



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112457298 B

(45) 授权公告日 2024. 05. 07

(21) 申请号 202011112986.3

(22) 申请日 2015.12.11

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 112457298 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(30) 优先权数据  
62/090,869 2014.12.11 US  
62/166,883 2015.05.27 US

(62) 分案原申请数据  
201580067776.8 2015.12.11

(73) 专利权人 贝达医药公司  
地址 美国特拉华州  
专利权人 上海倍而达药业有限公司

(72) 发明人 J·彭 M·J·科斯坦佐  
M·N·格雷科 M·A·格林  
V·L·怀尔德 D·张

(74) 专利代理机构 北京知元同创知识产权代理  
事务所(普通合伙) 11535  
专利代理师 邹智弘 张炳楠

(51) Int.Cl.  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)

(56) 对比文件  
CN 101547917 A, 2009.09.30  
CN 103501612 A, 2014.01.08  
CN 103702990 A, 2014.04.02  
CN 105085489 A, 2015.11.25  
CN 1413213 A, 2003.04.23  
CN 1665809 A, 2005.09.07  
WO 2010059711 A1, 2010.05.27

审查员 张旋

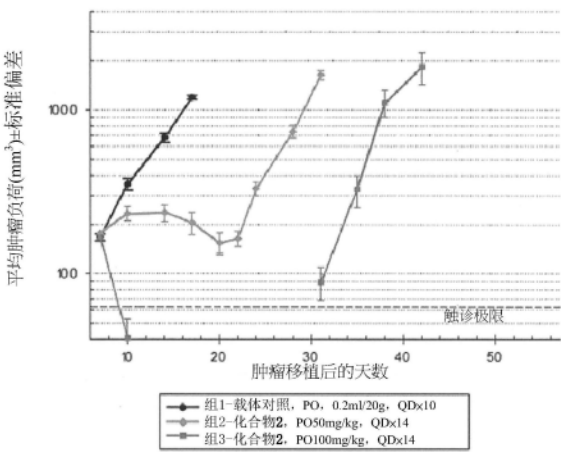
权利要求书2页 说明书33页 附图3页

(54) 发明名称

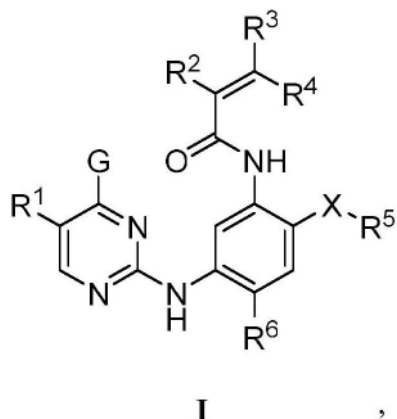
取代的2-苯胺基嘧啶衍生物及其作为表皮生长因子受体调节剂

(57) 摘要

本申请中公开了新型取代的2-苯胺基嘧啶衍生物,及其药学上可接受的盐,溶剂化物,前药,及其组合物,其可用于治疗或预防由表皮生长因子受体(EGFR)介导的疾病或医学病症,包括但不限于多种癌症。



1. 如式I的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

G选自1H-吡啶-3-基, 1-甲基-1H-吡啶-3-基, 1-(2-氟乙基)1H-吡啶-3-基, 1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基, 吡啶并[1,5- $\alpha$ ]吡啶-3-基, 1-甲基-1H-吡啶-3-基, 2-甲基-2H-吡啶-3-基;

X选自氧, 硫和亚甲基;

R<sup>1</sup>为氢;

R<sup>2</sup>为氢, F或Cl;

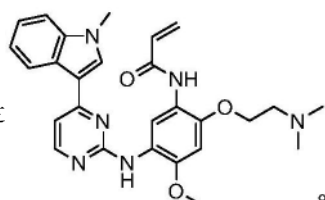
R<sup>3</sup>为氢, F, Cl; 且

R<sup>4</sup>为氢;

R<sup>5</sup>选自甲基, 2-二甲基氨基-乙基; 且

R<sup>6</sup>选自甲氧基或乙氧基,

条件是, 所述化合物不是

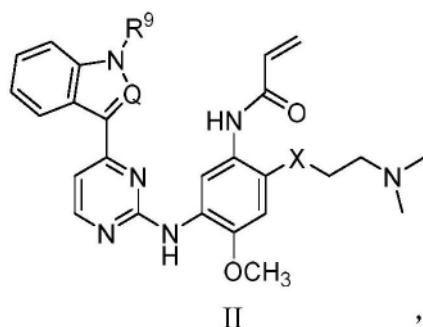


2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为氧。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为硫。

4. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中X为-CH<sub>2</sub>-。

5. 如式II的化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

X为O, S或CH<sub>2</sub>;

- Q为C-R<sup>10</sup>或N;  
R<sup>9</sup>为CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F;且  
R<sup>10</sup>为H或CH<sub>3</sub>。
6. 如权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:Q为C-R<sup>10</sup>。
7. 如权利要求5或6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为氧(O)。
8. 如权利要求5或6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为硫(S)。
9. 如权利要求5或6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为亚甲基(CH<sub>2</sub>)。
10. 如权利要求5或6所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:R<sup>9</sup>为CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F。
11. 如权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:Q为氮(N)。
12. 如权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中X为氧(O)。
13. 包含根据权利要求1至12中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体或佐剂的组合物。
14. 如权利要求13所述的组合物,其还包含第二种治疗剂。
15. 如权利要求14所述的组合物,其中所述第二种治疗剂是不同的EGFR调节剂。
16. 如权利要求14所述的组合物,其中所述第二种治疗剂是化疗剂。
17. 如权利要求1至12中的任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,或者权利要求13至16中的任一项的组合物在制造用于治疗与EGFR的活性相关疾病或病症的药物中的应用。
18. 如权利要求17所述的应用,其中所述疾病或病症选自脑癌,肺癌,肾癌,骨癌,肝癌,膀胱移行细胞癌,头部和颈部癌症,食管癌,胃癌,结肠癌,直肠癌,乳腺癌,卵巢癌,黑色素瘤,皮肤癌,肾上腺癌,宫颈癌,淋巴瘤,和甲状腺肿瘤。
19. 如权利要求17或18所述的应用,其中所述疾病或病症为脑癌或肺癌。
20. 如权利要求17所述的应用,其中所述与EGFR的活性相关疾病或病症与一或多种表皮生长因子受体的突变体相关联。
21. 如权利要求20所述的应用,其中所述突变体选自L858R活化突变体L858R,de1E746-A750,G719S;外显子19缺失活化突变体;及T790M抗性突变体。

## 取代的2-苯胺基嘧啶衍生物及其作为表皮生长因子受体调节剂

[0001] 相关申请

[0002] 本申请是申请日为2015年12月11日,优先权日为2014年12月11日及2015年5月27日的申请号为201580067776.8的中国发明专利申请的分案申请。

### 技术领域

[0003] 本发明涉及取代的2-苯胺基嘧啶衍生物及其药学上可接受的盐和组合物,用于治疗或预防通过表皮生长因子受体(EGFR)的突变形式介导的疾病或医学病症,如各种癌症。

### 背景技术

[0004] 表皮生长因子受体(EGFR, Her1, ErbB1)是4种结构上相关的细胞表面受体ErbB家族的主要成员,其他成员是Her2 (Neu, ErbB2), Her3 (ErbB3) 和Her4 (ErbB4)。表皮生长因子受体通过它的固有催化酪氨酸蛋白激酶活性发挥其主要的细胞功能。该受体通过与生长因子配体,如表皮生长因子(EGF)和转化生长因子- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ )的结合激活,无催化活性的表皮生长因子受体单体变换成催化活性的均聚物和异二聚体。这些催化活性二聚体然后启动胞内酪氨酸激酶活性,这导致特定的EGFR酪氨酸基的自磷酸化并引出信号蛋白的下游激活。随后,信号蛋白启动多个信号转导级联(MAPK, Akt和JNK),最终调节细胞生长、增殖、运动和存活的基本生物过程。

[0005] 表皮生长因子受体在许多类型的癌细胞表面上被发现异常高水平,EGFR水平升高已经与晚期疾病,癌症扩散和临床预后差相关联。EGFR基因突变可导致受体的过度表达,永久激活或持续亢进,从而导致细胞生长失控,也就是癌症。因此,EGFR突变在几种类型的恶性肿瘤,包括转移性肺,头和颈,结肠直肠癌和胰腺癌已被确定。在肺癌,突变主要发生在编码激酶结合三磷酸腺苷(ATP)结构域的外显子(exons)18-21。临床上最相关的药物敏感的EGFR突变是外显子19缺失,消除了一个常见的氨基酸基序(LREA)和外显子21点突变,这导致在位置858(L858R)的精氨酸由亮氨酸取代。总之,这两个突变占近85%的肺癌中观察到的EGFR突变。两种突变有永久的酪氨酸激酶活性,因此它们是致癌。生物化学研究已经表明,这些突变EGFRs优先结合到酪氨酸激酶抑制剂药物如厄洛替尼和吉非替尼超过三磷酸腺苷(ATP)。

[0006] 厄洛替尼和吉非替尼是口服EGFR酪氨酸激酶抑制剂,是具有EGFR活化突变非小细胞肺癌(NSCLC)患者的第一线单药治疗。约70%的病人最初响应,但不幸的是他们产生耐药性疾病进展的中位时间10-16个月。在这些初始响应的患者中的至少50%,疾病进展与EGFR外显子20中的T790M次级突变相关联(被称为看门者的突变)。附加T790M突变增加了EGFR激酶结构域对于ATP的亲和力,从而降低了与ATP竞争的抑制剂像吉非替尼和厄洛替尼的抑制活性。

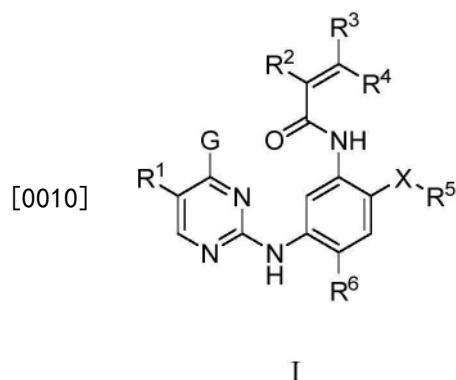
[0007] 最近,已经开发出不可逆EGFR酪氨酸激酶抑制剂有效抑制T790M双突变体的激酶结构域,因此克服了可逆抑制剂在诊所观察到的耐药性。这些抑制剂具有活性亲电官能团,

能与活性位点半胱氨酸的亲核的硫醇反应。高度选择性的不可逆抑制剂可以通过沿着与ATP结合位点中的特定半胱氨酸基的位置利用一个给定的支架的固有非共价选择性来实现。这些抑制剂的丙烯酰胺基团与表皮生长因子受体790M的ATP结合位点Cys797进行迈克尔反应形成共价键。这个共价机制被认为克服T790M EGRF双突变增加的三磷酸腺苷的亲合力从而产生有效的抑制作用。然而,这些抑制剂可引起各种不希望的毒性。因此,开发新的抑制剂用于治疗各种EGFR相关癌症仍然有很高的需求。

## 发明内容

[0008] 本发明提供了新化合物作为表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗或预防若干EGFR相关疾病或病症,如各种癌症。

[0009] 在一方面,本发明提供式I的化合物:



[0011] 或其药学上可接受的盐,溶剂化物,或前药,其中:

[0012] G选自经取代或未经取代的1H-吡啶-3-基、经取代或未经取代之1H-吡啶-3-基、经取代或未经取代的-2H-吡啶-3-基、经取代或未经取代的吡啶并[1,5- $\alpha$ ]吡啶-3-基、和取代或未经取代的4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0013] X选自氧,硫和亚甲基;

[0014]  $R^1$ 选自氢,卤素,甲基,三氟甲基和氰基;

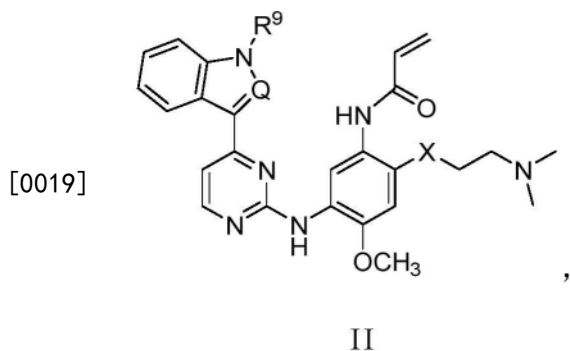
[0015]  $R^2$ ,  $R^3$ 和 $R^4$ 可相同或不同,且独立地选自氢,卤素和三氟甲基;

[0016]  $R^5$ 选自低级烷基,任选取代的3-至6-元杂环基, $R^7R^8N$ - (低级烷基),和 $R^7R^8N$ - (环烷基烷基),其中 $R^7$ 和 $R^8$ 可相同或不同,且独立地选自氢和低级烷基;且

[0017]  $R^6$ 选自低级烷氧基和低级烷基。

[0018] 在一些较佳实施例中,于式I中,G为具有式

的1H-吡啶-3-基或1H-吡啶-3-基部分;且本发明提供式II化合物:



[0020] 或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药,其中:

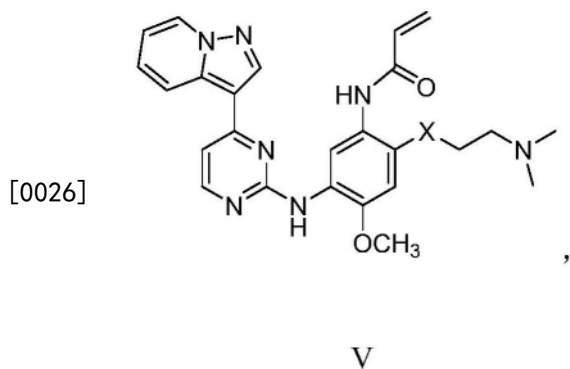
[0021] X为氧,硫和亚甲基;

[0022] Q为C-R<sup>10</sup>或N;

[0023] R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F;且

[0024] R<sup>10</sup>为H或CH<sub>3</sub>。

[0025] 在一些其他较佳实施例中,于式I中,G为吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基,且本发明提供式V化合物:



[0027] 或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药,其中X为O,S或CH<sub>2</sub>。

[0028] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,包括任何所述化合物,或其药学上可接受的盐,溶剂化物,或前药,以及药学上可接受的载体。

[0029] 本发明的化合物和组合物可用于治疗与一种或多种EGFR突变相关的疾病,紊乱,病症。这样的疾病,紊乱,或病症包括本文所述的那些,如各种癌症。

[0030] 因此,在另一个方面,本发明提供治疗与EGFR的活动相关的疾病或病症,如与一种或多种EGFR突变相关的各种癌症的方法,或该等化合物或组合物在制造治疗此等疾病或病症的药剂中的用途。

[0031] 在另一个方面,本发明的化合物可用于激酶在生物学和病理学现象中的研究;由这类激酶介导的转导途径的研究;和新的激酶抑制剂的对比评价。

[0032] 在另一个方面,本发明提供了本文公开的化合物的合成方法。

[0033] 本发明的其他方面或优点将在考虑到详细描述和权利要求基础上更好地理解。

## 附图说明

[0034] 图1阐明实例1在小鼠中对H1975肿瘤生长抑制测定结果,其中示出了H1975平均肿瘤负荷组之间比较与标准偏差。

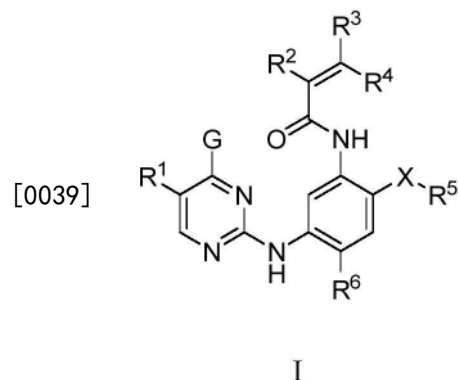
[0035] 图2阐明实例2在小鼠中对H1975肿瘤生长抑制测定结果,其中示出了H1975平均肿瘤负荷组之间比较与标准偏差。

[0036] 图3阐明实例1在小鼠中对HCC827肿瘤生长抑制测定结果,其中示出了HCC827平均肿瘤负荷组之间比较与标准偏差。

[0037] 图4阐明在HCC827小鼠异种移植模型中口服25mg/kg剂量后,实例1在小鼠的血浆,脑及肿瘤组织中的平均浓度。

## 具体实施方式

[0038] 在一方面,本发明提供的式I中的任何一个化合物:



[0040] 或其药学上可接受的盐,溶剂化物,或前药,其中:

[0041] G选自由以下组成之群:经取代或未经取代之1H-吡啶-3-基,经取代或未经取代之1H-吡啶-3-基,经取代或未经取代之2H-吡啶-3-基,经取代或未经取代之吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基,及经取代或未经取代之4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基;

[0042] X为氧,硫,或亚甲基;

[0043] R<sup>1</sup>为氢,卤素,甲基,三氟甲基或氰基;

[0044] R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>可相同或不同,且独立地选自由氢,卤素和三氟甲基组成之群;

[0045] R<sup>5</sup>选自由低碳烷基,视情况经取代的3-至6-员杂环基, R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N- (低碳烷基), 及R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N- (环烷基烷基) 组成之群,其中R<sup>7</sup>和R<sup>8</sup>可相同或不同且各为独立地选自氢及低碳烷基;且

