

(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
2017 年 6 月 22 日 (22.06.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/101862 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 475/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2016/110437
- (22) 国际申请日: 2016 年 12 月 16 日 (16.12.2016)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510960989.5 2015 年 12 月 18 日 (18.12.2015) CN
- (71) 申请人: 华东理工大学 (EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [CN/CN]; 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。
- (72) 发明人: 李洪林 (LI, Honglin); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 徐玉芳 (XU, Yufang); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 丁健 (DING, Jian); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 郝永佳 (HAO, Yongjia); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 孙德恒 (SUN, Deheng); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

(CN)。 王霞 (WANG, Xia); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 童依 (TONG, Yi); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 张臣 (ZHANG, Chen); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。 谢华 (XIE, Hua); 中国上海市徐汇区梅陇路 130 号, Shanghai 200237 (CN)。

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

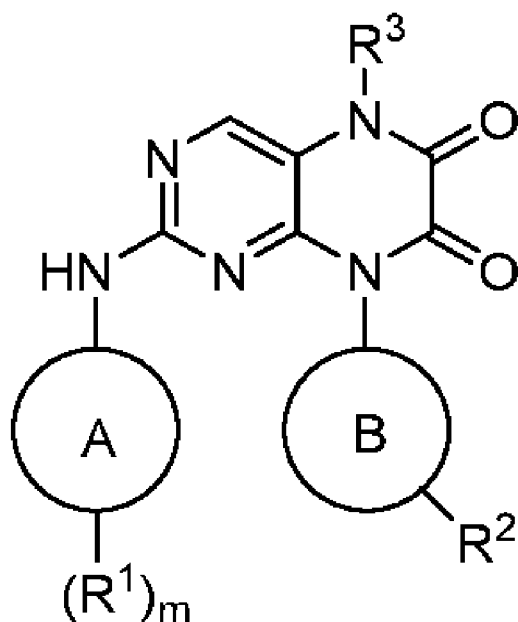
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA,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

[见续页]

(54) Title: 5,8-DIHYDROPTERIDINE-6,7-DIKETONE DERIVATIVE AS EGFR INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 作为 EGFR 抑制剂的 5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮衍生物及其应用



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to a pyrimidopyrimidine dione derivative as an EGFR inhibitor and a use thereof. In particular, the present invention relates to a compound as shown in formula I, the pharmaceutical composition containing the compound of formula I and the use of the compound in preparing drugs for treating EGFR-related diseases or inhibiting EGFR.

(57) 摘要: 本发明涉及作为 EGFR 抑制剂的嘧啶并嘧啶二酮衍生物及其应用。具体而言, 本发明涉及式 I 所示化合物、含有式 I 化合物的药物组合物及所述化合物在制备治疗 EGFR 相关疾病或抑制 EGFR 的药物中的用途:



RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,

CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

作为 EGFR 抑制剂的 5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮衍生物及其应用

技术领域

5 本发明涉及药物化学领域；具体地说，本发明涉及新型的 5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮衍生物，其合成方法及其作为 EGFR 抑制剂在制备肿瘤相关疾病的药物中的应用。

背景技术

癌症亦称恶性肿瘤，是以细胞异常增殖及转移为特点的一大类疾病，具有发病率高和死亡率高的特点，是威胁人类健康，导致死亡的恶性疾病之一。研究数据表明，2008 年全球有 1270 万癌症患者，其中死亡人数高达 700 余万。而全世界 20% 的新发肿瘤病人在中国，24% 的肿瘤死亡病人在中国。如果不采取有效措施预防，或拿出更优的治疗方案，预计到 2030 年，世界范围内每年将出现 2600 万新增癌症病例，癌症死亡人数将达到 1700 万。在现有的癌症中，肺癌是目前世界范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌(NSCLC)占肺癌患者的 80% 以上。据世界卫生组织(WHO)预测，到 2025 年，我国每年新增肺癌病例将超过 100 万。一旦被确诊为肺癌，患者便只有渺茫的生存前景，5 年生存率不到 15%。

从 20 世纪 80 年代开始，随着肿瘤分子生物学研究的深入，肿瘤发生、发展的分子机制日益清晰。在诸多诱发癌症的因素中，癌细胞中由基因突变引起的高表达的某些蛋白激酶是导致其信号转导通路异常的主要因素之一。蛋白质酪氨酸激酶是信号传递过程中的重要因子，参与一系列细胞活动，与细胞生长、分化、增殖密切相关。它催化 ATP 的 γ 磷酸基转移到许多重要蛋白质的酪氨酸残基上，使酚羟基磷酸化，从而传递信号。因此，发展选择性的蛋白激酶抑制剂来阻断或者调控由于这些信号通路异常产生的疾病已经被视为抗肿瘤药物开发的一个有效的研究策略。在众多的酪氨酸激酶中，表皮生长因子受体酪氨酸激酶 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, EGFR) 是不可或缺的重要组成部分。EGFR 由 1186 个氨基酸组成，编码一个分子量为 170-kDa 的跨膜糖蛋白。EGFR 能够介导多条信号转导通路，将胞外信号传递到胞内，对正常细胞和肿瘤细胞的增殖、分化和凋亡均发挥重要的调节作用 (Cell, 2000, 100, 113-127)。EGFR 是许多正常上皮组织 (如皮肤和毛囊) 的组成性表达成分，而在大部分实体瘤中，EGFR 存在过表达或者高表达。例如，在肺癌中，EGFR 的表达率达到 40~80%。因此选择性地抑制 EGFR，干扰其介导的信号转导途径，可以达到治疗肺癌的目的，为靶向治疗肺癌开辟了一条可行之路。

30 临床治疗上，结合传统的放疗、化疗，以 EGFR 靶向药物如吉非替尼(Iressa)、厄洛替尼(Tarceva)等进行一线药物在肺癌治疗中被证明是非常有效的。然而，临床实践表明：大部分非小细胞肺癌患者在使用吉非替尼或厄洛替尼治疗之后，会在 6-12 月内出现获得性耐药。其中大约 50% 病例的耐药性与 EGFR 激酶结构域中一个氨基酸残基的突变(790 位苏氨酸残基突变为甲硫氨酸，T790M)有关(The New England Journal of Medicine, 2005, 352, 786-792)。

35 T790M 突变导致抑制剂与 EGFR 结合时产生空间位阻或者增加 EGFR 与 ATP 的亲合力，使得这类可逆性结合的竞争性抑制剂的抗癌效果大大减弱。耐药性的产生不但降低了病人对药

物的敏感性，也大大降低了肿瘤患者的生存质量。为了克服 T790M 突变引起的耐药性，一系列不可逆 ATP 竞争性抑制剂(如 CI-1033、HKI-272、PF00299804 等)已进入临床研究阶段。不可逆抑制剂含有一个迈克尔受体片段，能与 EGFR 的 ATP 结合位点的一个保守氨基酸残基(Cys797)形成共价键，从而获得了比可逆性抑制剂更强的 EGFR 结合亲和力。尽管如此，

5 由于此类药物对野生型和突变型 EGFR 选择性较差，因此其最大耐受量(MTD)较低，临床实验效果并不明显。

因此，研究开发选择性抑制 T790M 突变，克服临床耐药的第三代 EGFR 靶向药物具有重大的临床意义和应用前景。

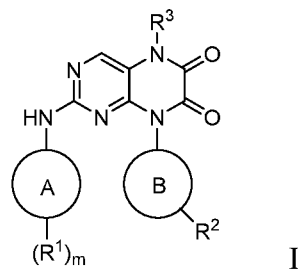
10 发明内容

本发明的目的是提供能够选择性抑制 T790M 突变的化合物作为 EGFR 抑制剂。

本发明的另一目的是提供包含上述化合物的药物组合物。

本发明还有一目的是提供上述化合物在制备治疗 EGFR 相关疾病或抑制 EGFR 的药物中的用途。

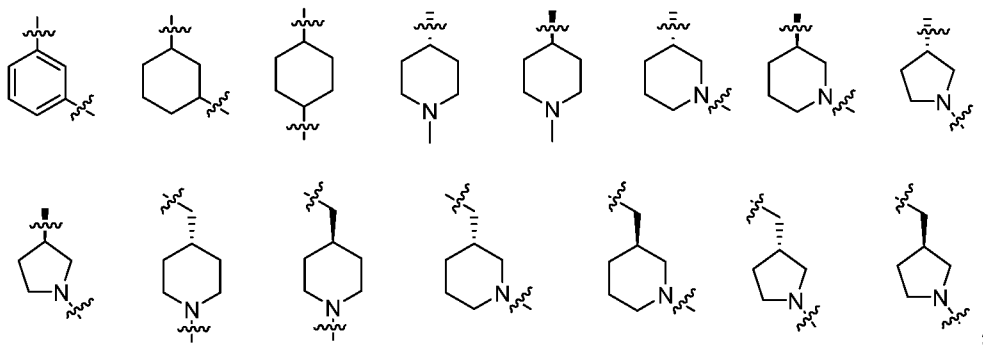
15 在第一方面，本发明提供通式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐：



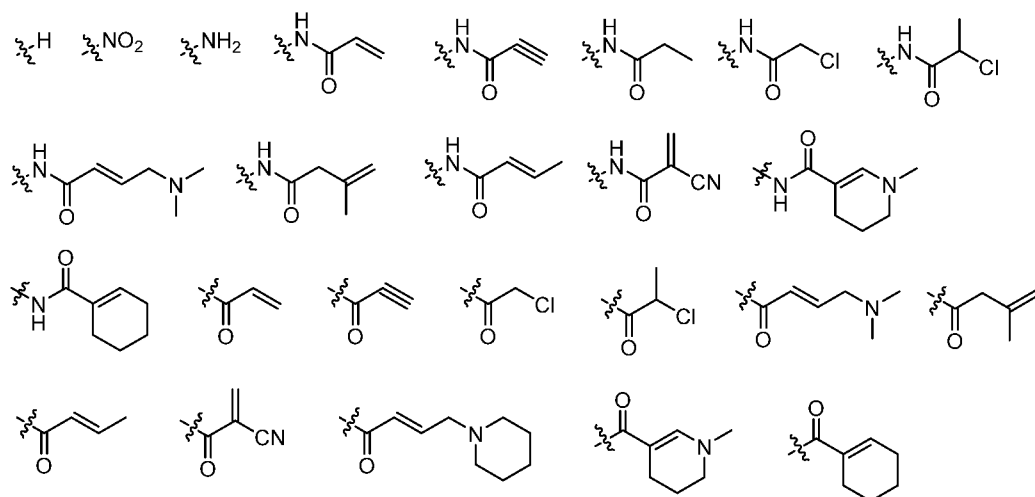
式中，A 为苯环、五元或六元杂环、C₃-C₈ 环烷基；

R¹ 各自独立选自氢、卤素、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₄ 烷基酰胺基、取代哌嗪基、取代高哌嗪基、取代吗啉基、取代硫代吗啉基、4-N-甲基哌嗪基、4-N-乙酰基哌嗪基、4-N,N-二甲基哌啶基、取代哌啶基、N,N-二甲胺基乙基胺基，N,N-二甲胺基乙氧基，4-(4-N-甲基哌嗪基)哌啶基、-NR_aR_b，其中，R_a 和 R_b 可选自烷基和含氮烷基；

