

(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
2019年8月8日 (08.08.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/149128 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/12 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
C07D 239/48 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/072915

(22) 国际申请日: 2019年1月24日 (24.01.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810093773.7 2018年1月31日 (31.01.2018) CN

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 陆柯潮 (LU, Kechao) [CN/CN]; 中国浙江省台州市黄岩书香园22幢601室, Zhejiang 318020 (CN)。

(72) 发明人: 朱雷 (ZHU, Lei); 中国浙江省台州市黄岩书香园22幢601室, Zhejiang 318020 (CN)。张四平 (ZHANG, Siping); 中国浙江省台州市黄岩书香园22幢601室, Zhejiang 318020 (CN)。

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,

GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, 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。

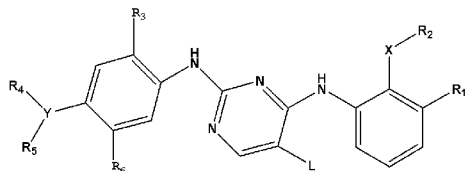
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), 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: 5-CHLORO-2,4-PYRIMIDINE DERIVATIVE USED AS ANTI-TUMOR DRUG

(54) 发明名称: 作为抗肿瘤药物的5-氯-2,4-嘧啶衍生物



(1) (57) Abstract: The present invention provides a 5-chloro-2,4-pyrimidine derivative used as an anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor. The derivative is a compound represented by formula I or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug, hydrate, solvent compound, metabolite of the compound represented by formula (I), wherein R₁, R₂, R₃, R₄, and R₅ are as defined in the description. The compound and the pharmaceutical composition can be used as an ALK inhibitor and for preparing an anti-tumor therapeutic drug for inhibiting ALK.

(57) 摘要: 本发明提供了作为ALK抑制剂的5-氯-2,4-嘧啶衍生物。该化合物为式(I)所示化合物或式I所示化合物的可药用盐, 前药, 水合物, 溶剂化合物, 代谢产物, 其中R₁, R₂, R₃, R₄, R₅如说明书所定义。利用该化合物和药物组合物能够用作ALK抑制剂, 用于制备成抑制间变性淋巴瘤激酶的抗肿瘤治疗药物。



WO 2019/149128 A1

作为抗肿瘤药物的 5-氯-2,4-嘧啶衍生物

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体地本发明涉及作为抗肿瘤药物的 5-氯-2,4-嘧啶衍生物。

背景技术

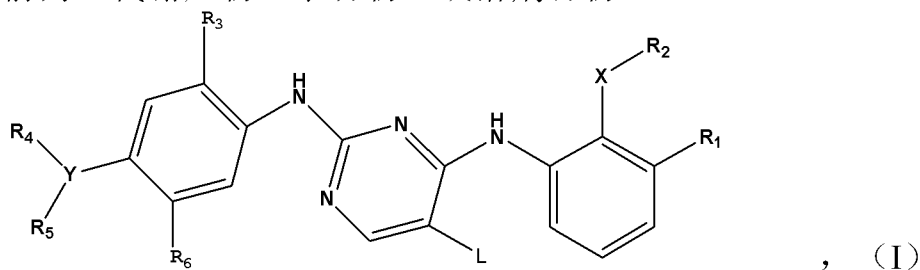
酪氨酸激酶参与大多数癌症的发病机制。然而，很少有酪氨酸激酶被证明在淋巴瘤中具有明确的致病作用。间变性淋巴瘤激酶（ALK）是大多数间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）的癌基因通过多种分子机制进行转化表达的。ALK 易位或表达异常导致肿瘤发生。ALK 基因的激活突变或易位已在几种类型的癌症中鉴定，包括间变性大细胞淋巴瘤、成神经细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤和非小细胞肺癌。一些 ALK 抑制剂在临床上已证实对各种癌症有效。具体而言，少数 ALK 抑制剂，在医药市场上以抗 NSCLC（非小细胞肺癌）而存在的药物如 Crizotinib Ceritinib 和 Brigatinib。

虽然人们已经研究了大量的对蛋白激酶有抑制活性的化合物，且一些蛋白激酶抑制剂如 Crizotinib, Ceritinib 等已经上市用于 NSCLC 的治疗，但是会产生耐药性，不良反应大，存在一定程度的缺陷，并且在中国，目前还没有具有自主知识产权的 ALK 抑制剂药物上市，因而，开发出更安全，高效的治疗癌症的新型 ALK 抑制剂药物具有巨大的社会价值和经济效益。

发明内容

本发明的目的在于提供一种作为抗肿瘤药物的 5-氯-2,4-嘧啶衍生物及其应用。

在本发明的第一方面，提供了一种如式(I)所示的化合物，或其药学上可接受的盐、前药、代谢产物、水合物、或溶剂合物：



式(I)中：

X 为 $-(S=O)-$ 、或 $-(O=S=O)-$ ；

Y 为 N、或 CH；

L 选自：氢、卤素、羟基、氰基、取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基；

R_1 选自：氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基、和取代的或未取代的 C_{1-8} 烷氧基；

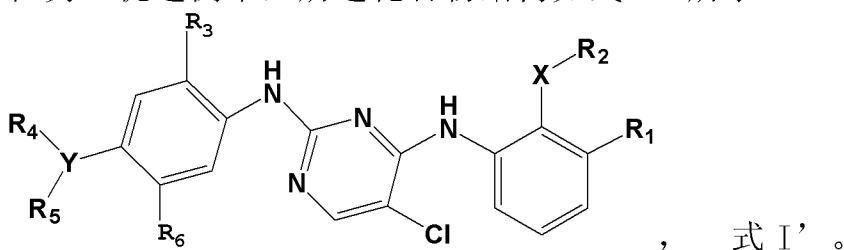
R_2 选自：氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{2-8} 烯基、取代的或未取代的 C_{2-8} 炔基、取代的或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代的或未取代的 3-至 8-元杂环基、取代的或未取代的芳基、和取代的或未取代的杂芳基；

R_3 和 R_6 独立地选自：氢、卤素、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、和取代的或未取代的 C_{1-8} 烷氧基；

R_4 和 R_5 独立地选自：氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷氧基、取代的或未取代的芳基、和取代的或未取代的杂芳基；或者， R_4 和 R_5 和它们所连接的原子一起形成 3-至 8-元环，所述 3-至 8-元环任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{1-8} 烷氧基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基取代的或未取代的 3-至 8-元杂环基。

在另一优选例中，所述上述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地且各自独立地被 1-3 个各自独立地选自下组的取代基取代：卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-至 12-元杂环基、芳基、杂芳基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-4} 烷氧基；除非特别说明，上述的芳基为含有 6-12 个碳原子的芳基；杂芳基为 5-至 15-元杂芳基。

在另一优选例中，所述化合物结构如式 I' 所示：



在另一优选例中， R_1 选自：氢、取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基。

在另一优选例中， R_2 为取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基。

在另一优选例中， R_3 为取代的或未取代的 C_{1-4} 烷氧基。

在另一优选例中， R_6 为氢、或取代的或未取代的 C_{1-4} 烷基。

在另一优选例中，X 为 $-(S=O)-$ 或 $-(O=S=O)-$ ；优选地，X 为 $-(S=O)-$ 。

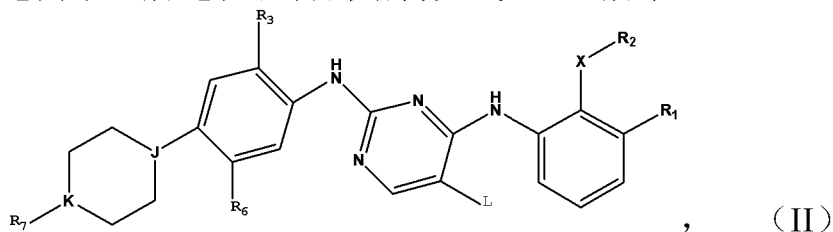
在另一优选例中，Y 为 N。

在另一优选例中，Y 为 CH，并且 R_4 和 R_5 与其相连的碳原子共同形成任选地含有 0-3 个（如 1、2、或 3 个）独立选自 N、O 或 S 的杂原子的 3-至 8-元环（优选为 6 元环）。

在另一优选例中，Y 为 N，并且 R_4 和 R_5 与其相连的 N 原子共同形成 3-至 8-元环（优选为 6 元环），任选地所述 3-至 8-元环还含有 0-3 个（如 1、2、或 3 个）独立选自 N、O 或 S 的杂原子；任选地所述 3-至 8-元环被一个或多个取代基取代，所述取代基选自：卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基取代的或未取代的 3-至 8-元杂环基。

在另一优选例中，所述当 X 为 $-(S=O)-$ 时，所述化合物为 R 构型、S 构型、或 R, S 混旋型。

在另一优选例中，所述化合物的结构如式 (II) 所示：

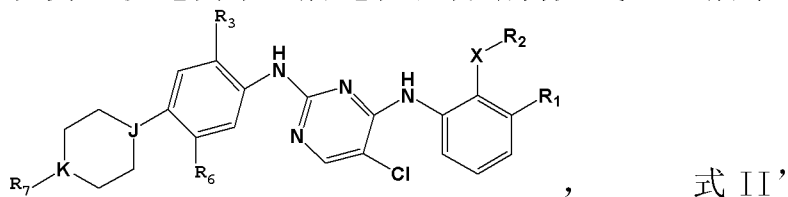


其中，J 为 N 或 C；K 为 N 或 C； R_7 选自：氢、取代的或未取代的 C_{1-8} 烷

基、取代的或未取代的 C₂₋₈ 烯基、取代的或未取代的 C₂₋₈ 炔基、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷氧基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代的或未取代的 3-至 8-元杂环基、取代的或未取代的芳基、和取代的或未取代的杂芳基；

X、L、R₁、R₂、R₃、R₆ 分别如上所述。

在另一优选例中，所述化合物结构如式 II' 所示：



其中各取代基如上所述。

在另一优选例中，J 为 C；并且 K 为 N。

在另一优选例中，J 为 N；并且 K 为 C。

在另一优选例中，J 为 N；并且 K 为 C；并且 R₇ 为取代的或未取代的任性地含有 0-3 个（如 1、2、或 3 个）独立选自 N、O 或 S 的杂原子的 3-至 8-元杂环基。

在另一优选例中，R₇ 为 C₁₋₄ 烷基取代的含有 2 个 N 杂原子的 3-至 8-元杂环基，优选为 5-至 8-元杂环基。

本发明的第二方面，提供了本发明第一方面所述的式(I)化合物的用途，用于：

(a) 制备治疗与间变性淋巴瘤激酶（ALK）活性或表达相关的疾病的药物；和/或

(b) 制备间变性淋巴瘤激酶（ALK）靶向抑制剂；和/或

(c) 体外非治疗性地抑制间变性淋巴瘤激酶（ALK）的活性。

在另一优选例中，所述“间变性淋巴瘤激酶（ALK）活性或表达相关的疾病”包括肿瘤。

在另一优选例中，所述肿瘤包括并不限于：淋巴瘤、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、肾癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌、肠癌、上皮细胞癌、多发性骨髓瘤、胰腺癌、白血病等。

在另一优选例中，所述肿瘤包括间变性大细胞淋巴瘤、成神经细胞瘤、炎性肌纤维母细胞瘤和非小细胞肺癌。

本发明的第三方面，提供了一种药物组合物，所述的药物组合物包括：

(i) 有效量的本发明第一方面所述的化合物，或其药学上可接受的盐、前药、代谢产物、水合物、或溶剂合物；和

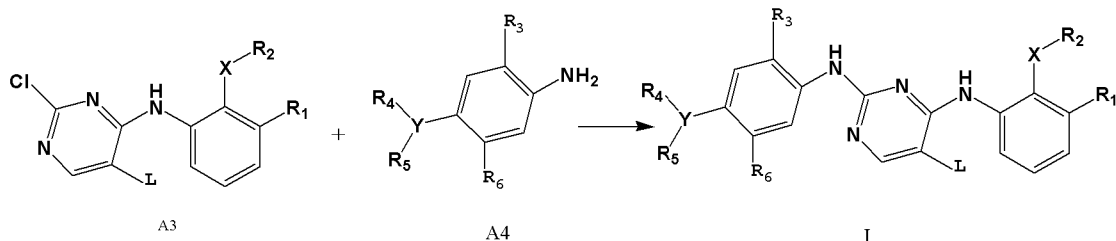
(ii) 药学上可接受的载体。

本发明的第四方面，提供了一种治疗肿瘤的方法，所述方法包括步骤：

对需要的对象施用治疗有效量的如本发明第一方面所述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐，或对需要的对象施用治疗有效量的如本发明第三方面所述的药物组合物。

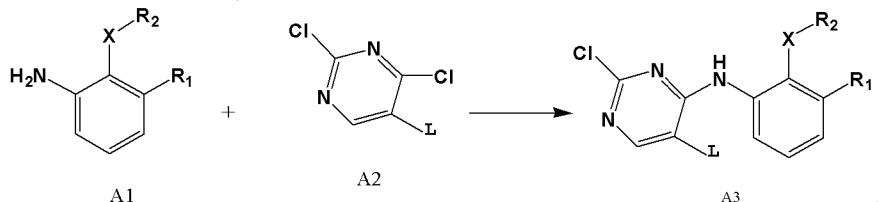
本发明的第五方面，提供了一种如本发明第一方面所述的化合物的制备方法，该方法包括步骤：

