

(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 1 月 17 日 (17.01.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/010619 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 403/04 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

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)。

(21) 国际申请号: PCT/CN2017/092415

(22) 国际申请日: 2017 年 7 月 10 日 (10.07.2017)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(72) 发明人: 及

(71) 申请人: 焦玉奇 (JIAO, Yuqi) [CN/CN]; 中国北京
市朝阳区阜荣街15号, Beijing 100102 (CN)。

(74) 代理人: 北京商专永信知识产权代理事务所 (普通
合伙) (SBZL IP LAW OFFICE); 中国北京市海淀区
知春路1号9层901室, Beijing 100083 (CN)。

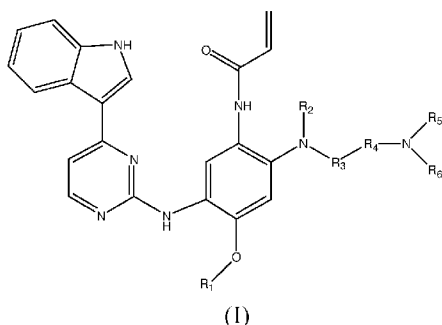
(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,
BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS,
JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LU, LY, 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,

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: 2-(2,4,5-SUBSTITUTED ANILINE) PYRIMIDINE DERIVATIVE

(54) 发明名称: 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物



(57) Abstract: Disclosed are a compound as shown in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a method for preparing the compound as shown in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition comprising the compound as shown in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a use for the compound as shown in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R₁ to R₆ are as defined in the present application.

(57) 摘要: 公开了式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐, 制备式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐的方法, 含有式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐的药物组合物以及式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐的用途: 其中R₁至R₆如本申请所定义。

WO 2019/010619 A1

2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物

5

领域

本申请大体上涉及药物化学领域。具体地，本申请涉及 EGFR 和/或 EGFR 突变体抑制剂。

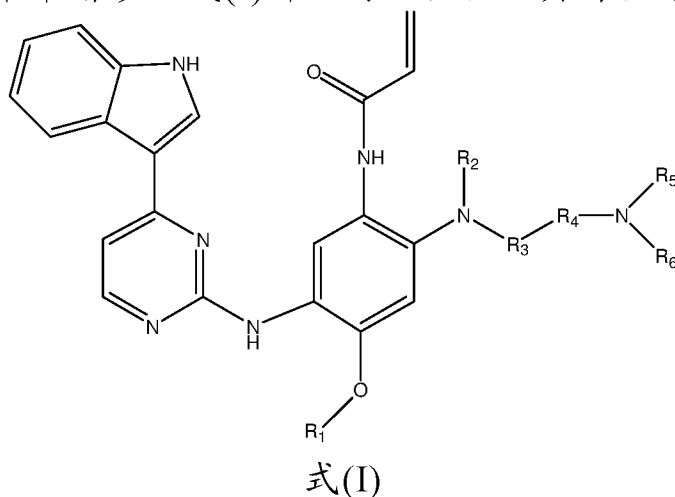
背景

10 EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)是表皮生长因子受体(HER)家族成员之一。该家族包括 HER1(ErbB1, EGFR)、HER2(ErbB2, neu)、HER3(ErbB3)及 HER4(ErbB4)。HER 家族在细胞生理过程中发挥重要的调节作用。EGFR 是表皮生长因子(EGF)细胞增殖和信号传导的受体，其突变或过表达一般会引发肿瘤。EGFR 是一种糖蛋白，属于酪氨酸激酶型受体，细胞膜贯通，分子量 170KDa。EGFR 位于细胞膜表面，靠与配体结合来激活，包括 EGF 和 TGF α (Transforming Growth Factor α)。激活后，EGFR 由单体转化为二聚体，尽管也有证据表明，15 激活前也存在二聚体。EGFR 还可能和 ErbB 受体家族的其他成员聚合来激活，例如 ErbB2/HER2/neu。

20

概述

一方面，本申请涉及式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐：



其中:

R_1 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_2 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_3 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

5 R_4 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

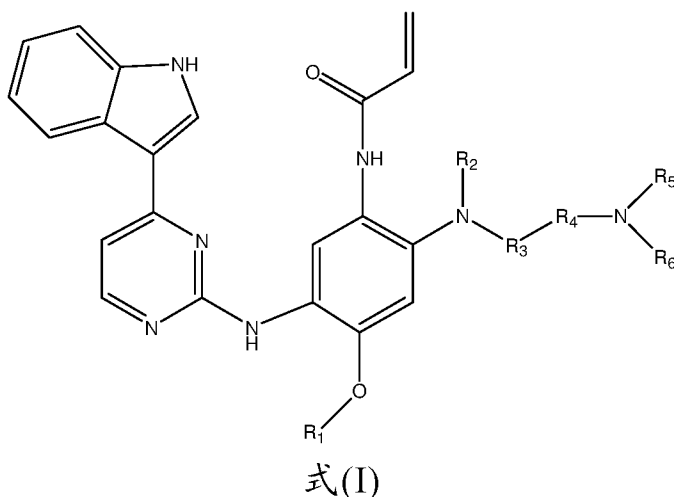
R_5 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基; 以及

R_6 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氟原子。

另一方面, 本申请涉及制备式(I)所示的化合物或其药物可接受的

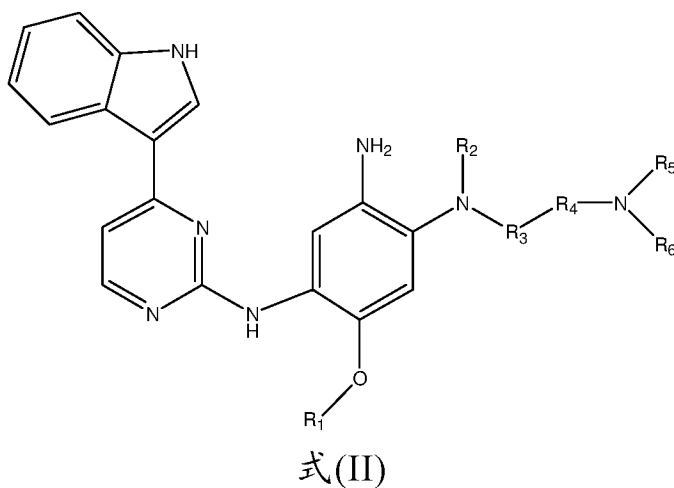
10 盐的方法:



其中, 所述方法包括:

将式(II)所示的化合物与丙烯酰氯进行反应得到式(I)所示的化合

15 物:



其中:

R₁选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

R₂选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

R₃选自亚甲基或被1至2个氬原子取代的亚甲基;

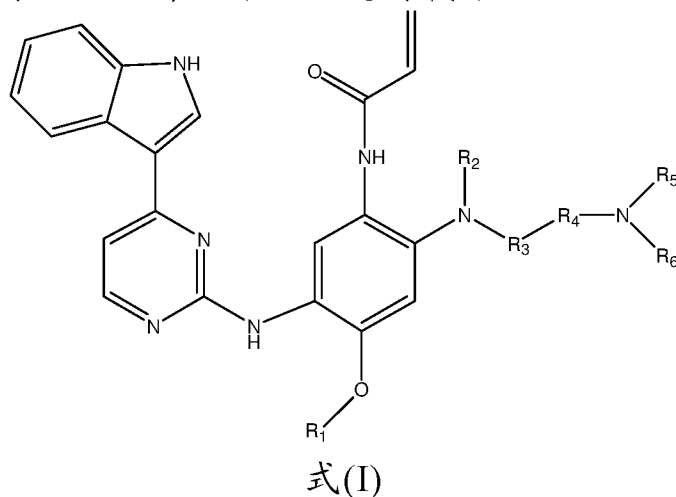
R₄选自亚甲基或被1至2个氟原子取代的亚甲基;

5 R₅选自甲基或被1至3个氬原子取代的甲基; 以及

R₆选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氙原子。

再一方面，本申请涉及药物组合物，其包含式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐以及药物可以接受的载体：



其中：

R₁选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

R₂选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

15 R₃选自亚甲基或被1至2个氟原子取代的亚甲基;

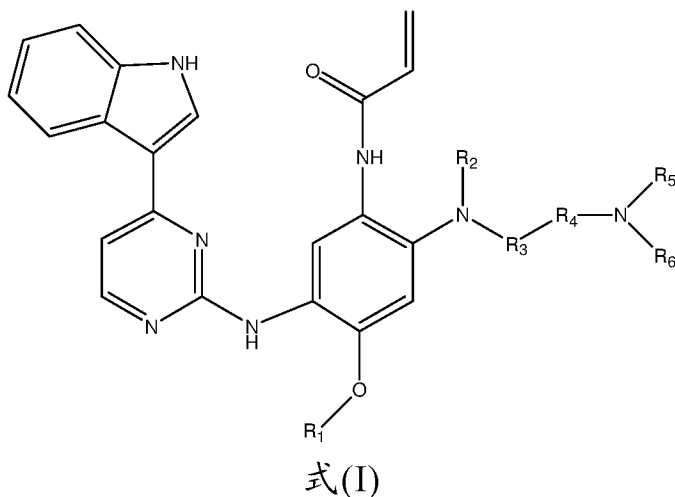
R₄选自亚甲基或被1至2个氟原子取代的亚甲基;

R₅选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基; 以及

R₆选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氘原子。

20 又一方面, 本申请涉及式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐在制备用于抑制表皮生长因子受体(Her)的药物中的用途:



其中:

R_1 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

5 R_2 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_3 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

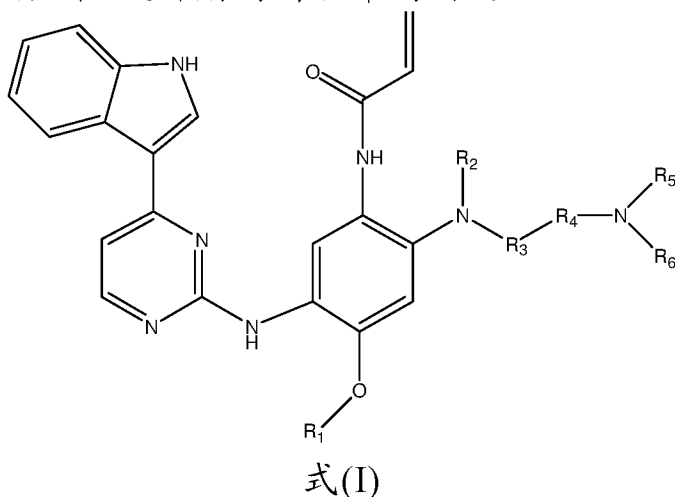
R_4 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

R_5 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基; 以及

R_6 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

10 条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氟原子。

另一方面, 本申请涉及式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗癌症和/或肿瘤的药物中的用途:



其中:

R_1 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_2 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_3 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

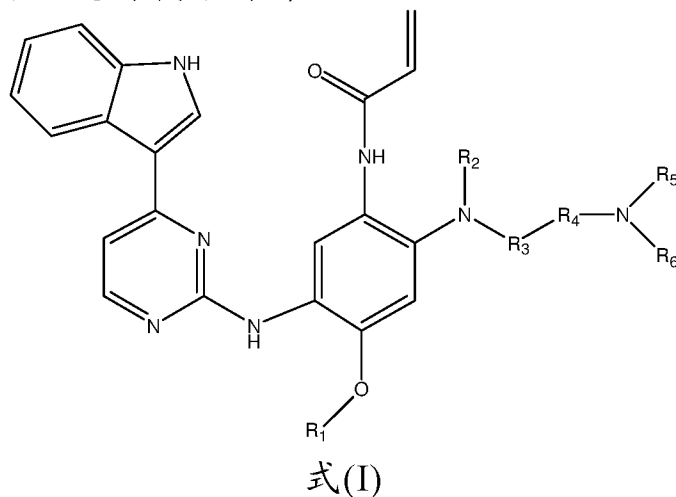
R₄选自亚甲基或被1至2个氟原子取代的亚甲基;

R₅选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基; 以及

R₆选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氘原子。

5 其他方面，本申请涉及治疗肿瘤和/或癌症的方法，其包括向需要所述方法的个体给予治疗有效量的式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐，或者给予治疗有效量的包含式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的载体的药物组合物，



其中：

R₁选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

R₂选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

R₃选自亚甲基或被1至2个氟原子取代的亚甲基;

15 R₄选自亚甲基或被1至2个氮原子取代的亚甲基;

R₅选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基; 以及

R₆选自甲基或被1至3个氟原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氘原子。

详述

在以下的说明中，包括某些具体的细节以对各个公开的实施方案提供全面的理解。然而，相关领域的技术人员会认识到，不采用一个或多个这些具体的细节，而采用其它方法、部件、材料等的情况下仍实现实施方案。