B 选自下组：



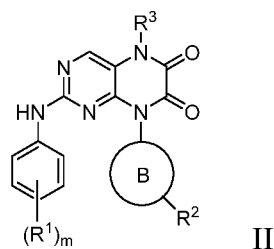
25 R² 各自独立选自以下基团：



R^3 选自下组：氢、 C_1 - C_{10} 烷基，取代的 C_1 - C_{10} 烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的苄基、任选取代的杂环基；

m 为 0-7，优选 1-7 的任一整数。

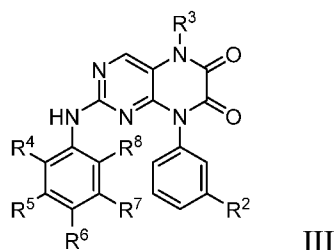
5 在具体的实施方式中，所述化合物如通式 II 所示：



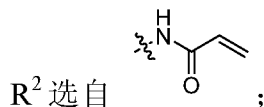
式中，B、 R^1 、 R^2 、 R^3 如权利要求 1 所限定；

m 为 0-5，优选 1-5 的整数。

在具体的实施方式中，所述化合物如通式 III 所示：



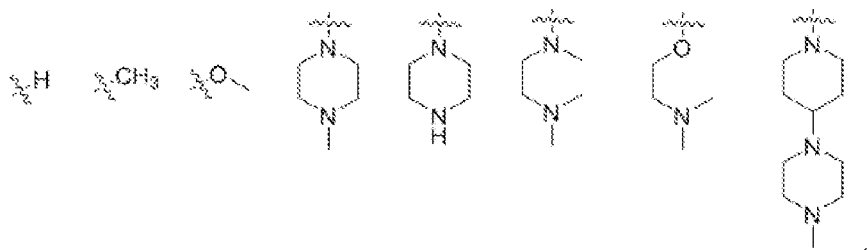
式中，



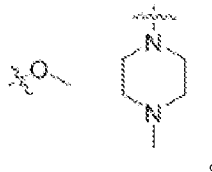
R^2 选自

R^3 选自 H、或 C_1 - C_6 烷基，优选甲基或异丙基；

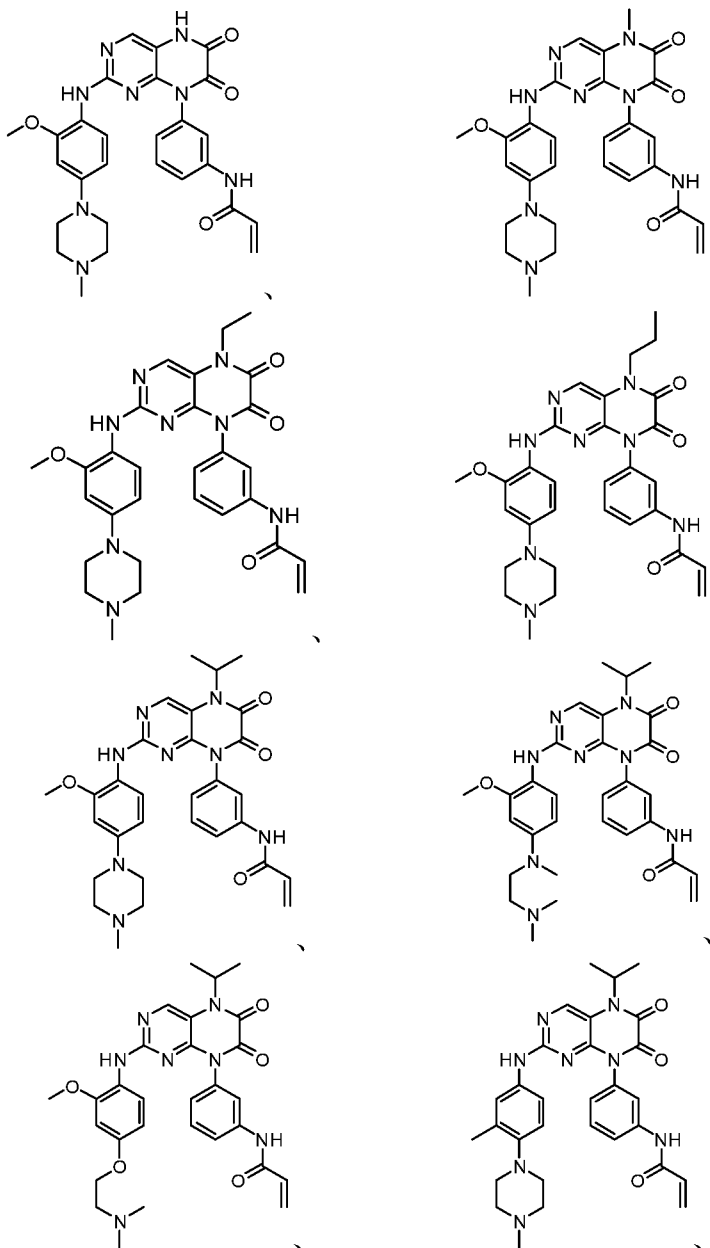
R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立选自下组：

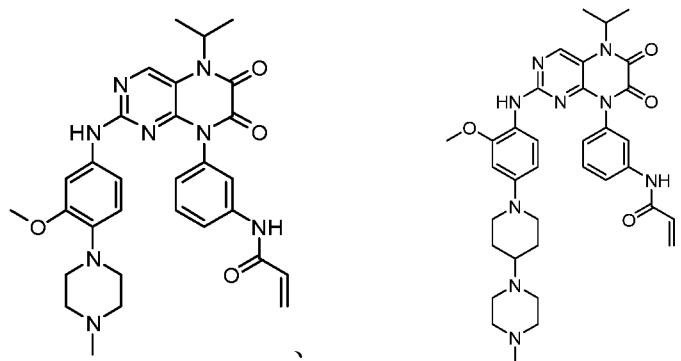


在具体的实施方式中， R^3 选自 C_1 - C_6 烷基，优选甲基或异丙基； R^5 、 R^7 和 R^8 为 H； R^4 和 R^6 独立选自下组：



5 在第二方面，本发明提供选自下组的化合物或其药学上可接受的盐：





在第三方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物含有本发明第一方面或第二方面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赋形剂。

在优选的实施方式中，所述药物组合物是适于口服的剂型，包括但不限于片剂、溶液剂、混悬液、胶囊剂、颗粒剂、粉剂。

在第四方面，本发明提供本发明第一方面或第二方面所述的化合物在制备治疗或预防 EGFR 介导的疾病，或抑制 EGFR 的药物中的用途。

在具体的实施方式中，所述 EGFR 介导的疾病为癌症。

在具体的实施方式中，所述癌症选自下组：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、神经胶质细胞瘤、卵巢癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、食管癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、结肠癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、多发性骨髓瘤和实体瘤。

在第五方面，本发明提供治疗或预防 EGFR 介导的疾病方法，包括将本发明第一方面或第二方面所述的化合物或本发明第三方面所述的药物组合物给予有此需要的对象。

在优选的实施方式中，所述 EGFR 介导的疾病为癌症；优选地，所述癌症选自下组：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、神经胶质细胞瘤、卵巢癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、食管癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、结肠癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、多发性骨髓瘤和实体瘤。

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

具体实施方式

发明人经过广泛而深入的研究，出乎意料地发现一批结构全新的 5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮衍生物，这些衍生物能够选择性抑制 EGFR T790M 突变，对 EGFR^{T790M/L858R} 激酶抑制活性的 IC₅₀ 值达到亚 nM 级别；对癌细胞(EGFR^{L858R/T790M} 突变)增殖的抑制活性 IC₅₀ 值也达到 nM 级别。在此基础上完成了本发明。

本發明人合成了具有 EGFR 抑制活性的候選化合物。對得到的候選化合物進行結構優化，設計並合成了一系列未見文獻報道的 5,8-二氫蝶啶-6,7-二酮類化合物，並進行了結構表征。對此系列化合物進行了分子水平和細胞水平的活性測試，得到一批具有選擇性抑制 EGFR
5 T790M 突變的化合物。其中化合物 005 對 EGFR^{T790M/L858R} 激酶抑制活性 IC₅₀ 為 0.3 nM，
H1975(非小細胞肺癌細胞，EGFR^{L858R/T790M})細胞增殖抑制活性 IC₅₀ 為 18 nM。本領域公認，
抑制包含野生型 EGFR 的細胞與抑制包含突變型 EGFR 的細胞的 IC₅₀ 之比大於 100 即意味著
該化合物在體內可能具備非常優異的差異毒性。而本發明化合物對於 H1975(非小細胞肺癌
細胞，EGFR^{L858R/T790M})細胞增殖的抑制活性 IC₅₀ 已經達到 nM 級別，本發明化合物還具備優
10 秀的上述 IC₅₀ 比值，其中化合物 005 的上述 IC₅₀ 比值超過 400。

術語定義

本文中涉及到的一些基團定義如下：

本文中，“烷基”指碳鏈長度為 1-10 個碳原子的飽和的支鏈或直鏈烷基，優先的烷基包
15 括長 2-8 個、1-6 個、1-4 個、3-8 個、1-3 個碳原子不等的烷基。烷基的例子包括但不限於：
甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、庚基等。烷基可以被 1 個或多個取代基取
代，例如被鹵素或鹵代烷基取代。例如，烷基可以是被 1-4 個氟原子取代的烷基，或者烷基
可以是被氟代烷基取代的烷基。

本文中，“烷氧基”指被烷基取代的氧基。優先的烷氧基是長 1-6 個碳原子的烷氧基，更
20 優先為長 1-4 個碳原子的烷氧基。烷氧基的例子包括但不限於：甲氧基、乙氧基、丙氧基等。

本文中，“鹵素”指氟、氯、溴和碘。

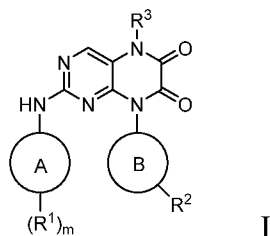
本文所用“雜環基”包括但不限於含有 1-3 個選自 O、S 或 N 的雜原子的 5 元或 6 元雜環
基團，包括但不限於呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡咯烷基、吡嗪基、咪唑基、三唑基、噁唑
基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哌啶基、嗎啉基等。

