



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I702205 B

(45)公告日：中華民國 109 (2020) 年 08 月 21 日

(21)申請案號：107134991

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 10 月 03 日

(51)Int. Cl.：

C07D213/72 (2006.01)**C07D239/42 (2006.01)****C07D401/06 (2006.01)****C07D403/10 (2006.01)****C07D413/10 (2006.01)****A61K31/44 (2006.01)****A61K31/4427(2006.01)****A61K31/4439(2006.01)****A61K31/497 (2006.01)****A61K31/505 (2006.01)****A61K31/506 (2006.01)****A61K31/5377(2006.01)****A61P35/00 (2006.01)**

(30)優先權：2017/10/06

俄羅斯聯邦

RU 2017135686

2018/09/28

俄羅斯聯邦

RU 2018134159

(71)申請人：俄羅斯聯邦商拜奧卡德聯合股份公司 (俄羅斯聯邦) JOINT STOCK COMPANY

BIOCAD (RU)

俄羅斯聯邦

(72)發明人：扎維亞拉夫 吉利爾 ZAVIALOV, KIRILL VADIMOVICH (RU)；果爾布諾娃 斯

韋特蘭娜 GORBUNOVA, SVETLANA LEONIDOVNA (RU)；什卡烏蘇 阿爾西

姆 SHEKHAUTSOU, ARTSIOM EVGENIEVICH (RU)；卡薩蒂金娜 瑪麗婭

KASATKINA, MARIIA ANDREEVNA (RU)；貝科托娃 達里婭 BEKETOVA,

DARYA DMITRIEVNA (RU)；科日馬亞金娜 娜塔莉婭 KOZHEMYAKINA,

NATALIA VLADIMIROVNA (RU)；庫利什 吉利爾 KULISH, KIRILL

IGOREVICH (RU)；馬克沁恩科 埃琳娜 MAKSIMENKO, ELENA

ALEKSANDROVNA (RU)；梅勒西娜 瑪麗娜 MELESHINA, MARINA

VIKTOROVNA (RU)；梅爾查耶娃 奧爾加 MELCHAEVA, OLGA ANATOLEVNA

(RU)；明迪奇 阿利克塞 MINDICH, AEKSEI LEONIDOVICH (RU)；摩羅佐 狄

密崔 MOROZOV, DMITRY VALENTINOVICH (RU)；波普科娃 亞歷山德拉

POPKOVA, ALEKSANDRA VLADIMIROVNA (RU)；斯米塔寧 伊莉婭

SMETANIN, ILIA ALEXEEVICH (RU)；西洛諾夫 謝爾蓋 SILONOV, SERGEY

ALEKSANDROVICH (RU)；索爾達托娃 雅羅斯拉夫納 SOLDATOVA,

YAROSLAVNA ALEXANDROVNA (RU)；雅科布森 格奧爾基 YAKOBSON,

GEORGIY VIKTOROVICHICH (RU)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

EP 3181559A1

US 2011/0207736A1

WO 2011/140338A1

審查人員：江盈盈

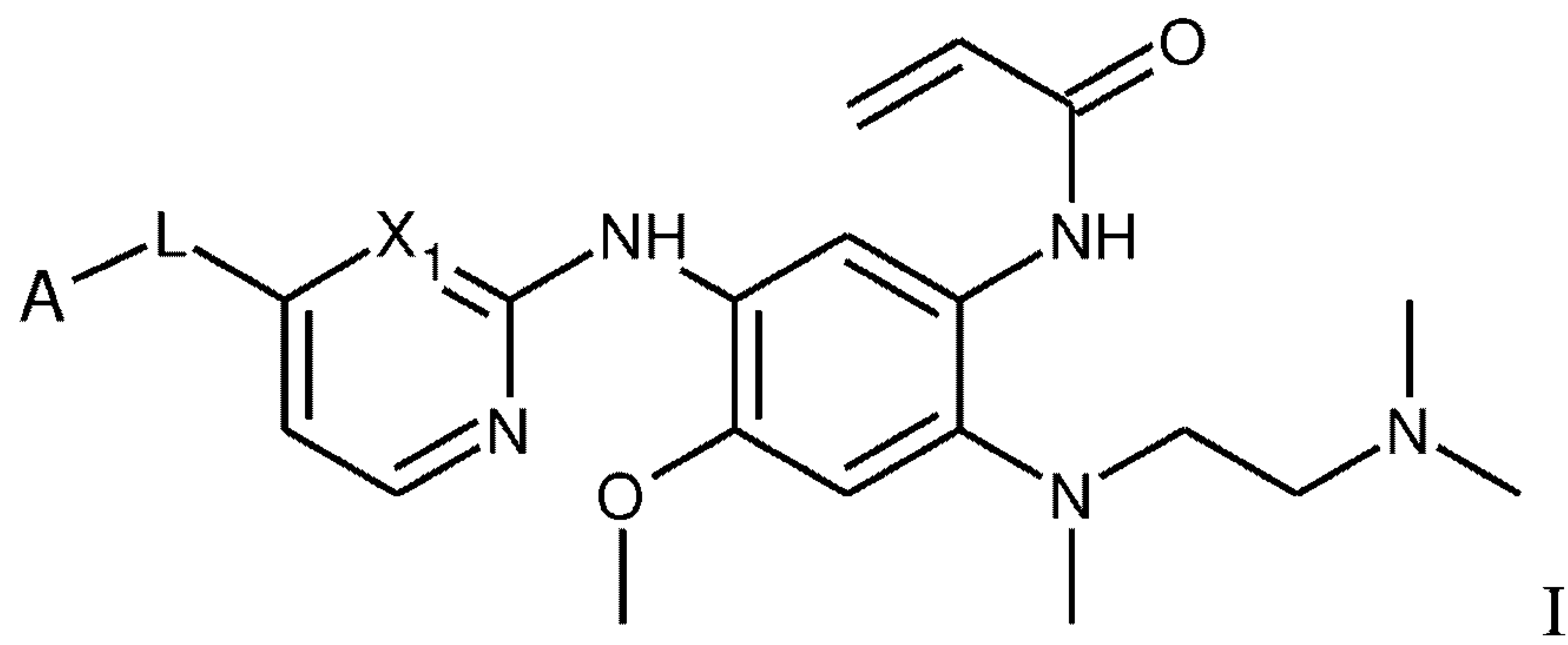
申請專利範圍項數：12 項 圖式數：0 共 120 頁

(54)名稱

表皮生長因子受體抑制劑

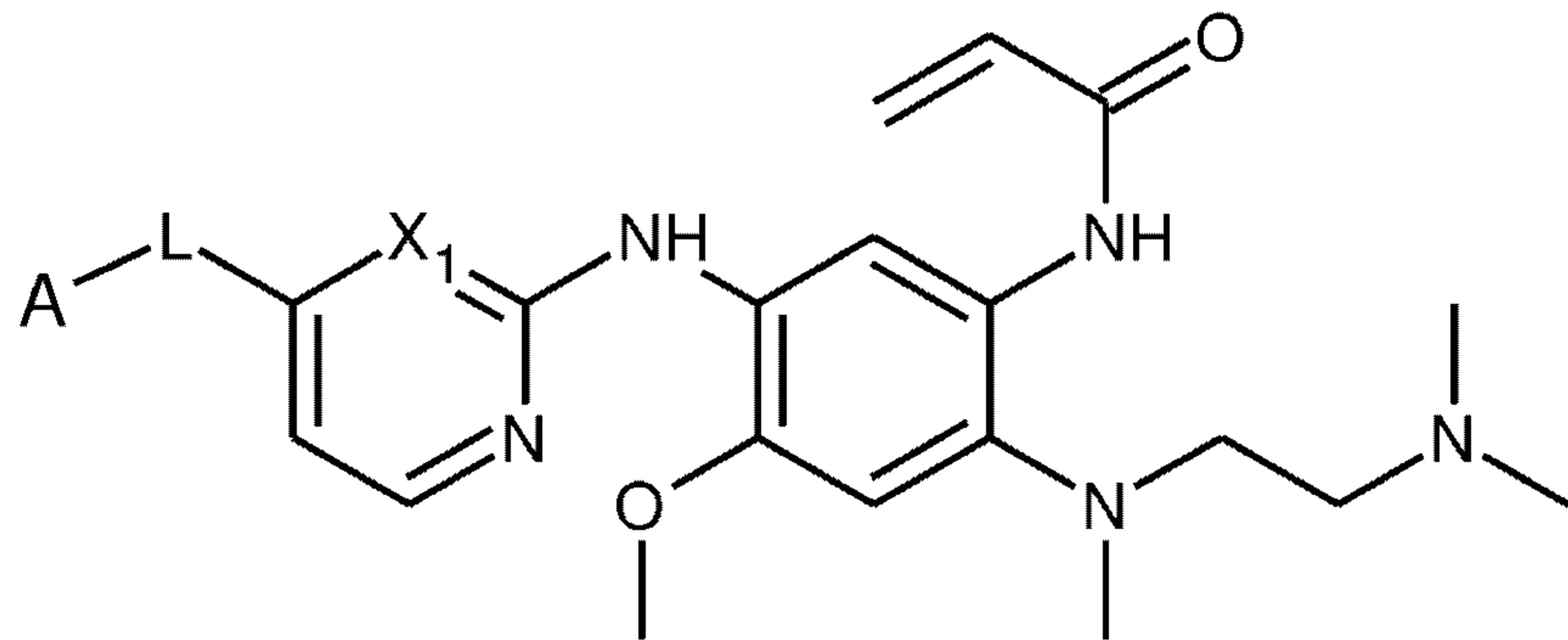
(57)摘要

發明涉及式 I 所示的新化合物：



或其藥學上可接受的鹽或立體異構體，以及含本發明化合物的藥物組合物，抑制 EGFR 生物活性的方法，治療由 EGFR 活化所介導的疾病或病症的方法，和本發明化合物或藥物組合物用於治療由 EGFR 活化所介導的疾病或病症的用途。

特徵化學式：





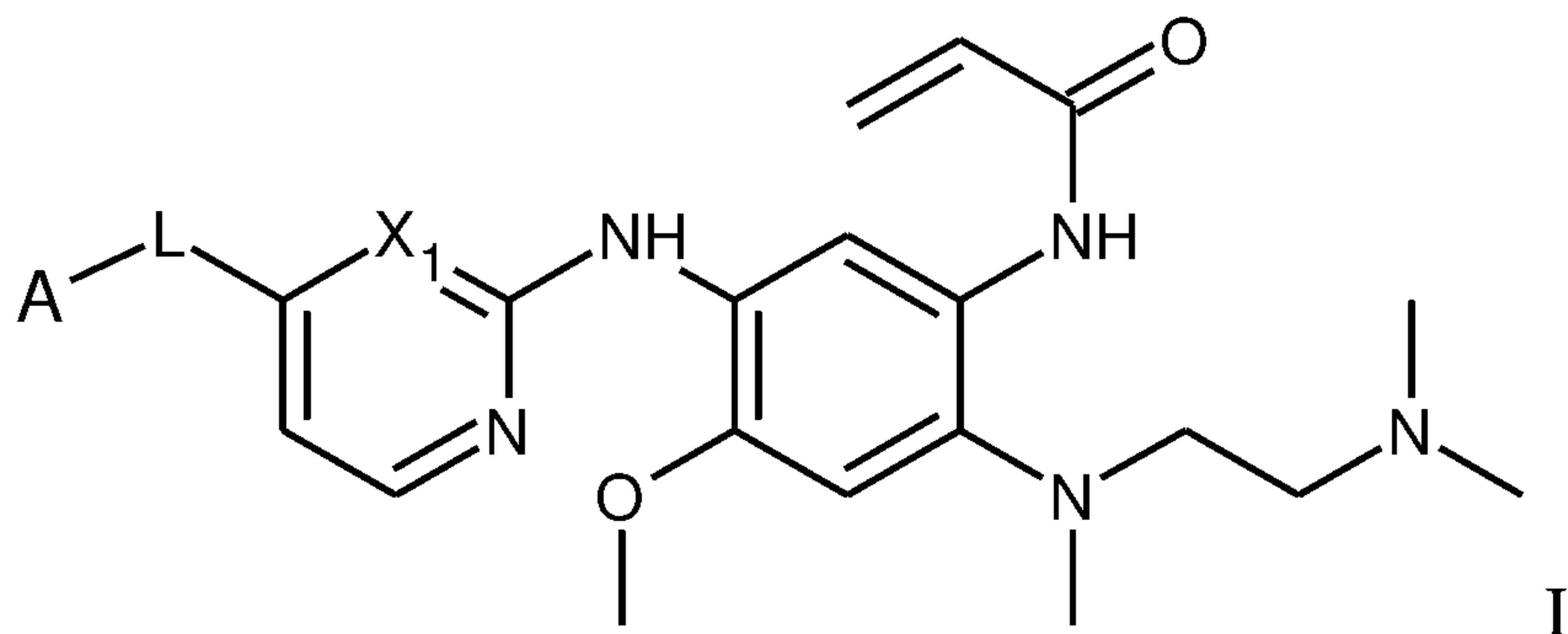
I702205

【發明摘要】

【中文發明名稱】 表皮生長因子受體抑制劑

【中文】

發明涉及式 I 所示的新化合物：

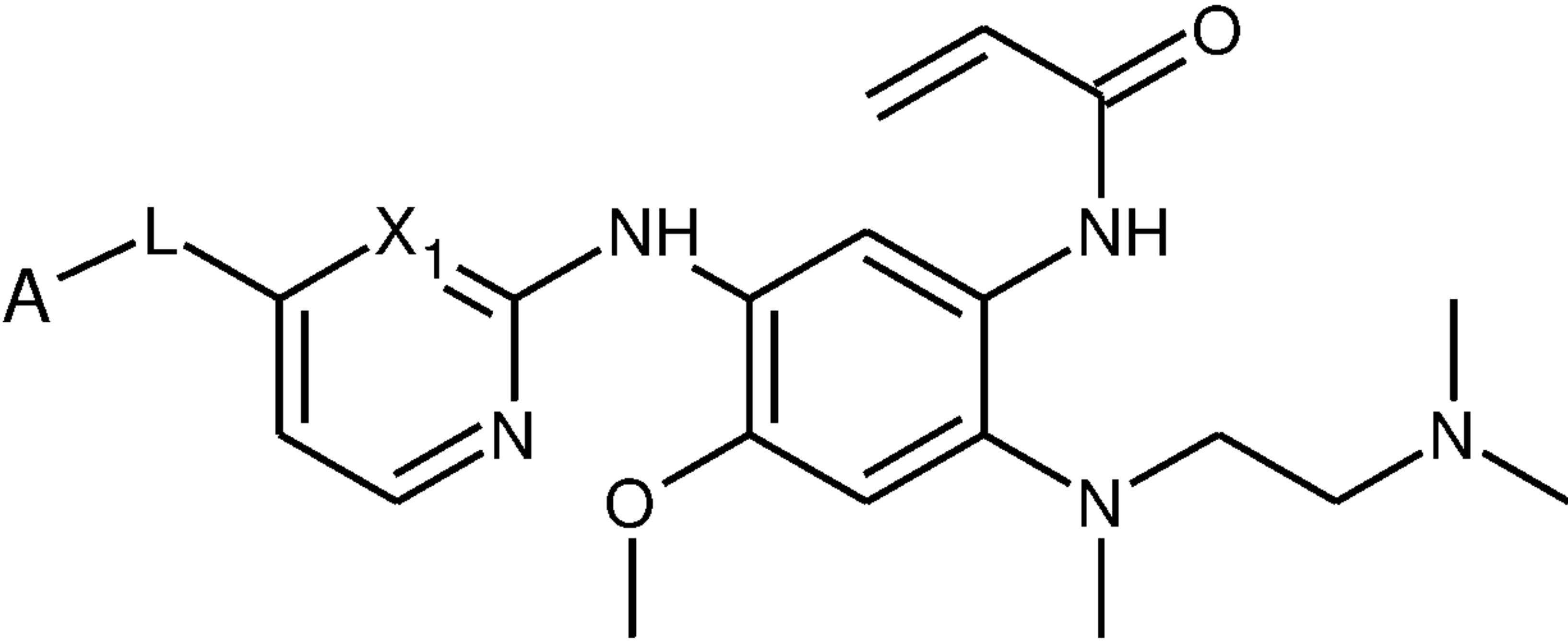


或其藥學上可接受的鹽或立體異構體，以及含本發明化合物的藥物組合物，抑制EGFR生物活性的方法，治療由EGFR活化所介導的疾病或病症的方法，和本發明化合物或藥物組合物用於治療由EGFR活化所介導的疾病或病症的用途。

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 表皮生長因子受體抑制劑

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種新的表皮生長因子受體（EGFR）抑制劑及其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或立體異構體，含本發明化合物的藥物組合物、治療方法，以及本發明化合物作為疾病或病症治療藥物的用途。

【先前技術】

【0002】 表皮生長因子受體（EGFR）為erbB受體家族的跨膜蛋白酪氨酸激酶成員。EGFR由糖基化的外部配體結合區（621個殘基）和胞漿區（542殘基）構成，此兩區由長度為23個胺基酸的短跨膜接頭連接。EGFR的胞外部分含25個二硫鍵和12個N連接糖基化位點，而且通常視為由四個亞區構成。EGFR的X射線晶體結構表明，該受體具有以下兩種構象：不能與表皮生長因子（EGF）結合的自抑制束縛構象（Ferguson et al., Mol Cell, 2003, vol 11:507-517）；以及可介導EGF配體結合及受體二聚化的活性構象（Garrett et al., Cell 2002, vol 110:763-773; Ogiso et al., Cell, 2002, vol 110:775-787）。當與表皮生長因子（EGF）等生長因子配體結合時，該受體可與另一EGFR分子同二聚化，或者與erbB2（FIER2）、erbB3（HER3）或erbB4（HER4）等其他家族成員異二聚化。erbB受體的同二聚化和/或異二聚化使得胞內區中的關鍵酪氨酸殘基發生磷酸化，並刺激參與細胞增殖和存活的多條胞內訊號傳導途徑。關於erbB受體訊號傳導及其在腫瘤產生中的作用方面的詳細描述見Ciardiello F. N. Engl J Med 2008; 358:1160-1174 及 Robert Roskoski Jr., Biochemical and Biophysical Research Communications 319 (2004) 1-11。

第 1 頁，共 103 頁(發明說明書)

【0003】在發現禽類成紅細胞增多症病毒的轉化v-ErbB致癌基因為人EGFR的同源突變體後，EGFR與腫瘤性疾病之間的聯繫首次為人所識（Downward J. *Nature*. 1984; 307:521–527）。已發現，v-erbB致癌基因中存在EGFR跨膜區和胞漿區的重新組合（Olofsson B. *Eur. J. Biochem*. 1986; 160:261–266），標誌著EGFR的致癌性變異。除了突變之外，隨後還發現EGFR的過表達可促進若干種惡性腫瘤的發展（Gusterson B. *Cell Biol. Int. Rep*. 1984; 8:649–658），這些腫瘤包括惡性肉瘤（Gusterson B. *Int. J. Cancer*. 1985; 36:689–693）、非小細胞肺癌（NSCLC）（Veale D. *Br. J. Cancer*. 1987; 55:513–516）及惡性神經膠質瘤（Wong A.J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1987; 84:6899–6903）。

【0004】目前已知，EGFR可透過酪氨酸激酶介導的訊號轉導途徑對多種細胞過程進行調控，該調控包括但不限於啟動對細胞增殖、細胞分化、細胞存活、細胞凋亡、血管生成、有絲分裂及細胞轉移進行控制的訊號轉導途徑（Atalay et al., *Ann. Oncology* 14: 1346-1363 (2003)；Herbst R.S. *Cancer*. 2002; 94: 1593-1611；Modjtahedi et al., *Br. J. Cancer*. 1996; 73: 228-235）。EGFR在包括膀胱癌、腦癌、頭頸癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、結腸癌、前列腺癌和腎癌在內的多種人惡性腫瘤中存在過表達的現象已見諸報導（Atalay et al., *Ann. Oncology* 14: 1346-1363 (2003)；Herbst R.S. *Cancer*. 2002, 94: 1593-1611；Modjtahedi et al., *Br. J. Cancer*. 1996; 73: 228-235）。雖然EGFR也表達於正常組織的細胞，尤其皮膚、肝臟和胃腸道上皮組織的細胞中，但其表達水準一般都低於在惡性細胞中的表達水準（Herbst R.S. *Cancer*. 2002; 94: 1593-1611）。

【0005】目前已有為人所知的用於治療腫瘤性疾病，例如用於治療非小細胞肺癌、胰腺癌的低分子量EGFR酪氨酸激酶抑制劑，以及用於治療結直腸癌及頭頸癌的抗EGFR抗體（Ping Wee. *Cancers (Basel)*. 2017 May; 9(5): 52）。

【0006】由於EGFR突變和過表達頻繁見於多種腫瘤性疾病之中，因此仍然需要用於抑制EGFR活性的安全有效的新藥。

【發明內容】

【0007】本發明說明書中使用的詞語解釋如下。

【0008】一位、兩位、三位或若干位上的可選取代是指所描述的基團的一位、兩位、三位或一位至六位可被游離基或游離基的任意組合取代。

【0009】「烷基」是指具有1~12個碳原子，更優選1~6個碳原子的脂肪族直鏈或支鏈烴基。支鏈是指具有一個或多個「低級烷基」取代基的烷基鏈。烷基例如包括但不限於甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、正己基。烷基可具有結構相同或相異的取代基。

【0010】「環烷基」是指含3~10個碳環原子的飽和碳環。環烷基例如包括但不限於：單環基團，如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、環壬基或環癸基；雙環基團，如雙環庚基或雙環辛基。環烷基可具有結構相同或相異的取代基。

【0011】「烯基」是指具有1~12個碳原子，更優選1~6個碳原子且含一個或多個碳-碳雙鍵的脂肪族直鏈或支鏈烴基。烯基可具有結構相同或相異的取代基。

【0012】「炔基」是指具有1~12個碳原子，更優選1~6個碳原子且含一個或多個碳-碳三鍵的脂肪族直鏈或支鏈烴基。炔基可具有結構相同或相異的取代基。

【0013】「芳基」是指具有6~14個碳原子，更優選6~10個碳原子的芳香族單環或多環系統。芳基例如包括但不限於苯基、亞苯基、苯三基、茚滿基、萘

基、亞萘基、萘三基、亞蒽基。芳基可具有結構相同或相異的芳環系統取代基。芳基可與非芳香環系統或雜環成環連接。

【0014】「烷基氧基」或「烷氧基」是指「烷基-O-」基團，其中，烷基的定義見本節上文。烷氧基例如包括但不限於甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基及正丁氧基。

【0015】「芳氧基」或「芳氧基團」是指「芳基-O-」基團，其中，芳基的定義見本節上文。芳氧基例如為但不限於苯氧基。

【0016】「環烷氧基」或「環烷氧基團」是指「環烷基-O-」基團，其中，環烷基的定義見本節上文。環烷氧基例如包括但不限於環己氧基、環戊氧基、環丁氧基或環丙氧基。

【0017】「胺基」是指「R'R"N-」基團。

【0018】「胺羰基」是指「-C(=O)NR'R"」基團。

【0019】R'和R"例如包括但不限於選自包括氫、烷基、烯基、炔基、環烷基、芳基、雜環基、雜芳基的組的取代基，或者R'和R"及其所連接的碳原子可形成4~7元的雜環基或雜芳基。

【0020】「低級烷基」是指具有1~4個碳原子的直鏈或支鏈烷基。

【0021】「鹵」或「鹵素」是指氟、氯、溴和碘。

【0022】「雜環」或「雜環基」是指具有3~11個碳原子且一個或多個碳原子被一個或多個氮、氧、硫等雜原子取代的單環或多環系統。雜環可與芳基或雜芳基縮合。雜環可具有一個或多個結構相同或相異的取代基。雜環中的氮原子和硫原子可氧化為N-O、S-O或S-O₂。雜環可為完全飽和雜環、部分飽和雜環及不飽和雜環。雜環例如包括但不限於氮雜環丁烷、吡咯烷、吡啶、2,8-二氮雜螺[4.5]癸烷、吡嗪、嗎啉等。

【0023】「雜芳基」是指具有5~11個碳原子，優選5~10個碳原子且一個或多個碳原子被一個或多個氮、氧、硫等雜原子取代的芳香族單環或多環系統。雜芳基中的氮原子可氧化為N-O。雜芳基可具有一個或多個結構相同或相異的取代基。雜芳基例如為吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、異惡唑基、異噻唑基、四唑基、惡唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、三唑基、1,2,4-噻二唑基、喹啉基、酞嗪基、咪唑並[1,2-a]吡啶基、咪唑並[2,1-b]噻唑基、苯並呋咱基、吡啶基、氮雜吡啶基、苯並咪唑基、苯並噻吩基、喹啉基、咪唑基、吡唑基、噻吩並吡啶基、喹啉基、萘啶基、噻吩並嘧啶基、吡咯並吡啶基、咪唑並吡啶基、異喹啉基、苯並氮雜吡啶基、1,2,4-三嗪基、噻吩並吡咯基、呋喃並吡咯基等。

【0024】「部分飽和」是指含至少一個雙鍵或三鍵的成環系統。「不完全飽和」一詞涉及具有多個待飽和位點的環，而且不涵蓋上文定義的芳基和雜芳基系統。

【0025】本申請案中使用的「氧代」一詞涉及游離基「=O」。

【0026】「取代基」是指附著於骨架結構（部分）上的化學游離基。

【0027】「溶劑合物」是指由本發明化合物或其藥學上可接受的鹽與一個或多個溶劑分子構成的分子聚集體。該溶劑分子為已知對攝取者安全的常用藥用溶劑的分子，如水、乙醇、乙二醇等。此外，還可使用甲醇、甲基叔丁基醚、乙酸乙酯、乙酸甲酯、(R)-丙二醇或(S)-丙二醇、1,4-丁二醇等其他溶劑形成用於獲得優選溶劑合物的中間溶劑合物。

【0028】「水合物」是指以水作為溶劑的溶劑合物。

【0029】溶劑合物和/或水合物優選以結晶形式存在。

【0030】「鍵」、「化學鍵」或「單鍵」等詞是指兩個原子或兩個半體（即基團、部分）的化學鍵合，當此兩原子被該鍵連接之後，便視為一個更大亞結構的一部分。

【0031】「立體異構物」一詞是指化學組成和結構完全相同，但原子或基團的空間排列相異的化合物。立體異構物可包括幾何異構物、對映異構物、非對映異構物。

【0032】「保護基團」一詞是指用於阻斷胺基、羧基或羥基等官能團的反應性的基團。保護基團例如包括但不限於叔丁氧羰基（Boc）、苄氧羰基（Cbz）、2-(三甲矽基)乙氧基甲基縮醛（SEM）、三烷基矽基、烷基(二芳基)矽基或烷基。

【0033】本申請案中使用的「賦形劑」一詞表示除本發明化合物之外的任何成分。

【0034】「藥物組合物」是指含本發明化合物以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑的組合物。賦形劑例如包括但不限於防腐劑、穩定劑、填充劑、崩解劑、潤濕劑、乳化劑、懸浮劑、增稠劑、甜味劑、增香劑、芳化劑、抗菌劑、殺真菌劑、潤滑劑及延遲遞送控制劑等藥學上可接受且藥理上相容的填充劑、溶劑、稀釋劑、載體、輔助劑、分散劑、感測劑及遞送劑，其中，是否選擇某一成分以及所選成分的適當比例取決於施用類型和施用方式以及劑量。合適的懸浮劑例如為乙氧基化異硬脂醇、聚氧乙烯、山梨糖醇和山梨糖醇醚、微晶纖維素、偏氫氧化鋁、膨潤土、瓊脂、黃芪膠及其混合物。各種抗細菌劑和抗真菌劑可提供針對微生物作用的保護，這些抗細菌劑和抗真菌劑例如為對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、山梨酸及類似化合物。組合物還可含有等滲劑，該等滲劑例如為糖、氯化鈉及類似化合物。透過能夠減慢活性成分的吸收的試劑，可以延長組合物的作用，此類試劑例如為單硬脂酸鋁和明膠。合適的載體、溶劑、稀釋劑和遞送劑例如包括水、乙醇、多元醇及多元醇混合物、天然油（如橄欖油）

及注射用有機酯（如油酸乙酯）。填充劑例如為乳糖、檸檬酸鈉、碳酸鈣、磷酸鈣等。崩解劑和分散劑例如為澱粉、海藻酸及其鹽、矽酸鹽等。合適的潤滑劑例如為硬脂酸鎂、十二烷基硫酸鈉、滑石粉及高分子量聚乙二醇。用於活性成份的口服、舌下、經皮、眼內、肌肉、靜脈、皮下、局部或直腸施用的藥物組合物可單獨或與另一活性化合物組合，以含傳統藥物載體的混合物形式並以標準施用方式，施用於人和動物。合適的標準施用方式包括：片劑、明膠膠囊、丸劑、粉末、顆粒、口香糖及口服溶液或懸浮液等口服方式；舌下和經頰方式；氣溶膠；植入物；局部、經皮、皮下、肌肉、靜脈、鼻內、眼內及直腸方式。

【0035】「藥學上可接受的鹽」是指本發明公開的酸和鹼的相對無毒的有機和無機鹽。鹽既可以在化合物合成、分離或純化的過程中原位製備，也可以專門製備。具體而言，鹼的鹽可以以純化後的本發明鹼以及合適的有機或無機酸為起始物專門製備。以此方式製備的鹽例如包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、硼酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、對甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、甲烷磺酸鹽、丙二酸鹽、水楊酸鹽、丙酸鹽、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、胺基磺酸鹽等（關於此類鹽的詳細介紹見：Berge S.M., et al., 「Pharmaceutical Salts」 J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19）。所公開酸的鹽可透過純化後的酸與合適的鹼之間的反應製備。此外，還可透過合成法製備金屬鹽和胺鹽。金屬鹽是指鈉、鉀、鈣、鋇、鋅、鎂、鋰及鋁的鹽，優選鈉鹽和鉀鹽。可用於製備金屬鹽的合適無機鹼為：氫氧化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉及氫化鈉；氫氧化鉀及碳酸氫鉀；氫氧化鋰；氫氧化鈣；氫氧化鎂；氫氧化鋅。適於製備所公開酸的鹽的有機鹼為鹼性足以生成穩定的鹽且適用於醫學目的（具體指具有低毒性）的胺和胺基酸。此類胺包括氨、甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、苄胺、二苄胺、二環己胺、呱嗪、乙基呱啶、

三羥甲基胺基甲烷等。此外，還可使用膽鹼、四甲基銨、四乙基銨等某些四烷基氫氧化銨製備鹽。胺基酸可選自賴氨酸、鳥氨酸和精氨酸。

【0036】「藥物」是指旨在用於如下目的的片劑、膠囊、注射液、軟膏及其他現成形式的化合物（或作為藥物組合物的混合化合物）：人和動物生理功能的恢復、改善或改變；疾病的治療和預防；以及診斷、麻醉、避孕、美容等。

【0037】「治療」是指減輕或消除生物學病症及其/或其至少一種伴隨症狀的方法。本申請案中使用的疾病、病症或病況的「減輕」一詞是指降低疾病、病症或病況的症狀嚴重性和/或發生頻率。在申請中，提及「治療」之處均涵蓋治癒性、姑息性及預防性治療在內。

【0038】「預防治療」、「預防性治療」是指旨在防止疾病或病症，或者其惡化、復發、併發症或其他後果的發生，或消除其風險因素，或實現其早期發現的一系列措施。

【0039】在一個方面中，治療物件（或稱患者）為哺乳動物，優選為人類物件。該物件可以為任何年齡的雄性或雌性。

【0040】「病症」是指可受益於以本發明化合物進行的治療的任何病狀。該詞包括慢性和急性病症或疾病，涵蓋易於使所述哺乳動物罹患相關病症的病理性症狀。待由本申請案治療的病症例如包括，但不限於，良性和惡性腫瘤，或未明性質的腫瘤，包括源自血細胞和淋巴樣細胞的腫瘤，例如：膀胱癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、頭頸癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、胃腸道間質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎細胞癌、肝癌、間變性大細胞淋巴瘤、急性髓細胞白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、間皮瘤、血液系統惡性腫瘤。

【0041】 「治療有效量」旨在表示可在一定程度上緩解被治療疾病/病症的一種或多種症狀的治療劑施用量。

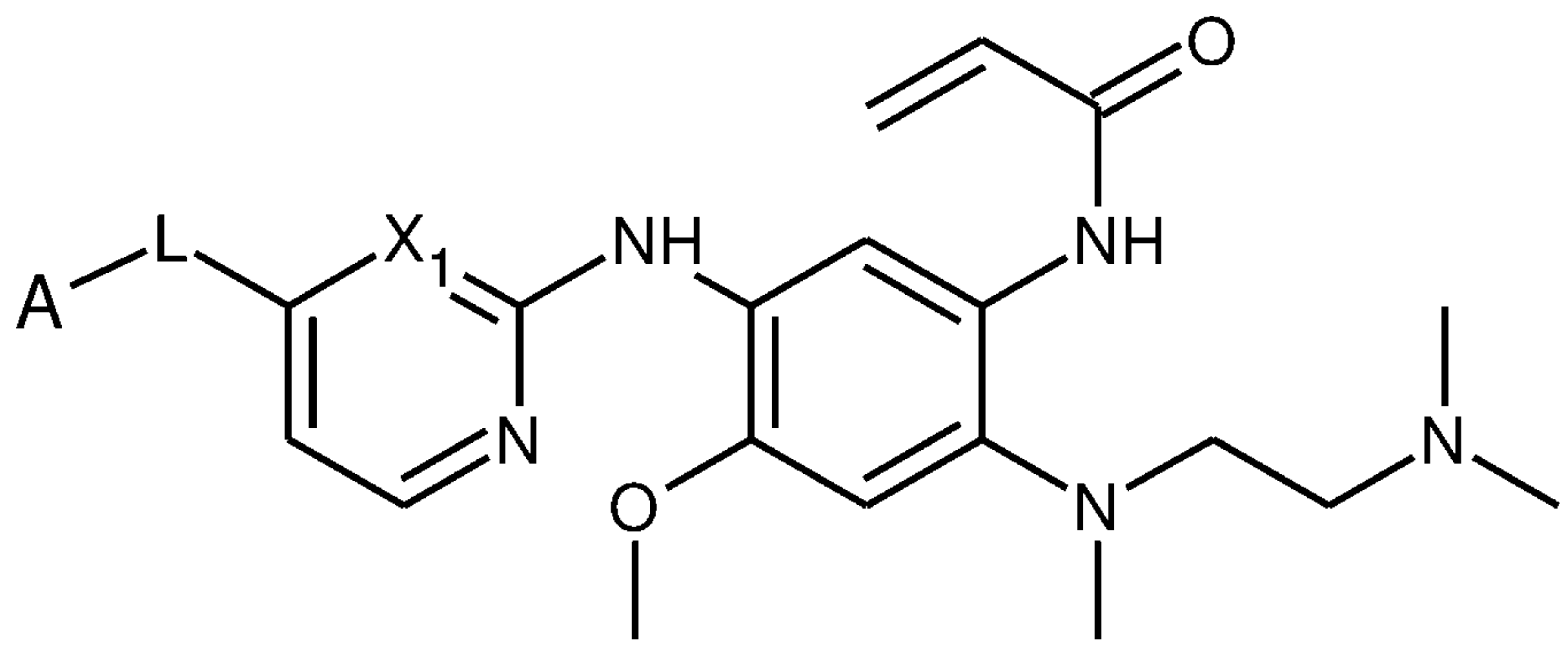
【0042】 本申請案中使用的「包括」、「具有」、「包含」或其「有」、「具」、「含」等變體及所有語法變化形式應理解為表示納入所描述的一個或一組完整物，但不排除任何其他一個或一組完整物。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

【0043】 在一種實施方式中，本發明涉及式I化合物

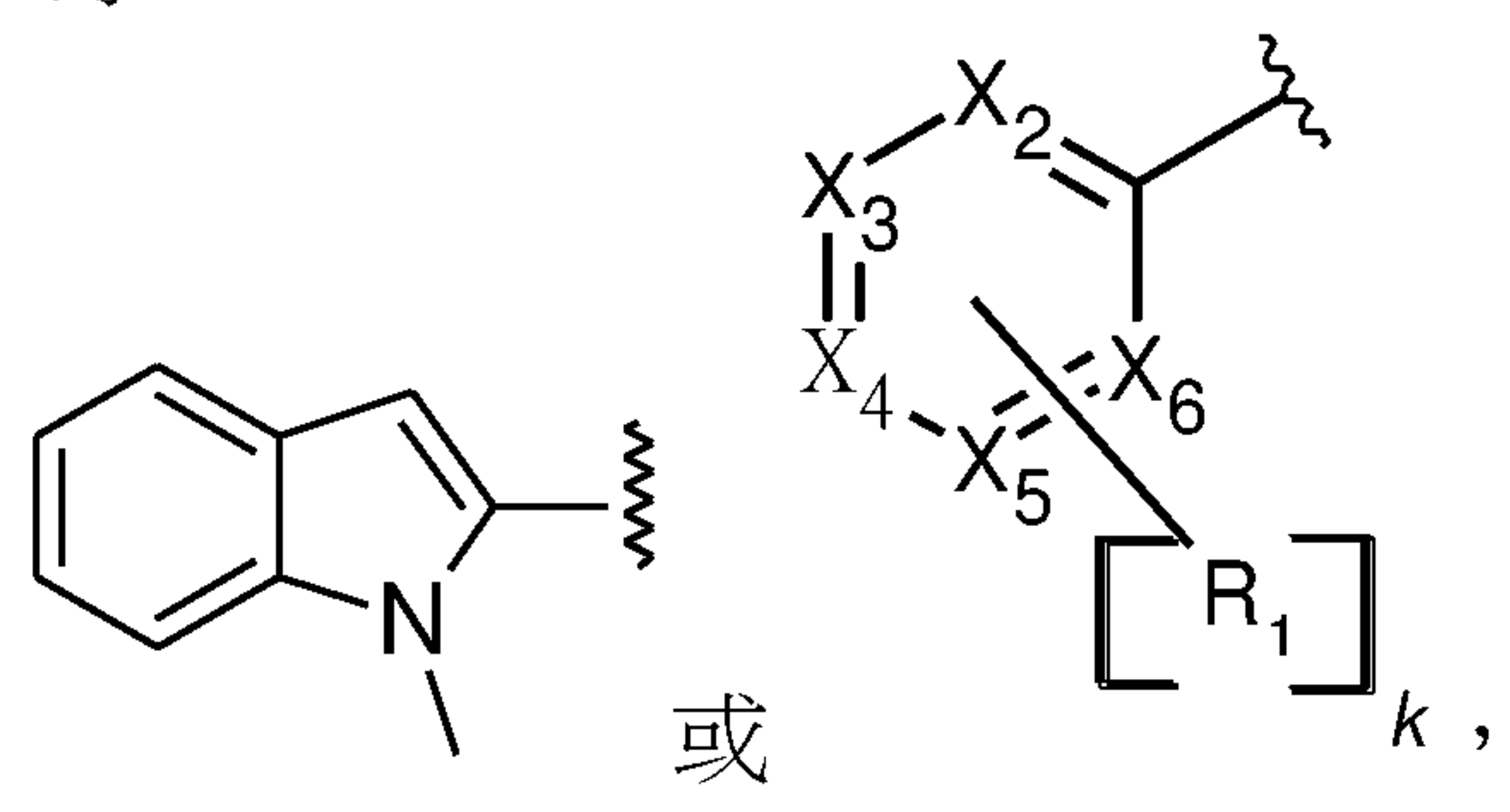


或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或立體異構體，其中：

L為-C(O)-或-CHOH-；

X₁為CH或N；

A為



X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 中的每一者均獨立為C、CH或N，

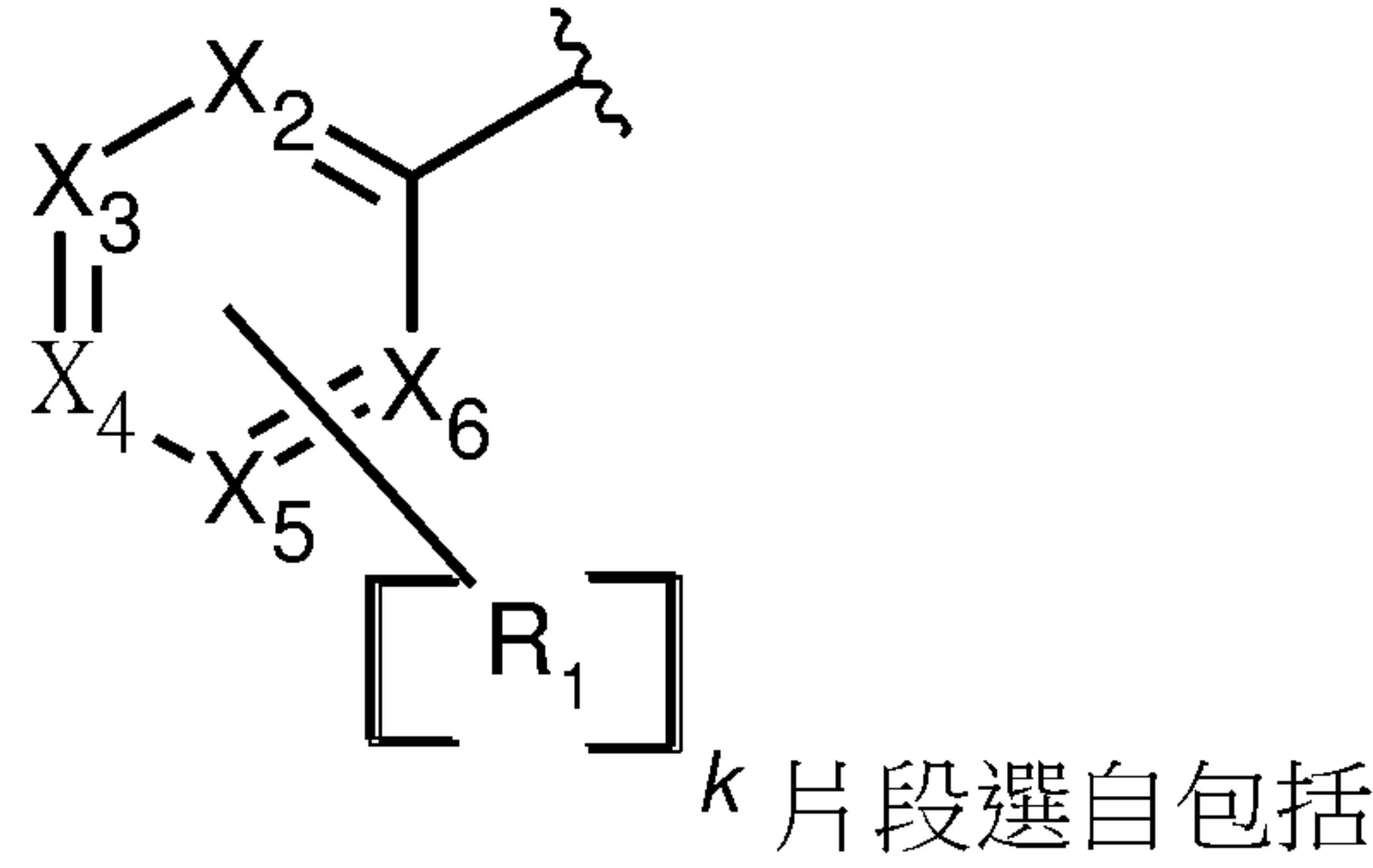
每一 R_1 均獨立為氫，鹵素，氰基，硝基，羥基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，未取代或由選自鹵素、 $-NR_2R_3$ 、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基，未取代或由選自鹵素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_3\sim C_6$ 環烷氧基， $C_1\sim C_6$ 烷氧基
 $C_1\sim C_6$ 烷基， $-NR_2R_3$ ，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基，

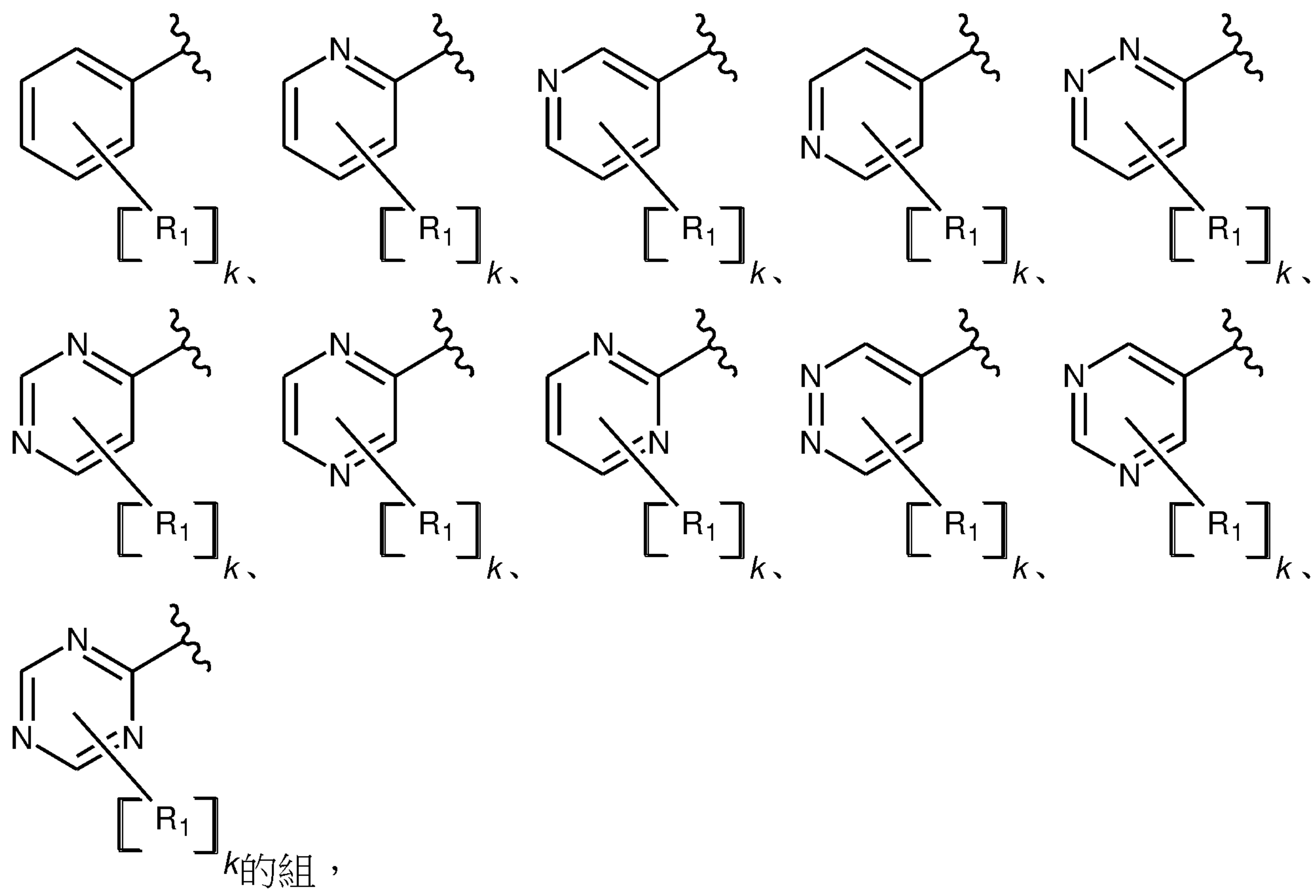
R_2 或 R_3 中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，

k 為0、1、2或3，

鹵素為氯、溴、碘或氟。

【0044】 在另一實施方式中，本發明涉及式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構體，其中，





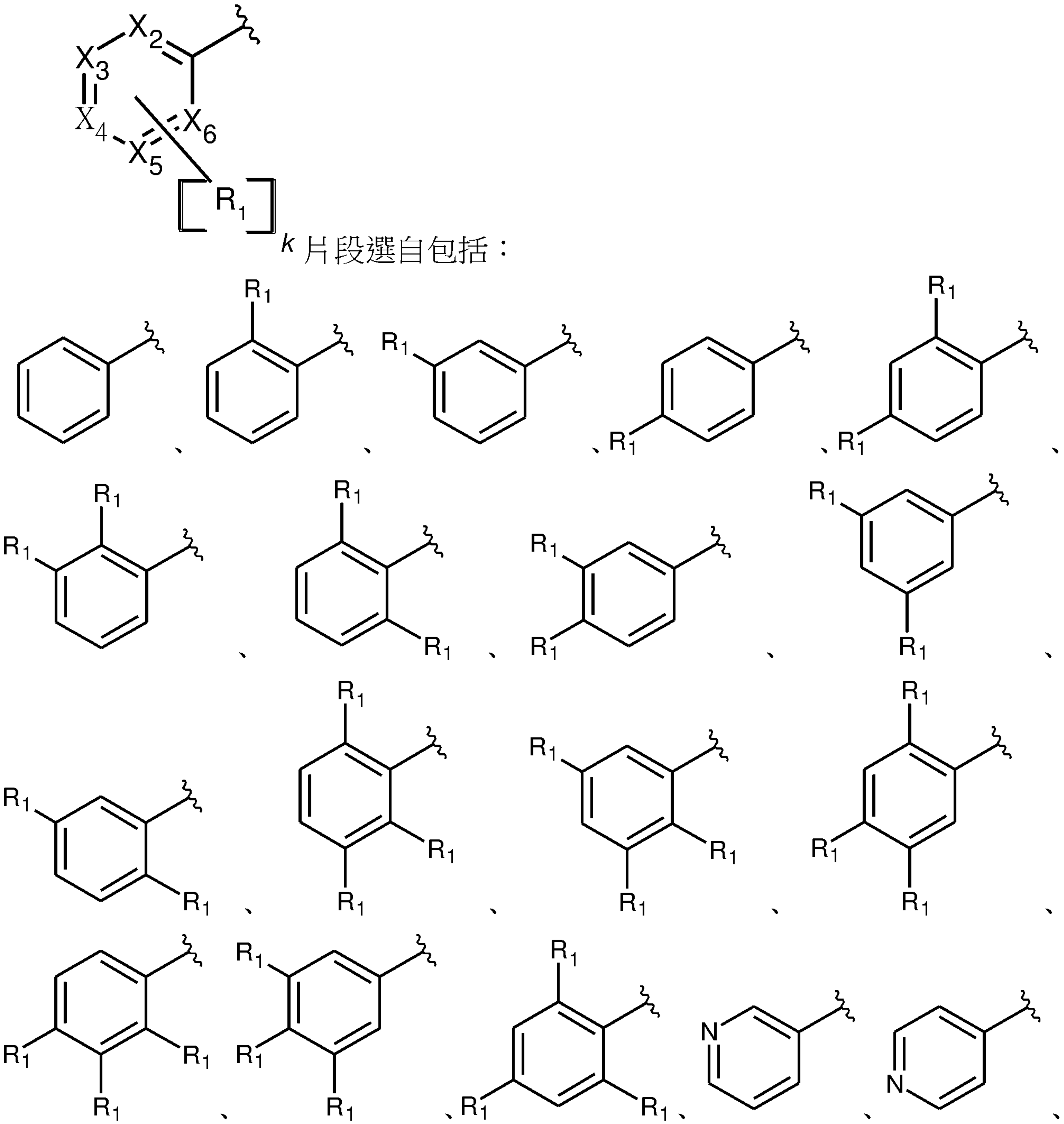
每一 R_1 均獨立為氫，鹵素，氰基，硝基，羥基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，未取代或由選自鹵素、 $-NR_2R_3$ 、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基，未取代或由選自鹵素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_3\sim C_6$ 環烷氧基， $C_1\sim C_6$ 烷氧基 $C_1\sim C_6$ 烷基， $-NR_2R_3$ ，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基，

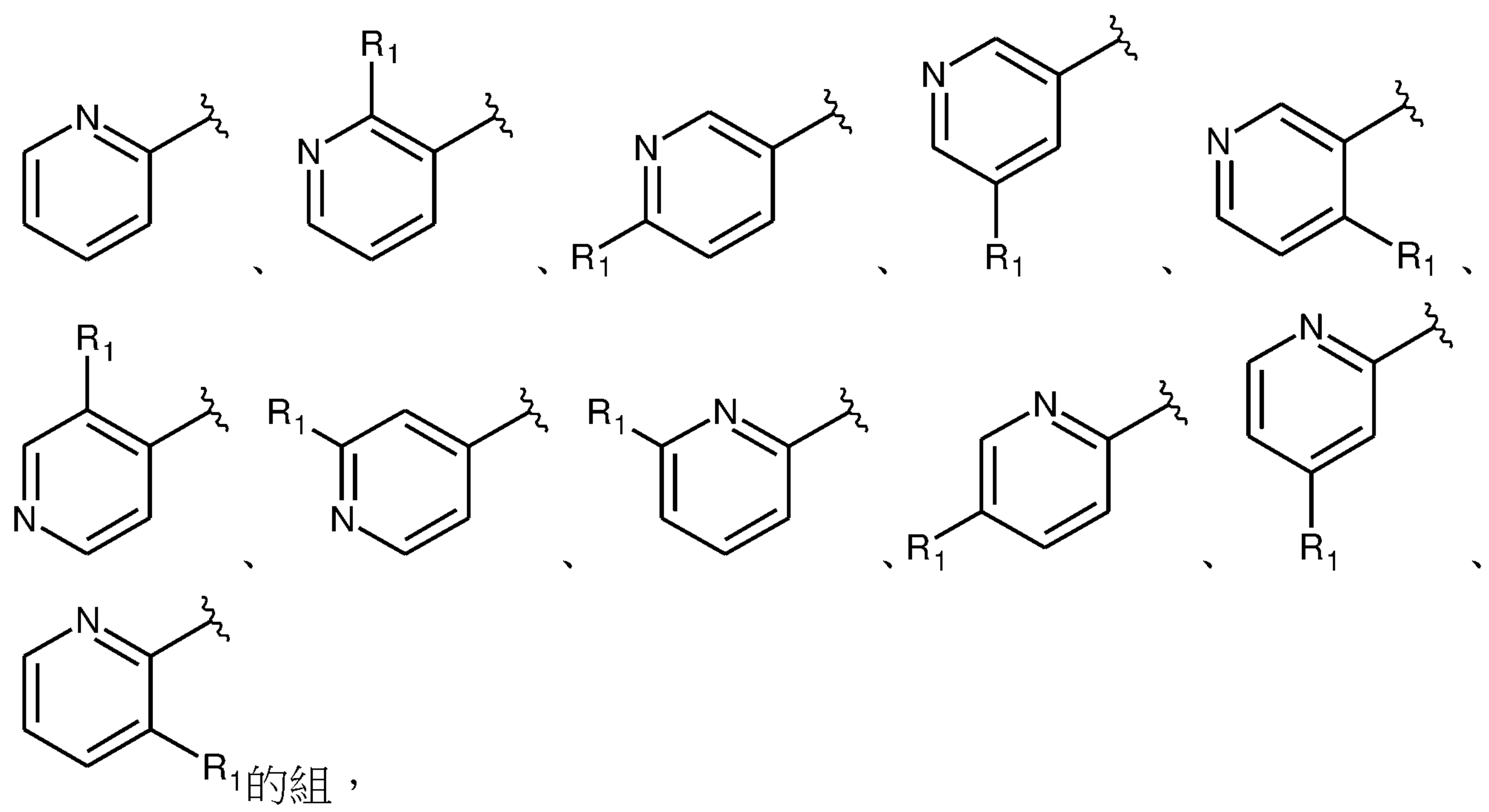
R_2 或 R_3 中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，

k為0、1、2或3，

鹵素為氯、溴、碘或氟。

【0045】 在另一實施方式中，本發明涉及式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構體，其中，





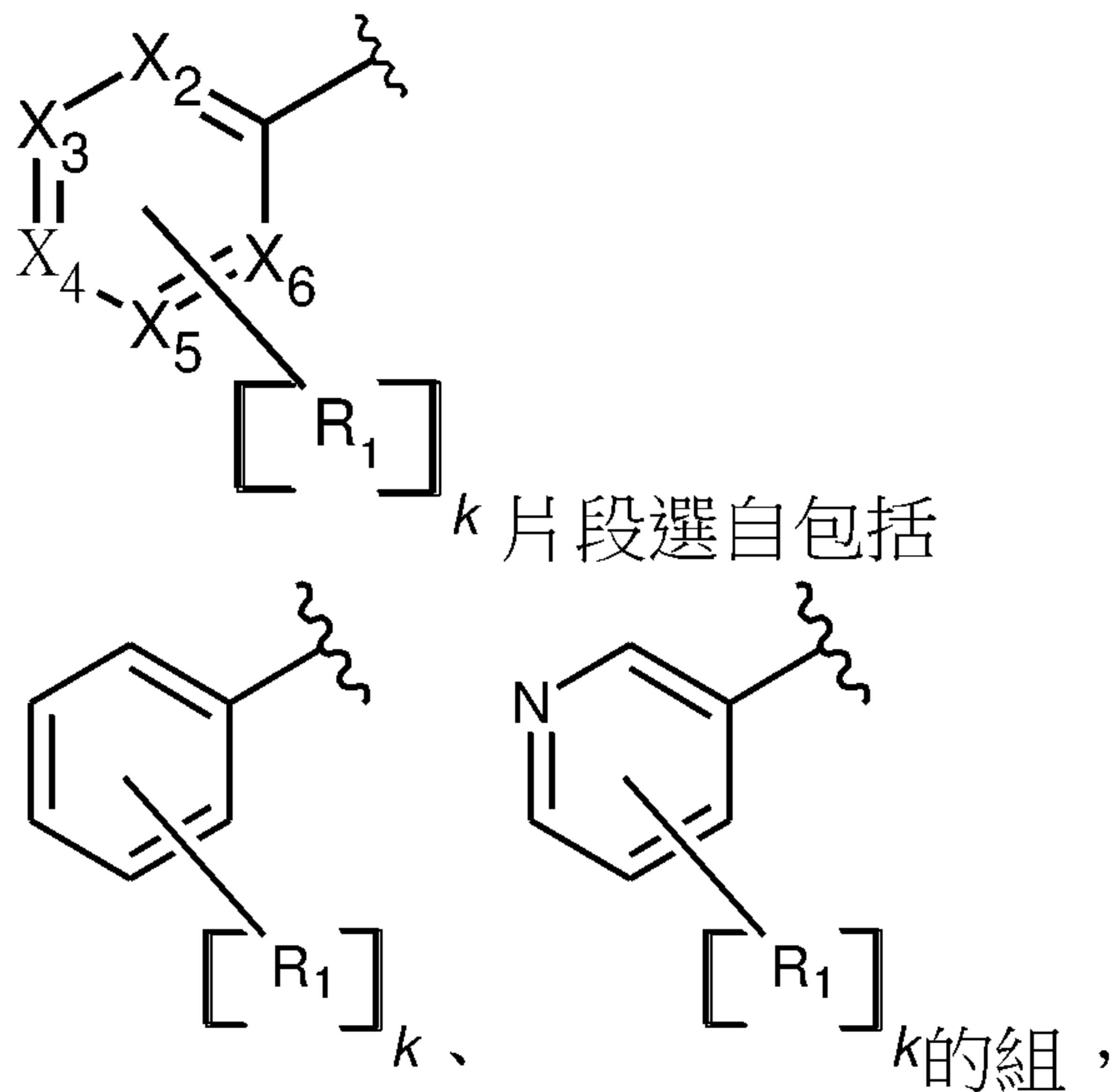
每一R₁均獨立為氫，鹵素，氰基，硝基，羥基，未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，未取代或由選自鹵素、-NR₂R₃、羥基、C₁~C₆烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷氧基，未取代或由選自鹵素、C₁~C₆烷基、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₃~C₆環烷氧基，C₁~C₆烷氧基C₁~C₆烷基，-NR₂R₃，未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、C₁~C₆烷基、羥基、C₁~C₆烷氧基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、C₁~C₆烷基、C₁~C₆烷氧基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基，

R₂或R₃中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、C₁~C₆烷氧基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，

k為0、1、2或3，

鹵素為氯、溴、碘或氟。

【0046】 在另一實施方式中，本發明涉及式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構體，其中，



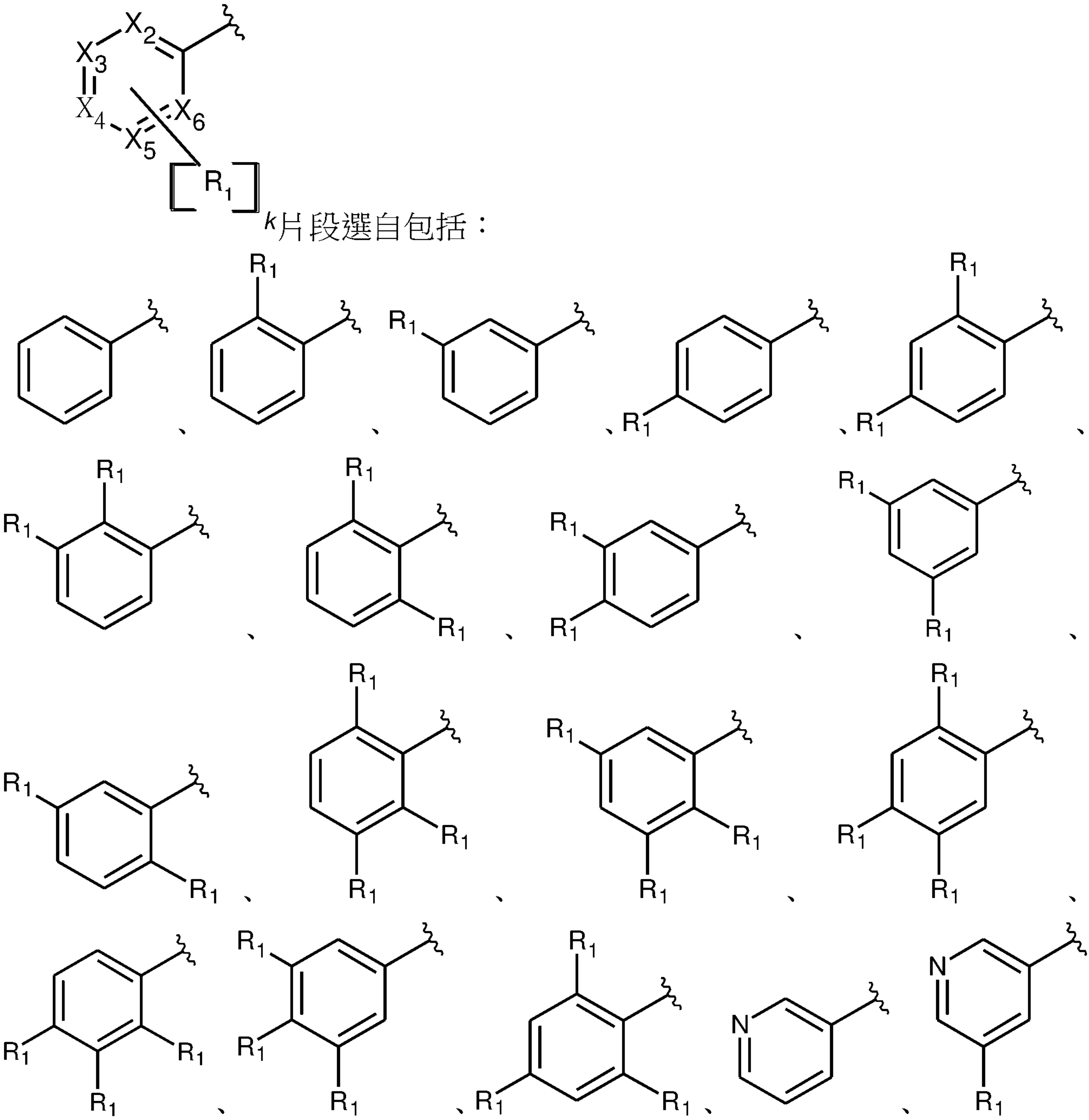
R_1 獨立為氫，鹵素，氰基，硝基，羥基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，未取代或由選自鹵素、 $-NR_2R_3$ 、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基，未取代或由選自鹵素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_3\sim C_6$ 環烷氧基， $C_1\sim C_6$ 烷氧基 $C_1\sim C_6$ 烷基， $-NR_2R_3$ ，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基，

R₂或R₃中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、C₁~C₆烷氧基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，

k 為0、1、2或3，

鹵素為氯、溴、碘或氟。

【0047】 在另一實施方式中，本發明涉及式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構體，其中的



的組，

每一R₁均獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、羥基，未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，未取代或由選自鹵素、-NR₂R₃、羥基、C₁~C₆烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷氧基，未取代或由選自鹵素、

$C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_3\sim C_6$ 環烷氧基， $C_1\sim C_6$ 烷氧基
 $C_1\sim C_6$ 烷基， $-NR_2R_3$ ，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基，

R_2 或 R_3 中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，

k為0、1、2或3，

鹵素為氯、溴、碘或氟。

【0048】本發明中所述的化合物形成為並且/或者用作藥學上可接受的鹽。藥學上可接受的鹽的類型包括，但不限於，透過將該化合物的游離鹼形式與藥學上可接受的無機酸或有機酸反應而形成的酸加成鹽，該藥學上可接受的無機酸例如為鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等，該藥學上可接受的有機酸例如為乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、三氟乙酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羥基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、葡庚糖酸、4,4'-亞甲基雙-3-羥基-2-烯-1-羧酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸、己二烯二酸等。

【0049】 該藥學上可接受的鹽的相應反離子可透過各種方法進行分析和鑒定，這些方法包括但不限於離子交換色譜法、離子色譜法、毛細管電泳法、感應耦合電漿法、原子吸收光譜法、質譜法或其任意組合。

【0050】 上述鹽透過以下至少一種技術回收：過濾；非溶劑沉澱後過濾；溶劑蒸發；或者凍乾（在水溶液的情況下）。應當理解的是，提及藥學上可接受的鹽之處均涵蓋其溶劑加成形式或晶體形式，尤其溶劑合物或多晶型物。溶劑合物既可以含符合化學計量的溶劑量，也可以含不符合化學計量的溶劑量，而且可在與水、乙醇等藥學上可接受的溶劑結晶的過程中形成。當溶劑為水時，溶劑合物即為水合物；而溶劑為醇時，溶劑合物即為醇化物。本申請案所述化合物的溶劑合物可在本申請案所述工藝的過程中方便地製備或形成。此外，本申請案提供的化合物既可以非溶劑化的形式存在，也可以溶劑化的形式存在。一般情況下，就本申請案所提供的化合物和方法的目的而言，溶劑化形式視為等同於非溶劑化形式。

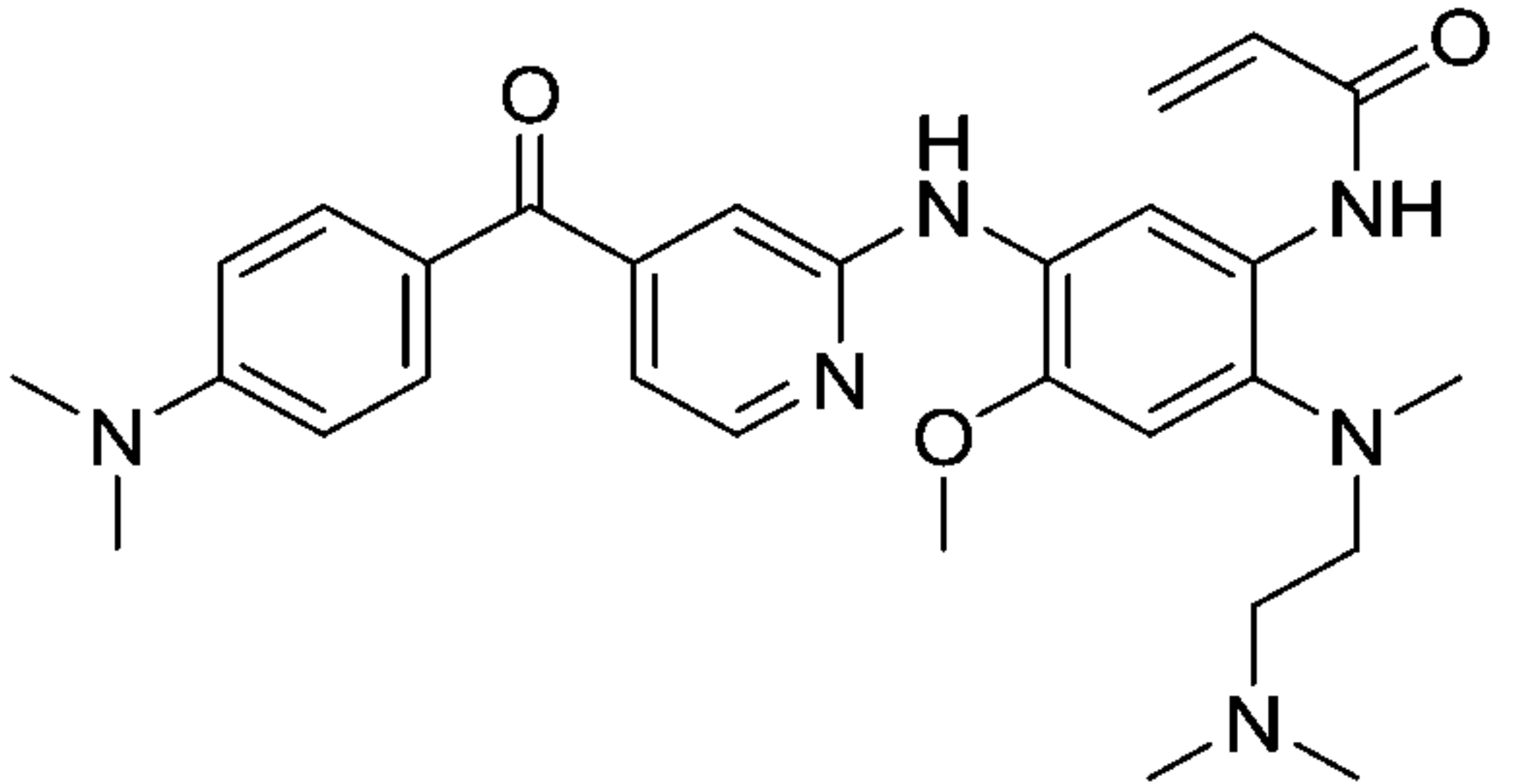
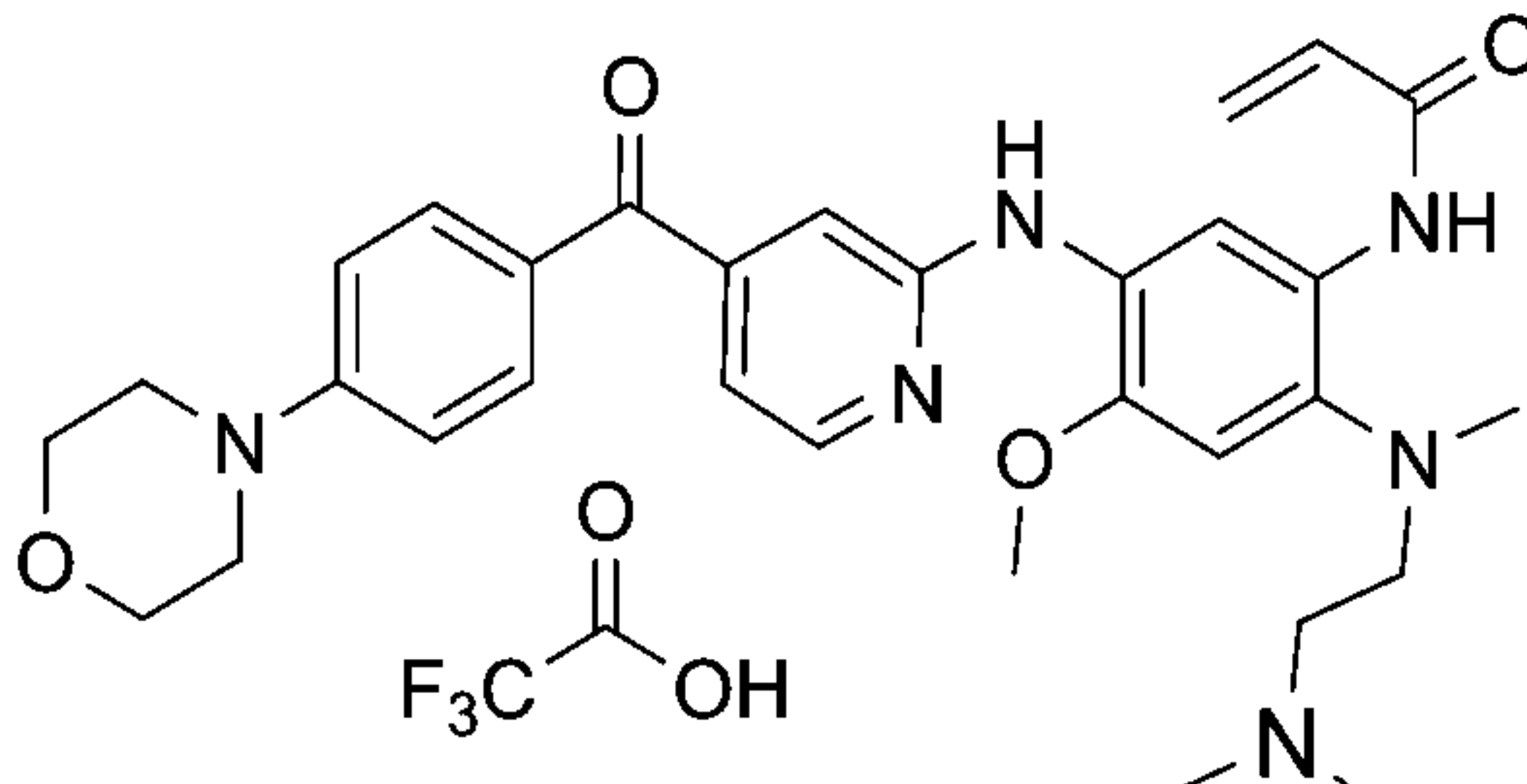
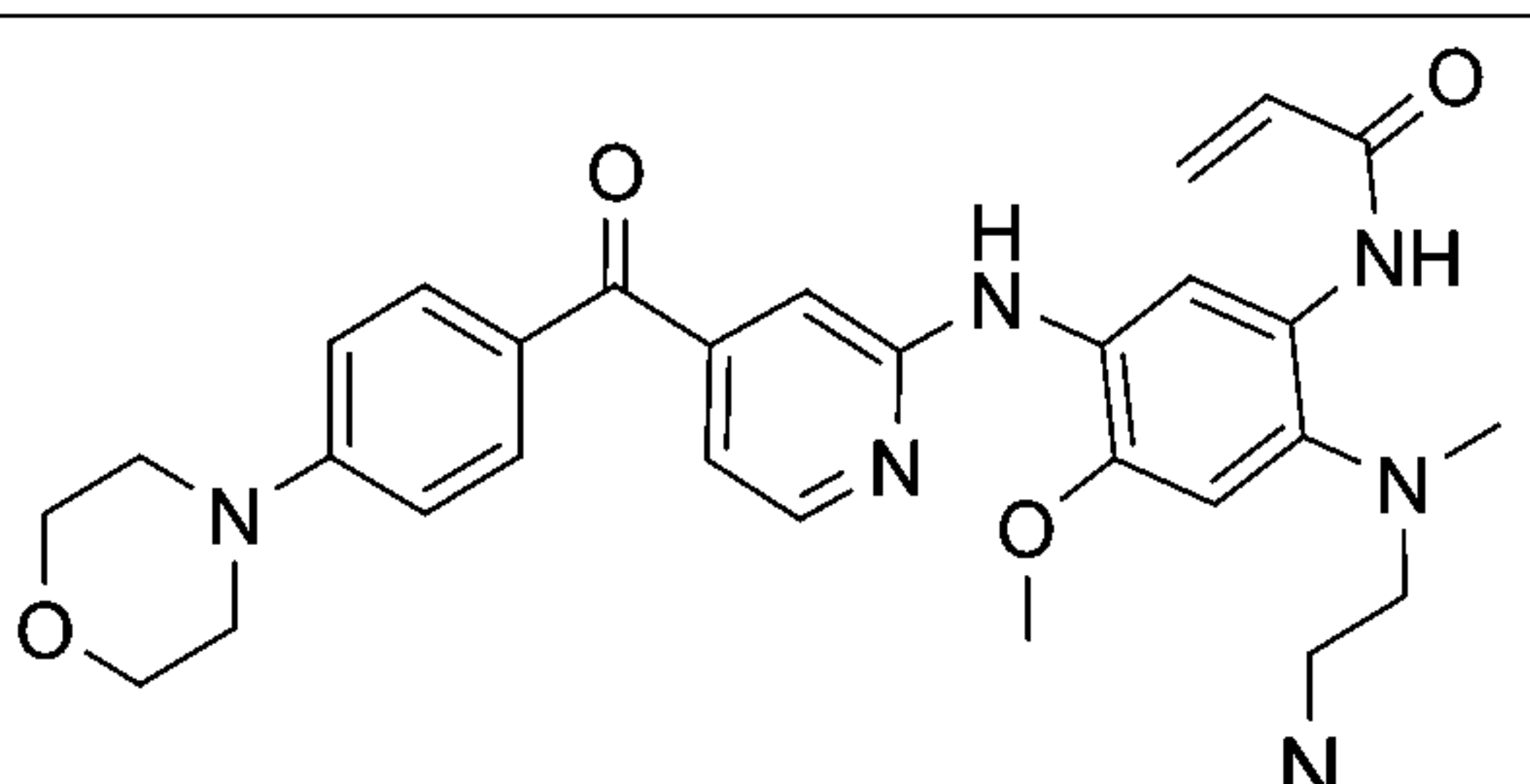
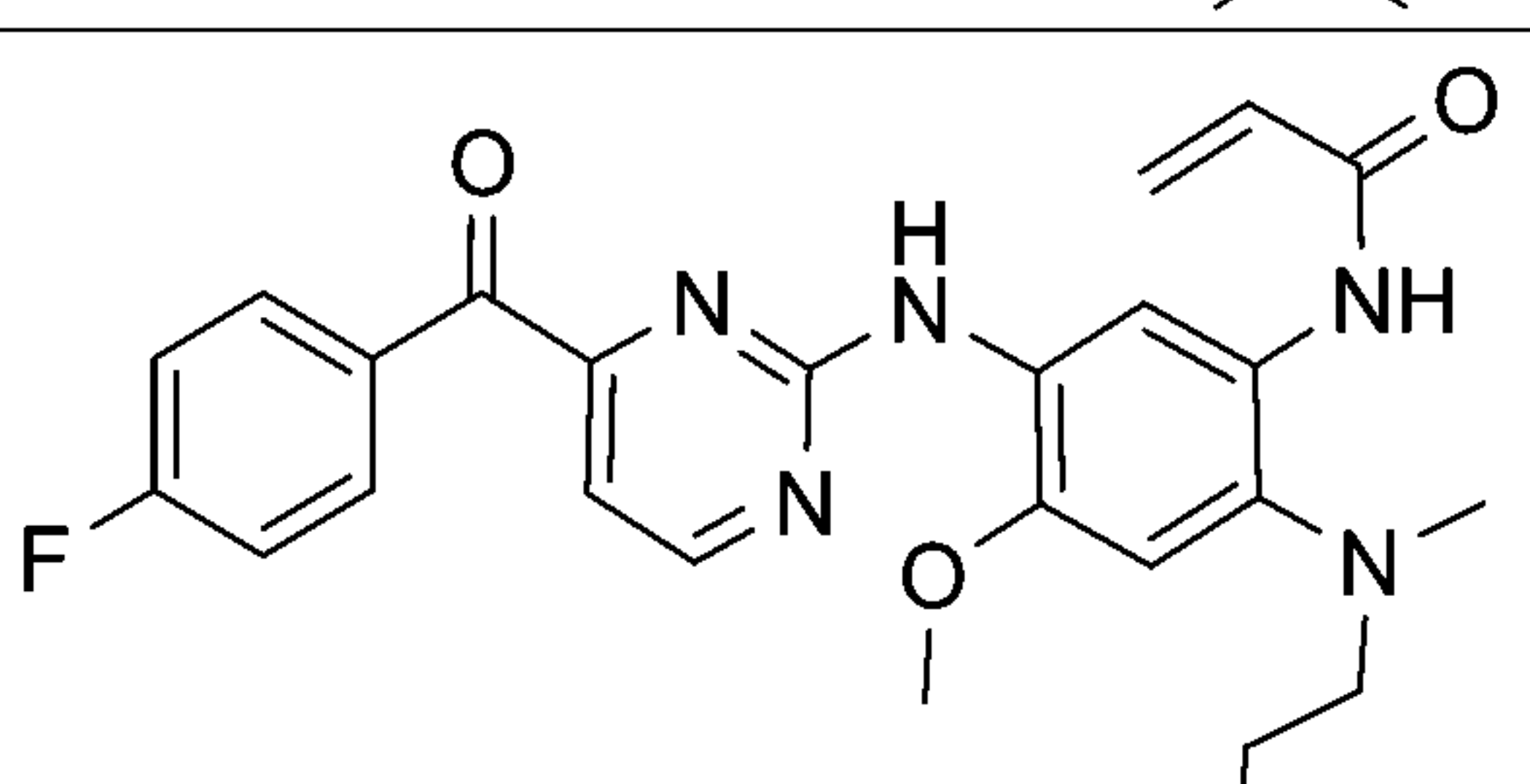
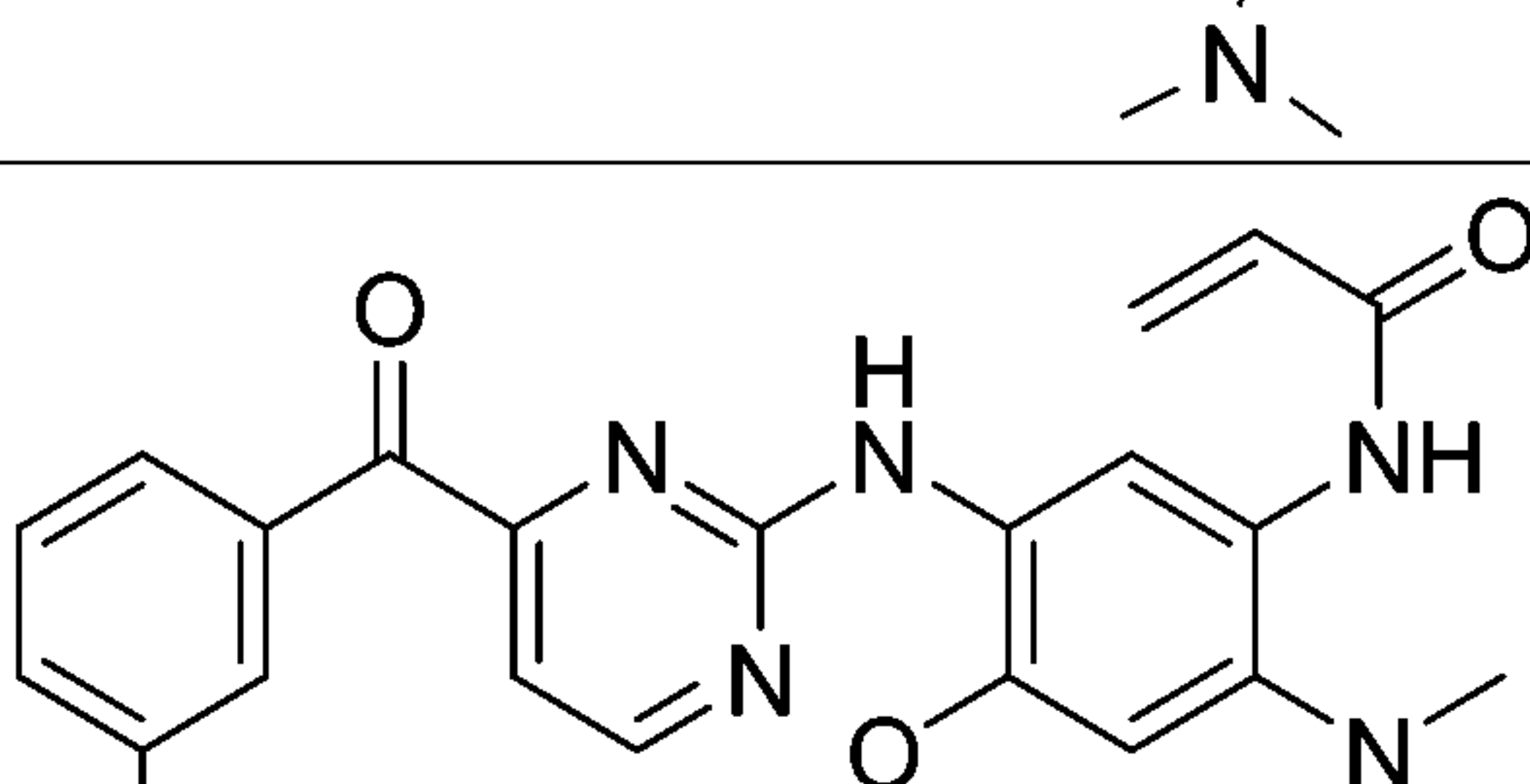
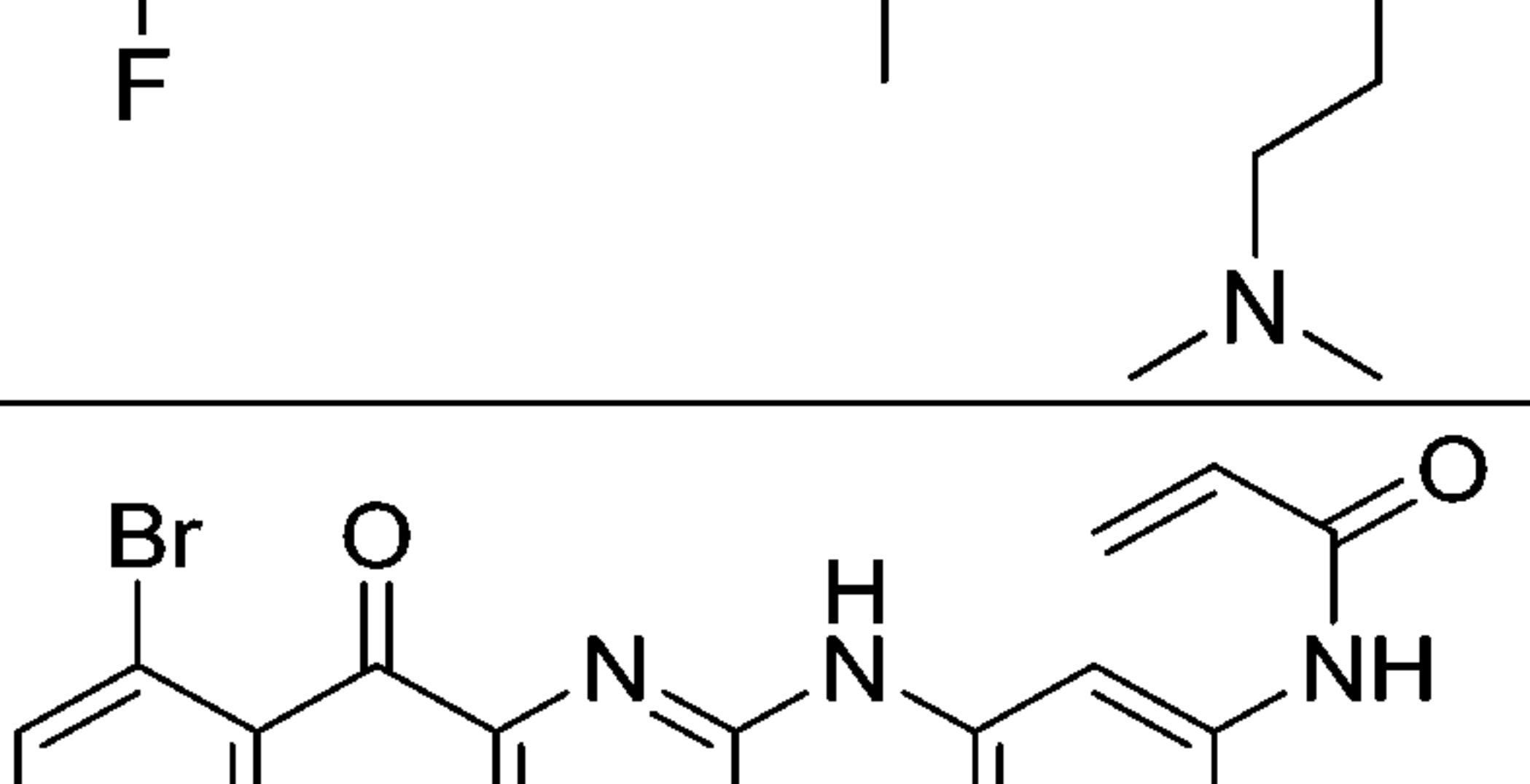
【0051】 本申請案所述化合物可具有各種形式，包括但不限於無定形形式、研磨形式和奈米顆粒形式。此外，本申請案所述化合物包括結晶形式，也稱多晶型物。化合物的多晶型物含化學組成相同，但堆積排列形式不同的晶體。多晶型物通常具有不同的X射線繞射圖、紅外光譜、熔點、密度、硬度、晶體形狀、光學和電學特性、穩定性及溶解度。重結晶溶劑、結晶速率和貯存溫度等各種因素可使得某一種晶型成為主要晶型。

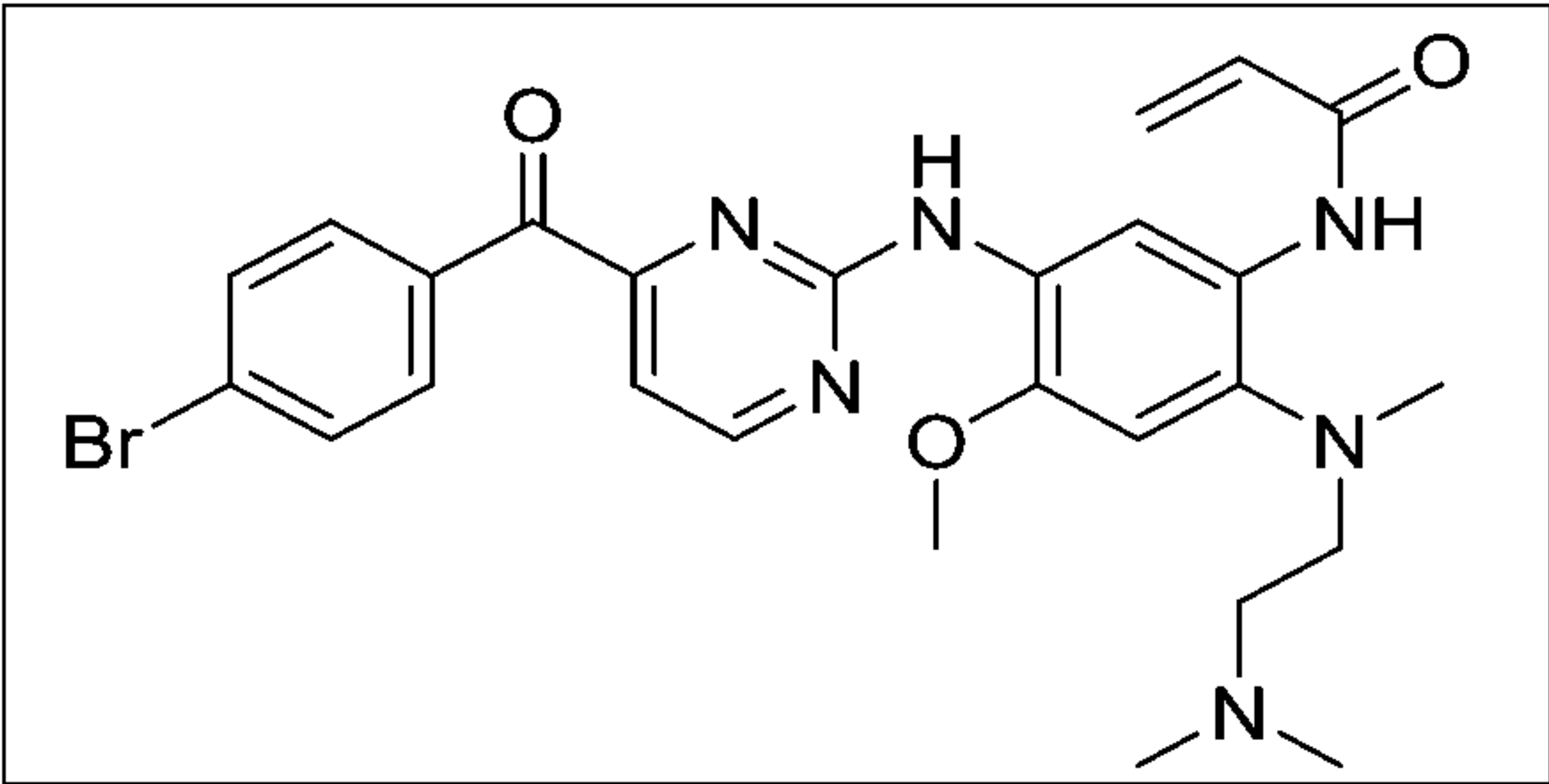
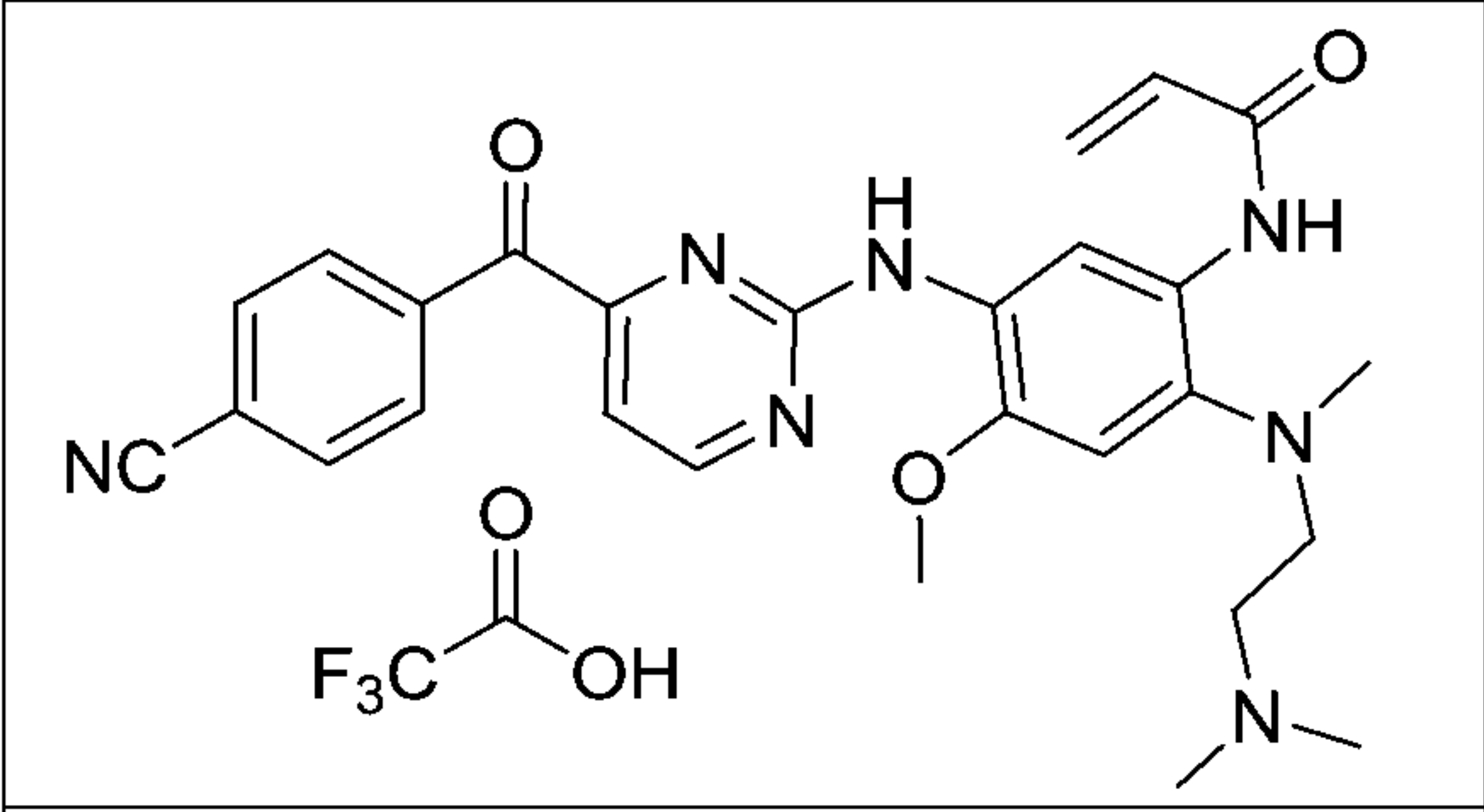
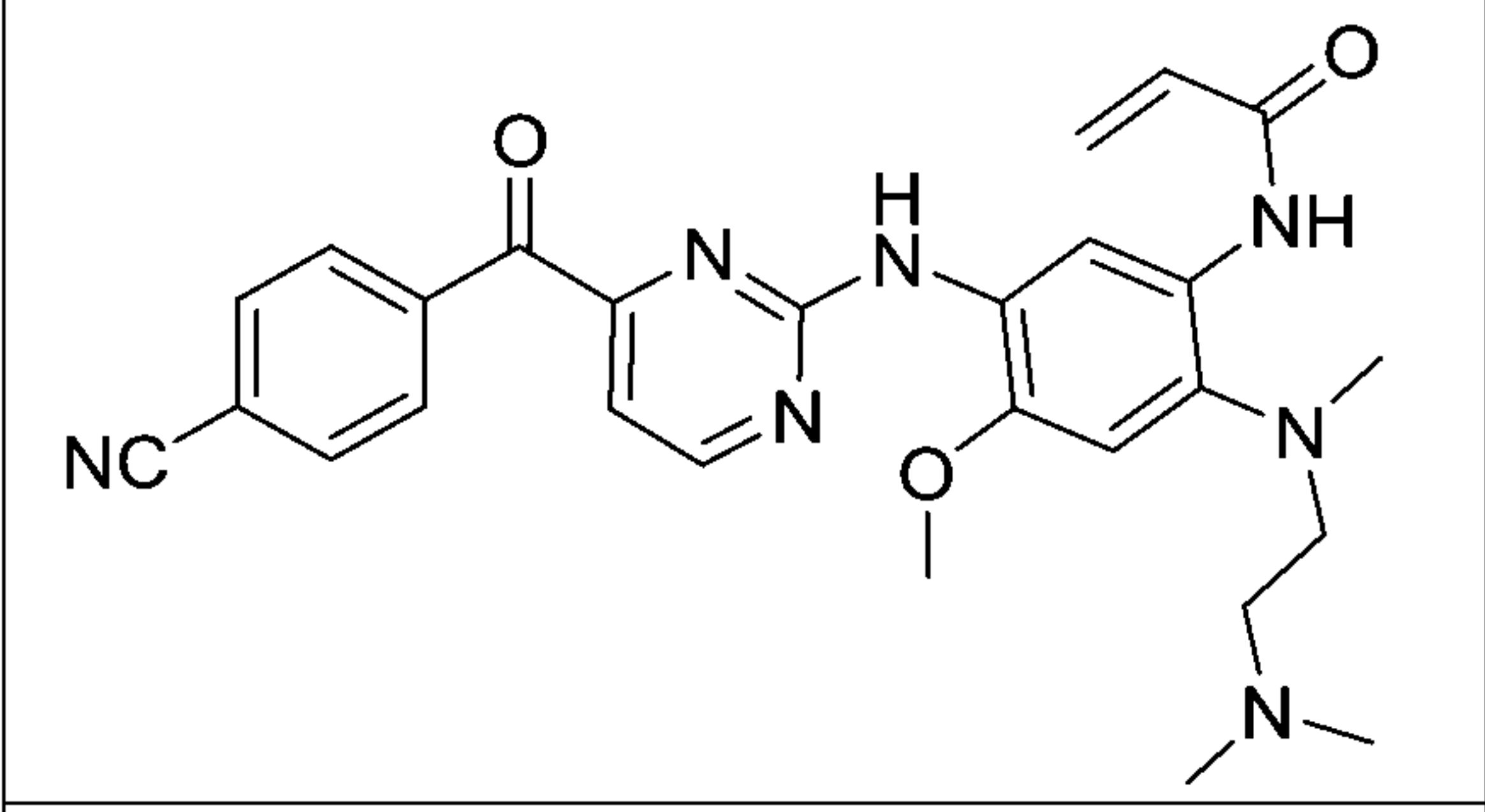
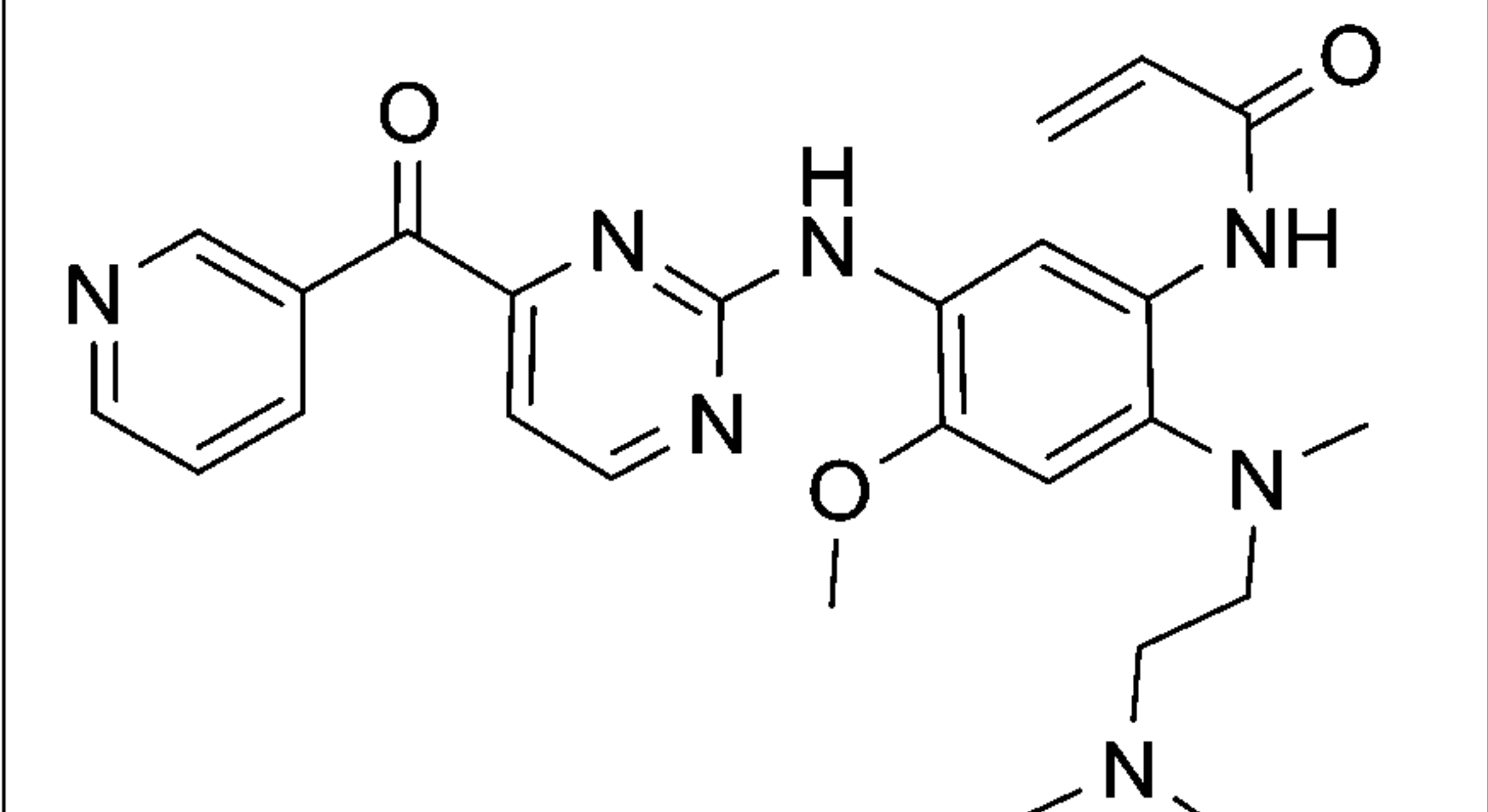
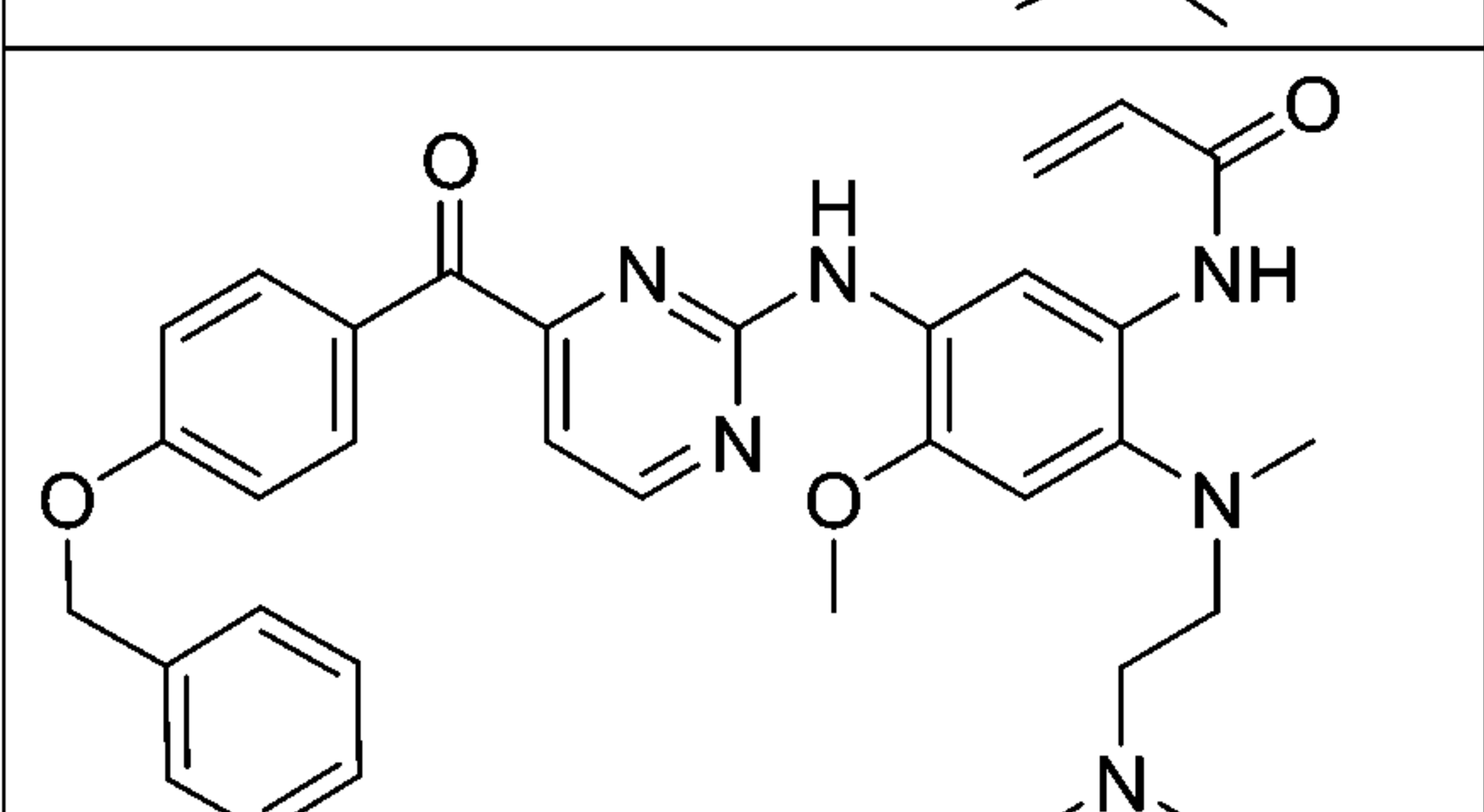
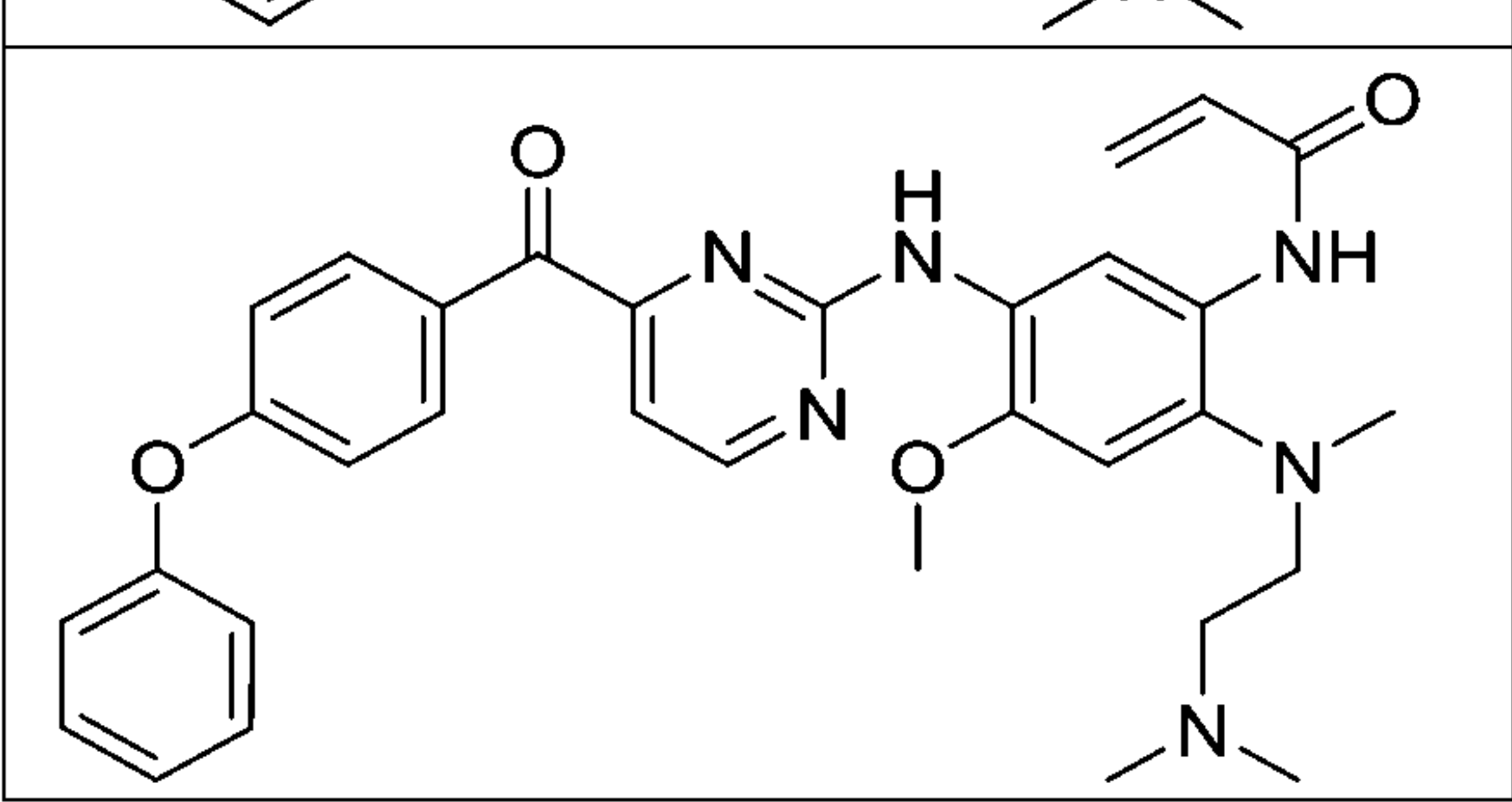
【0052】 藥學上可接受的鹽、多晶型物和/或溶劑合物可透過各種技術進行篩選和表徵，這些技術包括但不限於熱分析法、X射線繞射法、光譜法、蒸氣吸附法和顯微法。熱分析法旨在於進行熱化學降解或包括但不限於多晶型轉變在內的熱物理過程的分析，而且此類方法可透過分析多晶型形式之間的關係而測定重量損失，確定玻璃化轉變溫度，或進行賦形劑的相容性研究。熱分析法包