[0046] R<sup>6</sup>是低级烷氧基或低级烷基。

[0047] 在此方面一实施例中,G为选自由以下组成之群:1H-吡啶-3-基,1-甲基-1H-吡啶-3-基,1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基,1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基,吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基,4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基,1-甲基-1H-吡啶-3-基,及2-甲基-2H-吡啶-3-基。

[0048] 在一较佳实施例中,G为选自由以下组成之群:1-甲基-1H-吡啶-3-基,1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基,1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基,吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基,及1-甲基-1H-吡啶-3-基。

[0049] 在一更佳实施例中,G为1-甲基-1H-吡啶-3-基,1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基,或1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基,及更佳1-甲基-1H-吡啶-3-基。

[0050] 在另一更佳实施例中,G为吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基。

[0051] 在另一更佳实施例中,G为1-甲基-1H-吡啶-3-基。

[0052] 在此方面的另一实施例中,R<sup>5</sup>选自由以下组成之群:C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,经取代或未经取代

的氮杂环丁基,经取代或未经取代的吡咯啉基,经取代或未经取代的哌啶基, $R^7R^8N-(CH_2)_n-$  ( $n$ 选自1至5之整数), $R^7R^8N-(C_3-C_6\text{环烷基})-(CH_2)_m-$  ( $m=1,2,3$ ),其中 $R^7$ 及 $R^8$ 可相同或不同且独立地选自氢及低碳烷基。

[0053] 在此方面的一较佳实施例中, $R^5$ 选自由以下组成之群:甲基,1-(二甲基胺基)-环丙基甲基,3-(二甲基胺基)环丁基,1-甲基氮杂环丁-3-基,(R)-1-甲基吡咯啉-3-基,(S)-1-甲基吡咯啉-3-基,及1-甲基哌啶-4-基,及2-二甲基胺基-乙基。

[0054] 在一更佳实施例中, $R^5$ 为2-二甲基胺基-乙基(即 $(CH_3)_2NCH_2CH_2-$ )。

[0055] 在此方面的另一实施例中, $R^1$ 为氢,卤素或甲基。

[0056] 在此方面的一较佳实施例中, $R^1$ 为氢。

[0057] 在此方面的另一实施例中, $R^2$ 为氢或卤素,其中卤素较佳为F或Cl。

[0058] 在此方面的另一实施例中, $R^3$ 为氢,F,Cl或 $-CF_3$ 。

[0059] 在此方面的另一实施例中, $R^4$ 为氢。

[0060] 在此方面的另一实施例中, $R^2$ 为氢,F或Cl; $R^3$ 为氢,F,Cl或 $-CF_3$ ;及 $R^4$ 为氢。

[0061] 在此方面的一较佳实施例中, $R^2$ , $R^3$ ,及 $R^4$ 全为氢。

[0062] 在此方面的一较佳实施例中, $R^6$ 为低碳烷氧基,较佳甲氧基或乙氧基。

[0063] 在一更佳实施例中, $R^6$ 为甲氧基。

[0064] 在此方面的另一实施例中,有时较佳地,X为氧。

[0065] 在此方面的另一实施例中,有时较佳地,X为硫。

[0066] 在此方面的另一实施例中,有时较佳地,X为 $-CH_2-$ 。

[0067] 如行业技术精湛的人会理解的,本发明中所披露的所有实施例或首选实施例的任何合理的和结构上允许的组合都被包含在这里。

[0068] 例如,在此方面的一些实施例中,G选自由以下组成之群:1H-吡啶-3-基,1-甲基-1H-吡啶-3-基,1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基,1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基,吡啶并[1,5-a]-吡啶-3-基,4,5,6,7-四氢吡啶并[1,5-a]吡啶-3-基,1-甲基-1H-吡啶-3-基,及2-甲基-2H-吡啶-3-基;

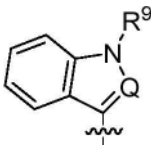
[0069] X选自由氧,硫,及亚甲基组成之群;

[0070]  $R^1$ 选自由氢,卤素,甲基,三氟甲基,及氰基组成之群;

[0071]  $R^2$ , $R^3$ ,及 $R^4$ 可相同或不同且独立地选自由氢,卤素及三氟甲基组成之群;

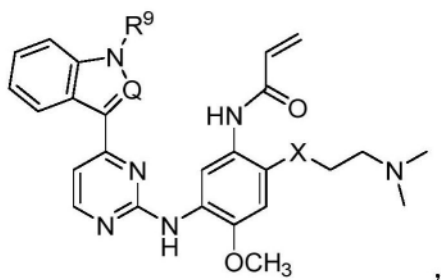
[0072]  $R^5$ 选自由1-(二甲基胺基)-环丙基甲基,3-(二甲基胺基)环丁基,1-甲基氮杂环丁-3-基,(R)-1-甲基吡咯啉-3-基,(S)-1-甲基吡咯啉-3-基,及1-甲基哌啶-4-基,及2-二甲基胺基-乙基组成之群;且

[0073]  $R^6$ 是低碳烷氧基。

[0074] 在一些较佳实施例中,G是具有式的1H-吡啶-3-基或1H-吡啶-3-基部分;及本发明提供式II化合物:



[0075]

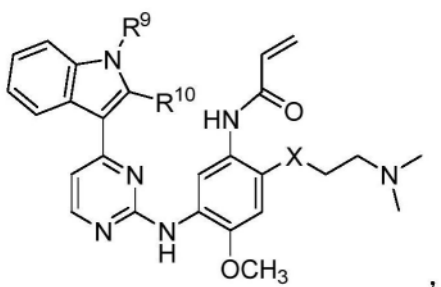


## II

[0076] 或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药,其中:

[0077] X为O,S或CH<sub>2</sub>;[0078] Q为C-R<sup>10</sup>或N;[0079] R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F;且[0080] R<sup>10</sup>为H或CH<sub>3</sub>。[0081] 在一较佳实施例中,于式II中,Q为C-R<sup>10</sup>,及本发明提供一种式III化合物

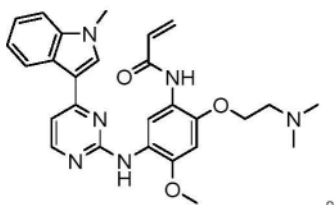
[0082]



## III

[0083] 或其医药上可接受之盐,溶剂化物或前药,其中R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>或CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F;且R<sup>10</sup>为H或CH<sub>3</sub>。[0084] 在另一较佳实施例中,于式III化合物中,R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>及R<sup>10</sup>为H。[0085] 在另一较佳实施例中,于式III化合物中,R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>及R<sup>10</sup>为CH<sub>3</sub>。[0086] 在另一较佳实施例中,于式III化合物中,R<sup>9</sup>为2-氟乙基(FCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-)及R<sup>10</sup>为H。[0087] 在另一较佳实施例中,于式III中,R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>,R<sup>10</sup>为H,且X为O,该化合物具有式1的结构:

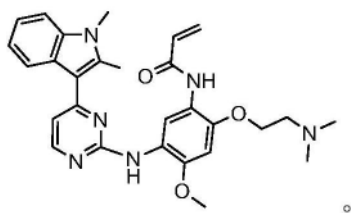
[0088]



## 1

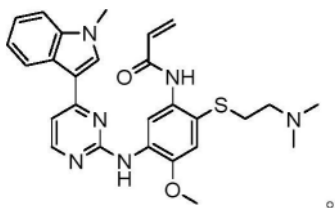
[0089] 在另一较佳实施例中,于式III中,R<sup>9</sup>为CH<sub>3</sub>,R<sup>10</sup>为CH<sub>3</sub>,且X为O,该化合物具有式8的结构:

[0090]

**8**

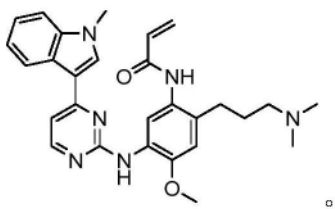
[0091] 在另一较佳实施例中,于式III中, $R^9$ 为 $CH_3$ , $R^{10}$ 为H,且X为S,该化合物具有式2的结构

[0092]

**2**

[0093] 在另一较佳实施例中,于式III中, $R^9$ 为 $CH_3$ , $R^{10}$ 为H,且X为 $CH_2$ ,该化合物具有式4的结构:

[0094]

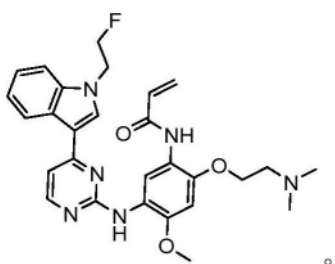


[0095]

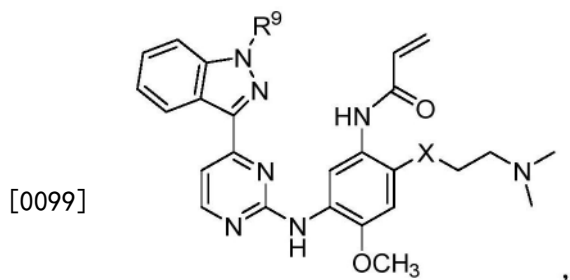
**4**

[0096] 在另一较佳实施例中,于式III中, $R^9$ 为 $-CH_2CH_2F$ , $R^{10}$ 为H,且X为O,该化合物具有式11的结构:

[0097]

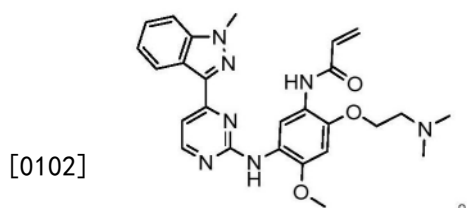
**11**

[0098] 在一较佳实施例中,于式II中,Q为N,及本发明提供式IV化合物:

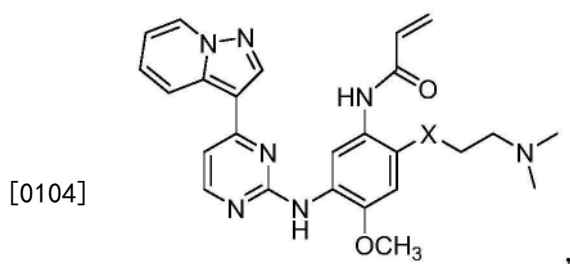


[0100] 或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药,其中: $R^9$ 为H或 $CH_3$ ;且X为O,S或 $CH_2$ 。

[0101] 于一更佳实施例中,于式IV中, $R^9$ 为H或 $CH_3$ ;且X为O,该化合物具有式10的结构:

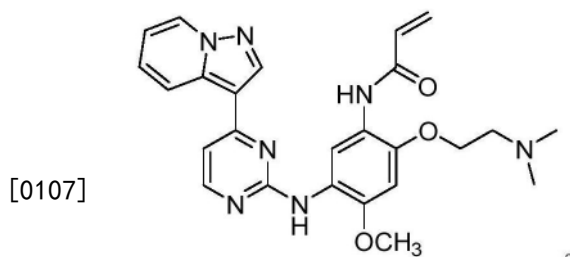


[0103] 在一些其他较佳实施例中,于式I中,G为吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基,及本发明提供一种式V化合物:



[0105] 或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药,其中X为O,S或 $CH_2$ 。

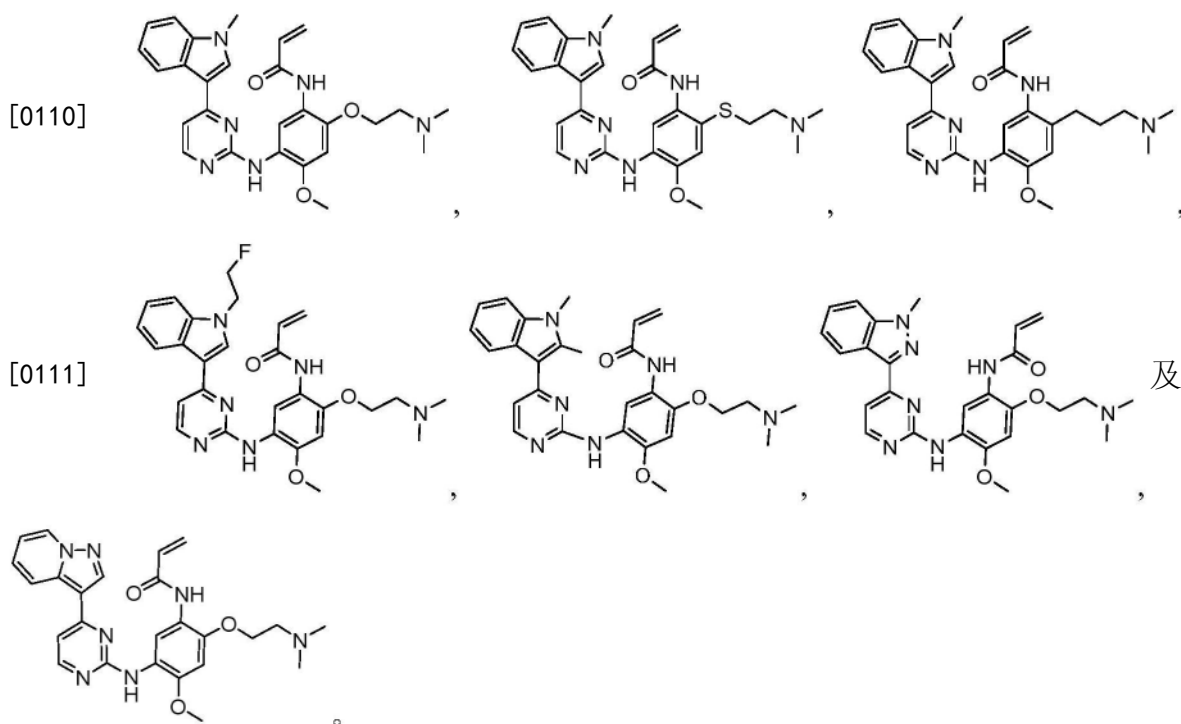
[0106] 在一更佳实施例中,于式V中,X为O,化合物具有式9的结构:



[0108] 在一些其他较佳实施例中,本发明提供一种选自由所列实例组成之群的化合物,

或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药。

[0109] 更佳化合物列示于下:



[0112] 在另一方面,本发明提供一种医药组合物,其包括式I,II,III,IV及V化合物中的任一者,或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药,及医药上可接受载剂,佐剂,稀释剂及/或媒剂。

[0113] 在此方面的一实施例中,组合物进一步包括第二治疗药剂。

[0114] 在此方面的另一实施例中,第二治疗药剂为不同的EGFR调节剂。

[0115] 在此方面的另一实施例中,第二治疗药剂为化学治疗剂。

[0116] 在另一方面,本发明提供治疗与EGFR活性相关的疾病或病症的方法,其包括向需要治疗的患者提供治疗有效量的依据式I,II,III,IV及V中的任一者的化合物,或其医药上可接受的盐,溶剂化物,前药或医药组合物。

[0117] 在此方面的一实施例中,该疾病或病症系与一或多种EGFR之突变体相关联。

[0118] 在此方面的另一实施例中,该或该等EGFR的突变体是选自L858R活化突变体L858R,delE746-A750,G719S;外显子19缺失活化突变体;及T790M抗性突变体。

[0119] 在此方面的另一实施例中,该疾病或病症为癌症。

[0120] 在此方面的另一实施例中,该癌症系选自脑癌,肺癌,肾癌,骨癌,肝癌,膀胱癌,头及颈癌,食道癌,胃癌,结肠癌,直肠癌,乳癌,卵巢癌,黑素瘤,皮肤癌,肾上腺癌,子宫颈癌,淋巴瘤及甲状腺瘤及其并发症。

[0121] 在此方面的另一实施例中,该方法是向患者提供第二治疗药剂结合使用。

[0122] 在此方面的另一实施例中,第二治疗药剂是化学治疗药剂。

[0123] 在此方面的另一实施例中,第二治疗药剂是不同的EGFR调节剂。

[0124] 在另一方面,本发明提供一种抑制个体中的EGFR突变体的方法,其包括使该个体的生物学样本与依据本文所揭示的任何实施例式I,II,III,IV及V中任一者的化合物,或其

医药上可接受的盐,溶剂化物或前药接触。该抑制作用可于活体外或于活体内。若为活体内,则该方法可包括向该个体提供依据本文所揭示的任何实施例式I,II,III,IV及V中任一者的化合物,或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药。若为活体外,则该抑制作用可于行业技术人员已知的任何容器中的培养基中进行。

[0125] 在另一方面,本发明提供依据本文所揭示的任何实施例式I,II,III,IV及V中任一者的化合物,或其医药上可接受的盐,溶剂化物或前药,或依据本文所揭示的任何实施例式I,II,III,IV及V中任一者的组合物在制造用于治疗与EGFR活性相关联之疾病或病症之药物的用途。

[0126] 在此方面的一实施例中,疾病或病症选自由以下组成之群的癌症:脑癌,肺癌,肾癌,骨癌,肝癌,膀胱癌,头及颈癌,食道癌,胃癌,结肠癌,直肠癌,乳癌,卵巢癌,黑素瘤,皮肤癌,肾上腺癌,子宫颈癌,淋巴瘤及甲状腺瘤及其并发症。在一较佳实施例中,该癌症为脑癌或肺癌。该肺癌为,但不限于,非小细胞肺癌或小细胞肺癌。

