



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111484496 A

(43)申请公布日 2020.08.04

(21)申请号 201910085497.4

(22)申请日 2019.01.29

(71)申请人 江苏开元药业有限公司

地址 210033 江苏省南京市栖霞区纬地路9号F6-9楼

(72)发明人 燕立波 胡诗合 金永华 刘宇

(74)专利代理机构 南京天翼专利代理有限责任公司 32112

代理人 汤志武

(51) Int. Cl.

*C07D 487/04*(2006.01)

*A61K 31/519*(2006.01)

*A61P 35/00*(2006.01)

*A61P 35/02*(2006.01)

权利要求书7页 说明书23页

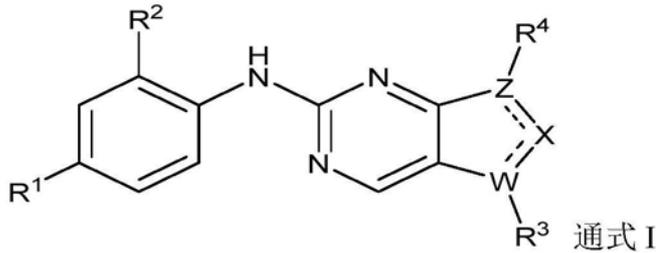
(54)发明名称

2-氨基-吡咯并嘧啶和吡唑并嘧啶类化合物及其制备方法和用途

(57)摘要

本发明涉及一种2-氨基吡咯并嘧啶和吡唑并嘧啶类化合物,其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物,含有其的药物组合物,此类化合物作为受体酪氨酸激酶抑制剂,尤其对ALK激酶具有优良的抑制活性。本发明还涉及此类化合物的制备方法,以及在制备用于防治和/或治疗ALK相关疾病的药物中的用途。

1. 一种通式I的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物：



其中，

X选自C或N；

Z和W不相同，各自独立地选自C、N；

虚线表示可以存在单键或双键，且其中一条虚线为单键，另一条虚线为双键；

R<sup>1</sup>选自氢、卤素、烷基、-CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>8</sup>、-CONR<sup>7</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>COR<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>8</sup>、-NR<sup>7</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sup>8</sup>、-CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、芳基或Het，其中n=1、2、3、4或5，R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或Het；

R<sup>2</sup>选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或Het；

R<sup>3</sup>选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基、Het或-YR<sup>9</sup>；

R<sup>4</sup>选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基、Het或-YR<sup>9</sup>；

其中Y选自-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-、-SO<sub>2</sub>-或-CO-，其中R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>各自独立地表示氢、氘、卤素、烷基、芳基或Het；R<sup>9</sup>选自烷基、芳基或Het；

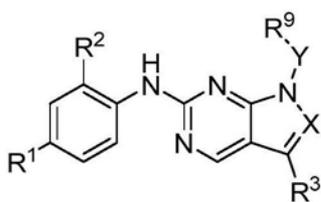
烷基为具有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基；或为具有3-6个碳原子的环状饱和烃基；或为连接具有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有3-6个碳原子的环状饱和烃基；

芳基为选自苯基、萘基、茚基或四氢萘基的碳环，其各自任选被1、2或3个取代基取代，各取代基独立地选自氢、烷基、氰基、卤素、硝基、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或Het；

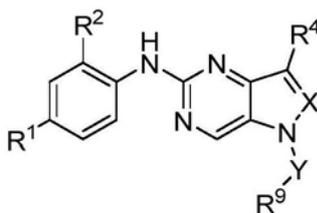
Het为选自哌啶基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环；或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环；各单环或双环杂环任选被1、2或3个取代基取代，各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基或烷氧基；

卤素为选自氟、氯、溴或碘的取代基。

2. 根据权利要求1所述的化合物，其具有式IA或式IB的结构：



IA



IB

其中,  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、X、Y如通式I中的定义。

3. 根据权利要求2所述的化合物, 其特征在于:

X选自C或N;

Y选自 $-CR^5R^6-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-CO-$ , 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 各自独立地表示氢、烷基;

$R^1$ 选自氢、卤素、烷基、 $-NR^7COR^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nNR^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nOR^8$ 、 $-CR^7R^8$ 、芳基或Het, 其中 $n=1, 2, 3, 4$ 或 $5$ ,  $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或Het;

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或Het;

$R^9$ 选自烷基、芳基或Het。

4. 根据权利要求3所述的化合物, 其特征在于:

X选自C或N;

Y选自 $-SO_2-$ 或 $-CO-$ ;

$R^1$ 选自 $-NR^7COR^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nNR^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nOR^8$ , 其中 $n=1, 2, 3, 4$ 或 $5$ ,  $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或Het;

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基;

$R^9$ 选自烷基、芳基或Het。

5. 根据权利要求4所述的化合物, 其特征在于:

X选自C或N;

Y选自 $-SO_2-$ 或 $-CO-$ ;

$R^1$ 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nNR^8$ , 其中 $n=1, 2, 3, 4$ 或 $5$ ,  $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或Het;

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基;

$R^9$ 选自下列芳环、芳杂环、取代芳环或取代芳杂环: 苯基、萘基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基, 取代基可以是1~3个烷氨基、硝基、氰基、卤素或三氟甲基。

6. 根据权利要求5所述的化合物, 其特征在于:

X选自C;

Y选自 $-SO_2-$ ;

$R^1$ 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nNR^8$ , 其中 $n=1, 2, 3, 4$ 或 $5$ ,  $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、烷基;

$R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、烷氧基、烷基;

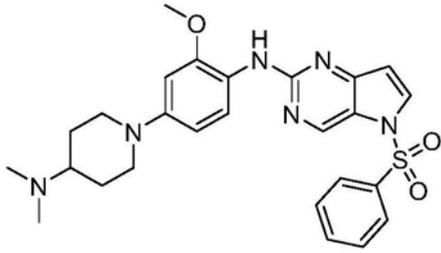
$R^9$ 选自下列芳环、芳杂环、取代芳环或取代芳杂环: 苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基, 取代基可以是1~3个烷氨基、硝基、氰基、卤素或三氟甲基。

7. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于: 所述药学上可接受的盐包括通式I化合物与下列酸形成的酸加成盐: 盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺

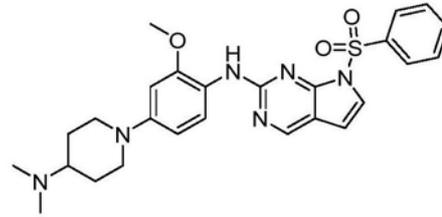
酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸；还包括通式I化合物与无机碱形成的酸式盐。

