

一种喹唑啉类化合物、组合物及其应用

技术领域

本发明属于医药技术领域，涉及一种喹唑啉类化合物、组合物及其应用。

5

背景技术

表皮生长因子受体(ErbB)酪氨酸激酶可通过多种途径调节细胞增殖、迁移、分化、凋亡以及细胞移动。在多种形式的恶性肿瘤中，ErbB 家族成员以及其部分配体通常过表达、扩增或突变，这使其成为重要的治疗靶标。该家族蛋白激酶包括：ErbB1/EGFR/HER1、ErbB2/HER2、ErbB3/HER3 和 ErbB4/HER4。其中 EGFR 和 HER2 是开发非小细胞肺癌、乳腺癌药物的重要靶点(Dienstmann R., et. al., (2001) Personalizing Therapy with Targeted Agents in Non-Small Cell Lung Cancer. ONCOTARGET. 2(3), 165.; Mitri Z., et. al. (2012) The HER2 Receptor in Breast Cancer: Pathophysiology, Clinical Use, and New Advances in Therapy., Chemotherapy Research & Practice., Volum 2012 (23), 743193.)。目前，也已有数代 EGFR 和 HER2 激酶抑制剂上市。

15 但是，EGFR 和 HER2 的表达并不稳定，经常出现基因的扩增和重排，使肿瘤细胞表面的抗原表型发生改变，现有的靶向药对于 EGFR 和 HER2 的不同突变的疗效存在非常大差异，其中对于 Ins20 的抑制能力最弱，导致 Ins20 突变成为耐药突变，目前的多代靶向药都几乎没有效果。EGFR 和 HER2 基因的 20 外显子突变发生在相似的位置，但是 EGFR20 外显子插入突变类型很多，现在已发现的就有 122 种；相比较起来，HER2 基因 20 外显子插入突变类型较少，最常见的是 A775_G776insYVMA 点位，该突变占比接近 70%。也有统计显示，约 3% 的 NSCLC 患者携带 HER2 突变，这其中约 90% 的为 HER2 基因的 20 外显子突变型患者。针对这些 EGFR/HER2 20 外显子突变患者，现有的靶向 TKIs 药物的疗效都非常有限。

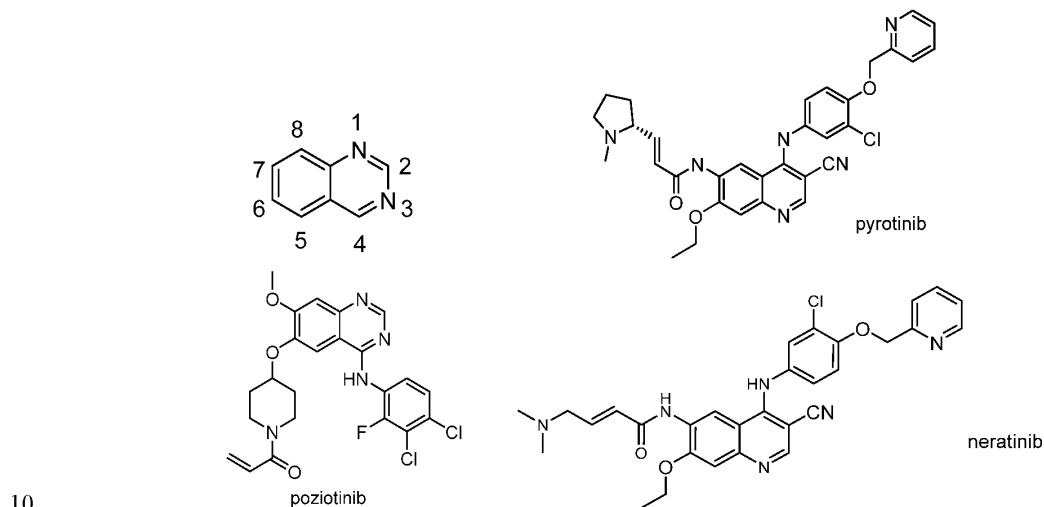
同时，针对 EGFR/HER2 Ins20 突变，目前也有少量的在研项目。波齐替尼(Pozotinib)是由韩美研发的一款广谱 HER 抑制剂，临床数据显示，对于 EGFR/HER2 的 20 外显子突变也有一定的效果，但是 25 Pozotinib 有较高的不良反应率。同时，已上市的吡咯替尼也在进行相关的 20 外显子突变的临床研究。

另外，近年来还发现了一类仅表达于肿瘤细胞而非正常组织细胞表面的表皮生长因子受体 EGFR 的突变体 EGFRvIII，这也是一种非常常见的 EGFR 突变体。与 EGFR 完整的结构相比，编码 EGFRvIII 胞外配体结合区的第 2-7 位外显子被删除，导致 801 个碱基对缺失，使得外显子 1 和 8 相连接，并在该结合点产生一个新的甘氨酸，导致其第 6~273 位氨基酸缺失，因而丧失了与配体 EGF 结合的能力。EGFRvIII 30 在无配体结合的情况下，以二聚体化和自体磷酸化的方式使酪氨酸激酶不受调控的结构性激活，诱发下游信号传导，刺激肿瘤细胞增殖。因此，研发新的针对 EGFRvIII 分子靶向治疗药物将为肿瘤患者提供更有效和更经济的治疗方案，临床上存在着巨大的未满足需求。

从化学结构上看，已上市的诸多 TKI 类药物，以及上文提到的波齐替尼、吡咯替尼 (pyrotinib)，均是由喹唑啉或者喹啉的结构衍生所得。如下图所示，通过喹唑啉或者喹啉构建 TKI 抑制剂时，通常

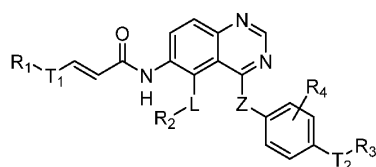
会在 4 位引入苯胺类基团，同时在 6 位和 7 位进行取代，下图显示的吡咯替尼、来那替尼（neratinib）、波奇替尼均在 7 位进行了烷氧基取代，而在 6 位也引入取代基。但是，少有在 5 位进行取代构建 TKI 抑制剂的尝试。本申请通过在 5 位引入取代基团，同时去除了在 7 位的取代基团，合成了系列喹唑啉类化合物，对 HER2 以及其 20 外显子突变表现出极佳的抑制活性，有望用于 HER2 的 20 外显子突变的治疗。

值得一提的是，目前已上市的小分子 HER2 抑制剂均不能有效穿透血脑屏障，而 50%左右的 HER2 阳性乳腺癌患者会发生脑转移。鉴于本申请的部分化合物可以有效穿透血脑屏障，并对 HER2 阳性的肿瘤具有极强的抑制作用，本申请的化合物也有望用于 HER2 阳性乳腺癌脑转移患者的治疗。



发明内容

本发明一方面提供一种式(I)所示化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，



式 (I)

式(I)中，Z 为-NH-或者-O-；

T₁为-(CH₂)_n，其中，n 为 0 至 3 的整数；

R₁为氢、羟基、4-7 元杂脂环基或 -NR^aR^b，

R^a、R^b各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、被羟基取代的 C₁-C₆烷基、被 C₁-C₃烷氧基取代的 C₁-C₆烷基、或被 C₃-C₆环烷基取代的 C₁-C₆烷基；

所述的 4-7 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂脂环基，所述杂脂环基未被取代或被 C₁-C₃烷基、C₁-C₄烷基酰基、羟基、氰基、氨基酰基、单或双取代的 C₁-C₃氨基酰基、C₁-C₃烷氧基取代 C₁-C₃烷基、羟基取代 C₁-C₃烷基中的一种或两种取代；

- L 为-O-、-S-或者-NH-;
- R₂ 为 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代 C₁-C₆ 烷基、或者-(CH₂)_m-R₅,
- R₅ 为 C₃-C₆ 环烷基或者 4-6 元杂脂环基, m 为 0-3 的整数,
- 5 所述的 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂脂环基;
- T₂ 为-M-(CH₂)_p-, 其中, M 为 O、S 或者 NH, p 为 0-2 的整数,
- R₃ 为选自苯基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、中的芳基或杂芳基, 且所述芳基或者杂芳基被 1 至 3 个选自卤素、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基、C₂-C₃ 炔基、C₂-C₃ 烯基或-NR'^aR''中的取代基所取代或非取代,
- 10 R'^a、R''各自独立地为 H 或 C₁-C₃ 的烷基;
- R₄ 为氢、卤素、C₁-C₃ 烷基或者 C₁-C₃ 烷氧基。
- 根据一个优选的实施方案, Z 为-NH-。
- 根据一个优选的实施方案, T₁ 为-(CH₂)_n-, 其中, n 为 0 至 2 的整数,
- R₁ 为氢、4-6 元杂脂环基或 -NR^aR^b,
- 15 R^a、R^b 各自独立地为氢、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基、被羟基取代的 C₁-C₃ 烷基、被 C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₃ 烷基、或被 C₃-C₆ 环烷基取代的 C₁-C₃ 烷基;
- 所述的 4-6 元杂脂环基为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫代吗啉基, 且上述基团未被取代或被甲基、乙基、丙基、异丙基、醛基、乙酰基、丙酰基、羟基、氰基、氨基酰基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基甲基、
- 20 丙氧基乙基、丙氧基丙基、异丙氧基甲基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基中的一种或两种取代。
- 更优选地, T₁ 为-(CH₂)_n-, 其中, n 为 0 或 1;
- R₁ 为二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、乙基丙基氨基、甲基环丙基氨基、乙基环丙基氨基、丙基环丙基氨基、异丙基环丙基氨基、甲基环丁基氨基、乙基环丁基氨基、丙基环丁基氨基、异丙基环丁基氨基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-丙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基甲基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基丙基)吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、1-甲基哌嗪-4-基、1-乙基哌嗪-4-基、1-丙基哌嗪-4-基、1-异丙基哌嗪-4-基、1--(2-羟基乙基)哌嗪-4-基、吗啉基、四氢呋喃 2-基、四氢呋喃 3-基、四氢吡喃 2-基、四氢吡喃 3-基、硫代吗啉基。
- 30 最优选地, R₁ 为 1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-丙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基甲基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基丙基)吡咯烷-2-基。
- 35 根据另一个优选的实施方案, L 为-O-或者-NH-;

R_2 为 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、羟基取代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基取代 C_1 - C_4 烷基或者 $-(CH_2)_m-$
 R_5 ,

R_5 为 C_3 - C_6 环烷基或者 4-6 元杂脂环基, m 为 0 或 1 或 2,

所述的 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂脂环基。

5 更优选地, L 为 $-O-$;

R_2 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基、3,3-二氟丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、四氢呋喃

10 2-基、四氢呋喃 3-基。

在另一些优选的实施方案中, T_2 为 $-O-(CH_2)_p-$, 其中, p 为 0 或 1;

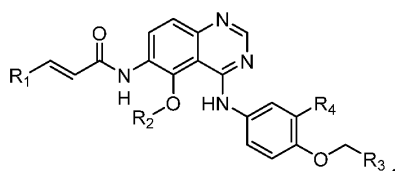
R_3 为苯基、吡啶基、嘧啶基, 且所述苯基、吡啶基、嘧啶基被 1 至 2 个选自氟、氯、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、异丙基、异丙氧基、氰基、羟基、氟甲基、2-氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基中的取代基所取代或非取代。

15 更优选地, T_2 为 $-O-(CH_2)_p-$, 其中, p 为 1;

R_3 为苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、6-甲基吡啶 2-基、6-甲氧基吡啶 2-基、5-甲基吡啶 2-基、5-甲氧基吡啶 2-基、4-甲基吡啶 2-基、4-甲氧基吡啶 2-基、3-甲基吡啶 2-基、3-甲氧基吡啶 2-基、6-氟吡啶 2-基、6-氯吡啶 2-基。

20 根据一个优选的实施方案, R_4 为氢、氟、氯、甲基、甲氧基, 更优选为氢、氟、氯。

根据一个优选的实施方案, 本申请提供一种下式所示化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐,



25 其中, R_1 为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫代吗啉基, 且上述基团未被取代或被甲基、乙基、丙基、异丙基、醛基、乙酰基、丙酰基、羟基、氰基、氨基酰基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、异丙氧基甲基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基中的一种或两种取代;

30 R_2 为 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、羟基取代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基取代 C_1 - C_4 烷基或者 $-(CH_2)_m-$
 R_5 ,

R_5 为 C_3 - C_6 环烷基或者 4-6 元杂脂环基, m 为 0 或 1 或 2,

所述的 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂脂环基;

R_3 为苯基、吡啶基、嘧啶基, 且所述苯基、吡啶基、嘧啶基被 1 至 2 个选自氟、氯、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、异丙基、异丙氧基、氰基、羟基、氟甲基、2-氟乙基、三氟甲基、

二氟甲基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基中的取代基所取代或非取代；

R₄为氢、氟、氯、甲基、甲氧基。

更优选地，R₁为吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-丙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基甲基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基丙基)吡咯烷-2-基；

R₂为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基、3,3-二氟丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基；

R₃为苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、6-甲基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、5-甲基吡啶-2-基、5-甲氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-甲氧基吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、3-甲氧基吡啶-2-基、6-氟吡啶-2-基、6-氯吡啶-2-基；

R₄为氟、氯。

更优选地，R₁为吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-丙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基甲基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基丙基)吡咯烷-2-基；

R₂为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基、3,3-二氟丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基；

R₃为吡啶-2-基；

R₄为氯。

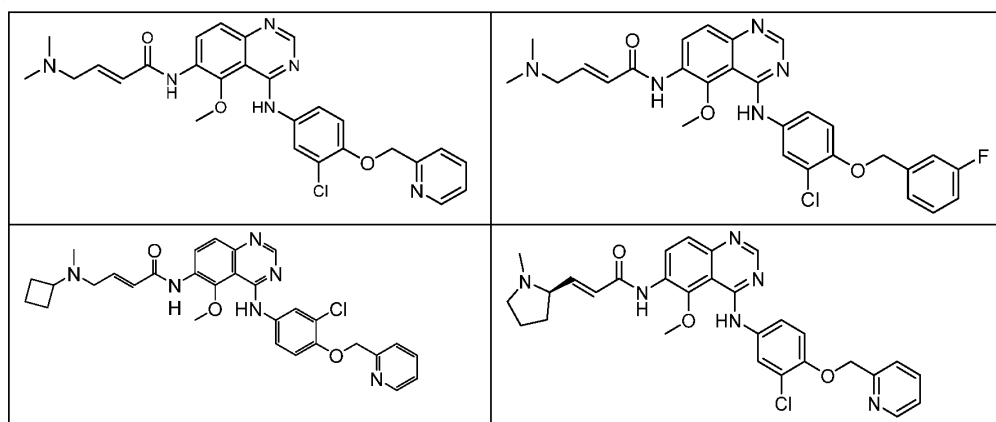
更优选地，R₁为1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基；