[0127] 在本申请案中的术语,如无明确定义,则采用如行业技术人员所当理解的其通用含义。

[0128] 如本文所用,术语“卤代”或“卤素”是指氟,氯,或溴。

[0129] 术语“低级烷基”是指具有一至七个碳原子的支链或直链烷基。

[0130] 术语“低级烷氧基”是指一种烷氧基(-OR),其具有从一到七个,优选一至四个,更优选一到两个碳原子。

[0131] 术语“氰基”是指-CN。

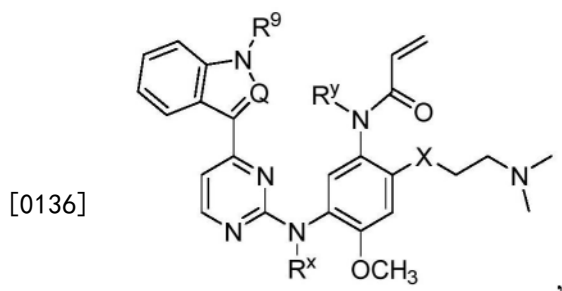
[0132] 如本文所用的术语“医药上可接受”是指那类化合物,材料,组合物及/或剂型在合理医学判断范围内适于与患者的组织接触使用,而与合理的效益/风险比相称无过度毒性,刺激,过敏反应,或其他问题或并发症,且对于其预期的用途有效。

[0133] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指那些盐,其在合理的医学判断范围内,适合用于与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性,刺激,过敏反应等,并且与合理的利益/风险比相称。本发明的化合物的药学上可接受的盐包括从适合的无机和有机酸和碱衍生的。药学上可接受的无毒的酸加成盐的实例为与无机酸如盐酸,氢溴酸,磷酸,硫酸和高氯酸或与有机酸如乙酸,草酸,马来酸,酒石酸,柠檬酸,琥珀酸或丙二酸形成的氨基盐,或通过使用本领域中使用的其他方法,例如离子交换等。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐,藻酸盐,抗坏血酸盐,天冬氨酸盐,苯磺酸盐,苯甲酸盐,硫酸氢盐,硼酸盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,柠檬酸盐,环戊二葡萄糖酸盐,十二烷基硫酸盐,乙磺酸盐,甲酸盐,富马酸盐,葡庚糖酸盐,甘油磷酸盐,葡萄糖酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,氢碘酸盐,2-羟基-乙磺酸盐,乳糖酸盐,乳酸盐,月桂酸盐,月桂基硫酸盐,苹果酸盐,马来酸盐,丙二酸盐,甲磺酸盐,2-萘磺酸盐,烟酸盐,硝酸盐,油酸盐,草酸盐,棕榈酸盐,双羟萘酸盐,果胶酸盐,过硫酸盐,3-苯基丙酸盐,磷酸盐,新戊酸盐,丙酸盐,硬脂酸盐,琥珀酸盐,硫酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,对甲苯磺酸盐,十一烷酸盐,戊酸盐等。

[0134] 如本文所用的术语“溶剂化物”是指本发明的化合物与溶剂分子的计量或非计量的物理结合。例如,该化合物一个分子与一个或多个,优选一至三个,溶剂分子结合。也有可能是多个(例如,两个)的化合物分子分享一个溶剂分子。此物理结合可以包括氢键。在某些情况下,溶剂化物能够作为结晶固体被分离。溶剂化物中的溶剂分子可以存在于一个规则

排列和/或一个非有序排列。典型的溶剂化物包括,但不限于,水化物,乙醇化物,甲醇化物,和异丙醇化物。溶剂化的方法通常是本领域已知的。

[0135] 术语“前药”,如本文所用,是指化合物的衍生物,可在体内转化得到母体化合物,例如通过在血液中水解。常见的例子包括,但不限于,活性羧酸化合物的酯和酰胺形式;或者反之亦然,活性的醇化合物的酯或活性胺化合物的酰胺的形式。这些酰胺或酯前药化合物可以根据本领域已知的常规方法来制备。例如,本发明式II化合物的前药可为下式VI的形式:



VI

[0137] 其中 $R^x$ 及 $R^y$ 独立地为H及-C(O)-R,其中R为 $C_1$ - $C_4$ 烷基,较佳为甲基或乙基,且更佳为甲基。本发明的其他前药可类似地由式I, II, III, IV及V中的任一个来制备。

[0138] 在治疗中使用时,治疗有效量的本发明中的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,有可能作为原料直接使用,活性成分有可能作为药物组合物呈现。因此,本公开内容进一步提供了药物组合物,其中包括本发明的任何化合物,或其药用盐或溶剂化物,以及一个或多个,优选一至三个,药学上可接受的载体,稀释剂,或其它辅料。该载体,稀释剂,或其它辅料必须与制剂的其它成分相容和不有害于接受治疗的受试者意义上可以接受的。

[0139] 药物制剂可呈现为单位剂量制剂,每单位剂量含有预定量的活性成分。通常情况下,本公开内容的药物组合物将每天约1至约5次,或连续输注给药。这种给药可用作慢性或急性疗法。与载体材料组合以产生单一剂量制剂的活性成分量可根据要治疗的病症,病症的严重程度,给药时间,给药途径,采用化合物排泄的速率,治疗的持续时间,和患者的年龄,性别,体重,状况而变化。优选的单位剂量制剂是那些含有日剂量或亚剂量,如上文所述,或适当的部分,活性成分。通常,治疗开始于较小的剂量比化合物的最佳剂量少得多。其后,剂量以小量增加直到在这种情况下的最佳效果达到。在一般情况下,该化合物最可取给药是通常得到有效的结果而不引起实质性的伤害或有害的副作用的浓度水平。

[0140] 当本公开的组合物包含本公开内容的化合物和一个或多个,优选一个或两个,另外的治疗剂或预防剂的组合,该化合物和另外的活性剂通常含有约10到150%,更优选约10至80%,单一治疗方案通常施用剂量。

[0141] 药物制剂可适合于通过任何合适的途径给药,例如通过口服(包括口腔或舌下),直肠,鼻,局部(包括口腔,舌下或透皮),阴道,或肠胃外(包括皮下,皮内,肌内,关节内,滑膜内,胸骨内,鞘内,病灶内,静脉内,和皮内注射或输注)途径。这样的制剂可以通过药房已知的任何方法,例如将活性成分与载体或辅料地结合在一起来制备。口服给药或注射给药是优选的。

[0142] 适于口服给药的药物制剂可作为离散单位存在,如胶囊或片剂;粉剂或颗粒剂;在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;食用泡沫或浓稠泡沫;或水包油液体乳液或油包水乳剂。

[0143] 例如,对于以片剂或胶囊形式的口服给药,活性药物组分可与口服的,无毒的药学上可接受的惰性载体如乙醇,甘油,水等组合。粉剂的制备方法是将化合物研磨至合适的微细尺寸,并与经类似研磨的药物载体,如食用的碳水化合物,例如,淀粉或甘露醇混合。调味剂,防腐剂,分散剂和着色剂也可存在。

[0144] 胶囊是通过制备如上所述粉末混合物,并填充到成形的明胶壳中制成。助流剂和润滑剂诸如胶体二氧化硅,滑石,硬脂酸镁,硬脂酸钙或固体聚乙二醇可在填充操作前被添加到该粉末混合物中。也可加入崩解剂或增溶剂如琼脂,碳酸钙或碳酸钠以改善胶囊被摄入时药物的可用性。

[0145] 此外,当需要时或必要时,合适的粘合剂,润滑剂,崩解剂和着色剂也可并入混合物。合适的粘合剂包括淀粉,明胶,天然糖如葡萄糖或 $\beta$ -乳糖,玉米甜味剂,天然和合成的树脂如阿拉伯胶,西黄蓍胶或藻酸钠,羧甲基纤维素,聚乙二醇,以及类似物。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠,氯化钠,以及类似物。崩解剂包括,但不限于,淀粉,甲基纤维素,琼脂,膨润土,黄原胶,以及类似物。例如,片剂是通过制备粉末混合物,制粒或预压,加入润滑剂和崩解剂和压制成片配制的。粉末混合物是混合适当粉碎了的化合物与稀释剂或通过如上所述基本成分制备,并可选与粘合剂如羧甲基纤维素,藻酸盐,明胶或聚乙烯吡咯烷酮,溶液延缓剂,如石蜡,再吸收加速剂如季盐和/或与吸收剂如膨润土,高岭土或磷酸二钙混合。该粉末混合物可通过用粘合剂诸如糖浆,淀粉糊,阿拉伯胶浆或纤维素或聚合物材料的溶液湿润,并迫使通过筛网进行造粒。作为制粒方法替代,粉末混合物可通过压片机,其结果是不完全成形的预压片破裂成颗粒。颗粒可以通过加入硬脂酸,硬脂酸盐,滑石或矿物油来润滑以防止粘到片剂成型模具。经润滑的混合物压制成片剂。本公开的化合物还可以与自由流动的惰性载体混合并直接压制成片剂,无需通过制粒或预压步骤。可以提供一个透明的或不透明的虫胶密封涂层保护性涂层,糖或聚合材料涂层,和蜡的抛光的涂层。可将染料加到这些涂层中以区分不同的单位剂量。

[0146] 口服液体如溶液,糖浆剂和酏剂可以以剂量单位形式来制备,从而使给定量中含有预定量的化合物。糖浆剂可通过在适当调味的水溶液中溶解化合物来制备,而酏剂通过使用无毒的媒介物来制备。增溶剂和乳化剂如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚,防腐剂,调味添加剂如薄荷油或天然甜味剂,或糖精或其它人工甜味剂等也可加入。

[0147] 在适当情况下,用于口服给药的剂量单位制剂可微胶囊化。该制剂也可以制备成延长或持续释放,例如通过包衣或颗粒材料包埋在聚合物,蜡或类似物内。

[0148] 但应该理解的是,除了上面特别提到的成分,该制剂可包括考虑的制剂的类型领域其它常规试剂,例如适合于口服给药的可以包括调味剂。

[0149] 术语“患者”或“个”包括人类和其它哺乳动物。

[0150] 术语“哺乳动物”或“哺乳类动物”包括(但不限于):人类,狗,猫,马,猪,牛,猴,兔及小鼠。较佳的哺乳动物是人类。

[0151] 术语“治疗有效量”是指化合物或组合物,当施用于受试者治疗疾病时,足以实现这样的疾病治疗的量。“治疗有效量”可以根据特别是化合物,疾病及其严重程度,以及受治

疗患者的年龄,体重,或其他因素变化。当应用于单独的活性成分单独给药时,该术语是指该单独的成分。当应用于一个组合时,该术语是指导致治疗效果的活性成分组合量,无论是组合,连续,或同时进行给药。

[0152] 术语“治疗”(动词)或“治疗”(名词)是指:(i)抑制疾病,障碍或病症,即,阻止其发展;(ii)缓解疾病,障碍或病症,即,使疾病,病症和或病状消退;或(iii)预防疾病,障碍或病症发生在可能易患所述疾病,病症和或病症但尚未被诊断为患有它的受试者。因此,在一个实施方案中,“治疗”(动词)或“治疗”(名词)是指改善疾病或病症,其可以包括改善的一个或多个物理参数,虽然被治疗者也许不可分辨。在另一个实施方案中,“治疗”(动词)或“治疗”(名词)包括调节疾病或病症,或者物理上(例如,可辨别症状的稳定)或生理学上(例如,一个物理参数的稳定)或者两者兼有。在另一实施方案中,“治疗”(动词)或“治疗”(名词)包括延缓疾病或病症发作。

[0153] 当将术语“约”应用于参数,诸如含量,温度,时间或类似者时,其表明该参数通常可改变 $\pm 10\%$ ,较佳于 $\pm 5\%$ 内,及更佳于 $\pm 2\%$ 内。如熟习行业的技术者应当了解,当一参数并非关键时,实例中所提供之数字通常仅为针对说明目的给出,而不具限制性。

[0154] 如本文所用之术语“一”,“一个”或“该”表示单数及复数形式二者。一般而言,当使用一名词之单数或复数形式时,其表示该名词的单数及复数二者形式。

[0155] 以下非限制性实例进一步阐明本发明的某些方面。

[0156] 实施例

[0157] 化学合成

[0158] 本发明化合物通常依据下述之说明性,非限制性实例中的合成方案1至8来制备。

[0159] 缩略语

[0160] 以下缩写可以使用:

[0161] THF=四氢呋喃;

[0162] conc.=浓

[0163] DIEA=DIPEA=二异丙基乙胺;

[0164] sat.=饱和水溶液;

[0165] FCC=硅胶快速柱色谱法;

[0166] TFA=三氟乙酸;

[0167] r.t.=室温;

[0168] DI=去离子;

[0169] DME=1,2-二甲氧基乙烷;

[0170] DMF=N,N-二甲基甲酰胺;

[0171] DMSO=二甲基亚砷;

[0172] DMA=N,N-二甲基乙酰胺;

[0173] HATU=O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐;

[0174] EtOAc=乙酸乙酯;

[0175] h=小时;

[0176] NMM=N-甲基吗啉;

[0177]  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =三(二亚苄基丙酮)二钯(0);

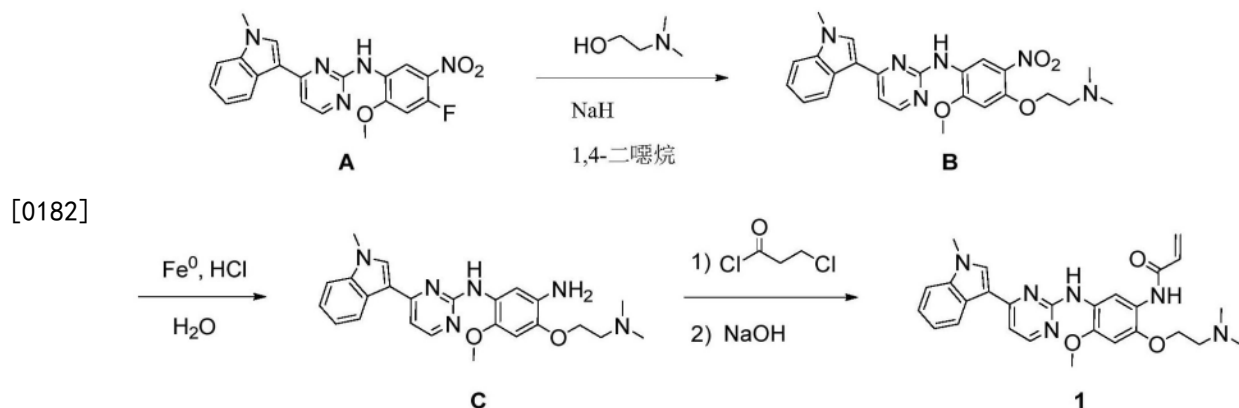


[0178]  $P(o\text{-tol})_3$  = 三(邻甲苯基)膦。

[0179] 实施例1

[0180] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(1)

[0181] 合成方案1



[0183] N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(合成路线1, 中间体B)。往NaH的浆料(30毫摩尔, 用己烷预洗涤60%油分散体)和50ml的1,4-二噁烷溶液中氮气及搅拌下滴加2-二甲基氨基乙醇(27毫摩尔, 2.7毫升)。搅拌1小时后在 $N_2$ 气流下在15分钟内分批加入在50毫升1,4-二噁烷中的A(5.4毫摩尔)浆液。将得到的混合物搅拌过夜, 然后倾入水中, 收集固体, 用水冲洗, 并在真空下干燥, 得到2.6g产物, 为黄色固体。用色谱法(硅胶; 二氯甲烷-甲醇梯度)得到纯化样品。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  2.26 (s, 6H), 2.70 (t, 2H,  $J=6$ Hz), 3.87 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.32 (t, 2H,  $J=6$ Hz), 7.00-7.53 (m, 5H), 8.18-8.78 (m, 5H);  $C_{24}H_{26}N_6O_4$  m/z  $MH^+$  463。

[0184] 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(合成方案1, 中间体C)。将2.6g中间体B, 1.6克零价铁, 30毫升乙醇, 15毫升水和20毫升浓盐酸的悬浮液加热至78°C 3小时。将溶液冷却到室温, 用10% NaOH(水溶液)将pH调至10, 并用二氯甲烷稀释。将混合物通过硅藻土过滤, 将滤液分层。将水相用二氯甲烷萃取两次, 将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并浓缩。柱色谱法(硅胶, 二氯甲烷-甲醇梯度)纯化得到1.2克中间体C固体。 $C_{24}H_{28}N_6O_2$  m/z  $MH^+$  433。

