(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
2016 年 2 月 18 日 (18.02.2016)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2016/023422 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 403/04 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2015/085714

(22) 国际申请日: 2015 年 7 月 31 日 (31.07.2015)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201410401604.7 2014 年 8 月 15 日 (15.08.2014) CN

(71) 申请人: **常州润诺生物科技有限公司 (CHANGZHOU RUNNOR BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO., LTD)** [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区河海西路 106 号, Jiangsu 213022 (CN)。

(72) 发明人: **朱孝云 (ZHU, Xiaoyun)**; 中国江苏省常州市新北区河海西路 106 号, Jiangsu 213022 (CN)。

(74) 代理人: **上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE)**; 中国上海市小木桥路 681 号外经大厦 21 楼, Shanghai 200032 (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, 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, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

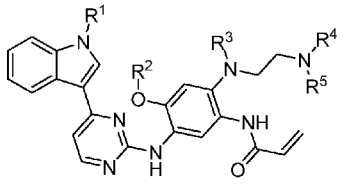
(84) 指定国 (除另有指明，要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:
— 关于申请人有权申请并被授予专利(细则 4.17(ii))
— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))
— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) **Title**: 2-(2,4,5-SUBSTITUTED ANILINE) PYRIMIDINE DERIVATIVE, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) **发明名称** : 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其药物组合物及其用途



(I)

(57) **Abstract**: Disclosed are a 2-(2,4,5-substituted aniline) pyrimidine derivative, a pharmaceutical composition and a use thereof. The pharmaceutical composition comprises a therapeutically effective amount of the 2-(2,4,5-substituted aniline) pyrimidine derivative, a solvate or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable excipient. Also disclosed is a use of the 2-(2,4,5-substituted aniline) pyrimidine derivative, a solvate or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the preparation of drugs for treating cancers. The compounds of the present invention have a relatively high solubility in water and a relatively high permeability, and/or a relatively low binding ability to plasma proteins, and at the same time have a relatively low toxicity characteristic and a relatively high anti-tumour activity.

(57) **摘要**: 本发明公开了一种 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其药物组合物及其用途。所述药物组合物含有治疗有效量的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。本发明还公开了 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐在制备治疗癌症药物中的用途。本发明的化合物具有较高的水溶解度、较高的渗透性、和/或较低的血浆蛋白结合能力，同时具有较低的毒性特征和较高的抗肿瘤活性。

WO 2016/023422 A1

2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其药物组合物及其用途

本申请要求申请日为2014年8月15日的中国专利申请CN201410401604.7的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其药物组合物及其用途。

背景技术

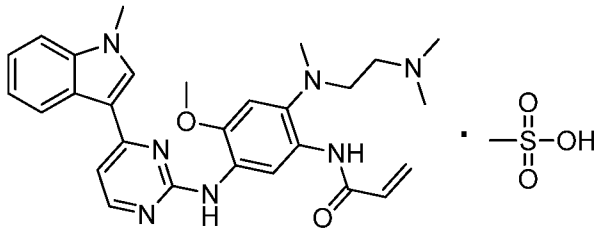
EGFR是erbB受体家族的跨膜蛋白酶氨酸激酶成员。当与生长因子配体（例如，表皮生长因子（EGF））结合时，受体可以与附加的EGFR分子发生同源二聚，或者与另一家族成员（例如erbB2（HER2）、erbB3（HER3）、或者erbB4（HER4））发生异源二聚。

erbB家族信号传导的失调促进增殖、侵入、转移、血管生成、和肿瘤细胞生存，并且已在许多人类癌症（包括肺癌、头颈部癌和乳腺癌）中得到描述。因此，erbB家族代表抗癌药物开发的合理靶点，靶向EGFR或erbB2的许多药剂现在是临床上可用的，包括吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼。

2004年有报道(Science[2004]第304期，1497-500和New England Journalof medicine[2004]第350期，2129-39)在非小细胞肺癌(NSCLC)中EGFR的激活突变与对吉非替尼治疗的反应有关。最普遍的EGFR激活突变（L858R和delE746_A750）导致相对于野生型（WT）EGFR而言，对小分子酪氨酸激酶抑制剂（例如吉非替尼和厄洛替尼）的亲和力增加、以及对三磷酸腺苷（ATP）亲和力下降。最后，产生对吉非替尼或厄洛替尼泊疗的获得性抗性，例如由于看门残基T790M的突变，据报道在50%的临床耐药性患者中检测到该突变。该突变不被认为是在空间上阻碍吉非替尼或厄洛替尼与EGFR的结合，仅将对ATP的亲和力改变到相当于WTEGFR的水平。

鉴于这种突变在靶向 EGFR 的现有疗法的抗性中的重要性，认为可以抑制包含看门基因突变的 EGFR 的药物在癌症的治疗中特别有用。相对于激活突变体形式的 EGFR（例如 L858R EGFR 突变体、或者 delE746 A750 突变体或 Exon19 缺失 EGFR 突变体）和/或抗性突变体形式的 EGFR（例如 T790M EGFR 突变体），对于可表现出对 WT EGFR 的有利效能特性、和/或相对其它酶受体的选择性的化合物仍然存在着需求，所述选择性使得这些化合物特别有希望被开发成治疗剂。

中国专利 201280033773 公开了式(II)化合物 AZD9291，对 T790M EGFR 突变体肿瘤有效，但其在体内容易被代谢脱甲基，增加了增加肝脏代谢负担，引起肝毒性，代谢产物毒性增加，且造成体内药代性质半衰期较短，并最终影响药物抗癌活性。

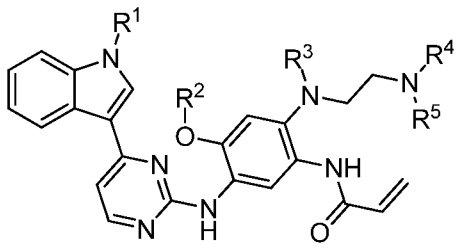


式（II）

发明内容

本发明所要解决的技术问题在于，为了克服现有技术中 EGFR/EGFR 突变体抑制剂的抑制活性不理想，毒性较高等缺陷，提供了一种新的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其药物组合物及其用途。本发明的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物具有较高的水溶解度、较高的渗透性、和/或较低的血浆蛋白结合能力，同时具有较低的毒性特征和较高的抗肿瘤活性。

本发明提供了一种如式 I 所示的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐：



式（I）

其中：

R^1 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R^2 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R^3 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R^4 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R^5 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

且 R^1、R^2、R^3、R^4 和 R^5 中至少有一个为被 1 至 3 个氘原子取代的甲基。

所述的被 1 至 3 个氘原子取代的甲基优选 3 氘代甲基。

所述的如式 I 所示的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，较佳地为如下任意化合物：

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(D_3-甲氧基)-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-二甲氨基乙基-(D_3-甲基)氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-[甲基(D_3-甲基)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

