



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107849034 B

(45) 授权公告日 2021.09.03

(21) 申请号 201680043974.5

(22) 申请日 2016.06.30

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 107849034 A

(43) 申请公布日 2018.03.27

(30) 优先权数据

62/186563 2015.06.30 US

(续)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2018.01.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/040421 2016.06.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02017/004383 EN 2017.01.05

(73) 专利权人 达纳—法伯癌症研究所公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 N.格雷 M.埃克 P.詹 崔焕根

章在奉 K-K.黄

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 郭慧 黄希贵

(51) Int.Cl.

C07D 417/12 (2006.01)

(续)

审查员 府莹

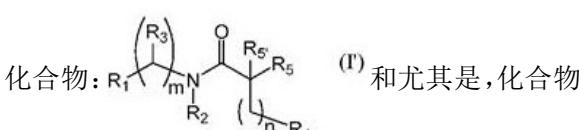
权利要求书13页 说明书140页 附图3页

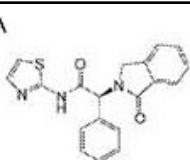
(54) 发明名称

EGFR抑制剂及其使用方法

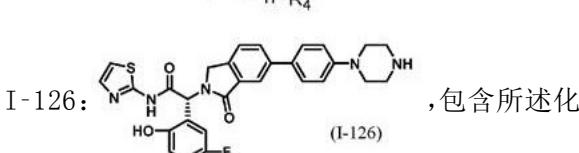
(57) 摘要

本公开涉及调节EGFR活性的具有式(I')的

化合物:  和尤其是, 化合物

A

 作用的疾病的方法。

化合物A1

B
 I-126: 
 , 包含所述化

CN 合物的药物组合物, 以及治疗或预防其中EGFR起

107849034 B

[接上页]

(30) 优先权数据

62/259895 2015.11.25 US

(51) Int.Cl.

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

(56) 对比文件

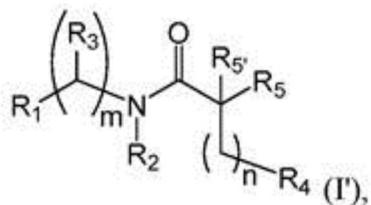
Lei Zhang, 等. Discovery of novel dual-action antidiabetic agents that inhibit

glycogen phosphorylase and activate glucokinase.《European Journal of Medicinal Chemistry》.2012, 第58卷第624-639页.

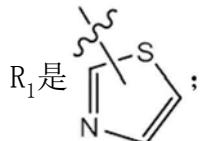
Si-Ning Li, 等. Epidermal growth factor receptor inhibitors: a patent review (2010 - present).《Expert Opin. Ther. Patents》.2014, 第24卷(第3期), 第24卷.

Xiao-Chao Huang, 等. Synthesis and antitumor activities of novel dipeptide derivatives derived from dehydroabietic acid.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2014, 第24卷第1511-1518页.

1. 式(I')化合物



或其药学上可接受的盐，其中：



R_2 是H或 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 烷基；

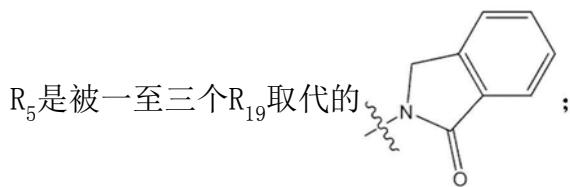
R_3 是H或 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 烷基；



X_1 是N或 CR_6 ；

R_6 是 H 、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ 、 $\text{S(O)}_r\text{R}_{23}$ 或 CN ；

各 R_7 独立地选自 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ 、 $\text{S(O)}_r\text{R}_{23}$ 和 CN ；



R_5' 是H或 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷基；

各 R_{19} 独立地选自卤素、 $0(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-OH}$ 、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_7$ 环烯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、 $\text{NH-C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基和包含一或二个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基，其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{20} 取代；

条件是一个 R_{19} 是苯基或包含一或二个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基，其中所述苯基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{20} 取代；

各 R_{20} 独立地选自 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 卤代烷氧基、卤素、 C(O)OH 、 $\text{C(O)OC}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C(O)NR}_{21}\text{R}_{22}$ 、 $0(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-OH}$ 、 NH_2 、 OH 、 CN 、 $0(\text{CH}_2)_{0-3}\text{-C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的 $(\text{CH}_2)_{0-3}$ -杂环基，其中所述杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ 卤代烷氧基、卤素、 NH_2 、 $\text{NH-C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{N(C}_1\text{-C}_4\text{烷基)}_2$ 、 $\text{S(O)}_2\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_s\text{OH}$ 、 $\text{C(O)(CH}_2)_s\text{OH}$ 和 $\text{C(O)O-C}_1\text{-C}_4$ 烷基；

R_{21} 是H或 $\text{C}_1\text{-}\text{C}_3$ 烷基；

R_{22} 是H或 C_1-C_4 烷基,所述 C_1-C_4 烷基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NH-C_1-C_4$ 烷基、 $N(C_1-C_4$ 烷基)₂和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基;或

R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有1-2个选自N、O和S的另外的杂原子的5-或6-元杂环基;

R_{23} 是H或 NH_2 ;

m 是0;

n 是0或1;

各r和各q独立地是0、1或2;

各s是1或2;且

p是0、1、2、3或4;

条件是 R_4 不是4-氟-2-羟苯基。

2. 权利要求1的化合物,其中 R_{20} 是卤素、 $O(CH_2)_{1-3}-OH$ 或包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的任选取代的 $(CH_2)_{0-3}-$ 杂环基。

3. 权利要求1的化合物,其中 R_{20} 是哌嗪基或被一个或多个独立地选自 C_1-C_4 烷基、 $S(O)NH_2$ 、 $(CH_2)_sOH$ 和 $C(O)(CH_2)_sOH$ 的取代基取代的哌嗪基。

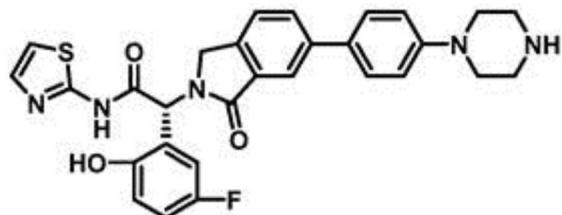
4. 权利要求1的化合物,其中 R_4 是被两个或更多个 R_7 取代的苯基。

5. 权利要求1的化合物,其中至少一个 R_7 是卤素或至少一个 R_7 是卤素且至少一个 R_7 是 OH 。

6. 权利要求1的化合物,其中n是0。

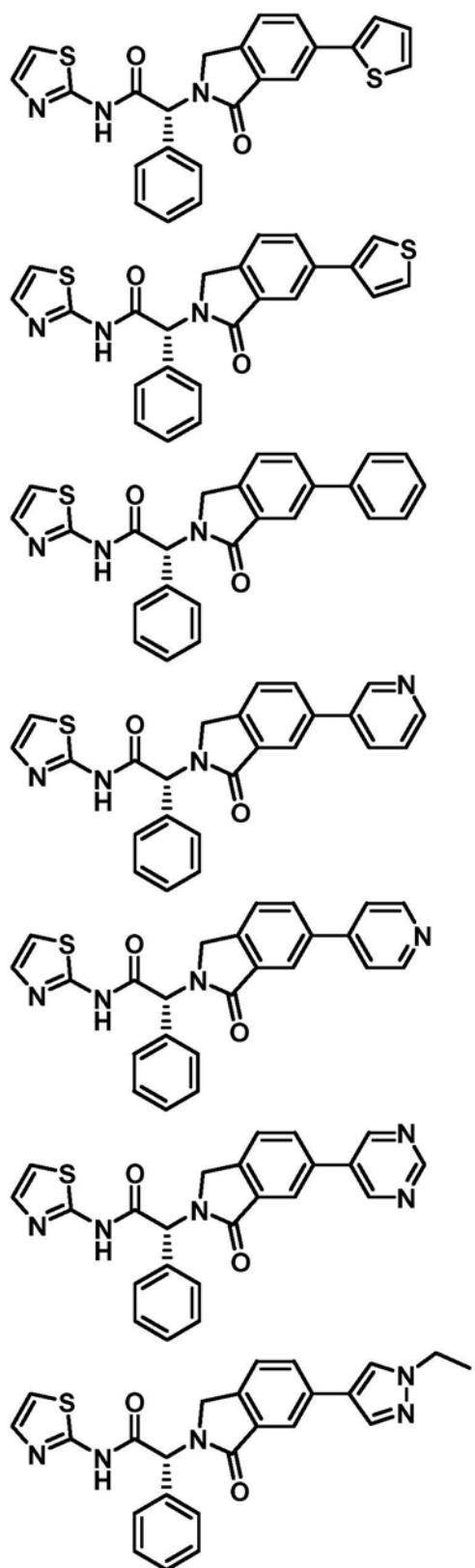
7. 权利要求1的化合物,其中n是1。

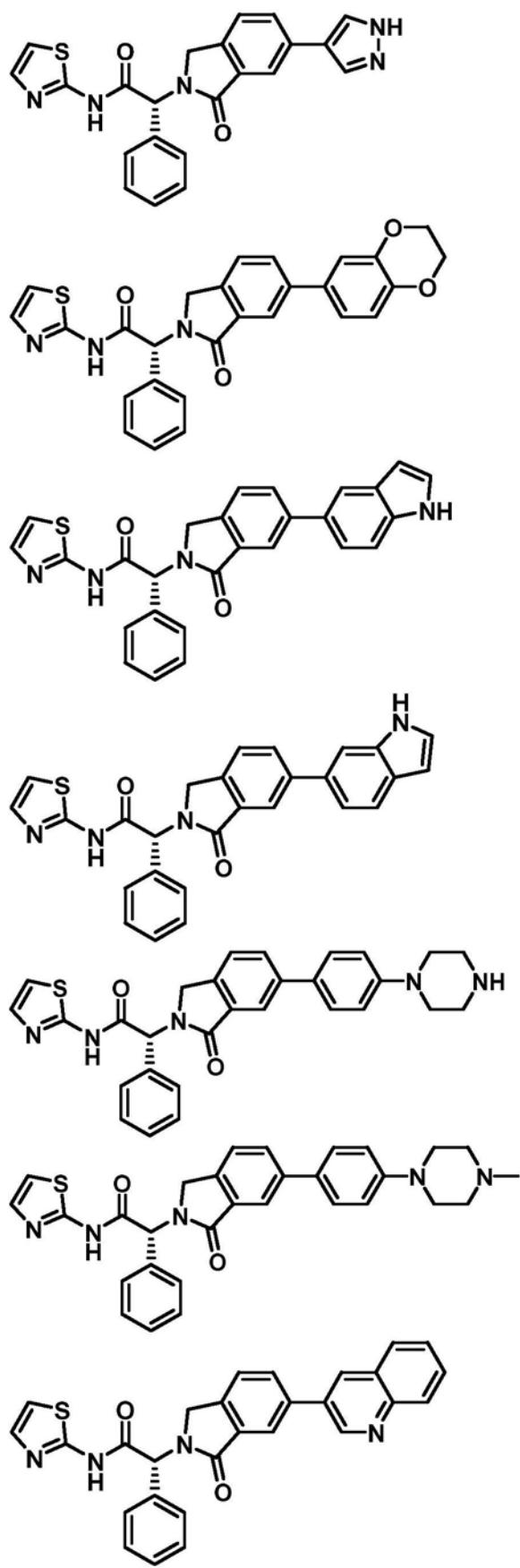
8. 以下结构的化合物

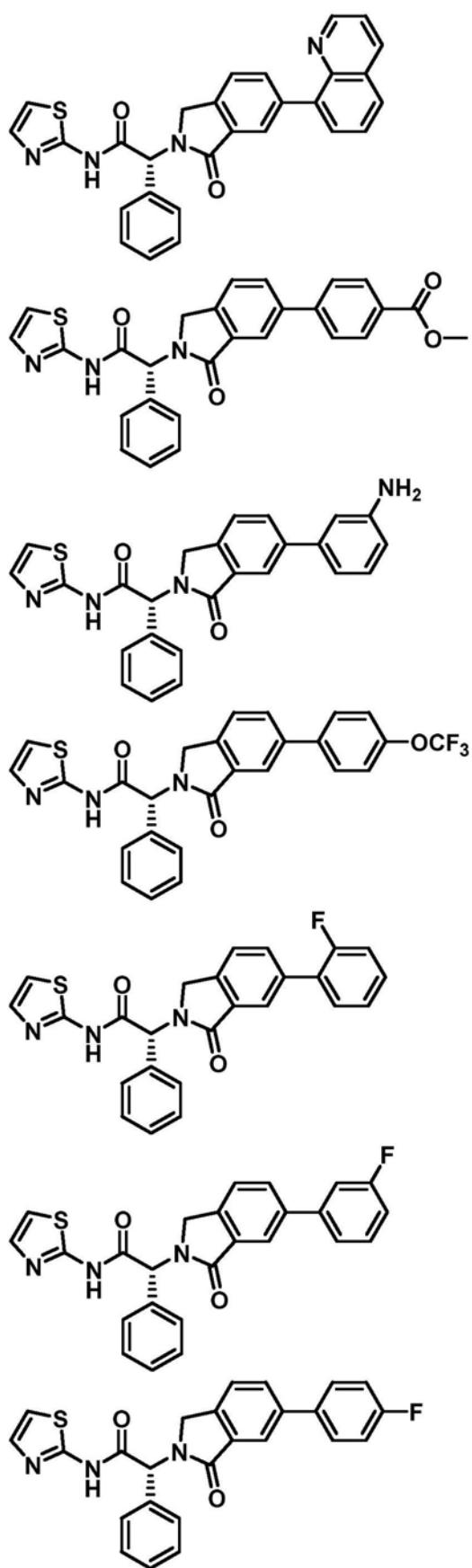


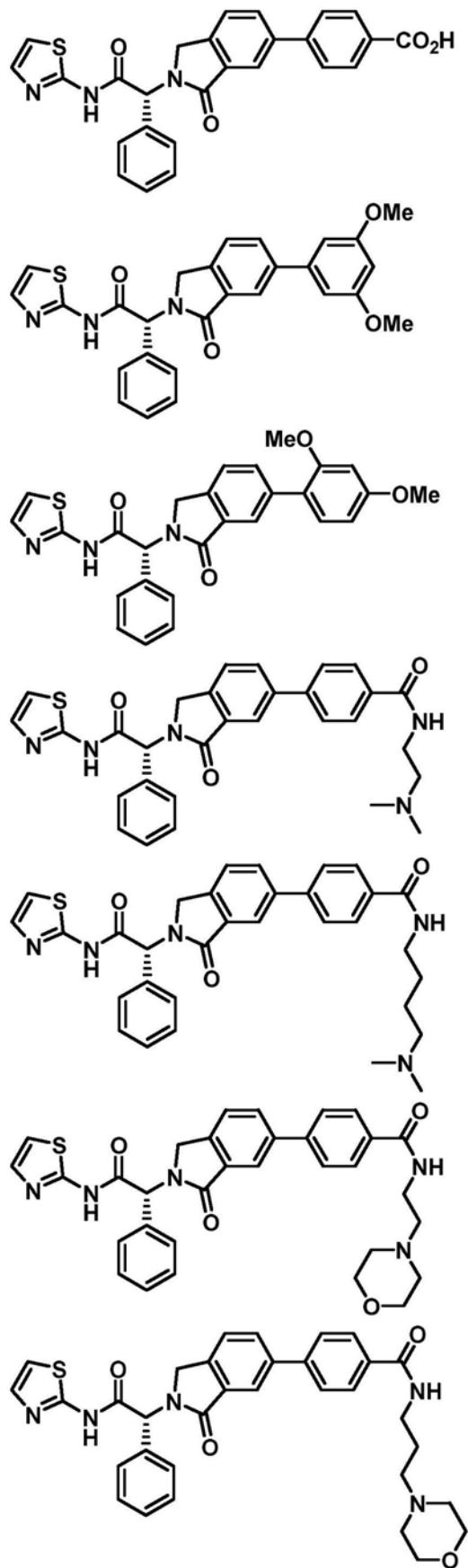
或其药学上可接受的盐。

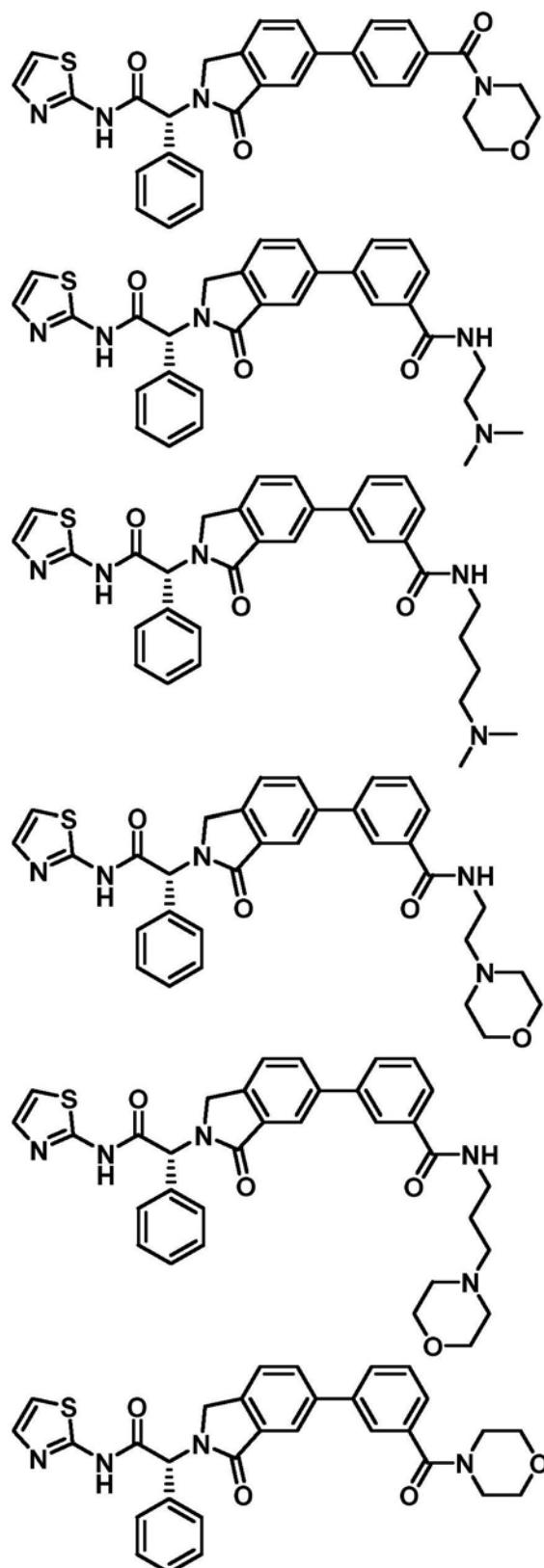
9. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其为:

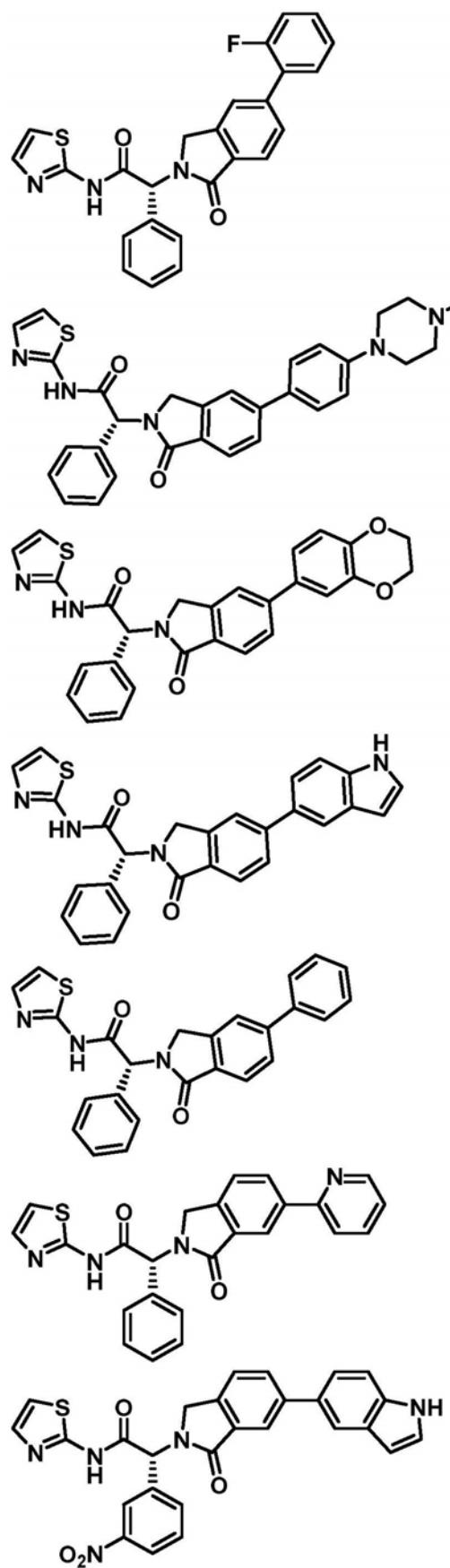


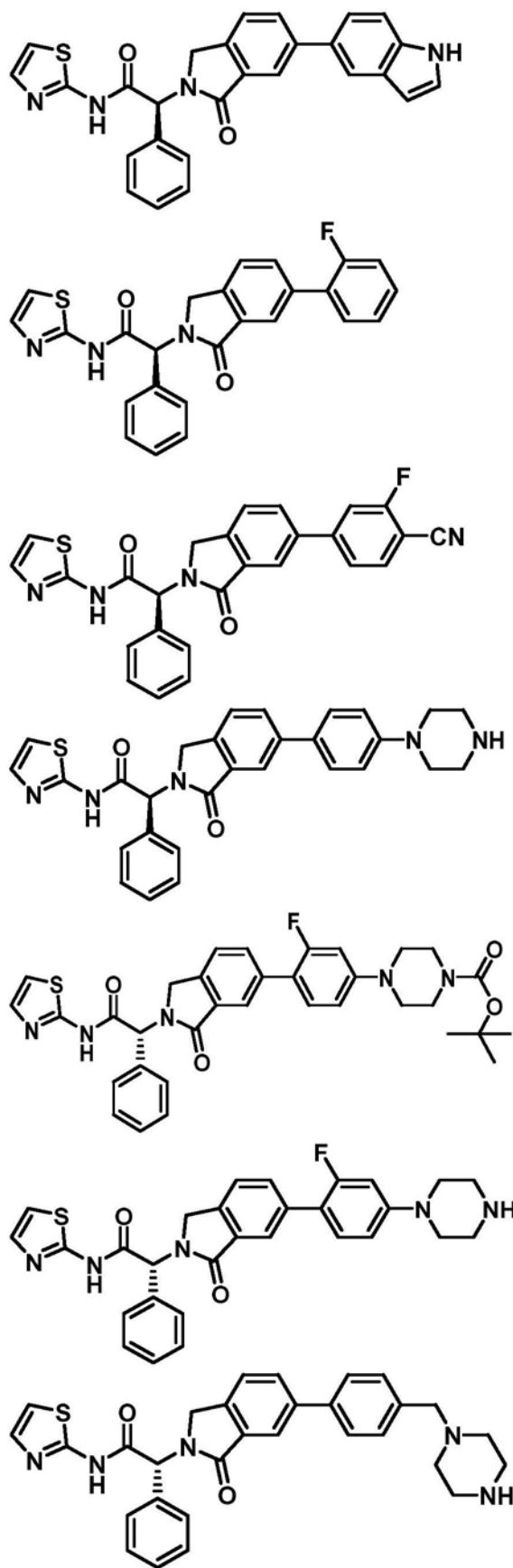


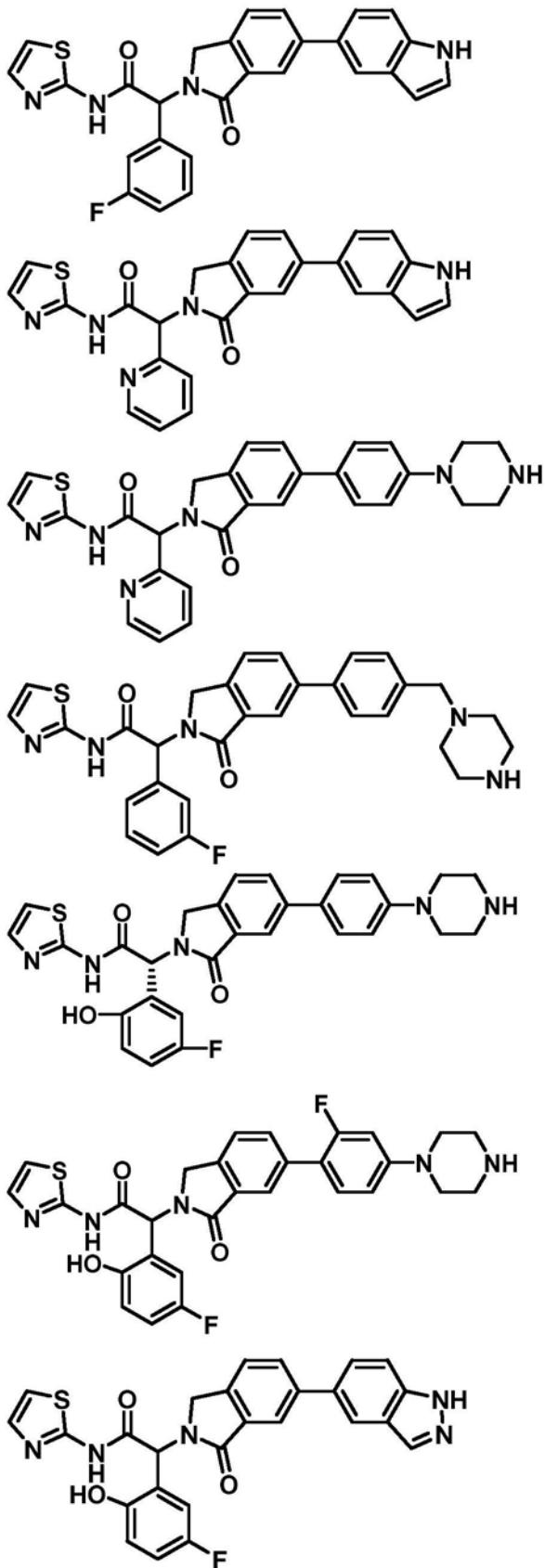


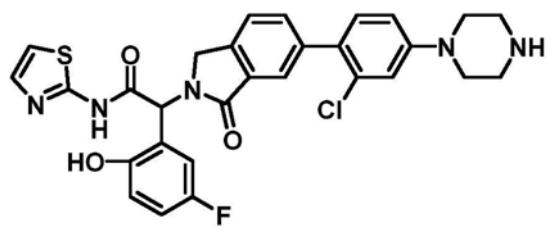
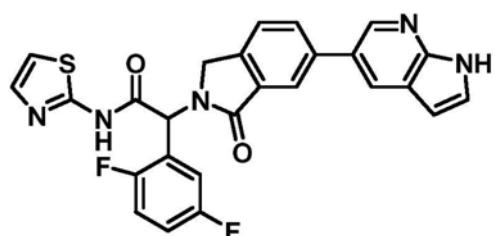
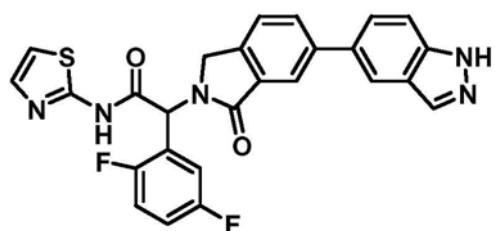
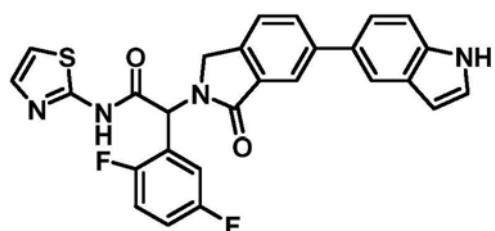
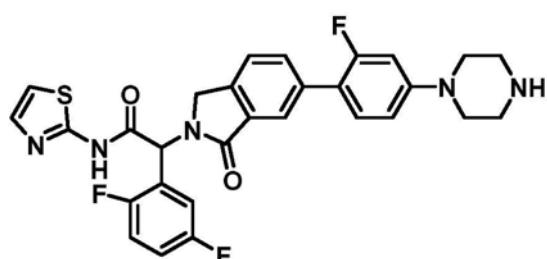
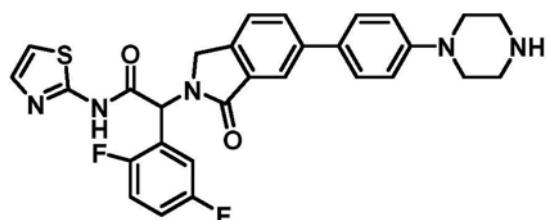
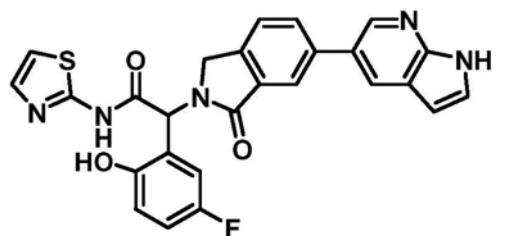


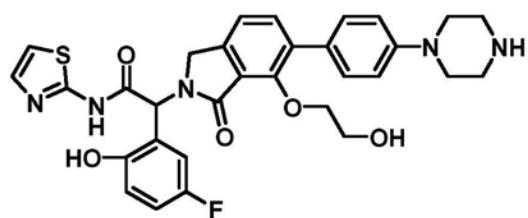
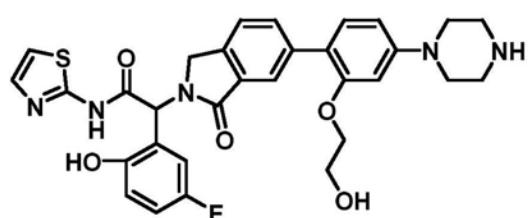
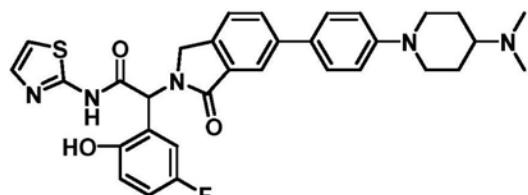
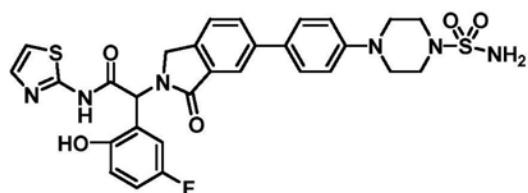
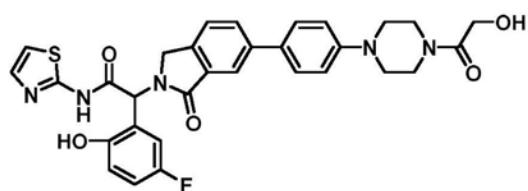
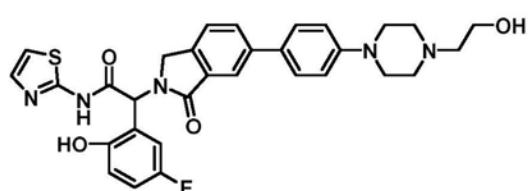
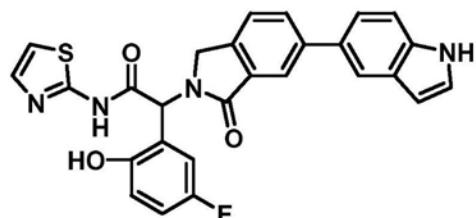
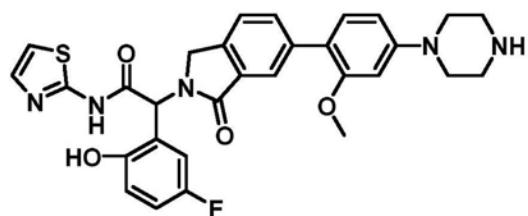


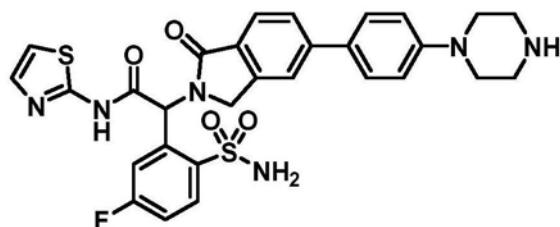
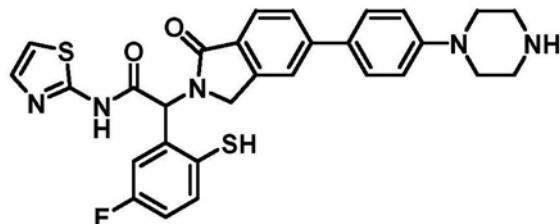
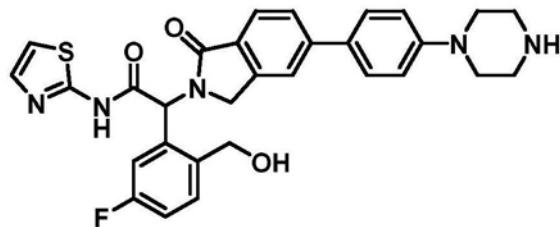




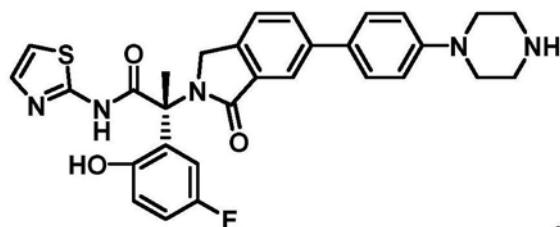








或



。

10. 药物组合物,其包含权利要求1-9中任一项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。

11. 权利要求1-9中任一项的化合物在制备用于治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的药物中的用途。

EGFR抑制剂及其使用方法

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2015年6月30日提交的美国临时申请No.62/186,563和2015年11月25日提交的美国临时申请No.62/259,895的权益和优先权,其整个内容通过引用整体并入本文。

[0003] 公开背景

[0004] 表皮生长因子受体(EGFR,Erb-B1)属于参与正常和恶性细胞增殖的蛋白质家族(Arteaga,C. L.,*J. Clin. Oncol.* 19,2001,32-40)。表皮生长因子受体(EGFR)的过表达存在于至少70%的人类癌症中(Seymour,L. K.,*Curr. Drug Targets* 2,2001,117-133),例如,非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、神经胶质瘤、头颈鳞状细胞癌和前列腺癌(Raymond等人,*Drugs* 60 Suppl. 1,2000,discussion 41-2;Salomon等人,*Crit. Rev. Oneal. Hematol.* 19,1995,183-232;Voldborg等人,*Ann. Oneal.* 8,1997,1197-1206)。因此,EGFR-TK被广泛地认为是可以特异性结合和抑制癌细胞中酪氨酸激酶活性及其信号转导途径的化合物的设计和开发的有吸引力的靶标,因此可以用作诊断剂或治疗剂。例如,EGFR酪氨酸激酶(EGFR-TK)可逆抑制剂TARCEVA RTM被FDA批准用于治疗NSCLC和晚期胰腺癌。其它抗EGFR靶向分子也得到批准,包括LAPATINIB RTM和IRESSA RTM。

[0005] 表皮生长因子受体(EGFR)酪氨酸激酶抑制剂(TKI)是EGFR突变型晚期非小细胞肺癌(NSCLC)患者的有效临床疗法(Mok,T.S.等人,*N. Engl. J. Med.* 361,2009,947-57;Paez,J.G.等人,*Science* 304,2004,1497-500;Lynch,T. J.等人,*N. Engl. J. Med.* 350,2004,2129-39;Rosell,R.等人,*Lancet Oncol.* 13,2012,239-46)。几项随机临床试验已经证明,当用作晚期EGFR突变型NSCLC的初始全身治疗时,EGFR TKI通过反应率(RR)和无进展生存期(PFS)测量比化学疗法更有效(Mok,T.S.等人,*N. Engl. J. Med.* 361,2009,947-57;Rosell,R.等人,*Lancet Oncol.* 13,2012,239-46;Sequist,L.V.等人,*J. Clin. Oncol.* 31,2013,3327-34;Wu,Y.L.等人,*Lancet Oncol.* 15,2014,213-22;Maemondo,M.等人,*N. Engl. J. Med.* 362,2010,2380-8;Zhou,C.等人,*Lancet Oncol.* 12,2011,735-42;Mitsudomi,T.等人,*Lancet Oncol.* 11,2010,121-8)。然而,绝大多数患者将在EGFR TKI成功治疗后发展疾病进展。在60%的患者中检测到的最常见的获得性抵抗机制是EGFR中T790位的二次突变(T790M)(Yu,H.A.等人,*Clin. Cancer Res.* 19,2013,2240-7)。这种突变导致ATP亲和力增加,从而使得可逆EGFR TKI吉非替尼和厄洛替尼更难以结合EGFR TKI结构域(Yun C.H.等人,*Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 105,2008,2070-5)。

[0006] 已经出现共价EGFR抑制剂作为抑制含有EGFR T790M的癌症的策略。然而,在肺癌患者中,阿法替尼仅在EGFR TKI天然EGFR突变型癌症中有效,并且在对吉非替尼或厄洛替尼已产生抗性的NSCLC患者中RR <10%(Miller V.A.等人,*Lancet Oncol.* 13,2012,528-38)。阿法替尼是突变型和野生型(WT)EGFR的有效抑制剂。抑制WT EGFR导致毒性,包括皮疹和腹泻,这限制了将患者的阿法替尼剂量升高到抑制EGFR T790M所需的剂量的能力。不可逆嘧啶EGFR抑制剂,包括工具化合物WZ4002和临床化合物CO-1686和AZD9291,克服了阿法替尼的许多局限性(Zhou,W.等人,*Nature* 462,2009,1070-4;Walter,A.O.等人,*Cancer*

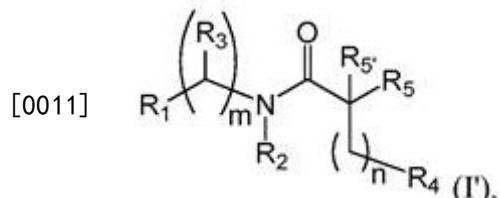
Discov. 3, 2013, 1404-15; Cross, D.A. 等人, *Cancer Discov.* 2014)。它们不仅对EGFR T790M更有效,而且还选择性抑制WT EGFR上的突变体,因此与阿法替尼相比,应导致临床疗效增加和毒性降低(Zhou, W. 等人; Walter, A.O. 等人; Cross, D.A. 等人)。

[0007] 然而,所有当前的EGFR TKIs 针向ATP位点,尽管第三代不可逆抑制剂能够克服T790M,它们全部由于在受治疗患者中已经出现的C797S突变而致使无效。阻断受体二聚化的西妥昔单抗(一种抗-EGFR抗体)在EGFR-突变型NSCLC中无效,因为激酶的突变激活是受体二聚化的有效“下游”。因此,替代策略是需要抑制EGFR。目前,具有针向突变型EGFR 的替代作用机制的合适化合物尚不可用。因此,需要具有针向突变型EGFR 的替代作用机制的新型且有效的小分子EGFR抑制剂。

[0008] 公开概述

[0009] 本公开涉及如本文所述的式(I')化合物,其能够调节EGFR活性。本公开的特征在于通过向需要其的个体给予治疗有效量的如本文所述的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体而治疗或预防其中EGFR在该个体中起作用的疾病的方法。本公开的方法可用于通过抑制EGFR的激酶活性而治疗其中EGFR起作用的疾病。

[0010] 本公开的第一方面涉及式(I')化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R_{5'}、m和n在下文详细描述。

[0013] 本公开的另一方面涉及药物组合物,其包含式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体和药学上可接受的载体。在另一方面,所述药物组合物还包含第二药剂和药学上可接受的载体,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0014] 本公开的另一方面涉及抑制激酶的方法。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在一方面,所述方法还包括向所述个体给予第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0015] 本公开的另一方面涉及抑制表皮生长因子受体(EGFR)的方法。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面,所述方法还包括向所述个体给予第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0016] 本公开的另一方面涉及抑制表皮生长因子受体(EGFR)的方法。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面,所述方法还包括向所述个体给予第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0017] 本公开的另一方面涉及治疗或预防疾病的方法。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0018] 本公开的另一方面涉及治疗或预防疾病的方法。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0019] 本公开的另一方面涉及治疗或预防激酶介导的病症的方法。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0020] 本公开的另一方面涉及治疗或预防激酶介导的病症的方法。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0021] 本公开的另一方面涉及治疗或预防疾病的方法，其中所述疾病对EGFR靶向疗法(例如使用吉非替尼、厄洛替尼、AZD9291、CO-1686或WZ4002的疗法)有抗性。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0022] 本公开的另一方面涉及治疗或预防疾病的方法，其中所述疾病对EGFR靶向疗法(例如使用吉非替尼、厄洛替尼、AZD9291、CO-1686或WZ4002的疗法)有抗性。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0023] 本公开的另一方面涉及治疗或预防癌症的方法，其中癌症细胞包含激活的EGFR。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0024] 本公开的另一方面涉及治疗或预防癌症的方法，其中癌症细胞包含激活的EGFR。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0025] 本公开的另一方面涉及治疗或预防个体癌症的方法，其中所述个体被鉴定为需要EGFR抑制以治疗或预防癌症。所述方法包括向所述个体给予有效量的与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面，所述方法还包括向所述个体给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0026] 本公开的另一方面涉及治疗或预防个体癌症的方法,其中所述个体被鉴定为需要EGFR抑制以治疗或预防癌症。所述方法包括向所述个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面,所述方法还包括向所述个体给予第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0027] 本公开的另一方面涉及治疗或预防癌症的方法,其中癌症细胞包含活化的ERBB2。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的与ERBB2中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面,所述方法还包括向所述个体给予第二药剂,其中所述第二药剂防止ERBB2二聚体形成。

[0028] 本公开的另一方面涉及治疗或预防癌症的方法,其中癌症细胞包含活化的ERBB2。所述方法包括向需要其的个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面,所述方法还包括向所述个体给予第二药剂,其中所述第二药剂防止ERBB2二聚体形成。

[0029] 本公开的另一方面涉及治疗或预防个体癌症的方法,其中所述个体被鉴定为需要ERBB2抑制以治疗癌症。所述方法包括向所述个体给予有效量的与ERBB2中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面,所述方法还包括向所述个体给予第二药剂,其中所述第二药剂防止ERBB2二聚体形成。

[0030] 本公开的另一方面涉及治疗或预防个体癌症的方法,其中所述个体被鉴定为需要ERBB2抑制以治疗癌症。所述方法包括向所述个体给予有效量的式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面,所述方法还包括向所述个体给予第二药剂,其中所述第二药剂防止ERBB2二聚体形成。

[0031] 本公开的另一方面涉及药盒,其包含能够抑制EGFR活性的化合物,所述化合物选自式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在另一方面,所述药盒还包含第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

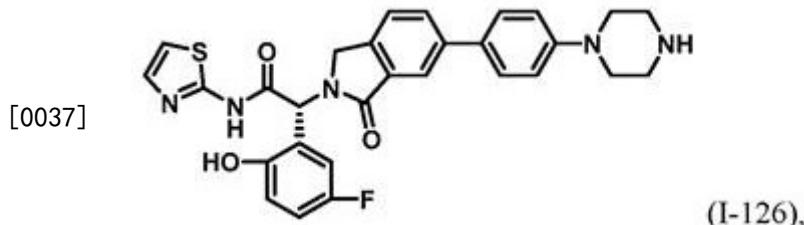
[0032] 本公开的另一方面涉及与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于制备治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的药物。在另一方面,本公开涉及与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体和第二药剂,用于制备治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的药物,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0033] 本公开的另一方面涉及式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,用于制备治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的药物。在另一方面,本公开涉及式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体和第二药剂,用于制备治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的药物,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0034] 本公开的另一方面涉及与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的用途。在另一方面,本公开涉及与EGFR中的变构位点结合的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体和第二药剂在治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的用途,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0035] 本公开的另一方面涉及式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗或预防其中EGFR起作用的疾病中的用途。在另一方面，本公开涉及式(I')化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体和第二药剂在治疗或预防其中EGFR起作用的疾病中的用途，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。

[0036] 在一个实施方案中，在上述任一方面，式(I')化合物是化合物I-126：



[0038] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在一个实施方案中，在上述任一方法中给予化合物I-126而不给予防止EGFR二聚体形成的第二药剂。在一个实施方案中，化合物I-126用于制备如上所述的药物，而不使用防止EGFR二聚体形成的第二药剂。在一个实施方案中，化合物I-126用于如上所述的治疗或预防，而不使用防止EGFR二聚体形成的第二药剂。