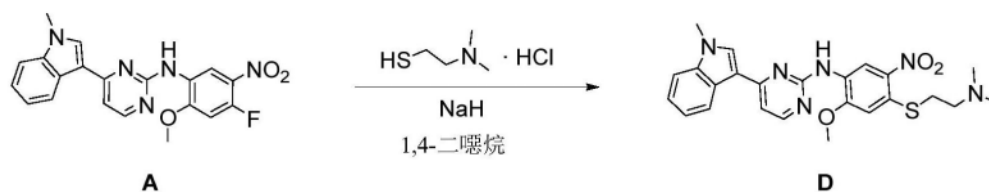
[0185] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(1)。往中间体C(2.8毫摩尔)在50毫升THF和10毫升水的溶液中搅拌逐滴加入3-氯丙酰氯(2.8毫摩尔)。搅拌5小时后, 加入NaOH(28毫摩尔), 并将该混合物加热至65°C 18小时。在冷却到室温后, 将THF减压下部分除去, 将混合物用二氯甲烷萃取, 用硫酸钠干燥, 并浓缩。粗产物经色谱法(硅胶, 二氯甲烷-甲醇)纯化, 得到0.583克的实施例1, 为米色固体。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  2.28 (s, 6H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.19 (t, 2H,  $J=5.5$ Hz), 5.73-5.77 (m, 1H), 6.21-6.27 (m, 1H), 6.44-6.50 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.11-7.53 (重叠m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.27-8.30 (重叠m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.84 (s, 1H) ppm;  $C_{27}H_{30}N_6O_3$  m/z  $MH^+$  487。

[0186] 实施例2

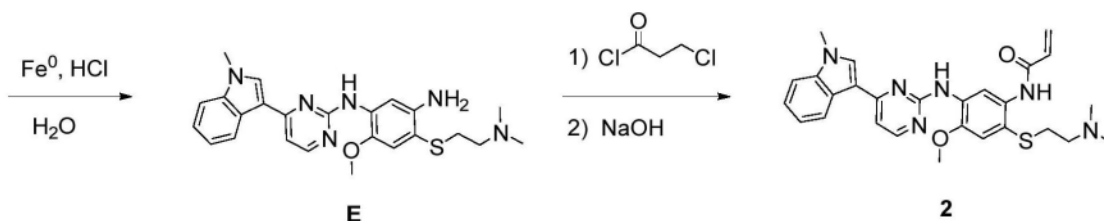
[0187] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)硫代)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)

嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸胺(2)

[0188] 合成方案2



[0189]



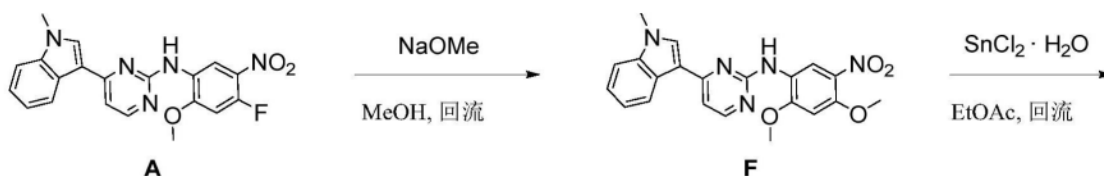
[0190] N-(4-((2-(二甲基氨基)乙基)硫基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(合成方案2,中间体D)。氮气气流下往NaH(54毫摩尔,用己烷预洗涤60%油分散体)的浆料和25ml二甲基甲酰胺溶液中搅拌滴加2-二甲基氨基乙硫醇盐酸盐(27毫摩尔)在25毫升二甲基甲酰胺中的浆液。搅拌45分钟后,在N<sub>2</sub>气流下在15分钟内在混合物中分批加入25毫升A(5.4毫摩尔)在二甲基甲酰胺中的浆液。将得到的混合物搅拌过夜,然后倾入水中,收集固体,用水反复冲洗,并在真空下干燥,得到2.5克产物,为黄色固体。C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sm/zMH<sup>+</sup>479。

[0191] 4-((2-(二甲基氨基)乙基)硫基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(合成方案2,中间体E)。将2.5g中间体D,3.0克零价铁,50毫升乙醇,20毫升水和7毫升浓盐酸的悬浮液加热至78℃3小时。将溶液冷却到室温,用10%NaOH(水溶液)将pH调至10,并用二氯甲烷稀释。将混合物通过硅藻土过滤,将滤液分层。将水相用二氯甲烷萃取两次,将合并的有机萃取物经硫酸钠干燥并浓缩。柱色谱法(硅胶,二氯甲烷-甲醇梯度)纯化得到1.2克中间体E固体。C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Sm/zMH<sup>+</sup>449。

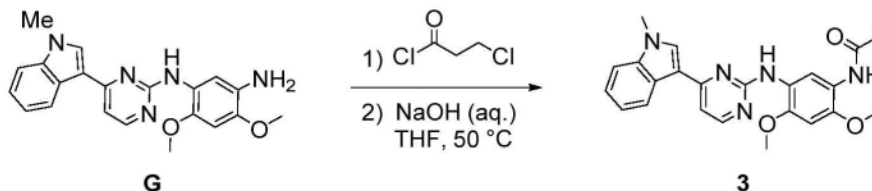
[0192] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)硫基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸胺(2)。往中间体E(2.7毫摩尔)在50毫升四氢呋喃和10毫升水的溶液中搅拌逐滴加入3-氯丙酰氯(4.0毫摩尔)。搅拌2小时后,加入NaOH(27毫摩尔),并将该混合物加热至65℃18小时。在冷却到室温后,将四氢呋喃减压下部分除去,将混合物用二氯甲烷萃取,用硫酸钠干燥,并浓缩。粗产物经色谱法(硅胶,二氯甲烷-甲醇-NH<sub>4</sub>OH梯度)纯化得到0.622克实例2,为灰白色固体:<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO) δ2.19(s,6H),2.34(t,2H,J=6.5Hz),2.98(t,2H,J=6.5Hz),3.91(s,3H),3.93(s,3H),5.50-6.57(重叠m,3H),7.12-9.88(重叠m,10H),10.17(s,1H)ppm。C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>Sm/zMH<sup>+</sup>503。

[0193] 实施例3

[0194] N-(2,4-二甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸胺(3)合成方案3



[0195]



[0196] N-(2,4-二甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(合成方案3,中间体F)。25wt%甲醇钠的甲醇(40毫升,175毫摩尔)溶液缓慢倒入搅拌的,室温下,N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(方案1,中间体A;5.8克,14.7毫摩尔)在甲醇(125毫升)的悬浮液中,并在氮气层下加热回流4天,在此期间固体不溶解。将反应物冷却,产物沉淀通过过滤分离,用冷甲醇洗涤,并干燥,得到5.45克N-(2,4-二甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体F),为黄色粉末。 $C_{21}H_{19}N_5O_4$  m/z  $MH^+$ 406。

[0197] 4,6-二甲氧基- $N^1$ -(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(合成方案3,中间体G)。氯化亚锡二水合物(8.9克,39.4毫摩尔)添加至搅拌的,室温下N-(2,4-二甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体F;3.2克,7.9毫摩尔)在乙酸乙酯(200毫升)的悬浮液中,并在氮气层下加热回流3小时。将反应物冷却,然后倒入5%(重量/体积)碳酸氢钠在去离子水(400毫升)中的溶液,并搅拌1小时。多相混合物然后通过紧凑硅藻土过滤,滤饼用乙酸乙酯漂洗。将滤液转移到分液漏斗液相分离。保留产物的乙酸乙酯溶液用盐水洗涤并用无水硫酸钙干燥。过滤和蒸发,得到1.6克粗产物。通过梯度快速色谱法(二氧化硅,在20分钟内0至70%己烷/乙酸乙酯)纯化得到0.9克4,6-二甲氧基- $N^1$ -(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体G),为黄色泡沫。 $C_{21}H_{21}N_5O_2$  m/z  $MH^+$ 376。

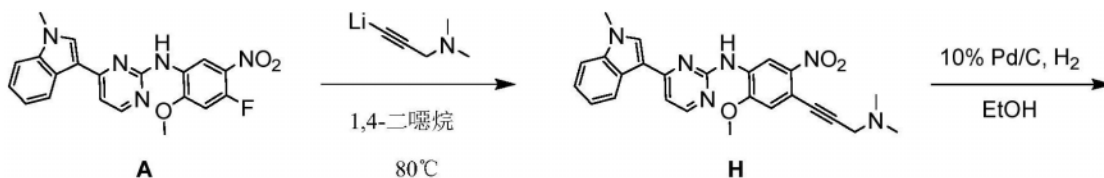
[0198] N-(2,4-二甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(3)。3-氯丙酰基氯(90微升,0.92毫摩尔)快速通过注射器加入到快速搅拌,室温下,氮气保护的4,6-二甲氧基- $N^1$ -(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体G;351毫克,0.94毫摩尔)和N-甲基吗啉(0.11毫升,1.0毫摩尔)在乙酸乙酯(9.4毫升)溶液中,沉淀立即形成,让反应进行40分钟,蒸发至干,并溶解于10%(体积/体积)去离子水/四氢呋喃。添加固体氢氧化钠(3克,75毫摩尔),并将搅拌的混合物加热至50°C 17小时。将反应溶液冷却,盐水和乙酸乙酯之间分配。将乙酸乙酯相用无水硫酸钙干燥,过滤,然后在冰浴中搅拌冷却,同时缓慢用己烷稀释,以沉淀产物。该物质通过过滤分离并干燥,得到189毫克的实例3,为细浅黄色粉末。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$ 3.88 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 5.70 (dd, 1H,  $J=10.15, 1.92$ Hz), 6.22 (dd, 1H,  $J=16.95, 2.03$ Hz), 6.70 (q, 1H,  $J=9.06$ Hz), 6.85 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 7.23 (t, 1H,  $J=6.96$ Hz), 7.50 (d, 1H,  $J=8.23$ Hz), 7.93 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 9.38 (s, 1H) ppm。 $^{13}C$  NMR (75MHz, DMSO)  $\delta$ 33.4, 56.5, 56.7,

97.3, 107.1, 110.8, 113.0, 118.5, 119.5, 121.3, 121.5, 122.3, 122.5, 125.9, 126.4, 132.8, 133.8, 138.1, 147.3, 148.3, 157.8, 160.8, 162.3, 163.5 ppm.  $C_{24}H_{23}N_5O_3$   $m/z$   $MH^+$  430.

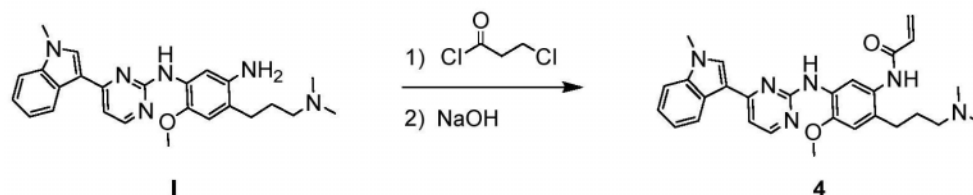
[0199] 实施例4

[0200] N-(2-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(4)

[0201] 合成方案4



[0202]



[0203] N-(4-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(合成方案4, 中间体H)。将3-二甲基氨基-1-丙炔(1.37mL, 12.7mmol)在1,4-二噁烷(60mL)中的溶液用1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂(12.7mL, 12.7mmol)处理, 室温下在氮气保护下搅拌30min。将呈现为白色浆液的所得反应混合物用一次加入的N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体A; 1.00g, 2.54mmol)处理及在氮气保护下剧烈搅拌80°C下加热5h。将反应混合物冷却至室温, 添加10mL水来淬灭, 随后真空下浓缩。浓缩残物在水(100mL)与CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)之间分配。将碱性水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50mL)萃取并将合并的有机提取物用盐水(2×50mL)清洗, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤及真空下浓缩得到1.0g呈深红棕色固体粗产物。粗产物在SiO<sub>2</sub>上用60min内0至10%甲醇(含有2%NH<sub>4</sub>OH)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的梯度急骤色谱法纯化得到98mg N-(4-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体H), 呈橙色固体。 $C_{25}H_{24}N_6O_3$   $m/z$   $MH^+$  457。

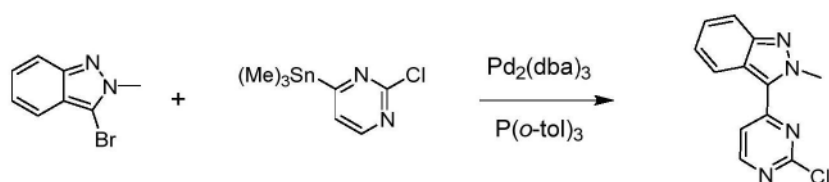
[0204] 4-(3-(二甲基氨基)丙基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(合成方案4, 中间体I)。在氮气下, 将10%Pd/C(10mg)添加至N-(4-(3-(二甲基氨基)丙-1-炔-1-基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体H; 50mg, 0.109mmol)在10mL THF/甲醇(1:1)的溶液中。将充氢气气球与反应容器连接在氢气下在室温下搅拌反应6h。将反应混合物透过Celite 545过滤在真空下浓缩以得到50mg粗产物。粗产物在SiO<sub>2</sub>上用60min内0至10%甲醇(含有2%NH<sub>4</sub>OH)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的梯度急骤色谱法纯化, 得到34mg 4-(3-(二甲基氨基)丙基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体I), 呈泡沫。 $C_{25}H_{30}N_6O$   $m/z$   $MH^+$  431。

[0205] N-(2-(3-(二甲基氨基)丙基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(4)。将3-氯丙酰氯(18.2μL, 0.190mmol)快速添加至4-(3-(二甲基氨基)丙基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体I; 34mg, 0.079mmol)在3.2mL THF/水(9:1)的溶液中, 同时在室温下在氮气下搅拌。3h后, 将1M

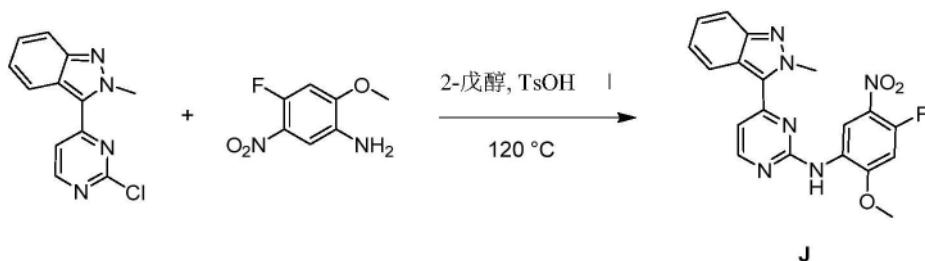
NaOH水溶液(0.79mL, 0.79mmol)及反应混合物在65℃下加热17h。将反应混合物冷却至室温,用水(15mL)稀释,所得淡灰色沉淀物过滤分离得到31mg粗产物。粗产物在SiO<sub>2</sub>上用35min内0至10%甲醇(含有2%NH<sub>4</sub>OH)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的梯度急骤色谱法纯化,得到22mg实例4,呈灰白色固体。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.81-1.92(m, 2H), 2.16(t, 2H, J=5.9Hz), 2.27(s, 6H), 2.69(t, 2H, J=6.3Hz), 3.89(s, 3H), 3.98(s, 3H), 5.71(dd, 1H, J=10.1, 1.9Hz), 6.25(dd, 1H, J=16.9, 10.1Hz), 6.48(dd, 1H, J=16.9, 1.9Hz), 6.66(s, 1H), 7.17(d, 1H, J=5.3Hz), 7.22-7.43(m, 3H), 7.72(s, 1H), 8.05-8.12(m, 1H), 8.37(d, 1H, J=5.3Hz), 8.85(s, 1H), 9.33(s, 1H), 10.95, (br s, 1H); C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> m/z MH+485。

[0206] 实施例5、6和7

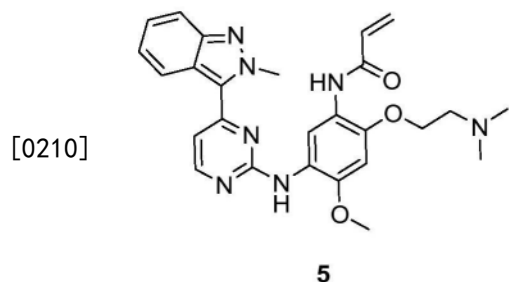
[0207] 合成方案5



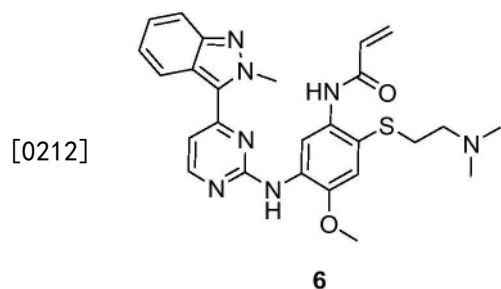
[0208]



[0209] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸酰胺(5)

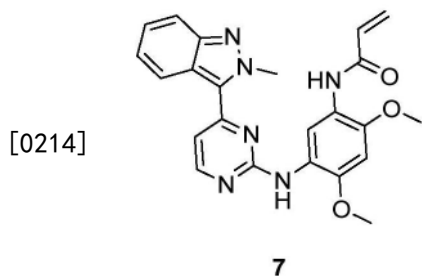


[0211] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)硫基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸酰胺(6)



[0213] N-(2,4-二甲氧基-5-((4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸酰胺

胺(7)

