



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117561254 A

(43) 申请公布日 2024.02.13

(21) 申请号 202280031627.6

(22) 申请日 2022.05.02

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2021/091463 2021.04.30 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.10.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/090836 2022.05.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/228578 EN 2022.11.03

(71) 申请人 苏州浦合医药科技有限公司

地址 215124 江苏省苏州市吴中区郭巷街  
道吴淞江大道111号天运广场1幢1号  
楼19层

(72) 发明人 段茂盛 原帅

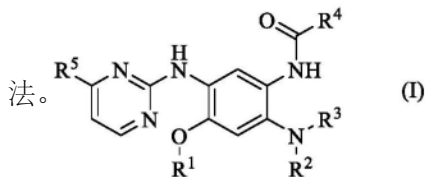
权利要求书7页 说明书42页

(54) 发明名称

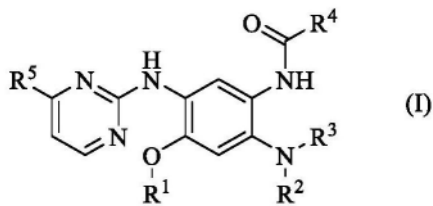
用于肺癌治疗的嘧啶基氨基苯

(57) 摘要

本文提供了用嘧啶基氨基苯例如式(I)化合物治疗、预防或改善肺癌的一种或多种症状的方法。



1. 一种治疗、预防或改善受试者的带有EGFR突变的肺癌的一种或多种症状的方法,所述方法包括向有需要的所述受试者施用治疗有效量的式(I)化合物:



或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>3-10</sub>环烷基;

R<sup>2</sup>是氢或C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基或杂环基,其各自独立地经氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基或杂环基取代;

R<sup>4</sup>是C<sub>2-6</sub>烯基或C<sub>2-6</sub>炔基;并且

R<sup>5</sup>是双环杂芳基;

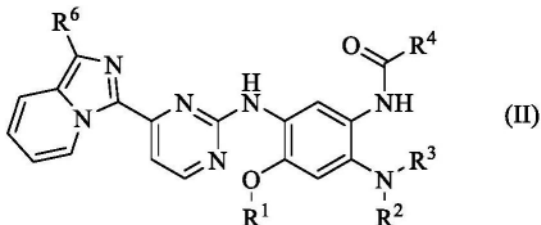
其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基Q取代,其中每个Q独立地选自:(a)氘、氰基、卤代、亚氨基、硝基和氧代;(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基,其中每一个进一步任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;和(c) -C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)SR<sup>a</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(S)R<sup>a</sup>、-C(S)OR<sup>a</sup>、-C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)SR<sup>a</sup>、-OC(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(S)R<sup>a</sup>、-OC(S)OR<sup>a</sup>、-OC(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)SR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,其中各R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地是(i)氢或氘;(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基,其中每一个任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;或(iii)R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与它们所附接的N原子一起形成杂环基,所述杂环基任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;

其中每个Q<sup>a</sup>独立地选自:(a)氘、氰基、卤代、硝基、亚氨基和氧代;(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) -C(O)R<sup>e</sup>、-C(O)OR<sup>e</sup>、-C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(O)SR<sup>e</sup>、-C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-C(S)R<sup>e</sup>、-C(S)OR<sup>e</sup>、-C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OR<sup>e</sup>、-OC(O)R<sup>e</sup>、-OC(O)OR<sup>e</sup>、-OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(O)SR<sup>e</sup>、-OC(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OC(S)R<sup>e</sup>、-OC(S)OR<sup>e</sup>、-OC(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)R<sup>e</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(O)SR<sup>f</sup>、-NR<sup>e</sup>C(NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>C(S)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>C(S)OR<sup>f</sup>、-NR<sup>e</sup>C(S)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>、-SR<sup>e</sup>、-S(O)R<sup>e</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>、-S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>;其中每个R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>独立地是(i)氢或氘;(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;或(iii)R<sup>f</sup>和R<sup>g</sup>与它们所附接的N原子一起形成杂环基。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中R<sup>5</sup>是5,6-或6,6-稠合的杂芳基,其各自任选地经一个或多个取代基Q取代。

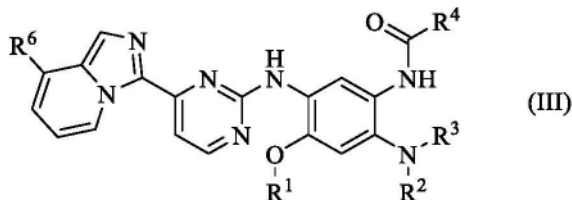
3. 根据权利要求1所述的方法,其中R<sup>5</sup>是5,6-稠合的杂芳基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述化合物是式(II)化合物:



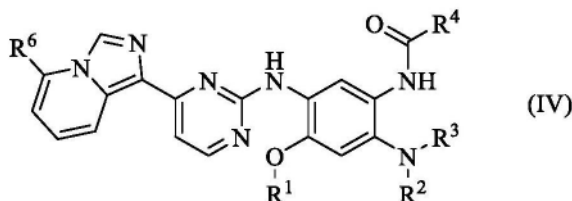
或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

5. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述化合物是式(III)化合物:



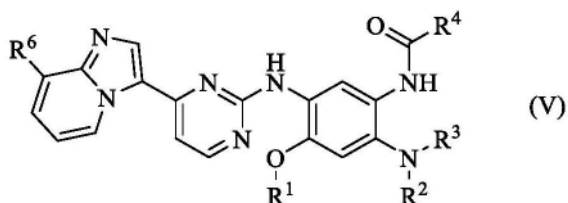
或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

6. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述化合物是式(IV)化合物:



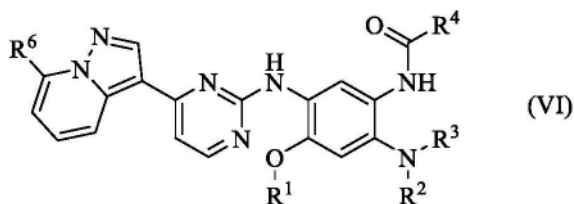
或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

7. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述化合物是式(V)化合物:



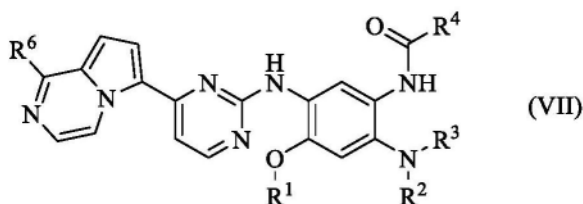
或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

8. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述化合物是式(VI)化合物:



或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

9. 根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述化合物是式(VII)化合物:



或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

10. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。

11. 根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基或乙基。

12. 根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是C<sub>3-10</sub>环烷基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。

13. 根据权利要求1至9和12中任一项所述的方法,其中R<sup>1</sup>是环丙基。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中R<sup>2</sup>是氢。

15. 根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。

16. 根据权利要求1至13和15中任一项所述的方法,其中R<sup>2</sup>是甲基。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中R<sup>3</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基,其经氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基、二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基或杂环基取代;其中每个烷基和杂环基任选地经一个或多个取代基Q取代。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中R<sup>3</sup>是2-二甲基氨基乙基或2-吗啉-4-基乙基。

19. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中R<sup>3</sup>是杂环基,其经氨基、C<sub>1-6</sub>烷基氨基或二(C<sub>1-6</sub>烷基)氨基取代;其中每个烷基和杂环基任选地经一个或多个取代基Q取代。

20. 根据权利要求1至16和19中任一项所述的方法,其中R<sup>3</sup>是3-二甲基氨基氮杂环丁烷-1-基、3-二甲基氨基吡咯烷-1-基、4-二甲基氨基哌啶-1-基或1-甲基哌啶-3-基。

21. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中R<sup>4</sup>是C<sub>2-6</sub>烯基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。

22. 根据权利要求1至21中任一项所述的方法,其中R<sup>4</sup>是乙烯基或(3-二甲基氨基)丙烯-1-基。

23. 根据权利要求1至20中任一项所述的方法,其中R<sup>4</sup>是C<sub>2-6</sub>炔基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。

24. 根据权利要求1至20和23中任一项所述的方法,其中R<sup>4</sup>是乙炔基、丙炔-1-基或(3-二甲基氨基)丙炔-1-基。

25. 根据权利要求4至24中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>是氢或卤代。

26. 根据权利要求4至25中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>是氢或氯。

27. 根据权利要求4至24中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。

28. 根据权利要求4至24和27中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>是甲基。

29. 根据权利要求4至24中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>是C<sub>1-6</sub>烷氧基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。

30. 根据权利要求4至24和29中任一项所述的方法,其中R<sup>6</sup>是甲氧基。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述化合物是:

N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A1;

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A2;

4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(1-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A3;

N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(1-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A4;

N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A5;

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A6;

4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A7;

N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A8;

N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(5-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A9;

(E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A10;

4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A11;

N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(5-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A12;

N- (2- ((2- (二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (8-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺A13;

(E) -4- (二甲基氨基) -N- (2- ((2- (二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-烯酰胺A14;

4- (二甲基氨基) -N- (4-甲氧基-2- (甲基 (2- (甲基氨基) 乙基) 氨基) -5- ((4- (8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-炔酰胺A15;

N- (4-甲氧基-2- (甲基 (2- (甲基氨基) 乙基) 氨基) -5- ((4- (8-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-炔酰胺A16;

N- (2- ((2- (二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (7-甲基吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺A17;

(E) -4- (二甲基氨基) -N- (2- ((2- (二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-烯酰胺A18;

4- (二甲基氨基) -N- (4-甲氧基-2- (甲基 (2- (甲基氨基) 乙基) 氨基) -5- ((4- (7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-炔酰胺A19;

N- (4-甲氧基-2- (甲基 (2- (甲基氨基) 乙基) 氨基) -5- ((4- (7-甲基吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-炔酰胺A20;

N- (2- ((2- (二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (1-甲基吡咯并[1,2-a]-吡嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺A21;

(E) -4- (二甲基氨基) -N- (2- ((2- (二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (1-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-烯酰胺A22;

4- (二甲基氨基) -N- (4-甲氧基-2- (甲基 (2- (甲基氨基) 乙基) 氨基) -5- ((4- (1-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-炔酰胺A23;

N- (4-甲氧基-2- (甲基 (2- (甲基氨基) 乙基) 氨基) -5- ((4- (1-甲基吡咯并[1,2-a]-吡嗪-6-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丁-2-炔酰胺A24;

N- (5- ((4- (咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -4-甲氧基-2- (甲基 (2-吗啉代乙基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺A25;

N- (4-甲氧基-2- (甲基 (1-甲基哌啶-3-基) 氨基) -5- ((4- (8-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺A26;

N- (5- ((4- (8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -2- ((2- (二甲基氨基) -乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基苯基) 丙烯酰胺A27;

N- (2- ((2- (二甲基氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (8-甲氧基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺A28;或

N- (4-甲氧基-2- (甲基 (2- (甲基氨基) 乙基) 氨基) -5- ((4- (8-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺A29;

或其互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

32. 根据权利要求1至30中任一项所述的方法,其中所述化合物是N- (2- ((2- (二甲基氨基) 乙基) - (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺A13;或其互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变

体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

33. 根据权利要求32所述的方法,其中所述化合物是N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A13;或其互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。

34. 根据权利要求33所述的方法,其中所述化合物呈结晶形式。

35. 根据权利要求32所述的方法,其中所述化合物是N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A13的药学上可接受的盐,或其互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其溶剂化物或水合物。

36. 根据权利要求33所述的方法,其中所述药学上可接受的盐呈结晶形式。

37. 根据权利要求1至36中任一项所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌。

38. 根据权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述肺癌是局部晚期非小细胞肺癌。

39. 根据权利要求1至37中任一项所述的方法,其中所述肺癌是转移性非小细胞肺癌。

40. 根据权利要求1至39中任一项所述的方法,其中所述肺癌是II、III或IV期。

41. 根据权利要求1至40中任一项所述的方法,其中所述肺癌不可切除。

42. 根据权利要求1至41中任一项所述的方法,其中肺癌是难治的。

43. 根据权利要求1至42中任一项所述的方法,其中所述肺癌是复发的。

44. 根据权利要求1至43中任一项所述的方法,其中所述肺癌具有耐药性。

45. 根据权利要求1至44中任一项所述的方法,其中所述肺癌对EGFR抑制剂具有耐药性。

46. 根据权利要求1至45中任一项所述的方法,其中所述肺癌在外显子20中含有EGFR突变。

47. 根据权利要求1至46中任一项所述的方法,其中所述肺癌含有EGFR外显子20插入。

48. 根据权利要求47所述的方法,其中所述肺癌含有A763\_Y764insX的EGFR外显子20插入,并且X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入,所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。

49. 根据权利要求48所述的方法,其中所述肺癌含有A763\_Y764insFQEA的EGFR外显子20插入。

50. 根据权利要求47所述的方法,其中所述肺癌含有V769\_D770insX的EGFR外显子20插入,并且X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入,所述氨基酸各自独立地选自所述二十种天然氨基酸。

51. 根据权利要求50所述的方法,其中所述肺癌含有V769\_D770insGE或V769\_D770insASV的EGFR外显子20插入。

52. 根据权利要求47所述的方法,其中所述肺癌含有D770\_N771insX的EGFR外显子20插入,并且X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入,所述氨基酸各自独立地选自所述二十种天然氨基酸。

53. 根据权利要求52所述的方法,其中所述肺癌含有D770\_N771insNPG或D770\_

N771insSVD的EGFR外显子20插入。

54. 根据权利要求47所述的方法,其中所述肺癌含有H773\_V774insX的EGFR外显子20插入,并且X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入,所述氨基酸各自独立地选自所述二十种天然氨基酸。

55. 根据权利要求54所述的方法,其中所述肺癌含有H773\_V774insNPH的EGFR外显子20插入。

56. 根据权利要求1至55中任一项所述的方法,其中所述受试者未经治疗。

57. 根据权利要求1至55中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受治疗。

58. 根据权利要求1至57中任一项所述的方法,其中所述受试者的先前疗法失败。

59. 根据权利要求1至58中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

60. 根据权利要求1至59中任一项所述的方法,其中所述化合物经口施用。

61. 根据权利要求1至60中任一项所述的方法,其中所述化合物以片剂或胶囊形式施用。

62. 根据权利要求1到61中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量在每天约0.1至约100mg/kg范围内。

63. 根据权利要求1到62中任一项所述的方法,其中所述治疗有效量在每天约10至约1,000mg范围内。

64. 根据权利要求1至63中任一项所述的方法,其中所述化合物在一个周期中施用。

65. 根据权利要求1至64中任一项所述的方法,其中一个周期是28天。

66. 根据权利要求1至65中任一项所述的方法,其中所述化合物在28天周期中每天施用持续3周,接着休息1周。

## 用于肺癌治疗的嘧啶基氨基苯

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.119(a)要求2021年4月30日提交的国际申请号PCT/CN2021/091463的优先权;该申请的全部公开内容通过引用并入本文中。

### 技术领域

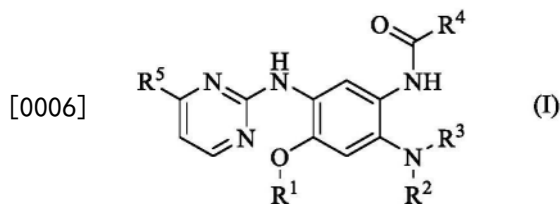
[0003] 本文提供了用嘧啶基氨基苯治疗、预防或改善肺癌的一种或多种症状的方法。

### 背景技术

[0004] 肺癌是第二大最常见的诊断癌症,并且也是2020年全球癌症死亡的主要原因。Sung等人,“2020年全球癌症统计数据:全球185个国家36种癌症的全球发病率和死亡率估计数(Global cancer statistics 2020:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for36cancers in 185countries),”临床医师癌症杂志(CA Cancer J.Clin.)2021。非小细胞肺癌(NSCLC)占有肺癌的大约80-85%。Osmani等人,癌症生物研讨会(Semin.Cancer Biol.)2018,52,103-9。表皮生长因子受体(EGFR)突变在NSCLC中很常见。Zhou等人,人类基因组学(Hum.Genomics)2021,15,21;Burnett等人,美国科学公共图书馆(PLoS One)2021,16,e0247620。所有EGFR突变中几乎90%是外显子19缺失和外显子21中的L858R点突变,统称为经典EGFR突变,并且其余的EGFR突变包括外显子20插入(EGFR ex20ins)(约4-12%)、G719X、S768I和L861Q。Fang等人,BMC癌症(BMC Cancer)2019,19,595。EGFR ex20ins是NSCLC中第三常见的EGFR突变,并且与靶向EGFR抑制剂的原发性耐药相关。Wang等人,转化癌症研究(Transl.Cancer Res.)2020,9,2982-91。具有EGFR ex20ins的NSCLC预后差,并且治疗选择有限。Vyse和Huang,信号转导和靶向疗法(Signal Transduct.Target Ther.)2019,4,5;Wang等人,转化癌症研究(Transl.Cancer Res.)2020,9,2982-91;Burnett等人,美国科学公共图书馆(PLoS One)2021,16,e0247620。目前,临床上批准的靶向EGFR抑制剂未能有效治疗由EGFR ex20ins引起的NSCLC。Vyse和Huang,信号转导和靶向疗法(Signal Transduct.Target Ther.)2019,4,5。因此,对于治疗含有EGFR ex20ins突变的NSCLC的有效疗法存在高度未满足的需求。

### 发明内容

[0005] 本文提供一种治疗、预防或改善受试者的带有EGFR突变的肺癌的一种或多种症状的方法,所述方法包括向有需要的所述受试者施用治疗有效量的式(I)化合物:



[0007] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可

接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中：

[0008]  $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基；

[0009]  $R^2$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基；

[0010]  $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或杂环基，其各自独立地经氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基或杂环基取代；