除非本申请中另有要求，在整个说明书和所附的权利要求书中，词语“包括(comprise)”及其英文变体例如“包括(comprises)”和“包括(comprising)”应解释为开放式的、含括式的意义，即“包括但不限于”。

5 在整个本说明书中提到的“实施方案”、“实施方案”、“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”意指在至少一实施方案中包括与该实施方案所述的相关的具体参考要素、结构或特征。因此，在整个说明书中不同位置出现的短语“在一实施方案中”或“在实施方案中”或“在另一实施方案中”或“在某些实施方案中”不必全部指
10 同一实施方案。此外，具体要素、结构或特征可以任何适当的方式在一个或多个实施方案中结合。

应当理解，在本申请说明书和所附的权利要求书中用到的单数形式的冠词“一”(对应于英文“a”、“an”和“the”)包括复数的对象，除非文中另外明确地规定。因此，例如提到的包括“催化剂”的反应
15 包括一种催化剂，或两种或多种催化剂。还应当理解，术语“或”通常以其包括“和/或”的含义而使用，除非文中另外明确地规定。

定义

除非另有相反的说明，否则说明书和所附权利要求中所用的下列
20 术语具有以下的意思：

本文所使用的术语“同位素”系指具有相同质子数，不同中子数的同一元素的不同核素。

本文所使用的术语“丰度”系指某一同位素在其所属的天然元素中占的原子数百分比。

25 本文所使用的术语“同位素天然丰度”或“天然丰度”系指自然界中存在的某一天然元素中各种同位素在该天然元素中占的原子数百分比。例如氢的同位素天然丰度： $^1\text{H}=99.985\%$ ， $^2\text{H}=0.015\%$ 。氧的同位素天然丰度： $^{16}\text{O}=99.76\%$ ， $^{17}\text{O}=0.04\%$ ， $^{18}\text{O}=0.20\%$ 。

本文所使用的术语“同位素富集指数”系指某一同位素的丰度与
30 该同位素天然丰度之比。例如，同位素富集指数为 6000 的氘原子系指

丰度为 90%的氘原子。

本文所使用的术语“氢”(“H”)系指由具有同位素天然丰度的¹H(99.985%)和²H(0.015%)组成的氢。

本文所使用的术语“氘”(“D”和“d”)系指氢(H)的同位素，氘原子核中有一个质子和一个中子，其同位素天然丰度为0.015%。“d_{x-y}”系指用 x 至 y 个氘原子进行的取代。例如，甲氧基-d₃系指 CD₃O-。

本文所使用的术语“药物可接受的盐”包括酸加成的盐和碱加成的盐。

本文所使用的术语“药物可接受的酸加成盐”是指保持自由碱的生物有效性和性质的盐，其不会在生物学上或在其它方面是不期望的，并且其与无机酸类或有机酸类形成。能够用于本申请的示例性的无机酸类的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。能够用于本申请的示例性的有机酸类的实例包括但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、褐藻酸、抗坏血酸、天门冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、顺丁烯二酸、苹果酸、丙二酸、苯基乙醇酸、甲烷磺酸、粘酸、茶-1,5-二磺酸、茶-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羧萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟醋酸、十一碳烯酸等。

本文所使用的术语“药物可接受的碱加成盐”是指保持自由酸的生物有效性与性质的盐，其不会在生物学上或在其它方面是不期望的。这些盐通过在自由酸中添加无机碱或有机碱而制备。能够用于本申请的示例性的衍生自无机碱的盐的实例包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、铈、铜、锰、铝盐等。在某些实施方案中，无机盐为铵、钠、钾、钙和镁盐。能够用于本申请的示例性的衍生自有机碱的盐的

实例包括但不限于以下的盐：伯、仲和叔胺，包括天然取代胺在内的取代胺、环状胺类及碱性离子交换树脂，例如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、二甲基乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苯乙苄胺、苄星、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨基丁三醇、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。在某些实施方案中，有机碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱和咖啡因。

- 10 本文所使用的术语“药物组合物”是指本申请中的化合物与本领域中通常接受的用于传递生物活性化合物至哺乳动物例如人的介质的制剂。所述介质包括所有供其使用的药物可接受的载体。药物组合物有利于化合物向生物体的给药。在本领域中存在多种方法对化合物进行给药，其包括但不限于口服给药、注射给药、气雾剂给药、肠胃外
- 15 给药以及局部给药。通过化合物与诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、对苯甲磺酸、水杨酸等无机酸或有机酸反应也可以得到药物组合物。

本文所使用的术语“载体”定义为有利于将化合物引入细胞或组织的化合物。例如二甲亚砜(DMSO)通常用作载体，这是因为它易于将

20 某些有机化合物引入生物体的细胞或组织中。

本文所使用的术语“肿瘤(tumour)”系指机体在各种致癌因子作用下，局部组织细胞增生所形成的新生物(neogrowth)。根据新生物的细胞特性及对机体的危害性程度，又将肿瘤分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类。

- 25 本文所使用的术语“癌症(cancer)”系指恶性肿瘤的总称。

本文所使用的术语“治疗有效量”指当对哺乳动物，优选对人类给药时，本申请的化合物足以有效治疗(如下定义)哺乳动物的，优选人类的肿瘤和/或癌症的量。根据化合物、疾病状态及其严重性、和待治疗哺乳动物的年龄，构成“治疗有效量”的本申请的化合物的量将

30 会不同，但是本领域的技术人员根据其自身的知识以及本公开可以依

惯例确定本申请的化合物的量

本文所用的术语“进行治疗”或“治疗”涵盖患有相关疾病或病症的哺乳动物，优选人类中治疗相关的疾病或疾病状态，并且包括：

- (i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中发生，尤其是当该哺乳动物易感于所述疾病状态，但尚未被诊断出患有这种疾病状态时；
- (ii) 抑制疾病或疾病状态，即阻止其发生；或者
- (iii) 缓解疾病或疾病状态，即使疾病或疾病状态消退。

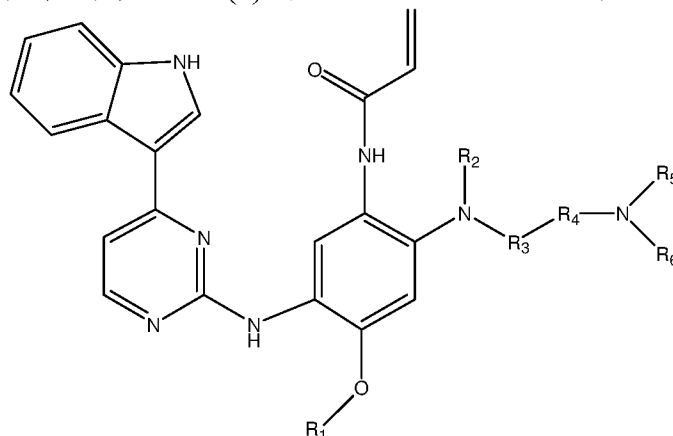
正如本文所用的那样，术语“疾病”和“疾病状态”可以相互交换使用，或者可以是不同的，因为特殊的疾病或疾病状态可能并没有已知的致病因子(因此不能用病因学解释)，因此其不被公认为是疾病，而是被认为是不期望的疾病状态或病症，其中临床医生已经鉴定出或多或少的特定系列的症状。

在整个治疗过程中，体内给药可以以单次给药、连续或间歇给药(例如以分割的剂量以适宜的间隔给药)的方式来进行。测定最有效的给药方式和剂量的方法是本领域技术人员公知的，并随着治疗所用的制剂、治疗的目的、所治疗的靶细胞以及所治疗的个体而改变。可以进行单次或多次给药，剂量水平和模式由主治医师进行选择。

具体实施方式

在本领域中，由于氘修饰对药物活性的影响和对药物代谢特性的影响具有不可预测性，所以本领域所属的技术人员通常会质疑乃至放弃氘修饰作为可行的药物设计策略的想法。

一方面，本申请涉及式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐：



式(I)

其中:

R_1 选自甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基;

R_2 选自甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基;

5 R_3 选自亚甲基或被 1 至 2 个氘原子取代的亚甲基;

R_4 选自亚甲基或被 1 至 2 个氘原子取代的亚甲基;

R_5 选自甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基; 以及

R_6 选自甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氘原子。

10 在某些实施方案中, R_1 选自 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_2 选自 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_3 选自 $-\text{CHD}-$ 或 $-\text{CD}_2-$ 。

在某些实施方案中, R_4 选自 $-\text{CHD}-$ 或 $-\text{CD}_2-$ 。

在某些实施方案中, R_5 选自 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

15 在某些实施方案中, R_6 选自 $-\text{CH}_2\text{D}$ 、 $-\text{CHD}_2$ 或 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_2 为 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_3 为 $-\text{CD}_2-$ 。

在某些实施方案中, R_4 为 $-\text{CD}_2-$ 。

20 在某些实施方案中, R_5 或 R_6 为 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_5 和 R_6 均为 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CD}_3$, R_2 为 $-\text{CH}_3$, R_3 为 $-\text{CH}_2-$, R_4 为 $-\text{CH}_2-$, R_5 为 $-\text{CD}_3$, 并且 R_6 为 $-\text{CH}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CD}_3$, R_2 为 $-\text{CH}_3$, R_3 为 $-\text{CH}_2-$, R_4 为 $-\text{CH}_2-$,
25 R_5 为 $-\text{CD}_3$, 并且 R_6 为 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CD}_3$, R_2 为 $-\text{CD}_3$, R_3 为 $-\text{CD}_2-$, R_4 为 $-\text{CD}_2-$, R_5 为 $-\text{CD}_3$, 并且 R_6 为 $-\text{CD}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CH}_3$, R_2 为 $-\text{CH}_3$, R_3 为 $-\text{CH}_2-$, R_4 为 $-\text{CH}_2-$, R_5 为 $-\text{CH}_2\text{D}$, 并且 R_6 为 $-\text{CH}_3$ 。

30 在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CH}_3$, R_2 为 $-\text{CH}_3$, R_3 为 $-\text{CH}_2-$, R_4 为 $-\text{CH}_2-$,

R_5 为 $-\text{CHD}_2$, 并且 R_6 为 $-\text{CH}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CH}_2\text{D}$, R_2 为 $-\text{CH}_3$, R_3 为 $-\text{CH}_2-$, R_4 为 $-\text{CH}_2-$, R_5 为 $-\text{CD}_3$, 并且 R_6 为 $-\text{CH}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CHD}_2$, R_2 为 $-\text{CH}_3$, R_3 为 $-\text{CH}_2-$, R_4 为 $-\text{CH}_2-$, R_5 为 $-\text{CD}_3$, 并且 R_6 为 $-\text{CH}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CD}_3$, R_2 为 $-\text{CH}_3$, R_3 为 $-\text{CHD}-$, R_4 为 $-\text{CH}_2-$, R_5 为 $-\text{CD}_3$, 并且 R_6 为 $-\text{CH}_3$ 。

在某些实施方案中, R_1 为 $-\text{CD}_3$, R_2 为 $-\text{CH}_3$, R_3 为 $-\text{CH}_2-$, R_4 为 $-\text{CHD}-$, R_5 为 $-\text{CD}_3$, 并且 R_6 为 $-\text{CH}_3$ 。

10 在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 200, 即作为取代基的氘原子的丰度为 3%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 400, 即作为取代基的氘原子的丰度为 6%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 666.67, 即作为取代基的氘原子的丰度为 10%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 1000, 即作为取代基的氘原子的丰度为 15%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 2000, 即作为取代基的氘原子的丰度为 30%。

20 在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 3333.33, 即作为取代基的氘原子的丰度为 50%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 4000, 即作为取代基的氘原子的丰度为 60%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 5000, 即作为取代基的氘原子的丰度为 75%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 6000, 即作为取代基的氘原子的丰度为 90%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 6333.33, 即作为取代基的氘原子的丰度为 95%。

30 在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为

6466.67, 即作为取代基的氘原子的丰度为 97%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 6533.33, 即作为取代基的氘原子的丰度为 98%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为
5 6566.67, 即作为取代基的氘原子的丰度为 98.5%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 6600, 即作为取代基的氘原子的丰度为 99%。

在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 6633.33, 即作为取代基的氘原子的丰度为 99.5%。

10 在某些实施方案中, 作为取代基的氘原子, 其同位素富集指数为 6660, 即作为取代基的氘原子的丰度为 99.9%。

在某些实施方案中, 式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中, 作为取代基的氘原子的丰度至少为 60%, 而其他同位素具有其天然丰度。

15 在某些实施方案中, 式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中, 作为取代基的氘原子的丰度至少为 75%, 而其他同位素具有其天然丰度。

在某些实施方案中, 式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中, 作为取代基的氘原子的丰度至少为 90%, 而其他同位素具有其天然丰度。
20

在某些实施方案中, 式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中, 作为取代基的氘原子的丰度至少为 95%, 而其他同位素具有其天然丰度。