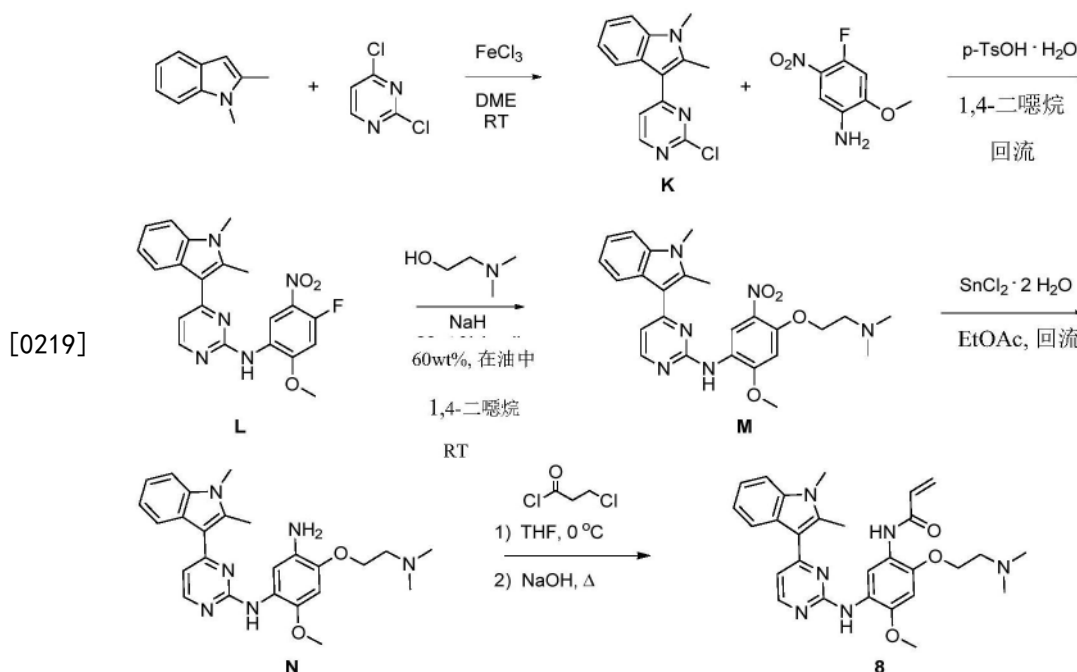


[0215] N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(2-甲基-2H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(中间体J)的合成,示于上述合成方案5中。实例5,6和7可分别如合成方案1、2和3制备,在每个这些合成方案中的中间体A被中间体J取代。

[0216] 实施例8

[0217] N-(5-((4-(1,2-二甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺(8)

[0218] 合成方案6



[0220] 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1,2-二甲基-1H-吡唑(合成方案6,中间体K)。氯化铁(5.8克, 34.7毫摩尔)快速加入到脱气,澄清的黄色的1,2-二甲基-1H-吡唑(4.9克,33.8毫摩尔)和2,4-二氯嘧啶(5.2克,33.9毫摩尔)溶解在无水1,2-二甲氧基乙烷(100mL)溶液中,同时于环境温度下搅拌。所得黑色不透明溶液在室温下干燥氮气氛下搅拌3小时,然后慢慢倒入快速搅拌的5% (重量/体积)  $\text{NaHCO}_3$  水溶液(400ml)中。粗产物通过过滤分离,并用去离子水在过滤器上洗涤。将沉淀物悬浮在甲醇(200毫升)中,并蒸发至干以除去多余的水,然后在热乙腈中研磨,冷却,过滤分离6.2克3-(2-氯嘧啶-4-基)-1,2-二甲基-1H-吡唑(中间体K),为褐色粉末。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  2.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.23 (quin, 2H,  $J=7.53\text{Hz}$ ), 7.57 (d, 1H,  $J=7.25\text{Hz}$ ), 7.72 (d, 1H,  $J=5.61\text{Hz}$ ), 8.10 (d, 1H,  $J=7.46\text{Hz}$ ), 8.61 (d, 1H,  $J=5.43\text{Hz}$ ) ppm。 $^{13}\text{C}$  NMR (75MHz, DMSO)  $\delta$  12.8, 30.3, 108.8, 110.8, 117.5, 120.0, 121.8, 122.5,

125.8, 137.4, 142.6, 159.8, 160.4, 165.2 ppm.  $C_{14}H_{12}ClN_3m/zMH^+$  258。

[0221] 4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-吡啶-2-基胺(合成方案6, 中间体L)。试剂级1,4-二噁烷(57毫升)加入到在配有回流冷凝器和氮气入口100mL圆底烧瓶内的3-(2-氯吡啶-4-基)-1,2-二甲基-1H-吡啶(1.47克, 5.70毫摩尔), 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(1.06克, 5.69毫摩尔)和对甲苯磺酸一水合物(1.31克, 6.89毫摩尔)的混合物。磁力搅拌的悬浮液在氮气下加热回流。接近回流温度悬浮的固体溶解。继续回流过夜, 然后将反应物冷却并倒入快速搅拌的去离子水(250毫升)以沉淀产物。粗产物通过过滤分离, 用水洗涤和从沸腾的2-丙醇中重结晶, 得到2.06克的4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-吡啶-2-基胺(中间体L), 为细的黄色粉末。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  2.71 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 7.10-7.20 (m, 3H), 7.41 (d, 1H,  $J=13.4$ Hz), 7.55 (d, 1H,  $J=7.99$ Hz), 7.98 (d, 1H,  $J=7.90$ Hz), 8.44 (d, 1H,  $J=5.70$ Hz), 8.83 (bs, 1H), 8.93 (d, 1H,  $J=8.38$ Hz)。  $C_{21}H_{18}FN_5O_3m/zMH^+$  408。

[0222] 4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)吡啶-2-胺(合成方案6, 中间体M)。2-二甲氨基乙醇(0.43毫升, 4.27毫摩尔)通过注射器, 在5分钟, 室温下, 加入到搅拌的, 60重量%甲醇钠(173毫克, 4.33毫摩尔)在无水1,4-二噁烷中的悬浮液。很容易观察到气体放出。10分钟后, 没有观察到进一步的气体放出, 纯净的4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-吡啶-2-胺(中间体J)(351毫克, 0.86毫摩尔)一次加入在快速搅拌反应锅内。反应悬浮液立即变为浑浊的红棕色。5分钟后, 取反应试样, 用去离子水淬灭, 并萃取到乙酸乙酯中。萃取物通过UHPLC-MS分析显示反应完成。然后, 锅内容物倒入搅拌的氯化铵(0.23克, 4.30毫摩尔)的去离子水(150毫升)溶液中, 以沉淀产物。将黄色的沉淀物通过过滤分离, 用去离子水洗涤, 并使其干燥, 得到386毫克4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)吡啶-2-胺(中间体M)。  $C_{25}H_{28}N_6O_4m/zMH^+$  = 477。

[0223]  $N^1$ -(4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)-4-(2-(二甲基氨基)-乙基)-6-甲基苯-1,3-二胺(合成方案6, 中间体N)。室温下, 氯化亚锡二水合物(1.73克, 7.67毫摩尔)加入到搅拌的4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)-N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)吡啶-2-胺(中间体M; 386毫克, 0.81毫摩尔)在乙酸乙酯(40mL)悬浮液中, 并在氮气层下将混合物进行17小时加热回流。将反应物冷却, 然后倒入1% (重量/体积)的氢氧化钠在去离子水(200毫升)中的溶液, 并搅拌1小时。多相混合物通过紧密填充硅藻土过滤, 滤饼用乙酸乙酯漂洗。将滤液转移到分液漏斗进行液相分离。保留的产物乙酸乙酯溶液用盐水洗涤, 用无水硫酸钙干燥, 过滤并蒸发, 得到褐色固体泡沫, 将其通过梯度快速色谱法纯化(二氧化硅, 2%氨水在甲醇/乙酸乙酯中, 40分钟0至20%), 得到186毫克的 $N^1$ -(4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)-4-(2-(二甲基氨基)-乙基)-6-甲基苯-1,3-二胺(中间体N), 为黄色固体。 $^1H$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  2.34 (s, 6H), 2.70 (t, 2H,  $J=6.90$ Hz), 2.75 (s, 3H), 3.58 (bs, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.07 (t, 2H,  $J=5.34$ Hz), 6.57 (s, 1H), 6.95 (d, 1H,  $J=5.19$ Hz), 7.17-7.27 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H,  $J=6.96, 1.77$ Hz), 8.18 (s, 1H), 8.38 (d, 1H,  $J=5.22$ Hz) ppm。  $C_{25}H_{30}N_6O_2m/zMH^+$  = 447。

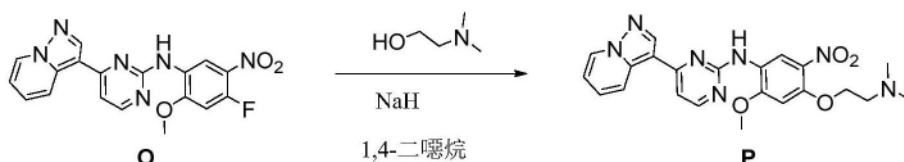
[0224] N-(5-((4-(1,2-二甲基-1H-吡啶-3-基)吡啶-2-基)氨基)-2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧苯基)丙烯酰胺(8)。使用在实施例1的制备中描述的程序,  $N^1$ -(4-(1,2-二甲

基-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-4-(2-(二甲基氨基)-乙基)-6-甲基苯-1,3-二胺(合成方案6,中间体N)通过与3-氯丙酰氯反应,然后用NaOH处理转化成实施例8。

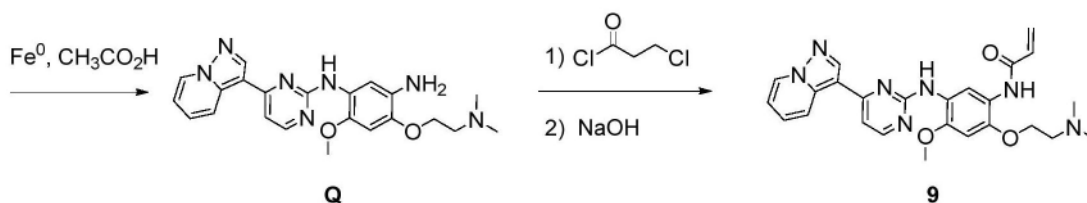
[0225] 实施例9

[0226] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-((4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯酰胺(9)

[0227] 合成方案7



[0228]



[0229] N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(合成方案7,中间体P)。在 $N_2$ 下,在搅拌下向NaH(21mmol,经己烷预清洗之60%油分散液)及20mL 1,4-二噁烷的浆液中逐滴添加2-二甲基氨基乙醇(20mmol, 2.4mL)。搅拌45min后,在搅拌及 $N_2$ 保护下逐份添加化合物O(7.9mmol)的浆液。将所得混合物搅拌过夜,然后倒入水中,并将固体收集,用水冲洗,在真空下干燥得到1.7g中间体P,呈黄色固体。其未经进一步纯化即用于下一步骤。 $C_{22}H_{23}N_7O_4$  m/z  $MH^+$ 450。

[0230] 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯)-1,3-二胺(合成方案9,中间体Q)。将0.7g中间体P,0.9g  $Fe^0$ ,7mL乙醇,3mL水,及2mL冰乙酸之悬浮液加热至78℃持续1h。将溶液冷却至室温,透过硅藻土过滤,用1N NaOH(aq)调整至pH 10并用 $CH_2Cl_2$ 稀释。将滤液层分离,用 $CH_2Cl_2$ 萃取水相两次,合并的有机提取物在 $Na_2SO_4$ 上干燥,并浓缩。过管柱色谱法纯化(硅胶, $CH_2Cl_2$ -MeOH梯度)得到0.28g的中间体Q,呈棕褐色固体。 $C_{22}H_{25}N_7O_2$  m/z  $MH^+$ 420。

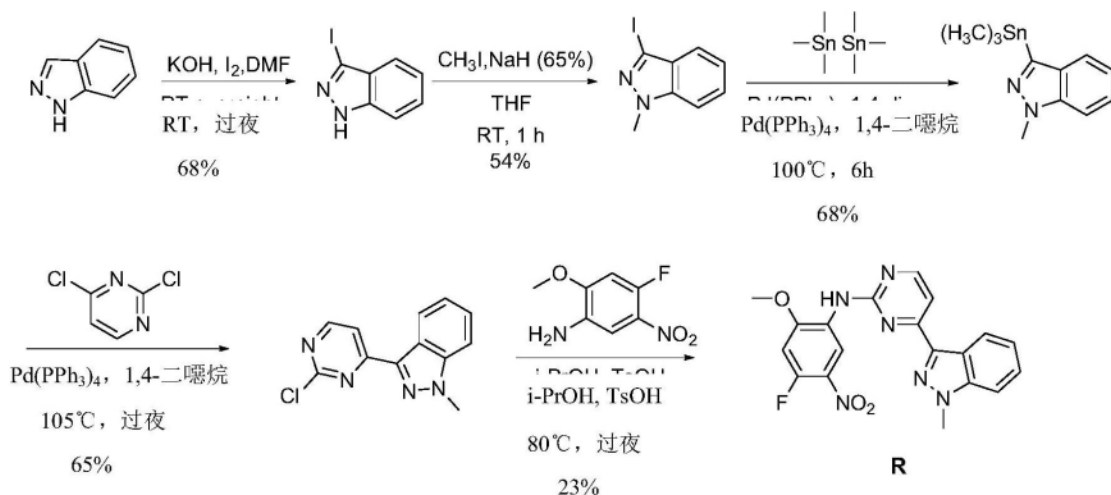
[0231] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-(4-(吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯)-丙烯酰胺(9)。在搅拌下向含于10mL THF及4mL水中的中间体Q(0.6g,1.4mmol)的溶液中逐滴添加3-氯丙酰氯(0.15mL,1.6mmol)。搅拌22h后,添加NaOH(0.7g,17mmol)并将混合物在65℃下加热5h。冷却至室温后,减压除去THF,将混合物用 $CH_2Cl_2$ 萃取,在 $Na_2SO_4$ 上干燥,并浓缩。粗产物色谱法纯化(硅胶, $CH_2Cl_2$ -MeOH)得到0.294g实例9,呈米色固体。 $C_{25}H_{27}N_7O_3$  m/z  $MH^+$ 474。 $^1H$  NMR(300MHz,DMSO)  $\delta$ 2.28(s,6H),2.61-2.62(m,2H),3.82(s,3H),4.20-4.22(m,2H),5.69-5.73(m,1H),6.20-6.22(m,1H),6.42-6.48(m,1H),6.90-7.11(m,2H),7.15-7.40(m,2H),8.10-8.59(重迭m,4H),8.72-8.96(m,2H),10.13(s,1H)ppm。

[0232] 实施例10

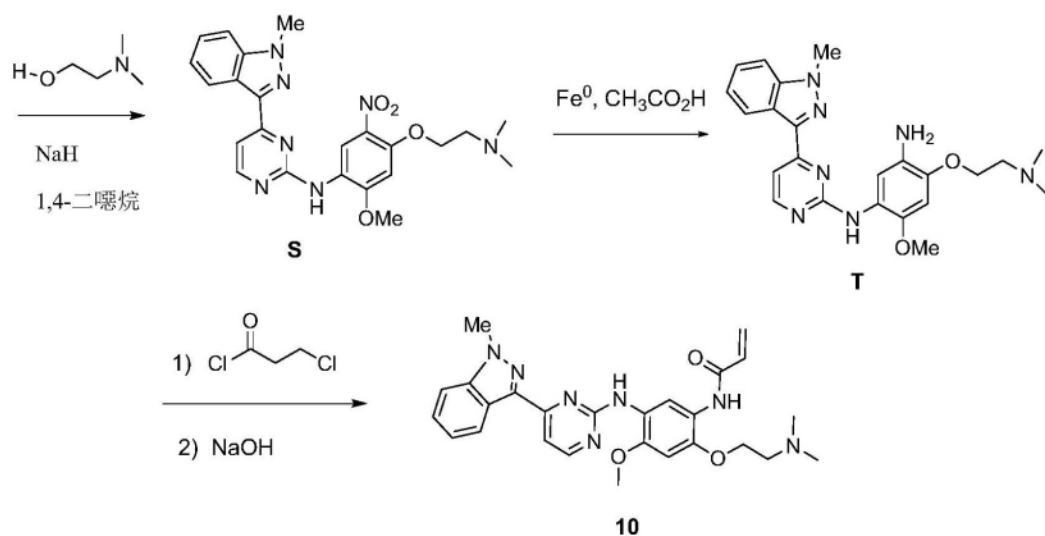
[0233] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯酰胺(10)

[0234] 合成方案8





[0235]



[0236] N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(合成方案8, 中间体R)。将含于N,N-二甲基甲酰胺(500mL),  $I_2$  (21.5g, 84.65mmol, 1.00当量) 中的1H-吡唑(10g, 84.65mmol, 1.00当量) 溶液放入经惰性氮气净化及维持的1000-mL 3-颈圆底烧瓶中。接着在0℃下分数批添加KOH(19g, 338.62mmol, 4.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后添加200mL  $Na_2S_2O_3$  水溶液来淬灭反应。将所得溶液用3×500mL 乙酸乙酯萃取及合并有机层。将所得混合物用3×500mL 盐水清洗。将混合物在无水硫酸钠上干燥及真空下浓缩。将所得混合物用1×100mL 己烷清洗。得到14g (68%) 3-碘-1H-吡唑, 呈白色固体。

