



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112574208 A

(43) 申请公布日 2021.03.30

(21) 申请号 202011009604.4

A61P 35/00 (2006.01)

(22) 申请日 2020.09.23

(66) 本国优先权数据

201910935996.8 2019.09.29 CN

(71) 申请人 深圳市塔吉瑞生物医药有限公司

地址 518057 广东省深圳市南山区科技园  
中区科苑路15号科兴科学园A栋1单元  
301单位

(72) 发明人 王义汉 邢青峰 艾义新

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 邹宗亮 牟科

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

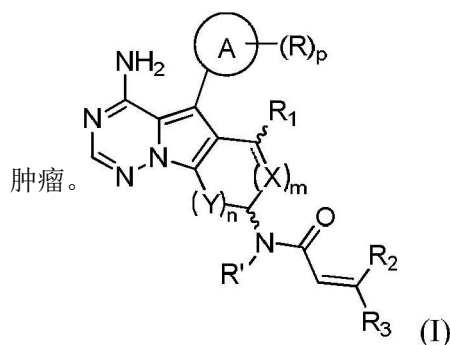
权利要求书10页 说明书51页

(54) 发明名称

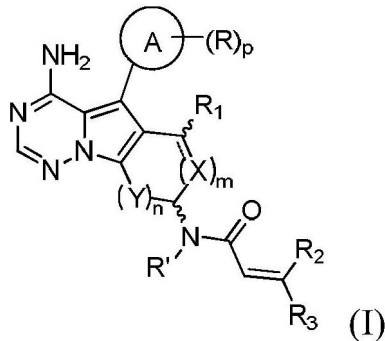
取代的稠合三环衍生物及其组合物及用途

(57) 摘要

本发明提供了一种取代的稠合三环衍生物及包含该化合物的组合物及其用途,所述的取代的稠合三环衍生物为式(I)所示化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。本发明化合物和组合物可用于治疗和/或预防突变的EGFR激酶介导的肿瘤,以及野生的和/或突变的HER2激酶介导的



1. 式 (I) 化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



其中,

环A选自C<sub>6-14</sub>芳基或5至10元杂芳基;

R各自独立地选自H、D、卤素、-OH、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基;

p选自0、1、2、3、4或5;

R<sub>1</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;

R<sub>2</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代; 或者R<sub>2</sub>与所连接的双键一起形成叁键;

R<sub>3</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;

R' 选自H、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基, 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;

X为C (R<sub>4</sub>) (R<sub>4</sub>') ;

Y为C (R<sub>5</sub>) (R<sub>5</sub>') ;

≡表示单键或双键;

~表示R或S的立体构型;

当≡表示双键时, X为C (R<sub>4</sub>) ;

m为0、1或2;

n为1、2或3;

当m为0时, R<sub>1</sub>所连接的碳原子与酰胺N原子所连接的碳原子直接形成化学键;

R<sub>4</sub>和R<sub>4</sub>' 各自独立地选自H、D、卤素、-CN或C<sub>1-6</sub>烷基; 或者R<sub>4</sub>和R<sub>4</sub>' 与它们所连接的碳原子形成羰基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基; 其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;

R<sub>5</sub>和R<sub>5</sub>' 各自独立地选自H、D、卤素、-CN或C<sub>1-6</sub>烷基; 或者R<sub>5</sub>和R<sub>5</sub>' 与它们所连接的碳原子

形成羰基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基；其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基；或者R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

条件是，当 $\text{---}=\text{---}$ 表示单键且m为1时，R<sub>1</sub>不为H。

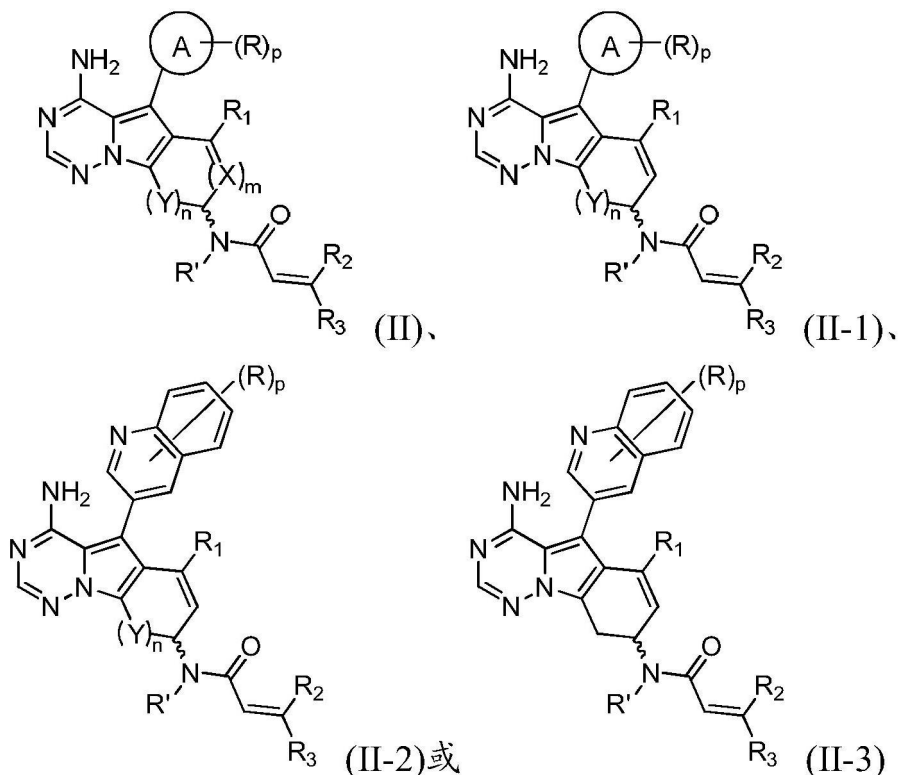
2. 根据权利要求1所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，环A选自任选地被p个R基团取代的萘基、喹啉基或异喹啉基。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基，优选为甲基。

4. 根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其中，R<sub>3</sub>选自H、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基可任选地被一个-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基团取代；

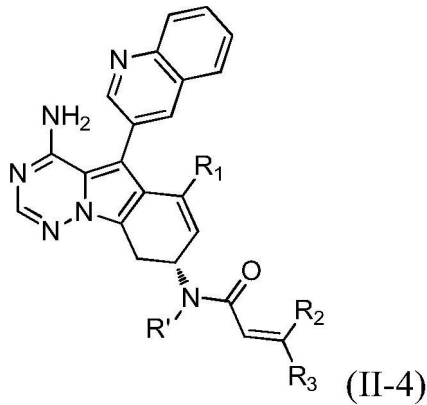
其中，R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地选自H或C<sub>1-6</sub>烷基；或者R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素或-OH基团取代。

5. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为以下通式的化合物：



其中，各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义。

6. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为以下通式的化合物：



其中,各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义;

优选地,

$R_1$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R_2$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;或者 $R_2$ 与所连接的双键一起形成叁键;

$R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基;或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基;

优选地,

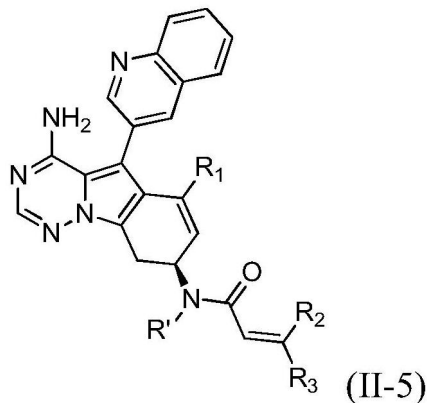
$R_1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基,优选为甲基;

$R'$ 为H;

$R_2$ 为H;

$R_3$ 为H。

7. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:



其中,各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义;

优选地，

$R_1$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基，其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

$R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基，其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；优选地， $R'$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基，其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

$R_2$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基，其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；或者 $R_2$ 与所连接的双键一起形成叁键；

$R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基，其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

$R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基；或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；

优选地，

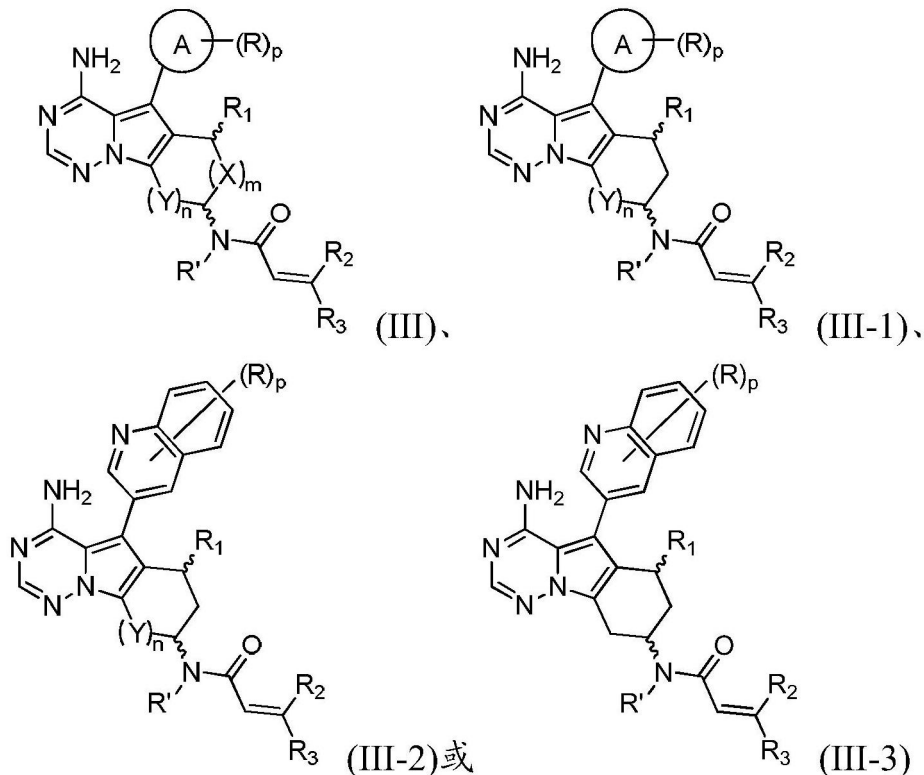
$R_1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基，优选为甲基；

$R'$ 为H；或者 $R'$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基；

$R_2$ 为H；

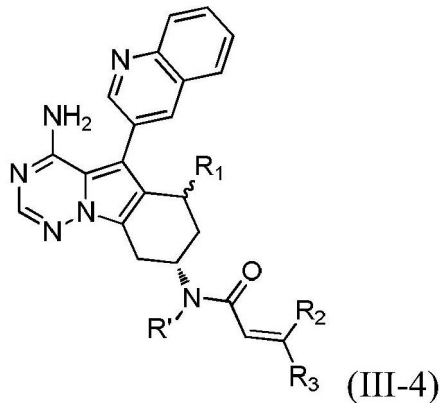
$R_3$ 为H。

8. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为以下通式的化合物：



其中，各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义。

9. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:



其中,各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义;

优选地,

$R_1$ 选自D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;优选地, $R_1$ 为S构型;优选地, $R_1$ 为R构型;

$R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R_2$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;或者 $R_2$ 与所连接的双键一起形成叁键;

$R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基;或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基;

优选地,

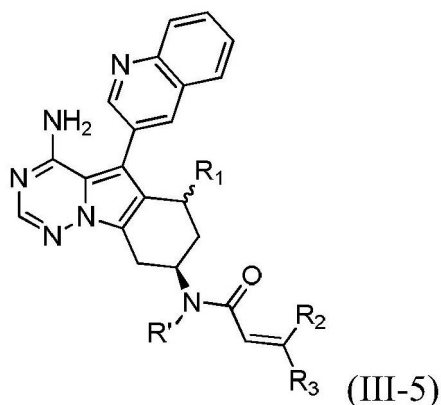
$R_1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基,优选为甲基;优选地, $R_1$ 为S构型;优选地, $R_1$ 为R构型;

$R'$ 为H;

$R_2$ 为H;

$R_3$ 为H。

10. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:



其中,各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义;

优选地,

$R_1$ 选自D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;优选地, $R'$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R_2$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;或者 $R_2$ 与所连接的双键一起形成叁键;

$R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基;或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基;

优选地,

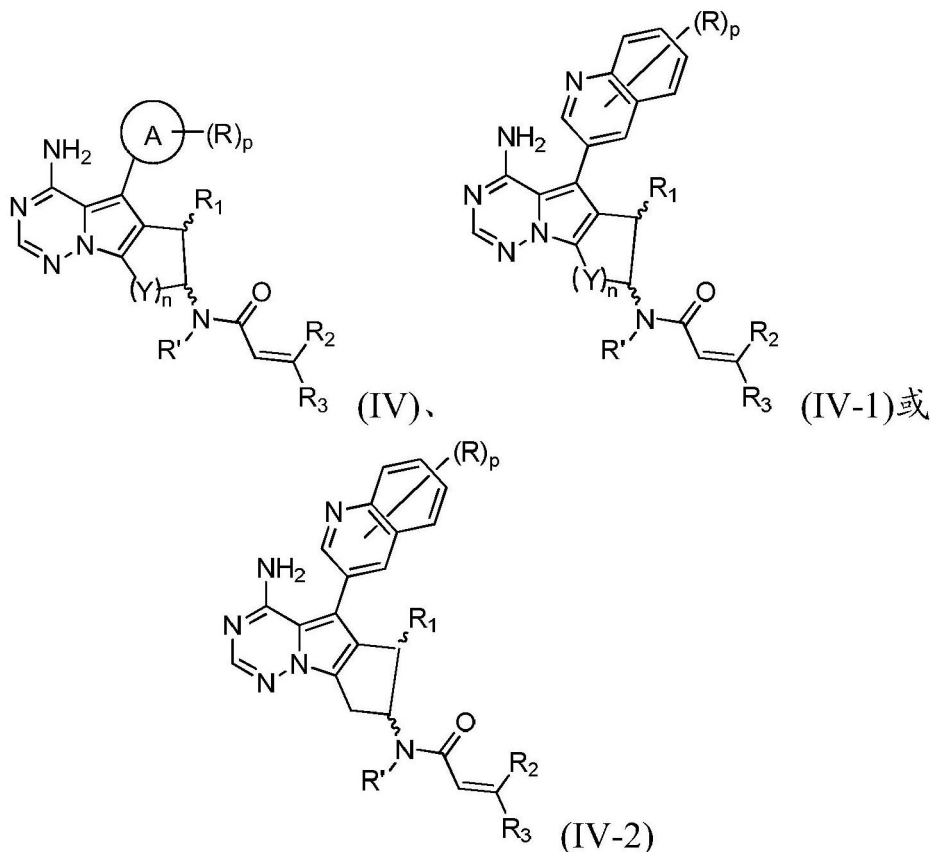
$R_1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基,优选为甲基;

$R'$ 为H;或者 $R'$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基;

$R_2$ 为H;

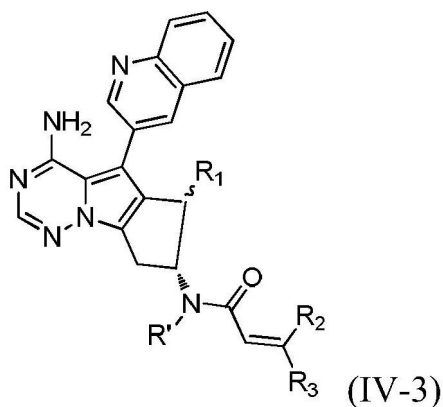
$R_3$ 为H。

11. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:



其中,各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义。

12. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:



其中,各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义;

优选地,

$R_1$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

$R_2$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;或者 $R_2$ 与所连接的双键一起形成叁键;

$R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环



烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基；或者R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；

优选地，

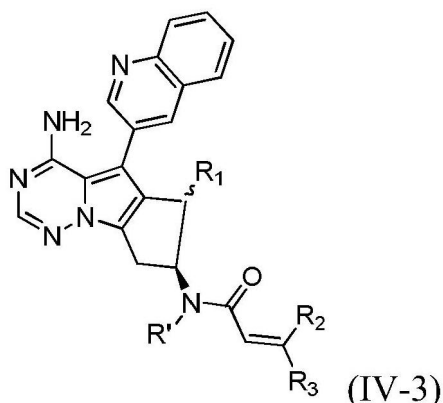
R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基，优选为甲基；

R' 为H；

R<sub>2</sub>为H；

R<sub>3</sub>为H。

13. 根据权利要求1-4中任一项所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为以下通式的化合物：



其中，各基团定义如权利要求1-4中任一项所定义；

优选地，

R<sub>1</sub>选自H、D、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

R' 选自H、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；优选地，R' 选自C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

R<sub>2</sub>选自H、D、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；或者R<sub>2</sub>与所连接的双键一起形成叁键；

R<sub>3</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基；或者R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；

条件是，R<sub>1</sub>不为H；

优选地，

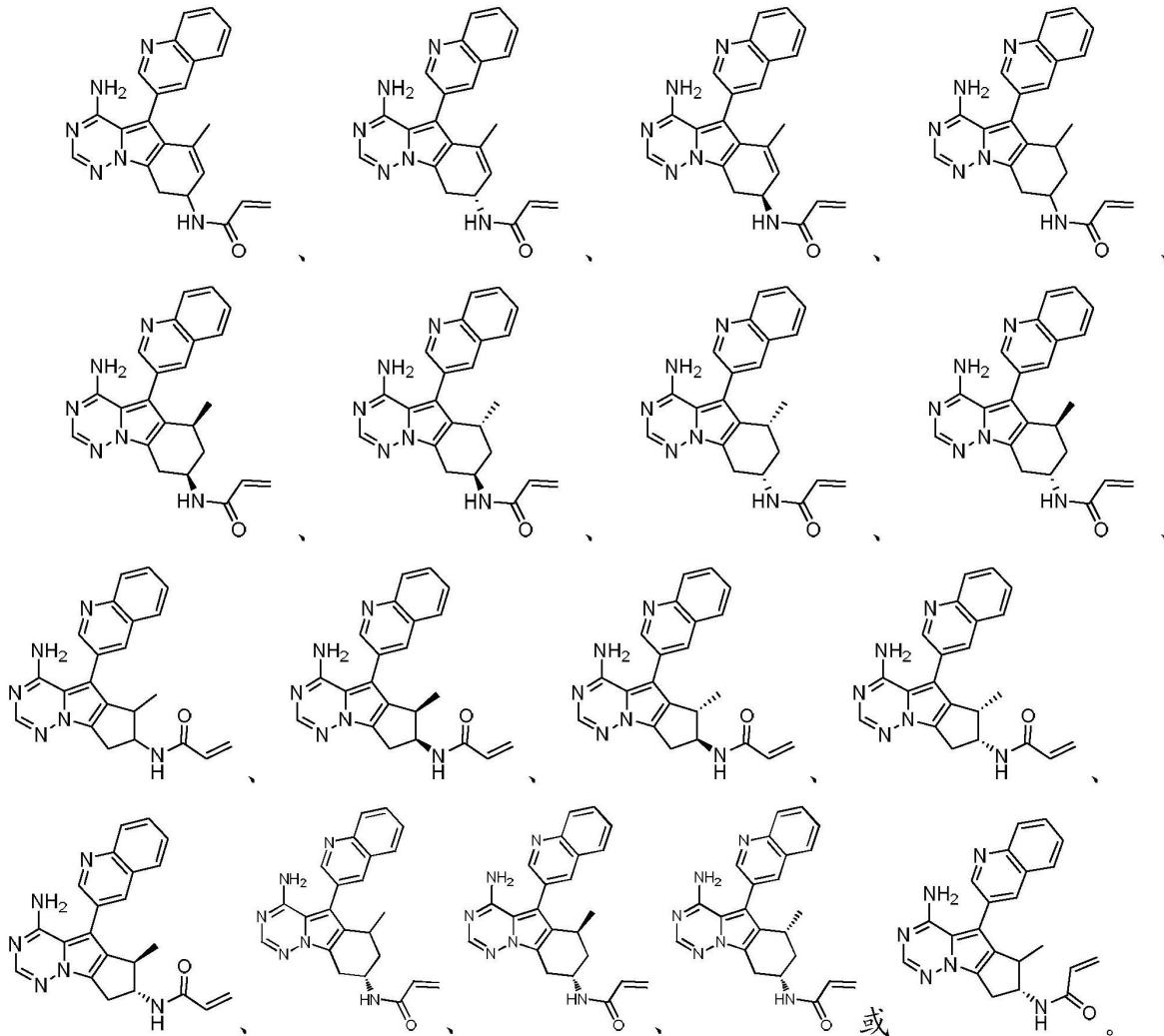
R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基，优选为甲基；

R' 为H；或R' 选自C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基；

R<sub>2</sub>为H;

R<sub>3</sub>为H。

14. 化合物其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,所述化合物选自:



15. 药物组合物,其含有权利要求1-14中任一项的化合物其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,和药学上可接受的赋形剂。

16. 权利要求1-14中任一项的化合物其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或权利要求15的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防突变的EGFR激酶介导的肿瘤的药物中的用途;

优选地,其中,突变的EGFR选自外显子20插入突变型EGFR、外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、外显子19缺失突变型EGFR或L858R突变型EGFR;

优选地,其中,外显子20插入突变选自V769\_D770insASV、D770\_N771insSVD、D770\_N771insG、H773\_V774insNPH或H773\_V774insPH;

优选地,其中,外显子18点突变选自G719A、G719S、G719C、E790K和E790A中的至少一种突变;

优选地,其中,外显子21点突变选自L861Q突变;

优选地,其中,突变的EGFR还同时具有T790M突变。

17. 权利要求1-14中任一项的化合物其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或权利要求15的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防以下肿瘤的药物中的用途:肺癌、乳腺癌、头颈癌、脑肿瘤、子宫癌、造血系统肿瘤或皮肤癌。

18. 权利要求1-14中任一项的化合物其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或权利要求15的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防野生的和/或突变的HER2激酶介导的肿瘤的药物中的用途;

优选地,其中,所述突变的HER2选自G309A突变型HER2、S310F突变型HER2、R678Q突变型HER2、L775\_T759缺失突变型HER2、D769H突变型HER2、V777L突变型HER2、V842I突变型HER2、R869C突变型HER2、L755S突变型HER2或ex20insYVMA突变型HER2;