在某些实施方案中, 式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中, 作为取代基的氘原子的丰度至少为 97%, 而其他同位素具有其天然丰度。
25

在某些实施方案中, 式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中, 作为取代基的氘原子的丰度至少为 98%, 而其他同位素具有其天然丰度。

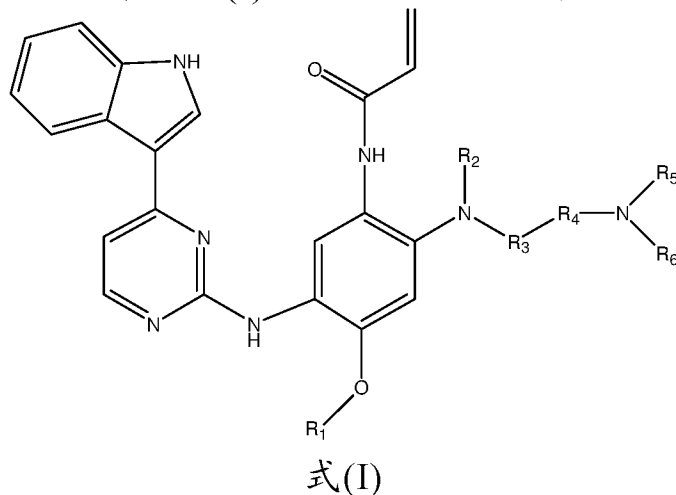
30 在某些实施方案中, 式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中,

作为取代基的氘原子的丰度至少为 98.5%，而其他同位素具有其天然丰度。

在某些实施方案中，式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中，作为取代基的氘原子的丰度至少为 99%，而其他同位素具有其天然丰度。

在某些实施方案中，式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐中，作为取代基的氘原子的丰度至少为 99.5%，而其他同位素具有其天然丰度。

在某些实施方案中，式(I)所示的化合物选自：



N-(2-{2-[甲基(甲基-d₃)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-[2-二(甲基-d₃)氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-(甲氧基-d₃)-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-[2-二甲氨基乙基-(甲基-d₃)氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-[2-二甲氨基-1,1-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；以及

N-(2-[2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

在某些方面，本申请的化合物具有改进的药效学特性。

在某些方面, 本申请的化合物具有表皮生长因子受体抑制活性。

在某些方面, 本申请的化合物具有改进的药代动力学特性。

在某些方面, 本申请的化合物具有改进的体内代谢特性。

在某些方面, 本申请的化合物具有改进的体内肿瘤抑制活性。

5 在某些方面, 本申请的化合物具有改进的安全性。

在某些方面, 本申请的化合物具有改进的耐受性。

在某些实施方案中, 本申请的化合物尤其指下列化合物:

N-(2-{2-[甲基(甲基-d₃)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺;

10 N-(2-[2-二(甲基-d₃)氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺;

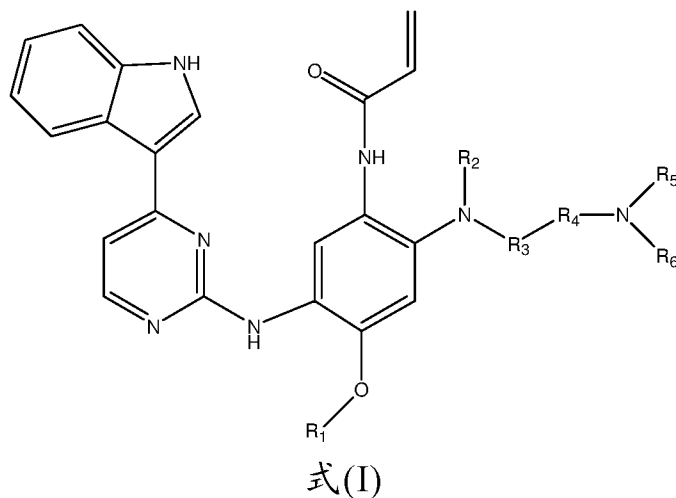
N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-(甲氧基-d₃)-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺;

15 N-(2-[2-二甲氨基乙基-(甲基-d₃)氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺;

N-(2-[2-二甲氨基-1,1-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺; 以及

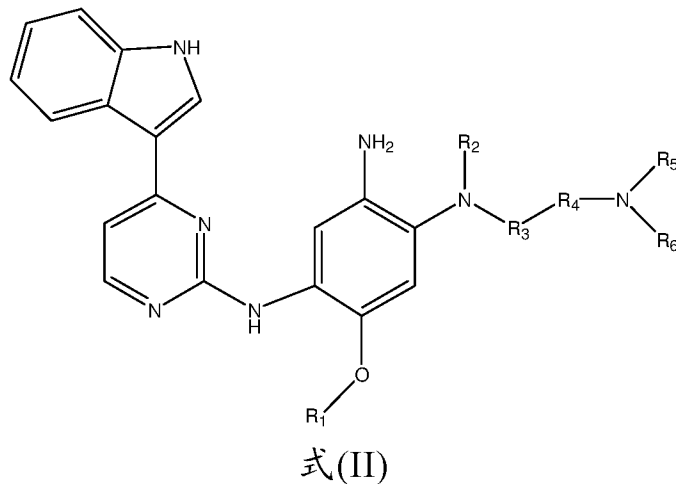
N-(2-[2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

20 另一方面, 本申请涉及制备式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐的方法:



其中, 所述方法包括:

将式(II)所示的化合物与丙烯酰氯进行反应得到式(I)所示的化合物:



5 其中:

R_1 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_2 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_3 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

R_4 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

10 R_5 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基; 以及

R_6 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氟原子。

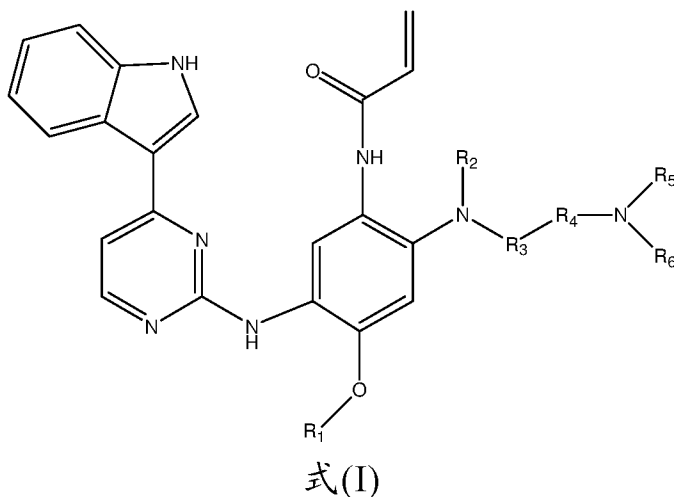
在某些实施方案中, 式(II)所示的化合物与丙烯酰氯在强碱的存在下进行反应得到式(I)所示的化合物。

15 能够用于本申请的示例性的强碱的实例包括但不限于氢氧化钠、氢氧化钾、甲醇钠、乙醇钠、乙醇钾和叔丁醇钠。

在某些实施方案中, 式(II)所示的化合物与丙烯酰氯在极性溶剂的存在下进行反应得到式(I)所示的化合物。

20 能够用于本申请的示例性的极性溶剂的实例包括但不限于水、甲酰胺、三氟乙酸、二甲基亚砷(DMSO)、乙腈、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、六甲基磷酰胺、甲醇、乙醇、乙酸、异丙醇、吡啶、四甲基乙二胺、丙酮、三乙胺、正丁醇、二氧六环和四氢呋喃(THF)。

再一方面, 本申请涉及药物组合物, 其包含治疗有效量的式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐以及药物可以接受的载体:



其中：

R_1 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基；

5 R_2 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基；

R_3 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基；

R_4 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基；

R_5 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基； 以及

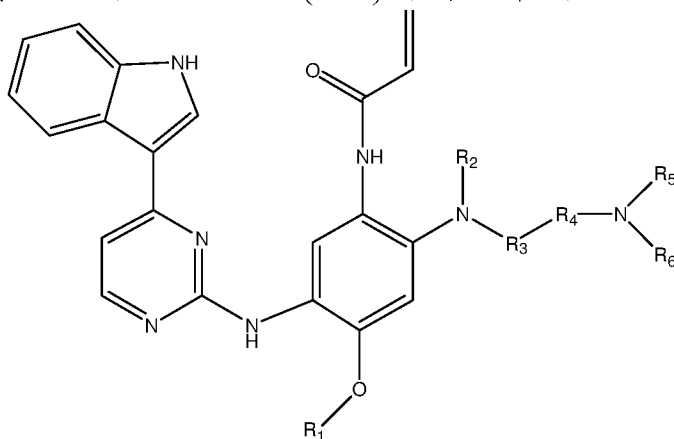
R_6 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基；

10 条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氟原子。

能够用于本申请的示例性的“药物可接受的载体”的实例包括但不限于任何被国家药品管理机构批准为可接受用于人或家畜的佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等张剂、溶

15 剂或乳化剂。

又一方面，本申请涉及式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐在制备用于抑制表皮生长因子受体(Her)的药物中的用途：



式(I)

其中:

R₁ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R₂ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

5 R₃ 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

R₄ 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

R₅ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基; 以及

R₆ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

条件是 R₁ 至 R₆ 中至少含有一个氟原子。

10 在某些实施方案中, 表皮生长因子受体(Her)为 EGFR(Her1)。

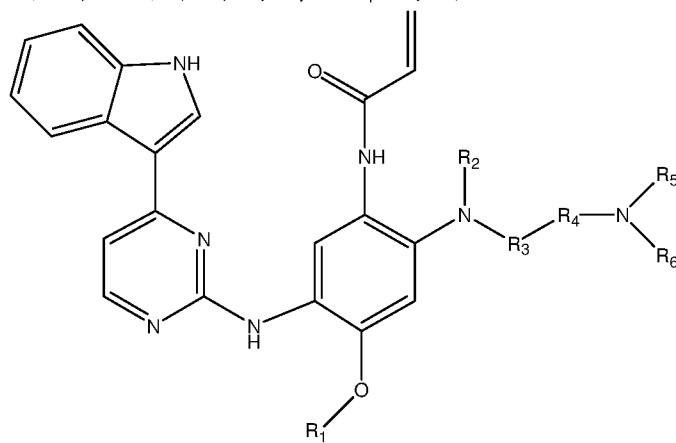
在某些实施方案中, EGFR(Her1)为野生型。

在某些实施方案中, EGFR(Her1)为突变体。

在某些实施方案中, EGFR(Her1)为单突变体或双突变体。

在某些实施方案中, 式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐对
15 L858R EGFR 突变体、T790M EGFR 突变体和 Exon19 缺失激活突变体具有抑制活性。

另一方面, 本申请涉及式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗癌症和/或肿瘤的药物中的用途:



式(I)

其中:

R₁ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R₂ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R₃ 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

R_4 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

R_5 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基; 以及

R_6 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氟原子。

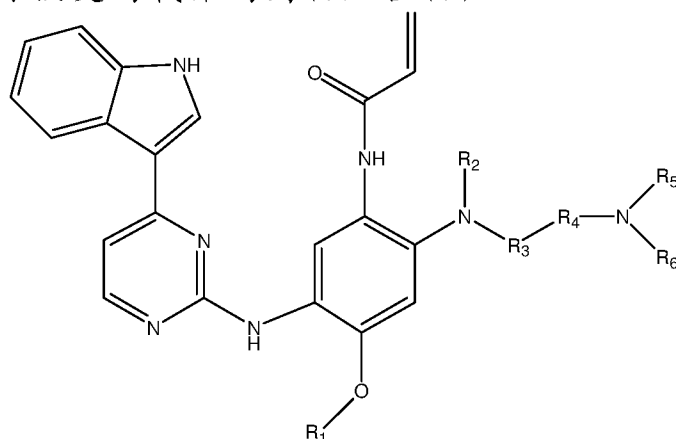
- 5 由于本申请的式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐对 L858R EGFR 突变体、T790M EGFR 突变体和 Exon19 缺失激活突变体具有抑制活性, 其可用于由 EGFR 突变体活性介导的疾病或疾病状态如癌症的治疗。

在某些实施方案中, 本申请的式(I)所示的化合物及其药物可接受的盐用于治疗由 L858R EGFR 突变体和/或 T790M EGFR 突变体和/或 Exon19 缺失激活突变体介导的疾病或疾病状态如癌症的治疗。

在某些实施方案中, 癌症选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、胰腺癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃癌、胃肠道间质瘤(GIST)、甲状腺癌、胆管癌、子宫内膜癌、肾癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤和间皮瘤。

在某些实施方案中, 肺癌选自小细胞肺癌(SCLC)和非小细胞肺癌(NSCLC)。

- 20 其他方面, 本申请涉及治疗肿瘤和/或癌症的方法, 其包括向需要所述方法的个体给予治疗有效量的式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐, 或者给予治疗有效量的包含式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐以及药物可接受的载体的药物组合物,