[0039] 本公开提供EGFR例如含有一个或多个突变的EGFR的抑制剂，其是治疗或预防疾病例如癌症和转移的治疗剂。

[0040] 本公开还提供与已知EGFR抑制剂相比具有改进的效力和/或安全性特征的化合物和组合物。本公开还提供在治疗各种类型的疾病包括癌症和转移中具有针对EGFR激酶的新型作用机制的药剂。

[0041] 本公开的细节在下面随附的说明中阐述。尽管与本文所述的那些类似或等同的方法和材料可用于本公开的实践或测试，但是现在描述说明性方法和材料。根据说明和权利要求书，本公开的其它特征、目的和优点将是显而易见的。在说明书和所附权利要求书中，单数形式也包括复数形式，除非上下文另有明确规定。除非另有定义，本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利和出版物通过引用整体并入本文。

[0042] 在整个本申请中引用的所有参考文献(包括文献参考文献、授权的专利、公开的专利申请和共同未决的专利申请)的内容在此明确地通过引用整体并入本文。除非另有定义，否则本文所用的所有技术和科学术语均符合本领域普通技术人员通常已知的含义。

[0043] 附图简述

[0044] 图1A显示化合物A1的化学结构。

[0045] 图1B显示与T790M-突变型EGFR结合的化合物A1的晶体结构的全貌图。化合物A1以与碳原子的CPK形式显示且ATP类似物AMP-PNP以棒形显示。激酶采用非活性构象，化合物A1占据由C-螺旋的向外位移产生的变构位点。

[0046] 图1C显示与T790M-突变型EGFR结合的化合物A1的晶体结构中化合物A1与EGFR相互作用的详细视图。化合物与激酶的“DFG”段中的Asp855形成氢键(虚线)且氨基噻唑基团延伸到活性位点残基Lys745和突变看门残基Met790之间。许多疏水残基接触化合物的苯基和吲哚酮“叶片(blade)”。

[0047] 图2A是显示使用 10 μM ATP和0.5 μM EGFR激酶(野生型, L858R、T790M或L858R/T790M) 和1.25 mM聚[Glu₄Tyr]作为肽底物, 当用各种浓度的化合物A1处理时野生型和突变型EGFR激酶中的EGFR活性的曲线图。

[0048] 图2B是显示使用 1 mM ATP和0.5 μM EGFR激酶(野生型, L858R、T790M或L858R/T790M) 和1.25 mM聚[Glu₄Tyr]作为肽底物, 当用各种浓度的化合物A1处理时野生型和突变型EGFR激酶中的EGFR活性的曲线图。

[0049] 图3A显示化合物A1与EGFR的复合物的结构。

[0050] 图3B显示与EGFR结合的拉帕替尼的结构(PDB ID 1XKK)。拉帕替尼还约束激酶的非活性构象。与其它苯胺喹唑啉抑制剂类似, 其占据ATP位点, 但其还延伸到化合物A1占据的变构口袋中。注意, 其使苯基置于与化合物A1的氨基喹唑和苯基取代基占据的那些类似的位置。

[0051] 图3C显示与变构MEK1抑制剂GDC0973(Cobimetinib)结合的MEK1激酶的结构。GDC0973和其它变构MEK抑制剂占据由于该激酶的非活性构象中C-螺旋的位移产生的口袋。大多数变构MEK抑制剂与ATP的 γ -磷酸基团产生氢键相互作用, 这对其效力而言是重要的。本文所述的变构EGFR抑制剂结合在与EGFR中通常类似的位置, 但缺乏与MEK抑制剂的任何明显结构相似性并且不接触ATP的 γ -磷酸基团。

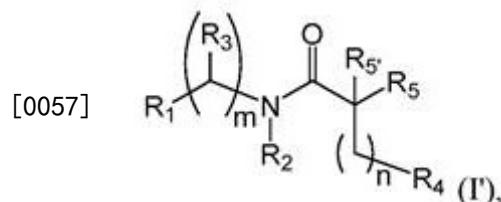
[0052] 图4是显示用1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 西妥昔单抗处理的表达EGFR T790M/L858R的细胞中EGFR活性的线图。

[0053] 图5是显示在不存在或存在西妥昔单抗的情况下, 用化合物I-126处理8小时后在表达EGFR T790M/L858R的细胞中pEGFR、EGFR、pAkt、Akt、pErk、Erk和微管蛋白的水平的蛋白印迹图。

[0054] 公开详述

[0055] 本公开的化合物

[0056] 本公开的第一方面涉及式(I')化合物:



[0058] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体, 其中:

[0059] R_1 是($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)芳基或包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{11} 取代;

[0060] 各 R_{11} 独立地选自($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)卤代烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 OH 、 CN 、 C(O)R_{13} 、 C(O)OR_{13} 、 $\text{C(O)NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、 $\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$ 、($\text{C}_3\text{-C}_7$)环烷基、包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基、($\text{C}_6\text{-C}_{10}$)芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基, 其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{12} 取代;

[0061] 各 R_{12} 独立地选自($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)卤代烷基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)烷氧基、($\text{C}_1\text{-C}_4$)卤代烷氧

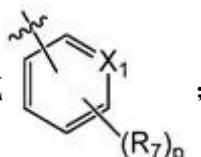
基、卤素、 NO_2 、 OH 、 CN 、 (C_3-C_7) 环烷基、包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂芳基，其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、卤素、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基)₂、 (C_3-C_7) 环烷基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基；

[0062] 各 R_{13} 独立地选自H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_3-C_7) 环烷基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基，其中所述烷基、环烷基和杂环基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： (C_1-C_4) 烷基、卤素、 OH 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基)₂和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基；

[0063] 各 R_{14} 独立地是H或 (C_1-C_3) 烷基；

[0064] R_2 是H或 (C_1-C_3) 烷基；

[0065] R_3 是H或 (C_1-C_3) 烷基；



[0066] R_4 是 (C_1-C_3) 烷基或

[0067] X_1 是N或 CR_6 ；

[0068] R_6 是H、 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{23}$ 或 CN ；

[0069] 各 R_7 独立地选自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OH}$ 、 $\text{S}(\text{O})_r\text{R}_{23}$ 和 CN ；

[0070] R_5 是 $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ ；

[0071] R_5' 是H或 (C_1-C_4) 烷基；

[0072] R_{15} 是H或 (C_1-C_3) 烷基；

[0073] R_{16} 是 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基或包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂芳基，其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{18} 取代；或

[0074] R_{15} 和 R_{16} 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含1或2个选自N、O和S的另外的杂原子和任选被一个或多个氧代基团取代的5-或6-元杂环基，其中所述杂环基与任选被一个或多个 R_{19} 取代的苯环稠合；

[0075] 各 R_{18} 独立地选自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、卤素、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 NO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基和 $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基)₂，其中所述烷基任选被一个或多个独立地选自卤素、 OH 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基和 $\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基)₂的取代基取代；

[0076] 各 R_{19} 独立地选自卤素、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 、 (C_3-C_7) 环烷基、 (C_4-C_7) 环烯基、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基、 $\text{NH}-$ $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基，其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{20} 取代；或

[0077] 两个 R_{19} 与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个 R_{20} 取代的 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ 芳基；

[0078] 各 R_{20} 独立地选自 (C_1-C_4) 烷基、 (C_1-C_4) 烷氧基、 (C_1-C_4) 卤代烷基、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基、卤素、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{OH}$ 、 NH_2 、 OH 、 CN 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}-$ $(\text{C}_6-$

C_{10}) 芳基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的 $(CH_2)_{0-3}$ -杂环基,其中所述杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、卤素、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂、 $S(O)_2NH_2$ 、 $(CH_2)_sOH$ 、 $C(O)(CH_2)_sOH$ 和 $C(O)O(C_1-C_4)$ 烷基);

[0079] R_{21} 是H或(C_1-C_3)烷基;

[0080] R_{22} 是H或(C_1-C_4)烷基,所述(C_1-C_4)烷基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基;或

[0081] R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有1-2个选自N、O和S的另外的杂原子的5-或6-元杂环基;

[0082] R_{23} 是H或 NH_2 ;

[0083] m 和 n 各自独立地是0或1;

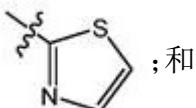
[0084] 各 r 和各 q 独立地是0、1或2;

[0085] 各 s 是1或2;且

[0086] p 是0、1、2、3或4;

[0087] 条件是当 m 是0, n 是0, p 是0, R_{15} 和 R_{16} 与它们所连接的氮原子一起形成未取代的异

吲哚啉酮且 R_6 是H时,则 R_1 不是



[0088] 条件是 R_4 不是4-氟-2-羟苯基。

[0089] (1a) 在式(I')的一些实施方案中, R_2 是H。

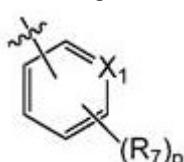
[0090] (1b) 在式(I')的一些实施方案中, R_2 是(C_1-C_3)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中, R_2 是甲基。在其它实施方案中, R_2 是乙基。

[0091] (2a) 在式(I')的一些实施方案中, R_3 是H。

[0092] (2b) 在式(I')的一些实施方案中, R_3 是(C_1-C_3)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中, R_3 是甲基。在其它实施方案中, R_3 是乙基。

[0093] (3a) 在式(I')的一些实施方案中, R_4 是(C_1-C_3)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中, R_4 是甲基。在其它实施方案中, R_4 是乙基。

[0094] (3b) 在式(I')的一些实施方案中, R_4 是



(例如,苯基、2-吡啶基、3-

吡啶基或4-吡啶基)。

[0095] (4a) 在式(I')的一些实施方案中, X_1 是N。

[0096] (4b) 在式(I')的一些实施方案中, X_1 是 CR_6 。

[0097] (5a) 在式(I')的一些实施方案中, R_6 是H。

[0098] (5b) 在式(I')的一些实施方案中, R_6 是(C_1-C_4)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0099] (5c) 在式(I')的一些实施方案中, R_6 是(C_1-C_4)卤代烷基(例如, CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3)或

(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)。

[0100] (5d) 在式(I')的一些实施方案中,R₆是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0101] (5e) 在式(I')的一些实施方案中,R₆是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,R₆是F或Cl。在另一些实施方案中,R₆是F。

[0102] (5f) 在式(I')的一些实施方案中,R₆是NO₂、NH₂、(CH₂)_qOH、S(O)_rR₂₃或CN。在另一些实施方案中,R₆是(CH₂)_qOH、S(O)_rR₂₃、NO₂或NH₂。

[0103] (6a) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₇是(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0104] (6b) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₇是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)。

[0105] (6c) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₇是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0106] (6d) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₇是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₇是F或Cl。在另一些实施方案中,至少一个R₇是F。

[0107] (6e) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₇是NO₂、NH₂、(CH₂)_qOH、S(O)_rR₂₃或CN。在另一些实施方案中,至少一个R₇是(CH₂)_qOH、S(O)_rR₂₃、NO₂或NH₂。

[0108] (6f) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₇是卤素(例如,F、Cl、Br或I)和至少一个R₇是OH。

[0109] (6g) 在式(I')的一些实施方案中,一个R₇是卤素(例如,F、Cl、Br或I)且一个R₇是OH。

[0110] (7a) 在式(I')的一些实施方案中,R₅是NR₁₅R₁₆。

[0111] (7b) 在式(I')的一些实施方案中,R₅是N(H)-苯基。

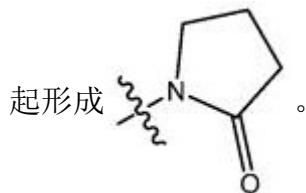
[0112] (8a) 在式(I')的一些实施方案中,R₁₅是H。

[0113] (8b) 在式(I')的一些实施方案中,R₁₅是(C₁-C₃)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中,R₁₅是甲基。在其它实施方案中,R₁₅是乙基。

[0114] (9a) 在式(I')的一些实施方案中,R₁₆是任选被一个或多个R₁₈取代的(C₆-C₁₀)芳基。在其它实施方案中,R₁₆是任选被一个或多个R₁₈取代的苯基。在另一些实施方案中,R₁₆是任选被一至三个R₁₈取代的苯基。

[0115] (9b) 在式(I')的一些实施方案中,R₁₆是任选被一个或多个R₁₈取代的包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基等)。在另一些实施方案中,R₁₆是任选被一个或多个R₁₈取代的2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

[0116] (9c) 在式(I')的一些实施方案中,R₁₅和R₁₆与它们所连接的氮原子一起形成任选包含1或2个选自N、O和S的另外的杂原子且任选被一个或多个氧化基团取代的5-或6-元杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基等)。在其它实施方案中,R₁₅和R₁₆与它们所连接的氮原子一



[0117] (10a) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₈是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基):卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)和N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的甲基或乙基:卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)和N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是甲基或乙基。

[0118] (10b) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₈是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0119] (10c) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₈是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)。

[0120] (10d) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₈是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是F或Br。

[0121] (10e) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₈是C(O)O(C₁-C₄)烷基或C(O)NH(C₁-C₄)烷基,其中所述烷基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)和N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是C(O)O(C₁-C₄)烷基。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是任选被一个或多个OH取代的C(O)NH(C₁-C₄)烷基。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是C(O)OCH₃。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是C(O)N(H)CH₂CH(OH)CH₂OH。

[0122] (10f) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₈是NO₂、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)或N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基),其中所述烷基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)和N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是NO₂。

[0123] (11a) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₉是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是F、Cl或Br。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是F。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是Cl。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是Br。

[0124] (11b) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₉是(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0125] (11c) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₉是(C₄-C₇)环烯基(例如,环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是环己烯基。

[0126] (11d) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的

(C₆-C₁₀)芳基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一至三个R₂₀取代的苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是苯基。

[0127] (11e) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的NH-(C₆-C₁₀)芳基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的NH-苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一至三个R₂₀取代的NH-苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是NH-苯基。

[0128] (11f) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、噻唑并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并嘧啶基等)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的吡唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基或喹啉基。

[0129] (11g) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₉是O(CH₂)₁₋₃-OH。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是O(CH₂)₁₋₃-OH。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是O(CH₂)₂-OH。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是O(CH₂)₃-OH。

[0130] (11h) 在式(I')的一些实施方案中,两个R₁₉与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R₂₀取代的(C₆-C₁₀)芳基。在其它实施方案中,两个R₁₉与它们所连接的原子一起形成任选被一个或多个R₂₀取代的苯基。在其它实施方案中,两个R₁₉与它们所连接的原子一起形成苯基。

[0131] (12a) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是甲基或乙基。

[0132] (12b) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是甲氧基。

[0133] (12c) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是CF₃或OCF₃。

[0134] (12d) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是F。

[0135] (12e) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(O)OH或C(O)O(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(O)OH或C(O)OCH₃。

[0136] (12f) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是NH₂、OH或CN。

[0137] (12g) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(O)NR₂₁R₂₂。

[0138] (12h) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是O(CH₂)₀₋₃-(C₆-C₁₀)芳基。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是OCH₂-苯基。

[0139] (12i) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₂₀是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的(CH₂)₀₋₃-杂环基,其中所述杂环基选自吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三

唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等且任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基）、(C₁-C₄) 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基）、(C₁-C₄) 卤代烷基（例如，CH₂F、CHF₂或CF₃）、(C₁-C₄) 卤代烷氧基（例如，OCH₂F、OCHF₂或OCF₃）、卤素（例如，F、Cl、Br或I）、NH₂、NH(C₁-C₄) 烷基（例如，氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基）、N((C₁-C₄) 烷基)₂（例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基）、S(O)₂NH₂、(CH₂)_sOH（例如，CH₂OH、CH₂CH₂OH）、C(O)(CH₂)_sOH（例如，C(O)CH₂OH、C(O)CH₂CH₂OH）和C(O)O(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基）。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(CH₂)₀₋₁-杂环：(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基）、(C₁-C₄) 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基）、(C₁-C₄) 卤代烷基（例如，CH₂F、CHF₂或CF₃）、(C₁-C₄) 卤代烷氧基（例如，OCH₂F、OCHF₂或OCF₃）、卤素（例如，F、Cl、Br或I）和C(O)O(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基）。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基，其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基）、(C₁-C₄) 烷氧基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基）、(C₁-C₄) 卤代烷基（例如，CH₂F、CHF₂或CF₃）、(C₁-C₄) 卤代烷氧基（例如，OCH₂F、OCHF₂或OCF₃）、卤素（例如，F、Cl、Br或I）、NH₂、NH(C₁-C₄) 烷基（例如，氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基）、N((C₁-C₄) 烷基)₂（例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基）、S(O)₂NH₂、(CH₂)_sOH（例如，CH₂OH、CH₂CH₂OH）、C(O)(CH₂)_sOH（例如，C(O)CH₂OH、C(O)CH₂CH₂OH）和C(O)O(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基）。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是CH₂-哌嗪基、CH₂-哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基，其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基各自任选被一个或多个(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基）、N((C₁-C₄) 烷基)₂（例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基）、S(O)₂NH₂、(CH₂)_sOH（例如，CH₂OH、CH₂CH₂OH）、C(O)(CH₂)_sOH（例如，C(O)CH₂OH、C(O)CH₂CH₂OH）或C(O)O(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基）取代。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基，其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基各自任选被一个或多个(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基）或C(O)O(C₁-C₄) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基）取代。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是CH₂-哌嗪基、CH₂-哌嗪基、吗啉基或哌嗪基，其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基任选被甲基、乙基、N(甲基)₂、S(O)₂NH₂、(CH₂)₂OH、C(O)(CH₂)OH或C(O)O-叔丁基取代。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、吗啉基或哌嗪基，其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基任选被甲基、乙基或C(O)O-叔丁基取代。

[0140] (12j) 在式(I')的一些实施方案中，至少一个R₂₀是O(CH₂)₁₋₃-OH。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是O(CH₂)₂-OH。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是O(CH₂)₂-OH。在其它实施方案中，至少一个R₂₀是O(CH₂)₃-OH。

[0141] (13a) 在式(I')的一些实施方案中，R₂₁是H。

[0142] (13b) 在式(I')的一些实施方案中，R₂₁是(C₁-C₃) 烷基（例如，甲基、乙基、丙基或异

丙基)。在其它实施方案中, R_{21} 是甲基。在其它实施方案中, R_{21} 是乙基。

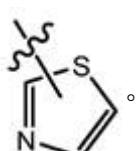
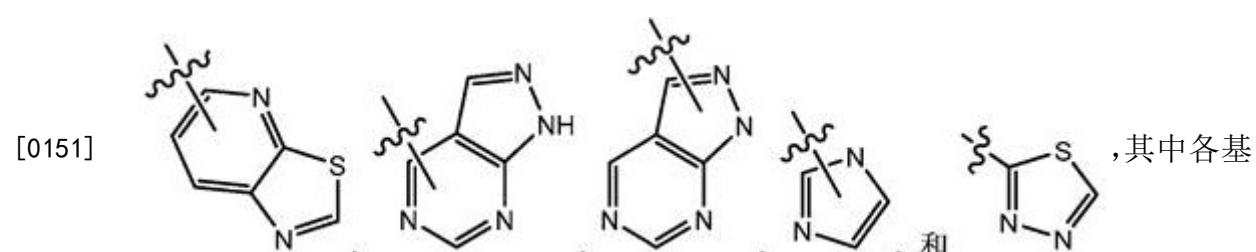
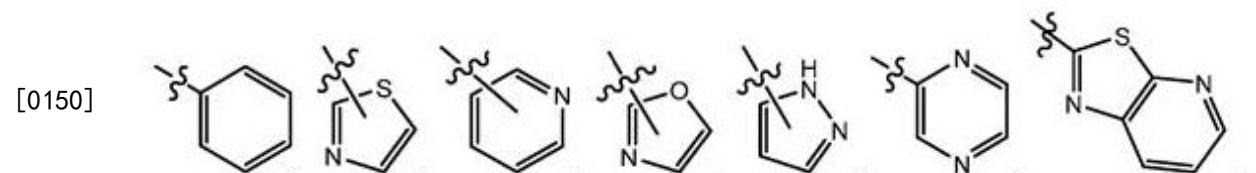
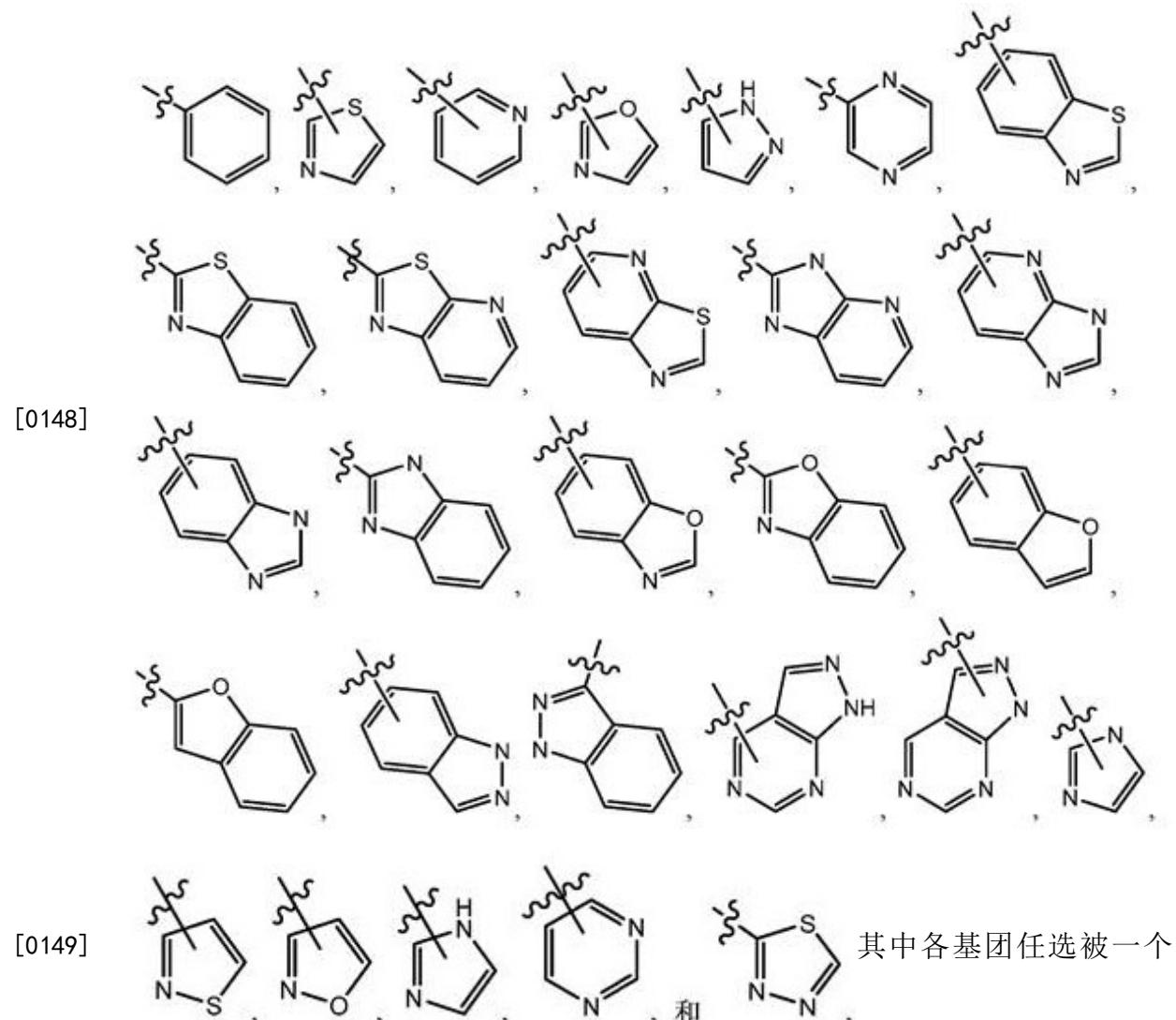
[0143] (14a) 在式(I')的一些实施方案中, R_{22} 是H。

[0144] (14b) 在式(I')的一些实施方案中, R_{22} 是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C_1-C_4)烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基): NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)\text{烷基})_2$ (例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如, 吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基等)。在其它实施方案中, R_{22} 是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C_1-C_4)烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基): NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $N((C_1-C_4)\text{烷基})_2$ 和包含1-3个选自N、O和S的杂原子的6-元杂环。在另一些实施方案中, R_{22} 是任选被二甲基氨基、二乙基氨基或吗啉基取代的乙基、丙基或丁基。

[0145] (14c) 在式(I')的一些实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有1-2个选自N、O和S的另外的杂原子的5-元杂环基。在其它实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有1-2个选自N、O和S的另外的杂原子的6-元杂环。在另一些实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基。

[0146] (15a) 在式(I')的一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的(C_6-C_{10})芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的苯基。

[0147] (15b) 在式(I')的一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如, 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、二噻唑基、哌啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基、噻唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基等)。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含5-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含与6-元环稠合的5-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 选自:



团任选被一个或多个R₁₁取代。在其它实施方案中,R₁是

[0152] (16a) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是甲基。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一至两个R₁₂取代的丙基。

[0153] (16b) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是CF₃。

[0154] (16c) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0155] (16d) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是F。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是Cl。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是Br。

[0156] (16e) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是NO₂、OH或CN。

[0157] (16f) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)R₁₃或C(O)OR₁₃。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)OCH₂CH₃。

[0158] (16g) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)NR₁₃R₁₄或NR₁₃R₁₄。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)NR₁₃R₁₄或NH₂。

[0159] (16h) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是环丙基。

[0160] (16i) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。

[0161] (16j) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₆-C₁₀)芳基。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的苯基。

[0162] (16k) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基等),其包含1-3个选自N、O和S的杂原子。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的包含6-元环的杂芳基(例如,吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基等)。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的吡啶基。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是吡啶基。

[0163] (17a) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₂是(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0164] (17b) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₂是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)。

[0165] (17c) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₂是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、

乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0166] (17d) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₂是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0167] (17e) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₂是NO₂、OH或CN。

[0168] (17f) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₂是(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0169] (17g) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₂是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等),其包含1-3个选自N、O和S的杂原子。在其它实施方案中,至少一个R₁₂是哌啶基、哌嗪基或吗啉基。在另一些实施方案中,至少一个R₁₂是吗啉基。

[0170] (17h) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₂是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C₆-C₁₀)芳基:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)、(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。

[0171] (17i) 在式(I')的一些实施方案中,R₁₂是包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基等),其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)、(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。在其它实施方案中,至少一个R₁₂是包含与6-元环稠合的5-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0172] (18a) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₃是H。

[0173] (18b) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₃是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基):卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是甲基、乙基或丙基。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代:NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代:N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自二甲基氨基和包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环的取代基取代。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自二甲基氨基、吗啉基、哌啶基或哌嗪基的取代基取代。在另一些实施方案中,至少一个R₁₃是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被二甲基氨基或吗啉基取代。

[0174] (18c) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₃是(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0175] (18d) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个R₁₃是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等),其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环,其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。

的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个 R_{13} 是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被以下取代基取代:(C_1-C_4)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)\text{烷基})_2$ (例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)或包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个 R_{13} 是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被以下取代基取代:(C_1-C_4)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、 $N((C_1-C_4)\text{烷基})_2$ (例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)或包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在另一些实施方案中,至少一个 R_{13} 是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被甲基、二甲基氨基或吗啉基取代。

[0176] (19a) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个 R_{14} 是H。

[0177] (19b) 在式(I')的一些实施方案中,至少一个 R_{14} 是(C_1-C_3)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。

[0178] (20a) 在式(I')的一些实施方案中,m是0或1。

[0179] (20b) 在式(I')的一些实施方案中,m是0。

[0180] (20c) 在式(I')的一些实施方案中,m是1。

[0181] (21a) 在式(I')的一些实施方案中,n是0或1。

[0182] (21b) 在式(I')的一些实施方案中,n是0。

[0183] (21c) 在式(I')的一些实施方案中,n是1。

[0184] (22a) 在式(I')的一些实施方案中,p是0、1、2、3或4。在其它实施方案中,p是0、1、2或3。在其它实施方案中,p是0、1或2。

[0185] (22b) 在式(I')的一些实施方案中,p是0或1。

[0186] (22c) 在式(I')的一些实施方案中,p是1或2。在其它实施方案中,p是2或3。

[0187] (22d) 在式(I')的一些实施方案中,p是0。在其它实施方案中,p是1。在其它实施方案中,p是2。在其它实施方案中,p是3。在其它实施方案中,p是4。

[0188] (23a) 在式(I')的一些实施方案中, R_5 是H。

[0189] (23b) 在式(I')的一些实施方案中, R_5 是(C_1-C_4)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)。

[0190] (24a) 在式(I')的一些实施方案中, R_{23} 是H。

[0191] (24b) 在式(I')的一些实施方案中, R_{23} 是 NH_2 。

[0192] (25a) 在式(I')的一些实施方案中,r是0或1。在其它实施方案中,r是1或2。

[0193] (25b) 在式(I')的一些实施方案中,r是0。

[0194] (25c) 在式(I')的一些实施方案中,r是1。

[0195] (25d) 在式(I')的一些实施方案中,r是2。

[0196] (26a) 在式(I')的一些实施方案中,q是0或1。在其它实施方案中,q是1或2。

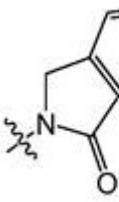
[0197] (26b) 在式(I')的一些实施方案中,q是0。

[0198] (26c) 在式(I')的一些实施方案中,q是1。

[0199] (26d) 在式(I')的一些实施方案中,q是2。

[0200] (27a) 在式(I')的一些实施方案中,s是1。

[0201] (27b) 在式(I')的一些实施方案中,s是2。

[0202] 在式(I')的一些实施方案中,R₅是

[0203] 在式(I')的一些实施方案中,对于任一X₁、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R_{5'}、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、m、n、p、q、r和s定义的各取代基可与对于其余X₁、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R_{5'}、R₆、R₇、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、m、n、p、q、r和s定义的任一取代基组合。

[0204] (28) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义。

[0205] (29) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义且m如(20b)中定义。

[0206] (30) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义且R₂如(1a)中定义。

[0207] (31) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义且n如(21b)中定义。

[0208] (32) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21b)中定义且R₄如(3a)中定义。

[0209] (33) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3a)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0210] (34) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21b)中定义且R₄如(3b)中定义。

[0211] (35) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0212] (36) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义且X₁如(4b)中定义。

[0213] (37) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义,X₁如(4b)中定义且R₆如(5a)中定义。

[0214] (38) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义且n如(21c)中定义。

[0215] (39) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21c)中定义且R₄如(3a)中定义。

[0216] (40) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3a)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0217] (41) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21c)中定义且R₄如(3b)中定义。

[0218] (42) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0219] (43) 在一些实施方案中,R₁如(15a)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义且X₁如(4b)中定义。

- [0220] (44) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。
- [0221] (45) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义且 m 如 (20c) 中定义。
- [0222] (46) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义且 R_2 如 (1a) 中定义。
- [0223] (47) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义且 R_3 如 (2a) 中定义。
- [0224] (48) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义且 n 如 (21b) 中定义。
- [0225] (49) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。
- [0226] (50) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。
- [0227] (51) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。
- [0228] (52) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。
- [0229] (53) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义且 X_1 如 (4b) 中定义。
- [0230] (54) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。
- [0231] (55) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义且 n 如 (21c) 中定义。
- [0232] (56) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。
- [0233] (57) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。
- [0234] (58) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。
- [0235] (59) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。
- [0236] (60) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义且 X_1 如 (4b) 中定义。
- [0237] (61) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。
- [0238] (62) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义。
- [0239] (63) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义且 m 如 (20b) 中定义。
- [0240] (64) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义且 R_2 如 (1a) 中定义。

[0241] (65) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义且 n 如 (21b) 中定义。

[0242] (66) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。

[0243] (67) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0244] (68) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。

[0245] (69) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0246] (70) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义且 X_1 如 (4b) 中定义。

[0247] (71) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。

[0248] (72) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义且 n 如 (21c) 中定义。

[0249] (73) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。

[0250] (74) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0251] (75) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。

[0252] (76) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0253] (77) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义且 X_1 如 (4b) 中定义。

[0254] (78) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。

[0255] (79) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义。

[0256] (80) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义且 R_2 如 (1a) 中定义。

[0257] (81) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义且 R_3 如 (2a) 中定义。

[0258] (82) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义且 n 如 (21b) 中定义。

[0259] (83) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。

[0260] (84) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0261] (85) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3

如(2a)中定义,n如(21b)中定义且R₄如(3b)中定义。

[0262] (86) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0263] (87) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义且X₁如(4b)中定义。

[0264] (88) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义,X₁如(4b)中定义且R₆如(5a)中定义。

[0265] (89) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义且n如(21c)中定义。

[0266] (90) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义且R₄如(3a)中定义。

[0267] (91) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3a)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0268] (92) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义且R₄如(3b)中定义。

[0269] (93) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0270] (94) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义且X₁如(4b)中定义。

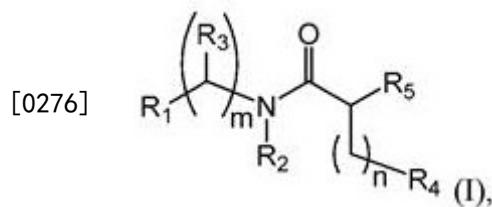
[0271] (95) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义,X₁如(4b)中定义且R₆如(5a)中定义。

[0272] (96) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义且X₁如(4a)中定义。

[0273] (97) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义,X₁如(4b)中定义,R₆如(5a)中定义且R₅如(23a)中定义。

[0274] (98) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20b)中定义,R₂如(1a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义,X₁如(4b)中定义,R₆如(5a)中定义且R₅如(23b)中定义。

[0275] 在一些实施方案中,式(I')化合物具有式(I)的结构:



[0277] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:

[0278] R_1 是(C_6-C_{10})芳基或包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{11} 取代;

[0279] 各 R_{11} 独立地选自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 OH 、 CN 、 $C(O)R_{13}$ 、 $C(O)OR_{13}$ 、 $C(O)NR_{13}R_{14}$ 、 $NR_{13}R_{14}$ 、(C_3-C_7)环烷基、包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基、(C_6-C_{10})芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{12} 取代;

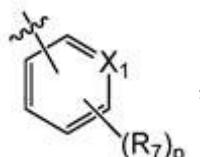
[0280] 各 R_{12} 独立地选自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 OH 、 CN 、(C_3-C_7)环烷基、包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基、(C_6-C_{10})芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、卤素、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂、(C_3-C_7)环烷基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基;

[0281] 各 R_{13} 独立地选自H、(C_1-C_4)烷基、(C_3-C_7)环烷基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基,其中所述烷基、环烷基和杂环基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C_1-C_4)烷基、卤素、 OH 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基;

[0282] 各 R_{14} 独立地是H或(C_1-C_3)烷基;

[0283] R_2 是H或(C_1-C_3)烷基;

[0284] R_3 是H或(C_1-C_3)烷基;



[0285] R_4 是(C_1-C_3)烷基或

[0286] X_1 是N或 CR_6 ;

[0287] R_6 是H、(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 OH 或 CN ;

[0288] 各 R_7 独立地选自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、卤素、 NO_2 、 NH_2 、 OH 和 CN ;

[0289] R_5 是 $NR_{15}R_{16}$;

[0290] R_{15} 是H或(C_1-C_3)烷基;

[0291] R_{16} 是(C_6-C_{10})芳基或包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个 R_{18} 取代;或

[0292] R_{15} 和 R_{16} 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含1或2个选自N、O和S的另外的杂原子和任选被一个或多个氧代基团取代的5-或6-元杂环基,其中所述杂环基与任选被一个或多个 R_{19} 取代的苯环稠合;

[0293] 各 R_{18} 独立地选自(C_1-C_4)烷基、(C_1-C_4)烷氧基、(C_1-C_4)卤代烷基、(C_1-C_4)卤代烷氧基、卤素、 $C(O)O(C_1-C_4)$ 烷基、 NO_2 、 $C(O)NH(C_1-C_4)$ 烷基、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基和 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂,其中所述烷基任选被一个或多个独立地选自卤素、 OH 、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基和 $N((C_1-C_4)$ 烷

基)₂的取代基取代；

[0294] 各R₁₉独立地选自卤素、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₇)环烯基、(C₆-C₁₀)芳基、NH-(C₆-C₁₀)芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基，其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个R₂₀取代；

[0295] 各R₂₀独立地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、C(O)OH、C(O)O(C₁-C₄)烷基、C(O)NR₂₁R₂₂、NH₂、OH、CN、O(CH₂)₀₋₃-(C₆-C₁₀)芳基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的(CH₂)₀₋₃-杂环基，其中所述杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素和C(O)O(C₁-C₄)烷基；

[0296] R₂₁是H或(C₁-C₃)烷基；

[0297] R₂₂是H或(C₁-C₄)烷基，所述(C₁-C₄)烷基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：NH₂、NH(C₁-C₄)烷基、N((C₁-C₄)烷基)₂和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基；或

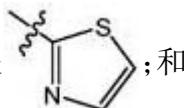
[0298] R₂₁和R₂₂与它们所连接的氮原子一起形成任选含有1-2个选自N、O和S的另外的杂原子的5-或6-元杂环基；

[0299] m和n各自独立地是0或1；且

[0300] p是0、1、2、3或4；

[0301] 条件是当m是0，n是0，p是0，R₁₅和R₁₆与它们所连接的氮原子一起形成未取代的异

吗啉酮且R₆是H时，则R₁不是



[0302] 条件是R₄不是4-氟-2-羟苯基。

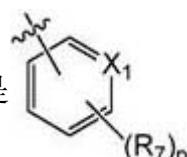
[0303] (1a) 在式(I)的一些实施方案中，R₂是H。

[0304] (1b) 在式(I)的一些实施方案中，R₂是(C₁-C₃)烷基(例如，甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中，R₂是甲基。在其它实施方案中，R₂是乙基。

[0305] (2a) 在式(I)的一些实施方案中，R₃是H。

[0306] (2b) 在式(I)的一些实施方案中，R₃是(C₁-C₃)烷基(例如，甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中，R₃是甲基。在其它实施方案中，R₃是乙基。

[0307] (3a) 在式(I)的一些实施方案中，R₄是(C₁-C₃)烷基(例如，甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中，R₄是甲基。在其它实施方案中，R₄是乙基。



[0308] (3b) 在式(I)的一些实施方案中，R₄是

(例如，苯基、2-吡啶基、3-吡

啶基或4-吡啶基)。

[0309] (4a) 在式(I)的一些实施方案中，X₁是N。

[0310] (4b) 在式(I)的一些实施方案中，X₁是CR₆。

[0311] (5a) 在式(I)的一些实施方案中，R₆是H。

[0312] (5b) 在式(I)的一些实施方案中，R₆是(C₁-C₄)烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0313] (5c) 在式(I)的一些实施方案中, R_6 是 (C_1-C_4) 卤代烷基(例如, CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3) 或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基(例如, OCH_2F 、 $OCHF_2$ 或 OCF_3)。

[0314] (5d) 在式(I)的一些实施方案中, R_6 是 (C_1-C_4) 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0315] (5e) 在式(I)的一些实施方案中, R_6 是卤素(例如, F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中, R_6 是F或Cl。在另一些实施方案中, R_6 是F。

[0316] (5f) 在式(I)的一些实施方案中, R_6 是 NO_2 、 NH_2 、OH或CN。在另一些实施方案中, R_6 是 NO_2 或 NH_2 。

[0317] (6a) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个 R_7 是 (C_1-C_4) 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0318] (6b) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个 R_7 是 (C_1-C_4) 卤代烷基(例如, CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3) 或 (C_1-C_4) 卤代烷氧基(例如, OCH_2F 、 $OCHF_2$ 或 OCF_3)。

[0319] (6c) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个 R_7 是 (C_1-C_4) 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0320] (6d) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个 R_7 是卤素(例如, F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中, 至少一个 R_7 是F或Cl。在另一些实施方案中, 至少一个 R_7 是F。

[0321] (6e) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个 R_7 是 NO_2 、 NH_2 、OH或CN。在另一些实施方案中, 至少一个 R_7 是 NO_2 或 NH_2 。

[0322] (6f) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个 R_7 是卤素(例如, F、Cl、Br或I)且至少一个 R_7 是OH。

[0323] (6g) 在式(I)的一些实施方案中, 一个 R_7 是卤素(例如, F、Cl、Br或I)且一个 R_7 是OH。

[0324] (7a) 在式(I)的一些实施方案中, R_5 是 $NR_{15}R_{16}$ 。

[0325] (7b) 在式(I)的一些实施方案中, R_5 是 $N(H)-$ 苯基。

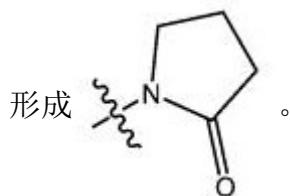
[0326] (8a) 在式(I)的一些实施方案中, R_{15} 是H。

[0327] (8b) 在式(I)的一些实施方案中, R_{15} 是 (C_1-C_3) 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中, R_{15} 是甲基。在其它实施方案中, R_{15} 是乙基。

[0328] (9a) 在式(I)的一些实施方案中, R_{16} 是任选被一个或多个 R_{18} 取代的 (C_6-C_{10}) 芳基。在其它实施方案中, R_{16} 是任选被一个或多个 R_{18} 取代的苯基。在另一些实施方案中, R_{16} 是任选被一至三个 R_{18} 取代的苯基。

[0329] (9b) 在式(I)的一些实施方案中, R_{16} 是任选被一个或多个 R_{18} 取代的包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如, 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基等)。在另一些实施方案中, R_{16} 是任选被一个或多个 R_{18} 取代的2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

[0330] (9c) 在式(I)的一些实施方案中, R_{15} 和 R_{16} 与它们所连接的氮原子一起形成任选包含1或2个选自N、O和S的另外的杂原子且任选被一个或多个氧代基团取代的5-或6-元杂环基(例如, 吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基等)。在其它实施方案中, R_{15} 和 R_{16} 与它们所连接的氮原子一起



[0331] (10a) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₈是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基):卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)和N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的甲基或乙基:卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)和N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是甲基或乙基。

[0332] (10b) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₈是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0333] (10c) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₈是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)。

[0334] (10d) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₈是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是F或Br。

[0335] (10e) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₈是C(0)O(C₁-C₄)烷基或C(0)NH(C₁-C₄)烷基,其中所述烷基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)和N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是C(0)O(C₁-C₄)烷基。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是任选被一个或多个OH取代的C(0)NH(C₁-C₄)烷基。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是C(0)OCH₃。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是C(0)N(H)CH₂CH(OH)CH₂OH。

[0336] (10f) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₈是NO₂、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)或N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基),其中所述烷基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)和N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₈是NO₂。

[0337] (11a) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是F、Cl或Br。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是F。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是Cl。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是Br。

[0338] (11b) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0339] (11c) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是(C₄-C₇)环烯基(例如,环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是环己烯基。

[0340] (11d) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的(C₆-C₁₀)芳基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一至三个R₂₀取代的苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是苯基。

[0341] (11e) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的NH-(C₆-C₁₀)芳基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的NH-苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一至三个R₂₀取代的NH-苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是NH-苯基。

[0342] (11f) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、噁唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基等)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的吡唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基或喹啉基。

[0343] (12a) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是甲基或乙基。

[0344] (12b) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是甲氧基。

[0345] (12c) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是CF₃或0CF₃。

[0346] (12d) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是F。

[0347] (12e) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(0)OH或C(0)O(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(0)OH或C(0)OCH₃。

[0348] (12f) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是NH₂、OH或CN。

[0349] (12g) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(0)NR₂₁R₂₂。

[0350] (12h) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是O(CH₂)₀₋₃-(C₆-C₁₀)芳基。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是OCH₂-苯基。

[0351] (12i) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的(CH₂)₀₋₃-杂环基,其中所述杂环基选自吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等,且任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)和C(0)O(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)。在其它实施方案中,至少一个R₂₀是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代

的 $(\text{CH}_2)_{0-1}$ - 杂环: (C_1-C_4) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、 (C_1-C_4) 烷氧基 (例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、 (C_1-C_4) 卤代烷基 (例如, CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3)、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基 (例如, OCH_2F 、 OCHF_2 或 OCF_3)、卤素 (例如, F、Cl、Br 或 I) 和 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)。在其它实施方案中, 至少一个 R_{20} 是 CH_2 - 吡咯烷基、 CH_2 - 呲嗪基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: (C_1-C_4) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、 (C_1-C_4) 烷氧基 (例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、 (C_1-C_4) 卤代烷基 (例如, CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3)、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基 (例如, OCH_2F 、 OCHF_2 或 OCF_3)、卤素 (例如, F、Cl、Br 或 I) 和 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)。在其它实施方案中, 至少一个 R_{20} 是 CH_2 - 吡咯烷基、 CH_2 - 呲嗪基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: (C_1-C_4) 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基) 或 $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ 烷基 (例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)。在其它实施方案中, 至少一个 R_{20} 是 CH_2 - 吡咯烷基、 CH_2 - 呲嗪基、吗啉基或哌嗪基, 其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基任选被甲基、乙基或 $\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 叔丁基取代。

[0352] (13a) 在式(I)的一些实施方案中, R_{21} 是H。

[0353] (13b) 在式(I)的一些实施方案中, R_{21} 是 (C_1 - C_3) 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中, R_{21} 是甲基。在其它实施方案中, R_{21} 是乙基。