(a) 在惰性溶剂中，化合物 A3 和化合物 A4 反应得到式 I 所示化合物



在另一优选例中，所述方法还包括步骤：

(b) 在惰性溶剂中，化合物 A1 和化合物 A2 反应得到化合物 A3：



在另一优选例中，L 为氯。

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。

具体实施方式

本发明人通过广泛而深入的研究，获得一类对间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 具有显著抑制作用的化合物，这些化合物可以用于制备治疗与间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 活性或表达相关的疾病的药物组合物。在此基础上，完成了本发明。

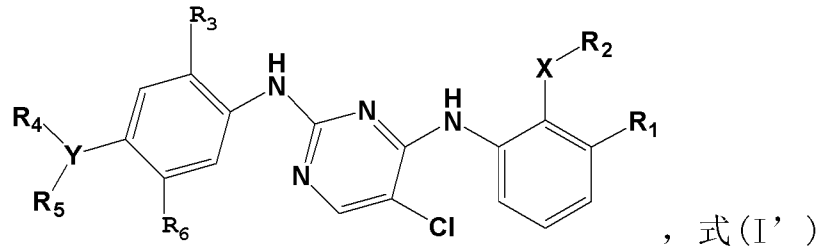
在描述本发明之前，应当理解本发明不限于所述的具体方法和实验条件，因为这类方法和条件可以变动。还应当理解本文所用的术语其目的仅在于描述具体实施方案，并且不意图是限制性的，本发明的范围将仅由所附的权利要求书限制。

除非另外定义，否则本文中使用的全部技术与科学术语均具有如本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义。如本文所用，在提到具体列举的数值中使用时，术语“约”意指该值可以从列举的值变动不多于 1%。例如，如本文所用，表述“约 100”包括 99 和 101 和之间的全部值(例如，99.1、99.2、99.3、99.4 等)。

虽然在本发明的实施或测试中可以使用与本发明中所述相似或等价的任何方法和材料，本文在此处列举优选的方法和材料。

本发明涉及涉及作为 ALK 抑制剂的新型 5-氯-2,4-取代咪唑衍生物以及这些化合物在制备用于治疗 and 预防癌症的药物中的用途。

本发明的目的在于提供通式 (I') 所示的化合物或式 I' 所示化合物的可药用盐，水合物，溶剂化物，代谢产物，或前药：



式(I)中:

X 为 $-(S=O)-$ 、或 $-(O=S=O)-$;

Y 为 N、或 CH;

R₁ 选自: 氢、卤素、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代的或未取代的 C₂₋₈ 烯基、取代的或未取代的 C₂₋₈ 炔基、和取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷氧基;

R₂ 选自: 氢、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 C₂₋₈ 烯基、取代的或未取代的 C₂₋₈ 炔基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代的或未取代的 3-至 8-元杂环基、取代的或未取代的芳基、和取代的或未取代的杂芳基;

R₃ 和 R₆ 独立地选自: 氢、卤素、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、和取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷氧基;

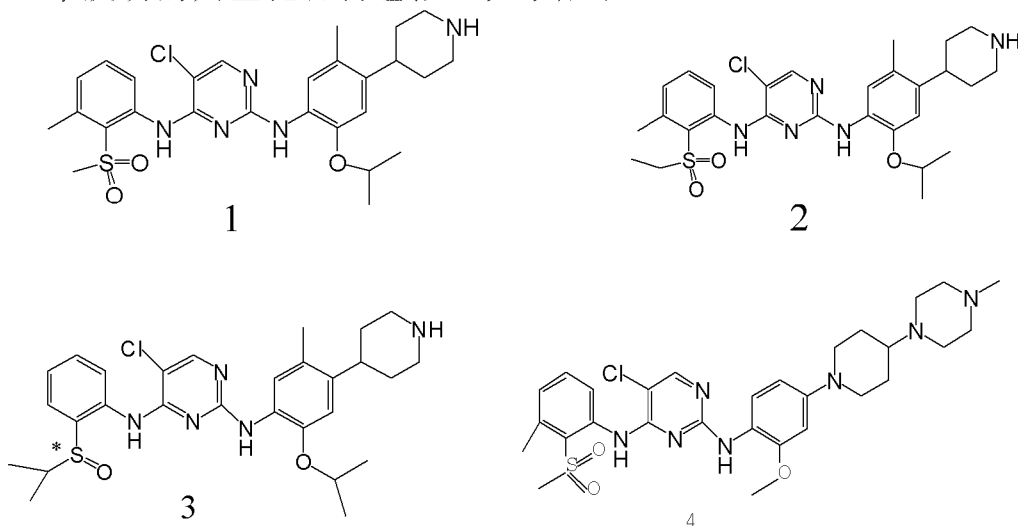
R₄ 和 R₅ 独立地选自: 氢、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷氧基、取代的或未取代的芳基、和取代的或未取代的杂芳基; 或者, R₄ 和 R₅ 和它们所连接的原子一起形成 3-至 8-元环, 所述 3-至 8-元环任选地被一个或多个取代基取代, 所述取代基选自: 卤素、C₁₋₈ 烷基、C₂₋₈ 烯基、C₂₋₈ 炔基、C₁₋₈ 烷氧基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷基取代的或未取代的 3-至 8-元杂环基。

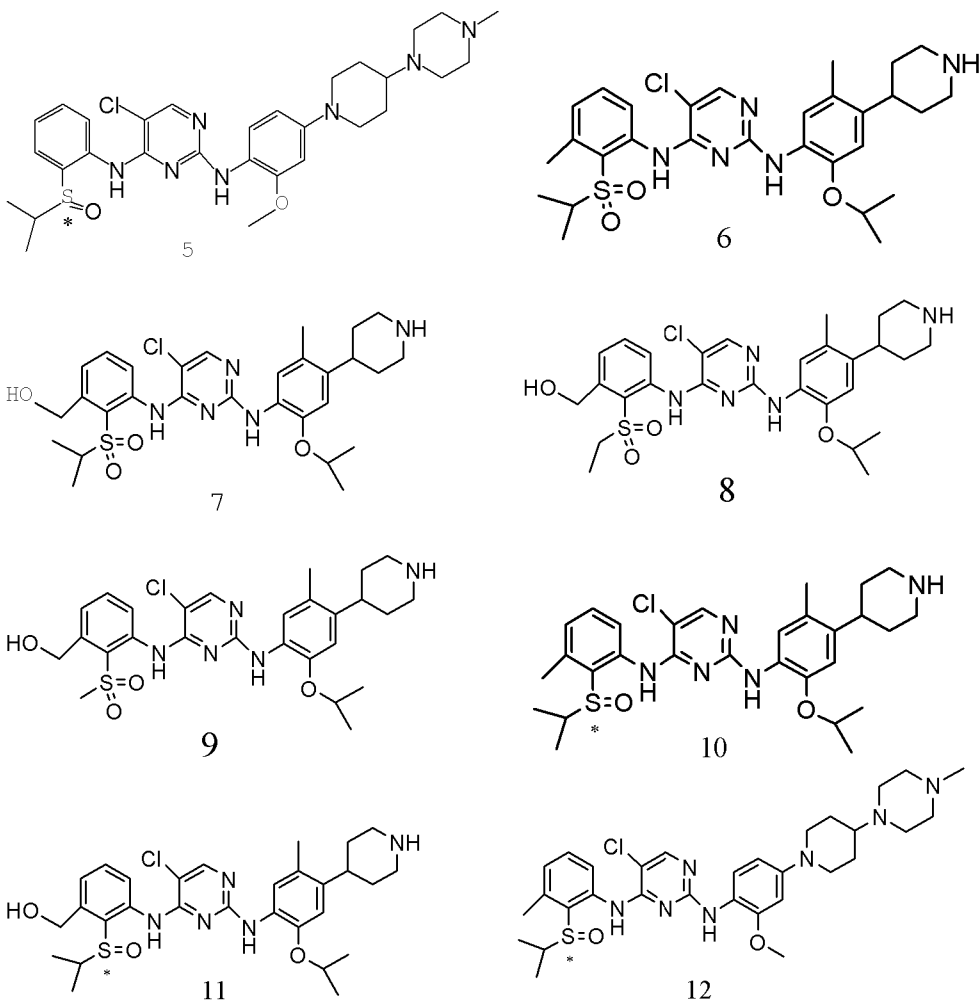
在本发明的一个优选地实施方式中, R₁ 和 R₂ 可以是独立的取代基, 也可以连接成一个环; R₃ 和 R₆ 可以是两个相同或者不同的取代基; R₄ 和 R₅ 可以是相同或者不同的取代基, 可以连接成一个五元或者六元环。

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ 可以含有一个或多个杂原子, 例如, 但不限于 F、Cl、N、O、S。

由此, 在本说明书中通篇中, 本领域技术人员可对式 I 所示化合物中所述 R₁-R₆ 的基团及其取代基进行选择, 以提供本发明的实施例中所所述的, 稳定的式 I 所示化合物或其可药用盐、水合物、溶剂化物、代谢产物。

本发明的典型化合物包括, 但不限于:





其中*为手性原子，包括R构型，S构型，R,S混旋型化合物。

本发明的化合物中，当X为-(S=O)-时，化合物为R构型、S构型、或R,S混旋型，此时，本发明的化合物表现出了及其优异的肿瘤抑制活性，具有出乎意料的优异效果。

术语

除特别说明之处，本文中提到的“或”具有与“和/或”相同的意义(指“或”以及“和”)。

除特别说明之处，本发明的所有化合物之中，各手性碳原子(手性中心)可以任选地为R构型或S构型，或R构型和S构型的混合物。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”指具有1~8个碳原子的直链(即，无支链)或支链烷基，或其组合。所述的烷基可以是饱和的，单不饱和或多不饱和的，且可以包括二价或多价的原子团。当烷基前具有碳原子数限定(如C₁₋₈)时，指所述的烷基含有1-8个碳原子，例如，C₁₋₈烷基可以包括具有1-8个碳原子的直链或支链烷基，例如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烯基”是指直链或支链，具有至少1个碳碳双键的碳链。具有一个双键的烯基可以被表示为

$-C_nH_{2n-1}$ ，具有 2 个双键的烯基可以被表示为 $-C_nH_{2n-3}$ 。当烯基前具有碳原子数限定(如 C_{2-8})时，指所述的烯基含有 2-8 个碳原子，例如，具有 2-8 个碳原子的直链或支链烯基，例如乙烯基、丙烯基、1,2-丁烯基、2,3-丁烯基、丁二烯基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“炔基”是指具有至少一个碳碳三键的脂肪族碳氢基团。所述的炔基可以是直链或支链的，或其组合。在一些实施例中，所述的炔基具有 2-8(例如，2-8, 2-6, 或 2-4)个碳原子。当炔基前具有碳原子数限定(如 C_{2-8} 炔基)时，指所述的炔基含有 2-8 个碳原子，例如，术语“ C_{2-8} 炔基”指具有 2~8 个碳原子的直链或支链炔基，例如乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”指具有饱和的或部分饱和的单环、二环或三环(包括并环、桥环或螺环)环系。所述的环烷基可以具有 3-16 个(例如，3-10 个，或 5-10 个)碳原子。当某个环烷基前具有碳原子数限定(如 C_{3-10})时，指所述的环烷基含有 3-10 个碳原子。在一些优选实施例中，术语“ C_{3-8} 环烷基”指具有 3~8 个碳原子的饱和或部分饱和的单环或二环烷基，例如环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。

如本文所用，术语“烷氧基”或“烷基氧基”指通过氧原子相连的烷基(例如， $-O$ -烷基)，其中烷基如上所述。特定的烷氧基的例子例如(但并不限于)甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、或类似基团。烷氧基可以被 1 个或多个取代基取代，所述的取代基例如卤素、氨基、氰基，或羟基。烷氧基可以为直链或支链的。当烷氧基前具有碳原子数限定(如 C_{1-8})时，指所述的环烷基含有 1-8 个碳原子。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“芳基”指单环，二环或稠环的芳香族碳氢基团。所述的芳基可以是取代或未取代的。当一个芳基前具有碳原子数限定(如 C_{6-12})时，指所述的芳基含有 6-12 个碳原子。芳基的例子例如(但并不限于)：苯基、联苯基、萘基、或类似基团(其中的每个碳原子均可以被任意取代)。所述的芳基可以不含或包含一个或多个相同或不同的(如 2、3、4 个)杂原子，所述杂原子可以选自 N、O 或 S。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂芳基”指单环，二环或稠环的芳香族基团，所述基团具有特定的成环碳原子数(例如， C_{4-10} 即具有 4-10 个成环碳原子)，且包括至少一个相同或不同的选自 N、O 或 S 的杂原子。每个环上原子可以被任意取代。所述的杂芳基可以是 5-至 15-元的，具有 1-5 个各自独立地选自 N、O 或 S 的杂原子的芳香环基。杂芳基的例子例如(但并不限于)：吡啶、嘧啶、吡咯、吲唑、吲哚、呋喃、苯并呋喃、噻吩，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环基”指单环或稠环的饱和或部分饱和取代基，所述基团具有特定的成环碳原子数(例如， C_{3-11} 即具有 3-11 个成环碳原子)，且包括至少一个相同或不同的选自 N、O 或 S 的杂原子。所述的杂环基可以是 3-至 15-元的，具有 1-5 个各自独立地选自 N、