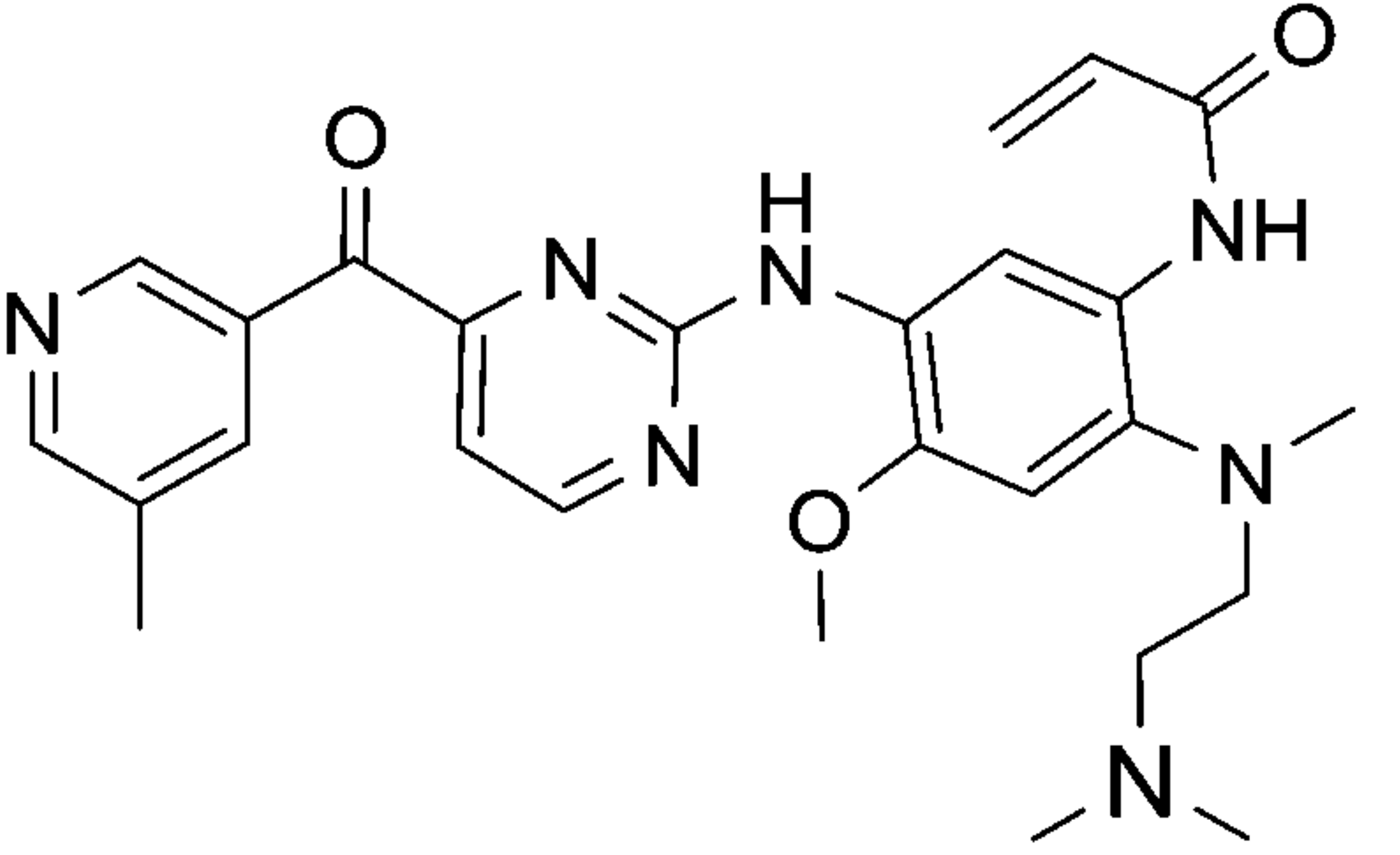
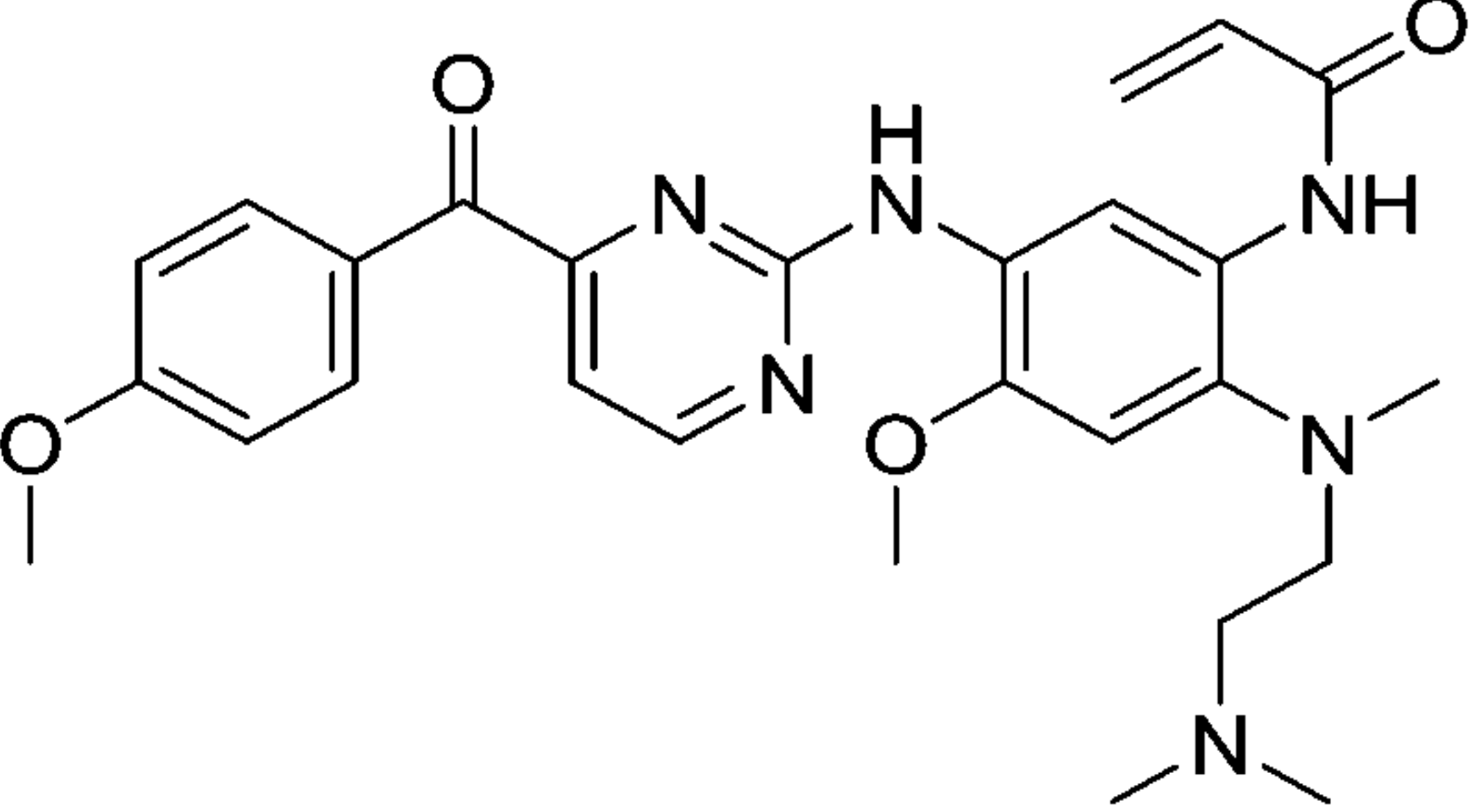
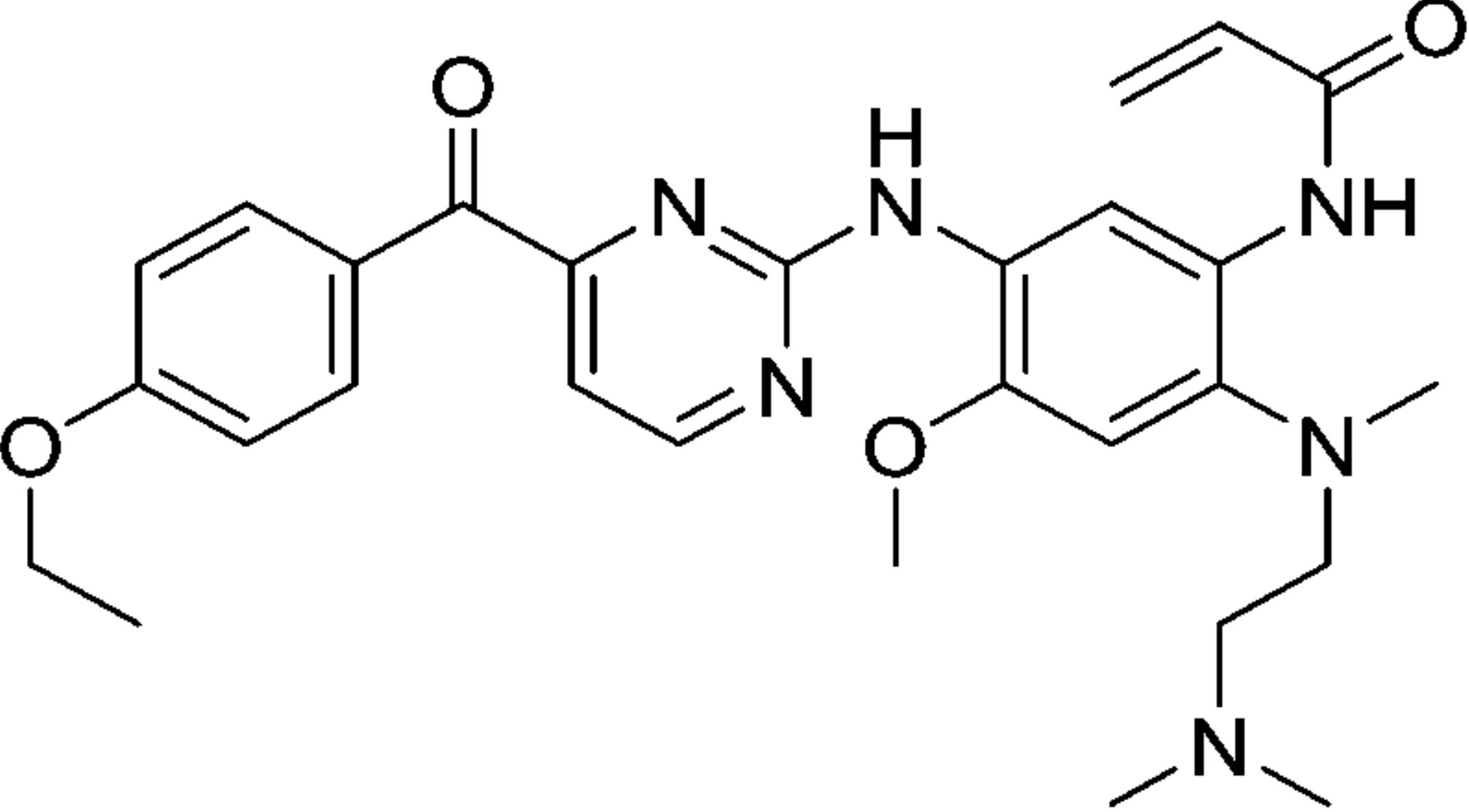
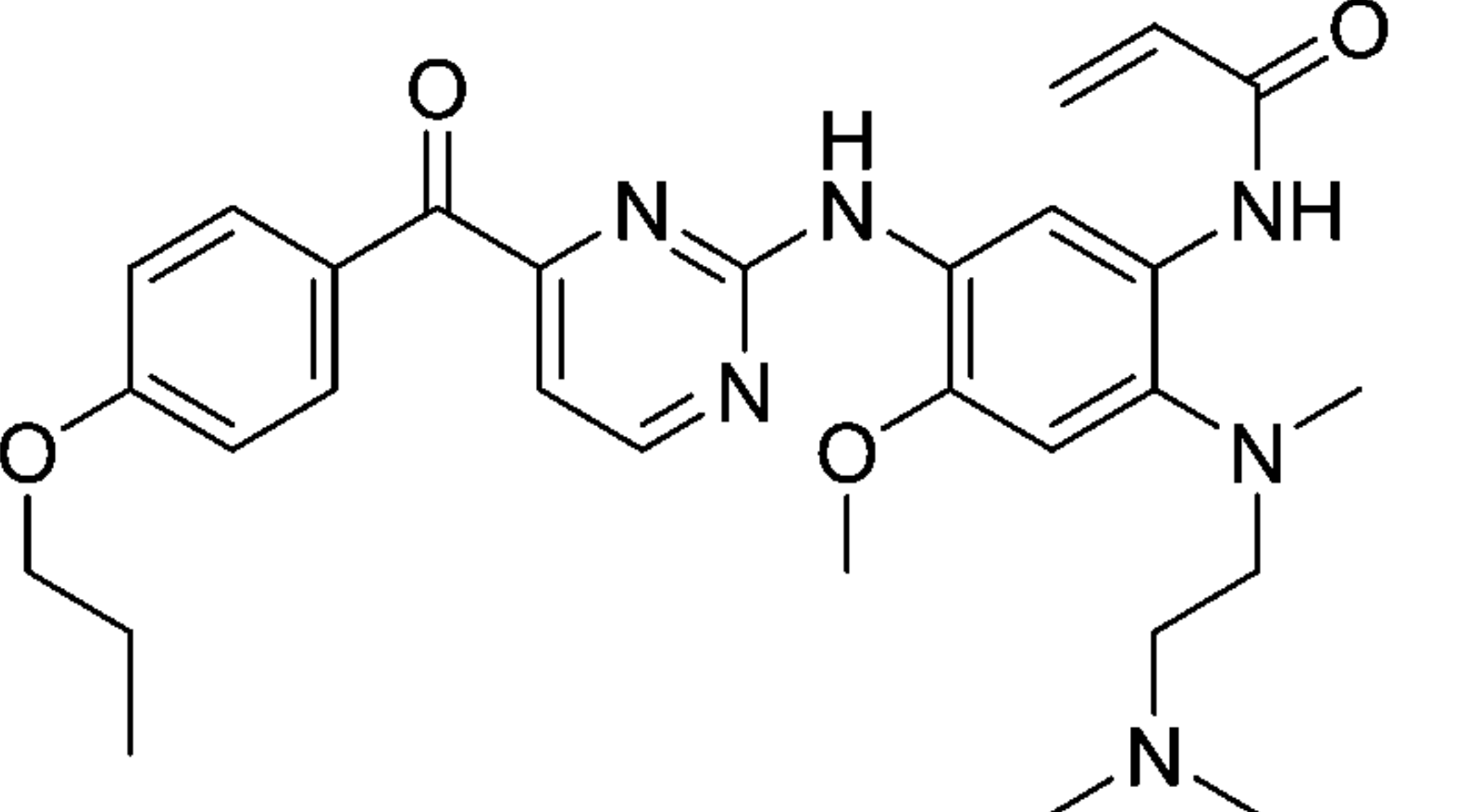
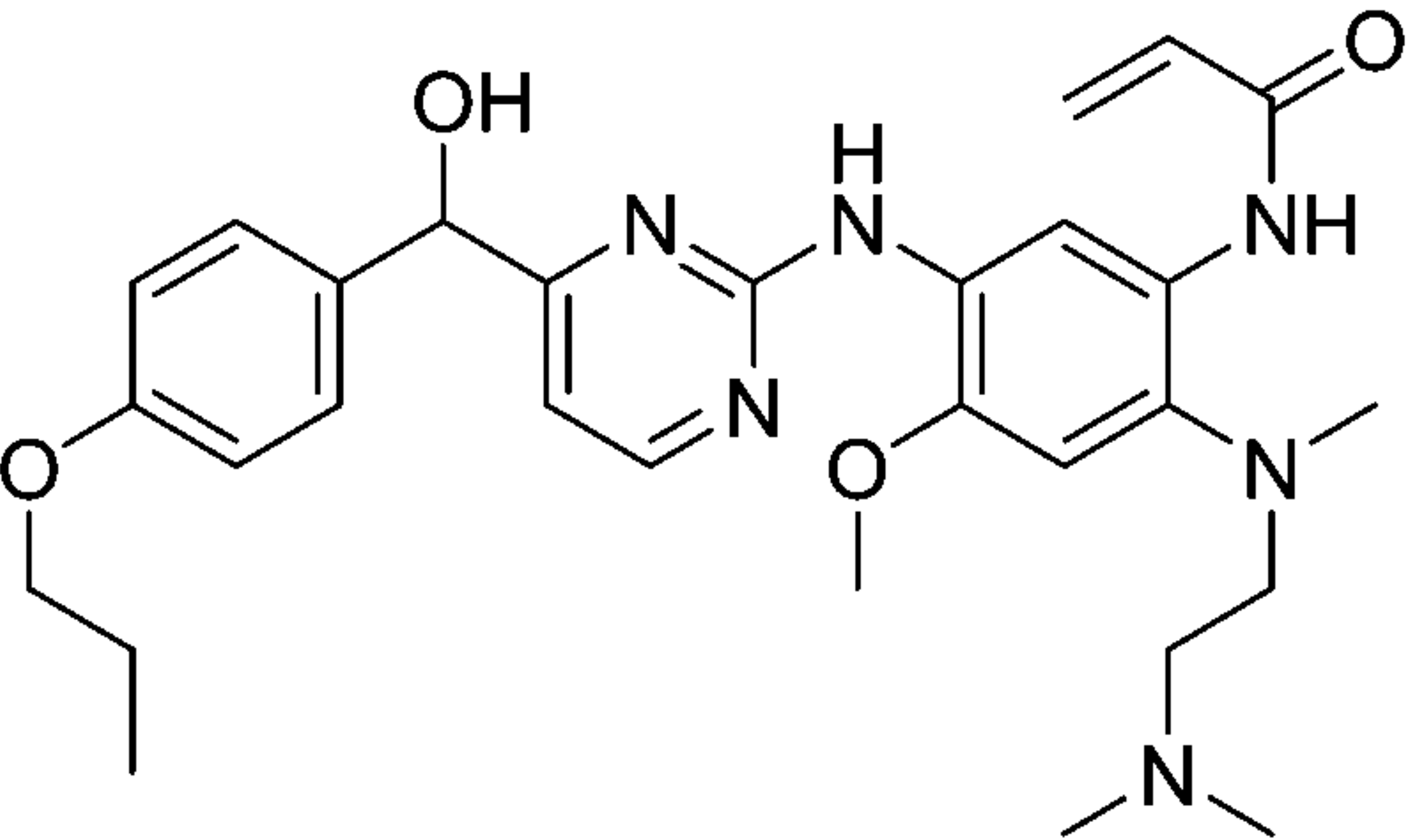
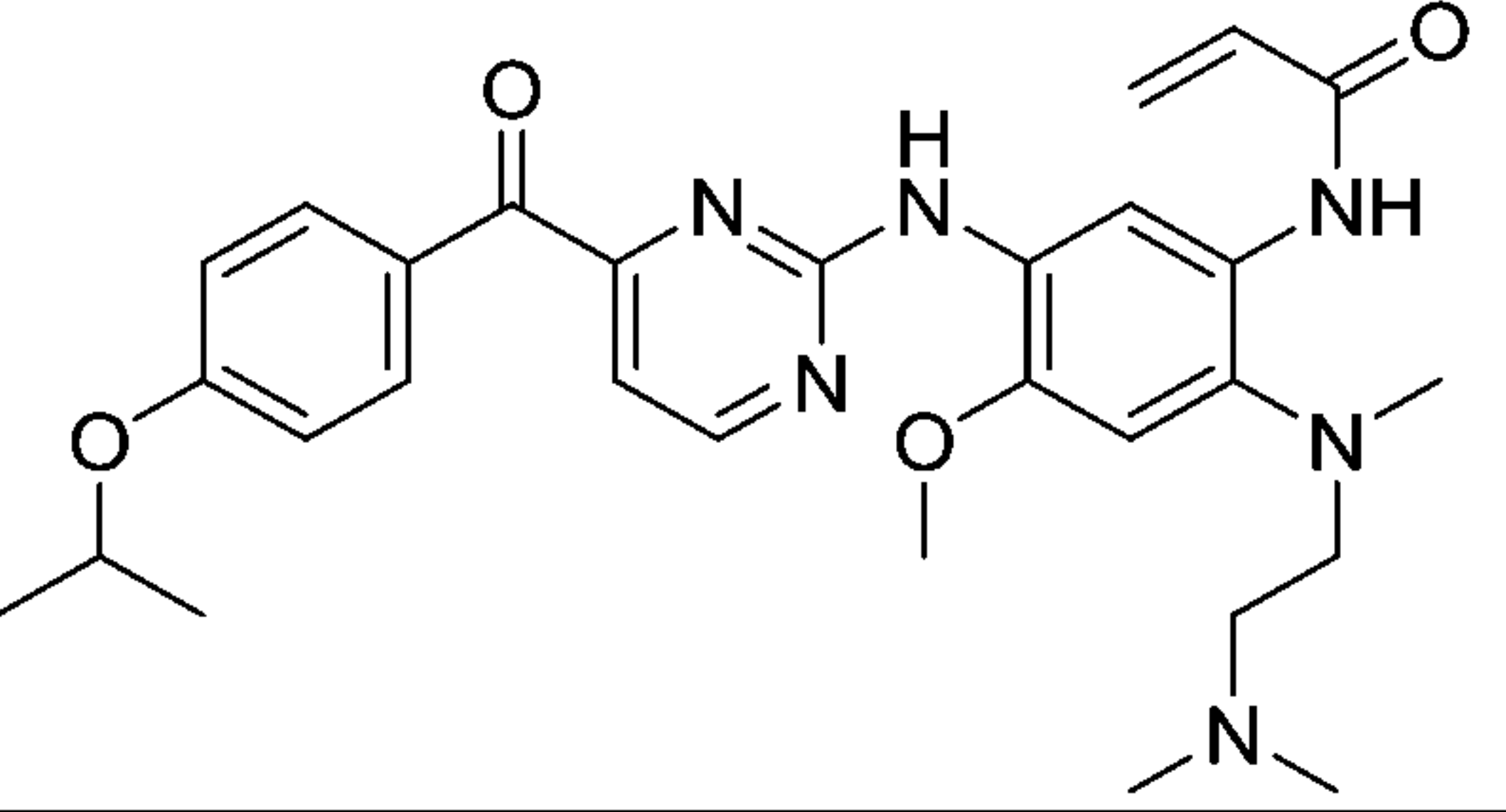
括但不限於差示掃描量熱法（DSC）、調製差示掃描量熱法（MDCS）、熱重分析（TGA）、熱重-紅外聯用分析（TG/IR）。X射線繞射法包括但不限於單晶和粉末繞射儀及同步加速器源。所使用的各種光譜技術包括但不限於拉曼（Raman）、傅裡葉變換紅外光譜（FTIR）、紫外成像攝譜（UVIS）以及核磁共振（液態和固態）。各種顯微技術包括但不限於偏振光顯微術、具有能量分散X射線分析（EDX）功能的掃描電子顯微術（SEM）、具有EDX功能的環境掃描電子顯微術（氣體或水蒸汽氣氛）、紅外顯微術以及拉曼顯微術。

【0053】 在另一實施方式中，本發明涉及選自包括如下化合物在內的組的化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構體：

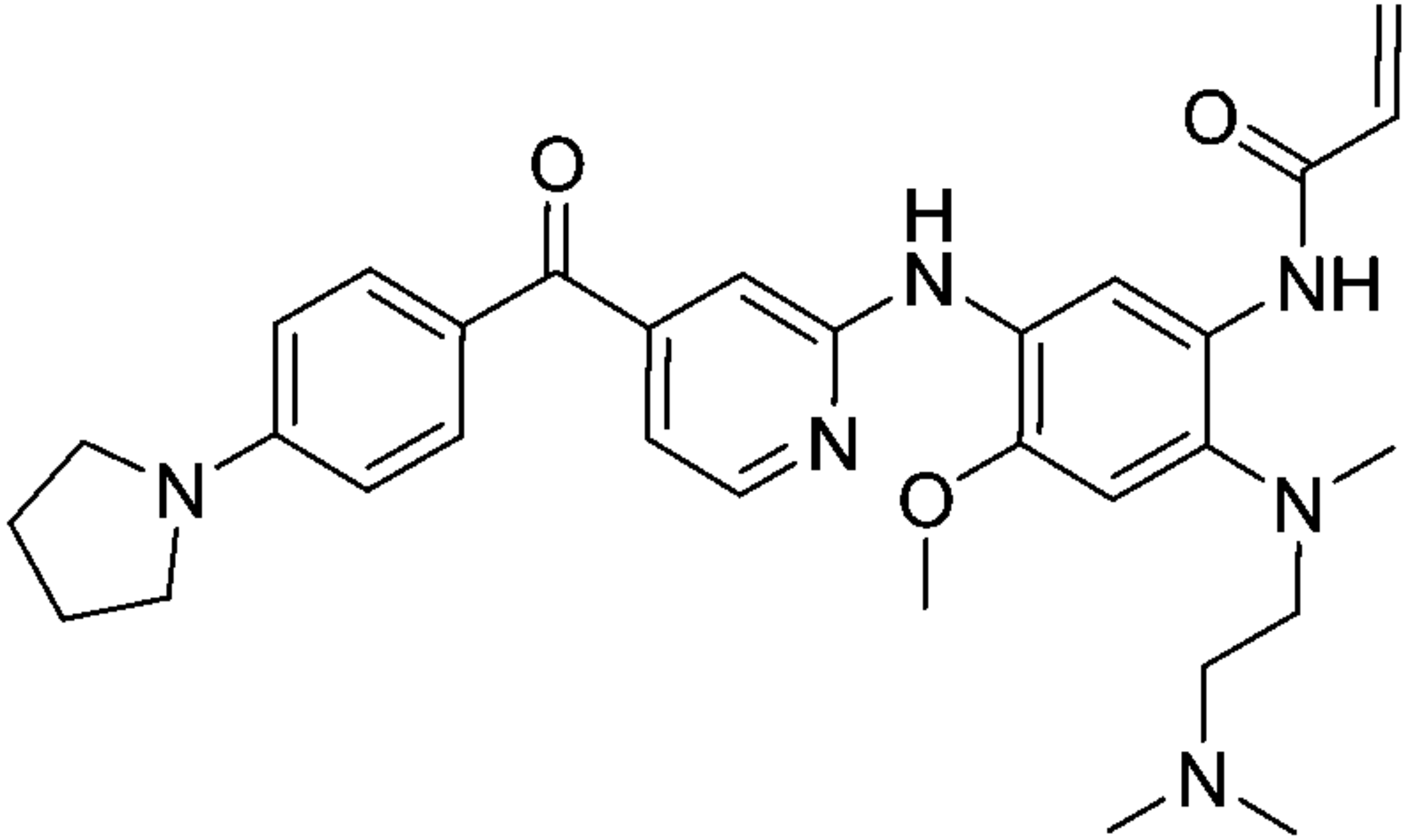
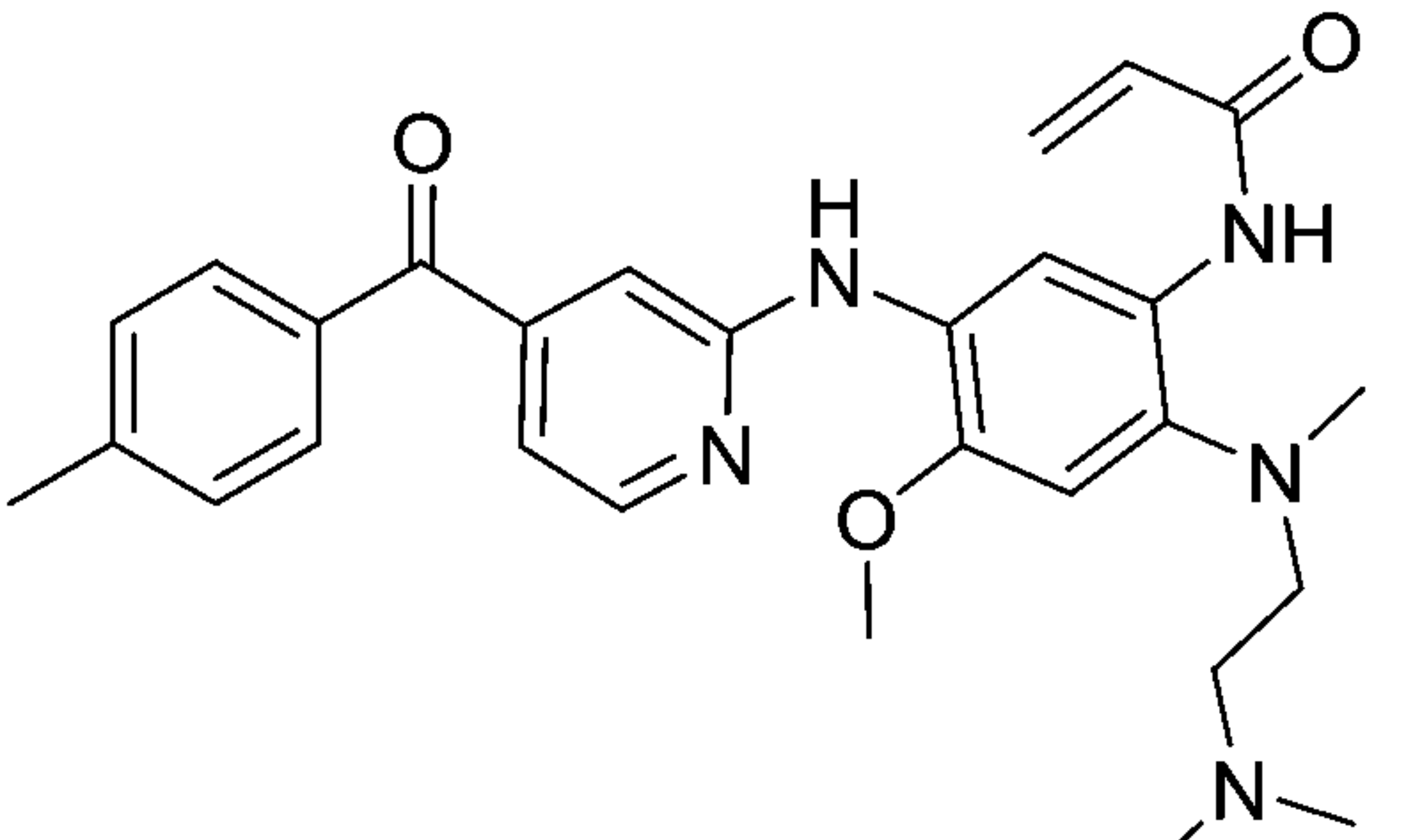
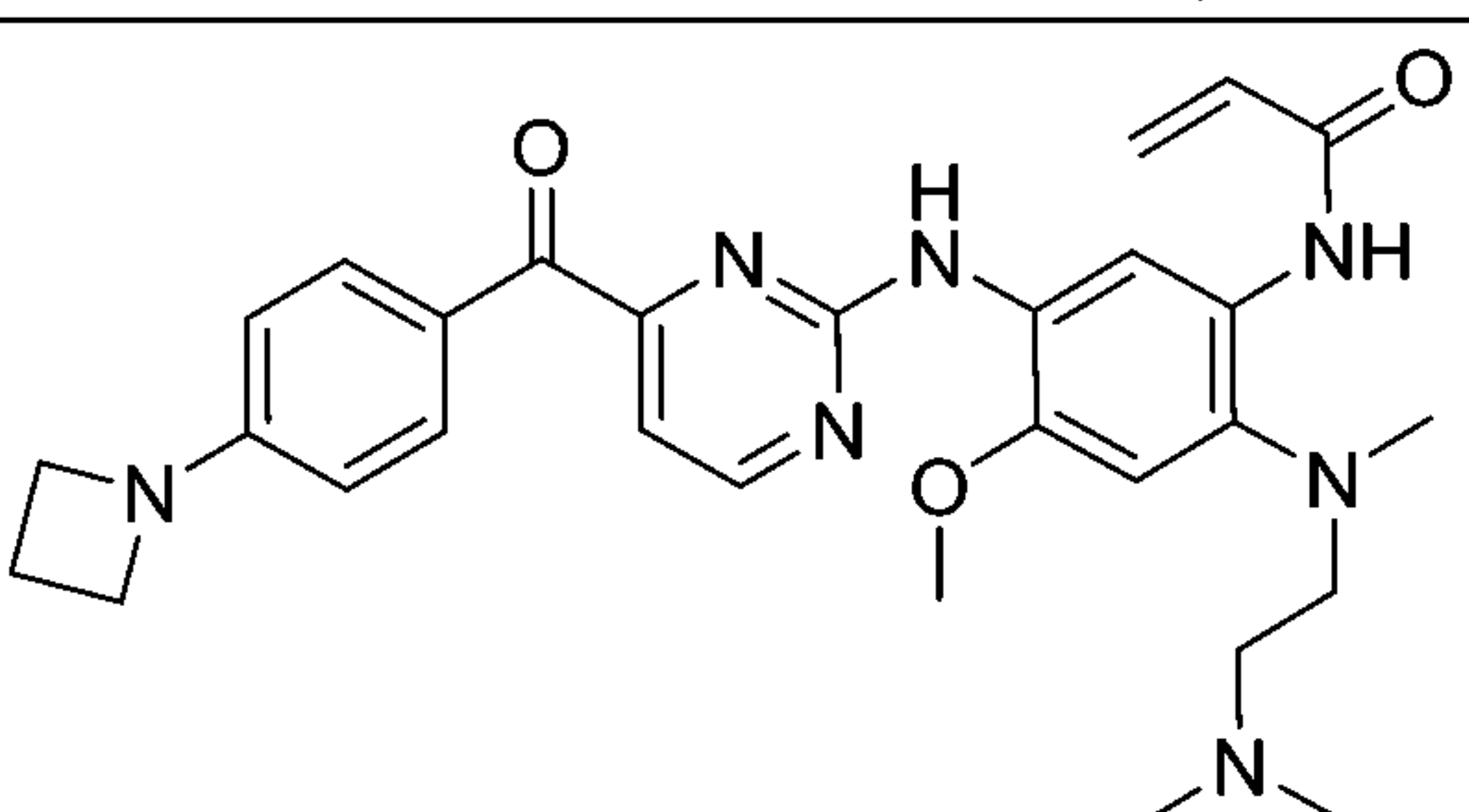
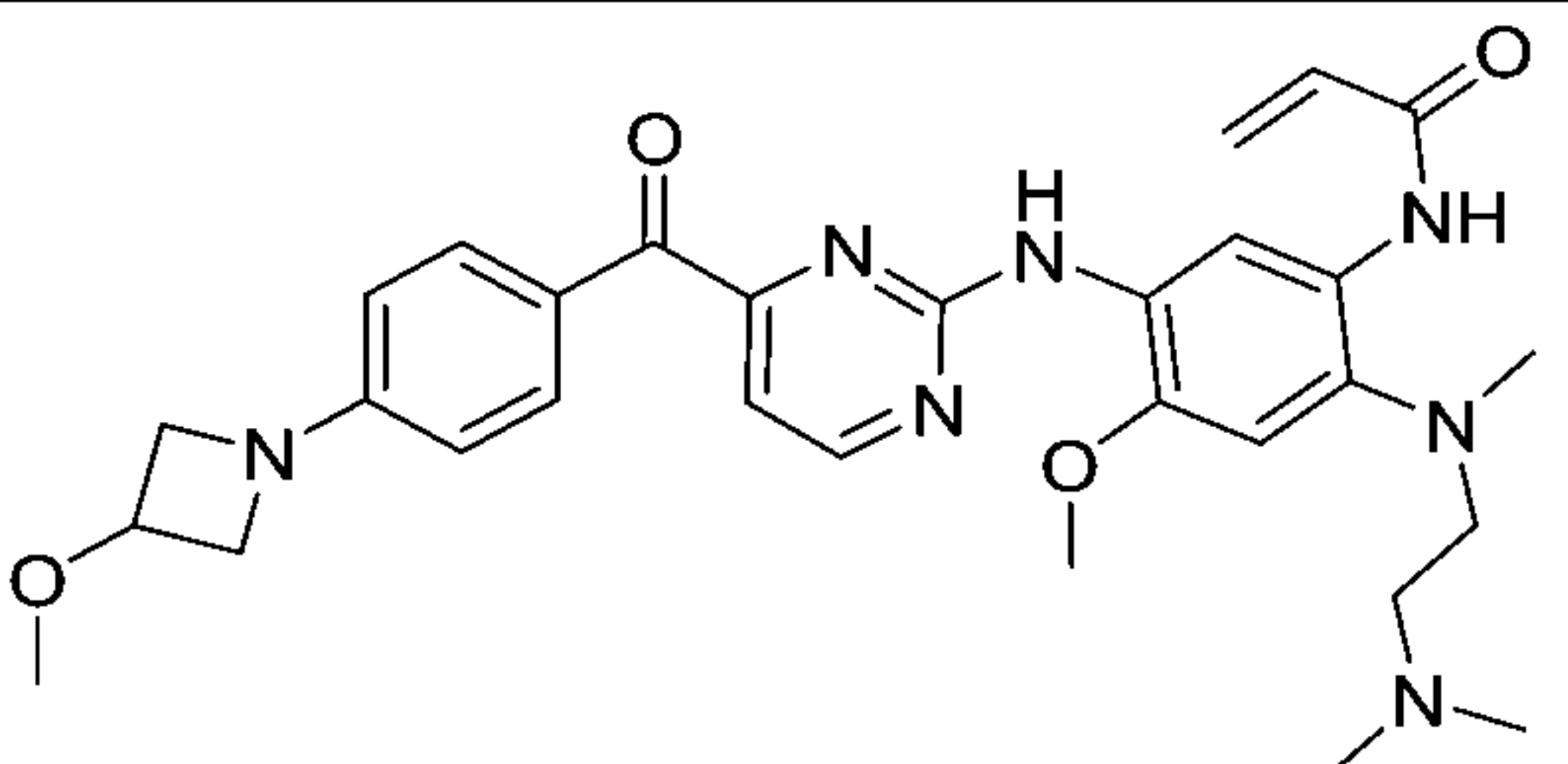
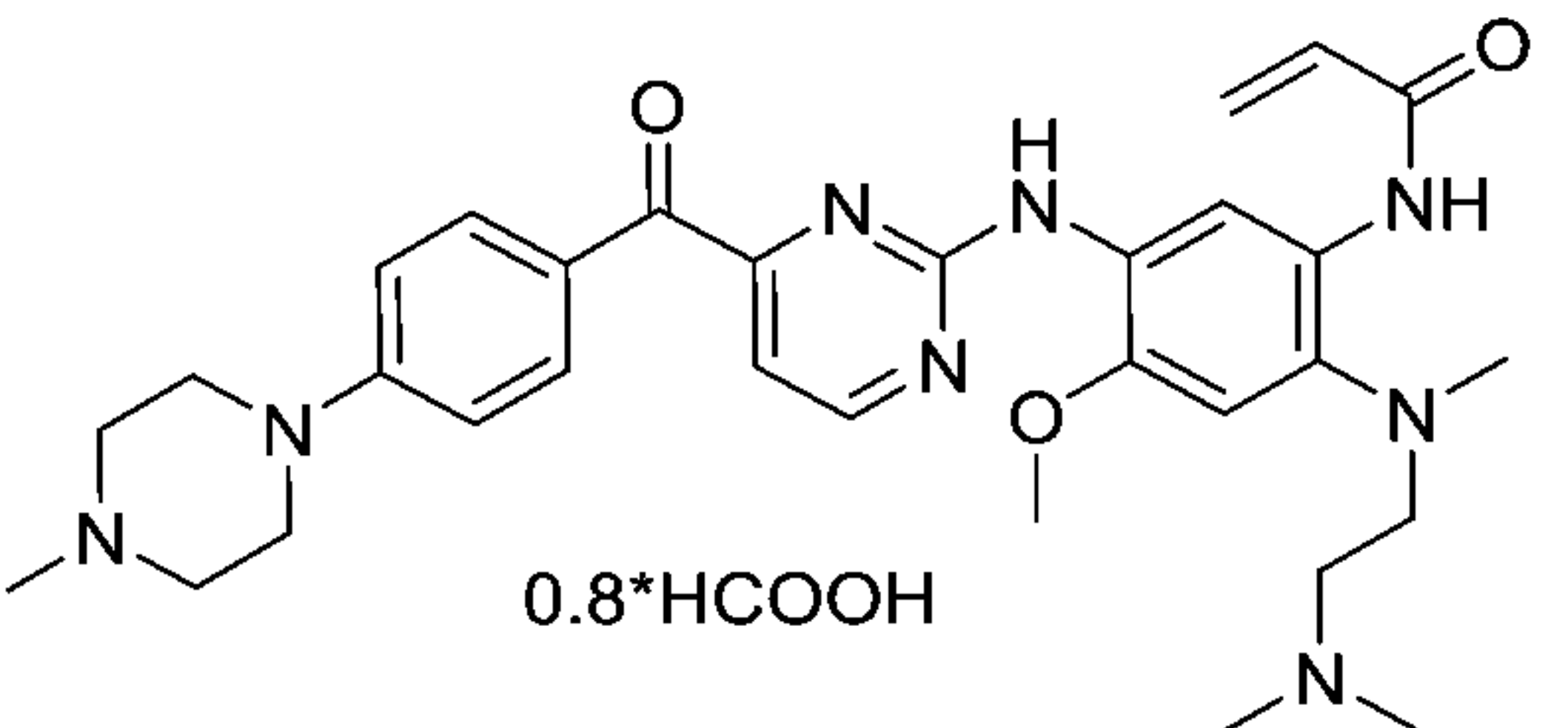
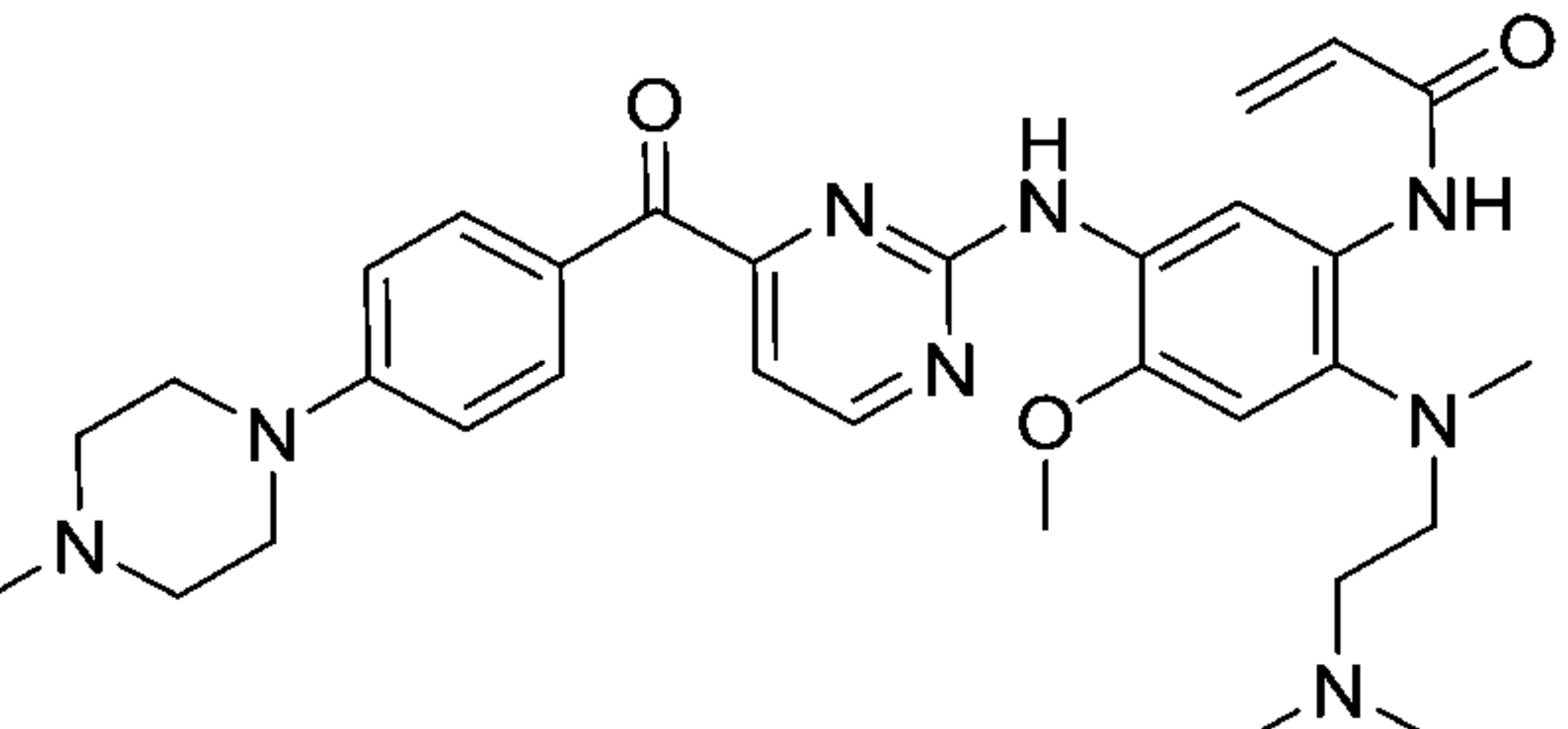
化學式	名稱	編碼
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(三氟甲基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365
	N-(5-((4-苯甲醯基吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_3
	N-(5-((4-(4-(二甲基胺基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽	EGFR_3365_4

	N-(5-((4-(4-(二甲基胺基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_4a
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-嗎啉基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽	EGFR_3365_5
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-嗎啉基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_5a
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-氟苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_10
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(3-氟苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_11
	N-(5-((4-(2-溴苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_12

	N-(5-((4-(4-溴苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_13
	N-(5-((4-(4-氰基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽	EGFR_3365_14
	N-(5-((4-(4-氰基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_14a
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-煙醯基嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_15
	N-(5-((4-(4-(苄氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_16
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-苯氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_17

	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(5-甲基煙醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_26
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_28
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-乙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_29
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_30
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(羟基(4-丙氧基苯基)甲基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_30a
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-異丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_31

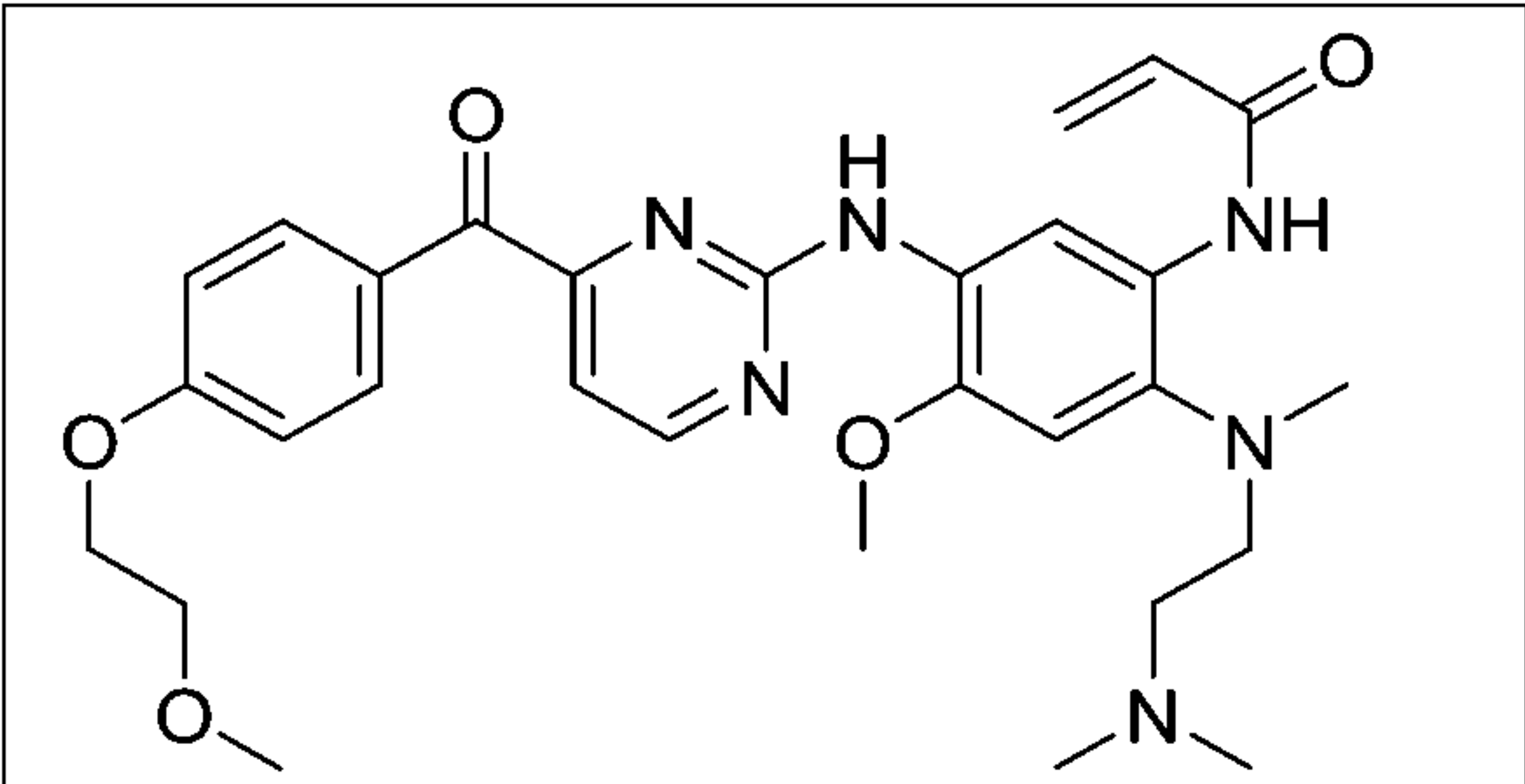
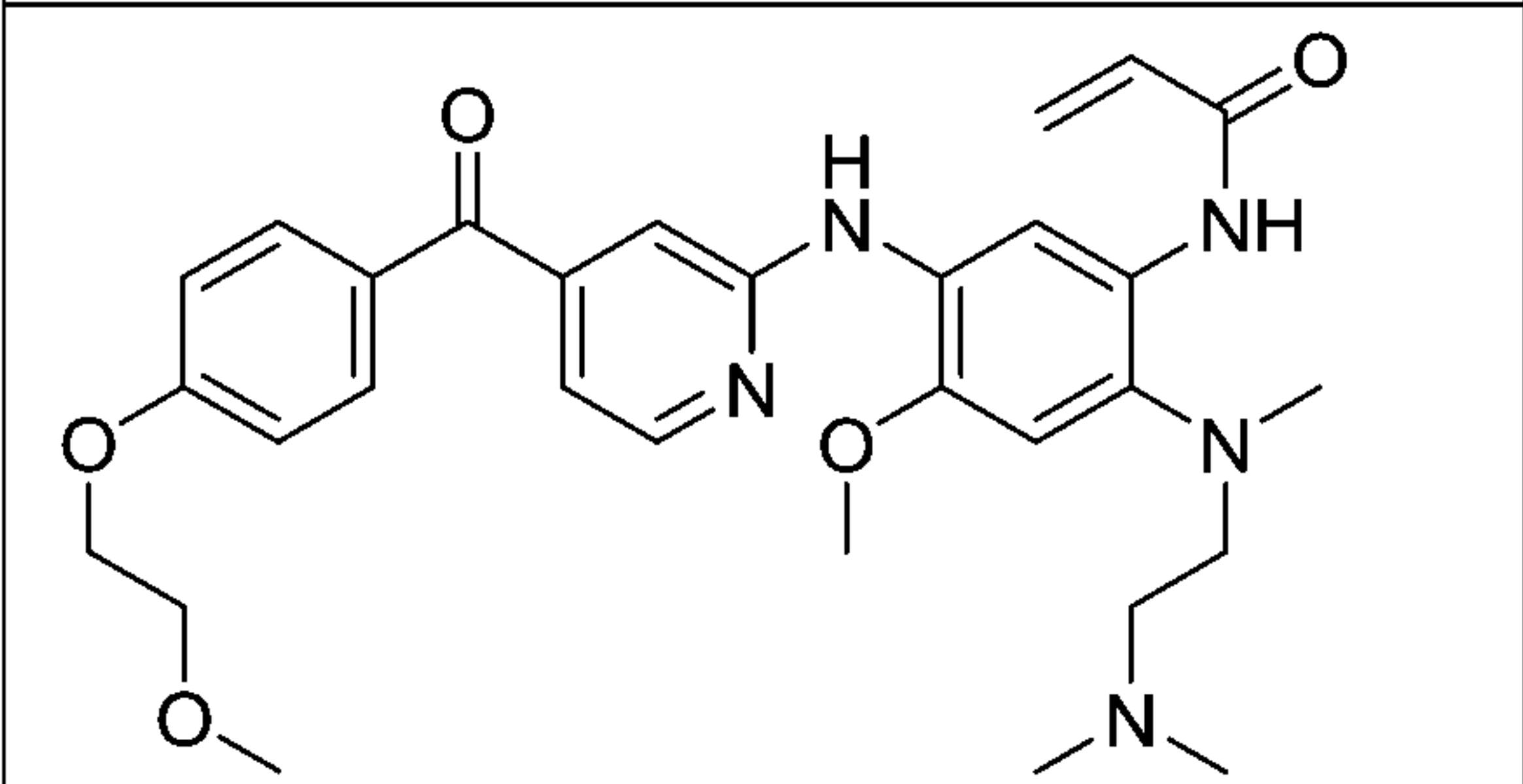
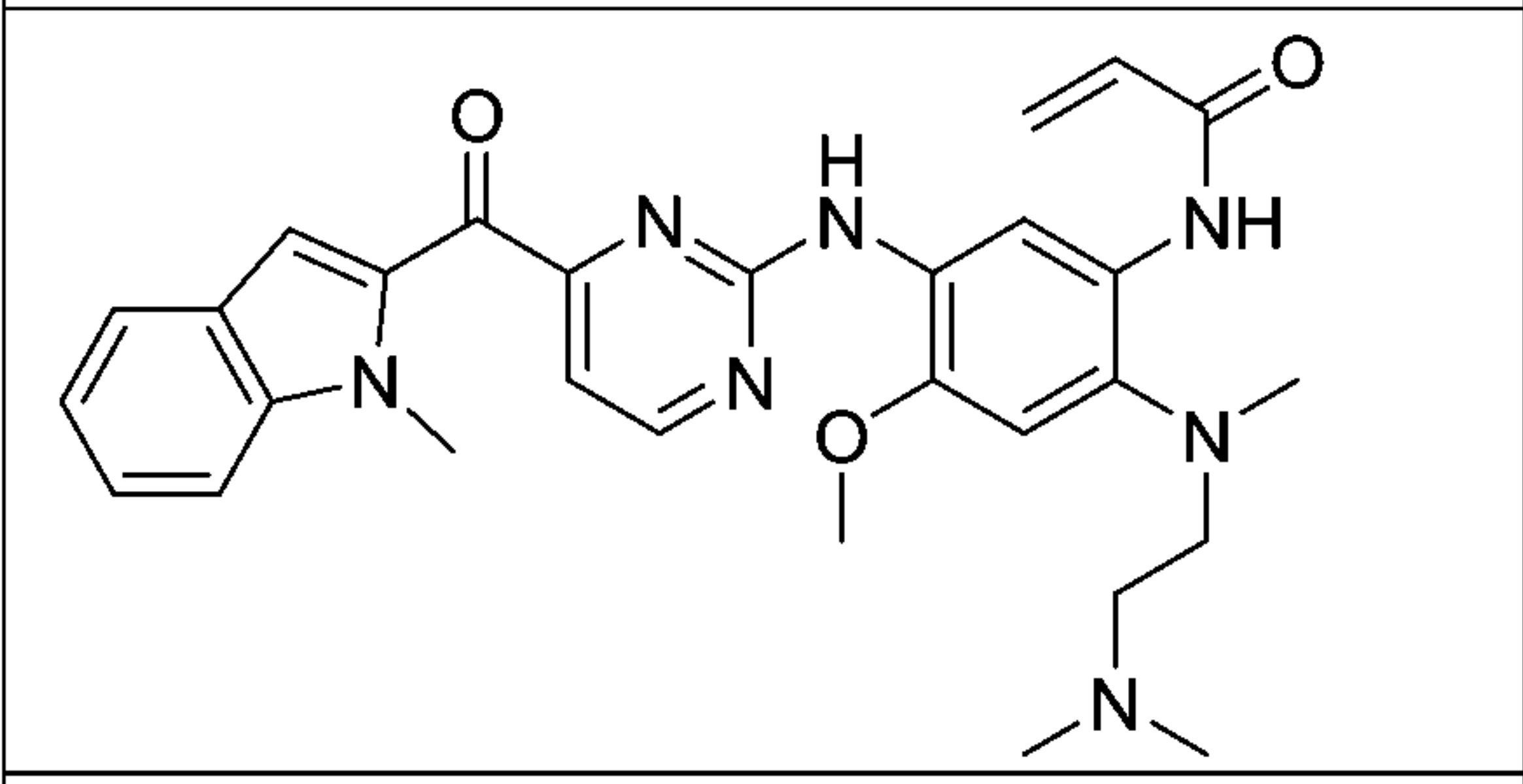
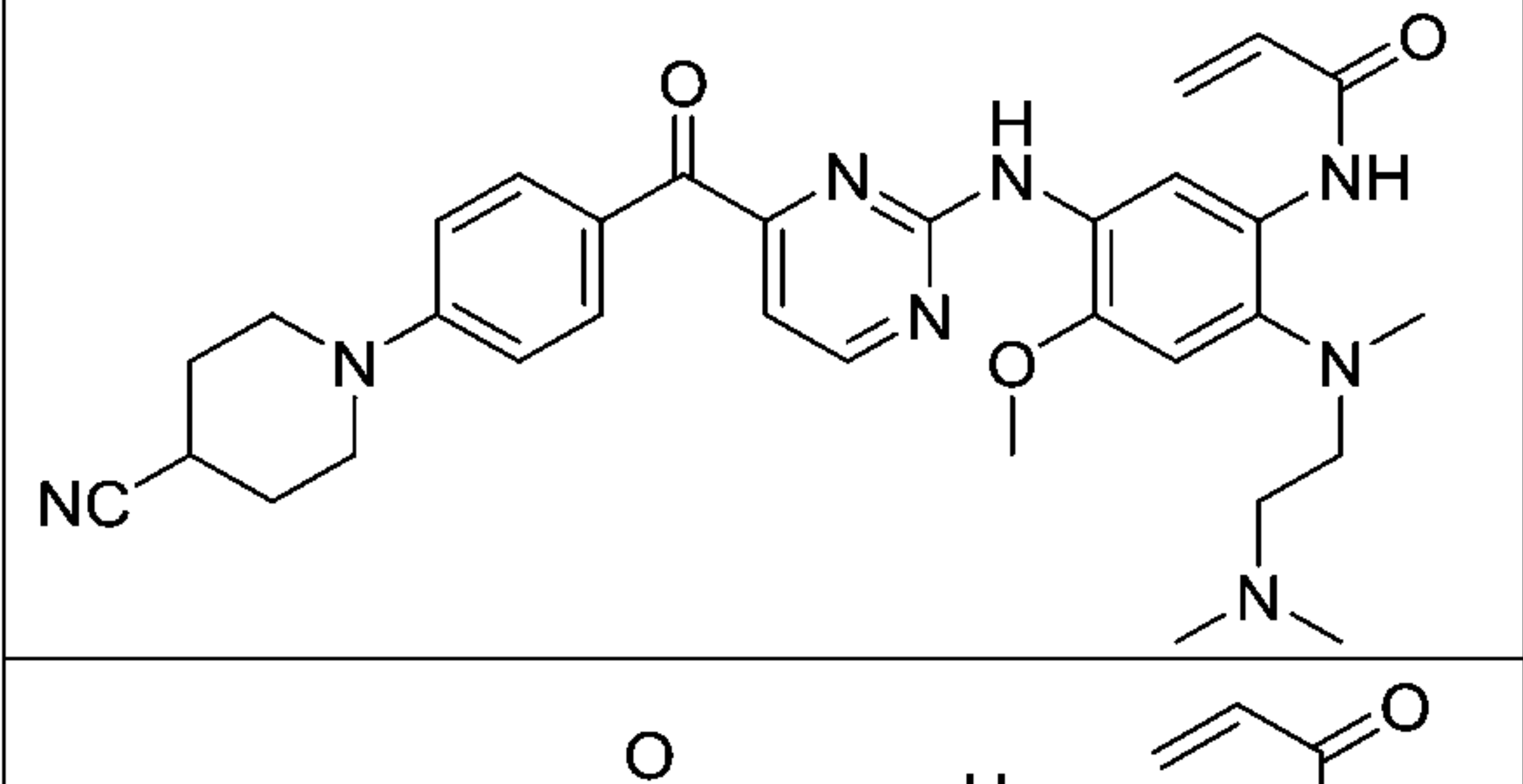
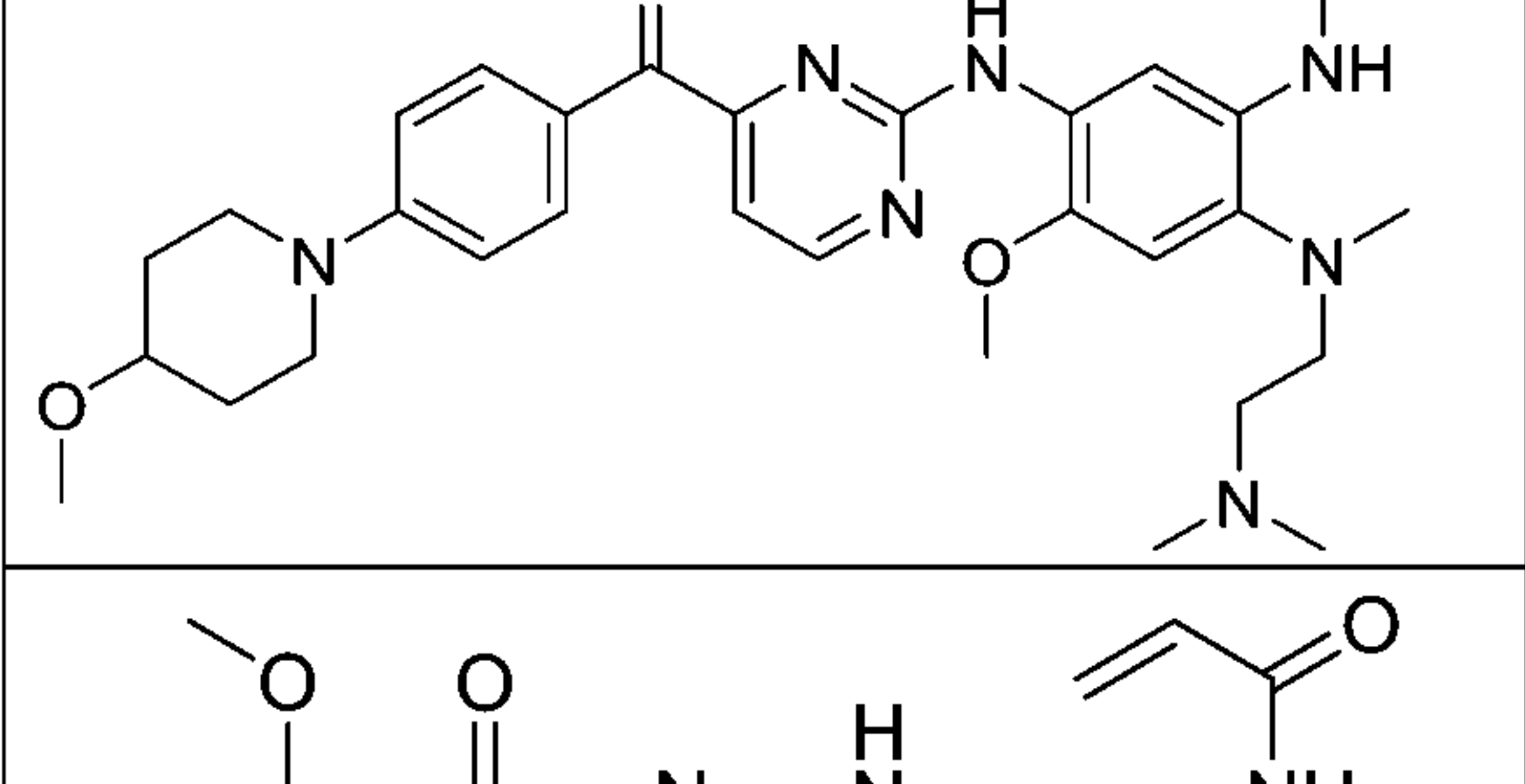
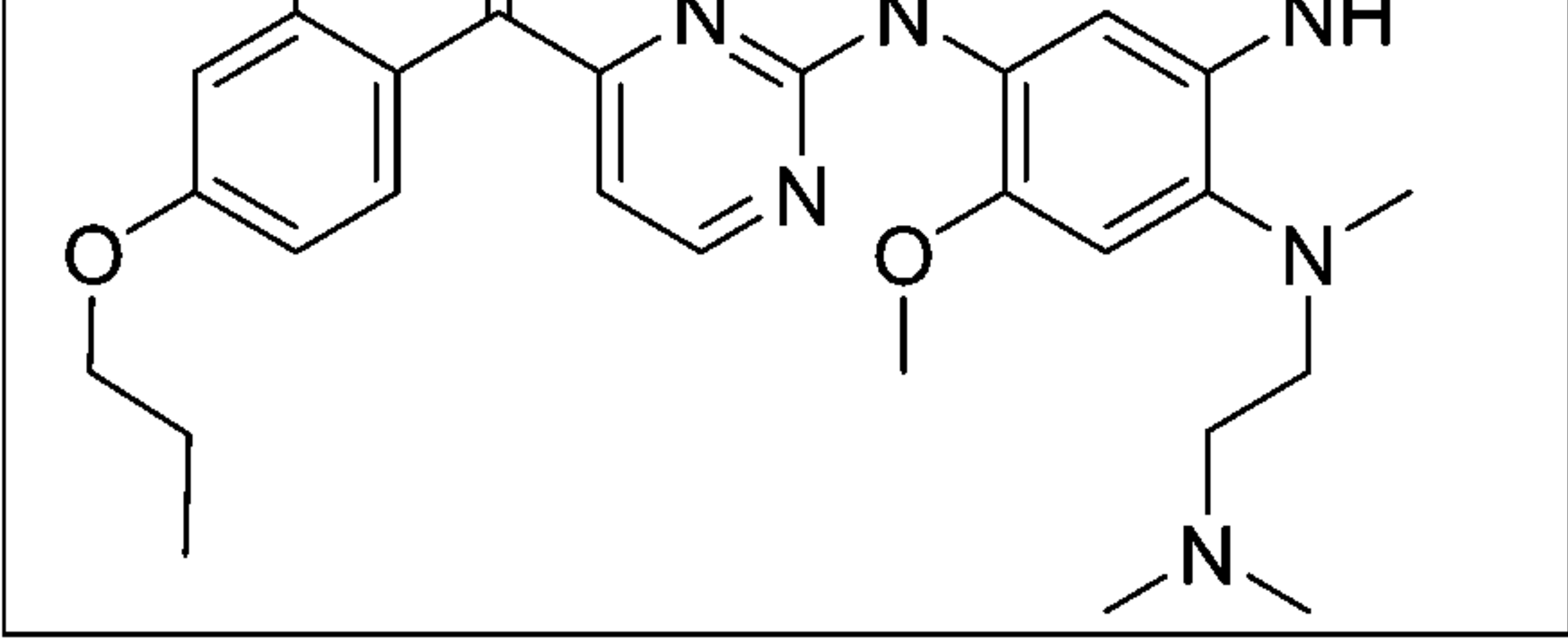
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-丙氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_50
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_51
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-乙氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_52
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_53
	N-(5-((4-(4-(二乙基氨基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_54
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_55

	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_56
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_57
	N-(5-((4-(4-(氮雜環丁-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_58
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_61
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺甲酸鹽	EGFR_3365_62
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_62a

	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_63
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_64
	N-(5-((4-(4-丁氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_66
	N-(5-((4-(4-(環己氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_67
	N-(5-((4-(2,4-二乙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_68
	N-(5-((4-(2,4-二甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_69

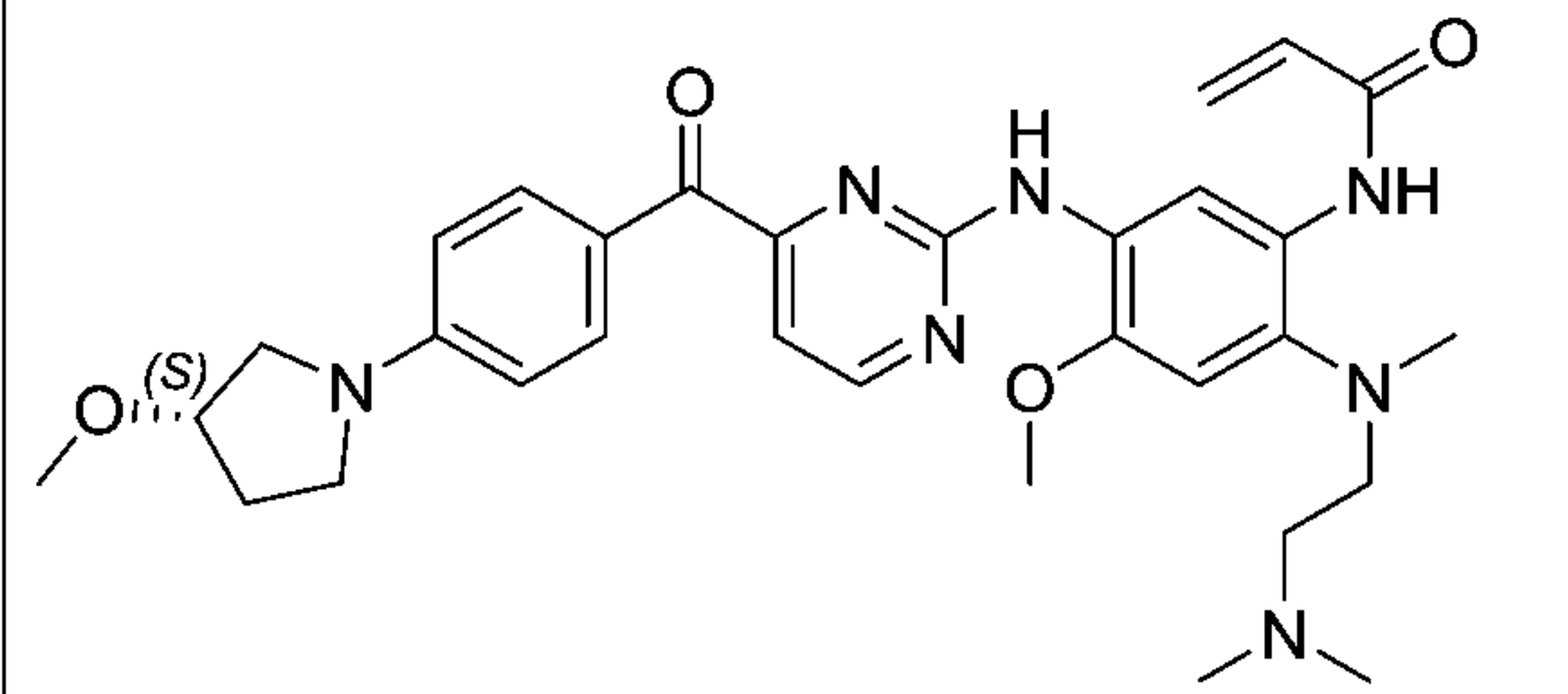
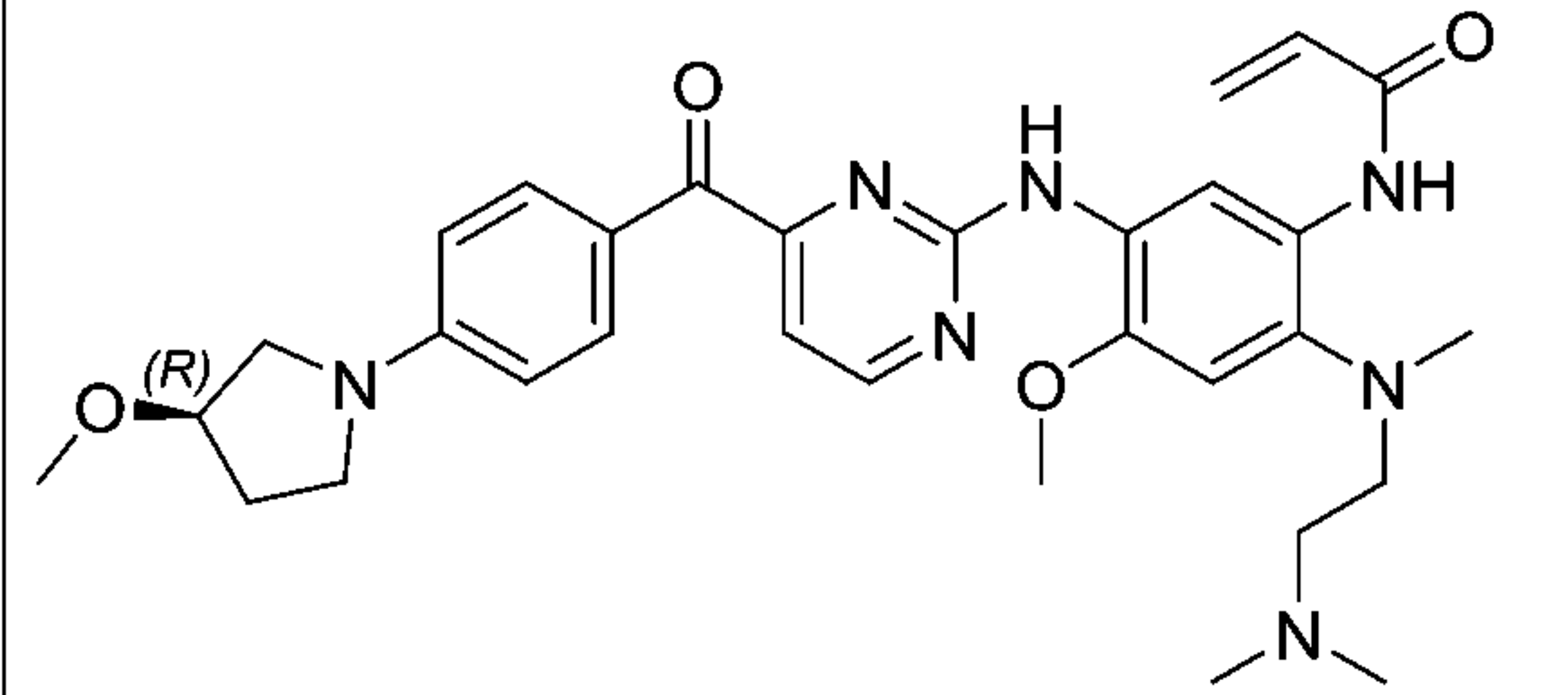
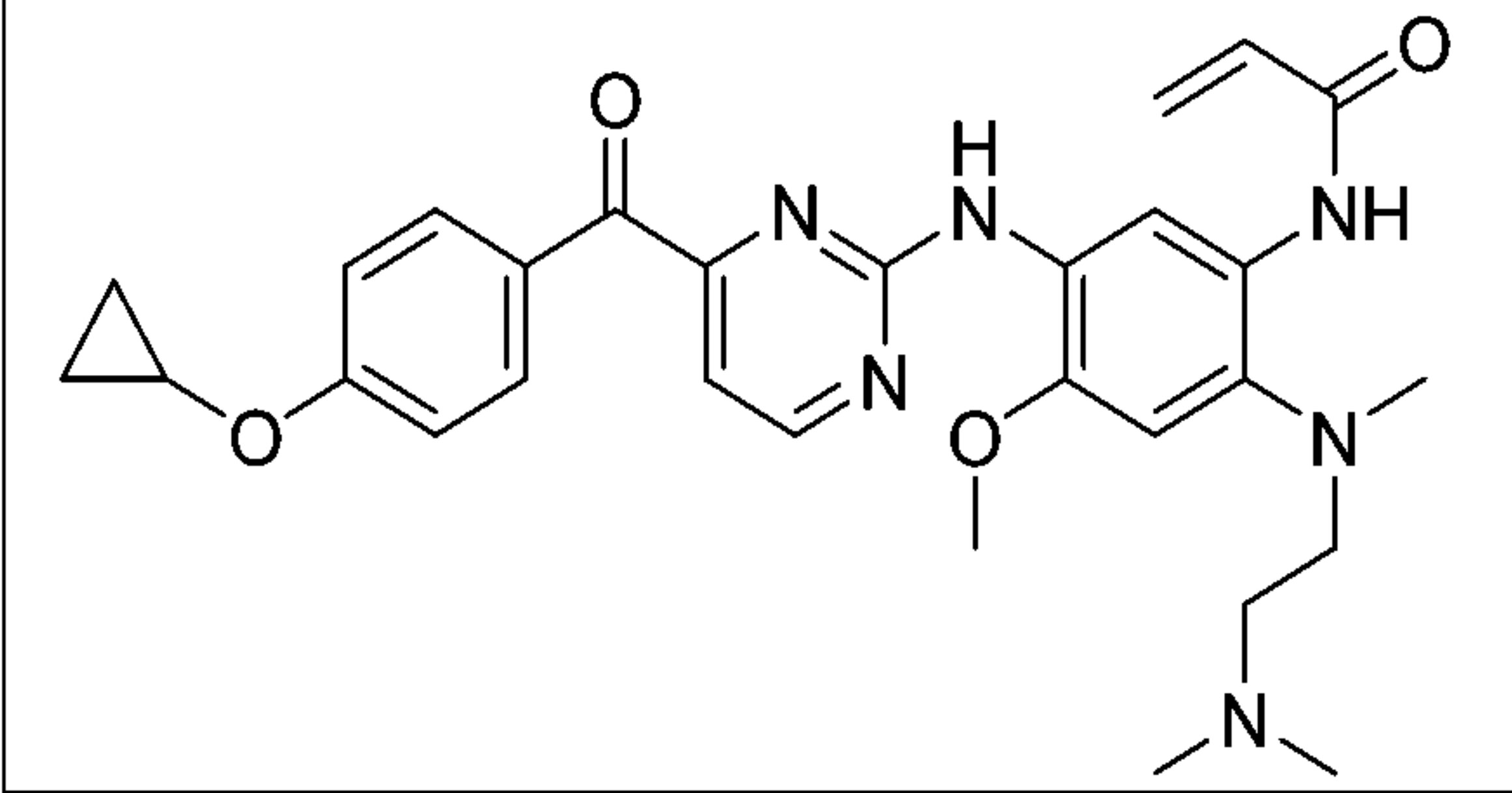
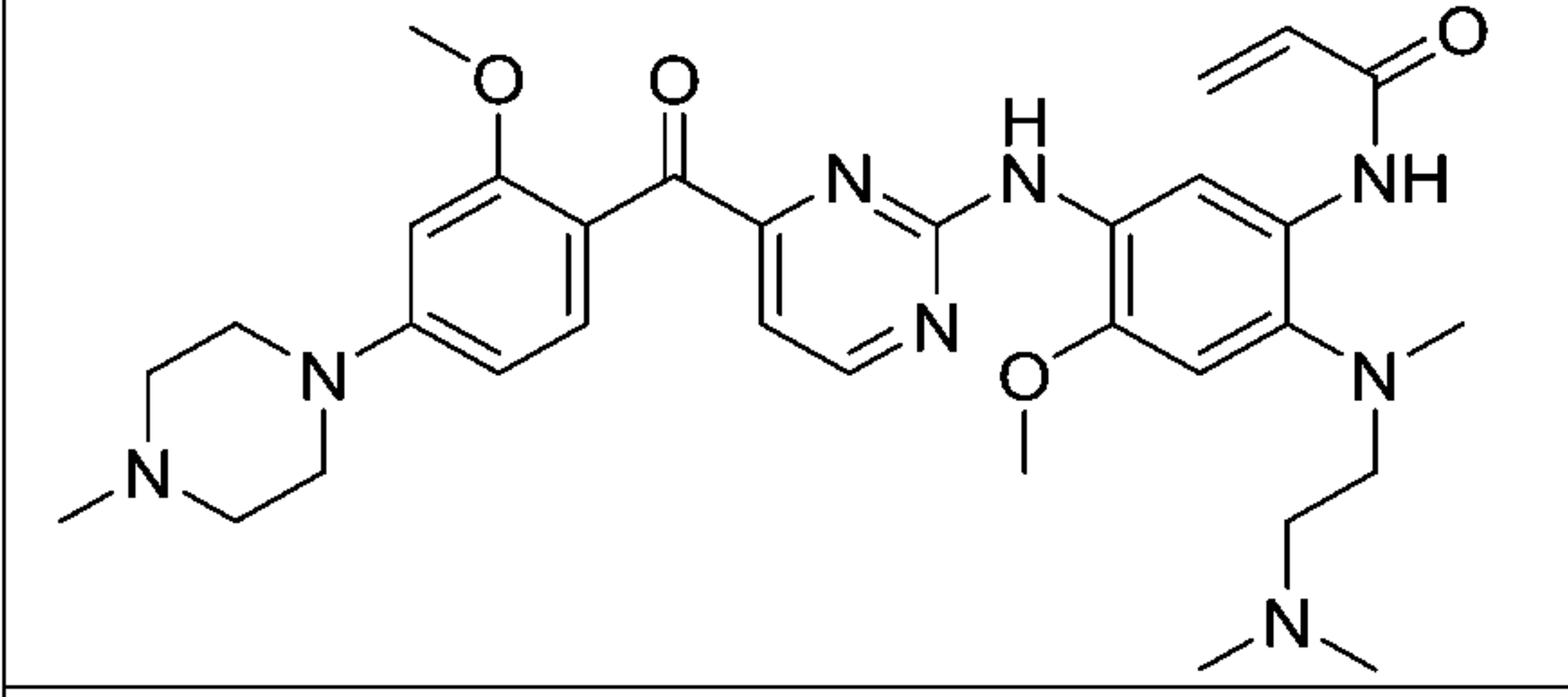
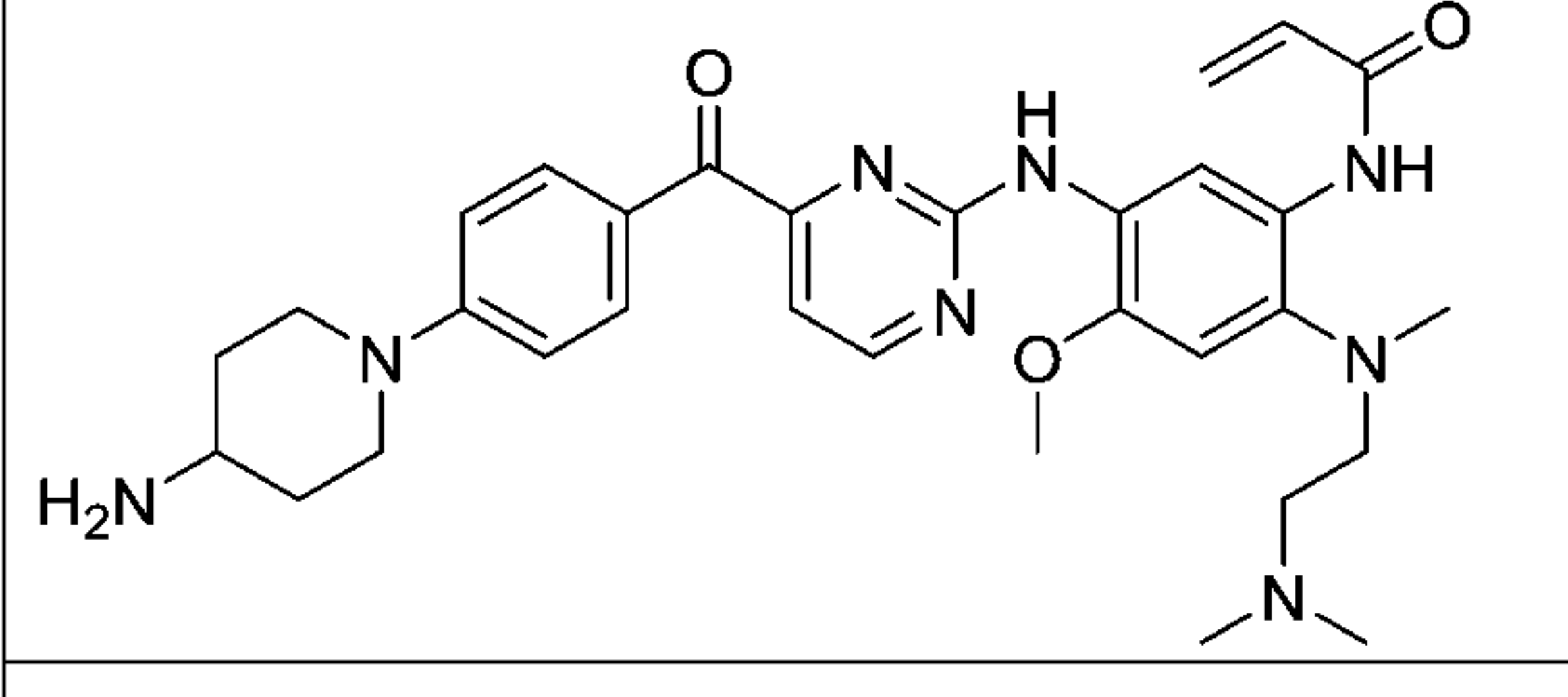
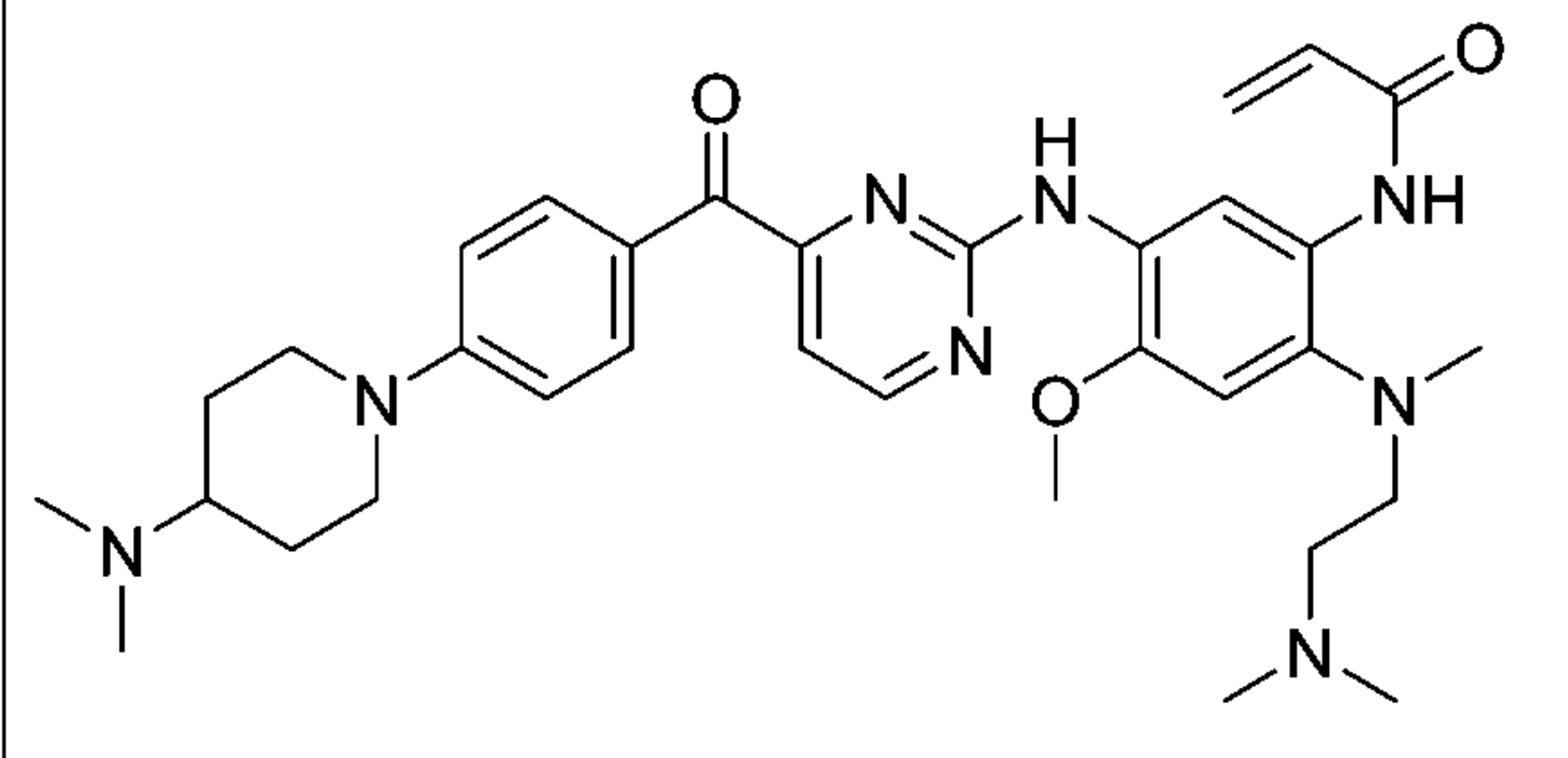
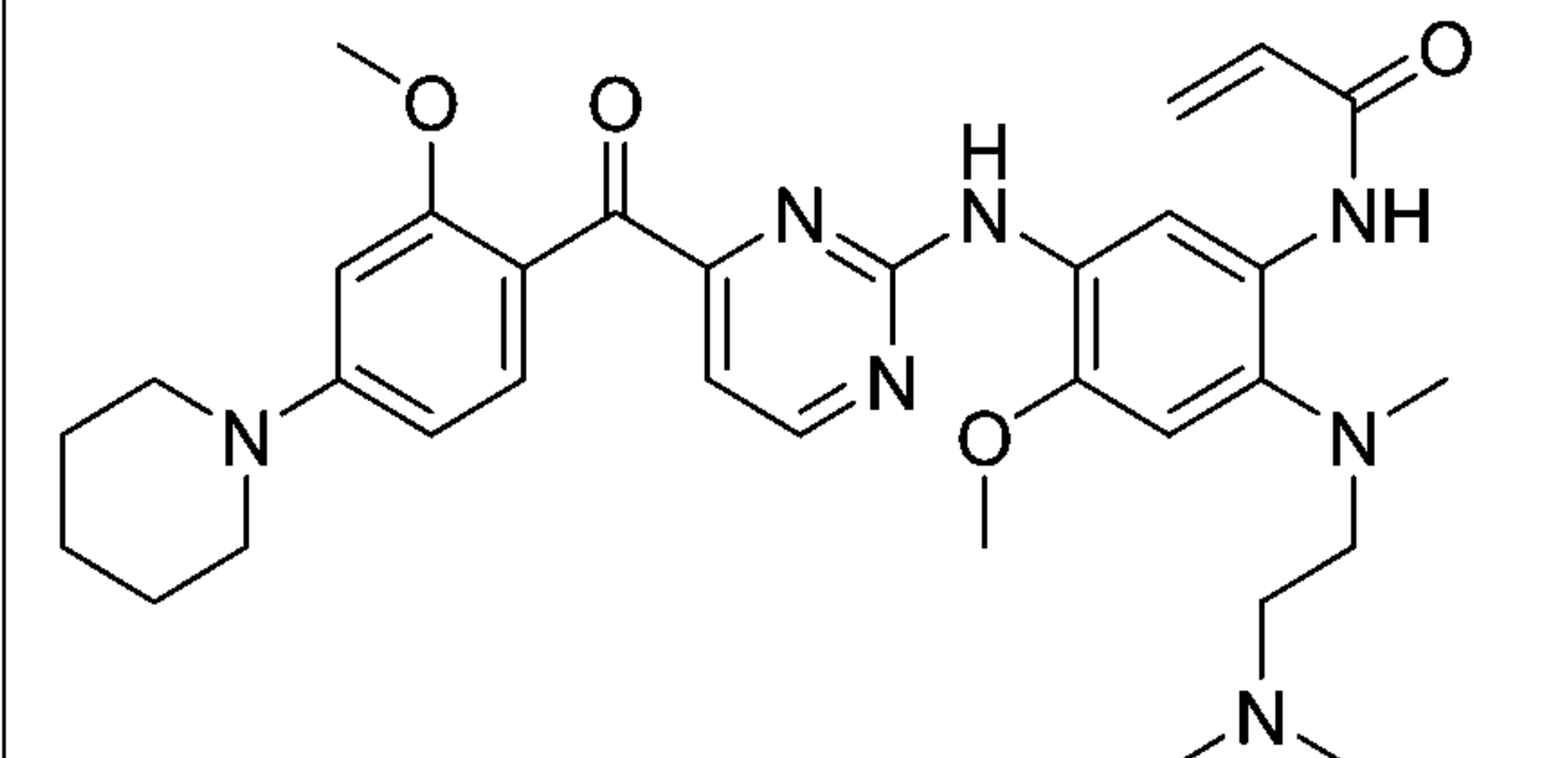
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(2,4-二丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_70
	N-(5-((4-(2,4-二異丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_71
	N-(5-((4-(4-(二乙基胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_72
	N-(5-((4-(4-(二甲基胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_73
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-異丁氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_77
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-異丁氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_78

