活性成分：细胞毒剂、信号转导抑制剂，和其他抗肿瘤物质。

在另一优选例中，所述的药物组合物是用于治疗或预防与酪氨酸激酶活性或表达量相关的疾病，优选为与 c-Met 的活性或表达量相关的疾病。

- 30 在另一优选例中，所述的疾病选自下组：乳头状瘤、芽状神经胶质瘤、黑素瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、星细胞瘤、头癌、颈癌、膀胱癌、乳癌、结肠直

肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、胃癌、肝细胞癌、白血病、淋巴瘤、血管瘤、瘢痕瘤、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、副甲状腺癌及其远距离转移灶、淋巴瘤、肉瘤、结肠癌、骨癌、肾癌、睾丸癌、皮肤癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌。

5 在另一优选例中，所述的药物组合物是选自下组的制剂：片剂、胶囊剂、丸剂、散剂、颗粒剂或注射剂；优选为片剂、胶囊剂，或静脉注射剂。

在另一优选例中，当所述的药物组合物是片剂时，所述的药物组合物包括选自下组的载体：胶体二氧化硅、硬脂酸镁、改性淀粉、微晶纤维素、乳糖，或其组合。

10 在另一优选例中，当所述的药物组合物是胶囊剂时，所述的药物组合物包括选自下组的载体：淀粉、微晶纤维素，或其组合。

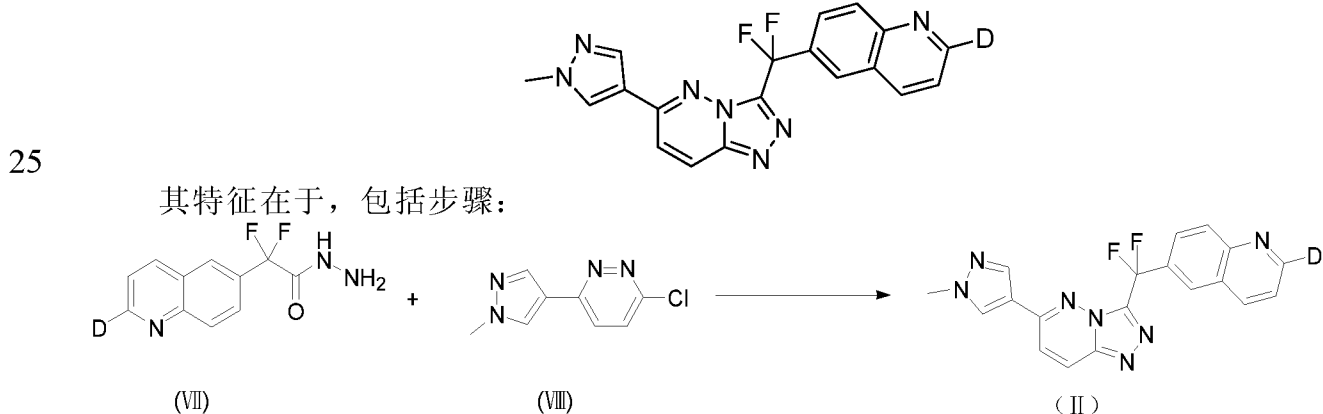
在另一优选例中，当所述的药物组合物是静脉注射剂时，所述的药物组合物包括选自下组的载体：无菌注射用水。

在另一优选例中，所述的药物组合物是长效制剂。

15 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，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于制备治疗酪氨酸激酶，尤其是 **c-Met** 介导的疾病的药物组合物的用途。

20 在另一优选例中，所述的疾病选自下组：乳头状瘤、芽状神经胶质瘤、黑素瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、星细胞瘤、头癌、颈癌、膀胱癌、乳癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、胃癌、肝细胞癌、白血病、淋巴瘤、血管瘤、瘢痕瘤、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、副甲状腺癌及其远距离转移灶、淋巴瘤、肉瘤、结肠癌、骨癌、肾癌、睾丸癌、皮肤癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌。

本发明的第五方面，提供了一种制备如本发明第一方面所述的式 II 化合物 3-[(2-氘-6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪的方法，



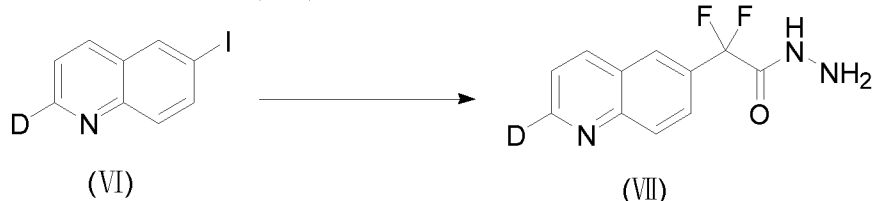
在有机溶剂中，用式(VII)化合物和式(VIII)化合物进行关环反应，得到式(II)化合物。
在另一优选例中，所述的关环反应在二氧六环和甲烷磺酸存在下进行。

30 在另一优选例中，所述的有机溶剂是选自下组的溶剂：二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、冰醋酸，或其组合。

在另一优选例中，所述的反应在 60-130℃ 下进行。

在另一优选例中，所述的反应时间为 8-16 小时。

在另一优选例中,所述的式(VII)化合物是通过以下方法制备的:



在有机溶剂中,用式(VI)化合物与二氟溴乙酸乙酯和水合肼反应,得到式(VII)化合物。

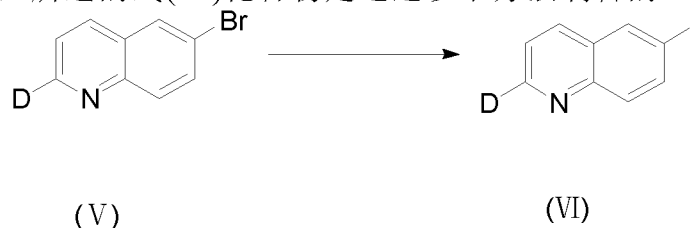
5 在另一优选例中,所述的反应在铜粉存在下进行;优选地,化合物(VI)在铜粉存在下与二氟溴乙酸乙酯缩合,然后与水合肼反应得到式(VII)化合物。

在另一优选例中,所述的有机溶剂是选自下组的溶剂:二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、冰醋酸,或其组合。

10 在另一优选例中,所述的反应在 60-100℃下进行。

在另一优选例中,所述的反应时间为 18-30 小时。

在另一优选例中,所述的式(VI)化合物是通过以下方法制备的:



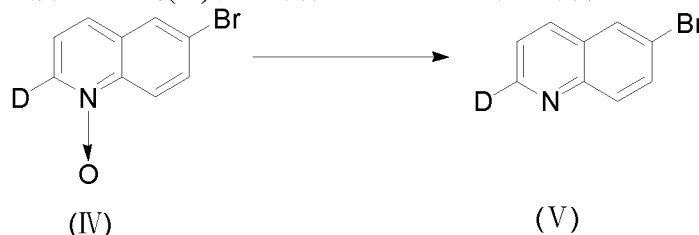
15 在有机溶剂中,用式(V)化合物与碘化试剂反应,得到式(VI)化合物;优选地,所述的碘化试剂为碘化钠、碘化亚铜和 N,N-二甲基乙二胺。

在另一优选例中,所述的有机溶剂是选自下组的溶剂:二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、冰醋酸,或其组合。

在另一优选例中,所述的反应在 80-140℃下进行。

20 在另一优选例中,所述的反应时间为 8-16 小时。

在另一优选例中,所述的式(V)化合物是通过以下方法制备的:



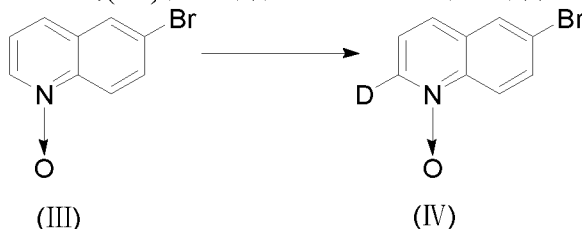
在有机溶剂中,用式(IV)化合物与还原试剂进行还原反应,得到式(V)化合物;优选地,所述的还原试剂是铁粉;更佳地,所述的还原反应在冰醋酸存在下进行。

25 在另一优选例中,所述的有机溶剂是选自下组的溶剂:二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、冰醋酸,或其组合。

在另一优选例中,所述的反应在 80-140℃下进行。

在另一优选例中,所述的反应时间为 1-5 小时。

在另一优选例中，所述的式(IV)化合物是通过以下方法制备的：



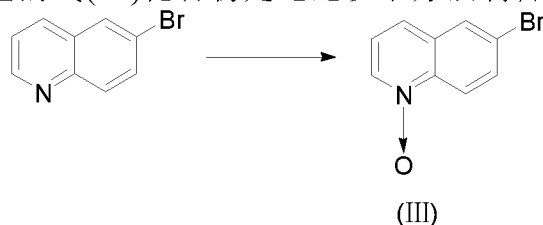
在有机溶剂中，用式(III)化合物进行氘代反应，得到式(IV)化合物；优选地，所述的氘代反应在重水和/或叔丁醇钠存在下进行。

5 在另一优选例中，所述的有机溶剂是选自下组的溶剂：二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、冰醋酸，或其组合。