[0011]  $R^4$ 是 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基；并且

[0012]  $R^5$ 是双环杂芳基；

[0013] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基任选地经一个或多个，在一个实施例中，经一个、两个、三个或四个取代基Q取代，其中每个Q独立地选自：(a) 氘、氰基、卤代、亚氨基、硝基和氧代；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基和杂环基，其中每一个进一步任选地经一个或多个，在一个实施例中，经一个、两个、三个或四个取代基 $Q^a$ 取代；和(c)  $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)SR^a$ 、 $-OC(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-OC(S)OR^a$ 、 $-OC(S)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)SR^d$ 、 $-NR^aC(NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(S)R^d$ 、 $-NR^aC(S)OR^d$ 、 $-NR^aC(S)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 和 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地是(i) 氢或氘；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一个或多个，在一个实施例中，经一个、两个、三个或四个取代基 $Q^a$ 取代；或(iii)  $R^b$ 和 $R^c$ 与它们所附接的N原子一起形成杂环基，所述杂环基任选地经一个或多个，在一个实施例中，经一个、两个、三个或四个取代基 $Q^a$ 取代；

[0014] 其中每个 $Q^a$ 独立地选自：(a) 氘、氰基、卤代、硝基、亚氨基和氧代；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基和杂环基；和(c)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 和 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中每个 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 和 $R^h$ 独立地是(i) 氢或氘；(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基或杂环基；或(iii)  $R^f$ 和 $R^g$ 与它们所附接的N原子一起形成杂环基。

[0015] 本文另外提供了治疗、预防或改善受试者的肺癌的一种或多种症状的方法，所述方法包括如下步骤：

[0016] (a) 确定来自受试者的样品中EGFR外显子20突变的存在；和

[0017] (b) 如果样品被确定为具有EGFR外显子20突变，则向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物，或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0018] 此外，本文提供了抑制肺癌细胞生长的方法，所述方法包括使细胞与有效量的式

(I) 化合物或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药接触。

[0019] 附图简单说明

### 具体实施方式

[0020] 为了便于理解本文阐述的公开内容,下面定义了一些术语。

[0021] 通常,本文所用的命名法和本文所述的有机化学、药物化学、生物化学、生物学和药理学中的实验室研究方法是本领域中众所周知和常用的。除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语通常都具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。

[0022] 术语“受试者”指动物,包括但不限于灵长类动物(例如人)、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠和小鼠。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换用于指例如哺乳动物受试者,诸如人受试者。在一个实施例中,受试者是人。

[0023] 术语“治疗”意欲包括减轻或消除病症、疾病或病状,或与病症、疾病或病状相关的一种或多种症状;或减轻或根除病症、疾病或病状本身的原因。

[0024] 术语“预防”意欲包括延迟和/或阻止病症、疾病或病状和/或其伴随症状发作;阻止受试者获得病症、疾病或病状;或降低受试者获得病症、疾病或病状的风险的方法。

[0025] 术语“减轻”是指缓解或减少病症、疾病或病状的一种或多种症状(例如疼痛)。这些术语也可以指减少与活性成分相关的副作用。有时,受试者从预防剂或治疗剂获得的有益效果不会引起病症、疾病或病状的治愈。

[0026] 术语“接触”意欲指使治疗剂和生物分子(例如,蛋白质、酶、RNA或DNA)、细胞或组织在一起,从而由于此种接触而发生生理和/或化学作用。接触可以在体外、离体或体内发生。在一个实施例中,使治疗剂在体外与生物分子接触,以确定治疗剂对生物分子的作用。在另一个实施例中,使治疗剂与细胞培养物中的细胞接触(体外),以确定治疗剂对细胞的作用。在另一个实施例中,使治疗剂与生物分子、细胞或组织接触包括向具有待接触的生物分子、细胞或组织的受试者施用治疗剂。

[0027] 术语“治疗有效量”或“有效量”意欲包括在施用时足以阻止正治疗的病症、疾病或病状的一种或多种症状的发展,或在一定程度上减轻所述一种或多种症状的化合物的量。术语“治疗有效量”或“有效量”也指足以引起生物分子(例如,蛋白质、酶、RNA或DNA)、细胞、组织、系统、动物或人的生物学或医学反应的化合物的量,所述反应是研究者、兽医、医生或临床医生所寻求的。

[0028] 术语“IC<sub>50</sub>”或“EC<sub>50</sub>”是指在测量反应的测定中,最大反应被抑制50%所需的化合物的量、浓度或剂量。

[0029] 术语“药学上可接受的载体”、“药学上可接受的赋形剂”、“生理学上可接受的载体”或“生理学上可接受的赋形剂”是指药学上可接受的材料、组合物或媒剂,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或封装材料。在一个实施例中,每种组分在如下意义上是“药学上可接受的”:与药物制品的其他成分相容,并且适用于与受试者(例如人)的组织或器官接触,而没有过度的毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,并且具有合理的效

益/风险比。参见,例如,雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),第23版;Adejare编;美国学术出版社(Academic Press),2020;药用赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients),第9版;Sheskey等人编;英国医药出版社(Pharmaceutical Press),2020;药用添加剂手册(Handbook of Pharmaceutical Additives),第3版;Ash和Ash编;Synapse信息资源公司(Synapse Information Resources),2007;药物预配制和配制品(Pharmaceutical Preformulation and Formulation),第1版;Gibson编;CRC出版社(CRC Press),2015。

[0030] 术语“约”或“大约”意谓由本领域普通技术人员确定的特定值的可接受误差,这部分取决于该值是如何测量或确定的。在某些实施例中,术语“大约”或“近似”意谓在1、2或3个标准偏差内。在某些实施例中,术语“约”或“近似”意谓在给定值或范围的25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。

[0031] 术语“烷基”指直链或支链饱和单价烃基,其中烷基任选地经一个或多个如本文所述的取代基Q取代。例如, $C_{1-6}$ 烷基指具有1至6个碳原子的直链饱和单价烃基,或具有3至6个碳原子的支链饱和单价烃基。在某些实施例中,烷基是具有1至20个( $C_{1-20}$ )、1至15个( $C_{1-15}$ )、1至10个( $C_{1-10}$ )或1至6个( $C_{1-6}$ )碳原子的直链饱和单价烃基,或具有3至20个( $C_{3-20}$ )、3至15个( $C_{3-15}$ )、3至10个( $C_{3-10}$ )或3至6个( $C_{3-6}$ )碳原子的支链饱和单价烃基。如本文所用,直链 $C_{1-6}$ 和支链 $C_{3-6}$ 烷基也被称为“低碳烷基”。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基(包括所有异构形式,例如正丙基和异丙基)、丁基(包括所有异构形式,例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)、戊基(包括所有异构形式,例如正戊基、异戊基、仲戊基、新戊基和叔戊基)和己基(包括所有异构形式,例如正己基、异己基和仲己基)。

[0032] 术语“烯基”指直链或支链单价烃基,其含有一个或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个,在另一个实施例中,一个碳-碳双键。烯基任选地经一个或多个如本文所述的取代基Q取代。如本领域普通技术人员所理解,术语“烯基”包括具有“顺式”或“反式”构型的基团或其混合物,或者替代性地,“Z”或“E”构型的基团或其混合物。例如, $C_{2-6}$ 烯基指具有2至6个碳原子的直链不饱和单价烃基,或具有3至6个碳原子的支链不饱和单价烃基。在某些实施例中,烯基是具有2至20个( $C_{2-20}$ )、2至15个( $C_{2-15}$ )、2至10个( $C_{2-10}$ )或2至6个( $C_{2-6}$ )碳原子的直链单价烃基,或具有3至20个( $C_{3-20}$ )、3至15个( $C_{3-15}$ )、3至10个( $C_{3-10}$ )或3至6个( $C_{3-6}$ )碳原子的支链单价烃基。烯基的实例包括但不限于乙烯基、丙烯基(包括所有异构形式,例如丙烯-1-基、丙烯-2-基和烯丙基)和丁烯基(包括所有异构形式,例如丁烯-1-基、丁烯-2-基、丁烯-3-基和2-丁烯-1-基)。

[0033] 术语“炔基”指直链或支链单价烃基,其含有一个或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个,在另一个实施例中,一个碳-碳三键。炔基任选地经一个或多个如本文所述的取代基Q取代。例如, $C_{2-6}$ 炔基指具有2至6个碳原子的直链不饱和单价烃基,或具有4至6个碳原子的支链不饱和单价烃基。在某些实施例中,炔基是具有2至20个( $C_{2-20}$ )、2至15个( $C_{2-15}$ )、2至10个( $C_{2-10}$ )或2至6个( $C_{2-6}$ )碳原子的直链单价烃基,或具有4至20个( $C_{4-20}$ )、4至15个( $C_{4-15}$ )、4至10个( $C_{4-10}$ )或4至6个( $C_{4-6}$ )碳原子的支链单价烃基。炔基的实例包括但不限于乙炔基( $-C\equiv CH$ )、丙炔基(包括所有异构形式,例如1-丙炔基( $-C\equiv CCH_3$ )和炔丙基( $-CH_2C\equiv CH$ ))、丁炔基(包括所有异构形式,例如1-丁炔-1-基和2-丁炔-1-基)、戊炔基(包括所有异构形式,例如1-戊炔-1-基和1-甲基-2-丁炔-1-基)和己炔基(包括所有异构形式,例如1-

己炔-1-基和2-己炔-1-基)。

[0034] 术语“环烷基”指环状单价烃基,其任选地经一个或多个如本文所述的取代基Q取代。在一个实施例中,环烷基是饱和或不饱和的但非芳族的,和/或桥接或非桥接的,和/或稠合的双环基团。在某些实施例中,环烷基具有3至20个(C<sub>3-20</sub>)、3至15个(C<sub>3-15</sub>)、3至10个(C<sub>3-10</sub>)或3至7个(C<sub>3-7</sub>)碳原子。在一个实施例中,环烷基是单环的。在另一个实施例中,环烷基是双环的。在又一个实施例中,环烷基是三环的。在仍另一个实施例中,环烷基是多环的。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚烯基、双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、十氢萘基和金刚烷基。

[0035] 术语“芳基”指含有至少一个芳族碳环的单价单环芳族烃基和/或单价多环芳族烃基。在某些实施例中,芳基具有6至20个(C<sub>6-20</sub>)、6至15个(C<sub>6-15</sub>)或6至10个(C<sub>6-10</sub>)环碳原子。芳基的实例包括但不限于苯基、萘基、茛基、萹基、蒽基、菲基、芘基、联苯基和三联苯基。芳基也指双环或三环碳环,其中一个环是芳族的,并且其他环可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的,例如二氢萘基、茛基、茛满基或四氢萘基(四氢化萘基)。在一个实施例中,芳基是单环的。在另一个实施例中,芳基是双环的。在又一个实施例中,芳基是三环的。在仍另一个实施例中,芳基是多环的。在某些实施例中,芳基任选地经一个或多个如本文所述的取代基Q取代。

[0036] 术语“芳烷基”或“芳基烷基”指经一个或多个芳基取代的单价烷基。在某些实施例中,芳烷基具有7至30个(C<sub>7-30</sub>)、7至20个(C<sub>7-20</sub>)或7至16个(C<sub>7-16</sub>)碳原子。芳烷基的实例包括但不限于苄基、苯基乙基(包括所有异构形式,例如1-苯基乙基和2-苯基乙基)和苯基丙基(包括所有异构形式,例如1-苯基丙基、2-苯基-丙基和3-苯基丙基)。在某些实施例中,芳烷基任选地经一个或多个如本文所述的取代基Q取代。

[0037] 术语“杂芳基”指单价单环芳族基团或含有至少一个芳族环的单价多环芳族基团,其中至少一个芳族环在环中含有一个或多个杂原子,每个杂原子独立地选自O、S和N。杂芳基通过芳族环与分子的其余部分键合。杂芳基的每个环可以含有一个或两个O原子、一个或两个S原子和/或一至四个N原子;条件是每个环中杂原子的总数为四或更少,并且每个环含有至少一个碳原子。在某些实施例中,杂芳基具有5至20个、5至15个或5至10个环原子。在一个实施例中,杂芳基是单环的。单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。在另一个实施例中,杂芳基是双环的。双环杂芳基的实例包括但不限于苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并吡喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基(包括所有异构形式,例如呋喃并[2,3-b]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、呋喃并[3,2-b]-吡啶基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[3,4-b]吡啶基和呋喃并[3,4-c]吡啶基)、咪唑并吡啶基(包括所有异构形式,例如咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑并[4,5-b]吡啶基和咪唑并[4,5-c]吡啶基)、咪唑并噻唑基(包括所有异构形式,例如咪唑并[2,1-b]-噻唑基和咪唑并[4,5-d]噻唑基)、吡啶基、吡啶基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基(即苯并[c]噻吩基)、异吡啶基、异喹啉基、萘基(包括所有异构形式,例如1,5-萘基、1,6-萘基、1,7-萘基和1,8-萘基)、噁唑并吡啶基(包括所有异构形式,例如噁唑并[4,5-b]吡啶基、噁唑并[4,5-c]-吡啶基、噁

唑并[5,4-b]吡啶基和噁唑并[5,4-c]吡啶基)、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯并吡啶基(包括所有异构形式,例如吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基和吡咯并[3,2-c]吡啶基)、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噻二唑并嘧啶基(包括所有异构形式,例如[1,2,5]噻二唑并[3,4-d]-嘧啶基和[1,2,3]噻二唑并[4,5-d]嘧啶基)和噻吩并吡啶基(包括所有异构形式,例如噻吩并[2,3-b]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[3,2-b]吡啶基和噻吩并[3,2-c]吡啶基)。在又一个实施例中,杂芳基是三环的。三环杂芳基的实例包括但不限于吡啶基、苯并吡啶基、咪唑基、二苯并呋喃基、呋啶基、菲咯啉基、菲啶基(包括所有异构形式,例如1,5-菲咯啉基、1,6-菲咯啉基、1,7-菲咯啉基、1,9-菲咯啉基和2,10-菲咯啉基)、吩砒嗪基(phenarsaziny1)、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和咕吨基(xanthenyl)。在某些实施例中,杂芳基任选地经一个或多个如本文所述的取代基Q取代。

[0038] 术语“杂环基”或“杂环”指单价单环非芳族环系统或含有至少一个非芳族环的单价多环系统,其中一个或多个非芳族环原子是杂原子,其各自独立地选自O、S和N;并且剩余的环原子是碳原子。在某些实施例中,杂环基或杂环基团具有3至20个、3至15个、3至10个、3至8个、4至7个或5至6个环原子。杂环基通过非芳族环与分子的其余部分键合。在某些实施例中,杂环基是单环、双环、三环或四环系统,其可以是稠合的或桥连的,并且其中氮或硫原子可以任选地经氧化,氮原子可以任选地经季铵化,并且一些环可以是部分或完全饱和的,或者是芳族的。杂环基可以在任何杂原子或碳原子处附接到主结构上,从而产生稳定的化合物。杂环基和杂环基团的实例包括但不限于氮杂卓基(azepiny1)、苯并二噁烷基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并二氢吡喃基、十氢异喹啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并异噻唑基、二氢苯并异噁嗪基(包括所有异构形式,例如1,4-二氢苯并[d][1,3]噁嗪基、3,4-二氢苯并[c][1,2]-噁嗪基和3,4-二氢苯并[d][1,2]噁嗪基)、二氢苯并噻吩基、二氢异苯并呋喃基、二氢苯并[c]噻吩基、二氢呋喃基、二氢异吡啶基、二氢吡喃基、二氢吡啶基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡啶基、异苯并二氢吡喃基、异吡啶基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、噁唑烷酮基、噁唑烷基、噁丙环基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑烷基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、噻吗啉基、噻唑烷基、硫色满-基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基。在某些实施例中,杂环基任选地经一个或多个如本文所述的取代基Q取代。

[0039] 术语“卤素”、“卤化物”或“卤代”指氟、氯、溴和/或碘。

[0040] 术语“任选地经取代”旨在意谓基团或取代基,诸如烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基或杂环基,可以经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基Q取代,每个取代基Q独立地选自,例如,(a) 氘(-D)、氰基(-CN)、卤代、亚氨基(=NH)、硝基(-NO<sub>2</sub>)和氧代(=O);(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基,其中每一个进一步任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;和(c) -C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(O)SR<sup>a</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(S)R<sup>a</sup>、-C(S)OR<sup>a</sup>、-C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(O)SR<sup>a</sup>、-OC(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(S)R<sup>a</sup>、-OC(S)OR<sup>a</sup>、-OC(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)SR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(S)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-

$\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$ ,其中各 $\text{R}^a$ 、 $\text{R}^b$ 、 $\text{R}^c$ 和 $\text{R}^d$ 独立地是(i)氢或氘;(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基或杂环基,其中每一个任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基 $\text{Q}^a$ 取代;或(iii) $\text{R}^b$ 和 $\text{R}^c$ 与它们所附接的N原子一起形成杂环基,所述杂环基任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基 $\text{Q}^a$ 取代。如本文所用,所有可以经取代的基团都是“任选地经取代的”。

[0041] 在一个实施例中,每个 $\text{Q}^a$ 独立地选自:(a)氘、氰基、卤代、亚氨基、硝基和氧代;(b) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^e$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^e$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{NR}^e)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^e$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{O})\text{SR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{NR}^h)\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{S})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{S})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^e\text{C}(\text{S})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{R}^h$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SR}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^e$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f\text{R}^g$ ;其中每个 $\text{R}^e$ 、 $\text{R}^f$ 、 $\text{R}^g$ 和 $\text{R}^h$ 独立地是(i)氢或氘;(ii) $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳基、 $\text{C}_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基或杂环基;或(iii) $\text{R}^f$ 和 $\text{R}^g$ 与它们所附接的N原子一起形成杂环基。

[0042] 在某些实施例中,“光学活性”和“对映异构活性”指分子的集合,其对映异构体过量不小于约80%,不小于约90%,不小于约91%,不小于约92%,不小于约93%,不小于约94%,不小于约95%,不小于约96%,不小于约97%,不小于约98%,不小于约99%,不小于约99.5%,或不小于约99.8%。在某些实施例中,基于所研究对映异构体混合物的总重量,光学活性化合物包含约95%或更多的一种对映异构体和约5%或更少的另一种对映异构体。在某些实施例中,基于所研究对映异构体混合物的总重量,光学活性化合物包含约98%或更多的一种对映异构体和约2%或更少的另一种对映异构体。在某些实施例中,基于所研究对映异构体混合物的总重量,光学活性化合物包含约99%或更多的一种对映异构体和约1%或更少的另一种对映异构体。