8. 根据权利要求7所述的化合物，其特征在于：所述药学上可接受的盐包括碱性金属阳离子盐、碱土金属阳离子盐和铵阳离子盐。

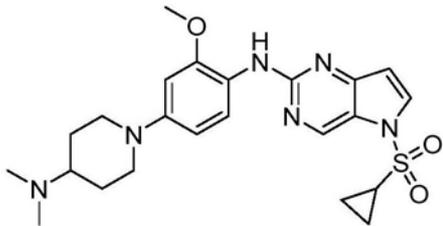
9. 根据权利要求1所述的化合物，其特征在于选自：



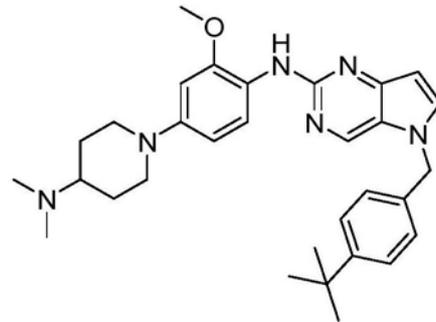
I-1



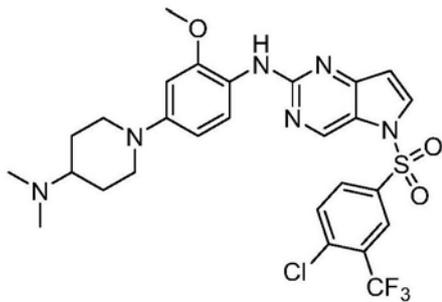
I-2



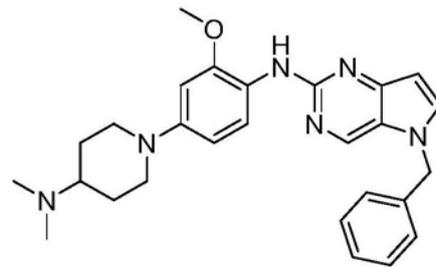
I-3



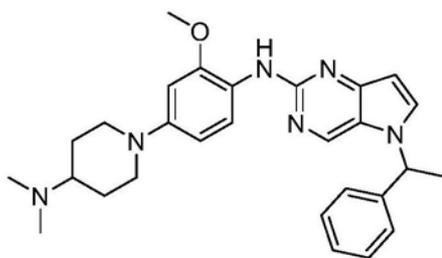
I-4



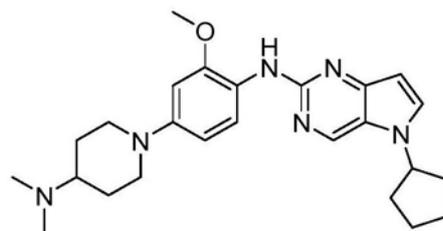
I-5



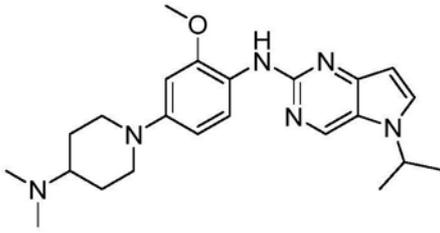
I-6



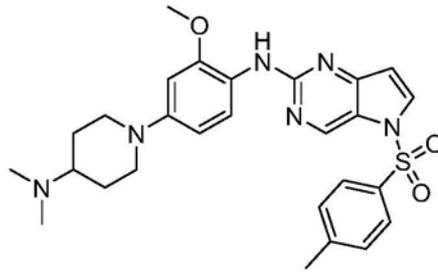
I-7



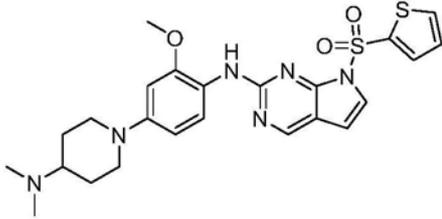
I-8



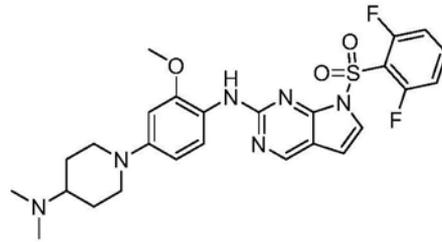
I-9



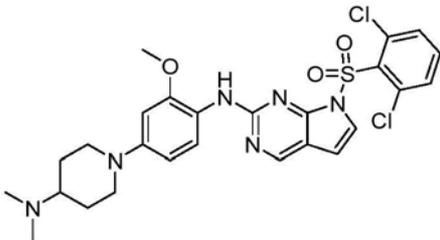
I-10



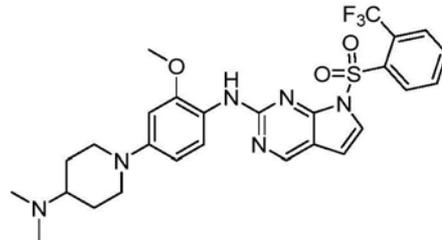
I-11



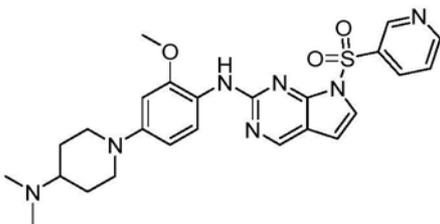
I-12



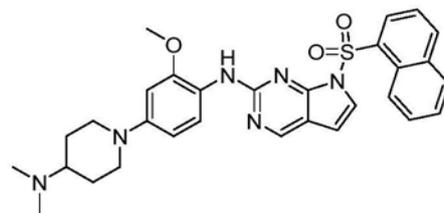
I-13



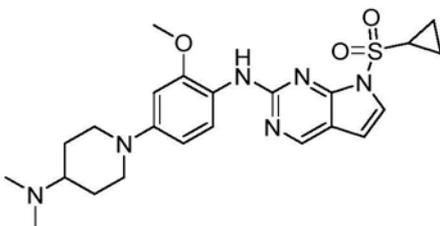
I-14



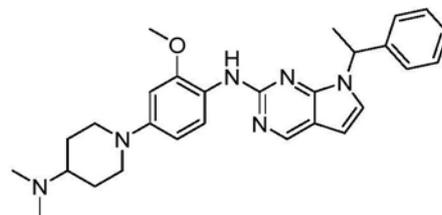
I-15



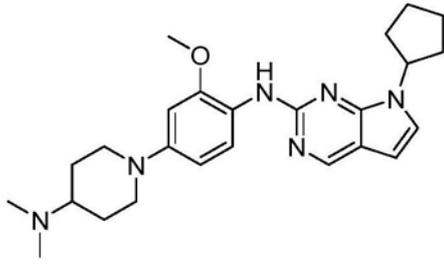
I-16



I-17



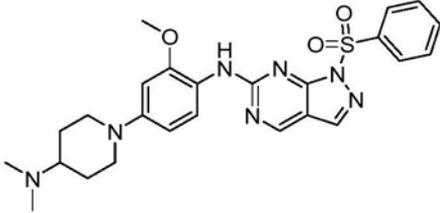
I-18



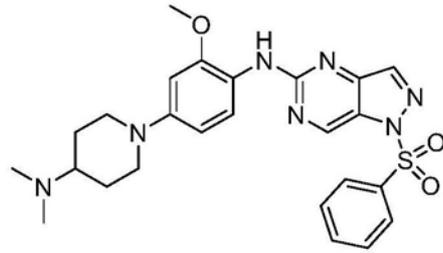
I-19



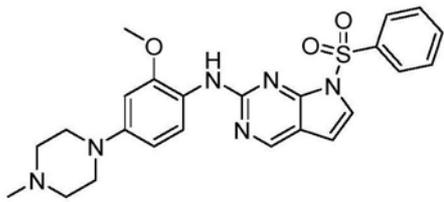
I-20



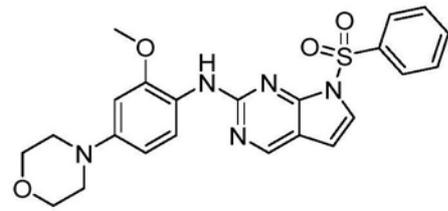
I-21



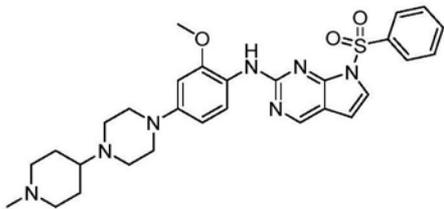
I-22



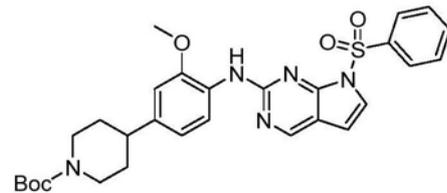
I-23



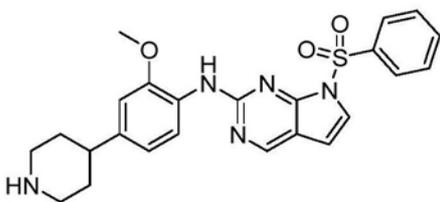
I-24



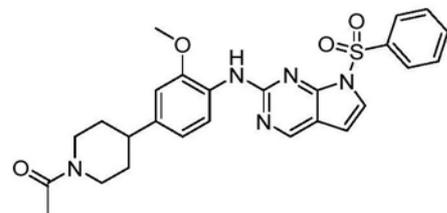
I-25



I-26



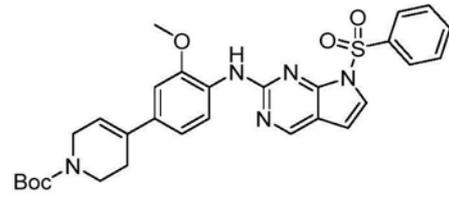
I-27



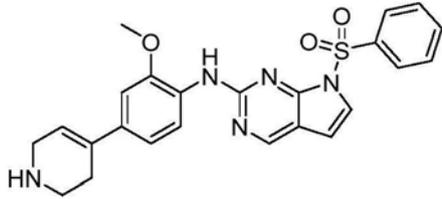
I-28



I-29



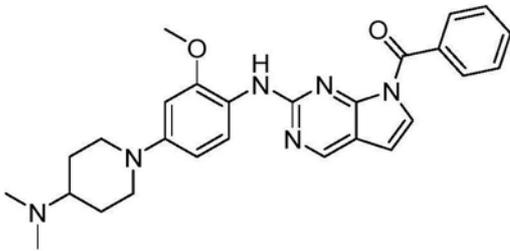
I-30



I-31

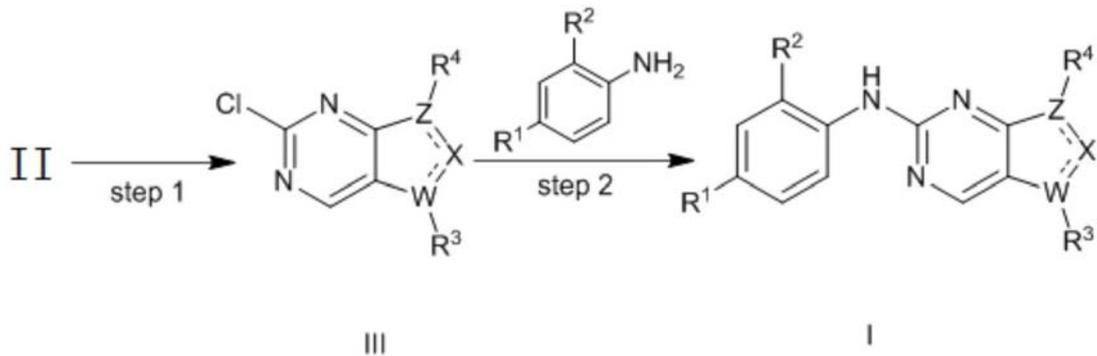


I-32



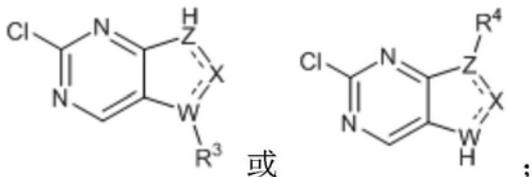
I-33

10. 一种权利要求1所述的通式I化合物的制备方法,其特征在于:包括以下步骤:



(1) 以丙酮为溶剂,化合物II与烷基磺酰氯、芳香基磺酰氯或芳香基酰氯在无机碱的存在下,通过亲核取代反应得到化合物III;或以DMF为溶剂,化合物II与卤代烷烃或卤代芳香烃在无机碱的存在下,通过亲核取代反应得到化合物III;

所述化合物II选自:



(2) 以1,4-二氧六环为溶剂,化合物III与取代芳香胺经金属钯催化下得到化合物I;其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、X、Z、W如通式I中的定义。

11. 一种药物组合物,其特征在于:包括权利要求1-9任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

12. 根据权利要求1-9任一项所述的化合物在制备用于防治和/或治疗ALK相关疾病的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其特征在于:所述ALK相关疾病选自但不限于非小细胞肺癌、肝癌、乳头状肾细胞癌、胃癌、食道癌、恶性胶质瘤、头颈部鳞状细胞、肾癌、急性白血病、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症或间皮瘤。

## 2-氨基-吡咯并嘧啶和吡唑并嘧啶类化合物及其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,具体涉及一种2-氨基-吡咯并嘧啶和吡唑并嘧啶类化合物及其制备方法和用途,这类化合物能够作为受体酪氨酸激酶抑制剂,尤其是作为ALK激酶抑制剂。

### 背景技术

[0002] 蛋白受体酪氨酸激酶 (RTKs, receptor tyrosine kinases) 在细胞信号转导通路中发挥着重要作用,它将细胞外的信号传递到细胞内,并经过向下游的传导调控肿瘤细胞的增殖、分化、生长及凋亡等生理活动。RTKs与肿瘤的发生发展密切相关,因此,其家族成员已成为抗肿瘤药物研发的主流靶标。

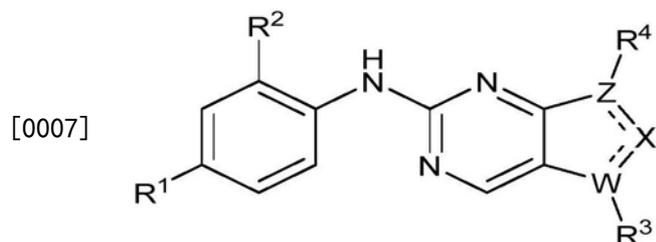
[0003] 间变性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 是一种受体酪氨酸激酶,该蛋白属于胰岛素受体超家族,能和多种基因融合,一旦融合后能提高ALK表达水平,激活ALK和异常活化下游磷脂酰肌醇3激酶蛋白激酶B信号传导通路,引起肿瘤细胞生长、增殖、抗凋亡,如系统性组织异常增生、炎性肌纤维细胞癌、非小细胞肺癌等。目前已经发现22种不同的基因能够与ALK发生重排形成融合蛋白,这表明ALK基因座可能由于某些未知的原因而容易发生易位,但是,只有少数融合蛋白被广泛研究,比如间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL) 中的NPM-ALK融合蛋白和非小细胞肺癌 (NSCLC) 中的EML4-ALK融合蛋白。ALK在多种癌症中的突变和异常的活性,已经使其成为一个治疗ALK阳性癌症的药物靶点。