在另一优选例中，所述的反应在 70-130℃ 下进行。

在另一优选例中，所述的反应时间为 8-16 小时。

10 在另一优选例中，所述的式(III)化合物是通过以下方法制备的：



在有机溶剂中，用 6-溴喹啉进行氧化反应，得到化合物(III)；优选地，所述的氧化反应使用间氯过氧苯甲酸作为氧化剂。

15 在另一优选例中，所述的有机溶剂是选自下组的溶剂：二氯甲烷、乙酸乙酯、甲醇、乙醇、异丙醇、正丁醇、丙酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲亚砜、乙二醇二甲醚、二氧六环、四氢呋喃、冰醋酸，或其组合。

在另一优选例中，所述的反应在 10-40℃ 下进行。

在另一优选例中，所述的反应时间为 8-16 小时。

20 应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅，在此不再一一累述。

附图说明

25 图 1 食蟹猴分别灌胃 10 mg/kg 化合物 II 和 JNJ38877605 后的血浆浓度-时间曲线；
图 2 化合物 II 和 JNJ38877605 对人肺癌 EBC-1 裸小鼠移植瘤的生长抑制作用。

具体实施方式

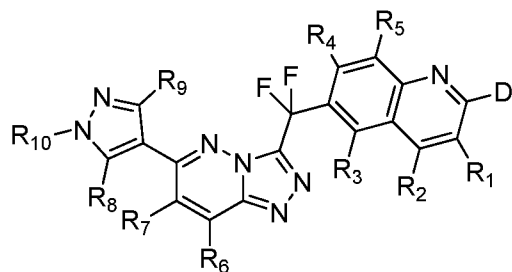
30 本发明人经过长期而深入的研究，意外地发现，氘代的[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪类化合物在具有良好的蛋白酪氨酸激酶抑制活性的同时，在药代动力学上有显著的改善，给药后能够在动物体内的暴露量更高，因此具有更好的治疗效果。基于上述发现，发明人完成了本发明。

术语

除非特别说明，本发明中，氘在氘取代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量(0.015%)，较佳地大于 30%，更佳地大于 50%，更佳地大于 75%，更佳地大于 95%，更佳地大于 99%。

氘代的 3-[(6-噻啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪

本发明提供了一类新型的具有 c-Met 抑制活性和更好药效学性能的化合物及其用途，即式(I)所示的氘代的 3-[(6-噻啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪、其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(I)

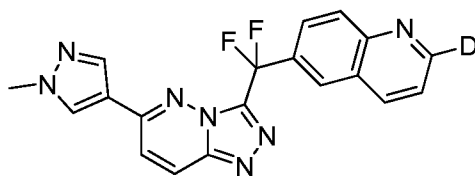
式中：

D 代表氘原子；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 各自独立地为氢原子或氘原子；

R₁₀ 为 CH₃、CH₂D、CHD₂、或 CD₃；

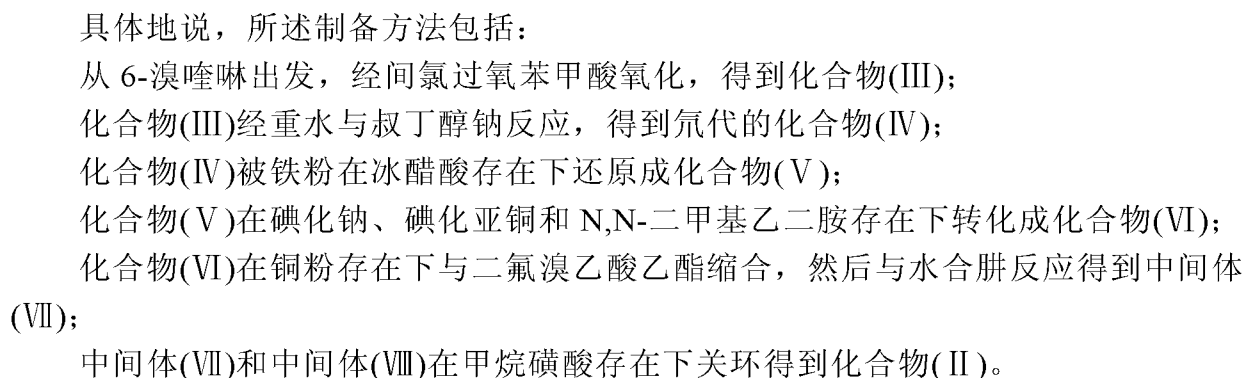
优选地，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 均为氢原子，R₁₀ 为 CH₃，所述化合物为以下化合物 II：



(II)

氘代的 3-[(6-噻啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪的制备

本发明所述的氘代的 3-[(6-噻啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡啶基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪可以通过本领域常用的制备氘代化合物的方法制备，例如，在本发明的一个优选实施例中，制备所述的化合物 II 的方法包括如下步骤：从 6-溴噻啉出发，经氧化、氘代、还原、碘取代、偶联和肼代得到中间体(VII)，接着与化合物(VIII)关环得到目标产物。



如本文所用，术语“本发明化合物”指式(I)所示的化合物。该术语还包括式(I)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。

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、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。

JNJ38877605 是由 Johnson & Johnson 公司研发的 c-Met 抑制剂, 本发明人在此基础上通过氘化制备的化合物 II 与化合物 JNJ38877605 相比具有明显更优异的药代动力学和/或药效学性能, 因此更适合作为抑制 c-Met 激酶的化合物, 进而更适用于制备治疗癌症以及相关疾病的药物。



和暴露量 AUC_{0-4} 分别为 JNJ38877605 的 1.56 倍和 2.29 倍；在人肺癌 EBC-1 裸小鼠移植模型进行的药效学结果显示，在 5mg/kg 每日两次的治疗剂量下连续给药 21 天，化合物 II 对肿瘤增长抑制率(TGI)为 90.4%，同等剂量下明显优于 JNJ38877605(TGI 为 83.8%)对肿瘤生长的抑制作用。

- 5 以上结果表明，化合物 II 具有明显优于 JNJ38877605 的药代动力学和药效学性质，具有开发被人体接受的抗肿瘤药物的潜在价值。

使用方法

- 10 本发明提供了能调节涉及蛋白酪氨酸激酶,尤其是 c-Met 激酶介导的信号转导途径的化合物。c-Met 是参与包括细胞生长、细胞存活和侵入在内的许多重要的细胞过程的调控的重要的信号分子。HGF/c-Met 这条信号通路存在于大部分肿瘤细胞中。c-Met 信号通路失调是人类癌症中最为普遍发生的。c-Met 信号的错乱在许多实体瘤和血液瘤中均得到了证实。联系 c-Met 和癌症的最有力的证据是最初发现的几乎所有患有遗传性肾乳头瘤(PRCC)的病人机体中都存在着 c-Met 的过度表达。承载 HGF 和 c-Met 基因的 7 号
15 染色体三体在 PRCC 病人中普遍存在。也有报道 c-Met 突变在许多癌症中有所发生，如胃癌、脑瘤、肝癌、卵巢癌、非小细胞肺癌和甲状腺癌等。多个 c-Met 突变体潜在的致癌性已在临床前模型中得到了确证。这里所描述的化合物可以用于抑制其活性。

- 20 术语“调节”是指与所述化合物不存在时的正常活性相比改变了所述途径(或其组分)的功能活性。这一作用包括任何数量或程度上的调节，这包括提高、刺激、激活、增强、增加、促进、降低、减少、减小、阻碍、抑制、拮抗等等。

本发明所述化合物也可以调节以下一个或多个过程，这些过程包括但不限于例如细胞生长(包括例如分化、细胞存活和/或增殖)、肿瘤细胞生长(包括例如分化、细胞存活和/或增殖)、肿瘤消退等等。

- 25 虽然不希望受到任何作用机理或机制的束缚，已经发现本发明所述化合物具有调节激酶活性的能力。然而，本发明所述的方法不局限于任何具体机制或所述化合物如何实现其治疗作用。术语“激酶活性”是指其中将一个 γ 磷酸根从三磷酸腺苷(ATP)转移到蛋白底物中的一个氨基酸残基(例如丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸)上的催化活性。化合物可以调节激酶活性，例如通过直接与 ATP 竞争激酶的 ATP 结合位点抑制其活性、通过在酶的结构上产生构象变化影响其活性(例如通过破坏具有生物学活性的三维结构)等等。

- 30 本发明所述化合物可以用于治疗和/或预防涉及蛋白酪氨酸激酶，尤其是 c-Met 激酶介导的细胞信号转导途径异常所导致的任何疾病或病症。术语“治疗”按照其常规意义使用，例如出于抗击、减轻、降低、解除、改善疾病或功能紊乱的症状等等目的对患者进行处理或照顾。所述化合物也可以用于预防和/或治疗由所述信号分子介导的疾病和/或病症进行描述。术语“介导”表示例如所述信号分子是在所述疾病和/或病症中异常或失
35 常的途径的一部分。

可以治疗的疾病和病症包括任何上面和下面所提及的疾病以及包括例如细胞增殖紊乱、癌症、肿瘤等等的 c-Met 异常导致的相关疾病。所述疾病包括乳头状瘤、芽状神经胶质瘤、卡波济氏肉瘤、黑素瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、星细胞瘤、头癌、颈癌、膀胱癌、乳癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、胃癌、肝细胞癌、白血

