



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114026083 B

(45) 授权公告日 2024.07.09

(21) 申请号 202080045535.4  
 (22) 申请日 2020.04.24  
 (65) 同一申请的已公布的文献号  
 申请公布号 CN 114026083 A  
 (43) 申请公布日 2022.02.08  
 (30) 优先权数据  
 62/838,696 2019.04.25 US  
 (85) PCT国际申请进入国家阶段日  
 2021.12.21  
 (86) PCT国际申请的申请数据  
 PCT/US2020/029849 2020.04.24  
 (87) PCT国际申请的公布数据  
 W02020/219904 EN 2020.10.29  
 (73) 专利权人 德州大学系统董事会  
 地址 美国德克萨斯州  
 (72) 发明人 J·海马赫 J·罗比肖  
 M·尼尔松 P·琼斯 J·克罗斯  
 J·泰鲁夫  
 (74) 专利代理机构 北京市路盛律师事务所  
 11326  
 专利代理人 冯云 李宓

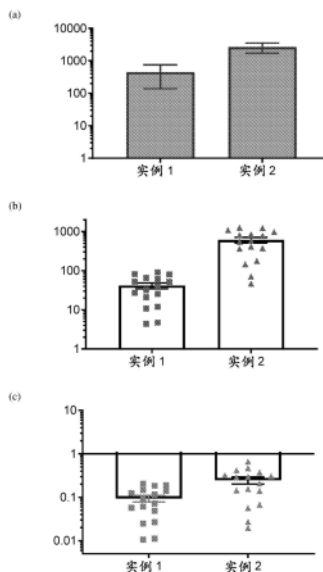
(51) Int.Cl.  
 C07D 401/12 (2006.01)  
 C07D 471/04 (2006.01)  
 C07D 403/12 (2006.01)  
 C07D 413/14 (2006.01)  
 C07D 401/14 (2006.01)  
 A61K 31/4709 (2006.01)  
 A61K 31/519 (2006.01)  
 A61K 31/517 (2006.01)  
 A61K 45/06 (2006.01)  
 A61P 35/00 (2006.01)

(56) 对比文件  
 WO 2019165003 A1, 2019.08.29  
 CN 104513229 A, 2015.04.15  
 CN 101679384 A, 2010.03.24  
 WO 2015154725 A1, 2015.10.15 (续)  
 审查员 刘广宇

权利要求书4页 说明书95页 附图23页

(54) 发明名称  
 酪氨酸激酶的杂环抑制剂

(57) 摘要  
 本披露涉及可用作HER2或EGFR的抑制剂以治疗或预防疾病包括癌症的杂环化合物和方法。



CN 114026083 B

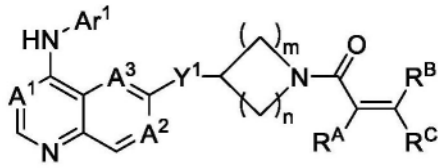
[接上页]

(56) 对比文件

Eunyoung Kim等. Metabolite  
identification of a new tyrosine kinase  
inhibitor, HM781-36B, and a

pharmacokinetic study by liquid  
chromatography/tandem mass  
spectrometry. Rapid Commun. Mass  
Spectrom. .2013, 第27卷第1183-1195页.

1. 一种具有结构式I的化合物



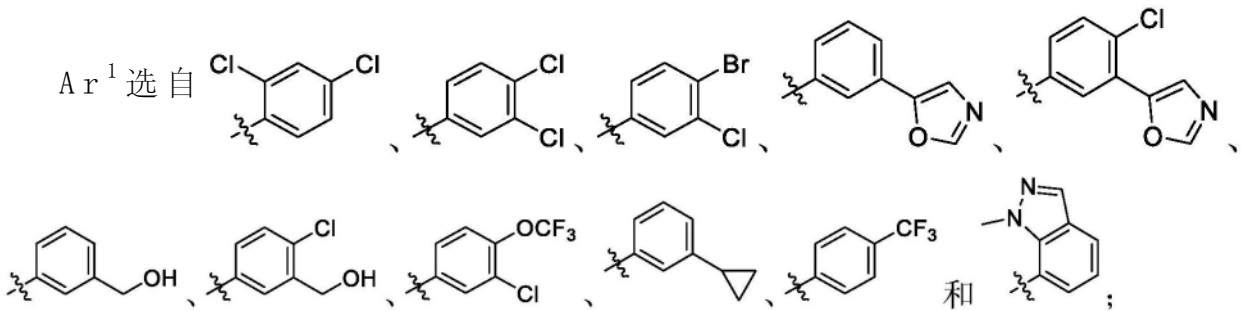
(I)

或其盐,其中:

A<sup>1</sup>是C(CN);

A<sup>2</sup>选自C(R<sup>2</sup>)和N;

A<sup>3</sup>选自C(R<sup>3</sup>)和N;



R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>为H;

R<sup>C</sup>为H;

R<sup>2</sup>为C<sub>1-6</sub>烷氧基;

R<sup>3</sup>为H;

m和n独立地选自1和2;并且

Y<sup>1</sup>是-O-。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中m是1且n是1。

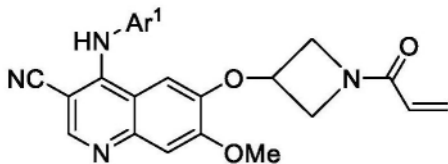
3. 如权利要求1所述的化合物,其中m是2且n是2。

4. 如权利要求1所述的化合物,其中:

A<sup>2</sup>是C(OCH<sub>3</sub>);并且

A<sup>3</sup>是C(H)。

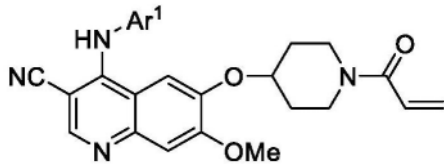
5. 如权利要求1所述的化合物,其具有结构式(VII):



(VII)

或其盐。

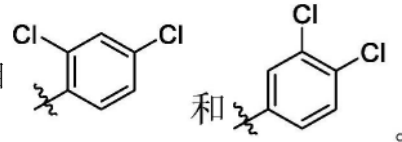
6. 如权利要求1所述的化合物,其具有结构式(VIII):



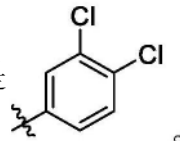
(VIII)

或其盐。

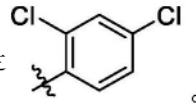
7. 如权利要求5或6所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自



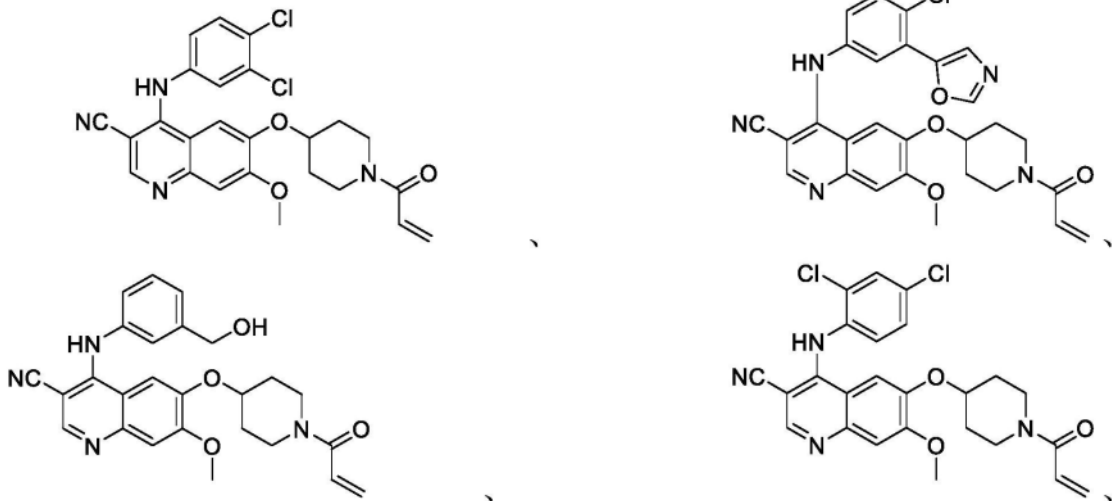
8. 如权利要求7所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是

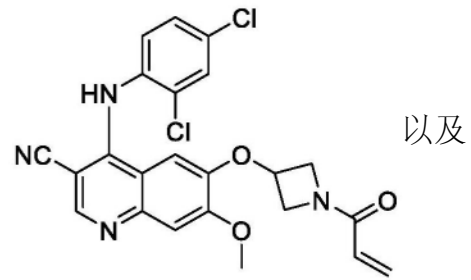
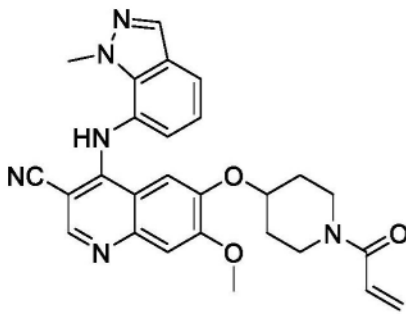
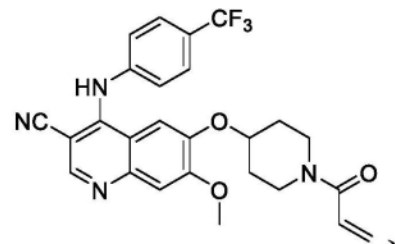
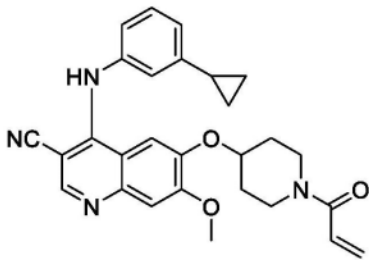
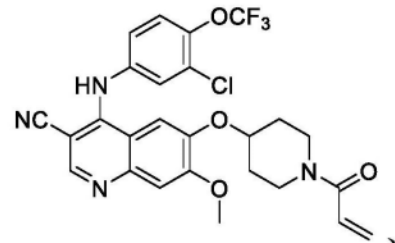
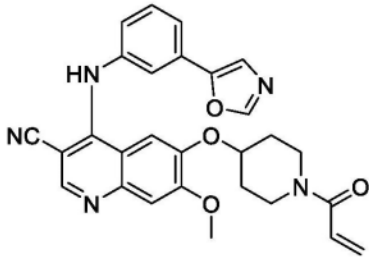
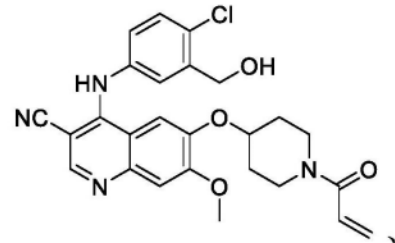
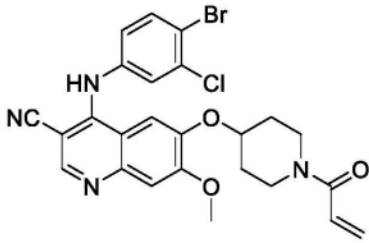


9. 如权利要求7所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是

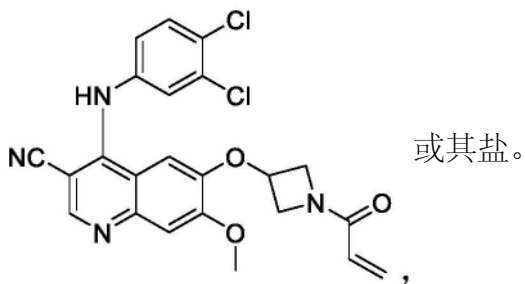


10. 如权利要求1所述的化合物,其选自:

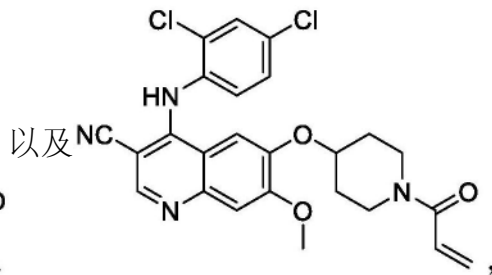
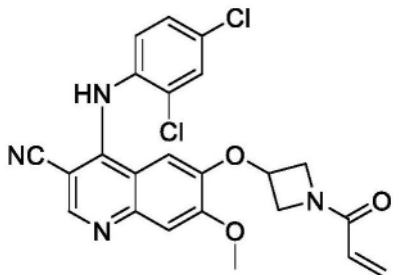




以及



11. 如权利要求10所述的化合物,其选自:



或其盐。

12. 一种药物组合物,其包含如权利要求1-11中任一项所述的化合物连同药学上可接

受的载体。

## 酪氨酸激酶的杂环抑制剂

[0001] 本申请要求2019年4月25日提交的美国临时申请号62/838,696的优先权权益,其披露内容特此通过引用并入,就像完整地写在本文中一样。

[0002] 本文披露了新型杂环化合物和组合物以及其作为药品用于治疗疾病的应用。还提供了抑制人类或动物受试者中酪氨酸激酶活性以治疗疾病(如癌症)的方法。

[0003] 酪氨酸激酶促进酪氨酸的酚羟基的磷酸化,且这种活性常用于调节蛋白质的功能。酪氨酸激酶中的突变疑似造成不受调控的细胞生长,从而导致癌症。因此,酪氨酸激酶抑制剂(TKI)因其抗癌活性而被开发。

[0004] ErbB蛋白质家族(以同源成红细胞白血病病毒癌基因命名)含有四种酪氨酸激酶,结构上与由Stanley Cohen发现的人表皮生长因子受体(EGFR,也称为Her1或ErbB1)相关。已经鉴定EGFR的异常为癌症诱因。ErbB家族还包括HER2(Neu或ErbB2)、HER3(ErbB3)和HER4(ErbB4)。

[0005] 在很多癌症中ErbB受体过表达或突变,这些癌症包括胃癌、结肠癌、直肠癌、头颈癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、肺癌(NSCLC)和脑癌(胶质母细胞瘤)。ErbB受体的过表达和过激活与预后不良、抗药性、癌症转移、以及更低的存活率相关。因此,ErbB受体,尤其是EGFR和HER2已经成为癌症化学疗法的靶标。

[0006] ErbB蛋白质中突变的存在可以影响成功治疗某些癌症的可能性。阿法替尼(afatinib)(GILOTRIF®)(一种指示用于治疗某些NSCLC患者的TKI)抑制WT EGFR和HER2,但不能有效地抑制外显子20突变型EGFR或HER2。类似地,曲妥珠单抗(trastuzumab)(HERCEPTIN®)本身对HER2外显子20插入无效。

[0007] 除了NSCLC以外,还在胃癌、乳腺癌、胶质母细胞瘤、腺样囊性癌、以及多种胃肠小病中也观察到EGFR和HER2外显子20插入。事实上,非肺癌外显子20突变的数量大于肺癌外显子20突变的数量。

[0008] 基于回顾性研究,含有外显子20框内突变(通常是插入)的NSCLC患者对FDA批准的EGFR TKI具有抗性,其中客观响应率大约为4%-8%并且中位无进展生存期(PFS)<2个月。研究表明,外显子20插入具有稳定的EGFR活性构象,并且对目前可用的EGFR TKI缺乏亲和力。其他研究报告了HER2外显子20突变对TKI具有异质性响应,但是尚未确定有效的HER2突变抑制剂。此外,由于野生型(WT)EGFR的脱靶抑制,许多患者对目前可用的靶向EGFR和HER2的药剂(例如阿法替尼、达克替尼(dacomitinib)、以及来那替尼(neratinib))经历剂量限制性毒性。需要针对外显子20突变型EGFR和HER2具有选择活性,但对WT EGFR没有选择活性的其他药剂,以降低靶向药剂的毒性并改善临床结果。因此,开发和鉴定同时靶向EGFR和HER2外显子20突变,以及其他EGFR和HER2激活突变的抑制剂的需求尚未满足。

[0009] 已经发现了新颖的化合物和药物组合物(已经发现其中的某些抑制突变型HER2和EGFR),以及合成和使用这些化合物的方法,这些方法包括用于通过施用这些化合物而治疗患者的由HER2或EGFR介导的疾病的方法。已经发现某些化合物针对HER2和EGFR二者的外显子20插入突变均有效。另外,已经发现某些化合物针对HER2和EGFR的其他突变有效。

**附图说明**

[0010] 图1示出了对于示例化合物1和2而言的针对(a) WT EGFR (+10ng/mL EGF) 和(b) HER2突变体的 $IC_{50}$ 值(nM), 以及(c)对HER2突变体(相比于WT EGFR)的选择性指数。

[0011] 图2示出了对于示例化合物3和4而言的针对(a) WT EGFR (+10ng/mL EGF) 和(b) EGFR外显子20突变体的 $IC_{50}$ 值(nM), 以及(c)EGFR外显子20突变体优于WT EGFR的选择性指数。

[0012] 图3示出了对于示例化合物5而言的针对(a) WT EGFR (+10ng/mL EGF), 和(b) (i) EGFR外显子20和(ii)HER2突变体的 $IC_{50}$ 值(nM), 以及(c)对于(i)EGFR外显子20和(ii)HER2突变体的选择性指数。

[0013] 图4示出了对于示例化合物6而言的针对(a) WT EGFR (+10ng/mL EGF), 和(b) (i) EGFR外显子20和(ii)HER2突变体的 $IC_{50}$ 值(nM), 以及(c)对于(i)EGFR外显子20和(ii)HER2突变体的选择性指数。

[0014] 图5示出了用示例化合物6处理(a) EGFR H773insNPH PDX和(b) Y772dupYVMA PDX植入的小鼠后, 按天对肿瘤体积( $mm^3$ )的影响。(i)和(iv)媒介物(ii)6(2.5mg/kg) (iii)6(5mg/kg) (v)6(7.5mg/kg) (vi)6(5mg/kg)。

[0015] 图6示出了用示例化合物6处理EGFR H773insNPH PDX植入的小鼠后, (a) 肿瘤体积和(b) 小鼠体重的变化百分比。(i) 媒介物(ii)6(2.5mg/kg) (iii)6(5mg/kg)。

[0016] 图7示出了用(i) 10mpk、(ii) 20mpk、(iii) 40mpk、以及(iv) 60mpk剂量的示例化合物4处理EGFR S768dupSVD(实线条)和HER2Y772dupYVMA(阴影条)PDX植入的小鼠后, 在(a) 第3天, 和(b) 第10天时肿瘤体积的变化百分比。

[0017] 图8示出了用(i) 10mpk、(ii) 20mpk、(iii) 40mpk、以及(iv) 60mpk剂量的示例化合物4处理EGFR S768dupSVD和HER2 Y772dupYVMA PDX植入的小鼠后, 在(a) 第3天, 和(b) 第10天时小鼠体重的变化百分比。

[0018] 图9示出了用示例化合物1处理(a) EGFR H773insNPH和(b) EGFR S768dupSVD PDX植入的小鼠后, 按天对PDX肿瘤体积( $mm^3$ )的影响。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼(poziotinib) 1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 1 30mpk(v) 1 40mpk。

[0019] 图10示出了用示例化合物1处理(a) EGFR H773insNPH(第28天), 和(b) EGFR S768dupSVD(第17天)PDX植入的小鼠后, PDX肿瘤体积的变化百分比。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 1 30mpk(v) 1 40mpk。

[0020] 图11示出了用示例化合物1处理(a) EGFR H773insNPH(第28天), 和(b) EGFR S768dupSVD(第17天)PDX植入的小鼠后, 小鼠体重的变化百分比。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 130mpk(v) 1 40mpk, 虚线=安乐死。

[0021] 图12示出了用示例化合物1(与或不与T-DM1共施用)处理HER2 Y772dupYVMA PDX植入的小鼠后, 按天对PDX肿瘤体积( $mm^3$ )的影响。(a) (i) 媒介物(ii) 波奇替尼2.5mpk(iii) 1 30mpk (iv) 1 50mpk (v) 1 75mpk (b) (i) 媒介物(ii) 波奇替尼2.5mpk (iii) T-DM1 10mpk (iv) 1 30mpk (v) 1+T-DM1。

[0022] 图13示出了用示例化合物1处理HER2 Y772dupYVMA PDX植入的小鼠后, (a) PDX肿瘤体积和(b) 小鼠体重在第21天时的变化百分比。(i) 波奇替尼2.5mpk (ii) 1 30mpk (iii) 1 50mpk (iv) 1 75mpk; 虚线=安乐死。

[0023] 图14示出了用示例化合物1(与和与T-DM1共施用)处理HER2 Y772dupYVMA PDX植入的小鼠后, (a) 和 (b) PDX肿瘤体积, 以及 (c) 小鼠体重的变化百分比。(a) 第23天,  $p=0.02$ , (i) T-DM1 10mpk, CR=3/8(ii) 1+T-DM1, CR=6/6; (b) 第39天,  $p=0.0031$ , (i) T-DM1 10mpk(ii) 1+T-DM1; (c) 第39天; (i) T-DM1 10mpk(ii) 1+T-DM1, 虚线=安乐死。

[0024] 图15示出了用示例化合物4处理 (a) EGFR H773insNPH和 (b) EGFR S768dupSVD PDX植入的小鼠后, 按天的PDX肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )的变化。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 4 80mpk(v) 4 120mpk。

[0025] 图16示出了用示例化合物4处理 (a) EGFR H773insNPH(第28天), 和 (b) EGFR S768dupSVD(第15天)PDX植入的小鼠后, PDX肿瘤体积的变化百分比。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 4 80mpk(v) 4 120mpk。

[0026] 图17示出了用示例化合物4处理 (a) EGFR H773insNPH(第28天), 和 (b) EGFR S768dupSVD(第15天)PDX植入的小鼠后, 小鼠体重的变化百分比。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 4 80mpk(v) 4 120mpk, 虚线=安乐死。

[0027] 图18示出了用示例化合物13处理 (a) EGFR H773insNPH和 (b) EGFR S768dupSVD PDX植入的小鼠后, 按天的PDX肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )的变化。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 13 75mpk(v) 13 150mpk。

[0028] 图19示出了用示例化合物13处理 (a) EGFR H773insNPH和 (b) EGFR S768dupSVD PDX植入的小鼠后, 在第15天时PDX肿瘤体积的变化百分比。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 1375mpk(v) 13 150mpk。

[0029] 图20示出了用示例化合物13处理 (a) EGFR H773insNPH和 (b) EGFR S768dupSVD PDX植入的小鼠后, 在第15天时小鼠体重的变化百分比。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼1mpk(iii) 波奇替尼2.5mpk(iv) 13 75mpk(v) 13 150mpk, 虚线=安乐死。

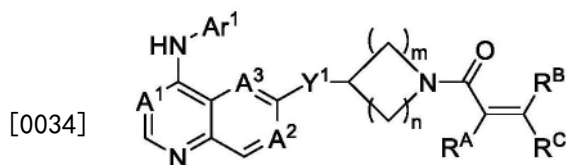
[0030] 图21示出了用示例化合物4和13处理HER2 Y772dupYVMA PDX植入的小鼠后, (a) 按天的PDX肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )的变化、(b) PDX肿瘤体积的变化百分比(第15天)和(c) 小鼠体重的变化百分比(第15天)。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼2.5mpk(iii) 4 80mpk(iv) 13 150mpk。

[0031] 图22示出了用示例化合物100和101处理EGFR S768dupSVD PDX植入的小鼠后, 按天的PDX肿瘤体积( $\text{mm}^3$ )的变化。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼2.5mpk(iii) 奥希替尼(osimertinib)5mpk(iv) 奥希替尼25mpk(v) 100 100mpk(vi) 101 100mpk。

[0032] 图23示出了用示例化合物100和101处理EGFR S768dupSVD PDX植入的小鼠后, (a) PDX肿瘤体积的变化百分比(第21天)和(b) 小鼠体重的变化百分比(第21天)。(i) 媒介物(ii) 波奇替尼2.5mpk(iii) 奥希替尼5mpk(iv) 奥希替尼25mpk(v) 100 100mpk(vi) 101 100mpk; (b) (ii) 最低两个符号=安乐死。

## 具体实施方式

[0033] 本文提供了实施例1:一种具有结构式(I)的化合物:



(I)

[0035] 或其盐,其中:

[0036] A<sup>1</sup>选自C(R<sup>1</sup>)和N;

[0037] A<sup>2</sup>选自C(R<sup>2</sup>)和N;

[0038] A<sup>3</sup>选自C(R<sup>3</sup>)和N;

[0039] Ar<sup>1</sup>选自芳基和杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代;

[0040] R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>独立地选自H和烷基;

[0041] R<sup>C</sup>选自H、CH<sub>3</sub>以及CH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;

[0042] R<sup>1</sup>选自卤代、-CN、-OR<sup>6</sup>、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、-COOR<sup>8</sup>以及-CONR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;

[0043] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自H、烷基以及烷氧基;

[0044] 每个R<sup>4</sup>独立地选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基以及杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代;

[0045] 每个R<sup>5</sup>独立地选自卤代、-CN、-OR<sup>11</sup>、-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>、-COOR<sup>13</sup>以及-CONR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

[0046] 每个R<sup>6</sup>、R<sup>7a</sup>和R<sup>7b</sup>独立地选自H、烷基、卤代烷基以及C(=O)烷基;

[0047] 每个R<sup>8</sup>、R<sup>9a</sup>以及R<sup>9b</sup>独立地选自H和烷基;

[0048] 每个R<sup>10</sup>独立地选自卤代、羟基以及烷氧基;

[0049] 每个R<sup>11</sup>、R<sup>12a</sup>以及R<sup>12b</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基以及C(=O)C<sub>1-6</sub>烷基;

[0050] 每个R<sup>13</sup>、R<sup>14a</sup>以及R<sup>14b</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0051] R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基,

[0052] 或R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>,与它们二者所附接的氮一起组合形成5-7元杂环烷基;

[0053] m和n独立地选自1、2和3;并且

[0054] Y<sup>1</sup>选自-NH-和-O-。

[0055] 本文披露的某些化合物可以具有有用的HER2抑制活性,并且可以用于HER2起着积极作用的疾病或病症的治疗或预防中。因此,在广义上,某些实施例还提供了包含一种或多种本文披露的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物,以及制备和使用这些化合物和组合物的方法。某些实施例提供了用于抑制HER2的方法。某些实施例提供了对HER2的某些突变体形式(相比于野生型(WT)EGFR)抑制的选择性。其他实施例提供了用于治疗需要这种治疗的患者的HER2介导的障碍的方法,这些方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据本披露的化合物或组合物。还提供了本文披露的某些化合物用于在制造用于通过抑制HER2而改善的疾病或病症的治疗的药物中使用的用途。

[0056] 本文披露的某些化合物可以具有有用的EGFR抑制活性,并且可以用于EGFR起着积极作用的疾病或病症的治疗或预防中。因此,在广义上,某些实施例还提供了包含一种或多种本文披露的化合物以及药学上可接受的载体的药物组合物,以及制备和使用这些化合物和组合物的方法。某些实施例提供了用于抑制EGFR的方法。某些实施例提供了对EGFR的某

些突变体形式(相比于野生型(WT) EGFR) 抑制的选择性。其他实施例提供了用于治疗需要这种治疗的患者的EGFR介导的障碍的方法, 这些方法包括向所述患者施用治疗有效量的根据本披露的化合物或组合物。还提供了本文披露的某些化合物用于在制造用于通过抑制EGFR而改善的疾病或病症的治疗的药物中使用的用途。

[0057] 还提供了以下实施例:

[0058] 实施例2: 如实施例1所述的化合物, 其中:

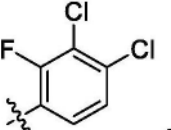
[0059] 如果m是2且n是2,

[0060] 且 $A^1$ 是 $C(R^1)$ ,  $A^2$ 是 $C(R^2)$ ,  $A^3$ 是 $C(R^3)$ ,

[0061] 且 $R^1$ 是CN,  $R^2$ 是 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基, 并且 $R^3$ 是H,

[0062] 那么 $Ar^1$ 不是 。

[0063] 实施例3: 如实施例1所述的化合物, 其中:

[0064] 如果 $A^1$ 是 $C(CN)$ , m是2且n是2, 那么 $Ar^1$ 不是 。

[0065] 实施例4: 如实施例1-3中任一项所述的化合物, 其中 $A^1$ 是 $C(R^1)$ 。

[0066] 实施例5: 如实施例4所述的化合物, 其中 $R^1$ 是-CN。

[0067] 实施例6: 如实施例4所述的化合物, 其中 $R^1$ 选自- $OR^6$ 和- $NR^{7a}R^{7b}$ 。

[0068] 实施例7: 如实施例6所述的化合物, 其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是H。

[0069] 实施例8: 如实施例6所述的化合物, 其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是烷基。

[0070] 实施例9: 如实施例6所述的化合物, 其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是 $C(=O)$  烷基。

[0071] 实施例10: 如实施例6-9中任一项所述的化合物, 其中 $R^1$ 是- $OR^6$ 。

[0072] 实施例11: 如实施例6-9中任一项所述的化合物, 其中 $R^1$ 是- $NR^{7a}R^{7b}$ 。

[0073] 实施例12: 如实施例4所述的化合物, 其中 $R^1$ 选自- $COOR^8$ 和- $CONR^{9a}R^{9b}$ 。

[0074] 实施例13: 如实施例12所述的化合物, 其中每个 $R^8$ 、 $R^{9a}$ 以及 $R^{9b}$ 是H。

[0075] 实施例14: 如实施例12所述的化合物, 其中每个 $R^8$ 、 $R^{9a}$ 以及 $R^{9b}$ 是烷基。

[0076] 实施例15: 如实施例12-14中任一项所述的化合物, 其中 $R^1$ 是- $COOR^8$ 。

[0077] 实施例16: 如实施例12-14中任一项所述的化合物, 其中 $R^1$ 是- $CONR^{9a}R^{9b}$ 。

[0078] 实施例17: 如实施例1和2中任一项所述的化合物, 其中 $A^1$ 是N。

[0079] 实施例18: 如实施例1-17中任一项所述的化合物, 其中 $A^2$ 是 $C(R^2)$ 。

[0080] 实施例19: 如实施例18所述的化合物, 其中 $R^2$ 是烷基。

[0081] 实施例20: 如实施例19所述的化合物, 其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。

[0082] 实施例21: 如实施例20所述的化合物, 其中 $R^2$ 是甲基。

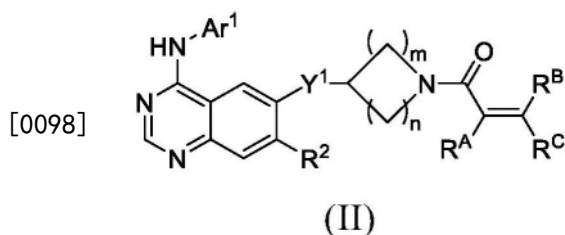
[0083] 实施例22: 如实施例18所述的化合物, 其中 $R^2$ 是烷氧基。

[0084] 实施例23: 如实施例22所述的化合物, 其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷氧基。

[0085] 实施例24: 如实施例23所述的化合物, 其中 $R^2$ 是甲氧基。

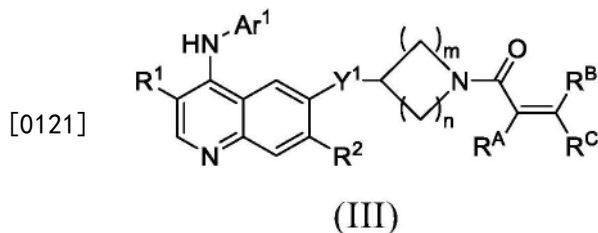
[0086] 实施例25: 如实施例18所述的化合物, 其中 $R^2$ 是H。

- [0087] 实施例26:如实施例1-17中任一项所述的化合物,其中A<sup>2</sup>是N。  
 [0088] 实施例27:如实施例1-26中任一项所述的化合物,其中A<sup>3</sup>是C(R<sup>3</sup>)。  
 [0089] 实施例28:如实施例27所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是烷基。  
 [0090] 实施例29:如实施例28所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。  
 [0091] 实施例30:如实施例29所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是甲基。  
 [0092] 实施例31:如实施例27所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是烷氧基。  
 [0093] 实施例32:如实施例31所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基。  
 [0094] 实施例33:如实施例32所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是甲氧基。  
 [0095] 实施例34:如实施例27所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是H。  
 [0096] 实施例35:如实施例1-26中任一项所述的化合物,其中A<sup>3</sup>是N。  
 [0097] 还提供了实施例36:一种具有结构式(II)的化合物:



- [0099] 或其盐,其中:  
 [0100] Ar<sup>1</sup>选自芳基和杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代;  
 [0101] R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>独立地选自H和烷基;  
 [0102] R<sup>C</sup>选自H、CH<sub>3</sub>以及CH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>;  
 [0103] R<sup>2</sup>选自H、烷基以及烷氧基;  
 [0104] 每个R<sup>4</sup>独立地选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基以及杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代;  
 [0105] 每个R<sup>5</sup>独立地选自卤代、-CN、-OR<sup>11</sup>、-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>、-COOR<sup>13</sup>以及-CONR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;  
 [0106] 每个R<sup>10</sup>独立地选自卤代、羟基以及烷氧基;  
 [0107] 每个R<sup>11</sup>、R<sup>12a</sup>以及R<sup>12b</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基以及C(=O)C<sub>1-6</sub>烷基;  
 [0108] 每个R<sup>13</sup>、R<sup>14a</sup>以及R<sup>14b</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基;  
 [0109] R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基,  
 [0110] 或R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>,与它们二者所附接的氮一起组合形成5-7元杂环烷基;  
 [0111] m和n独立地选自1、2和3;并且  
 [0112] Y<sup>1</sup>选自-NH-和-O-。  
 [0113] 实施例37:如实施例36所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是烷基。  
 [0114] 实施例38:如实施例37所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。  
 [0115] 实施例39:如实施例38所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是甲基。  
 [0116] 实施例40:如实施例36所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是烷氧基。  
 [0117] 实施例41:如实施例40所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基。  
 [0118] 实施例42:如实施例41所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是甲氧基。  
 [0119] 实施例43:如实施例36所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是H。

[0120] 还提供了实施例44:一种具有结构式(III)的化合物:



[0122] 或其盐,其中:

[0123]  $Ar^1$ 选自芳基和杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个 $R^4$ 基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个 $R^5$ 基团取代;

[0124]  $R^A$ 和 $R^B$ 独立地选自H和烷基;

[0125]  $R^C$ 选自H、 $CH_3$ 以及 $CH_2NR^{15}R^{16}$ ;

[0126]  $R^1$ 选自卤代、-CN、-OR<sup>6</sup>、-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>、-COOR<sup>8</sup>以及-CONR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>;

[0127]  $R^2$ 选自H、烷基以及烷氧基;

[0128] 每个 $R^4$ 独立地选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基以及杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个 $R^{10}$ 基团取代;

[0129] 每个 $R^5$ 独立地选自卤代、-CN、-OR<sup>11</sup>、-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>、-COOR<sup>13</sup>以及-CONR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

[0130] 每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 和 $R^{7b}$ 独立地选自H、烷基、卤代烷基以及C(=O)烷基;

[0131] 每个 $R^8$ 、 $R^{9a}$ 以及 $R^{9b}$ 独立地选自H和烷基;

[0132] 每个 $R^{10}$ 独立地选自卤代、羟基以及烷氧基;

[0133] 每个 $R^{11}$ 、 $R^{12a}$ 以及 $R^{12b}$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基以及C(=O) $C_{1-6}$ 烷基;

[0134] 每个 $R^{13}$ 、 $R^{14a}$ 以及 $R^{14b}$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0135]  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基,

[0136] 或 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ ,与它们二者所附接的氮一起组合形成5-7元杂环烷基;

[0137] m和n独立地选自1、2和3;并且

[0138]  $Y^1$ 选自-NH-和-O-。

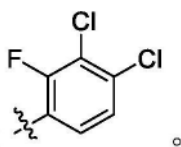
[0139] 实施例45:如实施例44所述的化合物,其中:

[0140] 如果m是2且n是2,

[0141] 且 $A^1$ 是C( $R^1$ ), $A^2$ 是C( $R^2$ ), $A^3$ 是C( $R^3$ ),

[0142] 且 $R^1$ 是CN, $R^2$ 是 $C_1-C_2$ 烷氧基,并且 $R^3$ 是H,

[0143] 那么 $Ar^1$ 不是



[0144] 实施例46:如实施例44和45中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是-CN。

[0145] 实施例47:如实施例44和45中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 选自-OR<sup>6</sup>以及-NR<sup>7a</sup>R<sup>7b</sup>。

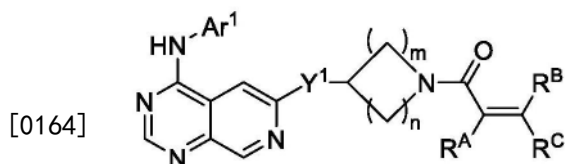
[0146] 实施例48:如实施例47所述的化合物,其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是H。

[0147] 实施例49:如实施例47所述的化合物,其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是烷基。

[0148] 实施例50:如实施例47所述的化合物,其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是C(=O)烷基。

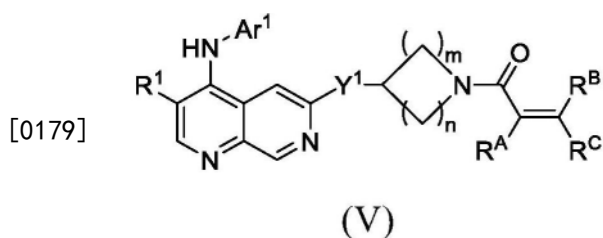
[0149] 实施例51:如实施例47-50中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是-OR<sup>6</sup>。

- [0150] 实施例52:如实施例47-50中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是 $-NR^{7a}R^{7b}$ 。
- [0151] 实施例53:如实施例44和45中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 选自 $-COOR^8$ 和 $-CONR^{9a}R^{9b}$ 。
- [0152] 实施例54:如实施例53所述的化合物,其中每个 $R^8$ 、 $R^{9a}$ 以及 $R^{9b}$ 是H。
- [0153] 实施例55:如实施例53所述的化合物,其中每个 $R^8$ 、 $R^{9a}$ 以及 $R^{9b}$ 是烷基。
- [0154] 实施例56:如实施例53-55中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是 $-COOR^8$ 。
- [0155] 实施例57:如实施例53-55中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是 $-CONR^{9a}R^{9b}$ 。
- [0156] 实施例58:如实施例44-57中任一项所述的化合物,其中 $R^2$ 是烷基。
- [0157] 实施例59:如实施例58所述的化合物,其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基。
- [0158] 实施例60:如实施例59所述的化合物,其中 $R^2$ 是甲基。
- [0159] 实施例61:如实施例44-57中任一项所述的化合物,其中 $R^2$ 是烷氧基。
- [0160] 实施例62:如实施例61所述的化合物,其中 $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷氧基。
- [0161] 实施例63:如实施例62所述的化合物,其中 $R^2$ 是甲氧基。
- [0162] 实施例64:如实施例44-57中任一项所述的化合物,其中 $R^2$ 是H。
- [0163] 还提供了实施例65:一种具有结构式(IV)的化合物:



(IV)

- [0165] 或其盐,其中:
- [0166]  $Ar^1$ 选自芳基和杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个 $R^4$ 基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个 $R^5$ 基团取代;
- [0167]  $R^A$ 和 $R^B$ 独立地选自H和烷基;
- [0168]  $R^C$ 选自H、 $CH_3$ 以及 $CH_2NR^{15}R^{16}$ ;
- [0169] 每个 $R^4$ 独立地选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基以及杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个 $R^{10}$ 基团取代;
- [0170] 每个 $R^5$ 独立地选自卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12a}R^{12b}$ 、 $-COOR^{13}$ 以及 $-CONR^{14a}R^{14b}$ ;
- [0171] 每个 $R^{10}$ 独立地选自卤代、羟基以及烷氧基;
- [0172] 每个 $R^{11}$ 、 $R^{12a}$ 以及 $R^{12b}$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基以及 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基;
- [0173] 每个 $R^{13}$ 、 $R^{14a}$ 以及 $R^{14b}$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0174]  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基,
- [0175] 或 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ ,与它们二者所附接的氮一起组合形成5-7元杂环烷基;
- [0176]  $m$ 和 $n$ 独立地选自1、2和3;并且
- [0177]  $Y^1$ 选自 $-NH-$ 和 $-O-$ 。
- [0178] 还提供了实施例66:一种具有结构式(V)的化合物:



[0180] 或其盐,其中:

[0181]  $Ar^1$ 选自芳基和杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个 $R^4$ 基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个 $R^5$ 基团取代;

[0182]  $R^A$ 和 $R^B$ 独立地选自H和烷基;

[0183]  $R^C$ 选自H、 $CH_3$ 以及 $CH_2NR^{15}R^{16}$ ;

[0184]  $R^1$ 选自卤代、 $-CN$ 、 $-OR^6$ 、 $-NR^{7a}R^{7b}$ 、 $-COOR^8$ 以及 $-CONR^{9a}R^{9b}$ ;

[0185]  $R^2$ 选自H、烷基以及烷氧基;

[0186] 每个 $R^4$ 独立地选自烷基、卤代烷基、环烷基、杂环烷基、芳基以及杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个 $R^{10}$ 基团取代;

[0187] 每个 $R^5$ 独立地选自卤代、 $-CN$ 、 $-OR^{11}$ 、 $-NR^{12a}R^{12b}$ 、 $-COOR^{13}$ 以及 $-CONR^{14a}R^{14b}$ ;

[0188] 每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 和 $R^{7b}$ 独立地选自H、烷基、卤代烷基以及 $C(=O)$ 烷基;

[0189] 每个 $R^8$ 、 $R^{9a}$ 以及 $R^{9b}$ 独立地选自H和烷基;

[0190] 每个 $R^{10}$ 独立地选自卤代、羟基以及烷氧基;

[0191] 每个 $R^{11}$ 、 $R^{12a}$ 以及 $R^{12b}$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基以及 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基;

[0192] 每个 $R^{13}$ 、 $R^{14a}$ 以及 $R^{14b}$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0193]  $R^{15}$ 和 $R^{16}$ 独立地选自H和 $C_{1-6}$ 烷基,

[0194] 或 $R^{15}$ 和 $R^{16}$ ,与它们二者所附接的氮一起组合形成5-7元杂环烷基;

[0195]  $m$ 和 $n$ 独立地选自1、2和3;并且

[0196]  $Y^1$ 选自 $-NH-$ 和 $-O-$ 。

[0197] 实施例67:如实施例66所述的化合物,其中 $R^1$ 是 $-CN$ 。

[0198] 实施例68:如实施例66所述的化合物,其中 $R^1$ 选自 $-OR^6$ 和 $-NR^{7a}R^{7b}$ 。

[0199] 实施例69:如实施例68所述的化合物,其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是H。

[0200] 实施例70:如实施例68所述的化合物,其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是烷基。

[0201] 实施例71:如实施例68所述的化合物,其中每个 $R^6$ 、 $R^{7a}$ 以及 $R^{7b}$ 是 $C(=O)$ 烷基。

[0202] 实施例72:如实施例68-71中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是 $-OR^6$ 。

[0203] 实施例73:如实施例68-71中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是 $-NR^{7a}R^{7b}$ 。

[0204] 实施例74:如实施例66所述的化合物,其中 $R^1$ 选自 $-COOR^8$ 和 $-CONR^{9a}R^{9b}$ 。

[0205] 实施例75:如实施例74所述的化合物,其中每个 $R^8$ 、 $R^{9a}$ 以及 $R^{9b}$ 是H。

[0206] 实施例76:如实施例74所述的化合物,其中每个 $R^8$ 、 $R^{9a}$ 以及 $R^{9b}$ 是烷基。

[0207] 实施例77:如实施例74-76中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是 $-COOR^8$ 。

[0208] 实施例78:如实施例74-76中任一项所述的化合物,其中 $R^1$ 是 $-CONR^{9a}R^{9b}$ 。

[0209] 还提供了以下实施例:

[0210] 实施例79:如实施例1-78中任一项所述的化合物,其中 $Ar^1$ 选自苯基和单环杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个 $R^4$ 基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三

个R<sup>5</sup>基团取代。

[0211] 实施例80:如实施例79所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自苯基和单环6元杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0212] 实施例81:如实施例80所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基以及吡嗪基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0213] 实施例82:如实施例81所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是苯基,并且任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0214] 实施例83:如实施例81所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自吡啶基、嘧啶基、哒嗪基以及吡嗪基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0215] 实施例84:如实施例83所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是吡啶基,并且任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0216] 实施例85:如实施例83所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自嘧啶基、哒嗪基以及吡嗪基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0217] 实施例86:如实施例1-78中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自萘基和二环杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0218] 实施例87:如实施例86所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是二环杂芳基,并且任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0219] 实施例88:如实施例87所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是二环10元杂芳基,并且任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0220] 实施例89:如实施例88所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自喹啉基和异喹啉基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0221] 实施例90:如实施例87所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是二环9元杂芳基,并且任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0222] 实施例91:如实施例90所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自吲哚基、苯并咪唑基、苯并吡咯基、苯并噁唑基以及苯并异噁唑基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0223] 实施例92:如实施例91所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自吲哚基、苯并咪唑基以及苯并吡咯基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代,并且其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

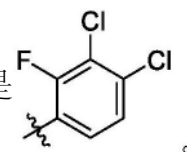
[0224] 实施例93:如实施例1-92中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>任选地被一个R<sup>4</sup>基团取代。

[0225] 实施例94:如实施例1-92中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>被一个或两个R<sup>4</sup>基团取代。

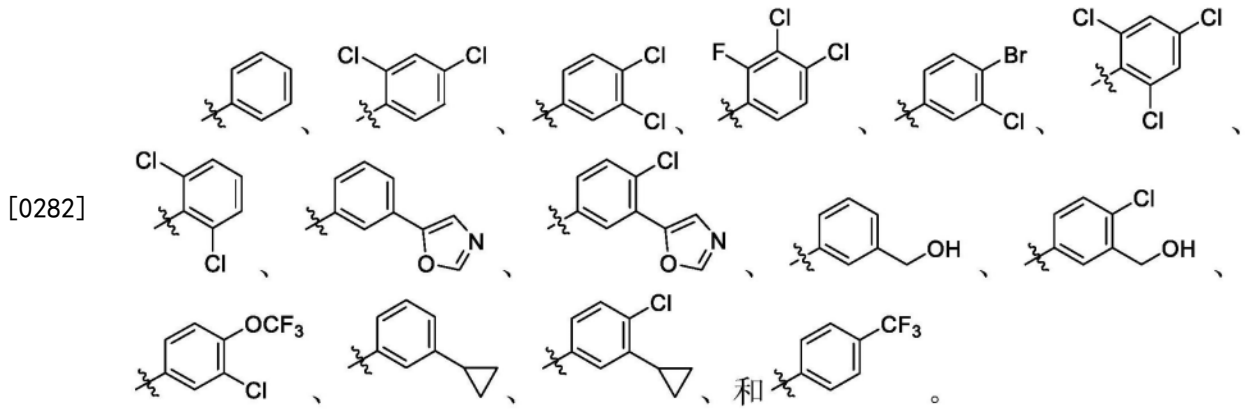
- [0226] 实施例95:如实施例94所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>被一个R<sup>4</sup>基团取代。
- [0227] 实施例96:如实施例94所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>被两个R<sup>4</sup>基团取代。
- [0228] 实施例97:如实施例1-96中任一项所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>独立地选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、4元至7元杂环烷基、C<sub>6-10</sub>芳基以及6元至10元杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0229] 实施例98:如实施例97所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是C<sub>3-7</sub>环烷基,并且任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0230] 实施例99:如实施例97所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基,并且任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0231] 实施例100:如实施例97所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基,并且任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0232] 实施例101:如实施例97所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>独立地选自C<sub>3-7</sub>环烷基和4元至7元杂环烷基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0233] 实施例102:如实施例97所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>独立地选自C<sub>6-10</sub>芳基和6元至10元杂芳基,其中任一个任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0234] 实施例103:如实施例102所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是6元至10元杂芳基并且任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0235] 实施例104:如实施例103所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是单环5元至7元杂芳基并且任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0236] 实施例105:如实施例104所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>选自吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、噁唑基以及异噁唑基,并且任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0237] 实施例106:如实施例105所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是噁唑基并且任选地被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0238] 实施例107:如实施例1-106中任一项所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>任选地被一个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0239] 实施例108:如实施例1-106中任一项所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>被一个或两个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0240] 实施例109:如实施例108所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>被一个R<sup>10</sup>基团取代。
- [0241] 实施例110:如实施例1-109中任一项所述的化合物,其中R<sup>10</sup>是卤代。
- [0242] 实施例111:如实施例1-109中任一项所述的化合物,其中R<sup>10</sup>是羟基。
- [0243] 实施例112:如实施例1-109中任一项所述的化合物,其中R<sup>10</sup>是烷氧基。
- [0244] 实施例113:如实施例112所述的化合物,其中R<sup>10</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基。
- [0245] 实施例114:如实施例107所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>不被R<sup>10</sup>基团取代。
- [0246] 实施例115:如实施例98所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是环丙基。
- [0247] 实施例116:如实施例98所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是环丁基。
- [0248] 实施例117:如实施例99所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0249] 实施例118:如实施例117所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是甲基。
- [0250] 实施例119:如实施例99所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是羟基烷基。
- [0251] 实施例120:如实施例119所述的化合物,其中每个R<sup>4</sup>是羟基甲基。