O 或 S 的杂原子的杂环基。杂环基的例子例如(但不限于): 氮杂环基、氧杂环基、硫杂环基、氮氧杂环基、氮硫杂环基、氧硫杂环基等, 更优选的为本申请各实施例中所出现的杂环基。本发明中, 杂环基可以为单环、二环或三环(包括并环、桥环或螺环)。

如本文所用, 术语“任意地”或“任选地”(例如, “被任意取代的”)指所述的部分为取代的或未取代的, 且该取代仅发生与化学上可实现的位置。例如, H、共价键或 $-C(=O)-$ 基团不可以被取代基取代。

如本文所用, 术语“取代”(在有或无“任意地”修饰时)指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基, 或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明, 某个任意取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基, 所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基, 例如杂环烷基, 可以与另一个环相连, 例如环烷基, 从而形成螺二环系, 例如, 两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解, 本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但不限于): C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、 C_{3-8} 环烷基、3-至 12-元杂环基, 芳基、杂芳基、卤素、羟基、羧基($-COOH$)、氰基、 C_{1-8} 醛基、 C_{2-10} 酰基、 C_{2-10} 酯基、氨基。

为了方便以及符合常规理解, 术语“任意取代”或“任选取代”只适用于能够被取代基所取代的位点, 而不包括那些化学上不能实现的取代。

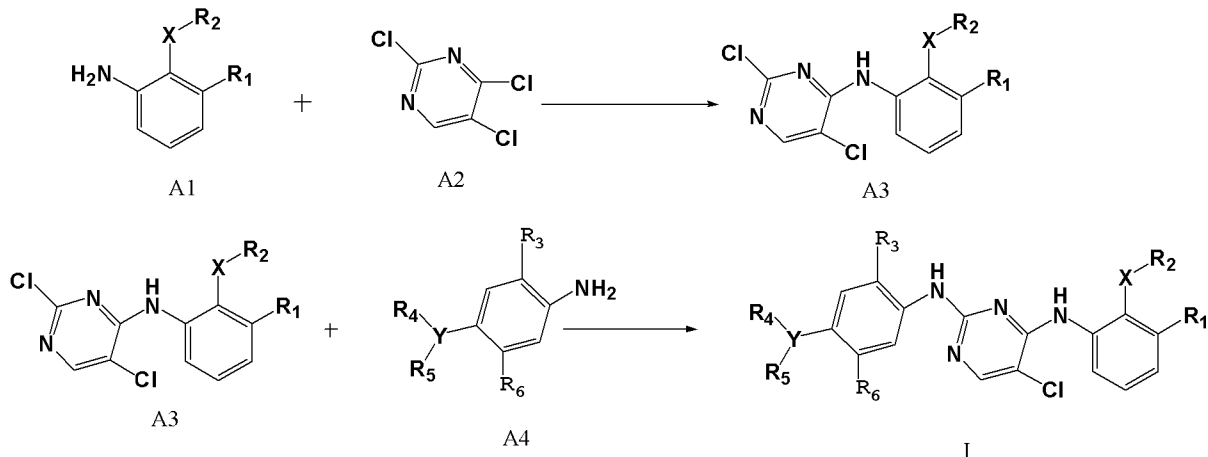
化合物的通用合成方法

本发明通式 I 所示化合物可通过如下的方法制得, 然而该方法的条件, 例如反应物、溶剂、碱、所用化合物的量、反应温度、反应所需时间等不限于下面的解释。本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得, 这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

在本发明的制备方法中, 各反应通常在惰性溶剂中, 反应温度 $-78^{\circ}C \sim 150^{\circ}C$ (优选 $20 \sim 120^{\circ}C$) 下进行。各步反应时间通常为 $0.5 \sim 48h$, 较佳地为 $2 \sim 12h$ 。

反应式 A 描述了本发明化合物的通用合成方法:

反应式 A:



如本文所用, 术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与药学上可接受的无机酸和有机酸所形成的盐, 其中, 优选的无机酸包括(但不限于): 盐酸, 氢

溴酸，硫酸，硝酸，氨基磺酸和磷酸等；优选的有机酸包括(但并不限于)：柠檬酸，酒石酸，乳酸，丙酮酸，乙酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，甲磺酸，萘磺酸，乙磺酸，萘二磺酸，马来酸，苹果酸，丙二酸，富马酸，琥珀酸，丙酸，草酸，三氟乙酸，硬脂酸，扑酸，羟基马来酸，苯乙酸，苯甲酸，水杨酸，谷氨酸，抗坏血酸，对氨基苯磺酸，2-乙酰氧基苯甲酸和羟乙磺酸等。如本文所用，除非特别说明，术语“药学上可接受的盐”指适合与对象(例如，人)的组织接触，而不会产生不适度的副作用的盐。在一些实施例中，本发明的某一化合物的药学上可接受的盐包括具有酸性基团的本发明的化合物的盐(例如，钾盐，钠盐，镁盐，钙盐)或具有碱性基团的本发明的化合物的盐(例如，硫酸盐，盐酸盐，磷酸盐，硝酸盐，碳酸盐)。

如本文所用，术语“药学上可接受的溶剂合物”指本发明化合物与药学上可接受的溶剂形成溶剂合物，其中，所述药学上可接受的溶剂包括(但并不限于)：水、乙醇、甲醇、异丙醇、四氢呋喃、二氯甲烷。本发明式 I 所示化合物的水合物、溶剂化物(如甲醇化物，乙醇化物，DMSO 化物)也在本发明的范围内。溶剂化的方法是本领域公知的。

如本文所用，术语“药学上可接受的立体异构体”指本发明化合物所涉及手性原子可以为 R 构型，也可以为 S 构型，或其组合。

药物组合物和施用方法

由于本发明化合物具有优异的对 ALK 激酶的抑制活性，因此本发明化合物及其各种晶型，药学上可接受的无机或有机盐，水合物或溶剂合物，以及含有本发明化合物为主要活性成分的药物组合物可用于治疗、预防以及缓解由与 ALK 激酶活性或表达量相关的疾病。本发明的化合物可以用于治疗或者预防癌症和抑制癌细胞的增值。

根据现有技术，本发明化合物可用于治疗以下疾病(但并不限于)：各种癌症，列如肺癌、膀胱癌、乳腺癌、肾癌、胃癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、宫颈癌、肠癌、上皮细胞癌、多发性骨髓瘤、胰腺癌、淋巴瘤、白血病等等。

根据本发明的具体实施例，所述药物用于下列至少之一：用作激酶抑制剂，抑制 ALK 激酶活性，治疗或者预防癌症和抑制癌细胞的增值。根据本发明的具体示例，本发明对所述化合物在体外对人间变性大细胞淋巴瘤细胞株的增值活性抑制的活性(IC₅₀)做了测试，测试结果表明本发明所述式 I 所示化合物均具有良好的抑制人间变性大细胞淋巴瘤细胞株增值的活性，本发明所述化合物可用作 ALK 抑制剂，用于制备成抑制间变性淋巴瘤激酶的抗肿瘤治疗药物。

因此，本发明所述药物能够有效地作为 ALK 抑制剂，用于治疗一种或一种以上与 ALK 活性有关的肿瘤疾病，特别是非小细胞肺癌。

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

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

局部给药。

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

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

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

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

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

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

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

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的化合物联合给药。

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

在下面所描述的具体实施例中，化合物结构是通过核磁共振(NMR)和液质联用色谱(LC-MS)来确定。其中，NMR 位移(δ)以百万分之一(ppm)的

单位给出, NMR 的测定是用 Bruker AVANCE-400 核磁仪, 测定溶剂为氘代氯仿 (CDCl_3), 氘代甲醇 (CD_3OD), 氘代二甲亚砜 (DMSO-d_6), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。液质联用色谱 LC-MS 的测定用 Agilent 6120 质谱仪, HPLC 的测定使用型号为: Agilent 1260 (Poroshell 120EC-C18 4.6×50mm 色谱柱)

微波反应使用 XH-800A 微波高压合成仪。

MTT 法测式 I 化合物 IC50 值用的仪器型号: MD 公司的 Flexstation 3。

下面实施例中的反应进程的检测采用薄层色谱法 (TLC), 反应所使用的展开剂的体系有: 正己烷/乙酸乙酯体系, 二氯甲烷/甲醇体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节。薄层层析硅胶板使用烟台黄海 HSGF254 或青岛 GF254 硅胶板, 薄层色谱法 (TLC) 使用的硅胶板采用的规格是 0.15-0.2mm, 薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4-0.5mm. 柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200-300 目硅胶为载体。

纯化化合物采用的柱层析的洗脱剂的体系和薄层色谱法的展开剂体系包括: A: 二氯甲烷和甲醇体系, B: 正己烷和乙酸乙酯体系, 溶剂的体积比根据化合物的极性不同而进行调节, 也可以加入少量的三乙胺和醋酸等碱性或酸性试剂进行调节。

下面实施例中所使用的起始原料可以采用或者按照本领域已知的方法来合成, 或可购买自阿拉丁试剂公司, 韶远化学科技, 达瑞化学品等公司。

本发明的主要优点在于:

(1) 本发明首次公开了一类新的对间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 具有显著抑制作用的化合物;

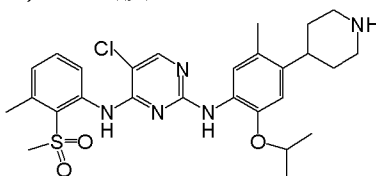
(2) 本发明的化合物对 ALK 具有显著地及其优异的抑制活性, 因而可以用于肿瘤的治疗。

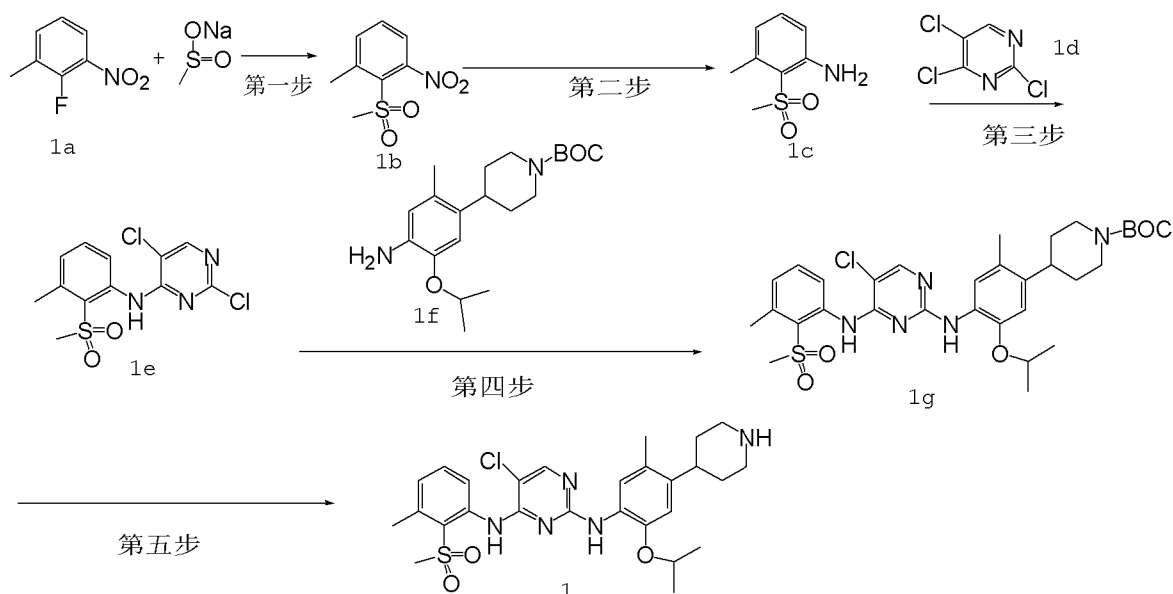
(3) 本发明的系列化合物中, 某些化合物抑制肿瘤细胞 (Karpas299) 增值的活性显著优于阳性对照 (ceritinib), 具有代替阳性对照药物的潜力, 因此开发前景巨大。

下面结合具体实施例, 进一步详陈本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明详细条件的实验方法, 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。以下实施例中所用的实验材料和试剂如无特别说明均可从市售渠道获得。

实施例 1

5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(3-甲基-2-甲基磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺。





第一步

1-甲基-2-甲磺酰基-3-硝基苯

将 3-硝基-2-氟甲苯 (5.00g, 32.2mmol) 溶解于 15g 二甲亚砜中, 加入 甲基亚磺酸钠 (4.94g, 48.4mmol), 加热至 85℃, 搅拌反应 12 小时。将反应液冷却至室温, 加入 50g 水, 降温至 0-10℃, 搅拌 40 分钟, 过滤, 真空干燥得到标题产物 1-甲基-2-甲磺酰基-3-硝基苯 1b (5.89g, 灰白色固体), 收率 85%。

第二步

2-甲磺酰基-3-甲基苯胺

将 1-甲基-2-甲磺酰基-3-硝基苯 (5.89g, 27.4mmol) 溶解于 25g 无水乙醇中, 加入 5% 钯碳 (0.6g), 氢气置换三次, 氢气氛下 (0.4MPa), 搅拌反应 48 小时。将反应液经过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 用硅胶柱色谱法 (洗脱液正己烷/乙酸乙酯=5:1) 纯化所得残余物, 得到标题产物 2-甲磺酰基-3-甲基苯胺 1c (4.41g, 白色固体), 收率 87%。