本文中，“酰氨基”指結構式為“-R'-NH-C(O)-R”的基團，其中，R'可選自氫或烷基，R
25 可選自烷基、鏈烯基、炔基、被 NR_cR_d 取代的烷基、被 NR_cR_d 取代的鏈烯基和 NR_cR_d 取代
的炔基、被鹵素取代的烷基、被氰基取代的鏈烯基，其中，R_c 和 R_d 可選自烷基和鏈烯基。

本文中，“任選取代的”指其所修飾的取代基可任選地被 1-5 個（例如，1、2、3、4 或 5
30 個）選自以下的取代基取代：鹵素、C₁₋₄ 醛基、C₁₋₆ 直鏈或支鏈烷基、氰基、硝基、氨基、
羥基、羥甲基、鹵素取代的烷基（例如三氟甲基）、鹵素取代的烷氧基（例如三氟甲氧基）、
羧基、C₁₋₄ 烷氧基、乙氧甲酰基、N(CH₃)和 C₁₋₄ 酰基。

本發明的化合物

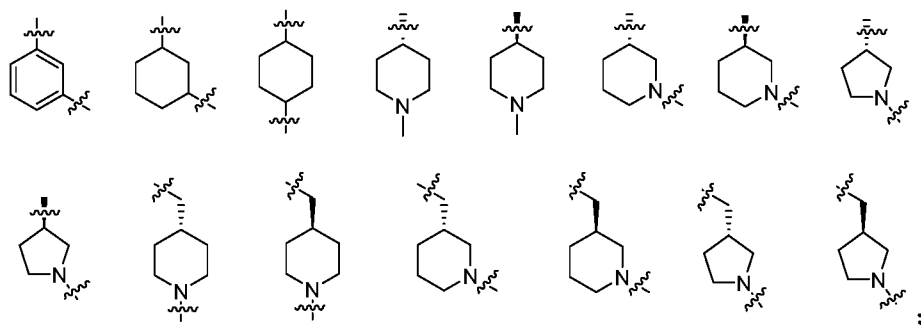
本發明的化合物是以下通式 I 所示的化合物或其藥學上可接受的鹽：



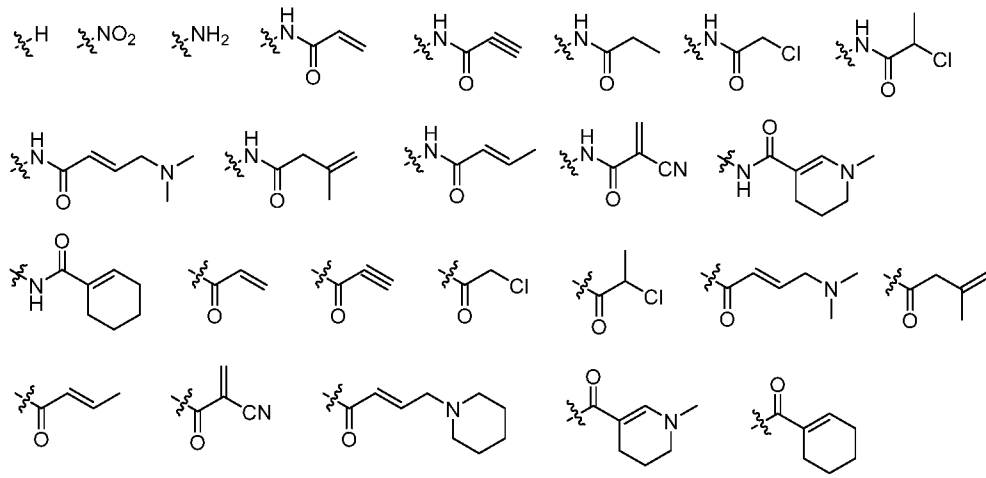
式中，A 为苯环、五元或六元杂环、C₃-C₈ 环烷基；

R¹ 各自独立选自氢、卤素、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₄ 烷基酰胺基、取代哌嗪基、取代高哌嗪基、取代吗啉基、取代硫代吗啉基、4-N-甲基哌嗪基、4-N-乙酰基哌嗪基、4-N,N-二甲基哌啶基、取代哌啶基、N,N,N'-三甲基乙二胺基、N,N-二甲基乙醇胺基、1-甲基-4-(哌啶)哌嗪基、-NR_aR_b，其中，R_a 和 R_b 可选自烷基和含氮烷基；

B 选自下组：



R² 各自独立选自以下基团：

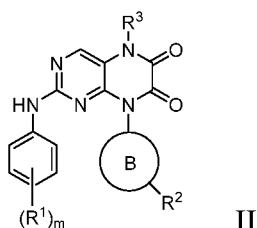


10

R³ 选自下组：氢、C₁-C₁₀ 烷基，取代的 C₁-C₁₀ 烷基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的苄基、任选取代的杂环基；

m 为 0-7，优选 1-7 的任一整数。

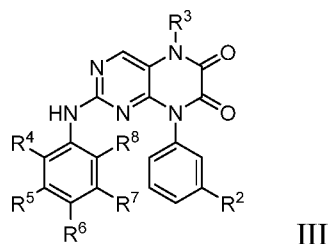
在具体的实施方式中，A 环为苯环，从而本发明的化合物如以下通式 II 所示：



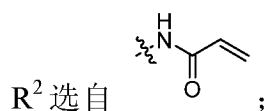
15

式中, B、R¹、R²、R³ 如上所述; 和 m 为 0-5, 优选 1-5 的任一整数。

在优选的实施方式中, 本发明的化合物中的上述苯环可以是取代或未取代的, 例如, 本发明的化合物可以如以下通式 III 所示:



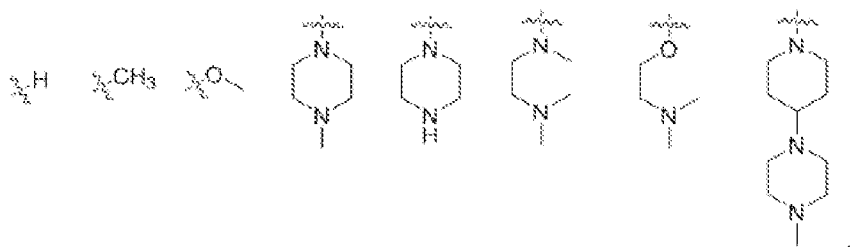
5 式中,



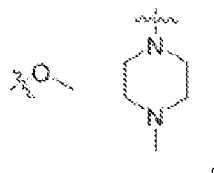
R² 选自

R³ 选自 H、或 C₁-C₆ 烷基, 优选甲基或异丙基;

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立选自下组:

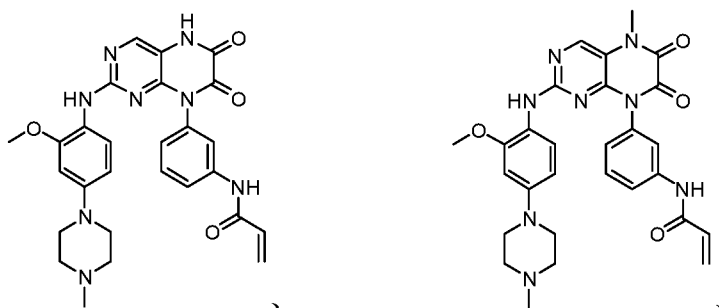


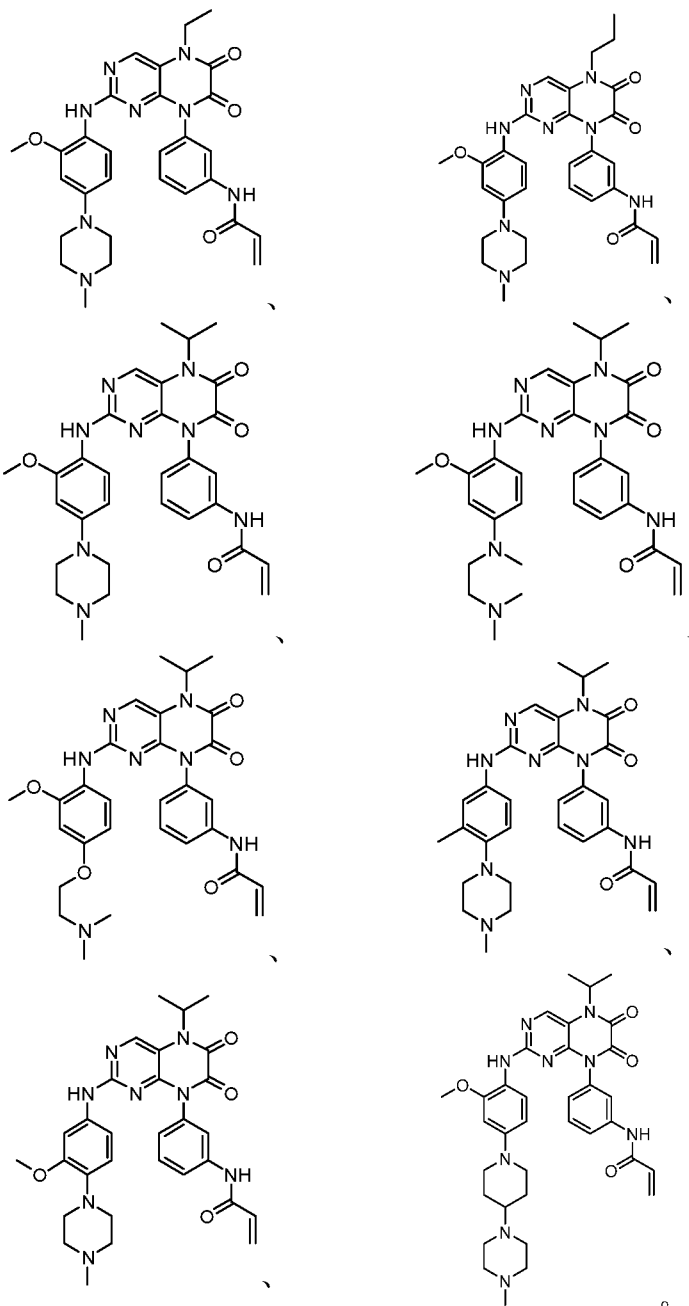
10 在进一步的实施方式中, 本发明的化合物中的上述苯环可以作邻位取代、间位取代和/或对位取代。在优选的实施方式中, 本发明的化合物中的上述苯环是邻位取代、间位取代和对位取代的。在进一步优选的实施方式中, 以上通式 III 中的 R³ 选自 C₁-C₆ 烷基, 优选甲基或异丙基; R⁵、R⁷ 和 R⁸ 为 H; R⁴ 和 R⁶ 独立选自下组:



