(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106687457 B
(45)授权公告日 2020.01.10

(21)申请号 201580037958.0

(22)申请日 2015.05.13

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106687457 A

(43)申请公布日 2017.05.17

(30)优先权数据
61/992,742 2014.05.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.11

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2015/030522 2015.05.13

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/175632 EN 2015.11.19

(73)专利权人 阿里亚德医药股份有限公司
地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 黄卫生 李峰
戴维·C·达尔加诺 巩永进
阿乐克谢·V·爱什陈科
安娜·科尔曼
威廉·C·莎士比亚
安吉拉·V·维斯特 徐永进
杨颖文 张蕴 周天军 朱笑天

(74)专利代理机构 北京品源专利代理有限公司 11332
代理人 巩克栋 杨生平

(51)Int.Cl.
C07D 403/14(2006.01)
C07D 473/16(2006.01)

(56)对比文件
US 2011160237 A1,2011.06.30,
WO 2013014448 A1,2013.01.31,
WO 2009158571 A1,2009.12.30,
Richard A. Ward,et al..Structure- and Reactivity-Based Development of Covalent Inhibitors of the Activating and Gatekeeper Mutant Forms of the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).《Journal of Medicinal Chemistry》.2013,第56卷第7025-7048页.

审查员 崔永涛

权利要求书8页 说明书299页
序列表2页

(54)发明名称

用于激酶抑制的杂芳基化合物

(57)摘要

本文描述调节包括突变EGFR和突变HER2激酶活性的激酶活性的化合物和药物组合物、以及治疗与包括突变EGFR和突变HER2活性的激酶活性相关的疾病和病状的化合物、药物组合物和方法。

CN 106687457 B

1.一种化合物或其药学上可接受的形式,所述化合物选自由以下组成的组:

实施例编号	化合物名称
1	N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
2	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
3	N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
4	N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺
5	(R)-N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
6	N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
7	N-(2-((2-(双(甲基-d3)氨基)乙基) (甲基)氨基)-5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
8	N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并 [2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺
9	N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并 [2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺
10	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
11	N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
12	N-(4-氯-5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基) 氨基)苯基)丙烯酰胺
13	N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基) 氨基)-4-甲基苯基)丙烯酰胺
14	N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
15	(R)-N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
16	(S)-N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-

	基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
17	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
18	N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基) 氨基)-4-乙基苯基)丙烯酰胺
19	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基) 氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
20	N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺
21	N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺
22	N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-吗啉代 乙氧基)苯基)丙烯酰胺
23	(S)-N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
24	N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺
25	N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺
26	N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(异丙基(甲基)氨基)乙基) (甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
27	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙烯基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
28	N-(5-((5-环丙基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
29	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(丙-1-烯-2-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)丙烯酰胺
30	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-异丙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基) 氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
31	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基) 氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
32	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基丁基)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)丙烯酰胺
33	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-甲氧基丙基)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)丙烯酰胺
34	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(4-羟基丁基)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)丙烯酰胺
35	N-(5-((5-(2-环戊基乙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
36	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)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)丙烯酰胺
37	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)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)丙烯酰胺
38	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基戊基)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)丙烯酰胺
39	3-(2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)丙酸甲酯
40	N-(5-((5-(3-氨基-3-氧代丙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
41	N-(5-((5-(2-氰基乙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
42	(E)-N-(5-((5-(2-氰基乙烯基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
43	(Z)-N-(5-((5-(2-氰基乙烯基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
44	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯
45	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基) (甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸
46	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基) 乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酰胺
47	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基) 乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基) 氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)嘧啶-5-甲酰胺
48	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺
49	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺
50	N-(5-((5-(氰基甲氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺

51	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-羟基丙氧基)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)丙烯酰胺
52	N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺
53	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-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)丙烯酰胺
54	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺
55	(R)-N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
56	N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺
57	N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺
58	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)硫基) 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)丙烯酰胺
59	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(N-甲基甲基磺酰胺基)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)丙烯酰胺
60	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)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)丙烯酰胺
61	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
62	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(噁唑-2-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)丙烯酰胺
63	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺
64	N-(5-((5-(二氟甲氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
65	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-5-甲酸甲酯
66	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((5-乙基-4-(1-甲基-2-氧代

	-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
67	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑-6-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺
68	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺
69	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸乙酯
70	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(羟基甲基)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)丙烯酰胺
71	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-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)丙烯酰胺
72	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺
73	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-羟基丙基)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)丙烯酰胺
74	(R)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺
75	(S)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺
76	N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺
77	N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺
78	N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并 [2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基) 苯基)丙烯酰胺
79	N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并 [2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺
80	(R)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
81	(S)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4] 噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基 丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺
82	(E)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

83	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺
84	N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基) 氨基)苯基)丙烯酰胺
85	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺
86	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-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)丙烯酰胺
87	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲氧基丙基)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)丙烯酰胺
88	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-丙酰基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
89	2-((5-丙烯酰胺基-2-甲氧基-4-(甲基((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯
90	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)-氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺
91	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-丙酰胺基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
92	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)-氨基)-5-((4-(2-(3-氟吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺
93	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)-氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺
94	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺

。

2.一种化合物或其药学上可接受的形式,所述化合物选自由以下组成的组:

实施例编号	化合物名称

95	*N*-(5-((5-(2,2-二氟乙氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺
96	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-(二甲基磷酰基)乙基)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)丙烯酰胺
97	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-咪唑-2-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)丙烯酰胺
98	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-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)丙烯酰胺
99	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺
100	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺
101	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-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)丙烯酰胺
102	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺
103	2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸异丙酯
104	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)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)丙烯酰胺
105	N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺
106	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(吡咯烷-1-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)丙烯酰胺
107	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-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)丙烯酰胺
108	N-(5-((4'-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-[2,5'-联嘧啶]-2'-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺
109	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(嘧啶-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺
110	N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-

	基)氨基)苯基)丙烯酰胺
111	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-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)丙烯酰胺

3.一种药物组合物,其包含如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的形式以及药学上可接受的载体、稀释剂或媒介物。

4.权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的形式用于制备治疗癌症的药物中的用途。

用于激酶抑制的杂芳基化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年5月13日提交的美国临时专利申请序列号61/992,742的优先权;所述美国临时专利申请以引用的方式整体并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本申请含有已以ASCII格式电子提交,并且据此以引用的方式整体并入本文的序列表。所述ASCII拷贝于2015年5月12日创建,名为476APCT_SL.txt,并且大小是767字节。

[0005] 背景

[0006] 生物信号转导是指向细胞中以及在细胞内传递刺激性或抑制性信号,从而常常通过信号传递事件级联在所述细胞内产生生物应答。已研究许多信号转导路径和它们的生物应答。已发现信号转导路径的各种组分的缺陷是许多疾病的原因,所述疾病包括众多形式的癌症、炎症性病症、代谢病症、血管和神经元疾病。这些缺陷可常常发生在基因水平上,其中DNA插入、缺失或易位可例如在一些癌症的情况下导致细胞不可控制地增殖。

[0007] 信号转导常常由称为激酶的某些蛋白质介导。激酶可通常分类成蛋白质激酶和脂质激酶,并且某些激酶展现双重特异性。蛋白质激酶是催化其它蛋白质和/或它们自身(即自体磷酸化)的磷酸化的酶,并且可通常基于它们的底物利用加以分类,例如:主要使底物在酪氨酸残基上磷酸化的酪氨酸激酶(例如KIT、erb2、PDGF受体、EGF受体、VEGF受体、src和abl)、主要使底物在丝氨酸和/或苏氨酸残基上磷酸化的丝氨酸/苏氨酸激酶(例如mTorC1、mTorC2、ATM、ATR、DNA-PK、Akt)、以及使底物在酪氨酸、丝氨酸和/或苏氨酸残基上磷酸化的双重特异性激酶。

[0008] 表皮生长因子受体(EGFR)属于受体酪氨酸激酶(RTK)家族,其包括EGFR/ERBB1、HER2/ERBB2/NEU、HER3/ERBB3和HER4/ERBB4。诸如表皮生长因子(EGF)的配体的结合诱导促进受体同二聚体或异二聚体形成的构象变化,从而导致活化EGFR酪氨酸激酶活性。活化的EGFR接着使它的底物磷酸化,从而导致活化细胞内多个下游路径,包括涉及于细胞存活中的PI3K-AKT-mTOR路径和涉及于细胞增殖中的RAS-RAF-MEK-ERK路径。(Chong等Nature Med.2013;19(11):1389-1400)。

[0009] 在美国约10%的NSCLC患者(10,000例/年)以及在东亚约35%的NSCLC患者被报道具有肿瘤相关的EGFR突变。(Lynch等N Engl J Med.2004;350(21):2129-39)。绝大多数具有EGFR突变的NSCLC病例不也具有另一致癌基因的突变(例如KRAS突变、ALK重排等)。EGFR突变主要发生在编码一部分EGFR激酶结构域的EGFR外显子18-21内。EGFR突变通常是杂合性的,伴有突变等位基因拷贝数的扩增。约90%的这些突变是外显子19缺失或外显子21 L858R点突变。这些突变使EGFR的激酶活性增加,从而导致下游促存活信号传导路径过度活化。(Pao等Nat Rev Cancer 2010;10:760-774)。

[0010] EGFR激酶结构域中的小缺失、插入或点突变已被编目并详细描述于科学文献中。参见例如Sharma,Nat Re.Cancer 2007;7:169(特征在于氨基酸747的同框缺失的外显子19突变占突变的45%,导致L858R取代的外显子21突变占突变的40-45%,并且其余10%的突变涉及外显子18和20);Sordella等,Science 2004;305:1163;以及Mulloy等,Cancer Res

2007;67:2325。EGFR突变体也包括具有两个或更多个突变的组合的那些，诸如本文所述的那些。举例来说，“DT”是指外显子20中的T790M门卫点突变和外显子19中的五氨基酸缺失(delE746_A750)。另一常见突变组合是包括T790M门卫点突变和外显子21中的L858R点突变的“LT”。

[0011] EGFR外显子20插入据报道占所有EGFR突变肺肿瘤的约4-9.2％(Arcila等2013;12(2):220-9;Mitsudomi和Yatabe FEBS J.2010;277(2):301-8;Oxnard等J Thorac Oncol.2013;8(2):179-84)。大多数EGFR外显子20插入发生在外显子20的编码氨基酸767至774的区域中，所述区域在EGFR的激酶结构域的C螺旋之后的环内(Yasuda等Lancet Oncol.2012;13(1):e23-31)。

[0012] 除A763_Y764insFQEA以外的EGFR外显子20插入突变体在临床前模型中在极大程度上与对临床上可实现剂量的可逆EGFR TKI埃罗替尼(erlotinib)(塔西瓦(Tarceva))和吉非替尼(gefitinib)(易瑞沙(Iressa))和不可逆EGFR TKI来那替尼(neratinib)、阿法替尼(afatinib)(吉洛曲夫(Gilotrif))和达可替尼(dacomitinib)(Engelman等Cancer Res.2007;67(24):11924-32;Li等Oncogene 2008:27(34):4702-11;Yasuda等2012;Yasuda等Sci Transl Med.2013;5(216):216ra177;Yuza等Cancer Biol Ther.2007;6(5):661-7)以及突变体选择性共价EGFR TKI WZ4002(Zhou等Nature 2009;462(7276):1070-4)和CO-1686(Walter等Cancer Discov 2013;3(12):1404-15)的敏感性较低相关联。代表性TKI不敏感性突变体(D770_N771insNPG)的晶体结构揭示它具有未改变的ATP结合袋，并且不同于EGFR敏化突变，它使EGFR活化而不增加它对ATP的亲和力(Yasuda等2013)。

[0013] 患有具有涉及氨基酸A767、S768、D770、P772和H773的EGFR外显子20插入突变的肿瘤的患者不对吉非替尼或埃罗替尼起响应(Wu等Clin Cancer Res.2008;14(15):4877-82;Wu等Clin Cancer Res.2011;17(11):3812-21;Yasuda等2012)。在对患有具有典型EGFR外显子20插入的NSCLC的患者的回顾性和前瞻性分析中，大多数在用吉非替尼或埃罗替尼或阿法替尼治疗的过程中显示进行性疾病(Yasuda等2012;Yasuda等2013)。

[0014] HER2突变据报道存在于约2-4％的NSCLC中(Buttitta等Int J Cancer 2006;119:2586-2591;Shigematsu等Cancer Res 2005;65:1642-6;Stephens等Nature 2004;431:525-6)。最常见突变是外显子20内的同框插入。在83％的患有HER2相关NSCLC的患者中，四氨基酸YVMA插入突变存在于HER2的外显子20中的密码子775处。(Arcila等Clin Cancer Res 2012;18:4910-4918)。就腺癌组织学来说，HER2突变似乎更常见于“从不吸烟者”(定义为患者的终生中小于100支香烟)中(Buttitta等2006;Shigematsu等2005;Stephens等2004)。然而，HER2突变也可见于其它NSCLC子组中(包括见于早先和当前吸烟者中)以及见于其它组织学中(Buttitta等2006;Shigematsu等2005;Stephens等2004)。外显子20插入导致HER2激酶活性增加以及通过下游路径达成的信号传导增强，从而导致存活、侵袭性和致肿瘤性增加(Wang等Cancer Cell 2006;10:25-38)。具有HER2YVMA突变的肿瘤基本上对已知EGFR抑制剂具有抗性。(Arcila等2012)。

[0015] 本文公开针对a)突变EGFR，诸如具有一个或多个外显子20插入、DT或LT的EGFR，和b)突变HER2，诸如具有YVMA插入突变的HER2具有抑制活性的化合物。还公开用于制备化合物和含有它们的药物组合物的方法。此外，公开用于抑制携带外显子20插入突变或携带DT或LT突变的突变EGFR，以及用于抑制突变HER2的方法，以及治疗由那些突变EGFR或HER2蛋

白中的任一个介导的疾病(包括对已知护理治疗具有抗性的病例)的方法。

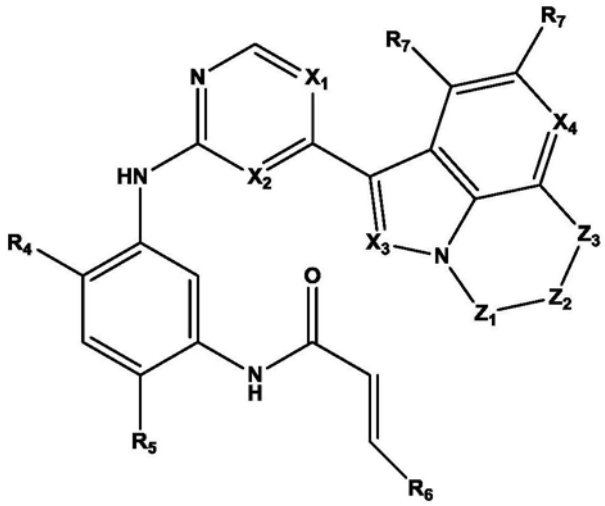
[0016] 概述

[0017] 本文公开能够抑制突变EGFR蛋白,例如在外显子20结构域中具有一个或多个突变的EGFR的化合物。在一些实施方案中,本文公开的化合物超过野生型EGFR来选择性抑制突变EGFR,诸如具有一个或多个外显子20突变的EGFR。在其它实施方案中,化合物选择性抑制突变EGFR,诸如具有外显子20点突变以及外显子19或外显子21突变的EGFR。所述抑制剂可有效改善与突变EGFR活性相关的疾病和病症。

[0018] 本文公开的化合物能够抑制突变HER2,例如在外显子20结构域中具有一个或多个突变的HER2。在一些实施方案中,公开的化合物超过野生型EGFR来选择性抑制突变HER2,诸如具有一个或多个外显子20突变的HER2。所述抑制剂可有效改善与突变HER2活性相关的疾病和病症。

[0019] 本发明的一个方面提供式I的化合物:

[0020]



式I

[0021] 其中:

[0022] X_1选自N和CR_1;

[0023] X_2选自N和CR_2;

[0024] X_3选自N和CR_3;

[0025] X_4选自N和CR_7;

[0026] Z_1、Z_2和Z_3各自独立地选自CR_8R_9、NR_9、O和$S(O)_r$,其中R_8和R_9可连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基;

[0027] R_1选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、羧基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其各自被0、1、2或3个R_{12}取代;

[0028] R_2选自H、卤代基、烷基、烷氧基、CN和NO_2;

[0029] R_3选自H、卤代基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、酰胺基、酯、杂环基、芳基、杂芳基、CN和NO_2,其各自被0、1、2或3个R_{12}取代;

[0030] R_4选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、酰胺基、氨基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0031] R_5选自卤代基、烷基、烯基、炔基、-$NR_{10}R_{11}$或-OR_{11}，其中R_{10}和R_{11}可连同它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，并且其中R_{10}和R_{11}各自独立地被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0032] R_6选自H、酰基、烷基、氨基、卤代基、CN、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0033] R_7选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、酰胺基、氨基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0034] R_8选自H、酰基、烷基、烯基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

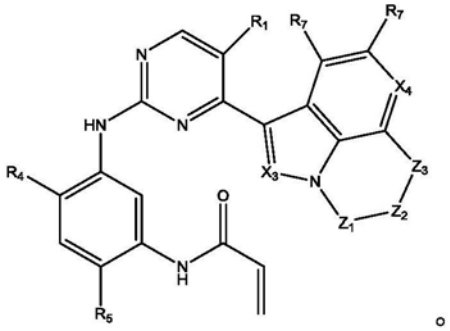
[0035] R_9、R_{10}和R_{11}各自独立地选自H、酰基、烷基、羰基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中R_{10}和R_{11}可连同它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0036] 各R_{12}独立地选自酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

[0037] r是0、1或2。

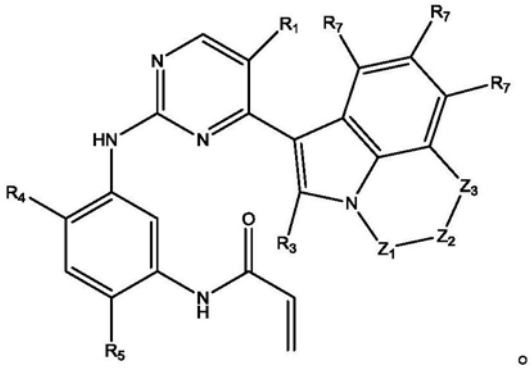
[0038] 在以下实施方案中，所有变量都如对于式I所述和/或在以下本公开的其它方面所述。

[0039] 式I也包括式A的化合物：

[0040] 

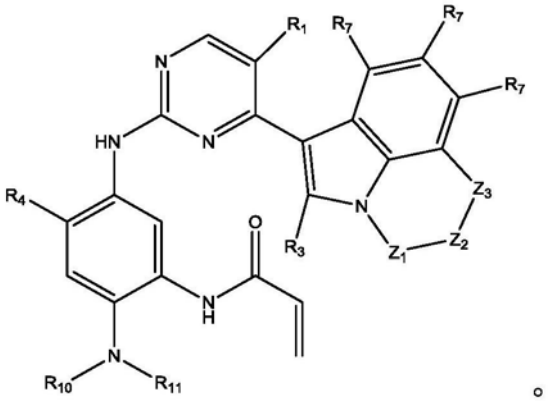
式 A

[0041] 式I也包括式Aa的化合物：

[0042] 

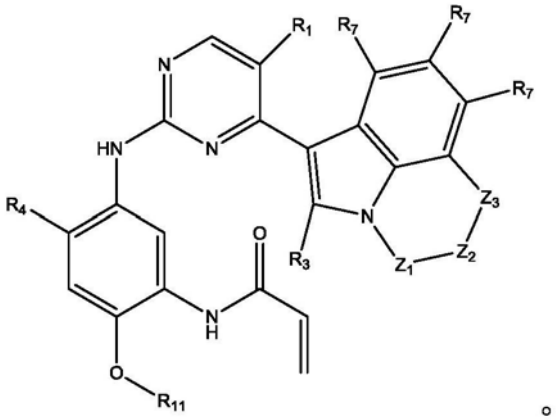
式 Aa

[0043] 式I也包括式Ab的化合物：

[0044] 

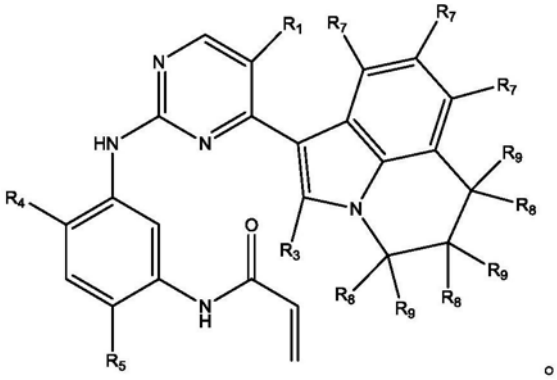
式 Ab

[0045] 式I也包括式Ac的化合物：

[0046] 

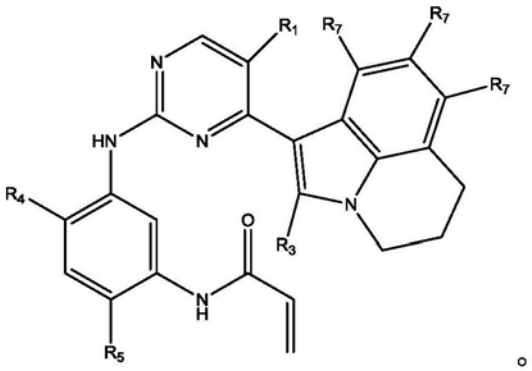
[0047] 式 Ac

[0048] 式I也包括式B的化合物：

[0049] 

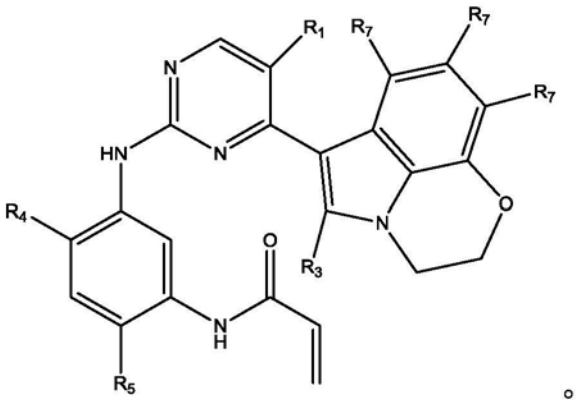
式 B

[0050] 式I也包括式Ba的化合物：

[0051] 

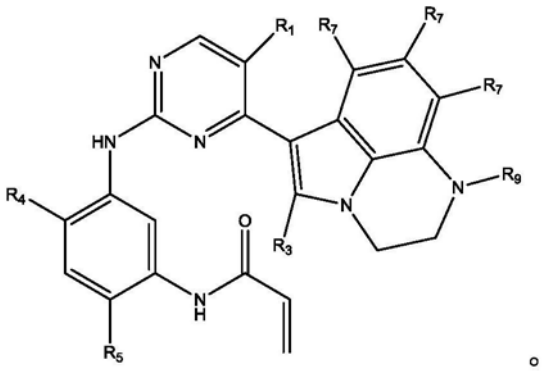
式 Ba

[0052] 式I也包括式Bb的化合物：

[0053] 

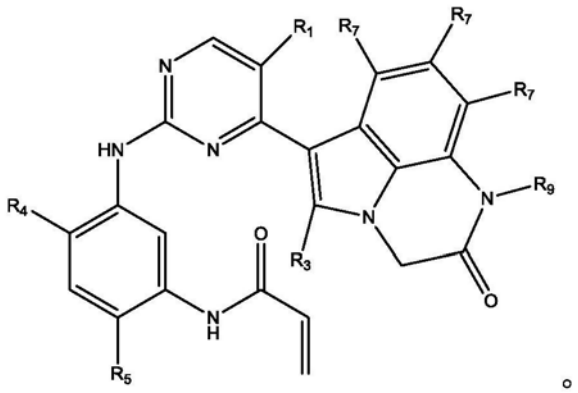
[0054] 式 Bb

[0055] 式I也包括式Bc的化合物：

[0056] 

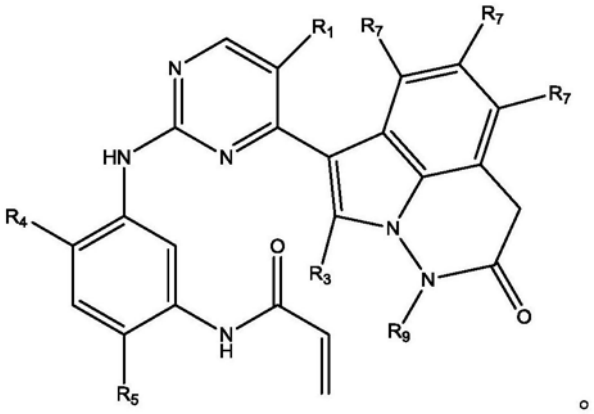
式 Bc

[0057] 式I也包括式Bd的化合物：

[0058] 

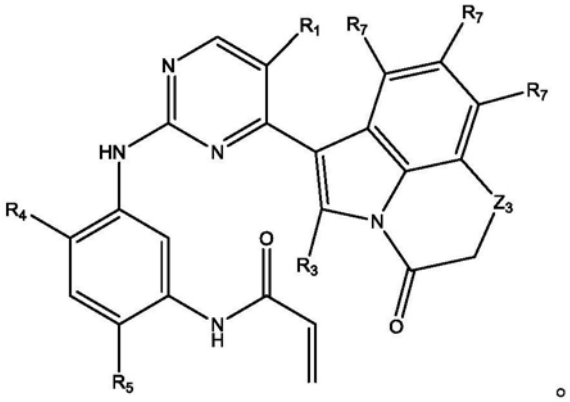
式 Bd

[0059] 式I也包括式Be的化合物：

[0060] 

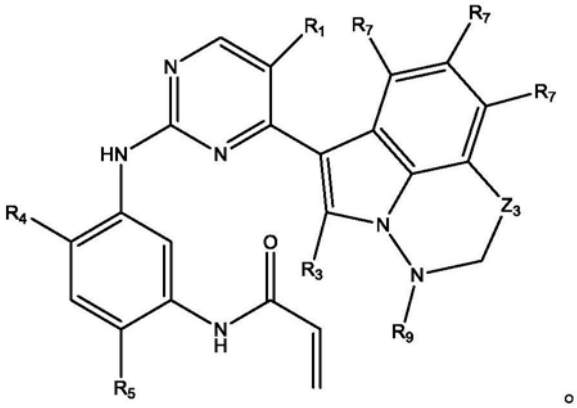
[0061] 式 Be

[0062] 式I也包括式Bf的化合物：

[0063] 

式 Bf

[0064] 式I也包括式Bg的化合物：

[0065] 

式 Bg

[0066] 在某些实施方案中，如本文公开的化合物选择性调节突变EGFR，诸如但不限于在外显子20结构域中具有一个或多个突变的EGFR。在某些实施方案中，化合物超过野生型EGFR来选择性抑制突变EGFR，诸如外显子20突变EGFR。非限制性地举例来说，选择性的比率可大于约10的因数，大于约20的因数，大于约30的因数，大于约40的因数，大于约50的因数，大于约60的因数，大于约70的因数，大于约80的因数，大于约100的因数，大于约120的因数，或大于约150的因数，其中选择性可通过本领域中已知的体外测定来测量。非限制性测定包括酶促测定、细胞增殖测定和EGFR磷酸化测定。在一个实施方案中，选择性可通过细胞增殖测定来测定。在某些实施方案中，如本文公开的化合物的外显子20突变EGFR抑制活性可小于约1000nM，小于约100nM，小于约50nM，小于约30nM或小于约10nM。

[0067] 提供一种用于治疗与突变EGFR或突变HER2相关的癌症的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物。在某些实施方案中，本文公开的化合物选择性调节突变EGFR，诸如但不限于在外显子19、20和/或21结构域中具有一个或多个插入、点或缺失突变的EGFR。在其它实施方案中，本文公开的化合物选择性调节突变HER2，诸如但不限于在外显子20结构域中具有一个或多个插入、点或缺失突变的HER2。在一些实施方案中，本文公开的化合物选择性调节在外显子20结构域中具有一个或多个插入突变的突变EGFR。在其它实施方案中，本文公开的化合物选择性调节在外显子20结构域中具有一个或多个缺失突变

的突变EGFR。在其它实施方案中，本文公开的化合物选择性调节在外显子20结构域中具有一个或多个点突变的突变EGFR。在其它实施方案中，本文公开的化合物选择性调节在外显子19结构域中具有一个或多个插入或缺失突变的突变EGFR。在其它实施方案中，本文公开的化合物选择性调节在外显子21结构域中具有一个或多个插入、缺失或点突变的突变EGFR。

[0068] 本文还公开一种用于治疗与EGFR或HER2的外显子20结构域中的一个或多个插入或缺失突变相关的癌症的方法，其包括向有需要的受试者施用治疗有效量的式I的化合物。

[0069] 还公开一种包含如本文所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合物(例如药物组合物)。在一些实施方案中，本文提供一种抑制外显子20突变EGFR的方法，其包括使所述外显子20突变EGFR与有效量的如本文所述的化合物或药物组合物接触。在某些实施方案中，提供一种用于抑制外显子20突变EGFR的方法，其中所述外显子20突变EGFR存在于细胞中。这个抑制可超过野生型来对外显子20突变EGFR具有选择性。在其它方面，抑制可发生在罹患选自各种癌症的病症的受试者中，所述癌症诸如但不限于NSCLC、结肠直肠癌、胰腺癌和头颈部癌。在某些实施方案中，向受试者施用第二治疗剂。

[0070] 一些实施方案提供一种制备如本文所述的化合物的方法。

[0071] 一些实施方案提供一种包含如本文所述的化合物的反应混合物。

[0072] 一些实施方案提供一种包括如本文所述的化合物的试剂盒。

[0073] 一些实施方案提供一种用于治疗本文所述的疾病或病症的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0074] 一些实施方案提供一种用于治疗受试者的外显子20突变EGFR介导病症的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0075] 一些实施方案提供一种用于治疗受试者的外显子20突变HER2介导病症的方法，所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0076] 一些实施方案提供本文所述的化合物或药物组合物用于治疗受试者的本文所述的疾病或病症的用途。

[0077] 一些实施方案提供本文所述的化合物或药物组合物用于治疗受试者的外显子20突变EGFR病症的用途。

[0078] 一些实施方案提供本文所述的化合物或药物组合物用于治疗受试者的外显子20突变HER2病症的用途。

[0079] 一些实施方案提供本文所述的化合物或药物组合物制造用于治疗受试者的本文所述的疾病或病症的药剂的用途。

[0080] 一些实施方案提供本文所述的化合物或药物组合物制造用于治疗受试者的外显子20突变EGFR介导病症的药剂的用途。

[0081] 一些实施方案提供一种用于使用本文所述的化合物或药物组合物制造用于治疗受试者的外显子20突变HER2介导病症的药剂的方法。

[0082] 以引用的方式并入

[0083] 本说明书中提及的所有公布、专利和专利申请都以引用的方式并入本文，所述引用的程度就如同已特定地和个别地指示将各个别公布、专利或专利申请以引用的方式并入一般。在起冲突的情况下，将以包括本文任何定义的本申请为准。

[0084] 描述

[0085] 本文一个实施方案提供化合物和它们的药学上可接受的形式，包括但不限于其盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物。

[0086] 本文另一实施方案提供治疗和/或管理各种疾病和病症的方法，其包括向患者施用治疗有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)。本文描述疾病和病症的非限制性实例。

[0087] 本文另一实施方案提供预防各种疾病和病症的方法，其包括向需要所述预防的患者施用防治有效量的本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)。本文描述疾病和病症的非限制性实例。

[0088] 在其它实施方案中，可与另一药物(“第二活性剂”)或治疗组合施用本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)。第二活性剂包括本文提供其非限制性实例的小分子和大分子(例如蛋白质和抗体)以及干细胞。可与施用本文提供的化合物组合使用的其它方法或疗法包括但不限于手术、输血、免疫疗法、生物疗法、放射疗法和目前用于治疗、预防或管理本文所述的各种病症的其它非药物基疗法。

[0089] 本文还提供可用于本文提供的方法中的药物组合物(例如单一单位剂型)。在一个实施方案中，药物组合物包含本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)以及任选一种或多种第二活性剂。

[0090] 尽管已讨论特定实施方案，但本说明书仅具有说明性而非限制性。本公开的许多变化形式将在审阅本说明书后变得为本领域技术人员显而易知。

[0091] 除非另外定义，否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本说明书所属领域中的技术人员通常理解相同的含义。

[0092] 定义

[0093] 除非上下文另外明确规定，否则如说明书和权利要求中所用，单数形式“一”(a/an)和“所述”包括复数个指示物。

[0094] 如本文所用，“药剂”或“生物活性剂”或“第二活性剂”是指生物、药物或化学化合物或其它部分。非限制性实例包括简单或复杂有机或无机分子、肽、蛋白质、寡核苷酸、抗体、抗体衍生物、抗体片段、维生素、维生素衍生物、碳水化合物、毒素或化学治疗化合物及其代谢物。可合成各种化合物，例如小分子和寡聚物(例如寡肽和寡核苷酸)以及基于各种核心结构的合成有机化合物。此外，各种天然来源可提供活性化合物，诸如植物或动物提取物等。熟练技术人员可易于认识到关于本公开的药剂的结构性质不存在限制。

[0095] 术语“拮抗剂”和“抑制剂”可互换使用，并且它们是指能够诸如通过抑制靶标蛋白质或多肽的活性或表达来抑制所述靶标蛋白质或多肽的生物功能的化合物或药剂。因此，术语“拮抗剂”和“抑制剂”是在靶标蛋白质或多肽的生物作用的情形下加以定义。尽管本文一些拮抗剂与靶标特异性相互作用(例如结合)，但这个定义内也明确包括通过与靶标蛋白质或多肽的信号转导路径的其它成员相互作用来抑制那个靶标蛋白质或多肽的生物活性的化合物。由拮抗剂抑制的生物活性的非限制性实例包括与肿瘤的发展、生长或扩散，或与如自体免疫疾病中显现的非所需免疫应答相关的那些。

[0096] “抗癌剂”、“抗肿瘤剂”或“化学治疗剂”是指适用于治疗赘生病状的任何药剂。一

个类别的抗癌剂包括化学治疗剂。“化学疗法”意指通过各种方法向癌症患者施用一种或多种化学治疗药物和/或其它药剂，所述方法包括静脉内、口服、肌肉内、腹膜内、膀胱内、皮下、经皮、经颊或吸入或以栓剂形式。

[0097] 术语“细胞增殖”是指细胞数目已由于细胞分裂而改变所依据的现象。这个术语也涵盖细胞形态已与增殖信号一致加以改变(例如大小增加)所依据的细胞生长。

[0098] “施用”公开的化合物涵盖如本文所讨论，使用任何适合制剂或施用途径向受试者递送如本文所述的化合物或其前药或其它药学上可接受的衍生物。

[0099] 如本文所用的术语“共同施用”、“与…组合施用”和它们的语法等效形式涵盖向受试者施用两种或更多种药剂以使两种药剂和/或它们的代谢物同时存在于受试者中。共同施用包括以单独组合物同时施用，以单独组合物在不同时间施用，或以其中存在两种药剂的组合物施用。

[0100] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文所述的化合物或药物组合物的足以实现包括但不限于疾病治疗的预定应用的那个量，如下所说明。在一些实施方案中，量是有效用于可检测杀灭或抑制癌细胞的生长或扩散；肿瘤的尺寸或数目；或癌症的等级、阶段、进展或严重性的其它量度的量。治疗有效量可视预定应用(体外或体内)；或所治疗的受试者和疾病状况，例如受试者的重量和年龄、疾病状况的严重性；施用方式等而变化，其可易于由本领域普通技术人员确定。所述术语也适用于将在靶标细胞中诱导特定应答(例如细胞迁移降低)的剂量。特定剂量将视例如所选特定化合物、受试者的物种以及它们的年龄/现有健康状况或健康状况的风险、待遵循的给药方案、疾病的严重性、它是否与其它药剂组合施用、施用时机、它被施用所到达的组织、以及其中携带它的实体递送系统而变化。

[0101] 如本文所用，术语“治疗(treatment/treating)”、“缓和”、“管理”和“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指用于获得有益或所需结果，包括但不限于治疗益处和/或防治益处的方法。就治疗益处来说，其意指根除或改善所治疗的潜伏病症。此外，以根除或改善一种或多种与潜伏病症相关的生理症状以使在患者中观察到改进来实现治疗益处，纵使患者可仍然受潜伏病症折磨。对于防治益处，可向处于显现特定疾病的风险下的患者，或向报告疾病的一种或多种生理症状的患者施用药物化合物和/或组合物，尽管可尚未对这个疾病作出诊断。

[0102] 当“治疗作用”在本文中使用时，那个术语涵盖如上所述的治疗益处和/或防治益处。防治作用包括延迟或消除疾病或病状的出现，延迟或消除疾病或病状的症状的发作，减缓、停止或逆转疾病或病状的进展，或其任何组合。

[0103] “信号转导”是刺激性或抑制性信号在其期间向细胞中以及在细胞内传递以引发细胞内应答的过程。信号转导路径的“调节剂”是指调节一种或多种定位于同一特定信号转导路径的细胞蛋白质的活性的化合物。调节剂可加强(激动剂)或抑制(拮抗剂)信号传导分子的活性。

[0104] 如应用于生物活性剂的术语“选择性抑制(selective inhibition/selectively inhibit)”是指相较于脱靶信号传导活性，所述药剂能够通过与靶标直接或交互相互作用来选择性降低靶标信号传导活性。举例来说，相对于超过野生型EGFR来选择性抑制外显子20突变EGFR的化合物针对野生型EGFR亚型的活性，所述化合物针对突变EGF具有至少约2倍的活性(例如至少约3倍、约5倍、约10倍、约20倍、约50倍或约100倍)。

[0105] “放射疗法”意指使用为从业者所知的常规方法和组合物，使患者暴露于放射发射体，诸如但不限于α粒子发射性放射性核素(例如钢和钍放射性核素)、低线性能量传递(LET)放射发射体(即β发射体)、转换电子发射体(例如锶-89和钐-153-EDTMP)或高能放射，包括不限于x射线、γ射线和中子。

[0106] 预期向其进行施用的“受试者”包括但不限于人(即任何年龄组的男性或女性，例如儿科受试者(例如婴儿、儿童、青少年)或成年受试者(例如年轻成人、中年成人或年长成人))和/或其它灵长类动物(例如食蟹猴、恒河猴)；哺乳动物，包括商业相关哺乳动物，诸如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫和/或狗；和/或禽类，包括商业相关禽类，诸如鸡、鸭、鹅、鹌鹑和/或火鸡。

[0107] 术语“体内”是指事件发生在受试者的身体中。体内也包括事件发生在啮齿动物，诸如大鼠、小鼠、豚鼠等中。

[0108] 术语“体外”是指事件发生在受试者的身体外部。举例来说，体外测定涵盖在受试者的外部进行的任何测定。体外测定涵盖其中采用活细胞或死细胞的基于细胞的测定。体外测定也涵盖其中不采用完整细胞的无细胞测定。

[0109] 如本文所用，“药学上可接受的衍生物”表示所述化合物的任何药学上可接受的盐、酯、烯醇醚或所述酯的盐、或任何其它加合物或衍生物，其在向受试者施用后能够提供(直接或间接)如本文另外所述的化合物或其代谢物或残余物(MW约>300)。

[0110] 如本文所用，“药学上可接受的酯”是指在体内水解，并且包括在人体中易于分解以留下母体化合物或其盐的那些酯的酯。所述酯可充当如本文定义的前药。药学上可接受的酯包括但不限于酸性基团的烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基和环烷基酯，所述酸性基团包括但不限于羧酸、磷酸、次膦酸、亚磺酸、磺酸和硼酸。酯的实例包括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基-丁二酸酯。酯可用母体化合物的羟基或羧酸基团形成。

[0111] 如本文所用，“药学上可接受的烯醇醚”包括但不限于式-C＝C(OR)的衍生物，其中R可选自烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基和环烷基。药学上可接受的烯醇酯包括但不限于式-C＝C(OC(O)R)的衍生物，其中R可选自氢、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基和环烷基。

[0112] 如本文所用，公开的化合物的“药学上可接受的形式”包括但不限于公开的化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物。在一个实施方案中，“药学上可接受的形式”包括但不限于公开的化合物的药学上可接受的盐、异构体、前药和同位素标记的衍生物。在一些实施方案中，“药学上可接受的形式”包括但不限于公开的化合物的药学上可接受的盐、立体异构体、前药和同位素标记的衍生物。

[0113] 在某些实施方案中，药学上可接受的形式是药学上可接受的盐。如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内适用于与受试者的组织接触，而无过度毒性、刺激、过敏应答等，并且与合理益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是熟知的。举例来说，Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中详细描述药学上可接受的盐。本文提供的化合物的药学上可接受的盐包括源于适合无机和有机酸和碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基的用无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或用有机酸(诸如乙酸、草酸、顺丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、丁二酸或丙二酸)，或通过使用本领域中使用的其它方法(诸如离子交换)形成的盐。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐

(benzenesulfonate)、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。在一些实施方案中,盐可源于其的有机酸包括例如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、乳酸、三氟乙酸、顺丁烯二酸、丙二酸、丁二酸、反丁烯二酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。

[0114] 盐可在分离和纯化公开的化合物期间原位制备,或诸如通过使母体化合物的游离碱或游离酸分别与适合碱或酸反应来单独制备。源于适当碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和$N^+(C_{1-4}烷基)_4$盐。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等。当适当时,其它药学上可接受的盐包括无毒铵、季铵和胺阳离子,使用诸如卤根、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根的反离子所形成。盐可源于其的有机碱包括例如伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺(包括天然存在的取代的胺)、环胺、碱性离子交换树脂等,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺和乙醇胺。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐可选自铵、钾、钠、钙和镁盐。

[0115] 在某些实施方案中,药学上可接受的形式是“溶剂合物”(例如水合物)。如本文所用,术语“溶剂合物”是指进一步包括化学计算量或非化学计算量的通过非共价分子间力结合的溶剂的化合物。溶剂合物可具有公开的化合物或其药学上可接受的盐。当溶剂是水时,溶剂合物是“水合物”。药学上可接受的溶剂合物和水合物是例如可包括1至约100、或1至约10、或1至约2、约3或约4个溶剂或水分子的复合物。应了解如本文所用的术语“化合物”涵盖化合物和化合物的溶剂合物以及其混合物。

[0116] 在某些实施方案中,药学上可接受的形式是前药。如本文所用,术语“前药”是指在体内转化以产生公开的化合物或所述化合物的药学上可接受的形式的化合物。前药在向受试者施用时可为非活性的,但例如通过水解(例如在血液中水解)在体内转化成活性化合物。在某些情况下,前药具有超过母体化合物得以改进的物理和/或递送性质。相对于母体化合物,前药可增加化合物在向受试者施用时的生物可用度(例如通过在口服施用之后允许向血液中的吸收增强),或其增强向目标生物区室(例如脑或淋巴系统)的递送。示例性前药包括公开的化合物的相对于母体化合物,水溶性或穿过消化道膜的主动转运得以增强的衍生物。

[0117] 前药化合物常常提供溶解性、组织相容性或在哺乳动物生物体中延迟释放的优势(参见例如Bundgard,H.,Design of Prodrugs(1985),第7-9页,21-24(Elsevier,Amsterdam))。对前药的讨论提供于Higuchi,T.等,″Pro-drugs as Novel Delivery Systems,″A.C.S.Symposium Series,第14卷中以及Bioreversible Carriers in Drug Design,Edward B.Roche编,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987中,其两者均以引用的方式全部并入本文。前药的示例性优势可包括但不限于它的物理性质,诸如相较于母体化合物在生理pH下胃肠外施用的水溶性增强,或它可增强

从消化道的吸收，或它可增强药物长期储存的稳定性。

[0118] 术语“前药”也意图包括任何共价键合的载体，其在向受试者施用所述前药时在体内释放活性化合物。如本文所述的活性化合物的前药可通过以使得改性形式在常规操作中或在体内被裂解以获得母体活性化合物的方式改性活性化合物中存在的官能团来制备。前药包括其中羟基、氨基或巯基键合于在向受试者施用活性化合物的前药时裂解以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基的任何基团的化合物。前药的实例包括但不限于活性化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或胺官能团的乙酰胺、甲酰胺和苯甲酰胺衍生物等。前药的其它实例包括包含-NO、-NO_2、-ONO或-ONO_2部分的化合物。可通常使用熟知方法制备前药，所述方法诸如Burger’s Medicinal Chemistry and Drug Discovery,172-178,949-982(Manfred E.Wolff编,第5版,1995)以及Design of Prodrugs(H.Bundgaard编,Elselvier,New York,1985)中所述的那些。

[0119] 举例来说，如果公开的化合物或所述化合物的药学上可接受的形式含有羧酸官能团，那么前药可包括通过用诸如以下的基团置换酸基团的氢原子来形成的药学上可接受的酯：(C_{1-8})烷基、(C_{1-12})烷酰基氧基甲基、具有4至9个碳原子的1-(烷酰基氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷酰基氧基)-乙基、具有3至6个碳原子的烷氧基羰基氧基甲基、具有4至7个碳原子的1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有5至10个碳原子的1-甲基-1-(烷氧基羰基氧基)乙基、具有3至9个碳原子的N-(烷氧基羰基)氨基甲基、具有4至10个碳原子的1-(N-(烷氧基羰基)氨基)乙基、3-酞基、4-巴豆酰内酯基、γ-丁内酯-4-基、二-N,N-(C_{1-2})烷基氨基(C_{2-3})烷基(诸如[3-二甲基氨基乙基)、氨基甲酰基-(C_{1-2})烷基、N,N-二(C_{1-2})烷基氨基甲酰基-(C_{1-2})烷基以及哌啶子基-(C_{2-3})烷基、吡咯烷子基-(C_{2-3})烷基或吗啉代(C_{2-3})烷基。

[0120] 类似地，如果公开的化合物或其药学上可接受的形式含有醇官能团，那么前药可通过用诸如以下的基团置换醇基团的氢原子来形成：(C_{1-6})烷酰基氧基甲基、1-((C_{1-6})烷酰基氧基)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})-烷酰基氧基)乙基、(C_{1-6})烷氧基羰基氧基甲基、N-(C_{1-6})烷氧基羰基氨基甲基、丁二酰基、(C_{1-6})烷酰基、α-氨基(C_{1-4})烷酰基、芳基酰基和α-氨基酰基或α-氨基酰基-α-氨基酰基(其中各α-氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸)、-P(O)(OH)$_2$、-P(O)(O(C_{1-6})烷基)$_2$或糖基(即由移除碳水化合物的半缩醛形式的羟基产生的基团)。

[0121] 如果公开的化合物或所述化合物的药学上可接受的形式并有胺官能团，那么前药可通过用诸如以下的基团置换胺基团中的氢原子来形成：R-羰基、RO-羰基、NRR’-羰基(其中R和R’各自独立地选自(C_{1-10})烷基、(C_{3-7})环烷基、苯甲基、天然α-氨基酰基或天然α-氨基酰基-天然α-氨基酰基)、-C(OH)C(O)OY^1，其中Y^1是H、(C_{1-6})烷基或苯甲基；-C(OY^2)Y^3，其中Y^2是(C_{1-4})烷基，并且Y^3是(C_{1-6})烷基、羧基(C_{1-6})烷基、氨基(C_{1-4})烷基或单-N-(C_{1-6})烷基氨基烷基或二-N,N-(C_{1-6})烷基氨基烷基；以及-C(Y^4)Y^5，其中Y^4是H或甲基，并且Y^5是单-N-($C_{1\ 6}$)烷基氨基或二-N-($C_{1\ 6}$)烷基氨基、吗啉代基、哌啶-1-基或吡咯烷-1-基。

[0122] 在某些实施方案中，药学上可接受的形式是异构体。“异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅在原子在空间中排列的方式方面不同的异构体。如本文所用，术语“异构体”包括任何和所有几何异构体和立体异构体。举例来说，“异构体”包括几何双键顺式和反式异构体，也称为E-异构体和Z-异构体；R-对映异构体和S-对映异构体；非

对映异构体、(d)-异构体和(l)-异构体、其外消旋混合物;及其如属于本公开的范围的其它混合物。

[0123] 几何异构体可用符号_____表示,所述符号表示可为如本文所述的单键、双键或三键的键。本文提供由取代基围绕碳-碳双键排列或取代基围绕碳环排列产生的各种几何异构体及其混合物。围绕碳-碳双键的取代基被指定为呈“Z”或“E”构型,其中术语“Z”和“E”根据IUPAC标准加以使用。除非另外规定,否则描绘双键的结构涵盖“E”异构体与“Z”异构体两者。

[0124] 或者,围绕碳-碳双键的取代基可被称为“顺式”或“反式”,其中“顺式”表示取代基在双键的同侧,而“反式”表示取代基在双键的对侧。取代基围绕碳环排列也可被指定为“顺式”或“反式”。术语“顺式”表示取代基在环平面的同侧,而术语“反式”表示取代基在环平面的对侧。其中取代基安置在环平面的同侧与对侧两者上的化合物的混合物被指定为“顺式/反式”。

[0125] “对映异构体”是彼此是不可重叠镜像的一对立体异构体。任何比例的一对对映异构体的混合物都可称为“外消旋”混合物。术语“(±)”在适当时用于指定外消旋混合物。“非对映异构体”是具有至少两个不对称原子,但彼此不是镜像的立体异构体。根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定绝对立体化学。当化合物是对映异构体时,在各手性碳处的立体化学可用R或S指定。绝对构型未知的拆分化合物可视它们在钠D线的波长下使平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)而定被指定为(+)或(-)。某些本文所述的化合物含有一个或多个不对称中心,并且因此可产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,其可就在各不对称原子处的绝对立体化学而言被定义为(R)-或(S)-。本发明的化学实体、药物组合物和方法意图包括所有所述可能的异构体,包括外消旋混合物、大致上光学纯形式和中间体混合物。光学活性(R)-异构体和(S)-异构体可例如使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。

[0126] 可使用以下显示的等式计算组合物的“对映体过量”或“对映体过量%”。在以下显示的实例中,组合物含有90%的一种对映异构体(例如S对映异构体)和10%的另一对映异构体(例如R对映异构体)。

[0127] ee=(90-10)/100=80%。

[0128] 因此,含有90%的一种对映异构体和10%的另一对映异构体的组合物被称为具有80%的对映体过量。一些本文所述的组合物含有至少约50%、约75%、约90%、约95%或约99%对映体过量的S对映异构体。换句话说,组合物含有的对映体过量的S对映异构体超过R对映异构体。在其它实施方案中,一些本文所述的组合物含有至少约50%、约75%、约90%、约95%或约99%对映体过量的R对映异构体。换句话说,组合物含有的对映体过量的R对映异构体超过S对映异构体。

[0129] 举例来说,在一些实施方案中,可提供大致上不含相应对映异构体的异构体/对映异构体,并且也可被称为如在本文中可互换使用的“光学增浓”、“对映异构增浓”、“对映异构纯”和“非外消旋”。这些术语是指其中一种对映异构体的重量百分比大于那一种对映异构体在外消旋组合物的对照混合物中的量(例如以重量计,大于1:1)的组合物。举例来说,S对映异构体的对映异构增浓制剂意指相对于R对映异构体,具有大于约50重量%的S对映异构体,诸如至少约75重量%,进一步诸如至少约80重量%的化合物制剂。在一些实施方案

中，增浓可为远大于约80重量％，从而提供“大致上对映异构增浓”、“大致上对映异构纯”或“大致上非外消旋”制剂，其是指相对于另一对映异构体，具有至少约85重量％的一种对映异构体，诸如至少约90重量％，并且进一步诸如至少约95重量％的组合物的制剂。在某些实施方案中，本文提供的化合物可由至少约90重量％的一种对映异构体组成。在其它实施方案中，化合物可由至少约95重量％、约98重量％或约99重量％的一种对映异构体组成。

[0130] 在一些实施方案中，化合物是(S)-异构体和(R)-异构体的外消旋混合物。在其它实施方案中，本文提供化合物的混合物，其中所述混合物的个别化合物主要以(S)-异构构型或(R)-异构构型存在。举例来说，化合物混合物具有大于约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约99.5％或更大的(S)-对映体过量。在其它实施方案中，化合物混合物具有大于约55％至约99.5％、大于约60％至约99.5％、大于约65％至约99.5％、大于约70％至约99.5％、大于约75％至约99.5％、大于约80％至约99.5％、大于约85％至约99.5％、大于约90％至约99.5％、大于约95％至约99.5％、大于约96％至约99.5％、大于约97％至约99.5％、大于约98％至大于约99.5％、大于约99％至约99.5％或更大的(S)-对映体过量。在其它实施方案中，化合物混合物具有大于约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约99.5％或更大的(R)-对映异构纯度。在一些其它实施方案中，化合物混合物具有大于约55％至约99.5％、大于约60％至约99.5％、大于约65％至约99.5％、大于约70％至约99.5％、大于约75％至约99.5％、大于约80％至约99.5％、大于约85％至约99.5％、大于约90％至约99.5％、大于约95％至约99.5％、大于约96％至约99.5％、大于约97％至约99.5％、大于约98％至大于约99.5％、大于约99％至约99.5％或更大的(R)-对映体过量。

[0131] 在其它实施方案中，化合物混合物含有除化学实体的立体化学定向之外相同的化学实体，即(S)-异构体或(R)-异构体。举例来说，如果本文公开的化合物具有-CH(R)-单元，并且R不是氢，那么各相同化学实体的-CH(R)-呈(S)-立体化学定向或(R)-立体化学定向。在一些实施方案中，相同化学实体的混合物是(S)-异构体和(R)-异构体的外消旋混合物。在另一实施方案中，相同化学实体(除它们的立体化学定向之外)的混合物主要含有(S)-异构体或主要含有(R)-异构体。举例来说，相对于(R)-异构体，相同化学实体的混合物中的(S)-异构体以约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约99.5％或更大存在。在一些实施方案中，相同化学实体的混合物中的(S)-异构体以大于约55％至约99.5％，大于约60％至约99.5％，大于约65％至约99.5％，大于约70％至约99.5％，大于约75％至约99.5％，大于约80％至约99.5％，大于约85％至约99.5％，大于约90％至约99.5％，大于约95％至约99.5％，大于约96％至约99.5％，大于约97％至约99.5％，大于约98％至大于约99.5％，大于约99％至约99.5％或更大的(S)-对映体过量存在。

[0132] 在另一实施方案中，相对于(S)-异构体，相同化学实体(除它们的立体化学定向之外)的混合物中的(R)-异构体以约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约99.5％或更大存在。在一些实施方案中，相同化学实体(除它们的立体化学定向之外)的混合物中的(R)-异构体以大于约55％至约99.5％、大于约60％至约99.5％、大于约65％至约99.5％、大于约70％至约99.5％、大于

约75％至约99.5％、大于约80％至约99.5％、大于约85％至约99.5％、大于约90％至约99.5％、大于约95％至约99.5％、大于约96％至约99.5％、大于约97％至约99.5％、大于约98％至大于约99.5％、大于约99％至约99.5％或更大的(R)-对映体过量存在。

[0133] 对映异构体可通过本领域技术人员已知的任何方法(包括手性高压液相色谱法(HPLC),形成并结晶手性盐)来从外消旋混合物分离,或通过不对称合成来制备。参见例如Enantiomers,Racemates and Resolutions(Jacques编,Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等,Tetrahedron 33:2725(1977);Stereochemistry of Carbon Compounds(E.L.Eliel编,McGraw-Hill,NY,1962);以及Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.ElM编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,Ind.1972).

[0134] 光学异构体可通过根据常规方法拆分外消旋混合物,例如通过用光学活性酸或碱处理来形成非对映异构盐加以获得。适当酸的实例包括但不限于酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯酰基酒石酸和樟脑磺酸。通过结晶分离非对映异构体的混合物,继之以使光学活性碱从这些盐释放提供异构体的分离。另一方法涉及通过使公开的化合物与呈活化形式的光学纯酸或光学纯异氰酸酯反应来合成共价非对映异构分子。合成的非对映异构体可通过常规手段,诸如色谱法、蒸馏、结晶或升华来分离,接着水解以提供对映异构增浓化合物。光学活性化合物也可通过使用活性起始物质来获得。在一些实施方案中,这些异构体可呈游离酸、游离碱、酯或盐形式。

[0135] 在某些实施方案中,药学上可接受的形式是互变异构体。如本文所用,术语“互变异构体”是一种类型的异构体,其包括两种或更多种由氢原子的至少一种形式迁移和至少一种化合价变化(例如单键成为双键,三键成为单键,或反之亦然)产生的可互相转化的化合物。“互变异构”包括质子移变或质子转移互变异构,其被视为酸-碱化学的一个子组。“质子移变互变异构”或“质子转移互变异构”涉及伴有键级变化的质子迁移。互变异构体的精确比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。当互变异构是可能的(例如在溶液中)时,可达到互变异构体的化学平衡。互变异构(即提供互变异构对的反应)可由酸或碱催化,或可在无外部试剂作用或存在下发生。示例性互变异构包体但不限于酮至烯醇;酰胺至酰亚胺;内酰胺至内酰亚胺;烯胺至亚胺;以及烯胺至(不同)烯胺互变异构。酮-烯醇互变异构的一特定实例是戊烷-2,4-二酮和4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的相互转化。互变异构的另一实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一特定实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的相互转化。

[0136] 除非另外陈述,否则本文描绘的结构也意图包括仅在存在一个或多个同位素增浓原子方面不同的化合物。举例来说,具有本发明结构,例外之处是氢被氘或氚置换,或碳被^{13}C或^{14}C增浓碳置换的化合物在本公开的范围内。

[0137] 本公开也包括是“同位素标记的衍生物”的药学上可接受的形式,所述衍生物是与本文叙述的化合物相同,例外之处是一个或多个原子被原子质量或质量数不同于通常见于自然界中的原子质量或质量数的原子置换的化合物。可并入公开的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别诸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F和^{36}Cl。某些同位素标记的公开的化合物(例如用^{3}H和^{14}C标记的那些)适用于化合物和/或基质组织分布测定中。氚化(即^{3}H)和碳-14(即^{14}C)同位素可允许便于制备和可检测。此外,用诸如氘(即^{2}H)的重同位素取代可提供某些由较大代谢稳定性所致的治疗优势(例如

体内半衰期增加或剂量需求降低)。同位素标记的公开的化合物可通常通过用同位素标记的试剂替代非同位素标记的试剂来制备。在一些实施方案中,本文提供也可在一个或多个构成所述化合物的原子处含有非天然比例的原子同位素的化合物。如本文公开的化合物的所有同位素变化形式无论是否具有放射性都涵盖在本公开的范围内。在一些实施方案中,放射性标记的化合物适用于研究化合物的代谢和/或组织分布或改变代谢速率或路径或生物机能的其它方面。

[0138] "药学上可接受的载体"或"药学上可接受的赋形剂"包括任何和所有溶剂、分散介质、包覆剂、抗细菌剂和抗真菌剂、等张剂和吸收延迟剂等。药学上可接受的载体或赋形剂不破坏公开的化合物的药理学活性,并且在以足以递送治疗量的化合物的剂量施用时是无毒的。药物活性物质的所述介质和试剂的使用在本领域中是熟知的。除非任何常规介质或试剂与活性成分不相容,否则预期它用于如本文公开的治疗性组合物中。药学上可接受的载体和赋形剂的非限制性实例包括糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素和它的衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;可可脂和栓剂蜡;油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,诸如聚乙二醇和丙二醇;酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;海藻酸;等张盐水;林格氏溶液(Ringer's solution);乙醇;磷酸盐缓冲溶液;无毒可相容润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁;着色剂;释放剂;包覆剂;甜味剂、调味剂和芳香剂;防腐剂;抗氧化剂;离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDDS),诸如d-α-生育酚聚乙二醇1000丁二酸酯;用于药物剂型中的表面活性剂,诸如吐温(Tween)或其它类似聚合递送基质;血清蛋白质,诸如人血清白蛋白;甘氨酸;山梨酸;山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水、盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠和锌盐;胶体二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚丙烯酸盐;蜡;和聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段聚合物。环糊精(诸如α-环糊精、β-环糊精和γ-环糊精)或化学改性的衍生物(诸如羟基烷基环糊精,包括2-羟丙基-环糊精和3-羟丙基-环糊精)或其它增溶化衍生物也可用于增强本文所述的化合物的递送。

[0139] 以下更详细描述特定官能团和化学术语的定义。化学元素是根据第75版Handbook of Chemistry and Physics内封面的CAS版元素周期表加以鉴定,并且特定官能团大体上如其中所述加以定义。另外,有机化学的一般原理以及特定官能部分和反应性描述于Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sansalito,1999;Smith和March March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,NewYork,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,NewYork,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987中。.

[0140] 当列出一定范围的值时,意图所述范围内的各值和子范围。举例来说,"C_{1-6}烷基"意图涵盖C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_{1-6}、C_{1-5}、C_{1-4}、C_{1-3}、C_{1-2}、C_{2-6}、C_{2-5}、C_{2-4}、C_{2-3}、C_{3-6}、C_{3-5}、C_{3-4}、C_{4-6}、C_{4-5}和C_{5-6}烷基。

[0141] "烷基"是指仅仅由碳和氢原子组成,不含有不饱和度,具有1至10个碳原子的直链或支链烃链基团(例如C_{1-10}烷基)。每当诸如"1至10"的数值范围在本文中出现时,它都指所

述给定范围内的各整数;例如“1至10个碳原子”意指烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直至并包括10个碳原子组成,但本定义也涵盖术语“烷基”出现在未指定数值范围的情况下。在一些实施方案中,“烷基”可为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中,烷基具有1至10、1至8、1至6或1至3个碳原子。代表性饱和直链烷基包括但不限于-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基;饱和支链烷基包括但不限于-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、2-甲基-戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基-丁基等。烷基通过单键连接于母体分子。除非在说明书中另外陈述,否则烷基任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基-硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。在一非限制性实施方案中,取代的烷基可选自氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、羟基甲基、2-羟基乙基、3-羟基丙基、苯甲基和苯乙基。

[0142] “全卤代烷基”是指其中所有氢原子都已被选自氟代基、氯代基、溴代基和碘代基的卤素置换的烷基。在一些实施方案中,所有氢原子都各自被氟代基置换。在一些实施方案中,所有氢原子都各自被氯代基置换。全卤代烷基的实例包括$-CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CF_2CF_2CF_3$、$-CFCl_2$、$-CF_2Cl$等。

[0143] “烷基-环烷基”是指-(烷基)环烷基,其中烷基和环烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于烷基和环烷基的取代基的取代基取代。“烷基-环烷基”通过烷基键合于母体分子结构。术语“烯基-环烷基”和“炔基-环烷基”反映以上对“烷基环烷基”的描述,其中术语“烷基”分别被“烯基”或“炔基”置换,并且“烯基”或“炔基”如本文所述。

[0144] “烷基-芳基”是指-(烷基)芳基,其中芳基和烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于芳基和烷基的取代基的取代基取代。“烷基芳基”通过烷基键合于母体分子结构。术语“-(烯基)芳基”和“-(炔基)芳基”反映以上对“-(烷基)芳基”的描述,其中术语“烷基”分别被“烯基”或“炔基”置换,并且“烯基”或“炔基”如本文所述。

[0145] “烷基-杂芳基”是指-(烷基)杂芳基,其中杂芳基和烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂芳基和烷基的取代基的取代基取代。“烷基杂芳基”通过烷基键合于母体分子结构。术语“-(烯基)杂芳基”和“-(炔基)杂芳基”反映以上对“(烷基)杂芳基”的描述,其中术语“烷基”分别被“烯基”或“炔基”置换,并且“烯基”或“炔基”如本文所述。

[0146] “烷基-杂环基”是指-(烷基)杂环基,其中烷基和杂环基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂环基和烷基的取代基的取代基取代。“烷基-杂环基”

通过烷基键合于母体分子结构。术语“-(烯基)杂环基”和“-(炔基)杂环基”反映以上对“-(烷基)杂环基”的描述，其中术语“烷基”分别被“烯基”或“炔基”置换，并且“烯基”或“炔基”如本文所述。

[0147] “烯基”是指仅仅由碳和氢原子组成，含有至少一个双键，并且具有2至10个碳原子的直链或支链烃链基团(即C_{2-10}烯基)。每当诸如“2至10”的数值范围在本文中出现时，它都指所述给定范围内的各整数；例如“2至10个碳原子”意指烯基可由2个碳原子、3个碳原子等直至并包括10个碳原子组成。在某些实施方案中，烯基包含2至8个碳原子。在其它实施方案中，烯基包含2至6个碳原子(例如C_{2-6}烯基)。烯基通过单键连接于母体分子结构，例如乙烯基(etheny1)(即乙烯基(viny1))、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。一个或多个碳-碳双键可在内部(诸如2-丁烯基中)或在末端(诸如1-丁烯基中)。C_{2-4}烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、2-甲基丙-2-烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。C_{2-6}烯基的实例包括以上提及的C_{2-4}烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)、2,3-二甲基-2-丁烯基(C_6)等。烯基的额外实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)等。除非在说明书中另外陈述，否则烯基可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂-环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0148] “炔基”是指仅仅由碳和氢原子组成，含有至少一个三键，具有2至10个碳原子的直链或支链烃链基团(即C_{2-10}炔基)。每当诸如“2至10”的数值范围在本文中出现时，它都指所述给定范围内的各整数；例如“2至10个碳原子”意指炔基可由2个碳原子、3个碳原子等直至并包括10个碳原子组成。在某些实施方案中，炔基包含2至8个碳原子。在其它实施方案中，炔基具有2至6个碳原子(例如C_{2-6}炔基)。炔基通过单键连接于母体分子结构，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、3-甲基-4-戊烯基、己炔基等。除非在说明书中另外陈述，否则炔基可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且这些部分各自可任

选如本文定义加以取代。

[0149] “烷氧基”是指包括1至10个碳原子，具有直链、支链、饱和环状构型及其组合，通过氧连接于母体分子结构的基团-O-烷基。实例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、环丙基氧基、环己基氧基等。“低级烷氧基”是指含有1至6个碳的烷氧基。在一些实施方案中，C_{1-4}烷氧基是涵盖具有1至4个碳原子的直链烷基与支链烷基两者的烷氧基。除非在说明书中另外陈述，否则烷氧基可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2）、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。术语“烯氧基”和“炔氧基”反映以上对“烷氧基”的描述，其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”置换，并且母体“烯基”或“炔基”术语如本文所述。

[0150] 术语“烷氧基羰基”是指通过羰基碳连接于母体分子结构，具有1至10个碳原子的式(烷氧基)(C=O)-基团。因此，C_{1-6}烷氧基羰基是通过它的氧连接于羰基接头，具有1至6个碳原子的烷氧基。C_{1-6}标号在原子计数方面不包括羰基碳。“低级烷氧基羰基”是指其中烷氧基的烷基部分是低级烷基的烷氧基羰基。在一些实施方案中，C_{1-4}烷氧基是涵盖具有1至4个碳原子的直链烷氧基与支链烷氧基两者的烷氧基。除非在说明书中另外陈述，否则烷氧基羰基可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2）、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。术语“烯氧基羰基”和“炔氧基羰基”反映以上对“烷氧基羰基”的描述，其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”置换，并且母体“烯基”或“炔基”术语如本文所述。

[0151] “酰基”是指R-C(O)-基团，诸如但不限于(烷基)-C(O)-、(烯基)-C(O)-、(炔基)-C(O)-、(芳基)-C(O)-、(环烷基)-C(O)-、(杂芳基)-C(O)-、(杂烷基)-C(O)-和(杂环烷基)-C(O)-，其中基团通过羰基官能基连接于母体分子结构。在一些实施方案中，它是C_{1-10}酰基，其是指例如酰基的烷基、烯基、炔基、芳基、环己基、杂芳基或杂环烷基部分加上羰基碳的链或环原子的总数。举例来说，C_4-酰基具有3个其它环或链原子加上羰基。如果R基团是杂芳

基或杂环烷基，那么杂环或链原子促成链或环原子的总数。除非在说明书中另外陈述，否则酰基氧基的“R”可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂-环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2）、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0152] “酰基氧基”是指$R(C=O)O-$基团，其中“R”可为如本文所述的烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、芳基、环己基、杂芳基或杂环烷基。酰基氧基通过氧官能基连接于母体分子结构。在一些实施方案中，酰基氧基是C_{1-4}酰基氧基，其是指酰基氧基的烷基、烯基、炔基、芳基、环己基、杂芳基或杂环烷基部分加上酰基的羰基碳的链或环原子的总数，即C_4-酰基氧基具有3个其它环或链原子加上羰基。如果R基团是杂芳基或杂环烷基，那么杂环或链原子促成链或环原子的总数。除非在说明书中另外陈述，否则酰基氧基的“R”可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$（其中t是1或2）、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0153] “氨基”或“胺”是指$-N(R^b)_2$、$-N(R^b)-R^b-$或$-R^bN(R^b)R^b-$基团，其中各R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基（通过链碳键合）、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基（通过环碳键合）、杂环烷基烷基、杂芳基（通过环碳键合）或杂芳基烷基，除非在说明书中另外陈述，否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。当$-N(R^b)_2$基团具有两个除氢以外的R^b时，它们可与氮原子组合以形成3、4、5、6或7元环。举例来说，$-N(R^b)$意图包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。除非在说明书中另外陈述，否则氨基可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、-

$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0154] 术语"胺"和"氨基"也指具有基团$-N^+(H)(R^a)O-$和$-N^+(R^a)(R^a)O-$(R^a如上所述)的N-氧化物,其中N-氧化物通过N原子键合于母体分子结构。N-氧化物可通过用例如过氧化氢或间氯过氧苯甲酸处理相应氨基来制备。本领域技术人员熟悉用于进行N-氧化的反应条件。

[0155] "酰胺"或"酰胺基"是指具有式$-C(O)N(R^b)_2$、$-C(O)N(R^b)-$、$-NR_bC(O)R_b$或$-NR_bC(O)-$的化学部分,其中R_b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。在一些实施方案中,这个基团是C_{1-4}酰胺基或酰胺基团,其在基团中的碳的总数中包括酰胺羰基。当$-C(O)N(R^b)_2$具有两个除氢以外的R^b时,它们可与氮原子组合以形成3、4、5、6或7元环。举例来说,$-C(O)N(R^b)$基团的$N(R^b)_2$部分意图包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。除非在说明书中另外陈述,否则酰胺基R^b基团可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0156] 术语"酰胺"或"酰胺基"包括氨基酸或肽分子。本文所述的化合物上的任何胺、羟基或羧基侧链都可转化成酰胺基团。用以制备所述酰胺的程序和特定基团为本领域技术人员所知,并且可易于见于诸如Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1999的参考来源中,所述参考来源以引用的方式整体并入本文。

[0157] "脒基"是指$-C(=NR^b)N(R^b)$基团与$-N(R^b)-C(=NR^b)-$基团两者,其中各R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基,卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。

[0158] "芳族"或"芳基"是指具有6至14个环原子的基团(例如C_{6-14}芳族或C_{6-14}芳基),其具有至少一个具有共轭π电子系统,是碳环的环(例如苯基、芴基和萘基)。在一些实施方案中,芳基是C_{6-10}芳基。举例来说,由取代的苯衍生物形成以及在环原子处具有自由价的二价基团被命名为取代的亚苯基基团。在其它实施方案中,通过从具有自由价的碳原子移除一个氢原子而源于名称以"-基"结尾的单价多环烃基团的二价基团通过添加"-亚基"至相应单价基团的名称中来命名,例如具有两个连接点的萘基被称为亚萘基。每当诸如"6至14芳基"

的数值范围在本文中出现时，它都指所述给定范围内的各整数；例如“6至14个环原子”意指芳基可由6个环原子、7个环原子等直至并包括14个环原子组成。所述术语包括单环或稠环多环(即共有各对邻近环原子的环)基团。多环芳基包括双环、三环、四环等。在多环基团中，仅要求一个环是芳族，因此诸如茚满基的基团由芳基定义所涵盖。芳基的非限制性实例包括苯基、非那烯基(phenalenyl)、萘基、四氢萘基、菲基、蒽基、芴基、吲哚基、茚满基等。除非在说明书中另外陈述，否则芳基部分可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0159] “芳基氧基”是指包括6至14个碳原子，具有芳族构型及其组合，通过氧连接于母体分子结构的基团-O-芳基。芳基如本文所述。实例包括苯氧基、非那烯基氧基、萘基氧基、四氢萘基氧基、菲基氧基、蒽基氧基、芴基氧基、吲哚基氧基、茚满基氧基等。“低级芳基氧基”是指含有6至10个碳的芳基氧基。除非在说明书中另外陈述，否则烷氧基可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂-环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$，其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。术语“烯氧基”和“炔氧基”反映以上对“烷氧基”的描述，其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”置换，并且母体“烯基”或“炔基”术语如本文所述。

[0160] “芳烷基”或“芳基烷基”是指-(烷基)芳基，其中芳基和烷基如本文所公开，并且其任选被一个或多个分别被描述为适于芳基和烷基的取代基的取代基取代。“芳烷基/芳基烷基”通过烷基键合于母体分子结构。术语“芳烯基/芳基烯基”和“芳炔基/芳基炔基”反映以上对“芳烷基/芳基烷基”的描述，其中“烷基”分别被“烯基”或“炔基”置换，并且“烯基”或“炔基”术语如本文所述。

[0161] “氨基甲酸酯基”是指任何以下基团：$-O-(C=O)-N(R^b)-$、$-O-(C=O)-N(R^b)_2$、$-N(R^b)-(C=O)-O-$和$-N(R^b)-(C=O)-OR^b$，其中各R^b独立地选自烷基、烯基炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基，杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基，除非在说明书中另外陈述，否则所述部分

各自可自身任选如本文所述加以取代。

[0162] “碳酸根”是指-O-(C=O)-O-基团。

[0163] “羰基”是指-(C=O)-基团。

[0164] “羧醛”是指-(C=O)H基团。

[0165] “羧基”是指-(C=O)OH基团。

[0166] “氰基”是指-CN基团。

[0167] “环烷基”和“碳环基”各自是指仅含有碳和氢,并且可为饱和或部分不饱和的单环或多环基团。如果碳环含有至少一个双键,那么部分不饱和环烷基可被称为“环烯基”,或如果碳环含有至少一个三键,那么部分不饱和环烷基可被称为“环炔基”。环烷基包括具有3至13个环原子的基团(即C_{3-13}环烷基)。每当诸如“3至10”的数值范围在本文中出现时,它都指所述给定范围内的各整数;例如“3至13个碳原子”意指环烷基可由3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子等直至并包括13个碳原子组成。术语“环烷基”也包括不含有杂原子的桥接和螺-稠合环状结构。所述术语也包括单环或稠环多环(即共有各对邻近环原子的环)基团。多环芳基包括双环、三环、四环等。在一些实施方案中,“环烷基”可为C_{3-8}环烷基。在一些实施方案中,“环烷基”可为C_{3-5}环烷基。环烷基的说明性实例包括但不限于以下部分:C_{3-6}碳环基包括不限于环丙基(C_3)、环丁基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。C_{3-7}碳环基的实例包括降冰片基(C_7)。C_{3-8}碳环基的实例包括以上提及的C_{3-7}碳环基以及环庚基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、双环[2.2.1]庚烷基、双环[2.2.2]辛烷基等。C_{3-13}碳环基的实例包括以上提及的C_{3-8}碳环基以及八氢-1H茚基、十氢萘基、螺[4.5]癸基等。除非在说明书中另外陈述,否则环烷基可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。术语“环烯基”和“环炔基”反映以上对“环烷基”的描述,其中前缀“烷”分别被“烯”或“炔”置换,并且母体“烯基”或“炔基”术语如本文所述。举例来说,环烯基可具有3至13个环原子,诸如5至8个环原子。在一些实施方案中,环炔基可具有5至13个环原子。

[0168] “环烷基-烷基”是指-(环烷基)烷基,其中环烷基和烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于环烷基和烷基的取代基的取代基取代。“环烷基-烷基”通过环烷基键合于母体分子结构。术语“环烷基-烯基”和“环烷基-炔基”反映以上对“环烷基-烷基”的描述,其中术语“烷基”分别被“烯基”或“炔基”置换,并且“烯基”或“炔基”如本文所述。

[0169] ″环烷基-杂环烷基″是指-(环烷基)杂环基烷基,其中环烷基和杂环烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂环烷基和环烷基的取代基的取代基取

代。“环烷基-杂环烷基”通过环烷基键合于母体分子结构。

[0170] “环烷基-杂芳基”是指-(环烷基)杂芳基,其中环烷基和杂芳基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂芳基和环烷基的取代基的取代基取代。“环烷基杂芳基”通过环烷基键合于母体分子结构。

[0171] 如本文所用,“共价键”或“直接键”是指接合两个基团的单键。

[0172] “酯”是指式-C(O)OR^b或-R_bOC(O)-的基团,其中R^b选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基。本文所述的化合物上的任何胺、羟基或羧基侧链都可被酯化。用以制备所述酯的程序和特定基团为本领域技术人员所知,并且可易于见于诸如Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons,New York,N.Y.,1999的参考来源中,所述参考来源以引用的方式整体并入本文。除非在说明书中另外陈述,否则酯基团可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、-Si$(R^a)_3$、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^a、-N$(R^a)_2$、-C(O)R_a、-C(O)OR^a、-OC(O)N$(R^a)_2$、-C(O)N$(R^a)_2$、-N(R^a)C(O)OR^a、-N(R^a)C(O)R^a、-N(R^a)C(O)N$(R^a)_2$、-N(R^a)C(NR^a)N$(R^a)_2$、-N(R^a)S(O)$_t$N$(R^a)_2$(其中t是1或2)、-P(=O)$(Ra^b)$$(R^a)$或-O-P(=O)$(OR^a)_2$,其中各$R^a$独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0173] “醚”是指-O-R^b-O-基团,其中各R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。

[0174] “卤代基”、“卤化物”或替代地“卤素”意指氟代基、氯代基、溴代基或碘代基。术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括被一个或多个卤代基或被其组合取代的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。举例来说,术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包括在卤代烷基和卤代烷氧基中,其中卤代基是氟,诸如但不限于三氟甲基、二氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。烷基、烯基、炔基和烷氧基各自如本文所定义,并且可任选如本文定义加以进一步取代。

[0175] “杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”分别包括烷基、烯基和炔基,其具有一个或多个选自除碳以外的原子(例如氧、氮、硫、磷或其组合)的骨架链原子。可给出数值范围,例如C_{1-4}杂烷基,其是指总体链长度在这个实例中是4个原子的长度。举例来说,-$CH_2OCH_2CH_3$基团被称为“C_4”杂烷基,其在原子链长度描述中包括杂原子中心。可通过杂烷基链中的杂原子或碳连接于母体分子结构。举例来说,含N杂烷基部分是指其中至少一个骨架原子是氮原子的基团。杂烷基中的一个或多个杂原子可任选被氧化。如果存在,那么一个或多个氮原子也可任选被季铵化。举例来说,杂烷基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的骨架链。示例性杂烷基包括不限于醚,诸如甲氧基乙烷基(-$CH_2CH_2OCH_3$)、乙氧基甲烷基(-

$CH_2OCH_2CH_3$)、(甲氧基甲氧基)乙烷基(-$CH_2CH_2OCH_2OCH_3$)、(甲氧基甲氧基)甲烷基(-$CH_2OCH_2OCH_3$)和(甲氧基乙氧基)甲烷基(-$CH_2OCH_2CH_2OCH_3$)等;胺,诸如(-$CH_2CH_2NHCH_3$、-$CH_2CH_2N(CH_3)_2$、-$CH_2NHCH_2CH_3$、-$CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$)等。杂烷基、杂烯基和杂炔基可各自任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂-环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、-$Si(R^a)_3$、-OR^a、-SR^a、-$OC(O)-R^a$、-$N(R^a)_2$、-$C(O)R_a$、-$C(O)OR^a$、-$OC(O)N(R^a)_2$、-$C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(O)OR^a$、-$N(R^a)C(O)R^a$、-$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、-$N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、-$N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、-$P(=O)(R^a)(R^a)$或-$O-P(=O)(OR^a)_2$,其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0176] “杂烷基-芳基”是指-(杂烷基)芳基,其中杂烷基和芳基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂烷基和芳基的取代基的取代基取代。“杂烷基-芳基”通过杂烷基的原子键合于母体分子结构。

[0177] “杂烷基-杂芳基”是指-(杂烷基)杂芳基,其中杂烷基和杂芳基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂烷基和杂芳基的取代基的取代基取代。“杂烷基杂芳基”通过杂烷基的原子键合于母体分子结构。

[0178] “杂烷基-杂环烷基”是指-(杂烷基)杂环烷基,其中杂烷基和杂环烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂烷基和杂环烷基的取代基的取代基取代。“杂烷基-杂环烷基”通过杂烷基的原子键合于母体分子结构。

[0179] “杂烷基-环烷基”是指-(杂烷基)环烷基,其中杂烷基和环烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂烷基和环烷基的取代基的取代基取代。“杂烷基环烷基”通过杂烷基的原子键合于母体分子结构。

[0180] “杂芳基”或替代地“杂芳族”是指具有提供在芳族环系统中的环碳原子和1-6个环杂原子的5-18元单环或多环(例如双环、三环、四环等)芳族环系统(例如具有在环状阵列中共有的6、10或14个π电子)的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-18元杂芳基”)。杂芳基多环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。每当诸如“5至18”的数值范围在本文中出现时,它都指所述给定范围内的各整数;例如“5至18个环原子”意指杂芳基可由5个环原子、6个环原子等直至并包括18个环原子组成。在一些情况下,杂芳基可具有5至14个环原子。在一些实施方案中,杂芳基具有例如通过从具有自由价的原子移除一个氢原子而源于名称以″-基″结尾的单价杂芳基的二价基团,其通过添加“-亚基”至相应单价基团的名称中来命名,例如具有两个连接点的吡啶基是亚吡啶基。

[0181] 举例来说,含N“杂芳族”或“杂芳基”部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳族基团。杂芳基中的一个或多个杂原子可任选被氧化。如果存在,那么一个或多个氮原子也可任选被季铵化。杂芳基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的环系统,诸如吡啶基N-氧化物。杂芳基通过环的任何原子连接于母体分子结构。

[0182] “杂芳基”还包括以下环系统:其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,

其中与母体分子结构的连接点在芳基上或在杂芳基环上，或其中如上定义的杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合，其中与母体分子结构的连接点在杂芳基环上。对于其中一个环不含有杂原子的多环杂芳基(例如吲哚基、喹啉基、咔唑基等)，与母体分子结构的连接点可在任一环，即携带杂原子的环(例如2-吲哚基)或不含有杂原子的环(例如5-吲哚基)上。在一些实施方案中，杂芳基是具有提供在芳族环系统中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基是具有提供在芳族环系统中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中，杂芳基是具有提供在芳族环系统中的环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元芳族环系统，其中各杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。

[0183] 杂芳基的实例包括但不限于氮呼基、吖啶基、苯并咪唑基、苯并吲哚基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚烯基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并噁唑基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩(苯并苯硫基)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咔唑基、噌啉基、环戊并[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H苯并[6,7]环庚并[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并苯硫基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛并[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲哚嗪基、异噁唑基、5,8-桥亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮呼基、噁唑基、氧杂环丙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡喃基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、噻喃基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和苯硫基(即噻吩基)。除非在说明书中另外陈述，否则杂芳基部分可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代：酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、-

$N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0184] “杂芳基-烷基”是指-(杂芳基)烷基,其中杂芳基和烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂芳基和烷基的取代基取代。“杂芳基烷基”通过杂芳基的任何原子键合于母体分子结构。

[0185] “杂芳基-杂环烷基”是指-(杂芳基)杂环烷基,其中杂芳基和杂环烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂芳基和杂环烷基的取代基取代。“杂芳基-杂环烷基”通过杂芳基的原子键合于母体分子结构。

[0186] “杂芳基-环烷基”是指-(杂芳基)环烷基,其中杂芳基和环烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂芳基和环烷基的取代基取代。“杂芳基环烷基”通过杂芳基的碳原子键合于母体分子结构。

[0187] “杂环基”、“杂环烷基”或“杂碳环基”各自是指包含至少一个选自氮、氧、磷和硫的杂原子的任何3至18元非芳族基团单环或多环部分。杂环基可为单环、双环、三环或四环系统,其中多环系统可为稠合、桥接或螺环系统。杂环基多环系统可在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。杂环基可为饱和或部分不饱和的。如果杂环基含有至少一个双键,那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环烯基”,或如果杂环基含有至少一个三键,那么部分不饱和杂环烷基可被称为“杂环炔基”。每当诸如“5至18”的数值范围在本文中出现时,它都指所述给定范围内的各整数;例如"5至18个环原子"意指杂环基可由5个环原子、6个环原子等直至并包括18个环原子组成。举例来说,通过从具有自由价的碳原子移除一个氢原子而源于名称以"-基"结尾的单价杂环基的二价基团通过添加“-亚基”至相应单价基团的名称中来命名,例如具有两个连接点的哌啶基团是亚哌啶基。

[0188] 含N杂环基部分是指其中至少一个环原子是氮原子的非芳族基团。杂环基中的杂原子可任选被氧化。如果存在,那么一个或多个氮原子可任选被季铵化。杂环基也包括被一个或多个氮氧化物(-O-)取代基取代的环系统,诸如哌啶基N-氧化物。杂环基通过任何环的任何原子连接于母体分子结构。

[0189] “杂环基”也包括其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基稠合,其中连接点在碳环基或杂环基环上的环系统,或其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中与母体分子结构的连接点在杂环基环上的环系统。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-14元非芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-14元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“3-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳族环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧、磷和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1个选自氮、氧、磷和硫的环杂原子。

[0190] 含有1个杂原子的示例性3元杂环基包括不限于氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基和硫杂环丙烷基。含有1个杂原子的示例性4元杂环基包括不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有1个杂原子的示例性5元杂环基包括不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢苯硫基、二氢苯硫基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有2个杂原子的示例性5元杂环基包括不限于二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基、噻唑烷基和二硫杂环戊烷基。含有3个杂原子的示例性5元杂环基包括不限于三唑啉基、二氮杂环戊二烯酮基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有1个杂原子的示例性6元杂环基包括不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和噻烷基。含有2个杂原子的示例性6元杂环基包括不限于哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、二硫杂环己基、二噁烷基和三嗪烷基。含有1个杂原子的示例性7元杂环基包括不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有1个杂原子的示例性8元杂环基包括不限于氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性双环杂环基包括不限于吲哚啉基、异吲哚啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯并噻吩基、四氢苯并呋喃基、苯并噁烷基、苯并吡咯烷基、苯并哌啶基、苯并氧杂环戊烷基、苯并硫杂环戊烷基、苯并噻烷基、四氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、3-1H-苯并咪唑-2-酮、(1-取代的)-2-氧代-苯并咪唑-3-基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、菲啶基,吲哚啉基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、色满基、色烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮呯基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基等。

[0191] 除非在说明书中另外陈述,否则杂环基部分可任选被一个或多个独立地包括以下的取代基取代:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。

[0192] “杂环基-烷基”是指-(杂环基)烷基,其中杂环基和烷基如本文所公开,并且其任选被一个或多个分别被描述为适于杂环基和烷基的取代基的取代基取代。“杂环基-烷基”通过杂环基的任何原子键合于母体分子结构。术语“杂环基-烯基”和“杂环基-炔基”反映以上对“杂环基-烷基”的描述,其中术语“烷基”分别被“烯基”或“炔基”置换,并且“烯基”或“炔基”如本文所述。

[0193] “亚氨基”是指″-(C=N)-R^b基团,其中R^b是氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自

可自身任选如本文所述加以取代。

[0194] “部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分常被认定是包埋在分子中或附接于分子的化学实体。

[0195] “硝基”是指-NO_2基团。

[0196] “氧杂基”是指-O-基团。

[0197] “氧代基”是指=O基团。

[0198] “磷酸根”是指-O-P(=O)$(OR^b)_2$基团,其中各R^b独立地是氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。在一些实施方案中,当R^b是氢时以及视pH而定,氢可被适当地带电荷的反离子置换。

[0199] “膦酸根”是指-O-(P=O)$(R^b)(OR^b)$基团,其中各R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。在一些实施方案中,当R^b是氢时以及视pH而定,氢可被适当地带电荷的反离子置换。

[0200] “次膦酸根”是指-P(=O)$(R^b)(OR^b)$基团,其中各R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。在一些实施方案中,当R^b是氢时以及视pH而定,氢可被适当地带电荷的反离子置换。

[0201] “氧化膦”是指-P(=O)$(R^b)(R^b)$基团,其中各R^b独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。在一些实施方案中,当R^b是氢时以及视pH而定,氢可被适当地带电荷的反离子置换。

[0202] “甲硅烷基”是指-Si$(R^b)_3$基团,其中各R^b独立地选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。

[0203] “硫烷基”、“硫化物”和“硫基”各自是指基团-S-R^b,其中R^b选自烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,除非在说明书中另外陈述,否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。举例来说,“烷基硫基”是指“烷基-S-”基团,并且“芳基硫基”是指“芳基-S-”基团,其各自通过S原子结合于母体分子基团。术语“硫化物”、“硫醇(thiol)”、“巯基”和“硫醇(mercaptan)”也可各自是指基团-R^bSH。

[0204] “亚磺酰基”或“亚砜”是指-S(O)-R^b基团,其中对于“亚磺酰基”,R^b是H,而对于“亚砜”,R^b是烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基,

除非在说明书中另外陈述，否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。

[0205] “磺酰基”或“砜”是指-S(O2)-Rb基团，其中Rb是氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基，除非在说明书中另外陈述，否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。

[0206] “磺酰胺基”(Sulfonamidyl/sulfonamido)”是指以下基团：-S(=O)2-(Rb)2、-N(Rb)-S(=O)2-Rb、-S(=O)2-N(Rb)-或-N(Rb)-S(=O)2-，其中各Rb独立地是氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基，除非在说明书中另外陈述，否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。-S(=O)2-(Rb)2中的Rb基团可连同它们所连接的氮一起形成4、5、6或7元杂环基环。在一些实施方案中，所述术语指定C1-4磺酰胺基，其中磺酰胺基中的各Rb总计含有1个碳、2个碳、3个碳或4个碳。

[0207] “磺酰氧基”或“亚砜”是指-S(=O)2OH基团。

[0208] “磺酸根”是指-S(=O)2-ORb基团，其中Rb是烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基，除非在说明书中另外陈述，否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。

[0209] “硫代羰基”是指-(C=S)-基团。

[0210] “脲”是指-N(Rb)-(C=O)-N(Rb)2或-N(Rb)-(C=O-N(Rb)-基团，其中各Rb独立地是烷基、烯基、炔基、卤代烷基、杂烷基(通过链碳键合)、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基(通过环碳键合)、杂环烷基烷基、杂芳基(通过环碳键合)或杂芳基烷基，除非在说明书中另外陈述，否则所述部分各自可自身任选如本文所述加以取代。

[0211] 当取代基团由它们的自左至右加以书写的常规化学式指定时，它们同等涵盖将由从右至左书写结构所产生的化学相同取代基，例如-CH2O-等同于-OCH2-。

[0212] “离去基团或原子”是将在反应条件下从起始物质裂解，由此促进在指定位点处的反应的任何基团或原子。除非另外规定，否则所述基团的适合非限制性实例包括卤素原子、甲磺酰基氧基、对硝基苯磺酰基氧基、三氟甲基氧基和甲苯磺酰基氧基。

[0213] “保护基”具有在有机合成中常规与它相关的含义，即以下基团：其选择性封闭多官能化合物中的一个或多个反应性位点，以使化学反应可在另一未保护反应性位点上选择性进行，并且以使所述基团在选择性反应完成之后可易于被移除。可用保护基掩蔽的官能团的非限制性实施方案包括胺、羟基、硫醇、羧酸和醛。举例来说，羟基受保护形式是其中至少一个存在于化合物中的羟基用羟基保护基保护。多种保护基例如公开于T.H.Greene和R G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons,New York(1999)中，所述参考书目以引用的方式整体并入本文。对于关于适用于产生本文所述的化合物的保护基方法学(用于保护和脱保护的材料、方法和策略)和其它合成化学转化的额外背景信息，参见于R.Larock,Comprehensive organic Transformations,VCH Publishers(1989)；T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley and Sons(1999)；L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1994)；以及

L.Paquette编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,John Wiley and Sons(1995)中。这些参考书目以引用的方式整体并入本文。

[0214] 术语“取代的”或“取代”意指至少一个存在于基团原子(例如碳或氮原子)上的氢被可允许的取代基置换,所述取代基例如是在取代氢后产生稳定化合物(例如不诸如通过重排、环化、消除或其它反应来自发经受转化的化合物)的取代基。除非另外指示,否则“取代的”基团可在所述基团的一个或多个可取代位置处具有取代基,并且当任何给定结构中超过一个位置被取代时,在各位置处的取代基是相同或不同的。取代基包括一个或多个个别地以及独立地选自以下的基团:酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基芳基、环烷基、芳烷基、芳基、芳基氧基、氨基、酰胺基、脒基、亚氨基、叠氮化物、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环烷基、羟基、氰基、卤代基、卤代烷氧基、卤代烷基、酯、醚、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、硝基、氧代基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、甲硅烷基、亚磺酰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、$-Si(R^a)_3$、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R_a$、$-C(O)OR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$(其中t是1或2)、$-P(=O)(R^a)(R^a)$或$-O-P(=O)(OR^a)_2$,其中各R^a独立地是氢、烷基、卤代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且这些部分各自可任选如本文定义加以取代。举例来说,环烷基取代基可具有在一个或多个环碳处进行取代的卤化物等。可形成以上取代基的保护性衍生物的保护基为本领域技术人员所知,并且可见于诸如Greene和Wuts(以上)的参考文献中。

[0215] 合适的取代基包括但不限于卤代烷基和三卤代烷基、烷氧基烷基、卤代苯基、-M-杂芳基、-M-杂环、-M-芳基、$-M-OR^a$、$-M-SR^a$、$-M-N(R^a)_2$、$-M-OC(O)N(R^a)_2$、$-M-C(=NR^a)N(R^a)_2$、$-M-C(=NR^a)OR^a$、$-M-P(O)(R^a)_2$、$Si(R^a)_3$、$-M-NR^aC(O)R^a$、$-M-NR^aC(O)OR^a$、$-M-C(O)R^a$、$-M-C(=S)R^a$、$-M-C(=S)NR^aR^a$、$-M-C(O)N(R^a)_2$、$-M-C(O)NR^a-M-N(R^a)_2$、$-M-NR^aC(NR^a)N(R^a)_2$、$-M-NR^aC(S)N(R^a)_2$、$-M-S(O)_2R^a$、$-M\ C(O)R^a$、$-M-OC(O)R^a$、$-MC(O)SR^a$、$-M-S(O)_2N(R^a)_2$、$-C(O)-M-C(O)R^a$、$-MCO_2R^a$、$-MC(=O)N(R^a)_2$、$-M-C(=NH)N(R^a)_2$和$-M-OC(=NH)N(R^a)_2$(其中M是C_{1-6}烷基)。

[0216] 当环系统(例如环烷基、杂环基、芳基或杂芳基)被在明确定义的范围内变化的一定数目的取代基取代时,应了解取代基的总数不超过在现存状况下的正常可用化合价。因此,举例来说,被“p”个取代基(其中“p”在0至5的范围内)取代的苯基环可具有0至5个取代基,但应了解被“p”个取代基取代的吡啶基环具有在0至4的范围内的数目的取代基。可易于确定公开的化合物中的基团可具有的最大取代基数目。取代的基团仅涵盖取代基和变量的产生稳定或化学可行化合物的那些组合。稳定化合物或化学可行化合物是除了其它要素之外也具有足以允许进行它的制备和检测的稳定性的化合物。在一些实施方案中,公开的化合物足够稳定,以致当在不存在水分(例如小于约10%、小于约5%、小于约2%、小于约1%或小于约0.5%)或其它化学反应性条件下在40℃或更低的温度下保持例如至少约3天、至少约1周、至少约2周、至少约4周或至少约6周时,它们不实质上改变。

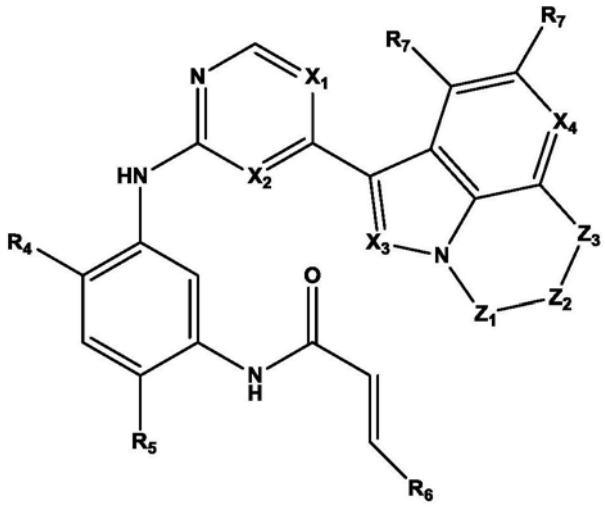
[0217] 术语“组合(combine/combining/to combine/combination)”是指依序或同时添加至少一种化学物质至另外化学物质中的动作。在一些实施方案中,使这些化学物质在一起可导致初始化学物质转化成一种或多种不同化学物质。这个转化可通过一种或多种例如

其中使共价键形成、断裂、重排等的化学反应而发生。一非限制性实例可包括使酯水解成醇和羧酸，其可由使酯与合适的碱组合产生。在另一非限制性实例中，可使芳基氟化物与胺组合以通过取代过程来提供芳基胺。这些术语也包括在带电荷化学物质的缔合和带电荷化学物质的产生方面的变化，诸如但不限于N-氧化物形成、酸加成盐形成、碱加成盐形成等。这些术语包括基本化学物质和同位素标记的化学物质的产生和/或转化。

[0218] 术语“转化(convert/converting/to convert/conversion)”是指“组合(combination)”和它的语法等效形式的子组，其中一种或多种试剂的作用使化学物质上的一种或多种官能团转化成其它官能团。举例来说，转化包括但不限于用还原剂使化学物质上的硝基官能团转化成胺。转化也包括带电荷化学物质、基本化学物质和同位素标记的化学物质的变化。然而，术语“转化”不包括改变公开的属类和化合物中的保守键。

[0219] 化合物

[0220] 在一个方面，本文提供式I的化合物：

[0221] 

式I

[0222] 其中：

[0223] X_1选自N和CR_1；

[0224] X_2选自N和CR_2；

[0225] X_3选自N和CR_3；

[0226] X_4选自N和CR_7；

[0227] Z_1、Z_2和Z_3各自独立地选自CR_8R_9、NR_9、O和$S(O)_r$，其中R_8和R_9可连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基；

[0228] R_1选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、羧基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0229] R_2选自H、卤代基、烷基、烷氧基、CN和NO_2；

[0230] R_3选自H、卤代基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、酰胺基、酯、杂环基、芳基、杂芳基、CN和NO_2，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0231] R_4选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、酰胺基、氨基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0232] R_5选自卤代基、烷基、烯基、炔基、-$NR_{10}R_{11}$或-OR_{11}，其中R_{10}和R_{11}可连同它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，并且其中R_{10}和R_{11}各自独立地被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0233] R_6选自H、酰基、烷基、氨基、卤代基、CN、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0234] R_7选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、酰胺基、氨基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；R_8选自H、酰基、烷基、烯基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