[0043] 在描述光学活性化合物时,前缀R和S用于表示化合物关于其一或多个手性中心的绝对构型。(+)和(-)用于表示化合物的旋光性,即光学活性化合物使偏振光平面旋转的方向。前缀(-)指示该化合物是左旋的,即该化合物使偏振光平面向左或逆时针旋转。前缀(+)表示该化合物是右旋的,即该化合物使偏振光平面向右或顺时针旋转。然而,旋光性的符号(+)和(-)与化合物的绝对构型R和S无关。

[0044] 术语“富集同位素”指在构成此种化合物的一个或多个原子处含有非天然比例的同位素的化合物。在某些实施例中,富集同位素的化合物含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-127( $^{127}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )和碘-131( $^{131}\text{I}$ )。在某些实施例中,富集同位素的化合物呈稳定形式,即是非放射性的。在某些实施例中,富集同位素的化合物含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氢

( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )和碘-127( $^{127}\text{I}$ )。在某些实施例中,富集同位素的化合物呈不稳定形式,即是放射性的。在某些实施例中,富集同位素的化合物含有非天然比例的一种或多种同位素,包括但不限于氘( $^2\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )和碘-131( $^{131}\text{I}$ )。应理解,在本文提供的化合物中,根据本领域普通技术人员的判断,在可行的情况下,任何氢可以是例如 $^2\text{H}$ ,或者任何碳可以是例如 $^{13}\text{C}$ ,或者任何氮可以是例如 $^{15}\text{N}$ ,或者任何氧可以是例如 $^{18}\text{O}$ 。

[0045] 术语“同位素富集”指在分子的给定位置处,元素的较不普遍同位素(例如,氘或氢-2,即D)替代元素的较普遍同位素(例如,氕或氢-1,即 $^1\text{H}$ )的掺入百分比。如本文所用,当分子中特定位置处的原子被指定为特定的较不普遍同位素时,应理解该位置处该同位素的丰度显著大于其天然丰度。

[0046] 术语“同位素富集因子”指富集同位素的化合物中的同位素丰度与具体同位素的天然丰度之间的比率。

[0047] 术语“氢”或符号“H”指天然存在的氢同位素的组成,天然存在的氢同位素包括天然丰度的氕( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ 或D)和氚( $^3\text{H}$ )。氕是最常见的氢同位素,其天然丰度大于99.98%。氘是不太普遍的氢同位素,其天然丰度为约0.0156%。

[0048] 术语“氘富集”指在分子的给定位置处,氘替代氢的掺入百分比。例如,给定位置处1%的氘富集意谓给定样品中1%的分子在指定位置处含有氘。因为氘的天然存在分布平均为约0.0156%,所以在使用非富集起始材料合成的化合物中任何位置处的氘富集平均为约0.0156%。如本文所用,当富集同位素的化合物中的特定位置被指定为具有氘时,应理解化合物中该位置处的氘丰度显著大于其天然丰度(0.0156%)。

[0049] 术语“碳”或符号“C”指天然存在的碳同位素的组成,天然存在的碳同位素包括天然丰度的碳-12( $^{12}\text{C}$ )和碳-13( $^{13}\text{C}$ )。碳-12是最常见的碳同位素,其天然丰度大于98.89%。碳-13是不太普遍的碳同位素,其天然丰度为约1.11%。

[0050] 术语“碳-13富集”或“ $^{13}\text{C}$ 富集”指在分子的给定位置处,碳-13替代碳的掺入百分比。例如,给定位置处10%的碳-13富集意谓给定样品中10%的分子在指定位置处含有碳-13。因为碳-13的天然存在分布平均为约1.11%,所以在使用非富集起始材料合成的化合物中任何位置处的碳-13富集平均为约1.11%。如本文所用,当富集同位素的化合物中的特定位置被指定为具有碳-13时,应理解化合物中该位置处的碳-13丰度显著大于其天然丰度(1.11%)。

[0051] 当提及一种物质时,术语“基本上纯”和“基本上均匀”意谓足够均匀以看起来不含易于检测的杂质,如通过本领域普通技术人员使用的标准分析方法所确定,包括但不限于薄层色谱(TLC)、凝胶电泳、高效液相色谱(HPLC)、气相色谱(GC)、核磁共振(NMR)和质谱(MS);或者足够纯,使得进一步纯化不会可检测地改变物质的物理、化学、生物和/或药理学特性,诸如酶和生物活性。在某些实施例中,“基本上纯”或“基本上均匀”指分子的集合,其中至少约95重量%、至少约96重量%、至少约97重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少约99.5重量%的分子是单一化合物,包括单一对映异构体、外消旋混合物或对映异

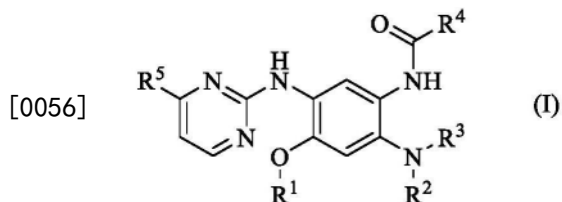
构体的混合物,如通过标准分析方法所确定。如本文所用,当富集同位素的分子中特定位置处的原子被指定为特定的不太普遍同位素时,在指定位置处含有不是指定同位素者的分子相对于该富集同位素的化合物是杂质。因此,对于特定位置处的原子被指定为氘的氘化合物,在相同位置处含有氕的化合物是杂质。

[0052] 术语“溶剂化物”指由一种或多种溶质分子,例如本文提供的化合物,和一种或多种溶剂分子形成的复合物或聚集体,这些分子以化学计量或非化学计量的量存在。合适的溶剂包括但不限于水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和乙酸。在某些实施例中,溶剂是药学上可接受的。在一个实施例中,复合物或聚集体呈结晶形式。在另一个实施例中,复合物或聚集体呈非结晶形式。当溶剂是水时,溶剂化物是水合物。水合物的实例包括但不限于半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、四水合物和五水合物。

[0053] 短语“其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药”与短语“(i) 其中所提及化合物的对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或(ii) 其中所提及化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药,或(iii) 其中所提及化合物的对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体的药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药”具有相同的含义。

[0054] 化合物

[0055] 在一个实施例中,本文描述了一种式(I)化合物:



[0057] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中:

[0058]  $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{3-10}$ 环烷基;

[0059]  $R^2$ 是氢或 $C_{1-6}$ 烷基;

[0060]  $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基或杂环基,其各自独立地经氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基或杂环基取代;

[0061]  $R^4$ 是 $C_{2-6}$ 烯基或 $C_{2-6}$ 炔基;并且

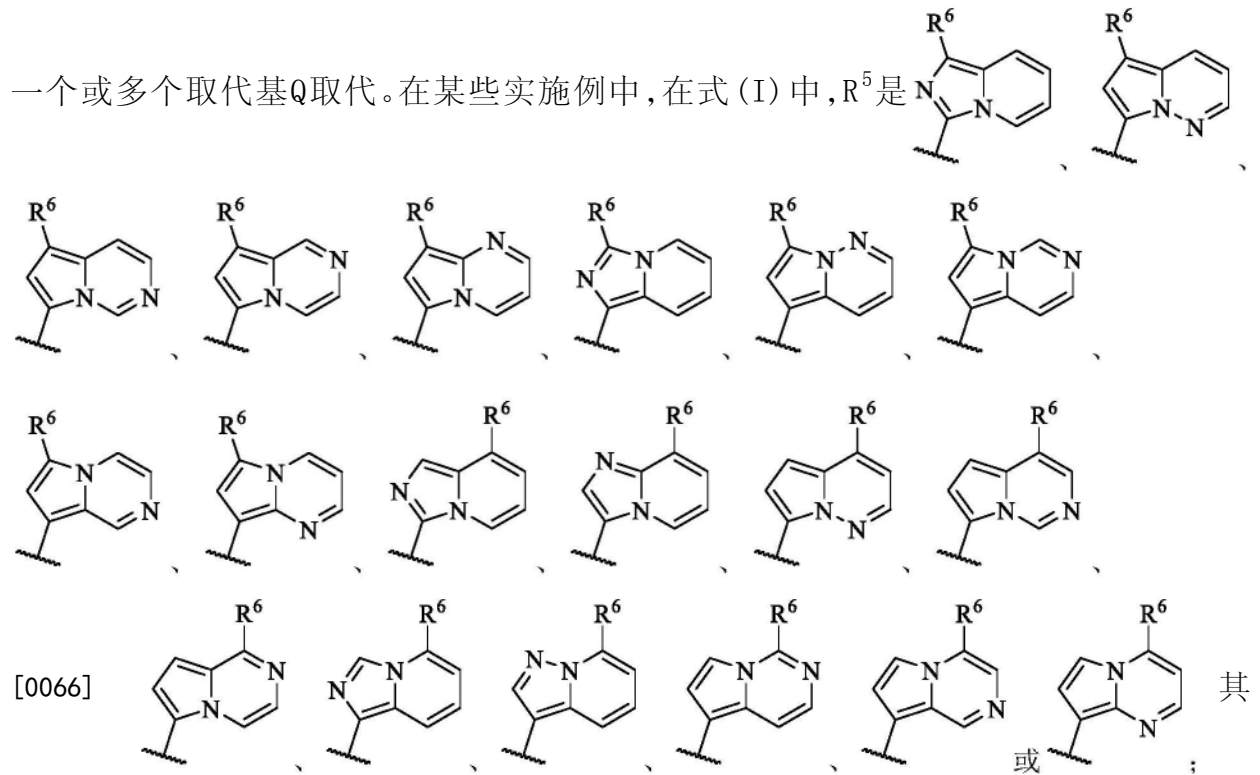
[0062]  $R^5$ 是双环杂芳基;

[0063] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、杂芳基和杂环基任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两个、三个或四个取代基Q取代,其中每个Q独立地选自:(a) 氘、氰基、卤代、亚氨基、硝基和氧代;(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基和杂环基,其中每一个进一步任选地经一个或多个,在一个实施例中,经一个、两

个、三个或四个取代基 $Q^a$ 取代；和(c)  $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(O)SR^a$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-C(S)R^a$ 、 $-C(S)OR^a$ 、 $-C(S)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(O)SR^a$ 、 $-OC(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OC(S)R^a$ 、 $-OC(S)OR^a$ 、 $-OC(S)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)SR^d$ 、 $-NR^aC(NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(S)R^d$ 、 $-NR^aC(S)OR^d$ 、 $-NR^aC(S)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 和 $-S(O)_2NR^bR^c$ ，其中各 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地是(i)氢或氘；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一个或多个，在一个实施例中，经一个、两个、三个或四个取代基 $Q^a$ 取代；或(iii) $R^b$ 和 $R^c$ 与它们所附接的N原子一起形成杂环基，所述杂环基任选地经一个或多个，在一个实施例中，经一个、两个、三个或四个取代基 $Q^a$ 取代；

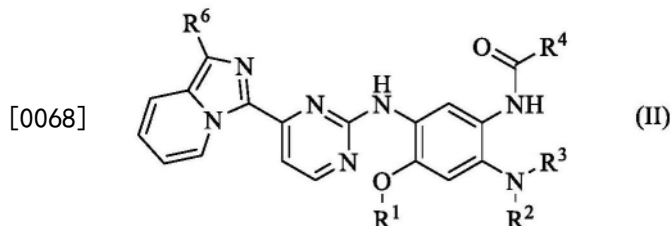
[0064] 其中每个 $Q^a$ 独立地选自：(a) 氘、氰基、卤代、硝基、亚氨基和氧代；(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基和杂环基；和(c)  $-C(O)R^e$ 、 $-C(O)OR^e$ 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C(O)SR^e$ 、 $-C(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-C(S)R^e$ 、 $-C(S)OR^e$ 、 $-C(S)NR^fR^g$ 、 $-OR^e$ 、 $-OC(O)R^e$ 、 $-OC(O)OR^e$ 、 $-OC(O)NR^fR^g$ 、 $-OC(O)SR^e$ 、 $-OC(NR^e)NR^fR^g$ 、 $-OC(S)R^e$ 、 $-OC(S)OR^e$ 、 $-OC(S)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)R^e$ 、 $-OS(O)_2R^e$ 、 $-OS(O)NR^fR^g$ 、 $-OS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-NR^eR^g$ 、 $-NR^eC(O)R^h$ 、 $-NR^eC(O)OR^f$ 、 $-NR^eC(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(O)SR^f$ 、 $-NR^eC(NR^h)NR^fR^g$ 、 $-NR^eC(S)R^h$ 、 $-NR^eC(S)OR^f$ 、 $-NR^eC(S)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)R^h$ 、 $-NR^eS(O)_2R^h$ 、 $-NR^eS(O)NR^fR^g$ 、 $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ 、 $-SR^e$ 、 $-S(O)R^e$ 、 $-S(O)_2R^e$ 、 $-S(O)NR^fR^g$ 和 $-S(O)_2NR^fR^g$ ；其中每个 $R^e$ 、 $R^f$ 、 $R^g$ 和 $R^h$ 独立地是(i)氢或氘；(ii) $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-10}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基或杂环基；或(iii) $R^f$ 和 $R^g$ 与它们所附接的N原子一起形成杂环基。

[0065] 在某些实施例中，在式(I)中， $R^5$ 是5,6-或6,6-稠合的杂芳基，其各自任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)中， $R^5$ 是5,6-稠合的杂芳基，其任选地经



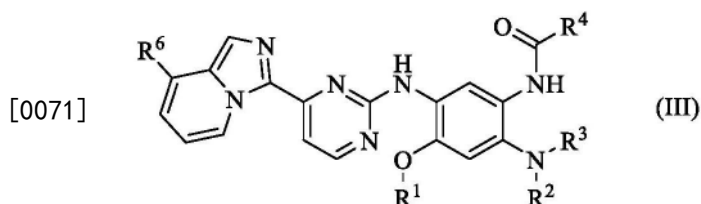
中每个R<sup>6</sup>独立地是(i)氢或卤代;或(ii)C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基,其各自任选地经一个或多个取代基Q取代。

[0067] 在另一个实施例中,本文描述了一种式(II)化合物:



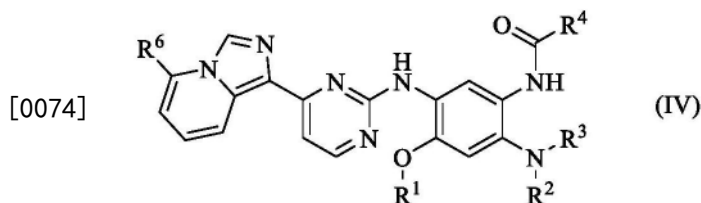
[0069] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自如本文所定义。

[0070] 在又一个实施例中,本文描述了一种式(III)化合物:



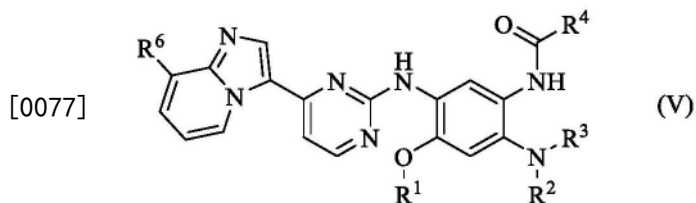
[0072] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自如本文所定义。

[0073] 在又一个实施例中,本文描述了一种式(IV)化合物:



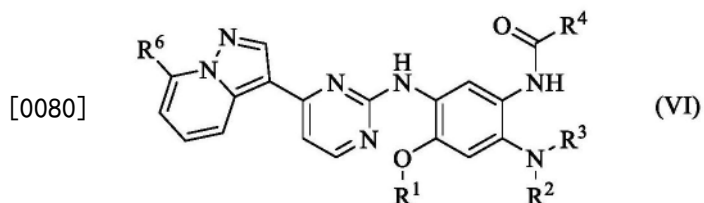
[0075] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自如本文所定义。

[0076] 在又一个实施例中,本文描述了一种式(V)化合物:



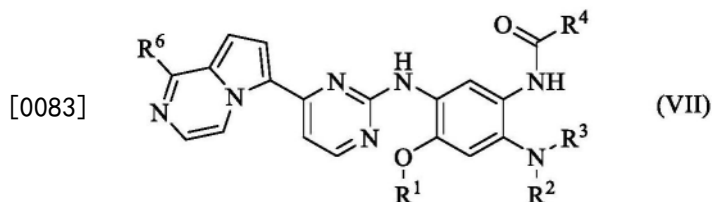
[0078] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>和R<sup>6</sup>各自如本文所定义。

[0079] 在又一个实施例中,本文描述了一种式(VI)化合物:



[0081] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 各自如本文所定义。

[0082] 在又一个实施例中，本文描述了一种式(VII)化合物：



[0084] 或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 和 $R^6$ 各自如本文所定义。

[0085] 在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基，其任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^1$ 是 $C_{1-6}$ 烷基，其任选地经一个或多个卤代取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^1$ 是 $C_{3-10}$ 环烷基，其任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^1$ 是甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基或环丙基。

[0086] 在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^2$ 是氢。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^2$ 是 $C_{1-6}$ 烷基，其任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^2$ 是甲基。

[0087] 在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基，其经氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基、二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基或杂环基取代；其中每个烷基和杂环基任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是经氨基取代的 $C_{1-6}$ 烷基。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是经 $C_{1-6}$ 烷基氨基取代的 $C_{1-6}$ 烷基，该 $C_{1-6}$ 烷基氨基任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是经二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基取代的 $C_{1-6}$ 烷基，该二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是经杂环基取代的 $C_{1-6}$ 烷基，该杂环基任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是 $C_{1-6}$ 烷基，其经甲基氨基或二甲基氨基取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是2-二甲基氨基乙基或2-吗啉-4-基乙基。

[0088] 在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是杂环基，其经氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基或二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基取代；其中每个烷基任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是3至8元杂环基，其各自经氨基、 $C_{1-6}$ 烷基氨基或二( $C_{1-6}$ 烷基)氨基取代；其中每个烷基任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中，在式(I)至(VII)中的任一个中， $R^3$ 是经甲基氨基或二甲基氨基取代的杂环基。在某些实施