[0237] 将含3-碘-1H-吡唑(14g, 57.37mmol, 1.00当量) 的四氢呋喃(200mL) 溶液放入经惰性氮气净化及维持的500-mL 3-颈圆底烧瓶中。接着在0℃下分数批添加NaH (65%) (2.5g, 1.20当量)。将混合物在0℃下搅拌30min。在0℃及搅拌下向此混合物逐滴添加碘甲烷(9.7g, 68.34mmol, 1.20当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。然后添加300mL 水/冰来淬灭反应。将所得溶液用2×300mL 的乙酸乙酯萃取及合并有机层。将所得混合物用1×300mL 的盐水清洗。将混合物在无水硫酸钠上干燥及真空下浓缩。将残余物过乙酸乙酯/石油醚(1:5) 的硅胶管柱纯化。此得到8g (54%) 3-碘-1-甲基-1H-吡唑, 呈黄色固体。

[0238] 将含于1,4-二噁烷(200mL), 六甲基二锡烷(12g, 36.63mmol, 2.00当量), 四(三苯基磷) 钯(2.2g, 1.90mmol, 0.10当量) 中的3-碘-1-甲基-1H-吡唑(5g, 19.38mmol, 1.00当量) 溶液放入经惰性氮气净化及维持的500-mL 3-颈圆底烧瓶中。将所得溶液在100℃下搅

拌6h。将反应混合物用水/冰浴冷却至室温。然后在搅拌下逐滴添加30mL KF水溶液(1N)来淬灭反应。将所得溶液在室温下搅拌0.5h。将所得溶液用200mL H<sub>2</sub>O稀释。将所得溶液用2×200mL的乙酸乙酯萃取及合并有机层。将所得混合物用3×200mL的盐水清洗。将混合物在无水硫酸钠上干燥并在真空下浓缩。将残余物过乙酸乙酯/石油醚(1:5)的硅胶管柱纯化。得到3.9g(68%) 1-甲基-3-(三甲基锡烷基)-1H-吡唑,呈黄色液体。

[0239] 将1-甲基-3-(三甲基锡烷基)-1H-吡唑(3.9g, 13.22mmol, 1.00当量), 1,4-二噁烷(100mL), 2,4-二氯嘧啶(2.0g, 13.42mmol, 1.00当量), 四(三苯基磷)钨(1.5g, 1.30mmol, 0.10当量)放入经惰性氮气净化及维持的250-mL 3-颈圆底烧瓶中。将所得溶液在105℃下搅拌过夜。将反应混合物用水/冰浴冷却至室温。然后添加200mL水/冰来淬灭反应。固体经过滤收集。滤饼用1×100mLEt<sub>2</sub>O清洗。得到2.1g(65%) 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑,呈淡黄色固体。

[0240] 将3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吡唑(2.9g, 11.85mmol, 1.00当量), 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(2.2g, 11.82mmol, 1.00当量), 2-丙醇(80mL), TsOH(2.4g, 13.94mmol, 1.20当量)放入250-mL 3-颈圆底烧瓶中。将所得溶液于80℃下搅拌过夜。将反应混合物用水/冰浴冷却至室温。固体经过滤收集。滤饼用100mL的CH<sub>3</sub>CN清洗。将固体在烘箱中干燥。得到1.06g(23%) N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(中间体R),呈黄色固体。(ES, m/z): [M+H]<sup>+</sup>=395; <sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>,) δ8.96(br, 1H), 8.87-8.85(d, J=8.4Hz, 2H), 8.56-8.54(d, J=5.4Hz, 1H), 8.49-8.46(d, J=8.1Hz, 1H), 7.77-.775(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58-7.57(d, J=5.1Hz, 1H), 7.52-7.47(t, J=7.2Hz, 1H), 7.44-7.40(d, J=13.5Hz, 1H), 7.26-7.21(t, J=7.5Hz, 1H), 4.19(s, 1H), 4.01(s, 1H) ppm。

[0241] N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(合成方案8, 中间体S)。在N<sub>2</sub>下搅拌下向含NaH(31mg, 1.3mmol)的10mL 1,4-二噁烷悬浮液中逐滴添加2-二甲基氨基乙醇(0.16mL, 1.3mmol)。搅拌1.5h后,逐份添加中间体R(0.2g, 0.51mmol)。0.5h后,用水淬灭反应混合物并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。有机相在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并浓缩得到0.23g N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(中间体S): m/z MH<sup>+</sup>=464。

[0242] 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(合成方案8, 中间体T)。将N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-胺(0.23g), 0.28g Fe<sup>0</sup>, 10mL 70%乙醇/H<sub>2</sub>O及0.5mL乙酸之悬浮液在回流及搅拌下加热2h。将混合物冷却至室温,然后过滤。调整滤液至pH 10,然后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合并有机层,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤及浓缩。将粗产物藉由层析法(硅胶, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-1%NH<sub>4</sub>OH/MeOH梯度)纯化以得到4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(中间体T),呈灰白色固体: m/z MH<sup>+</sup>434。

[0243] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯酰胺(实例10)。向溶于10mL 4:1THF:H<sub>2</sub>O的4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-6-甲氧基-N<sup>1</sup>-(4-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(60mg, 0.14mmol)溶液中添加3-氯丙酰氯(17mg, 0.14mmol)。4h后,添加NaOH(1.4mmol, 56mg)及将混合物于回流下加热5h。于减压下移除THF,并用乙酸乙酯萃取水相。合并有机相,用H<sub>2</sub>O清洗,干燥

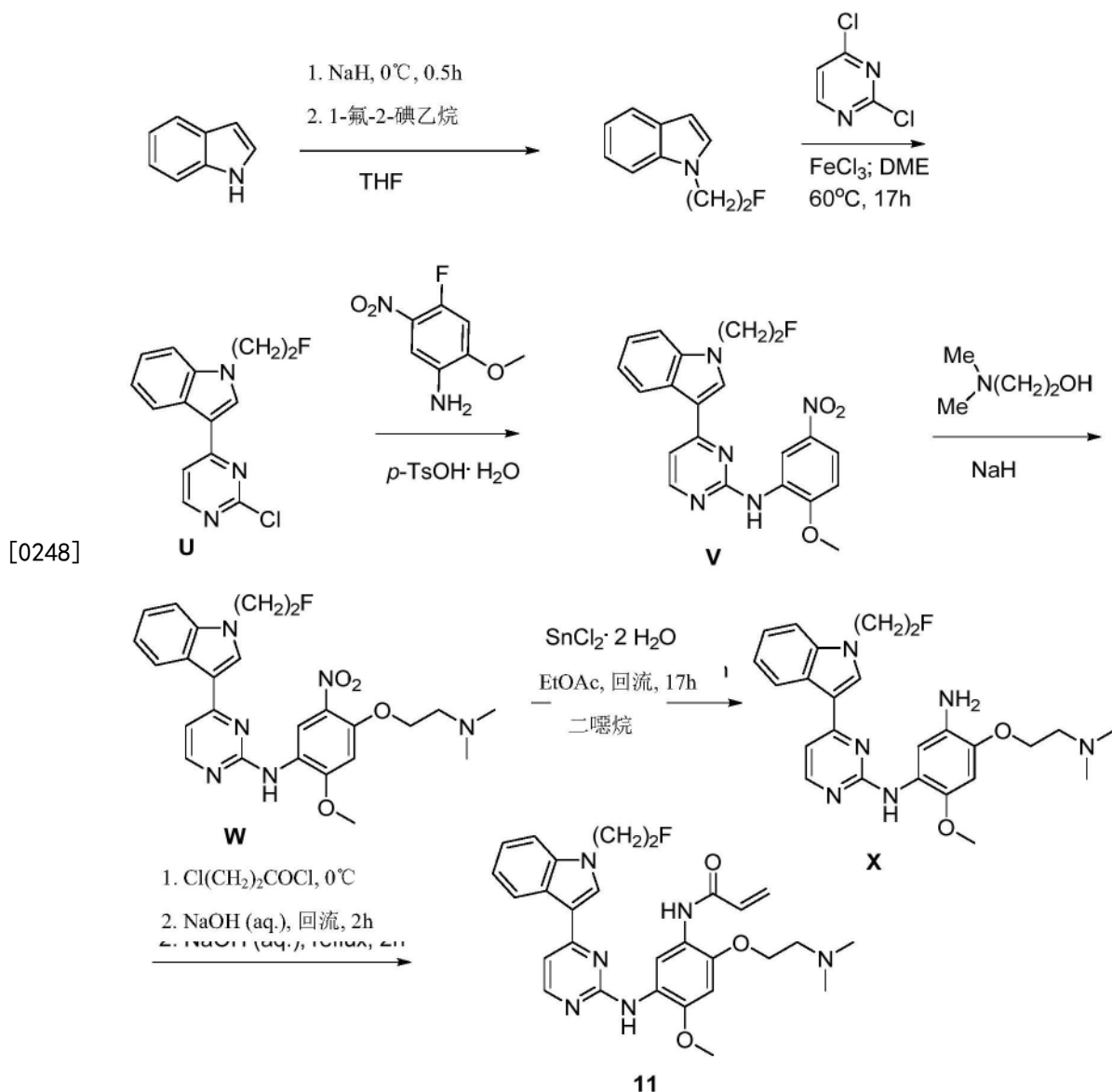
( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 及浓缩。粗产物藉由层析法(硅胶,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH梯度)纯化以得到实例10, 呈固体:  
 $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3$ : m/z MH+488;  $^1\text{H}$  NMR (300MHz, DMSO)  $\delta$  2.28 (s, 6H), 2.51-2.63 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.14-4.44 (重迭m, 5H), 5.68-5.76 (m, 1H), 6.11-6.19 (m, 1H), 6.43-6.48 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 7.37-7.45 (重迭m, 2H), 7.68-7.07 (d, 1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.39-8.43 (重迭m, 4H), 9.75 (s, 1H) ppm。

[0244] 实施例11

[0245] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-((4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶基-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 (11)

[0246] 1-(2-氟乙基)-1H-吡啶(合成方案9)。将含于油中的60wt.% 氢化钠(2.3g, 57.5mmol) 以与维持附随氢释出之控制一致的快速率添加至在无水四氢呋喃中的吡啶(10.1g, 86.2mmol) 的搅拌着,  $0^\circ\text{C}$ , 透明无色之溶液中。将溶液在 $0^\circ\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 保护下搅拌直到气体释出停止, 及反应已经变成细白色悬浮液为止。然后经由注射器缓慢地添加1-氟-2-碘乙烷(5g, 29mmol) 的无水四氢呋喃(6mL) 溶液, 移除冰浴并将反应釜加热至回流过夜。冷却反应混合物, 用氯化铵(4.6g, 86mmol) 的去离子水(300mL) 溶液稀释, 转移至分液漏斗, 用乙酸乙酯萃取。将提取物干燥( $\text{CaSO}_4$ ) 及蒸发以得到黄色油, 其经急骤层析(硅胶, 100%己烷) 得到4.2g黄色油, 其经LC-MS表征为吡啶相对期望产物的60/40混合物。将此不纯产物按如下方法用苯磺酰氯处理以修改混合物之溶离特征从而分离出期望产物: 向溶于无水甲苯(100mL) 中的以上经分离之吡啶相对期望产物60/40混合物及四丁基硫酸氢胺(1.2g, 3.4mmol) 的 $0^\circ\text{C}$ 溶液中添加氢氧化钠(24.7g, 617.5mmol) 的去离子水(25mL) 溶液。然后向经快速搅拌的 $0^\circ\text{C}$ 混合物中添加苯磺酰氯(5.5mL, 43.1mmol), 让反应于 $\text{N}_2$ 保护下搅拌及加热至环境温度过夜。

[0247] 合成方案9



[0249] 然后使反应混合物于乙酸乙酯及去离子水之间分配,将有机相干燥(CaSO<sub>4</sub>)及进行急骤层析(硅胶,10%丙酮/己烷)以将1-苯磺酰吲哚从期望产物干净地分开,从而得到1.3g 1-(2-氟乙基)-1H-吲哚,呈透明无色液体。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ4.45 (t, 1H, J=4.9Hz), 4.54 (t, 1H, J=4.9Hz), 4.64 (t, 1H, J=4.6Hz), 4.80 (t, 1H, J=4.4Hz), 6.46 (dd, 1H, J=3.1, 0.8Hz), 7.03 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.37 (d, 1H, J=3.2Hz), 7.49 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.55 (m, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO) δ46.4 (d, J<sub>CF</sub>=19.5Hz), 83.3 (d, J<sub>CF</sub>=166.5Hz), 101.4, 110.3, 119.6, 120.9, 121.6, 128.6, 129.3, 136.4 ppm。C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NF m/z MH<sup>+</sup> 164。

[0250] 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟乙基)-1H-吲哚(合成方案9,中间体U)。将氯化铁(1.3g, 7.9mmol)快速添加至溶于无水1,2-二甲氧基乙烷(80mL)的1-(2-氟乙基)-1H-吲哚及2,4-二氯嘧啶(1.2g, 8.3mmol)的搅拌着,环境温度,经脱气,透明无色溶液中。将所得黑色,不透明溶液于60°C在干燥氮气氛围下搅拌17h,冷却,并于乙酸乙酯及饱和氯化钠水溶液之间分配。将有机层干燥(CaSO<sub>4</sub>)及蒸发得到2.3g紫色油,用急骤层析法(硅胶,含0至90%乙酸乙酯的己烷)纯化以制备557.5mg 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟乙基)-1H-吲哚

(U), 呈淡黄色粉末。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ4.60 (t, 1H, J=4.7Hz), 4.69 (t, 1H, J=4.8Hz), 4.75 (t, 1H, J=4.4Hz), 4.90 (t, 1H, J=4.4Hz), 7.31 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.88 (d, 1H, J=5.5Hz), 8.44 (m, 1H), 8.57 (m, 2H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO) δ47.2 (d, J<sub>CF</sub>=19.8Hz), 82.8 (d, J<sub>CF</sub>=167.7Hz), 111.6, 111.9, 115.0, 122.1, 122.3, 123.4, 125.8, 134.6, 137.8, 159.4, 160.8, 164.9 ppm。C14H11ClFN3 m/z MH<sup>+</sup>276。

[0251] N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(合成方案9, 中间体V)。将对甲苯磺酸单水合物(442.8mg, 2.3mmol)添加至含3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(2-氟乙基)-1H-吡啶(U) (535.3mg, 1.9mmol) 及4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(361.4mg, 1.9mmol) 的1,4-二噁烷(20mL) 搅拌着的悬浮液中, 在氮气保护下加热至回流。当接近回流温度时, 悬浮固体溶解。继续回流过夜, 然后冷却反应且将其倒入经快速搅拌的含5% (w/v) 碳酸氢钠的去离子水(200mL) 溶液中以沉淀产物。将产物过滤分离, 用水清洗, 使其干燥得到921.4mg N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(V), 呈细黄色粉末。C21H17F2N5O3 m/z MH<sup>+</sup>=426。