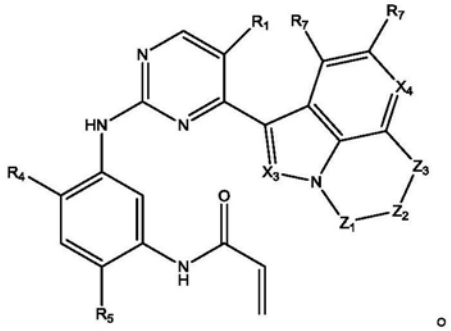
[0235] R_9、R_{10}和R_{11}各自独立地选自H、酰基、烷基、羰基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其中R_{10}和R_{11}可连同它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；

[0236] 各R_{12}独立地选自酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、脲、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基；并且

[0237] r是0、1或2。

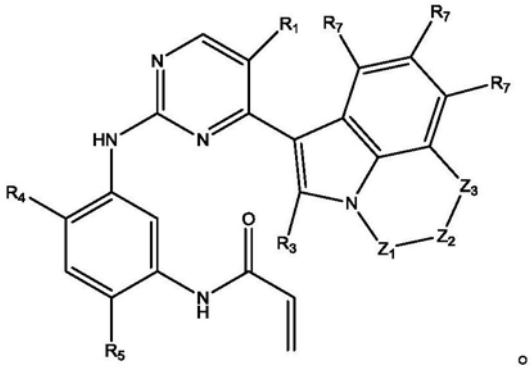
[0238] 在一些实施方案中，式I的化合物可为式A的化合物：

[0239]



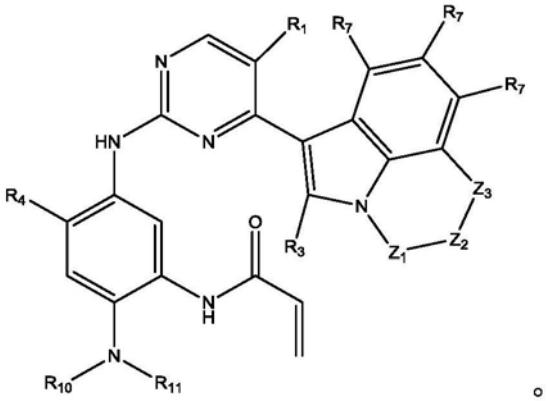
式 A

[0240] 在一些实施方案中，式I的化合物可为式Aa的化合物：

[0241] 

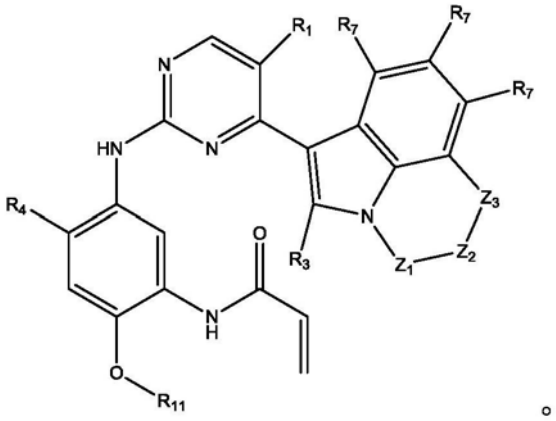
式 Aa

[0242] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式Ab的化合物:

[0243] 

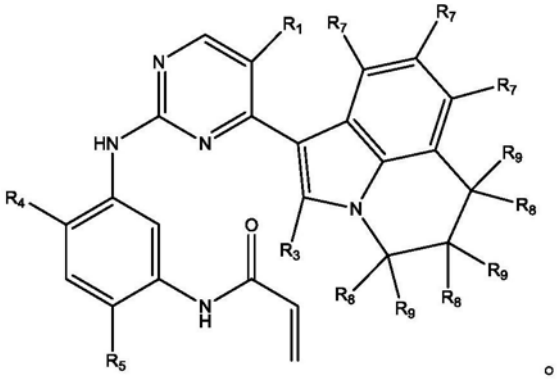
式 Ab

[0244] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式Ac的化合物:

[0245] 

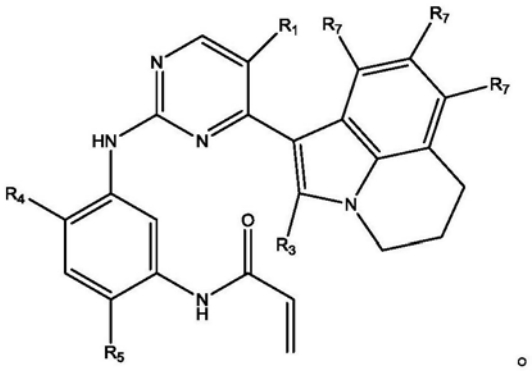
[0246] 式 Ac

[0247] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式B的化合物:

[0248] 

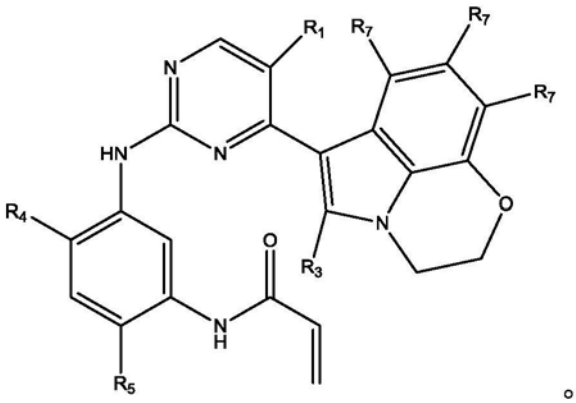
式 B

[0249] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式Ba的化合物:

[0250] 

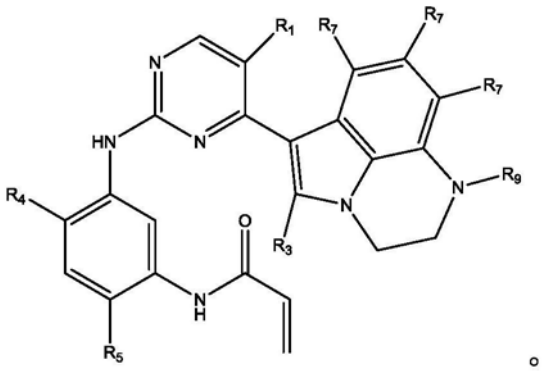
式 Ba

[0251] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式Bb的化合物:

[0252] 

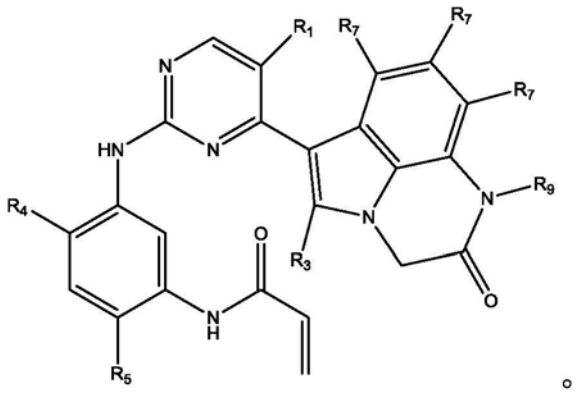
[0253] 式 Bb

[0254] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式Bc的化合物:

[0255] 

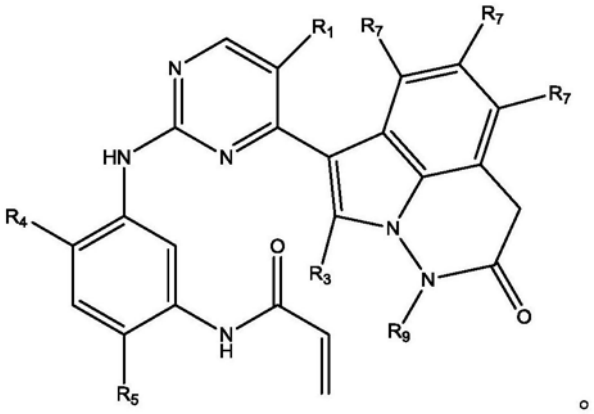
式 Bc

[0256] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式Bd的化合物:

[0257] 

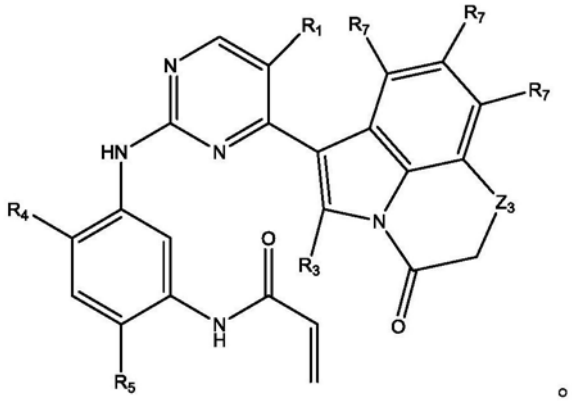
式 Bd

[0258] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式Be的化合物:

[0259] 

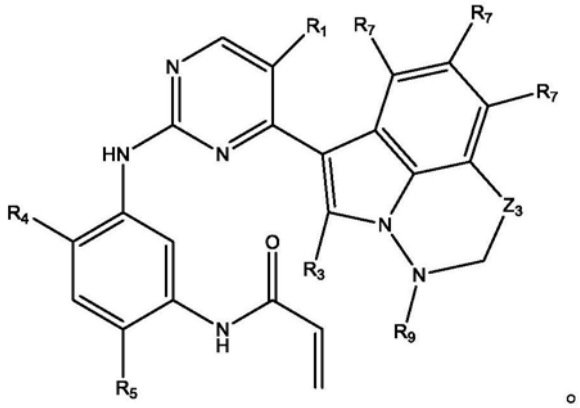
[0260] 式 Be

[0261] 在一些实施方案中,式I的化合物可为式Bf的化合物:

[0262] 

式 Bf

[0263] 在一些实施方案中，式I的化合物可为式Bg的化合物：

[0264] 

式 Bg

[0265] 以下实施方案适用于任何和所有式I的化合物，包括但不限于式A、Aa、Ab、Ac、B、Ba、Bb、Bc、Bd、Be、Bf和Bg。

[0266] 在一些实施方案中，X_1可为CR_1。在其它实施方案中，X_1可为N。在一些实施方案中，X_1可为CR_1，并且X_2可为CH。在其它实施方案中，X_1可为CR_1，并且X_2可为N。在一些实施方案中，X_3可为CR_3。在其它实施方案中，X_3可为N。举例来说，在一个实施方案中，X_1可为CR_1，X_2可为CH，并且X_3可为CR_3。在另一实施方案中，X_1可为CR_1，X_2可为N，并且X_3可为CR_3。在一些实施方案中，X_4可为CR_7。在其它实施方案中，X_4可为N。

[0267] 在一些实施方案中，Z_1、Z_2和Z_3可各自独立地选自CR_8R_9、NR_9和O。举例来说，在一些实施方案中，Z_1、Z_2和Z_3可各自独立地选自CR_8R_9。在一些实施方案中，R_8和R_9可各自为H。举例来说，Z_1、Z_2和Z_3各自可为CH_2。在其它实施方案中，当Z_1可为CR_8R_9时，Z_2和Z_3可各自独立地选自CR_8R_9、NR_9和O。在一些实施方案中，Z_1可为CH_2，Z_2可为CR_8R_9，并且Z_3可为O。在其它实施方案中，Z_1可为CH_2，Z_2可为CH_2，并且Z_3可为NR_9。

[0268] 在一些实施方案中，Z_1可为CH_2，Z_2可为CR_8R_9，其中R_8和R_9连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基，并且Z_3可为O或NR_9。在一个方面，变量R_9可为烷基，诸如甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基等。在一个实施方案中，R_9可为甲基。在其它实施方案中，Z_1可为CR_8R_9，其中R_8和R_9连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基，

Z_2可为CH_2，并且Z_3可选自CR_8R_9、O和NR_9。在一些实施方案中，Z_1可为NR_9，Z_2可为CR_8R_9，其中R_8和R_9连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基，并且Z_3可为CH_2。在一些实施方案中，Z_1可为NR_9或CR_8R_9，其中R_8和R_9连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基。

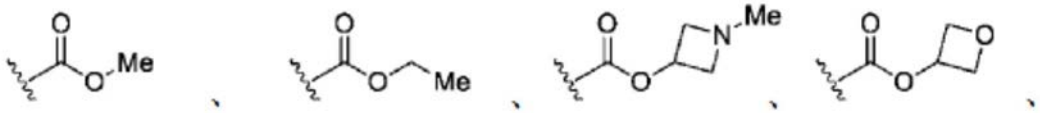
[0269] 在一些实施方案中，Z_3可为CR_8R_9，其中R_8和R_9连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基。

[0270] 在一些实施方案中，Z_1可为NR_9，Z_2可为CH_2，并且Z_3可为CH_2。在其它实施方案中，Z_1可为NR_9，Z_2可为CH_2，并且Z_3可为NR_9。

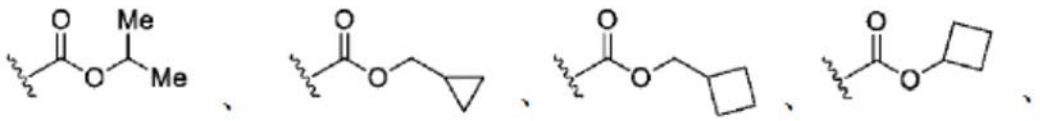
[0271] 在一些实施方案中，R_8和R_9可各自独立地选自H、羟基、被一个或两个R_{12}取代的烷基、和烷氧基，其中各R_{12}可独立地选自烷氧基和氨基。在一些实施方案中，R_8可为H。在一些实施方案中，R_9可选自H和烷基。

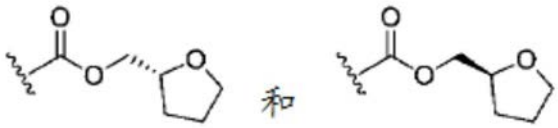
[0272] 在一些实施方案中，R_1可选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰胺基、氨基、羰基、酯、卤代基、CN、烷基硫基、环烷基、芳基和杂芳基，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代。在其它实施方案中，R_1可选自芳基氧基、烷氧基羰基、碳酸根、氨基甲酸根、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、巯基、硫基、芳基硫基、硫代羰基、磺酰基、磺酰氧基、磺酸根、杂环基，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代。在一些实施方案中，R_1可选自H、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、酰胺基、氨基、羰基、羧基、酯、卤代基、CN、环烷基、杂环基和杂芳基，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代；并且各R_{12}可独立地选自卤代基、羟基、烷基、烷氧基、芳基氧基、羧基、膦氧化物和杂芳基。在其它实施方案中，R_1可选自H、烷基、酰胺基、酯、卤代基、CN、杂环基和杂芳基。在其它实施方案中，R_1可选自H、烷基、卤代基、CN、酯和杂环基。

[0273] 在一些实施方案中，R_1可选自

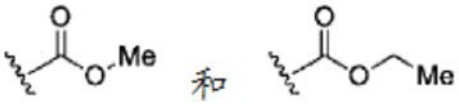


[0274]

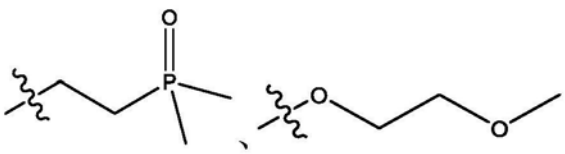


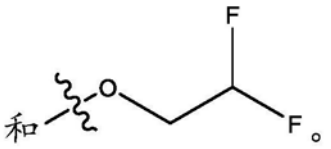


[0275] 在一些实施方案中，R_1可选自

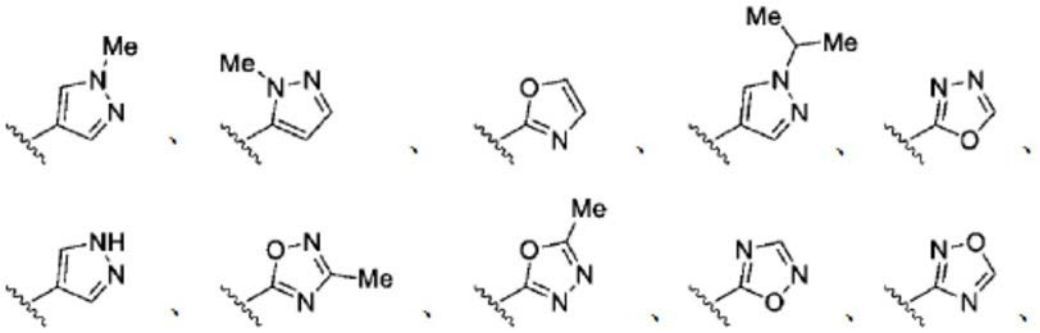


[0276] 在一些实施方案中，R_1可选自

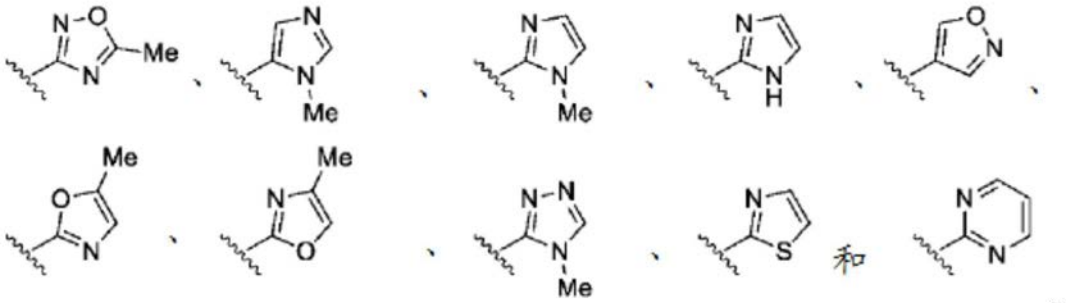




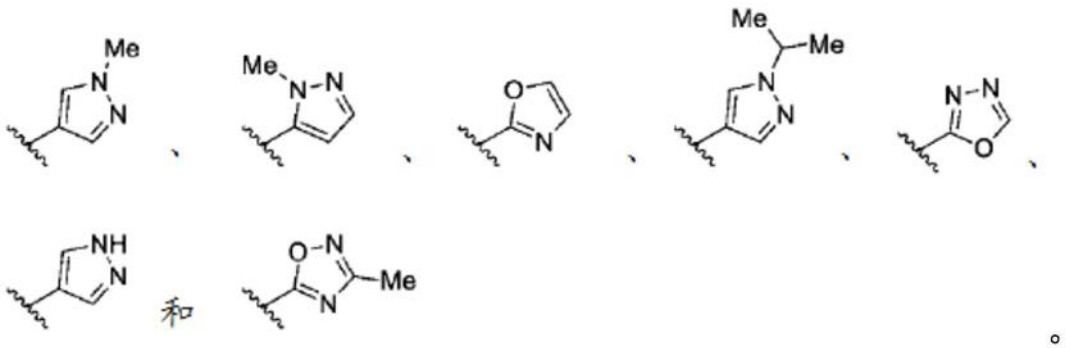
[0277] 在一些实施方案中，R_1可选自



[0278]

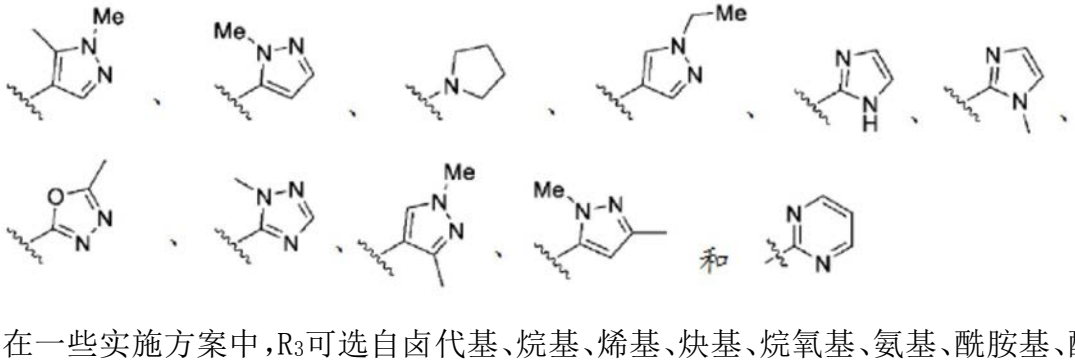


[0279] 在一些实施方案中，R_1可选自



[0280]

[0281] 在一些实施方案中，R_1可选自



[0282]

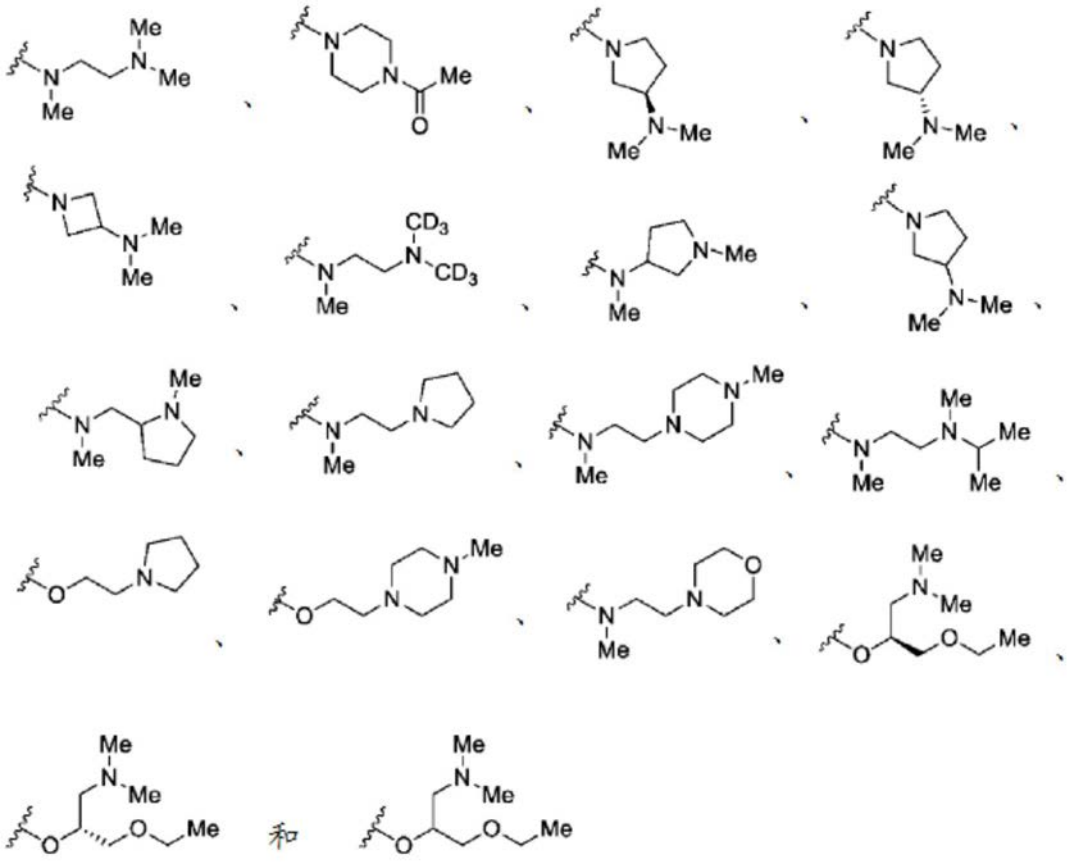
[0283] 在一些实施方案中，R_3可选自卤代基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、酰胺基、酯、CN和NO_2，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代。在其它实施方案中，R_3可选自H、烷基、卤代基、CN、杂芳基和杂环基，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代。在其它实施方案中，R_3可选自H、烷基、卤

代基、CN和杂环基，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代。在一个实施方案中，R_3可为杂环基。

[0284] 在一些实施方案中，R_4可选自H、酰基、烯基、炔基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、酯、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代。在其它实施方案中，R_4可选自烷基、烷氧基和卤代基，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代.

[0285] 在一些实施方案中，R_5可为卤代基，诸如氟代基和氯代基。在一个实施方案中，R_5可为氟代基。在另一实施方案中，R_5可为$-NR_{10}R_{11}$，R_{10}可为未取代的烷基，R_{11}可为被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}可为氨基或杂环基。在另一实施方案中，R_5可为$-OR_{11}$，R_{11}可为被一个或两个R_{12}取代的烷基，并且各R_{12}可独立地选自杂环基、杂环基烷基、烷氧基烷基和氨基烷基。在一些实施方案中，R_{10}和R_{11}可连同它们所连接的氮原子一起形成被一个R_{12}取代的杂环基，并且R_{12}可选自烷基和氨基。在一些实施方案中，R_{10}可为烷基，并且R_{11}可为被一个或两个R_{12}取代的烷基，并且各R_{12}可独立地选自氨基和杂环基；或R_{10}和R_{11}可连同它们所连接的碳原子一起形成杂环基。

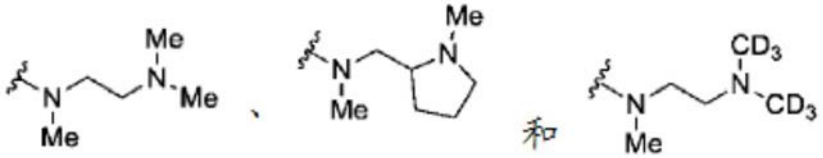
[0286] 在一些实施方案中，R_5可选自



[0287]

[0288] 在一些实施方案中，R_5可选自

[0289]



[0290] 在一些实施方案中，R_6可选自H、氨基、烷基、芳基和杂芳基，诸如H和NH_2。在其它实施方案中，R_6可选自酰基、氨基、CN、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自可被0、1、2或3个R_{12}取代。在其它实施方案中，R_7可选自H、烷基、烷氧基、氨基、酰胺基、CN、NO_2、卤代基、羟基、杂环基、杂芳基和硫基。在一个实施方案中，R_7可为H。

[0291] 在一些实施方案中，各R_{12}可独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、羰基、羧基、酯、卤代基、CN、羟基、氧化膦、烷基硫基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基。在其它实施方案中，各R_{12}可独立地选自酰基、烷基、烷氧基、酰胺基、氨基、酯、羟基、环烷基和杂环烷基。

[0292] 在以下实施方案中，叙述一子组式I的变量。非叙述的变量具有它们的如上对于式I1所述的完全范围。

[0293] 在一些实施方案中，式I的化合物可具有以下方面：

[0294] X_1是CR_1，

[0295] X_2是N，

[0296] R_1选自烯基、炔基、卤代基、CN、杂环基和被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}选自烷氧基、酯、CN、羟基、杂环基和杂芳基，

[0297] R_3选自H和杂环基，

[0298] R_4选自烷基和烷氧基，

[0299] R_5是$-NR_{10}R_{11}$，

[0300] R_{10}是烷基，并且

[0301] R_{11}是被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是氨基。

[0302] 在一些实施方案中，式I的化合物可具有以下方面：

[0303] X_1是CR_1，

[0304] X_2是N，

[0305] Z_1、Z_2和Z_3各自独立地选自CR_8R_9或O，

[0306] R_1选自烯基、烷氧基、卤代基、CN和被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是羟基，

[0307] R_4是卤代基、烷基和烷氧基，

[0308] R_5是$-NR_{10}R_{11}$，

[0309] R_{10}是烷基，并且

[0310] R_{11}是被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是氨基。

[0311] 在一些实施方案中，式I的化合物可具有以下方面：

[0312] X_1是CR_1，

[0313] X_2是N，

[0314] Z_1、Z_2和Z_3各自独立地选自CR_8R_9或O，

[0315] R_1选自烷基、烯基、烷氧基、酰胺基、卤代基、CN和环烷基，

[0316] R_4是烷基或烷氧基，

[0317] R_5是$-NR_{10}R_{11}$或$-OR_{11}$，

[0318] R_{10}是烷氧基，并且

[0319] R_{11}选自烷氧基、杂芳基和被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是氨基。

[0320] 在一些实施方案中，式I的化合物可具有以下方面：

[0321] X_1是CR_1，

[0322] X_2是N，

[0323] Z_1、Z_2和Z_3各自独立地选自CR_8R_9或O，

[0324] R_1选自H、酰胺基、卤代基和被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是杂环基或酯，

[0325] R_4是烷氧基，

[0326] R_5是$-NR_{10}R_{11}$或$-OR_{11}$，

[0327] R_{10}是烷基，并且

[0328] R_{11}选自烷氧基、杂环基和被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是氨基或杂环基。

[0329] 在一些实施方案中，式I的化合物可具有以下方面：

[0330] X_1是CR_1，

[0331] X_2是N，

[0332] Z_1、Z_2和Z_3各自独立地选自CR_8R_9或O，

[0333] R_1选自酰胺基、卤代基和被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是酰胺基或环己基，

[0334] R_4是烷氧基，

[0335] R_5是$-NR_{10}R_{11}$或$-OR_{11}$，

[0336] R_{10}是烷基，并且

[0337] R_{11}选自烷氧基、杂环基和被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是氨基。

[0338] 在一些实施方案中，式I的化合物可具有以下方面：

[0339] X_1是CR_1，

[0340] X_2是N，

[0341] Z_1、Z_2和Z_3各自独立地选自CR_8R_9或O，

[0342] R_1选自a)烷氧基和烷基，各自独立地被一个或两个R_{12}取代，并且R_{12}是膦氧化物或卤代基，或b)被0或1个R_{12}取代的杂环基和杂芳基，并且R_{12}是烷基；

[0343] R_4是烷氧基，

[0344] R_5是$-NR_{10}R_{11}$，

[0345] R_{10}是烷基，并且

[0346] R_{11}是被一个R_{12}取代的烷基，并且R_{12}是氨基。

[0347] 本文提供选自以下的式I的化合物：

[0348] N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0349] N-(5-((5-(氰基甲氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0350] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-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)丙烯酰胺；

[0351] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

[0352] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0353] N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨

基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0354] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0355] N-(5-((5-(2-氰基乙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0356] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(噁唑-2-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)丙烯酰胺；

[0357] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0358] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-甲氧基丙基)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)丙烯酰胺；

[0359] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基丁基)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)丙烯酰胺；

[0360] (E)-N-(5-((5-(2-氰基乙烯基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0361] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0362] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0363] N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-乙基苯基)丙烯酰胺；

[0364] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)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)丙烯酰胺；

[0365] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基戊基)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)丙烯酰胺；

[0366] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-羟基丙氧基)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)丙烯酰胺；

[0367] (Z)-N-(5-((5-(2-氰基乙烯基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0368] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)硫基)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)丙烯酰胺；

[0369] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(4-羟基丁基)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)丙烯酰胺；

[0370] N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(异丙基(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0371] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙烯基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0372] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0373] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)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)丙烯酰胺;

[0374] (S)-N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0375] (R)-N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0376] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0377] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0378] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0379] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺;

[0380] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)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)丙烯酰胺;

[0381] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0382] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0383] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0384] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺;

[0385] 3-(2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)丙酸甲酯;

[0386] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺;

[0387] N-(5-((5-(3-氨基-3-氧代丙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺;

[0388] N-(5-((5-(2-环戊基乙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺;

[0389] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(N-甲基甲基磺酰胺基)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)丙烯酰胺;

[0390] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸;

[0391] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-异丙基嘧啶-2-基)氨

基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0392] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(丙-1-烯-2-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)丙烯酰胺；

[0393] N-(5-((5-环丙基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0394] N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0395] (S)-N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0396] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯基)丙烯酰胺；

[0397] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺；

[0398] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺；

[0399] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0400] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0401] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲基苯基)丙烯酰胺；

[0402] N-(4-氯-5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0403] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0404] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-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)丙烯酰胺；

[0405] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(N-甲基甲基磺酰胺基)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)丙烯酰胺；

[0406] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)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)丙烯酰胺；

[0407] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0408] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)硫基)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)丙烯酰胺；

[0409] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺；

[0410] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(噁唑-2-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)丙烯酰胺;

[0411] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺;

[0412] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸乙酯;

[0413] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0414] N-(5-((5-(二氟甲氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺;

[0415] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(羟基甲基)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)丙烯酰胺;

[0416] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-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)丙烯酰胺;

[0417] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0418] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-羟基丙基)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)丙烯酰胺;

[0419] (R)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺;和

[0420] (S)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺。

[0421] 本文提供选自以下的式I的化合物:

[0422] N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺;

[0423] N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0424] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺;

[0425] N-(2-[(2-{双[甲基-d3]氨基}乙基)(甲基)氨基]-5-{[5-氯-4-(2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0426] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0427] (R)-N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0428] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑-6-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)丙烯酰胺;

[0429] N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0430] N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺;

[0431] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0432] (E)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺;

[0433] (S)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0434] (R)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0435] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺;

[0436] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺;和

[0437] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑-6-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺。

[0438] 本文提供选自以下的式I的化合物:

[0439] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺;

[0440] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0441] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺;

[0442] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺;

[0443] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑-6-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)丙烯酰胺;

[0444] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0445] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑-6-基)嘧啶-5-甲酸甲酯;和

[0446] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((5-乙基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺;

[0447] 或其药学上可接受的形式。

[0448] 本文提供选自以下的式I的化合物:

[0449] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(4-羟基丁基)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)丙烯酰胺;

[0450] N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(异丙基(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0451] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0452] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙烯基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0453] (R)-N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0454] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0455] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)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)丙烯酰胺；

[0456] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑-6-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)丙烯酰胺；

[0457] (S)-N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0458] (R)-N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0459] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0460] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0461] N-(5-((5-环丙基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0462] (S)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0463] (R)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0464] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺；

[0465] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0466] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)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)丙烯酰胺；

[0467] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)硫基)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)丙烯酰胺；

[0468] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑-6-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)丙烯酰胺；

[0469] N-(5-((5-(二氟甲氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0470] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(羟基甲基)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)丙烯酰胺；

[0471] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；和

[0472] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-羟基丙基)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)丙烯酰胺；

[0473] 或其药学上可接受的形式。

[0474] 本文提供选自以下的式I的化合物：

[0475] N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0476] N-(5-((5-(氰基甲氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0477] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-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)丙烯酰胺；

[0478] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

[0479] N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺；

[0480] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0481] N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0482] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0483] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺；

[0484] N-(5-((5-(2-氰基乙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0485] N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0486] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(噁唑-2-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)丙烯酰胺；

[0487] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0488] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-甲氧基丙基)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)丙烯酰胺；

[0489] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(丙-1-烯-2-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)丙烯酰胺；

[0490] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0491] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-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)丙烯酰胺；

[0492] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(噁唑-2-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)丙烯酰胺；

[0493] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0494] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸乙酯；

[0495] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-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)丙烯酰胺；和

[0496] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((5-乙基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0497] 或其药学上可接受的形式。

[0498] 本文提供选自以下的式I的化合物：

[0499] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基丁基)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)丙烯酰胺；

[0500] (E)-N-(5-((5-(2-氰基乙烯基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0501] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺；

[0502] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0503] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0504] N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-乙基苯基)丙烯酰胺；

[0505] N-(2-[(2-{双[甲基-d3]氨基}乙基)(甲基)氨基]-5-{[5-氯-4-(2,3-二氢[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基]氨基}-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0506] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)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)丙烯酰胺；

[0507] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基戊基)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)丙烯酰胺；

[0508] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-羟基丙氧基)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)丙烯酰胺；

[0509] (Z)-N-(5-((5-(2-氰基乙烯基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0510] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)硫基)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)丙烯酰胺；

[0511] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0512] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲基苯基)丙烯酰胺；

[0513] N-(4-氯-5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0514] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0515] (R)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺；

[0516] (S)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺；和

[0517] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑-6-基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

[0518] 或其药学上可接受的形式。

[0519] 本文提供选自以下的式I的化合物：

[0520] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0521] N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0522] N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺；

[0523] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0524] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺；

[0525] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)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)丙烯酰胺；

[0526] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0527] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0528] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0529] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0530] 3-(2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)丙酸甲酯；

[0531] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0532] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-异丙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0533] (S)-N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0534] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺；

[0535] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0536] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺；

[0537] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；和

[0538] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0539] 或其药学上可接受的形式。

[0540] 本文提供选自以下的式I的化合物：

[0541] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺；

[0542] N-(5-((5-(3-氨基-3-氧代丙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0543] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺；

[0544] N-(5-((5-(2-环戊基乙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；

[0545] (E)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺；

[0546] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-吗啉代乙氧基)苯基)丙烯酰胺；

[0547] N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-

4-甲氧基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺；

[0548] N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺；和

[0549] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(N-甲基甲基磺酰胺基)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)丙烯酰胺；

[0550] 或其药学上可接受的形式。

[0551] 本文提供选自以下的式I的化合物：

[0552] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-(二甲基磷酰基)乙基)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)丙烯酰胺；

[0553] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-咪唑-2-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)丙烯酰胺；

[0554] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-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)丙烯酰胺；

[0555] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-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)丙烯酰胺；

[0556] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0557] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0558] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-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)丙烯酰胺；

[0559] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0560] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸异丙酯；

[0561] N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0562] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸异丙酯；

[0563] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)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)丙烯酰胺；

[0564] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(吡咯烷-1-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)丙烯酰胺；

[0565] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-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

酰胺；

[0566] N-(5-((4'-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-[2,5'-联嘧啶]-2'-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺；

[0567] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(嘧啶-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0568] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺；

[0569] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-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)丙烯酰胺；和

[0570] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-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)丙烯酰胺；

[0571] 或其药学上可接受的形式。

[0572] 本文提供选自以下的式I的化合物：

[0573] N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺；

[0574] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺；

[0575] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺；和

[0576] 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯；

[0577] 或其药学上可接受的形式。

[0578] 本文提供化合物N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺或其药学上可接受的形式。

[0579] 本文提供化合物N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺或其药学上可接受的形式。

[0580] 本文提供化合物N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺或其药学上可接受的形式。

[0581] 本文提供化合物2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯或其药学上可接受的形式。

[0582] 在一些实施方案中，本文所述的化合物可具有小于约800、小于约700、小于约600或小于约500质量单位(不包括任何溶剂或在盐的情况下任何反离子的重量)的分子量。

[0583] 活性

[0584] 如本文所用,术语“突变EGFR”是指在它的任何外显子中具有一个或多个突变的表皮生长因子受体,并且包括但不限于在外显子20结构域中具有一个或多个突变的EGFR。外显子20插入突变包括但不限于ASV和NPG。突变EGFR也包括外显子20T790M门卫点突变。T790M突变可与任何EGFR外显子中的一个或多个其它突变(包括插入、缺失和点突变)组合发生。非限制性示例性突变组合包括T790M门卫突变以及外显子19(delE746_A750)突变(DT)、和T790M门卫突变以及外显子21中的L858R突变(LT)。术语“突变EGFR”也包括不是外显子20的外显子中的突变。实例包括但不限于外显子19(delE746_A750)突变(D)和外显子21点突变L858R(L)。

[0585] 如本文所用,术语“外显子20突变EGFR”是指诸如ASV、NPG和T790M的已知外显子20突变中的一个或多个。在一些实施方案中,外显子20突变是ASV。在另一实施方案中,外显子20突变是NPG。在一些实施方案中,外显子20突变是T790M。在一些情况下,T790M突变可与一个或多个其它EGFR突变(诸如D和L)组合以产生DT和LT突变。

[0586] 如本文所用,术语“突变HER2”是指在它的任何外显子中具有一个或多个突变的人表皮生长因子受体2,并且包括但不限于在外显子20结构域中具有一个或多个突变的HER2(“外显子20突变HER2”)。外显子20插入突变包括但不限于YVMA。外显子20点突变包括但不限于G776M。

[0587] 在一些实施方案中,一种或多种本文所述的化合物结合EGFR。在一些实施方案中,一种或多种本文所述的化合物结合具有一个或多个突变的EGFR(例如选择性结合)。在一些实施方案中,主题化合物抑制突变EGFR的IC_{50}可小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM、小于约1nM、小于约0.5nM或小于约1pM。

[0588] 在一些实施方案中,主题化合物对于在外显子20中具有一个或多个突变的突变EGFR的IC_{50}可小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM、小于约1nM、小于约0.5nM或小于约1pM。在一些实施方案中,IC_{50}值可小于约1μM、小于约500nM或小于约250nM。在一些实施方案中,突变EGFR在外显子20结构域中具有以下插入中的一个或多个:ASV或NPG。在其它实施方案中,突变EGFR具有DT突变和/或LT突变中的任一个或两个。

[0589] 在一些实施方案中,本文公开的化合物抑制EGFR或其外显子20突变体的IC_{50}值比抑制另一酪氨酸激酶的IC_{50}低至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍或至少约500倍。在一些实施方案中,非限制性示例性化合物展现一种或多种本文公开的抑制活性。举例来说,相较于野生型EGFR,一种或多种主题化合物以更大亲和力结合外显子20突变EGFR。

[0590] 在一些实施方案中,本文公开的化合物针对突变EGFR的抑制活性可大于其它已知抑制剂的活性。举例来说,公开的化合物可至少与埃罗替尼或吉非替尼同样充分、约2倍更强力、或约10倍更强力抑制突变EGFR。

[0591] 在一些实施方案中,一种或多种本文所述的化合物结合HER2。在一些实施方案中,一种或多种本文所述的化合物结合具有一个或多个突变的HER2(例如选择性结合)。在一些实施方案中,主题化合物抑制突变HER2的IC_{50}可小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM、小于约1nM、小于约0.5nM或小于约1pM。

[0592] 在一些实施方案中,主题化合物对于在外显子20中具有一个或多个突变的突变HER2的IC_{50}可小于约100nM、小于约50nM、小于约10nM、小于约1nM、小于约0.5nM或小于约

1pM。在一些实施方案中，IC_{50}值可小于约1μM、小于约500nM或小于约250nM。在一些实施方案中，突变HER2在外显子20结构域中具有YVMA插入。

[0593] 在一些实施方案中，本文公开的化合物抑制HER2或其外显子20突变体的IC_{50}值比抑制另一酪氨酸激酶的IC_{50}低至少约10倍、至少约50倍、至少约100倍或至少约500倍。在一些实施方案中，非限制性示例性化合物展现一种或多种本文公开的抑制活性。举例来说，相较于野生型EGFR，一种或多种主题化合物以更大亲和力结合外显子20突变HER2。在一些实施方案中，本文公开的化合物针对突变HER2的抑制活性可大于其它已知抑制剂的活性。

[0594] 在一些实施方案中，化合物也适用作用于表征包括但不限于EGFR家族激酶的各种激酶，以及用于研究所述激酶在生物和病理现象中的作用；用于研究由所述激酶介导的细胞内信号转导路径，用于比较评估新激酶抑制剂；以及用于在细胞系和动物模型中研究各种癌症的标准物和试剂。

[0595] 药物组合物

[0596] 在一些实施方案中，本文提供包含一种或多种如本文公开的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂、载体(包括惰性固体稀释剂和填充剂)、稀释剂(包括无菌水溶液和各种有机溶剂)、渗透增强剂、增溶剂和佐剂的药物组合物。在一些实施方案中，本文所述的药物组合物包括第二活性剂，诸如额外治疗剂(例如化学治疗剂)。

[0597] 如本文所述，公开的组合物包含公开的化合物以及如适于特定所需剂型的药学上可接受的载体，其如本文所用包括任何和所有溶剂、稀释剂、或其它媒介物、分散助剂或混悬助剂、表面活性剂、等张剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂、润滑剂等。除非任何常规载体介质诸如由于产生任何不合需要的生物效应或另外以有害方式与药物组合物的任何其它组分相互作用而与本文提供的化合物不相容，否则预期所述载体在本公开的范围内。

[0598] 1.制剂

[0599] 可以固体或液体形式特别配制药物组合物以供施用，所述形式包括适合于以下的那些：口服施用，例如灌服剂(水性或非水性溶液或混悬液)、片剂(例如以经颊、舌下和全身性吸收为目标的那些)、胶囊、大丸剂、粉剂、颗粒剂、用于向舌部施加的糊剂，以及十二指肠内途径；胃肠外施用，包括静脉内、动脉内、皮下、肌肉内、血管内、腹膜内或输注，呈例如无菌溶液或混悬液或持续释放制剂形式；表面施加，例如呈向皮肤施加的乳膏剂、软膏剂或控制释放贴片或喷雾剂形式；阴道内或直肠内，例如呈阴道栓剂、乳膏剂、支架或泡沫剂形式；舌下；经眼；经肺；通过导管或支架局部递送；鞘内或经鼻。

[0600] 可用于药物组合物中的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)以及可注射有机酯，诸如油酸乙酯。适当流动性可例如通过使用包覆物质(诸如卵磷脂)，在分散液的情况下通过维持所需粒度，以及通过使用表面活性剂加以维持。

[0601] 这些组合物也可含有佐剂，诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂、分散剂、润滑剂和/或抗氧化剂。防止微生物对本文所述的化合物的作用可通过包括各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)来确保。也可合乎需要的是向组合物中包括等张剂，诸如糖、氯化钠等。此外，延长可注射药物形式的吸收可通过包括延迟吸收的试剂，诸

如单硬脂酸铝和明胶来达成。

[0602] 制备这些制剂或组合物的方法包括使本文所述的化合物和/或化学治疗剂与载体以及任选一种或多种辅助成分缔合的步骤。一般来说，通过使如本文公开的化合物与液体载体或精细分散固体载体或两者均一和紧密缔合，接着如果必要，那么使产物成形来制备制剂。

[0603] 所述药物组合物的制备在本领域中是熟知的。参见例如Anderson,Philip O.;Knoben,James E.;Troutman,William G编,Handbook of Clinical Drug Data,第10版,McGraw-Hill,2002;Pratt和Taylor编,Principles of Drug Action,第3版,Churchill Livingston,New York,1990;Katzung编,Basic and Clinical Pharmacology,第9版,McGraw Hill,2003;Goodman和Gilman编,The Pharmacological Basis of Therapeutics,第10版,McGraw Hill,2001;Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版,Lippincott Williams&Wilkins.,2000;Martindale,The Extra Pharmacopoeia,第32版(The Pharmaceutical Press,London,1999);其全部以引用的方式整体并入本文。除非任何常规赋形剂介质诸如由于产生任何不合需要的生物效应或另外以有害方式与药学上可接受的组合物的任何其它组分相互作用而与本文提供的化合物不相容，否则预期所述赋形剂的使用在本公开的范围内。

[0604] 在一些实施方案中，公开的药物组合物中提供的一种或多种化合物的浓度可小于约100％、约90％、约80％、约70％、约60％、约50％、约40％、约30％、约20％、约19％、约18％、约17％、约16％、约15％、约14％、约13％、约12％、约11％、约10％、约9％、约8％、约7％、约6％、约5％、约4％、约3％、约2％、约1％、约0.5％、约0.4％、约0.3％、约0.2％、约0.1％、约0.09％、约0.08％、约0.07％、约0.06％、约0.05％、约0.04％、约0.03％、约0.02％、约0.01％、约0.009％、约0.008％、约0.007％、约0.006％、约0.005％、约0.004％、约0.003％、约0.002％、约0.001％、约0.0009％、约0.0008％、约0.0007％、约0.0006％、约0.0005％、约0.0004％、约0.0003％、约0.0002％或约0.0001％w/w、w/v或v/v。

[0605] 在一些实施方案中，一种或多种如本文公开的化合物的浓度可大于约90％、约80％、约70％、约60％、约50％、约40％、约30％、约20％、约19.75％、约19.50％、约19.25％约19％、约18.75％、约18.50％、约18.25％、约18％、约17.75％、约17.50％、约17.25％、约17％、约16.75％、约16.50％、约16.25％、约16％、约15.75％、约15.50％、约15.25％、约15％、约14.75％、约14.50％、约14.25％、约14％、约13.75％、约13.50％、约13.25％、约13％、约12.75％、约12.50％、约12.25％、约12％、约11.75％、约11.50％、约11.25％、约11％、约10.75％、约10.50％、约10.25％、约10％、约9.75％、约9.50％、约9.25％、约9％、约8.75％、约8.50％、约8.25％、约8％、约7.75％、约7.50％、约7.25％、约7％、约6.75％、约6.50％、约6.25％、约6％、约5.75％、约5.50％、约5.25％、约5％、约4.75％、约4.50％、约4.25％、约4％、约3.75％、约3.50％、约3.25％、约3％、约2.75％、约2.50％、约2.25％、约2％、约1.75％、约1.50％、约1.25％、约1％、约0.5％、约0.4％、约0.3％、约0.2％、约0.1％、约0.09％、约0.08％、约0.07％、约0.06％、约0.05％、约0.04％、约0.03％、约0.02％、约0.01％、约0.009％、约0.008％、约0.007％、约0.006％、约0.005％、约0.004％、约0.003％、约0.002％、约0.001％、约0.0009％、约0.0008％、约0.0007％、约0.0006％、约0.0005％、约0.0004％、约0.0003％、约0.0002％或约0.0001％w/w、w/v或v/v。在一些实施方案中，一种

或多种如本文公开的化合物的浓度可在以下范围内:约0.0001%至约50%、约0.001%至约40%、约0.01%至约30%、约0.02%至约29%、约0.03%至约28%、约0.04%至约27%、约0.05%至约26%、约0.06%至约25%、约0.07%至约24%、约0.08%至约23%、约0.09%至约22%、约0.1%至约21%、约0.2%至约20%、约0.3%至约19%、约0.4%至约18%、约0.5%至约17%、约0.6%至约16%、约0.7%至约15%、约0.8%至约14%、约0.9%至约12%、约1%至约10%w/w、w/v或v/v、v/v。在一些实施方案中,一种或多种如本文公开的化合物的浓度可在以下范围内:约0.001%至约10%、约0.01%至约5%、约0.02%至约4.5%、约0.03%至约4%、约0.04%至约3.5%、约0.05%至约3%、约0.06%至约2.5%、约0.07%至约2%、约0.08%至约1.5%、约0.09%至约1%、约0.1%至约0.9%w/w、w/v或v/v。

[0606] 在一些实施方案中,一种或多种如本文公开的化合物的量可等于或小于约10g、约9.5g、约9.0g、约8.5g、约8.0g、约7.5g、约7.0g、约6.5g、约6.0g、约5.5g、约5.0g、约4.5g、约4.0g、约3.5g、约3.0g、约2.5g、约2.0g、约1.5g、约1.0g、约0.95g、约0.9g、约0.85g、约0.8g、约0.75g、约0.7g、约0.65g、约0.6g、约0.55g、约0.5g、约0.45g、约0.4g、约0.35g、约0.3g、约0.25g、约0.2g、约0.15g、约0.1g、约0.09g、约0.08g、约0.07g、约0.06g、约0.05g、约0.04g、约0.03g、约0.02g、约0.01g、约0.009g、约0.008g、约0.007g、约0.006g、约0.005g、约0.004g、约0.003g、约0.002g、约0.001g、约0.0009g、约0.0008g、约0.0007g、约0.0006g、约0.0005g、约0.0004g、约0.0003g、约0.0002g或约0.0001g。在一些实施方案中,一种或多种如本文公开的化合物的量可大于约0.0001g、约0.0002g、约0.0003g、约0.0004g、约0.0005g、约0.0006g、约0.0007g、约0.0008g、约0.0009g、约0.001g、约0.0015g、约0.002g、约0.0025g、约0.003g、约0.0035g.约0.004g、约0.0045g、约0.005g、约0.0055g、约0.006g、约0.0065g、约0.007g、约0.0075g、约0.008g、约0.0085g、约0.009g、约0.0095g、约0.01g、约0.015g、约0.02g、约0.025g、约0.03g、约0.035g、约0.04g、约0.045g、约0.05g、约0.055g、约0.06g、约0.065g、约0.07g、约0.075g、约0.08g、约0.085g、约0.09g、约0.095g、约0.1g、约0.15g、约0.2g、约0.25g、约0.3g、约0.35g、约0.4g、约0.45g、约0.5g、约0.55g、约0.6g、约0.65g、约0.7g、约0.75g、约0.8g、约0.85g、约0.9g、约0.95g、约1g、约1.5g、约2g、约2.5、约3g、约3.5、约4g、约4.5g、约5g、约5.5g、约6g、约6.5g、约7g、约7.5g、约8g、约8.5g、约9g、约9.5g或约10g。

[0607] 在一些实施方案中,一种或多种如本文公开的化合物的量可在以下范围内:约0.0001-约10g、约0.0005-约9g、约0.001-约0.5g、约0.001-约2g、约0.001-约8g、约0.005-约2g、约0.005-约7g、约0.01-约6g、约0.05-约5g、约0.1-约4g、约0.5-约4g或约1-约3g。

[0608] 1A.用于口服施用的制剂

[0609] 在一些实施方案中,本文提供用于口服施用的药物组合物,其含有如本文公开的化合物以及适于口服施用的药物赋形剂。在一些实施方案中,本文提供用于口服施用的药物组合物,其含有:(i)有效量的公开的化合物;任选(ii)有效量的一种或多种第二药剂;和(iii)一种或多种适于口服施用的药物赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物进一步含有:(iv)有效量的第三药剂。

[0610] 在一些实施方案中,药物组合物可为适于口服消耗的液体药物组合物。适于口服施用的药物组合物可呈现为离散剂型,诸如胶囊、扁囊剂或片剂、或液体或气雾喷雾剂(各自含有预定量的呈粉末形式或呈颗粒形式的活性成分)、溶液或混悬液(于水性或非水性液

体中)、水包油乳液或油包水液体乳液。所述剂型可通过任何制药方法制备,但所有方法都包括使活性成分与构成一种或多种成分的载体缔合的步骤。一般来说,通过使活性成分与液体载体或精细分散固体载体或两者均一和紧密掺混,接着如果必要,那么使产物成形成所需外观来制备药物组合物。举例来说,可通过任选与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备片剂。压制片剂可通过在合适的机器中压制任选与诸如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂的赋形剂混合的呈自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性成分来制备。模制片剂可通过在合适的机器中模制湿润粉状化合物与惰性液体稀释剂的混合物来制备。

[0611] 片剂可为未包覆的,或可通过已知技术包覆以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并且由此提供历经较长时期的持续作用。举例来说,可采用延时物质,诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯。供口服使用的制剂也可呈现为硬质明胶胶囊,其中活性成分可与惰性固体稀释剂,例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合,或呈现为软质明胶胶囊,其中活性成分可与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0612] 本公开进一步涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可促进一些化合物的降解。举例来说,作为一种模拟长期储存的手段,水可被添加(例如约5%)在药物物品中以确定各种特征,诸如储存期限或制剂随时间的稳定性。可使用无水成分或含有低水分的成分以及低水分或低湿度条件制备无水药物组合物和剂型。举例来说,如果预期在制造、包装和/或储存期间与水分和/或湿气有实质性接触,那么可使含有乳糖的药物组合物和剂型是无水的。可以使得无水药物组合物的无水性质得以维持的方式制备和储存无水药物组合物。因此,可使用已知会防止暴露于水的材料包装无水药物组合物以使它们可被包括在合适的处方试剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于气密箔、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和条带包装。

[0613] 可根据常规药物混配技术,使活性成分与药物载体组合成紧密掺混物。视为施用所需的制剂形式而定,载体可采用广泛多种形式。在制备口服剂型的药物组合物时,任何常用药物介质都可用作载体,诸如像在口服液体制剂(诸如混悬液、溶液和酏剂)或气雾剂的情况下,水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂、着色剂等;或诸如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、粒化剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂的载体可在口服固体制剂的情况下使用,在一些实施方案中不采用对乳糖的使用。在一些实施方案中,可使化合物与乳糖、蔗糖、淀粉粉末、链烷酸的纤维素酯、纤维素烷基酯、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、氧化镁、磷酸和硫酸的钠盐和钙盐、明胶、阿拉伯胶、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮和/或聚乙烯醇掺混以达成后续配制。举例来说,在固体口服制剂的情况下,合适的载体包括粉剂、胶囊和片剂。在一些实施方案中,片剂可通过标准水性或非水性技术来包覆。

[0614] 适用于药物组合物和剂型中的粘合剂包括但不限于玉米淀粉、马铃薯淀粉或其它淀粉、明胶、天然和合成树胶(诸如阿拉伯胶)、海藻酸钠、海藻酸、其它海藻酸盐、粉状黄蓍胶、瓜尔胶、纤维素和它的衍生物(例如乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠)、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、预凝胶化淀粉、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素及其混合物。

[0615] 适用于本文公开的药物组合物和剂型中的填充剂的实例包括但不限于滑石、碳酸钙(例如颗粒或粉末)、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露糖醇、硅酸、山

梨糖醇、淀粉、预凝胶化淀粉及其混合物。

[0616] 崩解剂可用于如本文提供的药物组合物中以提供在暴露于水性环境时崩解的片剂。太多崩解剂可产生可在瓶中崩解的片剂。太少可不足以发生崩解，并且因此可改变活性成分从剂型的释放速率和程度。因此，既不太少也不太多以致不利改变活性成分的释放的足量崩解剂可用于形成本文公开的化合物的剂型。使用的崩解剂的量可基于制剂类型和施用模式而变化，并且可易于为本领域普通技术人员所辨别。约0.5至约15重量％的崩解剂或约1至约5重量％的崩解剂可用于药物组合物中。可用于形成药物组合物和剂型的崩解剂包括但不限于琼脂、海藻酸、碳酸钙、微晶纤维素、交联羧甲基纤维素钠、交联聚维酮、波拉克林钾(polacrilin potassium)、淀粉乙醇酸钠、马铃薯或木薯淀粉、其它淀粉、预凝胶化淀粉、其它淀粉、粘土、其它海藻胶、其它纤维素、树胶或其混合物。

[0617] 可用于形成药物组合物和剂型的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙、硬脂酸镁、矿物油、轻质矿物油、甘油、山梨糖醇、甘露糖醇、聚乙二醇、其它二醇、硬脂酸、月桂基硫酸钠、滑石、氢化植物油(例如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油)、硬脂酸锌、油酸乙酯、月桂酸乙酯、琼脂或其混合物。额外润滑剂包括例如syloid硅胶、合成二氧化硅的凝聚气溶胶或其混合物。润滑剂可任选以小于药物组合物的约1重量％的量添加。

[0618] 当水性混悬液和/或酏剂为口服施用所需时，可使其中活性成分与各种甜味剂或调味剂、着色物质或染料和例如乳化剂和/或混悬剂、以及诸如水、乙醇、丙二醇、甘油及其各种组合的稀释剂组合。

[0619] 可用于形成药物组合物和剂型的表面活性剂包括但不限于亲水性表面活性剂、亲脂性表面活性剂及其混合物。也就是说，可采用亲水性表面活性剂的混合物，可采用亲脂性表面活性剂的混合物，或可采用至少一种亲水性表面活性剂和至少一种亲脂性表面活性剂的混合物。

[0620] 合适的亲水性表面活性剂可通常具有至少约10的HLB值，而适合亲脂性表面活性剂可通常具有约10或小于约10的HLB值。用于表征非离子两亲性化合物的相对亲水性和疏水性的经验参数是亲水-亲脂平衡值(“HLB”值)。具有较低HLB值的表面活性剂更具亲脂性或疏水性，并且在油中具有较大溶解性，而具有较高HLB值的表面活性剂更具亲水性，并且在水溶液中具有较大溶解性。亲水性表面活性剂通常被视为是具有大于约10的HLB值的那些化合物，以及HLB标度通常不可适用于其的阴离子、阳离子或两性离子化合物。类似地，亲脂性(即疏水性)表面活性剂是具有等于或小于约10的HLB值的化合物。然而，表面活性剂的HLB值仅是通常用于使得能够配制工业、药物和化妆品乳液的粗略指导。

[0621] 亲水性表面活性剂可为离子型的或非离子型的。合适的离子型表面活性剂包括但不限于烷基铵盐；梭链孢酸盐；氨基酸、寡肽和多肽的脂肪酸衍生物；氨基酸、寡肽和多肽的甘油酯衍生物；卵磷脂和氢化卵磷脂；溶血卵磷脂和氢化溶血卵磷脂；磷脂及其衍生物；溶血磷脂及其衍生物；肉碱脂肪酸酯盐；烷基硫酸盐；脂肪酸盐；多库酯钠(sodium docusate)；酰基乳酰乳酸盐；甘油单酯和甘油二酯的单乙酰化和二乙酰化酒石酸酯；丁二酰化甘油单酯和甘油二酯；甘油单酯和甘油二酯的柠檬酸酯；及其混合物。

[0622] 在以上提及的组内，离子型表面活性剂例如包括：卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂、溶血磷脂及其衍生物；肉碱脂肪酸酯盐；烷基硫酸盐；脂肪酸盐；多库酯钠；酰基乳酰乳酸盐；甘油单酯和甘油二酯的单乙酰化和二乙酰化酒石酸酯；丁二酰化甘油单酯和甘油二酯；甘油

单酯和甘油二酯的柠檬酸酯;及其混合物。

[0623] 离子型表面活性剂可为离子化形式的卵磷脂、溶血卵磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、磷脂酰甘油、磷脂酸、磷脂酰丝氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、溶血磷脂酰甘油、溶血磷脂酸、溶血磷脂酰丝氨酸、PEG-磷脂酰乙醇胺、PVP-磷脂酰乙醇胺、脂肪酸的乳酰乳酸酯、硬脂酰基-2-乳酰乳酸盐、硬脂酰基乳酰乳酸盐、丁二酰化甘油单酯、甘油单酯/甘油二酯的单乙酰化/二乙酰化酒石酸酯、甘油单酯/甘油二酯的柠檬酸酯、胆酰肌氨酸、己酸盐、辛酸盐、癸酸盐、月桂酸盐、肉豆蔻酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、蓖麻油酸盐、亚油酸盐、亚麻酸盐、硬脂酸盐、月桂基硫酸盐、十四烷基硫酸盐、多库酯盐、月桂酰基肉碱、棕榈酰基肉碱、肉豆蔻酰基肉碱及其盐和混合物。

[0624] 亲水性非离子型表面活性剂可包括但不限于烷基糖苷;烷基麦芽糖苷;烷基硫代糖苷;月桂基聚乙二醇甘油酯;聚氧化烯烷基醚,诸如聚乙二醇烷基醚;聚氧化烯烷基酚,诸如聚乙二醇烷基酚;聚氧化烯烷基酚脂肪酸酯,诸如聚乙二醇脂肪酸单酯和聚乙二醇脂肪酸二酯;聚乙二醇甘油脂肪酸酯;聚甘油脂肪酸酯;聚氧化烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯,诸如聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯;多元醇与甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和固醇中的至少一个成员的亲水性转酯产物;聚氧化乙烯固醇、其衍生物和类似物;聚氧乙基化维生素及其衍生物;聚氧化乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物;及其混合物;聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和多元醇与甘油三酯、植物油和氢化植物油中的至少一个成员的亲水性转酯产物。多元醇可为甘油、乙二醇、聚乙二醇、山梨糖醇、丙二醇、季戊四醇或糖。

[0625] 其它亲水性非离子型表面活性剂包括不限于PEG-10月桂酸酯、PEG-12月桂酸酯、PEG-20月桂酸酯、PEG-32月桂酸酯、PEG-32二月桂酸酯、PEG-12油酸酯、PEG-15油酸酯、PEG-20油酸酯、PEG-20二油酸酯、PEG-32油酸酯、PEG-200油酸酯、PEG-400油酸酯、PEG-15硬脂酸酯、PEG-32二硬脂酸酯、PEG-40硬脂酸酯、PEG-100硬脂酸酯、PEG-20二月桂酸酯、PEG-25三油酸甘油酯、PEG-32二油酸酯、PEG-20月桂酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-20硬脂酸甘油酯、PEG-20油酸甘油酯、PEG-30油酸甘油酯、PEG-30月桂酸甘油酯、PEG-40月桂酸甘油酯、PEG-40棕榈仁油、PEG-50氢化蓖麻油、PEG-40蓖麻油、PEG-35蓖麻油、PEG-60蓖麻油、PEG-40氢化蓖麻油、PEG-60氢化蓖麻油、PEG-60玉米油、PEG-6癸酸/辛酸甘油酯、PEG-8癸酸/辛酸甘油酯、聚甘油-10月桂酸酯、PEG-30胆固醇、PEG-25植物固醇、PEG-30大豆固醇、PEG-20三油酸酯、PEG-40脱水山梨糖醇油酸酯、PEG-80脱水山梨糖醇月桂酸酯、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、POE-9月桂基醚、POE-23月桂基醚、POE-10油醚、POE-20油醚、POE-20硬脂基醚、生育酚PEG-100丁二酸酯、PEG-24胆固醇、聚甘油-10油酸酯、吐温40、吐温60、蔗糖单硬脂酸酯、蔗糖单月桂酸酯、蔗糖单棕榈酸酯、PEG 10-100壬基酚系列、PEG 15-100辛基酚系列和泊洛沙姆(poloxamer)。

[0626] 仅举例来说,合适的亲脂性表面活性剂包括:脂肪醇;甘油脂肪酸酯;乙酰化甘油脂肪酸酯;低级醇脂肪酸酯;丙二醇脂肪酸酯;脱水山梨糖醇脂肪酸酯;聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯;固醇和固醇衍生物;聚氧乙基化固醇和固醇衍生物;聚乙二醇烷基醚;糖酯;糖醚;甘油单酯和甘油二酯的乳酸衍生物;多元醇与甘油酯、植物油、氢化植物油、脂肪酸和固醇中的至少一个成员的疏水性转酯产物;油溶性维生素/维生素衍生物;及其混合物。在这个组内,亲脂性表面活性剂的非限制性实例包括甘油脂肪酸酯、丙二醇脂肪酸酯及其混合物,或是多元醇与植物油、氢化植物油和甘油三酯中的至少一个成员的疏水性转酯产物。

[0627] 在一个实施方案中，药物组合物可包括增溶剂以确保如本文提供的化合物的良好增溶和/或溶解以及使化合物的沉淀最小化。这对于供非口服使用的药物组合物(例如用于注射的药物组合物)可为尤其重要的。也可添加增溶剂以增加亲水性药物和/或诸如表面活性剂的其它组分的溶解性，或将药物组合物维持成稳定或均质溶液或分散液。

[0628] 合适的增溶剂的实例包括但不限于以下：醇和多元醇，诸如乙醇、异丙醇、丁醇、苯甲醇、乙二醇、丙二醇、丁二醇及其异构体、甘油、季戊四醇、山梨糖醇、甘露糖醇、卡毕醇(transcutol)、二甲基异山梨醇、聚乙二醇、聚丙二醇、聚乙烯醇、羟丙基甲基纤维素和其它纤维素衍生物、环糊精和环糊精衍生物；具有约200至约6000的平均分子量的聚乙二醇的醚，诸如四氢呋喃甲醇PEG醚(四氢糠醇聚乙二醇醚)或甲氧基PEG；酰胺和其它含氮化合物，诸如2-吡咯烷酮、2-哌啶酮、ε-己内酰胺、N-烷基吡咯烷酮、N-羟基烷基吡咯烷酮、N-烷基哌啶酮、N-烷基己内酰胺、二甲基乙酰胺和聚乙烯吡咯烷酮；酯，诸如丙酸乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰柠檬酸三乙酯、乙酰柠檬酸三丁酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、丁酸乙酯、三乙酸甘油酯、丙二醇单乙酸酯、丙二醇二乙酸酯、ε-己内酯及其异构体、δ-戊内酯及其异构体、β-丁内酯及其异构体；和本领域中已知的其它增溶剂，诸如二甲基乙酰胺、二甲基异山梨醇、N-甲基吡咯烷酮、单辛精、二乙二醇单乙基醚和水。

[0629] 也可使用增溶剂的混合物。实例包括但不限于三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、聚乙二醇200-100、四氢糠醇聚乙二醇醚、卡毕醇、丙二醇和二甲基异山梨醇。在一些实施方案中，增溶剂包括山梨糖醇、甘油、三乙酸甘油酯、乙醇、PEG-400、四氢糠醇聚乙二醇醚和丙二醇。

[0630] 可包括的增溶剂的量可随组合物而变化。给定增溶剂的量可限于生物可接受量，其可易于由本领域技术人员确定。在一些情况下，可为有利的是包括远远超过生物可接受量的量的增溶剂，例如以使药物浓度最大化，其中在向受试者提供药物组合物之前使用诸如蒸馏或蒸发的常规技术移除过量增溶剂。因此，如果存在，那么基于药物和其它赋形剂的组合重量，增溶剂可处于约10重量％、约25重量％、约50重量％、约100重量％或直至约200重量％的重量比下。必要时，也可使用极少量的增溶剂，诸如约5％、2％、1％或甚至更少。通常，增溶剂可以约1重量％至约100重量％，更通常约5重量％至约25重量％的量存在。

[0631] 药物组合物可进一步包括一种或多种药学上可接受的添加剂和赋形剂。所述添加剂和赋形剂包括不限于防粘剂、消泡剂、缓冲剂、聚合物、抗氧化剂、防腐剂、螯合剂、粘度调节剂、张力调节剂、调味剂、着色剂、油、增味剂、遮光剂、混悬剂、粘合剂、填充剂、塑化剂、润滑剂及其混合物。

[0632] 示例性防腐剂可包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其它防腐剂。示例性抗氧化剂包括但不限于α生育酚、抗坏血酸、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基苯甲醚、丁基化羟基甲苯、单硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。示例性螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)、柠檬酸单水化物、依地酸二钠、依地酸二钾、依地酸、反丁烯二酸、苹果酸、磷酸、依地酸钠、酒石酸和依地酸三钠。示例性抗微生物防腐剂包括但不限于苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、溴化十六烷基三甲铵、氯化十六烷基吡啶鎓、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯二甲苯酚、甲苯酚、乙醇、甘油、海克替啶(hexetidine)、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯基乙醇、

硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。示例性抗真菌防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。示例性醇防腐剂包括但不限于乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯和苯基乙醇。示例性酸性防腐剂包括但不限于维生素A、维生素C、维生素E、β胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。其它防腐剂包括但不限于生育酚、乙酸生育酚、甲磺酸得立肟(deteroxime mesylate)、溴化十六烷基三甲铵、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant Plus、Phenonip、对羟基苯甲酸甲酯、Germall 115、Germaben II、Neolone、Kathon和Euxyl。在某些实施方案中,防腐剂可为抗氧化剂。在其它实施方案中,防腐剂可为螯合剂。

[0633] 示例性油包括但不限于杏仁油(almond oil)、杏仁油(apricot kernel oil)、鳄梨油、巴巴苏油、香柠檬油、黑加仑籽油、玻璃苣油、杜松油、春黄菊油、加拿大油菜油、香菜油、巴西棕榈油、蓖麻油、肉桂油、可可脂、椰子油、鳕鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鸸鹋油、桉树油、夜来香油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇、葫芦油、葡萄籽油、榛子坚果油、牛膝草(hyssop)油、肉豆蔻酸异丙酯、希蒙德木(jojoba)油、夏威夷坚果油、杂薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山苍子(litsea cubeba)油、澳洲坚果(macademia nut)油、锦葵油、芒果籽油、白芒花籽油、貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、橙色连鳍鲑油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜籽油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香木油、山茶油、香薄荷油、沙棘油、芝麻油、牛油树脂、硅酮油、大豆油、向日葵油、茶树油、蓟油、山茶花油、香根草油、胡桃油和小麦胚芽油。示例性油包括但不限于硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲硅油、癸二酸二乙酯、二甲基硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油及其组合。

[0634] 油/水性乳液制剂可包括乳化剂,或它可包含至少一种乳化剂与脂肪或油或与脂肪和油两者的混合物。在一些实施方案中,亲水性乳化剂可连同充当稳定剂的亲脂性乳化剂一起被包括。在一个实施方案中,可使用油与脂肪两者。总之,乳化剂与或不与稳定剂一起产生乳化蜡,并且所述蜡连同油和脂肪一起形成乳化软膏剂基质。这个软膏剂基质形成乳膏制剂的油性分散相。适用于公开的制剂中的乳化剂和乳化稳定剂包括吐温60、斯潘80(Span 80)、鲸蜡硬脂醇、肉豆蔻醇、单硬脂酸甘油酯、月桂基硫酸钠、单独或与蜡一起的二硬脂酸甘油酯、或本领域中熟知的其它物质。在一些情况下,活性化合物在可能用于药物乳液制剂中的油中的溶解性可为较低的。直链或支链单烷基酯或二元烷基酯可辅助溶解,诸如可使用二异己二酸酯、硬脂酸异鲸蜡酯、椰子脂肪酸的丙二醇二酯、肉豆蔻酸异丙酯、油酸癸酯、棕榈酸异丙酯、硬脂酸丁酯、棕榈酸2-乙基己酯或支链酯的掺合物。视所需性质而定,这些可单独或组合使用。或者,可使用高熔点脂质,诸如白色软石蜡和/或液体石蜡或其它矿物油。

[0635] 此外,可将酸或碱并入药物组合物中以促进加工,增强稳定性,或出于其它原因。药学上可接受的碱的实例包括氨基酸、氨基酸酯、氢氧化铵、氢氧化钾、氢氧化钠、碳酸氢钠、氢氧化铝、碳酸钙、氢氧化镁、硅酸镁铝、合成硅酸铝、合成水方解石、氢氧化镁铝、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、三乙醇胺、三乙胺、三异丙醇胺、三甲胺、三(羟甲基)氨基甲烷(TRIS)等。也合适的是作为药学上可接受的酸的盐的碱,所述酸诸如是乙酸、丙烯酸、己二

酸、海藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、顺丁烯二酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、丹宁酸、酒石酸、氢硫基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。也可使用多元酸的盐，诸如磷酸钠、磷酸氢二钠和磷酸二氢钠。当碱是盐时，阳离子可为任何适宜和药学上可接受的阳离子，诸如铵、碱金属、碱土金属等。实例可包括但不限于钠、钾、锂、镁、钙和铵。

[0636] 合适的酸是药学上可接受的有机或无机酸。合适的无机酸的实例包括盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、硼酸、磷酸等。适合有机酸的实例包括乙酸、丙烯酸、己二酸、海藻酸、链烷磺酸、氨基酸、抗坏血酸、苯甲酸、硼酸、丁酸、碳酸、柠檬酸、脂肪酸、甲酸、反丁烯二酸、葡萄糖酸、氢醌磺酸、异抗坏血酸、乳酸、顺丁烯二酸、甲烷磺酸、草酸、对溴苯磺酸、丙酸、对甲苯磺酸、水杨酸、硬脂酸、丁二酸、丹宁酸、酒石酸、氢硫基乙酸、甲苯磺酸、尿酸等。

[0637] 1B.用于胃肠外施用的制剂

[0638] 在一些实施方案中，本文提供用于胃肠外施用的药物组合物，其含有如本文公开的化合物以及一种或多种适于胃肠外施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，本文提供用于胃肠外施用的药物组合物，其含有：(i)有效量的公开的化合物；任选(ii)有效量的一种或多种第二药剂；和(iii)一种或多种适于胃肠外施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，药物组合物进一步含有：(iv)有效量的第三药剂。

[0639] 公开的药物组合物可并入其中以达成通过注射来施用的形式包括水性或油性混悬液或乳液(含有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油)、以及酏剂、甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液和类似药物媒介物。于盐水中的水溶液也常规用于注射。也可采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇、苯甲醇等(及其合适的混合物)、环糊精衍生物、氯化钠、黄蓍胶、缓冲剂和植物油。

[0640] 于盐水中的水溶液也常规用于注射。也可采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。适当流动性可例如通过使用包覆剂(诸如卵磷脂)，在分散液的情况下通过维持所需粒度，以及通过使用表面活性剂加以维持。防止微生物作用可通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来达成。

[0641] 在一些实施方案中，活性成分也可与包括盐水、右旋糖或水的合适的载体一起，或与环糊精(例如Captisol)、共溶剂增溶剂(例如丙二醇)或微胞增溶剂(例如吐温80)一起以组合物形式通过注射来施用。

[0642] 通过将如本文公开的化合物以所需量在适当时与如以上列举的各种其它成分一起并入适当溶剂中，随后进行过滤灭菌来制备无菌可注射溶液。通常，通过将各种灭菌活性成分并入含有基本分散介质和来自以上列举的成分的适当其它成分的无菌媒介物中来制备分散液。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉剂的情况下，某些制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术，其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何额外成分的粉剂。

[0643] 无菌可注射制剂也可为于无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液，例如呈于1,3-丁二醇中的溶液形式。在可被采用的可接受媒介物和溶剂之中的是水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等张氯化钠溶液。此外，无菌不挥发性油常规用作溶剂或混悬介质。出于这个目的，可采用任何温和不挥发性油，包括合成甘油单酯或甘

油二酯。此外，诸如油酸的脂肪酸适用于制备可注射剂。

[0644] 可注射制剂可例如通过经细菌截留性过滤器过滤，或通过以可在使用之前溶解或分散于无菌水或其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式并入灭菌剂来灭菌。可注射组合物可含有约0.1至约5％w/w的如本文公开的化合物。

[0645] 1C.用于局部施用的制剂

[0646] 在一些实施方案中，本文提供用于局部(例如经皮)施用的药物组合物，其含有如本文公开的化合物以及一种或多种适于局部施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，本文提供用于局部施用的药物组合物，其含有：(i)有效量的公开的化合物；任选(ii)有效量的一种或多种第二药剂；和(iii)一种或多种适于局部施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，药物组合物进一步含有：(iv)有效量的第三药剂。

[0647] 本文提供的药物组合物可被配制成呈适于局部性或局部施用的固体、半固体或液体形式形式的制剂，诸如凝胶剂、水溶性凝胶剂、擦剂、乳膏剂、洗剂、混悬液、泡沫剂、粉剂、浆液、软膏剂、溶液、油剂、糊剂、栓剂、喷雾剂、乳液、盐水溶液、基于二甲亚砜(DMSO)的溶液。一般来说，具有较高密度的载体能够向某一区域提供延长暴露于活性成分。相比之下，溶液制剂可向所选区域提供更即刻活性成分暴露。举例来说，软膏制剂可具有石蜡或水混溶性基质。或者，活性成分可与水包油乳膏剂基质一起配制成乳膏剂。乳膏剂基质的水相可包括例如至少约30％w/w的多元醇，诸如丙二醇、丁烷-1,3-二醇、甘露糖醇、山梨糖醇、甘油、聚乙二醇及其混合物。

[0648] 药物组合物也可包含合适的固体或凝胶相载体或赋形剂，其是使治疗性分子跨越皮肤的角质层渗透屏障的穿透增加，或有助于治疗性分子跨越皮肤的角质层渗透屏障进行递送的化合物。有许多这些穿透增强性分子为局部制剂领域中的经培训人员所知。所述载体和赋形剂的实例包括但不限于保湿剂(例如脲)、二醇(例如丙二醇)、醇(例如乙醇)、脂肪酸(例如油酸)、表面活性剂(例如肉豆蔻酸异丙酯和月桂基硫酸钠)、吡咯烷酮、甘油单月桂酸酯、亚砜、萜烯(例如薄荷醇)、胺、酰胺、烷、烷醇、水、碳酸钙、磷酸钙、各种糖、淀粉、纤维素衍生物、明胶和聚合物，诸如聚乙二醇。

[0649] 用于公开的方法中的另一示例性制剂采用经皮递送装置(“贴片”)。所述经皮贴片可用于提供以控制量与或不与另一药剂一起连续或不连续输注如本文提供的化合物。贴片可呈储集器和多孔膜类型或固体基质种类。在任一情况下，活性剂都可通过膜从储集器或微囊向活性剂可渗透粘着剂中连续递送，所述粘着剂与接受者的皮肤或粘膜接触。如果活性剂通过皮肤吸收，那么可向接受者施用控制和预定流速的活性剂。在微囊的情况下，囊封剂也可充当膜。

[0650] 构建和使用经皮贴片以递送药物制剂在本领域中是熟知的。参见例如美国专利号5,023,252、4,992,445和5,001,139。可构建所述贴片以连续、脉动式或按需递送药物制剂。

[0651] 适用于递送本文所述的皮内药学上可接受的组合物的装置包括短针装置，诸如美国专利号4,886,499；5,190,521；5,328,483；5,527,288；4,270,537；5,015,235；5,141,496；和5,417,662中所述的那些。皮内组合物可通过限制针进入皮肤中的有效穿透长度的装置来施用，所述装置诸如PCT公布WO 99/34850中所述的那些及其功能性等效物。通过液体射流注射器和/或通过刺穿角质层并产生到达真皮的射流的针来将液体疫苗递送至真皮中的射流注射装置是合适的。射流注射装置例如描述于美国专利号5,480,381；5,599,302；

5,334,144;5,993,412;5,649,912;5,569,189;5,704,911;5,383,851;5,893,397;5,466,220;5,339,163;5,312,335;5,503,627;5,064,413;5,520,639;4,596,556;4,790,824;4,941,880;4,940,460;以及PCT公布WO97/37705和WO97/13537中。使用压缩气体来使呈粉末形式的疫苗加速穿过皮肤外层到达真皮的弹道粉末/粒子递送装置是合适的。或者或另外，常规注射器可用于经典曼托(mantoux)皮内施用方法中。

[0652] 可局部施用的制剂可例如包含约1％至约10％(w/w)的公开的化合物，但式I化合物的浓度可高达化合物在溶剂中的溶解度限度。在一些实施方案中，可局部施用的制剂可例如包括约0.001％至约10％(w/w)化合物、约1％至约9％(w/w)化合物，诸如约1％至约8％(w/w)，进一步诸如约1％至约7％(w/w)，进一步诸如约1％至约6％(w/w)，进一步诸如约1％至约5％(w/w)，进一步诸如约1％至约4％(w/w)，进一步诸如约1％至约3％(w/w)，进一步诸如约1％至约2％(w/w)，以及进一步诸如约0.1％至约1％(w/w)化合物。在一些实施方案中，局部制剂包括约0.1mg至约150mg，每日施用1至4次，诸如1或2次。用于局部施用的制剂可进一步包含一种或多种本文所述的额外药学上可接受的赋形剂。

[0653] 1D.用于吸入施用的制剂

[0654] 在一些实施方案中，本文提供用于吸入施用的药物组合物，其含有如本文公开的化合物以及一种或多种适于局部施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，本文提供用于吸入施用的药物组合物，其含有：(i)有效量的公开的化合物；任选(ii)有效量的一种或多种第二药剂；和(iii)一种或多种适于吸入施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，药物组合物进一步含有：(iv)有效量的第三药剂。

[0655] 用于吸入或吹入的药物组合物包括于药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和混悬液、以及粉末。液体或固体药物组合物可含有如本文所述的合适的药学上可接受的赋形剂。举例来说，合适的赋形剂包括但不限于盐水、苯甲醇和氟碳化合物。在一些实施方案中，通过口服或经鼻呼吸途径施用药物组合物以达成局部或全身性作用。可通过使用惰性气体来使于药学上可接受的溶剂中的药物组合物雾化。雾化溶液可直接从雾化装置吸入或雾化装置可连接于面罩(face mask tent)或间歇性正压呼吸机。可例如经口或经鼻从以适当方式递送制剂的装置施用溶液、混悬液或粉剂药物组合物。

[0656] 1E.用于经眼施用的制剂

[0657] 在一些实施方案中，本文提供用于经眼施用的药物组合物，其含有如本文公开的化合物以及一种或多种适于经眼施用的药物赋形剂。适于经眼施用的药物组合物可呈现为离散剂型，诸如滴剂或喷雾剂(各自含有预定量的活性成分)、溶液或混悬液(于水性或非水性液体中)、水包油乳液或油包水液体乳液。其它施用形式包括眼内注射、玻璃体内注射、局部、或通过使用药物溶出装置、微囊、植入物或微流体装置。在一些情况下，如本文公开的化合物是与增加化合物的眼内穿透的载体或赋形剂一起施用，诸如具有油性核心被界面膜包围的胶体粒子的油和水乳液。预期可使用向眼部的所有局部途径，包括局部、结膜下、眼周、眼球后、筋膜下、前房内、玻璃体内、眼内、视网膜下、巩膜旁和脉络膜上施用。全身性或胃肠外施用可为可行的，包括但不限于静脉内、皮下和口服递送。一示例性施用方法将为玻璃体内或筋膜下注射溶液或混悬液，或玻璃体内或筋膜下放置生物可侵蚀或非生物可侵蚀装置，或通过局部经眼施用溶液或混悬液，或后部巩膜旁施用凝胶或乳膏制剂。

[0658] 滴眼剂可通过将活性成分溶解于诸如生理盐水、缓冲溶液等的无菌水溶液中，或

通过在使用之前组合待溶解的粉末组合物来制备。如本领域中所知，可选择其它媒介物，包括但不限于：平衡盐溶液、盐水溶液、水溶性聚醚(诸如聚乙二醇)、聚乙烯(诸如聚乙烯醇和聚维酮)、纤维素衍生物(诸如甲基纤维素和羟丙基甲基纤维素)、石油衍生物(诸如矿物油和白矿脂)、动物脂肪(诸如羊毛脂)、丙烯酸的聚合物(诸如羧聚乙烯凝胶)、植物脂肪(诸如花生油)以及多糖(诸如右旋糖苷)和糖胺聚糖(诸如透明质酸钠)。在一些实施方案中，可添加通常用于滴眼剂中的添加剂。所述添加剂包括等张剂(例如氯化钠等)、缓冲剂(例如硼酸、磷酸一氢钠、磷酸二氢钠等)、防腐剂(例如苯扎氯铵、苄索氯铵、氯丁醇等)、增稠剂(例如糖，诸如乳糖、甘露糖醇、麦芽糖等；例如透明质酸或它的盐，诸如透明质酸钠、透明质酸钾等；例如粘多糖，诸如硫酸软骨素等；例如聚丙烯酸钠、羧基乙烯基聚合物、交联聚丙烯酸酯、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素或为本领域技术人员所知的其它试剂)。

[0659] 在一些情况下，胶体粒子包括至少一种阳离子试剂和至少一种非离子型表面活性剂，诸如泊洛沙姆、泰洛沙泊(tyloxapol)、聚山梨醇酯、聚氧化乙烯蓖麻油衍生物、脱水山梨糖醇酯或聚氧乙烯硬脂酸酯。在一些情况下，阳离子试剂可选自烷基胺、叔烷基胺、季铵化合物、阳离子脂质、氨基醇、双胍定盐、阳离子化合物或其混合物。在一些情况下，阳离子试剂可为双胍定盐，诸如氯己定、聚氨基丙基双胍定、苯乙双胍、烷基双胍定或其混合物。在一些情况下，季铵化合物可为苯扎卤铵、劳拉卤铵、溴化十六烷基三甲铵、卤化十六烷基三甲铵、卤化十四烷基三甲铵、卤化十二烷基三甲铵、西曲卤铵、苄索卤铵、卤化二十二烷基二甲基苄基铵、卤化十六烷基二甲基苄基铵、卤化十六烷基二甲基乙基铵、卤化十六烷吡啶鎓、卤化苄基十二烷基二甲铵、氯烯丙基卤化六亚甲基四胺、卤化十四烷基二甲基苄基铵、卤化十八烷基二甲基苄基铵或其两者或更多者的混合物。在一些情况下，阳离子试剂可为苯扎氯铵、劳拉氯铵、溴化苄基十二烷基二甲铵、苄索氯铵、溴化十六烷基三甲铵、溴化十四烷基三甲铵、溴化十二烷基三甲铵或其两者或更多者的混合物。在一些情况下，油相可为矿物油和轻质矿物油、中链甘油三酯(MCT)、椰子油；氢化油，包括氢化棉籽油、氢化棕榈油、氢化蓖麻油或氢化大豆油；聚氧化乙烯氢化蓖麻油衍生物，包括聚氧乙烯-40氢化蓖麻油、聚氧乙烯-60氢化蓖麻油或聚氧乙烯-100氢化蓖麻油。

[0660] 在一些实施方案中，如本文公开的化合物在制剂中的量可为约0.5％至约20％、0.5％至约10％、或约1.5％w/w。

[0661] 1F.用于控制释放施用的制剂

[0662] 在一些实施方案中，本文提供用于控制释放施用的药物组合物，其含有如本文公开的化合物以及一种或多种适于控制释放施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，本文提供用于控制释放施用的药物组合物，其含有：(i)有效量的公开的化合物；任选(ii)有效量的一种或多种第二药剂；和(iii)一种或多种适于控制释放施用的药物赋形剂。在一些实施方案中，药物组合物进一步含有：(iv)有效量的第三药剂。

[0663] 诸如本文提供的化合物的活性剂可通过控制释放手段或通过为本领域普通技术人员所熟知的递送装置来施用。实例包括但不限于以下中所述的那些：美国专利号3,845,770；3,916,899；3,536,809；3,598,123；和4,008,719；5,674,533；5,059,595；5,591,767；5,120,548；5,073,543；5,639,476；5,354,556；5,639,480；5,733,566；5,739,108；5,891,474；5,922,356；5,972,891；5,980,945；5,993,855；6,045,830；6,087,324；6,113,943；6,

197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;6,699,500,其各自以引用的方式并入本文。以不同比例使用例如羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包覆物、微粒、脂质体、微球体或其组合来提供所需释放概况,所述剂型可用于提供一种或多种活性剂的缓慢或控制释放。可易于选择为本领域普通技术人员所知的合适的控制释放制剂(包括本文所述的那些)供与本文提供的活性剂一起使用。因此,提供的药物组合物涵盖适于口服施用的适合于控制释放的单一单位剂型,诸如但不限于片剂、胶囊、软胶囊和囊片。

[0664] 所有控制释放药物产品都具有使药物疗效改进超过由它们的非控制对应物实现的药物疗效的共同目标。在一些实施方案中,在医学治疗中使用控制释放制剂的特征可在于最少药物物质被用于在最小时间量内治愈或控制疾病、病症或病状。控制释放制剂的优势包括延长药物活性,降低给药频率,以及增加受试者顺应性。此外,控制释放制剂可用于影响起作用的时间或其它特征,诸如血液药物水平,并且因此可影响副(例如不利)作用的发生。

[0665] 在一些实施方案中,控制释放制剂被设计以初始释放迅速产生所需治疗作用的一定量的如本文公开的化合物,并且逐渐和连续释放其它量的化合物以历经延长时期维持这个水平的治疗或防治作用。为维持化合物在体内的这个恒定水平,化合物应在将补充被代谢以及从身体排泄的药物量的速率下从剂型释放。活性剂的控制释放可由各种条件刺激,包括但不限于pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0666] 在某些实施方案中,可使用静脉内输注、可植入渗透泵、经皮贴片、脂质体或其它施用模式施用药物组合物。在一个实施方案中,可使用泵(参见Sefton,CRC Crit.Ref Biomed.Eng.14:201(1987);Buchwald等,Surgery 88:507(1980);Sandek等,N.Engl.J.Med.321:574(1989))。在另一实施方案中,可使用聚合物质。在另一实施方案中,可将控制释放系统放置在受试者中由具有技能的从业者确定的适当部位处,即因此仅需要全身性剂量的一部分(参见例如Goodson,Medical Applications of Controlled Release,115-138(第2卷,1984)。其它控制释放系统讨论于由Langer所完成的综述(Science 249:1527-1533(1990))中。一种或多种活性剂可分散在固体内部基质,例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、塑化或未塑化聚氯乙烯、塑化尼龙、塑化聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水性聚合物(诸如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶)、胶原蛋白、交联聚乙烯醇和交联部分水解聚乙酸乙烯酯中,由不溶于体液中的外部聚合膜,例如聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的共聚物、离聚物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物包围。一种或多种活性剂于是在释放速率控制步骤中穿过外部聚合膜进行扩散。活性剂在所述胃肠外组合物中的百分比可取决于其特定性质以及受试者的需要。

[0667] 2.剂量

[0668] 本文所述的化合物可以药学上可接受的组合物形式递送,所述组合物包含连同一种或多种药学上可接受的赋形剂一起配制的治疗有效量的一种或多种本文所述的化合物

和/或一种或多种诸如化学治疗剂的额外治疗剂。在一些实施方案中，可仅有本文提供的化合物而无额外治疗剂包括在剂型中。在一些情况下，本文所述的化合物和额外治疗剂以单独药物组合物形式施用，并且可(例如由于不同物理和/或化学特征)通过不同途径施用(例如一种治疗剂可口服施用，而另一治疗剂可静脉内施用)。在其它情况下，本文所述的化合物和额外治疗剂可分开但通过相同途径(例如两者均口服或两者均静脉内)施用。在其它情况下，本文所述的化合物和额外治疗剂可以同一药物组合物形式施用。

[0669] 所选剂量水平将取决于多种因素，包括例如所用特定化合物的活性、病状的严重性、施用途径、施用时间、所用特定化合物的排泄或代谢速率、吸收速率和程度、治疗的持续时间、其它药物的施用、与所用特定化合物组合使用的化合物和/或物质、所治疗患者的年龄、性别、重量、状况、总体健康和先前医学史、以及医学领域中熟知的类似因素。

[0670] 也可通过可任选用于帮助鉴定最优剂量范围的体外或体内测定来获悉剂量水平。有效剂量的粗略指导可从由体外或动物模型测试系统获得的剂量-响应曲线加以外推。

[0671] 一般来说，本文所述的化合物和/或化学治疗剂的合适的每日剂量将为化合物的在一些实施方案中可为有效产生治疗作用的最低剂量的那个量。所述有效剂量将通常取决于上述因素。通常，当用于达成指示的作用时，本文所述的化合物用于患者的剂量将在每天约0.0001mg至约100mg、或每天约0.001mg至约100mg、或每天约0.01mg至约100mg、或每天约0.1mg至约100mg、或每天约0.1mg至约125mg、或每天约0.0001mg至约500mg、或每天约0.001mg至约500mg、或每天约0.01mg至约1000mg、或每天约0.01mg至约500mg、或每天约0.1mg至约500mg、或每天约1mg至约25mg、或每天约1mg至约50mg、或每天约5mg至约40mg的范围内。一示例性剂量可为每天约10至约30mg。在一些实施方案中，对于70kg的人，合适的剂量将为约0.05至约7g/天，诸如约0.05至约2g/天。可改变本文所述的药物组合物中的活性成分的实际剂量水平以便获得活性成分的有效实现就特定患者、组合物和施用模式来说的所需治疗响应而对患者无毒的量。在一些情况下，低于前述范围的下限的剂量水平可为绰绰有余的，而在其它情况下，可在不导致任何有害副作用下采用还要更大的剂量，例如通过将所述较大剂量分成用于全天施用的若干小剂量。

[0672] 在一些实施方案中，化合物可每日、每隔一天、一周三次、一周两次、每周、每两周、或以另一间歇时程加以施用。给药时程可包括“休药期”，即可按照以下方式施用药物：持续两周，停止一周，或持续三周、持续一周或持续四周，停止一周，或连续而无休药期。化合物可口服、经直肠、胃肠外、静脉内、腹膜内、局部、经皮、肌肉内、皮下、脑池内、阴道内、鼻内、舌下、经颊或通过任何其它途径施用。

[0673] 在一些实施方案中，如本文提供的化合物可以多次剂量形式施用。给药可为约每天一次、两次、三次、四次、五次、六次、或超过六次。给药可为约一个月一次、约每两周一次、约一周一次、或约每隔一天一次。在另一实施方案中，约每天一次至约每天6次一起施用如本文公开的化合物和另一药剂。举例来说，可以每周为基础(例如每周一)无限期或持续数周时期(例如4-10周)每天施用化合物一次或多次。或者，它可持续数天时期(例如2-10天)每日施用，继之以数天时期(例如1-30天)不施用化合物，其中无限期或持续给定重复数目(例如4-10个循环)重复那个循环。举例来说，可持续5天每日施用本文提供的化合物，接着中止9天，接着再持续5天时期每日施用，接着中止9天等，无限期或持续总计4-10次重复循环。在另一实施方案中，如本文提供的化合物和药剂的施用持续小于约7天。在另一实施方

案中，施用持续超过约6、约10、约14、约28天、约两个月、约六个月或约一年。在一些情况下，可实现连续给药，并且只要有必要即可加以维持。

[0674] 只要有必要，即可持续施用如本文公开的药物组合物。在一些实施方案中，可施用如本文公开的药剂超过约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约14或约28天。在一些实施方案中，可施用如本文公开的药剂小于约28、约14、约7、约6、约5、约4、约3、约2或约1天。在一些实施方案中，可在持续基础上长期施用如本文公开的药剂例如以处理长期影响。

[0675] 因为本文所述的化合物可与其它治疗(诸如额外化学治疗剂、放射或手术)组合施用，所以各药剂或疗法的剂量可低于单药剂疗法的相应剂量。单药剂疗法的剂量可在例如每天每千克体重约0.0001至约200mg、或约0.001至约100mg、或约0.01至约100mg、或约0.1至约100mg、或约1至约50mg的范围内。

[0676] 当以包含一种或多种药剂的药物组合物形式施用本文提供的化合物，并且所述药剂中的一个或多个相比于本文提供的化合物具有较短半衰期时，可相应调整药剂和本文提供的化合物的单位剂型。

[0677] 3.试剂盒

[0678] 在一些实施方案中，本文提供试剂盒。试剂盒可包括于合适的包装中的如本文所述的化合物或药物组合物，以及可包括使用说明书、临床研究讨论、副作用清单等的书面材料。试剂盒充分适合于递送固体口服剂型，诸如片剂或胶囊。所述试剂盒也可包括指示或确定药物组合物的活性和/或优势，和/或描述给药、施用、副作用、药物相互作用的信息，诸如科学参考文献、包装插页材料、临床试验结果和/或这些和类似信息的概述；或适用于健康护理提供者的其它信息。所述信息可基于各种研究，例如使用实验动物，涉及体内模型的研究和基于人临床试验的研究的结果。

[0679] 在一些实施方案中，记忆辅助工具可与试剂盒一起提供，例如呈贴近于片剂或胶囊的数字形式，借此数字与方案的应摄取如此指定的片剂或胶囊的天数一致。所述记忆辅助工具的另一实例可为印刷在卡片上的日历，例如如下：“第一周，星期一、星期二...等...，第二周，星期一、星期二...”等。记忆辅助工具的其它变化形式将显而易知。“每日剂量”可为待在给定日服用的单一片剂或胶囊或若干片剂或胶囊。

[0680] 试剂盒可进一步含有另一药剂。在一些实施方案中，如本文公开的化合物和药剂是以单独药物组合物形式提供在试剂盒内的单独容器中。在一些实施方案中，如本文公开的化合物和药剂是以单一药物组合物形式提供在试剂盒中的容器内。合适的包装和额外用品(例如用于液体制剂的量杯、用以使空气暴露最小化的箔包装材料等)在本领域中是已知的，并且可被包括在试剂盒中。在其它实施方案中，试剂盒可进一步包括用于施用活性剂的装置。所述装置的实例包括但不限于注射器、滴注袋、贴片和吸入器。本文所述的试剂盒可提供、销售和/或推销给健康提供者，包括医师、护士、药剂师、处方官员等。在一些实施方案中，试剂盒也可直接销售给消费者。

[0681] 所述试剂盒的一实例是所谓泡罩包装。泡罩包装在包装工业中是熟知的，并且正被广泛用于包装药物单位剂型(片剂、胶囊等)。泡罩包装通常由相对坚硬材料的薄片组成，所述薄片覆盖有优选透明塑料材料的箔。在包装过程期间，在塑料箔中形成凹陷。凹陷具有待包装的片剂或胶囊的尺寸和形状。接着，将片剂或胶囊放置在凹陷中，并且相对于塑料箔在箔的与形成凹陷的方向相对的一面密封相对坚硬材料的薄片。因此，片剂或胶囊被密封