病、淋巴瘤、血管瘤、瘢痕瘤。

本发明所述方法包括调节肿瘤细胞增殖，这包括抑制细胞增殖。后者表示肿瘤细胞的生长和/或分化得到降低、减少、削弱、减缓等等。术语“增殖”包括涉及细胞生长和分裂的任何过程，并包括分化和凋亡。如上所述，**c-Met** 激酶在涉及细胞增殖、分化和凋亡的细胞质信号级联的活化中发挥重要作用。

本发明所述方法中包括使用包括或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，及其组合物在内的上述化合物(式(I)所述化合物)以治疗哺乳动物过度增殖性疾病的方法，所述方法包括对包括需要的人在哺乳动物给予有效治疗所述疾病的量的本发明所述化合物、其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。过度增殖性疾病包括但不限于实体肿瘤，诸如乳癌、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、副甲状腺癌及其远距离转移灶。这些疾病也包括淋巴瘤、肉瘤和白血病。

可以对任何肿瘤进行治疗，这些肿瘤包括但不限于在 **c-Met** 及其所参与的信号途径的任何上游或下游成员中具有一个或多个突变的肿瘤。如先前所述，肿瘤可以用本发明所述化合物进行治疗而不考虑其所对应的机制。可以对任何器官的肿瘤进行治疗，这包括但不限于例如结肠癌、胰腺癌、前列腺癌、骨癌、肝癌、肾癌、肺癌、睾丸癌、乳癌、皮肤癌、胃癌、结肠直肠癌、肾细胞癌、肝细胞癌、黑素瘤等等。

乳癌的例子包括但不限于浸润性导管癌、浸润性小叶癌、原位导管癌和原位小叶癌。

呼吸道癌的例子包括但不限于小细胞及非小细胞肺癌、以及支气管腺瘤和胸膜肺母细胞瘤。

脑癌的例子包括但不限于脑干和垂体神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、小脑和大脑星细胞瘤、室鼓膜瘤以及神经外胚瘤和松果腺瘤。

男性生殖器官肿瘤包括但不限于前列腺癌和睾丸癌。女性生殖器官肿瘤包括但不限于卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌和外阴癌以及子宫肉瘤。

消化道肿瘤包括但不限于肛门癌、结肠癌、结肠直肠癌、食道癌、胆囊癌、直肠癌、胃癌、小肠癌以及唾液腺癌。

眼癌包括但不限于眼内黑素瘤和成视网膜细胞瘤。

肝癌的例子包括但不限于肝细胞癌(具有或不具有纤维板层形式的肝细胞癌)、胆管细胞癌以及混合型肝细胞胆管细胞癌。

皮肤癌包括但不限于卡波西肉瘤、鳞状细胞瘤、恶性黑素瘤、梅克尔细胞皮肤癌以及非黑素瘤皮肤癌。

头颈癌包括但不限于喉癌、下咽癌、鼻咽癌和/或口咽癌以及嘴唇和口腔癌。

淋巴瘤包括但不限于非霍奇金淋巴瘤、AIDS 相关淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、霍奇金病以及中枢神经系统淋巴瘤。

肉瘤包括但不限于软骨肉瘤、组织肉瘤、恶性纤维性组织细胞瘤、淋巴肉瘤以及横纹肌肉瘤。

白血病包括但不限于急性成淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性骨髓白血病、慢性骨髓性白血病以及绒毛细胞白血病。

除了抑制肿瘤细胞增殖，本发明所述化合物也能引起肿瘤消退，例如肿瘤大小

的减小或肿瘤在体内分布范围的降低。

基于本发明所述化合物的药物组合物

本发明也涉及含本发明所述化合物或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，及其药学上可接受的盐的药物组合物。可以给予有此需要的患者这些组合物以达到所期望的药理学效果。患者是需要对具体症状或疾病进行治疗的包括人在内的哺乳动物是本发明所要达到的目的。因此，本发明包括含有药学上可接受的载体和本发明所述化合物或其盐的药物有效量的药物组合物。药学上可接受的载体是以与所述活性成分的有效活性相匹配的浓度对于患者相对无毒无害从而使载体引起的任何副作用不损害活性成分的有益作用的任何载体。化合物的药物有效量是对所治疗的具体症状产生效果或发挥作用的量。本发明所述化合物可以通过本领域所熟知的药学上可接受的载体使用包括快速释放制剂、缓释和定时释放制剂在内的任何有效的常规剂量单位形式经口服、非肠道、局部、眼部、眼球、鼻部、舌下、直肠、阴道等等方式给药。

对于口服给药，所述化合物可以配制成诸如胶囊、药丸、片剂、糖锭、锭剂、粉末、熔体、溶液、乳状液或悬浮液等固体或液体制剂，并且可以按照本领域内已知的用于生产药物组合物的方法进行制备。固体单位剂量形式可以是普通的软壳或硬壳的明胶类胶囊，包含例如表面活性剂、滑润剂以及诸如蔗糖、乳糖、玉米淀粉和磷酸钙的惰性填充剂。

在另一种实施方式中，本发明所述化合物可以用诸如乳糖、蔗糖和玉米淀粉等常规药片基质与诸如阿拉伯树胶、明胶或玉米淀粉等粘合剂；诸如马铃薯淀粉、玉米淀粉、褐藻酸、以及瓜尔豆胶、阿拉伯树胶、黄芪胶等用于给药后帮助药片分裂与溶解的崩解剂；例如滑石、硬脂酸或硬脂酸镁、钙或锌等用于提高药片制粒流并防止药片原料与药片模具及压片机粘连的滑润剂；用于提高药片外观质量并使其更为患者所接受的染料、着色剂、以及诸如冬青油、薄荷油、或樱桃调味剂等等的调味剂组合制备片剂。用于口服固体剂型的适当的赋形剂包括磷酸二钙和诸如水和醇(例如乙醇、苯甲醇和聚乙二醇)的包含或不含药学上可接受的表面活性剂、悬浮剂或乳化剂的稀释剂。各种其他材料可以以糖衣形式或是为了以其他方式对剂型的物理形式进行修饰而存在。例如，药片、药丸或胶囊可以用虫胶、糖或这两者包被。

可分散粉末和颗粒适于制备水性悬浮液。它们提供了与分散剂或湿润剂、悬浮剂以及一种或多种防腐剂混合的活性成分。适当的湿润剂或分散剂和悬浮剂通过上面已经提到的内容举例。也可以存在额外的赋形剂，例如上述的那些甜味剂、调味剂和着色剂。

本发明所述药物组合物也可以是水包油乳剂形式的。油相可以是诸如液体石蜡的植物油或是植物油混合物。适当的乳化剂可以是(1)诸如大豆磷脂和卵磷脂的天然磷脂，(2)诸如阿拉伯树胶和黄芪胶的天然树胶，(3)所述部分酯与环氧乙烷的缩合产物，例如聚氧乙烯单油酸山梨醇酐，(4)酯或部分酯衍生形式脂肪酸和己糖醇酐，例如单油酸山梨醇酐。所述乳剂也可以包含甜味剂和调味剂。

油性悬浮液可以通过将活性成分在例如橄榄油、花生油、椰子油或芝麻油等植物油或诸如液体石蜡等矿物油中悬浮配制。油性悬浮液可以包含诸如例如硬石蜡、蜂蜡或鲸蜡醇等增稠剂。所述悬浮液也可以包括一种或多种例如对羟基苯甲酸正丙酯或对羟基苯甲酸乙酯的防腐剂；一种或多种着色剂；一种或多种调味剂；以及一种或多种诸如糖精

或蔗糖的甜味剂。

可以用诸如例如丙二醇、甘油、蔗糖或山梨醇等甜味剂配制糖浆或酞剂。这样的制剂也可以包含缓和剂和防腐剂(诸如对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸甲酯)以及调味剂和着色剂。

5 本发明所述的化合物也可以以生理上可接受的稀释剂中该化合物的注射剂量非肠道给药,即皮下注射、静脉内注射、眼内给药、滑膜内给药、肌肉内给药或腹膜给药,所述稀释剂包含可以是诸如水、盐水、水性葡萄糖和相关糖溶液、诸如乙醇、异丙醇或十六醇的醇、诸如丙二醇或聚乙二醇的甘醇、诸如 2,2-甲基-1,1-恶茂烷-4-甲醇的甘油缩酮、诸如聚乙二醇 400 的醚、油、脂肪酸、脂肪酸酯或脂肪酸甘油酯、或乙酰化的脂肪酸甘油酯的无菌液体或液体混合物的药物载体,其中包含或不含诸如脂肪酸盐的药学上可接受的表面活性剂或去垢剂、诸如卡波姆、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或羟丙基甲基纤维素的悬浮剂、或乳化剂以及其他药物佐剂。