- [0252] 实施例121:如实施例93所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>不被R<sup>4</sup>基团取代。
- [0253] 实施例122:如实施例1-121中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>任选地被一个或两个R<sup>5</sup>基团取代。
- [0254] 实施例123:如实施例122所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>任选地被一个R<sup>5</sup>基团取代。
- [0255] 实施例124:如实施例1-121中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。
- [0256] 实施例125:如实施例124所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>被一个或两个R<sup>5</sup>基团取代。
- [0257] 实施例126:如实施例125所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>被一个R<sup>5</sup>基团取代。
- [0258] 实施例127:如实施例1-126中任一项所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自卤代和氰基。
- [0259] 实施例128:如实施例127所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>是卤代。
- [0260] 实施例129:如实施例128所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自氟代和氯代。
- [0261] 实施例130:如实施例129所述的化合物,其中R<sup>5</sup>是氯代。
- [0262] 实施例131:如实施例1-126中任一项所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自-OR<sup>11</sup>和-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>。
- [0263] 实施例132:如实施例131所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>、R<sup>12a</sup>以及R<sup>12b</sup>是H。
- [0264] 实施例133:如实施例131所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>是-OR<sup>11</sup>。
- [0265] 实施例134:如实施例133所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>是烷基。
- [0266] 实施例135:如实施例131所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0267] 实施例136:如实施例131所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>是C<sub>1-6</sub>卤代烷基。
- [0268] 实施例137:如实施例136所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>是卤代甲基。
- [0269] 实施例138:如实施例137所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>是二氟甲基。
- [0270] 实施例139:如实施例137所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>是三氟甲基。
- [0271] 实施例140:如实施例131所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>、R<sup>12a</sup>以及R<sup>12b</sup>是C(=O)烷基。
- [0272] 实施例141:如实施例140所述的化合物,其中每个R<sup>11</sup>、R<sup>12a</sup>以及R<sup>12b</sup>是C(=O)C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0273] 实施例142:如实施例1-126中任一项所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自-COOR<sup>13</sup>和-CONR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>。
- [0274] 实施例143:如实施例142所述的化合物,其中每个R<sup>13</sup>、R<sup>14a</sup>以及R<sup>14b</sup>是H。
- [0275] 实施例144:如实施例142所述的化合物,其中每个R<sup>13</sup>、R<sup>14a</sup>以及R<sup>14b</sup>是烷基。
- [0276] 实施例145:如实施例144所述的化合物,其中每个R<sup>13</sup>、R<sup>14a</sup>以及R<sup>14b</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0277] 实施例146:如实施例142-145中任一项所述的化合物,其中R<sup>5</sup>是-COOR<sup>13</sup>。
- [0278] 实施例147:如实施例142-145中任一项所述的化合物,其中R<sup>5</sup>是-CONR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>。
- [0279] 实施例148:如实施例123所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>不被R<sup>5</sup>基团取代。

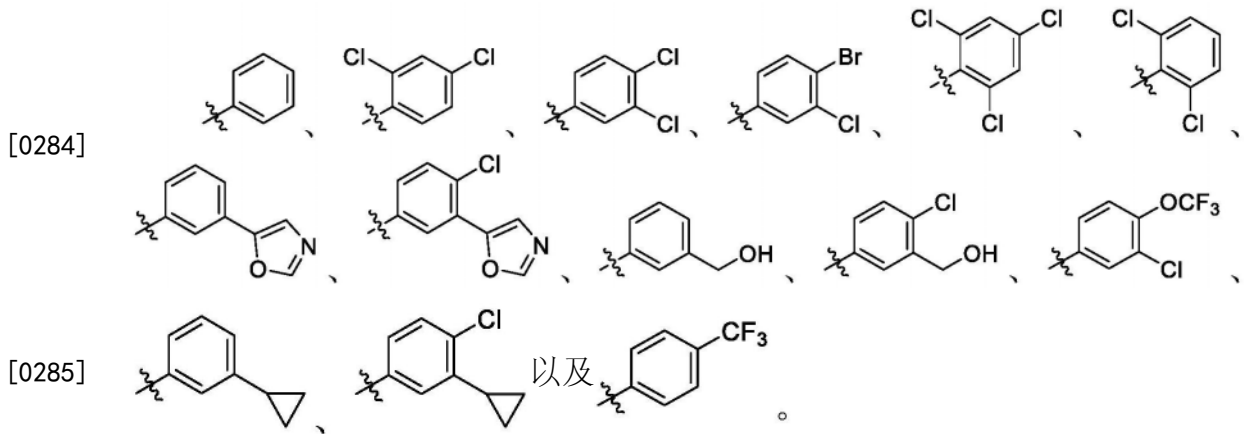
[0280] 实施例149:如实施例1-148中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>不是



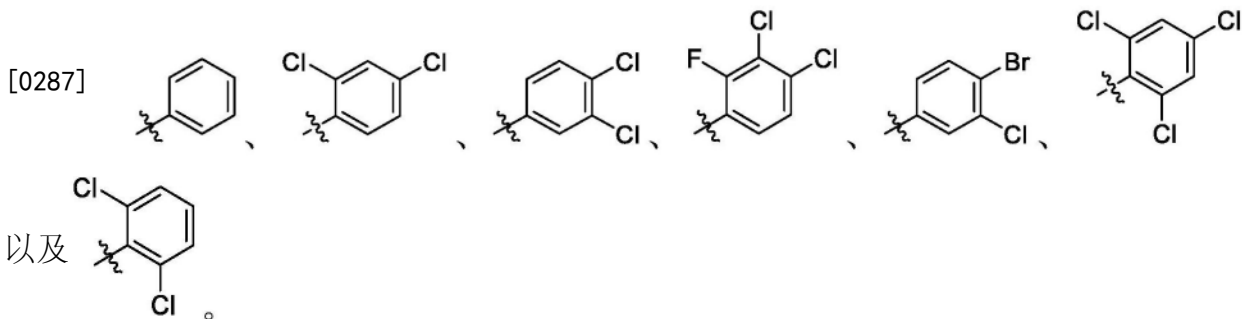
[0281] 实施例150:如实施例82所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自:



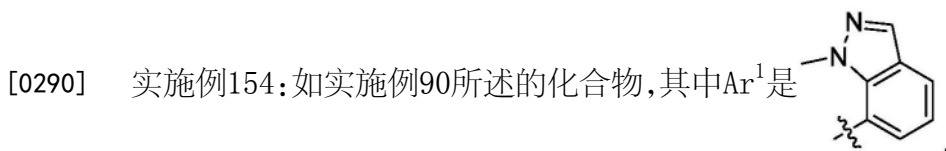
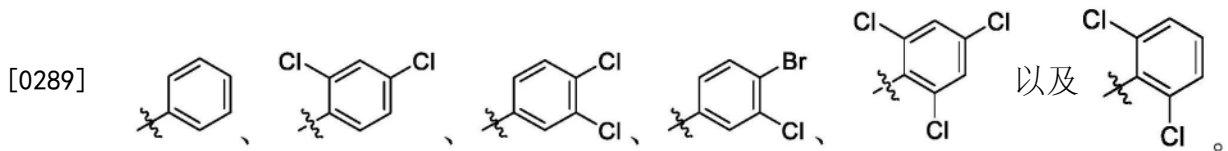
[0283] 实施例151:如实施例150所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自:



[0286] 实施例152:如实施例150所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自:



[0288] 实施例153:如实施例152所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自:

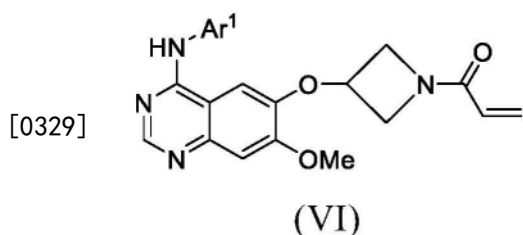


[0291] 实施例155:如实施例1-154中任一项所述的化合物,其中:

[0292] m是1且n是1,

[0293] m是2且n是2,或

- [0294] m是1且n是3。
- [0295] 实施例156:如实施例1-154中任一项所述的化合物,其中:
- [0296] m是1且n是1,或
- [0297] m是1且n是3。
- [0298] 实施例157:如实施例155所述的化合物,其中:
- [0299] m是1且n是1,或
- [0300] m是2且n是2。
- [0301] 实施例158:如实施例157所述的化合物,其中m是1且n是1。
- [0302] 实施例159:如实施例1-154中任一项所述的化合物,其中m是1。
- [0303] 实施例160:如实施例1-154中任一项所述的化合物,其中m是2。
- [0304] 实施例161:如实施例1-154中任一项所述的化合物,其中m是3。
- [0305] 实施例162:如实施例1-161中任一项所述的化合物,其中n是1。
- [0306] 实施例163:如实施例1-160中任一项所述的化合物,其中n是2。
- [0307] 实施例164:如实施例1-160中任一项所述的化合物,其中n是3。
- [0308] 实施例165:如实施例1-164中任一项所述的化合物,其中Y<sup>1</sup>是-NH-。
- [0309] 实施例166:如实施例1-164中任一项所述的化合物,其中Y<sup>1</sup>是-O-。
- [0310] 实施例167:如实施例1-166中任一项所述的化合物,其中R<sup>A</sup>和R<sup>B</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0311] 实施例168:如实施例1-167中任一项所述的化合物,其中R<sup>A</sup>是H。
- [0312] 实施例169:如实施例1-167中任一项所述的化合物,其中R<sup>A</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0313] 实施例170:如实施例169中任一项所述的化合物,其中R<sup>A</sup>是甲基。
- [0314] 实施例171:如实施例1-170中任一项所述的化合物,其中R<sup>B</sup>是H。
- [0315] 实施例172:如实施例1-170中任一项所述的化合物,其中R<sup>B</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0316] 实施例173:如实施例172中任一项所述的化合物,其中R<sup>B</sup>是甲基。
- [0317] 实施例174:如实施例1-173中任一项所述的化合物,其中R<sup>C</sup>是H。
- [0318] 实施例175:如实施例1-173中任一项所述的化合物,其中R<sup>C</sup>是CH<sub>3</sub>。
- [0319] 实施例176:如实施例1-173中任一项所述的化合物,其中R<sup>C</sup>是CH<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>。
- [0320] 实施例177:如实施例176所述的化合物,其中R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0321] 实施例178:如实施例177所述的化合物,其中R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>独立地选自H和甲基。
- [0322] 实施例179:如实施例176所述的化合物,其中R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。
- [0323] 实施例180:如实施例178所述的化合物,其中R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>是甲基。
- [0324] 实施例181:如实施例176-178中任一项所述的化合物,其中R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>中至少一个是H。
- [0325] 实施例182:如实施例181所述的化合物,其中R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>是H。
- [0326] 实施例183:如实施例176所述的化合物,其中R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>与它们二者所附接的氮一起组合形成5-7元杂环烷基。
- [0327] 实施例184:如实施例183所述的化合物,其中R<sup>15</sup>和R<sup>16</sup>与它们二者所附接的氮一起组合形成选自吡咯烷、哌啶、哌嗪以及吗啉的5-7元杂环烷基。
- [0328] 还提供了实施例185:一种具有结构式(VI)的化合物:



[0330] 或其盐,其中:

[0331] Ar<sup>1</sup>选自芳基和杂芳基,其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代;

[0332] 每个R<sup>5</sup>独立地选自卤代、-CN、-OR<sup>11</sup>、-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>、-COOR<sup>13</sup>以及-CONR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

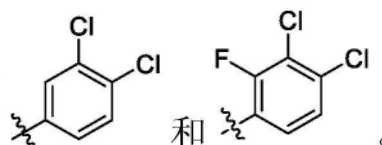
[0333] 每个R<sup>11</sup>、R<sup>12a</sup>以及R<sup>12b</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基以及C(=O)C<sub>1-6</sub>烷基;并且

[0334] 每个R<sup>13</sup>、R<sup>14a</sup>以及R<sup>14b</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基。

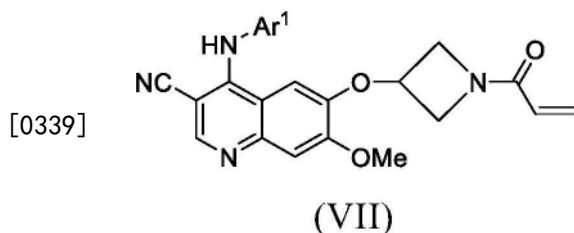
[0335] 实施例186:如实施例185所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是苯基,并且被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0336] 实施例187:如实施例186所述的化合物,其中R<sup>5</sup>是卤代。

[0337] 实施例188:如实施例185所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自



[0338] 还提供了实施例189:一种具有结构式(VII)的化合物:



[0340] 或其盐,其中:

[0341] Ar<sup>1</sup>选自芳基和杂芳基,其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代;

[0342] 每个R<sup>5</sup>独立地选自卤代、-CN、-OR<sup>11</sup>、-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>、-COOR<sup>13</sup>以及-CONR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

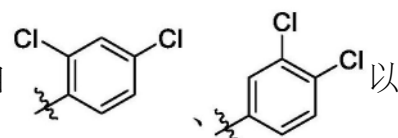
[0343] 每个R<sup>11</sup>、R<sup>12a</sup>以及R<sup>12b</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基以及C(=O)C<sub>1-6</sub>烷基;并且

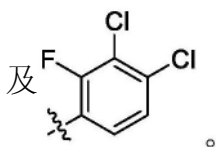
[0344] 每个R<sup>13</sup>、R<sup>14a</sup>以及R<sup>14b</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基。

[0345] 实施例190:如实施例189所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是苯基,并且被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

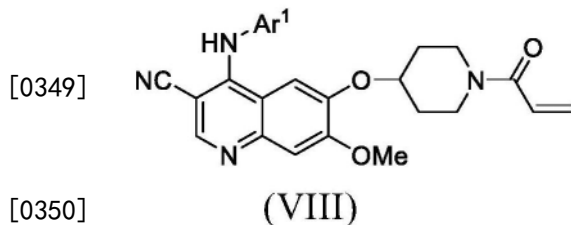
[0346] 实施例191:如实施例190所述的化合物,其中R<sup>5</sup>是卤代。

[0347] 实施例192:如实施例189所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自





[0348] 还提供了实施例193:一种具有结构式(VIII)的化合物:



[0351] 或其盐,其中:

[0352] Ar<sup>1</sup>选自芳基和杂芳基,其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代;

[0353] 每个R<sup>5</sup>独立地选自卤代、-CN、-OR<sup>11</sup>、-NR<sup>12a</sup>R<sup>12b</sup>、-COOR<sup>13</sup>以及-CONR<sup>14a</sup>R<sup>14b</sup>;

[0354] 每个R<sup>11</sup>、R<sup>12a</sup>以及R<sup>12b</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基以及C(=O)C<sub>1-6</sub>烷基;并且

[0355] 每个R<sup>13</sup>、R<sup>14a</sup>以及R<sup>14b</sup>独立地选自H和C<sub>1-6</sub>烷基。

[0356] 实施例194:如实施例193所述的化合物,其中:

[0357] 如果m是2且n是2,

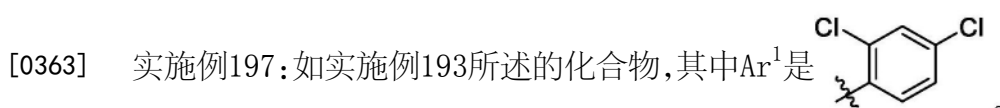
[0358] 且A<sup>1</sup>是C(R<sup>1</sup>),A<sup>2</sup>是C(R<sup>2</sup>),A<sup>3</sup>是C(R<sup>3</sup>),

[0359] 且R<sup>1</sup>是CN,R<sup>2</sup>是C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基,并且R<sup>3</sup>是H,



[0361] 实施例195:如实施例193和194中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是苯基并被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0362] 实施例196:如实施例195所述的化合物,其中R<sup>5</sup>是卤代。



[0364] 还提供了以下实施例:

[0365] 实施例198:如实施例185、189以及193中任一项所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自卤代、-CN和-OR<sup>11</sup>。

[0366] 实施例199:如实施例198所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>独立地选自卤代和-CN。

[0367] 实施例200:如实施例199所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>是卤代。

[0368] 实施例201:如实施例200所述的化合物,其中每个R<sup>5</sup>选自氟代和氯代。

[0369] 实施例202:如实施例201所述的化合物,其中R<sup>5</sup>是氯代。

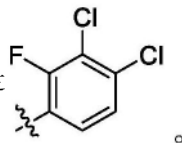
[0370] 实施例203:如实施例185、189、193以及198-202中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自苯基和单环杂芳基,其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0371] 实施例204:如实施例203所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪

基以及吡嗪基,其中任一个任选地被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

[0372] 实施例205:如实施例203所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>是苯基,并且被一个、两个或三个R<sup>5</sup>基团取代。

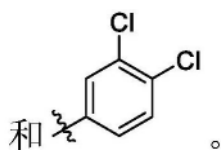
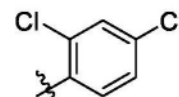
[0373] 实施例206:如实施例205所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>不是



[0374] 实施例207:如实施例204和205中任一项所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>被一个或两个R<sup>5</sup>基团取代。

[0375] 实施例208:如实施例207所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>被一个R<sup>5</sup>基团取代。

[0376] 实施例209:如实施例205中所述的化合物,其中Ar<sup>1</sup>选自

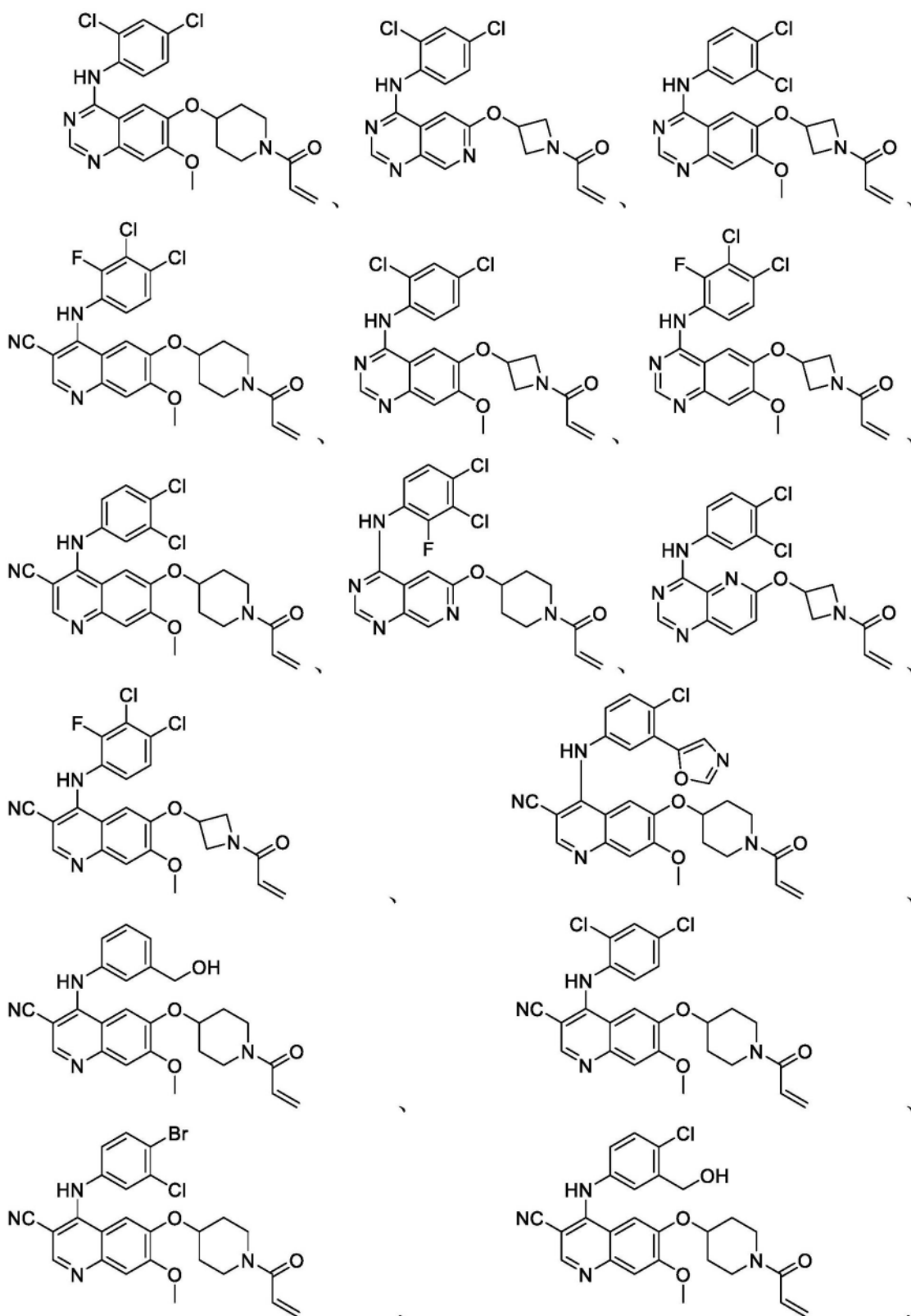


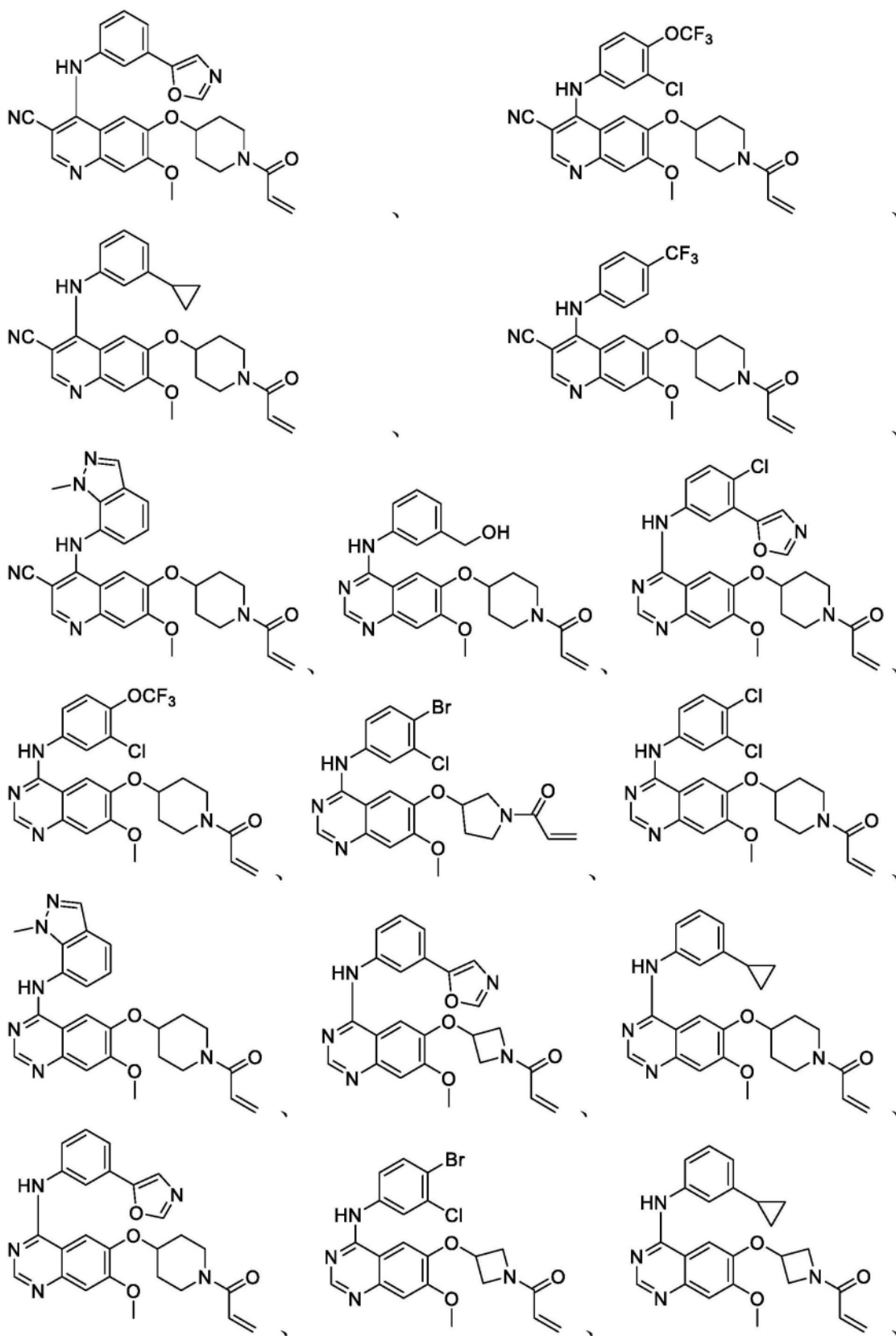
[0377] 还提供了其中可以将以上任何实施例与这些实施例中的任一个或多个组合的实施例,只要该组合不是互相排斥的。

[0378] 如本文所用,当一个被定义为与另一个不同时,两个实施例是“互相排斥的”。例如,其中两个基团组合形成环烷基的实施例与其中一个基团是乙基而另一个基团是氢的实施例是互相排斥的。类似地,其中一个基团是CH<sub>2</sub>的实施例与其中相同基团是NH的实施例是互相排斥的。

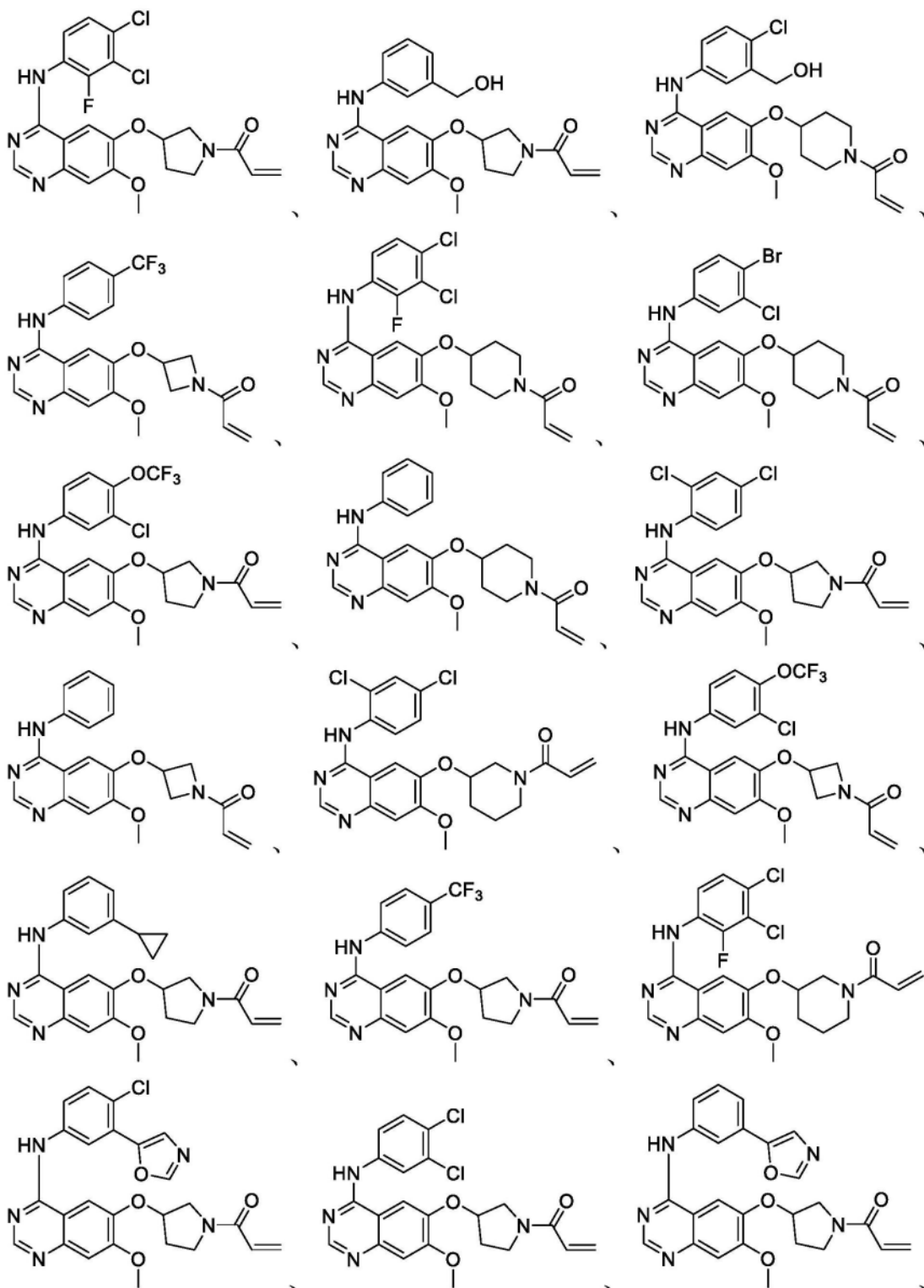
[0379] 还提供了实施例210:一种化合物,其选自:

[0380]



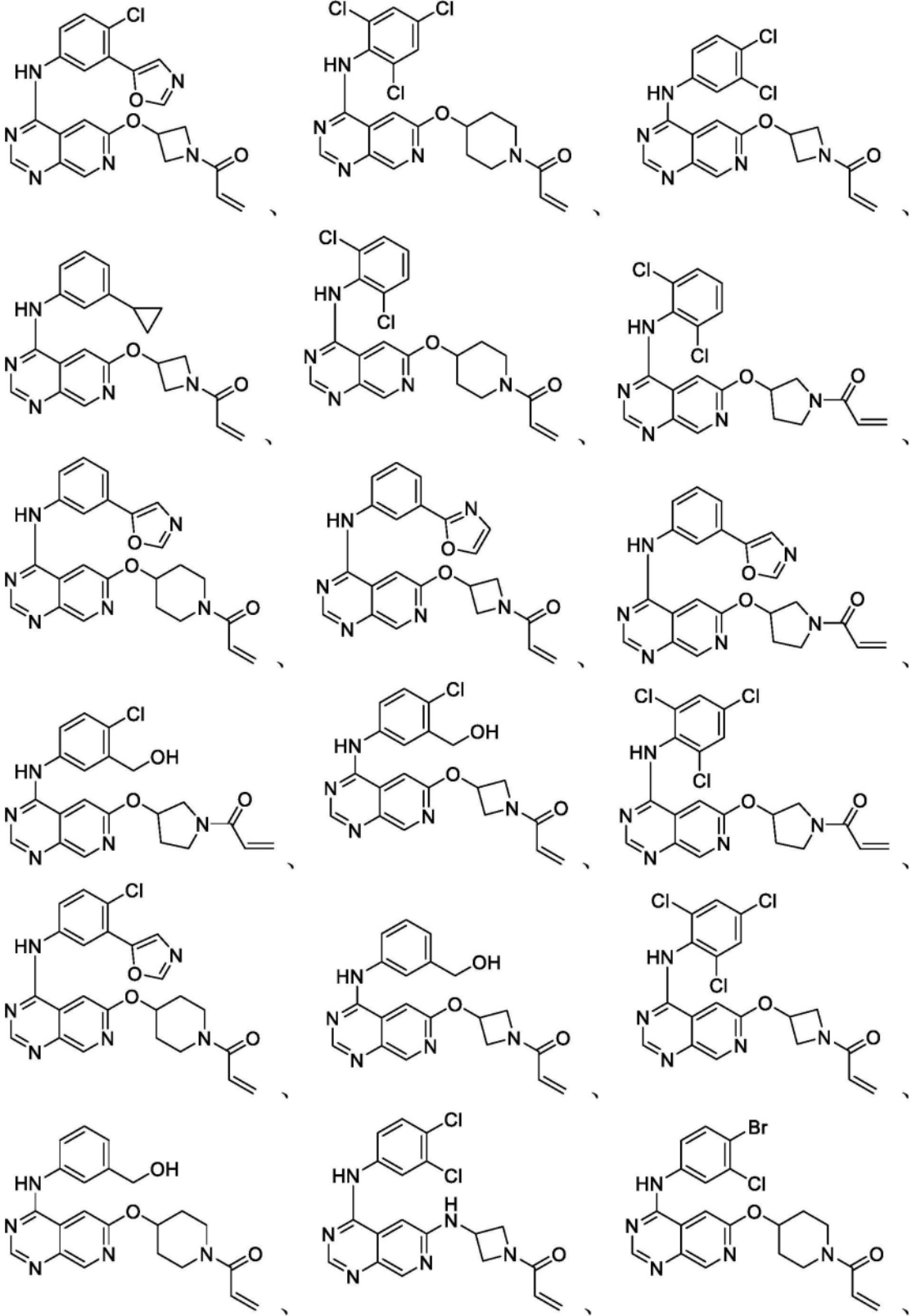


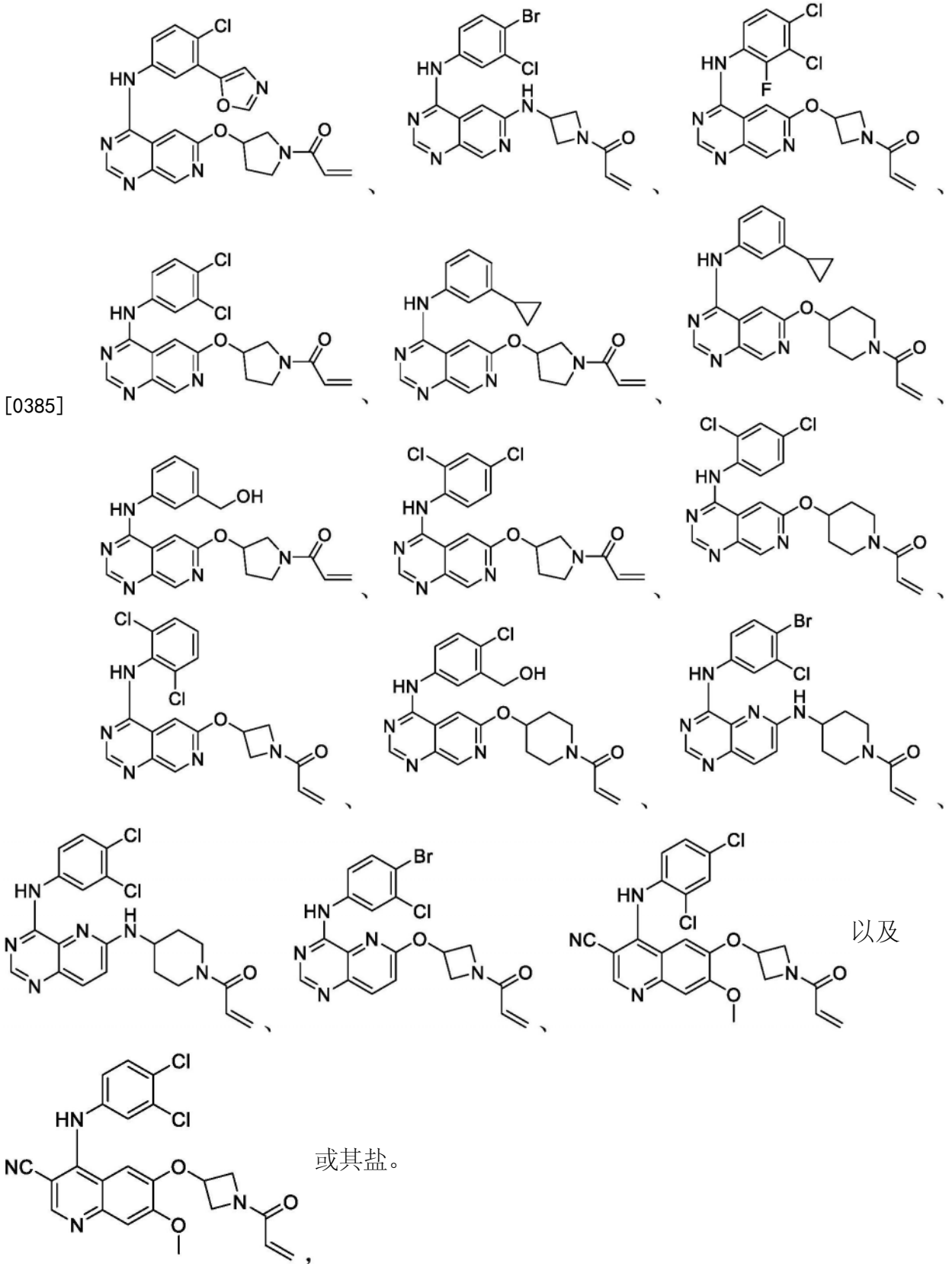
[0382]

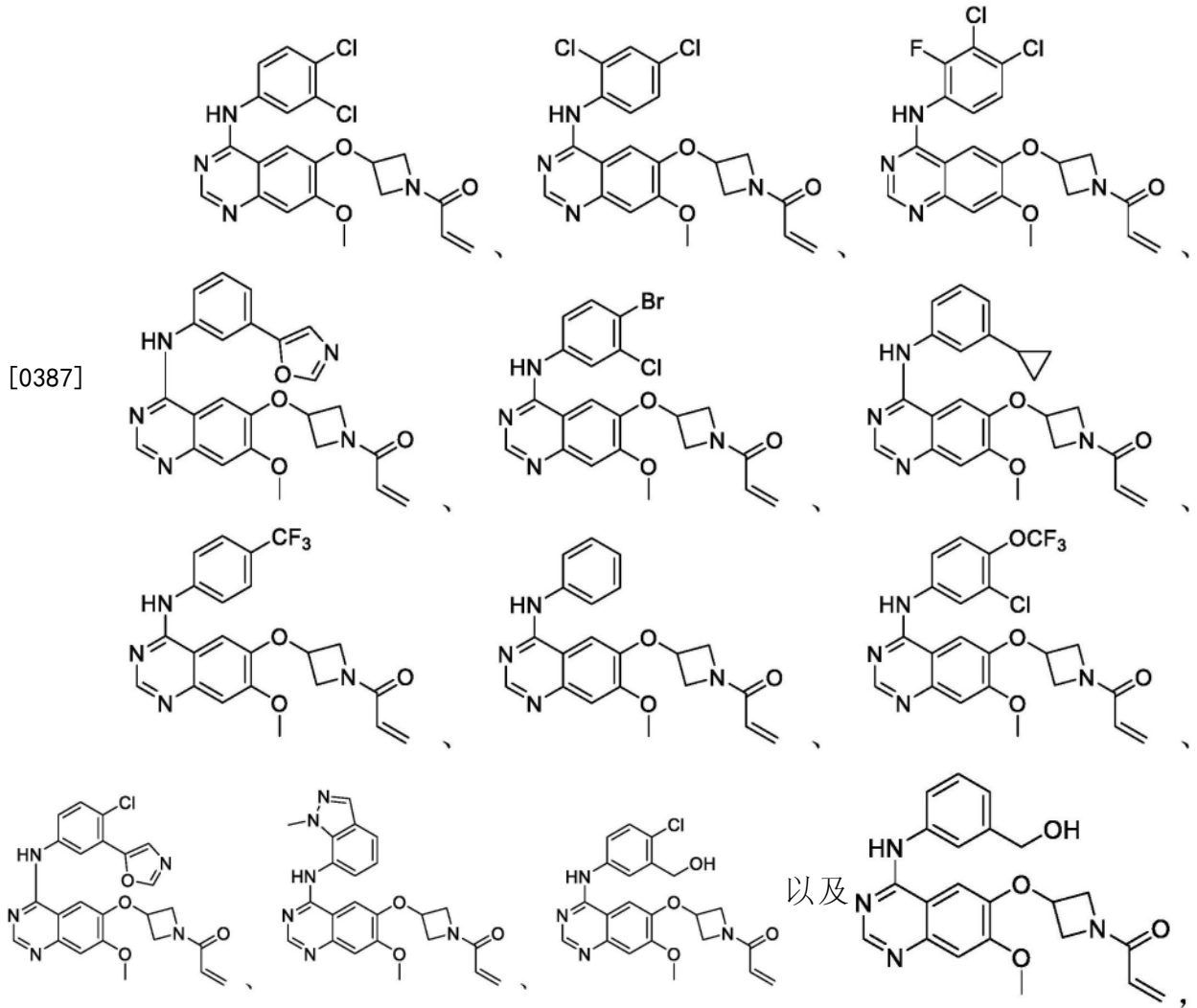




[0384]

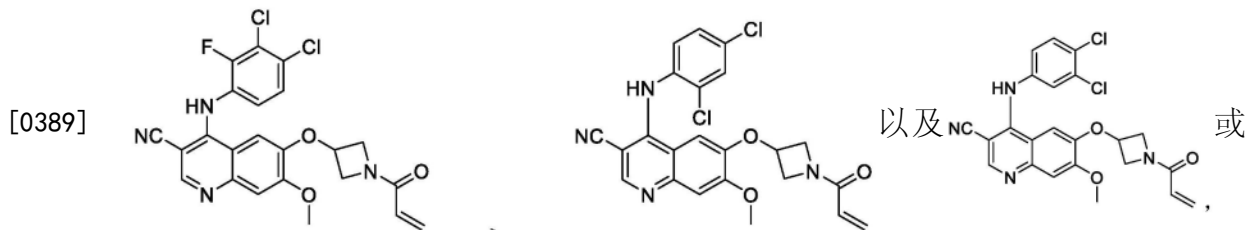






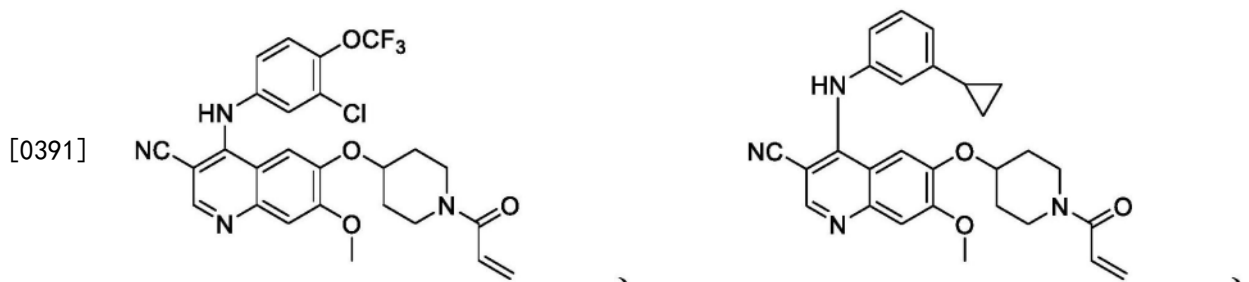
或其盐。

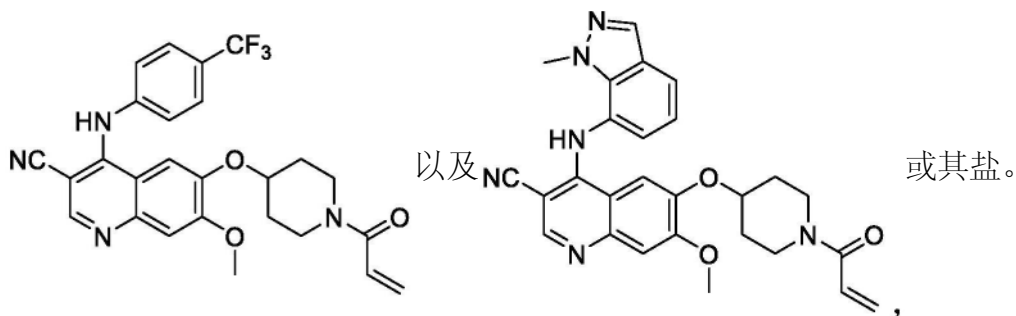
[0388] 还提供了实施例212:一种化合物,其选自:



其盐。

[0390] 还提供了实施例213:一种化合物,其选自:





[0392] 还提供了以下实施例：

[0393] 实施例214：一种抑制HER2的方法，该方法包括使HER2与如实施例1-213中任一项所述的化合物或其盐接触。

[0394] 实施例215：一种抑制EGFR的方法，该方法包括使EGFR与如实施例1-213中任一项所述的化合物或其盐接触。

[0395] 实施例216：一种治疗HER2介导的疾病的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如实施例1-213中任一项所述的化合物或其盐。

[0396] 实施例217：一种治疗EGFR介导的疾病的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如实施例1-213中任一项所述的化合物或其盐。

[0397] 实施例218：如实施例216和217中任一项所述的方法，其中所述疾病是癌症。

[0398] 实施例219：如实施例218所述的方法，其中该癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌以及子宫癌。

[0399] 实施例220：如实施例218所述的方法，其中该癌症是非小细胞肺癌。

[0400] 实施例221：一种治疗HER2介导的疾病的方法，该方法包括施用：

[0401] a. 治疗有效量的如实施例1-213中任一项所述的化合物，或其盐；以及

[0402] b. 另一种治疗剂。

[0403] 实施例222：一种治疗EGFR介导的疾病的方法，该方法包括施用：

[0404] a. 治疗有效量的如实施例1-213中任一项所述的化合物，或其盐；以及

[0405] b. 另一种治疗剂。

[0406] 实施例223：一种用于治疗受试者群体的HER2介导的疾病的方法，特征在于该受试者群体包含HER2突变，该方法包括施用如实施例1-213中任一项所述的化合物或其盐。

[0407] 实施例224：如实施例223所述的方法，其中该HER2介导的疾病是癌症。

[0408] 实施例225：如实施例223和224中任一项所述的方法，其中该HER2突变是外显子20插入突变，不包括C805S。

[0409] 实施例226：如实施例223和224中任一项所述的方法，其中该HER2突变是激活突变。

[0410] 实施例227：如实施例226所述的方法，其中该激活突变选自细胞外突变、外显子19点突变以及外显子21点突变。

[0411] 实施例228：如实施例226所述的方法，其中该激活突变选自L755和D769。

[0412] 实施例229：如实施例226所述的方法，其中该激活突变选自V842I和L869R。

[0413] 实施例230：如实施例223和224中任一项所述的方法，其中该HER2突变选自YVMA、GSP、VC、V754M、L755S、L755P、D769H、D769N、Y772dupYVMA、V773M、G776del insVC、