[0004] 目前,已有多个ALK激酶抑制剂上市或进入临床试验用于治疗ALK阳性的非小细胞肺癌。2010年,辉瑞制药开发的克唑替尼 (Crizotinib) 被FDA批准用于治疗ALK阳性的非小细胞肺癌,成为第一个上市的ALK激酶抑制剂。随后,在2014年诺华制药开发的色瑞替尼 (Ceritinib) 被FDA批准用于ALK阳性的、癌细胞转移的以及使用克唑替尼后复发的非小细胞肺癌患者。2015年,罗氏制药开发的艾乐替尼 (Alectinib) 被FDA加快批准用于使用克唑替尼治疗后病情出现进展的非小细胞肺癌患者。

[0005] 由于ALK在肿瘤的发生和发展过程中起着关键性的作用,开发新的具有高抑制活性和优异药代动力学性质的ALK激酶抑制剂已成为开发新型抗肿瘤药物的关键。

### 发明内容

[0006] 发明目的:本发明目的之一在于提供一种如通式I的2-氨基-吡咯/吡唑并嘧啶类化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物:



[0008] 其中,

[0009] X选自C或N;

[0010] Z和W不相同,各自独立地选自C、N;

[0011] 虚线表示可以存在单键或双键,且其中一条虚线为单键,另一条虚线为双键;

[0012]  $R^1$ 选自氢、卤素、烷基、 $-\text{CONR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{CONR}^7(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8$ 、 $-\text{CONR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{COR}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8$ 、 $-\text{NR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ 、 $-\text{CR}^7\text{R}^8$ 、芳基或Het,其中 $n=1,2,3,4$ 或 $5$ , $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或Het;

[0013]  $R^2$ 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或Het;

[0014]  $R^3$ 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基、Het或 $-\text{YR}^9$ ;

[0015]  $R^4$ 选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基、Het或 $-\text{YR}^9$ ;

[0016] 其中Y选自 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CO}-$ ,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 各自独立地表示氢、氘、卤素、烷基、芳基或Het; $R^9$ 选自烷基、芳基或Het;

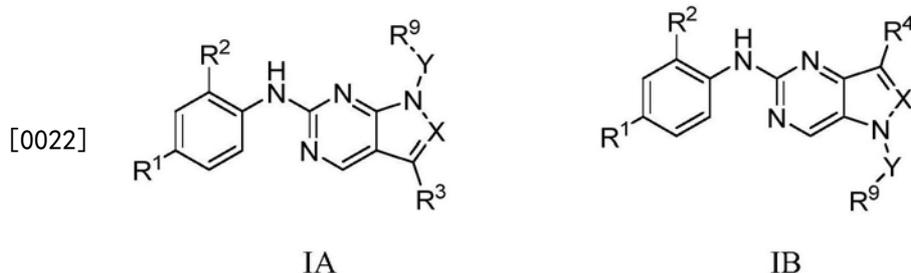
[0017] 烷基为具有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基;或为具有3-6个碳原子的环状饱和烃基;或为连接具有1-6个碳原子的直链或支链饱和烃基的具有3-6个碳原子的环状饱和烃基;

[0018] 芳基为选自苯基、萘基、茚基或四氢萘基的碳环,其各自任选被1、2或3个取代基取代,各取代基独立地选自氢、烷基、氰基、卤素、硝基、卤代烷基、羟基、巯基、烷氧基、烷硫基、烷氧基烷基、芳烷基、二芳基烷基、芳基或Het;

[0019] Het为选自哌啶基、吡咯基、吡啶基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基的单环杂环;或选自喹啉基、喹喔啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、2,3-二氢苯并[1,4]二氧杂环己烯基或苯并[1,3]二氧杂环戊烯基的双环杂环;各单环或双环杂环任选被1、2或3个取代基取代,各取代基独立选自卤素、卤代烷基、羟基、烷基或烷氧基;

[0020] 卤素为选自氟、氯、溴或碘的取代基。

[0021] 本发明的通式I化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物,优选具有式IA或式IB结构的化合物:



[0023] 其中, $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、X、Y如通式I中的定义。

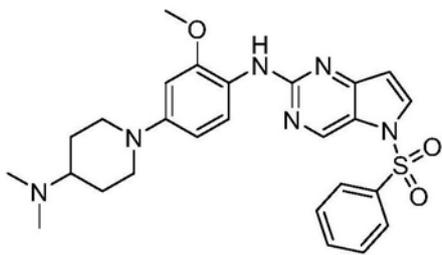
[0024] 在某些优选的实施方式中,

[0025] X选自C或N;

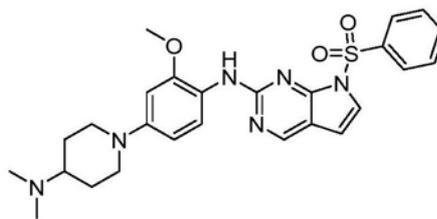
[0026] Y选自 $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 或 $-\text{CO}-$ ,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 各自独立地表示氢、烷基;

[0027]  $R^1$ 选自氢、卤素、烷基、 $-\text{NR}^7\text{COR}^8$ 、 $-\text{NR}^7\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^7(\text{CH}_2)_n\text{NR}^8$ 、 $-\text{NR}^7(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ 、 $-\text{CR}^7\text{R}^8$ 、芳基或Het,其中 $n=1,2,3,4$ 或 $5$ , $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或Het;

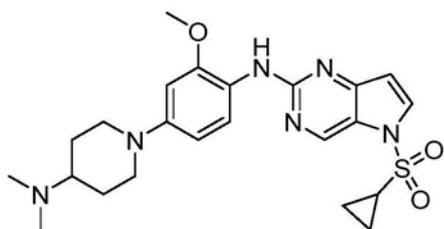
- [0028]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基、芳基或Het；
- [0029]  $R^9$ 选自烷基、芳基或Het。
- [0030] 在某些更优选的实施方式中，
- [0031] X选自C或N；
- [0032] Y选自 $-SO_2-$ 或 $-CO-$ ；
- [0033]  $R^1$ 选自 $-NR^7COR^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nNR^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nOR^8$ ，其中 $n=1, 2, 3, 4$ 或 $5$ ， $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或Het；
- [0034]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基；
- [0035]  $R^9$ 选自烷基、芳基或Het。
- [0036] 在某些更优选的实施方式中，
- [0037] X选自C或N；
- [0038] Y选自 $-SO_2-$ 或 $-CO-$ ；
- [0039]  $R^1$ 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nNR^8$ ，其中 $n=1, 2, 3, 4$ 或 $5$ ， $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、氘、烷基、芳基或Het；
- [0040]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、羟基、烷氧基、烷基；
- [0041]  $R^9$ 选自下列芳环、芳杂环、取代芳环或取代芳杂环：苯基、萘基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基，取代基可以是1~3个烷氨基、硝基、氰基、卤素或三氟甲基。
- [0042] 在某些更优选的实施方式中，
- [0043] X选自C；
- [0044] Y选自 $-SO_2-$ ；
- [0045]  $R^1$ 选自 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_nNR^8$ ，其中 $n=1, 2, 3, 4$ 或 $5$ ， $R^7$ 、 $R^8$ 各自独立地表示氢、烷基；
- [0046]  $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 各自独立地选自氢、卤素、烷氧基、烷基；
- [0047]  $R^9$ 选自下列芳环、芳杂环、取代芳环或取代芳杂环：苯基、萘基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、喹啉基、异喹啉基，取代基可以是1~3个烷氨基、硝基、氰基、卤素或三氟甲基。
- [0048] 在一些优选的实施方式中，所述药学上可接受的盐包括但不限于通式I化合物与下列酸形成的酸加成盐：盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、柠檬酸、酒石酸、乳酸、丙酮酸、乙酸、马来酸或琥珀酸、富马酸、水杨酸、苯基乙酸、杏仁酸；还包括通式I化合物与无机碱形成的酸式盐。
- [0049] 在一些更优选的实施方式中，所述药学上可接受的盐包括但不限于碱性金属阳离子盐、碱土金属阳离子盐和铵阳离子盐。
- [0050] 本发明通式I的化合物优选以下化合物：



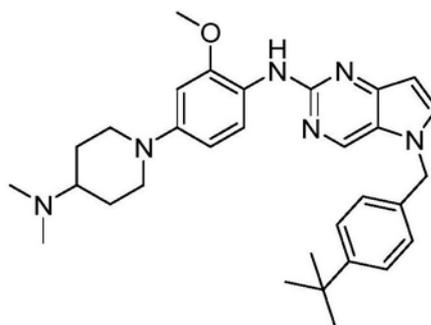
I-1



I-2

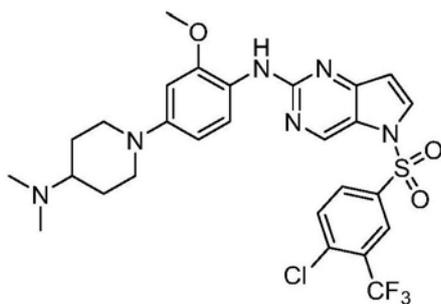


I-3

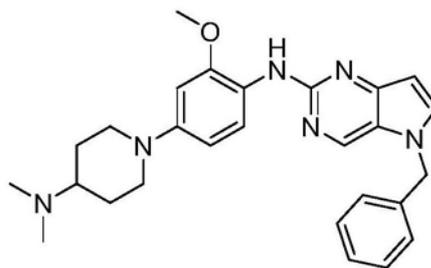


I-4

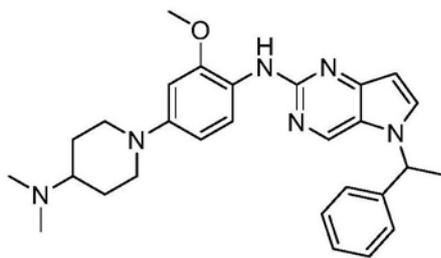
[0051]



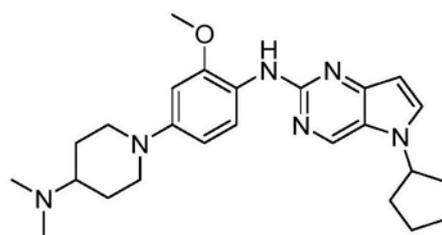
I-5



I-6



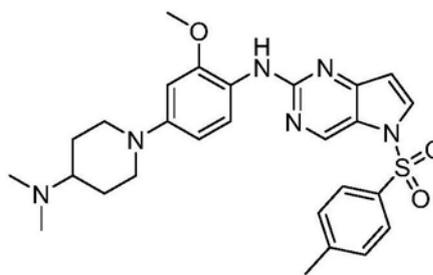
I-7



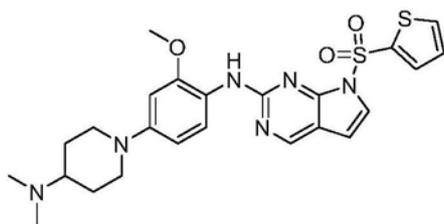
I-8



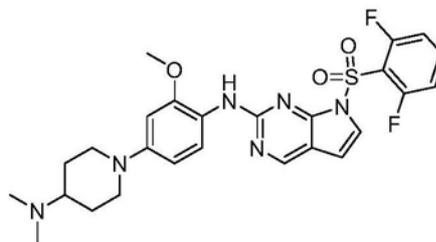
I-9



I-10

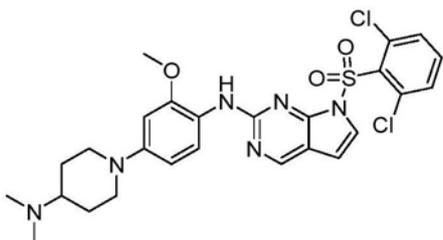


I-11

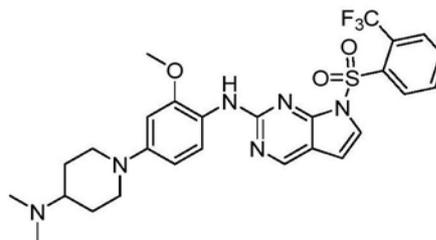


I-12

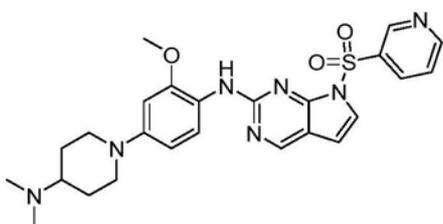
[0052]