优选地,其中,所述ex20insYVMA突变型HER2选自A775\_G776insYVMA突变型HER2突变。

19. 权利要求1-14中任一项的化合物其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或权利要求15的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防以下肿瘤的药物中的用途:肺癌、胃癌或乳腺癌。

## 取代的稠合三环衍生物及其组合物及用途

### 技术领域

[0001] 本发明属于医药技术领域,尤其涉及对突变的表皮生长因子受体(EGFR)、野生的和/或突变的HER2具有抑制作用的取代的稠合三环衍生物,包含它们的药物组合物,以及它们的制备方法和用途。

### 背景技术

[0002] EGFR是一种受体酪氨酸激酶,通过与作为配体的表皮生长因子(以下也称为EGF)结合而在正常组织中发挥其生理功能,并有助于上皮组织的生长和凋亡抑制。此外,已知EGFR基因的体细胞突变是致癌基因:例如,缺失外显子19区域中第746至750位氨基酸(下文中也称为“外显子19缺失突变”)的EGFR和外显子21区域中第858位氨基酸从亮氨酸突变为精氨酸(下文中也称为“L858R突变”)的EGFR不断诱导EGF非依赖性激酶活性,并导致癌细胞的生长和存活。例如,在东亚约30%-50%的非小细胞肺癌中观察到这些突变,在欧洲和美国约10%的非小细胞肺癌中也观察到这些突变,因而其被认为是癌症的原因之一。

[0003] 因此,已经积极地进行EGFR抑制剂作为抗肿瘤剂的研究和开发,并运用于EGFR突变阳性肺癌的治疗中。例如,吉非替尼、埃罗替尼和阿法替尼对外显子19缺失突变体和L858R突变体EGFR阳性肺癌具有很高的抗肿瘤作用,但是它们以其治疗剂量的施用会引起消化道疾病和皮肤病等副作用,普遍认为这可归因于野生型EGFR被。

[0004] 最近的研究发现,一些癌症的EGFR具有新的突变,其中一个或多个氨基酸插入外显子20区域(下文中也称为“外显子20插入突变”),并且这些癌症相对先前已知的EGFR抑制剂具有低敏感性。

[0005] 另一方面,已有报告指出外显子18的点突变或缺失突变以及外显子21的点突变等数种较稀少的EGFR突变。例如,已经发现了新的EGFR点突变的肺癌,其中外显子18中密码子719所编码的甘氨酸已被任意氨基酸取代(以下简称G719X突变)、以及外显子21中密码子861所编码的亮氨酸已被谷氨酰胺取代(以下简称L861Q突变)。

[0006] HER2(也称为ErbB2)是属于ErbB2家族的受体酪氨酸激酶。

[0007] HER2被认为是原癌基因,在各种各样的癌中报道了HER2的基因扩增或突变、过量表达等。报道了在这些伴有HER2的基因异常、过量表达的癌细胞中,由于HER2和下游通路的信号活化,使得癌细胞的生存、增殖信号等增强。

[0008] 因此,可以推测能够控制HER2的激酶活性的抑制剂通过抑制癌细胞中的HER2和下游通路的信号传导来发挥抗肿瘤效果,因而可以认为能够有效用作癌症治疗药。

[0009] 因此,有必要进一步研发新的EGFR抑制剂和HER2抑制剂,以期可以有效抑制外显子20插入突变的EGFR、外显子18点突变的EGFR、外显子21点突变的EGFR、野生的HER2和/或突变的HER2。

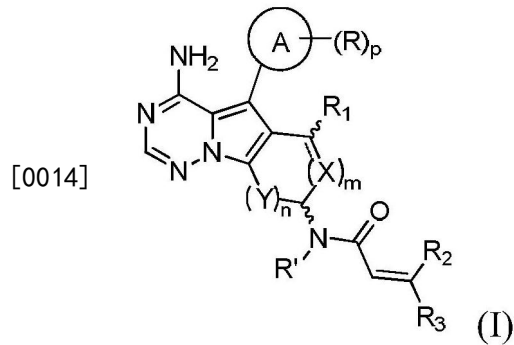
[0010] 发明概述

[0011] 本发明提供了一种新的稠合三环衍生物及包含该化合物的组合物及其用途,其对外显子20插入(exon 20ins)突变型EGFR、外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、

外显子19缺失 (exon 19del) 突变型EGFR、L858R突变型EGFR、外显子19缺失/T790M突变型EGFR、L858R/T790M突变型EGFR具有更好的抑制活性和高选择性,对野生型EGFR不具有抑制活性或者抑制活性很小,以及对野生的HER2和/突变的HER2具有抑制剂活性,因而提供一种具有低的毒副作用的抗肿瘤抑制剂。

[0012] 对此,本发明采用以下技术方案:

[0013] 在一方面中,本发明涉及式 (I) 化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物:



[0015] 其中,

[0016] 环A选自C<sub>6-14</sub>芳基或5至10元杂芳基;

[0017] R各自独立地选自H、D、卤素、-OH、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基;

[0018] p选自0、1、2、3、4或5;

[0019] R<sub>1</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;

[0020] R<sub>2</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;或者R<sub>2</sub>与所连接的双键一起形成叁键;

[0021] R<sub>3</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;

[0022] R' 选自H、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;

[0023] X为C(R<sub>4</sub>) (R<sub>4</sub>') ;

[0024] Y为C(R<sub>5</sub>) (R<sub>5</sub>') ;

[0025]  $\text{---}$ 表示单键或双键;

[0026]  $\text{~}$ 表示R或S的立体构型;

[0027] 当 $\text{---}$ 表示双键时,X为C(R<sub>4</sub>) ;

[0028] m为0、1或2;

[0029] n为1、2或3;

[0030] 当 $m$ 为0时,  $R_1$ 所连接的碳原子与酰胺N原子所连接的碳原子直接形成化学键;

[0031]  $R_4$ 和 $R_4'$ 各自独立地选自H、D、卤素、-CN或 $C_{1-6}$ 烷基;或者 $R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的碳原子形成羰基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基;其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0032]  $R_5$ 和 $R_5'$ 各自独立地选自H、D、卤素、-CN或 $C_{1-6}$ 烷基;或者 $R_5$ 和 $R_5'$ 与它们所连接的碳原子形成羰基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基;其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0033]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基;或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基;其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0034] 条件是,当 $\equiv$ 表示单键且 $m$ 为1时,  $R_1$ 不为H。

[0035] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,其含有本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,和药学上可接受的赋形剂。在具体实施方案中,本发明化合物以治疗有效量提供。在具体实施方案中,本发明化合物以预防有效量提供。

[0036] 在另一方面,本发明提供了一种本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明的药物组合物在制备用于治疗/或预防突变的EGFR激酶介导的肿瘤的药物的用途。

[0037] 在另一方面,本发明提供了一种治疗和/或预防受试者中的疾病,如突变的EGFR激酶介导的肿瘤的方法,包括向所述受试者给药本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明药物组合物。

[0038] 在具体实施方案中,所述的突变的EGFR选自外显子20插入突变型EGFR、外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、外显子19缺失突变型EGFR或L858R突变型EGFR。

[0039] 在具体实施方案中,所述的外显子20插入突变为其中一个或多个氨基酸插入外显子20区域的突变。在具体实施方案中,所述的外显子20插入突变为其中1至7个氨基酸插入外显子20区域的突变。在具体实施方案中,所述的外显子20插入突变为其中1至4个氨基酸插入外显子20区域的突变。在具体实施方案中,所述的外显子20插入突变为A763\_Y764insFQEA、V769\_D770insASV、D770\_N771insSVD、D770\_N771insNPG、D770\_N771insG、D770>GY、N771\_P772insN、P772\_R773insPR、H773\_V774insNPH、H773\_V774insPH、H773\_V774insAH、H773\_V774insH、H774\_C774insHV、A761\_E762insEAFQ。在具体实施方案中,所述的外显子20插入突变为V769\_D770insASV、D770\_N771insSVD、D770\_N771insG、H773\_V774insNPH或H773\_V774insPH。

[0040] 在具体实施方案中,所述的外显子18点突变选自外显子18的G719X突变或外显子18的E790X突变。在具体实施方案中,所述的G719X突变选自G719A、G719S和G719C中的至少一种突变。在具体实施方案中,所述的E790X突变选自E790K和E790A中的至少一种突变。

[0041] 在具体实施方案中,所述的外显子21点突变选自外显子21的L861X突变。在具体实施方案中,所述L861X突变为L861Q突变。

[0042] 在具体实施方案中,所述的突变的EGFR具有T790M突变且具有选自外显子20插入突变、外显子18点突变、外显子21点突变、外显子19缺失突变或L858R突变中的至少一种突变。

[0043] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有外显子20插入突变的EGFR的肿瘤患者。

[0044] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有T790M突变且具有外显子20插入突变的EGFR的肿瘤患者。

[0045] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有外显子18点突变型EGFR的肿瘤患者。

[0046] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有T790M突变且具有外显子18点突变型EGFR的肿瘤患者。

[0047] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有外显子21点突变型EGFR的肿瘤患者。

[0048] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有T790M突变且具有外显子21点突变型EGFR的癌症患者。

[0049] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有外显子19缺失突变型EGFR的肿瘤患者。

[0050] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有T790M突变且具有外显子19缺失突变型EGFR的癌症患者。

[0051] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有L858R突变型EGFR的肿瘤患者。

[0052] 在具体实施方案中,本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物用于治疗表达具有T790M突变且具有L858R突变型EGFR的肿瘤患者。

[0053] 在具体实施方案中,本发明提供了一种本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防以下肿瘤的药物中的用途,或者本发明提供了一种治疗和/或预防受试者中以下肿瘤的方法,包括向所述受试者给药本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明药物组合物:肺癌、乳腺癌、头颈癌、脑肿瘤、子宫癌、造血系统肿瘤或皮肤癌。

[0054] 在另一方面,本发明提供了一种本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防野生的和/或突变的HER2激酶介导的肿瘤的药物中的用途。

[0055] 在另一方面,本发明提供了一种治疗和/或预防受试者中的疾病,如野生的和/或突变的HER2激酶介导的肿瘤的方法,包括向所述受试者给药本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明药物组合物。

[0056] 在具体实施方案中,所述突变的HER2选自G309A突变型HER2、S310F突变型HER2、R678Q突变型HER2、L775\_T759缺失突变型HER2、D769H突变型HER2、V777L突变型HER2、V842I突变型HER2、R869C突变型HER2、L755S突变型HER2或ex20insYVMA突变型HER2。

[0057] 在具体实施方案中,所述ex20insYVMA突变型HER2选自A775\_G776insYVMA突变型HER2突变。

[0058] 在具体实施方案中,本发明提供了一种本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明的药物组合物在制备用于治疗 and/或预防以下肿瘤的药物中的用途,或者本发明提供了一种治疗和/或预防受试者中以下肿瘤的方法,包括向所述受试者给药本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明药物组合物:肺癌、胃癌或乳腺癌。

[0059] 由随后的具体实施方式、实施例和权利要求,本发明的其他目的和优点将对于本领域技术人员显而易见。

[0060] 定义

[0061] 化学定义

[0062] 下面更详细地描述具体官能团和化学术语的定义。

[0063] 当列出数值范围时,既定包括每个值和在该范围内的子范围。例如“C<sub>1-6</sub>烷基”包括C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-2</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>4-6</sub>、C<sub>4-5</sub>和C<sub>5-6</sub>烷基。

[0064] “C<sub>1-6</sub>烷基”是指具有1至6个碳原子的直链或支链饱和烃基团,本文也称为“低级烷基”。在一些实施方案中,C<sub>1-4</sub>烷基是特别优选的。所述烷基的实例包括但不限于:甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、异丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、叔丁基(C<sub>4</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(C<sub>5</sub>)、3-戊基(C<sub>5</sub>)、戊基(C<sub>5</sub>)、新戊基(C<sub>5</sub>)、3-甲基-2-丁基(C<sub>5</sub>)、叔戊基(C<sub>5</sub>)和正己基(C<sub>6</sub>)。不论烷基前是否修饰有“取代的”,烷基的每个独立地任选被取代,例如,1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基,适当的取代基如下定义。

[0065] “C<sub>1-6</sub>烷氧基”是指基团-OR,其中,R为取代或未取代的C<sub>1-6</sub>烷基。在一些实施方案中,C<sub>1-4</sub>烷氧基是特别优选的。具体的所述烷氧基包括但不限于:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0066] “卤代”或“卤素”是指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)和碘(I)。在一些实施方案中,卤素基团是F、Cl或Br。在一些实施方案中,卤素基团是F或Cl。在一些实施方案中,卤素基团是F。

[0067] 因此,“C<sub>1-6</sub>卤代烷基”和“C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基”是指上述“C<sub>1-6</sub>烷基”和“C<sub>1-6</sub>烷氧基”,其被一个或多个卤素基团取代。在一些实施方案中,C<sub>1-4</sub>卤代烷基是特别优选的,更优选C<sub>1-2</sub>卤代烷基。在一些实施方案中,C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基是特别优选的,更优选C<sub>1-2</sub>卤代烷氧基。示例性的所述卤代烷基包括但不限于:-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CHF<sub>2</sub>、-CHFCH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、-CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CHCl<sub>2</sub>、2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基,等等。示例性的所述卤代烷氧基包括但不限于:-OCH<sub>2</sub>F、-OCHF<sub>2</sub>、-OCF<sub>3</sub>,等等。



[0068] “C<sub>3-10</sub>环烷基”是指具有3至10个环碳原子和零个杂原子的非芳香环烷基团。在一些实施方案中，C<sub>3-7</sub>环烷基是优选的，C<sub>3-6</sub>环烷基是特别优选的，更优选C<sub>5-6</sub>环烷基。环烷基还包括其中上述环烷基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在环烷基环上，且在这样的情况中，碳的数目继续表示环烷基体系中的碳的数目。示例性的所述环烷基包括但不限于：环丙基 (C<sub>3</sub>)、环丙烯基 (C<sub>3</sub>)、环丁基 (C<sub>4</sub>)、环丁烯基 (C<sub>4</sub>)、环戊基 (C<sub>5</sub>)、环戊烯基 (C<sub>5</sub>)、环己基 (C<sub>6</sub>)、环己烯基 (C<sub>6</sub>)、环己二烯基 (C<sub>6</sub>)、环庚基 (C<sub>7</sub>)、环庚烯基 (C<sub>7</sub>)、环庚二烯基 (C<sub>7</sub>)、环庚三烯基 (C<sub>7</sub>)、环辛基 (C<sub>8</sub>)、环辛烯基 (C<sub>8</sub>)、二环[2.2.1]庚基 (C<sub>7</sub>)、二环[2.2.2]辛基 (C<sub>8</sub>)、环壬基 (C<sub>9</sub>)、环壬烯基 (C<sub>9</sub>)、环癸基 (C<sub>10</sub>)、环癸烯基 (C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茛基 (C<sub>9</sub>)、十氢萘基 (C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸基 (C<sub>10</sub>)，等等。不论环烷基前是否修饰有“取代的”，环烷基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

[0069] “3至10元杂环基”或是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3至10元非芳香环系的基团，其中，每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅。在包含一个或多个氮原子的杂环基中，只要化合价允许，连接点可为碳或氮原子。在一些实施方案中，3至7元杂环基是优选的，其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的3至7元非芳香环系；在一些实施方案中，3至6元杂环基是特别优选的，其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的3至6元非芳香环系；更优选5至6元杂环基，其为具有环碳原子和1至3个环杂原子的5至6元非芳香环系。杂环基还包括其中上述杂环基环与一个或多个环烷基、芳基或杂芳基稠合的环体系，其中连接点在杂环基环上；且在这样的情况下，环成员的数目继续表示在杂环基环体系中环成员的数目。不论杂环基前是否修饰有“取代的”，杂环基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

[0070] 示例性的包含一个杂原子的3元杂环基包括但不限于：氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基 (thiorenlyl)。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于：氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。示例性的含有一个杂原子的5元杂环基包括但不限于：四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。示例性的包含两个杂原子的5元杂环基包括但不限于：二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基 (oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基 (disulfuranyl) 和噁唑烷-2-酮。示例性的包含三个杂原子的5元杂环基包括但不限于：三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。示例性的包含一个杂原子的6元杂环基包括但不限于：哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己烷基 (thianlyl)。示例性的包含两个杂原子的6元杂环基包括但不限于：哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己烷基、二噁烷基。示例性的包含三个杂原子的6元杂环基包括但不限于：六氢三嗪基 (triazinanyl)。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于：氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。示例性的包含一个杂原子的8元杂环基包括但不限于：氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基和硫杂环辛烷基。示例性的与C<sub>6</sub>芳基环稠合的5元杂环基 (在本文中称作5,6-双环杂环基) 包括但不限于：二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基，等等。示例性的与C<sub>6</sub>芳基环稠合的6元杂环基 (本文还指的是6,6-双环杂环基) 包括但不限于：四氢喹啉基、四氢异喹啉基，等等。

[0071] “C<sub>6-14</sub>芳基”是指具有6-14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环的 (例如，双环或三环) 4n+2芳族环体系 (例如，具有以环状排列共享的6、10或14个π电子) 的基团。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子 (“C<sub>6</sub>芳基”；例如，苯基)。在一些实施方案中，芳基具有

十个环碳原子 (“C<sub>10</sub>芳基”；例如，萘基，例如，1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中，芳基具有十四个环碳原子 (“C<sub>14</sub>芳基”；例如，蒽基)。在一些实施方案中，C<sub>6-10</sub>芳基是特别优选的，更优选C<sub>6</sub>芳基。芳基还包括其中上述芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述芳基环系统中的碳原子数目。不论芳基前是否修饰有“取代的”，芳基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

[0072] “5至10元杂芳基”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元单环或双环的4n+2芳族环体系(例如，具有以环状排列共享的6或10个π电子)的基团，其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，只要化合价允许，连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统在一个或两个环中可以包括一个或多个杂原子。杂芳基还包括其中上述杂芳基环与一个或多个环烷基或杂环基稠合的环系统，而且连接点在所述杂芳基环上，在这种情况下，碳原子的数目继续表示所述杂芳基环系统中的碳原子数目。在一些实施方案中，5至6元杂芳基是特别优选的，其为具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元单环或双环的4n+2芳族环体系。不论杂芳基前是否修饰有“取代的”，杂芳基的每个独立地任选被取代，例如，1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基，适当的取代基如下定义。

[0073] 示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于：四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限于：哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有三个或四个杂原子的6元杂芳基分别包括但不限于：三嗪基和四嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂芳基包括但不限于：氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性的5,6-双环杂芳基包括但不限于：吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、茚嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-双环杂芳基包括但不限于：萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌琳基、喹喔琳基、酞嗪基和喹唑琳基。

[0074] “羰基”是指-C(O)-基团。

[0075] 示例性的碳原子上的取代基包括但不限于：卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>bb</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>cc</sup>)R<sup>bb</sup>、-SH、-SR<sup>aa</sup>、-SSR<sup>cc</sup>、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-C(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OC(=O)R<sup>aa</sup>、-OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>C(=O)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>C(=NR<sup>bb</sup>)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-NR<sup>bb</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>aa</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-S(=O)R<sup>aa</sup>、-OS(=O)R<sup>aa</sup>、-Si(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>aa</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>aa</sup>、-C(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=S)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)SR<sup>aa</sup>、-OC(=O)SR<sup>aa</sup>、-SC(=O)OR<sup>aa</sup>、-SC(=O)R<sup>aa</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>bb</sup>P(=O)(NR<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-OP(R<sup>cc</sup>)<sub>3</sub>、-B(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-B(OR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-BR<sup>aa</sup>(OR<sup>cc</sup>)、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂

环基、芳基和杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0076] 或者在碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>、=NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、=NR<sup>bb</sup>或=NOR<sup>cc</sup>取代;

[0077] R<sup>aa</sup>的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个R<sup>aa</sup>基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0078] R<sup>bb</sup>的每个独立地选自:氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个R<sup>bb</sup>基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0079] R<sup>cc</sup>的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个R<sup>cc</sup>基团结合以形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代;

[0080] R<sup>dd</sup>的每个独立地选自:卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OR<sup>ee</sup>、-ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>、-SH、-SR<sup>ee</sup>、-SSR<sup>ee</sup>、-C(=O)R<sup>ee</sup>、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-OC(=O)R<sup>ee</sup>、-OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>、-C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>、-OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-S(=O)R<sup>ee</sup>、-Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>、-C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>ee</sup>、-C(=S)SR<sup>ee</sup>、-SC(=S)SR<sup>ee</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>、-P(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>sg</sup>基团取代,或者两个偕R<sup>dd</sup>取代基可结合以形成=O或=S;

[0081] R<sup>ee</sup>的每个独立地选自烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、芳基、杂环基和杂芳基,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>sg</sup>基团取代;

[0082] R<sup>ff</sup>的每个独立地选自氢、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,或者两个R<sup>ff</sup>基团结合形成杂环基或杂芳基环,其中,每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>sg</sup>基团取代;

[0083] R<sup>sg</sup>的每个独立地是:卤素、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N<sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>H、-SO<sub>3</sub>H、-OH、-OC<sub>1-6</sub>烷基、-ON(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)<sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>、-N(OC<sub>1-6</sub>烷基)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(OH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC<sub>1-6</sub>烷基、-SS(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-N(C<sub>1-6</sub>烷基)C(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHCOC<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-NHC(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=NH)O(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(=NH)OC<sub>1-6</sub>烷基、-C(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=NH)NH<sub>2</sub>、-OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-OC(NH)

NH<sub>2</sub>、-NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、-NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub>烷基、-OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>烷基、-SOC<sub>1-6</sub>烷基、-Si(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-OSi(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>3</sub>、-C(=S)N(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C(=S)NH(C<sub>1-6</sub>烷基)、C(=S)NH<sub>2</sub>、-C(=O)S(C<sub>1-6</sub>烷基)、-C(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-SC(=S)SC<sub>1-6</sub>烷基、-P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>烷基)、-P(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(C<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、-OP(=O)(OC<sub>1-6</sub>烷基)<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>碳环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>杂环基、C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>杂芳基；或者两个偕R<sup>eg</sup>取代基可结合形成=O或=S；其中，X<sup>-</sup>为反离子。