在塑料箔与薄片之间的凹陷中。薄片的强度是如此以致片剂或胶囊可通过在凹陷上手动加压，借此在薄片中的凹陷处形成开口来从泡罩包装移除。片剂或胶囊可接着通过所述开口来移除。

[0682] 试剂盒可进一步包括可用于施用一种或多种活性剂的药学上可接受的媒介物。举例来说，如果活性剂以必须被复原以进行胃肠外施用的固体形式提供，那么试剂盒可包括具有活性剂可溶解于其中以形成适于胃肠外施用的无颗粒无菌溶液的合适的媒介物的密封容器。药学上可接受的媒介物的实例包括但不限于：USP注射用水；水性媒介物，诸如但不限于氯化钠注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液和乳酸化林格氏注射液；水混溶性媒介物，诸如但不限于乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇；以及非水性媒介物，诸如但不限于玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯和苯甲酸苯甲酯。

[0683] 本公开进一步涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型，因为水可促进一些化合物的降解。举例来说，作为一种模拟长期储存的手段，水可被添加(例如约5％)在药物物品中以确定各种特征，诸如储存期限或制剂随时间的稳定性。可使用无水成分或含有低水分的成分以及低水分或低湿度条件制备无水药物组合物和剂型。举例来说，如果预期在制造、包装和/或储存期间与水分和/或湿气有实质性接触，那么可使含有乳糖的药物组合物和剂型是无水的。可以使得无水药物组合物的无水性质得以维持的方式制备和储存无水药物组合物。因此，可使用已知会防止暴露于水的材料包装无水药物组合物以使它们可被包括在合适的处方试剂盒中。合适的包装的实例包括但不限于气密箔、塑料等、单位剂量容器、泡罩包装和条带包装。

[0684] 治疗方法

[0685] 如本文所用，“突变EGFR介导的病症”是指涉及异常EGFR介导的信号传导路径的疾病或病状，所述信号传导路径与在EGFR的任何外显子中具有一个或多个突变，以及包括在外显子20结构域中具有一个或多个突变的EGFR相关。在一个实施方案中，突变EGFR在外显子20结构域中具有一个或多个突变。在另一实施方案中，突变EGFR介导的病症可与在外显子20结构域中具有一个或多个突变的EGFR相关。

[0686] 如本文所用，“突变HER2介导的病症”是指涉及异常HER2介导的信号传导路径的疾病或病状，所述信号传导路径与在EGFR的任何外显子中具有一个或多个突变，以及包括在外显子20结构域中具有一个或多个突变的EGFR相关。在一个实施方案中，突变HER2在外显子20结构域中具有一个或多个突变。在另一实施方案中，突变HER2介导的病症可与在外显子20结构域中具有一个或多个突变的HER2相关。

[0687] 在一些实施方案中，提供一种用于通过以下方式来抑制突变EGFR活性的方法：使突变EGFR与有效量的如本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物接触，在一些情况下在溶液中接触，以抑制突变EGFR激酶活性。在一些实施方案中，提供用于通过使表达突变EGFR的细胞、组织或器官与本文提供的化合物接触来抑制突变EGFR活性的方法。在一些实施方案中，提供用于通过以下方式来抑制受试者(包括诸如人的哺乳动物)中的突变EGFR活性的方法：向所述受试者中施用有效量的如本文提供的化合物以抑制或降低所述受试者中的突变EGFR的活性。在一些实施方案中，相较于不进行所述接触的激酶活性，当与本文提供的化合物接触时，激酶活性可被抑制(例如降低)超过约25％、约30％、约40％、约50％、约

60％、约70％、约80％或约90％。在一些实施方案中，激酶可为外显子20突变EGFR。举例来说，突变EGFR可为外显子20突变EGFR。

[0688] 在EGFR激酶中，外显子20结构域处于在激酶的C螺旋的C末端侧开始的环中。(Yasuda 2012)HER2中的外显子20处于类似位置中。尽管C螺旋形成活性位点的一部分，但外显子20环在突变时施加更间接构象移动。构象变化影响C螺旋以使活性位点口袋以微妙方式被改变。在不受任一理论束缚下，这个构象变化可使得能够相对于野生型EGFR，选择性抑制外显子20突变EGFR和/或外显子20突变HER2。

[0689] 在一些实施方案中，外显子20突变EGFR在它的外显子20结构域中具有插入突变。EGFR的至少残基762-774的插入突变已被文献记载，其中涉及氨基酸A767、S768、V769、D770、P772和H773的那些显示在用诸如吉非替尼或埃罗替尼的已知抑制剂治疗时缺乏响应。(Yasuda 2012)。其它类型的突变可发生在外显子20结构域中，诸如处于EGFR的活性位点中的T790M“门卫”点突变。T790M突变可与缺失突变(诸如DT)和其它点突变(诸如LT)联合发生。公开的化合物可具有针对T790M突变EGFR的抑制活性和针对外显子20插入突变体的抑制活性。

[0690] 在一个实施方案中，公开的化合物对表1中所示的一种或多种EGFR外显子20插入突变体显示抑制活性。相对频率由对其中确定患者中的EGFR突变的公开临床试验的调查获得。(Yasuda 2012)。

[0691] 表1

[0692]

EGFR 氨基酸	插入突变	相对频率
767	Ala767_Ser768insThrLeuAla	2.5%
768	Ser768_Val769insValAlaSer	5.7%
	Ser768_Val769insAlaTrpThr	
769	Val769_Asp770insAlaSerVal	20.5%
	Val769_Asp770insGlyVal	
	Val769_Asp770insCysVal	
	Val769_Asp770insAspAsnVal	
	Val769_Asp770insGlySerVal	
	Val769_Asp770insGlyValVal	
	Val769_Asp770insMetAlaSerValAsp (SEQ ID NO: 1)	
770	Asp770_Asn771insSerValAsp	28.7%
	Asp770_Asn771insAsnProGly	
	Asp770_Asn771insAlaProTrp	
	Asp770_Asn771insAsp	
	Asp770_Asn771insAspGly	
	Asp770_Asn771insGly	
	Asp770_Asn771insGlyLeu	
	Asp770_Asn771insAsn	
	Asp770_Asn771insAsnProHis	
	Asp770_Asn771insSerValPro	
	Asp770_Asn771insSerValGln	
	Asp770_Asn771insMetAlaThrPro (SEQ ID NO: 2)	
	delAsp770insGlyTyr	
771	Asn771_Pro772insHis	4.1%
	Asn771_Pro772insAsn	
	delAsn771insGlyTyr	
	delAsn771insGlyPhe	
772	Pro772_His773insProArg	17.2%
	Pro772_His773insTyrAsnPro	
	Pro772_His773insX	
	Pro772_His773insAspProHis	
	Pro772_His773insAspAsnPro	
	Pro772_His773insGlnVal	
	Pro772_His773insThrProHis	
	Pro772_His773insAsn	
	Pro772_His773insVal	

[0693]

EGFR 氨基酸	插入突变	相对频率
773	His773_Val774insAsnProHis	14%
	His773_Val774insHis	
	His773_Val774insProHis	
	His773_Val774insGlyAsnProHis (SEQ ID NO: 3)	
	His773_Val774insGly	
	His773_Val774insGlyHis	
774	Val774_Cys775insHisVal	3.3%

[0694] 在另一实施方案中，本文公开的化合物对外显子20突变EGFR Val769_Asp770insAlaSerVal和/或Asp770_Asn771insAsnProGly插入突变显示抑制活性。在一些实施方案中，本文公开的化合物对外显子20突变EGFR Asp770_Asn771insSVD、His773_Val774insNPH和Ala763_Tyr764insFQEA(SEQ ID NO:4)插入突变中的一个或多个显示抑制活性。本文提供治疗突变EGFR介导的病症，包括治疗具有如表1中所列的外显子20插入突变的受试者的方法。在其它实施方案中，外显子20插入突变可选自Val769_Asp770insAlaSerVal和/或Asp770_Asn771insAsnProGly。在其它实施方案中，外显子20插入突变可选自Asp770_Asn771insSVD、His773_Val774insNPH和Ala763_Tyr764insFQEA(SEQ ID NO:4)。

[0695] 在一些实施方案中，公开用于通过以下方式来抑制突变HER2活性(例如选择性调节)的方法：使HER2与有效量的如本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物接触以抑制HER2活性。在一些实施方案中，突变HER2具有一个或多个外显子20突变。在一些实施方案中，提供用于通过使激酶与含有有效量的化合物的溶液接触以抑制HER2来抑制激酶活性的方法。在一些实施方案中，提供用于通过使表达激酶的细胞、组织或器官与本文提供的化合物接触来抑制HER2激酶活性的方法。在一些实施方案中，抑制受试者中的激酶活性的方法是通过向所述受试者中施用有效量的如本文提供的化合物来达成。在一些实施方案中，相较于不进行所述接触的激酶活性，当与本文提供的化合物接触时，激酶活性可被抑制(例如降低)超过约25％、约30％、约40％、约50％、约60％、约70％、约80％或约90％。在一些实施方案中，激酶可为外显子20突变HER2。在一些实施方案中，本文提供通过以下方式来抑制受试者(包括诸如人的哺乳动物)中的突变HER2活性的方法：使所述受试者与足以抑制或降低所述受试者中的突变HER2的活性的一定量的如本文提供的化合物接触。举例来说，突变HER2可为外显子20突变HER2。

[0696] 在一些实施方案中，外显子20突变HER2在它的外显子20结构域中具有HER2的至少残基770-831的已被文献记载的插入突变。(Arcila 2012;Shigematsu等Cancer Res 2005;65:1642-46)。在一个实施方案中，公开的化合物对表2中所示的一种或多种HER2外显子20插入突变体显示抑制活性。

[0697] 表2

[0698]

HER2 氨基酸	点突变和插入突变	相对频率
775	Ala775_Gly776insTyrValMetAla (SEQ ID NO: 5)	80%
776	Gly776>ValCys	8%
780	Pro780_Tyr781insGlySerPro	4%
776 和 777	Gly776Cys 和 Val777_Gly778insCysGly	4%

[0699] 在另一实施方案中，本文公开的化合物对Ala775_Gly776insTyrValMetAla(SEQ ID NO:5)外显子20突变HER2插入突变显示抑制活性。公开的针对突变HER2介导的病症的治疗方法可尤其适用于具有外显子20插入突变Ala775_Gly776insTyrValMetAla(SEQ ID NO:5)或表2中所列的另一外显子20插入突变的那些受试者。

[0700] 在一些实施方案中，本文公开的化合物针对包括EGFR/ERBB1、HER2/ERBB2/NEU、HER3/ERBB3和HER4/ERBB4的野生型受体酪氨酸激酶显示抑制活性。

[0701] 在一个实施方案中，本文提供一种治疗受试者的突变EGFR介导的病症的方法，所述方法包括施用治疗有效量的如本文提供的化合物或药物组合物。在一些实施方案中，本文提供一种改善受试者的突变EGFR介导的病症的方法，所述方法包括施用治疗有效量的如本文提供的化合物或药物组合物。在一些实施方案中，本文提供一种用于抑制突变EGFR的方法，所述方法包括使表达突变EGFR的细胞在体外或在体内与有效量的本文提供的化合物或组合物接触。在所有这些实施方案中，突变体可为例如外显子20插入突变体。在另一方面，在所有以上实施方案中，突变体可为外显子20点突变，任选伴有诸如D或L的另一突变。

[0702] 在一些实施方案中，本文提供治疗对另外抗癌剂(例如埃罗替尼、吉非替尼、来那替尼、阿法替尼、达可替尼)具有抗性的诸如其中突变是外显子20插入的突变EGFR介导的病症的方法，所述方法涉及向有需要的受试者施用治疗有效量的式I化合物。

[0703] 在不受特定理论限制下，具有一个或多个外显子20插入突变的EGFR已与肺癌(例如非小细胞肺癌NSCLC、肺腺癌)、结肠直肠癌、胰腺癌和头颈部癌相关联。外显子20插入突变在NSCLC中是最普遍的：15％的西欧人、30％东亚人和50％的非吸烟者。(Yasuda 2012)。在头颈部癌中，靶向突变EGFR的当前疗法包括嵌合小鼠-人IgG1抗体西妥昔单抗(cetuximab)。(Chong等2013)。已使用西妥昔单抗和完全人源化IgG2抗体帕尼单抗治疗外显子20突变EGFR结肠直肠癌。同前。已用埃罗替尼治疗外显子20突变EGFR胰腺癌。同前。具有T790M点突变，任选伴有外显子19D和/或外显子21L突变的EGFR已与其中癌已显现对一种或多种其它TKI(诸如埃罗替尼和吉非替尼)的抗性的NSCLC相关联。

[0704] 在不受特定理论限制下，具有一个或多个外显子20插入突变的HER2已与肺癌(例如NSCLC)、乳腺癌、卵巢癌、子宫癌和胃癌相关联。(Santin等Int J Gynaecol Obstet 2008;102:128-31)。当前疗法包括赫赛汀(Herceptin)和帕妥珠单抗(pertuzamab)。HER2突变存在于约2-4％的NSCLC中：那些患者中的80-84％具有YVMA外显子20插入突变。(Arcila 2012)。

[0705] 在一些实施方案中，本文提供使用如本文提供的式I化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物来治疗疾病状况，包括但不限于与一种或多种类型的突变EGFR或突变HER2相关

的疾病的方法。在一些实施方案中，本公开涉及一种治疗受试者的过度增生性病症的方法，其包括向所述受试者施用治疗有效量的如本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物。

[0706] 本文公开用于制造用以治疗有需要的受试者的突变EGFR或突变HER2病症的药剂的化合物和药物组合物。还提供用于治疗有需要的受试者的突变EGFR介导的病症或突变HER2介导的病症的化合物和药物组合物。在所有以上实施方案中，突变体可为外显子20插入突变。在另一方面，在所有以上实施方案中，突变体可为外显子20点突变，任选伴有诸如D或L的另一突变。

[0707] 可根据如本文提供的方法用如本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物治疗的患者包括但不限于已被诊断为患有肺癌、结肠直肠癌、胰腺癌和头颈部癌的患者。在其它实施方案中，患者可被诊断有肺癌、乳腺癌、卵巢癌、子宫癌和胃癌。可使用本领域中已知的各种动物模型测试本文提供的化合物在治疗、预防和/或管理疾病或病症方面的功效。参见例如Yasuda 2012。

[0708] 在一些实施方案中，相对于对照水平，与本文提供的疾病或病症相关的症状可被降低至少约10％、至少约20％、至少约30％、至少约40％、至少约50％、至少约60％、至少约70％、至少约80％、至少约90％或至少约95％。对照水平包括如本领域中已知的任何适当对照。举例来说，对照水平可为处理的样品或治疗的受试者中的处理(治疗)前水平，或它可为对照群体中的水平(例如未患有疾病或病症的受试者中的水平或源于未患有疾病或病症的受试者的样品中的水平)。在一些实施方案中，减小可为统计显著的，例如如使用适当参数或非参数统计比较所评估。

[0709] 在一些实施方案中，对突变EGFR介导的病症或突变HER2介导的病症的治疗涉及向有需要的人或动物施用(以单药疗法形式或与一种或多种其它抗癌剂、一种或多种用于改善副作用的药剂、放射等组合)治疗有效量的本文公开的化合物以抑制、减缓或逆转包括实体肿瘤或其它形式的癌(诸如白血病)的癌在受试者中的生长、发展或扩散。所述施用构成一种用于治疗或防治由一种或多种由一种公开的化合物或其药学上可接受的形式抑制的激酶介导的疾病的方法。在一个实施方案中，突变体可为外显子20插入突变。

[0710] 组合疗法

[0711] 在一些实施方案中，本文提供用于组合疗法的方法，其中已知调节其它路径或同一路径的其它组分或甚至各组重叠靶标酶的药剂与如本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)组合使用。在一个方面，所述疗法包括但不限于主题化合物与化学治疗剂、治疗性抗体和放射治疗的组合以提供协同或累加治疗作用。

[0712] 当以组合形式施用时，可将治疗剂配制成同时或在不同时间依序施用的单独组合物，或可以单一组合物形式给与治疗剂。短语“组合疗法”在涉及连同另外药物制剂一起使用公开的化合物时意指以大致上同时方式共同施用各药剂，以及以依序方式施用各药剂，在任一情况下都按照将提供药物组合的有益作用的方案。共同施用尤其包括例如以具有固定比率的这些活性剂的单一片剂、胶囊、注射液或其它剂型同时递送，以及以分别各药剂的

多个单独剂型同时递送。因此，公开的化合物的施用可与为本领域技术人员所知的在预防或治疗癌症方面的额外疗法(诸如放射疗法或细胞抑制剂、细胞毒性剂、其它抗癌剂和用以改善癌症症状或任何药物的副作用的其它药物)联合。

[0713] 如果配制成固定剂量，那么所述组合产品在适合剂量范围内采用公开的化合物。当组合制剂不当时，本文提供的化合物也可与其它抗癌剂或细胞毒性剂依序施用。如本文所定义，组合疗法在施用顺序方面不受限制；公开的化合物可在施用其它抗癌剂或细胞毒性剂之前、同时或之后加以施用。

[0714] 在一些实施方案中，本文公开的药物组合物可包括如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐；选自激酶抑制剂(小分子、多肽、抗体等)、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、消炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物的额外药剂；以及任何药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。

[0715] 本文公开的替代性药物组合物包括如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐；以及药学上可接受的载体、佐剂或媒介物。所述组合物可任选包含一种或多种额外治疗剂，包括例如激酶抑制剂(小分子、多肽、抗体等)、免疫抑制剂、抗癌剂、抗病毒剂、消炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物。

[0716] 在一个方面，如本文提供的化合物或如本文提供的其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物在与抑制其它激酶产生或活性的药剂组合施用时可呈现协同或累加功效。如果存在所述作用，那么所述组合可降低本文所述的化合物和组合物的非所需副作用。

[0717] 在一些实施方案中，治疗可与一种或多种其它癌症疗法组合提供，包括手术、放射疗法(例如γ-放射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身性放射性同位素等)、内分泌疗法、生物应答调节剂(例如干扰素、白介素和肿瘤坏死因子(TNF))、高温、冷冻疗法、用以减弱任何不利作用的药剂(例如抗呕剂)和其它癌症化学治疗药物。可使用在本文提供的化合物的情况下使用的相同或不同的制剂、施用途径和给药时程来施用其它药剂。

[0718] 对于治疗突变EGFR介导的疾病和突变HER2介导的疾病，如本文提供的化合物或如本文提供的其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物可与通常指定的药物组合使用，所述药物包括但不限于抗癌药物(例如抗增生剂、抗血管生成剂和其它化学治疗剂)。在另一方面，本文提供一种用于抑制受试者中的异常细胞生长的药物组合物，其包含一定量的如本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)与一定量的抗癌剂(例如化学治疗剂)组合。许多化学治疗剂目前在本领域中是已知的，并且可与如本文提供的化合物组合使用。在一些实施方案中，化学治疗剂可选自有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢剂、插入性抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物应答调节剂、抗激素剂、血管生成抑制剂、抗生素、免疫剂、干扰素型药剂和抗雄激素剂。非限制性实例包括化学治疗剂、细胞毒性剂和非肽小分子，诸如Gleevec®(甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate))、Velcade®(硼替佐米(bortezomib))、康士得(Casodex)(比卡鲁胺(bicalutamide))、Iressa®和阿霉素(Adriamycin)以及许多化学治疗剂。化学治疗剂的非限制性实例包括烷基化剂，诸如噻替

派(thiotepa)和环磷酰胺(CYTOXAN®);烷基磺酸酯,诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和保释芬(piposulfan);氮丙啶,诸如本多帕(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、米特多帕(meturedopa)和优多帕(uredopa);亚乙基亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺(altretamine)、三亚乙基蜜胺(triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺(trietylenephosphoramide)、三亚乙基硫代磷酰胺(triethylenethiophosphaoramide)和三羟甲基蜜胺(trimethylolomelamine);BTK抑制剂,诸如依布替尼(ibrutinib)(PCI-32765)和AVL-292;HDAC抑制剂,诸如伏立诺他(vorinostat)、罗米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、丙戊酸(valproic acid)、贝利司他(belinostat)、莫西司他(mocetinostat)、贝辛司他(abrexinostat)、恩替司他(entinostat)、SB939、瑞米司他(resminostat)、吉维司他(givinostat)、CUDC-101、AR-42、CHR-2845、CHR-3996、4SC-202、CG200745、ACY-1215和科维曲辛(kevetrin);JAK-STAT抑制剂,诸如来他替尼(lestaurtinib)、托法替尼(tofacitinib)、鲁索利替尼(ruxolitinib)、帕克替尼(pacritinib)、CYT387、巴瑞克替尼(baricitinib)、福他替尼(fostamatinib)、GLPG0636、TG101348、INCB16562和AZDI480;氮芥,诸如苯达莫司汀(bedamustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯玛法辛(chlornaphazine)、氯磷酰胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、异环磷酰胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐、美法仑(melphalan)、新恩比兴(novembichin)、苯芥胆甾醇(phenesterine)、松龙苯芥(prednimustine)、氯乙环磷酰胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard);亚硝基脲,诸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine);抗生素,诸如阿克拉霉素(aclacinomysin)、放线菌素(actinomycin)、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸(azaserine)、博莱霉素(bleomycin)、放线菌素C(cactinomycin)、卡奇霉素(calicheamicin)、卡拉比星(carabicin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、Casodex™、色霉素(chromomycin)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星(doxorubicin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺加霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、波弗霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢剂,诸如甲氨蝶呤(methotrexate)和5-氟尿嘧啶(5-FU);叶酸类似物,诸如二甲叶酸(denopterin)、甲氨蝶呤、普拉曲沙(pralatrexate)、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,诸如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鸟嘌呤(thioguanine);嘧啶类似物,诸如环胞苷(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷(dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine);雄激素,诸如二甲睾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、

美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺剂,诸如胺鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如弗罗林酸(frolinic acid);醋葡醛内酯(aceglatone);醛磷酰胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸;安吖啶(amsacrine);倍曲布西(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地佛法明(defofamine);地美可辛(demecolcine);地吖醌(diaziquone);伊佛米新(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多糖(lentinan);洛尼代宁(lonidamine);米托胍腙(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫匹丹莫(mopidamol);二胺硝吖啶(nitracrine);喷司他汀(pentostatin);苯来美特(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);足叶草酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);PSK®;雷佐生(razoxane);西索菲兰(sizofuran);螺旋锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);格塞图辛(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷(taxane),例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)(TAXOL™,Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)和多西他赛(docetaxel)(TAXOTERE™,Rhone-Poulenc Rorer,Antony,France)和ABRAXANE®(太平洋紫杉醇蛋白质结合粒子);视黄酸(retinoic acid);埃斯培拉霉素(esperamicin);卡培他滨(capecitabine);以及以上中的任一个的药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)。也作为适合化学治疗细胞调节剂包括的是用于调控或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,诸如抗雌激素剂,包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(Nolvadex™)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、克昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone)和托瑞米芬(toremifene)(法乐通(Fareston));和抗雄激素剂,诸如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin);苯丁酸氮芥;吉西他滨(gemcitabine);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤(mercaptopurine);甲氨蝶呤;铂类似物,诸如顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin);长春花碱(vinblastine);铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱(vincristine);长春瑞滨(vinorelbine);诺维本(navelbine);诺凡特龙(novantrone);替尼泊苷(teniposide);道诺霉素;氨基蝶呤(aminopterin);希罗达(xeloda);伊班膦酸盐(ibandlonate);喜树碱-11(camptothecin-11,CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;和二氟甲基鸟氨酸(DMFO)。

[0719] 当需要时,如本文提供的化合物或药物组合物可与通常指定的抗癌药物组合使用,所述药物诸如但不限于Herceptin®、

Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、Arimidex®、Taxotere®、ABVD、勒橼碱(AVICINE)、阿巴伏单抗(Abagovomab)、吖啶甲酰胺、阿德木单抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素、阿尔法镭丁(Alpharadin)、阿洛西地(Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲、氨萘非特(Amonafide)、蒽二酮

(Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗赘生剂、抗肿瘤发生草本制剂、阿帕兹醌(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、咪唑硫嘌呤(Azathioprine)、贝洛替康(Belotecan)、苯达莫司汀、BIBW 2992、比立考达(Biricodar)、溴他利星(Brostallicin)、苔藓抑素(Bryostatin)、丁硫氨酸亚砜亚胺(Buthionine sulfoximine)、CBV(化学疗法)、花萼海绵体诱癌素(Calyculin)、克唑替尼(Crizotinib)、细胞周期非特异性抗赘生剂、二氯乙酸、盘皮海绵内酯(Discodermolide)、依沙芦星(Elsamitrucin)、依诺他滨(Enocitabine)、埃博霉素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依维莫司(Everolimus)、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、铁锈醇(Ferruginol)、呋咯地辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化学疗法方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吲哚并咔唑、伊洛福芬(Irofulven)、拉立奎达(Laniquidar)、拉洛他赛(Larotaxel)、来那度胺(Lenalidomide)、鲁坎松(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、马磷酰胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitozolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈达铂(Nedaplatin)、奥拉帕尼(Olaparib)、沃塔他赛(Ortataxel)、PAC-1、万寿果(Pawpaw)、匹杉琼(Pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(Rebeccamycin)、瑞喹莫德(Resiquimod)、卢比替康(Rubitecan)、SN-38、萨诺普酰胺A(Salinosporamide A)、沙帕他滨(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦马豆碱(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔立奎达(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫达(Temodar)、替西他赛(Tesetaxel)、四硝酸三铂(Triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(Troxacitabine)、尿嘧啶氮芥(Uramustine)、瓦迪美赞(Vadimezan)、长春氟宁(Vinflunine)、ZD6126和唑喹达(Zosuquidar)。

[0720] 其它化学治疗剂包括但不限于抗雌激素剂(例如他莫昔芬、雷洛昔芬和甲地孕酮(megestrol))、LHRH激动剂(例如戈舍瑞林和亮丙瑞林)、抗雄激素剂(例如氟他胺和比卡鲁胺)、光动力疗法(例如维替泊芬(vertoporfin)(BPD-MA)、酞菁(phthalocyanine)、光敏剂Pc4和去甲氧基-竹红菌素A(demethoxy-hypocrellin A)(2BA-2-DMHA))、氮芥(例如环磷酰胺、异环磷酰胺、氯乙环磷酰胺、苯丁酸氮芥、雌氮芥和美法仑)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)和洛莫司汀(CCNU))、烷基磺酸酯(例如白消安和曲奥舒凡(treosulfan))、三氮烯(例如达卡巴嗪(dacarbazine)、替莫唑胺(temozolomide))、含铂化合物(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂(oxaliplatin))、长春花生物碱(例如长春新碱(vincristine)、长春花碱(vinblastine)、长春地辛和长春瑞滨)、紫杉烷(例如太平洋紫杉醇或太平洋紫杉醇等效物,诸如纳米粒子白蛋白结合的太平洋紫杉醇(凯素(Abraxane))、二十二碳六烯酸结合的太平洋紫杉醇(DHA-太平洋紫杉醇、泰索瑞辛(Taxoprexin))、聚谷氨酸结合的太平洋紫杉醇(PG-太平洋紫杉醇、聚谷氨酸太平洋紫杉醇(paclitaxel poliglumex)、CT-2103、XYOTAX)、肿瘤活化的前药(TAP)、ANG1005(结合于3分子的太平洋紫杉醇的血管肽素-2(Angiopep-2))、太平洋紫杉醇-EC-1(结合于erbB2识别肽EC-1的太平洋紫杉醇)和葡萄糖缀合的太平洋紫杉醇,例如2'-太平洋紫杉醇2-吡喃葡萄糖基丁二酸甲酯;多西他赛、泰素(taxol))、表鬼臼毒素(例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、拓扑替康、9-氨基喜树碱、开普拓伊立替康、伊立替康、克立那托、丝裂霉素C)、抗代谢剂、DHFR抑制剂(例如甲氨蝶呤、二氯甲氨蝶呤、三甲曲沙、依达曲沙)、IMP脱氢酶抑制剂(例如霉酚酸、噻唑呋林(tiazofurin)、病毒唑(ribavirin)和EICAR)、核糖核苷酸还原酶抑制剂(例如羟基脲和去

铁敏(deferoxamine))、尿嘧啶类似物(例如5-氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷、脱氧氟尿苷、雷替曲塞(ratitrexed)、替加氟-尿嘧啶、卡培他滨)、胞嘧啶类似物(例如阿糖胞苷(ara C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷和氟达拉滨)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤和硫鸟嘌呤)、维生素D3类似物(例如EB 1089、CB 1093和KH 1060)、异戊二烯化抑制剂(例如洛伐他汀(lovastatin))、多巴胺能神经毒素(例如1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子)、细胞周期抑制剂(例如十字孢碱(staurosporine))、放线菌素(例如放线菌素D、更生霉素)、博莱霉素(例如博莱霉素A2、博莱霉素B2、培洛霉素(peplomycin))、蒽环霉素(例如柔红霉素、多柔比星、聚乙二醇化脂质体多柔比星、伊达比星、表柔比星、吡柔比星(pirarubicin)、佐柔比星(zorubicin)、米托蒽醌)、MDR抑制剂(例如维拉帕米(verapamil))、Ca^{2+}ATP酶抑制剂(例如毒胡萝卜素(thapsigargin))、伊马替尼、沙利度胺(thalidomide)、来那度胺(lenalidomide)、酪氨酸激酶抑制剂(例如阿西替尼(axitinib)(AG013736)、博舒替尼(bosutinib)(SKI-606)、西地尼布(cediranib)(RECENTINTM、AZD2171)、达沙替尼(SPRYCEL®、BMS-354825)、埃罗替尼(TARCEVA®)、吉非替尼(IRESSA®)、伊马替尼(Gleevec®、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼(TYKERB®、TYVERB®)、来他替尼(CEP-701)、来那替尼(neratinib)(HKI-272)、尼罗替尼(TASIGNA®)、司马沙尼(semaxanib)(司马沙尼、SU5416)、舒尼替尼(SUTENT®、SU11248)、托西尼布(toceranib)(PALLADIA®)、凡德他尼(vandetanib)(ZACTIMA®、ZD6474)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®)、贝伐单抗(bevacizumab)(AVASTIN®)、利妥昔单抗(rituximab)(RITUXAN®)、西妥昔单抗(ERBITUX®)、帕尼单抗(VECTIBIX®)、雷珠单抗(ranibizumab)(Lucentis®)、索拉非尼(sorafenib)(NEXAVAR®)、依维莫司(everolimus)(AFINITOR®)、阿来珠单抗(CAMPATH®)、吉妥单抗(gemtuzumab)奥佐米星(ozogamicin)(MYLOTARG®)、坦罗莫司(temsirolimus)(TORISEL®)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多韦替尼(dovitinib lactate)(TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992(TOVOKTM®)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120(VARGATEF®)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP 11981、替肟扎尼(tivozanib)(AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647、和/或XL228)、蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米(Velcade®))、mTOR抑制剂(例如雷帕霉素(rapamycin)、坦罗莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依维莫司(RAD-001)、地磷莫司(ridaforolimus)、AP23573(ARIAD)、AZD8055(AstraZeneca)、BEZ235(Novartis)、BGT226(Norvartis)、XL765(Sanofi Aventis)、PF-4691502(Pfizer)、GDC0980(Genetech)、SF1126(Semafoe)和OSI-027(OSI))、奥利默森(oblimersen)、吉西他滨、洋红霉素(caminomycin)、甲酰四氢叶酸(leucovorin)、培美曲塞(pemetrexed)、环磷酰胺、达卡巴嗪、丙卡巴肼(procarbizine)、泼尼松龙(prednisolone)、地塞米松(dexamethasone)、喜树碱、、光神霉

素(plicamycin)、天冬酰胺酶、氨基蝶呤、甲基叶酸(methopterin)、波福霉素(porfiromycin)、美法仑、异长春碱(leurosidine)、环氧长春碱(leurosine)、苯丁酸氮芥、曲贝替定(trabectedin)、丙卡巴肼、盘皮海绵内酯、洋红霉素-氨基蝶呤和六甲蜜胺。

[0721] 在一些实施方案中,抗癌剂可选自但不限于一种或多种以下抗代谢剂:5-FU-纤维蛋白原、棘皮海绵酸(acanthifolic acid)、氨基噻二唑、布喹那纳(brequinar sodium)、卡莫氟(carmofur)、CibaGeigy CGP-30694、环戊基胞嘧啶、磷酸硬脂酸阿糖胞苷、阿糖胞苷缀合物、Lilly DATHF、Merrel Dow DDFC、地扎胍宁(dezaguanine)、双脱氧胞苷(dideoxycytidine)、双脱氧鸟苷(dideoxyguanosine)、didox、Yoshitomi DMDC、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、Wellcome EHNA、Merck&Co.EX-015、法扎拉滨(fazarabine)、氟尿苷、磷酸氟达拉滨、5-氟尿嘧啶、N-(21-呋喃烷基)氟尿嘧啶、Daiichi Seiyaku FO-152、异丙基吡咯嗪、Lilly LY-188011、Lilly LY-264618、甲苯普林(methobenzaprim)、甲氨蝶呤、Wellcome MZPES、去甲精胺(norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880,NCI NSC-39661、、NCI NSC-612567,Warner-Lambert PALA、喷司他汀(pentostatin)、吡曲克辛(piritrexim)、光神霉素(plicamycin)、Asahi Chemical PL-AC、Takeda TAC788、硫鸟嘌呤、噻唑呋林、Erbamont TIF、三甲曲沙、酪氨酸激酶抑制剂、Taiho UFT和优瑞塞汀(uricytin)。

[0722] 在一些实施方案中,抗癌剂可选自但不限于一种或多种以下烷基化类型药剂:Shionogi 254-S、醛磷酰胺类似物、六甲蜜胺(altretamine)、阿那昔酮(anaxirone)、Boehringer Mannheim BBR-2207、倍曲布西(bestrabucil)、布多替钛(budotitane)、Wakunaga CA-102、卡铂、卡莫司汀、Chinoin-139、Chinoin-153、苯丁酸氮芥、顺铂、环憐酸胺、American Cyanamid CL-286558、Sanofi CY-233、赛普雷特(cyplatate)、Degussa D 384、Sumimoto DACHP(Myr)2、二苯基螺莫司汀(diphenylspiromustine)、二铂细胞抑制剂、Erba偏端霉素(distamycin)衍生物、Chugai DWA-2114R、ITI E09、依莫司汀(elmustine)、Erbamont FCE-24517、雌氮芥磷酸钠、福莫司汀(fotemustine)、Unimed G M、Chinoin GYKI-17230、亥舒凡(hepsulfam)、异环磷酰胺、异丙铂(iproplatin)、洛莫司汀、马磷酰胺、二溴卫矛醇、Nippon Kayaku NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奥沙利铂、Upjohn PCNU、松龙苯芥、Proter PTT-119、雷莫司汀、司莫司汀(semustine)、SmithKline SK&F-101772、Yakult Honsha SN-22、螺莫司汀、Tanabe Seiyaku TA-077、牛碘莫司汀(tauromustine)、替莫唑胺(temozolomide)、替罗昔隆(teroxirone)、四铂和三甲蜜醇(trimelamol)。

[0723] 在一些实施方案中,抗癌剂可选自但不限于一种或多种以下抗生素类型药剂:Taiho 4181-A、阿柔比星(aclarubicin)、放线菌素D、游动放线菌素酮(actinoplanone)、Erbamont ADR-456、爱乐普新(aeroplysinin)衍生物、Ajinomoto AN II、Ajinomoto AN3、Nippon Soda茴香霉素(anisomycin)、蒽环霉素、阿嗪霉素-A(azino-mycin-A)、必苏卡林(bisucaberin)、Bristol-Myers BL-6859、Bristol-Myers BMY-25067、Bristol-Myers BNY-25551、Bristol-Myers BNY-26605、BristolMyers BNY-27557、Bristol-Myers BMY-28438、硫酸博来霉素、苔藓抑素-1(bryostatin-1)、Taiho C-1027、卡奇霉素(calichemycin)、色霉素(chromoximycin)、更生霉素、柔红霉素、Kyowa Hakko DC-102、Kyowa Hakko DC-79、Kyowa Hakko DC-88A、Kyowa Hakko DC89-A1、Kyowa Hakko DC92-B、

二丙八叠红菌素B(ditrisarubicin B)、Shionogi DOB-41、多柔比星、多柔比星-纤维蛋白原、爱萨米辛-A(elsamicin-A)、表柔比星、俄布司他汀(erbstatin)、依索比星、埃斯培拉霉素-Al(esperamicin-Al)、埃斯培拉霉素-Alb、Erbamont FCE_21954、Fujisawa FK-973、福司曲星(fostriecin)、Fujisawa FR-900482、滑杆菌素(glidobactin)、聚头孢素-A(gregatin-A)、浅内红霉素(grincamycin)、除莠霉素(herbimycin)、伊达比星(idarubicin)、隐杯伞素(illudin)、上总霉素(kazusamycin)、科萨柔丁(kesarirhodin)、Kyowa Hakko KM-5539、Kirin Brewery KRN-8602、Kyowa Hakko KT-5432、Kyowa Hakko KT-5594、Kyowa Hakko KT-6149、American Cyanamid LL-D49194、Meiji Seika ME 2303、美诺立尔(menogaril)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、SmithKline M-TAG、新拟定菌素(neoenactin)、Nippon Kayaku NK-313、Nippon Kayaku NKT-01、SRI International NSC-357704、噁溶菌素(oxalysine)、奥克斯霉素(oxaunomycin)、培洛霉素、派拉汀(pilatin)、吡柔比星(pirarubicin)、泊罗霉素(porothramycin)、匹瑞丹辛A(pyrindanycin A)、Tobishi RA-I、雷帕霉素、根霉素(rhizoxin)、罗多比星(rodorubicin)、西班米星(sibanomicin)、思文霉素(siwenmycin)、Sumitomo SM5887、Snow Brand SN-706、Snow Brand SN-07、堆囊菌素-A(sorangicin-A)、稀疏霉素(sparsomycin)、SS Pharmaceutical SS-21020、SS Pharmaceutical SS-7313B、SS Pharmaceutical SS-9816B、司替霉素B(steffimycin B)、Taiho 4181-2、他利霉素(talisomycin)、Takeda TAN-868A、类萜菌素(terpentecin)、司瑞嗪(thrazine)、曲考扎A(tricrozarin A)、Upjohn U-73975、Kyowa Hakko UCN-10028A、Fujisawa WF-3405、Yoshitomi Y-25024和佐柔比星(zorubicin)。

[0724] 在一些实施方案中,抗癌剂可选自但不限于一种或多种以下抗赘生剂,包括微管蛋白相互作用剂、拓扑异构酶II抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂和激素剂:β-胡萝卜素、β-二氟甲基-精氨酸、阿维A(acitretin)、Biotec AD-5、Kyorin AHC-52、鸡骨常山碱(alstonine)、氨萘非特、安非新尼(amphethinile)、安吖啶(amsacrine)、血管抑素(Angiostat)、安奇诺霉素(ankinomycin)、抗瘤酮(anti-neoplaston)A10、抗瘤酮A2、抗瘤酮A3、抗瘤酮A5、抗瘤酮AS2-1F、Henkel APD、甘氨酸阿非迪霉素(aphidicolin glycinate)、天冬酰胺酶、阿瓦醇(Avarol)、燕茜素(baccharin)、巴塔斯林(batracylin)、苯氟伦(benfluron)、氯苯酰色氨酸(benzotript)、Ipsen-Beaufour BIM-23015、比生群(bisantrene)、BristolMyers BNY-40481、Vestar boron-10、溴异环磷酰胺(bromofosfamide)、Wellcome BW-502、Wellcome BW-773、卡醋胺(caracemide)、盐酸卡美噻唑(carmethizole hydrochloride)、Ajinomoto CDAF、氯硫喹喔酮(chlorsulfaquinoxalone)、Chemes CHX-2053、Chemex CHX-100、Warner-Lambert CI-921、WarnerLambert CI-937、Warner-Lambert CI-941、Warner-Lambert CI958、克兰氟脲(clanfenur)、克莱弗登酮(claviridenone)、ICN化合物1259、ICN化合物4711、康特拉坎(Contracan)、Yakult Honsha CPT-11、克立那托(crisnatol)、库拉得姆(curaderm)、细胞松弛素B(cytochalasin B)、阿糖胞苷、塞图塞汀(cytocytin)、Merz D-609、顺丁烯二酸DABIS、达卡巴嗪、达特普纽(datelliptinium)、膜海鞘素-B(didemnin-B)、二血卟啉醚(dihaematoporphyrin ether)、二氢仑哌隆(dihydrolenperone)、地那林(dinaline)、偏端霉素、Toyo Pharmar DM-341、Toyo Pharmar DM-75、Daiichi Seiyaku DN-9693、多西他赛(docetaxel)伊利普滨(elliprabin)、依利醋铵(elliptinium

acetate)、Tsumura EPMTC、埃博霉素(epothilone)、麦角胺(ergotamine)、依托泊苷(etoposide)、依曲替酯(etretinate)、芬维A胺(fenretinide)、Fujisawa FR-57704t、硝酸镓、芫花烯(genkwadaphnin)、Chugai GLA-43、Glaxo GR-63178、灰树花多糖(grifolan) NMF5N、十六烷磷酸胆碱(hexadecylphosphocholine)、Green Cross HO-221、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、羟基脲、BTG ICRF-187、依莫佛新(ilmofosine)、异谷氨酰胺、异维甲酸(isotretinoin)、Otsuka JI-36、Ramot K-477、Otsuak K-76COONa、Kureha Chemical K-AM、MECT Corp KI-8110、American Cyanamid L-623、白细胞调节素(leukoregulin)、洛尼代宁(lonidamine)、Lundbeck LU 1121、Lilly LY-186641、NCI(US)MAP、马利新(marycin)、Merrel Dow MDL-27048、Medco MEDR-340、美巴龙(merbarone)、部花青(merocyanlne)衍生物、甲基苯胺基吖啶(methylanilinoacridine)、Molecular Genetics MGI136、泯活素(minactivin)、米托萘胺(mitonafide)、米托喹酮(mitoquidone)莫匹丹莫(mopidamol)、莫维A胺(motretinide)、Zenyaku Kogyo MST-16、N-(视黄酰基)氨基酸、Nisshin Flour Milling N-021、N-酰化脱氢丙氨酸、萘氧唑酮(nafazatrom)、Taisho NCU-190、诺考达唑(nocodazole)衍生物、精氨酸血红素(Normosang)、NCI NSC-145813、NCI NSC-361456、NCI NSC-604782、NCI NSC-95580、奥曲肽(ocreotide)、Ono ONO-112、奥奎诺辛(oquizanocine)、Akzo Org-10172、太平洋紫杉醇、潘卡他汀(pancratistatin)、帕折普汀(pazelliptine)、WarnerLambert PD-111707、Warner-Lambert PD-115934、Warner-Lambert PD-131141、Pierre Fabre PE-1001、ICRT肽D、吡罗蒽醌(piroxantrone)、多血卟啉(polyhaematoporphyrin)、聚苦味酸(polypreic acid)、Efamol卟啉、吗丙嗪(probimane)、丙卡巴肼、丙谷胺(proglumide)、Invitron蛋白酶微管连接蛋白I(protease nexin I)、Tobishi RA-700、雷佐生(razoxane)、Sapporo Breweries RBS、节制蛋白-P(restrictin-P)、瑞替普汀(retelliptine)、视黄酸(retinoic acid)、Rhone-Poulenc RP-49532、Rhone-Poulenc RP-56976、SmithKline SK&F-104864、Sumitomo SM-108、Kuraray SMANCS、SeaPharm SP10094、褐舌藻醇(spatol)、螺环丙烷衍生物、螺旋锗、Unimed、SS Pharmaceutical SS-554、斯曲泊啶酮(strypoldinone)、棕叶藻二酮(Stypoldione)、Suntory SUN 0237、Suntory SUN 2071、超氧化物歧化酶、Toyama T-506、Toyama T-680、泰素、Teijin TEI-0303、替尼泊苷、厚果糖松草碱(thaliblasrine)、Eastman Kodak TJB-29、生育三烯酚(tocotrienol)、拓朴替康、拓扑酶抑素(Topostin)、Teijin TT82、Kyowa Hakko UCN-01、Kyowa Hakko UCN-1028、优卡兰(ukrain)、Eastman Kodak USB-006、硫酸长春花碱、长春新碱、长春地辛、长春斯曲酰胺(vinestramide)、长春瑞滨、长春曲醇(vintriptol)、长春利定(vinzolidine)、睡茄交酯(withanolide)和Yamanouchi YM。

[0725] 在一些实施方案中,额外治疗剂可选自但不限于醋孟南(acemannan)、阿柔比星(aclarubicin)、阿地白介素(aldesleukin)、阿来珠单抗(alemtuzumab)、阿利维甲酸(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、阿米福汀(amifostine)、氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid)、氨柔比星(amrubicin)、安吖啶、阿那格雷(anagrelide)、阿那曲唑(anastrozole)、ANCER、安西司亭(ancestim)、阿格拉滨(ARGLABIN)、三氧化二砷、BAM 002(Novelos)、蓓萨罗丁(bexarotene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、溴尿苷(broxuridine)、卡培他滨(capecitabine)、西莫白介素(celmoleukin)、西曲瑞克(cetrorelix)、克拉屈滨、克霉唑(clotrimazole)、十八烷基磷酸阿糖胞苷、DA 3030(Dong-A)、达利珠单抗

(daclizumab)、地尼白介素(denileukin diftitox)、地洛瑞林(deslorelin)、右雷佐生(dexrazoxane)、地拉齐普(dilazep)、多西他赛、二十二醇(docosanol)、度骨化醇(doxercalciferol)、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、多柔比星、溴麦角环肽(bromocriptine)、卡莫司汀(carmustine)、阿糖胞苷、氟尿嘧啶(fluorouracil)、HIT双氯芬酸、干扰素α、柔红霉素、多柔比星、维甲酸、依地福新(edelfosine)、依决洛单抗(edrecolomab)依氟鸟氨酸(eflornithine)、乙嘧替氟(emitefur)、表柔比星、依泊丁β(epoetin beta)、磷酸依托泊苷、依西美坦(exemestane)、依昔舒林(exisulind)、法倔唑(fadrozole)、非格司亭(filgrastim)、非那雄胺(finasteride)、磷酸氟达拉滨、福美司坦(formestane)、福莫司汀(fotemustine)、硝酸镓、吉西他滨、吉妥单抗奥佐米星、吉美嘧啶(gimeracil)/奥替拉西(oteracil)/替加氟(tegafur)组合、格尼可品(glycopine)、戈舍瑞林、庚铂(heptaplatin)、人绒毛膜促性腺激素、人胎儿甲胎蛋白、伊班膦酸(ibandronic acid)、伊达比星(idarubicin)、咪喹莫特(imiquimod)、干扰素α、天然干扰素α,干扰素α-2、干扰素α-2a、干扰素α-2b、干扰素α-NI、干扰素α-n3、复合干扰素(interferon alfacon1)、天然干扰素α、干扰素β,干扰素β-1a、干扰素β-1b、干扰素γ、天然干扰素γ-1a、干扰素γ-1b、白介素-Iβ、碘苄胍(iobenguane)、伊立替康、伊索拉定(irsogladine)、兰瑞肽(lanreotide)、LC 9018(Yakult)、来氟米特(leflunomide)、来格司亭(lenograstim)、硫酸香菇多糖、来曲唑、白细胞α干扰素、亮丙瑞林(leuprorelin)、左旋咪唑(levamisole)+氟尿嘧啶(fluorouracil)、利阿唑(liarozole)、乐铂(lobaplatin)、洛尼代宁、洛伐他汀(lovastatin)、马丙考(masoprocol)、米拉索普(melarsoprol)、灭吐灵(metoclopramide)、米非司酮(mifepristone)、米替福新(miltefosine)、米立司亭(mirimostim)、错配双链RNA、米托胍腙(mitoguazone)、二溴卫矛醇、米托蒽醌(mitoxantrone)、莫拉司亭(molgramostim)、那法瑞林(nafarelin)、纳洛酮(naloxone)+戊唑星(pentazocine)、那托司亭(nartograstim)、奈达铂、尼鲁米特、那可汀(noscapine)、新型红细胞生成刺激蛋白、NSC 631570奥曲肽、奥普瑞白介素、奥沙特隆(osaterone)、奥沙利铂、太平洋紫杉醇、帕米膦酸、培加帕酶(pegaspargase)、聚乙二醇干扰素α-2b、戊聚糖多硫酸钠、喷司他丁、匹西巴尼(picibanil)、吡柔比星、兔抗胸腺细胞多克隆抗体、聚乙二醇干扰素α-2a、卟吩姆钠(porfimer sodium)、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、拉布立酶(rasburicase)、依替膦酸铼Re 186、RII维甲酰胺、利妥昔单抗(rituximab)、罗莫肽(romurtide)、来昔决南(lexidronam)衫(153Sm)、沙莫司亭(sargramostim)、西索菲兰(sizofiran)、索布佐生(sobuzoxane)、索纳明(sonermin)、氯化锶-89、苏拉明(suramin)、他索纳明(tasonermin)、他扎罗汀(tazarotene)、替加氟、替莫泊芬(temoporfin)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、十氧化四氯(tetrachlorodecaoxide)、沙利度胺、胸腺法新(thymalfasin)、促甲状腺素α、托泊替康、托瑞米芬(toremifene)、托西莫单抗(tositumomab)-碘131、曲妥珠单抗、曲奥舒凡、维甲酸、曲洛司坦(trilostane)、三甲曲沙、曲普瑞林、天然肿瘤坏死因子α、乌苯美司(ubenimex)、膀胱癌疫苗、Maruyama疫苗、黑素瘤溶解产物疫苗、戊柔比星、维替泊芬(verteporfin)、长春瑞滨、维鲁利秦(VIRULIZIN)、净司他汀斯酯(zinostatin stimalamer)或唑来膦酸(zoledronic acid);阿巴瑞克(abarelix);AE 941(Aeterna)、氨莫司汀(ambamustine)、反义寡核苷酸、bcl-2(Genta)、APC 8015(Dendreon)、西妥昔单抗、地西他滨、右旋氨基格鲁米特

(dexaminoglutethimide)、地吖醌(diaziquone)、EL 532(Elan)、EM 800(Endorecherche)、恩尿嘧啶(eniluracil)、依他硝唑(etanidazole)、芬维A胺(fenretinide)非格司亭(filgrastim)SDO1(Amgen)、氟维司群(fulvestrant)、加洛他滨(galocitabine)、促胃液素(gastrin)17免疫原、HLA-B7基因疗法(Vical)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、二盐酸组胺、替坦异贝莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊洛马司他(ilomastat)、IM 862(Cytran)、白介素(interleukin)易泼昔芬(iproxifene)、LDI 200(Milkhaus)、来立司亭(leridistim)、林妥珠单抗(lintuzumab)、CA 125 MAb(Biomira)、癌症MAb(Japan Pharmaceutical Development)、HER-2和Fc MAb(Medarex)、个体基因型105AD7 MAb(CRC Technology)、个体基因型CEA MAb(Trilex)、LYM碘131MAb(Techniclone)、多形性上皮粘蛋白-钇90MAb(Antisoma)、马立马司他(marimastat)、美诺立尔(menogaril)、米妥莫单抗(mitumomab)、莫特沙芬(motexafin)、钆、MX 6(Galderma)、奈拉滨、诺拉曲塞(nolatrexed)、P 30蛋白、培维索孟(pegvisomant)、培美曲塞(pemetrexed)、波福霉素、普啉司他(prinomastat)、RL 0903(Shire)、卢比替康(rubitecan)、赛特铂(satraplatin)、苯基乙酸钠、膦门冬酸(sparfosic acid)、SRL 172(SR Pharma)、SU 5416(SUGEN)y SU 6668(SUGEN)、TA 077(Tanabe)、四硫钼酸盐、厚果糖松草碱、血小板生成素、本紫红素乙酯锡(tin ethyl etiopurpurin)、替拉扎明(tirapazamine)、癌症疫苗(Biomira)、黑素瘤疫苗(New York University)、黑素瘤疫苗(Sloan Kettering Institute)、黑素瘤肿瘤溶解产物疫苗(New York Medical College)、病毒性黑素瘤细胞溶解产物疫苗(Royal Newcastle Hospital)或伐司朴达(valspodar)。

[0726] 在一些实施方案中,额外治疗剂可选自但不限于抗癌烷基化剂或插入剂(例如二氯甲基二乙胺、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑和异环磷酰胺);抗代谢剂(例如甲氨蝶呤);嘌呤拮抗剂或嘧啶拮抗剂(例如6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷和吉西他滨);纺锤体毒素(例如长春花碱、长春新碱、长春瑞滨和太平洋紫杉醇);鬼臼毒素(例如依托泊苷、伊立替康、拓扑替康);抗生素(例如多柔比星、博莱霉素和丝裂霉素);亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀);无机离子(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂或氧铂);酶(例如天冬酰胺酶);激素(例如他莫昔芬、亮丙瑞林、氟他胺和甲地孕酮);mTOR抑制剂(例如西罗莫司(雷帕霉素)、坦罗莫司(CCI779)、依维莫司(RAD001)、AP23573或美国专利号7,091,213中公开的其它化合物);蛋白酶体抑制剂(诸如维尔科德(Velcade)、另外蛋白酶体抑制剂(参见例如WO 02/096933)或另外NF-kB抑制剂,包括IkK抑制剂);其它激酶抑制剂(例如Src、BRC/Abl、kdr、flt3、aurora-2、糖原合成酶激酶3(“GSK-3”)、EGF-R激酶(例如易瑞沙、塔西瓦等)、VEGF-R激酶、PDGF-R激酶等的抑制剂);针对牵涉于癌症中的受体或激素的抗体、可溶性受体或其它受体拮抗剂(包括诸如EGFR、ErbB2、VEGFR、PDGFR和IGF-R的受体;以及诸如赫赛汀、阿伐斯汀、爱必妥等的药剂);等。

[0727] 其它治疗剂的实例在本文其它地方加以指示,并且尤其包括别嘌呤醇(Zyloprim)、阿来珠单抗、六甲蜜胺、阿米福汀、那曲唑(nastrozole)、针对前列腺特异性膜抗原的抗体(诸如MLN-591、MLN591RL和MLN2704)、三氧化二砷、蓓萨罗丁、博莱霉素、白消安、卡培他滨、格立得糯米纸囊剂(Gliadel Wafer)、塞来昔布、苯丁酸氮芥、顺铂-肾上腺素凝胶、克拉屈滨、阿糖胞苷脂质体、柔红霉素脂质体、柔红霉素、道诺霉素、右雷佐生、多西他赛、多柔比星、埃利奥特氏B溶液(Elliott’s B Solution)、表柔比星、雌氮芥、磷酸依托泊

苷、依托泊苷、依西美坦、氟达拉滨、5-FU、氟维司群、吉西他滨、吉妥单抗-奥佐米星、乙酸戈舍瑞林、羟基脲、伊达比星、伊达比星、伊达霉素(Idamycin)、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、伊立替康(或其它拓扑异构酶抑制剂,包括抗体,诸如MLN576(XR11576))、来曲唑、甲酰四氢叶酸、甲酰四氢叶酸左旋咪唑、脂质体柔红霉素、美法仑、L-PAM、美斯纳(mesna)、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托蒽醌、MLN518或MLN608(或flt-3受体酪氨酸激酶或PDFG-R的其它抑制剂)、米托蒽醌、太平洋紫杉醇、培加酶(Pegademase)、喷司他汀、卟吩姆钠、利妥昔单抗(RITUXAN®)、滑石、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、VM-26、拓扑替康、托瑞米芬、2C4(或干扰HER2介导的信号传导的其它抗体)、维甲酸、ATRA、戊柔比星、长春瑞滨或帕米膦酸盐、唑来膦酸盐或另外双膦酸盐。

[0728] 示例性生物治疗剂包括但不限于干扰素、细胞因子(例如肿瘤坏死因子、干扰素α、干扰素γ)、疫苗、造血性生长因子、单克隆血清疗法、免疫刺激剂和/或免疫调节剂(例如IL-1、IL-2、IL-4、IL-6或IL-12)、免疫细胞生长因子(例如GM-CSF)和抗体(例如赫赛汀(曲妥珠单抗)、T-DM1、阿伐斯汀(贝伐单抗)、爱必妥(西妥昔单抗)、维克替比(Vectibix)(帕尼单抗)、利妥星(Rituxan)(利妥昔单抗)和百克沙(Bexxar)(托西莫单抗))。

[0729] 在一些实施方案中,化学治疗剂可选自HSP90抑制剂。HSP90抑制剂可为格尔德霉素衍生物,例如苯醌或氢醌祥霉素(ansamycin)HSP90抑制剂(例如IPI-493和/或IPI-504)。HSP90抑制剂的非限制性实例包括IPI-493、IPI-504、17-AAG(也称为坦螺旋霉素(tanespimycin)或CNF-1010)、BIIB-021(CNF-2024)、BIIB-028、AUY-922(也称为VER-49009)、SNX-5422、STA-9090、AT-13387、XL-888、MPC-3100、CU-0305、17-DMAG、CNF-1010、麦克白素(Macbecin)(例如麦克白素I、麦克白素II)、CCT-018159、CCT 129397、PU-H71或PF-04928473(SNX-2112)。

[0730] 在一些实施方案中,化学治疗剂可选自PI3K抑制剂。在一些实施方案中,PI3K抑制剂可为PI3K的δ和γ亚型的抑制剂。在一些实施方案中,PI3K抑制剂可为PI3K的α亚型的抑制剂。在其它实施方案中,PI3K抑制剂可为PI3K的一种或多种α、β、δ和γ亚型的抑制剂。可组合使用的示例性PI3K抑制剂描述于例如WO 09/088,990、WO 09/088,086、WO 2011/008302、WO 2010/036380、WO 2010/006086、WO 09/114,870、WO 05/113556;US 2009/0312310和US 2011/0046165中。可组合使用的额外PI3K抑制剂包括但不限于AMG-319、GSK 2126458、GDC-0980、GDC-0941、Sanofi XL147、XL499、XL756、XL147、PF-46915032、BKM 120、CAL-101(GS-1101)、CAL 263、SF1126、PX-886和双重PI3K抑制剂(例如Novartis BEZ235)。

[0731] 在一些实施方案中,本文提供一种用于在受试者中使用如本文提供的化合物或如本文提供的其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物与放射疗法组合来抑制异常细胞生长或治疗过度增生性病症的方法。用于施用放射疗法的技术在本领域中是已知的,并且这些技术可用于本文所述的组合疗法中。可如本文所述来确定如本文提供的化合物在这个组合疗法中的施用。

[0732] 可穿过若干方法中的一种或各种方法的组合来施用放射疗法,所述方法包括不限于外部光束疗法、内部放射疗法、植入放射、立体定向放射手术、全身性放射疗法、放射疗法和永久或暂时间隙近距离放射疗法。如本文所用的术语“近距离放射疗法”是指由在肿瘤或其它增生组织疾病部位处或附近插入身体中的在空间上被约束的放射性物质递送的放射

疗法。所述术语意图不限于包括暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。如本文提供的适用作细胞调节剂的放射源包括固体与液体两者。非限制性地举例来说,放射源可为放射性核素,诸如呈固体源形式的I-125、I-131、Yb 169、Ir-192,呈固体源形式的I-125,或发射光子、β粒子、γ放射线或其它治疗性射线的其它放射性核素。放射性物质也可为由任何放射性核素溶液(例如I-125或I-131的溶液)制得的流体,或可使用含有固体放射性核素(诸如Au-198、Y-90)的小粒子的合适的流体的浆液产生放射性流体。此外,可使放射性核素包含在凝胶或放射性微球体中。

[0733] 在不受任何理论限制下,如本文提供的化合物或如本文提供的其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物可致使异常细胞对放射治疗更敏感以达成杀灭和/或抑制所述细胞的生长的目的。因此,本文提供一种用于使受试者中的异常细胞对放射治疗敏感的方法,其包括向所述受试者施用一定量的如本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物),所述量有效使异常细胞对放射治疗敏感。可根据用于确定本文所述的所述化合物的有效量的手段来确定用于这个方法中的化合物的量。

[0734] 如本文提供的化合物或如本文提供的其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)或药物组合物可与一定量的一种或多种选自以下的物质组合使用:抗血管生成剂、信号转导抑制剂和抗增生剂、糖酵解抑制剂或自体吞噬抑制剂。

[0735] 诸如MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质-金属蛋白酶9)抑制剂和COX-11(环加氧酶11)抑制剂的抗血管生成剂可与如本文提供的化合物和本文所述的药物组合物联合使用。抗血管生成剂包括例如雷帕霉素、坦罗莫司(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼、舒尼替尼和贝伐单抗。适用COX-II抑制剂的实例包括CELEBREX™(阿来昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)和罗非昔布(rofecoxib)。适用基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于WO 96/33172、WO 96/27583、欧洲专利申请号97304971.1、欧洲专利申请号99308617.2、WO 98/07697、WO 98/03516(1998年1月29日公开)、WO 98/34918、WO 98/34915、WO 98/33768、WO 98/30566、欧洲专利公布606,046、欧洲专利公布931,788、WO 90/05719、WO 99/52910、WO 99/52889、WO99/29667、PCT国际申请号PCT/1B98/01113、欧洲专利申请号99302232.1、英国专利申请号9912961.1、美国临时申请号60/148,464、美国专利号5,863,949、美国专利号5,861,510和欧洲专利公布780,386中,所述专利全部以引用的方式整体并入本文。在一些实施方案中,MMP-2和MMP-9抑制剂是在抑制MMP-1方面具有少许或不具有活性的那些。其它实施方案包括相对于其它基质金属蛋白酶(即MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13),选择性抑制MMP-2和/或AMP-9的那些。MMP抑制剂的一些非限制性实例是AG-3340、RO 32-3555和RS 13-0830。

[0736] 自体吞噬抑制剂包括但不限于氯喹(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、羟氯奎(hydroxychloroquine)(Plaquenil™)、巴伐洛霉素A1(bafilomycin A1)、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖核苷(AICAR)、冈田酸(okadaic acid);抑制2A型或1型蛋白质磷酸酶的自体吞噬抑制性海藻毒素、cAMP的类似物和使cAMP水平升高的药物,诸如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌

呤核糖苷和长春花碱。此外，也可使用抑制包括但不限于ATG5的蛋白质(其牵涉于自体吞噬中)的表达的反义物或siRNA。

[0737] 可与如本文提供的化合物或其药学上可接受的形式(例如药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、异构体、前药和同位素标记的衍生物)联合施用的药剂包括通过吸入来有效递送的任何合适的药物，例如止痛剂(例如可待因(codeine)、二氢吗啡(dihydromorphine)、麦角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或吗啡(morphine))；绞痛制剂(例如地尔硫卓(diltiazem)；抗过敏剂，例如色甘酸盐(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多罗米(nedocromil))；抗感染剂(例如头孢菌素(cephalosporin)、青霉素(penicillin)、链霉素(streptomycin)、磺酰胺、四环素(tetracycline)或喷他脒(pentamidine))；抗组胺剂(例如美沙吡林(methapyrilene)；消炎剂，例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、布地缩松(budesonide)、替泼尼旦(tipredane)、曲安西龙丙酮化物(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone))；止咳剂(例如那可汀(noscapine)；支气管扩张剂，例如麻黄碱(ephedrine)、肾上腺素(adrenaline)、非诺特罗(fenoterol)、福莫特罗(formoterol)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、间羟异丙肾上腺素(metaproterenol)、苯肾上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、吡布特罗(pirbuterol)、茶丙特罗(reproterol)、利米特罗(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特罗(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、异他林(isoetharine)、妥洛特罗(tulobuterol)、奥西那林(orciprenaline)或(-)-4-氨基-3,5-二氯-α-[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-氨基]甲基]苯甲醇)；利尿剂(例如阿米洛利(amiloride))；抗胆碱能剂(例如异丙托铵(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托品(oxitropium))；激素(例如可的松(cortisone)、氢化可的松(hydrocortisone)或泼尼松龙(prednisolone))；黄嘌呤(例如氨茶碱(aminophylline)、茶碱胆碱(choline theophyllinate)、茶碱赖氨酸(lysine theophyllinate)或茶碱)；以及治疗性蛋白质和肽(例如胰岛素或升糖素(glucagon))。将为本领域技术人员所清楚的是当适当时，药剂可以盐形式(例如以碱金属或胺盐形式或以酸加成盐形式)或以酯(例如低级烷基酯)形式用于使药剂的活性和/或稳定性最优化。

[0738] 适用于组合疗法的其它示例性治疗剂包括但不限于如上所述的药剂、放射疗法、激素拮抗剂、激素和它们的释放因子、甲状腺和抗甲状腺药物、雌激素和孕酮、雄激素、促肾上腺皮质激素；肾上腺皮质类固醇和它们的合成类似物；肾上腺皮质激素的合成和作用的抑制剂、胰岛素、口服降血糖剂和内分泌胰腺的药理学、影响钙化和骨转换的药剂：钙、磷酸盐、甲状旁腺激素、维生素D、降血钙素、维生素(诸如水溶性维生素、复合维生素B、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素A、K和E)、生长因子、细胞因子、趋化因子、蕈毒碱受体激动剂和拮抗剂；抗胆碱酯酶剂；作用于神经肌肉接点和/或自主神经节的药剂；儿茶酚胺(catecholamine)、拟交感神经药物和肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂；以及5-羟基色胺(5-HT、血清素)受体激动剂和拮抗剂。

[0739] 治疗剂也可包括用于疼痛和炎症的药剂，诸如组胺和组胺拮抗剂、舒缓激肽(bradykinin)和舒缓激肽拮抗剂、5-羟基色胺(血清素)、通过生物转化膜磷脂的选择性水解产物产生的脂质物质、类花生酸、前列腺素、血栓烷、白三烯、阿司匹林(aspirin)、非类固醇消炎剂、止痛-退热剂、抑制前列腺素和血栓烷的合成的药剂、诱导性环加氧酶的选择性

抑制剂、诱导性环加氧酶-2的选择性抑制剂、自体有效物质(autacoid)、旁分泌激素、生长激素抑制素(somatostatin)、促胃液素、介导体液和细胞免疫应答中涉及的相互作用的细胞因子、脂质源性自体有效物质、类花生酸、β-肾上腺素能激动剂、异丙托铵、糖皮质素、甲基黄嘌呤、钠通道阻断剂、类鸦片受体激动剂、钙通道阻断剂、膜稳定剂和白三烯抑制剂。

[0740] 本文涵盖的额外治疗剂包括利尿剂、血管加压素(vasopressin)、药剂、影响肾对水的保存的药剂、凝乳酶(rennin)、血管紧张素(angiotensin)、适用于治疗心肌缺血的药剂、抗高血压剂、血管紧张素转化酶抑制剂、β-肾上腺素能受体拮抗剂、用于治疗高胆固醇血症的药剂和用于治疗血脂异常的药剂。

[0741] 本文涵盖的其它治疗剂包括用于控制胃酸度的药物、用于治疗消化性溃疡的药剂、用于治疗胃食道回流疾病的药剂、促动力药剂、抗呕剂、用于激燥性肠综合征中的药剂、用于腹泻的药剂、用于便秘的药剂、用于炎症性肠病的药剂、用于胆道疾病的药剂、用于胰腺疾病的药剂。治疗剂包括但不限于用于治疗原虫感染的那些、用于治疗疟疾、阿米巴病、贾第鞭毛虫病、滴虫病、锥虫病和/或利什曼病的药物、和/或用于蠕虫病的化学疗法中的药物。其它治疗剂包括但不限于抗微生物剂、磺酰胺、三甲氧苄二氨嘧啶-磺胺甲噁唑喹诺酮、以及用于泌尿道感染的药剂、青霉素、头孢菌素和其它β-内酰胺抗生素、含有氨基糖苷的药剂、蛋白质合成抑制剂、用于结核、鸟分枝杆菌(mycobacteriumavium)复合群疾病和麻风的化学疗法中的药物、抗真菌剂、抗病毒剂,包括非逆转录病毒剂和抗逆转录病毒剂。

[0742] 可与主题化合物组合的治疗性抗体的实例包括但不限于抗受体酪氨酸激酶抗体(西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗)、抗CD20抗体(利妥昔单抗、托西莫单抗)和其它抗体,诸如阿来珠单抗、贝伐单抗和吉妥单抗。

[0743] 此外,本文方法涵盖用于免疫调节的治疗剂,诸如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原和免疫刺激剂。此外,作用于血液和血液形成器官的治疗剂、造血剂、生长因子、矿物质和维生素、抗凝剂、溶血栓剂和抗血小板药物。可与主题化合物组合的其它治疗剂可见于Goodman和Gilman's"The Pharmacological Basis of Therapeutics"第10版,由Hardman,Limbird和Gilman编辑或Physician's Desk Reference中,其两者均以引用的方式整体并入本文。

[0744] 视所治疗的病状而定,本文所述的化合物可与本文提供的药剂或其它合适的药剂组合使用。因此,在一些实施方案中,如本文提供的化合物将与如上所述的其它药剂共同施用。当用于组合疗法中时,本文所述的化合物可与第二药剂同时或分开施用。这个组合施用可包括以同一剂型同时施用两种药剂,以单独剂型同时施用,以及分开施用。也就是说,本文所述的化合物和任何上述药剂可一起配制成同一剂型,并且同时施用。或者,如本文提供的化合物和任何上述药剂可被同时施用,其中两种药剂以单独制剂形式存在。在另一替代方案中,可施用如本文提供的化合物,紧接着施用任何上述药剂,或反之亦然。在分开施用方案中,如本文提供的化合物和任何上述药剂可相隔数分钟或相隔数小时或相隔数天加以施用。

[0745] 可通过使得能够将化合物递送至作用部位的任何方法来实现如本文提供的化合物的施用。有效量的如本文提供的化合物可通过施用具有类似效用的药剂的任何接受模式,以单次剂量或多次剂量施用,所述模式包括经直肠、经颊、鼻内和经皮途径、通过动脉内注射、静脉内、腹膜内、胃肠外、肌肉内、皮下、口服、局部、以吸入剂形式、或通过浸渍或包覆

装置(诸如像支架)、或插入动脉的圆柱形聚合物。

[0746] 当以包含一种或多种药剂的药物组合物形式施用如本文提供的化合物,并且所述药剂相比于如本文提供的化合物具有较短半衰期时,可相应调整药剂和如本文提供的化合物的单位剂型。

实施例

[0747] 以下提供的实施例和制备进一步说明和例示如本文公开的化合物和制备所述化合物的方法。应了解本公开的范围不以任何方式受限于以下实施例和制备的范围。在以下实施例中,除非另外指示,否则具有单一手性中心的分子以外消旋混合物形式存在。除非另外指示,否则具有两个或更多个手性中心的那些分子以非对映异构体的外消旋混合物形式存在。单一对映异构体/非对映异构体可通过为本领域技术人员所知的方法来获得。

[0748] 本文所述的化学实体可根据一种或多种本文说明性流程和/或本领域中熟知的技术来合成。除非相反指定,否则本文所述的反应在常压下,通常在约-10℃至约200℃的温度范围内进行。此外,除如另外指定之外,反应时间和条件意图是近似的,例如在约常压下在约-10℃至约200℃的温度范围内历经可为例如约1至约24小时的时期进行;在一些实施方案中被过夜操作的反应可平均持续约16小时的时期。

[0749] 术语“溶剂”、“有机溶剂”或“惰性溶剂”各自意指在与其联合描述的反应条件下是惰性的溶剂,包括例如苯、甲苯、乙腈、四氢呋喃(“THF”)、二甲基甲酰胺(“DMF”)、氯仿、亚甲基氯(methylene chloride)(或二氯甲烷(dichloromethane)“DCM”)、乙醚、甲醇、N-甲基吡咯烷酮(“NMP”)、吡啶等。除非相反指定,否则对于每克限制性试剂,1cc(或mL)溶剂构成体积当量。

[0750] 必要时,可通过任何适合分离或纯化程序,诸如像过滤、萃取、结晶、柱色谱法、薄层色谱法或厚层色谱法或这些程序的组合来实现对本文所述的化学实体和中间体的分离和纯化。参见例如Carey等Advanced Organic Chemistry,第3版,1990 New York:Plenum Press;Mundy等,Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis,第2版,2005Hoboken,NJ:J.Wiley&Sons。通过参照下文实施例给出对适合分离和分离程序的特定说明。然而,也可使用其它等效分离或离析程序。

[0751] 当需要时,非限制性示例性化合物的(R)-异构体和(S)-异构体如果存在,那么可通过为本领域技术人员所知的方法来拆分,例如通过形成可例如通过结晶分离的非对映异构盐或络合物;通过形成可例如通过结晶、气相-液相色谱法或液相色谱法分离的非对映异构衍生物;使一种对映异构体与对映异构体特异性试剂选择性反应(例如酶促氧化或还原),随后分离改性的对映异构体和未改性的对映异构体;或在手性环境中,例如在手性载体(诸如结合有手性配体的二氧化硅)上或在手性溶剂存在下进行气相-液相色谱法或液相色谱法。或者,特定对映异构体可通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂进行不对称合成,或通过不对称转化使一种对映异构体转化成另一对映异构体来合成。

[0752] 可任选使本文所述的化合物与药学上可接受的酸接触以形成相应酸加成盐。此外,可任选使本文所述的化合物与药学上可接受的碱接触以形成相应碱加成盐。

[0753] 在一些实施方案中,公开的化合物可通常通过通常熟知的合成方法的适当组合来合成。基于本公开,适用于合成这些化学实体的技术为相关领域技术人员显而易知并可为

其所用。许多任选被取代的起始化合物和其它反应物可例如从Aldrich Chemical Company (Milwaukee,Wis.)商购获得,或可易于由本领域技术人员使用通常采用的合成方法学制备。

[0754] 以下讨论被提供来说明可用于制备公开的化合物的某些互异方法,并且不意图限制可用于制备本文提供的化合物的反应或反应顺序的范围。熟练技术人员将了解除非另外规定,否则标准原子化合价适用于本文以属类或命名化合物形式公开的所有化合物。

[0755] 以下缩写具有以下阐述的定义:

[0756] -Boc:碳酸叔丁酯

[0757] -2-BuOH:2-丁醇(仲丁醇)

[0758] -DABCO:1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷

[0759] -dba:二苯亚甲基丙酮

[0760] -DCE:1,2-二氯乙烷

[0761] -DCM:二氯甲烷

[0762] -DCC:二环己基碳二亚胺

[0763] -Diglyme:二乙二醇二甲基醚

[0764] -DIPEA:二异丙基乙胺

[0765] -DMAP:4-(二甲基氨基)吡啶

[0766] -DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0767] -DMSO:二甲亚砜

[0768] -dppe:亚乙基双(二苯基膦)

[0769] -dppf:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0770] -dppp:1,3-双(二苯基膦基)丙烷

[0771] -EDCI:N-(3-二甲基氨基丙基)-N′-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0772] -EtOAc:乙酸乙酯

[0773] -EtOH:乙醇

[0774] -Glyme:1,2-二甲氧基乙烷

[0775] -HATU:六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物

[0776] -HBTU:六氟磷酸N,N,N′,N′-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲

[0777] -HMDS:六甲基二硅氮烷

[0778] -HOBt:1-羟基苯并三唑水合物

[0779] -IPA:异丙醇

[0780] -MeCN:乙腈

[0781] -MeOH:甲醇

[0782] -2-MeTHF:2-甲基四氢呋喃

[0783] -MIDA硼酸酯:甲基亚氨基二乙酸保护的硼酸酯

[0784] -MsCl:甲烷磺酰氯

[0785] -NMR:核磁共振

[0786] -PPh_3:三苯基膦

[0787] -PTSA:对甲苯磺酸单水合物

[0788] -TBTU:四氟硼酸N,N,N′,N′-四甲基-O-(苯并三唑-1-基)脲

[0789] -TFA:三氟乙酸

[0790] -THF:四氢呋喃

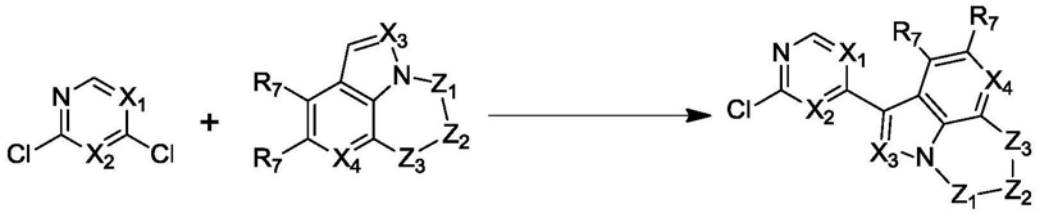
[0791] -T3P:丙基膦酸酐

[0792] -XantPhos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽

[0793] 一般性合成方法

[0794] 步骤a):从I-1和I-2形成I-3

[0795] 在一些实施方案中,可使式I-1的化合物与式I-2的化合物组合以形成式I-3的化合物:

[0796] 

I-1 I-2 I-3 ;

[0797] 其中:

[0798] X_1选自N和CR_1;

[0799] X_2选自N和CR_2;

[0800] X_3选自N和CR_3;

[0801] X_4选自N和CR_7;

[0802] Z_1、Z_2和Z_3各自独立地选自CR_8R_9、NR_9、O和$S(O)_r$,其中R_8和R_9可连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基;

[0803] R_1选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、巯基、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,其各自被0、1、2或3个R_{12}取代;

[0804] R_2选自H、卤代基、烷基、烷氧基、CN和NO_2;

[0805] R_3选自H、卤代基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、氨基、酰胺基、酯、杂环基、CN、NO_2,其各自被0、1、2或3个R_{12}取代;

[0806] R_7选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、酰胺基、氨基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其各自被0、1、2或3个R_{12}取代;

[0807] R_8选自H、酰基、烷基、烯基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸根、氨基甲酸根、羰基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其各自被0、1、2或3个R_{12}取代;

[0808] R_9、R_{10}和R_{11}各自独立地选自H、酰基、烷基、羰基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其中R_{10}和R_{11}可连同它们所连接的碳原子一起形成杂环基;其各自被0、1、2或3个R_{12}取代;各R_{12}独立地选自酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、烷氧基羰基、酰胺基、氨基、碳酸

根、氨基甲酸根、羰基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、磷酸根、膦酸根、次膦酸根、氧化膦、硫基、烷基硫基、芳基硫基、硫代羰基、磺酰基、磺酰胺基、磺酰氧基、磺酸根、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基;并且

[0809] r是0、1或2。

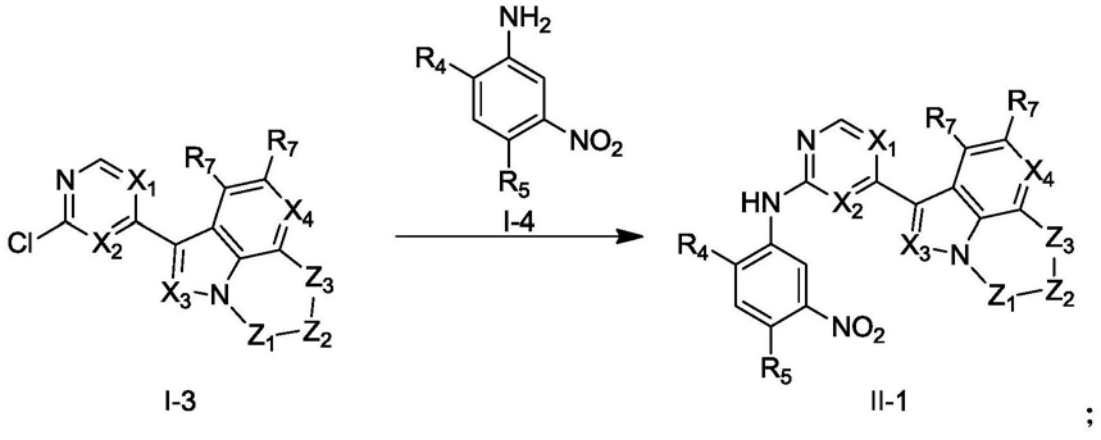
[0810] 在一个实施方案中,X_2可为N,R_3可为杂环基,并且Z_1、Z_2和Z_3可各自独立地是CR_8R_9。在另一实施方案中,X_2可为N,Z_3可为O,并且R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN和杂芳基。在另一实施方案中,X_2可为N,并且Z_2可为CR_8R_9,其中R_8和R_9连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基。

[0811] 式I-1和I-2的化合物可使用金属催化方法偶联,所述方法诸如但不限于Price和Nachtsheim(Price Organic Reactions.2011:1-82;Nachtsheim Beilstein J.Org.Chem.2010;6:1-24)中的那些。金属催化剂的非限制性实例包括$AlCl_3$和$FeCl_3$。在一个实施方案中,金属催化剂可为$AlCl_3$。金属催化剂的当量相对于式I-1的化合物的当量的比率可在约0.75至约1.50,诸如约0.75至约1.30,诸如约0.90至约1.30,以及进一步诸如约1.05至约1.15的范围内。式I-2的化合物的当量相对于式I-1的化合物的当量可在约1.0至约3.0,诸如约1.5至约3.0,诸如约1.5至约2.5,以及进一步诸如约1.75至约2.25的范围内。

[0812] 反应时间可从约1小时至约5小时,诸如约2小时至约5小时,以及进一步诸如约2小时至约4小时变化,以使式I-1和I-2的化合物转化成式I-3的化合物。反应温度可在约40℃至约120℃,诸如约60℃至约100℃,以及进一步诸如约70℃至约90℃的范围内。合适的溶剂包括但不限于THF、DCE、乙二醇二甲醚、二噁烷和二乙二醇二甲醚。在一些实施方案中,DCE可为溶剂。

[0813] 步骤b):从I-3和I-4形成II-1

[0814] 在一个实施方案中,可使式I-3的化合物与式I-4的化合物组合以形成式II-1的化合物:

[0815] 

;

[0816] 其中:

[0817] R_4选自H、酰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基氧基、酰胺基、氨基、酯、卤代基、CN、NO_2、羟基、氧化膦、磺酰基、磺酰胺基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,其各自被0、1、2或3个R_{12}取代;

[0818] R_5选自卤代基、$-NR_{10}R_{11}$或$-OR_{11}$,其中R_{10}和R_{11}可连同它们所连接的氮原子一起形成杂环基或杂芳基,并且其中R_{10}和R_{11}各自被0、1、2或3个R_{12}取代;并且

[0819] 对于具有式I-3、I-4或II-1中的任一个的化合物,变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、

R_2、R_3、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{12}和r如以上和本文中所公开。

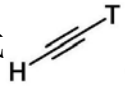
[0820] 在一个实施方案中，X_2可为N，R_1可选自H、烷基、酯、CN和杂芳基，并且R_3可选自H和杂环基。在另一实施方案中，X_2可为N、R_4可为烷氧基，并且R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN和杂芳基。

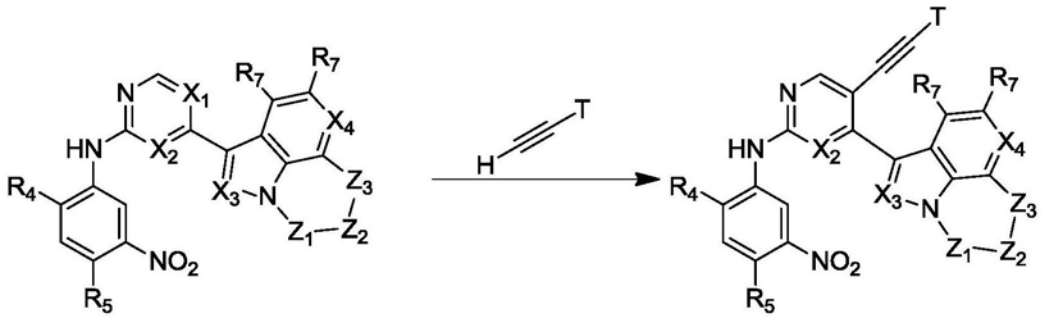
[0821] 可在使用Pd催化方法的情况下组合式I-3的化合物和式I-4的化合物，所述方法诸如但不限于Hartwig(Hartwig等J.Am.Chem.Soc.2006;128:3584-3591)中所述的那些。Pd催化剂的非限制性实例包括$Pd(OAc)_2$和XantPhos、Pd_2dba_3和XantPhos、以及$PdCl_2$(dppf)。在一个实施方案中，Pd催化剂是$Pd(OAc)_2$和XantPhos。Pd催化剂的当量相对于式I-3的化合物的当量的比率可在约0.05至约0.30，诸如约0.10至约0.25，以及进一步诸如约0.20至0.30的范围内。适于这个方法的碱包括但不限于Cs_2CO_3、NaO^tBu、LiHMDS、K_3PO_4、K_2CO_3、NaOMe和KOH。在一个实施方案中，碱是Cs_2CO_3。碱的当量相对于式I-3的化合物的当量的比率可在约1.0至约1.5，诸如约1.1至1.3，以及进一步诸如约1.15至1.25的范围内。式I-4的化合物的当量与式I-3的化合物的当量的比率可在约1.0至约1.5，诸如约1.2至约1.4，以及进一步诸如约1.25至约1.35的范围内。

[0822] 用于这个方法的非限制性示例性溶剂包括DMF、甲苯、二噁烷和DME。在一个实施方案中，溶剂是DMF。反应时间可从约1小时至约24小时，诸如约8小时至约20小时，以及进一步诸如约14小时至约18小时变化以提供式II-1的化合物。反应温度可在约50℃至约150℃，诸如约75℃至约125℃，以及进一步诸如约90℃至约110℃的范围内。

[0823] 另外，可在使用酸催化方法的情况下组合式I-3的化合物和式I-4的化合物。酸催化剂的非限制性实例包括PTSA、TFA和HCl。在一个实施方案中，酸催化剂是PTSA。用于这个方法的溶剂的非限制性实例包括二噁烷、THF和仲丁醇。在一个实施方案中，溶剂是二噁烷。在另一实施方案中，溶剂是仲丁醇。式I-4的化合物的当量与式I-3的化合物的当量的比率可在约1.0至约3.0，诸如约1.5至约2.5，以及进一步诸如约1.75至约2.25的范围内。酸的当量相对于式I-3的化合物的当量的比率可在约2.0至约4.0，诸如约2.5至约3.5，以及进一步诸如约2.75至约3.25的范围内。用于这个方法的反应温度可在约50℃至约150℃，诸如约75℃至约125℃，以及进一步诸如约90℃至约110℃的范围内。反应时间可从约1小时至约24小时，诸如约8小时至约20小时，以及进一步诸如约14小时至约18小时变化以提供式II-1的化合物。

[0824] 步骤c1)：从II-1形成III-1

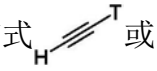
[0825] 在一个实施方案中，可使式II-1的化合物与式  的炔组合以形成式III-1的化合物：

[0826] 

;

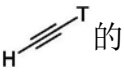
[0827] 其中：

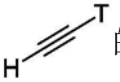
[0828] 对于式II-1的化合物，X_1选自Cl、Br和I；

[0829] 对于具有式  或III-1中的任一个的化合物，T选自H、烷基、芳基、杂环基、杂芳基和甲硅烷基；并且

[0830] 对于具有式II-1或III-1中的任一个的化合物，变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和r如以上和本文中所公开。

[0831] 在一些实施方案中，  表示式III-I中R_1的一非限制性实例。在一个实施方案中，X_2可为N，R_4可选自烷基、烷氧基和卤代基，R_5可选自$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$，并且Z_3可选自CR_8R_9和O。在另一实施方案中，X_2可为N，R_5可选自卤代基、$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$，并且R_3可选自H和杂环基。在另一实施方案中，X_2可为N，R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN和杂芳基，并且R_5可选自卤代基、$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$。

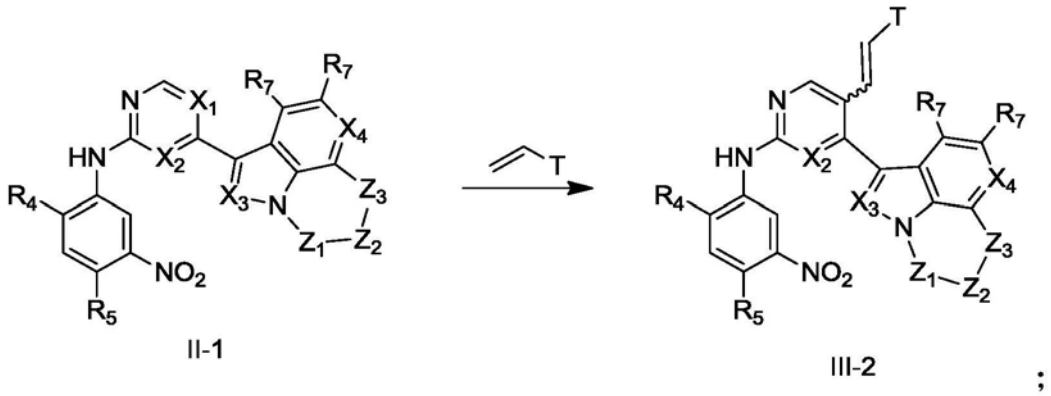
[0832] 可在使用Pd催化方法的情况下组合式II-1的化合物和式  的化合物，所述方法诸如但不限于Sonogashira和Chinchilla(Sonogashira J.Organomet.Chem.2002;653:46-49;Chinchilla和Najera Chem.Soc.Rev.2011;40:5084-5121)中所述的那些。Pd催化剂的非限制性实例包括$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd(dppe)Cl_2$、$Pd(dppp)Cl_2$、$Pd(OAc)_2$以及具有PPh_3添加剂的$PdCl_2$。在一个实施方案中，Pd催化剂是$Pd(PPh_3)_4$。Pd催化剂的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约0.005至约0.150，诸如约0.005至约0.045，诸如约0.015至约0.045，诸如约0.020至约0.035，诸如约0.050至约0.150，诸如约0.075至约0.125，以及进一步诸如约0.015至约0.020的范围内。

[0833] 诸如但不限于CuI的Cu(I)催化剂可用于这个方法中。在一个实施方案中，Cu(I)催化剂的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约0.03至约0.30，诸如约0.08至约0.25，诸如约0.07至约0.15，以及进一步诸如约0.09至约0.12的范围内。  的当量与式II-1的化合物的当量的比率可在约1至约2.5，诸如约1.5至约2.5，以及进一步诸如约1.75至约2.25的范围内。反应可在碱，诸如但不限于三乙胺、二异丙胺、三甲胺、三丙胺、哌啶和二异丙基乙胺存在下进行。在一个实施方案中，碱是三乙胺。在另一实施方案中，碱是二异丙胺。碱的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约1至约3.5，诸如约1.5至约3，诸如约2至约3，以及进一步诸如约2.5至约3.5的范围内。

[0834] 用于这个方法的反应时间可从约1小时至约16小时，诸如约1小时至约12小时，诸如约2小时至约6小时，以及进一步诸如约2小时至约4小时变化以提供式III-1的化合物。在一个实施方案中，反应时间是约2小时至约4小时。反应温度可在约40℃至约100℃，诸如约75℃至约95℃，以及进一步诸如约80℃至约90℃的范围内。适于这个方法的溶剂包括但不限于THF、MeCN、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚和DMF。在一些实施方案中，DMF是溶剂。

[0835] 步骤c2)：从II-1形成III-2

[0836] 在一个实施方案中，可使式II-1的化合物与式的烯组合以形成式III-2的化合物：

[0837] 

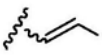
II-1 III-2 ;

[0838] 其中：

[0839] 对于式II-1的化合物，X_1选自Cl、Br或I；

[0840] 对于具有式或III-2中的任一个的化合物，T选自H、烷基、芳基、杂环基、杂芳基和甲硅烷基；并且

[0841] 对于具有式II-1或III-1中的任一个的化合物，变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和r如以上和本文中所公开。

[0842] 在一些实施方案中，  表示式III-2中R_1的一非限制性实例。在一个实施方案中，X_2可为N，R_4可选自烷基、烷氧基和卤代基，R_5可选自$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$，并且Z_3可选自CR_8R_9和O。在另一实施方案中，X_2可为N，R_5可选自卤代基、$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$，并且R_3可选自H和杂环基。在另一实施方案中，X_2可为N，R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN和杂芳基，并且R_5可选自卤代基、$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$。

[0843] 可在使用Pd催化方法的情况下组合式II-1的化合物和式的化合物，所述方法诸如但不限于Beletskaya和Heck(Beletskaya和Cheprakov Chem.Rev.2000;100:3009-3066;Heck和Nolley J.Org.Chem.1972;37:2320-2322)中所述的那些。Pd催化剂的非限制性实例包括$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd(dppe)Cl_2$、$Pd(dppp)Cl_2$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(OAc)_2$、具有$P(t\text{-}Bu)_3 \cdot HBF_4$添加剂的$Pd_2dba_3$以及具有$PPh_3$添加剂的$PdCl_2$。在一个实施方案中，Pd催化剂是具有$P(t\text{-}Bu)_3 \cdot HBF_4$添加剂的$Pd_2dba_3$。在另一实施方案中，Pd催化剂的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约0.005至约0.150，诸如约0.005至约0.045，诸如约0.015至约0.045，诸如约0.020至约0.035，诸如约0.050至约0.150，诸如约0.075至约0.125，以及进一步诸如约0.015至约0.020的范围内。

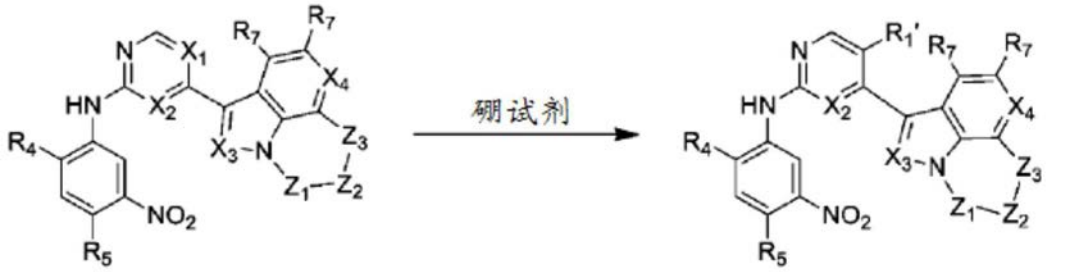
[0844] 的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约1至约2.5，诸如约1.5至

约2.5,以及进一步诸如约1.75至约2.25的范围内。反应可在碱,诸如但不限于三乙胺、二异丙胺、三甲胺、三丙胺、哌啶和二异丙基乙胺存在下进行。在一个实施方案中,碱是三乙胺。碱的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约1至约3.5,诸如约1.5至约3,诸如约2至约3,以及进一步诸如约2.5至约3.5的范围内。

[0845] 反应时间可从约1小时至约24小时,诸如约8小时至约20小时,诸如约12小时至约18小时,诸如约15小时至约17小时,以及进一步诸如约14小时至约18小时变化以提供式III-2的化合物。反应温度可在约40℃至约100℃,诸如约65℃至约95℃,以及进一步诸如约75℃至约85℃的范围内。适合溶剂包括但不限于THF、MeCN、乙二醇二甲醚、二乙二醇二甲醚和DMF。在一些实施方案中,DMF是溶剂。

[0846] 步骤c3):从II-1形成III-3

[0847] 在一个实施方案中,可使式II-1的化合物与硼试剂组合以形成式III-3的化合物:

[0848] 

;

[0849] 其中:

[0850] 对于式II-1的化合物,X_1可选自Cl、Br或I;

[0851] 对于式III-3的化合物,R_1'可选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和杂环基;并且

[0852] 对于具有式II-1或III-3中的任一个的化合物,变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和r如以上和本文中所公开。

[0853] 在一些实施方案中,取代基R_1'表示式III-3中R_1的一非限制性实例。在一个实施方案中,X_2可为N,R_4可选自烷基、烷氧基和卤代基,R_5可选自$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$,并且Z_3可选自CR_8R_9和O。在另一实施方案中,X_2可为N,R_5可选自卤代基、$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$,并且R_3可选自H和杂环基。在另一实施方案中,X_2可为N,R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN和杂芳基,并且R_5可选自卤代基、$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$。在一些实施方案中,硼试剂的一非限制性清单包括硼酸、硼酸根、硼酸频哪醇酯、三氟硼酸盐、有机硼烷、MIDA硼酸酯和有机硼酸酯。在一个实施方案中,硼试剂是硼酸。在另一实施方案中,硼试剂是硼酸酯。在另一实施方案中,硼试剂是硼酸频哪醇酯。

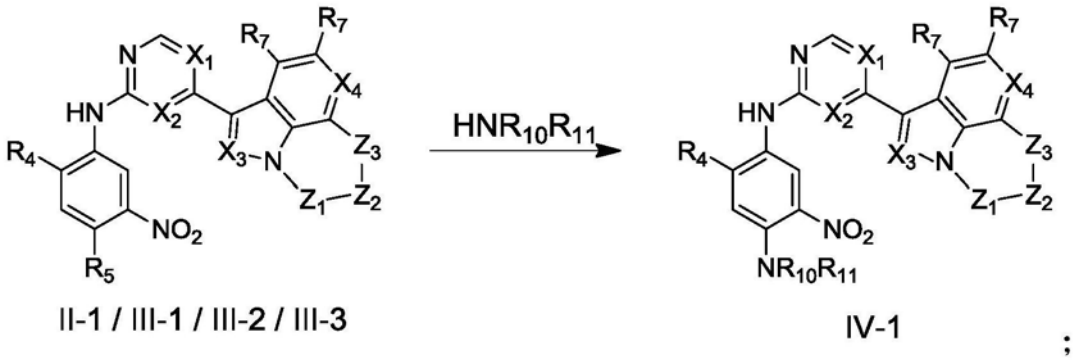
[0854] 可在使用Pd催化方法的情况下使式II-1的化合物与硼试剂组合,所述方法诸如但不限于Kashinath(Kashinath等Tetrahedron.2002;58:9633-9695)中所述的那些。Pd催化剂的非限制性实例包括$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd(dppe)Cl_2$、$Pd(dppp)Cl_2$、$Pd(dppf)Cl_2$、$Pd(OAc)_2$、具有$P(t\text{-}Bu)_3 \cdot HBF_4$添加剂的$Pd_2dba_3$以及具有$PPh_3$添加剂的$PdCl_2$。在一个实施方案中,Pd催化剂是具有$P(t\text{-}Bu)_3 \cdot HBF_4$添加剂的$Pd_2dba_3$。Pd催化剂的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约0.005至约0.150,诸如约0.005至约0.045,诸如约0.015至约0.045,诸如约0.020至约0.035,诸如约0.050至约0.150,诸如约0.075至约0.125,以及进一步诸如约0.015至约0.020的范围内。

[0855] 硼试剂的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约1至约2，诸如约1.1至约1.9，以及进一步诸如约1.25至约1.75的范围内。反应可在碱，诸如但不限于K_2CO_3、KO^tBu、K_3PO_4、KOH、NaOH、三乙胺、NaO^tBu和Cs_2CO_3存在下进行。在一个实施方案中，碱是K_2CO_3。碱可在约0.5M至约3.5M，诸如约0.5M至约2.5M，诸如约1.0M至约2.5M，以及进一步诸如约1.5M至约2.5M的范围内的浓度下溶解于水中。在另一实施方案中，碱在约2M的浓度下溶解于水中。碱的当量相对于式II-1的化合物的当量的比率可在约1至约3.5，诸如约1.5至约3，诸如约2至约3.5，以及进一步诸如约2.5至约3.5的范围内。