[0354] (14a) 在式(I)的一些实施方案中, R_{22} 是 H。

[0355] (14b) 在式(I)的一些实施方案中, R_{22} 是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 (C_1 - C_4) 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基) : NH_2 , $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂ (例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基) 和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如, 吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧化杂环己烷基等)。在其它实施方案中, R_{22} 是任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代的 (C_1 - C_4) 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基) : NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂ 和包含1-3个选自N、O和S的杂原子的6-元杂环。在另一些实施方案中, R_{22} 是任选被二甲基氨基、二乙基氨基或吗啉基取代的乙基、丙基或丁基。

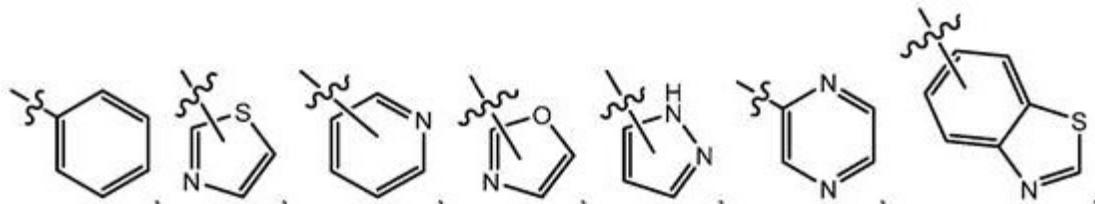
[0356] (14c) 在式(I)的一些实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有1-2个选自N、O和S的另外的杂原子的5-元杂环基。在其它实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有1-2个选自N、O和S的另外的杂原子的6-元杂环。在另一些实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基。

[0357] (15a) 在式(I)的一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的 (C_6-C_{10}) 芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的 苯基。

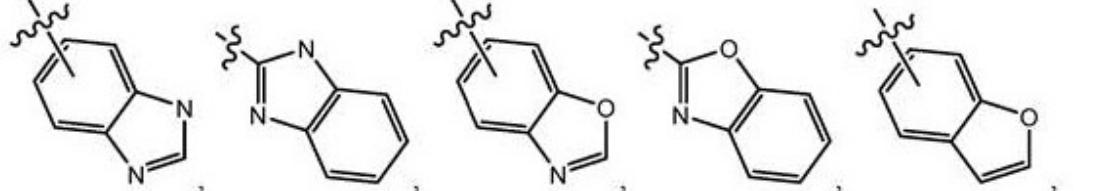
[0358] (15b) 在式(I)的一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如, 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基、噻唑并吡啶基、

吡唑并嘧啶基等)。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含5-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含与6-元环稠合的5-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 选自:

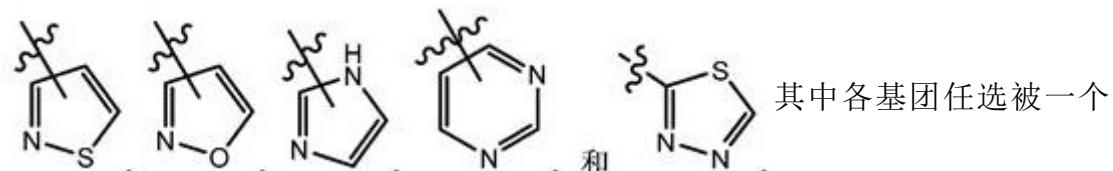
[0359]



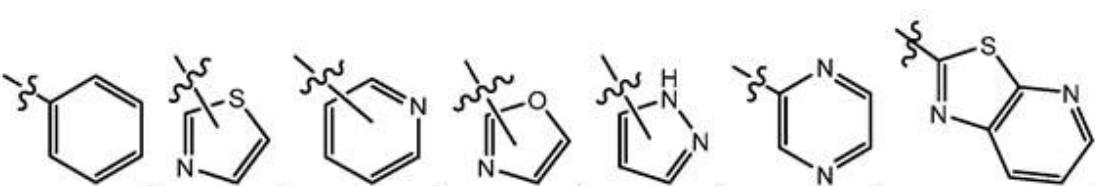
[0360]

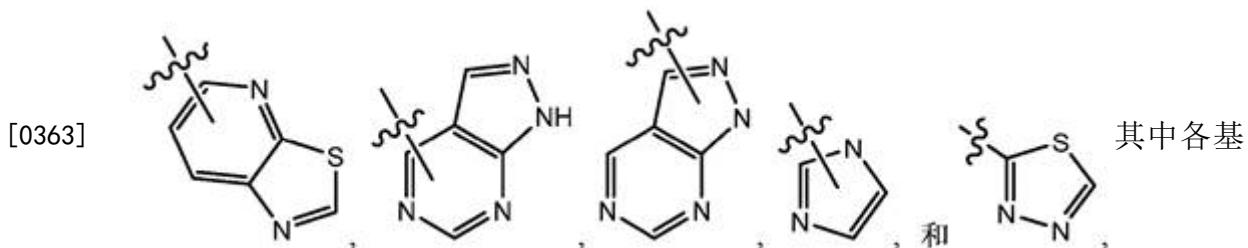


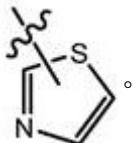
[0361]



[0362]





。

[0364] (16a) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是甲基。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一至两个R₁₂取代的丙基。

[0365] (16b) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是CF₃。

[0366] (16c) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0367] (16d) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是F。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是Cl。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是Br。

[0368] (16e) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是NO₂、OH或CN。

[0369] (16f) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)R₁₃或C(O)OR₁₃。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)OCH₂CH₃。

[0370] (16g) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)NR₁₃R₁₄或NR₁₃R₁₄。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)NR₁₃R₁₄或NH₂。

[0371] (16h) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是环丙基。

[0372] (16i) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。

[0373] (16j) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₆-C₁₀)芳基。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的苯基。

[0374] (16k) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑

基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基等), 其包含1-3个选自N、O和S的杂原子。在其它实施方案中, 至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的包含6-元环的杂芳基(例如, 吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基等)。在其它实施方案中, 至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的吡啶基。在另一些实施方案中, 至少一个R₁₁是吡啶基。

[0375] (17a) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个R₁₂是(C₁-C₄)烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0376] (17b) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个R₁₂是(C₁-C₄)卤代烷基(例如, CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如, OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)。

[0377] (17c) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个R₁₂是(C₁-C₄)烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0378] (17d) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个R₁₂是卤素(例如, F、Cl、Br或I)。

[0379] (17e) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个R₁₂是NO₂、OH或CN。

[0380] (17f) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个R₁₂是(C₃-C₇)环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0381] (17g) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个R₁₂是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如, 吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等), 其包含1-3个选自N、O和S的杂原子。在其它实施方案中, 至少一个R₁₂是哌啶基、哌嗪基或吗啉基。在另一些实施方案中, 至少一个R₁₂是吗啉基。

[0382] (17h) 在式(I)的一些实施方案中, 至少一个R₁₂是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C₆-C₁₀)芳基: (C₁-C₄)烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如, CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如, OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)、卤素(例如, F、Cl、Br或I)、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)、(C₃-C₇)环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如, 吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。

[0383] (17i) 在式(I)的一些实施方案中, R₁₂是包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如, 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基等), 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: (C₁-C₄)烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如, CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如, OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)、卤素(例如, F、Cl、Br或I)、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)。

氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)、(C_3-C_7)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。在其它实施方案中,至少一个 R_{12} 是包含与6-元环稠合的5-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和(C_3-C_7)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0384] (18a) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个 R_{13} 是H。

[0385] (18b) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个 R_{13} 是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C_1-C_4)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基):卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。在其它实施方案中,至少一个 R_{13} 是甲基、乙基或丙基。在其它实施方案中,至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代: $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代:二甲基氨基和包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自二甲基氨基、吗啉基、哌啶基或哌嗪基的取代基取代。在另一些实施方案中,至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基,其中所述乙基、丙基和丁基任选被二甲基氨基或吗啉基取代。

[0386] (18c) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个 R_{13} 是(C_3-C_7)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0387] (18d) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个 R_{13} 是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等),其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C_1-C_4)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)

基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环,其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被以下取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中,至少一个R₁₃是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被以下取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基),N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)或包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在另一些实施方案中,至少一个R₁₃是吗啉基、哌啶基或哌嗪基,其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被甲基、二甲基氨基或吗啉基取代。

[0388] (19a) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₄是H。

[0389] (19b) 在式(I)的一些实施方案中,至少一个R₁₄是(C₁-C₃)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。

[0390] (20a) 在式(I)的一些实施方案中,m是0或1。

[0391] (20b) 在式(I)的一些实施方案中,m是0。

[0392] (20c) 在式(I)的一些实施方案中,m是1。

[0393] (21a) 在式(I)的一些实施方案中,n是0或1。

[0394] (21b) 在式(I)的一些实施方案中,n是0。

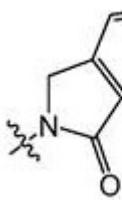
[0395] (21c) 在式(I)的一些实施方案中,n是1。

[0396] (22a) 在式(I)的一些实施方案中,p是0、1、2、3或4。在其它实施方案中,p是0、1、2或3。在其它实施方案中,p是0、1或2。

[0397] (22b) 在式(I)的一些实施方案中,p是0或1。

[0398] (22c) 在式(I)的一些实施方案中,p是1或2。在其它实施方案中,p是2或3。

[0399] (22d) 在式(I)的一些实施方案中,p是0。在其它实施方案中,p是1。在其它实施方案中,p是2。在其它实施方案中,p是3。在其它实施方案中,p是4。



[0400] 在式(I)的一些实施方案中, R_5 是

[0401] 在式(I)的一些实施方案中, 对于任一 X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 m 、 n 、 p 和 q 定义的各取代基可与对于其余 X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 m 、 n 、 p 和 q 定义的任一取代基组合。

[0402] (23) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义。

[0403] (24) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义且 m 如(20b) 中定义。

[0404] (25) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义且 R_2 如(1a) 中定义。

[0405] (26) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义且 n 如(21b) 中定义。

[0406] (27) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21b) 中定义且 R_4 如(3a) 中定义。

[0407] (28) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21b) 中定义, R_4 如(3a) 中定义且 R_5 如(7a) 中定义。

[0408] (29) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21b) 中定义且 R_4 如(3b) 中定义。

[0409] (30) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21b) 中定义, R_4 如(3b) 中定义且 R_5 如(7a) 中定义。

[0410] (31) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21b) 中定义, R_4 如(3b) 中定义, R_5 如(7a) 中定义且 X_1 如(4b) 中定义。

[0411] (32) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21b) 中定义, R_4 如(3b) 中定义, R_5 如(7a) 中定义, X_1 如(4b) 中定义且 R_6 如(5a) 中定义。

[0412] (33) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义且 n 如(21c) 中定义。

[0413] (34) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21c) 中定义且 R_4 如(3a) 中定义。

[0414] (35) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21c) 中定义, R_4 如(3a) 中定义且 R_5 如(7a) 中定义。

[0415] (36) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21c) 中定义且 R_4 如(3b) 中定义。

[0416] (37) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21c) 中定义, R_4 如(3b) 中定义且 R_5 如(7a) 中定义。

[0417] (38) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21c) 中定义, R_4 如(3b) 中定义, R_5 如(7a) 中定义且 X_1 如(4b) 中定义。

[0418] (39) 在一些实施方案中, R_1 如(15a) 中定义, m 如(20b) 中定义, R_2 如(1a) 中定义, n 如(21c) 中定义, R_4 如(3b) 中定义, R_5 如(7a) 中定义, X_1 如(4b) 中定义且 R_6 如(5a) 中定义。

- [0419] (40) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义且 m 如 (20c) 中定义。
- [0420] (41) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义且 R_2 如 (1a) 中定义。
- [0421] (42) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义且 R_3 如 (2a) 中定义。
- [0422] (43) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义且 n 如 (21b) 中定义。
- [0423] (44) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。
- [0424] (45) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。
- [0425] (46) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。
- [0426] (47) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。
- [0427] (48) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义且 X_1 如 (4b) 中定义。
- [0428] (49) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。
- [0429] (50) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义且 n 如 (21c) 中定义。
- [0430] (51) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。
- [0431] (52) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。
- [0432] (53) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。
- [0433] (54) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。
- [0434] (55) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义且 X_1 如 (4b) 中定义。
- [0435] (56) 在一些实施方案中, R_1 如 (15a) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。
- [0436] (57) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义。
- [0437] (58) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义且 m 如 (20b) 中定义。
- [0438] (59) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义且 R_2 如 (1a) 中定义。
- [0439] (60) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义且 n 如 (21b) 中定义。

[0440] (61) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。

[0441] (62) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0442] (63) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。

[0443] (64) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0444] (65) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义且 X_1 如 (4b) 中定义。

[0445] (66) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。

[0446] (67) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义且 n 如 (21c) 中定义。

[0447] (68) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。

[0448] (69) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0449] (70) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。

[0450] (71) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0451] (72) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义且 X_1 如 (4b) 中定义。

[0452] (73) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20b) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, n 如 (21c) 中定义, R_4 如 (3b) 中定义, R_5 如 (7a) 中定义, X_1 如 (4b) 中定义且 R_6 如 (5a) 中定义。

[0453] (74) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义。

[0454] (75) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义且 R_2 如 (1a) 中定义。

[0455] (76) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义且 R_3 如 (2a) 中定义。

[0456] (77) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义且 n 如 (21b) 中定义。

[0457] (78) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3a) 中定义。

[0458] (79) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义, R_4 如 (3a) 中定义且 R_5 如 (7a) 中定义。

[0459] (80) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3 如 (2a) 中定义, n 如 (21b) 中定义且 R_4 如 (3b) 中定义。

[0460] (81) 在一些实施方案中, R_1 如 (15b) 中定义, m 如 (20c) 中定义, R_2 如 (1a) 中定义, R_3

如(2a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0461] (82) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义且X₁如(4b)中定义。

[0462] (83) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21b)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义,X₁如(4b)中定义且R₆如(5a)中定义。

[0463] (84) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义且n如(21c)中定义。

[0464] (85) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义且R₄如(3a)中定义。

[0465] (86) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3a)中定义且R₅如(7a)中定义。

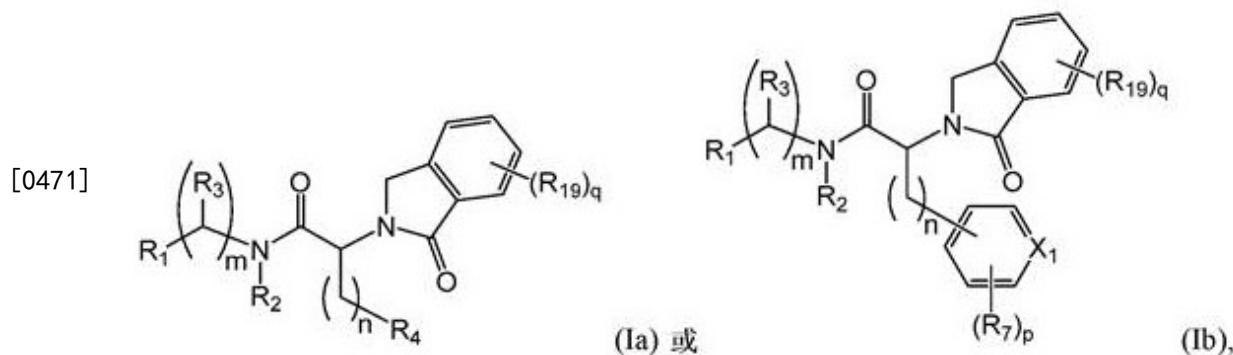
[0466] (87) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义且R₄如(3b)中定义。

[0467] (88) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义且R₅如(7a)中定义。

[0468] (89) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义且X₁如(4b)中定义。

[0469] (90) 在一些实施方案中,R₁如(15b)中定义,m如(20c)中定义,R₂如(1a)中定义,R₃如(2a)中定义,n如(21c)中定义,R₄如(3b)中定义,R₅如(7a)中定义,X₁如(4b)中定义且R₆如(5a)中定义。

[0470] 在其它实施方案中,式(I')化合物具有式(Ia)或(Ib)的结构:



[0472] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体,其中:

[0473] R₁是(C₆-C₁₀)芳基或包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个R₁₁取代;

[0474] 各R₁₁独立地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、NO₂、OH、CN、C(O)R₁₃、C(O)OR₁₃、C(O)NR₁₃R₁₄、NR₁₃R₁₄、(C₃-C₇)环烷基、包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基、(C₆-C₁₀)芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基,其中所述烷基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基各自任选被一个或多个R₁₂取代;

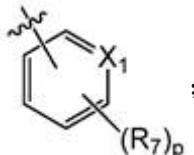
[0475] 各R₁₂独立地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、NO₂、OH、CN、(C₃-C₇)环烷基、包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基、(C₆-C₁₀)芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基，其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基、N((C₁-C₄)烷基)₂、(C₃-C₇)环烷基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基；

[0476] 各R₁₃独立地选自H、(C₁-C₄)烷基、(C₃-C₇)环烷基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基，其中所述烷基、环烷基和杂环基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：(C₁-C₄)烷基、卤素、OH、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基、N((C₁-C₄)烷基)₂和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基；

[0477] 各R₁₄独立地是H或(C₁-C₃)烷基；

[0478] R₂是H或(C₁-C₃)烷基；

[0479] R₃是H或(C₁-C₃)烷基；



[0480] R₄是(C₁-C₃)烷基或

[0481] X₁是N或CR₆；

[0482] R₆是H、(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、NO₂、NH₂、OH或CN；

[0483] 各R₇独立地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、NO₂、NH₂、OH和CN；

[0484] 各R₁₉独立地选自卤素、(C₃-C₇)环烷基、(C₄-C₇)环烯基、(C₆-C₁₀)芳基、NH-(C₆-C₁₀)芳基和包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基，其中所述芳基和杂芳基各自任选被一个或多个R₂₀取代；

[0485] 各R₂₀独立地选自(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素、C(O)OH、C(O)O(C₁-C₄)烷基、C(O)NR₂₁R₂₂、NH₂、OH、CN、O(CH₂)₀₋₃-(C₆-C₁₀)芳基和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的(CH₂)₀₋₃-杂环基，其中所述杂环基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：(C₁-C₄)烷基、(C₁-C₄)烷氧基、(C₁-C₄)卤代烷基、(C₁-C₄)卤代烷氧基、卤素和C(O)O(C₁-C₄)烷基；

[0486] R₂₁是H或(C₁-C₃)烷基；

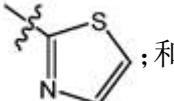
[0487] R₂₂是H或(C₁-C₄)烷基，所述(C₁-C₄)烷基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：NH₂、NH(C₁-C₄)烷基、N((C₁-C₄)烷基)₂和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基；或

[0488] R₂₁和R₂₂与它们所连接的氮原子一起形成任选含有1-2个选自N、O和S的杂原子的5-或6-元杂环基；

[0489] m和n各自独立地是0或1；且

[0490] p和q各自独立地是0、1、2、3或4；

[0491] 条件是当m是0，n是0，p是0，R₁₅和R₁₆与它们所连接的氮原子一起形成未取代的异

吲哚啉酮且R₆是H时,则R₁不是 ; 和

[0492] 条件是R₄不是4-氟-2-羟苯基。

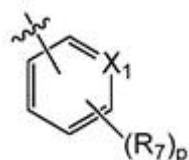
[0493] (101a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₂是H。

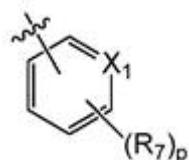
[0494] (101b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₂是(C₁-C₃)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中,R₂是甲基。在其它实施方案中,R₂是乙基。

[0495] (102a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₃是H。

[0496] (102b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₃是(C₁-C₃)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中,R₃是甲基。在其它实施方案中,R₃是乙基。

[0497] (103a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₄是(C₁-C₃)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中,R₄是甲基。在其它实施方案中,R₄是乙基。



[0498] (103b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₄是  (例如,苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基)。

[0499] (104a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,X₁是N。

[0500] (104b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,X₁是CR₆。

[0501] (105a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₆是H。

[0502] (105b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₆是(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0503] (105c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₆是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)。

[0504] (105d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₆是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0505] (105e) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₆是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,R₆是F或Cl。在另一些实施方案中,R₆是F。

[0506] (105f) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₆是NO₂、NH₂、OH或CN。在另一些实施方案中,R₆是NO₂或NH₂。

[0507] (106a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₇是(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0508] (106b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₇是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)。

[0509] (106c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₇是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0510] (106d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₇是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₇是F或Cl。在另一些实施方案中,至少一个R₇是F。

[0511] (106e) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₇是NO₂、NH₂、OH或CN。在另一

些实施方案中,至少一个R₇是NO₂或NH₂。

[0512] (106f) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₇是卤素(例如,F、Cl、Br或I)且至少一个R₇是OH。

[0513] (106g) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,一个R₇是卤素(例如,F、Cl、Br或I)且一个R₇是OH。

[0514] (111a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是F、Cl或Br。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是F。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是Cl。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是Br。

[0515] (111b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0516] (111c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是(C₄-C₇)环烯基(例如,环丁烯基、环戊烯基、环己烯基或环庚烯基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是环己烯基。

[0517] (111d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的(C₆-C₁₀)芳基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一至三个R₂₀取代的苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是苯基。

[0518] (111e) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的NH-(C₆-C₁₀)芳基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的NH-苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一至三个R₂₀取代的NH-苯基。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是NH-苯基。

[0519] (111f) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、吲哚基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、噁唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基等)。在其它实施方案中,至少一个R₁₉是任选被一个或多个R₂₀取代的吡唑基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、吲哚基或喹啉基。

[0520] (112a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是甲基或乙基。

[0521] (112b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是甲氧基。

[0522] (112c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是CF₃或0CF₃。

[0523] (112d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是F。

[0524] (112e) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(0)OH或C(0)O(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(0)OH或C(0)OCH₃。

[0525] (112f) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是NH₂、OH或CN。

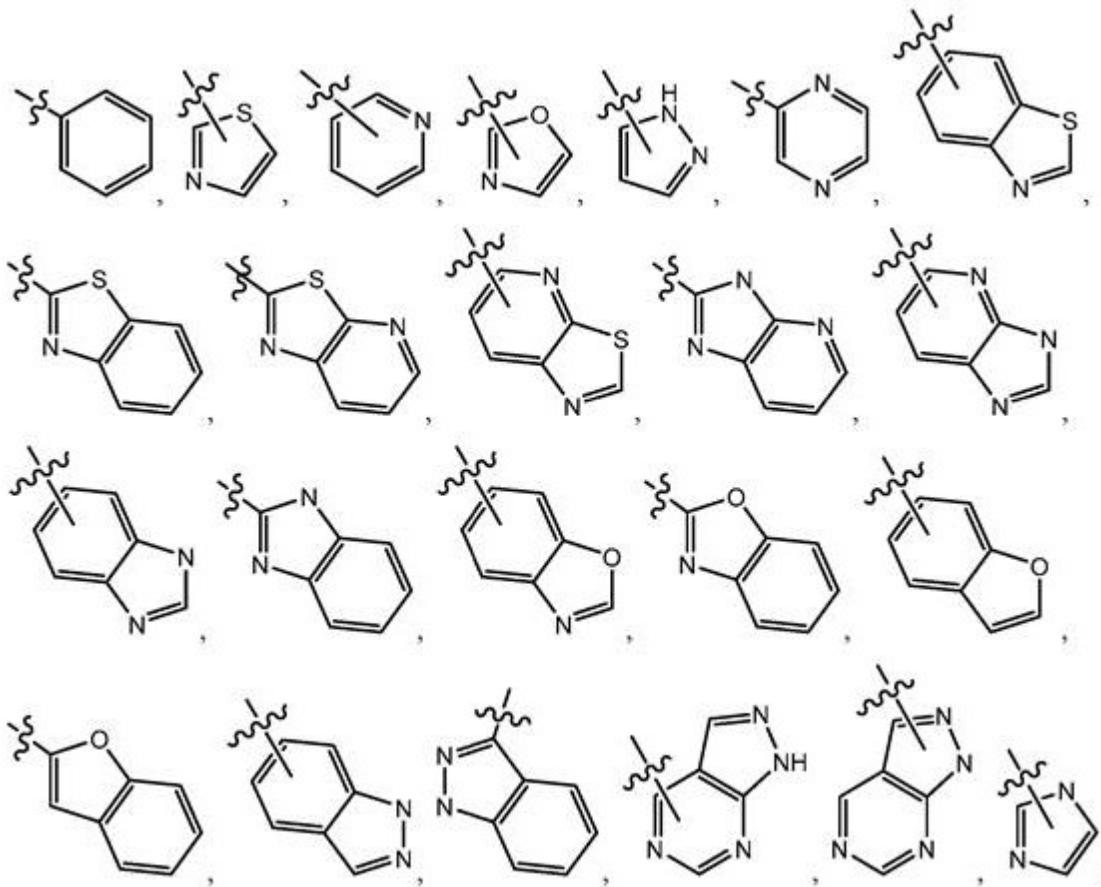
- [0526] (112g) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是C(0)NR₂₁R₂₂。
- [0527] (112h) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是O(CH₂)₀₋₃-(C₆-C₁₀)芳基。在另一些实施方案中,至少一个R₂₀是OCH₂-苯基。
- [0528] (112i) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₂₀是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的(CH₂)₀₋₃-杂环基,其中所述杂环基选自吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等,且任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)和C(0)O(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)。在其它实施方案中,至少一个R₂₀是(CH₂)₀₋₁-杂环,其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)和C(0)O(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)。在其它实施方案中,至少一个R₂₀是CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基,其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基各自任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)和C(0)O(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)。在其它实施方案中,至少一个R₂₀是CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基,其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基各自任选被一个或多个(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)或C(0)O(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基或叔丁基)取代。在其它实施方案中,至少一个R₂₀是CH₂-吡咯烷基、CH₂-哌嗪基、吗啉基或哌嗪基,其中所述吡咯烷基、吗啉基和哌嗪基任选被甲基、乙基或C(0)O-叔丁基取代。
- [0529] (113a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₂₁是H。
- [0530] (113b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₂₁是(C₁-C₃)烷基(例如,甲基、乙基、丙基或异丙基)。在其它实施方案中,R₂₁是甲基。在其它实施方案中,R₂₁是乙基。
- [0531] (114a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₂₂是H。
- [0532] (114b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,R₂₂是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基):NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基等)。在其它实施方案中,R₂₂是任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代的(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基):NH₂、NH(C₁-C₄)

烷基、N((C₁-C₄)烷基)₂和包含1-3个选自N、O和S的杂原子的6-元杂环。在另一些实施方案中，R₂₂是任选被二甲基氨基、二乙基氨基或吗啉基取代的乙基、丙基或丁基。

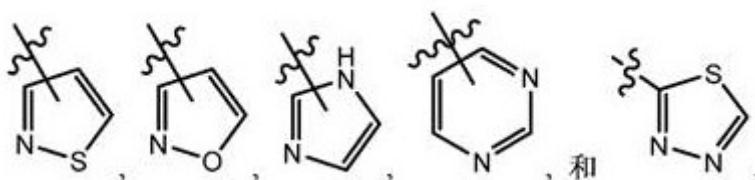
[0533] (114c) 在式 (Ia) 或 (Ib) 的一些实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有 1-2 个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子的 5-元杂环基。在其它实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成任选含有 1-2 个选自 N、O 和 S 的另外的杂原子的 6-元杂环。在另一些实施方案中, R_{21} 和 R_{22} 与它们所连接的氮原子一起形成吗啉基。

[0534] (115a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的 (C_6 - C_{10}) 芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的 苯基。

[0535] (115b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如, 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、噻吩基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噻唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基、噻唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基等)。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含5-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 是任选被一个或多个 R_{11} 取代的包含与6-元环稠合的5-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基。在其它实施方案中, R_1 选自:



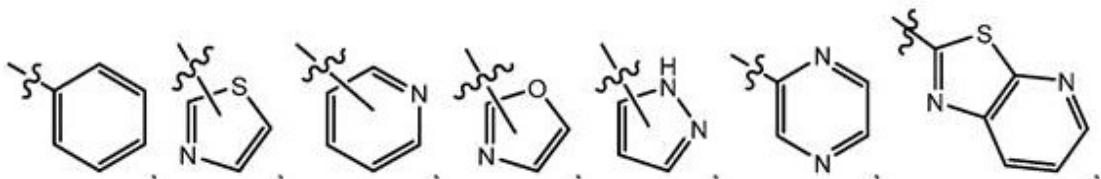
[0537]



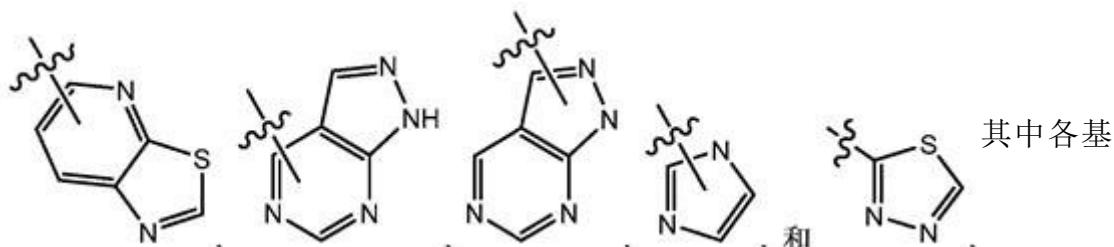
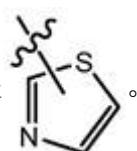
其中各基团任选被一个

或多个R₁₁取代。在其它实施方案中,R₁选自:

[0538]



[0539]

团任选被一个或多个R₁₁取代。在其它实施方案中,R₁是

[0540] (116a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是甲基。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一至两个R₁₂取代的丙基。

[0541] (116b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,OCH₂F、OCHF₂或OCF₃)。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是CF₃。

[0542] (116c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0543] (116d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是F。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是Cl。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是Br。

[0544] (116e) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是NO₂、OH或CN。

[0545] (116f) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)R₁₃或C(O)OR₁₃。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)OCH₂CH₃。

[0546] (116g) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)NR₁₃R₁₄或NR₁₃R₁₄。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是C(O)NR₁₃R₁₄或NH₂。

[0547] (116h) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是环丙基。

[0548] (116i) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂

取代的包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。

[0549] (116j) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的(C₆-C₁₀)芳基。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的苯基。

[0550] (116k) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如,吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻吩基、哌啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基等),包含1-3个选自N、O和S的杂原子。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的包含6-元环的杂芳基(例如,吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基等)。在其它实施方案中,至少一个R₁₁是任选被一个或多个R₁₂取代的哌啶基。在另一些实施方案中,至少一个R₁₁是哌啶基。

[0551] (117a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₂是(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)。

[0552] (117b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₂是(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)或(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)。

[0553] (117c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₂是(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)。

[0554] (117d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₂是卤素(例如,F、Cl、Br或I)。

[0555] (117e) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₂是NO₂、OH或CN。

[0556] (117f) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₂是(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0557] (117g) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₂是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等),包含1-3个选自N、O和S的杂原子。在其它实施方案中,至少一个R₁₂是哌啶基、哌嗪基或吗啉基。在另一些实施方案中,至少一个R₁₂是吗啉基。

[0558] (117h) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,至少一个R₁₂是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的(C₆-C₁₀)芳基:(C₁-C₄)烷基(例如,甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、(C₁-C₄)烷氧基(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、(C₁-C₄)卤代烷基(例如,CH₂F、CHF₂或CF₃)、(C₁-C₄)卤代烷氧基(例如,0CH₂F、0CHF₂或0CF₃)、卤素(例如,F、Cl、Br或I)、NH₂、NH(C₁-C₄)烷基(例如,甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N((C₁-C₄)烷基)₂(例如,二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)、(C₃-C₇)环烷基(例如,环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例

如,吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻二唑烷基、二噻唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。

[0559] (117i) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中, R_{12} 是包含1或2个5-至7-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基(例如, 吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、二噁唑基、噻唑基、异噻唑基、噻二唑基、二噻唑基、哌啶基、哒嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹啉基等), 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: (C_1-C_4) 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、 (C_1-C_4) 烷氧基(例如, 甲氧基、乙氧基、丙氧基或丁氧基)、 (C_1-C_4) 卤代烷基(例如, CH_2F 、 CHF_2 或 CF_3)、 (C_1-C_4) 卤代烷氧基(例如, OCH_2F 、 $OCHF_2$ 或 OCF_3)、卤素(例如, F、Cl、Br或I)、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂ (例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基) 和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如, 吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。在其它实施方案中, 至少一个 R_{12} 是包含与6-元稠合的5-元环和1-4个选自N、O和S的杂原子的杂芳基, 其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂ (例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基) 和 (C_3-C_7) 环烷基(例如, 环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0560] (118a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中, 至少一个 R_{13} 是H。

[0561] (118b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中, 至少一个 R_{13} 是任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 (C_1-C_4) 烷基(例如, 甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基): 卤素(例如, F、Cl、Br或I)、OH、 NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂ (例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基) 和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如, 吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)。在其它实施方案中, 至少一个 R_{13} 是甲基、乙基或丙基。在其它实施方案中, 至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基, 其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代: NH_2 、 $NH(C_1-C_4)$ 烷基(例如, 甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、 $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂ (例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基) 和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中, 至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基, 其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代: $N((C_1-C_4)$ 烷基)₂ (例如, 二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基) 和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中, 至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基, 其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代: 二甲基氨基和包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中, 至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基, 其中所述乙基、丙基和丁基任选被一至两个独立地选自以下的取代基取代: 二甲基

氨基、吗啉基、哌啶基或哌嗪基。在另一些实施方案中，至少一个 R_{13} 是乙基、丙基或丁基，其中所述乙基、丙基和丁基任选被二甲基氨基或吗啉基取代。

[0562] (118c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，至少一个 R_{13} 是(C_3-C_7)环烷基(例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基)。

[0563] (118d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，至少一个 R_{13} 是包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环基(例如，吡咯烷基、吡唑烷基、咪唑烷基、三唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、异噁唑烷基、噁二唑烷基、二噁唑烷基、哌啶基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、吗啉基、二氧杂环己烷基、氮杂草基、二氮杂草基等)，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如，F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N $((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中，至少一个 R_{13} 是包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环，其任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如，F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N $((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)和包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中，至少一个 R_{13} 是吗啉基、哌啶基或哌嗪基，其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被一个或多个独立地选自以下的取代基取代： (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如，F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N $((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)或包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中，至少一个 R_{13} 是吗啉基、哌啶基或哌嗪基，其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被以下取代基取代： (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、卤素(例如，F、Cl、Br或I)、OH、NH₂、NH (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基或丁基氨基)、N $((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)或包含6-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在其它实施方案中，至少一个 R_{13} 是吗啉基、哌啶基或哌嗪基，其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被以下取代基取代： (C_1-C_4) 烷基(例如，甲基、乙基、丙基、异丙基或丁基)、N $((C_1-C_4)$ 烷基)₂(例如，二甲基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基或二丁基氨基)或包含5-至7-元环和1-3个选自N、O和S的杂原子的杂环。在另一些实施方案中，至少一个 R_{13} 是吗啉基、哌啶基或哌嗪基，其中所述吗啉基、哌啶基和哌嗪基任选被甲基、二甲基氨基或吗啉基取代。

[0564] (119a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，至少一个 R_{14} 是H。

[0565] (119b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，至少一个 R_{14} 是(C_1-C_3)烷基(例如，甲基、乙基、丙基或异丙基)。

[0566] (120a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，m是0或1。

[0567] (120b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，m是0。

[0568] (120c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，m是1。

[0569] (121a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，n是0或1。

[0570] (121b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中，n是0。

- [0571] (121c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,n是1。
- [0572] (122a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,p是0、1、2、3或4。在其它实施方案中,p是0、1、2或3。在其它实施方案中,p是0、1或2。
- [0573] (122b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,p是0或1。
- [0574] (122c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,p是1或2。在其它实施方案中,p是2或3。
- [0575] (122d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,p是0。在其它实施方案中,p是1。在其它实施方案中,p是2。在其它实施方案中,p是3。在其它实施方案中,p是4。
- [0576] (123a) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,q是0、1、2、3或4。在其它实施方案中,q是0、1、2或3。在其它实施方案中,q是0、1或2。
- [0577] (123b) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,q是0或1。
- [0578] (123c) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,q是1或2。在其它实施方案中,q是2或3。
- [0579] (123d) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,q是0。在其它实施方案中,q是1。在其它实施方案中,q是2。在其它实施方案中,q是3。在其它实施方案中,q是4。
- [0580] (123e) 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,q是0。
- [0581] 在式(Ia)或(Ib)的一些实施方案中,对于任一 $X_1, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}$,m,n,p和q定义的各取代基可与对于其余 $X_1, R_1, R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}$,m,n,p和q定义的任一取代基组合。
- [0582] (130) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义。
- [0583] (131) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义且m如(120b)中定义。
- [0584] (132) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义且 R_2 如(101a)中定义。
- [0585] (133) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义, R_2 如(101a)中定义,且n如(121b)中定义。
- [0586] (134) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义, R_2 如(101a)中定义,n如(121b)中定义且 R_4 如(103a)中定义。
- [0587] (135) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义, R_2 如(101a)中定义,n如(121b)中定义且 R_4 如(103b)中定义。
- [0588] (136) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义, R_2 如(101a)中定义,n如(121b)中定义, R_4 如(103b)中定义且 X_1 如(104b)中定义。
- [0589] (137) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义, R_2 如(101a)中定义,n如(121b)中定义, R_4 如(103b)中定义, X_1 如(104b)中定义且 R_6 如(105a)中定义。
- [0590] (138) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义, R_2 如(101a)中定义且n如(121c)中定义。
- [0591] (139) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义, R_2 如(101a)中定义,n如(121c)中定义且 R_4 如(103a)中定义。
- [0592] (140) 在一些实施方案中, R_1 如(115a)中定义,m如(120b)中定义, R_2 如(101a)中定义,n如(121c)中定义且 R_4 如(103b)中定义。

- [0593] (141) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121c) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义且 X_1 如 (104b) 中定义。
- [0594] (142) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121c) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义, X_1 如 (104b) 中定义且 R_6 如 (105a) 中定义。
- [0595] (143) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义且 m 如 (120c) 中定义。
- [0596] (144) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义且 R_2 如 (101a) 中定义。
- [0597] (145) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义且 R_3 如 (102a) 中定义。
- [0598] (146) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义且 n 如 (121b) 中定义。
- [0599] (147) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121b) 中定义且 R_4 如 (103a) 中定义。
- [0600] (148) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121b) 中定义且 R_4 如 (103b) 中定义。
- [0601] (149) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121b) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义且 X_1 如 (104b) 中定义。
- [0602] (150) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121b) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义, X_1 如 (104b) 中定义且 R_6 如 (105a) 中定义。
- [0603] (151) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义且 n 如 (121c) 中定义。
- [0604] (152) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121c) 中定义且 R_4 如 (103a) 中定义。
- [0605] (153) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121c) 中定义且 R_4 如 (103b) 中定义。
- [0606] (154) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121c) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义且 X_1 如 (104b) 中定义。
- [0607] (155) 在一些实施方案中, R_1 如 (115a) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121c) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义, X_1 如 (104b) 中定义且 R_6 如 (105a) 中定义。
- [0608] (156) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义。
- [0609] (157) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义且 m 如 (120b) 中定义。
- [0610] (158) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义且 R_2 如 (101a) 中定义。
- [0611] (159) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义且 n 如 (121b) 中定义。
- [0612] (160) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121b) 中定义且 R_4 如 (103a) 中定义。

- [0613] (161) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121b) 中定义且 R_4 如 (103b) 中定义。
- [0614] (162) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121b) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义且 X_1 如 (104b) 中定义。
- [0615] (163) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121b) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义, X_1 如 (104b) 中定义且 R_6 如 (105a) 中定义。
- [0616] (164) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义且 n 如 (121c) 中定义。
- [0617] (165) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121c) 中定义且 R_4 如 (103a) 中定义。
- [0618] (166) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121c) 中定义且 R_4 如 (103b) 中定义。
- [0619] (167) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121c) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义且 X_1 如 (104b) 中定义。
- [0620] (168) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120b) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, n 如 (121c) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义, X_1 如 (104b) 中定义且 R_6 如 (105a) 中定义。
- [0621] (169) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义且 m 如 (120c) 中定义。
- [0622] (170) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义且 R_2 如 (101a) 中定义。
- [0623] (171) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义且 R_3 如 (102a) 中定义。
- [0624] (172) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义且 n 如 (121b) 中定义。
- [0625] (173) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121b) 中定义且 R_4 如 (103a) 中定义。
- [0626] (174) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121b) 中定义且 R_4 如 (103b) 中定义。
- [0627] (175) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121b) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义且 X_1 如 (104b) 中定义。
- [0628] (176) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121b) 中定义, R_4 如 (103b) 中定义, X_1 如 (104b) 中定义且 R_6 如 (105a) 中定义。
- [0629] (177) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义且 n 如 (121c) 中定义。
- [0630] (178) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121c) 中定义且 R_4 如 (103a) 中定义。
- [0631] (179) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定义, R_3 如 (102a) 中定义, n 如 (121c) 中定义且 R_4 如 (103b) 中定义。
- [0632] (180) 在一些实施方案中, R_1 如 (115b) 中定义, m 如 (120c) 中定义, R_2 如 (101a) 中定

义, R_3 如(102a)中定义, n 如(121c)中定义, R_4 如(103b)中定义且 X_1 如(104b)中定义。

[0633] (181) 在一些实施方案中, R_1 如(115b)中定义, m 如(120c)中定义, R_2 如(101a)中定义, R_3 如(102a)中定义, n 如(121c)中定义, R_4 如(103b)中定义, X_1 如(104b)中定义且 R_6 如(105a)中定义。

[0634] (182) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(130) - (181)任一中定义且 q 如(123b)中定义。

[0635] (183) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(130) - (181)任一中定义且 q 如(123e)中定义。

[0636] (184) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(134) - (137)任一中定义且 q 如(123b)中定义。

[0637] (185) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(134) - (137)任一中定义且 q 如(123e)中定义。

[0638] (186) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(139) - (142)任一中定义且 q 如(123b)中定义。

[0639] (187) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(139) - (142)任一中定义且 q 如(123e)中定义。

[0640] (188) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(137)或(142)中定义且 q 如(123b)中定义。

[0641] (189) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(137)或(142)中定义且 q 如(123e)中定义。

[0642] (190) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(147) - (150)任一中定义且 q 如(123b)中定义。

[0643] (191) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(147) - (150)任一中定义且 q 如(123e)中定义。

[0644] (192) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(152) - (155)任一中定义且 q 如(123b)中定义。

[0645] (193) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(152) - (155)任一中定义且 q 如(123e)中定义。

[0646] (194) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(150)或(155)中定义且 q 如(123b)中定义。

[0647] (195) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(150)或(155)中定义且 q 如(123e)中定义。

[0648] (196) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(160) - (163)任一中定义且 q 如(123b)中定义。

[0649] (197) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(160) - (163)任一中定义且 q 如(123e)中定义。

[0650] (198) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(165) - (168)任一中定义且 q 如(123b)中定义。

[0651] (199) 在一些实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_6 、 X_1 、 m 和/或 n 如(165) - (168)任一中定义

且q如(123e)中定义。

[0652] (200) 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、X₁、m和/或n如(163)或(168)中定义且q如(123b)中定义。

[0653] (201) 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、X₁、m和/或n如(163)或(168)中定义且q如(123e)中定义。

[0654] (202) 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、X₁、m和/或n如(173)-(176)任一中定义且q如(123b)中定义。

[0655] (203) 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、X₁、m和/或n如(173)-(176)任一中定义且q如(123e)中定义。

[0656] (204) 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、X₁、m和/或n如(178)-(181)任一中定义且q如(123b)中定义。

[0657] (205) 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、X₁、m和/或n如(178)-(181)任一中定义且q如(123e)中定义。

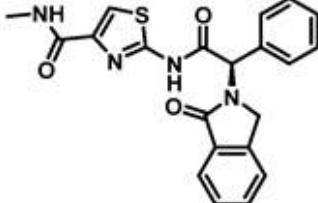
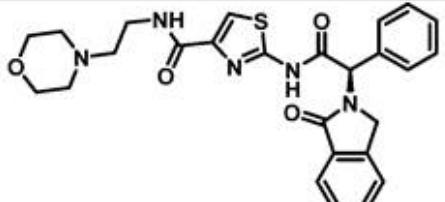
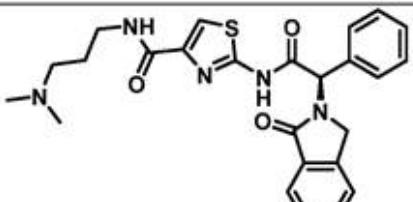
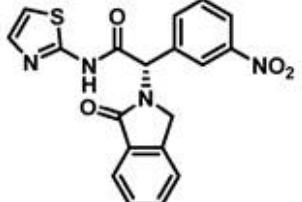
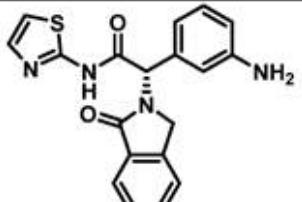
[0658] (206) 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、X₁、m和/或n如(176)或(181)中定义且q如(123b)中定义。