[0084] 示例性的氮原子上取代基包括但不限于：氢、-OH、-OR<sup>aa</sup>、-N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CN、-C(=O)R<sup>aa</sup>、-C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>、-C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>、-SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>、-SOR<sup>aa</sup>、-C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-C(=O)SR<sup>cc</sup>、-C(=S)SR<sup>cc</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>、-P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、-P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>、烷基、卤代烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基，或者连接至氮原子的两个R<sup>cc</sup>基团结合形成杂环基或杂芳基环，其中，每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R<sup>dd</sup>基团取代，且其中R<sup>aa</sup>、R<sup>bb</sup>、R<sup>cc</sup>和R<sup>dd</sup>如上所述。

[0085] “氘代”或“D”指化合物或基团中的一个或多个氢被氘所取代；氘代可以是一取代、二取代、多取代或全取代。术语“一个或多个氘代的”与“一次或多次氘代”可互换使用。

[0086] “非氘代的化合物”是指含氘原子比例不高于天然氘同位素含量(0.015%)的化合物。

[0087] 氘在氘代位置的氘同位素含量至少是大于天然氘同位素含量0.015%，更佳地大于30%，更佳地大于50%，更佳地大于75%，更佳地大于95%，更佳地大于99%。

[0088] 术语“药学上可接受的盐”是指，在可靠的医学判断范围内，适合与人和低等动物的组织接触而没有过度毒性、刺激性、变态反应等等，并且与合理的益处/危险比例相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如，Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19中详细描述的药理学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机和有机酸和无机和有机碱的盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的实例是与无机酸形成的盐，例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸，或与有机酸形成的盐，例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、枸橼酸、琥珀酸或丙二酸。也包括使用本领域常规方法形成的盐，例如，离子交换方法。其它药学上可接受的盐包括：己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、重硫酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、葡糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐，等等。衍生自合适的碱的药学上可接受的盐包括碱金属、碱土金属、铵和N<sup>+</sup>(C<sub>1-4</sub>烷基)<sub>4</sub>盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁盐，等等。如果合适的话，其它的药学上可接受的盐包括与反离子形成的无毒的铵盐、季铵盐和胺阳离子，反离子例如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0089] 给药的“受试者”包括但不限于：人（即，任何年龄组的男性或女性，例如，儿科受试者（例如，婴儿、儿童、青少年）或成人受试者（例如，年轻的成人、中年的成人或年长的成人））和/或非人的动物，例如，哺乳动物，例如，灵长类（例如，食蟹猴、恒河猴）、牛、猪、马、绵羊、山羊、啮齿动物、猫和/或狗。在一些实施方案中，受试者是人。在一些实施方案中，受试者是非人动物。本文可互换使用术语“人”、“患者”和“受试者”。

[0090] “疾病”、“障碍”和“病症”在本文中可互换地使用。

[0091] 除非另作说明，否则，本文使用的术语“治疗”包括受试者患有具体疾病、障碍或病症时所发生的作用，它降低疾病、障碍或病症的严重程度，或延迟或减缓疾病、障碍或病症的发展（“治疗性治疗”），还包括受试者开始患有具体疾病、障碍或病症之前发生的作用（“预防性治疗”）。

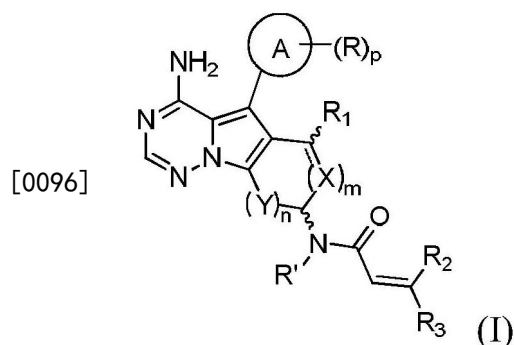
[0092] “组合”以及相关术语是指同时或依次给药本发明的治疗剂。例如，本发明化合物可以与另一治疗剂以分开的单位剂型同时或依次给药，或与另一治疗剂一起呈单一单位剂型同时给药。

### 具体实施方式

[0093] 化合物

[0094] 本文中，“本发明化合物”指的是以下的式 (I) 化合物（包括各式的子集），或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物。

[0095] 在一个实施方案中，本发明涉及式 (I) 化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物：



[0097] 其中，

[0098] 环A选自C<sub>6-14</sub>芳基或5至10元杂芳基；

[0099] R各自独立地选自H、D、卤素、-OH、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基；

[0100] p选自0、1、2、3、4或5；

[0101] R<sub>1</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

[0102] R<sub>2</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；或者R<sub>2</sub>

与所连接的双键一起形成叁键；

[0103]  $R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3至7元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5至10元杂芳基，其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3至7元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

[0104]  $R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基，其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

[0105] X为C( $R_4$ )( $R_4'$ )；

[0106] Y为C( $R_5$ )( $R_5'$ )；

[0107]  $\text{---}$ 表示单键或双键；

[0108]  $\sim$ 表示R或S的立体构型；

[0109] 当 $\text{---}$ 表示双键时，X为C( $R_4$ )；

[0110] m为0、1或2；

[0111] n为1、2或3；

[0112] 当m为0时， $R_1$ 所连接的碳原子与酰胺N原子所连接的碳原子直接形成化学键；

[0113]  $R_4$ 和 $R_4'$ 各自独立地选自H、D、卤素、-CN或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_4$ 和 $R_4'$ 与它们所连接的碳原子形成羰基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基；其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

[0114]  $R_5$ 和 $R_5'$ 各自独立地选自H、D、卤素、-CN或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_5$ 和 $R_5'$ 与它们所连接的碳原子形成羰基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基；其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

[0115]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基；或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

[0116] 条件是，当 $\text{---}$ 表示单键且m为1时， $R_1$ 不为H。

[0117] 环A

[0118] 在一个实施方案中，环A选自 $C_{6-14}$ 芳基或5至10元杂芳基；在另一个实施方案中，环A为 $C_{6-14}$ 芳基；在另一个实施方案中，环A为5至10元杂芳基；在另一个实施方案中，环A选自苯基、萘基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、呋喃基、噁唑基、异噁唑基、噻吩基、噻唑基、异噻唑基、喹啉基或异喹啉基；在另一个实施方案中，环A选自苯基、萘基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、喹啉基或异喹啉基；在另一个实施方案中，环A选自萘基、喹啉基或异喹啉基；在另一个实施方案中，环A选自喹啉基或异喹啉基；在另一个实施方案中，环A为喹啉基。

[0119] R

[0120] 在一个实施方案中，R各自独立地选自H、D、卤素、-OH、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基或 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基；在另一个实施方案中，R各自独立地为H；在另一个实施方案中，R各自独立地为D；在另一个实施方案中，R各自独立地为卤素；在另一个实施方案中，R各自独立地为-OH；在另一个实施方案中，R各自独立地为-CN；在另一个实施方案中，R各自独

立地为C<sub>1-6</sub>烷基;在另一个实施方案中,R各自独立地为C<sub>1-6</sub>卤代烷基;在另一个实施方案中,R各自独立地为C<sub>1-6</sub>烷氧基;在另一个实施方案中,R各自独立地为C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基。

[0121] 在另一个实施方案中,R各自独立地选自D、卤素、-OH、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基;在另一个实施方案中,R各自独立地选自D、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基或C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基;在另一个实施方案中,R各自独立地选自D、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基;在另一个实施方案中,R各自独立地选自D、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基;在另一个实施方案中,R各自独立地选自D、F、Cl、Br、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>或-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;在另一个实施方案中,R各自独立地选自D、F、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>或-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;在另一个实施方案中,R各自独立地选自D、F或-CH<sub>3</sub>。

[0122] p

[0123] 在一个实施方案中,p选自0、1、2、3、4或5;在另一个实施方案中,p为0;在另一个实施方案中,p为1;在另一个实施方案中,p为2;在另一个实施方案中,p为3;在另一个实施方案中,p为4;在另一个实施方案中,p为5。

[0124] R<sub>1</sub>

[0125] 在一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为H;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为D;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为卤素;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为-CN;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷氧基;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为C<sub>3-7</sub>环烷基;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>为3至7元杂环基;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>中的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代。

[0126] 在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H、D、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H、D或C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H、D或C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH或-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>的基团取代;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H、D或C<sub>1-6</sub>烷基;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H、D、甲基、乙基或异丙基;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H、D或甲基;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自H或甲基。

[0127] 在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代;在另一个实施方案中,R<sub>1</sub>选自C<sub>1-6</sub>烷基,其中所述的C<sub>1-6</sub>烷

基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；在另一个实施方案中，R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>的基团取代；在另一个实施方案中，R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基；在另一个实施方案中，R<sub>1</sub>选自甲基、乙基或异丙基；在另一个实施方案中，R<sub>1</sub>为甲基。

[0128] R<sub>2</sub>

[0129] 在一个实施方案中，R<sub>2</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；或者R<sub>2</sub>与所连接的双键一起形成叁键；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为H；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为D；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为卤素；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为-CN；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为C<sub>3-7</sub>环烷基；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为3至7元杂环基；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为C<sub>6-10</sub>芳基；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>为5至10元杂芳基；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>中的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>与所连接的双键一起形成叁键。

[0130] 在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>独立地选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基和5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>独立地选自H、D、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>独立地选自H、D、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>独立地选自H、D、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基；在另一个实施方案中，R<sub>2</sub>独立地选自H、D、F、Cl或甲基。

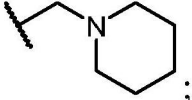
[0131] R<sub>3</sub>

[0132] 在一个实施方案中，R<sub>3</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为H；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为D；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为卤素；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为-CN；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为C<sub>3-7</sub>环烷基；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为3至7元杂环基；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为C<sub>6-10</sub>芳基；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>为5至10元杂芳基；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>中的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代。

[0133] 在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>选自H、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；在另一个实施方案中，R<sub>3</sub>选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基、3至7元杂环基、C<sub>6-10</sub>芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团



取代;在另一个实施方案中, $R_3$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3至7元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5至10元杂芳基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3至7元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $-NR_aR_b$ 或 $C_{1-6}$ 烷基的基团取代;在另一个实施方案中, $R_3$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3至7元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5至10元杂芳基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基、3至7元杂环基、 $C_{6-10}$ 芳基或5至10元杂芳基各自独立地任选地被一个或多个选自 $-NR_aR_b$ 基团取代;在另一个实施方案中, $R_3$ 选自H或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自 $-NR_aR_b$ 基团取代;在另一个实施方案中, $R_3$ 选自H、甲基、乙基、-

$CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-CH_2N(CH_3)(CH_2CH_3)$ 、 $-CH_2N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$ 、 $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$ 或  在

另一个实施方案中, $R_3$ 为H。

[0134]  $R'$

[0135] 在一个实施方案中, $R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;在另一个实施方案中, $R'$ 为H;在另一个实施方案中, $R'$ 为 $C_{1-6}$ 烷基;在另一个实施方案中, $R'$ 为 $C_{1-6}$ 卤代烷基;在另一个实施方案中, $R'$ 中的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代。

[0136] 在另一个实施方案中, $R'$ 选自H或 $C_{1-6}$ 烷基;在另一个实施方案中, $R'$ 选自H、甲基、乙基或异丙基;在另一个实施方案中, $R'$ 选自H或甲基。

[0137]  $m$

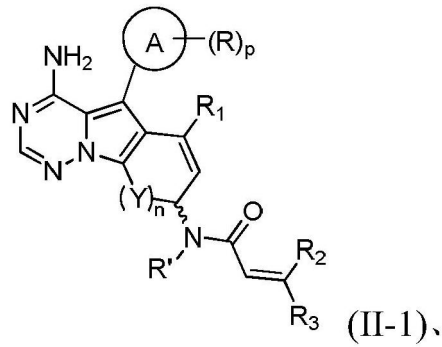
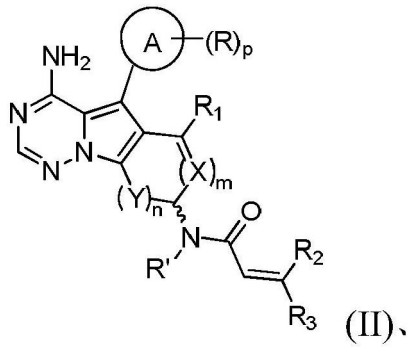
[0138] 在一个实施方案中, $m$ 为0、1或2;在另一个实施方案中, $m$ 为0;在另一个实施方案中, $m$ 为1;在另一个实施方案中, $m$ 为2。

[0139]  $n$

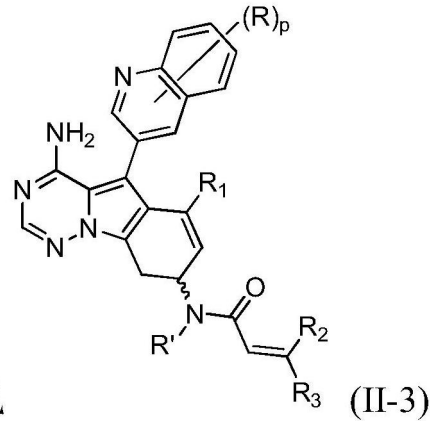
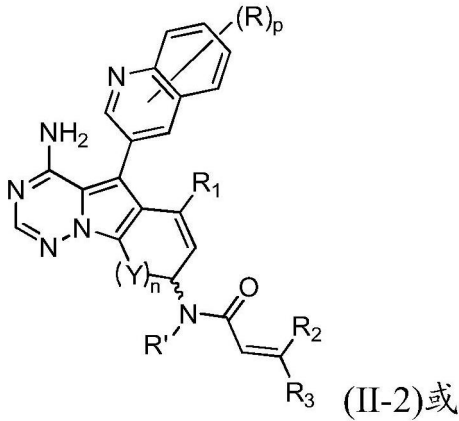
[0140] 在一个实施方案中, $n$ 为1、2或3;在另一个实施方案中, $n$ 为1;在另一个实施方案中, $n$ 为2;在另一个实施方案中, $n$ 为3。

[0141] 以上任一具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合,可以与其它具体实施方案中的任一技术方案或其任意组合进行组合。例如,环A的任意技术方案或其任意组合,可以与 $R$ 、 $R_1$ 至 $R_3$ 、 $R'$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $m$ 、 $n$ 和 $p$ 的任一技术方案或其任意组合进行组合。本发明旨在包括所有这些技术方案的组合,限于篇幅,不再一一列出。

[0142] 在更具体实施方案中,本发明涉及上文所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:



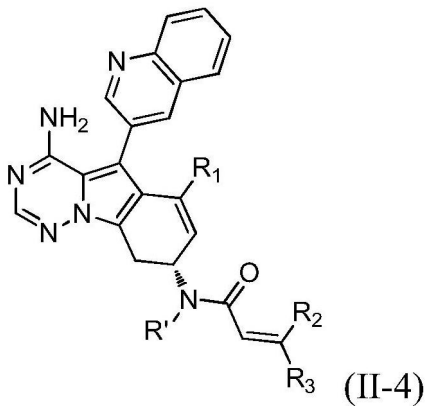
[0143]



[0144] 其中,各基团定义如上文所定义。

[0145] 在更具体实施方案中,本发明涉及上文所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:

[0146]



[0147] 其中,各基团定义如上文所定义;

[0148] 优选地,

[0149]  $R_1$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;[0150]  $R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;[0151]  $R_2$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;或者 $R_2$ 与所连接的双键一起形成叁键;[0152]  $R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、

C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

[0153] R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基；或者R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；

[0154] 优选地，

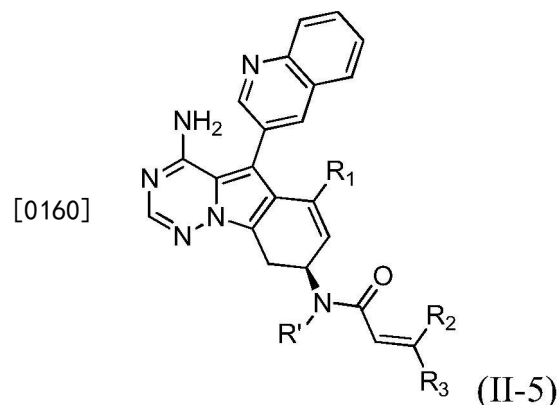
[0155] R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基，优选为甲基；

[0156] R' 为H；

[0157] R<sub>2</sub>为H；

[0158] R<sub>3</sub>为H。

[0159] 在更具体实施方案中，本发明涉及上文所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为以下通式的化合物：



[0161] 其中，各基团定义如上文所定义；

[0162] 优选地，

[0163] R<sub>1</sub>选自H、D、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

[0164] R' 选自H、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；优选地，R' 选自C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>1-6</sub>卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

[0165] R<sub>2</sub>选自H、D、卤素或C<sub>1-6</sub>烷基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；或者R<sub>2</sub>与所连接的双键一起形成叁键；

[0166] R<sub>3</sub>选自H、D、卤素、-CN、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基，其中所述的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>烷氧基的基团取代；

[0167] R<sub>a</sub>和R<sub>b</sub>各自独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>环烷基或3至7元杂环基；或者R<sub>a</sub>、R<sub>b</sub>与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；

[0168] 优选地，

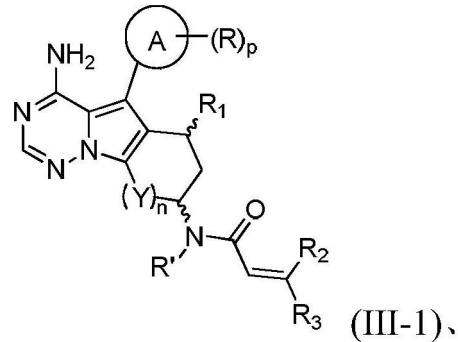
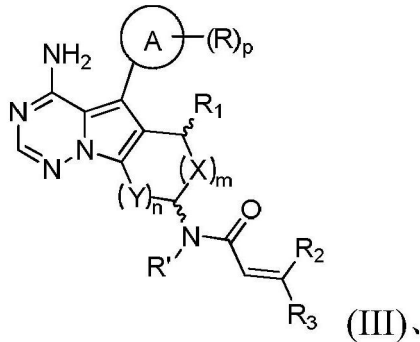
[0169] R<sub>1</sub>为C<sub>1-6</sub>烷基，优选为甲基；

[0170] R' 为H；或者R' 选自C<sub>1-6</sub>烷基或C<sub>1-6</sub>卤代烷基；

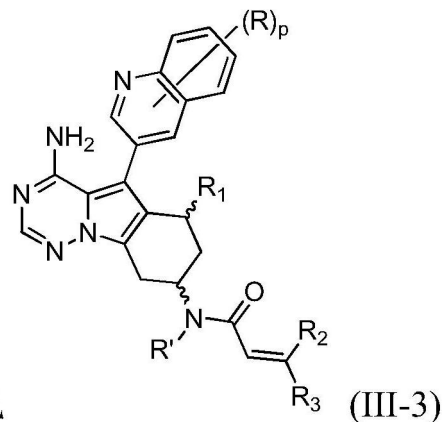
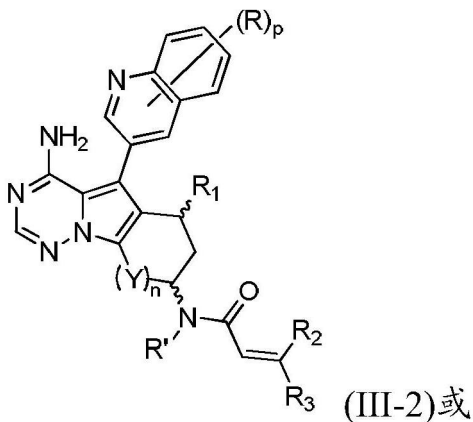
[0171]  $R_2$ 为H;

[0172]  $R_3$ 为H。

[0173] 在更具体实施方案中,本发明涉及上文所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:



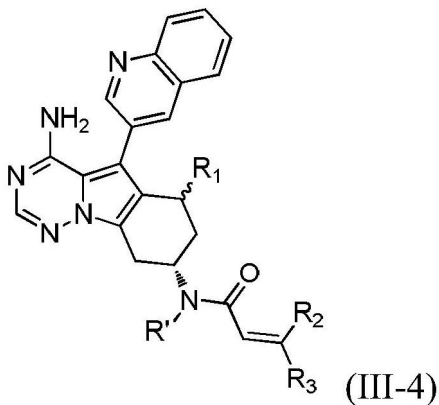
[0174]



[0175] 其中,各基团定义如上文所定义。

[0176] 在更具体实施方案中,本发明涉及上文所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:

[0177]



[0178] 其中,各基团定义如上文所定义;

[0179] 优选地,

[0180]  $R_1$ 选自D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、- $NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;优选地, $R_1$ 为S构型;优选地, $R_1$ 为R构型;

[0181]  $R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0182]  $R_2$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;或者 $R_2$ 与所连接的双键一起形成叁键;

[0183]  $R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0184]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基;或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基;

[0185] 优选地,

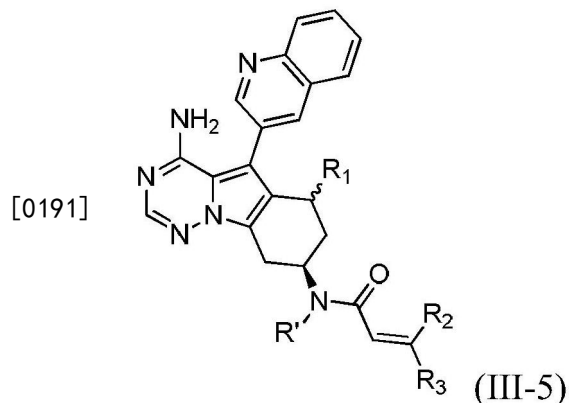
[0186]  $R_1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基,优选为甲基;优选地, $R_1$ 为S构型;优选地, $R_1$ 为R构型;

[0187]  $R'$ 为H;

[0188]  $R_2$ 为H;

[0189]  $R_3$ 为H。

[0190] 在更具体实施方案中,本发明涉及上文所述的化合物,或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,其为以下通式的化合物:



[0192] 其中,各基团定义如上文所定义;

[0193] 优选地,

[0194]  $R_1$ 选自D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0195]  $R'$ 选自H、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;优选地, $R'$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0196]  $R_2$ 选自H、D、卤素或 $C_{1-6}$ 烷基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;或者 $R_2$ 与所连接的双键一起形成叁键;

[0197]  $R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基,其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代;

[0198]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基;或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们

所连接的氮原子形成3至7元杂环基；

[0199] 优选地，

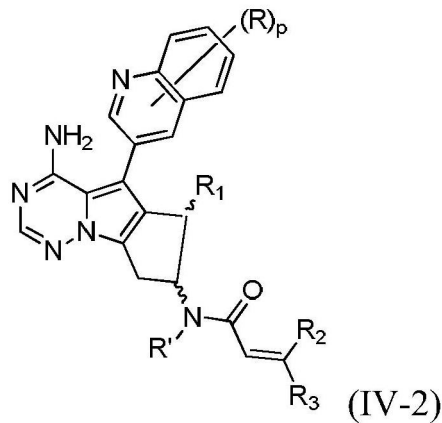
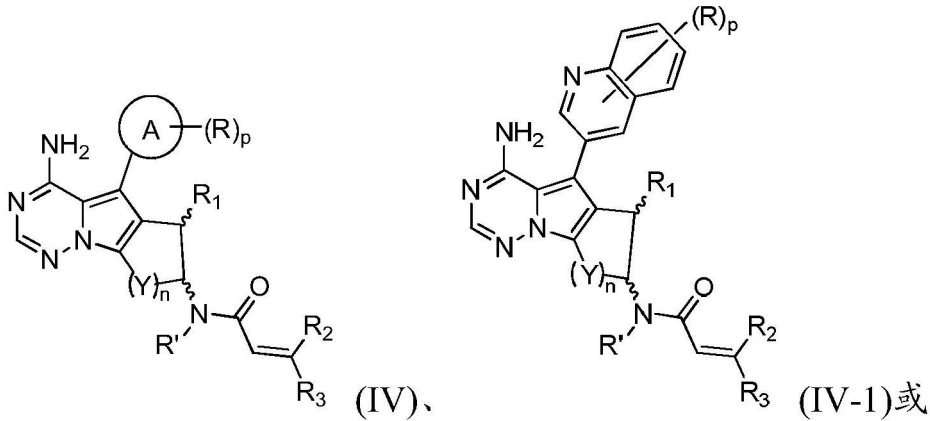
[0200]  $R_1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基，优选为甲基；

[0201]  $R'$ 为H；或者 $R'$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基；

[0202]  $R_2$ 为H；

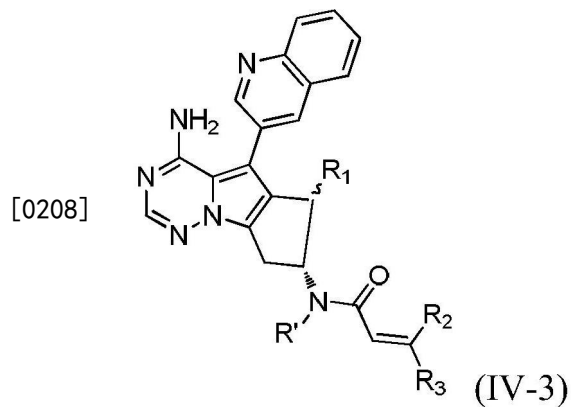
[0203]  $R_3$ 为H。

[0204] 在更具体实施方案中，本发明涉及上文所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为以下通式的化合物：



[0206] 其中，各基团定义如上文所定义。

[0207] 在更具体实施方案中，本发明涉及上文所述的化合物，或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，其为以下通式的化合物：



[0209] 其中，各基团定义如上文所定义；

[0210] 优选地,

[0211]  $R_1$  选自 H、D、卤素或  $C_{1-6}$  烷基, 其中所述的  $C_{1-6}$  烷基任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基的基团取代;

[0212]  $R'$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 其中所述的  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基的基团取代;

[0213]  $R_2$  选自 H、D、卤素或  $C_{1-6}$  烷基, 其中所述的  $C_{1-6}$  烷基独立地任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基的基团取代; 或者  $R_2$  与所连接的双键一起形成叁键;

[0214]  $R_3$  选自 H、D、卤素、 $-CN$ 、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基或 3 至 7 元杂环基, 其中所述的  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基和 3 至 7 元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基的基团取代;

[0215]  $R_a$  和  $R_b$  各自独立地选自 H、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{3-7}$  环烷基或 3 至 7 元杂环基; 或者  $R_a$ 、 $R_b$  与它们所连接的氮原子形成 3 至 7 元杂环基;

[0216] 优选地,

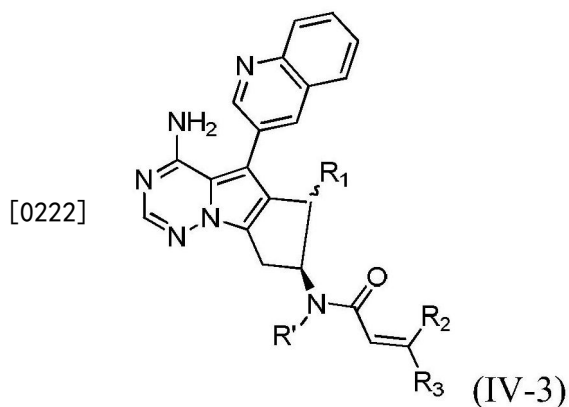
[0217]  $R_1$  为  $C_{1-6}$  烷基, 优选为甲基;

[0218]  $R'$  为 H;

[0219]  $R_2$  为 H;

[0220]  $R_3$  为 H。

[0221] 在更具体实施方案中, 本发明涉及上文所述的化合物, 或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 其为以下通式的化合物:



[0223] 其中, 各基团定义如上文所定义;

[0224] 优选地,

[0225]  $R_1$  选自 H、D、卤素或  $C_{1-6}$  烷基, 其中所述的  $C_{1-6}$  烷基任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基的基团取代;

[0226]  $R'$  选自 H、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 其中所述的  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基的基团取代; 优选地,  $R'$  选自  $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  卤代烷基, 其中所述的  $C_{1-6}$  烷基和  $C_{1-6}$  卤代烷基各自独立地任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基的基团取代;

[0227]  $R_2$  选自 H、D、卤素或  $C_{1-6}$  烷基, 其中所述的  $C_{1-6}$  烷基独立地任选地被一个或多个选自 D、卤素、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $C_{1-6}$  烷基或  $C_{1-6}$  烷氧基的基团取代; 或者  $R_2$  与所连接的双键一起形成叁

键；

[0228]  $R_3$ 选自H、D、卤素、-CN、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基，其中所述的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基和3至7元杂环基各自独立地任选地被一个或多个选自D、卤素、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 烷氧基的基团取代；

[0229]  $R_a$ 和 $R_b$ 各自独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 环烷基或3至7元杂环基；或者 $R_a$ 、 $R_b$ 与它们所连接的氮原子形成3至7元杂环基；

[0230] 条件是， $R_1$ 不为H；

[0231] 优选地，

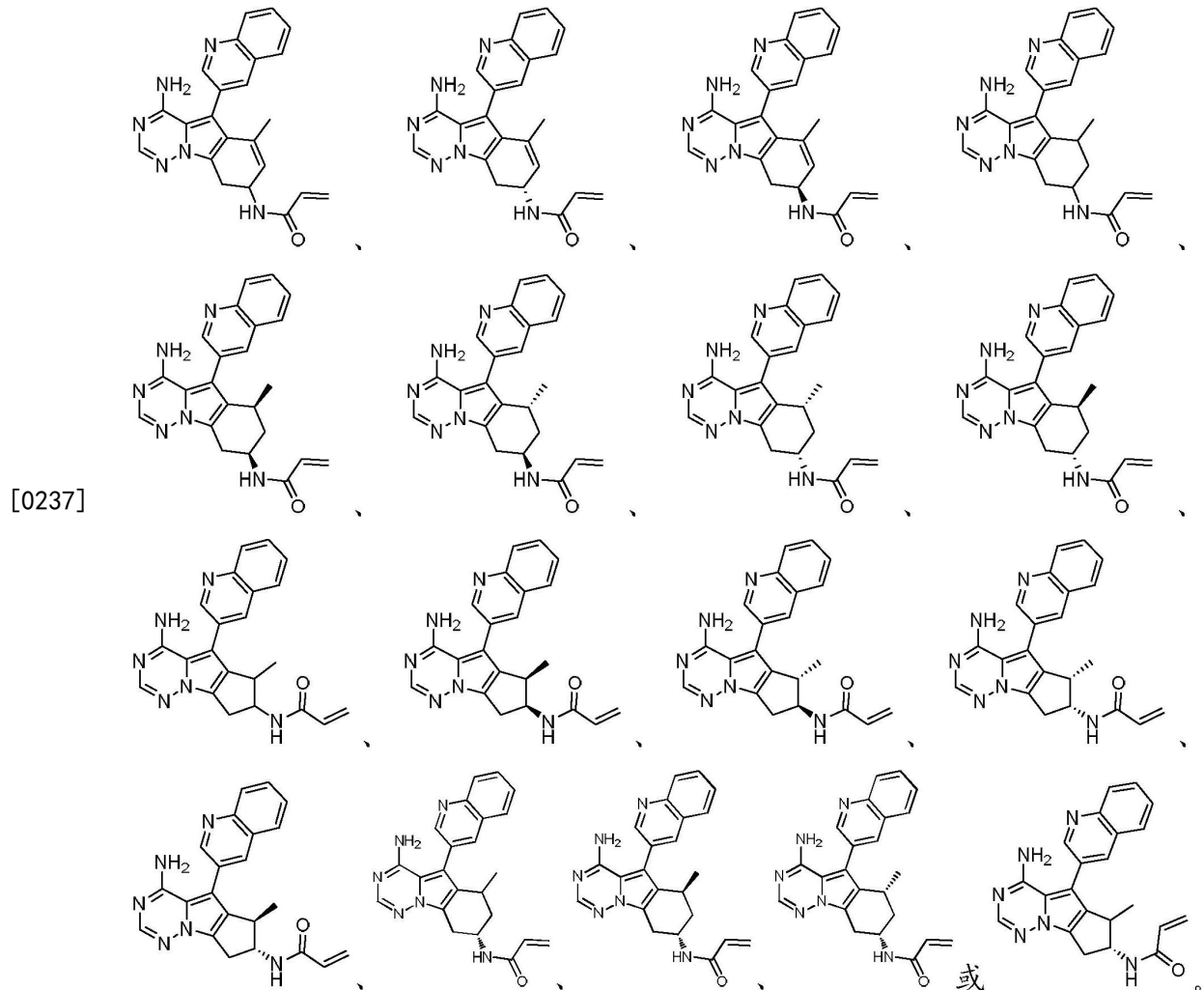
[0232]  $R_1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基，优选为甲基；

[0233]  $R'$ 为H；或 $R'$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基或 $C_{1-6}$ 卤代烷基；

[0234]  $R_2$ 为H；

[0235]  $R_3$ 为H。

[0236] 在更具体实施方案中，本发明涉及以下化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物，所述化合物选自：



[0238] 本发明化合物可包括一个或多个不对称中心，且因此可以存在多种立体异构体形式，例如，对映异构体和/或非对映异构体形式。例如，本发明化合物可为单独的对映异构体、非对映异构体或几何异构体（例如顺式和反式异构体），或者可为立体异构体的混合物



的形式,包括外消旋体混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离,所述方法包括:手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者优选的异构体可通过不对称合成来制备。

[0239] “互变异构体”是指某些化合物中的一个官能团改变其结构成为另一种官能团异构体,并且能迅速地相互转换,成为两种异构体处在动态平衡中,而这两种异构体,称为互变异构体。

[0240] 本领域技术人员将理解,有机化合物可以与溶剂形成复合物,其在该溶剂中发生反应或从该溶剂中沉淀或结晶出来。这些复合物称为“溶剂合物”。当溶剂是水时,复合物称为“水合物”。本发明涵盖了本发明化合物的所有溶剂合物。

[0241] 术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物或其盐的形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成,例如,结晶形式,且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下,所述溶剂合物将能够分离,例如,当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0242] 术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常,包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此,化合物的水合物可用例如通式 $R \times x H_2O$ 代表,其中R是该化合物,和x是大于0的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型,包括,例如,单水合物(x为1)、低级水合物(x是大于0且小于1的数,例如,半水合物( $R \times 0.5H_2O$ ))和多水合物(x为大于1的数,例如,二水合物( $R \times 2H_2O$ )和六水合物( $R \times 6H_2O$ ))。

[0243] 本发明化合物可以是无定形或结晶形式(晶型或多晶型)。此外,本发明化合物可以以一种或多种结晶形式存在。因此,本发明在其范围内包括本发明化合物的所有无定形或结晶形式。术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

[0244] 本发明还包括同位素标记的化合物,它们等同于式(I)所述的那些,但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界常见的原子质量或质量数的原子所代替。可以引入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别例如 $^2H$ 、 $^3H$ 、 $^{13}C$ 、 $^{11}C$ 、 $^{14}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}O$ 、 $^{17}O$ 、 $^{31}P$ 、 $^{32}P$ 、 $^{35}S$ 、 $^{18}F$ 和 $^{36}Cl$ 。含有上述同位素和/或其它原子的其它同位素的本发明化合物、其前体药物和所述化合物或所述前体药物的药学上可接受的盐都属于本发明的范围。某些同位素标记的本发明化合物、例如引入放射性同位素(例如 $^3H$ 和 $^{14}C$ )的那些可用于药物和/或底物组织分布测定。氘、即 $^3H$ 和碳-14、即 $^{14}C$ 同位素是特别优选的,因为它们容易制备和检测。进而,被更重的同位素取代,例如氘、即 $^2H$ ,由于代谢稳定性更高可以提供治疗上的益处,例如延长体内半衰期或减少剂量需求,因而在有些情况下可能是优选的。同位素标记的本发明式(I)化合物及其前体药物一般可以这样制备,在进行下述流程和/或实施例与制备例所公开的工艺时,用容易得到的同位素标记的试剂代替非同位素

标记的试剂。

[0245] 此外,前药也包括在本发明的上下文内。本文所用的术语“前药”是指在体内通过例如在血液中水解转变成其具有医学效应的活性形式的化合物。药学上可接受的前药描述于T.Higuchi和V.Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S.Symposium Series的Vol.14, Edward B.Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 以及D.Fleisher、S.Ramon和H.Barbra “Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19 (2) 115-130, 每篇引入本文作为参考。

[0246] 前药为任何共价键合的本发明化合物, 当将这种前药给予患者时, 其在体内释放母体化合物。通常通过修饰官能团来制备前药, 修饰是以使得该修饰可以通过常规操作或在体内裂解产生母体化合物的方式进行的。前药包括, 例如, 其中羟基、氨基或巯基与任意基团键合的本发明化合物, 当将其给予患者时, 可以裂解形成羟基、氨基或巯基。因此, 前药的代表性实例包括 (但不限于) 式 (I) 化合物的羟基、巯基和氨基官能团的乙酸酯/酰胺、甲酸酯/酰胺和苯甲酸酯/酰胺衍生物。另外, 在羧酸 (-COOH) 的情况下, 可以使用酯, 例如甲酯、乙酯等。酯本身可以是有活性的和/或可以在人体体内条件下水解。合适的药学上可接受的体内可水解的酯基包括容易在人体中分解而释放母体酸或其盐的那些基团。

[0247] 治疗

[0248] 本发明提供了一种治疗和/或预防受试者中的疾病, 如突变的EGFR激酶介导的癌症的方法, 包括向所述受试者给药本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物, 或本发明药物组合物。

[0249] 在具体实施方案中, 所述的突变的EGFR选自外显子20插入突变型EGFR、外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、外显子19缺失突变型EGFR或L858R突变型EGFR。

[0250] 在具体实施方案中, 所述的突变的EGFR具有T790M突变且具有选自外显子20插入突变、外显子18点突变、外显子21点突变、外显子19缺失突变或L858R突变中的至少一种突变。

[0251] 在本文中, “EGFR”是指人表皮生长因子受体蛋白质, 且称为ErbB-1或HER1。

[0252] 在本文中, “野生型EGFR”是指无体细胞突变的EGFR。

[0253] 在本文中, “外显子20插入突变”是指其中一个或多个氨基酸 (优选1至7, 更优选1至4) 插入EGFR的外显子20区域 (如第761位至第823位氨基酸序列) 的突变; 优选地, 突变为其中氨基酸序列FQEA (从N-端以苯丙氨酸、谷氨酰胺、谷氨酸和丙氨酸这种顺序) 插入外显子20区域中第763位丙氨酸和第764位酪氨酸之间的突变 (A763\_Y764insFQEA); 优选地, 突变为其中氨基酸序列ASV (从N-端以丙氨酸、丝氨酸和缬氨酸这种顺序) 插入外显子20区域中第769位缬氨酸和第770位天冬氨酸之间的突变 (V769\_D770insASV); 优选地, 突变为其中氨基酸序列SVD (从N-端以丝氨酸、缬氨酸和天冬氨酸这种顺序) 插入外显子20区域中第770位天冬氨酸和第771位天冬酰胺之间的突变 (D770\_N771insSVD); 优选地, 突变为其中氨基酸序列NPG (从N-端以天冬酰胺、脯氨酸和甘氨酸这种顺序) 插入外显子20区域中第770位天冬氨酸和第771位天冬酰胺之间的突变 (D770\_N771insNPG); 优选地, 突变为其中氨基酸G (甘氨酸) 插入第770位天冬氨酸和第771位天冬酰胺之间的突变 (D770\_N771insG); 优选地,

突变为其中外显子20区域中第770位天冬氨酸删除,且由此插入氨基酸序列GY(从N-端以甘氨酸和酪氨酸这种顺序)的突变(D770>GY);优选地,突变为其中氨基酸N(天冬酰胺)插入外显子20区域中第771位天冬酰胺和第772位脯氨酸之间的突变(N771\_P772insN);优选地,突变为其中氨基酸序列PR(从N-端以脯氨酸和精氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第772位脯氨酸和第773位组氨酸之间的突变(P772\_R773insPR);优选地,突变为其中氨基酸序列NPH(从N-端以天冬酰胺、脯氨酸和组氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第773位组氨酸和第774位缬氨酸之间的突变(H773\_V774insNPH);优选地,突变为其中氨基酸序列PH(从N-端以脯氨酸和组氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第773位组氨酸和第774位缬氨酸之间的突变(H773\_V774insPH);优选地,突变为其中氨基酸序列AH(从N-端以丙氨酸和组氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第773位组氨酸和第774位缬氨酸之间的突变(H773\_V774insAH);优选地,突变为其中氨基酸H(组氨酸)插入外显子20区域中第773位组氨酸和第774位缬氨酸之间的突变(H773\_V774insH);优选地,突变为其中氨基酸序列HV(从N-端以组氨酸和缬氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第774位缬氨酸和第775位半胱氨酸之间的突变(V774\_C774insHV);优选地,突变为其中氨基酸序列EAFQ(从N-端以谷氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸和谷氨酰胺这种顺序)插入外显子20区域中第761位丙氨酸和第762位谷氨酸之间的突变(A761\_E762insEAFQ)。更优选地,突变为其中氨基酸序列ASV(从N-端以丙氨酸、丝氨酸和缬氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第769位缬氨酸和第770位天冬氨酸之间的突变(V769\_D770insASV);更优选地,突变为其中氨基酸序列SVD(从N-端以丝氨酸、缬氨酸和天冬氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第770位天冬氨酸和第771位天冬酰胺之间的突变(D770\_N771insSVD);更优选地,突变为其中氨基酸G(甘氨酸)插入外显子20区域中第770位天冬氨酸和第771位天冬酰胺之间的突变(D770\_N771insG);更优选地,突变为其中氨基酸序列NPH(从N-端以天冬酰胺、脯氨酸和组氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第773位组氨酸和第774位缬氨酸之间的突变(H773\_V774insNPH);更优选地,突变为其中氨基酸序列PH(从N-端以脯氨酸和组氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第773位组氨酸和第774位缬氨酸之间的突变(H773\_V774insPH);更优选地,突变为其中氨基酸序列SVD(从N-端以丝氨酸、缬氨酸和天冬氨酸这种顺序)插入外显子20区域中第770位天冬氨酸和第771位天冬氨酸之间的突变(D770\_N771insSVD);更优选地,突变为其中氨基酸G(甘氨酸)插入外显子20区域中第770位天冬氨酸和第771位天冬酰胺之间的突变(D770\_N771insG)。

[0254] 在本文中,“表达具有外显子20插入突变的EGFR的癌症患者”是指在EGFR的外显子20区域的至少一部分表达具有外显子20插入突变的EGFR的癌症患者。EGFR可在两个或更多不同部分具有外显子20插入突变,但优选其中一个部分。而且,EGFR也可具有除外显子20插入突变之外的其他突变(如外显子19缺失突变,L858R突变,或T790M突变)。

[0255] 在本发明中,用于检测癌症患者中表达EGFR外显子20插入突变的方法没有特别限制,只要该方法能够检测突变,并且可以使用任何已知的检测方法。检测外显子20插入突变的检测靶标可以是EGFR基因的基因序列、EGFR基因的转录产物和EGFR蛋白中的任何一种。

[0256] 用于检测外显子20插入突变的样品没有特别限制,只要样品是从癌症患者分离的生物样品即可,特别是从癌症患者获得并含有恶性肿瘤细胞的样品。生物样品的实例包括体液(例如血液、尿液等)、组织、其提取物和获得组织的培养物。分离生物样品的方法可以根据生物样品的类型适当选择。