	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯基)吡啶-2-基)氨基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_85
	N-(5-((4-(4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_86
	N-(5-((4-(2,4-二甲氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_87
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)氨基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_88
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_90
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_91

	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_92
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_93
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吲哚-2-羰基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_94
	N-(5-((4-(4-(4-氰基吡啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_97
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(4-甲氧基吡啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_98
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基-4-丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_101

	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲氧基-2-丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_102
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-異丙氧基-2-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_103
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(2-異丙氧基-4-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_104
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_105
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-((2-羥基乙基)胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺甲酸鹽	EGFR_3365_106
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-((2-羥基乙基)胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_106a

	(S)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基咪啉-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_108
	(R)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基咪啉-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_109
	(S)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基咪啉-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_110
	(R)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基咪啉-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_111
	(S)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺甲酸盐	EGFR_3365_112
	(S)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_112a
	(R)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯	EGFR_3365_113

	醯胺	
	(S)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_114
	(R)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_115
	N-(5-((4-(4-環丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_116
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基-4-(4-甲基咪嗪-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_120
	N-(5-((4-(4-(4-胺基咪啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_121
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(4-(二甲基胺基)咪啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_121a
	N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基-4-(咪啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_122

	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_123
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2,4,6-三甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_124
	N-(5-((4-(4-(4-氨基吡啶-1-基)-2-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_126
	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(4-(4-二甲基氨基)吡啶-1-基)-2-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺	EGFR_3365_127

【0054】 本發明還涉及一種抑制物件體內EGFR生物活性的方法，該方法包括使EGFR接觸本申請案所述化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構體。

【0055】 EGFR抑制性化合物可用於製造旨在治療任何本申請案所述病理狀況的藥物，例如，式I化合物、其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或立體異構物可用於治療由EGFR活性完全或部分介導的疾病或醫學病症，如腫瘤性疾病。可由本發明化合物治療的腫瘤性疾病例如包括但不限於膀胱癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、頭頸癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、胃腸道間質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內

膜癌、腎細胞癌、肝癌、間變性大細胞淋巴瘤、急性髓細胞白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、間皮瘤、血液系統惡性腫瘤。

【0056】 在一種實施方式中，本發明涉及一種藥物組合物，該藥物組合物含治療有效量的至少一種本申請案所述式I化合物或其藥學上可接受的鹽或溶劑合物，以及一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【0057】 在另一實施方式中，含本發明化合物的所述藥物組合物旨在治療或預防由EGFR活化所介導的疾病或病症。

【0058】 在另一實施方式中，含本發明化合物的所述藥物組合物旨在治療或預防由伴隨L858R突變和/或T790M突變和/或外顯子19缺失和/或C797S突變的EGFR活化所介導的疾病或病症。

【0059】 在另一實施方式中，含本發明化合物的所述藥物組合物旨在治療或預防包括膀胱癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、頭頸癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、胃腸道間質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎細胞癌、肝癌、間變性大細胞淋巴瘤、急性髓細胞白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、間皮瘤、血液系統惡性腫瘤在內的腫瘤性疾病。

【0060】 在另一實施方式中，含本發明化合物的所述藥物組合物旨在治療或預防腫瘤性疾病，其中，該腫瘤性疾病為非小細胞肺癌。

【0061】 舉例而言，本發明藥物組合物含約5%~約100%的活性成分，優選含約10%~約60%的活性成分。應該理解的是，每一劑量單位所含的一種或多種活性成分的量可低於有效量，並且透過多次給藥實現足夠的有效量。

【0062】 典型的組合物製備方式為將本申請案所述化合物與載體、稀釋劑或賦形劑相混合。合適的載體、稀釋劑或賦形劑為本領域中具有通常知識者所

熟知，而且包括碳水化合物、蠟質、水溶性和/或水脹性聚合物、親水或疏水材料、明膠、油料、溶劑、水等材料。所使用的具體載體、稀釋劑或賦形劑取決於本發明化合物的施用方式和目的。通常，根據本領域中具有通常知識者認為可安全（**GRAS**）施用於哺乳動物的溶劑進行溶劑選擇。安全溶劑一般為水等無毒水溶劑以及其他可溶於水或可與水混溶的無毒溶劑。合適的水溶劑包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇（如PEG400、PEG300）等以及其混合物。上述組合物還可含有一種或多種緩衝劑、穩定劑、表面活性劑、潤濕劑、潤滑劑、乳化劑、懸浮劑、防腐劑、抗氧化劑、遮光劑、助流劑、加工助劑、著色劑、甜味劑、芳香劑、調味劑以及其他使所述藥物具有美觀性或有助於該藥用產品（即藥物）的生產的已知添加劑。該藥物組合物的生產應優選符合**GMP**（良好生產規範）的要求。

【0063】 上述藥物組合物還可含有本發明式I化合物的鹽、溶劑合物和水合物，或者含該化合物的穩定形式（如與環糊精衍生物或其他已知配位劑的複合物）。

【0064】 本發明藥物組合物可配製為用於口服途徑施用。口服施用為一種透過吞服而經口攝入藥物的施用途徑。本發明化合物還可透過經頰、經舌或舌下途徑施用，從而直接從口腔進入血流。

【0065】 適於口服、經頰、經舌或舌下施用的劑型包括固態、半固態和液態體系，例如：片劑；顆粒；包含多個顆粒或奈米顆粒、液體或粉末的軟硬膠囊；含片（包括內充液體的含片）；咀嚼片；凝膠；快速分散劑型；膜片；陰道栓劑；噴霧劑；以及頰側/粘膜粘片。更優選的口服施用劑型為片劑、顆粒和膠囊。

【0066】 液體劑型包括懸浮液、溶液、糖漿和酏劑。此類劑型可用作軟硬膠囊內（例如由明膠或經丙基甲基纖維素製成的膠囊）的填充物，並通常含有

水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纖維素或合適的油等載體以及一種或多種乳化劑和/或懸浮劑。液體製劑也可透過將固體（如袋裝固體）複水的方式製備。

【0067】 本發明藥物組合物可用於腸胃外施用。本申請案中，藥物組合物的「腸胃外施用」包括以在施用物件組織中造成物理破口並透過該組織破口將藥物組合物總體直接施用至血流、肌肉或內臟器官內為特徵的任何施用途徑。因此，腸胃外施用包括但不限於透過注射藥物組合物而進行該組合物的施用，透過手術切口進行該組合物的施用，以及透過組織穿透性非手術傷口進行該組合物的施用等。具體而言，腸胃外施用可認為包括但不限於皮下、腹腔內、肌肉內、靜脈內、動脈內、鞘內、心室內、尿道內、顱內、滑膜內注射或輸注；以及腎透析輸注技術。腫瘤內遞送（如腫瘤內注射）也可為一種有利的方式。此外，還可進行區域灌注。

【0068】 適於腸胃外施用的藥物組合物劑型一般含有與無菌水或無菌等滲鹽水等藥學上可接受的載體組合的活性成分。此類劑型可以以適於推注施用或連續施用的形式製備、包裝或銷售。此外，還可以單位劑量形式的可注射劑型進行製備、包裝或銷售，例如安瓿或含防腐劑的多劑量容器。用於腸胃外施用的劑型包括但不限於懸浮液、溶液、油相或水相載體中的乳液、糊劑等。

【0069】 本發明化合物還可作為裝入加壓氣溶膠容器、泵、噴霧器、霧化器或氣霧器等吸入器內的具有合適的藥學上可接受賦形劑的混合物（其中，可使用合適的噴射劑，也可不使用噴射劑），或作為滴鼻劑或噴霧劑，透過鼻內或吸入方式，或鼻內吸入方式施用。

【0070】 本發明的化合物還以鼻內或吸入方式施用，此類方式一般採用從乾粉吸入器吸出的乾粉（作為單獨成分或混合物，或作為混合組分顆粒，例如與合適的藥學上可接受賦形劑的混合組分顆粒）的形式，或採用帶有合適噴射

劑或不帶噴射劑的加壓容器、泵、噴霧器、霧化器（優選利用電流體動力學產生細霧的霧化器）或氣霧器噴出的氣溶膠噴霧的形式，或採用滴鼻劑的形式。

【0071】 所述加壓容器、泵、噴霧器、霧化器或氣霧器一般盛有本發明化合物的溶液或懸浮液，該溶液或懸浮液例如含用於分散或溶解活性物質或延長其釋放的合適試劑，以及作為溶劑的噴射劑。

【0072】 在用於乾粉或懸浮液劑型之前，通常將所述藥物產品微粉化至適於透過吸入方式給藥的大小（一般小於5微米）。這可透過螺旋噴射研磨、流化床噴射研磨、用於形成奈米顆粒的超臨界流體加工、高壓均化或噴霧乾燥等任何合適的粉碎方法實現。

【0073】 用於吸入器或吹藥器的膠囊、泡罩和藥筒可配製為含有本發明式I化合物、合適的粉末基質以及性能改良劑的粉末混合物。

【0074】 利用電流體動力學產生細霧的霧化器所使用的合適溶液劑型可含有在每次啟動時可霧化合適劑量的本發明化合物，啟動體積可例如介於1 μ L與100 μ L之間。

【0075】 上述旨在用於吸入/鼻內施用的本發明劑型內可加入薄荷醇和左薄荷腦等合適的調味劑，或糖精或糖精鈉等甜味劑。

【0076】 各劑型可配製為速釋和/或調釋劑型。調釋劑型包括延遲釋放、持久釋放、脈衝釋放、受控釋放、靶向釋放以及按程序釋放劑型。

【0077】 在一種實施方式中，本發明涉及一種治療由EGFR活化介導的疾病或病症的方法，該方法包括將治療有效量的本申請案所述化合物或本發明藥物組合物施用於具有相應需求的物件體內。

【0078】 在另一實施方式中，本發明涉及本申請案所述的治療方法，其中，所述疾病或病症為由伴隨L858R突變和/或T790M突變和/或外顯子19缺失和/或C797S突變的EGFR活化所介導的疾病或病症。

【0079】 在另一實施方式中，本發明涉及本申請案所述的治療方法，其中，所述由EGFR活化介導的疾病或病症為腫瘤性疾病。在另一實施方式中，本發明涉及本申請案所述的治療方法，其中，所述腫瘤性疾病選自包括膀胱癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、頭頸癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、胃腸道間質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎細胞癌、肝癌、間變性大細胞淋巴瘤、急性髓細胞白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、間皮瘤、血液系統惡性腫瘤的組。

【0080】 在另一實施方式中，本發明涉及本申請案所述的治療方法，其中，所述腫瘤性疾病為非小細胞肺癌。

【0081】 在一種實施方式中，本發明涉及本發明化合物或本申請案所述藥物組合物在治療具有相應需求的物件體內由EGFR活化介導的疾病或病症中的用途。

【0082】 在一種實施方式中，本發明涉及本申請案所述的用途，其中，所述疾病或病症為由伴隨L858R突變和/或T790M突變和/或外顯子19缺失和/或C797S突變的EGFR活化所介導的疾病或病症。

【0083】 在一種實施方式中，本發明涉及本申請案所述的用途，其中，所述由EGFR活化介導的疾病或病症為腫瘤性疾病。在一種實施方式中，本發明涉及本申請案所述的治療方法，其中，所述腫瘤性疾病選自包括膀胱癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、頭頸癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、胃腸道間質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎細胞癌、肝癌、間變性大細胞淋巴瘤、急性髓細胞白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、間皮瘤、血液系統惡性腫瘤的組。

【0084】 在一種實施方式中，本發明涉及本申請案所述的用途，其中，所述腫瘤性疾病為非小細胞肺癌。

【0085】 本發明化合物既可單獨施用，也可與一種或多種其他製劑或抗體（或其任意組合）聯合施用。因此，本發明藥物組合物、方法及用途還包括與活性劑聯用（共同施用）的實施方式。

【0086】 在本申請案中，針對所述化合物與一種或多種不同治療劑提及的「共同施用」、「聯合施用」和「聯用」等詞旨在表示並包括：

【0087】 同時施用——本發明化合物與該聯用治療劑配製於同一劑型，以供其基本同時釋放至需要治療的患者體內；

【0088】 基本同時施用——本發明化合物與該聯用治療劑分別配製於不同劑型，但此兩劑型由需要治療的患者基本同時服用，以供其基本同時釋放至該患者體內；

【0089】 先後施用——本發明化合物與該聯用治療劑分別配製於不同劑型，而且此兩劑型由需要治療的患者在相隔較長的時間點上先後服用，以供其基本上在不同時間點釋放至該患者體內；以及

【0090】 受控先後施用——本發明化合物與該聯用治療劑配製於同一劑型，以供其以受控方式在相同和/或不同時間點上，同時、相繼或疊加式地釋放至需要治療的患者體內，而且每一部分均可以相同或不同途徑施用。

【0091】 本領域中具有通常知識者眾所周知的是，當藥物用於聯合治療時，其治療有效量可發生變化。現有文獻已對透過實驗方式確定藥物治療有效劑量的方法以及用於聯合治療方案藥劑進行了闡述。舉例而言，現有文獻中已描述了節律性給藥法，該方法透過提高給藥頻率且降低給藥劑量的方式最大程度地減小毒副作用。聯合治療還包括週期性療法，該療法在不同時間點上開始和停止療程，以促進患者的臨床管理。對於本申請案所述的聯合療法而言，聯

合施用的各化合物的劑量當然隨所使用的聯用藥物類型、所使用的具體藥物、待治療的病況和病症等的不同而異。

【0092】 上述抗腫瘤治療既可用作獨立療法，也可與手術療法、放射療法或藥物療法聯合施用。這些療法可與以本發明化合物進行的治療同時、同步、依次或分開施用，而且可包括一種或多種以下類別的抗腫瘤物質：腫瘤內科中使用的抗增殖/抗腫瘤藥物及其組合，例如烷化劑（如順鉑、奧沙利鉑、卡鉑、環磷醯胺、氮芥、苯丙氨酸氮芥、苯丁酸氮芥、白消安、蘇消安、替莫唑胺、苯達莫司汀、丙螺氮銨、螺溴（Spirobromine）、潑尼氮芥、雌二醇氮芥、泊芬撒爾（Paphencyl）、羅芬瑙爾（Lofenal）、異環磷醯胺、馬磷醯胺、曲磷胺、葡磷醯胺以及亞硝脲類化合物，亞硝脲類化合物包括氯化亞硝脲、環己亞硝脲、嘧啶亞硝脲、福莫司汀、阿拉諾司（Aranose）、鏈脲黴素）；抗代謝藥物（如吉西他濱、氟尿嘧啶、氟尿苷、替加氟、雷替曲塞、甲氨蝶呤、三甲曲沙、培美曲塞、普拉曲沙（Pralatrexate）、左亞葉酸鈣、阿糖胞苷、羥基脲、硫唑嘌呤、克拉屈濱、氟達拉濱、噴司他丁、巯嘌呤、奈拉濱、硫鳥嘌呤、噻嘧替派、阿紫胞苷、卡培他濱、氟達拉濱、克拉屈濱、奈拉濱、硫唑嘌呤、克羅拉濱、阿糖胞苷、依諾他濱、卡莫氟、吉西他濱、沙巴他濱（Sapacitabine）、艾西拉濱（Elacytarabine）、去氧氟尿苷）；抗癌抗生素（如博來黴素、阿黴素、正定黴素、表阿黴素、艾達黴素、絲裂黴素、放線菌素D、普卡黴素、正定黴素、洋紅黴素、表阿黴素、戊柔比星、佐柔比星、阿克拉黴素、吡喃阿黴素、柰莫柔比星、氨柔比星、新制癌菌素、鏈脲黴素、米托蒽醌）；抗有絲分裂劑（例如：長春花生物鹼，如長春新鹼、長春鹼、長春氟甯、長春地辛及長春瑞濱；紫杉類化合物，如紫杉醇、多西他賽、卡巴他賽、替司他賽（Tezetaxel）；保羅樣（Polo）激酶抑制劑）；拓撲異構酶抑制劑（如表鬼臼毒素類化合物，例如依託泊苷、替尼泊苷、胺苯吡啶、拓撲替康、伊立替康、貝洛替康、伏利拉辛（Voreloxin）、

氨萘非特及喜樹鹼)；細胞生長抑制劑，如抗雌激素劑(如他莫昔芬、克羅米芬(Clostilbegyt)、氟維司群、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬及艾多昔芬)、抗雄激素劑(如比卡魯胺、氟他胺、尼魯米特、氟羅地爾(Topilutamide)、恩雜魯胺、醋酸環丙孕酮、氯地孕酮)、促黃體激素釋放激素(LHRH)拮抗劑或LHRH激動劑(如戈舍瑞林、亮丙瑞林及布舍瑞林)、孕激素(如氯地孕酮、己酸各司孕甾醇、甲羥孕酮、醋酸甲地孕酮)、芳香化酶抑制劑(如阿那曲唑、來曲唑、伏氯唑及依西美坦)以及 5α -還原酶抑制劑(如非那雄胺、度他雄胺、愛普列特)；抗侵入劑(如c-Src激酶家族抑制劑(如塞卡替尼、達沙替尼及博舒替尼)、金屬蛋白酶抑制劑(如馬立馬司他)、尿激酶啟動因數受體功能抑制劑(如纖溶酶原或抗肝素酶抗體))；生長因子抑制劑：例如，此類抑制劑包括抗生長因子抗體和抗生長因子受體抗體(如曲妥珠單抗、帕尼單抗、西妥昔單抗以及Stern et al. Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29公開的任何抗生長因子/抗生長因子受體抗體)；此類抑制劑還包括酪氨酸激酶抑制劑，包括表皮生長因子家族抑制劑(如吉非替尼、埃羅替尼、卡奈替尼(CI1033)、阿法替尼、奧希替尼、洛昔替尼(Rociletinib)、埃克替尼、達克替尼等EGFR酪氨酸激酶抑制劑，以及拉帕替尼等erbB2酪氨酸激酶抑制劑)、肝細胞生長因子家族抑制劑、胰島素樣生長因子家族抑制劑、血小板衍生生長因子家族抑制劑(如伊馬替尼、尼祿替尼)、絲氨酸/蘇氨酸激酶抑制劑(如法尼基轉移酶抑制劑等Ras/Raf途徑抑制劑，法尼基轉移酶抑制劑例如為索拉非尼、替吡法尼及洛那法尼)、MEK和/或AKT激酶途徑抑制劑、c-Kit抑制劑、Abl激酶抑制劑、PI3激酶抑制劑、Plt3激酶抑制劑、CSF-1R激酶抑制劑、IGF受體(胰島素樣生長因子)激酶抑制劑、極光激酶抑制劑(如巴拉塞替(AZD1152)、達魯舍替(PHA-739358)、陶紫色替(VX-680)、MLN8054、R763、MP235、MP529、VX-528及AX39459)以及CDK2和/或CDK4抑制劑等細胞週期蛋白依賴

性激酶抑制劑；抗血管生成劑，例如抑制血管內皮生長因子作用的抗血管生成劑（如貝伐珠單抗、範得他尼、瓦他拉尼、舒尼替尼、阿西替尼、帕唑帕尼、克唑替尼、西地尼布（AZD2171）、利諾胺（Linomide）、整合蛋白avP3功能抑制劑、血管抑素、內皮抑素、沙利度胺、依維莫司、雷帕黴素、伊曲康唑、蘇拉明、塞馬西尼、血小板反應蛋白、雷莫蘆單抗（Ramucirumab）、他喹莫德、蘭尼單抗、索拉非尼、國際專利申請WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856及WO98/13354中公開的化合物）；血管損傷劑（如風車子抑素A4、奧瑞布林以及國際專利申請WO99/02166、WO00/40529、WO00/41669、WO01/92224、WO02/04434及WO02/08213中公開的化合物）；內皮素受體拮抗劑（如波生坦、西他生坦、安倍生坦、BQ-123、BQ-788、馬西替坦、替唑生坦、齊泊騰坦、阿曲生坦）；反義療法（如針對上述目標的反義療法，例如ISIS 2503、抗ras反義物、抗EGFR反義物、庫司替森、阿帕托森（Apatorsen）、ISIS-STAT3Rx（ISIS 481464/AZD9150）、ISIS-ARRx（AZD5312）、曲貝德森（Trabedersen）（AP 12009）、EZN-2968、LErafAON-ETU）；基因治療方法，例如包括異常基因（如異常p53、異常BRCA1或異常BRCA2）取代法、GDEPT（基因導向的酶解藥物前體治療）法（如使用胞嘧啶脫氨酶、胸苷激酶或細菌硝基還原酶的GDEP法）以及提高患者對化療或放療耐受性的方法（如多藥耐藥基因治療）；免疫治療方法，例如包括PD-1/PD-L1（納武單抗、帕博利珠單抗、阿特珠單抗、得瓦魯單抗、阿維單抗、皮地利珠單抗（Pidilizumab）等）等免疫檢查點抑制劑、靶向CTLA-4的藥物（包括伊匹單抗、替西木單抗）、OX-40、VISTA、ICOS、TIGIT、LAG-3、4-1BB、GITR、CD40、CCR4等；提高患者腫瘤細胞免疫原性的其他體外和體內方法，例如以介白素2、介白素4、介白素15或粒細胞-巨噬細胞集落刺激因數等細胞因數進行轉染，降低T細胞無反應性的方法、使用細胞因數轉染的樹突細胞等轉染免疫細胞的方法、使用細胞因數轉染的腫瘤細胞系的方法，使

用抗獨特型抗體的方法、減弱免疫抑制細胞（如調節性T細胞、髓樣抑制細胞或IDO（吡啶胺2,3-去氧酶）表達性樹突細胞）功能的方法、以及使用由衍生自腫瘤相關抗原（如NY-ESO-1、MAGE-3、WT1或Her2/neu）的蛋白質或肽組成的癌症疫苗的方法。

【0093】 因此，在本發明另一實施方式中，提供一種藥物產品，該藥物產品含與本申請案上文所述抗腫瘤物質相組合以用於癌症的聯合治療的本申請案上文所述式I化合物或其藥學上可接受的鹽、溶劑合物或立體異構物。

【0094】 為了實現最佳回應，可以對劑量方案進行調整。舉例而言，可作為單一劑量施用，或者劃分為多個分劑量後在不同時間施用，或者根據治療情況的緊急程度按比例減小或增大劑量。尤其優選的是，為了易於施用以及使劑量均勻化，將腸胃外組合物製成單位劑型。本申請案中使用的「單位劑型」旨在表示適於作為患者/治療物件單位用量的物理上獨立的單位，每一單位均含有經計算可與所需藥物載體一起產生所需治療效果的預定量的活性化合物。本發明單位劑型的規格通常由如下兩因素決定或直接取決於此兩因素：（1）治療劑的獨有特性及待實現的具體治療或預防效果；以及（2）用於對治療物件的過敏性進行治療的所述活性化合物的合成領域中的固有限制。

【0095】 因此，根據本申請案的公開內容，本領域中具有通常知識者可理解的是，劑量和用量方案根據治療領域中眾所周知的方法進行調整。也就是說，可容易地確立：最大耐受劑量；向患者提供可測治療效果所需的有效量；以及為了向患者提供可測治療效果而對每一藥劑進行施用的時間要求。因此，儘管本申請案對特定劑量和施用方案進行了舉例說明，但是這些示例對本發明實施方式具體實踐中向患者提供的劑量和施用方案不構成任何限制。

【0096】 需要注意的是，劑量值可隨待緩解病狀的類型和嚴重程度而變，而且可包括單次劑量和多次劑量。此外，可以理解的是，對於任何特定物件，

應根據其個性化要求以及施用本發明組合物或對該施用進行監督的醫學專業人員的判斷，對具體劑量方案時時做出調整，而且本申請案所示劑量範圍僅在於例示，並不意在對所要求保護的組合物的範圍或實際應用構成限制。另外，本發明組合物的劑量方案可基於各種因素，這些因素包括疾病類型，患者的年齡、體重、性別及身體狀況，病情的嚴重程度，施用途徑以及所使用的具體化合物。因此，劑量方案可大範圍地變化，但是其可透過常規標準方法進行確定。舉例而言，可根據藥動學或藥效學參數進行劑量調整，這些參數可包括毒性作用和/或實驗室值等臨床效果。因此，本發明涵蓋由本領域中具有通常知識者所確立的患者體內劑量遞增法。本領域已有人所熟知的用於確定合適劑量和方案的方法，如果公開於本申請案中，其可為本領域中具有通常知識者理解。

【0097】 一般情況下，成年人的標準每日劑量介於0.02mg與5000mg之間，或者介於約1mg與約1500mg之間。

【0098】 一旦患者的病情得到改善，則可在必要時施用維持劑量。隨後，可根據症狀，將施用劑量和/或施用頻率降至可以保持改善後疾病或病症的水準。如果症狀復發，則可要求患者進行長期定期治療。

【0099】 由於具體治療方案牽涉眾多的可變因素，因此上述劑量範圍僅為建議範圍，而且大幅度偏離此類建議值的情況並不罕見。該劑量可隨多個可變因素的變化而變化，這些因素不限於所使用化合物的活性、待治療的病症或病況、施用方法、治療物件的要求、待治療病症或病況的嚴重程度以及醫生的判斷。

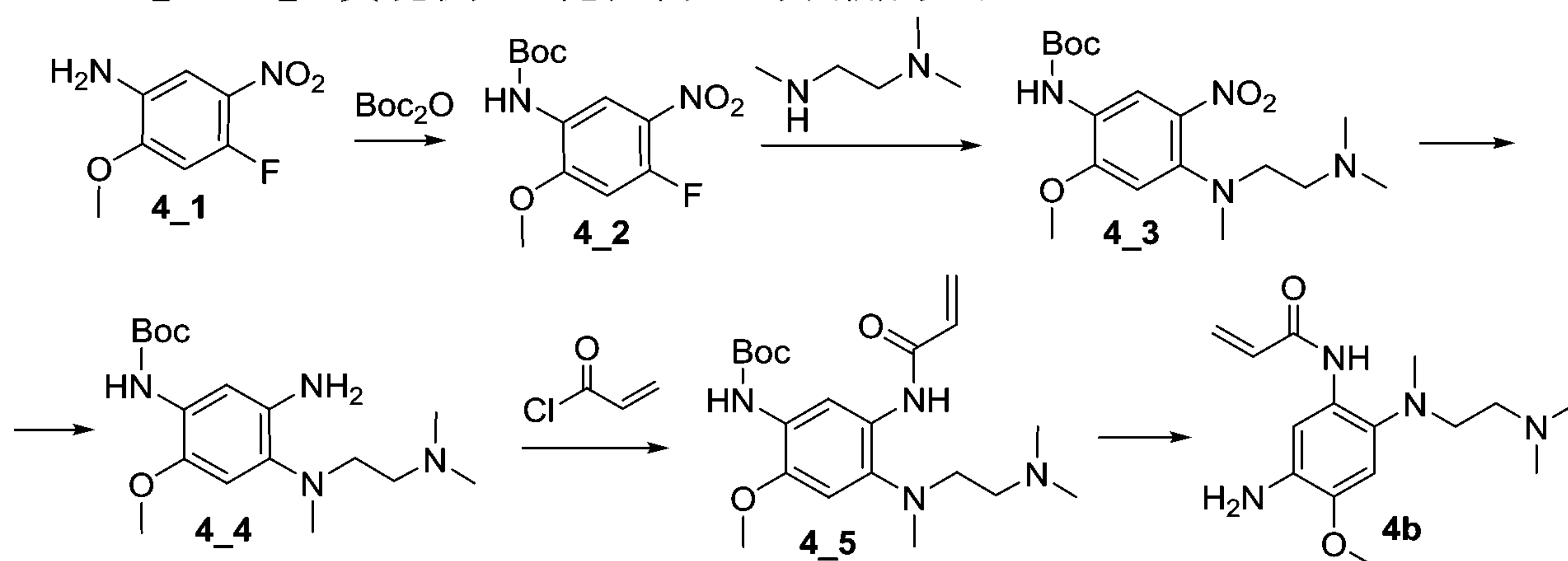
【0100】 以下實施例用於更好地理解本發明。這些實施例僅在於說明的目的，不應視為以任何方式對本發明範圍構成了限制。

【0101】 本說明書中引用的所有出版物、專利及專利申請均透過引用併入本文。雖然以上為了更加清楚地理解的目的，已經以說明和例示方式對本發明

進行了一定程度的詳細描述，但對於本領域普通技術人員而言顯而易見的是，根據本發明的內容，還可在不脫離下附實施例的精神或範圍的前提下，對其進行某些修改和修飾。

【0102】 實施例

【0103】 實施例1：化合物4b的製備方法



【0104】 步驟1：化合物4_2的製備

【0105】 將二碳酸二叔丁酯（16.2g，74.3mmol）的二氯甲烷（30mL）溶液在0℃下，以30分鐘的時間逐滴加入4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺4_1（10.0g，53.7mmol）和DMAP（0.33g，2.66mmol）的二氯甲烷（100mL）溶液中。將反應混合物升至室溫後，攪拌24小時。所得混合物真空濃縮後，透過以二氯甲烷/己烷（梯度為1:1~1:0）為洗脫液的矽膠柱色譜分離產物。化合物4_2的產量為6.40g（42%）。

【0106】 步驟2：化合物4_3的製備

【0107】 將N,N,N'-三甲基乙二胺（3.59mL，27.2mmol）和DIPEA（5.24mL，31.3mmol）在室溫下加入苯胺4_2（6.10g，20.9mmol）的DMF（10mL）溶液中。反應混合物在60℃下攪拌2小時後，將所得混合物倒入水中，並以乙酸乙酯萃取產品。將有機層合併後，以水和飽和NaCl溶液洗滌。用Na₂SO₄乾燥後，過濾並真空濃縮。化合物4_3的產量為7.62g（99%）。

【0108】 步驟3：化合物4_4的製備

【0109】 將Pd/C（1.30g，3.02mmol）加入化合物4_3（7.50g，20.2mmol）的甲醇（90mL）溶液中後，在加壓氫氣（2個大氣壓）中氫化1小時。反應混合物過濾後，在真空下濃縮。化合物4_4的產量為6.69g（98%）。

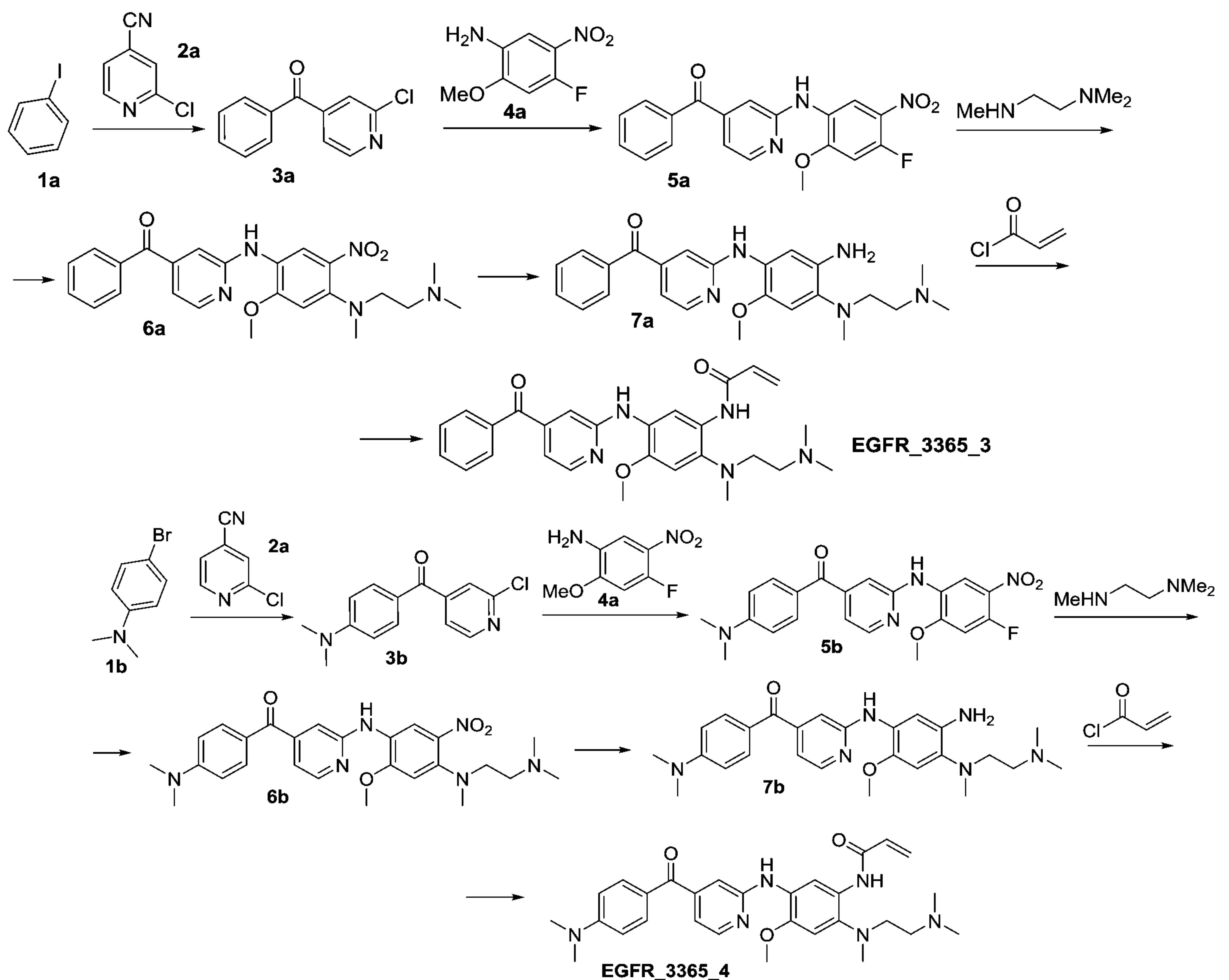
【0110】 步驟4：化合物4_5的製備

【0111】 將丙烯醯氯（3.59mL，27.2mmol）的二氯甲烷（80mL）溶液在0℃下，以30分鐘的時間逐滴加入化合物4_4（6.69g，19.8mmol）與DIPEA（3.59mL，27.2mmol）混合物的二氯甲烷（150mL）溶液中。所得混合物在室溫下攪拌3.5小時後，進一步加入丙烯醯氯（0.38mL，4.60mmol）和DIPEA（0.80mL，4.60mmol）。反應混合物在室溫下攪拌2小時後，在所得混合物中加入飽和Na₂SO₄溶液。將有機層以飽和NaCl溶液洗滌後，以Na₂SO₄乾燥。過濾並真空濃縮後，透過以乙酸乙酯/己烷/三乙胺（梯度為8:2:0~8:2:0.05）為洗脫液的矽膠柱色譜分離產物。化合物4_5產量為5.04g（65%）

【0112】 步驟5：化合物4b的製備

【0113】 將化合物4_5（5.04g，12.8mmol）溶於30mL三氟乙酸內，並在室溫下攪拌1小時。反應混合物逐滴加入飽和Na₂CO₃溶液後，用乙酸乙酯萃取產物。將有機層合併後，以水和飽和NaCl溶液洗滌。以Na₂SO₄乾燥後，過濾並真空濃縮。產物透過以乙酸乙酯/己烷/三乙胺（梯度為8:2:0~8:2:0.07）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物4b的產量為3.23g（85%）。

【0114】 實施例2：化合物 EGFR_3365_3 、 EGFR_3365_4 、 EGFR_3365_50 、 EGFR_3365_51 、 EGFR_3365_52 、 EGFR_3365_54 、 EGFR_3365_56 、 EGFR_3365_57 、 EGFR_3365_77 、 EGFR_3365_85 、 EGFR_3365_87、EGFR_3365_88, EGFR_3365_93的製備方法



【0115】步驟1：化合物3a的製備

【0116】 將正丁基鋰的2.5M己烷（15.9mL，39.7mmol）溶液在-78°C的氮氣氛下，以15分鐘的時間逐滴加入碘苯1a（8.35g，39.7mmol）的二乙醚（350mL）溶液中。將反應混合物升溫至0°C後，攪拌30分鐘。然後，將反應混合物冷卻至-78°C，並在其中緩慢加入腈2a（5.00g，36.1mmol）的二乙醚（50mL）溶液。所得混合物在-78°C下攪拌1小時後，將該混合物的溫度升至-30°C，並加入100mL的2M HCl。反應混合物攪拌1小時後，以1M NaOH溶液中和，並以乙酸乙酯萃取產物。將有機層合併後，以Na₂SO₄乾燥，並對其進行過濾和真空濃縮。產物

透過以乙酸乙酯/己烷(1:4)為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物3a的產量為7.04g (90%) 。

【0117】 化合物3b以相應的試劑1b為起始化合物，透過類似方法製備。

【0118】 步驟2：化合物5a的製備

【0119】 將 Cs_2CO_3 (0.300g , 0.92mmol) 、BINAP (0.057g , 0.09mmol) 和苯胺4a (0.094g , 0.51mmol) 在室溫下加入化合物3a (0.100g , 0.46mmol) 的1,4-二惡烷(2mL) 溶液中。所得溶液以氮氣脫氣10分鐘後，將 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.010g , 0.05mmol) 在攪拌條件下加入反應混合物中。所得混合物在氮氣氛下沸煮3小時後，以10mL二氯甲烷對該混合物進行稀釋，並以矽藻土乾燥。將濾液真空濃縮後，透過以二氯甲烷為洗脫液的矽膠柱色譜分離產物。化合物5a的產量為0.112g (66%) 。

【0120】 化合物5b透過相應的中間化合物3b，以類似方法製備。

【0121】 步驟3：化合物6a的製備

【0122】 將N,N,N'-三甲基乙二胺 (0.034g , 0.33mmol) 和DIPEA (0.077g , 0.6mmol) 加入化合物5a (0.110g , 0.3mmol) 的二甲基甲醯胺 (3mL) 溶液中。反應混合物在室溫下攪拌12小時後，將所得混合物濃縮，並透過以帶三乙胺梯度 (0%~10%) 的二氯甲烷/乙酸乙酯 (8:1) 為洗脫液的矽膠柱色譜分離產物。化合物6a的產量為0.127g (95%) 。

【0123】 化合物6b透過相應的中間化合物5b，以類似方法製備。

【0124】 步驟4：化合物7a的製備

【0125】 將 NaHCO_3 (0.214g , 2.54mmol) 加入將化合物6a (0.127g , 0.28mmol) 溶於9mL的四氫呋喃/甲醇/水 (3:1:5) 混合物後形成的溶液中。在 0°C 下，以30分鐘的時間將 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (0.442g , 2.54mmol) 分批加入所得混合物中。所得混合物在室溫下攪拌15分鐘後，以水稀釋，並用乙酸乙酯萃取產物。將有

機層合併後，以Na₂SO₄乾燥，並對其進行過濾和真空濃縮。產物透過以帶三乙胺梯度（0.5%~5%）的二氯甲烷/乙酸乙酯（3:1）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物7a的產量為0.107g（90%）。

【0126】 化合物7b透過相應的中間化合物6b，以類似方法製備。

【0127】 步驟5：化合物EGFR_3365_3的製備

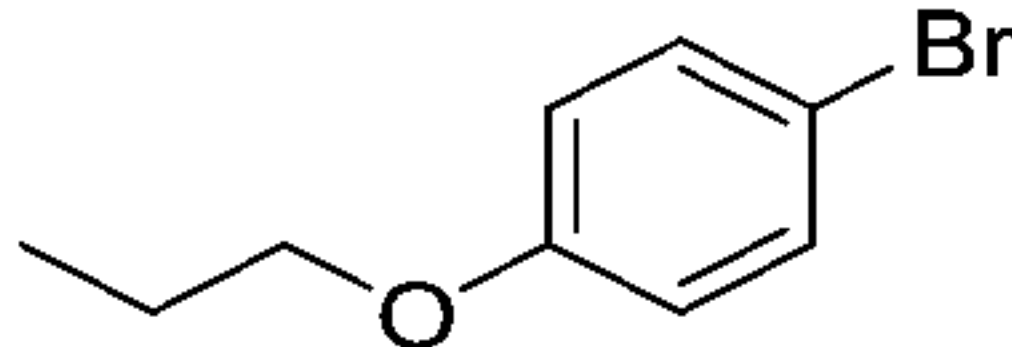
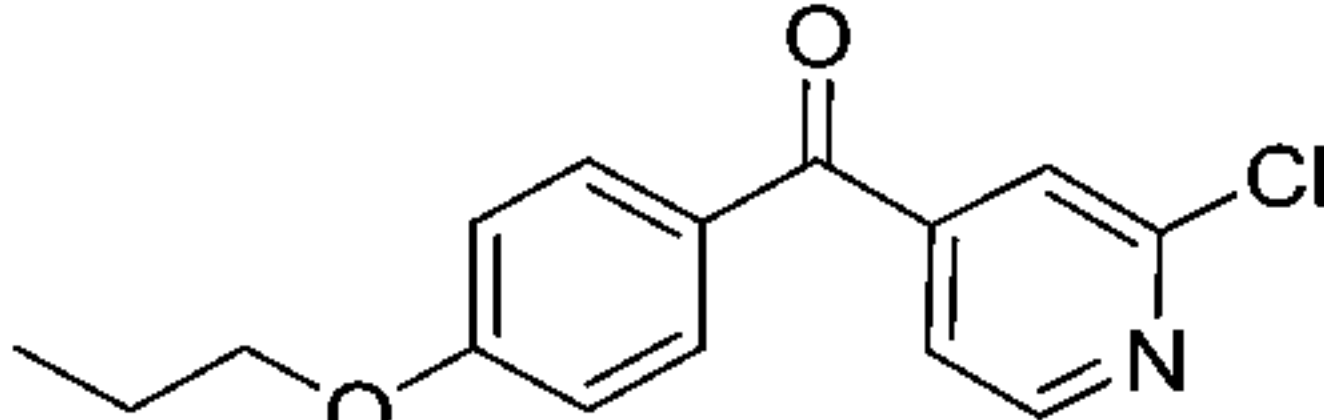
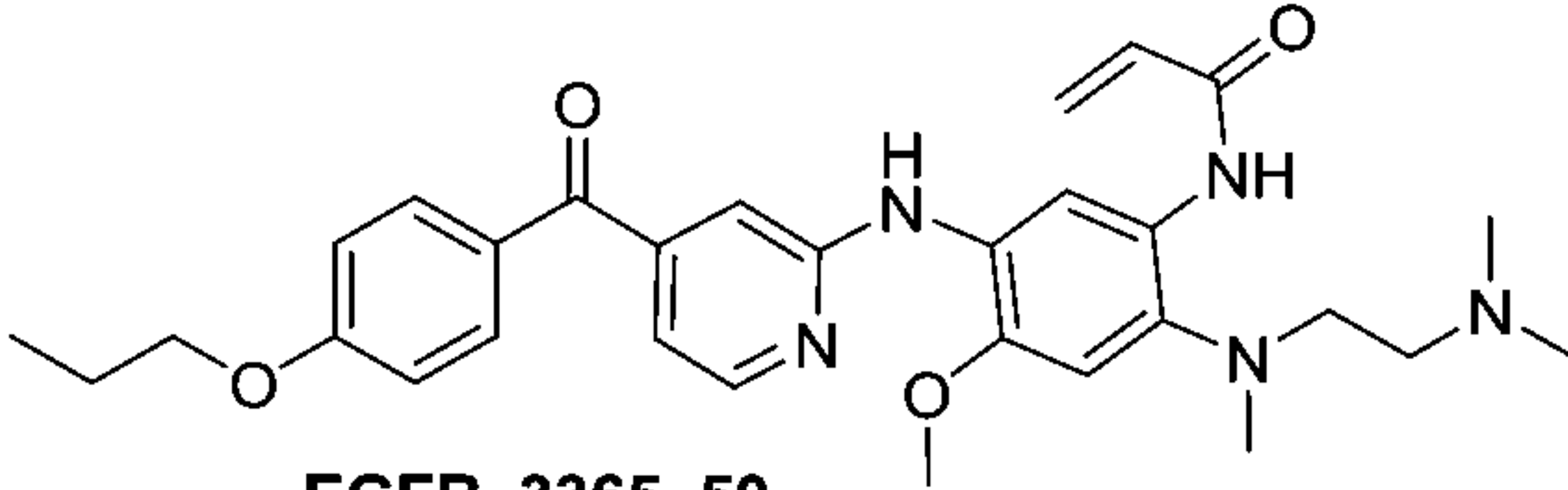
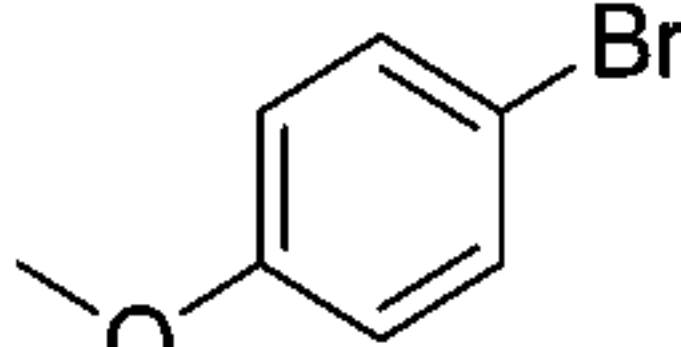
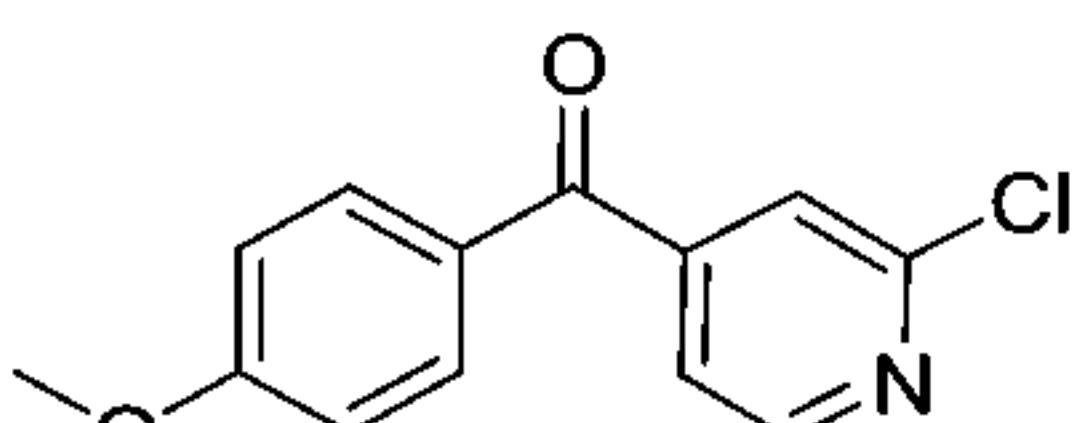
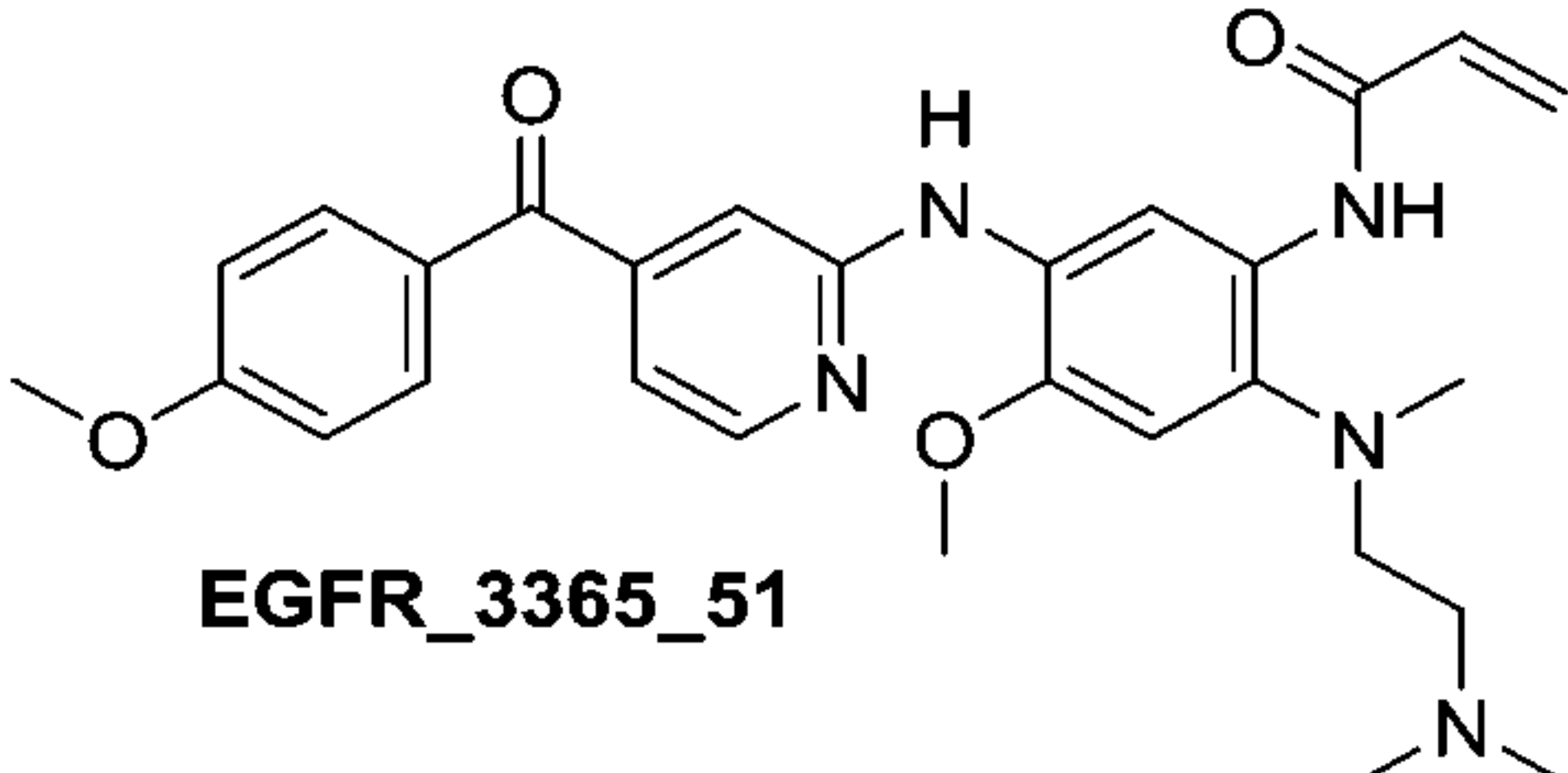
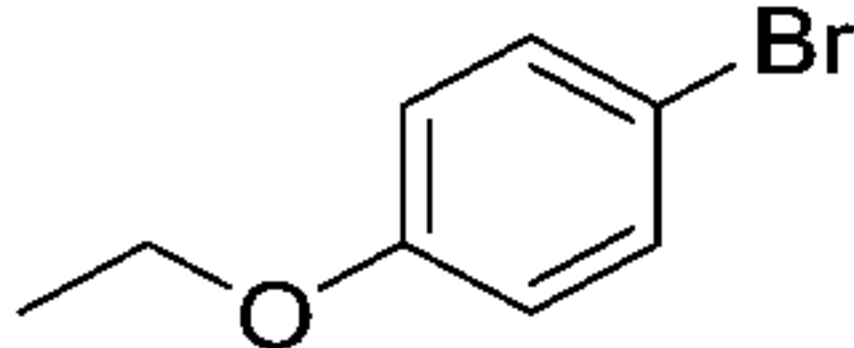
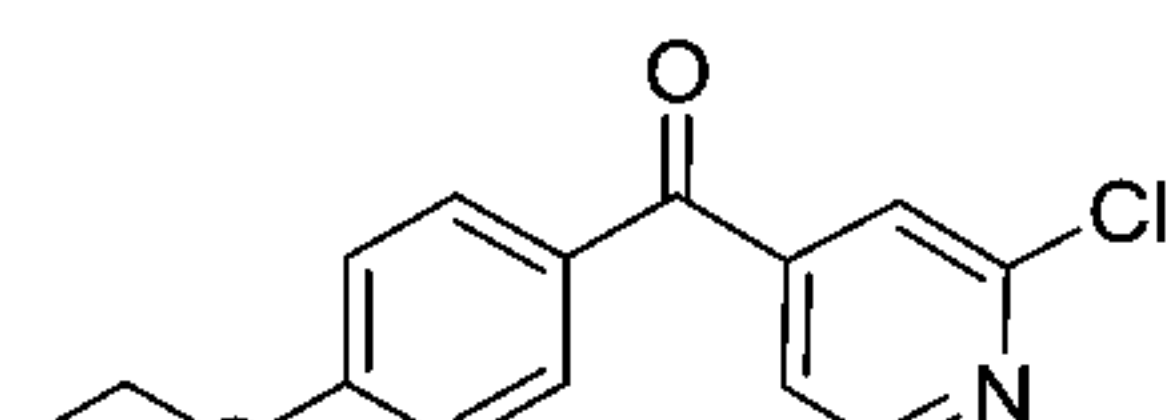
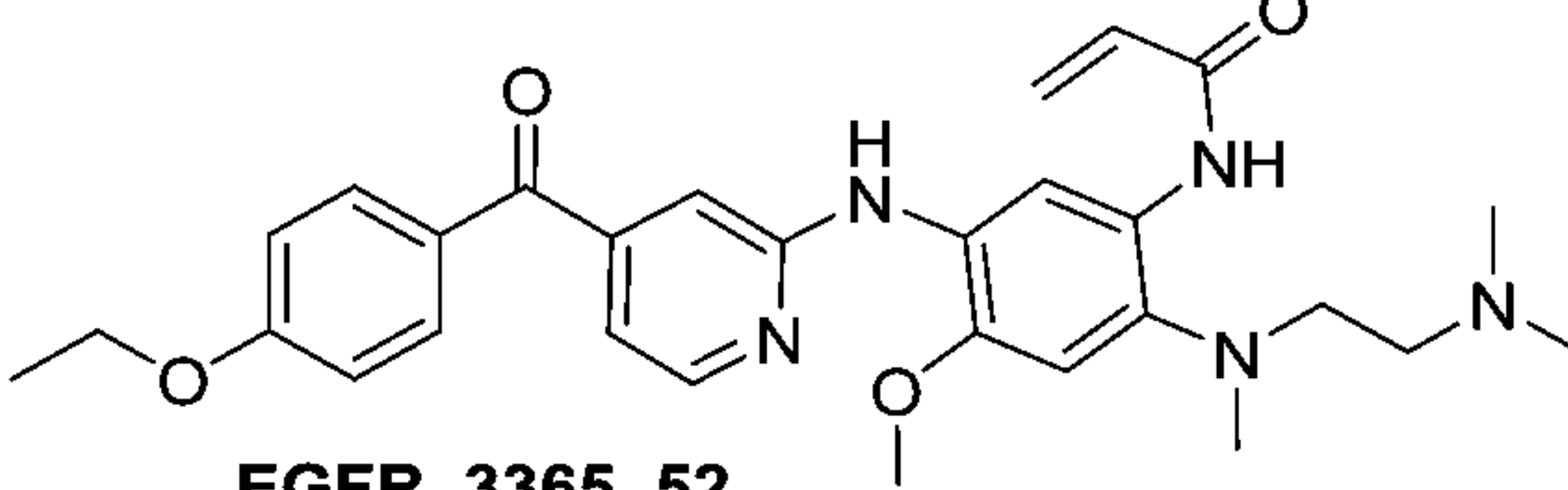
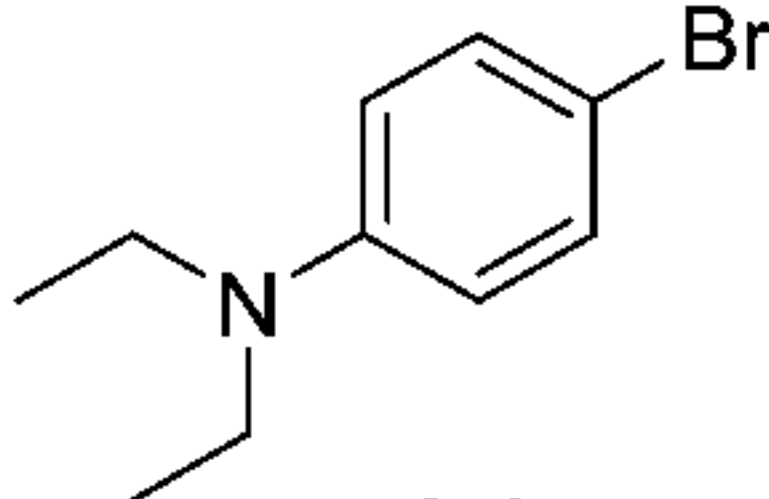
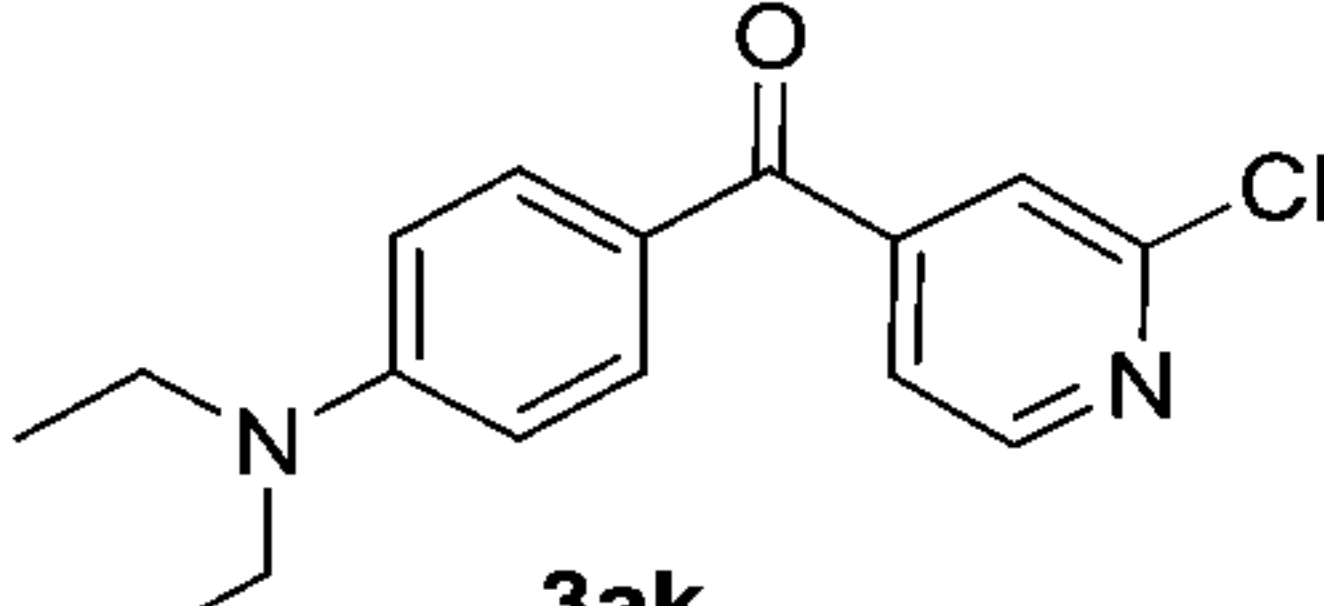
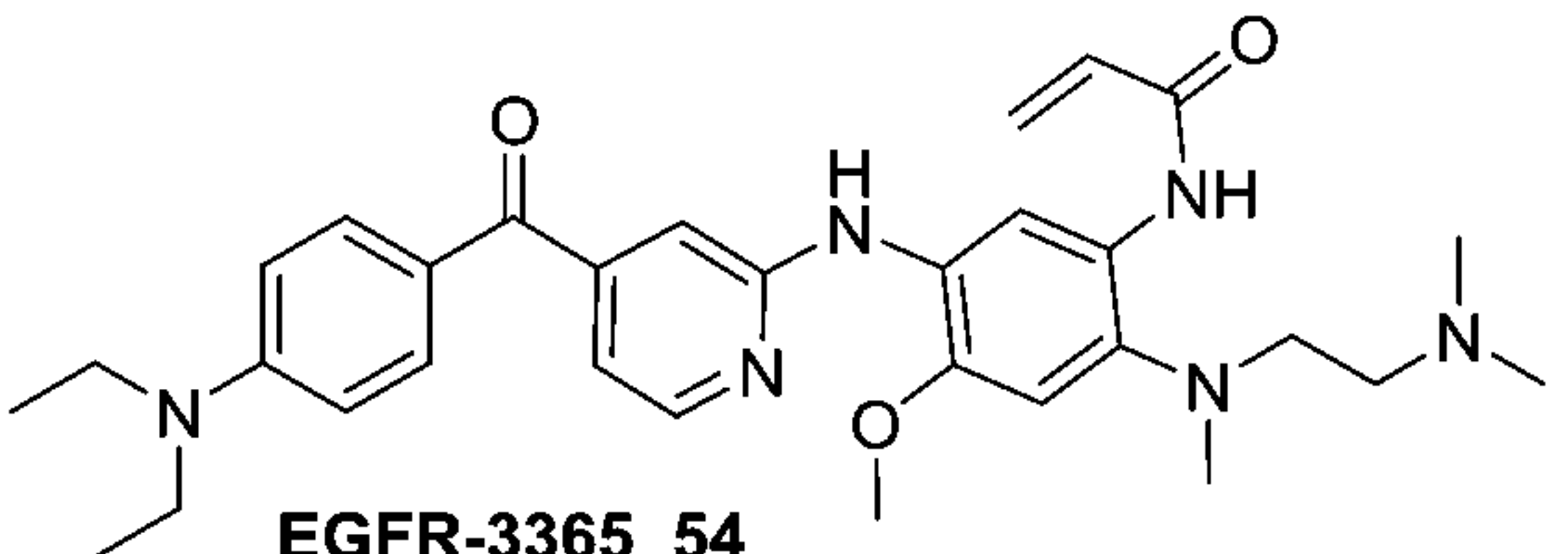
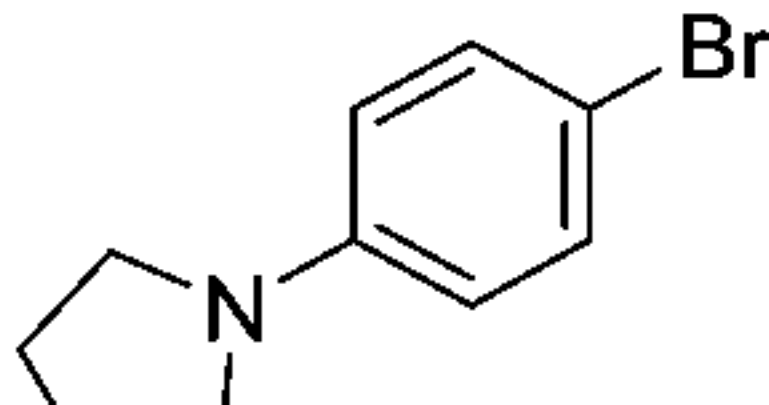
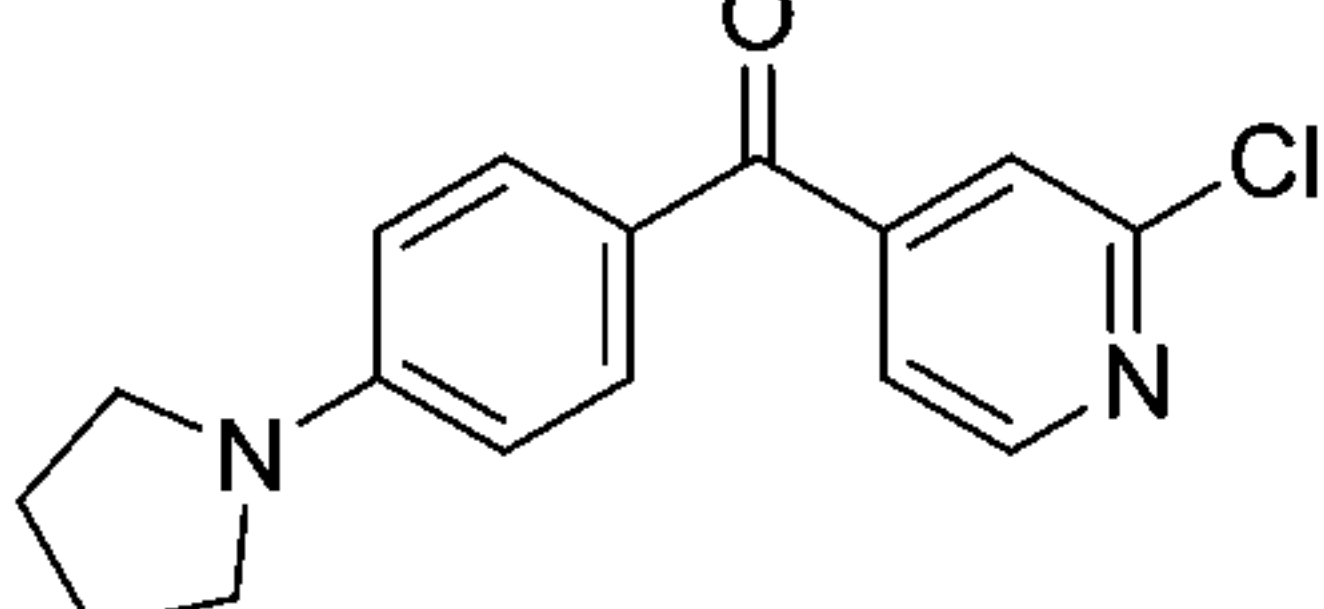
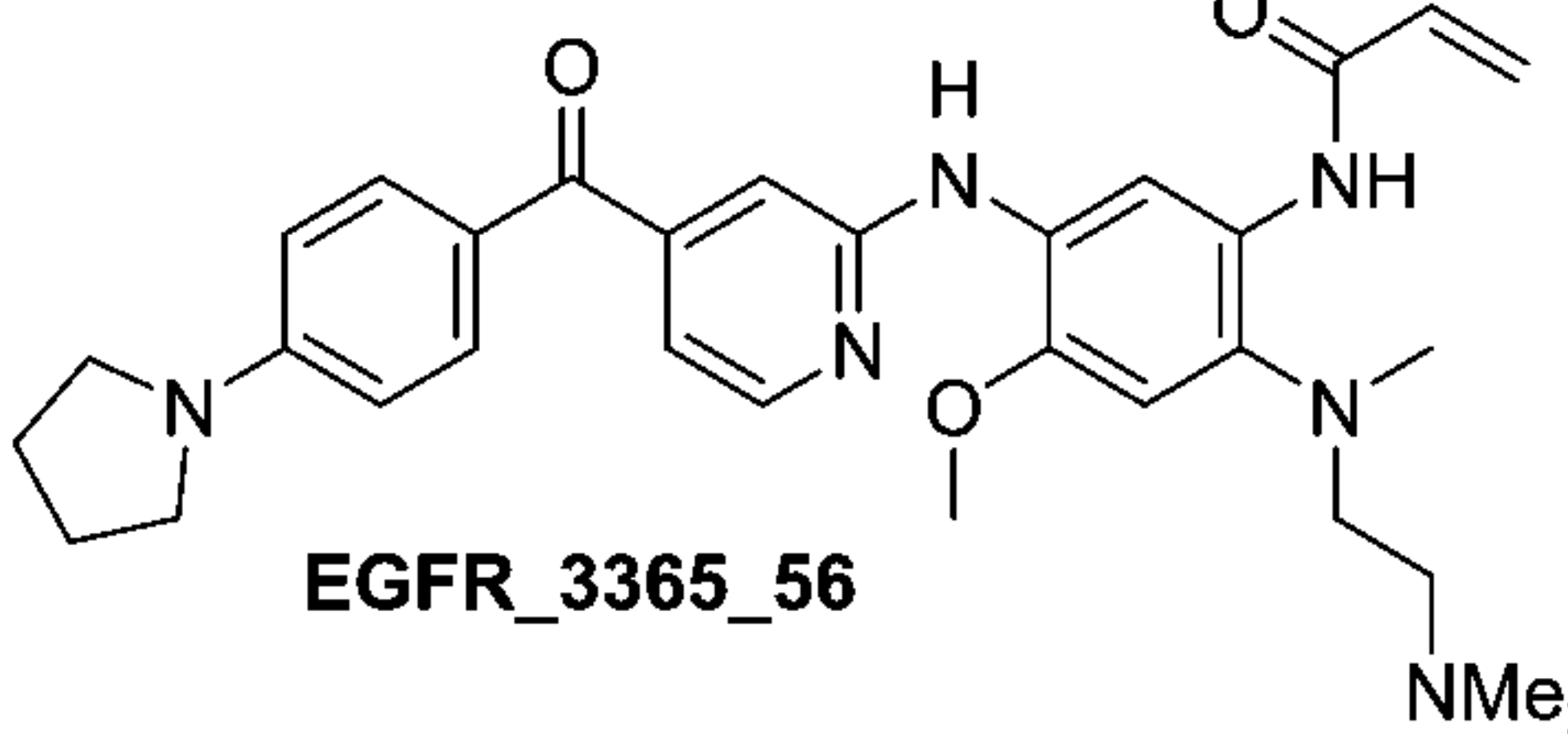
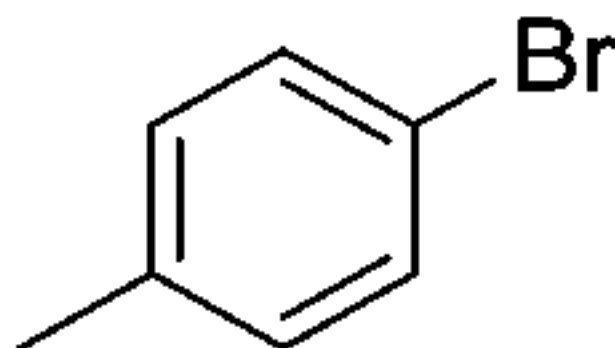
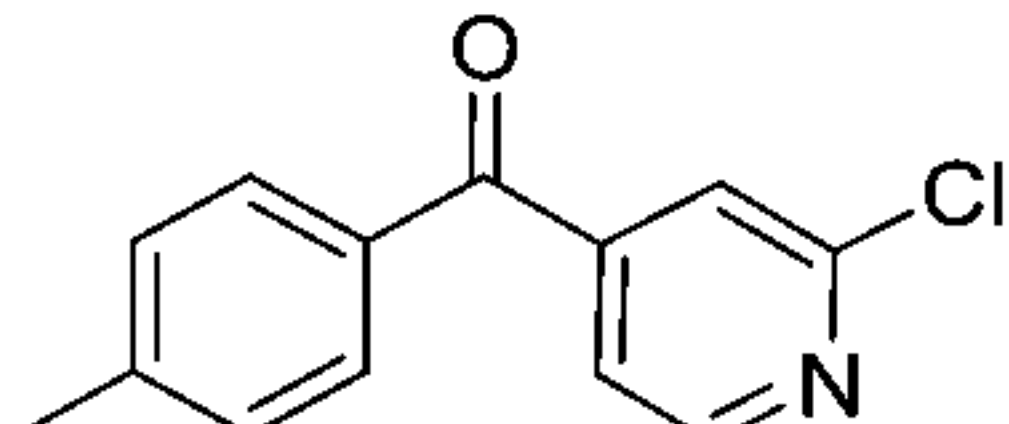
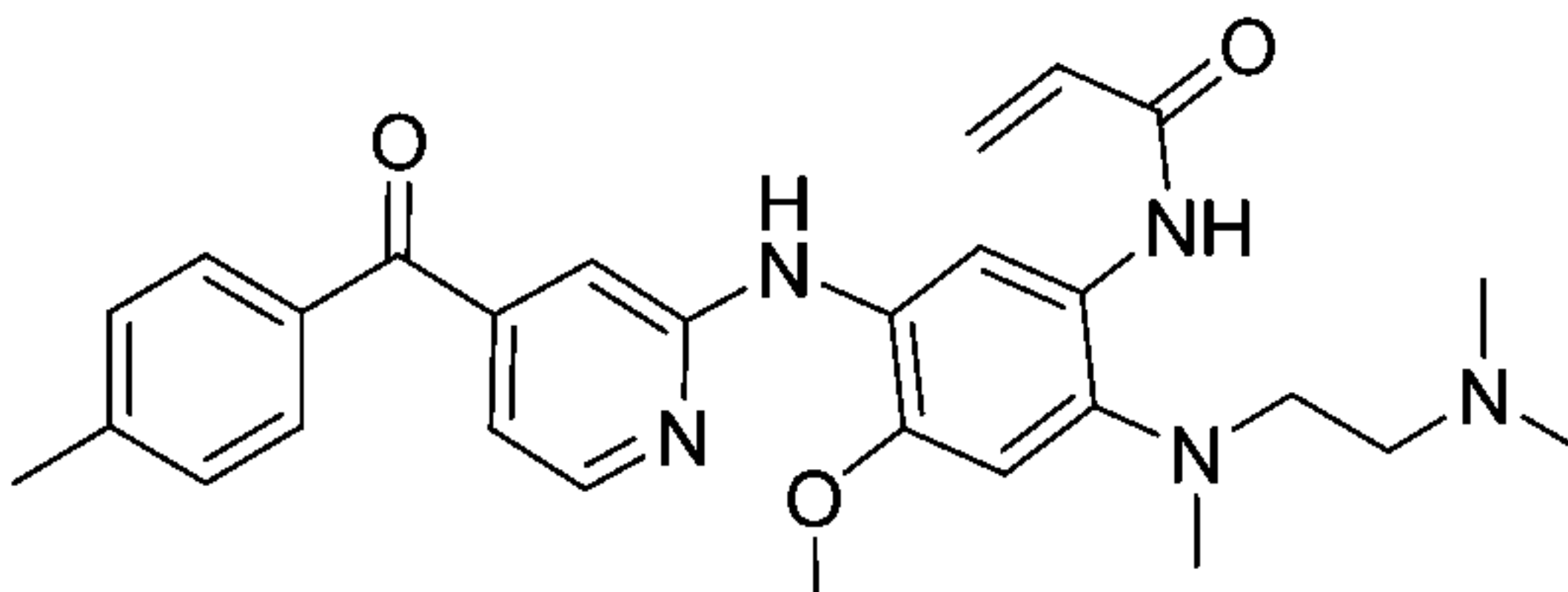
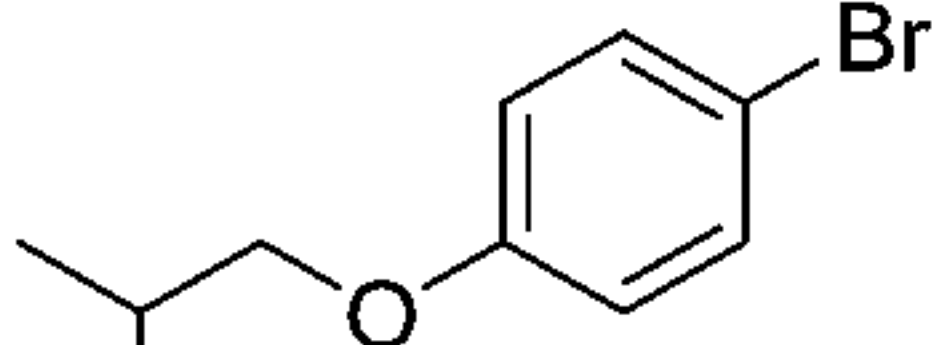
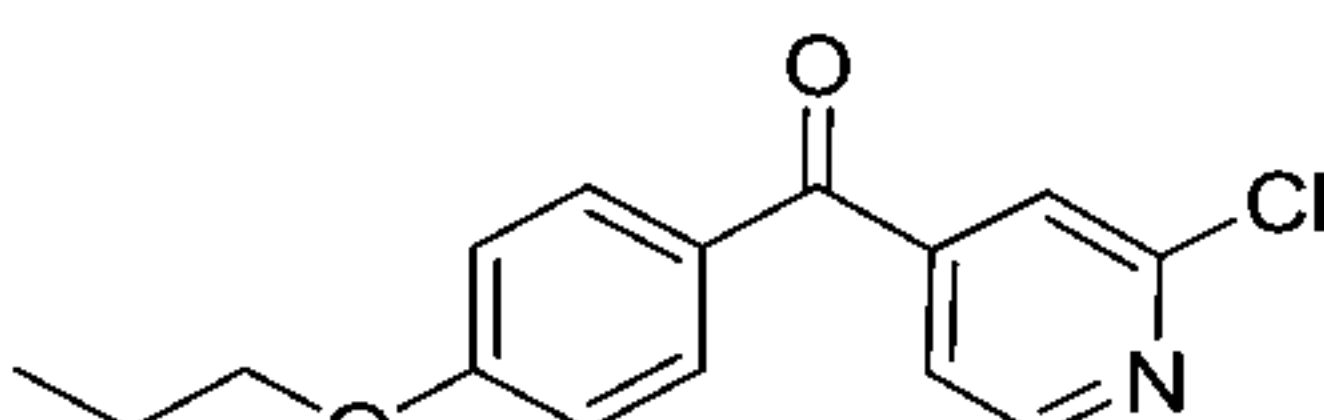
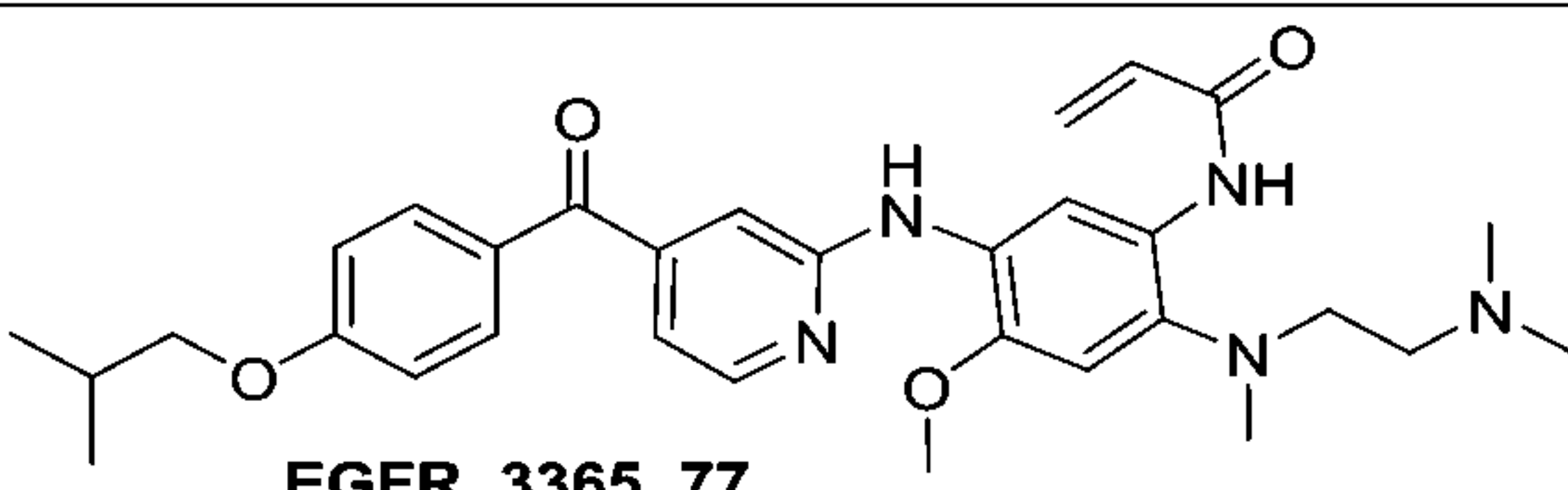
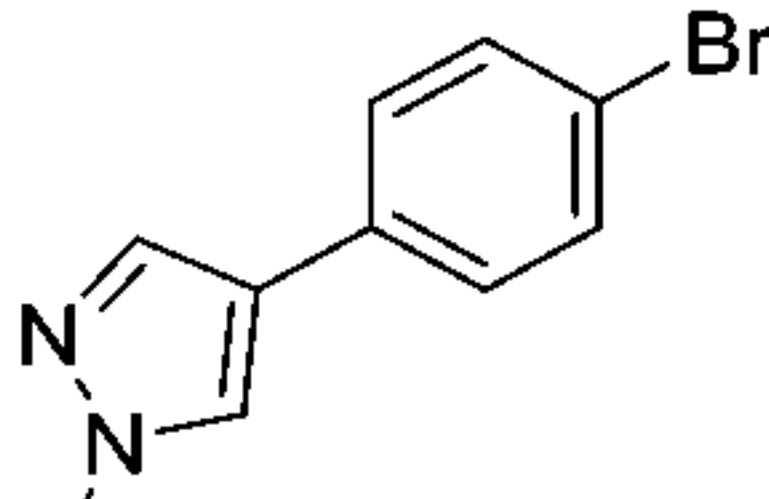
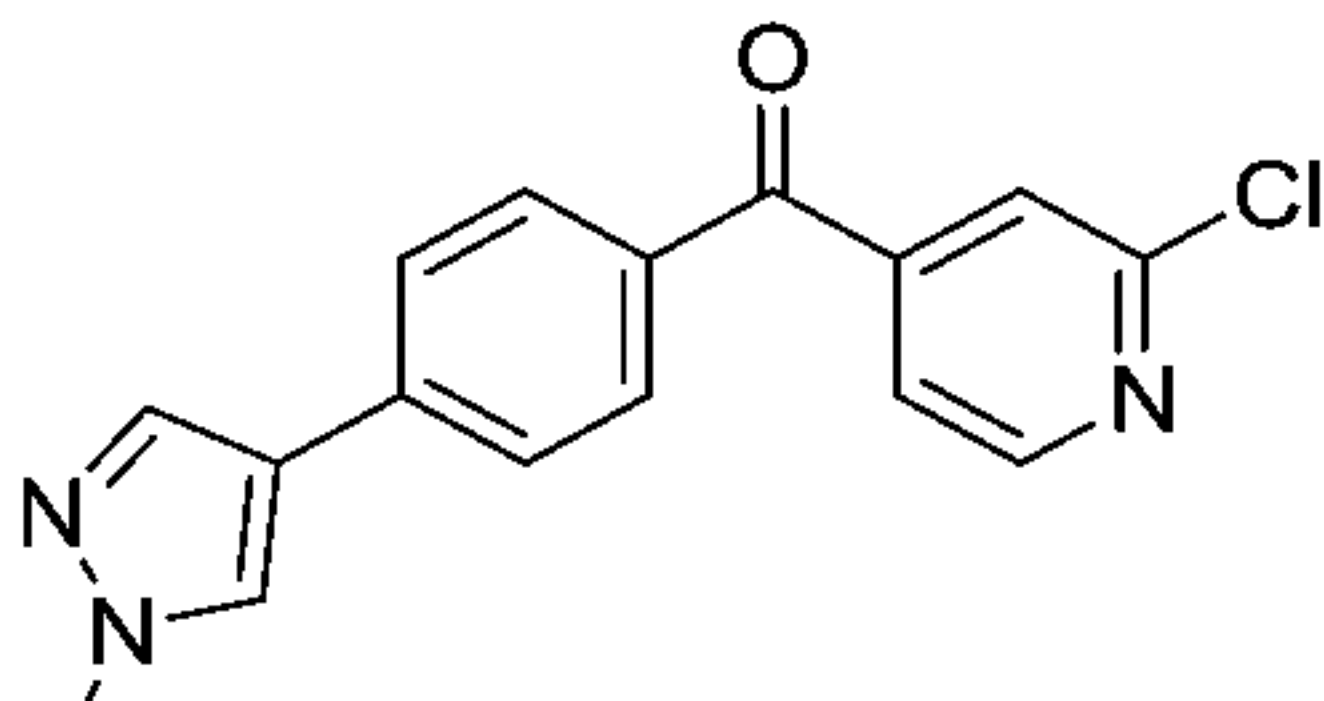
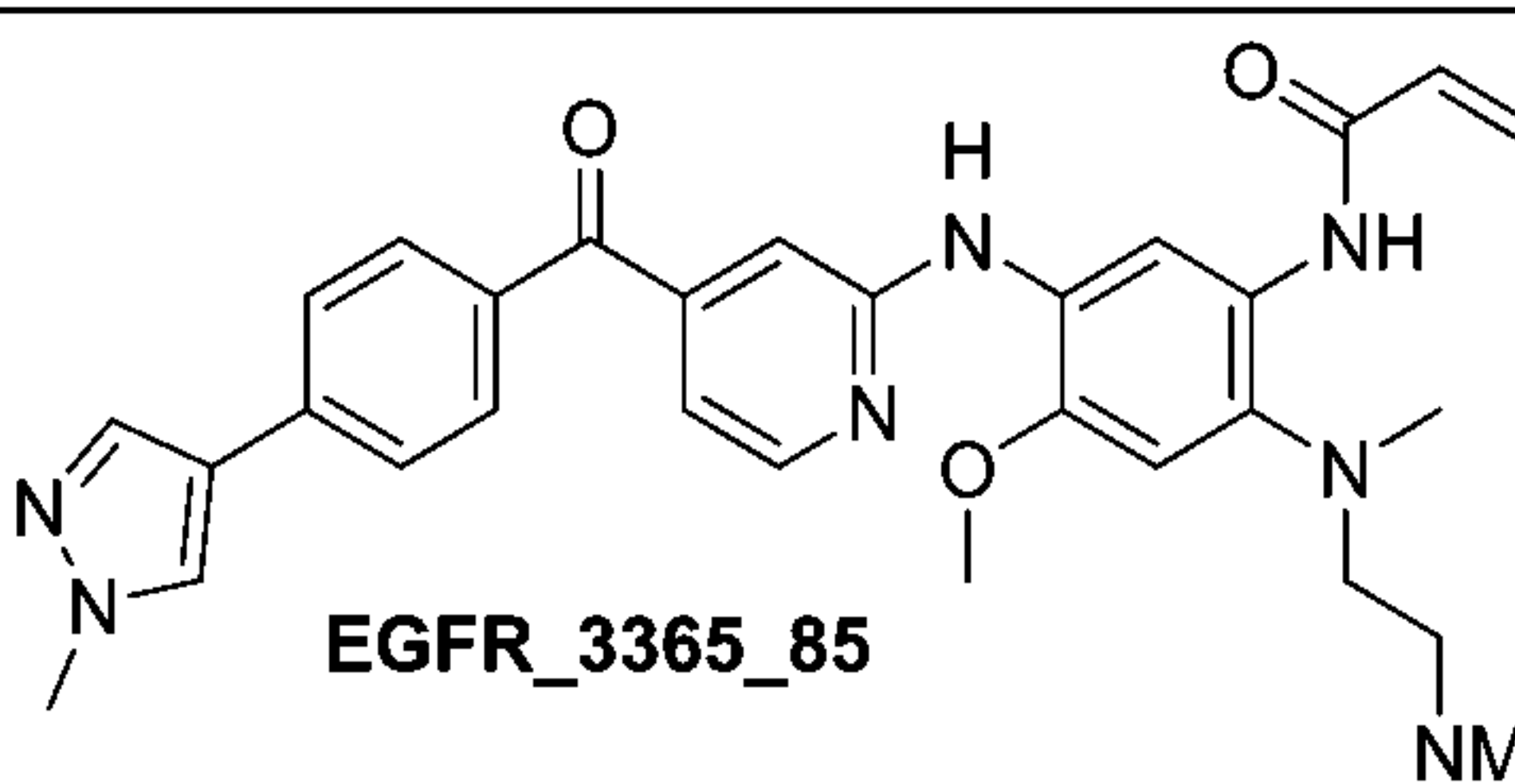
【0128】 將DIPEA（0.035g，0.27mmol）加入化合物7a（0.107g，0.26mmol）的二氯甲烷（5mL）中。在-70 C下，在1小時內將丙烯醯氯（0.024g，0.26mmol）的二氯甲烷（3mL）溶液逐滴加入所得混合物中，反應混合物升溫至-30 C後，在該溫度下攪拌30分鐘。將飽和NaHCO₃溶液加入所得混合物，並用二氯甲烷萃取產物。將有機層合併後，以飽和NaCl溶液洗滌。以Na₂SO₄乾燥後，過濾並真空濃縮。產物透過以帶三乙胺梯度（0.5%~3%）的乙酸乙酯/己烷/三乙胺為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物EGFR_3365_3的產量為0.055g（45%）。

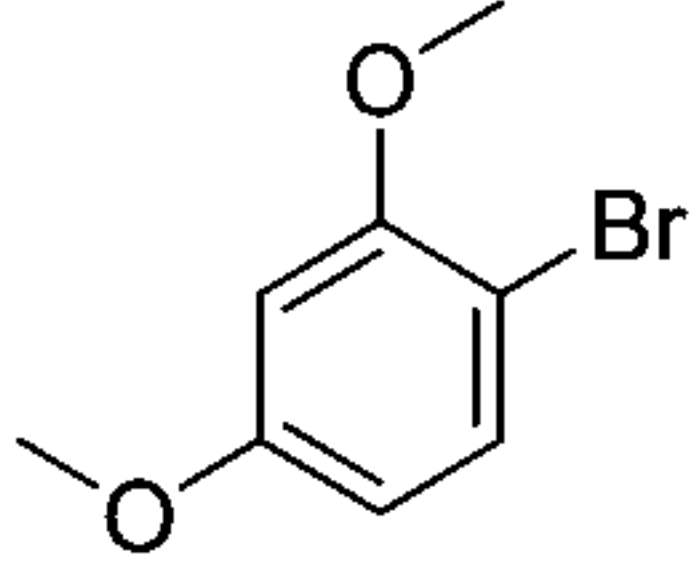
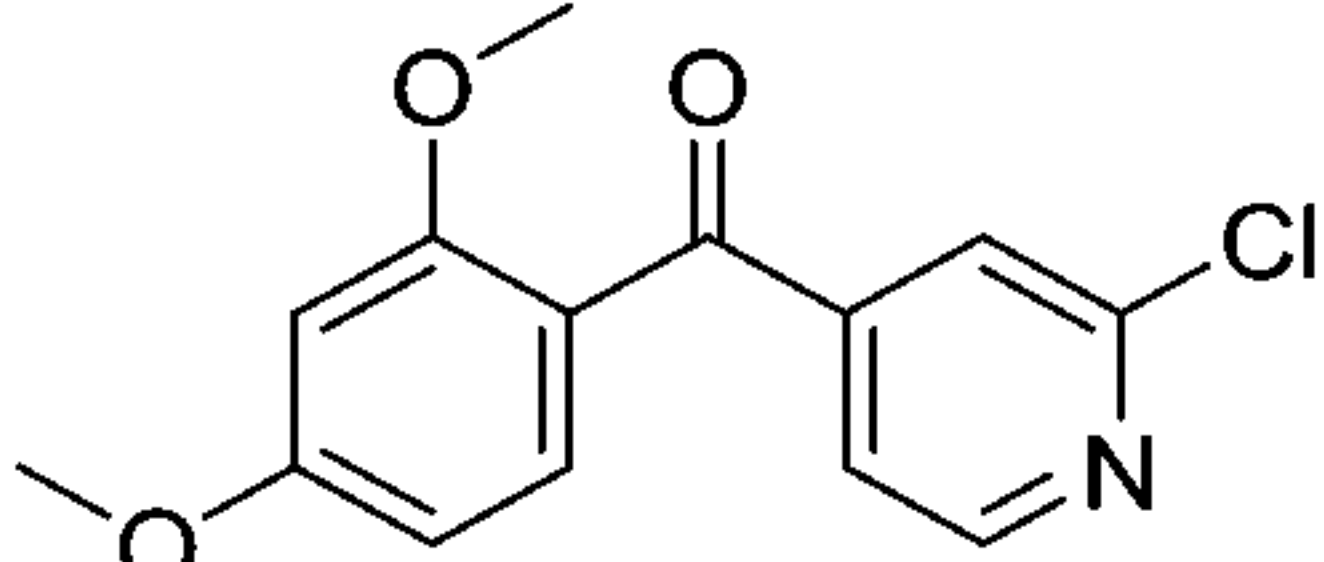
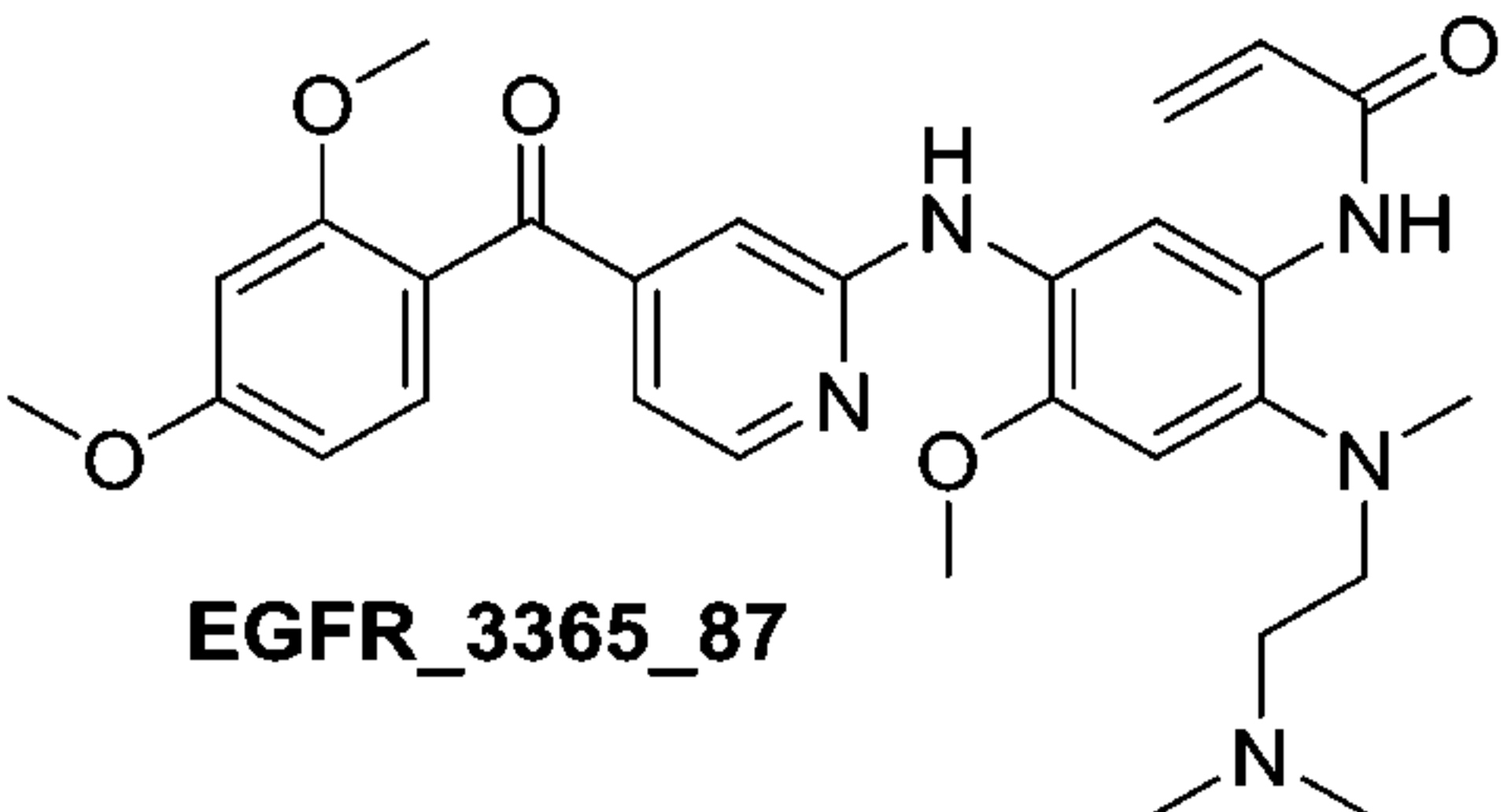
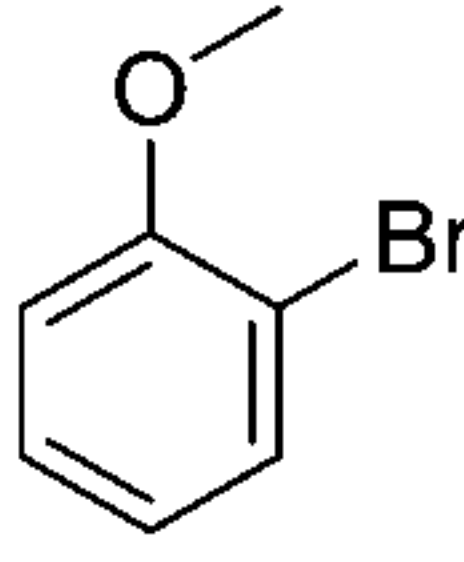
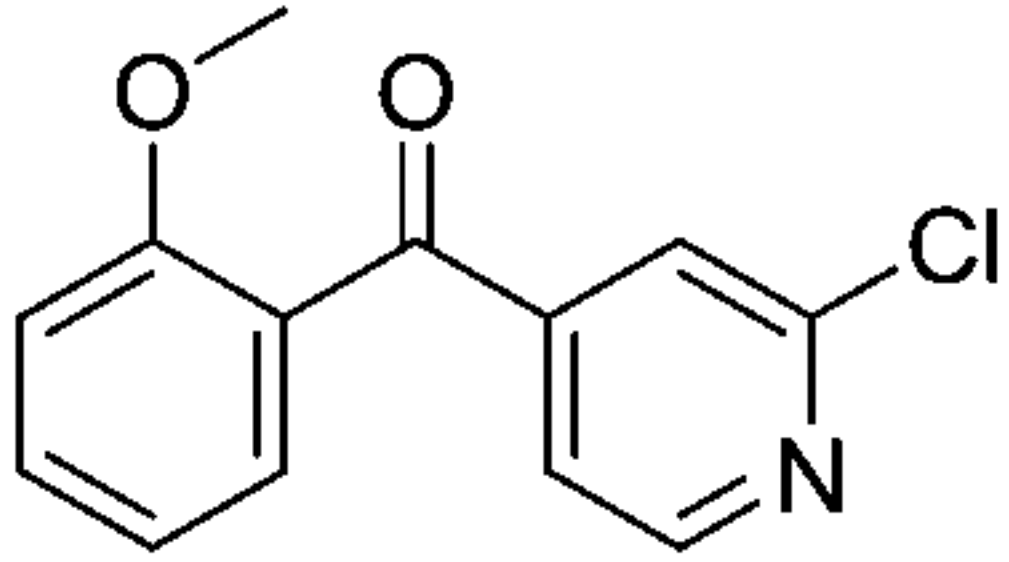
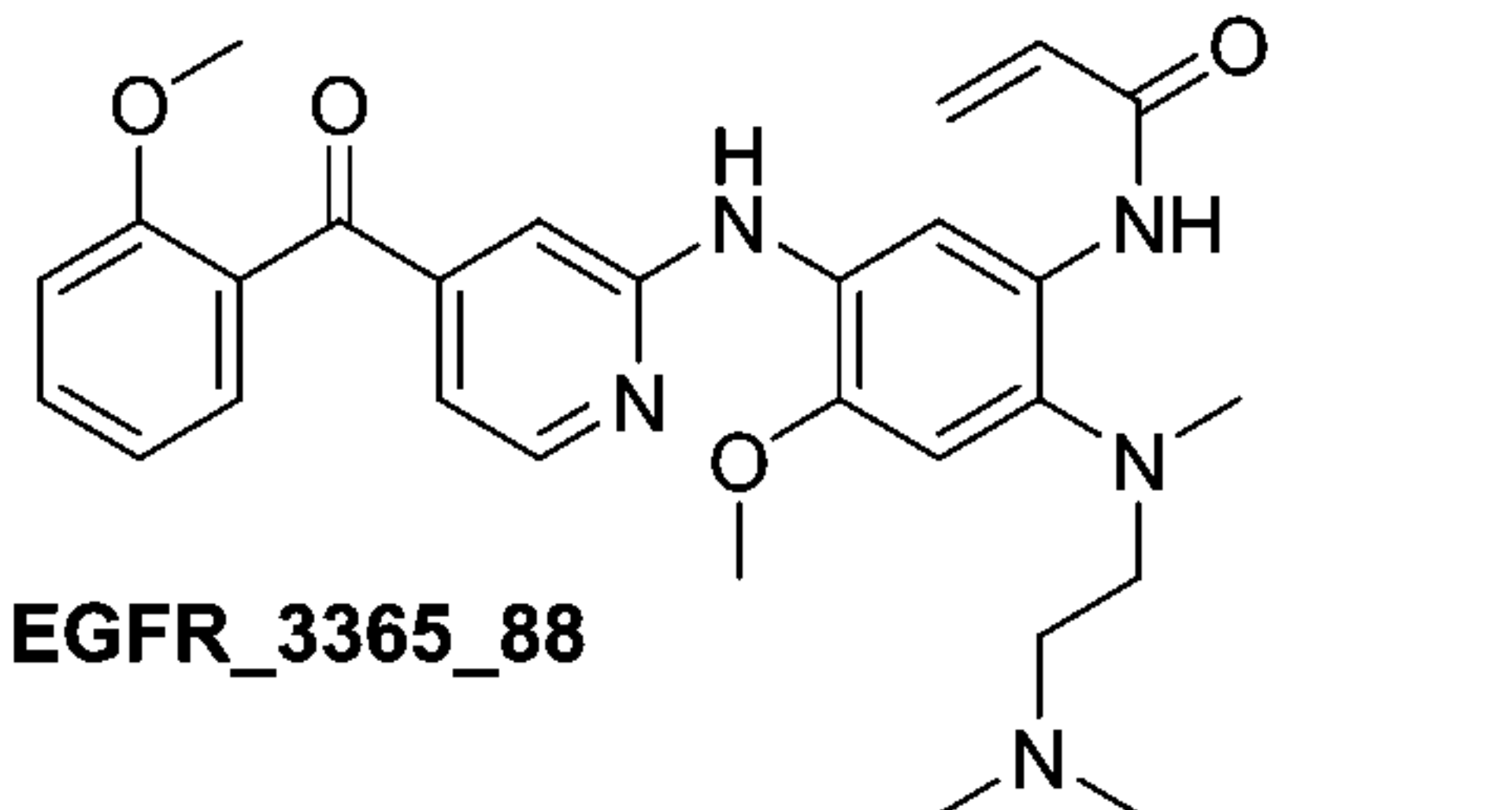
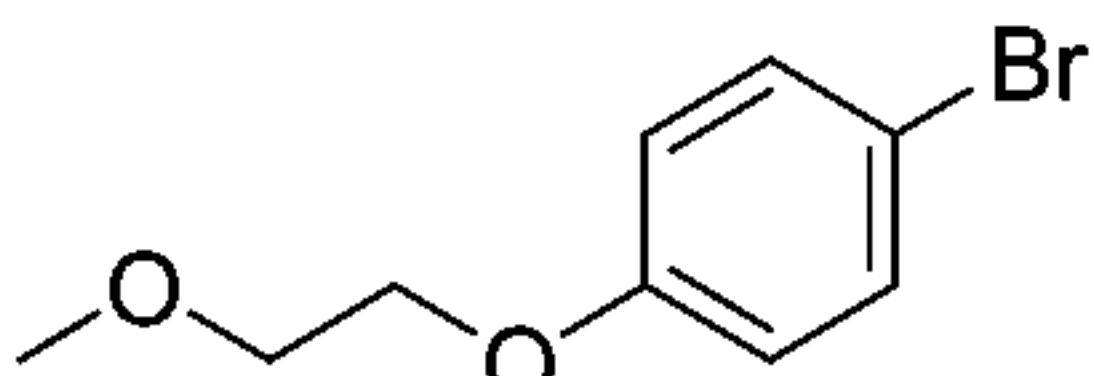
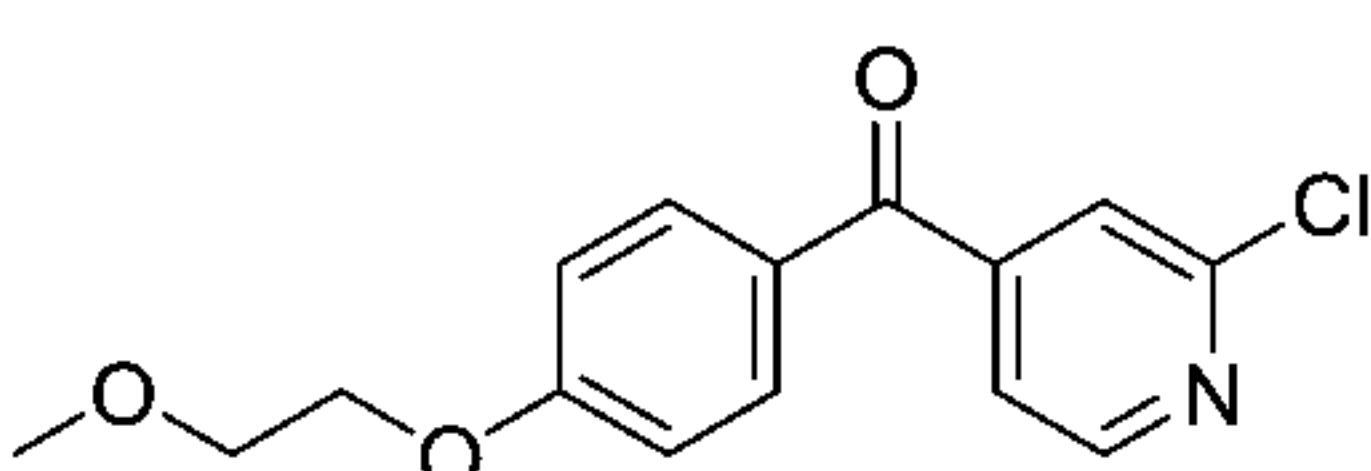
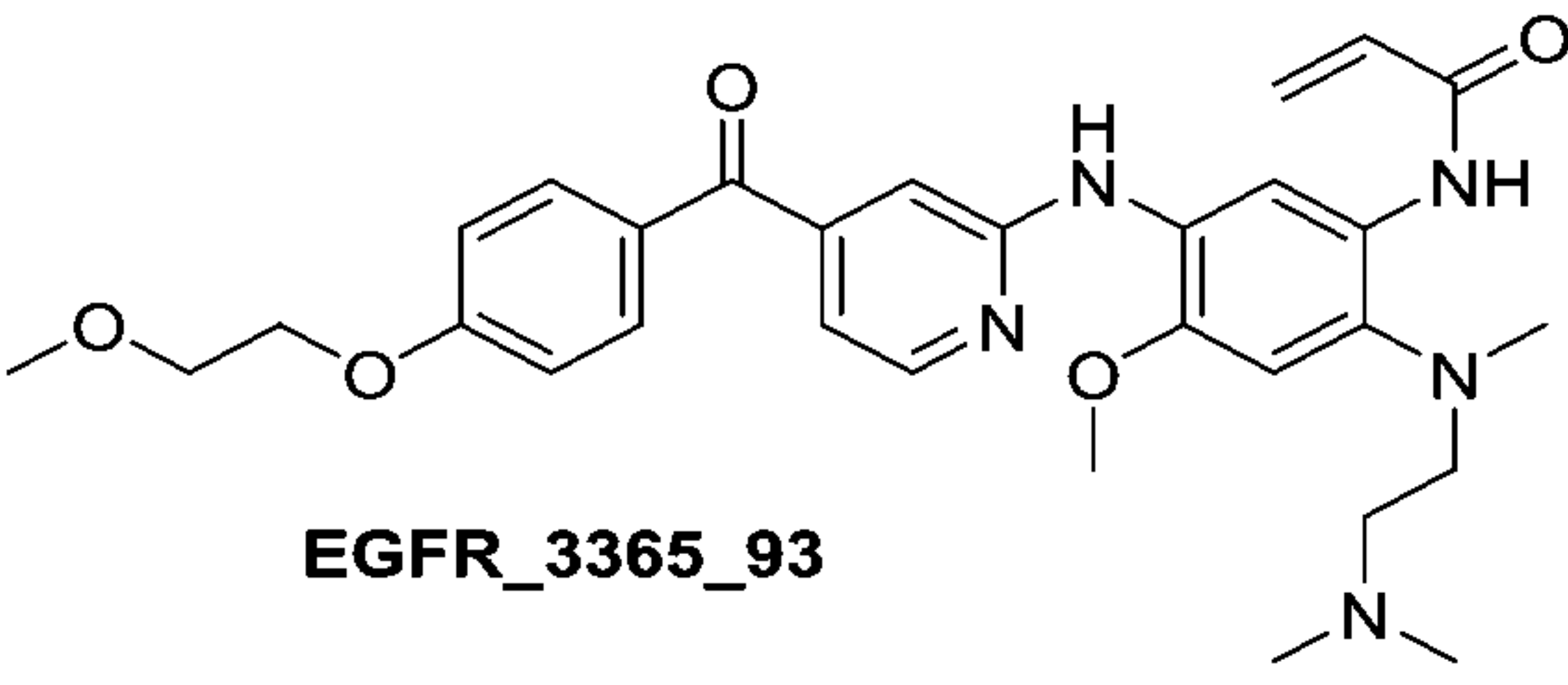
【0129】 化合物EGFR_3365_4透過相應的中間化合物7b，以類似方法製備（產物還進一步透過製備色譜純化）。化合物EGFR_3365_4a透過將化合物EGFR_3365_4反復凍乾的方式製備。