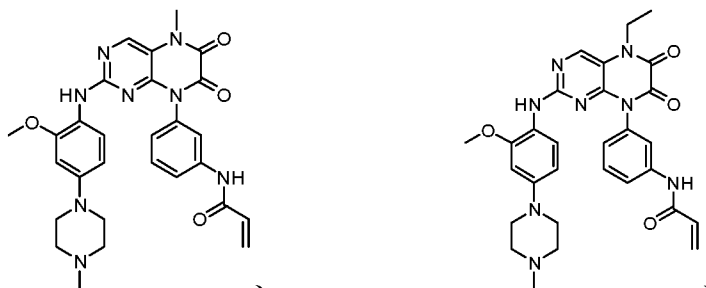
15

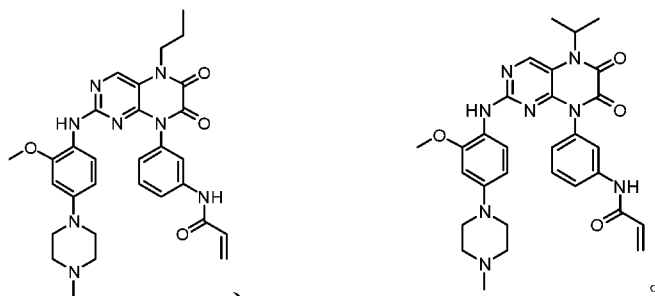
本发明人合成得到了一系列结构未见文献报道的 5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮类化合物, 具体的化合物如下所示:





在优选的实施方式中，本发明的化合物是如下所示的化合物：





在本发明的化合物的基础上，本发明提供一种药物组合物，该组合物含有治疗有效量的本发明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赋形剂。

本发明化合物的药学上可接受的盐的例子包括但不限于无机和有机酸盐，例如盐酸盐、
5 氢溴酸盐、硫酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、马来酸盐、富马酸盐、扁桃酸盐和草酸盐；以及与碱例如钠羟基、三(羟基甲基)胺基甲烷(TRIS，胺丁三醇)和 N-甲基葡糖胺形成的无机和有机碱盐。

虽然每个人的需求各不相同，本领域技术人员可确定本发明药物组合物中每种活性成分的最佳剂量。一般情况下，本发明的化合物或其药学上可接受的盐，对哺乳动物每天口服
10 给药，药量按照约 0.0025 到 50 毫克/公斤体重。但最好是每公斤口服给药约 0.01 到 10 毫克。例如，单位口服剂量可以包括约 0.01 到 50 毫克，最好是约 0.1 到 10 毫克的本发明化合物。单位剂量可给予一次或多次，每天为一片或多片，每片含有约 0.1 到 50 毫克，合宜地约 0.25 到 10 毫克的本发明化合物或其溶剂化物。

本发明的药物组合物可被配制成适合各种给药途径的制剂形式，包括但不限于被配制
15 成用于肠外，皮下，静脉，肌肉，腹腔内，透皮，口腔，鞘内，颅内，鼻腔或外用途给药的形式，用于治疗肿瘤和其他疾病。给药量是有效地改善或消除一个或多个病症的药量。对于特定疾病的治疗，有效量是足以改善或以某些方式减轻与疾病有关的症状的药量。这样的药量可作为单一剂量施用，或者可依据有效的治疗方案给药。给药量也许可治愈疾病，但是给药通常是为了改善疾病的症状。一般需要反复给药来实现所需的症状改善。药的剂量将根据
20 病人的年龄，健康与体重，并行治疗的种类，治疗的频率，以及所需治疗效益来决定。

本发明的药物制剂可以给予任何哺乳动物，只要他们能获得本发明化合物的治疗效果。在这些哺乳动物中最为重要的是人类。

本发明的化合物或其药物组合物可用于治疗各种由表皮生长因子受体激酶(EGFR)介导的疾病。本文中，由 EGFR 介导的疾病为各种癌症。所述癌症包括但不限于：非小细胞肺癌、
25 小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、神经胶质细胞瘤、卵巢癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、食管癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、结肠癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、多发性骨髓瘤及实体瘤。

本发明的药物制剂可用已知的方式制造。例如，由传统的混合，制粒，制锭，溶解，或冷冻干燥过程制造。制造口服制剂时，可结合固体辅料和活性化合物，选择性研磨混合物。
30 如果需要或必要时加入适量助剂后，加工颗粒混合物，获得片剂或锭剂芯。

合适的辅料特别是填料，例如糖类如乳糖或蔗糖，甘露醇或山梨醇；纤维素制剂或钙磷酸盐，例如磷酸三钙或磷酸氢钙；以及粘结剂，例如淀粉糊，包括玉米淀粉，小麦淀粉，大米淀粉，马铃薯淀粉，明胶，黄芪胶，甲基纤维素，羟丙基甲基纤维素，羧甲基纤维素钠，或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要，可增加崩解剂，比如上面提到的淀粉，以及羧甲基淀粉，交联聚乙烯吡咯烷酮，琼脂，或褐藻酸或其盐，如海藻酸钠。辅助剂特别是流动调节剂和润滑剂，例如，硅石，滑石，硬脂酸盐类，如镁硬脂酸钙，硬脂酸或聚乙二醇。如果需要，可以給錠剂核芯提供可以抵抗胃液的合适包衣。为此，可以应用浓缩糖类溶液。这个溶液可以含有阿拉伯树胶，滑石，聚乙烯吡咯烷酮，聚乙二醇和/或二氧化钛，漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了制备耐胃液的包衣，可使用适当的纤维素溶液，例如醋酸纤维素邻苯二甲酸或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸。可向药片或錠剂核芯的包衣加入染料或色素。例如，用于识别或为了表征活性成分剂量的组合。

本领域技术人员可以基于其专业知识以及实际需求，将本发明的药物组合物制备成任何剂型。例如，在具体的实施方式中，本发明的药物组合物是适于口服的剂型，包括但不限于片剂、溶液剂、混悬液、胶囊剂、颗粒剂、粉剂。

基于上述化合物和药物组合物，本发明进一步提供一种治疗 EGFR 介导的疾病的方法，该方法包括给予需要的对象以本发明的化合物或药物组合物。

给药方法包括但不限于本领域周知的各种给药方法，可根据患者的实际情况加以确定。这些方法包括但不限于肠外、皮下、静脉、肌肉、腹腔内、透皮、口腔、鞘内、颅内、鼻腔或外用途给药。

本发明也包括本发明化合物在制备预防或治疗 EGFR 介导的疾病或抑制 EGFR 活性的药物中的用途。

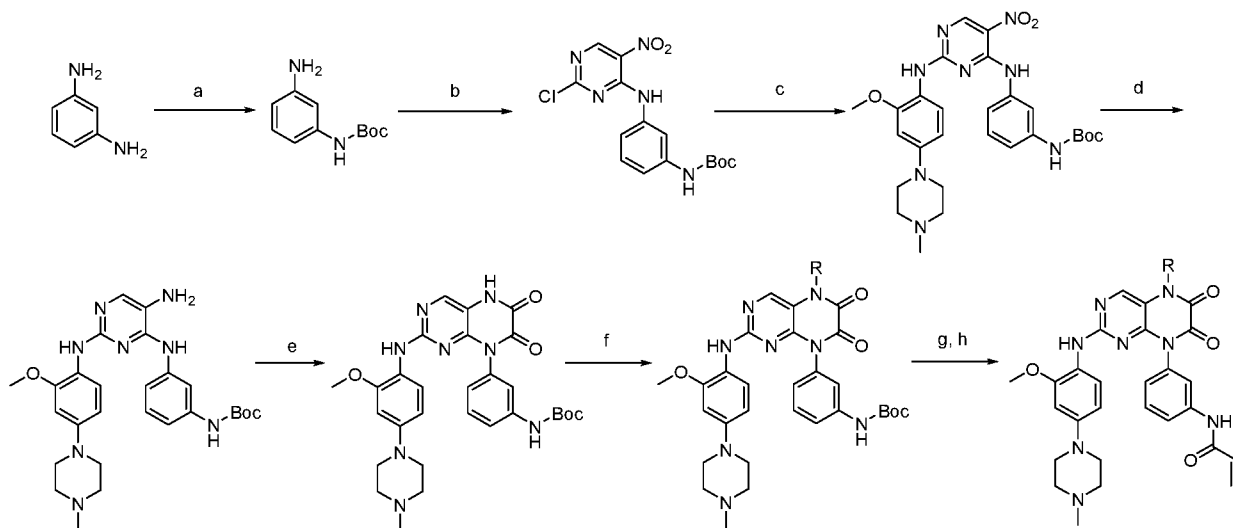
本发明的优点：

1. 本发明提供的化合物是一种结构全新的 5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮化合物；
2. 本发明提供的化合物对突变型 EGFR 或 EGFR 突变的癌细胞具有优异的抑制活性；
3. 本发明提供的化合物为开发能选择性抑制 T790M 突变的，能克服临床耐药的 EGFR 靶向药物奠定了基础，具备极大的产业化和商品化前景以及市场价值，经济效益显著。

以下结合具体实施案例对本发明的技术方案进一步描述，但以下实施案例不构成对本发明的限制，所有依据本发明的原理和技术手段采用的各种施用方法，均属于本发明范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件，或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数按重量计算。

材料与方法

本发明的 5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮类化合物的合成如下所示：

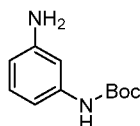


试剂和条件：(a) $(\text{Boc})_2\text{O}$, Et_3N , CH_3OH , 室温, 24 h; (b) 2,4-二氯-5-硝基咪唑, Na_2CO_3 , DMF , -70°C , 1 h; (c) 芳基胺, DIPEA , THF , 室温, 过夜; (d) H_2 , Pd/C , MeOH , 室温, 10 h; (e) 草酸二乙酯, 三乙胺, EtOH , 回流, 30 h; (f) 卤代烷, Cs_2CO_3 , DMF , 室温, 过夜; (g) 三氟乙酸, CH_2Cl_2 , 室温, 5 h; (h) 丙烯酰氯, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C 到室温, 过夜。

实施例 1

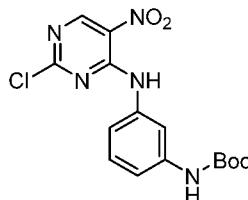
上述步骤 a-h 的具体合成方法如下：

1. (3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



称取 1,3-苯二胺(10.800 g, 100 mmol)、三乙胺(10.100 g, 100 mmol)于 250 mL 单口烧瓶, 加入 100 mL 甲醇溶解, 冰浴条件下搅拌 15 分钟。另取 Boc-酸酐(21.800 g, 100 mmol)溶于 40 mL 甲醇, 滴加到上述反应液中, 滴加完成后, 室温搅拌 24 小时。TLC 跟踪原料转化, 旋转蒸发除去溶剂, 粗产品经硅胶柱层析(石油醚/乙酸乙酯=4:1, v/v)分离, 得(3-氨基苯基)氨基甲酸叔丁酯白色固体 13.312 g, 产率 64%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.03 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.55 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.36 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LC-MS: m/z : 209.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