[0257] 根据检测方法通过适当处理来制备生物样品。此外,用于检测的试剂(例如,含有引物或探针的试剂)可以根据检测方法通过常规方法制备。

[0258] 在本发明的一个实施方案中,检测恶性肿瘤患者中表达的EGFR的外显子20插入突变的存在的步骤可以在向癌症患者施用抗肿瘤剂之前进行。

[0259] 在本文中,“外显子18点突变”表示野生型EGFR外显子18区域中氨基酸中的点突变。优选地,突变为外显子18区域中1个氨基酸被取代的点突变或缺失突变;更优选地,突变为外显子18中密码子709所编码的组氨酸已被任意氨基酸取代的点突变(即E790X),以及外显子18中密码子719所编码的谷氨酸已被任意氨基酸取代的点突变(即G719X)。具体来说,E790X可例如:外显子18区域中密码子709所编码的谷氨酸已被赖氨酸取代的点突变(即E709K),及外显子18区域中密码子709所编码的谷氨酸已被丙氨酸取代的点突变(即E709A)。G719X可例如:外显子18区域中密码子719所编码的甘氨酸已被丙氨酸取代的点突变(即G719A),外显子18区域中密码子719所编码的甘氨酸已被丝氨酸取代的点突变(即G719S),及外显子18区域中密码子719所编码的甘氨酸已被半胱氨酸取代的点突变(即G719C),其中G719A最常见。

[0260] 在本文中,“外显子21”表示野生型EGFR的氨基酸序列中824-875的区域。

[0261] 在本文中,“外显子21点突变”表示野生型EGFR外显子21区域的氨基酸中的点突变。优选地,外显子21点突变为外显子21区域中1个氨基酸被取代的点突变;更优选地,外显子21点突变为外显子21区域中密码子861所编码的亮氨酸已被任意氨基酸取代的点突变(即L861X),例如,外显子21区域中密码子861所编码的亮氨酸已被谷氨酰胺取代的点突变(即L861Q)。

[0262] 在本文中,“外显子18点突变型EGFR”表示具有至少1个外显子18点突变的EGFR;优选地该EGFR表示具有2个以上相关外显子18点突变;更优选地,该EGFR表示具有1个外显子18点突变。此外,该EGFR也可具有外显子18点突变以外的其他突变(例如外显子19缺失突变、L858R突变及T790M突变等)。

[0263] 在本文中,“外显子21点突变型EGFR”表示具有至少1个外显子21点突变的EGFR;优选地该EGFR表示具有2个以上相关外显子21点突变;更优选地,该EGFR表示具有1个外显子21点突变。此外,该EGFR也可具有外显子21点突变以外的其他突变(例如外显子19缺失突变、L858R突变及T790M突变等)。

[0264] 在具体实施方案中,所述的突变的EGFR为具有T790M突变且具有选自外显子20插入突变、外显子18点突变、外显子21点突变、外显子19缺失突变或L858R突变中的至少一种突变。

[0265] 具体而言,本发明中具有T790M突变且具有选自外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR为下列中任一者:具有T790M突变且具有外显子18区域E709X和/或G719X突变型EGFR;具有T790M突变且具有外显子21区域L861X突变型EGFR。具体来说为下列中任一者:具有T790M突变且具有E709K或E709A突变型EGFR;具有T790M突变且具有G719A、G719S或G719C突变型EGFR;具有T790M突变且具有L861Q突变型EGFR;其中,具有T790M突变且具有G719A和具有T790M突变且具有L861Q突变型EGFR更为常见。

[0266] 在本文中,癌症患者所表达的EGFR具有外显子18和/或外显子21点突变的检测方法只要可检测出上述突变即可,可使用已知的检测方法。

[0267] 用于检测外显子18和/或外显子21点突变的样品没有特别限制,只要样品是从癌症患者分离的生物样品即可,特别是从癌症患者获得并含有恶性肿瘤细胞的样品。生物样品的实例包括体液(例如血液、尿液等)、组织、其提取物和获得组织的培养物。分离生物样品的方法可以根据生物样品的类型适当选择。

[0268] 根据检测方法通过适当处理来制备生物样品。此外,用于检测的试剂(例如,含有引物或探针的试剂)可以根据检测方法通过常规方法制备。

[0269] 在本发明的一个实施方案中,检测恶性肿瘤患者中表达的外显子18和/或外显子21点突变的存在的步骤可以在向癌症患者施用抗肿瘤剂之前进行。

[0270] 本发明中突变的EGFR激酶介导的肿瘤具体实例包括但不限于:头颈癌、胃肠癌症(食管癌、胃癌、十二指肠癌、肝癌、胆管癌(例如,胆囊和胆管癌)、胰腺癌、结肠直肠癌(例如,结肠癌和直肠癌)等)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌和间皮瘤)、乳腺癌、生殖器癌症(卵巢癌、子宫癌(例如,子宫颈癌和子宫内膜癌)等)、泌尿道癌(例如,肾癌、膀胱癌、前列腺癌和睾丸癌)、造血系统肿瘤(例如,白血病、恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤)、骨肉瘤、软组织肉瘤、皮肤癌、脑肿瘤等。优选实例包括肺癌、乳腺癌、头颈癌、脑肿瘤、子宫癌、造血系统肿瘤或皮肤癌。

[0271] 在具体实施方案中,所述的突变的EGFR选自外显子20插入突变型EGFR、外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、外显子19缺失突变型EGFR或L858R突变型EGFR。

[0272] 在具体实施方案中,所述的突变的EGFR具有T790M突变且具有选自外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、外显子19缺失突变型EGFR或L858R突变型EGFR。

[0273] 本发明还提供治疗肿瘤患者的方法,包括向表达具有选自外显子20插入突变型EGFR、外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、外显子19缺失突变型EGFR或L858R突变型EGFR的肿瘤患者给药有效量的包括本发明化合物或其药学上可接受的盐的抗肿瘤剂的步骤。

[0274] 本发明还提供本发明化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗表达具有选自外显子20插入突变型EGFR、外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、外显子19缺失突变型EGFR或L858R突变型EGFR的肿瘤患者。

[0275] 本发明还提供本发明化合物或其药学上可接受的盐在治疗具有选自外显子20插入突变型EGFR、外显子18点突变型EGFR、外显子21点突变型EGFR、外显子19缺失突变型EGFR或L858R突变型EGFR的肿瘤患者中的用途。

[0276] 本发明还提供在肿瘤患者中预测使用抗肿瘤剂的治疗效果的方法,所述抗肿瘤剂为本发明化合物或其药学上可接受的盐作为活性成分,该方法包括以下步骤(1)和(2):

[0277] (1) 检测从患者获得的生物样品中包含的EGFR基因的突变的存在与否的步骤;和

[0278] (2) 当步骤(1)中的检测结果发现EGFR基因具有选自外显子20插入突变、外显子18点突变、外显子21点突变、外显子19缺失突变或L858R突变时,预测化学疗法极有可能对患者表现出足够的治疗效果的步骤。

[0279] 本发明还提供治疗肿瘤患者的方法,该方法包括以下步骤(1)至(2):

[0280] (1) 检测从患者获得的生物样品中包含的EGFR基因的突变的存在与否步骤;

[0281] (2) 当步骤(1)中的检测结果发现EGFR基因具有选自外显子20插入突变、外显子18点突变、外显子21点突变、外显子19缺失突变或L858R突变时,使用本发明化合物或其药学

上可接受的盐治疗该患者的步骤。

[0282] 在另一方面,本发明提供了一种治疗和/或预防受试者中的疾病,如野生的和/或突变的HER2激酶介导的肿瘤的方法,包括向所述受试者给药本发明化合物或其互变异构体、立体异构体、前药、晶型、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物,或本发明药物组合物。

[0283] 在具体实施方案中,所述突变的HER2选自G309A突变型HER2、S310F突变型HER2、R678Q突变型HER2、L775\_T759缺失突变型HER2、D769H突变型HER2、V777L突变型HER2、V842I突变型HER2、R869C突变型HER2、L755S突变型HER2或ex20insYVMA突变型HER2。

[0284] 在具体实施方案中,所述ex20insYVMA突变型HER2选自A775\_G776insYVMA突变型HER2突变。

[0285] 在本文中,“HER2”包括人或非人哺乳动物的HER2。并且,术语“HER2”包括亚型。

[0286] 本发明中,HER2激酶介导的肿瘤优选为具有HER2过量表达、HER2基因扩增或HER2突变的肿瘤。上述“肿瘤”没有特别限制,例如可以为头颈部癌、食管癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、肝癌、胆囊-胆管癌、胆道癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、肾癌、膀胱癌、前列腺癌、睾丸肿瘤、骨-软组织肉瘤、血液癌、多发性骨髓瘤、皮肤癌、脑肿瘤、间皮瘤等。优选乳腺癌、胃癌、食管癌、卵巢癌、肺癌、食管癌、胆囊-胆管癌、胆道癌、膀胱癌、结肠癌,更优选乳腺癌、胃癌、食管癌、胆道癌、卵巢癌、肺癌、食管癌,进一步优选乳腺癌、胃癌、肺癌。

[0287] 在本发明的治疗方法中,“有效量”指足以在需要所述治疗的个体中产生所需治疗益处的量或剂量。本发明化合物的有效量或剂量可通过常规方法(例如模型化、剂量递增或临床试验)以及常规因素(例如药物递送的模式或途径、药剂的药代动力学、感染的严重程度和过程、个体的健康状况和体重、和治疗医师的判断)来确定。示例性剂量是在每天约0.1mg到1g、或每天约1mg到50mg、或每天约50mg到250mg或每天约250mg到1g的范围内。总剂量可以按单一剂量或分开剂量单位(例如,BID、TID、QID)给药。

[0288] 在患者的疾病发生改善后,可调整剂量以便预防性或维持性治疗。例如,可根据症状将给药剂量或给药频率或二者降低到维持所需治疗或预防效应的量。当然,如果症状已减轻到适当程度,那么可停止治疗。然而,任一症状复发时,患者可能需要长期间歇治疗。患者还可需要长期缓慢治疗。

[0289] 药物组合物、制剂和试剂盒

[0290] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明化合物(还称为“活性组分”)和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,所述药物组合物包含有效量的活性组分。在一些实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的活性组分。在一些实施方案中,所述药物组合物包含预防有效量的活性组分。

[0291] 用于本发明的药学上可接受的赋形剂是指不会破坏一起配制的化合物的药理学活性的无毒载剂、佐剂或媒剂。可以用于本发明组合物中的药学上可接受的载剂、佐剂或媒剂包括但不限于,离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(如人类血清白蛋白)、缓冲物质(如磷酸盐)、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质(如硫酸鱼精蛋白)、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、硅胶、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、基于纤维素的物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯-嵌段聚合物、聚乙二醇以及羊毛脂。

[0292] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包装)。所提供的试剂盒可以包括本发明化合物、其它治疗剂,以及含有本发明化合物、其它治疗剂的第一和第二容器(例如,小瓶、安瓿瓶、瓶、注射器和/或可分散包装或其它合适的容器)。在一些实施方案中,提供的试剂盒还可以任选包括第三容器,其含有用于稀释或悬浮本发明化合物和/或其它治疗剂的药用赋形剂。在一些实施方案中,提供在第一容器和第二容器中的本发明化合物和其它治疗剂组合形成一个单位剂型。

[0293] 本发明提供的药物组合物可以通过许多途径给药,包括但不限于:口服给药、肠胃外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入剂给药或其它给药方式。例如,本文使用的肠胃外给药包括皮下给药、皮内给药、静脉内给药、肌肉内给药、关节内给药、动脉内给药、滑膜腔内给药、胸骨内给药、脑脊髓膜内给药、病灶内给药、和颅内的注射或输液技术。

[0294] 通常,给予有效量的本文所提供的化合物。按照有关情况,包括所治疗的病症、选择的给药途径、实际给予的化合物、个体患者的年龄、体重和响应、患者症状的严重程度,等等,可以由医生确定实际上给予的化合物的量。

[0295] 当用于预防本发明所述病症时,给予处于形成所述病症危险之中的受试者本文所提供的化合物,典型地基于医生的建议并在医生监督下给药,剂量水平如上所述。处于形成具体病症的危险之中的受试者,通常包括具有所述病症的家族史的受试者,或通过遗传试验或筛选确定尤其对形成所述病症敏感的那些受试者。

[0296] 还可以长期给予本文所提供的药物组合物(“长期给药”)。长期给药是指在长时间内给予化合物或其药物组合物,例如,3个月、6个月、1年、2年、3年、5年等等,或者可无限期地持续给药,例如,受试者的余生。在一些实施方案中,长期给药意欲在长时间内在血液提供所述化合物的恒定水平,例如,在治疗窗内。

[0297] 可以使用各种给药方法,进一步递送本发明的药物组合物。例如,在一些实施方案中,可以推注给药药物组合物,例如,为了使化合物在血液中的浓度快速提高至有效水平。推注剂量取决于活性组分的目标全身性水平,例如,肌内或皮下的推注剂量使活性组分缓慢释放,而直接递送至静脉的推注(例如,通过IV静脉滴注)能够更加快速地递送,使得活性组分在血液中的浓度快速升高至有效水平。在其它实施方案中,可以以持续输液形式给予药物组合物,例如,通过IV静脉滴注,从而在受试者身体中提供稳态浓度的活性组分。此外,在其它实施方案中,可以首先给予推注剂量的药物组合物,而后持续输液。

[0298] 口服组合物可以采用散装液体溶液或混悬剂或散装粉剂形式。然而,更通常,为了便于精确地剂量给药,以单位剂量形式提供所述组合物。术语“单位剂型”是指适合作为人类患者及其它哺乳动物的单元剂量的物理离散单位,每个单位包含预定数量的、适于产生所需要的治疗效果的活性物质与合适药学赋形剂。典型的单位剂量形式包括液体组合物的预装填的、预先测量的安瓿或注射器,或者在固体组合物情况下的丸剂、片剂、胶囊剂等。在这种组合物中,所述化合物通常为较少的组分(约0.1至约50重量%,或优选约1至约40重量%),剩余部分为对于形成所需给药形式有用的各种载体或赋形剂以及加工助剂。

[0299] 对于口服剂量,代表性的方案是,每天一个至五个口服剂量,尤其是两个至四个口服剂量,典型地是三个口服剂量。使用这些剂量给药模式,每个剂量提供大约0.01至大约20mg/kg的本发明化合物,优选的剂量各自提供大约0.1至大约10mg/kg,尤其是大约1至大

约5mg/kg。

[0300] 为了提供与使用注射剂量类似的血液水平,或比使用注射剂量更低的血液水平,通常选择透皮剂量,数量为大约0.01至大约20%重量,优选大约0.1至大约20%重量,优选大约0.1至大约10%重量,且更优选大约0.5至大约15%重量。

[0301] 从大约1至大约120小时,尤其是24至96小时,注射剂量水平在大约0.1mg/kg/小时至至少10mg/kg/小时的范围。为了获得足够的稳定状态水平,还可以给予大约0.1mg/kg至大约10mg/kg或更多的预载推注。对于40至80kg的人类患者来说,最大总剂量不能超过大约2g/天。

[0302] 适于口服给药的液体形式可包括合适的水性或非水载体以及缓冲剂、悬浮剂和分散剂、着色剂、调味剂,等等。固体形式可包括,例如,任何下列组份,或具有类似性质的化合物:粘合剂,例如,微晶纤维素、黄耆胶或明胶;赋形剂,例如,淀粉或乳糖,崩解剂,例如,褐藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,例如,硬脂酸镁;助流剂,例如,胶体二氧化硅;甜味剂,例如,蔗糖或糖精;或调味剂,例如,薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0303] 可注射的组合物典型地基于可注射用的无菌盐水或磷酸盐缓冲盐水,或本领域中已知的其它可注射的赋形剂。如前所述,在这种组合物中,活性化合物典型地为较少的组分,经常为约0.05至10%重量,剩余部分为可注射的赋形剂等。

[0304] 典型地将透皮组合物配制为含有活性组分的局部软膏剂或乳膏剂。当配制为软膏剂时,活性组分典型地与石蜡或可与水混溶的软膏基质组合。或者,活性组分可与例如水包油型乳膏基质一起配制为乳膏剂。这种透皮制剂是本领域中公知的,且通常包括用于提升活性组分或制剂的稳定的皮肤渗透的其它组份。所有这种已知的透皮制剂和组份包括在本发明提供的范围内。

[0305] 本发明化合物还可通过经皮装置给予。因此,经皮给药可使用贮存器(reservoir)或多孔膜类型、或者多种固体基质的贴剂实现。

[0306] 用于口服给予、注射或局部给予的组合物的上述组份仅仅是代表性的。其它材料以及加工技术等阐述于Remington's Pharmaceutical Sciences,17th edition,1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania的第8部分中,本文以引用的方式引入该文献。

[0307] 本发明化合物还可以以持续释放形式给予,或从持续释放给药系统中给予。代表性的持续释放材料的描述可在Remington's Pharmaceutical Sciences中找到。

[0308] 本发明还涉及本发明化合物的药学上可接受的制剂。在一个实施方案中,所述制剂包含水。在另一个实施方案中,所述制剂包含环糊精衍生物。最常见的环糊精为分别由6、7和8个 $\alpha$ -1,4-连接的葡萄糖单元组成的 $\alpha$ -、 $\beta$ -和 $\gamma$ -环糊精,其在连接的糖部分上任选包括一个或多个取代基,其包括但不限于:甲基化的、羟基烷基化的、酰化的和磺烷基醚取代。在一些实施方案中,所述环糊精为磺烷基醚 $\beta$ -环糊精,例如,磺丁基醚 $\beta$ -环糊精,也称作Captisol。参见,例如,U.S.5,376,645。在一些实施方案中,所述制剂包括六丙基- $\beta$ -环糊精(例如,在水中,10-50%)。

[0309] 药物组合

[0310] 本文所述的本发明化合物可与一或多种其它活性成份组合用于药物组合物或方法中以治疗本文所述的疾病和病症。其它额外活性成份包括缓和/治疗针对预期疾病靶标的



不利效应的其它治疗剂或药剂。所述组合可用于增加功效,改善其它疾病症状,降低一或多种副作用,或降低本发明化合物的所需剂量。额外活性成份可调配成与本发明化合物分开的药物组合物或可与本发明化合物包括在单一药物组合物中。额外活性成份可与本发明化合物的给药同时、在其之前或在其之后给药。

[0311] 组合药剂包括那些已知或观察到在治疗本文所述疾病和病症中有效的活性成份,包括有效针对与疾病相关的另一靶标的那些。举例来说,本发明的组合物和制剂、以及治疗方法可进一步包含其它药物,例如其它可用于治疗或缓解目标疾病或相关症状或状况的药剂。对于癌症适应症来说,所述其它药剂包括(但不限于)激酶抑制剂,例如EGFR抑制剂(例如,埃罗替尼、吉非替尼(gefitinib));Raf抑制剂(例如,维罗非尼(vemurafenib))、VEGFR抑制剂(例如,舒尼替尼(sunitinib));标准化学治疗剂,例如烷基化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、铂药物、有丝分裂抑制剂、抗体、激素疗法或皮质类固醇。对于疼痛适应症来说,适宜的组合药剂包括消炎剂,例如NSAID。本发明的药物组合物可另外包含一或多种所述活性剂,并且治疗方法可另外包含给药有效量的一或多种所述活性剂。

[0312] 实施例

[0313] 下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件或按照制造厂商所建议的条件进行。除非另外说明,否则份数和百分比为重量份和重量百分比。

[0314] 通常,在制备流程中,各反应在惰性溶剂中,在室温至回流温度(如0°C~100°C,优选0°C~80°C)下进行。反应时间通常为0.1-60小时,优选地为0.5-24小时。

[0315] 本文所用的缩写具有以下含义:

[0316] POCl<sub>3</sub>:三氯氧磷

[0317] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0318] Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

[0319] Pd(OAc)<sub>2</sub>:醋酸钯

[0320] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺

[0321] TEA:三乙胺

[0322] TFA:三氟乙酸

[0323] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:碳酸钠

[0324] MeOH:甲醇

[0325] EtOH:乙醇

[0326] DCM:二氯甲烷

[0327] THF:四氢呋喃

[0328] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0329] Dioxane:二氧六环

[0330] (Boc)<sub>2</sub>O:二碳酸二叔丁酯

[0331] NaHMDS:双(三甲基硅基)氨基钠

[0332] PPh<sub>3</sub>:三苯基膦

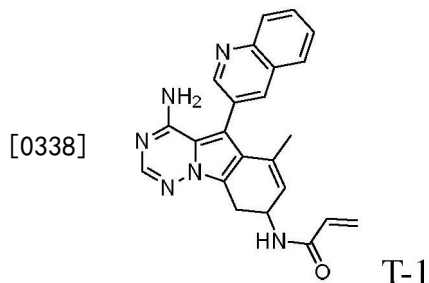
[0333] Bu<sub>4</sub>NOAc:四丁基醋酸铵

[0334] In: 钢粉

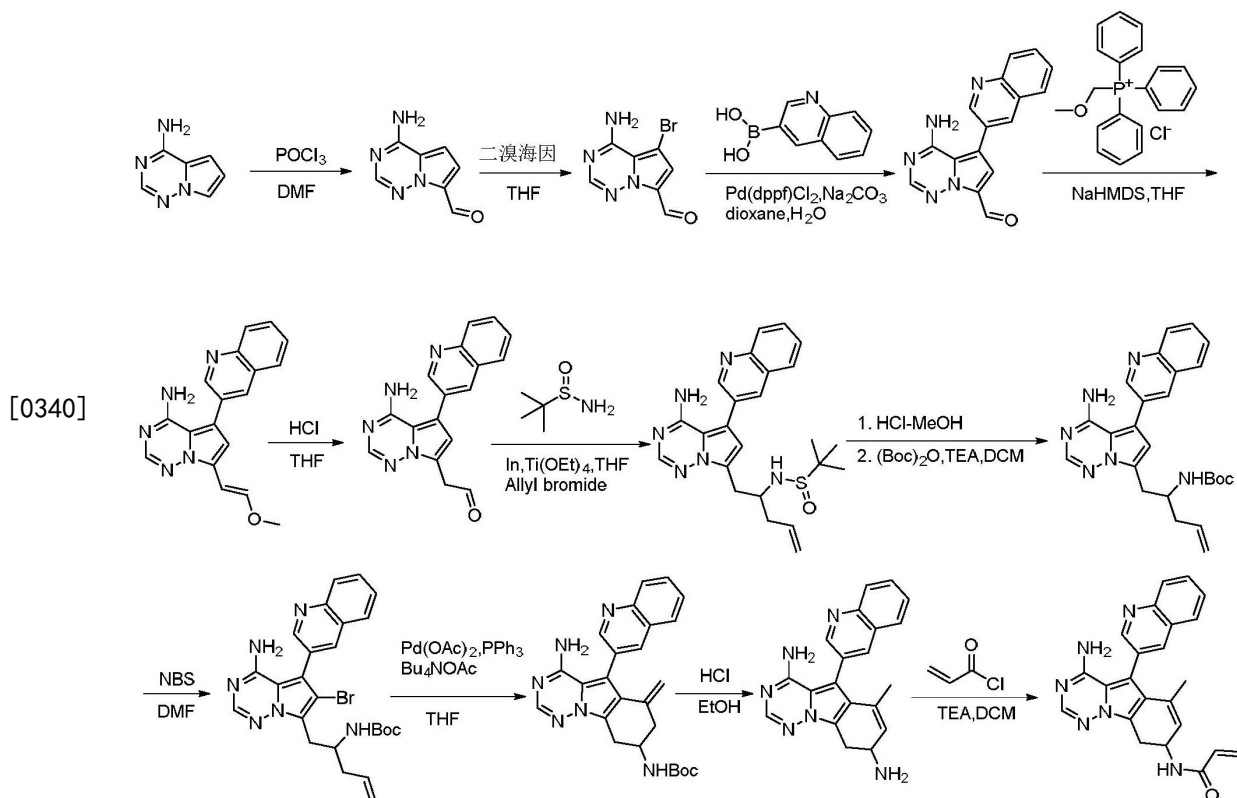
[0335]  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ : 钛酸四乙酯