可以在本发明的非肠道剂型中使用的油的例子是石油、合成来源的油、动物油或植物油,例如软石蜡、矿物油、花生油、大豆油、芝麻油、棉籽油、玉米油和橄榄油。适当的脂肪酸包括油酸、硬脂酸、异硬脂酸和肉豆蔻酸。适当的脂肪酸酯是例如肉豆蔻酸异丙酯和油酸乙酯。适当的脂肪酸盐包括脂肪酸碱金属、脂肪酸铵和脂肪酸三乙胺,并且适当的表面活性剂包括阳离子表面活性剂,例如卤化烷基吡啶和醋酸烷基胺、卤化二甲基二烷基铵;阴离子表面活性剂,例如烷基、芳基和烯烃磺酸盐、烷基、烯烃、乙醚和单酸甘油酯硫酸盐以及磺基琥珀酸盐;非离子型表面活性剂,例如氧化脂肪胺、链烷醇酰胺脂肪酸、和聚(氧乙烯氧丙基)或氧乙烯或氧丙烯共聚物;以及两性表面活性剂,例如 2-烷基咪唑啉季铵盐和烷基- β -氨基丙酸盐,及其混合物。

本发明所述非肠道组合物通常应在溶液中包含重量比从约 0.5%到约 25%的活性成分。也可以方便地使用防腐剂和缓冲液。为了最小化或消除注射位置上的刺激,这样的组合物可以包含具有介于约 12 到约 17 之间的亲水-亲脂平衡常数(HLB)的非离子表面活性剂。在这样的剂型中的表面活性剂的含量介于重量比约 5%到约 15%之间。所述表面活性剂可以是具有以上 HLB 的单一组分或可以是具有所需 HLB 的两种或更多组分的混合物。

在所述非肠道剂型中使用的表面活性剂的例子是聚乙烯山梨糖醇脂肪酸酯类表面活性剂,例如山梨糖醇单油酸酯和氧乙烯与疏水碱通过丙二醇与过氧丙烯缩合形成的高分子量加合物。

所述药物组合物可以是无菌注射用水性悬浮液形式的。这样的悬浮液可以按照已知方法进行配制,其中使用适当的分散剂或湿润剂和诸如例如羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄芪胶和阿拉伯树胶的悬浮剂;分散剂或湿润剂可以是诸如卵磷脂的天然磷脂、例如聚氧乙烯硬脂酸酯的烯化氧与脂肪酸的缩合产物、例如十七-乙氧基十六醇的氧乙烯与长链脂肪醇的缩合产物、诸如聚氧乙烯山梨醇单油酸酯的氧乙烯与由脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物、或是例如聚氧乙烯山梨糖单油酸酯的乙烯氧与从脂肪酸和己糖醇衍生的部分酯的缩合产物。

所述无菌的注射用制剂也可以是位于无毒的非肠道给药允许的稀释剂或溶剂中的无菌的注射用溶液或悬浮液。可以使用的稀释剂或溶剂是例如水、林格溶液、等压葡萄糖溶

液和等压氯化钠溶液。此外，无菌的不挥发油通常被用作溶剂或悬浮用媒介。为此目的，可以使用包括合成的甘油单酯或甘油二酯在内的任何无刺激性的不易挥发的油。此外，诸如油酸的脂肪酸可以用于注射剂的制备。

本发明所述组合物也可以以用于直肠给药的栓剂形式进行给药。这些组合物可以通过将药物与适当的无刺激赋形剂混合进行制备，其中所述赋形剂在通常温度下是固体但在直肠温度下是液体并从而能在直肠中溶解以释放药物。这样的材料例如是可可油和聚乙二醇。

本发明所述方法中使用的另一种剂型采用透皮递药装置(“药膏”)。这样的透皮药膏可以用于提供受控量的本发明所述化合物的连续或间断灌注。用于药物递送的透皮药膏的构建和使用是本领域内所熟知的(参见例如通过参考结合在本说明书中的 1991 年 6 月 11 日出版

的美国专利 No.5,023,252)。可以构建这样的药膏用于连续、脉冲、或按要求的药物递送。可能要求或需要将所述药物组合物通过机械递送装置向患者给药。用于药物递送的机械递送装置的构建和使用是本领域内所熟知的。例如直接向脑部给药的直接递药技术通常包括将给药导管置于患者脑室系统以绕过血脑屏障。1991 年 4 月 30 日出版的美国专利 No.5,011,472 中描述了这样一种用于向身体的特定解剖学区域运输物质的植入递药系统。

用于非肠道给药的控释制剂包括本领域内已知的脂质体、聚合物微粒和聚合物胶体制剂。

在需要或希望的情况下本发明所述组合物也可以包含通常称为载体或稀释剂的常规的药学上可接受的混合成分。可以采用制备适当剂量形式的这样的组合物的常规工艺。这样的成分和工艺包括在现有技术的参考文献中所描述的内容。针对其设计的给药路线与组合物剂型相匹配的常用药物成分包括：

- 酸化剂(例子包括但不限于醋酸、柠檬酸、富马酸、盐酸、硝酸)；
- 碱化剂(例子包括但不限于氨溶液、碳酸铵、二乙醇胺、乙醇胺、氢氧化钾、硼酸钠、碳酸钠、氢氧化钠、三乙醇胺)；
- 吸附剂(例子包括但不限于粉末状纤维素和活性炭)；
- 气溶胶喷射剂(例子包括但不限于二氧化碳、 CCl_2F_2 、 $\text{F}_2\text{ClC}-\text{CClF}_2$ 、以及 CClF_3)；
- 空气置换剂(例子包括但不限于氮气和氩气)；
- 抗氧化剂(例子包括但不限于抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸盐、次磷酸、硫代甘油、丁羟茴醚、丁羟甲苯、丙基没食子酸、抗坏血酸钠、重亚硫酸钠、甲醛次硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠)；
- 抗真菌防腐剂(例子包括但不限于苯甲酸、对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸乙酯、苯甲酸钠)；
- 抗菌防腐剂(例子包括但不限于苄烷氯铵、苄索氯铵、三氯叔丁醇、苯甲基醇、苯乙醇、氯化十六烷基吡啶、苯酚、硝酸苯汞和硫柳汞钠)；
- 缓冲剂(例子包括但不限于偏磷酸钾、磷酸氢二钾、醋酸钠、无水柠檬酸钠、二水柠檬酸钠)；
- 粘合材料(例子包括但不限于嵌段聚合物、天然及合成橡胶、聚丙烯酸酯、聚亚胺酯、硅树脂、聚硅氧烷和苯乙烯-丁二烯共聚物)；
- 承载剂(例子包括但不限于阿拉伯树胶糖浆、芳香糖浆、芳香酞剂、樱桃糖浆、

橙味糖浆、糖浆、可可糖浆、玉米油、矿物油、花生油、芝麻油、抑菌氯化钠注射剂及抑菌注射用水);

- 螯合剂(例子包括但不限于依地酸和依地酸二钠);

5 ● 着色剂(例子包括但不限于 FD&C Red No.3、FD&C Red No.20、FD&C Yellow No.6、FD&C Blue No.2、D&C Green No.5、D&C Orange No.5、D&C Red No.8、焦糖以及氧化铁红);

- 澄清剂(例子包括但不限于阿拉伯树胶、聚乙二醇、十六烷基醇、单硬脂酸甘油酯、卵磷脂、单油酸聚山梨醇酯、聚氧乙烯 50 单硬脂酸酯);

- 胶囊剂(例子包括但不限于明胶及纤维醋法酯);

10 ● 食用香精(例子包括但不限于茴芹油、肉桂油、可可、薄荷醇、桔油、胡椒薄荷油和香兰素);

- 保湿剂(例子包括但不限于甘油、丙二醇和山梨醇);

- 研磨剂(例子包括但不限于矿物油和甘油);

15 ● 油膏基质(例子包括但不限于羊毛脂、亲水油膏、聚乙二醇油膏、矿脂、亲水矿脂、白油膏、黄油膏以及玫瑰红水油膏);

- 油(例子包括但不限于落花生油、矿物油、橄榄油、花生油、芝麻油和植物油);

- 渗透增强剂(透皮递药)(例子包括但不限于单羟基或多羟基醇、单价或多价醇、饱和或不饱和脂肪醇、饱和或不饱和脂肪酯、饱和或不饱和二羧基酸、香精油、磷脂酰衍生物、脑磷脂、萜烯、酰胺、醚、酮和脲);

20 ● 溶剂(例子包括但不限于乙醇、玉米油、棉籽油、甘油、异丙醇、矿物油、油酸、花生油、纯水、注射用水、注射用无菌水和输液用无菌水);

- 可塑剂(例子包括但不限于邻苯二酸二乙酯和甘油);

- 硬化剂(例子包括但不限于十六烷基醇、十六烷基酯、蜡、微晶蜡、石蜡、硬酯醇、白蜡和黄蜡);

25 ● 栓剂基质(例子包括但不限于可可油和聚乙二醇(混合物));

- 表面活性剂(例子包括但不限于苧烷氯铵、壬苯聚醇 10、oxtoxynol 9、聚山梨醇酯 80、十二烷基硫酸钠和山梨聚醇单棕榈酸酯);

- 悬浮剂(例子包括但不限于琼脂、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、高岭土、甲基纤维素、黄芪胶和硅酸镁铝(veegum));

30 ● 甜味剂(例子包括但不限于阿斯巴甜糖、右旋糖、甘油、甘露醇、丙二醇、糖精钠、山梨醇和蔗糖);

- 药片粘合剂(例子包括但不限于阿拉伯树胶、海藻酸、羧甲基纤维素钠、可压性蔗糖、乙基纤维素、明胶、液体葡萄糖、甲基纤维素和明胶化淀粉);