所述的如式I所示的2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐中，所述的药学上可接受的盐包括无机酸盐和有机酸盐。所述的无机酸盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐、二硫化氢盐等。所述的有机酸盐，如对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、酒石氢酸盐、抗坏血酸盐、马来酸盐、苯磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、乳酸盐、草酸盐、对溴苯磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、苹果酸盐、乙酸盐等，优选甲磺酸盐。

本发明还提供了一种药物组合物，其含有：治疗有效量的所述的如式I所示的2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。

本发明中，所述的药物组合物可制成各种类型的给药单位剂型，如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂（溶液及悬浮液）等，优选液体、悬浮液、乳液、栓剂和针剂（溶液及悬浮液）等。

为了使片剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。例如，载体，如乳糖、白糖、氯化钠、葡萄糖、尿素、淀粉、碳酸钙、高岭土、结晶纤维素和硅酸等；粘合剂，如水、乙醇、丙醇、普通糖浆、葡萄糖溶液、淀粉溶液、明胶溶液，羧甲基纤维素、紫胶、甲基纤维素和磷酸钾、聚乙烯吡咯烷酮等；崩解剂，如干淀粉、藻酸钠、琼脂粉和海带粉，碳酸氢钠、碳酸钙、聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯、十二烷基硫酸钠、硬脂酸单甘酯、淀粉和乳糖等；崩解抑制剂，如白糖、甘油三硬脂酸酯、椰子油和氢化油；吸附促进剂，如季胺碱和十二烷基硫酸钠等；润湿剂，如甘油、淀粉等；吸附剂，如淀粉、乳糖、高岭土、膨润土和胶体硅酸等；以及

润滑剂，如纯净的滑石，硬脂酸盐、硼酸粉和聚乙二醇等。还可以根据需要选用通常的涂渍材料制成糖衣片剂、涂明胶膜片剂、肠衣片剂、涂膜片剂、双层膜片剂及多层片剂。

为了使丸剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知的并广泛使用的赋形剂，例如，载体，如乳糖，淀粉，椰子油，硬化植物油，高岭土和滑石粉等；粘合剂，如阿拉伯树胶粉，黄蓍胶粉，明胶和乙醇等；崩解剂，如琼脂和海带粉等。

为了使栓剂形式的药物组合物成形，可使用本领域任何已知并广泛使用的赋性剂，例如，聚乙二醇，椰子油，高级醇，高级醇的酯，明胶和半合成的甘油酯等。

为了制备针剂形式的药物组合物，可将溶液或悬浮液消毒后（最好加入适量的氯化钠，葡萄糖或甘油等），制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时，也可使用本领域内任何常用的载体。例如，水，乙醇，丙二醇，乙氧基化的异硬脂醇，聚氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，还可加入通常的溶解剂、缓冲剂和止痛剂等。

本发明中，所述的药物组合物中的活性成分的含量无特殊限制，可在很宽的范围内进行选择，通常可为质量百分比的 10~90%，较佳的为质量百分比 30~80%。

本发明中，所述的药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据病人年龄、性别和其它条件及症状，选择各种剂型的制剂给药。例如，片剂、丸剂、溶液、悬浮液、乳液、颗粒剂或胶囊口服给药；针剂可以单独给药，或者和注射用输送液（如葡萄糖溶液及氨基酸溶液）混合进行静脉注射；栓剂为给药到直肠。

所述的药物组合物还可以包含其他药物活性成分，使其与所述的如式 I 所示的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐进行联用。所述的其他药物活性成分可为目前已知的具有抗癌等效果的药物

活性成分，例如 5-氟脲嘧啶、顺铂、奥沙利铂、吉非替尼、厄洛替尼、帕唑帕尼、阿法替尼、西妥昔单抗或贝伐单抗等。

本发明还提供了所述的如式 I 所示的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，或所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的用途。

所述的癌症可以选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、膀胱癌、脑瘤、胰腺癌、星细胞瘤、肝癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤，黑色素瘤、前列腺癌、子宫颈癌、胸腺癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道间质瘤(GIST)、甲状腺癌、甲状腺髓样癌、成神经胶质瘤、成神经细胞瘤、胆管癌、子宫内膜癌、肾脏肿瘤、肾癌、头颈癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病(AML)、多发性骨髓瘤、黑色素瘤、间皮瘤；优选肺癌，进一步优选非小细胞肺癌。

附图说明

图 1 为 10mg/kg/Day 连续给药 10 天，实施例化合物 3B 与 AZD9291 体内荷瘤小鼠，肿瘤生长抑制试验结果。

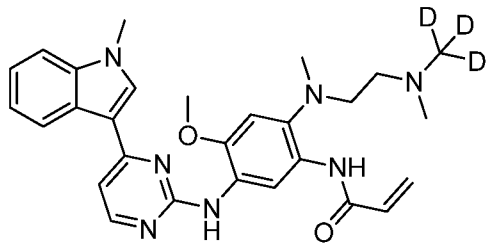
图 2 为灌胃给予 25mg/kg AZD9291（式（II））与实施化合物 3B 后的平均药时曲线（n=6）。

图 3 为灌胃给予 25mg/kg AZD9291 与实施化合物 3B 后大鼠体内吲哚脱甲基代谢物的平均药时曲线（n=6）。

具体实施方式

实施例 1A

N-(2-{2-[甲基(D_3-甲基)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



于冰浴条件下向 N^1-(2-[甲基(D_3-甲基)氨基]乙基)-5-甲氧基-N^1-甲基-N^4-[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺(中间体 1，20g)在THF(200mL)和水(20mL)中加入 6.9g 氢氧化钠。经搅拌溶液中添加丙烯酰氯 4.05g，室温搅拌 30min，将该混合物于室温下搅拌 1 小时。TLC 检测反应结束后，反应液加入 200 mL 水和 20 mL 氨水，固体析出，过滤。收集所得固体，用水清洗，于 50°C 下干燥 8 小时，得标题化合物(收率 86%).

^{1}H-NMR: 2.70(3H, s) , 2.84(3H, s) , 3. 37(4H, s) , 3. 86 (3H, s) , 3. 92 (3H, s) , 5. 76(1H, d) , 6. 28(1H, d) , 6.66(1H, dd) , 7.04-7. 25(2H, m) ,7. 29(1H, t) , 7.44(1H, d) , 7. 59(1H, d) , 8. 25 (2H, s) , 8. 83(1H, s) , 9.45(1H, s) , 9. 54(1H, s).