第三步

2,5-二氯-N-((3-甲基-2-甲磺酰基)苯)嘧啶-4-胺

将 DMF/DMSO (50ml/5ml) 的混合溶剂降温至 0℃, 加入 NaH (1.37g), 搅拌半小时, 加入 2-甲磺酰基-3-甲基苯胺 (4.41g, 23.8mmol) 的 DMF/DMSO (20ml/2ml) 溶液, 滴完后, 在 0℃ 搅拌半小时, 慢慢滴加 2,4,5-三氯嘧啶 (8.73g, 47.6mmol) 的 DMF/DMSO (15ml/1.5ml) 溶液, 滴完后, 升温至室温, 搅拌 24 小时。加入 300ml 水, 搅拌 1 小时, 过滤, 得到黄色固体, 用硅胶柱色谱法 (洗脱液, 正己烷/乙酸乙酯=5:1) 纯化此黄色固体, 得到标题产物 2,5-二氯-N-((3-甲基-2-甲磺酰基)苯)嘧啶-4-胺 1e (4.35g, 白色固体), 收率 55%。

第四步

4-(4-(5-氯-4-(3-甲基-2-甲磺酰基)苯胺)嘧啶-2-氨基)-5-异丙氧基-2-甲基苯基哌啶-1-羧酸叔丁醇醚

将 4-(4-氨基-5-异丙氧基-2-甲基苯基)哌啶-1-羧酸叔丁醇醚 (2.28g, 6.26mmol), 2,5-二氯-N-((3-甲基-2-甲磺酰基)苯)嘧啶-4-胺 (2.18g, 6.26mmol), 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽 (0.376g, 0.626mmol), 醋酸钯 (73.76mg, 0.313mmol), 碳酸铯 (6.4g, 19.64mmol) 和 40ml 四氢呋喃

加入反应瓶中，微波 150℃ 反应 20 分钟。将反应液冷却至室温，减压蒸馏，蒸干后用硅胶柱色谱法纯化（洗脱液，正己烷/乙酸乙酯=5:1）所得残余物，得到标题产物 4-（4-（5-氯-4-（3-甲基-2-甲磺酰基）苯胺）嘧啶-2-氨基）-5-异丙氧基-2-甲基苯基哌啶-1-羧酸叔丁醇醚 1g（1.78g，白色固体），收率 42%。

第五步

5-氯-N2-（2-异丙氧基-5-甲基-4-（哌啶-4-基）苯基）-N4-（（3-甲基-2-甲磺酰基）苯基）嘧啶-2,4-二胺

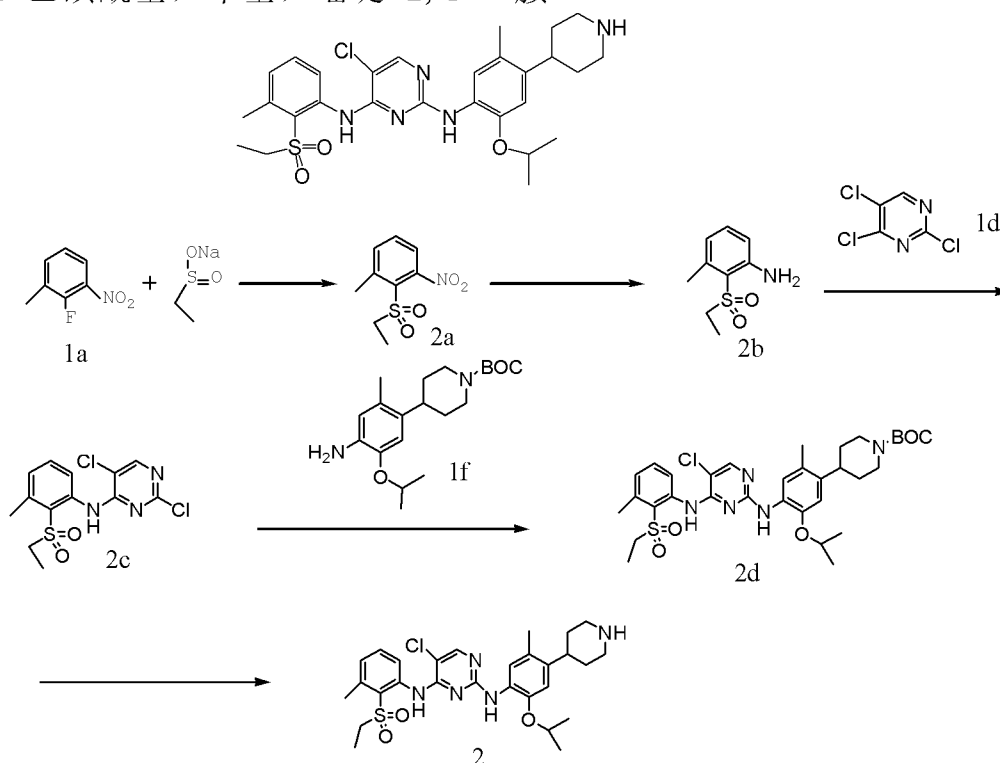
将 4-（4-（5-氯-4-（3-甲基-2-甲磺酰基）苯胺）嘧啶-2-氨基）-5-异丙氧基-2-甲基苯基哌啶-1-羧酸叔丁醇醚（1.78g，2.76mmol）溶于 50ml 二氯甲烷中，加入三氟乙酸（20g），室温下搅拌 1 小时，减压浓缩，加入 20ml 氢氧化钠水溶液（20%），70ml 乙酸乙酯，搅拌半小时，分液，水相再用 70ml 乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相依次用水（30ml×1）和饱和氯化钠溶液（30ml×2）洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，并用正己烷/乙酸乙酯（10/1）结晶，得到标题产物 5-氯-N2-（2-异丙氧基-5-甲基-4-（哌啶-4-基）苯基）-N4-（（3-甲基-2-甲磺酰基）苯基）嘧啶-2,4-二胺 1（1.28g，白色固体），收率 85%。

LCMS: 544

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃): δ = 1.38(d, J=6.1Hz, 6H), 1.59-1.78(m, 5H), 2.18(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.84(s, 3H), 2.75-2.82(m, 3H), 3.20-3.24(m, 2H), 4.56(sept, J=6.1Hz), 6.82(s, 1H), 7.25-7.29(m, 1H), 7.56(br, s, 1H), 7.64(m, 1H), 7.94(m, 1H), 8.01(br. s, 1H), 8.16(br. s, 1H), 8.60(m, 1H), 9.51(br. s, 1H) ppm.

实施例 2

5-氯-N2-（2-异丙氧基-5-甲基-4-（哌啶-4-基）苯基）-N4-（（3-甲基-2-乙磺酰基）苯基）嘧啶-2,4-二胺



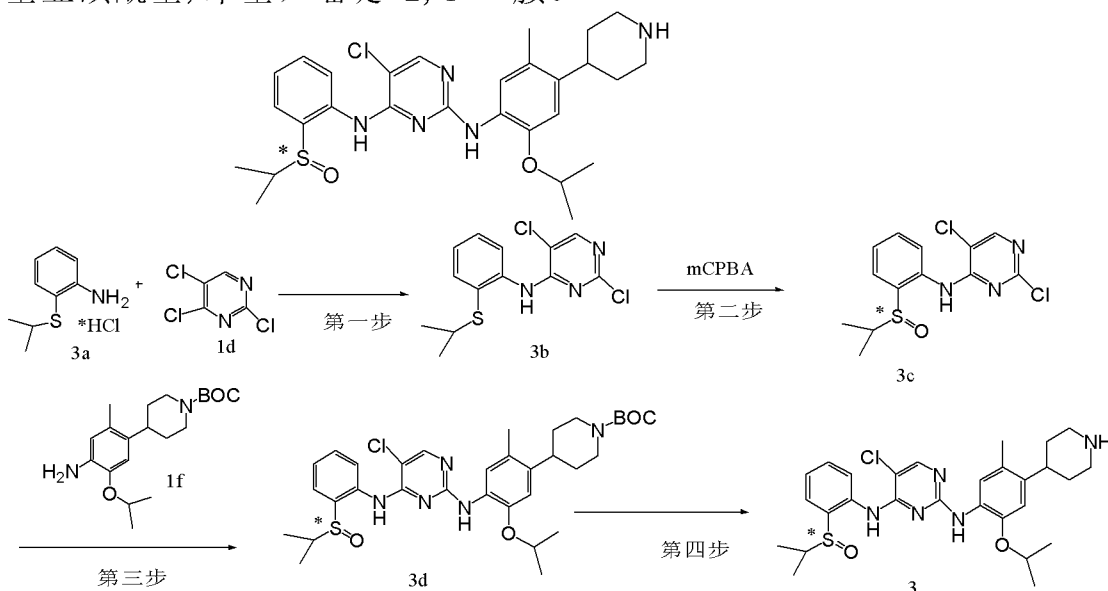
实施例 2 的合成方法参照实施例 1。

LC-MS: 558

¹H-NMR (400MHz, CDC13): δ = 1.24 (m, J=6.5Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.1 Hz, 6H), 1.59-1.78 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 2.75-2.82 (m, 3H), 3.20-3.24 (M, 2H), 4.56 (sept, J=6.1Hz), 6.82 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.56 (br, s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.51 (br. s, 1H) ppm.

实施例 3

(R,S)-5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-异丙基亚磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺。



第一步

2,5-二氯-N-(2-(异丙基硫醚)苯基)嘧啶-4-胺

将 2-异丙硫代苯胺盐酸盐 (5g, 24.4mmol) 和 2,4,5-三氯嘧啶 (4.48g, 24.4mmol) 溶于 50ml 甲苯和 5ml 正丁醇的混合溶剂中, 加入 N,N-二异丙基乙胺 (6.3g, 48.8mmol), 加热回流反应 24 小时, 降温至室温, 加入 20ml 水, 搅拌 10 分钟, 静置分层, 得到有机相, 有机相依次用水 (20ml×1) 和饱和氯化钠溶液 (20ml×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 并用乙醇结晶, 得到标题产物 2,5-二氯-N-(2-(异丙基硫醚)苯基)嘧啶-4-胺 3b (6.2g, 白色固体), 收率 81%。

第二步

(R,S)-2,5-二氯-N-(2-(异丙亚磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺

将 2,5-二氯-N-(2-(异丙亚磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺 (6.2g, 20mmol) 溶于 100ml 二氯甲烷中, 降温至 0-5℃, 慢慢滴加间氯过氧苯甲酸的二氯甲烷溶液 (3.14g85%CPBA/100ml 二氯甲烷), 约 1 小时滴完, 滴完后, 升温至室温, 搅拌 5 小时, 再降温至 -5℃--10℃, 搅拌 1 小时, 过滤, 滤去不溶物, 滤液减压浓缩, 残留物加正己烷, 乙酸乙酯结晶 (正己烷/乙酸乙酯=5:1), 得到标题产物 (R,S)-2,5-二氯-N-(2-(异丙亚磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺 3c (5.2g, 白色固体), 收率 80%。

第三步

(R,S)-4-(4-(5-氯-4-(2-异丙亚磺酰基)苯胺)嘧啶-2-氨基)-5-异丙氧基-2-甲基苯基哌啶-1-羧酸叔丁醇醚

合成方法参照实施例 1 第四步的合成方法, 得到标题产物 (R,S)-4-(4-(5-氯-4-(2-异丙亚磺酰基)苯胺)嘧啶-2-氨基)-5-异丙氧基-2-甲基苯基哌啶-1-羧酸叔丁醇醚 (白色固体), 收率 40%

第四步

(R,S)-5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-异丙基亚磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺。

合成方法参照实施例 1 第五步的合成方法, 得到标题产物 (R,S)-5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-异丙基亚磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺 (白色固体), 收率 83%。

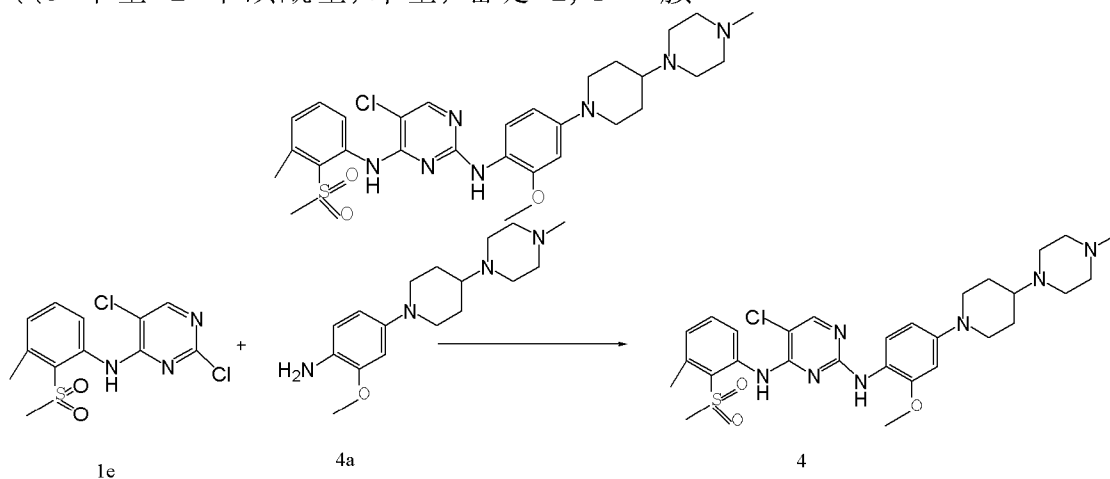
LC-MS:542

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 1.18 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.24 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H), 1.46-1.62 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.03-3.06 (d, 2H), 3.45-3.51 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.32-7.36 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.59-7.63 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.45-8.47 (m, 1H) ppm.