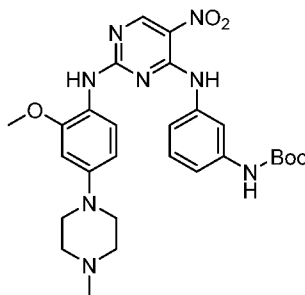
2. (3-(2-氯-5-硝基咪唑-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



称取 2,4-二氯-5-硝基咪唑 (1.940 g, 10 mmol)、 N,N -二异丙基乙胺 (2.580 g, 20 mmol) 于 100 mL 圆底烧瓶中, 加入 30 mL DMF 溶解, 冰浴条件下搅拌 10 分钟。另取(3-氨基苯基)

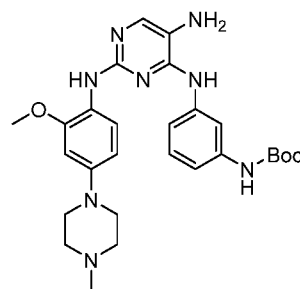
氨基甲酸叔丁酯 (2.080 g, 10.0 mmol) 溶于 20 mL DMF, 缓慢滴加到上述反应液中, 滴加完后, 室温搅拌 2 小时。TLC 跟踪原料完全转化, 向反应液中加入冰水, 析出固体, 抽滤, 水洗, 干燥。粗品用 CH_2Cl_2 重结晶, 得 (3-(2-氯-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯橙色固体 2.950 g, 产率 81%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.19 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 1.56 (s, 9H). LC-MS: m/z : 366.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

3. (3-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



称取(3-(2-氯-5-硝基嘧啶-4-氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (2.920 g, 8 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (2.064 g, 16 mmol) 于 100 mL 三口烧瓶中, 加入 30 mL 四氢呋喃溶解。另取 2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯胺 (1.768 g, 8 mmol) 溶于 15 mL 四氢呋喃, 氩气保护条件下缓慢滴入上述反应液中, 滴加完后, 升温回流过夜。TLC 跟踪原料转化, 旋转蒸发除去部分溶剂, 析出固体, 抽滤, 四氢呋喃洗涤, 干燥。粗品用 CH_2Cl_2 重结晶, 得(3-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯红棕色固体 3.340 g, 产率 76%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.24 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.09 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.15 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.47 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). LC-MS: m/z : 551.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

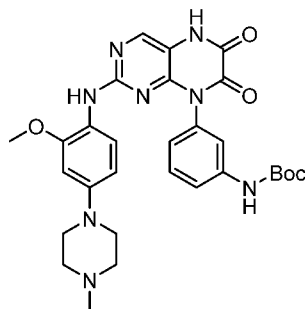
4. (3-((5-氨基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成



称取(3-((2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-5-硝基嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (3.300 g, 6 mmol)、钯碳催化剂 (0.318 g, 0.3 mmol, 10%Pd) 于 250 mL 厚壁耐压瓶中, 加入 80 mL 甲醇溶解, 通入氢气, 室温反应 6 小时。TLC 跟踪原料转化, 抽滤, 滤液旋干, 粗品用乙醇重结晶, 得(3-((5-氨基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯白色固体 2.775 g, 产率 89%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

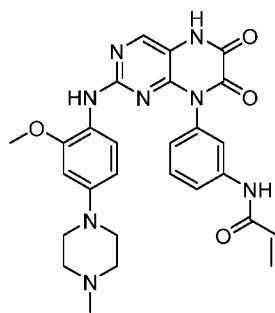
δ 9.32 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.48 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). LC-MS: m/z : 521.3 (M+H)⁺.

5 **5. (3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成**



称取(3-((5-氨基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)氨基甲酸叔丁酯 (2.600 g, 5 mmol)、三乙胺 (1.010 g, 10 mmol) 于 100 mL 烧瓶中, 加入 40mL 乙醇溶解。向反应液中加入草酸二乙酯 (2.190 g, 15 mmol), 升温回流 48 小时。TLC 跟踪原料转化, 抽滤, 乙醇洗涤滤饼, 干燥。得(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H))苯基)氨基甲酸叔丁酯黄色固体 2.155 g, 产率 75%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J = 4.4$ Hz, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). HRMS(ESI): 计算值 C₂₉H₃₅N₈O₅ (M+H)⁺ 575.2730, 实验值 575.2725.

6 **6. N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H))苯基)丙烯酰胺的合成 (化合物 001)**



称取(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H))苯基)氨基甲酸叔丁酯 (0.861 g, 1.5 mmol) 于 50 mL 圆底烧瓶, 加入 10 mL 二氯甲烷溶解, 缓慢滴入 2 mL 三氟乙酸, 室温搅拌过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液中和至碱性, 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 旋转蒸发除去溶剂, 得 8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮 491 mg, 产率 69%, 产物未经纯化直接用于下步反应。

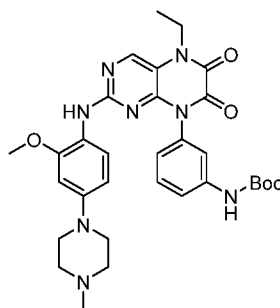
称取 8-(3-氨基苯基)-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮

(0.474 g, 1 mmol), Et₃N (0.152 g, 1.5 mmol) 于 25 mL 烧瓶, 加入 10 mL 二氯甲烷溶解, 冰浴条件下搅拌 10 分钟。另取丙烯酰氯 (105 μ L, 1.3 mmol) 溶于 2 mL 二氯甲烷, 缓慢加入上述反应液中, 滴加完室温搅拌过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入冰水, 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 旋转蒸发除去溶解, 粗品经硅胶柱层析分离纯化 (DCM/CH₃OH=15:1, v/v)。得

5 N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8-(5H))苯基)丙烯酰胺 124 mg, 产率 23%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59-6.52 (m, 2H), 6.26 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.20 (t, *J* = 4.4 Hz,

10 4H), 2.74 (s, 3H). HRMS(ESI): 计算值 C₃₁H₃₉N₈O₅ (M+H)⁺ 529.2312, 实验值 529.2312.

7. (3-(5-乙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H))苯基)氨基甲酸叔丁酯的合成

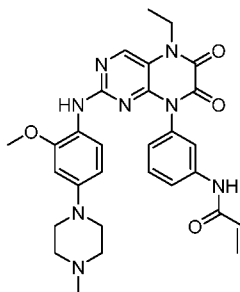


称取(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H))苯基)

15 氨基甲酸叔丁酯 (0.861 g, 1.5 mmol), Cs₂CO₃ (0.587 g, 1.8 mmol) 于 25 mL 烧瓶, 加入 10 mL DMF 溶解, 滴加碘乙烷 (180 μ L, 2.25 mmol), 滴加完室温搅拌过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入水, 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 旋转蒸发除去溶剂, 粗品经硅胶柱层析分离纯化 (DCM/CH₃OH=20:1, v/v)。得(3-(5-乙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H))苯基)氨基甲酸叔丁酯 414 mg, 产率 46%。¹H NMR (400 MHz,

20 CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.62 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (s, 9H). HRMS(ESI): 计算值 C₃₁H₃₉N₈O₅ (M+H)⁺ 603.3043, 实验值 603.3043.

25 8. N-(3-(5-乙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8-(5H))苯基)丙烯酰胺的合成 (化合物 003)



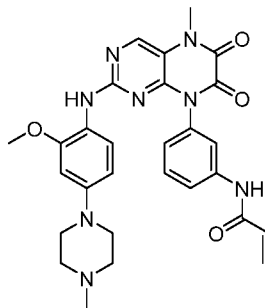
称取(3-(5-乙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H))苯基)氨基甲酸叔丁酯 (0.400 g, 0.66 mmol) 于 50 mL 圆底烧瓶, 加入 10 mL 二氯甲烷溶解, 缓慢滴入 2 mL 三氟乙酸, 室温搅拌过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入饱和 NaHCO₃ 溶液中和至碱性, 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 旋转蒸发除去溶剂, 粗品用二氯甲烷重结晶, 得 8-(3-(5-乙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮

185 mg, 产率 55%, 产物直接用于下步反应。

称取 8-(3-(5-乙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮 (0.180 g, 0.36 mmol), Et₃N (0.055 g, 0.54 mmol) 于 25 mL 烧瓶, 加入 10 mL 二氯甲烷溶解, 冰浴条件下搅拌 10 分钟。另取丙烯酰氯 (38 μ L, 0.47 mmol) 溶于 1 mL 二氯甲烷, 缓慢加入上述反应液中, 滴加完室温搅拌过夜。TLC 跟踪原料转化, 加入冰水, 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 旋转蒸发除去溶解, 粗品经硅胶柱层析分离纯化 (DCM/CH₃OH=15:1, v/v)。得 N-(3-(5-乙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H))苯基)丙烯酸酰胺 98 mg, 产率 49%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 17.2 Hz, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 16.8 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.06-6.04 (m, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.02 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). HRMS(ESI): 计算值 C₂₉H₃₃N₈O₄ (M+H)⁺ 557.2625, 实验值 557.2615。

以下化合物均按照上述步骤 a-g 的方法合成得到:

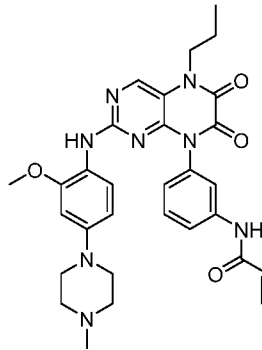
N-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-甲基-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5H)-基)苯基)丙烯酸酰胺 (化合物 002)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H),

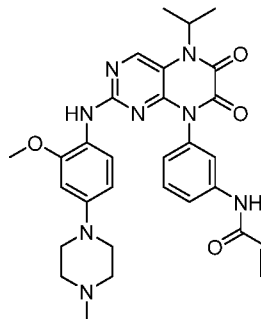
7.66 (s, 1H), 7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J=17.2$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J=10.0$ Hz, $J=1.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.55-3.53 (m, 4H), 3.06-3.02 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). HRMS(ESI): 计算值 $C_{28}H_{31}N_8O_4$ (M+H)⁺ 543.2468, 实验值 543.2470.