ESI+: [M+H^+] 503.29

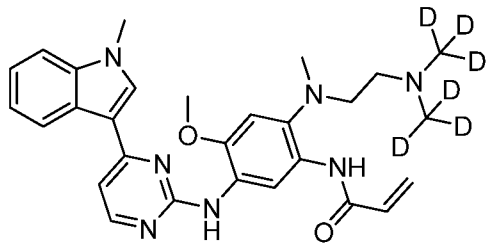
实施例 1B

N-(2-{2-[甲基(D_3-甲基)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

将实施例 1A 得到的 N-(2-{2-[甲基(D_3-甲基)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 20.5g（1.0eq）加入到 500mL 三口瓶中，溶于 120mL 乙醇和 80mL 乙酸乙酯，室温下滴加 4.1g 甲磺酸（1.05eq）+40mL 乙酸乙酯，约 1 小时滴完，滴完后于该温度保温 1.5~2 小时，然后缓慢冷却至室温，过滤，滤饼用乙酸乙酯/乙醇溶液（2:1，v/v）洗涤 1 次后，过滤，烘干，得到 18.0g 产品，收率 83%。

实施例 2A

N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



于冰浴条件下向 N^1-(2-[二(D_3-甲基)氨基]乙基)-5-甲氧基-N^1-甲基-N^4-[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺(中间体 2，20g)在 THF(200mL)和水(20mL)中加入 6.9g 氢氧化钠。经搅拌溶液中添加丙烯酰氯 4.05g，室温搅拌 30min，将该混合物于室温下搅拌 1 小时。TLC 检测反应结束后，反应液加入 200 mL 水和 20 mL 氨水，固体析出，过滤。收集所得固体，用水清洗，于 50°C 下干燥 8 小时，得标题化合物(收率 88%).

^{1}H-NMR: 2.72(3H, s) , 3. 35(4H, s) , 3. 88 (3H, s) , 3. 921(3H, s) , 5. 78(1H, d) , 6. 26(1H, d) , 6.67(1H, dd) , 7.04-7. 24(2H, m) ,7. 30(1H, t) , 7.43(1H, d) , 7. 58(1H, d) , 8. 24 (2H, s) , 8. 84(1H, s) , 9.44(1H, s) , 9. 55(1H, s).

ESI+: [M+H^+] 506.30

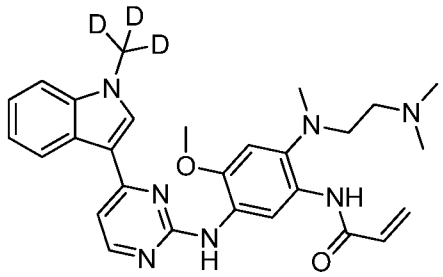
实施例 2B

N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

将实施例 2A 得到的 N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 20.5g（1.0eq）加入到 500mL 三口瓶中，溶于 120mL 乙醇和 80mL 乙酸乙酯，室温下滴加 4.1g 甲磺酸（1.05eq）+40mL 乙酸乙酯，约 1 小时滴完，滴完后于该温度保温 1.5~2 小时，然后缓慢冷却至室温，过滤，滤饼用乙酸乙酯/乙醇溶液（2:1，v/v）洗涤 1 次后，过滤，烘干，得到黄色固体，收率 85%。

实施例 3A

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



于冰浴条件下向 N^1-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-N^1-甲基-N^4-[4-(1-[D_3-甲基吲哚]-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺(中间体 3，20g)在 THF(200mL)和水(20mL)中加入 6.9g 氢氧化钠。经搅拌溶液中添加丙烯酰氯 4.05g，室温搅拌 30min，将该混合物于室温下搅拌 1 小时。TLC 检测反应结束后，反应液加入 200 mL 水和 20 mL 氨水，固体析出，过滤。收集所得固体，用水清洗，于 50°C 下干燥 8 小时，得标题化合物(收率 87%).

^{1}H-NMR: 2.70(3H, s) , 2.88(6H, d) , 3. 35(4H, s) , 3. 92 (3H, s) , 5. 77(1H, d) , 6. 27(1H, d) , 6.67(1H, dd) , 7.04-7. 25(2H, m) ,7. 28(1H, t) , 7.46(1H, d) , 7. 59(1H, d) , 8. 23 (2H, s) , 8. 85(1H, s) , 9.45(1H, s) , 9. 55(1H, s).

ESI+: [M+H^+] 503.29

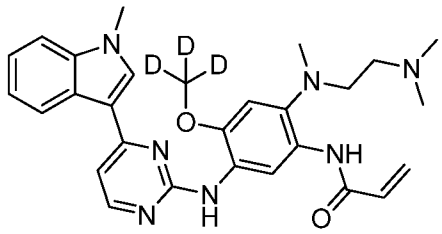
实施例 3B

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

将实施例 3A 得到的 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 20.5g（1.0eq）加入到 500mL 三口瓶中，溶于 120mL 乙醇和 80mL 乙酸乙酯，室温下滴加 4.1g 甲磺酸（1.05eq）+40mL 乙酸乙酯，约 1 小时滴完，滴完后于该温度保温 1.5~2 小时，然后缓慢冷却至室温，过滤，滤饼用乙酸乙酯/乙醇溶液（2:1，v/v）洗涤 1 次后，过滤，烘干，得到黄色固体，收率 81%。

实施例 4A

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(D_3-甲氧基)-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



于冰浴条件下向 N^1-(2-二甲基氨基乙基)-5-(D_3-甲氧基)-N^1-甲基-N^4-[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺(中间体 4，20g)在THF(200mL)和水(20mL)中加入 6.9g 氢氧化钠。经搅拌溶液中添加丙烯酰氯 4.05g，室温搅拌 30min，将该混合物于室温下搅拌 1 小时。TLC 检测反应结束后，反应液加入 200mL 水和 20mL 氨水，固体析出，过滤。收集所得固体，用水清洗，于 50°C 下干燥 8 小时，得标题化合物(收率 85%).

^{1}H-NMR: 2.70(3H, s) , 2.88(6H, d) , 3. 35(4H, s) , 3. 86 (3H, s) , 5. 77(1H, d) , 6. 27(1H, d) , 6.67(1H, dd) , 7.04-7. 25(2H, m) ,7. 28(1H, t) , 7.46(1H, d) , 7. 59(1H, d) , 8. 23 (2H, s) , 8. 85(1H, s) , 9.45(1H, s) , 9. 55(1H, s).