通过手性制备柱拆分, 可以得到 (R)-5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-异丙基亚磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺和 (S)-5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(2-异丙基亚磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺。

实施例 4

5-氯-N2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基)苯基)-N4-((3-甲基-2-甲磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺



将 2,5-二氯-N-((3-甲基-2-甲磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺 (1.56g, 4.70mmol) 和 2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪基)哌啶基)苯胺 (2g, 6.59mmol) 溶于 2-甲氧基乙醇 (25ml) 中, 加入 2.5M 盐酸乙醇 (5ml), 将此混合物倒入到一个厚壁玻璃瓶中, 加热到 120°C, 反应 6 小时, 降温至室温, 减压浓缩, 向残留物中加入 50ml 水, 50ml 乙酸乙酯, 搅拌分层, 去掉乙酸乙酯层, 收集水层, 水层中滴加 20% 氢氧化钠水溶液调 PH 值至 12。用二氯

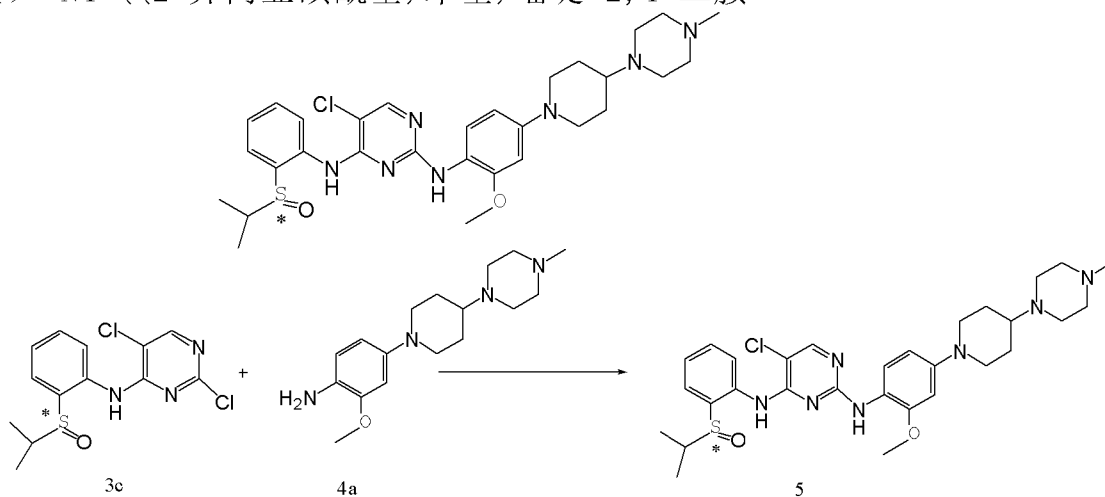
甲烷 (50ml×3) 萃取水相, 有机相依次用水 (30ml×1) 和饱和氯化钠溶液 (30ml×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 浓缩物用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液, 二氯甲烷/甲醇=10:1) 所得残余物, 得到标题产物 5-氯-N2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基) 苯基)-N4-((3-甲基-2-甲磺酰基) 苯基) 嘧啶-2,4-二胺 4 (1.41g, 灰白色固体), 收率 50%。

LC-MS:600

¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 1.66 (dq, J=3.89, 12.09Hz, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.62-2.86 (m, 6H), 3.69 (d, J=12.30Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.65 (d, J=2.51Hz, 1H), 7.25 (ddt, J=1.00, 2.26, 7.53Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.78Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.33 (dd, J=4.52, 8.03Hz, 1H) ppm.

实施例 5

(R, S)-5-氯-N2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基) 苯基)-N4-((2-异丙亚磺酰基) 苯基) 嘧啶-2,4-二胺



实施例 5 的合成方法参照实施例 4。

LC-MS:598

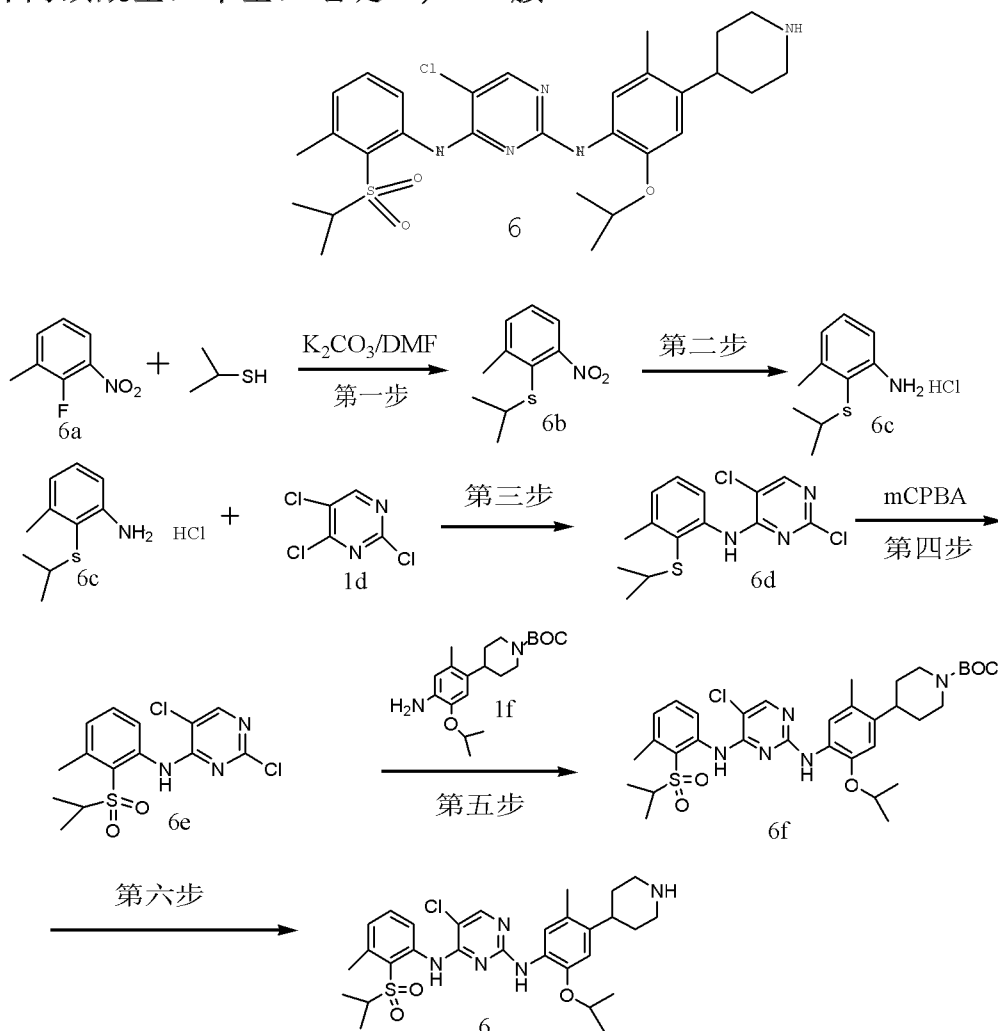
¹H-NMR (400MHz, CD₃OD): δ = 1.30 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.66 (dq, J=3.89, 12.09Hz, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.62-2.86 (m, 6H), 3.18 (m, J=6.7Hz, 1H), 3.69 (d, J=12.30Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.45 (dd, J=2.51, 8.78Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.51Hz, 1H), 7.25 (ddt, J=1.00, 2.26, 7.53Hz, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.66 (d, J=8.78Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.33 (dd, J=4.52, 8.03Hz, 1H) ppm.

通过手性制备柱拆分, 可以制备出 (R)-5-氯-N2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基) 苯基)-N4-((2-异丙亚磺酰基) 苯基) 嘧啶-2,4-二胺和 (S)-5-氯-N2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基) 苯基)-N4-((2-异丙亚磺酰基) 苯基) 嘧啶-2,4-二胺。

R, S 对应物中有一个具有更大活性, 所以其中一个纯手性异构体的活性会更大。

实施例 6

5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(3-甲基-2-异丙磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺



第一步 3-硝基-2-异丙硫基甲苯

将 3-硝基-2-氟甲苯 (5.00g, 32.2mmol) 和异丙硫醇 (2.7g, 35.5mmol) 溶解于 30gDMF 中, 加入 K_2CO_3 (6.7g, 48.5mmol), 加热至 $85^\circ C$, 搅拌反应 12 小时。将反应液冷却至室温, 加入 50g 水, 100ml 乙酸乙酯, 搅拌半小时, 分液, 水相再用 100ml 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相依次用水 (50ml \times 1) 和饱和氯化钠溶液 (50ml \times 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩, 蒸干后用硅胶柱色谱法纯化 (洗脱液, 正己烷/乙酸乙酯=5:1) 所得残余物, 得到标题产物 3-硝基-2-异丙硫基甲苯 6b(4.90g, 黄色液体), 收率 72%。

第二步 2-异丙硫基-3-甲基苯胺盐酸盐

将 3-硝基-2-异丙硫基甲苯 (4.90g, 23.2mmol) 溶解于 25g 无水乙醇中, 加入 5%钯碳 (0.49g), 氢气置换三次, 氢气氛下 (0.4MPa), 搅拌反应 48 小时。将反应液经过硅藻土过滤, 滤液减压浓缩, 蒸干后, 加入 50ml 乙酸乙酯, 2ml 盐酸异丙醇, 降温至 $0-5^\circ C$, 过滤得到标题产物 2-异丙硫基-3-甲基苯胺盐酸盐 6c(4.65g, 白色固体), 收率 92%。

第三步 2,5-二氯-N-(3-甲基 2-(异丙基硫醚)苯基)嘧啶-4-胺

合成方法参照实施例 3 第一步 3b 的合成方法, 得到标题产物 2,5-二氯-N-(3-甲基 2-(异丙基硫醚)苯基)嘧啶-4-胺 6d(5.96g, 白色固体), 收率

85%。

第四步 2,5-二氯-N-(3-甲基-2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺
将 2,5-二氯-N-(3-甲基-2-(异丙基硫醚)苯基)嘧啶-4-胺 (5.96g, 20mmol) 溶于 100ml 二氯甲烷中, 降温至 0-5℃, 慢慢滴加间氯过氧苯甲酸的二氯甲烷溶液 (6.1g85%CPBA/200ml 二氯甲烷), 约 1 小时滴完, 滴完后, 升温至室温, 搅拌 5 小时, 再降温至 -5℃--10℃, 搅拌 1 小时, 过滤, 滤去不溶物, 滤液减压浓缩, 残留物加正己烷, 乙酸乙酯结晶 (正己烷/乙酸乙酯=5:1), 得到标题产物 2,5-二氯-N-(3-甲基-2-(异丙磺酰基)苯基)嘧啶-4-胺 6e (5.6g, 白色固体), 收率 84%。

第五步 4-(4-(5-氯-4-(3-甲基-2-异丙磺酰基)苯胺)嘧啶-2-氨基)-5-异丙氧基-2-甲基苯基哌啶-1-羧酸叔丁醇醚

合成方法参照实施例 1 第四步 1g 的合成方法, 得到标题产物 4-(4-(5-氯-4-(3-甲基-2-异丙磺酰基)苯胺)嘧啶-2-氨基)-5-异丙氧基-2-甲基苯基哌啶-1-羧酸叔丁醇醚 6f (白色固体), 收率 40%。

第六步 5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-((3-甲基-2-异丙磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺

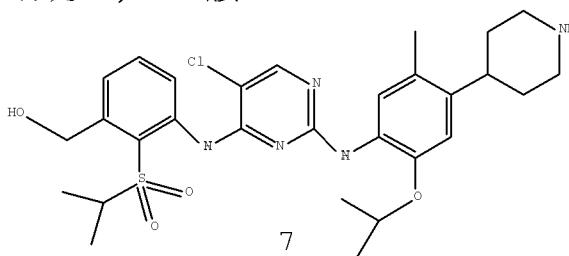
合成方法参照实施例 1 第五步化合物 1 的合成方法, 得到目标产物 5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-((3-甲基-2-异丙磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺

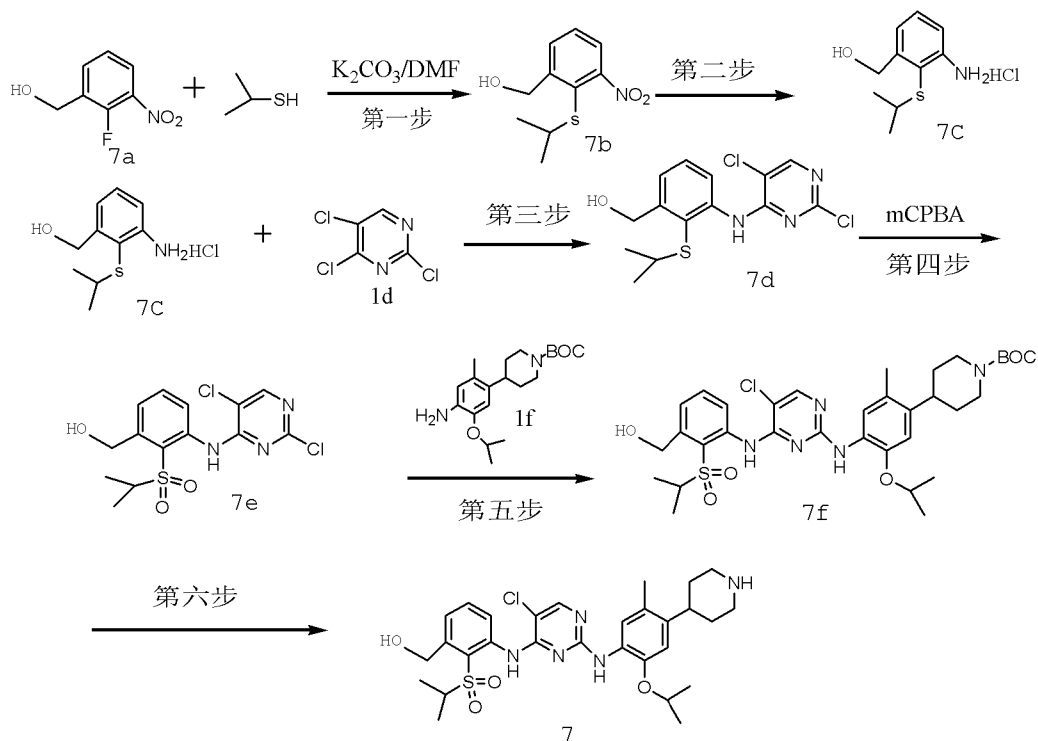
LC-MS: 572

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.24 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.46-1.62 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.03-3.06 (d, 2H), 3.45-3.51 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.56 (br, s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.51 (br. s, 1H) ppm.