[0659] (207) 在一些实施方案中,R₁、R₂、R₃、R₄、R₆、X₁、m和/或n如(176)或(181)中定义且q如(123e)中定义。

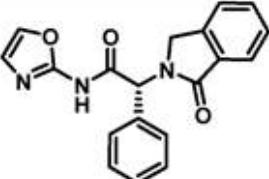
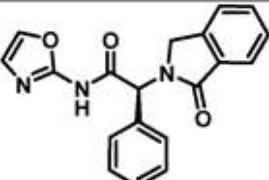
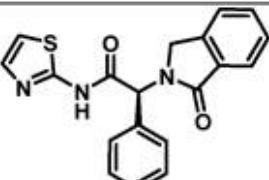
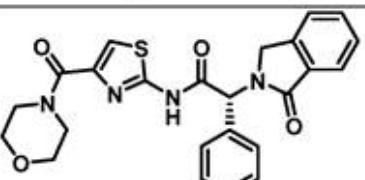
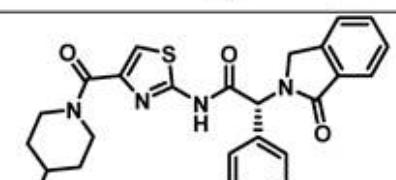
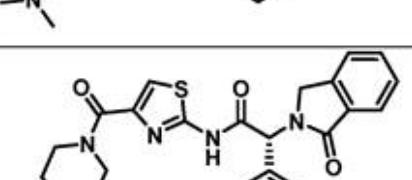
[0660] 本公开的非限制性示例化合物包括:

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|----|---|
| I-1 | | (S)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-((R)-1-苯基乙基)乙酰胺 |
| [0661] | | (S)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-((S)-1-苯基乙基)乙酰胺 |
| I-3 | | (S)-2-(2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-苯基丙酰胺基)噻唑-4-甲酸乙酯 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|---------------|----|---|
| I-4 | | (R)-2-(2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺基)唑啉-4-甲酸乙酯 |
| I-5 | | (R)-N-(4-甲基唑啉-2-基)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| [0662] I-6 | | (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(4-(三氟甲基)唑啉-2-基)乙酰胺 |
| I-7 | | (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(吡啶-3-基)乙酰胺 |
| I-8 | | (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(吡啶-4-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|---|
| I-9 |  | (R)-N-甲基-2-(2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺基)噻唑-4-甲酰胺 |
| I-10 |  | (R)-N-(2-吗啉代乙基)-2-(2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺基)噻唑-4-甲酰胺 |
| [0663] |  | (R)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-2-(2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺基)噻唑-4-甲酰胺 |
| I-12 |  | (S)-2-(3-硝基苯基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-13 |  | (S)-2-(3-氨基苯基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|----------------|----|---|
| I-14 | | (R)-N-(3-吗啉代丙基)-2-(2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺基)噻唑-4-甲酰胺 |
| I-15 [0664] | | (R)-N-(4-(二甲基氨基)丁基)-2-(2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺基)噻唑-4-甲酰胺 |
| I-16 | | (R)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺基)噻唑-4-甲酰胺 |
| I-17 | | (R)-2-(2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺基)噻唑-4-甲酰胺 |
| I-18 | | (R)-2-(3-硝基苯基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|---|
| I-19 |  | (R)-N-(噁唑-2-基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-20 |  | (S)-N-(噁唑-2-基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-21 |  | (S)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| [0665] | | |
| I-22 |  | (R)-N-(4-(吗啉-4-羰基)噻唑-2-基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-23 |  | (R)-N-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)噻唑-2-基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-24 |  | (R)-N-(4-(4-吗啉代哌啶-1-羰基)噻唑-2-基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|----------------|----|---|
| I-25 | | (R)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-羰基)噻唑-2-基)-2-(1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-26 | | (R)-N-(3-环丙基-1H-吡唑-5-基)-2-(1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-27 [0666] | | (R)-N-(5-溴吡嗪-2-基)-2-(1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-28 | | (R)-N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-29 | | (S)-N-(4-溴吡啶-2-基)-2-(1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-30 | | (R)-2-(1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|----|--|
| I-31 | | (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(吡啶-2-基)乙酰胺 |
| I-32 | | (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-[噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基]乙酰胺 |
| I-33 | | (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-基)乙酰胺 |
| [0667] | | |
| I-34 | | (R)-N-(1H-咪唑-2-基)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-35 | | (S)-N-(1H-咪唑-2-基)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-36 | | (R)-N-(4-溴噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |

[0668]

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|----|--|
| I-37 | | (R)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(4-(吡啶-4-基)噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-38 | | (R)-2-(3-氨基 苯基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-N (噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-39 | | (R)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-3-苯基-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 |
| I-40 | | (R)-N-(5-溴噻唑-2-基)-2-(1-氧化 异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-41 | | (R)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺 |
| I-42 | | (S)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(1,3,4-噻二唑-2-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|----------------|----|--|
| I-43 | | (R)-N-(4-(3-吗啉代丙基)噻唑-2-基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-44 | | (R)-N-(5-(3-吗啉代丙基)噻唑-2-基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-45 [0669] | | (S)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-3-苯基-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 |
| I-46 | | (R)-2-(1-氧化-6-(噻吩-2-基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-47 | | (R)-2-(1-氧化-6-(噻吩-3-基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-48 | | (S)-2-(2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-3-苯基丙酰胺基)噻唑-4-甲酸乙酯 |

[0670]

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|----|--|
| I-49 | | (S)-N-(5-溴噻唑-2-基)-2-(1-氧化 异吲哚啉-2-基)-3-苯基丙酰胺 |
| I-50 | | (R)-N-(4-溴噻唑-2-基)-2-(1-氧化 异吲哚啉-2-基)-3-苯基丙酰胺 |
| I-51 | | (R)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-N,2- 二苯基乙酰胺 |
| I-52 | | (R)-N-(2-氯 苯基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2- 苯基乙酰胺 |
| I-53 | | (R)-N-(2,5-二氟 苯基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基)-2- 苯基乙酰胺 |
| I-54 | | (R)-N-(2,6-二甲 基苯基)-2-(1-氧化异吲哚啉-2-基) -2-苯基乙酰胺 |

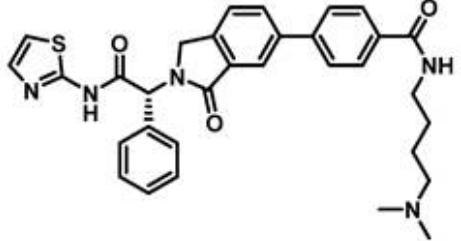
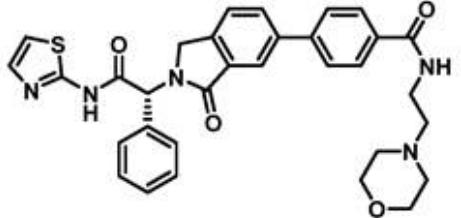
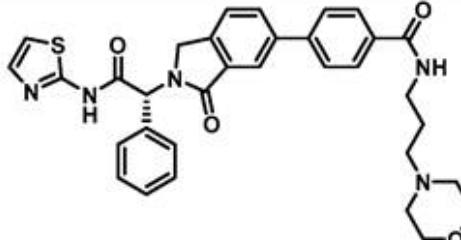
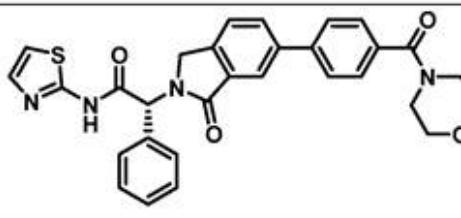
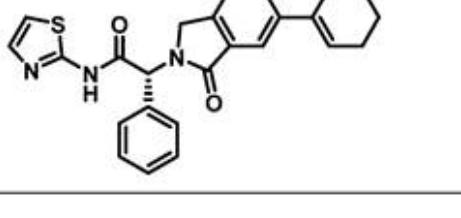
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|----|--|
| I-55 | | (R)-N-(2-氟 苯基)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2- 苯基乙酰胺 |
| I-56 | | (R)-N-(3-氟 吡啶-2-基)-2-(1-氧代异吲哚啉-2- 基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-57 | | (R)-N-(3-氯 吡啶-2-基)-2-(1-氧代异吲哚啉-2- 基)-2-苯基乙酰胺 |
| [0671] | | |
| I-58 | | (R)-N-甲 基-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯 基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-59 | | (R)-2-(1-氧代-6-苯基异吲哚啉-2- 基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-60 | | (R)-2-(1-氧代-6-(吡啶-3-基)异吲 哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基) 乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|----|--|
| I-61 | | (R)-2-(1-氧化-6-(吡啶-4-基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-62 | | (R)-2-(1-氧化-6-(噻唑-5-基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-63 | | (R)-2-(6-(1-乙基-1H-吡唑-4-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| [0672] | | |
| I-64 | | (R)-2-(1-氧化-6-(1H-吡唑-4-基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-65 | | (R)-2-(6-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二 氧杂芑-6-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯 基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-66 | | (R)-2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯 基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|----------------|----|--|
| I-67 | | (R)-2-(6-(1H-吲哚-2-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-68 | | (R)-2-(1-氧代-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| [0673] I-69 | | (R)-2-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-70 | | (R)-2-(1-氧代-6-(喹啉-3-基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-71 | | (R)-2-(1-氧代-6-(喹啉-8-基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|----------------|----|--|
| I-72 | | (R)-4-(3-氧化-2-(2-氧化-1-苯基-2-噻吩-2-基氨基乙基)异唑啉-5-基)苯甲酸甲酯 |
| I-73 | | (R)-2-(6-(3-氨基苯基)-1-氧化异唑啉-2-基)-2-苯基-N-(噻吩-2-基)乙酰胺 |
| [0674] I-74 | | (R)-2-(1-氧化-6-(4-(三氟甲氧基)苯基)异唑啉-2-基)-2-苯基-N-(噻吩-2-基)乙酰胺 |
| I-75 | | (R)-2-(6-(2-氟苯基)-1-氧化异唑啉-2-基)-2-苯基-N-(噻吩-2-基)乙酰胺 |
| I-76 | | (R)-2-(6-(3-氟苯基)-1-氧化异唑啉-2-基)-2-苯基-N-(噻吩-2-基)乙酰胺 |

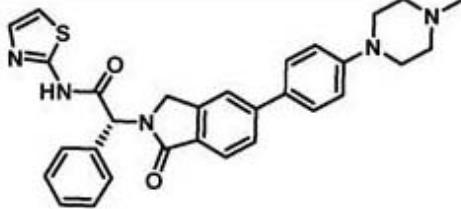
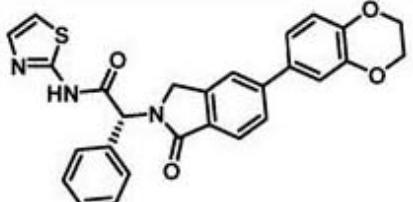
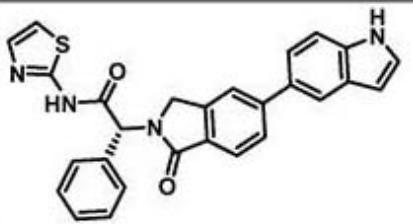
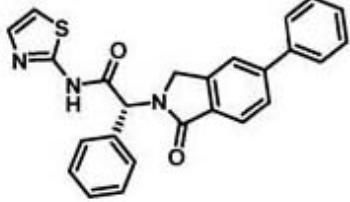
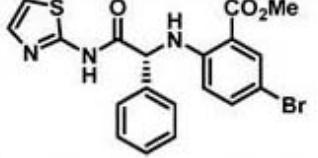
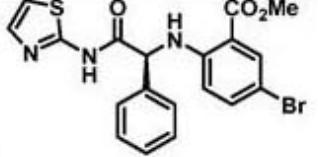
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|----------------|----|---|
| I-77 | | (R)-2-(6-(4-氟苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基乙酰胺 |
| I-78 | | (R)-4-(3-氧化-2-(2-氧化-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)异吲哚啉-5-基)苯甲酸 |
| [0675] I-79 | | (R)-2-(6-(3,5-二甲氧基苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基乙酰胺 |
| I-80 | | (R)-2-(6-(2,4-二甲氧基苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基乙酰胺 |
| I-81 | | (R)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)-4-(3-氧化-2-(2-氧化-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)异吲哚啉-5-基)苯甲酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|---|
| I-82 |  | (R)-N-(4-(二甲基氨基)丁基)-4-(3-氧代-2-(2-氧代-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)异吲哚啉-5-基)苯甲酰胺 |
| I-83 |  | (R)-N-(2-吗啉代乙基)-4-(3-氧代-2-(2-氧代-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)异吲哚啉-5-基)苯甲酰胺 |
| [0676] |  | (R)-N-(3-吗啉代丙基)-4-(3-氧代-2-(2-氧代-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)异吲哚啉-5-基)苯甲酰胺 |
| I-85 |  | (R)-2-(6-(4-(吗啉-4-羧基)苯基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-86 |  | (R)-2-(6-(环己-1-烯-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|----------------|----|--|
| I-87 | | (R)-N-(2-(1-oxo-2-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-5-yl)ethyl)-2-phenylacetamide |
| I-88 | | (R)-N-(2-(dimethylaminomethyl)ethyl)-3-(3-oxo-2-(2-oxo-1-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-5-yl)ethyl)-2-phenylacetamide |
| [0677] I-89 | | (R)-N-(4-(dimethylaminomethyl)butyl)-3-(3-oxo-2-(2-oxo-1-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-5-yl)ethyl)-2-phenylacetamide |
| I-90 | | (R)-N-(2-(morpholin-4-ylmethyl)ethyl)-3-(3-oxo-2-(2-oxo-1-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-5-yl)ethyl)-2-phenylacetamide |
| I-91 | | (R)-N-(3-(morpholin-4-ylmethyl)propyl)-3-(3-oxo-2-(2-oxo-1-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-5-yl)ethyl)-2-phenylacetamide |

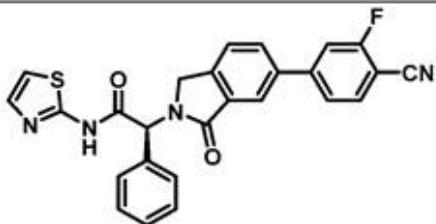
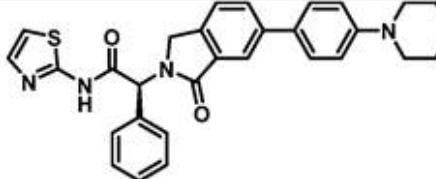
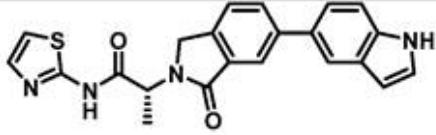
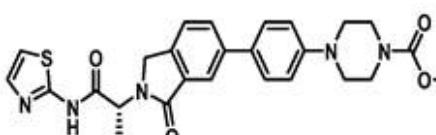
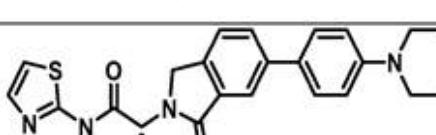
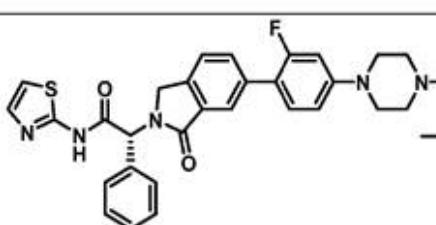
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|----|---|
| I-92 | | (R)-2-(6-(3-(吗啉-4-基甲基)苯基)-1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-93 | | (R)-2-(1-氧化-5-(苯基氨基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| [0678] | | (R)-2-(5-((4-吗啉代苯基)氨基)-1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-95 | | (R)-2-(1-氧化-5-((3-(吡咯烷-1-基甲基)苯基)氨基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-96 | | (R)-2-(5-((4-(苄氧基)苯基)氨基)-1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

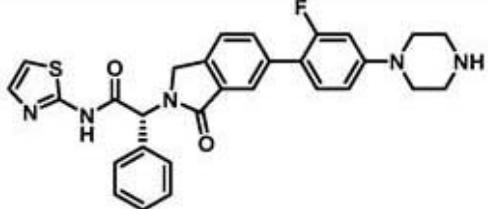
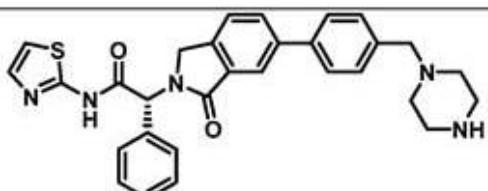
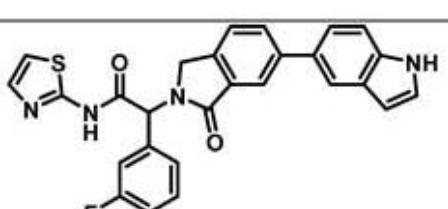
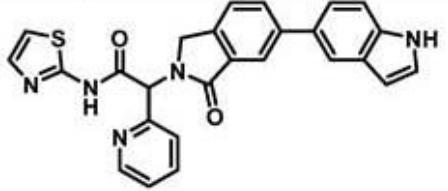
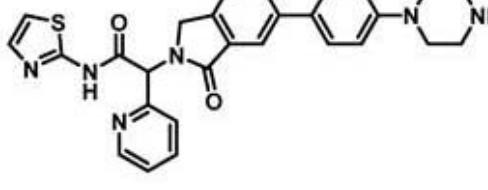
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|----------------|----|--|
| I-97 | | (R)-2-(5-((3-氟苯基)氨基)-1-氧化代 异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2 -基)乙酰胺 |
| I-98 | | (R)-2-(1-氧化代-6-(苯基氨基)异吲 哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基) 乙酰胺 |
| [0679] I-99 | | (R)-2-(6-((3-氟苯基)氨基)-1-氧化代 异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2 -基)乙酰胺 |
| I-100 | | (R)-2-(1-氧化代-6-((3-(吡咯烷-1-基 甲基)苯基)氨基)异吲哚啉-2-基)-2 -苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-101 | | (R)-2-(5-(2-氟苯基)-1-氧化代异吲 哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基) 乙酰胺 |

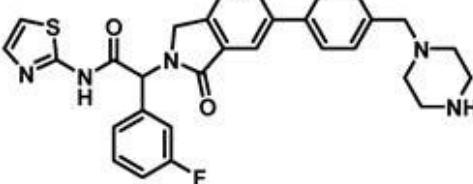
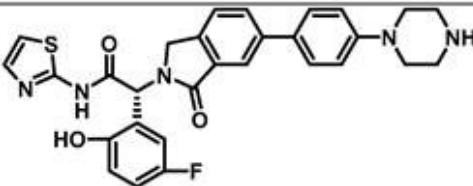
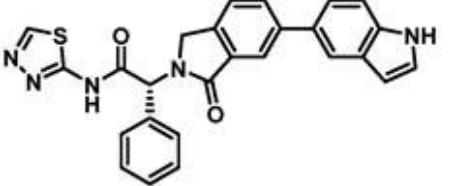
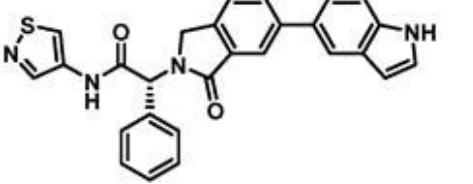
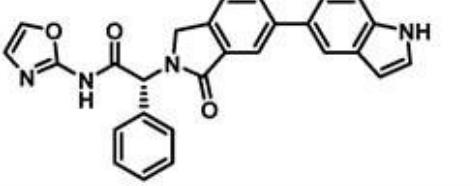
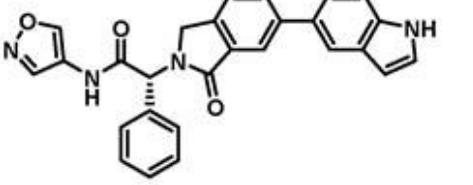
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------------|---|--|
| I-102 |  | (R)-2-(5-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-103 |  | (R)-2-(5-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二 氧杂芑 -6-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯 基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| [0680] I-104 |  | (R)-2-(5-(1H-吲哚 -5-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯 基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-105 |  | (R)-2-(1-氧化-5-苯基异吲哚啉-2- 基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-106 |  | (R)-5-溴-2-((2-氧化-1-苯基-2-(噻 唑-2-基氨基)乙基)氨基)苯甲酸甲 酯 |
| I-107 |  | (S)-5-溴-2-((2-氧化-1-苯基-2-(噻 唑-2-基氨基)乙基)氨基)苯甲酸甲 酯 |

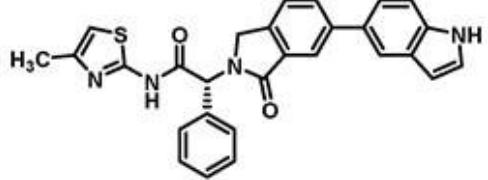
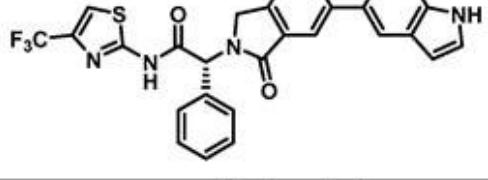
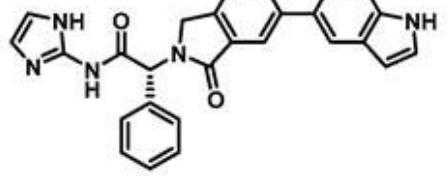
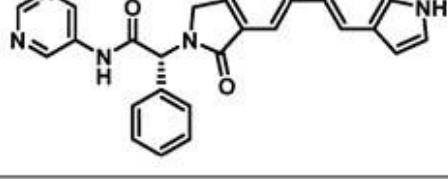
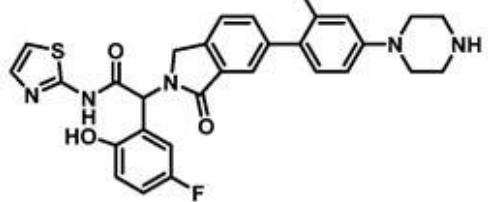
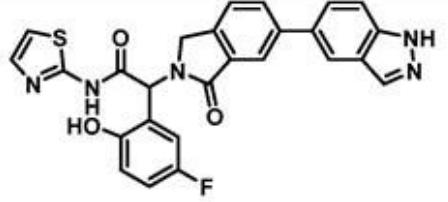
[0681]

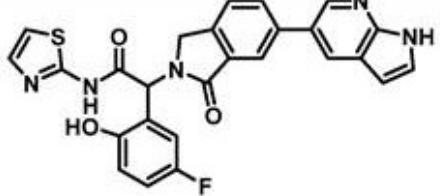
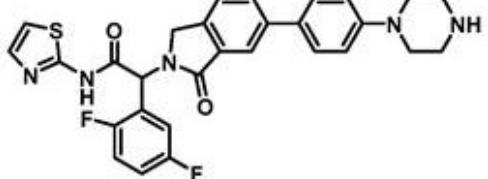
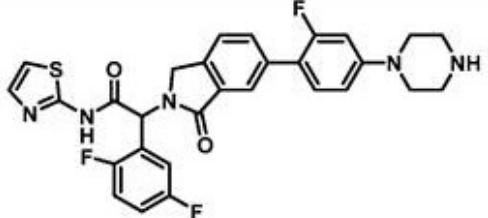
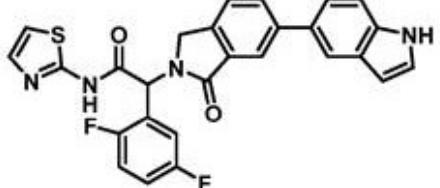
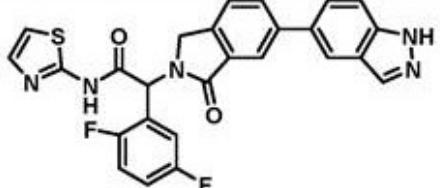
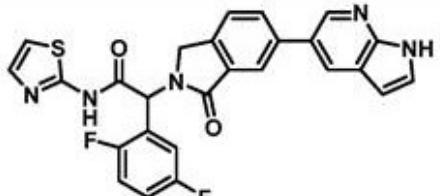
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|----|---|
| I-108 | | (R)-2-(1-氧化-6-(吡啶-2-基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-109 | | (R)-2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-(4-硝基苯基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-110 | | N-(2,3-二羟丙基)-2-硝基-5-(((R)-2-氧化-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)氨基)苯甲酰胺 |
| I-111 | | 5-溴-N-(2,3-二羟丙基)-2-(((R)-2-氧化-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)氨基)苯甲酰胺 |
| I-112 | | (S)-2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-113 | | (S)-2-(6-(2-氟苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

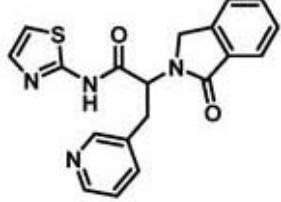
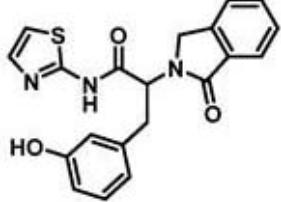
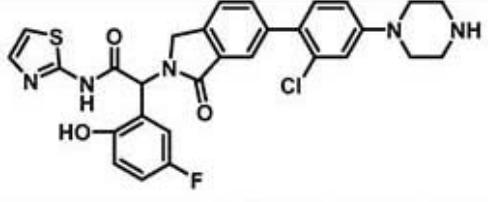
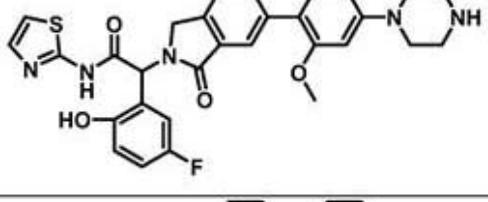
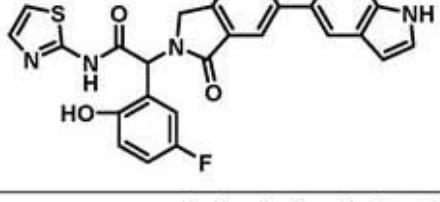
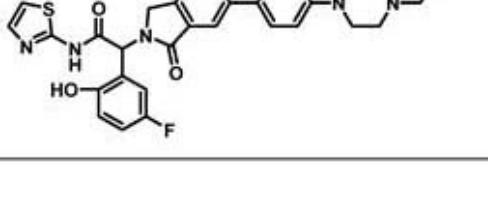
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|--|
| I-114 |  | (S)-2-(6-(4-氰基-3-氟苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-115 |  | (S)-2-(1-氧化-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-116 |  | (R)-2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 |
| [0682] | | |
| I-117 |  | (R)-4-(4-(3-氧化-2-(1-氧化-1-(4-(哌嗪-1-基)苯基)-3-氧化异吲哚啉-2-基)丙基)异吲哚啉-5-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 |
| I-118 |  | (R)-2-(1-氧化-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 |
| I-119 |  | (R)-4-(3-氟-4-(3-氧化-2-(2-氧化-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)异吲哚啉-5-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|--|
| I-120 |  | (R)-2-(6-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-121 |  | (R)-2-(1-氧化-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| [0683] |  | 2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-(3-氟苯基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-123 |  | 2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-(吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-124 |  | 2-(1-氧化-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基)-2-(吡啶-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

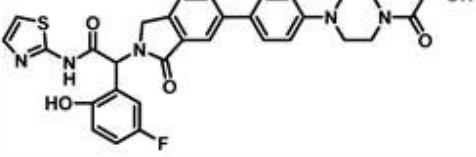
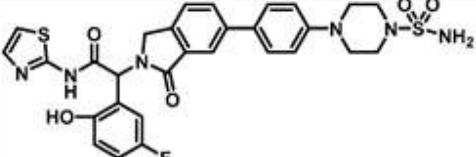
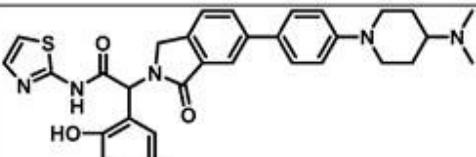
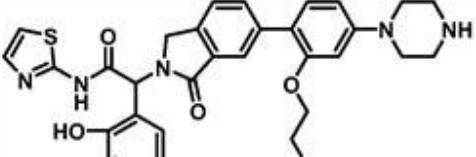
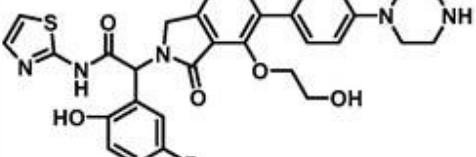
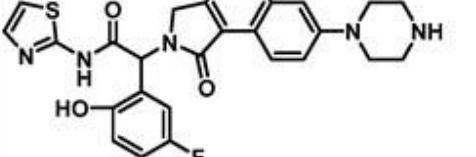
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|---|
| I-125 |  | 2-(3-氟苯基)-2-(1-氧化-6-(4-(哌嗪-1-基甲基) 苯基)异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-126 |  | (R)-2-(5-氟-2-羟 苯基)-2-(1-氧化-6-(4-(哌嗪-1-基) 苯基)异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-127 |  | (R)-2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异 吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(1,3,4-噁 二唑-2-基)乙酰胺 |
| I-128 |  | (R)-2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异 吲哚啉-2-基)-N-(异噁唑-4-基)-2- 苯基乙酰胺 |
| I-129 |  | (R)-2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异 吲哚啉-2-基)-N-(噁唑-2-基)-2-苯 基乙酰胺 |
| I-130 |  | (R)-2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异 吲哚啉-2-基)-N-(异噁唑-4-基)-2- 苯基乙酰胺 |

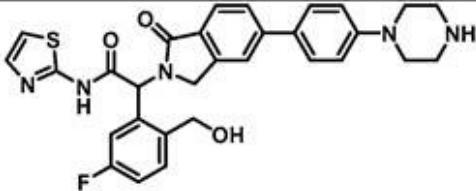
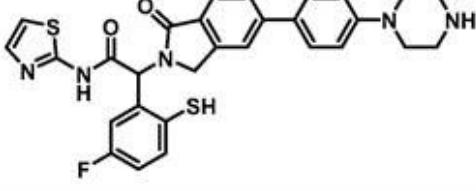
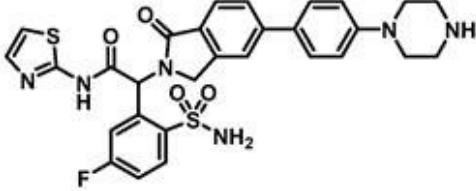
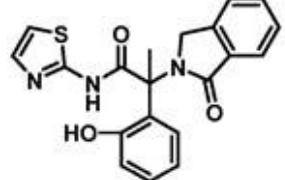
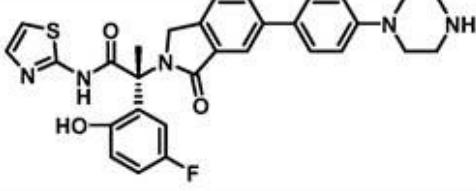
| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|---|
| I-131 |  | (R)-2-(6-(1H-咪唑-5基)-1-氧化异咪唑啉-2基)-N-(4-甲基噻唑-2基)-2-苯基乙酰胺 |
| I-132 |  | (R)-2-(6-(1H-咪唑-5基)-1-氧化异咪唑啉-2基)-2-苯基-N-(4-(三氟甲基)噻唑-2基)乙酰胺 |
| I-133 |  | (R)-2-(6-(1H-咪唑-5基)-1-氧化异咪唑啉-2基)-N-(1H-咪唑-2基)-2-苯基乙酰胺 |
| [0685] | | |
| I-134 |  | (R)-2-(6-(1H-咪唑-5基)-1-氧化异咪唑啉-2基)-2-苯基-N-(嘧啶-5基)乙酰胺 |
| I-135 |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(6-(2-氟-4-(哌嗪-1-基)苯基)-1-氧化异咪唑啉-2基)-N-(噻唑-2基)乙酰胺 |
| I-136 |  | 2-(6-(1H-咪唑-5基)-1-氧化异咪唑啉-2基)-2-(5-氟-2-羟苯基)-N-(噻唑-2基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------------|---|--|
| I-137 |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(1-氧化 -6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)异 吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰 胺 |
| I-138 |  | 2-(2,5-二氟苯基)-2-(1-氧化 -6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉 -2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-139 [0686] |  | 2-(2,5-二氟苯基)-2-(6-(2-氟-4-(哌 嗪-1-基)苯基)-1-氧化异吲哚啉-2- 基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-140 |  | 2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化异 吲哚啉-2-基)-2-(2,5-二氟苯 基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-141 |  | 2-(6-(1H-吡唑-5-基)-1-氧化异 吲哚啉-2-基)-2-(2,5-二氟苯 基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-142 |  | 2-(2,5-二氟苯基)-2-(1-氧化 -6-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)异 吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰 胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|---|
| I-143 |  | 2-(1-氧化代异吲哚啉-2-基)-3-(吡啶-3-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 |
| I-144 |  | 3-(3-羟苯基)-2-(1-氧化代异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 |
| [0687] |  | 2-(6-(2-氯-4-(哌嗪-1-基)苯基)-1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-(5-氯-2-羟苯基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(6-(2-甲氧基-4-(哌嗪-1-基)苯基)-1-氧化代异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-147 |  | 2-(6-(1H-吲哚-5-基)-1-氧化代异吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-羟苯基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-148 |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(6-(4-(4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基)苯基)-1-氧化代异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

[0688]

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|---|
| I-149 |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(6-(4-(2-羟乙酰基)哌嗪-1-基)苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-150 |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(1-氧化-6-(4-(4-氨基碘酰基哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-151 |  | 2-(6-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-羟苯基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-152 |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(6-(2-(2-羟乙基)-4-(哌嗪-1-基)苯基)-1-氧化异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-153 |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(7-(2-羟乙基)-1-氧化-6-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-154 |  | 2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(1-氧化-7-(哌嗪-1-基)-1,3-二氢-2H-苯并[e]异吲哚-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |

| 化合物 编号 | 结构 | 化合物名称 |
|-----------|---|--|
| I-155 |  | 2-(5-氟-2-(羟甲基)苯基)-2-(1-氧代-5-(4-(咪嗪-1-基)苯基)异唑啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-156 |  | 2-(5-氟-2-巯基苯基)-2-(1-氧代-5-(4-(咪嗪-1-基)苯基)异唑啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| [0689] |  | 2-(5-氟-2-氨基磺酰基苯基)-2-(1-氧代-5-(4-(咪嗪-1-基)苯基)异唑啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 |
| I-158 |  | 2-(2-羟苯基)-2-(1-氧代异唑啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 |
| I-159 |  | (R)-2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(1-氧代-6-(4-(咪嗪-1-基)苯基)异唑啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 |

[0690] 任选与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的与EGFR或ERBB2中的变构位点结合的化合物,例如本公开的化合物(例如,本文公开的各式的化合物),能够调节EGFR活性。在一些实施方案中,本公开的化合物能够抑制或降低EGFR活性,而不使用第二药剂(例如,抗体,如西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗)。在其它实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物能够抑制或降低EGFR活性。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0691] 在一些实施方案中,本公开的化合物能够调节(例如,抑制或降低)含有一个或多个突变的EGFR的活性。在一些实施方案中,突变型EGFR含有一个或多个选自T790M、L718Q、L844V、V948R、L858R、I941R、C797S和Del的突变。在其它实施方案中,突变型EGFR含有突变组合,其中所述组合选自Del/L718Q、Del/L844V、Del/T790M、Del/T790M/L718Q、Del/T790M/L844V、L858R/L718Q、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、Del/T790M、Del/

T790M/C797S、L858R/T790M/C797S和L858R/T790M/L718Q。在其它实施方案中,突变型EGFR含有突变组合,其中所述组合选自Del/L844V、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M。在其它实施方案中,突变型EGFR含有突变组合,其中所述组合选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M/C797S和L858R/T790M。

[0692] 在一些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物能够调节(例如,抑制或降低)含有一个或多个突变的EGFR的活性。在一些实施方案中,突变型EGFR含有一个或多个选自T790M、L718Q、L844V、V948R、L858R、I941R、C797S和Del的突变。在其它实施方案中,突变型EGFR含有突变组合,其中所述组合选自Del/L718Q、Del/L844V、Del/T790M、Del/T790M/L718Q、Del/T790M/L844V、L858R/L718Q、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、Del/T790M、Del/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S和L858R/T790M/L718Q。在其它实施方案中,突变型EGFR含有突变组合,其中所述组合选自Del/L844V、L858R/L844V、L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M。在其它实施方案中,突变型EGFR含有突变组合,其中所述组合选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0693] 在一些实施方案中,本公开的化合物能够调节(例如,抑制或降低)含有一个或多个突变的EGFR的活性,但不影响野生型EGFR的活性。

[0694] 在其它实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物能够调节(例如,抑制或降低)含有一个或多个突变的EGFR的活性,但不影响野生型EGFR的活性。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0695] 含有一个或多个突变(例如本文所述的那些)的EGFR(但不是野生型EGFR)的调节提供了治疗、预防或改善疾病的新方法,所述疾病包括但不限于癌症和转移、炎症、关节炎、系统性红斑狼疮、皮肤相关疾病、肺病、心血管疾病、局部缺血、神经变性疾病、肝脏疾病、胃肠道疾病、病毒和细菌感染、中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化、脊髓损伤和周围神经病变。

[0696] 在一些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的更大的抑制。在某些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍的抑制。在各种实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的高达1000倍的抑制。在各种实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对具有本文所述的突变组合(例如,L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M)的EGFR的高达10000倍的抑制。

[0697] 在其它实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的更大的抑制。在某些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的至少2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或100倍的抑制。在各种实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的高达1000倍的抑制。在各种实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对具有本文所述的突变组合(例如,L858R/T790M,L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M)的EGFR的高达10000倍的抑制。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0698] 在一些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的约2倍至约10倍的抑制。在各种实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的约10倍至约100倍的抑制。在各种实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的约100倍至约1000倍的抑制。在各种实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的约1000倍至约10000倍的抑制。

[0699] 在其它实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的约2倍至约10倍的抑制。在其它实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的约10倍至约100倍的抑制。在其它实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的约100倍至约1000倍的抑制。在其它实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的约1000倍至约10000倍的抑制。在其它实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0700] 在某些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少2倍的抑制。在某些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少3倍的抑制。在某些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的

EGFR的至少5倍的抑制。在某些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少10倍的抑制。在某些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少25倍的抑制。在某些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少50倍的抑制。在某些实施方案中,本公开化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少100倍的抑制。

[0701] 在某些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少2倍的抑制。在某些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少3倍的抑制。在某些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少5倍的抑制。在某些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少10倍的抑制。在某些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少25倍的抑制。在某些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少50倍的抑制。在某些实施方案中,与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的本公开的化合物表现出相对于野生型EGFR对具有选自L858R/T790M、L858R/T790M/I941R、L858R/T790M/C797S、Del/T790M、Del/T790M/C797S和L858R/T790M的突变组合的EGFR的至少100倍的抑制。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

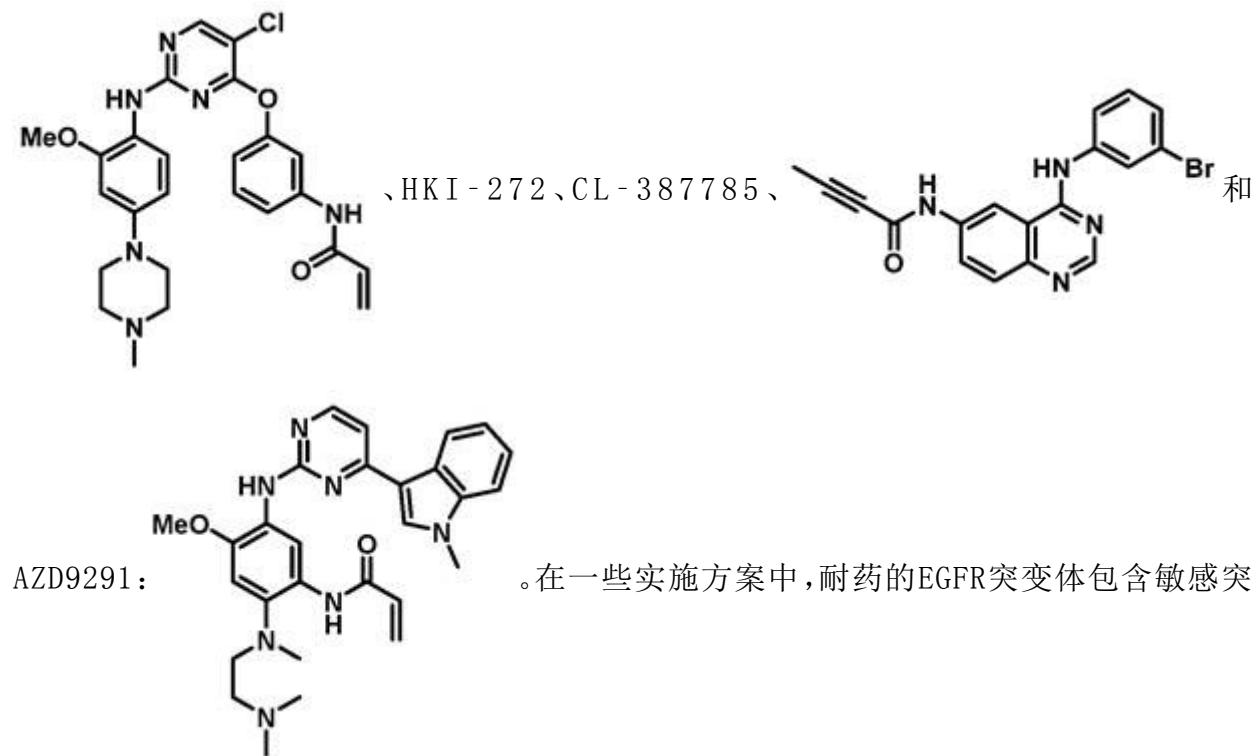
[0702] 在一些实施方案中,通过IC₅₀测量EGFR活性的抑制。

[0703] 在一些实施方案中,通过EC₅₀测量EGFR活性的抑制。

[0704] 在一些实施方案中,本公开化合物与EGFR中的变构位点结合。在一些实施方案中,本公开化合物与至少一个选自Lys745、Leu788和Ala743的表皮生长因子受体(EGFR)的氨基

酸残基相互作用。在其它实施方案中，本公开化合物与至少一个选自 Cys755、Leu777、Phe856 和 Asp855 的表皮生长因子受体 (EGFR) 的氨基酸残基相互作用。在其它实施方案中，本公开化合物与至少一个选自 Met766、Ile759、Glu762 和 Ala763 的表皮生长因子受体 (EGFR) 的氨基酸残基相互作用。在其它实施方案中，本公开化合物与至少一个选自 Lys745、Leu788 和 Ala 743 的表皮生长因子受体 (EGFR) 的氨基酸残基、至少一个选自 Cys755、Leu777、Phe856 和 Asp855 的表皮生长因子受体 (EGFR) 的氨基酸残基和至少一个选自 Met766、Ile759、Glu762 和 Ala763 的表皮生长因子受体 (EGFR) 的氨基酸残基相互作用。在其它实施方案中，本公开化合物不与任意一个选自 Met793、Gly796 和 Cys797 的表皮生长因子受体 (EGFR) 的氨基酸残基相互作用。

[0705] 在一些实施方案中，本公开提供包含变构激酶抑制剂的化合物，其中所述化合物是相对于野生型EGFR对耐药的EGFR突变体更有效的抑制剂。例如，所述化合物在抑制耐药的EGFR突变体的激酶活性方面可以是相对于野生型EGFR的至少约2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或约100倍。在一些实施方案中，耐药的EGFR突变体对一种或多种已知的EGFR抑制剂具有抗性，所述EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002：



[0706] 在一些实施方案中，本公开提供与第二药剂组合（其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成）的包含变构激酶抑制剂的化合物，其中所述化合物是相对于野生型EGFR对耐药的EGFR突变体更有效的抑制剂。例如，所述与第二药剂组合（其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成）的化合物在抑制耐药的EGFR突变体的激酶活性方面可以是相对于野生型EGFR的至少约2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或约100倍。在一些实施方案中，耐药的EGFR突变体对一种或多种已知的EGFR抑制剂具有抗性，所述EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785 和 AZD9291。在一些实施方案中，耐药的EGFR突变体包含敏感突变，例如Del1和L858R。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药

剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0707] 在一些实施方案中，本公开提供包含变构激酶抑制剂的化合物，其中所述化合物抑制携带敏感突变(例如，D61和L858R)和耐药突变(例如，T790M、L718Q、C797S和L844V)的耐药的EGFR突变体的激酶活性，相对于携带敏感突变而不携带耐药突变的EGFR突变体，效力的差异小于10倍(例如，如通过IC₅₀测量)。在一些实施方案中，效力的差异小于约9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍或2倍。