式(I)

其中：

R₁ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基；

R₂ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基；

5 R₃ 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基；

R₄ 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基；

R₅ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基； 以及

R₆ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基；

条件是 R₁ 至 R₆ 中至少含有一个氟原子。

10 在某些实施方案中，个体是哺乳动物。

在某些实施方案中，个体是人类。

在某些实施方案中，向需要治疗肿瘤和/或癌症的个体给予式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐的单位剂量为 0.1mg-1000mg。

在某些实施方案中，向需要治疗肿瘤和/或癌症的个体给予式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐的单位剂量为 1 mg-1000mg。

实施例

虽然任何本领域技术人员能够依据上述公开的一般技术来制备本申请的化合物，但为方便起见，本说明书中的其它地方提供更加详细
20 的本申请化合物的合成技术。另外，本领域技术人员已知合成中所使用的所有试剂及反应条件并且可以由普通的商品来源获得。例如，实施例中所使用的包括氟代试剂在内的各种试剂皆可从 Sigma-Aldrich Company Ltd 购得。实施例中所使用的各种细胞系皆可例如从中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库购得。

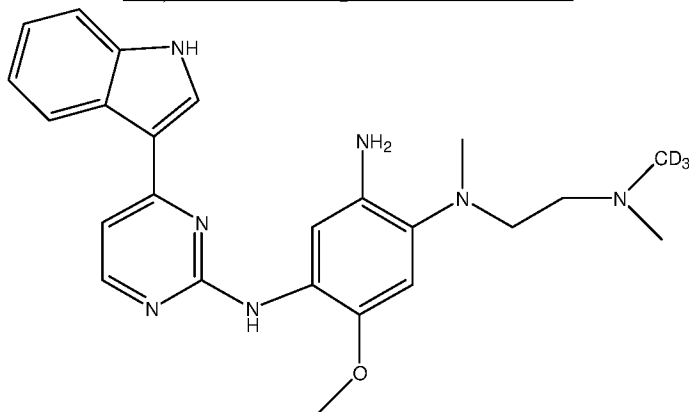
25 除非另有说明，¹HNMR 是使用氟代二甲基亚砷以 400 或 500MHz 频率下于约 20-30°C 下测定。使用标准 NMR 缩写：s=单峰；d=双峰；dd=双峰的双峰；t=三重峰；q=四重峰；p=五重峰；m=多重峰；br=宽带。

30

制备实施例

中间体 1

N¹-(2-[甲基(甲基-d₃)氨基]乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺

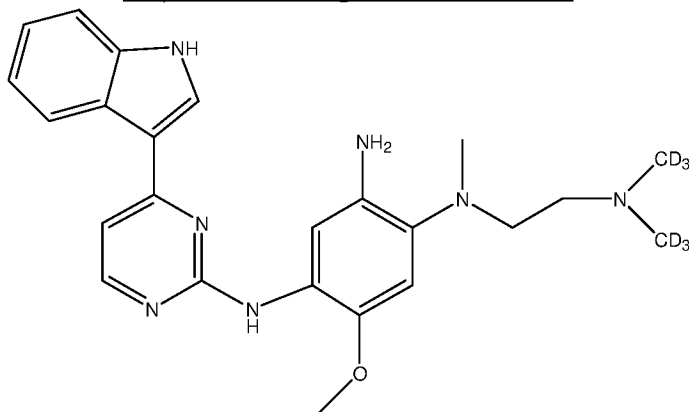


- 5 将 N¹-(2-[甲基(甲基-d₃)氨基]乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体 6, 44g)、铁(31g)和 NH₄Cl(1.9g)在乙醇(120mL)和水(40mL)中的混合物加热回流 3.5 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用甲醇-氨从柱中洗脱, 进行真空浓缩, 得米黄色标题化合物(90%)。m/z: 434

10

中间体 2

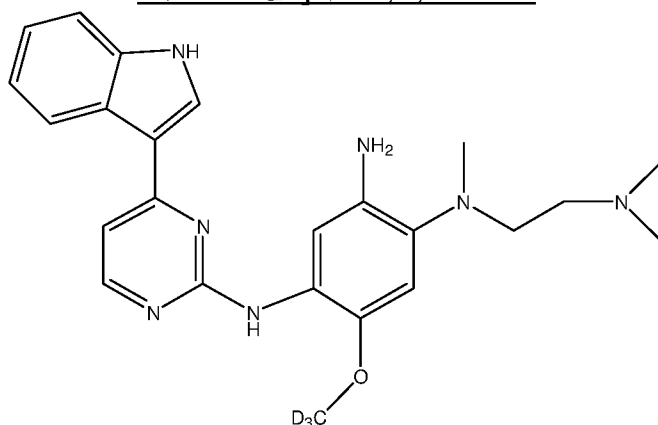
N¹-(2-[二(甲基-d₃)氨基]乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺



- 15 将 N¹-(2-[二(甲基-d₃)氨基]乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体 7, 44g)、铁(31g)和 NH₄Cl(1.9g)在乙醇(120mL)和水(40mL)中的混合物加热回流 3.5 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用甲醇-氨从柱中洗脱, 进行真空浓缩, 得米黄色标题化合物(95%)。m/z: 437

中间体 3

N¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-(甲氧基-d₃)-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啉-2-基]苯-1,2,4-三胺

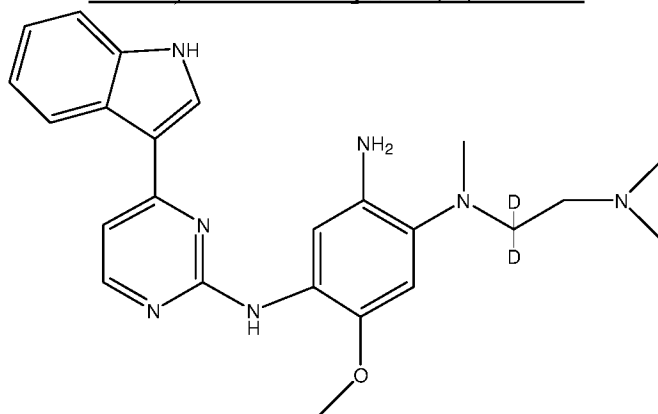


5

将 N¹-(2-二甲基氨基乙基)-2-(甲氧基-d₃)-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啉-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体 8, 44g)、铁(31g)和 NH₄Cl(1.9g)在乙醇(120mL)和水(40mL)中的混合物加热回流 3.5 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用甲醇-
10 氨从柱中洗脱, 进行真空浓缩, 得米黄色标题化合物(86%)。m/z: 434

中间体 4

N¹-(2-二甲氨基-1,1-二氘代乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啉-2-基]苯-1,2,4-三胺



15

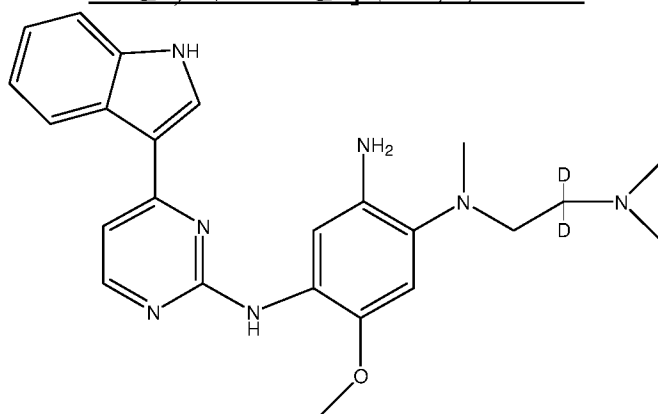
将 N¹-(2-二甲氨基-1,1-二氘代乙基)-2-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啉-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体 9, 220mg, 0.46mmol)、铁(155mg, 2.78mmol)和 NH₄Cl(17.32mg, 0.32mmol)在乙醇(12mL)和水(4mL)中的混合物加热回流 2 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层

析法对该粗混合物进行纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物，将适当的级分合并，在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化，用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% 的 7N 甲醇-氨进行洗脱，获得作为米黄色泡沫的标题化合物(175mg, 85%)。m/z: 433

5

中间体 5

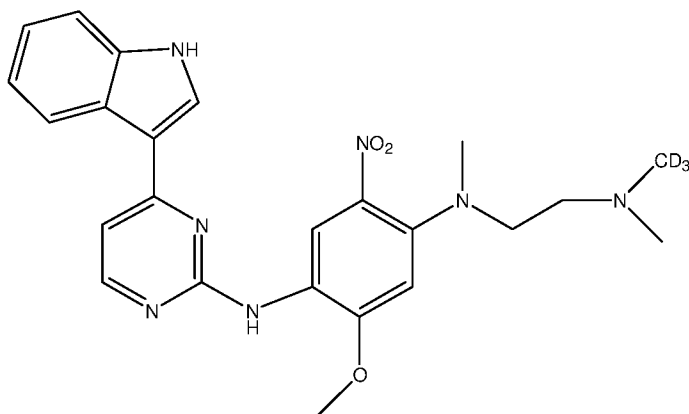
N1-(2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺



- 10 将 N'-(2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺(中间体 10, 220mg, 0.46mmol)、铁(155mg, 2.78mmol)和 NH_4Cl (17.32mg, 0.32mmol)在乙醇(12mL)和水(4mL)中的混合物加热回流 2 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物，
- 15 将适当的级分合并，在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化，用在 CH_2Cl_2 中的 0-5% 的 7N 甲醇-氨进行洗脱，获得作为米黄色泡沫的标题化合物(175mg, 85%)。m/z: 433

中间体 6

- 20 N'-(2-[甲基(甲基- d_3)氨基]乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺

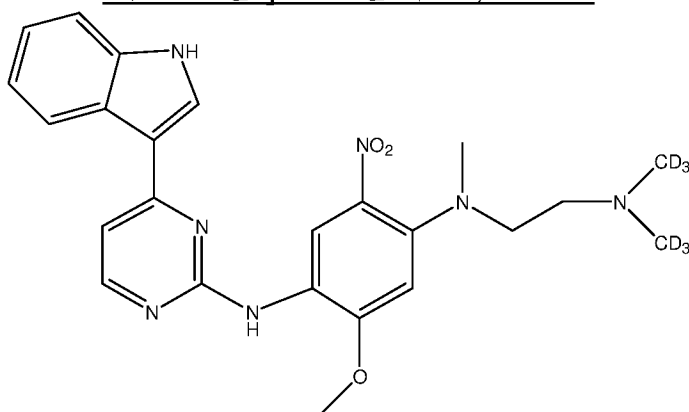


- 500mL 三口瓶中，加入 190mL DMA，16.9g N,N'-二甲基-N'-(甲基-d₃)-乙烷，23.1g DIPEA，于室温搅拌 30 分钟后，加入 47g N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 11)，然后
- 5 将此固液悬浮物升温至 85°C 反应 2-3 小时，TLC 和质谱监控反应完全后，趁热过滤。滤液中加入 300mL 乙腈(包括洗涤滤饼的乙腈量)，降温至 5°C 左右后，此时会有大量红色产品析出，过滤，在 50°C 减压烘干，得到 51g 产品，收率 90%，无需纯化，直接用于下步反应。m/z: 464

10

中间体 7

N'-(2-[二(甲基-d₃)氨基]乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺

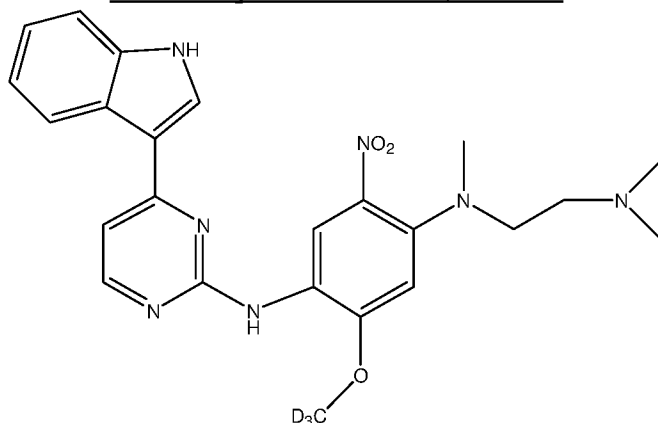


- 500mL 三口瓶中，加入 190mL DMA，16.9g N-甲基-N',N'-(甲基-d₃)-乙烷，23.1g DIPEA，于室温搅拌 30 分钟后，加入 47g N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 11)，然后将此固液悬浮物升温至 85°C 反应 2-3 小时，TLC 和质谱监控反应完全后，趁热过滤。滤液中加入 300mL 乙腈(包括洗涤滤饼的乙腈量)，降温至
- 15

5°C 左右后, 此时会有大量红色产品析出, 过滤, 在 50°C 减压烘干, 得到 51g 产品, 收率 90%, 无需纯化, 直接用于下步反应。m/z: 467