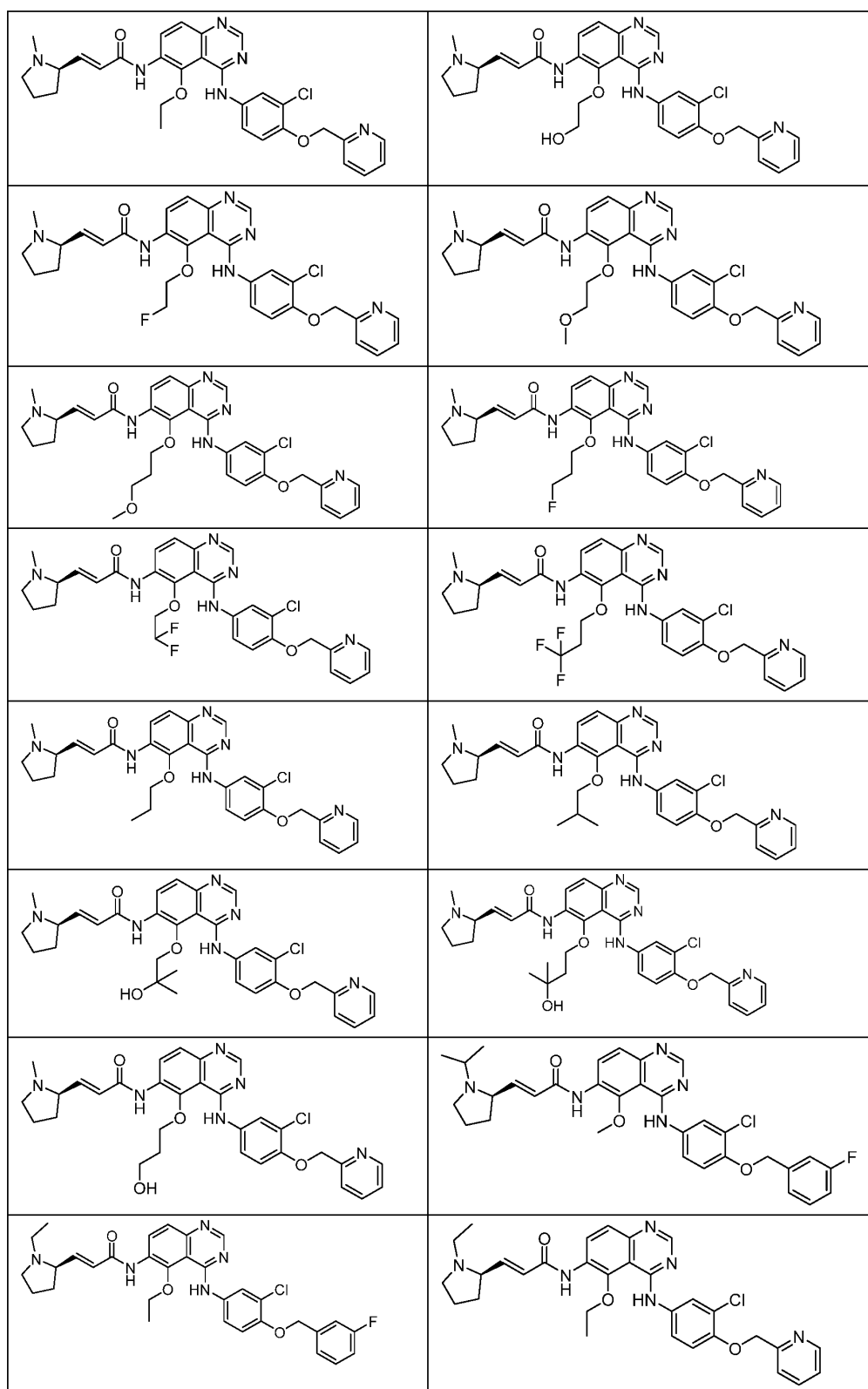
R₂为甲基、乙基、丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、2,2-二氟乙基；

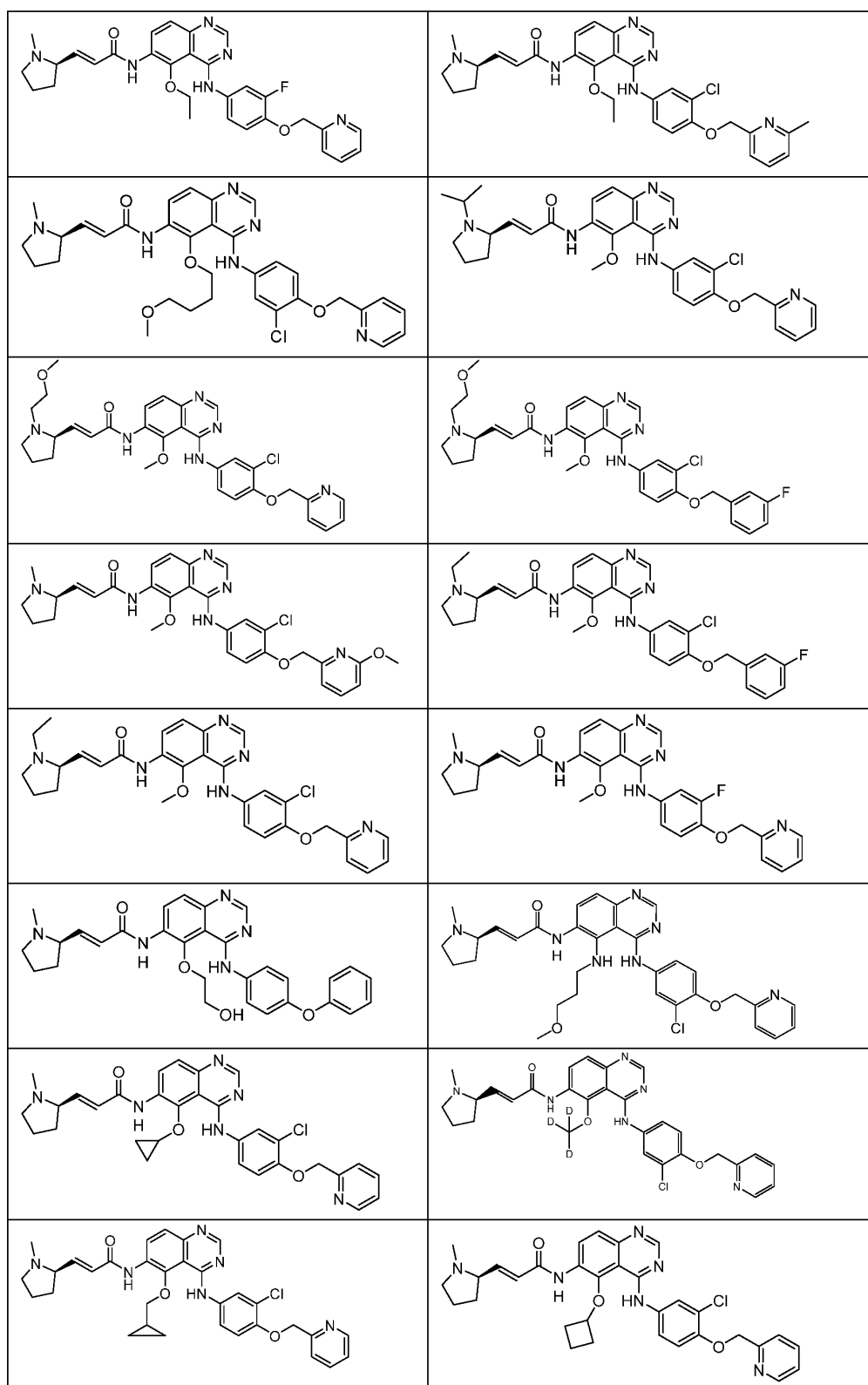
R₃为吡啶-2-基；

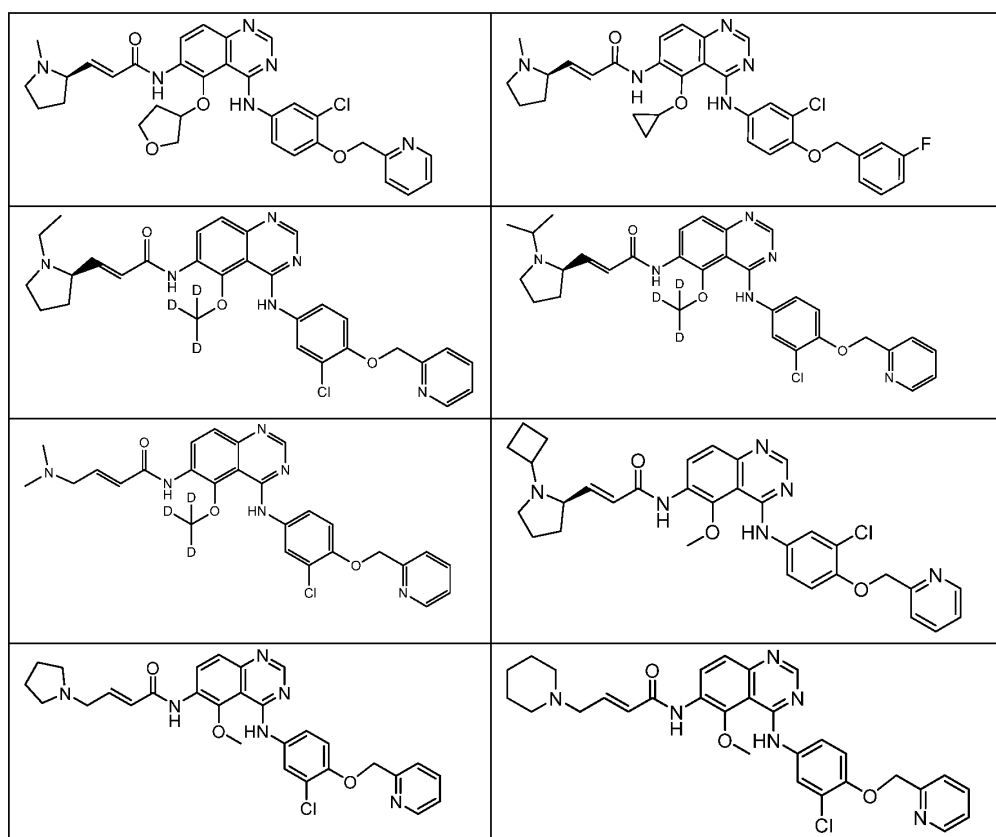
R₄为氯。

本申请涉及的典型化合物如下：









本申请的另一方面提供一种药物组合物，该药物组合物包含本申请所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本申请的药物组合物还可以包含一种或多种其他治疗剂。

- 5 本申请还涉及所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物在制备治疗与酪氨酸激酶 HER2 相关的疾病的药物中的应用，尤其是与酪氨酸激酶 HER2 的 20 外显子突变相关的疾病。

所述疾病优选为癌症或者自身免疫疾病，尤其是眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。

- 10 本发明还涉及一种治疗 HER2 等激酶介导的疾病或病症的方法，其包括对有需要的患者(人或其他哺乳动物，尤其是人) 给药治疗有效量的本申请所述的化合物或其盐，所述 HER2 等激酶介导的疾病或病症包括前述提及的那些。
- 15

附图说明

从下面结合附图的详细描述中，将会更加清楚地理解本发明的上述及其他目的、特征和其他优点，其中，

图 1 示出了 NERATINIB 随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响；

图 2 示出了 PYROTINIB 随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响；

5 图 3 示出了本申请实施例 4 的化合物随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响；

图 4 示出了本申请实施例 8 的化合物随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响；

图 5 示出了本申请实施例 9 的化合物随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响；

图 6 示出了本申请实施例 11 的化合物随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响；

图 7 示出了本申请实施例 24 的化合物随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响；

10 图 8 示出了本申请实施例 29 的化合物随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响；

图 9 示出了本申请实施例 33 的化合物随时间变化对荷瘤小鼠的 T/C 值的影响。

发明详述

15 除非另有说明，在本申请(包括说明书和权利要求书)中使用的以下术语具有下面给出的定义。在本申请中，除非另外说明，使用“或”或“和”意味着“和/或”。此外，术语“包括”以及其它形式的使用，例如“包含”、“含有”和“具有”，不是限制性的。本文使用的章节标题仅仅是为了组织的目的，而不应解释为对所述的主题的限制。

除非有特殊说明，烷基表示具有指定数目碳原子的饱和直链、支链烃基，术语 C₁-C₆ 烷基表示含有
20 1 至 6 个碳原子的烷基部分，同理 C₁-C₃ 烷基表示含有 1 至 3 个碳原子的烷基部分，比如，C₁-C₆ 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、n-丁基、异丁基、仲-丁基、叔-丁基、n-戊基、3-(2-甲基)丁基、2-戊基、2-甲基丁基、新戊基、n-己基、2-己基和 2-甲基戊基等。

当取代基术语例如“烷基”与其它取代基术语组合使用时，例如在术语“C₁-C₃ 烷氧基 C₁-C₆ 烷硫基”或“羟基取代 C₁-C₆ 烷基”中，该连接取代基术语(例如烷基或烷硫基)旨在包含二价的部分，其中
25 连接点通过所述连接取代基。“C₁-C₃ 烷氧基 C₁-C₆ 烷硫基”的实例包括但不限于甲氧基甲硫基、甲氧基乙硫基和乙氧基丙硫基等。“羟基取代 C₁-C₆ 烷基”的实例包括但不限于羟基甲基、羟基乙基和羟基异丙基等。

烷氧基为由先前描述的直链或支链烷基与-O-形成的烷基-O-基团，例如，甲氧基、乙氧基等等。类似的，烷硫基为由先前描述的直链或支链烷基与-S-形成的烷基-S-基团，例如，甲硫基，乙硫基等等。

30 烯基和炔基包括直链、支链烯基或炔基，术语 C₂-C₆ 烯基或者 C₂-C₆ 炔基表示具有至少一个烯基或炔基的直链或支链烃基。

术语“卤代烷基”，例如“卤代 C₁-C₆ 烷基”表示在包括 1 到 6 个碳原子的烷基部分的一个或多个碳原子上具有一个或多个可以相同或不同的卤素原子的基团。“卤代 C₁-C₆ 烷基”的实例可以包括但不限于-CF₃(三氟甲基)、-CCl₃(三氯甲基)、1,1-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基和六氟异丙基等。类似的，术语
35 “卤代 C₁-C₆ 烷氧基”表示由所述的卤代 C₁-C₆ 烷基与-O-形成的卤代烷基-O-基团，可以为例如三氟甲氧基、三氯甲氧基等等。

术语“环烷基”表示含有指定数目碳原子的非芳香的、饱和的、环状的烃基。例如，术语“(C₃-C₆)

环烷基”指的是具有 3-6 个环碳原子的非芳香的环状烃环。示例性的“(C₃-C₆) 环烷基”包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

术语“芳基”表示包含芳香的单环或双环烃原子团的基团或部分，其含有 6 到 12 个碳环原子且具有至少一个芳香环。“芳基”的实例为苯基、萘基、茚基和二氢茚基(茚满基)。通常，在本发明化合物中，芳基为苯基。

在这里使用的术语“杂脂环基”，除非有特殊说明，代表未被取代的或已被取代的稳定的 4 至 7 元非芳香的单环饱和环体系，它们由碳原子以及从 N, O, S 中选的 1 至 3 个杂原子组成，其中 N, S 杂原子可以被随意氧化，N 杂原子还可以被随意季铵化。这类杂环的例子包括但不限于氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、吡咯啉基、吡唑烷基、吡唑啉基、咪唑烷基、咪唑啉基、噁唑啉基、噁唑啉基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、1,3-二氧杂环戊烷基、哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、1,3-二噁烷基、1,4-二噁烷基、1,3-氧硫杂环戊烷基、1,3-氧硫杂环己烷基、1,3-二噻烷基、1,4-氧硫杂环戊烷基、1,4-氧硫杂环己烷基、1,4-二噻烷基、吗啉基、硫吗啉基。

在这里使用的术语“杂芳基”表示包含芳香的单环或双环原子团(其含有 5 到 10 个环原子)的基团或部分，其包括 1 到 3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。该术语还包括双环杂环芳基，其中含有与杂环烷基环部分耦合的芳基环部分，或者含有与环烷基环部分耦合的杂芳基环部分。除非有特别说明，代表未被取代或已被取代的稳定的 5 或 6 元单环芳香环体系，也可以代表未被取代或已被取代的 9 或 10 个环原子的苯稠杂芳环体系或二环杂芳环体系，它们由碳原子和由 1 至 3 个从 N, O, S 中选择的杂原子组成，其中 N、S 杂原子可以被氧化，N 杂原子还可以被季铵化。杂芳基可以和任何杂原子或碳原子连接组成一个稳定的结构。杂芳基的示例性实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、异噻唑基、吡啶基、氧代-吡啶基(吡啶基-N-氧化物)、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、二氢苯并二氧杂环己烯基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并咪唑基、二氢苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氢苯并噁唑基、苯并噻唑基、二氢苯并噻唑基、吲唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并三唑基、三唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、1,5-二氮杂萘基、1,6-二氮杂萘基、1,7-二氮杂萘基、1,8-二氮杂萘基和蝶啶基。