- 药片防粘剂(例子包括但不限于硬脂酸镁和滑石粉);

35 ● 药片及胶囊稀释剂(例子包括但不限于磷酸氢钙、高岭土、乳糖、甘露醇、微晶纤维素、粉末化纤维素、沉淀的碳酸钙、碳酸钠、磷酸钠、山梨醇和淀粉);

- 药片包被剂(例子包括但不限于液体葡萄糖、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、纤维醋法酯和虫胶);

- 药片直接压缩赋形剂(例子包括但不限于磷酸氢钙);

- 药片崩裂剂(例子包括但不限于海藻酸、羧甲基纤维素钙、微晶纤维素、波拉克林钾(polacrillin potassium)、藻酸钠、羟乙酸钠淀粉和淀粉);
- 药片滑润剂(例子包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、硬脂酸和硬脂酸锌);
- 药片滑动剂(例子包括但不限于胶体硅、玉米淀粉和滑石粉);
- 5 ● 药片抛光剂(例子包括但不限于棕榈蜡和白蜡);
- 药片/胶囊不透明剂(例子包括但不限于二氧化钛);
- 增稠剂(例子包括但不限于蜂蜡、十六烷醇和石蜡);
- 粘性增强剂(例子包括但不限于海藻酸、膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、藻酸钠和黄芪胶);
- 10 ● 张性剂(例子包括但不限于右旋糖和氯化钠);
- 增湿剂(例子包括但不限于十七烷乙氧基十六醇、卵磷脂、山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯山梨醇单油酸酯和聚氧乙烯硬脂酸酯)。

本发明所述药物组合物的剂量

15 在已知的对可以用于治疗任何上述疾病的化合物进行评价的常规实验室技术的基础上,通过常规毒性测试和通过用于确定哺乳动物中上述症状疗效的常规药理学检测方法,并通过将这些结果与用于治疗这些症状的已知药物的结果进行比较,可以方便地确定本发明所述化合物对治疗每种所需指征治疗的有效剂量。在对这些病症中的一种进行治疗中所述活性成分的给药量可以大范围地变化,这取决于诸如所使用的具体化合物和
20 剂量单位、给药方式、疗程、所治疗患者的年龄和性别以及所治疗病症的特征和程度等因素。

所述活性成分总的给药量可以介于约 0.01 毫克/千克到约 50 毫克/千克之间,并且优选地介于每天约 0.1 毫克到约 10 毫克每千克体重之间。单位剂量可以优选地含约 1 毫克到约 300 毫克活性成分,并可以每天一次或多次给药。口服给药的每日剂量应优选地介
25 于 0.1 到 5 毫克每千克体重。通过注射给药(包括静脉注射、皮下注射、肌肉注射和非肠道注射)以及使用灌注技术给药的每日剂量应优选地介于 0.1 到 5 毫克每千克体重。每日直肠给药方案应优选地介于 0.1 到 15 毫克每千克体重。每日局部给药方案应优选地介于 0.1 到 5 毫克/千克每日给药 1 到 4 次。透皮浓度应优选需要维持 0.1 到 3 毫克/千克的日剂量。每日吸入给药方案应优选 0.1 到 5 毫克每千克体重。其他剂量和数量可以按常规
30 选择。

具体的初始及持续剂量方案对于每位患者有所不同,这取决于主治医生所确定的病症的特征及严重程度、所使用具体化合物的活性、患者的年龄及身体状况、给药时间、给药路线、药物排泄速度、药物组合等等。治疗所需的模式以及本发明所述化合物或其
35 药理学上可接受的盐或组合物的剂量数可以由精通本领域的人员使用常规治疗检测加以确定。

与其他活性成分的组合用药

本发明所述化合物可以以单一药剂形式或与一种或多种其他药剂组合给药,其中所述的组合不引起不能接受的有害结果。这对于治疗诸如癌症的过度增殖性疾病可能是尤

其实用的。在这种情况下，本发明所述化合物可以与已知的细胞毒剂、信号转导抑制剂、或与其他抗肿瘤物质及其混合物和组合物组合使用。

在一种实施方式中，本发明所述化合物可以与细胞毒抗肿瘤物质组合使用。这些物质包括但不限于天冬酰胺酶、左旋门冬酰胺酶、博莱霉素、卡铂、顺铂、氮芥、卡氮芥、
5 苯丁酸氮芥、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放射菌素 D、柔红霉素、表阿霉素、阿霉素、依托泊苷、6-巯基嘌呤、甲氨喋呤、5-氟尿嘧啶、六甲密胺、羟基脲、异环磷酰胺、甲酰四氢叶酸、洛莫司汀、美司钠、丝裂霉素 C、盐酸米托蒽醌、甲苄肼、雷洛昔芬、链脲菌素、它莫西芬、硫鸟嘌呤、托泊替康、伊利替康、泼尼松龙、泼尼松、长春碱、长春新碱、长春地辛。

10 其他适于与本发明所述化合物组合使用的细胞毒药物包括但不限于公认的用于治疗肿瘤疾病的那些化合物。这些物质包括但不限于氨鲁米特、L-天冬酰胺酶、硫唑嘌呤、5-氮杂胞苷、克拉屈滨、白消安、己烯雌酚、2',2'-双氟去氧胞苷、普卡霉素、多烯紫杉醇、赤霉素、腺嘌呤、雌三醇、5-氟脱氧尿苷、5-氟脱氧尿苷单磷酸盐、磷酸氟达拉滨、氟甲睾酮、氟他胺、己酸羟孕酮、紫杉醇、去甲氧柔红霉素、干扰素、醋酸甲羟孕酮、
15 醋酸甲地孕酮、美法仑、米托坦、N-二氧磷乙酰-L-天冬氨酸盐(PALA)、喷司他丁、司莫司汀、替尼泊忒、丙酸睾酮、噻替派、三甲基蜜胺、尿嘧啶以及长春瑞滨。

其他适于与本发明所述化合物组合使用的细胞毒抗肿瘤物质也包括新发现的细胞毒剂，诸如吉西他滨、卡培他滨、埃博霉素、奥沙利铂及其天然和合成的衍生物、替莫唑胺、托西莫单抗(Bexxar)、trabectedin、以及驱动蛋白纺锤体蛋白 Eg5 的抑制剂。

20 在另一种实施方式中，本发明所述化合物可以与其他信号转导抑制剂组合使用。特别感兴趣的是针对 EGFR 家族(诸如 EGFR、HER-2 和 HER-4)及其各自的配体的信号转导抑制剂。这样的物质的例子包括但不限于诸如赫赛汀(曲妥珠单抗)、艾比特思(西妥昔单抗)和波替珠单抗(pertuzumab)的抗体药物。这样的药物的例子包括但不限于小分子激酶抑制剂，诸如 ZD-1839/Iressa、CM033、OSI-774/Tarceva、CP-724, 714、EKB-569
25 及 GW-2016。

本发明的化合物与现有技术中已知的不携带氙的化合物相比，具有一系列的优点。本发明的主要优点包括：

(1)本发明化合物对酪氨酸激酶诸如 c-Met 具有优异的抑制活性。

30 (2)本发明的化合物相较于未氙化的化合物相比，在动物体内更不容易被代谢，这导致首过效应的降低，因此可以改变剂量并形成长效制剂，其也可以长效制剂的形式改善适用性。

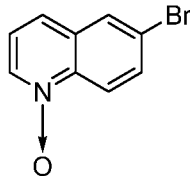
(3)通过氙化还改变了药代动力学作用，使得本发明的化合物在生物体中的分布明显不同于未氙代的化合物。

35 (4)本发明的化合物在动物体内的药物浓度更高，从而提高了药效。

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并不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，否则百分比和份数按重量计算。

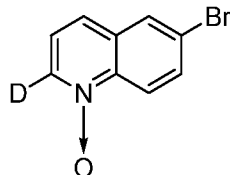
实施例 1 3-[(2-氘-6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪(II)的制备

步骤 1: 6-溴喹啉-1-氧(III)



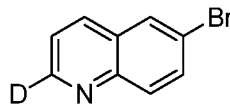
将 20 克 6-溴喹啉溶于 200 毫升二氯甲烷中, 于冰浴搅拌下滴加含 21.5 克间氯过氧苯甲酸的 200 毫升二氯甲烷溶液, 加完后室温搅拌过夜。反应液以饱和硫代硫酸钠溶液洗, 有机相浓缩至干, 得浅棕色固体 19.4 克, 收率 90%。¹H-NMR (300Hz, DMSO-d₆) δ: 8.63 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.42-8.47 (m, 2H), 7.89-7.96 (m, 2H), 7.51-7.56 (m, 1H).

步骤 2: 2-氘-6-溴喹啉-1-氧(IV)



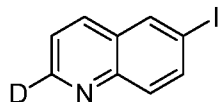
将 10 克 6-溴喹啉-1-氧, 10.7 克叔丁醇钠, 氘水 33 毫升的混合物于 100℃ 油浴加热 12 小时。将反应液冷却至室温, 以二氯甲烷萃取, 有机层浓缩至干, 得浅黄色固体 6.7 克, 收率 67%。¹H-NMR (300Hz, DMSO-d₆) δ: 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 8.42-8.47 (m, 2H). LRMS(ESI) *m/z* [M+H]⁺: 225.3.