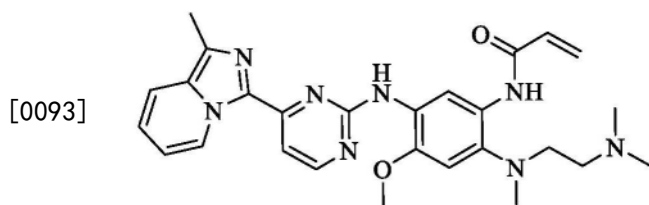
例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^3$ 是4、5或6元杂环基,其各自独立地经甲基氨基或二甲基氨基取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^3$ 是经二甲基氨基取代的杂环基。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^3$ 是4、5或6元杂环基,其各自独立地经二甲基氨基取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^3$ 是二甲基氨基氮杂环丁烷基、二甲基氨基吡咯烷基、二甲基氨基哌啶基或甲基哌啶基。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^3$ 是3-二甲基氨基氮杂环丁烷-1-基、3-二甲基氨基吡咯烷-1-基、4-二甲基氨基哌啶-1-基或1-甲基哌啶-3-基。

[0089] 在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是 $C_{2-6}$ 烯基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是 $C_{2-6}$ 烯基,其任选地经二甲基氨基取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是乙烯基或丙烯基,其各自任选地经二甲基氨基取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是乙烯基或1-丙烯基,其各自任选地经二甲基氨基取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是乙烯基或(3-二甲基氨基)丙烯-1-基。

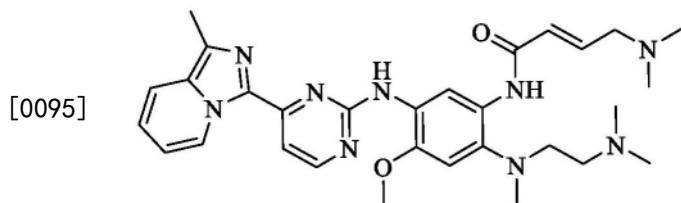
[0090] 在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是 $C_{2-6}$ 炔基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是 $C_{2-6}$ 炔基,其任选地经二甲基氨基取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是乙炔基或丙炔基,其各自任选地经二甲基氨基取代。在某些实施例中,在式(I)至(VII)中的任一个中, $R^4$ 是乙炔基、丙炔-1-基或(3-二甲基氨基)丙炔-1-基。

[0091] 在某些实施例中,在式(II)至(VII)中的任一个中, $R^6$ 是氢。在某些实施例中,在式(II)至(VII)中的任一个中, $R^6$ 是卤代。在某些实施例中,在式(II)至(VII)中的任一个中, $R^6$ 是氟或氯。在某些实施例中,在式(II)至(VII)中的任一个中, $R^6$ 是 $C_{1-6}$ 烷基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中,在式(II)至(VII)中的任一个中, $R^6$ 是甲基。在某些实施例中,在式(II)至(VII)中的任一个中, $R^6$ 是 $C_{1-6}$ 烷氧基,其任选地经一个或多个取代基Q取代。在某些实施例中,在式(II)至(VII)中的任一个中, $R^6$ 是甲氧基。在某些实施例中,在式(II)至(VII)中的任一个中, $R^6$ 是氯、甲基或甲氧基。

[0092] 在一个实施例中,本文描述了:

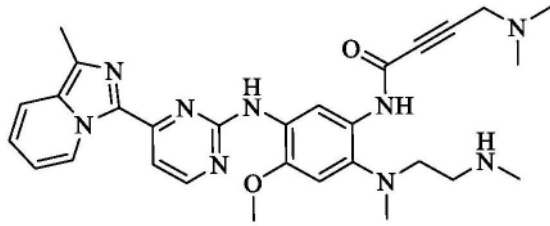


[0094] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸A1;



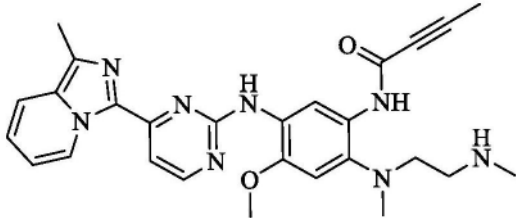
[0096] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A2;

[0097]



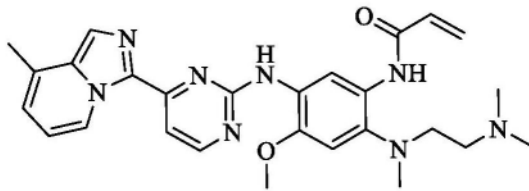
[0098] 4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(1-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A3;

[0099]



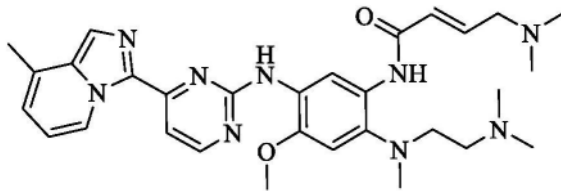
[0100] N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(1-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A4;

[0101]



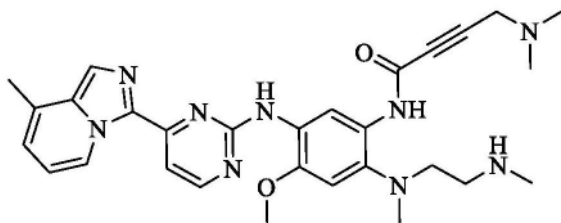
[0102] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A5;

[0103]



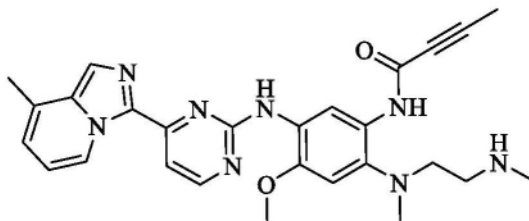
[0104] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A6;

[0105]

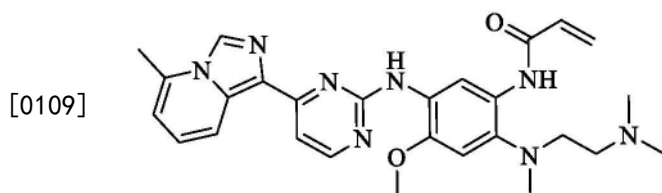


[0106] 4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A7;

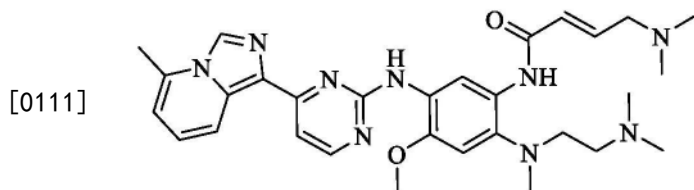
[0107]



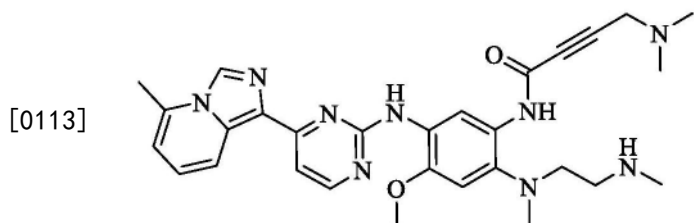
[0108] N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A8;



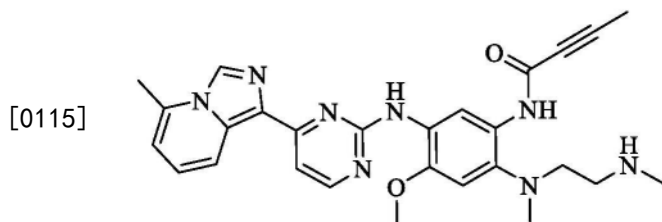
[0110] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(5-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A9;



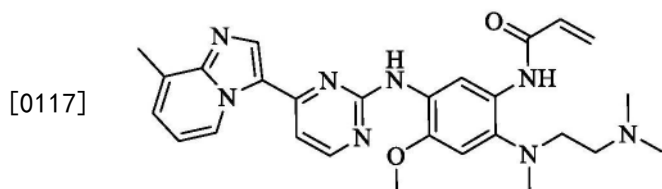
[0112] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A10;



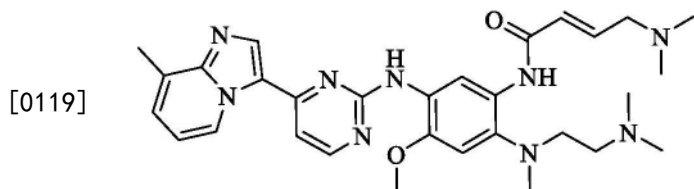
[0114] 4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(5-甲基咪唑并[1,5-a]吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A11;



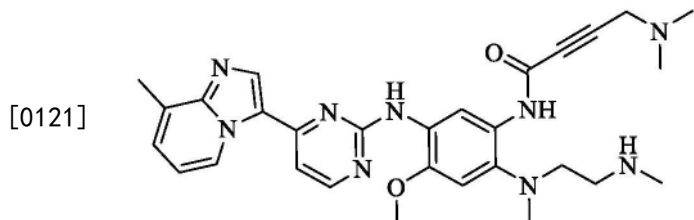
[0116] N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(5-甲基咪唑并[1,5-a]-吡啶-1-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A12;



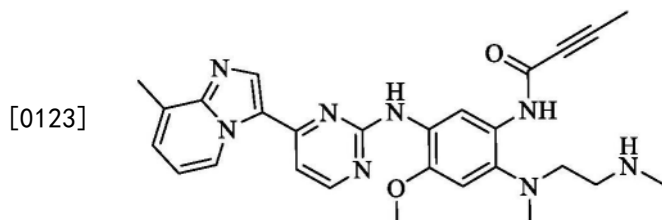
[0118] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A13;



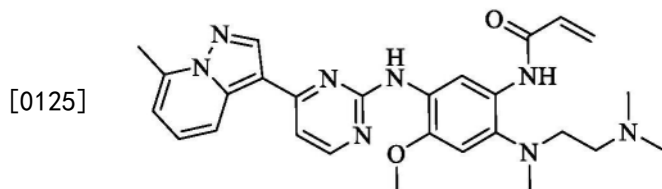
[0120] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A14;



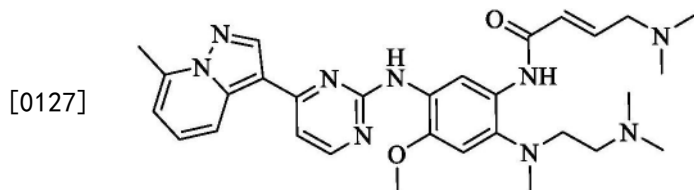
[0122] 4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A15;



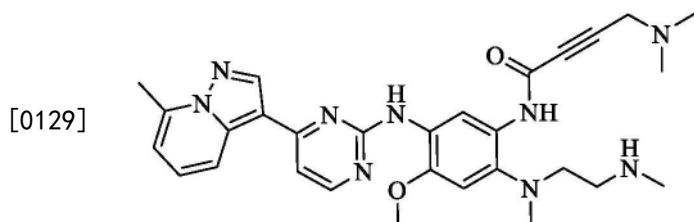
[0124] N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A16;



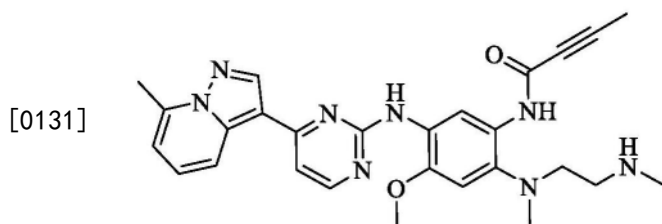
[0126] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸A17;



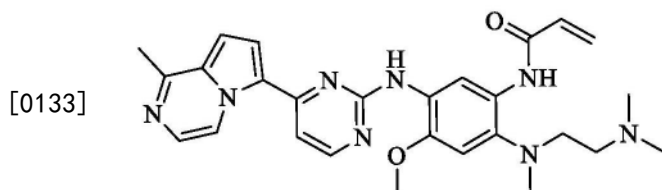
[0128] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A18;



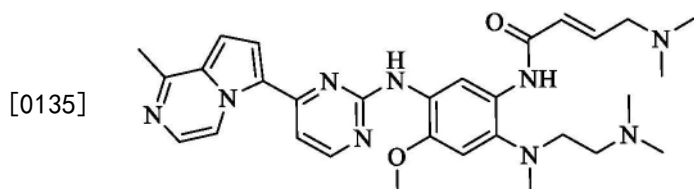
[0130] 4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(7-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A19;



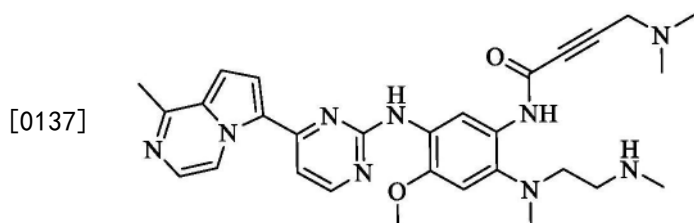
[0132] N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(7-甲基吡唑并[1,5-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A20;



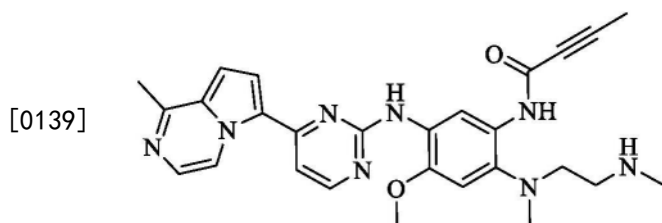
[0134] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基吡咯并[1,2-a]-吡嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸酰胺A21;



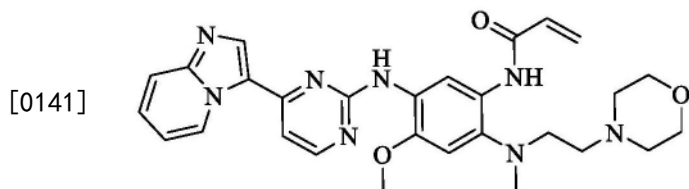
[0136] (E)-4-(二甲基氨基)-N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-烯酰胺A22;



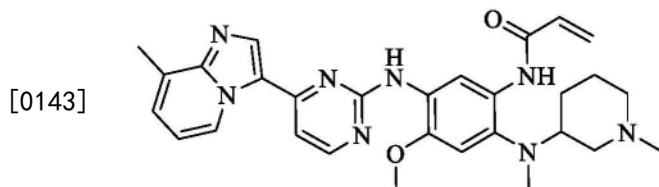
[0138] 4-(二甲基氨基)-N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(1-甲基吡咯并[1,2-a]吡嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A23;



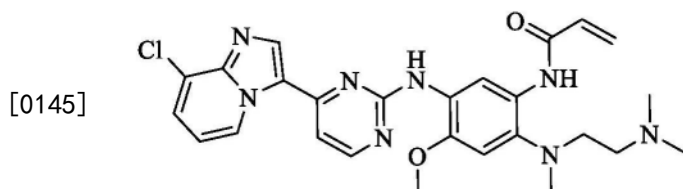
[0140] N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(1-甲基吡咯并[1,2-a]-吡嗪-6-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丁-2-炔酰胺A24;



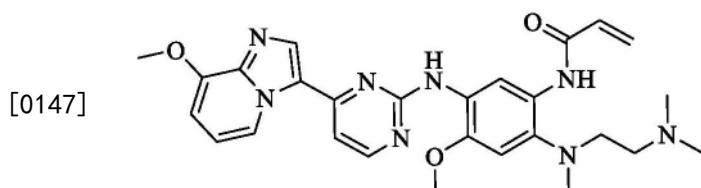
[0142] N-(5-((4-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-吗啉代乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺A25;



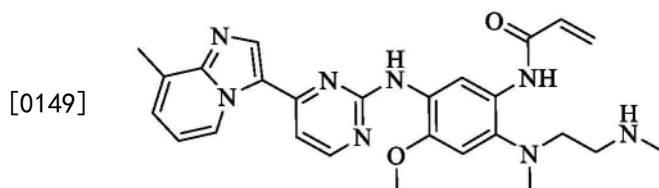
[0144] N-(4-甲氧基-2-(甲基(1-甲基哌啶-3-基)氨基)-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A26;



[0146] N-(5-((4-(8-氯咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺A27;



[0148] N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲氧基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A28;或



[0150] N-(4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A29;

[0151] 或其互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0152] 在另一个实施例中,本文描述了N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A13 (“化合物A13”);或其互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。在某些实施例中,本文描述了化合物A13或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。在某些实施例中,化合物A13呈结晶形式。在某些实施

例中,化合物A13呈结晶形式,其具有在大约6.6、13.8和19.5的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,化合物A13呈结晶形式,其具有在大约6.6、10.3、13.8、15.2、16.0、16.4、17.1、19.5、20.0、21.2、22.0、22.7、24.3、25.0、25.9和27.2的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。

[0153] 在又一个实施例中,本文描述了化合物A13的药学上可接受的盐;或其互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。在某些实施例中,化合物A13的药学上可接受的盐呈结晶形式。

[0154] 在又一个实施例中,本文描述了化合物A13的苯甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、丁二酸盐或L-酒石酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。

[0155] 在又一个实施例中,本文描述了化合物A13的苯甲酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。在某些实施例中,化合物A13的苯甲酸盐呈结晶形式。在某些实施例中,化合物A13的苯甲酸盐呈结晶形式,其具有在大约8.7、10.3、16.6和20.5的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,化合物A13的苯甲酸盐呈结晶形式,其具有在大约8.0、8.7、10.3、14.5、16.6、17.4、18.0、19.7、20.5、22.9和23.4的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。

[0156] 在又一个实施例中,本文描述了化合物A13的富马酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。在某些实施例中,该富马酸盐呈结晶形式。在某些实施例中,化合物A13的富马酸盐呈结晶形式,其具有在大约6.3、14.8和16.1的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,化合物A13的富马酸盐呈结晶形式,其具有在大约6.3、6.9、9.8、11.6、13.6、14.8、16.1、19.0、19.7、20.9、22.3、23.7和26.0的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。