G776delinsVV、G776delinsLC、G778insLPS、G778dupGSP、V777L、G778insLPS、G778dupGSP、L786V、V842I以及L869R。

[0414] 实施例231:如实施例223-230中任一项所述的方法,其中该化合物或其盐对该HER2突变(相比于WT EGFR)的选择性为0.5或更小。

[0415] 实施例232:如实施例231所述的方法,其中该化合物或其盐对该HER2突变(相比于WT EGFR)的选择性为0.1或更小。

[0416] 实施例233:一种用于治疗受试者群体的EGFR介导的疾病的方法,特征在于该受试者群体包含EGFR突变,该方法包括施用如实施例1-213中任一项所述的化合物或其盐。

[0417] 实施例234:如实施例233所述的方法,其中该EGFR介导的疾病是癌症。

[0418] 实施例235:如实施例233和234中任一项所述的方法,其中该EGFR突变是外显子20插入突变,不包括C797S。

[0419] 实施例236:如实施例233和234中任一项所述的方法,其中该HER2突变是非典型突变。

[0420] 实施例237:如实施例236所述的方法,其中该非典型突变选自L719、G724和L792。

[0421] 实施例238:如实施例233和234中任一项所述的方法,其中该EGFR突变选自A763insFQEA、A767insASV、A767insTLA、S768dupSVD、S768dupSVD/C797S、S768dupSVD/T790M、S768I、S768I T790M、V769insASV、V769insGSV、V769insGVV、V769insMASVD、V769L、D770del insGY、D770insG、D770insNPG、D770insNPG/C797S、D770insNPG/T790M、D770insSVD、D770insY H773Y、N771insHH、N771insSVDNR、P772insDNP、H773insAH、H773insH、H773insNPH、H773L/V774M、H773L V774M以及V774insHV。

[0422] 实施例239:如实施例233-238中任一项所述的方法,其中该化合物或其盐对该EGFR突变(相比于WT EGFR)的选择性为0.5或更小。

[0423] 实施例240:如实施例239所述的方法,其中该化合物或其盐对该EGFR突变(相比于WT EGFR)的选择性为0.1或更小。

[0424] 实施例241:一种用于治疗需要治疗的受试者的癌症或肿瘤的方法,该方法包括以下步骤:

[0425] (a) 确定该受试者的HER2基因型,

[0426] (b) 鉴定该受试者的基因型中HER2突变的存在;以及

[0427] (c) 施用如实施例1-213中任一项所述的化合物或其盐,其中该化合物或其盐对该HER2突变(相比于WT EGFR)具有选择性。

[0428] 实施例242:如实施例241所述的方法,其中该化合物或其盐对该HER2突变(相比于WT EGFR)的选择性为0.5或更少。

[0429] 实施例243:如实施例242所述的方法,其中该化合物或其盐对该HER2突变(相比于WT EGFR)的选择性为0.1或更少。

[0430] 实施例244:如实施例241-243中任一项所述的方法,其中该HER2突变选自YVMA、GSP、VC、V754M、L755S、L755P、D769H、D769N、Y772dupYVMA、V773M、G776del insVC、G776delinsVV、G776delinsLC、G778insLPS、G778dupGSP、V777L、G778insLPS、G778dupGSP、L786V、V842I以及L869R。

[0431] 实施例245:一种用于治疗需要治疗的受试者的癌症或肿瘤的方法,该方法包括以

下步骤:

[0432] (a) 确定该受试者的EGFR基因型,

[0433] (b) 鉴定该受试者的基因型中EGFR突变的存在;以及

[0434] (c) 施用如权利要求1所述的化合物或其盐,其中该化合物或其盐对该EGFR突变(相比于WT EGFR)具有选择性。

[0435] 实施例246:如实施例245所述的方法,其中该化合物或其盐对该EGFR突变(相比于WT EGFR)的选择性为0.5或更小。

[0436] 实施例247:如实施例246所述的方法,其中该化合物或其盐对该EGFR突变(相比于WT EGFR)的选择性为0.1或更小。

[0437] 实施例248:如实施例245-247中任一项所述的方法,其中该EGFR突变选自A763insFQEA、A767insASV、A767insTLA、S768dupSVD、S768dupSVD/C797S、S768dupSVD/T790M、S768I、S768I T790M、V769insASV、V769insGSV、V769insGVV、V769insMASVD、V769L、D770del insGY、D770insG、D770insNPG、D770insNPG/C797S、D770insNPG/T790M、D770insSVD、D770insY H773Y、N771insHH、N771insSVDNR、P772insDNP、H773insAH、H773insH、H773insNPH、H773L/V774M、H773L V774M以及V774insHV。

[0438] 在一方面,本披露提供了抑制至少一种HER2功能的方法,该方法包括使HER2与如本文所述化合物接触的步骤。可以监测细胞表型、细胞增殖、HER2的活性、由活性HER2产生的生化输出的变化、HER2的表达或HER2与天然结合伴侣的结合。此类方法可以是疾病的治疗方式、生物学测定法、细胞测定法、生化测定法等。

[0439] 本文还提供了治疗HER2介导的疾病的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所披露的化合物或其盐。

[0440] 在某些实施例中,HER2介导的疾病是癌症。

[0441] 本文还提供了用于用作药物的如本文所披露的化合物。

[0442] 本文还提供了用于用作治疗HER2介导的疾病的药物的如本文所披露的化合物。

[0443] 还提供了如本文所披露的化合物作为药物的用途。

[0444] 还提供了如本文所披露的化合物作为用于治疗HER2介导的疾病的药物的用途。

[0445] 还提供了用于在制造用于治疗HER2介导的疾病的药物中使用的如本文所披露的化合物。

[0446] 还提供了如本文所披露的化合物用于治疗HER2介导的疾病的用途。

[0447] 本文还提供了抑制HER2的方法,该方法包括使HER2与如本文所披露的化合物或其盐接触。

[0448] 本披露的化合物可能以各种方式对HER2的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性。在一方面,本文所述的化合物可以对HER2的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性,其中HER2包含外显子20插入突变(定义为HER2中氨基酸E770-R786之间插入1-18个氨基酸)。在另一方面,本文所述的化合物可以对HER2的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性,其中HER2包含外显子20中的点突变,不包括HER2中的C805S。在又另一方面,本文所述的化合物可以对HER2的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性,其中HER2包含激活突变,该激活突变包括但不限于细胞外突变、外显子19点突变(例如在L755或D769处的突变)和外显子21点突变(例如在V842I或L869R处的突变)。在又另一方面,本文所述的化合物可以对

HER2的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性,其中HER2的突变体形式选自YVMA、GSP、VC、V754M、L755S、L755P、D769H、D769N、Y772dupYVMA、V773M、G776del insVC、G776delinsVV、G776delinsLC、G778insLPS、G778dupGSP、V777L、G778insLPS、G778dupGSP、L786V、V842I以及L869R。

[0449] 某些化合物可以对突变型HER2显示出0.5或更小的选择性(定量为IC50(突变型HER2)/IC50(wt EGFR)比率)。某些化合物可以对突变型HER2显示出0.2或更小的选择性。某些化合物可以对突变型HER2显示出0.05或更小的选择性。某些化合物可以对突变型HER2显示出0.02或更小的选择性。

[0450] 还提供了调节受试者中HER2介导的功能的方法,该方法包括施用治疗有效量的如本文所披露的化合物。

[0451] 还提供了治疗患有HER2介导的疾病或障碍(例如癌症或肿瘤)的受试者的方法。该方法包括确定受试者的基因型包含HER2的突变体形式,以及向受试者施用如本文所披露的化合物或其盐。

[0452] 还提供了用于治疗受试者亚群中HER2介导的疾病或障碍(例如癌症或肿瘤)的方法,该亚群的特征在于该亚群中受试者的基因型中存在HER2的突变体形式,并向该亚群中的受试者施用如本文所披露的化合物或其盐。

[0453] 还提供了用于根据对疗法的响应对受试者进行分层的方法,该疗法包括施用如本文所披露的化合物或其盐,该方法包括确定受试者的基因型中存在HER2的突变体形式,以及施用如本文所披露的化合物或其盐的步骤。

[0454] 在一方面,本披露提供了抑制至少一种EGFR功能的方法,该方法包括使EGFR与如本文所述的化合物接触的步骤。可以监测细胞表型、细胞增殖、EGFR的活性、由活性EGFR产生的生化输出的变化、EGFR的表达或EGFR与天然结合伴侣的结合。此类方法可以是疾病的治疗方式、生物学测定法、细胞测定法、生化测定法等。

[0455] 本文还提供了治疗EGFR介导的疾病的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的如本文所披露的化合物或其盐。

[0456] 在某些实施例中,EGFR介导的疾病是癌症。

[0457] 本文还提供了用于用作药物的如本文所披露的化合物。

[0458] 本文还提供了用于用作治疗EGFR介导的疾病的药物的如本文所披露的化合物。

[0459] 还提供了如本文所披露的化合物作为药物的用途。

[0460] 还提供了如本文所披露的化合物作为用于治疗EGFR介导的疾病的药物的用途。

[0461] 还提供了用于在制造用于治疗EGFR介导的疾病的药物中使用的如本文所披露的化合物。

[0462] 还提供了如本文所披露的化合物用于治疗HER2介导的疾病的用途。

[0463] 本文还提供了抑制EGFR的方法,该方法包括使EGFR与如本文所披露的化合物或其盐接触。

[0464] 本披露的化合物可能以各种方式对EGFR的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性。在一方面,本文所述的化合物可以对EGFR的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性,其中EGFR包含外显子20插入突变(定义为EGFR中氨基酸A763-R776之间插入1-18个氨基酸)。在另一方面,本文所述的化合物可以对EGFR的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择

性,其中EGFR包含外显子20中的点突变,不包括EGFR中的C797S。在另一方面,本文所述的化合物可以对EGFR的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性,其中EGFR包含非典型突变,该非典型突变包括但不限于L719、G724和L792。在又另一方面,本文所述的化合物对EGFR的突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性,其中EGFR的突变体形式选自A763insFQEA、A767insASV、A767insTLA、S768dupSVD、S768dupSVD/C797S、S768dupSVD/T790M、S768I、S768I T790M、V769insASV、V769insGSV、V769insGVV、V769insMASVD、V769L、D770del insGY、D770insG、D770insNPG、D770insNPG/C797S、D770insNPG/T790M、D770insSVD、D770insY H773Y、N771insHH、N771insSVDNR、P772insDNP、H773insAH、H773insH、H773insNPH、H773L/V774M、H773L V774M以及V774insHV。

[0465] 某些化合物可以对突变型EGFR显示出0.5或更小的选择性(定量为IC<sub>50</sub>(突变型EGFR)/IC<sub>50</sub>(wt EGFR)比率)。某些化合物可以对突变型EGFR显示出0.2或更小的选择性。某些化合物可以对突变型EGFR显示出0.05或更小的选择性。某些化合物可以对突变型EGFR显示出0.02或更小的选择性。

[0466] 还提供了调节受试者的EGFR介导的功能的方法,该方法包括施用治疗有效量的如本文所披露的化合物。

[0467] 还提供了治疗患有EGFR介导的疾病或障碍(例如癌症或肿瘤)的受试者的方法。该方法包括确定受试者的基因型包含EGFR的突变体形式,以及向受试者施用如本文所披露的化合物或其盐。

[0468] 还提供了用于治疗受试者亚群中EGFR介导的疾病或障碍(例如癌症或肿瘤)的方法,该亚群的特征在于该亚群中受试者的基因型中存在EGFR的突变体形式,并向该亚群中的受试者施用如本文所披露的化合物或其盐。

[0469] 还提供了用于根据对疗法的响应对受试者进行分层的方法,该疗法包括施用如本文所披露的化合物或其盐,该方法包括确定受试者的基因型中EGFR的突变体形式的存在,以及施用如本文所披露的化合物或其盐的步骤。

[0470] 因此,在另一方面,某些实施例提供了用于治疗需要这种治疗的人或动物受试者的障碍(其由HER2或EGFR介导)的方法,该方法包括向所述受试者施用可有效减少或预防受试者的所述障碍的一定量的本文所披露化合物。

[0471] 在某些实施例中,障碍是癌症。癌症可以是现在已知或以后发现的任何癌症,包括但不限于急性淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、肾上腺皮质癌、艾滋病相关癌症(卡波西肉瘤和淋巴瘤)、肛门癌、阑尾癌、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑肿瘤(如星形细胞瘤、脑和脊髓肿瘤、脑干胶质细胞瘤、中枢神经系统非典型畸胎样/横纹肌样瘤、中枢神经系统胚胎性肿瘤、颅咽管瘤、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、中级分化的松质实质肿瘤、幕上原始神经外胚层肿瘤和松果体母细胞瘤)、乳腺癌、支气管癌、伯基特淋巴瘤、基底细胞癌、胆管癌(包括肝外)、膀胱癌、骨癌(包括骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、类癌瘤、原发性灶不明的转移癌、中枢神经系统(如非典型畸胎样/横纹肌样瘤、胚胎性肿瘤和淋巴瘤)、宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性疾病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、原发性皮肤的T细胞淋巴瘤(蕈样真菌病和塞加里综合症)、胆管、胆汁(肝外)、导管原位癌(DCIS)、胚胎性肿瘤(中枢神

神经系统)、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤、尤文肉瘤家族肿瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌(如眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤)、骨纤维组织细胞瘤(包括恶性骨肉瘤)胆囊癌症、胃部(胃)癌、胃肠道类癌肿瘤、胃肠道间质肿瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤(颅外、外阴、卵巢)、妊娠滋养细胞肿瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌症、肝细胞(肝)癌、组织细胞增多症、朗格汉斯细胞、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤(内分泌、胰腺)、卡波西肉瘤、肾脏(包括肾细胞)、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病(包括急性淋巴细胞白血病(ALL)、急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、慢性粒细胞性白血病(CML)、毛细胞)、唇癌和口腔癌、肝癌(原发)、小叶原位癌(LCIS)、肺癌(非小细胞和小细胞)、淋巴瘤(艾滋病相关、伯基特、皮肤的T细胞(蕈样真菌病和塞加里综合征)、霍奇金、非霍奇金、原发性中枢神经系统(CNS)、巨球蛋白血症、瓦尔登斯特伦病、男性乳癌、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、成神经管细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤(包括眼内(眼))、梅克尔细胞癌、间皮瘤(恶性)、具隐匿性原发灶的转移性鳞状颈癌、涉及NUT基因的中线道癌、嘴癌、多发性内分泌腺瘤、多发性骨髓瘤/浆细胞肿瘤、蕈样真菌病、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、骨髓性白血病、慢性髓性白血病(CML)、髓性白血病、急性髓性白血病(AML)、骨髓瘤和多发性骨髓瘤、骨髓增生性疾病(慢性)、鼻腔及副鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口癌、口腔癌、唇和口咽癌、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌(如上皮、生殖细胞肿瘤、低恶性潜能肿瘤和高分级浆液性卵巢癌)、胰腺癌(包括胰岛细胞肿瘤)、乳头瘤样增生、副神经节瘤、副鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、鼻咽癌、嗜铬细胞瘤、中级分化的松质实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体肿瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、妊娠期乳腺癌、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾脏)癌、肾盂和输尿管癌、移行细胞癌、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤(如尤文肉瘤家族肿瘤、卡波西、软组织、子宫肿瘤)、塞加里综合征、皮肤癌(如黑色素瘤、梅克尔细胞癌、非黑色素瘤)、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、具隐匿性原发灶的鳞状颈癌、转移性胃(胃部)癌、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤(皮肤的、蕈样真菌病和塞加里综合征)、睾丸癌、咽喉癌、胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管的移行细胞癌、滋养细胞肿瘤(妊娠)、未知原发灶的、童年异常癌症、输尿管和肾盂癌、移行细胞癌、尿道癌症、子宫癌、子宫内膜肉瘤、子宫肉瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症和威尔姆氏瘤、或其变异体。

[0472] 在某些实施例中,癌症选自小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌、头颈癌、乳腺癌、卵巢癌、胃癌以及子宫癌。

[0473] 还提供了药物组合物,该药物组合物包含如本文所披露的化合物以及药学上可接受的载体。

[0474] 在某些实施例中,将药物组合物配制为用于口服施用。在某些实施例中,将药物组合物配制为用于肠胃外施用。在某些实施例中,将药物组合物配制为用于静脉内施用。在某些实施例中,将药物组合物配制为用于肌肉施用。在某些实施例中,将药物组合物配制为用于皮下施用。

[0475] 在某些实施例中,口服药物组合物选自片剂和胶囊。

[0476] 定义

[0477] 如本文所用,以下术语具有所指示的含义。

[0478] 当披露值范围以及使用符号“从 $n_1$ 至 $n_2$ ”或“在 $n_1$ 与 $n_2$ 之间”(其中 $n_1$ 和 $n_2$ 是数字)时,则除非另外说明,否则此符号旨在包括这些数字本身以及它们之间的范围。此范围可以是整的或在这些端值之间连续的并且包括这些端值。通过举例,范围“从2至6个碳”旨在包括两个、三个、四个、五个以及六个碳,因为碳以整数单位出现。通过举例,将范围“从1至 $3\mu\text{M}$ (微摩尔)”(其旨在包括 $1\mu\text{M}$ 、 $3\mu\text{M}$ 和介于两者之间的所有数)与有效数字的任何数字(例如, $1.255\mu\text{M}$ 、 $2.1\mu\text{M}$ 、 $2.9999\mu\text{M}$ 等)进行比较。

[0479] 如本文所用,术语“约”旨在限定它所修饰的数值,表示此值在误差界限内可变。当未叙述具体误差界限(如图表或数据表中给出的平均值的标准差)时,术语“约”应理解为意指涵盖所叙述值的范围及还有通过四舍五入到该数字而被包括的范围,考虑到了有效数字。

[0480] 如本文单独或组合所用的,术语“酰基”是指附接到烯基、烷基、芳基、环烷基、杂芳基、杂环或任何其他部分上的羰基,其中附接到羰基上的原子是碳。“乙酰基”基团是指 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 基团。“烷基羰基”或“烷酰基”基团是指通过羰基基团附接到母体分子部分上的烷基基团。此类基团的实例包括甲基羰基和乙基羰基。酰基基团的实例包括甲酰基、烷酰基和芳酰基。

[0481] 如本文单独或组合所用的,术语“烯基”是指具有一个或多个双键并含有从2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施例中,所述烯基将包含从2至6个碳原子。术语“亚烯基”是指附接在两个或更多个位置的碳-碳双键体系,如亚乙烯基 $[(-\text{CH}=\text{CH}-), (-\text{C}::\text{C}-)]$ 。合适的烯基基团的实例包括乙烯基、丙烯基、2-甲基丙烯基、1,4-丁二烯基等。除非另外说明,否则术语“烯基”可以包括“亚烯基”基团。

[0482] 如本文单独或组合所用的,术语“烷氧基”是指烷基醚基团,其中术语烷基是如下所定义的。合适的烷基醚基团的实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0483] 如本文单独或组合所用的,术语“烷基”是指含有从1至20个碳原子的直链或支链烷基基团。在某些实施例中,所述烷基将包含从1至10个碳原子。在另外的实施例中,所述烷基将包含从1至8个碳原子。烷基基团可以如本文所定义的那样任选地被取代。烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、辛基、壬基等。如本文单独或组合所用的,术语“亚烷基”是指衍生自附接在两个或更多个位置的直链或支链饱和烃的饱和脂肪族基团,如亚甲基 $(-\text{CH}_2-)$ 。除非另外说明,否则术语“烷基”可以包括“亚烷基”基团。

[0484] 如本文单独或组合所用的,术语“烷基氨基”是指通过氨基基团附接到母体分子部分上的烷基基团。合适的烷基氨基基团可以是单烷基化的或二烷基化的形成的基团,例如像N-甲基氨基、N-乙基氨基、N,N-二甲基氨基、N,N-乙基甲基氨基等。

[0485] 如本文单独或组合所用的,术语“亚烷基”是指烯基基团,其中碳-碳双键的一个碳原子属于烯基基团所附接的部分。

[0486] 如本文单独或组合所用的,术语“烷硫基”是指烷基硫醚 $(\text{R}-\text{S}-)$ 基团,其中术语烷基是如上所定义的,并且其中硫可以是单或双氧化的。适合的烷基硫醚基团的实例包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基、叔丁硫基、甲磺酰基、乙

亚磺酰基等。

[0487] 如本文单独或组合所用的,术语“炔基”是指具有一个或多个三键并且含有从2至20个碳原子的直链或支链烃基。在某些实施例中,所述炔基包含从2至6个碳原子。在另外的实施例中,所述炔基包含从2至4个碳原子。术语“亚炔基”是指附接在两个位置处的碳-碳三键,如亚乙炔基(-C:::C-、-C≡C-)。炔基基团的实例包括乙炔基、丙炔基、羟基丙炔基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、戊炔-1-基、3-甲基丁炔-1-基、己炔-2-基等。除非另外说明,否则术语“炔基”可以包括“亚炔基”基团。

[0488] 如本文单独或组合所用的,术语“酰胺基”和“氨甲酰基”是指如下所述通过羰基基团附接到母体分子部分上的氨基基团,反之亦然。如本文单独或组合所用的,术语“C-酰胺基”是指-C(O)N(RR')基团,其中R和R'是如本文所定义的或如通过所指定的具体枚举的“R”基团定义的。如本文单独或组合所用的,术语“N-酰胺基”是指RC(O)N(R')-基团,其中R和R'是如本文所定义的或如通过所指定的具体枚举的“R”基团定义的。如本文单独或组合所用的,术语“酰基氨基”包括通过氨基基团附接到母体部分上的酰基基团。“酰基氨基”基团的实例是乙酰基氨基(CH<sub>3</sub>C(O)NH-)。

[0489] 如本文单独或组合所用的,术语“氨基”是指-NRR',其中R和R'独立地选自氢、烷基、酰基、杂烷基、芳基、环烷基、杂芳基和杂环烷基,它们中的任一个可以本身任选地被取代。另外,R和R'可以组合以形成杂环烷基,其中的任一个可以任选地被取代。

[0490] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基”意指含有一个、两个或三个环的碳环芳香族体系,其中此类多环体系被融合在一起。术语“芳基”包括芳香族基团,如苯基、萘基、蒽基和菲基。

[0491] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基烯基”或“芳烯基”是指通过烯基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0492] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基烷氧基”或“芳烷氧基”是指通过烷氧基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0493] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基烷基”或“芳烷基”是指通过烷基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0494] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基炔基”或“芳炔基”是指通过炔基基团附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0495] 如本文单独或组合所用的,术语“芳基烷酰基”或“芳烷酰基(aralkanoyl)”或“芳酰基”是指衍生自芳基取代的链烷羧酸的酰基基团,如苯甲酰基、萘甲酰基、苯基乙酰基、3-苯基丙酰基(氢肉桂酰基)、4-苯基丁酰基、(2-萘基)乙酰基、4-氯氢肉桂酰基等。

[0496] 如本文单独或组合所用的,术语“芳氧基”是指通过氧基附接到母体分子部分上的芳基基团。

[0497] 如本文单独或组合所用的,术语“苯并(benzo)”和“苯并(benz)”是指衍生自苯的二价基团C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>=。实例包括苯并噻吩和苯并咪唑。

[0498] 如本文单独或组合所用的,术语“氨基甲酸酯”是指氨基甲酸的酯(-NHCOO-),其可以从氮或酸端附接到母体分子部分上,并且其可以如本文所定义的那样任选地被取代。

[0499] 如本文单独或组合所用的,术语“O-氨甲酰基”是指-OC(O)NRR'基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0500] 如本文单独或组合所用的,术语“N-氨甲酰基”是指 $\text{ROC(O)NR}'$ -基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0501] 如本文所用,术语“羰基”当单独时包括甲酰基 $[-\text{C(O)H}]$ ,并且当组合时是 $-\text{C(O)-}$ 基团。

[0502] 如本文所用的,术语“羧基(carboxyl)”或“羧基(carboxy)”是指 $-\text{C(O)OH}$ 或对应的“羧酸根”阴离子,如在羧酸盐中。“O-羧基”基团是指 $\text{RC(O)O-}$ 基团,其中R是如本文所定义的。“C-羧基”基团是指 $-\text{C(O)OR}$ 基团,其中R是如本文所定义的。

[0503] 如本文单独或组合所用的,术语“氰基”是指 $-\text{CN}$ 。

[0504] 如本文单独或组合所用的,术语“环烷基”或替代性地“碳环”是指饱和的或部分饱和的单环的、二环的或三环的烷基基团,其中每个环部分含有从3至12个碳原子环成员,并且其可以任选地是如本文所定义的那样任选地被取代的苯并稠合环系。在某些实施例中,所述环烷基将包含从5至7个碳原子。此类环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、四氢萘基、茛满基、八氢萘基、2,3-二氢-1H-茛基、金刚烷基等。如本文所用,“二环的”和“三环的”旨在包括两个稠合的环系,如十氢萘、八氢萘以及多环的(多中心的)饱和的或部分不饱和的类型。通常,异构体的后者类型通过以下来例示:二环[1,1,1]戊烷、樟脑、金刚烷和二环[3,2,1]辛烷。

[0505] 如本文单独或组合所用的,术语“酯”是指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的羧基基团。

[0506] 如本文单独或组合所用的,术语“醚”是指对在碳原子处连接的两个部分进行桥接的氧基基团。

[0507] 如本文单独或组合所用的,术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0508] 如本文单独或组合所用的,术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子附接到母体分子部分上的卤代烷基基团。

[0509] 如本文单独或组合所用的,术语“卤代烷基”是指具有如上所定义的含意的烷基基团,其中一个或多个氢被卤素代替。确切地包括单卤代烷基、双卤代烷基和多卤代烷基基团。举一个例子,单卤代烷基基团可以在该基团内具有碘、溴、氯或氟原子。双卤代和多卤代烷基基团可以具有两个或更多个相同的卤原子或具有不同的卤代基团的组合。卤代烷基基团的实例包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基、二氯乙基和二氯丙基。“卤代亚烷基”是指附接在两个或更多个位置的卤代烷基基团。实例包括氟亚甲基 $(-\text{CFH}-)$ 、二氟亚甲基 $(-\text{CF}_2-)$ 、氯亚甲基 $(-\text{CHCl}-)$ 等。

[0510] 如本文单独或组合所用的,术语“杂烷基”是指稳定的直链或支链、或其组合,其为完全饱和的或含有从1至3个不饱和度,其由所述数量的碳原子和从一至三个选自O、N和S的杂原子组成,并且其中可以将N和S原子任选地氧化并且可以将N杂原子任选地季铵化。一个或多个杂原子可以放置在杂烷基基团的任意内部位置。多达两个杂原子可以是连续的,例如像 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 。

[0511] 如本文单独或组合所用的,术语“杂芳基”是指3元至15元不饱和的杂单环,或稠合的单环、二环或三环环系,其中这些稠环中的至少一个为芳香族的,该“杂芳基”含有至少一个选自N、O和S的原子。在某些实施例中,所述杂芳基将包含从1至4个碳原子作为环成员。在

另外的实施例中,所述杂芳基将包含从1至2个杂原子作为环成员。在某些实施例中,所述杂芳基将包含从5至7个原子。该术语还包括稠合的多环基团,其中杂环与芳基环稠合,其中杂芳基环与其他杂芳基环稠合,其中杂芳基环与杂环烷基环稠合,或其中杂芳基环与环烷基环稠合。杂芳基基团的实例包括吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三唑基、吡喃基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、异吡啶基、吡嗪基、苯并咪唑基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、吡唑基、苯并三唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并吡喃基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、色酮基、香豆素基、苯并吡喃基、四氢喹啉基、四唑并哒嗪基、四氢异喹啉基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、吡咯并吡啶基等。示例性三环杂环基团包括咪唑基、苯并吡啶基、菲咯啉基、二苯并呋喃基、吡啶基、菲啶基、咕吨基等。

[0512] 如本文单独或组合所用的,术语“杂环烷基”和可互换地“杂环”每个是指含有至少一个杂原子作为环成员的饱和、部分不饱和的、或完全不饱和(但非芳香族)的单环、二环、或三环杂环基团,其中每个所述杂原子可以独立地选自氮、氧、和硫。在某些实施例中,所述杂环烷基将包含从1至4个杂原子作为环成员。在另外的实施例中,所述杂环烷基将包含从1至2个杂原子作为环成员。在某些实施例中,所述杂环烷基将在每个环中包含从3至8个环成员。在另外的实施例中,所述杂环烷基将在每个环中包含从3至7个环成员。在又另外的实施例中,所述杂环烷基将在每个环中包含从5至6个环成员。“杂环烷基”和“杂环”旨在包括砜、亚砜、具有叔氮环成员的N-氧化物以及碳环稠合环系和苯并稠合环系;另外,这两个术语还包括如下体系,其中杂环与如本文所定义的芳基基团或另外的杂环基团稠合。杂环基团的实例包括吡丙啶基、氮杂环丁烷基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、二氢异吡啶基、二氢异喹啉基、二氢喹啉基、二氢苯并二噁英基、二氢[1,3]噁唑并[4,5-b]吡啶基、苯并噻唑基、二氢吡啶基、二氢吡啶基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-二氧戊环基、异二氢吡啶基、吗啉基、哌嗪基、吡咯烷基、四氢吡啶基、哌啶基、硫代吗啉基等。除非明确地禁止,否则杂环基团可以任选地被取代。

[0513] 如本文单独或组合所用的,术语“胼基”是指由单键连接的两个氨基基团,即-N-N-。

[0514] 如本文单独或组合所用的,术语“羟基”是指-OH。

[0515] 如本文单独或组合所用的,术语“羟基烷基”是指通过烷基基团附接到母体分子部分上的羟基基团。

[0516] 如本文单独或组合所用的,术语“亚氨基”是指=N-。

[0517] 如本文单独或组合所用的,术语“亚氨基羟基”是指=N(OH)和=N-O-。

[0518] 短语“在主链中”是指起始于某基团与具有本文披露的任一式的化合物的附接点处的碳原子的最长连续链或相邻链。

[0519] 术语“异氰酸基”是指-NCO基团。

[0520] 术语“异硫氰酸基”是指-NCS基团。

[0521] 短语“原子的线性链”是指独立地选自碳、氮、氧和硫的原子的最长直链。

[0522] 如本文单独或组合所用的,在没有另外明确定义的情况下,术语“低级”意指含有从1至6个碳原子,并且包括6个碳原子(即,C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基)。

[0523] 如本文单独或组合所用的,术语“低级芳基”意指苯基或萘基,其中的任一个可以如所提供的任选地被取代。

[0524] 如本文单独或组合所用的,术语“低级杂芳基”意指1)包含五个或六个环成员的单环杂芳基,其中一个至四个所述成员可以是选自N、O和S的杂原子,或2)二环杂芳基,其中每个稠合环包含五个或六个环成员,在它们之间包含一至四个选自N、O和S的杂原子。

[0525] 如本文单独或组合所用的,术语“低级环烷基”意指具有三至六个环成员的单环环烷基(即, $C_3$ - $C_6$ 环烷基)。低级环烷基可以是不饱和的。低级环烷基的实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0526] 如本文单独或组合所用的,术语“低级杂环烷基”意指具有三至六个环成员的单环杂环烷基,其中一至四个可以是选自N、O和S的杂原子(即, $C_3$ - $C_6$ 杂环烷基)。低级杂环烷基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、吡啶烷基、哌啶基、哌嗪基和吗啉基。低级杂环烷基可以是不饱和的。

[0527] 如本文单独或组合所用的,术语“低级氨基”是指 $-NRR'$ ,其中R和R'独立地选自氢和低级烷基,其中的任一个可以任选地被取代。

[0528] 如本文单独或组合所用的,术语“巯基”是指RS-基团,其中R是如本文所定义的。

[0529] 如本文单独或组合所用的,术语“硝基”是指 $-NO_2$ 。

[0530] 如本文单独或组合所用的,术语“氧基”或“氧杂”是指 $-O-$ 。

[0531] 如本文单独或组合所用的,术语“氧代”是指 $=O$ 。

[0532] 术语“全卤代烷氧基”是指烷氧基基团,其中所有的氢原子都被卤素原子代替。

[0533] 如本文单独或组合所用的,术语“全卤代烷基”是指烷基基团,其中所有的氢原子都被卤素原子代替。

[0534] 如本文单独或组合所用的,术语“磺酸酯”、“磺酸(sulfonic acid和sulfonic)”是指 $-SO_3H$ 基团并且以盐形式使用其作为磺酸的阴离子。

[0535] 如本文单独或组合所用的,术语“硫烷基”是指 $-S-$ 。

[0536] 如本文单独或组合所用的,术语“亚磺酰基”是指 $-S(O)-$ 。

[0537] 如本文单独或组合所用的,术语“磺酰基”是指 $-S(O)_2-$ 。

[0538] 术语“N-磺酰胺基”是指 $RS(=O)_2NR'$ -基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0539] 术语“S-磺酰胺基”是指 $-S(=O)_2NRR'$ 基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0540] 如本文单独或组合所用的,术语“硫杂”和“硫代”是指 $-S-$ 基团或醚,其中氧被硫代替。硫代基团的被氧化的衍生物(即亚磺酰基和磺酰基)被包括在硫杂和硫代的定义中。

[0541] 如本文单独或组合所用的,术语“硫醇”是指 $-SH$ 基团。

[0542] 如本文所用,术语“硫代羰基”当单独时包括硫代甲酰基 $-C(S)H$ ,并且当组合时是 $-C(S)-$ 基团。

[0543] 术语“N-硫代氨甲酰基”是指 $ROC(S)NR'$ -基团,其中R和R'是如本文所定义的。

[0544] 术语“O-硫代氨甲酰基”是指 $-OC(S)NRR'$ ,其中R和R'是如本文所定义的。

[0545] 术语“硫氰酸根”是指 $-CNS$ 基团。

[0546] 术语“三卤代甲磺酰胺基”是指 $X_3CS(O)_2NR-$ 基团,其中X是卤素,并且R是如本文所定义的。

[0547] 术语“三卤代甲磺酰基”是指 $X_3CS(O)_2-$ 基团,其中X是卤素。

[0548] 术语“三卤代甲氧基”是指 $X_3CO-$ 基团,其中X是卤素。

[0549] 如本文单独或组合所用的,术语“三取代的甲硅烷基”是指在其三个自由价处被本文在取代的氨基的定义下所列出的基团取代的有机硅基团。实例包括三甲基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基等。

[0550] 本文的任何定义可以与任何其他定义结合使用以描述复合结构基团。按照惯例,任何此类定义的尾随元素是附接到母体部分上的元素。例如,复合基团烷基酰胺基表示通过酰胺基基团附接到母体分子上的烷基基团,并且术语烷氧基烷基表示通过烷基基团附接到母体分子上的烷氧基基团。

[0551] 当基团被定义为“无”时,意指所述基团是不存在的。

[0552] 术语“任选地被取代的”意指前述基团可以被取代或不被取代。当被取代时,“任选地被取代的”基团的取代基可包括但不限于独立地选自以下基团或具体指定的一组基团(单独或组合)的一个或多个取代基:低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级烷酰基、低级杂烷基、低级杂环烷基、低级卤代烷基、低级卤代烯基、低级卤代炔基、低级全卤代烷基、低级全卤代烷氧基、低级环烷基、苯基、芳基、芳氧基、低级烷氧基、低级卤代烷氧基、氧代、低级酰氧基、羰基、羧基、低级烷基羰基、低级羧酸酯、低级甲酰胺基、氰基、氢、卤素、羟基、氨基、低级烷基氨基、芳基氨基、酰胺基、硝基、硫醇、低级烷硫基、低级卤代烷硫基、低级全卤代烷硫基、芳硫基、磺酸根、磺酸、三取代的甲硅烷基、 $N_3$ 、SH、 $SCH_3$ 、 $C(O)CH_3$ 、 $CO_2CH_3$ 、 $CO_2H$ 、吡啶基、噻吩、呋喃基、低级氨基甲酸酯和低级脲。在结构上可行的情况下,可以将两个取代基连接在一起以形成由零至三个杂原子组成的稠合的五元、六元或七元碳环或杂环,例如形成亚甲二氧基或亚乙二氧基。任选取代的基团可以是未取代的(例如 $-CH_2CH_3$ )、完全取代的(例如 $-CF_2CF_3$ )、单取代的(例如 $-CH_2CH_2F$ )或以完全取代与单取代之间的任意水平取代(例如 $-CH_2CF_3$ )。在叙述取代基而未定性为取代的情况下,涵盖取代形式和未取代形式两者。在取代基被定性为“取代的”情况下,尤其意指取代形式。另外,至具体部分的不同组的任选取代基可以按需进行定义;在这些情况下,任选的取代将是如所定义的,通常紧跟在短语“任选地被取代”之后。

[0553] 除非另外定义,否则术语R或术语R'在独自出现并且没有数字指定的情况下,是指选自氢、烷基、环烷基、杂烷基、芳基、杂芳基和杂环烷基的部分,其中的任一个可以任选地被取代。此类R和R'基团应理解为如本文所定义的那样任选地被取代。无论R基团是否具有数字指定,应当理解的是,每个R基团(包括R、R'和 $R^n$ ,其中 $n = (1, 2, 3, \dots, n)$ )、每个取代基和每个术语就从组的选择而论是独立于所有其他的。如果任何变量、取代基或术语(例如,芳基、杂环、R等)在某式或通用结构中出现不止一次,则在每次出现时其定义应当独立于在每次其他出现时的定义。本领域的技术人员将进一步认识到,某些基团可以附接到母体分子上或可以在从如所写的任一端的元件的链中占据位置。例如,如 $-C(O)N(R)-$ 的不对称基团可以在碳或氮处附接至母体部分。

[0554] 不对称中心存在于本文披露的化合物中。这些中心由符号“R”或“S”指定,取决于手性碳原子周围的取代基的构型。应当理解的是本披露涵盖了所有立体化学同分异构形式,这些形式报包括非对映异构体的、对映异构体的、以及差向异构体的形式,连同d-异构体和l-异构体,及其混合物。化合物的单独立体异构体可以从可商购的含有手性中心的起始材料合成制备,或通过制备对映异构体的产物的混合物随后分离,如转化为非对映异构

体的混合物随后分离或重结晶、色谱技术、在手性色谱柱上直接分离对映异构体,或本领域已知的任何其他适当的方法来制备。特定立体化学的起始化合物是可商购的,或可以通过本领域已知的技术进行制备并拆分。另外,本文披露的化合物可以作为几何异构体存在。本披露包括所有的顺式、反式、同义、反义、异侧(E)和同侧(Z)异构体及其适当的混合物。另外,化合物可以作为互变异构体存在;本披露提供了所有互变异构的异构体。另外,本文披露的化合物可以按非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的溶剂化形式存在。通常,认为溶剂化形式等效于非溶剂化形式。

[0555] 当通过键连接的原子被认为是较大子结构的部分时,术语“键”是指在两个原子或两个部分之间的共价键。除非另外说明,否则键可以是单键、双键或三键。在分子图中,在两个原子之间的虚线指示另外的键在该位置可以存在或不存在。

[0556] 如本文所用,术语“疾病”旨在通常与术语“障碍”、“综合征”和“病症”(如在医学病症中)同义并且可以与这些术语互换使用,因为所有这些都反映了人体或动物体的或其部位之一的损害了正常功能的异常情况,典型地表现为区别的体征和症状,并且使人或动物有减少的寿命期限或降低的生活质量。

[0557] 术语“组合疗法”意指施用两种或更多种治疗剂来治疗本披露内容中所述的治疗的病症或障碍。这种施用涵盖以基本上同时的方式共同施用这些治疗剂,如在具有固定比率活性成分的单个胶囊中或者在针对每种活性成分的多个分开的胶囊中。此外,这种施用还涵盖以顺序方式使用每种类型的治疗剂。在任一情况下,治疗方案将在治疗本文所述的病症或障碍中提供药物组合的有益作用。

[0558] 本文使用的“HER2抑制剂”是指显示出关于HER2活性不多于约 $100\mu\text{M}$ 和更典型地不多于约 $50\mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50}$ 的化合物,如总体上在本文所述的HER2测定中测量的。“ $\text{IC}_{50}$ ”是减少酶(如HER2)的活性至最大水平的一半的抑制剂浓度。已经发现本文披露的某些化合物表现出针对HER2的抑制。在某些实施例中,化合物将展示出关于HER2的不多于约 $10\mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50}$ ;在另外的实施例中,化合物将展示出关于HER2的不多于约 $1\mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50}$ ;在又另外的实施例中,化合物将展示出关于HER2的不多于约 $200\text{nM}$ 的 $\text{IC}_{50}$ ;在又另外的实施例中,化合物将展示出关于HER2的不多于约 $50\text{nM}$ 的 $\text{IC}_{50}$ ,如本文所述的HER2测定中所测量的。

[0559] 某些化合物显示出对HER2的某些突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性。对于某些化合物和某些突变体,突变型HER2选择性(定量为 $\text{IC}_{50}(\text{HER2突变体})/\text{IC}_{50}(\text{WT EGFR})$ 的比率)为0.5或更低。对于某些化合物和某些突变体,突变型HER2选择性为0.2或更低。对于某些化合物和某些突变体,突变型HER2选择性为0.1或更低。

[0560] 本文使用的“EGFR抑制剂”是指显示出关于EGFR活性不多于约 $100\mu\text{M}$ 和更典型地不多于约 $50\mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50}$ 的化合物,如总体上在本文所述的EGFR测定中测量的。“ $\text{IC}_{50}$ ”是减少酶(例如EGFR)的活性至最大水平的一半的抑制剂的浓度。已经发现本文披露的某些化合物表现出针对EGFR的抑制。在某些实施例中,化合物将显示出关于EGFR的不多于约 $10\mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50}$ ;在另外的实施例中,化合物将显示出关于EGFR的不多于约 $1\mu\text{M}$ 的 $\text{IC}_{50}$ ;在又另外的实施例中,化合物将显示出关于EGFR的不多于约 $200\text{nM}$ 的 $\text{IC}_{50}$ ;在又另外的实施例中,化合物将显示出关于EGFR的不多于约 $50\text{nM}$ 的 $\text{IC}_{50}$ ,如本文所述的EGFR测定中测量的。

[0561] 某些化合物显示出对EGFR的某些突变体形式(相比于WT EGFR)具有选择性。对于某些化合物和某些突变体,突变型EGFR选择性(定量为 $\text{IC}_{50}(\text{EGFR突变体})/\text{IC}_{50}(\text{WT EGFR})$ 的

比率)为0.5或更低。对于某些化合物和某些突变体,突变型EGFR选择性为0.2或更低。对于某些化合物和某些突变体,突变型EGFR选择性为0.1或更低。

[0562] 短语“治疗有效的”旨在限制在疾病或病症的治疗中或对临床终点产生效果使用的活性成分的量。

[0563] 术语“治疗学上可接受的”是指适合与患者组织接触而不产生过度毒性、刺激和过敏反应,与合理的受益/风险比相称且可有效用于预定用途的化合物(或盐、前药、互变异构体、两性离子形式等)。

[0564] 如本文所用,提及“治疗”患者旨在包括预防。治疗也可以是自然地抢占先机,即,它可以包括疾病的预防。疾病的预防可以涉及完全免受疾病,例如像在预防病原体感染的情况下,或可以涉及疾病进展的预防。例如,疾病的预防可以不意指完全圈定任何水平的与疾病相关的任何效果,而是可以将疾病的症状预防至临床上显著的或可检测的水平。疾病的预防也可以意指预防疾病进展至疾病的更晚阶段。

[0565] 术语“患者”通常与术语“受试者”同义,并且包括所有哺乳动物,包括人。患者的实例包括人、牲畜(如牛、山羊、绵羊、猪和兔)和宠物(如狗、猫、兔和马)。优选地,患者是人。

[0566] 术语“前药”是指在体内变得更具活性的化合物。本文披露的某些化合物也可以作为前药存在,如在Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism:Chemistry, Biochemistry, and Enzymology[药物和前药代谢中的水解:化学、生物化学和酶学](Testa, Bernard和Mayer, Joachim M.瑞士苏黎世威立-VHCA公司(Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland)2003)中所述。本文所述化合物的前药是以下化合物的结构改良型:该化合物在生理条件下容易进行化学变化来提供该化合物。另外,在离体环境中,通过化学方法或生化方法可以将前药转变成该化合物。例如,当前药置于经皮贴片贮器内部时用合适的酶试剂或化学试剂可以将前药缓慢地转变成化合物。因为在一些情况下前药可以比化合物或母体药物更容易施用,所以它们经常是有用的。例如,它们可以通过口服施用而生物可利用的,而母体药物却不行。前药还可以在药物组合物中具有改进的优于母体药物的溶解性。本领域已知多种前药衍生物,如依赖于前药的水解切割或氧化激活的那些。前药的实例是(但不限于)作为酯(该“前药”)施用的化合物,但是然后代谢水解为羧酸,即活性实体。另外的实例包括化合物的肽基衍生物。

[0567] 本文披露的化合物可以作为治疗学上可接受的盐存在。本披露内容包括以上以盐形式列出的化合物,包括酸加成盐。合适的盐包括与有机酸或无机酸形成的那些。此类酸加成盐通常是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的盐的盐可以在所讨论的化合物的制备和纯化中是有效用的。也可以形成碱加成盐,并且是药学上可接受的。有关盐的制备和选择的更完整讨论,请参阅Pharmaceutical Salts:Properties, Selection, and Use[可药用盐:特性、选择与用途](Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, 瑞士苏黎世(Zurich, Switzerland), 2002年)。

[0568] 如本文所用,术语“治疗学上可接受的盐”表示本文披露的化合物的盐或两性离子形式,其是水溶性的或油溶性的或可分散的并且是如本文所定义的治疗学上可接受的。这些盐可以在化合物的最后分离和纯化期间制备,或是通过游离碱形式的适当的化合物与合适的酸反应分开地制备。代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、L-抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐(苯磺酸盐)、重硫酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠

柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、延胡索酸盐、龙胆酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、乙醇酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、马尿酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟乙磺酸盐(羟乙基磺酸盐)、乳酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、DL-扁桃酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦谷氨酸盐、琥珀酸盐、磺酸盐、酒石酸盐、L-酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。并且,可以将本文披露的化合物中的碱性基团用甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物;二甲基、二乙基、二丁基和二戊基的硫酸酯;癸基、月桂基、豆蔻基和甾醇基的氯化物、溴化物和碘化物;以及苯甲基和苯乙基的溴化物进行季铵化。可以采用以形成治疗上可接受的加成盐的酸的实例包括无机酸(如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸)以及有机酸(如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸)。盐还可以通过这些化合物与碱金属或碱土离子的配位形成。因此,本披露内容考虑了本文披露的化合物的钠、钾、镁和钙盐等。

[0569] 碱加成盐可以在化合物的最后分离和纯化期间制备,通过使羧基基团与合适的碱如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐反应,或者与氨或有机伯、仲、叔胺反应。治疗上可接受的盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝,以及无毒季铵阳离子如铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N,N-二甲基苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己胺、普鲁卡因、二苄胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-二苄羟甲胺和N,N'-二苄基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其他代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶以及哌嗪。