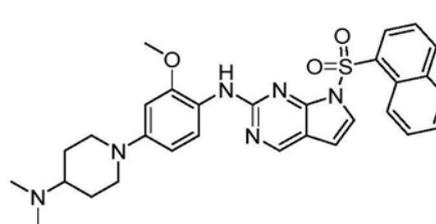
I-13



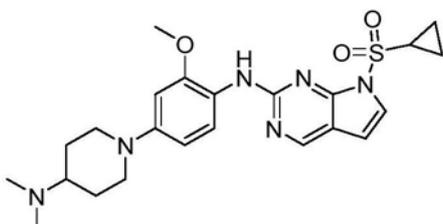
I-14



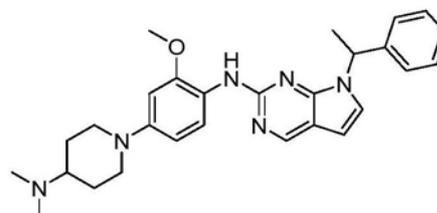
I-15



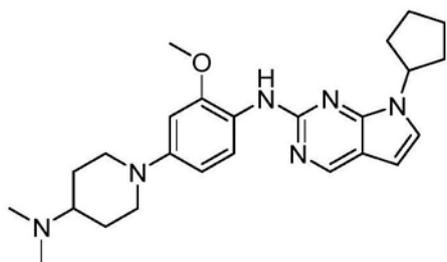
I-16



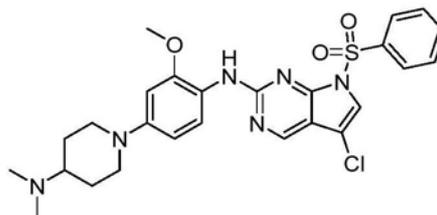
I-17



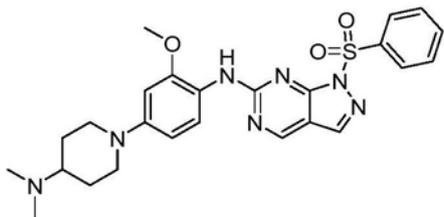
I-18



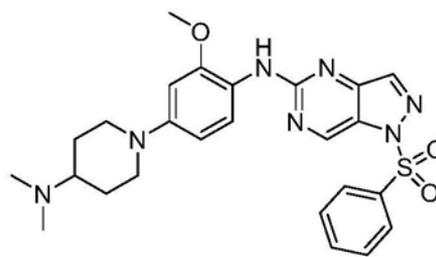
I-19



I-20

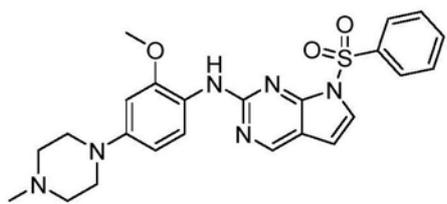


I-21

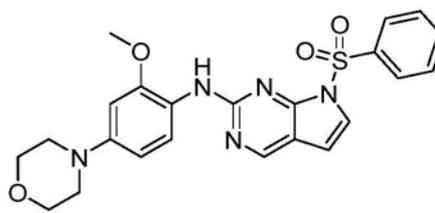


I-22

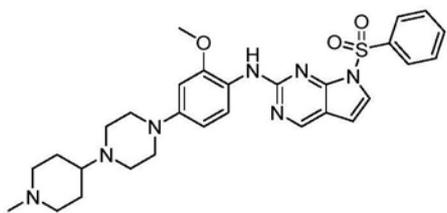
[0053]



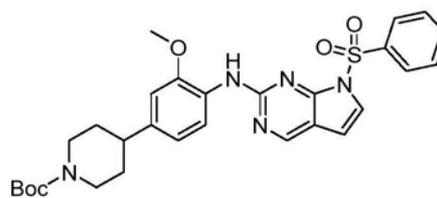
I-23



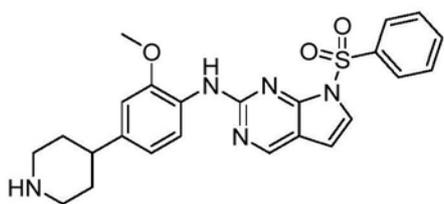
I-24



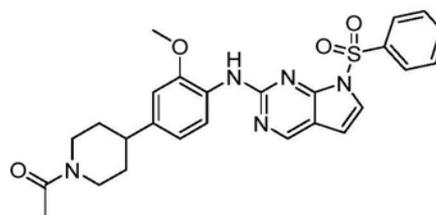
I-25



I-26

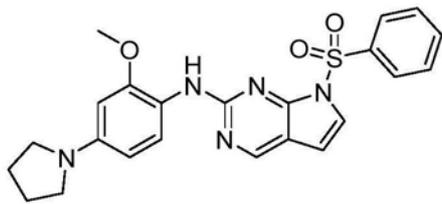


I-27

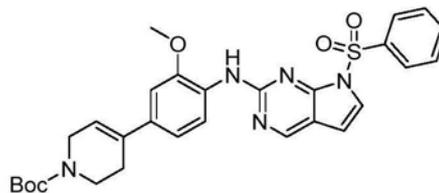


I-28

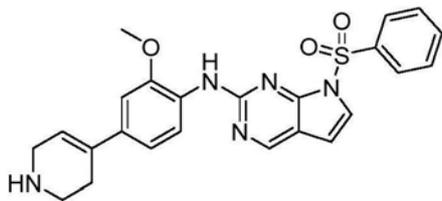
[0054]



I-29



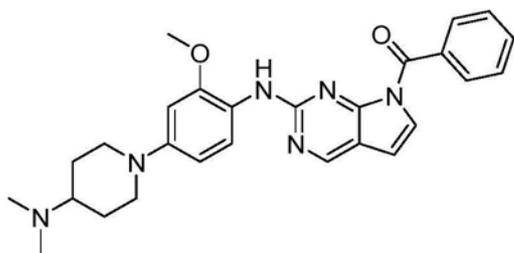
I-30



I-31



I-32



I-33

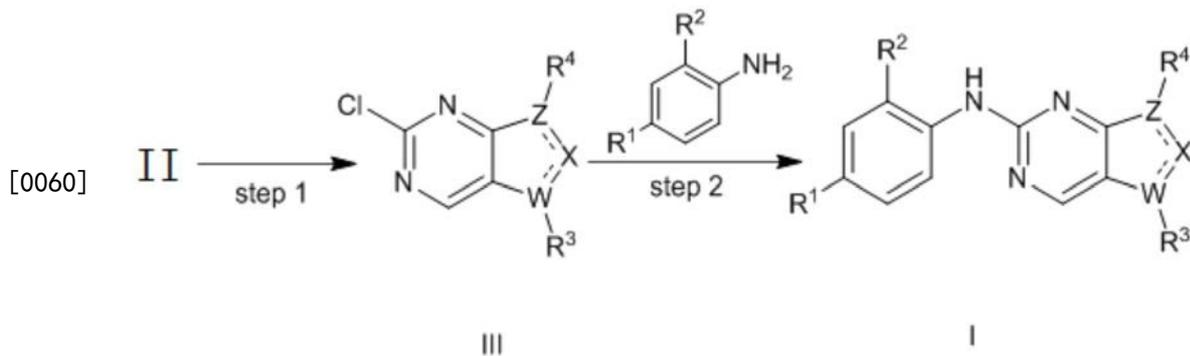
[0055] 本发明涉及的上述通式I化合物还可以以其盐、水合物、溶剂合物的形式存在，它们在体内转化为通式I化合物。例如，在本发明的范围内，按照本领域已知的工艺，将本发明化合物转化为药学上可接受的盐的形式，并且以盐形式使用它们。

[0056] 本发明的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。

[0057] 本发明通式I化合物的所有的互变异构形式均包括在本发明的范围之内。本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子，所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

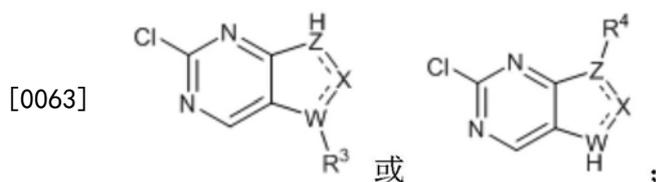
[0058] 本发明中使用的“前药”是指当给予哺乳动物患者时释放活性母体药物的任何共价结合的载体。可通过常规操作或在体内，按可分解为母体化合物的修饰方式，修饰存在于化合物中的官能团，制备前药。前药包括当给予哺乳动物患者时，其中例如：羟基、氨基、巯基或羧基与任何基团连接的分解后分别形成游离羟基、氨基、巯基或羧基的化合物。前药的实例包括但不限于本发明化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物，或者胺官能团甲基胺、乙基胺衍生物。

[0059] 本发明另一目的在于提供具有通式I的化合物的制备方法，包括以下步骤：



[0061] (1) 以丙酮为溶剂, 化合物II与烷基磺酰氯、芳香基磺酰氯或芳香基酰氯在无机碱存在下, 通过亲核取代反应得到化合物III; 或以DMF为溶剂, 化合物II与卤代烷烃或卤代芳香烃在无机碱的存在下, 通过亲核取代反应得到化合物III;

[0062] 所述化合物II选自:



[0064] (2) 以1,4-二氧六环为溶剂, 化合物III与取代芳香胺经金属钯催化下得到化合物I;

[0065] 其中, R1、R2、R3、R4、X、Z、W如通式I中的定义。

[0066] 本发明通式I化合物都可以用上述或类似上述的制备方法制备得到, 根据取代基的不同和取代基位置的不同选用相应的起始原料即可。本领域技术人员应当认识到, 上述路线有助于理解本发明, 但并不限制本发明的内容, 除非另有规定, 变量如同通式I中提及的一样定义。

[0067] 本发明另一目的在于提供一种药物组合物, 所述药物组合物包括通式I的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0068] 本发明的药物组合物可以采用各种已知的方式施用, 例如口服、胃肠外施用、通过吸入喷雾施用或经由植入的贮库施用。本发明的药物组合物可单独给药也可与其他抗肿瘤药物联合用药。口服组合物可以是任何口服可接受的剂型, 包含但不限于片剂、胶囊剂、乳剂以及混悬剂、分散物和溶液。常用的药学上可接受的载体或赋形剂包括稳定剂、稀释剂、表面活性剂、润滑剂、抗氧化剂、粘合剂、着色剂、填充剂、乳化剂等。