[0157] 在又一个实施例中,本文描述了化合物A13的盐酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。在某些实施例中,化合物A13的盐酸盐呈结晶形式。在某些实施例中,该盐酸盐呈结晶形式,其具有在大约3.6、22.1和25.9的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,化合物A13的盐酸盐呈结晶形式,其具有在大约3.6、7.3、10.0、11.0、11.3、18.4、22.1、25.9、27.1和29.6的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。

[0158] 在又一个实施例中,本文描述了化合物A13的马来酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。在某些实施例中,化合物A13的马来酸盐呈结晶形式。在某些实施例中,化合物A13的马来酸盐呈结晶形式,其具有在大约8.6、10.3和23.3的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,化合物A13的马来酸盐呈结晶形式,其具有在大约5.4、8.0、8.6、10.3、13.0、13.6、13.8、14.4、14.8、15.9、16.7、17.2、17.9、19.0、19.9、20.7、23.3、26.1和27.1的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。

[0159] 在又一个实施例中,本文描述了化合物A13的甲磺酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。在某些实施例中,化合物A13的甲磺酸盐呈结晶形式。在某些实施例中,化合物A13的甲磺酸盐呈结晶形式,其具有在大约4.0、16.2和19.8的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,化合物A13的甲磺酸盐呈结晶形式,其具有在大约4.0、10.0、11.0、12.1、16.2、18.4、19.8、20.3、21.6、22.5、24.5、29.6和33.7的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。

[0160] 在又一个实施例中,本文描述了化合物A13的丁二酸盐;或其药学上可接受的溶

剂化物或水合物。在某些实施例中,化合物A13的丁二酸盐呈结晶形式。在某些实施例中,化合物A13的丁二酸盐呈结晶形式,其具有在大约9.8、22.1和24.6的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,化合物A13的丁二酸盐呈结晶形式,其具有在大约6.9、9.3、9.8、12.1、12.7、14.7、15.6、16.7、17.7、20.1、20.8、22.1、23.5、24.6、26.0、28.2和29.6的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。

[0161] 在仍另一个实施例中,本文描述了化合物A13的L-酒石酸盐;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物。在某些实施例中,化合物A13的L-酒石酸盐呈结晶形式。在某些实施例中,化合物A13的L-酒石酸盐呈结晶形式,其具有在大约8.6、17.3和21.2的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。在某些实施例中,化合物A13的L-酒石酸盐呈结晶形式,其具有在大约8.6、13.4、14.3、14.8、16.7、17.3、17.7、19.1、20.0、20.6、21.2、22.4、22.8、23.7和28.3的 $2\theta$ 角( $^{\circ}$ )处包含峰的X射线粉末衍射图。

[0162] 在某些实施例中,本文所述的化合物富集氘。在某些实施例中,本文所述的化合物富集碳-13。在某些实施例中,本文所述的化合物富集碳-14。在某些实施例中,本文所述的化合物含有其他元素的一种或多种不太普遍同位素,包括但不限于 $^{15}\text{N}$ (对于氮而言); $^{17}\text{O}$ 或 $^{18}\text{O}$ (对于氧而言)和 $^{33}\text{S}$ 、 $^{34}\text{S}$ 或 $^{36}\text{S}$ (对于硫而言)。

[0163] 在某些实施方案中,本文所述的化合物的同位素富集因子不小于约5、不小于约10、不小于约20、不小于约30、不小于约40、不小于约50、不小于约60、不小于约70、不小于约80、不小于约90、不小于约100、不小于约200、不小于约500、不小于约1,000、不小于约2,000、不小于约5,000或不小于约10,000。然而,在任何情况下,指定同位素的同位素富集因子不大于该指定同位素的最大同位素富集因子,该最大同位素富集因子是当化合物在给定位置处100%富集该指定同位素时的同位素富集因子。因此,不同同位素的最大同位素富集因子是不同的。氘的最大同位素富集因子是6410,并且碳-13的最大同位素富集因子是90。

[0164] 在某些实施例中,本文所述化合物的氘富集因子不小于约64(约1%氘富集)、不小于约130(约2%氘富集)、不小于约320(约5%氘富集)、不小于约640(约10%氘富集)、不小于约1,300(约20%氘富集)、不小于约3,200(约50%氘富集)、不小于约4,800(约75%氘富集)、不小于约5,130(约80%氘富集)、不小于约5,450(约85%氘富集)、不小于约5,770(约90%氘富集)、不小于约6,090(约95%氘富集)、不小于约6,220(约97%氘富集)、不小于约6,280(约98%氘富集)、不小于约6,350(约99%氘富集)或不小于约6,380(约99.5%氘富集)。氘富集可以使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法来确定,包括质谱法和核磁共振光谱法。

[0165] 在某些实施例中,本文所述化合物的碳-13富集因子不小于约1.8(约2%碳-13富集)、不小于约4.5(约5%碳-13富集)、不小于约9(约10%碳-13富集)、不小于约18(约20%碳-13富集)、不小于约45(约50%碳-13富集)、不小于约68(约75%碳-13富集)、不小于约72(约80%碳-13富集)、不小于约77(约85%碳-13富集)、不小于约81(约90%碳-13富集)、不小于约86(约95%碳-13富集)、不小于约87(约97%碳-13富集)、不小于约88(约98%碳-13富集)、不小于约89(约99%碳-13富集)或不小于约90(约99.5%碳-13富集)。碳-13富集可以使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法来确定,包括质谱法和核磁共振光谱法。

[0166] 在某些实施例中,本文所述化合物中指定为同位素富集的至少一个原子的同位素富集不小于约1%、不小于约2%、不小于约5%、不小于约10%、不小于约20%、不小于约

50%、不小于约70%、不小于约80%、不小于约90%或不小于约98%。在某些实施例中,本文所述化合物中指定为同位素富集的原子的同位素富集不小于约1%、不小于约2%、不小于约5%、不小于约10%、不小于约20%、不小于约50%、不小于约70%、不小于约80%、不小于约90%或不小于约98%。在任何情况下,本文所述化合物的同位素富集原子的同位素富集不小于指定同位素的天然丰度。

[0167] 在某些实施例中,本文所述化合物中指定为氘富集的至少一个原子的氘富集不小于约1%、不小于约2%、不小于约5%、不小于约10%、不小于约20%、不小于约50%、不小于约70%、不小于约80%、不小于约90%或不小于约98%。在某些实施例中,本文所述化合物中指定为氘富集的原子的氘富集不小于约1%、不小于约2%、不小于约5%、不小于约10%、不小于约20%、不小于约50%、不小于约70%、不小于约80%、不小于约90%或不小于约98%。

[0168] 在某些实施例中,本文所述化合物中指定为<sup>13</sup>C富集的至少一个原子的碳-13富集不小于约2%、不小于约5%、不小于约10%、不小于约20%、不小于约50%、不小于约70%、不小于约80%、不小于约90%或不小于约98%。在某些实施例中,本文所述化合物中指定为<sup>13</sup>C富集的原子的碳-13富集不小于约1%、不小于约2%、不小于约5%、不小于约10%、不小于约20%、不小于约50%、不小于约70%、不小于约80%、不小于约90%或不小于约98%。

[0169] 在某些实施例中,本文所述化合物经分离或纯化。在某些实施例中,本文所述化合物的纯度为至少约50重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约98重量%、至少约99重量%或至少约99.5重量%。

[0170] 除非指定了特定的立体化学,否则本文所述化合物旨在包括所有可能的立体异构体。当本文所述化合物含有烯基时,该化合物可以以几何顺式/反式(或Z/E)异构体中的一种或混合物存在。如果结构异构体可互变,则该化合物可以以单一的互变异构体或互变异构体的混合物形式存在。在含有例如亚氨基、酮基或脞基的化合物中,这可以采取质子互变异构的形式;或在含有芳族部分的化合物中,采取所谓的化合价互变异构的形式。由此可见,单一化合物可以表现出超过一种类型的异构。

[0171] 本文所述化合物可以是对映异构体纯的,诸如单一对映异构体或单一非对映异构体,或者是立体异构混合物,诸如对映异构体的混合物,例如两种对映异构体的外消旋混合物;或者两种或更多种非对映异构体的混合物。因此,本领域普通技术人员将认识到,对于在体内经历差向异构化的化合物,施用(R)形式的化合物等同于施用(S)形式的化合物。制备/分离单独的对映异构体的常规技术包括由合适的光学纯前体合成,由非手性起始材料不对称合成,或拆分对映异构体混合物,例如手性色谱、重结晶、拆分、形成非对映异构体盐,或衍生为非对映异构体加合物,然后分离。

[0172] 当本文所述化合物含有酸性或碱性部分时,其也可以以药学上可接受的盐的形式提供。参见Berge等人,美国药理学杂志(J.Pharm.Sci.)1977,66,1-19;药用盐手册:特性、选择和用途(Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection,and Use),第2版;Stahl和Wermuth编;威立-VCH和VHCA公司(Wiley-VCH and VHCA),苏黎世(Zurich),2011。

[0173] 用于制备药学上可接受的盐的合适的酸包括但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、硼酸、

(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己基氨基磺酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基磺酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙烷磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 $\alpha$ -氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L-乳酸、( $\pm$ )-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、( $\pm$ )-DL-扁桃酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、帕莫酸、高氯酸、磷酸、L-焦谷氨酸、糖酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、单宁酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。在某些实施例中，本文所述化合物是盐酸盐。在某些实施例中，本文所述化合物是对甲苯磺酸盐。在某些实施例中，本文所述化合物是二对甲苯磺酸盐。

[0174] 适用于制备药学上可接受的盐的碱包括但不限于无机碱，诸如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠；和有机碱，诸如伯、仲、叔和季、脂族和芳族胺，包括L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星、胆碱、地阿诺(deanol)、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基-葡萄糖胺、海巴明(hydrabamine)、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啉、4-(2-羟基乙基)-吗啉、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、2-氨基-2-(羟基甲基)-1,3-丙二醇和氨丁三醇。

[0175] 本文所述的化合物也可以以前药形式提供，前药是例如式I化合物的功能衍生物，并且在体内容易转化为母化合物。前药通常是有用的，因为在一些情况下，它们可能比母体化合物更容易施用。例如，它们可以通过口服施用而被生物利用，而母体化合物则不能。前药在药物组合物中的溶解度也比母体化合物高。前药可以通过各种机制转化为母体药物，包括酶促过程和代谢水解。

[0176] 本文所述化合物及其结晶形式可以通过本领域普通技术人员已知的任何方法来制备、分离或获得，例如，通过遵循CN 106279160和US10,906,901中所述的程序，这两篇文献各自的全部公开内容通过引用并入本文中。

[0177] 药物组合物

[0178] 在一个实施例中，本文提供了药物组合物，其包含式(I)化合物或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体；或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药；和药学上可接受的赋形剂。

[0179] 本文提供的药物组合物可以被配制成各种剂型，包括但不限于用于口服、肠胃外和局部施用的剂型。该药物组合物还可以被配制成改良释放剂型，包括延迟、延长、长期、持续、脉冲、控制、加速、快速、靶向、程序化释放和胃滞留剂型。这些剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术来制备。参见，例如，雷明顿：药学的科学与实践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)，见上文；改良释放药物递送技术(Modified-Release Drug Delivery Technology)，第2版；Rathbone等人编；药物和药物科学(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)184；CRC出版社：博卡拉顿(Boca Raton)，佛罗里达州(FL)，2008。

[0180] 在一个实施例中，本文提供的药物组合物被配制成用于口服施用的剂型。在另一

个实施例中,本文提供的药物组合物被配制成为用于肠胃外施用的剂型。在另一个实施例中,本文提供的药物组合物被配制成为用于静脉内施用的剂型。在又一个实施例中,本文提供的药物组合物被配制成为用于肌肉内施用的剂型。在又一个实施例中,本文提供的药物组合物被配制成为用于皮下施用的剂型。在仍另一个实施例中,本文提供的药物组合物被配制成为用于局部施用的剂型。

[0181] 本文提供的药物组合物可以以单位剂型或多剂型提供。如本文所用,单位剂型指适合于向受试者施用并如本领域已知般单独包装的物理上离散的单位。每个单位剂量含有足以产生所要治疗效果的预定量的一或多种活性成分(例如,本文提供的化合物),以及所要求的一或多种药物赋形剂。单位剂型的实例包括但不限于安瓿、注射器和单独包装的片剂和胶囊。单位剂型可以以其分数或倍数施用。多剂型是包装在单个容器中的以分开的单位剂型施用的多个相同的单位剂型。多剂型的实例包括但不限于小瓶、片剂或胶囊瓶或者品脱或加仑瓶。

[0182] 本文提供的药物组合物可以一次性施用或以时间间隔多次施用。应理解,治疗的精确剂量和持续时间可以随着治疗受试者的年龄、体重和状况而变化,并且可以使用已知的测试方案或通过从体内或体外测试或诊断数据推断来凭经验确定。还应理解,对于任何特定的个体,应根据受试者的需要和施用或监督药物组合物施用的人的专业判断,随时间调节具体的剂量方案。

[0183] 在一个实施例中,本文提供药物组合物,其包含N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸酯A13;或其互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药;和药学上可接受的赋形剂。

[0184] 在另一个实施例中,本文提供药物组合物,其包含结晶形式的N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸酯A13;和药学上可接受的赋形剂。

[0185] 在又一个实施例中,本文提供药物组合物,其包含N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)-(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酸酯A13的药学上可接受的盐;或其药学上可接受的溶剂化物或水合物;和药学上可接受的赋形剂。

[0186] A. 口服施用

[0187] 本文提供的用于口服施用的药物组合物可以以用于口服施用的固体、半固体或液体剂型提供。如本文所用,口服施用还包括经颊、经舌和舌下施用。合适的口服剂型包括但不限于片剂、速溶剂、可咀嚼片剂、胶囊、丸剂、条剂、口含片、锭剂、香锭、扁囊剂、颗粒剂、含药口香糖、散装粉末、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、口服雾剂、溶液、乳液、混悬液、糯米纸囊剂、喷洒剂(sprinkle)、酞剂和糖浆。除了一或多种活性成分之外,药物组合物还可以含有一种或多种药学上可接受的载剂或赋形剂,包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮剂和分散剂、防腐剂、溶剂、非水性液体、有机酸和二氧化碳源。

[0188] 粘合剂或成粒剂赋予片剂粘结性,以确保片剂在压缩后保持完整。合适的粘合剂或成粒剂包括但不限于淀粉,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预糊化淀粉(例如STARCH1500®)

);明胶;糖,诸如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然和合成胶,诸如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、爱尔兰藓(Irish moss)提取物、潘瓦尔胶(Panwar gum)、哥地胶(Ghatti gum)、车前子壳粘胶(mucilage of isabgol husk)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、VEEGUM®、落叶松阿拉伯半乳聚糖、粉状黄芪胶和瓜尔胶;纤维素,诸如乙基纤维素、乙酸钠纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);和微晶纤维素,诸如AVICEL® PH-101、AVICEL® PH-103、AVICEL® PH-105和AVICEL® RC-581。合适的填充剂包括但不限于滑石、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrate)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉和预糊化淀粉。本文提供的药物组合物中粘合剂或填充剂的量根据配制品的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员来说是容易辨别的。粘合剂或填充剂可以以约50重量%至约99重量%存在于本文提供的药物组合物中。

[0189] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉。某些稀释剂,诸如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇,当以足够的量存在时,可以赋予一些压制片剂允许通过咀嚼在口中崩解的特性。此类压制片剂可以用作可咀嚼片剂。本文提供的药物组合物中稀释剂的量根据配制品的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员来说是容易辨别的。

[0190] 合适的崩解剂包括但不限于琼脂;膨润土;纤维素,诸如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木制品;天然海绵;阳离子交换树脂;海藻酸;胶,诸如瓜尔胶和VEEGUM® HV;柑橘果肉;交联纤维素,诸如交联羧甲基纤维素;交联聚合物,诸如交联聚维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,诸如淀粉乙醇酸钠;聚克利林钾(polacrillin potassium);淀粉,诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预糊化淀粉;粘土;和海藻胶。本文提供的药物组合物中崩解剂的量根据配制品的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员来说是容易辨别的。本文提供的药物组合物可以含有约0.5至约15重量%或约1至约5重量%的崩解剂。

[0191] 合适的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻质矿物油;甘油;山梨醇;甘露醇;二醇,诸如甘油山萘酸酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;十二烷基硫酸钠;滑石;氢化植物油,诸如花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松粉;和二氧化硅或硅胶,诸如AEROSIL® 200和CAB-O-SIL®。本文提供的药物组合物中润滑剂的量根据配制品的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员来说是容易辨别的。本文提供的药物组合物可以含有约0.1至约5重量%的润滑剂。

[0192] 合适的助流剂包括但不限于胶体二氧化硅、CAB-O-SIL®和无石棉滑石。合适的着色剂包括但不限于任何批准的、认证的水溶性FD&C染料,悬浮在氧化铝水合物上的水不溶性FD&C染料和色淀。色淀是通过将水溶性染料吸附到重金属的水合氧化物上从而得到该染料的不溶形式形成的组合。合适的调味剂包括但不限于从植物诸如水果中提取的天然香料,以及产生令人愉快味觉的化合物的合成掺合物,诸如薄荷和水杨酸甲酯。合适的甜味剂包括但不限于蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油和人工甜味剂,诸如糖精和阿斯巴甜(aspartame)。合适的乳化剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、黄芪胶、膨润土和表面活性剂,诸如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯(TWEEN® 20)、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯80(

TWEEN® 80) 和三乙醇胺油酸酯。合适的悬浮剂和分散剂包括但不限于羧甲基纤维素钠、果胶、黄芪胶、VEEGUM®、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟基丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的防腐剂包括但不限于甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和乙醇。合适的润湿剂包括但不限于丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。合适的溶剂包括但不限于甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。乳液中使用的合适的非水性液体包括但不限于矿物油和棉籽油。合适的有机酸包括但不限于柠檬酸和酒石酸。合适的二氧化碳源包括但不限于碳酸氢钠和碳酸钠。