[0856] 反应时间可从约1小时至约8小时，诸如约1小时至约6小时，以及进一步诸如约1小时至约4小时变化以实现向式III-3的化合物的转化。在一个实施方案中，反应时间是约1小时至约3小时。反应温度可在约40℃至约100℃，诸如约65℃至约95℃，以及进一步诸如约75℃至约85℃的范围内。适合溶剂可包括但不限于THF、MeCN、乙二醇二甲醚、甲苯、二乙二醇二甲醚、二噁烷和DMF。在一些实施方案中，甲苯是溶剂。

[0857] 步骤d1)：从II-1、III-1、III-2或III-3和$HNR_{10}R_{11}$形成IV-1

[0858] 在一个实施方案中，可使具有式II-1、III-1、III-2或III-3中的任一个的化合物与$HNR_{10}R_{11}$组合以形成式IV-1的化合物：

[0859] 

;

[0860] 其中：

[0861] 对于具有式II-1、III-1、III-2或III-3中的任一个的化合物，R_5是卤代基；并且

[0862] 对于具有式II-1、III-1、III-2、III-3或IV-1中的任一个的化合物，变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和r如以上和本文中所公开。

[0863] 在一个实施方案中，X_1可为CR_1，X_2可为N，X_3可选自H和杂环基，并且Z_3可选自CR_8R_9、NR_9和O。在另一实施方案中，X_2可为N，R_4可选自烷基、烷氧基和卤代基，并且Z_2可为CR_8R_9，其中R_8和R_9可连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基。在另一实施方案中，X_2可为N，R_7可为H，并且R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN和杂芳基。

[0864] 反应可在碱，诸如但不限于K_2CO_3、Na_2CO_3、K_3PO_4、Cs_2CO_3、NaO^tBu、KO^tBu、NaOH和KOH存在下进行。在一个实施方案中，K_2CO_3是碱。碱的当量相对于式II-1、III-1、III-2或III-3的化合物的当量的比率可在约1至约4，诸如约2至约4，以及进一步诸如约3至约4的范围内。在一些实施方案中，碱的当量相对于式II-1、III-1、III-2或III-3的化合物的当量的比率可为约3.5至约4。

[0865] $HNR_{10}R_{11}$的当量相对于式II-1、III-1、III-2或III-3的化合物的当量的比率可在约1至约4，诸如约1.5至约3.5，诸如约2至约3，以及进一步诸如约2.5至约2.75的范围内。在一个实施方案中，$HNR_{10}R_{11}$的当量相对于式II-1、III-1、III-2或III-3的化合物的当量的比

率可为约2.5至约2.75。适合溶剂包括但不限于THF、2-MeTHF、MeCN、DMF和仲丁醇。在一个实施方案中，溶剂是MeCN。在另一实施方案中，溶剂是DMF。反应时间可从约1小时至约24小时，诸如约2小时至约12小时，以及进一步诸如约4小时至约8小时变化。在一个实施方案中，反应时间是约1小时至约3小时。反应温度可从约50℃至约120℃，诸如约60℃至约80℃，诸如约80℃至约120℃，以及进一步诸如约95℃至约105℃变化。

[0866] 步骤d2)：从II-1、III-1、III-2或III-3和HOR_{11}形成IV-2

[0867] 在一个实施方案中，可使具有式II-1、III-1、III-2或III-3中的任一个的化合物与HOR_{11}组合以形成式IV-2的化合物：

[0868] 

[0869] 其中：

[0870] 对于具有式II-1、III-1、III-2或III-3中的任一个的化合物，R_5可为卤代基；并且

[0871] 对于具有式II-1、III-1、III-2、III-3或IV-2中的任一个的化合物，变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和r如以上和本文中所公开。

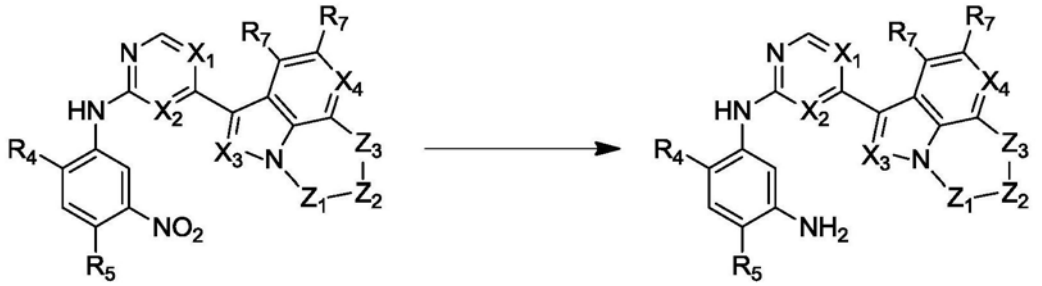
[0872] 在一个实施方案中，X_1可为CR_1，X_2可为N，X_3可选自H和杂环基，并且Z_3可选自CR_8R_9、NR_9和O。在另一实施方案中，X_2可为N，R_4可选自烷基、烷氧基和卤代基，并且Z_2可为CR_8R_9，其中R_8和R_9可连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基。在另一实施方案中，X_2可为N，R_7可为H，并且R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN和杂芳基。

[0873] 反应可在碱，诸如但不限于NaH、KH和LiH存在下进行。在一个实施方案中，碱是NaH。碱的当量相对于式II-1或III-1的化合物的当量的比率可在约1至约4，诸如约2至约4，以及进一步诸如约3至约4的范围内。在一些实施方案中，碱的当量相对于式II-1或III-1的化合物的当量是约2.75至约3.25。

[0874] HOR_{11}的当量相对于式II-1、III-1、III-2或III-3的化合物的当量的比率可在约1至约2，诸如约1.2至约1.8，以及进一步诸如约1.5至约1.75的范围内。适合溶剂包括但不限于THF、2-MeTHF、DMF和二噁烷。在一个实施方案中，溶剂是THF。在另一实施方案中，溶剂是DMF。在一个实施方案中，可首先组合碱和HOR_{11}，并且在约20℃至约25℃下搅拌约10分钟至约15分钟。接着，添加式II-1、III-1、III-2或III-3的化合物。当添加完成时，反应时间可从约1小时至约24小时，诸如约2小时至约20小时，诸如约12小时至约18小时，以及进一步诸如约8小时至约20小时变化。反应温度可从约30℃至约80℃，诸如约40℃至约60℃，以及进一步诸如约45℃至约55℃变化。

[0875] 步骤e)：从II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2形成V-1

[0876] 在一个实施方案中，可使具有式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2中的任一个的化合物转化成式V-1的化合物：

[0877] 

II-1 / III-1 / III-2 / III-3 / IV-1 / IV-2 V-1 ;

[0878] 其中：

[0879] 对于具有式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1、IV-2或V-1中的任一个的化合物，变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和r如上所定义。

[0880] 在一个实施方案中，X_2可为N，R_5可选自$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$，并且X_3可选自H和杂环基。在另一实施方案中，X_2可选自N和CR_2，R_4可选自H、烷基、烷氧基和卤代基，并且R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN和杂芳基。

[0881] 在一个实施方案中，可通过使硝基氢化以产生式V-1的化合物的氨基来进行具有式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2中的任一个的化合物向式V-1的化合物的转化。在H_2存在下，合适的氢化催化剂包括但不限于雷尼镍(Raney Ni)、$Pd(OH)_2$、PtO_2和Pd/C。在一个实施方案中，Pd/C是氢化催化剂。氢化催化剂装载量可选自约2％Pd/C、约4％Pd/C、约6％Pd/C、约8％Pd/C、约15％Pd/C和约20％Pd/C。在一个实施方案中，氢化催化剂装载量是约10％Pd/C。氢化催化剂的当量与式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2的化合物的当量的比率可为约0.01至约0.25，诸如约0.05至约0.15，以及进一步诸如约0.05至约0.20。在一个实施方案中，氢化催化剂与式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2的化合物的比率是约0.075至约0.125。在另一实施方案中，氢化催化剂与式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2的化合物的比率可为约0.125至约0.175。

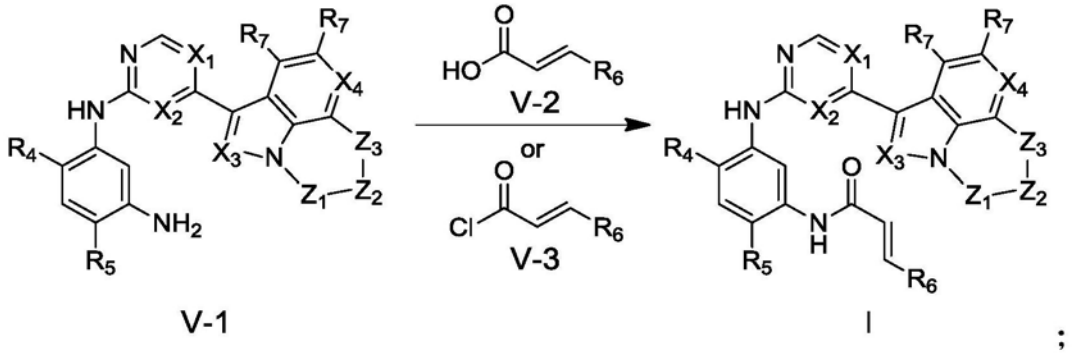
[0882] 在另一实施方案中，可通过采用可氧化金属和质子源使硝基还原以提供V-1氨基来进行式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2的化合物向式V-1的化合物的转化。可氧化金属的实例包括但不限于铁、氯化亚锡、锌和雷尼镍。质子源的非限制性实例包括盐酸、乙酸、甲酸和氯化铵。在一个实施方案中，可氧化金属是锌。在另一实施方案中，质子源是氯化铵。示例性组合可包括铁和盐酸、氯化亚锡和盐酸、锌和氯化铵、以及雷尼镍和甲酸。式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2的化合物的当量与锌金属的当量的比率可为约1/4至约1/10，诸如约1/4至约1/8，诸如约1/6至约1/10，以及进一步诸如约1/5至约1/7。式II-1、III-1、III-2、III-3、IV-1或IV-2的化合物的当量与氯化铵的当量的比率可为约1/6至约1/18，诸如约1/6至约1/10，诸如约1/8至约1/18，诸如约1/10至约1/18，诸如约1/8至约1/16，以及进一步诸如约1/8至约1/12。

[0883] 反应时间可从约10分钟至约24小时，诸如约30分钟至约4小时，诸如约30分钟至约2小时，诸如约2小时至约20小时，诸如约15分钟至约4小时，诸如约15分钟至约2小时，诸如约15分钟至约1小时，以及进一步诸如约15分钟至约45分钟变化。合适的溶剂包括但不限于丙酮、MeOH、THF、EtOH、DMF和EtOAc。合适的溶剂混合物包括但不限于丙酮/水、MeOH/水、THF/水、EtOH/水、DMF/水和EtOAc/水。在一些实施方案中，溶剂混合物可选自丙酮/水和

MeOH/水。在一个实施方案中，溶剂混合物是丙酮/水。反应温度可从约15℃至约50℃，诸如约15℃至约40℃，诸如约15℃至约35℃，诸如约15℃至约30℃，诸如约20℃至约30℃，以及进一步诸如约20℃至约25℃变化。

[0884] 步骤f)：从V-1和V-2或V-3形成I

[0885] 在一个实施方案中，可使式V-1的化合物与式V-2或V-3的化合物组合以形成式VI-1的化合物：

[0886] 

;

[0887] 其中：

[0888] 对于具有式V-2、V-3或I中的任一个的化合物，R_6可选自H、酰基、烷基、氨基、CN、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R_{12}取代；并且

[0889] 对于具有式V-1、V-2、V-3或I中的任一个的化合物，变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和r如上所定义。

[0890] 在一个实施方案中，X_2可为N，R_3可选自H和杂环基，并且R_5可选自$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$。在另一实施方案中，R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN，杂环基和杂芳基，并且R_5可选自$-NR_{10}R_{11}$和$-OR_{11}$。在另一实施方案中，X_2可为N，R_1可选自H、烷基、酯、卤代基、CN、杂环基和杂芳基，并且R_6可选自H和烷基。在另一实施方案中，X_2可为N，R_7可为H，Z_2可为CR_8R_9，其中R_8和R_9可连同它们所连接的碳原子一起形成氧代基，并且R_4可选自H、烷基、烷氧基和卤代基。

[0891] 在一个实施方案中，可在使用偶联试剂和碱的情况下组合式V-1的化合物和式V-2的化合物以形成式I的化合物。偶联试剂的实例包括但不限于DCC、EDCI、HATU、HBTU、TBTU和T3P。在一个实施方案中，偶联试剂是EDCI。偶联试剂的当量与式V-1的化合物的当量的比率可在约1.75至约2.25，诸如约1.75至约2.0，诸如约1.90至约2.25，以及进一步诸如约1.95至约2.05的范围内。碱的非限制性实例包括哌啶、三乙胺、二异丙胺和二异丙基乙胺。在一个实施方案中，碱是三乙胺。碱与式V-1的化合物的比率可在约0.75至约3.5，诸如约1至约3，诸如约1.5至约2.5，以及进一步诸如约1.75至约2.25的范围内。在一个实施方案中，碱与式V-1的化合物的比率是约1.75至约2.25。

[0892] 偶联催化剂可任选添加至反应中。在一个实施方案中，添加偶联催化剂至组合中。在另一实施方案中，不添加偶联催化剂至组合中。合适的偶联催化剂包括但不限于吡啶、N-甲基咪唑、咪唑、DABCO、4-(二甲基氨基)吡啶和4-(吡咯烷子基)吡啶。合适的偶联催化剂的一非限制性实例是4-(二甲基氨基)吡啶。偶联催化剂的当量与式V-1的化合物的当量的比率可在约0.01至约0.25，诸如约0.01至约0.20，诸如约0.05至约0.15，以及进一步诸如约0.05至约0.10的范围内。在一个实施方案中，偶联催化剂与式V-1的化合物的比率在约0.05至约0.10的范围内。式V-2的化合物的当量与式V-1的化合物的当量的比率可在约1.75至约

2.25，诸如约1.75至约2.0，诸如约1.90至约2.25，以及进一步诸如约1.95至约2.05的范围内。在一个实施方案中，式V-2的化合物的当量与式V-1的化合物的当量的比率在约1.95至约2.05的范围内。

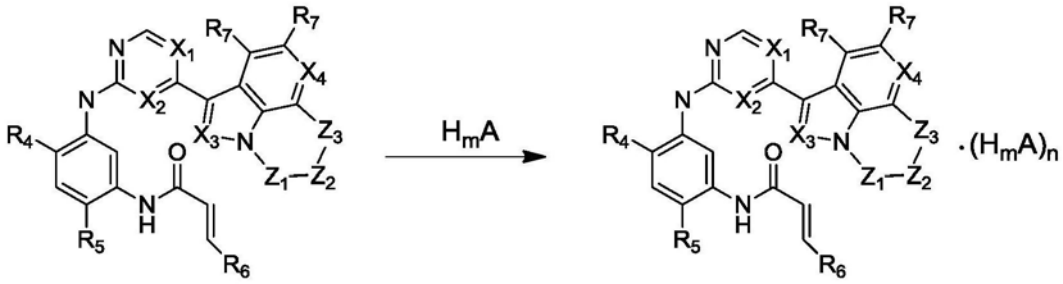
[0893] 反应时间可从约15分钟至约24小时，诸如约15分钟至约2小时，诸如约6小时至约8小时，诸如约8小时至约16小时，以及进一步诸如约16小时至约24小时变化。反应温度可从约15℃至约50℃，诸如约15℃至约40℃，诸如约15℃至约35℃，诸如约15℃至约30℃，诸如约20℃至约30℃，以及进一步诸如约20℃至约25℃变化。合适的溶剂包括但不限于DCM、DMF、THF、乙醚、MeCN和EtOAc。在一些实施方案中，DCM是溶剂。在其它实施方案中，DMF是溶剂。

[0894] 在另一实施方案中，可使式V-1的化合物与式V-3的化合物组合以形成式I的化合物。可在碱存在下组合式V-1和V-3的化合物。碱的非限制性实例包括二异丙胺、三乙胺、哌啶和二异丙基乙胺。在一些实施方案中，碱是三乙胺。式V-3的化合物的当量与式V-1的化合物的当量的比率可在0.75至约1.25，诸如约0.75至约1.0，诸如约0.90至约1.25，以及进一步诸如约0.95至约1.05的范围内。在一些实施方案中，式V-3的化合物与式V-1的化合物的比率是约0.95至约1.05。

[0895] 合适的溶剂包括但不限于DMF、DCM、THF、MeCN、吡啶、乙醚和EtOAc。在一个实施方案中，溶剂是DCM。在另一实施方案中，溶剂是DMF。反应温度可在约-10℃至约25℃，诸如约-10℃至约10℃，诸如约-5℃至约25℃，诸如约-5℃至约10℃，诸如约20℃至约25℃，以及进一步诸如约-5℃至约5℃的范围内。在一些实施方案中，组合包括添加式V-3的化合物至V-1的化合物中。在一些实施方案中，反应温度可为约-5℃至约5℃直至式V-3的化合物添加完成，接着调整反应温度至约20℃至约25℃。反应时间可从约15分钟至约24小时，诸如约15分钟至约2小时，诸如约30分钟至约1小时，诸如约6小时至约8小时，诸如约8小时至约16小时，以及进一步诸如约16小时至约24小时变化。

[0896] 步骤g)：从VI-1和H_mA形成VI-2

[0897] 在一些实施方案中，可使式I的化合物与式H_mA酸组合以形成式VI-1酸加成盐：

[0898] 

I VI-1 ；

[0899] 其中：

[0900] 对于具有式I和VI-1中的任一个的化合物，变量X_1、X_2、X_3、X_4、Z_1、Z_2、Z_3、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}和r如以上和本文中所公开；

[0901] A是布朗斯特-洛利(Bronsted-Lowry)酸的阴离子形式；

[0902] m是1、2或3；并且

[0903] n是1、2或3。

[0904] 如本文所用，“布朗斯特-洛利酸”是能够向接受体碱贡献一个或多个质子的化合物。布朗斯特-洛利酸的“阴离子形式”是给定布朗斯特-洛利酸的部分或完全去质子化共轭碱。举例来说，式I的化合物含有一个或多个可充当用以接受来自布朗斯特-洛利酸的质子的碱的氮原子。变量“n”用于指示式I的化合物:酸化学计量的范围。布朗斯特-洛利酸自身可含有一个或多个用于贡献的酸性质子，其用变量“m”表示。酸$(H_mA)_n$的值包括但不限于以下：

[0905] A是Cl^-，并且m是1；

[0906] A是Br^-，并且m是1；

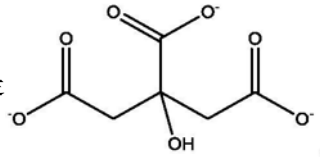
[0907] A是$MeSO_2^-$，并且m是1；

[0908] A是$PhSO_2^-$，并且m是1；

[0909] A是4-甲基苯基SO_2^-，并且m是1；

[0910] A是-OC(O)-C(O)O^-，并且m是2；

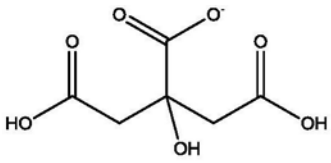
[0911] A是-OC(O)-CH_2-C(O)O^-，并且m是2；

[0912] A是  ，并且m是3；

[0913] A是SO_4^{3-}，并且m是3；和

[0914] A是PO_4^{3-}，并且m是3。

[0915] 在一些实施方案中，A是Cl^-，m是1，并且n是1或2。在其它实施方案中，A是Cl^-，m是1，并且n是1或2。在一些实施方案中，A是$MeSO_2^-$，m是1，并且n是1或2。在其它实施方案中，A是

 ，m是1，并且n是1或2。

[0916] “H_mA”酸的非限制性实例由Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences(1977)66:1-19中所述，诸如己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、硫酸、硼酸、樟脑酸、樟脑磺酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、葡萄糖酸、十二烷基硫酸、乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、葡庚糖酸、甘油磷酸、葡萄糖酸、庚酸、己酸、氢碘酸、2-羟基-乙烷磺酸、乳糖酸、月桂酸、十二烷基磺酸、苹果酸、顺丁烯二酸、丙二酸、甲烷磺酸、2-萘磺酸、烟酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸(pamoic acid)、果胶酸、过氧单硫酸、3-苯基丙酸、苦味酸、特戊酸、丙酸、硬脂酸、丁二酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一烷酸、戊酸等。在一个实施方案中，其中m是1的“H_mA”酸的非限制性实例包括盐酸、甲烷磺酸、氢溴酸、苯磺酸、对甲苯磺酸等。在另一实施方案中，其中m可为大于1的整数的“H_mA”酸的非限制性实例包括草酸(m是2)、磷酸(m是3)、柠檬酸(m是3)、丙二酸(m是2)、硫酸(m是2)等。式VI-1酸加成盐的非限制性实例包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)、苯磺酸盐(besylate)、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、反丁烯二酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟

基-乙烷磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。

[0917] 在一些实施方案中，可首先将式I的化合物溶解或混悬于溶剂中。在一些实施方案中，溶剂可为醇，诸如但不限于MeOH、EtOH、IPA或2-BuOH。在其它实施方案中，溶剂可为非醇性溶剂，诸如但不限于DCM、EtOAc、THF、乙醚、丙酮、庚烷或乙腈。在另一实施方案中，溶剂可为两种或更多种任何以上提及的溶剂的混合物。

[0918] 在添加式I的化合物至溶剂系统中之后，可加热混合物至约30℃至约100℃，诸如约30℃至约75℃，诸如约50℃至约100℃，诸如约35℃至约55℃，诸如约45℃至约55℃，诸如约50℃至约75℃，以及进一步诸如约60℃至85℃的温度。随后，可添加纯的或呈于溶剂中的混合物形式的H_mA，并且可搅拌所得混合物约1小时至约5小时，诸如约1小时至约3小时，以及进一步诸如约1小时至约2小时。H_mA与式I的化合物的比率可在约0.75至约3.5，诸如约1至约3，诸如约1至约2，诸如约1至约1.5，诸如约1至约1.25，诸如约1至约1.15，以及进一步诸如约0.95至约1.05的范围内。可接着冷却混合物至约-10℃至约室温，诸如约0℃至约室温，诸如约0℃至约10℃，以及进一步诸如约15℃至约室温的温度。在一个实施方案中，可冷却混合物至约室温。一非限制性实例将为式I的化合物在给定溶剂中的初始温度在约55℃下，添加含H_mA的溶剂，搅拌约1.5小时以及冷却至约室温。

[0919] 诱导结晶的非限制性方法包括冷却，添加反溶剂，用器具刮擦结晶容器，通过添加一种或多种种晶，或这些方法的组合。在一个实施方案中，可冷却混合物以诱导结晶。在另一实施方案中，可添加反溶剂以诱导结晶。在另一实施方案中，可通过冷却和添加反溶剂来诱导结晶。反溶剂的非限制性实例包括庚烷、己烷、戊烷和二丁基醚。在一个实施方案中，可添加庚烷。在结晶后，可过滤混合物以分离式VI-1的化合物。在一些实施方案中，可通过以下方式来分离式VI-1的化合物：倾析母液，蒸发混合物中的挥发性溶剂，固体-液体离心，以及使用固相结晶碱来诱导结晶，随后从碱进行移除。所得酸加成盐的化学计量n可通过使用为本领域技术人员所知的许多分析方法中的任一个来确定，所述方法诸如但不限于质谱分析、元素分析和NMR波谱法。

[0920] 用于式I的化合物的示例性制备顺序

[0921] 在一个非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤e)、接着步骤f)。在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤d1)、步骤e)、接着步骤f)。在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤d2)、步骤e)、接着步骤f)。

[0922] 在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c1)、步骤d1)、步骤e)、接着步骤f)。在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c1)、步骤d2)、步骤e)、接着步骤f)。

[0923] 在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c2)、步骤d1)、步骤e)、接着步骤f)。在另一非限制性

实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c2)、步骤d2)、步骤e)、接着步骤f)。

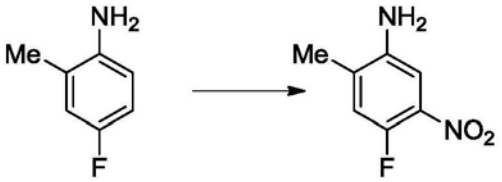
[0924] 在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c3)、步骤d1)、步骤e)、接着步骤f)。在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c3)、步骤d2)、步骤e)、接着步骤f)。

[0925] 在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c1)、步骤e)、接着步骤f)。在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c2)、步骤e)、接着步骤f)。在另一非限制性实施方案中，可使用以下顺序的如上所述的一般性方法步骤来形成式I的化合物：步骤a)、步骤b)、步骤c3)、步骤e)、接着步骤f)。

[0926] 实施例

[0927] 中间体A1

[0928] 4-氟-2-甲基-5-硝基苯胺

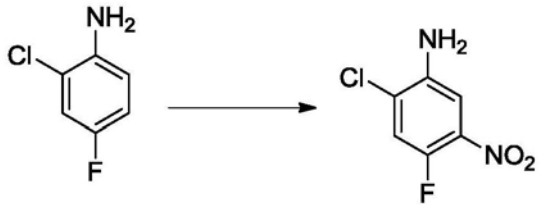
[0929] 

A1

[0930] 在0℃下添加4-氟-2-甲基苯胺(1g，8mmol)至浓硫酸(15mL)中，随后添加硝酸胍(1g，8mmol)。接着使混合物升温至室温，并且搅拌30分钟。随后，将混合物倾于冰上，并且用氢氧化钠水溶液(4N)中和直至pH是9。接着用EtOAc和水稀释混合物，分离有机相，并且水相用额外EtOAc(2x)萃取。合并的有机层用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩以产生呈橙色固体状的4-氟-2-甲基-5-硝基苯胺(A1)。

[0931] 中间体A2

[0932] 2-氯-4-氟-5-硝基苯胺

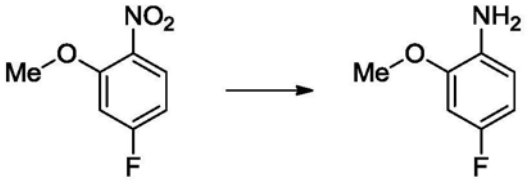
[0933] 

A2

[0934] 在0℃下添加2-氯-4-氟苯胺(1g，7mmol)至浓硫酸(15mL)中，随后添加硝酸胍(875mg，7mmol)。使混合物升温至室温，并且搅拌2小时。随后，将混合物倾于冰上，并且用氢氧化钠水溶液(4N)中和直至pH是9。用EtOAc和水稀释混合物，分离有机相，并且水相用额外EtOAc(2x)萃取。合并的有机层用水洗涤，经硫酸钠干燥，过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0％-10％EtOAc/庚烷)来纯化以提供呈浅棕色固体状的2-氯-4-氟-5-硝基苯胺(A2)。

[0935] 中间体A3

[0936] 4-氟-2-甲氧基苯胺

[0937] 

A3

[0938] 向4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯(100g,0.584mol)于MeOH(1.5L)中的溶液中添加10%-Pd/C(10g)。将混合物在室温下在氢气氛围下搅拌过夜。随后,过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液以提供呈棕色油状的4-氟-2-甲氧基苯胺(A3)。

[0939] 中间体A4

[0940] 4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺

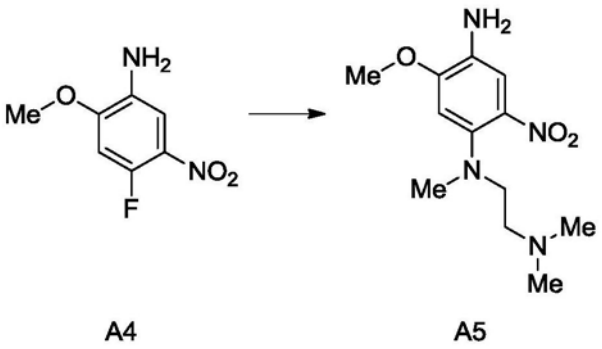
[0941] 

A3 A4

[0942] 在-10℃下向浓硫酸溶液(800mL)中添加4-氟-2-甲氧基苯胺(A3)(79.4g,0.562mol),接着历经1小时的过程添加硝酸胍(68.7g,0.562mol)。在0℃下搅拌混合物2小时。随后,用碳酸氢钠处理反应混合物直至pH是7。接着过滤反应混合物,并且滤液用DCM(5Lx2)萃取。分离的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以提供呈棕色固体状的4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(A4)。

[0943] 中间体A5

[0944] N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺

[0945] 

A4 A5

[0946] 使4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(A4)(2g,10.8mmol)与N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(1.2g,11.8mmol)和碳酸钾(3.0g,21.6mmol)在MeCN(20mL)中组合。在80℃下搅拌混合物2小时。在冷却后,过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液以提供呈红色油状的N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(A5)。

[0947] 中间体A6

[0948] 2-乙基-4-氟-1-硝基苯

[0949] 

A6

[0950] 向4-氟-2-碘-1-硝基苯(2.37g,8.9mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加含二乙基锌的甲苯(13.3mL,13.3mmol)和四(三苯基-膦)钯(0)(0.5g,0.43mmol)。加热混合物至回流,持续30分钟。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(庚烷/EtOAc)来纯化以产生呈红色油状的2-乙基-4-氟-1-硝基苯(A6)。

[0951] 中间体A7

[0952] 2-乙基-4-氟苯胺

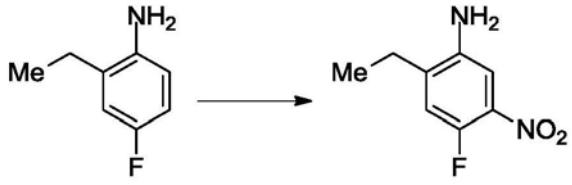
[0953] 

A6 A7

[0954] 向2-乙基-4-氟-1-硝基苯(A6)(0.68g,5.7mmol)于MeOH(30mL)中的溶液中添加10%-Pd/C(0.3g),并且在室温下在氢气氛围下搅拌所得混合物2小时。随后,过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液以提供呈棕色油状的2-乙基-4-氟苯胺(A7)。

[0955] 中间体A8

[0956] 2-乙基-4-氟-5-硝基苯胺

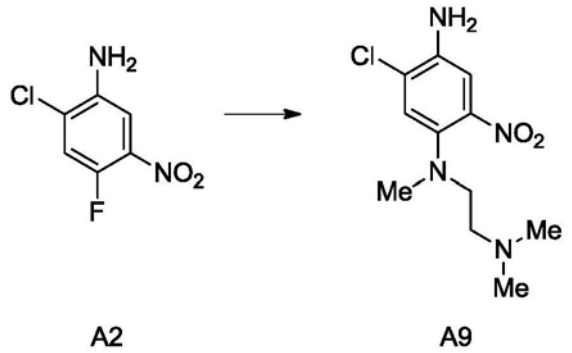
[0957] 

A7 A8

[0958] 以类似于2-氯-4-氟-5-硝基苯胺(A2)的方式从2-乙基-4-氟苯胺(A7)合成2-乙基-4-氟-5-硝基苯胺(A8)。

[0959] 中间体A9

[0960] 5-氯-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺

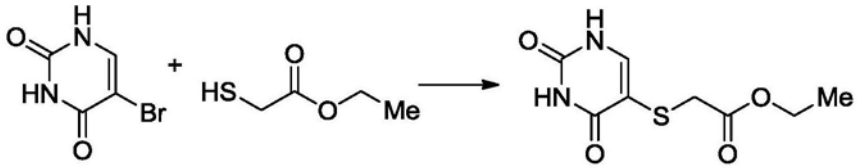
[0961] 

A2 A9

[0962] 以类似于N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(A5)的方式,采用2-氯-4-氟-5-硝基苯胺(A2)合成5-氯-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(A9)。

[0963] 中间体A10

[0964] 2-((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)硫基)乙酸乙酯

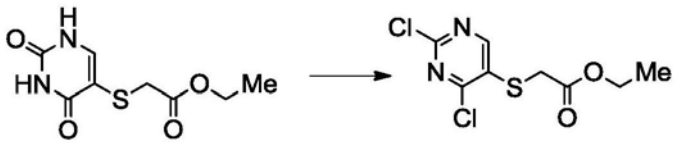
[0965] 

A10

[0966] 用硫酸氢四丁铵(4.6g,13.5mmol)和碳酸钾(16g,116mmol)处理5-溴嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10g,52mmol)和2-巯基乙酸乙酯(10g,83mmol)于DMF(100mL)中的溶液,并且在室温下搅拌过夜。随后,过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液以提供2-((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)硫基)乙酸乙酯(A10)。

[0967] 中间体A11

[0968] 2-((2,4-二氯嘧啶-5-基)硫基)乙酸乙酯

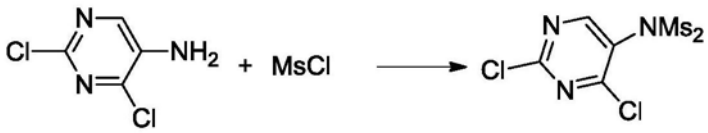
[0969] 

A10 A11

[0970] 向2-(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基硫基)乙酸乙酯(A10)(8g,34.8mmol)于氧氯化磷(50mL)中的溶液中添加二甲基苯胺(1ml,8.7mmol)。在110℃下搅拌所得混合物1小时。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且将所得残余物倾于冰上。接着用DCM萃取所得混合物,并在真空中浓缩合并的有机层,并且通过在硅胶上进行快速柱色谱法(石油醚/EtOAc=20/1)来纯化所得残余物,从而提供2-((2,4-二氯嘧啶-5-基)硫基)乙酸乙酯(A11)。

[0971] 中间体A12

[0972] N-(2,4-二氯嘧啶-5-基)-N-(甲基磺酰基)甲烷磺酰胺

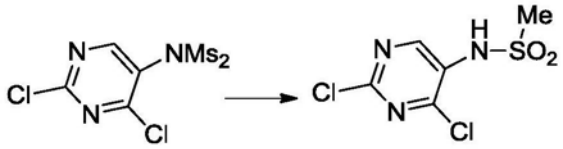
[0973] 

A12

[0974] 在室温下向2,4-二氯嘧啶-5-胺(3.2g,20mmol)和DIPEA(10.34g,80mmol)于DCM(500mL)中的溶液中添加MsCl(9.16g,80mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。随后,在真空中浓缩混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(石油醚/EtOAc=3/1)来纯化,从而提供呈黄色固体状的N-(2,4-二氯嘧啶-5-基)-N-(甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(A12)。

[0975] 中间体A13

[0976] N-(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲烷磺酰胺

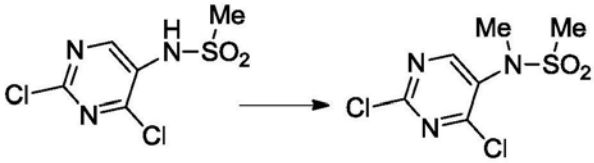
[0977] 

A12 A13

[0978] 在30℃下搅拌N-(2,4-二氯嘧啶-5-基)-N-(甲基磺酰基)甲烷磺酰胺(A12)(3.4g,10.62mmol)和碳酸钾(2.93g,21.24mmol)于MeCN(200mL)中的混合物6小时。随后,过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液以提供N-(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲烷磺酰胺(A13)。

[0979] 中间体A14

[0980] N-(2,4-二氯嘧啶-5-基)-N-甲基甲烷磺酰胺

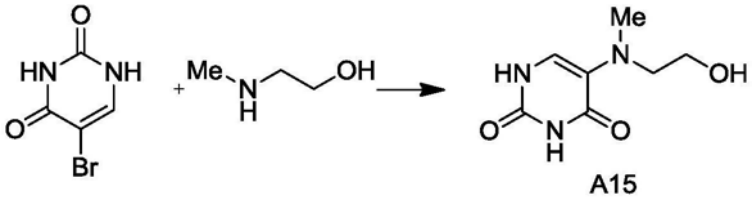
[0981] 

A13 A14

[0982] 向含N-(2,4-二氯嘧啶-5-基)甲烷磺酰胺(A13)的MeCN(200mL)中添加碳酸钾(7.33g,53.1mmol)和碘甲烷(7.54g,53.1mmol)。在30℃下搅拌所得混合物2天。随后,过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液。在EtOAc中重结晶所得残余物以提供呈白色固体状的N-(2,4-二氯嘧啶-5-基)-N-甲基甲烷磺酰胺(A14)。

[0983] 中间体A15

[0984] 5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮

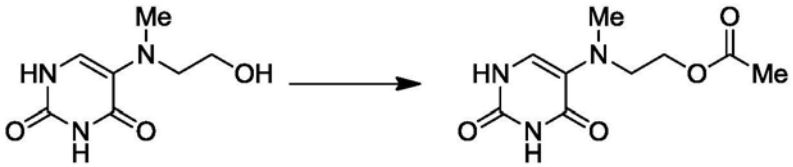
[0985] 

A15

[0986] 在100℃下搅拌5-溴嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(10g,52.6mmol)和2-(甲基氨基)乙醇(50mL)的混合物17小时。在冷却后,添加DCM(100mL),并且有白色固体沉淀。过滤混合物以提供呈白色固体状的5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(A15)。

[0987] 中间体A16

[0988] 乙酸2-((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)(甲基)氨基)乙酯

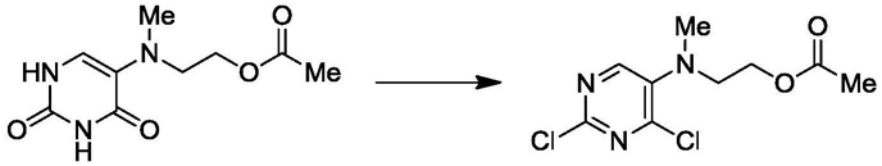
[0989] 

A15 A16

[0990] 向5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮(A15)(9g,48.6mmol)于吡啶(150mL)中的溶液中添加乙酸酐(9.2ml,97.2mmol)。在50℃下搅拌所得混合物5小时。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物用乙醚稀释。过滤所得溶液以提供呈白色固体状的乙酸2-((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-基)(甲基)氨基)乙酯(A16)。

[0991] 中间体A17

[0992] 乙酸2-((2,4-二氯嘧啶-5-基)(甲基)氨基)乙酯

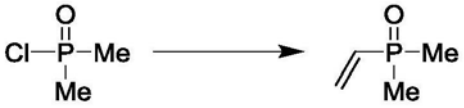
[0993] 

A16 A17

[0994] 在100℃下搅拌乙酸2-((2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢-嘧啶-5-基)(甲基)氨基)-乙酯(A16)(3.2g,10mmol)于磷酰氯(20mL)中的混合物17小时。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物用水和DCM稀释。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(DCM/MeOH=98/2)来纯化以提供呈浅黄色油状的乙酸2-((2,4-二氯嘧啶-5-基)(甲基)氨基)乙酯(A17)。

[0995] 中间体A18

[0996] 二甲基(乙烯基)膦氧化物

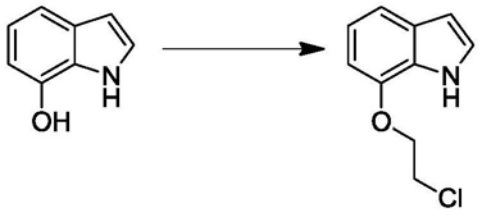
[0997] 

A18

[0998] 向二甲基膦酰氯(1.00g,8.89mmol)于DCM(44mL)中的冷却至-78℃的溶液中添加含乙烯基溴化镁的THF(1M,11.6mL,11.6mmol),并且搅拌混合物1小时。向混合物中添加饱和氯化铵水溶液(2mL)。在升温至室温之后,将所得混合物在使用DCM(200mL)下经硅胶垫过滤。接着用10%(含7N氨的MeOH)/DCM洗脱硅胶垫,并且在真空中浓缩所得混合物。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0→5%(含0.35N氨的MeOH)/DCM)来纯化以提供呈浅黄色固体状的二甲基(乙烯基)膦氧化物(A18)。

[0999] 中间体B1

[1000] 7-(2-氯乙氧基)吲哚

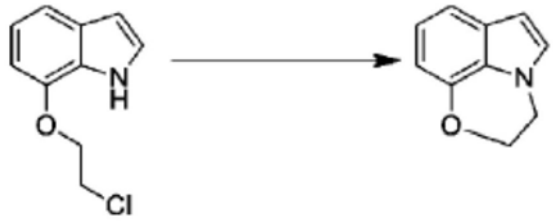
[1001] 

B1

[1002] 向7-羟基吲哚(4.5g,33.8mmol)和THF(200mL)的混合物中添加三苯基膦(17.7g,67.7mmol)、偶氮二甲酸二异丙酯(13.3mL,67.7mmol)和2-氯乙醇(4.5mL,67.1mmol)。在室温下搅拌过夜之后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(100%庚烷至10%EtOAc/庚烷)来纯化以提供呈浅黄色油状的7-(2-氯乙氧基)吲哚(B1)。

[1003] 中间体B2

[1004] 2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚

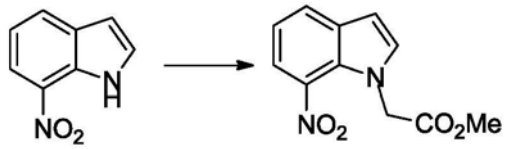
[1005] 

B1 B2

[1006] 冷却7-(2-氯乙氧基)吲哚(B1)(6.61g,33.8mmol)和DMF(100mL)的混合物至0℃,随后逐份添加氢化钠(2.70g,67.6mmol)。在添加氢化钠之后,使反应升温至室温,并且搅拌3小时。随后,添加水(5mL),并且在真空中浓缩反应混合物。所得残余物用EtOAc(100mL)和水(100mL)稀释,并且分离有机层。水相用HCl(1M)中和至pH 7,并且用EtOAc(3x100mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(100%庚烷至15%EtOAc/庚烷)来纯化以提供呈浅黄色油状的2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚(B2)。

[1007] 中间体B3

[1008] 2-(7-硝基-1H-吲哚-1-基)乙酸甲酯

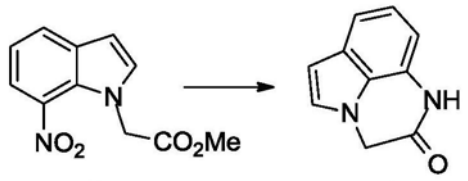
[1009] 

B3

[1010] 用碳酸钾(50g,362mmol)处理7-硝基-1H-吲哚(16.2g,100mmol)和溴乙酸甲酯(30.6g,200mmol)于MeCN(200mL)中的混合物,并且在50℃下搅拌混合物3小时。在冷却后,过滤反应混合物,并且用DCM(100mL)洗涤。在真空中浓缩混合物,并且所得残余物用MeOH洗涤以提供呈黄色固体状的2-(7-硝基-1H-吲哚-1-基)乙酸甲酯(B3)。

[1011] 中间体B4

[1012] 1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮

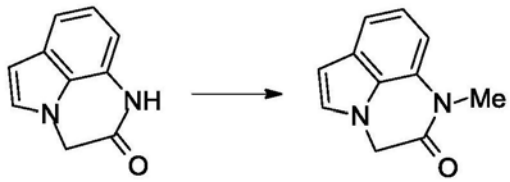
[1013] 

B3 B4

[1014] 向2-(7-硝基-1H-吲哚-1-基)乙酸甲酯(B3)(9.0g,38.5mmol)于DCM/MeOH(150mL,2:1)中的溶液中添加10%-Pd/C(2.0g)。在室温下在氢气氛围下搅拌所得混合物3小时。随后,过滤反应混合物,并且收集的固体用DCM和MeOH洗涤。接着在真空中浓缩滤液以提供呈灰白色固体状的1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(B4)。

[1015] 中间体B5

[1016] 1-甲基-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮

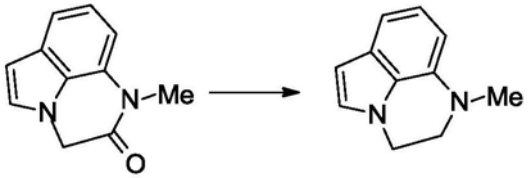
[1017] 

B4 B5

[1018] 向1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(B4)(1.72g,10mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加氢化钠(0.45g,60％于矿物油中)。在室温下搅拌混合物30分钟,并且随后,添加碘甲烷(2.13克,15.0mmol)。在室温下搅拌混合物30分钟,随后在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(DCM)来纯化以提供呈白色固体状的1-甲基-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(B5)。

[1019] 中间体B6

[1020] 1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉

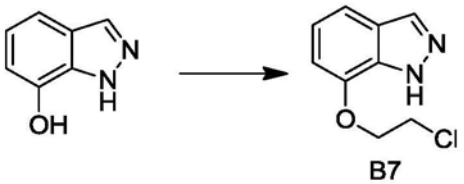
[1021] 

B5 B6

[1022] 向1-甲基-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-2(3H)-酮(B5)(0.93g,5.0mmol)于THF(20mL)中的溶液中添加硼烷二甲基硫化物复合物溶液(25mL,于THF中)。在60℃下搅拌混合物3小时。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(DCM)来纯化以提供呈白色固体状的1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉(B6)。

[1023] 中间体B7

[1024] 7-(2-氯乙氧基)-1H-吲唑

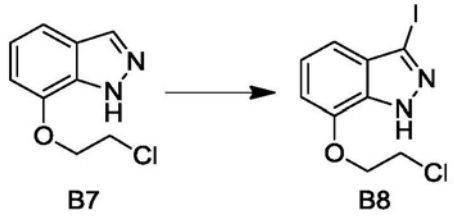
[1025] 

B7

[1026] 冷却7-羟基吲唑(800mg,5.96mmol)和三苯基膦(3.13g,11.9mmol)于THF(30mL)中的混合物至0℃。依次添加偶氮二甲酸二异丙酯(2.3mL,11.9mmol)和2-氯乙醇(0.80mL,11.9mmol)至反应混合物中。接着使混合物升温至室温并搅拌过夜。随后,在真空中浓缩反应混合物,并且于含10％乙醚的庚烷(50mL)中稀释所得残余物,在室温下搅拌15分钟,并且经硅藻土垫过滤,用庚烷冲洗。在真空中浓缩滤液,并且通过在硅胶上进行快速色谱法(0％至30％EtOAc/庚烷)来纯化以提供呈黄色固体状的7-(2-氯乙氧基)-1H-吲哚(B7)。

[1027] 中间体B8

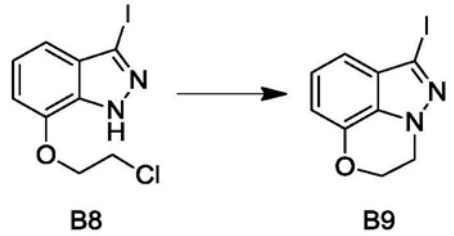
[1028] 7-(2-氯乙氧基)-3-碘-1H-吲唑

[1029] 

[1030] 用N-碘丁二酰亚胺(455mg,2.0mmol)处理7-(2-氯乙氧基)-1H-吲唑(B7)(360mg,1.8mmol)于DCM(6.1mL)中的溶液。在室温下搅拌反应混合物3小时,接着添加水(10mL)。分离有机层,并且水层用DCM(3x5mL)萃取。合并的有机层用硫代硫酸钠水溶液(2x5mL)洗涤,接着经硫酸镁干燥,过滤,并且在真空中浓缩以提供呈褐色固体状的7-(2-氯乙氧基)-3-碘-1H-吲唑(B8)。

[1031] 中间体B9

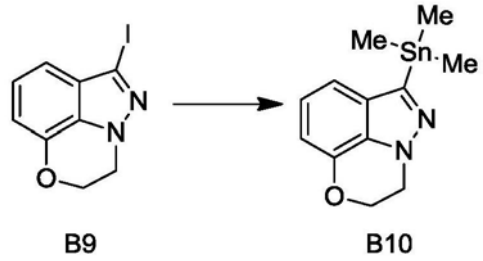
[1032] 6-碘-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑

[1033] 

[1034] 将7-(2-氯乙氧基)-3-碘-1H-吲唑(B8)(577mg,1.79mmol)和碳酸钾(371mg,2.68mmol)于丙酮(9.0mL)中的混合物在60℃下搅拌过夜。在冷却后,反应混合物经硅藻土垫过滤,用丙酮冲洗。在真空中浓缩滤液,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速色谱法(0%至100%DCM/庚烷)来纯化以提供呈白色固体状的6-碘-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑(B9)。

[1035] 中间体B10

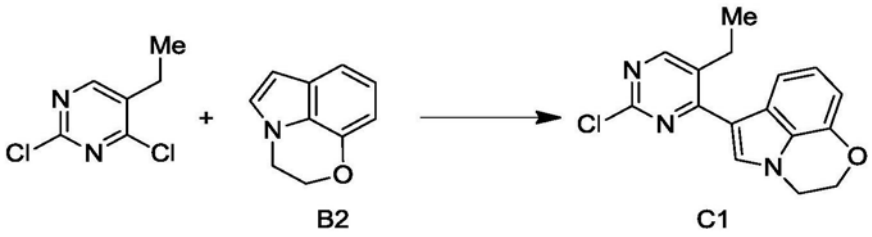
[1036] 6-(三甲基锡烷基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑

[1037] 

[1038] 向6-碘-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑(B9)(388mg,1.35mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(157mg,0.14mmol)于1,4-二噁烷(14mL)中的溶液中添加六甲基二锡(0.84mL,4.06mmol)。接着加热反应混合物至100℃,并且搅拌30分钟。在冷却后,添加氟化钾水溶液(8mL)。在室温下搅拌混合物30分钟,接着经硅藻土垫过滤,并且用EtOAc冲洗。滤液用水(2x15mL)洗涤。合并的水层用EtOAc(25mL)萃取,并且合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩以提供6-(三甲基锡烷基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑(B10)。

[1039] 中间体C1

[1040] 6-(2-氯-5-乙基嘧啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚

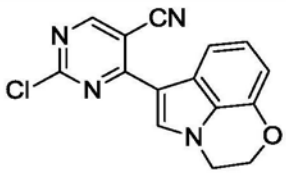
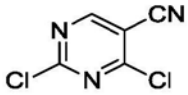
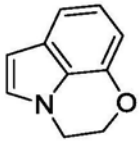
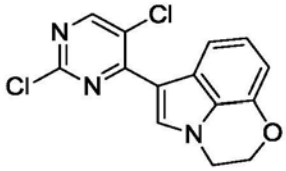
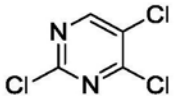
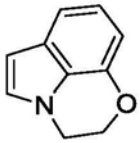
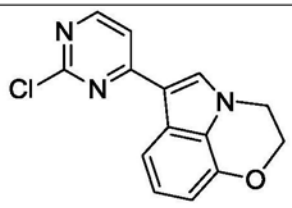
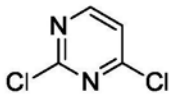
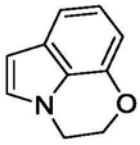
[1041] 

[1042] 冷却2,4-二氯-5-乙基嘧啶(0.50g,2.8mmol)于DCE(5.6mL)中的溶液至0℃,随后逐份添加氯化铝(0.41g,3.1mmol)。使这个混合物升温至室温,并且搅拌15分钟,随后添加2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚(B2)(0.45g,2.8mmol)。在80℃下搅拌反应1小时,随后添加另一份2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚(B2)(0.45g,2.8mmol)。在80℃下再搅拌反应混合物2小时,随后冷却至0℃。添加MeOH(5mL)和水(10mL),并且在室温下搅拌所得混合物30分钟。反应进一步用水(20mL)稀释并分离各层。水相用DCM(4x30mL)萃取,并且合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0%→20%EtOAc/DCM)来纯化以提供呈灰白色固体状的6-(2-氯-5-乙基嘧啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚(C1)。

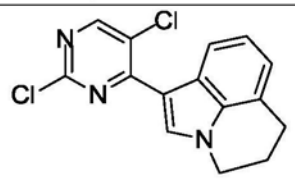
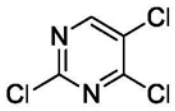
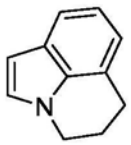
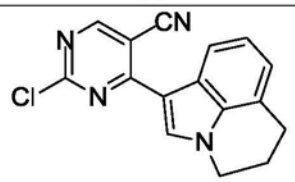
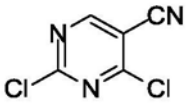
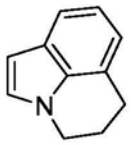
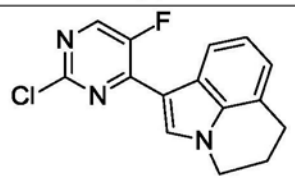
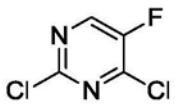
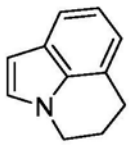
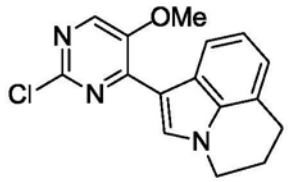
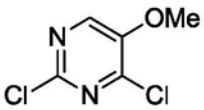
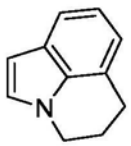
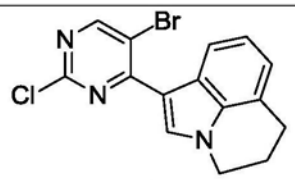
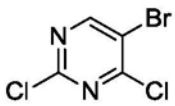
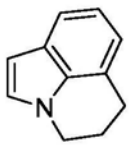
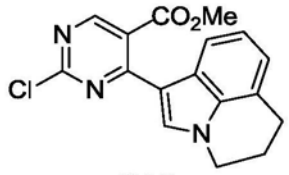
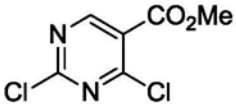
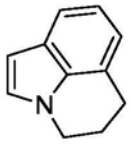
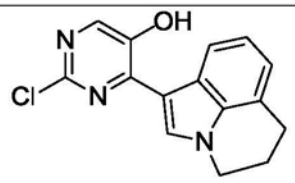
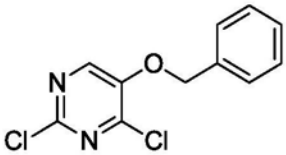
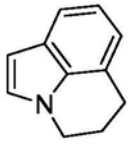
[1043] 以类似于中间体C1的方式合成如表3中所示的以下中间化合物。

[1044] 表3

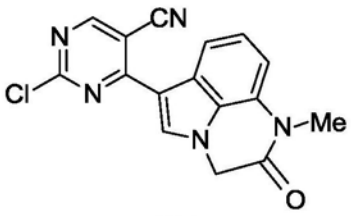
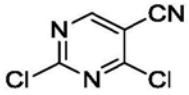
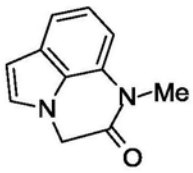
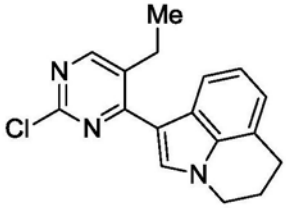
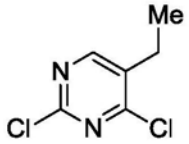
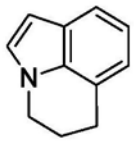
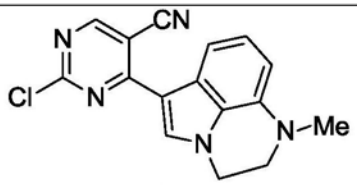
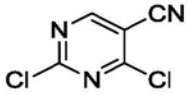
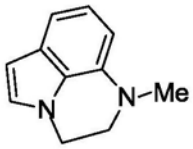
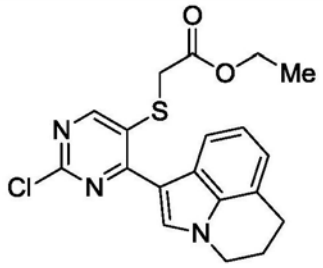
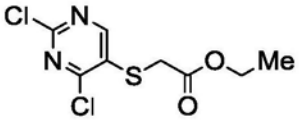
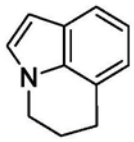
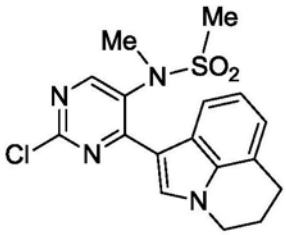
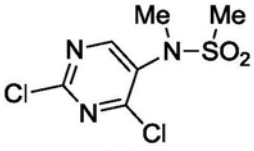
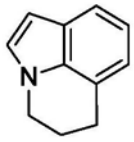
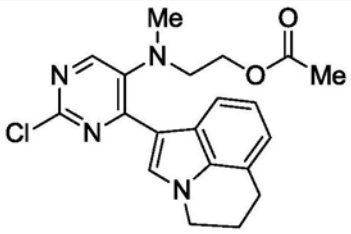
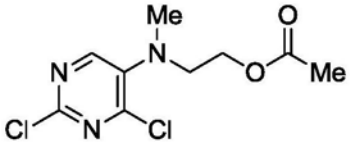
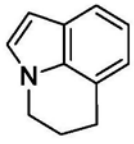
[1045]

中间体 C	氯嘧啶	三环
 C2		 B2
 C3		 B2
 C4		 B2

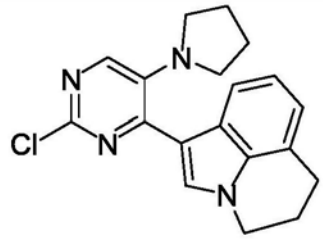
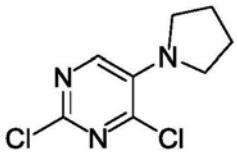
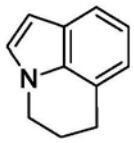
[1046]

中间体 C	氯嘧啶	三环
 C5		
 C6		
 C7		
 C8		
 C9		
 C10		
 C11		

[1047]

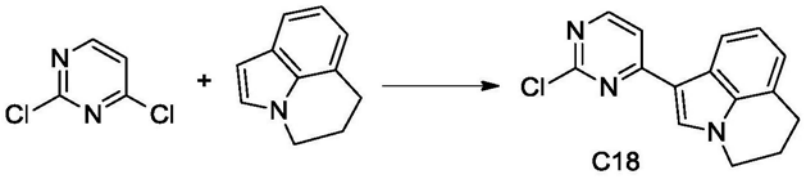
中间体 C	氯嘧啶	三环
 C12		 B5
 C13		
 C14		 B6
 C15	 A11	
 C16	 A14	
 C17	 A17	

[1048]

中间体 C	氯嘧啶	三环
 C22		

[1049] 中间体C18

[1050] 1-(2-氯嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉

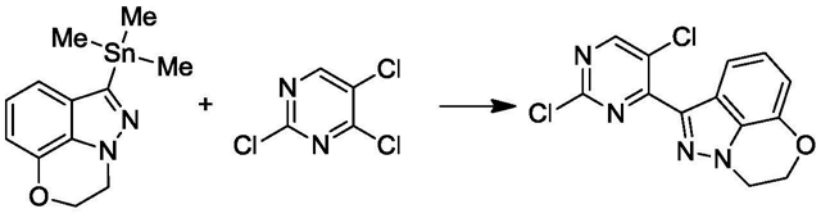
[1051] 

C18

[1052] 向2,4-二氯嘧啶(590mg,4.0mmol)和5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(630mg,4.0mmol)于DCE(10mL)中的混合物中添加氯化铁(III)(900mg,5.6mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌过夜。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(DCM)来纯化以提供呈黄色固体状的1-(2-氯嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(C18)。

[1053] 中间体C19

[1054] 6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑

[1055] 

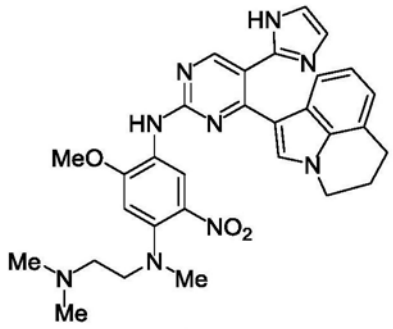
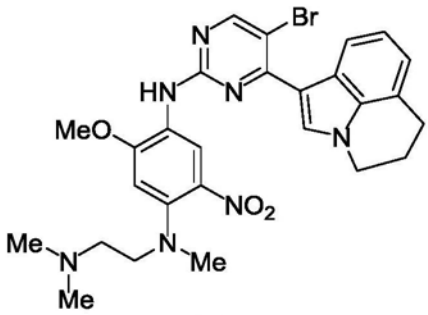
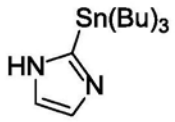
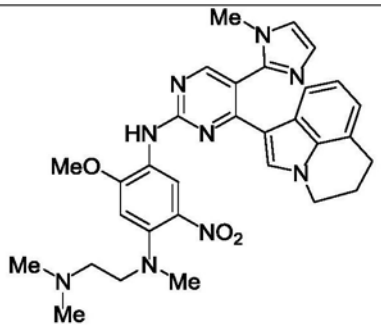
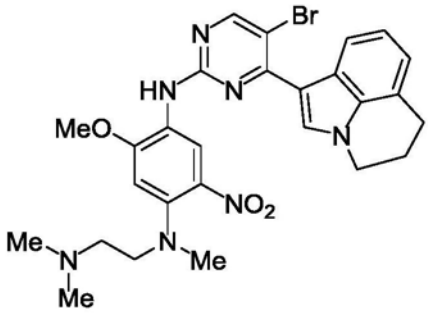
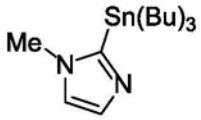
B10 C19

[1056] 将6-(三甲基锡烷基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑(B10)(437mg,1.35mmol)、2,4,5-三氯嘧啶(0.18mL,1.49mmol)和四-(三苯基膦)钯(0)(157mg,0.14mmol)于1,4-二噁烷(14mL)中的溶液在100℃下搅拌过夜。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(DCM)来纯化以提供呈白色固体状的6-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲唑(C19)。

[1057] 以类似于中间体C19的方式合成如表4中所示的以下中间化合物。

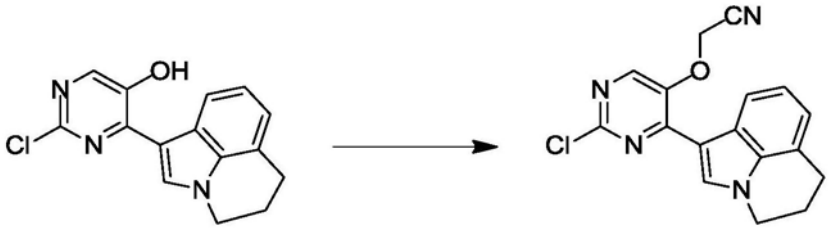
[1058] 表4

[1059]

中间体 C	卤化物	锡试剂
 C20	 G24	
 C21	 G24	

[1060] 中间体D1

[1061] 2-((2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)氧基)乙腈

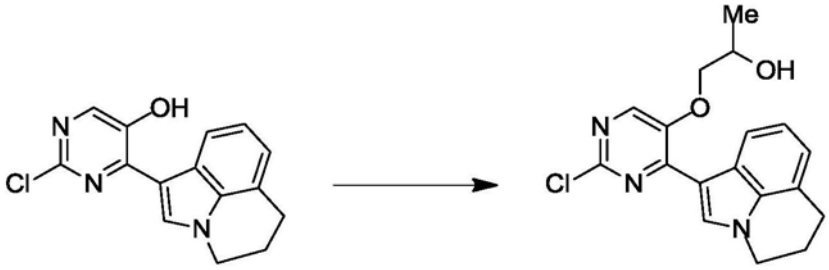
[1062] 

C11 D1

[1063] 向2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-醇(C11)(286mg,1.0mmol)于MeCN(12mL)中的溶液中添加溴乙腈(240mg,2.0mmol)和碳酸钾(276mg,2mmol)。在50℃下搅拌反应混合物2小时。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且用水稀释。过滤所得混悬液,并且用水和MeOH洗涤,从而提供呈灰色固体状的2-((2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)氧基)乙腈(D1)。

[1064] 中间体D2

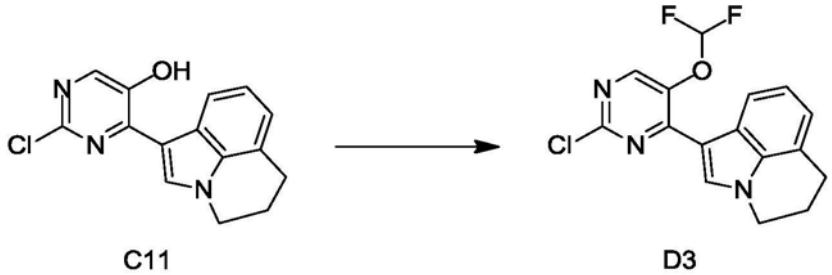
[1065] 1-((2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)氧基)-丙烷-2-醇

[1066] 

[1067] 以类似于中间体D1的方式合成1-((2-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-5-基)氧基)丙烷-2-醇(D2),例外之处是采用1-溴丙烷-2-醇。

[1068] 中间体D3

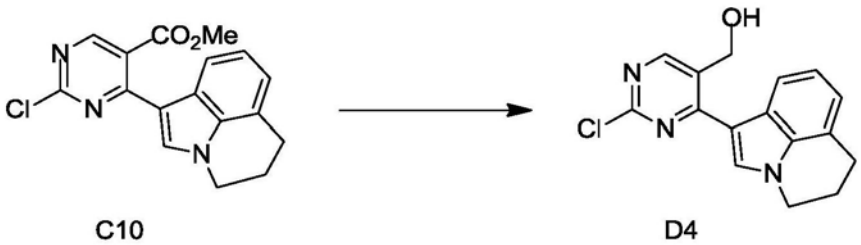
[1069] 1-(2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉

[1070] 

[1071] 以类似于中间体D1的方式合成1-(2-氯-5-(二氟甲氧基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(D3),例外之处是采用溴二氟乙酸甲酯。

[1072] 中间体D4

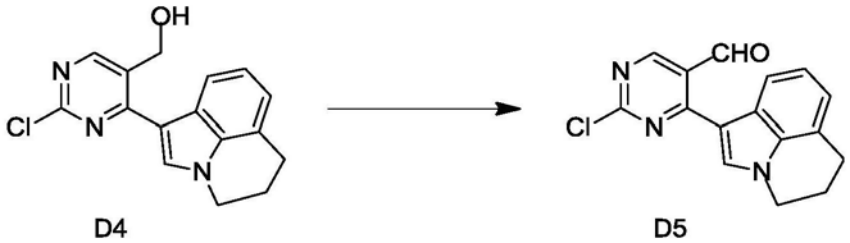
[1073] (2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)甲醇

[1074] 

[1075] 在-78℃下通过逐滴添加来向2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯(C10)(720mg,2.2mmol)于DCM(15mL)中的搅拌溶液中添加DIBAL于DCM中的溶液(6.6ml,6.6mmol)。使溶液升温至0℃,并且搅拌30分钟。添加饱和氯化铵至溶液中,并且分离有机层。所得水相用额外DCM萃取。合并的有机份用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(MeOH/DCM=1/9)来纯化以产生呈黄色固体状的(2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)甲醇(D4)。

[1076] 中间体D5

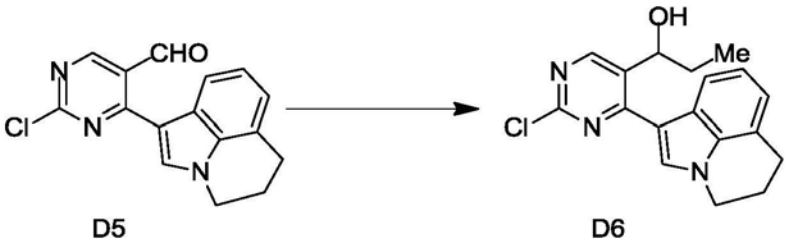
[1077] 2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲醛

[1078] 

[1079] 向(2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)甲醇(D4)(600mg,2.0mmol)于DCM(30mL)中的搅拌溶液中添加二氧化锰(1.72g,20mmol),并且在室温下搅拌所得溶液4小时。将混悬液经硅藻土垫过滤,并且用DCM洗涤。在真空中浓缩滤液,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(EtOAc/庚烷=1/1)来纯化以提供呈黄色固体状的2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲醛(D5)。

[1080] 中间体D6

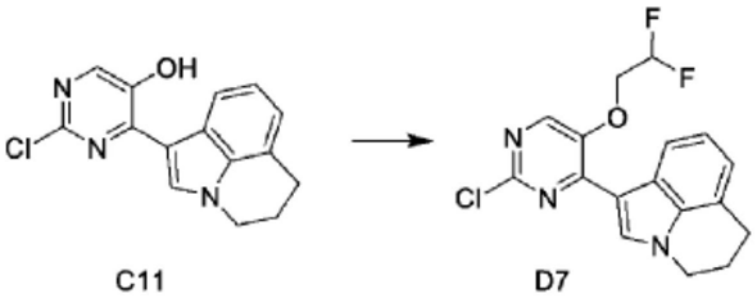
[1081] 1-(2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)丙烷-1-醇

[1082] 

[1083] 在-78℃下通过逐滴添加来向2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲醛(D5)(800mg,2.69mmol)于THF(50mL)中的搅拌溶液中添加乙基溴化镁于乙醚中的溶液(2.7ml,8.1mmol)。随后,使溶液升温至0℃,并且搅拌30分钟。添加饱和氯化铵至溶液中,并且分离有机层。所得水相用额外DCM萃取。合并的有机份用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过快速柱色谱法(100%DCM至EtOAc/DCM=2/1)纯化以产生呈黄色固体状的1-(2-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)丙烷-1-醇(D6)。

[1084] 中间体D7

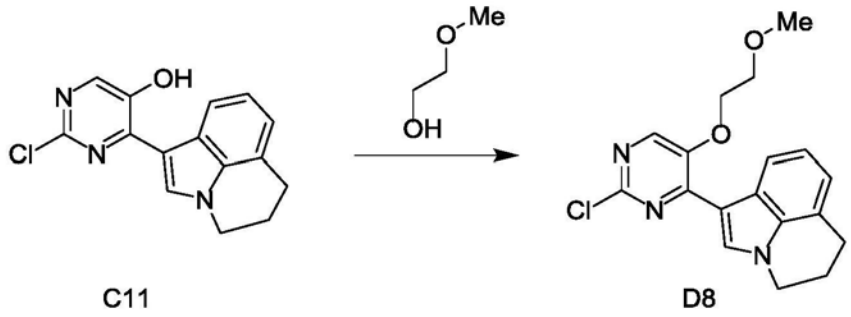
[1085] 1-(2-氯-5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹诺酮

[1086] 

[1087] 以类似于中间体D1的方式合成1-(2-氯-5-(2,2-二氟乙氧基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(D7),例外之处是采用1-溴-2,2-二氟乙烷。

[1088] 中间体D8

[1089] 1-(2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉

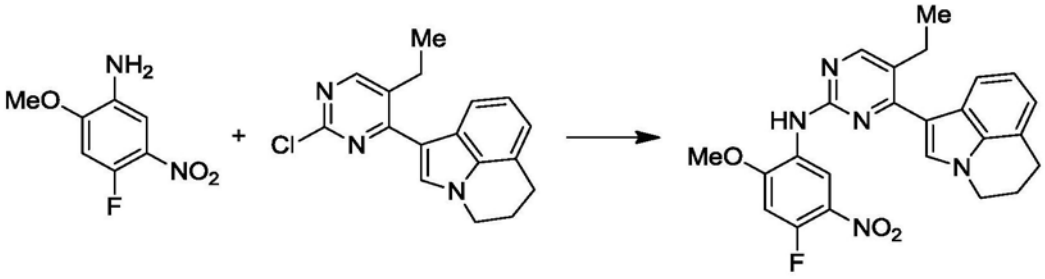
[1090] 

C11 D8

[1091] 以类似于中间体D1的方式合成1-(2-氯-5-(2-甲氧基乙氧基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉(D8),例外之处是采用2-甲氧基乙-1-醇。

[1092] 中间体E1

[1093] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺

[1094] 

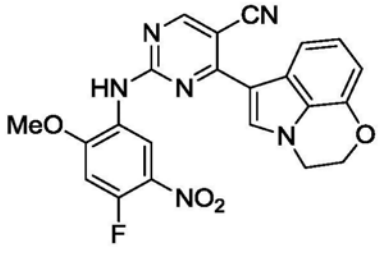
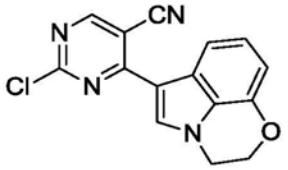
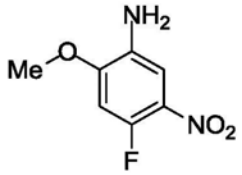
A4 C13 E1

[1095] 将1-(2-氯-5-乙基嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹诺酮(C13)(500mg,1.68mmol)、4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(A4)(625mg,3.36mmol)和对甲苯磺酸单水合物(958mg,5.04mmol)于二噁烷(8.4mL)中的混合物在100℃下搅拌过夜。冷却反应混合物至室温,并且用EtOAc(50mL)稀释。混合物用饱和碳酸氢钠溶液(2x25mL)洗涤,并且水性洗涤物用EtOAc(50mL)萃取。合并的有机份经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0%→50%EtOAc/庚烷)来纯化以提供呈橙色固体状的4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(E1)。

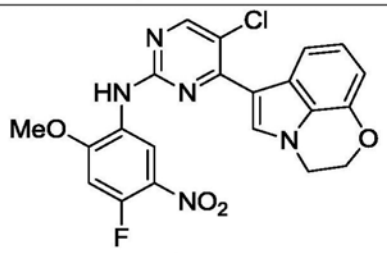
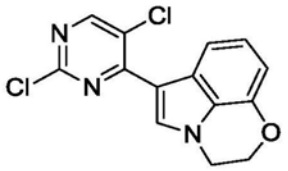
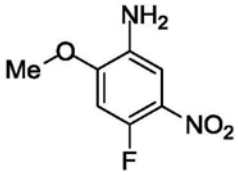
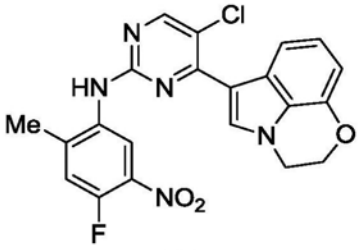
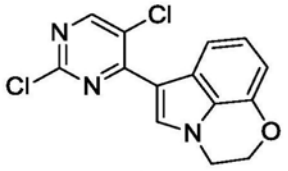
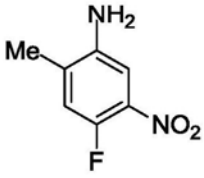
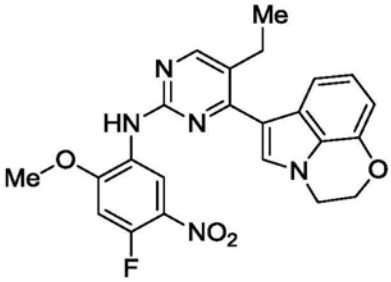
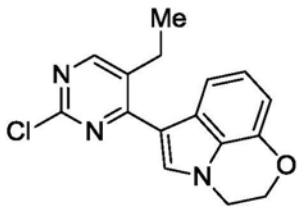
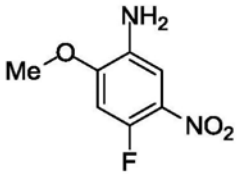
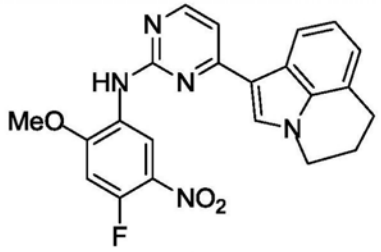
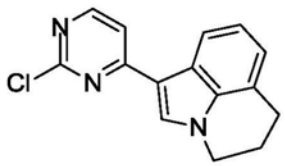
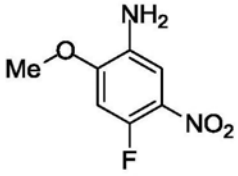
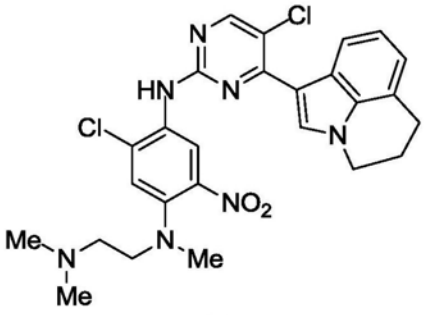
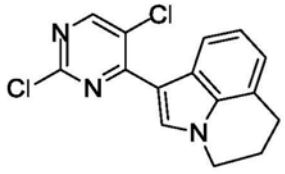
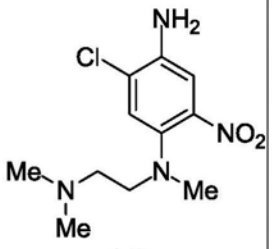
[1096] 以类似于中间体E1的方式合成如表5中所示的以下中间化合物。

[1097] 表5

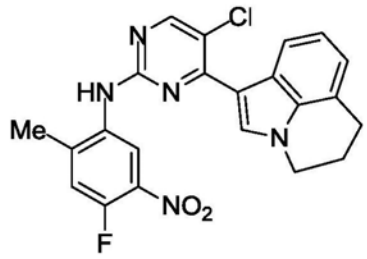
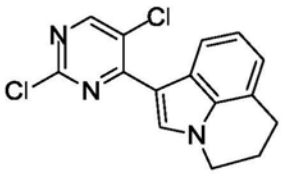
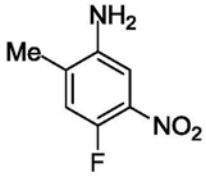
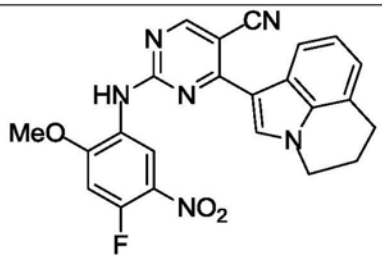
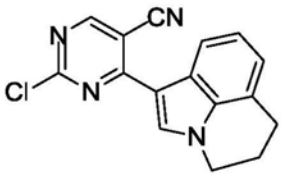
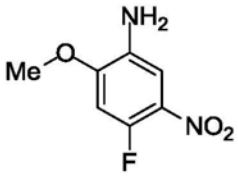
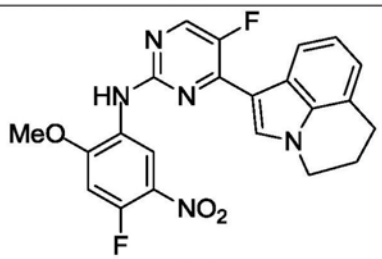
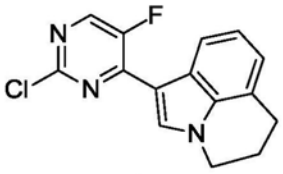
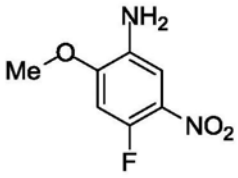
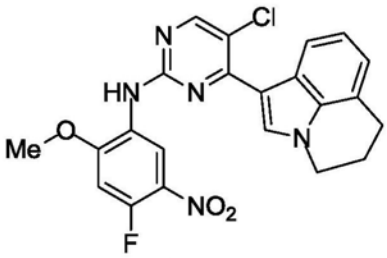
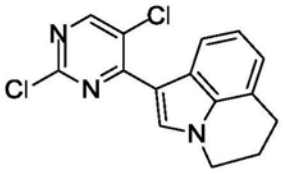
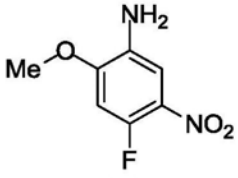
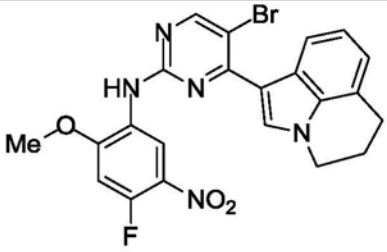
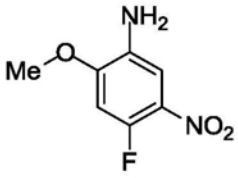
[1098]

中间体 E	氯嘧啶	中间体 A
 E2	 C2	 A4

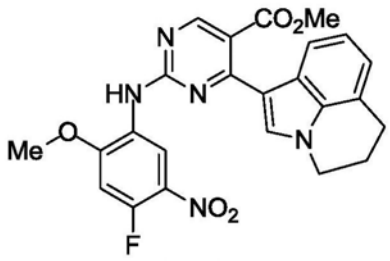
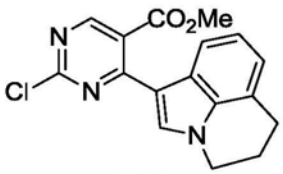
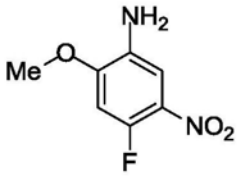
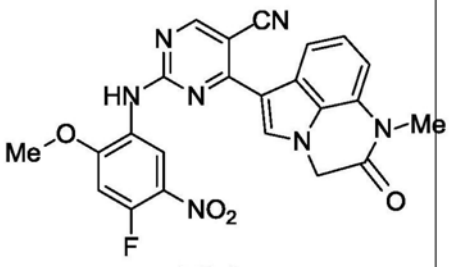
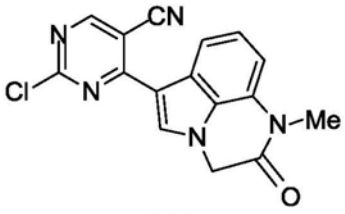
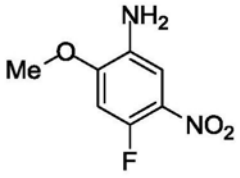
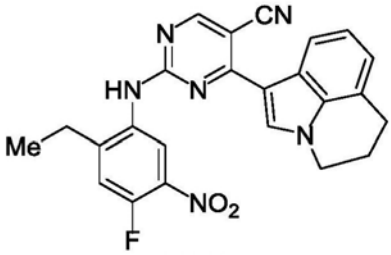
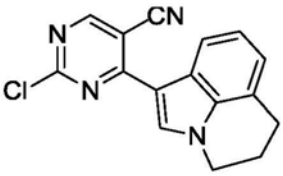
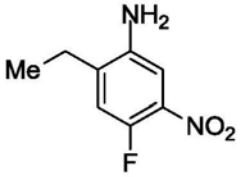
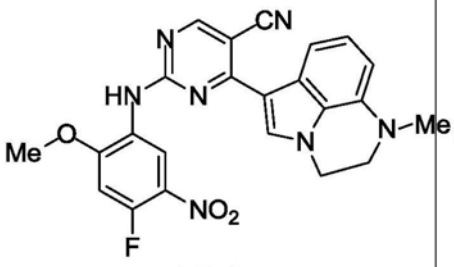
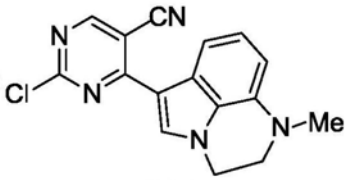
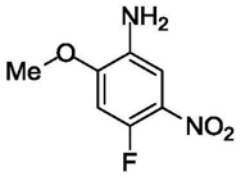
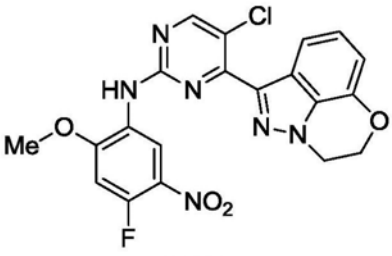
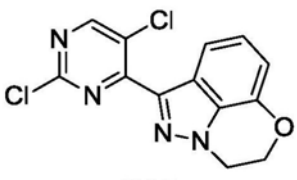
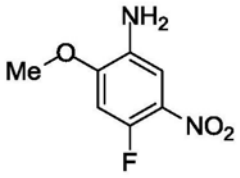
[1099]

中间体 E	氯嘧啶	中间体 A
 E3	 C3	 A4
 E4	 C3	 A1
 E5	 C1	 A4
 E6	 C18	 A4
 E7	 C5	 A9

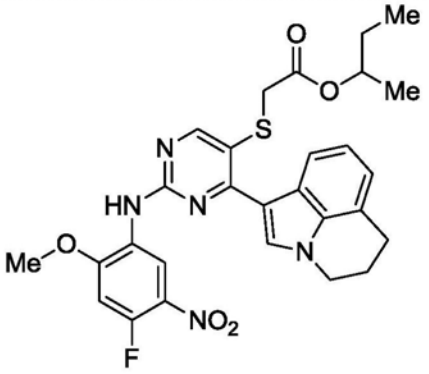
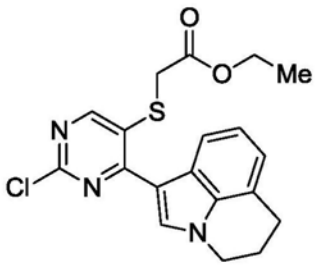
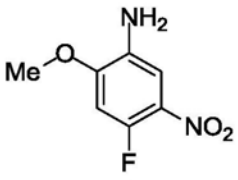
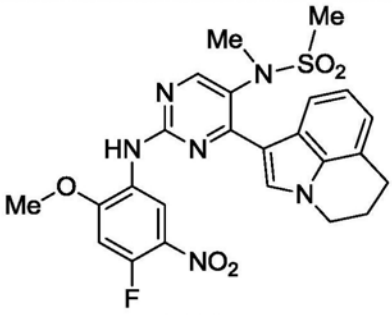
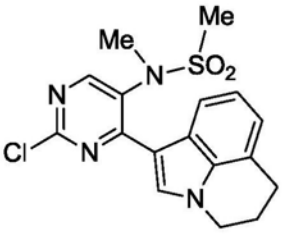
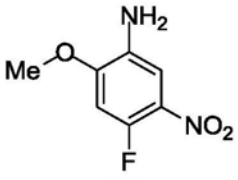
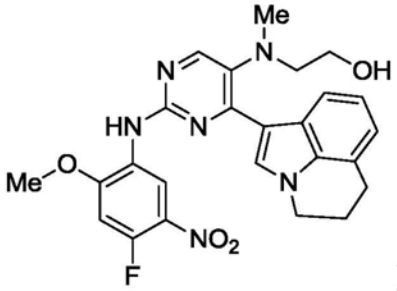
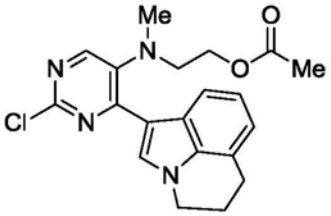
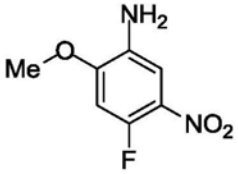
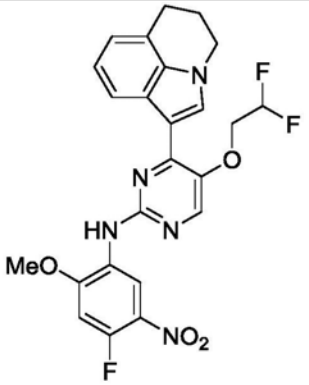
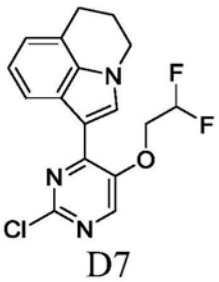
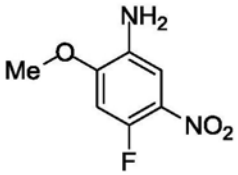
[1100]

中间体 E	氯嘧啶	中间体 A
 E8	 C5	 A1
 E9	 C6	 A4
 E10	 C7	 A4
 E11	 C5	 A4
 E12	 C9	 A4

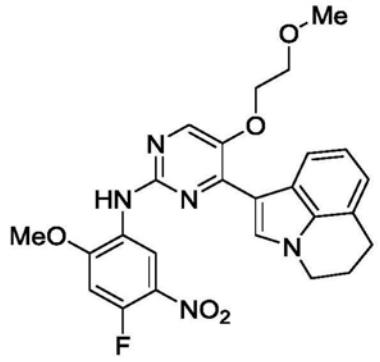
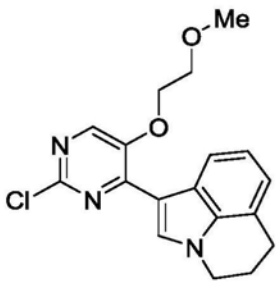
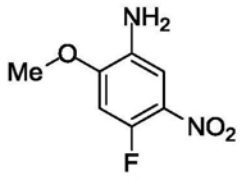
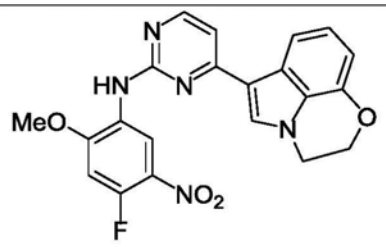
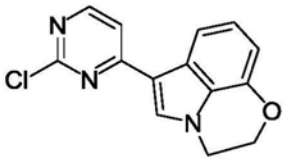
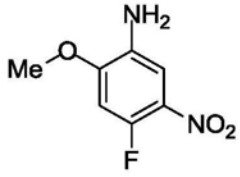
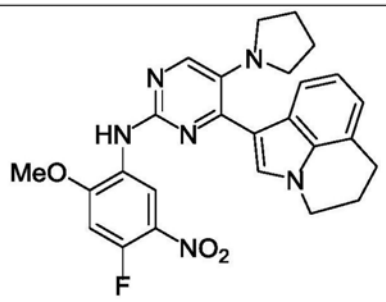
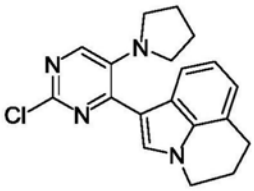
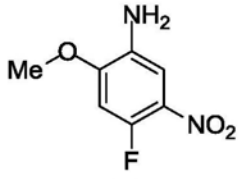
[1101]

中间体 E	氯嘧啶	中间体 A
 E13	 C10	 A4
 E14	 C12	 A4
 E15	 C6	 A8
 E16	 C14	 A4
 E17	 C19	 A4

[1102]

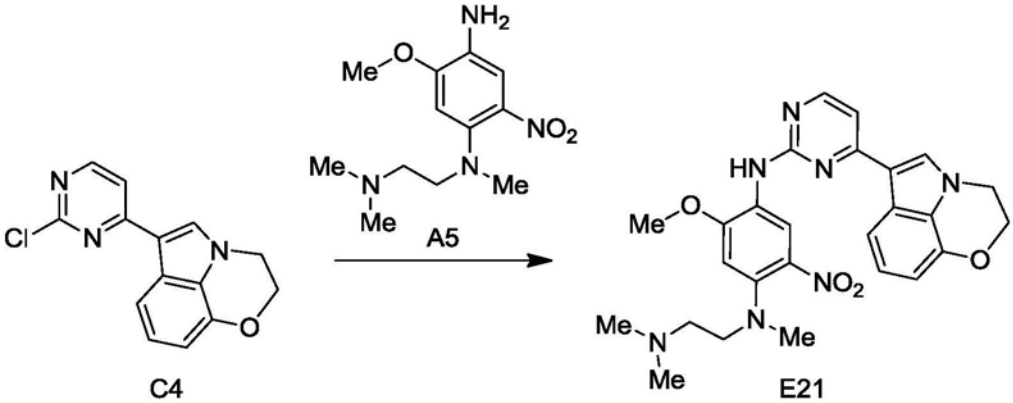
中间体 E	氯嘧啶	中间体 A
 E18	 C15	 A4
 E19	 C16	 A4
 E 20	 C17	 A4
 E28	 D7	 A4

[1103]

中间体 E	氯嘧啶	中间体 A
 E29	 D8	 A4
 E30	 C4	 A4
 E31	 C22	 A4

[1104] 中间体E21

[1105] N1-(4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[1106] 

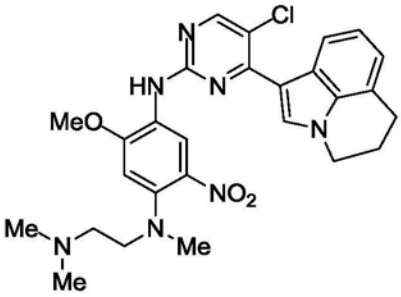
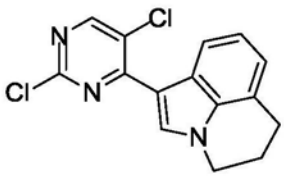
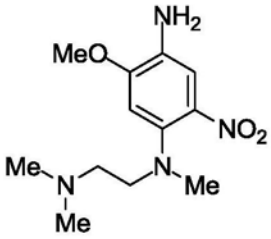
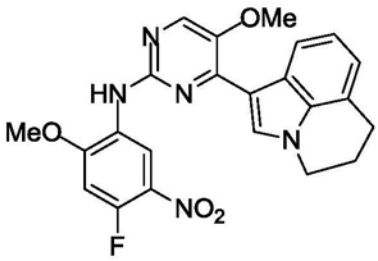
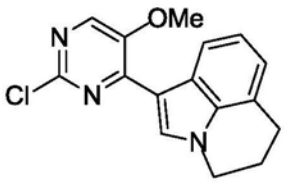
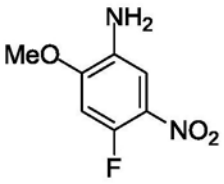
[1107] 组合6-(2-氯嘧啶-4-基)-2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚(C4)(100mg,0.37mmol)、N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(A5)(130mg,0.48mmol)、乙酸钯(II)(22mg,0.10mmol)、Xantphos(36mg,0.062mmol)、碳酸铯(148mg,0.45mmol)和DMF(8mL),并且所得混合物用氮气净化,密封并在搅拌下在110℃下加

热过夜。在冷却后，在真空中浓缩反应混合物，并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(5％至10％MeOH/DCM)来纯化以提供N1-(4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(E21)。

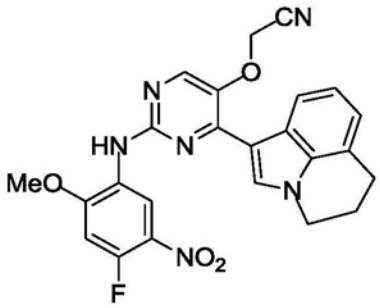
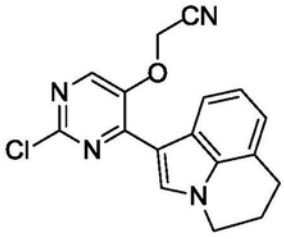
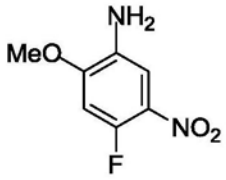
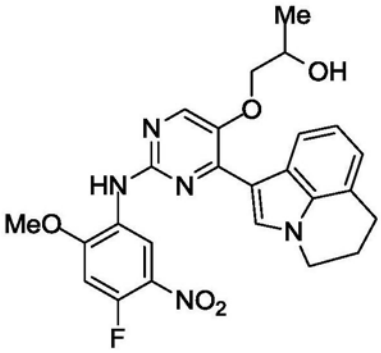
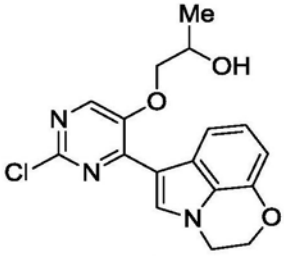
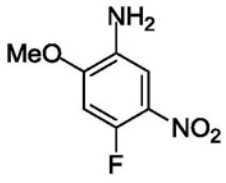
[1108] 以类似于中间体E21的方式合成如表6中所示的以下中间化合物。

[1109] 表6

[1110]

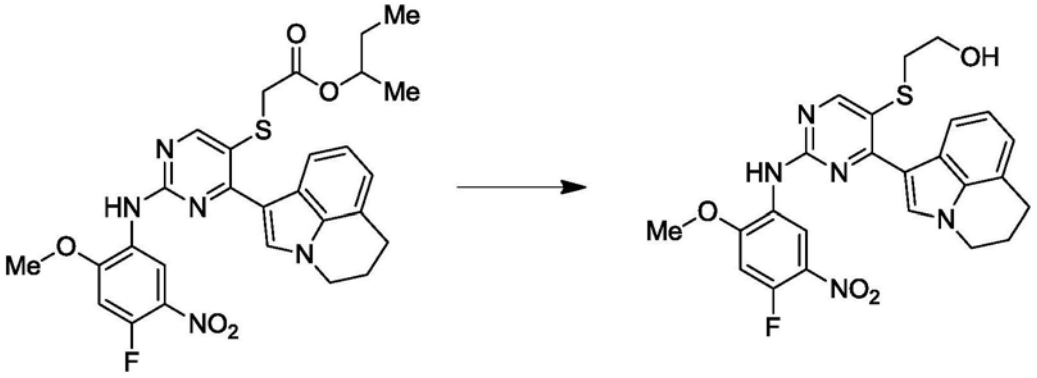
中间体 E	氯嘧啶	中间体 A
 E22	 C5	 A5
 E23	 C8	 A4

[1111]

中间体 E	氯嘧啶	中间体 A
 E24	 D1	 A4
 E25	 D2	 A4

[1112] 中间体E26

[1113] 2-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)硫基)乙醇

[1114] 

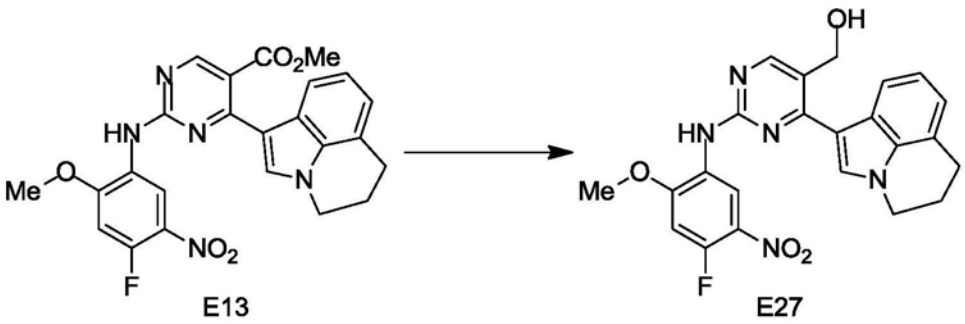
E18 E26

[1115] 在-78℃下向2-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基氨基)嘧啶-5-基硫基)乙酸酯(E18)(1.0g,1.77mmol)于DCM(20mL)中的溶液中添加DIBAL-H(8mL,1M)。在搅拌30分钟之后,接着使混合物升温至室温并搅拌过夜。随后,添加饱和氯化铵,并且分离有机层。在真空中浓缩有机层。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(石油醚/EtOAc=1/2)来纯化以提供2-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)硫基)乙醇(E26)。