#### [0570] 药物组合物

[0571] 虽然本披露的化合物可能作为原始化学物质施用,但是它们还可能作为药物配制品来提供。因此,本文提供了药物配制品,这些药物配制品包含本文披露的某些化合物中的一种或多种,或者其一种或多种药学上可接受的盐、酯、前药、酰胺或溶剂化物,以及一种或多种其药学上可接受的载体和任选地一种或多种其他治疗成分。这种或这些载体必须在与配制品的其他成分相容且对于其接受者无害的意义上是“可接受的”。适当的配制品取决于所选择的施用途径。任何熟知的技术、载体和赋形剂均可以在适合时并且如本领域已知的那样使用。本文披露的药物组合物可以用本领域已知的任何方式制造,例如通过常规的混合、溶解、造粒、造糖衣丸、磨细、乳化、包囊、包埋或压片方法。

[0572] 配制品包括适于口服、肠胃外(包括皮下、皮内、肌内、静脉内、关节内和髓内)、腹膜内、经粘膜、经皮、直肠和局部(包括皮肤、经颊、舌下和眼内)施用的那些,但最适合的途径可以取决于例如接受者的病症和障碍。配制品可以方便地以单位剂型呈现,并且可以通过配药领域熟知的任何方法来制备。典型地,这些方法包括使本披露的化合物或其药学上可接受的盐、酯、酰胺、前药或溶剂化物(“活性成分”)与构成一种或多种辅助成分的载体混合的步骤。通常,配制品通过以下方式制备:均匀且密切地使活性成分与液体载体或细粉碎的固体载体或与这两者混合,并且然后如果需要的话,使产物成形为所希望的配制品。

#### [0573] 口服施用

[0574] 本披露的化合物可以口服施用,包括吞咽,使化合物进入胃肠道,或包括舌下或经颊施用,使化合物从口直接吸收到血流中。

[0575] 用于口服施用的合适组合物包括固体配制品,例如片剂、丸剂、扁囊剂、锭剂和硬

胶囊或软胶囊,这些配制品可以含有液体、凝胶、粉末或颗粒、在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液,或作为水包油液体乳液或油包水液体乳液。活性成分也可以大丸剂、药糖剂或糊剂呈现。

[0576] 在片剂或胶囊剂型中,本发明药物的量可以是按剂型的重量计从约0.05%至约95%,更典型地按剂型的重量计从约2%至约50%。

[0577] 此外,片剂或胶囊可以含有崩解剂,崩解剂按重量计占剂型的从约0.5%至约35%,更典型地从约2%至约25%。崩解剂的实例包括甲基纤维素、羧甲基纤维素钠或羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、淀粉等。

[0578] 用于在片剂中使用的合适的粘合剂包括明胶、聚乙二醇、糖、树胶、淀粉、羟丙基纤维素等。用于在片剂中使用的合适的稀释剂包括甘露醇、木糖醇、乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨糖醇和淀粉。

[0579] 用于在片剂或胶囊中使用的合适的表面活性剂和助流剂可以按重量计以从约0.1%至约3%的量存在,并且包括聚山梨醇酯80、十二烷基硫酸钠、滑石和二氧化硅。

[0580] 用于在片剂或胶囊中使用的合适的润滑剂可以按重量计以从约0.1%至约5%的量存在,并且包括硬脂酸钙、硬脂酸锌或硬脂酸镁、硬脂酰醇富马酸钠等。

[0581] 可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制造片剂。可以通过在合适的机器中压制处于自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分来制备压制片,该活性成分任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。可以通过在合适的机器中将用液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物模塑来制造模制片。可以将染料或颜料添加至片剂中,以用于鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0582] 液体配制品可以包括乳液、溶液、糖浆、酞剂和悬浮液,其可以在软胶囊或硬胶囊中使用。此类配制品可以包括药学上可接受的载体,例如水、乙醇、聚乙二醇、纤维素或油。配制品还可以包括一种或多种乳化剂和/或悬浮剂。

[0583] 用于口服施用的组合物可以配制为即刻释放或缓释,包括延迟或持续释放,任选地具有肠溶包衣。

[0584] 在另一个实施例中,药物组合物包含治疗有效量的具有式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体。

[0585] 可以口服使用的药物制剂包括片剂、由明胶制成的推入配合式(push-fit)胶囊、以及由明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的密封的软胶囊。可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制造片剂。可以通过在合适的机器中压制处于自由流动形式(如粉末或颗粒)的活性成分来制备压制片,该活性成分任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合。模制片可以通过在适合的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地被包衣或刻痕,并且可以被配制为实现其中的活性成分的缓慢或受控释放。所有用于口服施用的配制品应以适合于这种施用的剂量使用。推入配合式胶囊可以含有与填充剂如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选地稳定剂配混的活性成分。在软胶囊中,可以将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可以添加稳定剂。糖衣丸的芯具有合适的包衣。为此目的,可以使用浓缩的糖溶液,这些溶液可以任选地包含阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或

溶剂混合物。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中,以用于鉴别或表征活性化合物剂量的不同组合。

#### [0586] 肠胃外施用

[0587] 本披露的化合物可以通过注射,例如通过推注或连续输注直接施用到血流、肌肉或内部器官中。用于肠胃外施用的合适的方式包括静脉内、肌内、皮下、动脉内、腹膜内、鞘内、颅内等。用于肠胃外施用的合适的装置包括注射器(包括带针注射器和无针注射器)和输注方法。配制品可以呈现在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶。

[0588] 大多数肠胃外配制品是含有赋形剂(包括盐、缓冲剂、悬浮剂、稳定剂和/或分散剂)、抗氧化剂、抑菌剂、防腐剂、和使配制品与预期接受者的血液等渗的溶质、和碳水化合物的水溶液。

[0589] 肠胃外配制品也可以按脱水形式(例如,通过冻干)或作为无菌非水溶液来制备。这些配制品可以与合适的媒介物(如无菌水)一起使用。溶解度增强剂也可以用于制备肠胃外溶液。用于肠胃外施用的组合物可以配制为即刻释放或缓释,包括延迟或持续释放。还可以将化合物配制为贮库制剂。此类长效配制品可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,这些化合物可以与合适的聚合物或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或被配制成微溶性衍生物,例如被配制成微溶性盐。

[0590] 化合物可以被配制为用于通过注射(例如通过推注或连续输注)进行肠胃外施用。用于注射的配制品可以以单位剂型而存在,例如在添加有防腐剂的安瓿中或在多剂量容器中。这些组合物可以呈如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以包含配制剂,如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。配制品可以呈现在单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿和小瓶)中,并且可以以粉末形式或于冷冻干燥(冻干)条件下储存,并且仅需要在即将使用之前添加无菌液体载体(例如生理盐水或无菌无热原质水)。临时注射溶液和悬浮液可以由先前描述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0591] 用于肠胃外施用的配制品包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使配制品与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包括悬浮剂和增稠剂。适合的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油如芝麻油或合成的脂肪酸酯如油酸乙酯或甘油三酯,或者脂质体。水性注射悬浮液可以含有增加悬浮液的粘度的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可以含有合适的稳定剂或增加化合物的溶解性的药剂,以允许制备高度浓缩的溶液。

[0592] 除了前述配制品之外,化合物还可以被配制为贮库(depot)制剂。此类长效配制品可以通过植入(例如,皮下或肌内)或通过肌内注射来施用。因此,例如,这些化合物可以与合适的聚合物或疏水性材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或被配制成微溶性衍生物,例如被配制成微溶性盐。

#### [0593] 局部施用

[0594] 本披露的化合物可以局部施用(例如施用给皮肤、粘膜、耳朵、鼻子或眼睛)或经皮施用。用于局部施用的配制品可以包括但不限于洗剂、溶液、霜剂、凝胶剂、水凝胶、软膏剂、泡沫剂、植入剂、贴剂等。用于局部施用的药学上可接受的载体可以包括水、乙醇、矿物油、甘油、聚乙二醇等。局部施用还可以通过例如电穿孔、离子电渗疗法、超声透入疗法等进行。

[0595] 典型地,局部施用的活性成分可以占配制品的从0.001%至10%w/w(按重量计)。在某些实施例中,所述活性成分可以包含多达10%w/w;小于5%w/w;从2%w/w至5%w/w;或包含配制品的从0.1%至1%w/w。

[0596] 用于局部施用的组合物可以配制为即刻释放或缓释,包括延迟或持续释放。

[0597] 本文披露的某些化合物可以局部地施用,即通过非全身施用。这包括将本文披露的化合物经外部施用至表皮或口腔以及将此种化合物滴注至耳朵、眼睛和鼻子中,使得该化合物不会大量进入血流。相比之下,全身施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[0598] 适于局部施用的配制品包括适于渗透通过皮肤至炎症部位的液体或半液体制剂,如凝胶、擦剂、洗剂、乳膏、软膏剂或糊剂,以及适于施用至眼睛、耳朵或鼻子的滴剂。局部施用的活性成分可以占例如配制品的从0.001%至10%w/w(按重量计)。在某些实施例中,活性成分可以占多达10%w/w。在其他实施例中,其可以占小于5%w/w。在某些实施例中,活性成分可以占从2%w/w至5%w/w。在其他实施例中,其可以占配制品的从0.1%至1%w/w。

[0599] 经直肠、经颊和舌下施用

[0600] 用于本披露的化合物的直肠施用的栓剂可以通过将活性药剂与合适的无刺激性的赋形剂混合来制备,这些赋形剂例如是可可脂,合成的单甘油酯、二甘油酯或三甘油酯,脂肪酸或聚乙二醇,它们在常温下是固体,但在直肠温度下为液体,并因此在直肠中融化并释放药物。

[0601] 对于经颊或舌下施用,组合物可以采取以常规方式配制的片剂、锭剂、糖果锭剂、或凝胶的形式。此类组合物可以包含调味基料如蔗糖和阿拉伯树胶或黄芪胶中的活性成分。

[0602] 这些化合物还可以被配制为直肠组合物,如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规栓剂基质,如可可脂、聚乙二醇、或其他甘油酯。

[0603] 通过吸入而施用

[0604] 针对通过吸入施用,化合物可以方便地从吹入器、喷雾器加压包或其他递送气雾剂喷雾的方便的手段来递送。加压包可以包含合适的推进剂,如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气雾剂的情况下,剂量单位可以通过提供用于递送一个计量量的阀门来确定。替代性地,对于通过吸入或吹入而施用,根据本披露的化合物可以呈干燥粉末组合物的形式,例如化合物和合适的粉末基质如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以按单位剂型呈现在例如胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中,粉末从中可以借助于吸入器或吹入器而施用。

[0605] 也可以使用制药领域已知的其他载体材料和施用方式。本披露的药物组合物可以通过任何药学上熟知的技术来制备,如有效配制和施用程序。优选的单位剂量配制品是含有有效剂量的(如下文所叙述的)或其适当分数的活性成分的那些。

[0606] 应当理解,除了上文特别提及的成分外,上述配制品还可以包含本领域中考虑到所讨论配制品的类型的其他常规试剂,例如适合于口服施用的那些配制品可以包含调味剂。

[0607] 化合物可以经口或经由注射以每天0.1至500mg/kg的剂量施用。成人的剂量范围通常为从5mg/天至2g/天。以离散单位提供的片剂或其他呈现形式可以方便地包含一定量的一种或多种化合物,其以这种剂量或多个这种剂量有效,例如,含有5mg至500mg(通常为

约10mg至200mg)的单位。

[0608] 可以与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和具体的施用方式而变化。

[0609] 化合物可以按各种方式施用,例如口服、局部或注射。施用给患者的化合物的精确量是巡诊医生的职责。针对任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、药物组合、所治疗的确切的病症以及所治疗的适应症或病症的严重程度。此外,施用途径可以取决于病症及其严重程度而变化。关于有效配制和施用程序的上述考虑在本领域是众所周知的,并且在标准教科书中有描述。

[0610] 优选的单位剂量配制品是含有有效剂量的(如下文所叙述的)或其适当分数的活性成分的那些。

[0611] 应当理解,除了上文特别提及的成分外,上述配制品还可以包含本领域中考虑到所讨论配制品的类型的其他常规试剂,例如适合于口服施用的那些配制品可以包含调味剂。

[0612] 化合物可以经口或经由注射以每天0.1至500mg/kg的剂量施用。成人的剂量范围通常为从5mg/天至2g/天。以离散单位提供的片剂或其他呈现形式可以方便地包含一定量的一种或多种化合物,其以这种剂量或多个这种剂量有效,例如,含有5mg至500mg(通常为约10mg至200mg)的单位。

[0613] 可以与载体材料组合产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主和具体的施用方式而变化。

[0614] 化合物可以按各种方式施用,例如口服、局部或注射。施用给患者的化合物的精确量是巡诊医生的职责。针对任何特定患者的具体剂量水平将取决于多种因素,包括所使用的具体化合物的活性、年龄、体重、一般健康情况、性别、饮食、施用时间、施用途径、排泄速率、药物组合、所治疗的确切的病症以及所治疗的适应症或病症的严重程度。同样,施用途径可以根据病症及其严重程度而变化。

[0615] 组合物与组合疗法

[0616] 在某些情况下,可能合适的是,将至少一种本文所述的化合物(或其药学上可接受的盐、酯或前药)与另一种治疗剂组合施用。仅通过举例,如果患者在接受本文中的一种化合物时经历的副作用之一是高血压,则将抗高血压剂与初始治疗剂组合施用可能是合适的。或者,仅通过举例,可以通过施用辅助剂来增强本文所述的化合物之一的治疗效果(即,辅助剂本身仅具有微弱的治疗益处,但是与另一种治疗剂组合时,对患者的总体治疗益处得到增强)。或者,仅通过举例,可以通过将本文所述的化合物之一与也具有治疗益处的另一种治疗剂(也包括治疗方案)一起施用来增加患者所经历的益处。仅通过举例,在涉及施用本文所述的化合物之一的糖尿病治疗中,还可以通过向患者提供另一种糖尿病治疗剂来增加治疗益处。在任何情况下,无论所治疗的疾病、障碍或病症如何,患者所经历的总体益处可能只是两种治疗剂的加和,或者患者可能经历协同益处。

[0617] 如本文所披露,在另一方面,具有EGFR或HER2抑制特性的化合物任选地与给患者提供另外益处的程序组合使用。抑制剂和任何另外的疗法任选地在疾病或病症发生之前、过程中,或之后施用,并且施用含有抑制剂的组合物的时机在一些实施例中有所变化。因

此,例如,抑制剂可以用作预防,并且对倾向发展病症或疾病的受试者连续施用以防止疾病或病症的发生。抑制剂和组合物任选地在症状发作过程中或症状发作后尽快向受试者施用。

[0618] 如本文所披露,具有EGFR或HER2抑制特性的化合物可以与抗癌药物组合使用,这些抗癌药物包括但不限于以下种类:烷化剂、抗代谢物、植物生物碱和萜类化合物、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素、血管生成抑制剂和酪氨酸激酶抑制剂。

[0619] 如本文所披露,对于在治疗或减弱癌症和肿瘤性疾病中的使用,具有EGFR或HER2抑制特性的化合物可以最优地与以下抗癌剂的非限制性实例中的一种或多种一起使用,这些抗癌剂包括但不限于:

[0620] 1) 涉及一种或多种DNA损伤修复(DDR)途径的蛋白质的抑制剂或调节剂,如:

[0621] a. PARP1/2,包括但不限于:奥拉帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼;

[0622] b. 检查点激酶1(CHK1),包括但不限于:UCN-01、AZD7762、PF477736、SCH900776、MK-8776、LY2603618、V158411和EXEL-9844;

[0623] c. 检查点激酶2(CHK2),包括但不限于:PV1019、NSC 109555和VRX0466617;

[0624] d. 双重CHK1/CHK2,包括但不限于:XL-844、AZD7762和PF-473336;

[0625] e. WEE1,包括但不限于:MK-1775和PD0166285;

[0626] f. ATM,包括但不限于KU-55933,

[0627] g. DNA依赖性蛋白激酶,包括但不限于NU7441和M3814;以及

[0628] h. DDR中涉及的另外的蛋白质;

[0629] 2) 一个或多个免疫检查点的抑制剂或调节剂,包括但不限于:

[0630] a. PD-1抑制剂,如纳武单抗(OPDIVO)、帕博利珠单抗(KEYTRUDA)、匹地利珠单抗(CT-011)和AMP-224(AMPLIMUNE);

[0631] b. PD-L1抑制剂,如阿特朱单抗(TECENTRIQ)、阿维单抗(Bavencio)、度伐单抗(Imfinzi)、MPDL3280A(Tecentriq)、BMS-936559和MEDI4736;

[0632] c. 抗CTLA-4抗体,如伊匹单抗(YERVOY)和CP-675,206(曲美木单抗);

[0633] d. T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域3(Tim-3)的抑制剂;

[0634] e. T细胞活化的V结构域Ig抑制基因的抑制剂(Vista);

[0635] f. B/T淋巴细胞弱化因子(BTLA)的抑制剂;

[0636] g. 淋巴细胞活化基因3(LAG3)的抑制剂;以及

[0637] h. T细胞免疫球蛋白和基于免疫受体酪氨酸的抑制性基序结构域(TIGIT)的抑制剂;

[0638] 3) 端粒酶抑制剂或端粒DNA结合化合物;

[0639] 4) 烷化剂,包括但不限于:苯丁酸氮芥(LEUKERAN)、奥沙利铂(ELOXATIN)、链脲菌素(ZANOSAR)、达卡巴嗪、异环磷酰胺、洛莫司汀(CCNU)、甲苄肼(MATULAN)、替莫唑胺(TEMODAR)和噻替哌;

[0640] 5) DNA交联剂,包括但不限于:卡莫司汀、苯丁酸氮芥(LEUKERAN)、卡铂(PARAPLATIN)、顺铂(PLATIN)、白消安(MYLERAN)、美法仑(ALKERAN)、丝裂霉素(MITOSOL)和环磷酰胺(ENDOXAN);

[0641] 6) 抗代谢物,包括但不限于:克拉屈滨(LEUSTATIN)、阿糖胞苷(ARA-C)、巯基嘌呤

(PURINETHOL)、硫鸟嘌呤、喷司他汀(NIPENT)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(阿糖胞苷、ARA-C)、吉西他滨(GEMZAR)、氟尿嘧啶(5-FU、CARAC)、卡培他滨(XELODA)、亚叶酸(FUSILEV)、氨甲蝶呤(RHEUMATREX)和雷替曲塞;

[0642] 7) 抗有丝分裂剂,通常是植物生物碱和萜类化合物或其衍生物,包括但不限于:紫杉烷类(如多西他赛(TAXITERE)、紫杉醇(ABRAXANE、TAXOL))、长春花生物碱(如长春新碱(ONCOVIN)、长春碱、长春地辛和长春瑞滨(NAVELBINE));

[0643] 8) 拓扑异构酶抑制剂,包括但不限于:安吡啶、喜树碱(CTP)、金雀异黄酮(genisten)、伊立替康(CAMPTOSAR)、拓扑替康(HYCAMTIN)、阿霉素(ADRIAMYCIN)、柔红霉素(CERUBIDINE)、表柔比星(ELLENCEN)、ICRF-193、替尼泊苷(VUMON)、米托蒽醌(NOVANTRONE)和依托泊苷(EPOSIN);

[0644] 9) DNA复制抑制剂,包括但不限于:氟达拉滨(FLUDARA)、阿非迪霉素、更昔洛韦和西多福韦;

[0645] 10) 核糖核苷二磷酸还原酶抑制剂,包括但不限于:羟基脲;

[0646] 11) 转录抑制剂,包括但不限于:放线菌素D(更生霉素、COSMEGEN)和普卡霉素(光神霉素);

[0647] 12) DNA裂解剂,包括但不限于:博来霉素(BLENOXANE)、伊达比星,

[0648] 13) 细胞毒性抗生素,包括但不限于:放线菌素D(更生霉素、COSMEGEN),

[0649] 14) 芳香酶抑制剂,包括但不限于:氨鲁米特、阿那曲唑(ARIMIDEX)、来曲唑(FEMARA)、伏氯唑(RIVIZOR)和依西美坦(AROMASIN);

[0650] 15) 血管生成抑制剂,包括但不限于:染料木黄酮、舒尼替尼(SUTENT)、雷莫芦单抗(CYRAMZA)和贝伐单抗(AVASTIN);

[0651] 16) 抗类固醇和抗雄激素,包括但不限于:氨鲁米特(CYTADREN)、比卡鲁胺(CASODEX)、环丙孕酮、氟他米特(EULEXIN)、尼鲁米特(NILANDRON);

[0652] 17) 酪氨酸激酶抑制剂,包括但不限于:伊马替尼(GLEEVEC)、埃罗替尼(TARCEVA)、拉帕替尼(TYKERB)、索拉非尼(NEXAVAR)和阿昔替尼(INLYTA);

[0653] 18) mTOR抑制剂,包括但不限于:依维莫司、替西罗莫司(TORISEL)和西罗莫司;

[0654] 19) 单克隆抗体,包括但不限于:曲妥珠单抗(HERCEPTIN)和利妥昔单抗(RITUXAN);

[0655] 20) 药物抗体缀合物,包括但不限于恩美-曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine)(T-DM1或KADCYLATM)、莫星-洛沃妥珠单抗(lorvotuzumab mertansine)、莫星-坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine)、莫星-比伐珠单抗(bivatuzumab mertansine)、莫星-坎妥珠单抗、莫星-洛沃妥珠单抗、奥星-吉妥珠单抗(gemtuzumab ozogamicin)、维汀-本妥昔单抗(brentuximab vedotin)、德鲁克-曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan)、维汀-恩弗妥单抗(enfortumab vedotin)、维汀哌克-泊洛妥珠单抗(polatuzumab vedotin-piiq)和奥星-艾诺妥珠单抗(inotuzumab ozogamicin);

[0656] 21) 凋亡诱导剂,如虫草素;

[0657] 22) 蛋白合成抑制剂,包括但不限于:克林霉素、氯霉素、链霉素、茴香霉素和环己酰亚胺;

[0658] 23) 抗糖尿病药,包括但不限于:二甲双胍和苯乙双胍;

- [0659] 24) 抗生素,包括但不限于:
- [0660] a. 四环素,包括但不限于:强力霉素;
- [0661] b. 红霉素,包括但不限于:阿奇霉素;
- [0662] c. 双甘氨酸,包括但不限于:替加环素;
- [0663] d. 抗寄生虫药,包括但不限于:恩波吡维铵;
- [0664] e.  $\beta$ -内酰胺类,包括但不限于青霉素和头孢菌素;
- [0665] f. 蒽环类抗生素,包括但不限于:柔红霉素和阿霉素;
- [0666] g. 其他抗生素,包括但不限于:氯霉素、丝裂霉素C和放线菌素;
- [0667] 25) 抗体治疗剂,包括但不限于:莫罗单抗-CD3、英夫利昔单抗 (REMICADE)、阿达木单抗 (HUMIRA)、奥马珠单抗 (XOLAIR)、达克珠单抗 (ZENAPAX)、利妥昔单抗 (RITUXAN)、替伊莫单抗 (ZEVALIN)、托西莫单抗 (BEXXAR)、西妥昔单抗 (ERBITUX)、曲妥珠单抗 (HERCEPTIN)、本妥昔单抗 (ADCETRIS)、阿仑单抗 (CAMPATH-1H)、Lym-1 (ONCOLYM)、伊匹单抗 (YERVOY)、维他辛 (vitaxin)、贝伐单抗 (AVASTIN) 和阿昔单抗 (REOPRO); 以及
- [0668] 26) 其他药剂,如卡介苗 (B-C-G) 疫苗; 布舍瑞林 (ETILAMIDE); 氯喹 (ARALEN); 氯膦酸盐、帕米膦酸盐和其他双膦酸盐; 秋水仙碱; 去甲氧绿胶霉素 (demethoxyviridin); 二氯乙酸盐; 雌莫司汀; 非格司亭 (NEUPOGEN); 氟氢可的松 (FLORINEF); 戈舍瑞林 (ZOLADEX); 干扰素; 亚叶酸; 亮丙瑞林 (LUPRON); 左旋咪唑; 氯尼达明; 美司钠; 二甲双胍; 米托坦 (o, p'-DDD, LYSODREN); 诺考达唑; 奥曲肽 (SANDOSTATIN); 哌立福辛; 吡吩姆钠 (特别是与光疗和放射疗法组合使用); 苏拉明; 他莫昔芬; 二氯二茂钛; 维甲酸; 合成代谢类固醇, 如氟甲睾酮 (HALOTESTIN); 雌激素, 如雌二醇、己烯雌酚 (DES) 和己二烯雌酚; 孕激素, 如醋酸甲羟孕酮 (MPA) 和甲地孕酮; 以及睾酮。
- [0669] 当受试者正在遭受或具有遭受炎症病症的风险时,如本文所披露具有EGFR或HER2抑制特性的化合物任选地与治疗炎症病症的一种或多种药剂或方法以任意组合一起使用。用于治疗自身免疫性和/或炎症病症的治疗剂/治疗包括但不限于任何以下实例:
- [0670] 1) 皮质类固醇,包括但不限于可的松、地塞米松和甲泼尼龙 (methylprednisolone);
- [0671] 2) 非甾体抗炎药 (NSAID),包括但不限于布洛芬、萘普生、扑热息痛、阿司匹林、非诺洛芬 (NALFON)、氟比洛芬 (ANSAID)、酮洛芬、奥沙普秦 (DAYPRO)、双氯芬酸钠 (VOLTAREN)、双氯芬酸钾 (CATAFLAM)、依托度酸 (LODINE)、吲哚美辛 (INDOCIN)、酮咯酸 (TORADOL)、舒林酸 (CLINORIL)、托美丁 (TOLECTIN)、甲氯芬那酸 (MECLOMEN)、甲芬那酸 (PONSTEL)、萘丁美酮 (RELAFEN) 和吡罗昔康 (FELDENE);
- [0672] 3) 免疫抑制剂,包括但不限于氨甲蝶呤 (RHEUMATREX)、来氟米特 (ARAVA)、硫唑嘌呤 (IMURAN)、环孢菌素 (NEORAL、SANDIMMUNE)、他克莫司和环磷酰胺 (CYTOXAN);
- [0673] 4) CD20阻断剂,包括但不限于利妥昔单抗 (RITUXAN);
- [0674] 5) 肿瘤坏死因子 (TNF) 阻断剂,包括但不限于依那西普 (ENBREL)、英夫利昔单抗 (REMICADE) 和阿达木单抗 (HUMIRA);
- [0675] 6) 白介素-1受体拮抗剂,包括但不限于阿那白滞素 (KINERET);
- [0676] 7) 白介素-6抑制剂,包括但不限于托珠单抗 (tocilizumab) (ACTEMRA);
- [0677] 8) 白介素-17抑制剂,包括但不限于AIN457;

[0678] 9) Janus激酶抑制剂,包括但不限于托法替尼(tasocitinib);以及

[0679] 10) syk抑制剂,包括但不限于福他替尼(fostamatinib)。

[0680] 在任何情况下,可以按任何顺序或甚至同时施用多种治疗剂(其中至少一种是本文所披露的化合物)。如果同时施用,则多种治疗剂可以按单一、统一的形式或按多种形式(仅通过举例,作为单一丸剂或作为两种分开的丸剂)来提供。这些治疗剂中的一种可以按多个剂量给予,或者两种治疗剂都可以作为多个剂量而给予。如果不同时,则多个剂量之间的时间间隔可以是几分钟到四周的任何持续时间。

[0681] 除了可用于人治疗之外,本文所披露的某些化合物和配制品还可以用于宠物、野外动物和农场动物,包括哺乳动物、啮齿动物等的兽医治疗。更优选的动物包括马、狗和猫。

[0682] 化合物合成

[0683] 本披露的化合物可以使用在下面详述的一般合成方案和实验程序中阐明的方法来制备。一般合成方案和实验程序是为了说明的目的而呈现的,而无意为限制性的。用于制备本披露的化合物的起始材料是可商购的或可以使用本领域已知的常规方法制备。

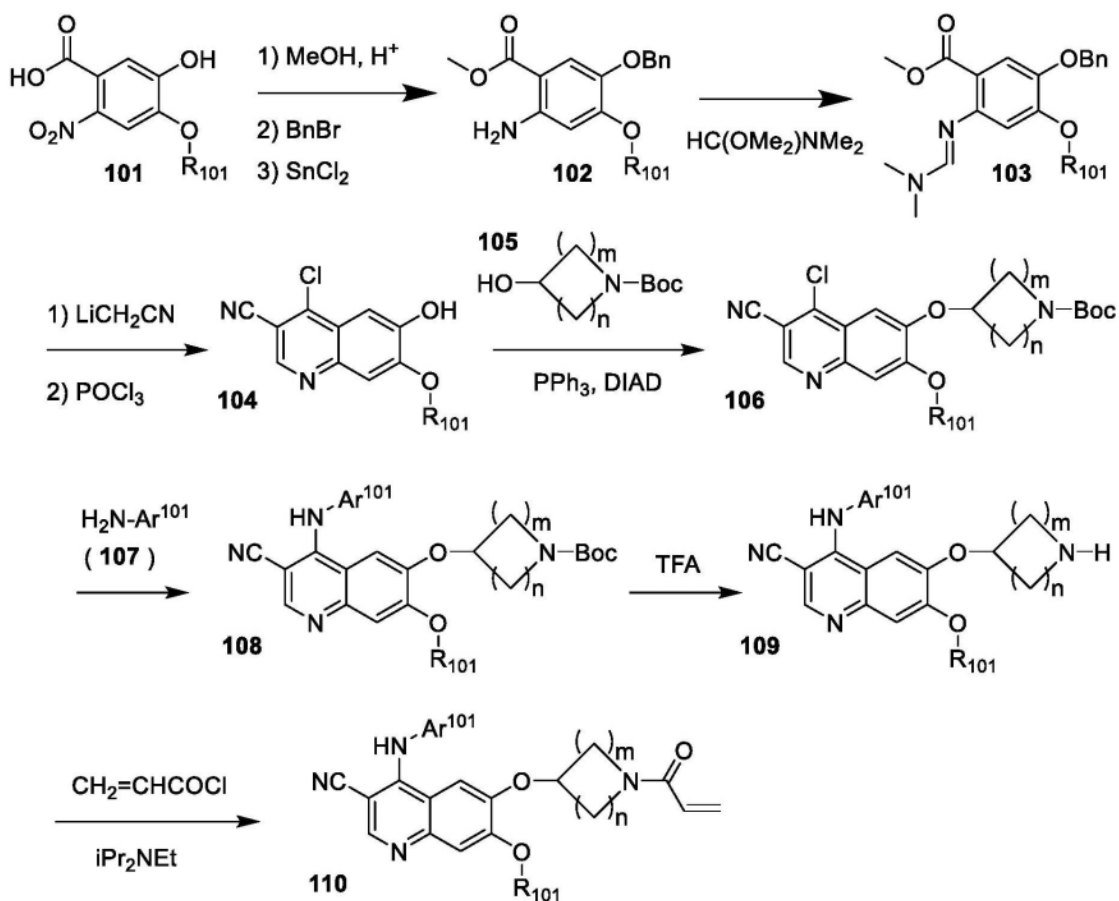
[0684] 缩写

[0685] Ac<sub>2</sub>O=乙酸酐;AcCl=乙酰氯;AcOH=乙酸;AIBN=偶氮二异丁腈;aq.=水溶液;Bu<sub>3</sub>SnH=氢化三丁基锡;CD<sub>3</sub>OD=氘代甲醇;CDCl<sub>3</sub>=氘代氯仿;CDI=1,1'-羰基二咪唑;CR=完全响应(没有明显肿瘤);DBU=1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯;DCM=二氯甲烷;DEAD=偶氮二甲酸二乙酯;DIBAL-H=二异丁基氢化铝;DIEA=DIPEA=N,N-二异丙基乙胺;DMAP=4-二甲氨基吡啶;DMF=N,N-二甲基甲酰胺;DMSO-d<sub>6</sub>=氘代二甲基亚砜;DMSO=二甲基亚砜;DPPA=叠氮磷酸二苯酯;EDC.HCl=EDCI.HCl=1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐;EGFR=HER1=ErbB1=人表皮生长因子受体;Et<sub>2</sub>O=二乙醚;EtOAc=乙酸乙酯;EtOH=乙醇;h=小时;FACS=荧光激活细胞分选术;FBS=胎牛血清;FITC=异硫氰酸荧光素;HATU=2-(1H-7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸甲铵;HER2=Neu=ErbB2=人表皮生长因子受体2;HMDS=六甲基二硅氮烷;HOBT=1-羟基苯并三唑;i-PrOH=异丙醇;IL-3=白介素-3;LAH=LiAlH<sub>4</sub>=氢化铝锂;LiHMDS=双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂;MeCN=乙腈;MeOH=甲醇;MP-碳酸酯树脂=大孔三乙基铵甲基聚苯乙烯碳酸酯树脂;MsCl=甲磺酰氯;MTBE=甲基叔丁基醚;MW=微波辐射;n-BuLi=正丁基锂;NaHMDS=双(三甲基甲硅烷基)酰胺钠;NaOMe=甲醇钠;NaOtBu=叔丁醇钠;NBS=N-溴代琥珀酰亚胺;NCS=N-氯代琥珀酰亚胺;NMP=N-甲基-2-吡咯烷酮;PDF=患者来源的异种移植;Pd(Ph<sub>3</sub>)<sub>4</sub>=四(三苯基膦)钯(0);Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>=三(二亚苄基丙酮)二钯(0);PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>=双(三苯基膦)二氯化钯(II);PE=藻红蛋白;PG=保护基团;制备型HPLC=制备型高效液相色谱;PyBop=六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷;Pyr=吡啶;RT=室温;RuPhos=2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基联苯;sat.=饱和;ss=饱和溶液;t-BuOH=叔丁醇;T3P=丙基膦酸酐;TBS=TBDMS=叔丁基二甲基甲硅烷基;TBSCl=TBDMSCl=叔丁基二甲基氯硅烷;TEA=Et<sub>3</sub>N=三乙胺;TFA=三氟乙酸;TFAA=三氟乙酸酐;THF=四氢呋喃;Tol=甲苯;TsCl=对甲苯磺酰氯=甲苯磺酰氯;XPhos=2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯。

[0686] 用于制备化合物的一般合成方法

[0687] 以下方案可以用于实践本披露。

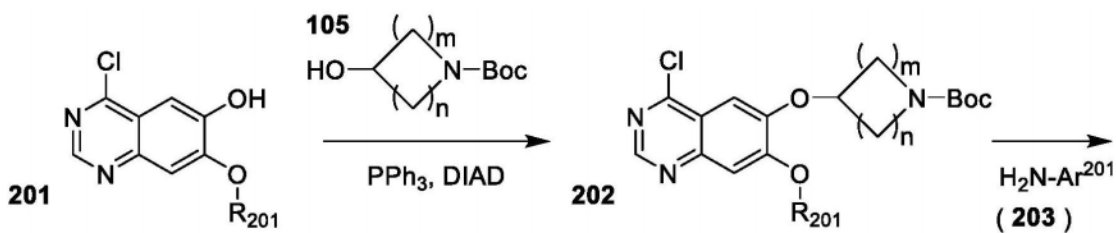
[0688] 方案I



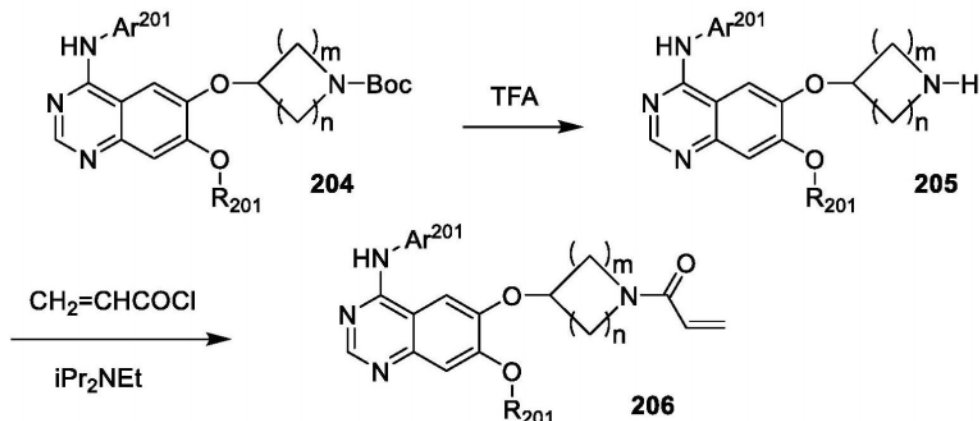
[0689]

[0690] 可以使用方案I中列出的以下一般合成程序来合成本文所披露的某些实例。通过连续费歇尔(Fisher)酯化、威廉姆森(Williamson)醚形成和硝基还原操纵起始材料101的官能团以给出官能化苯102。与DMF二甲基缩醛缩合给出脒103,将其通过与乙腈阴离子成环转化为氯喹啉104,随后进行中间体喹诺酮化合物的氯化(未示出)。仲醇105与苯酚104的光延型偶联提供醚106。与芳基胺107的S<sub>N</sub>Ar反应给出取代产物108。去除Boc保护基团后,使仲胺109与丙烯酰氯反应以给出酰胺110。

[0691] 方案II

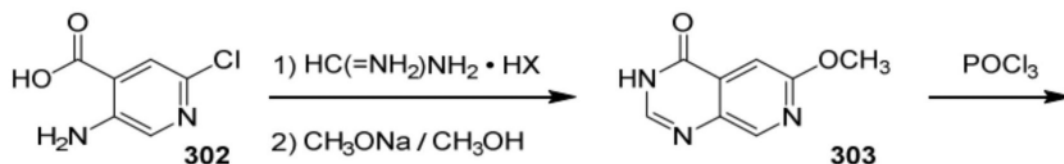
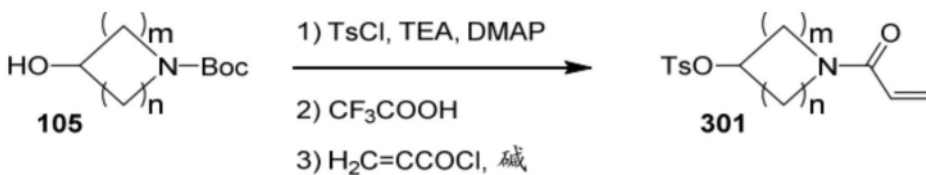


[0692]

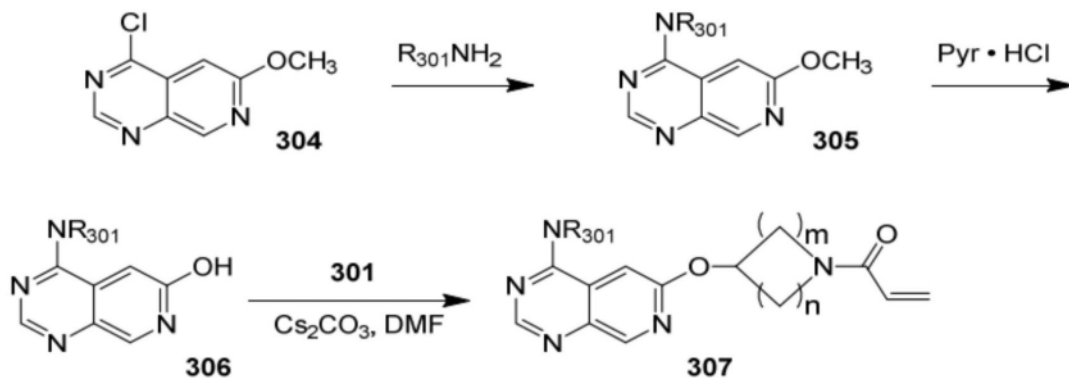


[0693] 可以使用方案II中列出的以下一般合成程序来合成本文所披露的某些实例。按照方案I进行合成,其中不同之处在于喹唑啉起始材料201的选择。

[0694] 方案III



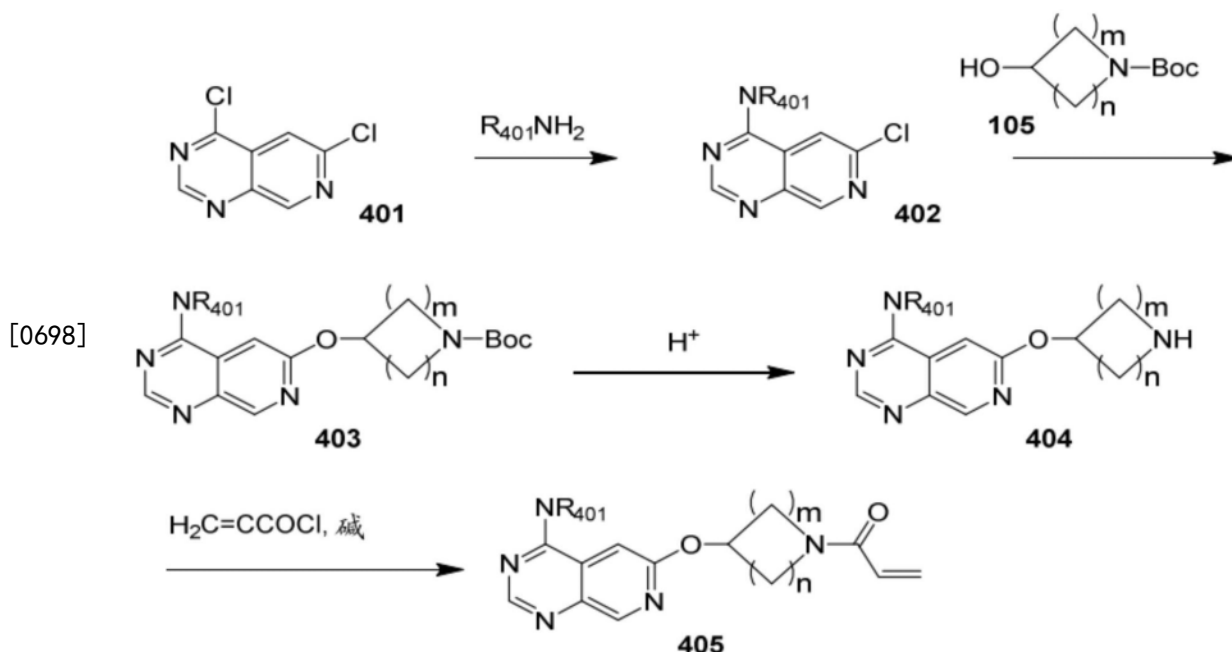
[0695]



[0696] 可以使用方案III中列出的以下一般合成程序来合成本文所披露的某些实例。杂环甲苯磺酸酯301由Boc保护的羟基环胺105经三个步骤制备(方案I)。用甲脒将邻氨基苯甲酸类似物302转化为二环芳烃,然后将氯置换以形成酚醚303。与三氯化磷反应将酰胺官能团转化为氯化物304。与 $\text{R}_{301}\text{NH}_2$ 反应给出氨基芳烃305。在酸性条件下去除甲氧基基团

以给出苯酚306。最终,在威廉姆森醚合成条件下使苯酚与甲苯磺酸酯301反应给出307。

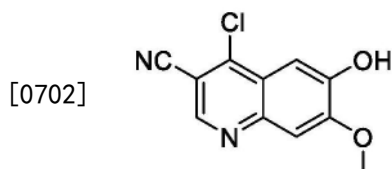
[0697] 方案IV



[0699] 可以使用方案IV中列出的以下一般合成程序来合成本文所披露的某些实例。使吡啶并[3,4-d]嘧啶衍生物401在4-位选择性地反应以给出苯胺化合物402。与羟基环胺105反应(方案1)给出醚403。在酸性条件下去除Boc保护基团以给出仲胺404,然后将该仲胺与丙烯酰氯反应以给出酰胺405。

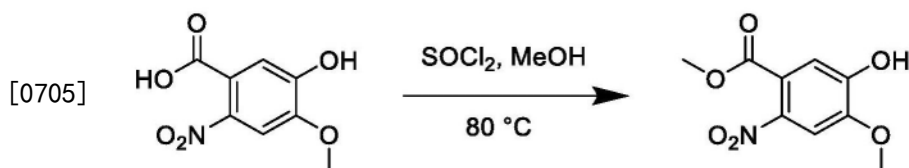
[0700] 通过以下实例进一步说明本披露。

[0701] 中间体A



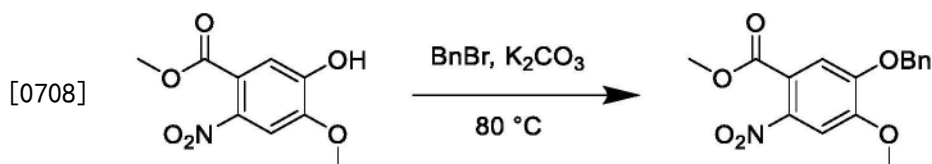
[0703] 4-氯-6-羟基-7-甲氧基喹啉-3-甲腈

[0704] 步骤1



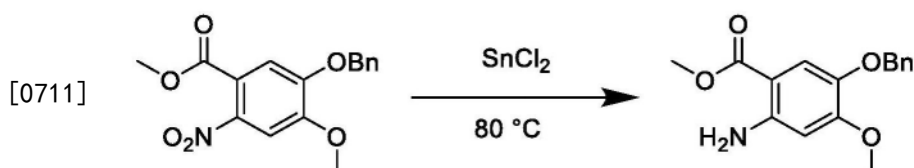
[0706] 甲基5-羟基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸酯 将5-羟基-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸(5.3g, 24.9mmol)和 $SOCl_2$ (2ml, 28mmol)在MeOH(50mL)中的溶液在80℃下搅拌16h。去除溶剂以给出呈白色固体的标题化合物(5.3g, 94%)。MS(ES+)  $C_9H_9NO_6$ 要求: 227, 实测: 228[M+H]<sup>+</sup>。

[0707] 步骤2



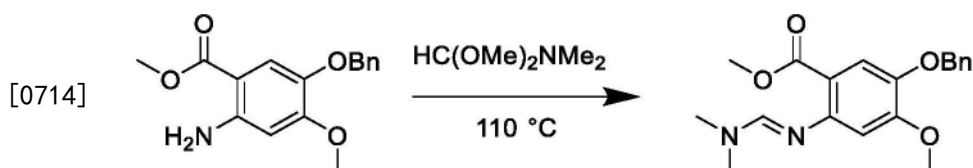
[0709] 甲基5-(苄氧基)-4-甲氧基-2-硝基苯甲酸酯 将来自前一步骤的产物(5.3g, 23mmol)、(溴甲基)苯(6.0g, 35mmol)和 $K_2CO_3$ (6.3g, 46mmol)在MeCN(100mL)中的溶液在80°C下搅拌4h。去除溶剂,将残余物溶于水中,并将产物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并浓缩以给出呈黄色固体的标题化合物(7g, 97%)。MS (ES+)  $C_{16}H_{15}NO_6$ 要求:317,实测:318[M+H]<sup>+</sup>。

[0710] 步骤3



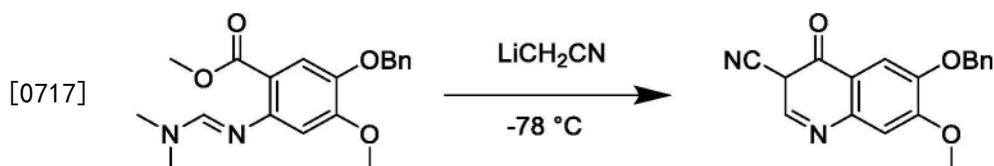
[0712] 甲基2-氨基-5-(苄氧基)-4-甲氧基苯甲酸酯 向来自前一步骤的产物(3.17g, 10mmol)在EtOH(100mL)中的溶液中添加 $SnCl_2 \cdot H_2O$ (11.3g, 55mmol)并将混合物在80°C下搅拌过夜。将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液淬灭。通过过滤去除不溶材料并将滤液用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,过滤并浓缩以给出呈白色固体的标题化合物(4.2g, 粗产物70%)。MS (ES+)  $C_{11}H_{10}BrN$ 要求:287,实测:288[M+H]<sup>+</sup>。