[0193] 应理解,许多载剂和赋形剂可以发挥多种功能,甚至在同一配制品中。

[0194] 本文提供的用于口服施用的药物组合物可以以压制片剂、研制片剂、咀嚼锭剂、快速溶解性片剂、多重压制片剂或肠衣片剂、糖衣或膜衣片剂的形式提供。肠衣片剂是压制的片剂,其包衣有抵抗胃酸作用但在肠内溶解或崩解,从而保护一或多种活性成分免受胃的酸性环境影响。肠衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氨化虫胶和乙酸邻苯二甲酸纤维素。糖衣片剂是被糖衣包裹的压制片剂,糖衣可能有利于掩盖令人不快的味道或气味,并保护片剂不被氧化。膜衣片剂是用水溶性材料的薄层或膜覆盖的压制片剂。膜衣包括但不限于羟基乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素。膜衣与糖衣赋予相同的一般特征。多重压制片剂是通过超过一次的压制循环制成的压制片剂,其包括层状片剂、压制包衣片剂或干法包衣片剂。

[0195] 片剂剂型可以由粉末、结晶或颗粒形式的一或多种活性成分单独或与本文所述的一种或多种载剂或赋形剂组合来制备,所述载剂或赋形剂包括粘合剂、崩解剂、控制释放聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂。调味剂和甜味剂在可咀嚼片剂和锭剂的形成中特别有用。

[0196] 本文提供的用于口服施用的药物组合物可以以软胶囊或硬胶囊的形式提供,其可以由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制成。硬明胶胶囊,也称为干填充胶囊(DFC),由两部分组成,一部分套在另一部分上,从而完全包封一或多种活性成分。软弹性胶囊(SEC)是一种柔软的球状壳,诸如明胶壳,其通过添加甘油、山梨醇或类似的多元醇而增塑。软明胶壳可以含有防腐剂以防止微生物的生长。合适的防腐剂是本文所述的防腐剂,其包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯以及山梨酸。本文提供的液体、半固体和固体剂型可以封装在胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括碳酸丙二酯、植物油或甘油三酯中的溶液和悬浮液。含有此类溶液的胶囊可以如美国专利号4,328,245;4,409,239;和4,410,545中所述制备。胶囊也可以如本领域技术人员已知的那样进行包衣,以改变或维持一或多种活性成分的溶解。

[0197] 本文提供的用于口服施用的药物组合物可以以液体和半固体剂型提供,包括乳液、溶液、悬浮液、酞剂和糖浆。乳液是一种两相系统,其中一种液体以小液滴的形式分散在另一种液体中,后者可以是水包油或油包水。乳液可以包括药学上可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可以包括药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。水醇溶液可以包括药学上可接受的缩醛,诸如低碳烷基醛的二(低碳烷基)缩醛,例如乙醛二乙基缩醛;和具有一个或多个羟基的水混溶性溶剂,诸如丙二醇和乙醇。酞剂是澄清的、有甜味的水醇溶液。糖浆是糖的浓缩水溶液,例如蔗糖,并且也可能含有防腐剂。例如,对于液体剂型,聚乙二醇溶液可以用足量的药学上可接受的液体载剂例如水稀释,以便于测量以供施用。

[0198] 其他有用的液体和半固体剂型包括但不限于含有一或多种活性成分和二烷基化单烷二醇或聚烷二醇的剂型,该二烷基化单烷二醇或聚烷二醇包括1,2-二甲氧基甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚,其中350、550和750指聚乙二醇的近似平均分子量。这些剂型可以进一步包含一种或多种抗氧化剂,诸如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基苯甲醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、偏亚硫酸氢钠、硫代二丙酸及其酯和二硫代氨基甲酸酯。

[0199] 本文提供的用于口服施用的药物组合物也可以脂质体、胶束、微球或纳米系统的形式提供。胶束剂型可以如美国专利号6,350,458中所述制备。

[0200] 本文提供的用于口服施用的药物组合物可以以非泡腾或泡腾颗粒和粉末的形式提供以复原为液体剂型。用于非泡腾颗粒或粉末中的药学上可接受的载剂和赋形剂可以包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于泡腾颗粒或粉末的药学上可接受的载剂和赋形剂可以包括有机酸和二氧化碳源。

[0201] 着色剂和调味剂可用于本文所述的所有剂型中。

[0202] 本文提供的用于口服施用的药物组合物可以被配制成立即释放或改良释放剂型,包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放形式。

[0203] B. 肠胃外施用

[0204] 本文提供的药物组合物可以通过注射、输注或植入进行肠胃外施用,以用于局部或全身施用。如本文所用的肠胃外施用包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内、滑膜内、膀胱内和皮下施用。

[0205] 本文提供的用于肠胃外施用的药物组合物可以被配制或适用于肠胃外施用的任何剂型,包括但不限于溶液、悬浮液、乳液、胶束、脂质体、微球、纳米系统和适用于注射前为液体中的溶液或悬浮液的固体形式。此类剂型可以根据药物科学领域技术人员已知的常规方法来制备。参见,例如,雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),见上文。

[0206] 本文提供的用于肠胃外施用的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的载剂和赋形剂,包括但不限于水性媒剂、水混溶性媒剂、非水性媒剂、抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、增溶剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、螯合剂(sequestering/chelating agent)、冷冻保护剂、冻干保护剂、增稠剂、pH调节剂和惰性气体。

[0207] 合适的水性媒剂包括但不限于水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液(Ringer's injection)、等渗右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸化的林格氏注射液。合适的非水性媒剂包括但不限于植物来源的不挥发油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化植物油、氢化大豆油、椰子油和棕榈籽油的中链甘油三酯。合适的水混溶性媒剂包括但不限于乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0208] 合适的抗微生物剂或防腐剂包括但不限于酚、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如苜蓿素氯铵)、对羟基苯甲酸甲酯和

对羟基苯甲酸丙酯以及山梨酸。合适的等渗剂包括但不限于氯化钠、甘油和右旋糖。合适的缓冲剂包括但不限于磷酸盐和柠檬酸盐。合适的抗氧化剂包括本文所述的抗氧化剂,诸如亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的局部麻醉剂包括但不限于盐酸普鲁卡因。合适的悬浮剂和分散剂包括本文所述的悬浮剂和分散剂,诸如羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。合适的乳化剂包括本文所述的乳化剂,诸如聚氧乙烯脱水山梨醇单月桂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯80和三乙醇胺油酸酯。合适的螯合剂包括但不限于EDTA。合适的pH调节剂包括但不限于氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。合适的络合剂包括但不限于环糊精,包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺基丁基醚- $\beta$ -环糊精和磺基丁基醚7- $\beta$ -环糊精(CAPTISOL<sup>®</sup>)。

[0209] 当本文提供的药物组合物被配制用于多剂量施用,多剂量肠胃外配制品必须含有抑制细菌或抑制真菌的浓度的抗微生物剂。如本领域中所已知和实践,所有肠胃外配制品必须是无菌的。

[0210] 在一个实施例中,用于肠胃外施用的药物组合物以即用型无菌溶液的形式提供。在另一个实施例中,药物组合物以无菌干燥可溶性产品形式提供,包括冻干粉和皮下片剂,以在使用前用媒剂复原。在又一个实施例中,药物组合物以即用型无菌悬浮液的形式提供。在又一个实施例中,药物组合物以无菌干燥不溶性产品形式提供,以在使用前用媒剂复原。在仍另一个实施例中,药物组合物以即用型无菌乳液的形式提供。

[0211] 本文提供的用于肠胃外施用的药物组合物可以被配制成立即释放或改良释放剂型,包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放形式。

[0212] 本文提供的用于肠胃外施用的药物组合物可以被配制成悬浮液、固体、半固体或触变性液体,而以植入式储集器形式施用。在一个实施例中,本文提供的药物组合物分散在固体内部基质中,该基质被不溶于体液但允许药物组合物中的一或多种活性成分扩散通过的外部聚合物膜包围。

[0213] 合适的内部基质包括但不限于聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅-碳酸酯共聚物、亲水性聚合物(诸如丙烯酸和甲基丙烯酸酯的水凝胶)、胶原、交联的聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯。

[0214] 合适的外部聚合物膜包括但不限于聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的共聚物、聚对苯二甲酸乙二酯共聚物、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

[0215] C. 局部施用

[0216] 本文提供的药物组合物可以局部施用至皮肤、孔口或粘膜。如本文所用,局部施用包括经皮肤(内)、结膜、角膜内、眼内、经眼、经耳、透皮、经鼻、经阴道、经尿道、经呼吸道和经直肠施用。

[0217] 本文提供的药物组合物可以被配制成适用于局部施用以供局部或全身作用的任何剂型,包括但不限于乳液、溶液、悬浮液、乳膏、凝胶、水凝胶、油膏、敷粉、敷料、酞剂、洗

剂、悬浮液、酞剂、糊剂、泡沫剂、膜剂、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带和皮肤贴剂。本文提供的药物组合物的局部配制品还可以包含脂质体、胶束、微球和纳米系统。

[0218] 适用于局部配制品的药理学上可接受的载体和赋形剂包括但不限于水性媒剂、水混溶性媒剂、非水性媒剂、抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、增溶剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂和分粉末、润湿剂或乳化剂、络合剂、螯合剂 (sequestering/chelating agent)、渗透增强剂、低温保护剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0219] 该药物组合物还可以通过电穿孔、离子导入、超声透入、超声导入或者微针或无针注射, 诸如POWDERJECT™和BIOJECT™, 进行局部施用。

[0220] 本文提供的药物组合物可以以油膏、乳膏和凝胶的形式提供。合适的油膏媒剂包括油质或烃媒剂, 包括猪油、苯甲酸化猪油、橄榄油、棉籽油和其他油、白矿脂; 可乳化或吸收媒剂, 诸如亲水性矿脂、硫酸羟基硬脂精和无水羊毛脂; 水可去除的媒剂, 诸如亲水性油膏; 水溶性油膏媒剂, 包括不同分子量的聚乙二醇; 乳液媒剂, 油包水 (W/O) 乳液或水包油 (O/W) 乳液, 包括鲸蜡醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸。参见, 例如, 雷明顿: 药学的科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy), 见上文。这些媒剂是润肤剂, 但通常需要添加抗氧化剂和防腐剂。

[0221] 合适的乳膏基质可以是水包油或油包水的。合适的乳膏媒剂可以水洗, 并且含有油相、乳化剂和水相。油相也被称为“内”相, 其通常由矿脂和脂肪醇诸如鲸蜡醇或硬脂醇构成。尽管不是必须的, 但水相通常在体积上超过油相, 并且通常含有保湿剂。乳膏配制品中的乳化剂可以是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。

[0222] 凝胶是半固体的悬浮型系统。单相凝胶含有基本上均匀分布在液体载体中的有机大分子。合适的胶凝剂包括但不限于交联的丙烯酸聚合物, 诸如卡波姆 (carbomer)、羧基聚烯烃和 CARBOPOL®; 亲水性聚合物, 诸如聚环氧乙烷、聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇; 纤维素聚合物, 诸如羟基丙基纤维素、羟基乙基纤维素、羟基丙基甲基纤维素、羟基丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯和甲基纤维素; 胶, 诸如黄芪胶和黄原胶; 海藻酸钠; 和明胶。为了制备均匀的凝胶, 可以添加分粉末, 诸如醇或甘油, 或者可以通过研磨、机械混合和/或搅拌来分散胶凝剂。

[0223] 本文提供的药物组合物可以以栓剂、阴道栓剂、探条、泥罨剂或泥敷剂、糊剂、粉末、敷料、乳膏、膏药、避孕药、油剂、溶液、乳液、悬浮液、棉条、凝胶、泡沫、喷雾剂或灌肠剂的形式经直肠、尿道、阴道或阴道周围施用。这些剂型可以使用雷明顿: 药学的科学与实践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy) 中所述的常规方法制备。

[0224] 直肠、尿道和阴道栓剂是用于插入身体孔口中的固体, 它们在常温下是固体, 但在体温下熔化或软化以在孔口内释放一或多种活性成分。直肠和阴道栓剂中使用的药理学上可接受的载体包括基质或媒剂, 诸如硬化剂, 当与一或多种活性成分一起配制时, 其产生接近体温的熔点; 和本文所述的抗氧化剂, 包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。合适的媒剂包括但不限于可可脂 (可可油)、甘油-明胶、卡波蜡 (carbowax) (聚氧乙二醇)、鲸蜡、石蜡、白蜡和黄蜡, 以及脂肪酸的甘油一酯、甘油二酯和甘油三酯的适当混合物, 以及水凝胶, 诸如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟基乙酯和聚丙烯酸。也可以使用各种媒剂的组合。直肠和阴道栓剂可以通过压制或模制来制备。直肠和阴道栓剂的典型重量为约2至约3g。

[0225] 本文提供的药物组合物可以以溶液、悬浮液、油膏、乳液、凝胶形成溶液、用于获得溶液的粉末、凝胶、眼用插入物和植入物的形式经眼施用。

[0226] 本文提供的药物组合物可以鼻内施用或通过吸入呼吸道施用。该药物组合物可以以气雾剂或溶液的形式单独提供或与合适的推进剂(诸如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)组合提供,以使用加压容器、泵、喷雾器、雾化器(诸如使用电水动力学产生细雾的雾化器)或喷洒器递送。该药物组合物也可以以用于吹入的干粉形式单独提供或与惰性载体诸如乳糖或磷脂组合提供;和以滴鼻剂形式提供。为进行鼻内使用,粉末可以包含生物粘附剂,包括壳聚糖或环糊精。

[0227] 用于加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器的溶液或悬浮液可以配制成含有乙醇、乙醇水溶液或适用于分散、溶解或延长一或多种活性成分释放的替代试剂;作为溶剂的推进剂;和/或表面活性剂,诸如脱水山梨醇三油酸酯、油酸或低聚乳酸。

[0228] 本文提供的药物组合物可以被微粉化至适用于通过吸入递送尺寸,诸如约50微米或更小,或约10微米或更小。此类尺寸的颗粒可以使用本领域技术人员已知的粉碎方法来制备,诸如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、用于形成纳米颗粒的超临界流体处理、高压均质化或喷雾干燥。

[0229] 用于吸入器或吹入器的胶囊、泡罩和药筒可以被配制成含有以下的粉末混合物:本文提供的药物组合物;合适的粉末基质,诸如乳糖或淀粉;和性能调节剂,诸如L-亮氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可以是无水的或单水合物的形式。其他合适的赋形剂或载体包括但不限于右旋糖酐、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。本文提供的用于吸入/鼻内施用的药物组合物可以进一步包含合适的香料,诸如薄荷醇和左薄荷醇;和/或甜味剂,诸如糖精和糖精钠。

[0230] 本文提供的用于局部施用的药物组合物可以被配制成立即释放或改良释放形式,包括延迟、持续、脉冲、控制、靶向和程序化释放形式。

#### [0231] D.改良释放

[0232] 本文提供的药物组合物可以被配制成改良释放剂型。如本文所用,术语“改良释放”指当通过相同途径施用时,一或多种活性成分的释放速率或位置不同于立即释放剂型的剂型。改良释放剂型包括但不限于延迟、延长、长期、持续、脉冲、控制、加速和快速、靶向、程序化释放和胃滞留剂型。可以使用本领域技术人员已知的各种改良释放装置和方法制备改良释放剂型的药物组合物,包括但不限于基质控制释放装置、渗透控制释放装置、多颗粒控制释放装置、离子交换树脂、肠衣、多层包衣、微球、脂质体及其组合。一或多种活性成分的释放速率也可以通过改变一或多种活性成分的粒度和多态性来改变。

##### [0233] 1.基质控制释放装置

[0234] 本文提供的改良释放剂型的药物组合物可以使用本领域技术人员已知的基质控制释放装置来制备。参见,例如Takada等人,(Encyclopedia of Controlled Drug Delivery),Mathiowitz编;威立公司(Wiley),1999;第2卷。

[0235] 在某些实施例中,本文提供的改良释放剂型的药物组合物使用易蚀基质装置配制,该易蚀基质装置是可水膨胀、易蚀或可溶性的聚合物,包括但不限于合成聚合物和天然存在的聚合物和衍生物,诸如多糖和蛋白质。

[0236] 用于形成易蚀基质的材料包括但不限于甲壳质、壳聚糖、右旋糖酐和普鲁兰多糖

(pullulan);琼脂胶、阿拉伯胶、刺梧桐胶、槐豆胶、黄芪胶、角叉菜胶、哥地胶、瓜尔胶、黄原胶和硬葡聚糖;淀粉,诸如糊精和麦芽糊精;亲水性胶体,诸如果胶;磷脂,诸如卵磷脂;海藻酸盐;海藻酸丙二醇酯;明胶;胶原;纤维素类,诸如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟基乙基纤维素(HEC)、羟基丙基纤维素(HPC)、乙酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸偏苯三酸羟基丙基甲基纤维素(HPMCAT)和乙基羟基乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT®);聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯);聚乳酸;L-谷氨酸和乙基-L-谷氨酸酯的共聚物;可降解的乳酸-乙醇酸共聚物;聚-D-(-)-3-羟基丁酸;和其他丙烯酸衍生物,诸如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯和甲基丙烯酸(三甲基氨基乙基)酯氯化物的均聚物和共聚物。

[0237] 在某些实施例中,本文提供的药物组合物用非易蚀基质装置配制。将一或多种活性成分溶解或分散在惰性基质中,并在施用后主要通过扩散通过惰性基质释放。适用作非易蚀基质装置的材料包括但不限于不溶性塑料,诸如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的共聚物、聚对苯二甲酸乙二酯共聚物、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、增塑的尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二酯、天然橡胶、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷和硅酮碳酸酯共聚物;亲水性聚合物,诸如乙基纤维素、乙酸纤维素、交联聚维酮和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯;和脂肪化合物,诸如巴西棕榈蜡(carnauba wax)、微晶蜡和甘油三酯。

[0238] 在基质控制释放系统中,可以例如通过所用的聚合物类型、聚合物粘度、聚合物和/或一或多种活性成分的粒度、一或多种活性成分与聚合物的比率以及组合物中的其他赋形剂或载体控制所要的释放动力学。

[0239] 本文提供的改良释放剂型的药物组合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备,包括直接压制、干法制粒或湿法制粒后压制和熔融制粒后压制。

## [0240] 2. 渗透控制释放装置

[0241] 本文提供的改良释放剂型的药物组合物可以使用渗透控制释放装置来制备,包括但不限于单室系统、两室系统、不对称膜技术(AMT)和挤压核心系统(ECS)。通常,此类装置具有至少两个组件:(a)含有活性成分的核心;和(b)包封了核心的具有至少一个递送口的半渗透膜。半渗透膜控制水从使用的水性环境流入到核心中,从而通过挤压通过一或多个递送口使药物释放。