[0708] 在其它实施方案中，本公开提供与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的包含变构激酶抑制剂的化合物，其中所述与第二药剂组合的化合物抑制携带敏感突变(例如，D61和L858R)和耐药突变(例如，T790M、L718Q、C797S和L844V)的耐药的EGFR突变体的激酶活性，相对于携带敏感突变而不携带耐药突变的EGFR突变体，效力的差异小于10倍(例如，如通过IC₅₀测量)。在一些实施方案中，效力的差异小于约9倍、8倍、7倍、6倍、5倍、4倍、3倍或2倍。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0709] 在一些实施方案中，本公开提供包含变构激酶抑制剂的化合物，其中所述化合物在抑制含有如本文所述的一个或多个突变(例如T790M、L718Q、L844V、L858R、C797S和D61)的EGFR的活性方面比一种或多种已知的EGFR抑制剂更有效，所述EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785和AZD9291。例如，所述化合物在抑制含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的活性方面的效力可以是吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785和AZD9291的至少约2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或约100倍(例如，如通过IC₅₀测量)。

[0710] 在其它实施方案中，本公开提供与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的包含变构激酶抑制剂的化合物，其中所述与第二药剂组合的化合物在抑制含有如本文所述的一个或多个突变(例如T790M、L718Q、L844V、L858R、C797S和D61)的EGFR的活性方面比一种或多种已知的EGFR抑制剂更有效，所述EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785和AZD9291。例如，所述与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的化合物在抑制含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR的活性方面的效力可以是吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785和AZD9291的至少约2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍或约100倍(例如，如通过IC₅₀测量)。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0711] 在一些实施方案中，本公开提供包含变构激酶抑制剂的化合物，其中所述化合物在抑制野生型EGFR的活性方面比一种或多种已知的EGFR抑制剂的效力低，所述EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785和AZD9291。例如，所述化合物在抑制野生型EGFR的活性方面的效力可以是吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785和AZD9291的至多约1/2、1/3、1/5、1/10、1/25、1/50或约1/

100(例如,如通过IC₅₀测量)。

[0712] 在其它实施方案中,本公开提供与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的包含变构激酶抑制剂的化合物,其中所述与第二药剂组合的化合物在抑制野生型EGFR的活性方面比一种或多种已知的EGFR抑制剂的效力低,所述EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785和AZD9291。例如,所述与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的化合物在抑制野生型EGFR的活性方面的效力可以是吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼、WZ4002、HKI-272、CL-387785和AZD9291的至多约1/2、1/3、1/5、1/10、1/25、1/50或约1/100(例如,如通过IC₅₀测量)。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0713] 抑制剂的效力可以通过EC₅₀值来确定。在基本相似的条件下确定的具有较低EC₅₀值的化合物相对于具有较高EC₅₀值的化合物是更有效的抑制剂。在一些实施方案中,基本相似的条件包括在体外或体内(例如,在表达野生型EGFR、突变型EGFR或其任一个的片段的3T3细胞中)确定EGFR依赖性磷酸化水平。

[0714] 抑制剂的效力也可以通过IC₅₀值来确定。在基本相似的条件下确定的具有较低IC₅₀值的化合物相对于具有较高IC₅₀值的化合物是更有效的抑制剂。在一些实施方案中,基本相似的条件包括在体外或体内(例如,在表达野生型EGFR、突变型EGFR或其任一个的片段的3T3细胞中)确定EGFR依赖性磷酸化水平。

[0715] EGFR敏感突变包括但不限于L858R、G719S、G719C、G719A、L861Q、外显子19中的缺失和/或外显子20中的插入。耐药的EGFR突变体可以具有但不限于包含T790M、T854A、L718Q、C797S或D761Y在内的耐药突变。

[0716] 野生型EGFR与含有如本文所述的一个或多个突变的EGFR之间的选择性也可以使用细胞增殖测定来测量,其中细胞增殖依赖于激酶活性。例如,可以使用用合适版本的野生型EGFR(例如VIII;含有WT EGFR激酶结构域)转染的鼠Ba/F3细胞,或用L858R/T790M/De1/T790M/L718Q、L858R/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S、De1/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R或外显子19缺失/T790M转染的Ba/F3细胞。在一系列抑制剂浓度(10μM、3μM、1.1μM、330nM、110nM、33nM、11nM、3nM、1nM)下进行增殖测定,并计算EC₅₀。

[0717] 测量对EGFR活性的影响的另一种方法是测定EGFR磷酸化。野生型或突变型(L858R/T790M/De1/T790M/De1/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S/De1/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R或L858R/T790M/L718Q)EGFR可以转染到NIH-3T3细胞(其通常不表达内源性EGFR)中,并可以测定抑制剂(使用上述浓度)抑制EGFR磷酸化的能力。将细胞暴露于增加浓度的抑制剂6小时,并用EGF刺激10分钟。使用磷酸化特异性(Y1068)EGFR抗体,通过蛋白质印迹法(Western Blotting)测定对EGFR磷酸化的影响。

[0718] 在另一方面,本公开涉及与EGFR中的变构位点结合的化合物,其中所述化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变(例如,L858R/T790M/De1/T790M/De1/T790M/L718Q、L858R/T790M/C797S/De1/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R或L858R/T790M/L718Q)的EGFR大于2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、100倍或1000倍的抑制。

[0719] 在其它实施方案中,本公开提供与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二

聚体形成)的与EGFR中的变构位点结合的化合物,其中所述与第二药剂组合的化合物表现出相对于野生型EGFR对含有如本文所述的一个或多个突变(例如,L858R/T790M、Del/T790M、Del/T790M/L718Q、Del/T790M/C797S、L858R/T790M/C797S、L858R/T790M/I941R或L858R/T790M/L718Q)的EGFR大于2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、100倍或1000倍的抑制。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0720] 定义

[0721] 以下列出了用于描述本公开的各种术语的定义。这些定义适用于整个说明书和权利要求书中使用的术语,除非在特定情况下单独地或作为较大组的一部分另有限制。

[0722] 本文所用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃基,在某些实施方案中,分别含有1至6个或1至8个碳原子。 C_1-C_6 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、正己基;并且 C_1-C_8 烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、新戊基、正己基、庚基、辛基。

[0723] 本文所用的术语“烯基”表示衍生自烃部分的具有至少一个碳-碳双键的一价基团,在某些实施方案中,含有2至6个或2至8个碳原子。双键可以是或可以不是另一个基团的连接点。烯基包括但不限于例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、庚烯基、辛烯基等。

[0724] 本文所用的术语“炔基”表示衍生自烃部分的具有至少一个碳-碳三键的一价基团,在某些实施方案中,含有2至6个或2至8个碳原子。炔基可以是或可以不是另一个基团的连接点。代表性的炔基包括但不限于例如乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基、庚炔基、辛炔基等。

[0725] 术语“烷氧基”是指-0-烷基。

[0726] 本文所用的术语“芳基”是指单环或多环碳环系统,其具有一个或多个稠合或非稠合的芳环,包括但不限于苯基、萘基、四氢萘基、茚满基、茚基等。

[0727] 本文所用的术语“芳烷基”是指连接到芳环上的烷基残基。实例包括但不限于苄基、苯乙基等。

[0728] 本文所用的术语“环烷基”表示衍生自单环或多环的饱和或部分不饱和碳环化合物的一价基团。 C_3-C_8 -环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环戊基和环辛基;并且 C_3-C_{12} -环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、双环[2.2.1]庚基和双环[2.2.2]辛基。还考虑了从具有至少一个碳-碳双键的单环或多环碳环化合物通过去除单个氢原子衍生的一价基团。这种基团的实例包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。

[0729] 本文所用的术语“杂芳基”是指具有至少一个芳环的单环或多环(例如,双环或三环或更多环)的稠合或非稠合的基团或环系统,所述芳环具有5至10个环原子,其中一个环原子选自S、O和N;零个、一个或两个环原子是独立地选自S、O和N的另外的杂原子;并且剩余的环原子是碳。杂芳基包括但不限于吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、噁二唑基、噻吩基、呋喃基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、喹噁啉基等。

[0730] 本文所用的术语“杂芳烷基”是指连接到杂芳基环上的烷基残基。实例包括但不限

于吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。

[0731] 本文所用的术语“杂环基”或“杂环烷基”是指非芳族的3-、4-、5-、6-或7-元环或二环或三环的稠合或非稠合系统,其中(i)每个环含有一至三个独立地选自氧、硫和氮的杂原子,(ii)每个5-元环具有0至1个双键,并且每个6-元环具有0至2个双键,(iii)氮和硫杂原子可以任选地被氧化,和(iv)氮杂原子可以任选地被季铵化。代表性的杂环烷基包括但不限于[1,3]二氧杂环戊烷、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、哌啶基、哌嗪基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基和四氢呋喃基。

[0732] 术语“烷基氨基”是指具有结构-NH(C₁-C₁₂烷基)的基团,例如-NH(C₁-C₆烷基),其中C₁-C₁₂烷基如前述所定义。

[0733] 术语“二烷基氨基”是指具有结构-N(C₁-C₁₂烷基)₂的基团,例如-NH(C₁-C₆烷基),其中C₁-C₁₂烷基如前述所定义。

[0734] 术语“酰基”包括衍生自酸的残基,所述酸包括但不限于羧酸、氨基甲酸、碳酸、磺酸和亚磷酸。实例包括脂族羰基、芳族羰基、脂族磺酰基、芳族亚磺酰基、脂族亚磺酰基、芳族磷酸酯和脂族磷酸酯。脂族羰基的实例包括但不限于乙酰基、丙酰基、2-氟乙酰基、丁酰基、2-羟基乙酰基等。

[0735] 依照本公开,本文所述的任何芳基、取代的芳基、杂芳基和取代的杂芳基可以是任何芳族基团。芳族基团可以被取代或未被取代。

[0736] 本文所用的术语“卤”、“卤代”和“卤素”是指选自氟、氯、溴和碘的原子。

[0737] 如本文所述,本公开化合物可以任选地被一个或多个取代基(例如以上一般说明的,或如通过本公开的具体种类、亚类和类型举例的)取代。应当认识的是,短语“任选取代的”可与短语“取代或未取代的”互换使用。通常,术语“取代的”,其前面无论是否有术语“任选地”,都是指用指定取代基的基团替代给定结构中的氢基团。除非另有说明,任选取代的基团可以在该基团的每个可取代的位置上具有取代基,并且当任何给定结构中多于一个位置可以被多于一个选自指定组的取代基取代时,每个位置上的取代基可以相同或不同。本文所用的术语“任选取代的”、“任选取代的烷基”、“任选取代的“任选取代的烯基”、“任选取代的炔基”、“任选取代的环烷基”、“任选取代的环烯基”、“任选取代的芳基”、“任选取代的杂芳基”、“任选取代的芳烷基”、“任选取代的杂芳烷基”、“任选取代的杂环烷基”和任何其它任选取代的基团是指通过用包括但不限于以下的取代基独立地替换其上的一个、两个或三个或更多个氢原子而被取代或未被取代的基团:

[0738] -F、-Cl、-Br、-I、-OH、保护的羟基、-NO₂、-CN、-NH₂、保护的氨基、-NH-C₁-C₁₂-烷基、-NH-C₂-C₁₂-烯基、-NH-C₂-C₁₂-烯基、-NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NH-芳基、-NH-杂芳基、-NH-杂环烷基、-二烷基氨基、-二芳基氨基、-二杂芳基氨基、-O-C₁-C₁₂-烷基、-O-C₂-C₁₂-烯基、-O-C₂-C₁₂-烯基、-O-C₃-C₁₂-环烷基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-杂环烷基、-C(O)-C₁-C₁₂-烷基、-C(O)-C₂-C₁₂-烯基、-C(O)-C₂-C₁₂-烯基、-C(O)-C₃-C₁₂-环烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-杂芳基、-C(O)-杂环烷基、-CONH₂、-CONH-C₁-C₁₂-烷基、-CONH-C₂-C₁₂-烯基、-CONH-C₂-C₁₂-烯基、-CONH-C₃-C₁₂-环烷基、-CONH-芳基、-CONH-杂芳基、-CONH-杂环烷基、-OCO₂-C₁-C₁₂-烷基、-OCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-OCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-OCO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-OCO₂-芳基、-OCO₂-杂芳基、-OCO₂-杂环烷基、-OCONH₂、-OCONH-C₁-C₁₂-烷基、-OCONH-C₂-C₁₂-烯基、-OCONH-C₂-C₁₂-烯基、-OCONH-C₃-C₁₂-环烷基、-OCONH-芳基、-OCONH-杂芳基、-OCONH-杂环烷基、-NHC(O)-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(O)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(O)-C₃-C₁₂-环烷基。

(0) -C₂-C₁₂-烯基、-NHC(0)-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(0)-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(0)-芳基、-NHC(0)-杂芳基、-NHC(0)-杂环烷基、-NHCO₂-C₁-C₁₂-烷基、-NHCO₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHCO₂-C₂-C₁₂-烯基、
[0739] -NHCO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-NHCO₂-芳基、-NHCO₂-杂芳基、-NHCO₂-杂环烷基、NHC(0)NH₂、-NHC(0)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(0)NH-C₂-C₁₂-烯基、
[0740] -NHC(0)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(0)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(0)NH-芳基、
[0741] -NHC(0)NH-杂芳基、NHC(0)NH-杂环烷基、
[0742] -NHC(S)NH₂、-NHC(S)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(S)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(S)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(S)NH-芳基、-NHC(S)NH-杂芳基、-NHC(S)NH-杂环烷基、-NHC(NH)NH₂、-NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)NH-C₁-C₁₂-烷基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₂-C₁₂-烯基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-NHC(NH)NH-C₃-C₁₂-环烷基、-S(0)-C₁-C₁₂-烷基、-S(0)-C₂-C₁₂-烯基、-S(0)-C₂-C₁₂-烯基、-S(0)-C₃-C₁₂-环烷基、-S(0)-芳基、-S(0)-杂芳基、-S(0)-杂环烷基-SO₂NH₂、-SO₂NH-C₁-C₁₂-烷基、-SO₂NH-C₂-C₁₂-烯基、-SO₂NH-C₂-C₁₂-烯基、-SO₂NH-C₃-C₁₂-环烷基、-SO₂NH-芳基、-SO₂NH-杂芳基、-SO₂NH-杂环烷基、-NHSO₂-C₁-C₁₂-烷基、-NHSO₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHSO₂-C₂-C₁₂-烯基、-NHSO₂-C₃-C₁₂-环烷基、-NHSO₂-芳基、-NHSO₂-杂芳基、-NHSO₂-杂环烷基、-CH₂NH₂、-CH₂SO₂CH₃、-芳基、-芳基烷基、-杂芳基、-杂芳基烷基、-杂环烷基、-C₃-C₁₂-环烷基、聚烷氧基烷基、聚烷氧基、-甲氧基甲氧基、-甲氧基乙氧基、-SH、-S-C₁-C₁₂-烷基、-S-C₂-C₁₂-烯基、-S-C₂-C₁₂-烯基、-S-C₃-C₁₂-环烷基、-S-芳基、-S-杂芳基、-S-杂环烷基或甲基硫基甲基。

[0743] 应理解的是，芳基、杂芳基、烷基等可以被取代。

[0744] 术语“癌症”包括但不限于以下癌症：表皮样口腔：颊腔、唇、舌、口、咽；心脏：肉瘤（血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤）、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤；肺：支气管癌（鳞状细胞或表皮样癌、未分化小细胞癌、未分化大细胞癌、腺癌）、肺泡（细支气管）癌、支气管腺癌、肉瘤、淋巴瘤、软骨错构瘤、间皮瘤；胃肠道：食管（鳞状细胞癌、喉癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤）、胃（癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤）、胰腺（导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌肿瘤、血管活性肠多肽肿瘤（VIPoma））、小肠（腺癌、淋巴瘤、类癌肿瘤、卡波西肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤）、大肠（腺癌、管状腺瘤、绒毛腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤）、结肠、结肠-直肠、结肠直肠、直肠；生殖泌尿道：肾（腺癌、威尔姆氏瘤（肾母细胞瘤）、淋巴瘤、白血病）、膀胱和尿道（鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌）、前列腺（腺癌、肉瘤）、睾丸（精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸形癌、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤）；肝：肝癌（肝细胞癌）、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、血管瘤、胆道；骨：成骨肉瘤（osteogenic sarcoma）（骨肉瘤（osteosarcoma））、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤（网状细胞肉瘤）、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、osteochronfroma（骨软骨外生骨疣）、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨肌瘤样纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤；神经系统：颅骨（骨瘤、血管瘤、肉芽肿、黄瘤、变形性骨炎）、脑膜（脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤）、脑（星形细

胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、脊髓神经纤维瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);妇科:子宫(子宫内膜癌)、子宫颈(宫颈癌、肿瘤前宫颈病变)、卵巢(卵巢癌(浆液性囊腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌))、颗粒细胞瘤(granulosa-thecal cell tumors)、Sertoli-Leydig细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎横纹肌肉瘤)、输卵管(癌)、乳腺;血液学:血(骨髓性白血病(急性和慢性)、急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征)、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤)毛细胞;淋巴样疾病;皮肤:恶性黑色素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、卡波西肉瘤、角化棘皮瘤、发育异常痣(moles dysplastic nevi)、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤、瘢痕瘤、牛皮癣、甲状腺:乳头状甲状腺癌、滤泡性甲状腺癌;甲状腺髓样癌、未分化甲状腺癌、2A型多发性内分泌瘤、2B型多发性内分泌瘤、家族性甲状腺髓样癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤;和肾上腺:神经母细胞瘤。因此,本文提供的术语“癌细胞”包括受任一种上述病状影响的细胞。

[0745] 术语“EGFR”在本文中是指表皮生长因子受体激酶。

[0746] 术语“HER”或“Her”在本文中是指人表皮生长因子受体激酶。

[0747] 本文所用的术语“个体”是指哺乳动物。因此,个体是指例如狗、猫、马、牛、猪、豚鼠等。优选地,个体是人。当个体是人时,个体在本文中可以称为患者。

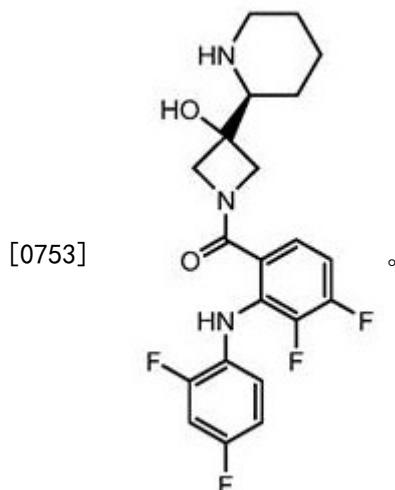
[0748] “治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指减轻或缓和疾病和/或其伴随症状的方法。

[0749] 本文所用的“预防(preventing)”或“预防(prevent)”描述减少或消除疾病、病状或病症的症状或并发症的发作。

[0750] 本文所用的术语“变构位点”是指EGFR上除了ATP结合位点之外的位点,例如以EGFR的晶体结构为特征的位点。“变构位点”可以是接近于ATP结合位点的位点,例如以EGFR的晶体结构为特征的位点。例如,一个变构位点包括一个或多个下列表皮生长因子受体(EGFR)的氨基酸残基:Lys745、Leu788、Ala 743、Cys755、Leu777、Phe856、Asp855、Met766、Ile759、Glu762和/或Ala763。

[0751] 本文所用的术语“防止EGFR二聚体形成的药剂”是指防止二聚体形成(其中“激活物”亚基的C-叶紧密接触(impinge)“接受者”亚基的N-叶)的药剂。防止二聚体形成的药剂的实例包括但不限于西妥昔单抗、cobimetinib、曲妥珠单抗、帕尼单抗和Mig6。

[0752] 本文所用的术语“GDC0973”或“Cobimetinib”是指具有以下化学结构的化合物:



[0754] 本文所用的术语“药学上可接受的盐”是指通过本公开的方法形成的化合物的那些盐，其在合理的医学判断的范围内，适用于与人类和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等，并与合理的益处/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如，S. M. Berge等人在*J. Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977) 中详细描述了药学上可接受的盐。可以在本公开化合物的最终分离和纯化期间原位制备盐，或者单独地通过使游离碱官能团与合适的有机酸反应制备盐。

[0755] 药学上可接受的实例包括但不限于无毒酸加成盐，其为氨基与无机酸例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸或与有机酸例如乙酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸，或通过使用本领域中使用的其它方法例如离子交换形成的盐。其它药学上可接受的盐包括但不限于己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、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-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等盐。适当时，其它药学上可接受的盐包括使用抗衡离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、具有1至6个碳原子的烷基、磺酸根和芳基磺酸根所形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子。

[0756] 本文所用的术语“药学上可接受的酯”是指通过本公开的方法形成的在体内水解的化合物的酯并包括容易在人体中分解以留下母体化合物或其盐的那些。合适的酯基包括例如衍生自药学上可接受的脂族羧酸，特别是烷酸、烯酸、环烷酸和烷二酸的那些，其中每个烷基或烯基部分有利地具有不多于6个碳原子。特定酯的实例包括但不限于甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

[0757] 本文所用的术语“药学上可接受的前药”是指通过本公开的方法形成的化合物的那些前药(其在合理的医学判断的范围内，适用于与人类和低等动物的组织接触，具有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等，与合理的益处/风险比相称，并且对其预期用途有效)，以及可能情况下本公开化合物的两性离子形式。本文所用的“前药”是指这样的化合物，其通过

代谢方式(例如,通过水解)在体内可转化以提供通过本公开化学式描述的任何化合物。各种形式的前药是本领域已知的,例如,如下所述:Bundgaard, (ed.) ,Design of Prodrugs, Elsevier (1985);Widder等人 (ed.) ,Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985);Krosgaard-Larsen等人, (ed) , "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5,113-191 (1991);Bundgaard等人, Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38 (1992);Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988);Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems,American Chemical Society (1975);和 Bernard Testa & Joachim Mayer, "Hydrolysis In Drug And Prodrug Metabolism: Chemistry,Biochemistry And Enzymology",John Wiley and Sons,Ltd. (2002)。

[0758] 本公开还包括含有本公开化合物的药学上可接受的前药的药物组合物,以及通过给予本公开化合物的药学上可接受的前药来治疗病症的方法。例如,具有游离氨基、酰胺基、羟基或羧基的本公开化合物可以转化为前药。前药包括其中氨基酸残基或两个或更多个(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价结合到本公开化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团的化合物。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸,并且还包括4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链素(demosine)、异锁链素(isodemosine)、3-甲基组氨酸、 α -氨基戊酸(norvalin)、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜。还包括其它类型的前药。例如,游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯。游离羟基可以使用包括但不限于半琥珀酸酯、磷酸酯、二甲基氨基乙酸酯和磷酰氧基甲基氧基羰基的基团衍生化,如*Advanced Drug Delivery Reviews*,1996,19,115中所概述。羟基和氨基的氨基甲酸酯前药也包括在内,以及包括羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。还包括将羟基衍生为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚,其中酰基可以是烷基酯,任选地被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代,或其中酰基是如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药描述于*J. Med. Chem.* 1996,39,10中。游离胺也可以衍生为酰胺、磺酰胺或膦酰胺。所有这些前药部分可以引入基团,包括但不限于醚、胺和羧酸官能团。

[0759] 本公开所设想的取代基和变量的组合仅仅是导致形成稳定化合物的那些。本文所用的术语“稳定”是指具有足以允许制造的稳定性并且保持化合物的完整性足够长的时间以用于本文详述的目的(例如,治疗性或预防性给予个体)的化合物。

[0760] 本公开还提供药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的酯、盐或前药,以及药学上可接受的载体。

[0761] 在另一方面,本公开提供药盒,其包含任选与第二药剂组合(其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成)的能够抑制EGFR活性的选自一种或多种本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的化合物,以及用于治疗癌症的说明书。

[0762] 在另一方面,本公开提供合成本文公开的化合物的方法。

[0763] 本公开化合物的合成可以在本文和以下实施例中找到。

[0764] 其它实施方案是使用本文所述的任一反应或反应的组合制备本文任何式的化合物的方法。该方法可以包括使用本文所述的一种或多种中间体或化学试剂。

[0765] 另一方面是本文所述的任何式的同位素标记的化合物。这种化合物具有引入到化合物中的一个或多个同位素原子，其可以是或可以不是放射性的（例如，³H、²H、¹⁴C、¹³C、¹⁸F、³⁵S、³²P、¹²⁵I和¹³¹I）。这种化合物可用于药物代谢研究和诊断，以及治疗应用。

[0766] 可以通过使游离碱形式的化合物与药学上可接受的无机或有机酸反应来制备本公开化合物的药学上可接受的酸加成盐。或者，可以通过使游离酸形式的化合物与药学上可接受的无机或有机碱反应来制备本公开化合物的药学上可接受的碱加成盐。

[0767] 或者，本公开化合物的盐形式可以使用原料或中间体的盐制备。

[0768] 游离酸或游离碱形式的本公开化合物可分别由相应的碱加成盐或酸加成盐制备。例如，酸加成盐形式的本公开化合物可以通过用合适的碱（例如，氢氧化铵溶液、氢氧化钠等）处理而转化为相应的游离碱。碱加成盐形式的本公开化合物可以通过用合适的酸（例如，盐酸等）处理而转化为相应的游离酸。

[0769] 本公开化合物的前药可以通过本领域普通技术人员已知的方法制备（例如，关于更多细节参见Saulnier等人，(1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985）。例如，适当的前药可以通过使本公开的非衍生化合物与合适的氨基甲酰化剂（例如，1,1-酰氧基烷基碳酰氯（1,1-acyloxyalkylcarbanochloride）、碳酸对硝基苯酯等）反应来制备。

[0770] 本公开化合物的保护性衍生物可以通过本领域普通技术人员已知的方法制备。可以在T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3rd edition, John Wiley and Sons, Inc., 1999中找到适用于创建保护基团及其除去的技术的详细描述。

[0771] 本公开化合物可以方便地在本公开的方法过程中作为溶剂化物（例如，水合物）制备或形成。本公开化合物的水合物可以通过使用有机溶剂例如二噁英、四氢呋喃或甲醇从水性/有机溶剂混合物中重结晶而方便地制备。

[0772] 可用于本文方法的酸和碱是本领域已知的。酸催化剂是任何酸性化学品，其性质可以是无机的（例如，盐酸、硫酸、硝酸、三氯化铝）或有机的（例如，樟脑磺酸、对甲苯磺酸、乙酸、三氟甲磺酸镱）。酸可以以催化量或化学计量使用以促进化学反应。碱是任何碱性化学品，其性质可以是无机的（例如，碳酸氢钠、氢氧化钾）或有机的（例如，三乙胺、吡啶）。碱可以以催化量或化学计量使用以促进化学反应。

[0773] 此外，本公开的一些化合物具有一个或多个双键，或一个或多个不对称中心。这种化合物可以以外消旋体、外消旋混合物、单一对映异构体、单独的非对映异构体、非对映异构体混合物以及顺式或反式或E-或Z-双异构形式和其它立体异构形式出现，就绝对立体化学而言，所述其它立体异构形式可以定义为(R)-或(S)-，或氨基酸时为(D)-或(L)-。这些化合物的所有这些异构形式明确包括在本公开中。

[0774] 光学异构体可以通过本文所述的程序由它们各自的光学活性前体制备，或通过拆分外消旋混合物来制备。拆分可以通过色谱法或通过反复结晶或通过本领域技术人员已知的这些技术的一些组合在拆分剂的存在下进行。关于拆分的更多细节可以在Jacques等人，Enantiomers, Racemates, and Resolutions (John Wiley & Sons, 1981) 中找到。

[0775] “异构现象”是指具有相同的分子式但在其原子的键合顺序上或在其原子的空间排列上不同的化合物。在其原子的空间排列上不同的异构体被称为“立体异构体”。彼此不互为镜像的立体异构体被称为“非对映异构体”，并且彼此是不可重叠的镜像的立体异构体

被称为“对映异构体”或有时被称为光学异构体。含有等量的相反手性的单独对映异构形式的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0776] 键合四个不相同取代基的碳原子被称为“手性中心”。

[0777] “手性异构体”是指具有至少一个手性中心的化合物。具有多个手性中心的化合物可以作为单独的非对映异构体或称为“非对映异构体混合物”的非对映异构体的混合物存在。当存在一个手性中心时，立体异构体可以由该手性中心的绝对构型(R或S)表征。绝对构型是指连接到手性中心上的取代基的空间排列。讨论中的连接到手性中心上的取代基按照Cahn-Ingold-Prelog顺序规则进行排序(Cahn等人, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn等人, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn等人, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

[0778] “几何异构体”是指由于围绕双键的旋转受阻而存在的非对映异构体。这些构型的名称以前缀顺式和反式或Z和E区分,这表明根据Cahn-Ingold-Prelog规则,所述基团位于分子中双键的同侧或对侧。

[0779] 此外,本公开中讨论的结构和其它化合物包括其所有的阻转(atropic)异构体。“阻转异构体”是一类立体异构体,其中两种异构体的原子空间排列不同。阻转异构体由于大基团围绕中心键的旋转受阻引起的受限制的旋转而存在。这样的阻转异构体通常作为混合物存在,然而,由于色谱技术的最新进展,已经可以在选择的情况下分离两种阻转异构体的混合物。

[0780] “互变异构体”是处于平衡中的两种或更多种结构异构体之一,并且易于从一种异构形式转化为另一种异构形式。这种转化导致伴随着相邻共轭双键的迁移的氢原子的形式迁移。互变异构体作为溶液中互变异构集(set)的混合物存在。在固体形式,通常一种互变异构体占优势。在可互变异构化的溶液中,将达到互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于几种因素,包括温度、溶剂和pH。通过互变异构化可互相转化的互变异构体的概念被称为互变异构现象。

[0781] 在可能的各种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,发生电子和氢原子的同时迁移。由于糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应,形成环状(环形的)形式,如葡萄糖所显示的,而产生环-链互变异构现象。常见的互变异构对是:酮-烯醇、酰胺-腈、内酰胺-内酰亚胺、杂环中(例如,在核碱基例如鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶中)的酰胺-亚氨酸互变异构现象、胺-烯胺和烯胺-烯胺。

[0782] 本公开化合物也可以以多种互变异构形式表示,在这种情况下,本公开明确包括本文所述的化合物的所有互变异构形式(例如,环系的烷基化可导致多个位点的烷基化,本公开明确包括所有这种反应产物)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时,并且除非另有规定,旨在化合物包括E和Z几何异构体。同样地,所有的互变异构形式也旨在包括在内。本文出现的任何碳-碳双键的构型仅为了方便起见而选择,并且除非文本如此陈述,否则不旨在指示特定的构型;因此,本文中以反式任意表示的碳-碳双键可以是顺式、反式或两者以任何比例的混合物。这种化合物的所有这些异构形式明确包括在本公开中。

[0783] 在本说明书中,在一些情况下为了方便起见化合物的结构式表示某种异构体,但

本公开包括所有异构体,例如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等。

[0784] 此外,通过本申请化合物在体内降解产生的所谓代谢物包括在本公开的范围内。

[0785] 术语“晶体多晶型物”、“多晶型物”或“晶型”是指其中化合物(或其盐或溶剂化物)可以以不同的晶体堆积排列结晶的晶体结构,所有这些都具有相同的元素组成。不同的晶型通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度硬度、晶体形状、光学和电学性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度等因素可导致一种晶型占主导地位。化合物的晶体多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[0786] 另外,本公开化合物,例如化合物的盐可以以水合或未水合(无水)形式或作为与其它溶剂分子的溶剂化物存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[0787] “溶剂化物”是指含有化学计量或非化学计量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于在结晶固态下捕获固定摩尔比的溶剂分子,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则形成的溶剂化物是水合物;如果溶剂是醇,则形成的溶剂化物是醇化物。水合物通过一个或多个水分子与一分子的物质的组合形成,其中水保持其分子状态为H₂O。

[0788] 可以将合成的化合物从反应混合物中分离,并通过例如柱色谱、高压液相色谱或重结晶的方法进一步纯化。如本领域技术人员可以理解的,合成本文中所述式的化合物的其它方法对本领域普通技术人员而言将是显而易见的。另外,各种合成步骤可以以交替顺序或次序进行以得到所需化合物。此外,本文描述的溶剂、温度、反应持续时间等仅仅是为了说明的目的,并且本领域普通技术人员将认识到,反应条件的变化可以产生本公开的所需的桥连大环产物。可用于合成本文所述化合物的合成化学转化和保护基团方法(保护和脱保护)是本领域已知的,并且包括例如以下描述的那些:R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); 和 L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) 及其后续版本。

[0789] 本公开化合物可以通过经由本文所述的任何合成方法附加各种功能性来修饰,以增强选择性生物学性质。这种修饰是本领域已知的,并且包括增加向给定的生物系统(例如,血液、淋巴系统、中枢神经系统)中的生物渗透、增加口服利用度、增加溶解度以允许通过注射给药、改变代谢和改变排泄速率的那些。

[0790] 本公开化合物通过其化学结构和/或化学名称在本文中定义。化合物由化学结构和化学名称提及且化学结构和化学名称相冲突时,化学结构决定了化合物的身份。

[0791] 在本文的变量的任何定义中列举化学基团的列表包括该变量作为任何单个基团或所列出的基团的组合的定义。对于本文的变量的实施方案的列举包括作为任何单个实施方案或与任何其它实施方案或其部分组合的该实施方案。

[0792] 合成化合物的方法

[0793] 本公开化合物可以通过多种方法制备,包括标准化学。本公开的合成方法可耐受种类繁多的官能团,因此可以使用各种取代的起始原料。该方法通常在整个方法的末端或

接近末端提供所需的最终化合物,尽管在某些情况下可能需要进一步将化合物转化为其药学上可接受的盐、酯或前药。合适的合成路线在下面的方案中描述。

[0794] 本公开化合物可以通过使用本领域技术人员已知的或根据本文的教导对于技术人员将是显而易见的标准合成方法和程序,使用市售起始原料、文献中已知的化合物或由容易制备的中间体以各种方式制备。用于制备有机分子和官能团转化和操作的标准合成方法和程序可以从相关科学文献或本领域的标准教科书中获得。虽然不限于任何一个或多个来源,但经典文本例如Smith,M. B.,March,J.,*March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*,5th edition,John Wiley & Sons:New York,2001;和Greene,T.W.,Wuts,P.G. M.,*Protective Groups in Organic Synthesis*,3rd edition,John Wiley & Sons:New York,1999是本领域技术人员已知的有用和公认的有机合成参考教科书,其通过引用并入本文。合成方法的以下描述旨在说明但不限于制备本公开化合物的一般程序。

[0795] 本文公开的化合物可以通过以下合成方案部分阐述的有机合成领域已知的方法制备。在下面描述的方案中,众所周知的是,必要时按照一般原理或化学,使用敏感或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法(T. W. Greene和P. G. M. Wuts,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第三版,Wiley,New York 1999)操纵保护基团。在化合物合成的方便阶段使用对本领域技术人员来说显而易见的方法除去这些基团。选择方法以及其执行的反应条件和顺序应与本文公开的化合物的制备一致。

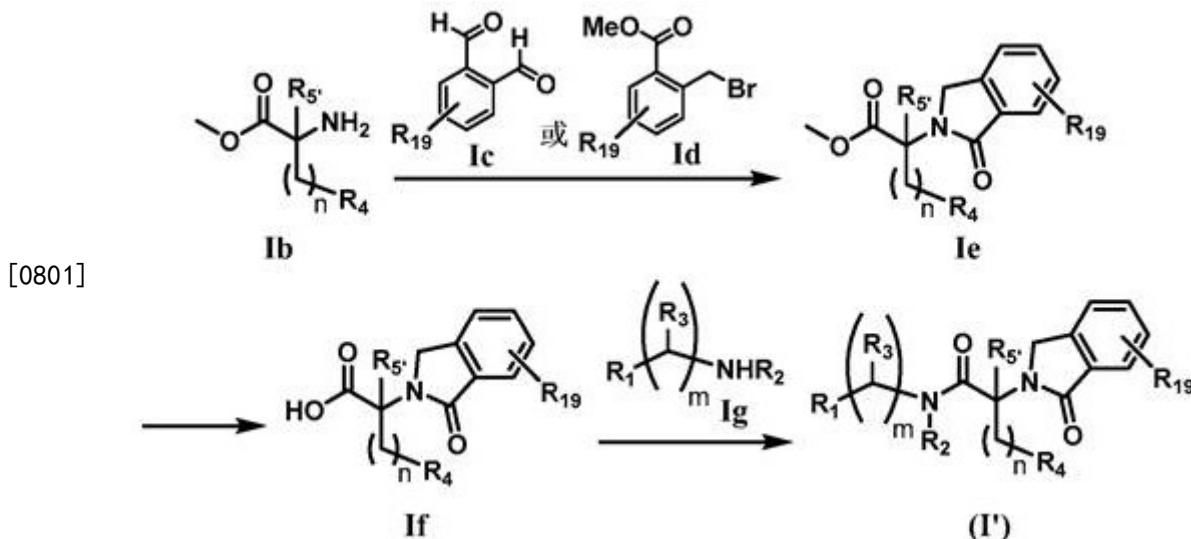
[0796] 本领域技术人员将认识到本文公开的化合物中是否存在立体中心。因此,本公开包括可能的立体异构体(除非在合成中指定),并且不仅包括外消旋化合物,而且包括单个对映异构体和/或非对映异构体。当需要化合物作为单一对映异构体或非对映异构体时,其可以通过立体定向合成或通过拆分最终产物或任何方便的中间体来获得。最终产物、中间体或起始原料的拆分可能受本领域已知的任何合适的方法影响。参见,例如,E. L. Eliel, S. H. Wilen和L. N. Mander的“*Stereochemistry of Organic Compounds*”(Wiley-Interscience,1994)。

[0797] 本文所述的化合物可以由市售的起始原料制备或使用已知的有机、无机和/或酶方法合成。

[0798] 本申请中使用的所有缩写在John Wiley & Sons, Inc的“*Protective Groups in Organic Synthesis*”或MERCK & Co., Inc的MERCK INDEX或化学品供应商例如Aldrich的其它化学书籍或化学品目录中可找到,或根据本领域已知的习惯使用。

[0799] 本公开化合物可以以有机合成领域技术人员熟知的多种方式制备。举例来说,本公开化合物可以使用下面描述的方法以及合成有机化学领域已知的合成方法或本领域技术人员所理解的其变化来合成。优选的方法包括但不限于下述那些方法。本公开化合物可以通过遵循一般方案1-3中概述的步骤合成,其包括组装中间体Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、Ii、Ij、Ik和I1的不同顺序。起始原料是商购的或通过报道的文献中已知的程序或如所示制备。

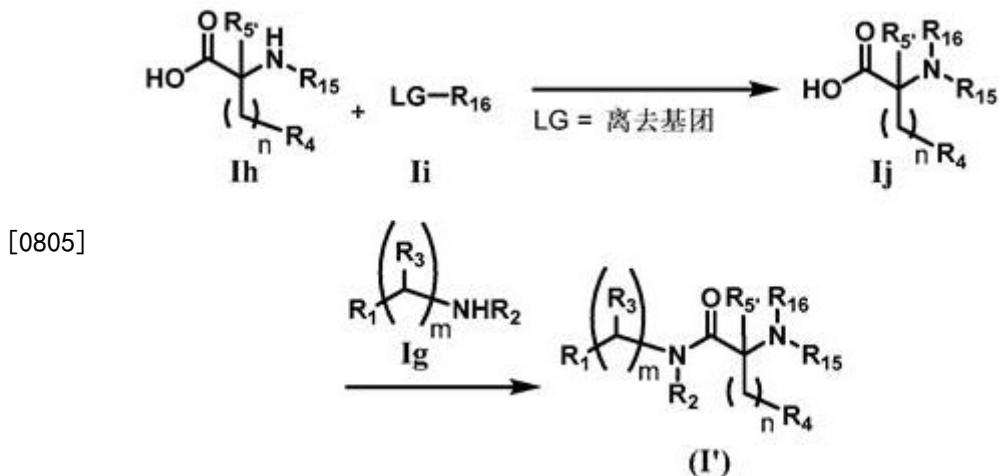
[0800] 一般方案1



[0802] 其中R₁-R₄、R₂₂、m和n在本文中定义。

[0803] 使用中间体**Ib**、**Ic**、**Id**、**Ie**、**If**和**Ig**制备本公开的代表性化合物(即,上示化合物(**I'**))的一般方法概述于一般方案1。使用酸例如乙酸在溶剂例如CHCl₃中在升高的温度下环化**Ib**和**Ic**提供中间体**Ie**。或者,可经由使用碱例如N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)在溶剂例如二甲基甲酰胺(DMF)中在升高的温度下环化**Ib**和**Id**得到中间体**Ie**。使用碱例如氢氧化锂(LiOH)在溶剂例如四氢呋喃(THF)、甲醇(MeOH)和/或水(H₂O)中水解中间体**Ie**提供**If**。在标准偶联条件下使用偶联试剂例如[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)或O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)和碱例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)在溶剂例如二氯甲烷或DMF中偶联酸**If**和胺**Ig**提供化合物(**I'**)。

[0804] 一般方案2

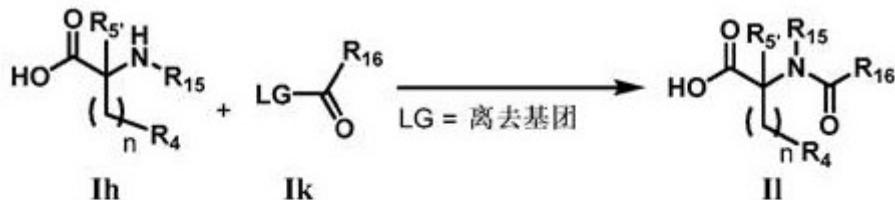


[0806] 其中R₁-R₄、R₁₅、R₁₆、m和n在本文中定义。

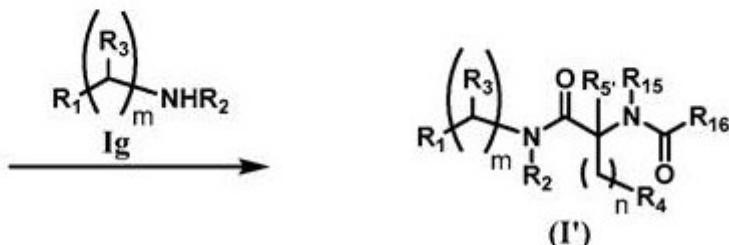
[0807] 使用中间体**Ig**、**Ih**、**II**和**Ij**制备本公开的代表性化合物(即,上示化合物(**I'**))的一般方法概述于一般方案2。使用碱例如碳酸钾(K₂CO₃)在溶剂例如DMF中在升高的温度下将**Ih**亲核加成至**II**提供中间体**Ij**。在标准偶联条件下使用偶联试剂例如[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)或O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)和碱例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)在溶剂例如二氯甲烷或DMF中偶联酸**If**和胺**Ig**提供化合物(**I'**)。

N' -四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU) 和碱例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺 (DIPEA) 在溶剂例如二氯甲烷或DMF中偶联羧酸Ij和胺Ig提供化合物(I')。

[0808] 一般方案3



[0809]



[0810] 其中 R_1-R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 、 m 和 n 在本文中定义。

[0811] 使用中间体Ig、Ih、Ii和II制备本公开的代表性化合物(即,上示化合物(I'))的一般方法概述于一般方案3。使用碱例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)在溶剂例如二氯甲烷、DMF中用Ii酰化胺Ih提供中间体II。在标准偶联条件下使用偶联试剂例如[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)或O-苯并三唑-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)和碱例如三乙胺或N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)在溶剂例如二氯甲烷或DMF中偶联羧酸II和胺Ig提供化合物(I')。

[0812] 由上述方法得到的对映异构体、非对映异构体和/或顺式/反式异构体的混合物可以通过手性盐技术,使用正相或反相或手性柱的色谱法分离成其单一组分,这取决于分离的性质。

[0813] 应理解,在上面示出的说明和式中,不同的基团 R_1-R_4 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{22} 、 m 和 n 以及其它变量如本文所定义,除非另有说明。此外,为了合成目的,一般方案1-3的化合物仅仅是具有所选基团的代表,以说明本文所公开的化合物的一般合成方法。

[0814] 生物测定

[0815] 生化测定

[0816] 利用均相时间分辨荧光(HTRF)测定法进行EGFR生化测定。反应混合物在反应缓冲液中含有生物素-Lck-肽底物、野生型或突变型EGFR酶。调节酶浓度以适应不同激酶活性和ATP浓度。将本公开化合物稀释到测定混合物中并使用12-点抑制曲线确定 IC_{50} 值。

[0817] 磷酸-EGFR靶调节测定和ELISA

[0818] 用含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的裂解缓冲液裂解细胞并将板震摇。然后将来自各孔的等份试样转移到准备好的ELISA板中用于分析。一旦收集和铺板,将细胞用含有或不含EGF的培养基预处理。然后添加本公开的化合物并利用上述EGFR生化测定确定 IC_{50} 值。