[1116] 中间体E27

[1117] (4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯

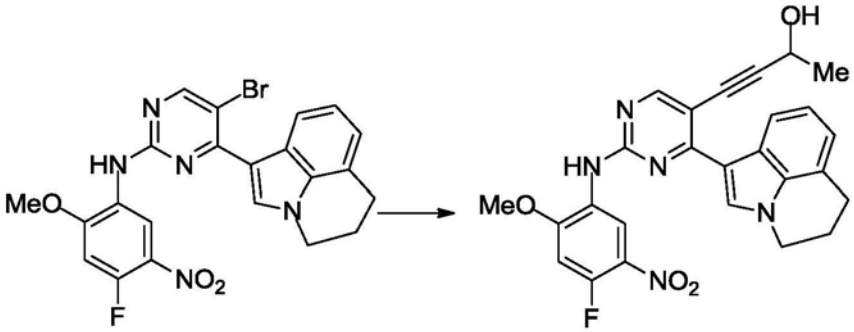
基)氨基)嘧啶-5-基)甲醇

[1118] 

[1119] 在-78℃下通过逐滴添加来向E13(300mg,0.62mmol)于DCM中的搅拌溶液中添加DIBAL于DCM中的溶液(1.86mL,1.86mmol)。使溶液升温至0℃,并且搅拌30分钟。添加饱和氯化铵至溶液中,并且分离有机层。所得水相用额外DCM萃取。合并的有机份用盐水洗涤,经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(MeOH/DCM=1/5)来纯化以产生呈黄色固体状的(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-氨基)嘧啶-5-基)甲醇。

[1120] 中间体F1

[1121] 4-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丁-3-炔-2-醇

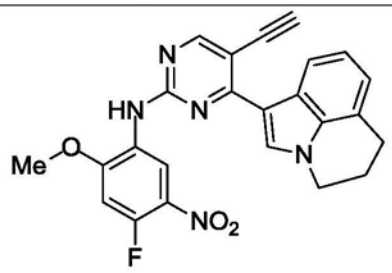
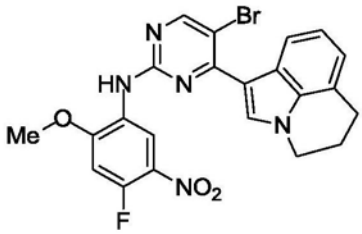
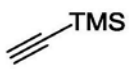
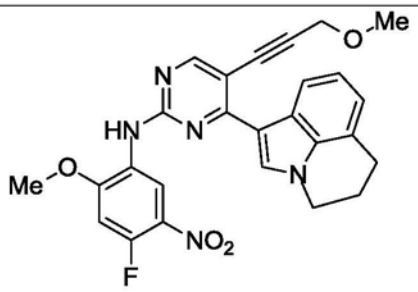
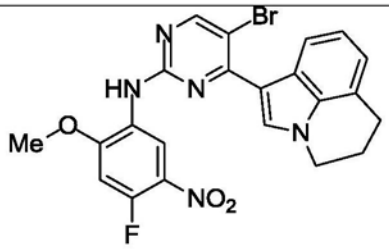
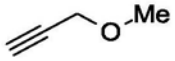
[1122] 

[1123] 在85℃下加热5-溴-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(E12)(200mg,0.40mmol)、丁-3-炔-2-醇(56mg,0.80mmol)、二氯化双(三苯基膦)钯(II)(28mg,0.04mmol)、碘化铜(I)(7.6mg,0.04mmol)和三乙胺(0.16mL,1.15mmol)于DMF(4mL)中的混合物4小时。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(EtOAc/庚烷=2/1)来纯化以提供呈红色固体状的4-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丁-3-炔-2-醇(F1)。

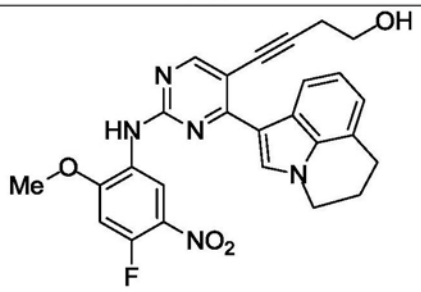
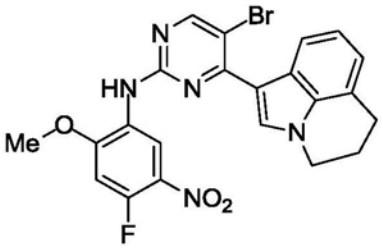
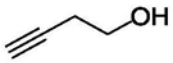
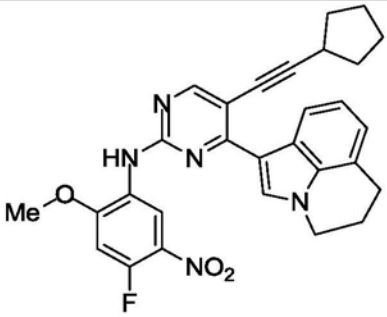
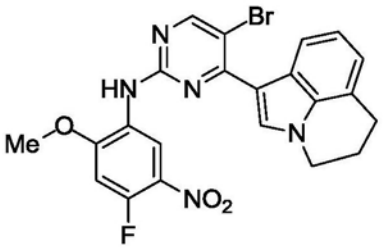
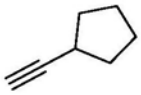
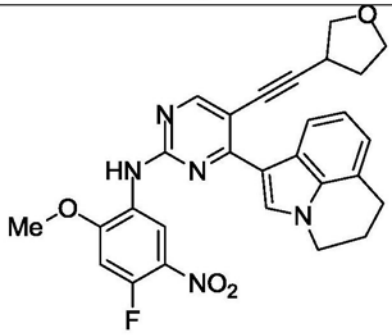
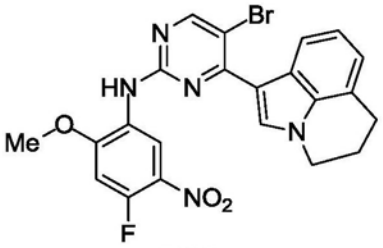
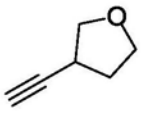
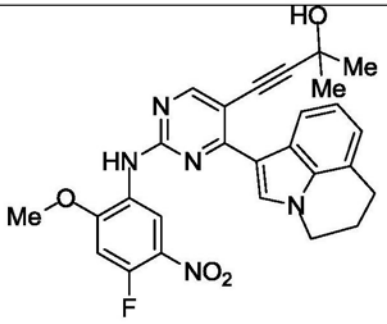
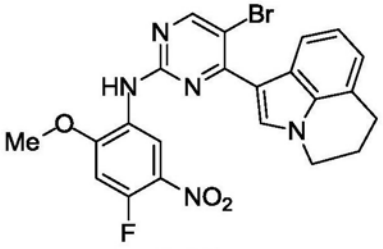
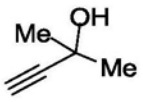
[1124] 以类似于中间体F1的方式合成如表7中所示的以下中间化合物。

[1125] 表7

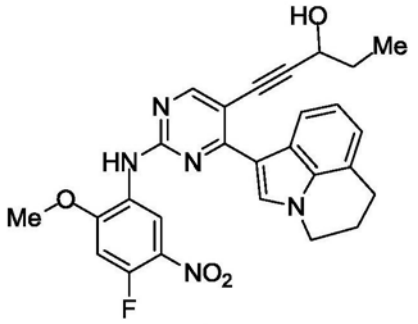
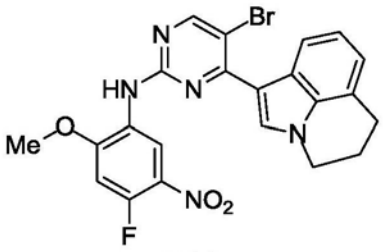
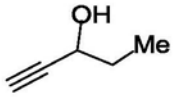
[1126]

中间体 F	溴化物	炔
 F2	 E12	
	 E12	

[1127]

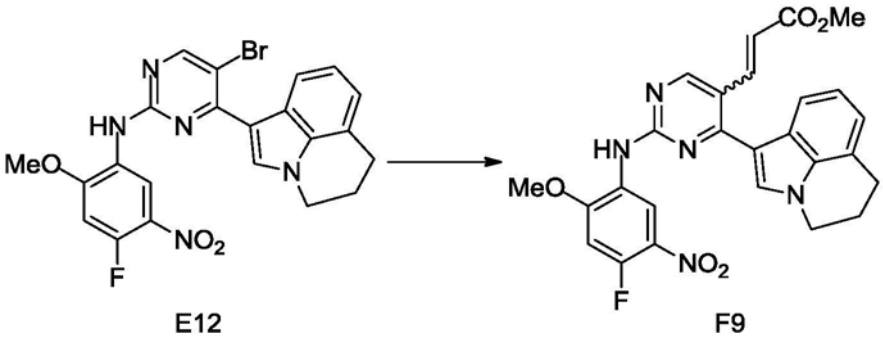
中间体 F	溴化物	炔
F3		
 F4	 E12	
 F5	 E12	
 F6	 E12	
 F7	 E12	

[1128]

中间体 F	溴化物	炔
 F8	 E12	

[1129] 中间体F9

[1130] 3-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸甲酯

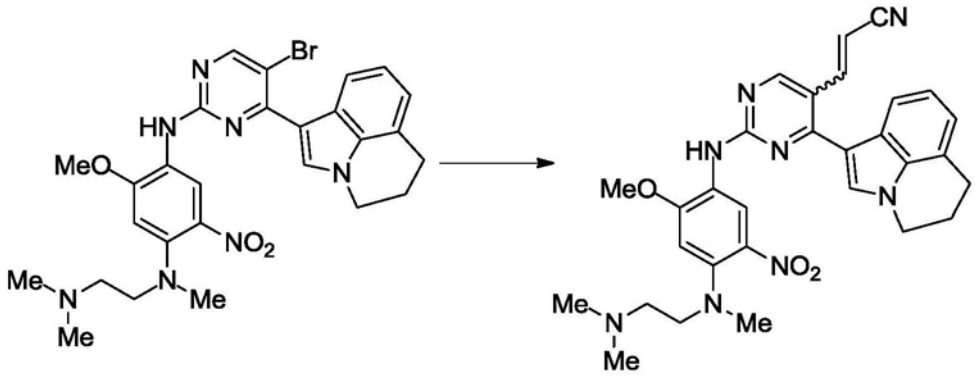
[1131] 

E12 F9

[1132] 将5-溴-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(E12)(400mg,0.80mmol)、丙烯酸甲酯(138mg,1.6mmol)、三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(73mg,0.08mmol)、三叔丁基四氟硼酸磷鎓(47mg,0.16mmol)和三乙胺(0.3mL)于DMF(4mL)中的混合物在80℃下加热过夜。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(EtOAc/庚烷=1/1)来纯化以提供呈黄色固体状的3-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸甲酯(F9)。

[1133] 中间体F10

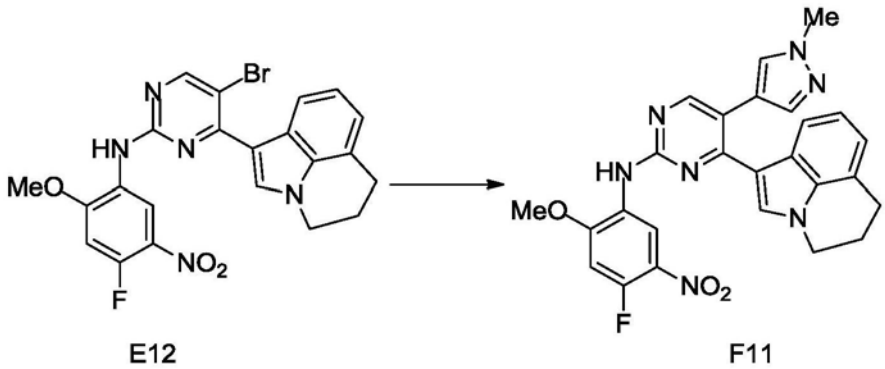
[1134] 3-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙烯腈

[1135] 

[1136] 以类似于中间体F9的方式合成3-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙烯腈(F10),例外之处是采用丙烯腈和G24。

[1137] 中间体F11

[1138] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

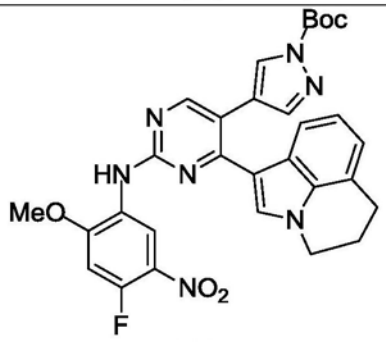
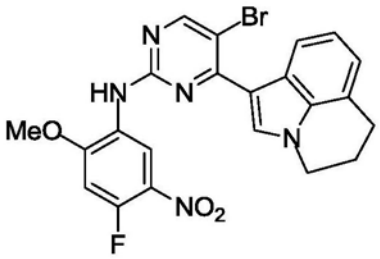
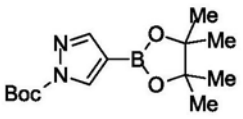
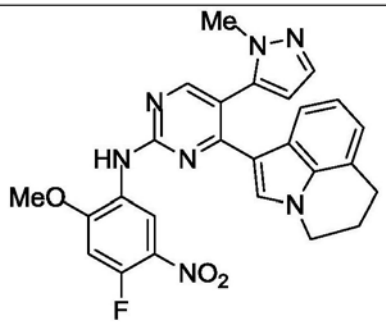
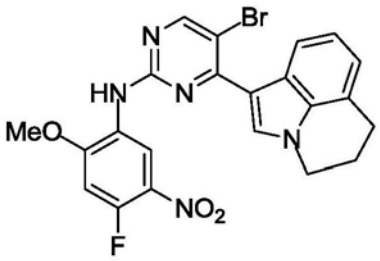
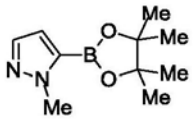
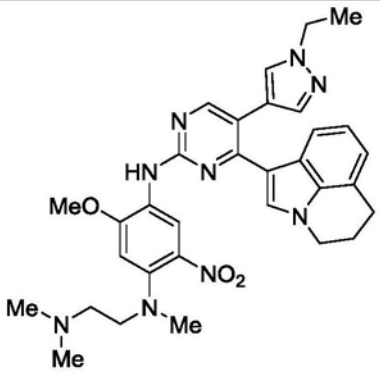
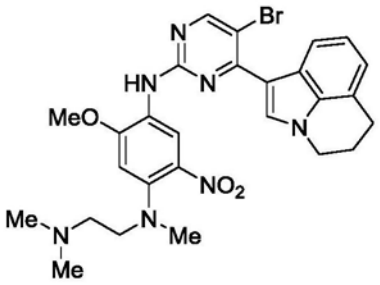
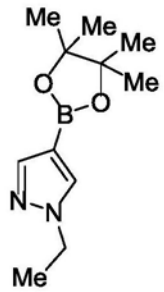
[1139] 

[1140] 向5-溴-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(E12)(200mg,0.40mmol)和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1H-吡唑(124mg,0.60mmol)于甲苯(3mL)中的溶液中添加四(三苯基膦)钯(0)(46mg,0.04mmol)和碳酸钾(166mg,2M于水中)。在80℃下加热所得混合物2小时。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(EtOAc/庚烷=1/1)来纯化以产生呈红色固体状的4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺(F11)。

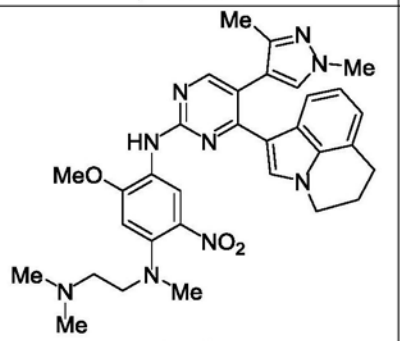
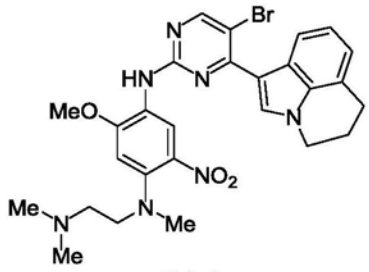
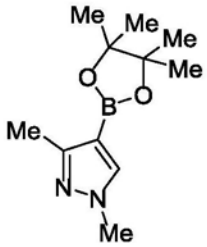
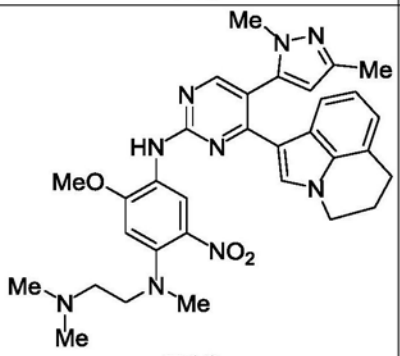
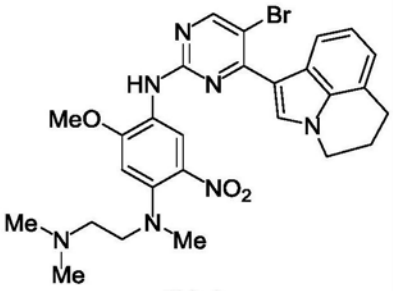
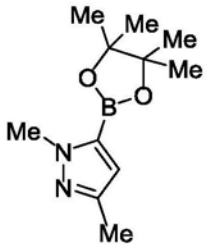
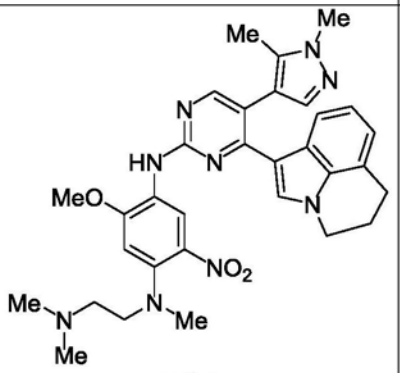
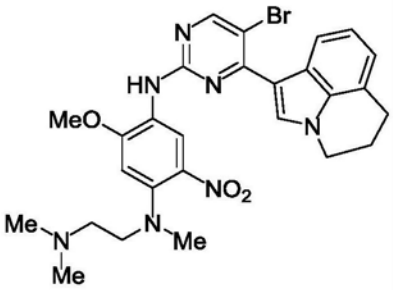
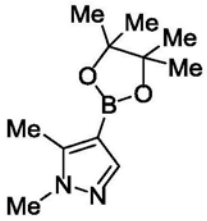
[1141] 以类似于中间体F11的方式合成如表8中所示的以下中间化合物。

[1142] 表8

[1143]

中间体 F	溴化物	硼试剂
 F12	 E12	
 F13	 E12	
 F17	 G24	

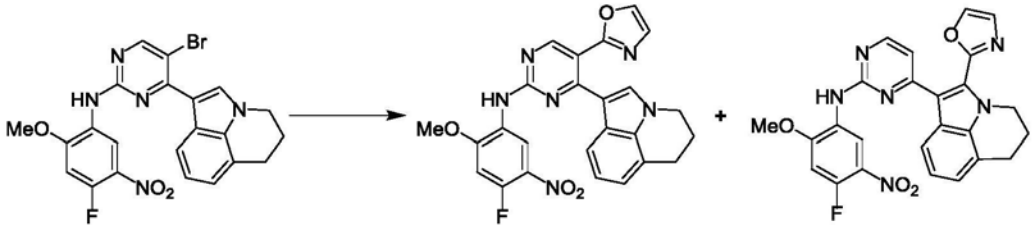
[1144]

中间体 F	溴化物	硼试剂
 F18	 G24	
 F19	 G24	
 F20	 G24	

[1145] 中间体F14和F15

[1146] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-(噁唑-2-基)嘧啶-2-胺(F14)

[1147] N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-胺(F15)

[1148] 

E12 F14 F15

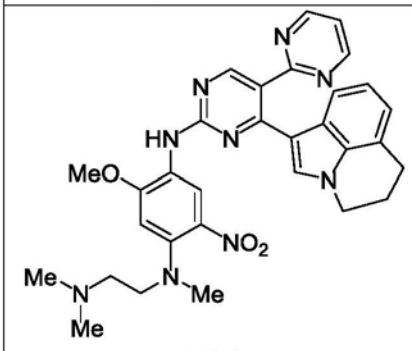
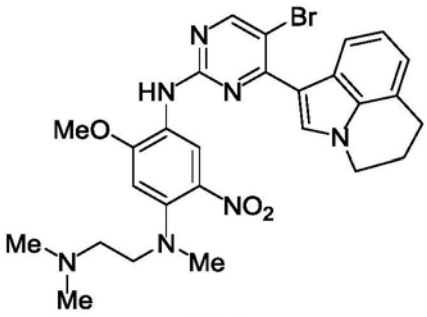
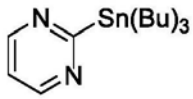
[1149] 在微波烘箱中在150℃下加热5-溴-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(280mg,0.56mmol)、2-(三丁基锡烷基)-噁

唑(0.28mL,mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(40mg,mmol)于二噁烷(3.0mL)中的混合物60分钟。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行制备性薄层色谱法(DCM/MeOH＝98/2)来纯化,从而提供呈黄色固体状的4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-5-(噁唑-2-基)嘧啶-2-胺(F14)和呈黄色固体状的N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-胺(F15)。

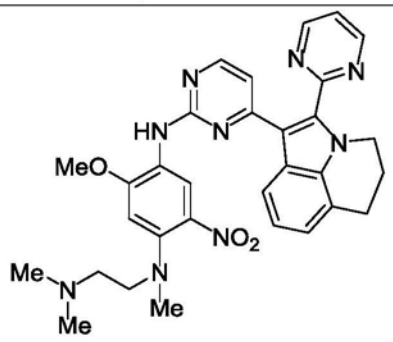
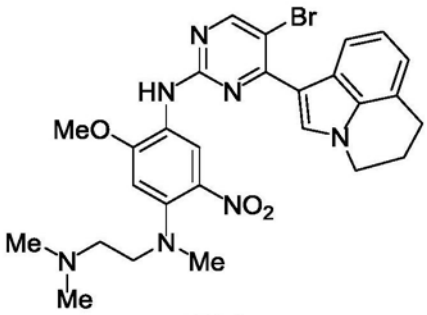
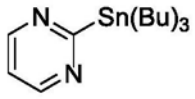
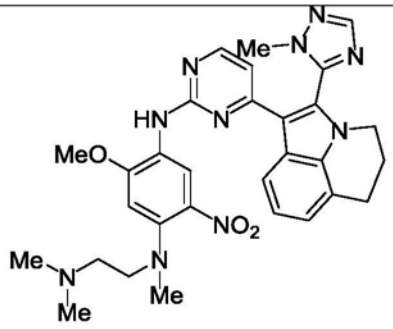
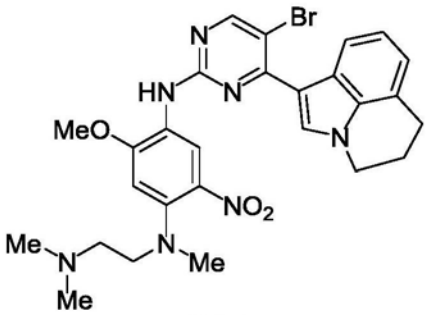
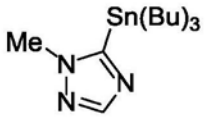
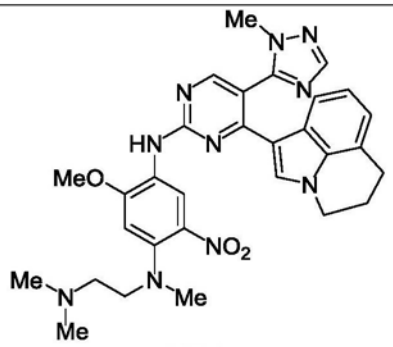
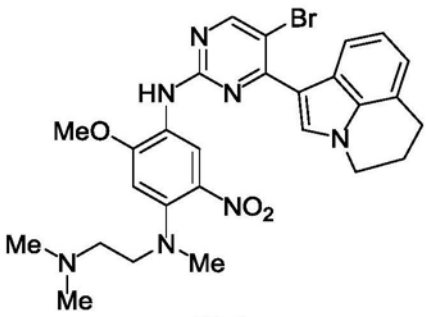
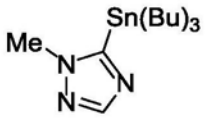
[1150] 以类似于中间体F14和F15的方式合成如表9中所示的以下中间化合物。

[1151] 表9

[1152]

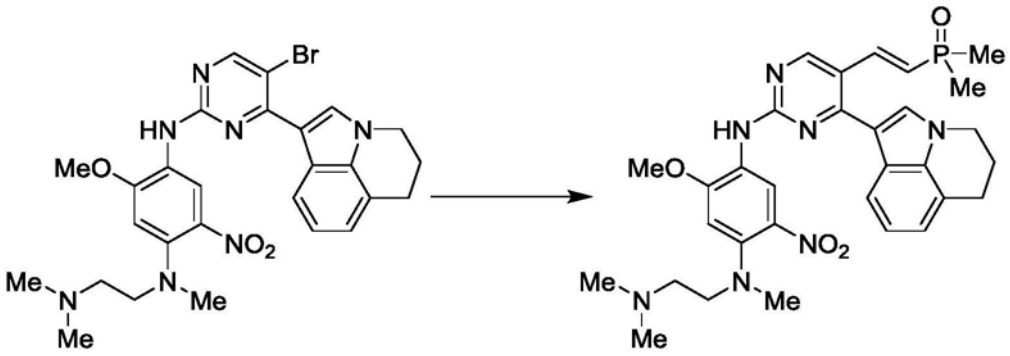
中间体 F	溴化合物	锡试剂
 F21	 G24	

[1153]

中间体 F	澳化合物	锡试剂
 F22	 G24	
 F23	 G24	
 F24	 G24	

[1154] 中间体F16

[1155] (E)-(2-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙烯基)二甲基膦氧化物

[1156] 

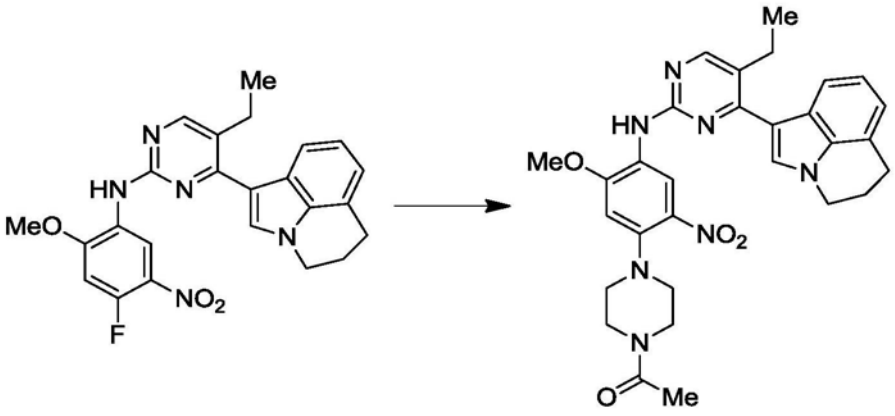
G24 F16

[1157] 以类似于中间体F9的方式合成(E)-(2-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹

啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)乙烯基)二甲基膦氧化物(F16),例外之处是采用G24和A18。

[1158] 中间体G1

[1159] 1-(4-(4-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙酮

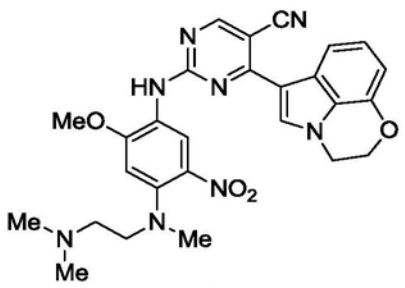
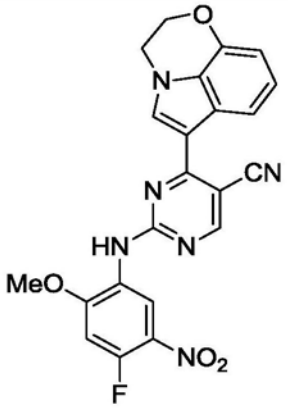
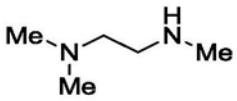
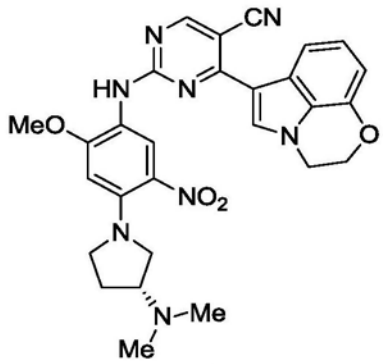
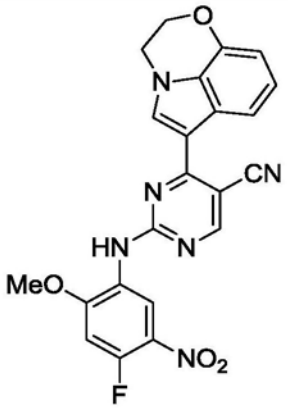
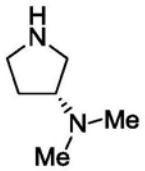
[1160] 

[1161] 用碳酸钾(69mg,0.50mmol)处理4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(E1)(60mg,0.13mmol)和N-乙酰基哌嗪(43mg,0.34mmol)于MeCN(1.1mL)中的溶液。在100℃下搅拌所得混悬液60分钟。反应混合物经硅藻土垫过滤,并且用EtOAc洗涤。在真空中浓缩滤液,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0%→5%MeOH/DCM)来纯化以提供呈橙色固体状的1-(4-(4-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)哌嗪-1-基)乙酮(G1)。

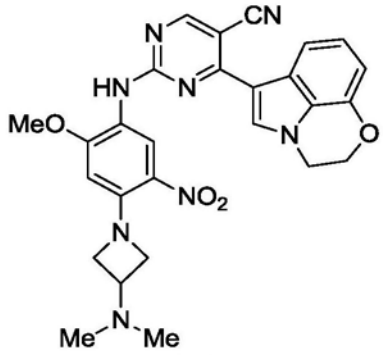
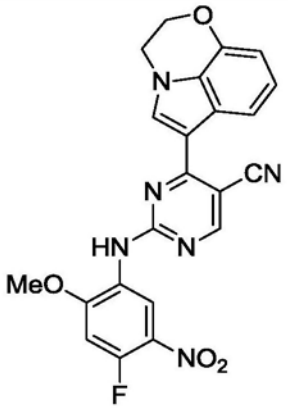
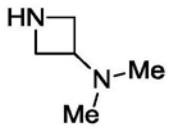
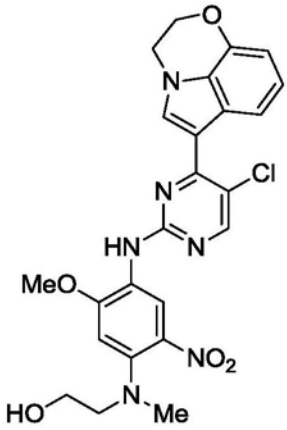
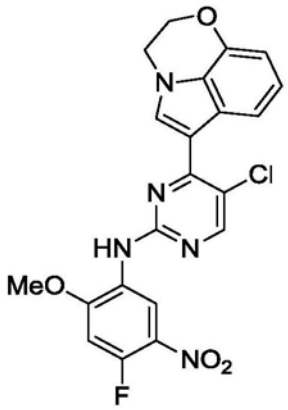
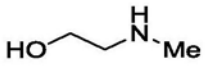
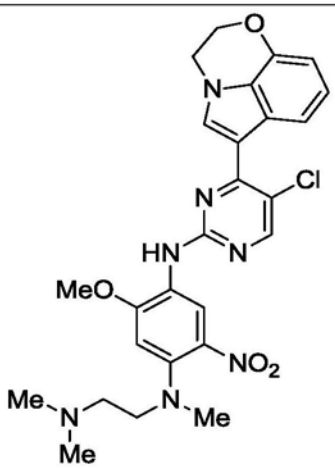
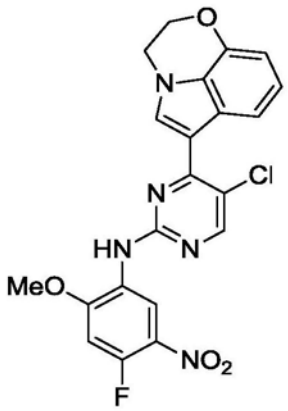
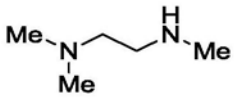
[1162] 以类似于中间体G1的方式合成如表10中所示的以下中间化合物。

[1163] 表10

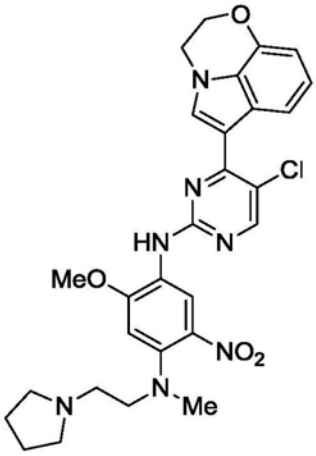
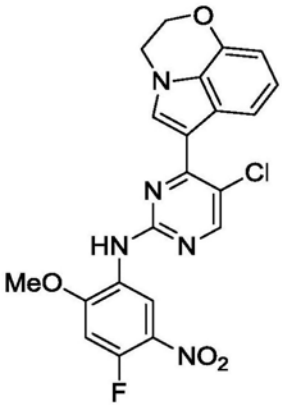
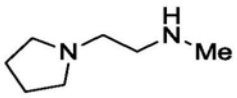
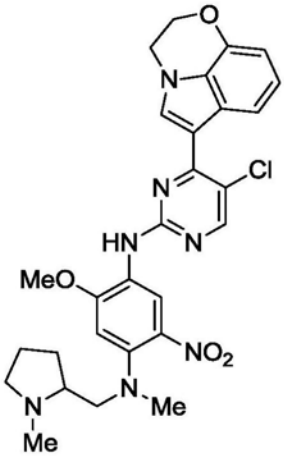
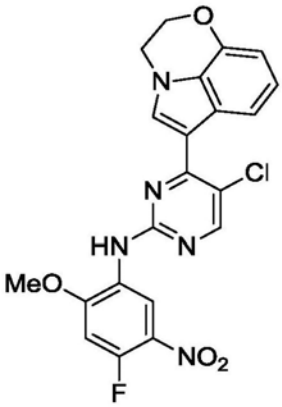
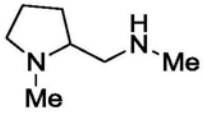
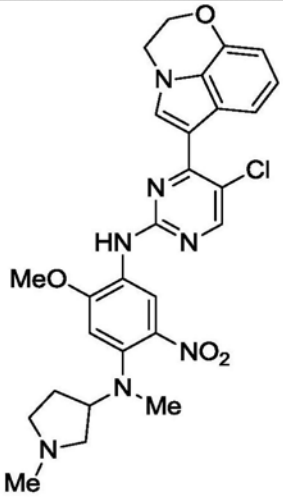
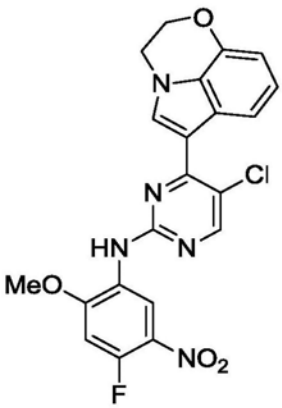
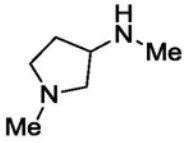
[1164]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G2	 E2	
 G3	 E2	

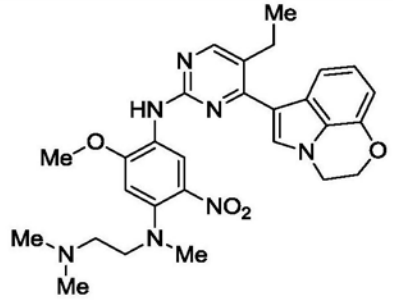
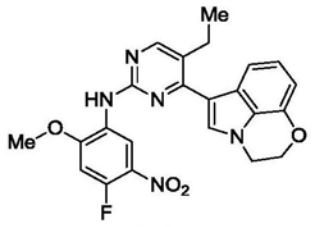
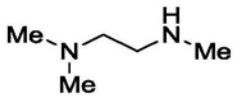
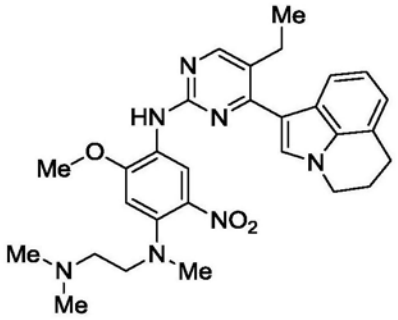
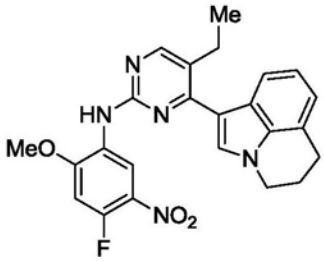
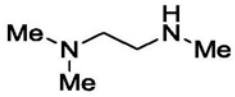
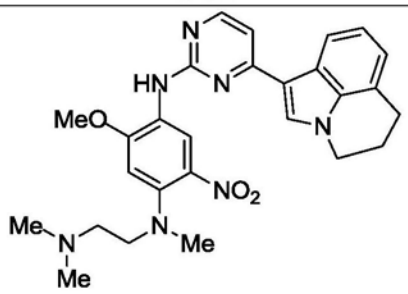
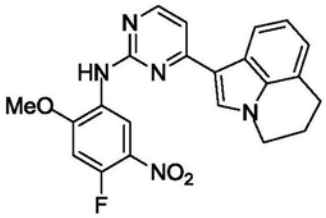
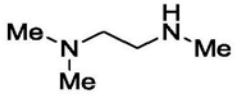
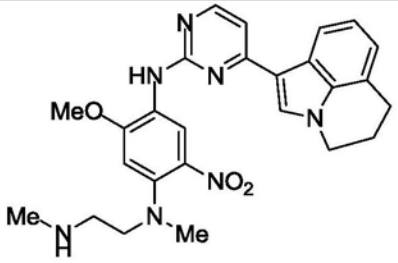
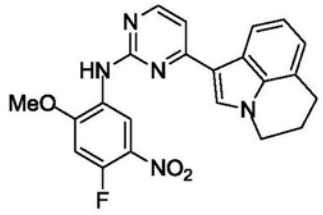
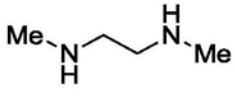
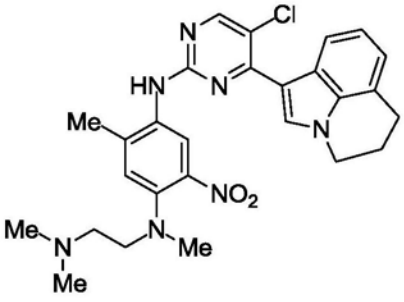
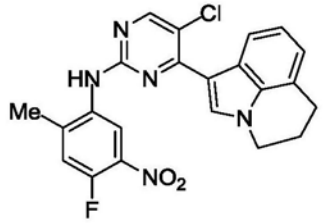
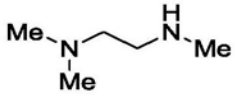
[1165]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G4	 E2	
 G5	 E3	
 G6	 E3	

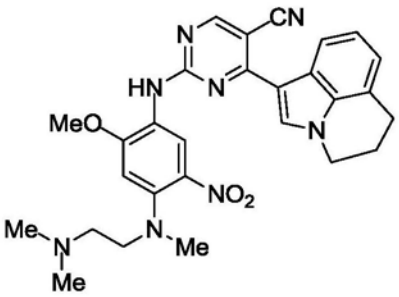
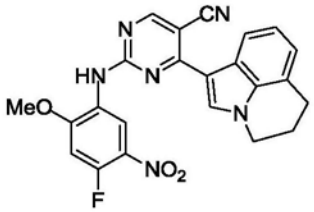
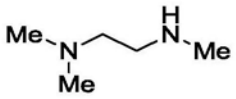
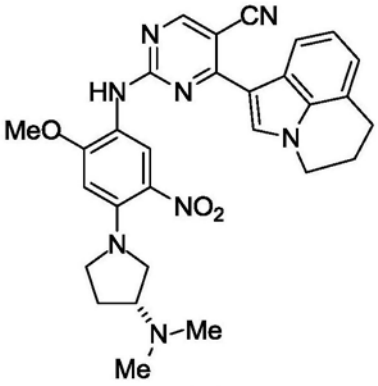
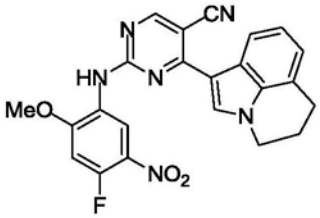
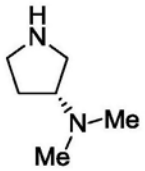
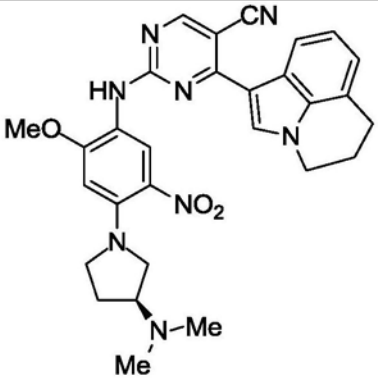
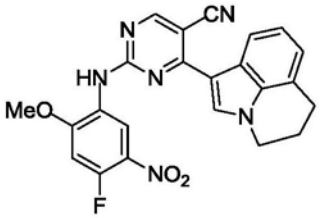
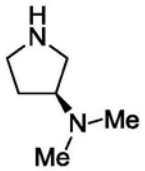
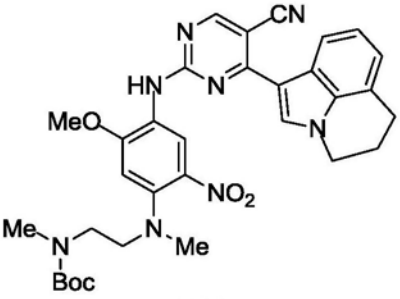
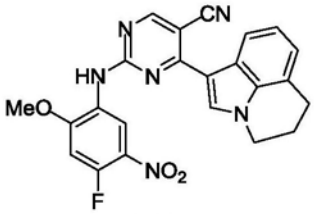
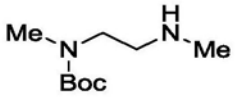
[1166]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G7	 E3	
 G8	 E3	
 G9	 E3	

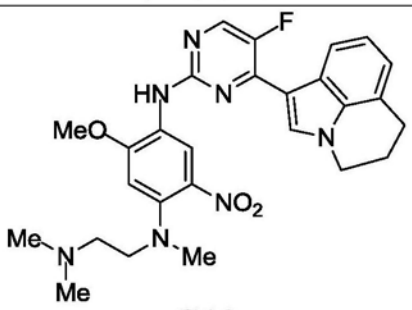
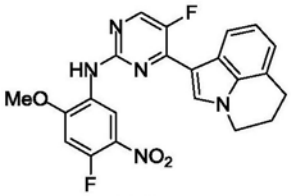
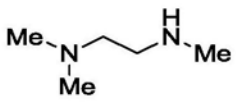
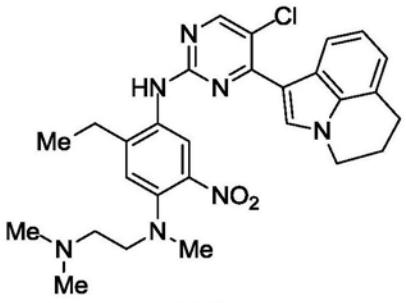
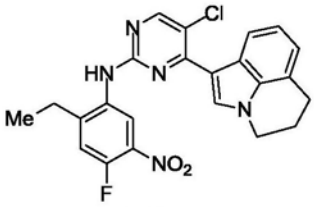
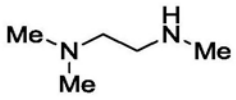
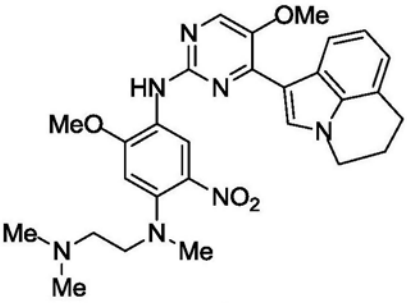
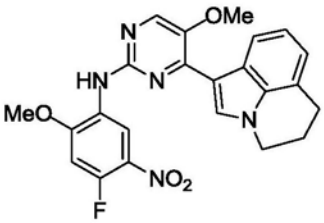
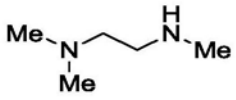
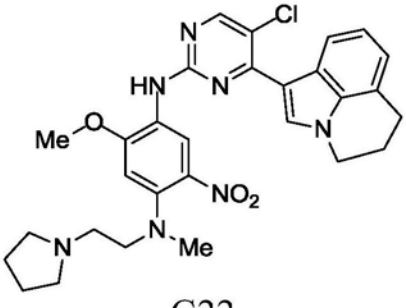
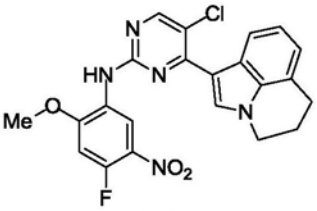
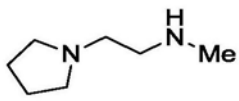
[1167]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G10	 E5	
 G11	 E1	
 G12	 E6	
 G13	 E6	
 G14	 E8	

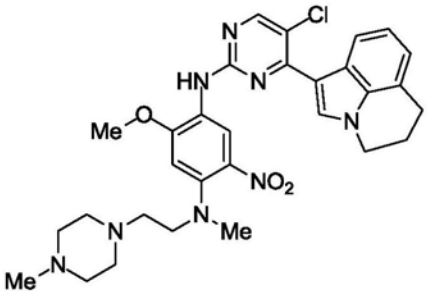
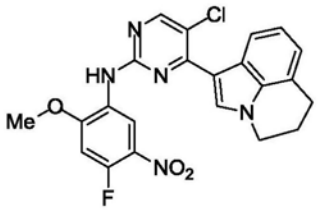
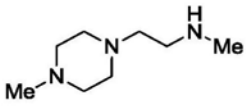
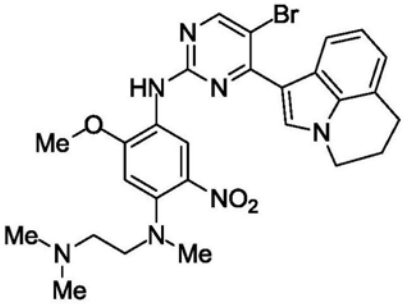
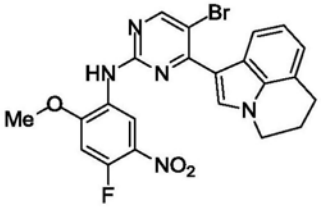
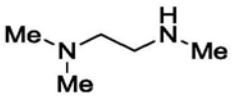
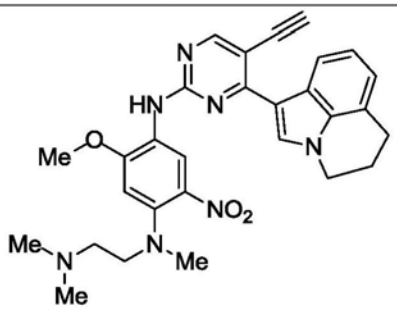
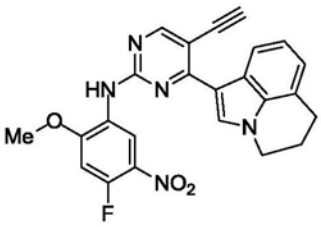
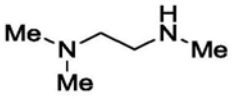
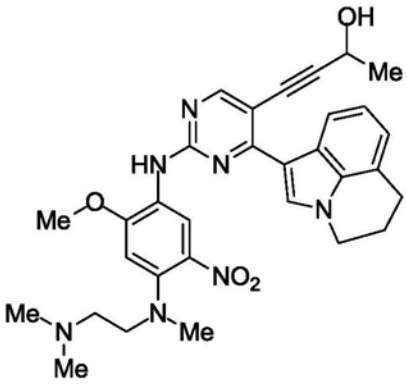
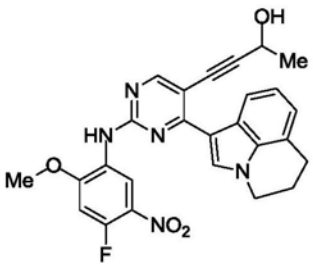
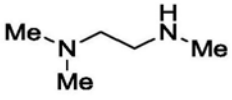
[1168]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G15	 E9	
 G16	 E9	
 G17	 E9	
 G18	 E9	

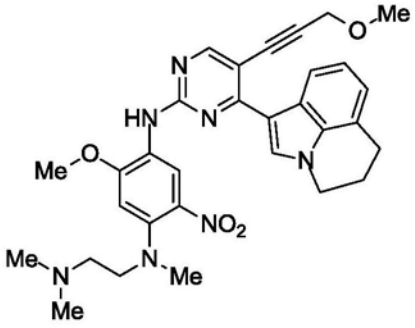
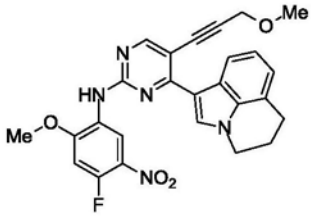
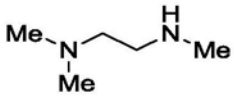
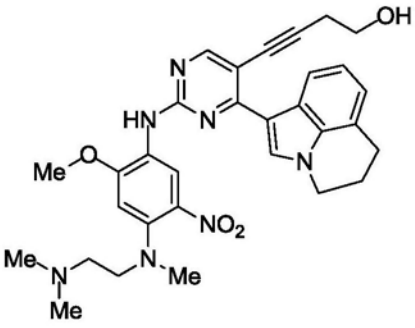
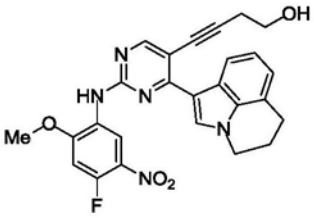
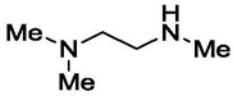
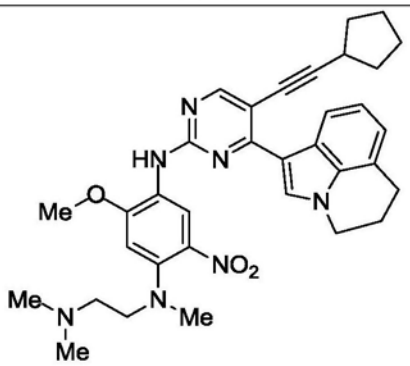
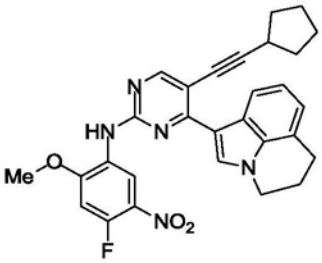
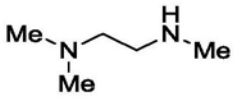
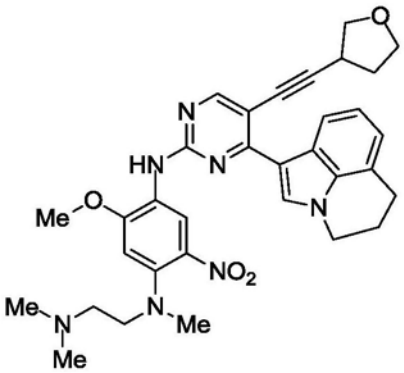
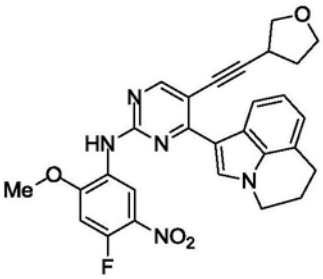
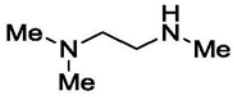
[1169]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G19	 E10	
 G20	 E15	
 G21	 E23	
 G22	 E3	

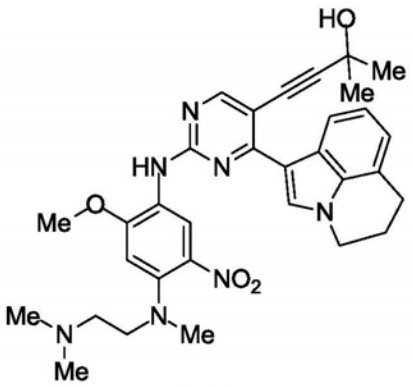
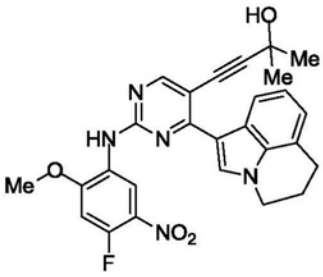
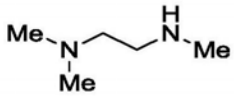
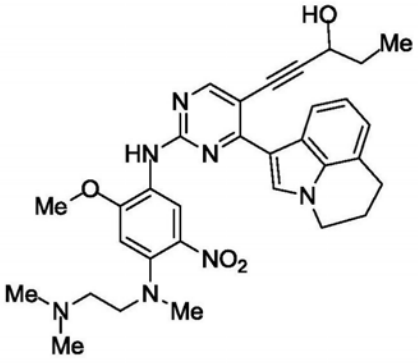
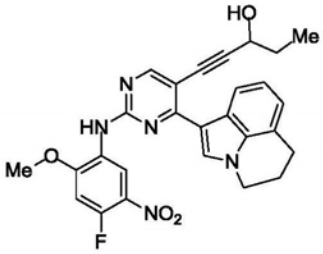
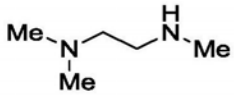
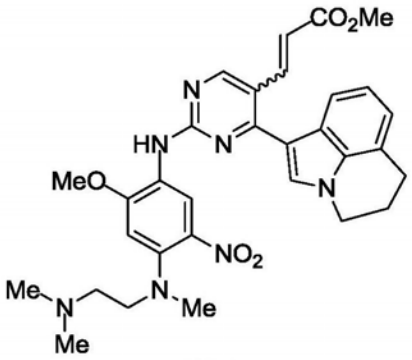
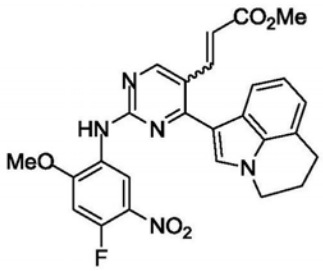
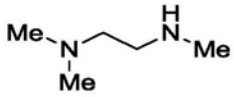
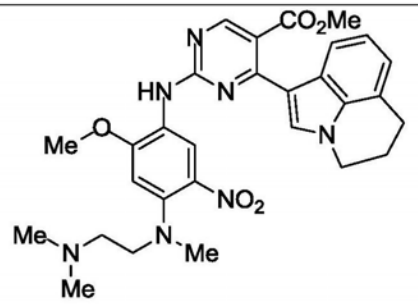
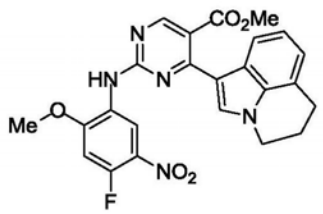
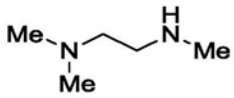
[1170]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G23	 E3	
 G24	 E12	
 G25	 F2	
 G26	 F1	

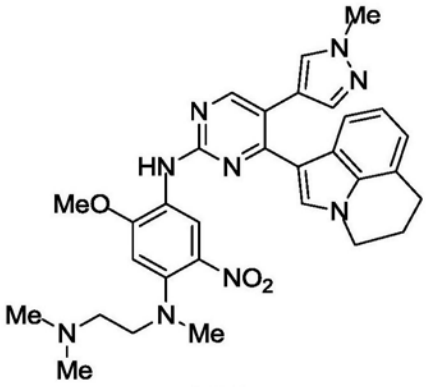
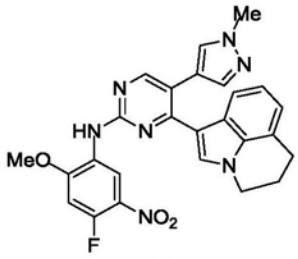
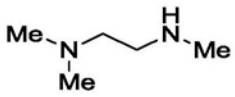
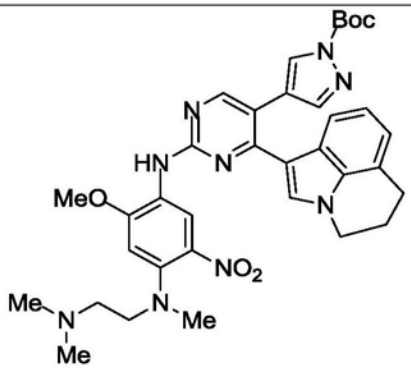
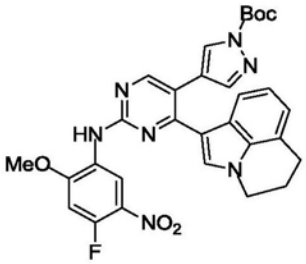
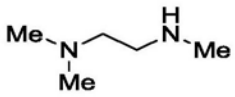
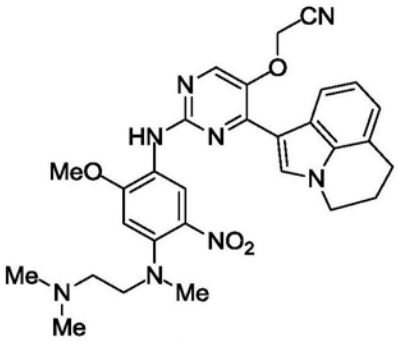
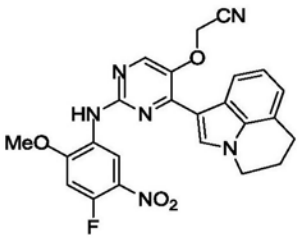
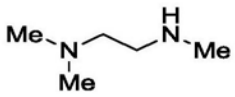
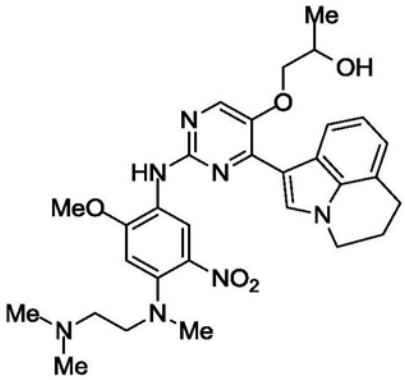
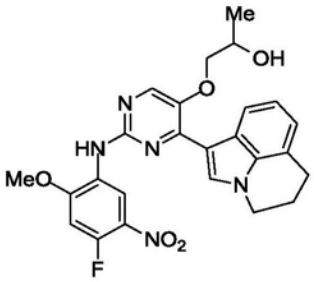
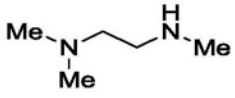
[1171]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G27	 F3	
 G28	 F4	
 G29	 F5	
 G30	 F6	

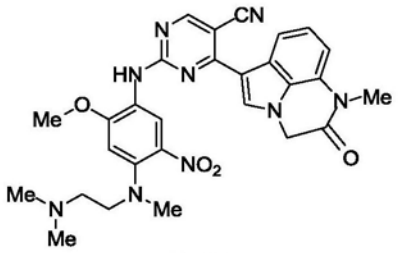
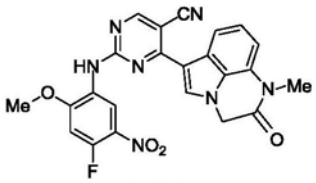
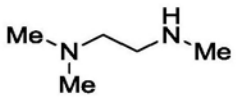
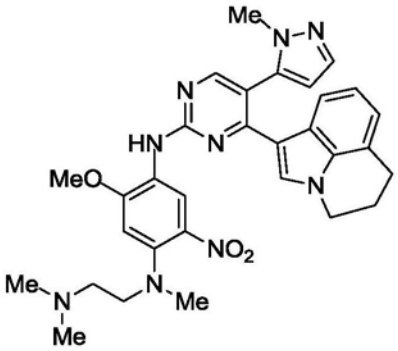
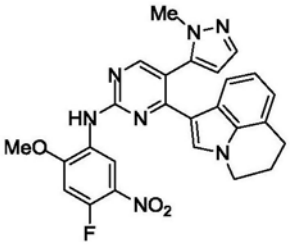
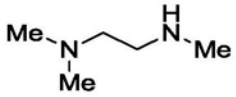
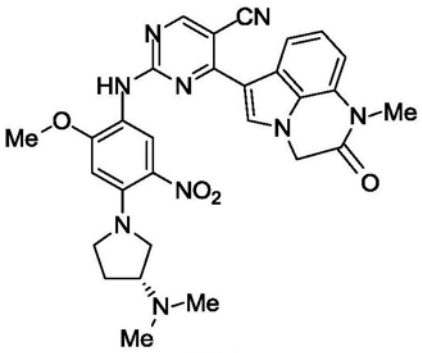
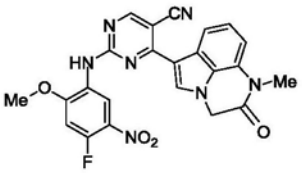
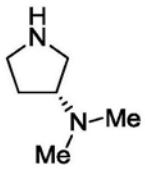
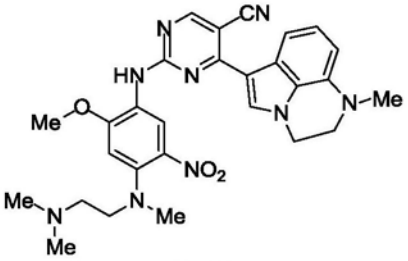
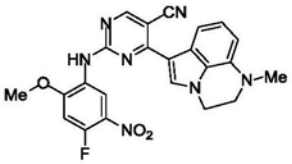
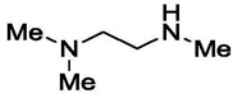
[1172]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G31	 F7	
 G32	 F8	
 G33	 F9	
 G34	 E13	

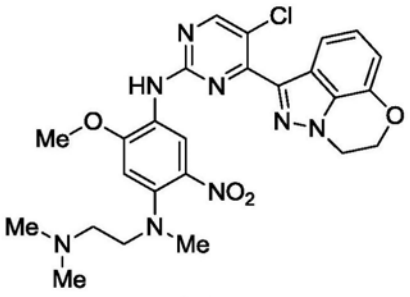
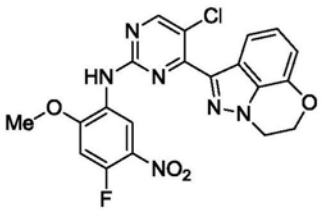
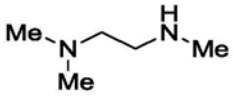
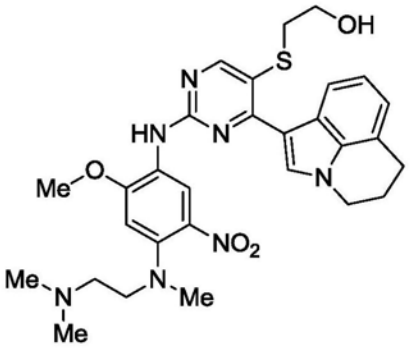
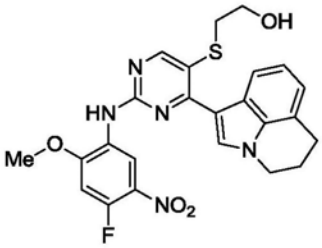
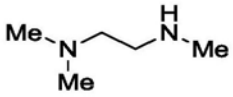
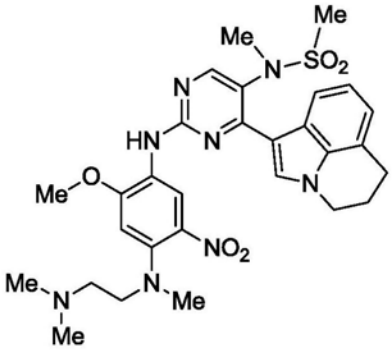
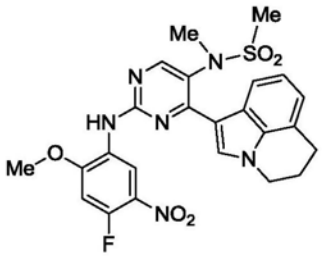
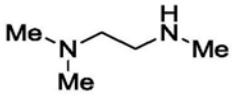
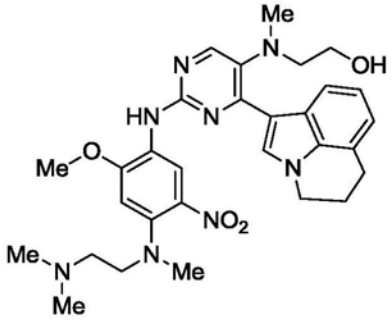
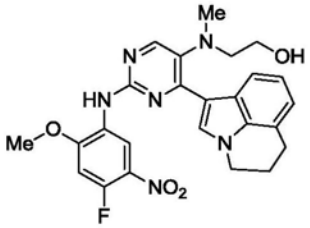
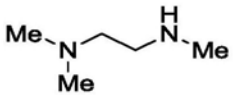
[1173]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G35	 F11	
 G36	 F12	
 G37	 E24	
 G38	 E25	

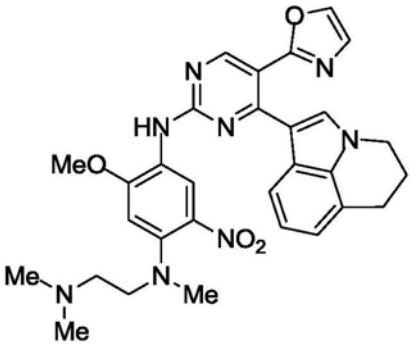
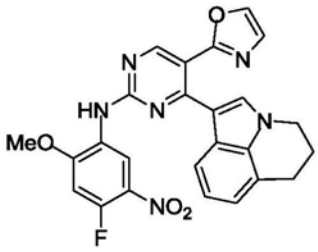
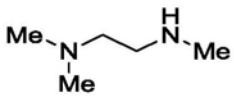
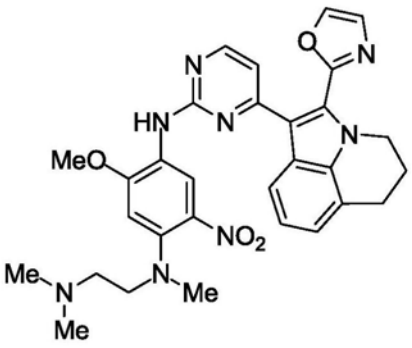
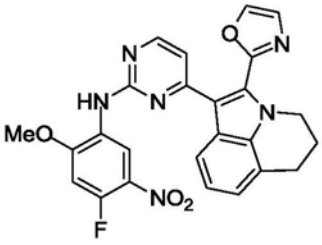
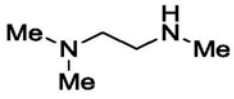
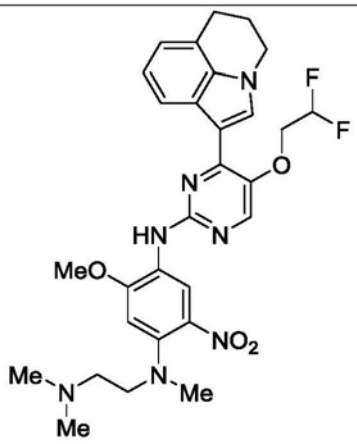
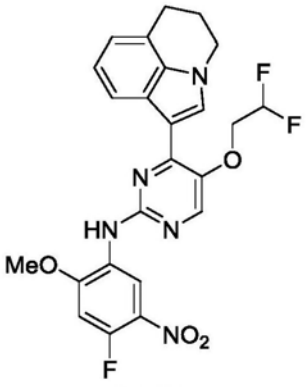
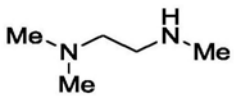
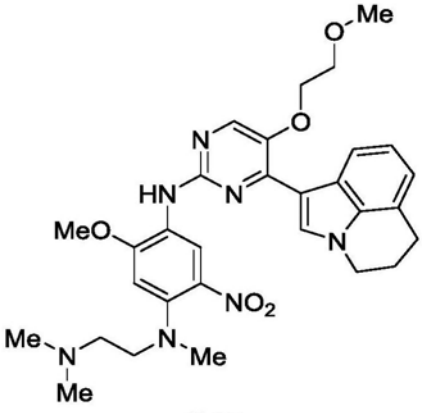
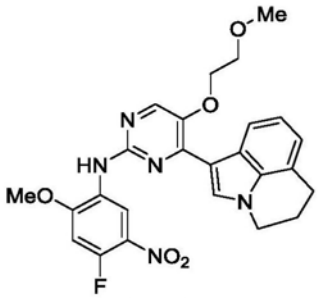
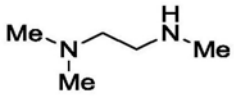
[1174]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G39	 E14	
 G40	 F13	
 G41	 E14	
 G42	 E16	

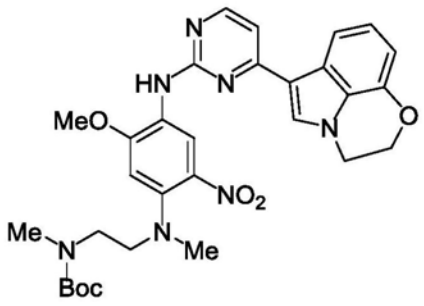
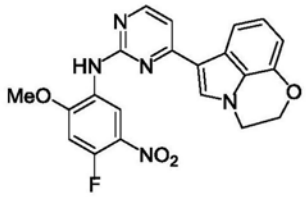
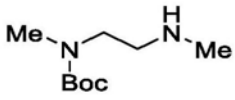
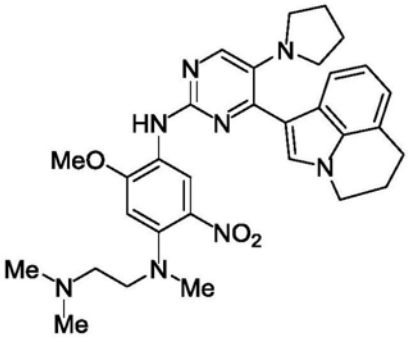
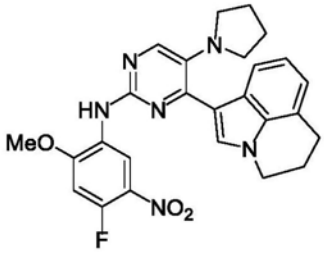
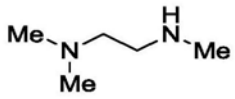
[1175]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G43	 E17	
 G44	 E26	
 G45	 E19	
 G46	 E20	

[1176]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G47	 F14	
 G48	 F15	
 G56	 E28	
 G57	 E29	

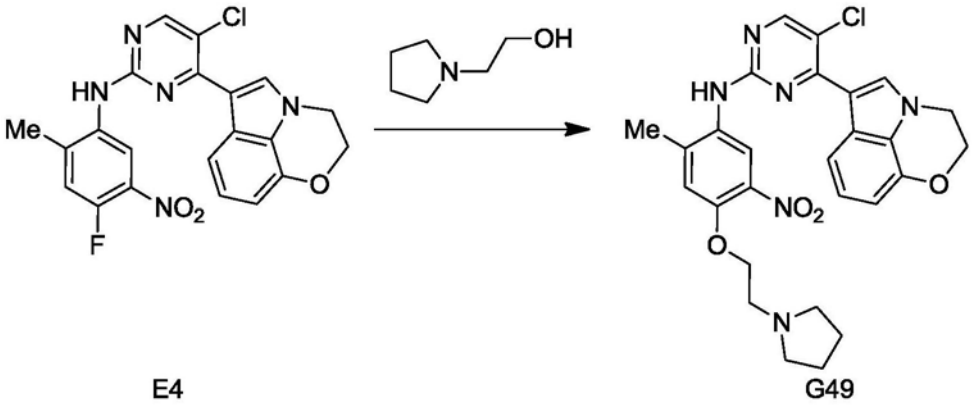
[1177]

中间体 G	氟代化合物	胺
 G58	 E30	
 G59	 E31	

[1178] 中间体G49

[1179] 5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-N-(2-甲基-5-硝基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)嘧啶-2-胺

[1180]



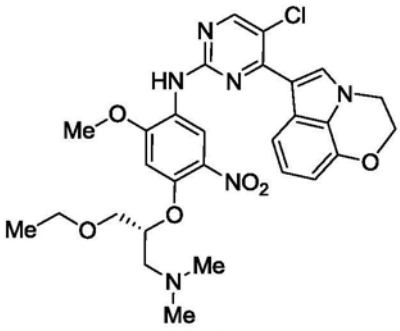
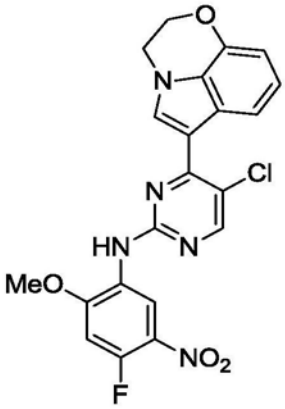
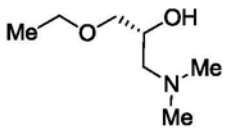
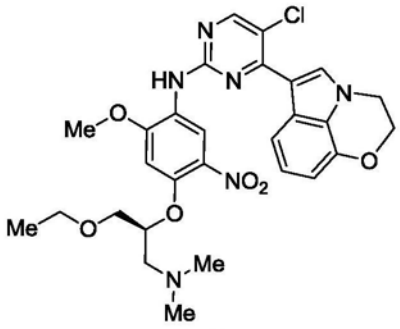
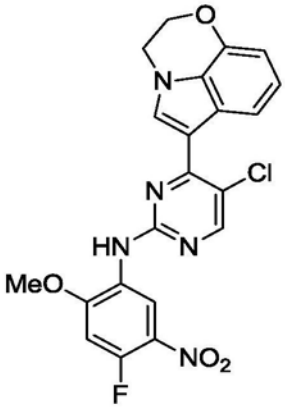
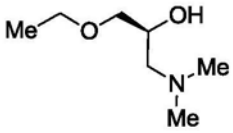
E4 G49

[1181] 在室温下向2-(吡咯烷-1-基)乙醇(80mg,0.69mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加氢化钠(53mg,2.2mmol)。在室温下搅拌10分钟之后,添加5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-N-(4-氟-2-甲基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(E4),混合物用氮气净化并加热至50℃过夜。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且将所得残余物溶解于DCM中并用饱和氯化铵洗涤。水相用DCM(2x20mL)萃取,并且合并有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0%至10%MeOH/DCM)来纯化以提供5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-N-(2-甲基-5-硝基-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)嘧啶-2-胺(G49)。

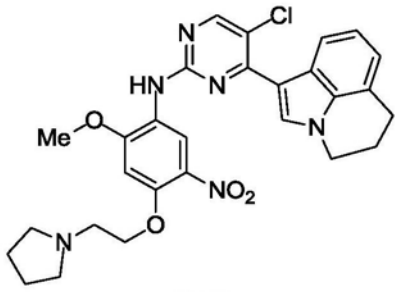
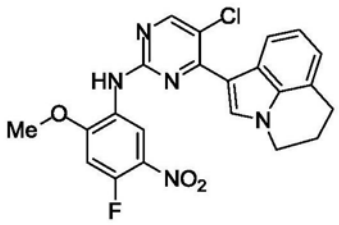
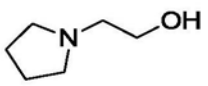
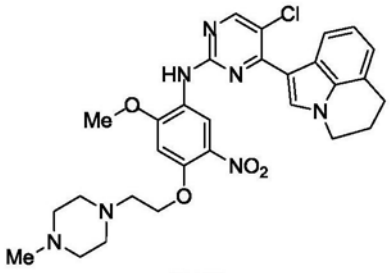
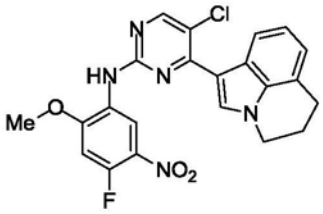
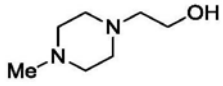
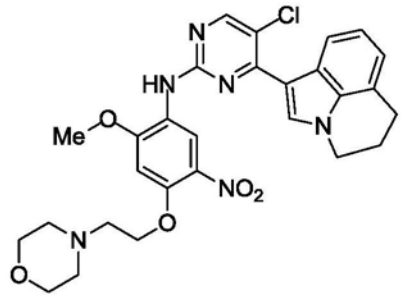
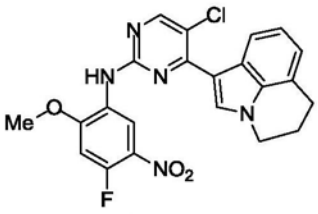
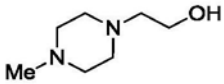
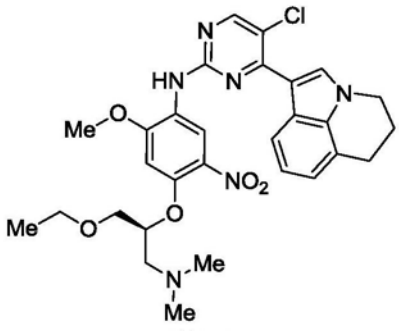
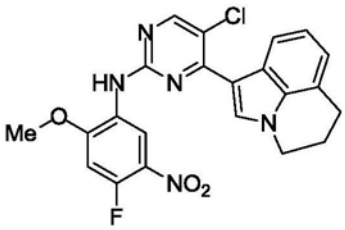
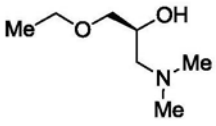
[1182] 以类似于中间体G49的方式制备如表11中所示的以下中间化合物。

[1183] 表11

[1184]

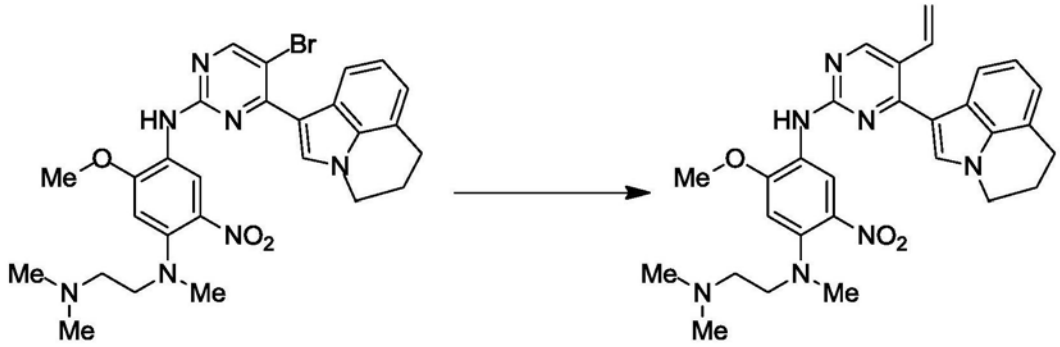
中间体 G	氟化合物	醇
 G50	 E3	
 G51	 E3	

[1185]

中间体 G	氟化合物	醇
 G52	 E11	
 G53	 E11	
 G54	 E11	
 G55	 E11	

[1186] 中间体H1

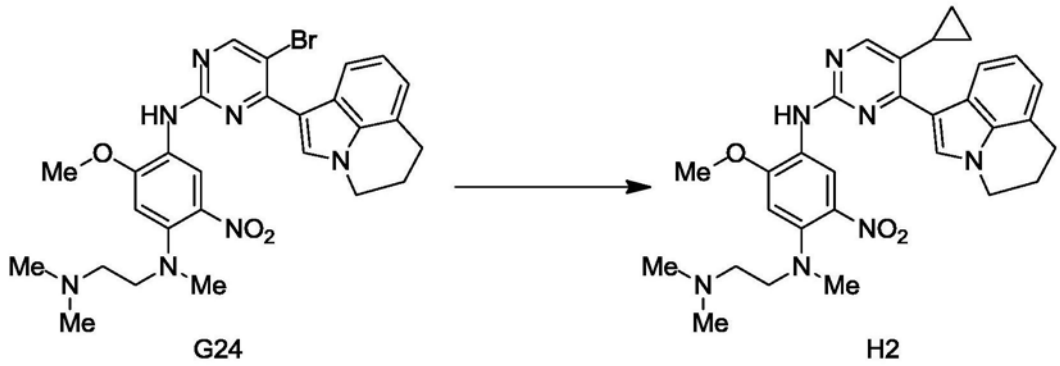
[1187] N1-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙烯基嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[1188] 

[1189] 向N1-(5-溴-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(G24)(250mg,0.43mmol)和三丁基(乙烯基)锡烷(175mg,0.55mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加四(三苯基膦)钯(0)(29mg,0.025mmol)。将反应混合物在100℃下加热过夜。在冷却后,添加水至反应混合物中,并且用DCM萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(EtOAc/庚烷=1/1)来纯化以提供呈黄色固体状的N1-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙烯基嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(H1)。

[1190] 中间体H2

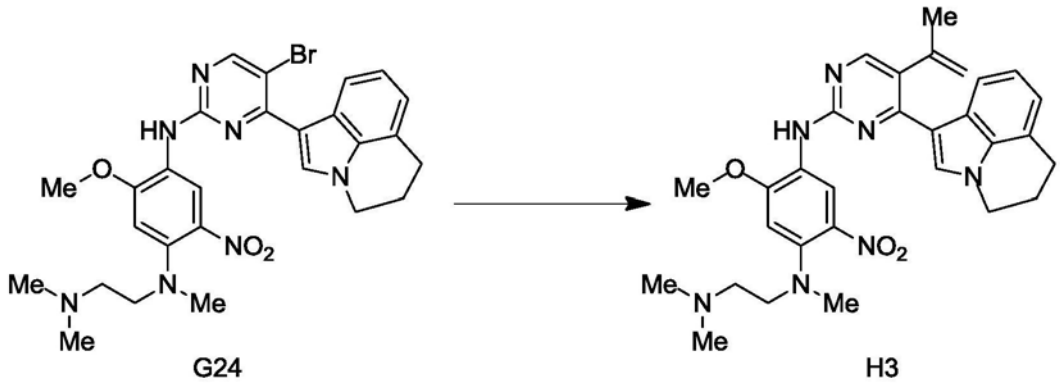
[1191] N1-(5-环丙基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[1192] 

[1193] 在100℃下加热N1-(5-溴-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(G24)(100mg,0.17mmol)、环丙基硼酸(19mg,0.21mmol)、乙酸钯(II)(8mg,0.036mmol)、三环己基膦(19mg,0.068mmol)和磷酸三钾(127mg,0.45mmol)于甲苯(2mL)和水(0.1mL)中的混合物2小时。在冷却后,在真空中浓缩反应混合物,并且残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(MeOH/DCM=1/9)来纯化,从而提供呈黄色固体状的N1-(5-环丙基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(H2)。

[1194] 中间体H3

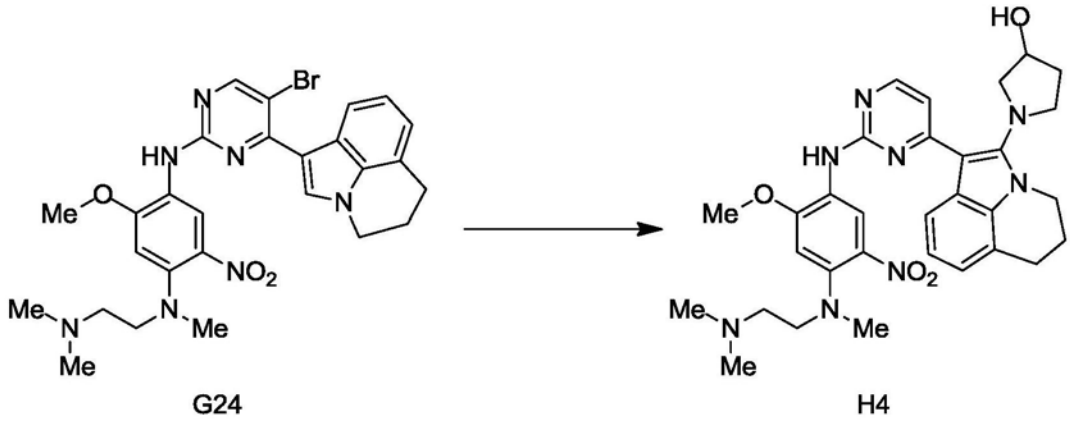
[1195] N1-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[1196] 

[1197] 以类似于H2的方式合成N1-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(丙-1-烯-2-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(H3),例外之处是采用4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷和G24。

[1198] 中间体H4

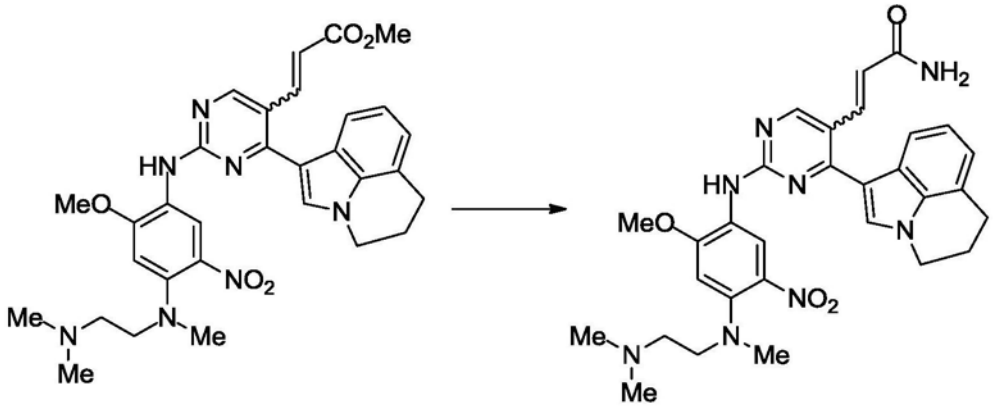
[1199] 1-(1-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)-氨基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2-基)吡咯烷-3-醇

[1200] 

[1201] 向N1-(5-溴-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(G24)(1.0g,1.72mmol)和3-羟基吡咯烷盐酸盐(1.06g,8.6mmol)于1,4-二噁烷(4mL)中的混合物中添加碳酸铯(2.81g,8.6mmol)、(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘(428mg,0.668mmol)和三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)(315mg,0.344mmol)。将所得混合物在95℃下加热过夜。在冷却后,反应混合物用DCM稀释,并且用饱和氯化铵洗涤。分离有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行制备性薄层色谱法来纯化以提供呈红色固体状的1-(1-(2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-2-基)吡咯烷-3-醇(H4)。

[1202] 中间体I1

[1203] 3-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙烯酰胺

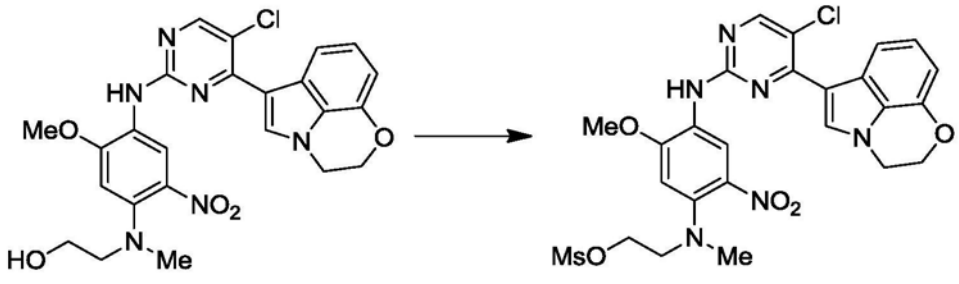
[1204] 

G33 I1

[1205] 向3-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙烯酸甲酯(G33)(170mg,0.29mmol)于DCE(3mL)中的溶液中添加氯化铵(31mg,0.58mmol),随后逐滴添加含三甲基铝的THF(1.2mL,1.2mmol)。在80℃下加热反应混合物20分钟。随后,冷却反应混合物至室温,添加饱和碳酸钾溶液,并且水层用DCM萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(MeOH/DCM=25%至100%MeOH)来纯化,从而提供3-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-基)丙烯酰胺(I1)。

[1206] 中间体J1

[1207] 甲烷磺酸2-((2-氨基-4-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯基)(甲基)氨基)乙酯

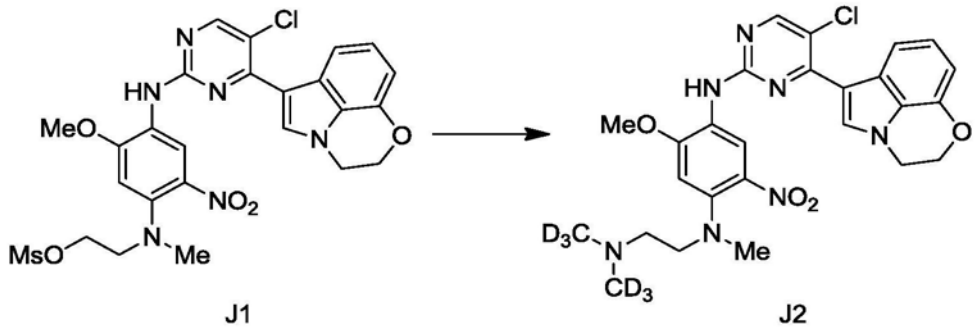
[1208] 

G5 J1

[1209] 冷却2-((4-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)(甲基)氨基)乙醇(G5)(175mg,0.34mmol)于DCM(1.1mL)中的溶液至0℃,并且依次添加三乙胺(71μL,0.52mmol)和甲烷磺酰氯(29μL,0.38mmol)。使反应混合物升温至室温,并且搅拌4小时。随后,添加饱和氯化铵溶液(3mL)。分离各层,并且水相用DCM(3x5mL)萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈红色油状的甲烷磺酸2-((2-氨基-4-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯基)(甲基)氨基)乙酯(J1)。

[1210] 中间体J2

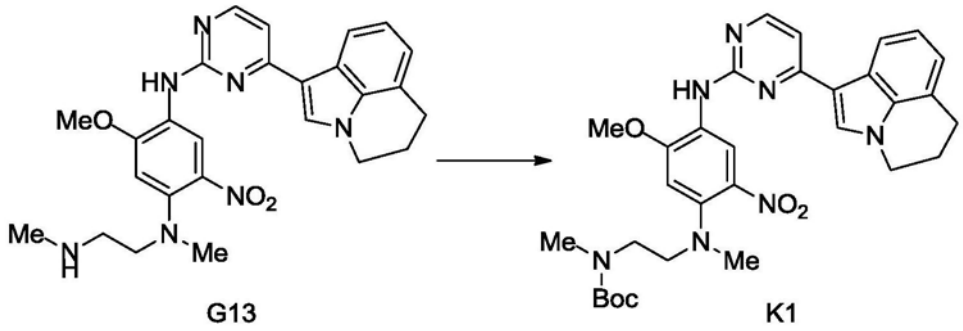
[1211] N1-(2-(双(甲基-d3)氨基)乙基)-N4-(5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺

[1212] 

[1213] 冷却甲烷磺酸2-((2-氨基-4-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基苯基)(甲基)氨基)乙酯(J1)(195mg,0.33mmol)于THF(1.1mL)中的混合物至-78℃。将二甲基-d^6-胺鼓泡至反应容器中,其接着在氮气下密封并在80℃下搅拌4小时。冷却反应混合物至室温,接着在真空中浓缩。将所得残余物溶解于DCM(5mL)中,并且用水(2x5mL)洗涤。合并的水层用DCM(5mL)萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈红色油状的N1-(2-(双(甲基-d3)氨基)乙基)-N4-(5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(J2)。

[1214] 中间体K1

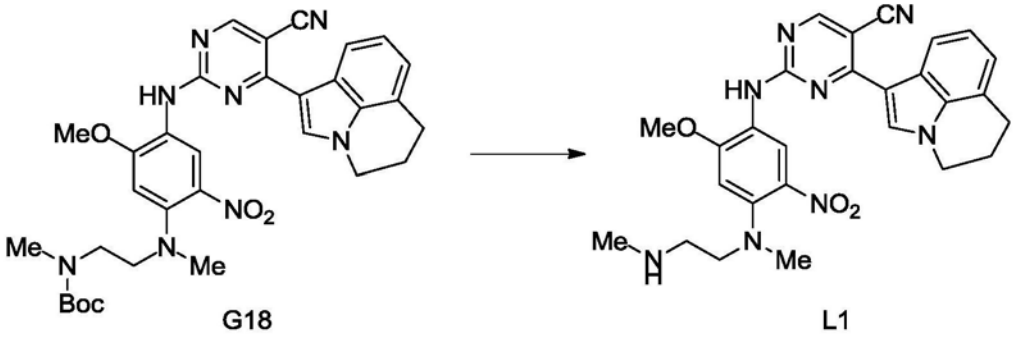
[1215] (2-((4-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1216] 

[1217] 冷却N1-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)-2-甲氧基-N4-甲基-N4-(2-(甲基氨基)乙基)-5-硝基苯-1,4-二胺(G13)(490mg,1.0mmol)和二碳酸二叔丁酯(300mg,1.38mmol)于DCM(20mL)中的混合物至0℃,接着添加三乙胺(0.5mL,3.6mmol)。在室温下搅拌所得混合物2小时。随后,在真空中浓缩反应混合物,并且残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法来纯化以产生呈橙色固体状的(2-((4-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(K1)。

[1218] 中间体L1

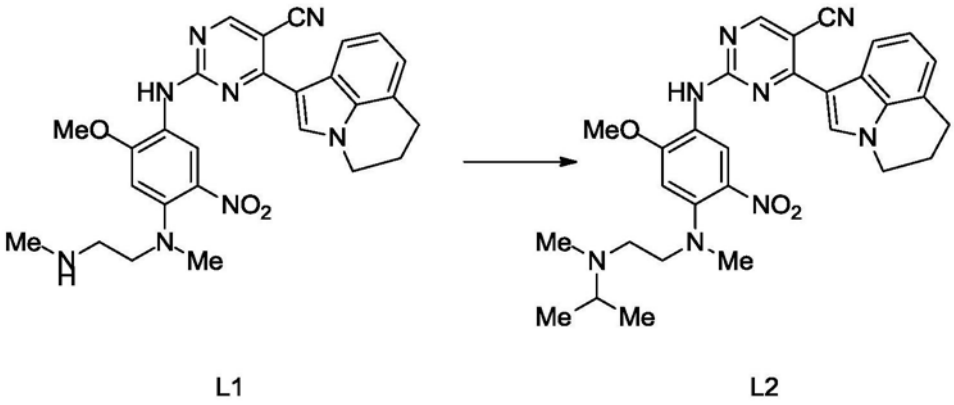
[1219] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((2-甲氧基-4-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈

[1220] 

[1221] 在室温下用含HCl的二噁烷(8.0mmol)处理(2-((4-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-5-甲氧基-2-硝基苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(G18)(250mg,0.41mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液1小时。随后,在真空中浓缩反应混合物,并且用碳酸钾水溶液和DCM处理所得残余物。分离有机层,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩以产生呈黄色固体状的4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((2-甲氧基-4-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈(L1)。

[1222] 中间体L2

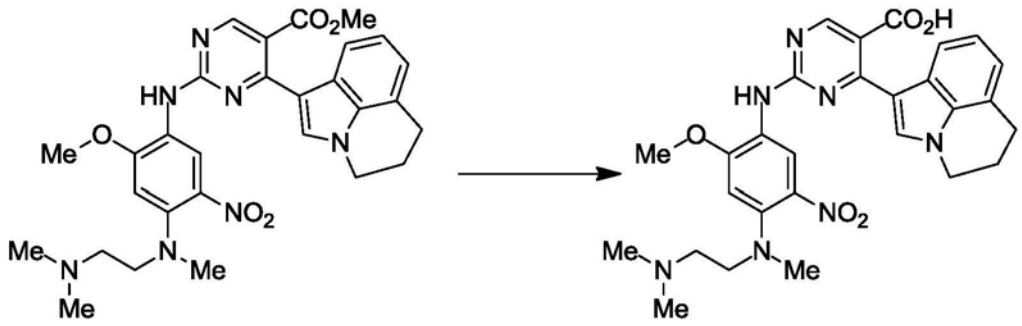
[1223] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(异丙基(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈

[1224] 

[1225] 用三乙酰氧基硼氢化钠(0.3g,1.41mmol)处理4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((2-甲氧基-4-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈(L1)(140mg,0.27mmol)、丙酮(0.1mL,1.36mmol)、4 Å分子筛(0.5g)于DCM(3.0mL)中的混合物。将混合物在室温下搅拌过夜,并且随后用水(0.3mL)稀释。分离有机相,经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行制备性薄层色谱法(DCM/MeOH=90/10)来纯化以产生呈红色固体状的4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(异丙基(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈(L2)。

[1226] 中间体M1

[1227] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸

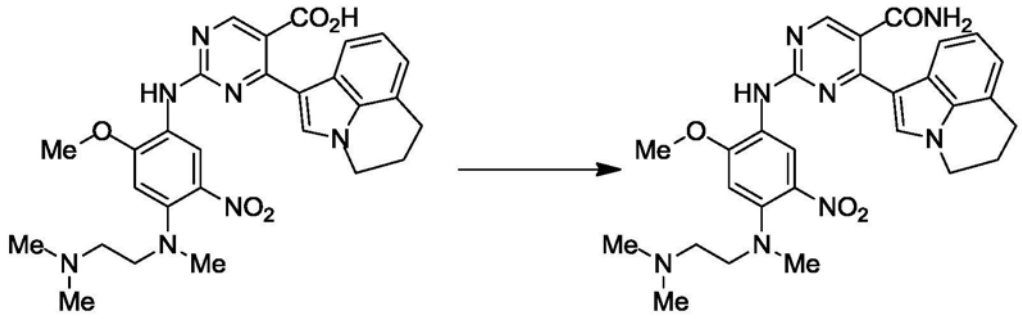
[1228] 

G34 M1

[1229] 向4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸甲酯(G34)(200mg,0.36mmol)于MeOH(4mL)中的混合物中添加氢氧化钠水溶液(1mL,2N),并且在80℃下加热所得混合物30分钟。在冷却后,用HCl(1N)将反应混合物酸化至pH 5。随后,在真空中浓缩反应混合物,并且将所得残余物溶解于MeOH中,并过滤。在真空中浓缩滤液以提供4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸(M1)。

[1230] 中间体M2

[1231] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺

[1232] 

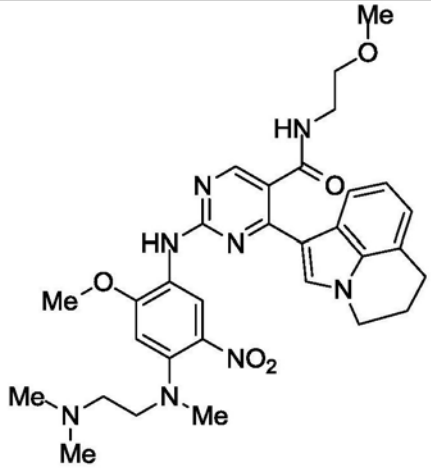
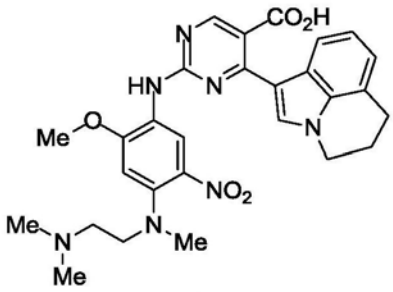
M1 M2