术语“羰基”指的是-C(O)-基。术语“卤素”和“卤”表示氯、氟、溴或碘取代基。“氧代”表示双键的氧部分；例如，如果直接连接到碳原子上形成一个羰基部分(C=O)。“羟基”旨在表示-OH 原子团。本文所用术语“氰基”是指基团-CN。

术语“氘代衍生物”是指本申请的化合物中，任选一个或多个氢原子被氘代所得到衍生物。

术语“各自独立地”是指当一个以上的取代基选自许多可能的取代基时，那些取代基可以相同或不同。

很清楚，式 I 的化合物、立体异构体、晶型或前药及其可药用盐可以存在溶剂化形式和非溶剂化形式。例如溶剂化形式可以是水溶形式。本发明包括所有这些溶剂化的和未溶剂化的形式。

本申请中术语“异构体”为具有相同分子式的不同化合物，可以包括立体异构、互变异构等各种异构形式。“立体异构体”是仅原子在空间的排列方式不同的异构体。本文描述的某些化合物含有一个或多个不对称中心，且因此可以产生对映体、非对映体和其他依据绝对立体化学可以被定义为(R)-或(S)-的立体异构形式。本发明的化学实体、药物组合物和方法旨在包括所有这些可能的异构体，包括外消旋混合物、光学纯形式和中间的混合物。旋光(R)-和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用

常规技术来拆分。化合物的光学活性可以通过任何合适的方法进行分析,包括但不限于手性色谱法和旋光测定法,且可确定一种立体异构体超越其他异构体的优势程度。

可使用本领域技术人员已知的方法拆分本发明单独的异构体(或异构体富集的混合物)。例如,可如下进行所述拆分:(1)通过形成非对映异构体盐、复合物或其他衍生物;(2)通过与立体异构体特异性试剂的选择性反应,例如通过酶促氧化或还原;或(3)通过在手性环境中的气-液色谱或液相色谱,所述手性环境例如在手性载体上(例如结合有手性配体的硅胶)或在手性溶剂存在下。本领域技术人员将会理解,当将所需立体异构体通过上述分离方法之一转化成另一化学实体时,需要其他步骤来释放所需形式。或者,特异性立体异构体可通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成法来合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化成另一种异构体。

10 当本文所述的化合物含有烯烃双键时,除非另有说明,其意指该化合物包括各种顺反异构体。

“互变异构体”是可通过互变异构化互相转换的结构上不同的异构体。“互变异构化”是异构化的一种形式,且包括质子移变或质子转移互变异构化,可认为它是酸碱化学的子集。“质子移变互变异构化”或“质子转移互变异构化”涉及伴有键级变换的质子迁移,往往是单键与相邻的双键的互换。当可能发生互变异构化时(例如,在溶液中),可达到互变异构体的化学平衡。互变异构化的一个实例为酮-烯醇互变异构化。

15 作为活性成分的本发明的化合物,以及制备该化合物的方法,都是本发明的内容。而且,一些化合物的晶型形式可以作为多晶体存在,这种形式也可以被包括在目前的发明里。另外,一些化合物可以和水(即水合物)或普通的有机溶剂一起形成溶剂化物,这种溶剂化物也被包括在此项发明的范畴内。

本发明的化合物可以以游离的形式用于治疗,或者在适当情况下以药学上可接受的盐或其它衍生物的形式用于治疗。如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐及无机盐,此盐适用于人类和低等动物,无过度毒性、刺激性、过敏反应等,具有合理的利益/风险比。胺,羧酸,膦酸盐,和其它类型的化合物的药学上可接受的盐在所属领域中是众所周知的。该盐可以由本发明的化合物与合适的游离碱或酸反应而成。包括但不限于,与无机酸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸、高氯酸或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸、丙二酸形成的盐,或通过使用本领域熟知的方法,例如离子交换法,来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑磺酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、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、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、过3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐等。代表性的碱或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其他药学上可接受的盐包括适当的无毒的铵、季铵,和使用诸如卤离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根,低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐形成的胺基阳离子。

35 另外,本文所用术语“前药”是指一个化合物在体内可以转化为本发明所述的化合物。此转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体化合物的影响。

本发明的药物组合物包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐、激酶抑制剂(小分子,多肽,抗体等)、免疫抑制剂、抗癌药、抗病毒剂、抗炎剂、抗真菌剂、抗生素或抗血管过度增生化合物的另外的活性剂;以及任何药学上可接受的载体、佐剂或赋形剂。

本发明的化合物可以作为单独使用，也可以与一种或多种其它本发明的化合物或与一种或多种其它药剂联合使用。当联合给药时，治疗剂可以配制成同时给药或顺序地在不同的时间给药，或者所述治疗剂可以作为单一组合物给药。所谓“组合法”，指的是使用本发明的化合物与另一种药剂一起使用，给药方式为每种药剂同时共同给药或每种药剂顺序给药，无论哪种情况，目的都是要达到药物的最佳效果。共同给药包括同时递送剂型，以及每种化合物分别的单独剂型。因此，本发明的化合物的给药可以与已知的本领域的其他疗法同时使用，例如，在癌症治疗中使用放射治疗或细胞生长抑制剂、细胞毒性剂、其它抗癌剂等附加疗法来改善癌症症状。本发明并不限于给药的顺序；本发明的化合物可以先前施用，同时施用，或在其他抗癌剂或细胞毒性剂之后施用。

为了制备这一发明的药学成分，作为其活性成分的分子式(I)的一种或多种化合物或盐类可紧密的与药学载体混合在一起，这是根据传统的制药配料技术而进行的，其中的载体可根据按不同的给药方式(例如，口服或肠外给药)设计好的制备形式而采用多种多样的形式。适当的药学上可接受的载体在技术上是众所周知的。对一些这类药学可接受的载体的描述可以在《药学赋形剂手册》里找到，该书由美国药学会和英国药社联合出版。

本发明药物组合物可以有以下形式，比如说，适合口服给药，例如药片，胶囊，药丸，药粉，持续释放的形式，溶液或悬浮液；用于胃肠外注射如透明液，悬浮液，乳状液；或者用于局部用药如膏，霜；亦或作为栓剂用于直肠给药。药学成分也可以单位剂量的形式适合用于精确剂量的一次性给药。该药学成分将包括一种传统的药学载体或赋形剂以及根据目前的发明制成的作为活性成分的化合物，另外，也可以包括其他的医学或药制剂，载体，辅助剂，等等。

治疗性化合物也可给于哺乳动物而非人类。给一个哺乳动物所用的药物剂量将取决于该动物的种类以及它的疾病状况或其所处的失调状态。治疗性化合物可以以胶囊，大丸药，药片药水的形式喂给动物。也可以通过注射或灌输的方式让治疗性化合物进入动物体内。我们根据符合兽医实践标准的传统的方式制备好这些药物形式。作为一种可选择的方式，药学合成药可以同动物饲料混合在一起喂给动物，因此，浓缩的饲料添加剂或预拌和料可以备以混合普通的动物饲料。

本发明的又一目的是在于提供一种用于治疗有需要的受试者中癌症的方法，其包括给受试者施用含本发明的化合物的组合物的治疗有效量的一种方法。

本发明还包括本发明的化合物或其药学上可接受的衍生物的使用，制备治疗与酪氨酸激酶 EGFR、HER2 相关的疾病的药物，所述疾病可以为癌症(包括非实体瘤、实体瘤、原发性或转移性癌症，如本文别处所指出和包括癌症具有抗性或难治的一种或多种其它治疗)，尤其可以是肺癌或者乳腺癌。

30 具体实施方式

本发明还提供了制备相应化合物的方法，可以使用多种合成方法制备本文所述的化合物，包括下述的方法，本发明的化合物或者其药学上可接受的盐，异构体或水合物可以使用下述方法与有机化学合成领域已知的合成方法，或通过本领域技术人员理解对这些方法的变化方法合成，优选方法包括但不限于下述方法。

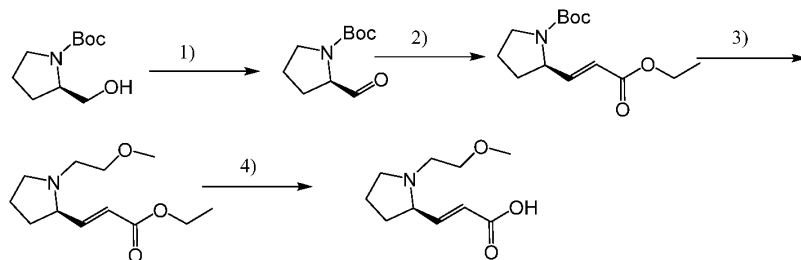
为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白，以下结合具体实施例，对本发明进行进一步详细说明。应当理解，此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明，并不用于限定本发明。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。本文所使用的术语“和/或”包括一个或

多个相关的所列项目的任意的和所有的组合。下面提供的实施例可以更好的说明本发明，除非特别说明，所有的温度为℃。本申请部分化合物的命名根据 chemdraw 命名翻译得到。

中间体的合成

5 中间体 1.

(R,E)-3-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)丙烯酸



步骤 1): (R)-2-甲酰基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成;

在冰水浴条件下将(R)-2-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(4g, 20mmol)和 Dess-Martin 试剂(8.5g, 20mmol)加入到二氯甲烷(70 ml)中, 室温搅拌 2 小时, 过滤, 洗涤, 干燥, 浓缩得到油状物 4g, 直接用于下一步。

步骤 2): (R,E)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成;

在 25℃ 下向 NaH(782 mg, 19.6mmol)的 THF(15mL)溶液中逐滴加入乙酸三乙基膦酰基乙酸酯(3.6mL, 18.1mmol)。0.5 小时后, 将溶液冷却至 0℃, 滴加 Boc-L-脯氨酸 (3 g, 15.1 mmol) 的 THF (60 mL) 溶液。在 0℃ 下另外搅拌 2 小时后, 加水淬灭, 将水相用 DCM 反萃取几次, 并将合并的有机相经无水硫酸钠干燥并浓缩。所得黄色油 (4 g, 定量) 直接使用, 无需进一步纯化。LCMS: 270[M+H]⁺。

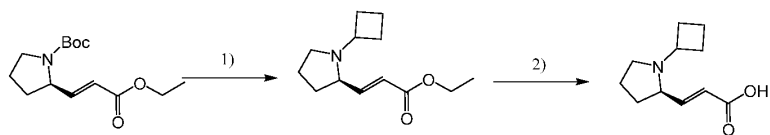
步骤 3): (R,E)-3-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)丙烯酸乙酯的合成;

将(R,E)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.27g, 1mmol)加入到三氟乙酸(1ml)的二氯甲烷(4ml)溶液中, 室温搅拌反应 2 小时, 浓缩得黄色油状物加入到溴乙基甲醚(0.3g, 2mmol)和碳酸钾(0.45g, 3mmol)的乙腈(10ml)溶液中, 加热至 80 摄氏度反应 12 小时, 冷却, 乙酸乙酯萃取, 水洗三次, 有机相干燥浓缩得浅黄色油状物 0.12g; LC-MS: 228[M+H]⁺。

步骤 4): (R,E)-3-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)丙烯酸的合成;

将(R,E)-3-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)丙烯酸乙酯(0.12g, 0.5mmol)和氢氧化钠(0.04g, 1mmol)加入到甲醇(1ml)和水(1ml)的溶液中, 室温搅拌反应过夜, 反应完毕, 乙酸乙酯萃取, 取水相用稀盐酸调节 pH 至 4-5, 浓缩, 二氯甲烷和甲醇混合溶液洗涤, 过滤浓缩后用乙腈打浆得白色固体产物; LC-MS: 200[M+H]⁺。

中间体 2.(R,E)-3-(1-环丁基吡咯烷-2-基)丙烯酸



步骤 1): (R,E)-3-(1-环丁基吡咯烷-2-基)丙烯酸乙酯的合成

将(R,E)-2-(3-乙氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.27g, 1mmol)加入到三氟乙酸(1ml)的二氯甲烷(3ml)溶液中, 室温搅拌反应两小时, 浓缩得到黄色油状物; 将黄色油状物, 环丁基-1-酮(0.1g, 1.5mmol)加入到 1,2-二氯乙烷中搅拌半个小时, 然后加入氧基硼氢化钠(0.13g, 2mmol)进行反应, 反应完毕后, 调节 pH 至 8-9, 二氯甲烷萃取, 有机相水洗, 干燥, 浓缩后柱层析纯化得到目标产物。

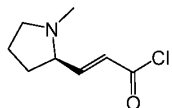
步骤 2): (R,E)-3-(1-环丁基吡咯烷-2-基)丙烯酸的合成

将(R,E)-3-(1-环丁基吡咯烷-2-基)丙烯酸乙酯(0.12g, 0.5mmol)和氢氧化钠(0.04g, 1mmol)加入到甲醇(1ml)

和水(1ml)的溶液中, 室温搅拌反应过夜, 反应完毕, 乙酸乙酯萃取, 取水相用稀盐酸调节 pH 至 4-5, 浓缩, 二氯甲烷和甲醇混合溶液洗涤, 过滤浓缩后用乙腈打浆得白色固体产物; LC-MS:196[M+H]⁺。

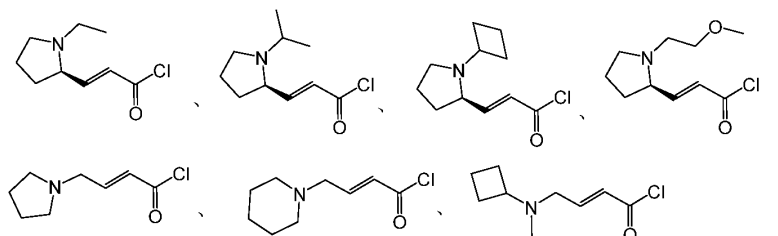
丙烯酰氯中间体的合成

- 5 丙烯酰氯类中间体采用对应的丙烯酸类化合物在草酰氯的作用下反应而成, 下面以(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯的合成为例进行说明, 其余丙烯酰氯类中间体采用相同的方法合成得到。

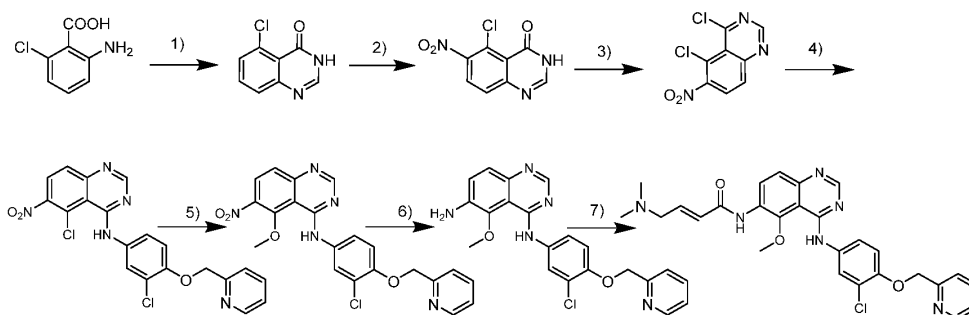


- 10 在冰水浴条件下, 将(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酸(150 mg, 1 mmol), 草酰氯(1.05 mmol)和 DMF(1 滴)分别加入到干燥的二氯甲烷(2 ml)中, 室温搅拌反应 2 小时, 浓缩得到的固体可以直接用于下一步反应。

用对应的酸合成如下酰氯中间体:



- 15 实施例 1. (E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺



步骤 1): 5-氯喹啉-4(3H)-酮的合成

- 20 将 2-氨基-6-氯苯甲酸(17.2g, 100mmol)和醋酸甲脒(15.6g, 150mmol)分别加入到乙醇(150mL)溶液中, 加热至回流搅拌反应 24 小时, 冷却过滤得白色固体 14g, 收率 78%; MS:181[M+H]⁺。

步骤 2): 5-氯-6-硝基喹啉-4(3H)-酮的合成

将 5-氯喹啉-4(3H)-酮(7.2g, 40mmol)溶于浓硫酸(40mL)中, 0 摄氏度条件下分批加入硝酸钾(4.2g, 41.6mmol)粉末, 室温搅拌反应 24 小时, 将产物分批加入碎冰中, 搅拌 1 小时, 过滤得浅黄色固体, 所得固体加入乙醇中回流, 冷却过滤得白色固体产物 8.6g, 收率 95%。