ESI+: [M+H^+] 503.29

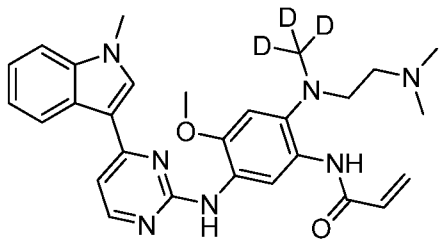
实施例 4B

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(D_3-甲氧基)-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

将实施例 4A 得到的 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(D_3-甲氧基)-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺 20.5g（1.0eq）加入到 500mL 三口瓶中，溶于 120mL 乙醇和 80mL 乙酸乙酯，室温下滴加 4.1g 甲磺酸（1.05eq）+40mL 乙酸乙酯，约 1 小时滴完，滴完后于该温度保温 1.5~2 小时，然后缓慢冷却至室温，过滤，滤饼用乙酸乙酯/乙醇溶液（2:1，v/v）洗涤 1 次后，过滤，烘干，得到黄色固体，收率 88%。

实施例 5A

N-(2-{2-二甲氨基乙基-(D_3-甲基)氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



制备方法与 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(D_3-甲氧基)-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺相同，区别仅在于，反应物为 N^1-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-N^1-(D_3-甲基)-N^4-[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺，收率 70%。

ESI+: [$M+H^+$] 503.29

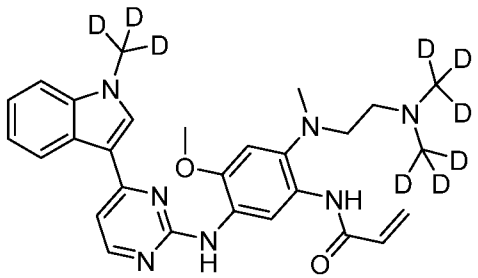
实施例 5B

N-(2-{2-二甲氨基乙基-(D_3-甲基)氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

制备方法与 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(D_3-甲氧基)-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐相同，区别仅在于，反应物为实施例 5A 制备得到的 N-(2-{2-二甲氨基乙基-(D_3-甲基)氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺，黄色固体，收率 79%。

实施例 6A

N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺



制备方法与化合物 2A N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺相同，区别仅在于，

反应物为 N^1-(2-二(D_3-甲基)氨基乙基)-5-甲氧基-N^1-甲基-N^4-[4-(1-[D_3-甲基吲唑]-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺。

ESI+: [M+H^+] 509.34

实施例 6B

N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐

制备方法与 N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(D_3-甲氧基)-5-{[4-(1-甲基吲唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺甲磺酸盐相同，区别仅在于，反应物为实施例 6A 制备得到的 N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲唑-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺，黄色固体，收率 59%。

实施例 7

中间体 1：N^1-(2-[甲基(D_3-甲基)氨基]乙基)-5-甲氧基-N^1-甲基-N^4-[4-(1-甲基吲唑-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺(中间体 1)

将 N'-(2-[甲基(D_3-甲基)氨基]乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-甲基吲唑-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1，4-二胺(44g)、铁(31g)和 NH_4Cl(1.9g)在乙醇(120mL)和水(40mL)中的混合物加热回流 3.5 小时。通过使用 SCX 柱的离子交换层析法对该粗混合物进行纯化。用甲醇-氨从柱中洗脱，进行真空浓缩，得米黄色标题化合物(90%).

中间体 2：N^1-(2-[二(D_3-甲基)氨基]乙基)-5-甲氧基-N^1-甲基-N^4-[4-(1-甲基吲唑-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺

中间体 3：N^1-(2-二甲基氨基乙基)-5-甲氧基-N^1-甲基-N^4-[4-(1-[D_3-甲基吲唑]-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺

中间体 3 的制备参照中间体 1 制备方法：中间体 8 与 2，4-二氯嘧啶反应得到 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-(D_3-甲基)吲唑，得到的产物然后在对甲苯磺酸条件下与 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺反应得到 N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯

基)-4-([D_3-甲基吲哚]-3-基)嘧啶-2-胺，产物再与 N,N'-二甲基-N'-甲基乙烷在 DIPEA 条件下反应得到 N'-(2-[二甲基氨基]乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-([D_3-甲基吲哚]-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1，4-二胺，产物铁粉、氯化铵还原得到中间体 3。

中间体 4：N^1-(2-二甲基氨基乙基)-5-(D_3-甲氧基)-N^1-甲基-N^4-[4- (1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]苯-1，2，4-三胺

中间体 2~中间体 4 的制备方法与中间体 1 相同，区别仅在于使用的反应物为各中间体所对应的反应物，中间体 2 的反应物为 N'-([二(D_3-甲基)氨基]乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1，4-二胺，中间体 3 的反应物为 N'-(2-[二甲基氨基]乙基)-2-甲氧基-N'-甲基-N-[4-(1-[D_3-甲基吲哚]-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1，4-二胺，中间体 4 的反应物为 N'-(二甲基氨基乙基)-2-（D_3-甲氧基）-N'-甲基-N-[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1，4-二胺。

中间体 5：N'-(2-二甲基氨基乙基)-2-甲氧基-N'-(D_3-甲基)-N-[4- (1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]-5-硝基苯-1，4-二胺

500mL 三口瓶中，加入 190mL DMA，16.9g N,N'-二甲基-N'-(D_3-甲基)-乙烷，23.1g DIPEA，于室温搅拌 30 分钟后，加入 47g N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(中间体 6)，然后将此固液悬浮物升温至 85℃反应 2-3 小时，TLC 和质谱监控反应完全后，趁热过滤。滤液中加入 300mL 乙腈，降温至 5℃左右后，此时会有大量红色产品析出，过滤，在 50℃减压烘干，得到 51g 产品，收率 90%，无需纯化，直接用于下步反应。

中间体 6：N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-胺

在装好机械搅拌的 1L 三口瓶中，加入 500mL 1,4-二氧六环，30g 3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基吲哚（中间体 7），搅拌下加入 30g 对甲苯磺酸和 46g 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺，然后将此固液混悬物升温至 95-102℃反应 3 小时，TLC 监控反应完全，然后降温至 60℃，滴加稀释过的浓氨水，调节 pH，然

后再降温至 10~15℃搅拌 30 分钟后过滤，滤饼用 5%碳酸氢钠溶液洗涤一次，再用冷的乙醇洗涤 1 次，过滤后于 50℃烘干，得到 47g 产品，收率 74%，无需纯化，直接用于下步反应。

中间体 7：3-(2-氯嘧啶-4-基) -1-甲基吲哚

在 1L 三口瓶中加入 40g 2，4-二氯嘧啶，200mL DME，搅拌溶解后，降温至 10~15℃，分批迅速加入 45g 无水三氯化铁，保持温度不超过 35℃，每批加完保持搅拌 15 分钟。52.8g 1-甲基吲哚滴加到上述反应体系中，然后再缓慢升温至 50℃，搅拌过夜，TLC 监控基本反应完全。降温至 5~10℃，缓慢滴加甲醇水溶液（1:2，v/v）约 300mL，此时会有大量粘稠固体析出，过滤，滤饼用甲醇洗涤 2 次，过滤后于 50℃减压烘干，收率 85%.