[0242] 除了一或多种活性成分之外,渗透装置的核心任选地包括渗透剂,该渗透剂产生将水从使用环境输送到装置核心的驱动力。一类渗透剂是可水膨胀的亲水性聚合物,其也称为“渗透聚合物”和“水凝胶”。适用作渗透剂的可水膨胀的亲水性聚合物包括但不限于亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物、多糖诸如海藻酸钙、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯烷酮

(PVP)、交联PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP与疏水性单体诸如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯的共聚物、含有大PEO嵌段的亲水性聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、羟基乙基纤维素(HEC)、羟基丙基纤维素(HPC)、羟基丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)和羧乙基纤维素(CEC)、海藻酸钠、聚卡波菲(polycarbophil)、明胶、黄原胶和淀粉乙醇酸钠。

[0243] 另一类渗透剂是渗透原(osmogen),其能够吸收水以影响周围包衣的屏障的渗透压梯度。合适的渗透原包括但不限于无机盐,诸如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠;糖,诸如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇;有机酸,诸如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、乙二胺四乙酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、丁二酸和酒石酸;尿素;及其混合物。

[0244] 可以使用不同溶解速率的渗透剂来影响一或多种活性成分最初从剂型递送得多快。例如,可以使用非晶形糖,诸如MANNOGEM™EZ,以在前两个小时期间较快地递送以快速产生所要治疗作用,并逐渐且持续地释放剩余量,以在延长的时间段内维持所要的治疗或预防作用水平。在此情况下,一或多种活性成分以一定的速率释放,以替代代谢和排泄的活性成分的量。

[0245] 核心还可以包括本文所述的各种其他赋形剂和载体,以提高剂型的性能或促进稳定性或加工。

[0246] 用于形成半渗透膜的材料包括各种等级的丙烯酸系材料、乙烯基材料、醚、聚酰胺、聚酯和纤维素衍生物,其在生理学相关pH值下是水可渗透和不溶于水的,或者易于通过化学变化诸如交联而变成不溶于水。用于形成包衣的合适聚合物的实例包括增塑的、未增塑的和增强的乙酸纤维素(CA)、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、乙酸丙酸纤维素(CA propionate)、硝酸纤维素、乙酸丁酸纤维素(CAB)、氨基甲酸乙酯乙酸纤维素(CA ethyl carbamate)、CAP、氨基甲酸甲酯乙酸纤维素(CA methyl carbamate)、乙酸丁二酸纤维素(CA succinate)、乙酸偏苯三酸纤维素(CAT)、乙酸二甲基氨基乙酸纤维素(CA dimethylaminoacetate)、碳酸乙酯乙酸纤维素(CA ethyl carbonate)、乙酸氯乙酸纤维素(CA chloroacetate)、草酸乙酯乙酸纤维素(CA ethyl oxalate)、磺酸甲酯乙酸纤维素(CA methyl sulfonate)、磺酸丁酯乙酸纤维素(CA butyl sulfonate)、乙酸对甲苯磺酸纤维素(CA p-toluene sulfonate)、乙酸琼脂、直链淀粉三乙酸酯、 $\beta$ 葡聚糖乙酸酯、 $\beta$ 葡聚糖三乙酸酯、乙醛二甲基乙酸酯、刺槐豆胶的三乙酸酯、羟基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸)和酯以及聚(甲基丙烯酸)和酯及其共聚物、淀粉、右旋糖酐、糊精、壳聚糖、胶原、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯基卤化物、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0247] 半渗透膜也可以是疏水性微孔膜,其中孔基本上被气体填充,并且不被水性介质润湿,但对水蒸气是可渗透的,如美国专利号5,798,119中所公开。此类疏水但水蒸气可渗透膜通常由疏水性聚合物构成,诸如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯基卤化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0248] 半渗透膜上的一或多个递送口可以在包被后通过机械钻孔或激光钻孔形成。也可

以通过腐蚀水溶性材料塞或通过破坏核心中刻痕上膜的较薄部分原位形成一或多个递送口。另外,递送口可以在包被期间形成,如美国专利号5,612,059和5,698,220中所公开类型的不对称膜包衣的情况。

[0249] 释放的一或多种活性成分的总量和释放速率可以基本上通过半渗透膜的厚度和孔隙率、核心的组成以及递送口的数量、尺寸和位置来调节。

[0250] 渗透控制释放剂型中的药物组合物可以进一步包含本文所述的其他常规赋形剂或载体,以促进配制品的性能或加工。

[0251] 这些渗透控制释放剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术来制备。参见,例如,雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),见上文;Santus和Baker,控制释放杂志(J.Controlled Release),1995,35,1-21;Verma等人,药物开发和工业制药(Drug Dev.Ind.Pharm.),2000,26,695-708;Verma等人,控制释放杂志(J.Controlled Release),2002,79,7-27。

[0252] 在某些实施例中,本文提供的药物组合物被配制成AMT控制释放剂型,其包含不对称渗透膜,该膜包被包含一或多种活性成分和其他药学上可接受的赋形剂或载体的核心。参见,例如美国专利号5,612,059和WO 2002/17918。AMT控制释放剂型可以根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备,包括直接压制、干法制粒、湿法制粒和浸涂法。

[0253] 在某些实施例中,本文提供的药物组合物被配制成ESC控制释放剂型,其包含不对称渗透膜,该膜包被包含一或多种活性成分、羟基乙基纤维素和其他药学上可接受的赋形剂或载体的核心。

[0254] 3.多颗粒控制释放装置

[0255] 本文提供的改良释放剂型的药物组合物可以被制成多颗粒控制释放装置,其包含直径在约10 $\mu$ m至约3mm、约50 $\mu$ m至约2.5mm或约100 $\mu$ m至约1mm范围内的多种粒子、颗粒或小丸。此类多颗粒可以通过本领域技术人员已知的方法制备,包括湿法制粒和干法制粒、挤出/滚圆、辊压、熔融-凝固和通过喷涂种子核心。参见,例如多颗粒口服药物递送(Multiparticulate Oral Drug Delivery);Ghebre-Sellassie编;药物和药物科学(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)65;CRC出版社:1994;和药物制粒技术(Pharmaceutical Pelletization Technology);Ghebre-Sellassie编;药物和药物科学(Drugs and the Pharmaceutical Sciences)37;CRC出版社:1989。

[0256] 本文所述的其他赋形剂或载体可以与药物组合物掺合,以有助于加工和形成多颗粒。所得粒子本身可以构成多颗粒装置,或者可以被各种膜形成材料(诸如肠溶性聚合物、水可膨胀和水溶性聚合物)包被。可以进一步将多颗粒加工成胶囊或片剂。

[0257] 4.靶向递送

[0258] 本文提供的药物组合物还可以被配制成靶向待治疗受试者的特定组织、受体或身体其他区域,包括基于脂质体、重包封红细胞和抗体的递送系统。实例包括但不限于美国专利号6,316,652;6,274,552;6,271,359;6,253,872;6,139,865;6,131,570;6,120,751;6,071,495;6,060,082;6,048,736;6,039,975;6,004,534;5,985,307;5,972,366;5,900,252;5,840,674;5,759,542;和5,709,874中公开的那些。

[0259] 治疗方法

[0260] 在一个实施例中,本文提供治疗、预防或改善受试者的带有EGFR突变的肺癌的一

种或多种症状的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所述化合物,例如,式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0261] 在另一个实施例中,本文提供了治疗、预防或改善受试者的肺癌的一种或多种症状的方法,该方法包括如下步骤:

[0262] (a) 确定来自受试者的样品中EGFR外显子20突变的存在;和

[0263] (b) 如果样品被确定为具有EGFR外显子20突变,则向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药。

[0264] 在某些实施例中,肺癌是局部的。在某些实施例中,肺癌是区域性的。在某些实施例中,肺癌是远端的。在某些实施例中,肺癌是晚期的。在某些实施例中,肺癌是局部晚期的。在某些实施例中,肺癌是不可切除的。在某些实施例中,肺癌是不可手术的。在某些实施例中,肺癌是不可治愈的。在某些实施例中,肺癌是转移性的。在某些实施例中,肺癌是复发性(recurrent)的。在某些实施例中,肺癌是复发性(relapsed)的。在某些实施例中,肺癌是难治性的。在某些实施例中,肺癌是标准疗法难治性的。在某些实施例中,肺癌不能耐受标准疗法。在某些实施例中,肺癌具有耐药性。在某些实施例中,肺癌对化学疗法具有耐药性。在某些实施例中,肺癌对靶向药物疗法具有耐药性。在某些实施例中,肺癌对酪氨酸激酶抑制剂(TKI)具有耐药性。在某些实施例中,肺癌对EGFR抑制剂具有耐药性。在某些实施例中,肺癌对第一代EGFR抑制剂具有耐药性。在某些实施例中,肺癌对第二代EGFR抑制剂具有耐药性。在某些实施例中,肺癌对第三代EGFR抑制剂具有耐药性。在某些实施例中,肺癌对阿法替尼(afatinib)、布里替尼(brigatinib)、达科替尼(dacomitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、艾科替尼(icotinib)或奥希替尼(osimertinib)具有耐药性。

[0265] 在某些实施例中,肺癌是I期。在某些实施例中,肺癌是IA1、IA2、IA3或IB期。在某些实施例中,肺癌是II期。在某些实施例中,肺癌是IIA或IIB期。在某些实施例中,肺癌是III期。在某些实施例中,肺癌是IIIA、IIB或IIIC期。在某些实施例中,肺癌是IV期。在某些实施例中,肺癌是IVA或IVB期。在某些实施例中,肺癌是II、III或IV期。在某些实施例中,肺癌是III或IV期。

[0266] 在某些实施例中,肺癌是小细胞肺癌。在某些实施例中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。在某些实施例中,肺癌是鳞状细胞癌、腺癌或大细胞癌。

[0267] 在某些实施例中,NSCLC是局部的。在某些实施例中,NSCLC是区域性的。在某些实施例中,NSCLC是远端的。在某些实施例中,NSCLC是晚期的。在某些实施例中,NSCLC是局部晚期的。在某些实施例中,NSCLC是不可切除的。在某些实施例中,NSCLC是不可手术的。在某些实施例中,NSCLC是不可治愈的。在某些实施例中,NSCLC是转移性的。在某些实施例中,NSCLC是复发性(recurrent)的。在某些实施例中,NSCLC是复发性(relapsed)的。在某些实施例中,NSCLC是难治性的。在某些实施例中,NSCLC是标准疗法难治性的。在某些实施例中,NSCLC不能耐受标准疗法。在某些实施例中,NSCLC具有耐药性。在某些实施例中,NSCLC对化

学疗法具有耐药性。在某些实施例中,NSCLC对靶向药物疗法具有耐药性。在某些实施例中,NSCLC对TKI具有耐药性。在某些实施例中,NSCLC对EGFR抑制剂具有耐药性。在某些实施例中,NSCLC对第一代EGFR抑制剂具有耐药性。在某些实施例中,NSCLC对第二代EGFR抑制剂具有耐药性。在某些实施例中,NSCLC对第三代EGFR抑制剂具有耐药性。在某些实施例中,NSCLC对阿法替尼、布里替尼、达科替尼、埃罗替尼、吉非替尼、艾科替尼或奥希替尼具有耐药性。

[0268] 在某些实施例中,NSCLC是I期。在某些实施例中,NSCLC是IA1、IA2、IA3或IB期。在某些实施例中,NSCLC是II期。在某些实施例中,NSCLC是IIA或IIB期。在某些实施例中,NSCLC是III期。在某些实施例中,NSCLC是IIIA、IIB或IIIC期。在某些实施例中,NSCLC是IV期。在某些实施例中,NSCLC是IVA或IVB期。在某些实施例中,NSCLC是II、III或IV期。在某些实施例中,NSCLC是III或IV期。

[0269] 在某些实施例中,NSCLC含有EGFR突变。在某些实施例中,NSCLC在外显子18中含有EGFR突变。在某些实施例中,NSCLC在外显子18中含有EGFR点突变。在某些实施例中,NSCLC在外显子18中含有G719X。在某些实施例中,NSCLC含有G719S。在某些实施例中,NSCLC含有EGFR外显子18缺失。在某些实施例中,NSCLC含有EGFR外显子18插入。

[0270] 在某些实施例中,NSCLC在外显子19中含有EGFR突变。在某些实施例中,NSCLC在外显子19中含有EGFR点突变。在某些实施例中,NSCLC含有EGFR外显子19缺失。在某些实施例中,NSCLC含有EGFR外显子19插入。

[0271] 在某些实施例中,NSCLC在外显子20中含有EGFR突变。在某些实施例中,NSCLC在外显子20中含有EGFR点突变。在某些实施例中,NSCLC含有S768I。在某些实施例中,NSCLC含有T790M。在某些实施例中,NSCLC含有S768I、V769L、H773Y、V774M、R776H或R776C。在某些实施例中,NSCLC含有EGFR外显子20缺失。

[0272] 在某些实施例中,NSCLC含有EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有具有一个氨基酸的EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有具有2个氨基酸的EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有具有3个氨基酸的EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有具有4个氨基酸的EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有具有5个氨基酸的EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有具有6个氨基酸的EGFR外显子20插入。在某些实施例中,NSCLC在D761与C775之间含有具有7个氨基酸的EGFR外显子20插入。

[0273] 在某些实施例中,NSCLC含有D761\_E762insX的EGFR外显子20插入,其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入,所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中,NSCLC含有A763\_Y764insX的EGFR外显子20插入,其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入,所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中,NSCLC含有Y764\_V765insX的EGFR外显子20插入,其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入,所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中,NSCLC含有V765\_M766insX的EGFR外显子20插入,其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入,所述氨基酸各自独立地

选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中, NSCLC含有A767\_S768insX的EGFR外显子20插入, 其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入, 所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中, NSCLC含有S768\_V769insX的EGFR外显子20插入, 其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入, 所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中, NSCLC含有V769\_D770insX的EGFR外显子20插入, 其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入, 所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中, NSCLC含有D770\_N771insX的EGFR外显子20插入, 其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入, 所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中, NSCLC含有N771\_P772insX的EGFR外显子20插入, 其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入, 所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中, NSCLC含有P772\_H773insX的EGFR外显子20插入, 其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入, 所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中, NSCLC含有H773\_V774insX的EGFR外显子20插入, 其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入, 所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。在某些实施例中, NSCLC含有V774\_C775insX的EGFR外显子20插入, 其中X是具有1、2、3、4、5、6或7个氨基酸的插入, 所述氨基酸各自独立地选自二十种天然氨基酸。

[0274] 在某些实施例中, NSCLC含有以下的EGFR外显子20插入: A763\_Y764insFQEA、A763\_Y764insLQEA、A767\_S768insASV、A767\_S768insTLA、S768\_D770dup、V769\_D770insGE、V769\_D770insASV、V769\_D770insGSV、V769\_D770insGVV、V769\_D770insMASVD、D770\_N771insG、D770\_N771insY、D770\_N771insGV、D770\_N771insGT、D770\_N771insNPG、D770\_N771insSVD、D770\_N771delinsGY、N771dup、N771\_P772insH、N771\_P772insN、N771\_P772insHH、N771\_P772insSVDNR、N771delinsFH、N771delinsGY、N771\_H773dup、P772\_H773insNP、P772\_H773insDNP、P772\_H773insNPH、H773\_V774insAH、H773\_V774insH、H773\_V774insY、H773\_V774insAH、H773\_V774insPH、H773\_V774insNPH或V774\_C775insHV。在某些实施例中, NSCLC含有A763\_Y764insFQEA、A767\_S768insASV、S768\_D770dup、V769\_D770insASV、D770\_N771insNPG、D770\_N771insSVD、D770\_N771delinsGY、D770\_N771delinsFH、N771\_P772delinsFH、N771\_H773dup或H773\_V774insNPH。在某些实施例中, NSCLC含有A763\_Y764insFQEA、V769\_D770insGE、V769\_D770insASV、D770\_N771insNPG、D770\_N771insSVD或H773\_V774insNPH。在某些实施例中, NSCLC含有A763\_Y764insFQEA。在某些实施例中, NSCLC含有V769\_D770insGE。在某些实施例中, NSCLC含有V769\_D770insASV。在某些实施例中, NSCLC含有D770\_N771insNPG。在某些实施例中, NSCLC含有D770\_N771insSVD。在某些实施例中, NSCLC含有H773\_V774insNPH。

[0275] 如本文所用, EGFR突变根据Dunnen和Antonarakis, 人突变 (Hum. Mutat.) 2000, 15, 7-12命名, 其全部公开内容通过引用并入本文中。例如, S768\_D770dup表示从残基S768到D770的氨基酸序列重复; D770\_N771delinsGY表示残基D770和N771缺失以及在相同位置插入GY; 并且A763\_Y764insFQEA表示在残基A763与Y764之间插入FQEA。

[0276] 在某些实施例中, NSCLC在外显子21中含有EGFR突变。在某些实施例中, NSCLC在外显子21中含有EGFR点突变。在某些实施例中, NSCLC在外显子21中含有L858R。在某些实施例中, NSCLC在外显子21中含有L861Q。在某些实施例中, NSCLC含有EGFR外显子21缺失。在某些实施例中, NSCLC含有EGFR外显子21插入。

[0277] 在某些实施例中, NSCLC在外显子22中含有EGFR突变。在某些实施例中, NSCLC在外显子22中含有EGFR点突变。在某些实施例中, NSCLC含有EGFR外显子22缺失。在某些实施例中, NSCLC含有EGFR外显子22插入。

[0278] 在某些实施例中, 样品是体液。在某些实施例中, 样品是组织。在某些实施例中, 样品是肺癌样本。在某些实施例中, 样品是活检样品。在某些实施例中, 样品是肺癌活检样品。

[0279] 在某些实施例中, EGFR突变通过核酸测序来确定。在某些实施例中, 使用片段分析确定EGFR突变。在某些实施例中, 通过桑格测序(Sanger sequencing)确定EGFR突变。在某些实施例中, 使用Naidoo等人, 癌症(Cancer) 2015, 121, 3212-20中描述的方法检测EGFR突变, 其全部公开内容通过引用并入本文中。