[0069] 无菌可注射组合物可按照本领域已知的技术使用适合的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。可以使用的药学上可接受的载体和溶剂包括水、甘露醇、氯化钠溶液等。

[0070] 局部组合物可被配制成油、洗剂、乳膏剂等。用于组合物的载体包括植物油或矿物油、动物脂肪和高分子量醇等。药学上可接受的载体是活性成分在其中可溶的载体。

[0071] 可以改变本发明的药物组合物中活性成分的实际剂量水平以获得对特定患者、组合物和施用方式而言可以有效实现所需治疗响应、对患者无毒的活性成分的量。所选择的剂量水平取决于多种因素, 包括所用的具体的本发明的化合物或其盐的活性、施用途径、施用时间、所用的具体组合物的排泄速率、治疗的持续时间、与所用的具体组合物组合使用

的其它药物、化合物和/或材料、所治疗的患者的年龄、性别、体重、一般健康状况和既往病史以及医学领域中公知的类似因素。

[0072] 本发明另一目的在于提供通式I的化合物或其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物在制备用于防治和/或治疗ALK相关疾病的药物中的用途。如：制备预防和/治疗生物体内与渐变性淋巴瘤酶相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进等相关的疾病的药物以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的用途。

[0073] 所述ALK相关疾病选自但不限于非小细胞肺癌、肝癌、乳头状肾细胞癌、胃癌、食道癌、恶性胶质瘤、头颈部鳞状细胞、肾癌、急性白血病、前列腺癌、甲状腺癌、皮肤癌、结肠直肠癌、胰腺癌、卵巢癌、乳腺癌、骨髓增生异常综合症或间皮瘤。

[0074] 有益效果：

[0075] 本发明制备的通式I的化合物及其药学上可接受的盐、前药、晶型、立体异构体、互变异构体、水合物或溶剂合物作为受体酪氨酸激酶抑制剂，尤其对ALK激酶具有优良的抑制活性。因此，上述化合物可以用于制备治疗与ALK有关的临床病症的药物，如：制备预防和/治疗生物体内与渐变性淋巴瘤酶相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进等相关的疾病的药物以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的用途。

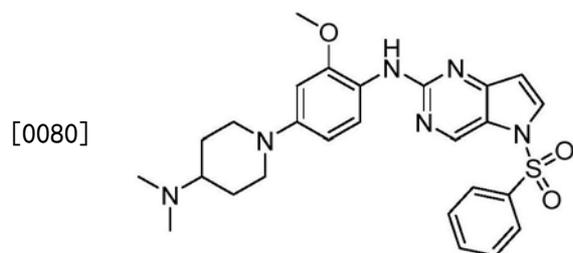
### 具体实施方式

[0076] 下面结合具体实施例描述本发明通式I化合物的制备方法，但这些具体方法不对本发明构成任何限制。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地制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

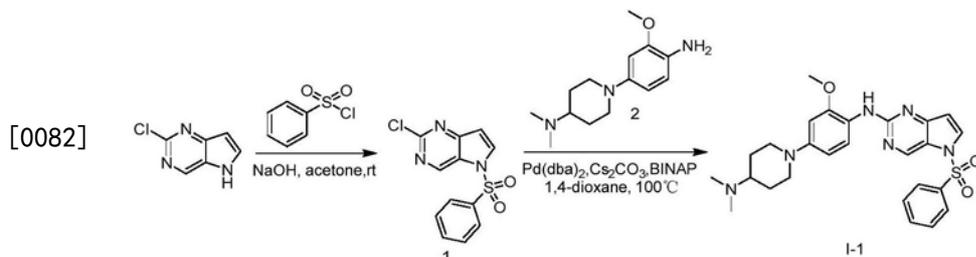
[0077] 本发明具体实施例中使用的起始原料、反应试剂等均为市售。本发明可以采用本领域常用的成盐方法制备成盐的形式，例如：室温下，将化合物溶于盐酸乙醇中进行反应，生成盐酸盐；或者向其中加入苯磺酸进行反应生成苯磺酸盐。实施例32列举了化合物I-27的盐酸盐的合成方法，其他化合物的盐的合成可参考该方法，也可以采用本领域常用的方法形成其他盐。

[0078] 实施例1：

[0079] 5-苯磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(I-1)



[0081] 合成路线如下：



[0083] 化合物1合成:

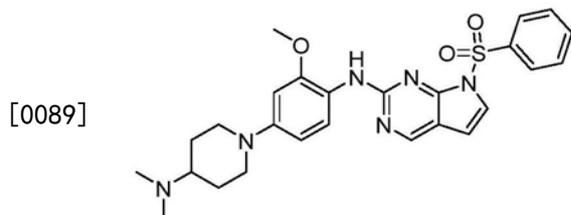
[0084] 于100mL单颈瓶中加入2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(0.50g,3.3mmol),丙酮30mL和苯磺酰氯(0.69g,3.9mmol),室温下滴加入2M氢氧化钠溶液2mL,室温反应3h,反应完毕,反应液直接浓缩得白色固体,用水冲洗、打浆、过滤,滤饼用水洗涤3次,滤饼烘干得白色固体0.76g,收率79%,MS  $m/z$ :294.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0085] 5-苯磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(I-1)合成:

[0086] 于100mL单颈瓶中分别加入化合物1(0.14g,0.48mmol)、化合物2(0.10g,0.4mmol)、碳酸铯(0.40g,1.2mmol)、BINAP(0.03g,0.04mmol)和二氧六环10mL,氮气氛围下,加入Pd(dba)<sub>2</sub>(0.03g,0.04mmol),升温至100°C反应8h。反应液硅藻土助滤抽滤,滤液浓缩后柱层析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH=10:1),得到黄色固体70mg,收率35%,MS  $m/z$ :507.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0087] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ (ppm):8.95(s,1H),8.17-8.14(m,1H),8.06(d,J=8.0Hz,2H),7.95(s,1H),7.76-7.70(m,2H),7.66-7.60(m,2H),6.72-6.70(m,1H),6.66-6.63(m,1H),6.51(s,1H),3.78(s,3H),2.78-2.60(m,3H),2.56-2.50(m,8H),2.02-1.96(m,2H),1.68-1.58(m,2H)。

[0088] 实施例2 7-苯磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(I-2)

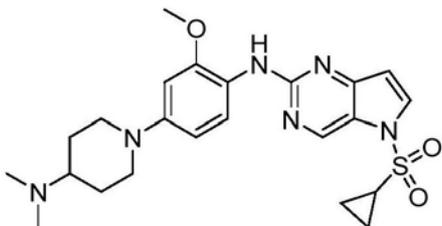


[0090] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体61mg,收率30%,MS  $m/z$ :507.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0091] <sup>1</sup>H-NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ (ppm):8.66(s,1H),8.15(s,1H),8.02(d,J=7.7Hz,2H),7.81(d,J=8.7Hz,1H),7.72(s,1H),7.55(dd,J=14.1,6.0Hz,3H),6.71(dd,J=9.8,3.2Hz,2H),6.66(s,1H),3.83(s,3H),2.70(d,J=11.2Hz,2H),2.61-2.57(m,3H),2.50(s,6H),2.10-2.07(m,2H),1.75-1.61(m,2H)。

[0092] 实施例3 5-环丙磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶(I-3)

[0093]

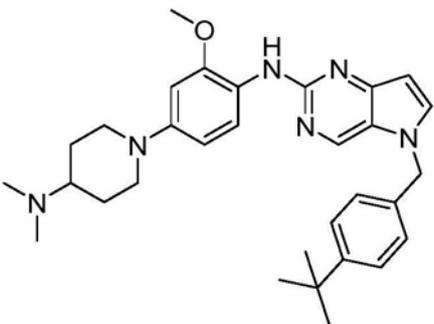


[0094] 制备方法参考实施例1,以2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体28mg,收率15%,MS  $m/z$ :471.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0095] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.83 (s, 1H) , 7.95 (d, J=3.6Hz, 1H) , 7.90 (s, 1H) , 7.83 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.71 (d, J=3.6Hz, 1H) , 6.64 (d, J=2.3Hz, 1H) , 6.51 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H) , 3.81 (s, 3H) , 3.25-3.16 (m, 2H) , 2.64 (t, J=11.3Hz, 2H) , 2.29 (s, 6H) , 1.90-1.88 (m, 2H) , 1.59-1.51 (m, 2H) , 1.30-1.25 (m, 2H) , 1.23-1.20 (m, 2H) , 1.17-1.07 (m, 2H) 。

[0096] 实施例4 5-(4-叔丁基苄基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (I-4)

[0097]

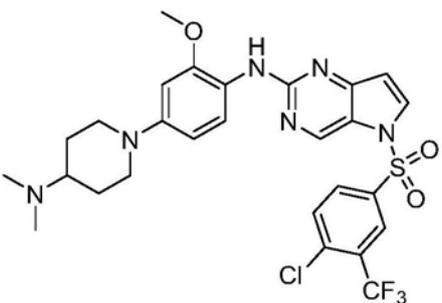


[0098] 制备方法参考实施例1,以2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体10mg,收率5%,MS  $m/z$ :513.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0099] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.94 (s, 1H) , 8.14 (d, J=3.7Hz, 1H) , 8.00-7.92 (m, 2H) , 7.71 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.64 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H) , 7.40-7.28 (m, 1H) , 6.69 (d, J=3.6Hz, 1H) , 6.63 (d, J=2.5Hz, 1H) , 6.49 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H) , 3.78 (s, 3H) , 3.71 (s, 2H) , 2.64-2.59 (m, 2H) , 2.51 (s, 6H) , 2.40-2.35 (m, 3H) , 2.05-1.94 (m, 2H) , 1.59-1.50 (m, 2H) , 1.24 (s, 9H) 。

[0100] 实施例5 5-(4-氯-3-三氟甲基苯磺酰基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (I-5)

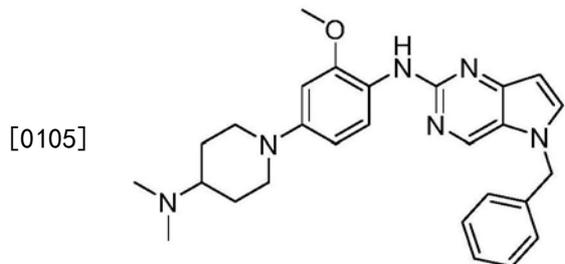
[0101]



[0102] 制备方法参考实施例1,以2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体21mg,收率9%,MS  $m/z$ :609.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0103]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 9.28 (s, 1H) , 8.54-8.53 (m, 1H) , 8.15-8.08 (m, 2H) , 8.02-7.94 (m, 1H) , 7.87 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.72 (d, J=8.1Hz, 1H) , 6.64 (s, 1H) , 6.52 (d, J=8.0Hz, 1H) , 6.42 (d, J=9.1Hz, 1H) , 3.66 (s, 3H) , 2.79-2.57 (m, 3H) , 2.30-2.15 (m, 8H) , 2.10-1.99 (s, 2H) , 1.50-1.45 (m, 2H) 。