[1233] 向4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸(M1)(200mg,0.37mmol)于DMF(4mL)中的溶液中添加HOBT(73mg,0.54mmol)和EDCI(104mg,0.67mmol)。在室温下搅拌溶液20分钟,随后添加含氨的二噁烷(1.8mL,0.5M),继之以添加三乙胺(0.15mL,1.10mmol)。随后,搅拌反应混合物1小时。向反应混合物中添加水,并且将它用EtOAc萃取,并且合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩以提供4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺(M2)。

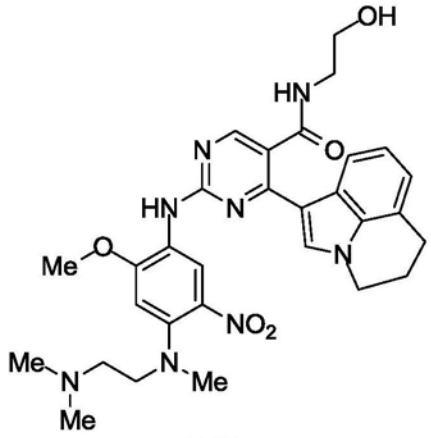
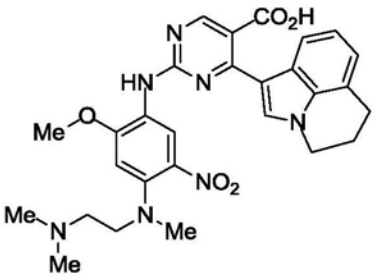
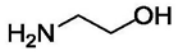
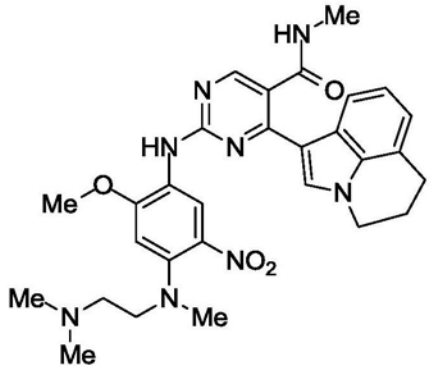
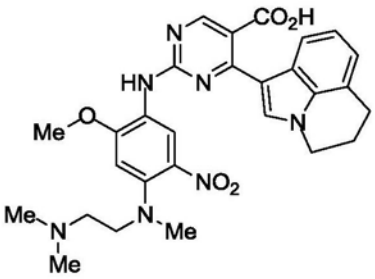
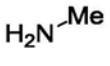
[1234] 以类似于中间体M2的方式合成如表12中所示的以下中间化合物。

[1235] 表12

[1236]

中间体 M	羧酸	胺
 M3	 M1	

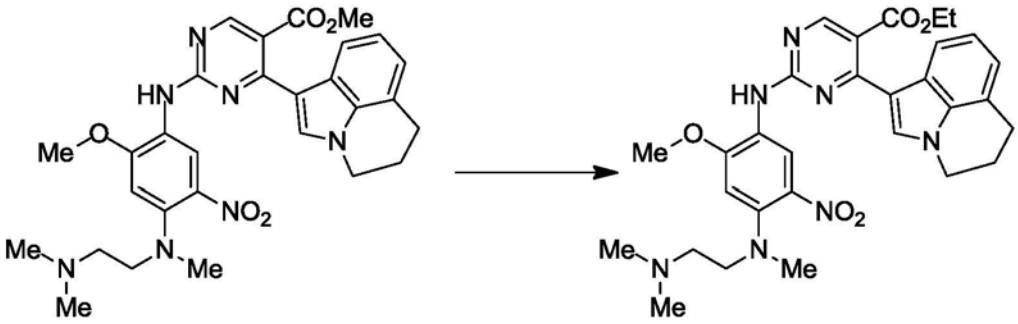
[1237]

中间体 M	羧酸	胺
 M4	 M1	
 M5	 M1	

[1238] 中间体M6

[1239] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)

(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸乙酯

[1240] 

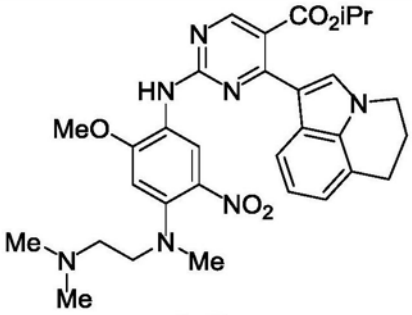
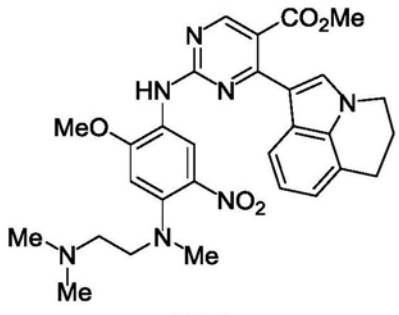
G34 M6

[1241] 向2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)-4-(2,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯(G34)(150mg,0.27mmol)于EtOH(3.0mL)中的混合物中添加氢化钠(5mg,0.13mmol)。加热所得混合物至回流,持续5分钟,并且随后冷却至室温。过滤反应混合物,并且所得固体用EtOH洗涤,从而提供呈红色固体状的2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)-4-(2,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸乙酯(M6)。

[1242] 以类似于中间体M6的方式合成如表13中所示的以下中间化合物。

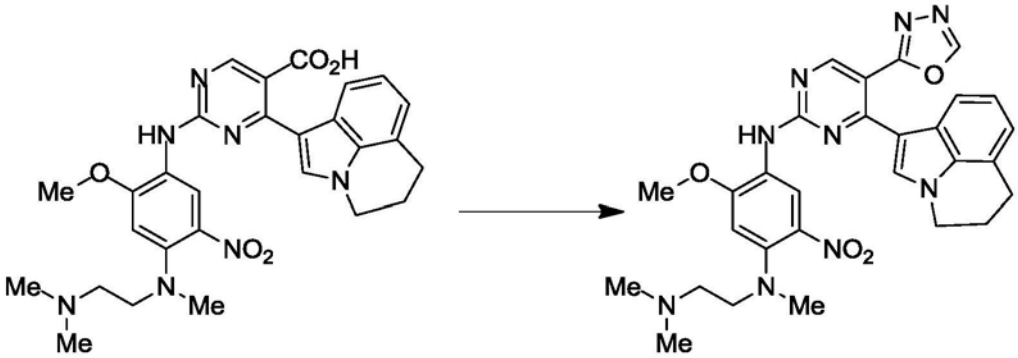
[1243] 表13

[1244]

中间体 M	酯	醇
 M8	 G34	iPrOH

[1245] 中间体M7

[1246] N1-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

[1247] 

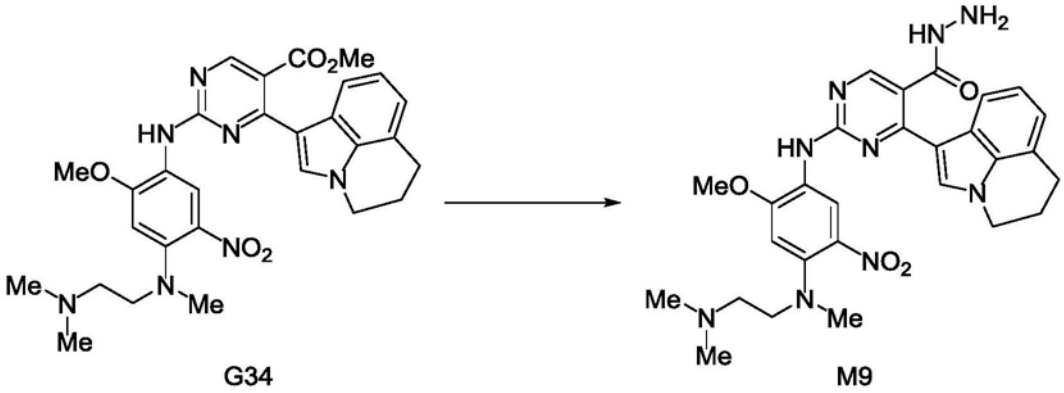
M1 M7

[1248] 在室温下用(异氰基亚氨基)三苯基-膦(166mg,0.55mmol)处理含2-((4-((2-(二

甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)-4-(2,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸(M1)(300mg,0.55mmol)的DCM(10mL)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,接着在真空中浓缩。所得残余物在正相制备性HPLC上纯化,从而提供呈红色固体状的N1-(5-(1,3,4-噁二唑-2-基)-4-(2,4,5,6-四氢-1H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(M7)。

[1249] 中间体M9

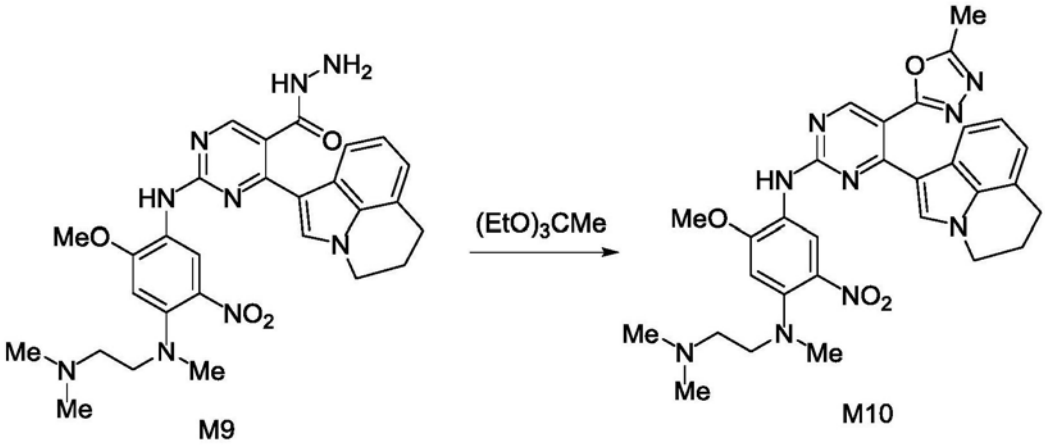
[1250] 4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰肼

[1251] 

[1252] 向4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酸甲酯(G34)(584mg,1.04mmol)于EtOH(3mL)中的溶液中添加肼(0.5mL)。随后,添加甲醇钠(1滴25wt%MeOH溶液),并且在110℃下搅拌所得混合物15分钟。在冷却后,在真空中浓缩混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0→20%MeOH/DCM)来纯化以提供呈红色固体状的4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰肼(M9)。

[1253] 中间体M10

[1254] N1-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺

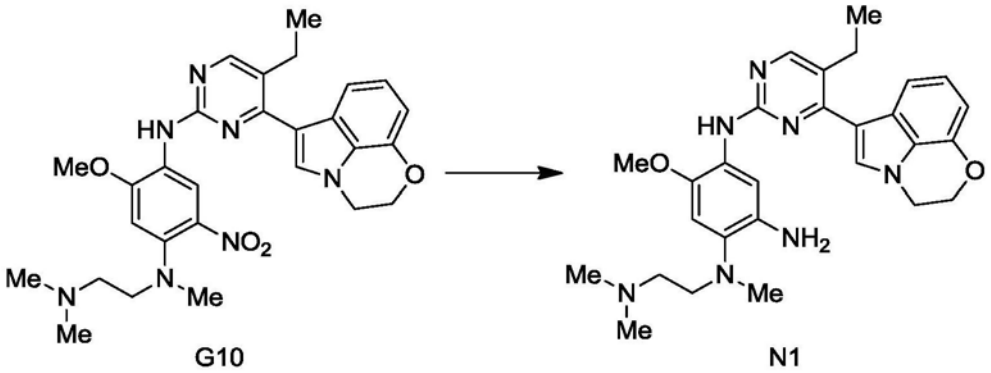
[1255] 

[1256] 向4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰肼(M9)(150mg,0.27mmol)于原

乙酸三乙酯(1mL)中的溶液中添加HOAc(0.03mL)。在回流下搅拌所得混合物10分钟。在冷却后,混合物用水(2mL)和DCM(4mL)稀释。分离有机层,并且水层用DCM(2x5mL)萃取。合并的有机层经硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0→15%MeOH/DCM)来纯化以提供呈红色固体状的N1-(4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(M10)。

[1257] 中间体N1

[1258] N4-(4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基苯-1,2,4-三胺

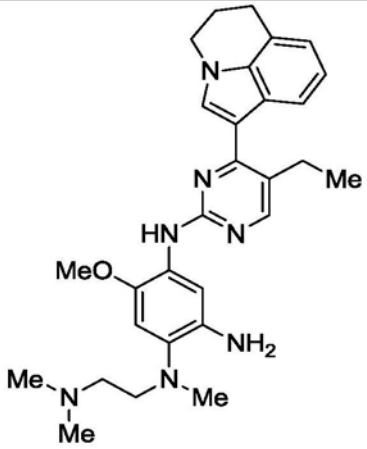
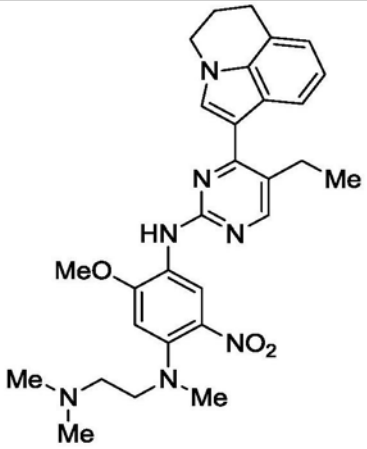
[1259] 

[1260] 向N1-(4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(G10)(120mg,0.23mmol)于丙酮(2.3mL)中的溶液中添加锌粉(89mg,1.4mmol)和饱和氯化铵水溶液(0.32mL,2.2mmol)。在室温下搅拌所得混合物45分钟。随后,反应经硅藻土过滤,并且残余物用MeOH冲洗。在真空中浓缩滤液以产生呈固体状的N4-(4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基苯-1,2,4-三胺(N1)。

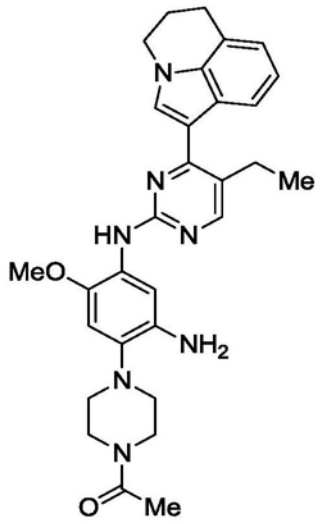
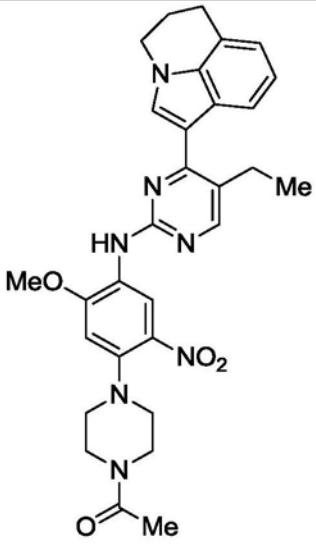
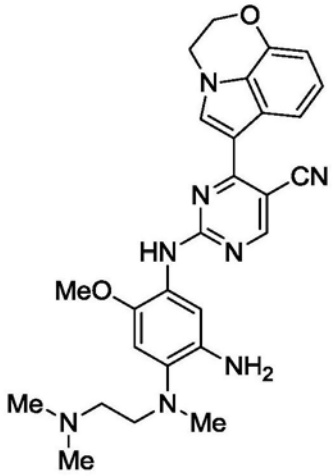
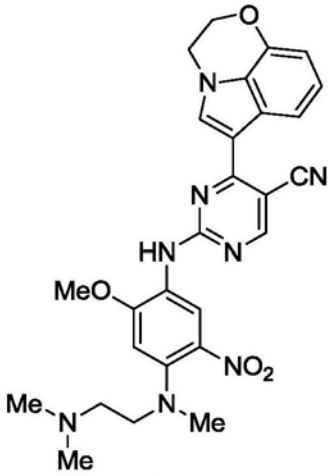
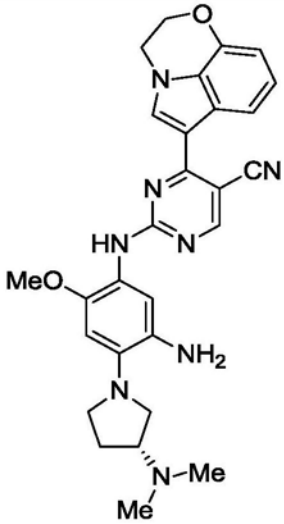
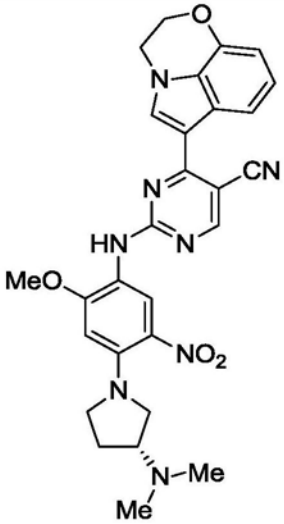
[1261] 以类似于中间体N1的方式合成如表14中所示的以下中间化合物。

[1262] 表14

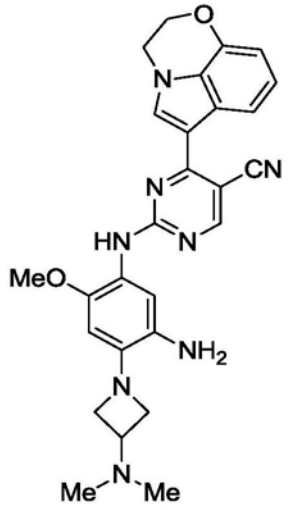
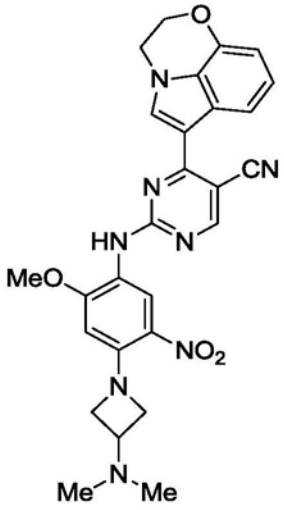
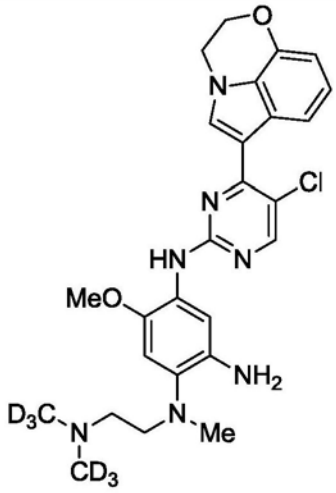
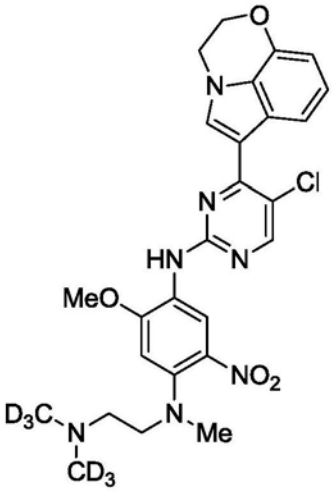
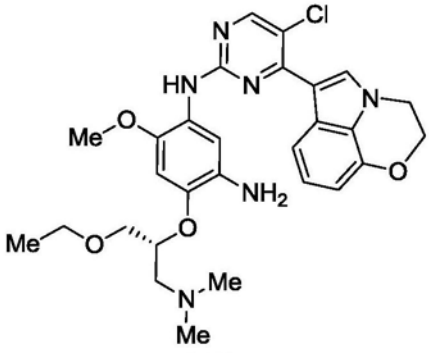
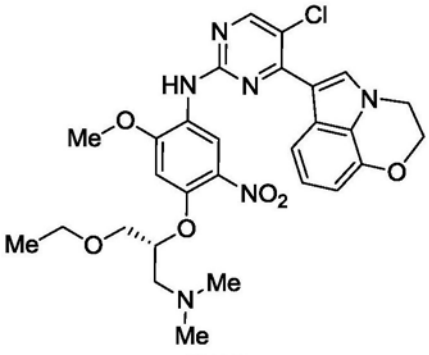
[1263]

中间体 N	硝基化合物
	
N2	G11

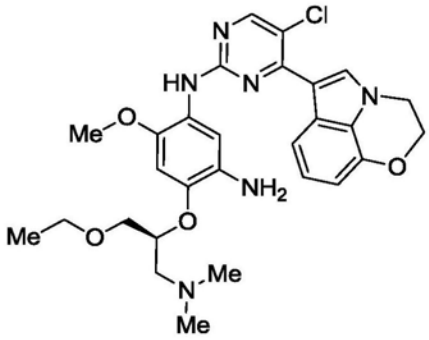
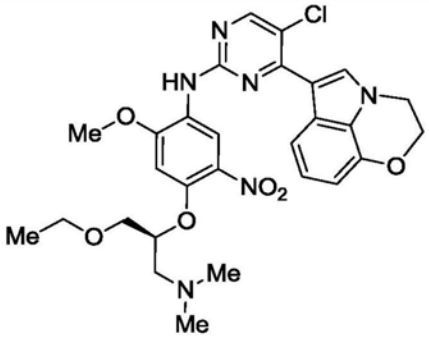
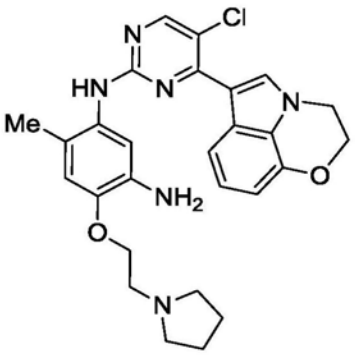
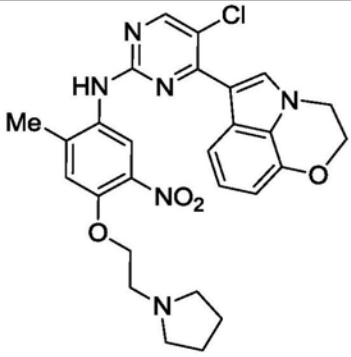
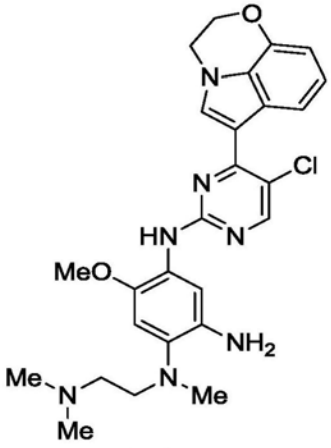
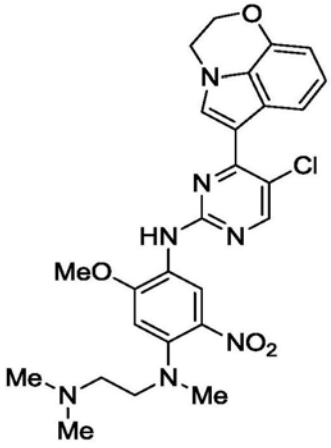
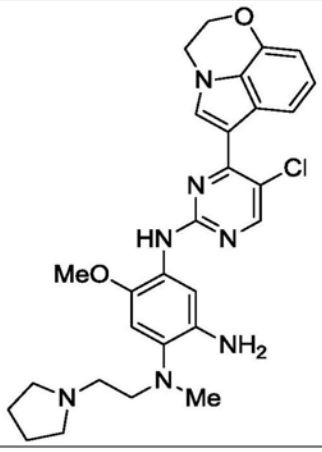
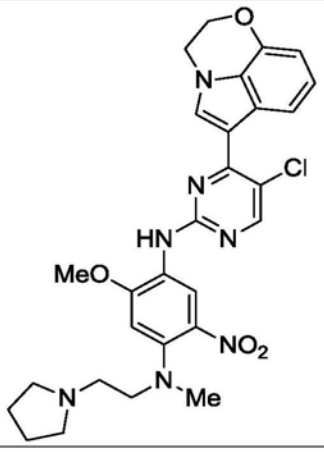
[1264]

中间体 N	硝基化合物
 N3	 G1
 N4	 G2
 N5	 G3

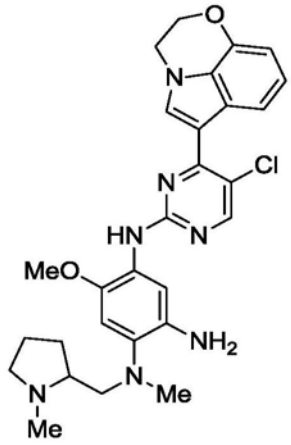
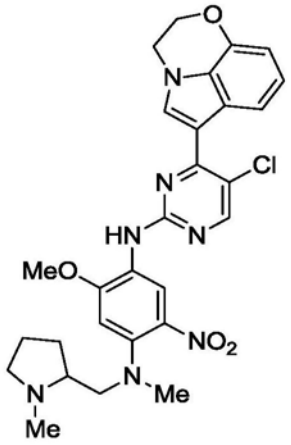
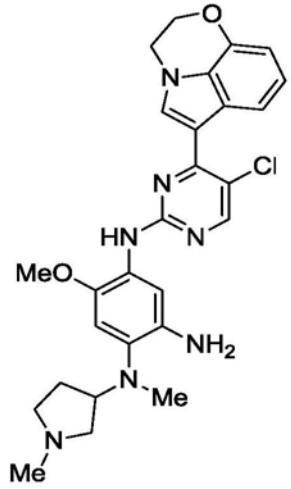
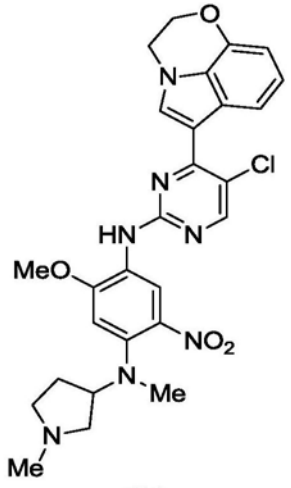
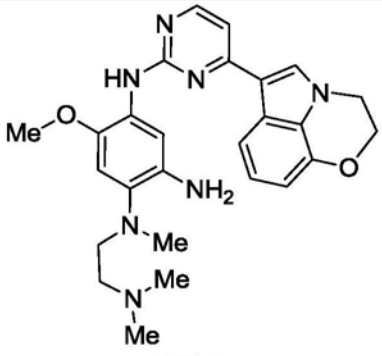
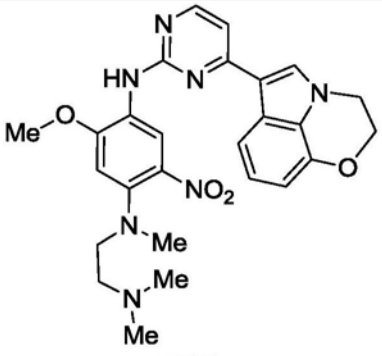
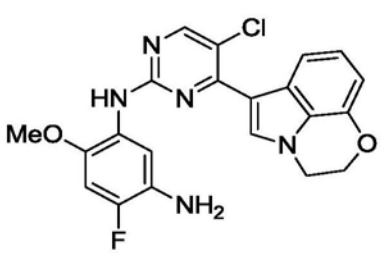
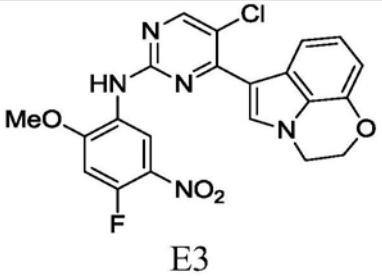
[1265]

中间体 N	硝基化合物
 N6	 G4
 N7	 J2
 N8	 G50

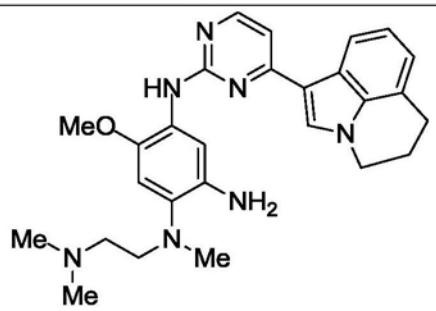
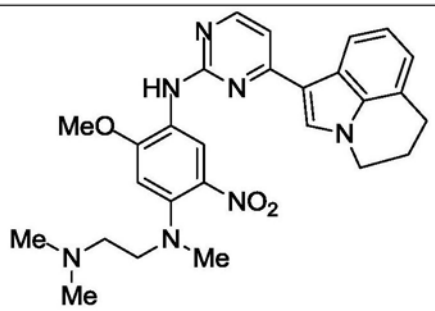
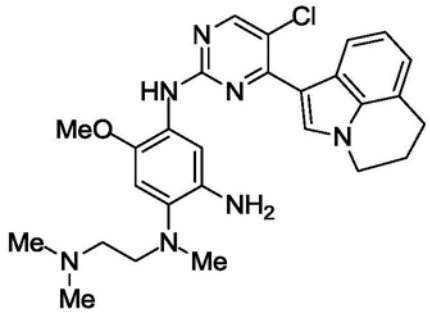
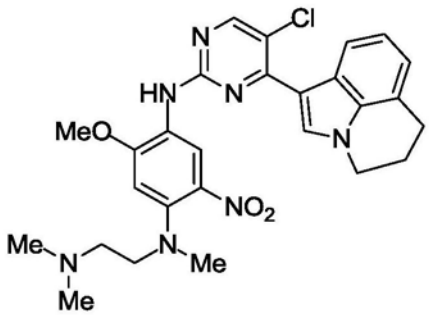
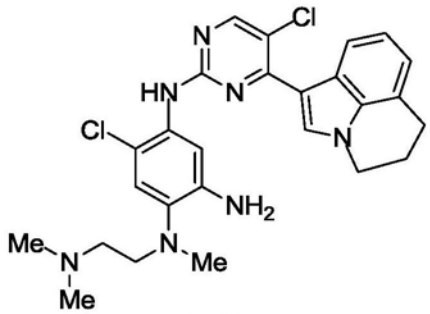
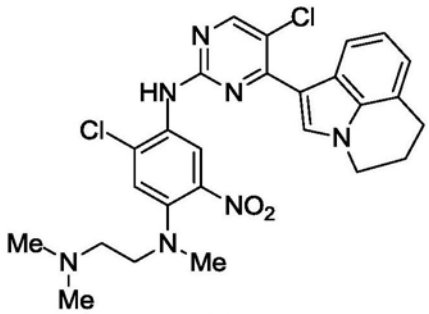
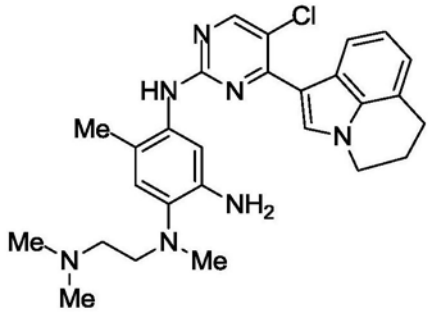
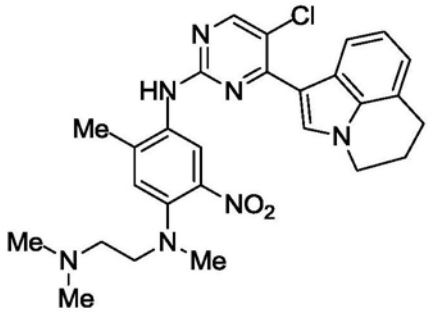
[1266]

中间体 N	硝基化合物
 N9	 G51
 N10	 G49
 N11	 G6
	

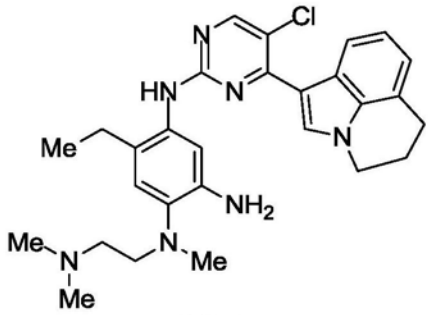
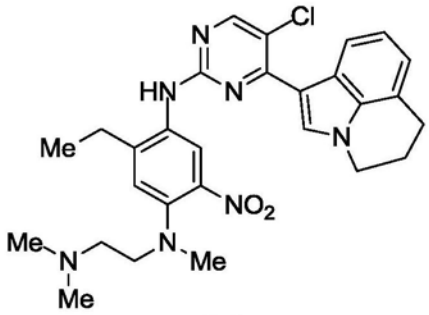
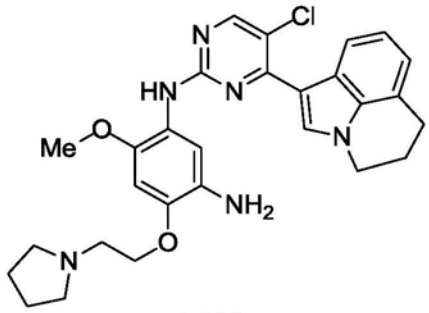
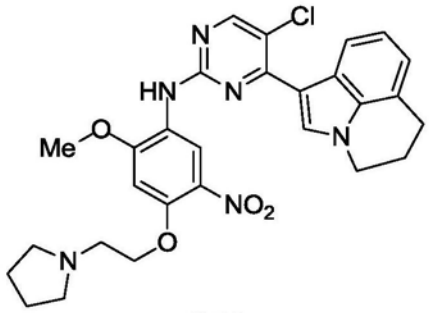
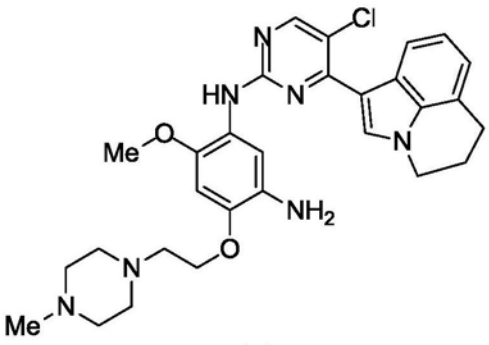
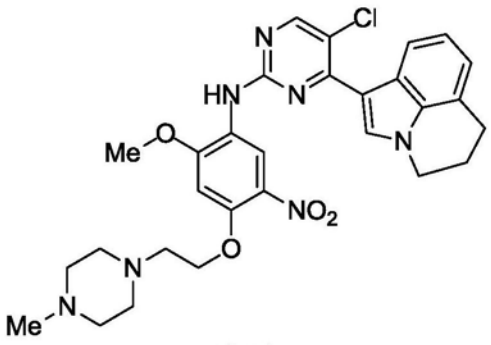
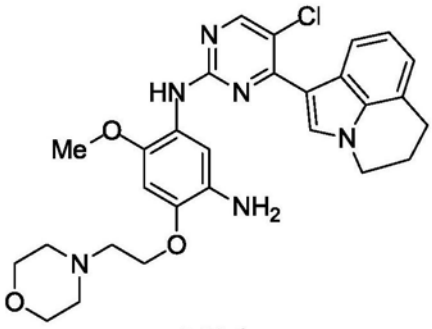
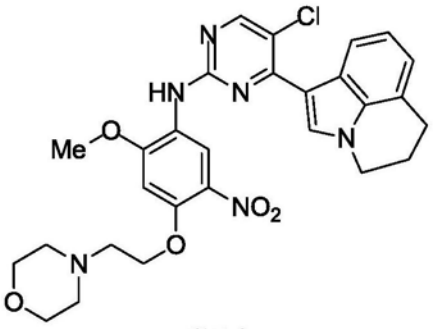
[1267]

中间体 N	硝基化合物
N12	G7
	
N13	G8
	
N14	G9
	
N15	E21
	
E3	

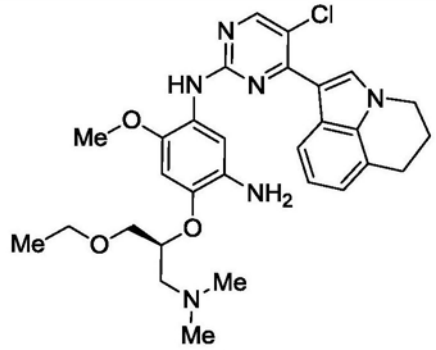
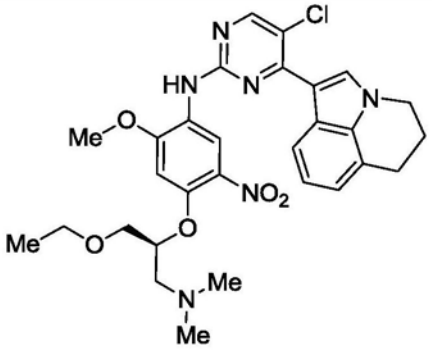
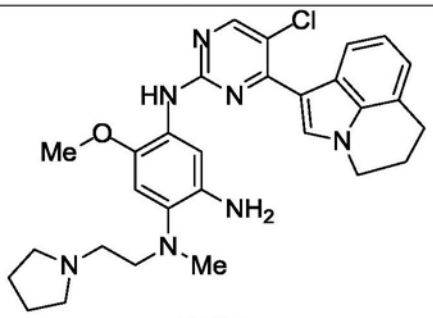
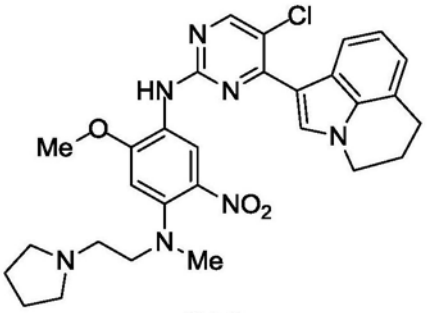
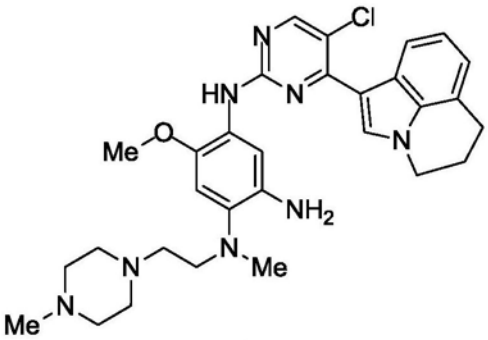
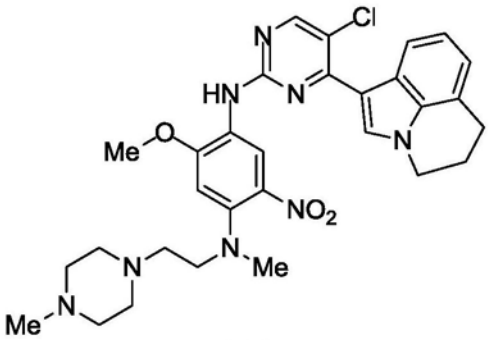
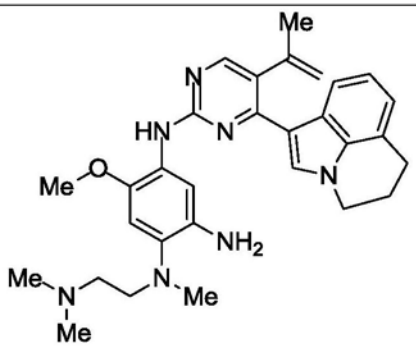
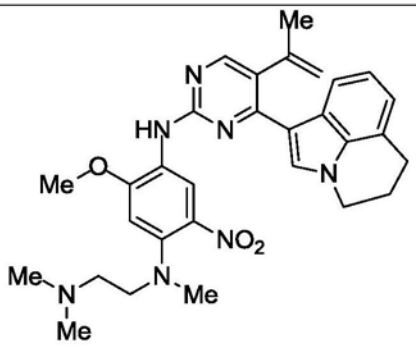
[1268]

中间体 N	硝基化合物
N16	
 N17	 G12
 N18	 E22
 N19	 E7
 N20	 G14

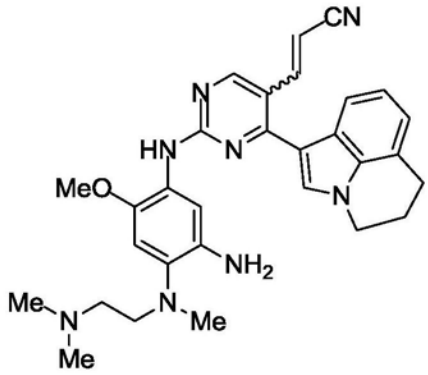
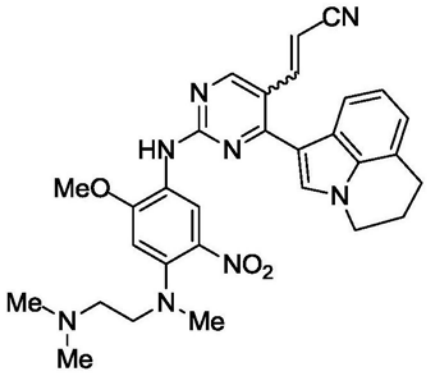
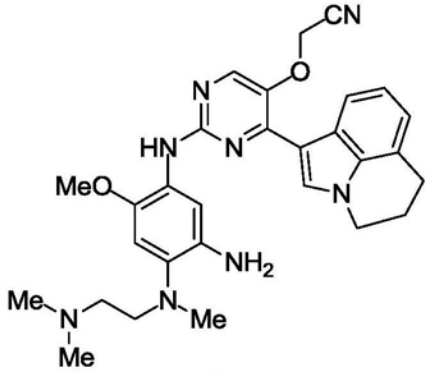
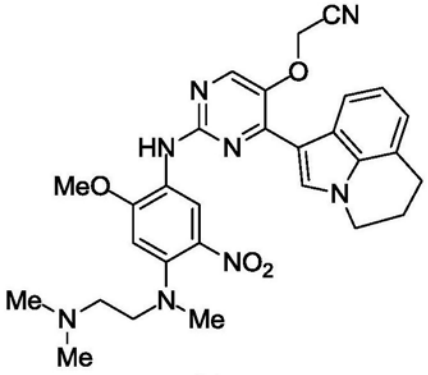
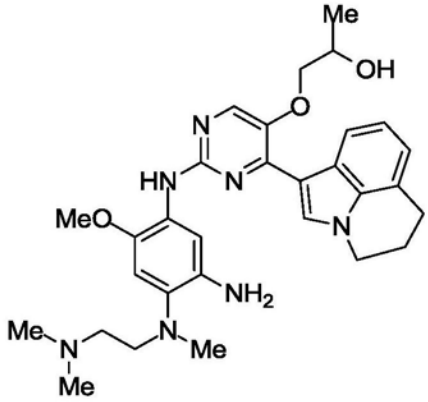
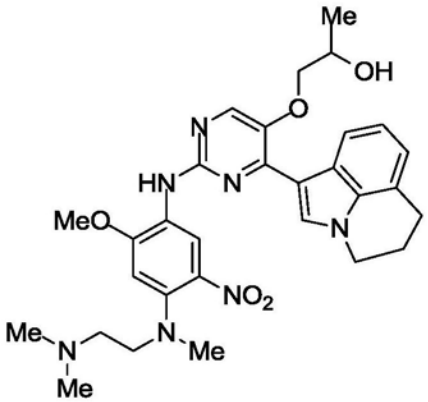
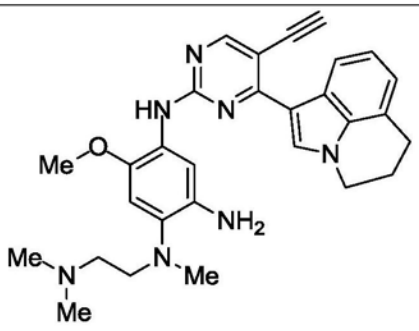
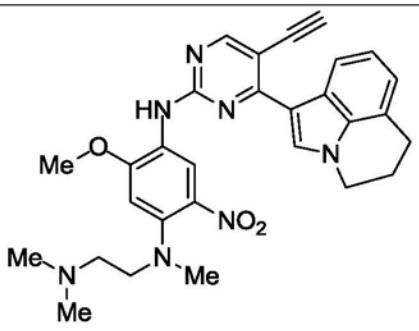
[1269]

中间体 N	硝基化合物
 N21	 G20
 N22	 G52
 N23	 G53
 N24	 G54

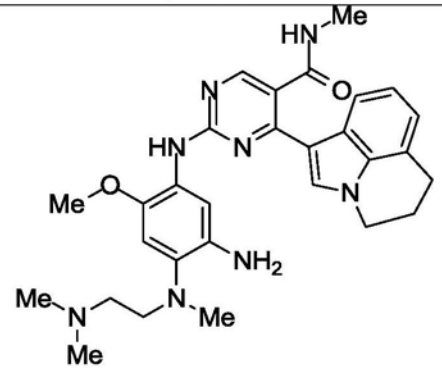
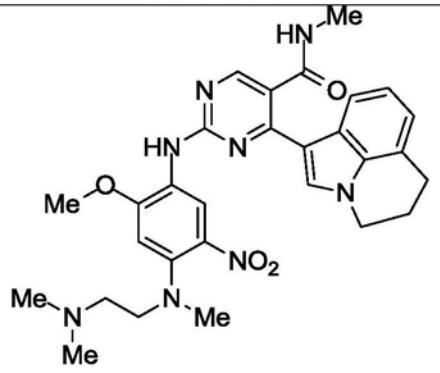
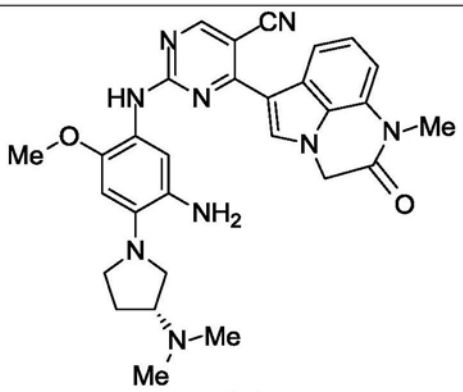
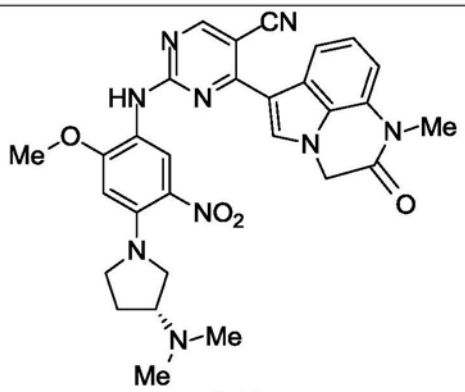
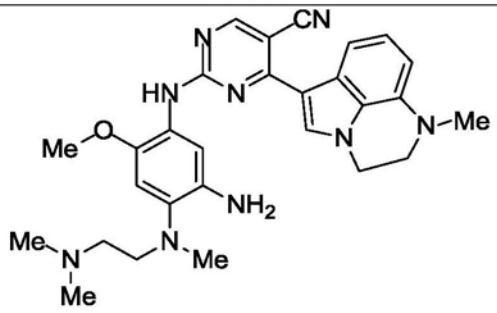
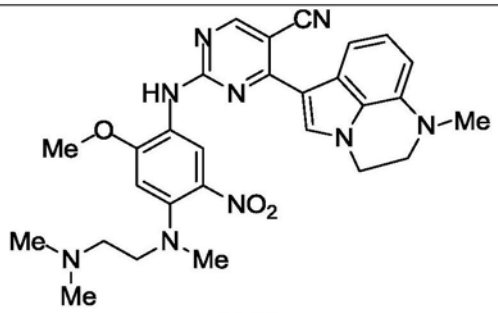
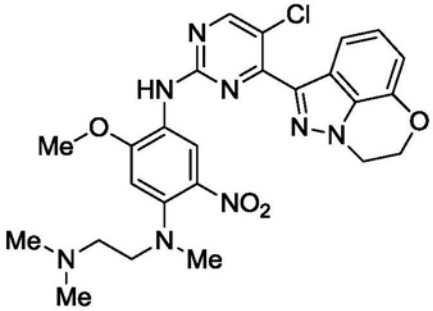
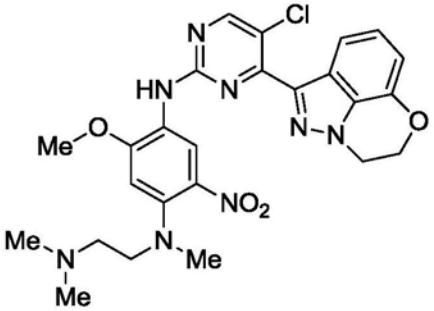
[1270]

中间体 N	硝基化合物
 N25	 G55
 N26	 G22
 N27	 G23
 N28	 H3

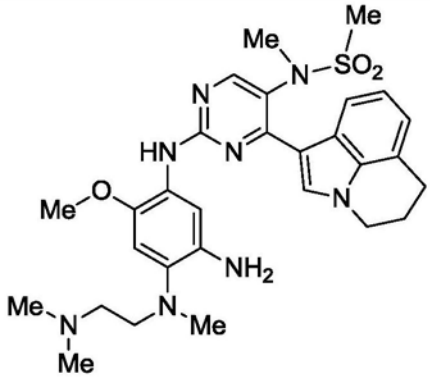
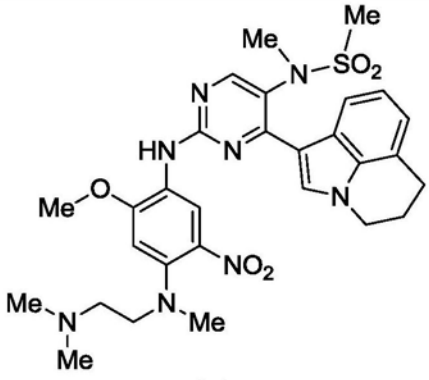
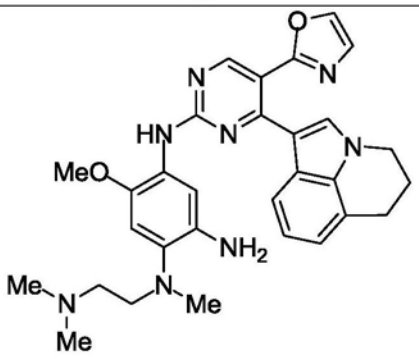
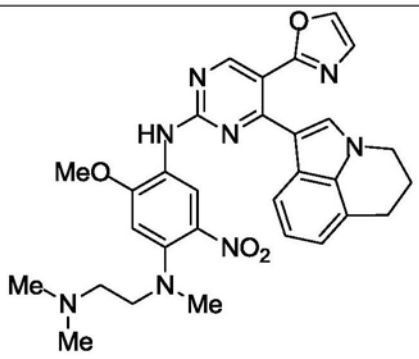
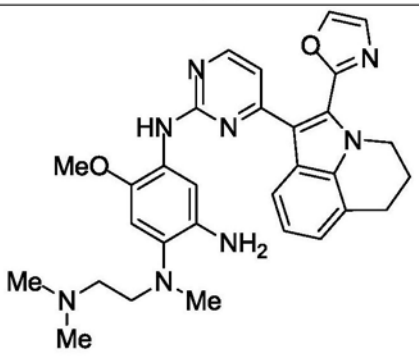
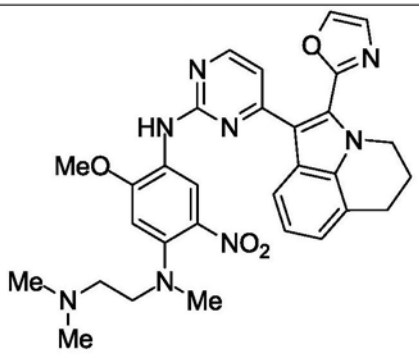
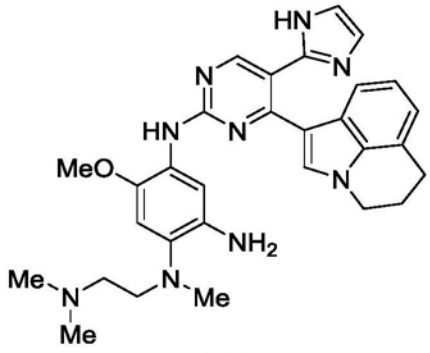
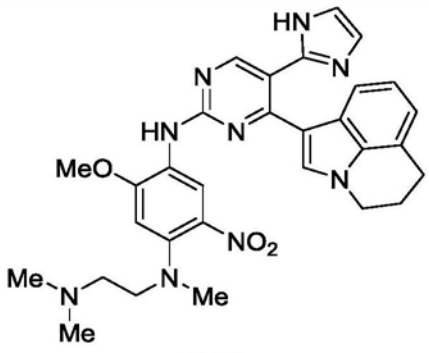
[1271]

中间体 N	硝基化合物
 N29	 F10
 N30	 G37
 N31	 G38
 N32	 G25

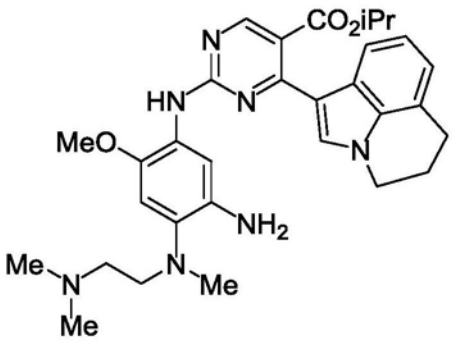
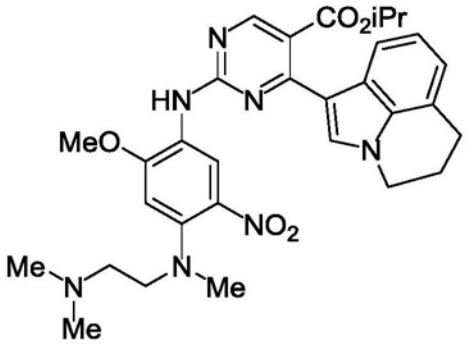
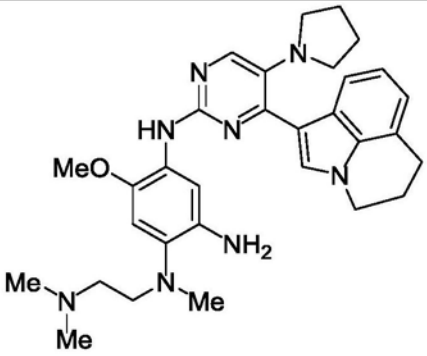
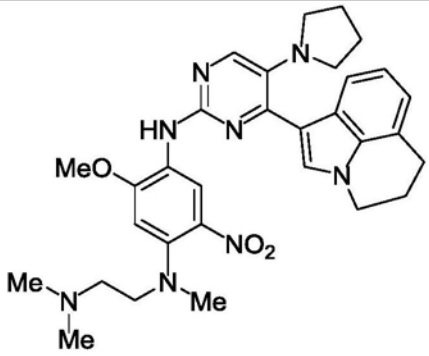
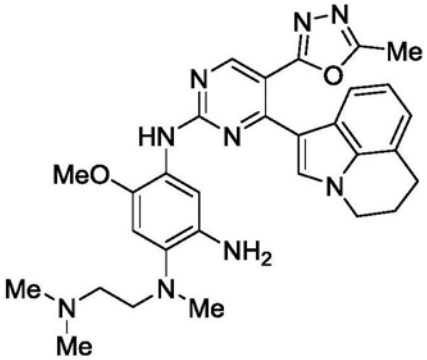
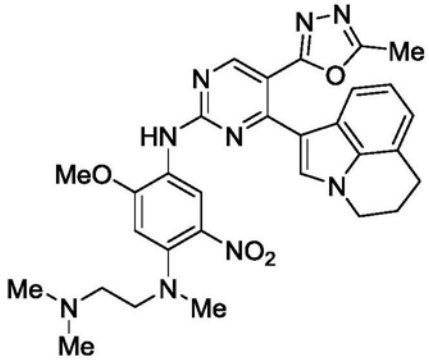
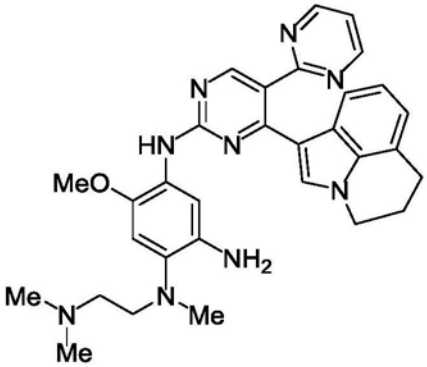
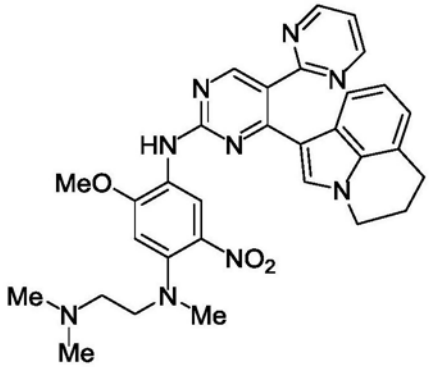
[1272]

中间体 N	硝基化合物
 N33	 M5
 N34	 G41
 N35	 G42
 N36	 G43

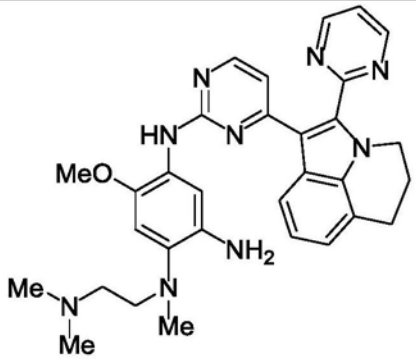
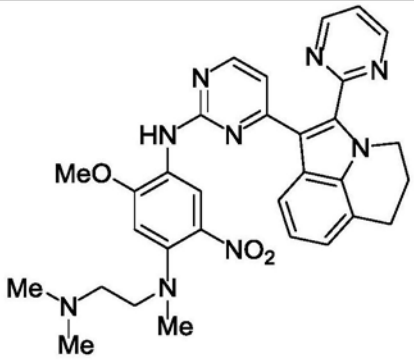
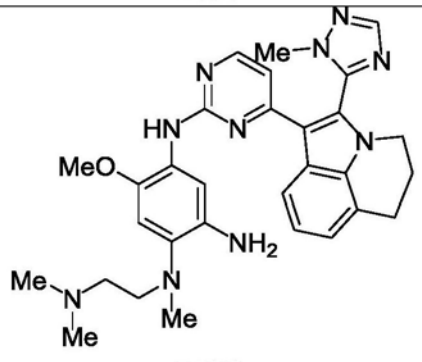
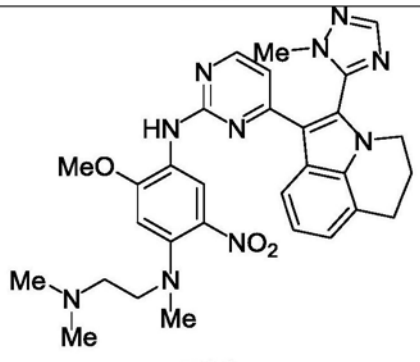
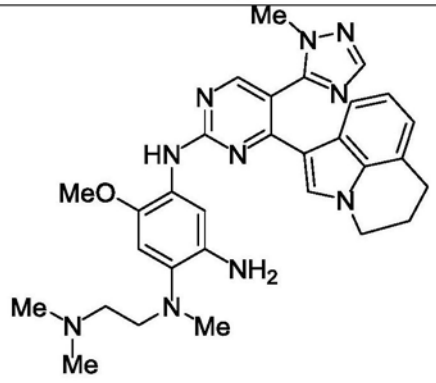
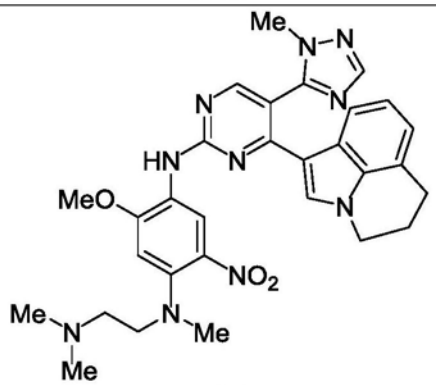
[1273]

中间体 N	硝基化合物
 N37	 G45
 N38	 G47
 N39	 G48
 N75	 C20

[1274]

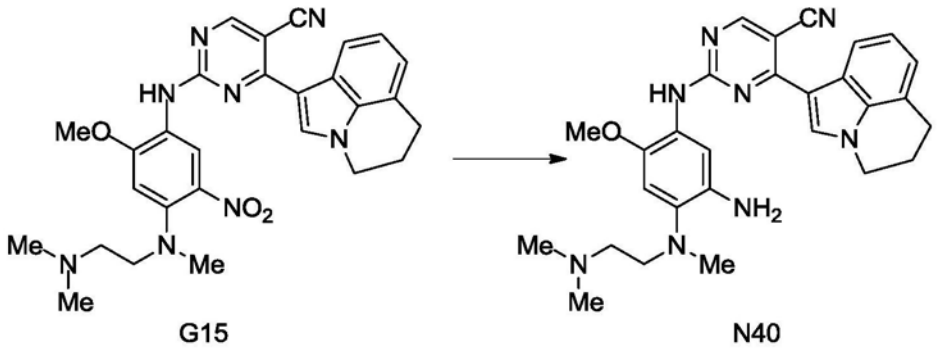
中间体 N	硝基化合物
 N81	 M8
 N84	 G59
 N85	 M10
 N86	 F21

[1275]

中间体 N	硝基化合物
 N87	 F22
 N88	 F23
 N89	 F24

[1276] 中间体N40

[1277] 2-((5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲腈

[1278] 

G15 N40

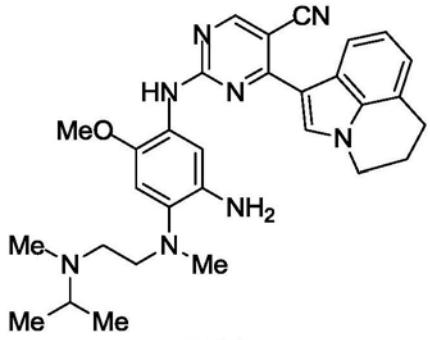
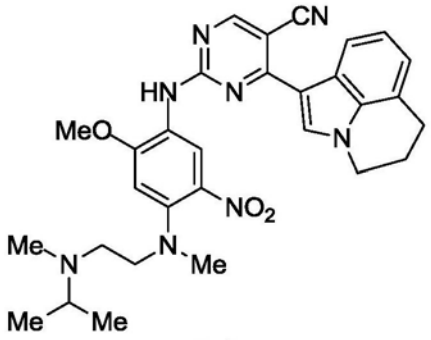
[1279] 向4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙

基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈(G15)(2.2g,4.18mmol)于DCM(50mL)和MeOH(10mL)中的溶液中添加10%-Pd/C(0.5g)。在室温下在常压下在氢气氛围下搅拌所得混合物3小时。随后,过滤反应混合物,并且在真空中浓缩滤液以提供2-((5-氨基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲腈(N40)。

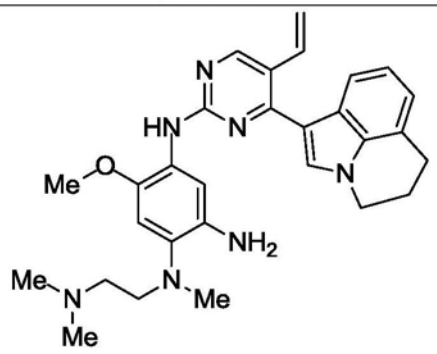
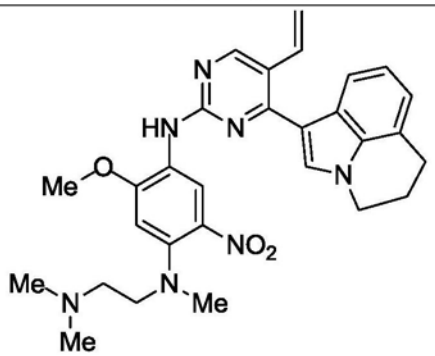
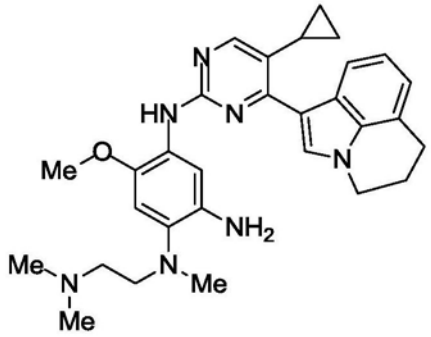
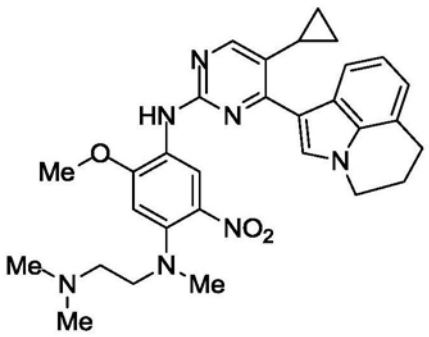
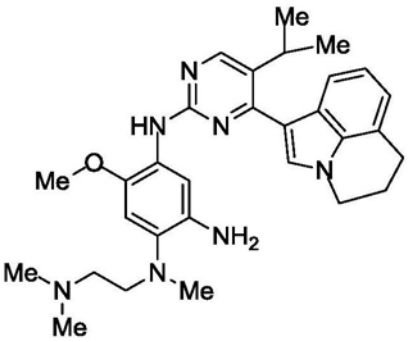
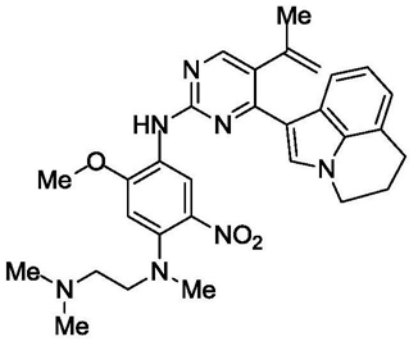
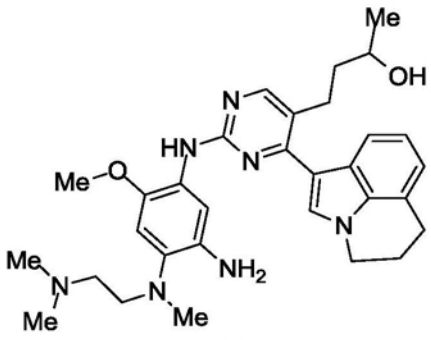
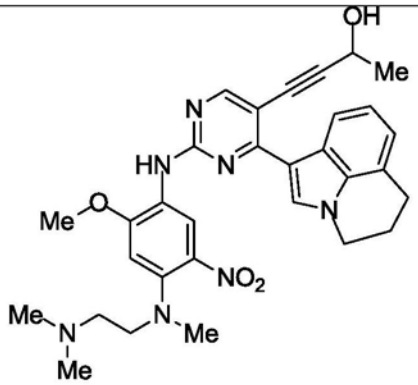
[1280] 以类似于中间体N40的方式制备如表15中所示的以下中间化合物。

[1281] 表15

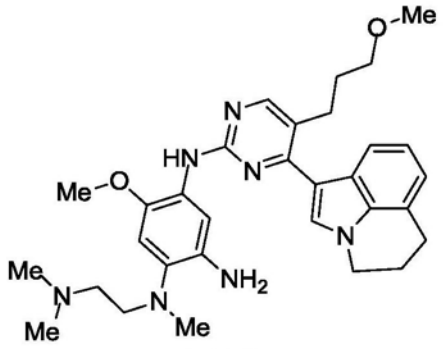
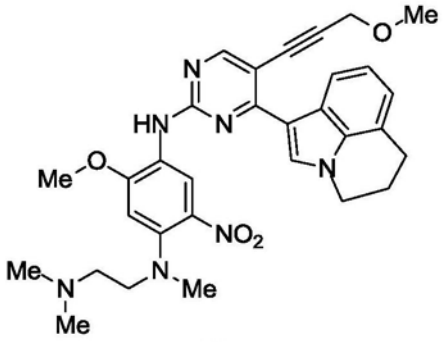
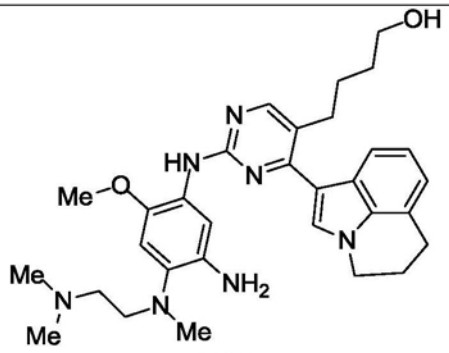
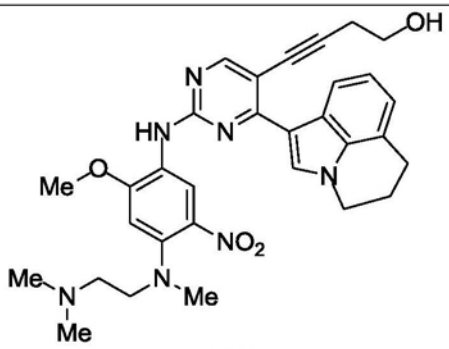
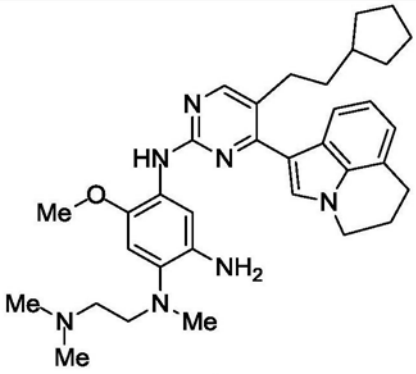
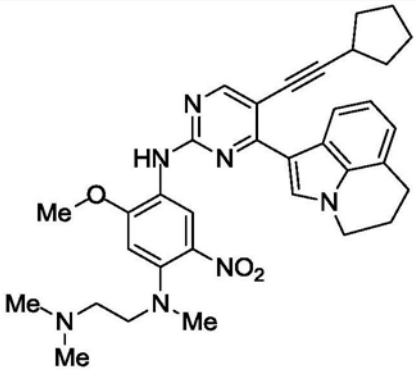
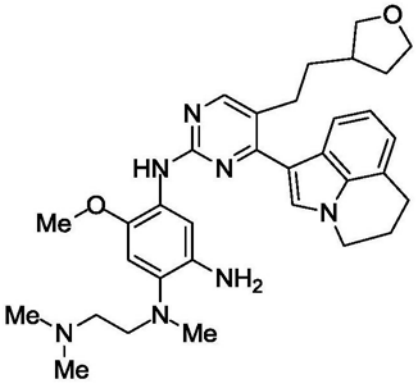
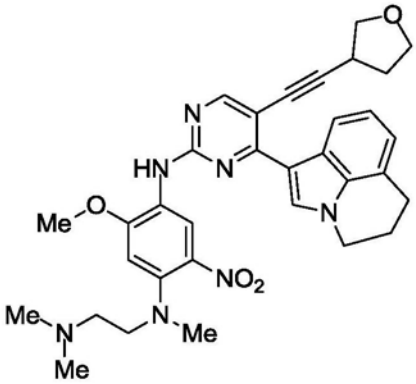
[1282]

中间体 N	硝基化合物
 N41	 L2

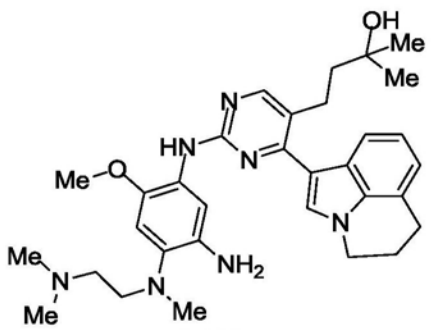
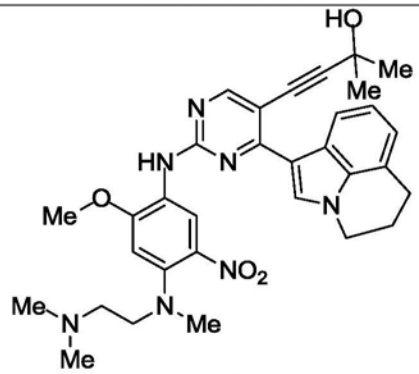
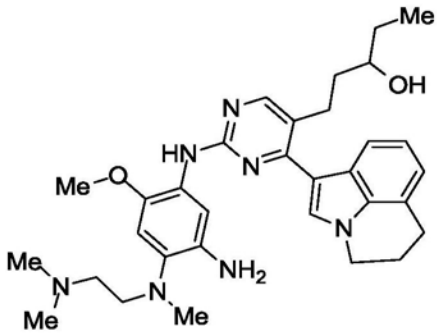
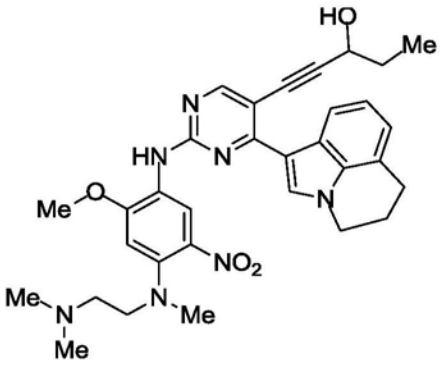
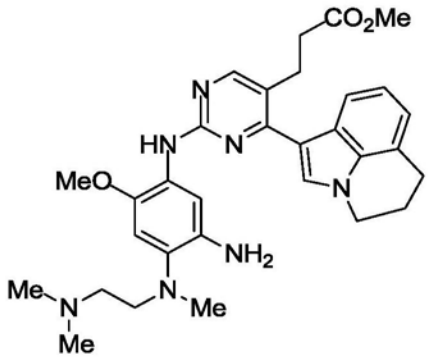
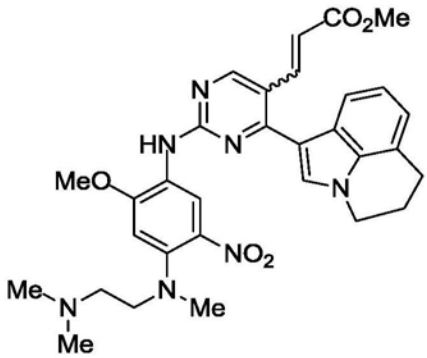
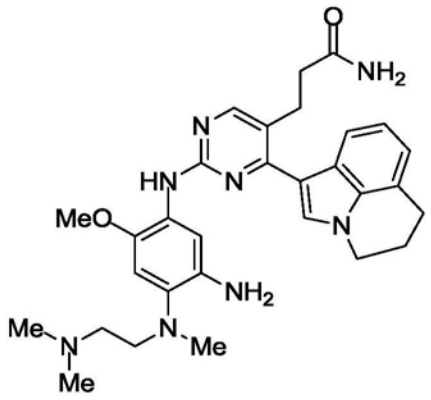
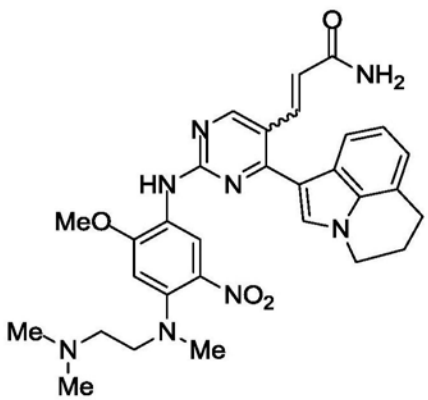
[1283]

中间体 N	硝基化合物
 N42	 H1
 N43	 H2
 N44	 H3
 N45	 G26

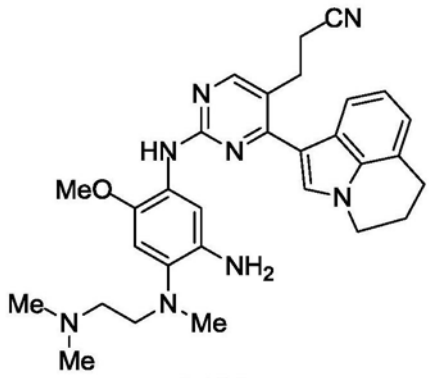
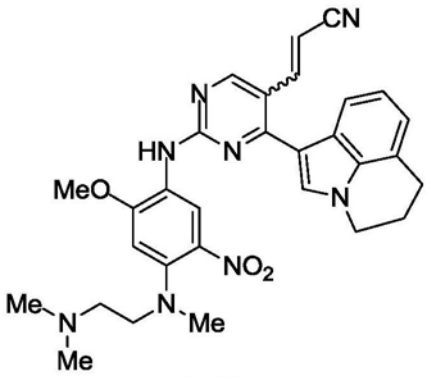
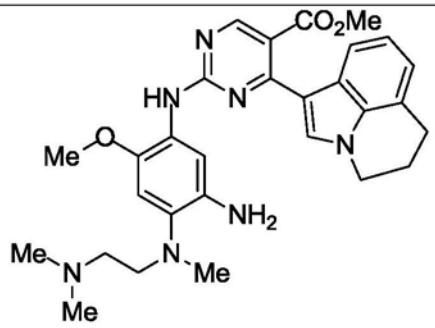
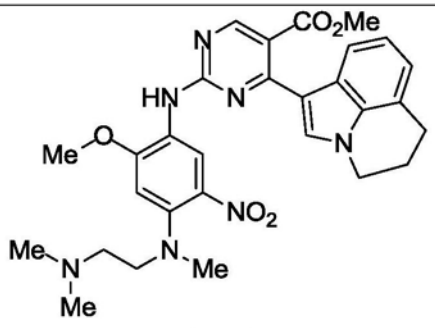
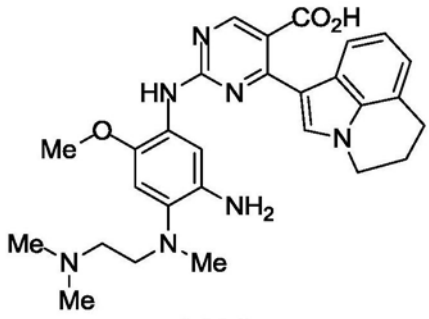
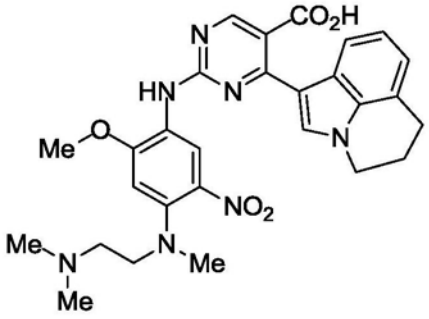
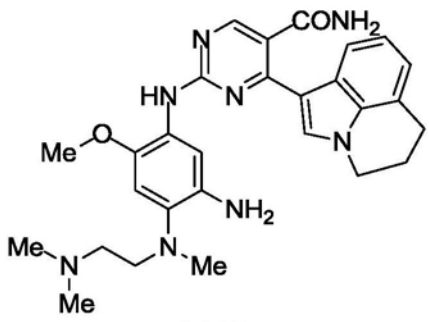
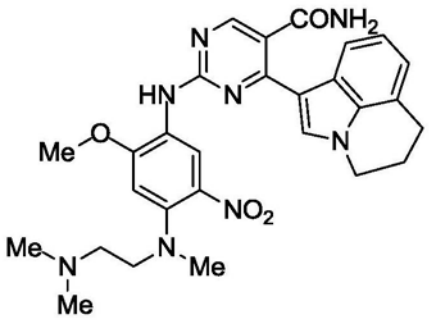
[1284]

中间体 N	硝基化合物
 N46	 G27
 N47	 G28
 N48	 G29
 N49	 G30

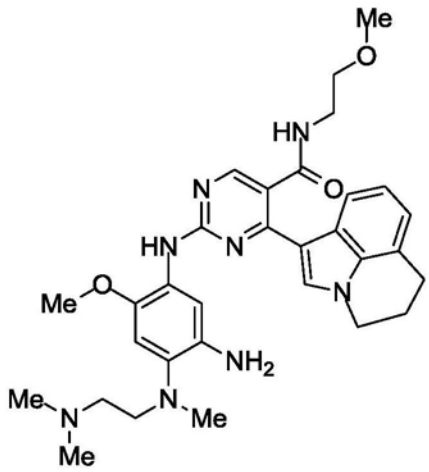
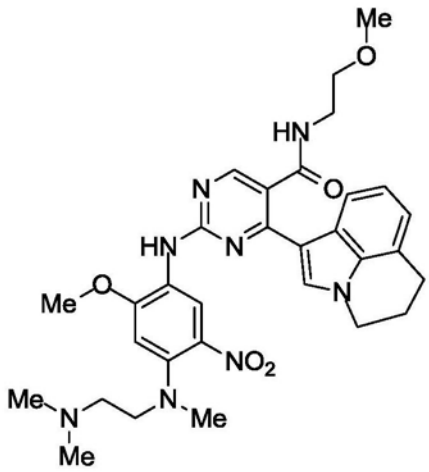
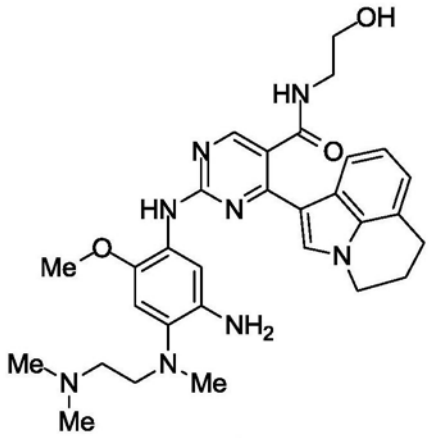
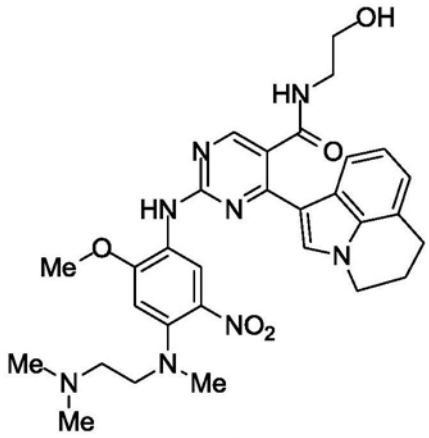
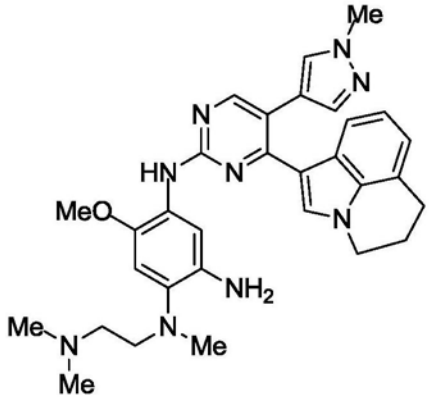
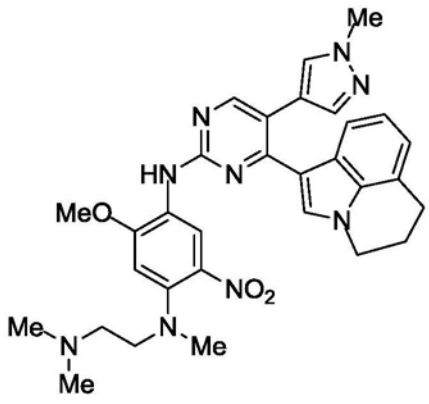
[1285]

中间体 N	硝基化合物
 N50	 G31
 N51	 G32
 N52	 G33
 N53	 I1

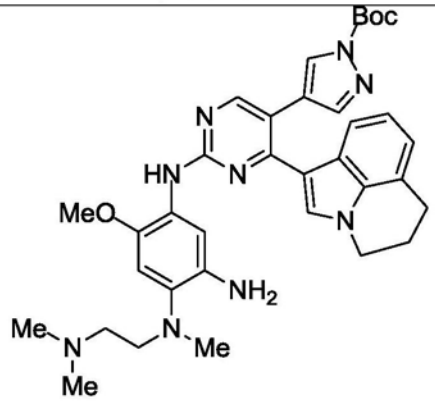
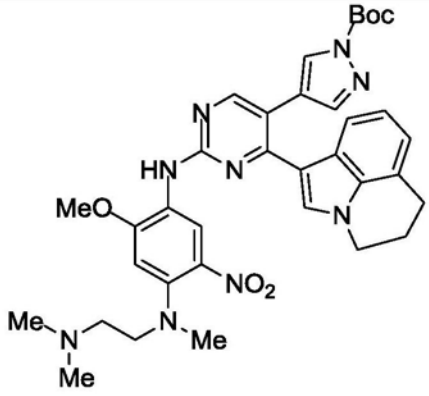
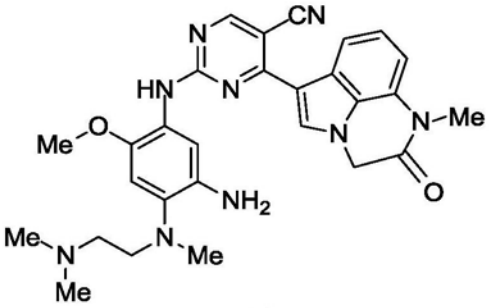
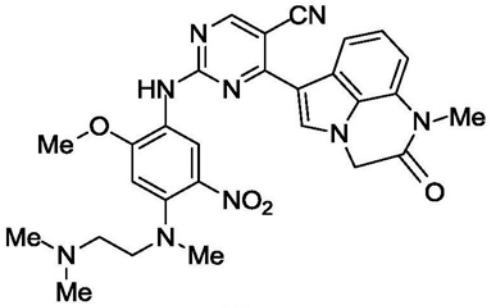
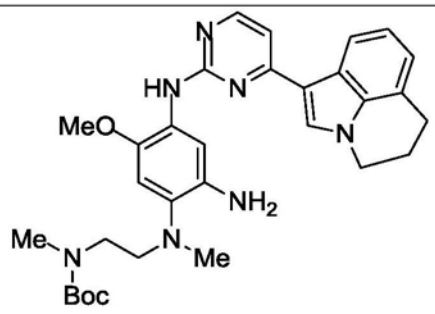
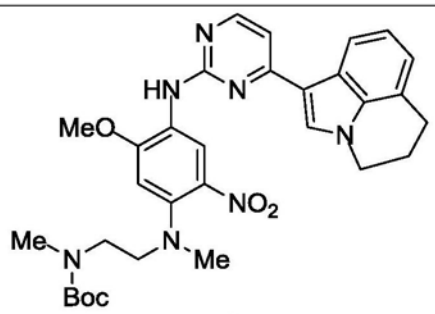
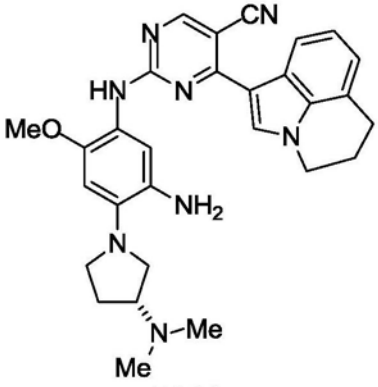
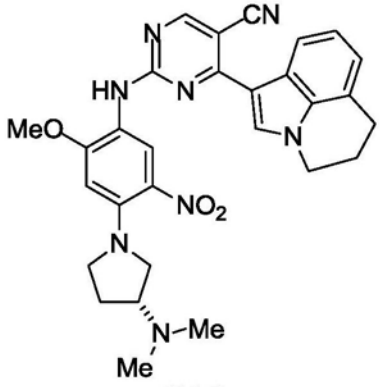
[1286]

中间体 N	硝基化合物
 N54	 F10
 N55	 G34
 N56	 M1
 N57	 M2

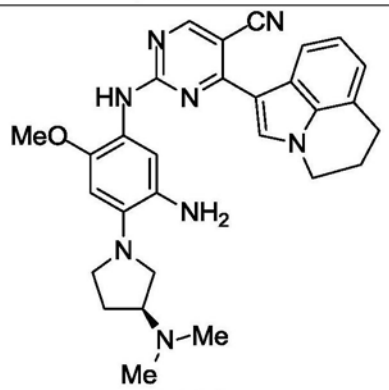
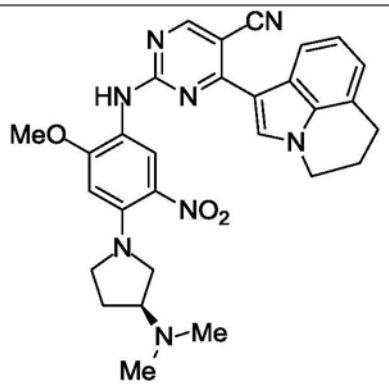
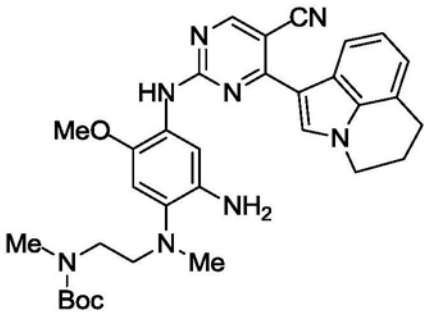
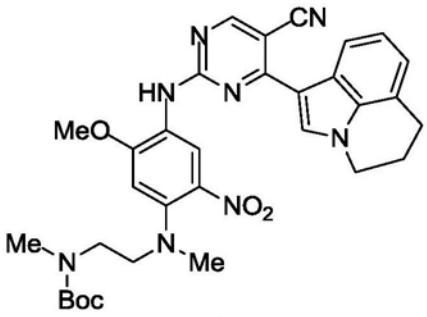
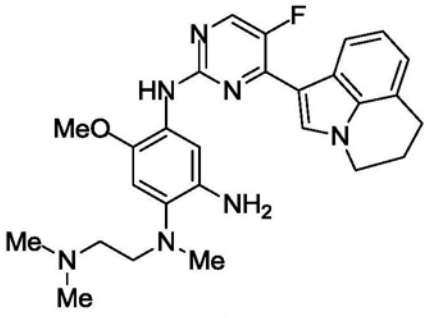
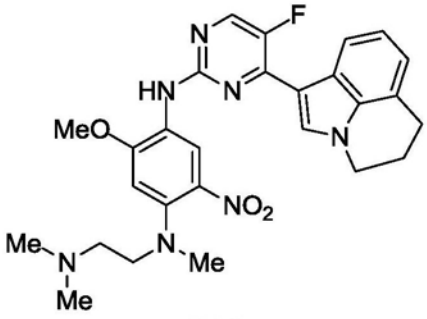
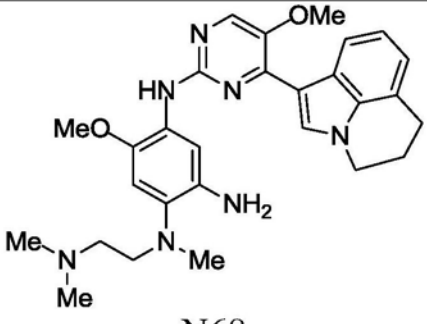
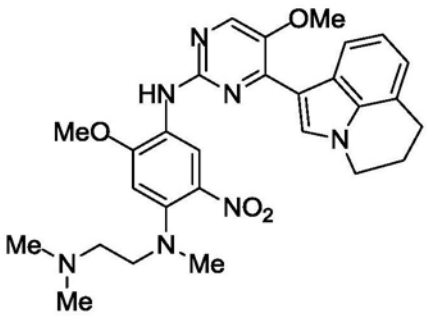
[1287]

中间体 N	硝基化合物
 N58	 M3
 N59	 M4
 N60	 G35

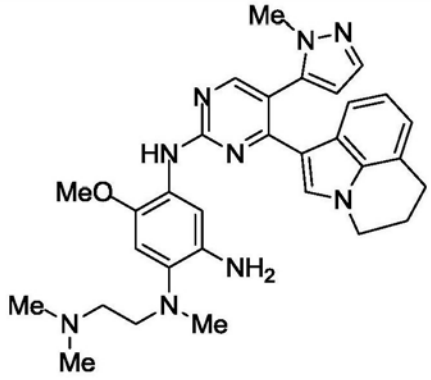
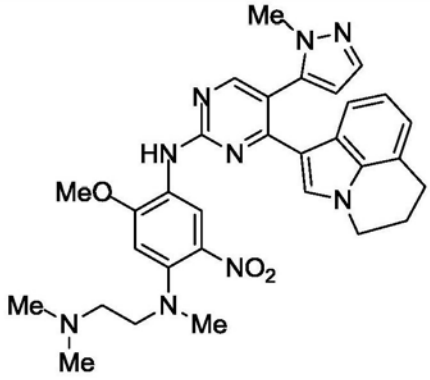
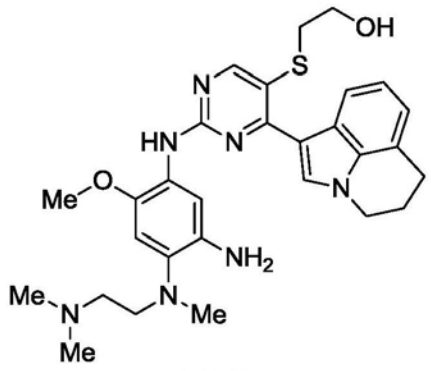
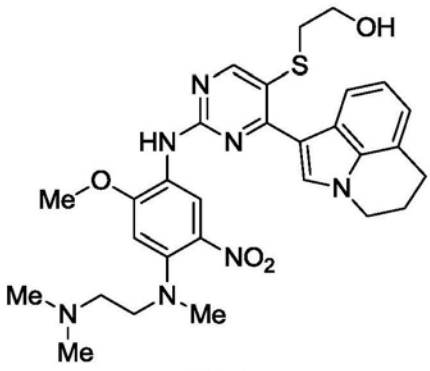
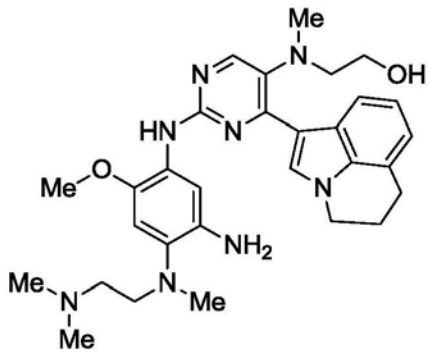
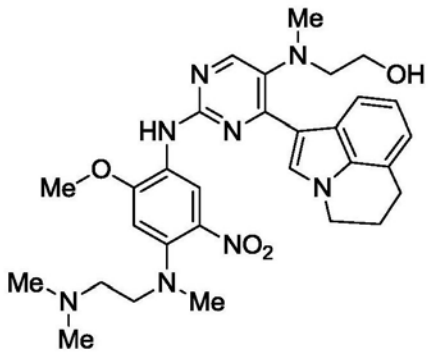
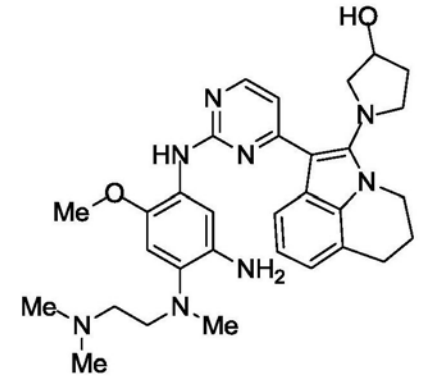
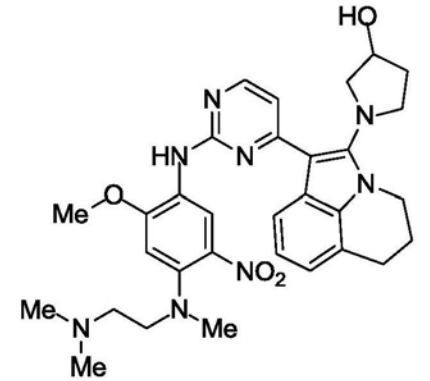
[1288]

中间体 N	硝基化合物
 N61	 G36
 N62	 G39
 N63	 K1
 N64	 G16

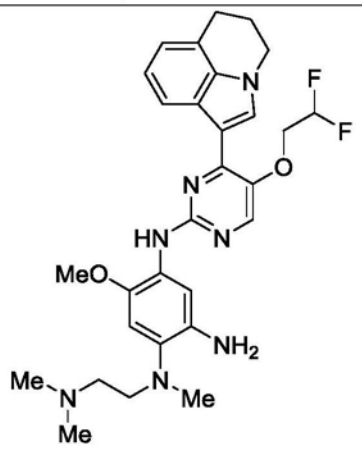
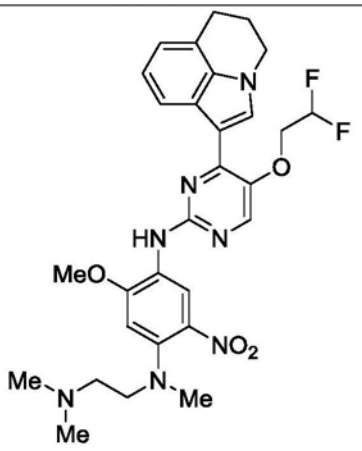
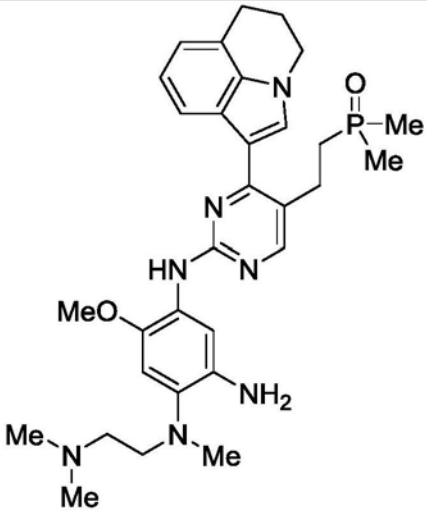
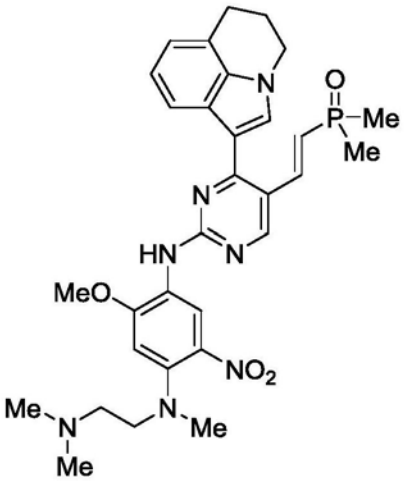
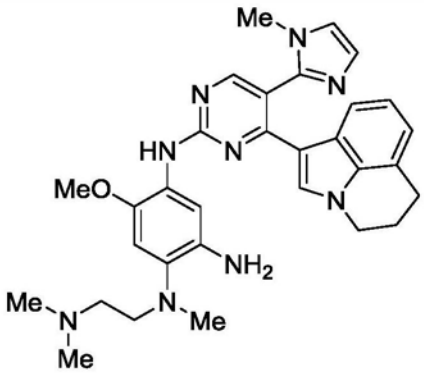
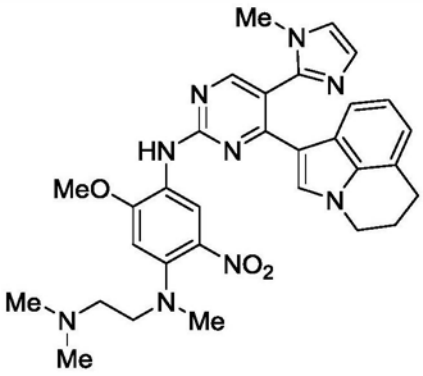
[1289]