步骤 3: 2-氘-6-溴喹啉(V)



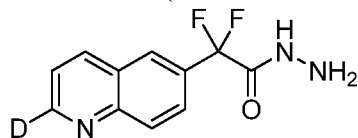
将 4 克 2-氘-6-溴喹啉-1-氧溶于 70 毫升冰醋酸中, 分批加入 8 克铁粉, 加热回流 3 小时。将反应液浓缩至干, 残余物加水溶解, 以碳酸钠固体调 pH = 8, 以二氯甲烷萃取, 有机层浓缩至干, 得浅棕色油状物 2.5 克, 收率 67%。¹H-NMR (300Hz, CDCl₃) δ: 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 7.81 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H).

步骤 4: 2-氘-6-碘喹啉(VI)



将 1 克 2-氘-6-溴喹啉, 碘化亚铜 182 毫克, 碘化钠 1.43 克, N,N-二甲基乙二胺 0.22 毫升, 1,4-二氧六环 10 毫升的混合物回流过夜。将反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼乙酸乙酯洗, 滤液浓缩至干, 得浅黄色固体 1.1 克, 收率 90%。¹H-NMR (300Hz, CDCl₃) δ: 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 1.2, 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

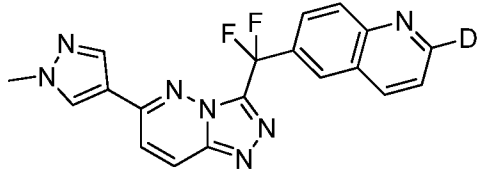
步骤 5: 2-(2-氘-6-喹啉基)-2,2-二氟乙酰肼(VII)



将 2-氘-6-碘喹啉 3 克, 二氟溴乙酸乙酯 3 毫升, 纳米铜粉 2.08 克, 二甲亚砜 30 毫升, 于 80°C 加热搅拌过夜。将反应液冷却至室温, 以乙酸乙酯稀释反应液, 以饱和食盐水洗之, 有机层浓缩至干, 得棕色油状物。

5 将以上得到的棕色油状物溶于 30 毫升甲醇中, 加入 0.7 毫升水合肼(85%), 80°C 反应 1 小时, 将反应液浓缩至干, 残余物柱层析, 得浅黄色固体 1.1 克, 收率 39.4%。¹H-NMR (300Hz, DMSO-d₆) δ: 10.39 (br s, 1H), 8.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.73 (br s, 2H)

步骤 6: 3-[(2-氘-6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪 (II)



10 将 2-(2-氘-6-喹啉基)-2,2-二氟乙酰肼 3 克, 3-氯-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)哒嗪 1.64 克, 甲烷磺酸 1.5 克, 正丁醇 33 毫升置封管中, 90°C 加热搅拌过夜。将反应液浓缩至干, 加水溶解, 以氨水调 pH = 8, 以二氯甲烷萃取, 有机层浓缩至干, 残余物柱层析, 得黄色固体 2.5 克, 收率 79%。¹H-NMR (300Hz, CDCl₃) δ: 8.24-8.28 (m, 3H), 8.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H). LRMS(EI) *m/z* [M]⁺: 378.

实施例 2 化合物 II 在猴肝 S9 中代谢研究

20 每个体外孵化体系总体积为 200 μL, 介质为 100 mM 磷酸缓冲液(PBS, pH7.4), 包括终浓度为 3 μM 的 JNJ38877605 或化合物 II 和 2 mM 的 NADPH, 采用 37°C 水浴进行孵化。预孵化 3 min 后, 向缓冲液-底物-辅助因子混合物中分别加入猴肝 S9 蛋白起始反应, 反应 60 min 后加入同体积冰冷乙腈终止反应。对照组别实验条件同上, 但 NADPH 以 PBS 代替; 此外, 空白对照组中, S9 蛋白经过高温失活处理。所有孵化样本均为双样本。

25 取双样本各取 200 μL 合并, 加入 400 μL 乙腈, 涡流混合 1 min, 离心 5 min(14000 rpm), 全部上清液取出, 转移至 10 mL 塑料管中, 40°C 氮气流下吹干, 残留物以 80 μL 乙腈-水(10: 90, v/v)溶解, 取 10 μL 进行 UPLC-UV/Q-TOF MS 分析。

30 采用 UPLC-UV/Q-TOF MS 法鉴定了 JNJ38877605 和化合物 II 猴肝 S9 孵化体系中可能的代谢产物, 结果显示化合物 II 的原型药物的比例比 JNJ38877605 高 31.8%。表明化合物 II 的药动力学性质明显优于 JNJ38877605。

实施例 3 化合物 II 灌胃给药后在食蟹猴体内药动力学试验

食蟹猴 4 只, 分别灌胃给予受试化合物, 具体安排如下:

组别	动物数	给药化合物	给药剂量(mg/kg)	给药体积(mL/kg)
1	2	JNJ-38877605	10	5
2	2	化合物 II	10	5

给药前(0 h)及给药后 0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0、12 和 24 h 经四肢静脉取静脉血 0.8 mL, 置 EDTA 抗凝试管中, 3500 rpm 离心 10 min, 分离血浆, -70°C 冰箱中冷冻保存待测。

5 采用 LC/MS/MS 法测定血浆中的浓度, 采用 UPLC-Q/TOF-MS 法鉴定血浆、和尿中可能代谢物。

采用 WinNonlin 6.3 软件(美国 Pharsight 公司)的非房室模型计算给药后的药代动力学参数。

食蟹猴分别灌胃给予 10 mg/kg 化合物 II 和 JNJ38877605 后的血浆浓度-时间曲线见图 1。

10 灌胃给药后, 化合物 II 在食蟹猴的暴露量 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 分别为 JNJ38877605 的 1.56 倍和 2.29 倍。

从上面结果看出, 本发明化合物在动物体内具有更好的药物动力学, 因而将具有更好的药效学和治疗效果。

15 实施例 4 化合物 II 对人肺癌 EBC-1 裸小鼠皮下移植瘤的生长抑制作用

BALB/cA 裸小鼠。每组动物数: 阴性对照组 6 只, 给药组 6 只。

人肺癌 EBC-1 细胞株接种裸小鼠右侧腋窝皮下, 细胞接种量为 5×10^6 /只, 形成移植瘤后再在裸小鼠体内传 1 代后使用。

20 取生长旺盛期的瘤组织剪切成 1.5mm^3 左右, 在无菌条件下, 接种于裸小鼠右侧腋窝皮下。裸小鼠皮下移植瘤用游标卡尺测量移植瘤直径, 待肿瘤平均体积生长至 176mm^3 左右后动物随机分组。化合物 II 和 JNJ38877605 以 5mg/kg 为给药剂量, 每天口服给药两次, 连续给药 21 天。溶剂对照组给等量溶剂。整个实验过程中, 每周 2 次测量移植瘤直径, 同时称量小鼠体重。肿瘤体积(tumor volume, TV)的计算公式为: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, 其中 a、b 分别表示长、宽。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积(relative tumor volume, RTV), 计算公式为:
25 $RTV = V_t/V_0$ 。其中 V_0 为分笼给药时(即 d_0)测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积。

抗肿瘤活性的评价指标为:

1) 相对肿瘤增殖率 T/C(%), 计算公式如下: $T/C(\%) = (T_{RTV}/C_{RTV}) \times 100\%$, T_{RTV} : 治疗组 RTV; C_{RTV} : 阴性对照组 RTV;

30 2) 肿瘤体积增长抑制率 GI%, 计算公式如下: $TGI\% = [1 - (TV_t - TV_0) / (CV_t - CV_0)] \times 100\%$, TV_t 为治疗组每次测量的瘤体积; TV_0 为治疗组分笼给药时所得瘤体积; CV_t 为对照组每次测量的瘤体积; CV_0 为对照组分笼给药时所得瘤体积;

3) 瘤重抑制率, 计算公式如下: $\text{瘤重抑制率}\% = (W_C - W_T) / W_C \times 100\%$, W_C : 对照组瘤重, W_T : 治疗组瘤重。

35 实验结果如图 2 所示。化合物 II 和 JNJ38877605 在 5mg/kg 给药剂量下, 每天口服给药两次, 连续给药 21 天, 对人肺癌 EBC-1 裸小鼠皮下移植瘤的生长均有极其显著的抑制作用。其中化合物 II 在第 21 天所得 T/C 百分数为 9.98%, 肿瘤增长抑制率(TGI)为 90.4%, 而 JNJ38877605 第 21 天所得 T/C 百分数 21.56%, 肿瘤增长抑制率(TGI)为 83.8%。实验治疗期间各给药组小鼠均状态良好。