[0713] 步骤4



[0715] (E)-甲基5-(苄氧基)-2-((二甲基氨基)亚甲基氨基)-4-甲氧基苯甲酸酯 将来自前一步骤的产物(4.1g, 14.3mmol)和DMF二甲基缩醛(10ml)在DMF(20mL)中的溶液在110°C下加热3h,用水稀释,并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经 $Na_2SO_4$ 干燥,过滤并浓缩以给出呈黄色固体的标题化合物(4.5g, 87%)。MS (ES+)  $C_{19}H_{22}N_2O_4$ 要求:342,实测:343[M+H]<sup>+</sup>。

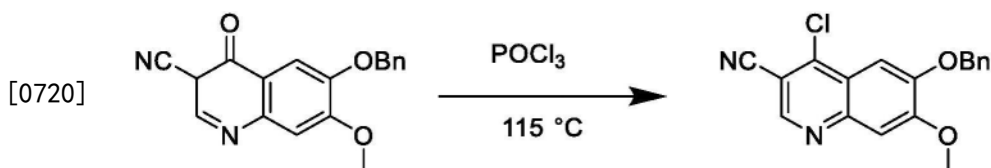
[0716] 步骤5



[0718] 6-(苄氧基)-7-甲氧基-4-氧代-3,4-二氢喹啉-3-甲腈 在-78°C下向MeCN(180mg, 4.38mmol)在THF(6ml)中的溶液中缓慢添加n-BuLi(2.2ml, 4.38mmol)。将溶液在-78°C下搅拌30min,并然后缓慢添加来自前一步骤的产物(600mg, 1.75mmol)在THF(4ml)中的溶液。将混合物在-78°C下搅拌1h。添加AcOH(0.2ml),将混合物用水和 $CHCl_3$ 稀释,过滤并在真空中干燥以给出呈黄色固体的标题化合物(260mg, 48%)。MS (ES+)  $C_{18}H_{14}N_2O_3$ 要求:306,实测:307

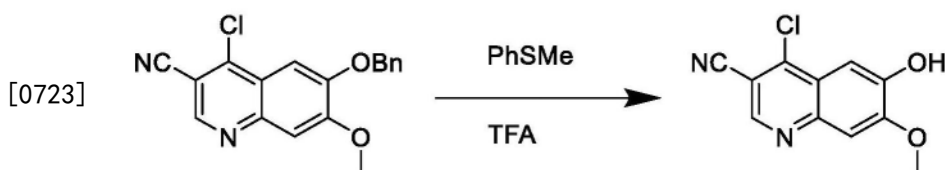
[M+H]<sup>+</sup>。

[0719] 步骤6



[0721] 6-(苄氧基)-4-氯-7-甲氧基喹啉-3-甲腈 将来自前一步骤的产物在POCl<sub>3</sub> (5ml) 中的混合物在115 °C下搅拌2h。将溶剂蒸发并将残余物溶于NaHCO<sub>3</sub>水溶液并用DCM萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩以给出呈黄色固体的标题化合物 (300mg, 92%)。MS (ES+)C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>要求:324,实测:325[M+H]<sup>+</sup>。

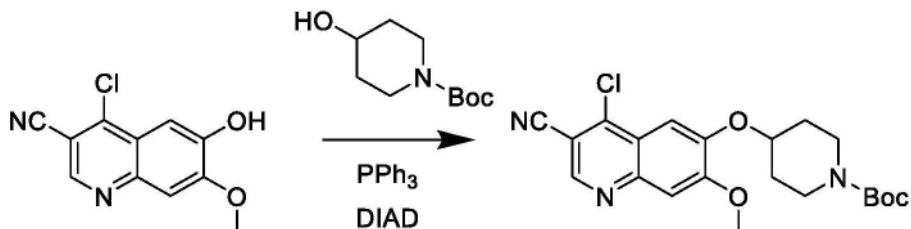
[0722] 步骤7



[0724] 4-氯-6-羟基-7-甲氧基喹啉-3-甲腈(中间体A) 将来自前一步骤的产物(300mg, 0.93mmol)和PhSMe(2ml, 17.0mmol)在TFA(15ml)中的混合物在80 °C下搅拌2h。去除溶剂并将残余物与冰水一起搅拌,并缓慢添加NH<sub>4</sub>OH。将反应混合物过滤并将固体用EtOAc洗涤以给出呈黄色固体的标题化合物(180mg, 83%)。MS (ES+)C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>要求:234,实测:235[M+H]<sup>+</sup>。

[0725] 中间体B

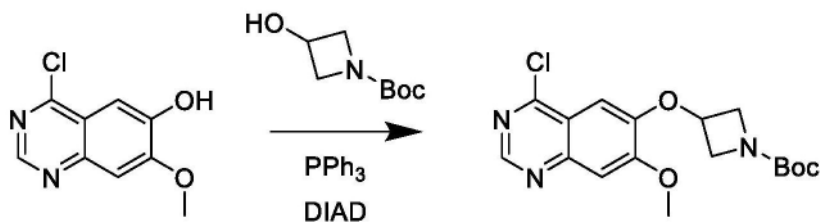
[0726] 叔丁基4-((4-氯-3-氰基-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯



[0727] 在0 °C下向中间体A(235mg, 1mmol)、PPh<sub>3</sub>(393mg, 1.5mmol)和叔丁基4-羟基哌啶-1-甲酸酯(201mg, 1mmol)在THF(8ml)中的混合物中缓慢添加在THF(2ml)中的DIAD(303mg, 1.5mmol)。将混合物在RT下搅拌16h,并然后通过硅胶柱(PE中0-30%EtOAc)纯化以给出白色固体(300mg, 72%)。MS (ES+)C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>要求:417,实测:418[M+H]<sup>+</sup>。

[0728] 中间体C

[0729] 叔丁基3-((4-氯-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯

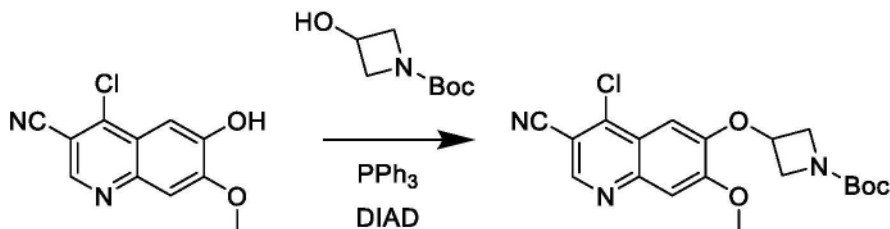


[0730] 向PPh<sub>3</sub>(4.23g, 16.14mmol)在二噁烷(60ml)中的悬浮液中添加二异丙基(E)-二氮烯-1,2-二甲酸酯(2.88g, 14.24mmol),并将所得混合物在室温下搅拌20分钟。添加叔丁基

3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸酯(1.809g, 10.45mmol)并将反应在室温下搅拌另外20分钟。然后添加4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(2.00g, 9.50mmol)并将反应在70°C下加热过夜。将挥发物在减压下去除。将残余物经由硅胶色谱(己烷中20%-100%EtOAc)纯化以给出呈白色固体的标题化合物(3.00g, 8.20mmol, 86%产率)。产物是所需产物和叔丁基3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸酯的混合物并用于下一个反应。MS(ES+)C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>C1N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>要求:365, 实测:366[M+H]<sup>+</sup>。

[0731] 中间体D

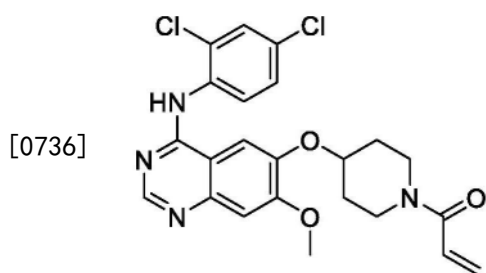
[0732] 叔丁基3-((4-氯-3-氰基-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯



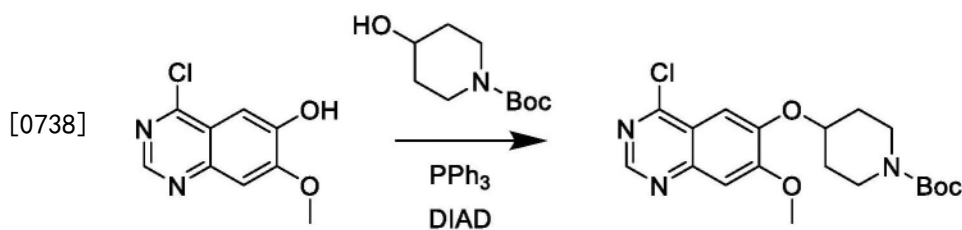
[0733] 在0°C下向中间体A(235mg, 1mmol)、PPh<sub>3</sub>(393mg, 1.5mmol)和叔丁基3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸酯(173mg, 1mmol)在THF(8ml)中的混合物中缓慢添加在THF(2ml)中的DIAD(303mg, 1.5mmol)。将混合物在RT下搅拌16h,并然后通过硅胶柱(PE中0-30%EtOAc)纯化以给出白色固体(260mg, 67%)。MS(ES+)C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>C1N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>要求:389, 实测:390[M+H]<sup>+</sup>。

[0734] 实例1

[0735] 1-(4-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

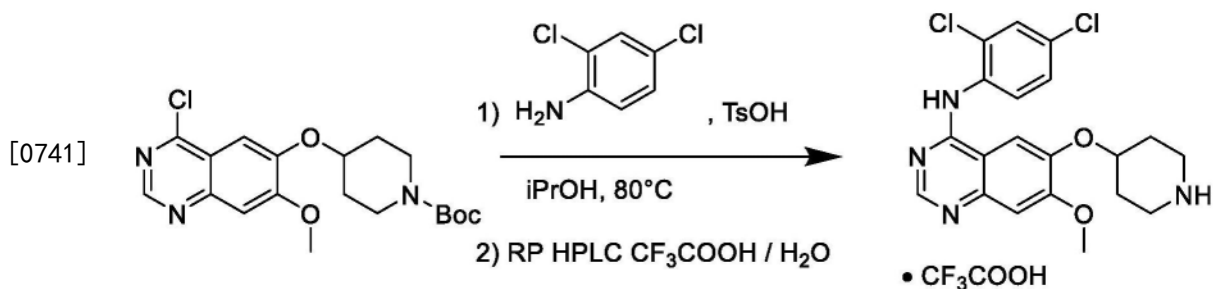


[0737] 步骤1



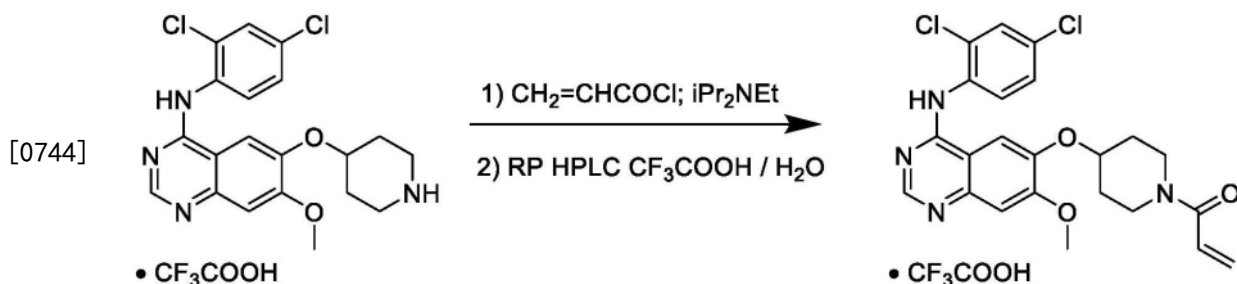
[0739] 叔丁基4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯 向PPh<sub>3</sub>(210mg, 0.80mmol)在二噁烷(3ml)中的悬浮液中添加二异丙基(E)-二氮烯-1,2-二甲酸酯(140μL, 0.72mmol),并将所得混合物在室温下搅拌20分钟。添加叔丁基4-羟基哌啶-1-甲酸酯(143mg, 0.72mmol)并将反应在室温下搅拌另外20分钟。然后添加4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-醇(100mg, 0.48mmol)并将反应在70°C下加热过夜。将挥发物在减压下去除。将残余物经由硅胶色谱(己烷中25%-100%EtOAc)纯化以给出呈白色固体的标题化合物(144mg, 0.37mmol, 77%产率)。MS(ES+)C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>C1N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>要求:393, 实测:394[M+H]<sup>+</sup>。

[0740] 步骤2



[0742] N-(2,4-二氯苯基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹唑啉-4-胺三氟乙酸酯 向叔丁基4-((4-氯-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-甲酸酯(50mg, 0.127mmol)和2,4-二氯苯胺(41mg, 0.254mmol)在2-丙醇(3ml)中的溶液中添加甲苯磺酸(2.2mg, 0.0127mmol)并将所得混合物在80°C下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H<sub>2</sub>O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10%-60%;12min;柱:C18)纯化以给出呈棕色无定形材料的标题化合物(不纯的),将该无定形材料用于下一步骤。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>C1<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>要求:418,实测:419[M+H]<sup>+</sup>。

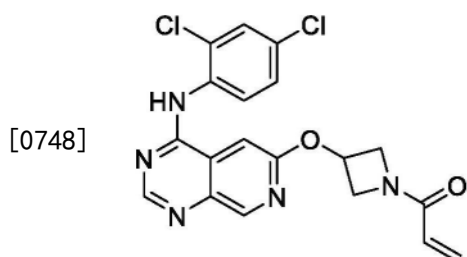
[0743] 步骤3



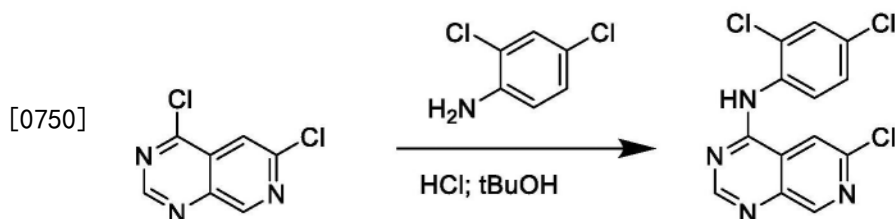
[0745] 1-(4-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮三氟乙酸酯 向来自前一步骤的产物在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)中的溶液中添加iPr<sub>2</sub>NEt(67μL, 0.382mmol)和丙烯酰氯(10.2μL, 0.129mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,并然后将反应在减压下浓缩。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H<sub>2</sub>O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=30%-70%;12min;柱:C18)纯化以给出呈棕色无定形固体的标题化合物(8.2mg, 0.014mmol, 11%产率)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>C1<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>要求:472,实测:473[M+H]<sup>+</sup>。

[0746] 实例2

[0747] 1-(3-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

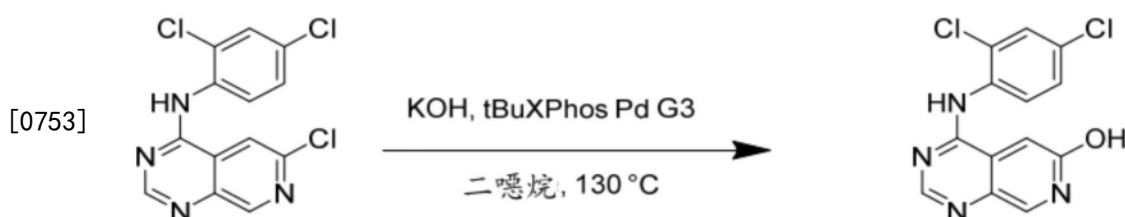


[0749] 步骤1



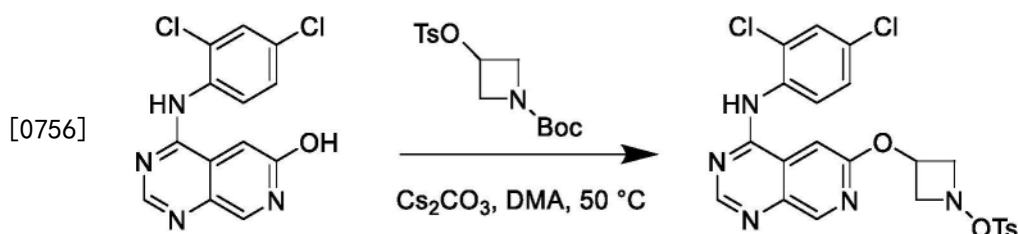
[0751] 6-氯-N-(2,4-二氯苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺 向4,6-二氯吡啶并[3,4-d]嘧啶(3g,15.00mmol,1当量)、2,4-二氯苯胺(2.43g,15.00mmol,1当量)在t-BuOH(30mL)中的溶液中添加HCl(0.1M,3.00mL,0.02当量)。将混合物在25℃下搅拌2h。将混合物过滤并将滤饼在真空中干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(3.7g,粗产物)。

[0752] 步骤2



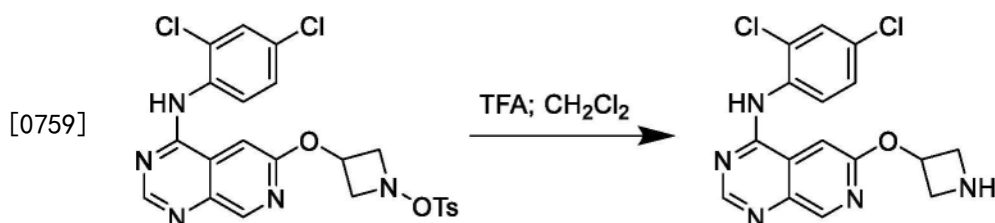
[0754] 4-((2,4-二氯苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-醇 向来自前一步骤的产物(3g,9.21mmol,1当量)、KOH(1.55g,27.64mmol,3当量)在二噁烷(30mL)中的溶液中添加tBuXPhos Pd G<sub>3</sub>(365.98mg,460.72μmol,0.05当量)。将混合物在130℃下在N<sub>2</sub>下搅拌16h。将混合物过滤并将滤饼在真空中干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(1.6g,粗产物)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O要求:306和308,实测:307和309[M+H]<sup>+</sup>。

[0755] 步骤3



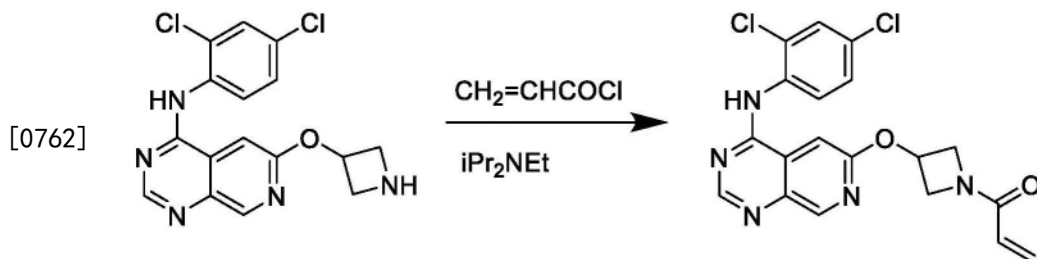
[0757] 叔丁基3-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯 向来自前一步骤的产物(0.5g,1.24mmol,1当量)和叔丁基3-(甲苯磺酰氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯(810.13mg,2.47mmol,2当量)在DMA(10mL)中的混合物中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.21g,3.71mmol,3当量)。将混合物在50℃下搅拌5h。将混合物用H<sub>2</sub>O(50mL)稀释并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(100mL x 2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱(SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=10:1至3:1)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(130mg,0.281mmol,22.7%产率)。

[0758] 步骤4



[0760] 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-(2,4-二氯苯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺三氟乙酸酯 向来自前一步骤的产物(160mg, 0.346mmol, 1当量)在DCM(3mL)中的混合物中添加TFA(1mL)。将混合物在25℃下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(150mg, 粗产物)。MS(ES<sup>+</sup>) C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O 要求: 361和363, 实测: 362和364[M+H]<sup>+</sup>。

[0761] 步骤5



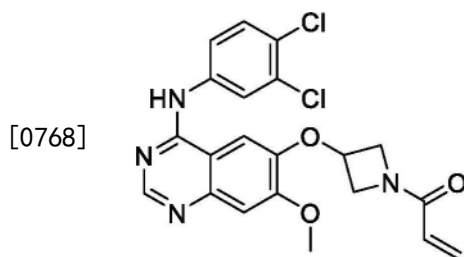
[0763] 1-(3-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 向来自前一步骤的产物(150mg, 0.314mmol, 1当量)和DIEA(161mg, 1.24mmol, 216uL, 3当量)在DCM(3mL)中的混合物中添加丙烯酰氯(45mg, 0.497mmol, 41uL, 1.2当量)。将混合物在25℃下搅拌2h。将混合物在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Shim-pack C18 150x25x10um; 流动相: [水(0.225%FA)-ACN]; B%: 36%-56%, 8min)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(25.8mg, 0.062mmol, 19.7%产率, 100%纯度)。

[0764] MS(ES<sup>+</sup>) C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 要求: 415和417, 实测: 416和418[M+H]<sup>+</sup>。

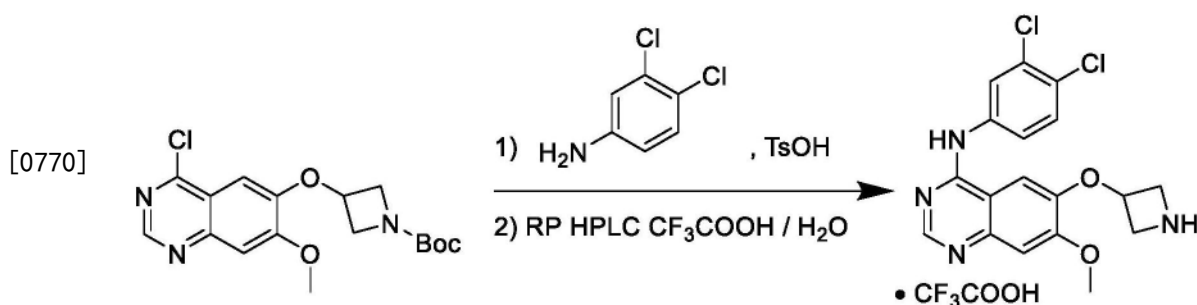
[0765] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ10.37(bs, 1H), 8.86(bs, 1H), 8.34(bs, 1H), 7.73-7.83(m, 2H), 7.45-7.59(m, 2H), 6.36(dd, J=16.9, 10.3Hz, 1H), 6.13(dd, J=16.9, 2.1Hz, 1H), 5.69(dd, J=10.3, 2.0Hz, 1H), 5.42-5.53(m, 1H), 4.67-4.78(m, 1H), 4.42(dd, J=10.8, 6.8Hz, 1H), 4.27(dd, J=9.6, 3.1Hz, 1H), 3.97(dd, J=10.9, 3.1Hz, 1H)。

[0766] 实例3

[0767] 1-(3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



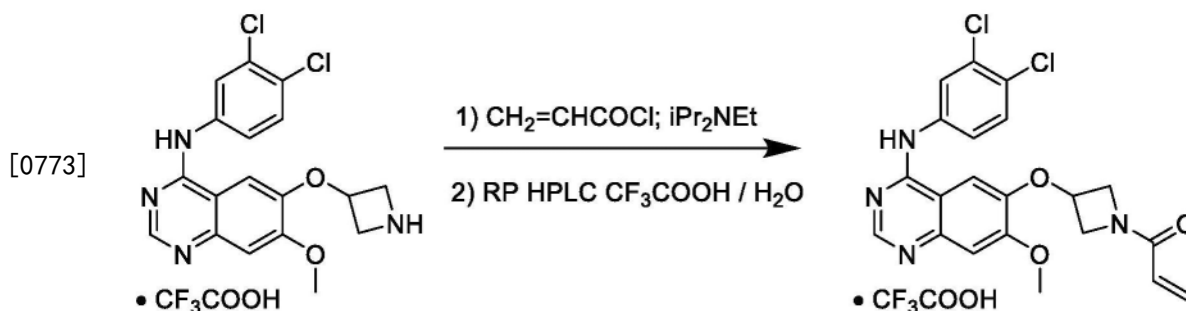
[0769] 步骤1



[0771] 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-(3,4-二氯苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺三氟乙酸

酯 向中间体C (50mg, 0.137mmol) 和3,4-二氯苯胺 (44mg, 0.274mmol) 在2-丙醇 (3ml) 中的溶液中添加甲苯磺酸 (2.4mg, 0.0137mmol) 并将所得混合物在80°C下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除。将残余物通过质量触发制备型HPLC (流动相:A=0.1% TFA/H<sub>2</sub>O, B=0.1% TFA/MeCN; 梯度:B=10% -30%; 12min; 柱:C18) 纯化以给出呈棕色无定形材料的标题化合物 (28.6mg, 0.0566mmol, 41.3%)。MS (ES+) C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 要求: 390, 实测: 391 [M+H]<sup>+</sup>。

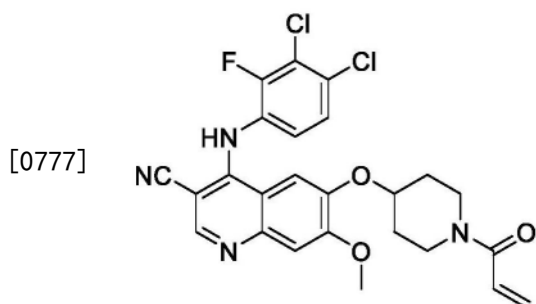
[0772] 步骤2



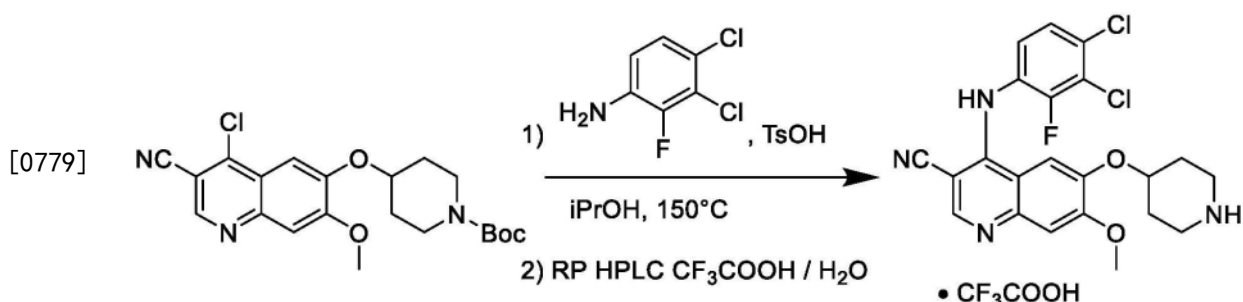
[0774] 1-(3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮三氟乙酸酯 向来自前一步骤的产物 (28.6mg, 0.0566mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3ml) 中的溶液中添加iPr<sub>2</sub>NEt (29.6μL, 0.170mmol) 和丙烯酰氯 (4.55μL, 0.0566mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟, 然后将反应在减压下浓缩。将残余物通过质量触发制备型HPLC (流动相:A=0.1% TFA/H<sub>2</sub>O, B=0.1% TFA/MeCN; 梯度:B=20% -50%; 12min; 柱:C18) 纯化以给出呈棕色无定形固体的标题化合物 (18.8mg, 0.034mmol, 59%产率)。MS (ES+) C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 要求: 444, 实测: 445 [M+H]<sup>+</sup>。

[0775] 实例4

[0776] 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲腈



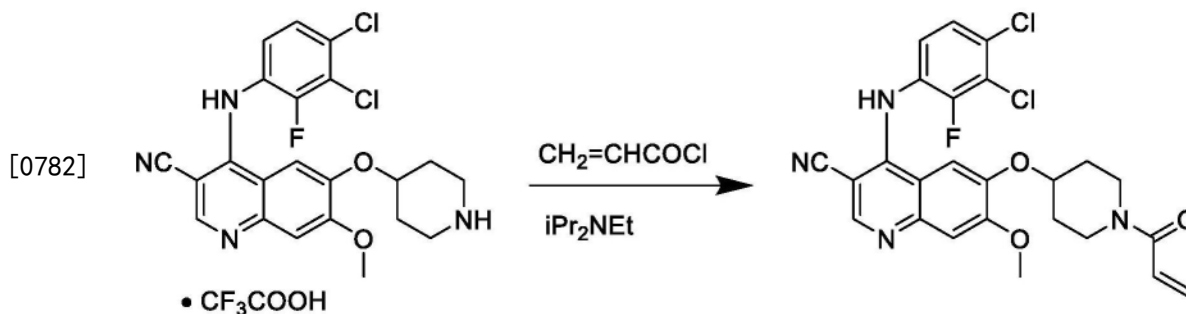
[0778] 步骤1



[0780] 4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)喹啉-3-甲腈 向

中间体B(425mg, 1.02mmol)在2-丙醇(18ml)中的溶液中添加3,4-二氯-2-氟苯胺(366mg, 2.03mmol)和甲苯磺酸(19.34mg, 0.102mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H<sub>2</sub>O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10%-50%;16min;柱:C18)纯化以给出呈黄色无定形材料的标题化合物(433mg, 0.753mmol, 74.0%产率)。MS(ES+)C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>要求:460,实测:461[M+H]<sup>+</sup>。

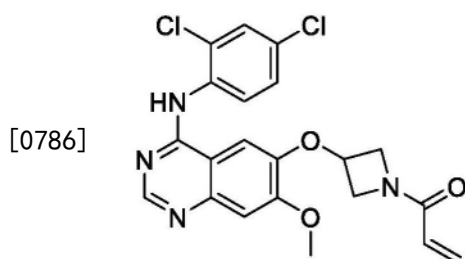
[0781] 步骤2



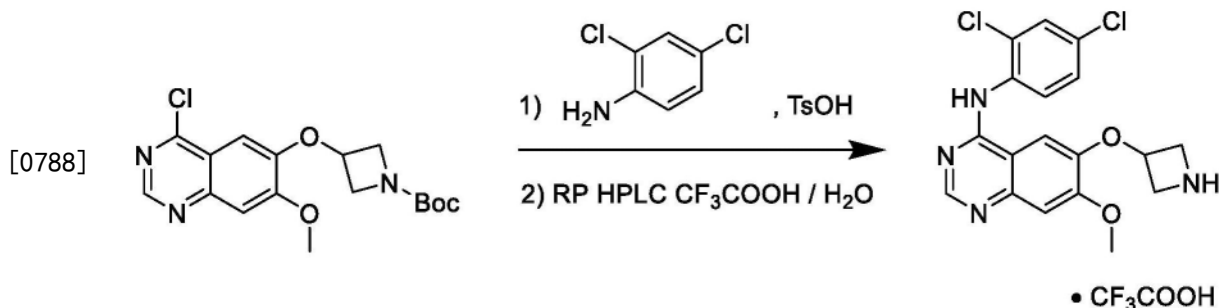
[0783] 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈 向来自前一步骤的产物(433mg, 0.753mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)中的溶液中添加iPr<sub>2</sub>NEt(0.657ml, 3.76mmol)和丙烯酰氯(0.073ml, 0.903mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,并然后将反应在减压下浓缩。将残余物经由硅胶色谱(DCM中0-7%MeOH)纯化以给出呈黄色固体的标题化合物(145mg, 0.281mmol, 37.4%产率)。MS(ES+)C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>要求:514,实测:515[M+H]<sup>+</sup>。

[0784] 实例5

[0785] 1-(3-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



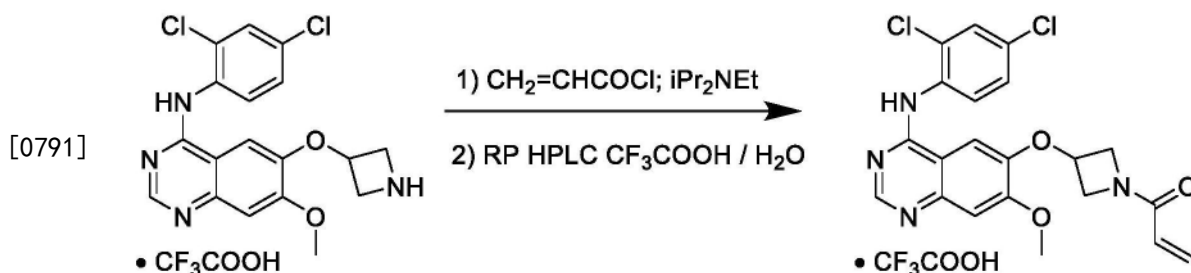
[0787] 步骤1



[0789] 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-(2,4-二氯苯基)-7-甲氧基喹啉-4-胺三氟乙酸酯 向中间体C(50mg, 0.137mmol)和2,4-二氯苯胺(44mg, 0.274mmol)在2-丙醇(3ml)中的溶液中添加甲苯磺酸(2.4mg, 0.0137mmol)并将所得混合物在80℃下搅拌16小时。将挥发物在

减压下去除。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H<sub>2</sub>O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10%-30%;12min;柱:C18)纯化以给出呈棕色无定形材料的标题化合物(13.9mg,0.0275mmol,20.1%)。MS(ES+)C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>要求:390,实测:391[M+H]<sup>+</sup>。

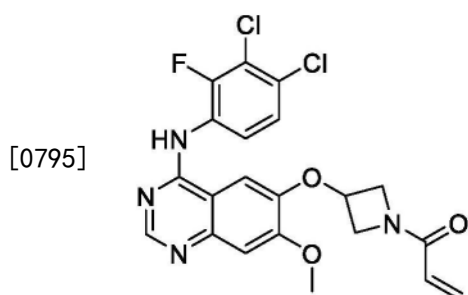
[0790] 步骤2



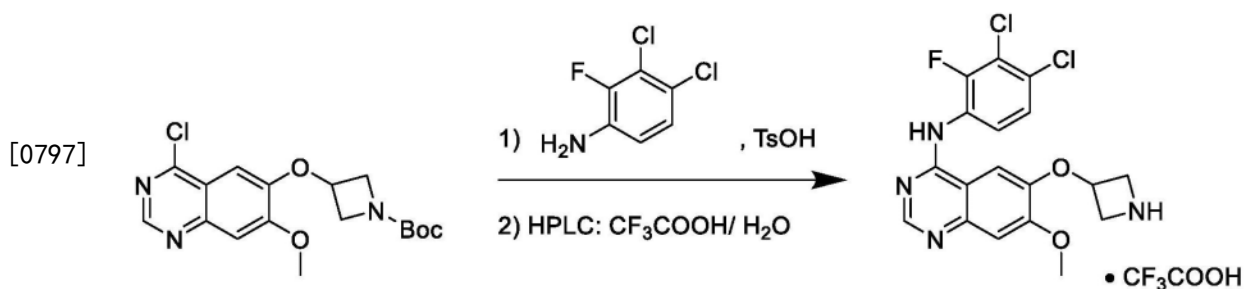
[0792] 1-(3-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮三氟乙酸酯 向来自前一步骤的产物(13.9mg,0.0275mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3ml)中的溶液中添加iPr<sub>2</sub>NEt(13.9μL,0.0800mmol)和丙烯酰氯(2.21μL,0.0275mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟,然后将反应在减压下浓缩。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H<sub>2</sub>O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=20%-50%;12min;柱:C18)纯化以给出呈棕色无定形固体的标题化合物(6.6mg,0.012mmol,43%产率)。MS(ES+)C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>要求:444,实测:445[M+H]<sup>+</sup>。

[0793] 实例6

[0794] 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮



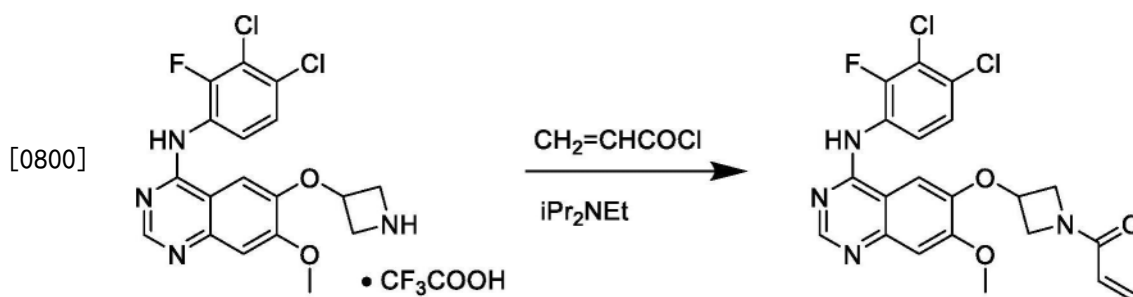
[0796] 步骤1



[0798] 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-7-甲氧基喹唑啉-4-胺三氟乙酸酯 向中间体C(3.00g,8.20mmol)和3,4-二氯-2-氟苯胺(1.919g,10.66mmol)在2-丙醇(90ml)中的溶液中添加对甲苯磺酸(0.624g,3.28mmol),并将所得混合物在80℃下搅拌36小时。将挥发物在减压下去除。将残余物通过质量触发制备型HPLC(流动相:A=0.1%TFA/H<sub>2</sub>O,B=0.1%TFA/MeCN;梯度:B=10%-50%;16min;柱:C18)纯化以给出呈白色固体的标

题化合物 (2.86g, 5.47mmol, 66.6% 产率)。MS (ES+)  $C_{18}H_{15}Cl_2FN_4O_2$  要求: 408, 实测: 409 [M+H]<sup>+</sup>。

[0799] 步骤2



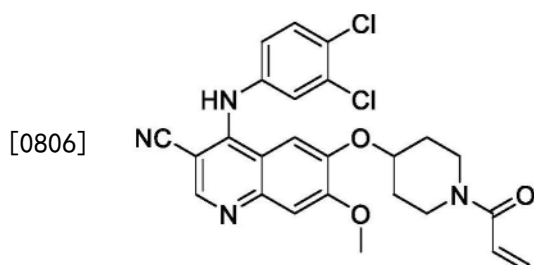
[0801] 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 向来自前一步骤的产物 (1000mg, 1.911mmol) 在  $CH_2Cl_2$  (30ml) 中的溶液中添加  $iPr_2NEt$  (1.669ml, 9.56mmol) 和丙烯酰氯 (0.185ml, 2.293mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟, 然后将反应在减压下浓缩。将残余物经由硅胶色谱 (DCM中0-7% MeOH) 纯化以给出呈黄色固体的标题化合物 (307mg, 0.663mmol, 34.7% 产率)。

[0802] MS (ES+)  $C_{21}H_{17}Cl_2FN_4O_3$  要求: 462, 实测: 463 [M+H]<sup>+</sup>。

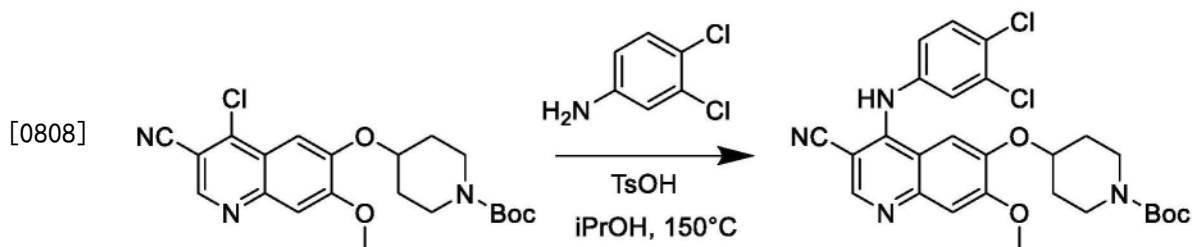
[0803] <sup>1</sup>H NMR (600MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  9.67 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.37 (dd,  $J=10.3, 16.9$ Hz, 1H), 6.14 (dd,  $J=1.7, 16.9$ Hz, 1H), 5.70 (dd,  $J=1.7, 10.3$ Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 4.83-4.76 (m, 1H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.34-4.25 (m, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.97 (s, 3H)。

[0804] 实例7

[0805] 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈

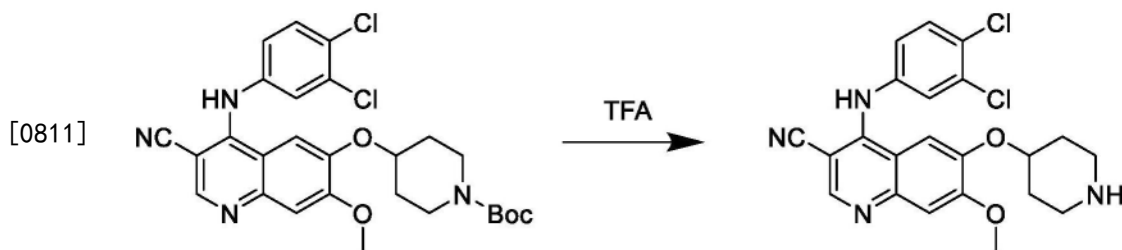


[0807] 步骤1



[0809] 叔丁基4-(3-氰基-4-(3,4-二氯苯基氨基)-7-甲氧基喹啉-6-基氧基)哌啶-1-甲酸酯 将中间体B (100mg, 0.24mmol)、3,4-二氯苯胺 (78mg, 0.48mmol) 和TsOH (5mg, 0.024mmol) 在  $i-PrOH$  (3ml) 中的混合物在 150°C 下搅拌4h。去除溶剂以给出白色固体 (182mg, 粗产物100%)。MS (ES+)  $C_{27}H_{28}Cl_2N_4O_4$  要求: 542, 实测: 543 [M+H]<sup>+</sup>。

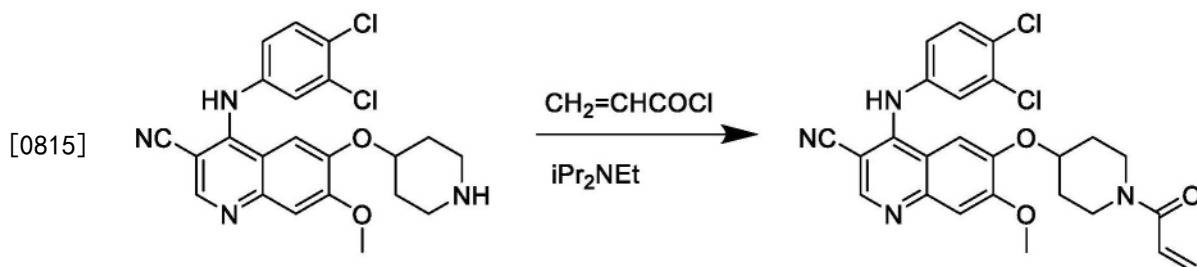
[0810] 步骤2



[0812] 4-(3,4-二氯-苯基氨基)-7-甲氧基-6-(哌啶-4-基氧基)-喹啉-3-甲腈

[0813] 将来自前一步骤的产物(182mg, 0.24mmol)和TFA(3ml)在DCM(3ml)中的混合物在RT中搅拌4h。去除溶剂以给出黄色油状物(100mg, 100%)。MS (ES+)  $C_{22}H_{20}Cl_2N_4O_2$ 要求: 442, 实测: 443 [M+H]<sup>+</sup>。

[0814] 步骤3

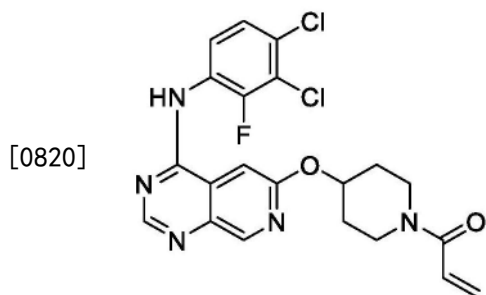


[0816] 6-(1-丙烯酰基-哌啶-4-基氧基)-4-(3,4-二氯-苯基氨基)-7-甲氧基-喹啉-3-甲腈 向来自前一步骤的产物(45mg, 0.1mmol)和iPr<sub>2</sub>NEt(39mg, 0.3mmol)在DCM(3ml)中的混合物添加丙烯酰氯(10mg, 0.1mmol)。将混合物在0℃下搅拌30min。去除溶剂并将残余物通过制备型HPLC纯化以给出白色固体(5mg, 10%)。

[0817] MS (ES+)  $C_{25}H_{22}Cl_2N_4O_3$ 要求: 496, 实测: 497 [M+H]<sup>+</sup>。

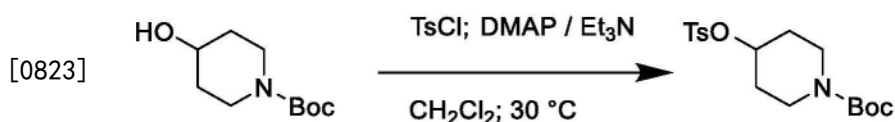
[0818] <sup>1</sup>H NMR (500MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.43 (d, J=23.1Hz, 2H), 7.19 (d, J=11.1Hz, 1H), 6.82 (dd, J=16.7, 10.5Hz, 1H), 6.10 (dd, J=16.7, 2.4Hz, 1H), 5.68 (dd, J=10.4, 2.4Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.63 (m, 2H)。

[0819] 实例8



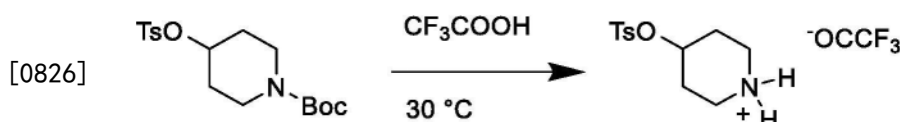
[0821] 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0822] 步骤1



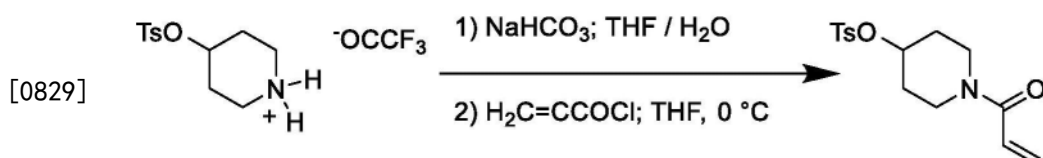
[0824] 叔丁基-4-(甲苯磺酰氧基)哌啶-1-甲酸酯 将叔丁基-4-羟基哌啶-1-甲酸酯(10g, 49.7mmol, 1当量)、对甲苯磺酰氯(10.4g, 54.6mmol, 1.1当量)、DMAP(607mg, 5.0mmol, 0.1当量)和Et<sub>3</sub>N(12.6g, 124.2mmol, 17.3mL, 2.5当量)在DCM(100mL)中的混合物在25℃下搅拌12h。将反应混合物用DCM(200mL)洗涤,用0.5M HCl(200mL x 2)洗涤,并用盐水(200mL)洗涤。将有机层经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在真空中浓缩。将残余物用(石油醚:乙酸乙酯=5:1, 60mL)研磨,过滤,并收集滤饼以得到两批呈灰白色固体的标题化合物(8.0g, 22.5mmol, 45.3%产率)。

[0825] 步骤2



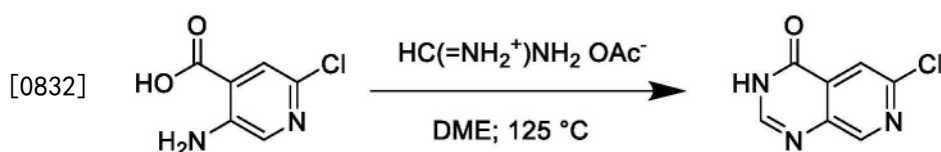
[0827] 哌啶-4-基-4-甲基苯磺酸酯三氟乙酸酯 向来自前一步骤的产物(8g, 22.5mmol, 1当量)在DCM(5mL)中的溶液中添加TFA(16.00mL)并将混合物在30℃下搅拌2h。将混合物在减压下浓缩以得到呈黄色油状物的标题化合物(5.9g, 16.0mmol, 71.0%产率),将该化合物不经进一步纯化用于下一步骤。