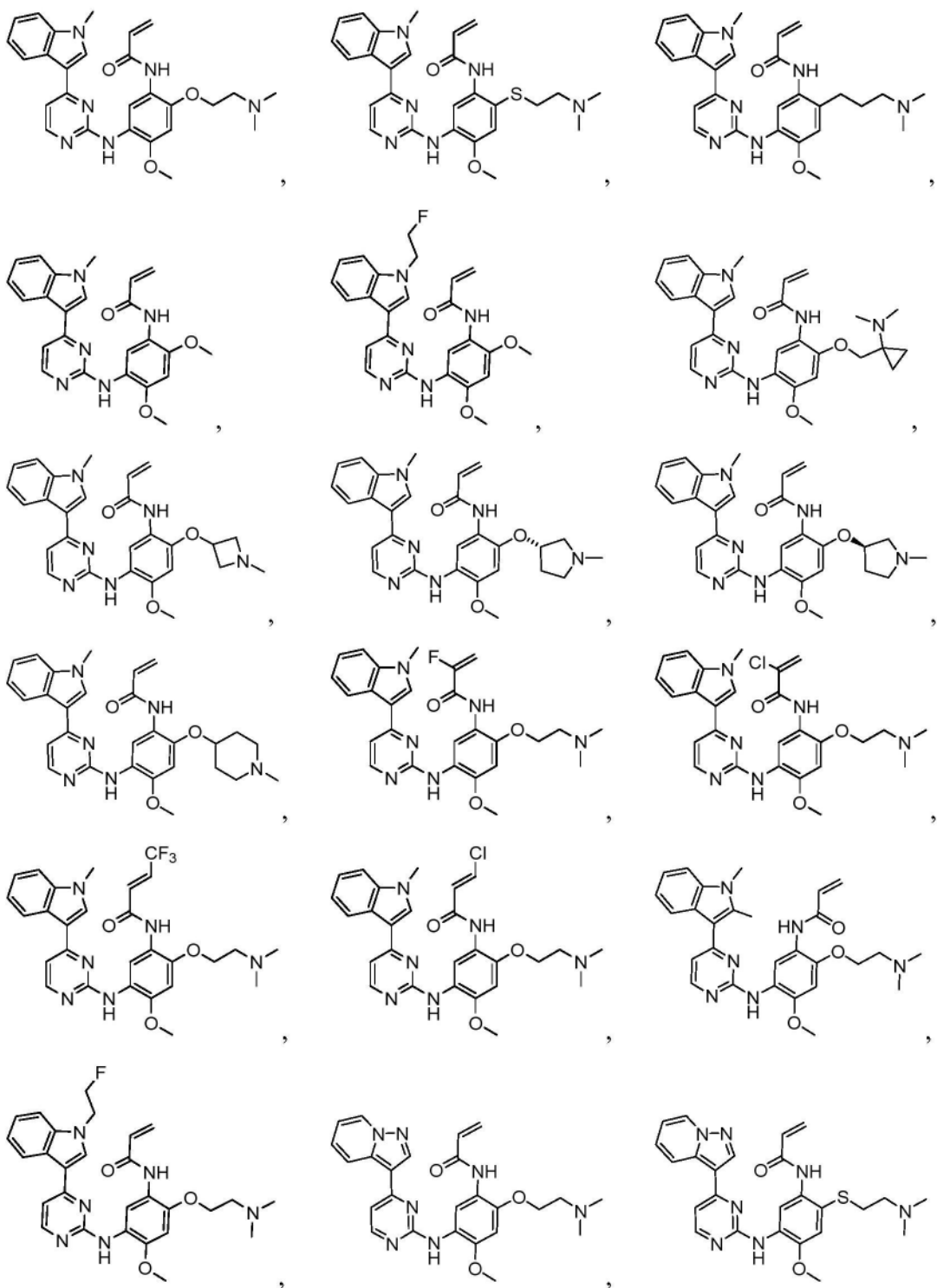
[0252] N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(合成方案9, 中间体W)。将2-(二甲基氨基)乙醇(0.8mL, 7.7mmol) 缓慢添加至搅拌着, 在N<sub>2</sub>覆盖下, 环境温度下, 含60wt.% 氢化钠油液(306.4mg, 7.7mmol) 的无水1,4-二噁烷(24mL) 悬浮液中。允许负离子形成0.5h, 然后一次性添加N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(中间体V) (652.0mg, 1.53mmol)。反应立即变为红色, 使其搅拌。10min后, LC-MS报告反应完成。添加去离子水(5mL) 来淬灭, 然后使混合物于乙酸乙酯及饱和氯化钠水溶液之间分配。将有机提取物干燥(CaSO<sub>4</sub>) 及蒸发以得到黄色固体。此固体从沸腾乙酸乙酯/庚烷中再结晶, 当其冷却时, 析出亮黄色结晶粉末。粉末过滤分离, 用庚烷清洗, 干燥后得到572.0mg N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(W)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO) δ2.27 (s, 6H), 2.71 (t, 2H, J=5.7Hz), 4.01 (s, 3H), 4.33 (t, 2H, J=5.6Hz), 4.56 (t, 1H, J=4.6Hz), 4.65 (t, 1H, J=4.6Hz), 4.73 (t, 1H, J=4.2Hz), 4.89 (t, 1H, J=4.6Hz), 7.01 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.61 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.22 (s, 1H), 8.36 (m, 3H), 8.76 (s, 1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR (75MHz, DMSO) δ46.2, 47.0 (d, J<sub>CF</sub>=19.5Hz), 57.3, 58.0, 69.0, 82.8 (d, J<sub>CF</sub>=166.6Hz), 99.2, 108.2, 111.1, 113.4, 119.2, 121.4, 122.4, 122.6, 122.8, 126.0, 131.3, 132.8, 137.6, 150.6, 156.2, 157.7, 160.5, 162.5 ppm。C25H27FN6O4 m/z MH<sup>+</sup>=495。

[0253] 4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-N<sup>1</sup>-(4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(合成方案9, 中间体X)。将二水合氯化亚锡(708.3mg, 3.1mmol) 添加至搅拌着, 环境温度下乙酸乙酯(30mL) 中的N-(4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(W) (303.8mg, 0.6mmol) 的黄色悬浮液中, 及在氮气保护下加热回流4h。允许反应冷却, 然后倒入含5% (w/v) 碳酸氢钠溶液的去离子水(200mL) 中并搅拌0.5h。然后使多相混合物透过紧填的硅藻土过滤, 并用乙酸乙酯冲洗滤饼。将滤液转移至分液漏斗并将液相分离。将保留的产物乙酸乙酯溶液用饱和氯化钠水溶液清洗, 干燥(CaSO<sub>4</sub>), 及蒸发以得到红色油, 其由急骤色谱法(硅胶, 含2% NH<sub>4</sub>OH (aq.)) 的甲醇/乙酸乙酯; 0至10%) 纯化并分离165.4mg 红色油X。C25H29FN6O2 m/z MH<sup>+</sup>=465。

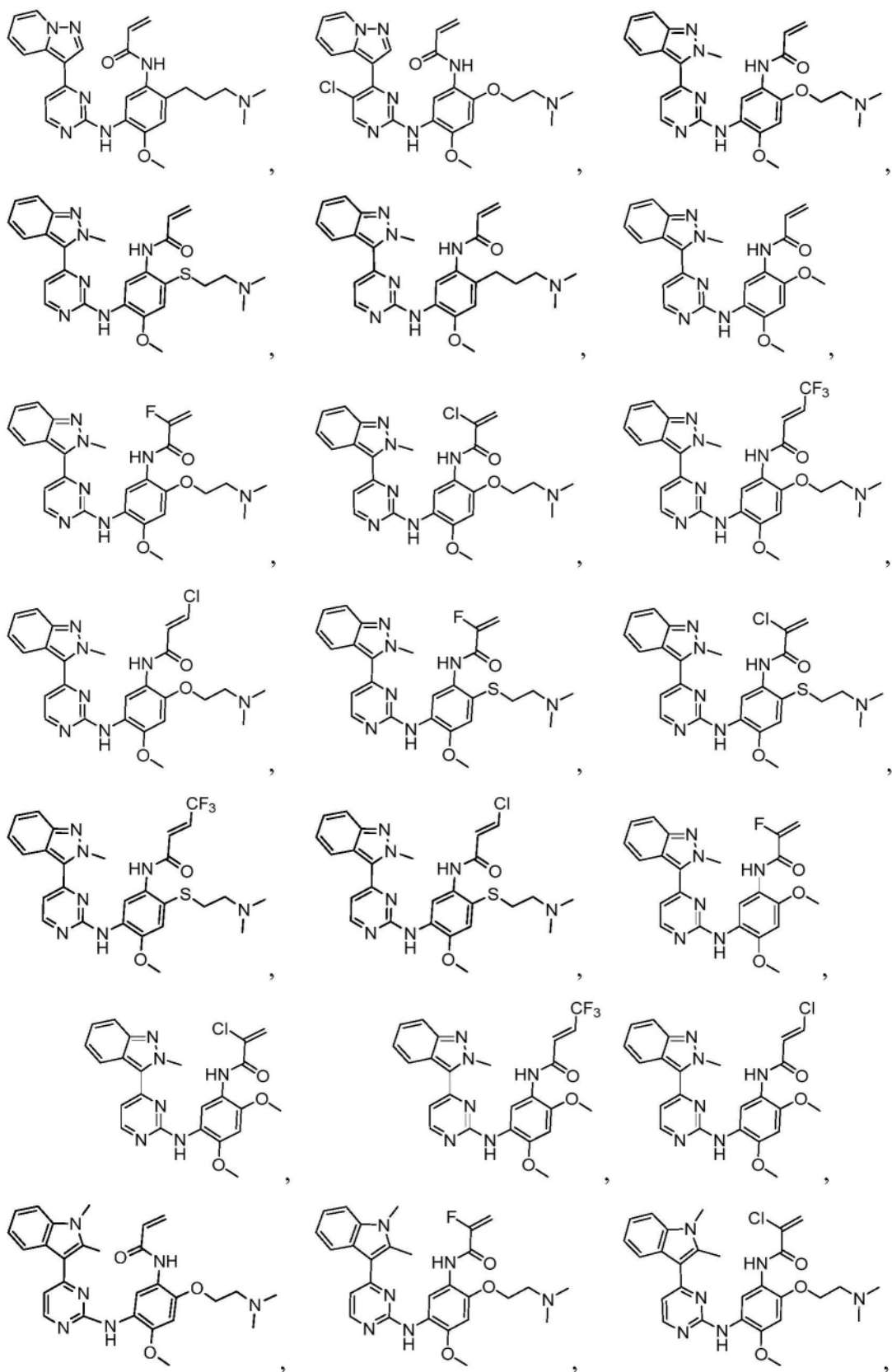
[0254] N-(2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-5-((4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(11,合成方案9)。用注射器将3-氯丙酰氯(38mL, 0.4mmol)缓慢添加至快速搅拌,0℃,在氮气保护下的无水四氢呋喃(20mL)中的4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-N<sup>1</sup>-(4-(1-(2-氟乙基)-1H-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)-6-甲氧基苯-1,3-二胺(中间体X)溶液。添加后,立即形成沉淀物。将悬浮液于0℃下搅拌5min,然后将冰浴移除。确认完全转化为3-氯丙酰胺中间体时,将含氢氧化钠(726.0mg,18.2mmol)的去离子水溶液添加至反应悬浮液中,将其加热至回流持续1h,然后冷却及于盐水与额外的四氢呋喃之间分配。将有机提取物干燥(CaSO<sub>4</sub>)及蒸发得到445.1mg固体橙色泡沫,其由梯度急骤层析法(硅胶,含2%NH<sub>4</sub>OH(aq.)的甲醇/乙酸乙酯;0至10%)纯化,从乙酸乙酯/庚烷中结晶并分离130mg实例11,呈细淡黄色粉末。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO) δ2.28(s,6H),2.58(t,2H,J=5.3Hz),3.86(s,3H),4.19(t,2H,J=5.3Hz),4.58(t,1H,J=4.6Hz),4.67(t,1H,J=4.5Hz),4.72(t,1H,J=4.6Hz),4.88(t,1H,J=4.6Hz),5.75(dd,1H,J=10.4,1.7Hz),6.22(dd,1H,J=17.0,1.9Hz),6.48(m,1H),6.95(s,1H),7.14(t,1H,J=7.4Hz),7.22(m,2H),7.60(d,1H,J=8.2Hz),7.94(s,1H),8.30(m,2H),8.56(s,1H),8.80(s,1H),9.83(s,1H) ppm。<sup>13</sup>C NMR(75MHz,DMSO) δ45.6,46.9(d,J<sub>CF</sub>=19.9Hz),56.6,57.9,60.2,69.4,82.9(d,J<sub>CF</sub>=168.2Hz),101.6,107.5,111.1,113.6,116.9,121.4,122.3,122.6,123.2,126.0,126.6,132.6,133.2,137.6,145.3,147.8,158.0,160.7,162.1,163.2ppm。C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> m/z MH<sup>+</sup>=519。

[0255] 以下非限制性实例进一步阐明本发明的某些方面,其为依据以上通用合成方案1至9制备:

[0256]

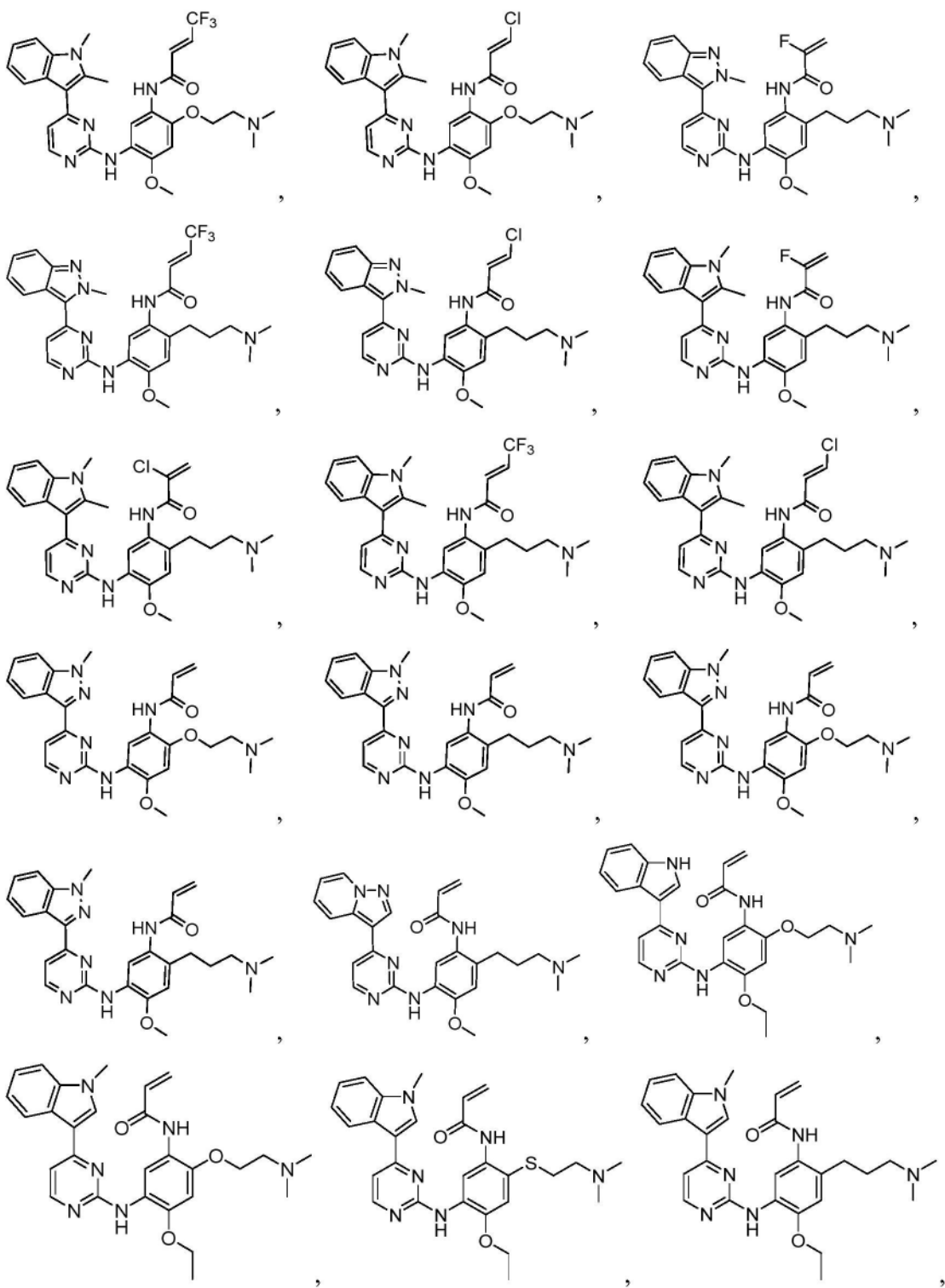


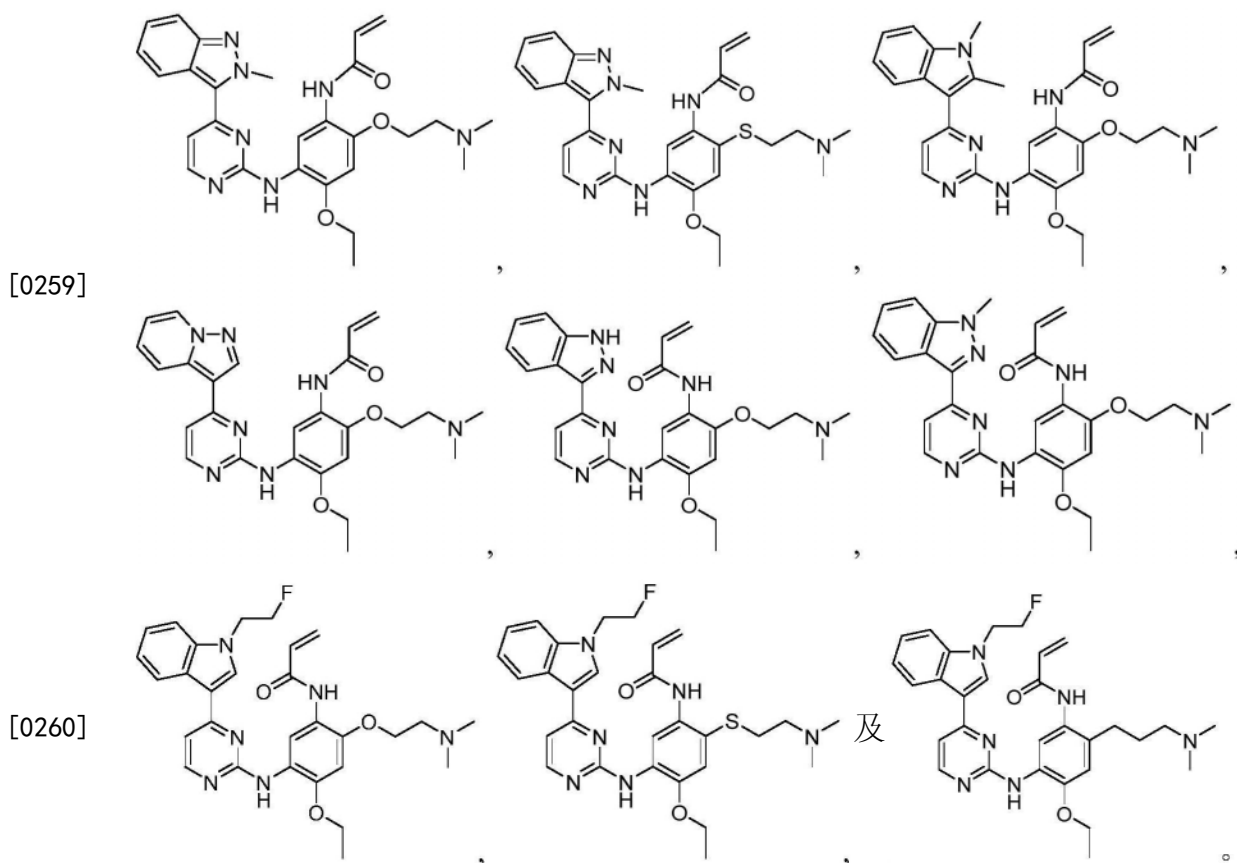
[0257]