5 ***N*-(3-(2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-5-丙基-6,7-二氢蝶啶-8-(5*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (化合物 004)**



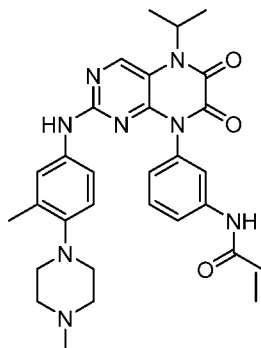
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.70 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.59-6.52 (m, 2H), 6.26 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=1.2$ Hz, 1H), 6.11-6.09 (m, 1H), 5.77 (dd, $J=10.0$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 4H), 3.16-3.14 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.01 (t, $J=7.2$ Hz, 3H). HRMS(ESI): 计算值 $C_{30}H_{35}N_8O_4$ (M+H)⁺ 571.2781, 实验值 571.2780.

10 ***N*-(3-(5-异丙基-2-((2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8-(5*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (化合物 005)**



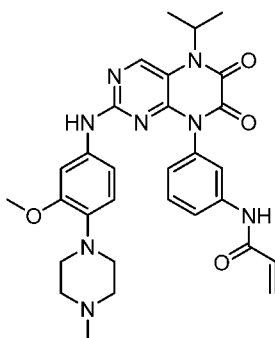
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=10.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J=16.8$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.12-6.10 (m, 1H), 5.77 (dd, $J=10.0$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.31-3.29 (m, 4H), 3.26-3.24 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.40 (d, $J=6.4$ Hz, 6H). HRMS(ESI): 计算值 $C_{30}H_{35}N_8O_4$ (M+H)⁺ 571.2781, 实验值 571.2780.

20 ***N*-(3-(2-((3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-异丙基-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8-(5*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (化合物 006)**



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.54 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 4H), 2.85-2.82 (m, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). HRMS(ESI): 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 555.2832, 实验值 555.2833.

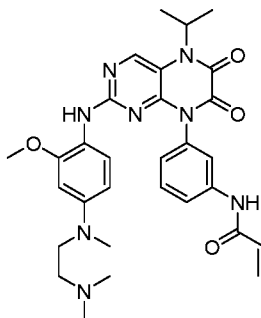
***N*-(3-(2-((3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)氨基)-5-异丙基-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啉-8-(5H)-基)苯基)丙烯酰胺 (化合物 007)**



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.59 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.55-6.49 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.19-3.07 (m, 8H), 2.74 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H).

HRMS(ESI): 计算值 $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 571.2781, 实验值 571.2782.

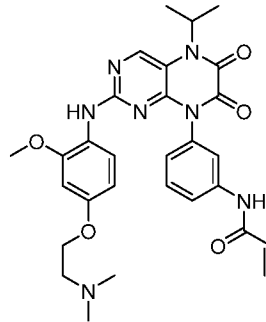
***N*-(3-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-异丙基-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啉-8-(5H)-基)苯基)丙烯酰胺 (化合物 008)**



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 16.4$ Hz, $J = 0.8$

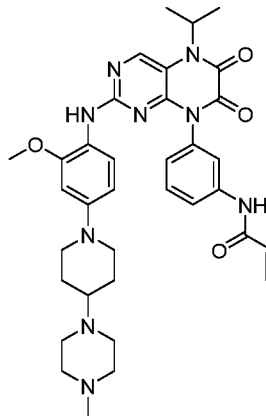
Hz, 1H), 6.26-6.19 (m, 2H), 5.92-5.90 (m, 1H), 5.64 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.49-5.43 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.35 (s, 6H), 1.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). HRMS(ESI): 计算值 $C_{30}H_{37}N_8O_4$ ($M+H$)⁺ 573.2938, 实验值 573.2939.

5 *N*-(3-(2-((4-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-2-甲氧基苯基)氨基)-5-异丙基-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8-(5*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (化合物 009)



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.64 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 10.4$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.16-6.14 (m, 1H), 5.76 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.37-5.31 (m, 1H), 4.21 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.69 (s, 6H), 1.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). HRMS(ESI): 计算值 $C_{29}H_{34}N_7O_5$ ($M+H$)⁺ 560.2621, 实验值 560.2625.

10 *N*-(3-(5-异丙基-2-((2-甲氧基-4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基)苯基)氨基)-6,7-二氧代-6,7-二氢蝶啶-8(5*H*)-基)苯基)丙烯酰胺 (化合物 010)



15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.58 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55-6.48 (m, 2H), 6.27 (dd, $J = 17.2$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.08-6.06 (m, 1H), 5.78 (dd, $J = 10.0$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.36-5.30 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.62-3.60 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 4H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.56 (t, $J = 11.6$ Hz, 3H), 2.42-2.39 (m, 2H), 1.82-1.81 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H). HRMS(ESI): 计算值 $C_{35}H_{44}N_9O_4$ ($M+H$)⁺ 654.3516, 实验值 654.3512.

20 实施例 2. 生物活性测试

本发明提供的化合物对 EGFR 激酶活性的体外抑制效果实验如下进行：

体外酶活性分析：野生型及各种突变型 (T790M, L858R/T790M) EGFR 均购自于英杰公司。为所有的待测试化合物设置了从 5.1×10^{-11} mol/L 到 1.0×10^{-6} mol/L 的 10 个浓度梯度。

不同激酶的浓度由优化实验决定，相应的浓度为：EGFR (PV3872, 英杰公司) 0.287 μ g/ μ L, EGFR-T790M (PV4803, 英杰公司) 0.174 μ g/ μ L, EGFR-L858R/T790M (PV4879, 英杰公司) 0.055 μ g/ μ L。化合物在 DMSO 中从 5.1×10^{-9} M 到 1×10^{-4} M 稀释三倍。4 μ L 化合物溶于 96 μ L 水，得到 4x 的化合物溶液。40 μ M ATP 溶于 1.33x 激酶缓冲液，激酶/肽混合物包含 2x 激酶、4 μ M 酪氨酸 4 肽准备好待用。10 μ L 激酶反应包括 2.5 μ L 化合物溶液，5 μ L 激酶/肽混合物，2.5 μ L ATP 溶液。5 μ L 磷酸化肽溶液代替激酶/肽混合物用作 100%磷酸化对照。2.5 μ L 1.33x 激酶缓冲液代替 ATP 溶液用作 100%抑制对照，2.5 μ L 4%DMSO 代替化合物溶液用作 0%抑制对照。板内溶液充分混合后在室温下培养 1.5 小时。每孔加入 5 μ L Development Solution 后继续在室温下培养 1 小时，非磷酸化肽在此时间内被裂解。最后，加入 5 μ L 终止制剂 (Stop Reagent)结束反应。孔板用 EnVisionMultilabel Reader (珀金埃尔默公司)进行测量。实验数据使用 GraphPad Prism version 4.0 进行计算。每次实验均重复 3 次以上。

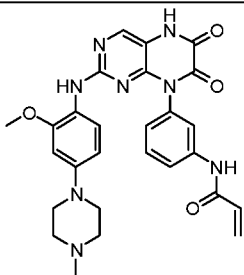
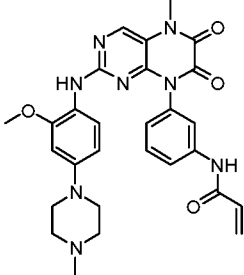
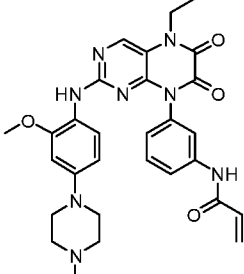
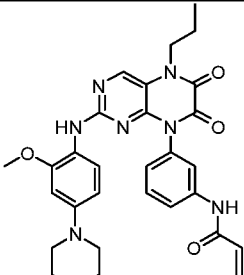
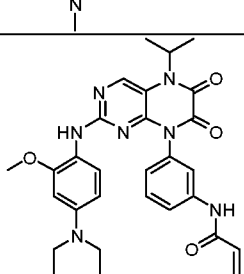
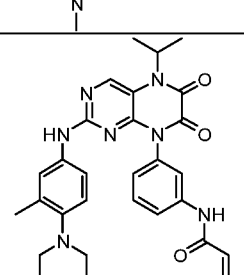
细胞增殖及生长抑制分析：H1975 (非小细胞肺癌细胞, EGFR^{L858R/T790M})、A431 (非小细胞肺癌细胞, EGFR 野生型), 细胞均从 ATCC 获得。细胞增殖活性采用 MTS 分析法进行评估。细胞暴露在处理条件下 72 小时, 各细胞系每次实验所使用的细胞数根据吸光度值 (490 nm 处的吸光度值为 1.3-2.2)进行调整。为待测试化合物设置了 6 个浓度梯度 (0.1 nM - 10 μ M), 每个浓度值至少使用 6 组平行对照。

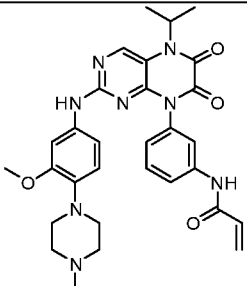
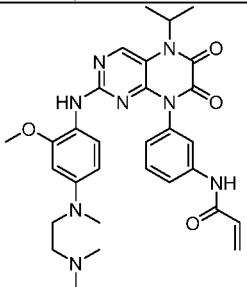
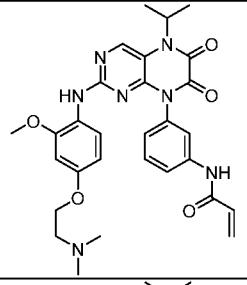
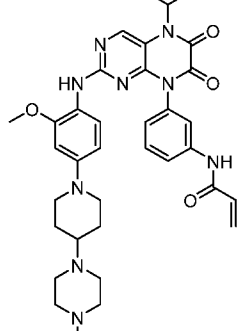
H1975、A431 细胞在相应的培养基中培养, 细胞在复苏后至少传代两次, 然后用于实验使用。对数期的细胞受胰蛋白酶作用并在培养基中再悬浮。H1975 (每孔 1000 细胞)、A431 (每孔 2000 细胞)播种于 96 孔板中, 体积 100 μ L; 设置 6 组平行及 7 列。孔板放于 37°C 5%二氧化碳的培养箱中过夜。将化合物溶于 DMSO, 配制浓度为每升 10 μ M, 随后将化合物浓度逐步稀释得到的化合物浓度分别为每升 10 μ M、1 μ M、0.1 μ M、0.01 μ M、0.001 μ M、0.0001 μ M。2 μ L 化合物溶液加到 998 μ L 的培养基中, 混合物经充分混合。100 μ L 的混合物加入 96 孔板中。2 μ L DMSO 代替化合物溶液用作 0%抑制对照。培养 68 小时之后, 加入 20 μ L MTT (5 mg/mL)。4 小时候, 抛弃上清液并加入 150 μ L DMSO。摇振 10 分钟之后, 孔板用 Synergy HT (Bio TeK) (OD490)读取数据。数据使用 GraphPad Prism version 4.0 进行计算, IC₅₀ 值通过使用剂量反应曲线的非线性回归模型调整得到。