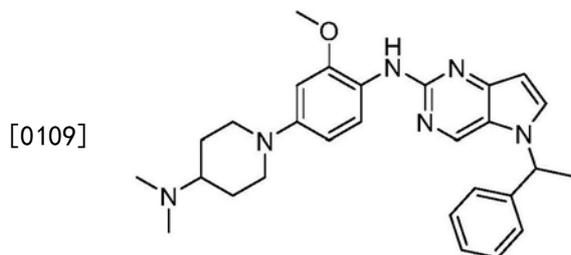
[0104] 实施例6 5-苄基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (I-6)



[0106] 制备方法参考实施例1,以2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体10mg,收率5%,MS  $m/z$ :457.4[M+H] $^+$ 。

[0107]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.68 (s, 1H) , 8.16 (d, J=8.8Hz, 1H) , 7.84 (d, J=3.0Hz, 1H) , 7.52-7.22 (m, 6H) , 6.65 (s, 1H) , 6.52 (d, J=8.7Hz, 1H) , 6.33 (d, J=2.9Hz, 1H) , 5.43 (s, 2H) , 3.84 (s, 3H) , 2.65-2.59 (m, 3H) , 2.58-2.55 (m, 2H) , 2.43 (s, 6H) , 1.98-1.91 (m, 2H) , 1.64-1.61 (m, 2H) 。

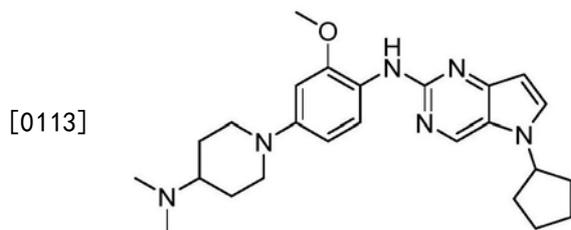
[0108] 实施例7 5-(1-苄基乙基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (I-7)



[0110] 制备方法参考实施例1,以2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体10mg,收率5%,MS  $m/z$ :471.2[M+H] $^+$ 。

[0111]  $^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 8.60 (s, 1H) , 8.12 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.99 (d, J=3.2Hz, 1H) , 7.43-7.21 (m, 5H) , 6.62 (d, J=2.4Hz, 1H) , 6.49 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H) , 6.35 (d, J=3.1Hz, 1H) , 5.86-5.84 (m, 1H) , 5.33-5.30 (m, 0H) , 3.82 (s, 3H) , 2.63-2.58 (m, 3H) , 2.10-2.16 (m, 8H) , 2.02-2.00 (m, 2H) , 1.92-1.86 (m, 3H) , 1.51-1.48 (m, 2H) 。

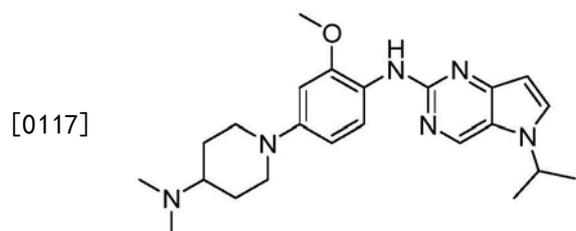
[0112] 实施例8 5-环戊基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (I-8)



[0114] 制备方法参考实施例1,以2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体10mg,收率6%,MS  $m/z$ :438.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0115] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.76 (s, 1H), 8.19 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.77 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.64 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.51 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.28 (d, J=3.0Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.64-2.58 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 2.22-2.17 (m, 3H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.58-1.46 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 8H)。

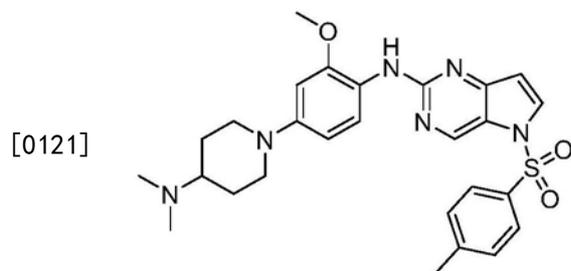
[0116] 实施例9 5-异丙基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (I-9)



[0118] 制备方法参考实施例1,以2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体105mg,收率64%,MS  $m/z$ :409.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0119] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.80 (d, J=3.1Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.53 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 6.29 (d, J=3.0Hz, 1H), 4.85-4.65 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.70-2.63 (m, 3H), 2.53-2.51 (m, 8H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.47 (d, J=6.7Hz, 6H)。

[0120] 实施例10 5-对甲苯磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶 (I-10)

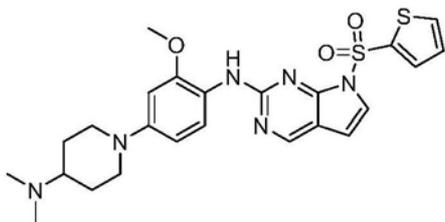


[0122] 制备方法参考实施例1,以2-氯-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体159mg,收率76%,MS  $m/z$ :521.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0123] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 8.94 (s, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 8.06 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 6.68-6.65 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.78-2.60 (m, 3H), 2.56-2.50 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 2H)。

[0124] 实施例11 7-(2-噻吩磺酰基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-11)

[0125]

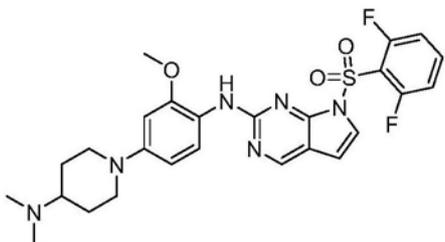


[0126] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体69mg,收率34%,MS  $m/z$ :513.6[M+H]<sup>+</sup>。

[0127] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.68 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 8.11 (d, J=4.1Hz, 1H) , 7.99 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.90 (d, J=3.2Hz, 1H) , 7.49 (d, J=4.0Hz, 1H) , 7.23-7.14 (m, 1H) , 6.71 (d, J=3.9Hz, 2H) , 6.62 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H) , 3.84 (s, 3H) , 3.34-3.09 (m, 3H) , 2.77-2.56 (m, 8H) , 2.11-2.08 (m, 2H) , 1.79-1.71 (m, 2H) 。

[0128] 实施例12 7-(2,6-二氟苯磺酰基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-12)

[0129]

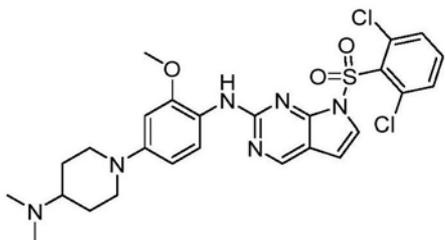


[0130] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体13mg,收率6%,MS  $m/z$ :543.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0131] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.66 (s, 1H) , 8.16 (s, 1H) , 8.09 (d, J=4.2Hz, 1H) , 7.97 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.91 (d, J=3.2Hz, 1H) , 7.46 (d, J=4.2Hz, 1H) , 7.25-7.17 (m, 1H) , 6.71 (d, J=3.2Hz, 2H) , 6.65-6.62 (m, 1H) , 3.83 (s, 3H) , 3.33-3.10 (m, 3H) , 2.78-2.56 (m, 8H) , 2.12-2.08 (m, 2H) , 1.75-1.71 (m, 2H) 。

[0132] 实施例13 7-(2,6-二氯苯磺酰基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-13)

[0133]

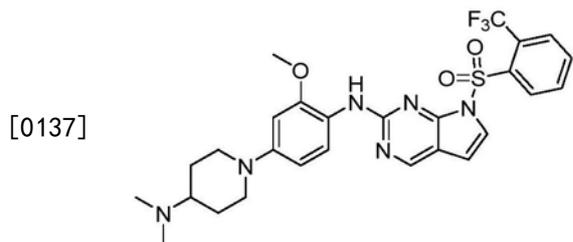


[0134] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体37mg,收率16%,MS  $m/z$ :575.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0135] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.86 (s, 1H) , 8.24 (s, 1H) , 8.11 (d, J=4.1Hz, 1H) , 8.01 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.92 (d, J=3.2Hz, 1H) , 7.47 (d, J=4.1Hz, 1H) , 7.25-7.17 (m, 1H) , 6.72 (d, J=3.2Hz, 2H) , 6.66-6.62 (m, 1H) , 3.85 (s, 3H) , 3.34-3.10 (m, 3H) , 2.79-2.58 (m, 8H) , 2.12-2.08 (m, 2H) , 1.75-1.70 (m, 2H) 。

[0136] 实施例14 7-(2-三氟甲基苯磺酰基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基

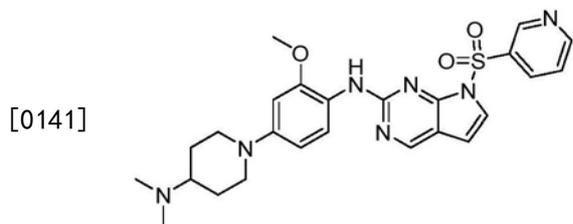
苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-14)



[0138] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体22mg,收率10%,MS  $m/z$ :575.4[M+H]<sup>+</sup>。

[0139] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.61 (s, 1H) ,8.49 (d, J=7.9Hz, 1H) ,7.94 (dd, J=12.6, 8.2Hz, 2H) ,7.81 (t, J=7.7Hz, 1H) ,7.60-7.54 (m, 2H) ,7.52-7.48 (m, 1H) ,6.77-6.65 (m, 3H) ,3.89 (s, 3H) ,3.20-3.14 (m, 3H) ,2.88-2.83 (m, 2H) ,2.78 (s, 6H) ,2.25-2.15 (m, 3H) ,1.92-1.81 (m, 2H) 。

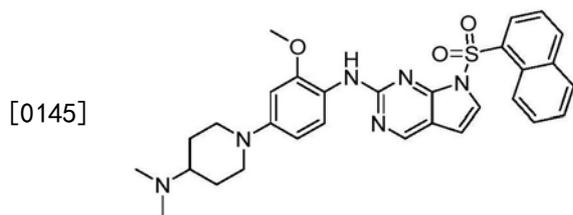
[0140] 实施例15 7-(3-吡啶磺酰基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-15)



[0142] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体93mg,收率46%,MS  $m/z$ :508.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0143] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.85 (s, 1H) ,7.97 (d, J=3.6Hz, 1H) ,7.90 (s, 1H) ,7.83 (d, J=8.7Hz, 1H) ,6.73 (d, J=3.6Hz, 1H) ,6.64-6.51 (m, 5H) ,3.80 (s, 3H) ,3.26-3.18 (m, 3H) ,2.64-2.61 (m, 2H) ,2.27 (s, 6H) ,1.90-1.88 (m, 2H) ,1.59-1.51 (m, 2H) 。

[0144] 实施例16 7-(1-萘磺酰基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-16)