中间体 8：1-(D_3-甲基)吲哚

5g 吲哚溶于 20mL 二氯甲烷，加入 0.5g 碳酸钾，冰浴下滴加 2mL 氘代碘甲烷二氯甲烷溶液，室温反应 3 小时，TLC 检测反应结束。加入亚硫酸钠溶液，萃取旋干，得到产品，收率 95%。

效果实施例 1

依照 R&D Systems DuoSet IC Human Phospho-EGF R ELISA(R&D Systems 目录号#DYC1095)中描述的方案，来执行测量细胞裂解液中内源性 p-EGFR 的细胞磷酸化的测验。本申请要引用该文献的全文。

测试 1：Exon19 缺失 EGFR(激活单突变体)细胞磷酸化测试。

将人肺细胞系 PC9(Exon19 缺失 EGFR)（从中国药科大学购得）维持在含有 10%胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI1640 中。使细胞在有 5% CO_2 的加湿培养箱中于 37 度生长。将 40μL 细胞播种(10000 细胞/孔)于 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中，于 37 度下在 5% CO_2 中培养过夜。使用 Echo555 声波定剂量（acoustically dosed），将 100% DMSO 中连续稀释的待测化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时，轻柔混合培养基之后，将 40μL 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合力 384 孔板用捕捉抗

体覆盖，然后用 3% BSA 进行封闭。接着去除封闭液，将 15μL 裂解液转移到 Greiner 黑色高结合力 384 孔板中，培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后，添加 20μL 检测抗体，培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后，添加 20μL QuantaBlu 荧光过氧化物酶底物（Thermo Fisher Scientific），培养 1 小时。将 20μL QuantaBlu 终止溶液添加到培养板中，在采用 352nm 激发波长和 460nm 发射波长的 Envision 微孔板检测仪读出荧光。将各待测化合物获得的数据输入合适的软件包以执行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得 50% 效果所需的化合物浓度来确定 IC_{50} 值。

测试 2：L858R/T790M EGFR(双突变体)细胞磷酸化测试

将人肺细胞系 NCI-H1975（从中国药科大学购得）维持在含有 10% 胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI1640 中。使细胞在有 5% CO_2 的加湿培养箱中于 37 度生长。将 40 uL 细胞播种(10000 细胞/孔)于 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中，于 37 度下在 5%CO_2 中培养过夜。使用 Echo555 声波定剂量(acoustically dosed)，将 100%DMSO 中连续稀释的化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时，轻柔混合培养基之后，将 40uL 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合力 384 孔板用捕捉抗体覆盖，然后用 3%BSA 进行封闭。接着去除封闭液，将 15μL 裂解液转移到 Greiner 黑色高结合力 384 孔板中，培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后，添加 20uL 检测抗体，培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后，添加 20uL QuantaBlu 荧光过氧化物酶底物（Thermo Fisher Scientific），培养 1 小时。将 20uL QuantaBlu 终止溶液添加到培养板中，在采用 352nm 激发波长和 460nm 发射波长的 Envision 微孔板检测仪读出荧光。将各化合物获得的数据输入合适的软件包以执行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得 50% 效果所需的化合物浓度来确定 IC_{50} 值。

测试 3：野生型 EGFR 细胞磷酸化试验

将人结肠细胞系 LoVo（从中国药科大学购得）保存在含有 3%剥离的

Cstripped)胎牛血清和 2mM 谷氨酰胺的 RPMI1640 中。使细胞在有 5% CO_2 的加湿培养箱中于 37 度生长。将 40 uL 细胞播种(10000 细胞/孔)于 Corning 黑色透明底 384 孔板中的生长培养基中，于 37 度下在 5%CO_2 中培养过夜。使用 Echo555 声波定剂量(acoustically dosed)，将 100%DMSO 中连续稀释的化合物加至细胞。将培养板再培养 2 小时，轻柔混合培养基之后，将 40uL 裂解缓冲液添加到各孔中。将 Greiner 黑色高结合力 384 孔板用捕捉抗体覆盖，然后用 3%BSA 进行封闭。接着去除封闭液，将 15μL 裂解液转移到 Greiner 黑色高结合力 384 孔板中，培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后，添加 20uL 检测抗体，培养 2 小时。轻柔混合和用 PBS 清洗培养板之后，添加 20uL QuantaBlu 荧光过氧化物酶底物（Thermo Fisher Scientific），培养 1 小时。将 20uL QuantaBlu 终止溶液添加到培养板中，在采用 352nm 激发波长和 460nm 发射波长的 Envision 微孔板检测仪读出荧光。将各化合物获得的数据输入合适的软件包以执行曲线拟合分析。基于此数据并通过计算获得 50%效果所需的化合物浓度来确定 IC_{50} 值。

将本专利申请实施例中的检测数据(μM)显示于下表中，虽然用一定数量的有效数字来陈述检测数据，但不应该认为表示数据已确定精确为有效数字的数。

表 1 为测试 1~测试 3 得到的各化合物 IC_{50} 值

实施例编号	测试 1	测试 2	测试 3
1B	0.01973	0.01270	6.533**
2B	0.01974	0.01269	8.500**
3B	0.01961	0.01175	2.532*
4B	0.01988	0.01299	4.498*
5B	0.01971	0.01271	5.535*
6B	0.01991	0.01338	3.253*
AZD9291	0.01975	0.01271	1.443

实施例组与对照组比较，* P<0.05 有显著性差异；** P<0.01 有极显著性差异。

结果显示，所有实施例化合物与对照药 AZD9291 针对于单突变和双突变体细胞有相当的活性；对野生型 EGFR 细胞具有更好的选择性，与现有技术相比较有显著性进步。

测试 4：在人体肝脏微粒体中化合物稳定性的评价

将实施例 1B-6B 制备得到的化合物的肝脏微粒体稳定性和 AZD9291 进行比较。

测定系统：本发明化合物的代谢稳定性利用由男女混合的肝脏微粒体（江阴齐氏生物科技有限公司）用 1mM NADPH 进行试验。样品使用质谱仪进行分析。将 HRMS 用于确定峰面积响应比率(对应于试验化合物或对照物的峰面积除以分析内标的峰面积)而不运行标准曲线。为了检测到所有的可能代谢物，在适当的 m/z 范围内进行 HRMS 扫描。