【0130】 候選化合物EGFR_3365_50、EGFR_3365_51、EGFR_3365_52、EGFR_3365_54、EGFR_3365_56、EGFR_3365_57、EGFR_3365_77、EGFR_3365_85、EGFR_3365_87、EGFR_3365_88、EGFR_3365_93以與化合物5a類似的方式製備，但其中使用苯胺4b而非4a，並使用表1所示的相應起始試劑和中間化合物。

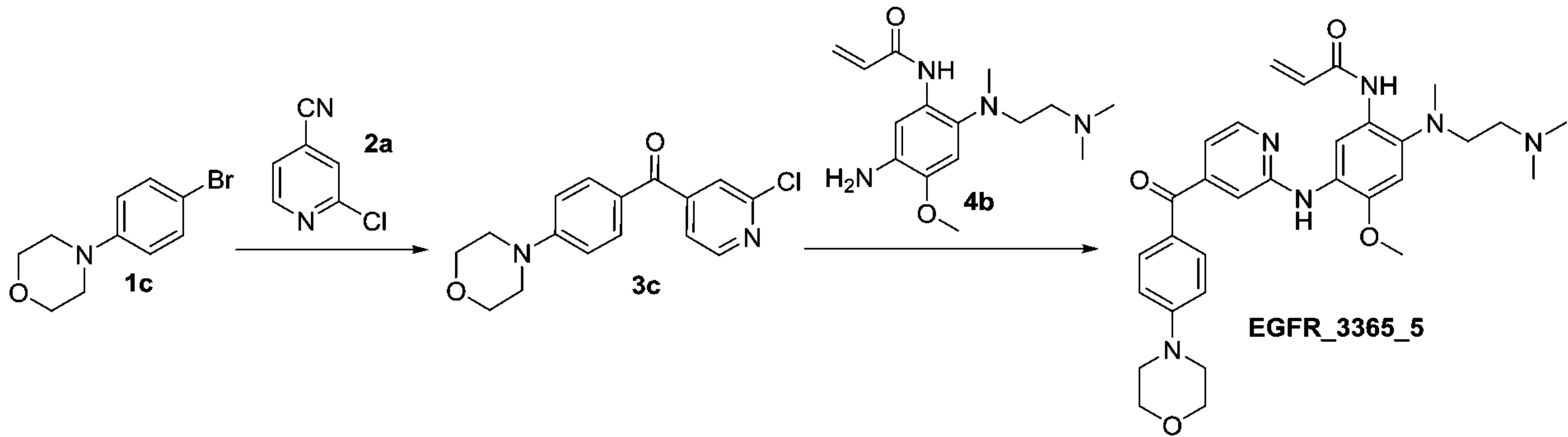
【0131】 表1

起始試劑	中間化合物	候選化合物
------	-------	-------

 1ah	 3ah	 EGFR_3365_50
 1ai	 3ai	 EGFR_3365_51
 1aj	 3aj	 EGFR_3365_52
 1ak	 3ak	 EGFR-3365_54
 1al	 3al	 EGFR_3365_56
 1am	 3am	 EGFR-3365_57
 1an	 3an	 EGFR_3365_77
 1ao	 3ao	 EGFR_3365_85

 1ap	 3ap	 EGFR_3365_87
 1aq	 3aq	 EGFR_3365_88
 1ar	 3ar	 EGFR_3365_93

【0132】 實 施 例 3 ： 化 合 物 EGFR_3365_5 、 EGFR_3365_15 、 EGFR_3365_26 、 EGFR_3365_73 、 EGFR_3365_101 、 EGFR_3365_102 、 EGFR_3365_103 、 EGFR_3365_104 、 EGFR_3365_116 、 EGFR_3365_124的製備方法



【0133】 步驟1：化合物3c的製備

【0134】 將芳基溴1c（0.5g，2.06mmol）和催化量的二溴乙烷加入鎂（0.061g，2.52mmol）的四氫呋喃（20mL）懸浮液中。所得懸浮液沸煮2.5小時後，冷卻至室溫，並向其中加入腈2a（0.277g，2.0mmol）。將反應混合物在室溫下攪拌2天后，以飽和NH₄Cl溶液稀釋。隨後，分離有機層，並將其濃縮。將

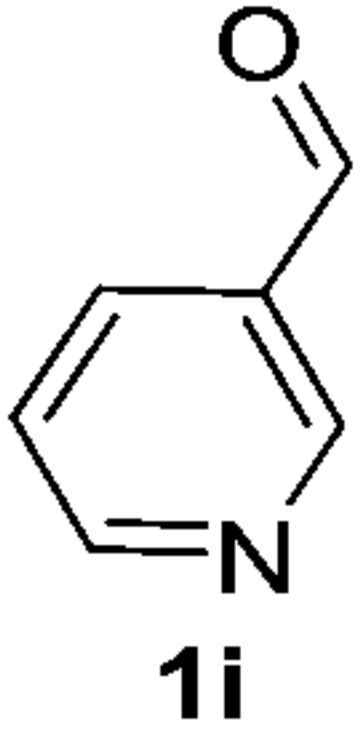
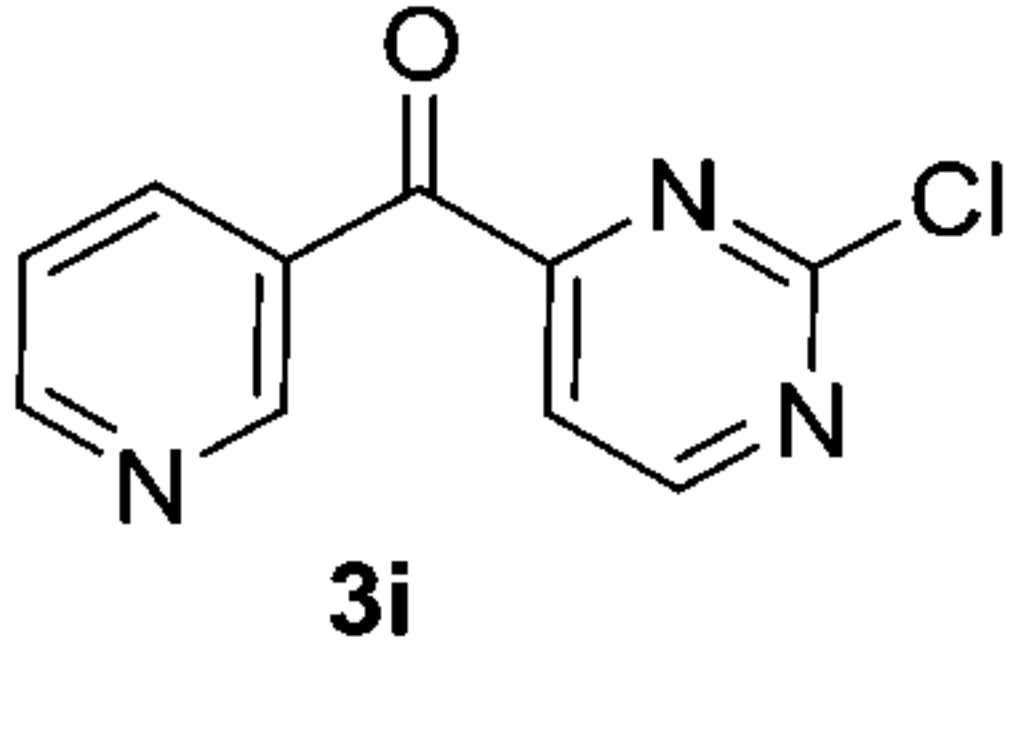
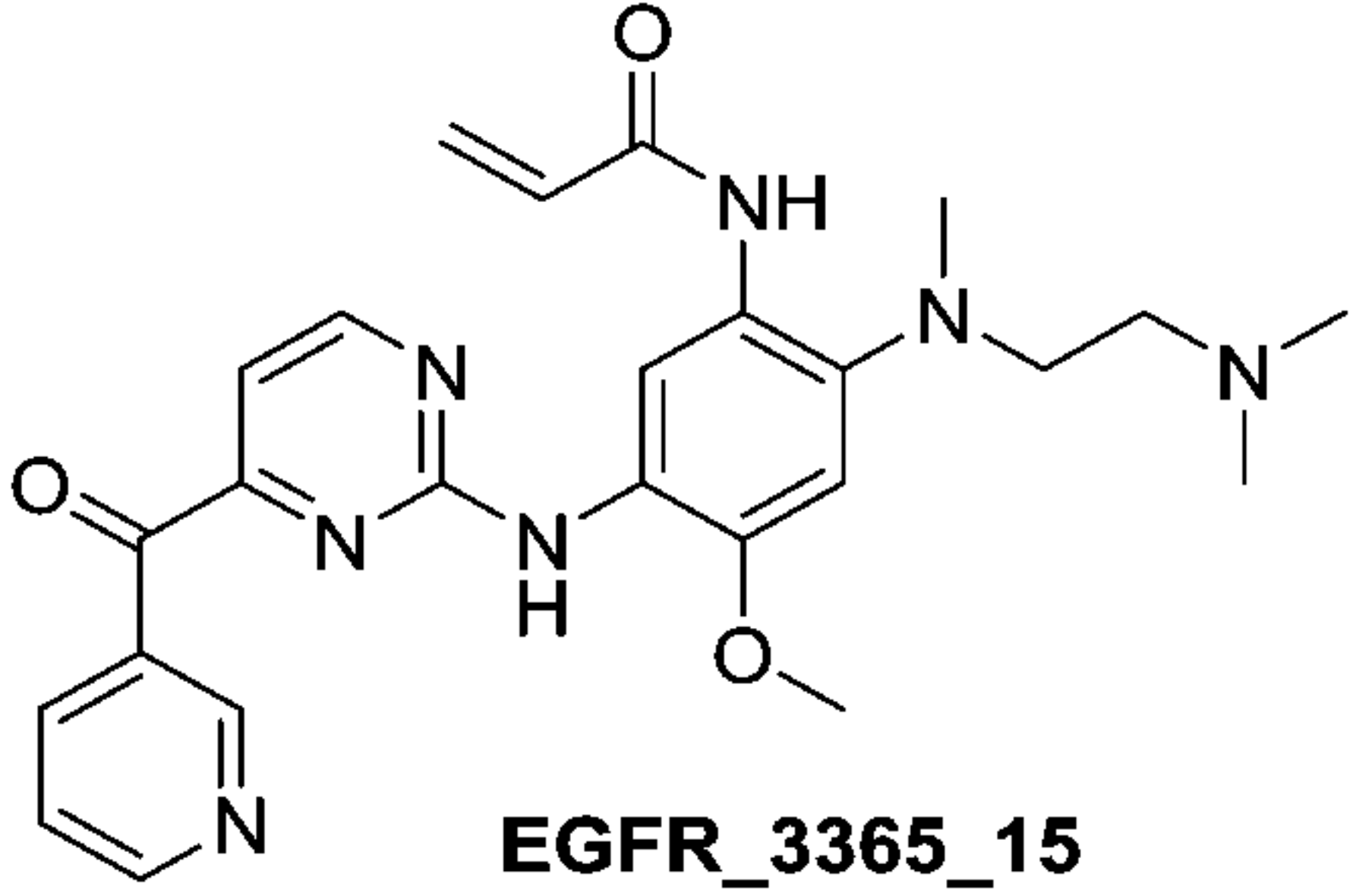
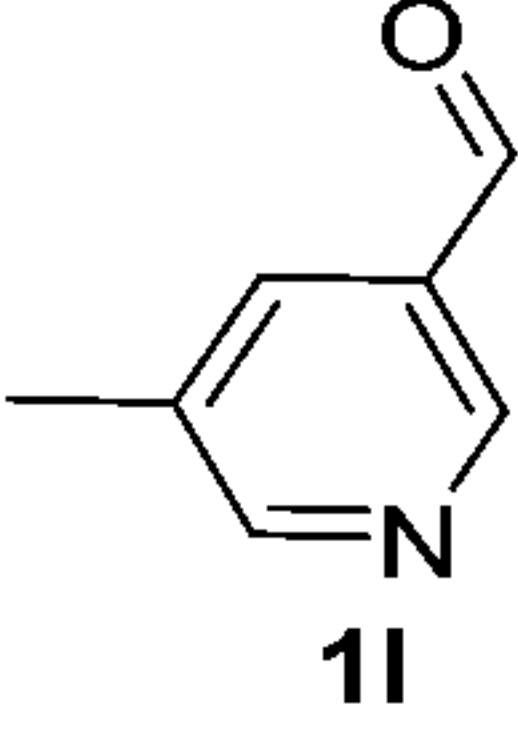
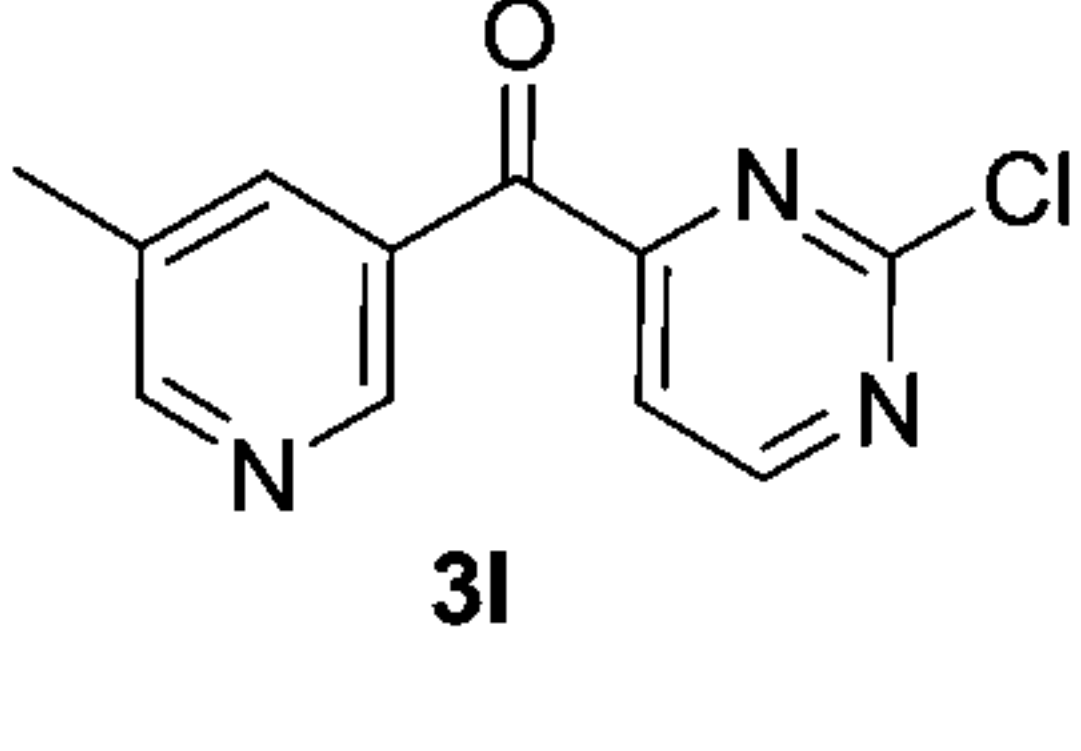
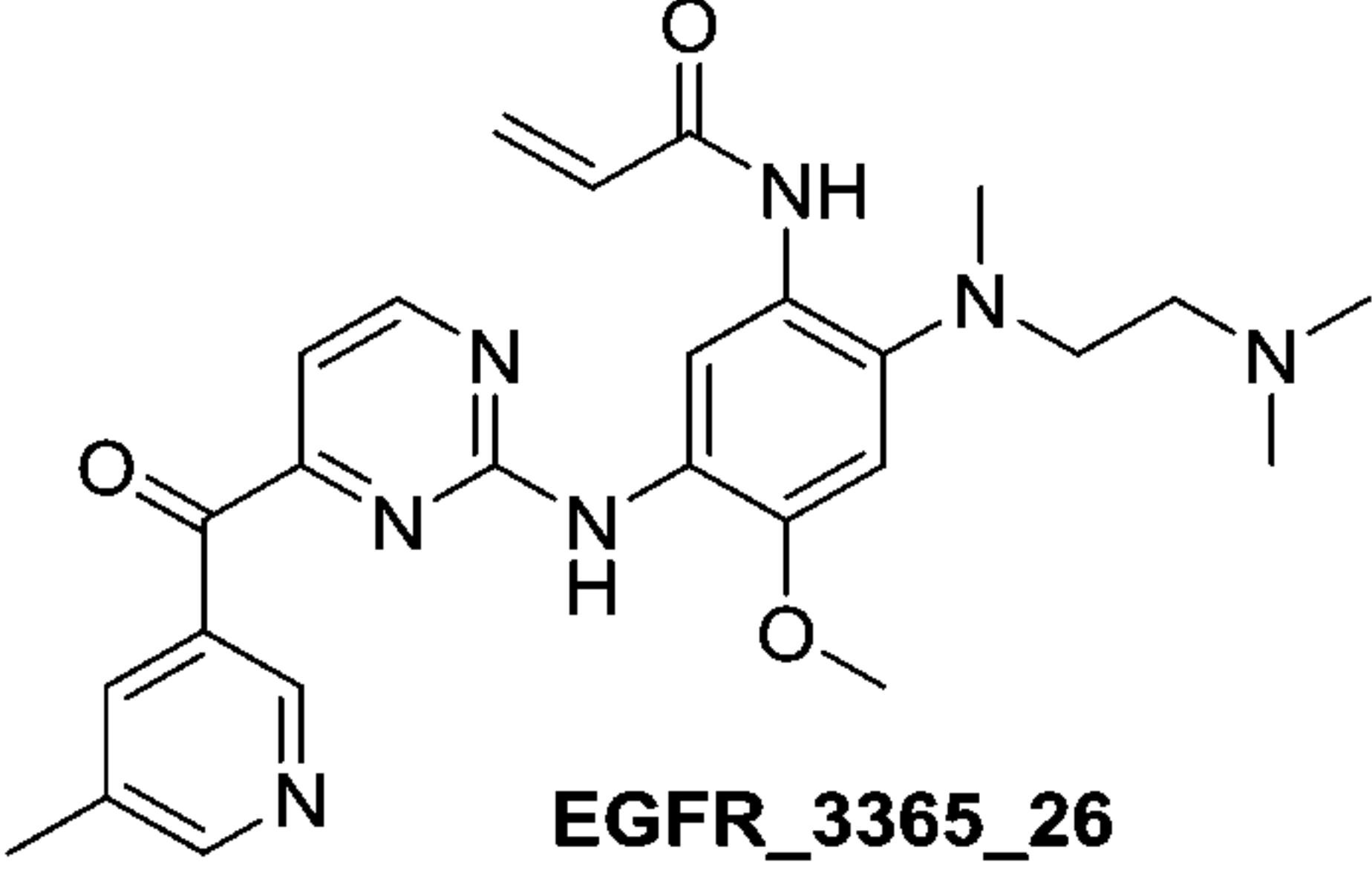
殘餘物溶於10mL的二乙醚後，在溶液中加入40mL的1M HCl。所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。分離水層後，以飽和NaHCO₃溶液中和，並用二氯甲烷萃取產物。有機層合併後，以飽和NaCl溶液洗滌。以Na₂SO₄乾燥後，過濾並真空濃縮。產物透過以乙酸乙酯/己烷（1:4）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物EGFR_3365_3的產量為0.407g（65%）。

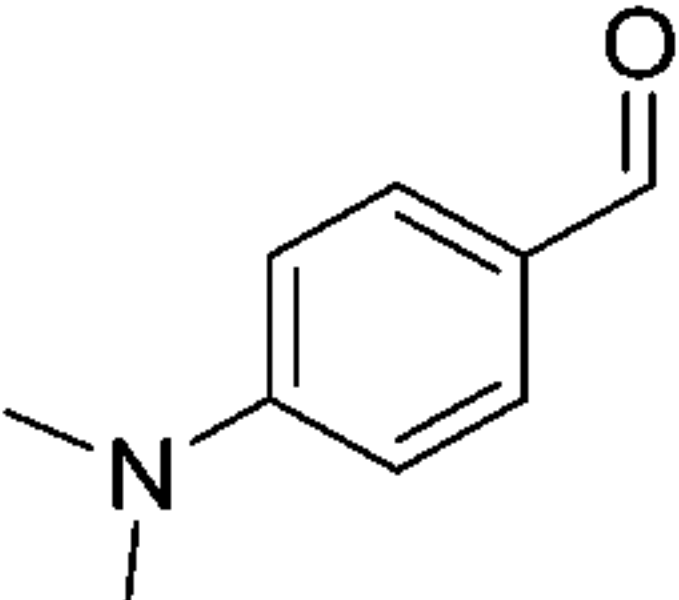
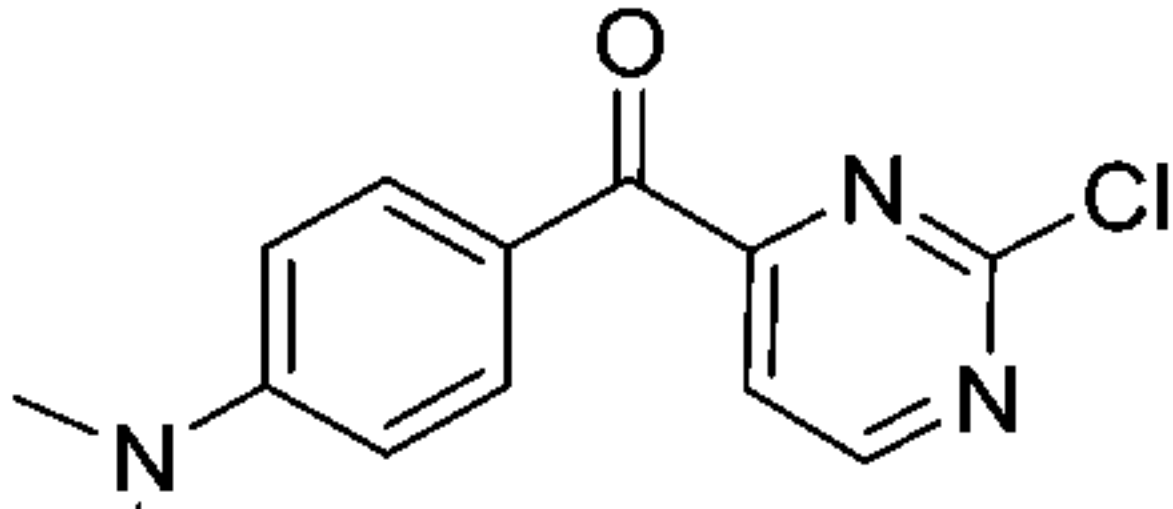
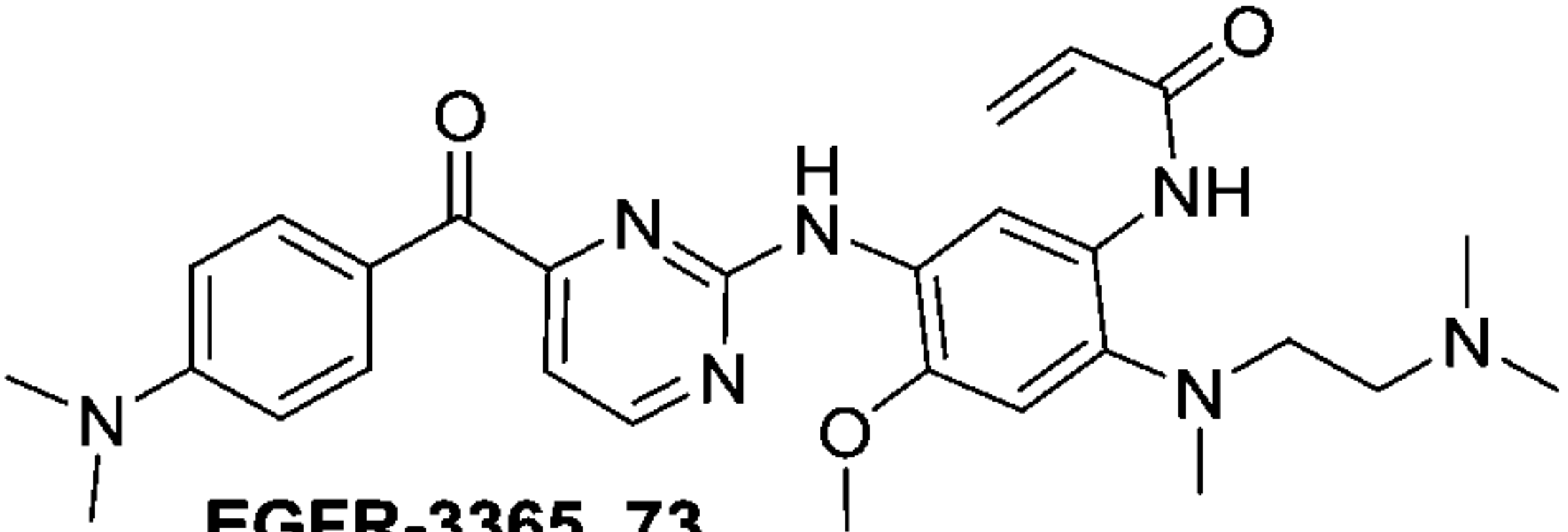
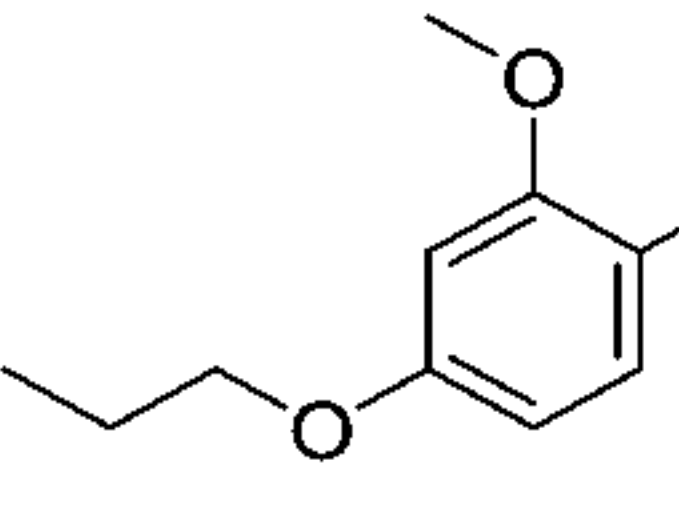
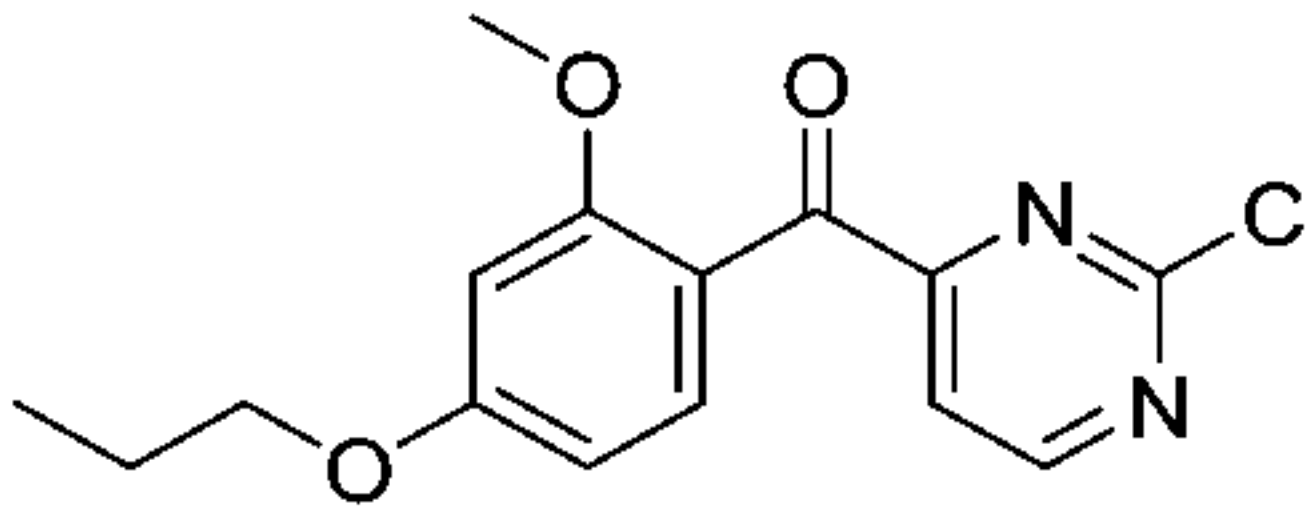
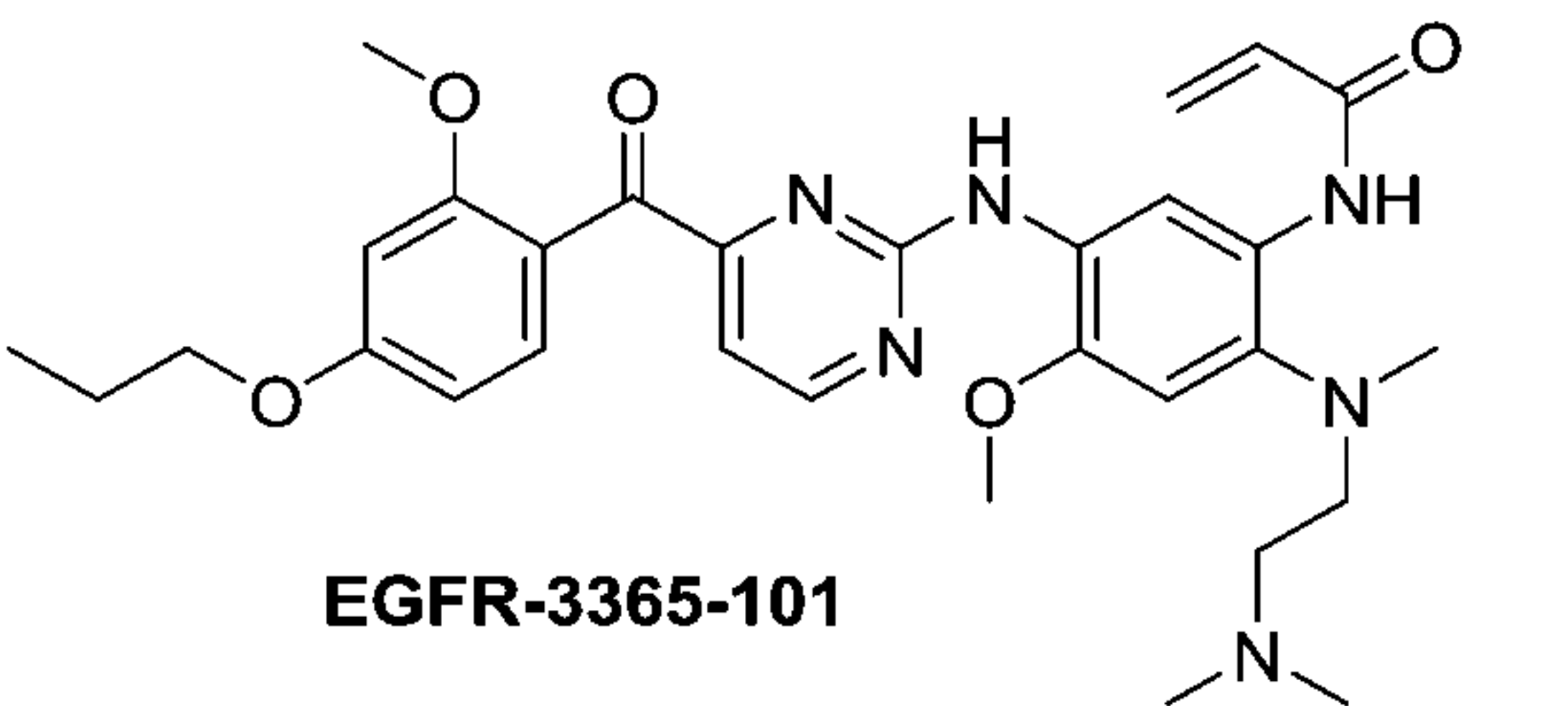
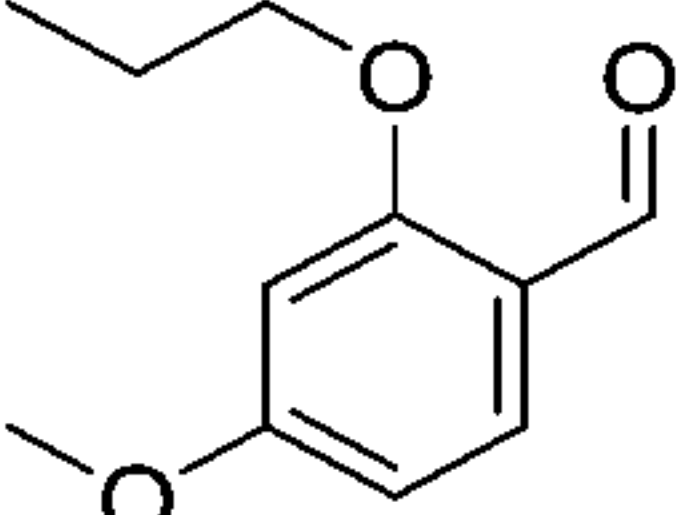
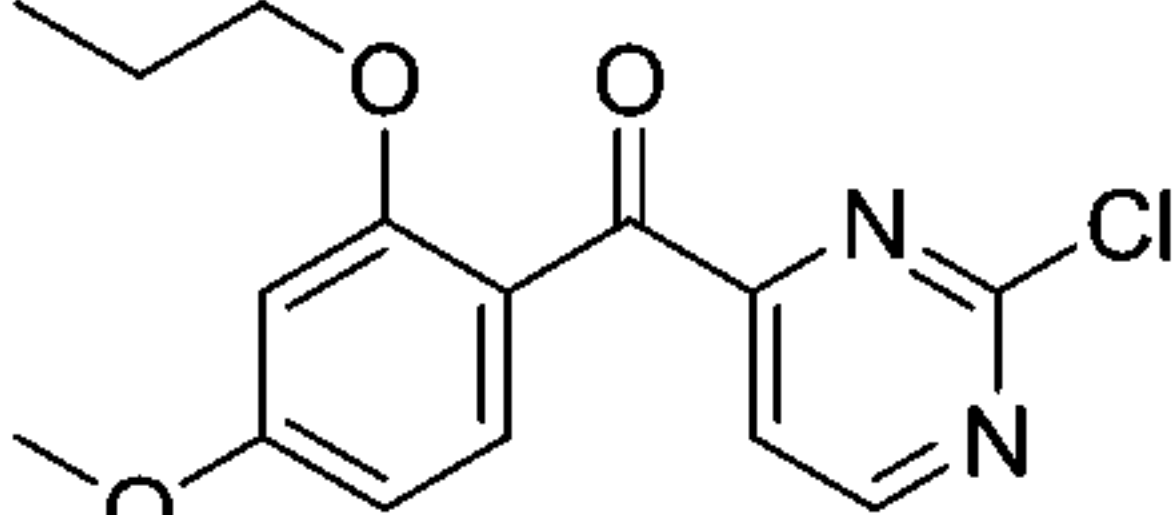
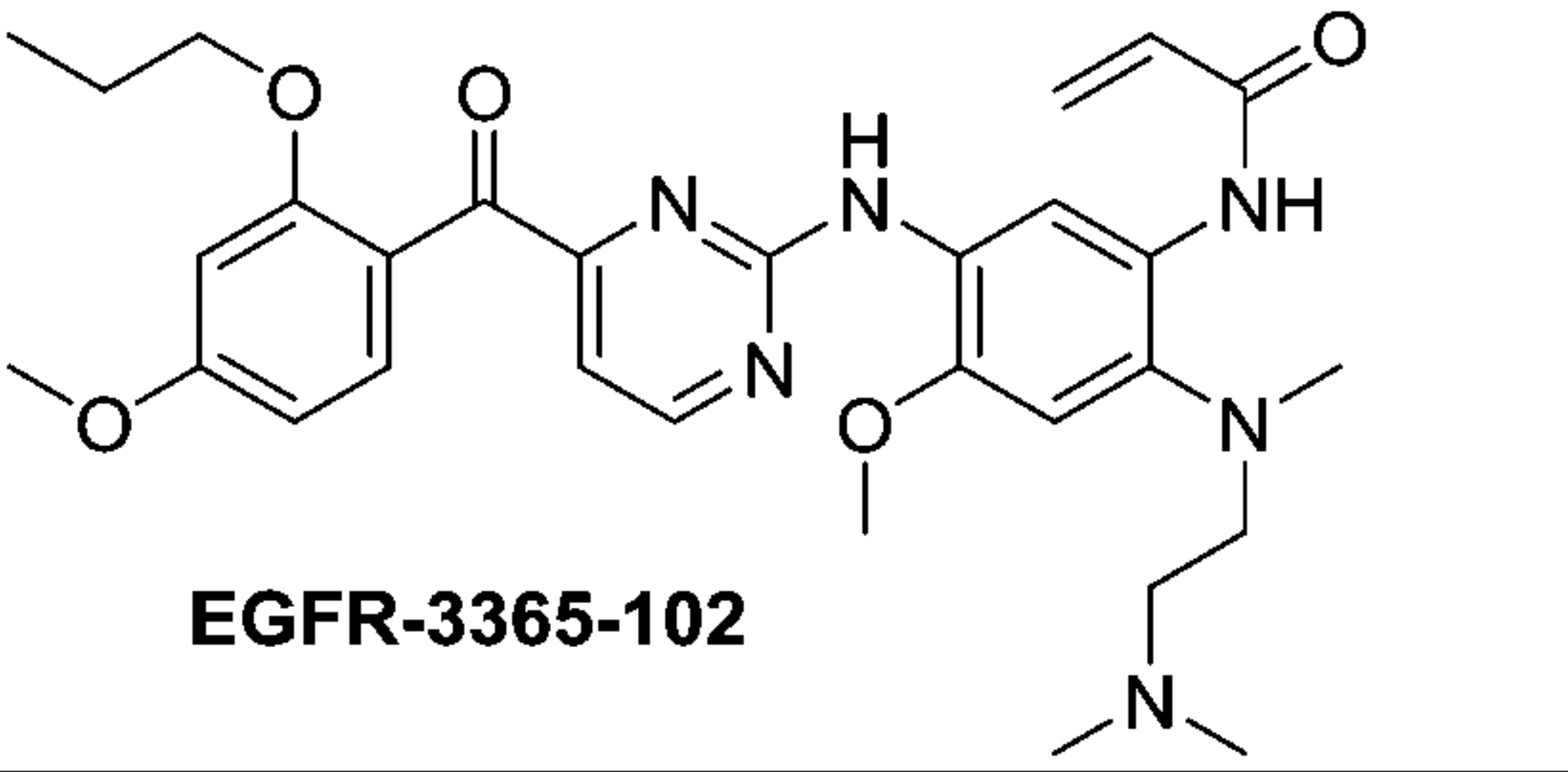
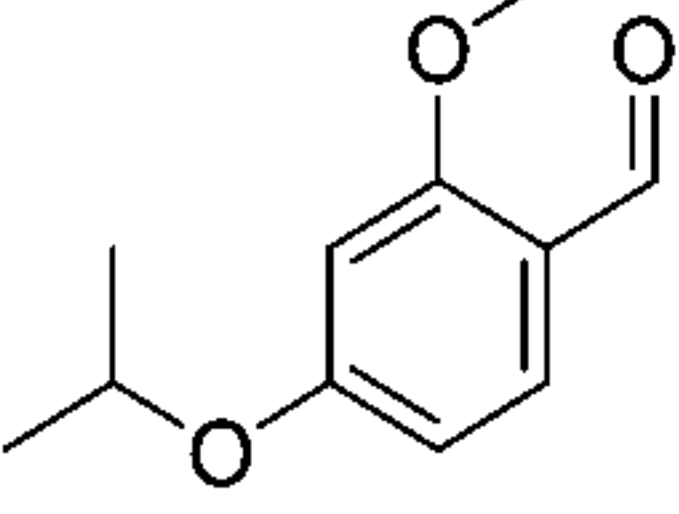
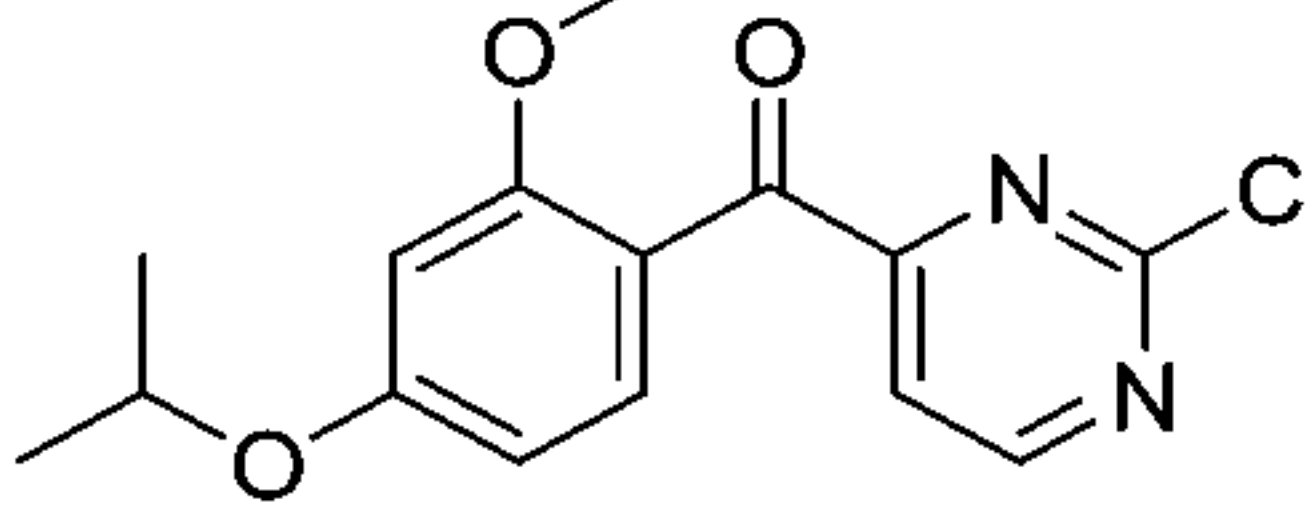
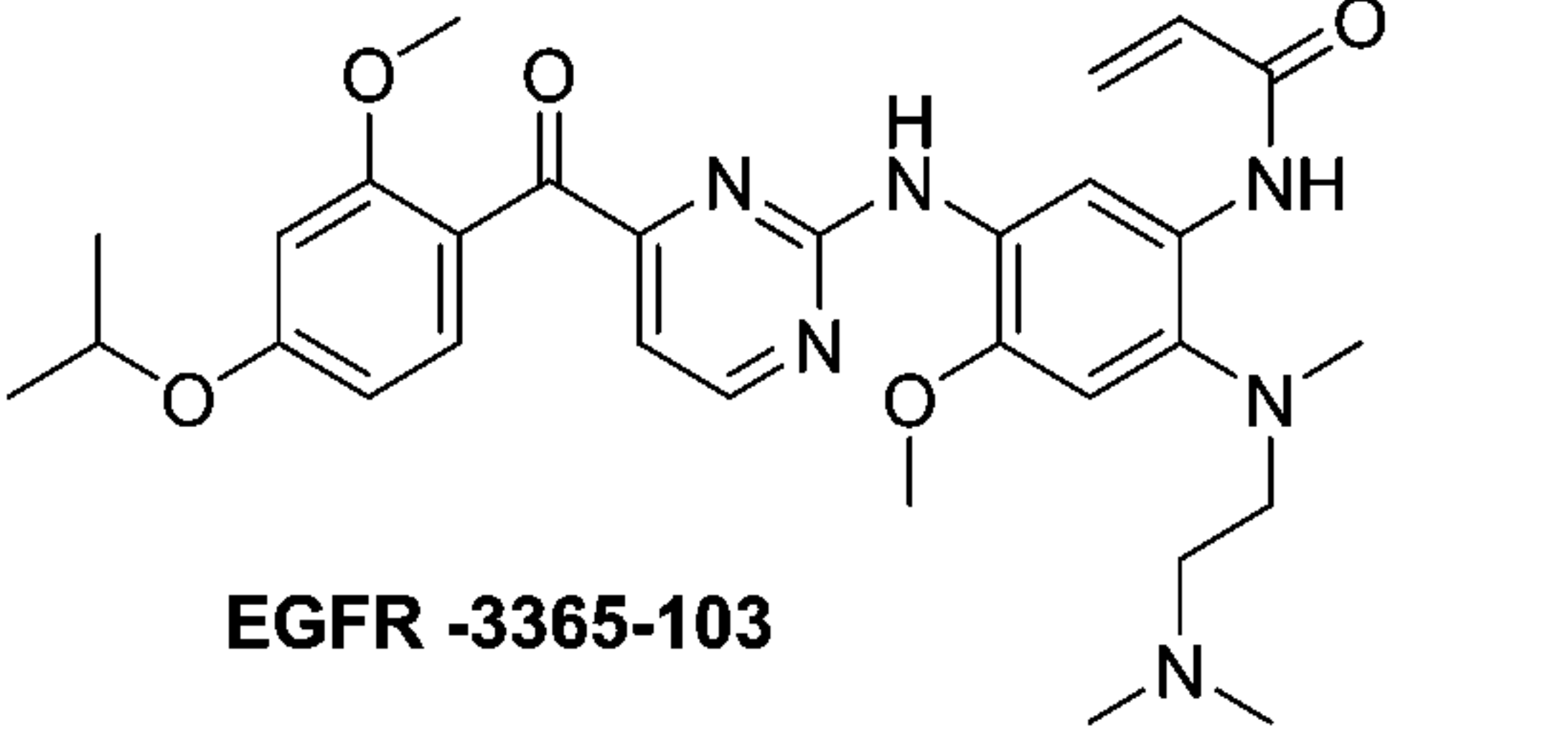
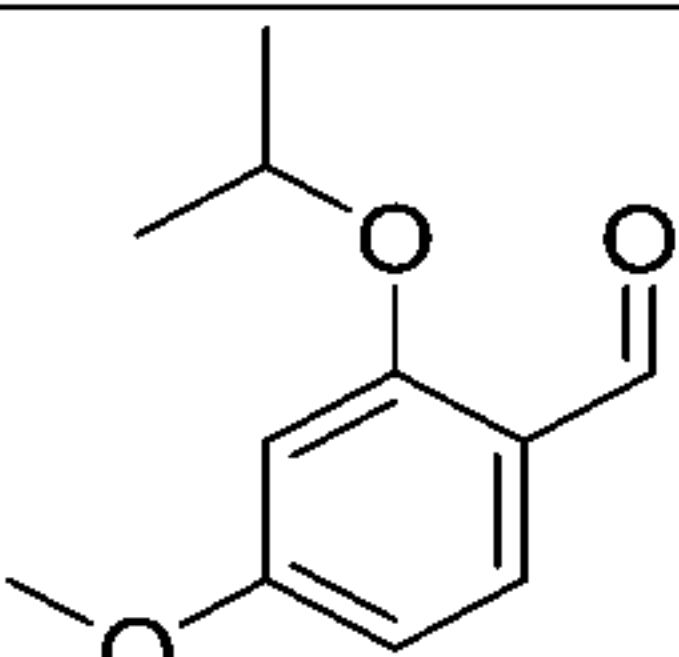
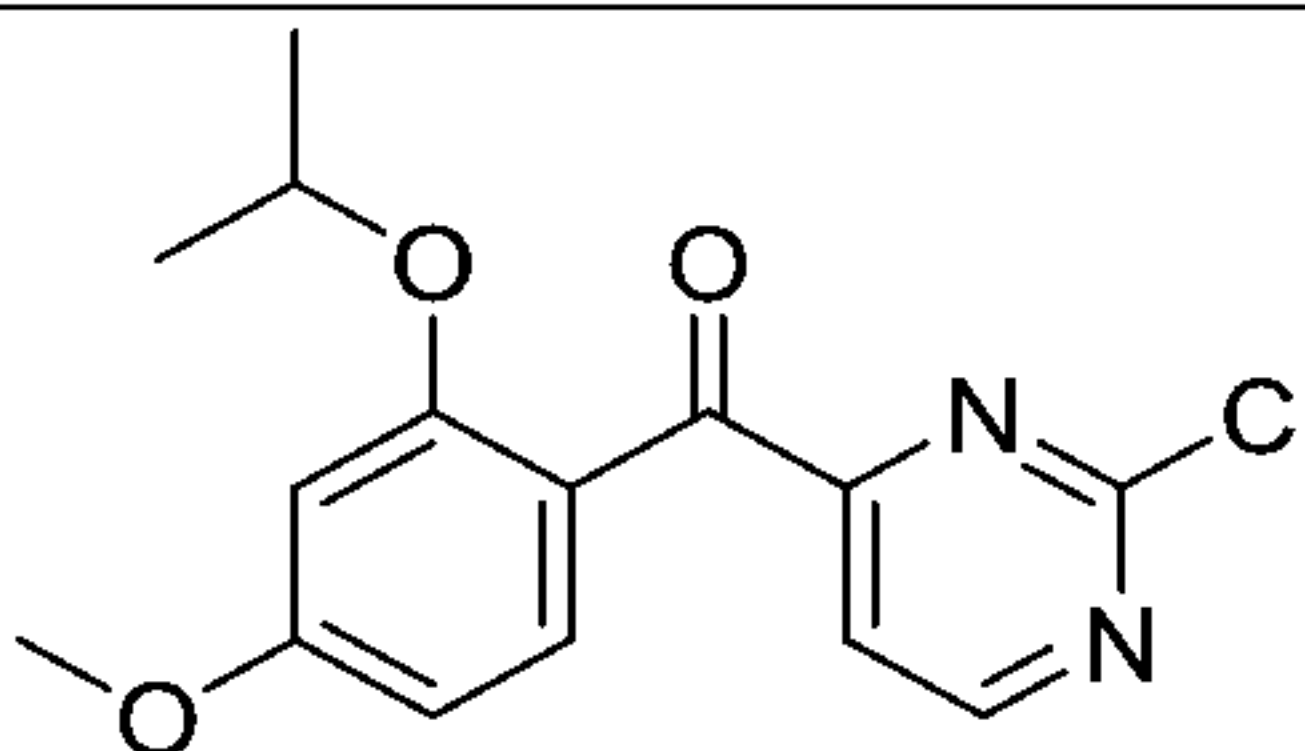
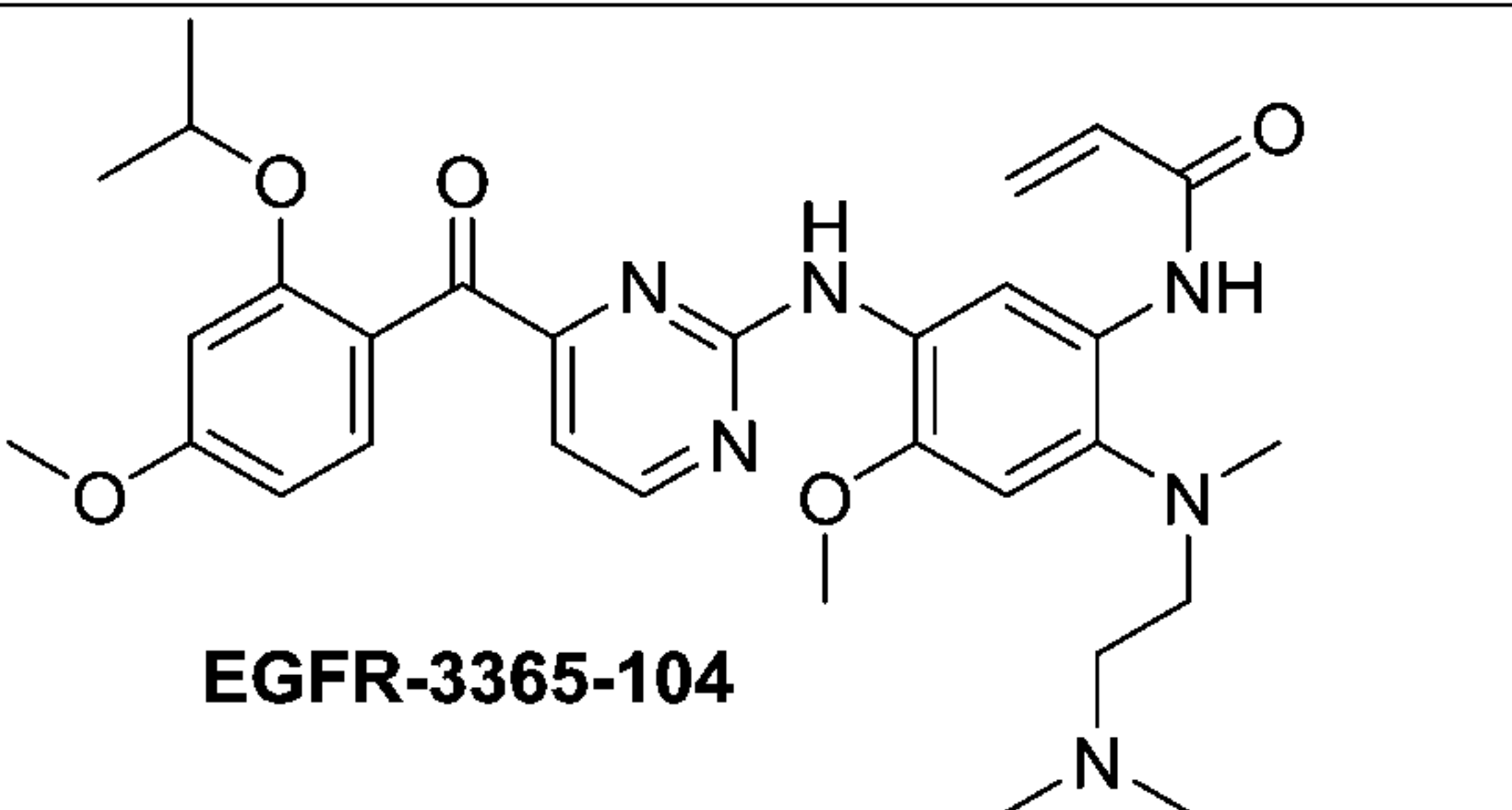
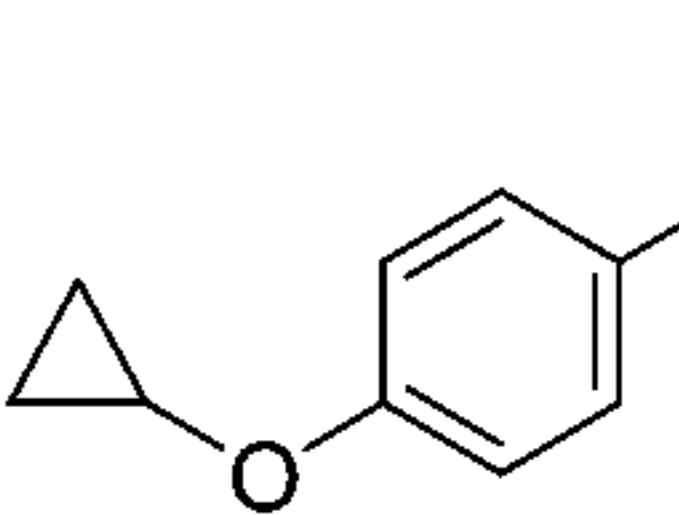
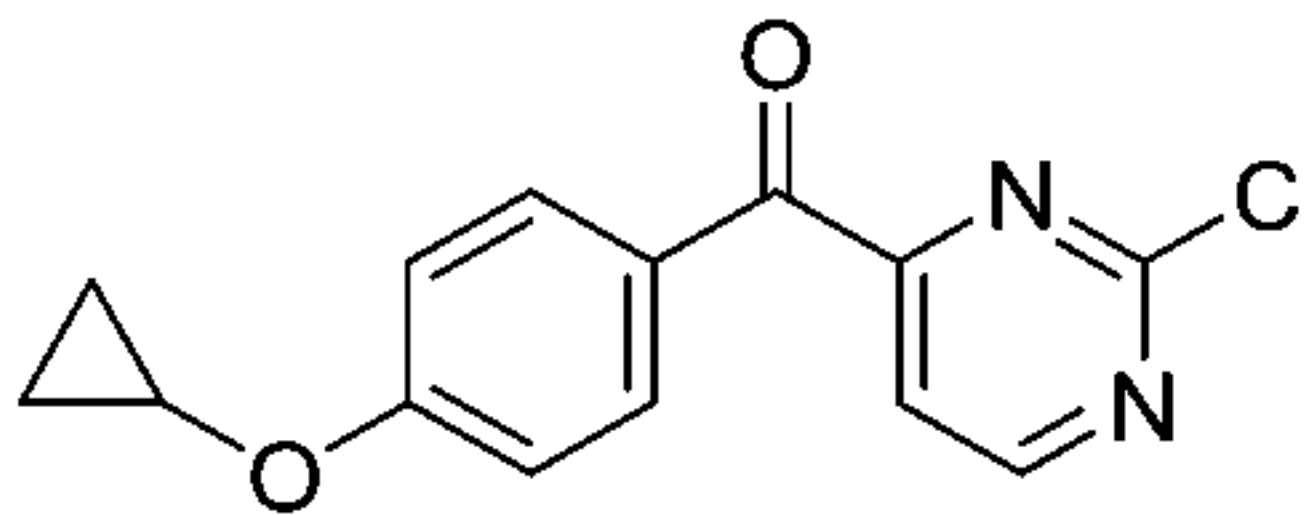
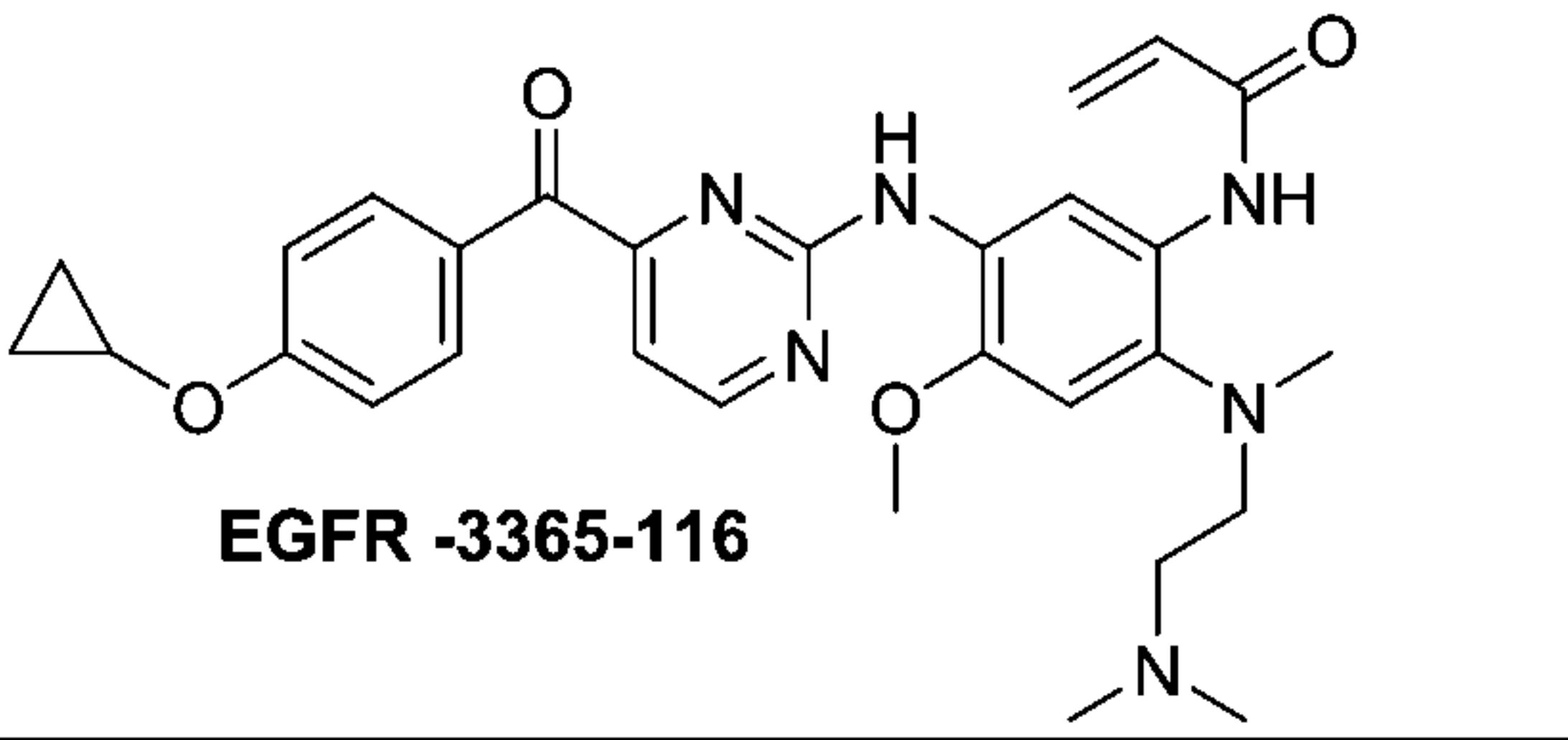
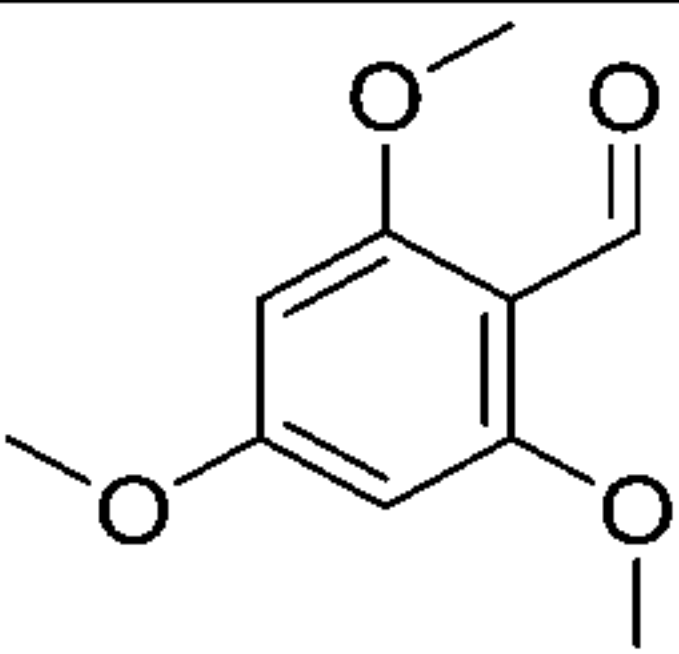
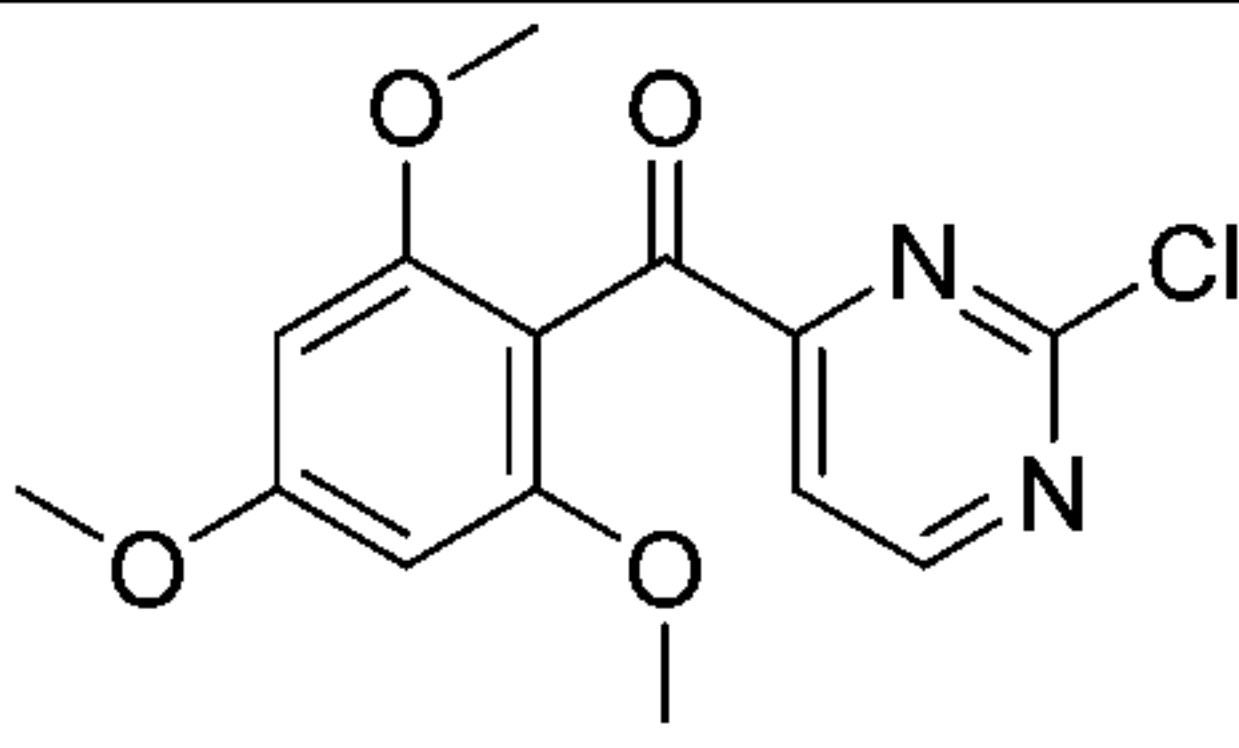
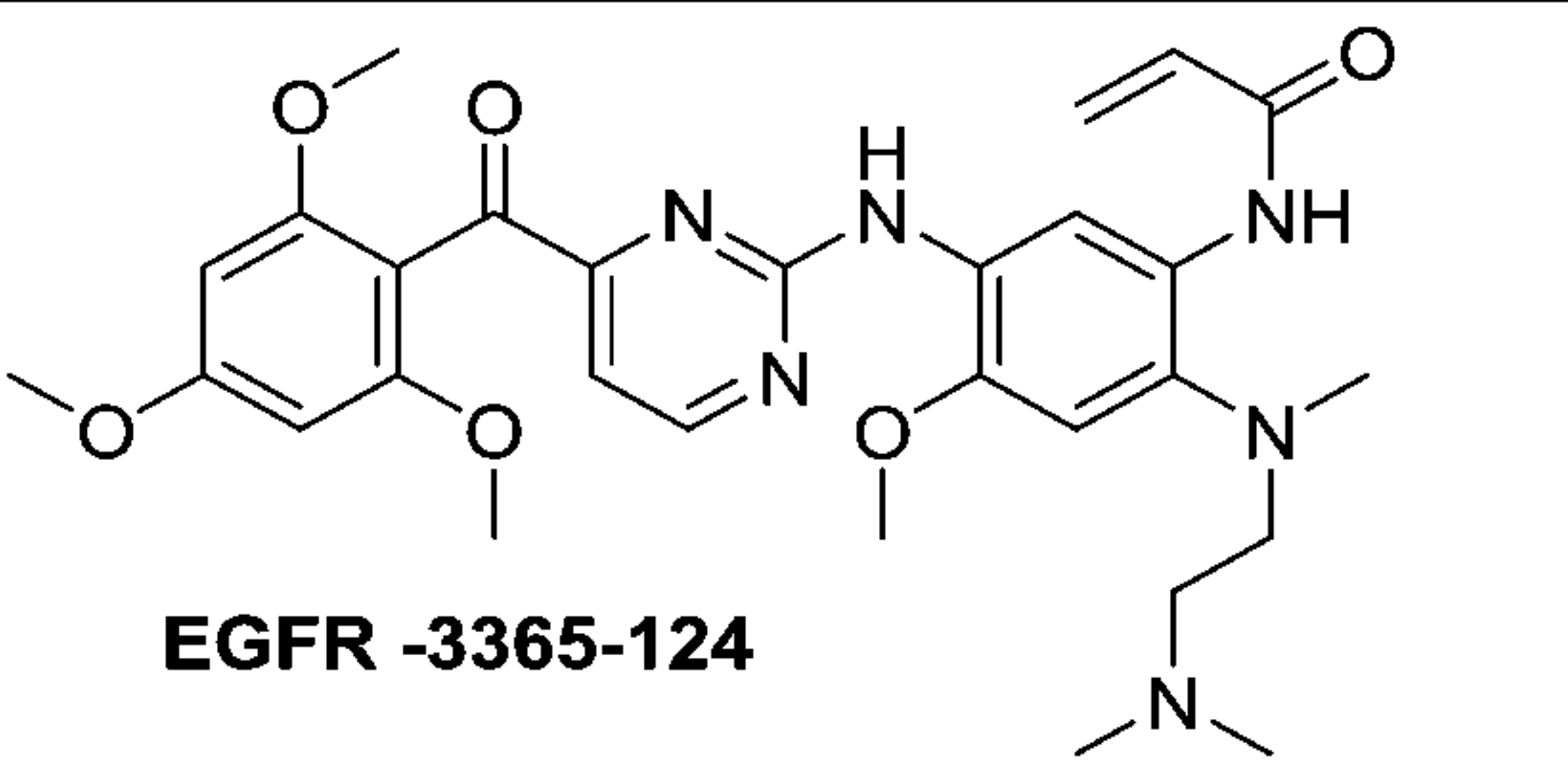
【0135】 步驟2：化合物EGFR_3365_5的製備

【0136】 化合物EGFR_3365_5以與化合物5a（步驟2）類似的方式製備，但其中以化合物3c代替化合物3a，並以苯胺4b代替4a。化合物EGFR_3365_5a透過將化合物EGFR_3365_5反復凍乾的方式製備。

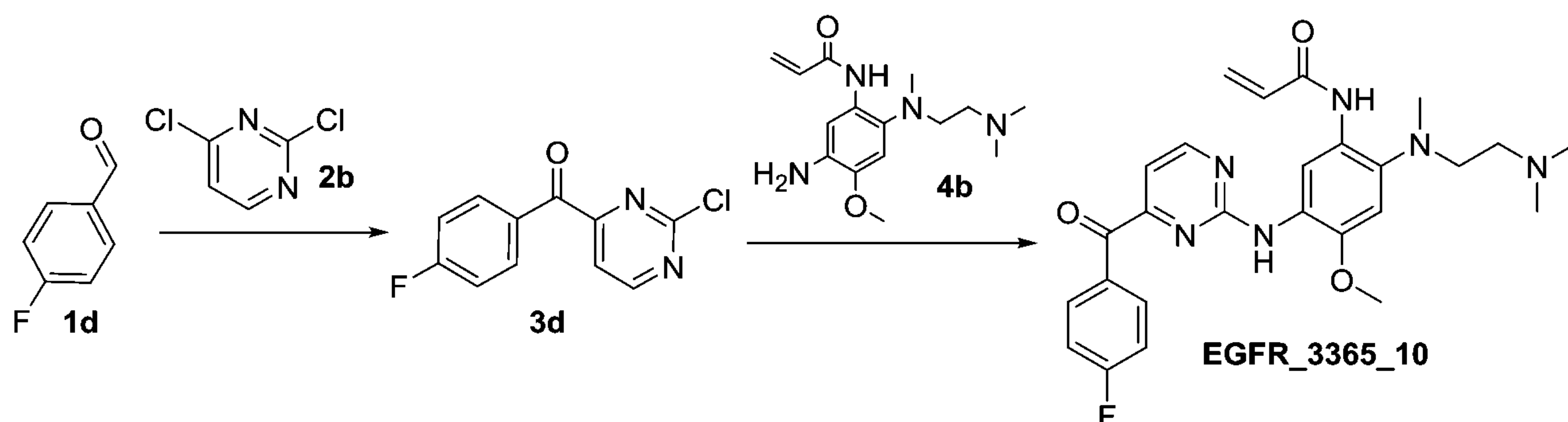
【0137】 化合物 EGFR_3365_15 ， EGFR_3365_26 ， EGFR_3365_73 ， EGFR_3365_101 ， EGFR_3365_102 ， EGFR_3365_103 ， EGFR_3365_104 ， EGFR_3365_116，EGFR_3365_124以類似方式製備，但其中使用表2所示的相應起始試劑和相應中間化合物。

【0138】 表2

起始試劑	中間化合物	候選化合物
 1i	 3i	 EGFR_3365_15
 1l	 3l	 EGFR_3365_26

 1as	 3as	 EGFR-3365_73
 1at	 3at	 EGFR-3365-101
 1au	 3au	 EGFR-3365-102
 1av	 3av	 EGFR -3365-103
 1aw	 3aw	 EGFR-3365-104
 1ax	 3ax	 EGFR -3365-116
 1ay	 3ay	 EGFR -3365-124

【0139】實施例4：化合物 EGFR_3365_10、EGFR_3365_11、EGFR_3365_12、EGFR_3365_13、EGFR_3365_14、EGFR_3365_14a、EGFR_3365_16、EGFR_3365_17、EGFR_3365_28、EGFR_3365_29、EGFR_3365_30、EGFR_3365_31、EGFR_3365_32、EGFR_3365_33、EGFR_3365_34、EGFR_3365_36、EGFR_3365、EGFR_3365_64、EGFR_3365_66、EGFR_3365_67、EGFR_3365_68、EGFR_3365_69、EGFR_3365_70、EGFR_3365_71、EGFR_3365_78、EGFR_3365_86、EGFR_3365_91、EGFR_3365_92、EGFR_3365_94的製備方法



【0140】步驟1：化合物3d的製備

【0141】將2,4-二氯嘧啶2b（0.500g，3.35mmol）和碘化N,N'-二甲基咪唑（0.375g，1.67mmol）在室溫下加入醛1d（0.478g，3.85mmol）的DMF（10mL）溶液中。所得溶液以氫氣脫氣10分鐘後，加入NaH（60%，0.201g，5.02mmol）。反應混合物在室溫下攪拌4小時後，將所得混合物倒入冷水中，並用乙酸乙酯萃取產物。將有機層合併後，以水和飽和NaCl溶液洗滌。以Na₂SO₄乾燥後，過濾並真空濃縮。產物透過以乙酸乙酯/己烷（1:4）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物3d的產量為0.166g（21%）。

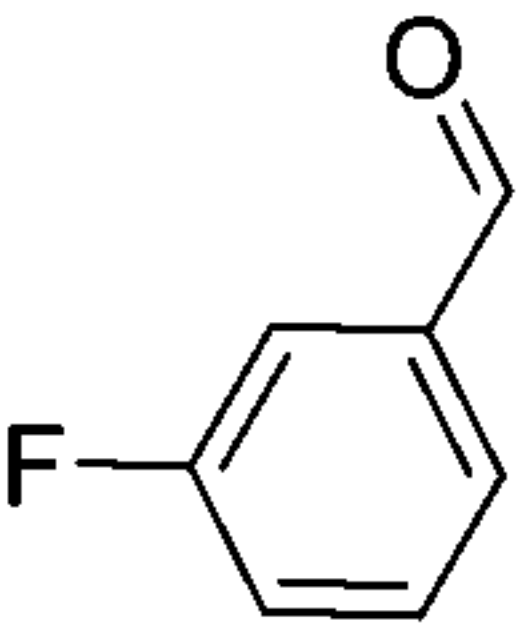
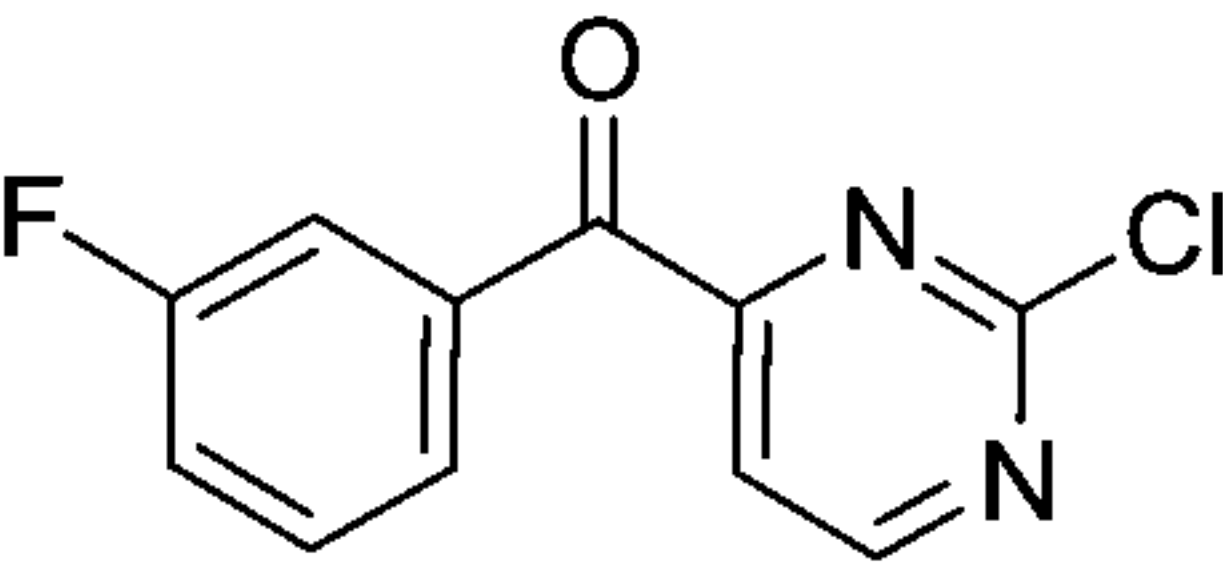
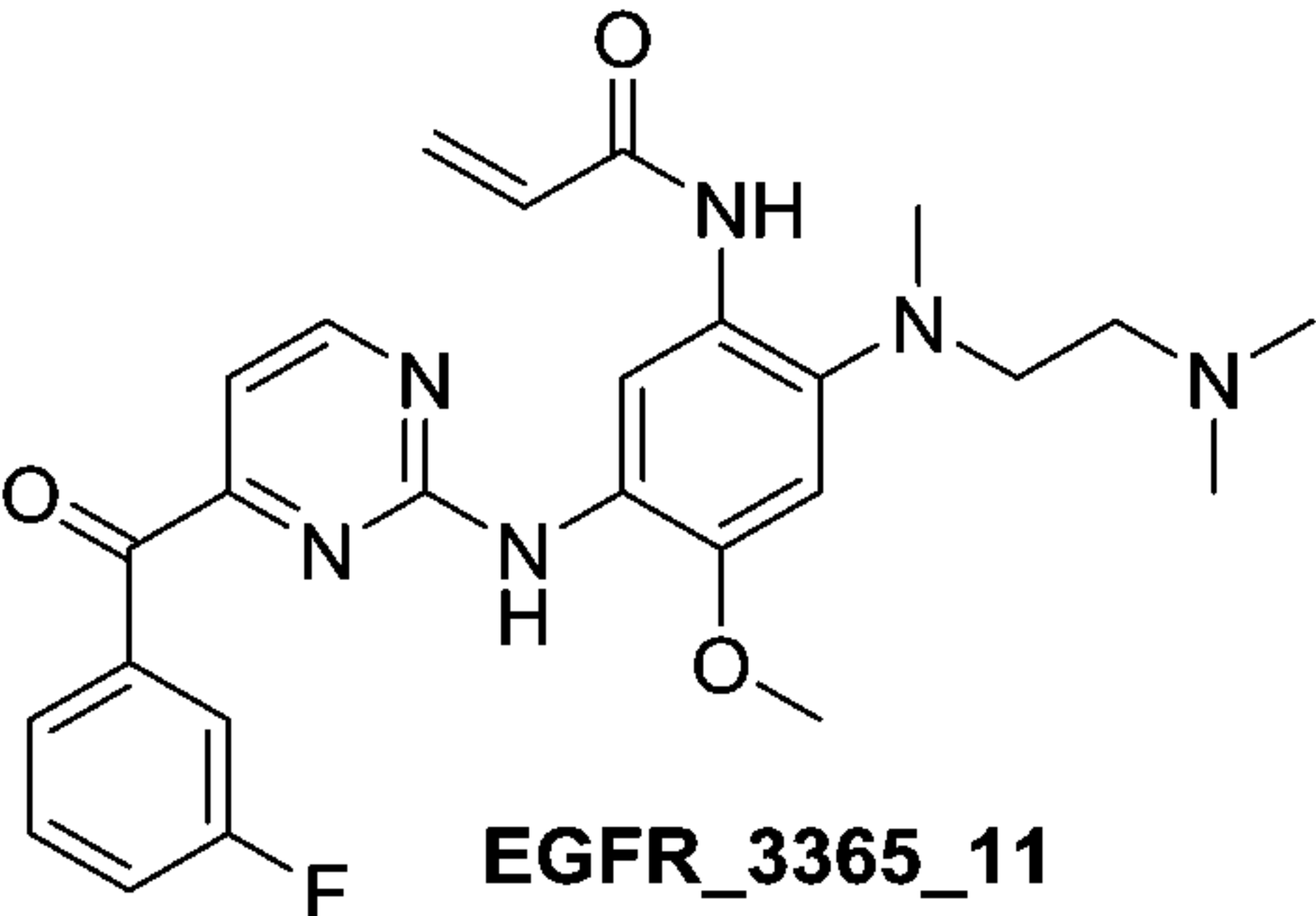
【0142】化合物3e~3u採用類似方式製備（表2）。化合物3f和3g的製備中採用1,4-二惡烷和DMSO（10:1）的混合物作為溶劑。