测试结果如下表 1 所示。

表 1

化合物 编号	化合物结构	EGFR 激酶活性 (IC ₅₀ , nM)		细胞增殖抑制活性 (IC ₅₀ , μ M)	
		WT	T790M/L858R	A431	H1975

001		2.8	2.5	>10.0	>10.0
002		474.1	4.7	>10.0	1.772
003		80.6	1.2	8.815	0.126
004		2.2	0.6	2.142	0.119
005		2.0	0.3	7.772	0.018
006		1.4	1.5	0.309	0.150

007		8.6	1.3	0.668	0.213
008		22.7	16.6	1.528	0.439
009		68.3	143.4	1.499	0.414
010		27.7	7.8	2.259	1.187

>10.0 表示对细胞的抑制作用较弱。

讨论：

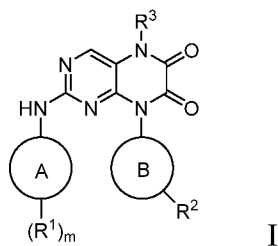
发明人经过广泛而深入的研究，设计并合成得到了一系列未见文献报道的 5,8-二氢蝶啶-6,7-二酮类化合物，对得到的化合物进行了分子水平和细胞水平的活性测试，得到一批能够选择性抑制 EGFR T790M 突变的化合物。本发明人进一步发现，本发明的化合物对 EGFR 突变型癌细胞(H1975)和 EGFR 野生型癌细胞(A431)的增殖抑制能力的差异高于对突变型 EGFR 和野生型 EGFR 激酶活性抑制能力的差异，从而提示本发明的化合物在体内有更好的差异毒性，有可能成为选择性抑制 T790M 突变，克服临床耐药的第三代 EGFR 靶向药物，或者作为经进一步修饰得到活性更佳和/或差异毒性更佳的化合物的基础。

10

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

权 利 要 求

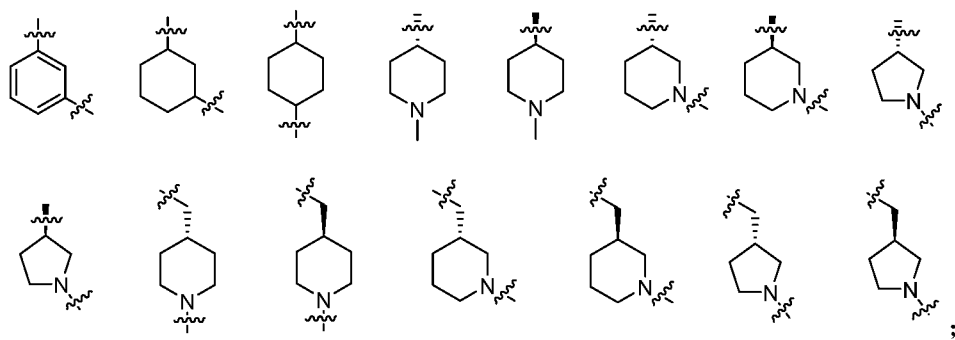
1. 通式 I 所示的化合物或其药学上可接受的盐:



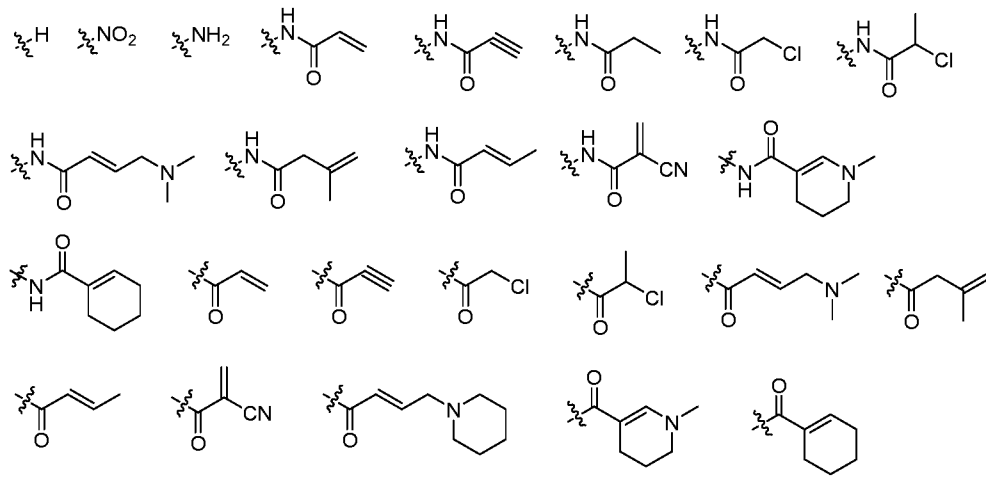
5 式中, A 为苯环、五元或六元杂环、C₃-C₈ 环烷基;

R¹ 各自独立选自氢、卤素、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₄ 烷基酰胺基、取代哌嗪基、取代高哌嗪基、取代吗啉基、取代硫代吗啉基、4-N-甲基哌嗪基、4-N-乙酰基哌嗪基、4-N,N-二甲基哌啶基、取代哌啶基、N,N-二甲胺基乙基胺基, N,N-二甲胺基乙氧基, 4-(4-N-甲基哌嗪基)哌啶基、-NR_aR_b, 其中, R_a 和 R_b 可选自烷基和含氮烷基;

10 B 选自下组:



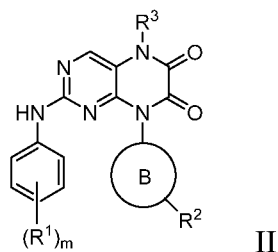
R² 各自独立选自以下基团:



15 R³ 选自下组: 氢、C₁-C₁₀ 烷基, 取代的 C₁-C₁₀ 烷基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的苄基、任选取代的杂环基;

m 为 0-7, 优选 1-7 的任一整数。

2. 如权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于, 所述化合物如通式 II 所示:

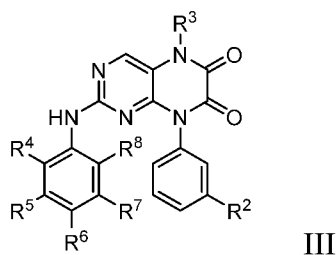


式中，B、R¹、R²、R³如权利要求1所限定；

m 为 0-5，优选 1-5 的整数。

3. 如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述化合物如通

式 III 所示：

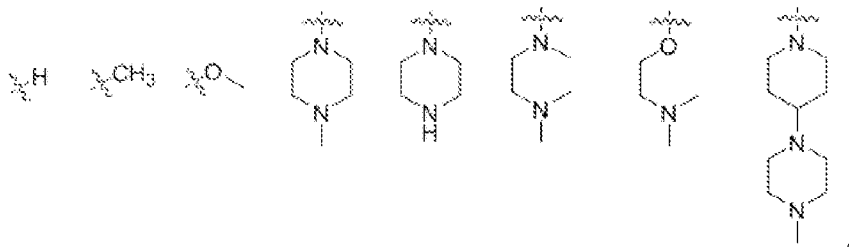


式中，

R² 选自 ；

R³ 选自 H、或 C₁-C₆ 烷基，优选甲基或异丙基；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁷ 和 R⁸ 独立选自下组：

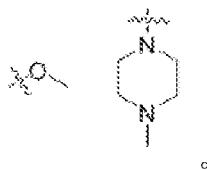


4. 如权利要求3所述的化合物或其药学上可接受的盐，其特征在于，

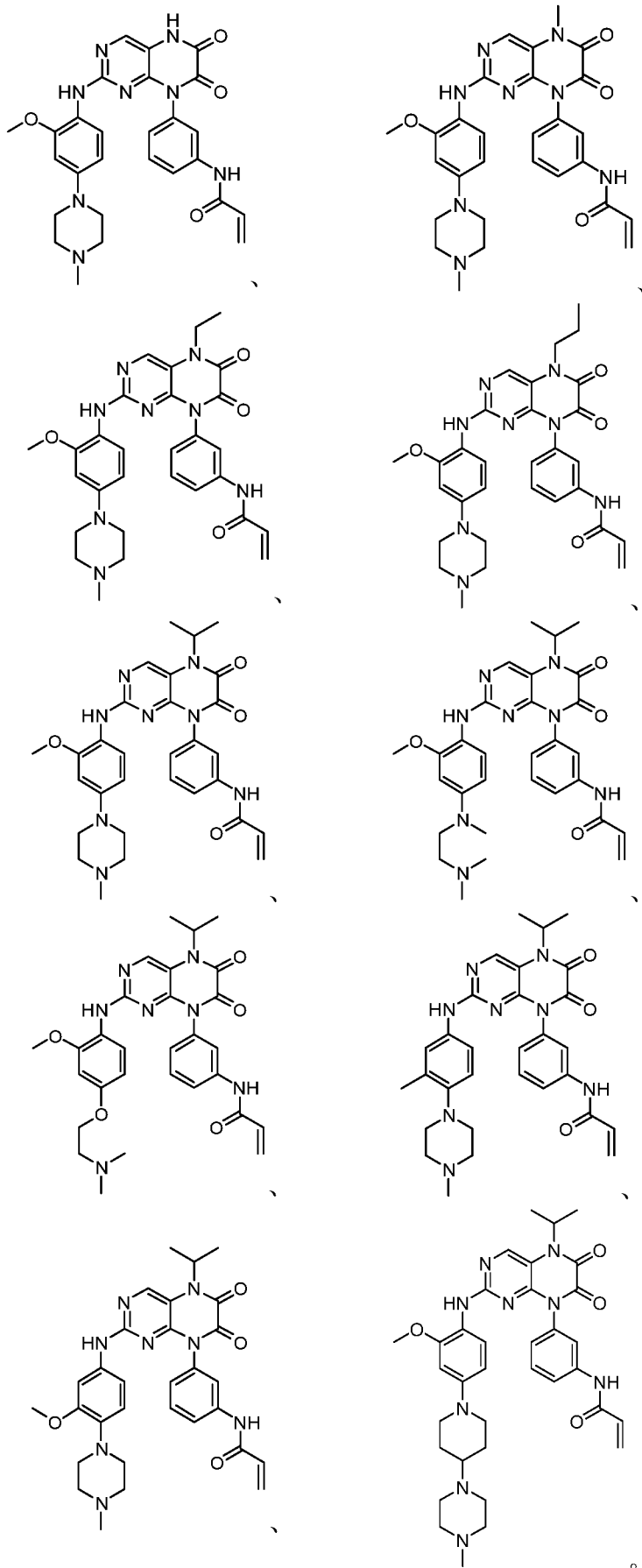
R³ 选自 C₁-C₆ 烷基，优选甲基或异丙基；

R⁵、R⁷ 和 R⁸ 为 H；

R⁴ 和 R⁶ 独立选自下组：



5. 选自下组的化合物或其药学上可接受的盐：



6. 一种药物组合物，所述药物组合物含权利要求 1-5 中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赋形剂。