中间体 8

5 N'-(2-二甲氨基-乙基)-2-(甲氧基-d₃)-N'-甲基-N-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺

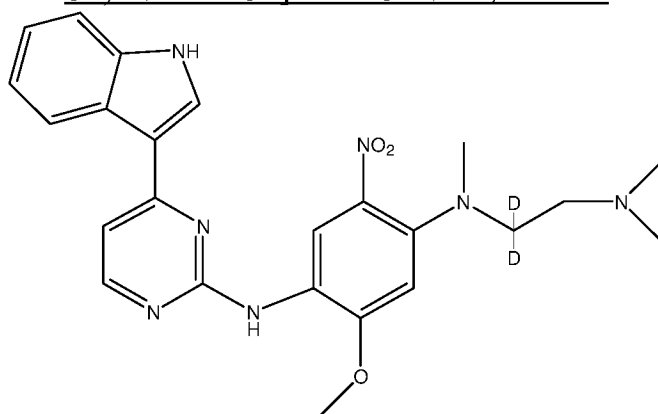


500mL 三口瓶中, 加入 190mL DMA, 16.9g N,N',N'-三甲基乙烷, 23.1g DIPEA, 于室温搅拌 30 分钟后, 加入 47g N-(4-氟-2-(甲氧基-d₃)-5-硝基苯基)-4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 12), 然后将此固液悬浮物升温至 85°C 反应 2-3 小时, TLC 和质谱监控反应完全后, 趁热过滤。滤液中加入 300mL 乙腈(包括洗涤滤饼的乙腈量), 降温至 5°C 左右后, 此时会有大量红色产品析出, 过滤, 在 50°C 减压烘干, 得到 51g 产品, 收率 90%, 无需纯化, 直接用于下步反应。m/z: 464

15

中间体 9

N'-(2-二甲氨基-1,1-氘代乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺

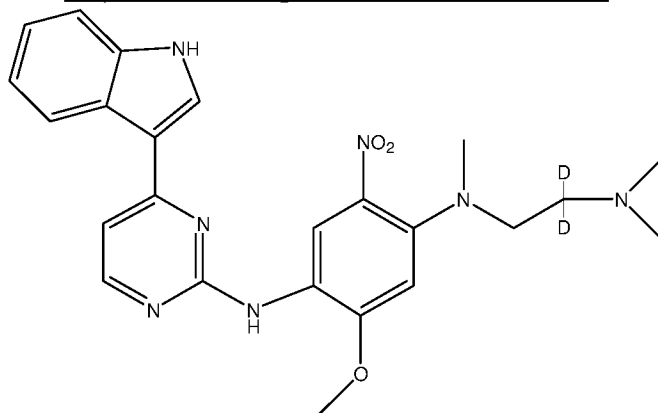


将 N^1,N^1,N^2 -三甲基-2,2-二氘代乙烷-1,2-二胺(80mg, 0.79mmol)添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 11, 350mg, 0.79mmol)和 DIPEA(0.342mL, 1.97mmol)在 2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的悬浮液。将该混合物在微波中于 140°C 下加热 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法将冷却的反应混合物纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-4%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物(230mg, 62%)。m/z: 463

10

中间体 10

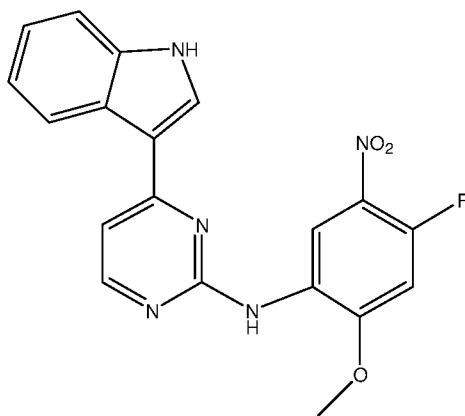
N^2 -(2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基)-2-甲氧基- N^1 -甲基-N-[4-(1-甲基吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1,4-二胺



将 N^1,N^1,N^2 -三甲基-1,1-二氘代乙烷-1,2-二胺(80mg, 0.79mmol)添加到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 11, 350mg, 0.79mmol)和 DIPEA(0.342mL, 1.97mmol)在 2,2,2-三氟乙醇(5mL)中的悬浮液。将该混合物在微波中于 140°C 下加热 1 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法将冷却的反应混合物纯化。用 7M 甲醇-氨从柱中洗脱出期望产物, 将适当的级分合并, 在硅胶上进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-4%7N 甲醇-氨进行洗脱, 获得作为橙色固体的标题化合物(230mg, 62%)。m/z: 463

中间体 11

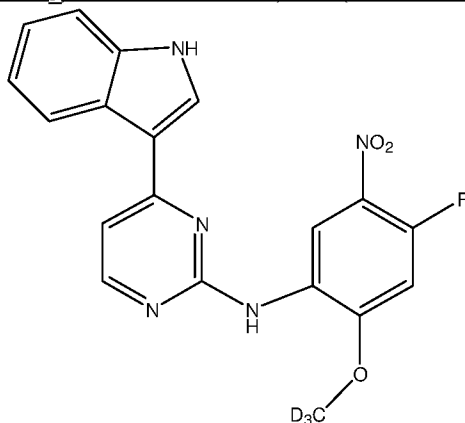
N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺



- 将对甲苯磺酸水合物(22.73g, 119.5mmol)一次性地添加到 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-H-吲哚(中间体 13, 24.27g, 99.58mmol)和 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(中间体 14, 18.54g, 99.58mmol)在 2-戊醇(500mL)中的混合物中。将所得混合物于 105°C 下搅拌 2.5 小时。然后冷却到室温。通过过滤收集所得沉淀物, 用 2-戊醇(50mL)清洗, 在真空下干燥, 获得一些作为黄色固体的期望产物。将滤液冷却, 通过过滤收集所得沉淀物, 用 2-戊醇(10mL)清洗。将这两批产物合并, 用 CH₃CN 进行研磨, 获得固体, 通过过滤收集该固体, 在真空下干燥, 获得作为黄色固体的标题化合物(37.4g, 95%)。m/z: 379

中间体 12

N-(4-氟-2-(甲氧基-d₃)-5-硝基苯基)-4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺



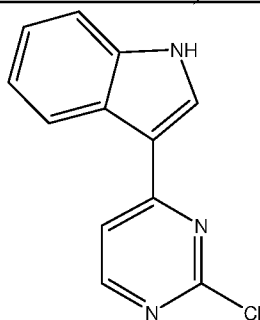
- 将对甲苯磺酸水合物(22.73g, 119.5mmol)一次性地添加到 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-H-吲哚(中间体 13, 24.27g, 99.58mmol)和 4-氟-2-(甲氧基-d₃)-5-硝基苯胺(中间体 15, 18.54g, 99.58mmol)在 2-戊醇(500mL)中的混合物中。将所得混合物于 105°C 下搅拌 2.5 小时。然后冷却到室温。通过过滤收集所得沉淀物, 用 2-戊醇(50mL)清洗, 在真空下干

燥，获得一些作为黄色固体的期望产物。将滤液冷却，通过过滤收集所得沉淀物，用 2-戊醇(10mL)清洗。将这两批产物合并，用 CH₃CN 进行研磨，获得固体，通过过滤收集该固体，在真空下干燥，获得作为黄色固体的标题化合物(37.4g, 95%)。m/z: 382

5

中间体 13

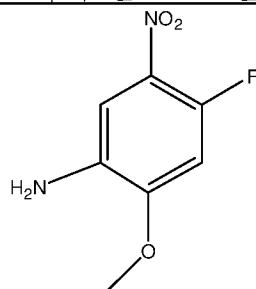
3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吡啶



在 10 分钟的时间内于 0°C 下在 N₂ 气氛中，将 CH₃MgBr(3M，在
10 乙醚中，22.68mL, 68.03mmol)逐滴添加到 1-H-吡啶(7.97g, 68.03mmol)
在 1,2-二氯乙烷(250mL)中的搅拌溶液中。将所得溶液搅拌 15 分钟，
然后一次性地添加 2,4-二氯嘧啶(15.00g, 100.69mmol)。让所得溶液升
温至室温，再搅拌 16 小时。通过添加 CH₃OH(25mL)淬灭反应，然后
将该混合物进行真空浓缩，使其吸附到硅胶上。利用 FCC 进行纯化，
15 用在 CH₂Cl₂ 中的 0-20%的 CH₃OH 进行洗脱，获得作为黄色固体的标
题化合物(7.17g, 46%)。m/z: 229

中间体 14

4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺



20

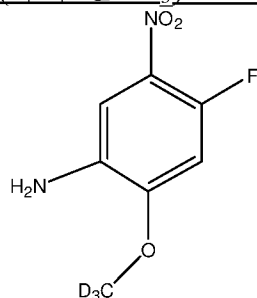
将 4-氟-2-甲氧基苯胺(2.4g, 17.00mmol)分批添加到在冰/水浴中冷
却的浓 H₂SO₄(15mL)中，在添加期间将温度保持在低于 15°C。将该混
合物搅拌直到所有所形成的固体都已溶解。分批添加 KNO₃(0.815mL，

17.00mmol), 以便将温度保持在低于 10°C。将该混合物搅拌过夜, 然后倒入冰/水上。将该混合物用浓 NH₄OH 碱化。将所得固体滤出, 然后溶解于 CH₂Cl₂, 用水清洗, 干燥(Na₂SO₄), 在硅胶上浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 50-0%在 CH₂Cl₂ 中的庚烷进行洗脱, 获得作为黄色结晶

5 固体标题化合物(2.450g, 77%)。m/z: 186

中间体 15

4-氟-2-(甲氧基-d₃)-5-硝基苯胺

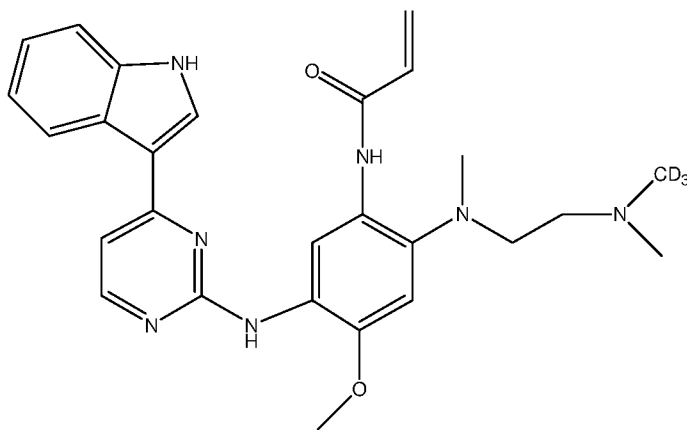


10 将 4-氟-2-(甲氧基-d₃)苯胺(2.4g, 17.00mmol)分批添加到在冰/水浴中冷却的浓 H₂SO₄(15mL)中, 在添加期间将温度保持在低于 15°C。将该混合物搅拌直到所有所形成的固体都已溶解。分批添加 KNO₃(0.815mL, 17.00mmol), 以便将温度保持在低于 10°C。将该混合物搅拌过夜, 然后倒入冰/水上。将该混合物用浓 NH₄OH 碱化。将

15 所得固体滤出, 然后溶解于 CH₂Cl₂, 用水清洗, 干燥(Na₂SO₄), 在硅胶上浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用 50-0%在 CH₂Cl₂ 中的庚烷进行洗脱, 获得作为黄色结晶固体标题化合物(2.450g, 77%)。m/z: 189

实施例 1

20 N-(2-{2-[甲基(甲基-d₃)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



冰浴条件下向 N^1 -(2-[甲基(甲基- d_3)氨基]乙基)-5-甲氧基- N^1 -甲基- N^4 -[4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体 1, 20g)在 THF(200mL)和水(20mL)中加入 6.9g 氢氧化钠。经搅拌溶液中添加丙
5 烯酰氯 4.05g, 室温搅拌 30 分钟, 将该混合物于室温下搅拌 1 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液加入 200mL 水和 20mL 氨水, 固体析出, 过滤。收集所得固体, 用水清洗, 于 50°C 下干燥 8 小时, 得标题化合物(收率 86%)。