[0819] 用山羊抗-EGFR捕获抗体涂覆固体高结合ELISA板。然后用缓冲液中的BSA封闭板,接着洗涤。将等份的裂解细胞添加到ELISA板的各孔中并孵育板。然后添加抗-磷酸-EGFR并且随后进一步孵育。洗涤后,添加抗-兔-HRP并将板再次孵育。使用SuperSignal

ELISA Pico底物进行化学发光检测。利用内置UltraLUM 设置在EnVision读板器上读取信号。

[0820] 蛋白质印迹

[0821] 使细胞裂解产物等同于蛋白含量并装载到含有电泳缓冲液的凝胶上。用第一抗体探测膜，然后洗涤。添加HRP-缀合的第二抗体并且之后洗涤。利用HRP底物试剂检测HRP并用成像仪记录。

[0822] 细胞增殖测定

[0823] 将细胞株在培养基中铺板。然后系列稀释本公开化合物并转移到细胞中。经由发光读数测量细胞活力。通过非线性回归曲线拟合分析数据。

[0824] 本公开的方法

[0825] 在另一方面，本公开提供一种抑制激酶的方法，包括使激酶与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体接触。在一些实施方案中，激酶包含突变的半胱氨酸残基。在另一些实施方案中，突变的半胱氨酸残基位于或接近EGFR中Cys 797等位的位置，包括在Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2 (ErbB2)、HER4 (ErbB4)、Itk、Tec和Txk中的这种位置。在其它实施方案中，所述方法还包括第二药剂，其中所述第二药剂防止激酶二聚体形成。在一些实施方案中，所述防止激酶二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0826] 在另一方面，本公开提供一种抑制激酶的方法，包括使激酶与本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂接触，其中所述第二药剂防止激酶的二聚体形成。在一些实施方案中，激酶包含突变的半胱氨酸残基。在另一些实施方案中，突变的半胱氨酸残基位于或接近EGFR中Cys 797等位的位置，包括在Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2 (ErbB2)、HER4 (ErbB4)、Itk、Tec和Txk中的这种位置。在一些实施方案中，所述防止激酶二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0827] 在另一方面，本公开提供一种抑制激酶的方法，所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中，激酶是Her激酶。在其它实施方案中，所述方法还包括给予第二药剂，其中所述第二药剂防止激酶的二聚体形成。在一些实施方案中，所述防止激酶二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0828] 在另一方面，本公开提供一种抑制激酶的方法，所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂，其中所述第二药剂防止激酶的二聚体形成。在一些实施方案中，EGFR是Her激酶。在一些实施方案中，所述防止激酶二聚体形成的第二药剂是抗体。在

另一些实施方案中，所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0829] 在又一方面，本公开提供一种抑制表皮生长因子受体(EGFR)的方法，所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中，所述方法还包括给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0830] 在另一方面，本公开提供一种抑制表皮生长因子受体(EGFR)的方法，所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0831] 本公开的另一方面提供一种治疗或预防疾病的方法，所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在一些实施方案中，所述疾病由激酶介导。在另一些实施方案中，激酶包含突变的半胱氨酸残基。在另一些实施方案中，突变的半胱氨酸残基位于或接近EGFR中Cys 797等位的位置，包括在Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2 (ErbB2)、HER4 (ErbB4)、Itk、Tec和Txk中的这种位置。在一些实施方案中，所述方法还包括给予第二药剂，其中所述第二药剂防止激酶的二聚体形成。在一些实施方案中，所述防止激酶二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0832] 在一些实施方案中，所述疾病由EGFR介导(例如，EGFR在疾病的起始或发展中起作用)。在另一些实施方案中，EGFR是Her激酶。在另一些实施方案中，Her激酶是HER1、HER2或HER4。

[0833] 在另一方面，本公开提供一种治疗或预防疾病的方法，所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂，其中所述第二药剂防止激酶的二聚体形成。在一些实施方案中，所述疾病由激酶介导。在另一些实施方案中，激酶包含突变的半胱氨酸残基。在另一些实施方案中，突变的半胱氨酸残基位于或接近EGFR中Cys 797等位的位置，包括在Jak3、B1k、Bmx、Btk、HER2 (ErbB2)、HER4 (ErbB4)、Itk、Tec和Txk中的这种位置。

[0834] 在其它实施方案中，所述疾病由EGFR介导(例如，EGFR在疾病的起始或发展中起作用)。在另一些实施方案中，EGFR是Her激酶。在另一些实施方案中，Her激酶是HER1、HER2或HER4。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些

实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0835] 在某些实施方案中,所述疾病是癌症或增殖性疾病。

[0836] 在另一些实施方案中,所述疾病是肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胰癌 (pancreas cancer)、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌 (stomach cancer)、皮肤癌、骨癌、胃癌 (gastric cancer)、乳腺癌、胰腺癌 (pancreatic cancer)、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、乳头状肾癌、头颈鳞状细胞癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或实体瘤。

[0837] 在其它实施方案中,所述疾病是炎症、关节炎、类风湿性关节炎、脊柱关节病 (spondyliarthropathies)、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年关节炎和其它关节炎病症、系统性红斑狼疮 (SLE)、皮肤相关病症、牛皮癣、湿疹、烧伤、皮炎、神经炎症、过敏、疼痛、神经性疼痛、发烧、肺部病症、肺部炎症、成人呼吸窘迫综合征、肺结节病、哮喘、矽肺、慢性肺部炎性疾病和慢性阻塞性肺病 (COPD)、心血管疾病、动脉硬化、心肌梗塞 (包括心肌梗塞后适应症)、血栓症、充血性心力衰竭、心脏再灌注损伤以及与高血压和/或心力衰竭有关的并发症例如血管器官损伤、再狭窄、心肌病、中风 (包括缺血性和出血性中风)、再灌注损伤、肾脏再灌注损伤、缺血 (包括中风和脑缺血以及由心脏/冠状动脉旁路导致的缺血)、神经变性疾病、肝脏疾病和肾炎、胃肠道疾病、炎性肠病、克罗恩病、胃炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、溃疡性疾病、胃溃疡、病毒和细菌感染、脓毒病、败血症性休克、革兰氏阴性脓毒病、疟疾、脑膜炎、HIV感染、机会性感染、继发于感染或恶性肿瘤的恶病质、继发于获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 的恶病质、AIDS、ARC (AIDS相关复合症)、肺炎、疱疹病毒、感染性肌痛、流感、自身免疫性疾病、移植物抗宿主反应和同种异体移植排斥、骨吸收疾病的治疗、骨质疏松症、多发性硬化症、癌症、白血病、淋巴瘤、结肠直肠癌、脑癌、骨癌、上皮细胞衍生的肿瘤 (epithelial cell-derived neoplasia) (上皮癌)、基底细胞癌、腺癌、胃肠道癌、唇癌、口腔癌、食管癌、小肠癌、胃癌、结肠癌、肝癌、膀胱癌、胰癌、卵巢癌、子宫颈癌、肺癌、乳腺癌、皮肤癌、鳞状细胞癌和/或基底细胞癌、前列腺癌、肾细胞癌和其它已知的影响全身上皮细胞的癌症、慢性骨髓性白血病 (CML)、急性骨髓性白血病 (AML) 和急性早幼粒细胞性白血病 (APL)、血管发生 (包括肿瘤形成、转移)、中枢神经系统疾病、具有炎性或凋亡成分的中枢神经系统疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、脊髓损伤和周围神经病变或B细胞淋巴瘤。

[0838] 在另一些实施方案中,所述疾病是炎症、关节炎、类风湿性关节炎、脊关节病 (spondylarthropathies)、痛风性关节炎、骨关节炎、幼年关节炎和其它关节炎病症、系统性红斑狼疮 (SLE)、皮肤相关病症、牛皮癣、湿疹、皮炎、疼痛、肺部病症、肺炎、成人呼吸窘迫综合征、肺结节病、哮喘、慢性肺部炎性疾病和慢性阻塞性肺病 (COPD)、心血管疾病、动脉硬化、心肌梗塞 (包括心肌梗塞后适应症)、充血性心力衰竭、心脏再灌注损伤、炎性肠病、克罗恩病、胃炎、肠易激综合征、白血病或淋巴瘤。

[0839] 在本公开的另一方面提供一种治疗激酶介导的病症的方法,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在其它实施方案中,化合物是HER1、HER2或HER4的抑制剂。在其它实施方案中,向所述个体给予另外的治疗剂。在其它实施方案中,所述化合物和另外的治疗剂同时或依次给予。

[0840] 在另一方面,本公开提供一种治疗激酶介导的病症的方法,所述方法包括向需要

其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在其它实施方案中,化合物是HER1、HER2或HER4的抑制剂。在其它实施方案中,向所述个体给予另外的治疗剂。在其它实施方案中,所述化合物、防止EGFR二聚体形成的第二药剂和另外的治疗剂同时或依次给予。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0841] 在其它实施方案中,所述疾病是癌症。在另一些实施方案中,所述癌症是肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肝癌、胰癌、脑癌、肾癌、卵巢癌、胃癌(stomach cancer)、皮肤癌、骨癌、胃癌(gastric cancer)、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、乳头状肾癌、头颈鳞状细胞癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤或实体瘤。

[0842] 在另一方面,本公开提供一种治疗或预防癌症的方法,其中癌细胞包含活化的EGFR,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0843] 在另一方面,本公开提供一种治疗或预防癌症的方法,其中癌细胞包含活化的EGFR,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0844] 在某些实施方案中,EGFR活化选自EGFR突变、EGFR扩增、EGFR表达和配体介导的EGFR活化。

[0845] 在另一些实施方案中,EGFR突变位于G719S、G719C、G719A、L858R、L861Q、外显子19缺失突变或外显子20插入突变。

[0846] 本公开的另一方面提供一种治疗或预防个体的癌症的方法,其中所述个体被鉴定为需要EGFR抑制用于治疗癌症,所述方法包括向所述个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0847] 在另一方面,本公开提供一种治疗或预防个体的癌症的方法,其中所述个体被鉴定为需要EGFR抑制用于治疗癌症,所述方法包括向所述个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及任选的第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0848] 在某些实施方案中,被鉴定为需要EGFR抑制的个体对已知的EGFR抑制剂(包括但不限于吉非替尼或厄洛替尼)具有抗性。在某些实施方案中,进行诊断测试以确定个体是否在EGFR中具有活化突变。在某些实施方案中,进行诊断测试以确定个体是否具有携带活化和耐药突变的EGFR。活化突变包括但不限于L858R、G719S、G719C、G719A、L718Q、L861Q、外显子19中的缺失和/或外显子20中的插入。耐药性EGFR突变体可以具有但不限于包含T790M、

T854A、L718Q、C797S或D761Y的耐药性突变。诊断测试可以包括测序、焦磷酸测序、PCR、RT-PCR或本领域技术人员已知的可以检测核苷酸序列的类似分析技术。

[0849] 在另一方面,本公开提供一种治疗或预防癌症的方法,其中癌细胞包含活化的ERBB2,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。在某些实施方案中,ERBB2活化选自ERBB2突变、ERBB2表达和ERBB2扩增。在另一些实施方案中,突变是ERBB2的外显子20中的突变。

[0850] 在另一方面,本公开提供一种治疗或预防癌症的方法,其中癌细胞包含活化的ERBB2,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂,其中所述第二药剂防止ERBB2二聚体形成。在某些实施方案中,ERBB2活化选自ERBB2突变、ERBB2表达和ERBB2扩增。在另一些实施方案中,突变是ERBB2的外显子20中的突变。在一些实施方案中,所述防止ERBB2二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止ERBB2二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止ERBB2二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0851] 在另一方面,本公开提供一种治疗个体的癌症的方法,其中所述个体被鉴定为需要ERBB2抑制用于治疗癌症,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0852] 在另一方面,本公开提供一种治疗个体的癌症的方法,其中所述个体被鉴定为需要ERBB2抑制用于治疗癌症,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及任选的第二药剂,其中所述第二药剂防止ERBB2二聚体形成。在一些实施方案中,所述防止ERBB2二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止ERBB2二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止ERBB2二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0853] 本公开的另一方面提供一种预防对已知EGFR抑制剂(包括但不限于吉非替尼或厄洛替尼)在疾病中的抗性的方法,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0854] 本公开的另一方面提供一种预防对已知EGFR抑制剂(包括但不限于吉非替尼或厄洛替尼)在疾病中的抗性的方法,所述方法包括向需要其的个体给予有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0855] 在某些实施方案中,本公开提供一种治疗本文所述的任何病症的方法,其中所述个体是人。在某些实施方案中,本公开提供一种预防本文所述的任何病症的方法,其中所述个体是人。

[0856] 在另一方面,本公开提供用于制备治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的药物的本

文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体。

[0857] 在另一方面,本公开提供用于制备治疗或预防其中EGFR起作用的疾病的药物的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0858] 在又一方面,本公开提供本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体在治疗或预防其中EGFR起作用的疾病中的用途。

[0859] 在另一方面,本公开提供本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体以及第二药剂在治疗或预防其中EGFR起作用的疾病中的用途,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0860] 作为Her激酶的抑制剂,本公开的化合物和组合物尤其可用于治疗或减轻疾病、病状或病症的严重程度,其中蛋白激酶参与所述疾病、病状或病症。在一个方面,本公开提供一种治疗或减轻疾病、病状或病症的严重程度的方法,其中蛋白激酶参与疾病状态。在另一方面,本公开提供一种治疗或减轻激酶疾病、病状或病症的严重程度的方法,其中酶活性的抑制参与疾病的治疗。在另一方面,本公开提供一种用通过与蛋白激酶结合而抑制酶活性的化合物来治疗或减轻疾病、病状或病症的严重程度的方法。另一方面提供一种通过用蛋白激酶抑制剂抑制激酶的酶活性来治疗或减轻激酶疾病、病状或病症的严重程度的方法。

[0861] 在一些实施方案中,所述方法用于治疗或预防选自自身免疫性疾病、炎性疾病、增殖性和过度增殖性疾病、免疫介导的疾病、骨病、代谢疾病、神经和神经变性疾病、心血管疾病、激素相关疾病、过敏、哮喘和阿尔茨海默病的病状。在其它实施方案中,所述病状选自增殖性疾病和神经变性疾病。

[0862] 本公开的一个方面提供可用于治疗以细胞过度或异常增殖为特征的疾病、病状或病状的化合物。这种疾病包括但不限于增殖性或过度增殖性疾病和神经变性疾病。增殖性和过度增殖性疾病的实例包括但不限于癌症。术语“癌症”包括但不限于以下癌症:乳腺;卵巢;子宫颈;前列腺;睾丸;生殖泌尿道;食道;喉;胶质母细胞瘤;神经母细胞瘤;胃;皮肤,角化棘皮瘤;肺,表皮样癌、大细胞癌、小细胞癌、肺腺癌;骨;结肠;结肠直肠;腺瘤;胰,腺癌;甲状腺,滤泡癌、未分化癌、乳头状癌;精原细胞瘤;黑素瘤;肉瘤;膀胱癌;肝癌和胆道;肾癌;骨髓病症;淋巴系统疾病,霍奇金氏,毛细胞;颊腔和咽(口腔),唇,舌,口,咽;小肠;结肠直肠,大肠,直肠,脑和中枢神经系统;慢性骨髓性白血病(CML)和白血病。术语“癌症”包括但不限于以下癌症:骨髓瘤、淋巴瘤或选自胃癌、肾癌或/和以下癌症的癌症:头颈癌、口咽癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、子宫内膜癌、肝癌、非霍奇金淋巴瘤和肺癌。

[0863] 术语“癌症”是指由恶性赘生细胞的增殖引起的任何癌症,例如肿瘤、肿块(neoplasm)、癌、肉瘤、白血病、淋巴瘤等。例如,癌症包括但不限于间皮瘤、白血病和淋巴

瘤,例如皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)、非皮肤外周T细胞淋巴瘤、与人T细胞淋巴细胞病毒(HTLV)相关的淋巴瘤,例如成人T-细胞白血病/淋巴瘤(ATLL)、B细胞淋巴瘤、急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、霍奇金淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、成人T细胞白血病淋巴瘤、急性髓细胞样白血病(AML)、慢性髓细胞样白血病(CML)或肝细胞癌。进一步的实例包括脊髓发育不良综合征、儿童实体瘤例如脑瘤、神经母细胞瘤、视网膜母细胞瘤、威尔姆斯氏肿瘤、骨肿瘤和软组织肉瘤、成年人常见的实体瘤例如头颈癌(例如,口腔、喉、鼻咽和食管)、生殖泌尿癌(例如,前列腺、膀胱、肾、子宫、卵巢、睾丸)、肺癌(例如,小细胞和非小细胞)、乳腺癌、胰腺癌、黑素瘤和其它皮肤癌、胃癌、脑肿瘤、与Gorlin综合征相关的肿瘤(例如,髓母细胞瘤、脑膜瘤等)和肝癌。可由主题化合物治疗的癌症的另外的示例性形式包括但不限于骨骼肌或平滑肌癌、胃癌、小肠癌、直肠癌、唾液腺癌、子宫内膜癌、肾上腺癌、肛门癌、直肠癌、甲状旁腺癌和垂体癌。

[0864] 本文所述的化合物可用于预防、治疗和研究的另外的癌症是例如结肠癌、家族性腺瘤性息肉性癌(familial adenomatous polyposis carcinoma)和遗传性非息肉性结肠直肠癌或黑素瘤。此外,癌症包括但不限于唇癌、喉癌、下咽癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺癌(髓质和乳头状甲状腺癌)、肾癌、肾实质癌、子宫颈癌、子宫体癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌、睾丸癌、泌尿系统癌(urinary carcinoma)、黑素瘤、脑肿瘤例如胶质母细胞瘤、星形细胞瘤、脑膜瘤、髓母细胞瘤和外周神经细胞瘤、胆囊癌、支气管癌、多发性骨髓瘤、基底细胞癌、畸胎瘤、视网膜母细胞瘤、脉络膜黑素瘤、精原细胞瘤、横纹肌肉瘤、颅咽管瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、肌肉瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤、尤因氏瘤和浆细胞瘤。在本公开的一个方面,本公开提供一种或多种本公开化合物在制备用于治疗癌症(包括但不限于本文公开的各种类型的癌症)的药物中的用途。

[0865] 在一些实施方案中,本公开化合物可用于治疗癌症,例如结直肠癌、甲状腺癌、乳腺癌和肺癌;和骨髓增生性病症,例如真性红细胞增多症、血小板增多症、骨髓性化生伴骨髓纤维化、慢性骨髓性白血病、慢性单核细胞性白血病、嗜酸细胞过多综合征、青少年单核细胞性白血病和系统性肥大细胞病。在一些实施方案中,本公开化合物可用于治疗造血障碍,特别是急性髓性白血病(AML)、慢性髓性白血病(CML)、急性前髓细胞性白血病和急性淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0866] 本公开进一步包括治疗或预防细胞增殖性病症,例如增生、发育不良和癌前期病变。发育不良是病理学家在活检中可识别的癌前期病变的最早形式。可以给予主题化合物用于防止所述增生、发育不良或癌前病变继续扩张或癌变的目的。癌前期病变的实例可以发生在皮肤、食管组织、乳腺和子宫颈上皮内组织中。

[0867] 神经变性疾病的实例包括但不限于脑白质肾上腺萎缩症(ALD)、亚历山大病、阿尔伯病、阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化(Lou Gehrig病)、共济失调性毛细血管扩张症、巴腾病(也称为Spielmeyer-Vogt-Sjögren-Batten病)、牛海绵状脑病(BSE)、卡纳万病、科凯恩综合征、皮质基底节变性、Creutzfeldt-Jakob病、家族性致命性失眠、额颞叶变性、亨廷顿病、HIV相关性痴呆、肯尼迪病、克拉伯病、路易体痴呆、神经性腹膜炎(Neuroborreliosis)、Machado-Joseph病(3型脊髓小脑性共济失调)、多系统萎缩、多发性

硬化、发作性睡病、尼曼皮病、帕金森病、Pelizaeus-Merzbacher病、皮克病、原发性侧索硬化、朊病毒病、进行性核上麻痹、Refsum病、桑德霍夫病、弥漫性轴周性脑炎、继发于恶性贫血的脊髓亚急性联合变性、Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten病(也称为巴滕病)、脊髓小脑性共济失调(具有不同特征的多种类型)、脊髓性肌萎缩、Steele-Richardson-Olszewski病、脊髓痨和中毒性脑病。

[0868] 本公开的另一方面提供一种用于治疗或减轻选自增殖性或过度增殖性疾病或神经变性疾病的疾病的严重程度的方法,包括向需要其的个体给予有效量的化合物或包含化合物的药学上可接受的组合物。在其它实施方案中,所述方法还包括给予第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中,所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0869] 作为Her激酶的抑制剂,本公开的化合物和组合物也可用于生物样品。本公开的一个方面涉及抑制生物样品中的蛋白激酶活性,该方法包括使所述生物样品与本公开化合物或包含所述化合物的组合物接触。本文所用的术语“生物样品”是指体外或离体样品,包括但不限于细胞培养物或其提取物;获自哺乳动物的活检材料或其提取物;以及血液、唾液、尿液、粪便、精液、泪液或其它体液或其提取物。生物样品中蛋白激酶活性的抑制可用于本领域技术人员已知的各种目的。这种目的的实例包括但不限于输血、器官移植和生物标本储存。

[0870] 本公开的另一方面涉及Her激酶在生物学和病理学现象中的研究;由这种蛋白激酶介导的细胞内信号转导途径的研究;以及新蛋白激酶抑制剂的比较评估。这种用途的实例包括但不限于生物测定例如酶测定和基于细胞的测定。

[0871] 本公开的化合物和组合物作为Her激酶抑制剂的活性可以在体外、体内或细胞系中测定。体外测定包括确定抑制激酶活性或活化的激酶的ATP酶活性的测定。替代的体外测定定量抑制剂结合蛋白激酶的能力,并且可以通过在结合之前对抑制剂进行放射性标记、分离抑制剂/激酶复合物并确定放射性标记结合量,或者通过运行其中新的抑制剂与已知的放射性配体结合的激酶一起孵育的竞争实验来测量。用于测定本公开中使用的化合物作为各种激酶抑制剂的详细条件在下列实施例中给出。

[0872] 按照前述,本公开进一步提供一种在需要这种治疗的个体中预防或治疗上述任何疾病或病症的方法,该方法包括向所述个体给予治疗有效量的本公开化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体和任选的第二药剂,其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。对于任何上述用途,所需剂量将根据给药方式、待治疗的具体病状和所需效果而变化。

[0873] 在其它实施方案中,所述化合物和防止EGFR二聚体形成的第二药剂同时或依次给予。

[0874] 药物组合物

[0875] 在另一方面,本公开提供一种药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上可接受的酯、盐或前药以及药学上可接受的载体。

[0876] 在另一方面,本公开提供一种药物组合物,其包含本文公开的化合物或其药学上

可接受的酯、盐或前药和第二药剂以及药学上可接受的载体，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0877] 本公开化合物可以作为药物组合物通过任何常规途径给药，特别是肠内（例如口服，例如以片剂或胶囊的形式），或肠胃外（例如以可注射溶液或悬浮液的形式）、局部地（例如以洗剂、凝胶、软膏或乳膏的形式，或以鼻用或栓剂形式）。可以通过混合、造粒或包衣方法以常规方式制备包含游离形式或药学上可接受的盐形式的本公开化合物和任选的第二药剂（其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成）以及至少一种药学上可接受的载体或稀释剂的药物组合物。例如，口服组合物可以是片剂或明胶胶囊，包含活性成分以及：a) 稀释剂，例如乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素和/或甘氨酸；b) 润滑剂，例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁或钙盐和/或聚乙二醇；就片剂而言，还可以包含c) 粘合剂，例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮；如果需要的话，还可以包含d) 崩解剂，例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐或泡腾混合物；和/或e) 吸收剂、着色剂、调味剂和甜味剂。可注射组合物可以是水性等渗溶液或悬浮液，栓剂可以由脂肪乳剂或悬浮液制备。组合物可以被灭菌和/或含有助剂，例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂、溶解促进剂、调节渗透压的盐和/或缓冲剂。此外，它们还可以含有其它有治疗价值的物质。适于透皮应用的制剂包括有效量的本公开化合物和载体。载体可以包括可吸收的药理学上可接受的溶剂，以帮助穿过宿主的皮肤。例如，透皮装置是绷带的形式，所述绷带包含背衬膜（backing member）、含有化合物和任选的载体的储库（reservoir）、任选的速率控制屏障（经延长的时间以受控和预定的速率递送化合物至宿主皮肤）和将装置固定于皮肤的工具。还可以使用基质透皮制剂。适于局部应用（例如，应用于皮肤和眼睛）的制剂优选是本领域熟知的水溶液、软膏、乳膏或凝胶。这种制剂可以含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0878] 本公开化合物和组合物可以以治疗有效量以组合疗法与一种或多种治疗剂（药物组合）或方式，例如，第二药剂（其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成）、非药物疗法等一起给予。例如，可以与防止EGFR二聚体形成的药剂、其它抗增殖、抗癌、免疫调节或抗炎物质发生协同作用。当本公开化合物与其它疗法一起给予时，共同给予的化合物的剂量将当然根据所用的共同药物的类型、所用的具体药物、待治疗的病状等而变化。

[0879] 组合疗法包括给予主题化合物与一种或多种其它生物活性成分（例如但不限于第二药剂（其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成）、第二种和不同的抗肿瘤剂）和非药物疗法（例如但不限于手术或放射治疗）的进一步组合。例如，本公开化合物可以与其它药物活性化合物，优选能够增强本公开化合物的效果的化合物组合使用。本公开化合物可以与其它药物疗法或治疗方式同时（作为单一制剂或单独的制剂）或顺序给予。一般来说，组合疗法设想在单个周期或治疗过程中给予两种或更多种药物。

[0880] 在本公开的一个方面，化合物可以与防止EGFR二聚体形成的一种或多种药剂组合给药。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0881] 在本公开的另一个方面，化合物可以与一种或多种单独的药剂(例如，化疗剂、免疫治疗剂或辅助治疗剂)组合给药。在一个实施方案中，所述化疗剂减少或抑制ATP与EGFR的结合(例如，吉非替尼、厄洛替尼、AZD9291、CO-1686或WZ4002)。

[0882] 本公开的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的治疗有效量的本公开化合物。本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指任何类型的无毒惰性固体、半固体或液体填充剂、稀释剂、包封材料或制剂助剂。本公开的药物组合物可以口服、直肠、胃肠外、脑池内、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏或滴剂)、颊内(buccally)，或作为口腔或鼻喷雾剂给予人类和其它动物。在其它实施方案中，所述组合物还包括给予第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0883] 用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、微乳、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了活性化合物之外，液体剂型可以含有本领域中通常使用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇脂肪酸酯及其混合物。除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包括助剂例如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。

[0884] 可注射制剂，例如无菌可注射水性或油性悬浮液可以根据已知技术使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂配制。无菌可注射制剂还可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、悬浮液或乳液，例如作为1,3-丁二醇溶液。可使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液、U.S.P.和等渗氯化钠溶液。此外，无菌固定油通常用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的固定油，包括合成甘油单酯或甘油二酯。此外，可注射制剂中使用脂肪酸例如油酸。

[0885] 为了延长药物的效果，通常希望减缓药物从皮下或肌内注射的吸收。这可以通过使用具有差的水溶性的结晶或无定形材料的液体悬浮液来实现。然后药物的吸收速率取决于其溶解速率，反过来，其溶解速率可以取决于晶体尺寸和晶型。或者，通过将药物溶解或悬浮于油性媒介物中来实现胃肠外给药的药物形式的延迟吸收。

[0886] 用于直肠或阴道给药的组合物优选是栓剂，其可以通过将本公开化合物与合适的非刺激性赋形剂或载体例如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡混合来制备，所述赋形剂或载体在环境温度下是固体，但在体温下是液体，因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性化合物。

[0887] 类似类型的固体组合物也可用作软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂，其使用赋形剂例如乳糖或牛奶糖(milk sugar)以及高分子量聚乙二醇等。

[0888] 活性化合物也可以是具有如上所述的一种或多种赋形剂的微胶囊化形式。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和壳，例如肠溶包衣、释放控制包衣和药物制剂领域熟知的其它包衣制备。在这种固体剂型中，活性化合物可以与至少一种惰性稀释剂例如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如通常的实践，这种剂型还可以包含除惰性稀释剂以外的其它物质，例如压片润滑剂和其它压片助剂例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和

丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。

[0889] 用于局部或透皮给药本公开化合物的剂型包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂或贴剂。将活性组分在无菌条件下与药学上可接受的载体和可能需要的任何所需防腐剂或缓冲剂混合。眼用制剂、滴耳剂、眼用软膏、粉剂和溶液也被认为在本公开的范围内。

[0890] 除了本公开活性化合物之外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶还可以含有赋形剂例如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0891] 除了本公开化合物之外,粉剂和喷雾剂还可以含有赋形剂例如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。喷雾剂可以另外含有常用的推进剂例如氯氟烃。

[0892] 透皮贴剂具有向体内提供受控递送的化合物的附加优点。这种剂型可以通过将化合物溶解或分配在合适的介质中来制备。吸收增强剂也可用于增加化合物通过皮肤的通量。速率可以通过提供速率控制膜或通过将化合物分散在聚合物基质或凝胶中来控制。

[0893] 根据本公开的治疗方法,以达到所需结果所必需的量和时间,通过向个体给予治疗有效量的本公开化合物来治疗或预防个体例如人或其它动物中的病症。本文所用的术语“治疗有效量”的本公开化合物是指足量的化合物,以减少个体的病症的症状。如医学领域所熟知的,治疗有效量的本公开化合物将具有适用于任何医学治疗的合理的益处/风险比。

[0894] 一般来说,本公开化合物通过本领域已知的任何通常和可接受的方式以治疗有效量单独或与一种或多种治疗剂组合给药。治疗有效量会根据疾病的严重程度、个体的年龄和相对健康程度、所用化合物的效力和其它因素而变化很大。一般来说,以约0.03至2.5mg/Kg体重的日剂量显示全身获得令人满意的结果。较大的哺乳动物例如人类的指示日剂量在约0.5mg至约100mg的范围内,方便地例如以多达每天四次的分剂量或延迟形式给药。适用于口服给药的单位剂型包含约1至50mg活性成分。

[0895] 在某些实施方案中,本公开化合物的治疗量或剂量可以在约0.1mg/Kg至约500mg/Kg,或约1至约50mg/Kg的范围内。一般来说,根据本公开的治疗方案包括向需要这种治疗的患者每天以单剂量或多剂量给予约10mg至约1000mg的本公开化合物。治疗量或剂量也将根据给药途径,以及与其它药剂共同使用的可能性而变化。

[0896] 个体的病状得到改善后,如果需要的话,可以给予维持剂量的本公开的化合物、组合物或组合。随后,根据症状,给药的剂量或频率或两者可以降低到症状缓解到所需水平时保持改善的病状的水平,治疗应停止。然而,任何疾病症状复发后,个体可能需要长期的间歇性治疗。

[0897] 然而,应理解,本公开的化合物和组合物的总日用量将由主治医师在合理的医学判断的范围内决定。任何特定患者的具体抑制剂量将取决于多种因素,包括所治疗的病症和病症的严重程度;所用的具体化合物的活性;所用的具体组合物;患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所用的具体化合物的排泄速率;治疗持续时间;与所用的具体化合物组合或同时使用的药物;以及医学领域中公知的类似因素。

[0898] 本公开还提供药物组合,例如药盒,其包含:a)第一药剂,其为游离形式或药学上可接受的盐形式的本文公开的本公开化合物,和b)至少一种共同药剂(co-agent)。药盒可

以包含其给药的说明书。

[0899] 本文所用的术语“共同给药”或“组合给药”等是指包括将选择的治疗剂给药于单个患者，并且旨在包括其中不需要通过相同的给药途径或同时给予所述药剂的治疗方案。

[0900] 本文所用的术语“药物组合”是指由多于一种活性成分的混合或组合产生的产品，并且包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分例如本公开化合物和共同药剂均以单一实体或剂量的形式同时给予患者。术语“非固定组合”是指活性成分例如本公开化合物和共同药剂均以单独的实体同时、并行或相继地以无特定的时间限制给予患者，其中这种给予在患者体内提供两种化合物的治疗有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法，例如给予三种或更多种活性成分。

[0901] 在某些实施方案中，这些组合物任选地进一步包含一种或多种其它治疗剂。例如，防止EGFR二聚体形成的药剂、化疗剂或其它抗增殖剂可以与本公开化合物组合以治疗增殖性疾病和癌症。

[0902] 可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸或山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物、羊毛脂、糖例如乳糖、葡萄糖和蔗糖；淀粉例如玉米淀粉和马铃薯淀粉；纤维素及其衍生物例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素；粉状黄蓍胶；麦芽；明胶；滑石；赋形剂例如可可脂和栓剂蜡、油例如花生油、棉籽油；红花油；芝麻油；橄榄油；玉米油和大豆油；二醇(glycol)，例如丙二醇或聚乙二醇；酯类例如油酸乙酯和月桂酸乙酯、琼脂；缓冲剂例如氢氧化镁和氢氧化铝；藻酸；无热原水、等渗盐水；林格氏溶液；乙醇和磷酸盐缓冲溶液，以及其它无毒相容的润滑剂例如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁，以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂，根据制剂师的判断，防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。可以将蛋白激酶抑制剂或其药物盐配制成为用于给药于动物或人类的药物组合物。这些包含有效治疗或预防蛋白激酶介导的病状的量的蛋白抑制剂和药学上可接受的载体的药物组合物是本公开的其它实施方案。

[0903] 在另一方面，本公开提供一种药盒，其包含能够抑制激酶活性的选自一种或多种本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的化合物，以及用于治疗癌症的说明书。在某些实施方案中，所述药盒进一步包含用于进行试验以确定个体是否在EGFR中具有活化和/或耐药性突变的组分。

[0904] 在另一方面，本公开提供一种药盒，其包含能够抑制EGFR活性的选自本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的化合物。

[0905] 在另一方面，本公开提供一种药盒，其包含能够抑制激酶活性的选自一种或多种本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的化合物和第二药剂，以及用于治疗癌症的说明书，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在某些实施方案中，所述药盒进一步包含用于进行试验以确定个体是否在EGFR中具有活化和/或耐药性突变的组分。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥

珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0906] 在另一方面，本公开提供一种药盒，其包含能够抑制EGFR活性的选自本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、前药、立体异构体或互变异构体的化合物和第二药剂，其中所述第二药剂防止EGFR二聚体形成。在一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是抗体。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗、曲妥珠单抗或帕尼单抗。在另一些实施方案中，所述防止EGFR二聚体形成的第二药剂是西妥昔单抗。

[0907] 本公开通过以下实施例和合成方案进一步说明，其不被解释为将本公开的范围或精神限制于本文所述的具体程序。应理解，提供所述实施例以说明某些实施方案，并且由此意图不限制本公开的范围。应进一步理解，在不脱离本公开的精神和/或所附权利要求的范围的情况下，可能需要已经暗示给本领域技术人员的各种其它实施方案、修改及其等同方案。

实施例

[0908] 分析方法,材料和仪器

[0909] 通过Waters LC/MS系统(Waters 2998二极管阵列检测器，Waters SQ检测器2，Waters 515 HPLC泵，Waters 2545二元梯度模块，Waters System Fluidics Organizer和Waters 2767样品管理器)使用SunFire™ C18柱(4.6 x 50 mm, 5 μm粒径)：溶剂梯度 = 0 min 时80% A, 5 min时1% A;溶剂A = 0.035% TFA/水；溶剂B = 0.035% TFA/MeOH；流速：1.5 mL/min (方法A)和Waters Acquity UPLC/MS系统(Waters PDA eλ检测器，QDa检测器，样品管理器 - FL，二元溶剂管理器)使用Acquity UPLC® BEH C18柱 (2.1 x 50 mm, 1.7 μm 粒径)：溶剂梯度 = 0 min 时80% A, 2 min时5% A;溶剂A = 0.1%甲酸/水；溶剂B = 0.1%甲酸/乙腈；流速 0.6 mL/min (方法B)监测所有反应。反应产物使用带有Teledyne Isco RediSep® Rf High Performance Gold或Silicycle SiliaSep™ 高效柱(4 g, 12 g, 24 g, 40 g或80 g)的CombiFlash® Rf 和使用SunFire™ Prep C18柱(19 x 100 mm, 5 μm粒径)：溶剂梯度 = 0 min 时80% A, 25 min时5% A;溶剂A = 0.035% TFA/水；溶剂B = 0.035% TFA/MeOH；流速：25 mL/min的Waters HPLC系统通过快速柱色谱法纯化。所有化合物的纯度超过95%且用Waters LC/MS系统分析。使用600 MHz Varian Inova-600 或400 MHz Varian获得¹H NMR。对于¹H NMR，化学位移相对于氯仿(δ = 7.24)或二甲亚砜(δ = 2.50)报告。数据报告为(br=宽峰,s=单峰,d=双峰,t=三重峰,q=四重峰,m=多重峰)。

[0910] 以下实施例和本文其它地方使用的缩写是：

[0911] atm 大气压

[0912] br 宽

[0913] DIPEA N,N-二异丙基乙胺

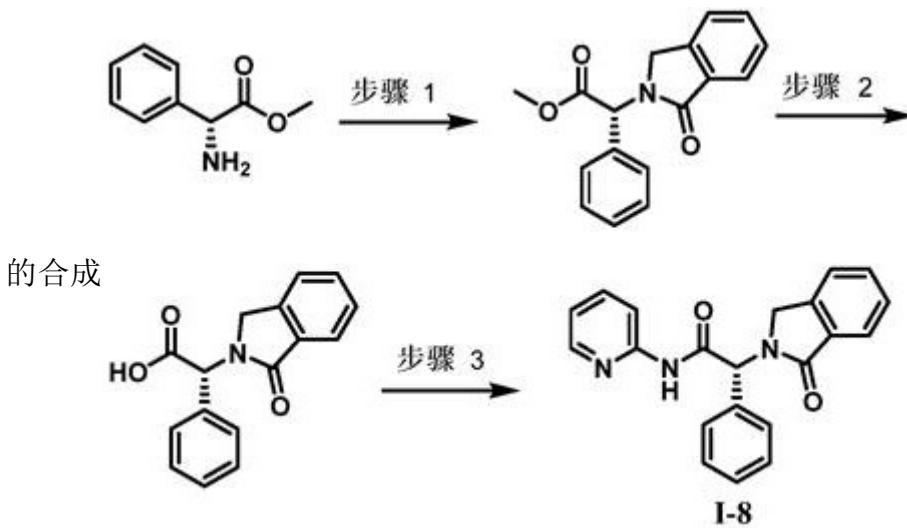
[0914] DMA N,N-二甲基乙酰胺

[0915] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0916] DMSO 二甲亚砜

[0917] ESI 电喷雾电离

- [0918] EtOAc 乙酸乙酯
 [0919] HCl 盐酸
 [0920] h 小时
 [0921] HATU 双(二甲基氨基)亚甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓 3-氧化物六氟磷酸盐
 [0922] HPLC 高效液相色谱
 [0923] LCMS 液相色谱-质谱
 [0924] m 多重峰
 [0925] MeOH 甲醇
 [0926] MHz 兆赫
 [0927] min 分钟
 [0928] MS 质谱
 [0929] NMR 核磁共振
 [0930] Pd₂(dba)₃ 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)
 [0931] ppm 百万分之…
 [0932] THF 四氢呋喃
 [0933] TLC 薄层色谱法
 [0934] Xphos 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯。
 [0935] 实施例1: (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(吡啶-2-基)乙酰胺 (I-8)



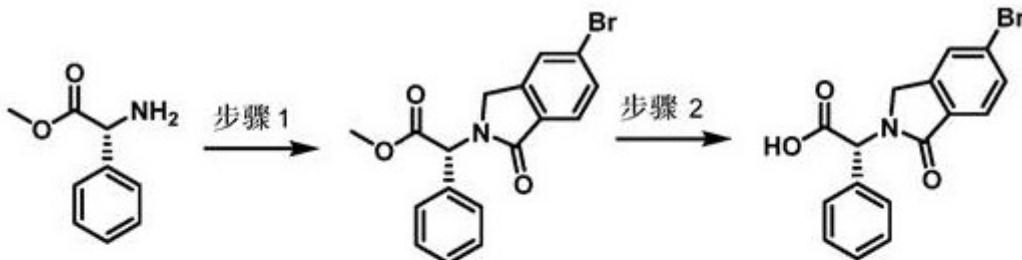
- [0936] 步骤1. (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸甲酯
 [0937] 向(R)-2-氨基-2-苯乙酸甲酯(5 g, 30.3 mmol)和苯二醛(4.0 g, 30.3 mmol)于CHCl₃(100 mL)中的溶液中添加乙酸(0.17 mL, 3.0 mmol)并将所得混合物加热至80°C。搅拌4 hr后,反应混合物用水(700 mL)稀释并滤除所得沉淀物。使用氮气流干燥固体以提供为灰白色固体的(R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸甲酯(6.5 g, 80%)。
 [0938] 步骤2. (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸
 [0939] 向(R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸甲酯(6.5 g, 24.3 mmol)于THF/MeOH/水(150 mL, 1:1:1)中的溶液中添加一水合氢氧化锂(5.1 g, 121.7 mmol)。搅拌1 h后,减压除去溶剂,所得残余物用冰水稀释。水性混合物用浓HCl酸化,并通过过滤分离所

得混悬液。使用氮气流干燥固体以提供为灰白色固体的 (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸 (4.77 g, 78%)。

[0940] 步骤3. (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(吡啶-2-基)乙酰胺 (I-8)

[0941] 向 (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸 (50 mg, 0.20 mmol)、2-氨基吡啶 (36 mg, 0.38 mmol) 和HATU (200 mg, 0.53 mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中的溶液中添加DIPEA (0.17 mL, 0.96 mmol)。搅拌6 hr后, 反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤5次。有机层然后经硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩并通过制备高效液相色谱法 (HPLC) 提纯以获得为白色固体的 (R)-2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(吡啶-4-基)乙酰胺 (I-8, 25 mg, 32%)。HPLC方法B : Rt = 0.63 min; MS m/z : 344.15 [M+1]。

[0942] 实施例2: (R)-2-(1-氧代-5-苯基异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 (I-105) 的合成



[0943]



[0944] 步骤1. (R)-2-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸甲酯

[0945] 向 (R)-2-氨基-2-苯乙酸甲酯 (2.8 g, 13.9 mmol) 和4-溴-2-(溴甲基)苯甲酸甲酯 (3.9 g, 12.7 mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (120 mL) 中的溶液中添加DIPEA (6.6 mL, 38.0 mmol) 并将所得混合物加热至80 °C。搅拌过夜后, 将反应混合物冷却至室温并用水 (700 mL) 稀释。滤除沉淀物并用氮气流干燥以获得为灰白色固体的 (R)-2-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸甲酯 (3.2 g, 70%)。

[0946] 步骤2. (R)-2-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸

[0947] 向 (R)-2-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸甲酯 (3.2 g, 8.89 mmol) 于THF/MeOH/水 (150 mL, 1:1:1) 中的溶液中添加一水合氢氧化锂 (2.65 g, 63.3 mmol)。搅拌1 h后, 减压除去溶剂, 所得残余物用冰水稀释。水性混合物用浓HCl酸化, 通过过滤分离所得混悬液。用氮气流干燥固体以获得为灰白色固体的 (R)-2-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯乙酸 (2.8 g, 92%)。

[0948] 步骤3. (R)-2-(5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-苯基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 (2-1)

[0949] 向 (*R*) -2- (5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基) -2-苯乙酸 (2.0 g, 5.78 mmol)、噻唑-2-胺 (1.1 g, 11.6 mmol) 和HATU (4.4 g, 11.6 mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺 (30 mL) 中的溶液中添加DIPEA (4.0 mL, 23.1 mmol)。搅拌6 hr后, 反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤5次。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩并通过硅胶上的柱色谱法提纯 (DCM : EtOAc = 9 : 1至4 : 6) 以获得为灰白色固体的 (*R*) -2- (5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基) -2-苯基-N- (噻唑-2-基) 乙酰胺 (2-1, 1.8 g, 73%)。

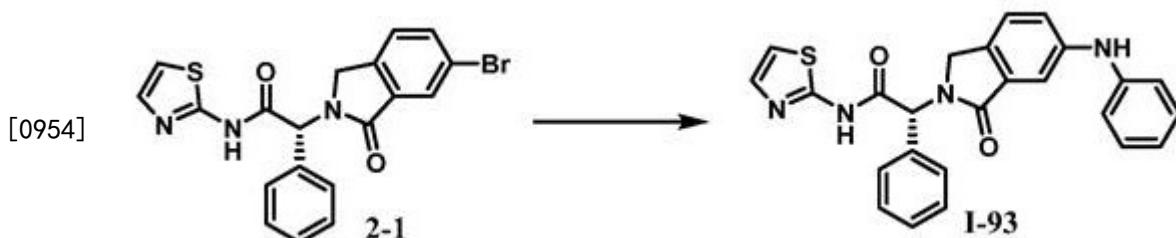
[0950] 步骤4. (*R*) -2- (1-氧代-5-苯基异吲哚啉-2-基) -2-苯基-N- (噻唑-2-基) 乙酰胺 (I-105)

[0951] 将 (*R*) -2- (5-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基) -2-苯基-N- (噻唑-2-基) 乙酰胺 (50 mg, 0.117 mmol)、苯硼酸 (21 mg, 0.175 mmol) 和2 N碳酸钠 (0.18 mL, 0.351 mmol) 于二氧杂环己烷 (1 mL) 中的混合物脱气并加热至100 °C。然后添加PdCl₂ (dppf)₂ (5 mg, 0.007 mmol) 和Xphos (4.5 mg, 0.011 mmol) 并将所得反应混合物搅拌2 hr。然后将反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷稀释。所得混合物用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物通过制备高效液相色谱法 (HPLC) 提纯以提供为白色固体的 (*R*) -2- (1-氧代-5-苯基异吲哚啉-2-基) -2-苯基-N- (噻唑-2-基) 乙酰胺 (I-105, 25 mg, 50%)。

HPLC 方法 A : Rt = 4.64 min; MS m/z : 426.38 [M+1]. ¹H

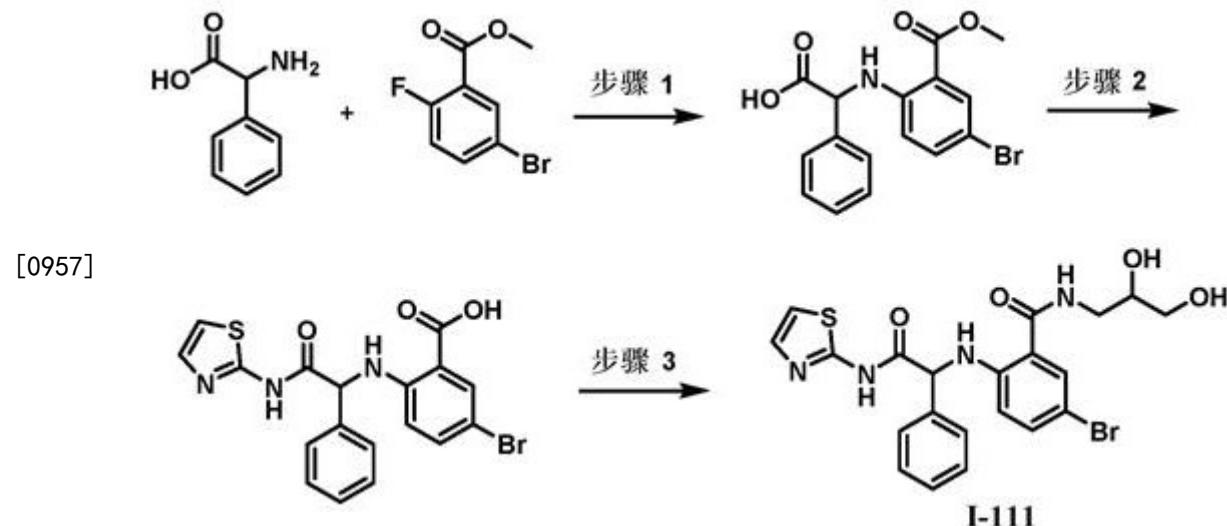
[0952] NMR 400 MHz (DMSO-d₆) δ 12.71 (bs, NH), 7.86 (s, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 10H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.83 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 17.6 Hz, 1H).