[0336] Allyl bromide: 3-溴丙烯

[0337] 实施例1 N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺(化合物T-1)的制备。



[0339] 采用以下合成路线:



[0341] 步骤1. 化合物4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲醛的合成

[0342] 将吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(10g, 74.6mmol)溶于150mL DMF, 冰浴下滴加三氯氧磷35mL, 滴加完毕升温到60℃反应过夜。反应完全后将反应液缓慢加入冰水中, 室温搅拌30分钟, 用4N NaOH溶液调节pH为8~9, 乙酸乙酯(150mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得淡黄色固体8.65g, 收率71.5%。ESI-MS:  $m/z = 163 [M^+ + 1]$ 。

[0343] 步骤2. 化合物4-氨基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲醛的合成

[0344] 将4-氨基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲醛(8.65g, 53.4mmol)溶于100mL四氢呋喃, 冰浴降温至-20℃, 分批加入二溴海因(9.15g, 32mmol), 加料完毕自然升至室温反应过夜。向反应液中加入200mL水, 室温搅拌30分钟, 过滤, 滤饼水洗, 干燥得淡黄色固体

8.78g, 收率68%。ESI-MS:  $m/z=243 [M^+ + 2]$ 。

[0345] 步骤3. 化合物4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲醛的合成

[0346] 将4-氨基-5-溴吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲醛(8.78g, 36.3mmol), (喹啉-3-基)硼酸(7.54g, 43.6mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.8g, 1.09mmol)和碳酸钠(11.55g, 109mmol)加入到150mL二氧六环和50mL水中, 氮气置换三次, 升温到100℃反应4小时。TLC检测反应完全, 反应液旋蒸蒸除溶剂, 加入150mL水稀释, 用乙酸乙酯(80mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得淡黄色固体6.5g, 收率62%。ESI-MS:  $m/z=290 [M^+ + 1]$ 。

[0347] 步骤4. 化合物(E)-7-(2-甲氧基乙烯基)-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺的合成

[0348] 将(甲氧基甲基)三苯基氯化膦(15.3g, 44.6mmol)溶于100mL四氢呋喃, 0℃下缓慢滴加NaHMDS(22mL, 44mmol, 2mol/L的THF溶液), 滴加完毕继续0℃反应30分钟, 缓慢滴加4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-甲醛(6.44g, 22.3mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液, 滴加完毕撤去冰浴, 室温反应3小时。TLC检测反应完全, 旋蒸蒸除溶剂, 加入150mL水稀释, 用乙酸乙酯(80mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得棕色固体。将固体加入到30mL乙酸乙酯中, 室温打浆过夜, 过滤, 干燥得淡黄色固体5.01g, 收率71%。ESI-MS:  $m/z=318 [M^+ + 1]$ 。

[0349] 步骤5. 化合物2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)乙醛的合成

[0350] 将(E)-7-(2-甲氧基乙烯基)-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4-胺(5.01g, 15.8mmol)溶于60mL四氢呋喃, 冰浴下滴加2N盐酸(20mL), 滴加完毕升温至70℃反应2小时。将反应液冷却至室温, 加100mL水稀释, 用2N NaOH溶液调节pH为8~9, 乙酸乙酯(60mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体3.64g, 收率76%。ESI-MS:  $m/z=304 [M^+ + 1]$ 。

[0351] 步骤6. 化合物N-(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[0352] 将2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)乙醛(3.64g, 12mmol), 叔丁基亚磺酰胺(2.18g, 18mmol)和钨粉(2.07g, 18mmol)溶于40mL四氢呋喃, 0℃下缓慢滴加钛酸四乙酯(5.47g, 24mmol), 滴加完毕自然升至室温反应2小时。将反应液移至冰浴下, 缓慢滴加3-溴丙烯(3.23g, 26.7mmol), 滴加完毕撤去冰浴, 60℃反应过夜。TLC检测反应完全, 反应液加入120mL水和50mL乙酸乙酯稀释, 硅藻土过滤, 水相用乙酸乙酯(30mL\*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体1.61g, 收率30%。ESI-MS:  $m/z=449 [M^+ + 1]$ 。

[0353] 步骤7. 化合物(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0354] 将N-(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.39g, 3.1mmol)溶于15mL甲醇, 0℃下缓慢滴加7M氯化氢甲醇溶液(2.2mL, 15.3mmol), 滴加完毕继续0℃反应1小时, 旋蒸蒸除溶剂, 将残留物溶于20mL二氯甲烷, 加入三乙胺(0.94g, 9.3mmol), 冰浴下滴加(Boc)<sub>2</sub>O(0.81g, 3.7mmol), 滴加完毕升至室温反应过夜。TLC检测反应完全, 将反应液浓缩, 硅胶柱分离得到淡黄色固体1.1g, 收

率80%。ESI-MS: $m/z=445[M^++1]$ 。

[0355] 步骤8. 化合物(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0356] 将(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.9mmol)溶于10mL DMF, 0°C下分批加入NBS(170mg, 0.95mmol), 加料完毕继续0°C反应2小时。反应液加入30mL水稀释, 乙酸乙酯(20mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体390mg, 收率83%。ESI-MS: $m/z=525[M^++2]$ 。

[0357] 步骤9. 化合物(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0358] 将(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(390mg, 0.74mmol), 四丁基醋酸铵(362mg, 1.2mmol), 醋酸钡(9mg, 0.04mmol)和三苯基膦(39mg, 0.15mmol)加入到10mL四氢呋喃中, 氮气置换三次, 升温到90°C反应8小时。TLC检测反应完全, 反应液浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体280mg, 收率85%。ESI-MS: $m/z=443[M^++1]$ 。

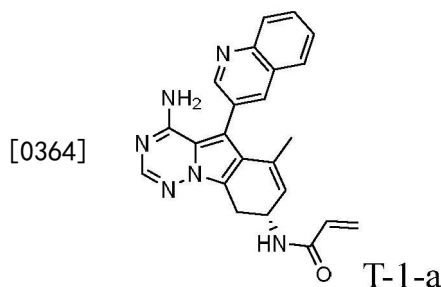
[0359] 步骤10. 化合物6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-4,8-二胺的合成

[0360] 将(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(280mg, 0.63mmol)溶于5mL乙醇和1mL 4N盐酸, 回流反应过夜。补加1mL 4N盐酸, 继续回流反应6小时。TLC检测反应基本完全, 加入20mL水稀释, 用饱和碳酸钠溶液调节pH为8~9, 乙酸乙酯(20mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得淡黄色固体152mg, 收率70%。ESI-MS: $m/z=343[M^++2]$ 。

[0361] 步骤11. 化合物N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺的合成

[0362] 将6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-4,8-二胺(152mg, 0.44mmol)和三乙胺(114mg, 0.88mmol)溶于10mL二氯甲烷, 冰浴降温至-20°C, 缓慢滴加丙烯酰氯(40mg, 0.44mmol), 滴加完毕继续于-20°C反应1小时, 加入10mL水稀释, 二氯甲烷(10mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体120mg, 收率68%。ESI-MS: $m/z=397[M^++1]$ 。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.05-8.97 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.94-7.77 (m, 3H), 7.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.31 (d, J=16.9Hz, 1H), 6.04 (ddd, J=16.6, 10.1, 6.0Hz, 1H), 5.90 (dd, J=24.5, 8.1Hz, 1H), 5.64 (d, J=10.2Hz, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 5.00 (d, J=23.5Hz, 3H), 3.33 (q, J=4.2Hz, 2H), 1.55 (s, 3H)。

[0363] 实施例2(R)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺(化合物T-1-a)的制备。



[0365] 将100mg的消旋体化合物T-1溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-1-a(保留时间:21.22min,相对含量:40.3%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CCl<sub>3</sub>D) δ9.05-8.97 (m,1H),8.27 (s,1H),8.20 (d,J=8.5Hz,1H),7.94-7.77 (m,3H),7.66 (t,J=7.6Hz,1H),6.31 (d,J=16.9Hz,1H),6.04 (ddd,J=16.6,10.1,6.0Hz,1H),5.90 (dd,J=24.5,8.1Hz,1H),5.64 (d,J=10.2Hz,1H),5.60-5.54 (m,1H),5.00 (d,J=23.5Hz,3H),3.33 (q,J=4.2Hz,2H),1.55 (s,3H)。

[0366] 手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名),10mm×250mm(内径×长度),5μm(填料粒径)

[0367] 柱温:30℃

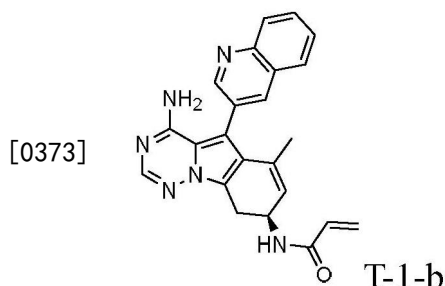
[0368] 流速:1.0mL/min

[0369] 紫外检测波长:254nm

[0370] 流动相:二氯甲烷:甲醇:乙醇(0.1%二乙胺)=60:30:10

[0371] 保留时间:21.22min。

[0372] 实施例3(S)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吲哚-8-基)丙烯酰胺(化合物T-1-b)的制备。



[0374] 将100mg的消旋体化合物T-1溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-1-b(保留时间:26.82min,相对含量:54.6%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CCl<sub>3</sub>D) δ9.05-8.97 (m,1H),8.27 (s,1H),8.20 (d,J=8.5Hz,1H),7.94-7.77 (m,3H),7.66 (t,J=7.6Hz,1H),6.31 (d,J=16.9Hz,1H),6.04 (ddd,J=16.6,10.1,6.0Hz,1H),5.90 (dd,J=24.5,8.1Hz,1H),5.64 (d,J=10.2Hz,1H),5.60-5.54 (m,1H),5.00 (d,J=23.5Hz,3H),3.33 (q,J=4.2Hz,2H),1.55 (s,3H)。

[0375] 手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名),10mm×250mm(内径×长度),5μm(填料粒径)

[0376] 柱温:30℃

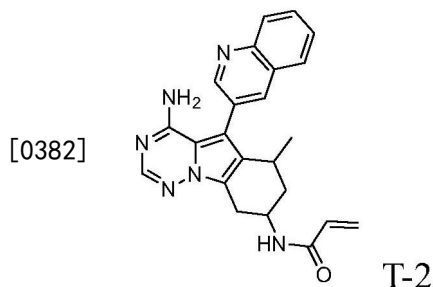
[0377] 流速:1.0mL/min

[0378] 紫外检测波长:254nm

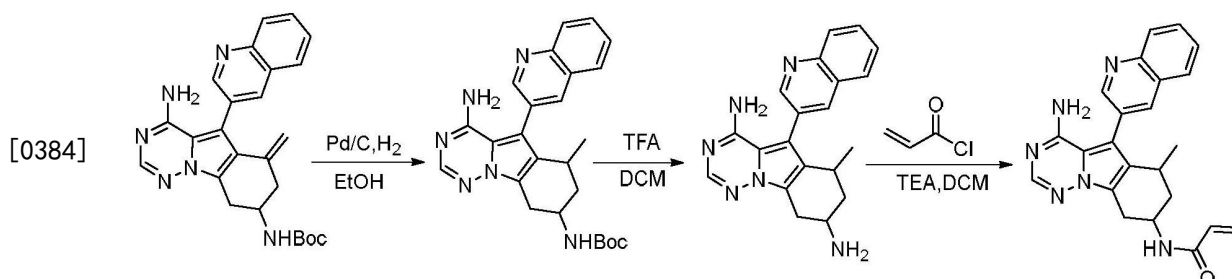
[0379] 流动相:二氯甲烷:甲醇:乙醇(0.1%二乙胺)=60:30:10

[0380] 保留时间:26.82min。

[0381] 实施例4 N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺(化合物T-2)的制备。



[0383] 采用以下合成路线:



[0385] 步骤1. 化合物(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0386] 将(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(305mg, 0.69mmol)溶于15mL甲醇,加入50mg 10%钯/碳,氢气置换三次,在1个大气压的氢气氛下室温搅拌过夜。反应完全后滤除钯/碳,滤液浓缩,柱层析纯化得淡黄色固体250mg,收率82%。ESI-MS:m/z=445[M<sup>+</sup>+1]。

[0387] 步骤2. 化合物6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-4,8-二胺的合成

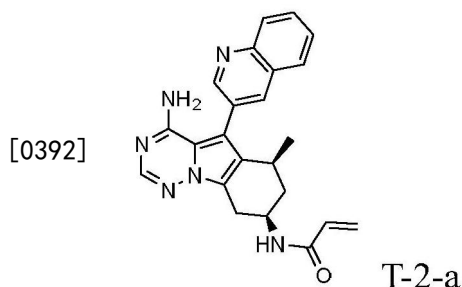
[0388] 将(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(250mg, 0.56mmol)溶于10mL二氯甲烷,加入3mL三氟乙酸,室温反应2小时。TLC检测反应完全,旋蒸蒸除溶剂,加入20mL水稀释,用饱和碳酸钠溶液调节pH为8~9,二氯甲烷(10mL\*3)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,得淡黄色固体134mg,收率70%。ESI-MS:m/z=345[M<sup>+</sup>+2]。

[0389] 步骤3. 化合物N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺的合成

[0390] 将6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-4,8-二胺(134mg, 0.39mmol)和三乙胺(79mg, 0.78mmol)溶于10mL二氯甲烷,冰浴降温至-20℃,缓慢滴加丙烯酰氯(35mg, 0.39mmol),滴加完毕继续于-20℃反应1小时,加入10mL水稀释,二氯甲烷(10mL\*3)萃取,有机相用20mL饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,经硅胶柱分离得淡黄色固体100mg,收率65%。ESI-MS:m/z=399[M<sup>+</sup>+1]。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CC1<sub>3</sub>D) δ9.02(d, J=2.2Hz, 1H), 8.25-8.14(m, 2H), 7.94-7.85(m, 2H), 7.80(ddd, J=8.4, 6.8, 1.4Hz, 1H),

7.65 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (dd,  $J=17.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.13 (dd,  $J=16.9, 10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.77 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.68 (dd,  $J=10.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.55 (dd,  $J=15.9, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.34 (s, 1H), 2.68 (ddd,  $J=16.0, 10.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (s, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 0.79 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H).

[0391] 实施例5 (6S, 8R) -N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基) 丙烯酰胺 (化合物T-2-a) 的制备。



[0393] 将100mg的消旋体化合物T-2溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-2-a(保留时间:22.013min,相对含量:22.9%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CCl}_3\text{D}$ )  $\delta$  9.02 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.25-8.14 (m, 2H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.80 (ddd,  $J=8.4, 6.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (dd,  $J=17.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.13 (dd,  $J=16.9, 10.3\text{Hz}$ , 1H), 5.77 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.68 (dd,  $J=10.2, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 5.11 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.55 (dd,  $J=15.9, 5.5\text{Hz}$ , 1H), 3.34 (s, 1H), 2.68 (ddd,  $J=16.0, 10.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 2.29 (s, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 0.79 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H).

[0394] 手性制备色谱柱: CHIRALPAK IC (商品名), 10mm  $\times$  250mm (内径  $\times$  长度), 5 $\mu\text{m}$  (填料粒径)

[0395] 柱温: 30 $^\circ\text{C}$

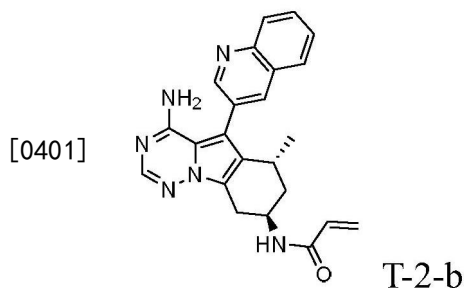
[0396] 流速: 1.0mL/min

[0397] 紫外检测波长: 254nm

[0398] 流动相: MTBE: 正己烷: 甲醇: 乙醇 (0.1% 三乙胺) = 45:42:5:8

[0399] 保留时间: 22.013min。

[0400] 实施例6 (6R, 8R) -N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基) 丙烯酰胺 (化合物T-2-b) 的制备。



[0402] 将100mg的消旋体化合物T-2溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-2-b(保留时间:24.560min,相对含量:25.4%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CCl}_3\text{D}$ )  $\delta$  9.02 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 8.25-8.14 (m, 2H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.80 (ddd,  $J=8.4, 6.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (t,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (dd,  $J=17.0, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.13 (dd,  $J=$

16.9, 10.3Hz, 1H), 5.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.68 (dd, J=10.2, 1.4Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.55 (dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.68 (ddd, J=16.0, 10.5, 1.5Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.7Hz, 3H).

[0403] 手性制备色谱柱: CHIRALPAK IC (商品名), 10mm×250mm (内径×长度), 5 $\mu$ m (填料粒径)

[0404] 柱温: 30 $^{\circ}$ C

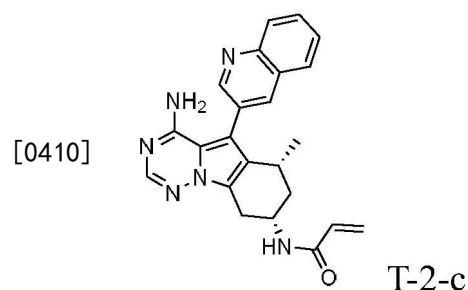
[0405] 流速: 1.0mL/min

[0406] 紫外检测波长: 254nm

[0407] 流动相: MTBE: 正己烷: 甲醇: 乙醇 (0.1% 三乙胺) = 45: 42: 5: 8

[0408] 保留时间: 24.560min。

[0409] 实施例7 (6R, 8S) -N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吲哚-8-基) 丙烯酰胺 (化合物T-2-c) 的制备。



[0411] 将100mg的消旋体化合物T-2溶解在甲醇溶液中, 在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-2-c (保留时间: 28.840min, 相对含量: 18.5%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.02 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.25-8.14 (m, 2H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.80 (ddd, J=8.4, 6.8, 1.4Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.5Hz, 1H), 6.33 (dd, J=17.0, 1.4Hz, 1H), 6.13 (dd, J=16.9, 10.3Hz, 1H), 5.77 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.68 (dd, J=10.2, 1.4Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.55 (dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.68 (ddd, J=16.0, 10.5, 1.5Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 0.79 (d, J=6.7Hz, 3H).