测定条件：该测定用一次孵育(N=1)进行。将试验化合物在 37 度下在含有 0.5 毫克/毫升肝脏微粒体蛋白的 PBS 缓冲液中孵育。通过加入辅因子 NADPH（罗氏）引发反应，并于 0、8、16、24、32、48 小时取样，平行孵育阳性对照物(5μM 辜丸素，阿拉丁)并于 0、8、16、24、32、48 小时取样。

测定质量控制：平行进行对照化合物辜丸素以证实(肝脏)微粒体的酶洁性。最终时间点后，利用荧光测定法来确认 NADPH 添加到反应混合物中。对照物的 $T_{1/2}$ 满足可接受的内标。

分析方法:

液相色谱柱:Thermo BDS Hypersil C18 30X2.0mm，3μm，具有保护柱 M. P.，缓冲液: 25mM 甲酸铵缓冲液，pH 3.5；

水相(A)：90% 水，10% 缓冲液；

有机相(B)：90% 乙腈，10% 缓冲液；

流速：300 微升/分钟

自动进样器：注射体积 10 微升

梯度程序:

时间（分钟）	%A	%B
0.0	100	0
1.5	0	100
2.0	0	100
2.1	100	0
3.5	100	0

人体肝脏微粒体中的稳定性结果如下：

化合物	剩余百分比(%)						半衰期
	0h	8h	16h	24h	32h	48h	
实施例 1B	100	93	86	77	70	67	>48h
实施例 2B	100	97	90	82	75	81	>48h
实施例 3B	100	90	82	73	64	55	>48h
实施例 4B	100	89	81	72	63	51	>48h
实施例 5B	100	91	84	75	69	66	>48h
实施例 6B	100	92	80	76	65	58	>48h
AZD9291	100	82	61	48	34	14	24h

结果显示，与参照化合物 AZD9291 比较，半衰期在 48 小时以上

(AZD9291 半衰期 24hr)，它们具有降低医疗剂量和扩大给药时间间隔的潜能。

测试 5：在 NCI-H1975 种植的裸鼠体内的效果评价

对 NCI-H1975 种植的裸鼠，一组每天一次给药 3.6μg/g（化合物/裸鼠重量）；和另一组每天一次给药 7.2μg/g，连续给药 10 天后观察肿瘤尺寸变化。

实施例编号	剂量 7.2ug/g		剂量 3.6ug/g	
	肿瘤尺寸		肿瘤尺寸	
	第 0 天	第 11 天	第 0 天	第 11 天
1B	13 mm	5 mm	12 mm	6 mm
2B	12 mm	4 mm	12 mm	5 mm
3B	13 mm	7mm	14 mm	9mm
4B	11 mm	6 mm	13 mm	8 mm
5B	14 mm	8 mm	11 mm	10 mm
AZD9291	12 mm	8 mm	13 mm	13 mm

实验结果显示，高剂量下实施例化合物比 AZD9291 均具有更优的抑制肿瘤生长的作用。低剂量下 AZD9291 抑制肿瘤增长的活性很低，但实施例化合物低剂量下抑制肿瘤增长的活性较 AZD9291 具有明显的优势。

测试 6：

荷瘤裸鼠分两组，每组各三只（雌鼠），给药实施例化合物 3B 与 AZD9291，剂量 10mg/kg/Day，连续给药 10 天，常规给水给食，给药方式，灌胃。肿瘤生长抑制试验结果如图 1 所示。

效果实施例 2

试验所需主要仪器、器械

设备名称	制造商	型号
LC/MS/MS	美国 AB/日本岛津	API4000+/ LC-20AD
离心机	Sorvall	Biofuge Stratos

电子天平	日本 Shimadzu	AUW120D

2 实验方案

2.1 实验动物分组：

SD 大鼠，24 只，雌雄各半。随机分成 4 组，每组 6 只，雌雄各半

各组分别为：（1）供试灌胃组（化合物 3B）NO.1~3 雄，NO.4~6 雌

（2）对照灌胃组（AZD9291）NO.7~9 雄，NO.10~12 雌

2.2 实验试剂与给药方式

灌胃：

25mg/kg 化合物 3B 配成 5mg/ml 溶液，生理盐水溶解，约 10ml，临用现配。

25mg/kg AZD9291 配成 5mg/ml 溶液，生理盐水溶解，约 10ml，临用现配。

2.3 试验流程

1、大鼠适应喂养一周，给药前禁食 12h；

2、大鼠分组与称重；

3、分别灌胃给药化合物 3B 与 AZD-9291，25mg/kg，于 15min，30min，1h，2h，3h，4h，6h，8h，12h，24h，36h，48h，72h，96h 时间点眼眶取血 200 μl；

5、对血样进行离心，取上清，处理，分析。测试结果见图 2 和图 3

从图 2 中可知，本发明化合物 3B 具有较优的药代参数，即本发明的化合物在较短时间内就能够达到较高的血药浓度，并且在较长时间内都能持续在较高的血药浓度上，体现了本发明化合物具有较高的渗透性和较优的体内稳定性；从图 3 可知，本发明的化合物相对于对照药物，在相同时间下代谢产物较少，减少了肝脏的代谢负担，降低了药物的毒副作用，具有更持久的药效。

对于本领域技术人员，本公开不只局限于前述说明性实施例，在不脱离

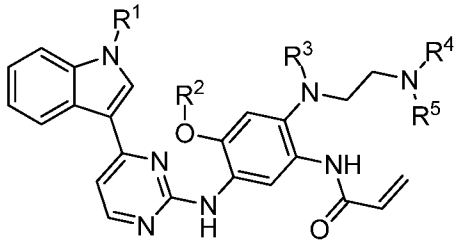
其必要属性的情况下能以其它特定形式体现。因此期望认为，所有方面均作为说明性而不是限制性、对所附权利要求进行参考的实施例而不是前述实施例，引用文献只是针对附加的权利要求而不是上述的实例，以及落入权利要求等效性的含义和范围之内的所有变化因此预期包含于此。

本说明书中列举的所有专利、专利申请和文献参考均在此以其全部内容引入作为参考。在不一致的情况下，包括定义的本公开将是有说服力的。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1、一种如式 I 所示的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐：



式（I）

其中：

R^1 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R^2 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R^3 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R^4 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

R^5 为甲基或被 1 至 3 个氘原子取代的甲基；

且 R^1、R^2、R^3、R^4 和 R^5 中至少有一个为被 1 至 3 个氘原子取代的甲基。

2、如权利要求 1 所述的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述的被 1 至 3 个氘原子取代的甲基为 3 氘代甲基。

3、如权利要求 1 或 2 所述的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：其为如下任一化合物：

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-二甲氨基乙基-甲氨基}-4-(D_3-甲氧基)-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-二甲氨基乙基-(D_3-甲基)氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)

嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-[甲基(D_3-甲基)氨基]乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-甲基吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺；

N-(2-{2-二(D_3-甲基)氨基乙基-甲氨基}-4-甲氧基-5-{[4-(1-(D_3-甲基)吲哚-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)丙-2-烯酰胺。

4、如权利要求 1~3 中至少一项所述的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述的药学上可接受的盐包括无机酸盐和有机酸盐；所述的无机酸盐为盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、磷酸盐或二硫化氢盐；所述的有机酸盐为对甲苯磺酸盐、水杨酸盐、酒石酸盐、酒石氢酸盐、抗坏血酸盐、马来酸盐、苯磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、乳酸盐、草酸盐、对溴苯磺酸盐、碳酸盐、柠檬酸盐、苯甲酸盐、苹果酸盐或乙酸盐。

5、一种药物组合物，其含有：治疗有效量的如权利要求 1~4 任一项所述的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，以及药学上可接受的辅料。

6、如权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于：还含有其他药物活性成分。

7、如权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于：所述的其他药物活性成分为 5-氟脲嘧啶、顺铂、奥沙利铂、吉非替尼、厄洛替尼、帕唑帕尼、阿法替尼、西妥昔单抗或贝伐单抗。

8、如权利要求 1~4 任一项所述的 2-(2,4,5-取代苯胺)嘧啶衍生物、其溶剂化物，或其药学上可接受的盐，或如权利要求 5~7 任一项所述的药物组合

物在制备治疗癌症药物中的用途。

9、如权利要求 8 所述的用途，其特征在于：所述的癌症选自卵巢癌、宫颈癌、结肠直肠癌、乳腺癌、膀胱癌、脑瘤、胰腺癌、星细胞瘤、肝癌、胶质瘤、胶质母细胞瘤，黑色素瘤、前列腺癌、子宫颈癌、胸腺癌、肝癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、胃癌、肺癌、肝细胞癌、胃肠道间质瘤、甲状腺癌、甲状腺髓样癌、成神经胶质瘤、成神经细胞瘤、胆管癌、子宫内膜癌、肾脏肿瘤、肾癌、头颈癌、间变性大细胞淋巴瘤、急性髓细胞白血病、多发性骨髓瘤、黑色素瘤或间皮瘤。

10、如权利要求 9 所述的用途，其特征在于：所述的肺癌选自非小细胞肺癌。

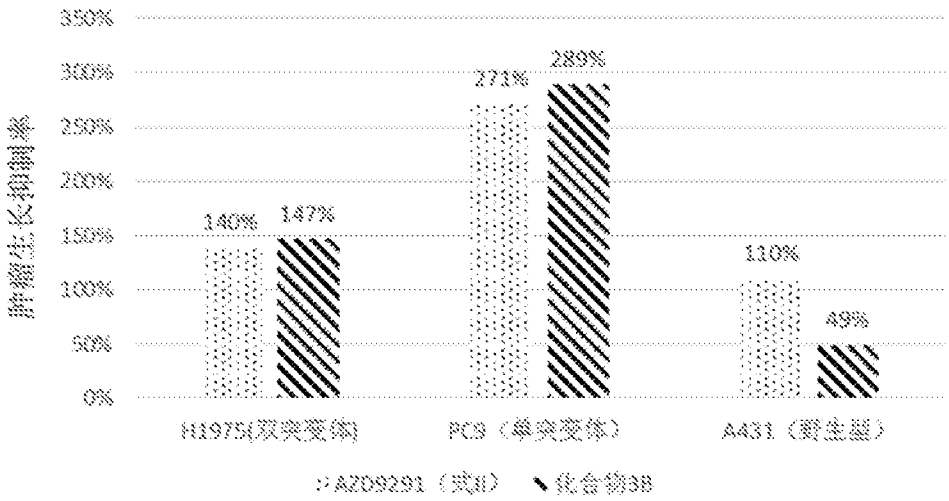

350%
300%
250%
200%
150%
100%
50%
0%
肿瘤生长抑制率
140%
147%
271%
289%
110%
49%
H1975(双突变体)
PC9（单突变体）
A431（野生型）
AZD9291（式II）
化合物38