- 25 步骤 3): 4,5-二氯-6-硝基喹啉的合成

将 5-氯-6-硝基喹啉-4(3H)-酮(4.5g, 20mmol)加入二氯亚砷(45mL), 加入 DMF(2mL), 加热到 80 摄氏度回流反应, 待产物完全溶清再反应 2 小时, 浓缩, 加入甲苯继续再浓缩得白色固体产物 4.9g。

步骤 4): 5-氯-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-硝基喹啉-4-胺的合成

将 4,5-二氯-6-硝基喹啉(4.9g, 20mmol)加入干燥乙腈中, 0 摄氏度条件下分别加入 3-氯-4-(吡啶-2-基甲

氧基)苯胺(7g, 30mmol)和三乙胺(3g, 30mmol), 加热至 50 摄氏度反应 5 小时, 冷却浓缩, 甲醇洗涤得白色固体产物 6.5g, 收率 74%; MS:442[M+H]⁺。

步骤 5): N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-5-甲氧基-6-硝基喹啉-4-胺的合成

在 0 摄氏度条件下将 5-氯-N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-6-硝基喹啉-4-胺(4.4g, 10mmol)加入到 DMF(15mL)和甲醇钠溶液(30%甲醇钠的甲醇溶液, 15mL)的混合溶液中, 搅拌反应 2 小时, 加冰淬灭, 过滤干燥得黄色固体产物 4.1g, 收率 94%; MS:438[M+H]⁺。

步骤 6): N⁴-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-5-甲氧基喹啉-4,6-二胺的合成

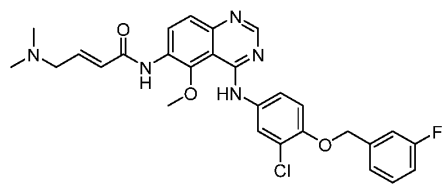
将 N-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-5-甲氧基-6-硝基喹啉-4-胺(2.2g, 5mmol)加入到乙醇中, 加入铁粉和氯化铵水溶液加热至 50 摄氏度反应 2 小时, 冷却过滤, 用大量二氯甲烷冲洗, 滤液用食盐水洗涤, 干燥, 浓缩得浅紫色固体产物 2g, 收率 98%; MS:408[M+H]⁺。

步骤 7): (E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺的合成

N⁴-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-5-甲氧基喹啉-4,6-二胺(40mg, 0.1mmol)加入 NMP(1mL)溶液中, 在 0 摄氏度条件下加入(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰氯(24mg, 0.15mmol)的二氯甲烷溶液(1mL), 搅拌反应半小时, 加水淬灭, 用碳酸氢钠调 pH 至 9 后, 用二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得到的油状物经柱层析纯化得白色固体产物 18mg; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 3H), 7.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.09 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H). MS:519[M+H]⁺。

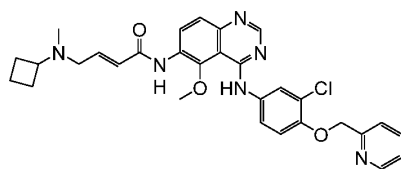
20

实施例 2. (E)-N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰胺



采用与实施例 1 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氯-4-((3-氟苄基氧基)苯基)胺替换实施例 1 步骤 4)中的 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺进行反应; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (td, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.14 (m, 4H), 6.81 (dt, *J* = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.22 (s, 6H). MS:536[M+H]⁺。

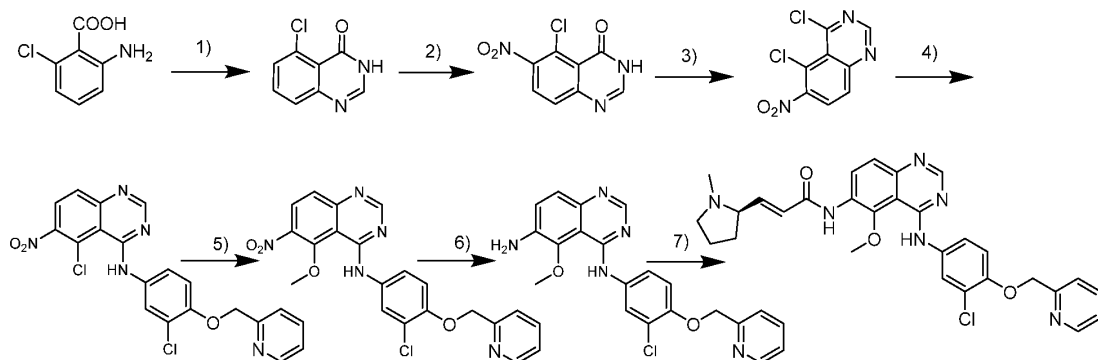
30 实施例 3. (E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰胺



采用与实施例 1 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用(E)-4-(环丁基(甲基)氨基)丁-2-烯酰氯替代实施例 1 步骤 7)中的(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰氯进行反应; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.63 – 8.57 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 15.4 Hz,

1H), 5.31 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.87 (p, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 5H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.60 (dd, $J = 20.5, 10.0$ Hz, 2H). MS:559[M+H]⁺.

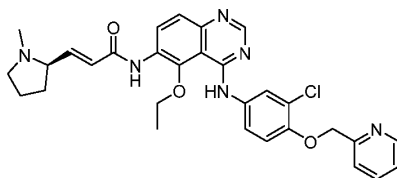
5 实施例 4. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



步骤 1)至步骤 6)参见实施例 1;

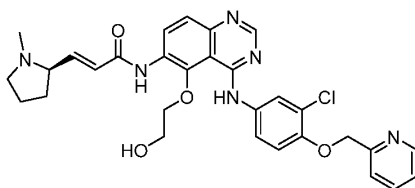
10 步骤 7): N⁴-(3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)-5-甲氧基喹啉-4,6-二胺(40mg, 0.1mmol)加入 NMP 溶液中, 在 0 摄氏度条件下加入(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯(26mg)的二氯甲烷溶液(1mL), 搅拌反应半小时, 加水淬灭, 用碳酸氢钠调 pH 至 9 后, 用二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 干燥浓缩得到的油状物经柱层析纯化得白色固体产物 24mg; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.5$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.75 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.01 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.79 – 1.68 (m, 2H), 1.58 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H). MS:545[M+H]⁺.

实施例 5. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-乙氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



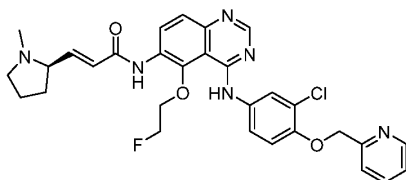
20 采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用乙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 – 8.16 (m, 2H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.22 (s, 4H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.74 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS:559[M+H]⁺.

实施例 6. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(2-羟基乙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 2-羟基乙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.78 – 5.59 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.08 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.87 (q, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.75 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.74 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H). MS: 575[M+H] $^+$.

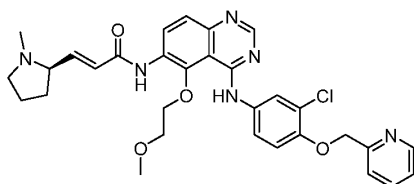
10 实施例 7. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(2-氟乙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 2-氟乙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.96 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.88 – 4.81 (m, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.76 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.74 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 1H). MS: 577[M+H] $^+$.

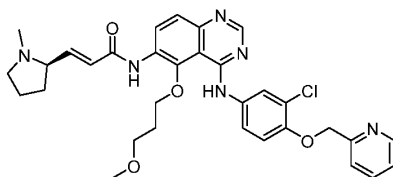
20

实施例 8. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



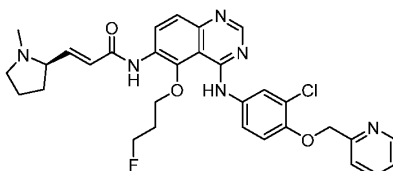
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 2-甲氧基乙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.03 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 3.83 – 3.76 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.22 (s, 4H), 2.08 – 1.95 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 1H). MS: 589[M+H] $^+$.

实施例 9. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(3-甲氧基丙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



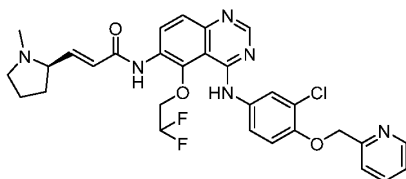
- 5 采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-甲氧基丙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83 (d, $J = 17.8$ Hz, 2H), 8.63 – 8.57 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.53 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.04 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.76 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.04 – 1.95 (m, 1H), 1.78 – 1.70 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 1H). MS:603[M+H] $^+$.

实施例 10. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(3-氟丙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



- 15 采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氟丙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.60 (dt, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 2H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.75 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.27 – 2.18 (m, 6H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.75 (t, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H). MS:591[M+H] $^+$.

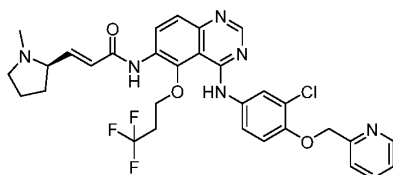
实施例 11. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(2,2-二氟乙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



- 25 采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 2,2-二氟乙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.64 – 8.52 (m, 2H), 8.16 – 8.04 (m, 2H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 6.55 – 6.36 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.39 (t, $J = 15.8$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 1.80 – 1.69 (m, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 1H). MS:595[M+H] $^+$.

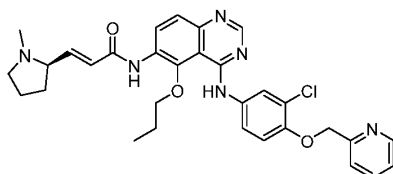
实施例 12. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(3,3,3-三氟丙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基

吡咯烷-2-基)丙烯酸酰胺



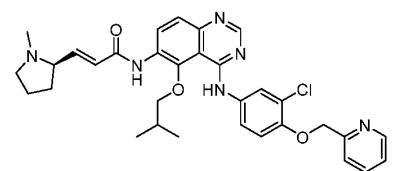
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3,3,3-三氟丙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.51 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.04 (t, $J = 11.7$ Hz, 3H), 2.80 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H), 1.75 (ddt, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.66 – 1.53 (m, 1H). MS: 627[M+H] $^+$.

10 实施例 13. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-丙氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酸酰胺



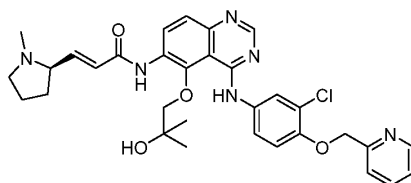
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用丙醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.63 – 8.56 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.99 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.75 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.00 (dt, $J = 13.0, 8.3$ Hz, 1H), 1.91 – 1.65 (m, 4H), 1.57 (dt, $J = 15.2, 9.2$ Hz, 1H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS: 573[M+H] $^+$.

20 实施例 14. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-异丁氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酸酰胺



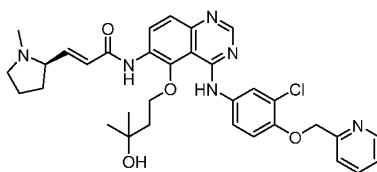
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用异丁醇钠替代实施例 4 步骤 5)中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.47 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.04 (dd, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 5H), 2.01 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.74 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.64 – 1.50 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H). MS: 587[M+H] $^+$.

30 实施例 15. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(2-羟基-2-甲基丙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酸酰胺



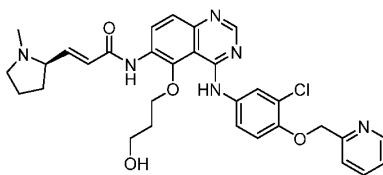
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 2-甲基-2-羟基丙醇钠替代实施例 4 步骤 5) 中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.18 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.63 – 8.57 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 – 8.09 (m, 2H), 7.89 (td, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 2H), 7.37 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 (q, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.79 – 1.67 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.26 (s, 6H). MS: 603[M+H] $^+$ 。

实施例 16. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(3-羟基-3-甲基丁氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



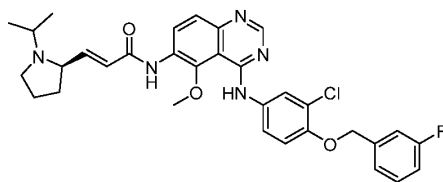
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-甲基-3-羟基丁醇钠替代实施例 4 步骤 5) 中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.00 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.38 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.8$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.16 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.04 (dd, $J = 9.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.77 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.26 – 2.09 (m, 4H), 2.01 (q, $J = 5.6, 4.5$ Hz, 3H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.51 (m, 1H), 1.15 (s, 6H). MS: 617[M+H] $^+$ 。

实施例 17. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(3-羟基丙氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



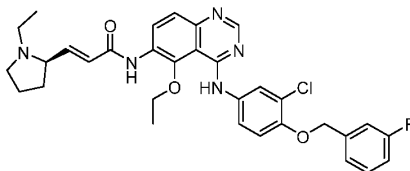
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-羟基丙醇钠替代实施例 4 步骤 5) 中的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.68 – 8.57 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 15.3, 7.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.67 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.08 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.26 (br, 4H), 2.01 (dt, $J = 12.3, 6.1$ Hz, 3H), 1.77 (dd, $J = 11.2, 5.7$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H). MS: 589[M+H] $^+$ 。

实施例 18. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(3-氟苄基氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-异丙基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



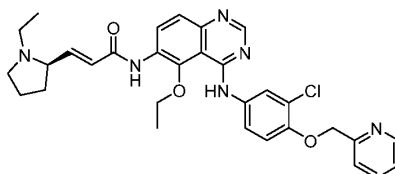
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯胺替代实施例 4 步骤 4)中的原料 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 用(R,E)-3-(1-异丙基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯替代步骤 7) 中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.98 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (td, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 3H), 7.18 (td, $J = 8.7, 2.6$ Hz, 1H), 6.76–6.60 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.75 (br, 3H), 1.09 (br, 7H). MS:590[M+H] $^+$ 。

实施例 19. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-5-乙氧基喹啉-6-基)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



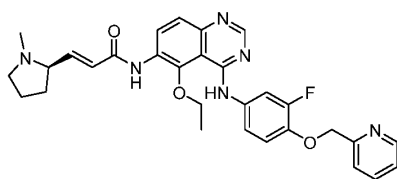
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯胺替换实施例 4 步骤 4)中的 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 用乙醇钠代替步骤 5)的甲醇钠, 用(R,E)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤 7) 中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (br, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.18 (q, $J = 4.1$ Hz, 2H), 7.60 – 7.42 (m, 3H), 7.37 – 7.24 (m, 3H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.27 – 1.93 (m, 3H), 1.78 (s, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.07 (s, 3H). MS:590[M+H] $^+$ 。

实施例 20. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-乙氧基喹啉-6-基)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



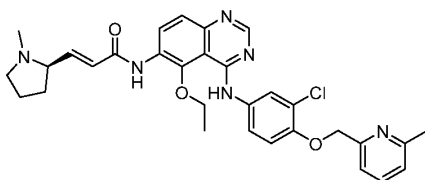
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用乙醇钠代替步骤 5)的甲醇钠, 用(R,E)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤 7)中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.00 (s, 2H), 8.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.23 – 8.14 (m, 2H), 7.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.84 – 6.64 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.27 – 2.94 (m, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.25 (s, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.62 (s, 1H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS:573[M+H] $^+$ 。

实施例 21. (R,E)-N-(5-乙氧基-4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



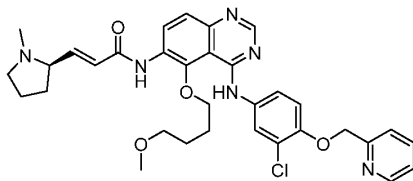
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺替换实施例 4 步骤 4)中的 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 用乙醇钠代替步骤 5)的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.05 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.4, 7.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.13 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.03 (dq, $J = 13.7, 8.6, 8.1$ Hz, 1H), 1.77 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS:543[M+H] $^+$.