实施例 5 药物组合物药片

	化合物 II (实施例 1)	30g
5	胶体二氧化硅	0.3g
	硬脂酸镁	4.5g
	改性淀粉	12g
	微晶纤维素	190g
	乳糖	100g

10 将上述物质混合均匀，通过常规工艺制备 1000 片药片。可以使用适当的水性或非水性包衣以提高适口程度、改善外观和稳定性或延缓吸收。

胶囊

	化合物 II (实施例 1)	30g
	淀粉	140g
15	微晶纤维素	60g

按常规方法，将上述物质混合均匀，装入普通明胶胶囊，制备 1000 颗胶囊。

无菌 IV 溶液

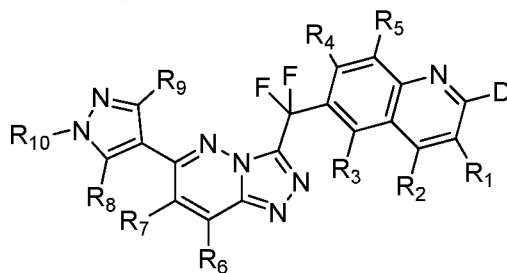
	化合物 II (实施例 1)	0.2g
	无菌注射用水	50mL

20 将化合物 II 用无菌的注射用水配制成 4 毫克/毫升溶液并按需要调节 pH。用 5% 无菌右旋糖稀释至 1.5-2.0 毫克/毫升静脉输液给药。

25 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

1、一种如下式(I)所示的化合物：



(I)

5 式中：

D 代表氘原子；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 各自独立地为氢原子或氘原子；

R₁₀ 选自下组：CH₃、CH₂D、CHD₂、或 CD₃。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

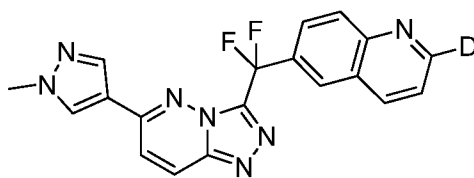
10 R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉ 均为氢原子；

R₁₀ 为 CH₃。

3、一种制备药物组合物的方法，其特征在于，包括步骤：将药学上可接受的载体与权利要求 1 或 2 所述的化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物进行混合，从而形成药物组合物。

15 4、一种药物组合物，其特征在于，包括：治疗有效量的权利要求 1 或 2 所述的式 I 化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物；和药学上可接受的载体。

5、如权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于，包括治疗有效量的式 II 化合物即 3-[(2-氘-6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]吡啶、或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



(II)

；

和药学上可接受的载体。

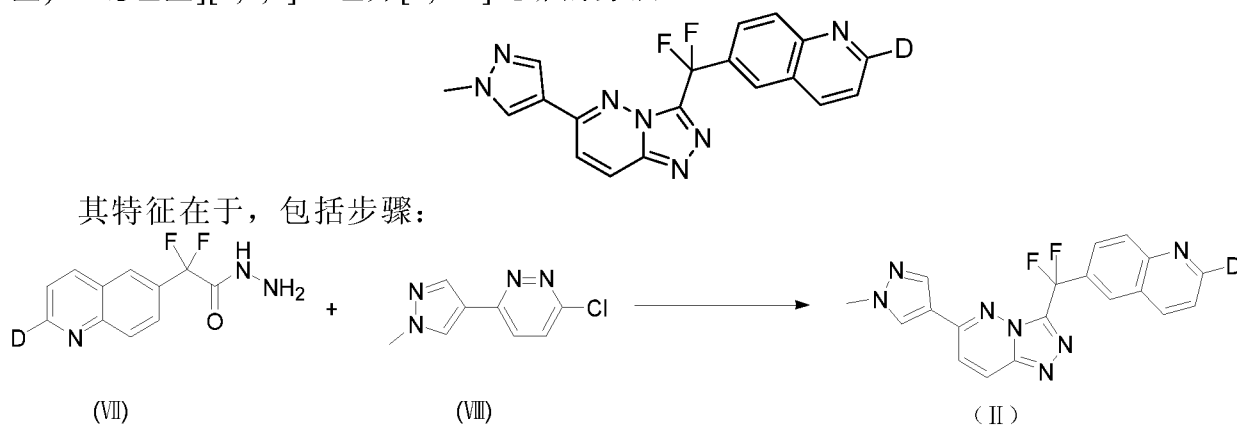
6、如权利要求 4 或 5 所述的药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物还包括治疗有效量的其他活性成分，且所述的其他活性成分包括选自下组的一种或多种活性成分：细胞毒剂、信号转导抑制剂，和其他抗肿瘤物质。

25 7、一种如权利要求 1 所述的式(I)化合物，或其晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物的用途，其特征在于，用于制备治疗酪氨酸激酶，尤其是 c-Met 介导的疾病的药物组合物。

8、如权利要求 7 所述的用途，其特征在于，所述的疾病选自下组：乳头状瘤、芽状神经胶质瘤、黑素瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、鳞状细胞癌、星细胞瘤、头癌、颈

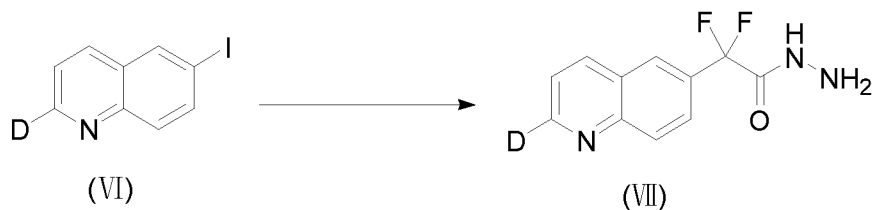
癌、膀胱癌、乳癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、胰腺癌、胃癌、肝细胞癌、白血病、淋巴瘤、血管瘤、瘢痕瘤、呼吸道癌、脑癌、生殖器官癌、消化道癌、尿道癌、眼癌、肝癌、皮肤癌、头颈癌、甲状腺癌、副甲状腺癌及其远距离转移灶、淋巴瘤、肉瘤、结肠癌、骨癌、肾癌、睾丸癌、皮肤癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌。

- 5 9、一种制备权利要求 2 所述的式 II 化合物 3-[(2-氘-6-喹啉基)二氟甲基]-6-[(1-甲基)-4-吡唑基][1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪的方法，