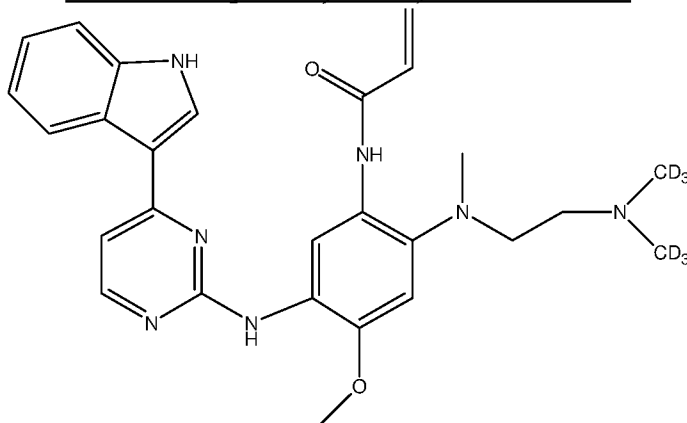
^1H NMR: 2.23 (3H, s), 2.28 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.88
10 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.25 (1H, dd), 6.46 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.24 (1H, s)

m/z : ES^+MH^+ 488

15 N -(2-{2-[甲基(甲基- d_3)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

将上步得到的 N -(2-{2-[甲基(甲基- d_3)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 20.5g(1.0eq)加入到 500mL 三口瓶中, 溶于 120mL 乙醇和 80mL 乙酸乙酯, 室温
20 下滴加 4.1g 甲磺酸(1.05eq)+40mL 乙酸乙酯, 约 1 小时滴完, 滴完后于该温度保温 1.5-2 小时, 然后缓慢冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯/乙醇溶液(2:1, v/v)洗涤 1 次后, 过滤, 烘干, 得到 18.0g 产品, 收率 83%。

N-(2-{2-二(甲基-d₃)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



冰浴条件下向 N¹-(2-[二(甲基-d₃)氨基]乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基
 5 -N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体 2, 20g)在
 THF(200mL)和水(20mL)中加入 6.9g 氢氧化钠。经搅拌溶液中添加丙
 烯酰氯 4.05g, 室温搅拌 30min, 将该混合物于室温下搅拌 1 小时。TLC
 检测反应结束后, 反应液加入 200mL 水和 20mL 氨水, 固体析出, 过
 滤。收集所得固体, 用水清洗, 于 50°C 下干燥 8 小时, 得标题化合物
 10 (收率 88%)。

¹HNMR: 2.28 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.88 (3H, s), 5.75
 (1H, dd), 6.25 (1H, dd), 6.46 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, t),
 7.21-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, d),
 8.65 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.24 (1H, s)

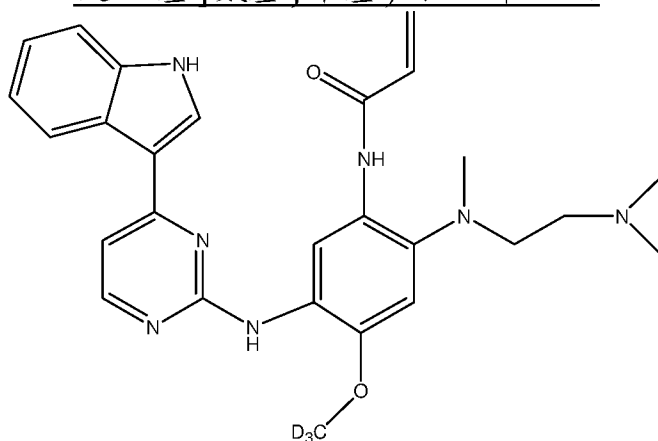
15 m/z: ES⁺MH⁺491

N-(2-{2-二(甲基-d₃)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

将上步得到的 N-(2-{2-二(甲基-d₃)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基
 20 -5-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 20.5g(1.0eq)
 加入到 500mL 三口瓶中, 溶于 120mL 乙醇和 80mL 乙酸乙酯, 室温
 下滴加 4.1g 甲磺酸(1.05eq)+40mL 乙酸乙酯, 约 1 小时滴完, 滴完后
 于该温度保温 1.5-2 小时, 然后缓慢冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸
 乙酯/乙醇溶液(2:1, v/v)洗涤 1 次后, 过滤, 烘干, 得到黄色固体, 收
 25 率 85%。

实施例 3

N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-(甲氧基-d₃)-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



5

于冰浴条件下向 N¹-(2-二甲氨基乙基)-5-(甲氧基-d₃)-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体 3, 20g)在 THF(200mL)和水(20mL)中加入 6.9g 氢氧化钠。经搅拌溶液中添加丙烯酰氯 4.05g, 室温搅拌 30min, 将该混合物于室温下搅拌 1 小时。TLC 检测反应结束后, 反应液加入 200mL 水和 20mL 氨水, 固体析出, 过滤。收集所得固体, 用水清洗, 于 50°C 下干燥 8 小时, 得标题化合物(收率 85%)。

10

¹HNMR: 2.23 (6H, s), 2.28 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.89 (2H, t), 5.75 (1H, dd), 6.25 (1H, dd), 6.46 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.24 (1H, s)

15

m/z: ES⁺MH⁺488

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(甲氧基-d₃)-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

20

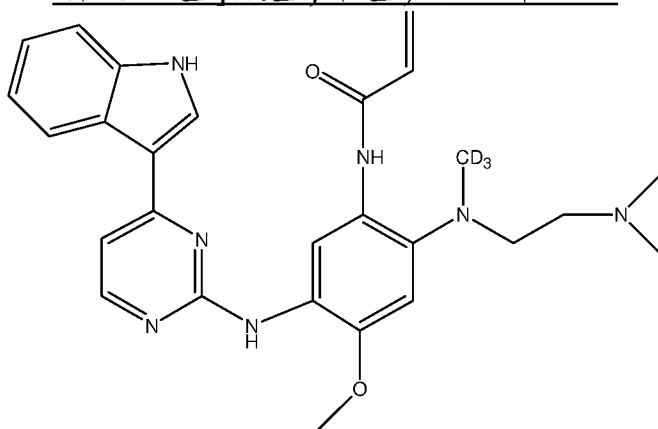
将上步得到的 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(甲氧基-d₃)-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)-2-烯酰胺 20.5g(1.0eq)加入到 500mL 三口瓶中, 溶于 120mL 乙醇和 80mL 乙酸乙酯, 室温下滴加 4.1g 甲磺酸(1.05eq)+40mL 乙酸乙酯, 约 1 小时滴完, 滴完后

于该温度保温 1.5-2 小时, 然后缓慢冷却至室温, 过滤, 滤饼用乙酸乙酯/乙醇溶液(2:1, v/v)洗涤 1 次后, 过滤, 烘干, 得到黄色固体, 收率 88%。

5

实施例 4

N-(2-{2-二甲氨基乙基-(甲基-d₃)氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



制备方法与 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(甲氧基-d₃)-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺相同, 使用 N¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-(甲氧基)-N¹-(甲基-d₃)-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啶-2-基]苯-1,2,4-三胺替换 N¹-(2-二甲基氨基乙基)-5-(甲氧基-d₃)-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啶-2-基]苯-1,2,4-三胺, 收率 70%。

¹HNMR: 2.23 (6H, s), 2.28 (2H, t), 2.89 (2H, t), 3.88 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.25 (1H, dd), 6.46 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.24 (1H, s)

m/z: ES⁺MH⁺488

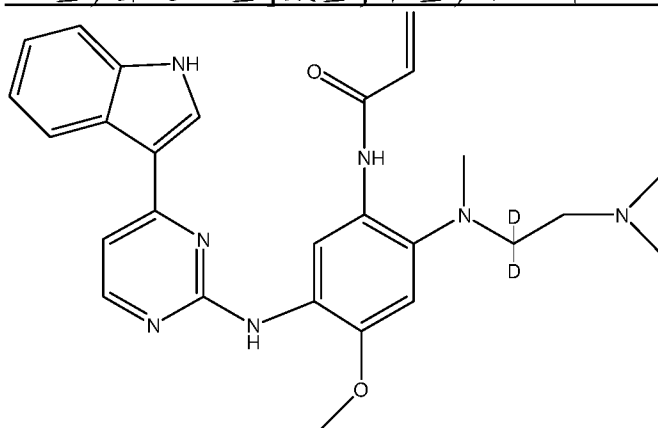
N-(2-{2-二甲氨基乙基-(甲基-d₃)氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

制备方法与 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(甲氧基-d₃)-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)咪啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐相同, 黄色固体, 收率 79%。

25

实施例 5

N-(2-[2-二甲氨基-1,1-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



- 5 冰浴条件下向 N¹-(2-二甲氨基-1,1-二氘代乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体 4, 10g, 21.32mmol)在 THF(95mL)和水(9.5mL)中的经搅拌溶液中添加氯丙酰氯(3.28g, 25.59mmol)。将该混合物于室温下搅拌 15 分钟, 然后添加 NaOH(3.48g, 85.28mmol)。将所得混合物加热到 65°C 并维持 10 小时。
- 10 然后将该混合物冷却到室温, 添加 CH₃OH(40mL)和水(70mL)。将所得混合物搅拌过夜。通过过滤收集所得固体, 用水(25mL)清洗, 于 50°C 下干燥 12 小时, 获得标题化合物(7.0g, 94%)。

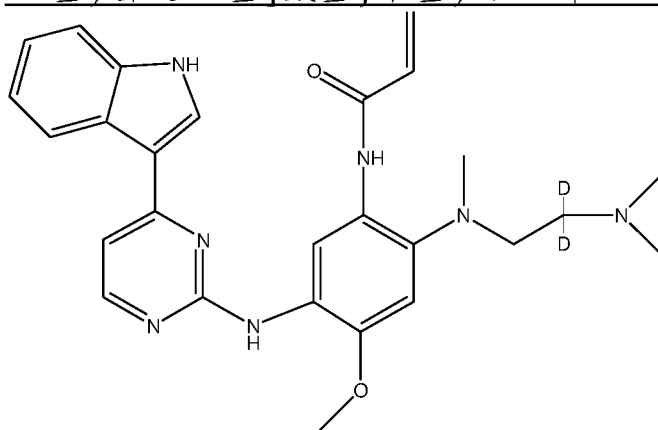
¹HNMR: 2.23 (6H, s), 2.28 (2H, t), 2.71 (3H, s), 3.88 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.25 (1H, dd), 6.46 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.24 (1H, s)

m/z: ES⁺MH⁺487

- 于 50°C 下向 N-(2-[2-二甲氨基-1,1-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺(4.44g, 9.11mmol)在丙酮(45.5mL) 和水(4.55mL) 中的经搅拌溶液中添加在丙酮(4.55mL) 中的甲磺酸(0.893g, 9.11mmol)溶液。将所得混合物搅拌 1.5 小时。通过过滤收集所得固体, 于 80°C 下真空干燥过夜, 获得固体形式的标题盐(4.9g, 94%)。

实施例 6

N-(2-[2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



- 5 冰浴条件下向 N¹-(2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基)-5-甲氧基-N¹-甲基-N⁴-[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]苯-1,2,4-三胺(中间体 5, 10g, 21.32mmol)在 THF(95mL)和水(9.5mL)中的经搅拌溶液中添加氯丙酰氯(3.28g, 25.59mmol)。将该混合物于室温下搅拌 15 分钟, 然后添加 NaOH(3.48g, 85.28mmol)。将所得混合物加热到 65°C 并维持 10 小时。
- 10 然后将该混合物冷却到室温, 添加 CH₃OH(40mL)和水(70mL)。将所得混合物搅拌过夜。通过过滤收集所得固体, 用水(25mL)清洗, 于 50°C 下干燥 12 小时, 获得标题化合物(7.0g, 94%)。

¹HNMR: 2.23 (6H, s), 2.71 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.88 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.25 (1H, dd), 6.46 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.65 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.24 (1H, s)

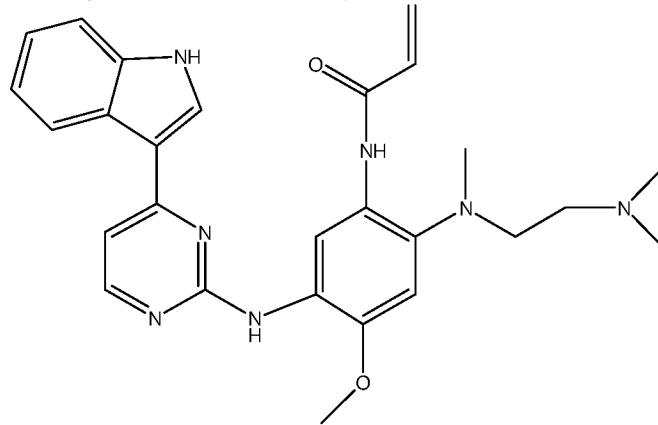
15

m/z: ES⁺MH⁺487

- 于 50°C 下向 N-(2-[2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺(4.44g, 9.11mmol)在丙酮(45.5mL)和水(4.55mL)中的经搅拌溶液中添加在丙酮(4.55mL)中的甲磺酸(0.893g, 9.11mmol)溶液。将所得混合物搅拌 1.5 小时。通过过滤收集所得固体, 于 80°C 下真空干燥过夜, 获得固体形式的标题盐(4.9g, 94%)。
- 20

实施例 7

N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-5-{[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯基)丙-2-烯酰胺