实施例 7

5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-((3-羟甲基-2-异丙磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺





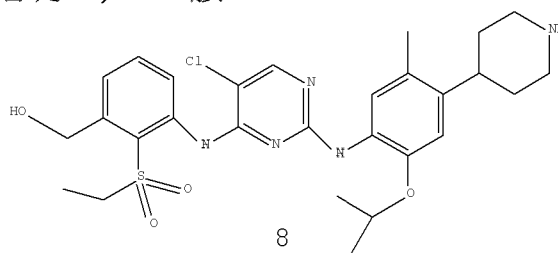
实施例 7 的合成方法参照实施例 6

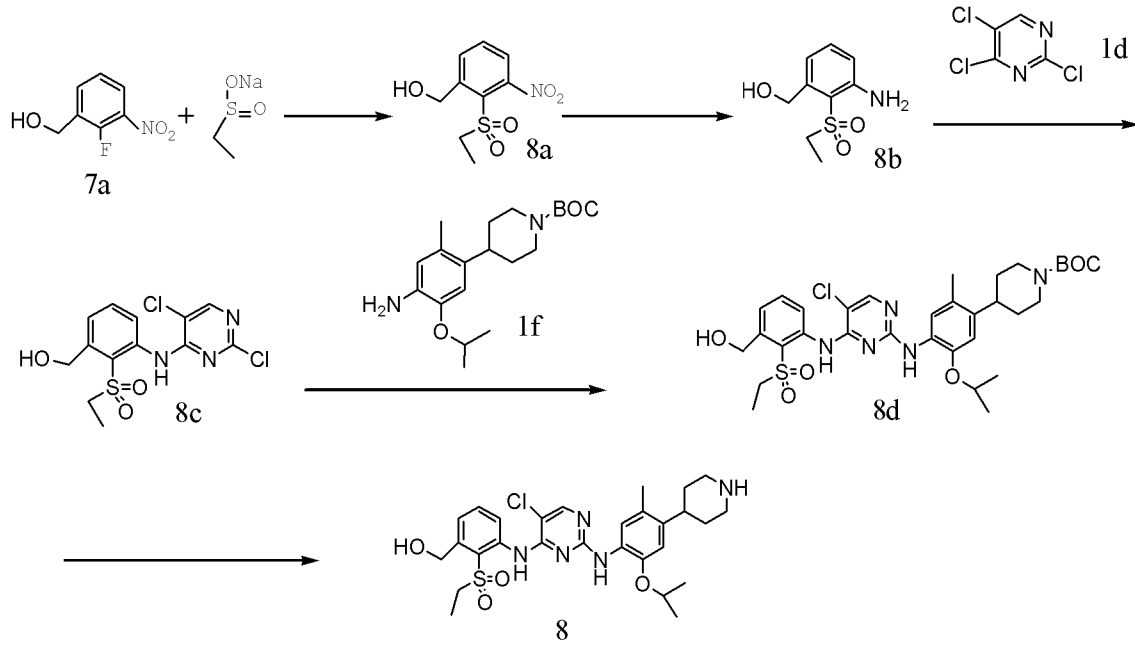
LC-MS: 588

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.18$ (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.24 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 6H), 1.46 - 1.62 (m, 4H), 2.0 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.59 - 2.65 (m, 2H), 2.69 - 2.75 (m, 1H), 3.03 - 3.06 (d, 2H), 3.45 - 3.51 (m, 1H), 4.51 - 4.57 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.25 - 7.29 (m, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.51 (br. s, 1H) ppm.

实施例 8

5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(3-羟甲基-2-乙磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺





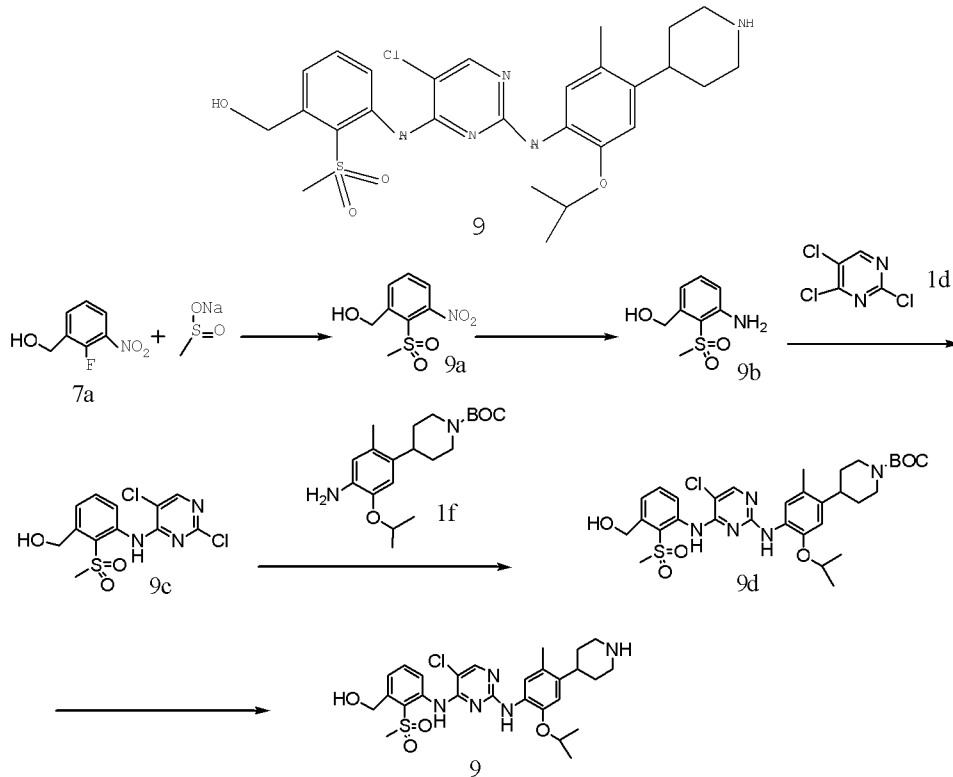
实施例 8 的合成方法参照实施例 1

LC-MS: 574

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.28 (m, J=6.8Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.46-1.62 (m, 4H), 2.0 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.03-3.06 (d, 2H), 3.45 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.56 (br, s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.01 (br, s, 1H), 8.16 (br, s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.51 (br, s, 1H) ppm.

实施例 9

5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-((3-羟甲基-2-甲磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺



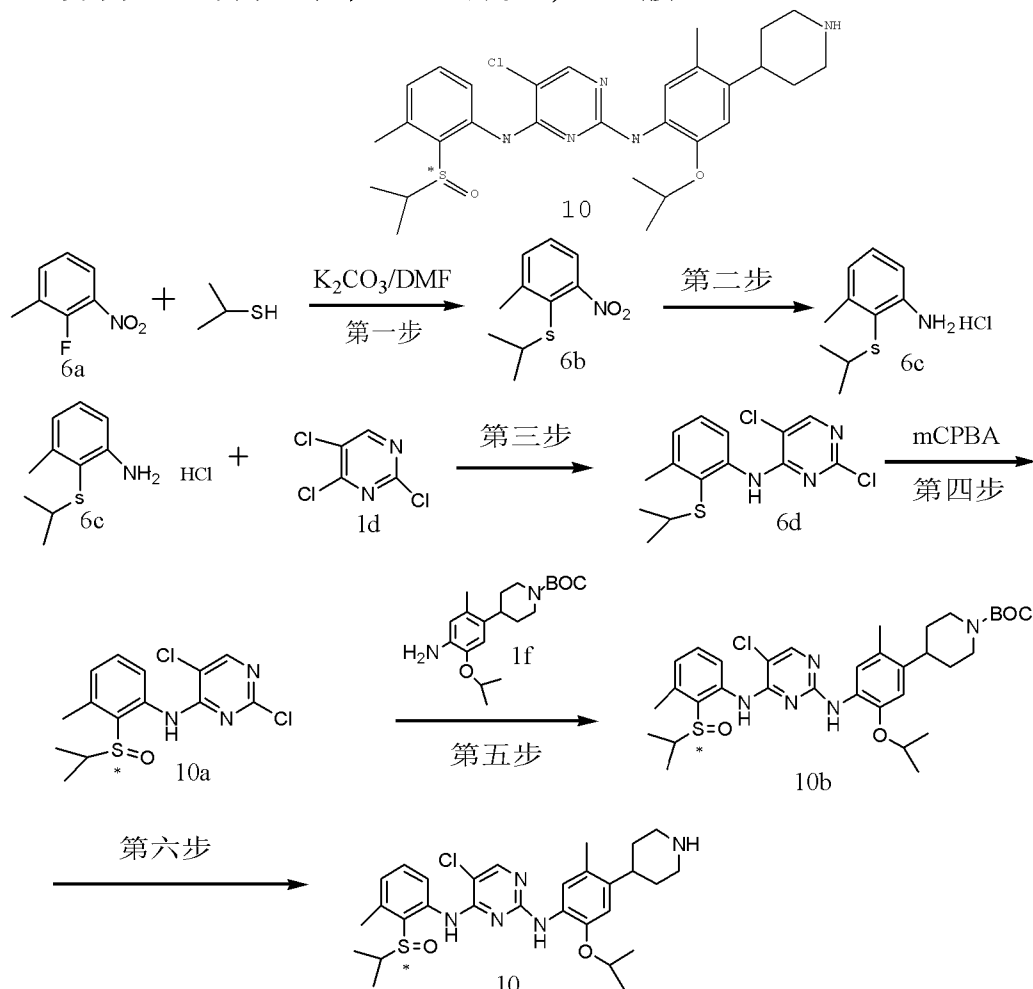
实施例 9 的合成方法参照实施例 1

LC-MS: 560

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.38 (d, J =6.1Hz, 6H), 1.46-1.62 (m, 4H), 2.0 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.84 (s, 3H) 3.03-3.06 (d, 2H), 4.51-4.57 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.56 (br, s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.51 (br. s, 1H) ppm.

实施例 10

(R,S)-5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-(3-甲基-2-异丙基亚磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺。



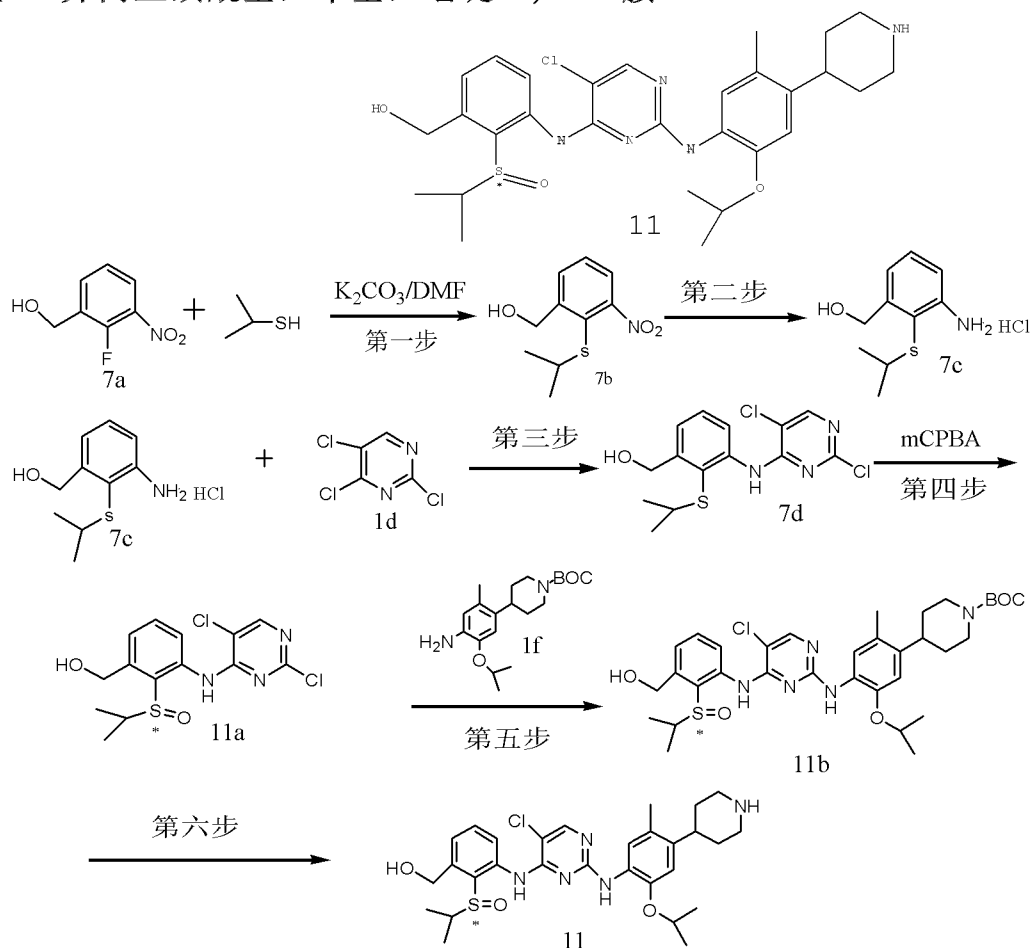
实施例 10 的合成方法参照实施例 3

LC-MS: 556

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 1.18 (d, J =6.8Hz, 6H), 1.24 (d, J =6.1Hz, 6H), 1.46-1.62 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 3.03-3.06 (d, 2H), 4.51-4.57 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.56 (br, s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.51 (br. s, 1H) ppm.