中间体 N	硝基化合物
 N65	 G17
 N66	 G18
 N67	 G19
 N68	 G21

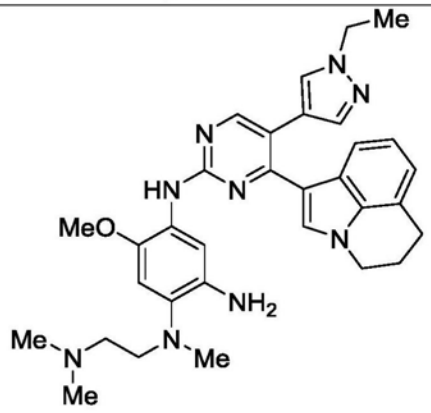
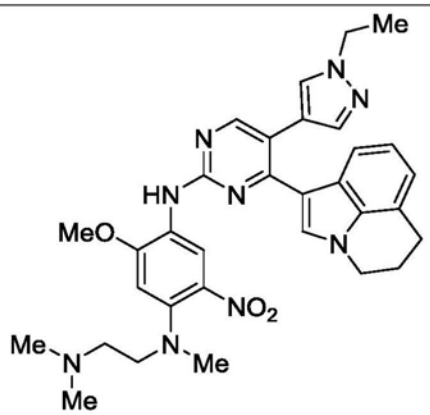
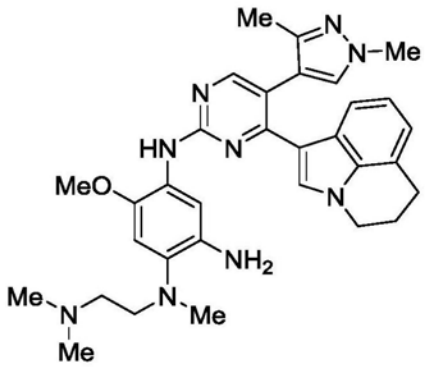
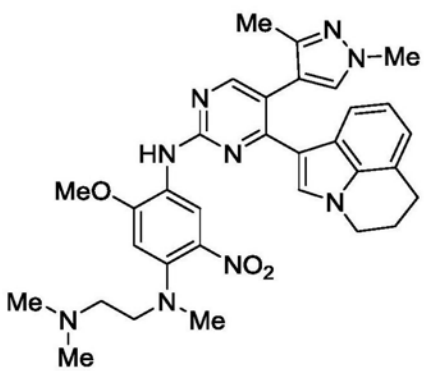
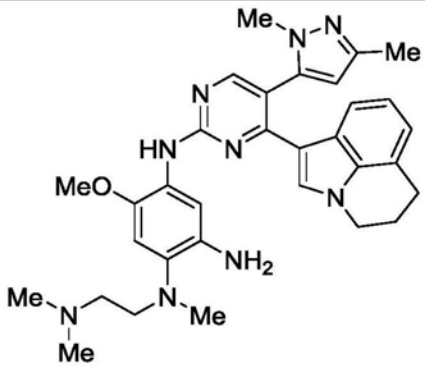
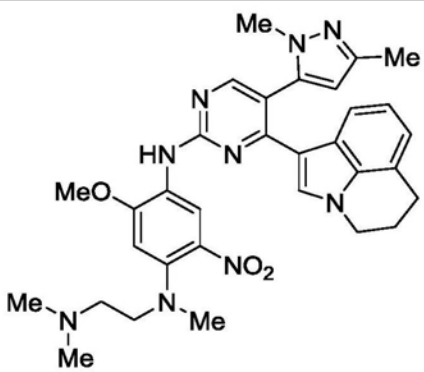
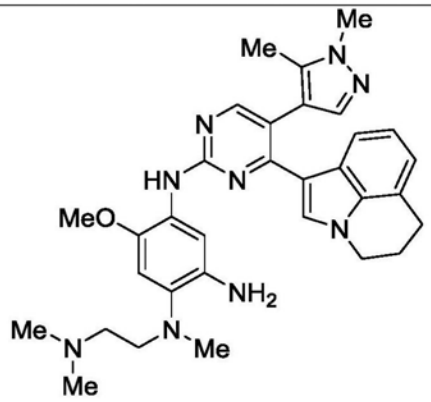
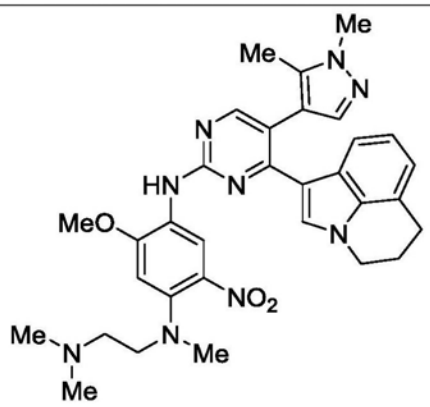
[1290]

中间体 N	硝基化合物
 N69	 G40
 N70	 G44
 N71	 G46
 N72	 H4

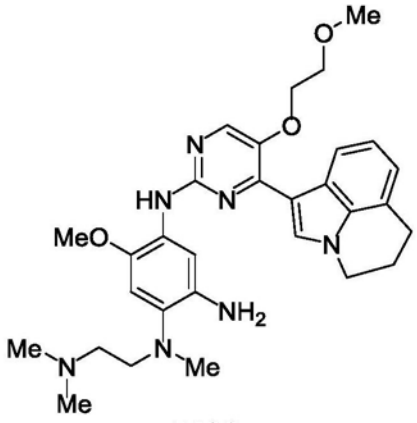
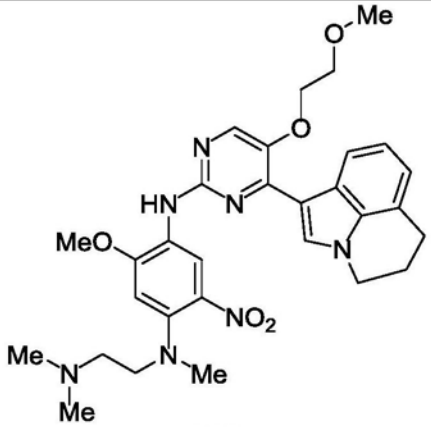
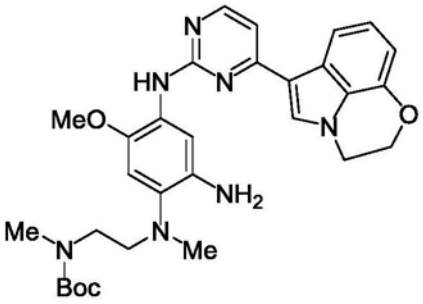
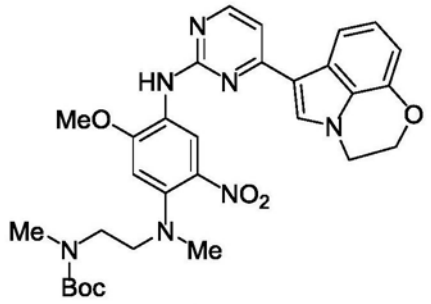
[1291]

中间体 N	硝基化合物
 N73	 G56
 N74	 F16
 N76	 C21

[1292]

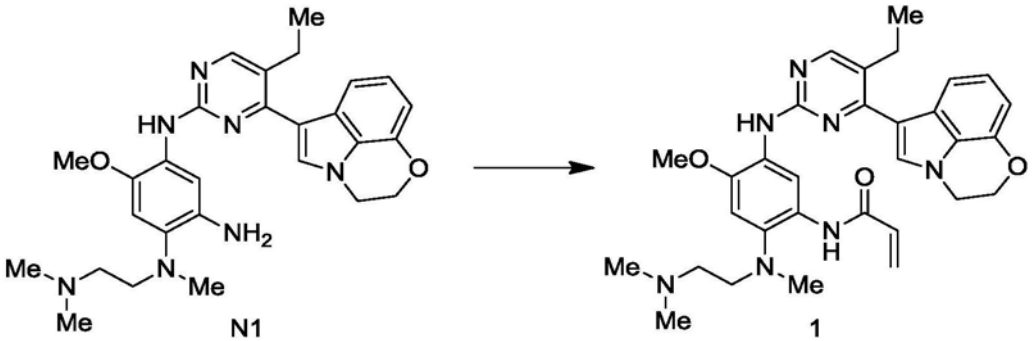
中间体 N	硝基化合物
 N77	 F17
 N78	 F18
 N79	 F19
 N80	 F20

[1293]

中间体 N	硝基化合物
 N82	 G57
 N83	 G58

[1294] 实施例1

[1295] N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

[1296] 

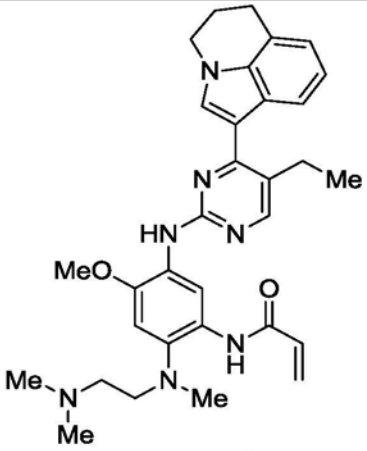
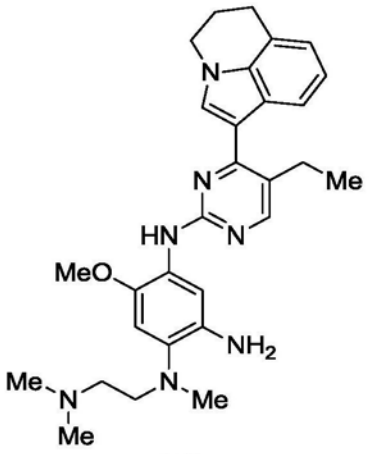
[1297] 用EDCI(88mg,0.46mmol)、DMAP(2.4mg,0.02mmol)和丙烯酸(32μL,0.46mmol)处理N4-(4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基苯-1,2,4-三胺(N1)(113mg,0.23mmol)于DCM(2.3mL)和三乙胺(0.15mL)中的溶液。将反应在室温下搅拌过夜。接着添加饱和氯化铵水溶液(5mL)。分离各层,并且水相用DCM(3x5mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(含0%→40%0.7N NH_3/MeOH的EtOAc)来纯化以提供呈褐色固体状的N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺

(1)。^{1}H NMR($CDCl_3$):δ10.07(br.s.,1H),9.68(s,1H),8.40(s,1H),8.09(s,1H),7.56(s,1H),7.39(d,J＝8.2Hz,1H),7.04(t,J＝7.8Hz,1H),6.77(s,1H),6.68(d,J＝7.4Hz,1H),6.38-6.45(m,1H),6.33(m,1H),5.67(dd,J＝9.9,1.9Hz,1H),4.52-4.57(m,2H),4.37-4.43(m,2H),3.86(s,3H),2.85-2.90(m,2H),2.81(obs.q,J＝7.4Hz,2H),2.69(s,3H),2.19-2.31(obs.m,2H),2.22(s,6H),1.18(t,J＝7.4Hz,3H)。ESI-MS m/z:556.3$[M+H]^+$。

[1298] 以类似于实施例1的方式合成如表16中所示的以下实施例化合物。

[1299] 表16

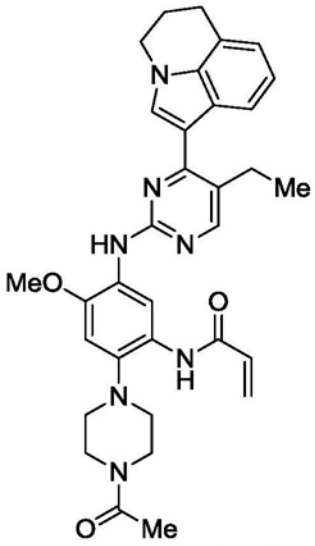
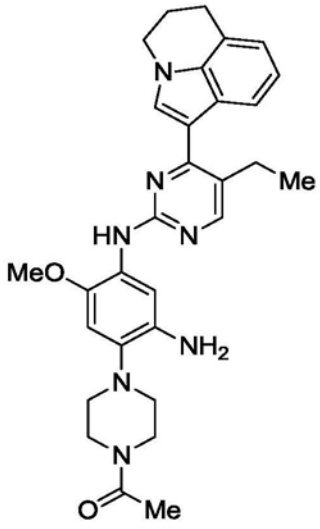
[1300]

实施例	化合物	苯胺
2	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(	 N2

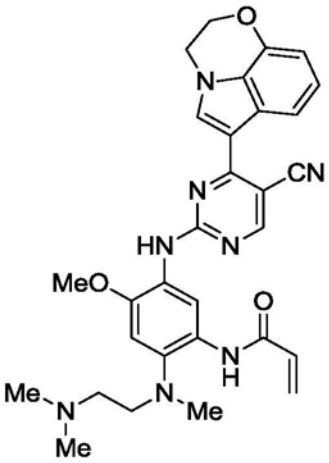
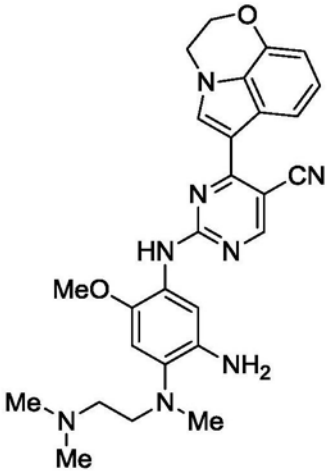
[1301]

实施例	化合物	苯胺
	甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.04 (br. s., 1H), 9.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0, 7.0 Hz, 1H), 6.91-7.00 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.39-6.45 (m, 1H), 6.26-6.37 (m, 1H), 5.63-5.71 (m, 1H), 4.24-4.31 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.82 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.21-2.30 (obs. m, 4H), 2.23, (s, 6H), 1.18 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ESI-MS m/z: 554.3 $[M+H]^+$	

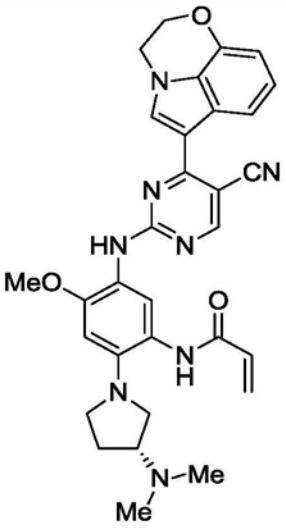
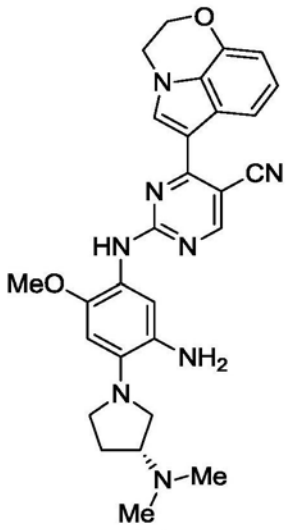
[1302]

实施例	化合物	苯胺
3	 N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙基嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.63 (br. s., 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.35-6.44 (m, 1H), 6.22-6.33 (m, 1H), 5.74 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.23-4.31 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (br. s., 2H), 3.63 (br. s., 2H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (br. s., 4H), 2.78-2.84 (obs. q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ESI-MS m/z: 580.3 $[M+H]^+$	 N3

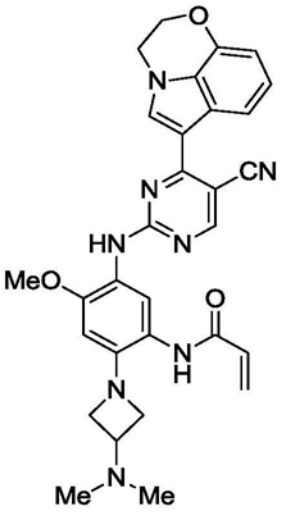
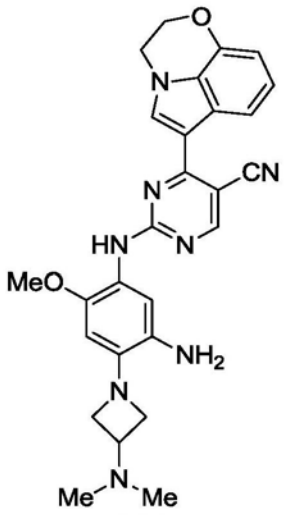
[1303]

实施例	化合物	苯胺
4	 N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.38 (br. s., 1H), 9.00 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01-8.13 (m, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.08 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 16.8, 10.2 Hz, 1H), 6.72-6.77 (m, 2H), 6.39 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 5.68-5.76 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 2H), 4.35-4.43 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.18 (br. s., 2H), 2.83 (s, 6H), 2.67 (s, 3H) ESI-MS m/z: 553.3 $[M+H]^+$	 N4

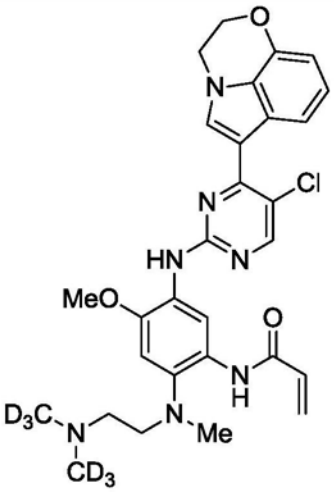
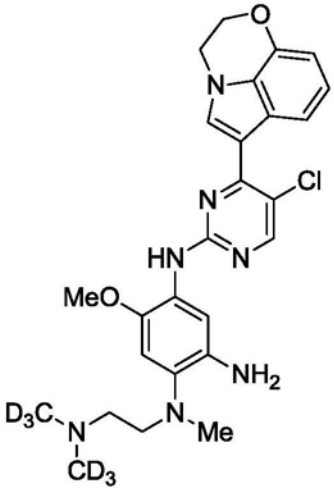
[1304]

实施例	化合物	苯胺
5	 (R)-N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.13 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.50 (br. s., 1H), 8.09 (br. s., 1H), 7.94 (br. s., 1H), 7.72 (br. s., 1H), 7.11 (m, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 6.34 (br. s., 2H), 5.66-5.77 (m, 1H), 4.49-4.57 (m, 2H), 4.36-4.43 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (br. s., 4H), 2.94 (br. s., 1H), 2.35 (br. s., 6H), 2.20 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H) ESI-MS m/z: 565.3 $[M+H]^+$	 N5

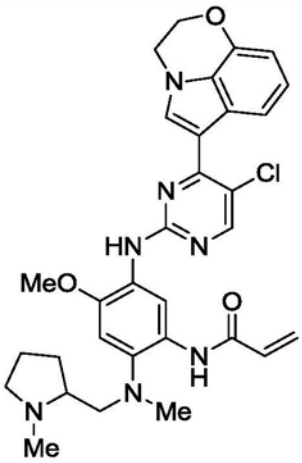
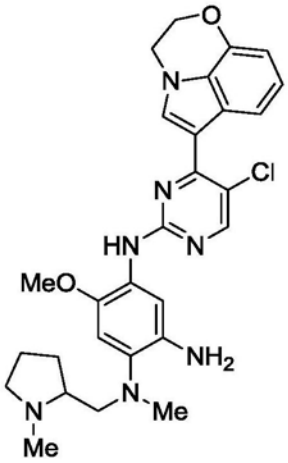
[1305]

实施例	化合物	苯胺
6	 N-(5-((5-氰基-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)氮杂环丁烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.31 (s, 1H), 9.20 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 7.32 (br. s., 1H), 6.93 (br. s., 1H), 6.65 (br. s., 1H), 6.46 (dd, J=17.1, 10.3 Hz, 1H), 6.25 (br. s., 1H), 6.16 (d, J=17.3 Hz, 1H), 5.66 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.48 (br. s., 4H), 3.98 (br. s., 2H), 3.73 (br. s., 3H), 3.59 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.08 (br. s., 1H), 2.05-2.12 (m, 6H) ESI-MS m/z: 551.2 $[M+H]^+$	 N6

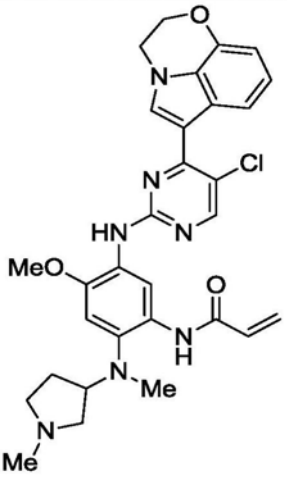
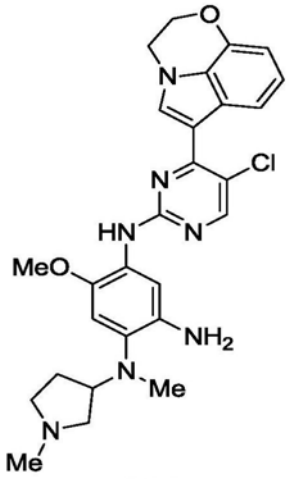
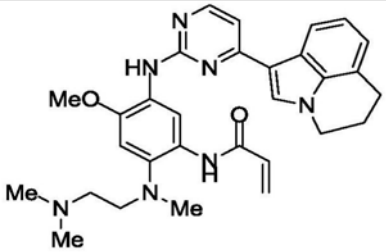
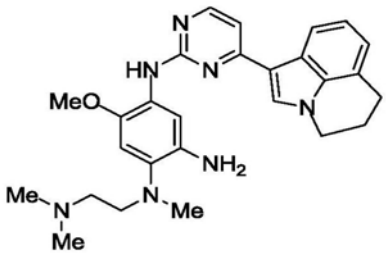
[1306]

实施例	化合物	苯胺
7	 N-(2-((2-(双(甲基-d_3)氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.15 (br. s., 1H), 9.53 (s, 1H), 8.39-8.47 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.08 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.35-6.44 (m, 1H), 6.24-6.35 (m, 1H), 5.63-5.70 (m, 1H), 4.50-4.56 (m, 2H), 4.34-4.47 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.67-2.72 (m, 3H), 2.18-2.35 (m, 2H) ESI-MS m/z: 568.2 $[M+H]^+$	 N7

[1307]

实施例	化合物	苯胺
8	 N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.72 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.40-6.26 (m, 2H), 5.68 (dd, J=10.4, 2.2 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.44 (m, 1H) ESI-MS m/z: 589.0 $[M+H]^+$	 N13

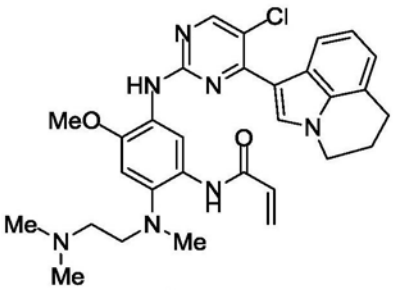
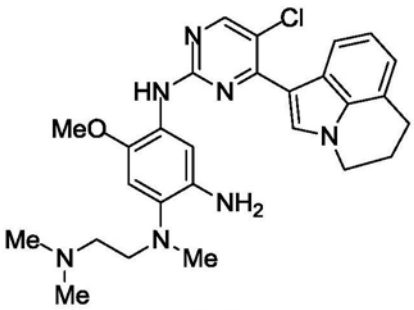
[1308]

实施例	化合物	苯胺
9	 N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(1-甲基吡咯烷-3-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.38-9.60 (m, 1H), 9.04 (br. s., 1H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.43-7.57 (m, 2H), 7.01 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.55-6.75 (m, 2H), 6.21-6.39 (m, 2H), 5.52-5.74 (m, 1H), 4.25-4.56 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (br. s., 1H), 2.44-2.65 (m, 6H), 2.33 (br. s., 3H), 1.89-2.04 (m, 2H), 1.75 (br. s., 1H) ESI-MS m/z: 575.3 $[M+H]^+$	 N14
10	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧	 N17

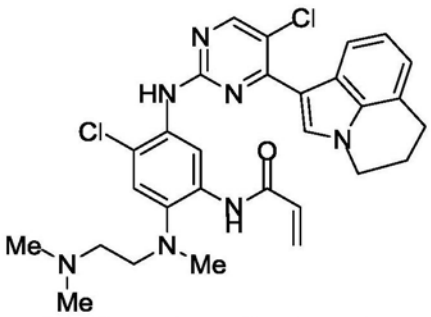
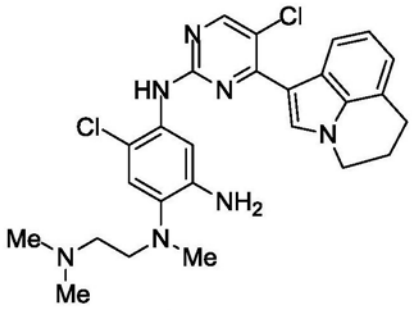
[1309]

实施例	化合物	苯胺
	啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 9.41 (s, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 8.28 (d, J=5.40 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=5.40 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.09, 7.09 Hz, 1 H), 6.98-7.00 (m, 1 H), 6.95 (d, J=6.92 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J=17.07, 10.16 Hz, 1 H), 6.42 (dd, J=17.00 Hz, 1 H), 5.82 (dd, J=10.10, 1.82 Hz, 1 H), 4.27-4.35 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 2.98-3.12 (m, 4 H), 2.72 (s, 3 H), 2.49 (br. s., 2 H), 2.34 (s, 6 H), 2.17-2.31 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 526.3 $[M+H]^+$	

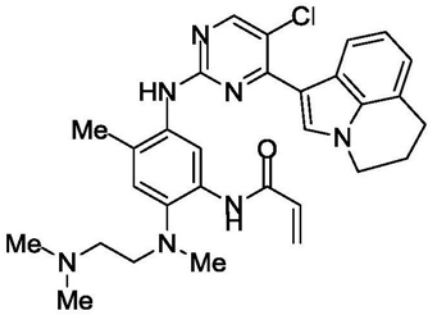
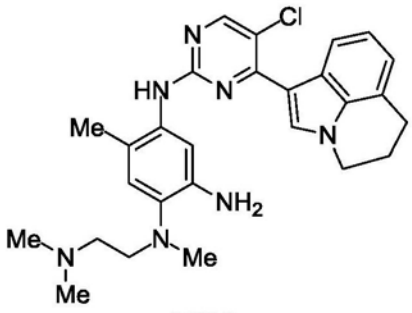
[1310]

实施例	化合物	苯胺
11	 N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.02 (br. s., 1 H), 9.55 (s, 1 H), 8.40-8.47 (m, 2 H), 8.18 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.15 (dd, J=8.03, 7.15 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=6.88 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.29-6.47 (m, 2 H), 5.69 (d, J=11.80 Hz, 1 H), 4.27-4.34 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.96-3.08 (m, 2 H), 2.94 (br. s., 2 H), 2.69-2.77 (m, 3 H), 2.20-2.44 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 560.2 $[M+H]^+$	 N18

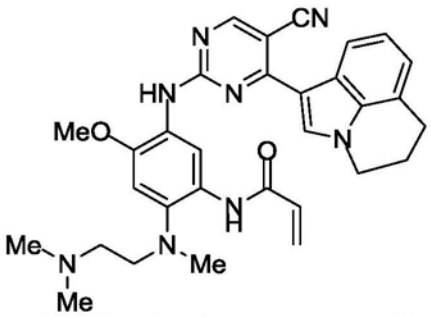
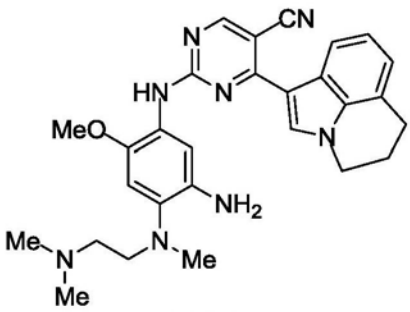
[1311]

实施例	化合物	苯胺
12	 N-(4-氯-5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.88 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.04 (d, J=7.40 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 6.90-7.18 (m, 2 H), 6.53 (dd, J=17.07, 10.29 Hz, 1 H), 6.28-6.43 (m, 1 H), 5.78 (d, J=11.54 Hz, 1 H), 4.25-4.30 (m, 2 H), 3.08 (t, J=5.83 Hz, 2 H), 3.00 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.55 (t, J=5.71 Hz, 2 H), 2.35 (s, 6 H), 2.21-2.31 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 564.2 $[M+H]^+$	 N19

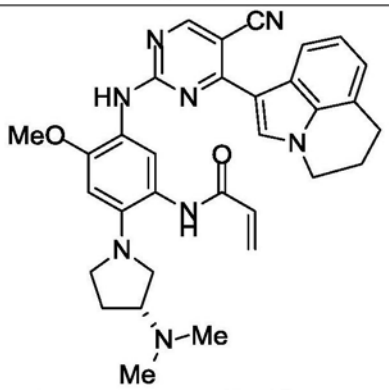
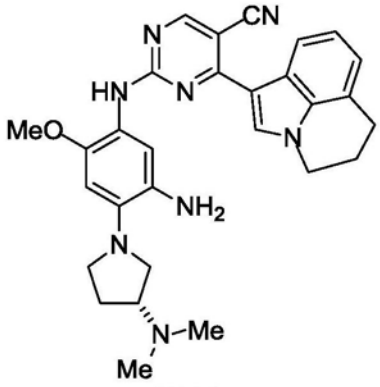
[1312]

实施例	化合物	苯胺
13	 N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.45 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.89 (d, J=6.90 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.84-6.92 (m, 2 H), 6.55 (dd, J=17.07, 10.29 Hz, 1 H), 6.31 (dd, J=17.00, 1.57 Hz, 1 H), 5.76 (dd, J=10.35, 1.32 Hz, 1 H), 4.21-4.27 (m, 2 H), 3.09 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.97 (t, J=6.09 Hz, 2 H), 2.74 (s, 3 H), 2.51 (t, J=5.83 Hz, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 2.20-2.29 (m, 5 H) ESI-MS m/z: 544.3 $[M+H]^+$	 N20

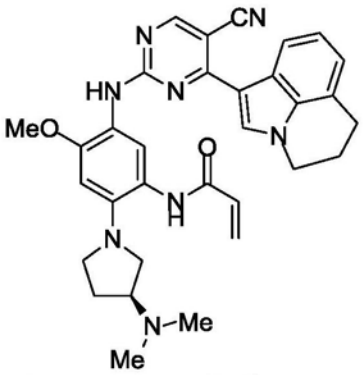
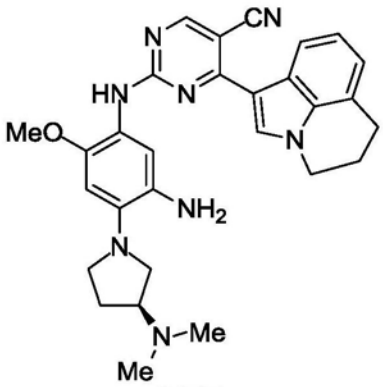
[1313]

实施例	化合物	苯胺
14	 N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.08 (s, 1 H), 9.35 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.94 (br. s., 2 H), 6.40 (dd, J=17.00, 10.10 Hz, 1 H), 6.16-6.24 (m, 1 H), 5.70-5.77 (m, 1 H), 4.31 (t, J=5.58 Hz, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.93 (br. s., 4 H), 2.78 (s, 3 H), 2.37 (t, J=5.71 Hz, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 2.05-2.19 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 551.3 $[M+H]^+$	 N40

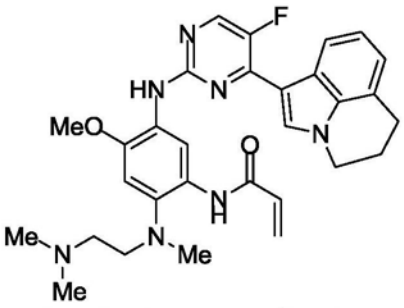
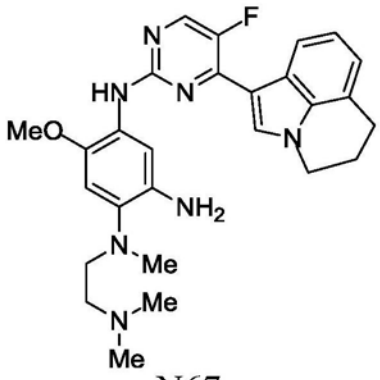
[1314]

实施例	化合物	苯胺
15	 (R)-N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.14 (br. s., 1 H), 8.64 (br. s., 1 H), 8.53 (s, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 8.07 (br. s., 1 H), 7.71 (br. s., 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.03 (d, J=5.18 Hz, 1 H), 6.77 (s, 1 H), 6.25-6.43 (m, 2 H), 5.74 (d, J=10.67 Hz, 1 H), 4.27-4.32 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.18 (d, J=7.78 Hz, 4 H), 3.05 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.92 (br. s., 1 H), 2.27-2.38 (m, 8 H), 2.08-2.24 (m, 1 H), 1.98 (br. s., 1 H) ESI-MS m/z: 563.3 $[M+H]^+$	 N64

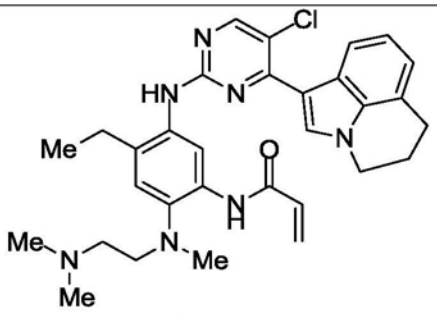
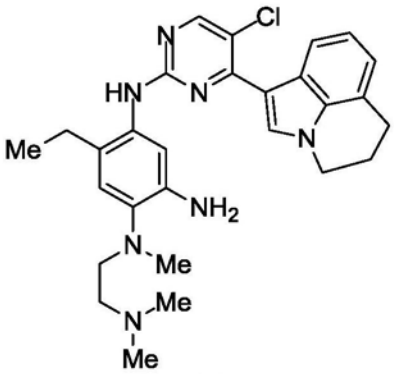
[1315]

实施例	化合物	苯胺
16	 (S)-N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.52 (s, J=5.88 Hz, 1 H), 8.45 (s, J=6.27 Hz, 1 H), 8.18 (s., 1 H), 8.03 (br. s., 1 H), 7.04 (m., 1 H), 6.94-7.00 (m, 1 H), 6.71 (s, J=5.27 Hz, 1 H), 6.51 (dd, J=16.81, 10.29 Hz, 1 H), 6.30 (d, J=17.19 Hz, 1 H), 5.74 (d, J=10.16 Hz, 1 H), 4.28 (t, J=5.52 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.24-3.28 (m, 4 H), 3.00 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.91 (t, J=7.34 Hz, 1 H), 2.34 (s, 6 H), 2.19-2.30 (m, 3 H), 1.88-1.99 (m, 1 H) ESI-MS m/z: 563.3 $[M+H]^+$	 N65

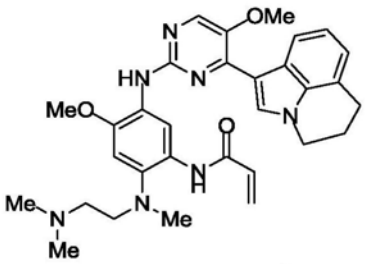
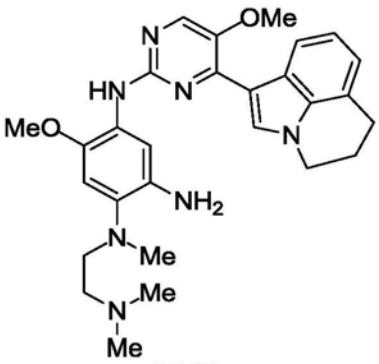
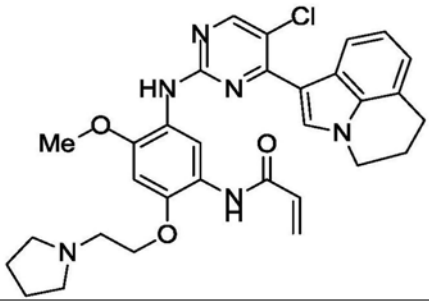
[1316]

实施例	化合物	苯胺
17	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.46 (s, J=8.72 Hz, 1 H), 8.23-8.27 (m, 2 H), 8.10 (d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.09 (t, J=7.88 Hz, 1 H), 6.95-6.99 (m, 2 H), 6.48 (d, J=6.40 Hz, 2 H), 5.87 (d, J=5.83 Hz, 1 H), 4.31 (t, J=5.55 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 3.51 (m, 2 H), 3.29 (m, 2 H), 3.04 (t, J=5.74 Hz, 2 H), 2.89 (s, 6 H), 2.75 (s, 3 H), 2.26-2.31 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 544.3 $[M+H]^+$	 N67

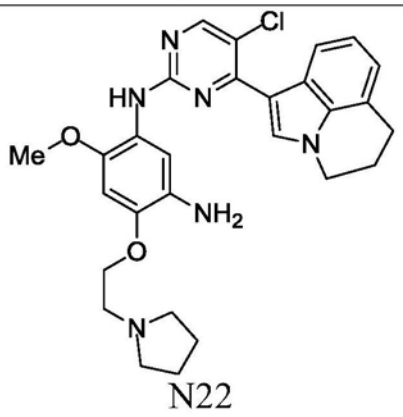
[1317]

实施例	化合物	苯胺
18	 N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-乙基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.45-8.52 (m, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 7.45-7.9 (br, 1 H), 7.28 (s, 1 H), 6.90 (br. s., 2 H), 6.56 (dd, J=16.94, 10.29 Hz, 1 H), 6.28-6.36 (m, 1 H), 5.73-5.80 (m, 1 H), 4.21-4.30 (m, 2 H), 3.11 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 2.96 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 2.66 (q, J=7.61 Hz, 2 H), 2.53 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 2.32 (s, 6 H), 2.15-2.28 (m, 2 H), 1.17 (t, J=7.59 Hz, 3 H) ESI-MS m/z: 549.3 $[M+H]^+$	 N21

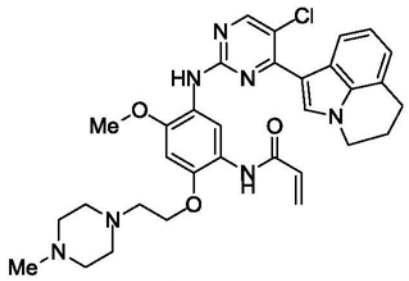
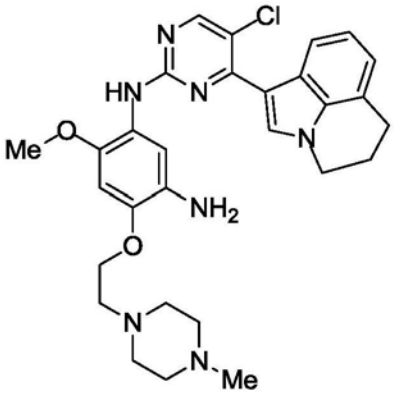
[1318]

实施例	化合物	苯胺
19	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-甲氧基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.10 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.23 (d, J=7.59 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 6.90-7.05 (m, 3 H), 6.39 (dd, J=16.94, 10.16 Hz, 1 H), 6.18 (dd, J=17.28 Hz, 1 H), 5.70-5.78 (m, 1 H), 4.19-4.36 (m, 2 H), 3.97 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 2.85-3.08 (m, 4 H), 2.73 (s, 3 H), 2.31 (t, J=5.83 Hz, 2 H), 2.15-2.25 (m, 8 H) ESI-MS m/z: 556.3 $[M+H]^+$	 N68
20		

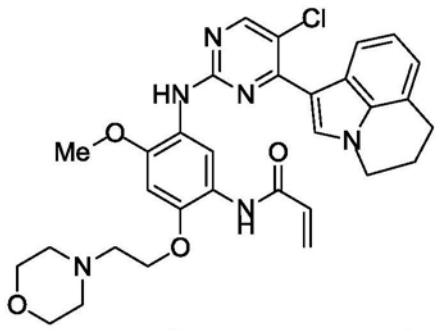
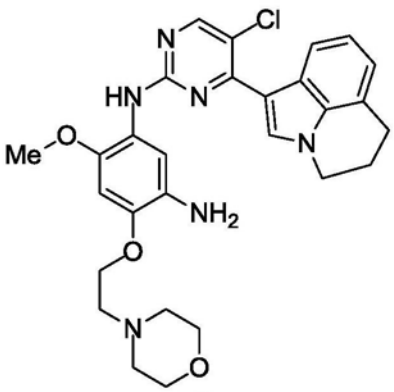
[1319]

实施例	化合物	苯胺
	N-(5-((5- 氯 -4-(5,6- 二 氢 -4H- 吡 咯 并 [3,2,1-ij] 喹 啉 -1- 基) 嘧 啶 -2- 基) 氨 基)-4- 甲 氧 基 -2-(2-(吡 咯 烷 -1- 基) 乙 氧 基) 苯 基) 丙 烯 酰 胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.37 (s, 1 H), 9.24 (br. s., 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.18 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 1 7.14 (t, J=7.60 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=6.90 Hz, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 6.28-6.46 (m, 2 H), 5.67-5.74 (m, 1 H), 4.25-4.34 (m, 2 H), 4.17-4.23 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.04 (t, J=6.09 Hz, 2 H), 2.79 (t, J=5.21 Hz, 2 H), 2.69 (br. s., 4 H), 2.24-2.35 (m, 2 H), 1.89 (dt, J=6.53, 3.26 Hz, 4 H) ESI-MS m/z: 573.2 $[M+H]^+$	 N22

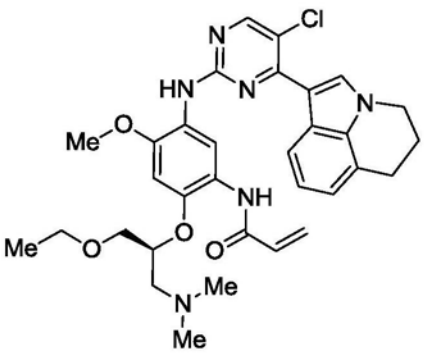
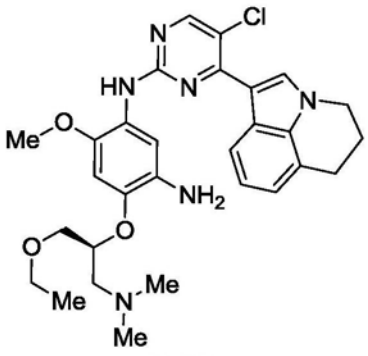
[1320]

实施例	化合物	苯胺
21	 N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.34 (s, 1 H), 8.33-8.47 (m, 3 H), 8.19 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.14 (t, J=7.10 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=6.28 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 6.39-6.42 (m, 2 H), 5.73 (dd, J=7.78, 3.51 Hz, 1 H), 4.26-4.32 (m, 2 H), 4.21 (t, J=5.33 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.05 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.74 (t, J=5.33 Hz, 2 H), 2.63 (br. s., 4 H), 2.54 (br. s., 4 H), 2.24-2.42 (m, 5 H) ESI-MS m/z: 602.2 $[M+H]^+$	 N23

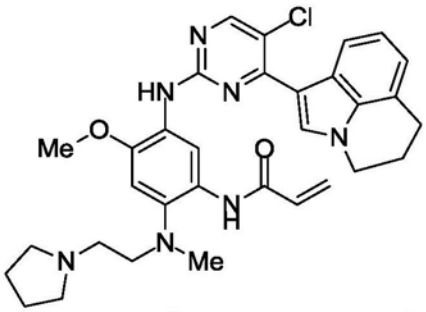
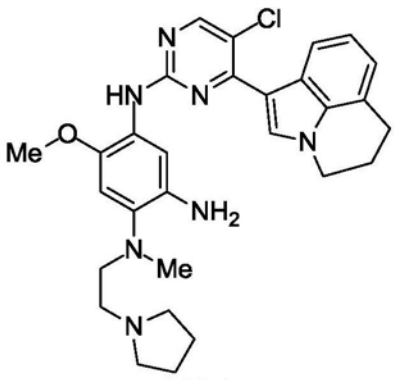
[1321]

实施例	化合物	苯胺
22	 N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(2-吗啉代 乙氧基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.34 (s, 1 H), 8.30-8.45 (m, 3 H), 8.19 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.13 (t, J=7.59 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 6.33-6.46 (m, 2 H), 5.75 (d, J=8.78 Hz, 1 H), 4.26-4.34 (m, 2 H), 4.21 (t, J=5.33 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.72-3.85 (m, 4 H), 3.05 (t, J=6.09 Hz, 2 H), 2.74 (t, J=5.33 Hz, 2 H), 2.53-2.64 (m, 4 H), 2.25-2.35 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 589.2 $[M+H]^+$	 N24

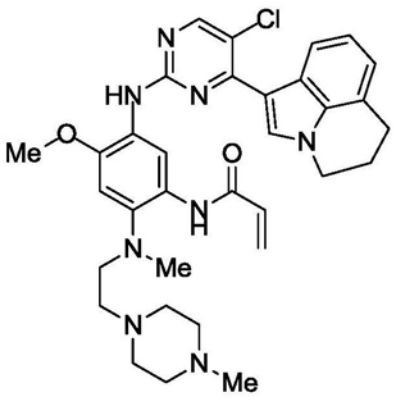
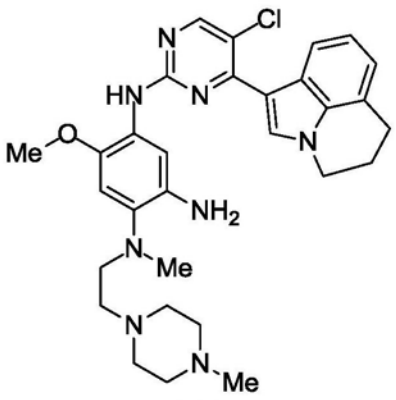
[1322]

实施例	化合物	苯胺
23	 (S)-N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.80 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.09 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 6.92-7.04 (m, 2 H), 6.40-6.48 (m, 1 H), 6.30 (d, J=1.63 Hz, 1 H), 6.25 (d, J=1.63 Hz, 1 H), 5.76 (dd, J=10.29, 1.63 Hz, 1 H), 4.84 (br. s., 2 H), 4.81 (br. s., 1 H), 4.45 (dd, J=8.60, 4.58 Hz, 1 H), 4.26-4.31 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.56-3.72 (m, 4 H), 3.35 (br. s., 1 H), 2.92-3.04 (m, 3 H), 2.53 (dd, J=13.18, 3.26 Hz, 1 H), 2.36-2.43 (m, 6 H), 2.26 (dt, J=11.64, 5.91 Hz, 2 H), 1.20-1.38 (m, 14 H), 0.83-0.97 (m, 5 H) ESI-MS m/z: 605.2 $[M+H]^+$	 N25

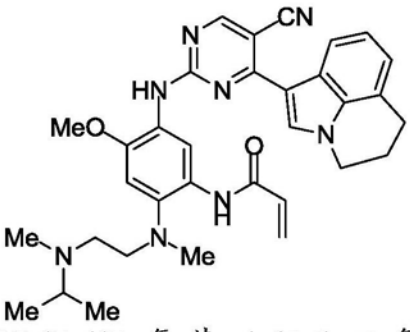
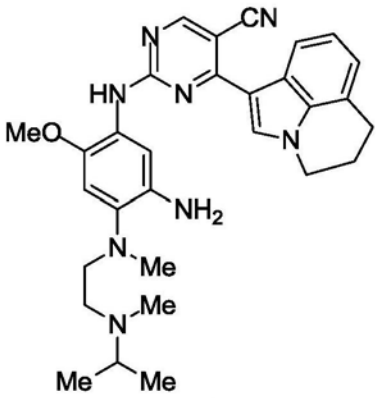
[1323]

实施例	化合物	苯胺
24	 N-(5-((5-氯-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.81 (br. s., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.11 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 6.91-7.03 (m, 3 H), 6.51 (dd, J=17.00, 10.23 Hz, 1 H), 6.26-6.37 (m, 1 H), 5.76 (dd, J=10.23, 1.44 Hz, 1 H), 4.24-4.30 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.19 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 3.00 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.65-2.85 (m, 9 H), 2.16-2.37 (m, 2 H), 1.93 (br. s., 4 H) ESI-MS m/z: 586.3 $[M+H]^+$	 N26

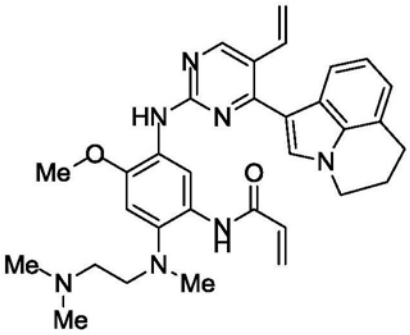
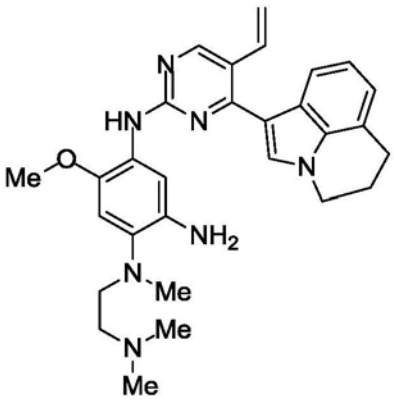
[1324]

实施例	化合物	苯胺
25	 N-(5-((5- 氯 -4-(5,6- 二 氢 -4H- 吡 咯 并 [3,2,1-ij] 喹 啉 -1- 基) 嘧 啶 -2- 基) 氨 基)-4- 甲 氧 基 -2-(甲 基 (2-(4- 甲 基 哌 嗪 -1- 基) 乙 基) 氨 基) 苯 基) 丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.52 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.38-8.48 (m, 2 H), 8.19 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.15 (t, J=7.59 Hz, 1 H), 7.00 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.40-6.48 (m, 2 H), 5.73 (br. m., 1 H), 4.27-4.35 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.03 (dt, J=16.00, 6.12 Hz, 4 H), 2.69 (s, 3 H), 2.49 (br. s., 8 H), 2.24-2.42 (m, 7 H) ESI-MS m/z: 615.3 $[M+H]^+$	 N27

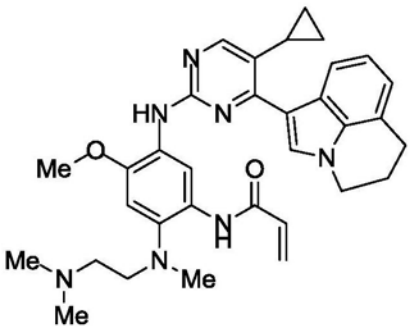
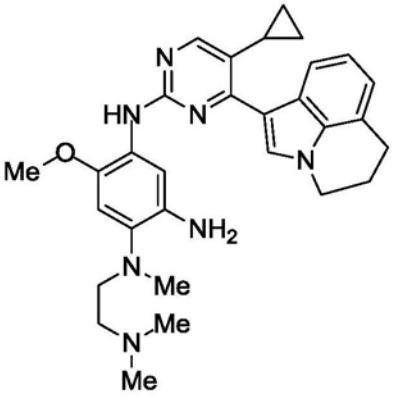
[1325]

实施例	化合物	苯胺
26	 N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(异丙基(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.72 (br. s., 1 H), 9.49 (br. s., 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.54-8.60 (m, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 7.74 (br. s., 1 H), 7.17 (m., 1 H), 6.99-7.08 (m, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.25-6.49 (m, 2 H), 5.70 (d, J=11.80 Hz, 1 H), 4.26-4.33 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.04 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.89 (br. s., 2 H), 2.66-2.83 (m, 4 H), 2.48 (br. s., 2 H), 2.18-2.40 (m, 5 H), 1.08 (br. s., 6 H) ESI-MS m/z: 579.3 $[M+H]^+$	 N41

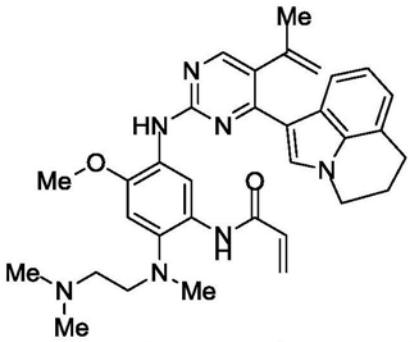
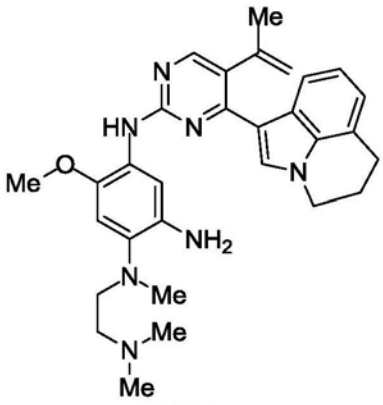
[1326]

实施例	化合物	苯胺
27	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙烯基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4) δ 9.19 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.82-7.89 (m, 2 H), 6.84-7.03 (m, 4 H), 6.52 (dd, J=17.07, 10.29 Hz, 1 H), 6.28-6.37 (m, 1 H), 5.66-5.80 (m, 2 H), 5.23-5.28 (m, 1 H), 4.20-4.27 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 2.87-3.06 (m, 4 H), 2.69 (s, 3 H), 2.42 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.28 (s, 6 H), 2.04-2.25 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 552.3 $[M+H]^+$	 N42

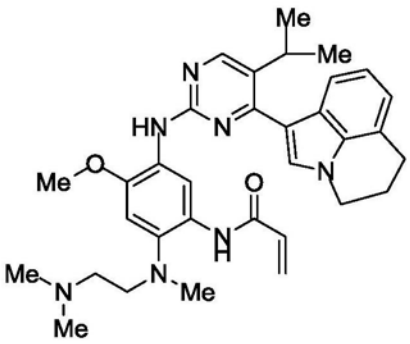
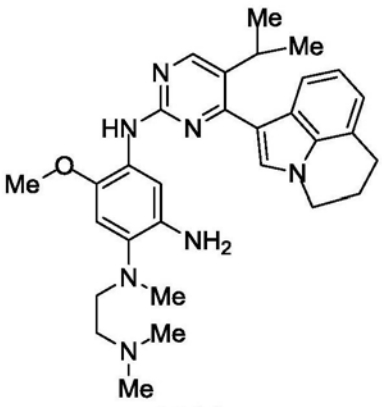
[1327]

实施例	化合物	苯胺
28	 N-(5-((5-环丙基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.06 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.12 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.13 (t, J=7.25 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=7.14 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.39-6.48 (m, 1 H), 6.33-6.36 (m, 1 H), 5.69 (dd, J=9.98, 1.82 Hz, 1 H), 4.26-4.34 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.05 (t, J=6.09 Hz, 2 H), 2.85-2.97 (m, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.26-2.32 (m, 10 H), 2.06 (m, 1 H), 0.88-1.03 (m, 2 H), 0.73-0.82 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 566.3 $[M+H]^+$	 N43

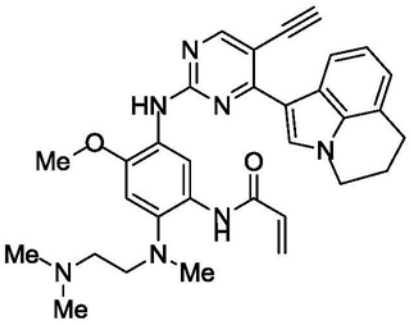
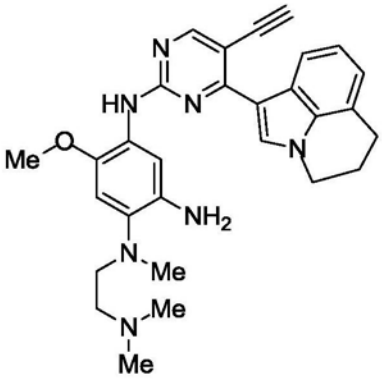
[1328]

实施例	化合物	苯胺
29	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(丙-1-烯-2-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.09 (br. s., 1 H), 9.66 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.98 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.09 (t, J=7.26 Hz, 1 H), 6.95 (d, J=6.90 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.40-6.49 (m, 1 H), 6.36 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J=9.98, 1.82 Hz, 1 H), 5.21-5.27 (m, 2 H), 4.24-4.34 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.97-3.07 (m, 2 H), 2.90 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.23-2.34 (m, 10 H), 2.19 (s, 3 H) ESI-MS m/z: 566.3 $[M+H]^+$	 N28

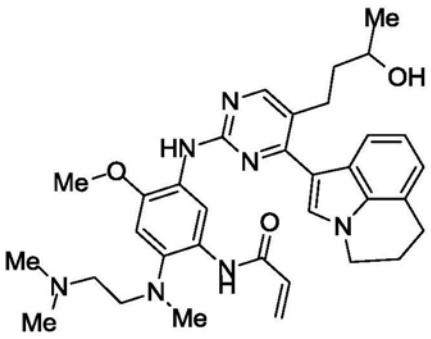
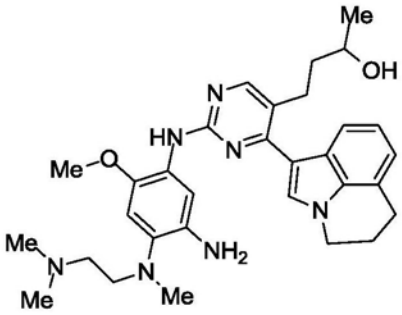
[1329]

实施例	化合物	苯胺
30	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-异丙基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.54-7.62 (m, 2 H), 7.10 (t, J=7.07 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=6.40 Hz, 1 H), 6.75 (br. s., 1 H), 6.47 (d, J=16.44 Hz, 1 H), 5.72 (d, J=11.54 Hz, 1 H), 4.27-4.33 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.50 (t, J=6.84 Hz, 1 H), 3.04 (m, 4 H), 2.70 (s, 3 H), 2.29 (dt, J=11.67, 5.96 Hz, 8 H), 1.21-1.36 (d, 6 H) ESI-MS m/z: 568.3 $[M+H]^+$	 N44

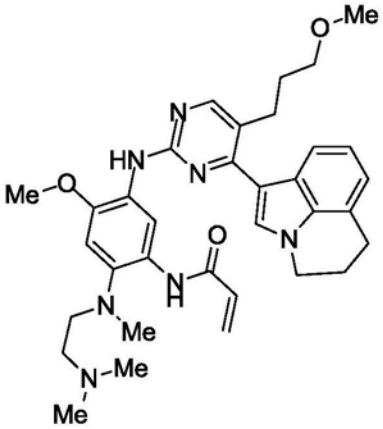
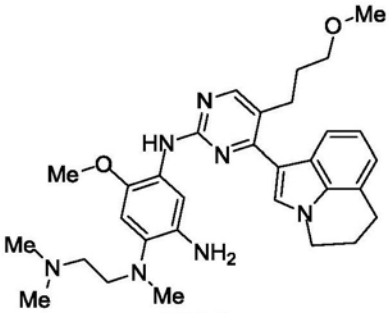
[1330]

实施例	化合物	苯胺
31	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-乙炔基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.06 (br. s., 1 H), 9.55 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.16 Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.14 (t, J=7.66 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=6.65 Hz, 1 H), 6.82 (s, 1 H), 6.28-6.46 (m, 2 H), 5.69 (dd, J=9.91, 1.88 Hz, 1 H), 4.26-4.33 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.47 (s, 1 H), 2.88-3.07 (m, 4 H), 2.74 (s, 3 H), 2.24-2.36 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 550.3 $[M+H]^+$	 N32

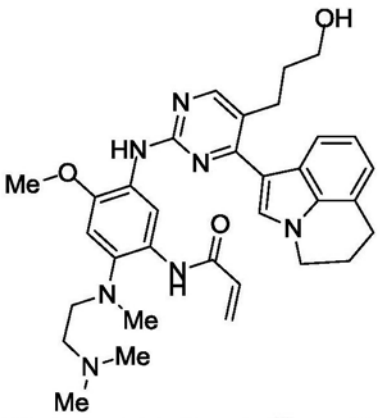
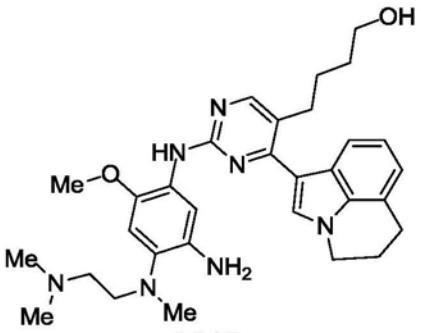
[1331]

实施例	化合物	苯胺
32	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基丁基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.07 (br. s., 1 H), 9.68 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.07 (s, 1 H), 7.74 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.11 (dd, J=8.03, 7.15 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=6.86 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.40-6.49 (m, 1 H), 6.35 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J=10.04, 1.76 Hz, 1 H), 4.26-4.33 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.72-3.81 (m, 1 H), 2.84-3.07 (m, 5 H), 2.71 (s, 3 H), 2.20-2.35 (m, 10 H), 1.50-1.76 (m, 4 H), 1.14 (d, J=6.27 Hz, 3 H) ESI-MS m/z: 598.3 $[M+H]^+$	 N45

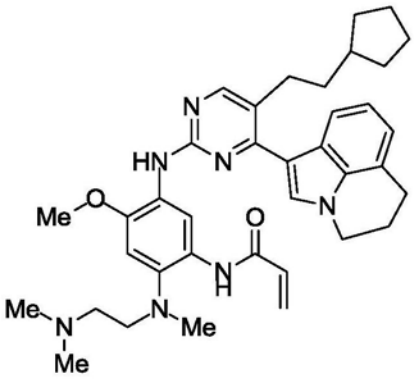
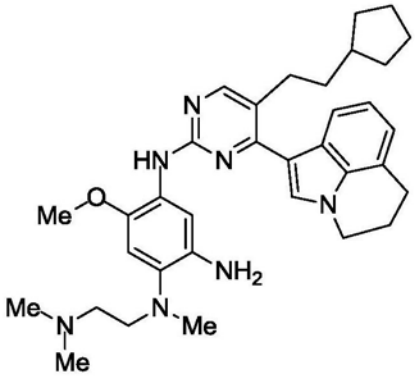
[1332]

实施例	化合物	苯胺
33	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-甲氧基丙基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1 H), 9.67 (s, J=4.97 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.79 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.11 (dd, J=7.97, 7.09 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=6.77 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.40-6.50 (m, 1 H), 6.35 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J=9.98, 1.69 Hz, 1 H), 4.23-4.36 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.28-3.37 (m, 5 H), 3.04 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.84-2.95 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H), 2.20-2.35 (m, 10 H), 1.72-1.93 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 598.3 $[M+H]^+$	 N46

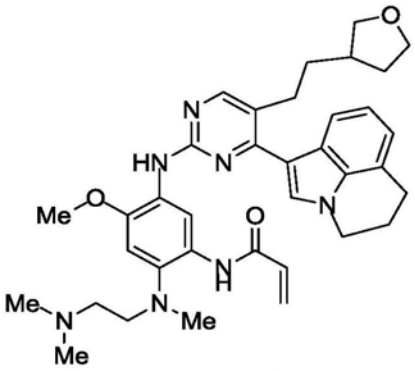
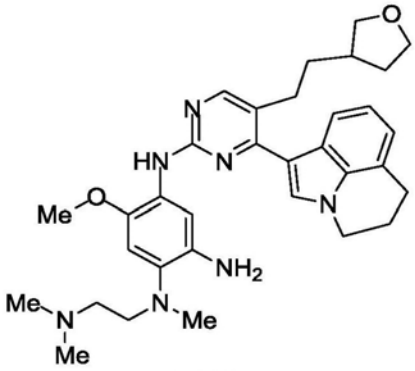
[1333]

实施例	化合物	苯胺
34	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(4-羟基丁基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.06 (br. s., 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.69 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.10 (dd, J=8.03, 7.03 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=6.86 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.29-6.50 (m, 2 H), 5.67-5.73 (m, 1 H), 4.26-4.34 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.46-3.62 (m, 3 H), 3.04 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.81-2.95 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H), 2.18-2.40 (m, 10 H), 1.41-1.68 (m, 4 H) ESI-MS m/z: 598.3 $[M+H]^+$	 N47

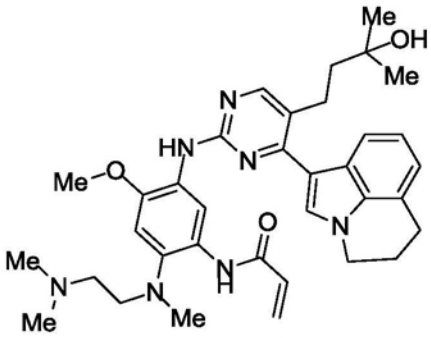
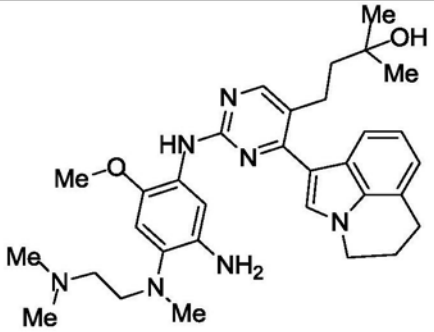
[1334]

实施例	化合物	苯胺
35	 N-(5-((5-(2-环戊基乙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.96 (s, 1 H), 9.59 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.63 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.47 (s, 1 H), 7.00 (t, J=7.06 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=6.80 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.30-6.40 (m, 1 H), 6.19-6.29 (m, 1 H), 5.60 (dd, J=10.04, 1.76 Hz, 1 H), 4.14-4.26 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.95 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.67-2.86 (m, 4 H), 2.65 (s, 3 H), 2.10-2.25 (m, 10 H), 1.82 (m, 1 H), 1.30-1.55 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 622.5 $[M+H]^+$	 N48

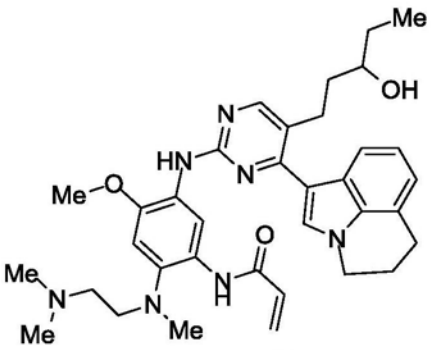
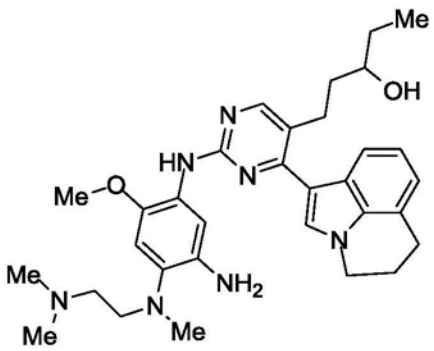
[1335]

实施例	化合物	苯胺
36	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.00 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.45-7.58 (m, 2 H), 7.00 (dd, J=8.03, 7.03 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=6.81 Hz, 1 H), 6.69 (s, 1 H), 6.36 (dd, J=16.94, 1.88 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J=17.07, 10.04 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J=10.04, 1.88 Hz, 1 H), 4.15-4.28 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.54-3.73 (m, 3 H), 3.13 (dd, J=8.22, 7.34 Hz, 1 H), 2.94 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.68-2.83 (m, 4 H), 2.61 (s, 3 H), 2.15-2.21 (m, 9 H), 2.09 (s, 1 H), 1.97-2.06 (m, 1 H), 1.83 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 1.43-1.61 (m, 2 H), 1.30 (dd, J=12.05, 7.78 Hz, 1 H) ESI-MS m/z: 624.3 $[M+H]^+$	 N49
37		

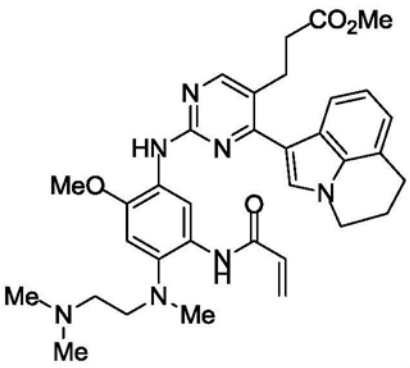
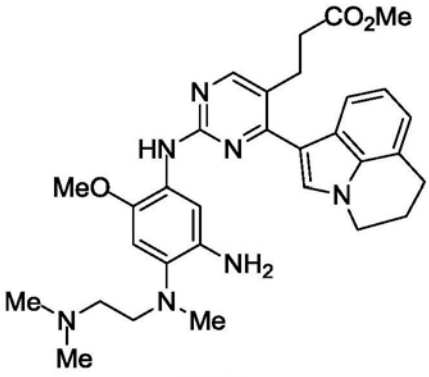
[1336]

实施例	化合物	苯胺
	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基-3-甲基丁基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.08 (s, 1 H), 9.66 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.84 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.10 (t, J=7.13 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=6.84 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.39-6.49 (m, 1 H), 6.34 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J=10.04, 1.76 Hz, 1 H), 4.18-4.32 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.01 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.83-2.95 (m, 4 H), 2.73 (s, 3 H), 2.19-2.33 (m, 10 H), 1.60-1.81 (m, 2 H), 1.19 (s, 6 H) ESI-MS m/z: 612.3 $[M+H]^+$	 N50

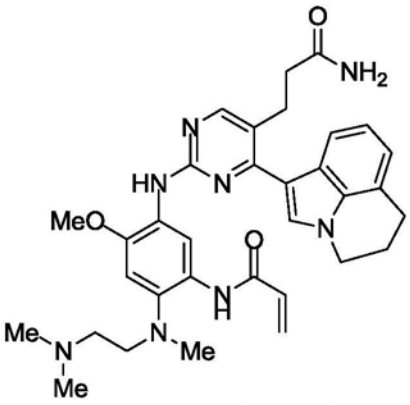
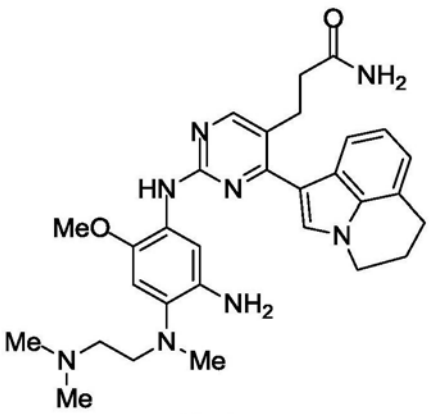
[1337]

实施例	化合物	苯胺
38	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-羟基戊基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1 H), 9.67 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 7.78 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.10 (t, J=7.47 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=6.87 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.39-6.50 (m, 1 H), 6.35 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 5.69 (dd, J=10.04, 1.88 Hz, 1 H), 4.19-4.37 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.49 (m, 1 H), 2.94-3.11 (m, 4 H), 2.82-2.94 (s, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.19-2.35 (m, 10 H), 1.54-1.76 (m, 2 H), 1.36-1.54 (m, 2 H), 0.81-0.97 (m, 3 H) ESI-MS m/z: 612.3 $[M+H]^+$	 N51

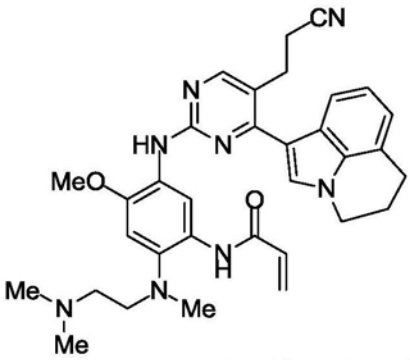
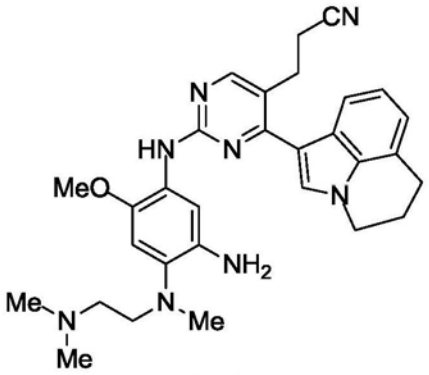
[1338]

实施例	化合物	苯胺
39	 3-(2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-基)丙酸甲酯 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.93 (s, J=6.04 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=6.54 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.02 (t, J=7.69 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=6.90 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.36 (dd, J=17.00, 1.82 Hz, 1 H), 6.23 (dd, J=16.94, 10.04 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J=10.04, 1.63 Hz, 1 H), 4.07-4.28 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.01-3.16 (m, 2 H), 2.95 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.75-2.85 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.33-2.52 (m, 2 H), 2.08-2.27 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 612.3 $[M+H]^+$	 N52

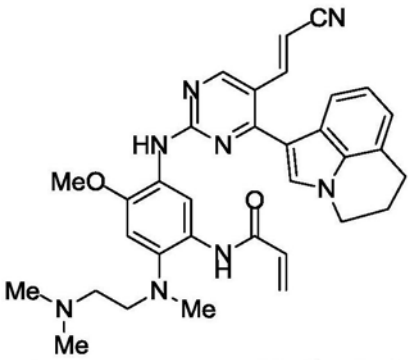
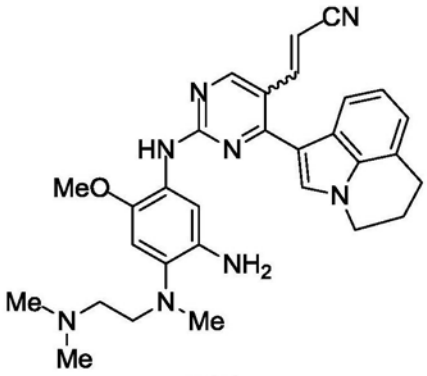
[1339]

实施例	化合物	苯胺
40	 N-(5-((5-(3-氨基-3-氧代丙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 10.01 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.69 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.02 (t, J=7.19 Hz, 1 H), 6.81-6.94 (m, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.29-6.38 (m, 1 H), 6.23 (dd, J=16.94, 10.04 Hz, 1 H), 5.60 (dd, J=9.91, 1.76 Hz, 1 H), 5.28 (br. s., 1 H), 5.11 (br. s., 1 H), 4.07-4.24 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.10 (dd, J=8.66, 7.03 Hz, 2 H), 2.94 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 2.64 (s, 3 H), 2.23-2.34 (m, 2 H), 2.12-2.23 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 597.3 $[M+H]^+$	 N53

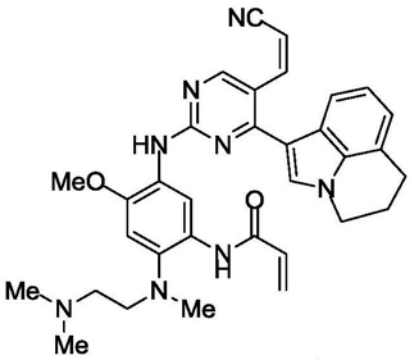
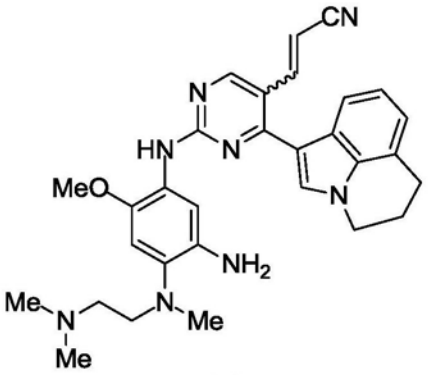
[1340]

实施例	化合物	苯胺
41	 N-(5-((5-(2-氰基乙基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.01 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 8.04 (br. s., 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.42 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.02 (dd, J=7.97, 7.09 Hz, 1 H), 6.89 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 6.37 (dd, J=16.94, 1.88 Hz, 1 H), 6.24 (dd, J=16.94, 10.04 Hz, 1 H), 5.61 (dd, J=9.98, 1.82 Hz, 1 H), 4.20-4.29 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.14 (t, J=7.65 Hz, 2 H), 2.96 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.72-2.86 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.32 (t, J=7.65 Hz, 2 H), 2.11-2.26 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 579.3 $[M+H]^+$	 N54

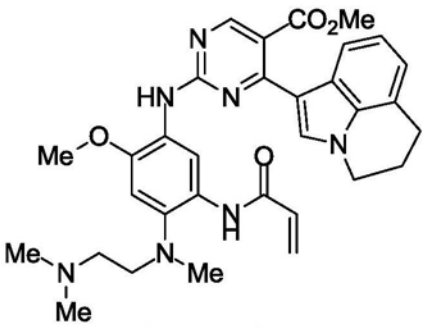
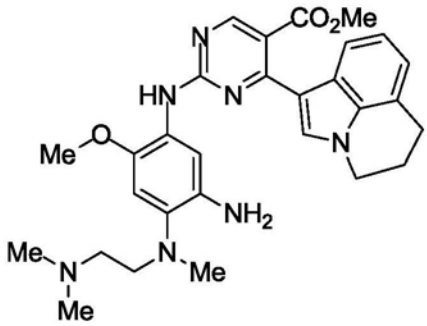
[1341]

实施例	化合物	苯胺
42	 (E)-N-(5-((5-(2-氰基乙烯基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.74 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.34-8.60 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.50 (d, J=7.53 Hz, 1 H), 7.28-7.33 (m, 1 H), 7.11 (t, J=7.16 Hz, 1 H), 6.98 (d, J=6.78 Hz, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.42-6.63 (m, 2 H), 5.71-5.78 (m, 1 H), 5.34 (d, J=12.05 Hz, 1 H), 4.27-4.44 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 2.92-3.11 (m, 4 H), 2.56-2.79 (s, 3 H), 2.37-2.55 (br, 8 H), 2.28 (m, J=5.87 Hz, 2 H) ESI-MS m/z: 577.3 $[M+H]^+$	 N29

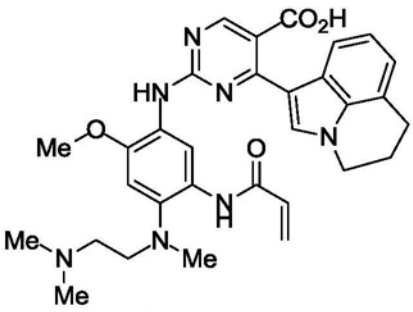
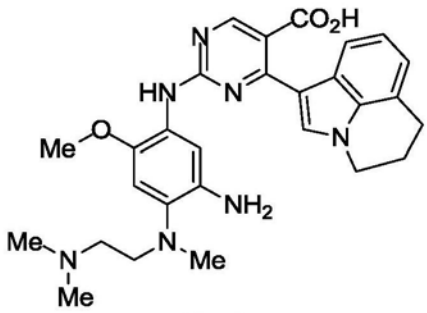
[1342]

实施例	化合物	苯胺
43	 (Z)-N-(5-((5-(2-氰基乙烯基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.78 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 8.25 (br, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.65-7.69 (dd, 1 H), 7.57 (d, J=6.90 Hz, 1 H), 7.16 (t, J=7.61 Hz, 1 H), 7.01 (d, J=6.65 Hz, 1 H), 6.74 (s, 1 H), 6.51 (d, J=1.76 Hz, 1 H), 6.47 (d, J=5.16 Hz, 1 H), 5.73-5.85 (m, 2 H), 4.29-4.40 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.20 (br., 2 H), 3.06 (t, J=5.90 Hz, 2 H), 2.64-2.83 (m, 11 H), 2.22-2.47 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 577.3 $[M+H]^+$	 N29

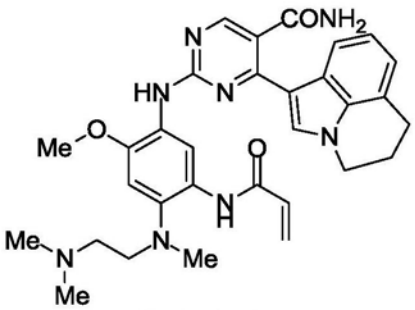
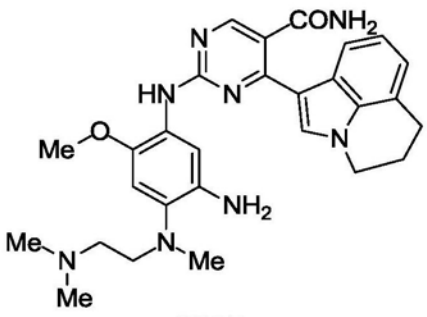
[1343]

实施例	化合物	苯胺
44	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.18 (br. s., 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.90 (m, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 7.25-7.37 (m, 1 H), 7.06 (t, J=7.12 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=7.15 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.48 (dd, J=16.94, 2.01 Hz, 1 H), 6.36 (dd, J=16.94, 10.04 Hz, 1 H), 5.69-5.76 (m, 1 H), 4.37 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 3.02 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.84-2.94 (m, 2 H), 2.70-2.74 (m, 3 H), 2.23-2.34 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 584.3 $[M+H]^+$	 N55

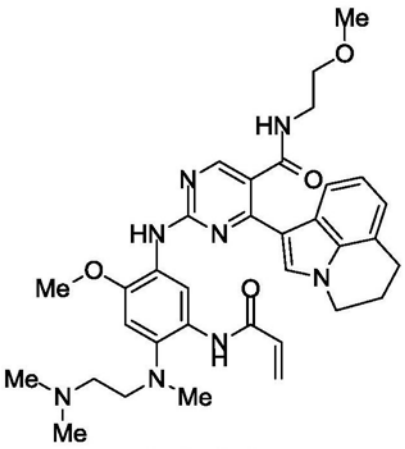
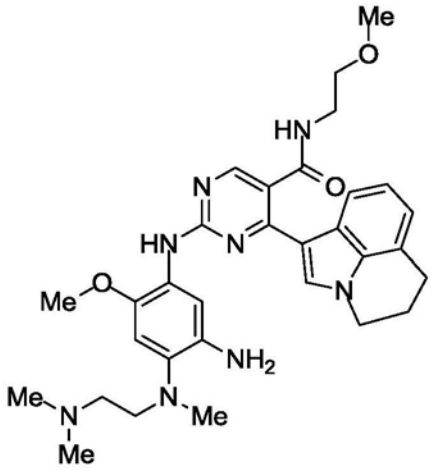
[1344]

实施例	化合物	苯胺
45	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.73 (br. s., 1 H), 8.51 (br. s., 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.98 (d, J=6.44 Hz, 1 H), 6.94-7.02 (m, 2 H), 6.88 (d, J=6.78 Hz, 1 H), 6.45 (d, J=5.90 Hz, 2 H), 5.84 (t, J=5.96 Hz, 1 H), 4.23 (t, J=5.58 Hz, 2 H), 3.98 (s, 3 H), 3.35-3.41 (m, 4 H), 2.94-3.08 (m, 2 H), 2.67-2.83 (m, 9 H), 2.17-2.30 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 570.3 $[M+H]^+$	 N56

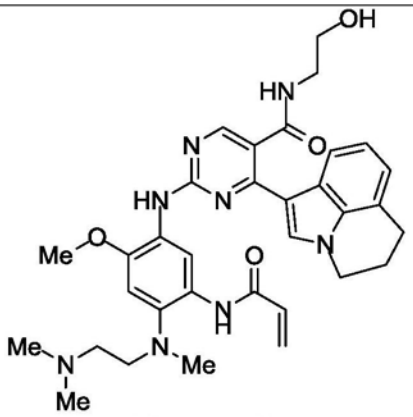
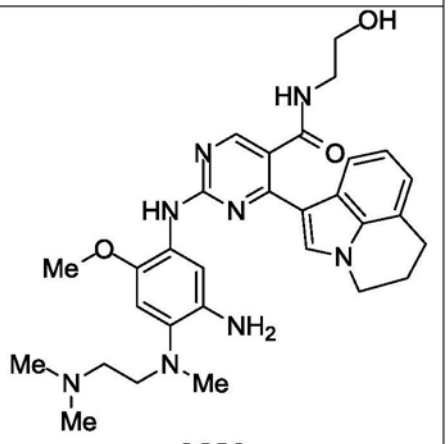
[1345]

实施例	化合物	苯胺
46	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基) 乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.09 (br. s., 1 H), 9.68 (s, 1 H), 8.79-8.89 (m, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.39-7.47 (m, 1 H), 7.01 (dd, J=8.09, 7.09 Hz, 1 H), 6.87 (d, J=6.53 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.25-6.44 (m, 2 H), 5.80 (br. s., 1 H), 5.57-5.73 (m, 1 H), 5.36 (br. s., 1 H), 4.21-4.33 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 2.93 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.81 (t, J=5.46 Hz, 2 H), 2.63 (s, 3 H), 2.09-2.30 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 569.3 $[M+H]^+$	 N57

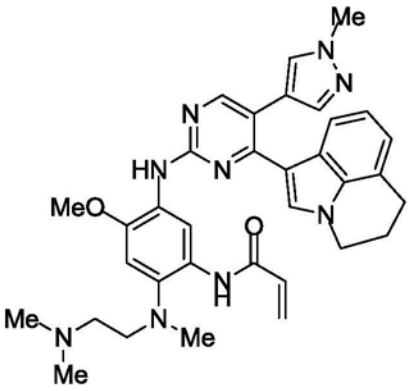
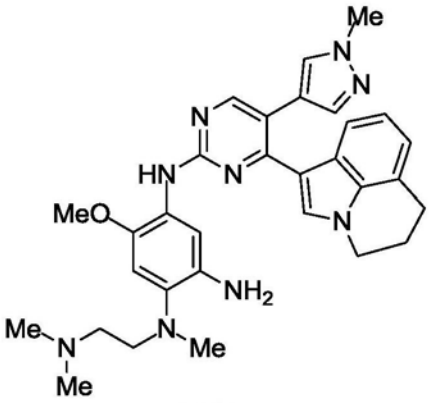
[1346]

实施例	化合物	苯胺
47	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(2-甲氧基乙基)嘧啶-5-甲酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.07 (br. s., 1 H), 9.69 (s, 1 H), 8.73-8.83 (m, 2 H), 7.77 (s, 1 H), 7.36 (d, J=6.42 Hz, 1 H), 6.97 (t, J=7.23 Hz, 1 H), 6.83 (d, J=6.40 Hz, 1 H), 6.72 (s, 1 H), 6.34-6.44 (m, 1 H), 6.30 (d, J=10.04 Hz, 1 H), 6.09 (t, J=5.52 Hz, 1 H), 5.62-5.67 (m, 1 H), 4.19-4.34 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 3.09-3.34 (m, 2 H), 2.87-2.98 (m, 4 H), 2.78-2.87 (m, 5 H), 2.63 (s, 3 H), 2.13-2.26 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 627.3 $[M+H]^+$	 N58
48		

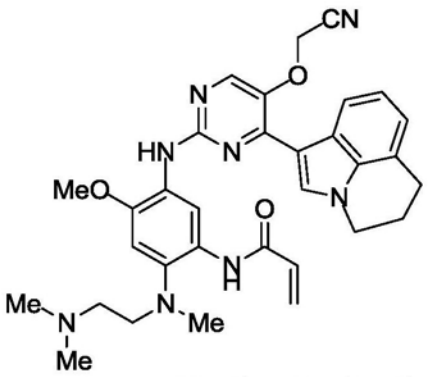
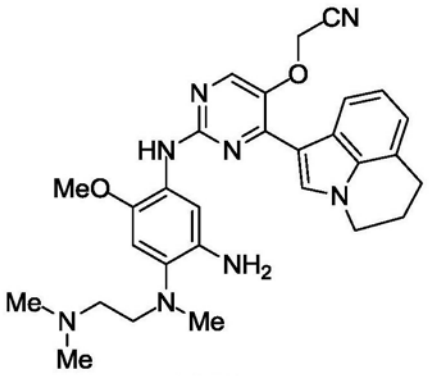
[1347]

实施例	化合物	苯胺
	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.11 (s, 1 H), 9.67 (s, 1 H), 8.77 (s, 2 H), 7.78 (s, 1 H), 7.37 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J=8.03, 7.15 Hz, 1 H), 6.86 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 6.23-6.40 (m, 3 H), 5.58-5.70 (m, 1 H), 4.14-4.37 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 3.26-3.44 (m, 2 H), 3.09-3.26 (m, 2 H), 2.84-2.98 (m, 2 H), 2.79 (t, J=5.52 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.10-2.25 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 613.3 $[M+H]^+$	 N59

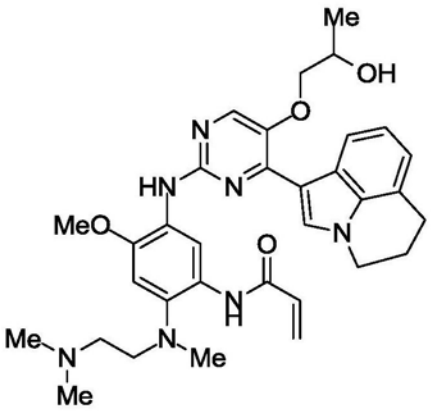
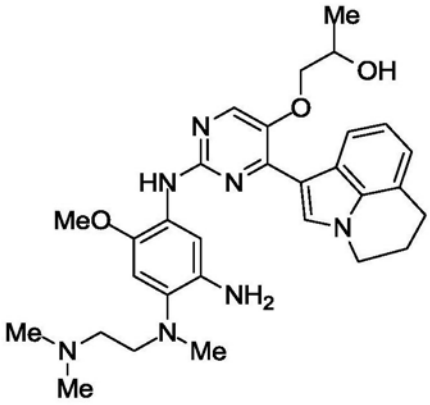
[1348]

实施例	化合物	苯胺
49	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.11 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.15 (br. s., 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.57 (d, J=0.63 Hz, 1 H), 7.23 (s, 1 H), 7.07 (d, J=6.90 Hz, 1 H), 6.79-6.92 (m, 3 H), 6.46 (dd, J=16.52 Hz, 1 H), 6.35 (dd, J=16.94, 9.91 Hz, 1 H), 5.70 (dd, J=9.98, 1.94 Hz, 1 H), 4.07-4.31 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.99 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.85-2.94 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.19-2.35 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 606.3 $[M+H]^+$	 N60

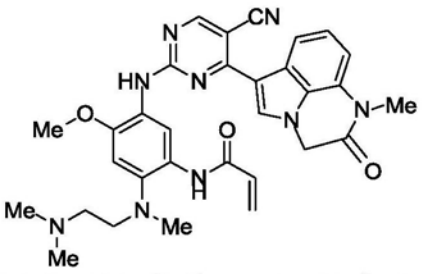
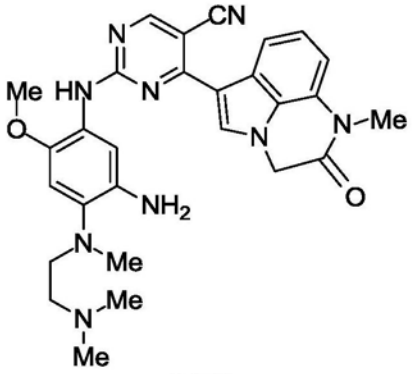
[1349]

实施例	化合物	苯胺
50	 N-(5-((5-(氰基甲氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.92 (s, 1 H), 8.01-8.13 (m, 3 H), 6.77-6.94 (m, 3 H), 6.36-6.47 (m, 1 H), 6.13-6.23 (m, 1 H), 5.63 (dd, J=10.35, 1.57 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 4.21-4.29 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.96 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.85 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.37 (t, J=5.71 Hz, 2 H), 2.21 (s, 6 H), 2.00-2.16 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 581.3 $[M+H]^+$	 N30

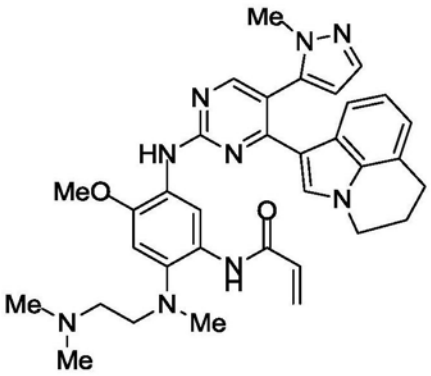
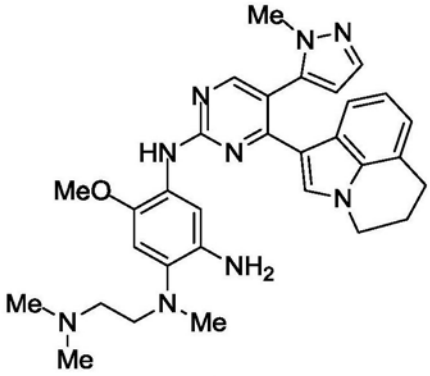
[1350]

实施例	化合物	苯胺
51	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-羟基丙氧基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 9.03 (s, J=7.46 Hz, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.29 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 6.90-7.06 (m, 3 H), 6.52 (dd, J=17.07, 10.29 Hz, 1 H), 6.27 (dd, J=17.07, 1.51 Hz, 1 H), 5.74 (dd, J=10.35, 1.44 Hz, 1 H), 4.19-4.33 (m, 3 H), 3.93-4.08 (m, 5 H), 3.08 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 3.00 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.49 (t, J=5.77 Hz, 2 H), 2.33 (s, 6 H), 2.16-2.29 (m, 2 H), 1.2-1.40 (d, 3 H) ESI-MS m/z: 600.3 $[M+H]^+$	 N31

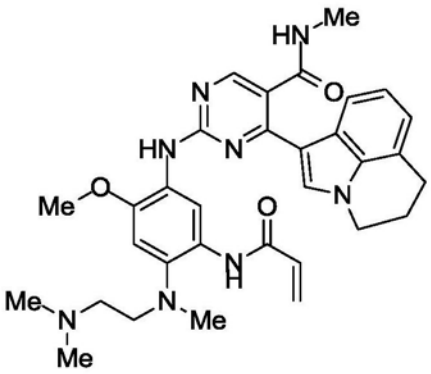
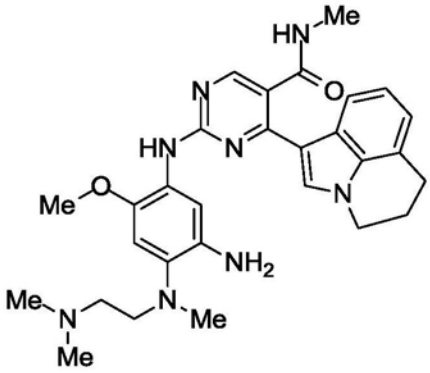
[1351]

实施例	化合物	苯胺
52	 N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.16 (br. s., 1 H), 9.52 (s, 1 H), 8.63-8.78, (m, 1 H), 8.60 (br. s., 1 H), 8.04 (br. s., 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.20-7.31 (m, 1 H), 6.85 (s, 1 H), 6.75-6.82 (m, 1 H), 6.28-6.52 (m, 2 H), 5.69-5.78 (m, 1 H), 5.17-5.22 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 2.93 (m, 2 H), 2.78 (s, 3 H), 2.32 (br. s., 8 H) ESI-MS m/z: 580.3 $[M+H]^+$	 N62

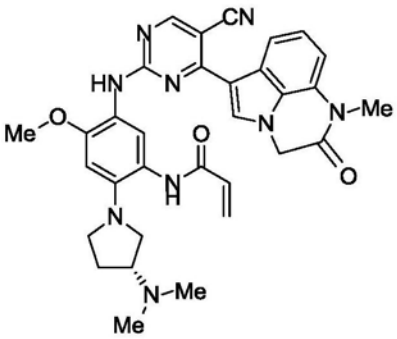
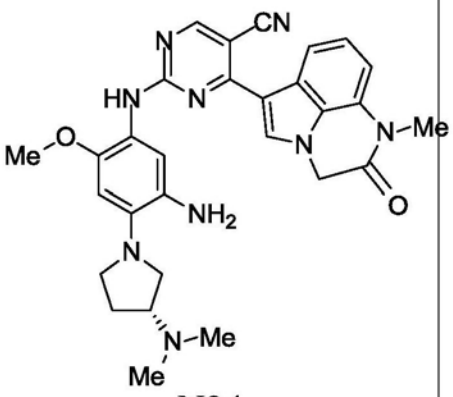
[1352]

实施例	化合物	苯胺
53	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.12 (br. s., 1 H), 9.61 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.88 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.62 (d, J=1.88 Hz, 1 H), 7.05 (t, J=7.59 Hz, 1 H), 6.94 (d, J=6.78 Hz, 2 H), 6.84 (s, 1 H), 6.29-6.49 (m, 3 H), 5.65-5.73 (m, 1 H), 4.03-4.16 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 2.85-3.05 (m, 4 H), 2.71 (s, 3 H), 2.18-2.38 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 606.3 $[M+H]^+$	 N69

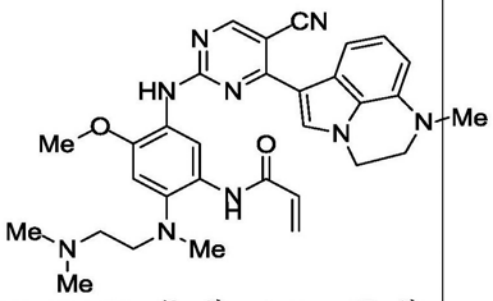
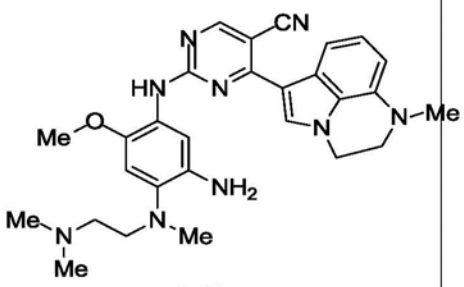
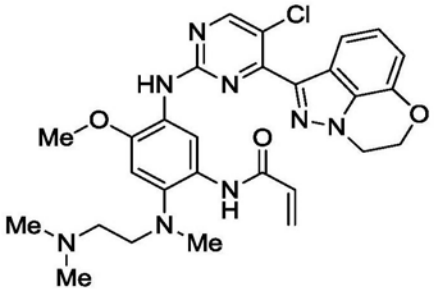
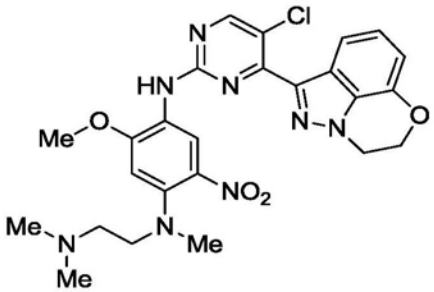
[1353]

实施例	化合物	苯胺
54	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 9.19 (br. s., 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.69 (d, J=7.91 Hz, 1 H), 6.96-7.06 (m, 2 H), 6.92 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 6.57 (dd, J=17.07, 10.16 Hz, 1 H), 6.39 (dd, J=11.40 Hz, 1 H), 5.81 (dd, J=10.16, 1.76 Hz, 1 H), 4.26-4.34 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.09 (t, J=5.83 Hz, 2 H), 2.95-3.05 (m, 2 H), 2.69-2.79 (m, 6 H), 2.51 (br. m., 2 H), 2.34 (s, 6 H), 2.25 (t, J=5.71 Hz, 2 H) ESI-MS m/z: 566.3 $[M+H]^+$	 N33

[1354]

实施例	化合物	苯胺
55	 (R)-N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-(3-(二甲基氨基)吡咯烷-1-基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.20 (s, 1 H), 8.53-8.67 (br. 2 H), 8.06-8.20 (br., 2 H), 7.80 (s, 1 H), 7.19-7.24 (m, 1 H), 6.73-6.84 (m, 2 H), 6.39 (br., 2 H), 5.72-5.81 (m, 1 H), 5.19 (s, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.51 (s, 3 H), 3.19 (br. s., 2 H), 2.97 (br. s., 1 H), 2.14-2.38 (m, 8 H), 2.05 (d, J=15.56 Hz, 1 H), 1.86 (d, J=6.15 Hz, 1 H) ESI-MS m/z: 592.3 $[M+H]^+$	 N34