图 1

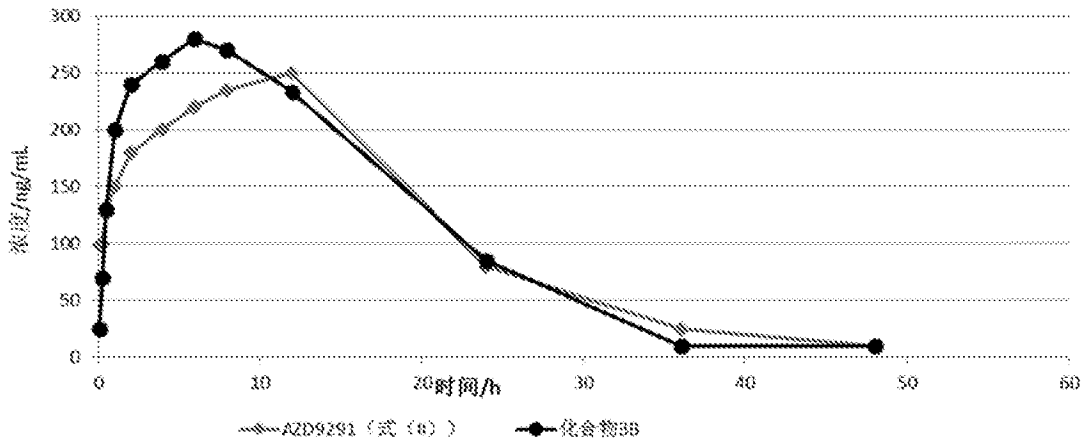

300
250
200
150
100
50
0
浓度/ng/mL
0
10
20
30
40
50
60
时间/h
AZD9291（式（II））
化合物38

图 2

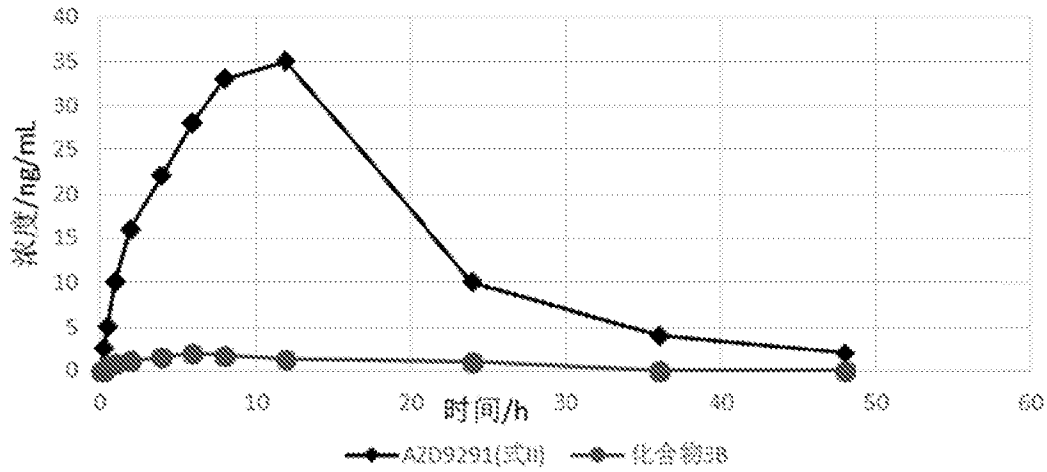

40
35
30
25
20
15
10
5
0
浓度/ng/mL
0
10
20
30
40
50
60
时间/h
AZD9291(式II)
化合物3B

图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/085714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

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

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

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

Database: DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, STN (CAPLUS, REGISTRY)

Key words: EGFR, indol+, pyrimidin+, structure search carried out according to formula (1)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 104140418 A (ZHU, Xiaoyun), 12 November 2014 (12.11.2014), claims 1-5, and description, paragraphs 0010-0026	1-10
X	CN 103702990 A (ASTRAZENECA AB), 02 April 2014 (02.04.2014), embodiment 28, and description, paragraphs 0026-0028, 0256-0258 and 0272-0320	1-10

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 October 2015 (20.10.2015)	**30 October 2015 (30.10.2015)**
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 **LI, Manyu** Telephone No.: (86-10) **62086351**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/085714

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 104140418 A	12 November 2014	None	
CN 103702990 A	02 April 2014	PE 17002014 A1	20 November 2014
		TW 201443040 A	16 November 2014
		CA 2881991 A1	31 January 2013
		EA 201391491 A1	29 August 2014
		CA 2843109 C	16 June 2015
		CA 2881987 A1	31 January 2013
		CA 2843109 A1	31 January 2013
		CR 20130629 A	12 March 2014
		KR 20140062181 A	22 May 2014
		AU 2012288626 B2	07 May 2015
		WO 2013014448 A1	31 January 2013
		JP 2013544273 A	12 December 2013
		TW I465445 B	21 December 2014
		TW 201319057 A	16 May 2013
		AU 2012288626 A8	26 September 2013
		CA 2882018 A1	31 January 2013
		EP 2736895 A1	04 June 2014
		JP 2014094930 A	22 May 2014
		US 2013053409 A1	28 February 2013
		NZ 617393 A	28 November 2014
		AR 087336 A1	19 March 2014
		UY 34219 A	28 February 2013
		CN 104109151 A	22 October 2014
		KR 101422619 B1	24 July 2014
		JP 5537704 B2	02 July 2014
		CN 104109161 A	22 October 2014
		SG 194783 A1	30 December 2013
		KR 101410902 B1	20 June 2014
		JP 2014139226 A	31 July 2014
		US 8946235 B2	03 February 2015
		US 2015119379 A1	30 April 2015
		JP 5427321 B2	26 February 2014
		CO 6811863 A2	16 December 2013
		KR 20140047741 A	22 April 2014
		AU 2012288626 A1	02 May 2013

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/085714

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
		IL 229199 D0	30 January 2014
		DO P2013000263 A	31 January 2014
		EC SP13013033 A	31 January 2014
		CA 2881993 A1	31 January 2013
		MX 2014000528 A	01 May 2014
		CN 103702990 B	09 September 2015
		KR 20140030089 A	11 March 2014

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2015/085714

A. 主题的分类

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

C07D403/-; 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））

数据库: DWPI, SIPOABS, CNABS, CPRSABS, CNKI, STN(CAPLUS, REGISTRY) 关键词: EGFR，吲哚，嘧啶，indol+，pyrimidin+，根据式（1）进行了结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 104140418 A (朱孝云) 2014年 11月 12日 (2014-11-12) 权利要求1-5，说明书0010-0026段	1-10
X	CN 103702990 A (阿斯利康瑞典有限公司) 2014年 4月 2日 (2014-04-02) 实施例28，说明书0026-0028段，0256-0258段，0272-0320段	1-10

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2015年 10月 20日	2015年 10月 30日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 中国	李满宇
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)62086351

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2015/085714

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	104140418	A	2014年 11月 12日	无			
CN	103702990	A	2014年 4月 2日	PE	17002014	A1	2014年 11月 20日
				TW	201443040	A	2014年 11月 16日
				CA	2881991	A1	2013年 1月 31日
				EA	201391491	A1	2014年 8月 29日
				CA	2843109	C	2015年 6月 16日
				CA	2881987	A1	2013年 1月 31日
				CA	2843109	A1	2013年 1月 31日
				CR	20130629	A	2014年 3月 12日
				KR	20140062181	A	2014年 5月 22日
				AU	2012288626	B2	2015年 5月 7日
				WO	2013014448	A1	2013年 1月 31日
				JP	2013544273	A	2013年 12月 12日
				TW	I465445	B	2014年 12月 21日
				TW	201319057	A	2013年 5月 16日
				AU	2012288626	A8	2013年 9月 26日
				CA	2882018	A1	2013年 1月 31日
				EP	2736895	A1	2014年 6月 4日
				JP	2014094930	A	2014年 5月 22日
				US	2013053409	A1	2013年 2月 28日
				NZ	617393	A	2014年 11月 28日
				AR	087336	A1	2014年 3月 19日
				UY	34219	A	2013年 2月 28日
				CN	104109151	A	2014年 10月 22日
				KR	101422619	B1	2014年 7月 24日
				JP	5537704	B2	2014年 7月 2日
				CN	104109161	A	2014年 10月 22日
				SG	194783	A1	2013年 12月 30日
				KR	101410902	B1	2014年 6月 20日
				JP	2014139226	A	2014年 7月 31日
				US	8946235	B2	2015年 2月 3日
				US	2015119379	A1	2015年 4月 30日
				JP	5427321	B2	2014年 2月 26日
				CO	6811863	A2	2013年 12月 16日
				KR	20140047741	A	2014年 4月 22日
				AU	2012288626	A1	2013年 5月 2日
				IL	229199	D0	2014年 1月 30日
				DO	P2013000263	A	2014年 1月 31日
				EC	SP13013033	A	2014年 1月 31日
				CA	2881993	A1	2013年 1月 31日
				MX	2014000528	A	2014年 5月 1日
				CN	103702990	B	2015年 9月 9日
				KR	20140030089	A	2014年 3月 11日