实施例 11

(R,S)-5-氯-N2-(2-异丙氧基-5-甲基-4-(哌啶-4-基)苯基)-N4-((3-羟甲基-2-异丙亚磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺



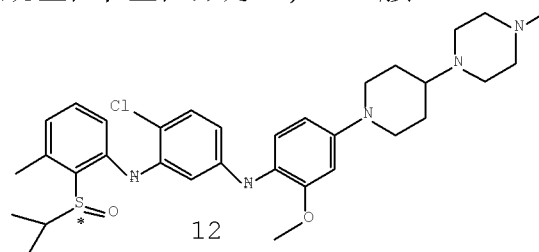
实施例 11 的合成方法参照实施例 3

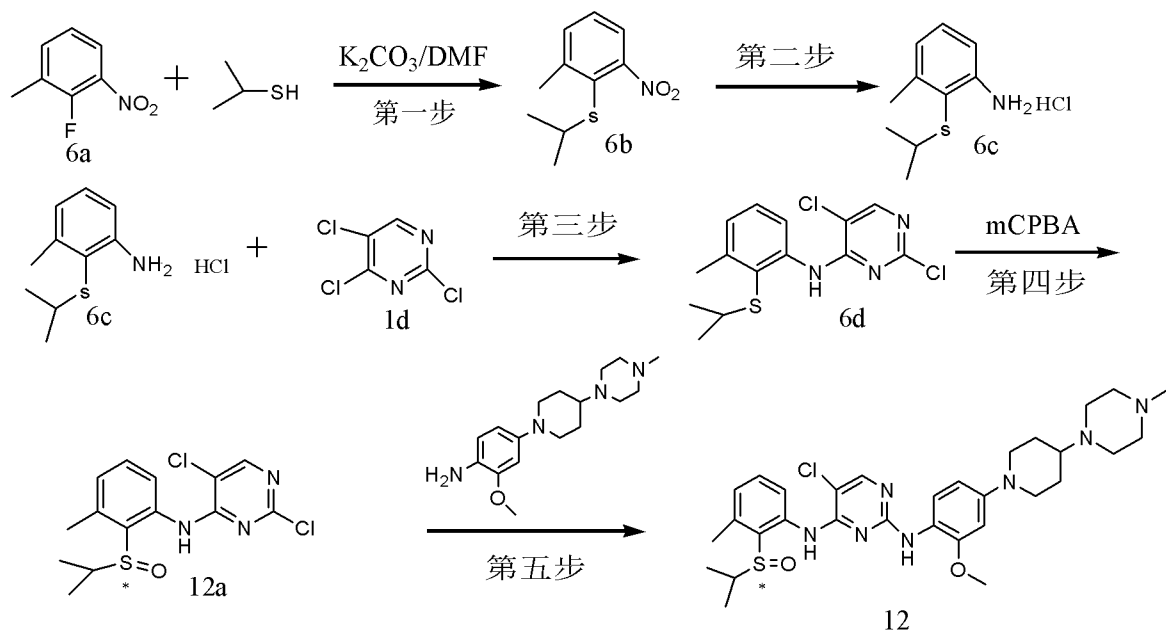
LC-MS: 572

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.24 (d, J=6.1Hz, 6H), 1.46-1.62 (m, 4H), 2.0 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.59-2.65 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 1H), 3.03-3.06 (d, 2H), 2.89 (m, 1H), 4.51-4.57 (m, 1H), 4.79 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 8.60 (m, 1H), 9.51 (br. s, 1H) ppm.

实施例 12

(R,S)-5-氯-N2-(2-甲氧基-4-(4-(4-甲基-1-哌嗪基)-1-哌啶基)苯基)苯基)-N4-((3-甲基-2-异丙亚磺酰基)苯基)嘧啶-2,4-二胺





实施例 12 的合成方法参照实施例 3 和实施例 4。

LC-MS: 612

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CD_3OD): δ = 1.30 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.66 (dq, $J=3.89, 12.09\text{Hz}$, 2H), 1.97-2.08 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.42 (m, 1H), 2.43-2.62 (m, 4H), 2.62-2.86 (m, 6H), 3.18 (m, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.69 (d, $J=12.30\text{Hz}$, 2H), 3.84 (s, 3H), 6.65 (d, $J=2.51\text{Hz}$, 1H), 7.25 (ddt, $J=1.00, 2.26, 7.53\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.54 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.66 (d, $J=8.78\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.33 (dd, $J=4.52, 8.03\text{Hz}$, 1H) ppm.

测试例:

生物学评价

测试例 1, 本发明化合物对人间变性大细胞淋巴瘤细胞株 Karpas299 的增值抑制测定。

本实验使用的细胞株来源: Karpas299 (科佰生物科技南京有限公司)

以下所述的体外细胞实验可测定受试化合物对人间变性大细胞淋巴瘤细胞株的增值抑制活性, 其活性可用 IC_{50} 值来表示。此类试验的一般方案如下: 首先将待测细胞株 (科佰生物科技南京有限公司) 以事宜细胞浓度 5000 细胞/ml 介质接种在 96 孔培养板上, 每孔接种 80 μL 细胞悬液, 然后将细胞在 5% 二氧化碳恒温箱内 37 $^{\circ}\text{C}$ 进行培养, 让它们生长至过夜, 更换培养基为加有一系列浓度梯度 (3 μM , 1 μM , 0.3 μM , 0.1 μM , 30nM, 10 nM, 3nM, 1 nM, 0.3nM) 受试化合物溶液的培养基, 将培养基板重新放回培养箱, 连续孵育 72 小时, 结束孵育后, 往细胞板中加入 13.5 μl 的 CCK-8 溶液, 置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 培养箱中孵育大约 2-4 小时, 轻轻震荡后, 在 SpectraMax M5 Microplate Reader 上测定 450nm 波长处的吸光度, 以 650 nm 处吸光度作为参比, 计算抑制率。

按下式计算药物对肿瘤细胞生长的抑制率: 肿瘤细胞生长抑制率% = $[\text{Ac}-\text{As}) / (\text{Ac}-\text{Ab})] \times 100\%$

As: 样品的 OA (细胞 + CCK-8 + 待测化合物)

Ac: 阴性对照的 OA (细胞 + CCK-8 + DMSO)

Ab: 阳性对照的 OA (培养基+ CCK-8+DMSO)
运用软件 Graphpad Prism 6 并采用计算公式 $\log(\text{inhibitor})$ vs. $\text{normalized response} - \text{variable slope}$ 进行 IC₅₀ 曲线拟合并计算出 IC₅₀ 值.

本发明化合物生物活性由上述分析所得, 计算所得的 IC₅₀ 值如表 2:

表 2: 目标化合物对肿瘤细胞 Karpas299 的抑制率

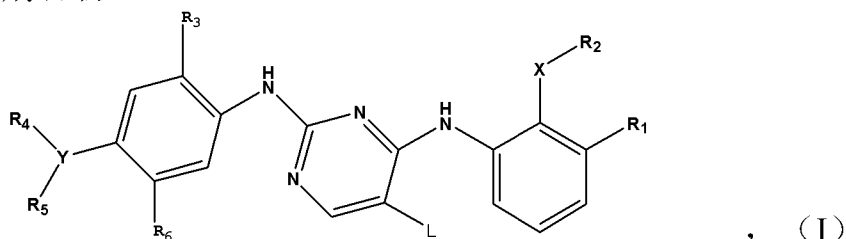
实施例编号	IC ₅₀ /(nM)
1	52.3
2	35.4
3(R, S 混旋化合物)	3.51
4	38.7
5(R, S 混旋化合物)	1.34
6	104.1
7	64.5
8	42.3
9	50.2
10(R, S 混旋化合物)	16.04
11(R, S 混旋化合物)	5.12
12(R, S 混旋化合物)	7.84
阳性对照(色瑞替尼)	23.7

结论: 本发明优选化合物均对 Karpas299 细胞具有明显的增值抑制活性。其中化合物 3, 5, 10, 11, 12 显示出了显著更佳的抑制活性, 化合物 3 的活性达到了阳性对照活性的约 7 倍; 化合物 5 的活性达到了阳性对照的 17 倍以上。

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

权 利 要 求 书

1. 一种如式(I)所示的化合物,或其药学上可接受的盐、前药、代谢产物、水合物、或溶剂合物:



其中,式(I)中:

X为-(S=O)-、或-(O=S=O)-;

Y为N、或CH;

L选自:氢、卤素、羟基、氰基、取代的或未取代的C₁₋₄烷基;

R₁选自:氢、卤素、取代的或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的C₃₋₈环烷基、取代的或未取代的C₂₋₈烯基、取代的或未取代的C₂₋₈炔基、和取代的或未取代的C₁₋₈烷氧基;

R₂选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的C₂₋₈烯基、取代的或未取代的C₂₋₈炔基、取代的或未取代的C₃₋₈环烷基、取代的或未取代的3-至8-元杂环基、取代的或未取代的芳基、和取代的或未取代的杂芳基;

R₃和R₆独立地选自:氢、卤素,取代的或未取代的C₁₋₈烷基、和取代的或未取代的C₁₋₈烷氧基;

R₄和R₅独立地选自:氢、取代的或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的C₁₋₈烷氧基、取代的或未取代的芳基、和取代的或未取代的杂芳基;或者,R₄和R₅和它们所连接的原子一起形成3-至8-元环,所述3-至8-元环任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自:卤素、C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、C₁₋₈烷氧基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₄烷基取代的或未取代的3-至8-元杂环基。

2. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,R₁选自:氢、和取代的或未取代的C₁₋₄基。

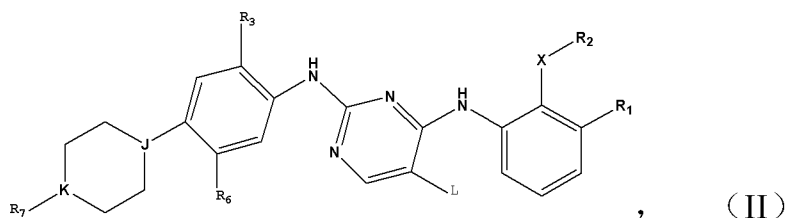
3. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,R₂为取代的或未取代的C₁₋₄基。

4. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,R₃为取代的或未取代的C₁₋₄烷氧基。

5. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,R₆为氢、或取代的或未取代的C₁₋₄烷基。

6. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,X为-(S=O)-。

7. 如权利要求1所述的化合物,其特征在于,所述化合物的结构如式(II)所示:



其中, J 为 N 或 C; K 为 N 或 C; R₇ 选自: 氢、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷基、取代的或未取代的 C₂₋₈ 烯基、取代的或未取代的 C₂₋₈ 炔基、取代的或未取代的 C₁₋₈ 烷氧基、取代的或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代的或未取代的 3-至 8-元杂环基、取代的或未取代的芳基、和取代的或未取代的杂芳基;