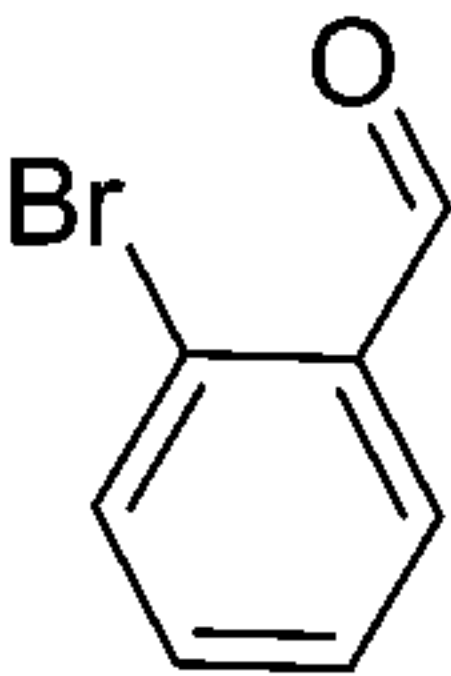
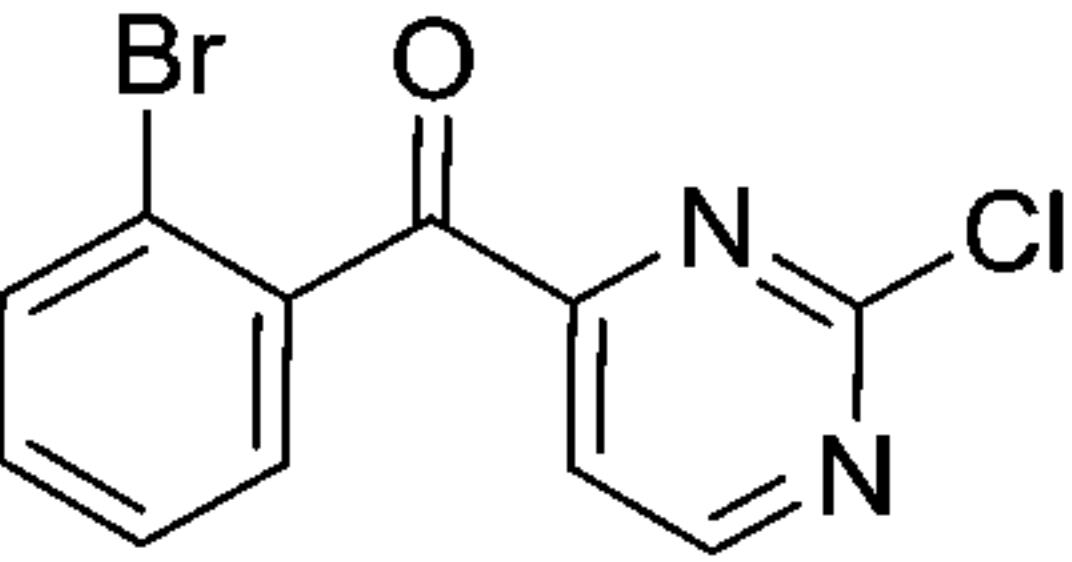
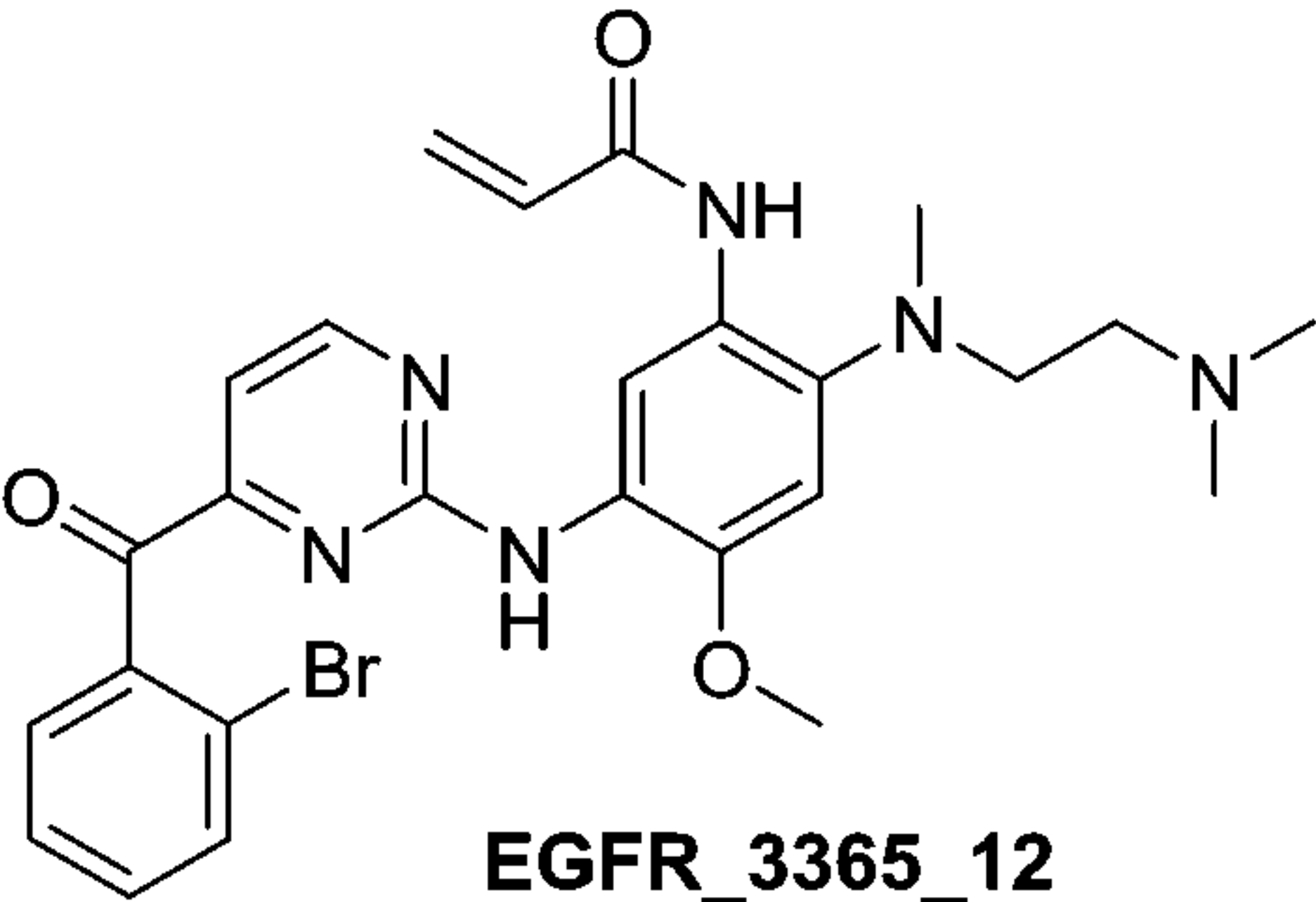
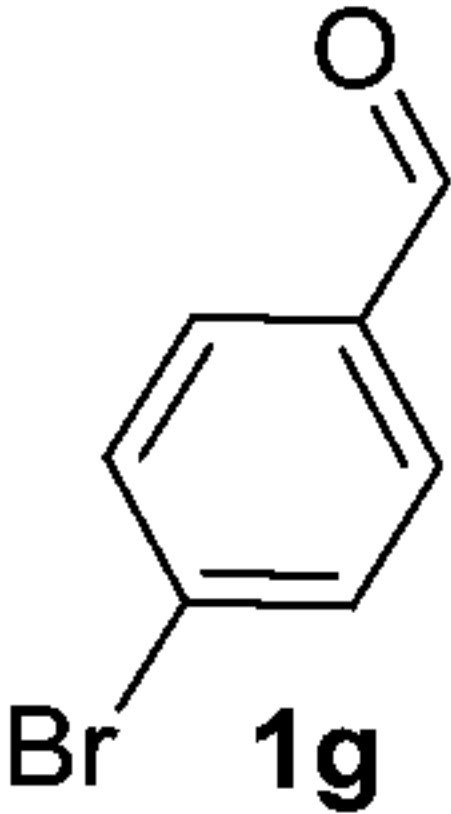
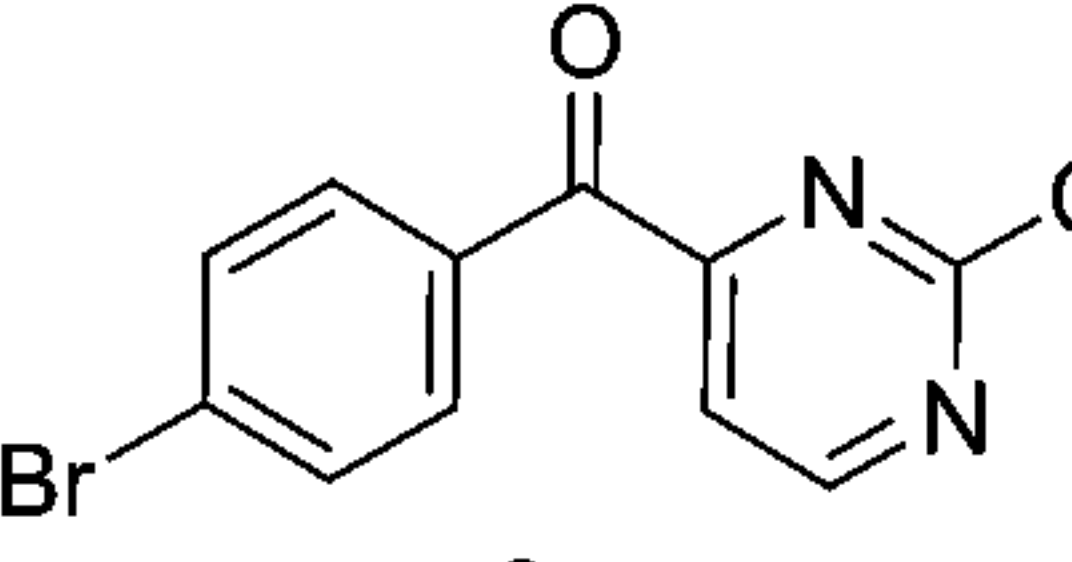
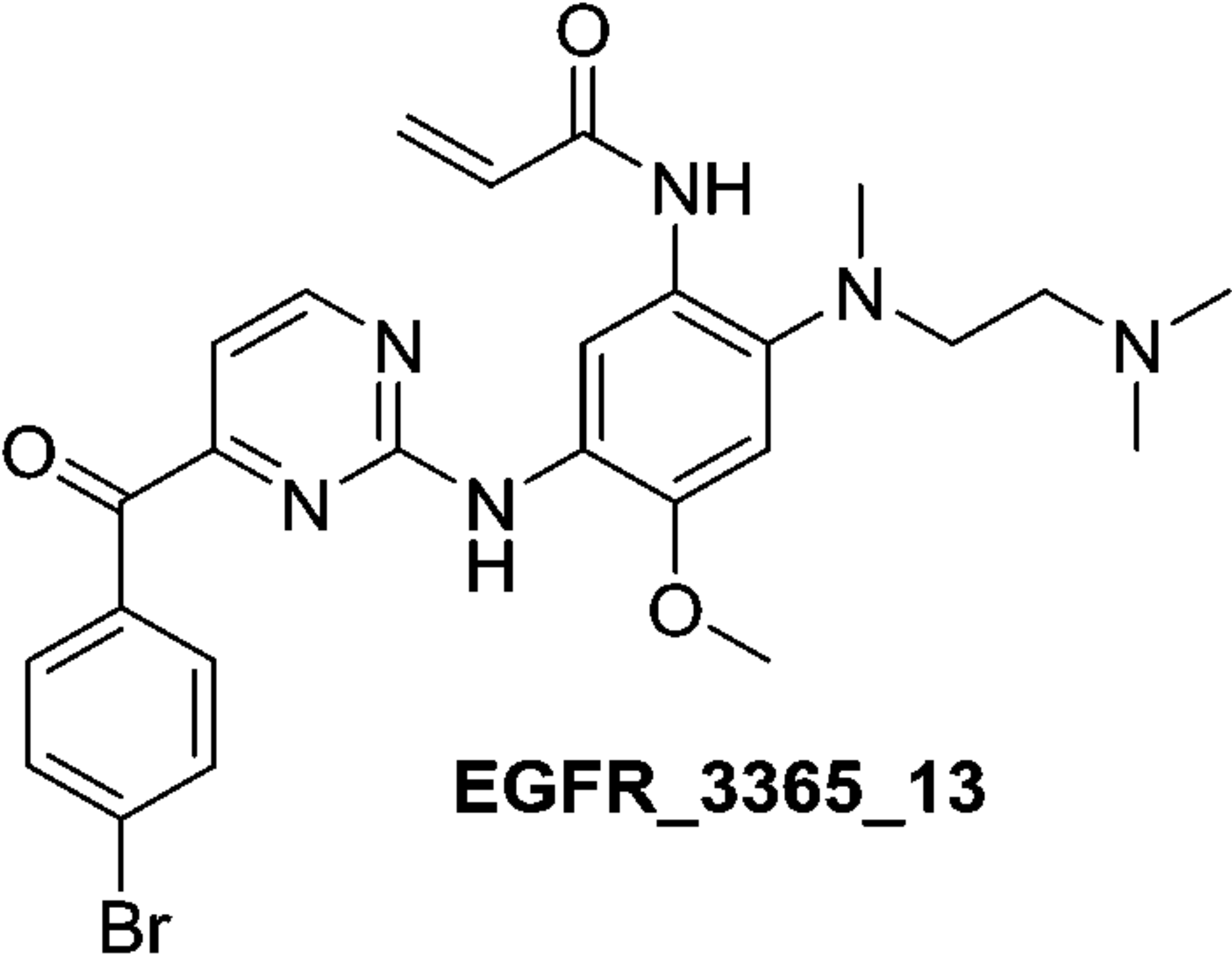
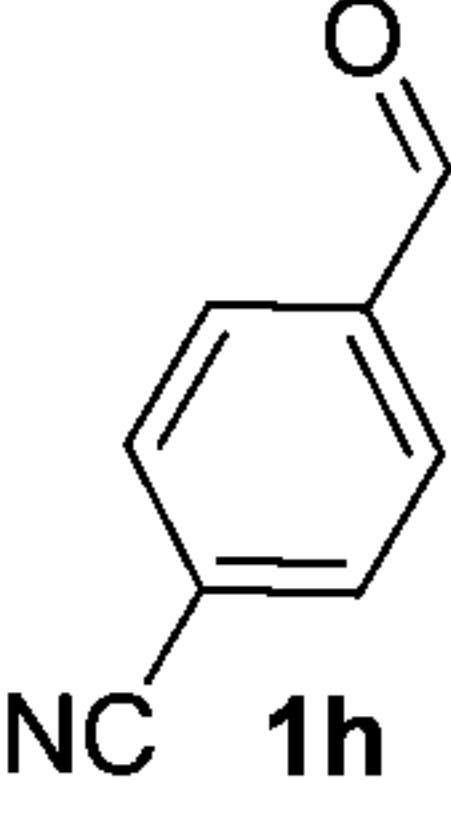
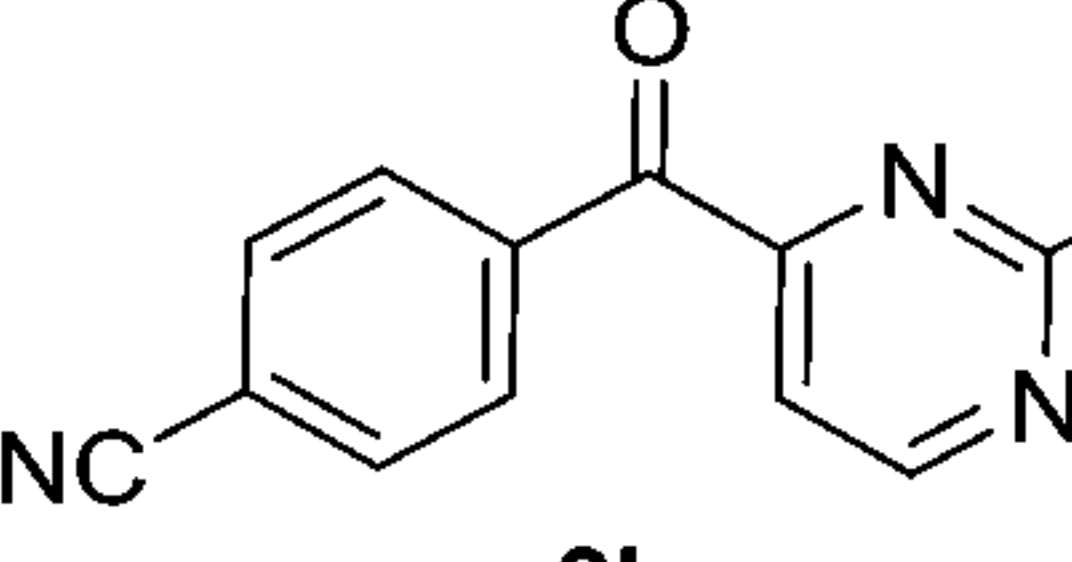
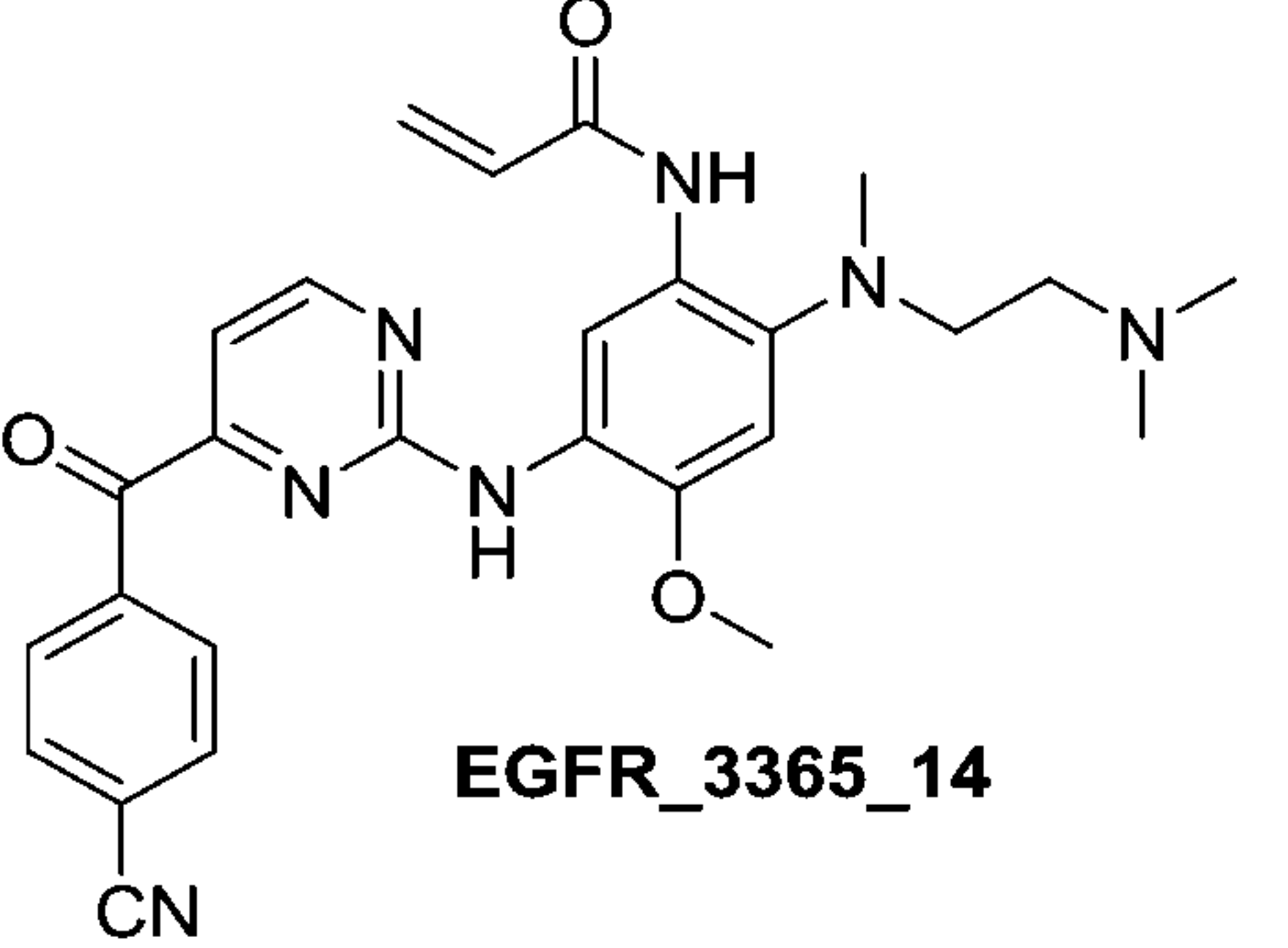
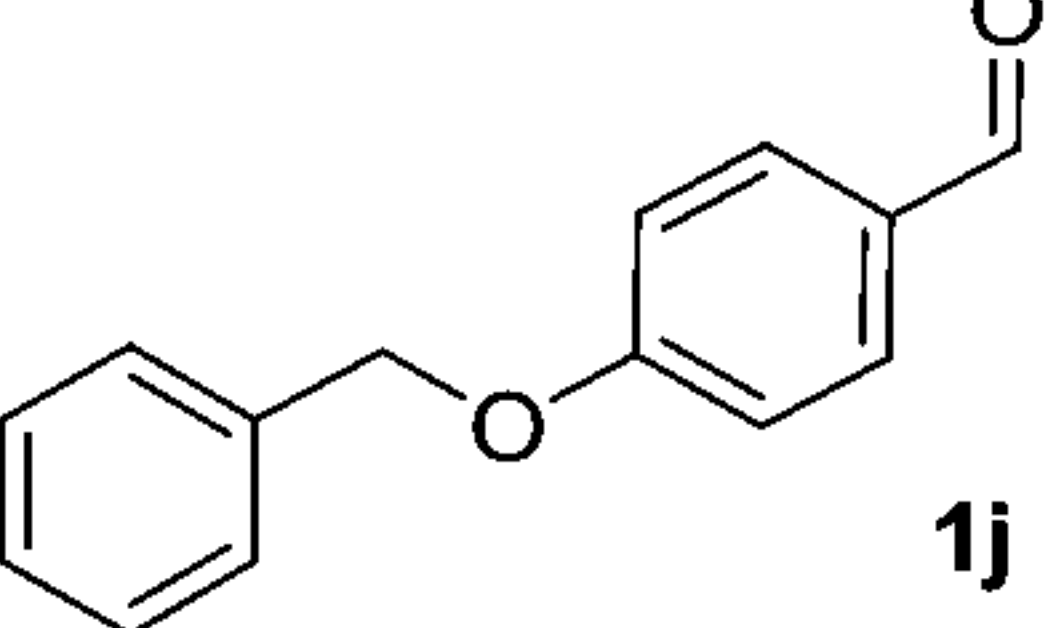
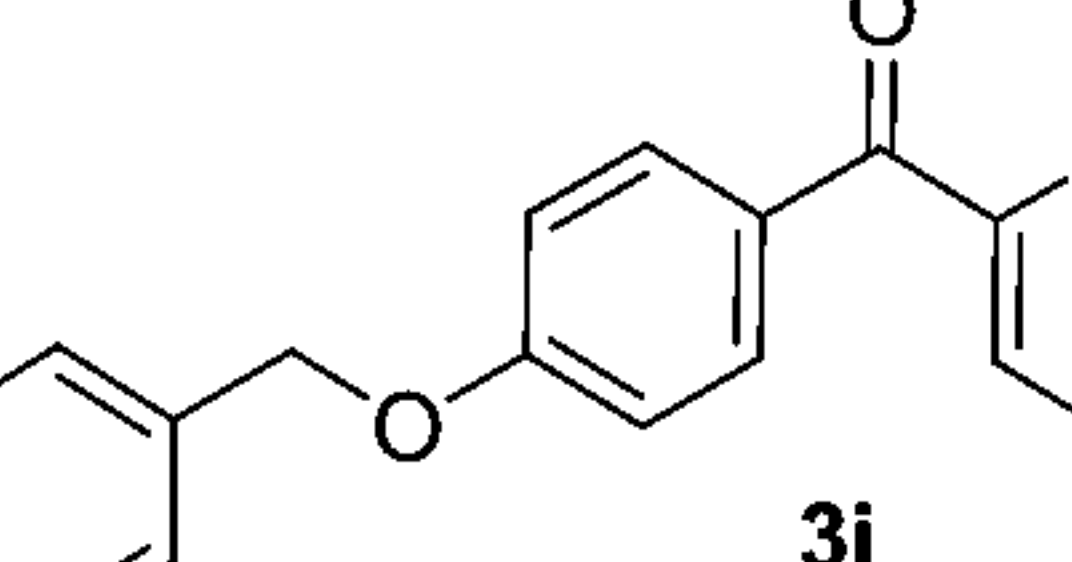
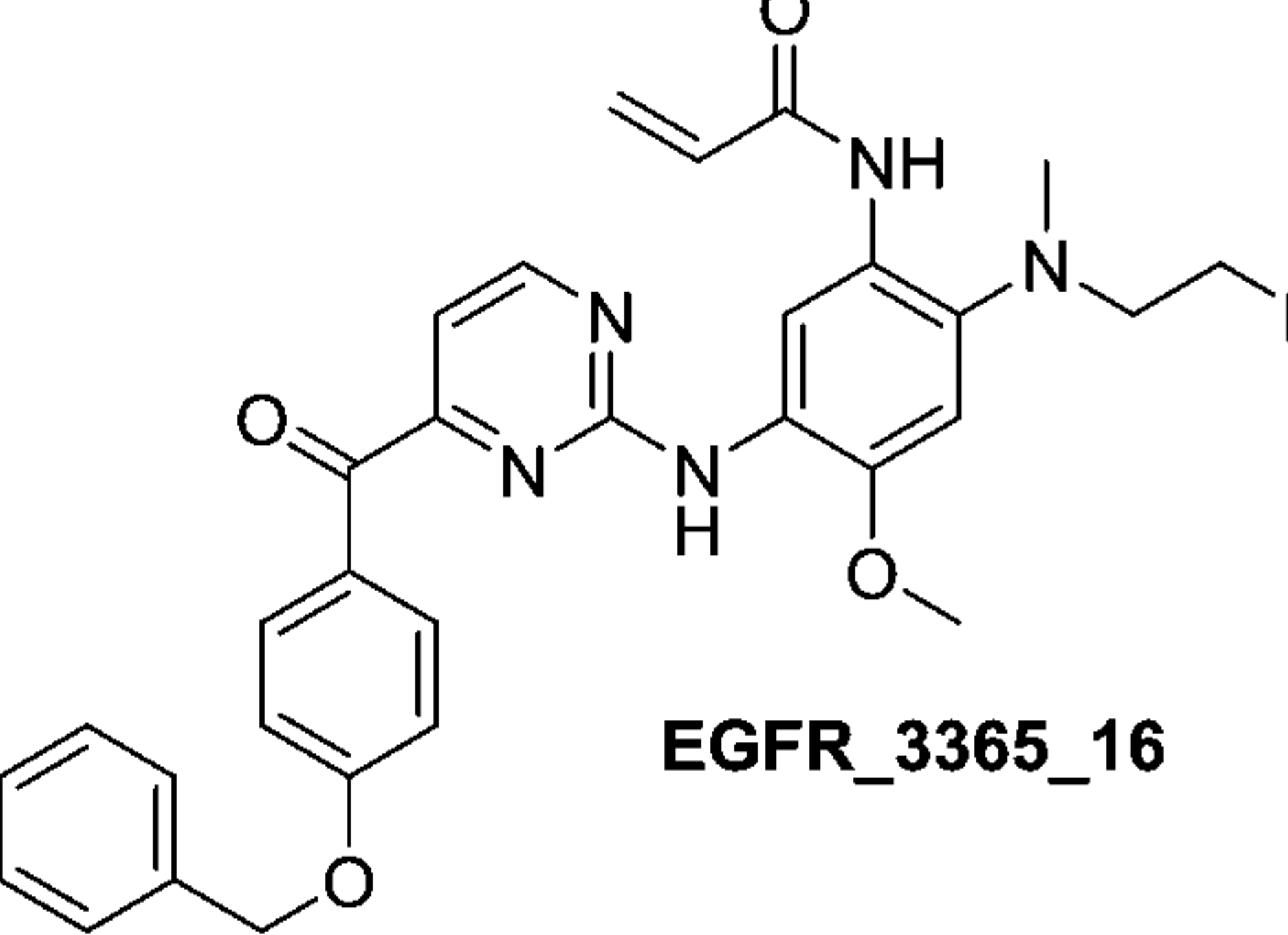
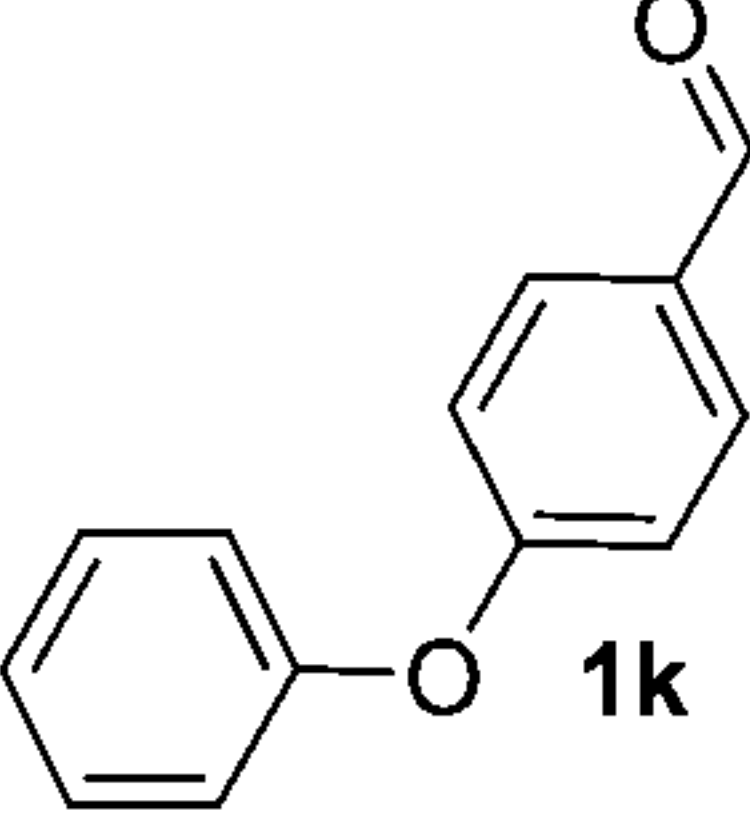
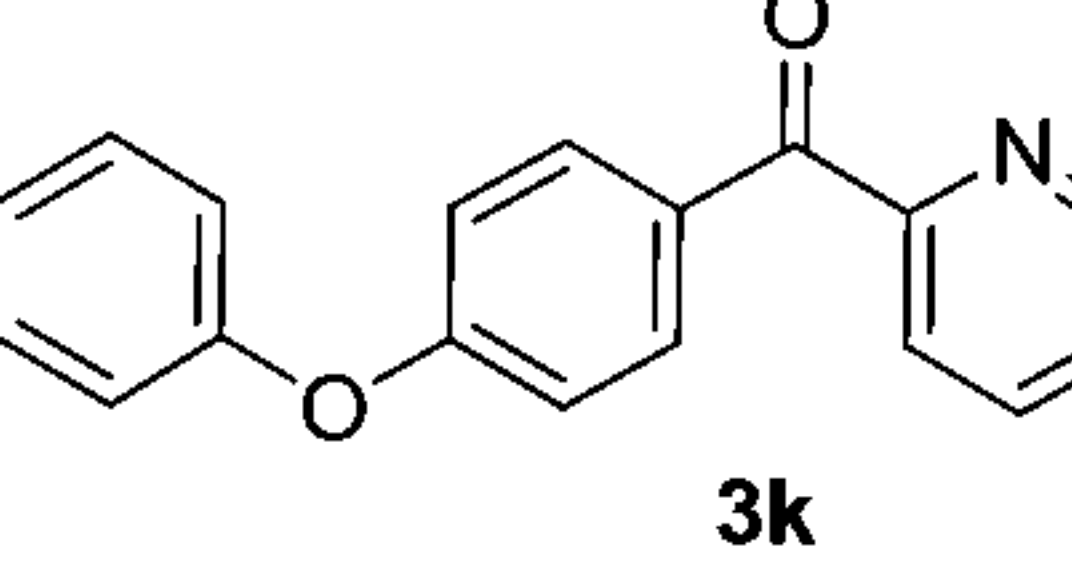
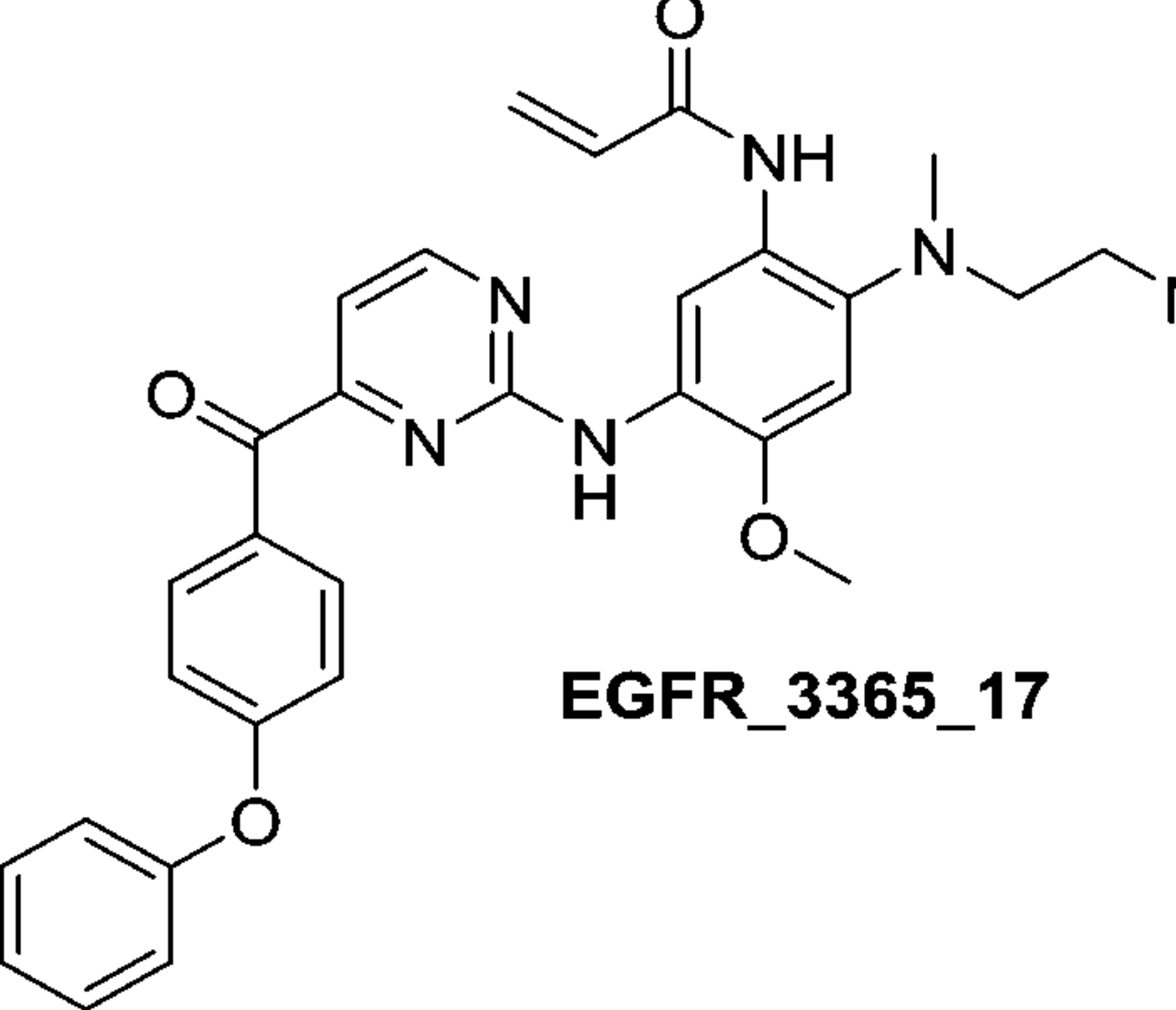
【0143】 步驟2：化合物EGFR_3365_10的製備

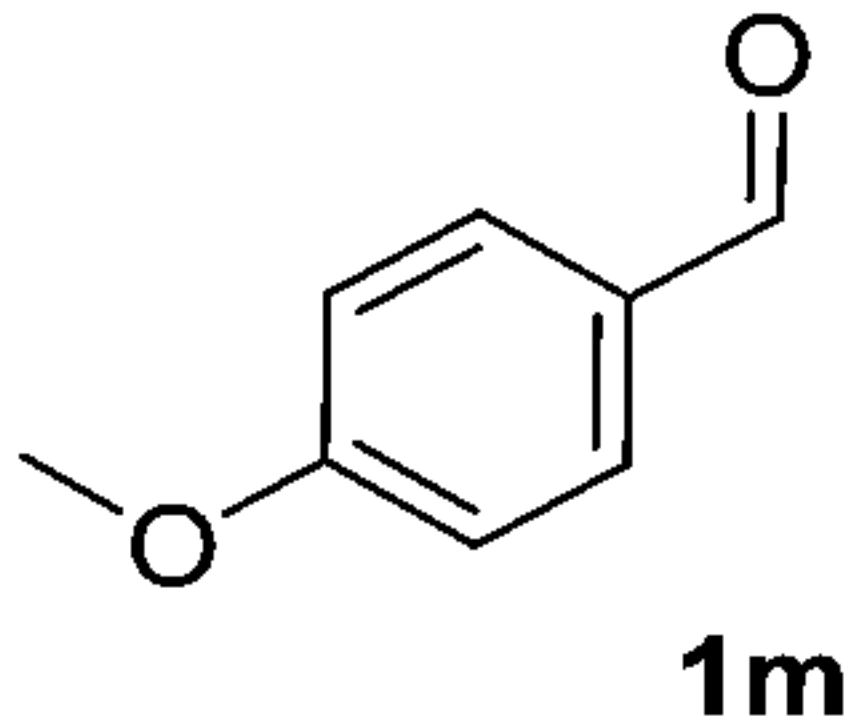
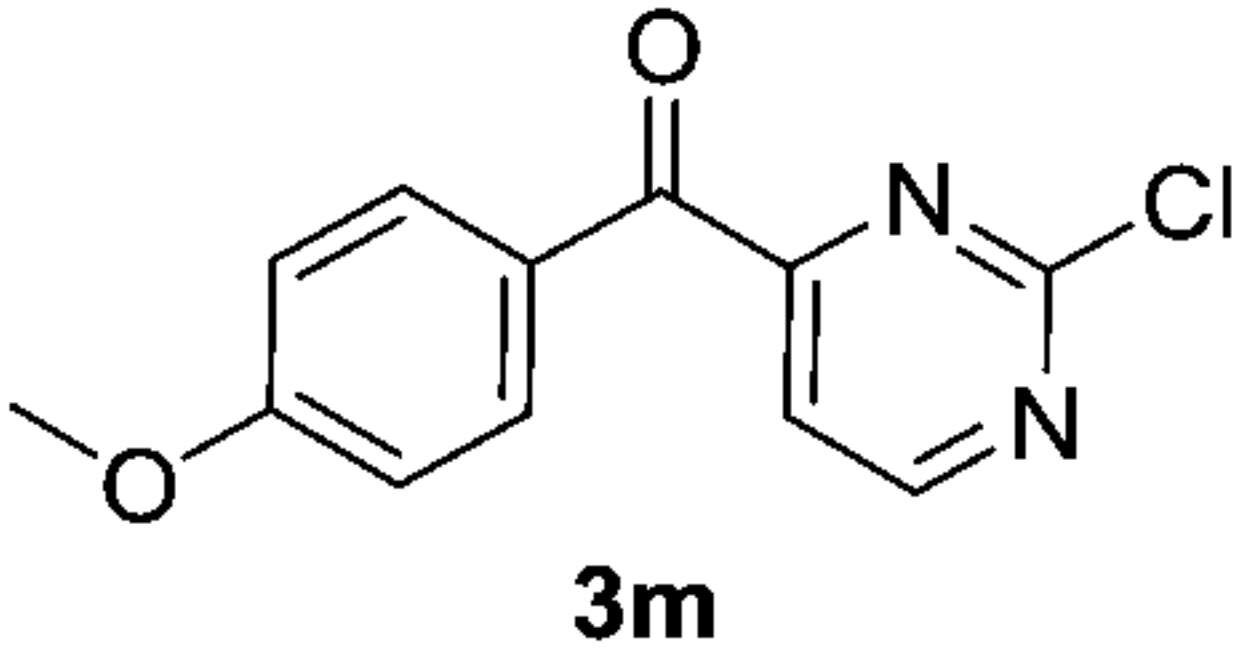
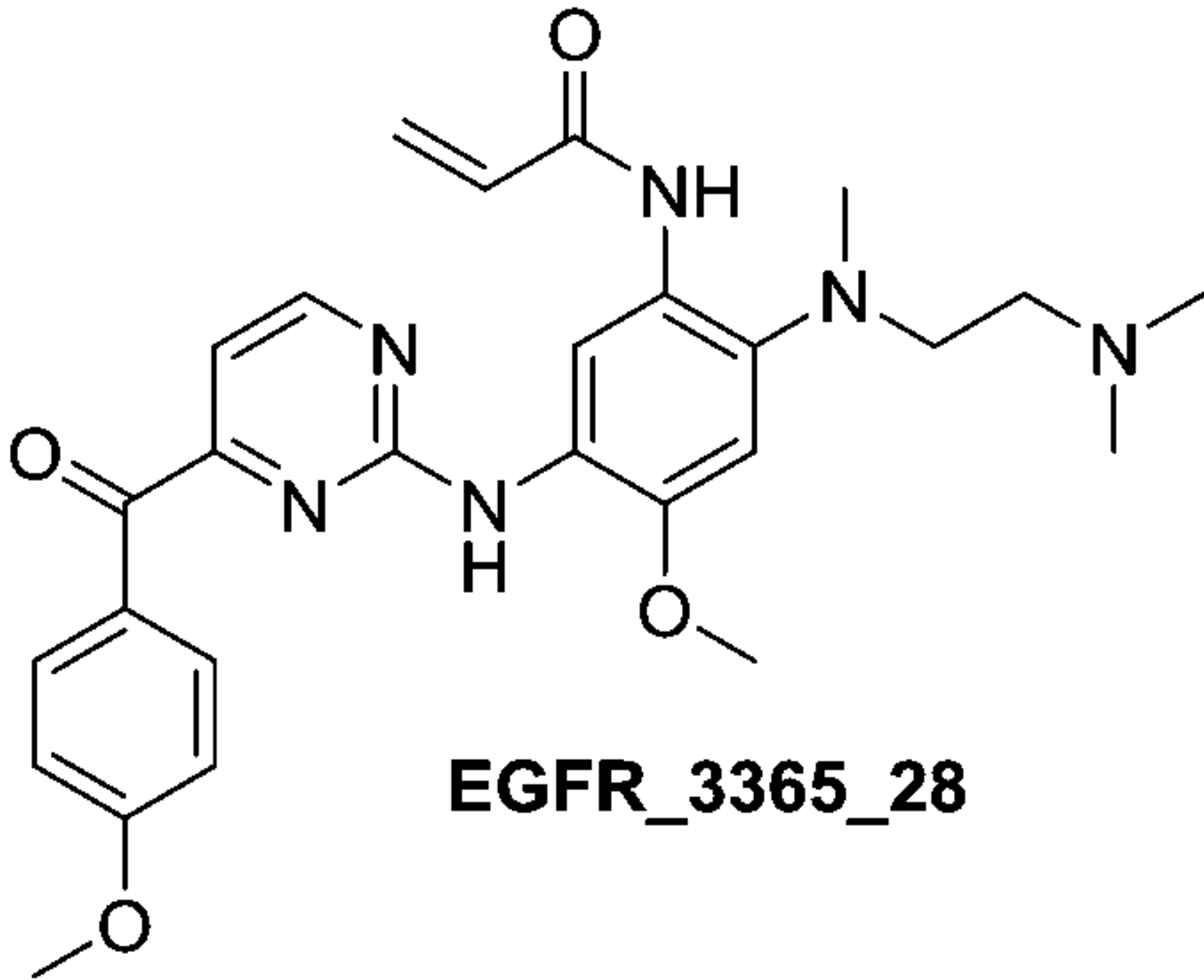
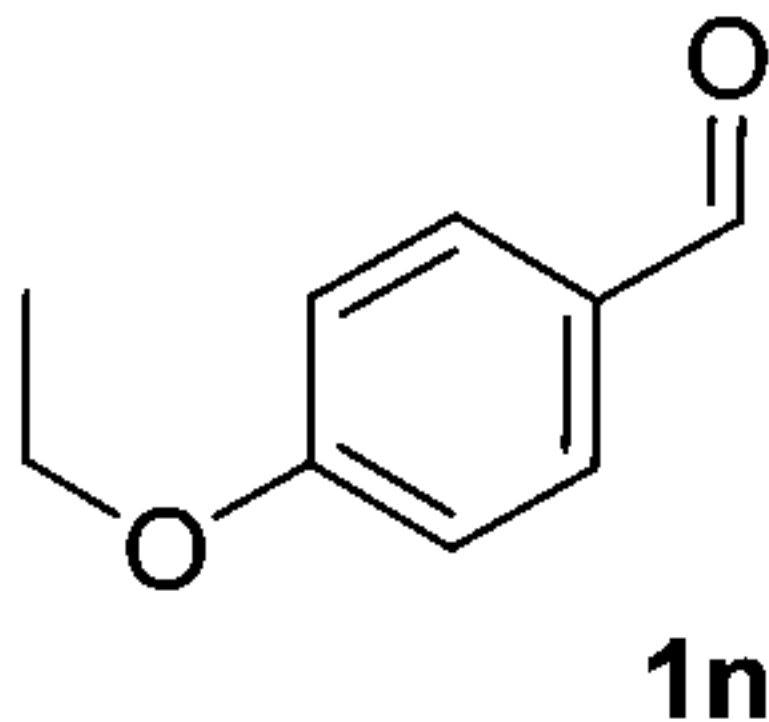
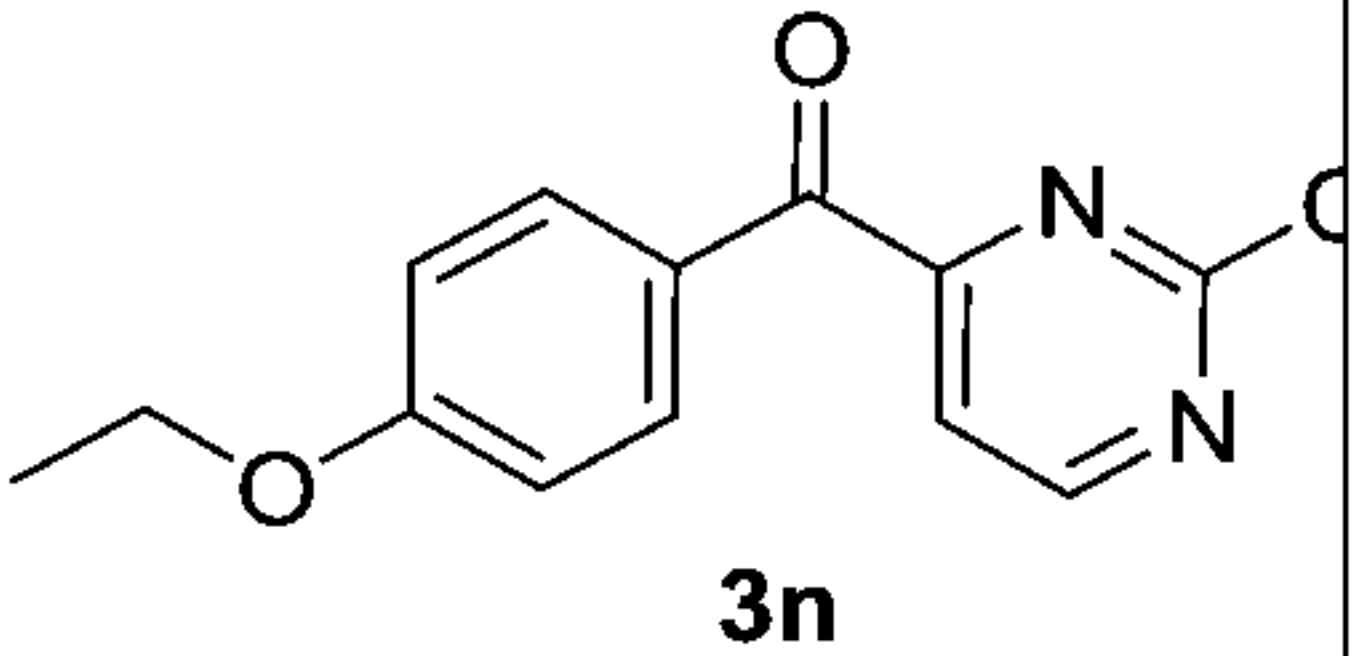
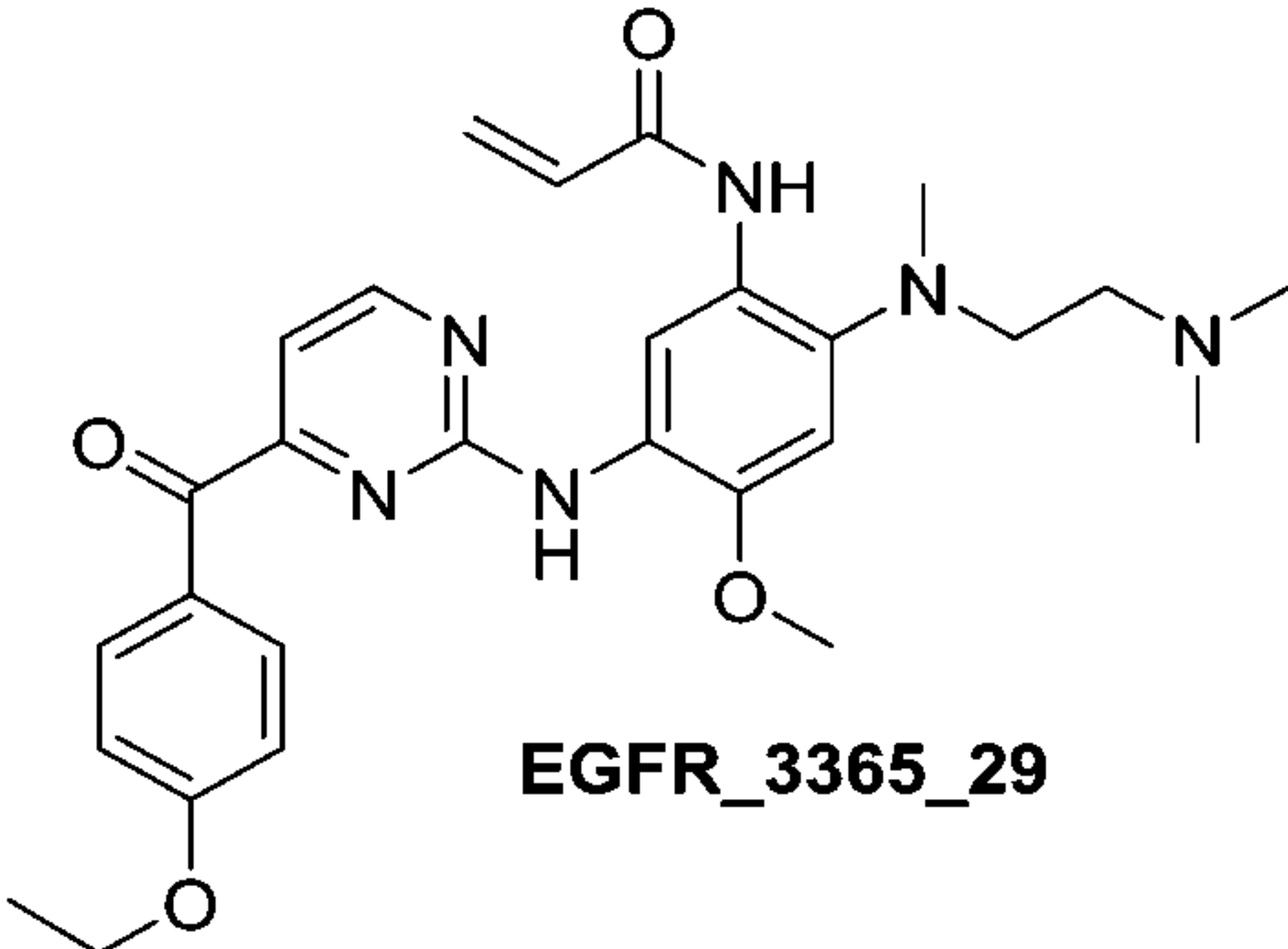
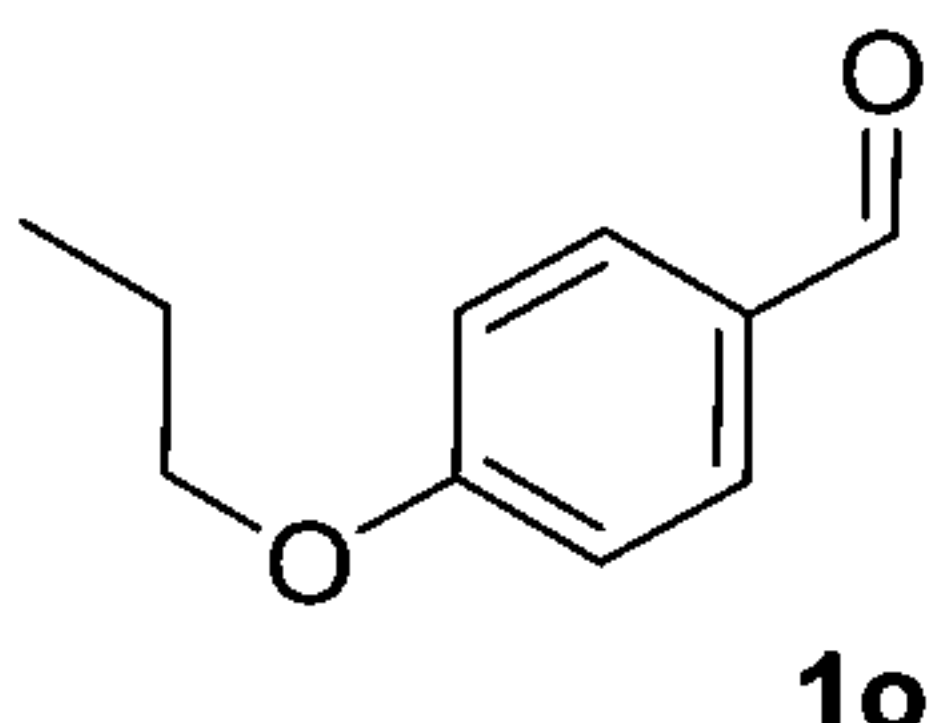
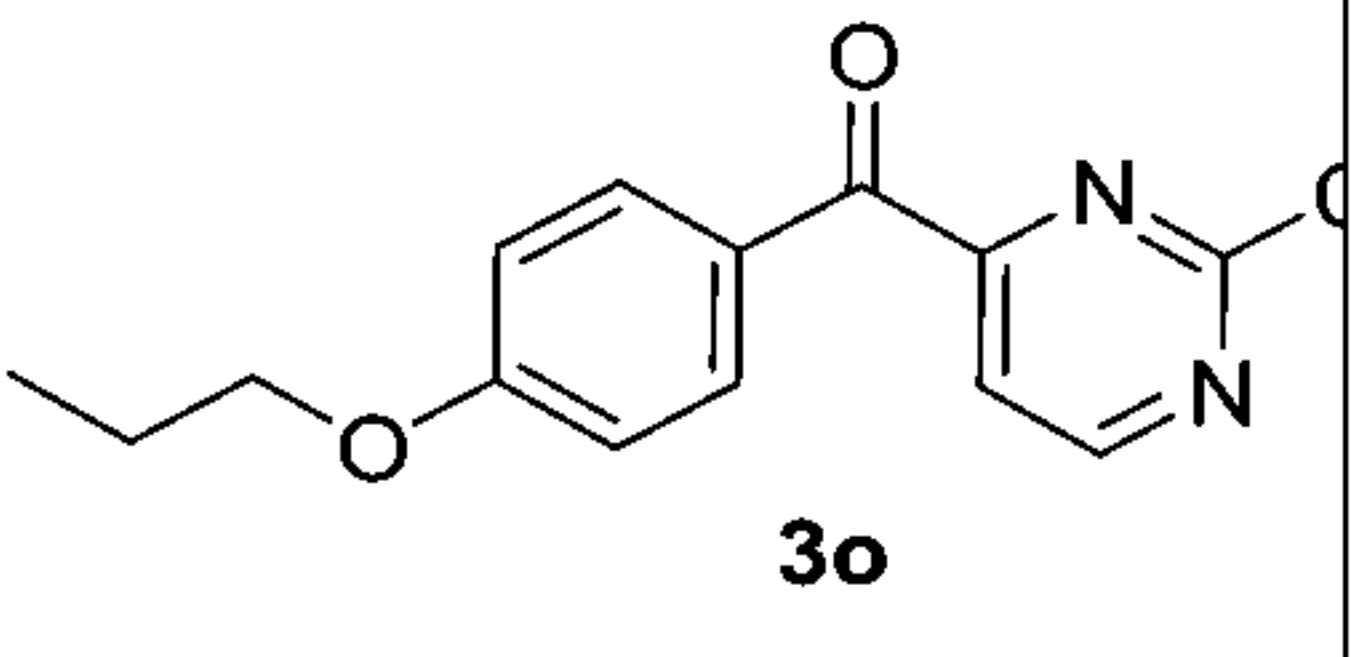
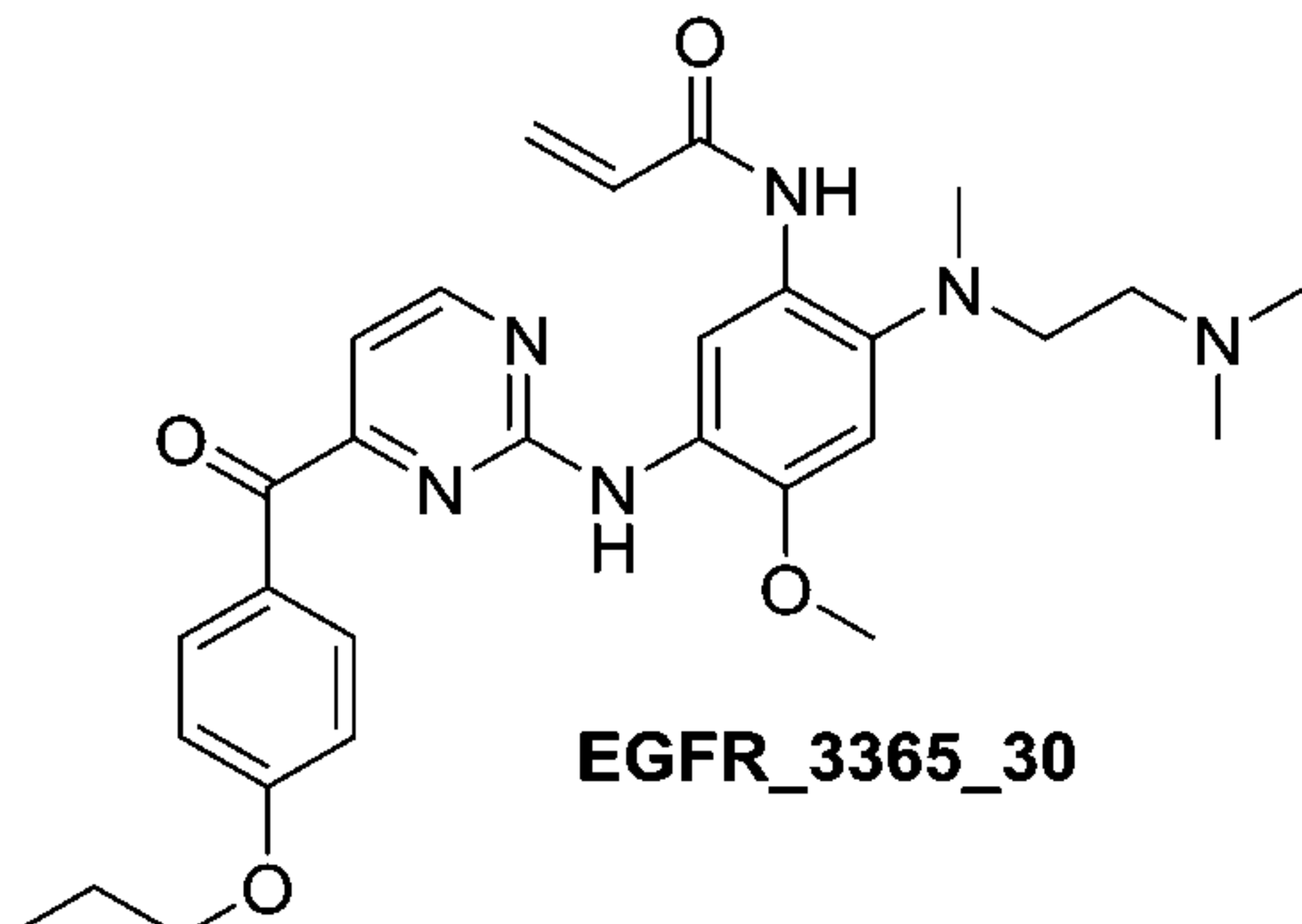
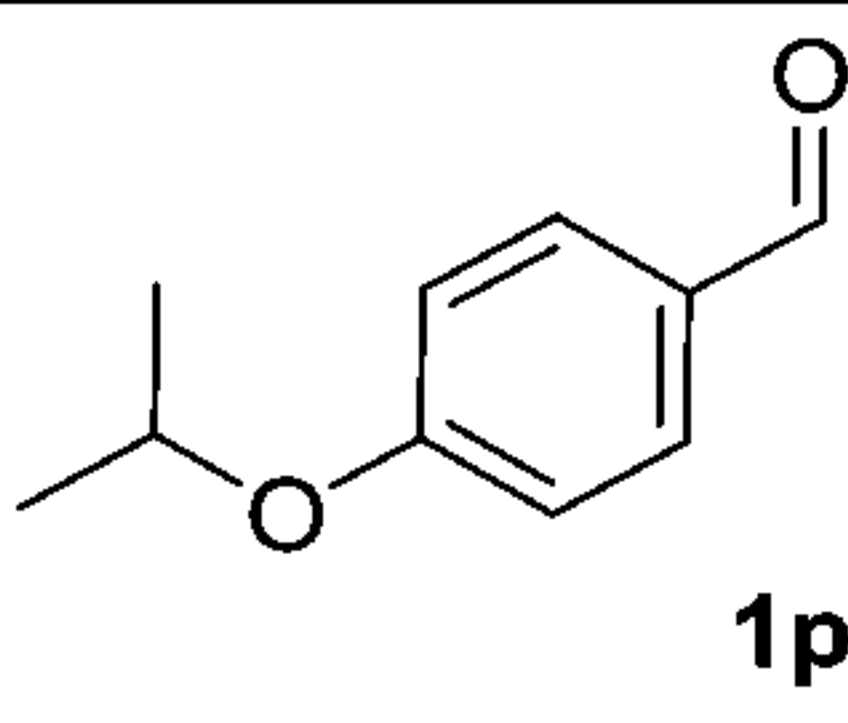
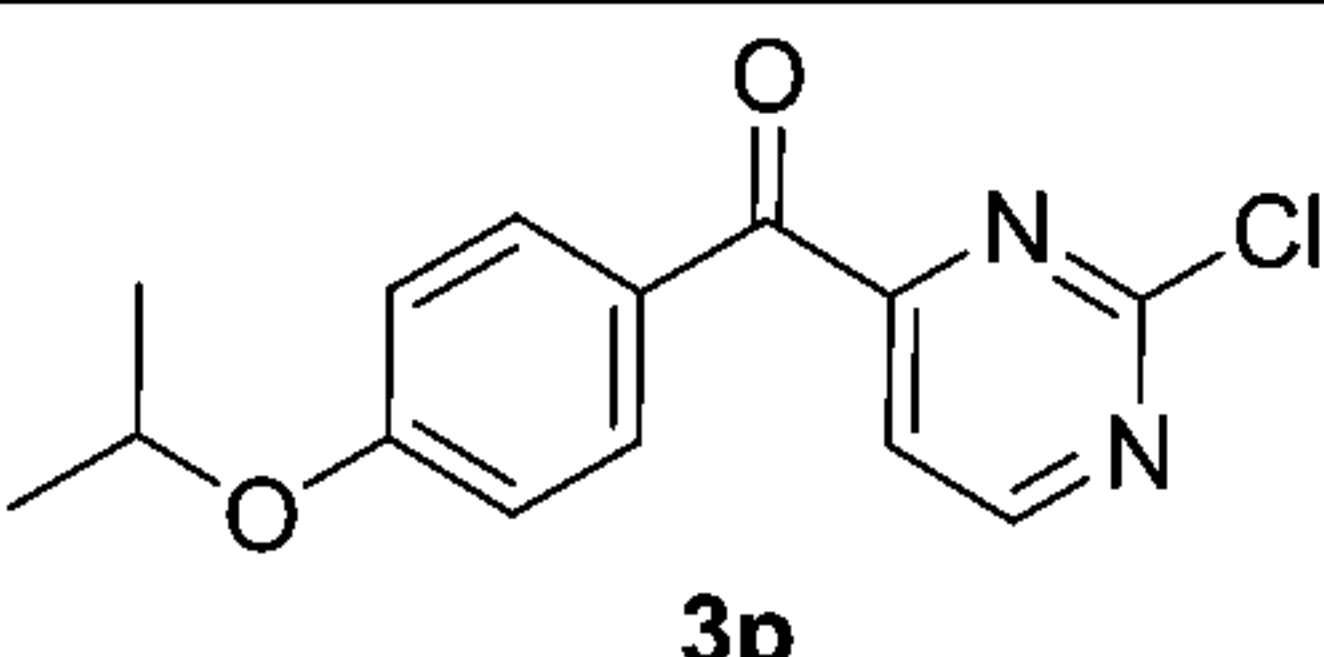
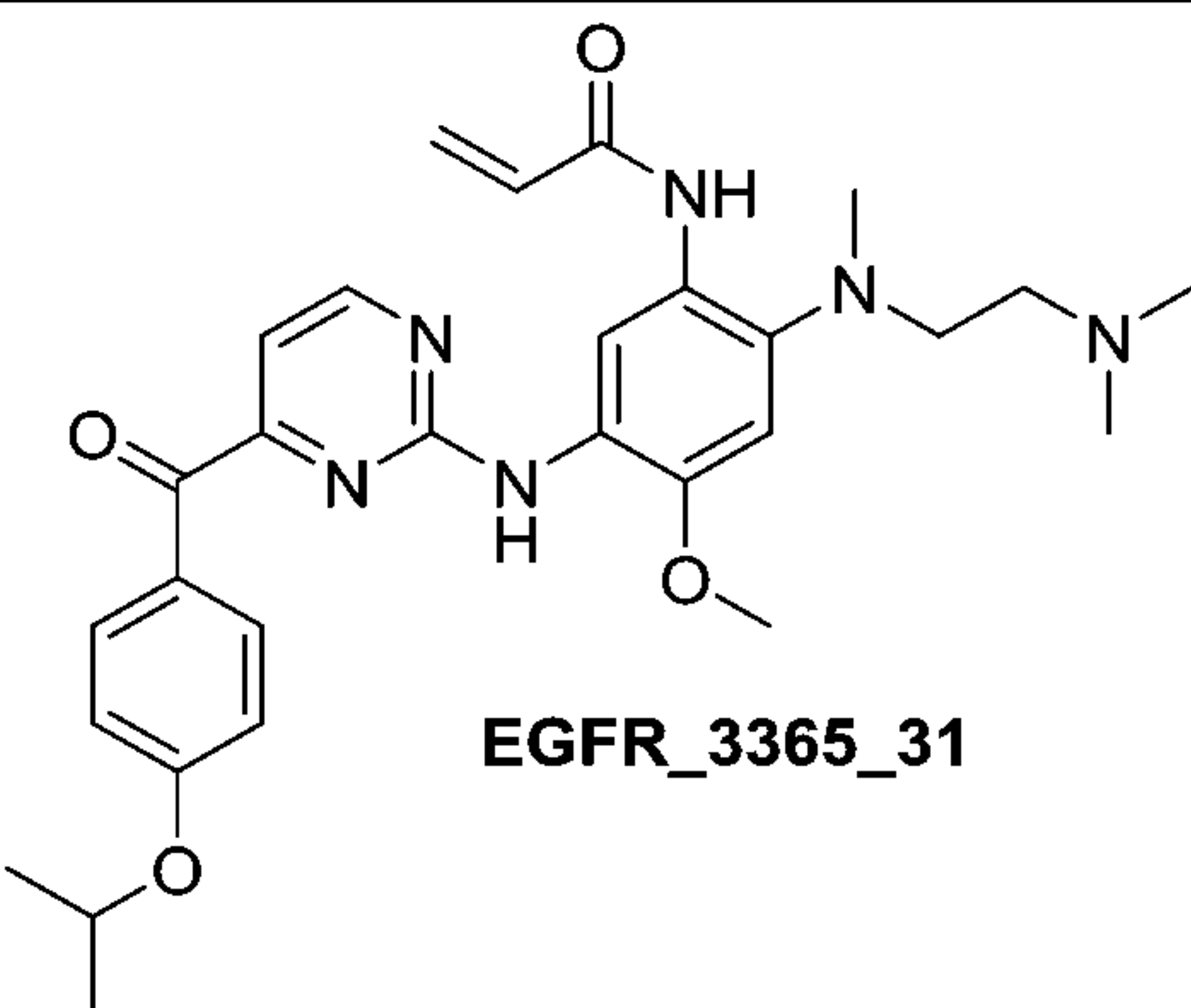
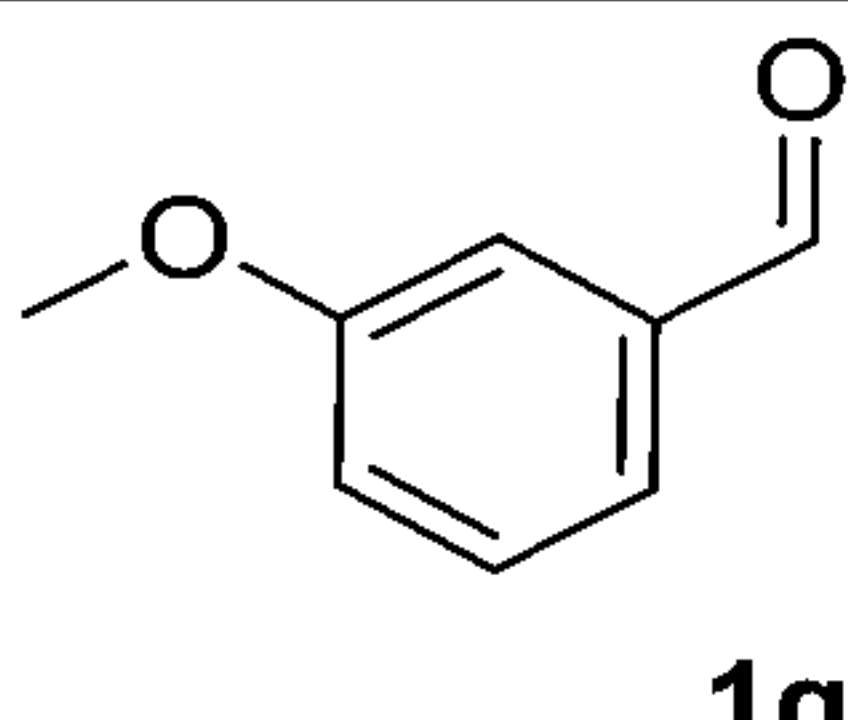
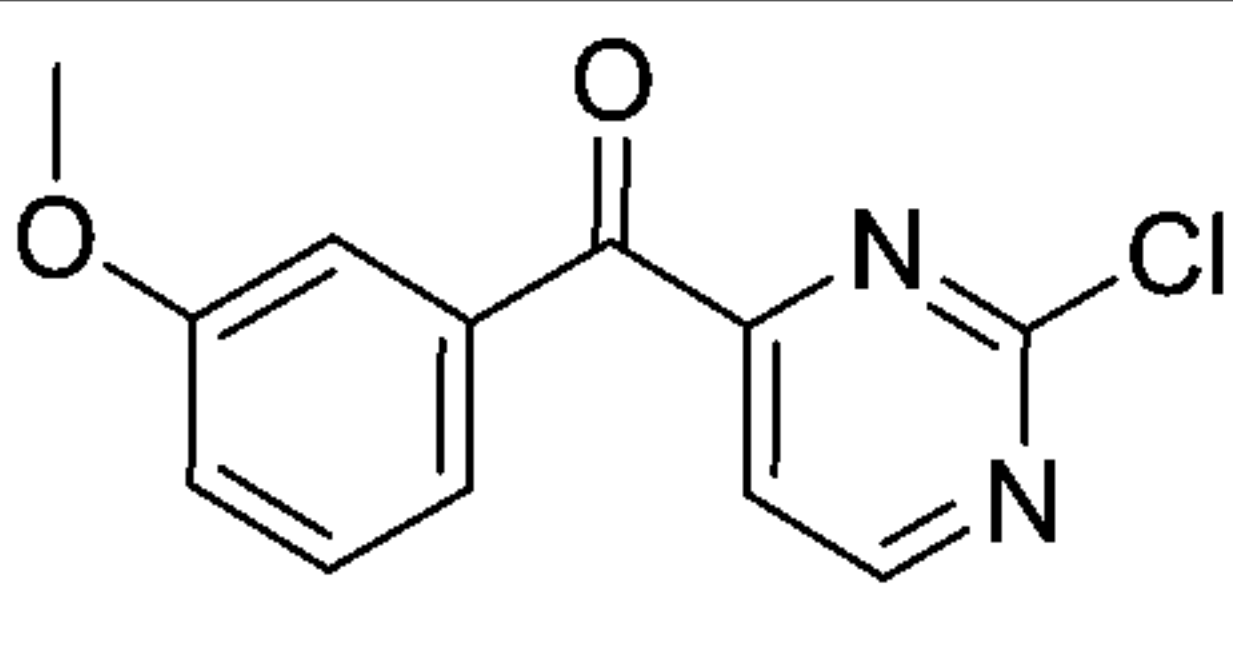
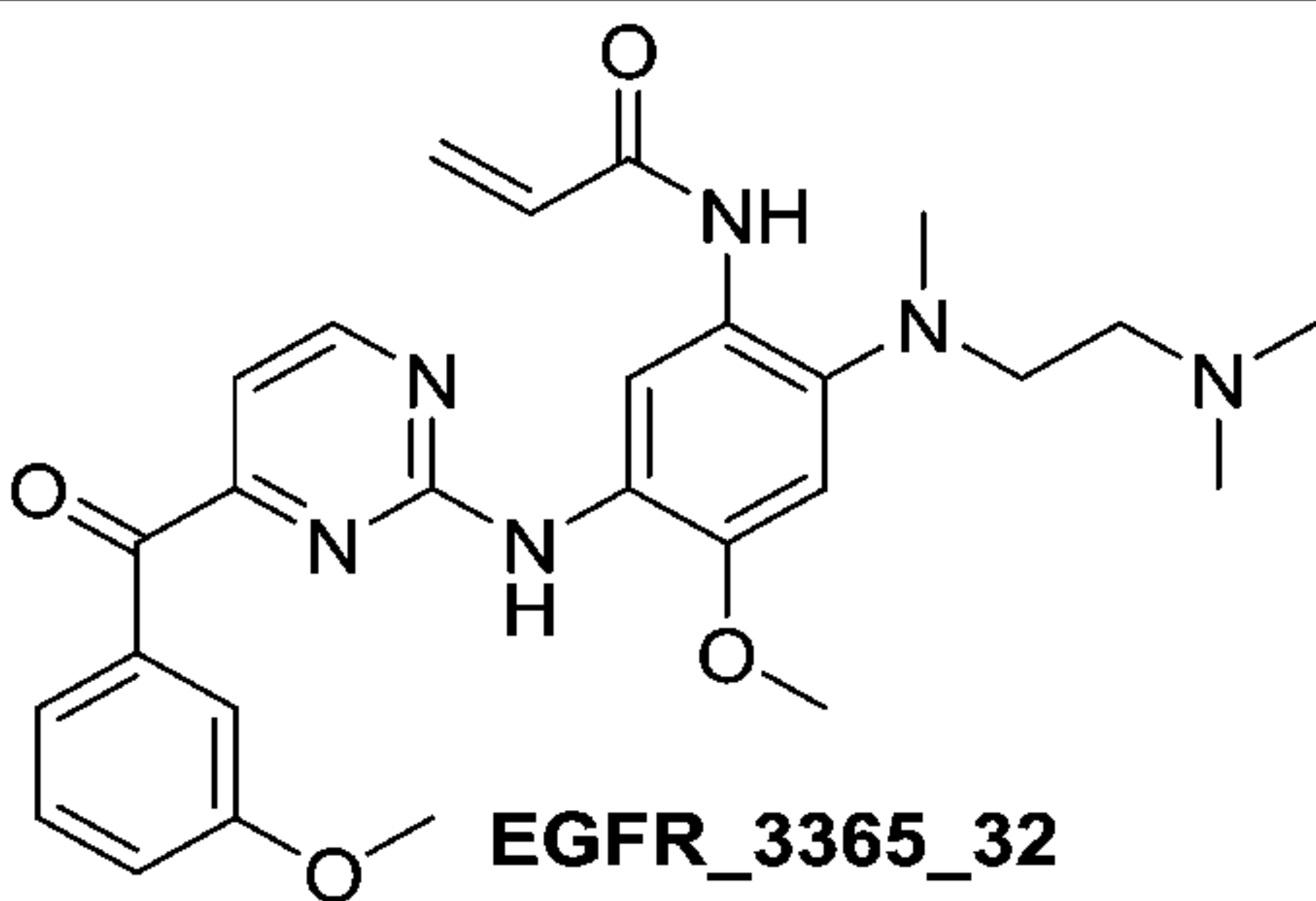
【0144】 將苯胺4b (0.115g, 0.53mmol) 和三氟乙酸 (0.185mL, 2.64mmol) 在室溫下添加於化合物3d (0.114g, 0.48mmol) 的異丙醇 (2mL) 溶液中後，將反應混合物沸煮24小時，然後在反應混合物中加入飽和NaHCO₃溶液和二氯甲烷。有機層用飽和NaCl溶液洗滌後，以Na₂SO₄乾燥，並過濾和真空濃縮。產物透過以帶三乙胺梯度 (0.5%~3%) 的二氯甲烷/己烷/乙酸乙酯 (3:1:1) 為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物EGFR_3365_10的產量為54mg (23%)。此外，還透過製備色譜，對產物進行純化。

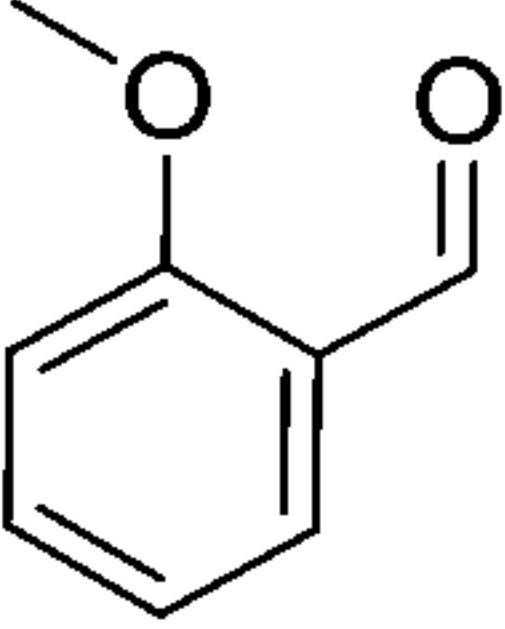
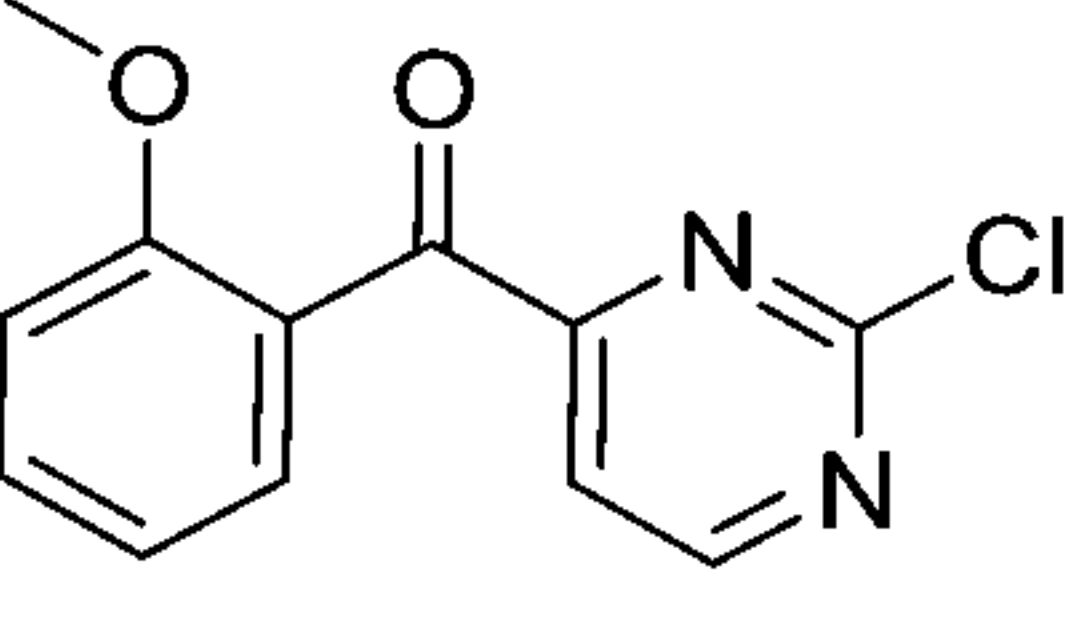
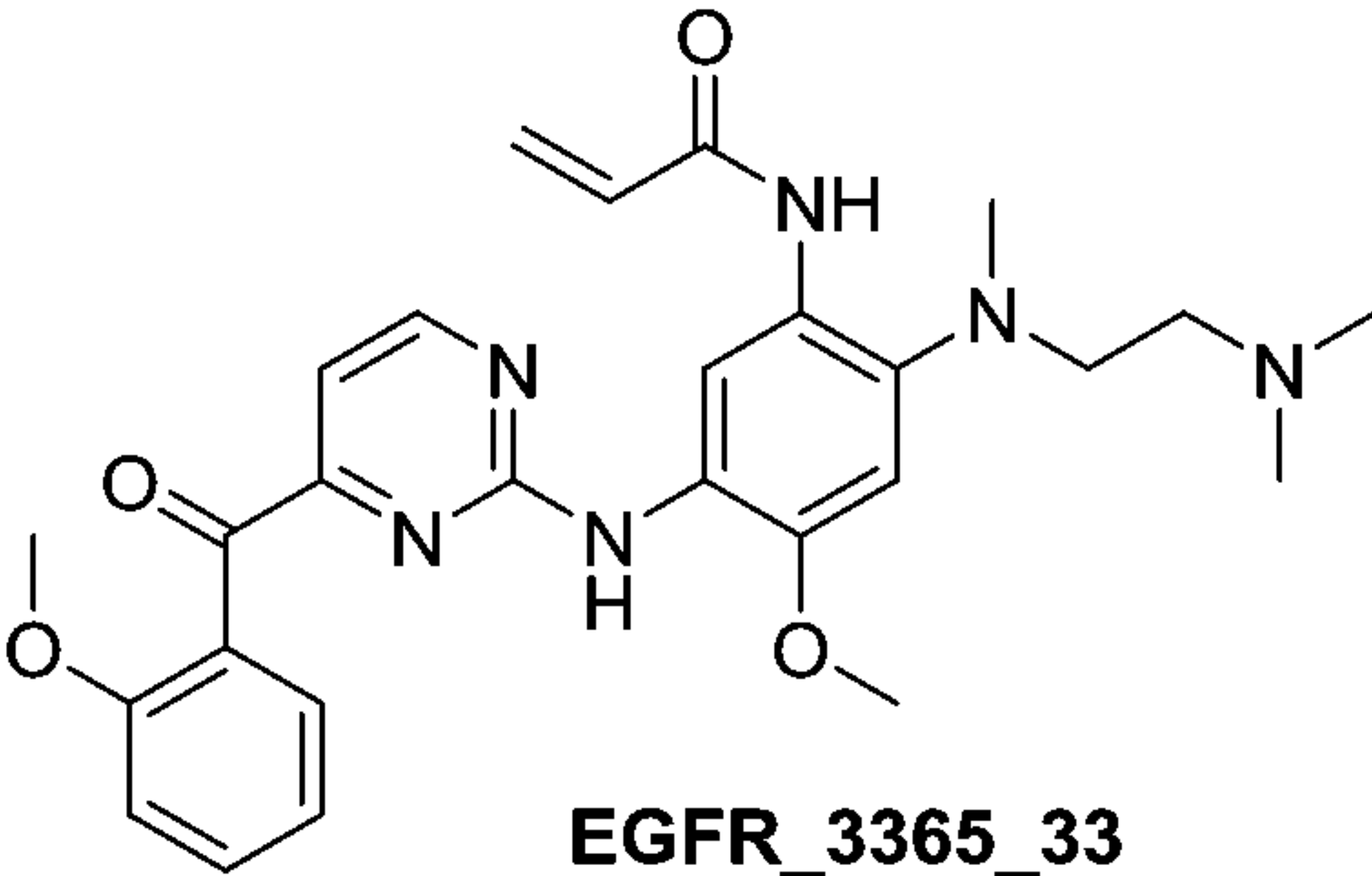
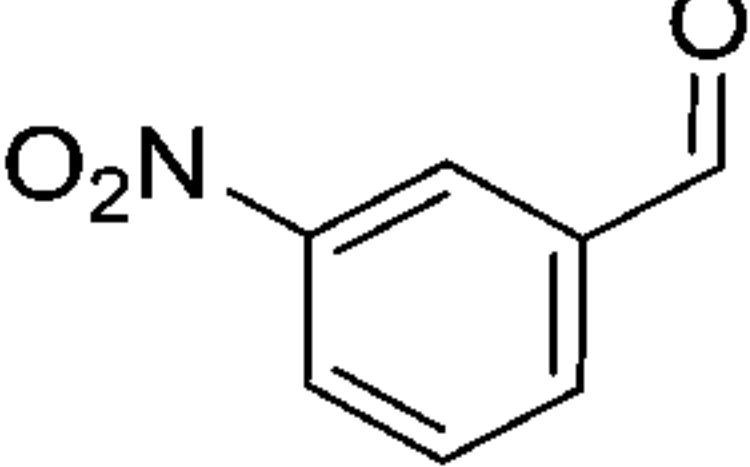
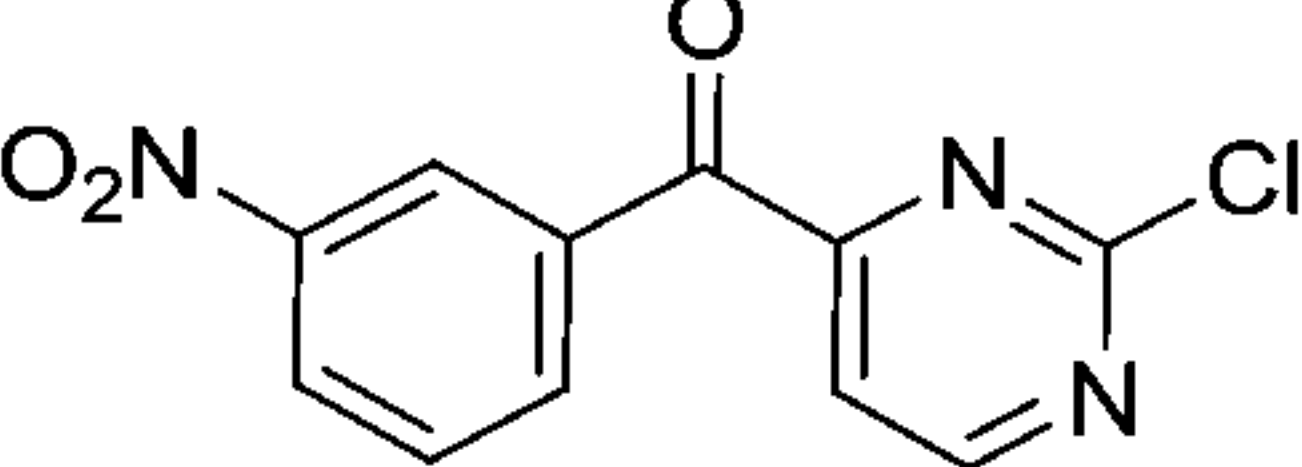
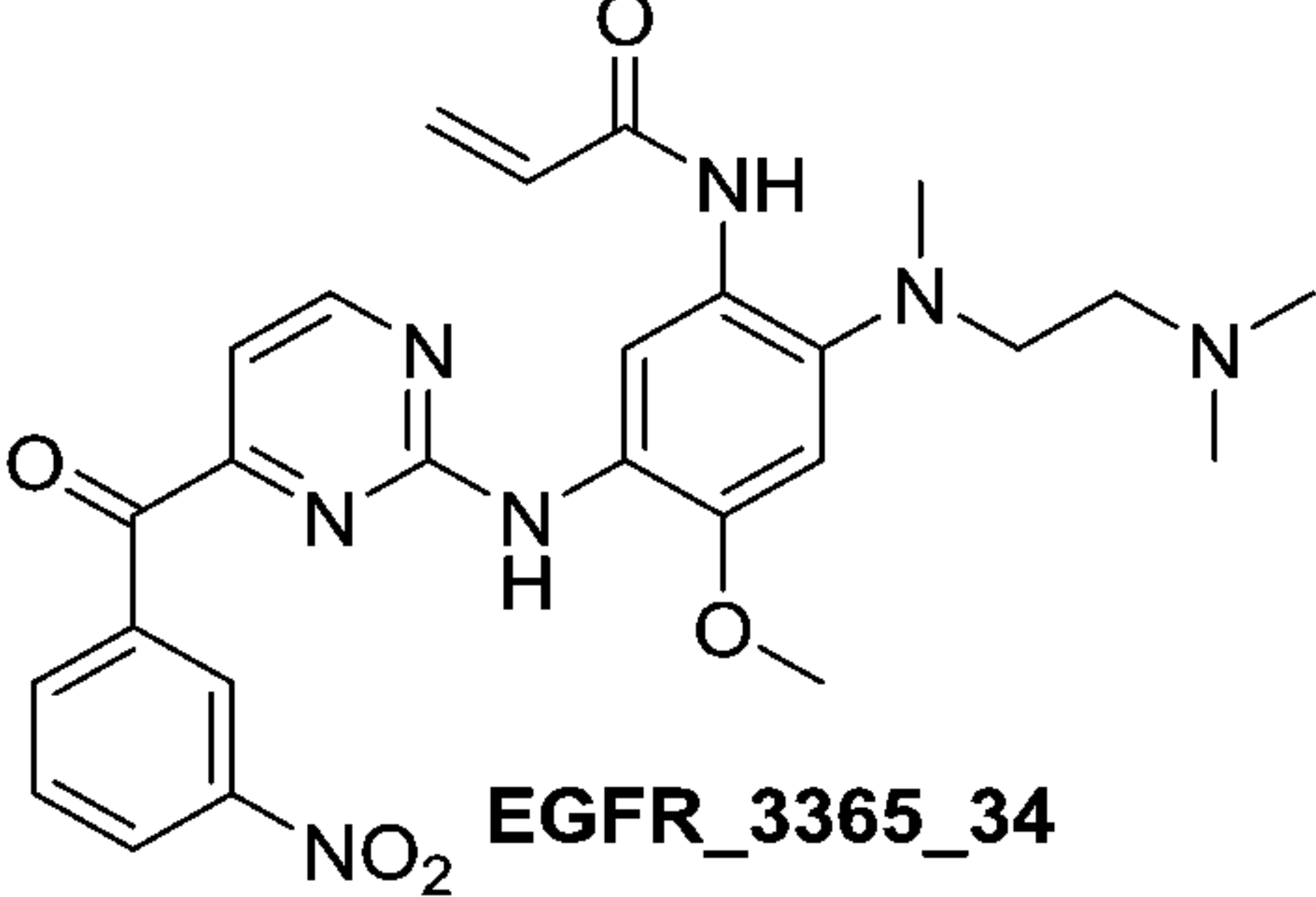
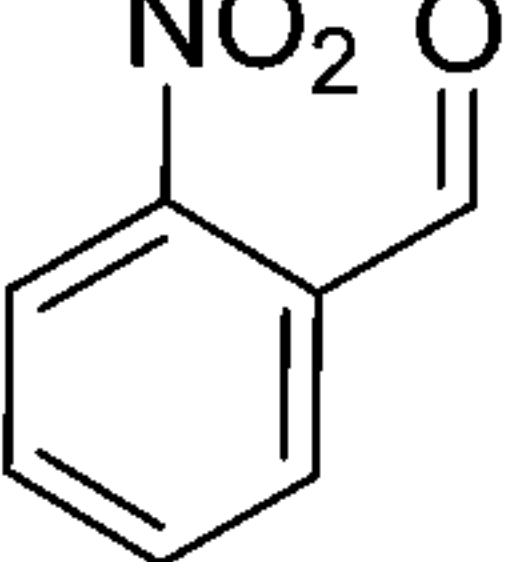
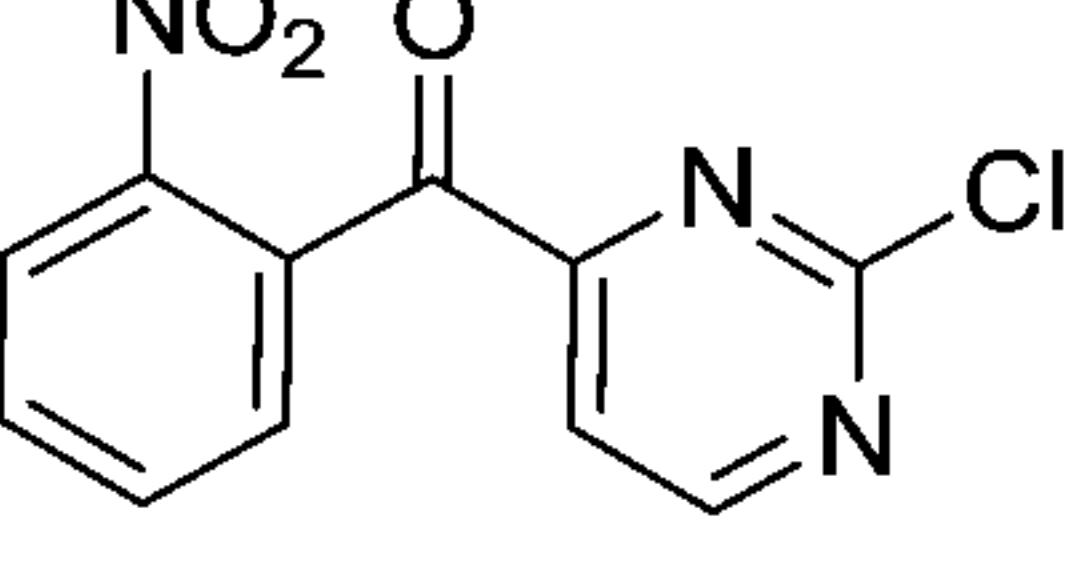
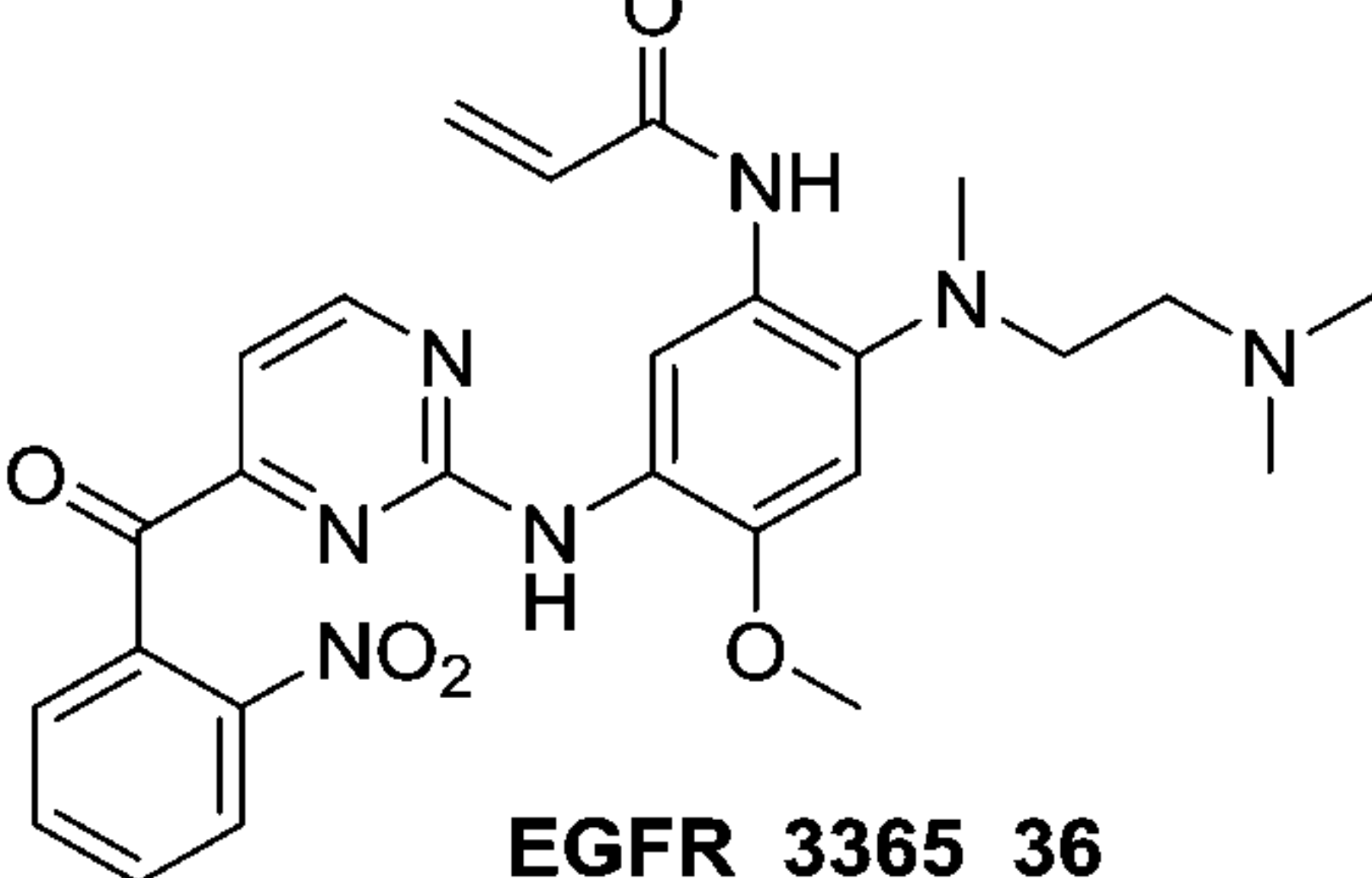
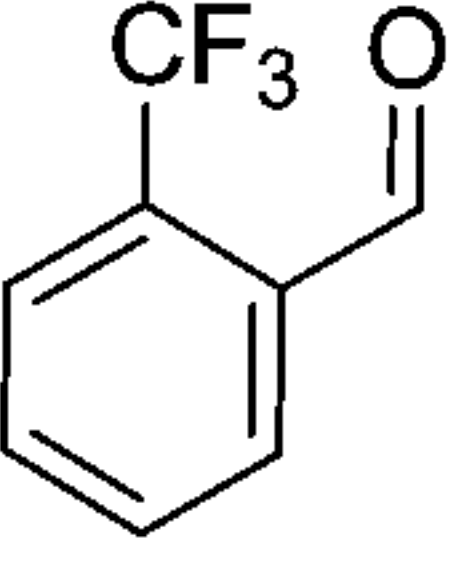
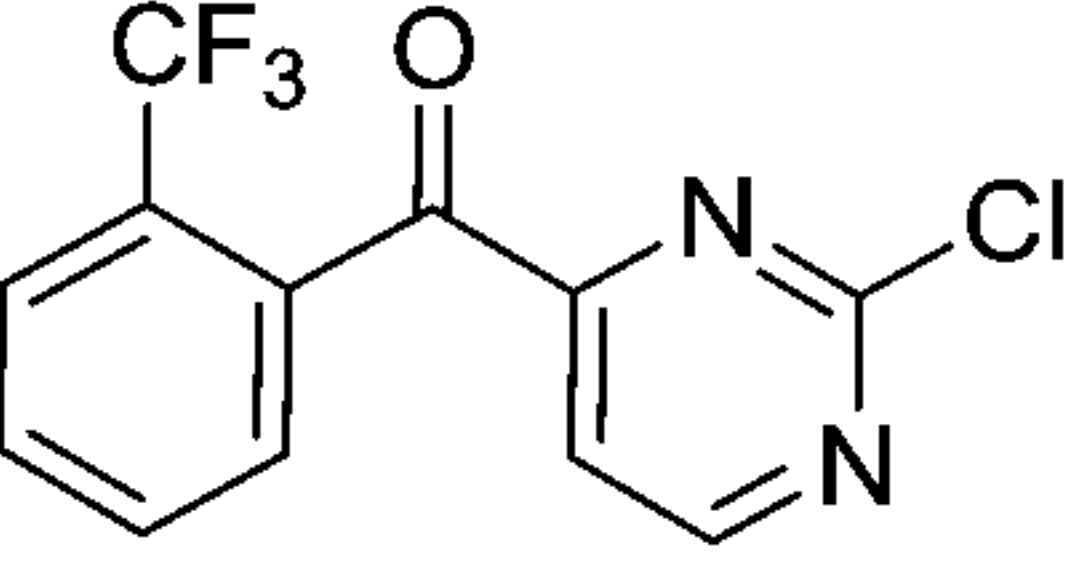
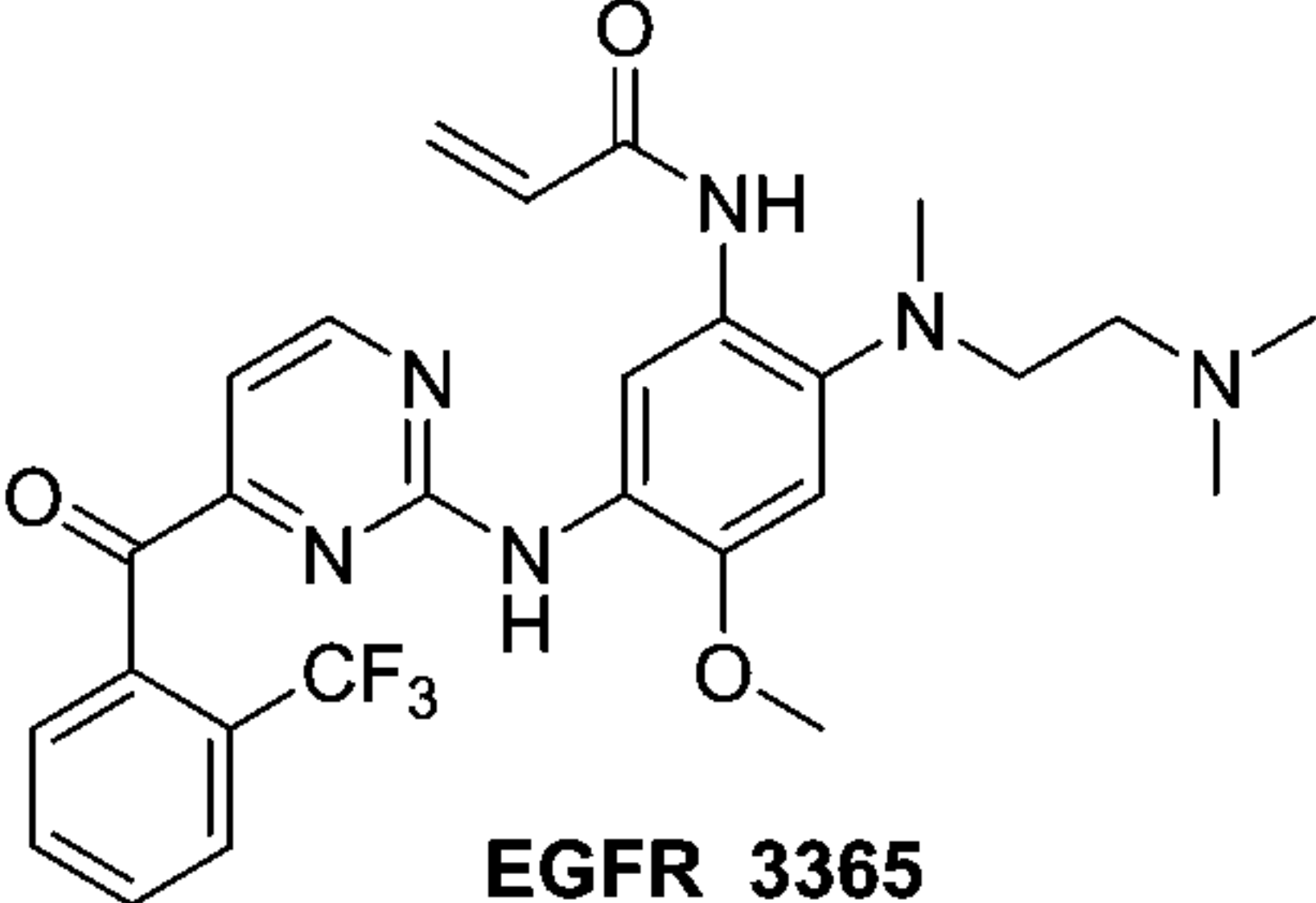
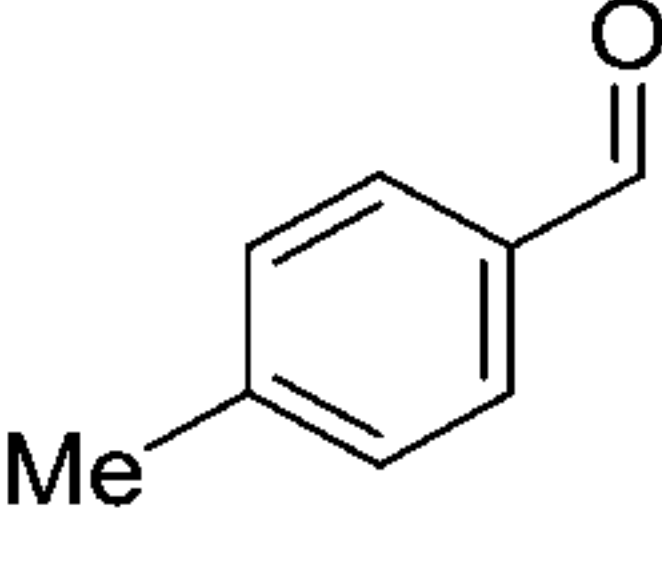
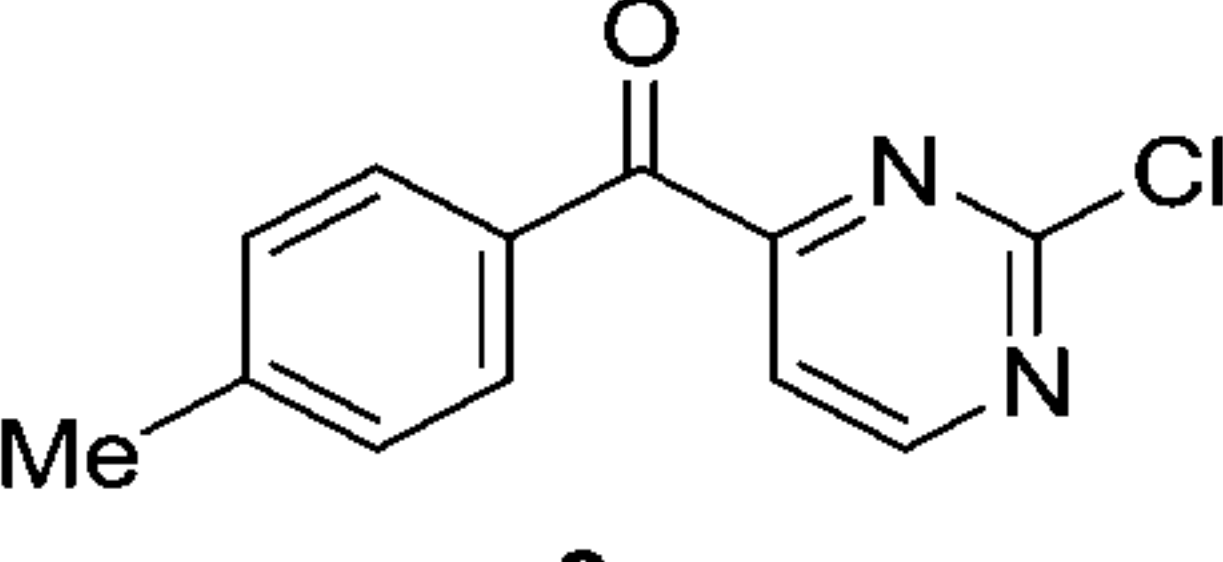
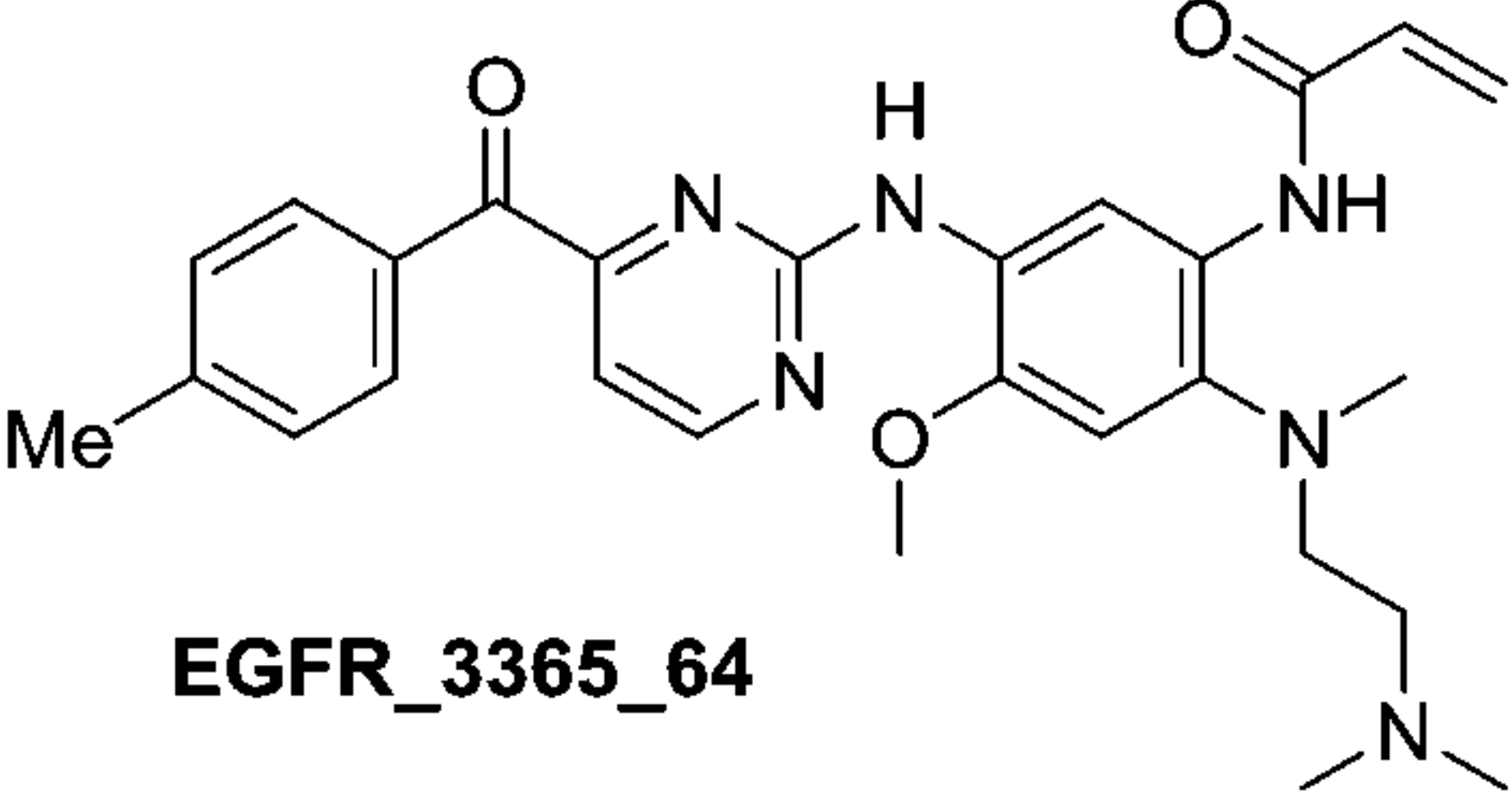
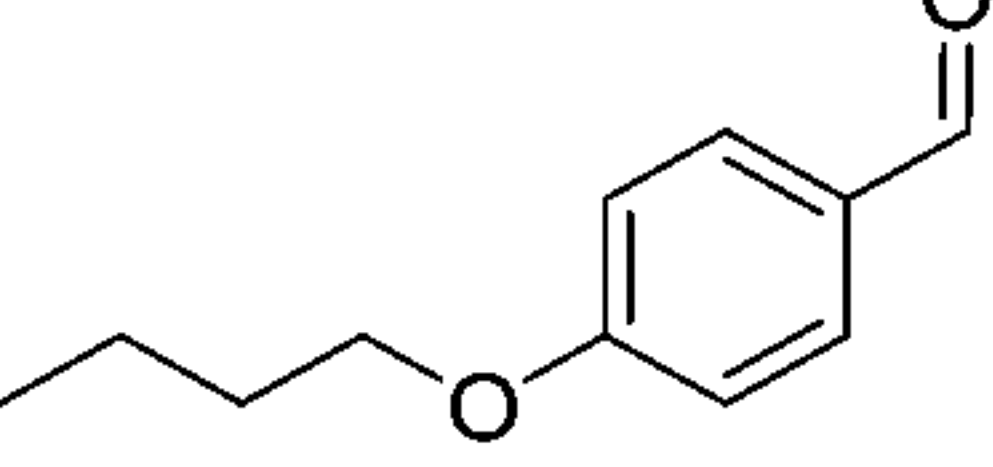
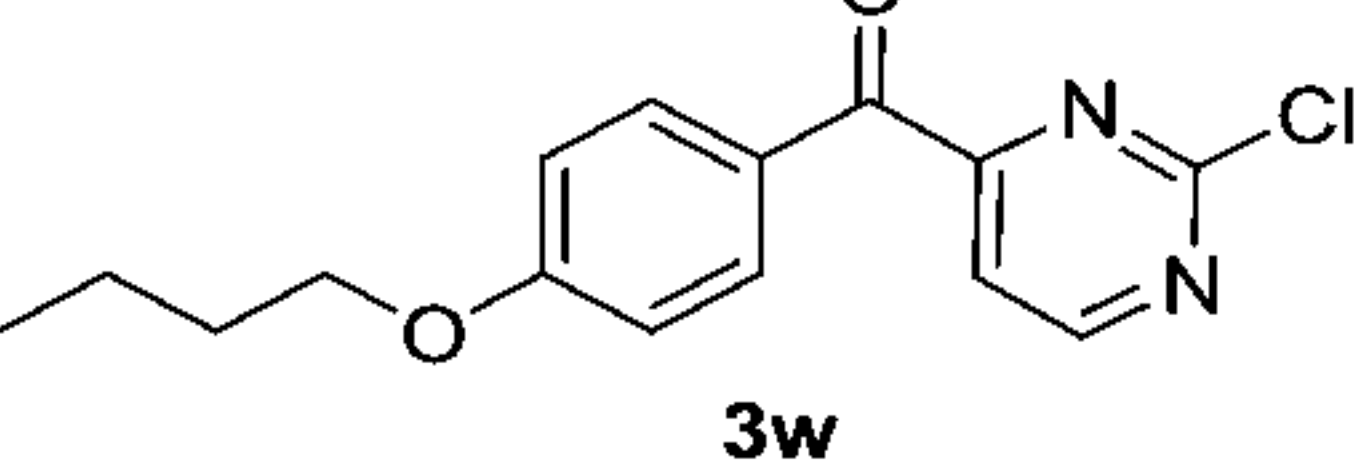
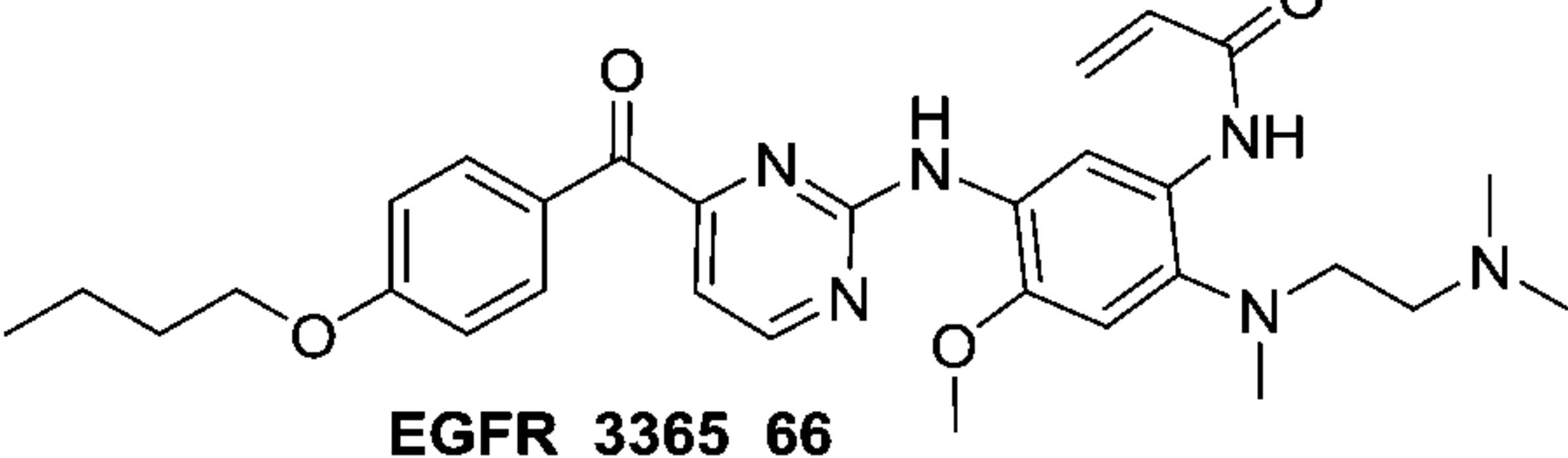
【0145】 化合物 EGFR_3365_11 、 EGFR_3365_12 、 EGFR_3365_13 、 EGFR_3365_14 、 EGFR_3365_14a 、 EGFR_3365_16 、 EGFR_3365_17 、 EGFR_3365_28 、 EGFR_3365_29 、 EGFR_3365_30 、 EGFR_3365_31 、 EGFR_3365_32、EGFR_3365_33、EGFR_3365_34、EGFR_3365_36、EGFR_3365、EGFR_3365_64 、 EGFR_3365_66 、 EGFR_3365_67 、 EGFR_3365_68 、 EGFR_3365_69 、 EGFR_3365_70 、 EGFR_3365_71 、 EGFR_3365_78 、 EGFR_3365_86、EGFR_3365_91、EGFR_3365_92、EGFR_3365_94以類似方式製備，但其中使用表3所示的相應起始試劑和相應中間化合物。