[0258]





[0261] 生物测试

[0262] 根据如下所述的方法来评价式I化合物作为新的EGFR酪氨酸激酶抑制剂抗EGFR活性。

[0263] 细胞培养。A431 (通道3) 和NCI-H1975 (通道5) 细胞 (ATCC) 从冷冻的储存开始并在加湿的30℃, 5%CO<sub>2</sub>培养箱中在T175烧瓶中补充有10%热灭活胎牛血清, 1X青霉素/链霉素/谷氨酰胺, 1mM丙酮酸钠, 10mM 4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸 (HEPES) 和0.25%D-葡萄糖 (生长培养基) RPMI1640培养基中培养。细胞单层接触0.25%胰蛋白酶/EDTA溶液 (Life Technologies公司) 5分钟被分散, 溶液用新鲜生长培养基中和。汇集的细胞通过离心 (200×g 8分钟) 沉淀, 再悬浮于生长培养基中, 取试样并用自动细胞计数器 (Logos Biosystems) 细胞计数。在研究期间细胞维持正常的形态和生长特性。

[0264] 细胞增殖测定。分散的细胞通过离心 (200×g, 8分钟) 合并并悬浮于新鲜培养基中至1.00E+04个细胞/ml的浓度。200μL的细胞悬浮液加入到一黑壁96孔板每个孔中 (2000细胞/孔) 并使细胞在正常培养条件下过夜附加。过夜培养后, 每孔加入1微升的测试化合物 (每组浓度n=3) 以达到最终浓度为10, 3.33, 1.11, 0.370, 0.124, 0.0412, 0.0137, 0.0046和0.0015μM。在孔中的最终DMSO浓度为0.5%v/v。媒介, 未处理的, 和无细胞孔也包括在测定中。将细胞在正常条件下培养72小时, 每天目测。

[0265] 细胞增殖使用染料阿尔玛蓝 (刃天青) 测定。刃天青由细胞酵素还原为试卤灵, 为荧光物 (544nm激发, 612nm发射)。荧光强度与细胞数目呈正比。刃天青在磷酸盐缓冲液 (PBS) 中制备为440μM的储备浓度。在72小时培养周期之第67小时将刃天青储备溶液 (各40μL) 添加至每个孔中。将板返回到正常培养条件, 在72小时使用Cytation3多模板读数器

(Biotek)收集荧光测量。

[0266] 数据分析。荧光测量对无细胞(背景)的读数被归一,测定72小时内的总生长相对于载体对照孔的平均值。对每个条件进行了平均值和标准偏差值测定(n=3)。

[0267] 表1包含来自本发明代表性化合物之研究的说明性数据,其显示其针对抑制H1975(双突变体)细胞之生长超越A431(野生型)细胞的极佳选择性。

[0268] 表1.选定化合物在A431(野生型)和H1975(双重突变体)细胞增殖测试中的生物活性。

[0269]

实施例	A431 IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>	H1975 IC <sub>50</sub> (μM) <sup>a</sup>
1	+	+++
2	+	+++
3	+	++
4	+	+++
5	++	++
8	++	+++
9	+	+++
10	++	+++
11	++	+++

[0270] <sup>a</sup>大于1.0μM的IC<sub>50</sub>值以「+」表示;在0.1至1.0μM范围内的IC<sub>50</sub>以「++」表示,及小于1.0μM的IC<sub>50</sub>值以「+++」表示。

[0271] 实施例1及2在活体内的抗癌活性也在附图1至4中阐明。

[0272] 实施例1于H1975小鼠异种移植模型中的抗肿瘤活性。实施例1抗具L858R/T790M双突变之肿瘤的活体内抗癌活性阐明于图1中。实施例1在经皮下植入之H1975人类非小细胞肺癌生命异种制版(xenographs)雌性裸鼠中,于6.25、12.5及25mg/kg下评估。实施例1经口服给药一天一次持续14天(第6至19天)。在所有剂量下,实施例1具良好耐受性,不会导致治疗相关之死亡率。用6.25,12.5及25mg/kg的1治疗分别产生28.9,31.6及34.3天达到评估尺寸的中值时间,从而分别导致统计上显著(P<0.05)的14,16.7及19.3天的肿瘤生长延迟。用25mg/kg,治疗产生完全消退100%发生率及10%小鼠为无肿瘤幸存者。

[0273] 实施例2于H1975小鼠异种移植模型中的抗肿瘤活性。实施例2抗具有L858R/T790M双突变之肿瘤的活体内抗癌活性阐明于图2中。实施例2在经皮下植入之H1975人类非小细胞肺癌生命异种制版雌性裸鼠中50及100mg/kg评估。实例2经口服给药一天一次持续14天(第7至20天)。在100mg/kg口服剂量下,实施例2具良好耐受性及基于110.5%,116.6%及116.6%的%肿瘤生长抑制值(%TGI)(其分别自第10,14及17天的肿瘤负荷中值来计算)产生显著(P<0.05)抗癌活性。达到评估尺寸(750mm<sup>3</sup>)的时间为39.6天,其导致肿瘤生长延迟(T-C)22.2天,为统计上显著。研究完成时,治疗产生完全肿瘤消退100%发生率并且12.5%小鼠保持无肿瘤(TFS)。

[0274] 实施例1在HCC827小鼠异种移植模型中的抗肿瘤活性。实施例1抗具有de1E746-A750活化突变之肿瘤的活体内抗癌活性阐明于图3中。实施例1在经皮下植入之HCC827人类非小细胞肺癌生命异种制版雌性裸鼠中6.25mg/kg评估。实施例1经口服给药一天一次持续14天(第13至26天)。在6.25mg/kg口服剂量下,1具良好耐受性,没有导致治疗相关的死亡

率。用1治疗产生61.5天达到评估尺寸的中值时间,导致统计上显著 ( $P<0.05$ ) 的肿瘤生长延迟33.2天。给药完成时,治疗产生完全肿瘤消退100%发生率。图4显示于此模型中的25mg/kg口服剂量后,实施例1在血浆、脑及肿瘤组织中的平均浓度。

[0275] 上述优选实施方式中的实施例和描述应被视为例示,而不是限制权利要求书中定义的本发明。将容易理解的是,上述的特征的各种变化和组合可以在不脱离权利要求书中阐述的本发明的范围被采用。

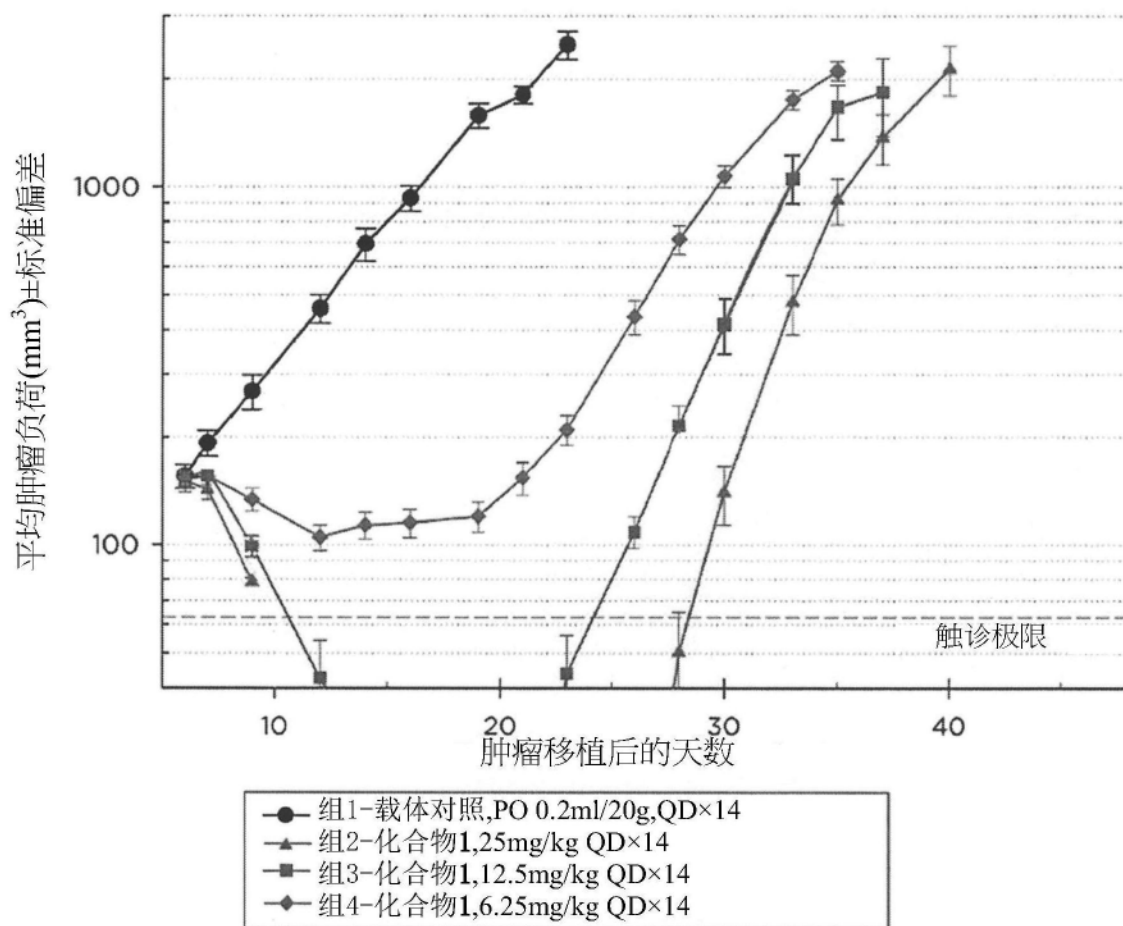


图1

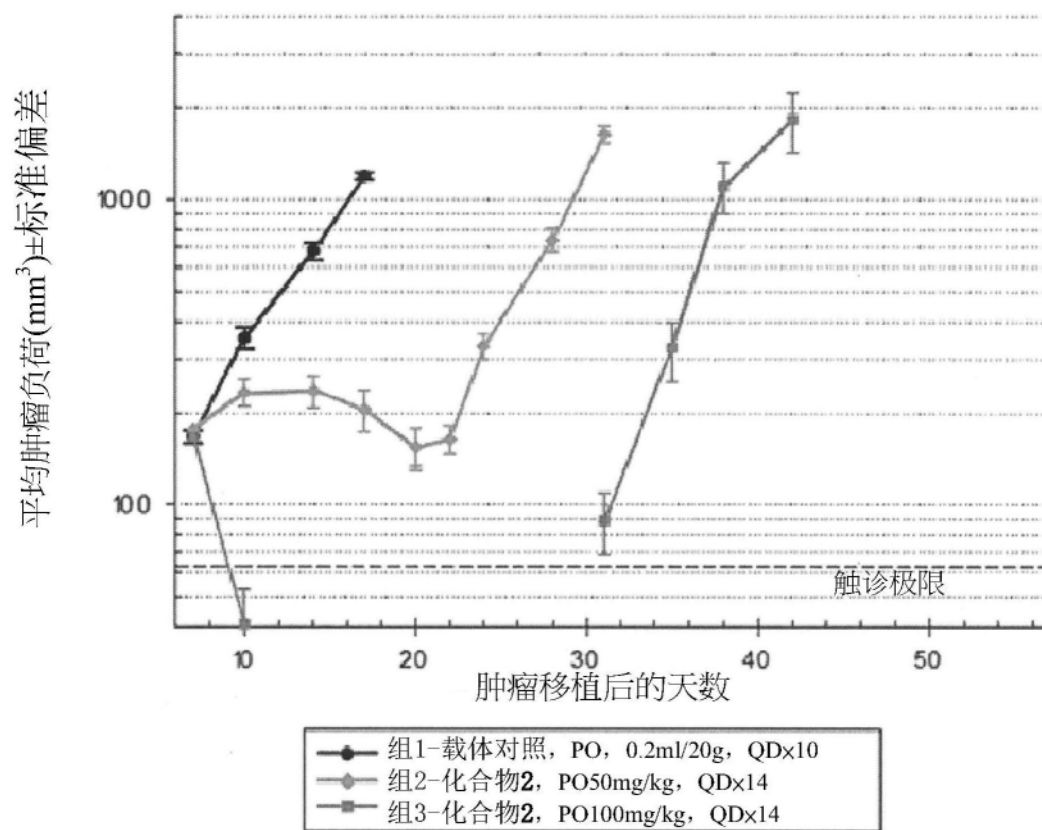


图2

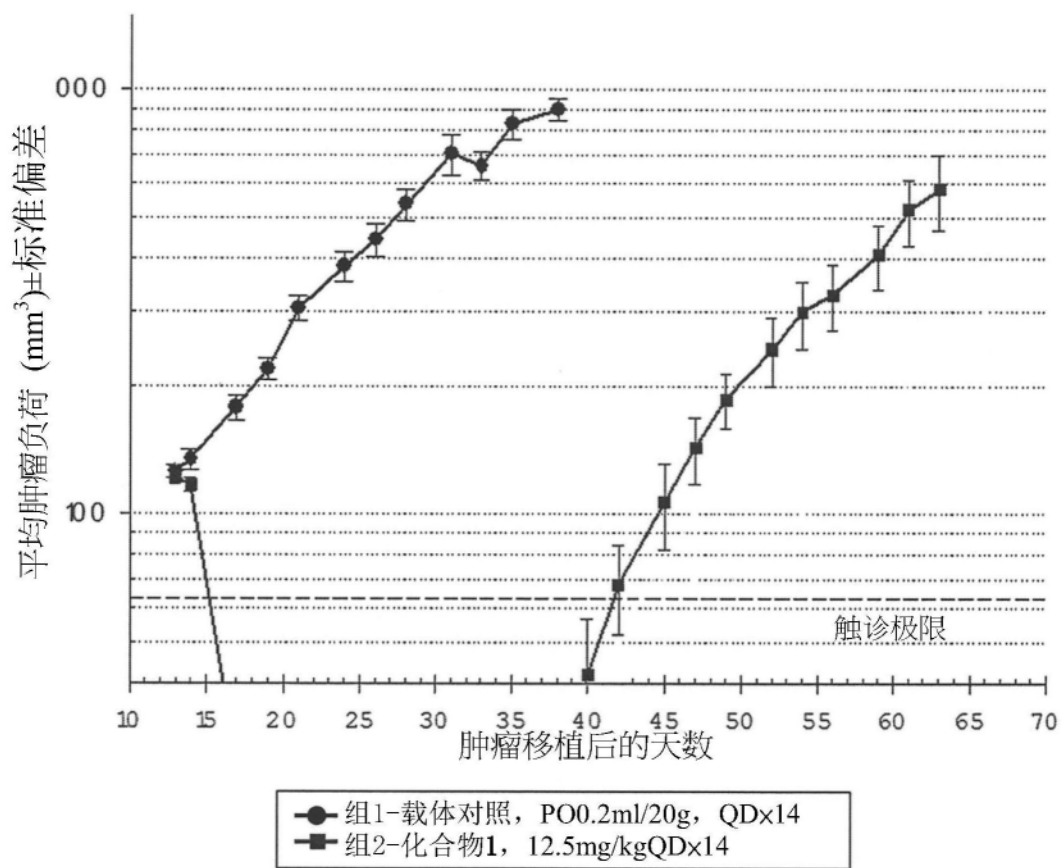


图3

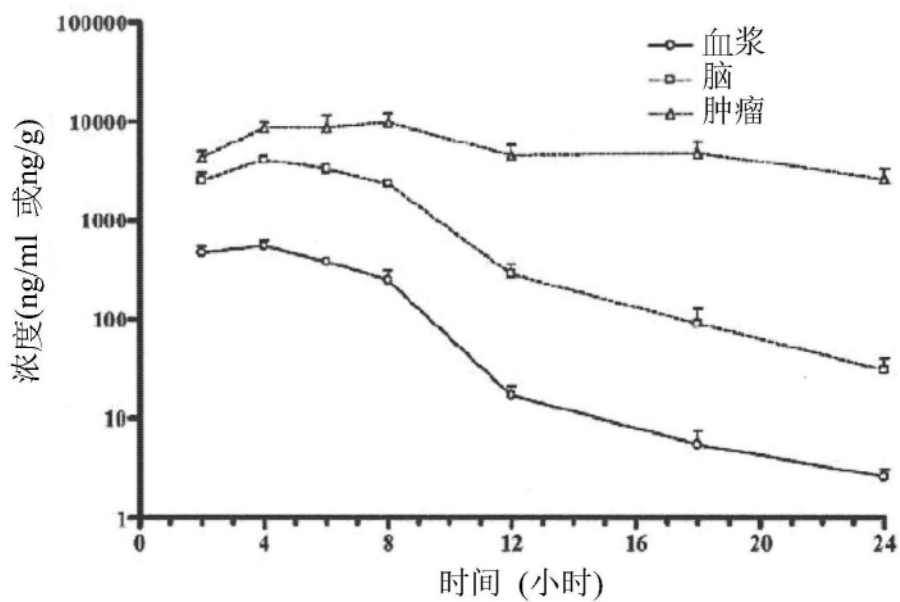


图4