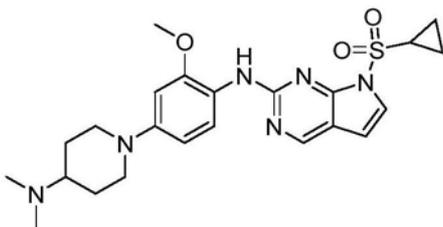


[0146] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体64mg,收率29%,MS  $m/z$ :557.5[M+H]<sup>+</sup>。

[0147] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) :8.61 (s, 1H) ,8.52 (dd, J=19.5, 7.4Hz, 2H) ,8.32 (d, J=7.8Hz, 1H) ,8.08 (d, J=7.1Hz, 1H) ,7.97 (s, 1H) ,7.91 (s, 1H) ,7.78-7.53 (m, 4H) ,6.72 (d, J=17.1Hz, 3H) ,3.79 (s, 3H) ,2.92-2.72 (m, 3H) ,2.59-2.51 (s, 8H) ,2.05-2.03 (m, 2H) ,1.72-1.69 (m, 2H) 。

[0148] 实施例17 7-环丙磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-17)

[0149]

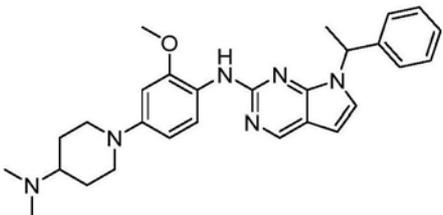


[0150] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体63mg,收率34%,MS  $m/z$ :471.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0151] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.84 (s, 1H) , 7.96 (d, J=3.6Hz, 1H) , 7.92 (s, 1H) , 7.85 (d, J=8.8Hz, 1H) , 6.71 (d, J=3.6Hz, 1H) , 6.65 (d, J=2.3Hz, 1H) , 6.51 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H) , 3.83 (s, 3H) , 3.25-3.17 (m, 2H) , 2.65-2.61 (m, 2H) , 2.29 (s, 6H) , 1.92-1.88 (m, 2H) , 1.59-1.53 (m, 2H) , 1.30-1.26 (m, 2H) , 1.24-1.20 (m, 2H) , 1.17-1.08 (m, 2H) 。

[0152] 实施例18 7-(1-苯基乙基)-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-18)

[0153]

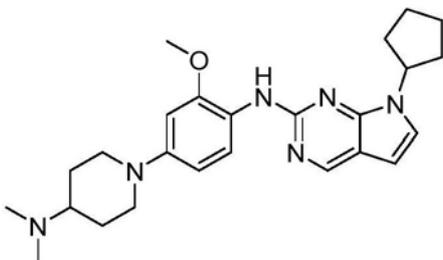


[0154] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体60mg,收率32%,MS  $m/z$ :471.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0155] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.62 (s, 1H) , 8.44 (d, J=9.4Hz, 1H) , 7.56 (s, 1H) , 7.38-7.30 (m, 4H) , 6.98 (d, J=3.7Hz, 1H) , 6.57 (d, J=6.9Hz, 2H) , 6.41 (d, J=3.6Hz, 1H) , 6.09 (t, J=7.1Hz, 1H) , 3.89 (s, 3H) , 3.52-3.47 (m, 1H) , 3.02-2.99 (m, 1H) , 2.80-2.74 (m, 2H) , 2.70-2.62 (m, 8H) , 2.25-2.22 (m, 2H) , 1.91 (d, J=7.2Hz, 3H) , 1.30-1.27 (m, 2H) 。

[0156] 实施例19 7-环戊基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-19)

[0157]

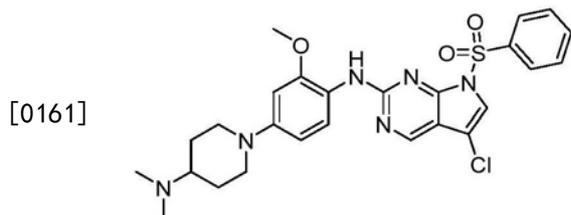


[0158] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体87mg,收率50%,MS  $m/z$ :435.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0159] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 8.60 (s, 1H) , 8.52 (d, J=8.6Hz, 1H) , 7.71 (s, 1H) , 7.01 (d, J=3.2Hz, 1H) , 6.69-6.55 (m, 2H) , 6.41 (d, J=3.6Hz, 1H) , 3.91 (d, J=9.6Hz, 3H) , 2.64-2.58 (m, 3H) , 2.22 (s, 6H) , 2.22-2.17 (m, 3H) , 2.07-1.93 (m, 2H) , 1.59-1.45 (m, 2H) , 1.34-1.21 (m, 8H) 。

[0160] 实施例20 5-氯-7-苯磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-

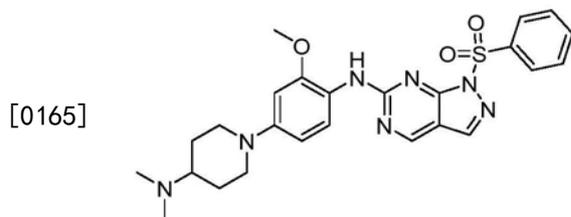
2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-20)



[0162] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体33mg,收率15%,MS m/z:541.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0163] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.64 (s, 1H) , 8.47 (s, 1H) , 8.00 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.78-7.71 (m, 2H) , 7.65 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.55 (t, J=7.8Hz, 2H) , 6.72 (d, J=2.0Hz, 1H) , 6.65 (d, J=8.9Hz, 1H) , 3.81 (s, 3H) , 2.76-2.59 (m, 3H) , 2.49-2.40 (m, 8H) , 2.03-1.89 (m, 2H) , 1.67-1.59 (m, 2H) 。

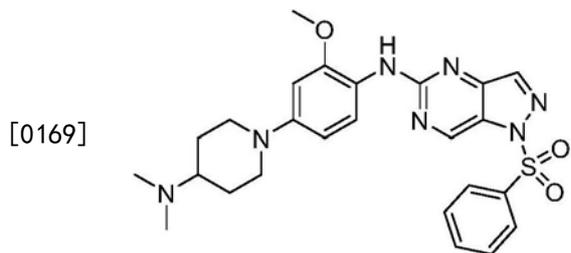
[0164] 实施例21 1-苯磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-6-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶 (I-21)



[0166] 制备方法参考实施例1,以6-氯-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体2mg,收率1%,MS m/z:510.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0167] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.65 (s, 1H) , 8.49 (s, 1H) , 8.01 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.79-7.73 (m, 2H) , 7.66 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.56 (t, J=7.8Hz, 2H) , 6.70 (d, J=2.0Hz, 1H) , 6.66 (d, J=8.9Hz, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 2.76-2.60 (m, 3H) , 2.49-2.42 (m, 8H) , 2.03-1.91 (m, 2H) , 1.67-1.62 (m, 2H) 。

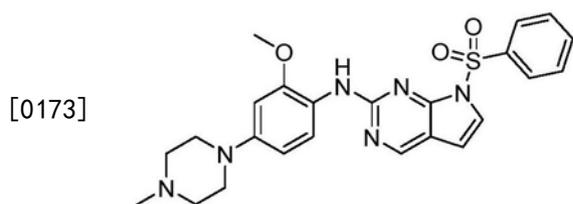
[0168] 实施例22 1-苯磺酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-5-氨基-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶 (I-22)



[0170] 制备方法参考实施例1,以5-氯-1H-吡唑并[4,3-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体7mg,收率3%,MS m/z:510.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0171] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.64 (s, 1H) , 8.50 (s, 1H) , 8.00 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.78-7.73 (m, 2H) , 7.67 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.57 (t, J=7.8Hz, 2H) , 6.71 (d, J=2.0Hz, 1H) , 6.64 (d, J=8.9Hz, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 2.77-2.61 (m, 3H) , 2.48-2.40 (m, 8H) , 2.05-1.93 (m, 2H) , 1.68-1.60 (m, 2H) 。

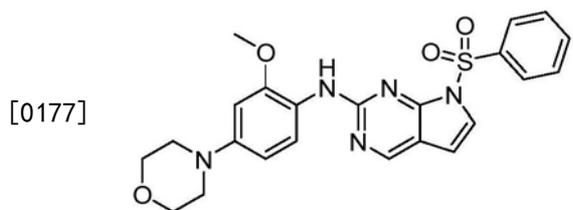
[0172] 实施例23 7-苯磺酰基-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-23)



[0174] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体22mg,收率12%,MS m/z:479.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0175] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.66 (s, 1H) , 8.14 (s, 1H) , 8.02 (d, J=7.8Hz, 2H) , 7.83 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.72 (t, J=7.4Hz, 1H) , 7.57-7.53 (m, 3H) , 6.71 (dd, J=8.0, 3.1Hz, 2H) , 6.64 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H) , 3.83 (s, 3H) , 3.27-3.21 (m, 4H) , 2.75-2.60 (m, 4H) , 2.42 (s, 3H) 。

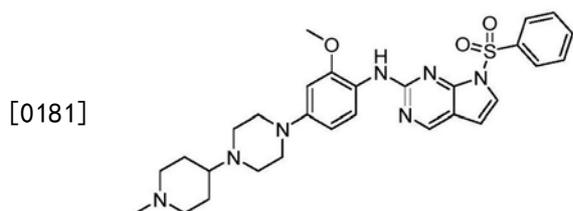
[0176] 实施例24 7-苯磺酰基-N-(4-(吗啉-1-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-24)



[0178] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体176mg,收率95%,MS m/z:466.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0179] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.66 (s, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 8.02 (d, J=7.9Hz, 2H) , 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.72 (s, 1H) , 7.55 (dd, J=12.1, 5.5Hz, 3H) , 6.74-6.67 (m, 2H) , 6.63 (d, J=8.8Hz, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 3.81-3.74 (m, 4H) , 3.21-3.12 (m, 4H) 。

[0180] 实施例25 7-苯磺酰基-N-(4-(4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-25)

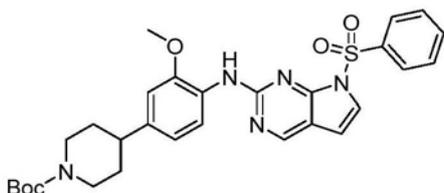


[0182] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体80mg,收率36%,MS m/z:562.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0183] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.65 (s, 1H) , 8.14 (s, 1H) , 8.02 (d, J=7.7Hz, 2H) , 7.79 (d, J=8.7Hz, 1H) , 7.72 (t, J=7.5Hz, 1H) , 7.54 (dd, J=13.8, 5.9Hz, 3H) , 6.69 (d, J=3.9Hz, 2H) , 6.63 (d, J=8.8Hz, 1H) , 3.82 (s, 3H) , 3.37-3.23 (m, 4H) , 2.73-2.67 (m, 9H) , 2.38 (s, 3H) , 1.91-1.89 (m, 2H) , 1.63-1.56 (m, 2H) 。

[0184] 实施例26 7-苯磺酰基-N-(4-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-26)

[0185]

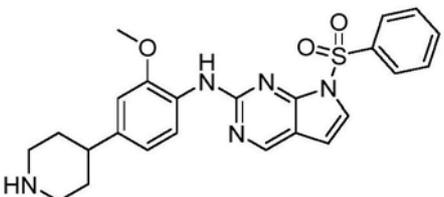


[0186] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体70mg,收率31%,MS  $m/z$ :564.3[M+H]<sup>+</sup>。