- 5 将丙烯酰氯(0.584mL, 1M 在 CH_2Cl_2 中, 0.58mmol)的溶液逐滴添加到 N^1 -(2-二甲氨基乙基)- N^4 -[4-(1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]-5-甲氧基- N^1 -甲基苯-1,2,4-三胺(252 mg, 0.58mmol)在 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中, 然后将该混合物于 -5°C 下搅拌 1 小时。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 (100mL)稀释, 将所得溶液用饱和 NaHCO_3 (25mL)、水(25mL)、
10 然后用饱和盐水(25mL)清洗, 然后进行真空浓缩。利用 FCC 进行纯化, 用在 CH_2Cl_2 中的 0-30% CH_3OH 洗脱, 获得白色固体的标题化合物(76mg, 27%)。

^1H NMR: 2.23 (6H, s), 2.28 (2H, t), 2.71 (3H, s), 2.89 (2H, t), 3.88 (3H, s), 5.75 (1H, dd), 6.25 (1H, dd), 6.46 (1H, dd), 7.03 (1H, s), 7.12 (1H, t), 7.21-7.28 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.35 (1H, d),
15 8.65 (1H, s), 9.15 (1H, s), 10.24 (1H, s)

m/z: ES^+MH^+ 485

生物学实施例

20

实施例 1

将 Calu 3(WT)、Calu6(WT)、NCI-H1975(T790M/L8 58R)和 PC9 (Ex19del) PC9VanR (Ex19del/T 790M)细胞系接种在 384 孔板上, 每孔 500-1000 个细胞(取决于细胞系), 每孔加入 $70\mu\text{L}$ 含 10%胎牛血清、2mM L-谷氨酰胺以及 1%青霉素/链霉素的 RPMI 培养基。同时以每个
25 细胞系双行的形式制备第 0 天的培养板。细胞在 37°C , 5% CO_2 下贴

壁过夜。次日使用 Echo Liquid Handler 向测定板中加入滴定的供试化合物，处理后的细胞在 37℃，5% CO₂ 下再孵育 72 小时。各化合物均按 11 点剂量反应测定，最高浓度为 10 μM，1:3 稀释。与给药测定板平行的第 0 天培养板使用 Sytox Green 和皂苷处理，并测定各孔中的活细胞数。在将化合物处理的培养板孵育 72 小时后，每孔加入 5μL 2μM 的 Sytox green，并将培养板在室温下孵育 1 小时。每孔的荧光细胞数用 Acumen 测定。每孔加入 10μL 0.25% 的皂苷，将培养板在室温下孵育过夜。每孔中的荧光细胞总数在 Acumen 上读取。从细胞总数中减去死亡细胞数计算活细胞数。将各化合物获得的数据输入合适的软件包以执行曲线拟合分析。基于此数据通过计算获得 50% 效果所需的化合物浓度来确定 IC₅₀ 值。

表 1 结果显示，实施例 1-6 的化合物与实施例 7 的化合物(对照组)对表达野生型 EGFR 的细胞系和表达突变型 EGFR(Ex19del、L858R 和/或 T790M EGFR)的细胞系的增殖抑制作用相当。

表 1 测试化合物对表达突变型或野生型 EGFR 的一组 NSCLC 细胞系增殖的抑制作用 (IC₅₀ μM)

	Calu3 (WT)	Calu6 (WT)	NCI-H1975 (T790M/L8 58R)	PC9 (Ex19del)	PC9VanR (Ex19del/T 790M)
实施例 1	0.037	2.334	0.004	0.002	0.004
实施例 2	0.032	2.269	0.003	0.002	0.004
实施例 3	0.041	2.357	0.004	0.002	0.004
实施例 4	0.035	2.349	0.004	0.002	0.004
实施例 5	0.037	2.342	0.004	0.002	0.004
实施例 6	0.045	2.335	0.004	0.002	0.004
实施例 7	0.030	2.306	0.004	0.002	0.004

实施例 2

募集 8 名男性健康志愿者进行单次给药药代动力学对比研究。将

受试者随机分为 2 组, 实施例 7 的化合物(对照组)和实施例 1-6 的化合物组分别 4 名受试者。7 天清洗期后重新分组对其他实施例化合物进行试验。受试者禁食 10 小时后, 次日早上进食统一标准餐后开始口服给予受试物, 剂量均为 0.4mg/kg(此剂量约为动物急性毒性剂量 1/50, 因此对受试者没有潜在的毒副作用)。整个研究期间, 受试者需要在设定的 9 个时间点(给药前、给药后 30 分钟、给药后 1、2、3、6、12、24、48、72 小时)采集血样, 用于测定血浆中的药物浓度。在每个采样点分别采集约 5mL 静脉全血置干燥的肝素或 EDTA 试管内, 4°C 放置 2 小时后进行 4°C 离心(6000rpm, 10min)分离血清, 血清转移至样品冻存管中, -20°C 冰箱保存至测定。采用反相高效液相色谱(HPLC)加 Turbo Ion Spray® 串联质谱(MS/MS)检测法进行测定, 经验证此检测方法的定量下限(LLOQ)为 0.025 ng/mL, 线性测定上限为 25ng/mL, 批内精密度在 1.5%到 10.7%之间, 批间精密度为 3.0%至 6.8%, 批内准确度在 96.0%到 108.0%之间, 批间准确度为 97.6%至 105.0%。采用 Watson LIMS v.7.3.0.01(Thermo Scientific Inc.)软件计算血药浓度, 采用 WinNonLin v5.2.1(Pharsight Inc.)软件的非房室模型分析药代参数(本项研究中主要的药动学参数为药时曲线下面积值 AUC_{0-t} 和消除半衰期 t_{1/2})。

研究结果如下表 2 所示, 实施例 1-6 的化合物的 AUC_{0-t} 与实施例 7 的化合物(对照化合物)相比增加了 46-84%, t_{1/2} 与对照化合物相比增加了 54-88%。

表 2 健康受试者单次给药药代对比研究结果

受试化合物	药代参数	
	AUC _(0-t) (nM·h)	t _{1/2} (h)
实施例 1	1964±103.4	28.7±2.06
实施例 2	1728±34.9	30.5±1.79
实施例 3	1691±67.3	25.3±0.43
实施例 4	1532±75.9	25.0±1.79

实施例 5	1731±134.1	26.1±1.39
实施例 6	1596±43.6	27.8±2.59
实施例 7	1047±97.2	16.2±1.92

实施例 3

实验方法：裸小鼠(Balb/c 裸小鼠，6-8 周龄，20-22g)皮下接种人类细胞系 H1975(L858R/T790M)，待肿瘤生长至 100-300 mm³ 后，将动物随机分为 5 组，其中受试样品每组 8 只，溶剂组 12 只，雌性。分别为实施例 1-6 的化合物 2.5、5、10mg/kg/d 3 个剂量组，实施例 7 的化合物 5 mg/kg/d 剂量组及溶剂对照组。以上各组连续灌胃给予共 21 天。实验中每周测 2-3 次瘤体积，称瘤重。肿瘤体积(TV)、相对肿瘤体积(RTV)、肿瘤生长抑制率(TGI)、肿瘤增殖率(T/C)公式如下：

$$TV = 1/2 a \times b^2 \text{ (其中 } a \text{ 和 } b \text{ 分别表示肿瘤的长径和短径)}$$

$$RTV = TVDt / TVD0$$

$$\text{相对肿瘤增殖率}(T/C\%) = RTV \text{ 治疗组} / RTV \text{ 对照组} \times 100\%$$

$$\text{肿瘤生长抑制率}(TGI\%) = 100\% \times (1 - (TVDt(\text{治疗组}) - TVD0(\text{治疗组})) / (TVDt(\text{对照组}) - TVD0(\text{对照组})))$$

实验结果：实施例 1-6 的化合物均明显抑制人肺癌 H1975 裸小鼠移植瘤的生长，导致部分小鼠肿瘤消退。实施例 7 的化合物对 H1975 也有疗效。在同等剂量下，实施例 1-6 的化合物的疗效明显优于实施例 7 的化合物，约增加 19-43%。荷瘤小鼠对以上化合物均能较好耐受。

表 3 实施例 1-7 的化合物对人细胞系 H1975 裸小鼠移植瘤的疗效

分组	给药周期	给药途径	%T/C D21	%抑瘤率 D21	动物数
溶剂	D0-20	PO	-	-	12
实施例 1	D0-20	PO	4	96	8
实施例 2	D0-20	PO	10	90	8
实施例 3	D0-20	PO	12	88	8
实施例 4	D0-20	PO	8	92	8

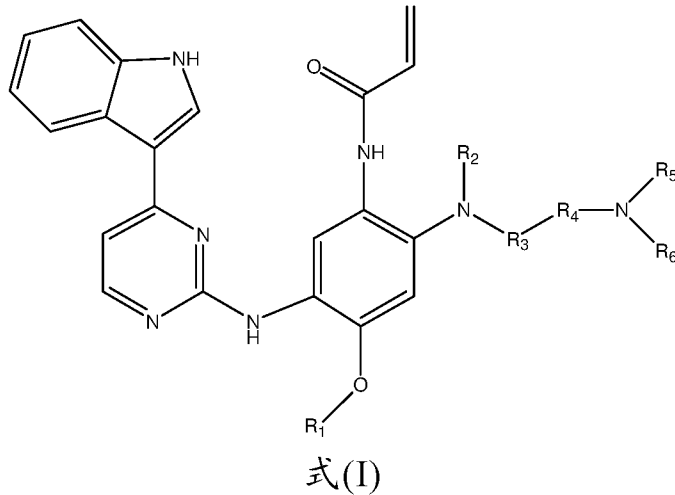
实施例 5	D0-20	PO	14	86	8
实施例 6	D0-20	PO	20	80	8
实施例 7	D0-20	PO	33	67	8

本说明书中所引用的所有专利、专利申请公开、专利申请及非专利出版物，均以其全文并入本文供参考。

- 5 自前文可以理解，虽然为了说明的目的在本文中描述了本发明的具体实施方案，但可在不偏离本发明的精神与范围下进行各种修正。因此，本发明的范围应当仅受所附的权利要求的限定。

权 利 要 求 书

1. 式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐:



其中:

R_1 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_2 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

R_3 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

10 R_4 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基;

R_5 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基; 以及

R_6 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基;

条件是 R_1 至 R_6 中至少含有一个氟原子。

15 2. 如权利要求 1 所述的式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐, 其中所述化合物选自:

N-(2-{2-[甲基(甲基- d_3)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺;

20 N-(2-[2-二(甲基- d_3)氨基乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺;

N-(2-[2-二甲氨基乙基-甲氨基]-4-(甲氧基- d_3)-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺;

N-(2-[2-二甲氨基乙基-(甲基- d_3)氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺;

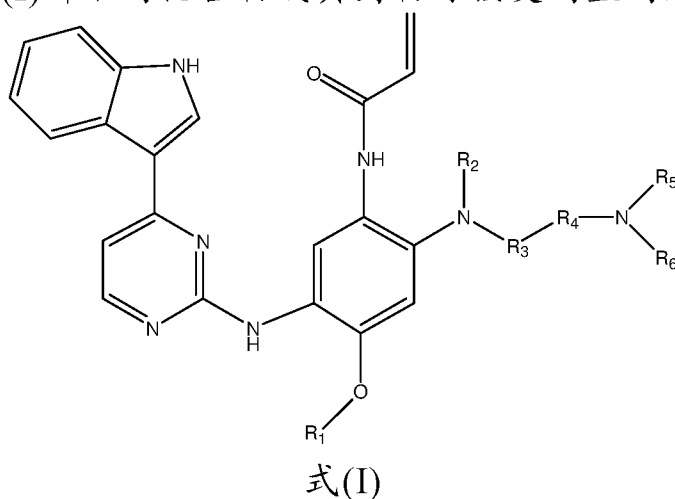
N-(2-[2-二甲氨基-1,1-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；以及

N-(2-[2-二甲氨基-2,2-二氘代乙基-甲氨基]-4-甲氧基-5-{[4-(1-H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

5

3. 如权利要求 1 或 2 所述的式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐，其中所述药物可接受的盐为甲磺酸盐。

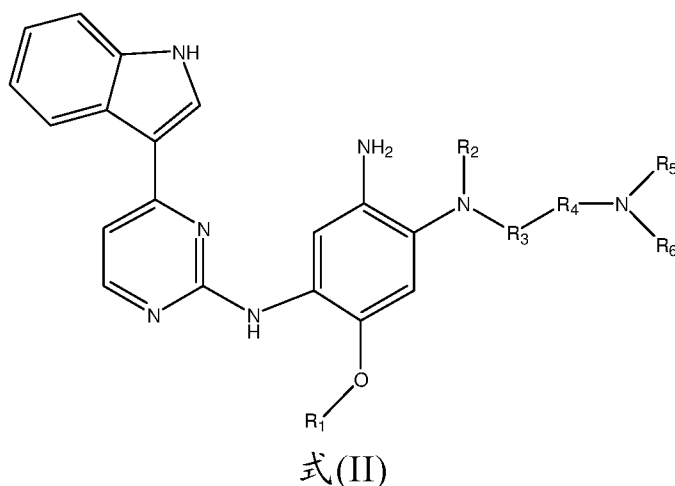
4. 制备式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐的方法：