[0412] 手性制备色谱柱: CHIRALPAK IC (商品名), 10mm×250mm (内径×长度), 5 $\mu$ m (填料粒径)

[0413] 柱温: 30 $^{\circ}$ C

[0414] 流速: 1.0mL/min

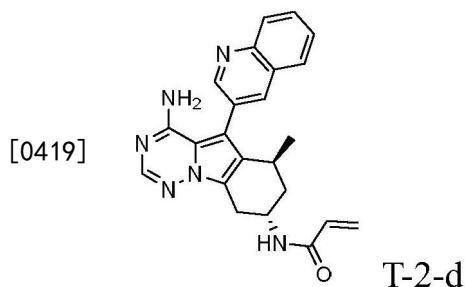
[0415] 紫外检测波长: 254nm

[0416] 流动相: MTBE: 正己烷: 甲醇: 乙醇 (0.1% 三乙胺) = 45: 42: 5: 8

[0417] 保留时间: 28.840min。

[0418] 实施例8 (6S, 8S) -N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吲哚-8-基) 丙烯酰胺 (化合物T-2-d) 的制备。





[0420] 将100mg的消旋体化合物T-2溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-2-d(保留时间:39.140min,相对含量:20.1%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CCl<sub>3</sub>D) δ9.02(d,J=2.2Hz,1H),8.25-8.14(m,2H),7.94-7.85(m,2H),7.80(ddd,J=8.4,6.8,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.5Hz,1H),6.33(dd,J=17.0,1.4Hz,1H),6.13(dd,J=16.9,10.3Hz,1H),5.77(d,J=8.1Hz,1H),5.68(dd,J=10.2,1.4Hz,1H),5.11(s,2H),4.48(s,1H),3.55(dd,J=15.9,5.5Hz,1H),3.34(s,1H),2.68(ddd,J=16.0,10.5,1.5Hz,1H),2.29(s,1H),1.48-1.37(m,1H),0.79(d,J=6.7Hz,3H)。

[0421] 手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名),10mm×250mm(内径×长度),5μm(填料粒径)

[0422] 柱温:30℃

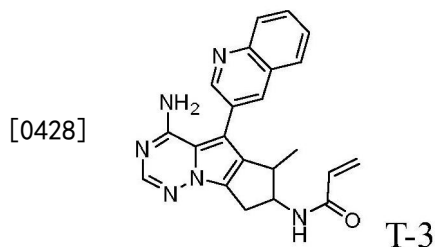
[0423] 流速:1.0mL/min

[0424] 紫外检测波长:254nm

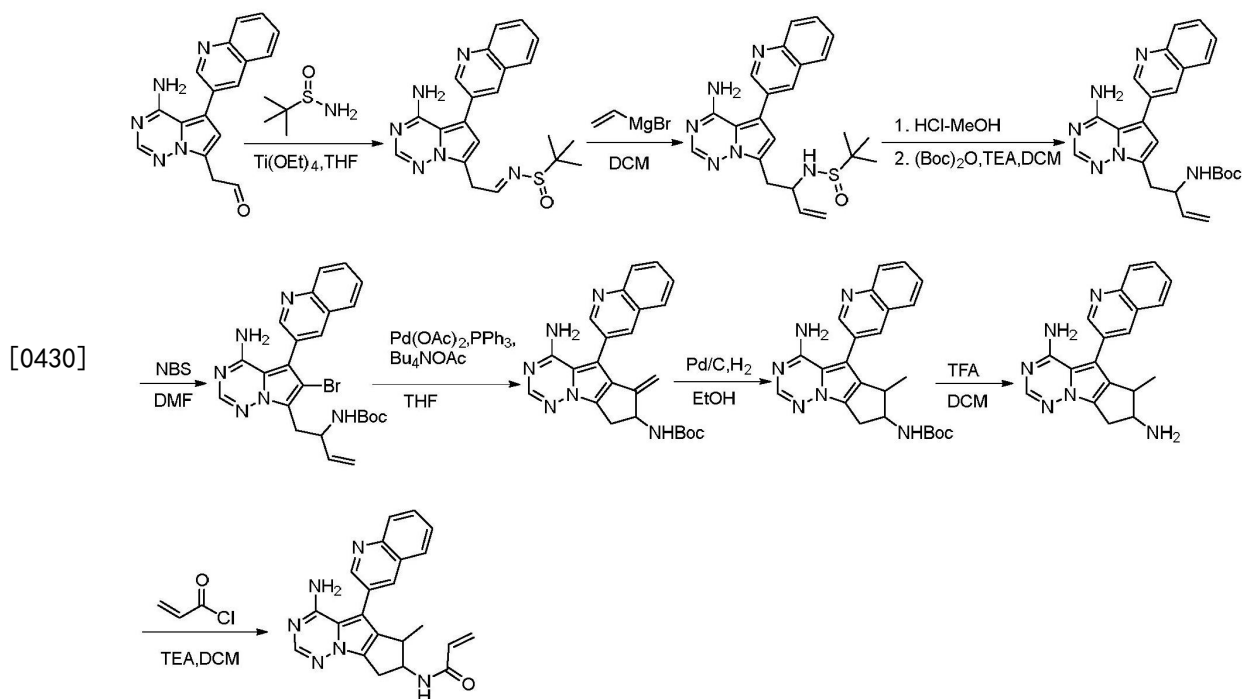
[0425] 流动相:MTBE:正己烷:甲醇:乙醇(0.1%三乙胺)=45:42:5:8

[0426] 保留时间:39.140min。

[0427] 实施例9 N-(4-氨基-6-甲基-5-(咪唑-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙烯酰胺(化合物T-3)的制备。



[0429] 采用以下合成路线:



[0431] 步骤1. 化合物(E)-N-(2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[0432] 将2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)乙醛(3.09g, 10.2mmol)和叔丁基亚磺酰胺(1.85g, 15.3mmol)溶于60mL四氢呋喃, 0℃下缓慢滴加钛酸四乙酯(4.65g, 20.4mmol), 滴加完毕自然升至室温反应2小时。TLC检测反应完全, 反应液加入100mL水和100mL乙酸乙酯稀释, 硅藻土过滤, 水相用乙酸乙酯(40mL\*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体1.45g, 收率35%。ESI-MS:m/z=407[M<sup>+</sup>+1]。

[0433] 步骤2. 化合物N-(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基))吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[0434] 将(E)-N-(2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.45g, 3.58mmol)溶于40mL二氯甲烷, 降温至-20℃, 缓慢滴加乙烯基溴化镁(10mL, 1mol/L THF溶液), 滴加完毕继续于-20℃反应2小时。TLC检测反应完全, 向反应液滴入20mL饱和氯化铵溶液淬灭, 二氯甲烷(20mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得淡黄色固体1.01g, 收率65%。ESI-MS:m/z=435[M<sup>+</sup>+2]。

[0435] 步骤3. 化合物(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0436] 将N-(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基))吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(1.01g, 2.33mmol)溶于15mL甲醇, 0℃下缓慢滴加7M氯化氢甲醇溶液(1.7mL, 11.9mmol), 滴加完毕继续0℃反应1小时, 旋蒸蒸除溶剂, 将残留物溶于20mL二氯甲烷, 加入三乙胺(0.71g, 7mmol), 冰浴下滴加(Boc)<sub>2</sub>O(0.61g, 2.8mmol), 滴加完毕升至室温反应过夜。TLC检测反应完全, 将反应液浓缩, 硅胶柱分离得到淡黄色固体0.72g, 收率72%。ESI-MS:m/z=431[M<sup>+</sup>+1]。

[0437] 步骤4. 化合物(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-

基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0438] 将(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(720mg, 1.67mmol)溶于15mL DMF, 0℃下分批加入NBS(312mg, 1.75mmol), 加料完毕继续0℃反应2小时。反应液加入50mL水稀释, 乙酸乙酯(20mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体600mg, 收率70%。ESI-MS:  $m/z = 511 [M^+ + 2]$ 。

[0439] 步骤5. 化合物(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0440] 将(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(600mg, 1.18mmol), 四丁基醋酸铵(573mg, 1.9mmol), 醋酸钨(13mg, 0.06mmol)和三苯基膦(63mg, 0.24mmol)加入到10mL四氢呋喃中, 氮气置换三次, 升温到90℃反应8小时。TLC检测反应完全, 反应液浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体430mg, 收率85%。ESI-MS:  $m/z = 429 [M^+ + 1]$ 。

[0441] 步骤6. 化合物(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0442] 将(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯(430mg, 1mmol)溶于20mL甲醇, 加入50mg 10%钯/碳, 氢气置换三次, 在1个大气压的氢气氛下室温搅拌过夜。反应完全后滤除钯/碳, 滤液浓缩, 柱层析纯化得淡黄色固体360mg, 收率84%。ESI-MS:  $m/z = 431 [M^+ + 1]$ 。

[0443] 步骤7. 化合物6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,7-二胺的合成

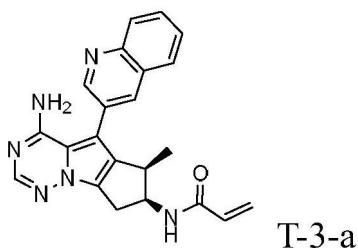
[0444] 将(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯(360mg, 0.84mmol)溶于10mL二氯甲烷, 加入3mL三氟乙酸, 室温反应2小时。TLC检测反应完全, 旋蒸蒸除溶剂, 加入20mL水稀释, 用饱和碳酸钠溶液调节pH为8~9, 二氯甲烷(10mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得淡黄色固体205mg, 收率74%。ESI-MS:  $m/z = 331 [M^+ + 2]$ 。

[0445] 步骤8. 化合物N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙烯酰胺的合成

[0446] 将6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,7-二胺(205mg, 0.62mmol)和三乙胺(125mg, 1.24mmol)溶于10mL二氯甲烷, 冰浴降温至-20℃, 缓慢滴加丙烯酰氯(56mg, 0.62mmol), 滴加完毕继续于-20℃反应1小时, 加入20mL水稀释, 二氯甲烷(10mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体150mg, 收率63%。ESI-MS:  $m/z = 3385 [M^+ + 1]$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.82 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.4Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.31 (dd, J=16.9, 1.4Hz, 1H), 6.16 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 5.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.65 (d, J=10.2, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0447] 实施例10(6R,7S)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙烯酰胺(化合物T-3-a)的制备。

[0448]



T-3-a

[0449] 将100mg的消旋体化合物T-3溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-3-a(保留时间:15.52min,相对含量:20.5%)。ESI-MS:  $m/z=3385[M^++1]$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.82 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.4Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.31 (dd, J=16.9, 1.4Hz, 1H), 6.16 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 5.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.65 (d, J=10.2, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0450] 手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名), 10mm×250mm(内径×长度), 5μm(填料粒径)

[0451] 柱温:30℃

[0452] 流速:4.0mL/min

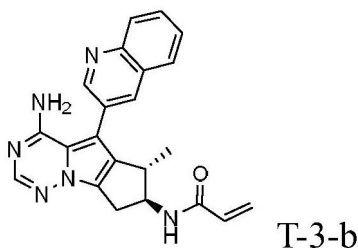
[0453] 紫外检测波长:254nm

[0454] 流动相:二氯甲烷:甲醇:乙醇(0.1%二乙胺)=75:10:15

[0455] 保留时间:15.52min。

[0456] 实施例11 (6S,7S)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(咪啉-3-基)-7,8-二氢-6H环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙烯酰胺(化合物T-3-b)的制备。

[0457]



T-3-b

[0458] 将100mg的消旋体化合物T-3溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-3-b(保留时间:27.54min,相对含量:30.4%)。ESI-MS:  $m/z=3385[M^++1]$ 。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.04 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.82 (ddd, J=8.3, 6.8, 1.4Hz, 1H), 7.66 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.31 (dd, J=16.9, 1.4Hz, 1H), 6.16 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 5.82 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.65 (d, J=10.2, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.7Hz, 3H)。

[0459] 手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名), 10mm×250mm(内径×长度), 5μm(填料粒径)

[0460] 柱温:30℃

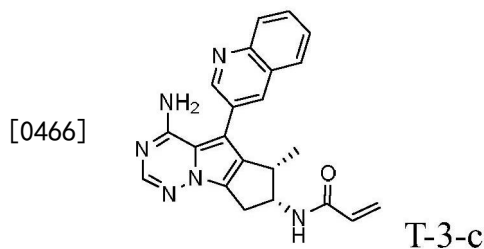
[0461] 流速:4.0mL/min

[0462] 紫外检测波长:254nm

[0463] 流动相:二氯甲烷:甲醇:乙醇(0.1%二乙胺)=75:10:15

[0464] 保留时间:27.54min。

[0465] 实施例12 (6S,7R)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙烯酰胺(化合物T-3-c)的制备。



[0467] 将100mg的消旋体化合物T-3溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-3-c(保留时间:19.25min,相对含量:18.3%)。ESI-MS:  $m/z=3385[M^++1]$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.04 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.82 (ddd,  $J=8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J=16.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J=16.9, 10.1$ Hz, 1H), 5.82 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 5.65 (d,  $J=10.2$ , 1H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 0.86 (d,  $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0468] 手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名),10mm×250mm(内径×长度),5 $\mu$ m(填料粒径)

[0469] 柱温:30℃

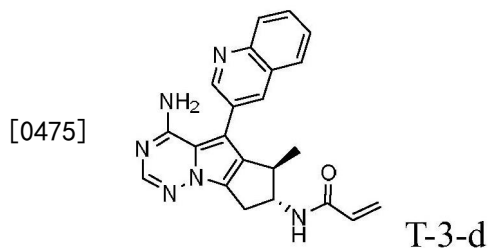
[0470] 流速:4.0mL/min

[0471] 紫外检测波长:254nm

[0472] 流动相:二氯甲烷:甲醇:乙醇(0.1%二乙胺)=75:10:15

[0473] 保留时间:19.25min。

[0474] 实施例13 (6R,7R)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙烯酰胺(化合物T-3-d)的制备。



[0476] 将100mg的消旋体化合物T-3溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到目标产物T-3-d(保留时间:33.22min,相对含量:25.1%)。ESI-MS:  $m/z=3385[M^++1]$ 。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.04 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.82 (ddd,  $J=8.3, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 (t,  $J=7.6$ Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J=16.9, 1.4$ Hz, 1H), 6.16 (dd,  $J=16.9, 10.1$ Hz, 1H), 5.82 (d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 5.65 (d,  $J=10.2$ , 1H), 5.11 (s, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.43 (m, 1H), 0.86 (d,  $J=6.7$ Hz, 3H)。

[0477] 手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名),10mm×250mm(内径×长度),5 $\mu$ m(填料粒径)

[0478] 柱温:30℃

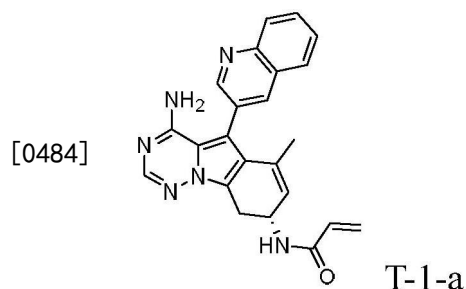
[0479] 流速:4.0mL/min

[0480] 紫外检测波长:254nm

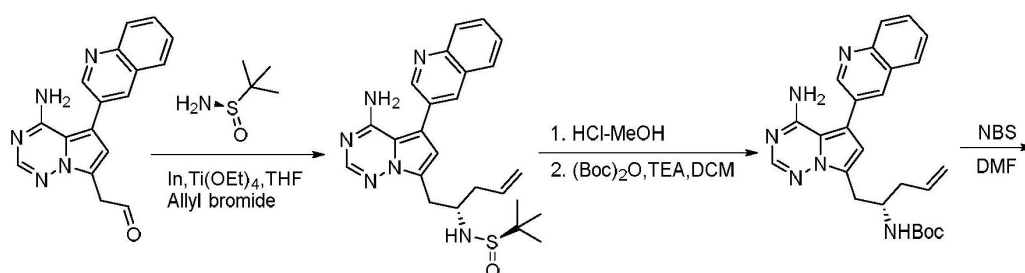
[0481] 流动相:二氯甲烷:甲醇:乙醇(0.1%二乙胺)=75:10:15

[0482] 保留时间:33.22min。

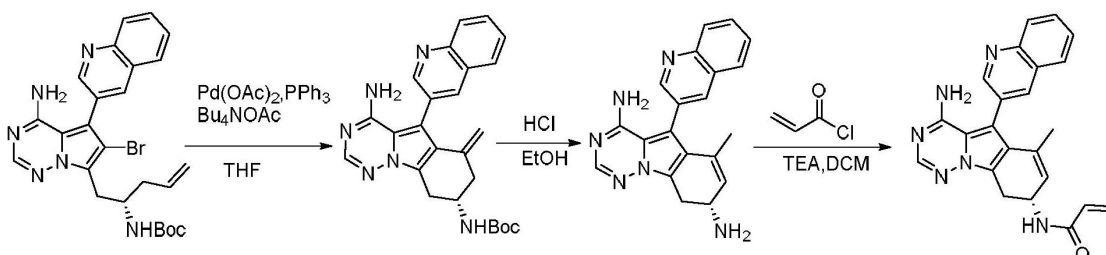
[0483] 实施例14 (R)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺(化合物T-1-a)的制备。



[0485] 采用以下合成路线:



[0486]



[0487] 步骤1. 化合物(R)-N-((S)-1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[0488] 将2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)乙醛(7.2g, 24mmol), (R)-叔丁基亚磺酰胺(4.36g, 36mmol)和铜粉(4.14g, 36mmol)溶于60mL四氢呋喃, 0℃下缓慢滴加钛酸四乙酯(10.5g, 48mmol), 滴加完毕自然升至室温反应2小时。将反应液移至冰浴下, 缓慢滴加3-溴丙烯(6.46g, 52.4mmol), 滴加完毕撤去冰浴, 60℃反应过夜。TLC检测反应完全, 反应液加入200mL水和150mL乙酸乙酯稀释, 硅藻土过滤, 水相用乙酸乙酯(50mL\*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体3.25g, 收率29.6%。ESI-MS:m/z=449.1[M<sup>+</sup>+1]。

[0489] 步骤2. 化合物(S)-(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0490] 将(R)-N-((S)-1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.8g, 6.2mmol)溶于30mL甲醇, 0℃下缓慢滴加7M氯化氢甲醇溶液(4.4mL, 30.6mmol), 滴加完毕继续0℃反应1小时, 旋蒸蒸除溶剂, 将残留物溶于40mL二氯甲烷, 加入三乙胺(2.0g, 19.0mmol), 冰浴下滴加(Boc)<sub>2</sub>O(1.62g, 7.4mmol), 滴

加完毕升至室温反应过夜。TLC检测反应完全,将反应液浓缩,硅胶柱分离得到淡黄色固体2.3g,收率80.6%。ESI-MS: $m/z=445.1[M^++1]$ 。

[0491] 步骤3. 化合物(S)-(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0492] 将(S)-(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(808mg,1.8mmol)溶于20mL DMF,0℃下分批加入NBS(340mg,1.9mmol),加料完毕继续0℃反应2小时。反应液加入50mL水稀释,乙酸乙酯(30mL\*3)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,经硅胶柱分离得淡黄色固体770mg,收率82.5%。ESI-MS: $m/z=525.2[M^++1]$ 。

[0493] 步骤4. 化合物(S)-(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0494] 将(S)-(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)戊-4-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(770mg,1.46mmol),四丁基醋酸铵(720mg,2.4mmol),醋酸钨(18mg,0.08mmol)和三苯基膦(80mg,0.3mmol)加入到20mL四氢呋喃中,氮气置换三次,升温到90℃反应8小时。TLC检测反应完全,反应液浓缩,经硅胶柱分离得淡黄色固体550mg,收率84.5%。ESI-MS: $m/z=443.1[M^++1]$ 。

[0495] 步骤5. 化合物(R)-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-4,8-二胺的合成

[0496] 将(S)-(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(550mg,1.24mmol)溶于10mL乙醇和4mL 4N盐酸,回流反应过夜。TLC检测反应完全,加入20mL水稀释,用饱和碳酸钠溶液调节pH为8~9,乙酸乙酯(20mL\*3)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,得淡黄色固体300mg,收率71.1%。ESI-MS: $m/z=343.2[M^++1]$ 。

[0497] 步骤6. 化合物(R)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺的合成

[0498] 将(R)-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-8,9-二氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-4,8-二胺(300mg,0.88mmol)和三乙胺(228mg,1.76mmol)溶于20mL二氯甲烷,冰浴降温至-20℃,缓慢滴加丙烯酰氯(80mg,0.88mmol),滴加完毕继续于-20℃反应1小时,加入10mL水稀释,二氯甲烷(10mL\*3)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,经硅胶柱分离得淡黄色固体200mg,收率61.2%。手性纯度:78.6%,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到类白色固体130mg。ESI-MS: $m/z=397[M^++1]$ 。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ9.05-8.97(m,1H),8.27(s,1H),8.20(d,J=8.5Hz,1H),7.94-7.77(m,3H),7.66(t,J=7.6Hz,1H),6.31(d,J=16.9Hz,1H),6.04(ddd,J=16.6,10.1,6.0Hz,1H),5.90(dd,J=24.5,8.1Hz,1H),5.64(d,J=10.2Hz,1H),5.60-5.54(m,1H),5.00(d,J=23.5Hz,3H),3.33(q,J=4.2Hz,2H),1.55(s,3H)。

[0499] 手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名),10mm×250mm(内径×长度),5μm(填料粒径)

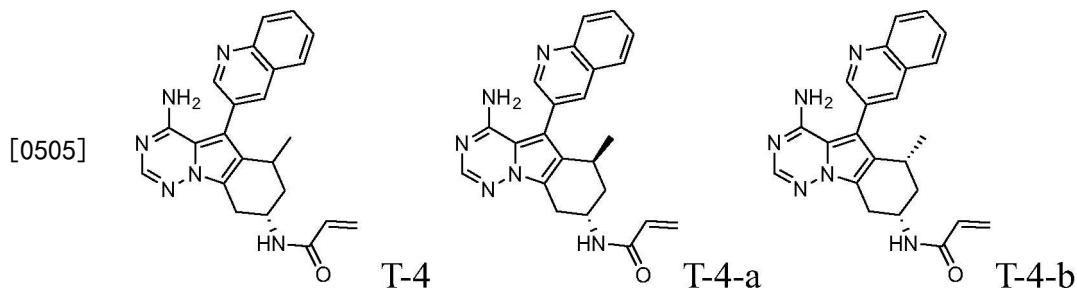
[0500] 柱温:30℃

[0501] 流速:1.0mL/min

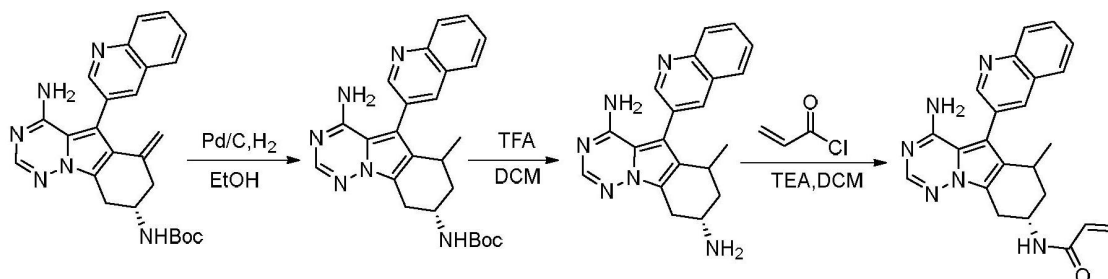
[0502] 紫外检测波长:254nm

[0503] 流动相:二氯甲烷:甲醇:乙醇(0.1%二乙胺)=60:30:10。

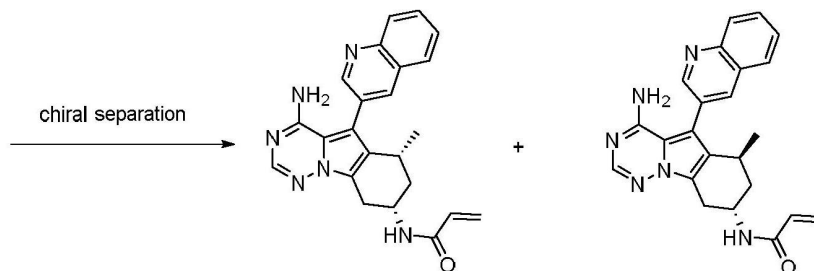
[0504] 实施例15 N-(8S)-4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙酰胺(化合物T-4)及其立体异构体(化合物T-4-a和T-4-b)的制备。