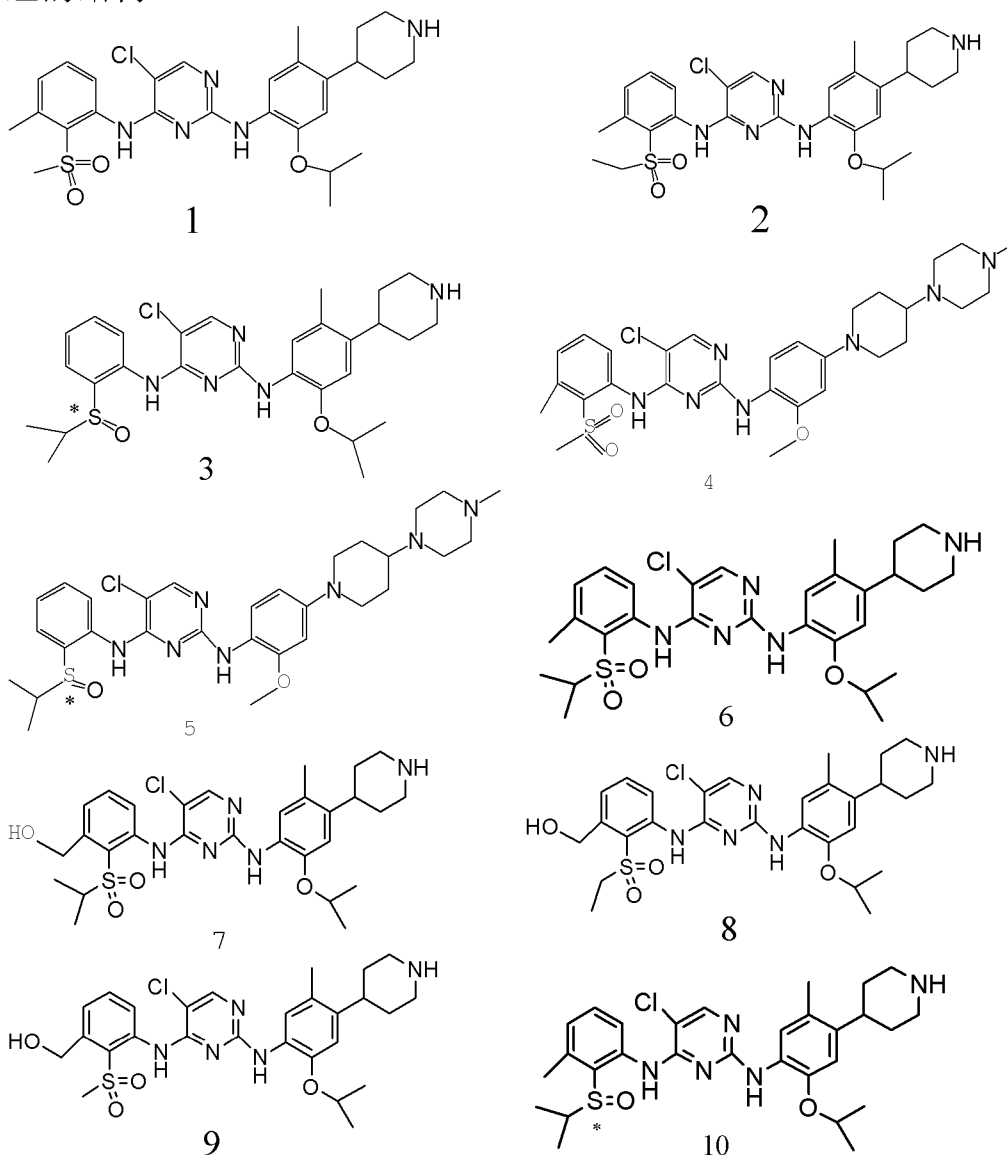
X、L、R₁、R₂、R₃、R₆ 分别如权利要求 1 中所述。

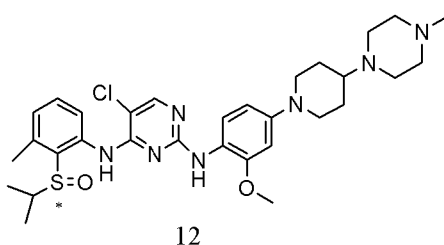
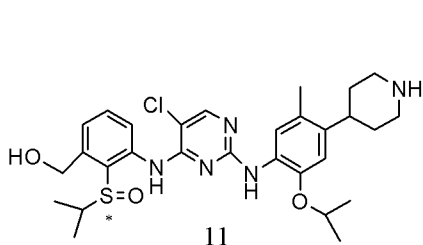
8. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, L 为卤素, 优选为氯。

9. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 当 X 为 -(S=O)- 时, 所述化合物为 R 构型、S 构型、或 R,S 混旋型。

10. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, R₇ 为 C₁₋₄ 烷基取代的含有 2 个 N 杂原子的 3-至 8-元杂环基。

11. 如权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述的式 (I) 化合物具有选自下组的结构:





其中*为手性原子。

12. 如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物的用途, 其特征在于, 用于:

(a) 制备治疗与间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 活性或表达相关的疾病的药物;

和/或

(b) 制备间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 靶向抑制剂; 和/或

(c) 体外非治疗性地抑制间变性淋巴瘤激酶 (ALK) 的活性。

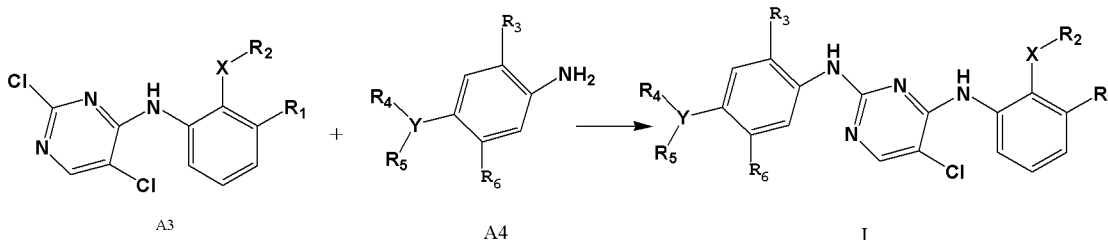
13. 一种药物组合物, 其特征在于, 所述的药物组合物包括:

(i) 有效量的本发明第一方面所述的化合物, 或其药学上可接受的盐、前药、代谢产物、水合物、或溶剂合物; 和

(ii) 药学上可接受的载体。

14. 一种如权利要求 1 所述的化合物的制备方法, 其特征在于, 该方法包括步骤:

(a) 在惰性溶剂中, 化合物 A3 和化合物 A4 反应得到式 I 所示化合物:



其中, X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆ 分别如权利要求 1 所述。

15. 一种治疗肿瘤的方法, 其特征在于, 所述方法包括步骤:

对需要的对象施用治疗有效量的如权利要求 1 所述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐, 或对需要的对象施用治疗有效量的如权利要求 8 所述的药物组合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/072915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/12(2006.01)i; C07D 239/48(2006.01)i; A61K 31/505(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)

C07D401/-; C07D239/-; A61K31/-; A61P35/-

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

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

CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS(TN), 嘧啶, 间变淋巴瘤激酶, 退行发育淋巴瘤, 色瑞替尼, 磺酰基, pyrimidine, ALK, ceritinib, sulfonyl, 1032900-25-6, 基于权利要求1, 7, 11的化合物的结构检索, structural search based on the compounds of claims 1, 7 and 11

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017158619 A1 (NATCO PHARMA LIMITED) 21 September 2017 (2017-09-21) description, page 12	1-11
X	CN 103641816 A (IRM LLC) 19 March 2014 (2014-03-19) claims 1, 11, 16, 18 and 19, and description, page 18, reaction scheme 1	1-15

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 April 2019

Date of mailing of the international search report

29 April 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

National Intellectual Property Administration, PRC (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/072915

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.: 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 - [1] Claim 15 relates to a method of treatment of a cancer, which is a method of treatment of the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). However, a search is still made based on the subject matter of the use of a compound in the preparation of the drug for treating the cancer.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/072915

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2017158619	A1	21 September 2017	US	2019047983	A1	14 February 2019
CN	103641816	A	19 March 2014	LT	C2091918	I2	10 April 2017
				NL	300763	I2	09 February 2016
				MA	30923	B1	02 November 2009
				SM	P200900058	B	12 November 2010
				AU	2010210019	A1	02 September 2010
				AU	2007333394	B2	03 February 2011
				WO	2008073687	A2	19 June 2008
				JP	5513558	B2	04 June 2014
				HU	S1500049	I1	30 October 2017
				NO	338069	B1	25 July 2016
				JP	5208123	B2	12 June 2013
				GT	200900147	A	27 January 2010
				WO	2008073687	A3	31 July 2008
				BR	PI0720264	A2	10 May 2011
				EP	2091918	B1	27 August 2014
				AU	2010210019	C1	14 February 2013
				SM	AP200900058	A	19 January 2010
				NO	20160333	A	02 September 2009
				NO	20160333	A1	02 September 2009
				NO	20092472	A	02 September 2009
				AU	2007333394	A1	19 June 2008
				CR	10832	A	14 July 2009
				JP	2012229240	A	22 November 2012
				PT	2091918	E	24 November 2014
				KR	101149295	B1	05 July 2012
				EA	017405	B9	30 May 2014
				TN	2009000225	A1	18 October 2010
				JP	2010512329	A	22 April 2010
				AU	2007333394	C1	18 August 2011
				CN	103641833	A	19 March 2014
				AU	2010210018	B2	02 February 2012
				ZA	200903601	B	26 January 2011
				NO	2016014	I2	10 August 2016
				KR	20090087127	A	14 August 2009
				CA	2671744	C	28 August 2012
				AU	2010210019	B2	02 August 2012
				MX	2009006081	A	17 June 2009
				EP	2091918	A2	26 August 2009
				NO	2016014	I1	15 August 2016
				IL	198936	D0	17 February 2010
				CA	2671744	A1	19 June 2008
				EA	200970557	A1	30 December 2009
				JP	2013144683	A	25 July 2013
				ME	00811	B	20 March 2012
				EA	017405	B1	28 December 2012
				DK	2091918	T3	01 December 2014
				NL	300763	I1	09 February 2016
				EC	SP099500	A	28 August 2009
				SV	2009003290	A	17 August 2010

A. 主题的分类 C07D 401/12(2006.01)i; C07D 239/48(2006.01)i; A61K 31/505(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) C07D401/-; C07D239/-; 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)) CNKI, CNABS, SIPOABS, DWPI, REGISTRY, CAPLUS (STN), 嘧啶, 间变淋巴瘤激酶, 退化发育淋巴瘤, 色瑞替尼, 磺酰基, pyrimidine, ALK, ceritinib, sulfonyl, 1032900-25-6, 基于权利要求1, 7, 11的化合物的结构检索		
C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2017158619 A1 (NATCO PHARMA LTD) 2017年 9月 21日 (2017 - 09 - 21) 说明书第12页	1-11
X	CN 103641816 A (IRM责任有限公司) 2014年 3月 19日 (2014 - 03 - 19) 权利要求1, 11, 16, 18-19, 说明书第18页反应方案I	1-15
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	2019年 4月 24日	国际检索报告邮寄日期
2019年 4月 29日		
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员	
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	王俊	
传真号 (86-10)62019451	电话号码 62084542	

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： 15
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求15涉及治疗肿瘤的方法，属于对人体或动物体进行处置的方法（细则39.1(iv) PCT）。尽管如此，仍基于所述化合物在制备治疗肿瘤的药物中的用途的技术主题进行了检索。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/072915

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	2017158619	A1	2017年 9月 21日	US	2019047983	A1	2019年 2月 14日
CN	103641816	A	2014年 3月 19日	LT	C2091918	I2	2017年 4月 10日
				NL	300763	I2	2016年 2月 9日
				MA	30923	B1	2009年 11月 2日
				SM	P200900058	B	2010年 11月 12日
				AU	2010210019	A1	2010年 9月 2日
				AU	2007333394	B2	2011年 2月 3日
				WO	2008073687	A2	2008年 6月 19日
				JP	5513558	B2	2014年 6月 4日
				HU	S1500049	I1	2017年 10月 30日
				NO	338069	B1	2016年 7月 25日
				JP	5208123	B2	2013年 6月 12日
				GT	200900147	A	2010年 1月 27日
				WO	2008073687	A3	2008年 7月 31日
				BR	PI0720264	A2	2011年 5月 10日
				EP	2091918	B1	2014年 8月 27日
				AU	2010210019	C1	2013年 2月 14日
				SM	AP200900058	A	2010年 1月 19日
				NO	20160333	A	2009年 9月 2日
				NO	20160333	A1	2009年 9月 2日
				NO	20092472	A	2009年 9月 2日
				AU	2007333394	A1	2008年 6月 19日
				CR	10832	A	2009年 7月 14日
				JP	2012229240	A	2012年 11月 22日
				PT	2091918	E	2014年 11月 24日
				KR	101149295	B1	2012年 7月 5日
				EA	017405	B9	2014年 5月 30日
				TN	2009000225	A1	2010年 10月 18日
				JP	2010512329	A	2010年 4月 22日
				AU	2007333394	C1	2011年 8月 18日
				CN	103641833	A	2014年 3月 19日
				AU	2010210018	B2	2012年 2月 2日
				ZA	200903601	B	2011年 1月 26日
				NO	2016014	I2	2016年 8月 10日
				KR	20090087127	A	2009年 8月 14日
				CA	2671744	C	2012年 8月 28日
				AU	2010210019	B2	2012年 8月 2日
				MX	2009006081	A	2009年 6月 17日
				EP	2091918	A2	2009年 8月 26日
				NO	2016014	I1	2016年 8月 15日
				IL	198936	D0	2010年 2月 17日
				CA	2671744	A1	2008年 6月 19日
				EA	200970557	A1	2009年 12月 30日
				JP	2013144683	A	2013年 7月 25日
				ME	00811	B	2012年 3月 20日
				EA	017405	B1	2012年 12月 28日
				DK	2091918	T3	2014年 12月 1日
				NL	300763	I1	2016年 2月 9日
				EC	SP099500	A	2009年 8月 28日
				SV	2009003290	A	2010年 8月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)