- 10 在有机溶剂中，用式(VII)化合物和式(VIII)化合物进行关环反应，得到式(II)化合物。

10、如权利要求 9 所述的方法，其特征在于，所述的式(VII)化合物是通过以下方法制备的：



- 15 在有机溶剂中，用式(VI)化合物与二氟溴乙酸乙酯和水合肼反应，得到式(VII)化合物。

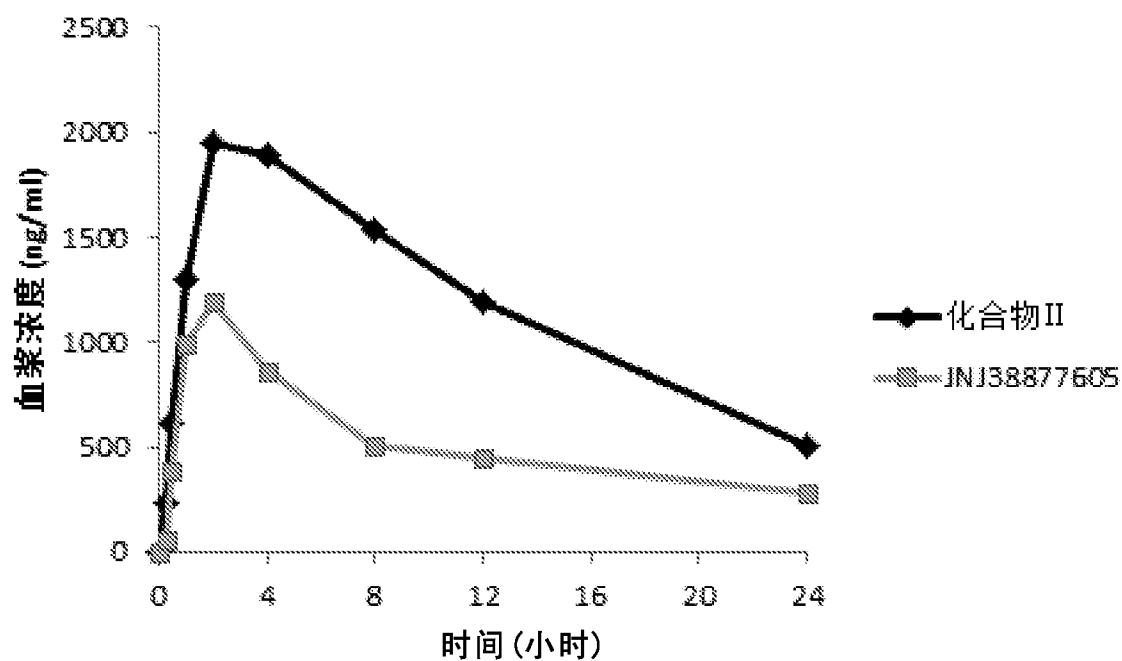


图 1

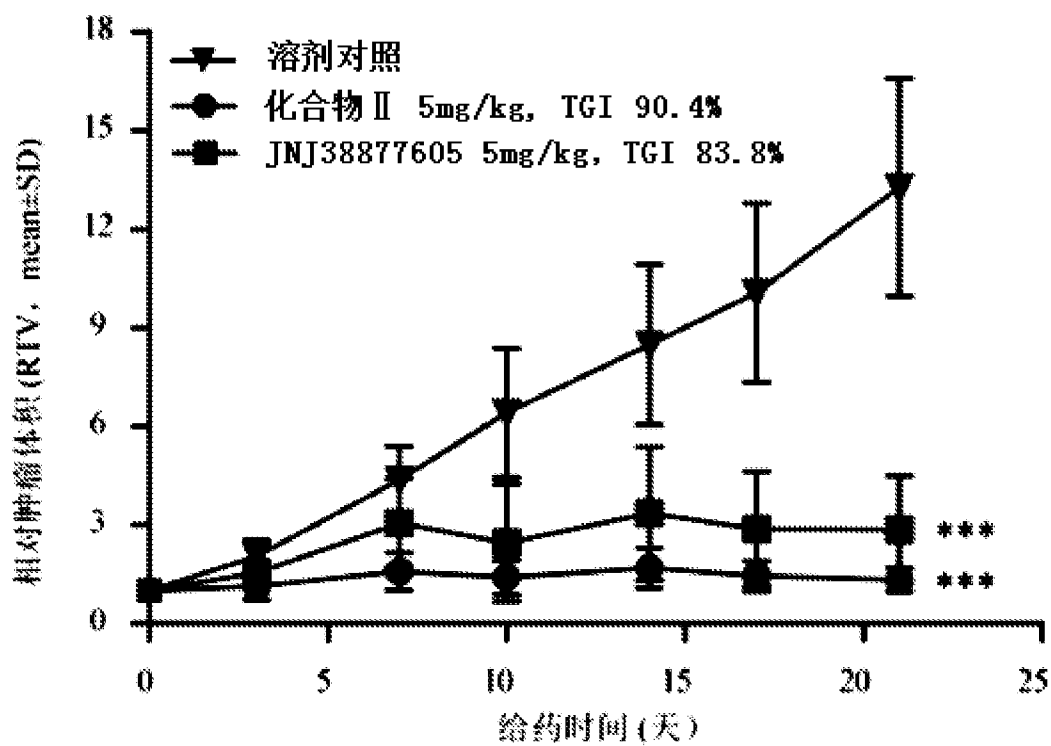


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/085480

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04 (2006.01) i; A61K 31/5025 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487; A61K 31; A61P 35

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

USTXT; EPTXT; WOTXT; WPI; EPODOC; CNPAT; CNKI; STN: cancer, tumor, tumour, kinase, deuterium, deuterohydrogen, deutohydrogen, quinol+, triaz+, pyridaz+

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2016087586 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 09 June 2016 (09.06.2016), claims 1-17, description, pages 10-13, and embodiment 1	1-10
Y	WO 2008155378 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV et al.), 24 December 2008 (24.12.2008), claims 1-20	1-10
Y	CN 101374843 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 25 February 2009 (25.02.2009), description, pages 9-10, schemes 1 and 4a, and embodiment 61	1-10
Y	CN 103459396 A (NOVARTIS AG), 18 December 2013 (18.12.2013), claim 1, and description, paragraph [0265]	1-10

☐ 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 12 August 2016 (12.08.2016)	Date of mailing of the international search report 22 August 2016 (22.08.2016)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer DAI, Nianzhen Telephone No.: (86-10) 82246703

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/085480

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2016087586 A1	09 June 2016	None	
WO 2008155378 A1	24 December 2008	TW 200918064 A	01 May 2009
		JP 2015180658 A	15 October 2015
		TW I415612 B	21 November 2013
		US 2010197912 A1	05 August 2010
		JP 2010532322 A	07 October 2010
		EP 2170894 A1	07 April 2010
		JP 5548123 B2	16 July 2014
		US 8629144 B2	14 January 2014
		JP 5761878 B2	12 August 2015
		AR 067133 A1	30 September 2009
		JP 2014166998 A	11 September 2014
CN 101374843 A	25 February 2009	SV 2008002963 A	18 January 2010
		TW 200801007 A	01 January 2008
		BR PI0620292 A2	08 November 2011
		PE 00082011 A1	31 January 2011
		EA 200870085 A1	30 December 2008
		MA 30084 B1	01 December 2008
		US 2007203136 A1	30 August 2007
		EC SP088573 A	30 July 2008
		AU 2006331912 A1	05 July 2007
		KR 101412675 B1	03 July 2014
		WO 2007075567 A1	05 July 2007
		CN 101374843 B	05 September 2012
		US 2009098181 A1	16 April 2009
		US 8030305 B2	04 October 2011
		CA 2634721 A1	05 July 2007
		CR 10170 A	24 November 2008
		IL 192108 A	27 February 2014
		IL 192108 D0	29 December 2008
		PE 07522007 A1	13 August 2007
		GT 200800105 A	10 October 2008
		ZA 200806277 A	29 September 2010
		US 8173654 B2	08 May 2012
		EP 1966214 A1	10 September 2008
		AU 2006331912 B2	30 August 2012
		JP 5292102 B2	18 September 2013
		TW I399378 B	21 June 2013
		NO 20083013 A	19 September 2008
		AP 3433 A	31 October 2015
		AR 058703 A1	20 February 2008
		UY 30041 A1	31 May 2007
		CA 2634721 C	17 June 2014
		UA 98297 C2	10 May 2012
		NZ 568807 A	27 May 2011
		EA 015754 B1	30 December 2011
		JP 2009525263 A	09 July 2009
		HN 2008000931 A	22 October 2013
		MX 2008008277 A	04 March 2009
		AP 200804502 D0	30 June 2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/085480

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103459396 A	18 December 2013	KR 20080085154 A CN 103459396 B	23 September 2008 19 August 2015

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2016/085480

A. 主题的分类

C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61P 35/00(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)

C07D487; A61K31; A61P35

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))

USTXT;EPTXT;WOTXT;WPI;EPDOC;CNPAT;CNKI;STN;cancer, tumor, tumour, kinase, deuterium, deuterohydrogen, deutohydrogen, quinol+, triaz+, pyridaz+, 癌, 肿瘤, 激酶, 喹啉, 三唑, 哒嗪, 氘

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	WO 2016087586 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 2016年 6月 9日 (2016 - 06 - 09) 权利要求1-17, 说明书第10-13页, 实施例1	1-10
Y	WO 2008155378 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV等) 2008年 12月 24日 (2008 - 12 - 24) 权利要求1-20	1-10
Y	CN 101374843 A (詹森药业有限公司) 2009年 2月 25日 (2009 - 02 - 25) 说明书第9-10页, 流程1和4a, 实施例61	1-10
Y	CN 103459396 A (诺瓦提斯公司) 2013年 12月 18日 (2013 - 12 - 18) 权利要求1, 说明书第[0265]段	1-10

☐ 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

2016年 8月 12日

国际检索报告邮寄日期

2016年 8月 22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)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

戴年珍

传真号 (86-10)62019451

电话号码 (86-10)82246703

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/085480

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	2016087586	A1	2016年 6月 9日	无			
WO	2008155378	A1	2008年 12月 24日	TW	200918064	A	2009年 5月 1日
				JP	2015180658	A	2015年 10月 15日
				TW	I415612	B	2013年 11月 21日
				US	2010197912	A1	2010年 8月 5日
				JP	2010532322	A	2010年 10月 7日
				EP	2170894	A1	2010年 4月 7日
				JP	5548123	B2	2014年 7月 16日
				US	8629144	B2	2014年 1月 14日
				JP	5761878	B2	2015年 8月 12日
				AR	067133	A1	2009年 9月 30日
				JP	2014166998	A	2014年 9月 11日
CN	101374843	A	2009年 2月 25日	SV	2008002963	A	2010年 1月 18日
				TW	200801007	A	2008年 1月 1日
				BR	PI0620292	A2	2011年 11月 8日
				PE	00082011	A1	2011年 1月 31日
				EA	200870085	A1	2008年 12月 30日
				MA	30084	B1	2008年 12月 1日
				US	2007203136	A1	2007年 8月 30日
				EC	SP088573	A	2008年 7月 30日
				AU	2006331912	A1	2007年 7月 5日
				KR	101412675	B1	2014年 7月 3日
				WO	2007075567	A1	2007年 7月 5日
				CN	101374843	B	2012年 9月 5日
				US	2009098181	A1	2009年 4月 16日
				US	8030305	B2	2011年 10月 4日
				CA	2634721	A1	2007年 7月 5日
				CR	10170	A	2008年 11月 24日
				IL	192108	A	2014年 2月 27日
				IL	192108	D0	2008年 12月 29日
				PE	07522007	A1	2007年 8月 13日
				GT	200800105	A	2008年 10月 10日
				ZA	200806277	A	2010年 9月 29日
				US	8173654	B2	2012年 5月 8日
				EP	1966214	A1	2008年 9月 10日
				AU	2006331912	B2	2012年 8月 30日
				JP	5292102	B2	2013年 9月 18日
				TW	I399378	B	2013年 6月 21日
				NO	20083013	A	2008年 9月 19日
				AP	3433	A	2015年 10月 31日
				AR	058703	A1	2008年 2月 20日
				UY	30041	A1	2007年 5月 31日
				CA	2634721	C	2014年 6月 17日
				UA	98297	C2	2012年 5月 10日
				NZ	568807	A	2011年 5月 27日
				EA	015754	B1	2011年 12月 30日
				JP	2009525263	A	2009年 7月 9日
				HN	2008000931	A	2013年 10月 22日
				MX	2008008277	A	2009年 3月 4日
				AP	200804502	D0	2008年 6月 30日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/085480

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
				KR	20080085154	A	2008年 9月 23日
CN	103459396	A	2013年 12月 18日	CN	103459396	B	2015年 8月 19日