[0828] 步骤3



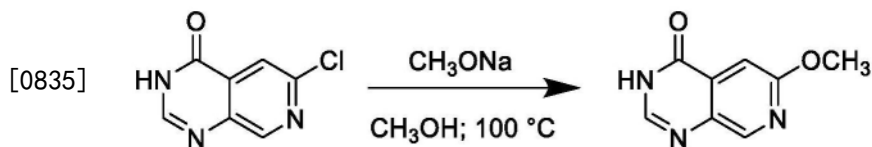
[0830] 1-丙烯酰基哌啶-4-基-4-甲基苯磺酸酯 向来自前一步骤的产物(5.9g, 16.0mmol, 1当量)在THF(20mL)和H<sub>2</sub>O(25mL)中的混合物中添加NaHCO<sub>3</sub>(4.03g, 47.9mmol, 1.86mL, 3当量)并将混合物冷却至0℃。5min内,将丙烯酰氯(1.45g, 16.0mmol, 1.30mL, 1当量)在THF(5mL)中的溶液添加到反应混合物中,然后将反应在0℃下搅拌1h。将反应混合物倾倒入H<sub>2</sub>O(100mL)中并用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=10/1-5/1)纯化以得到呈无色油状物的标题化合物(3.3g, 10.7mmol, 66.8%产率)。

[0831] 步骤4



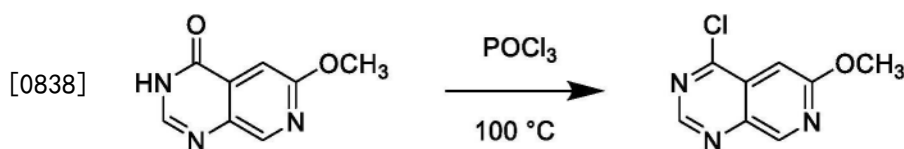
[0833] 6-氯吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮 将5-氨基-2-氯异烟酸(30g, 173.8mmol, 1当量)和乙酸甲脒(36.20g, 347.7mmol, 2当量)在1,2-二甲氧基乙烷(100mL)中的混合物在125℃下搅拌16h。将混合物过滤,将滤饼用乙酸乙酯(60mL x 2)洗涤,并在真空中干燥以得到呈白色固体的标题化合物(25g, 粗产物)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>O要求:181,实测:182[M+H]<sup>+</sup>。

[0834] 步骤5



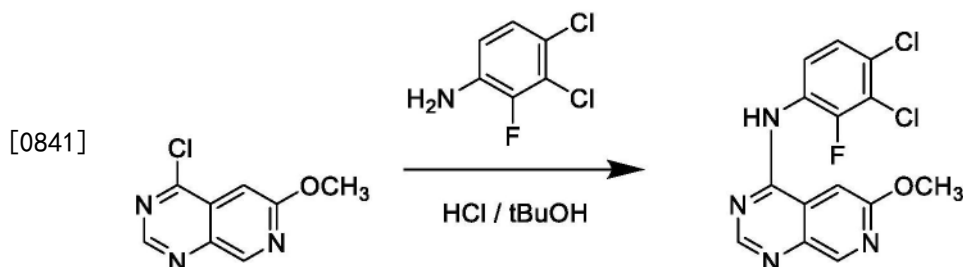
[0836] 6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4(3H)-酮 将来自前一步骤的产物(3g,16.5mmol,1当量)在MeONa/MeOH(16.5mmol,60mL,30%纯度,1当量)中的溶液在100mL密封管中在100℃下搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩,并将残余物用H<sub>2</sub>O(100mL)稀释,用4M HCl(pH=4-6)酸化,过滤,并将滤饼在真空中干燥以得到呈白色固体的标题化合物(1.36g,7.14mmol,43.21%产率,93%纯度)。将滤液用EtOAc(150mL x 3)萃取,将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并在真空中浓缩以得到另一批呈白色固体的标题化合物(1.72g,9.32mmol,56.4%产率,96%纯度)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>要求:177,实测:178[M+H]<sup>+</sup>。

[0837] 步骤6



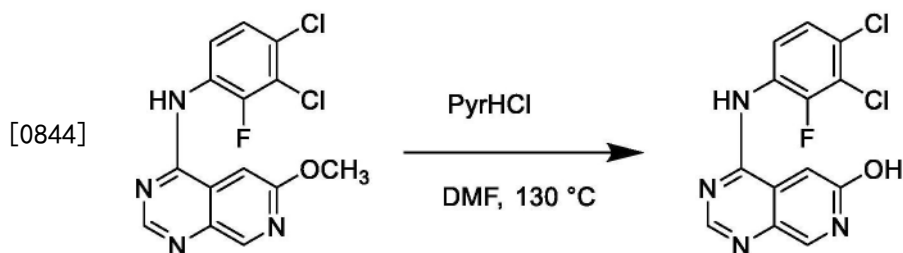
[0839] 4-氯-6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶 将来自前一步骤的产物(2.4g,13.5mmol,1当量)在POCl<sub>3</sub>(49.5g,322.8mmol,30mL,23.8当量)中的混合物在100℃下加热4h。将反应混合物在真空中浓缩。将残余物用EtOAc(80mL)稀释并缓慢添加至NaHCO<sub>3</sub>(100mL)的0℃饱和溶液。然后将混合物用EtOAc(80mL x 2)萃取,并将合并的有机层用盐水(60mL x 2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(2.3g,粗产物),将该化合物不经进一步纯化用于下一步骤。

[0840] 步骤7



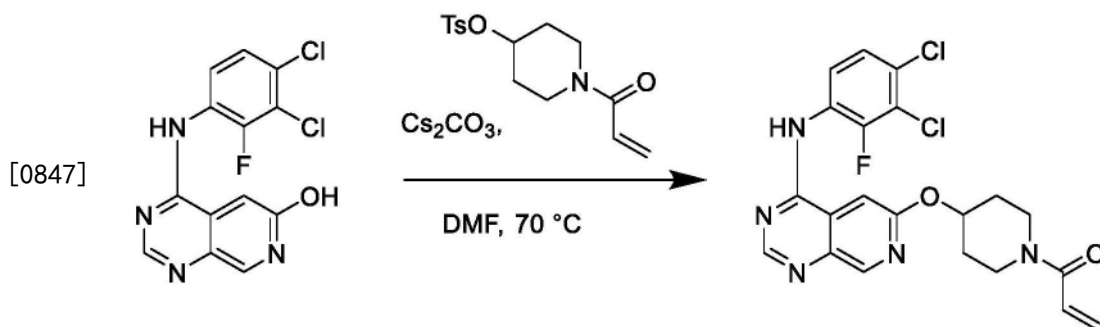
[0842] N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺 向来自前一步骤的产物(2.3g,11.76mmol,1当量)和3,4-二氯-2-氟苯胺(2.12g,11.76mmol,1当量)在t-BuOH(23mL)中的混合物中添加HCl(0.1M,5.88mL,0.05当量)并将混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物过滤,将滤饼用甲基叔丁基醚(40mL)洗涤,并在真空中干燥以得到呈黄色固体的标题化合物(2.4g,6.9mmol,59.0%产率,98%纯度)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O要求:338,实测:339[M+H]<sup>+</sup>。

[0843] 步骤8



[0845] 4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-醇 向来自前一步骤的产物(600mg,1.77mmol,1当量)在DMF(6mL)中的混合物中添加吡啶盐酸盐(5.11g,44.23mmol,25当量)。将四批混合物在130℃下搅拌20h。将四批反应混合物倾倒入H<sub>2</sub>O(100mL),过滤,将滤饼用乙酸乙酯(50mL)洗涤,在真空中干燥,并将粗产物通过制备型HPLC(柱:Xbridge BEH C18,250x50mm,10um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-ACN];B%:5%-30%,43min)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(760mg,2.06mmol,29.1%产率,88%纯度)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O要求:324,实测:325[M+H]<sup>+</sup>。

[0846] 步骤9

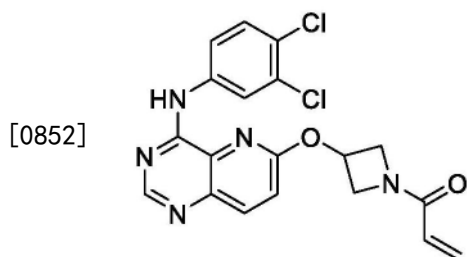


[0848] 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 在N<sub>2</sub>、25℃条件下向来自前一步骤的产物(100mg,307.6umol,1当量)和1-丙烯酰基哌啶-4-基4-甲基苯磺酸酯(114.2mg,369.1umol,1.2当量)在DMF(4mL)中的混合物中添加Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(300.64mg,922.7umol,3当量)。将混合物在70℃下搅拌16h。将反应混合物倾倒入H<sub>2</sub>O(20mL)中并用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL x 2)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并在真空中浓缩。将残余物通过制备型TLC(SiO<sub>2</sub>,石油醚:乙酸乙酯=1:1),然后通过制备型HPLC(柱:飞诺美公司(Phenomenex)Synergi C18 150\*30mm\*4um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:40%-70%,10min)纯化以得到呈黄色固体的标题化合物(9.1mg,18.7umol,3.0%产率,95%纯度)。

[0849] MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>要求:461,实测:462[M+H]<sup>+</sup>。

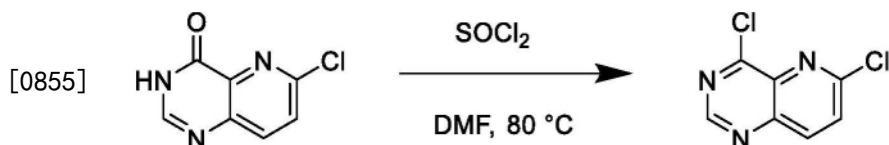
[0850] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,MeOD)δ8.92(s,1H),8.46(s,1H),7.71-7.58(m,2H),7.47(br d,J=7.6Hz,1H),6.82(dd,J=10.6,16.9Hz,1H),6.22(dd,J=2.0,16.8Hz,1H),5.76(dd,J=2.0,10.6Hz,1H),5.48-5.37(m,1H),4.06-3.90(m,2H),3.71-3.59(m,2H),2.30-2.05(m,2H),1.95-1.75(m,2H)。

[0851] 实例9



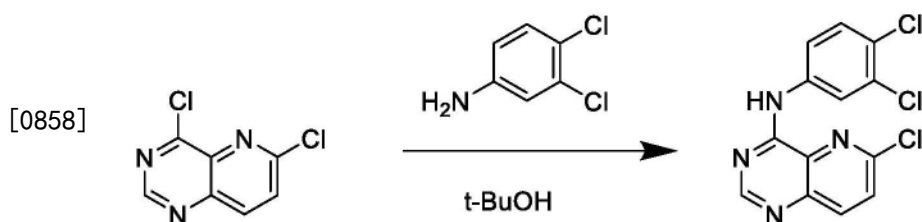
[0853] 1-(3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮

[0854] 步骤1



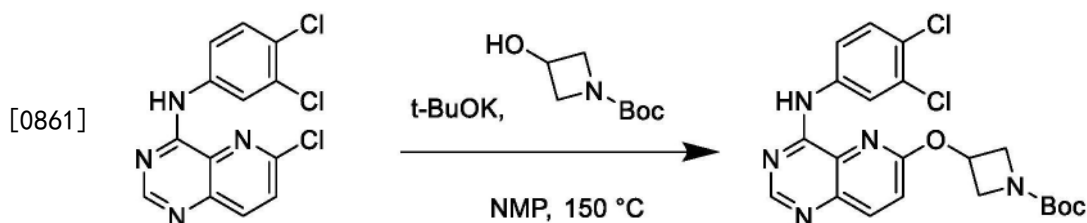
[0856] 4,6-二氯吡啶并[3,2-d]嘧啶 向6-氯吡啶并[3,2-d]嘧啶-4(1H)-酮(4.5g, 24.8mmol, 1当量)在SOCl<sub>2</sub>(49.20g, 413.55mmol, 30mL, 16.69当量)中的混合物中添加DMF(90.57mg, 1.24mmol, 95.34μL, 0.05当量)。将混合物在80℃下搅拌2h。将溶剂蒸发。将残余物溶解于EtOAc(300mL),用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)洗涤,将有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并浓缩以得到呈黄色固体的标题化合物(4.6g, 23.00mmol, 92.8%产率),将该化合物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0857] 步骤2



[0859] 6-氯-N-(3,4-二氯苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺 向来自前一步骤的产物(0.5g, 2.50mmol, 1当量)和3,4-二氯苯胺(405.04mg, 2.50mmol, 1当量)在t-BuOH(5mL)中的混合物中添加HCl(0.1M, 2.50mL, 0.1当量)。将混合物在25℃下搅拌3h。将溶剂蒸发。将残余物用EtOAc(10mL)在25℃下研磨30分钟,并然后将混合物过滤并将滤饼收集以得到呈黄色固体的标题化合物(0.75g, 2.30mmol, 92.1%产率),将该化合物不经进一步纯化用于下一步骤。

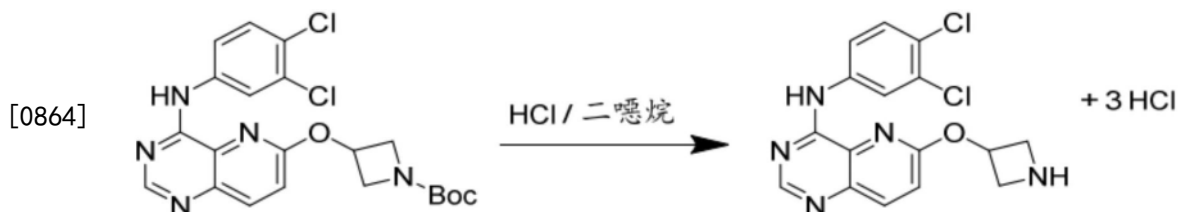
[0860] 步骤3



[0862] 叔丁基3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-甲酸酯 向叔丁基3-羟基氮杂环丁烷-1-甲酸酯(425.60mg, 2.46mmol, 4当量)和来自前一步骤的产物(0.2g, 614.3μmol, 1当量)在NMP(3mL)中的混合物中添加t-BuOK

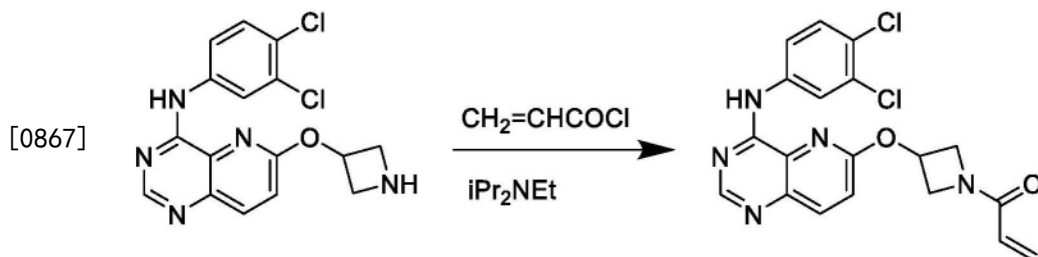
(275.72mg, 2.46mmol, 4当量)。将混合物在150℃下加热并在微波反应器中搅拌1h。将混合物倾倒入水(20mL)中,并用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩,并将残余物通过硅胶色谱(石油醚:乙酸乙酯=10:1-3:1)纯化以得到呈淡黄色固体的标题化合物(262mg, 512.29umol, 83.4%产率, 90.4%纯度)。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>要求:461和463, 实测:462和464[M+H]<sup>+</sup>。

[0863] 步骤4



[0865] 6-(氮杂环丁烷-3-基氧基)-N-(3,4-二氯苯基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-4-胺三盐酸盐 将来自前一步骤的产物(262mg, 512.3umol, 1当量)和HCl/二噁烷(4M, 5mL, 39.0当量)的混合物在25℃下搅拌1h。蒸发溶剂以得到呈黄色固体的标题化合物(241mg, 511.0umol, 99.8%产率),将该化合物不经进一步纯化直接用于下一步骤。MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O要求:361和363, 实测:362和364[M+H]<sup>+</sup>。

[0866] 步骤5



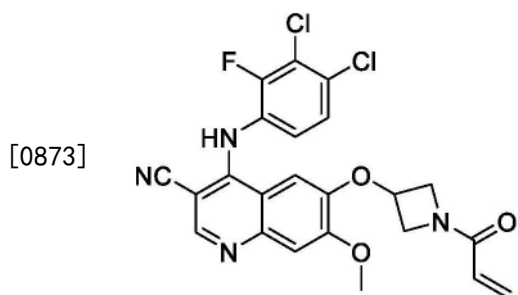
[0868] 1-(3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 向来自前一步骤的产物(241mg, 511.0umol, 1当量)在DCM(2mL)中的混合物中添加iPr<sub>2</sub>NEt(264.18mg, 2.04mmol, 356.0uL, 4当量)和丙烯酰氯(50.88mg, 562.1umol, 45.8uL, 1.1当量)。将混合物在25℃下搅拌1h。将溶剂蒸发。将残余物通过制备型HPLC(柱:Shim-pack C18 150x25, 10um;流动相:[水(0.225%FA)-ACN];B%:40%-70%, 10min)纯化以得到呈白色固体的标题化合物(67.6mg, 157.36umol, 30.8%产率, 96.9%纯度)。

[0869] MS(ES<sup>+</sup>)C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>要求:415和417, 实测:416和418[M+H]<sup>+</sup>。

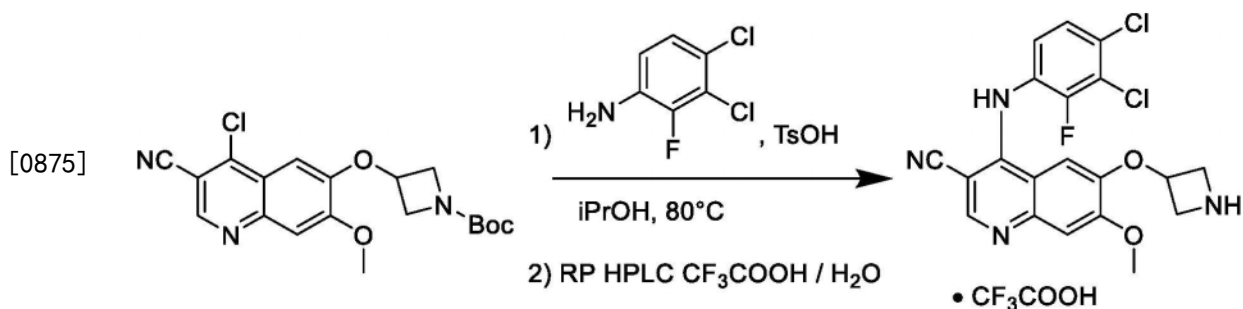
[0870] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, MeOD) δ8.63(s, 1H), 8.35(d, J=2.7Hz, 1H), 8.13(d, J=9.0Hz, 1H), 7.86(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.51(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45(d, J=9.0Hz, 1H), 6.48-6.38(m, 1H), 6.35-6.27(m, 1H), 5.88(s, 1H), 5.79(dd, J=2.0, 10.3Hz, 1H), 4.93(ddd, J=1.3, 6.7, 10.0Hz, 1H), 4.72-4.64(m, 1H), 4.42(dd, J=2.9, 10.3Hz, 1H), 4.19(dd, J=3.2, 11.7Hz, 1H)。

[0871] 实例10

[0872] 6-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈

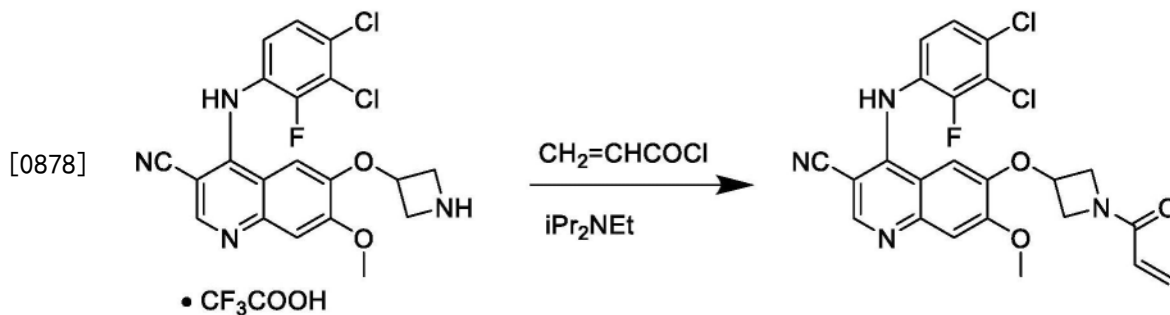


[0874] 步骤1



[0876] 6-((1-(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈)向中间体D (200mg, 0.513mmol) 在2-丙醇 (12ml) 中的溶液中添加3,4-二氯-2-氟苯胺 (185mg, 1.03mmol) 和对甲苯磺酸 (9.76mg, 0.051mmol)。将所得混合物在80°C下搅拌16小时。将挥发物在减压下去除。将残余物通过质量触发制备型HPLC (流动相:A=0.1% TFA/H<sub>2</sub>O, B=0.1% TFA/MeCN; 梯度:B=10%-50%; 16min; 柱:C18) 纯化以给出呈黄色无定形材料的标题化合物 (256mg, 0.468mmol, 91.0%产率)。MS (ES+) C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>要求: 432, 实测: 433 [M+H]<sup>+</sup>。

[0877] 步骤2



[0879] 6-((1-(3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈)向来自前一步骤的产物 (256mg, 0.426mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12ml) 中的溶液中添加iPr<sub>2</sub>NEt (0.223ml, 1.28mmol) 和丙烯酰氯 (0.034ml, 0.426mmol)。将所得混合物在室温下搅拌30分钟, 然后将反应在减压下浓缩。将残余物经由硅胶色谱 (DCM中0-7% MeOH) 纯化以给出呈黄色固体的标题化合物 (121mg, 0.248mmol, 58.3%产率)。

[0880] MS (ES+) C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>要求: 486, 实测: 487 [M+H]<sup>+</sup>。

[0881] <sup>1</sup>H NMR (600MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 9.57 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 1H), 7.52-7.33 (m, 3H), 6.35 (dd, J=10.3, 16.9Hz, 1H), 6.12 (dd, J=1.7, 16.9Hz, 1H), 5.69 (dd, J=1.7, 10.3Hz, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.78-4.66 (m, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 4.31-4.21 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98-3.91 (m, 1H)。

[0882] 表1.实例11-101

| 实例编号      | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|-----------|----|--|-----|-----|------|
| 11        |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((4-氯-3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈 | 529 | 530 | 1    |
| 12        |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3-(羟基甲基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈       | 458 | 459 | 1    |
| [0883] 13 |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((2,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈         | 496 | 497 | 1    |
| 14        |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈        | 540 | 541 | 1    |
| 15        |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((4-氯-3-(羟基甲基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈   | 492 | 493 | 1    |

[0884]

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|--|-----|-----|------|
| 16   |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-((3-(1H-咪唑-5-基)苯基)氨基)喹啉-3-甲腈  | 495 | 496 | 1    |
| 17   |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈  | 546 | 547 | 1    |
| 18   |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-4-((3-环丙基苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈          | 468 | 469 | 1    |
| 19   |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯基)-氨基)喹啉-3-甲腈      | 496 | 497 | 1    |
| 20   |    | 6-((1-丙烯酰基哌啶-4-基)氧基)-7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-咪唑-7-基)氨基)喹啉-3-甲腈   | 481 | 482 | 1    |
| 21   |    | 1-(4-((4-((3-(羟基甲基)苯基)-氨基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 434 | 435 | 2    |

[0885]

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|--|-----|-----|------|
| 22   |    | 1-(4-((4-((4-氯-3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 505 | 506 | 2    |
| 23   |    | 1-(4-((4-((3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮  | 522 | 523 | 2    |
| 24   |    | 1-(3-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮       | 502 | 503 | 2    |
| 25   |    | 1-(4-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮         | 472 | 473 | 2    |
| 26   |    | 1-(4-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-吡唑-7-基)氨基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮   | 458 | 459 | 2    |

[0886]

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|--|-----|-----|------|
| 27   |    | 1-(3-((7-甲氧基-4-((3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 443 | 444 | 2    |
| 28   |    | 1-(4-((4-((3-环丙基苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮          | 444 | 445 | 2    |
| 29   |    | 1-(4-((7-甲氧基-4-((3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 471 | 472 | 2    |
| 30   |    | 1-(3-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮     | 488 | 489 | 2    |
| 31   |    | 1-(3-((4-((3-环丙基苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮       | 416 | 417 | 2    |
| 32   |    | 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 476 | 477 | 2    |

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|--|-----|-----|------|
| 33   |    | 1-(3-((4-((3-(羟基甲基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 420 | 421 | 2    |
| 34   |    | 1-(4-((4-((4-氯-3-(羟基甲基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮   | 468 | 469 | 2    |
| 35   |    | 1-(3-((7-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)喹啉啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 444 | 445 | 2    |
| 36   |    | 1-(4-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮     | 490 | 491 | 2    |
| 37   |    | 1-(4-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮        | 516 | 517 | 2    |
| 38   |    | 1-(3-((4-((3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 508 | 509 | 2    |

[0887]

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|--|-----|-----|------|
| 39   |    | 1-(4-((7-甲氧基-4-(苯基氨基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮                   | 404 | 405 | 2    |
| 40   |    | 1-(3-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮          | 458 | 459 | 2    |
| 41   |    | 1-(3-((7-甲氧基-4-(苯基氨基)喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮                | 376 | 377 | 2    |
| 42   |    | 1-(3-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮           | 472 | 473 | 2    |
| 43   |    | 1-(3-((4-((3-氯-4-(三氟甲氧基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 494 | 494 | 2    |
| 44   |    | 1-(3-((4-((3-环丙基苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮           | 430 | 430 | 2    |

[0888]

[0889]

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称  | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|---|-----|-----|------|
| 45   |    | 1-(3-((7-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)-喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 458 | 459 | 2    |
| 46   |    | 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 490 | 491 | 2    |
| 47   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 491 | 492 | 2    |
| 48   |    | 1-(3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮         | 458 | 459 | 2    |
| 49   |    | 1-(3-((7-甲氧基-4-((3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 457 | 458 | 2    |
| 50   |    | 1-(3-((7-甲氧基-4-(苯基氨基)喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮                 | 390 | 390 | 2    |

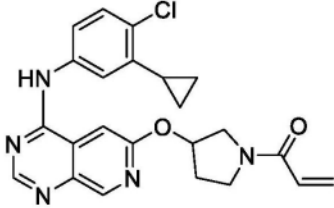
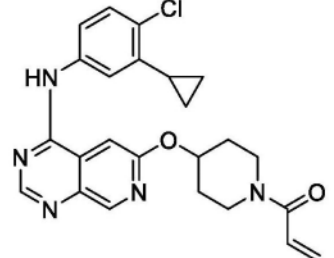
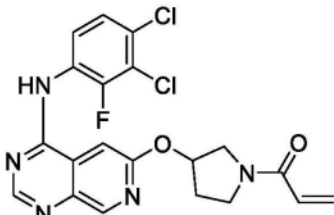
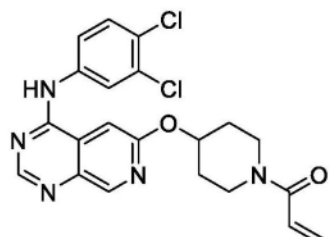
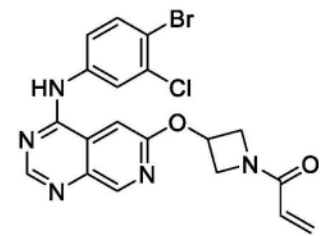
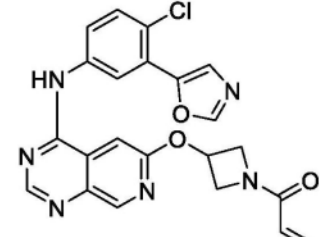
[0890]

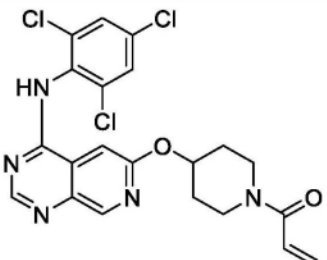
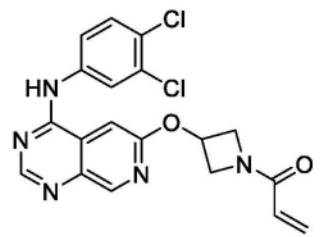
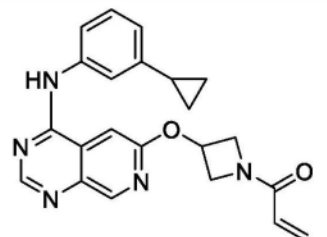
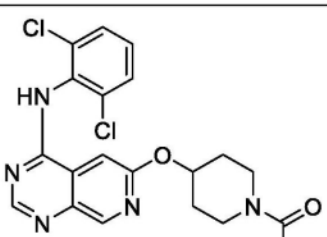
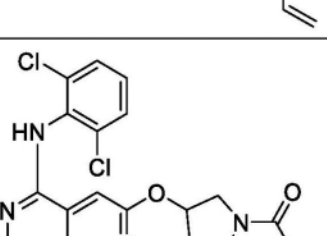
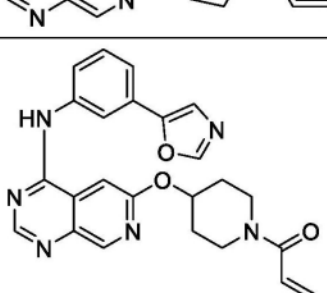
| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称  | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|---|-----|-----|------|
| 51   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 477 | 478 | 2    |
| 52   |    | 1-(4-((7-甲氧基-4-((4-(三氟甲基)苯基)氨基)喹唑啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮          | 472 | 473 | 2    |
| 53   |    | 1-(3-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-咪唑-7-基)氨基)喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮   | 430 | 431 | 2    |
| 54   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-(羟基甲基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮   | 440 | 441 | 2    |
| 55   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-氨基)-7-甲氧基喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 454 | 455 | 2    |
| 56   |    | 1-(3-((7-甲氧基-4-((1-甲基-1H-咪唑-7-基)氨基)喹唑啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮     | 444 | 445 | 2    |

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|--|-----|-----|------|
| 57   |    | 1-(3-((4-((3-(羟基甲基)苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮         | 406 | 407 | 2    |
| 58   |    | 1-(3-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮        | 473 | 474 | 3    |
| 59   |    | 1-(3-((4-((1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮   | 415 | 416 | 3    |
| 60   |    | 1-(4-((4-((1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 429 | 430 | 3    |
| 61   |    | 1-(3-((4-((1-甲基-1H-吲唑-7-基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 401 | 402 | 3    |
| 62   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-环丙基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 421 | 422 | 3    |

[0891]

[0892]

| 实例编号 | 结构  | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|---|--|-----|-----|------|
| 63   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-环丙基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮        | 435 | 436 | 3    |
| 64   |    | 1-(4-((4-((4-氯-3-环丙基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮         | 449 | 450 | 3    |
| 65   |    | 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 447 | 448 | 3    |
| 66   |  | 1-(4-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮           | 443 | 444 | 3    |
| 67   |  | 1-(3-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮       | 459 | 460 | 3    |
| 68   |  | 1-(3-((4-((4-氯-3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 448 | 449 | 3    |

| 实例编号 | 结构  | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|---|--|-----|-----|------|
| 69   |    | 1-(4-((4-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮     | 477 | 478 | 3    |
| 70   |    | 1-(3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 415 | 416 | 3    |
| 71   |   | 1-(3-((4-((3-环丙基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]喹啉-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 387 | 388 | 3    |
| 72   |  | 1-(4-((4-((2,6-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮       | 443 | 444 | 3    |
| 73   |  | 1-(3-((4-((2,6-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]喹啉-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 429 | 430 | 3    |
| 74   |  | 1-(4-((4-((3-(1H-咪唑-5-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]喹啉-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 442 | 443 | 3    |

[0893]

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称  | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|---|-----|-----|------|
| 75   |    | 1-(3-((4-((3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]噻啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 414 | 415 | 3    |
| 76   |    | 1-(3-((4-((3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]噻啶-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 428 | 429 | 3    |
| 77   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-氨基)吡啶并[3,4-d]噻啶-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮   | 425 | 426 | 3    |
| 78   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-(羟基甲基)苯基)-氨基)吡啶并[3,4-d]噻啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 411 | 412 | 3    |
| 79   |    | 1-(3-((4-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]噻啶-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮       | 463 | 464 | 3    |
| 80   |    | 1-(4-((4-((4-氯-3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]噻啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮   | 476 | 477 | 3    |

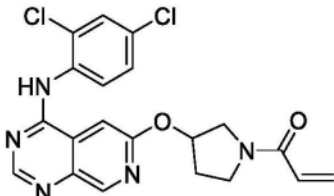
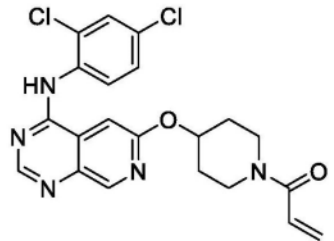
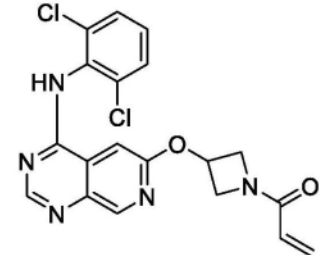
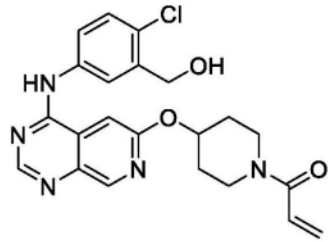
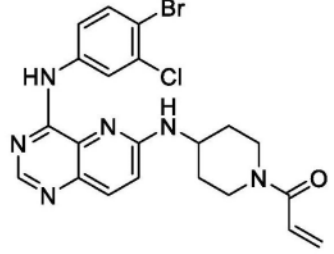
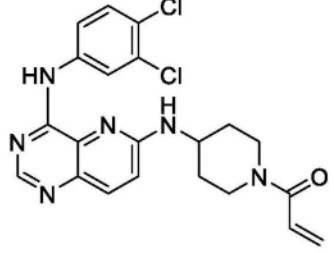
[0894]

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|--|-----|-----|------|
| 81   |    | 1-(3-((4-((3-(羟基甲基)苯基)-氨基)吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 377 | 378 | 3    |
| 82   |    | 1-(3-((4-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 449 | 450 | 3    |
| 83   |    | 1-(4-((4-((3-(羟基甲基)苯基)-氨基)吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮       | 405 | 406 | 3    |
| 84   |    | 1-(3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 414 | 415 | 3    |
| 85   |    | 1-(4-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮        | 487 | 488 | 3    |
| 86   |    | 1-(3-((4-((4-氯-3-(噁唑-5-基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 462 | 463 | 3    |

[0895]

[0896]

| 实例编号 | 结构 | IUPAC 名称  | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|----|---|-----|-----|------|
| 87   |    | 1-(3-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氨基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮    | 458 | 458 | 3    |
| 88   |    | 1-(3-((4-((3,4-二氯-2-氟苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 433 | 444 | 3    |
| 89   |    | 1-(3-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮       | 429 | 430 | 3    |
| 90   |    | 1-(3-((4-((3-环丙基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮         | 401 | 402 | 3    |
| 91   |    | 1-(4-((4-((3-环丙基苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮          | 415 | 416 | 3    |
| 92   |    | 1-(3-((4-((3-(羟基甲基)苯基)-氨基)吡啶并[3,4-d]咪唑-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮     | 391 | 392 | 3    |

| 实例编号 | 结构  | IUPAC 名称  | MWt | M+H | 实例方法 |
|------|---|---|-----|-----|------|
| 93   |    | 1-(3-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮     | 429 | 430 | 3    |
| 94   |    | 1-(4-((4-((2,4-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 443 | 444 | 3    |
| 95   |   | 1-(3-((4-((2,6-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮   | 415 | 416 | 3    |
| 96   |  | 1-(4-((4-((4-氯-3-(羟基甲基)苯基)氨基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-6-基)氧基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 439 | 440 | 3    |
| 97   |  | 1-(4-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮     | 486 | 487 | 4    |
| 98   |  | 1-(4-((4-((3,4-二氯苯基)氨基)-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氨基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮      | 442 | 443 | 4    |

[0897]

| 实例编号          | 结构 | IUPAC 名称   | MWt | M+H | 实例方法 |
|---------------|----|--|-----|-----|------|
| 99            |    | 1-(3-((4-((4-溴-3-氯苯基)氨基)-吡啶并[3,2-d]嘧啶-6-基)氧基)氮杂环丁烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 | 459 | 460 | 4    |
| [0898]<br>100 |    | 6-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-4-((2,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈            | 468 | 469 | 10   |
| 101           |    | 6-((1-丙烯酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基)-4-((3,4-二氯苯基)氨基)-7-甲氧基喹啉-3-甲腈            | 468 | 469 | 10   |

[0899] 在以下测定中说明了实例1-101中化合物作为HER2和EGFR抑制剂的活性。

[0900] 生物活性测定

[0901] Ba/F3细胞系产生和IL-3除去

[0902] 在无菌条件下,使用补充有L-谷氨酰胺、10%热灭活FBS(吉布科公司(Gibco))、1%青霉素-链霉素(西格玛生命科学公司(Sigma Life Science))以及10ng/ml小鼠IL-3(安迪生物科技公司(R&D systems))的不完全RPMI-1640培养基(R8758;西格玛生命科学公司)培养Ba/F3细胞系。通过逆转录病毒转导Ba/F3细胞系12小时产生稳定细胞系。通过使用Lipofectamine 2000(英杰公司(Invitrogen))将基于pBABE-Puro的载体转染到Phoenix 293 T Ampho包装细胞系(Orbigen公司(Orbigen))中产生逆转录病毒。转导后72小时,将2μg/ml嘌呤霉素(英杰公司)添加至培养基。经过5天的选择后,用缀合FITC的HER2(生物传奇公司(Biolegend))或缀合藻红蛋白(PE)的EGFR(生物传奇公司)将细胞染色并经由FACS分选。然后,在不存在IL-3的情况下使细胞系生长15天,并使用Cell Titer Glo测定(普洛麦格公司(Promega))每3天确定细胞活力。在不含IL-3的上述完全RPMI-1640培养基中维持所得稳定细胞系。

[0903] 细胞活力测定和IC<sub>50</sub>估算

[0904] 如前所述,使用Cell Titer Glo测定(普洛麦格公司)确定细胞活力。简言之,在技术上一式三份将2000-3000个细胞/孔接种到在384孔板(葛莱娜第一生化有限公司(Greiner Bio-One))中。以40μL/孔的终体积用七种不同浓度的酪氨酸激酶抑制剂或单独媒介物处理细胞。3天小时后,将11μL的Cell Titer Glo添加至每个孔中。将板振摇15分钟,并使用FLUOstar OPTIMA多模式微板读取器(BMG LABTECH)确定生物发光。将DMSO处理的细

胞的生物发光值归一化,并在GraphPad Prism中使用非线性回归拟合出具有可变斜率的归一化数据而绘制出归一化值。通过GraphPad Prism计算50%抑制下的 $IC_{50}$ 值。

[0905] HER2突变的抑制

[0906] 针对以下三种常见的HER2突变,对选定的实例进行 $IC_{50}$ 估算:A775\_G776insYVMA (YVMA)、P780\_Y781insGSP (GSP) 以及G776delinsVC (VC)。结果在表2中披露。

[0907] 表2.HER2  $\text{Log}(IC_{50},\text{nm})$

| 实例编号 | YVMA | GSP  | VC   |
|------|------|------|------|
| 1    | 1.93 | 1.34 | 1.74 |
| 2    | 2.99 | 2.88 | 3.24 |
| 3    | 0.85 | 0.50 | 0.96 |
| 4    | 1.48 | 1.40 | 1.68 |
| 5    | 1.75 | 1.17 | 1.49 |
| 6    | 0.69 | 0.98 | 1.08 |
| 7    | 1.30 | 2.00 | N.D. |
| 9    | 1.95 | 1.90 | 2.19 |
| 11   | 3.29 | 3.95 | N.D. |

[0908]

| 实例编号      | YVMA | GSP  | VC   |
|-----------|------|------|------|
| 12        | 3.65 | 2.41 | N.D. |
| 13        | 2.15 | 1.31 | N.D. |
| 14        | 1.60 | 3.51 | N.D. |
| 15        | 2.55 | 2.47 | N.D. |
| 16        | 2.67 | 3.11 | N.D. |
| 20        | 4.09 | N.D. | N.D. |
| 25        | 1.39 | 0.81 | 1.05 |
| 27        | 2.96 | 2.85 | 2.12 |
| 29        | 2.60 | 2.31 | 2.01 |
| 30        | 0.98 | 1.24 | 1.56 |
| [0909] 31 | 2.78 | 1.90 | 2.20 |
| 32        | 1.70 | 1.34 | 1.78 |
| 35        | 1.92 | 2.04 | 1.87 |
| 37        | 1.49 | 1.07 | 1.38 |
| 39        | 1.72 | 1.70 | 1.62 |
| 40        | 2.92 | 2.71 | 3.02 |
| 41        | 1.61 | 1.27 | 1.39 |
| 43        | 2.64 | 2.19 | 2.46 |
| 49        | 2.65 | 2.51 | 2.34 |
| 50        | 2.57 | 2.54 | 2.52 |
| 53        | 4.34 | 3.96 | 3.78 |
| 54        | 2.84 | 2.47 | 2.68 |
| 99        | 2.88 | 2.43 | 2.72 |

[0910] 对突变型HER2(相比于WT EGFR)的选择性

[0911] 产生了一组16个Ba/F3细胞系,这些细胞系表达HER2激活突变,包括HER2的酪氨酸激酶结构域(跨越外显子19-21)内的突变。然后评价突变的转化能力,如通过针对IL-3去除的细胞活力所证明的。然后对实例1、2、5和6进行IC<sub>50</sub>估算。结果呈现在表3中。

[0912] 表3. Ba/F3 HER2 Log(IC<sub>50</sub>, nM)

[0913]

| 突变      | 实例1  | 实例2  | 实例5  | 实例6  |
|---------|------|------|------|------|
| WT EGFR | 2.65 | 3.42 | 2.01 | 0.87 |
| V754M   | 0.64 | 1.67 | 0.41 | 0.29 |
| L755S   | 1.96 | 3.09 | 1.84 | 2.83 |

|               |      |      |      |      |
|---------------|------|------|------|------|
| L755P         | 1.91 | 3.03 | 1.80 | 3.64 |
| D769H         | 1.03 | 2.17 | 0.82 | 0.42 |
| D769N         | 1.79 | 2.89 | 1.51 | 3.35 |
| Y772dupYVMA   | 1.91 | 2.99 | 1.58 | 4.85 |
| V773M         | 1.44 | 2.57 | 1.27 | 1.16 |
| G776del insVC | 1.72 | 3.10 | 1.35 | 2.34 |
| G776delinsVV  | 1.61 | 2.74 | 1.43 | 3.23 |
| G776delinsLC  | 1.71 | 2.93 | 1.57 | 5.51 |
| V777L         | 0.67 | 1.85 | 0.49 | 0.51 |
| G778insLPS    | 1.82 | 2.91 | 1.64 | 5.24 |
| G778dupGSP    | 1.32 | 2.77 | 1.13 | 2.82 |
| L786V         | 1.51 | 2.61 | 1.26 | 1.60 |
| V842I         | 1.08 | 2.25 | 0.89 | 0.75 |
| L869R         | 1.41 | 2.56 | 1.27 | 1.78 |

[0914] 针对突变体和抑制剂的每种组合,计算选择性指数(定义为比率(HER2突变体 $IC_{50}$ 值/WT EGFR  $IC_{50}$ 值))。因此,对于给定的突变体和抑制剂配对,小于1的选择性比率反映了抑制剂对突变体的抑制浓度小于相同抑制剂对WT EGFR的抑制浓度。在表4中披露了对HER2突变体的选择性比率。

[0915] 表4.Ba/F3 HER2选择性指数

| 突变          | 实例 1   | 实例 2   | 实例 5   | 实例 6   |
|-------------|--------|--------|--------|--------|
| V754M       | 0.0112 | 0.0197 | 0.0302 | 0.0389 |
| L755S       | 0.2036 | 0.4683 | 0.6732 | 0.3780 |
| L755P       | 0.1847 | 0.4155 | 0.6217 | 0.4862 |
| D769H       | 0.0248 | 0.0563 | 0.0666 | 0.0556 |
| D769N       | 0.1386 | 0.2969 | 0.3199 | 0.4472 |
| Y772dupYVMA | 0.1897 | 0.3697 | 0.3715 | 0.6469 |
| V773M       | 0.0613 | 0.1437 | 0.1834 | 0.1548 |

[0916]

[0917]

| 突变            | 实例 1   | 实例 2   | 实例 5   | 实例 6   |
|---------------|--------|--------|--------|--------|
| G776del insVC | 0.1242 | 0.6585 | 0.2050 | 0.3116 |
| G776delinsVV  | 0.0918 | 0.2095 | 0.2642 | 0.4307 |
| G776delinsLC  | 0.1160 | 0.3211 | 0.3672 | 0.7354 |
| G778insLPS    | 0.1469 | 0.3059 | 0.0305 | 0.0674 |
| G778dupGSP    | 0.0487 | 0.2873 | 0.4383 | 0.6990 |
| V777L         | 0.0106 | 0.0271 | 0.1460 | 0.2415 |
| L786V         | 0.0720 | 0.1552 | 0.1776 | 0.2128 |
| V842I         | 0.0269 | 0.0674 | 0.0756 | 0.0998 |
| L869R         | 0.0573 | 0.1391 | 0.1825 | 0.2373 |

[0918] 对突变型EGFR(相比于WT EGFR)的抑制

[0919] 表5. EGFR  $\log(\text{IC}_{50}, \text{nM})$ 

[0920]

| 实例 | WT   | S768I | S768dupS<br>VD | D770insN<br>PG | D770insS<br>VD | V774ins<br>HV |
|----|------|-------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| 1  | 2.65 | 0.70  | 2.19           | 1.89           | 2.26           | 4.53          |
| 2  | 3.42 | 1.69  | 3.37           | 3.24           | 3.54           | 3.48          |
| 3  | 1.04 | -0.29 | 0.36           | 0.31           | 0.56           | 0.48          |
| 4  | 1.78 | -0.90 | 1.04           | 0.86           | 1.04           | (b)           |
| 5  | 2.01 | 0.40  | 1.64           | 1.38           | 1.61           | 1.77          |
| 6  | 0.87 | -0.46 | 0.04           | 0.06           | 0.30           | 0.22          |
| 9  | 2.11 | 1.07  | 2.17           | 2.29           | 2.27           | 2.46          |
| 11 | (b)  | 1.91  | 2.93           | 2.96           | 2.96           | (b)           |
| 12 | (b)  | 2.81  | 3.43           | 3.37           | 3.59           | (b)           |
| 14 | 1.57 | 0.60  | 1.35           | 1.08           | 1.32           | (b)           |
| 15 | (b)  | 1.82  | 3.14           | 2.17           | 2.44           | (b)           |
| 16 | (b)  | 1.30  | 2.66           | 2.60           | 2.70           | (b)           |
| 17 | 2.12 | 1.98  | (a)            | 1.85           | (a)            | (a)           |
| 18 | 3.13 | 1.83  | 3.26           | 3.19           | 3.30           | 3.29          |
| 19 | 2.73 | 4.40  | (a)            | (a)            | (a)            | (a)           |
| 20 | (b)  | 3.26  | 3.42           | 3.32           | 3.49           | (b)           |
| 21 | 3.83 | 2.87  | 4.03           | 3.61           | 4.05           | 4.03          |
| 22 | 2.48 | 1.73  | 2.84           | 4.12           | 3.01           | 2.86          |
| 23 | 2.07 | 2.04  | 2.42           | 2.17           | 2.40           | 2.50          |