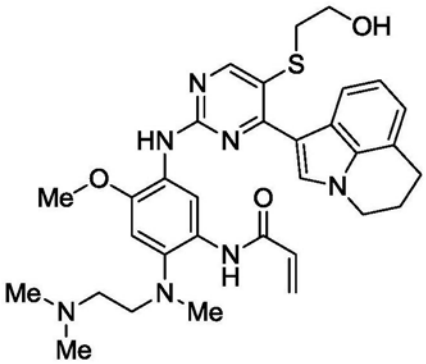
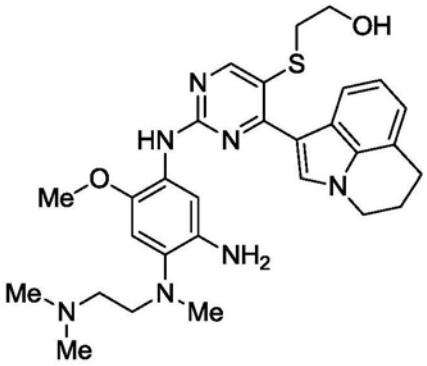
[1355]

实施例	化合物	苯胺
56	 N-(5-((5-氰基-4-(1-甲基-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.70 (br. s., 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.28 (d, J=8.28 Hz, 1 H), 7.03 (s, 1 H), 7.00-7.02 (m, 1 H), 6.91 (d, J=2.89 Hz, 1 H), 6.52-6.61 (m, 1 H), 6.36-6.48 (m, 2 H), 5.81 (dd, J=10.29, 1.51 Hz, 1 H), 4.26-4.34 (m, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.46-3.57 (m, 2 H), 3.35-3.40 (m, 2 H), 3.12-3.31 (m, 2 H), 3.07 (s, 3 H), 2.74 (s, 3 H), 2.59 (m., 2 H), 2.38 (br. s., 6 H) ESI-MS m/z: 566.3 $[M+H]^+$	 N35
57	 N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基	 N36

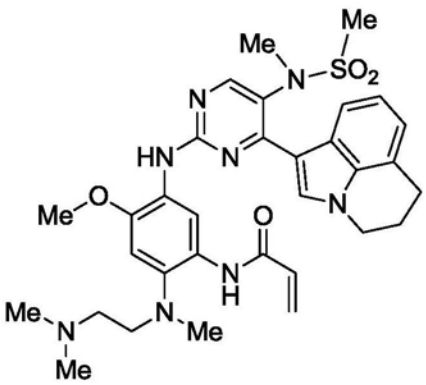
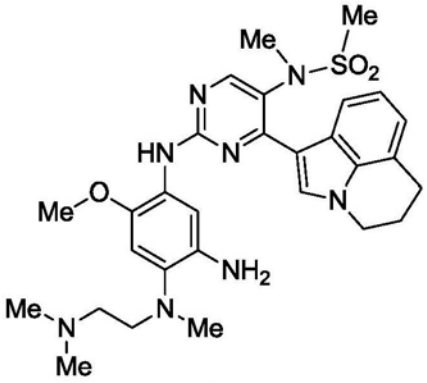
[1356]

实施例	化合物	苯胺
	)-2-((2-(二甲基氨基) 乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.77 (s, 1H), 10.09 (br. s., 1H), 9.47 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76-6.81 (m, 2H), 6.34-6.45 (m, 1H), 6.22-6.33 (m, 1H), 5.67 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.88 (br. s., 2H), 2.71 (s, 3H), 2.21-2.37 (m, 8H). ESI-MS m/z: 563.2 $[M+H]^+$	

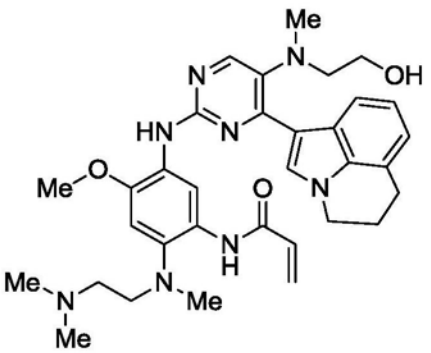
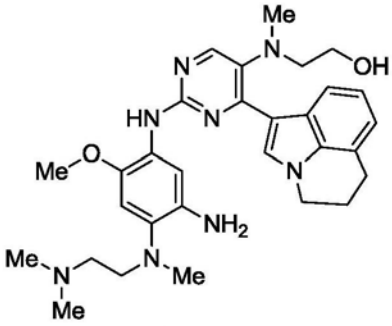
[1357]

实施例	化合物	苯胺
58	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)硫基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.13 (s, 1 H), 9.56 (s, 1 H), 8.64 (s, 2 H), 8.12 (d, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.26 (s,1 H), 7.13 (m,1 H), 6.96 (d,1 H), 6.79 (s,1 H), 6.45 (d,1 H), 6.31 (m,1 H), 5.67 (d,1 H), 4.2 (m, 1 H), 3.87 (s,3 H), 3.52 (m,2 H), 3.02 (m,2 H), 2.87 (m,2 H), 2.80 (m,2 H), 2.7 (s,3 H), 2.25 (m,11 H) ESI-MS m/z: 602.0 $[M+H]^+$	 N70

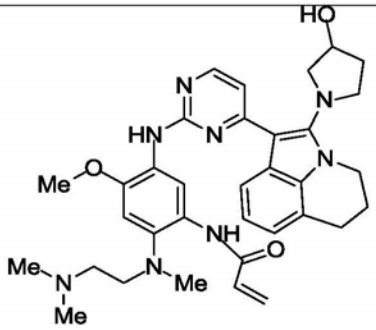
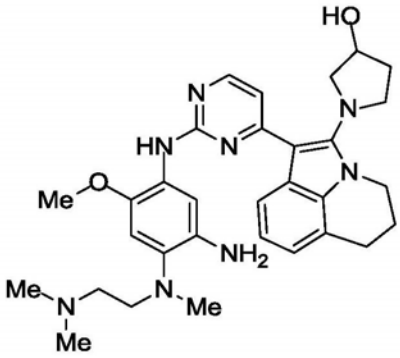
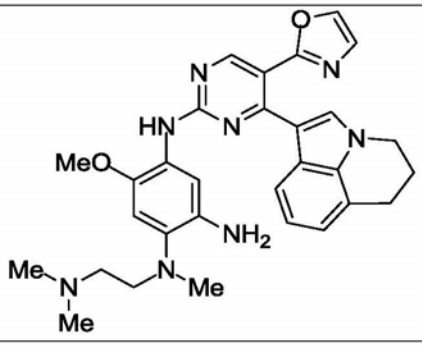
[1358]

实施例	化合物	苯胺
59	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(N-甲基甲基磺酰胺基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.27 (s, 1 H), 9.63 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.10 (s, 1 H), 7.03 (t, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.44-6.51 (m, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 5.83 (d, 1 H), 4.30 (t, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.25 (s, 3 H), 2.97 (t, 2 H), 2.90 (t, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.29 (t, 2 H), 2.21 (s, 8 H) ESI-MS m/z: 633.0 $[M+H]^+$	 N37

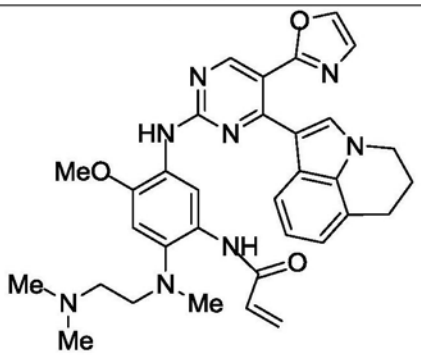
[1359]

实施例	化合物	苯胺
60	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-((2-羟基乙基)(甲基)氨基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.13 (s, 1 H), 9.65 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.42 (s, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.15 (t, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 6.78 (s, 1 H), 6.45 (d, 1 H), 6.34 (dd, 1 H), 5.69 (d, 1 H), 4.27 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.56 (m, 2 H), 3.10 (m, 2 H), 3.03 (m, 2 H), 2.89 (m, 2 H), 2.86 (s, 3 H), 2.82 (s, 3 H), 2.27 (m, 10 H), 1.62 (s, 1 H) ESI-MS m/z: 599.2 $[M+H]^+$	 N71

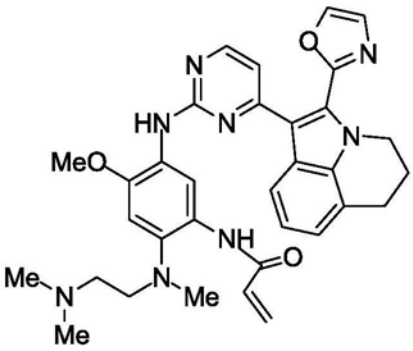
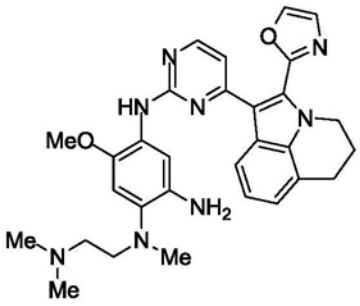
[1360]

实施例	化合物	苯胺
61	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.14 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.25 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.98 – 7.85 (m, 2 H), 7.13 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.96 – 6.77 (m, 2 H), 6.37 (dd, J = 16.9, 10.1 Hz, 1 H), 6.17 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 1 H), 5.79 – 5.66 (m, 1 H), 5.10 (d, J = 3.4 Hz, 1 H), 4.53 – 4.02 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 3.27 (td, J = 20, 2.0 Hz, 1 H), 3.15 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 2.88 (s, 4 H), 2.70 (d, J = 18.6 Hz, 3 H), 2.30 (t, J = 4.0 Hz, 3 H), 2.20 (s, 6 H), 2.15 – 2.03 (m, 3 H), 1.92 – 1.89 (m, 1 H) ESI-MS m/z: 611.6 $[M+H]^+$	 N72
62		

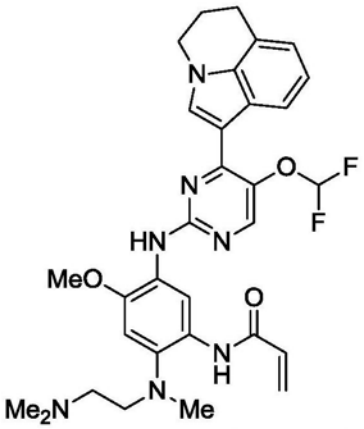
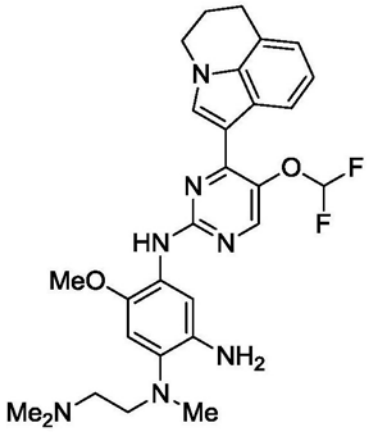
[1361]

实施例	化合物	苯胺
	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(噁唑-2-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 9.27 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.91 (br. s., 1 H), 7.84 (d, J=0.75 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=0.88 Hz, 1 H), 6.99 (s, 2 H), 6.82-6.89 (m, 2 H), 6.58 (dd, J=16.94, 10.16 Hz, 1 H), 6.40 (dd, J=17.06 Hz, 1 H), 5.81 (dd, J=10.16, 1.63 Hz, 1 H), 4.14-4.37 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 3.08 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.97 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.41-2.58 (m, 2 H), 2.33 (s, 6 H), 2.15-2.29 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 593.3 $[M+H]^+$	N38

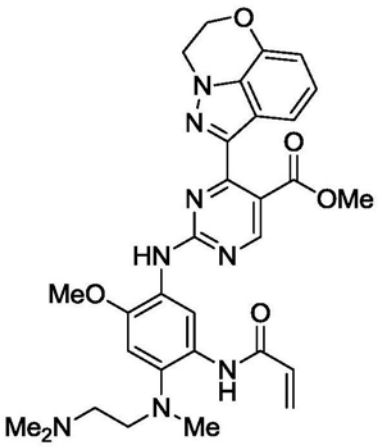
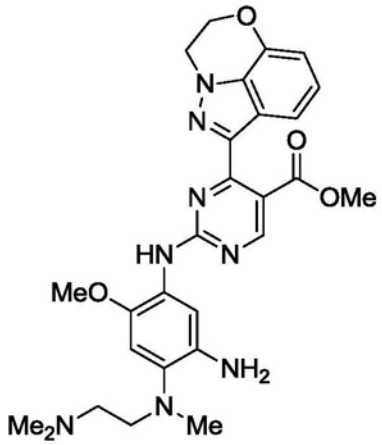
[1362]

实施例	化合物	苯胺
63	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(噁唑-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 8.91 (s, 1 H), 8.35 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 8.01 (d, J=0.88 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.78 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=0.75 Hz, 1 H), 7.04-7.17 (m, 2 H), 6.94 (s, 1 H), 6.79 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J=17.00, 10.23 Hz, 1 H), 6.27-6.37 (m, 1 H), 5.77 (dd, J=10.29, 1.63 Hz, 1 H), 4.35-4.43 (m, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.01-3.13 (m, 4 H), 2.70 (s, 3 H), 2.51 (br. s., 2 H), 2.24-2.40 (m, 8 H) ESI-MS m/z: 593.3 $[M+H]^+$	 N39

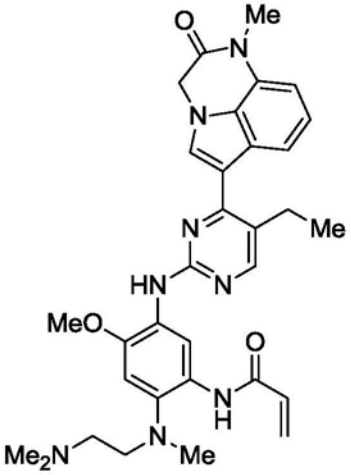
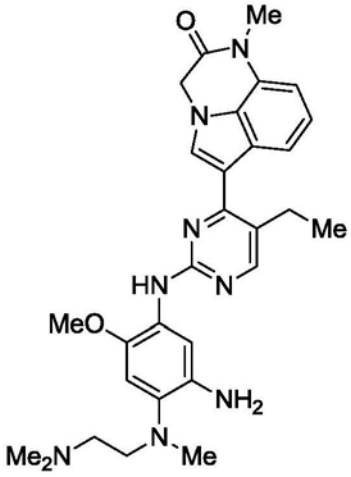
[1363]

实施例	化合物	苯胺
64	 N-(5-((5-(二氟甲氧基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.12 (br. s., 1H), 9.59 (s, 1H), 8.31-8.38 (m, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.38-6.46 (m, 1H), 6.33-6.31 (obs. m, 1H), 6.32 (t, J = 74.0 Hz, 1H), 5.64-5.70 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.89 (br. s., 2H), 2.71 (s, 3H), 2.21-2.25 (m, 8H) ESI-MS m/z: 592.4 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N30 的方式合成。

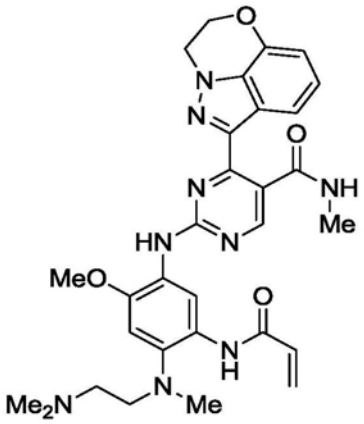
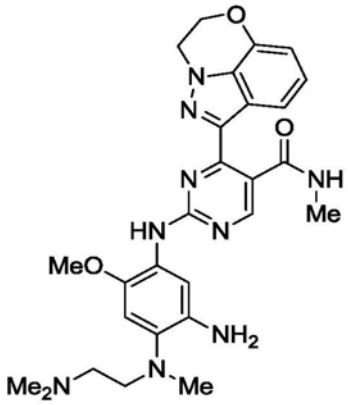
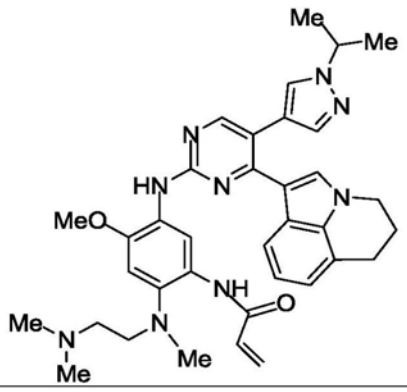
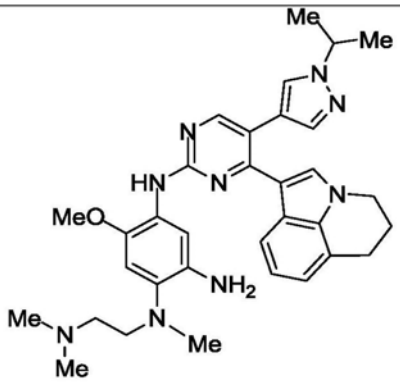
[1364]

实施例	化合物	苯胺
65	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-5-甲酸甲酯 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ: 9.75 (br. s., 1H), 9.45 (br. s., 1H), 8.90 (br. s., 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70-6.77 (m, 2H), 6.39 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.60-4.66 (m, 2H), 4.54-4.60 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.98-3.19 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.35-2.65 (m, 8H) ESI-MS m/z: 587.4 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N55 的方式合成。

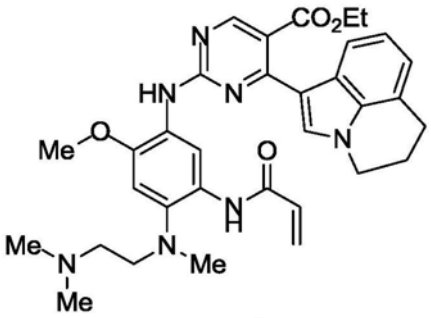
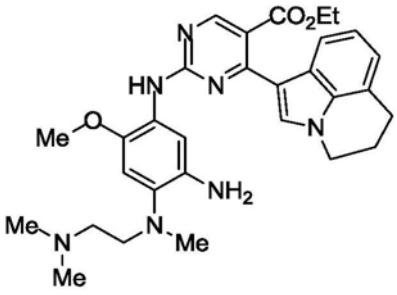
[1365]

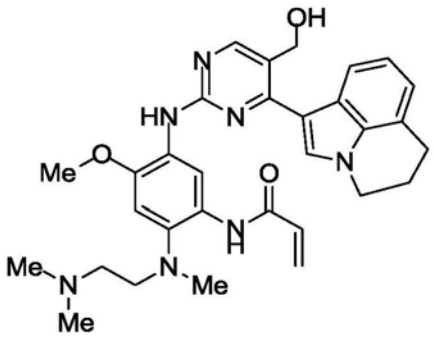
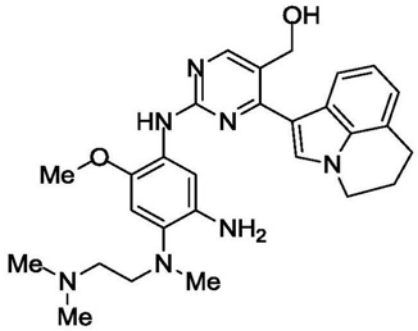
实施例	化合物	苯胺
66	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((5-乙基-4-(1-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯并[1,2,3-de]喹喔啉-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.12 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42-6.48 (m, 1H), 6.25-6.36 (m, 1H), 5.71 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.84-2.88 (m, 2H), 2.81 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.21-2.29 (m, 8H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ESI-MS m/z: 583.5 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N2 的方式合成。
67		

[1366]

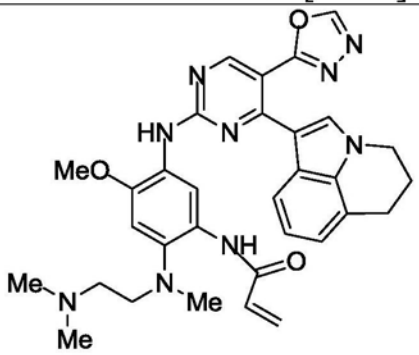
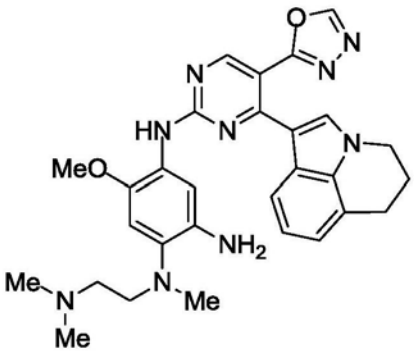
实施例	化合物	苯胺
	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)-N-甲基嘧啶-5-甲酰胺 ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.71 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.49-6.58 (m, 1H), 6.32-6.42 (m, 1H), 5.80 (dd, J = 10.2, 1.7 Hz, 1H), 4.58-4.66 (m, 2H), 4.51-4.57 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.93 (br. s., 2H), 2.88 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.59-2.66 (m, 8H) ESI-MS m/z: 586.4 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N33 的方式合成。
68		

[1367]

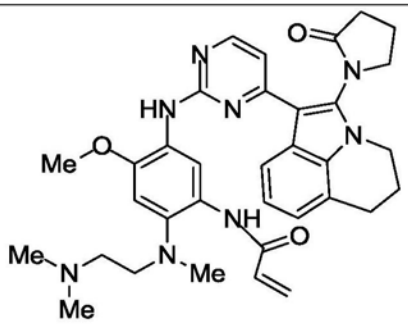
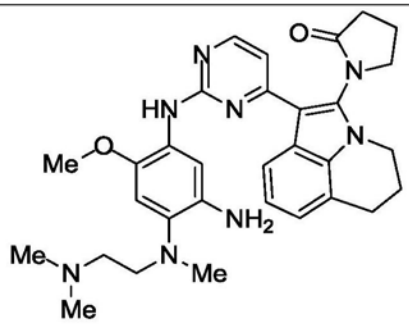
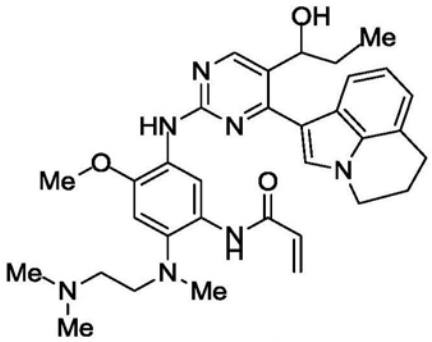
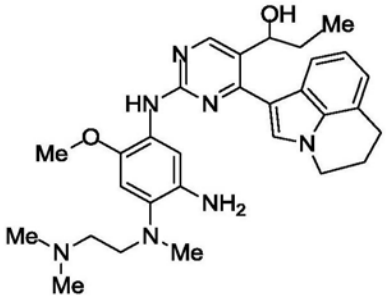
实施例	化合物	苯胺
	N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-异丙基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.14 (br. s., 1 H), 9.75 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.27 (br. s., 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 6.77-6.92 (m, 4 H), 6.42-6.38 (m, 2 H), 5.72 (d, J=11.92 Hz, 1 H), 4.39 (dt, J=13.40, 6.67 Hz, 1 H), 4.27 (t, J=5.65 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 2.99 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.92 (br. s., 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.19-2.44 (m, 10 H), 1.34-1.43 (m, 6 H) ESI-MS m/z: 634.3 $[M+H]^+$	以类似于中间体 N69 的方式合成。
69	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸乙酯 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.17 (s, 1 H), 9.79 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.76 (br. s., 1 H),	 以类似于中间体 N55 的方式合成。

实施例	化合物	苯胺
	7.91 (s, 1 H), 7.36 (br. s., 1 H), 7.05 (t, J=7.08 Hz, 1 H), 6.92 (d, J=7.03 Hz, 1 H), 6.81 (s, 1 H), 6.49 (dd, J=16.94, 2.01 Hz, 1 H), 6.35 (dd, J=16.94, 10.04 Hz, 1 H), 5.73 (dd, J=9.98, 1.95 Hz, 1 H), 4.31-4.40 (m, 2 H), 4.20 (q, J=7.15 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.02 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.85-2.94 (m, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.23-2.33 (m, 10 H), 1.06 (t, J=6.78 Hz, 3 H) ESI-MS m/z: 598.5 $[M+H]^+$	
[1368] 70	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(羟基甲基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.08 (br. s., 1 H), 9.58 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.07 (d, J=7.67 Hz, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.13 (dd, J=7.97, 7.09 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=6.87 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 6.29-6.50 (m, 2 H), 5.70 (d, J=11.80 Hz, 1 H), 4.63-4.65 (m, 2 H), 4.15-4.31 (m, 2 H),	 以类似于中间体 N2 的方式合成。

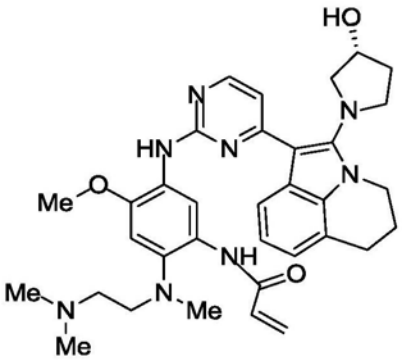
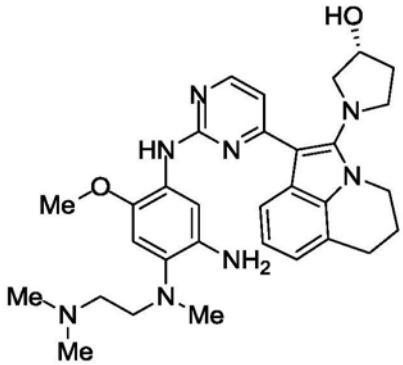
[1369]

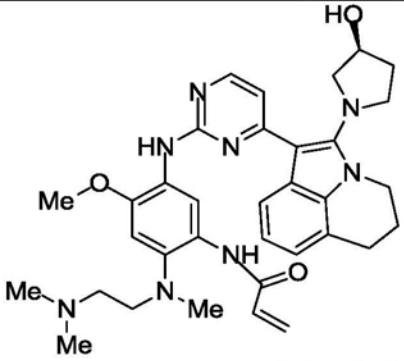
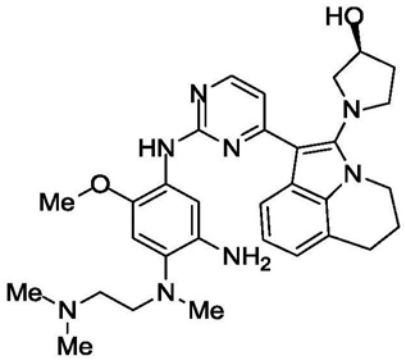
实施例	化合物	苯胺
	3.82-3.97 (m, 3 H), 2.87-3.02 (m, 4 H), 2.67 (s, 3 H), 2.31-2.53 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 556.5 $[M+H]^+$	
71	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($MeOH-d_4$): δ 9.28 (br. s., 1 H), 8.82 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.11 (br. s., 1 H), 7.00 (s, 2 H), 6.88 (d, J=4.62 Hz, 2 H), 6.58 (dd, J=16.94, 10.16 Hz, 1 H), 6.41 (dd, J=17.11 Hz, 1 H), 5.78-5.85 (m, 1 H), 4.22-4.31 (m, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.09 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.98 (t, J=6.02 Hz, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.50 (br. s., 2 H), 2.33 (s, 6 H), 2.23 (quin, J=5.90 Hz, 2 H) ESI-MS m/z: 594.3 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N69 的方式合成。
72		

[1370]

实施例	化合物	苯胺
	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(2-氧代吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.09 (br. s., 1 H), 9.51 (s, 1 H), 8.51 (d, J=5.27 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=7.65 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.16 (t, J=7.70 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=5.60 Hz, 1 H), 7.00-7.03 (m, 1 H), 6.84 (s, 1 H), 6.27-6.49 (m, 2 H), 5.65-5.72 (m, 1 H), 4.01-4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3 H), 2.85-3.08 (m, 4 H), 2.59-2.70 (m, 2 H), 2.79 (s, 3 H), 2.21-2.37 (m, 14 H) ESI-MS m/z: 609.3 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N72 的方式合成。
73	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基	 以类似于中间体 N2 的方式合成。

[1371]

实施例	化合物	苯胺
	)-5-(1-羟基丙基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.12 (br. s., 1 H), 9.67 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.84 (d, J=8.03 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.12 (dd, J=8.03, 7.15 Hz, 1 H), 6.96 (d, J=6.82 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.38-6.50 (m, 2 H), 5.66-5.76 (m, 1 H), 4.99 (t, J=6.78 Hz, 1 H), 4.27 (dd, J=6.40, 4.77 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.94-3.06 (m, 2 H), 2.86-2.94 (m, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.17-2.40 (m, 10 H), 1.79-1.95 (m, 2 H), 0.90 (t, J=7.40 Hz, 3 H) ESI-MS m/z: 584.3 $[M+H]^+$	
74	 (R)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺 ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.97 (s, 1 H), 8.28 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=7.65 Hz, 1	 以类似于中间体 N72 的方式合成。

实施例	化合物	苯胺
	H), 7.21 (d, J=5.40 Hz, 1 H), 6.93-7.01 (m, 2 H), 6.85 (d, J=6.97 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J=17.00, 10.23 Hz, 1 H), 6.28 (dd, J=16.94, 1.51 Hz, 1 H), 5.75 (dd, J=10.29, 1.51 Hz, 1 H), 4.52 (dt, J=4.64, 2.32 Hz, 1 H), 4.05-4.20 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.61-3.73 (m, 2 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.25 (d, J=10.16 Hz, 1 H), 3.09 (t, J=5.71 Hz, 2 H), 2.95 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.51 (br. s., 2 H), 2.34 (s, 6 H), 2.12-2.29 (m, 3 H), 1.96-2.10 (m, 1 H) ESI-MS m/z: 611.3 $[M+H]^+$	
75	 (S)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-5-((4-(2-(3-羟基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺 ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 8.97 (s, 1 H), 8.28 (d, J=5.52 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=7.65 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=5.40 Hz, 1 H), 6.93-7.01 (m, 2 H), 6.85 (d, J=6.97 Hz, 1 H), 6.52 (dd, J=17.00, 10.23 Hz, 1	 以类似于中间体 N72 的方式合成。

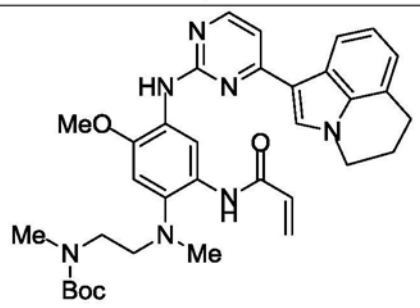
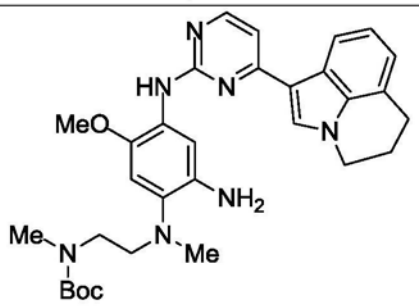
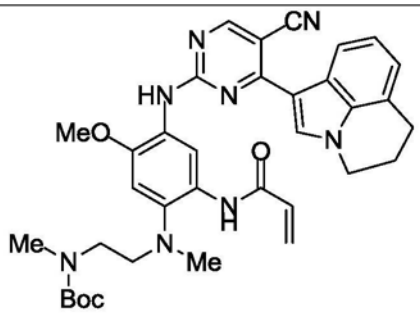
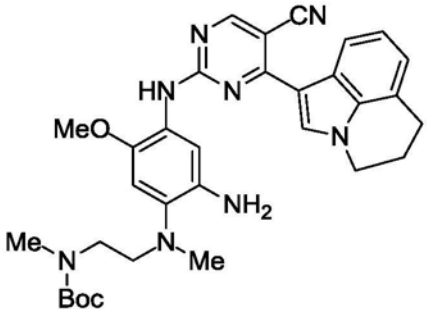
[1372]

实施例	化合物	苯胺
	H), 6.28 (dd, J=16.94, 1.51 Hz, 1 H), 5.75 (dd, J=10.29, 1.51 Hz, 1 H), 4.52 (dt, J=4.64, 2.32 Hz, 1 H), 4.05-4.20 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.61-3.73 (m, 2 H), 3.35-3.42 (m, 1 H), 3.25 (d, J=10.16 Hz, 1 H), 3.09 (t, J=5.71 Hz, 2 H), 2.95 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.71 (s, 3 H), 2.51 (br. s., 2 H), 2.34 (s, 6 H), 2.12-2.29 (m, 3 H), 1.96-2.10 (m, 1 H) ESI-MS m/z: 611.3 $[M+H]^+$	

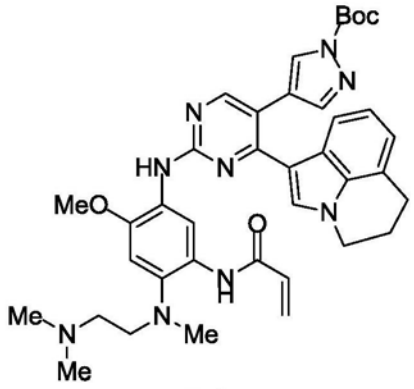
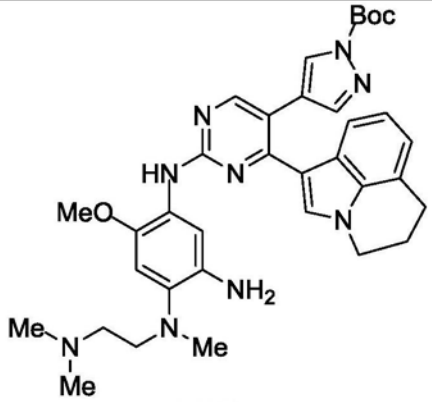
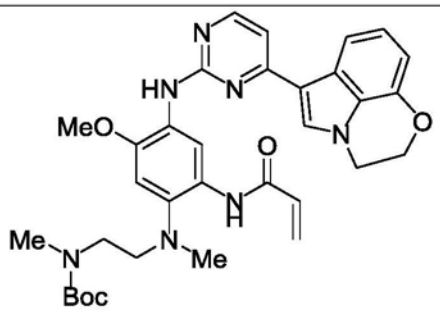
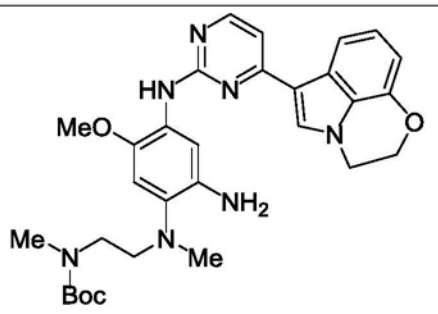
[1373]

[1374] 以类似于实施例1的方式合成如表17中所示的以下中间化合物。表17

[1375]

化合物	苯胺
 P1	 N63
 P2	 N66

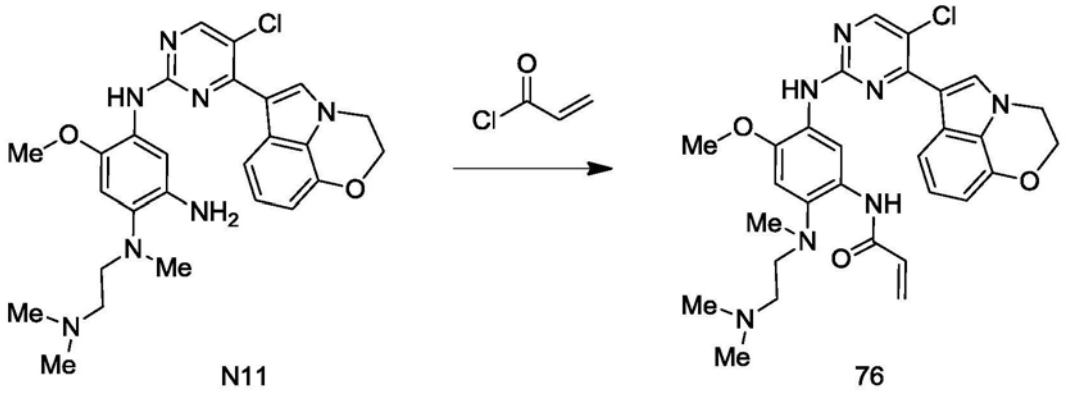
[1376]

化合物	苯胺
 P3	 N61
 P4	 N83

[1377] 实施例76

[1378] N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-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)丙烯酰胺

[1379]



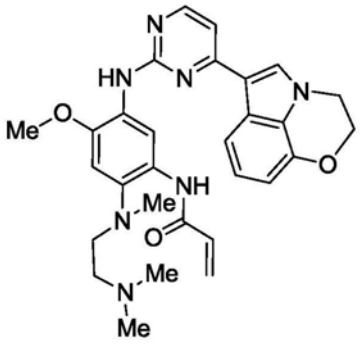
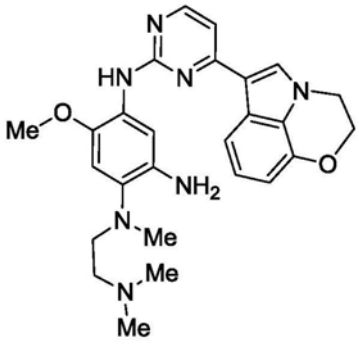
[1380] 冷却N4-(5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)-N1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基苯-1,2,4-三胺(N11)(90mg,0.18mmol)和DCM(25mL)的溶液至0℃。随后,在0℃下逐滴添加丙烯酰氯(16mg,0.18mmol),并且搅拌10分钟,随后添加水(5mL)。在真空中浓缩反应混合物,并且所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(5%至10%MeOH/DCM)来纯化以提供呈固体状的N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(76)。^{1}H-NMR($CDCl_3$):δ10.05(br.s.,1H),9.54(s,1H),8.45(s,2H),7.86(d,J=8.0Hz,1H),7.60(s,1H),7.29(s,1H),7.10(t,J=7.9Hz,1H),6.81(s,1H),6.73(d,J=7.7Hz,1H),6.26-6.50(m,2H),5.61-5.76(m,1H),4.55(t,J=4.7Hz,2H),

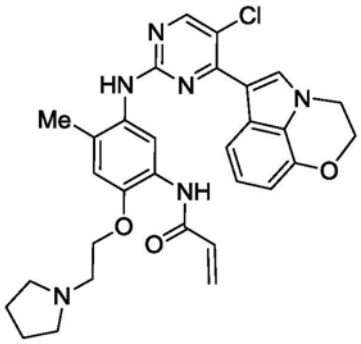
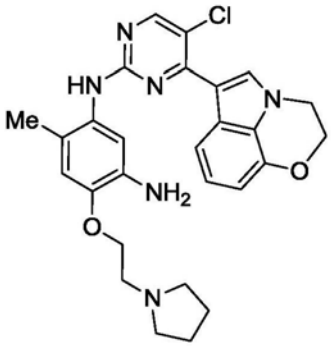
4.34-4.48(m,2H),3.90(s,3H),2.93(t,J＝5.6Hz,2H),2.72(s,3H),2.35(d,J＝4.9Hz,2H),2.30(s,6H)。ESI-MS m/z:562.2[M+H]$^+$。

[1381] 以类似于实施例76的方式合成如表18中所示的以下实施例化合物。

[1382] 表18

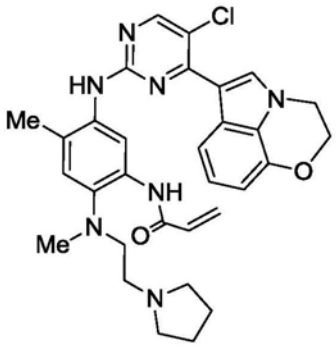
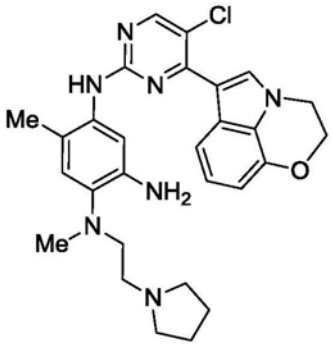
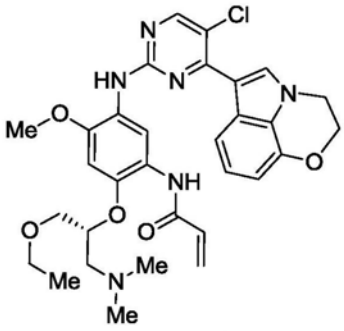
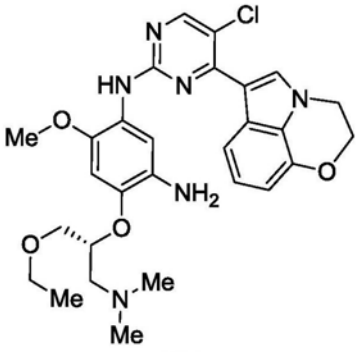
[1383]

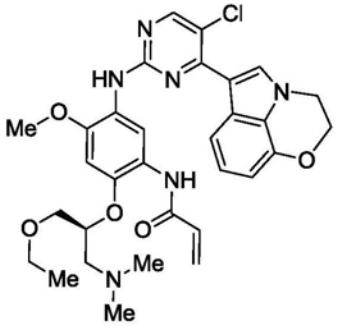
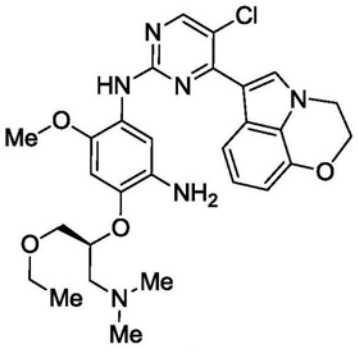
实施例	化合物	苯胺化合物
77	 N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.20 (br. s., 1H), 9.89 (br. s., 1H), 9.22 (br. s., 1H), 8.32-8.50 (m, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.58 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 2H),	 N15

实施例	化合物	苯胺化合物
	6.71-6.89 (m, 2H), 6.43 (br. s., 2H), 5.73 (br. s., 1H), 4.46-4.64 (m, 4H), 3.87-3.97 (m, 3H), 2.92 (br. s., 2H), 2.70-2.82 (m, 3H), 2.28 (br. s., 9H) ESI-MS m/z: 528.3 $[M+H]^+$	
78	 N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-2-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.00 (br. s., 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75-6.92 (m, 2H), 6.55-6.66 (m, 2H), 6.17-6.38 (m, 2H), 5.52-5.68 (m, 1H), 4.40-4.52 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 2H), 4.15 (t, J=5.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J=5.3 Hz, 2H), 2.60 (br. s., 4H), 2.19 (s, 3H), 1.78 (d, J=3.4 Hz, 10H), 1.19 (s, 4H) ESI-MS m/z: 559.2 $[M+H]^+$	 N10

[1384]

[1385]

实施例	化合物	苯胺化合物
79	 N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲基-2-(甲基(2-(吡咯烷-1-基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.64 (br. s., 1H), 8.89 (s, 1H), 8.36 (d, J=4.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.97 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.70-6.80 (m, 2H), 6.41 (d, J=15.6 Hz, 1H), 5.71 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.54 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.34-4.43 (m, 2H), 3.16 (br. s., 2H), 2.75 (s, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.97 (br. s., 4H) ESI-MS m/z: 572.2 $[M+H]^+$	 N12
80	 (R)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺	 N8

实施例	化合物	苯胺化合物
	^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.26-8.37 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.99 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.63 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.26-6.38 (m, 1H), 6.22 (d, J=10.0 Hz, 1H), 5.60 (dd, J=10.1, 1.7 Hz, 1H), 4.39-4.50 (m, 2H), 4.24-4.36 (m, 2H), 3.97 (td, J=6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47-3.60 (m, 4H), 2.76 (dd, J=12.9, 10.0 Hz, 1H), 2.08-2.36 (m, 8H), 1.20 (t, J=7.0 Hz, 3H) ESI-MS m/z: 607.2 $[M+H]^+$	
[1386] 81	 (S)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((1-(二甲基氨基)-3-乙氧基 丙烷-2-基)氧基)-4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.89 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.28-8.39 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.00 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.64 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.13-6.41 (m, 2H), 5.60 (dd, J=10.0, 1.7 Hz, 1H), 4.42-4.49 (m, 2H), 4.27-4.37 (m, 2H), 3.91-4.03 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47-3.63 (m, 5H),	 N9

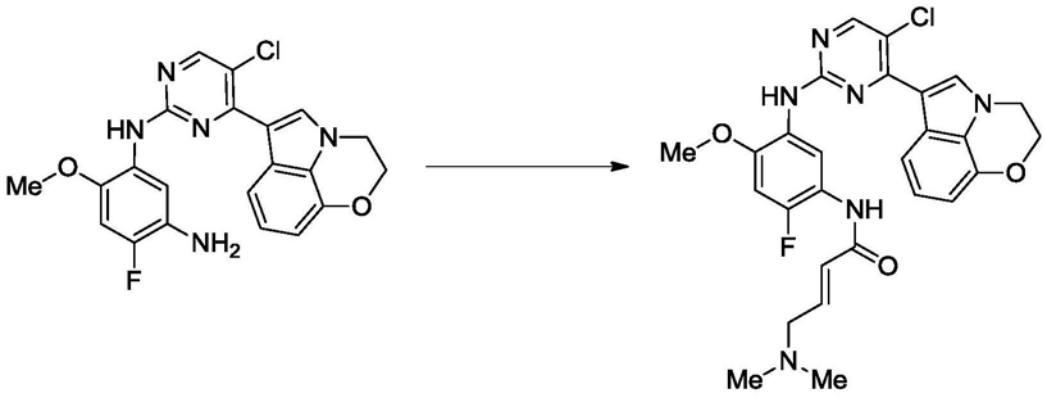
[1387]

实施例	化合物	苯胺化合物
	2.77 (dd, J=13.0, 10.0 Hz, 1H), 2.11-2.36 (m, 8H), 1.20 (t, J=7.0 Hz, 4H) ESI-MS m/z: 607.2 $[M+H]^+$	

[1388] 实施例82

[1389] (E)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺

[1390]



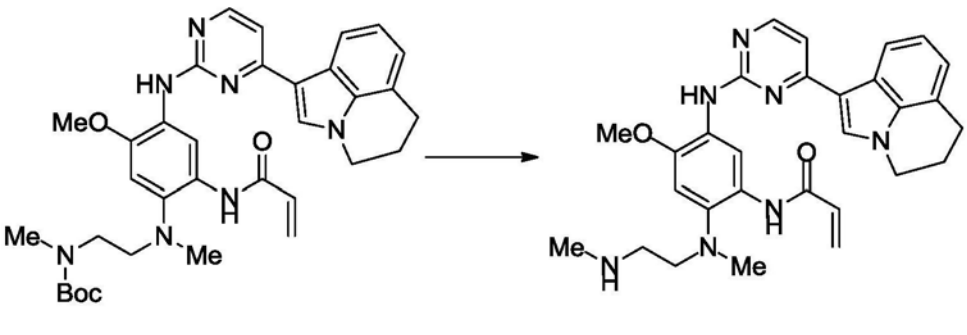
N16 82

[1391] 使N1-(5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)-4-氟-6-甲氧基苯-1,3-二胺(N16)(213mg,0.50mmol)与DMF(3mL)、EDCI(155mg,0.75mmol)和(E)-4-溴丁-2-烯酸(100mg,0.60mmol)组合。在室温下搅拌混合物14小时,随后添加二甲胺水溶液(2M,92mL)。在室温下搅拌混合物2小时,并且随后在真空中浓缩。所得残余物通过在硅胶上进行快速柱色谱法(0%→10%MeOH/DCM)来纯化以提供呈黄色固体状的(E)-N-(5-((5-氯-4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-氟-4-甲氧基苯基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺(70)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ10.05(s,1H),9.68(brs,1H),8.60(s,1H),8.58(s,1H),8.40(s,1H),8.20(brs,1H),8.15(d,1H),7.70(d,1H),7.18(d,1H),6.90(t,1H),6.60-6.76(m,2H),6.54 9d,1H),4.48(dd,4H3.95(d,2H),3.82 9s,3H),2.78(s,6H)。ESI-MS m/z:537.2$[M+H]^+$。

[1392] 实施例83

[1393] N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺

[1394]



P1 71

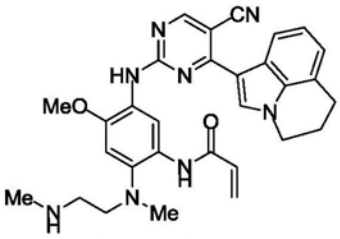
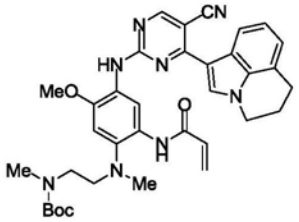
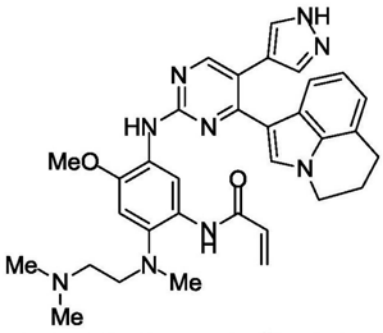
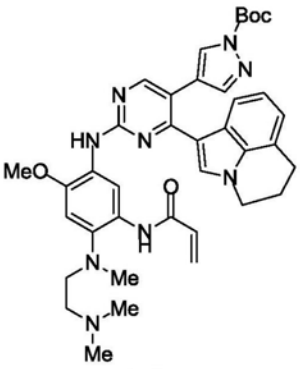
[1395] 在0℃下用TFA(1.0mL)处理(2-((2-丙烯酰胺基-4-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,

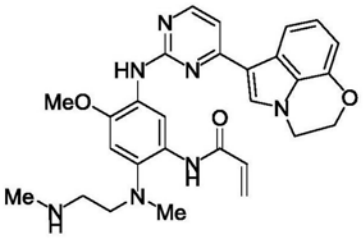
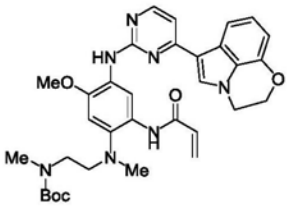
2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-5甲氧基苯基)(甲基)氨基)乙基)(甲基)氨基甲酸叔丁酯(P1)(145mg,0.24mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液。在室温下搅拌混合物2小时。随后,在真空中浓缩反应混合物,并且用饱和碳酸钾溶液和DCM处理残余物。分离有机层,经硫酸钠干燥并在真空中浓缩以提供呈黄色固体状的N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺(83)。^{1}H NMR(DMSO-d_6):δ10.34(br.s.,1H),9.21(s,1H),8.68(s,1H),8.32(d,J=5.27Hz,1H),7.95(d,J=7.91Hz,1H),7.83(s,1H),7.22(d,J=5.27Hz,1H),6.93-7.07(m,3H),6.55-6.64(m,1H),6.27-6.31(dd,J=2.01Hz,1H),5.72-5.79(m,1H),4.24-4.33(m,2H),3.80(s,3H),2.97(t,J=5.90Hz,2H),2.87(t,J=5.40Hz,2H),2.71(s,3H),2.54-2.65(m,2H),2.35(s,3H),2.26(m,2H)。ESI-MS m/z:512.3$[M+H]^{+}$。

[1396] 以类似于实施例83的方式合成如表19中所示的以下实施例化合物。

[1397] 表19

[1398]

实施例	化合物	氨基甲酸酯
84	 N-(5-((5-氰基-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基) 氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ ppm 8.53 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.10 (br. s., 1 H), 7.06 (t, J=7.47 Hz, 1 H), 6.93-7.00 (m, 2 H), 6.40-6.53 (m, 2 H), 5.81-5.88 (m, 1 H), 4.21-4.29 (m, 2 H), 4.0 (s, 3 H), 3.46 (t, J=5.46 Hz, 2 H), 3.23 (m., 2 H), 2.99 (t, J=5.96 Hz, 2 H), 2.69-2.81 (m, 6 H), 2.17-2.30 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 537.2 $[M+H]^+$	 P2
85	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.24 (s, 1 H), 9.75 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.56 (s, 2 H), 7.16 (br. s., 1 H), 6.81-6.92 (m, 3 H), 6.48 (dd, J=16.94, 1.76	 P3

实施例	化合物	氨基甲酸酯
	Hz, 1 H), 6.35 (dd, J=16.94, 10.04 Hz, 1 H), 5.70-5.76 (m, 1 H), 4.08-4.28 (m, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.83-3.05 (m, 4 H), 2.73 (s, 3 H), 2.26-2.33 (m, 8 H), 2.04-2.26 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 592.3 $[M+H]^+$	
105	 N-(5-((4-(2,3-二氢-[1,4]噁嗪并[2,3,4-hi]吲哚-6-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.08 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.14 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.73 (t, J=5.6 Hz, 2H), 270 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) ESI-MS m/z: 512.3 $[M+H]^+$	 P4

[1399]

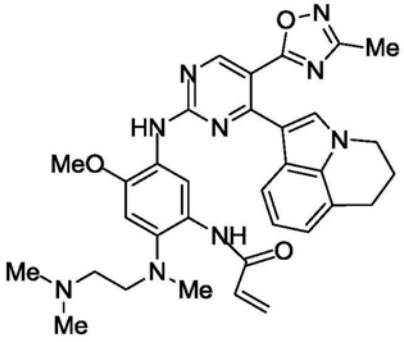
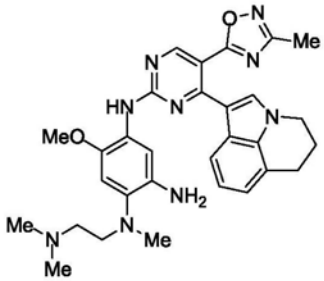
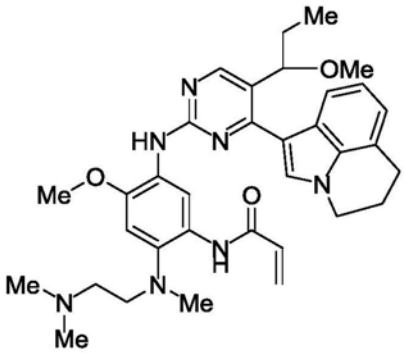
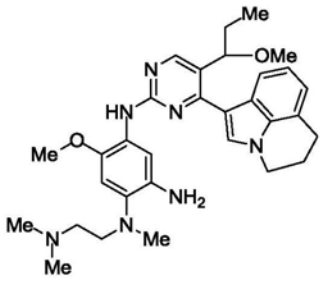
[1400] 以类似于实施例1的方式合成如表20中所示的以下实施例化合物。

[1401] 表20

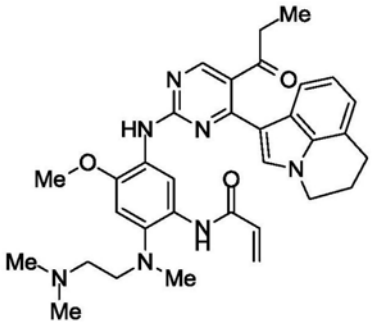
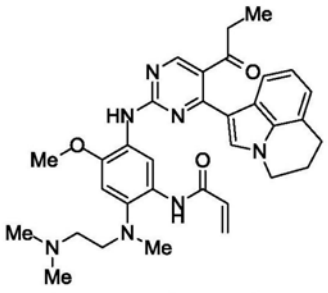
[1402]

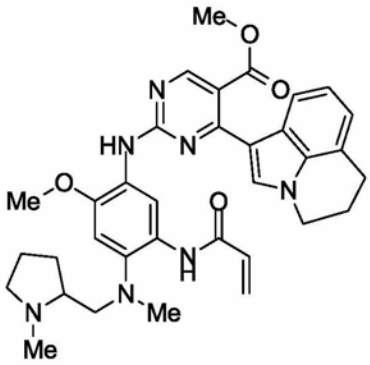
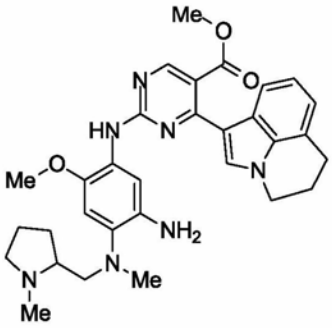
实施例	化合物	苯胺化合物

[1403]

实施例	化合物	苯胺化合物
86	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 9.26 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.00 (s, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 6.57 (dd, J=10.10, 17.00 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=1.76, 16.94 Hz, 1H), 5.81 (dd, J=1.69, 10.23 Hz, 1H), 4.22-4.32 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.08 (t, J=6.02 Hz, 2H), 2.99 (t, J=6.02 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.49 (br t, J=5.83 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.39 (m, 6H), 2.24 (quin, J=5.90 Hz, 2H) ESI-MS m/z: 608.4 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N69 的方式合成。
87	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并	 以类似于中间体 N2 的方式合成。

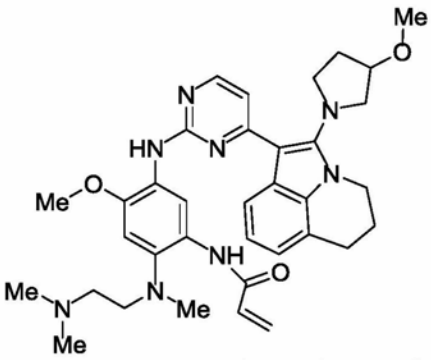
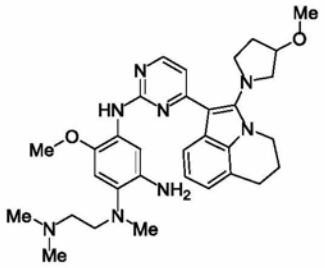
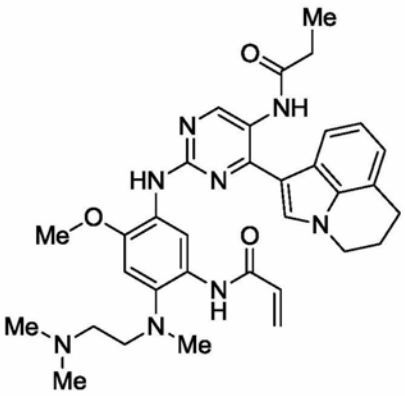
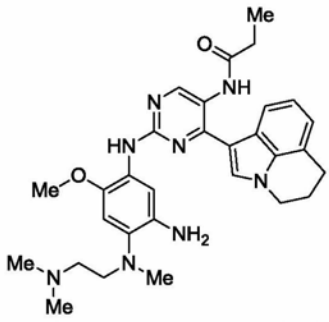
[1404]

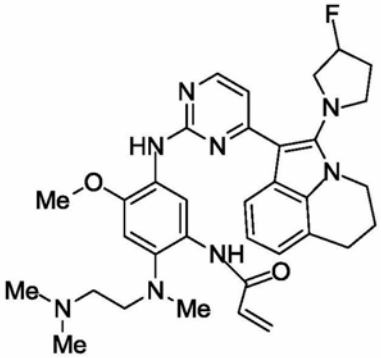
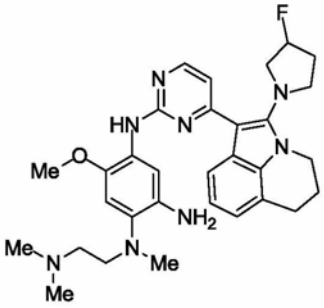
实施例	化合物	苯胺化合物
	[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲氧基丙基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.05 (br s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.80 (d, J=7.91 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.13 (dd, J=7.09, 8.09 Hz, 1H), 6.98 (d, J=6.85 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.37-6.50 (m, 2H), 5.70 (br d, J=11.80 Hz, 1H), 4.60 (dd, J=5.08, 7.84 Hz, 1H), 4.23-4.38 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.05 (t, J=5.96 Hz, 2H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.20-2.46 (m, 10H), 1.72-1.99 (m, 2H), 0.85-1.02 (m, 3H) ESI-MS m/z: 598.5 $[M+H]^+$	
88	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-丙酰基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.15 (br s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.70-8.84 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28-7.41 (m, 1H), 7.07 (t, J=7.15 Hz, 1H), 6.94 (d, J=6.92 Hz, 1H), 6.73-6.87 (m, 1H),	 以类似于中间体 N2 的方式合成。

实施例	化合物	苯胺化合物
	6.32-6.57 (m, 2H), 5.76 (br d, J=11.54 Hz, 1H), 4.36 (br t, J=5.40 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.00-3.06 (m, 2H), 2.85-3.00 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.22-2.40 (m, 10H), 0.90-0.98 (m, 3H) ESI-MS m/z: 582.4 $[M+H]^+$	
89	 2-((5-丙烯酰胺基-2-甲氧基-4-(甲基((1-甲基吡咯烷-2-基)甲基)氨基)苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸甲酯 ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 9.32 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.42 (br d, J=8.16 Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 6.90-6.95 (m, 1H), 6.51-6.60 (m, 1H), 6.39-6.43 (m, 1H), 5.83 (dd, J=1.69, 10.10 Hz, 2H), 4.27-4.35 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.01 (t, J=5.96 Hz, 2H), 2.89 (br dd, J=6.34, 12.61 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.59-2.72 (m, 1H), 2.41-2.55 (m, 4H), 2.26 (quin, J=5.90 Hz, 2H), 1.96-2.13 (m, 1H), 1.72-1.92 (m, 2H), 1.47-1.69 (m, 1H) ESI-MS m/z: 610.4 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N55 的方式合成。

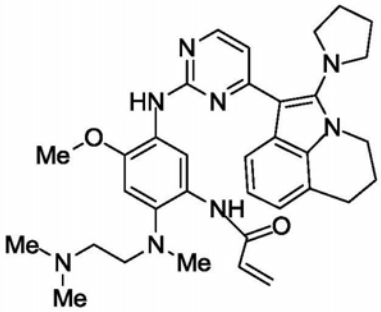
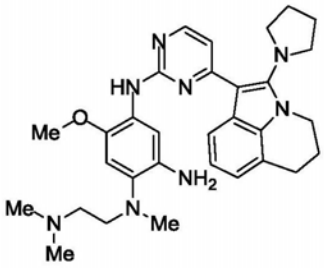
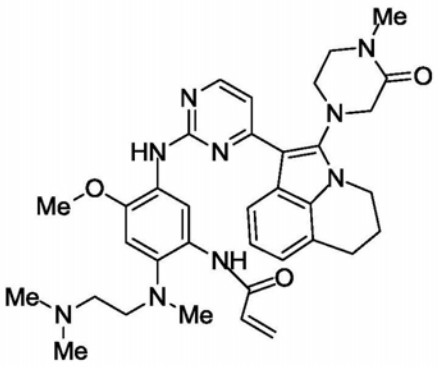
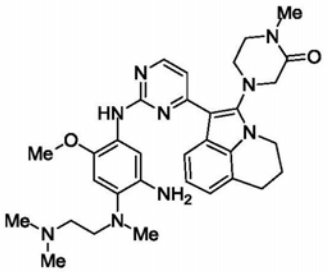
[1405]

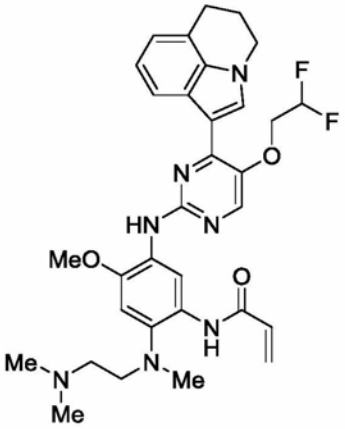
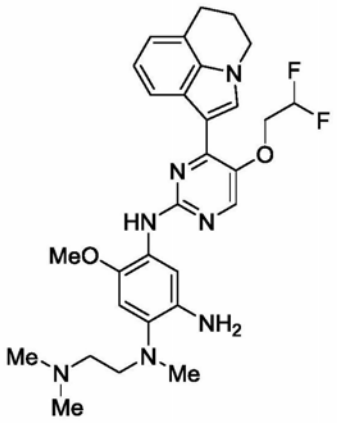
[1406]

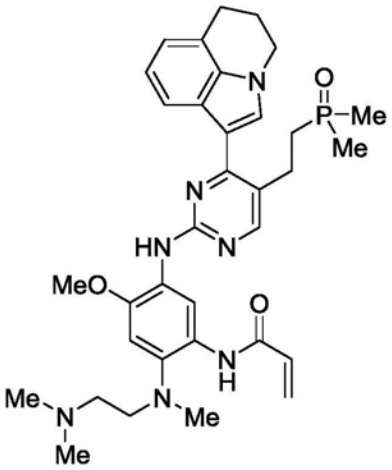
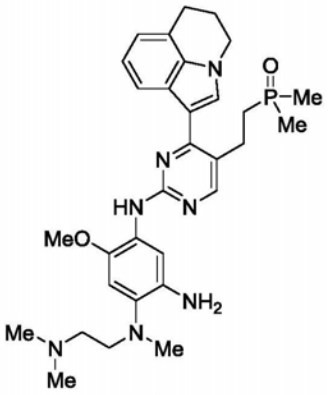
实施例	化合物	苯胺化合物
90	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)-氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(3-甲氧基吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.71 (br. s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.42 (d, 2H), 7.93 (d, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.37 (m, 6H), 3.08 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.72 (s, 4H), 2.50 (m, 6H), 2.13 (m, 5H) ESI-MS m/z: 626.4 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N72 的方式合成。
91	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-丙酰胺	 以类似于 N37 的方式合成。

实施例	化合物	苯胺化合物
	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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 9.91 (br.s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.13 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.24 (d, 1H), 5.73 (d, 1H), 4.22 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.94 (m, 3H), 2.69 (s, 4H), 2.41 (q, 4H), 2.18 (m, 3H), 1.10 (t, 3H) ESI-MS m/z: 597 $[M+H]^+$	
92 [1407]	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)-氨基)-5-((4-(2-(3-氟吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)-丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.12 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.51 (m, 5H), 2.90 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 2.32 (m, 3H), 2.22 (m, 8H), 2.12 (m, 3H) ESI-MS m/z: 613 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N72 的方式合成。

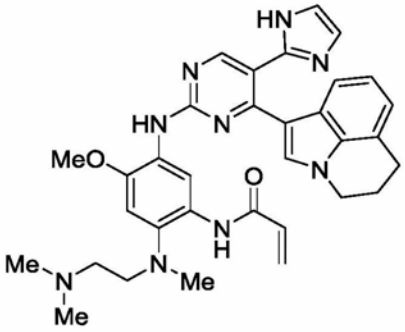
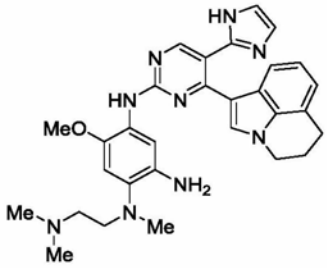
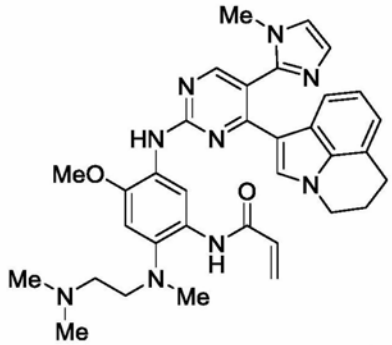
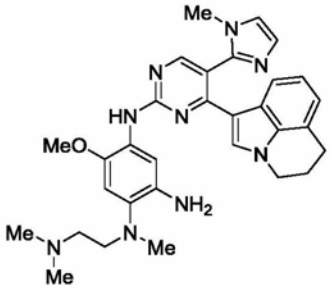
[1408]

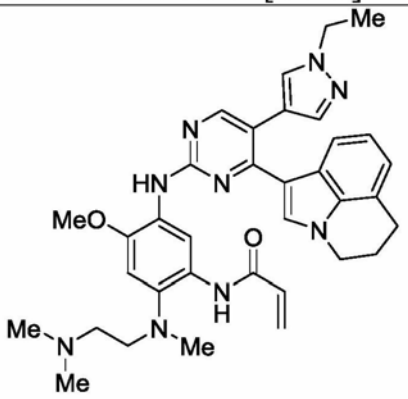
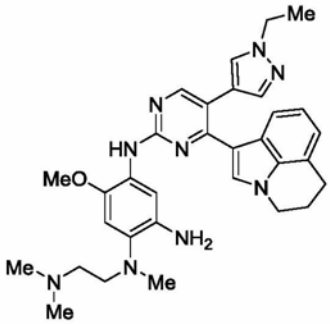
实施例	化合物	苯胺化合物
93	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)-氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(吡咯烷-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.11 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.37 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.96 (m, 4H), 1.24 (m, 2H) ESI-MS m/z: 595.4 $[M+H]^+$	 以类似于中间体 N72 的方式合成。
94	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(4-甲基-3-氧代哌嗪-1-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)	 以类似于中间体 N72 的方式合成。

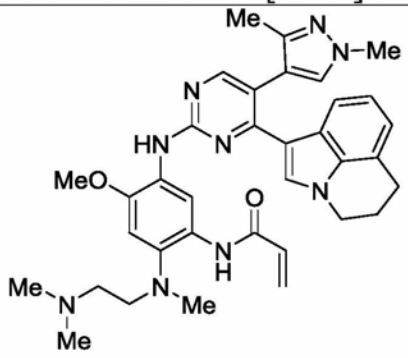
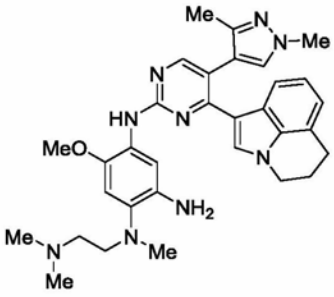
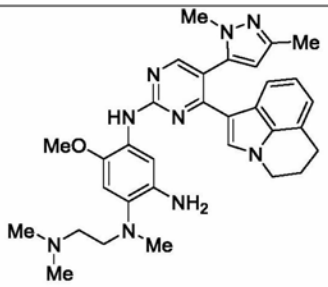
实施例	化合物	苯胺化合物
	氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.08 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 6.18 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.85 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.10 (m, 2H) ESI-MS m/z: 638 $[M+H]^+$	
95 [1409]	 *N*-(5-((5-(2,2-二氟乙氧基)-4-(5,6-二氢-4*H*-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.05 (br. s., 1H), 9.62 (s, 1H), 8.26-8.35 (m, 1H), 8.15-8.23 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.0, 0.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.36-6.45 (m, 2H), 5.89-6.28 (m, 1H), 5.61-5.71 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 1H), 4.24-4.29 (m, 2H),	 N73

实施例	化合物	苯胺化合物
	4.18 (td, J = 13.5, 4.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.90 (br. s., 2H), 2.65-2.72 (m, 3H), 2.17-2.40 (m, 9H) ESI-MS m/z: 606.5 $[M+H]^+$	
[1410] 96	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-(二甲基磷酰基)乙基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.04 (br. s., 1H), 9.52 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.2, 0.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.24-6.32 (m, 1H), 5.63-5.69 (m, 1H), 4.19-4.24 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61-3.69 (m, 2H), 3.02 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.84-2.90 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.27-2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.07-2.17 (m, 2H), 1.43 (d, J = 12.5 Hz, 6H) ESI-MS m/z: 630.6 $[M+H]^+$	 N74

[1411]

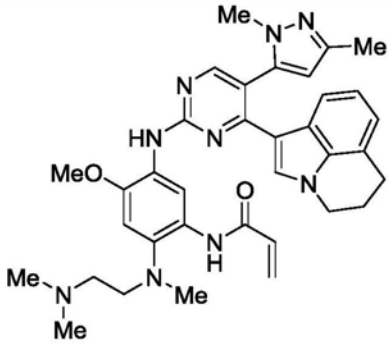
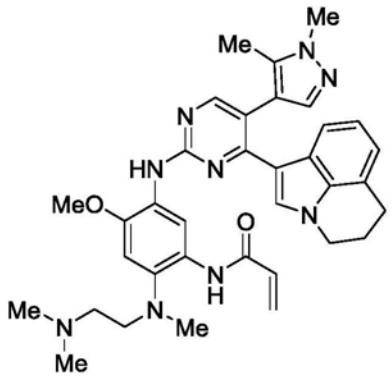
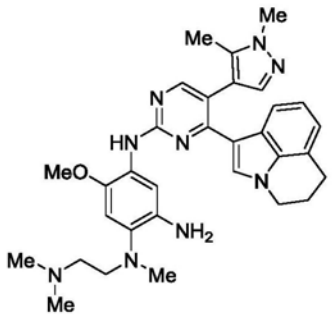
实施例	化合物	苯胺化合物
97	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1H-咪唑-2-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.2 (br. s., 1H), 9.74 (s, 1H), 9.48 (br, s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.12-6.77 (m, 3H), 6.63 (m, 1H), 4.49-6.40 (m, 2H), 5.74 (m, 1H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.26-2.18 (m, 2H) ESI-MS m/z: 592.3 $[M+H]^+$	 N75
98	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-咪唑-2-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	 N76

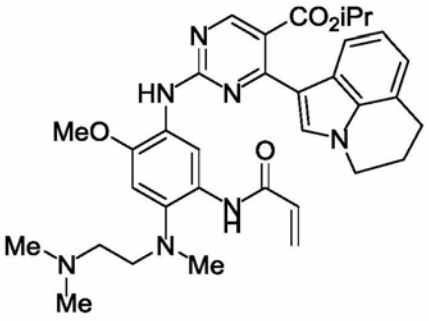
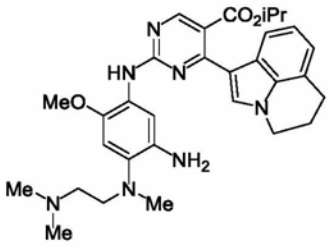
实施例	化合物	苯胺化合物
	酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.2 (br. s., 1H), 9.68 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.98 (br. s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.08 (br. s, 1H), 6.88-6.82 (m, 4H), 6.47-6.39 (m, 2H), 5.72 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.29 (s, 6H), 2.24-2.18 (m, 2H) ESI-MS m/z: 606.5 $[M+H]^+$	
[1412] 99	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-乙基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 10.08 (br. s., 1H), 9.72 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.51-6.42 (m, 2H), 5.71 (d, J=12 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.08 (q, J=7.2Hz, 2H)。3.89 (s, 3H), 2.98 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.71 (s, 3H),	 N77

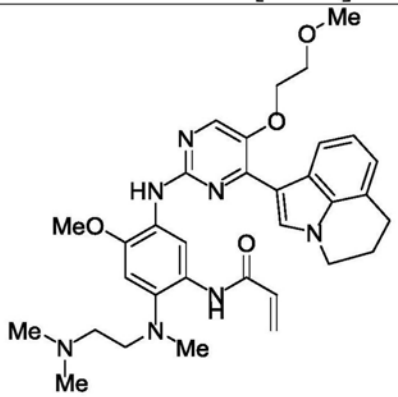
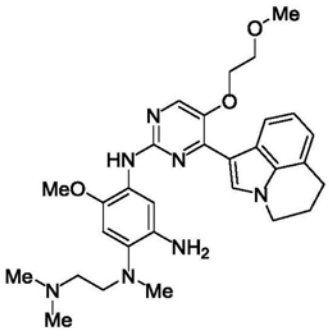
实施例	化合物	苯胺化合物
	2.41-2.20 (m, 10H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H) ESI-MS m/z: 620.4 $[M+H]^+$	
100	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 10.13 (br. s., 1H), 9.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (br. s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.07 (t, J=11.6Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.45-6.32 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.69 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.98 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.37 (s, 6H), 2.34 (m, 2H), 2.19 (m, 2H) ESI-MS m/z: 620.5 $[M+H]^+$	 N78
101		 N79

[1413]

[1414]

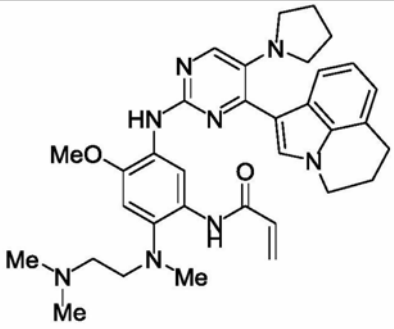
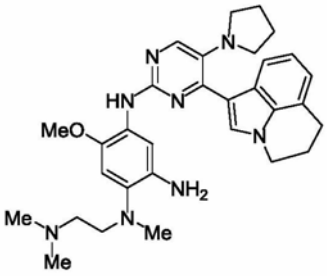
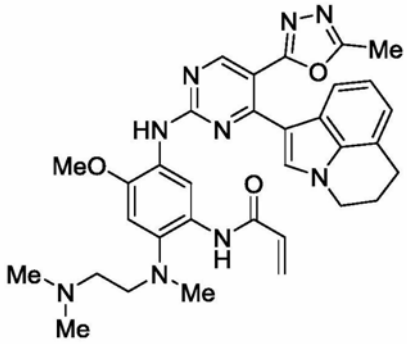
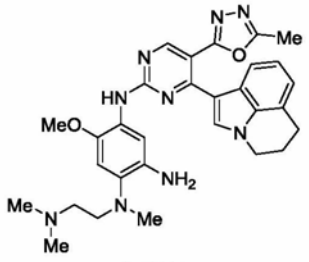
实施例	化合物	苯胺化合物
	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 10.12 (br. s., 1 H), 9.66 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.90 (br. s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48-6.38 (m, 2H), 5.70 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.97 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (t, J=5.6 HZ, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.21 (m, 2H), 1.81 (s, 3H) ESI-MS m/z: 620.6 $[M+H]^+$	
102	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1,5-二	 N80

实施例	化合物	苯胺化合物
	甲基-1H-吡唑-4-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 10.12 (br. s., 1 H), 9.66 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.90 (br. s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.48-6.38 (m, 2H), 5.70 (dd, J=9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.97 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J=5.6Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (t, J=5.6 HZ, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.21 (m, 2H), 1.81 (s, 3H) ESI-MS m/z: 620.6 $[M+H]^+$	
103 [1415]	 2-((5-丙烯酰胺基-4-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-5-甲酸异丙酯 ^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 10.16 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.42 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, J=16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.78 (dd, J=10.0, 2.0 Hz, 1H), 5.03 (m,	 N81

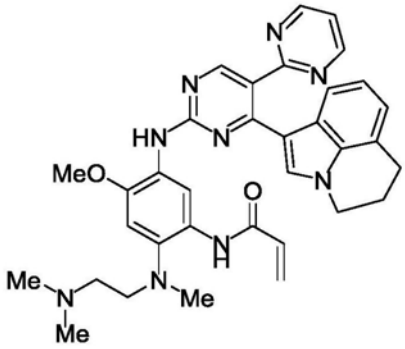
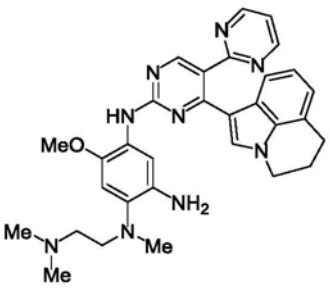
实施例	化合物	苯胺化合物
	1H), 4.25 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 2.94 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.32 (t, J= 6.0 Hz, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.15 (m, 2H), 1.17 (d, J= 6.4 Hz, 6H) ESI-MS m/z: 612.2 $[M+H]^+$	
104	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(2-甲氧基乙氧基)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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 9.00 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (d, J= 7.2 Hz. 1H), 8.11(s, 1H), 7.03 (t, J= 7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (dd, J=7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=17.2, 10.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.75 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.25-4.22 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.10 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.27-2.21 (m, 2H) ESI-MS m/z: 600.3 $[M+H]^+$	 N82

[1416]

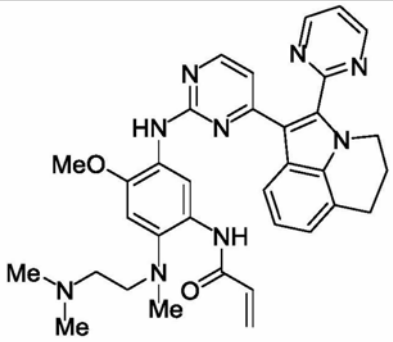
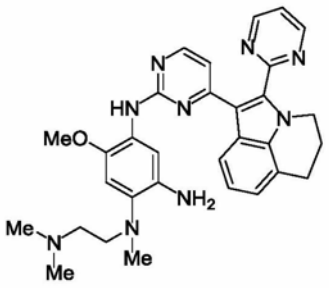
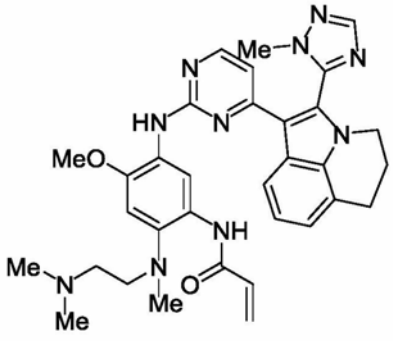
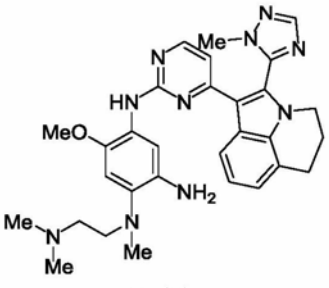
[1417]

实施例	化合物	苯胺化合物
106	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(吡咯烷-1-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.67 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.95 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.64 (m, 10H), 1.84 (m, 4H) ESI-MS m/z: 595.2 $[M+H]^+$	 N84
107	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 9.28 (br.	 N85

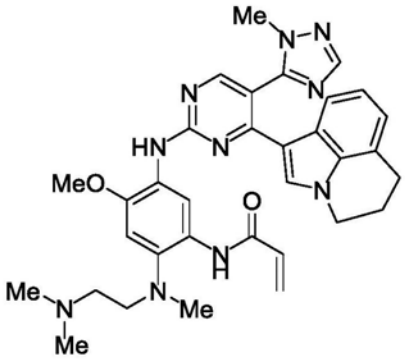
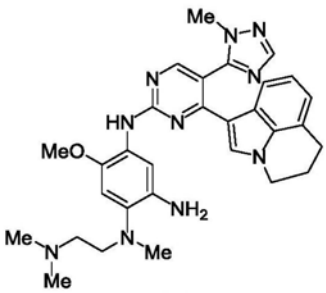
[1418]

实施例	化合物	苯胺化合物
	s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.95-6.89 (m, 3H), 7.58 (dd, *J* = 16.8, 10.0 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.10 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.00 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.51 (m, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.28-2.22 (m, 2H) ESI-MS m/z: 608.2 $[M+H]^+$	
108	 N-(5-((4'-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-[2,5'-联嘧啶]-2'-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 10.1 (br. s., 1H), 9.87 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.90 (br, s, 1H), 8.67 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.07 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.49-6.44 (m, 2H), 6.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.72 (d, J=12.4 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.98-2.90 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 10H) ESI-MS m/z: 604.5 $[M+H]^+$	 N86

[1419]

实施例	化合物	苯胺化合物
109	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(嘧啶-2-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 10.1 (br. s., 1H), 9.52 (s, 1H), 8.81 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (t, J =5.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J =7.2, 0.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.70 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.47-6.30 (m, 2H), 5.69 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.06 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 10H) ESI-MS m/z: 604.6 $[M+H]^+$	 N87
110	 N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(	 N88

[1420]

实施例	化合物	苯胺化合物
	甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(2-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 10.1 (br. s., 1 H), 9.50 (s, 1 H), 8.45 (d, J=5.2Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 (dd, J =8.0, 7.2 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1 H), 6.79 (s, 1 H), 6.57 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 6.46-6.40 (m, 2 H), 5.69 (dd, J=9.6, 2.0 Hz, 1 H), 4.16 (m, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.60 (s, 3 H), 3.07 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.91 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 2.72 (s, 3 H), 2.34-2.19 (m, 10 H) ESI-MS m/z: 607.5 $[M+H]^+$	
111	 N-(5-((4-(5,6-二氢-4H-吡咯并[3,2,1-ij]喹啉-1-基)-5-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-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)丙烯酰胺 ^{1}H NMR (MeOH-d_4): δ 9.21 (br. s., 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.45 (br, s, 1 H), 7.20 (s, 1	 N89

[1421]

实施例	化合物	苯胺化合物
	H), 7.01 (s, 1 H), 6.90-6.87 (m, 2 H), 6.58 (dd, J=16.8, 10.0 Hz, 1 H), 6.38 (dd, *J* =16.8, 1.6 Hz, 1 H), 5.81 (dd, *J* = 10.0, 1.6 Hz, 1 H), 4.21 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.96 (s, 3 H), 3.10 (t, J=5.6 Hz, 2 H), 2.98 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.73 (s, 3 H), 2.51 (m, 2 H), 2.34 (s, 6 H), 2.21 (m, 2 H) ESI-MS m/z: 607.5 $[M+H]^+$	

[1422] 生物实施例

[1423] 实施例113:ASV和NPG EGFR外显子20插入突变

[1424] 可使用已用EGFR外显子20插入转导的鼠类祖B细胞系Ba/F3细胞评估化合物在选择性抑制EGFR外显子20插入突变方面的能力。通过反式-慢病毒ORF组装系统(Thermo Scientific)将编码人EGFR外显子20插入NPG(H773_V774insNPG)或ASV(V769_D770insASV)的表达载体pLVX-IRES puro(Clontech)转染至HEK293细胞中以产生编码EGFR外显子20插入的病毒。通过EGFR外显子20病毒来感染维持在补充有10%胎牛血清、200μM L-谷氨酰胺/200μg/mL青霉素/200μg/mL链霉素(Life Technology)和10ng/mL IL-3(R&D system)的RPMI1640培养基中的Ba/F3(DSMZ)细胞,并且随后通过嘌呤霉素(Life Technology)选择和IL-3消减来选择。表达EGFR外显子20插入的Ba/F3细胞(命名为Ba/F3-EGFR-外显子20-NPG或Ba/F3-EGFR-外显子20-ASV)可在不存在IL-3下增殖。如下测定化合物的抗增殖活性:用测试化合物(溶解于DMSO中)在一系列浓度(4倍稀释,最高浓度:10,000nM)下处理接种在96孔板中的BaF3-EGFR-外显子20细胞(NPG或ASV)(2500个细胞/孔)。在37℃孵育器中在5% CO_2下将各板孵育72小时,并且通过CellTiter96® Aqueous单溶液细胞增殖测定(Promega)来间接测量各孔中的活细胞的数目。这个测定是一种用于通过检测四唑嗡盐向蓝色甲臜衍生物的酶促转化以测量活细胞的代谢活性来测定活细胞的数目的比色方法。添加试剂(20μL)至各孔中,并且使板返回至孵育器中,持续2小时。接着使用Envision板读取器(Perkin Elmer)在490nm下测量各孔中的吸光度。通过使用Microsoft XLfit软件或Accelrys Pipeline Pilot,在最佳拟合曲线中相较于DMSO对照,确定使MTS信号减小50%所需的化合物浓度来计算IC_{50}值。

[1425] 实施例114:EGFR外显子19缺失和外显子20T790M并行突变

[1426] 可使用已用EGFR外显子19缺失和T790M突变转导的鼠类祖B细胞系Ba/F3细胞评估化合物在选择性抑制EGFR外显子19缺失和T790M并行突变方面的能力。通过反式-慢病毒ORF组装系统(Thermo Scientific)将编码人EGFR E746-A750缺失和T790M突变的表达载体pLVX-IRES puro(Clontech)转染至HEK293细胞中以产生编码EGFR外显子19缺失和T790M突变的病毒。通过EGFR E746-A750缺失和T790M突变病毒来感染维持在补充有10%胎牛血清、200μM L-谷氨酰胺/200μg/mL青霉素/200μg/mL链霉素(Life Technology)和10ng/mL IL-3(R&D system)的RPMI 1640培养基中的Ba/F3(DSMZ)细胞,并且随后通过嘌呤霉素(Life

Technology)选择和IL-3消减来选择。表达EGFR E746-A750缺失和T790M突变的Ba/F3细胞(命名为Ba/F3-EGFR-Del/T790M)可在不存在IL-3下增殖。如下测定化合物的抗增殖活性:用测试化合物(溶解于DMSO中)在一系列浓度(4倍稀释,最高浓度:10,000nM)下处理接种在96孔板中的BaF3-EGFR-Del/T790M细胞(2500个细胞/孔)。在37℃孵育器中在5%CO_2下将各板孵育72小时,并且通过CellTiter96® Aqueous单溶液细胞增殖测定(Promega;这个测定是一种用于通过检测四唑嗡盐向蓝色甲臜衍生物的酶促转化以测量活细胞的代谢活性来测定活细胞的数目的比色方法)来间接测量各孔中的活细胞的数目。添加试剂(20μL)至各孔中,并且使板返回至孵育器中,持续2小时。接着使用Envision板读取器(Perkin Elmer)在490nm下测量各孔中的吸光度。通过使用Microsoft XLfit软件或Accelrys Pipeline Pilot,在最佳拟合曲线中相较于DMSO对照,确定使MTS信号减小50%所需的化合物浓度来计算IC_{50}值。

[1427] 实施例115:EGFR外显子21 L858R和外显子20T790M并行突变

[1428] 可使用已用EGFR L858R和T790M双重突变转导的鼠类祖B细胞系Ba/F3细胞评估化合物在选择性抑制EGFR L858R和T790M并行突变方面的能力。通过反式-慢病毒ORF组装系统(Thermo Scientific)将编码人EGFR L858R和T790M双重突变的表达载体pLVX-IRES puro(Clontech)转染至HEK293细胞中以产生编码EGFR L858R和T790M双重突变的病毒。通过EGFR L858R和T790M双重突变病毒来感染维持在补充有10%胎牛血清、200μM L-谷氨酰胺/200μg/mL青霉素/200μg/mL链霉素(Life Technology)和10ng/mL IL-3(R&D system)的RPMI 1640培养基中的Ba/F3(DSMZ)细胞,并且随后通过嘌呤霉素(Life Technology)选择和IL-3消减来选择。表达EGFR L858R和T790M双重突变的Ba/F3细胞(命名为Ba/F3-EGFR L858R/T790M)可在不存在IL-3下增殖。如下测定化合物的抗增殖活性:用测试化合物(溶解于DMSO中)在一系列浓度(4倍稀释,最高浓度:10,000nM)下处理接种在96孔板中的BaF3-EGFR L858R/T790M细胞(2500个细胞/孔)。在37℃孵育器中在5%CO_2下将板孵育72小时,并且通过CellTiter96® 单水溶液细胞增殖测定(Promega;这个测定是一种用于通过检测四唑嗡盐向蓝色甲臜衍生物的酶促转化以测量活细胞的代谢活性来测定活细胞的数目的比色方法)来间接测量各孔中的活细胞的数目。添加试剂(20μL)至各孔中,并且使板返回至孵育器中,持续2小时。接着使用Envision板读取器(Perkin Elmer)在490nm下测量各孔中的吸光度。通过使用Microsoft XLfit软件或Accelrys Pipeline Pilot,在最佳拟合曲线中相较于DMSO对照,确定使MTS信号减小50%所需的化合物浓度来计算IC_{50}值。

[1429] 实施例116:HER2外显子20YVMA插入突变

[1430] 可使用已用Her2外显子20YVMA插入转导的鼠类祖B细胞系Ba/F3细胞评估化合物在选择性抑制Her2外显子20YVMA插入突变方面的能力。通过反式-慢病毒ORF组装系统(Thermo Scientific)将编码人EGFR外显子20插入YVMA(A775_G776ins YVMA)的表达载体pLVX-IRES puro(Clontech)转染至HEK293细胞中以产生编码EGFR外显子20插入的病毒。通过EGFR外显子20病毒来感染维持在补充有10%胎牛血清、200μM L-谷氨酰胺/200μg/mL青霉素/200μg/mL链霉素(Life Technology)和10ng/mL IL-3(R&D system)的RPMI 1640培养基中的Ba/F3(DSMZ)细胞,并且随后通过嘌呤霉素(Life Technology)选择和IL-3消减来选择。表达Her2外显子20YVMA插入的Ba/F3细胞(命名为Ba/F3-Her2外显子20YVMA)可在不存

在IL-3下增殖。如下测定化合物的抗增殖活性:用测试化合物(溶解于DMSO中)在一系列浓度(4倍稀释,最高浓度:10,000nM)下处理接种在96孔板中的BaF3-Her2外显子20YVMA细胞(2500个细胞/孔)。在37℃孵育器中在5%CO_2下将各板孵育72小时,并且通过CellTiter 96® Aqueous单溶液细胞增殖测定(Promega;这个测定是一种用于通过检测四唑嗡盐向蓝色甲臜衍生物的酶促转化以测量活细胞的代谢活性来测定活细胞的数目的比色方法)来间接测量各孔中的活细胞的数目。添加试剂(20μL)至各孔中,并且使板返回至孵育器中,持续2小时。接着使用Envision板读取器(Perkin Elmer)在490nm下测量各孔中的吸光度。通过使用Microsoft XLfit软件或Accelrys Pipeline Pilot,在最佳拟合曲线中相较于DMSO对照,确定使MTS信号减小50%所需的化合物浓度来计算IC_{50}值。

[1431] 表21提供示例性化合物的ASV和NPG插入突变外显子20EGFR IC_{50}数据。提供示例性化合物关于DT和LT突变的IC_{50}数据,以及YVMA插入突变外显子20HER2IC_{50}数据。A组化合物对于指示的突变体具有低于约100nM的IC_{50}值。B组化合物对于指示的突变体具有在约100至约500nM之间的IC_{50}值。C组化合物对于指示的突变体具有在大于约500至约1μM之间的IC_{50}值。D组化合物对于指示的突变体具有大于约1μM的IC_{50}值。"ND"指示数据未呈现,并且不应解释为化合物具有任何特定活性,诸如像D组。

[1432] 表21

[1433]

实施例	EGFR 外显子 20 ASV 插入 IC_{50}	EGFR 外显子 20 NPG 插入 IC_{50}	EGFR 外显子 19 缺失和外显子 20 T790M 突变 IC_{50}	EGFR 外显子 21 L858R 和外显子 20 T790M 突变 IC_{50}	HER2 外显子 20 YVMA 插入 IC_{50}
1	A	A	A	A	B
2	A	A	A	ND	B
3	ND	D	B	ND	D
4	A	A	A	A	A
5	A	A	A	ND	B
6	B	A	A	ND	B
7	A	A	A	ND	A
8	A	A	A	ND	B
9	B	A	A	ND	C
10	B	A	A	A	B
11	A	A	A	A	B
12	ND	A	A	A	B
13	ND	A	A	ND	B
14	A	D	A	A	A
15	A	A	A	ND	B
16	A	A	A	ND	B
17	B	A	A	ND	B
18	A	A	A	ND	B
19	A	A	A	ND	B
20	ND	B	A	ND	C
21	ND	B	A	ND	D
22	ND	B	A	ND	D
23	ND	B	A	A	B
24	ND	A	A	ND	B
25	ND	B	A	ND	D
26	A	A	A	A	A
27	A	A	A	A	A
28	ND	A	A	ND	C

[1434]

实施例	EGFR 外显子 20 ASV 插入 IC_{50}	EGFR 外显子 20 NPG 插入 IC_{50}	EGFR 外显子 19 缺失和外显子 20 T790M 突变 IC_{50}	EGFR 外显子 21 L858R 和外显子 20 T790M 突变 IC_{50}	HER2 外显子 20 YVMA 插入 IC_{50}
29	ND	A	A	ND	A
30	ND	B	A	ND	C
31	A	A	A	ND	A
32	A	A	A	ND	B
33	A	A	A	ND	A
34	A	A	A	ND	B
35	C	B	C	ND	C
36	B	A	A	B	B
37	A	A	A	B	B
38	A	A	A	A	A
39	B	A	A	ND	B
40	C	B	A	B	D
41	A	A	A	ND	A
42	A	A	A	ND	A
43	A	A	A	ND	A
44	A	A	A	ND	A
45	D	D	D	ND	D
46	A	A	A	A	B
47	B	A	B	C	C
48	C	A	B	C	D
49	A	A	A	ND	A
50	A	A	A	ND	A
51	A	A	A	ND	B
52	A	A	A	ND	A
53	A	A	A	ND	A
54	B	A	A	ND	B
55	B	A	A	ND	B
56	C	B	A	ND	C
57	A	A	A	ND	B
58	A	A	A	ND	B
59	D	D	D	ND	D
60	A	A	A	ND	B

[1435]

实施例	EGFR 外显子 20 ASV 插入 IC_{50}	EGFR 外显子 20 NPG 插入 IC_{50}	EGFR 外显子 19 缺失和外显子 20 T790M 突变 IC_{50}	EGFR 外显子 21 L858R 和外显子 20 T790M 突变 IC_{50}	HER2 外显子 20 YVMA 插入 IC_{50}
61	A	A	A	ND	A
62	A	A	A	ND	A
63	B	A	A	ND	C
64	A	A	A	ND	B
65	A	A	A	ND	A
66	A	A	A	ND	A
67	D	D	D	ND	D
68	A	A	A	ND	A
69	A	A	A	ND	A
70	A	A	A	ND	B
71	A	A	A	ND	A
72	A	A	A	ND	B
73	A	A	A	ND	B
74	A	A	A	ND	B
75	A	A	A	ND	A
76	A	A	A	A	B
77	B	A	A	A	B
78	ND	A	A	ND	B
79	ND	A	A	ND	B
80	ND	A	A	A	B
81	ND	A	A	A	B
82	C	B	A	ND	D
83	B	A	A	A	B
84	A	D	A	A	A
85	A	A	A	ND	A
86	A	A	A	ND	A
87	B	A	A	ND	B
88	A	A	A	ND	A
89	A	A	A	ND	A
90	B	A	A	ND	B
91	A	A	A	ND	B
92	A	A	A	ND	B

[1436]

实施例	EGFR 外显子 20 ASV 插入 IC_{50}	EGFR 外显子 20 NPG 插入 IC_{50}	EGFR 外显子 19 缺失和外显子 20 T790M 突变 IC_{50}	EGFR 外显子 21 L858R 和外显子 20 T790M 突变 IC_{50}	HER2 外显子 20 YVMA 插入 IC_{50}
93	A	A	A	ND	B
94	B	B	C	ND	D
95	A	A	A	ND	B
96	D	D	D	D	D
97	B	B	B	C	D
98	A	A	A	ND	B
99	A	A	A	ND	A
100	A	A	A	ND	A
101	A	A	A	ND	A
102	A	A	A	ND	A
103	A	A	A	ND	A
104	A	A	A	ND	B
105	B	B	A	C	C
106	B	B	A	ND	C
107	A	A	A	A	A
108	B	A	B	ND	D
109	D	B	B	ND	D
110	B	A	A	ND	D
111	A	A	A	ND	B

[0001] 序列表

[0002] <110> 阿里亚德医药股份有限公司

[0003] ARIAD PHARMACEUTICALS, INC.

[0004] <120> 用于激酶抑制的杂芳基化合物

[0005] HETEROARYL COMPOUNDS FOR KINASE INHIBITION

[0006] <130> 476A PCT

[0007] <140>

[0008] <141>

[0009] <150> 61/992,742

[0010] <151> 2014-05-13

[0011] <160> 5

[0012] <170> PatentIn版本3.5

[0013] <210> 1

[0014] <211> 5

[0015] <212> PRT

[0016] <213> 人类

[0017] <400> 1

[0018] Met Ala Ser Val Asp

[0019] 1 5

[0020] <210> 2

[0021] <211> 4

[0022] <212> PRT

[0023] <213> 人类

[0024] <400> 2

[0025] Met Ala Thr Pro

[0026] 1

[0027] <210> 3

[0028] <211> 4

[0029] <212> PRT

[0030] <213> 人类

[0031] <400> 3

[0032] Gly Asn Pro His

[0033] 1

[0034] <210> 4

[0035] <211> 4

[0036] <212> PRT

[0037] <213> 人类

[0038] <400> 4

[0039] Phe Gln Glu Ala

[0040] 1

[0041] <210> 5

[0042] <211> 4

[0043] <212> PRT

[0044] <213> 人类

[0045] <400> 5

[0046] Tyr Val Met Ala

[0047] 1