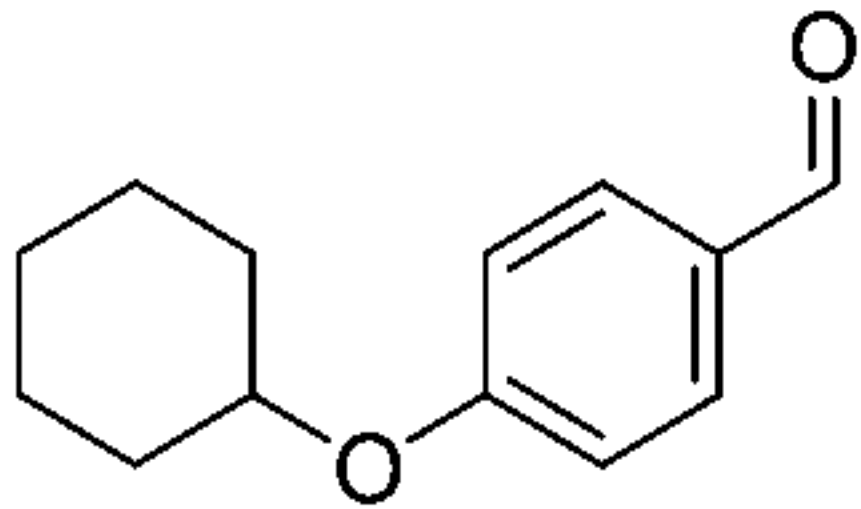
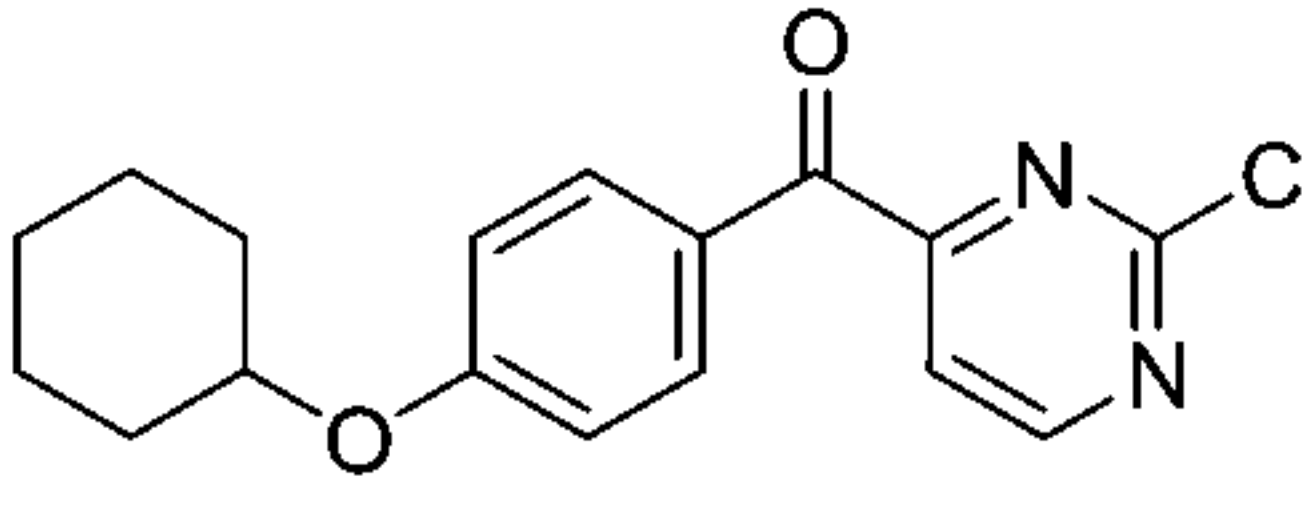
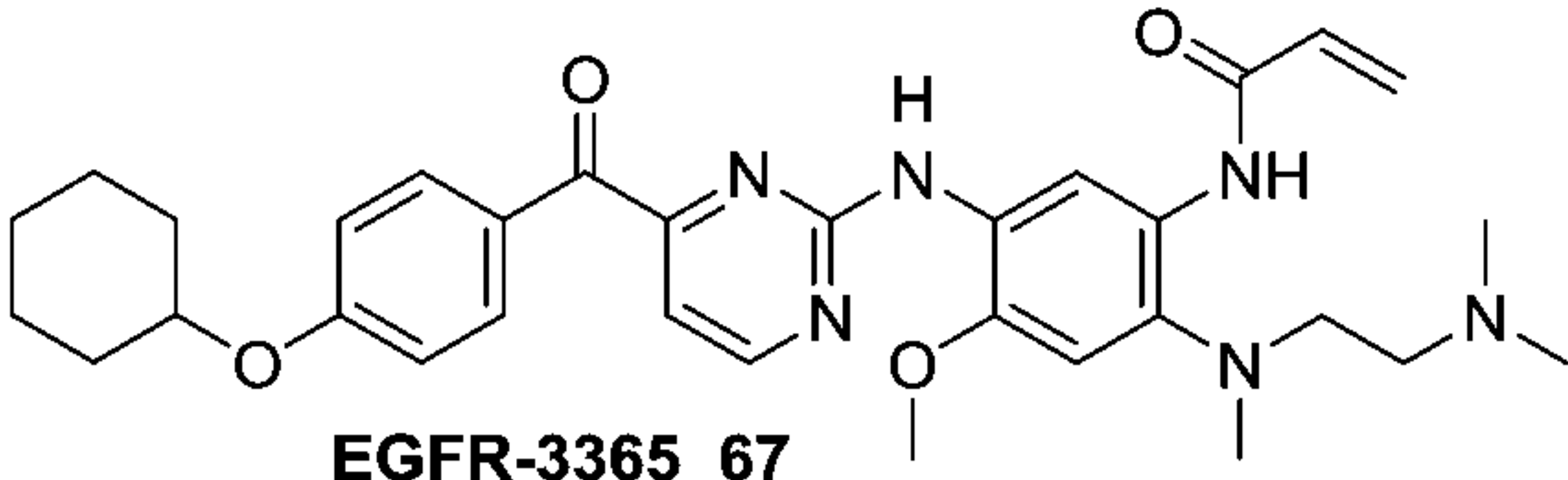
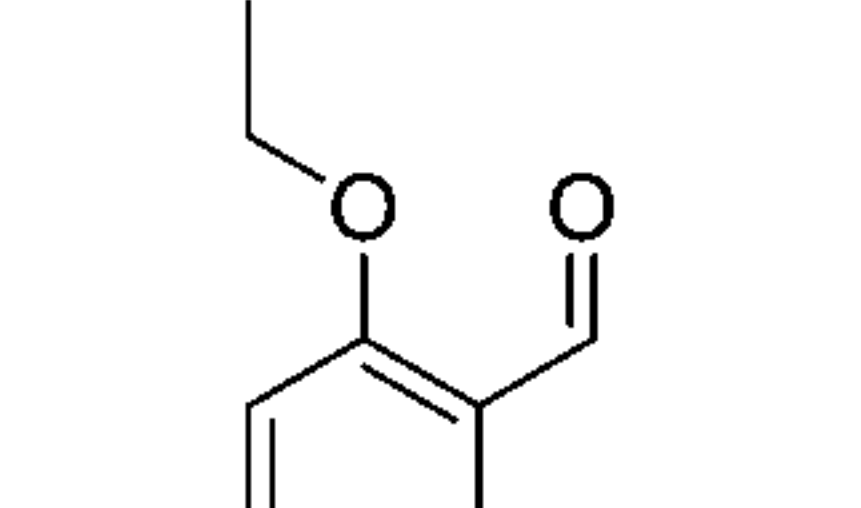
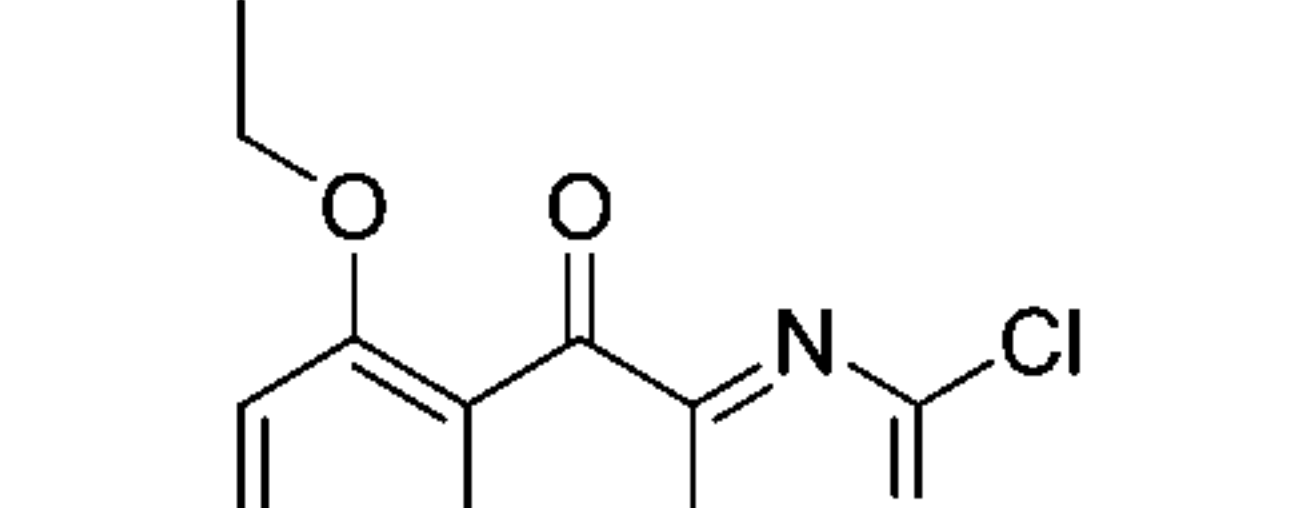
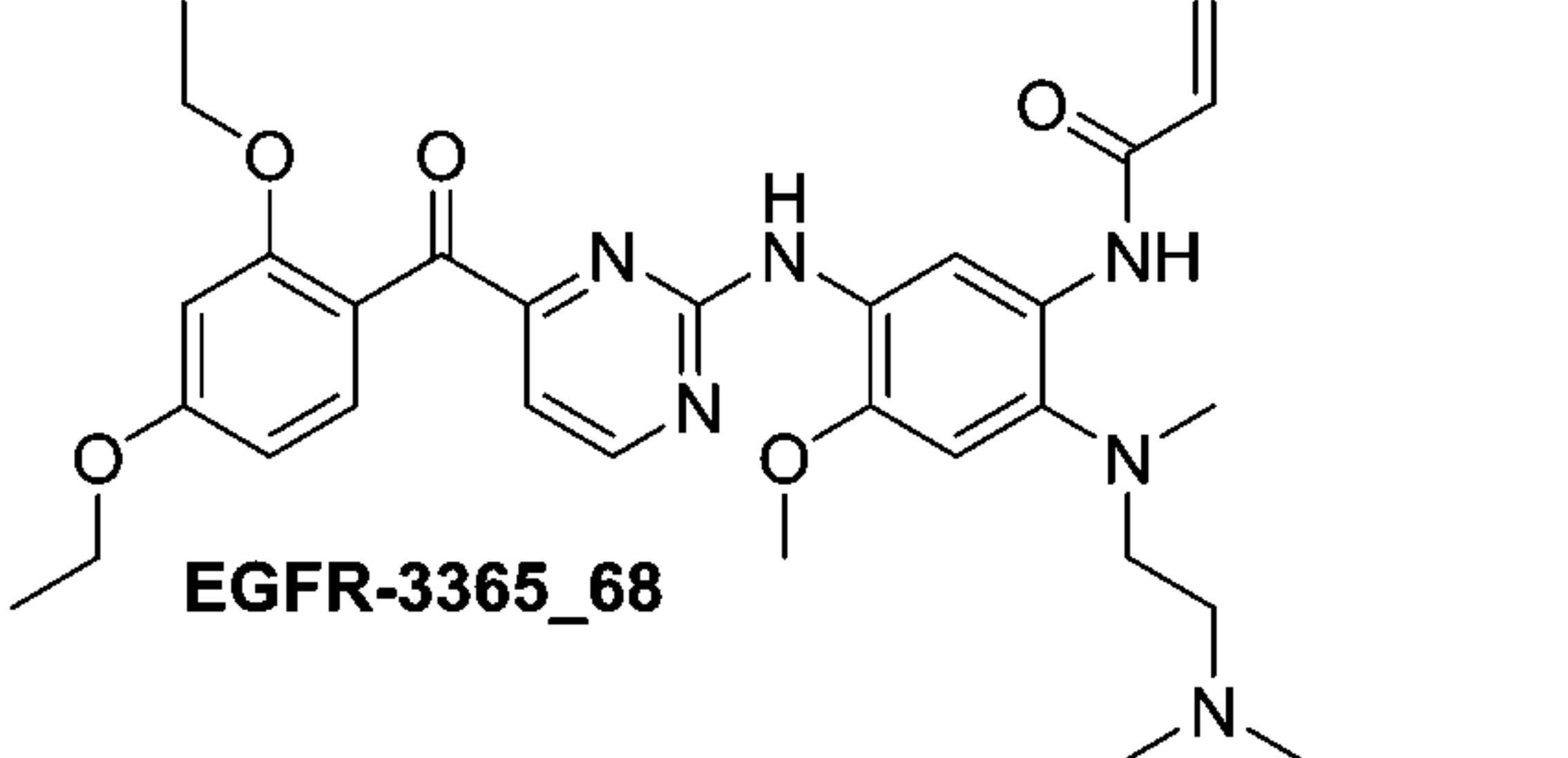
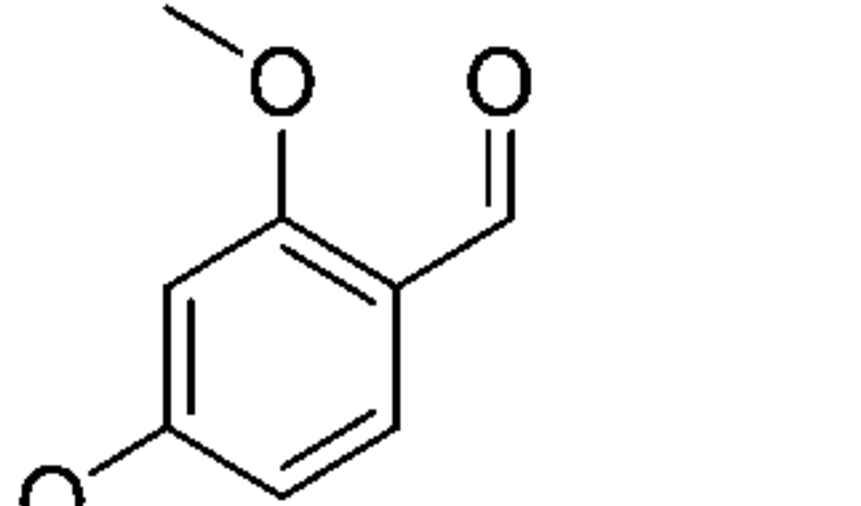
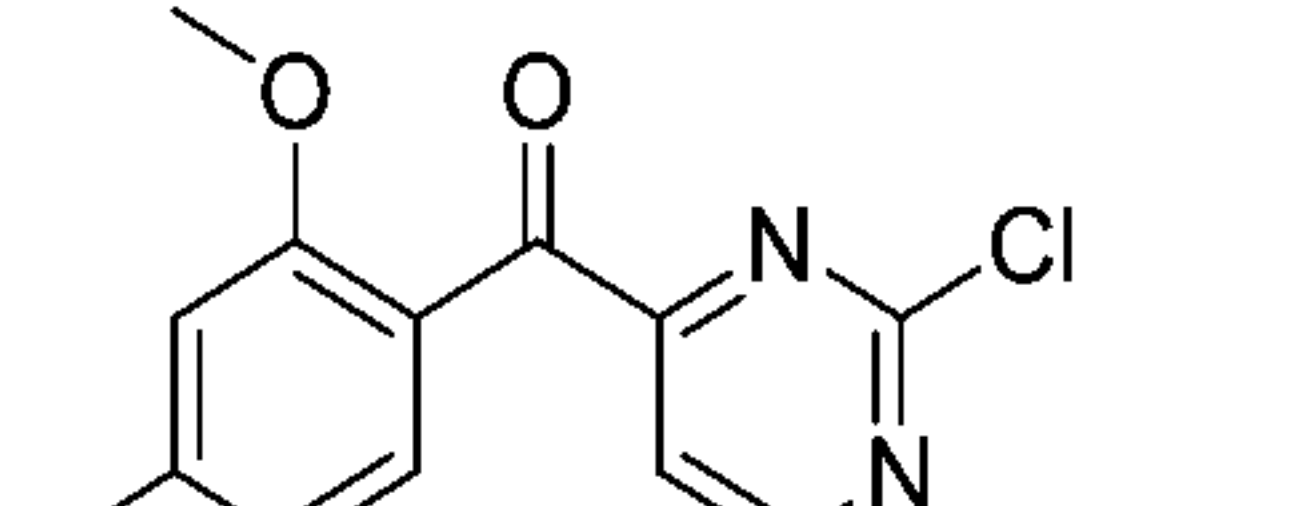
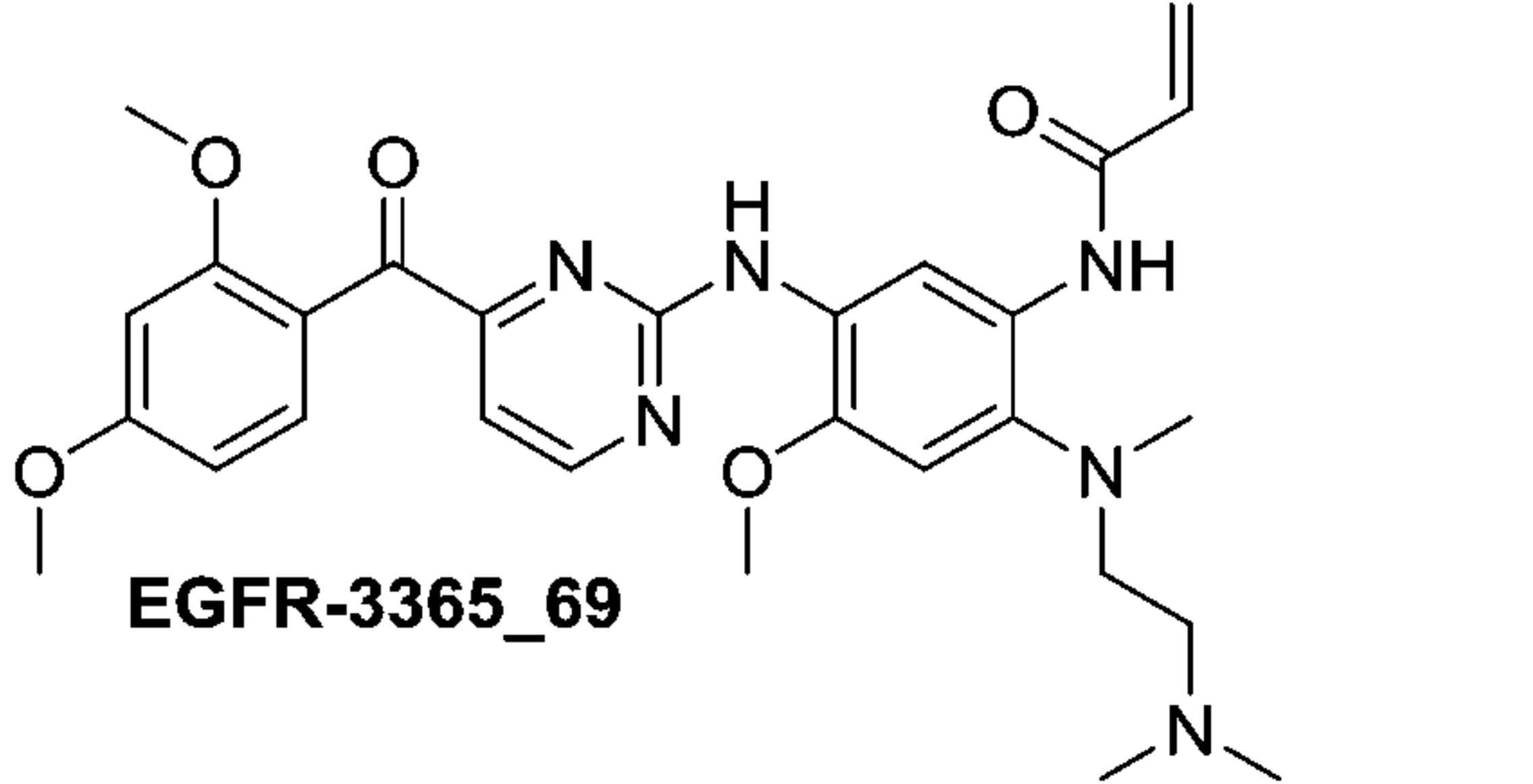
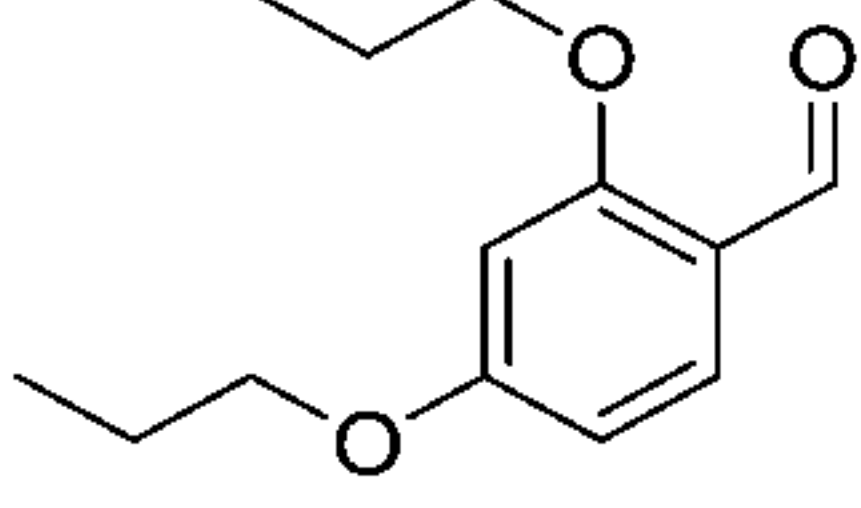
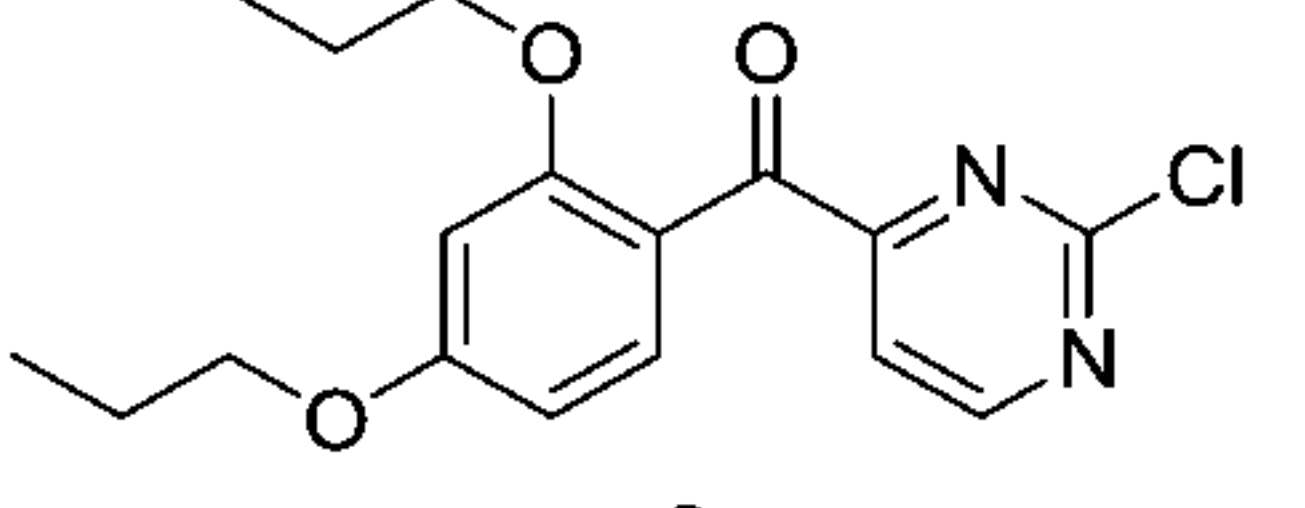
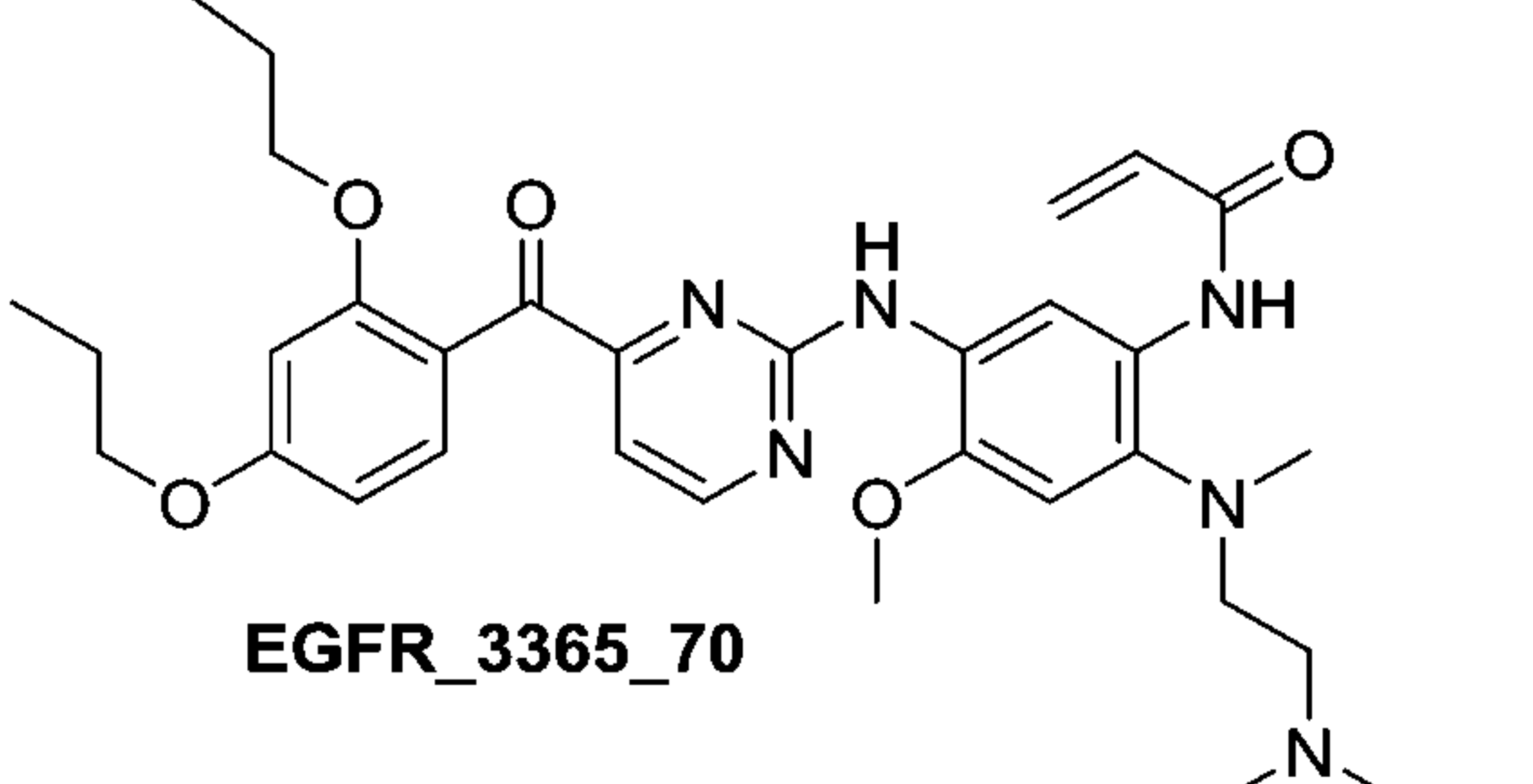
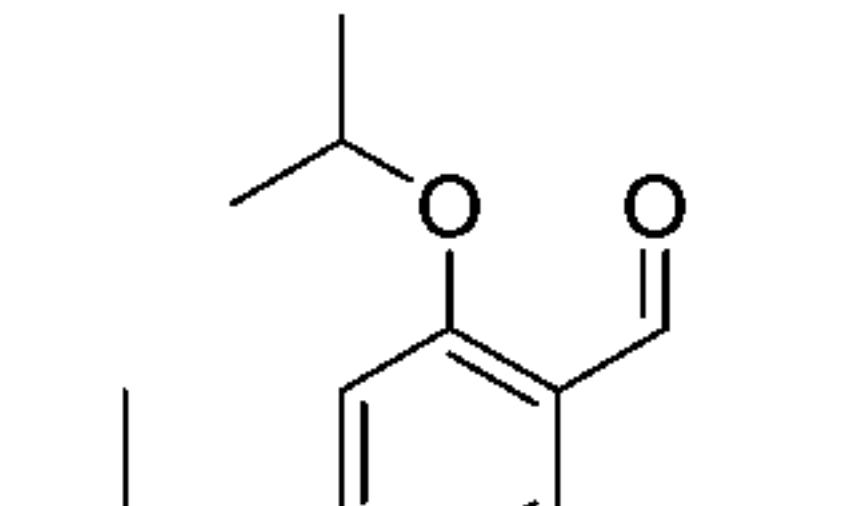
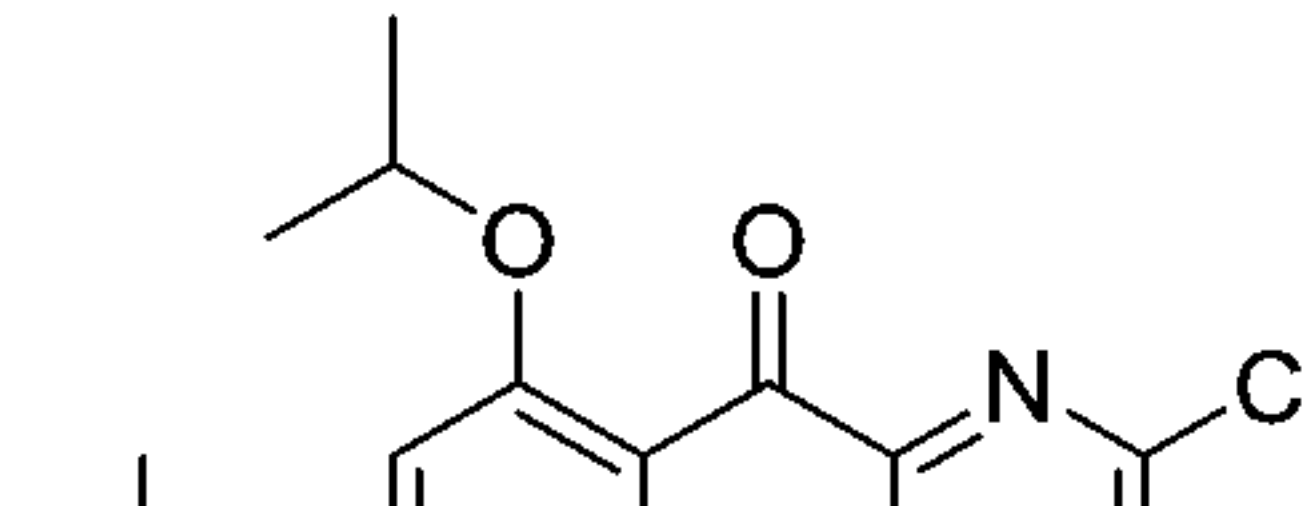
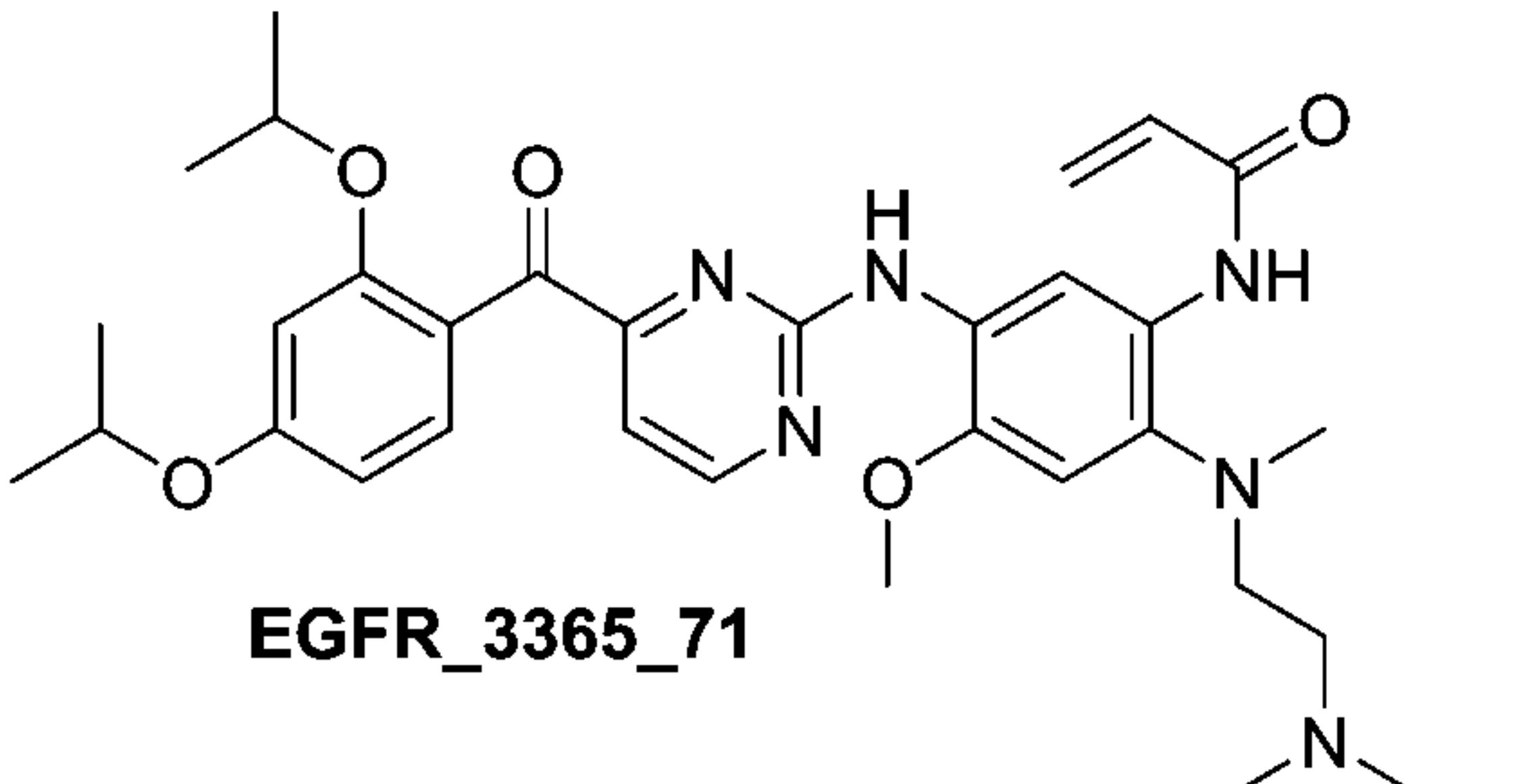
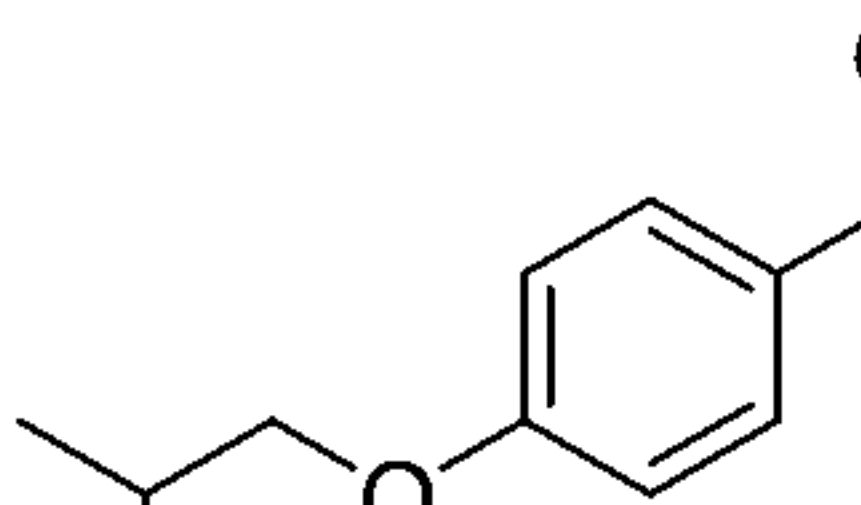
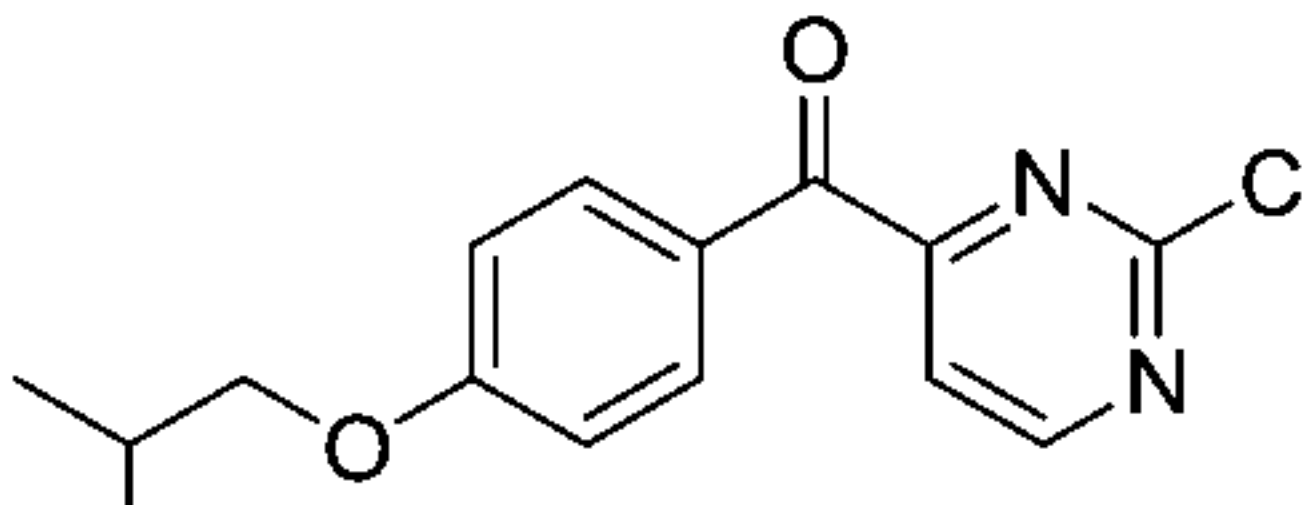
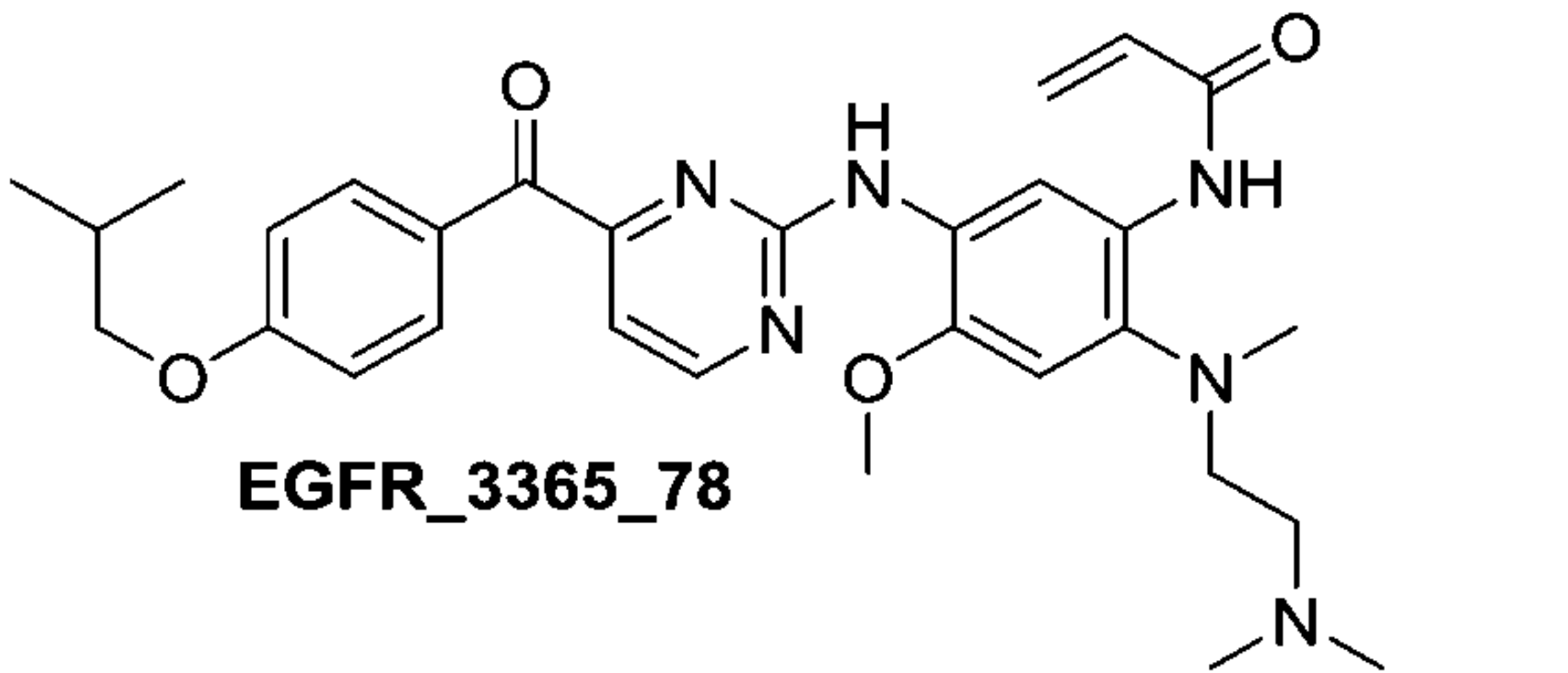
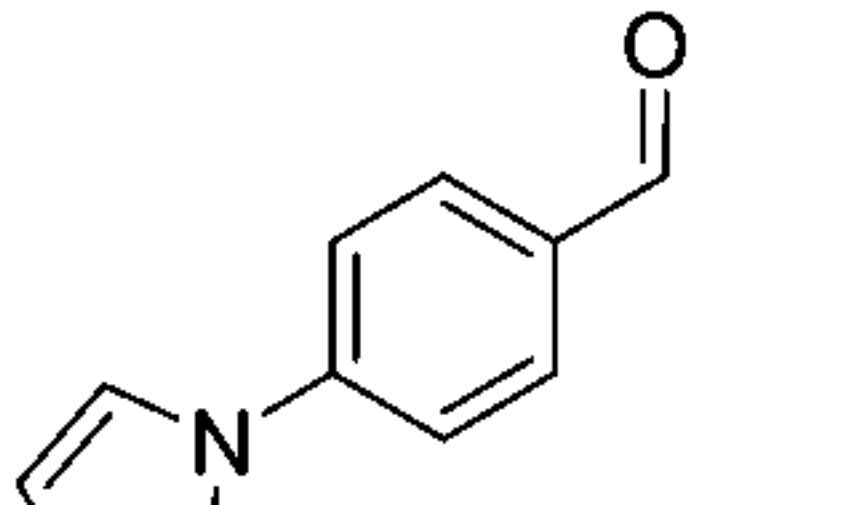
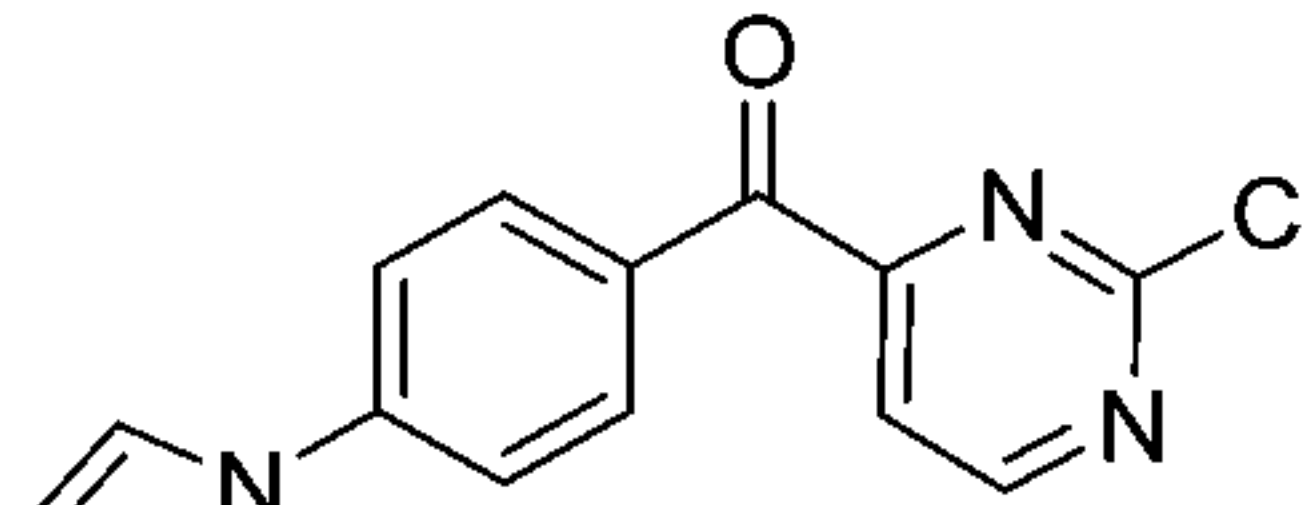
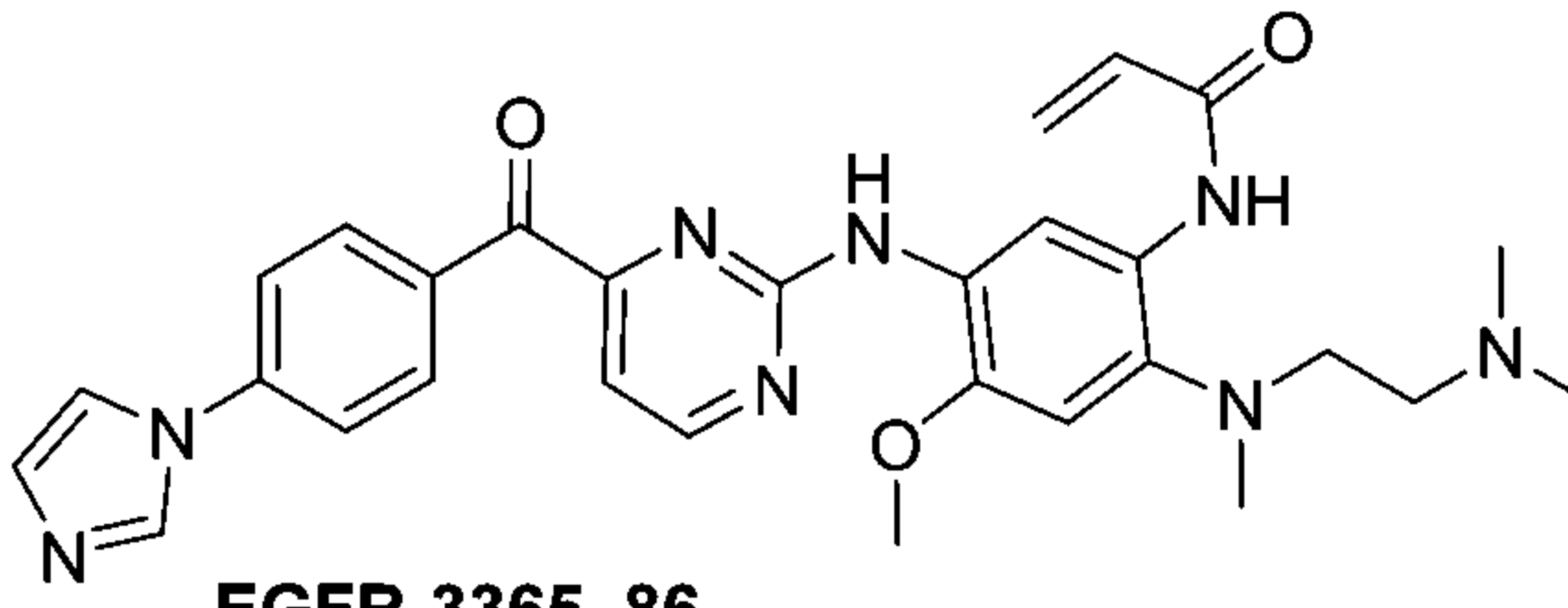
【0146】 表3

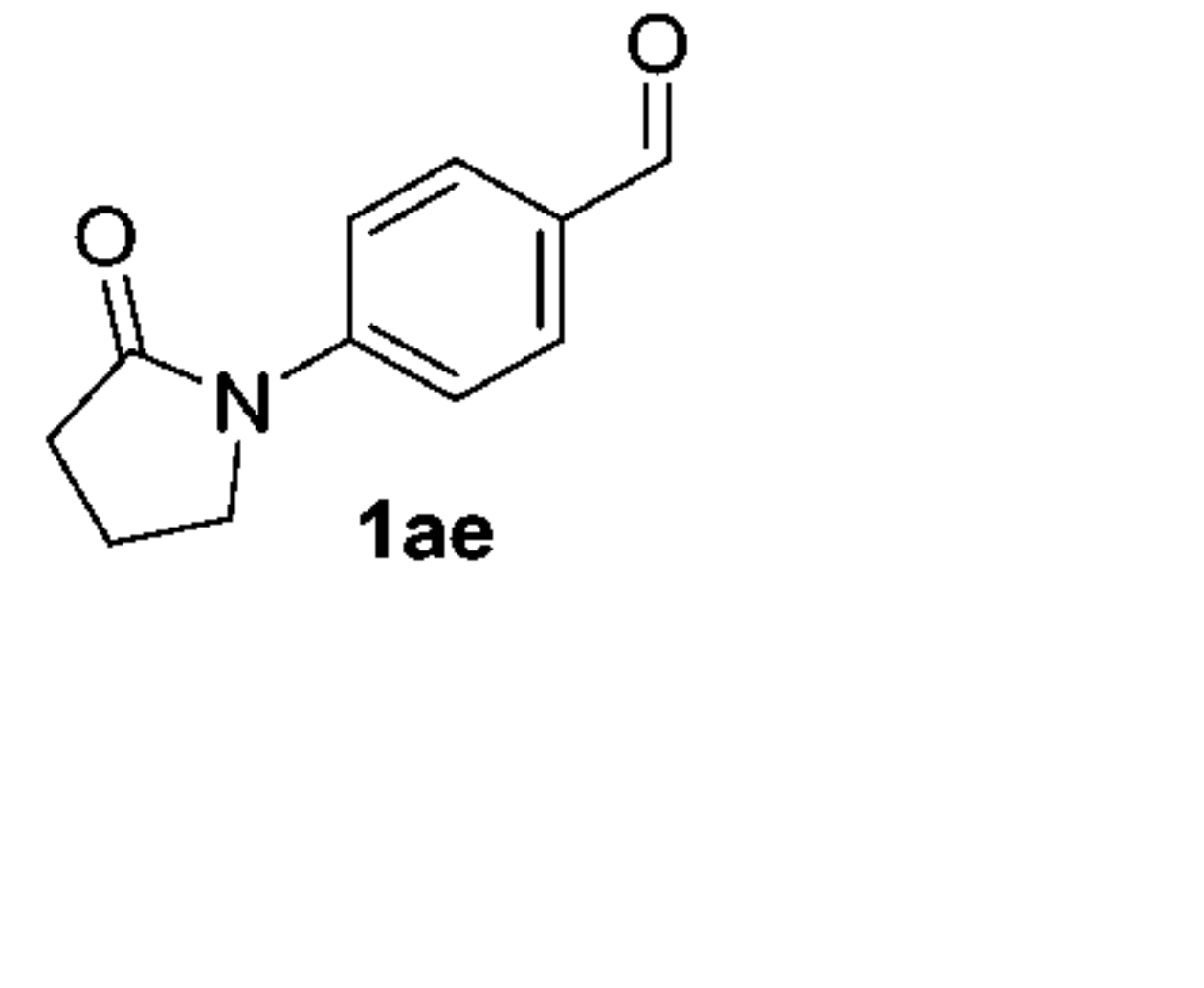
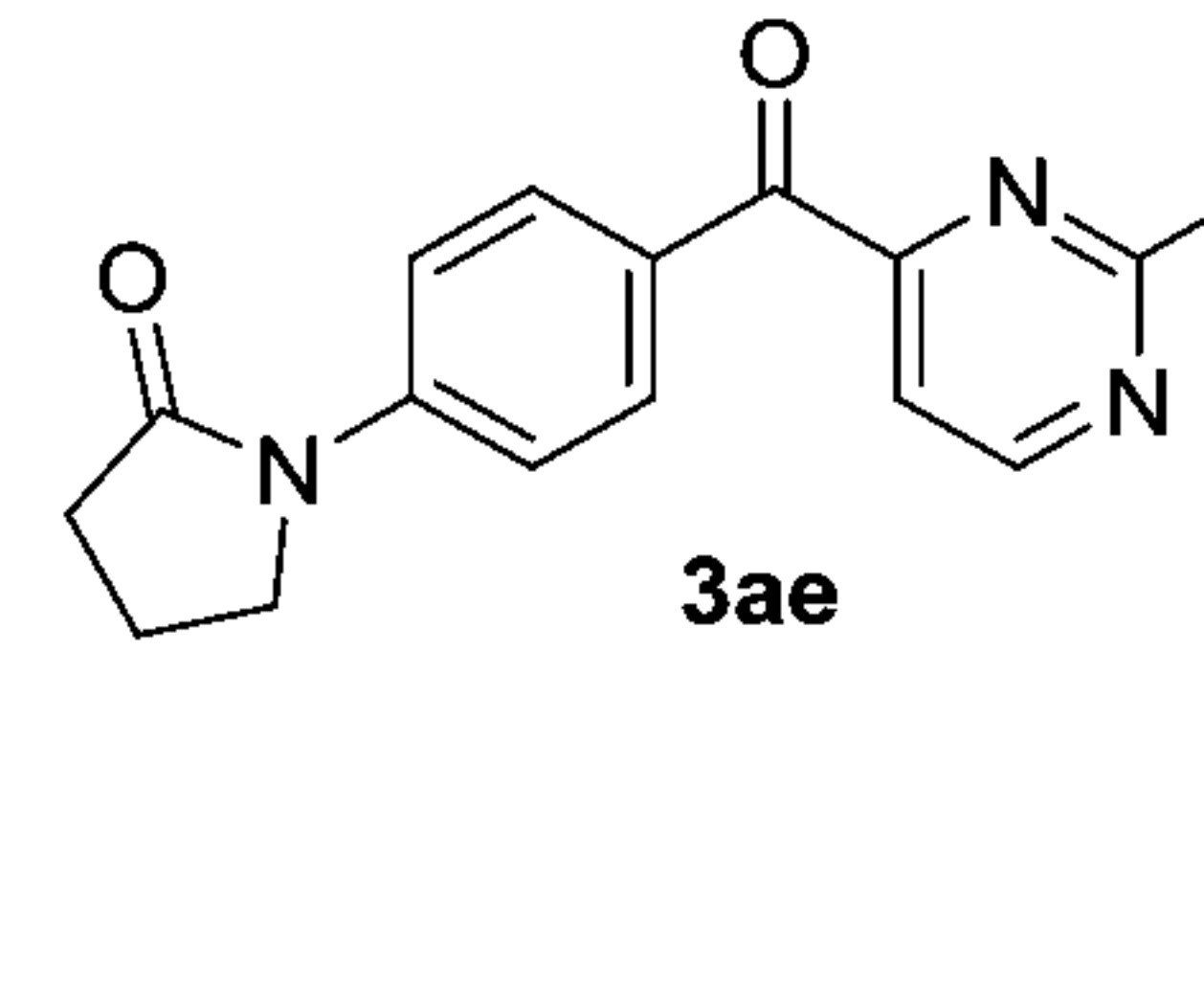
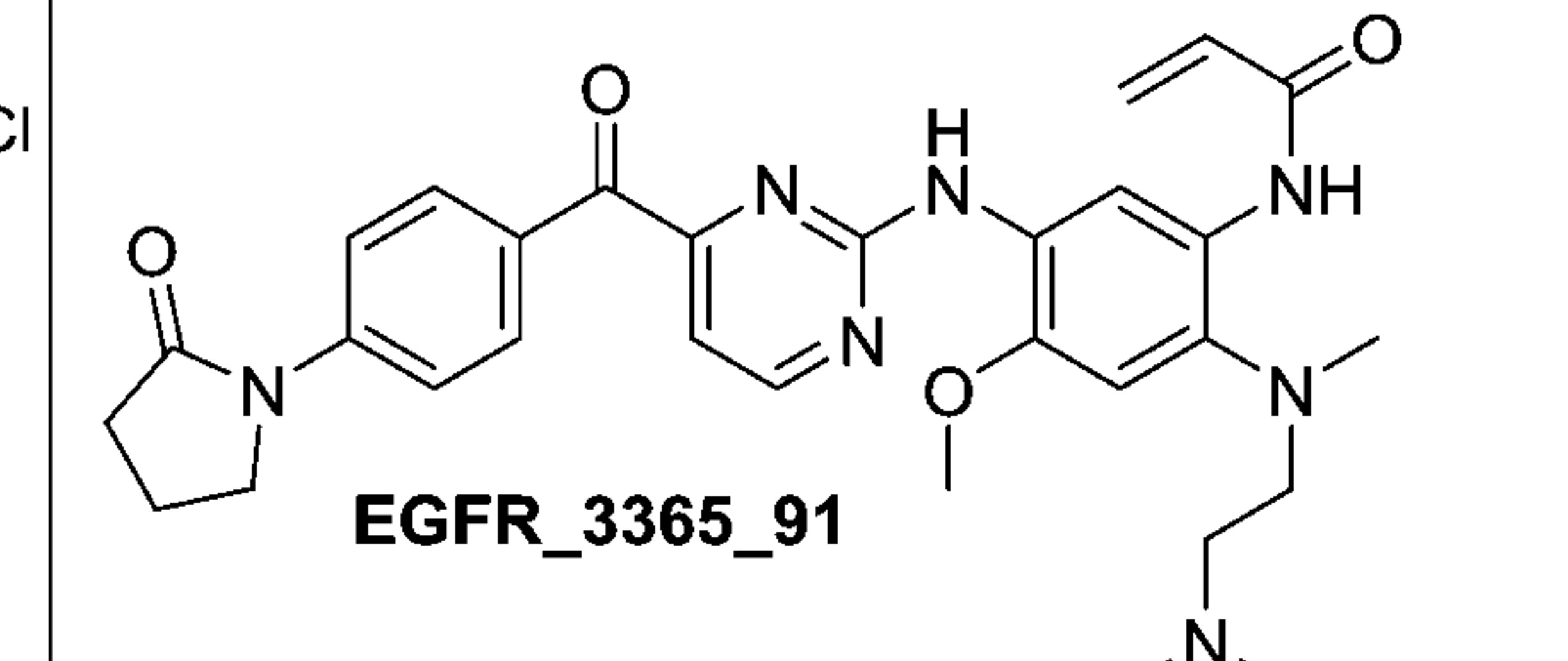
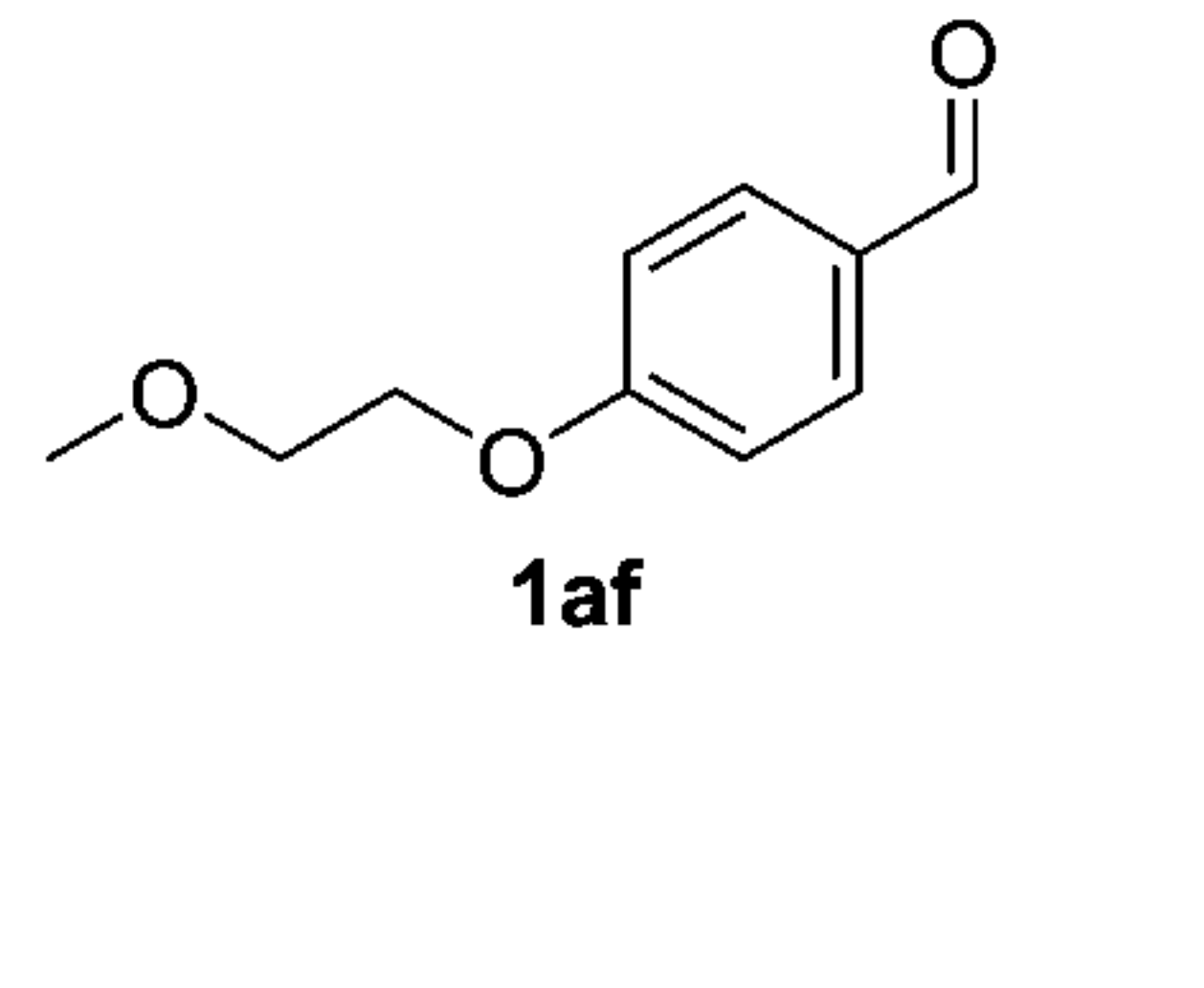
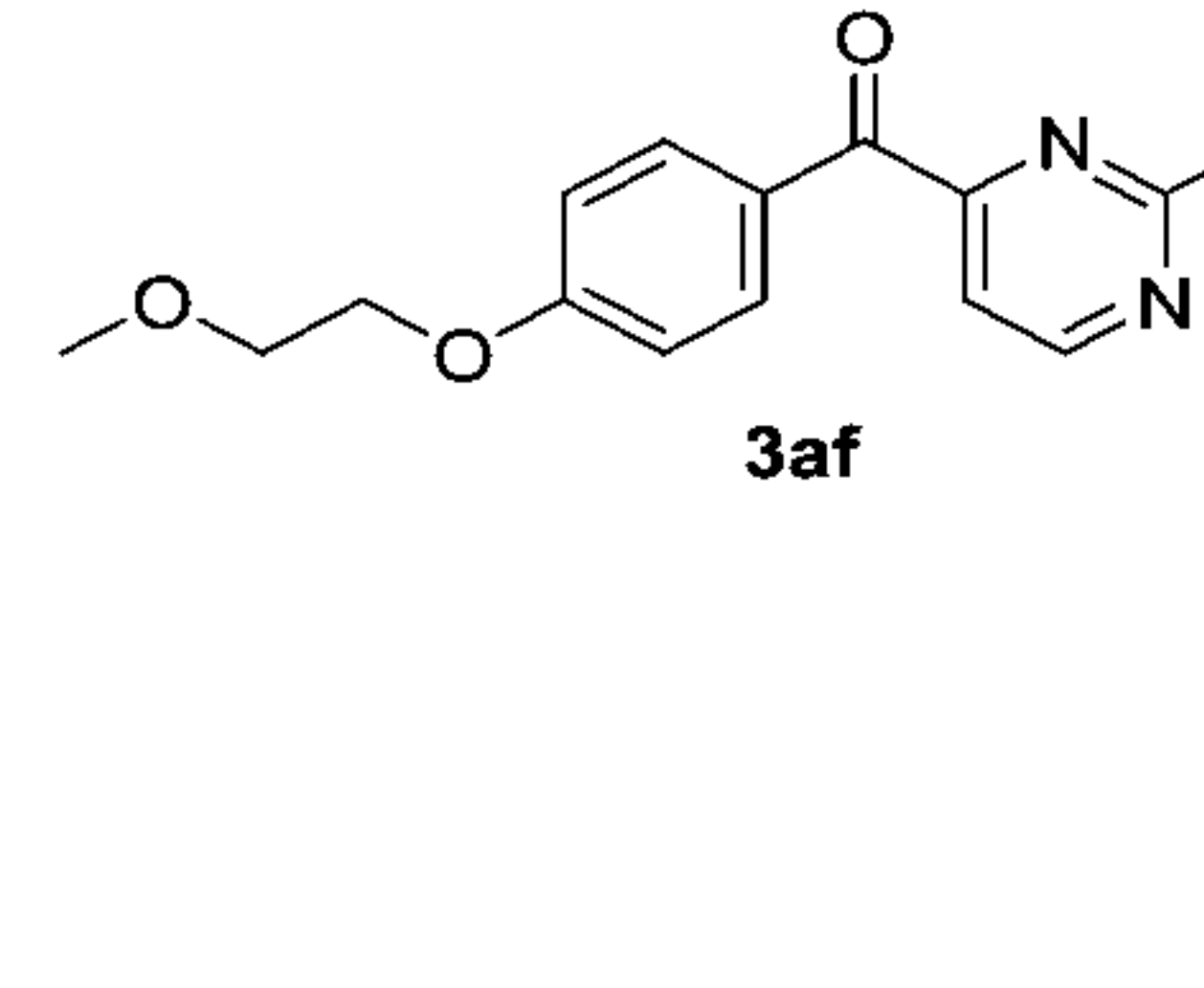
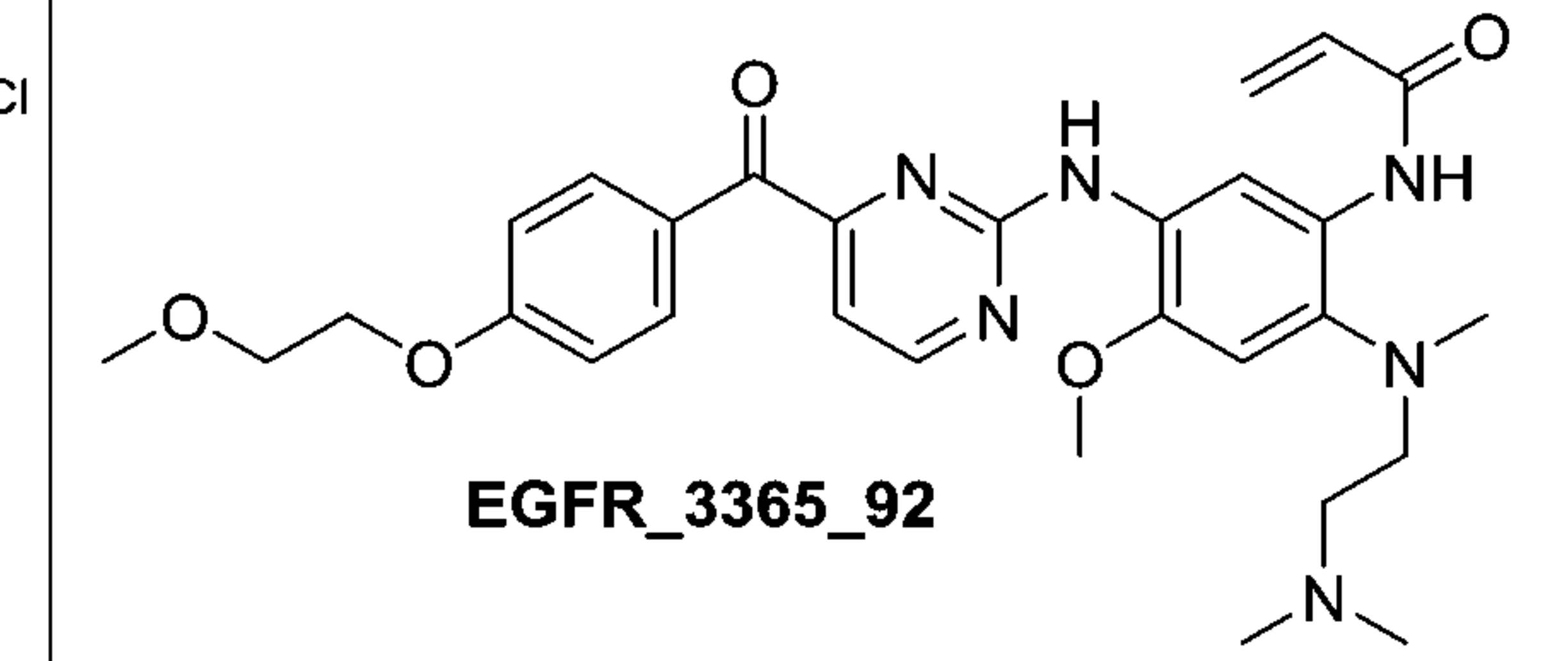
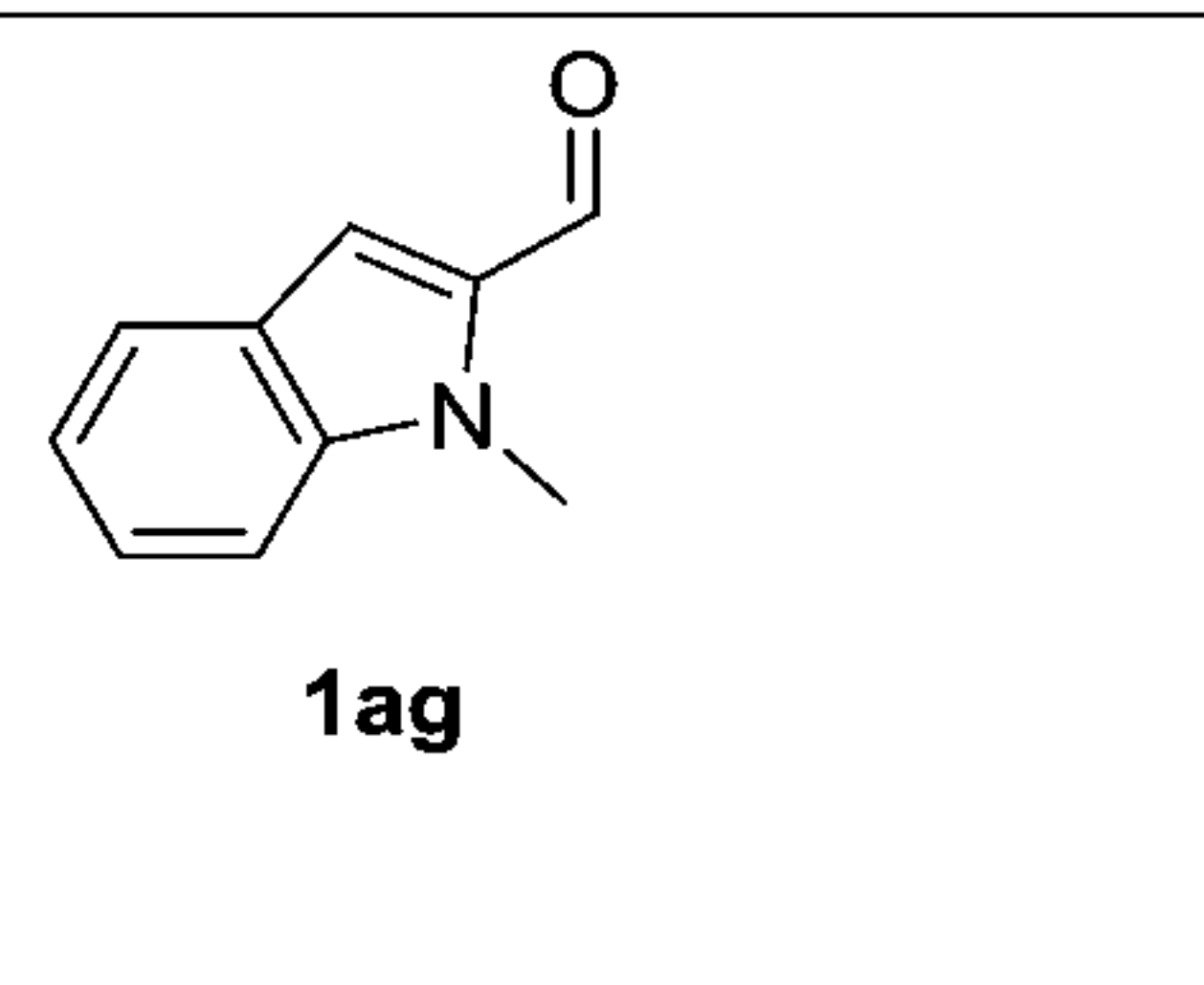
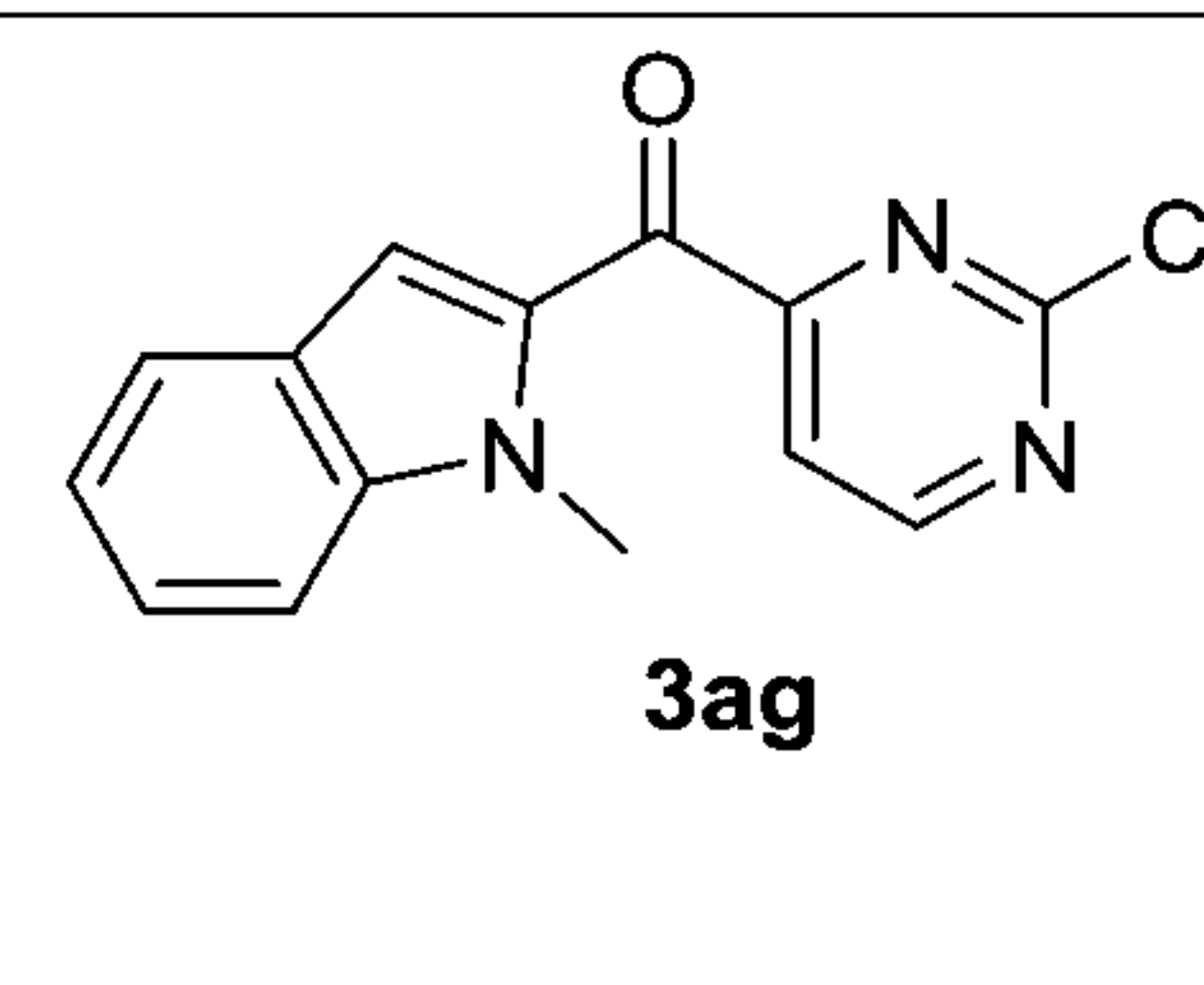
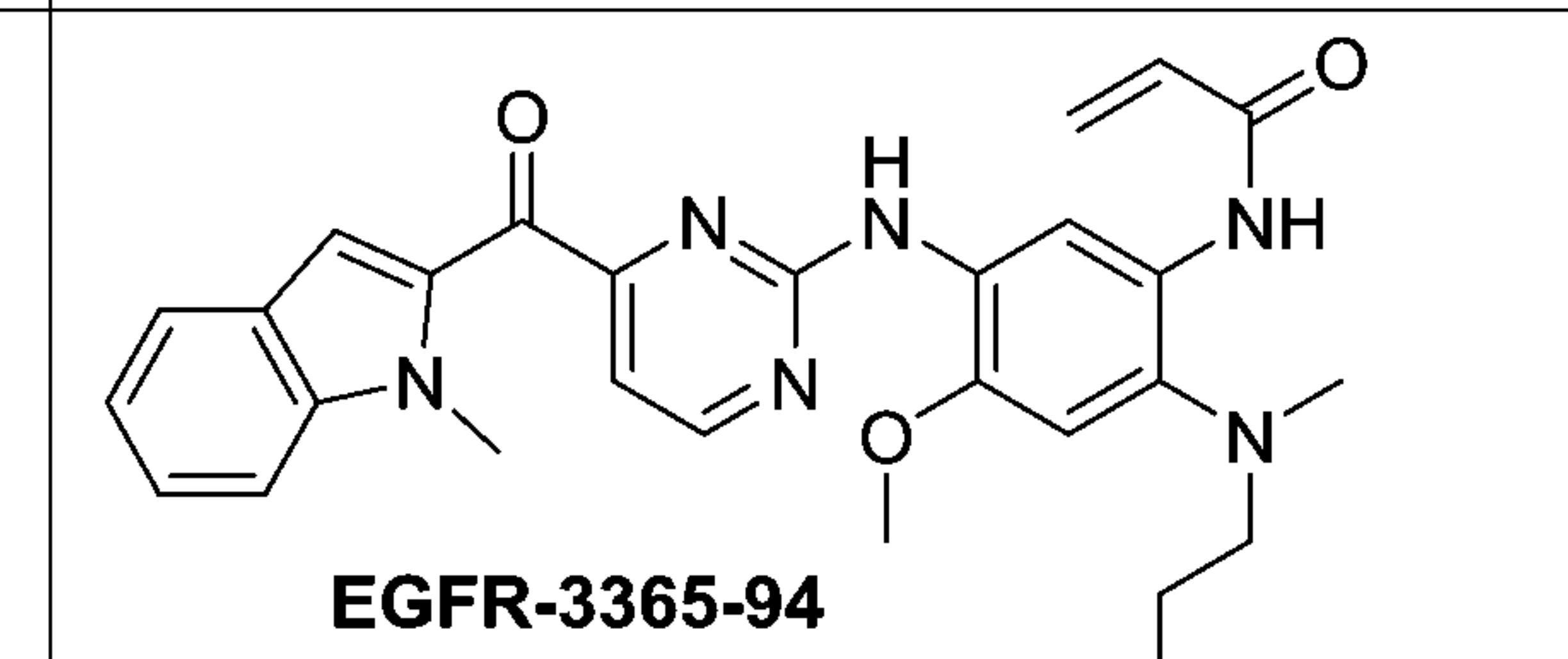
起始試劑	中間化合物	候選化合物
 1e	 3e	 EGFR_3365_11

 1f	 3f	 EGFR_3365_12
 1g	 3g	 EGFR_3365_13
 1h	 3h	 EGFR_3365_14
 1j	 3j	 EGFR_3365_16
 1k	 3k	 EGFR_3365_17

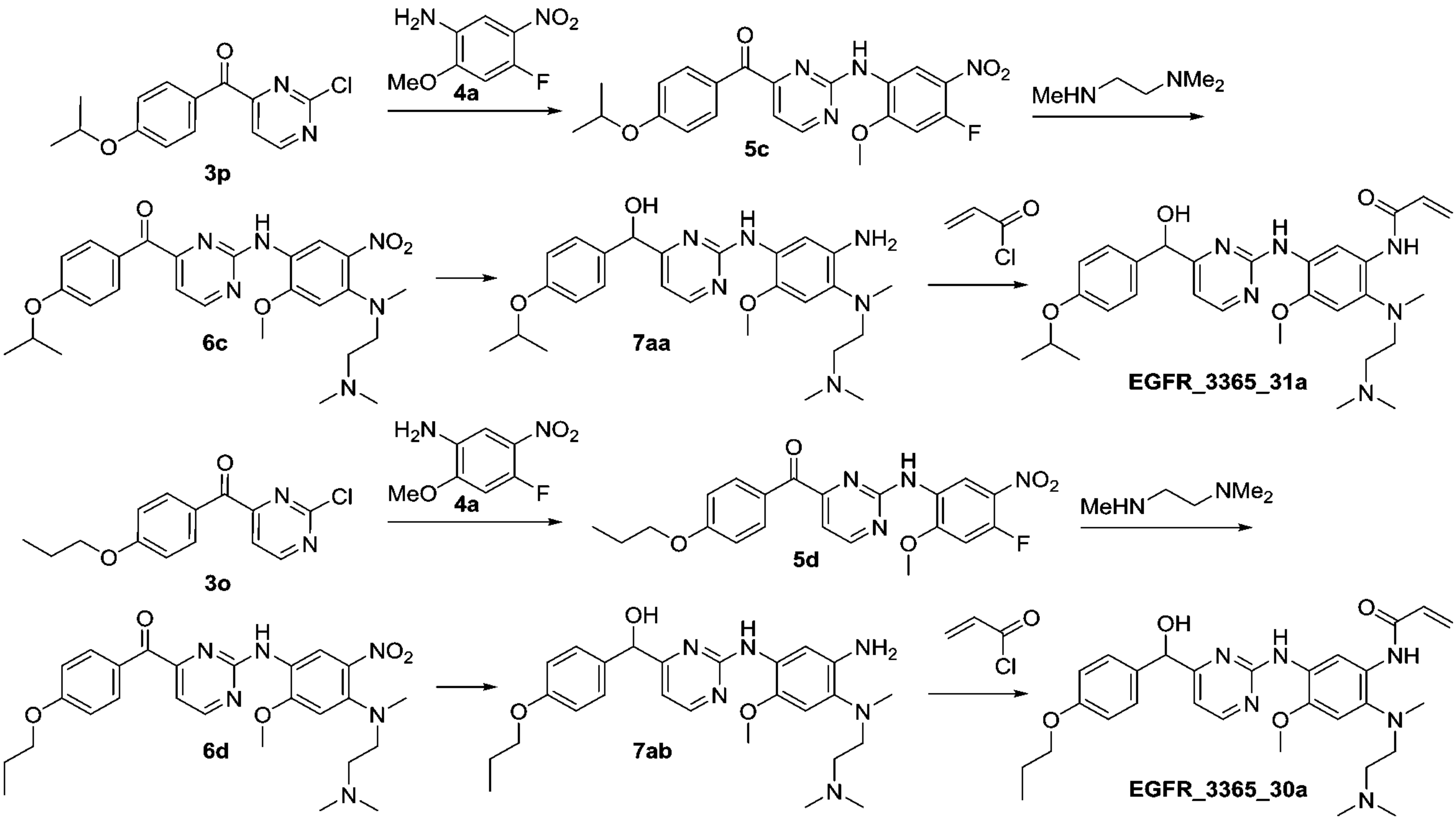
 1m	 3m	 EGFR_3365_28
 1n	 3n	 EGFR_3365_29
 1o	 3o	 EGFR_3365_30
 1p	 3p	 EGFR_3365_31
 1q	 3q	 EGFR_3365_32

 1r	 3r	 EGFR_3365_33
 1s	 3s	 EGFR_3365_34
 1t	 3t	 EGFR_3365_36
 1u	 3u	 EGFR_3365
 1v	 3v	 EGFR_3365_64
 1w	 3w	 EGFR_3365_66

 1x	 3x	 EGFR-3365_67
 1y	 3y	 EGFR-3365_68
 1z	 3z	 EGFR-3365_69
 1aa	 3aa	 EGFR_3365_70
 1ab	 3ab	 EGFR_3365_71
 1ac	 3ac	 EGFR_3365_78
 1ad	 3ad	 EGFR-3365_86

 1ae	 3ae	 EGFR_3365_91
 1af	 3af	 EGFR_3365_92
 1ag	 3ag	 EGFR-3365-94

【0147】 實施例5：化合物EGFR_3365_31a、EGFR_3365_30a的製備方法



【0148】 步驟1：化合物5c的製備

【0149】 化合物5c以與化合物EGFR_3365_10類似的方式製備，但其中以化合物3p代替化合物3d，並以苯胺4a代替4b。

【0150】 化合物5d以類似方式製備，但其中使用相應的起始化合物3o。

【0151】 步驟2：化合物6c的製備

【0152】 化合物6c以與化合物6a類似的方式製備，但其中以化合物5c代替化合物5a。

【0153】 化合物6d以類似方式製備，但其中使用相應的中間化合物5d。

【0154】 步驟3：化合物7aa的製備

【0155】 將 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ （13.75g，78.2mmol）加入透過將化合物6c（4.1g，7.82mmol）溶於120mL的甲醇/水（1:2）混合物中而形成的溶液中。反應混合物在40°C下攪拌1小時後，將所得混合物濃縮，並用二氯甲烷萃取產物。有機層合併後，以 Na_2SO_4 乾燥，並過濾和真空濃縮。產物透過以二氯甲烷/甲醇（梯度為9:1~1:1）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。所得化合物7aa為棕色油狀物，產量為3.6g（96%）。

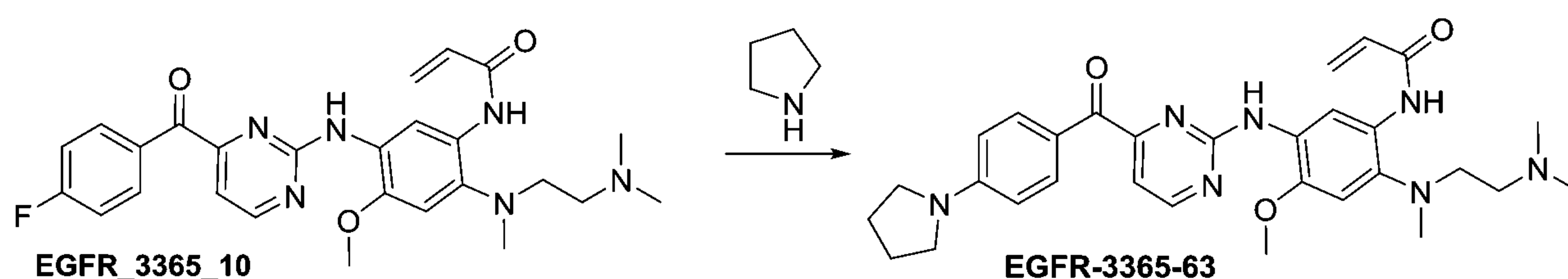
【0156】 化合物7ab以類似方式製備，但其中使用相應的中間化合物6d。

【0157】 步驟4：化合物EGFR_3365_31a的製備

【0158】 將N,N-二異丙基乙胺（0.63g，4.84mmol）的二氯甲烷（5mL）溶液在-70°C的氮氣氛下逐滴加入7aa（2.0g，4.03mmol）的二氯甲烷（40mL）溶液中，然後加入丙烯醯氯（0.33g，3.63mmol）的二氯甲烷（5mL）溶液。反應混合物在-40°C下攪拌2小時後，在加入同一溫度的水，並以二氯甲烷萃取產物。有機層合併後，以 Na_2SO_4 乾燥，並過濾和真空濃縮。產物透過以二氯甲烷/甲醇（梯度為99:1~90:1）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。所得化合物EGFR_3365_31a為白色粉末，產量為0.81g（37%）。

【0159】 化合物EGFR_3365_30a以類似方式製備，但其中使用相應的中間化合物7ab。

【0160】實施例6：化合物 EGFR_3365_63 、 EGFR_3365_58 、 EGFR_3365_61 、 EGFR_3365_62 、 EGFR_3365_62a 、 EGFR_3365_72 、 EGFR_3365_90 、 EGFR_3365_97 、 EGFR_3365_98 、 EGFR_3365_105 、 EGFR_3365_106 、 EGFR_3365_106a 、 EGFR_3365_108 、 EGFR_3365_109 、 EGFR_3365_110 、 EGFR_3365_111 、 EGFR_3365_112 、 EGFR_3365_112a 、 EGFR_3365_113 、 EGFR_3365_114 、 EGFR_3365_115 、 EGFR_3365_121a的製備方法