- 10 实施例 22. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-((6-甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)氨基)-5-乙氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



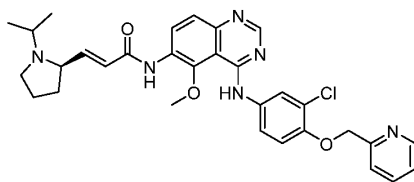
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氯-4-((6-甲基吡啶-2-基)甲氧基)苯胺替换实施例 4 步骤 4)中的 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 用乙醇钠代替步骤 5)的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.23 – 8.13 (m, 2H), 7.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.36 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 14.4, 8.3$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.49 (br, 3H), 2.25 (br, 4H), 2.03 (dq, $J = 13.3, 7.8$ Hz, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 2H), 1.62 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS:573[M+H] $^+$.

- 20 实施例 23. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(4-甲氧基丁氧基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



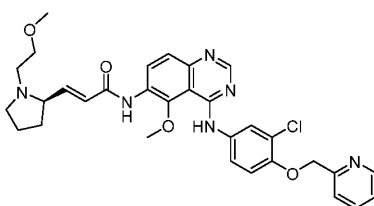
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 4-甲氧基丁醇钠代替步骤 5)的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.61 – 7.50 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.6, 4.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.04 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.23 (s, 4H), 2.01 (d, $J = 13.1, 7.5$ Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 1.68 – 1.56 (m, 3H). MS:617[M+H] $^+$.

- 30 实施例 24. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-异丙基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



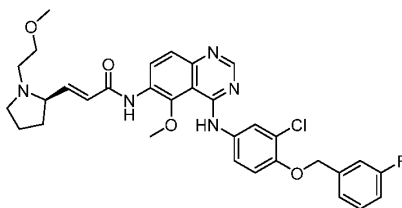
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用(R,E)-3-(1-异丙基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤 7)中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行相同反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.16–9.92 (m, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65–7.53 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.6, 4.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.78 (br, 1H), 6.63 (br, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.90 (br, 2H), 2.00 (br, 2H), 1.76 (br, 3H), 1.09 (br, 7H). MS:573[M+H] $^+$.

实施例 25. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



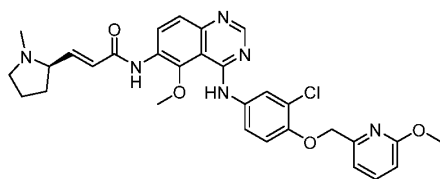
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用(R,E)-3-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤 7)中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.65–7.52 (m, 3H), 7.41–7.33 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.02 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.84–2.76 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.98 (dd, $J = 12.1, 7.0$ Hz, 1H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.55 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H). MS:589[M+H] $^+$.

实施例 26. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯胺替换实施例 4 步骤 4)中的原料 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 用(R,E)-3-(1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤 7)中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.47 (td, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 7.37–7.24 (m, 3H), 7.18 (td, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.43 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.15 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.84–2.75 (m, 1H), 2.42–2.17 (m, 2H), 1.97 (q, $J = 8.7, 8.2$ Hz, 1H), 1.76 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.55 (s, 1H). MS:606[M+H] $^+$.

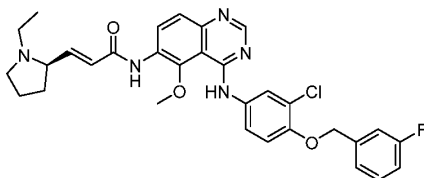
实施例 27. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氯-4-((6-甲氧基吡啶-2-基)甲氧基)苯胺替换
 5 实施例 4 步骤 4)中的原料 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.06 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81 – 6.57 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.06 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.24 (br, 4H), 2.01 (br, 1H), 1.75 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 1.67 – 1.54 (m, 1H). MS:575[M+H] $^+$.

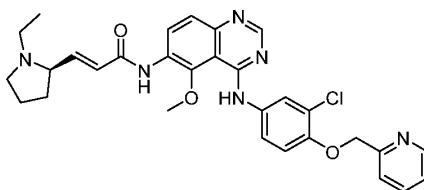
10

实施例 28. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氯-4-((3-氟苄基氧基)苯基)苯胺替代实施例 4 步
 15 骤 4)中的原料 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 用(R,E)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤 7)中的 (R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.04 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.66 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (td, $J = 8.0, 5.9$ Hz, 1H), 7.37 – 7.23 (m, 3H), 7.18 (td, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.31 – 3.07 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 29.9$ Hz, 1H), 2.40 – 2.12 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.82 (s, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.10 (s, 3H).
 20 MS:576[M+H] $^+$.

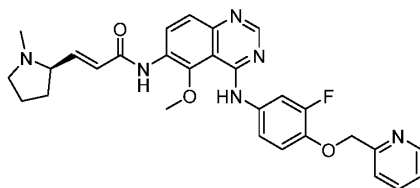
实施例 29. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用(R,E)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤
 25 7)中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.60 (dt, $J = 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 3H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.4, 7.8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.61 (s, 1H), 1.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). MS:559[M+H] $^+$.

30

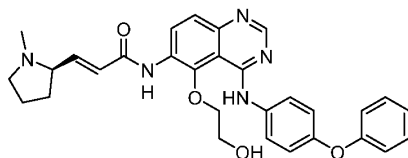
实施例 30. (R,E)-N-(4-((3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氟-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺替换实施例 4 步骤 4)中的 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.01 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.63–8.56 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.00 (dd, $J = 13.5, 2.6$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 2H), 7.49–7.33 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.26 (s, 4H), 2.04 (s, 1H), 1.77 (s, 2H), 1.62 (s, 1H). MS:529[M+H] $^+$.

10

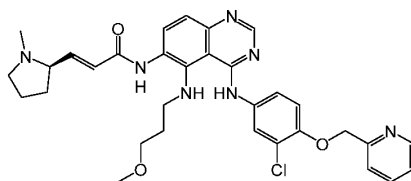
实施例 31. (R,E)-N-(5-(2-羟基乙氧基)-4-((4-苯氧基苯基)氨基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 4-苯氧基苯胺替换实施例 4 步骤 4)中的 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 用 2-羟基乙醇钠代替步骤 5)的甲醇钠进行反应; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.22 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.17–6.98 (m, 5H), 6.69 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.69 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.10 (t, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.92–3.85 (m, 2H), 3.09–2.99 (m, 1H), 2.76 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.01 (ddd, $J = 13.0, 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 1.74 (td, $J = 8.8, 4.5$ Hz, 2H), 1.59 (td, $J = 11.6, 4.8$ Hz, 1H). MS:526[M+H] $^+$.

20

实施例 32. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-((3-甲氧基丙基)氨基)喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺

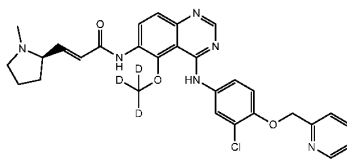


采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-甲氧基丙基胺代替步骤 5)的甲醇钠进行反应;

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.61 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.12–8.01 (m, 2H), 7.90 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.59 (q, $J = 11.3, 7.4$ Hz, 3H), 7.43–7.32 (m, 2H), 7.29–6.94 (m, 1H), 6.85 (dd, $J = 15.3, 8.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.22 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.34 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.16 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.83 (s, 2H), 2.75–2.62 (m, 1H), 2.33 (q, $J = 4.1, 3.0$ Hz, 1H), 2.16–1.95 (m, 1H), 1.97–1.84 (m, 1H), 1.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H). MS:602[M+H] $^+$.

30

实施例 33. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺

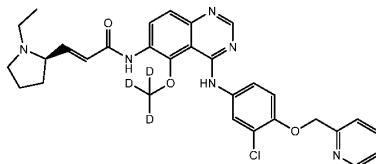


采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用三氟代醇钠代替步骤 5) 的甲醇钠进行反应;

- 5 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.6$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.04 (dd, $J = 9.9, 7.2$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.22 (br, 4H), 2.01 (dt, $J = 13.2, 8.2$ Hz, 1H), 1.74 (td, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 2H), 1.59 (dd, $J = 12.3, 9.4$ Hz, 1H). MS: 548[M+H] $^+$.

10

实施例 34. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺

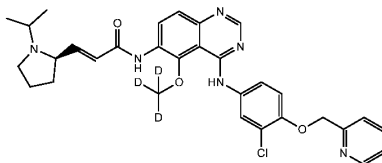


采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用三氟代醇钠代替步骤 5) 的甲醇钠, 用(R,E)-3-(1-乙基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤 7) 中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应;

- 15 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 15.3, 7.7$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.71 (dd, $J = 13.0, 7.9$ Hz, 1H), 2.14 (s, 2H), 1.99 (dd, $J = 12.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.75 (q, $J = 8.1, 7.6$ Hz, 2H), 1.57 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.04 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). MS: 562[M+H] $^+$.

20

实施例 35. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)-3-(1-异丙基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺

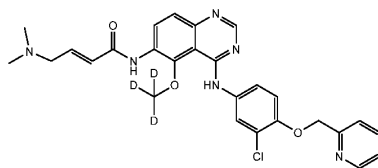


- 25 采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用三氟代醇钠代替步骤 5) 的甲醇钠, 用(R,E)-3-(1-异丙基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯代替步骤 7) 中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应;
- 30 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 15.3, 7.5$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 2.91 – 2.78 (m, 2H), 2.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 1.95 (dd, $J = 12.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.70 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.55 (q, $J = 7.3, 6.6$ Hz, 1H), 1.05 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). MS: 576[M+H] $^+$.

30

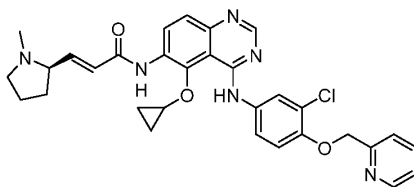
实施例 36. (E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(甲氧基-d3)喹唑啉-6-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯

酰胺



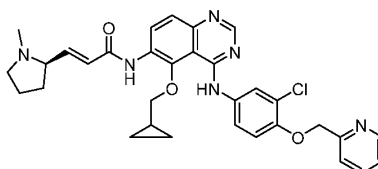
采用与实施例 1 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用三氟代醇钠代替步骤 5) 的甲醇钠进行反应;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (dt, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.88 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.80 (dt, *J* = 15.4, 5.9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.09 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H). MS: 522[M+H]⁺.

实施例 37. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-环丙氧基喹唑啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酸酰胺



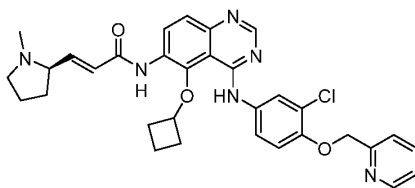
采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用环丙醇钠代替步骤 5) 的甲醇钠进行反应;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.66 – 8.60 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 24.5, 8.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 6.90 – 6.74 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.30 (tt, *J* = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (br, 1H), 3.17 (br, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (dd, *J* = 12.6, 8.2 Hz, 1H), 2.17 – 1.87 (m, 3H), 0.98 (br, 2H), 0.68 – 0.59 (m, 2H). MS: 571[M+H]⁺.

实施例 38. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-(环丙基甲氧基)喹唑啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷酮-2-基)丙烯酸酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用环丙基甲醇钠代替步骤 5) 的甲醇钠进行反应;
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.18 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 3H), 7.37 (dd, *J* = 7.5, 4.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.04 (dd, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 1H), 2.76 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.74 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 2H), 1.65 – 1.52 (m, 1H), 1.29 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 0.55 – 0.45 (m, 2H), 0.28 – 0.19 (m, 2H). MS: 585[M+H]⁺.

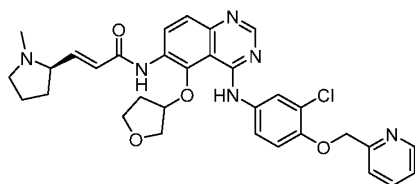
实施例 39. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-环丁氧基喹唑啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酸酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用环丁醇钠代替步骤 5)的甲醇钠进行反应;

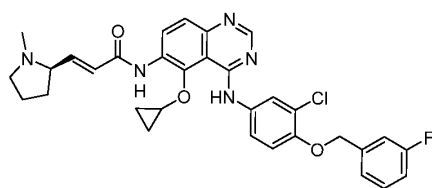
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (d, *J* = 18.8 Hz, 2H), 8.64 – 8.57 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 9.6, 7.1 Hz, 1H), 2.76 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 2H), 2.25 – 2.10 (m, 6H), 2.00 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.81 – 1.68 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 2H), 1.37 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H). MS:585[M+H]⁺.

实施例 40. (E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-((四氢呋喃-3-基)氧基)喹啉-6-基)-3-((R)-1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用四氢呋喃-3-醇钠代替步骤 5)的甲醇钠进行反应; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.60 (dt, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (td, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 – 7.53 (m, 3H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 15.4, 7.7 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.05 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.68 (td, *J* = 8.5, 5.7 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 4.6 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 9.7, 7.1 Hz, 1H), 2.83 – 2.76 (m, 1H), 2.26 – 2.01 (m, 7H), 1.75 (dd, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 2H), 1.66 – 1.54 (m, 1H). MS:601[M+H]⁺.

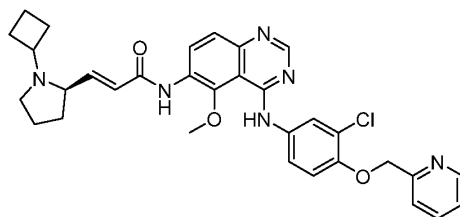
实施例 41. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯基)氨基)-5-环丙氧基喹啉-6-基)-3-(1-甲基吡咯烷酮-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用 3-氯-4-((3-氟苄基)氧基)苯胺替换实施例 4 步骤 4)中的 3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯胺, 用环丙醇钠代替步骤 5)的甲醇钠进行反应; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.40 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 3H), 7.20 (td, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.89 – 6.74 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.26 (tt, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.16 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (tq, *J* = 8.6, 4.1, 3.5 Hz, 1H), 2.16 – 1.84 (m, 2H), 0.97 (tq, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 2H), 0.67 – 0.60 (m, 2H). MS:588[M+H]⁺.