[0280] 在某些实施例中, 受试者未经治疗, 即未接受肺癌治疗。在某些实施例中, 受试者进行了肺癌治疗。在某些实施例中, 受试者的先前疗法失败。在某些实施例中, 受试者的超过一次先前疗法失败。

[0281] 在某些实施例中, 受试者是哺乳动物。在某些实施例中, 受试者是人。在某些实施例中, 受试者是成人。在某些实施例中, 受试者是小儿。

[0282] 本文提供的方法涵盖治疗受试者, 而不管患者的年龄, 尽管一些疾病在某些年龄组中更常见。

[0283] 在某些实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约0.1至约100mg/kg、每天约0.2至约50mg/kg、每天约0.5至约20mg/kg或每天约1至约10mg/kg范围内。在一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约0.1至约100mg/kg范围内。在另一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约0.2至约50mg/kg范围内。在又一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约0.5至约20mg/kg范围内。在又一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约1至约10mg/kg范围内。在仍另一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A22的治疗有效量是每天约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1、约2、约3、约4、约5、约7、约8、约9或约10mg/kg。

[0284] 在某些实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约10至约1,000mg、每天约20至约500mg或每天约50至约200mg范围内。在一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约10至约1,000mg范围内。在另一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约20至约500mg范围内。在又一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量在每天约50至约200mg范围内。在仍另一个实施例中, 本文所述化合物例如化合物A13的治疗有效量是每天约50、约100、约150、约200、约250、约300、约350、约400、约450或约500mg。

[0285] 应理解, 本文所述化合物的施用剂量也可以用不同于每天的mg/kg的单位表示。例如, 肠胃外施用的剂量可以表示为每天mg/m<sup>2</sup>。本领域普通技术人员可容易地知道如何根据受试者的给定身高或体重或者两者将剂量从每天mg/kg转化为每天mg/m<sup>2</sup>。例如, 对于65kg的人而言, 每天1mg/m<sup>2</sup>的剂量大约等于每天58mg/kg。

[0286] 根据待治疗的疾病和受试者的状况, 本文所述的化合物可以通过口服、肠胃外(例如, 肌肉内、腹膜内、静脉内、CIV、脑池内注射或输注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、经阴道、经直肠、舌下或局部(例如, 透皮或局部)施用途径来施用。

[0287] 在一个实施例中,口服施用本文所述的化合物,例如化合物A13。在另一个实施例中,肠胃外施用本文所述的化合物,例如化合物A13。在又一个实施例中,静脉内施用本文所述的化合物,例如化合物A13。在另一个实施例中,肌肉内施用本文所述的化合物,例如化合物A13。在又一个实施例中,皮下施用本文所述的化合物,例如化合物A13。在仍另一个实施例中,局部施用本文所述的化合物,例如化合物A13。

[0288] 本文所述的化合物,例如化合物A13,可以以单次剂量,诸如单次团注,或者口服片剂或丸剂递送;或随时间递送,诸如随时间连续输注或随时间以分次团注剂量递送。必要时,可重复施用本文所述的化合物,例如化合物A13,例如,直至受试者经历稳定的疾病或衰退,或直至受试者经历疾病进展或不可接受的毒性。通过本领域已知的方法确定疾病是否稳定,诸如评价受试者的症状、身体检查、使用X射线、CAT、PET或MRI扫描成像的癌症可视化以及其他普遍接受的评价方式。

[0289] 本文所述的化合物例如化合物A13可以每天施用一次(QD),或者分成多次日剂量,诸如每天两次(BID)和每天三次(TID)。另外,施用可以是连续的,即每天施用,或间歇施用。如本文所用的术语“间歇”或“间歇地”旨在意谓以规则或不规则的间隔停止和开始。例如,本文所述化合物例如化合物A13的间歇施用是每周施用一至六天、周期性施用(例如连续二至四周每天施用,然后最多休息一周的时间不施用)或隔天施用。

[0290] 然而,应理解,任何特定受试者的特定剂量水平和给药频率可以变化,并且取决于各种因素,包括所用特定化合物例如化合物A13的活性、化合物的代谢稳定性和作用长度、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用方式和时间、排泄速率、药物组合、特定病状的严重性和接受疗法的宿主。

[0291] 在某些实施例中,向待治疗的受试者周期性施用本文所述的化合物,例如化合物A13。周期疗法包括施用化合物一段时间,然后休息一段时间,并重复此种顺序施用。周期疗法可以减少对一种或多种疗法的耐药性的发展,避免或减少其中这些疗法之一的副作用,和/或改进治疗功效。

[0292] 因此,在一个实施例中,施用本文所述的化合物例如化合物A13约一周、约两周、约三周、约四周、约五周、约六周、约八周或约十周的周期,其中休息时间段为约1天至约四周。在一个实施例中,施用本文所述的化合物例如化合物A13三周、四周、五周或六周的周期,其中休息时间段为1、3、5、7、9、12或14天。在某些实施例中,休息时间段是7天。在某些实施例中,休息时间段是14天。在某些实施例中,休息时间段是足以进行骨髓恢复的时间段。给药周期的频率、数量和长度可以增加或减少。

[0293] 在一个实施例中,在28天的周期中施用本文所述的化合物例如化合物A13三周,其中休息时间段是7天。在一个实施例中,在具有7天休息时间段的28天周期中,一周中每天施用本文所述的化合物,例如化合物A13。

[0294] 在某些实施例中,受试者用本文所述的化合物例如化合物A13治疗约1至约50、约2至约20、约2至10或约4至约8个周期。在某些实施例中,用本文所述的化合物例如化合物A13治疗受试者约1至约50个周期。在某些实施例中,用本文所述的化合物例如化合物A13治疗受试者约2至约20个周期。在某些实施例中,用本文所述的化合物例如化合物A13治疗受试者约2至10个周期。在某些实施例中,用本文所述的化合物例如化合物A13治疗受试者约4至约8个周期。

[0295] 在一个实施例中,本文提供了抑制肺癌细胞生长的方法,该方法包括使细胞与有效量的本文所述化合物,例如式(I)化合物或其对映异构体、对映异构体的混合物、非对映异构体、两种或更多种非对映异构体的混合物、互变异构体、两种或更多种互变异构体的混合物或同位素变体;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物或前药接触。

[0296] 本公开内容将通过以下非限制性实例进一步理解。

[0297] 实例

[0298] 如本文所用,在这些方法、流程和实例中使用的符号和惯例,无论是否具体定义了特定的缩写,都与当代科学文献中使用的符号和惯例一致,例如《美国化学学会杂志(Journal of the American Chemical Society)》、《药物化学杂志(Journal of Medicinal Chemistry)》或《生物化学杂志(Journal of Biological Chemistry)》。具体但不限制地,以下缩写可以用于实例和整个说明书中:mg(毫克);mL(毫升); $\mu$ L(微升);h(小时);和min(分钟)。

[0299] 实例1

[0300] 化合物A13对EGFR突变体的抑制活性

[0301] 使用HTFR KINEASE-TK试剂盒(希思公司(Cisbio))根据制造商的方案测试了化合物A13对如下EGFR突变体的作用:(i)三个外显子20插入突变体:V769\_D770insGE、D770\_N771insNPG和A763\_Y764insFQEA;和(ii)一个点突变突变体:L861Q。测定的 $IC_{50}$ 值如表1中所总结。

[0302] 表1.对EGFR突变体的抑制活性

突变体	$IC_{50}$
L861Q	0.36nM
A763_Y764insFQEA	0.73nM
V769_D770insGE	0.62nM
D770_N771insNPG	0.42nM

[0304] 实例2

[0305] 化合物A13对Ba/F3细胞中的EGFR突变体的抑制活性

[0306] 使用CELLTITER-GLO发光细胞活力测定(普洛麦格公司(Promega))根据制造商的方案在Ba/F3细胞系中测试了化合物A13和奥希替尼对如下EGFR突变体的作用:(i)两个点突变突变体:G719S和L861Q;和(ii)四个外显子20插入突变体:A763\_Y764insFQEA、V769\_D770insASV、D770\_N771insSVD和H773\_V774insNPH。测定的 $IC_{50}$ 值如表2中所总结。

[0307] 实例3

[0308] 化合物A13在肺癌异种移植小鼠模型中的抗肿瘤活性

[0309] 使用雌性Balb/c裸小鼠在皮下LU0387肺癌PDX模型中评价单一药剂形式的化合物A13的肺癌治疗。收集来自储备小鼠(stock mouse)的肿瘤碎片以用于接种到小鼠中。在每只小鼠的右后侧腹皮下接种PDX模型LU0387肿瘤碎片(直径2-3mm)以用于发展肿瘤。

[0310] 表2.对EGFR突变体的抑制活性

突变体	IC <sub>50</sub>	
	A13	奥希替尼
G719S	2 nM	32 nM
L861Q	5 nM	22 nM
A763_Y764insFQEA	4 nM	15 nM
V769_D770insASV	73 nM	143 nM
D770_N771insSVD	29 nM	98 nM
H773_V774insNPH	62 nM	224 nM

[0312] 当平均肿瘤尺寸达到大约 $517.37\text{mm}^3$ 时,开始随机分组。将二十四只小鼠随机分配到8个研究组,每组3只小鼠。随机分组之日被指定为第0天。

[0313] 肿瘤接种后,每天检查小鼠的发病率和死亡率。检查小鼠的肿瘤生长和治疗对行为的任何影响,诸如活动能力、食物和水的消耗、体重增加/减少、眼睛/毛发变得粗糙以及任何异常。详细记录单独的每只小鼠的死亡率和观察到的临床病征。

[0314] 随机分组后,使用测径器每周测量两次肿瘤体积(TV),并使用下式计算体积: $V = (L \times W \times W) / 2$ ,其中V为肿瘤体积,L为肿瘤长度(最长的肿瘤尺寸),并且W为肿瘤宽度(垂直于L的最长肿瘤尺寸)。

[0315] 以20、40和80mg/kg口服施用化合物A13(苯甲酸盐形式,于pH 4.0的柠檬酸盐/磷酸盐缓冲液中),每天一次,持续21天。结果如表3中所总结,其中RTV表示相对肿瘤体积。

[0316] 与媒介剂对照相比,以40和80mg/kg剂量施用的化合物A13展现出显著的抗肿瘤活性,TGI(肿瘤生长抑制)值分别为61% ( $P=0.016$ ,与媒介剂对照相比)和107% ( $P<0.001$ ,与媒介剂对照相比)。在第21天,用80mg/kg的化合物A13处理的小鼠的肿瘤体积为 $36\text{mm}^3$ ,其小于第0天的 $86\text{mm}^3$ 。化合物A13也具有好的耐受性。

[0317] 表3. 化合物A13对肿瘤体积的影响

化合物 A13	第0天的 TV( $\text{mm}^3$ )	第21天的 TV( $\text{mm}^3$ )	RTV
0 (媒介剂)	$84 \pm 6$	$802 \pm 213$	$718 \pm 207$
20 mg/kg	$86 \pm 6$	$602 \pm 67$	$517 \pm 61$
40 mg/kg	$89 \pm 6$	$370 \pm 31$	281
80 mg/kg	$86 \pm 6$	$36 \pm 9$	$-40 \pm 3$

[0319] 使用相同的异种移植小鼠模型测定单次口服剂量为80mg/kg的化合物A13的药代动力学(PK)参数。对于每只小鼠,在给药后0、1、2、4、8、16和24h收集血液样品。测定的PK参数如表4中所总结。

[0320] 表4. 化合物A13在Ba1b/c小鼠中的药代动力学

[0321]	$AUC_{0-t}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{h}$ )	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (h)	$V_z$ ( $\text{L} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	$CL_z$ ( $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )
	$3601 \pm 273$	$1381 \pm 432$	$1.7 \pm 0.6$	$52 \pm 17$	$21.2 \pm 1.8$

[0322] 实例4

[0323] 阶段I. 评价化合物A13在患有局部晚期或转移性非小细胞肺癌的受试者中的安全性、耐受性、药代动力学和功效

[0324] 这是一项开放标签、单组、非随机、剂量递增/延长研究, 评价苯甲酸盐形式的N-(2-((2-(二甲基氨基)乙基)(甲基氨基)-4-甲氧基-5-((4-(8-甲基咪唑并[1,2-a]-吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺A13在患有局部晚期或转移性非小细胞肺癌(NSCLC)的人受试者中的安全性、耐受性和药代动力学(PK)以及功效。这项研究分两个阶段进行: 阶段Ia和阶段Ib。

[0325] 阶段Ia为剂量递增阶段, 评价口服施用的化合物A13在患有具有EGFR T790M的局部晚期或转移性NSCLC的受试者中的安全性和耐受性, 并确定其剂量限制毒性(DLT)和最大耐受剂量(MTD)。剂量递增根据3+3设计进行。十五至三十名受试者参加了阶段Ia。每个治疗周期为28天(4周)。

[0326] 在阶段Ia中, 每个受试者从每天50mg开始, 逐渐递增至每天100、150、200和250mg。在确认受试者在每天服用50mg的起始剂量后七天没有经历DLT后, 受试者服用后续剂量以完成28天的治疗周期。在相同剂量水平下, 下一名受试者直到相同剂量水平的最后一名受试者开始服用第二种剂量前不能开始服用化合物A13。在递增至下一个剂量水平之前, 至少三名受试者已经至少服用过一次当前剂量水平, 并已经进行了安全性评价。如果三名受试者之一在某个剂量水平下经历DLT, 则再将三名受试者添加至该剂量水平, 因此对于该剂量水平, 总共有6名受试者。如果额外的三名受试者没有经历DLT, 则将剂量继续递增。如果额外的三名受试者中的一名或多名经历DLT, 则停止剂量递增。如果三名受试者中有两名在某个剂量水平下经历DLT, 则停止剂量递增。

[0327] 阶段Ib为剂量放大阶段, 评价化合物A13在患有具有EGFR T790M、ex20ins或不常见的突变(G719X、S768I或L861Q)的局部晚期或转移性NSCLC的受试者中的功效。阶段Ib中的剂量水平如表5中所总结。七十六至一百一十一名受试者参加。每个治疗周期为28天(4周)。每个受试者每天在餐前服用一剂。

[0328] 本研究符合条件的受试者年龄 $\geq 18$ 岁, 其患有不适于手术或放射疗法的局部晚期NSCLC或转移性NSCLC。对于剂量递增阶段, 符合条件的受试者年龄为18-65岁; ECOG为0-1; 并且在用第一代或第二代EGFR-TKI(例如, 埃罗替尼或吉非替尼)治疗后带有EGFR T790M。对于剂量放大阶段, 符合条件的受试者年龄为18-75岁; ECOG为0-2; 并且在用第一代或第二代EGFR-TKI(例如, 埃罗替尼或吉非替尼)治疗后带有EGFR T790M, 带有EGFR ex20ins(治疗或未治疗)或不常见的EGFR突变(G719X、S768I或L861Q)(治疗或未治疗)。

[0329] 符合条件的受试者的其他入选标准包括(i)中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 1500$ 个细胞/微升; (ii)血小板计数 $\geq 90,000$ 个/微升; (iii)血红蛋白(HGB) $\geq 90\text{g/L}$ ; (iv)国际标准化比率(INR) $\leq 1.5 \times$ 正常上限(ULN); (v)血清AST和血清ALT $\leq 2.5 \times$ ULN, TBIL $\leq 1.5 \times$ ULN; (vi)血清肌酐 $\leq 1.5 \times$ ULN或肌酐清除率 $\geq 50\text{mL/min}$ (根据Cockcroft和Gault); 并且LVEF $\leq 50\%$ 。

[0330] 表5.阶段Ib中的剂量水平

群组	受试者	剂量水平	受试者的数量
1	带有 EGFR T790M 的 NSCLC 受试者, 先前用 EGFR-TKI 治疗过	50 mg	6
2	带有 EGFR T790M 的 NSCLC 受试者, 先前用 EGFR-TKI 治疗过	100 mg	10-15
3	带有 EGFR T790M 的 NSCLC 受试者, 先前用	150 mg	10-15

群组	受试者	剂量水平	受试者的数量
	EGFR-TKI 治疗过		
4	带有 EGFR ex20ins 的 NSCLC 受试者, 先前用 EGFR-TKI 治疗过	150 mg	10-15
5	带有 EGFR ex20ins 的 NSCLC 受试者, 先前用 EGFR-TKI 治疗过	200 mg	10-15
6	带有 EGFR ex20ins 的 NSCLC 受试者, 先前未用 EGFR-TKI 治疗过	200 mg	10-15
7	带有不常见的 EGFR 突变 (G719X、S768I 或 L861Q) 的 NSCLC 受试者, 先前用 EGFR-TKI 治疗过	150 mg	10-15
8	带有不常见的 EGFR 突变 (G719X、S768I 或 L861Q) 的 NSCLC 受试者, 先前用 EGFR-TKI 治疗过	200 mg	10-15

[0333] 化合物A13的安全性通过以下评价: (i) DLT; (ii) 治疗中出现的不良事件 (TEAE); (iii) 临床实验室测试 (血常规、血液生化、尿常规和凝血); (iv) 身体检查; (v) 生命体征 (血压、脉搏、呼吸速率、体温和体重); 和 (vi) 心电图检查。

[0334] 化合物A13的初步功效通过以下评价: (i) 客观反应率 (ORR; 完全缓解 (CR)+部分缓解 (PR)); (ii) 疾病控制率 (DCR; CR+PR+疾病稳定); (iii) 反应的持续时间 (DOR); (iv) 无进展生存期 (PFS); 和 (vi) 总生存期 (OS)。

[0335] 测定化合物A13的PK参数, 包括 $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、AUC和 $t_{1/2}$ 。

[0336] 提供上述实例是为了向本领域普通技术人员提供如何进行和使用所要求保护的实施例的完整公开内容和描述, 而不是为了限制本文公开的内容的范围。对本领域技术人员来说显而易见的修改旨在属于以下权利要求的范围内。本说明书中引用的所有出版物、

专利和专利申请都通过引用的方式并入本文中,就如同每个此种出版物、专利或专利申请都被具体且单独地指示通过引用的方式并入本文中一样。