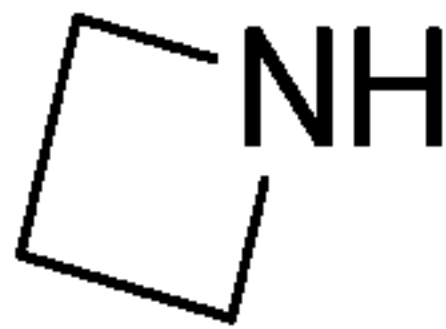
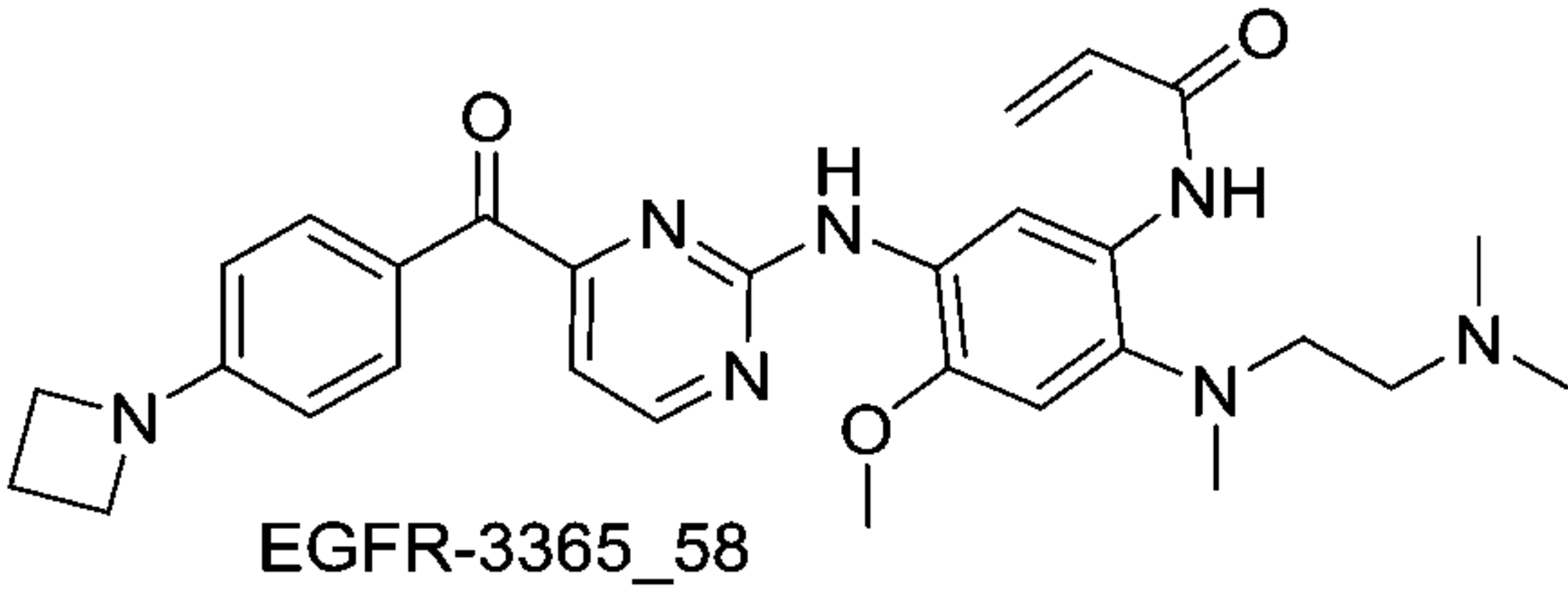
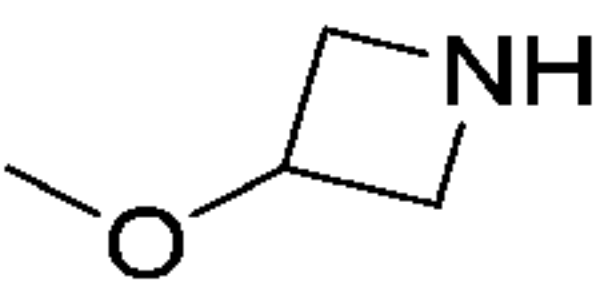
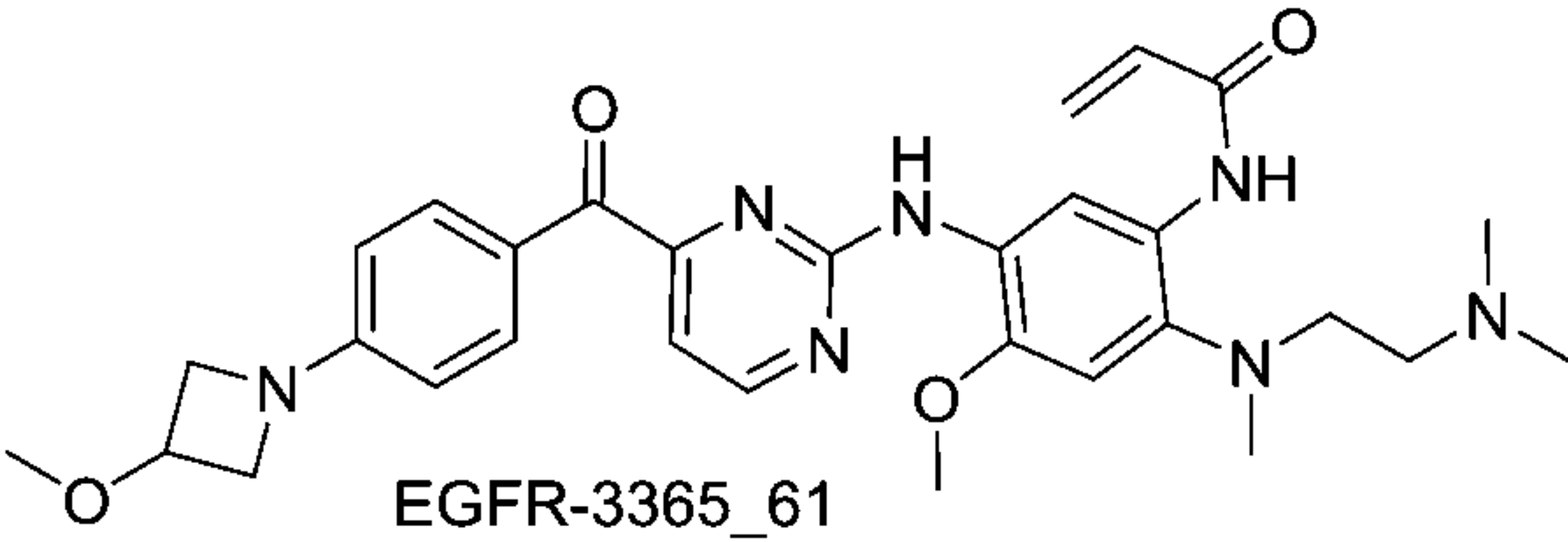
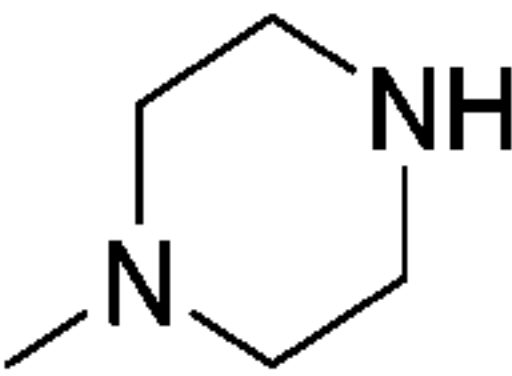
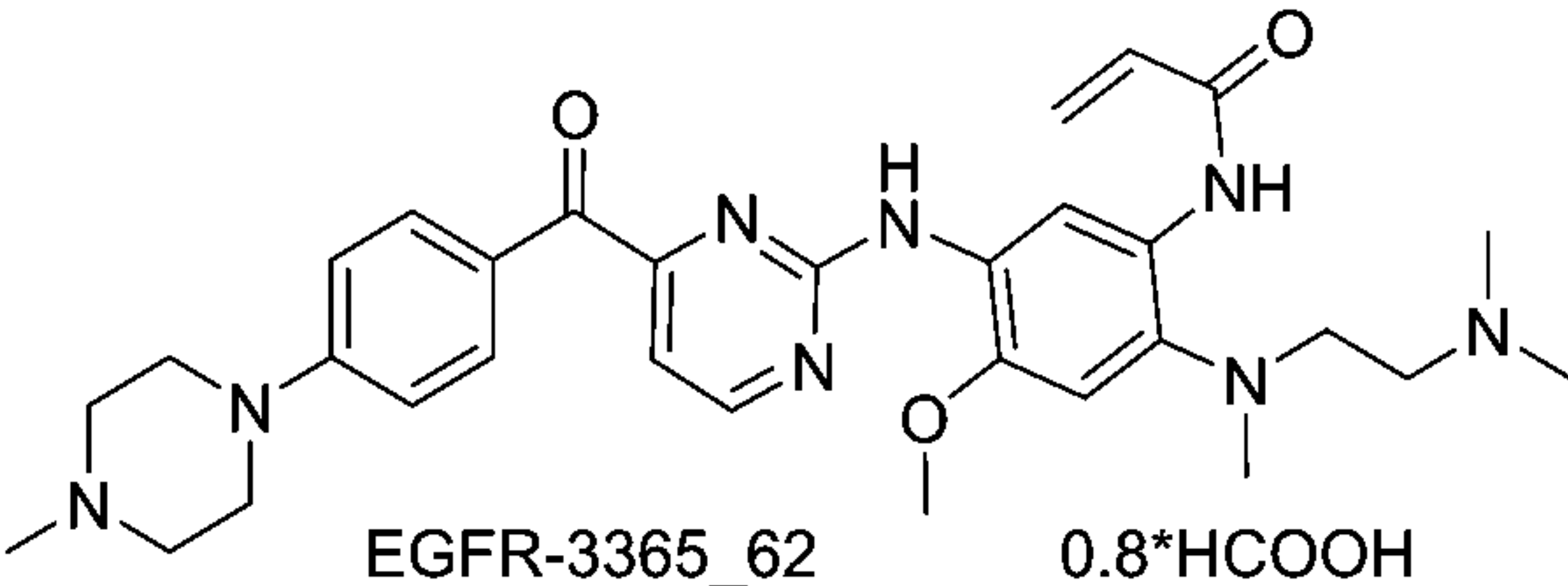
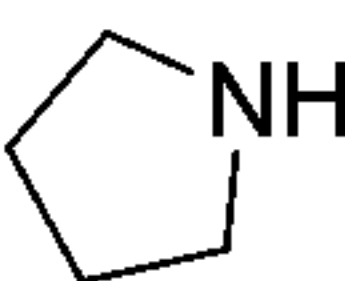
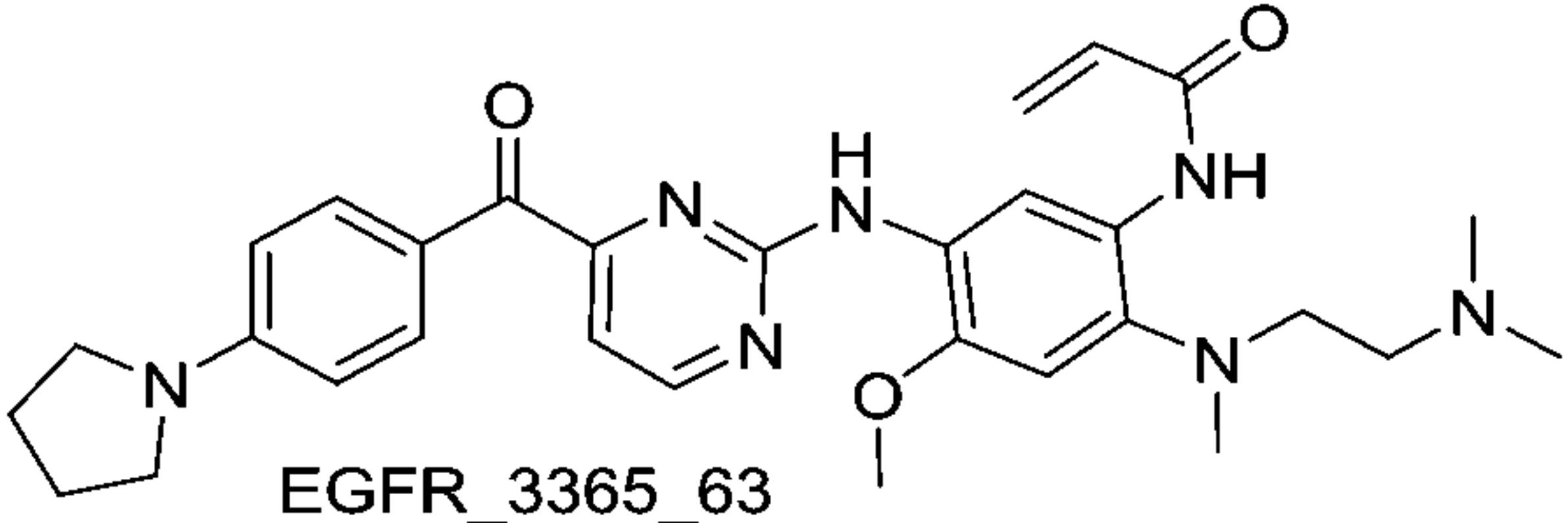
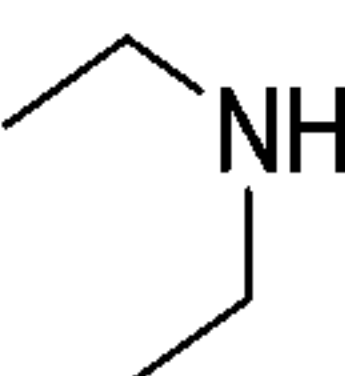
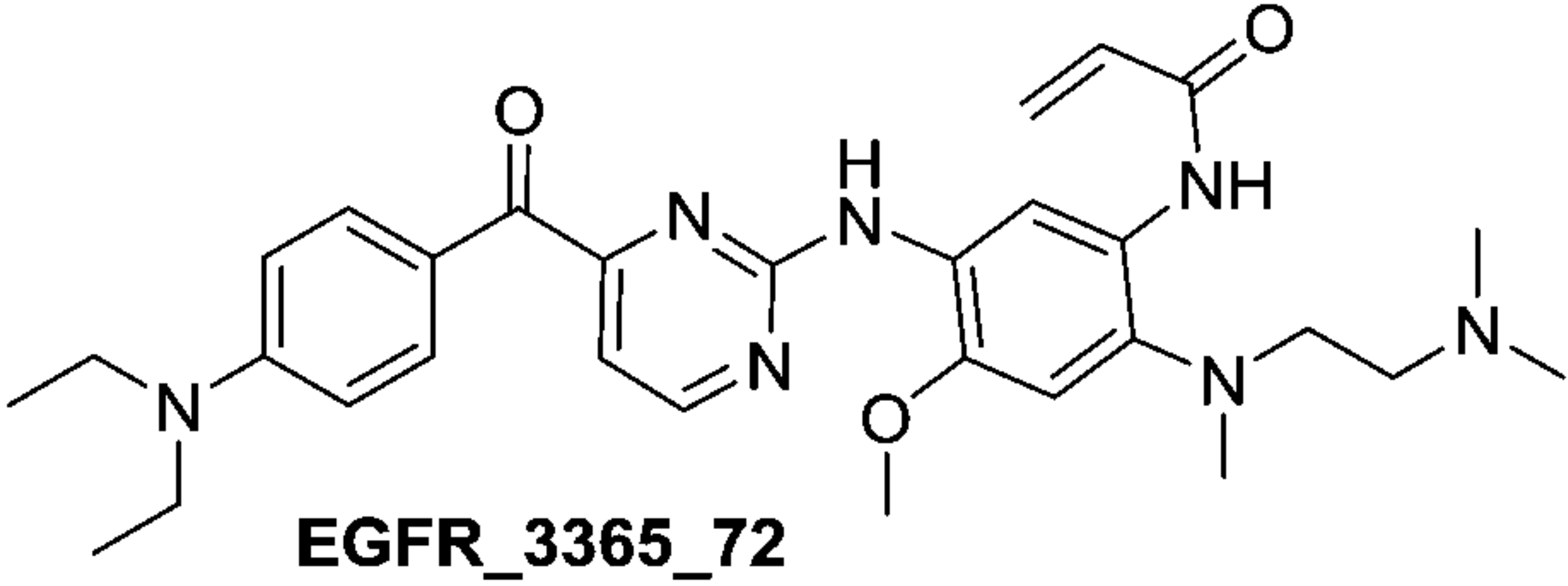
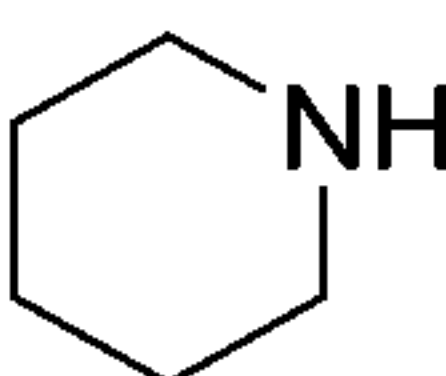
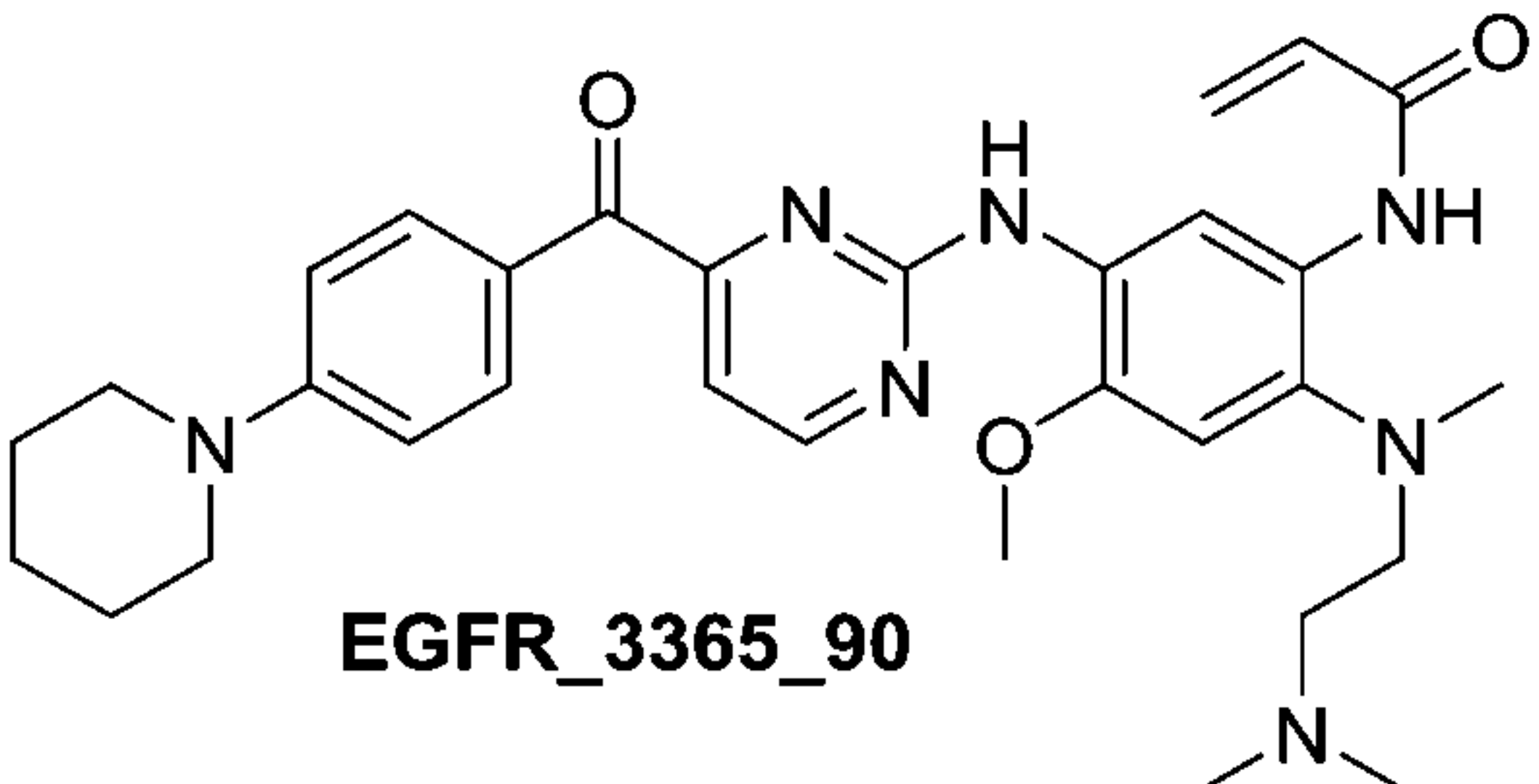
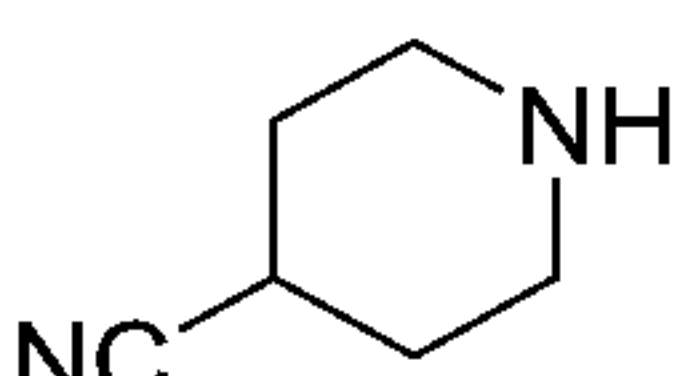
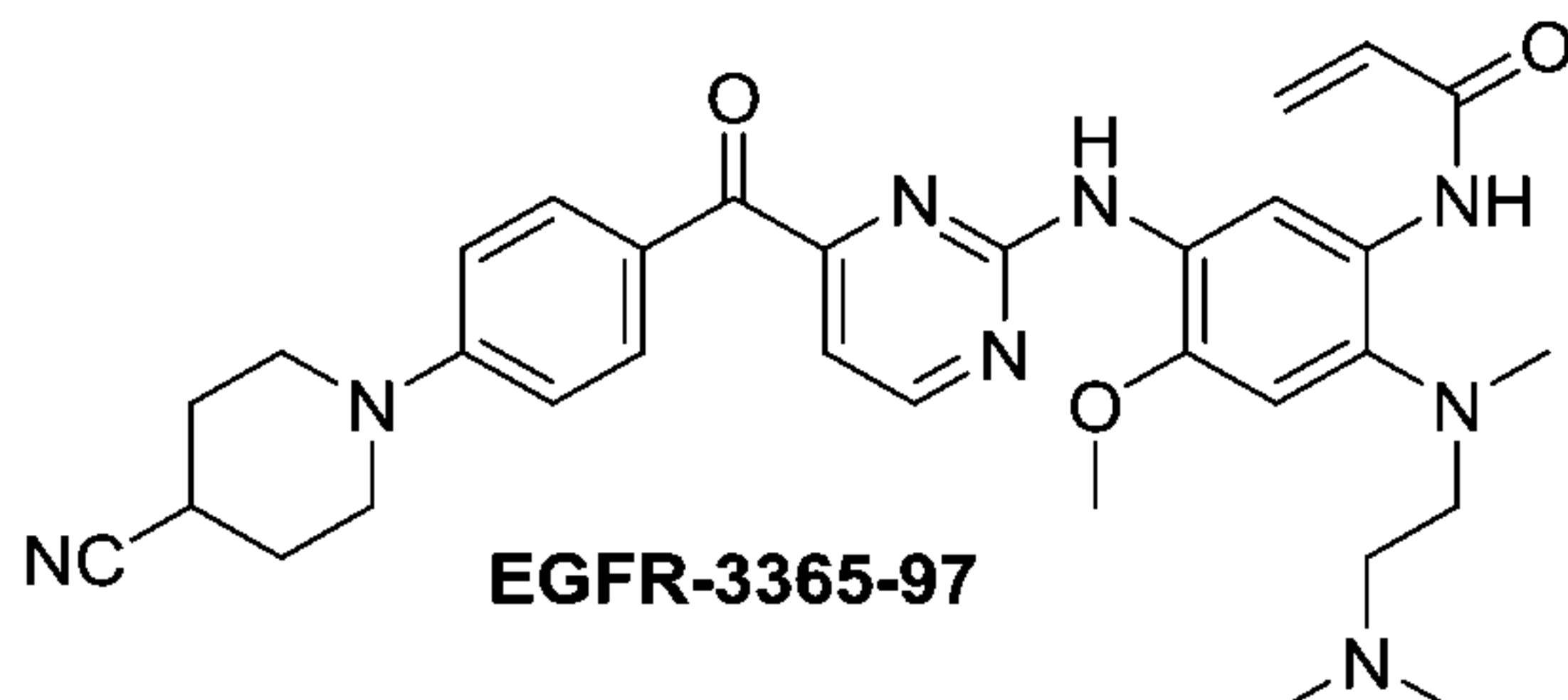


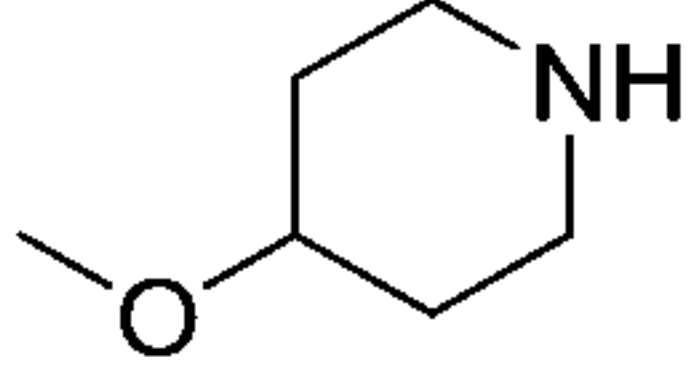
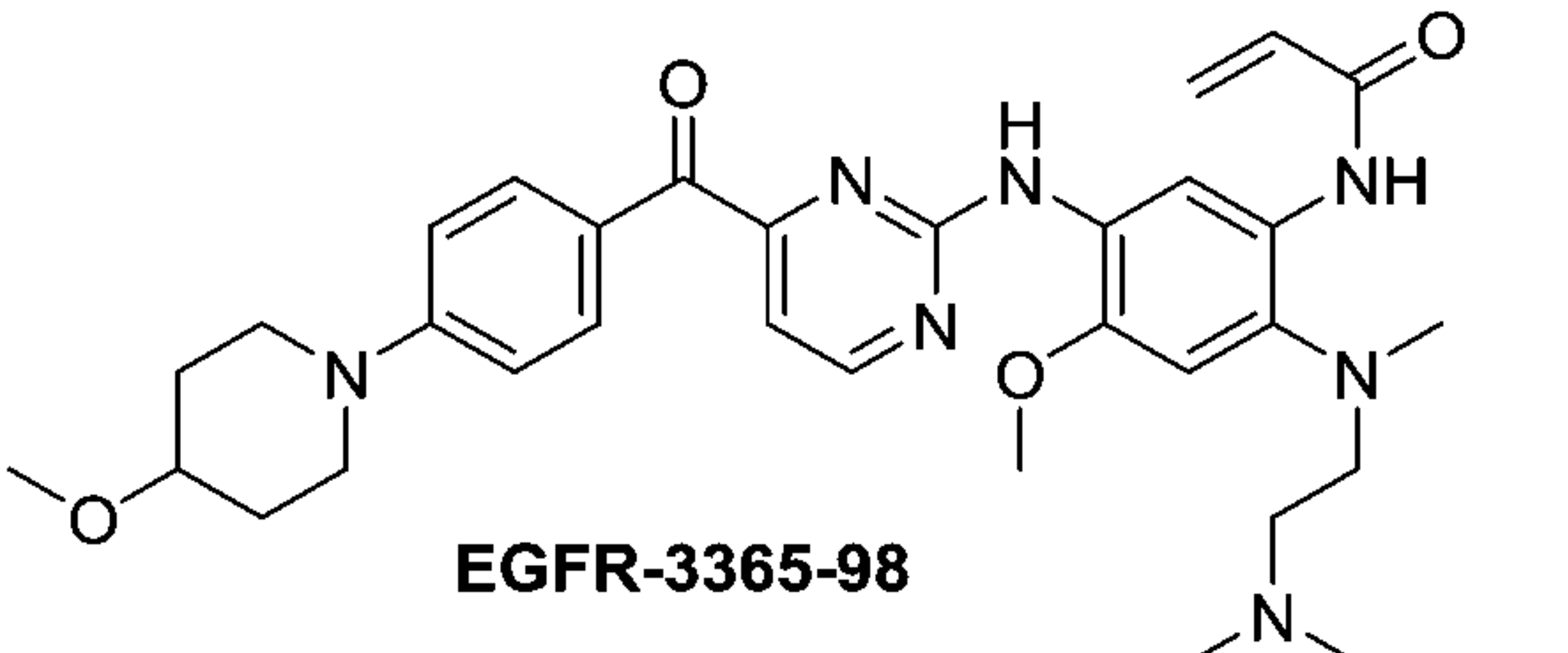
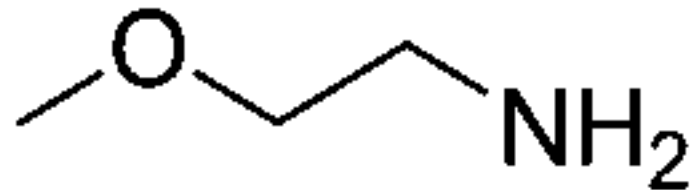
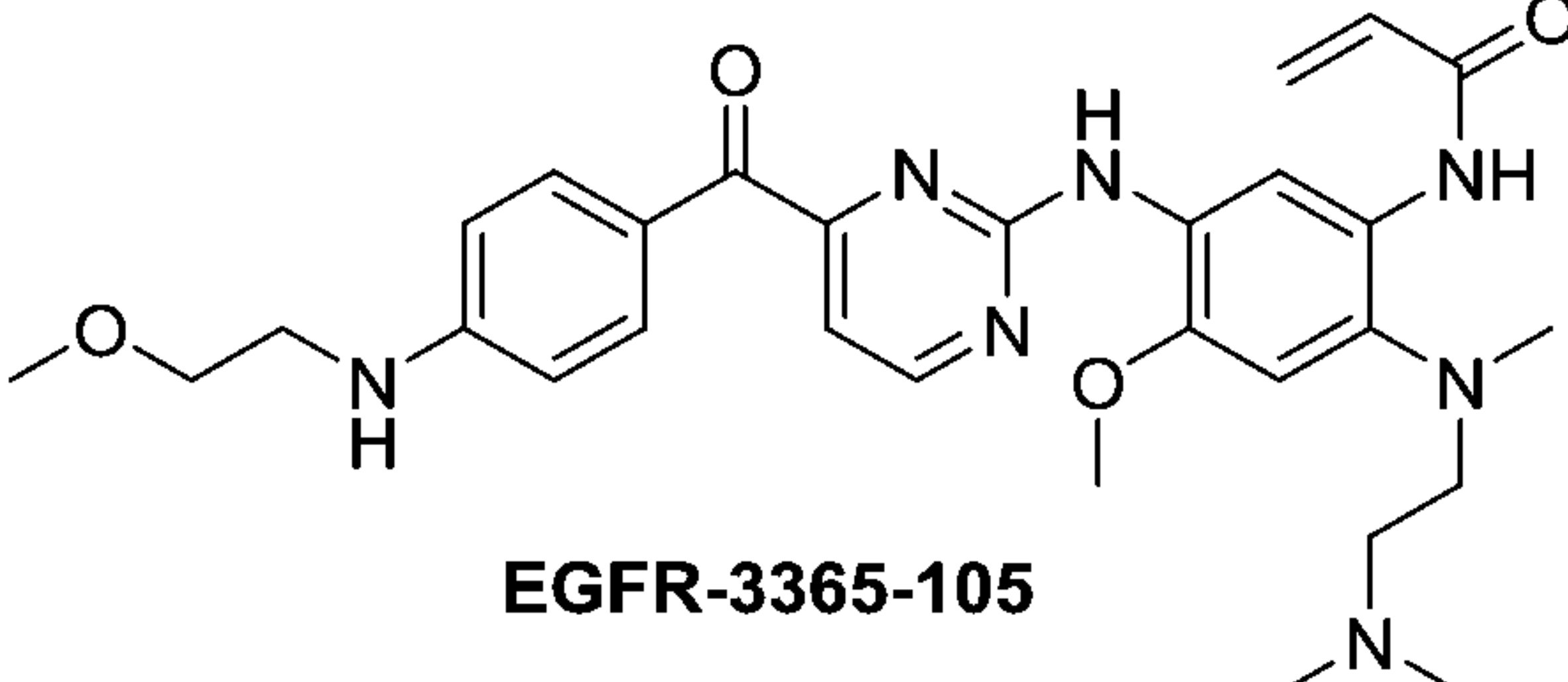
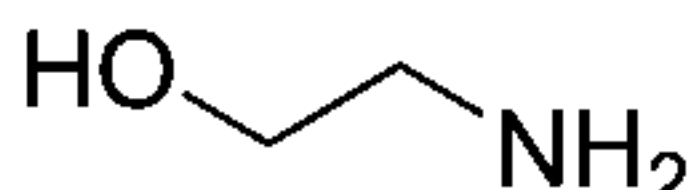
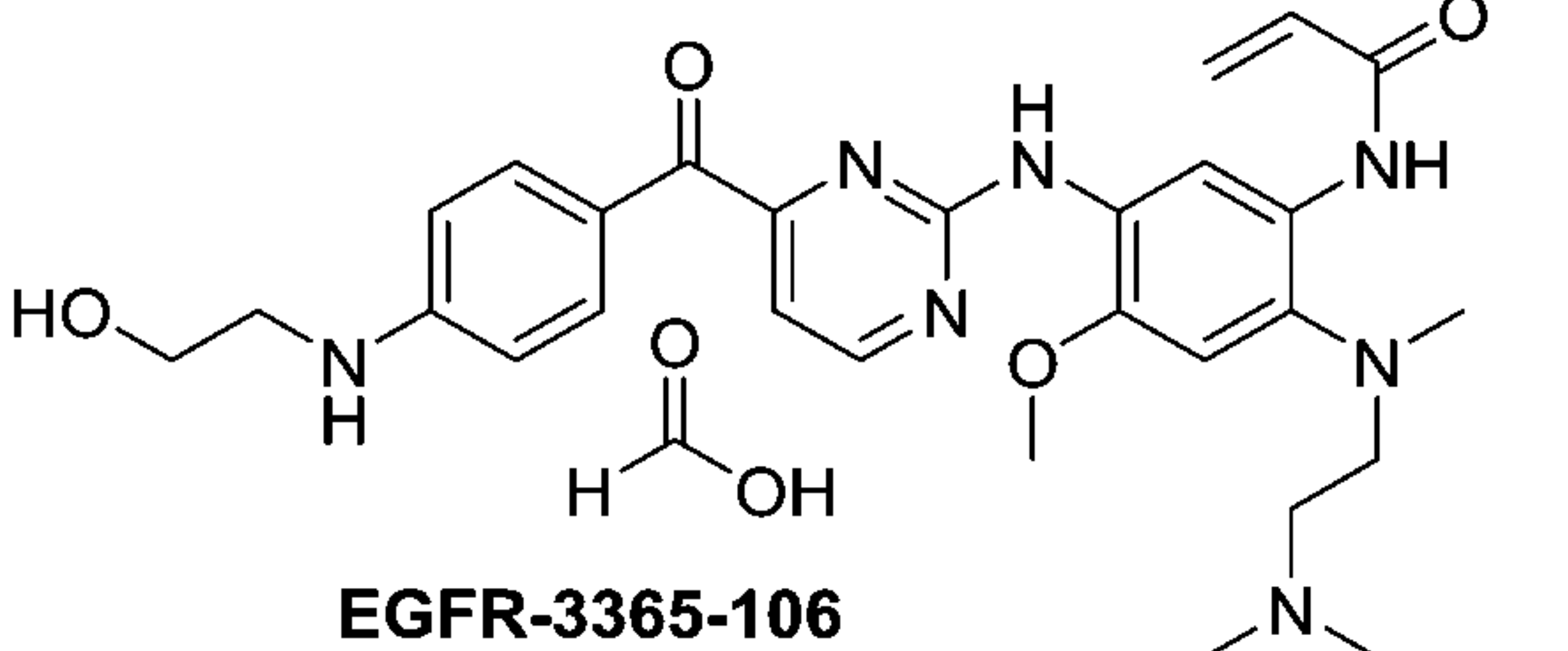
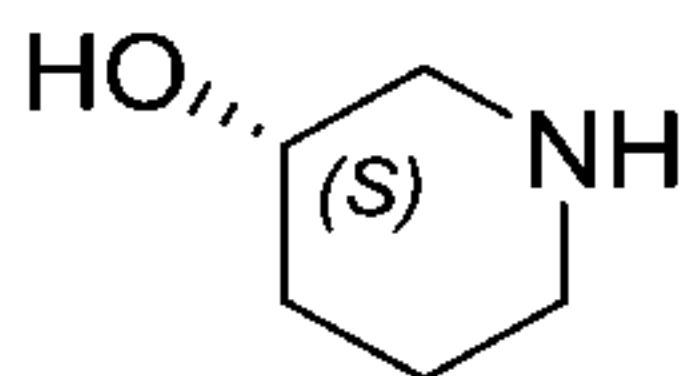
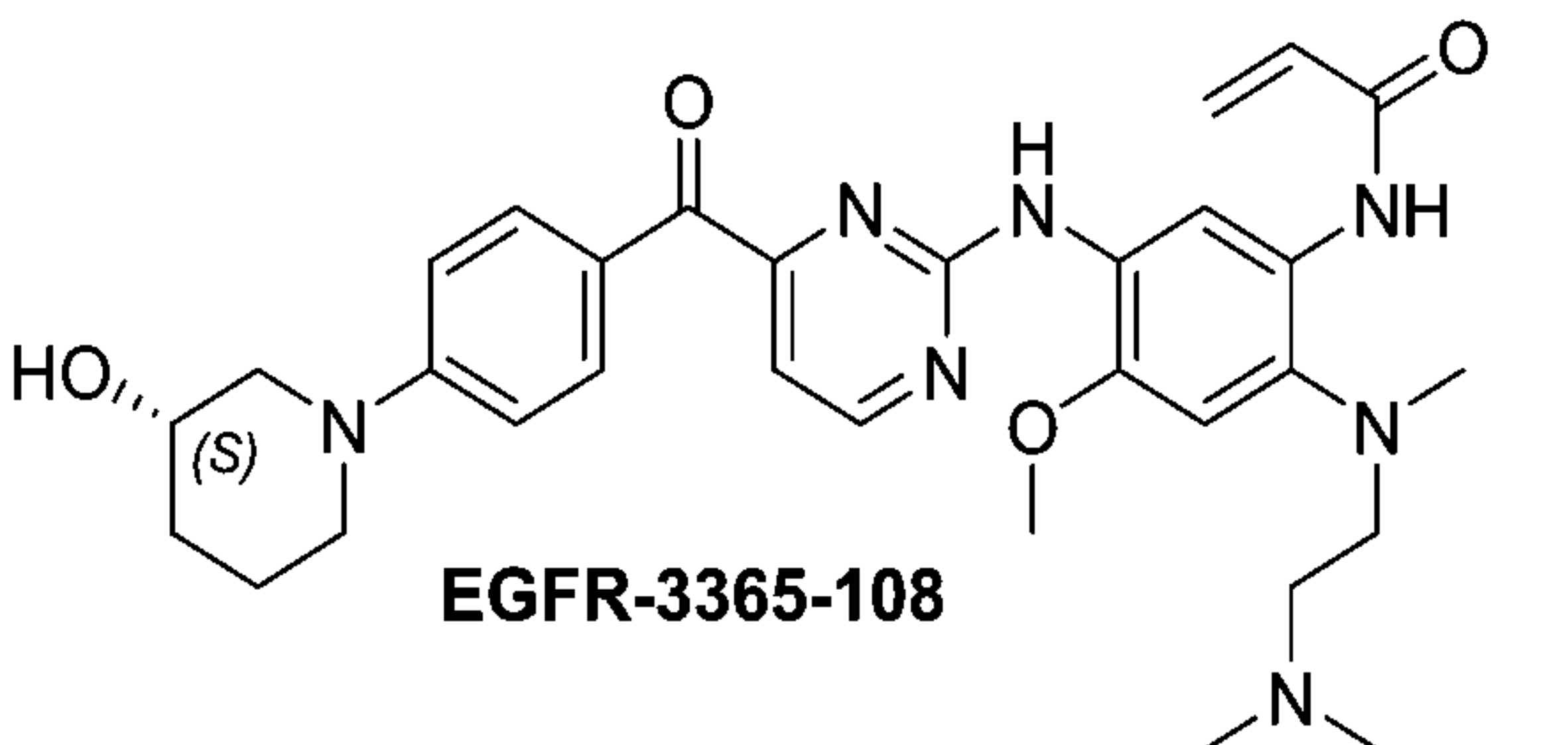
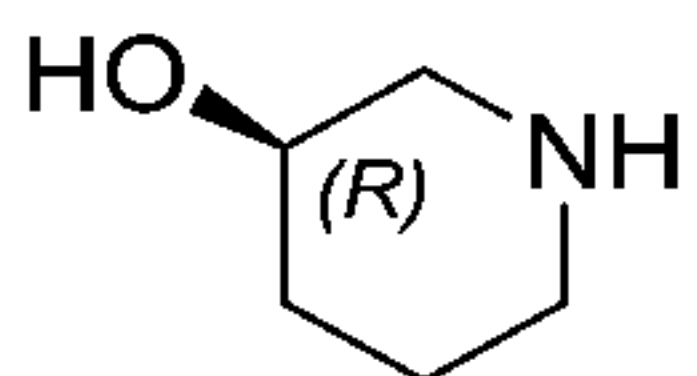
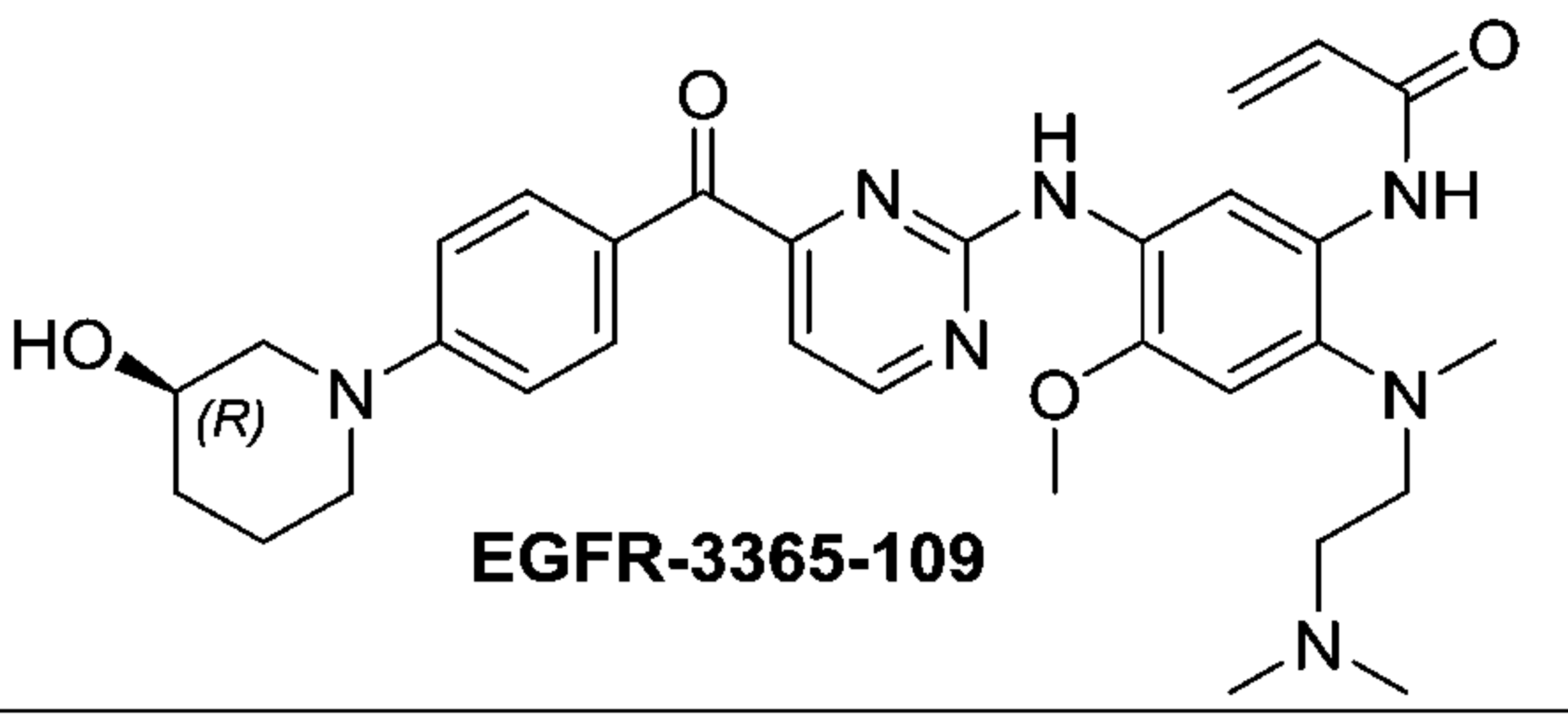
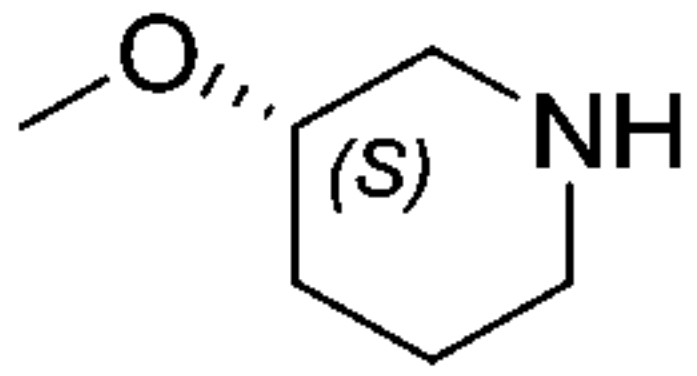
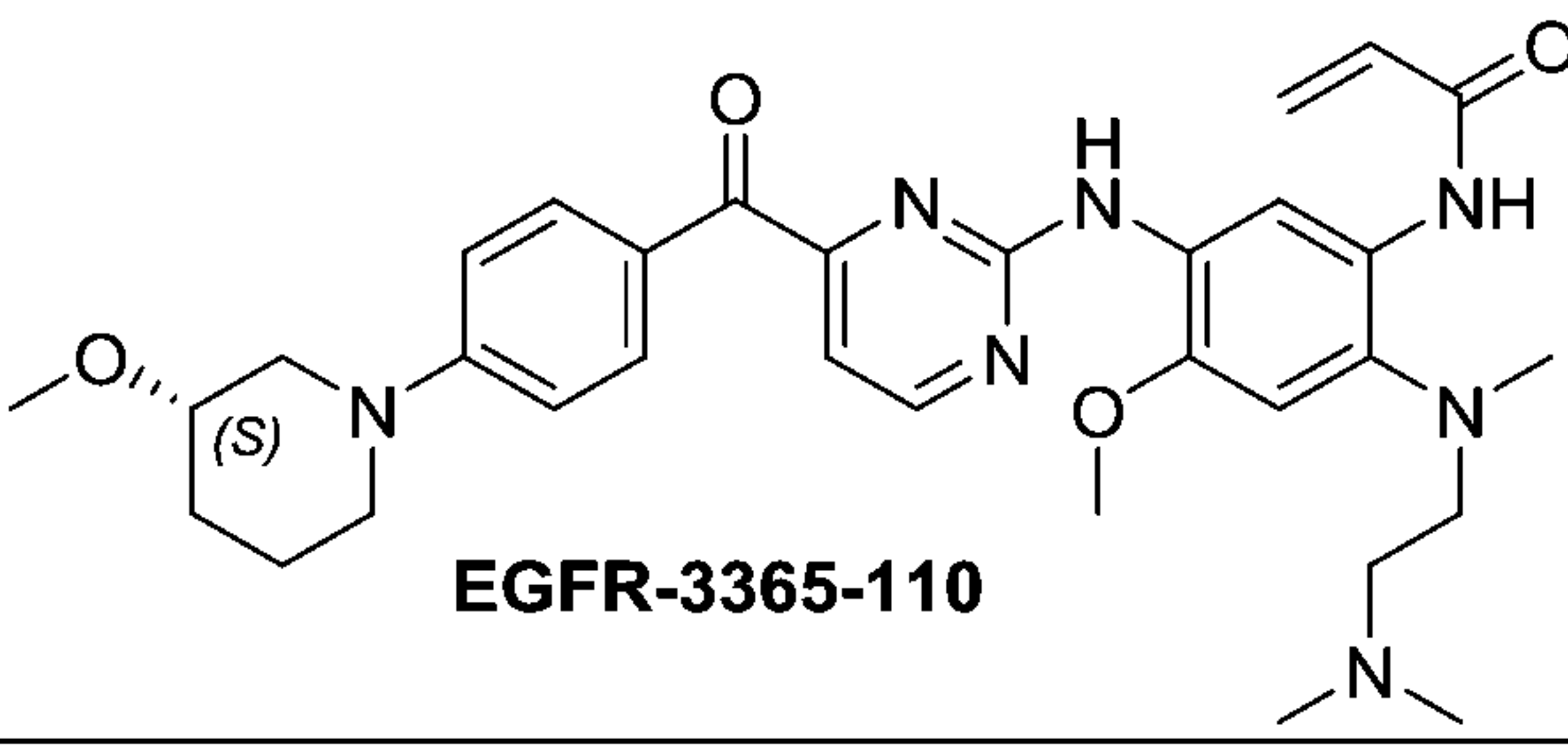
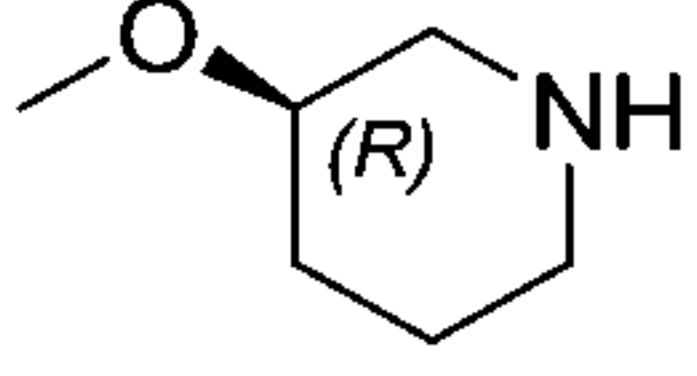
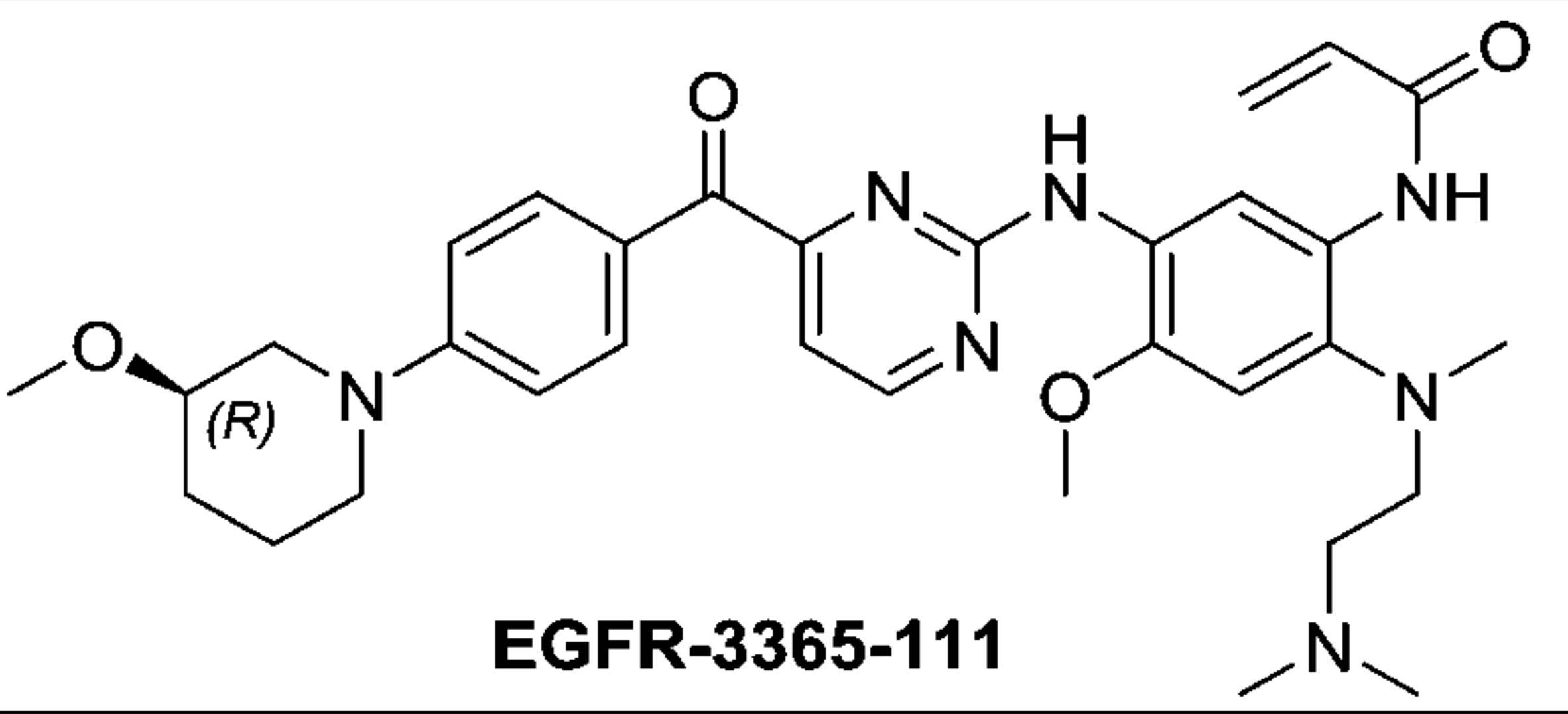
【0161】將 K_2CO_3 (36mg , 0.258mmol , 1.25 當量) 加入化合物 EGFR_3365_10 (102mg , 0.21mmol) 與吡咯烷 (17 μ l , 0.21mmol , 1當量) 的 DMF (1mL) 溶液中後，將所得懸浮液在80°C下攪拌12小時。將反應混合物倒入水中後，用乙酸乙酯萃取產物。有機層合併後，以 Na_2SO_4 乾燥，並過濾和真空濃縮。產物透過以乙酸乙酯/三乙胺 (1/0.075) 為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物EGFR_3365_63的產量為72mg。此外，產物還以製備HPLC進行純化，純化後的所得量為48mg (43%) 。

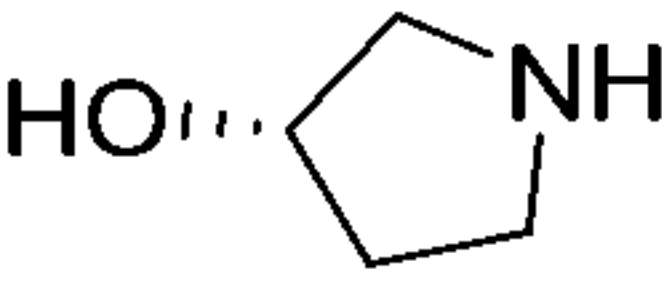
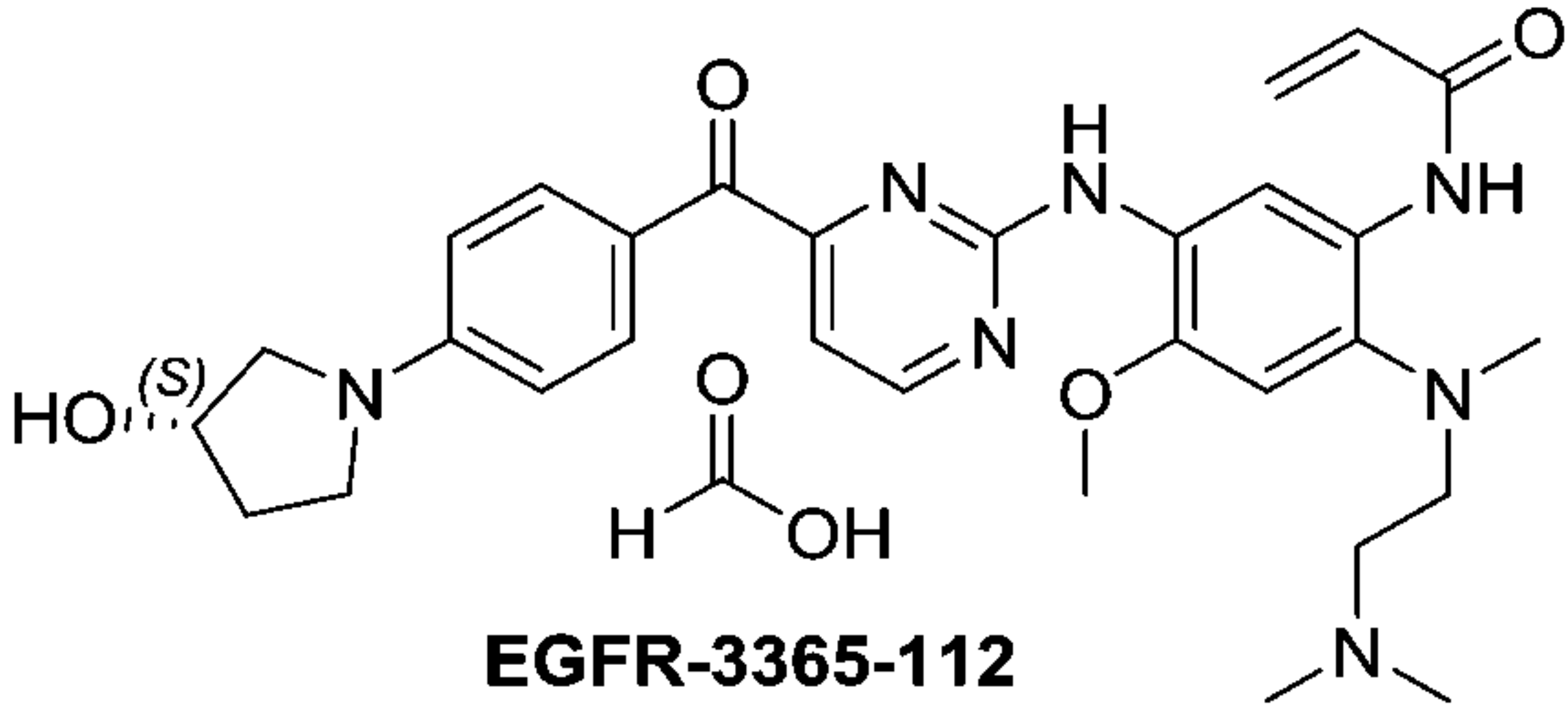
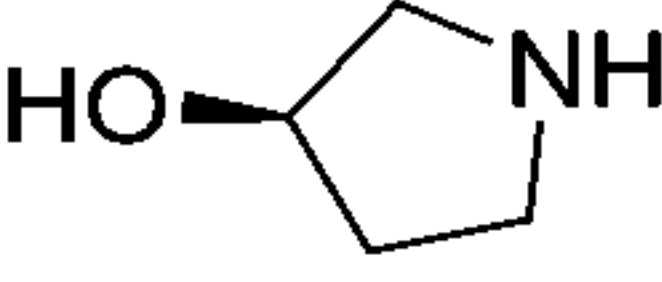
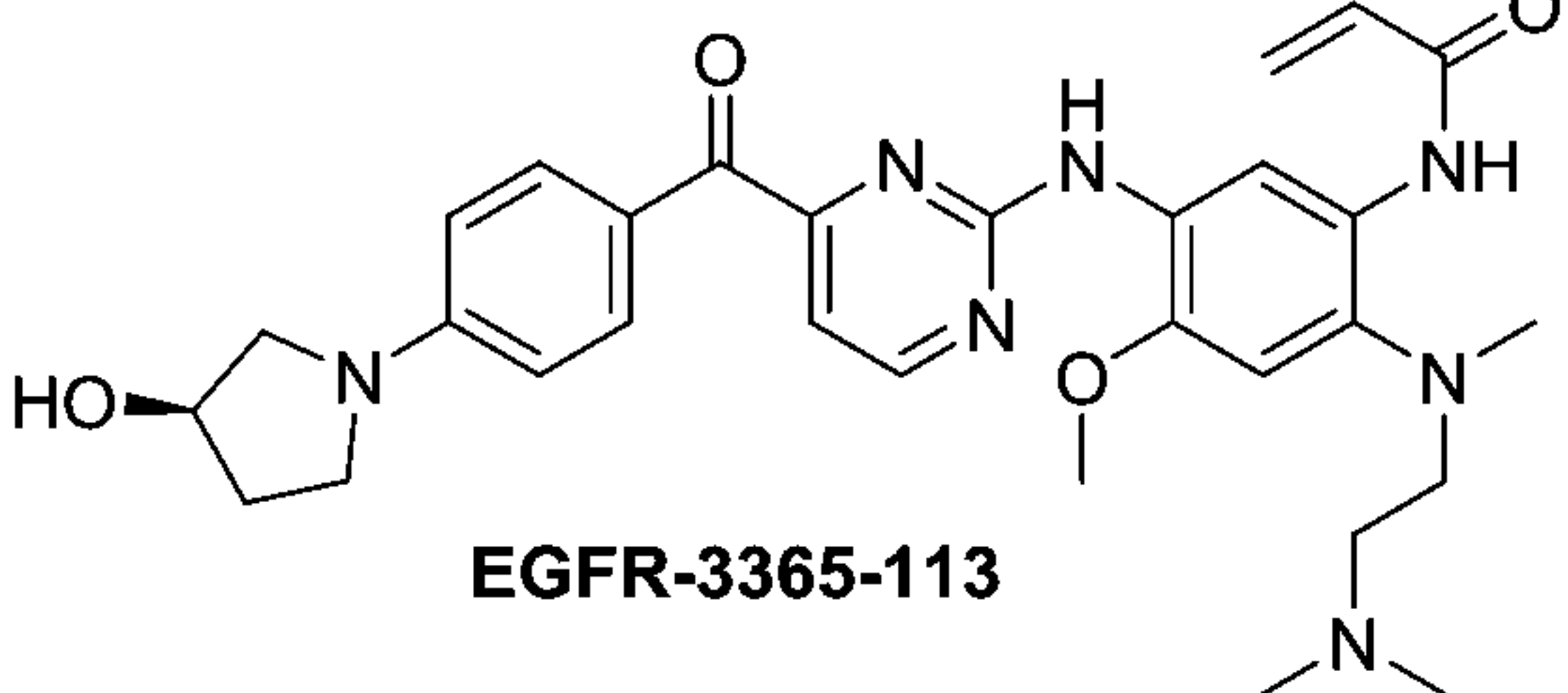
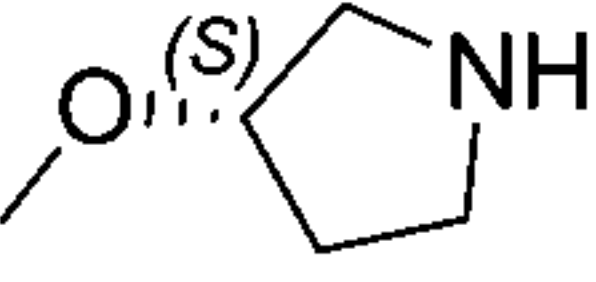
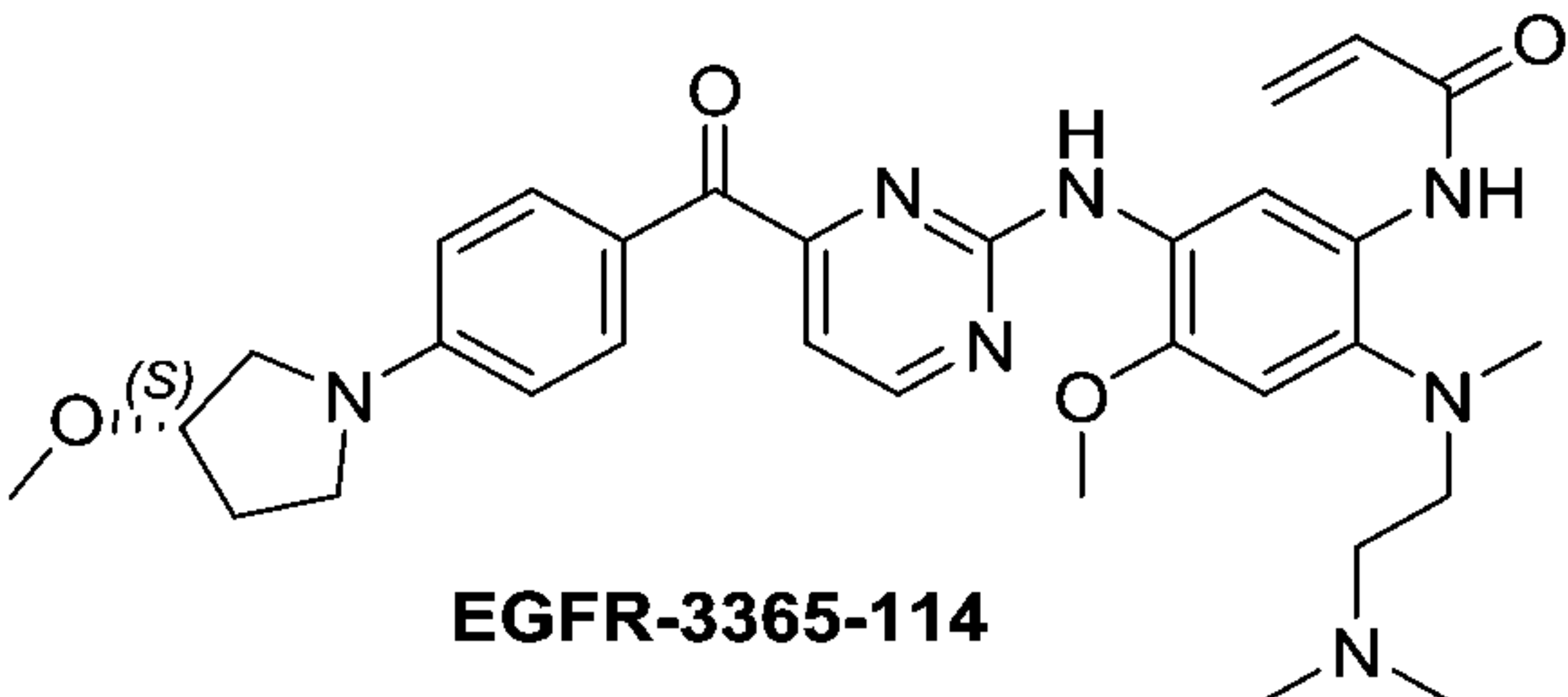
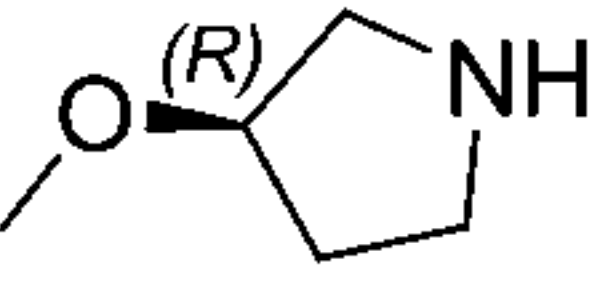
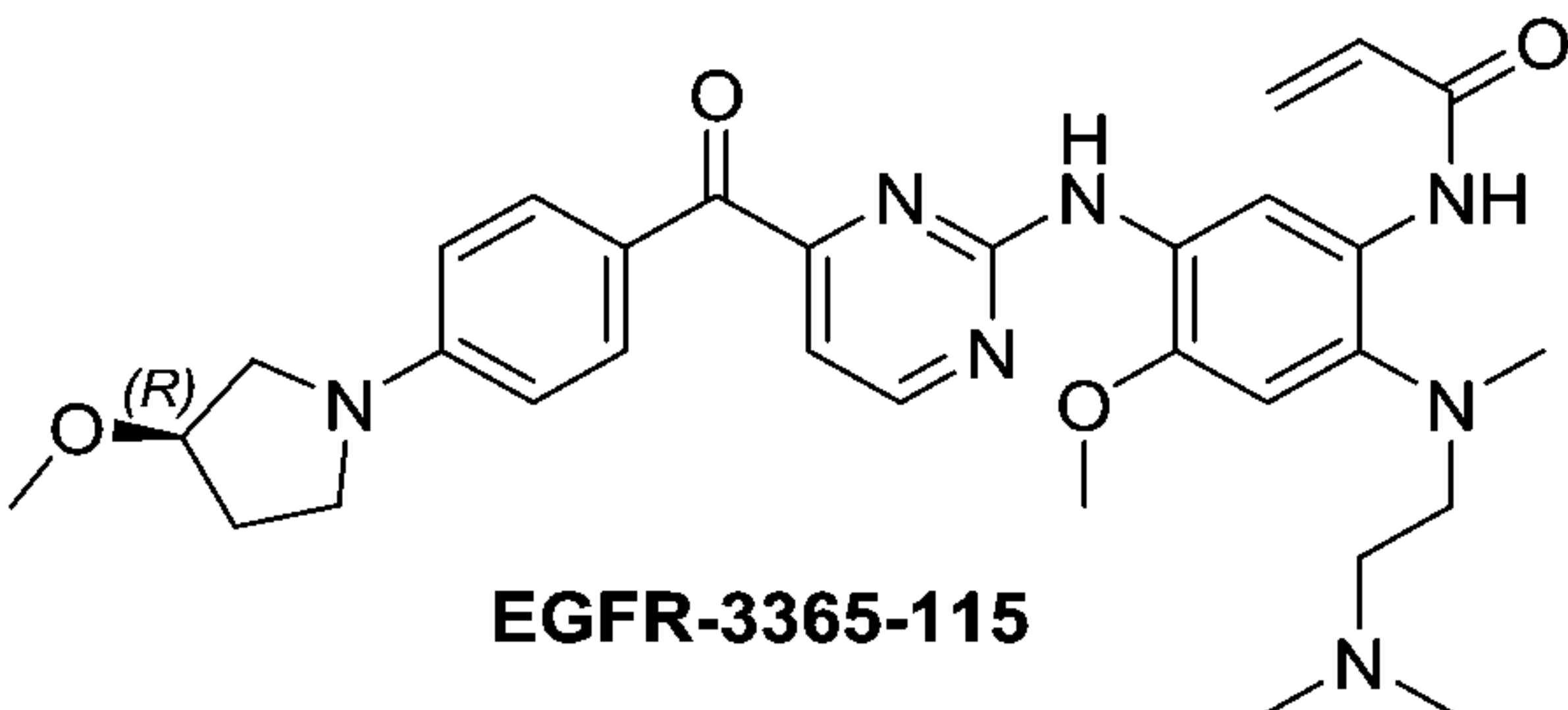
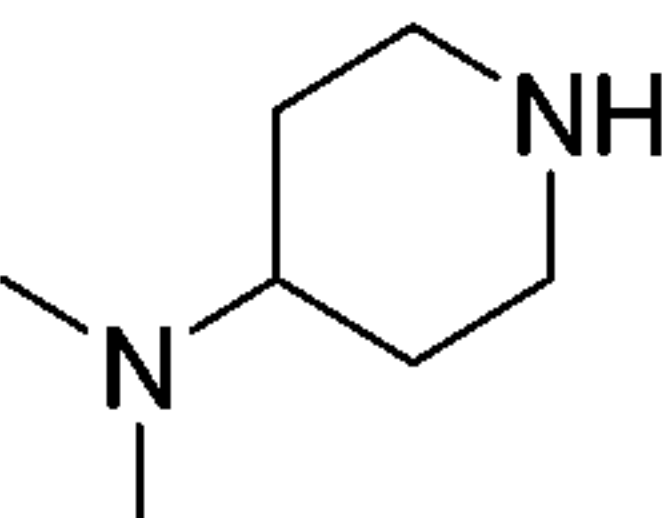
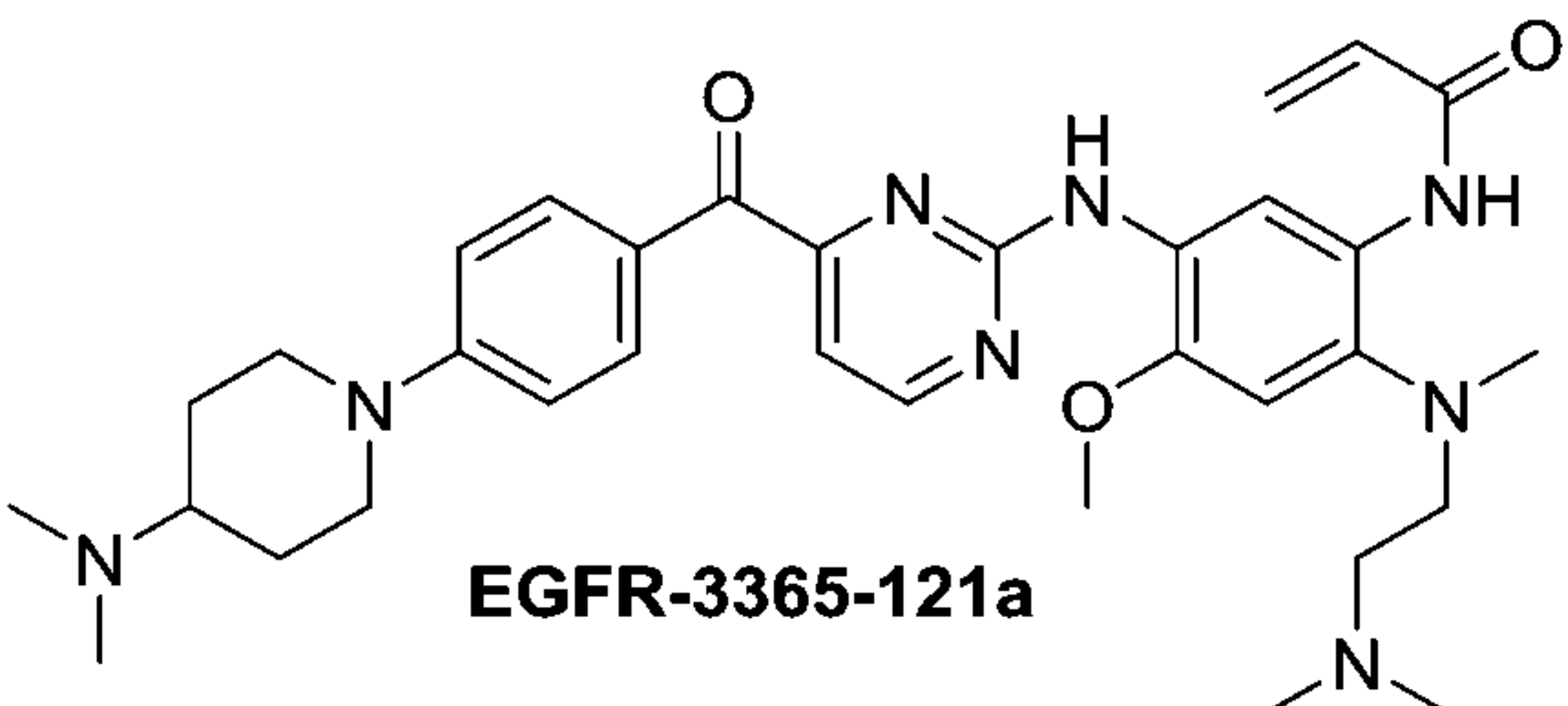
【0162】化合物 EGFR_3365_58 、 EGFR_3365_61 、 EGFR_3365_62 、 EGFR_3365_62a 、 EGFR_3365_72 、 EGFR_3365_90 、 EGFR_3365_97 、 EGFR_3365_98 、 EGFR_3365_105 、 EGFR_3365_106 、 EGFR_3365_106a 、 EGFR_3365_108 、 EGFR_3365_109 、 EGFR_3365_110 、 EGFR_3365_111 、 EGFR_3365_112 、 EGFR_3365_112a 、 EGFR_3365_113 、 EGFR_3365_114 、

EGFR_3365_115、EGFR_3365_121a以類似方式製備，但其中使用表4所示的相應起始試劑。

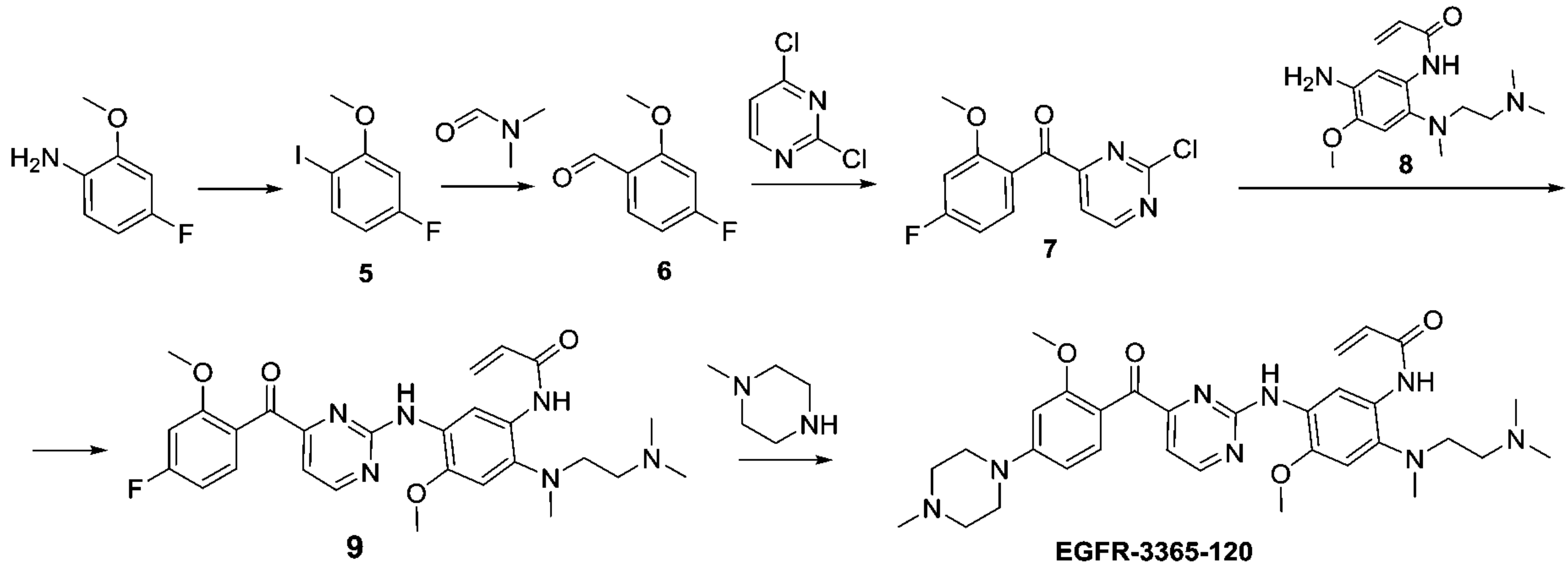
【0163】 表4

起始試劑	候選化合物
	 EGFR-3365_58
	 EGFR-3365_61
	 EGFR-3365_62 0.8*HCOOH
	 EGFR_3365_63
	 EGFR_3365_72
	 EGFR_3365_90
	 EGFR-3365-97

	 EGFR-3365-98
	 EGFR-3365-105
	 EGFR-3365-106
	 EGFR-3365-108
	 EGFR-3365-109
	 EGFR-3365-110
	 EGFR-3365-111

	 EGFR-3365-112
	 EGFR-3365-113
	 EGFR-3365-114
	 EGFR-3365-115
	 EGFR-3365-121a

【0164】 實施例 7：化合物 EGFR_3365_120、EGFR_3365_122、EGFR_3365_123、EGFR_3365_127的製備方法



【0165】 步驟1：化合物5的製備

【0166】 將4-氟-2-甲氧基苯胺（2.50g，17.5mmol）溶於14mL濃縮HCl後，冷卻至0°，然後在攪拌條件下加入NaNO₂（1.45g，21.0mmol）的水（13mL）溶液。攪拌40分鐘後，將所得溶液在室溫下逐滴加入KI（8.73g，52.6mmol）的水（30mL）溶液中。所得混合物在35~40°C下攪拌1小時後，以乙酸乙酯（3×70mL）萃取產物。萃取物以Na₂S₂O₃溶液洗滌後，以Na₂SO₄乾燥。產物透過以己烷為洗脫液的矽膠柱色譜分離。所得2-碘-5-氟苯甲醚5為無色固體，產量為3.46g（78%）。

【0167】 步驟2：化合物6的製備

【0168】 將2-碘-5-氟苯甲醚5（3.46g，13.0mmol）溶於70mL的THF後，將反應混合物在氮氣氛下冷卻至-10°C，然後加入異丙基氯化鎂的2M THF（8.50mL，17.0mmol）溶液。攪拌30分鐘後，加入DMF（2.89g，39.1mmol），並繼續攪拌30分鐘。隨後，將反應混合物升至室溫，並加入20mL的飽和NH₄Cl水溶液。所得混合物以乙酸乙酯（3×70mL）萃取。萃取物以水（5×20mL）洗滌後，以Na₂SO₄乾燥。產物透過以乙酸乙酯/己烷（1:9）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。2-甲氧基-4-氟苯甲醛6的產量為1.9g（94%）。

【0169】 步驟3：化合物7的製備

【0170】 將2-甲氧基-4-氟苯甲醛（0.40g，2.60mmol）、2,4-二氯嘧啶（0.59g，3.89mmol）、碘化1,3-二甲基咪唑（0.31g，1.30mmol）溶於9mL的DMF中後，反應混合物通氮2分鐘，並加入NaH（0.13g，2.24mmol，以60%懸浮於石蠟中）。所得混合物在75°C的氮氣氛下攪拌4小時後，在反應混合物內加入2,4-二氯嘧啶（0.3g，1.95mmol）、碘化1,3-二甲基咪唑（0.16g，0.65mmol）及NaH（0.065g，1.12mmol），並在攪拌條件下加熱1小時。隨後，加入NaH（0.065g，1.12mmol），並繼續加熱2小時。將20mL水加入所得混合物後，用乙酸乙酯

(3×50mL) 萃取產物。萃取物以水(4×10mL)洗滌後，以Na₂SO₄乾燥。產物透過以乙酸乙酯/己烷(1:9)為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物7的產量為0.21g (30%)。

【0171】 步驟4：化合物9的製備

【0172】 將化合物7(0.12g, 0.45mmol)、苯胺8(0.28g, 0.90mmol)、BINAP(0.057g, 0.09mmol)、Cs₂CO₃(0.44g, 1.35mmol)及Pd(OAc)₂(10mg, 0.05mmol, 10mmol%)溶於3.6mL的二惡烷中後，置於螺旋蓋容器中。反應混合物透過通氮5分鐘脫氣後，在90°C的氮氣氛下攪拌4小時。產物透過以乙基三乙胺/乙酸乙酯/己烷(2:40:10)為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物9的產量為0.18g (69%)。

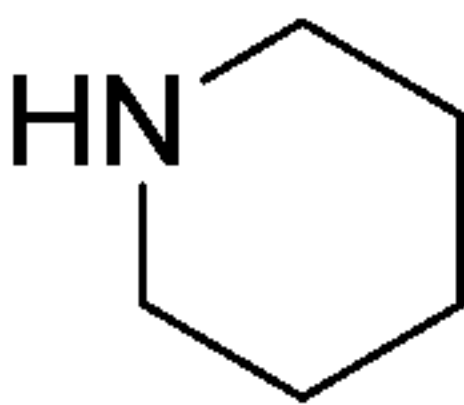
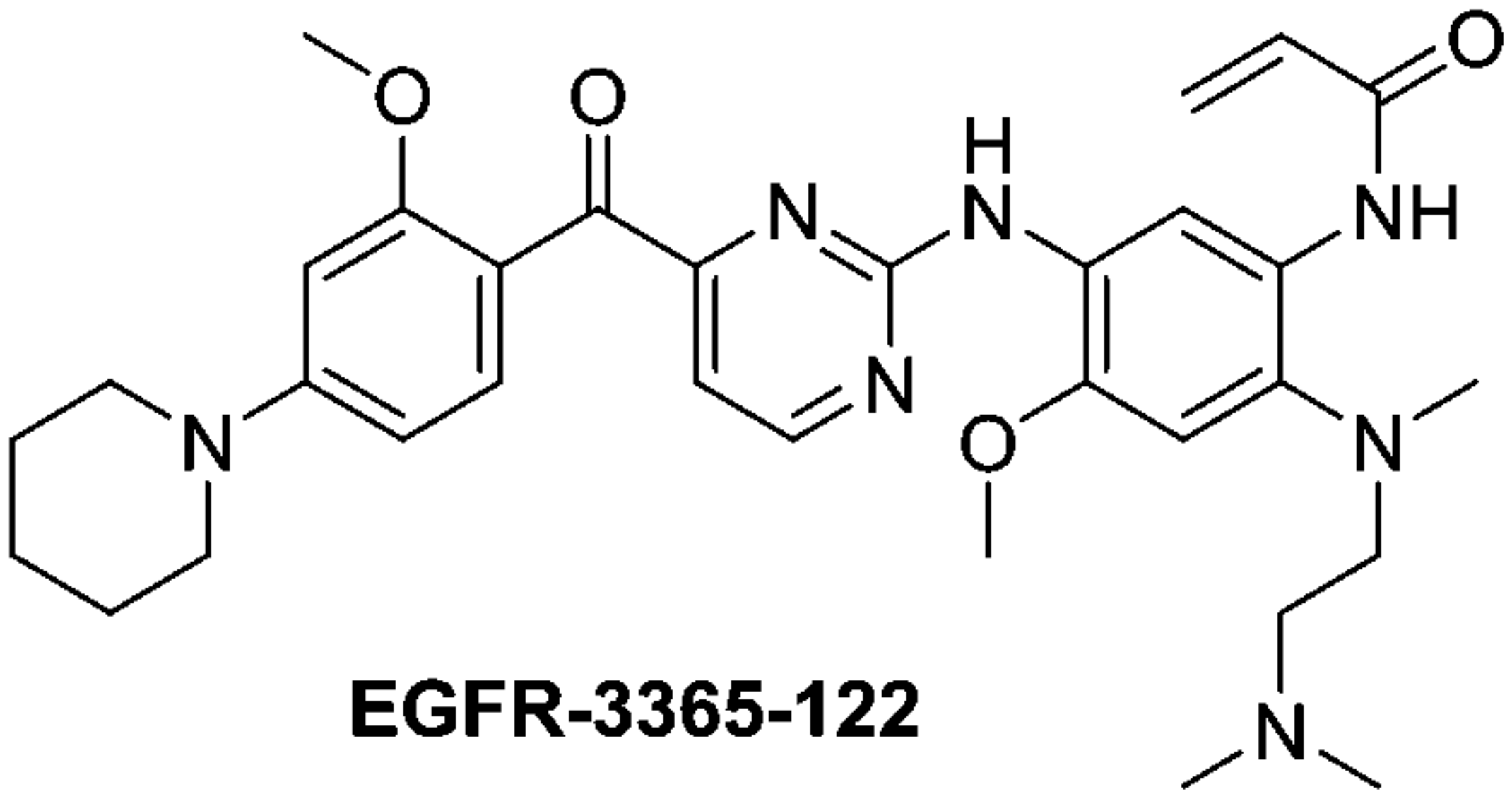
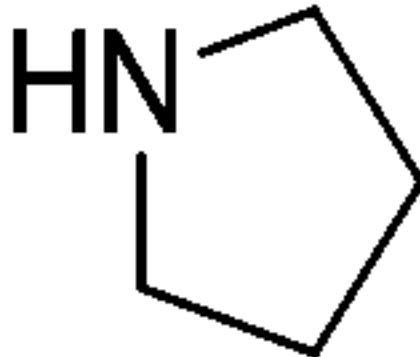
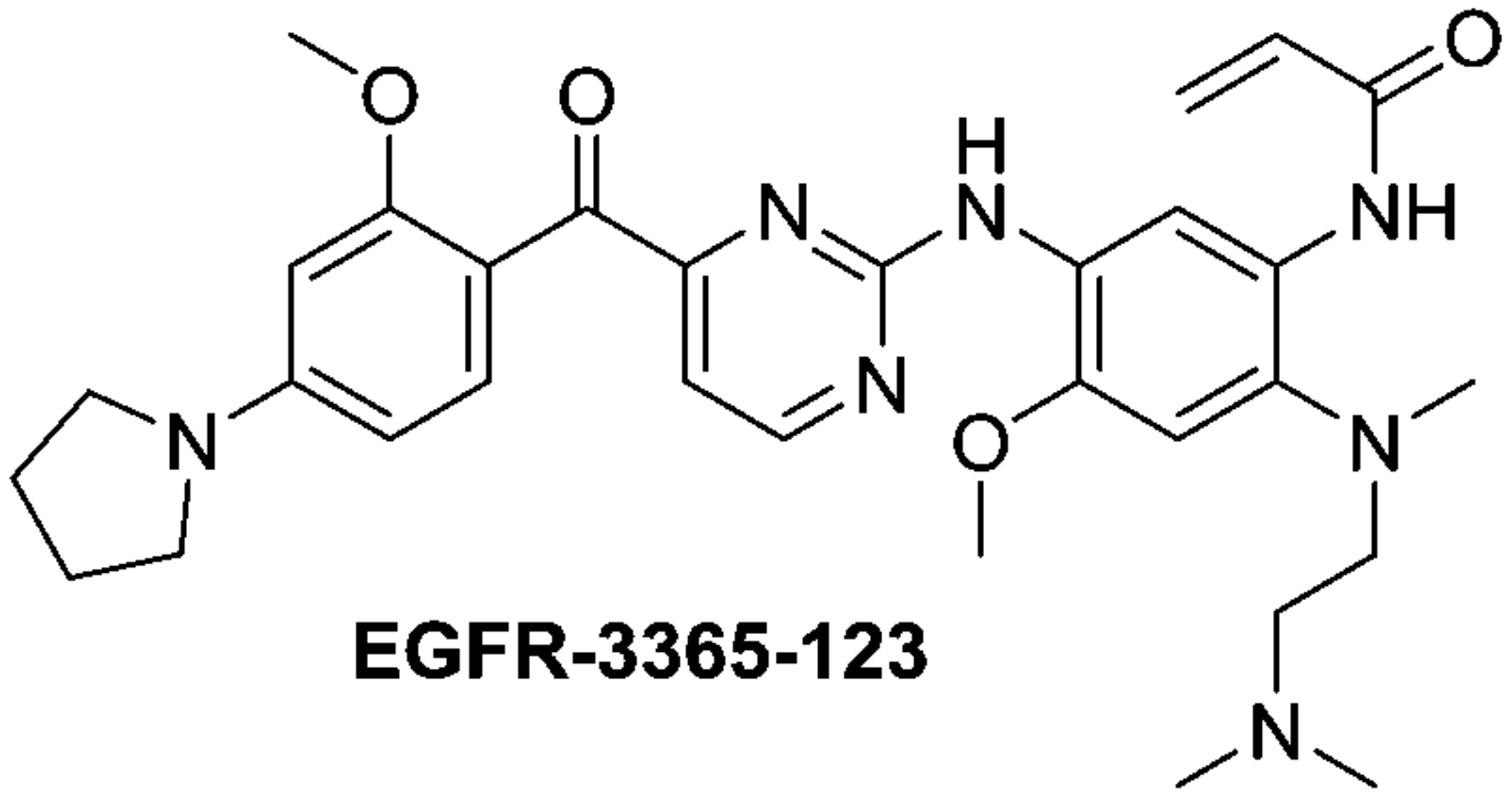
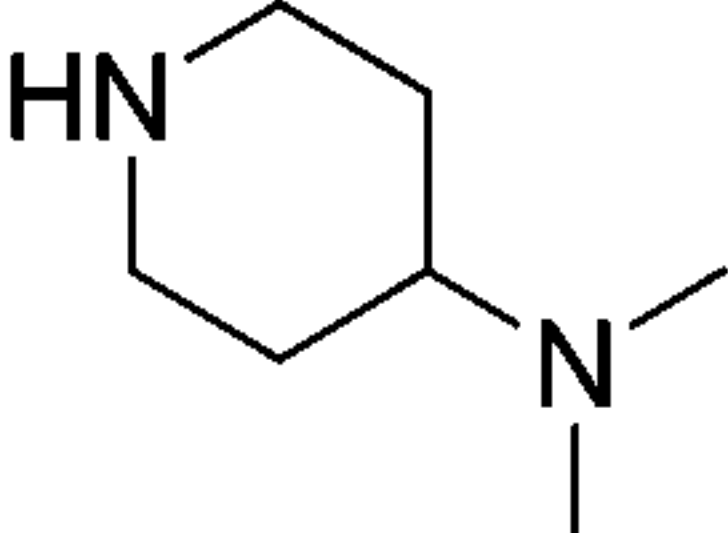
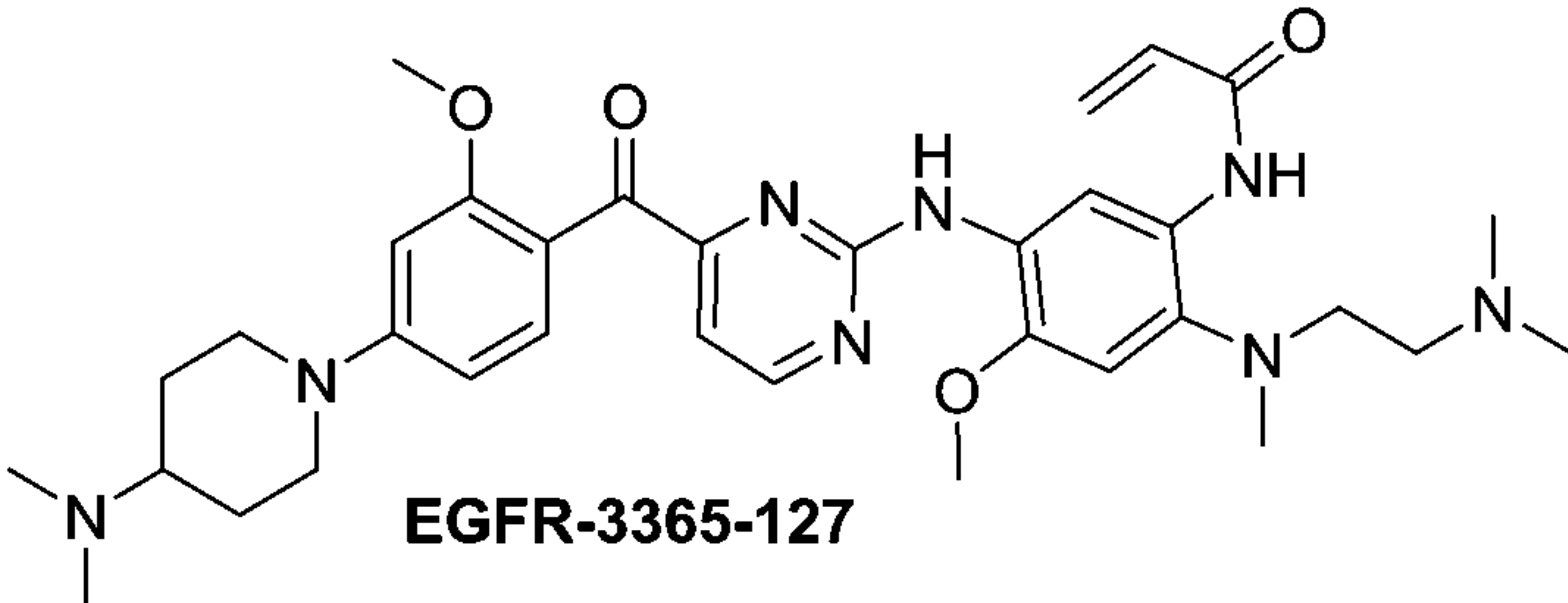
【0173】 步驟5：化合物EGFR_3365_120的製備

【0174】 將化合物9(0.10g, 0.17mmol)、K₂CO₃(0.029g, 0.21mmol)、1mL的DMSO以及N-甲基呱嗪(0.019g, 0.19mmol)按該順序加入螺旋蓋容器中。反應混合物在80°C下攪拌5小時後，在所得混合物中加入5mL的水。然後，以乙酸乙酯(3×30mL)萃取產物。萃取物以水(3×5mL)洗滌後，以Na₂SO₄乾燥。產物透過先以甲醇為洗脫液，然後以甲醇/三乙胺(100:1)為洗脫液的矽膠柱色譜分離。化合物EGFR_3365_120的產量為0.054g (52%)。

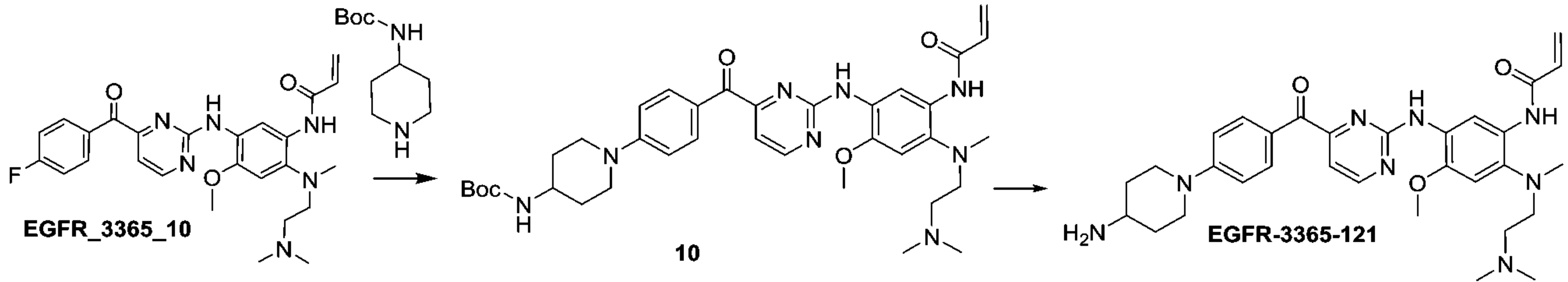
【0175】 化合物EGFR_3365_122、EGFR_3365_123、EGFR_3365_127以類似方式製備，但其中使用表5所示的相應起始試劑。

【0176】 表5.