30

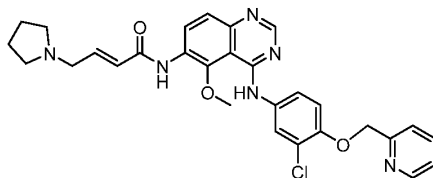
实施例 42. (R,E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-3-(1-环丁基吡咯烷-2-基)丙烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用(R,E)-3-(1-环丁基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯替换
 5 实施例 4 步骤 7)中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.92 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 7.5, 4.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.12 (q, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.0 (s, 1H), 1.93 (s, 5H), 1.75 (s, 2H), 1.62 (s, 3H). MS: 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

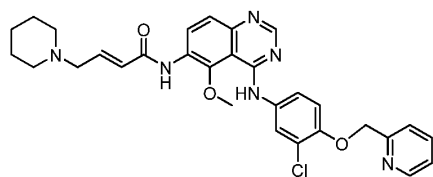
实施例 43. (E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰胺



采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用(E)-4-(吡咯烷-1-基)丁-2-烯酰氯替换实施例 4
 15 步骤 7)中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 3H), 7.37 (ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.91 – 6.75 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.28 (dd, $J = 5.7, 1.7$ Hz, 2H), 2.55 – 2.52 (m, 4H), 1.73 (br, 4H). MS: 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

实施例 44. (E)-N-(4-((3-氯-4-(吡啶-2-基甲氧基)苯基)氨基)-5-甲氧基喹啉-6-基)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰胺

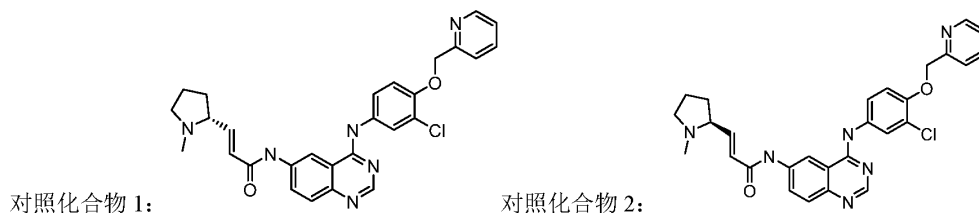


采用与实施例 4 相同的方法进行合成, 不同之处在于, 用(E)-4-(哌啶-1-基)丁-2-烯酰氯替换实施例 4 步
 25 骤 7)中的(R,E)-3-(1-甲基吡咯烷-2-基)丙烯酰氯进行反应; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.95 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.60 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 3H), 7.37 (ddd, $J = 7.6, 4.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.81 (dt, $J = 15.5, 6.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.12 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.38 (s, 4H), 1.54 (p, $J = 5.5$ Hz, 4H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H). MS: 559 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

为了对本申请化合物的生物化学活性、药学性质等进行表征, 对本申请化合物以及吡咯替尼 (pyrotinib)、来

那替尼(neratinib)、对照化合物 1 和 2 进行了如下测试。其中,吡咯替尼、对照化合物 2 的合成参见中国专利 CN102471312,对照化合物 1 为对照化合物 2 的 R 构型的立体异构体。



5 实验例 1. 小分子化合物抑制 EGFR^{WT} 及 HER2 激酶活性的测试

试剂和耗材: ULIGHTTM-labeled Ploy GT Peptide(Perkin Elmer, 目录号 TRF-0100-M); ULIGHTTM-labeled JAK-1 (Try1023) Peptide(Perkin Elmer, 目录号 TRF-0121-M); Eu-W1024-labeled Anti-Phosphotyrosine Antibody (PT66)(Perkin Elmer, 目录号 AD0068); 10×Detection Buffer(Perkin Elmer, 目录号 CR97-100); Her2 激酶(Carna Biosciences, 目录号 08-016); EGFR 激酶(Carna Biosciences, 目录号 08-115); HEPES(GIBCO, 目录号 15630-080); EGTA(Sigma, 目录号 03777-10G); EDTA(Sigma, 目录号 EDS-100G); MgCl₂(Sigma, 目录号 63069-100ML); DTT(Sigma, 目录号 43816-10ML); Tween-20(Sigma, 目录号 P7949-100ML); DMSO(Life Science, 目录号 0231-500ML); 384 孔板(Perkin Elmer, 目录号 607290); 多功能读板机(Perkin Elmer, 目录号 Envision)

化合物溶液配制: 受试化合物溶于 DMSO 配成 10 mM 母液。使用前将化合物在 DMSO 中稀释至 0.25 mM (100 倍于终浓度的稀释液), 并做 3 倍浓度梯度稀释, 共 11 个梯度。当加入化合物时用缓冲液稀释成 4 倍终浓度的稀释液。

HER2 激酶检测: 配制缓冲液, 使用缓冲液配制 40 nM 4X Her2 激酶溶液、40 μM 4X ATP 溶液、400 nM 4×ULIGHTTM-labeled Ploy GT Peptide 底物溶液。配制完成后, 将酶与预先稀释配制的不同浓度化合物混合, 室温放置 5 分钟, 每个浓度设置复孔。加入对应底物以及 ATP, 室温反应 120 分钟 (其中设置阴、阳对照)。反应完毕后加入 PT66 检测抗体, 室温孵育 60 分钟后用 Envision 检测。

EGFR^{WT} 激酶检测: 配制缓冲液, 使用缓冲液配制 3.48 nM 4X EGFR 激酶溶液、600 μM 4X ATP 溶液、400 nM 4×ULIGHTTM-labeled JAK-1 (Try1023) Peptide 底物溶液。配制完成后, 将酶与预先稀释配制的不同浓度化合物混合, 室温放置 5 分钟, 每个浓度设置复孔。加入对应底物以及 ATP, 室温反应 120 分钟(其中设置阴、阳对照)。反应完毕加入 PT66 检测抗体, 室温孵育 60 分钟后用 Envision 检测。

数据计算: 用 Excel 表格计算孔读值和抑制率, 孔读值=10000*(孔 EU665 值)/(孔 EU615 值), 抑制率=[(阳性对照孔读值-实验孔读值)/(阳性对照孔读值- 阴性对照孔读值)]*100%。将化合物浓度和相应抑制率输入 GraphPad Prism 处理计算 IC₅₀ 值。

表 1 列出了本申请化合物对 EGFR^{WT} 及 HER2 酪氨酸激酶抑制活性的测定结果, 其中 A 表示 IC₅₀ 小于或等于 10 nM, B 表示 IC₅₀ 大于 10 nM 但小于或等于 100 nM, C 表示 IC₅₀ 大于 100 nM 且小于等于 1000 nM, NT 表示无相关结果。

表 1. 本发明化合物对 EGFR 及 HER2 激酶抑制活性测定结果

实施例	HER2	EGFR ^{WT}	实施例	HER2	EGFR ^{WT}
-----	------	--------------------	-----	------	--------------------

编号	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM	编号	IC ₅₀ nM	IC ₅₀ nM
1	A	A	23	A	C
2	A	A	24	A	C
3	A	A	25	A	C
4	A	A	26	A	B
5	A	B	27	A	B
6	A	A	28	A	A
7	A	A	29	A	A
8	A	A	30	A	A
9	A	A	31	A	A
10	A	A	32	A	C
11	A	A	33	A	A
12	A	A	34	A	A
13	A	A	35	A	B
14	A	A	36	A	A
15	A	A	37	A	B
16	A	A	38	A	A
17	A	A	39	A	A
18	A	A	40	A	A
19	A	A	41	A	NT
20	A	A	42	A	C
21	A	A	43	A	NT
22	A	A	44	A	NT

由以上表 1 的结果可见，本申请的化合物均可以抑制 HER2 和 EGFR 两种激酶，尤其是对 HER2 激酶，整体都表现出非常优异的抑制活性，可以用于 HER2 激酶介导的肿瘤及其他疾病的治疗。

实验例 2. 小分子化合物抑制细胞增殖的测试

5 本申请采用 CTG 方法检测了本发明化合物对体外培养的 BT474、NCI-N87、Ba/F3-EGFR-VIII 和 Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 和 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 细胞系的体外抗增殖活性。

试剂和耗材：RPMI1640(ThermoFisher，目录号 C11875500BT)；胎牛血清(Hyclone，目录号 SV30087.03)；0.25%胰蛋白酶-EDTA(ThermoFisher，目录号 25200-072)；青霉素-链霉素(Hyclone，目录号 SV30010)；DMSO (Amresco，目录号 0231-500ML)；CTG 测试试剂盒(Promega，目录号 G924C)；

10 96 孔板(Corning，目录号 3603)；多功能读板机 (Perkin Elmer，目录号 Envision)

细胞系：BT474(来自中国科学院细胞库)，NCI-N87(来自 ATCC)，Ba/F3-EGFR-VIII、Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 和 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD(均来自康源博创生物科技(北京)有限公司)；以上细胞在培养过程中，均用含 10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素、100 µg/mL 链霉素的 RPMI1640 培养基培养。

15 具体实验方法：

1. 用 DMSO 溶解-受试化合物形成储藏液并进行梯度稀释，然后再用相应培养基稀释得到 5 倍工作浓度溶液。

2. 将处于对数生长期的细胞用培养液稀释调整至特定细胞密度，添加 80 μ L 细胞悬液至 96 孔板中，使得 BT474、NCI-N87、Ba/F3-EGFR-VIII、Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 和 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 的细胞铺板密度均为 3000 细胞/孔。其中 Ba/F3-EGFR-VIII、Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 和 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 细胞直接进入下一步加化合物处理，而 BT474 和 NCI-N87 需置于 37℃、5%二氧化碳气体培养箱中培养过夜贴壁后再加化合物处理。
3. 在已接种细胞的 96 孔板中每孔加入 20 μ L 化合物溶液。被测化合物最高浓度为 10 μ M，共 9 个浓度，4 倍梯度稀释，双复孔。同时设置不加化合物的对照组。
4. 细胞继续培养 72 小时后，用 CTG 检测试剂盒检测细胞活力。用多功能读板机(Perkin Elmer) 读取信号值，用 GraphPad Prism 软件制作量效曲线并计算 IC₅₀。

表 2 列出了本发明中代表性化合物对 BT474、NCI-N87、Ba/F3-EGFR-VIII、Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 和 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 细胞的抗增殖活性测定结果。其中 A 表示 IC₅₀ 小于或等于 1 nM，B 表示 IC₅₀ 大于 1 nM 但小于或等于 5 nM，C 表示 IC₅₀ 大于 5 nM 但小于或等于 10 nM，D 表示 IC₅₀ 大于 10 nM 且小于等于 100 nM，NT 表示无相关结果。

表 2. 本发明代表性化合物对 BT474、NCI-N87、Ba/F3-EGFR-VIII、Ba/F3 HER2

A775_G776insYVMA 和 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 细胞的抗增殖活性测定结果

实施例 编号	hBT474	hNCI-N87	Ba/F3 HER2 A775- G776insYVMA	Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD	Ba/F3 EGFRvIII
	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀	IC ₅₀
1	NT	B	B	NT	B
2	NT	B	B	D	NT
3	NT	NT	B	NT	NT
4	C	A	A	D	NT
5	D	B	A	NT	NT
6	NT	NT	B	C	NT
7	NT	NT	B	NT	NT
8	NT	NT	B	D	NT
9	NT	NT	B	D	NT
10	NT	NT	B	D	NT
11	NT	NT	B	NT	NT
12	NT	NT	B	NT	NT
13	NT	NT	B	NT	NT
14	NT	NT	B	NT	NT
15	NT	NT	B	D	NT
16	NT	NT	B	NT	NT
17	NT	NT	B	D	NT
18	NT	NT	B	NT	NT
19	NT	NT	B	NT	NT
20	NT	NT	B	NT	NT
21	NT	NT	B	NT	NT
22	NT	NT	B	NT	NT
23	NT	NT	B	NT	NT
24	NT	NT	B	NT	NT

25	NT	NT	B	NT	NT
26	NT	NT	B	D	NT
27	NT	NT	B	NT	NT
28	NT	NT	B	D	NT
29	NT	NT	A	D	NT
30	NT	NT	B	NT	NT
31	NT	NT	B	NT	NT
32	NT	NT	B	NT	NT
33	NT	NT	A	NT	NT
34	NT	NT	B	NT	NT
35	NT	NT	B	NT	NT
36	NT	NT	B	NT	NT
37	NT	NT	B	NT	NT
38	NT	NT	B	NT	NT
39	NT	NT	B	NT	NT
40	NT	NT	B	NT	NT
41	NT	NT	B	NT	NT
Nera			D		
Pyro			D		

表 2 结果显示, 本申请的化合物对于以上所测试的各种细胞系均表现出优异的抗肿瘤增殖活性。尤其是对于 Ba/F3 HER2 A775-G776sYAMA 细胞, 本申请化合物表现出了优于现有药物来那替尼和吡咯替尼数倍乃至数十倍的优异活性。

5 实验例 3. 小分子化合物药代动力学试验

本试验通过对 SD 大鼠单次口服及静脉注射给予本申请部分化合物后, 研究了本申请化合物的药代动力学特征。

(一)所用试剂、仪器以及动物

表 3. 试验试剂

试剂	供应商	货号	批号
DMSO	Innochem	D3851	INAH03010
Kolliphor®HS 15 (Solutol)	SIGMA	42966	BCBZ6212
乙腈	Fisher	75-05-8	186342
甲酸	DIKMA	64-18-6	2486917
乙酸铵	SIGMA	431311	MKCD5084
超纯水	自制	-	-

10 表 4. 试验仪器

仪器	品牌	型号
液相质谱联用仪(LC-MS)	AB Sciex	5500 Q-trap

高速冷冻离心机	Thermo	ST 40R
十万分之一天平	梅特勒	XPE205
单孔移液器	Eppendorf	Research plus 系列
电动 12 孔排枪	Thermo	Novus 系列

表 5. 试验用鼠

动物&品系:	SD大鼠 (雄性)
动物等级:	SPF级
动物来源:	北京华阜康生物科技股份有限公司
体重范围, 年龄:	给药首日180g-350g, 8周(以体重为主)

(二)样品制剂配制

1. 静脉注射(IV)组: 称取适当数量的受试化合物, 完全溶解于适当体积的溶媒
(DMSO/Solutol/H₂O=5/10/85 v/v/v (实施例 9 的溶媒是 DMSO/Solutol/H₂O=5/10/85 v/v/v, 加入 2 摩尔倍
马来酸))中, 进行搅拌、涡流和/或超声处理。得到溶液后, 将逐渐增加溶媒至终体积以达到目标浓度,
涡旋、超声, 得到均一溶液, 用 0.22 μm 的 PVDF 滤膜过滤。
2. 口服(PO)组: 称取适当数量的受试化合物, 完全溶解于适当体积的溶媒(DMSO/Solutol/H₂O
=5/10/85 v/v/v (实施例 9 的溶媒是 DMSO/Solutol/H₂O=5/10/85 v/v/v, 加入 2 摩尔倍马来酸))中, 进行
搅拌、涡流和/或超声处理。得到溶液后, 逐渐增加溶媒至终体积以达到目标浓度, 涡旋、超声, 得到均
一溶液。

(三)大鼠给药及取样

根据动物体重对动物随机分组, 分组后各组动物体重相当(不超过平均体重的±20%)。同时, IV 组不禁
食, PO 组禁食过夜(>12 小时), 并于给药后 2 小时给予食物。所有动物自由饮水。以下表 6 和表 7 分别
给出了给药方案和药代动力学采样方案。

表 6. 给药方案

分组	给药方式	动物数量	样品	给药剂量 (mg/kg)	给药体积 (mL/kg)	制剂浓度 (mg/mL)
1	IV	3	全血	3	3	1
2	PO	3	全血	10	10	1
3	PO	3	全血/脑	10	10	1

表 7. 药代动力学采样方案

分组	给药方式	样品采集	抗凝剂	药代动力学时间点
1	IV	颈静脉插管 (JVC)	K ₂ EDTA	全血: 给药前, 给药后 5、15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时

2	PO	颈静脉插管 (JVC)	K ₂ EDTA	全血：给药前，给药后 15、30 分钟、1、2、4、7 和 24 小时
3	PO	心脏采血，麻醉动物，采集脑组织。	K ₂ EDTA	全血：2 小时 脑组织：2 小时

按照上述方案对大鼠进行给药，并在预定的时间点进行血液和脑组织样品的采集和处理(采集和处理按本领域常规方法进行)。

(四)样品分析

全血样品中加入 6 倍体积的乙腈，涡旋 1min 后，4℃，4500rpm 离心 15min，上清液用超纯水稀释 2 倍，用 LC/MS 分析样品。

脑组织称重后，加入 4 倍的匀浆液（乙腈/水=1/1 v/v）匀浆。脑组织匀浆液中分别加入 6 倍体积的乙腈，涡旋 1min 后，4℃，4500rpm 离心 15min，上清液用超纯水稀释 2 倍，用 LC/MS 分析样品。

(五)数据分析：

将用 WinNonlin 软件进行药代动力学参数计算。根据血浆的药物浓度-时间数据，计算以下药代动力学参数：CL(清除率)；V_d(表观分布容积)；T_{1/2}(消除半衰期)；C_{max}(达峰浓度)；T_{max}(达峰时间)；AUC(血药浓度-时间曲线下面积)；MRT(平均滞留时间)；F%(生物利用度)。

测试结果示于下表 8-11 中，表 8-11 分别给出了吡咯替尼、来那替尼、对照化合物 1 和 2 以及本申请部分化合物在静脉注射和口服两种给药方式下的各药代动力学参数值。结果显示，对照化合物 1 和 2 进行口服给药时，几乎不能被吸收，无法测量得到有效的药代动力学数据；而本申请的化合物均表现出优秀的药代动力学性质，与吡咯替尼、来那替尼相比，也表现出更好的生物利用度。

表 8. 部分受试化合物的大鼠药代参数 (IV 3 mg/kg)