[0187] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.76 (s, 1H) , 8.25 (d, J=8.6Hz, 1H) , 8.23 (s, 1H) , 8.09 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.75-7.72 (m, 1H) , 7.65-7.53 (m, 3H) , 7.15 (d, J=7.5Hz, 2H) , 6.77 (d, J=4.0Hz, 1H) , 4.04-4.01 (m, 2H) , 3.91 (s, 3H) , 2.55-2.50 (m, 3H) , 2.38-2.32 (m, 2H) , 1.91-1.89 (m, 2H) , 1.43 (s, 9H) 。

[0188] 实施例27 7-苯磺酰基-N-(4-(哌啶-4-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-27)

[0189]

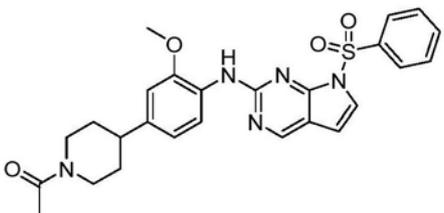


[0190] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体45mg,收率24%,MS  $m/z$ :464.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0191] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.83 (s, 1H) , 8.58 (s, 1H) , 8.31 (t, J=10.0Hz, 1H) , 8.07 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.77-7.64 (m, 2H) , 7.60 (t, J=7.9Hz, 2H) , 7.24-7.19 (m, 2H) , 6.82 (d, J=4.0Hz, 1H) , 3.93 (s, 3H) , 2.55-2.51 (m, 3H) , 2.38-2.33 (m, 2H) , 1.93-1.90 (m, 2H) 。

[0192] 实施例28 7-苯磺酰基-N-(4-(1-乙酰基哌啶-4-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-28)

[0193]

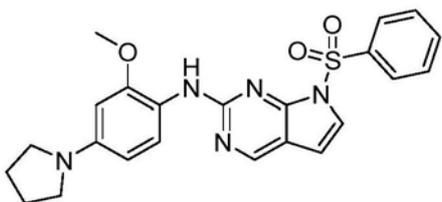


[0194] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体76mg,收率38%,MS  $m/z$ :506.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0195] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.74 (s, 1H) , 8.22 (d, J=8.6Hz, 1H) , 8.20 (s, 1H) , 8.09 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.75-7.72 (m, 1H) , 7.65-7.55 (m, 3H) , 7.15 (d, J=7.5Hz, 2H) , 6.77 (d, J=4.0Hz, 1H) , 4.04-4.01 (m, 2H) , 3.91 (s, 3H) , 2.55-2.50 (m, 3H) , 2.38-2.32 (m, 5H) , 1.91-1.89 (m, 2H) 。

[0196] 实施例29 7-苯磺酰基-N-(4-(四氢吡咯-1-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-29)

[0197]

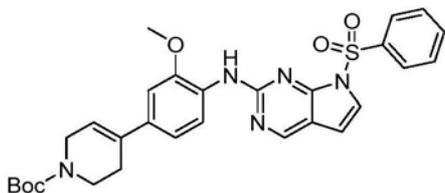


[0198] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体150mg,收率84%,MS  $m/z$ :450.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0199] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.60 (s, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 8.01 (d, J=7.8Hz, 2H) , 7.75-7.68 (m, 1H) , 7.62 (d, J=8.5Hz, 1H) , 7.54 (s, 2H) , 7.48 (d, J=4.0Hz, 1H) , 6.66 (d, J=4.0Hz, 1H) , 6.28 (s, 1H) , 6.24 (d, J=8.7Hz, 1H) , 3.80 (s, 3H) , 3.31-3.25 (m, 4H) , 1.98-1.97 (m, 4H) 。

[0200] 实施例30 7-苯磺酰基-N-(4-(1-叔丁氧羰基-3,6-二氢吡啶-4-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-30)

[0201]

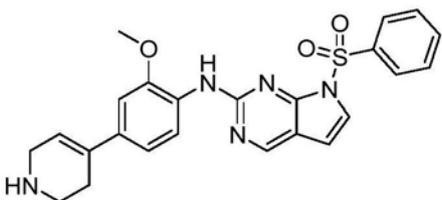


[0202] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体80mg,收率36%,MS  $m/z$ :562.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0203] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.75 (s, 1H) , 8.26 (d, J=8.6Hz, 1H) , 8.22 (s, 1H) , 8.07 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.71 (q, J=7.6Hz, 1H) , 7.65-7.53 (m, 3H) , 7.15 (d, J=7.5Hz, 2H) , 6.76 (d, J=4.0Hz, 1H) , 6.22 (s, 1H) , 4.04-4.01 (m, 2H) , 3.91 (s, 3H) , 3.57-3.52 (m, 2H) , 2.55-2.50 (m, 2H) , 1.44 (s, 9H) 。

[0204] 实施例31 7-苯磺酰基-N-(4-(3,6-二氢吡啶-4-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-31)

[0205]

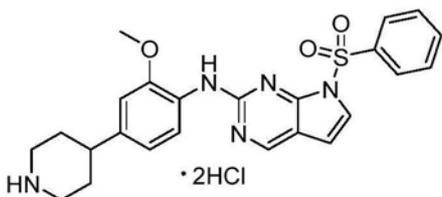


[0206] 制备方法参考实施例1,以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料,得黄色固体50mg,收率27%,MS  $m/z$ :463.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0207] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 8.81 (s, 1H) , 8.56 (s, 1H) , 8.30 (t, J=10.0Hz, 1H) , 8.07 (d, J=7.6Hz, 2H) , 7.78-7.65 (m, 2H) , 7.58 (t, J=7.9Hz, 2H) , 7.21 (dd, J=12.0, 3.5Hz, 2H) , 6.80 (d, J=4.0Hz, 1H) , 6.30 (s, 1H) , 3.92 (s, 3H) , 3.77-3.70 (m, 2H) , 3.35-3.31 (m, 2H) , 2.78-2.72 (m, 2H) 。

[0208] 实施例32 7-苯磺酰基-N-(4-(哌啶-4-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶盐酸盐 (I-32)

[0209]

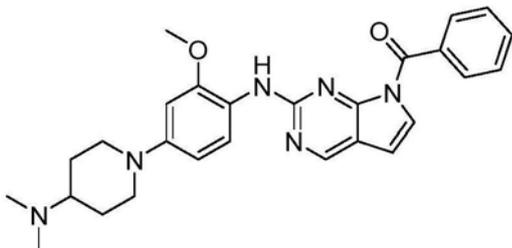


[0210] 取20mg 7-苯磺酰基-N-(4-(1-叔丁氧羰基哌啶-4-基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶溶于5mL 盐酸乙醇(1mol/L), 室温反应3h, TLC检测原料反应完全。反应液直接浓缩得黄色固体, 用甲醇冲洗、打浆、过滤, 滤饼用甲醇洗涤3次, 滤饼烘干得黄色固体15mg, 收率79%, MS  $m/z$ : 537.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0211] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 9.35 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.31 (t, J=10.0Hz, 1H), 8.07 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.77-7.64 (m, 2H), 7.60 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 6.82 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.55-2.51 (m, 3H), 2.38-2.33 (m, 2H), 1.93-1.90 (m, 2H)。

[0212] 实施例33 7-苯甲酰基-N-(4-(4-(二甲氨基)-1-哌啶基)-2-甲氧基苯基)-2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (I-33)

[0213]



[0214] 制备方法参考实施例1, 以2-氯-7H-吡咯并[3,2-d]嘧啶为起始原料, 得黄色固体43mg, 收率46%, MS  $m/z$ : 471.2[M+H]<sup>+</sup>。

[0215] <sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm): 8.72 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.56 (dd, J=14.1, 6.0Hz, 3H), 6.70 (dd, J=9.8, 3.2Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (d, J=11.2Hz, 2H), 2.61-2.58 (m, 3H), 2.51 (s, 6H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 2H)。

[0216] 实施例34: 生物学活性

[0217] (1) 目标化合物的ALK抑制活性测定

[0218] 所合成的化合物用荧光共振能量转移(FRET)法测定对ALK的抑制活性(具体实施办法参考文献: Lebakken CS, Kang HC, Vogel KW, A fluorescence lifetime-based binding assay to characterize kinase inhibitors. J Biomol Screen. 2007. 12(6): 828-841.), 并与阳性对照药比较, 筛选出活性较好的化合物。ALK通过直接购买试剂盒获得。

[0219] (2) 下表是部分化合物的体外ALK激酶活性及体外癌细胞活性测试结果:

[0220]

化合物代号	体外 ALK 激酶抑制 率% (终浓度 $2 \times 10^{-6}$ mol/L)
I-1	90.6
I-2	98.2
I-3	18.0
I-4	12.2
I-5	25.2
I-6	20.5
I-7	31.2
I-8	26.3
I-9	49.2
I-10	96.5
I-11	78.1
I-12	59.2
I-13	65.4
I-14	77.3
I-15	10.1
I-16	97.2
I-17	98.0
I-18	94.5
I-19	96.1
I-20	27.0
I-21	80.2
I-22	96.4
I-23	88.1

	<b>I-24</b>	<b>97.2</b>
	<b>I-25</b>	<b>89.3</b>
	<b>I-26</b>	<b>77.5</b>
	<b>I-27</b>	<b>99.0</b>
	<b>I-28</b>	<b>95.6</b>
[0221]	<b>I-29</b>	<b>84.5</b>
	<b>I-30</b>	<b>91.2</b>
	<b>I-31</b>	<b>96.8</b>
	<b>I-32</b>	<b>97.0</b>
	<b>I-33</b>	<b>45.5</b>
	阳性药 <b>Brigatinib</b>	<b>98.0</b>

[0222] (表中化合物代号对应于前面的化合物代号)

[0223] 从上表可知:本发明的上述化合物及其医学上可接受的盐具有ALK抑制作用,可为制备治疗/预防与ALK相关疾病的药物提供依据;试验初步确定5H-吡咯并嘧啶母核化合物活性相对7H-吡咯并嘧啶母核化合物活性而言较低,而7H-吡咯并嘧啶母核化合物活性相对较好,并且验证了磺酰胺连接位置的特殊性。

[0224] 药理测试结果表明,本发明中2-氨基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶类化合物具有较好的ALK激酶抑制活性,部分化合物单一浓度抑制率与阳性对照药Brigatinib相当或优于阳性对照,可用于预防或治疗与ALK激酶抑制剂有关的临床疾病。

[0225] 本发明的上述化合物及其医学上可接受的盐具有ALK抑制作用,可用作医药品中的有效成分。因此,含有上述化合物作为有效成分的药物,可以用于制备治疗与ALK有关的临床病症的药物,如:制备预防和/治疗生物体内与渐变性淋巴瘤酶相关的细胞异常增殖、形态变化以及运动功能亢进等相关的疾病的药物以及与血管新生或癌转移相关的疾病的药物中的用途。

[0226] 如上所述,尽管参照特定的优选实施例已经表示和表述了本发明,但其不得解释为对本发明自身的限制。在不脱离所附权利要求定义的本发明的精神和范围前提下,可对其在形式上和细节上作出各种变化。