[0921]

| 实例 | WT   | S768I | S768dupS<br>VD | D770insN<br>PG | D770insS<br>VD | V774ins<br>HV |
|----|------|-------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| 24 | 1.71 | 1.00  | 1.88           | 1.54           | 2.03           | 3.31          |
| 25 | 0.62 | 0.31  | 1.03           | 1.01           | 1.10           | 1.15          |
| 26 | 4.21 | 3.43  | (b)            | 4.53           | (b)            | (b)           |
| 27 | 2.37 | 1.31  | 2.66           | 2.54           | 2.74           | 2.57          |
| 28 | 2.43 | 1.18  | 2.84           | 2.61           | 2.88           | 2.90          |
| 29 | 2.45 | 0.81  | 2.85           | 2.85           | 2.92           | 2.63          |
| 30 | 1.15 | 0.68  | 1.29           | 1.39           | 1.40           | 1.33          |
| 31 | 1.93 | 0.91  | 1.99           | 1.93           | 2.56           | 2.34          |
| 32 | 1.41 | 0.59  | 1.14           | 1.12           | 1.14           | 1.45          |
| 33 | 4.27 | 3.65  | (b)            | (b)            | (b)            | (b)           |
| 34 | 2.82 | 2.03  | 2.95           | 2.82           | 3.03           | 3.33          |
| 35 | 1.98 | 2.01  | 2.34           | 2.10           | 2.36           | 3.89          |
| 36 | 0.72 | -0.04 | 0.22           | 0.36           | 0.48           | 0.87          |
| 37 | 1.33 | 0.70  | 1.47           | 1.31           | 1.60           | 1.33          |
| 38 | 3.05 | 2.71  | 2.90           | 2.74           | 2.95           | 3.31          |
| 39 | 1.91 | 1.52  | 2.70           | 2.59           | 2.72           | 2.67          |
| 40 | 3.02 | 2.12  | 2.62           | 2.50           | 2.79           | 3.16          |
| 41 | 1.22 | 0.46  | 1.56           | 1.47           | 1.58           | 1.50          |
| 43 | 2.48 | 2.11  | 2.15           | 2.24           | 2.33           | 2.44          |
| 44 | 3.15 | 2.40  | 3.08           | 2.87           | 3.22           | 3.39          |
| 45 | 3.23 | (a)   | (a)            | (a)            | (a)            | 2.53          |
| 47 | 2.58 | 1.82  | 2.87           | 2.74           | 2.96           | 3.10          |
| 48 | 1.37 | 0.82  | 1.42           | 1.50           | 1.43           | 1.81          |
| 49 | 2.68 | 1.31  | 2.74           | 2.65           | 2.83           | 2.84          |
| 50 | 2.65 | 1.54  | 2.64           | 2.56           | 2.70           | 2.87          |
| 51 | 1.96 | 1.16  | 2.20           | 2.21           | 2.38           | 2.28          |
| 52 | 2.52 | 2.34  | 4.37           | 4.59           | 3.14           | 2.80          |
| 53 | 4.34 | 3.34  | (b)            | 3.97           | (b)            | 4.42          |
| 54 | 2.80 | 1.84  | 2.55           | 2.45           | 2.64           | 2.66          |
| 55 | 3.03 | 2.32  | 2.89           | 2.78           | 2.94           | 3.57          |
| 56 | 4.27 | 3.59  | (b)            | 3.25           | (b)            | (b)           |
| 57 | 3.43 | 2.69  | 3.75           | 3.62           | 3.86           | 4.16          |
| 59 | 4.19 | (b)   | (b)            | (b)            | (b)            | 4.39          |

| 实例        | WT   | S768I | S768dupS<br>VD | D770insN<br>PG | D770insS<br>VD | V774ins<br>HV |
|-----------|------|-------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| [0922] 60 | 4.33 | 4.46  | (b)            | (b)            | (b)            | 5.17          |
| 61        | 4.01 | 3.73  | (b)            | 4.26           | (b)            | 4.22          |
| 62        | 3.54 | 3.40  | 4.33           | 3.85           | (b)            | 3.73          |
| 93        | 3.94 | (a)   | (a)            | (a)            | (a)            | 2.50          |
| 94        | 3.53 | 4.14  | 5.00           | 3.19           | (b)            | (b)           |
| 99        | 2.63 | 1.55  | 2.68           | 2.80           | 2.85           | 3.24          |

[0923] (a)  $IC_{50} > 1000$

[0924] (b)  $IC_{50} > 10,000$

[0925] 表6. 抑制EGFR抗性突变,  $\log(IC_{50}, nM)$

| 实例       | H773L<br>/V774M | D770insNPG<br>/C797S | D770insNPG/<br>T790M | S768dupSVD<br>/C797S | S768dupSVD<br>/T790M |
|----------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| [0926] 1 | 2.64            | N.D.                 | N.D.                 | 2.81                 | 2.81                 |
| 2        | 3.32            | N.D.                 | N.D.                 | 4.00                 | 4.14                 |
| 3        | 1.10            | 2.50                 | 1.49                 | 2.92                 | 2.07                 |
| 4        | 1.83            | N.D.                 | N.D.                 | 3.12                 | 3.13                 |
| 5        | 2.32            | N.D.                 | N.D.                 | 3.38                 | 3.51                 |
| 6        | 0.58            | 2.19                 | 1.51                 | 3.06                 | 2.73                 |

[0927] 表7. 选定的EGFR  $\log(IC_{50}, nM)$

|                    | 1    | 2    | 3     | 4     | 5     | 6     |
|--------------------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| [0928] A763insFQEA | 0.31 | 1.00 | -0.30 | -0.13 | -0.06 | -0.44 |
| A767insASV         | 2.09 | 2.97 | 0.79  | 1.04  | 1.59  | 0.42  |
| S768I T790M        | 1.72 | 2.59 | 0.33  | 0.59  | 1.27  | 0.03  |
| V769L              | 1.41 | 2.18 | -0.13 | 0.14  | 0.79  | -0.51 |
| A767insTLA         | 1.61 | 2.53 | 0.00  | 0.28  | 1.03  | -0.34 |
| V769insMASV<br>D   | 1.81 | 2.77 | 0.37  | 0.70  | 1.32  | -0.04 |
| V769insGSV         | N.D. | N.D. | 0.46  | N.D.  | N.D.  | 0.19  |
| V769insGVV         | N.D. | N.D. | 0.06  | N.D.  | N.D.  | -0.20 |
| V769insASV         | N.D. | N.D. | 0.45  | N.D.  | N.D.  | 0.12  |
| D770del insGY      | N.D. | N.D. | 0.30  | N.D.  | N.D.  | -0.11 |
| D770insY<br>H773Y  | N.D. | N.D. | 0.58  | N.D.  | N.D.  | 0.38  |

|                 | 1    | 2    | 3     | 4    | 5    | 6     |
|-----------------|------|------|-------|------|------|-------|
| [0929] D770insG | N.D. | N.D. | 1.24  | N.D. | N.D. | 1.28  |
| N771insSVDNR    | N.D. | N.D. | 0.32  | N.D. | N.D. | 0.07  |
| N771insHH       | N.D. | N.D. | 0.33  | N.D. | N.D. | 0.04  |
| P772insDNP      | N.D. | N.D. | 0.13  | N.D. | N.D. | -0.17 |
| H773insAH       | N.D. | N.D. | -0.22 | N.D. | N.D. | -0.46 |

[0930] 表8.EGFR H773insNPH  $\log(\text{IC}_{50}, \text{nM})$ 

| 实例编号     | H773insNPH<br>$\log(\text{IC}_{50}, \text{nM})$ |
|----------|---|
| 1        | 1.69  |
| 2        | 2.59  |
| 3        | 0.38  |
| 4        | 0.77  |
| [0931] 5 | 1.21  |
| 6        | 0.45  |
| 11       | 2.61  |
| 12       | 3.41  |
| 14       | 1.18  |
| 15       | 2.39  |
| 16       | 2.29  |
| 20       | 3.47  |

[0932] 对突变型EGFR(相比于WT EGFR)的选择性

[0933] 产生了表达EGFR外显子20突变的一组Ba/F3细胞系。然后评价突变的转化能力,如通过针对IL-3除去的细胞活力所证明的。然后对实例3、4、5和6进行 $\text{IC}_{50}$ 估算。结果在表9中披露。[0934] 表9.Ba/F3 EGFR外显子20  $\text{Log}(\text{IC}_{50}, \text{nM})$ 

| 突变                | 实例 3   | 实例 4   | 实例 5  | 实例 6 |
|-------------------|--------|--------|-------|------|
| WT                | 1.036  | 1.779  | 2.01  | 0.87 |
| A763insFQEA       | -0.470 | -0.133 | -0.06 | 0.37 |
| [0935] A767insASV | N.D.   | N.D.   | 1.59  | N.D. |
| A767insTLA        | 0.357  | 0.984  | N.D.  | 1.56 |
| S768I             | -0.233 | -0.898 | 0.40  | 0.43 |
| S768dupSVD        | 0.262  | 1.044  | 1.64  | 1.10 |

| 突变                | 实例 3   | 实例 4   | 实例 5 | 实例 6  |
|-------------------|--------|--------|------|-------|
| V769L             | -0.143 | -0.644 | N.D. | 0.35  |
| V769insASV        | 0.357  | 0.700  | 1.32 | 0.90  |
| V769insGSV        | 0.289  | 0.610  | N.D. | 1.18  |
| V769insGVV        | 0.268  | 0.885  | N.D. | 1.09  |
| V769insMAS<br>VD  | 0.120  | 1.258  | N.D. | 0.67  |
| D770del<br>insGY  | 0.028  | 0.856  | N.D. | 0.63  |
| D770insY<br>H773Y | 0.153  | 0.141  | 0.79 | 0.70  |
| [0936] D770insNPG | 0.234  | 0.858  | 1.38 | 1.16  |
| D770insG          | 0.317  | 0.588  | 1.27 | 1.08  |
| D770insSVD        | 0.549  | 1.045  | 1.61 | 1.99  |
| N771insSVDN<br>R  | -0.001 | 0.277  | 1.03 | 0.31  |
| N771insHH         | 0.284  | 0.869  | N.D. | 0.78  |
| P772insDNP        | 0.571  | 1.104  | N.D. | 2.37  |
| H773insAH         | 0.400  | 1.276  | N.D. | 1.31  |
| H773insNPH        | 0.612  | 0.771  | 1.21 | 2.79  |
| H773insH          | N/D    | N/D    | N.D. | 11.14 |
| H773L V774M       | N/D    | N/D    | N.D. | 3.82  |
| V774insHV         | 0.457  | 1.274  | 1.77 | 1.67  |

[0937] 针对突变体和抑制剂的每种组合,计算选择性指数(定义为比率(EGFR突变体 $IC_{50}$ 值/WT EGFR  $IC_{50}$ 值))。因此,对于给定的突变体和抑制剂配对,小于1的选择性比率反映了抑制剂对突变体的抑制浓度小于相同抑制剂对WT EGFR的抑制浓度。在表10中披露了对EGFR突变体的选择性比率。

[0938] 表10. EGFR选择性指数

| 突变                 | 实例 3  | 实例 4  | 实例 5 | 实例 6 |
|--------------------|-------|-------|------|------|
| [0939] A763insFQEA | 0.046 | 0.012 | 0.01 | 0.05 |
| A767insASV         | N.D.  | N.D.  | 0.38 | N.D. |
| A767insTLA         | 0.263 | 0.160 | N.D. | 0.20 |

| 突变                | 实例 3  | 实例 4  | 实例 5 | 实例 6 |
|-------------------|-------|-------|------|------|
| S768I             | 0.057 | 0.002 | 0.02 | 0.05 |
| S768dupSVD        | 0.212 | 0.184 | 0.43 | 0.14 |
| V769L             | 0.055 | 0.004 | N.D. | 0.04 |
| V769insASV        | 0.215 | 0.083 | 0.21 | 0.11 |
| V769insGSV        | 0.194 | 0.068 | N.D. | 0.15 |
| V769insGVV        | 0.195 | 0.128 | N.D. | 0.14 |
| V769insMASVD      | 0.125 | 0.301 | N.D. | 0.08 |
| D770del insGY     | 0.105 | 0.119 | N.D. | 0.08 |
| D770insY H773Y    | 0.140 | 0.023 | 0.06 | 0.09 |
| [0940] D770insNPG | 0.190 | 0.120 | 0.24 | 0.15 |
| D770insG          | 0.196 | 0.064 | 0.18 | 0.14 |
| D770insSVD        | 0.338 | 0.184 | 0.40 | 0.25 |
| N771insSVDNR      | 0.092 | 0.031 | 0.10 | 0.06 |
| N771insHH         | 0.183 | 0.123 | N.D. | 0.10 |
| P772insDNP        | 0.351 | 0.211 | N.D. | 0.30 |
| H773insAH         | 0.259 | 0.314 | N.D. | 0.17 |
| H773insNPH        | 0.386 | 0.098 | 0.16 | 0.35 |
| H773insH          | N/D   | N/D   | N.D. | 1.41 |
| H773L V774M       | N/D   | N/D   | N.D. | 0.48 |
| V774insHV         | 0.281 | 0.313 | 0.57 | 0.21 |

[0941] 表11中披露对示例化合物10、100和101的EGFR IC<sub>50</sub>值。

[0942] 表11. EGFR IC<sub>50</sub>, nM

| 平均 IC <sub>50</sub> nM | 10   | 100   | 101  |
|------------------------|------|-------|------|
| S768dupSVD             | 2.53 | 9.57  | 2.71 |
| V769L                  | 0.26 | 3.51  | 0.35 |
| V769insGVV             | 7.06 | 34.43 | 7.62 |
| [0943] V769insGSV      | 1.49 | 8.99  | 1.74 |
| V769insMASVD           | 2.03 | 11.44 | 2.72 |
| N771insHH              | 2.07 | 19.09 | 3.33 |
| P772insDNP             | 4.87 | 23.90 | 6.63 |

[0944]

|            |      |       |      |
|------------|------|-------|------|
| H773insAH  | 2.23 | 10.54 | 3.34 |
| H773insH   | 6.39 | 16.84 | 6.52 |
| H773insNPH | 5.97 | 19.83 | 5.50 |
| V774insHV  | 2.74 | 12.75 | 3.42 |

[0945]

表12. 平均IC50, nM

[0946]

|                  | 10     | 100     | 101    |
|------------------|--------|---------|--------|
| WT               | 49.488 | 526.308 | 47.187 |
| A763insFQEA      | 0.320  | 0.111   | 0.320  |
| A763insLQEA      | 1.490  | 6.224   | 1.650  |
| A767insASV       | 24.073 | 71.267  | 24.083 |
| S768I            | 4.259  | 43.897  | 3.806  |
| S768I V774M      | 2.694  | 77.290  | 2.985  |
| S768I V769L      | 0.705  | 8.185   | 1.147  |
| S768dupSVD       | 2.531  | 9.567   | 2.707  |
| S768dupSVD V769M | 2.513  | 19.773  | 3.080  |
| V769L            | 0.255  | 3.512   | 0.349  |
| V769insGSV       | 1.492  | 8.989   | 1.738  |
| V769insMASVD     | 2.360  | 11.438  | 2.720  |
| V769insASV       | 9.610  | 56.187  | 10.787 |
| V769insGVV       | 7.057  | 34.430  | 7.615  |
| D770insSVD       | 17.427 | 39.100  | 13.623 |
| D770insNPG       | 13.787 | 36.590  | 11.130 |
| N771insHH        | 2.402  | 19.090  | 3.328  |
| N771del insSVDNR | 8.261  | 40.210  | 10.514 |
| P772insDNP       | 4.875  | 23.897  | 6.628  |
| H773insAH        | 2.231  | 10.537  | 3.344  |
| H773insNPH       | 5.966  | 19.825  | 5.497  |
| H773insH         | 6.393  | 16.837  | 6.525  |
| V774M            | 0.296  | 20.810  | 0.503  |
| V774insHV        | 2.743  | 12.750  | 3.419  |

[0947]

表13. 突变型/WT比率

[0948]

|             | <b>10</b> | <b>100</b> | <b>101</b> |
|-------------|-----------|------------|------------|
| WT          | 1         | 1          | 1          |
| A763insFQEA | 0.006466  | 0.000211   | 0.006782   |
| A763insLQEA | 0.030109  | 0.011827   | 0.034975   |
| A767insASV  | 0.486452  | 0.135409   | 0.510384   |

|                   | 10       | 100      | 101      |
|-------------------|----------|----------|----------|
| S768I             | 0.086069 | 0.083405 | 0.080665 |
| S768I V774M       | 0.054438 | 0.146853 | 0.063259 |
| S768I V769L       | 0.014251 | 0.015552 | 0.024308 |
| S768dupSVD        | 0.051144 | 0.018177 | 0.057357 |
| S768dupSVD V769M  | 0.05078  | 0.03757  | 0.065273 |
| V769L             | 0.005162 | 0.006674 | 0.007388 |
| V769insGSV        | 0.030142 | 0.017079 | 0.036832 |
| V769insMASVD      | 0.047685 | 0.021732 | 0.05765  |
| V769insASV        | 0.19419  | 0.106756 | 0.228596 |
| [0949] V769insGVV | 0.142595 | 0.065418 | 0.161387 |
| D770insSVD        | 0.352142 | 0.074291 | 0.288712 |
| D770insNPG        | 0.278588 | 0.069522 | 0.235865 |
| N771insHH         | 0.048533 | 0.036272 | 0.070521 |
| N771del insSVDNR  | 0.166924 | 0.0764   | 0.22281  |
| P772insDNP        | 0.098503 | 0.045404 | 0.14047  |
| H773insAH         | 0.045082 | 0.020021 | 0.070875 |
| H773insNPH        | 0.120545 | 0.037668 | 0.116495 |
| H773insH          | 0.129184 | 0.03199  | 0.138274 |
| V774M             | 0.005991 | 0.03954  | 0.010651 |
| V774insHV         | 0.055421 | 0.024225 | 0.072457 |

[0950] 体内活性测定

[0951] 体内患者来源的异种移植 (PDX) 研究

[0952] HER2 Y772dupYVMA PDX小鼠购自杰克森实验室 (Jax Labs) (型号TM01446), 并且 EGFR H773insNPH小鼠是作为MD安德森癌症中心肺癌登月计划 (MD Anderson Cancer Center Lung Cancer Moon shot) 的一部分产生。将来自表达HER2 Y772dupYVMA或EGFR H773insNPH的肿瘤的片段接种到5至6周龄雌性NSG小鼠 (杰克森实验室#005557) 体内。小鼠每周测量三次, 当肿瘤体积达到 $275-325\text{mm}^3$ , 将小鼠随机分至治疗组: 媒介物对照 (0.5% 甲基纤维素, dH<sub>2</sub>O中0.05%吐温-80), 或指定剂量的酪氨酸激酶抑制剂化合物。每周测量三次肿瘤体积和体重。周一至周五小鼠接受口服药物 (每周5天)。实验按照良好动物规范 (Good Animal Practices) 完成并获得MD安德森癌症中心机构动物护理和使用委员会 (MD Anderson Cancer Center Institutional Animal Care and Use Committee, 休斯顿 (Houston), 得克萨斯州) 批准。根据良好动物实践, 急性体重减轻超过15%或持续体重减轻25%的小鼠处以人道安乐死, 并将其排除在肿瘤体积评估之外。

[0953] 示例化合物6对PDX的肿瘤抑制

[0954] 用(a) 媒介物、(b) 2.5mg/kg或(c) 5mg/kg的示例化合物6处理EGFR H773insNPH和HER2 Y772dupYVMA小鼠。在图5中披露EGFR和HER2 PDX小鼠的肿瘤体积。在图6(a) 中披露第17天EGFR小鼠肿瘤体积的变化百分比。在图6(b) 中披露第17天EGFR小鼠体重的变化百分比。

[0955] 用(a)媒介物、(b) 2.5mg/kg或(c) 5mg/kg的示例化合物6处理EGFR S768dupSVD和HER2 Y772dupYVMA小鼠。在图7(a)和7(b) (分别为第3天和第10天)中披露EGFR(实线条)和HER2(阴影条)小鼠的肿瘤体积。图8(a)和8(b)分别示出在第3天和第10天用指定剂量的抑制剂处理的EGFR和HER2小鼠的体重变化。

[0956] 在本申请中引用的所有参考文献、专利或申请(无论是美国的还是国外的)都特此通过引用并入,就像完整地写在本文中一样。在出现任何不一致之处,以本文字面意义上披露的材料为准。

[0957] 根据前面的描述,本领域的技术人员可以容易地确定本披露的本质特征,并且在不脱离本披露的精神和范围的情况下,可以对本披露进行各种改变和修改以使其适应各种用途和条件。