参数	PYROTINIB	NERATINIB	对照例 1	对照例 2	实施例 4
T _{1/2} (hr)	3.45 ± 0.24	4.38 ± 0.55	4.91 ± 0.28	6.50 ± 0.78	4.50 ± 0.21
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	8310 ± 892	2388 ± 267	678 ± 74	565 ± 40	968 ± 156
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	8340 ± 890	2422 ± 252	693 ± 72	595 ± 37	979 ± 161
Cl _{obs} (mL/min/kg)	6.04 ± 0.63	20.8 ± 2.0	72.7 ± 7.1	84.3 ± 5.1	52.1 ± 9.3
V _d (L/kg)	1.81 ± 0.26	7.94 ± 1.71	31.0 ± 4.6	47.5 ± 7.5	20.2 ± 2.6

表 9. 部分受试化合物的大鼠药代参数 (IV 3 mg/kg)

参数	实施例 9	实施例 13	实施例 24	实施例 29
T _{1/2} (hr)	3.94 ± 0.18	4.12 ± 0.22	5.01 ± 0.45	4.86 ± 0.23
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	949 ± 128	953 ± 105	1513 ± 26	914 ± 129
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	955 ± 130	964 ± 104	1553 ± 23	938 ± 134
Cl _{obs} (mL/min/kg)	53.0 ± 6.7	52.3 ± 5.7	32.2 ± 0.5	54.0 ± 7.4
V _d (L/kg)	18.0 ± 2.3	18.7 ± 2.9	14.0 ± 1.3	22.7 ± 2.4

表 10. 部分受试化合物的大鼠药代参数 (PO 10 mg/kg)

参数	PYROTINIB	NERATINIB	对照例 1	对照例 2*	实施例 4
T _{max} (hr)	4.33 ± 2.52	2.67 ± 1.15	NA	0.25 ± NA	5.33 ± 2.89
C _{max} (ng/mL)	246 ± 76	201 ± 66	NA	6.72 ± NA	65.7 ± 19.9
T _{1/2} (hr)	3.60 ± 0.37	2.97 ± 0.27	NA	2.39 ± NA	3.69 ± 0.31
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	2789 ± 1109	1466 ± 637	NA	18.7 ± NA	888 ± 221
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	2813 ± 1110	1471 ± 638	NA	23.8 ± NA	902 ± 223
F%	10.1 ± 4.0	18.2 ± 7.89	NA	0.992 ± NA	27.6 ± 6.8

*: 3 次平行测试只有一次有数据, 无法统计 SD 值

表 11. 部分受试化合物的大鼠药代参数 (PO 10 mg/kg)

参数	实施例 9	实施例 13	实施例 24	实施例 29
T _{max} (hr)	5.00 ± 3.46	2.0 ± 0.0	5.33 ± 2.89	3.33 ± 3.21
C _{max} (ng/mL)	80.3 ± 30.5	53.7 ± 12.4	86.3 ± 32.7	95.3 ± 16.5
T _{1/2} (hr)	4.13 ± 0.57	5.42 ± 0.34	7.81 ± 3.71	4.63 ± 0.26
AUC _{0-t} (hr*ng/mL)	1098 ± 406	719 ± 233	1264 ± 561	1100 ± 107
AUC _{inf} (hr*ng/mL)	1112 ± 403	750 ± 238	1474 ± 655	1134 ± 106
F%	34.9 ± 12.6	23.3 ± 7.4	25.0 ± 11.2	36.3 ± 3.4

NA: 暴露量太低, 没有统计。

另一方面, 如下表 11-1 所示, 本申请的化合物表现出了良好的穿透血脑屏障的能力, 与吡咯替尼、来那替尼相比, 脑/血比值有了显著提升。这也说明本申请的化合物不但具有优异的 EGFR、HER2 激酶抑制活性, 同时更具有优异的穿透血脑屏障的能力, 有望应用于 EGFR 和/或 HER2 激酶介导的相关肿瘤, 尤其是脑转移瘤。

表 11-1. 本申请受试化合物在脑组织和全血中的浓度及比值 (PO 10mg/kg, 采样时间, 给药 2h)

实施例	血药浓度 (ng/mL)	脑组织浓度 (ng/g)	脑组织/血 比值
Pyrotinib	884	25.8	0.0291
Neratinib	440	14.4	0.0366
对照例 2	1.14	NA	NA
实施例 13	273	127	0.465
实施例 29	121	43.5	0.360

NA: 暴露量太低, 没有统计。

10

实验例 4. 小分子化合物小鼠荷瘤药效试验

本试验通过对 Ba/F3 ERBB2 A775_G776insYVMA-裸鼠荷瘤模型口服给予本申请部分化合物, 研究本申请化合物对肿瘤生长的影响。

表 12 实验仪器:

仪器名称	品牌	型号
电子天平（小鼠）	奥豪斯仪器（常州）有限公司	Scout SE-SE202F
单道移液器	Mettler Toled	L-200XLS+
离心机	eppendorf	Cantnfuge 5424 R
超净台	ESCO	ACB-6A1
漩涡混合器	北方同正	HQ-60W
传递窗	凌云博际（北京）科技有限公司	unknown
IVC 独立通气动物笼具	凌云博际（北京）科技有限公司	LYBJ-IVCS
电子天平（小鼠）	常熟市双杰测试仪器厂	T1000

表 13 实验动物和细胞:

种属	品系	性别	数量	周龄	体重	来源	动物合格证号
小鼠	Balb/c nude	雌性	55	6-8 周	18-20g	维通利华	11001121110 0936675
Ba/F3 ERBB2 A775_G776insYVMA						康源博创生物科技(北 京)有限公司	

试剂: RPMI1640(ThermoFisher, 目录号 C11875500BT); 胎牛血清(Hyclone, 目录号 SV30087.03); 0.25% 胰蛋白酶-EDTA(ThermoFisher, 目录号 25200072); 青霉素-链霉素(Hyclone, 目录号 SV30010); DMSO(Life Science, 目录号 0231-500ML); Solutol(Sigma, 70142-34-6 -1kg)

- 受试化合物配制: 称取适当重量的待测化合物, 完全溶解于适当体积的溶媒(DMSO)涡旋或超声处理, 再加入适量的 Solutol 混匀, 最后加入灭菌饮用水搅拌、涡旋混匀, 得到均一溶液或混悬液。

方法: 所有试验均经过动物福利委员会授权同意, 取对数生长期的 Ba/F3 ERBB2 A775_G776insYVMA 接种免疫缺陷裸小鼠 (BALB/c nude, 雌性, 6-7 周龄, 体重 $18 \pm 2g$) 右侧背部皮下, 细胞接种量为 4×10^6 /只, 待肿瘤生长至 $150-200mm^3$ 后将动物随机分为给药组和对照组。对于给药组, 给予各受试的化合物溶液, 对照组给予不含受试物的溶媒溶液, 均每天给药一次, 共 2 周左右。各受试物剂量均设为 30mg/kg (以有效化合物浓度计), 受试化合物均现用现配。实验过程中, 每周 2 次测量荷瘤直径, 同时称量小鼠体重。肿瘤体积(tumor volume, TV)的计算公式为: $TV = 1/2 \times a \times b^2$, 其中 a、b 分别表示长、宽。根据测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为: $RTV = V_t/V_0$ 。其中 V_0 为分组给药时测量所得肿瘤体积, V_t 为每一次测量时的肿瘤体积。抗肿瘤活性的评价指标为相对肿瘤增殖率 T/C (%), 计算公式如下: $T/C (\%) = (TRTV/CRTV) \times 100 \%$, TRTV: 给药组 RTV; CRTV: 对照组 RTV。T 和 C 分别表示给药组和对照组的某一时间点的平均瘤体积。

实验结果示于下表 14 及图 1-9 中。如图表内容所示, Neratinib、Pyrotinib 在 30 mg/kg 剂量时具有一定的抑瘤作用, 在第 14 天的 T/C 值分别为 45.9%、38.3%。本申请实施例 4、实施例 8、实施例 9、

实施例 11、实施例 24、实施例 29、实施例 33 的化合物在 30 mg/kg 剂量时具有显著的抑瘤作用，其中，
实施例 4 和实施例 24 的化合物在第 14 天的 T/C 值分别为 2.6%、12.4%，实施例 8、实施例 9 和实施例
11 的化合物在第 15 天的 T/C 值分别为 5.83%、3.85%、5.71%，实施例 29 和实施例 33 的化合物在第
11 天的 T/C 值分别为 18.7%、12.4%。结合前面对于 Ba/F3 HER2 A775-G776sYAMA 细胞增殖活性测
5 试的结果可知，本申请的化合物不仅在体外对 HER2 的 20 外显子插入突变(HER2 A775_G776insYVMA)
具有优于 Pyrotinib 和 Neratinib 的抗肿瘤细胞增殖活性，同时在 Ba/F3 ERBB2 A775_G776insYVMA 裸
鼠荷瘤模型中也显示出远优于 Pyrotinib 和 Neratinib 的抗肿瘤活性，所有测试的化合物均实现了肿瘤的
显著缩小，而同等剂量（30mg/kg）下，Neratinib 和 Pyrotinib 组的肿瘤仍明显保持增长。

表 14. 本申请实施例化合物在 Ba/F3 ERBB2 A775_G776insYVMA 裸鼠荷瘤模型中 T/C(%)

组别	剂量、给药方式		T/C(%)
NERATINIB	30mg/kg, QD×14	PO	45.9
PYROTINIB	30mg/kg, QD×14	PO	38.3
实施例 4	30mg/kg, QD×14	PO	2.6
实施例 8	30mg/kg, QD×15	PO	5.83
实施例 9	30mg/kg, QD×15	PO	3.85
实施例 11	30mg/kg, QD×15	PO	5.71
实施例 24	30mg/kg, QD×14	PO	12.4
实施例 29	30mg/kg, QD×11	PO	18.7
实施例 33	30mg/kg, QD×11	PO	12.4

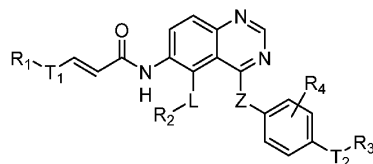
10 *QD 表示每日给药一次

综合所有测试结果，可以发现，本申请通过在喹唑啉的 5 位引入取代基团，同时去除了在 7 位的取
代基团，合成了系列化合物。本申请的化合物对于 HER2 和 EGFR 激酶，以及 BT474、NCI-N87、Ba/F3-
EGFR-VIII、Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 和 Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD 细胞的增殖均表现良
好至优异的抑制活性，尤其是对于 Ba/F3 HER2 A775_G776insYVMA 细胞模型，本申请化合物在体内
15 细胞增殖抑制试验和体外荷瘤模型试验中，均表现出显著优于 Neratinib 和 Pyrotinib 的效果，同时在药
代动力学试验中，也表现出优秀的药代动力学性能，综合性能显著优于 Neratinib、Pyrotinib 以及对照化
合物 1 和 2，可以应用于 HER2、EGFR 激酶或其 20 外显子突变或者其他突变介导的相关疾病的治疗
中。

以上所述是本发明的优选实施方式，应当指出，对于本技术领域的普通技术人员来说，在不脱离本发明所述原则的前提下，本发明的实施方式还可以作出若干改进和修饰，这些改进和修饰也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1、一种式(I)所示化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，



式 (I)

5 式(I)中，

Z 为-NH-或者-O-；

T₁ 为-(CH₂)_n-，其中，n 为 0 至 3 的整数；

R₁ 为氢、羟基、4-7 元杂脂环基或 -NR^aR^b，

10 R^a、R^b 各自独立地为氢、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、被羟基取代的 C₁-C₆ 烷基、被 C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₆ 烷基、或被 C₃-C₆ 环烷基取代的 C₁-C₆ 烷基；

所述的 4-7 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂脂环基，所述杂脂环基未被取代或被 C₁-C₃ 烷基、C₁-C₄ 烷基酰基、羟基、氰基、氨基酰基、单或双取代的 C₁-C₃ 氨基酰基、C₁-C₃ 烷氧基取代 C₁-C₃ 烷基、羟基取代 C₁-C₃ 烷基中的一种或两种取代；

L 为-O-、-S-或者-NH-；

15 R₂ 为 C₁-C₆ 烷基、卤代 C₁-C₆ 烷基、羟基取代 C₁-C₆ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基取代 C₁-C₆ 烷基、或者-(CH₂)_m-R₅，

R₅ 为 C₃-C₆ 环烷基或者 4-6 元杂脂环基，m 为 0-3 的整数，

所述的 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂脂环基；

T₂ 为-M-(CH₂)_p-，其中，M 为 O、S 或者 NH，p 为 0-2 的整数，

20 R₃ 为选自苯基、吡啶基、噻啶基、吡咯基、中的芳基或杂芳基，且所述芳基或者杂芳基被 1 至 3 个选自卤素、氰基、羟基、C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、卤代 C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基、C₂-C₃ 炔基、C₂-C₃ 烯基或-NR'^aR''中的取代基所取代或非取代，

R'^a、R''各自独立地为 H 或 C₁-C₃ 的烷基；

R₄ 为氢、卤素、C₁-C₃ 烷基或者 C₁-C₃ 烷氧基。

25 2、根据权利要求 1 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，其中，Z 为-NH-。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，其中，T₁ 为-(CH₂)_n-，其中，n 为 0 至 2 的整数，

R₁ 为氢、4-6 元杂脂环基或 -NR^aR^b，

30 R^a、R^b 各自独立地为氢、C₁-C₃ 烷基、C₃-C₄ 环烷基、被羟基取代的 C₁-C₃ 烷基、被 C₁-C₃ 烷氧基取代的 C₁-C₃ 烷基、或被 C₃-C₆ 环烷基取代的 C₁-C₃ 烷基；

所述的 4-6 元杂脂环基为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫代吗

啉基,且上述基团未被取代或被甲基、乙基、丙基、异丙基、醛基、乙酰基、丙酰基、羟基、氰基、氨基酰基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、异丙氧基甲基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基中的一种或两种取代;

5 或者, T_1 为 $-(CH_2)_n-$, 其中, n 为 0 或 1;

R_1 为二甲氨基、二乙氨基、二丙氨基、二异丙氨基、甲基乙基氨基、甲基丙基氨基、乙基丙基氨基、甲基环丙基氨基、乙基环丙基氨基、丙基环丙基氨基、异丙基环丙基氨基、甲基环丁基氨基、乙基环丁基氨基、丙基环丁基氨基、异丙基环丁基氨基、吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-丙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基甲基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基丙基)吡咯烷-2-基、哌啶-1-基、1-甲基哌啶-4-基、1-乙基哌啶-4-基、1-丙基哌啶-4-基、1-异丙基哌啶-4-基、1-(2-羟基乙基)哌啶-4-基、吗啉基、四氢呋喃 2-基、四氢呋喃 3-基、四氢吡喃 2-基、四氢吡喃 3-基、硫代吗啉基。

4、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物, 其中,
15 L 为-O-或者-NH-;

R_2 为 C_1 - C_4 烷基、卤代 C_1 - C_4 烷基、羟基取代 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基取代 C_1 - C_4 烷基或者 $-(CH_2)_m-$
 R_5 ,

R_5 为 C_3 - C_6 环烷基或者 4-6 元杂脂环基, m 为 0 或 1 或 2,

所述的 4-6 元杂脂环基为含有 1-2 个选自 N、O 或 S 的杂原子的杂脂环基;

20 或者, L 为-O-;

R_2 为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基、3,3-二氟丙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基、羟基丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、环丙基、环丙基甲基、环丁基、四氢呋喃
25 2-基、四氢呋喃 3-基。

5、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物, 其中,
 T_2 为 $-O-(CH_2)_p-$, 其中, p 为 0 或 1;

R_3 为苯基、吡啶基、噻啶基, 且所述苯基、吡啶基、噻啶基被 1 至 2 个选自氟、氯、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、异丙基、异丙氧基、氰基、羟基、氟甲基、2-氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基中的取代基所取代或非取代;

或者, T_2 为 $-O-(CH_2)_p-$, 其中, p 为 1;