10

其中，所述方法包括：

将式(II)所示的化合物与丙烯酰氯进行反应得到式(I)所示的化合物：



15

其中：

R₁ 选自甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R₂ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基；
R₃ 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基；
R₄ 选自亚甲基或被 1 至 2 个氟原子取代的亚甲基；
R₅ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基； 以及
5 R₆ 选自甲基或被 1 至 3 个氟原子取代的甲基；
条件是 R₁ 至 R₆ 中至少含有一个氟原子。

5. 药物组合物，其包含治疗有效量的权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐以及药物可以接受的载体。
10

6. 权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐在制备用于抑制表皮生长因子受体(Her)的药物中的用途。
15

7. 如权利要求 6 所述的用途，其中所述表皮生长因子受体(Her)为 EGFR(Her1)。

8. 如权利要求 7 所述的用途，其中所述 EGFR(Her1)为野生型或突变体，优选单突变体或双突变体。
20

9. 权利要求 1 至 3 中任一权利要求所述的式(I)所示的化合物或其药物可接受的盐在制备用于治疗癌症和/或肿瘤的药物中的用途。

25 10. 如权利要求 9 所述的用途，其中所述癌症和/或肿瘤为非小细胞肺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/092415

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 403/04 (2006.01) i; A61K 31/506 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 403/- A61K 31/- A61P 35/-

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

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

CNABS, CNTXT, SIPOABS, DWPI, CNKI, STN: 奥希替尼, 吲哚, 嘧啶, 氘, 癌/瘤, osimertinib, indol+, pyrimidinyl, deuterium, cancer/tumor, CAS RN: 1421373-98-9

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 103702990 A (ASTRAZENECA AB) 02 April 2014 (02.04.2014), description, page 55 and embodiment 59	1-10
Y	江文峰等. 氘代作用在药物研究中的应用. 齐鲁药事. 31 December 2010 (31.12.2010), 29(11), page 682, right column lines 5-12. (JIANG, Wenfeng et al. Application of deuteration in drug research. Qilu Pharmaceutical Affairs)	1-10
E	CN 106995435 A (JIAO, Yuqi) 01 August 2017 (01.08.2017), claims 1-10	1-10
A	CN 105254615 A (HUADONG MEDICINE GROUP NEW MEDICINE RESEARCH INSTITUTE CO., LTD. et al.) 20 January 2016 (20.01.2016), claims 1, 9 and 10	1-10
A	WO 2015195228 A1 (ARIAD PHARMA INC. et al.) 23 December 2015 (23.12.2015), entire document	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	“&” document member of the same patent family
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 13 March 2018	Date of mailing of the international search report 09 April 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer QIN, Xue Telephone No. (86-10) 53962164

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/092415

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103702990 A	02 April 2014	DK 3009431 T3	08 January 2018
		PT 3009431 T	26 December 2017
		GT 201300288 A	09 October 2017
		SI EP2736895 T1	31 March 2016
		EA 201391491 A1	29 August 2014
		HK 1192554 A1	10 June 2016
		CA 2881991 A1	31 January 2013
		CA 2843109 C	16 June 2015
		TW 201443040 A	16 November 2014
		PE 17002014 A1	20 November 2014
		HR P20171957 T1	09 February 2018
		KR 20140062181 A	22 May 2014
		CY 1117431 T1	26 April 2017
		EA 201690328 A1	30 November 2016
		IL 242278 A	29 December 2016
		CA 2881991 C	25 October 2016
		WO 2013014448 A1	31 January 2013
		AU 2012288626 B2	07 May 2015
		CA 2881987 A1	31 January 2013
		CR 20130629 A	12 March 2014
		CA 2843109 A1	31 January 2013
		CN 105175396 B	16 January 2018
		TW I465445 B	21 December 2014
		IL 242286 A	31 July 2016
		HK 1192549 A1	26 August 2016
		SM T201600070 B	29 April 2016
		IL 242278 D0	30 November 2015
		AU 2012288626 A8	26 September 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/092415

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		TW 201319057 A	16 May 2013
		JP 2013544273 A	12 December 2013
		CN 105175396 A	23 December 2015
		TW I555743 B	01 November 2016
		CA 2882018 A1	31 January 2013
		IL 242279 D0	30 November 2015
		JP 2014094930 A	22 May 2014
		EP 2736895 A1	04 June 2014
		US 2013053409 A1	28 February 2013
		EP 3009431 B1	25 October 2017
		CN 104109151 A	22 October 2014
		EA 024421 B1	30 September 2016
		TW 201700099 A	01 January 2017
		IL 242284 A	31 July 2016
		ES 2564671 T3	28 March 2016
		UY 34219 A	28 February 2013
		SG 10201402860Q A	28 August 2014
		SG 10201402857Q A	28 August 2014
		KR 101422619 B1	24 July 2014
		AR 087336 A1	19 March 2014
		NZ 617393 A	28 November 2014
		ES 2654177 T3	12 February 2018
CN 106995435 A	01 August 2017	None	
CN 105254615 A	20 January 2016	CN 105254615 B	22 February 2017
WO 2015195228 A1	23 December 2015	AP 201709690 A0	31 January 2017
		JP 2018012712 A	25 January 2018
		CN 106559991 A	05 April 2017
		PE 02682017 A1	21 April 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2017/092415

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		AU 2015277786 A1	22 December 2016
		IL 248859 D0	31 January 2017
		KR 20170016861 A	14 February 2017
		CR 20170011 A	04 April 2017
		SG 11201610517P A	27 January 2017
		EP 3157916 A1	26 April 2017
		AP 201709690 D0	31 January 2017
		CA 2949793 A1	23 December 2015
		EA 201692261 A1	31 May 2017
		CU 20160185 A7	10 May 2017
		CL 2016003222 A1	13 October 2017
		US 9796712 B2	24 October 2017
		MX 2016016766 A	27 April 2017
		PH 12016502453 A1	06 March 2017
		JP 6230205 B2	15 November 2017
		US 2017197962 A1	13 July 2017
		JP 2017521394 A	03 August 2017
		US 2017253594 A1	07 September 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/092415

A. 主题的分类 C07D 403/04(2006.01)i; A61K 31/506(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) C07D 403/- A61K 31/- A61P 35/- 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)) cnabs, cntxt, sipoabs, dwpi, CNKI, stn: 奥希替尼, 吡啶, 嘧啶, 氘, 癌/瘤, osimertinib, indol+, pyrimidinyl, deuterium, cancer/tumor, cas rn: 1421373-98-9																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 103702990 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第55页实施例59</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>江文峰等. “氘代作用在药物研究中的应用” 齐鲁药事, 第29卷, 第11期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第682页右栏第5-12行</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>CN 106995435 A (焦玉奇) 2017年 8月 1日 (2017 - 08 - 01) 权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105254615 A (杭州华东医药集团新药研究院有限公司等) 2016年 1月 20日 (2016 - 01 - 20) 权利要求1, 9, 10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2015195228 A1 (ARIAD PHARMA INC等) 2015年 12月 23日 (2015 - 12 - 23) 全文</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 103702990 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第55页实施例59	1-10	Y	江文峰等. “氘代作用在药物研究中的应用” 齐鲁药事, 第29卷, 第11期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第682页右栏第5-12行	1-10	E	CN 106995435 A (焦玉奇) 2017年 8月 1日 (2017 - 08 - 01) 权利要求1-10	1-10	A	CN 105254615 A (杭州华东医药集团新药研究院有限公司等) 2016年 1月 20日 (2016 - 01 - 20) 权利要求1, 9, 10	1-10	A	WO 2015195228 A1 (ARIAD PHARMA INC等) 2015年 12月 23日 (2015 - 12 - 23) 全文	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
Y	CN 103702990 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2014年 4月 2日 (2014 - 04 - 02) 说明书第55页实施例59	1-10																		
Y	江文峰等. “氘代作用在药物研究中的应用” 齐鲁药事, 第29卷, 第11期, 2010年 12月 31日 (2010 - 12 - 31), 第682页右栏第5-12行	1-10																		
E	CN 106995435 A (焦玉奇) 2017年 8月 1日 (2017 - 08 - 01) 权利要求1-10	1-10																		
A	CN 105254615 A (杭州华东医药集团新药研究院有限公司等) 2016年 1月 20日 (2016 - 01 - 20) 权利要求1, 9, 10	1-10																		
A	WO 2015195228 A1 (ARIAD PHARMA INC等) 2015年 12月 23日 (2015 - 12 - 23) 全文	1-10																		
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2018年 3月 13日		国际检索报告邮寄日期 2018年 4月 9日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 秦雪 电话号码 (86-10)010-53962164																		

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/092415

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)
CN	103702990	A	2014年 4月 2日	DK	3009431	T3	2018年 1月 8日
				PT	3009431	T	2017年 12月 26日
				GT	201300288	A	2017年 10月 9日
				SI	EP2736895	T1	2016年 3月 31日
				EA	201391491	A1	2014年 8月 29日
				HK	1192554	A1	2016年 6月 10日
				CA	2881991	A1	2013年 1月 31日
				CA	2843109	C	2015年 6月 16日
				TW	201443040	A	2014年 11月 16日
				PE	17002014	A1	2014年 11月 20日
				HR	P20171957	T1	2018年 2月 9日
				KR	20140062181	A	2014年 5月 22日
				CY	1117431	T1	2017年 4月 26日
				EA	201690328	A1	2016年 11月 30日
				IL	242278	A	2016年 12月 29日
				CA	2881991	C	2016年 10月 25日
				WO	2013014448	A1	2013年 1月 31日
				AU	2012288626	B2	2015年 5月 7日
				CA	2881987	A1	2013年 1月 31日
				CR	20130629	A	2014年 3月 12日
				CA	2843109	A1	2013年 1月 31日
				CN	105175396	B	2018年 1月 16日
				TW	1465445	B	2014年 12月 21日
				IL	242286	A	2016年 7月 31日
				HK	1192549	A1	2016年 8月 26日
				SM	T201600070	B	2016年 4月 29日
				IL	242278	D0	2015年 11月 30日
				AU	2012288626	A8	2013年 9月 26日
				TW	201319057	A	2013年 5月 16日
				JP	2013544273	A	2013年 12月 12日
				CN	105175396	A	2015年 12月 23日
				TW	1555743	B	2016年 11月 1日
				CA	2882018	A1	2013年 1月 31日
				IL	242279	D0	2015年 11月 30日
				JP	2014094930	A	2014年 5月 22日
				EP	2736895	A1	2014年 6月 4日
				US	2013053409	A1	2013年 2月 28日
				EP	3009431	B1	2017年 10月 25日
				CN	104109151	A	2014年 10月 22日
				EA	024421	B1	2016年 9月 30日
				TW	201700099	A	2017年 1月 1日
				IL	242284	A	2016年 7月 31日
				ES	2564671	T3	2016年 3月 28日
				UY	34219	A	2013年 2月 28日
				SG	10201402860Q	A	2014年 8月 28日
				SG	10201402857Q	A	2014年 8月 28日
				KR	101422619	B1	2014年 7月 24日
				AR	087336	A1	2014年 3月 19日
				NZ	617393	A	2014年 11月 28日
				ES	2654177	T3	2018年 2月 12日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/092415

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)
CN	106995435	A	2017年 8月 1日	无	
CN	105254615	A	2016年 1月 20日	CN	105254615 B 2017年 2月 22日
WO	2015195228	A1	2015年 12月 23日	AP	201709690 A0 2017年 1月 31日
				JP	2018012712 A 2018年 1月 25日
				CN	106559991 A 2017年 4月 5日
				PE	02682017 A1 2017年 4月 21日
				AU	2015277786 A1 2016年 12月 22日
				IL	248859 D0 2017年 1月 31日
				KR	20170016861 A 2017年 2月 14日
				CR	20170011 A 2017年 4月 4日
				SG	11201610517P A 2017年 1月 27日
				EP	3157916 A1 2017年 4月 26日
				AP	201709690 D0 2017年 1月 31日
				CA	2949793 A1 2015年 12月 23日
				EA	201692261 A1 2017年 5月 31日
				CU	20160185 A7 2017年 5月 10日
				CL	2016003222 A1 2017年 10月 13日
				US	9796712 B2 2017年 10月 24日
				MX	2016016766 A 2017年 4月 27日
				PH	12016502453 A1 2017年 3月 6日
				JP	6230205 B2 2017年 11月 15日
				US	2017197962 A1 2017年 7月 13日
				JP	2017521394 A 2017年 8月 3日
				US	2017253594 A1 2017年 9月 7日