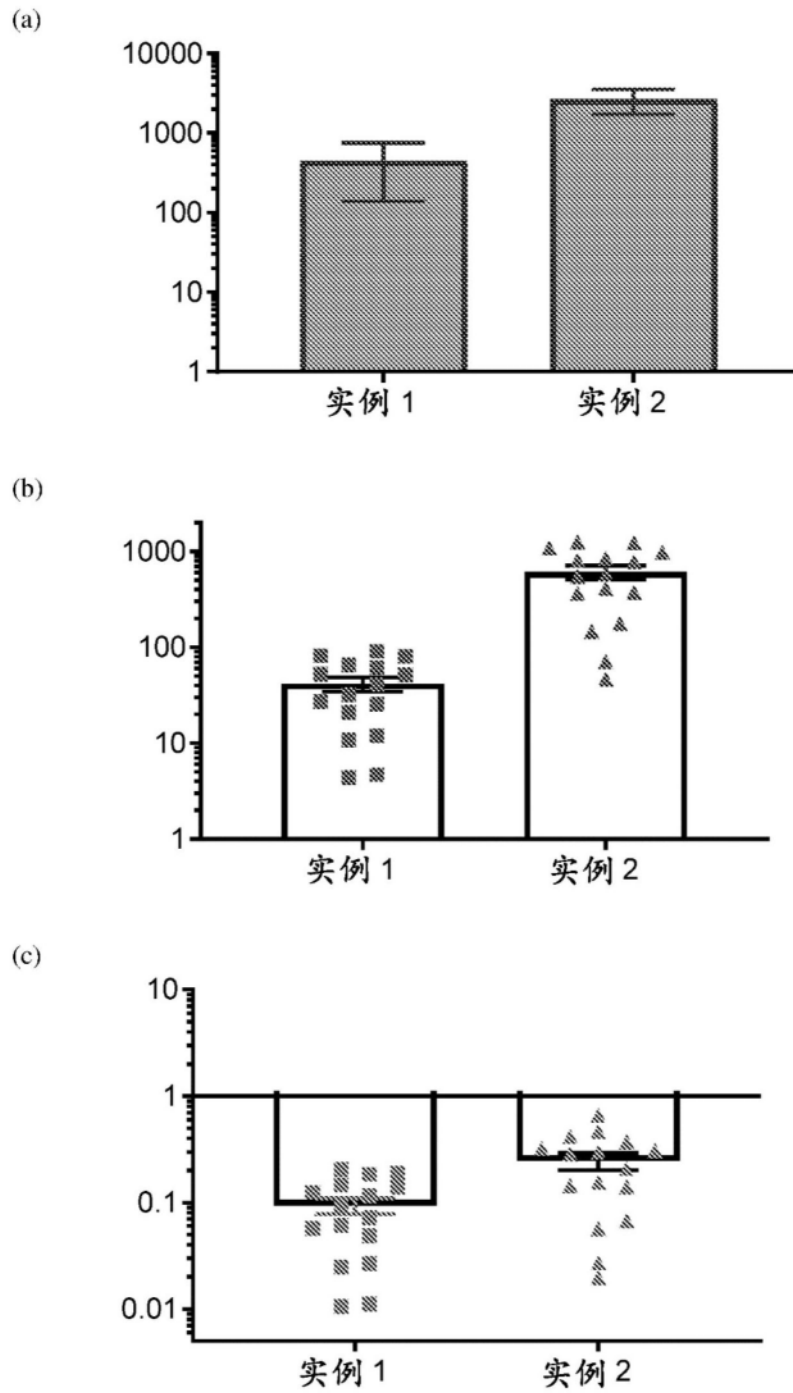


图1

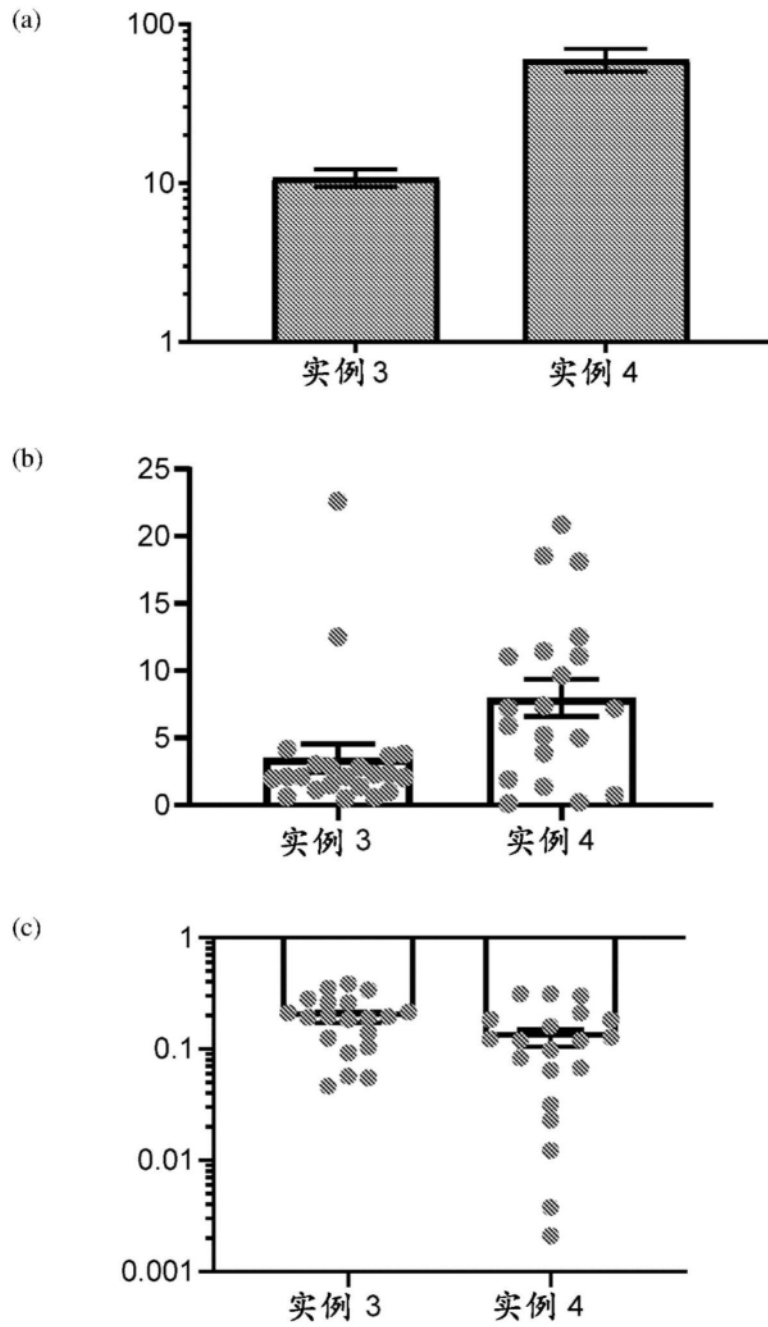


图2

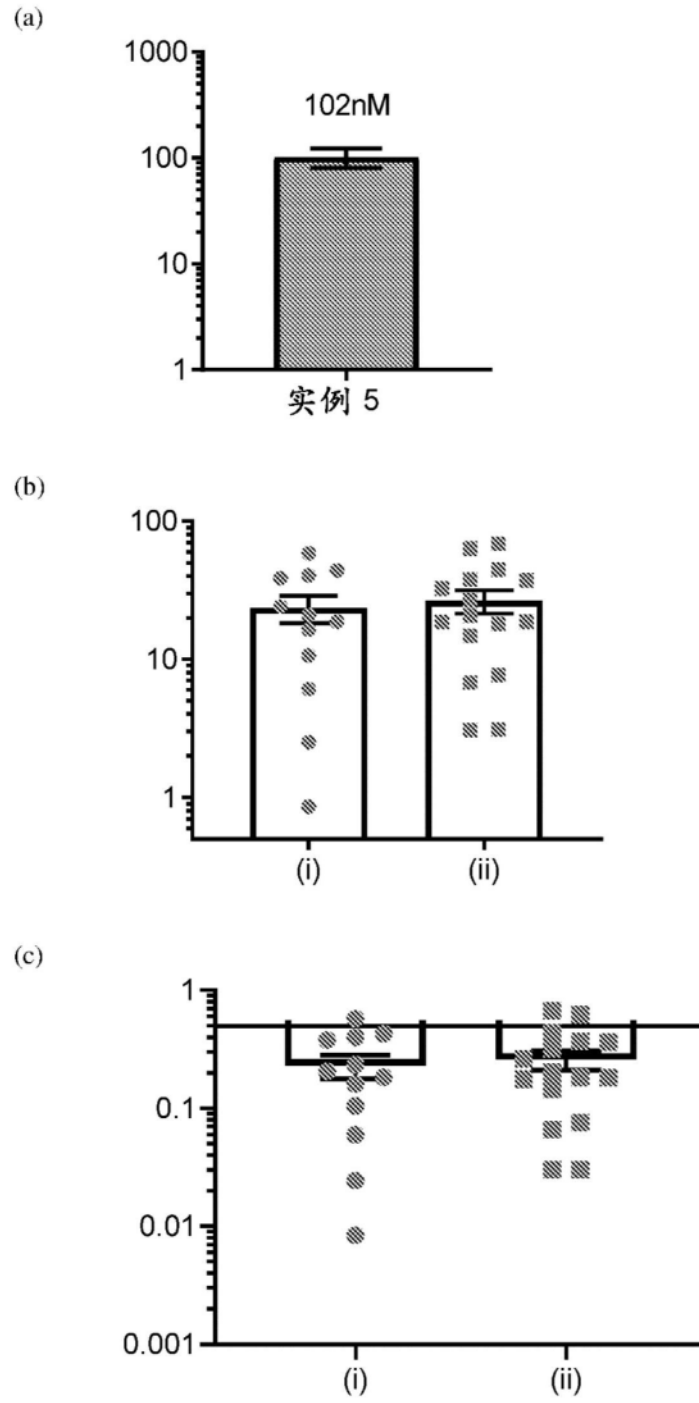


图3

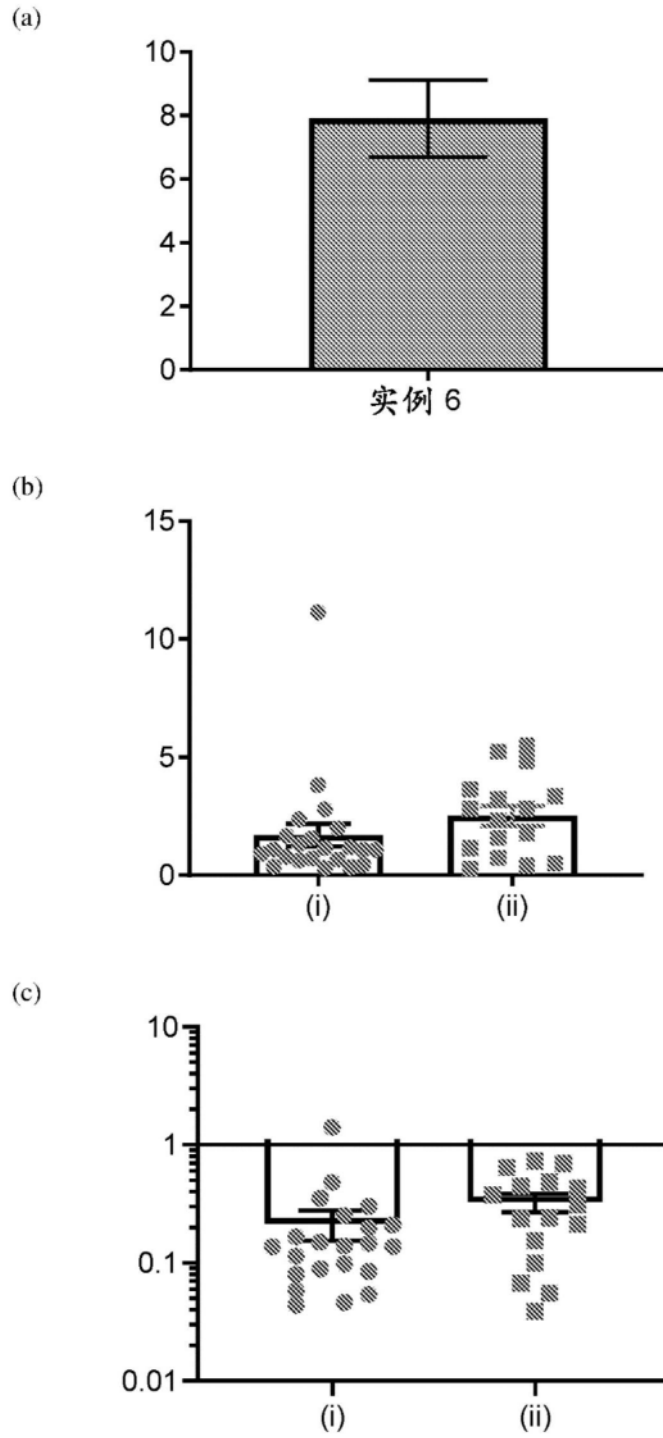


图4

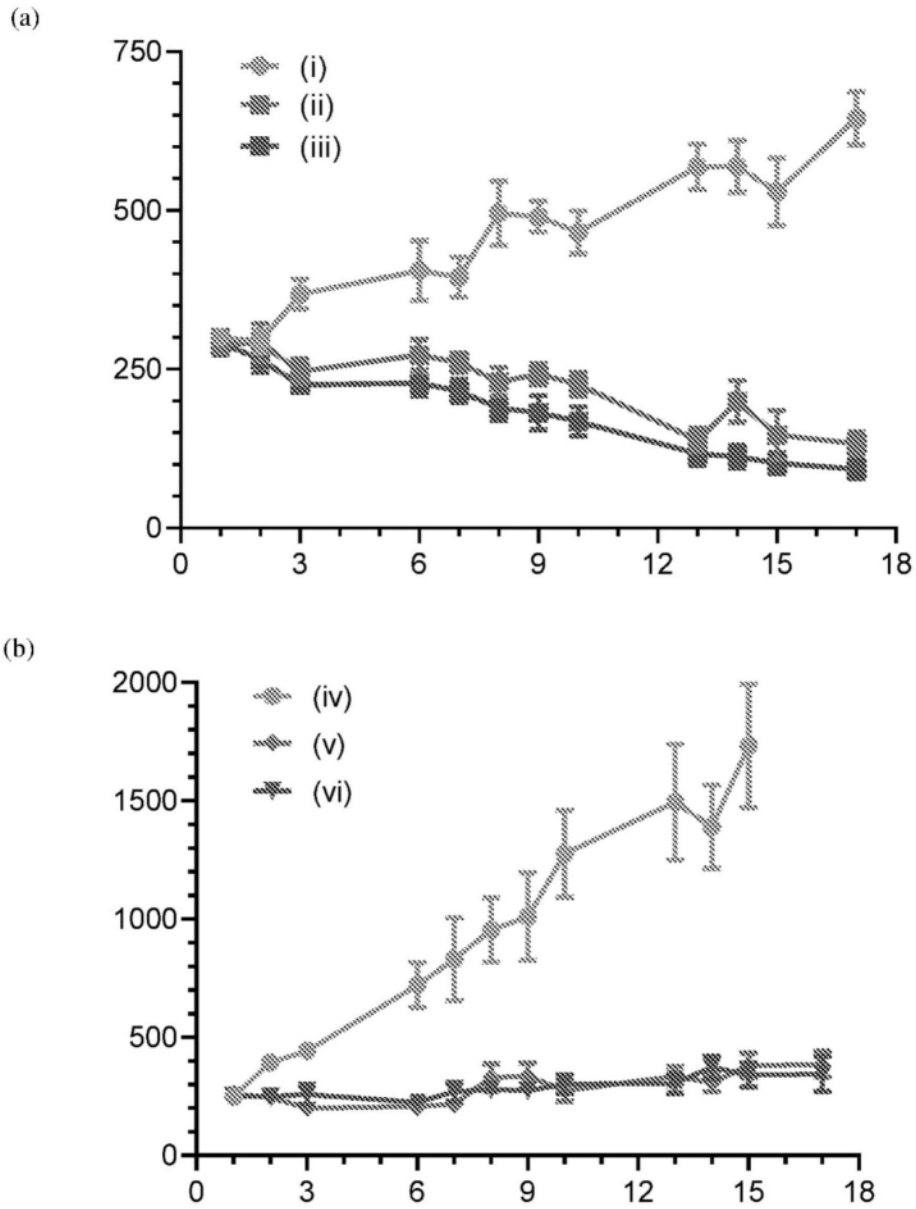


图5

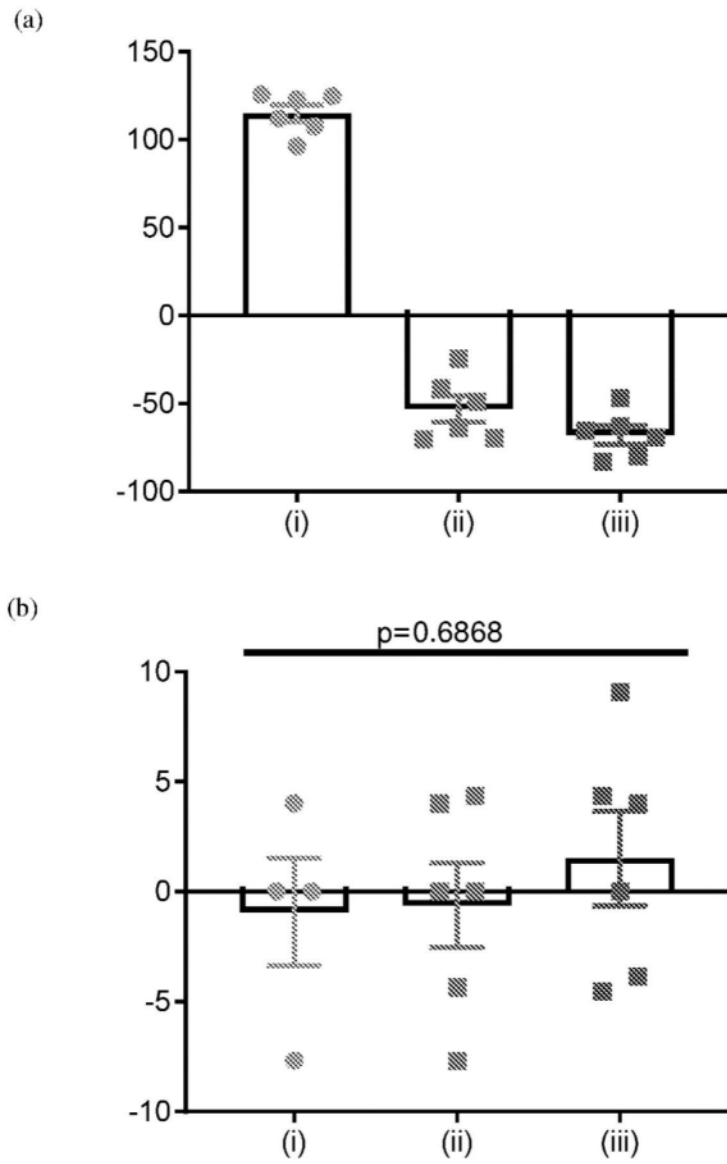


图6

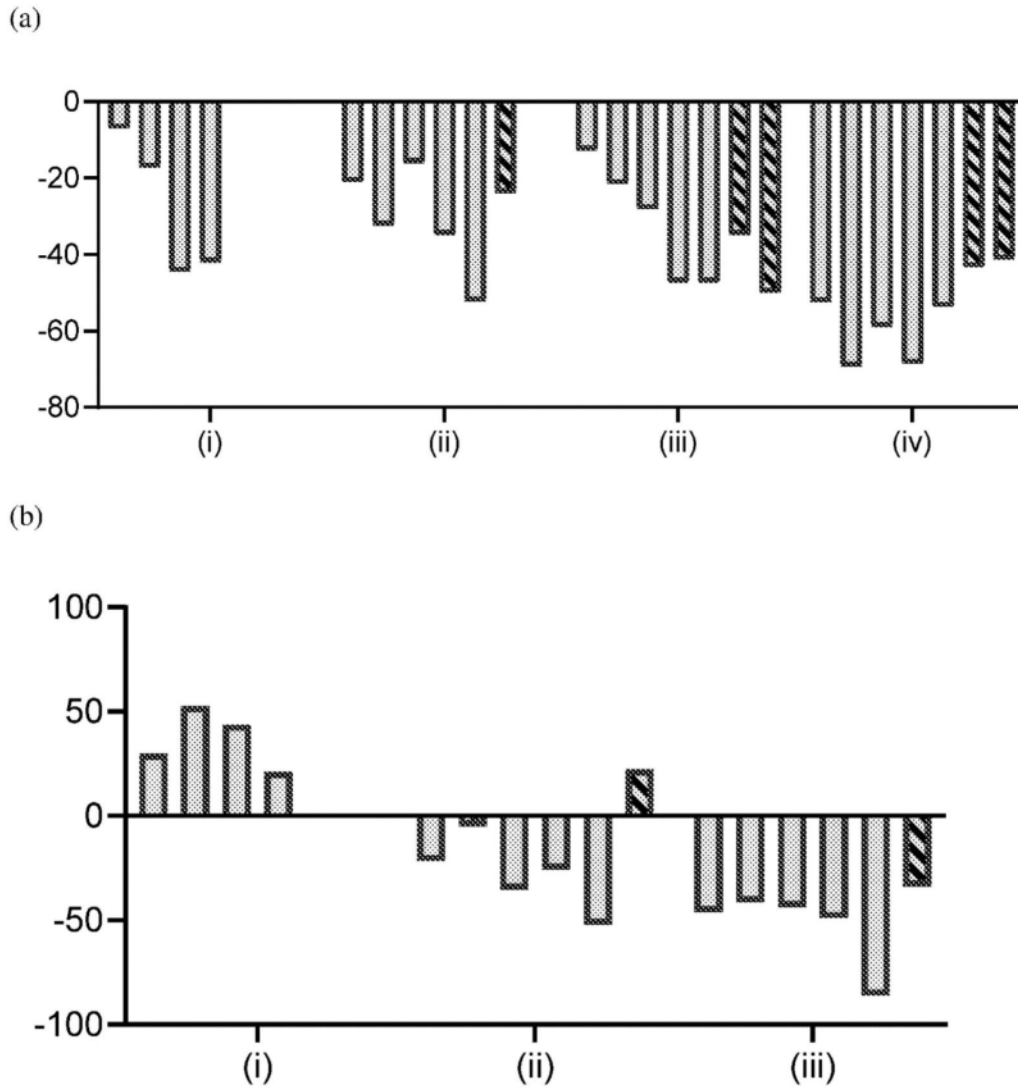


图7

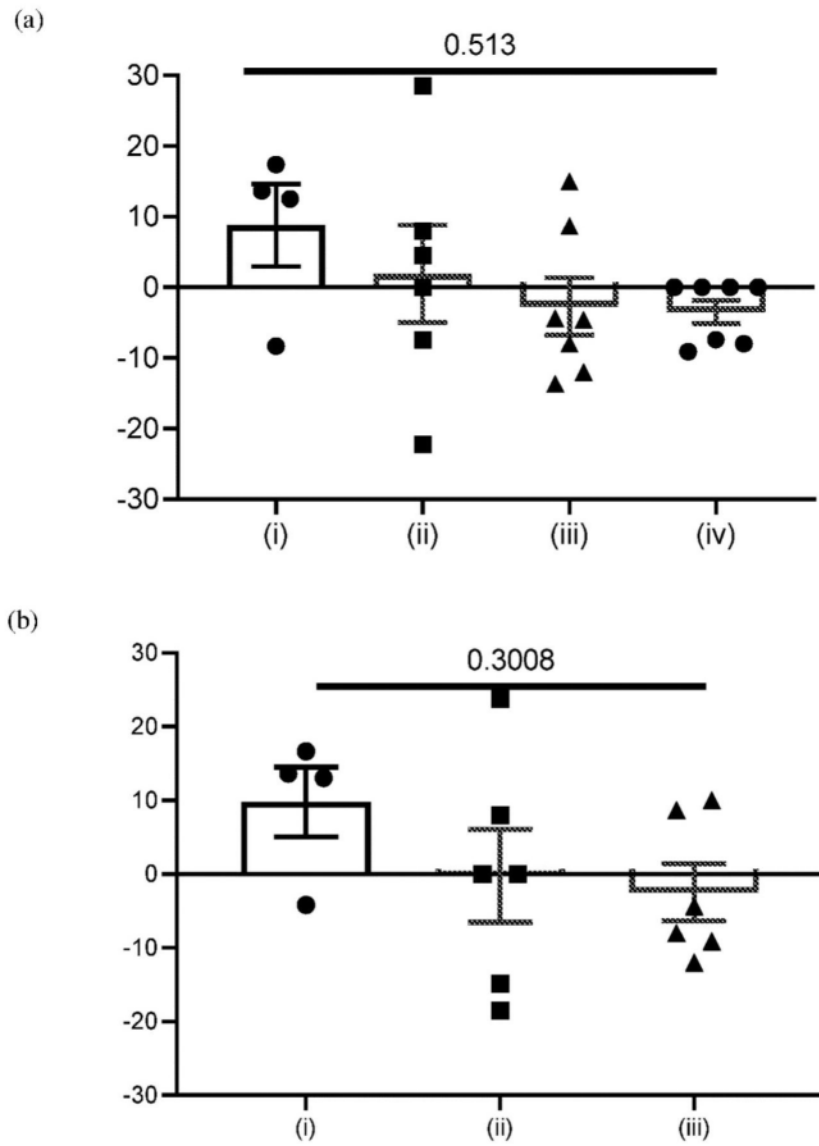


图8

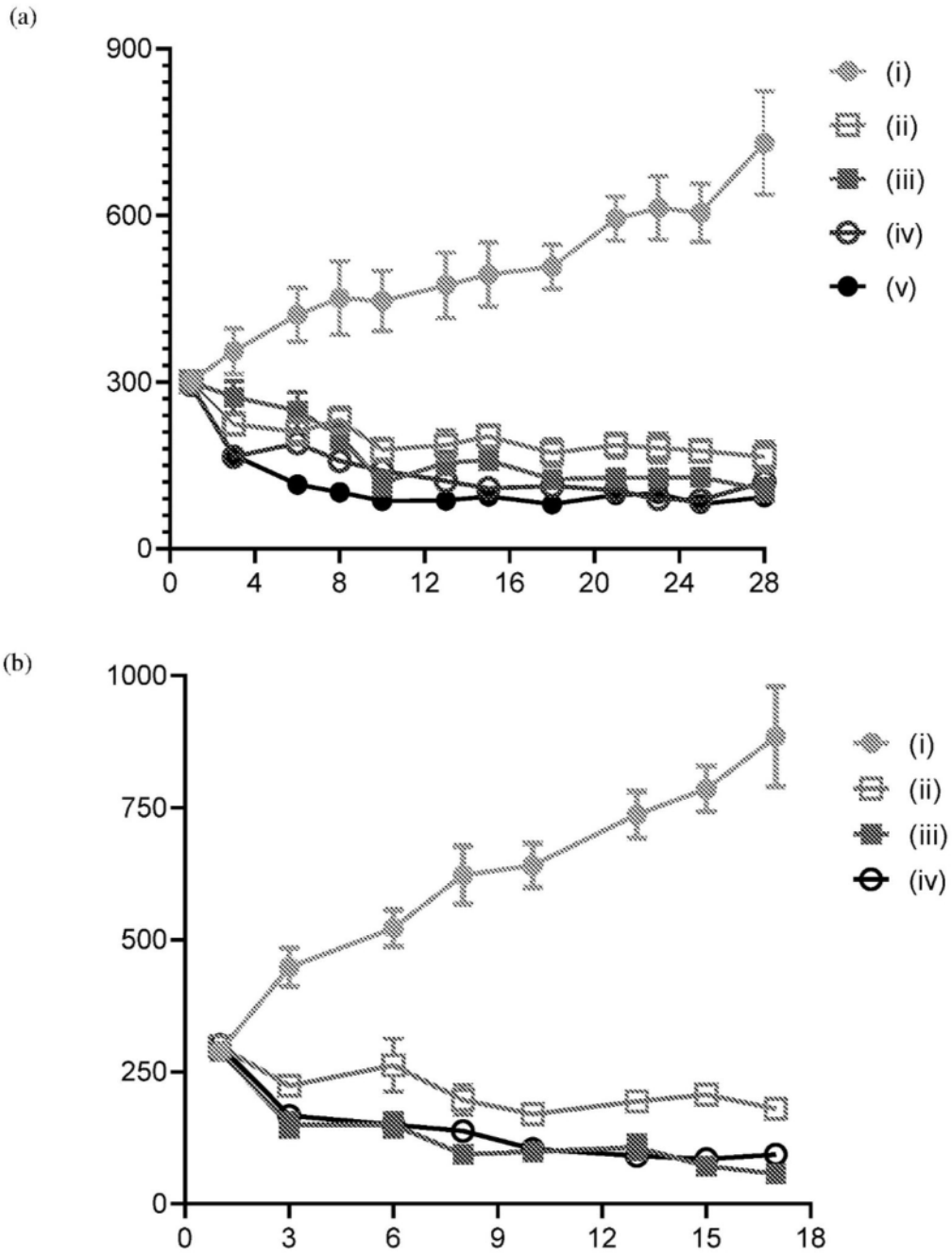


图9

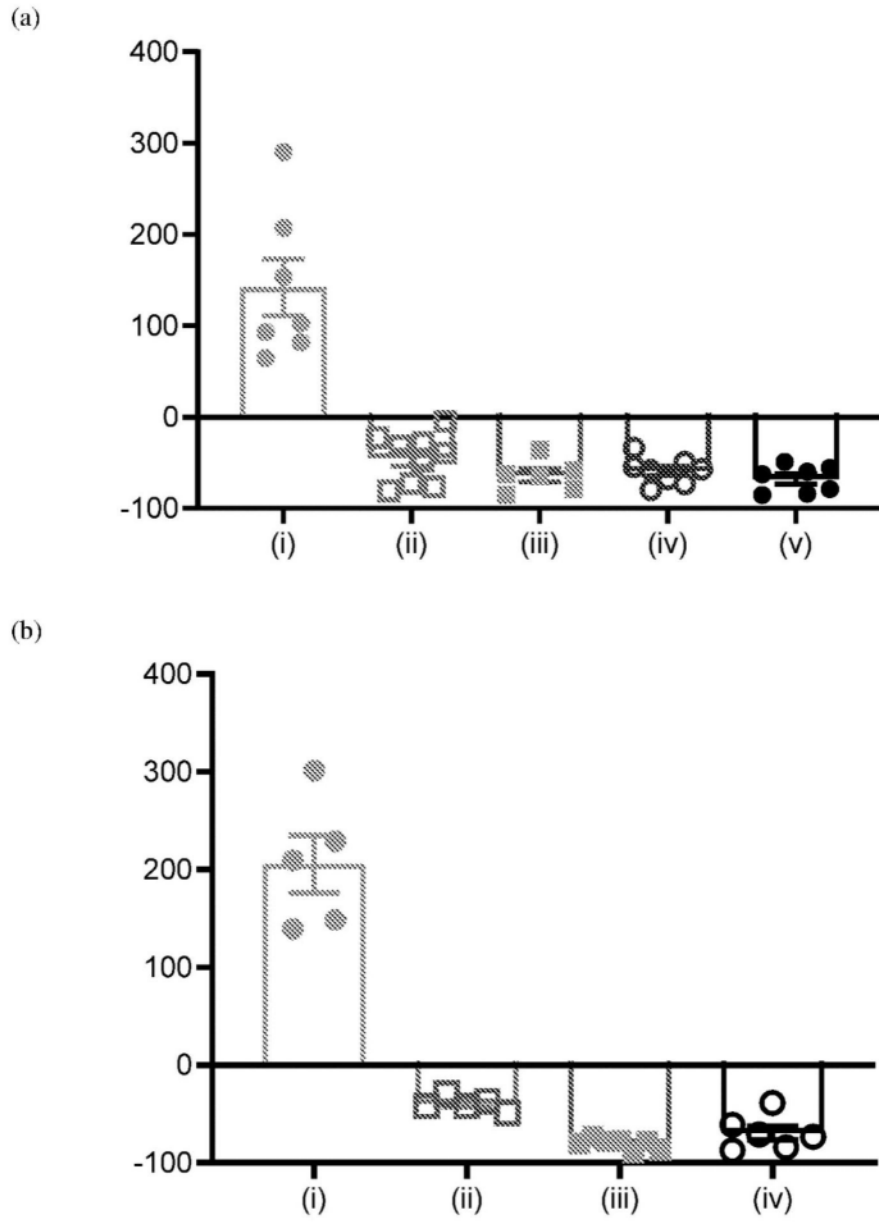


图10

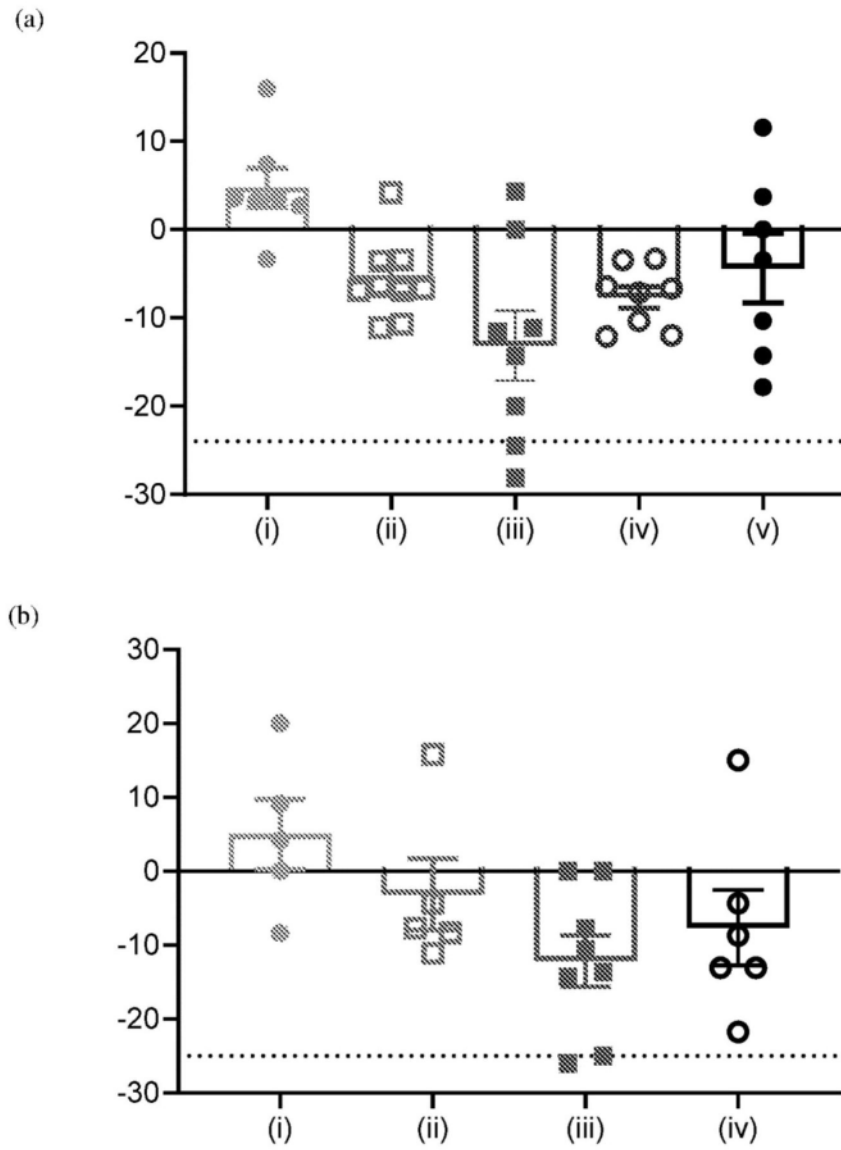


图11

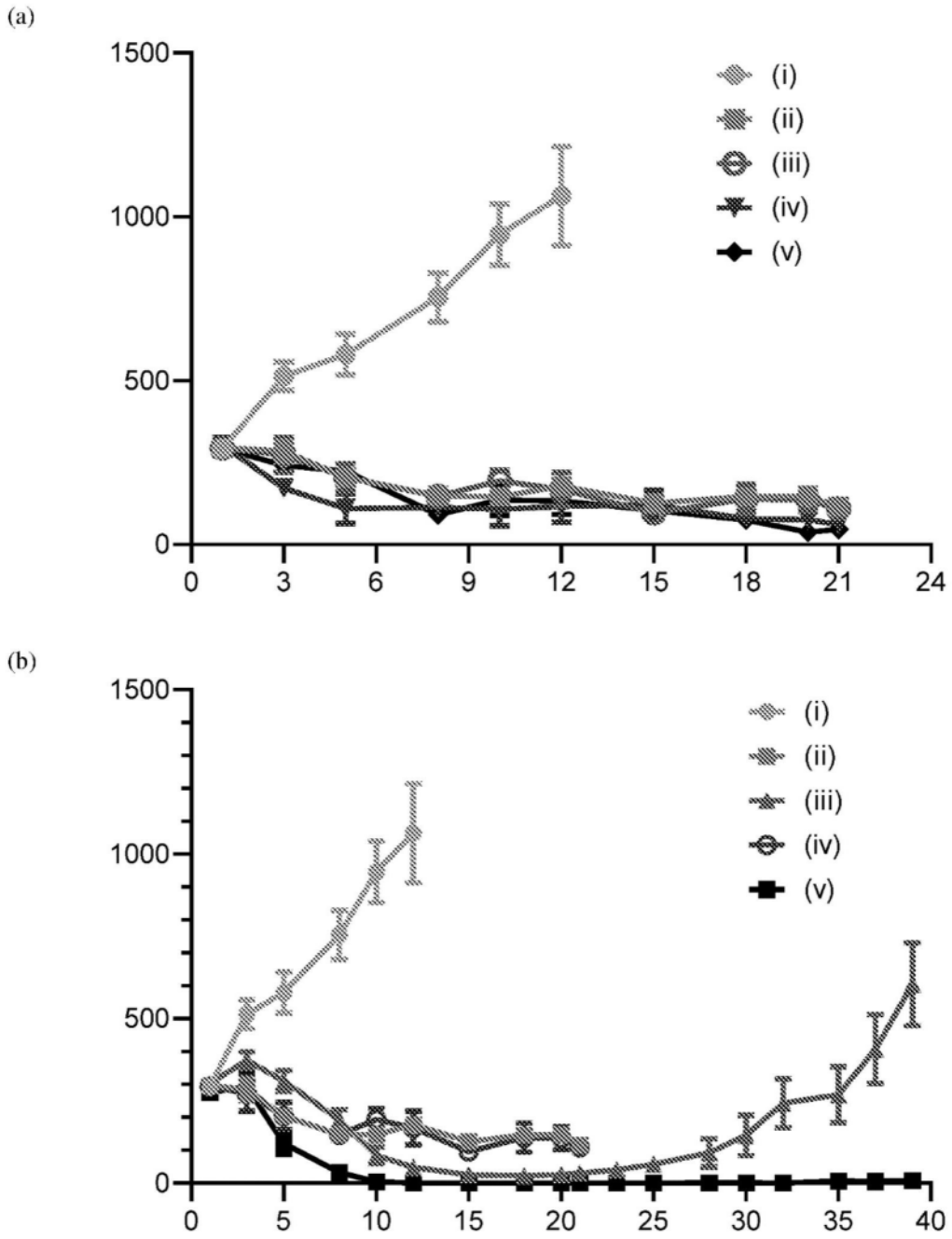


图12



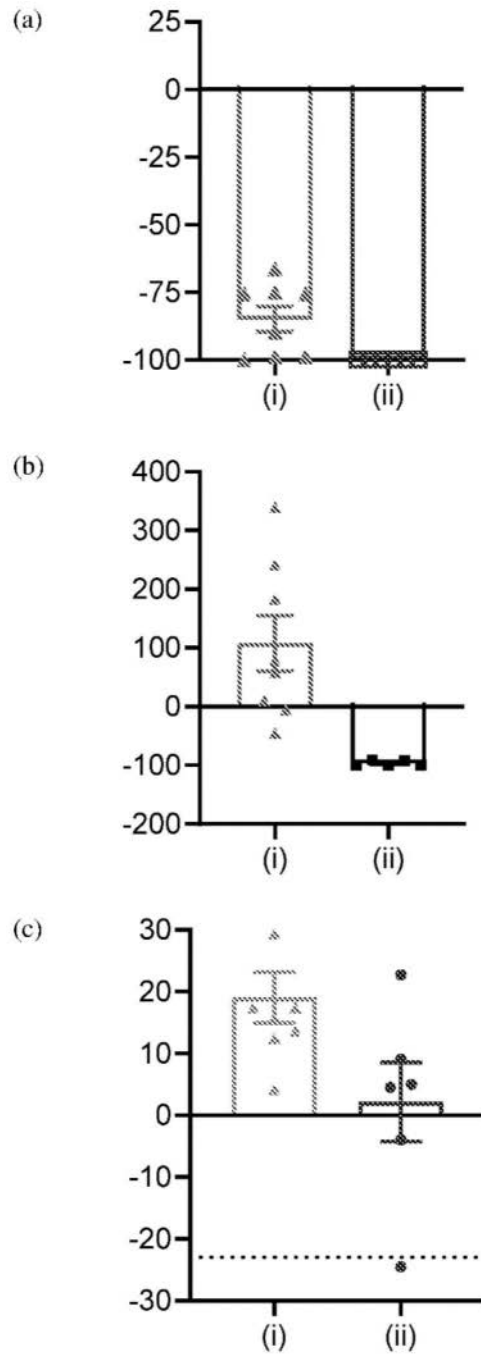


图14

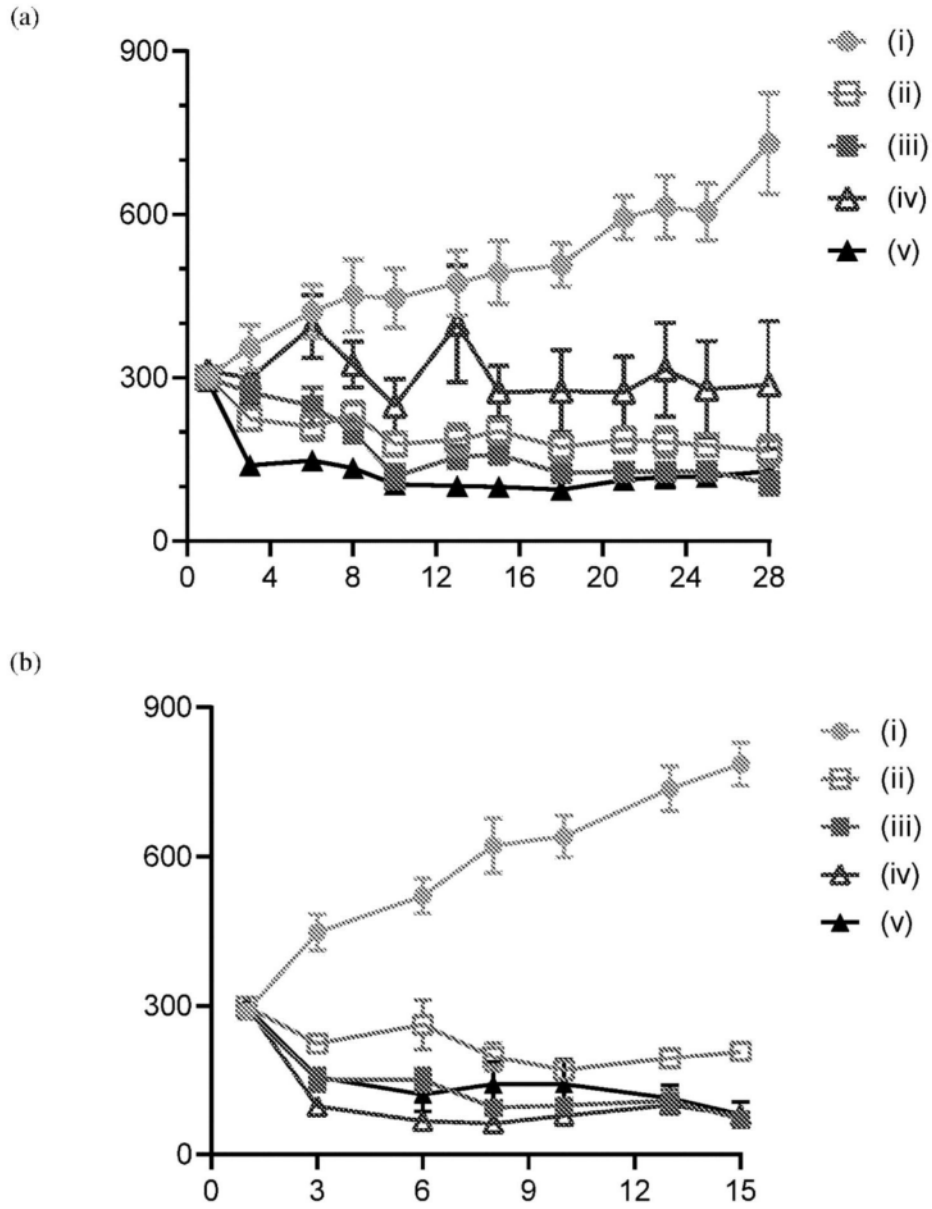


图15

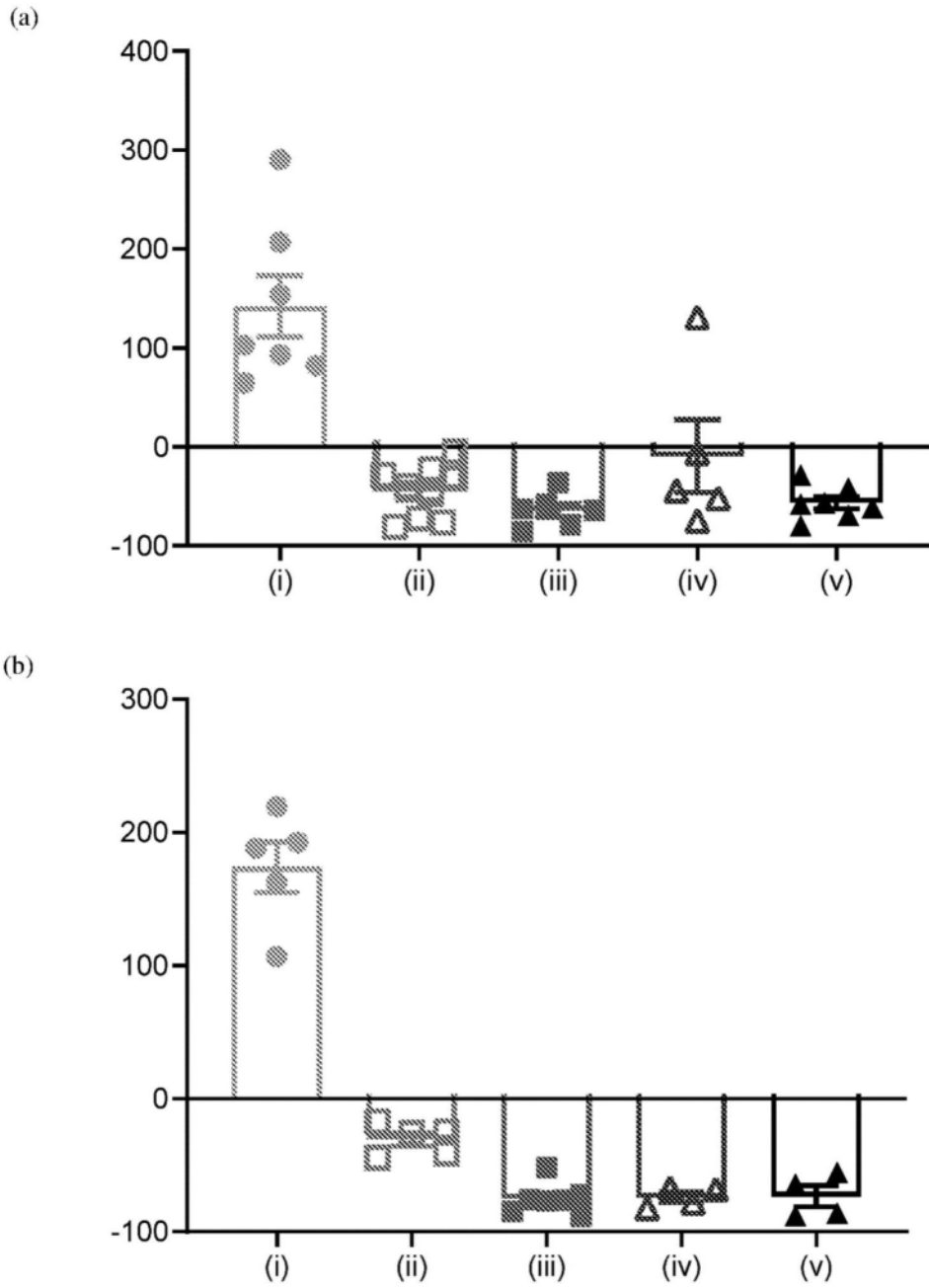


图16

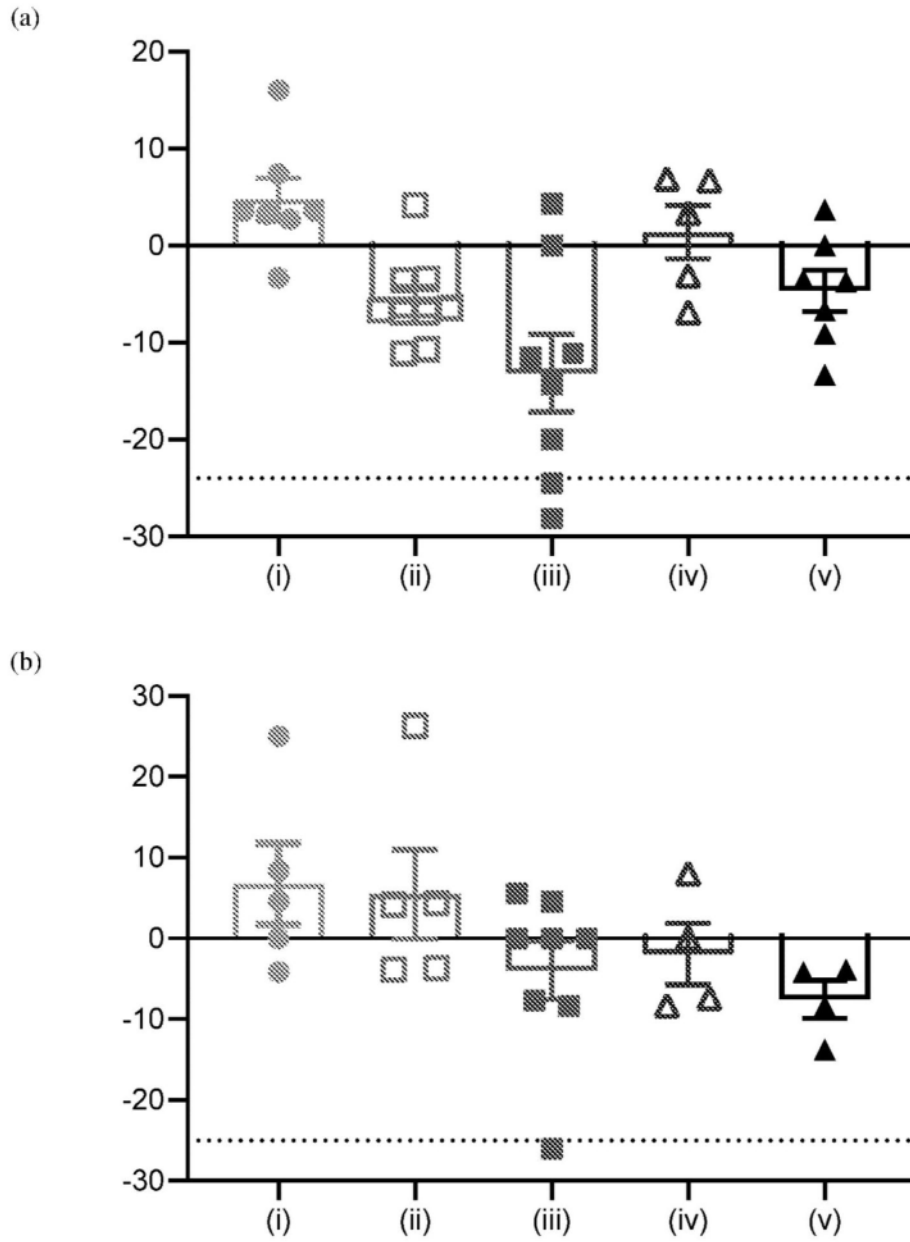


图17

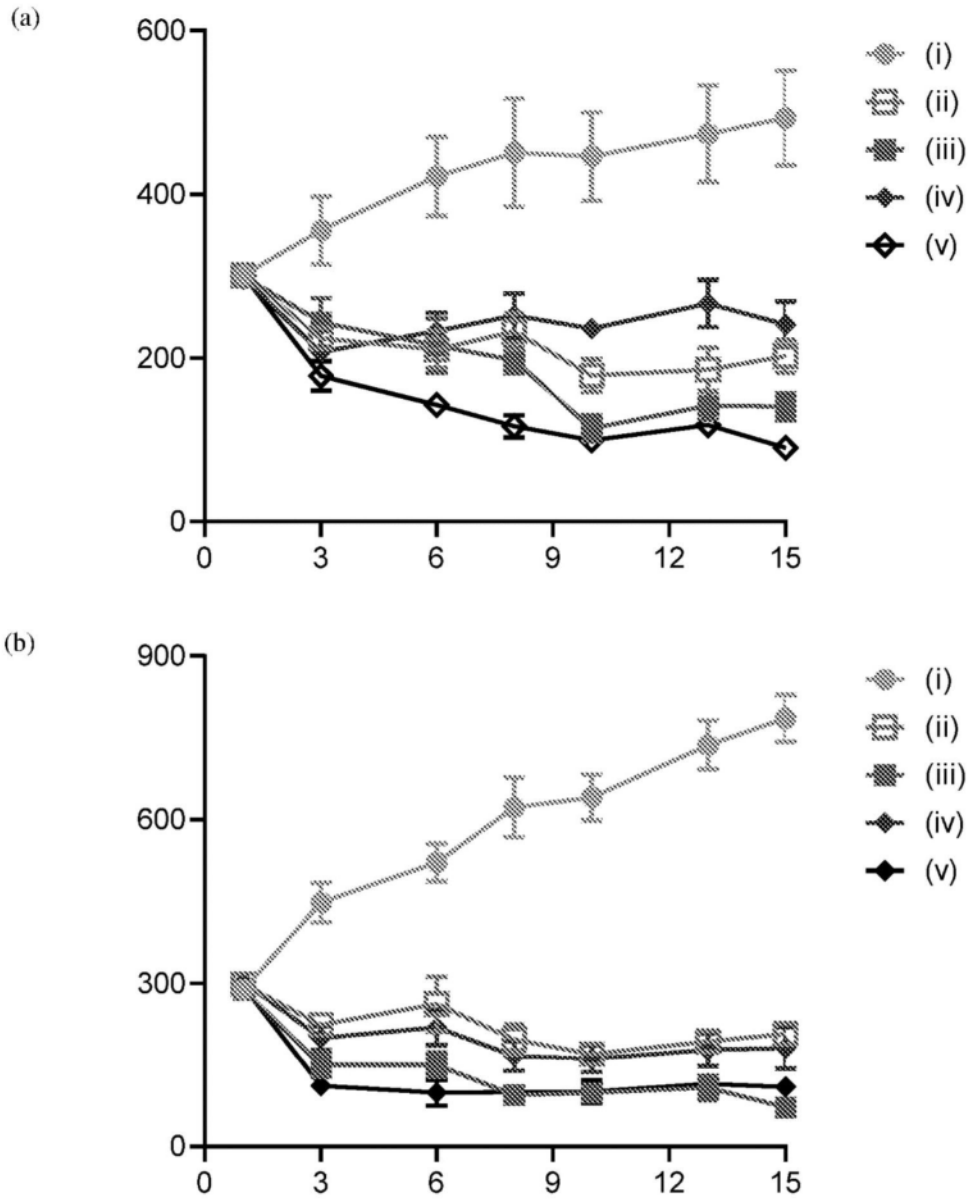


图18

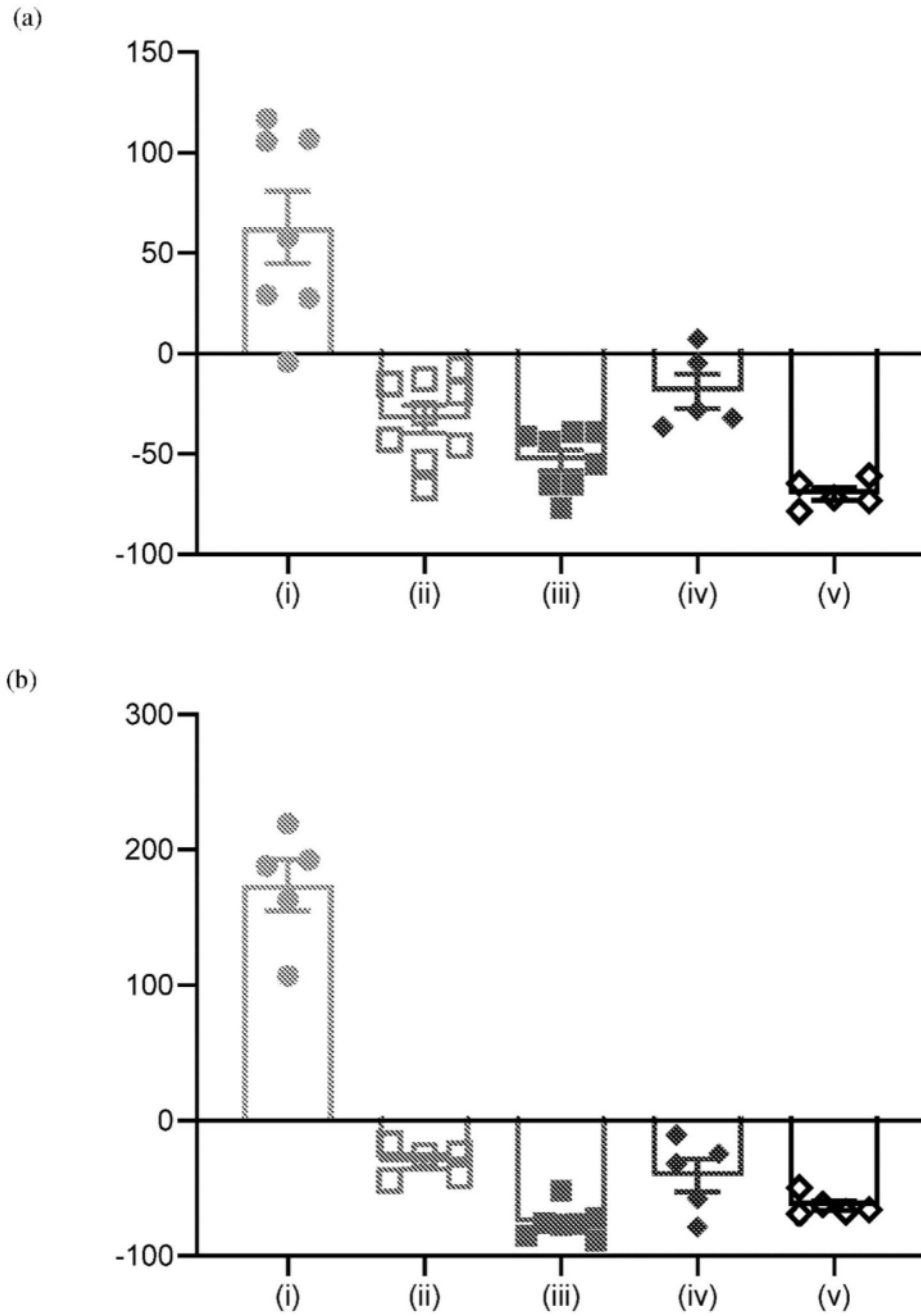


图19

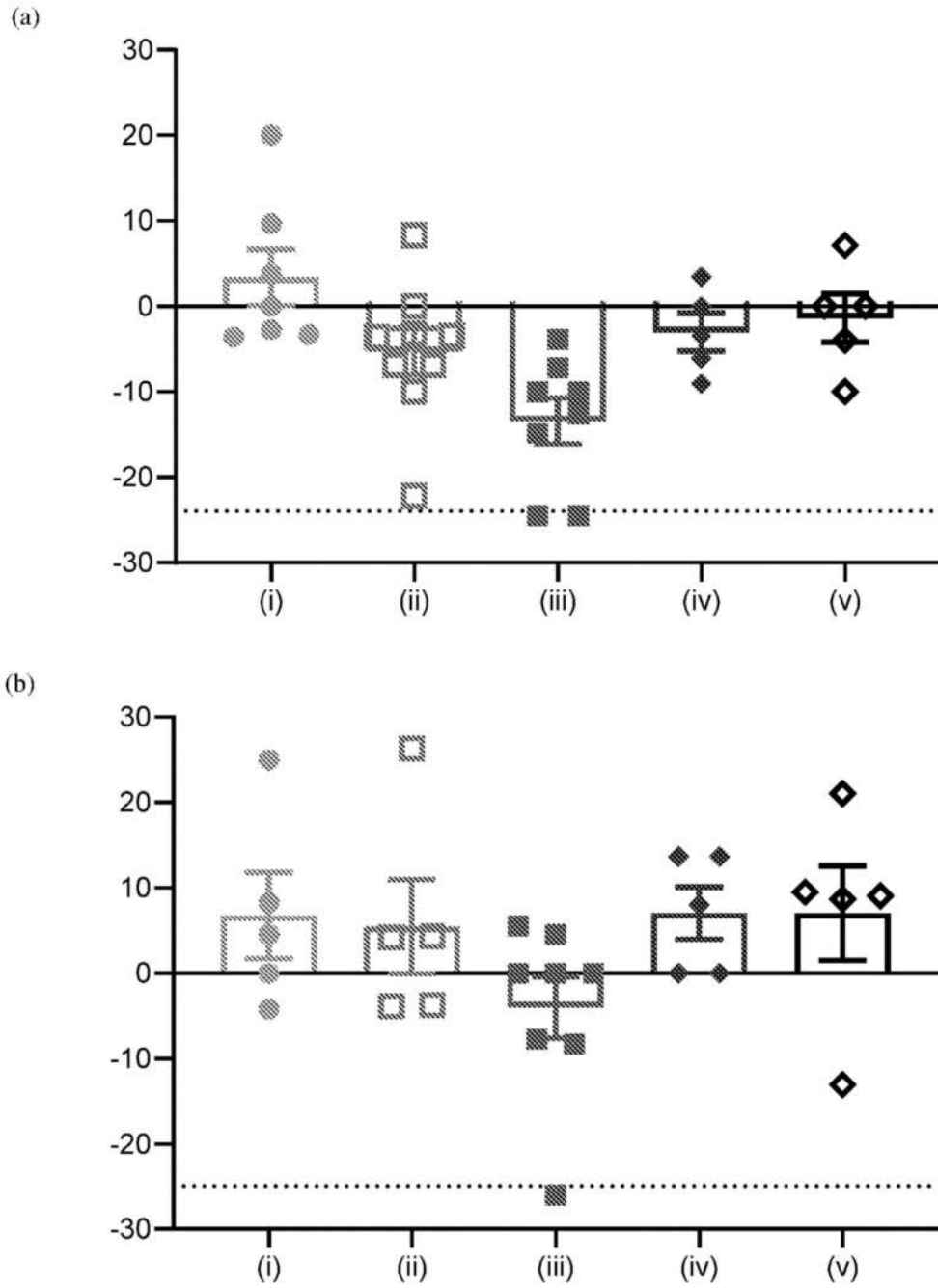


图20

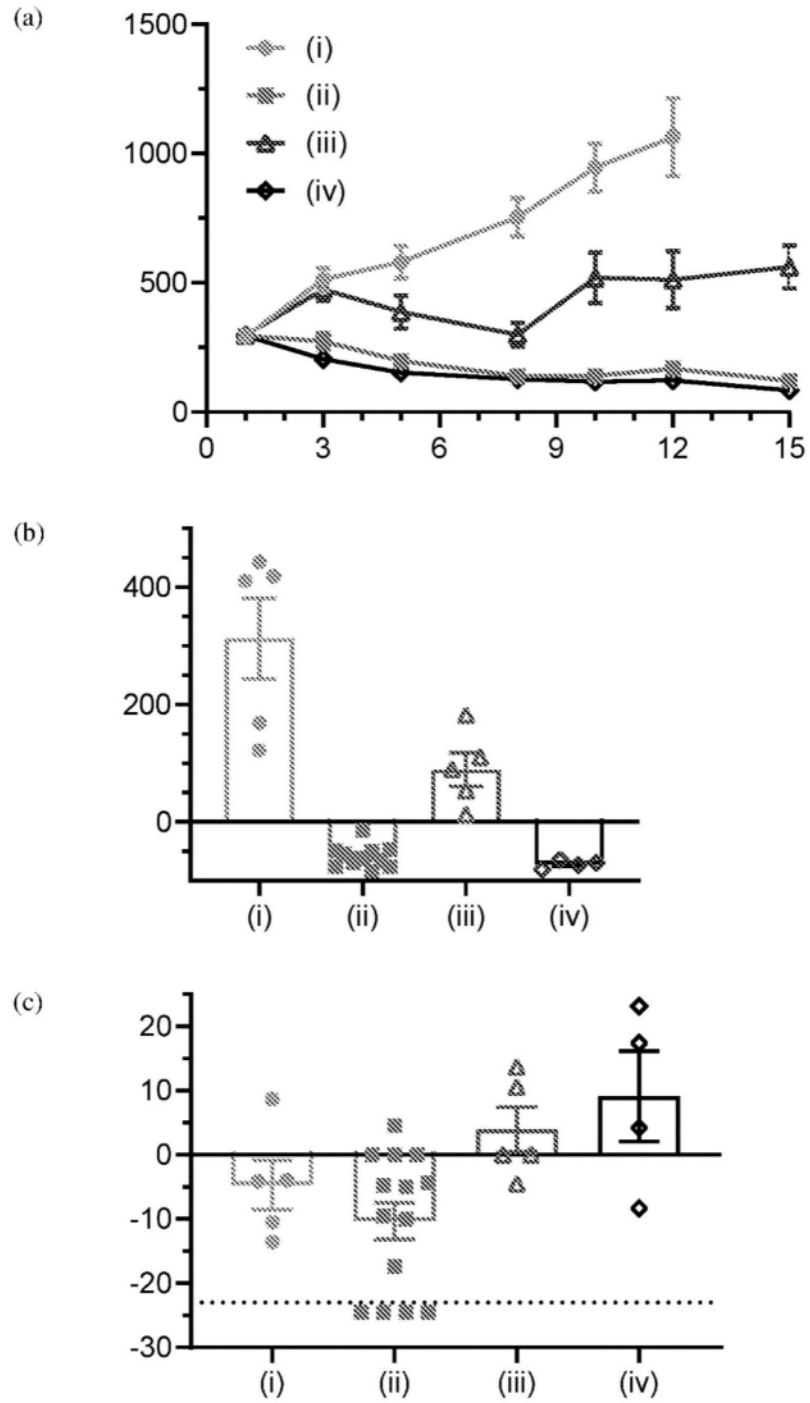


图21

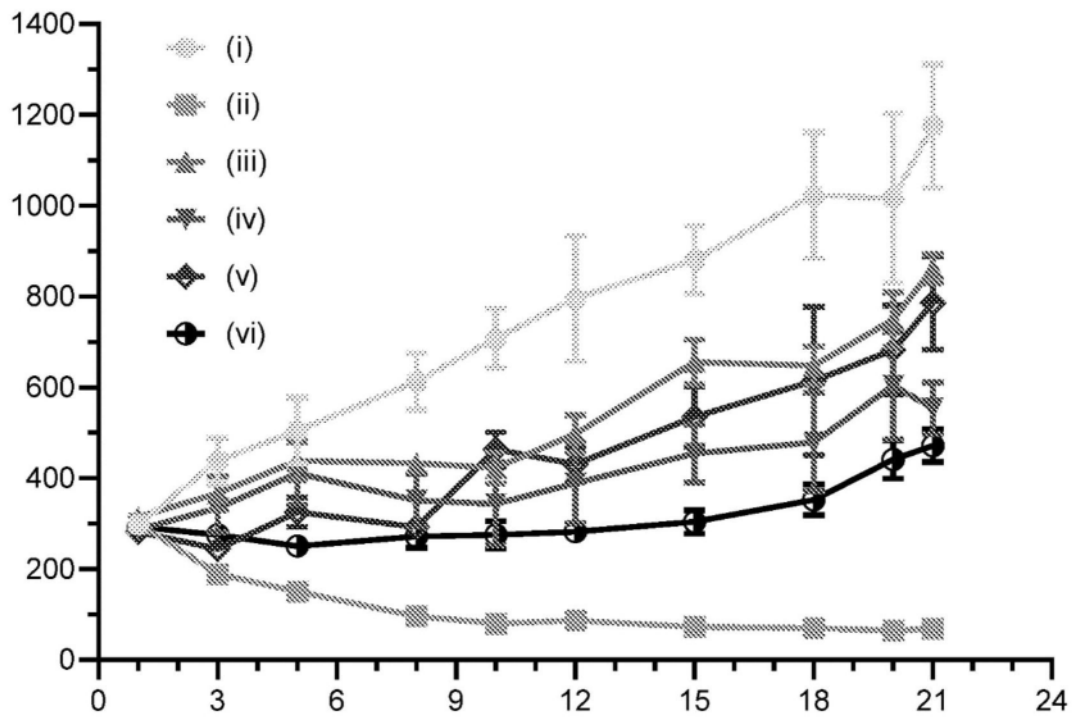


图22

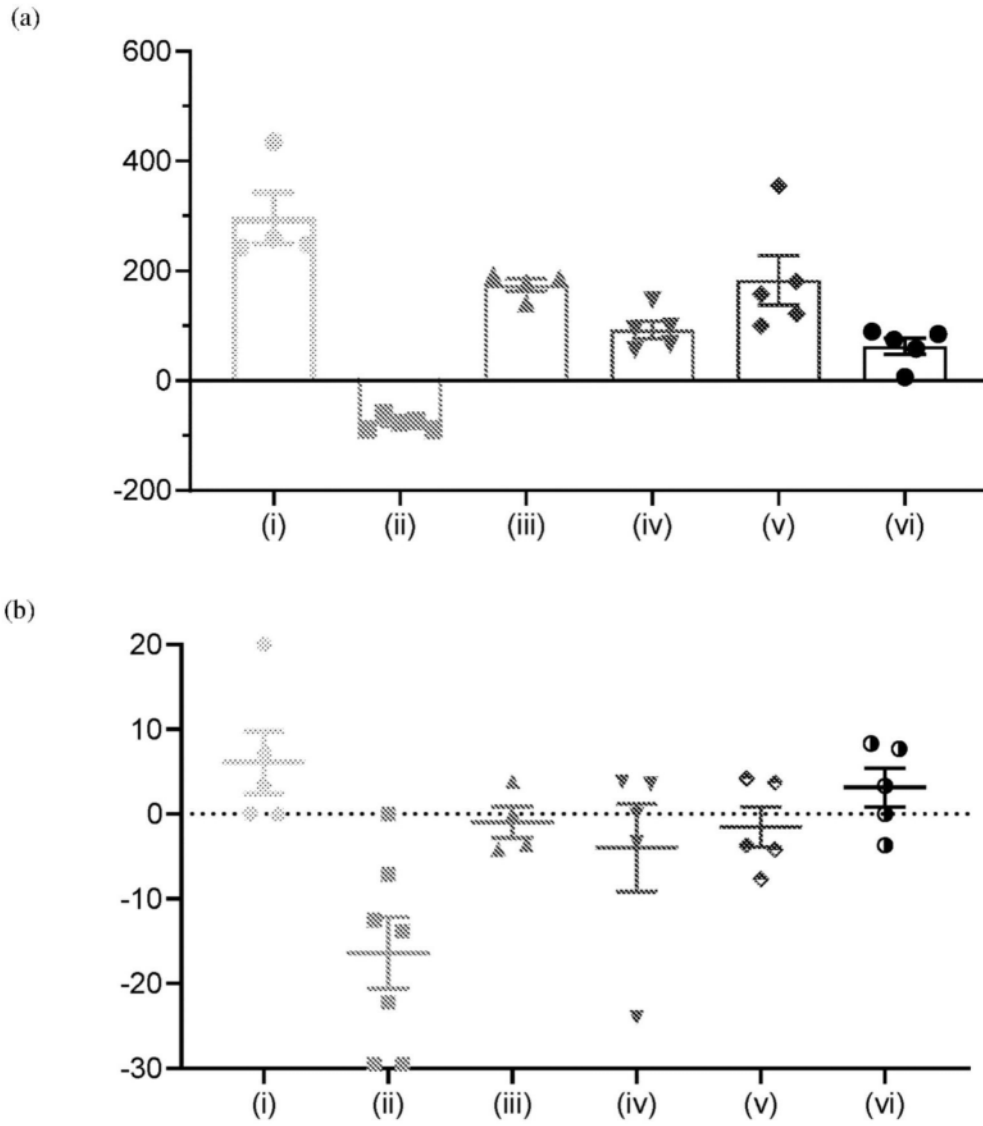


图23