[0953] 实施例3: (*R*) -2- (1-氧代-5- (苯基氨基) 异吲哚啉-2-基) -2-苯基-N- (噻唑-2-基) 乙酰胺 (I-93) 的合成



[0955] 将 (*R*) -2- (6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基) -2-苯基-N- (噻唑-2-基) 乙酰胺 (2-1, 50 mg, 0.117 mmol)、苯胺 (22 mg, 0.234 mmol) 和碳酸钾 (49 mg, 0.351 mmol) 于2-丁醇 (1 mL) 中的混合物脱气并加热至100 °C。然后添加Pd₂ (dba)₃ (110 mg, 0.012 mmol) 和Xphos (84 mg, 0.176 mmol) 并将所得反应混合物搅拌4 hr。然后将反应混合物冷却至室温并用二氯甲烷稀释。所得混合物用水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。所得残余物通过制备高效液相色谱法 (HPLC) 提纯以提供为灰白色固体的 (*R*) -2- (1-氧代-5- (苯基氨基) 异吲哚啉-2-基) -2-苯基-N- (噻唑-2-基) 乙酰胺 (I-93, 15 mg, 29%)。HPLC方法A : Rt = 4.43 min; MS m/z : 441.38 [M+1]。

[0956] 实施例4: 5-溴-N- (2,3-二羟丙基) -2- ((*R*) -2- 氧代-1-苯基-2- (噻唑-2-基氨基) 乙基) 氨基) 苯甲酰胺 (I-111) 的合成



[0957] 步骤1. (*R*) -2- ((4-溴-3- (甲氧基羰基) 苯基) 氨基) -2-苯乙酸

[0958] 向 (*R*) -2-氨基-2-苯乙酸 (972 mg, 6.43 mmol) 和2-溴-5-氟苯甲酸甲酯 (1 g, 4.29 mmol) 于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.8 g, 13.0 mmol) 并将所得混合物在100 °C搅拌6 h。反应混合物然后用冰水稀释并通过浓HCl酸化。通过过滤分离所得沉淀物并用氮气流干燥以提供为灰白色固体的 (*R*) -2- ((4-溴-3- (甲氧基羰基) 苯基) 氨基) -2-苯乙酸 (1.17 g, 75%)。

[0959] 步骤2. (*R*) -5-溴-2- ((2-氧代-1-苯基-2- (噻唑-2-基氨基) 乙基) 氨基) 苯甲酸甲酯

[0960] 向 (*R*) -2- ((4-溴-3- (甲氧基羰基) 苯基) 氨基) -2-苯乙酸 (1.0 g, 2.75 mmol) 、噻唑-2-胺 (860 mg, 8.58 mmol) 和HATU (3.3 g, 8.58 mmol) 于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (20 mL) 中的溶液中添加DIPEA (3.0 mL, 17.2 mmol)。搅拌6 hr后, 反应混合物用EtOAc稀释并用水洗涤5次。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩并通过硅胶上的柱色谱法提纯 (DCM : EtOAc = 9 : 1至3 : 7) 以提供为灰白色固体的 (*R*) -5-溴-2- ((2-氧代-1-苯基-2- (噻唑-2-基氨基) 乙基) 氨基) 苯甲酸甲酯。

[0961] 步骤3. (*R*) -5-溴-2- ((2-氧代-1-苯基-2- (噻唑-2-基氨基) 乙基) 氨基) 苯甲酸

[0962] 向 (*R*) -5-溴-2- ((2-氧代-1-苯基-2- (噻唑-2-基氨基) 乙基) 氨基) 苯甲酸甲酯 (500 mg, 1.12 mmol) 于THF/MeOH/水 (3 mL, 1:1:1) 中的溶液中添加一水合氢氧化锂 (235 mg, 5.60 mmol)。搅拌1 h后, 减压除去溶剂, 所得残余物用冰水稀释。水性混合物用浓HCl酸化, 通过过滤分离所得混悬液。用氮气流干燥固体以获得为灰白色固体的 (*R*) -5-溴-2- ((2-氧代-1-苯基-2- (噻唑-2-基氨基) 乙基) 氨基) 苯甲酸 (324 mg, 67%)。

[0963] 步骤4. (5-溴-*N*-(2,3-二羟丙基) -2- ((*(R)* -2-氧代-1-苯基-2- (噻唑-2-基氨基) 乙基) 氨基) 苯甲酰胺 (I-111)

[0964] 向 (*R*) -5-溴-2- ((2-氧代-1-苯基-2- (噻唑-2-基氨基) 乙基) 氨基) 苯甲酸 (50 mg, 0.116 mmol) 、3-氨基丙烷-1,2-二醇 (17 mg, 0.188 mmol) 和HATU (96 mg, 0.252 mmol) 于 *N,N*-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中的溶液中添加DIPEA (66 μL, 0.378 mmol)。将所得溶液搅拌2 hr, 用EtOAc稀释并用水洗涤5次。有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩并通过制备高效液相色谱法 (HPLC) 提纯以获得为灰白色固体的5-溴-*N*-(2,3-二羟丙基) -2- ((*(R)* -2-氧

代-1-苯基-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)氨基)苯甲酰胺 (I-111, 37 mg, 64%)。HPLC方法A :
Rt = 3.74 min; MS *m/z* : 505.22 [M+1]。

[0966] 根据实施例1-4中概述的程序合成下列表1中的化合物。

表1:

| [0967] | 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|--------|-----------|---|
| | I-1 | 方法 B : Rt = 1.29 min, MS <i>m/z</i> : 371.23 [M+1]. |
| | I-2 | 方法 B : Rt = 1.34 min, MS <i>m/z</i> : 371.23 [M+1]. |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|--|
| I-3 | 方法 B : Rt = 1.36 min, MS m/z : 436.22 [M+1]. |
| I-4 | 方法 B : Rt = 1.32 min, MS m/z : 422.19 [M+1]. |
| I-5 | 方法 B : Rt = 1.25 min, MS m/z : 364.17 [M+1]. |
| I-6 | 方法 B : Rt = 1.47 min, MS m/z : 418.17 [M+1]. |
| I-7 | 方法 B : Rt = 0.73 min, MS m/z : 344.15 [M+1]. |
| I-8 | 方法 B : Rt = 0.63 min, MS m/z : 344.15 [M+1]. |
| I-9 | 方法 B : Rt = 1.00 min, MS m/z : 407.21 [M+1]. |
| I-10 | 方法 B : Rt = 0.74 min, MS m/z : 506.26 [M+1]. |
| I-11 | 方法 B : Rt = 0.73 min, MS m/z : 478.28 [M+1]. |
| I-12 | 方法 B : Rt = 1.15 min, MS m/z : 395.15 [M+1]. |
| I-13 | 方法 B : Rt = 0.80 min, MS m/z : 365.12 [M+1]. |
| [0968] | <p>I-14 方法 B : Rt = 0.68 min, MS m/z : 520.30 [M+1]; ¹H NMR 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.73 (s, NH), 8.11 (<i>t</i>, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.42 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (<i>d</i>, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.72 (<i>d</i>, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H), 3.98 (<i>d</i>, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.95 (<i>d</i>, <i>J</i> = 15.6 Hz, 2H), 3.60 (<i>t</i>, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.39 (<i>d</i>, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.10 – 3.07 (<i>m</i>, 2H), 3.05 – 2.99 (<i>m</i>, 2H), 1.89 – 1.83 (<i>m</i>, 2H).</p> <p>I-15 方法 B : Rt = 0.64 min, MS m/z : 492.31 [M+1]; ¹H NMR 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.75 (s, NH), 7.96 (<i>t</i>, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (<i>m</i>, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.37 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.72 (<i>d</i>, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.97 (<i>d</i>, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.25 (<i>q</i>, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.04 – 3.01 (<i>m</i>, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.61 – 1.56 (<i>m</i>, 2H), 1.49 (<i>quin</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H).</p> <p>I-16 方法 B : Rt = 0.65 min, MS m/z : 464.25 [M+1]; ¹H NMR 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.72 (s, NH), 8.20 (<i>t</i>, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (<i>t</i>, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.56 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (<i>m</i>, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.37 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.72 (<i>d</i>, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H), 3.98 (<i>d</i>, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.57 (<i>q</i>, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 3.21 (<i>q</i>, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).</p> <p>I-17 方法 B : Rt = 0.96 min, MS m/z : 393.18 [M+1]; ¹H NMR 600 MHz (DMSO-<i>d</i>₆) δ 12.74 (s, NH), 7.82 (s, 1H), 7.60 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (<i>bs</i>, 2H), 7.49 (<i>t</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (<i>m</i>, 1H), 7.44 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (<i>d</i>, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.37 (<i>d</i>, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.72 (<i>d</i>, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.97 (<i>d</i>, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H).</p> |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|--|
| I-18 | 方法 B : Rt = 1.15 min, MS m/z : 395.15 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.74 (s, NH), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 16.8 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H). |
| I-19 | 方法 B : Rt = 0.89 min, MS m/z : 334.14 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.77 (s, NH), 7.88 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.38 (m, 6H), 7.11 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H). |
| I-20 | 方法 B : Rt = 0.89 min, MS m/z : 334.10 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.77 (s, NH), 7.88 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.38 (m, 6H), 7.11 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 17.2 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H). |
| I-21 | 方法 B : Rt = 1.16 min, MS m/z : 350.10 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (s, NH), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 5H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H). |
| [0969] | I-22 方法 B : Rt = 1.05 min, MS m/z : 463.22 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, NH), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 – 7.55 (m, 2H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.53 (bs, 4H), 3.32 (s, 4H). |
| | I-23 方法 B : Rt = 0.70 min, MS m/z : 504.25 [M+1]. |
| | I-24 方法 B : Rt = 0.69 min, MS m/z : 546.23 [M+1]. |
| | I-25 方法 B : Rt = 0.71 min, MS m/z : 476.27 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, NH), 7.80 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 4.60 (bs, 2H), 3.98 (d, <i>J</i> = 17.6 H, 1H), 3.06 (bs, 2H), 2.82 (s, 3H). |
| | I-26 方法 B : Rt = 1.37 min, MS m/z : 395.23 [M+Na]. |
| I-27 | 方法 B : Rt = 1.36 min, MS m/z : 423.09 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.56 (s, NH), 9.19 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.64 – 7.40 (m, 8H), 6.37 (s, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H). |
| I-28 | 方法 B : Rt = 1.49 min, MS m/z : 422.15 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, NH), 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 6H), 6.36 (s, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H). |
| I-29 | 方法 B : Rt = 1.48 min, MS m/z : 422.11 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.29 (s, NH), 8.37 (s, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7. |

[0970]

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|--|
| | 49 – 7.39 (m, 6H), 6.36 (s, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H). |
| I-30 | 方法 B : Rt = 1.25 min, MS m/z : 401.18 [M+1]. |
| I-31 | 方法 B : Rt = 1.12 min, MS m/z : 344.15 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, NH), 8.32 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.60 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.38 (m, 5H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 6.6, 5.0 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H). |
| I-32 | 方法 B : Rt = 1.19 min, MS m/z : 401.18 [M+1]. |
| I-33 | 方法 B : Rt = 0.92 min, MS m/z : 385.18 [M+1]. |
| I-34 | 方法 B : Rt = 0.55 min, MS m/z : 333.15 [M+1]. |
| I-35 | 方法 B : Rt = 0.54 min, MS m/z : 333.15 [M+1]. |
| I-36 | 方法 B : Rt = 1.39 min, MS m/z : 428.10 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.99 (s, NH), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 2H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H). |
| I-37 | 方法 B : Rt = 0.78 min, MS m/z : 427.24 [M+1]. |
| I-38 | 方法 B : Rt = 0.81 min, MS m/z : 365.12 [M+1]. |
| I-39 | 方法 B : Rt = 1.19 min, MS m/z : 364.17 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.61 (s, NH), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 14.4, 4.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 14.4, 11.1 Hz, 1H). |
| I-40 | 方法 B : Rt = 1.47 min, MS m/z : 428.10 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.98 (s, NH), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.65 – 7.54 (m, 3H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H). |
| I-41 | 方法 B : Rt = 0.98 min, MS m/z : 351.08 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, NH), 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 17.4, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H). |
| I-42 | 方法 B : Rt = 0.98 min, MS m/z : 351.08 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, NH), 9.22 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 7.41 – 7.38 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 17.4, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H). |
| I-43 | 方法 B : Rt = 0.78 min, MS m/z : 477.30 [M+1]. |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|---|
| I-44 | 方法 A : Rt = 3.00 min, MS m/z : 477.39 [M+1]. |
| I-45 | 方法 B : Rt = 1.19 min, MS m/z : 364.13 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.61 (s, NH), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 7.16 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 4.57 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, <i>J</i> = 14.4, 4.9 Hz, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 14.4, 11.1 Hz, 1H). |
| I-46 | 方法 B : Rt = 1.50 min, MS m/z : 432.16 [M+1]. |
| I-47 | 方法 B : Rt = 1.47 min, MS m/z : 432.16 [M+1]. |
| I-48 | 方法 B : Rt = 1.36 min, MS m/z : 436.22 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.01 (s, NH), 8.09 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (td, <i>J</i> = 6.5, 1.1 Hz, 2H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.16 (tt, <i>J</i> = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 5.36 (dd, <i>J</i> = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.27 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.49 – 3.42 (m, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 1.28 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H). |
| [0971] | I-49 方法 B : Rt = 1.51 min, MS m/z : 442.63 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, NH), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.56 (m, 3H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 5.43 (dd, <i>J</i> = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 28.6, 17.5 Hz, 2H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 14.4, 5.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, <i>J</i> = 14.4, 10.9 Hz, 1H). |
| | I-50 方法 B : Rt = 1.51 min, MS m/z : 442.63 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, NH), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 3H), 7.48 – 7.43 (m, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.18 – 7.14 (m, 1H), 5.43 (dd, <i>J</i> = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 28.6, 17.5 Hz, 2H), 3.42 (dd, <i>J</i> = 14.5, 5.1 Hz, 1H), 3.28 (dd, <i>J</i> = 14.3, 10.9 Hz, 1H). |
| I-51 | 方法 A : Rt = 4.18 min, MS m/z : 343.48 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, NH), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 3H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.49 (td, <i>J</i> = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.30 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 17.7, 1H), 3.94 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-52 | 方法 A : Rt = 4.15 min, MS m/z : 377.30 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, NH), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 1H), 7.33 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 17.7, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-53 | 方法 A : Rt = 4.15 min, MS m/z : 379.28 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, NH), 7.79 – 7.71 (m, 2H), 7.58 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (td, <i>J</i> = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.7, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|--|
| I-54 | 方法 A : Rt = 4.07 min, MS m/z : 371.29 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.81 (s, NH), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 8H), 7.08 – 7.01 (m, 3H), 6.23 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.7, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H). |
| I-55 | 方法 A : Rt = 4.09 min, MS m/z : 361.31 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.34 (s, NH), 7.84 – 7.79 (m, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (td, <i>J</i> = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.48 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.36 (m, 5H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 17.7, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-56 | 方法 A : Rt = 3.67 min, MS m/z : 362.34 [M+1]. |
| I-57 | 方法 A : Rt = 3.75 min, MS m/z : 378.26 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.80 (s, NH), 8.40 (dd, <i>J</i> = 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 6H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 17.6, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H). |
| I-58 | 方法 A : Rt = 4.12 min, MS m/z : 364.26 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.74 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 17.4, 1H), 3.85 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H). |
| [0972] | I-59 方法 A : Rt = 4.60 min, MS m/z : 426.22 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (s, NH), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.73 – 7.70 (m, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 9H), 6.32 (s, 1H), 4.78 (d, <i>J</i> = 17.7, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-60 | 方法 A : Rt = 3.32 min, MS m/z : 427.31 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (bs, NH), 9.11 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (dd, <i>J</i> = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 1.8, 7.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 5.4, 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 18.6 Hz, 1H). |
| I-61 | 方法 A : Rt = 3.05 min, MS m/z : 427.24 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (bs, NH), 8.85 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 8.27 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 18.2 Hz, 1H). |
| I-62 | 方法 A : Rt = 3.73 min, MS m/z : 428.20 [M+1]. |
| I-63 | 方法 A : Rt = 4.10 min, MS m/z : 444.25 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (bs, NH), 8.32 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.9, 6.1 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.38 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 4.13 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.94 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). |
| I-64 | 方法 B : Rt = 0.98 min, MS m/z : 416.16 [M+1]. |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|---|
| I-65 | 方法 A : Rt = 4.67 min, MS m/z : 484.30 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (bs, NH), 7.84 (m, 1H), 7.82 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.39 (m, 1H), 7.38 – 7.36 (m, 2H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.19 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.98 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-66 | 方法 B : Rt = 1.41 min, MS m/z : 465.23 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (s, NH), 11.16 (s, NH), 7.91 (s, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 4H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 6.49 – 6.47 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H). |
| I-67 | 方法 B : Rt = 1.47 min, MS m/z : 465.23 [M+1]. |
| I-68 | 方法 B : Rt = 0.84 min, MS m/z : 510.28 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (bs, NH), 7.89 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 3H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.42 – 3.39 (m, 4H), 3.25 (s, 4H). |
| [0973] | 方法 B : Rt = 0.84 min, MS m/z : 524.32 [M+1]. |
| I-69 | 方法 A : Rt = 4.17 min, MS m/z : 477.26 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (bs, NH), 9.38 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, <i>J</i> = 12.9, 7.6 Hz, 2H), 7.86 – 7.81 (m, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 6H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.07 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H). |
| I-70 | 方法 A : Rt = 4.09 min, MS m/z : 477.26 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (bs, NH), 8.90 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.8 Hz, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 7.2, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 5H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-71 | 方法 A : Rt = 4.60 min, MS m/z : 484.30 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (bs, NH), 8.06 – 8.02 (m, 3H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 5H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H). |
| I-73 | 方法 B : Rt = 1.05 min, MS m/z : 441.23 [M+1]. |
| I-74 | 方法 A : Rt = 4.90 min, MS m/z : 510.33 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (bs, NH), 7.97 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, <i>J</i> = 8.8, 2.1 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 7H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H) |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|---|
| |), 4.01 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H). |
| I-75 | 方法 A : Rt = 4.62 min, MS <i>m/z</i> : 444.32 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.76 (<i>bs</i> , NH), 7.91 (<i>s</i> , 1H), 7.85 (<i>dt</i> , <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (<i>td</i> , <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.37 (<i>m</i> , 8H), 7.34 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.39 (<i>s</i> , 1H), 4.88 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.11 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H). |
| I-76 | 方法 A : Rt = 4.67 min, MS <i>m/z</i> : 444.38 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (<i>bs</i> , NH), 7.98 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.94 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.58 (<i>m</i> , 2H), 7.54 – 7.36 (<i>m</i> , 7H), 7.27 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.21 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 6.33 (<i>s</i> , 1H), 4.79 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.02 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H). |
| I-77 | 方法 A : Rt = 4.64 min, MS <i>m/z</i> : 444.32 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (<i>bs</i> , NH), 7.92 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (<i>m</i> , 2H), 7.64 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (<i>m</i> , 4H), 7.39 – 7.36 (<i>m</i> , 2H), 7.33 – 7.25 (<i>m</i> , 3H), 6.31 (<i>s</i> , 1H), 4.78 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.01 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-78 | 方法 A : Rt = 4.27 min, MS <i>m/z</i> : 470.35 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.95 (<i>bs</i> , OH), 12.69 (<i>bs</i> , NH), 8.04 – 8.00 (<i>m</i> , 3H), 7.97 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (<i>m</i> , 4H), 7.40 – 7.36 (<i>m</i> , 2H), 7.26 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (<i>s</i> , 1H), 4.80 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-79 | 方法 A : Rt = 4.67 min, MS <i>m/z</i> : 486.34 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (<i>bs</i> , NH), 7.94 (<i>s</i> , 1H), 7.90 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7.6, 2.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (<i>m</i> , 4H), 7.40 – 7.36 (<i>m</i> , 2H), 7.28 – 7.25 (<i>m</i> , 1H), 6.82 (<i>s</i> , 2H), 6.51 (<i>s</i> , 1H), 6.32 (<i>s</i> , 1H), 4.78 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.01 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.80 (<i>s</i> , 3H), 3.80 (<i>s</i> , 3H). |
| I-80 | 方法 A : Rt = 4.62 min, MS <i>m/z</i> : 486.34 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (<i>bs</i> , NH), 7.72 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.63 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.44 (<i>m</i> , 2H), 7.43 – 7.40 (<i>m</i> , 1H), 7.38 – 7.36 (<i>m</i> , 2H), 7.26 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.24 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (<i>s</i> , 1H), 4.74 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 3.98 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 3.79 (<i>s</i> , 3H), 3.75 (<i>s</i> , 3H). |
| I-81 | 方法 A : Rt = 3.25 min, MS <i>m/z</i> : 540.47 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (<i>bs</i> , NH), 8.74 (<i>t</i> , <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 8.00 – 7.95 (<i>m</i> , 3H), 7.88 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.50 – 7.36 (<i>m</i> , 6H), 7.27 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (<i>s</i> , 1H), 4.80 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 3.61 (<i>q</i> , <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.27 (<i>q</i> , <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.85 (<i>s</i> , 3H), 2.84 (<i>s</i> , 2H). |
| I-82 | 方法 A : Rt = 3.29 min, MS <i>m/z</i> : 568.50 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (<i>bs</i> , NH), 8.57 (<i>t</i> , <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.01 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.93 (<i>m</i> , 3H), 7.83 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.67 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (<i>m</i> , 6H), 7.27 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (<i>s</i> , 1H), 4.80 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.03 (<i>d</i> , <i>J</i> = |

[0974]

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|---|
| | 17.9 Hz, 1H), 3.30 (<i>q</i> , <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.10 – 3.04 (<i>m</i> , 2H), 2.76 (<i>s</i> , 3H), 2.75 (<i>s</i> , 2H), 1.70 – 1.60 (<i>m</i> , 2H), 1.55 (<i>quint</i> , <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H). |
| I-83 | 方法 A : Rt = 3.25 min, MS <i>m/z</i> : 582.45 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (<i>bs</i> , NH), 8.78 (<i>t</i> , <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.95 (<i>m</i> , 3H), 7.88 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (<i>m</i> , 6 H), 7.27 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.32 (<i>s</i> , 1H), 4.80 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 3.98 (<i>bs</i> , 2H), 3.69 – 3.60 (<i>m</i> , 4H), 3.60 – 3.50 (<i>m</i> , 2H), 3.50 – 3.40 (<i>m</i> , 2H), 3.15 (<i>bs</i> , 2H). |
| I-84 | 方法 A : Rt = 3.27 min, MS <i>m/z</i> : 596.46 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (<i>bs</i> , NH), 8.70 (<i>t</i> , <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.02 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.97 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (<i>m</i> , 4H), 7.39 – 7.36 (<i>m</i> , 2H), 7.27 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.32 (<i>s</i> , 1H), 4.80 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 4.03 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 3.97 (<i>d</i> , <i>J</i> = 12.1 Hz, 2H), 3.62 (<i>t</i> , <i>J</i> = 12.2 Hz, 2H), 3.46 – 3.32 (<i>m</i> , 4H), 3.16 (<i>t</i> , <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 3.10 – 3.02 (<i>m</i> , 2H), 1.92 (<i>quint</i> , <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H). |
| I-85 | 方法 A : Rt = 4.02 min, MS <i>m/z</i> : 539.38 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (<i>bs</i> , NH), 8.00 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.96 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.50 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.43 (<i>m</i> , 3H), 7.42 – 7.38 (<i>m</i> , 2H), 7.28 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 6.32 (<i>s</i> , 1H), 4.81 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.04 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 3.70 – 3.50 (<i>m</i> , 4H). |
| I-86 | 方法 A : Rt = 4.97 min, MS <i>m/z</i> : 430.31 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.66 (<i>bs</i> , NH), 7.66 – 7.63 (<i>m</i> , 2H), 7.50 – 7.39 (<i>m</i> , 5H), 7.37 – 7.33 (<i>m</i> , 2 H), 7.26 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.28 (<i>s</i> , 1H), 6.25 – 6.21 (<i>m</i> , 1H), 4.71 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.5 Hz, 1H), 3.93 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.6 Hz, 1H), 2.42 – 2.36 (<i>m</i> , 2H), 2.21 – 2.15 (<i>m</i> , 2H), 1.76 – 1.69 (<i>m</i> , 2H), 1.63 – 1.56 (<i>m</i> , 2H). |
| I-87 | 方法 A : Rt = 4.00 min, MS <i>m/z</i> : 357.42 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.93 (<i>t</i> , <i>J</i> = 5.9 Hz, NH), 7.72 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (<i>m</i> , 2H), 7.47 (<i>td</i> , <i>J</i> = 7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.42 – 7.26 (<i>m</i> , 7H), 7.25 – 7.19 (<i>m</i> , 3H), 6.08 (<i>s</i> , 1H), 4.78 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.33 (<i>d</i> , <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-88 | 方法 A : Rt = 3.30 min, MS <i>m/z</i> : 540.41 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (<i>bs</i> , NH), 8.89 (<i>t</i> , <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.23 – 8.21 (<i>m</i> , 1H), 8.09 (<i>d</i> , <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.99 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (<i>m</i> , 4H), 7.42 – 7.38 (<i>m</i> , 2H), 7.29 (<i>d</i> , <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.34 (<i>s</i> , 1H), 4.83 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.05 (<i>d</i> , <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 3.65 (<i>q</i> , <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H) 3.32 – 3.28 (<i>m</i> , 2H), 2.87 (<i>s</i> , 3H), 2.87 (<i>s</i> , 3H). |
| I-89 | 方法 B : Rt = 0.87 min, MS <i>m/z</i> : 568.30 [M+1]. |
| I-90 | 方法 A : Rt = 3.25 min, MS <i>m/z</i> : 582.45 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.71 (<i>bs</i> , NH), 8.93 (<i>t</i> , <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.22 (<i>s</i> , 1H), 8.09 (<i>s</i> , 1H), 7.99 (<i>dd</i> , <i>J</i> = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.96 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (<i>d</i> , <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.63 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.44 (<i>m</i> , 4H), 7.42 – 7.38 (<i>m</i> , 2H) |

[0975]

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|--|
| |) , 7.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.83 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.00 (bs, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 4H), 3.57 (bs, 2H), 3.38 (bs, 2H), 3.17 (bs, 2H). |
| I-91 | 方法 A : Rt = 3.25 min, MS m/z : 596.46 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.71 (bs, NH), 8.84 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.21 – 8.19 (m, 1H), 8.10 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 4H), 7.42 – 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 4H), 3.22 – 3.14 (m, 2H), 3.14 – 3.00 (m, 2H), 2.00 – 1.90 (m, 2H). |
| I-92 | 方法 A : Rt = 4.02 min, MS m/z : 539.38 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.71 (bs, NH), 8.00 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.52 – 7.38 (m, 7H), 7.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 17.8$ Hz, 1H), 3.70 – 3.35 (m, 4H). |
| I-93 | 方法 A : Rt = 4.43 min, MS m/z : 441.38 [M+1]. |
| I-94 | 方法 A : Rt = 3.80 min, MS m/z : 526.39 [M+1]. |
| [0976] | 方法 A : Rt = 3.07 min, MS m/z : 524.41 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.66 (bs, NH), 8.83 (s, NH), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.33 (m, 4H), 7.28 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.0, 1.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.72 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.89 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 2H), 3.13 – 3.03 (m, 2H), 2.07 – 1.96 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H). |
| I-95 | 方法 A : Rt = 4.85 min, MS m/z : 547.38 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.62 (bs, NH), 8.42 (bs, NH), 7.51 – 7.36 (m, 9H), 7.35 – 7.30 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.99 – 6.95 (m, 3H), 6.92 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.64 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H). |
| I-96 | 方法 A : Rt = 4.52 min, MS m/z : 459.35 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.65 (bs, NH), 8.88 (bs, NH), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 3H), 7.37 – 7.34 (m, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.69 (td, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.70 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H). |
| I-97 | 方法 A : Rt = 4.45 min, MS m/z : 441.31 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- d_6) δ 12.65 (bs, NH), 8.37 (bs, NH), 7.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 7H), 7.27 – 7.23 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H). |
| I-98 | 方法 A : Rt = 4.55 min, MS m/z : 459.35 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.68 (bs, NH), 8.63 (bs, NH), 7.49 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 4H) |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------------|---|
| |) , 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.82 (dt, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.34 (td, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H). |
| I-100 | 方法 A : Rt = 3.22 min, MS m/z : 524.41 [M+1]. |
| I-101 | 方法 A : Rt = 4.65 min, MS m/z : 444.32 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.71 (bs, NH), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 7H), 7.29 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H). |
| I-102 | 方法 A : Rt = 3.09 min, MS m/z : 524.41 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.71 (bs, NH), 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 3.96 (d, $J = 13.9$ Hz, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 12.5$ Hz, 2H), 2.87 (s, 3H). |
| I-103 [0977] | 方法 A : Rt = 4.62 min, MS m/z : 484.36 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.69 (bs, NH), 7.79 – 7.70 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.40 – 7.36 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 6.96 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.01 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H). |
| I-104 | 方法 A : Rt = 4.37 min, MS m/z : 465.30 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.70 (bs, NH), 11.20 (bs, NH), 7.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 7.82 – 7.76 (m, 2H), 7.56 – 7.37 (m, 9H), 7.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.50 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.82 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H). |
| I-105 | 方法 A : Rt = 4.64 min, MS m/z : 426.38 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.71 (bs, NH), 7.86 (s, 1H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 10H), 7.29 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.83 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H). |
| I-106 | 方法 A : Rt = 4.74 min, MS m/z : 446.17 [M+1]. |
| I-107 | 方法 A : Rt = 4.74 min, MS m/z : 446.15 [M+1]. |
| I-108 | 方法 A : Rt = 3.65 min, MS m/z : 427.31 [M+1]. |
| I-109 | 方法 A : Rt = 4.45 min, MS m/z : 510.33 [M+1]. |
| I-110 | 方法 A : Rt = 3.13 min, MS m/z : 472.27 [M+1]. |
| I-111 | 方法 A : Rt = 3.74 min, MS m/z : 505.22 [M+1]. |
| I-112 | 方法 A : Rt = 4.47 min, MS m/z : 465.30 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- d_6) δ 12.68 (s, NH), 11.16 (s, NH), 7.91 (s, 1H), 7.93 – 7.88 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 9H), 7.27 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.50 – 6.44 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.78 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H). |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|---|
| I-113 | 方法 A : Rt = 4.60 min, MS m/z : 444.32 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (bs, NH), 7.83 (s, 1H), 7.78 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (td, <i>J</i> = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.29 (m, 8H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.80 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H). |
| I-114 | 方法 A : Rt = 4.37 min, MS m/z : 469.33 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (bs, NH), 8.11 (s, 1H), 8.05 – 7.98 (m, 3H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 4H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 17.9 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 18.0 Hz, 1H). |
| I-115 | 方法 A : Rt = 3.32 min, MS m/z : 510.46 [M+1]. |
| I-116 | 方法 A : Rt = 3.98 min, MS m/z : 403.32 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.42 (bs, NH), 11.54 (bs, NH), 7.93 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.3 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.49 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 5.08 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, <i>J</i> = 39.1, 17.4 Hz, 2H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). |
| [0978] | I-117 方法 A : Rt = 4.57 min, MS m/z : 548.40 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (bs, NH), 7.87 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.86 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.67 (dd, <i>J</i> = 39.1, 17.5 Hz, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 4H), 3.18 – 3.14 (m, 4H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H). |
| I-118 | 方法 A : Rt = 2.87 min, MS m/z : 448.41 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.41 (bs, NH), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 3H), 7.47 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 5.06 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.68 (dd, <i>J</i> = 38.9, 17.5 Hz, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 4H), 3.24 (bs, 4H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). |
| I-119 | 方法 A : Rt = 4.97 min, MS m/z : 628.46 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (bs, NH), 7.77 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.36 (m, 6H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.90 – 6.87 (m, 1H), 6.87 – 6.85 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 4H), 3.23 – 3.19 (m, 4H), 1.41 (s, 9H). |
| I-120 | 方法 A : Rt = 3.37 min, MS m/z : 528.44 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (bs, NH), 7.78 (s, 1H), 7.72 (dt, <i>J</i> = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 7H), 7.26 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.00 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 3.49 – 3.43 (m, 4H), 3.23 (bs, 4H). |
| I-121 | 方法 A : Rt = 3.13 min, MS m/z : 524.47 [M+1]; ¹ H NMR 400 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (bs, NH), 7.97 (s, 1H), 7.92 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 4H), 7.39 – 7.36 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, |

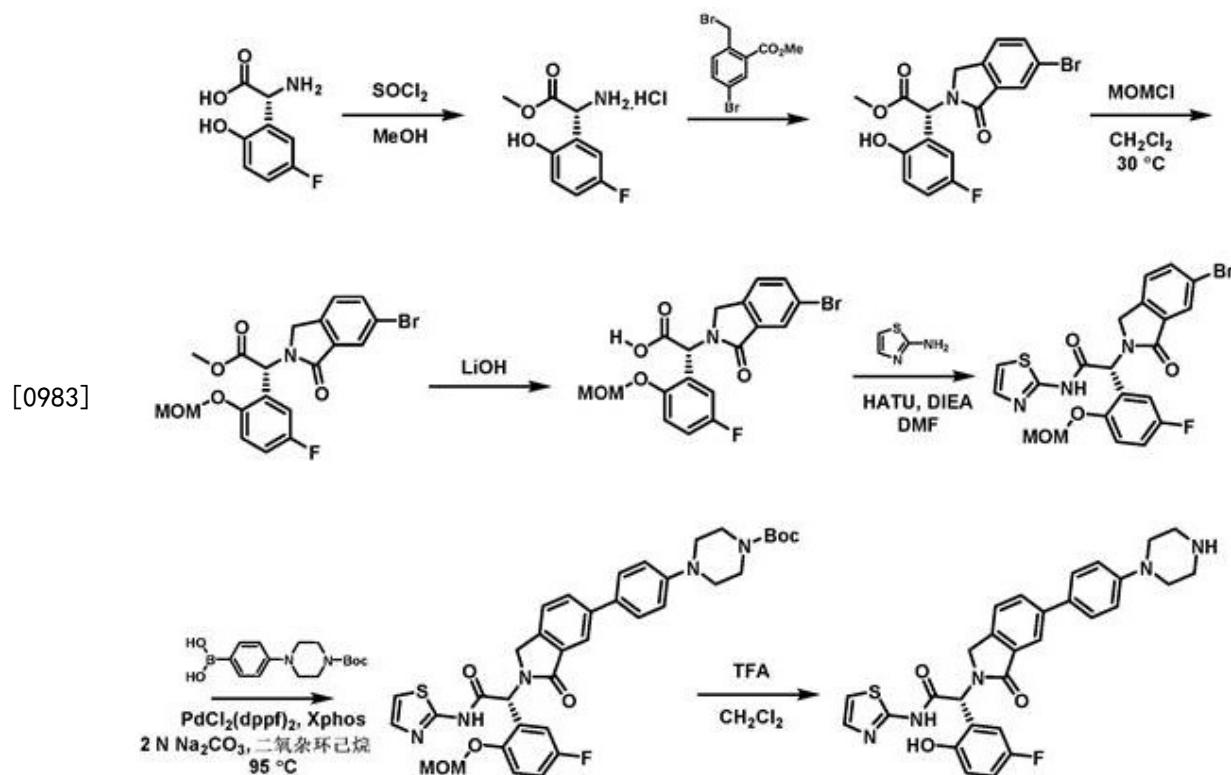
| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|---|
| | 1H), 3.22 (bs, 4H), 2.94 (bs, 4H). |
| I-122 | 方法 A : Rt = 4.55 min, MS m/z : 483.34 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (bs, NH), 11.17 (bs, NH), 7.93 – 7.86 (s, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H). |
| I-123 | 方法 B : Rt = 1.18 min, MS m/z : 466.26 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (bs, NH), 11.17 (bs, NH), 7.93 – 7.86 (s, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H). |
| I-124 | 方法 B : Rt = 0.67 min, MS m/z : 511.27 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (bs, NH), 11.17 (bs, NH), 7.93 – 7.86 (s, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H). |
| I-125 | 方法 B : Rt = 0.73 min, MS m/z : 542.27 [M+1]; ¹ H NMR 600 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (bs, NH), 11.17 (bs, NH), 7.93 – 7.86 (s, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.46 (m, 3H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.12 (d, <i>J</i> = 17.3 Hz, 1H). |
| [0979] | I-126 方法 B : Rt = 0.63 min, MS m/z : 543.89 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.62 (bs, NH), 10.00 (bs, OH), 7.90 – 7.86 (m, 3H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 3H), 6.94 (dd, <i>J</i> = 4.9, 8.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 3.1, 9.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.64 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 3.46 – 3.42 (m, 4H), 3.27 – 3.23 (m, 4H), 2.56 (bs, NH). |
| I-127 | 方法 B : Rt = 1.02 min, MS m/z : 465.97 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, NH), 11.19 (s, NH), 9.23 (s, 1H), 7.95 – 7.91 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 8H), 6.52 – 6.50 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.95 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H). |
| I-128 | 方法 B : Rt = 1.16 min, MS m/z : 464.99 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.25 (bs, NH), 11.19 (bs, NH), 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 7H), 7.40 (<i>t</i> , <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.52 – 6.50 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H) |
| I-129 | 方法 B : Rt = 0.96 min, MS m/z : 449.03 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.80 (s, NH), 11.19 (s, NH), 7.97 – 7.88 (m, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 7H), 7.40 (<i>t</i> , <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.52 – 6.50 (m, 1H), 6.23 (bs, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.97 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H). |
| I-130 | 方法 B : Rt = 1.11 min, MS m/z : 449.03 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (s, NH), 10.88 (s, NH), 9.20 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.39 (m, 8H), 6.52 – 6.50 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H). |
| I-131 | 方法 B : Rt = 1.24 min, MS m/z : 478.98 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.62 (s, NH), 11.19 (s, NH), 7.95 – 7.88 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), |

[0980]

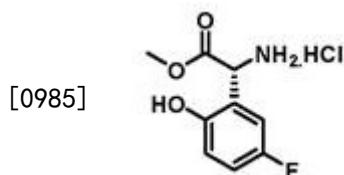
| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|--|
| | 7.52 – 7.38 (m, 8H), 6.83 (s, 1H), 6.52 – 6.50 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). |
| I-132 | 方法 B : Rt = 1.41 min, MS m/z : 532.89 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.20 (s, NH), 11.19 (s, NH), 8.04 (s, 1H), 7.95 – 7.88 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 7H), 7.40 (<i>t</i> , <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.52 – 6.50 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H). |
| I-133 | 方法 B : Rt = 0.65 min, MS m/z : 448.04 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.79 (bs, 2NH), 11.27 (s, NH), 8.03 – 7.95 (m, 3H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1 H), 7.60 – 7.47 (m, 8H), 6.85 (bs, 2H), 6.60 – 6.58 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.09 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-134 | 方法 B : Rt = 0.97 min, MS m/z : 460.06 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.19 (bs, NH), 10.99 (s, NH), 9.06 (s, 2H), 8.94 (s, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 3 H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 7H), 7.40 (<i>t</i> , <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 6.52 – 6.50 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-135 | 方法 B : Rt = 0.89 min, MS m/z : 561.90 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.61 (s, NH), 10.01 (s, OH), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.12 (td, <i>J</i> = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 3H), 6.87 (dd, <i>J</i> = 9.5, 3.4 Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 4.02 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H), 3.51 – 3.44 (m, 4H), 3.27 – 3.20 (m, 4H). |
| I-136 | 方法 B : Rt = 1.11 min, MS m/z : 49.90 [M+1]. |
| I-137 | 方法 B : Rt = 1.05 min, MS m/z : 499.94 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.62 (s, NH), 11.75 (s, NH), 9.97 (s, OH), 8.56 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (<i>t</i> , <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.12 (td, <i>J</i> = 8.5, 3.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, <i>J</i> = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.04 (d, <i>J</i> = 17.7 Hz, 1H). |
| I-138 | 方法 B : Rt = 0.94 min, MS m/z : 545.94 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.90 – 7.86 (m, 2H), 7.63 – 7.59 (m, 3H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 2H), 7.27 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1 H), 6.45 (s, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.15 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.16 – 3.12 (m, 4H), 2.92 – 2.86 (m, 4H). |
| I-139 | 方法 B : Rt = 0.98 min, MS m/z : 563.95 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1 H), 6.88 – 6.83 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 3.20 – 3.14 (m, 4H), 2.90 – 2.83 (m, 4H). |
| I-140 | 方法 B : Rt = 1.37 min, MS m/z : 500.89 [M+1]. ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.76 (s, NH), 11.18 (s, NH), 7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.64 – 7.48 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 4H), 7.31 (s, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 1H), 6.50 (bs, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H), 4.17 (d, <i>J</i> = 17.1 |

| 化合物 编号 | ¹ H NMR 和/或 MS (m/z) 数据 |
|-----------|---|
| | Hz, 1H). |
| [0981] | I-141 方法 B : Rt = 1.21 min, MS m/z : 501.91 [M+1]; ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.15 (s, NH), 12.77 (bs, NH), 8.00 – 7.96 (m, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H). |
| | I-142 方法 B : Rt = 1.17 min, MS m/z : 501.87 [M+1]; ¹ H NMR 500 MHz (DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (s, NH), 11.68 (s, NH), 8.50 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.44 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.45 (bs, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 17.4 Hz, 1H), 4.13 (d, <i>J</i> = 17.1 Hz, 1H). |

[0982] 实施例5: (R)-2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(1-氧代-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺的合成

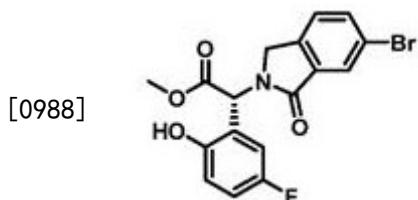


[0984] 步骤1: (R)-2-氨基-2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸甲酯盐酸盐



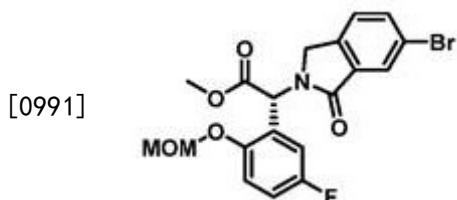
[0986] 在0°C下向(R)-2-氨基-2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸(500 mg, 2.26 mmol)于甲醇(10 mL)中的溶液中逐滴添加亚硫酰氯(0.33 mL, 4.51 mmol)。将所得混合物搅拌1 hr。完成后,减压浓缩反应混合物。粗产物不经进一步提纯即用于下一步骤。

[0987] 步骤2: (R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸甲酯的合成



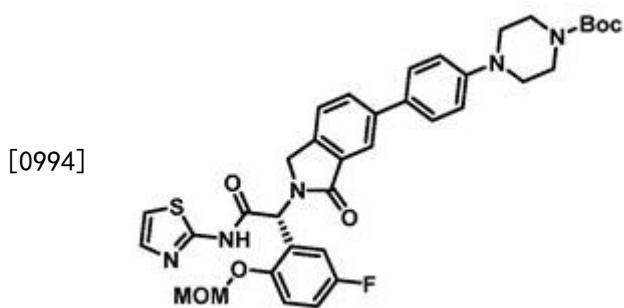
[0989] 遵循上述实施例1-4中的反应方案合成 (R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸甲酯。

[0990] 步骤3: (R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙酸甲酯



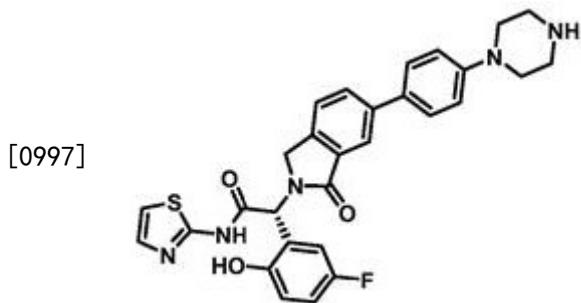
[0992] 向 (R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-羟苯基)乙酸甲酯 (350 mg, 0.89 mmol) 于二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液中添加甲氧基甲基氯 (0.17 mL, 2.25 mmol) 和 DIEA (0.47 mL, 2.70 mmol)。将反应混合物温热至 30 °C 并搅拌 4 hr。反应混合物用二氯甲烷稀释并用水和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥，过滤并减压浓缩。残余物通过快速柱色谱法提纯 (Hex : EtOAc = 80 : 20 至 20 : 80) 以获得 (R)-2-(6-溴-1-氧代异吲哚啉-2-基)-2-(5-氟-2-(甲氧基甲氧基)苯基)乙酸甲酯 (403 mg, 92%)。

[0993] 步骤4: (R)-4-(4-(2-(1-(5-氟-2-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-氧代-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯的合成



[0995] 遵循上述实施例1-4中的反应方案合成 (R)-4-(4-(2-(1-(5-氟-2-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-氧代-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)苯基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯。

[0996] 步骤5: (R)-2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(1-氧代-6-(4-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基)-N-(噻唑-2-基)乙酰胺的合成



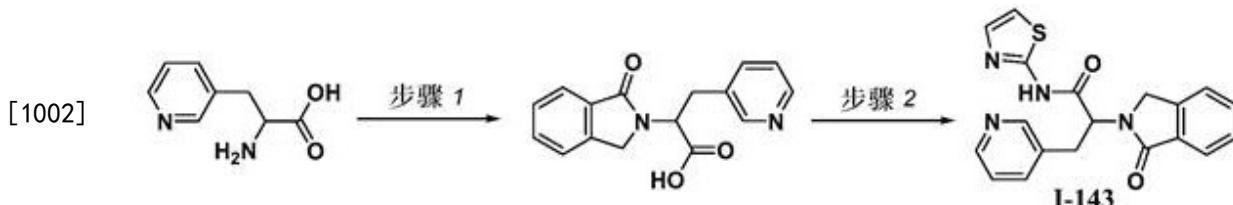
[0998] 向 *(R)*-4-(4-(2-(1-(5-氟-2-(甲氧基甲氧基)苯基)-2-氧代-2-(噻唑-2-基氨基)乙基)-3-氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯 (42 mg, 0.061 mmol) 于二氯甲烷 (1.6 mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (0.4 mL)。将反应混合物搅拌3 hr。浓缩所得混合物，减压除去三氟乙酸。残余物通过制备高效液相色谱法 (HPLC) 提纯以获得为灰白色固体的 *(R)*-2-(5-氟-2-羟苯基)-2-(1-氧代-6-(哌嗪-1-基)苯基)异吲哚啉-2-基-N-(噻唑-2-基)乙酰胺 (23 mg, 70%)。

方法 B : Rt = 0.63 min, MS m/z : 543.89 [M+1]. ¹H NMR 500 MHz (DMSO-d₆) δ

[0999] 12.62 (bs, NH), 10.00 (bs, OH), 7.90 – 7.86 (m, 3H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 4.9, 8.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.1, 9.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.64 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.46 – 3.42 (m, 4H), 3.27 – 3.23 (m, 4H), 2.56 (bs, NH).