起始試劑	候選化合物
------	-------

	 EGFR-3365-122
	 EGFR-3365-123
	 EGFR-3365-127

【0177】 實施例8：化合物EGFR_3365_121、EGFR_3365_126的製備方法



【0178】 步驟1：化合物10的製備

【0179】 化合物10以與化合物EGFR_3365_63類似的方式製備，但其中以化合物哌啶-4-基胺基甲酸叔丁酯代替吡咯烷。

【0180】 步驟2：化合物EGFR_3365_121的製備

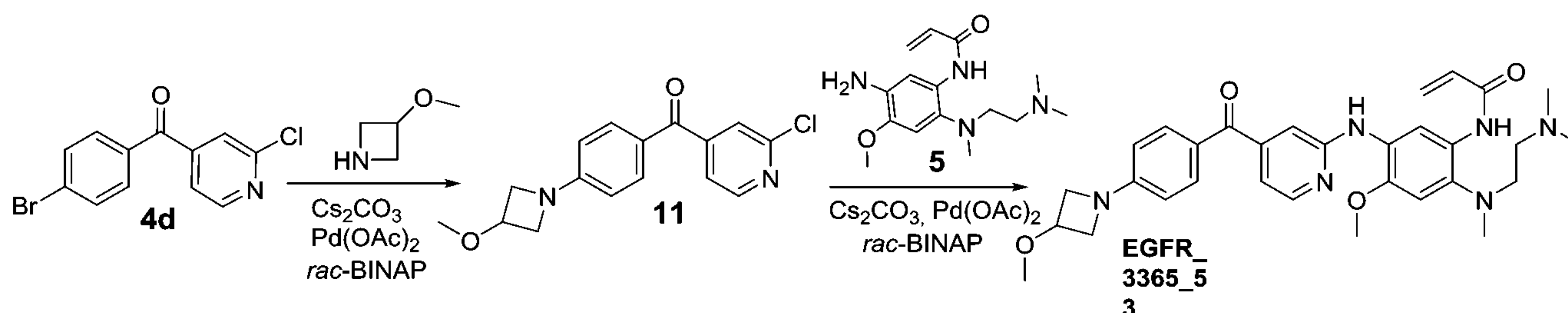
【0181】 將三氟乙酸（1.8mL）在室溫下加入化合物9（0.051g，0.07mmol）的二氯甲烷（7mL）溶液中。反應混合物在室溫下攪拌1小時後，將所得混合物小心倒入飽和Na₂CO₃溶液（脫氣）中，並以乙酸乙酯（3×15mL）萃取產物。有機層合併後，以水（2×10mL）和飽和NaCl溶液（1×10mL）洗滌，並以Na₂SO₄

乾燥。過濾和真空濃縮後，將所得產物（0.032g，80%）進一步以製備HPLC純化。

【0182】 將所得產物以飽和 Na_2CO_3 溶液（脫氣）處理成微鹼性介質後，以乙酸乙酯（3×15mL）（脫氣）對產物進行萃取。有機層合併後，以飽和 NaCl 溶液（1×10mL）洗滌。所得萃取物以 Na_2SO_4 乾燥後，過濾並真空濃縮。凍乾後，獲得0.03g（75%）的黃色結晶物。

【0183】 化合物EGFR_3365_126以類似方式製備，但其中使用相應的中間化合物9和哌啶-4-基胺基甲酸叔丁酯。

【0184】 實施例9：化合物EGFR_3365_53的製備方法



【0185】 步驟1：化合物11的製備

【0186】 將 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （15mg，0.06mmol，0.1當量）在氫蒸汽下加入含於無水1,4-二惡烷（14mL）中的酮4d（200mg，0.65mmol）、3-甲氧基氮雜環丁烷鹽酸鹽（74mg，0.58mmol，0.9當量）、外消旋BINAP（82mg，0.013mmol，0.2當量）及 Cs_2CO_3 （646mg，1.96mmol，3當量）的混合物中。反應混合物在90°C下攪拌3小時後，在所得混合物中加入45mL的水，並以乙酸乙酯（3×15mL）萃取產物。將有機層合併後，以 Na_2SO_4 乾燥，並對其進行過濾和真空濃縮。產物透過以乙酸乙酯/己烷（10/90）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。所得化合物7為黃色粉末，產量為110mg（45%）。

【0187】 步驟2：化合物EGFR_3365_53的製備

【0188】 將Pd(OAc)₂（7mg，0.03mmol，0.1當量）在氫蒸汽下加入含於無水1,4-二惡烷（7mL）中的化合物11（100mg，0.29mmol）、化合物5（79mg，0.27mmol，0.9當量）、外消旋BINAP（37mg，0.059mmol，0.2當量）及Cs₂CO₃（293mg，0.89mmol，3當量）的混合物中。反應混合物在90°C下攪拌4小時後，在所得混合物中加入30mL的水，並以乙酸乙酯（3×10mL）萃取產物。有機層合併後，以Na₂SO₄乾燥，並對其進行過濾和真空濃縮。產物透過以乙酸乙酯/三乙胺（98/2）為洗脫液的矽膠柱色譜分離。所得化合物EGFR_3365_53為黃色粉末，產量為110mg（45%）。

【0189】 實施例10：製備所得化合物的分析

【0190】 透過液質聯用（LC-MS）及¹H NMR光譜確定各製備所得化合物的純度和結構（表6）。

【0191】 儀器資料：

【0192】 表6：液質聯用

名稱	製造商（國別）
Agilent Triple Quad 液質聯用（LC/MS）系統	Agilent（美國）
Agilent 1200 自動進樣器	
Agilent 1200 恆溫柱	
Agilent 1200 脫氣機	
Agilent 1200 自動進樣/恆溫器	
Agilent 6410 QQQ 質譜檢測器	
Agilent 1200 紫外檢測器	
Agilent 1200 泵	

【0193】 表7：NMR光譜儀

名稱	製造商（國別）	型號，主要特徵
NMR 光譜儀	德國	AVANCE III，400MHz

【0194】 表8：例示化合物的分析資料

代碼	電噴霧質譜 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆), δ

代碼	電噴霧質譜 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) , δ
EGFR_3365	543.2	¹ H ЯMP (400MHz, CDCl ₃), δ 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.74–7.72 (m, 1H), 7.62–7.59 (m, 4H), 7.4 (d, <i>J</i> =7.4Hz 1H), 7.28 (s, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.46 (d, <i>J</i> =6.5Hz, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> =5.8Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.89–2.86 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.31–2.27 (m, 8H)
EGFR_3365_3	474.3	10.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 7.84–7.78 (m, 2H), 7.71 (t, <i>J</i> =7.4Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.1Hz, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> =17.0, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> =16.9, 1.9Hz, 1H), 5.73 (d, <i>J</i> =11.7Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.69 (s, 4H), 2.28 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 7H)
EGFR_3365_4	474.3	9.57 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> =5.3Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =9.0Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (d, <i>J</i> =5.3Hz, 1H), 6.78 (d, <i>J</i> =9.1Hz, 2H), 6.62 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.2Hz, 1H), 6.30 (dd, <i>J</i> =17.0, 1.8Hz, 1H), 5.79 (dd, <i>J</i> =10.2, 1.7Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.33–3.20 (m, 4H), 3.05 (s, 7H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.6Hz, 7H), 2.59 (s, 3H)
EGFR_3365_4a	474.3	-
EGFR_3365_5	559.3	9.57 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> =5.3Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =9.0Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> =9.1Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> =6.5Hz, 1H), 6.62 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.2Hz, 1H), 6.31 (dd, <i>J</i> =17.0, 1.8Hz, 1H), 5.80 (dd, <i>J</i> =10.2, 1.8Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.79–3.71 (m, 4H), 3.40–3.33 (m, 4H), 3.32–3.21 (m, 4H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.7Hz, 6H), 2.60 (s, 3H)
EGFR_3365_5a	559.3	-
EGFR_3365_10	493.3	10.03 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =15.5Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.16–8.10 (m, 2H), 7.30 (t, <i>J</i> =8.9Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.20 (d, <i>J</i> =16.9Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> =12.0Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)
EGFR_3365_11	493.2	9.96 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.89-7.77 (m, 2H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.19 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.44-6.32 (m, 1H), 6.24-6.14 (m, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 3.79 (s,

代碼	電噴霧質譜 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) , δ
		3H), 2.95-2,85 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)
EGFR_3365_12	555.1	9.93 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69–7.64 (m, 1H), 7.58–7.54 (m, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.43 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.24 (dd, <i>J</i> =17.0, 2.0Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.9Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.41 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.28 (s, 6H)
EGFR_3365_13	555.1	10.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01–7.94 (m, 2H), 7.72–7.65 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> =10.0, 1.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.90 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (s, 2H), 2.25 (s, 6H)
EGFR_3365_14	500.2	9.43 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21–8.11 (m, 3H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.3Hz, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.59 (dd, <i>J</i> =17.0, 10.3Hz, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =15.9Hz, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> =10.9Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.40–3.19 (m, 4H), 2.80 (d, <i>J</i> =4.6Hz, 6H), 2.59 (s, 3H)
EGFR_3365_14 a	500.2	-
EGFR_3365_15	476.3	10.02 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.78-8.55 (m, 2H), 8.70 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (dt, <i>J</i> =8.0, 1.9Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> =7.9, 4.8Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.4-6.25 (m, 1H), 6.18 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_16	581.3	10.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05–8.01 (m, 1H), 7.49–7.31 (m, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> =9.0Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.21 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.9Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.85 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.29 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 1H), 2.17 (s, 1H)

代碼	電噴霧質譜 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) , δ
EGFR_3365_17	567.3	10.02 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =8.9Hz, 2H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 3H), 7.05-6.96 (m, 3H), 6.41-6.28 (m, 1H), 6.23-6.12 (m, 1H), 5.71-5.65 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.38-2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 6H)
EGFR_3365_26	490.3	10.00 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> =1.8Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> =1.7Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.20–8.16 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.35 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.15 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.72 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.9Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.37–2.28 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 6H)
EGFR_3365_28	505.4	10.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05–8.02 (d, <i>J</i> =9.0Hz, 2H), 8.05–8.01 (d, <i>J</i> =9.0Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> =9.0Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.37 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> =10.1, 2.0Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.18 (s, 6H)
EGFR_3365_29	519.3	10.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =8.9Hz, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 7.01–6.96 (m, 3H), 6.37 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> =16.9, 1.9Hz, 1H), 5.73 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.8Hz, 1H), 4.11 (q, <i>J</i> =7.0Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 1.35 (t, <i>J</i> =7.0Hz, 3H)
EGFR_3365_30	533.3	10.02 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> =8.9Hz, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 7.01–6.98 (m, 3H), 6.37 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.20 (dd, <i>J</i> =16.9, 1.9Hz, 1H), 5.76–5.69 (m, 1H), 4.01 (t, <i>J</i> =6.5Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.80–1.69 (m, 2H), 0.98 (t, <i>J</i> =7.4Hz, 3H)
EGFR_3365_30 a	535.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> =8.6Hz, 2H), 7.04–6.93 (m, 2H), 6.83 (d, <i>J</i> =8.7Hz, 2H), 6.42 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.0Hz, 1H), 6.27 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 6.00 (d, <i>J</i> =4.3Hz, 1H), 5.76

代碼	電噴霧質譜 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) , δ
		(dd, J=10.0, 1.9Hz, 1H), 5.48 (d, J=4.0Hz, 1H), 3.86 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.28 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.74–1.63 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H)
EGFR_3365_31	533.3	9.90 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.62 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.07 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.01–6.97 (m, 3H), 6.42 (dd, J=16.9, 10.2Hz, 1H), 6.23 (dd, J=16.9, 1.8Hz, 1H), 5.79–5.71 (m, 1H), 4.74 (dt, J=12.0, 6.0Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.35 (s, 6H)
EGFR_3365_31 a	535.3	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.08 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.38 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.03–6.93 (m, 2H), 6.81 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.42 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.26 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.97 (d, J=4.3Hz, 1H), 5.76 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 5.46 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.58–4.48 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.87 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.23 (d, J=6.0Hz, 6H)
EGFR_3365_32	505.4	10.00 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.64 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.60–7.54 (m, 1H), 7.49 (dd, J=2.5, 1.5Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.23 (ddd, J=8.2, 2.7, 0.8Hz, 1H), 7.10 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.19 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 3.77 (d, J=5.1Hz, 7H), 2.86 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.31 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_33	505.2	9.98 (s, 1H), 8.61 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.38 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.52 (td, J=9.1, 1.5Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07–7.00 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.40 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.78–5.69 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (s, 4H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)
EGFR_3365_34	520.2	9.92 (s, 1H), 8.77-8.71 (m, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.52-8.40 (m, 3H), 7.75 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (d, J=4.8Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.38-6.28 (m, 1H), 6.15-6.06 (m, 1H), 5.73-5.67 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)

代碼	電噴霧質譜 [M+H] ⁺	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) , δ
EGFR_3365_36	520.2	9.95 (s, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, <i>J</i> =8.1Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.1Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> =10.1, 2.0Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.34 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.23 (s, 6H)
EGFR_3365_50	531.3	δ 10.06 (s, 1H), 8.79–8.77 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =4.7Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.05–7.03 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.2Hz, 1H), 6.40 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> =16.9, 1.9Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.8Hz, 1H), 4.05 (t, <i>J</i> =6.5Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.87 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.83–1.70 (m, 2H), 1.00 (t, <i>J</i> =7.4Hz, 3H)
EGFR_3365_51	503.3	δ 10.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.11 (d, <i>J</i> =8.9Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.2Hz, 1H), 6.39 (dd, <i>J</i> =17.0, 10.0Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.9Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.86 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_52	517.3	δ 10.05 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.84 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.2Hz, 1H), 6.41 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.1Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.9Hz, 1H), 4.15 (q, <i>J</i> =7.0Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.88 (t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.37 (t, <i>J</i> =7.0Hz, 3H)
EGFR_3365_53	558.7	δ 10.06 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> =5.1Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> =8.7Hz, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> =6.2Hz, 2H), 6.78 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.1Hz, 1H), 6.48 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 2H), 6.38 (dd, <i>J</i> =16.9, 10.0Hz, 1H), 6.23 (dd, <i>J</i> =16.9, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> =10.1, 1.8Hz, 1H), 4.37 (dd, <i>J</i> =8.0, 4.2Hz, 1H), 4.24–4.13 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80–3.76 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.85 (t, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (t, <i>J</i> =5.7Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)

EGFR_3365_54	544.3	δ 10.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.98–6.97 (m, 2H), 6.78 (dd, J=5.1, 1.2Hz, 1H), 6.74 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.23 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.0, 1.9Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44 (q, J=6.9Hz, 4H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.13 (t, J=7.0Hz, 6H)
EGFR_3365_55	571.3	δ 10.05 (s, 1H), 8.82-8.70 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.08-6.94 (m, 4H), 6.80 (d, J=5.1Hz, 1H), 6.48-6.33 (m, 1H), 6.23 (dd, J=17.0, 1.8Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.1, 1.7Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 4H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.47-2.39 (m, 4H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 9H)
EGFR_3365_56	542.3	δ = 10.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.71–7.64 (m, 2H), 6.99–6.94 (m, 2H), 6.76 (dd, J=5.1, 1.4Hz, 1H), 6.65–6.57 (m, 2H), 6.40 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 2.1Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.1, 2.1Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.34 (t, J=6.5Hz, 4H), 2.87 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.98 (t, J=6.5Hz, 4H)
EGFR_3365_57	487.6	δ 10.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.69–7.75 (m, 2H), 7.36–7.43 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.86 (dd, J=5.1, 1.1Hz, 1H), 6.34–6.43 (m, 1H), 6.20–6.27 (m, 1H), 5.74 (dd, J=10.2, 1.8Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_58	529.6	δ 10.01 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.55 (d, J=12.7Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.02–6.95 (m, 2H), 6.46–6.38 (m, 1H), 6.36 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.23 (dd, J=17.0, 1.7Hz, 1H), 5.75 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.97 (t, J=7.4Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.88 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.34 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.22 (s, 6H)
EGFR_3365_61	559.7	δ 10.02 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.8Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.99 (d, J=4.8Hz, 2H), 6.48–6.35 (m, 3H), 6.30–6.17 (m, 1H), 5.75 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 4.22–4.11 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.87 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (d, J=5.8Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)

EGFR_3365_62	609.5	δ 9.85 (s, 1H), 8.60 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.98 (d, J=4.7Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.70–6.57 (m, 1H), 6.30–6.19 (m, 1H), 5.74 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43–3.35 (m, 6H), 3.08 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.48-2.46 (m, 8H), 2.26 (s, 3H)
EGFR_3365_62 a	609.5	-
EGFR_3365_63	543.3	δ 10.01 (s, 1H), 8.58–8.55 (m, 3H), 7.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.00–6.97 (m, 2H), 6.56 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.21 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.1, 1.8Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35–3.32 (m, 4H), 2.86 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.00–1.97 (m, 4H)
EGFR_3365_64	488.3	δ 10.04 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.37–8.22 (m, 2H), 7.79 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.67 (d, J=4.5Hz, 1H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.8Hz, 1H), 5.81–5.68 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)
EGFR_3365_66	546.3	δ 10.06 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.08 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.03–6.98 (m, 3H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.21 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 4.06 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.29 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.77–1.68 (m, 2H), 1.50–1.39 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.4Hz, 3H)
EGFR_3365_67	572.7	δ 10.06 (s, 1H), 8.63 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.07 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.04–6.94 (m, 3H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.21 (dd, J=16.9, 1.8Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.1, 1.7Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.99–1.88 (m, 2H), 1.77–1.65 (m, 2H), 1.61–1.21 (m, 6H)

EGFR_3365_68	562.7	δ 10.00 (s, 1H), 8.58–8.49 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.36 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.21 (dd, J=17.0, 2.2Hz, 1H), 5.73 (dd, J=9.9, 2.2Hz, 1H), 4.13 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.89 (q, J=6.9Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.36 (t, J=6.9Hz, 3H), 0.87 (t, J=6.9Hz, 3H)
EGFR_3365_69	534.6	δ 10.00 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.98–6.86 (m, 2H), 6.66 - 6.60 (m, 2H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.21 (dd, J=16.9, 2.1Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.0, 2.2Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.31 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)
EGFR_3365_70	590.3	δ 10.00 (s, 1H), 8.56–8.48 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (dd, J=4.9, 2.2Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.7, 2.1Hz, 1H), 6.56 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.21 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.77–5.69 (m, 1H), 4.02 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.81 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.31 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.32–1.24 (m, 2H), 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H), 0.66 (t, J=7.4Hz, 3H)
EGFR_3365_71	590.7	δ 10.01 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.84 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.62 (dd, J=8.7, 2.0Hz, 1H), 6.52 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 4.59 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.31 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.0Hz, 3H)
EGFR_3365_72	545.7	δ 10.02 (s, 1H), 8.61–8.53 (m, 3H), 7.86 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.01–6.94 (m, 2H), 6.68 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.37 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.74 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (q, J=7.0Hz, 4H), 2.90 - 2.87 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.12 (t, J=7.0Hz, 6H)

EGFR_3365_73	517.6	δ 10.02 (s, 1H), 8.56 (dd, J=10.7, 5.0Hz, 3H), 7.89 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.02–6.95 (m, 2H), 6.71 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.04 (s, 6H), 2.87 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_77	545.3	δ 10.04 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.10 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 6.40 (dd, J=16.8, 10.3Hz, 1H), 6.23 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.0, 1.9Hz, 1H), 3.87 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.88 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.42–2.12 (m, 8H), 2.06 (dt, J=13.3, 6.6Hz, 1H), 1.00 (d, J=6.7Hz, 6H)
EGFR_3365_78	546.3	δ 10.04 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.31–8.30 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.11–6.95 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.27–6.14 (m, 1H), 5.74 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.84 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.87 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.35 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.08–2.01 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.7Hz, 6H)
EGFR_3365_85	553.3	δ 10.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82–7.76 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (dd, J=5.1, 1.3Hz, 1H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.23 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_86	540.6	δ 10.00 (s, 1H), 8.74–8.67 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.23–7.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.31 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.17 (dd, J=17.0, 1.7Hz, 1H), 5.67 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.84 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.25 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.13 (s, 6H)
EGFR_3365_87	533.6	δ 10.05 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.82–6.77 (m, 1H), 6.72–6.63 (m, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.78–5.70 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (s, 4H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.21 (s, 6H)

EGFR_3365_88	503.6	δ 10.05 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.63–7.51 (m, 1H), 7.37 (dd, J=7.5, 1.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.14–7.04 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.84 (dd, J=5.2, 1.1Hz, 1H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.1, 1.8Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (s, 4H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_90	557.7	δ 10.04 (s, 1H), 8.57 (dd, J=11.2, 9.1Hz, 3H), 7.88 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.05–6.97 (m, 2H), 6.91 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.79–5.67 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.46–3.37 (m, 4H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (, J=5.6Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.65-1.55 (m, J=3.9Hz, 6H)
EGFR_3365_91	557.7	δ 9.96 (s, 1H), 8.67–8.63 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.11 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.48 (dd, J=16.9, 10.2Hz, 1H), 6.20 (dd, J=17.0, 1.8Hz, 1H), 5.75–5.69 (m, 1H), 3.88 (t, J=7.0Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.94 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (t, J=8.1Hz, 2H), 2.46 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.15–2.04 (m, 2H)
EGFR_3365_92	548.6	δ 10.04 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.07 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.41-6.34 (m, 1H), 6.23-6.16 (m, 1H), 5.75-5.71 (m, 1H), 4.21–4.16 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.71–3.66 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)
EGFR_3365_93	547.7	δ 10.05 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.84–7.74 (m, 2H), 7.14–7.07 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.83 (dd, J=5.1, 1.4Hz, 1H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 2.1Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.0, 2.1Hz, 1H), 4.24–4.17 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72–3.66 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.28 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)

EGFR_3365_94	527.6	9.97 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.65–7.57 (m, 2H), 7.45–7.37 (m, 1H), 7.17 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.13 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.2Hz, 1H), 6.19 (d, J=16.9Hz, 1H), 5.72 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.89 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.38 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)
EGFR_3365_97	582.7	10.04 (s, 1H), 8.60–8.59 (m, 2H), 8.55 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.05–6.99 (m, 2H), 6.96 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.8, 10.1Hz, 1H), 6.22 (d, J=15.6Hz, 1H), 5.75 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66–3.61 (m, 2H), 3.33–3.27 (m, 2H), 3.19–3.11 (m, 1H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.00–1.94 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H)
EGFR_3365_98	587.7	10.04 (s, 1H), 8.62–8.51 (m, 3H), 7.89 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.94 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.27–6.18 (m, 1H), 5.75 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75–3.65 (m, 2H), 3.48–3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.22–3.12 (m, 2H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.92–1.88 (m, 2H), 1.52–1.41 (m, 2H)
EGFR_3365_101	562.7	10.03 (s, 1H), 8.60–8.52 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.92 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.65–6.62 (m, 2H), 6.36 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.26–6.18 (m, 1H), 5.74 (d, J=10.0Hz, 1H), 4.03 (t, J=6.5Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.84 (t, J=5.5Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.28 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.82–1.71 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.4Hz, 3H)
EGFR_3365_102	562.7	9.99 (s, 1H), 8.56–8.48 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.90 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.65 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.36 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.21 (dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.77–5.69 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.31–1.26 (m, 2H), 0.66 (t, J=7.4Hz, 3H)

EGFR_3365_103	562.7	10.03 (s, 1H), 8.57–8.55 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.91 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 2.1Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 4.80–4.74 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (d, J=5.5Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.31 (d, J=6.0Hz, 6H)
EGFR_3365_104	562.7	10.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.85 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.7, 2.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.36 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.21 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.0, 1.9Hz, 1H), 4.63–4.57 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 0.96 (d, J=6.0Hz, 6H)
EGFR_3365_105	547.7	10.03 (s, 1H), 8.59–8.50 (m, 3H), 7.79 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.88 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.62 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.77–5.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (t, J=5.5Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_106	579.7	10.03 (s, 1H), 8.56–8.54 (m, 3H), 7.78 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.83 (t, J=5.5Hz, 1H), 6.61 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.76–5.72 (m, 1H), 4.77 (t, J=5.3Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60–3.53 (m, 2H), 3.22–3.17 (m, 2H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H)
EGFR_3365_106a	579.7	-
EGFR_3365_108	573.7	10.03 (s, 1H), 8.59–8.58 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.87 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.02–6.97 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.78–5.69 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.72–3.68 (m, 1H), 3.56–3.51 (m, 1H), 3.01–2.96 (m, 1H), 2.88–2.83 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.32 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.92 -1.89 (m, 1H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.51–1.35 (m, 2H)

EGFR_3365_109	573.7	10.03 (s, 1H), 8.59–8.53 (m, 3H), 7.87 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.04–6.95 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.76–5.73 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 3.79 (s, 4H), 3.70 (d, J=13.0Hz, 1H), 3.57–3.51 (m, 1H), 3.03–2.94 (m, 1H), 2.88–2.83 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.92–1.88 (m, 1H), 1.78–1.73 (m, 1H), 1.50–1.37 (m, 2H)
EGFR_3365_110	587.7	10.04 (s, 1H), 8.64–8.48 (m, 3H), 7.87 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.00–6.99 (m, 2H), 6.93 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.8, 10.0Hz, 1H), 6.22 (d, J=15.3Hz, 1H), 5.74 (d, J=11.5Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76–3.75 (m, 1H), 3.61–3.55 (m, 1H), 3.29 (s, 3H+1H), 3.22–3.08 (m, 2H), 2.86 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.55–1.43 (m, 2H)
EGFR_3365_111	587.7	10.03 (s, 1H), 8.59–8.58 (m, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.87 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.00–6.99 (m, 2H), 6.93 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.74 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.76–3.75 (m, 1H), 3.61–3.56 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.21–3.09 (m, 3H), 2.87 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.00–1.94 (m, 1H), 1.78–1.71 (m, 1H), 1.56–1.42 (m, 2H)
EGFR_3365_112	605.7	9.99 (s, 1H), 8.58–8.53 (m, 3H), 8.20 (s, 1H), 7.89 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.02–6.95 (m, 2H), 6.55 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.43 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.1, 1.8Hz, 1H), 4.47–4.40 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50–3.39 (m, 4H), 3.20 (d, J=10.9Hz, 1H), 2.91 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.40 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.99–1.88 (m, 1H)
EGFR_3365_112a	605.7	-
EGFR_3365_113	559.7	9.97 (s, 1H), 8.58–8.51 (m, 3H), 7.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.07–6.91 (m, 2H), 6.55 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.50–6.38 (m, 1H), 6.23 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.2, 1.8Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52–3.38 (m, 3H), 3.21 (d, J=11.0Hz, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.43 (s, 2H), 2.28 (s, 6H), 2.10–2.01 (m, 1H), 1.98–1.89 (m, 1H)

EGFR_3365_114	573.7	9.92 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.04–6.93 (m, 2H), 6.57 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.23 (dd, J=16.9, 1.7Hz, 1H), 5.74 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.12 (d, J=2.5Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.52–3.32 (m, 6H), 3.28 (s, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.33 (s, 6H), 2.14–2.05 (m, 2H)
EGFR_3365_115	573.7	9.96 (s, 1H), 8.58 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.99–6.98 (m, 2H), 6.57 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.23 (dd, J=16.9, 1.7Hz, 1H), 5.74 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52–3.32 (m, 6H), 3.28 (s, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 2.15–2.04 (m, 2H)
EGFR_3365_116	530.6	10.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.04 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.14 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.08 (d, J=4.9Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.21 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.73 (dd, J=10.1, 1.8Hz, 1H), 3.97–3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.86 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 0.87–0.82 (m, 2H), 0.71–0.67 (m, 2H)
EGFR_3365_120	602.7	10.03 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.61 (dd, J=8.9, 2.1Hz, 1H), 6.46 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.22 (dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.0, 1.9Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.41–3.34 (m, 4H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.47–2.40 (m, 4H), 2.29 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 6H)
EGFR_3365_121	572.7	10.05 (s, 1H), 8.59–8.54 (m, 3H), 7.88 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 6.92 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.74 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.0Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99–2.94 (m, J=11.1Hz, 2H), 2.87–2.79 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.78–1.75 (m, 2H), 1.28–1.18 (m, 2H)

EGFR_3365_12 1a	600.8	10.03 (s, 1H), 8.62–8.56 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.89 (d, J=9.1Hz, 2H), 7.00–6.99 (m, 2H), 6.93 (d, J=9.1Hz, 2H), 6.39 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.22 (dd, J=16.9, 1.9Hz, 1H), 5.75 (d, J=11.8Hz, 1H), 3.97 (d, J=12.9Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.93–2.85 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.37–2.28 (m, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.20 (s, 6H), 1.82 (d, J=11.4Hz, 2H), 1.44–1.34 (m, 2H)
EGFR_3365_12 2	587.7	10.04 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.59 (dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 6.45–6.31 (m, 2H), 6.22 (dd, J=16.9, 2.0Hz, 1H), 5.78–5.69 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.43–3.41 (m, 4H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.61 (s, 6H)
EGFR_3365_12 3	573.7	10.03 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.76 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.37 (dd, J=16.9, 10.0Hz, 1H), 6.26–6.19 (m, 2H), 6.04 (d, J=1.7Hz, 1H), 5.73 (d, J=11.7Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.38–3.34 (m, 4H), 2.85 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.28 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.00–1.97 (m, 4H)
EGFR_3365_12 4	564.6	10.02 (s, 1H), 8.59 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.02 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.38 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.27 (s, 2H), 6.22 (dd, J=17.0, 2.1Hz, 1H), 5.78–5.70 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 2.85 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.30 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.20 (s, 6H)
EGFR_3365_12 6	602.74	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.02 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.81 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.63 (dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 6.50–6.39 (m, 2H), 6.22 (dd, J=17.0, 2.0Hz, 1H), 5.74 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 4.03 (d, J=13.4Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.30–3.23 (m, 1H), 2.98 (t, J=12.2Hz, 2H), 2.91 (t, J=5.7Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.96 (d, J=10.7Hz, 2H), 1.57–1.49 (m, 2H)

EGFR_3365_127	630.79	¹ H NMR (400MHz, DMSO) δ 10.03 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> =4.9Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> =8.7Hz, 1H), 6.47–6.32 (m, 2H), 6.22 (d, <i>J</i> =17.1Hz, 1H), 5.74 (d, <i>J</i> =10.4Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> =12.6Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.96–2.82 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.42–2.28 (m, 3H), 2.21 (s, 12H), 1.84 (d, <i>J</i> =11.9Hz, 2H), 1.50–1.35 (m, 2H)
---------------	--------	--

【0195】 實施例11：類比生物液中化學穩定性測定

【0196】 1）模擬腸液、模擬胃液及人血漿中化學穩定性測定

【0197】 將不含酶的SGF濃縮液（pH=1.4，Sigma Ireland公司，目錄號：01651）用作模擬胃液。透過SGF工作溶液，將起始候選化合物的溶液（DMSO內10mM）稀釋至10μm（測試溶液）的濃度後，將該測試溶液在乾式恆溫器內37°C溫育2小時。將不含酶的SIF濃縮液（pH=6.5，Sigma Ireland公司，目錄號：55331）用作模擬腸液。透過SIF工作溶液，將起始候選化合物的溶液（DMSO內10mM）稀釋至10μm（測試溶液）的濃度後，將該測試溶液在乾式恆溫器內37°C溫育2小時。使用Agilent 1200液相色譜系統（Agilent，美國）進行HPLC，以測定化合物在測試樣品中的峰面積，該峰面積分別對應於起始測試時間（溫育前）及最終測試時間（在乾式恆溫器內37°C溫育2小時後）。其中，使用梯度洗脫（流速為1mL/分鐘），所測定恆溫後化合物在樣品中的量以百分比表示。

【0198】 根據化合物穩定性計算結果，本申請案所述化合物在類比生物液中的化學穩定性值高於80%（見表9），也就是說，其在模擬胃液的酸性環境和模擬腸液的弱酸性環境中具有化學穩定性。

【0199】 表9：類比生物液中化學穩定性測量結果

化合物	SGF 中穩定性（%）	SIF 中穩定性（%）
EGFR_3365	100.0	100.0
EGFR_3365_3	100.0	100.0
EGFR_3365_11	100.0	100.0

EGFR_3365_12	100.0	100.0
EGFR_3365_13	98.9	100.0
EGFR_3365_16	100.0	100.0
EGFR_3365_17	100.0	98.8
EGFR_3365_28	100.0	100.0
EGFR_3365_29	98.1	100.0
EGFR_3365_31	100.0	97.2
EGFR_3365_32	98.0	99.7
EGFR_3365_33	99.5	96.8
EGFR_3365_34	99.0	100.0
EGFR_3635_4	100.0	100.0
EGFR_3635_5	100.0	89.8
EGFR_3635_10	100.0	100.0
EGFR_3635_30	100.0	92.9
EGFR_3635_36	100.0	100.0
EGFR_3635_50	100.0	98.5
EGFR_3635_51	100.0	100.0
EGFR_3635_52	100.0	100.0
EGFR_3635_53	100.0	98.8
EGFR_3635_54	99.9	98.8
EGFR_3635_55	98.8	97.2
EGFR_3635_56	99.8	96.4
EGFR_3635_57	100.0	96.6
EGFR_3635_58	89.9	100.0
EGFR_3635_61	100.0	98.8
EGFR_3635_62	100.0	100.0
EGFR_3635_63	100.0	100.0
EGFR_3635_64	100.0	100.0
EGFR_3635_66	100.0	96.5
EGFR_3635_68	100.0	98.2
EGFR_3635_69	100.0	100.0
EGFR_3635_70	100.0	98.6
EGFR_3635_71	100.0	100.0
EGFR_3635_72	100.0	91.5
EGFR_3635_73	100.0	100.0
EGFR_3635_78	91.1	91.1
EGFR_3635_85	100.0	98.4

EGFR_3635_86	99.7	99.4
--------------	------	------

【0200】 2) 人血漿中化學穩定性測定

【0201】 人血漿中穩定性的測定使用取自10個健康供體的合併人血漿。將起始候選化合物溶液（DMSO內10mM）以合併人血漿稀釋至10μm（測試溶液）的濃度後，將該測試溶液在乾式恆溫器內37°C溫育4小時。使用Agilent 1200液相色譜系統（Agilent，美國）進行HPLC，以測定化合物在測試樣品中的峰面積，該峰面積分別對應於起始測試時間（溫育前）及最終測試時間（在乾式恆溫器內37°C溫育4小時後）。其中，透過乙腈進行蛋白預沉澱，並使用梯度洗脫（流速為1mL/分鐘），所測定恆溫後化合物在樣品中的量以百分比表示。

【0202】 根據化合物穩定性計算結果，本申請案所述化合物在人血漿中的化學穩定性值高於60%（見表10）。

【0203】 表10：人血漿中化合物化學穩定性結果

化合物	血漿中穩定性（%）
EGFR_3365	90.3
EGFR_3365_3	82.1
EGFR_3365_11	85.4
EGFR_3365_12	76.3
EGFR_3365_13	82.4
EGFR_3365_16	83.5
EGFR_3365_17	97.0
EGFR_3365_28	86.2
EGFR_3365_29	79.7
EGFR_3365_31	93.1
EGFR_3365_32	67.5
EGFR_3365_33	60.5
EGFR_3365_34	82.7
EGFR_3635_10	94.2
EGFR_3635_36	98.5

EGFR_3635_50	89.0
EGFR_3635_53	91.8
EGFR_3635_54	69.9
EGFR_3635_55	84.8
EGFR_3635_56	83.2
EGFR_3635_58	99.7
EGFR_3635_61	91.8
EGFR_3635_62	98.4
EGFR_3635_63	100.0
EGFR_3635_64	87.2
EGFR_3635_66	97.0
EGFR_3635_67	92.8
EGFR_3635_68	78.4
EGFR_3635_69	100.0
EGFR_3635_70	90.0
EGFR_3635_71	100.0
EGFR_3635_72	94.6
EGFR_3635_73	90.5
EGFR_3635_78	81.7
EGFR_3635_85	100.0
EGFR_3635_86	100.0
EGFR_3635_87	73.3
EGFR_3635_88	68.2
EGFR_3635_90	98.1
EGFR_3635_91	95.4
EGFR_3635_92	99.1
EGFR_3635_93	96.3
EGFR_3635_94	83.3
EGFR_3635_97	99.3
EGFR_3635_98	96.1
EGFR_3635_101	99.2
EGFR_3635_102	82.7
EGFR_3635_103	96.2
EGFR_3635_104	77.2
EGFR_3635_105	89.4
EGFR_3635_106	95.2
EGFR_3635_108	100.0
EGFR_3635_109	98.2
EGFR_3635_110	95.7
EGFR_3635_111	100.0
EGFR_3635_112	96.9
EGFR_3635_113	94.0
EGFR_3635_114	93.9

EGFR_3635_115	94.6
EGFR_3635_116	86.0
EGFR_3635_120	100.0
EGFR_3635_121	98.3
EGFR_3635_121a	99.0
EGFR_3635_122	92.2
EGFR_3635_123	87.3
EGFR_3635_124	90.7

【0204】 從實施例11可知，所公開的式I化合物在模擬胃液的酸性環境、模擬腸液的弱酸性環境及人血漿中具有足夠的穩定性。

【0205】 實施例12：酶穩定性測定

【0206】 透過測定候選化合物的酶穩定性，可以估測化合物針對肝酶作用的穩定性。將含於0.1M磷酸鈉緩衝液（pH=7.4）內的由0.5mg/mL的合併人肝S9級分（XenoTech，USA，目錄號：H0610）、10μm化合物、2mM的β-煙醯胺腺嘌呤二核苷酸（Carbosynth，英國，目錄號：NN10871）及4mM氯化鎂組成的反應混合物在乾式恆溫器內37°C溫育，以測定酶降解速率。以乙腈（100μL乙腈/100μL反應混合物）將反應淬滅後，將樣品以10000rpm離心10分鐘，並以Agilent1200（Agilent，美國）對上清液進行色譜測定。其中，使用梯度洗脫（流速為1mL/分鐘），並繪製物質峰面積的對數與時間關係圖。該線的相關性係數對應於消除速率常數K，根據該常數計算出藥物的半衰期T1/2以及內在清除率Clint：

消除速率常数（K）=（-斜率）

半衰期（ $T_{1/2}$ ）（分钟）= $\frac{0.693}{k}$

$V(\mu\text{L}/\text{mg}) = \frac{\text{温育体积}(\mu\text{L})}{\text{温育蛋白量}(\text{mg})}$

內在清除率（ CL_{int} ）（ $\mu\text{L}/\text{分钟}/\text{mg}$ 蛋白）= $\frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$

【0207】 根據所得資料，確定候選化合物在人肝S9級分中的酶穩定性（見表11）。

【0208】 表11：化合物酶穩定性測量結果

化合物	在肝 S9 級分中的穩定性，CL _{int} （μL/分鐘/mg）
EGFR_3365	13.6
EGFR_3365_16	17.9
EGFR_3365_17	10.9
EGFR_3635_4	0.9
EGFR_3635_10	6.8
EGFR_3635_30	1.2
EGFR_3635_50	1.1
EGFR_3635_51	16.2
EGFR_3635_52	16.6
EGFR_3635_53	10.1
EGFR_3635_54	12.3
EGFR_3635_55	5.0
EGFR_3635_56	9.1
EGFR_3635_58	17.7
EGFR_3635_61	12.8
EGFR_3635_62	3.7
EGFR_3635_63	15.6
EGFR_3635_64	16.6
EGFR_3635_66	1.3
EGFR_3635_67	18.7
EGFR_3635_68	14.5
EGFR_3635_69	14.4
EGFR_3635_70	0.7
EGFR_3635_72	20.2
EGFR_3635_73	11.1
EGFR_3635_85	17.8
EGFR_3635_87	11.6
EGFR_3635_88	17.0
EGFR_3635_90	23.1
EGFR_3635_93	19.5
EGFR_3635_101	21.3
EGFR_3635_102	21.9
EGFR_3635_103	20.4
EGFR_3635_104	21.8
EGFR_3635_105	11.3

EGFR_3635_106	6.7
EGFR_3635_108	12.8
EGFR_3635_109	14.8
EGFR_3635_112	6.8
EGFR_3635_113	10.5
EGFR_3635_114	16.0
EGFR_3635_115	19.8
EGFR_3635_120	3.8
EGFR_3635_121	1.4
EGFR_3635_121a	2.1
EGFR_3635_123	9.2
EGFR_3635_124	22.2

【0209】 從實施例12可知，所公開的式I化合物對於肝酶具有足夠的穩定性，其酶的內在清除率Clint小於24μl/分鐘/mg。

【0210】 實施例13：化合物滲透性測定

【0211】 1) 合成膜被動滲透性測定

【0212】 在合成膜被動滲透性測定中，將L-α-磷脂醯膽鹼膜用作脂質雙層膜。

【0213】 將5μL源於大豆的L-α-磷脂醯膽鹼（Sigma，愛爾蘭，目錄號：8002-43-5）的20mg/ml DMSO溶液塗抹於受體過濾孔板的膜上，然後在該受體過濾孔板的各孔內加入150μL的0.01M磷酸鈉緩衝液（pH=7.4）。將300μL的測試化合物溶液（DMSO內10mM）加入供體孔板的各板孔中。將兩板組合後，在室溫下溫育20小時。使用Agilent1200色譜儀（Agilent，美國），對供體和受體孔板中取下的樣品進行色譜測試。其中，使用梯度洗脫（流速為1mL/分鐘），並根據色譜圖測量供體和受體中分析物的峰面積。計算化合物濃度後，按照下式計算針對人工膜的被動滲透性Pe：

$$P_e = \left\{ -2,303 \times \left(\frac{V_D \times V_A}{(V_D - V_A) Area \times (t_1 - t_0)} \right) \times \lg \left(1 - \frac{V_D + V_A}{V_D \times S} \times \frac{C_{a(t)}}{C_{d(0)}} \right) \right\},$$

其中， $S = \frac{V_A}{V_D} \times \frac{C_{a(t)}}{C_{d(0)}} + \frac{C_{d(t)}}{C_{d(0)}};$

- P_e ：有效滲透常數（單位：m/s）；
- V_D ：供體溶液體積（單位：mL）（0.3mL）；
- V_A ：受體溶液體積（單位：mL）（0.15mL）；
- $Area$ ：膜表面積（單位：cm²）（0.24cm²）；
- t_1 ：溫育時間（單位：秒）（72000 秒）；
- t_0 ：膜填充所需時間（單位：秒）（1140 秒）；
- $C_{d(0)}$ ：受體溶液起始濃度（單位：μm）；
- $C_{d(0)}$ ：供體溶液起始濃度（單位：μm）；
- $C_{d(t)}$ ：20 小時後受體溶液濃度（單位：μm）；
- $C_{d(t)}$ ：20 小時後供體溶液濃度（單位：μm）。

【0214】 各化合物均表現出較高的被動轉運速率（見表12），也就是說，這些化合物能夠經細胞膜滲透至細胞內部。

【0215】 表12：化合物滲透性測量結果

化合物	P_e （cm/秒）
EGFR_3365	6.0
EGFR_3365_3	16.1
EGFR_3365_11	16.6
EGFR_3365_12	12.3
EGFR_3365_13	19.0
EGFR_3365_16	12.5
EGFR_3365_17	22.0
EGFR_3365_28	7.1
EGFR_3365_29	14.1
EGFR_3365_31	14.9
EGFR_3365_32	11.1
EGFR_3365_34	17.2
EGFR_3635_4	12.8
EGFR_3635_10	21.1
EGFR_3635_30	14.9
EGFR_3635_50	7.2
EGFR_3635_51	10.3
EGFR_3635_52	17.0

EGFR_3635_53	4.8
EGFR_3635_54	10.2
EGFR_3635_56	7.8
EGFR_3635_57	21.1
EGFR_3635_58	3.9
EGFR_3635_63	5.6
EGFR_3635_66	6.1
EGFR_3635_67	11.8
EGFR_3635_68	9.5
EGFR_3635_70	11.7
EGFR_3635_71	13.0
EGFR_3635_78	2.9

【0216】 2) Caco-2細胞單層膜滲透性測定

【0217】 透過測定Caco-2細胞單層膜滲透性，可以對候選化合物透過主動及被動轉運透過生物膜的能力進行評價。

【0218】 將Caco-2腸上皮細胞在帶有濾膜（濾孔為0.4μm，BD Falcon公司高密度膜）的Transwell小室中培養21天，然後按照標準方案，以螢黃（Sigma-Aldrich，美國）估測該單層膜的完整性。當設置為A→B轉移路徑（即「腸腔」至「血流」路徑）時，將測試物質的溶液加入盛於上室內的pH=6.5且濃度為10μM的緩衝液（HBSS，10mM HEPES，15mM葡萄糖溶液）中，並在下室內充入pH=7.4的緩衝液（HBSS，10mM HEPES，15mM葡萄糖，1%BSA）。當設置為B→A轉移路徑（即「血流」至「腸腔」路徑）時，在上室內充入pH=6.5的緩衝液，並將測試物質溶液加入盛於下室的pH=7.4且濃度為10μM的緩衝液中。其中，將普萘洛爾用作對照物質（因其具有高滲透性）。

【0219】 在37°C及5%CO₂的條件下溫育2小時後，使用Agilent1200色譜儀（Agilent，美國），對上下室內的測試物質的量進行HPLC測定，其中，透過乙腈進行蛋白預沉澱，並使用梯度洗脫（流速為1mL/分鐘）。在確定化合物所對應的峰面積後，根據校準標準物的峰面積確定起始溶液及上下室內樣品中的化合物濃度。

【0220】 按照下式，計算細胞層滲透性 P_{app} ：

$$P_{app} = (C_{(t)} * V) / (C_{(0)} * t * Area) ,$$

其中：

P_{app} ：有效滲透常數（單位：m/s）；

V：溶液體積（單位：mL）（A→B 試驗中為 0.8mL；B→A 試驗中為 0.2mL）；

Area：膜表面積（單位：cm²）（0.33cm²）；

t：溫育時間（單位：秒）（7200 秒）；

$C_{(0)}$ ：起始起始溶液濃度（單位：μM）；

$C_{(t)}$ ：2 小時後溶液濃度（單位：μM）（A→B 試驗中下室樣品中的濃度；
B→A 試驗中上室樣品中的濃度）；

【0221】 此外，還按照下式，計算流出係數，其表示細胞將所述物質清除出血液的能力：

$$\text{流出係數} = P_{app \text{ B-A}} / P_{app \text{ A-B}}$$

其中：

$P_{app \text{ A|B}}$ ：A→B 試驗中的滲透性體積

【0222】 測試化合物具有高的「腸腔」至「血流」直接轉運速率，但流出係數不大於2（見表13），這表明Pgp轉運蛋白並不對該測試化合物的生物利用度造成任何限制。

【0223】 表13：Caco-2細胞單層膜滲透性測定結果

化合物	A→B P_{app} （m/s）	流出係數
EGFR_3365	5.28	1.29
EGFR_3365_3	5.90	0.80
EGFR_3365_12	1.94	0.98
EGFR_3365_28	3.84	1.87
EGFR_3365_29	4.26	1.50
EGFR_3365_31	3.70	1.10
EGFR_3635_4	2.86	2.00
EGFR_3635_10	2.88	0.58

EGFR_3635_30	4.36	0.50
EGFR_3635_50	2.00	0.30
EGFR_3635_51	3.20	1.70
EGFR_3635_52	3.00	1.20
EGFR_3635_54	1.80	1.00
EGFR_3635_56	1.80	1.70
EGFR_3635_58	5.80	1.10
EGFR_3635_61	5.50	1.80
EGFR_3635_63	4.90	1.00
EGFR_3635_66	1.30	0.40
EGFR_3635_70	2.50	0.40
EGFR_3635_72	3.50	1.50
EGFR_3635_73	5.10	1.60
EGFR_3635_90	2.20	1.49
EGFR_3635_94	6.54	0.86
EGFR_3635_102	27.52	1.62
EGFR_3635_121	1.87	0.87

【0224】 從實施例13可知，所公開的式I化合物具有非常高的被動和主動轉運速率，這表示本申請案所公開化合物具有潛在的良好生物利用度。

【0225】 實施例14：體外EGFR抑制活性

【0226】 透過非細胞系統內激酶活性抑制生化測定以及抗功能細胞增殖測定，對本申請案所公開化合物的IC50值進行評估。

【0227】 其中，使用SignalChem激酶系統以及ADP-Glo™ Kinase Assay（V9102，Promega）檢測試劑盒，評估對WT EGFR（野生型EGFR）及DM EGFR（雙突變型EGFR，L828R/T790M）激酶活性的抑制作用。

【0228】 測量採用96孔板，並在25μL的反應體積內進行。將激酶和抑制劑在含25mM的MOPS（pH=7.2）、12.5mM的β-甘油磷酸鹽、27mM的MgCl₂、2mM的MnCl₂、5mM的EGTA、2mM的EDTA、0.3mM的DTT及1.2mg/mL牛血

清白蛋白的反應緩衝液中預溫育10分鐘。其中，將星孢菌素（S4400，Sigma）用作參比抑制劑，並將含於所述反應緩衝液內的0.1%DMSO用作陰性對照。在加入溶於相同緩衝液內的0.5mg/mL肽底物和50 μ M的ATP後，將溶液在37°C下溫育180分鐘。使用ADP Glo檢測試劑盒（V9102，Promega）檢測對激酶反應期間被攝取的ATP的量，並使用Infinite M200Pro酶標儀（Tecan，瑞士）測量發光量。此外，還使用Magellan 7.2軟體（Tecan，瑞士）計算IC₅₀值，其中，以萊文貝格-馬誇特（Levenberg-Marquardt）法優化的四參數邏輯模型對實驗測量點進行逼近（表14）。

【0229】以細胞活力試劑阿爾瑪藍（Alamar Blue）（ThermoFisher，編號：DAL1100）對下列連續上皮細胞培養物進行基於細胞的生物測定，以測量EGFR抑制劑的抗增殖活性（表15和表16）：A549（肺腺癌，ATCC® CRM-CCL-185™-WT），HCC827（肺腺癌，ATCC® CRL-2868™-SM（單突變型EGFR，exon19delE746-A750））及（肺腺癌，ATCC® CRL-5908™-DM（雙突變型EGFR，L828R/T790M））。細胞解凍後，將其在補充有10%FBS（Gibco，編號：16140071）的RPMI-1640（PanEco，S330p）中至少傳代培養一代。以PBS洗滌後，利用96孔培養板（3599，Corning），在100 μ L補充有2%FBS的RPMI-1640生長培養基內進行傳代培養，其中，A549的量為5 $\times 10^3$ 個細胞/孔，HCC827的量為10 $\times 10^3$ 個細胞/孔，H1975的量為15 $\times 10^3$ 個細胞/孔。然後，在溫育器（Thermo Forma，美國）內，以37°C及5%CO₂的條件溫育16~18小時，以供細胞附著。

【0230】將測試化合物以一系列選定濃度溶於DMSO中後，移入補充有2%FBS的RPMI-1640培養基（PanEco，S330p）內。在向細胞中加入50 μ l預製稀釋液後，溫育混合物所含測試物質濃度為最終濃度，且所含DMSO不超過1%。將板在37°C下溫育72小時後，向每一板孔中加入15 μ l的阿爾瑪藍活體染料

(ThermoFisher，編號：DAL1100)。將板在迴旋振盪器 (Biosan，拉脫維亞) 上振盪後，在CO₂溫育器 (Thermo Forma，美國) 內繼續溫育3~5小時。隨後，使用Infinite M200Pro (Tecan，瑞士) 酶標儀估測活細胞數，其中，螢光訊號測量所使用的激發波長 (Ex) 為540nm，發射波長 (Em) 為590nm。

【0231】 使用Magellan 7.2軟體 (Tecan，瑞士) 計算IC₅₀值，其中，以萊文貝格-馬誇特法優化的四參數邏輯模型對實驗測量點進行逼近。

【0232】 此外，還透過對HepG2細胞 (肝細胞癌，ATCC®HB-8065™) 進行一般細胞毒性試驗而測定CC₅₀值。細胞解凍後，將其在補充有10%FBS (Gibco，編號：16140071) 的DMEM培養基 (PanEco，S420p) 中至少傳代培養一代。以PBS洗滌後，利用96孔培養板 (3599，Corning)，以每板孔內2×10⁴個細胞/100μL的濃度進行傳代培養，並隨後溫育16~18小時。將測試物質在DMSO中滴定後，移入補充有2%FBS的DMEM (PanEco，S420p) 培養基中。隨後，加入細胞中，並在37°C下溫育72小時，並利用阿爾瑪藍染料 (ThermoFisher，編號：DAL1100) 評估細胞活力。CC₅₀以與IC₅₀類似的方法測量。

【0233】 透過將HepG2細胞系的CC₅₀與H1975細胞系的IC₅₀相比，計算治療指數 (TI)：

$$TI = \frac{CC_{50}(HepG2)}{IC_{50}(H1975)}$$

【0234】 透過將含野生型EGFR (A549) 的細胞系的IC₅₀與含靶突變L828R/T790M (H1975) 的細胞系的IC₅₀相比，計算選擇性指數 (SI)：

$$SI = \frac{IC_{50}(A549)}{IC_{50}(H1975)}$$

【0235】 結果顯示，本發明化合物可有效抑制靶EGFR突變株 (L828R/T790M) 的激酶活性，而且對野生型EGFR的活性較低。此外，本發明化合物對於突變EGFR具有高選擇性。

【0236】 基於細胞的測定結果顯示，本發明化合物對於靶細胞系（帶L828R/T790M突變和帶外顯子19缺失的EGFR）具有高抗增殖活性。

【0237】 一般細胞毒性試驗結果顯示，本發明化合物具有低毒性。

【0238】 表14：激酶活性抑制結果

化合物	IC ₅₀ （nM）		SI
	EGFR DM	EGFR WT	IC ₅₀ (WT)/IC ₅₀ (DM)
EGFR_3365	22.01	587.37	26.69
EGFR_3365-3	14.47	76.59	5.29
EGFR_3365-11	6.44	170.25	26.43
EGFR_3365-12	25.53	389.33	15.25
EGFR_3365-13	18.15	112.87	6.22
EGFR_3365-16	32.78	153.93	4.70
EGFR_3365-17	21.54	171.31	7.95
EGFR_3365-28	6.27	127.52	20.33
EGFR_3365-29	10.73	201.58	18.79
EGFR_3365-31	8.65	130.77	15.12
EGFR_3365-32	5.26	202.09	38.41
EGFR_3365-33	6.79	75.78	11.16
EGFR_3365-34	6.95	514.46	74.07
EGFR_3365-4	21.35	230.43	10.79
EGFR_3365-5	22.04	463.61	21.03
EGFR_3365-10	7.28	211.48	29.06
EGFR_3365-30	7.69	613.49	79.77
EGFR_3365-36	18.90	360.00	19.05
EGFR_3365-50	3.29	32.00	9.74
EGFR_3365-66	1.86	46.82	25.13
EGFR_3365-70	14.74	250.00	16.96
EGFR_3365-77	4.97	49.88	10.04
EGFR_3365-51	4.72	50.78	10.75
EGFR_3365-52	6.41	67.87	10.58
EGFR_3365-54	5.53	144.98	26.20
EGFR_3365-55	25.39	76.63	3.02
EGFR_3365-56	6.30	120.57	19.14
EGFR_3365-63	0.94	22.86	24.32
EGFR_3365-85	8.36	59.96	7.17
EGFR_3365-57	6.24	49.69	7.96
EGFR_3365-58	2.36	39.69	16.81
EGFR_3365-62	6.58	127.37	19.37
EGFR_3365-67	10.52	97.51	9.27

EGFR_3365-68	9.03	93.90	10.40
EGFR_3365-69	2.59	23.63	9.12
EGFR_3365-73	2.35	32.68	13.89
EGFR_3365-53	7.31	183.11	25.06
EGFR_3365-61	2.76	53.09	19.27
EGFR_3365-72	3.71	55.92	15.09
EGFR_3365-87	2.75	67.36	24.50
EGFR_3365-88	5.09	78.19	15.37
EGFR_3365-90	0.75	32.33	43.40
EGFR_3365-91	4.55	107.46	23.60
EGFR_3365-92	7.57	132.95	17.56
EGFR_3365-93	<1	41.48	>41.48
EGFR_3365-115	1.99	126.32	63.44
EGFR_3365-94	1.41	25.43	18.02
EGFR_3365-110	2.32	97.74	42.20
EGFR_3365-105	2.93	108.92	37.17
EGFR_3365-114	2.02	51.35	25.37
EGFR_3365-106	5.50	108.22	19.68
EGFR_3365-97	2.30	84.18	36.55
EGFR_3365-98	1.86	83.21	44.62
EGFR_3365-103	2.14	22.64	10.60
EGFR_3365-108	1.71	25.41	14.85
EGFR_3365-109	3.14	25.23	8.03
EGFR_3365-111	2.33	185.82	79.88
EGFR_3365-112	2.05	23.55	11.48
EGFR_3365-116	1.75	34.99	19.99
EGFR_3365-124	3.57	76.35	21.41
EGFR_3365-121	0.89	21.62	24.30
EGFR_3365-121 a	0.96	29.59	30.92
EGFR_3365-101	2.54	29.32	11.55
EGFR_3365-102	11.17	205.58	18.40
EGFR_3365-120	2.37	30.88	13.01
EGFR_3365-122	2.67	19.66	7.35
EGFR_3365-123	2.65	51.98	19.58
EGFR_3365-113	2.54	43.39	17.09
EGFR_3365-104	6.42	113.09	17.61
EGFR_3365-126	1.86	19.75	10.62
EGFR_3365-127	2,96	24,54	8,29

* 「>」和「<」後的 IC₅₀ 值為超出所考慮濃度範圍的值。

** 「<」和「>」後的值為根據超出所考慮濃度範圍的 IC₅₀ 值算出的近似值。

【0239】 表15：採用H1975（DM）和HCC827（SM）細胞系的基於細胞的抗增殖試驗中化合物的比活性測定結果

化合物	IC ₅₀ （nM）		IC ₅₀ （nM）	SI
	H1975（DM）	HCC827（SM）	A549（WT）	IC ₅₀ （A549） / IC ₅₀ （DM）
EGFR_3365	60.1	14.3	>10000 [*]	>166 ^{**}
EGFR_3365_3	44.5	2.3	6069	136.32
EGFR_3365_11	351.2	6.2	12420	35.37
EGFR_3365_12	21.5	20.3	15419	716.20
EGFR_3365_13	30.8	10.3	4481	145.63
EGFR_3365_16	53.7	10.0	2206	41.10
EGFR_3365_17	393.5	41.3	2391	6.08
EGFR_3365_28	17.1	15.3	3639	213.04
EGFR_3365_29	26.9	6.2	16022	595.06
EGFR_3365_31	7.3	8.3	11078	1509.19
EGFR_3365_32	93.4	11.1	35133	376.12
EGFR_3365_33	5.6	5.9	>10000 [*]	>1786 ^{**}
EGFR_3365_34	164.5	111.2	16162	98.26
EGFR_3365_4	35.3	15.3	5378	152.17
EGFR_3365_5	57.3	28.6	7590	132.56
EGFR_3365_10	211.3	5.9	13247	62.70
EGFR_3365_30	16.4	2.0	5545	337.72
EGFR_3365_36	183.7	-	73924	402.37
EGFR_3365_50	47.51	26.85	4922	104
EGFR_3365_66	34.73	12.80	4640	134
EGFR_3365_70	203.08	36.79	4390	22
EGFR_3365_77	249.28	23.51	2167	9
EGFR_3365_51	33.78	8.60	11488	340
EGFR_3365_52	66.08	22.54	10824	164
EGFR_3365_54	34.22	13.87	4424	129
EGFR_3365_55	211.30	20.07	11636	55
EGFR_3365_56	29.22	29.89	4544	156
EGFR_3365_63	5.79	4.27	10816	5383
EGFR_3365_85	138.17	18.02	1410	10
EGFR_3365_57	69.39	5.64	8638	124
EGFR_3365_58	10.47	6.23	>10000	>1235
EGFR_3365_62	60.79	12.10	12268	539
EGFR_3365_67	220.67	26.27	2471	11
EGFR_3365_68	34.61	19.05	8141	235
EGFR_3365_69	7.93	2.46	>10000	>1261
EGFR_3365_73	10.28	4.47	16014	1678

EGFR_3365_53	44.94	26.55	8235	183
EGFR_3365_61	8.12	5.77	23418	2884
EGFR_3365_72	11.52	13.52	10732	932
EGFR_3365_87	57.59	-	8020	139
EGFR_3365_88	62.64	-	14877	238
EGFR_3365_90	7.58	4.39	5305	1060
EGFR_3365_91	>200	-	31571	<158
EGFR_3365_92	35.06	-	22853	652
EGFR_3365_93	103.68	-	9152	88
EGFR_3365_115	19.11	-	12810	670
EGFR_3365_94	6.65	-	6895	1037
EGFR_3365_110	21.66	-	9514	439
EGFR_3365_105	21.57	-	84086	3898
EGFR_3365_114	12.09	-	14208	1175
EGFR_3365_106	33.31	-	>20000	>601
EGFR_3365_97	22.95	-	13798	601
EGFR_3365_98	13.65	-	14542	1065
EGFR_3365_103	13.17	-	12569	954
EGFR_3365_108	4.35	-	21410	4925
EGFR_3365_109	8.66	-	17705	2043
EGFR_3365_111	36.59	-	11241	307
EGFR_3365_112	15.26	-	37286	2443
EGFR_3365_116	29.47	-	11795	400
EGFR_3365_124	66.31	-	19726	298
EGFR_3365_121	4.21	15.19	8354	1983
EGFR_3365_121a	2.55	13.52	3268	1284
EGFR_3365_101	12.90	-	8324	645
EGFR_3365_102	80.48	-	5569	69
EGFR_3365_120	4.50	5.19	16395	3644
EGFR_3365_122	2.21	-	5307	2398
EGFR_3365_123	1.18	-	7194	6105
EGFR_3365_113	4.42	-	13589	3073
EGFR_3365_104	257.58	-	3780	15
EGFR_3365_127	8.45	-	>10000*	>166**

* 「>」和「<」後的 IC₅₀ 值為超出所考慮濃度範圍的值。

** 「<」和「>」後的值為根據超出所考慮濃度範圍的 IC₅₀ 值算出的近似值。

【0240】 表16：採用H1975和HepG2細胞系測定的化合物比活性和一般毒性結果（所示結果為多項試驗的活性平均值）

化合物	H1975（DM） IC ₅₀ （nM）	HepG2 CC ₅₀ （nM）	TI，CC ₅₀ /IC ₅₀
-----	------------------------------------	--------------------------------	---------------------------------------

EGFR_3365	60.12	25408	423
EGFR_3365_3	44.52	15164	341
EGFR_3365_11	351.18	15046	43
EGFR_3365_12	21.53	22618	1051
EGFR_3365_13	30.77	14148	460
EGFR_3365_16	53.68	5789	108
EGFR_3365_17	393.47	6319	16
EGFR_3365_28	17.08	31361	1836
EGFR_3365_29	26.92	30564	1135
EGFR_3365_31	7.34	9494	1293
EGFR_3365_32	93.41	24783	265
EGFR_3365_33	5.60	57591	10285
EGFR_3365_34	164.49	10273	62
EGFR_3365_4	35.34	14809	419
EGFR_3365_5	57.26	17704	309
EGFR_3365_10	211.26	30388	144
EGFR_3365_30	16.42	10942	666
EGFR_3365_36	183.72	36549	199
EGFR_3365_50	47.5	12432	262
EGFR_3365_66	34.7	9640	278
EGFR_3365_70	203.1	11470	56
EGFR_3365_77	249.3	8342	33
EGFR_3365_51	33.8	20941	620
EGFR_3365_52	66.1	15635	237
EGFR_3365_54	34.2	7823	229
EGFR_3365_55	211.3	13298	63
EGFR_3365_56	29.2	9512	325
EGFR_3365_63	2.0	12968	2239
EGFR_3365_85	138.2	21168	153
EGFR_3365_57	69.4	22787	328
EGFR_3365_58	8.1	44405	4241
EGFR_3365_62	22.8	31149	512
EGFR_3365_67	220.7	9456	43
EGFR_3365_68	34.6	28560	825
EGFR_3365_69	7.9	51929	6549
EGFR_3365_73	9.5	35637	3465
EGFR_3365_53	44.9	20559	457
EGFR_3365_61	8.1	43010	5296
EGFR_3365_72	11.5	16225	1408
EGFR_3365_87	57.6	19469	338
EGFR_3365_88	62.6	26857	429
EGFR_3365_90	5.0	12804	1689
EGFR_3365_93	103.7	23557	227

EGFR_3365_115	19.11	22048	1154
EGFR_3365_94	6.65	11974	1801
EGFR_3365_110	21.66	18531	855
EGFR_3365_105	21.57	45604	2114
EGFR_3365_114	12.09	23812	1970
EGFR_3365_106	33.31	>50000*	>1501**
EGFR_3365_97	22.95	21632	943
EGFR_3365_98	13.65	24158	1770
EGFR_3365_103	13.17	29392	2232
EGFR_3365_108	4.35	47934	11026
EGFR_3365_109	8.66	45448	5245
EGFR_3365_111	36.59	27143	742
EGFR_3365_112	15.26	>50000	>3267
EGFR_3365_116	29.47	22079	749
EGFR_3365_124	66.31	>50000	>754
EGFR_3365_121	4.21	75129	17832
EGFR_3365_121a	2.55	11832	4649
EGFR_3365_101	12.90	15975	1238
EGFR_3365_102	80.48	27519	342
EGFR_3365_120	4.50	29309	6514
EGFR_3365_122	2.21	12638	5710
EGFR_3365_123	1.18	40021	33959
EGFR_3365_113	4.42	46343	10481
EGFR_3365_104	257.58	18722	73

* 「>」和「<」後的 IC₅₀ 值為超出所考慮濃度範圍的值。

** 「<」和「>」後的值為根據超出所考慮濃度範圍的 IC₅₀ 值算出的近似值。

【符號說明】

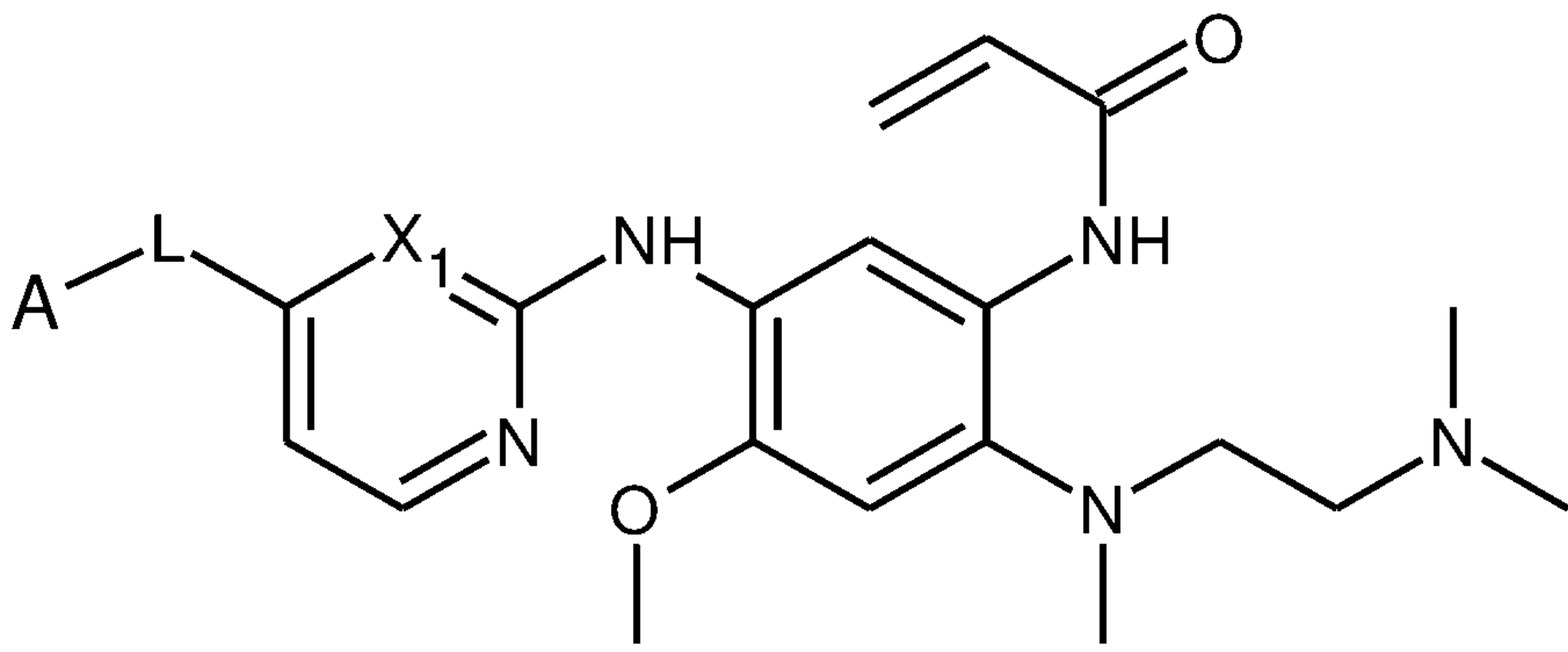
無

【生物材料寄存】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】 一種式I化合物：

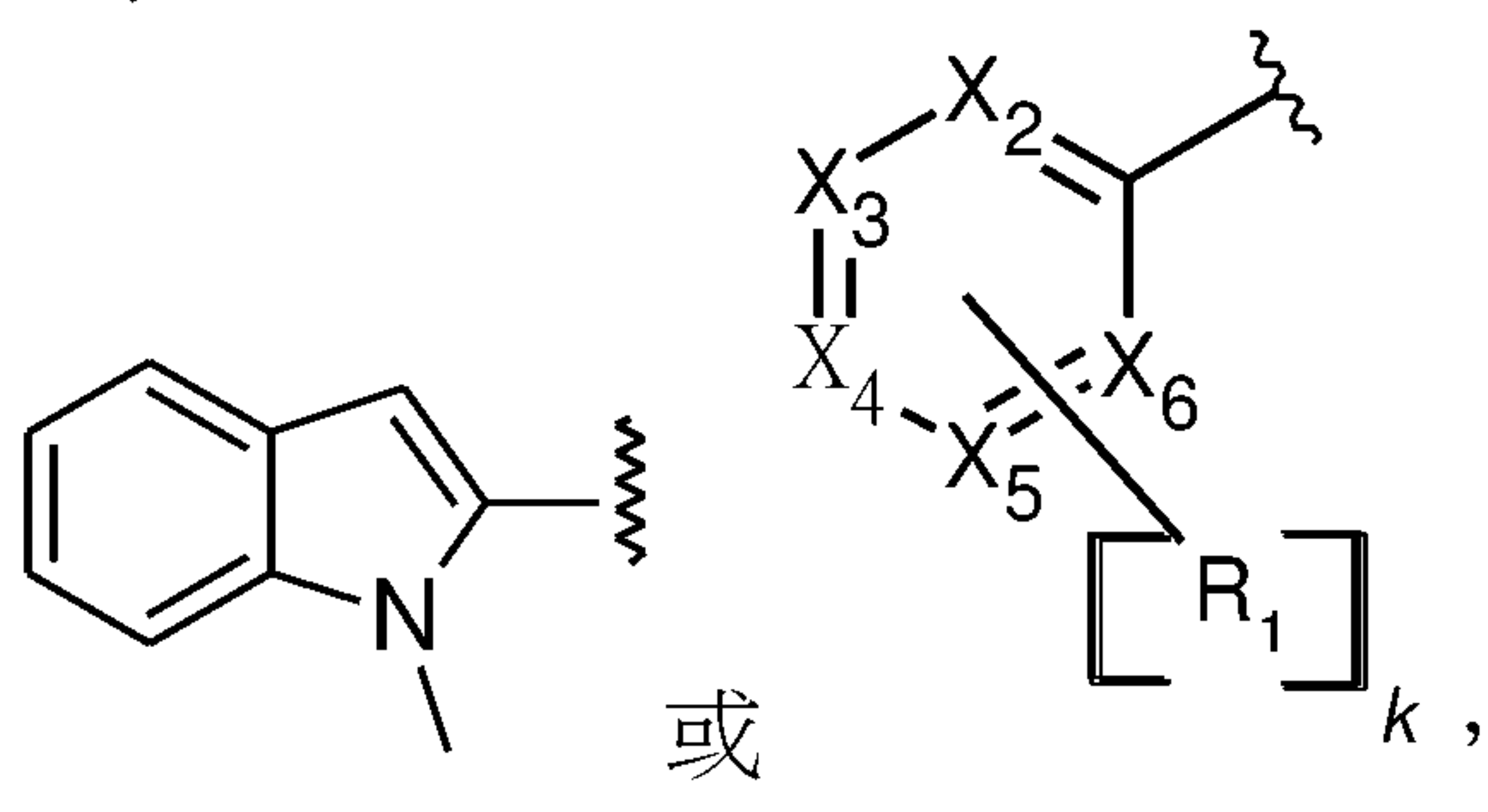


或其藥學上可接受的鹽或立體異構體，其中：

L為-C(O)-；

X₁為CH或N；

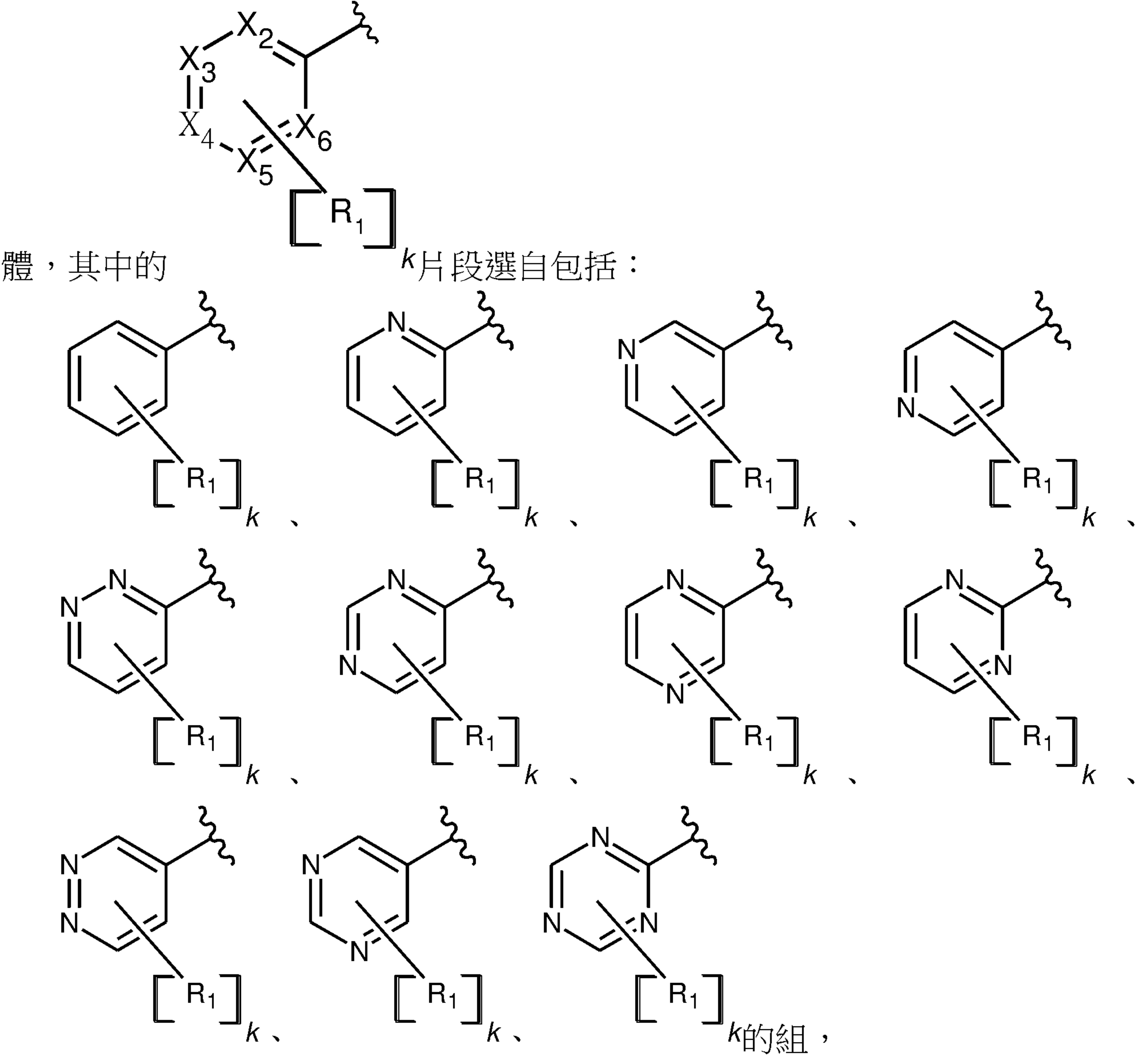
A為



X₂、X₃、X₄、X₅、X₆中的每一者均獨立為C、CH或N，每一R₁均獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，未取代或由選自鹵素、-NR₂R₃、羥基、C₁~C₆烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷氧基，未取代或由選自鹵素、C₁~C₆烷基、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₃~C₆環烷氧基，C₁~C₆烷氧基C₁~C₆烷基，-NR₂R₃，未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、C₁~C₆烷基、羥基、C₁~C₆烷氧基、-NR₂R₃的一個或多個游離

基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、C₁~C₆烷基、C₁~C₆烷氧基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基，R₂或R₃中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、C₁~C₆烷氧基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，k為0、1、2或3，鹵素為氯、溴、碘或氟。

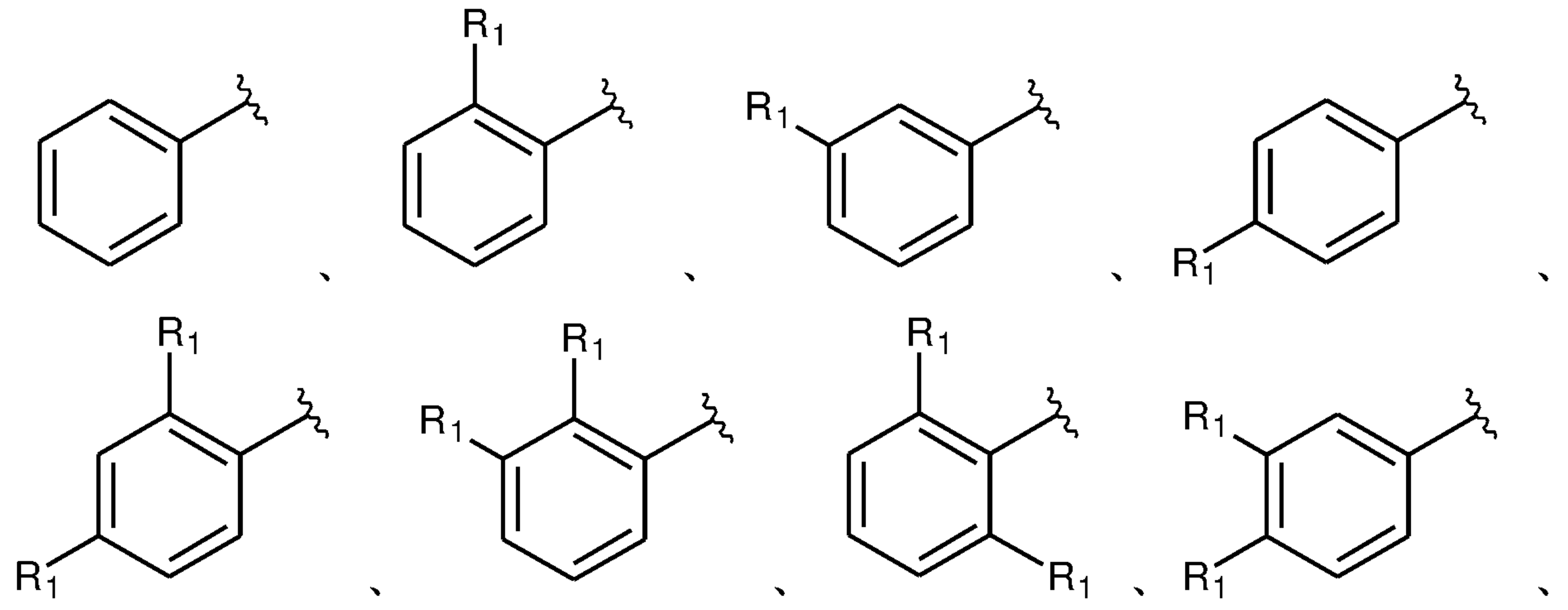
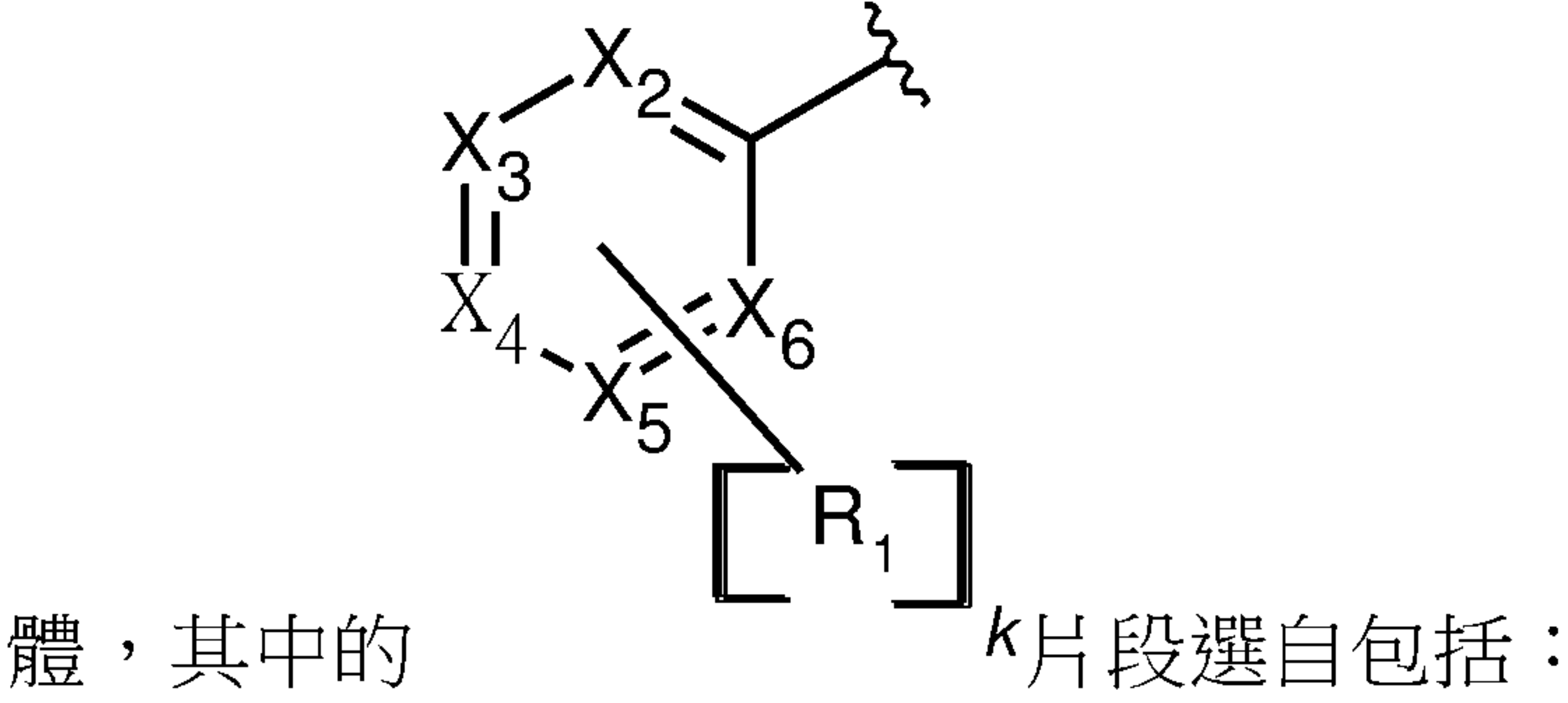
【第2項】 如請求項1所述的式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構

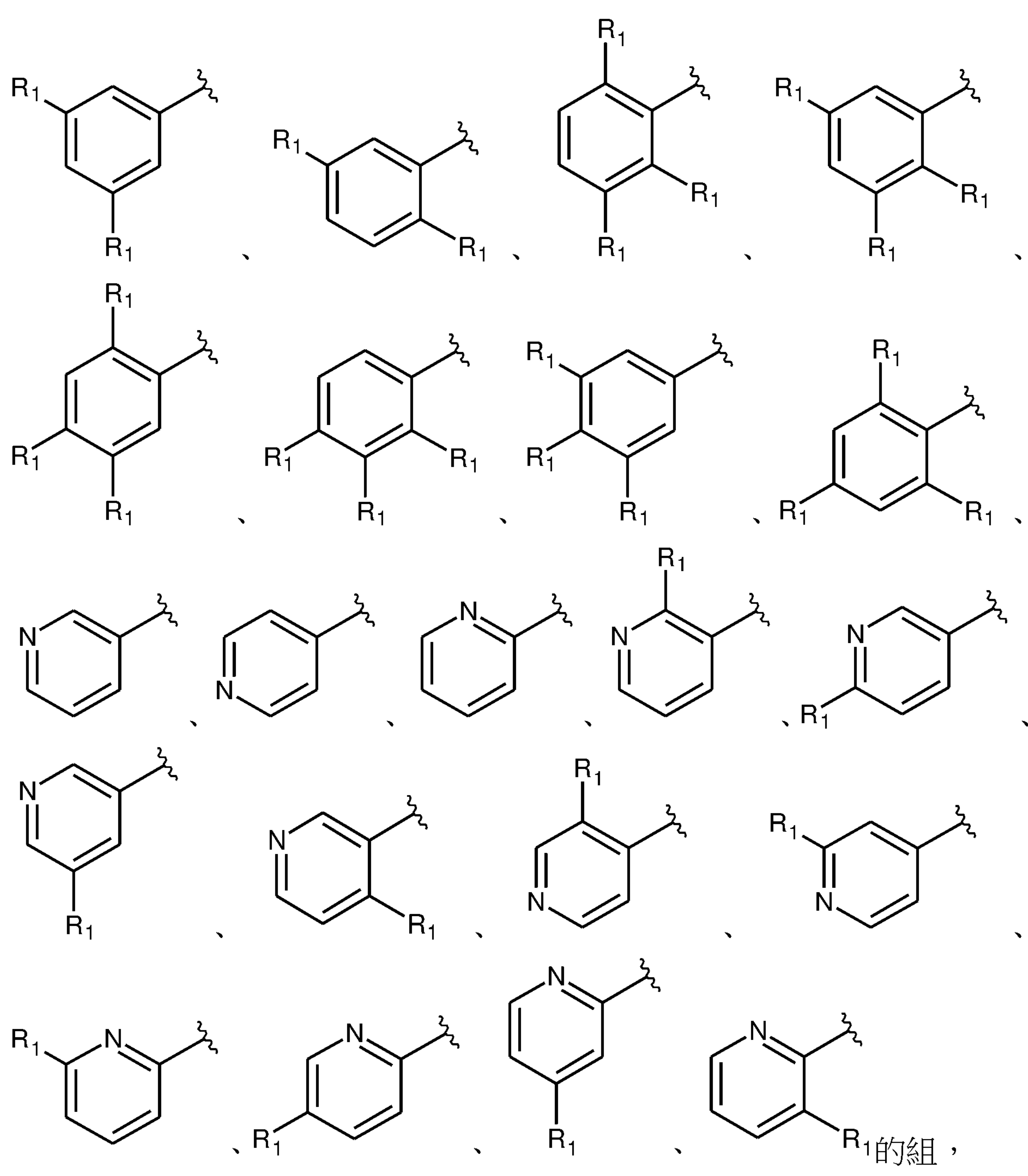


每一R₁均獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，未取代或由選自鹵素、-NR₂R₃、

經基、C₁~C₆烷氧基、未取代或由選自鹵素、經基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷氧基，未取代或由選自鹵素、C₁~C₆烷基、經基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、經基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₃~C₆環烷氧基，C₁~C₆烷氧基C₁~C₆烷基，-NR₂R₃，未取代或由選自鹵素、經基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、C₁~C₆烷基、經基、C₁~C₆烷氧基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、經基、氧代基、C₁~C₆烷基、C₁~C₆烷氧基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基，R₂或R₃中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、經基、C₁~C₆烷氧基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，k為0、1、2或3，鹵素為氯、溴、碘或氟。

【第3項】 如請求項1所述的式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構

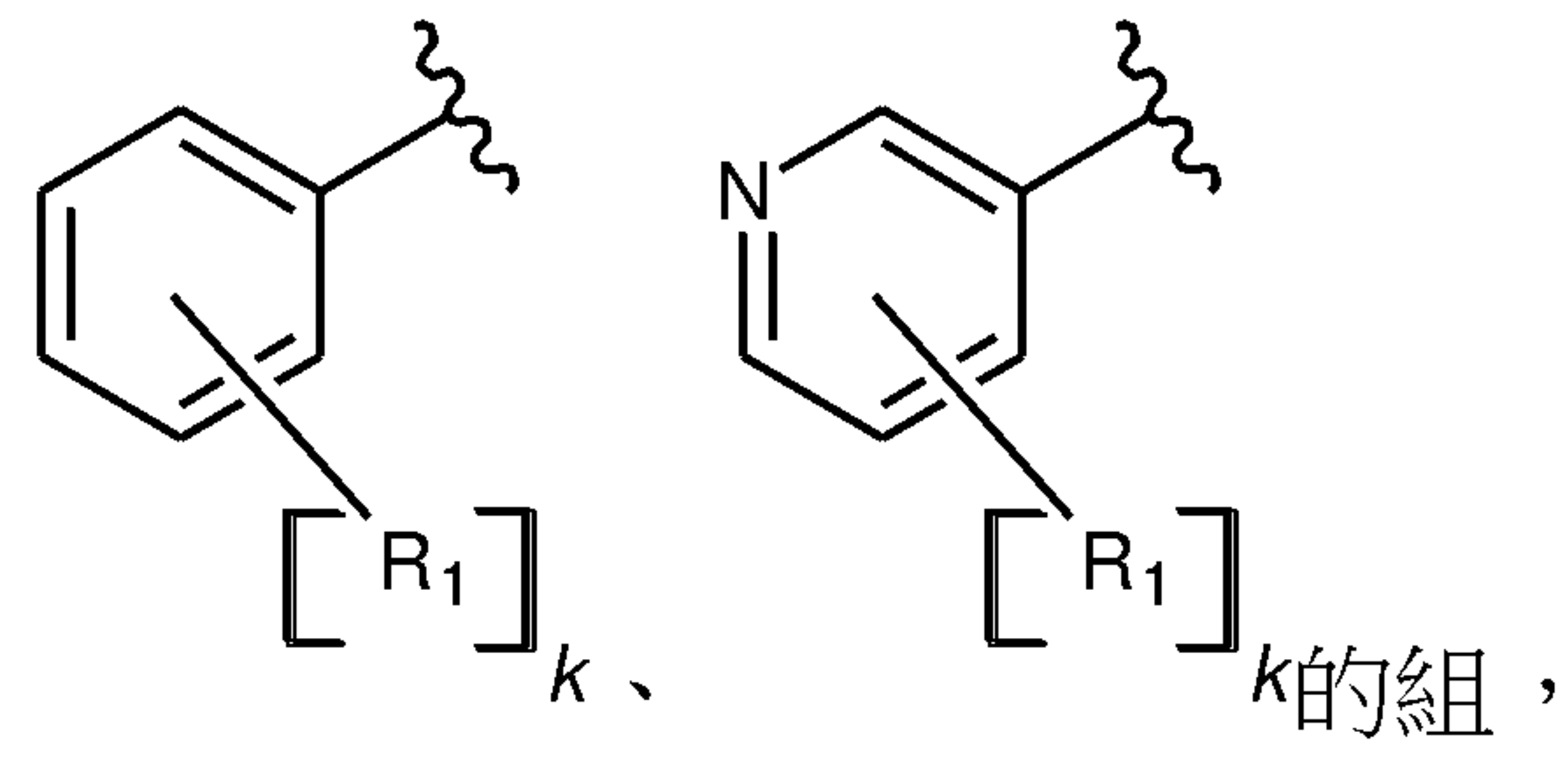
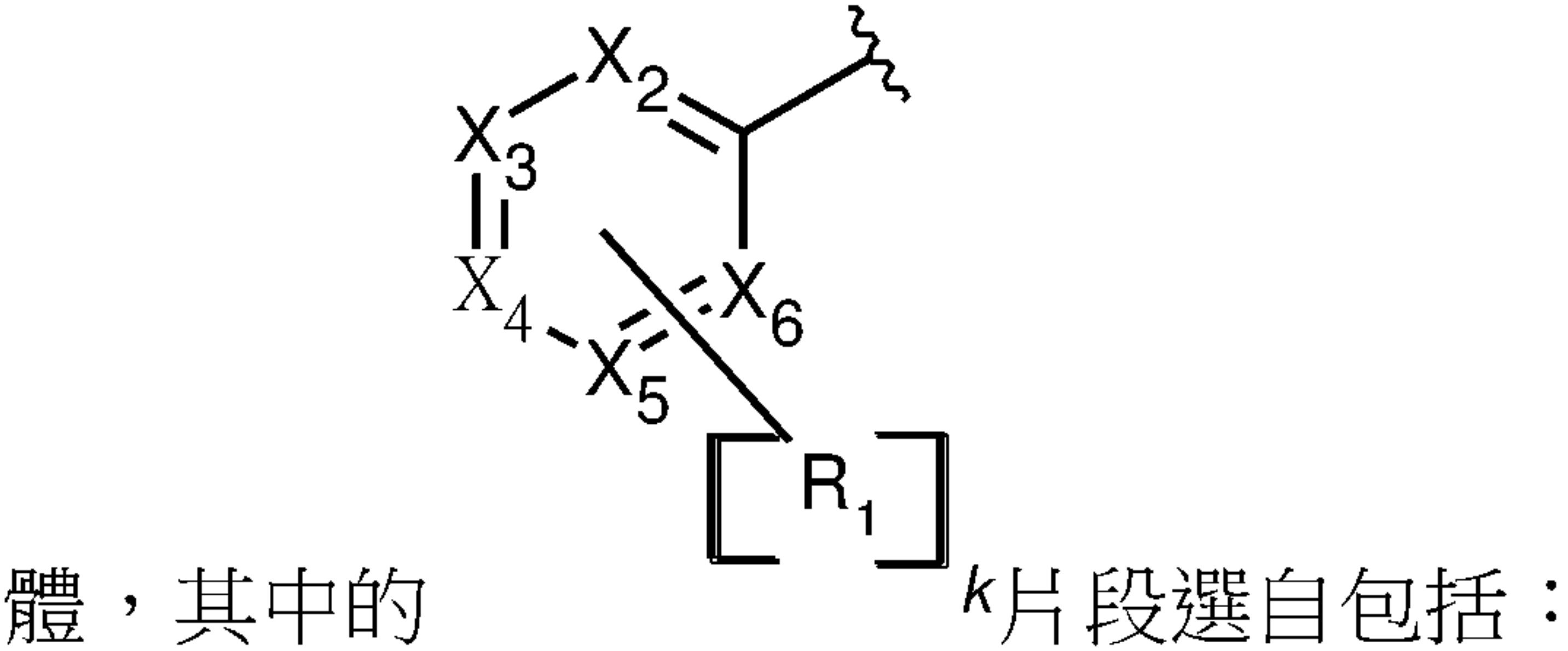




每一R₁均獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，未取代或由選自鹵素、-NR₂R₃、羥基、C₁~C₆烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷氧基，未取代或由選自鹵素、C₁~C₆烷基、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的C₃~C₆環烷氧基，C₁~C₆烷氧基C₁~C₆烷基，-NR₂R₃，未取代或由選自鹵素、羥基、-NR₂R₃的一個或多個游離基

取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基， R_2 或 R_3 中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基， k 為0、1、2或3，鹵素為氯、溴、碘或氟。

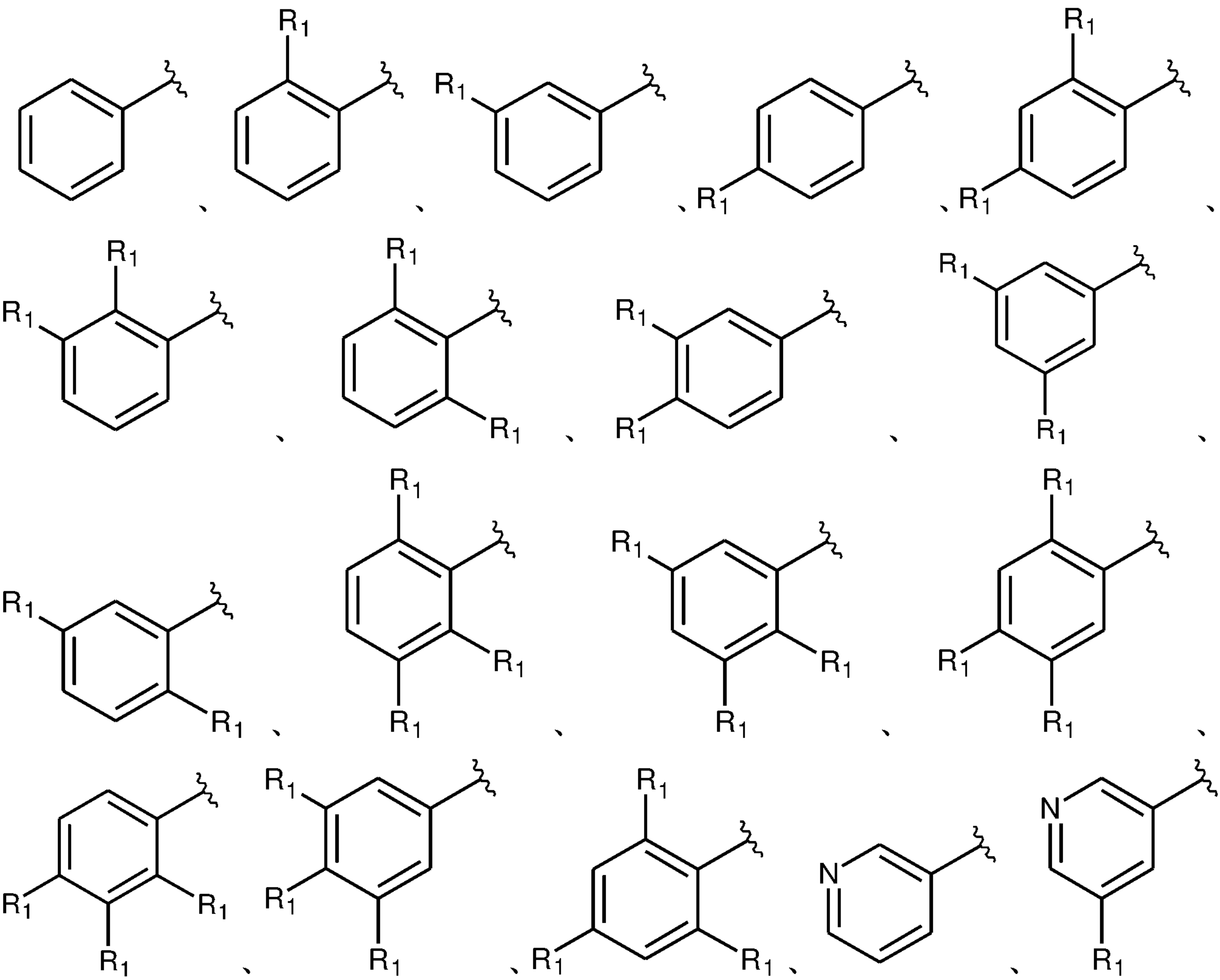
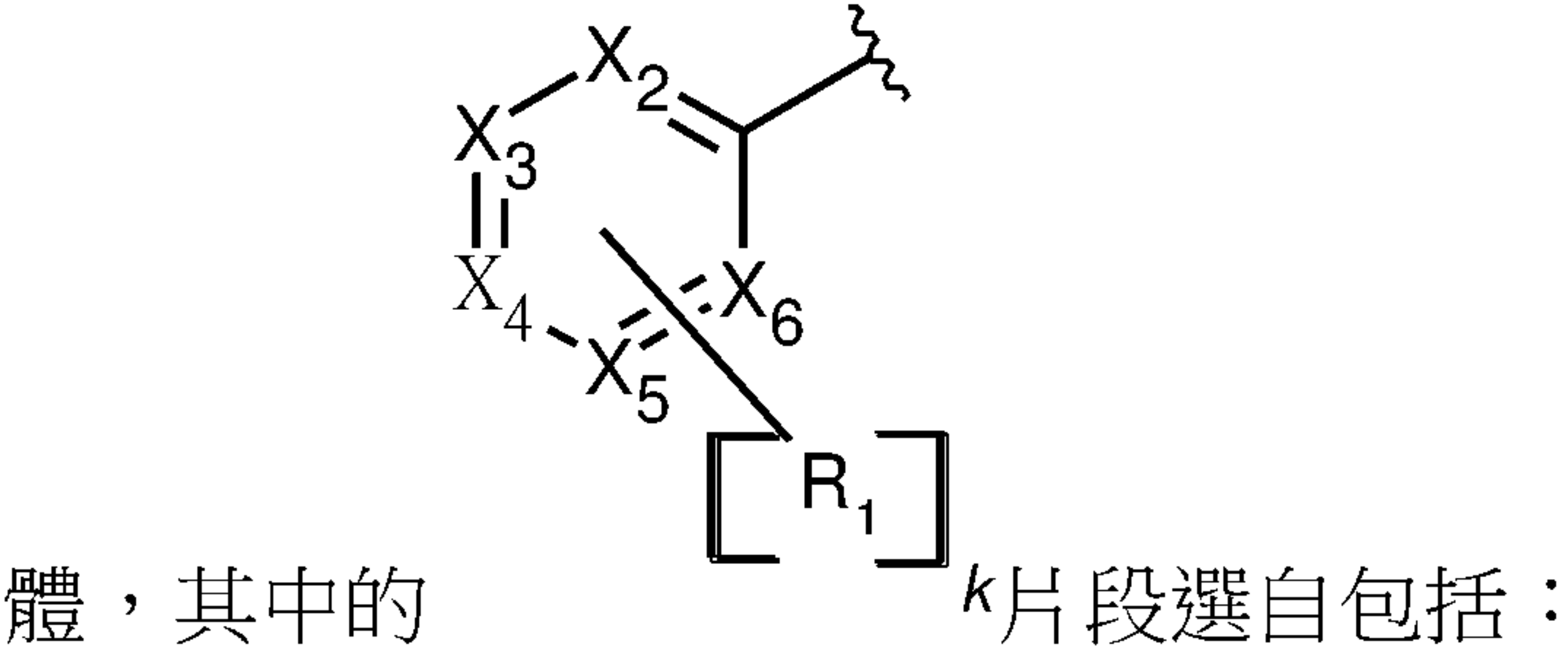
【第4項】 如請求項1所述的式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構



R_1 獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，未取代或由選自鹵素、 $-NR_2R_3$ 、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基，未取代或由選自鹵素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_3\sim C_6$ 環烷氧基， $C_1\sim C_6$ 烷氧基 $C_1\sim C_6$ 烷基， $-NR_2R_3$ ，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳

基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、C₁~C₆烷基、C₁~C₆烷氧基、-NR₂R₃的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基，R₂或R₃中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、C₁~C₆烷氧基的一個或多個游離基取代的C₁~C₆烷基，k為0、1、2或3，鹵素為氯、溴、碘或氟。

【第5項】 如請求項1所述的式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構



每一 R_1 均獨立為氫、鹵素、氰基、硝基、羥基、未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基，未取代或由選自鹵素、 $-NR_2R_3$ 、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷氧基，未取代或由選自鹵素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳氧基，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的 $C_3\sim C_6$ 環烷氧基， $C_1\sim C_6$ 烷氧基
 $C_1\sim C_6$ 烷基， $-NR_2R_3$ ，未取代或由選自鹵素、羥基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N、O和/或S的1~2個雜原子的5~6元雜芳基，未取代或由選自鹵素、氰基、羥基、氧代基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、 $-NR_2R_3$ 的一個或多個游離基取代的具有選自N和/或O的1~2個雜原子的4~7元雜環基， R_2 或 R_3 中的每一者均獨立為氫或未取代或由選自鹵素、羥基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基的一個或多個游離基取代的 $C_1\sim C_6$ 烷基， k 為0、1、2或3，鹵素為氯、溴、碘或氟。

【第6項】如請求項1-5中任一項所述的式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構體，其中的化合物為：

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(三氟甲基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-苯甲醯基吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(二甲基胺基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽；

N-(5-((4-(4-(二甲基胺基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-嗎啉基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-嗎啉基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-氟苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(3-氟苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(2-溴苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-溴苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-氰基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺 2,2,2-三氟乙酸鹽；

N-(5-((4-(4-氰基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-煙醯基嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(苄氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-苯氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(5-甲基煙醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-乙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-異丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(3-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(3-硝基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-硝基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-丙氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-乙氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(二乙基胺基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(4-甲基呱嗪-1-基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(氮雜環丁-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基氮雜環丁-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(4-甲基呱嗪-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺甲酸鹽；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(4-甲基呱嗪-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-丁氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(環己氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(2,4-二乙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(2,4-二甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(2,4-二丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(2,4-二異丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(二乙基胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(二甲基胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-異丁氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-異丁氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(1H-咪唑-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(2,4-二甲氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(呋啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(2-氧代吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(2-甲氧基乙氧基)苯甲醯基)吡啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吡啶-2-羰基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(4-氰基呋啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(4-甲氧基呋啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基-4-丙氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-甲氧基-2-丙氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-異丙氧基-2-甲氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(2-異丙氧基-4-甲氧基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-((2-甲氧基乙基)胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-((2-羥基乙基)胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺甲酸鹽；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-((2-羥基乙基)胺基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

(S)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基呋啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

(R)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基呋啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

(S)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基呋啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

(R)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基呋啶-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

(S)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺甲酸鹽；

(S)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

(R)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(3-羥基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

(S)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

(R)-N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(4-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-環丙氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基-4-(4-甲基
呋喃-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(4-胺基呋喃-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二甲基胺基)
乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(4-(二甲基胺基)呋喃-1-基)
苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基-4-(呋喃-1-
基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2-甲氧基-4-(吡咯烷
-1-基)苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基-5-((4-(2,4,6-三甲氧基苯甲
醯基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)丙烯醯胺；

N-(5-((4-(4-(4-胺基呋喃-1-基)-2-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-2-((2-(二
甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺；

N-(2-((2-(二甲基胺基)乙基)(甲基)胺基)-5-((4-(4-(4-(二甲基胺基)呋喃-1-
基)-2-甲氧基苯甲醯基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲氧基苯基)丙烯醯胺。

【第7項】 一種藥物組合物，包含治療有效量的請求項1-6中任意一項所述的
式I化合物或其藥學上可接受的鹽或立體異構體及一種或多種藥學上可接受的賦
形劑。

【第8項】 一種請求項1-6中任意一項所述的式I化合物或其藥學上可接受的
鹽或立體異構體或請求項7所述的藥物組合物在製備治療具有相應需求的物件
體內由EGFR活化介導的疾病或病症中之藥物的用途。

【第9項】 如請求項8所述的用途，所述的疾病或病症是由伴隨L858R突變和/或T790M突變和/或外顯子19缺失和/或C797S突變的EGFR活化所介導的疾病或病症。

【第10項】 如請求項9所述的用途，所述的由EGFR活化介導的疾病或病症為腫瘤性疾病。

【第11項】 如請求項10所述的用途，所述腫瘤性疾病包括膀胱癌、卵巢癌、宮頸癌、結直腸癌、乳腺癌、胰腺癌、頭頸癌、膠質瘤、膠質母細胞瘤、黑色素瘤、前列腺癌、白血病、淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、肺癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、食道癌、胃癌、胃腸道間質瘤、甲狀腺癌、膽管癌、子宮內膜癌、腎細胞癌、肝癌、間變性大細胞淋巴瘤、急性髓細胞白血病、多發性骨髓瘤、黑色素瘤、間皮瘤、血液系統惡性腫瘤。

【第12項】 如請求項11所述的用途，所述的腫瘤性疾病為非小細胞肺癌。