7. 权利要求 1-5 中任一项所述的化合物在制备治疗或预防 EGFR 介导的疾病，或抑制 EGFR 的药物中的用途。

8. 如权利要求 7 所述的用途，其特征在于，所述 EGFR 介导的疾病为癌症。

9. 如权利要求 8 所述的用途，其特征在于，所述癌症选自下组：非小细胞肺癌、小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞癌、乳腺癌、前列腺癌、神经胶质细胞瘤、卵巢癌、头颈部鳞癌、宫颈癌、食管癌、肝癌、肾癌、胰腺癌、结肠癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、胃癌、多发性骨髓瘤和实体瘤。

10. 治疗或预防 EGFR 介导的疾病方法，包括将权利要求 1-5 中任一项所述的化合物或权利要求 6 所述的药物组合物给予有此需要的对象。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/110437

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 475/00 (2006.01) i; A61K 31/519 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 35/02 (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 475; 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)

DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN): EAST CHINA UNIVERSITY OF SCIENCE AND TECHNOLOGY; LI, Honglin; XU, Yufang; DING, Jian; HAO, Yongjia; SUN, Deheng; WANG, Xia; TONG, Yi; ZHANG, Chen; XIE, Hua; pteridine, diketone, dione, cancer, EGFR, structure search according to compounds of formula I of claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	HAO, Yongjia et al., "Discovery and Structural Optimization of N5-Substituted 6, 7-Dioxo-6, 7-dihydropteridines as Potent and Selective Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against L858R/T790M Resistance Mutation", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, volume 59, number 15, 11 November 2016 (11.11.2016), pages 7111-7124, particularly page 7115, Table 1	1-9
X	CN 1373763 A (WARNER-LAMBERT COMPANY), 09 October 2002 (09.10.2002), claims 3 and 12-22, and description, page 9, paragraphs 1-4 from the bottom, and embodiment 5, compounds 16 and 19	1-9
X	US 2006047118 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT), 02 March 2006 (02.03.2006), claims 1-8, page 9, left column, Method 1, and embodiments 1-10	1-9
A	WO 2013071217 A1 (OSI PHARMACEUTICALS LLC), 16 May 2013 (16.05.2013), the whole document	1-9

☐ 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
07 March 2017 (07.03.2017)

Date of mailing of the international search report
23 March 2017 (23.03.2017)

Name and mailing address of the ISA/CN:
State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao
Haidian District, Beijing 100088, China
Facsimile No.: (86-10) 62019451

Authorized officer
CHANG, Xiaoyu
Telephone No.: (86-10) **62084213**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2016/110437

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 [1] claim 10 relates to a method of treatment of diseases by therapy, and does not comply with the requirements of PCT Rule 39.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2016/110437

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 1373763 A	09 October 2002	ZA 200200896 B	30 July 2003
		EE 200200140 A	15 April 2003
		AP 200202479 D0	30 June 2002
		JP 2003509425 A	11 March 2003
		BG 106594 A	29 December 2002
		US 7169778 B2	30 January 2007
		EA 005287 B1	30 December 2004
		AU 777468 B2	21 October 2004
		AU 5629500 A	17 April 2001
		PL 353269 A1	03 November 2003
		MA 26819 A1	20 December 2004
		IS 6298 A	13 March 2002
		HU 0202713 A2	28 December 2002
		IL 148614 D0	12 September 2002
		WO 0119825 A1	22 March 2001
		DZ 3186 A1	22 March 2001
		HU 0202713 A3	28 February 2005
		CZ 20020846 A3	12 February 2003
		OA 12010 A	19 April 2006
		US 2007049600 A1	01 March 2007
		CA 2393896 A1	22 March 2001
		EP 1409487 A1	21 April 2004
		SK 3542002 A3	01 April 2003
		NZ 516872 A	31 October 2003
		NO 20021239 D0	13 March 2002
		YU 18502 A	31 December 2004
		CR 6586 A	02 February 2004
		BR 0013952 A	14 May 2002
		NO 20021239 A	13 March 2002
		ZA 200200896 A	30 July 2003
		MX PA02001108 A	20 August 2002
		US 2003130286 A1	10 July 2003
US 2006047118 A1	02 March 2006	CA 2575804 A1	02 March 2006
		WO 2006021547 A1	02 March 2006
		JP 2008510770 A	10 April 2008
WO 2013071217 A1	16 May 2013	EP 1786817 A1	23 May 2007
		EP 2776444 A4	22 July 2015
		US 9351974 B2	31 May 2016
		JP 2015501793 A	19 January 2015
		US 2014315911 A1	23 October 2014
		EP 2776444 A1	17 September 2014

A. 主题的分类 C07D 475/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(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) C07D475; A61K31; A61P35 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, REGISTRY, CAPLUS (STN); 华东理工, 李洪林, 徐玉芳, 丁健, 郝永佳, 孙德恒, 王霞, 童依, 张臣, 谢华, 蝶啶, 二酮, 癌, pteridine, diketone, dione, cancer, EGFR, 根据权利要求1中式I化合物的结构检索																	
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>PX</td> <td>Hao, Yongjia等. "Discovery and Structural Optimization of N5-Substituted 6, 7-Dioxo-6, 7-dihydropteridines as Potent and Selective Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against L858R/T790M Resistance Mutation" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷, 第15期, 2016年 11月 11日 (2016 - 11 - 11), 第7111-7124页, 尤其是7115页Table 1</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 1373763 A (沃尼尔0朗伯公司) 2002年 10月 9日 (2002 - 10 - 09) 权利要求3、12-22, 说明书第9页最后四段, 实施例5第16和19个化合物</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2006047118 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT) 2006年 3月 2日 (2006 - 03 - 02) 权利要求1-8, 第9页左栏Method 1, 实施例1-10</td> <td>1-9</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013071217 A1 (OSI PHARMACEUTICALS LLC) 2013年 5月 16日 (2013 - 05 - 16) 全文</td> <td>1-9</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	PX	Hao, Yongjia等. "Discovery and Structural Optimization of N5-Substituted 6, 7-Dioxo-6, 7-dihydropteridines as Potent and Selective Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against L858R/T790M Resistance Mutation" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷, 第15期, 2016年 11月 11日 (2016 - 11 - 11), 第7111-7124页, 尤其是7115页Table 1	1-9	X	CN 1373763 A (沃尼尔0朗伯公司) 2002年 10月 9日 (2002 - 10 - 09) 权利要求3、12-22, 说明书第9页最后四段, 实施例5第16和19个化合物	1-9	X	US 2006047118 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT) 2006年 3月 2日 (2006 - 03 - 02) 权利要求1-8, 第9页左栏Method 1, 实施例1-10	1-9	A	WO 2013071217 A1 (OSI PHARMACEUTICALS LLC) 2013年 5月 16日 (2013 - 05 - 16) 全文	1-9
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	Hao, Yongjia等. "Discovery and Structural Optimization of N5-Substituted 6, 7-Dioxo-6, 7-dihydropteridines as Potent and Selective Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Inhibitors against L858R/T790M Resistance Mutation" Journal of Medicinal Chemistry, 第59卷, 第15期, 2016年 11月 11日 (2016 - 11 - 11), 第7111-7124页, 尤其是7115页Table 1	1-9															
X	CN 1373763 A (沃尼尔0朗伯公司) 2002年 10月 9日 (2002 - 10 - 09) 权利要求3、12-22, 说明书第9页最后四段, 实施例5第16和19个化合物	1-9															
X	US 2006047118 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT) 2006年 3月 2日 (2006 - 03 - 02) 权利要求1-8, 第9页左栏Method 1, 实施例1-10	1-9															
A	WO 2013071217 A1 (OSI PHARMACEUTICALS LLC) 2013年 5月 16日 (2013 - 05 - 16) 全文	1-9															
☐ 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 2017年 3月 7日		国际检索报告邮寄日期 2017年 3月 23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		授权官员 常晓屿 电话号码 (86-10)62084213															

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 10
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求10涉及疾病的治疗方法，不满足PCT细则第39条的规定。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2016/110437

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	1373763	A	2002年 10月 9日	ZA	200200896	B	2003年 7月 30日
				EE	200200140	A	2003年 4月 15日
				AP	200202479	D0	2002年 6月 30日
				JP	2003509425	A	2003年 3月 11日
				BG	106594	A	2002年 12月 29日
				US	7169778	B2	2007年 1月 30日
				EA	005287	B1	2004年 12月 30日
				AU	777468	B2	2004年 10月 21日
				AU	5629500	A	2001年 4月 17日
				PL	353269	A1	2003年 11月 3日
				MA	26819	A1	2004年 12月 20日
				IS	6298	A	2002年 3月 13日
				HU	0202713	A2	2002年 12月 28日
				IL	148614	D0	2002年 9月 12日
				WO	0119825	A1	2001年 3月 22日
				DZ	3186	A1	2001年 3月 22日
				HU	0202713	A3	2005年 2月 28日
				CZ	20020846	A3	2003年 2月 12日
				OA	12010	A	2006年 4月 19日
				US	2007049600	A1	2007年 3月 1日
				CA	2393896	A1	2001年 3月 22日
				EP	1409487	A1	2004年 4月 21日
				SK	3542002	A3	2003年 4月 1日
				NZ	516872	A	2003年 10月 31日
				NO	20021239	D0	2002年 3月 13日
				YU	18502	A	2004年 12月 31日
				CR	6586	A	2004年 2月 2日
				BR	0013952	A	2002年 5月 14日
				NO	20021239	A	2002年 3月 13日
				ZA	200200896	A	2003年 7月 30日
				MX	PA02001108	A	2002年 8月 20日
				US	2003130286	A1	2003年 7月 10日
US	2006047118	A1	2006年 3月 2日	CA	2575804	A1	2006年 3月 2日
				WO	2006021547	A1	2006年 3月 2日
				JP	2008510770	A	2008年 4月 10日
				EP	1786817	A1	2007年 5月 23日
WO	2013071217	A1	2013年 5月 16日	EP	2776444	A4	2015年 7月 22日
				US	9351974	B2	2016年 5月 31日
				JP	2015501793	A	2015年 1月 19日
				US	2014315911	A1	2014年 10月 23日
				EP	2776444	A1	2014年 9月 17日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)