[1000] 12.62 (bs, NH), 10.00 (bs, OH), 7.90 – 7.86 (m, 3H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 3H), 6.94 (dd, J = 4.9, 8.9 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 3.1, 9.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.64 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.46 – 3.42 (m, 4H), 3.27 – 3.23 (m, 4H), 2.56 (bs, NH).

[1001] 实施例6: 2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-(吡啶-3-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 (I-143) 的合成



[1003] 步骤1: 2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-(吡啶-3-基)丙酸

[1004] 向2-氨基-3-(吡啶-3-基)丙酸 (83 mg, 0.5 mmol) 和苯二醛 (67 mg, 0.5 mmol) 于CHCl₃ (3 mL) 中的溶液中添加乙酸 (0.03 mL, 0.5 mmol) 并将所得混合物加热至80℃持续8小时。反应混合物减压浓缩并通过制备高效液相色谱法 (HPLC) 提纯以获得为黄色固体的2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-(吡啶-3-基)丙酸 (100 mg, 71%)。Rt = 0.38 min; MS m/z: 283.25 [M+1]。

[1005] 步骤2: 2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-(吡啶-3-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 (I-143)

[1006] 向2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-(吡啶-3-基)丙酸 (35 mg, 0.12 mmol) 于DCM (2 mL) 中的溶液中添加2-氨基噻唑 (15 mg, 0.15 mmol)。在室温搅拌1 hr后, 反应混合物用DCM稀释并用水洗涤。有机层然后经硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。粗产物通过制备高效液相色谱法 (HPLC) 提纯以获得为白色固体的2-(1-氧代异吲哚啉-2-基)-3-(吡啶-3-基)-N-(噻唑-2-基)丙酰胺 (I-143, 20 mg, 46%)。Rt = 0.61 min; MS m/z: 365.36 [M+1]。

[1007] 实施例7: 生物化学研究

[1008] EGFR蛋白表达和提纯

[1009] 基本如(Yun, C. H.等人, The T790M mutation in EGFR kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 2070-2075 (2008); Yun, C. H.等人, Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell* 11, 217-227 (2007))所述使用用于在Sf9昆虫细胞中表达的pTriEX体系(Novagen)以GST-融合形式制备跨越人EGFR的残基696-1022的构建体(包括野生型和L858R、L858R/T790M、T790M和T790M/V948R突变序列)。EGFR激酶蛋白在用TEV或凝血酶裂解后通过谷胱甘肽-亲和色谱法、接着体积排阻色谱法提纯以按照已确立的程序(Yun, C. H.等人, *Proc Natl Acad Sci U S A* 105, 2070-2075 (2008); Yun, C. H.等人, *Cancer Cell* 11, 217-227 (2007))除去GST融合伴侣。

[1010] 高通量筛选

[1011] 针对本公开的化合物使用基于HTRF 的生化测定格式筛选提纯的EGFR-L858R/T790M酶。在1 μM ATP下使用单个化合物浓度 (12.5 μM) 进行筛选。挑选前1322个命中物用于随后的IC₅₀确认。在1 μM 和1 mM ATP下测定IC₅₀值以鉴定ATP竞争性和非竞争性化合物。Hits还针对野生型EGFR反筛选以评估突变体选择性。

[1012] 基于HTRF的筛选使用1 μM ATP进行,且活性化合物在1 mM ATP下针对野生型EGFR反筛选以鉴定潜在非-ATP竞争性和突变体选择性化合物。该策略鉴定了几个不同化学类别的化合物,这些化合物相对于WT EGFR 对L858R/T790M突变型EGFR具选择性且对ATP浓度相对不敏感,表明变构作用机制。在筛选中鉴定的化合物中,EGFR变构抑制剂1 (图1A) 由于其对突变型EGFR的效力和选择性 (1 mM ATP 下对于L858R/T790M 的IC₅₀ = 0.033 μM, 对于野生型EGFR的IC₅₀ > 50 μM) 而特别受关注。化合物A1的突变体选择性的进一步表征揭示对L858R/T790M和T790M突变体的相似活性,对L858R突变体EGFR的效力降至大约二分之一。

[1013] 基于HTRF的EGFR生化测定

[1014] 如前所述利用均相时间分辨荧光(HTRF) 测定进行EGFR生化测定。反应混合物在10 μL的终体积下在反应缓冲液(50mM HEPES pH 7.1, 10 mM MgCl₂、0.01% BSA、1 mM TCEP和0.1 mM Na₃VO₄)中含有1μM生物素-Lck-肽底物、野生型或突变型EGFR酶。调节酶浓度以适应不同激酶活性和ATP浓度(0.2-0.4 nM L858R/T790M; 或2-4 nM L858R, 或2-4 nM T790M, 或40 nM WT)。在室温下在白色ProxiPlate™ 384-孔Plus板(PerkinElmer) 中进行所有反应并在60 min用5 μL的0.2 M EDTA猝灭。每孔添加5 μL的含有2.5 ng PT66K (Cis-bio) 和0.05 μg SAXL (Prozyme) 的检测试剂,然后将板在室温下孵育1小时并用EnVision读板器读板。对于IC₅₀测定,将本公开的化合物稀释到测定混合物(最终DMSO 0.5%) 中,并在上述测定条件下通过12点抑制曲线(50至0.000282 μM)一式两份测定IC₅₀值。

[1015] 使用化合物A1的结构确定

[1016] 在结晶前,在室温下用0.5 mM化合物A1、1 mM腺苷5'--(β, γ -亚氨基)三磷酸(AMP-PNP) 和10 mM MgCl₂ 将0.1 mM的EGFR-T790M/V943R孵育1小时。通过悬滴蒸汽扩散法经由含有0.1M Bis-Tris pH 5.5、25% PEG 3350、5 mM 三(2-羧乙基)-膦(TCEP) 的储备溶液制备T790M/V943R EGFR与化合物A1的复合物的晶体。在快速浸入含有0.1 M Bis-Tris 5.5、25% PEG3350、10% 乙二醇和5 mM TCEP的冷冻保护剂溶液后在液氮中快速冷冻晶体。

使用Mar343影像板检测器在旋转阳极源上在100K下记录衍射数据。如前所述,用HKL2000处理和合并数据。利用程序PHASER使用非活性EGFR激酶结构(PDB 2GS7)作为检索模型通过分子置换确定结构。使用COOT和REFMAC进行多轮的手动再拟合和晶体学精修。将抑制剂模型化至紧密拟合的正Fo-Fc电子密度,然后包括在以下精修循环中。使用PRODRG生成抑制剂的拓扑学和参数文件。

[1017] 为了更好地理解本公开化合物的抑制机制和突变体选择性,测定了与T790M-突变型EGFR结合的化合物A1以及已知EGFR抑制剂拉帕替尼和来那替尼的晶体结构。结构揭示化合物结合于部分由于激酶的非活性构象中的C-螺旋的外移而产生的变构口袋中(图1B和1C)。该化合物以“三叶螺旋桨”形式结合,氨基噻唑部分插入到突变体看门残基甲硫氨酸和活性位点残基Lys745之间。苯基取代基延伸到口袋背后的疏水裂缝中并且与Leu777和Phe856接触。最后,吲哚酮(oxaindole)基团沿着C-螺旋向溶剂暴露的外部延伸。它填充在C-螺旋的Ile759和Met766之间,并且还与Leu788范德华接触。该化合物还与DFG基序中的Asp855形成氢键。在非ATP竞争性机制的进一步支持中,ATP-类似物AMP-PNP以预期方式结合到活性位点裂缝中(图1C)。

[1018] EGFR抑制剂拉帕替尼和来那替尼延伸到变构位点中并且产生类似于变构剂的三个叶片中的两个的相互作用(图3A和3B)。(Wood, E. R.等人, A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells. *Cancer Res* 64, 6652-6659 (2004); Tsou, H. R.等人, Optimization of 6,7-disubstituted-4-(arylamino)quinoline-3-carbonitriles as orally active, irreversible inhibitors of human epidermal growth factor receptor-2 kinase activity. *Journal of medicinal chemistry* 48, 1107-1131 (2005))。这些ATP-竞争性抑制剂不是突变体选择性的,它们跨越ATP和变构位点。尤其是,EGFR变构口袋大致类似于当前临床试验中许多变构抑制剂所靶向的MEK1中的位点(Zhao, Y. & Adjei, A. A. The clinical development of MEK inhibitors, *Nature reviews. Clinical oncology* 11, 385-400, doi:10.1038/nrclinonc.2014.83 (2014))。尽管MEK变构位点的位置相似,但各变构抑制剂的结合模式方面不存在结构相关性(图3B和3C)。

[1019] EGFR变构抑制剂的突变体-特异性由至少两个方面引起。最显而易见的,氨基噻唑基团与突变体看门残基甲硫氨酸残基的直接接触可以解释对于T790M突变体的选择性。其次,对于L858R的选择性(和相关地对野生型EGFR的活性缺失)很可能是由于以下事实:该化合物不能结合激酶的完全非活性构象(其中活化环的N-末端部分形成了包括Leu858的短螺旋)。简单建模揭示化合物A1结合会被吲哚酮基团与野生型受体的完全非活性构象中该区域中的Leu858和Leu861的空间位阻而阻止。L858R突变体的之前结构分析揭示其使该非活性构象不稳定以促进激酶活化(Yun, C. H.等人, Structures of lung cancer-derived EGFR mutants and inhibitor complexes: mechanism of activation and insights into differential inhibitor sensitivity. *Cancer Cell* 11, 217-227 (2007))。在当前结构中,Leu858承担替换位置,而活化环的其余部分是无序的。因此,变构抑制剂的结合在释放这种约束的L858R突变体中是有利的。该化合物还可以抑制具有相似活化机制的其它突变体,例如 L861Q。相反,预期该化合物不结合大部分的外显子19 缺失

变体。尽管没有结构可用于任一外显子19缺失,这些突变缩短了导致C-螺旋的环并且可能将其锁至向内的活性位置中,由此阻止变构剂的结合,而无论是否存在T790M突变。

[1020] *H1975, H3255 & HaCaT靶调节测定*

[1021] *组织培养*

[1022] 在补充有100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 青霉素/链霉素 (Hyclone #SH30236.01) 的10% FBS/RPMI中维持细胞。用0.25% 胰蛋白酶/EDTA (Hyclone #SH30042.1) 收获细胞,重悬于5% FBS/RPMI Pen/Strep并且在50 μL 培养基中以每孔7,500个细胞铺板于具有透明底的384-孔黑色板 (Greiner #789068G)。使细胞在37°C、5% CO_2 湿润的组织培养孵化器中孵育过夜。使用50 nL Pin Head装置 (Perkin Elmer) 将12点系列稀释的受试化合物转移到含有细胞的板中并将细胞放回孵化器中3小时。

[1023] *磷酸-EGFR (Y1173) 靶调节测定*

[1024] 在室温下用10 ng/mL EGF (Peprotech # AF-100-15) 刺激HaCaT细胞5分钟。组成性活化的EGFR突变体细胞株 (H1975和H3255) 不用EGF刺激。使用Bio-Tek ELx 405 SelectTM 洗板机将培养基减至20 μL 。用20 μL 的含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂 (2% Triton X-100, 40 mM Tris, pH 7.5, 2 mM EDTA, 2 mM EGTA, 300 mM NaCl, 2X完全混合物抑制剂 (Roche #11 697 498 001)、2X磷酸酶抑制剂 Cocktail Set II和 Set III (Sigma #P5726和#P0044)) 的2X裂解缓冲液裂解细胞。将板摇晃20分钟。将各孔的25 μL 等份试样转移到准备好的ELISA板中用于分析。

[1025] 对于研究EGF预处理对化合物(例如,本公开的化合物)靶调节的影响的实验,收获H1975细胞并在0.5% FBS/RPMI Pen/Strep中铺板。第二天,用含有或不含10 ng EGF/ mL 的0.5% FBS/RPMI培养基预处理细胞5分钟。添加化合物(即,本公开的化合物)并如上所述进行测定。

[1026] *磷酸-EGFR (Y1173) ELISA*

[1027] 固体白色384-孔高结合 ELISA板 (Greiner #781074) 用50 mM碳酸盐/碳酸氢盐 pH 9.5 缓冲液中的5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 山羊抗-EGFR捕获抗体涂覆过夜。在室温下用PBS中的1% BSA (Sigma #A7030) 将板封闭1小时,并用Bio-Tek ELx405 SelectTM 使用4个循环的100 μL TBS-T (20 mM Tris, 137 mM NaCl, 0.05% Tween-20) /孔进行洗涤。将25 μL 的裂解细胞等份试样添加到ELISA板中的各孔中并在4°C下温和摇晃孵育过夜。添加0.2% BSA/TBS-T中的1:1,000抗-磷酸-EGFR并在室温孵育2小时。洗涤后,添加0.2% BSA/TBS-T中的1:2,000抗-兔-HRP并在室温下孵育1小时。用SuperSignal ELISA Pico底物进行化学发光检测。使用内置UltraLUM设置在EnVision读板器上读取信号。

[1028] *蛋白质印迹*

[1029] 使细胞裂解产物等同于通过Coomassie Plus™蛋白测定试剂 (ThermoScientific #1856210) 测定的蛋白含量并装载在具有含LDS样品缓冲液(补充有DTT)的 MOPS电泳缓冲液的4-12% NuPAGE Bis-Tris凝胶上。使用iBlot®凝胶转移装置将凝胶蛋白转移到PVDF膜上。在4°C下在旋转电烤炉上用第一抗体探测1X 酪蛋白-封闭膜整夜。用TBS-T洗涤膜,在室温下添加HRP-缀和的第二抗体1小时。洗涤后,用Luminata™ Forte Western HRP底物试剂检测HRP并用Bio-Rad VersaDoc成像仪记录。

[1030] *增殖测定*

[1031] 将H1975、H3255和HaCaT细胞株在10% FBS RPMI P/S培养基中以每孔500个细胞铺板于固体白色384-孔板(Greiner)。使用Pin 工具,将50 nL系列稀释的本公开的化合物转移到细胞中。3天后,根据制造商的说明书,通过CellTiter-Glo (Promega) 测定细胞活力。将发光读数标准化至0.1% DMSO-处理的细胞和空孔。通过非线性回归曲线拟合分析数据并报道EC₅₀值。与西妥昔单抗 (%西妥昔单抗, 1.0 μM药物浓度, 含1.0 μg/mL西妥昔单抗) 组合的本公开实施例化合物的EGFR T790M/L858R细胞株抑制数据可见于以下表2。

[1032] *Ba/F3细胞增殖模型*

[1033] 之前已经描述过EGFR突变体L858R, Del E746_A750, L858R/T790M, DelE746_A750/T790M, L858R/T790M/C797S和Del/T790M/C797S Ba/F3细胞(Zhou, W., Ercan, D., Chen, L., Yun, C.H., Li, D., Capelletti,M., Cortot, A.B., Chiriac, L., Iacob, R.E., Padera, R.等人, "Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M," *Nature* 462, (2009), 1070-1074)。所有细胞在补充有10% FBS 100单位/mL青霉素、100单位/mL链霉素和2 mM谷氨酰胺的RPMI 1640 (Cellgro;Mediatech Inc., Herndon, CA) 中维持。L858R细胞在补充有5% FBS, 100单位/mL青霉素, 100单位/mL链霉素和2 mM谷氨酰胺的ACL-4培养基(Invitrogen, Carlsbad, CA) 中维持。根据制造商的说明书, 使用Quick Change Site-Directed Mutagenesis试剂盒(Stratagene;La Jolla, CA) 经由定点诱变引入 EGFR I941R突变。所有构建体通过DNA测序确认。使用BD Creator™系统(BD Biosciences) 将构建体穿插到逆转录病毒载体JP1540中。如前所述, 根据标准方案, 用逆转录病毒感染Ba/F3细胞(Zhou等人, *Nature* 2009)。通过嘌呤霉素 (2 μg/ml) 选择, 获得稳定的克隆。

[1034] 生长和生长抑制通过MTS测定评价并根据之前已确立的方法进行(Zhou等人, *Nature* 2009)。MTS测定是用于测定活细胞数目的比色方法, 其基于细胞将MTS生物还原为在细胞培养基中可溶且可采用分光光度法检测的甲臜产物。将不同EGFR基因型的Ba/F3细胞暴露于处理72小时, 凭经验(之前已确立(Zhou等人, *Nature* 2009))确定每次实验所用的细胞数目。在6个孔中建立所有实验点并将所有实验重复至少三次。使用用于Windows的GraphPad Prism5.0版 (GraphPad Software;www.graphpad.com) 图表显示数据。使用非线性回归模型用S形剂量响应拟合曲线。

[1035] EGFR T790M/L858R Ba/F3细胞株的抑制数据。A表示约75%的%抑制;B表示约50%至约75%的%抑制;C表示约25%至约50%的%抑制;且D表示约0%至约25%的%抑制。

表2:

[1036]

| 化合物编号 | 活性(% 抑制) | 化合物编号 | 活性(% 抑制) | 化合物编号 | 活性(% 抑制) |
|-------|----------|-------|----------|-------|----------|
| I-1 | A | I-26 | A | I-51 | A |
| I-2 | A | I-27 | A | I-52 | A |
| I-3 | A | I-28 | A | I-53 | A |
| I-4 | A | I-29 | A | I-54 | A |
| I-5 | A | I-30 | A | I-55 | B |
| I-6 | A | I-31 | A | I-56 | B |
| I-7 | A | I-32 | A | I-57 | A |
| I-8 | A | I-33 | A | I-58 | B |
| I-9 | A | I-34 | A | I-59 | C |
| I-10 | A | I-35 | A | I-60 | C |
| I-11 | A | I-36 | A | I-61 | C |
| I-12 | A | I-37 | A | I-62 | B |
| I-13 | A | I-38 | A | I-63 | C |
| I-14 | A | I-39 | A | I-64 | B |
| I-15 | A | I-40 | A | I-65 | D |
| I-16 | A | I-41 | A | I-66 | D |
| I-17 | A | I-42 | A | I-67 | C |
| I-18 | A | I-43 | A | I-68 | D |
| I-19 | A | I-44 | A | I-69 | D |
| I-20 | A | I-45 | A | I-70 | D |
| I-21 | B | I-46 | B | I-71 | C |
| I-22 | A | I-47 | B | I-72 | B |
| I-23 | A | I-48 | A | I-73 | C |
| I-24 | A | I-49 | A | I-74 | B |
| I-25 | A | I-50 | A | I-75 | D |

[1037]

| 化合物编号 | 活性(% 抑制) |
|-------|----------|
| I-76 | B |
| I-77 | B |
| I-78 | A |
| I-79 | D |
| I-80 | C |
| I-81 | D |
| I-82 | C |
| I-83 | D |
| I-84 | D |
| I-85 | D |
| I-86 | B |
| I-87 | A |
| I-88 | C |
| I-89 | B |
| I-90 | C |
| I-91 | D |
| I-92 | C |
| I-93 | A |
| I-94 | C |
| I-95 | B |
| I-96 | A |

| 化合物编号 | 活性(% 抑制) |
|-------|----------|
| I-97 | A |
| I-98 | C |
| I-99 | C |
| I-100 | D |
| I-101 | B |
| I-102 | B |
| I-103 | C |
| I-104 | C |
| I-105 | B |
| I-106 | B |
| I-107 | B |
| I-108 | C |
| I-109 | B |
| I-110 | A |
| I-111 | A |
| I-112 | D |
| I-113 | C |
| I-114 | B |
| I-115 | D |
| I-116 | A |
| I-117 | A |

| 化合物编号 | 活性(% 抑制) |
|-------|----------|
| I-118 | A |
| I-119 | D |
| I-120 | D |
| I-121 | D |
| I-122 | D |
| I-123 | D |
| I-124 | D |
| I-125 | D |
| I-126 | D |
| I-127 | A |
| I-128 | A |
| I-129 | B |
| I-130 | C |
| I-131 | A |
| I-132 | A |
| I-133 | D |
| I-134 | A |

[1038] 考虑到本公开化合物的变构作用机制,研究了配体刺激影响突变体受体的抑制效力的程度。为此目的,使用定量ELISA-基测定在EGF存在或不存在下检测了H1975细胞中的EGFR磷酸化抑制。在存在和不存在外源性EGF (10 ng/ml)下,本公开的代表性化合物以相似EC₅₀抑制EGFR磷酸化,但显著地,在存在配体时,抑制平衡达到50%。这一现象表明两种受体群:一种在配体刺激后仍对变构抑制剂敏感,另一种(在数量上相等)变得不敏感。已知配体诱导的EGF受体的二聚化引发激酶结构域的不对称相互作用,并且是具有不同抑制剂敏感度的两种受体群的明显潜在来源(Zhang, X., Gureasko, J., Shen, K., Cole, P. A. & Kuriyan, J. "An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor," *Cell* 125, 1137-1149 (2006))。

[1039] 在EGFR不对称二聚体中,“活化物”亚基的C-叶紧密接触“接受者”亚基的N-叶,从而通过将调节性C-螺旋的方向重改为其向内的催化功能位而在接受者中诱导活性构象。在野生型EGFR中,仅接受者亚基被活化。EGFR激酶结构域中的致癌突变即便在不存在配体刺激下也诱导活性构象,因此配体结合的突变体受体的两个亚基预期都是催化活性的。在接受者亚基但非活化物中,C-螺旋的向外位移被不对称二聚体相互作用阻碍。由于突变体受体有利于二聚体形成且甚至在不存在配体下也可以促进二聚化,这一作用可以解释该变

构抑制剂的生化和细胞效力中的明显断裂 (Red Brewer, m. 等人, Mechanism for activation of mutated epidermal growth factor receptors in lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, E3595-3604, doi:10.1073/pnas.1220050110 (2013); Shan, Y. 等人, Oncogenic mutations counteract intrinsic disorder in the EGFR kinase and promote receptor dimerization. *Cell* 149, 860-870, doi:10.1016/j.cell.2012.02.063 (2012))。为了检验这一概念,开发了已知阻挡不对称二聚体相互作用的激酶C-叶中的I941R点突变 (Zhang, X., Gureasko, J., Shen, K., Cole, P. A. & Kuriyan, J., "An allosteric mechanism for activation of the kinase domain of epidermal growth factor receptor," *Cell* 125, 1137-1149 (2006); Cho, J. 等人. "Cetuximab response of lung cancer-derived EGF receptor mutants is associated with asymmetric dimerization," *Cancer Res* 73, 6770-6779, doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-1145 (2013))。L858R/T790M突变体的活性独立于二聚化,并且如所预期的,携带L858R/T790M/I941R三突变型EGFR的Ba/F3细胞在IL-3存在下增殖。作为对我们的假说的支持,二聚化缺失突变体明显对变构抑制剂更敏感。

[1040] 一种治疗抗体,西妥昔单抗,靶向EGF受体的细胞外部分,阻碍配体结合并防止二聚体形成(Goldstein, N. I., Prewett, M., Zuklys, K., Rockwell, P. & Mendelsohn, J., "Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model," *Clin Cancer Res* 1, 1311-1318 (1995); Li, S. 等人, "Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab," *Cancer Cell* 7, 301-311, doi:10.1016/j.ccr.2005.03.003 (2005))。该抗体在临幊上在EGFR-突变型NSCLC中无效,并且在基于细胞的研究中,单独的西妥昔单抗不抑制 L858R/T790M或Del/T790M突变型EGFR,因为它们的活性是独立于二聚化的(Cho, J. 等人, *Cancer Res* 73, 6770-6779, doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-1145 (2013))。

[1041] 表3显示用本公开化合物或组合西妥昔单抗处理的EGFR 亲代Ba/F3细胞株、EGFR L858R/T790M Ba/F3细胞株、EGFR L858R/T790M Ba/F3细胞株、EGFR Del/T790M和Del/T790M Ba/F3细胞株的抑制数据。A表示 $IC_{50} < 0.5 \mu\text{M}$;B表示 IC_{50} 为约 $0.5 \mu\text{M}$ 至约 $1 \mu\text{M}$;C 表示 IC_{50} 约 $1 \mu\text{M}$ 至约 $10 \mu\text{M}$;且D表示 $IC_{50} > 10 \mu\text{M}$ 。

表3:

| 化合物编号 | 亲代 | L858R/T790M | L858R/T790M 西妥昔单抗 | Del/T790M | Del/T790M 西妥昔单抗 |
|-------|----|-------------|----------------------|-----------|--------------------|
| I-65 | D | D | A | D | D |
| I-66 | D | C | A | D | C |
| I-68 | C | C | A | C | C |
| I-69 | C | C | A | C | C |
| I-70 | D | D | A | D | D |
| I-75 | D | D | A | C | C |
| I-79 | D | D | A | D | D |
| I-81 | C | C | A | C | C |
| I-112 | D | C | A | D | D |
| I-113 | D | D | A | D | D |
| I-115 | C | C | A | C | C |
| I-119 | D | D | A | D | D |
| I-120 | C | C | A | C | C |
| I-121 | C | C | A | C | C |
| I-122 | C | C | A | D | D |
| I-126 | - | B | A | - | - |

[1042] 小鼠功效研究

[1044] 如之前描述的生成EGFR-TL (T790M/L858R) 和EGFR-TD (外显子19缺失-T790M) 小鼠(Li, D., Shimamura, T., Ji, H., Chen, L., Haringsma, H.J., McNamara, K., Liang, M.C., Perera, S.A., Zaghloul, S., Borgman, C.L., 等人, “Bronchial and peripheral murine lung carcinomas induced by T790M-L858R mutant EGFR respond to HKI-272 and rapamycin combination therapy,” *Cancer Cell* 12, (2007), 81-93; Zhou等人, *Nature* 2009)。如下简单建立EGFR-L858R;T790M;C797S (“TLCS”) 突变型小鼠群:全长HutLCS cDNA通过定点诱变使用Quickchange定点诱变试剂盒(Agilent Technologies)生成并通过DNA测序进一步验证。如别处所述(Beard, C., Hochedlinger, K., Plath, K., Wutz, A.和Jaenisch, R., “Efficient method to generate single-copy transgenic mice by site-specific integration in embryonic stem cells,” *Genesis* 44, (2006), 23-28),将序列验证的靶载体与FLPe重组质粒一起电穿孔到v6.5 C57BL/6J (雌性) x 129/sv (雄性) 胚胎干细胞(Open Biosystems)中。所得潮霉素抗性的胚胎干克隆经由PCR评估转基因整合。然后,将转基因阳性的胚胎干克隆注射到C57BL/6囊胚中,所得嵌合体与BALB/c WT小鼠配对以确定TLCS转基因的种系传递。TL、TD和TLCS小鼠的后代通过尾DNA的PCR进行基因分型。

[1045] TL和TD小鼠在6周龄时饲喂多西环素食物以分别诱发EGFR TL或TD表达。TLCS小鼠在6周龄时鼻内滴注Ad-Cre (University of Iowa病毒载体核心)以切除loxP位点,激活EGFR TLCS表达。

[1046] 实验动物的所有护理遵循Harvard Medical School/Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) 机构动物护理和使用委员会(IACUC) 指南。所有小鼠圈养在DFCI动物设施中的无病原体环境中并且严格按照实验动物福利办公室所规定的良好动物实践(Good Animal Practice) 处理。

[1047] 体内治疗和MRI肿瘤体积定量

[1048] 在分配到各治疗研究组之前,TL、TD和TLCS小鼠通过MRI监测以定量肺肿瘤负荷。所有治疗小鼠具有等量的初始肿瘤负荷。将本公开的化合物溶于10% NMP (10% 1-甲基-2-吡咯烷酮: 90% PEG-300), 并且通过经口灌胃每天以60 mg/kg给药。西妥昔单抗通过腹膜内注射每三天以1 mg/小鼠给药。在治疗期间每2周重复MRI评估。动物在冠状面和轴平面以呼吸频率门控的1-mm层厚用弛豫增强序列快速采集成像($TR = 2000\text{ ms}$, TE 效应 = 25 ms)。MRI扫描的详细程序已在之前描述 (Li等人, 2007)。使用3维Slicer软件定量肿瘤负荷体积。

[1049] 等同方案

[1050] 本领域技术人员将认识到或能够使用不超过常规的实验确定本文具体描述的具体实施方案的许多等同方案。这些等同方案旨在被包括在以下权利要求的范围内。

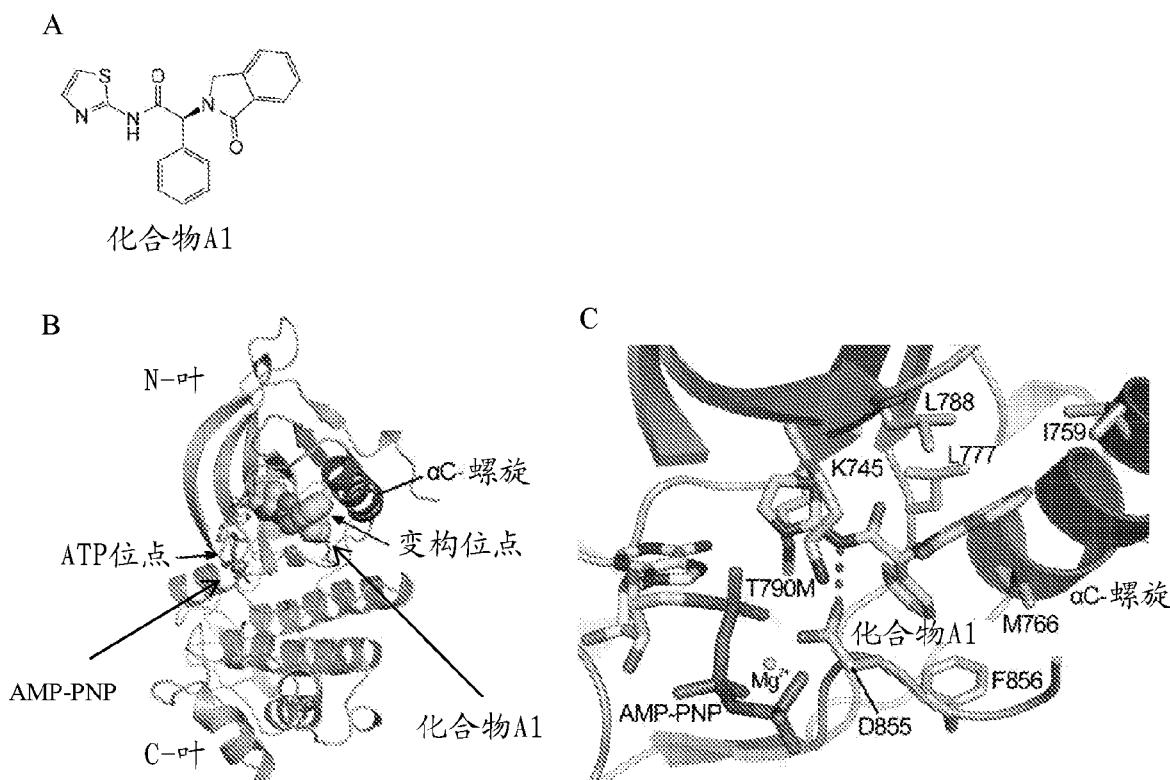


图 1

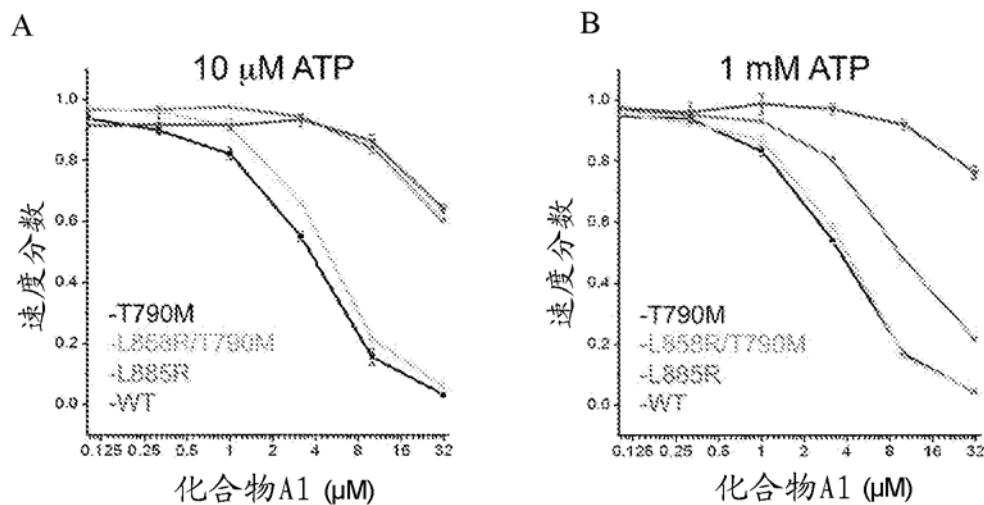


图 2

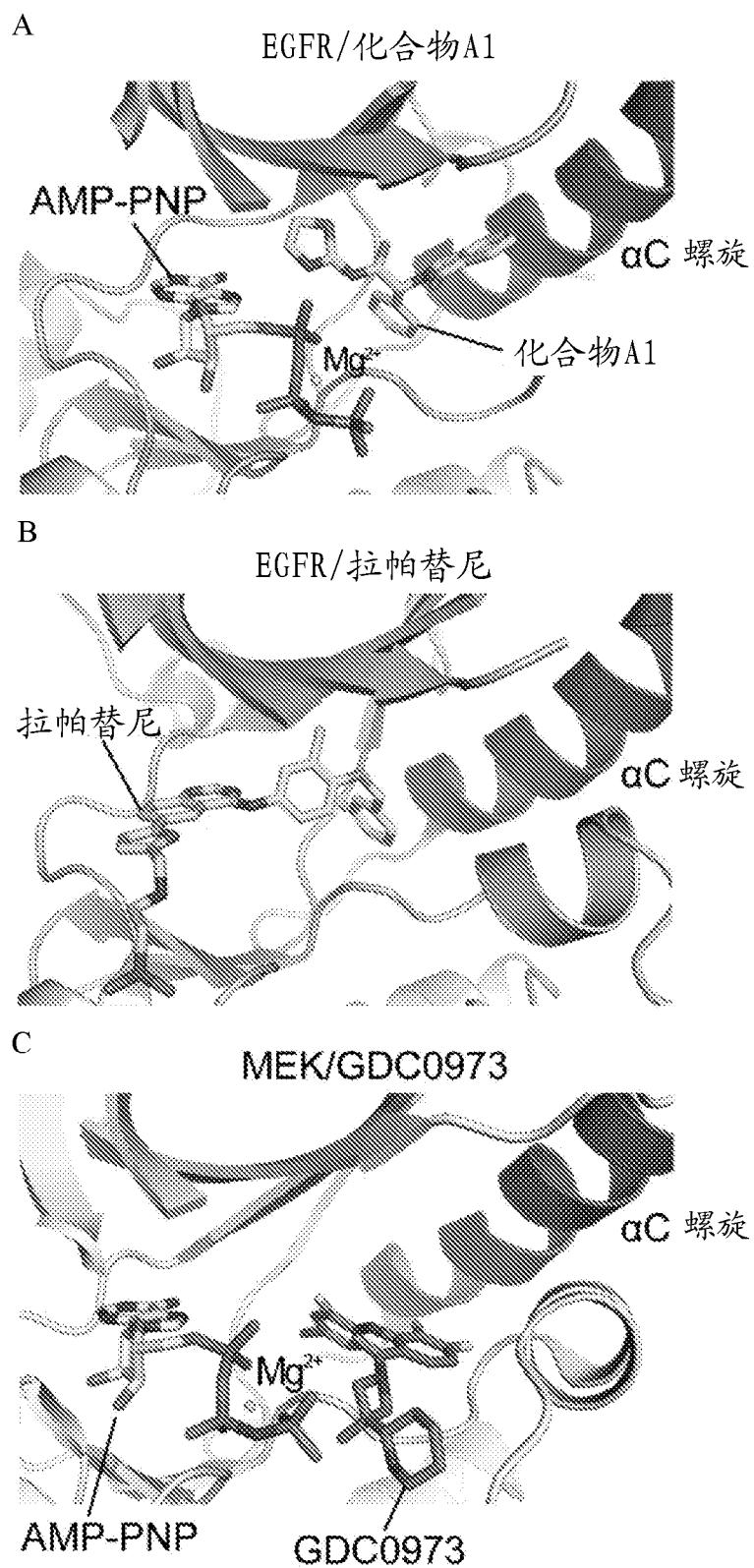


图 3

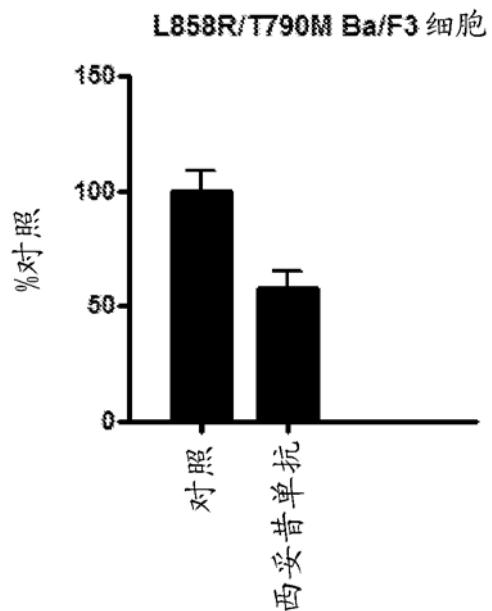
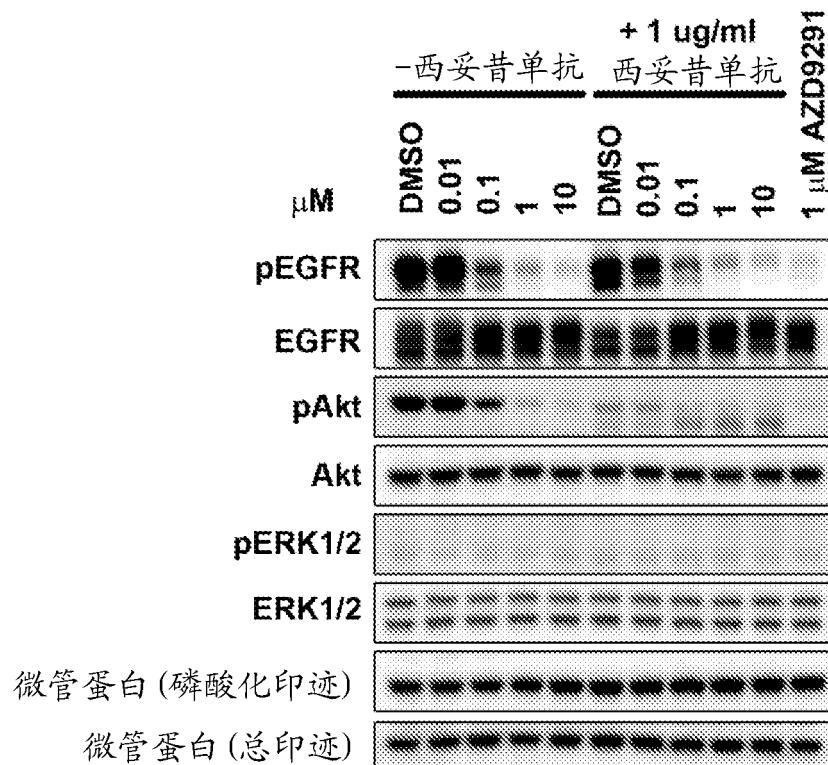


图 4



L858R/T790M Ba/F3 - 8h 处理

图 5