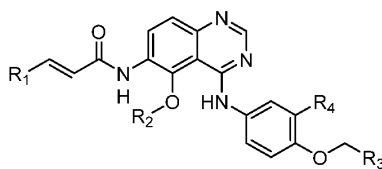
R_3 为苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、6-甲基吡啶 2-基、6-甲氧基吡啶 2-基、5-甲基吡啶 2-基、5-甲氧基吡啶 2-基、4-甲基吡啶 2-基、4-甲氧基吡啶 2-基、3-甲基吡啶 2-基、3-甲氧基吡啶 2-基、6-氟吡啶 2-基、6-氯吡啶 2-基。

6、根据权利要求 1 或 2 所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物, 其中,

R₄为氢、氟、氯、甲基、甲氧基；

或者，R₄为氢、氟、氯。

7、根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，其中，所述化合物具有如下结构式，



R₁为吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、硫代吗啉基，且上述基团未被取代或被甲基、乙基、丙基、异丙基、醛基、乙酰基、丙酰基、羟基、氰基、氨基酰基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、异丙氧基甲基、异丙氧基乙基、异丙氧基丙基、羟基甲基、羟基乙基、羟基丙基中的一种或两种取代；

R₂为C₁-C₄烷基、卤代C₁-C₄烷基、羟基取代C₁-C₄烷基、C₁-C₃烷氧基取代C₁-C₄烷基或者-(CH₂)_m-R₅，

R₅为C₃-C₆环烷基或者4-6元杂脂环基，m为0或1或2，

所述的4-6元杂脂环基为含有1-2个选自N、O或S的杂原子的杂脂环基；

R₃为苯基、吡啶基、嘧啶基，且所述苯基、吡啶基、嘧啶基被1至2个选自氟、氯、甲基、甲氧基、乙基、乙氧基、丙基、丙氧基、异丙基、异丙氧基、氰基、羟基、氟甲基、2-氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基中的取代基所取代或非取代；

R₄为氢、氟、氯、甲基、甲氧基。

8、根据权利要求7所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，其中，

R₁为吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-丙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基甲基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基丙基)吡咯烷-2-基；

R₂为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基、3,3-二氟丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基；

R₃为苯基、2-氟苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、2-甲基苯基、3-甲基苯基、4-甲基苯基、2-甲氧基苯基、3-甲氧基苯基、4-甲氧基苯基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、6-甲基吡啶-2-基、6-甲氧基吡啶-2-基、5-甲基吡啶-2-基、5-甲氧基吡啶-2-基、4-甲基吡啶-2-基、4-甲氧基吡啶-2-基、3-甲基吡啶-2-基、3-甲氧基吡啶-2-基、6-氟吡啶-2-基、6-氯吡啶-2-基；

R₄为氟、氯；

或者，R₁为吡咯烷-1-基、吡咯烷-2-基、1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-丙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-甲氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-乙氧基丙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基甲基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基乙基)吡咯烷-2-基、1-(2-羟基丙基)吡咯烷-2-基；

R₂为甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、氟甲基、2-氟乙基、3-氟丙基、三氟甲基、二氟甲基、3,3,3-三氟丙基、3,3,3-三氟乙基、2,2-二氟乙基、3,3-二氟丙基、羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟丁基、2-羟基-2-甲基丙基、3-羟基-3-甲基丁基、甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基；

5 R₃为吡啶-2-基；

R₄为氯。

9、根据权利要求8所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，其中，

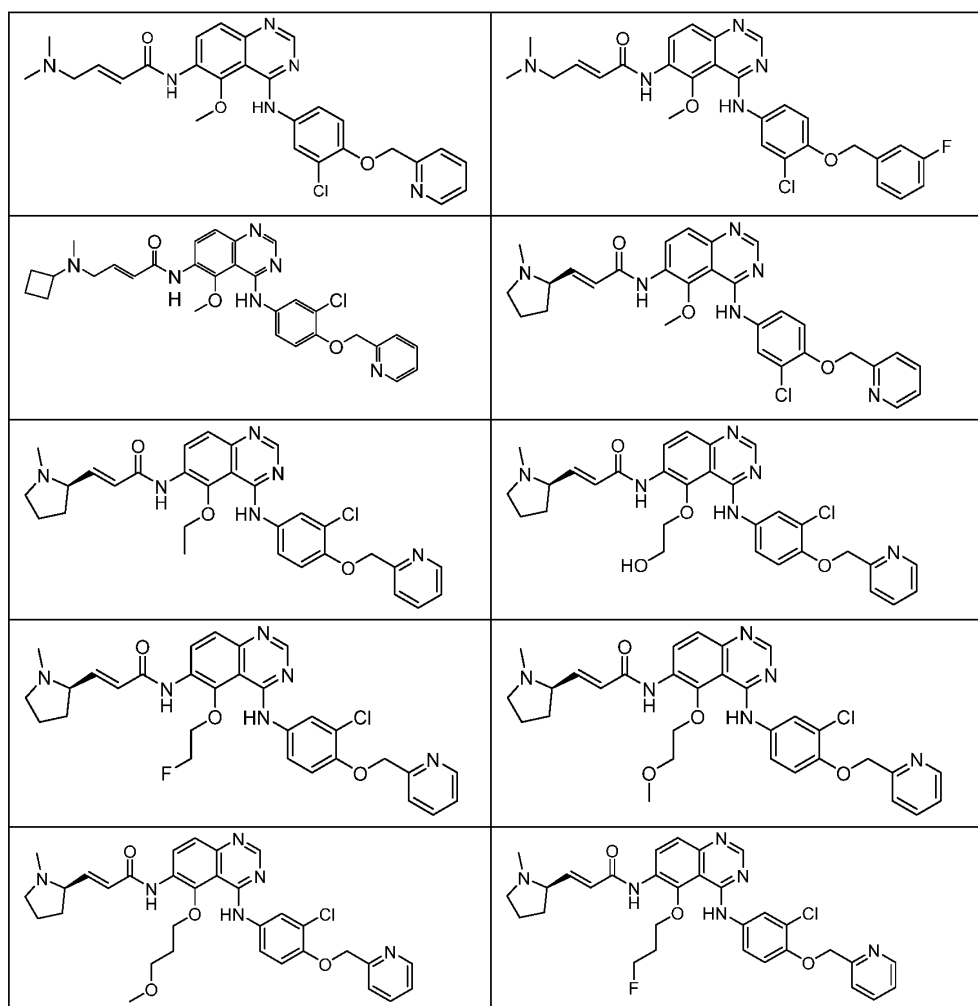
R₁为1-甲基吡咯烷-2-基、1-乙基吡咯烷-2-基、1-异丙基吡咯烷-2-基；

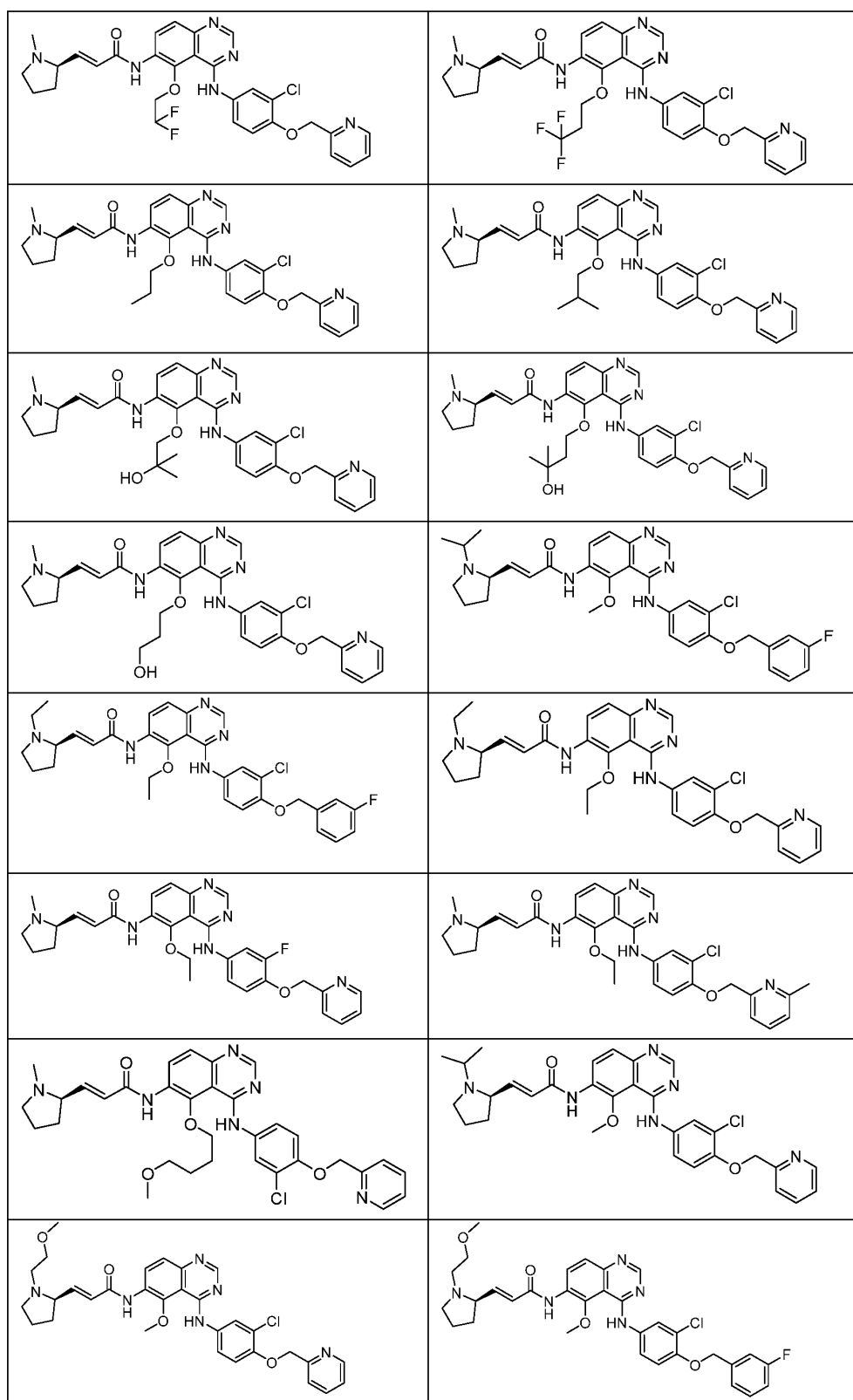
R₂为甲基、乙基、丙基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、2,2-二氟乙基；

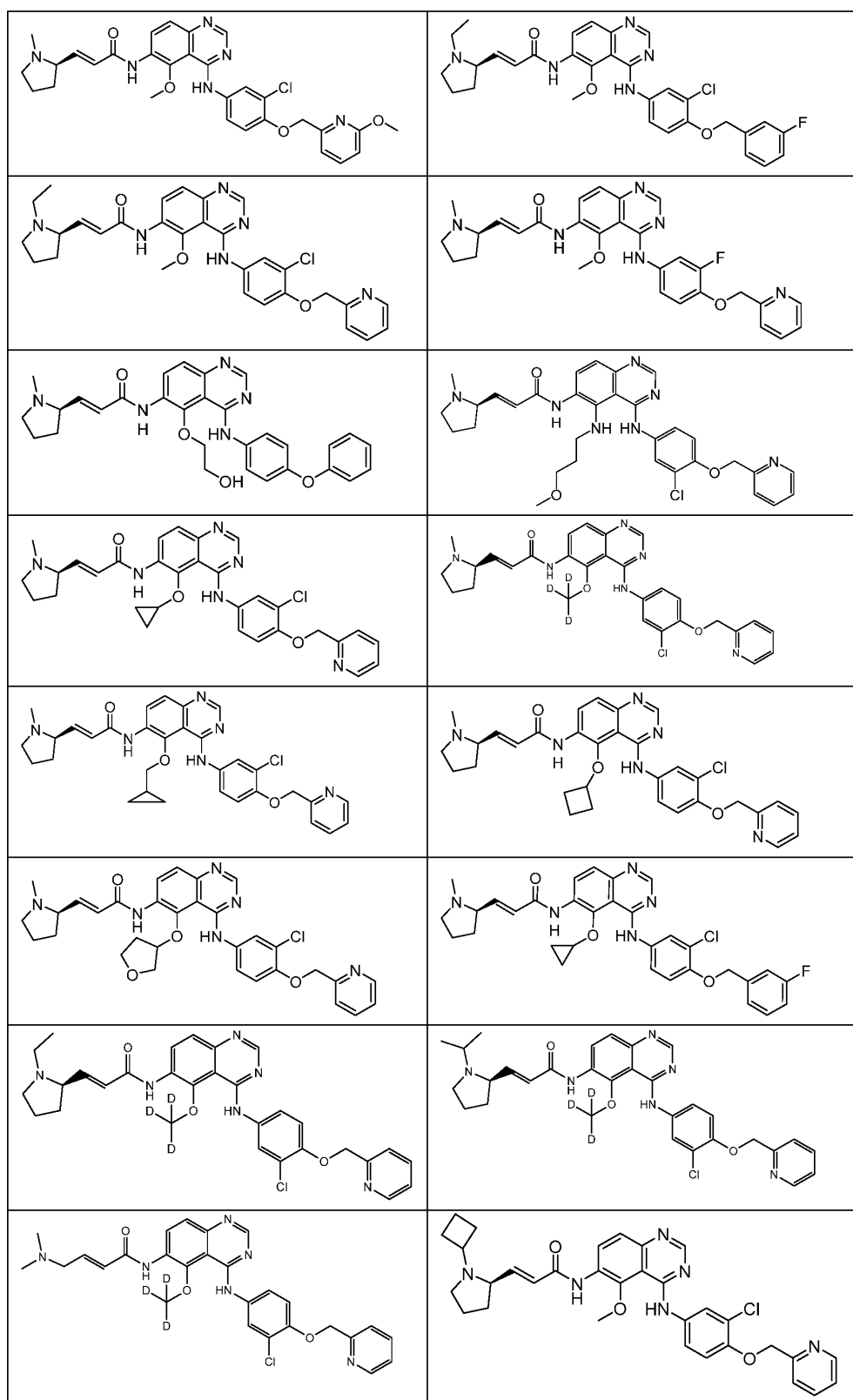
10 R₃为吡啶-2-基；

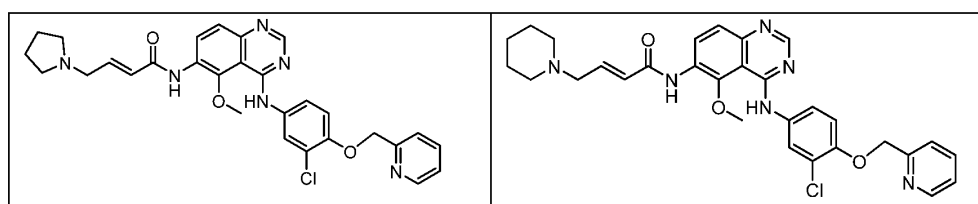
R₄为氯。

10、根据权利要求1所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，所述化合物选自：









- 11、一种药物组合物，包括权利要求 1 至 10 中任一项所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物，以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。
- 12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其中，所述药物组合物还包含一种或多种其他治疗剂。
- 5 13、根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物、其立体异构体、药学上可接受的盐或氘代衍生物在制备治疗与酪氨酸激酶 HER2 相关的疾病的药物中的应用。
- 14、根据权利要求 13 所述的应用，所述与酪氨酸激酶 HER2 相关的疾病为与酪氨酸激酶 HER2 的 20 外显子突变相关的疾病。
- 15、根据权利要求 13 或 14 所述的应用，所述疾病为癌症或者自身免疫疾病，尤其是眼底疾病、干眼症、银屑病、白癜风、皮炎、斑秃、类风湿性关节炎、结肠炎、多重硬化、系统性红斑狼疮、克罗恩病、动脉粥样硬化、肺纤维化、肝纤维化、骨髓纤维化、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、乳腺癌、胰腺癌、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、卵巢癌、子宫颈癌、结肠直肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、前列腺癌、膀胱癌、白血病、胃癌、肝癌、胃肠间质瘤、甲状腺癌、慢性粒细胞白血病、急性髓细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、食道癌、脑瘤、B 细胞和 T 细胞淋巴瘤、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胆道癌肉瘤、胆管癌。
- 10
- 15