[0506] 采用以下合成路线:



[0507]



[0508] 步骤1.化合物((8S)-4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0509] 将(S)-(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(1.0g,2.25mmol)溶于25mL甲醇,加入200mg10%钯/碳,氢气置换三次,在1个大气压的氢气气氛下室温搅拌过夜。反应完全后滤除钯/碳,滤液浓缩,柱层析纯化得类白色固体850mg,收率84.8%。ESI-MS:m/z=445.1[M<sup>+</sup>+1]。

[0510] 步骤2.化合物(8S)-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-4,8-二胺的合成

[0511] 将((8S)-4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)氨基甲酸叔丁酯(850mg,1.91mmol)溶于25mL二氯甲烷,加入8mL三氟乙酸,室温反应2小时。TLC检测反应完全,旋蒸蒸除溶剂,加入40mL水稀释,用饱和碳酸钠溶液调节pH为8~9,二氯甲烷(40mL\*3)萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,得淡黄色固体500mg,收率76.1%。ESI-MS:m/z=345.1[M<sup>+</sup>+1]。

[0512] 步骤3.化合物(8S)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]



三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺的合成

[0513] 将(8S)-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-4,8-二胺(500mg,1.45mmol)和三乙胺(360mg,3.59mmol)溶于20mL二氯甲烷,冰浴降温至-20℃,缓慢滴加丙烯酰氯(140mg,1.6mmol),滴加完毕继续于-20℃反应1小时。加入10mL水稀释,二氯甲烷(20mL\*3)萃取,有机相用20mL饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,浓缩,经硅胶柱分离得淡黄色固体350mg,收率60.6%。ESI-MS: $m/z=399[M^++1]$ 。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CCl<sub>3</sub>D)  $\delta$  9.02(d,J=2.2Hz,1H),8.25-8.14(m,2H),7.94-7.85(m,2H),7.80(ddd,J=8.4,6.8,1.4Hz,1H),7.65(t,J=7.5Hz,1H),6.33(dd,J=17.0,1.4Hz,1H),6.13(dd,J=16.9,10.3Hz,1H),5.77(d,J=8.1Hz,1H),5.68(dd,J=10.2,1.4Hz,1H),5.11(s,2H),4.48(s,1H),3.55(dd,J=15.9,5.5Hz,1H),3.34(s,1H),2.68(ddd,J=16.0,10.5,1.5Hz,1H),2.29(s,1H),1.48-1.37(m,1H),0.79(d,J=6.7Hz,3H)。

[0514] 步骤4.手性拆分

[0515] 将350mg的(8S)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-6,7,8,9-四氢-[1,2,4]三嗪并[1,6-a]吡啶-8-基)丙烯酰胺溶解在甲醇溶液中,在下述手性制备色谱柱和手性拆分条件下进行分离得到类白色固体100mg(保留时间:25.847min,定义为T-4-a)和另一类白色固体105mg(保留时间:36.108min,为T-4-b)。

[0516] 手性分离条件:手性制备色谱柱:CHIRALPAK IC(商品名),10mm×250mm(内径×长度),5 $\mu$ m(填料粒径)

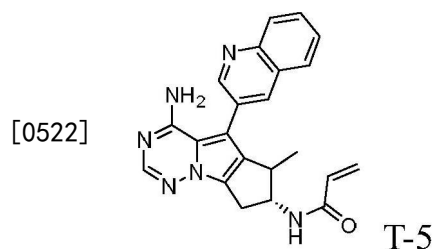
[0517] 柱温:30℃

[0518] 流速:1.0mL/min

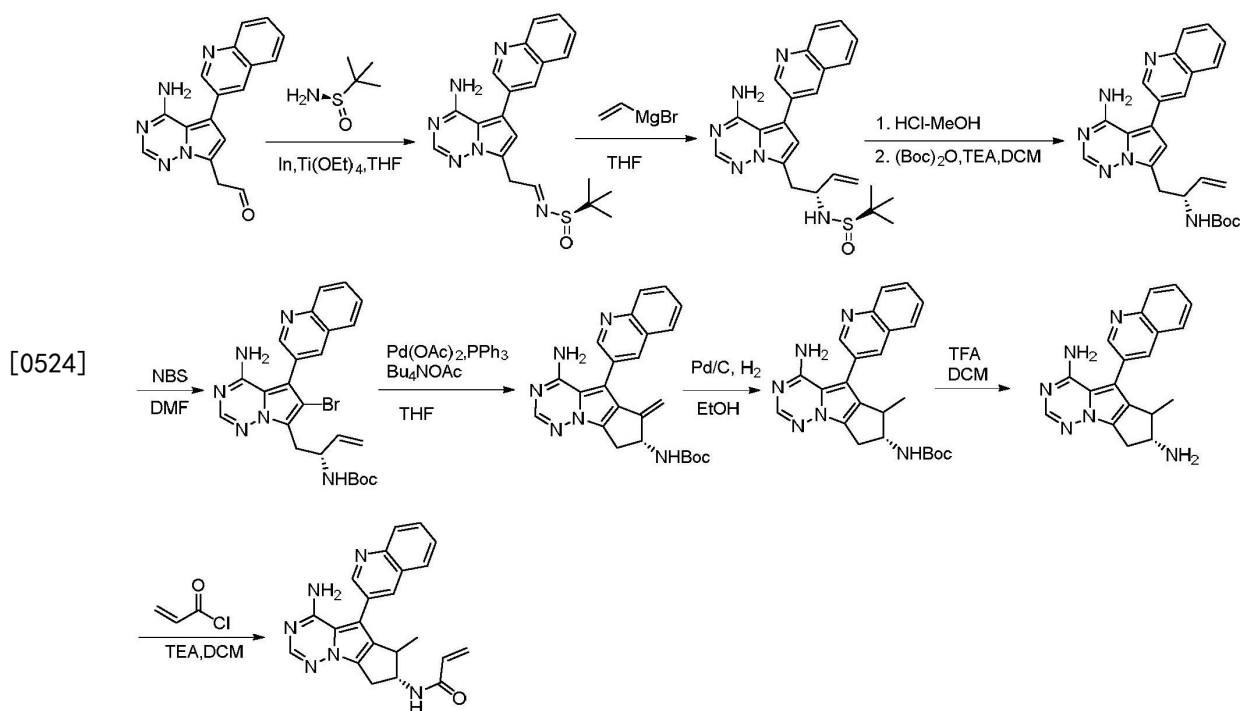
[0519] 紫外检测波长:254nm

[0520] 流动相:二氯甲烷:甲醇:乙醇(0.1%二乙胺)=77:8:15。

[0521] 实施例16 N-((7R)-4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙烯酰胺(化合物T-5)的制备。



[0523] 采用以下合成路线:



[0525] 步骤1. 化合物(R)-N-(2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[0526] 将2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)乙醛(6.18g, 20.4mmol)和(R)-叔丁基亚磺酰胺(3.7g, 30.6mmol)溶于120mL四氢呋喃, 0℃下缓慢滴加钛酸四乙酯(9.3g, 40.8mmol), 滴加完毕自然升至室温反应2小时。TLC检测反应完全, 反应液加入150mL水和150mL乙酸乙酯稀释, 硅藻土过滤, 水相用乙酸乙酯(80mL\*3)萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体3.0g, 收率36.1%。ESI-MS:m/z=407.2[M<sup>+</sup>+1]。

[0527] 步骤2. 化合物(R)-N-((R)-1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺的合成

[0528] 将(R)-N-(2-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)亚乙基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.9g, 6.67mmol)溶于80mL二氯甲烷, 降温至-20℃, 缓慢滴加乙烯基溴化镁(20mL, 1mol/L THF溶液), 滴加完毕继续于-20℃反应2小时。TLC检测反应完全, 向反应液滴入20mL饱和氯化铵溶液淬灭, 二氯甲烷(50mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得淡黄色固体2.1g, 收率72.4%。ESI-MS:m/z=435.1[M<sup>+</sup>+2]。

[0529] 步骤3. 化合物(R)-(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0530] 将(R)-N-((R)-1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(2.02g, 4.69mmol)溶于20mL甲醇, 0℃下缓慢滴加5M氯化氢异丙醇溶液(10mL), 滴加完毕继续0℃反应1小时, 旋蒸蒸除溶剂, 将残留物溶于20mL二氯甲烷, 加入三乙胺(1.4g, 14.0mmol), 冰浴下滴加(Boc)<sub>2</sub>O(1.22g, 5.6mmol), 滴加完毕升至室温反应过夜。TLC检测反应完全, 将反应液浓缩, 硅胶柱分离得到淡黄色固体1.5g, 收率74.2%。ESI-MS:m/z=431.1[M<sup>+</sup>+1]。

[0531] 步骤4. 化合物(R)-(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三

嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0532] 将(R)-(1-(4-氨基-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g, 3.48mmol)溶于30mL DMF, 0°C下分批加入NBS(624mg, 3.5mmol), 加料完毕继续0°C反应2小时。反应液加入50mL水稀释, 乙酸乙酯(40mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体1.3g, 收率73.5%。ESI-MS:m/z=509.1[M<sup>+</sup>+2]。

[0533] 步骤5. 化合物(R)-(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0534] 将(R)-(1-(4-氨基-6-溴-5-(喹啉-3-基)吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丁-3-烯-2-基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 2.56mmol), 四丁基醋酸铵(1.14g, 3.8mmol), 醋酸钨(26mg, 0.12mmol)和三苯基膦(126mg, 0.48mmol)加入到10mL四氢呋喃中, 氮气置换三次, 升温到90°C反应8小时。TLC检测反应完全, 反应液浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体850mg, 收率77.6%。ESI-MS:m/z=429.1[M<sup>+</sup>+1]。

[0535] 步骤6. 化合物(7R)-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯的合成

[0536] 将(R)-(4-氨基-6-亚甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯(850mg, 1.98mmol)溶于20mL甲醇, 加入100mg 10%钨/碳, 氢气置换三次, 在1个大气压的氢气氛下室温搅拌过夜。反应完全后滤除钨/碳, 滤液浓缩, 柱层析纯化得淡黄色固体750mg, 收率82.3%。ESI-MS:m/z=431.1[M<sup>+</sup>+1]。

[0537] 步骤7. 化合物(7R)-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,7-二胺的合成

[0538] 将(7R)-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)氨基甲酸叔丁酯(750mg, 1.74mmol)溶于20mL二氯甲烷, 加入7mL三氟乙酸, 室温反应2小时。TLC检测反应完全, 旋蒸蒸除溶剂, 加入20mL水稀释, 用饱和碳酸钠溶液调节pH为8~9, 二氯甲烷(50mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得淡黄色固体420mg, 收率73.1%。ESI-MS:m/z=331.1[M<sup>+</sup>+2]。

[0539] 步骤8. 化合物(7R)-N-(4-氨基-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-7-基)丙烯酰胺的合成

[0540] 将(7R)-6-甲基-5-(喹啉-3-基)-7,8-二氢-6H-环戊烷并[4,5]吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-4,7-二胺(420mg, 1.27mmol)和三乙胺(250mg, 2.48mmol)溶于20mL二氯甲烷, 冰浴降温至-20°C, 缓慢滴加丙烯酰氯(112mg, 1.20mmol), 滴加完毕继续于-20°C反应1小时, 加入20mL水稀释, 二氯甲烷(10mL\*3)萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经硅胶柱分离得淡黄色固体300mg, 收率61.5%。ESI-MS:m/z=385.1[M<sup>+</sup>+1]。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.04(d, J=2.2Hz, 1H), 8.25-8.15(m, 2H), 7.93-7.84(m, 2H), 7.82(ddd, J=8.3, 6.8, 1.4Hz, 1H), 7.66(t, J=7.6Hz, 1H), 6.31(dd, J=16.9, 1.4Hz, 1H), 6.16(dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 5.82(d, J=8.3Hz, 1H), 5.65(d, J=10.2, 1H), 5.11(s, 2H), 4.54(s, 1H), 4.05(m, 1H), 3.58(s, 1H), 3.43(m, 1H), 0.86(d, J=6.7Hz, 3H)。

[0541] 生物活性测试

[0542] 生物实施例1: 激酶抑制测试

[0543] 1) EGFR (L858R/T790M) 和EGFR (D770\_N771insNPG) 激酶活性抑制测试

[0544] 使用ADP-Glo™ Kinase Assay kit (Promega, V9102) 试剂盒, 测定待测药物对EGFR (L858R/T790M) (SignalChem, E10-122DG-10) 和EGFR (D770\_N771insNPG) (SignalChem, E-10-132GG) 的抑制活性。

[0545] 待测药物最高浓度为1 $\mu$ M, 3倍梯度稀释, 12个浓度。384孔板 (Perkin Elmer, 6007290) 中每孔加入0.1 $\mu$ L药物溶液, 分别与5 $\mu$ L EGFR (L858R/T790M)、5 $\mu$ L EGFR (D770\_N771insNPG), 双复孔。25 $^{\circ}$ C孵育15min后, 加入5 $\mu$ L底物启动反应, 25 $^{\circ}$ C孵育60min。体系中最终反应浓度为: 0.5nM EGFR, 10 $\mu$ M ATP, 0.03mg/mL Poly (4:1Glu, Tyr) Peptide, HEPES 50mM, EGTA 1mM, MgCl<sub>2</sub> 10mM, Brij35 0.01%。然后加入10 $\mu$ L ADP Glo reagent, 25 $^{\circ}$ C继续孵育40min。再加入20 $\mu$ L检测试剂, 25 $^{\circ}$ C孵育40min后, 在Envision酶标仪 (Perkin Elmer, 2104) 上读数, 并计算不同浓度化合物对酶的抑制率。使用GraphPad Prism 6.0软件分析数据, 利用非线性曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线, 并由此计算IC<sub>50</sub>值。

[0546] 2) HER2 (A775\_G776insYVMA) 激酶活性抑制测试

[0547] 使用ADP-Glo™ Kinase Assay kit (Promega, V9102) 试剂盒, 测定待测药物对HER2 (A775\_G776insYVMA) (SignalChem, E27-13BG) 的抑制活性。

[0548] 待测药物最高浓度为1 $\mu$ M, 3倍梯度稀释, 12个浓度。384孔板 (Perkin Elmer, 6007290) 中每孔加入0.1 $\mu$ L药物溶液与5 $\mu$ L EGFR (A775\_G776insYVMA), 双复孔。25 $^{\circ}$ C孵育15min后, 加入5 $\mu$ L底物启动反应, 25 $^{\circ}$ C孵育60min。体系中最终反应浓度为: 20nM HER2, 5 $\mu$ M ATP, 0.03mg/mL Poly (4:1Glu, Tyr) Peptide, HEPES 50mM, EGTA 1mM, MgCl<sub>2</sub> 10mM, Brij35 0.01%。然后加入10 $\mu$ L ADP Glo reagent, 25 $^{\circ}$ C继续孵育40min。再加入20 $\mu$ L检测试剂, 25 $^{\circ}$ C孵育40min后, 在Envision酶标仪 (Perkin Elmer, 2104) 上读数, 并计算不同浓度化合物对酶的抑制率。使用GraphPad Prism 6.0软件分析数据, 利用非线性曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线, 并由此计算IC<sub>50</sub>值。

[0549] 在上述激酶抑制实验中测试了本发明化合物, 发现本发明化合物对EGFR (L858R/T790M) 和EGFR (D770\_N771insNPG) 和HER2 (A775\_G776insYVMA) 激酶具有强效的活性。

[0550] 生物实施例2: 针对表达野生型和突变型EGFR的细胞系的生长抑制活性的测试

[0551] 1) A431细胞、A549细胞、H1975细胞和HCC827细胞的生长抑制活性的测试

[0552] A431细胞和A549细胞是野生型EGFR细胞; HCC827细胞是外显子19缺失的突变型EGFR细胞; H1975细胞是具有L858R点突变且具有T790M点突变的EGFR细胞。

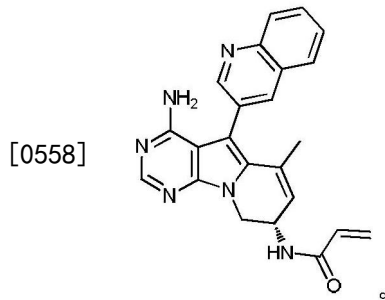
[0553] 调整A431 (EGFR) 细胞、A549细胞 (Ex19del)、H1975细胞和HCC827细胞浓度, 分别加50 $\mu$ L细胞悬液至384孔板中, 37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>培养过夜。设置Tecan D300E程序。用Tecan D300E仪器加药, 待测药物最高浓度为10 $\mu$ M, 3倍梯度稀释, 10个浓度, 双复孔, 继续培养72h。取出384孔板放在室温平衡30min, 每孔加入30 $\mu$ L的CTG (Promega, G7573) 试剂, 室温放置10min, 信号稳定后, 在EnVision (Perkin Elmer 2104) 上读取Luminescence值。抑制率 (%) =  $(1 - \text{Lum}_{\text{待测药}} / \text{Lum}_{\text{阴性对照}}) \times 100$ , 阴性对照组为0.667%DMSO。IC<sub>50</sub>的计算采用XL-fit软件。

[0554] 在上述细胞毒性实验中测试了本发明化合物, 发现本发明化合物对野生型的EGFR的A431细胞和A549细胞不具有抑制活性, 对突变型EGFR的H1975细胞和HCC827细胞具有强效的活性和高选择性, 由此可知本发明化合物可高特异性地抑制外显子19缺失的突变型EGFR和L858R/T790M的突变型EGFR。代表性实施例化合物的结果归纳于如下表1中。

[0555] 表1:

化合物	A431 IC <sub>50</sub> (nM)	HCC827		H1975	
		IC <sub>50</sub> (nM)	对 A431 的选 择性	IC <sub>50</sub> (nM)	对 A431 的 选择性
TAS6417	309.31	2.27	136	19.04	16
[0556] WO2019149114A1 中第 23 页实施例 5	790.41	3.02	262	33.36	24
T-1-a	1479.71	5.12	289	39.94	37
T-4-a	>10000	25.4	393	>1000	10
T-4-b	>10000	377	27	>1000	10
T-5	5169	13.3	389	66.4	77.8

[0557] 其中TAS6417结构如下所示:



[0559] 2) Ba/F3亲代、Ba/F3 EGFR-D770-N771ins\_SVD和Ba/F3 HER2-A775\_G776insYVMA细胞的生长抑制活性的测试

[0560] 取对数生长期细胞,用台盼蓝排斥法检测细胞活力,确保细胞活力在90%以上。调整Ba/F3亲代、Ba/F3 EGFR-D770-N771ins\_SVD和Ba/F3 HER2-A775\_G776insYVMA细胞的浓度,分别加90μL细胞悬液至96孔板中,37℃、5%CO<sub>2</sub>培养过夜。待测药物最高浓度为1μM,3.16倍梯度稀释,9个浓度。96孔板中每孔加入10μL药物溶液,三个复孔,继续培养72h。取出96孔板放在室温平衡30min,每孔加入等体积的CTG试剂,定轨摇床上振动5min使细胞裂解,室温放置20min稳定冷光信号后,在SpectraMax多标记微孔板检测仪(MD,2104-0010A)上读取冷光值。细胞存活率(%)=(待测药的冷光值-培养液对照的冷光值)/(细胞对照的冷光值-培养液对照的冷光值)×100%。使用GraphPad Prism 7.0软件分析数据,利用非线性S曲线回归来拟合数据得出剂量-效应曲线,并由此计算IC<sub>50</sub>值。

[0561] 本发明化合物对Ba/F3 EGFR-D770-N771ins\_SVD和Ba/F3 HER2-A775\_G776insYVMA细胞也具有强效的活性和高选择性,由此可知本发明化合物可高特异性地抑制外显子20插入的突变型EGFR。

[0562] 代表性实施例化合物的结果归纳于如下表2中。

[0563] 表2:

化合物	Ba/F <sub>3</sub> 亲代 IC <sub>50</sub> (nM)	Ba/F <sub>3</sub> (EGFR-D770_N771insSVD)		Ba/F <sub>3</sub> HER2-A775_G776insYVMA	
		IC <sub>50</sub> (nM)	对 Ba/F <sub>3</sub> 亲代的选择性	IC <sub>50</sub> (nM)	对 Ba/F <sub>3</sub> 亲代的选择性
[0564] TAS6417	>1000	42.26	24	437	
T-1-a	>10000	117.86	85	383	
T-4-a	>10000	>1000	10	>1000	10
T-4-b	>10000	>1000	10	>1000	10
T-5	9790	>1000	9.8	>1000	9.8

[0565] 生物实施例3:大鼠药代动力学实验

[0566] 6只雄性Sprague-Dawley大鼠,7-8周龄,体重约210g,分成2组,每组3只,经静脉或口服单个剂量的化合物(口服10mg/kg),比较其药代动力学差异。

[0567] 大鼠采用标准饲料饲养,给予水。试验前16小时开始禁食。药物用PEG400和二甲亚砜溶解。眼眶采血,采血的时间点为给药后0.083小时,0.25小时、0.5小时、1小时、2小时、4小时、6小时、8小时、12小时和24小时。

[0568] 大鼠吸入乙醚后短暂麻醉,眼眶采集300μL血样于试管。试管内有30μL1%肝素钠溶液。使用前,试管于60℃烘干过夜。在最后一个时间点血样采集完成之后,大鼠乙醚麻醉后处死。

[0569] 血样采集后,立即温和地颠倒试管至少5次,保证混合充分后放置于冰上。血样在4℃ 5000rpm离心5分钟,将血浆与红细胞分离。用移液器吸出100μL血浆到干净的塑料离心管中,标明化合物的名称和时间点。血浆在进行分析前保存在-80℃。用LC-MS/MS测定血浆中本发明化合物的浓度。药代动力学参数基于每只动物在不同时间点的血药浓度进行计算。

[0570] 实验表明,本发明化合物在动物体内具有更好的药代动力学性质,因此具有更好的药效学和治疗效果。

[0571] 以上内容是结合具体的优选实施方式对本发明所作的进一步详细说明,不能认定本发明的具体实施只局限于这些说明。对于本发明所属技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明构思的前提下,还可以做出若干简单推演或替换,都应当视为属于本发明的保护范围。