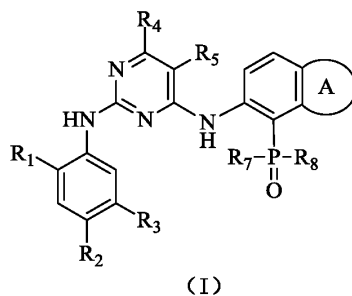


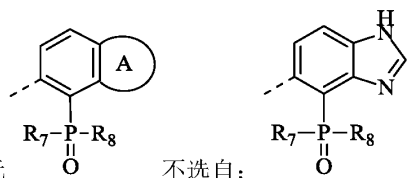
权利要求

1. 式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

- 5 环 A 选自苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基、C₅₋₇ 环烯基和 C₅₋₇ 环烷基, 其中, 所述苯基、5~6 元杂芳基、5~7 元杂环烷基、C₅₋₇ 环烯基和 C₅₋₇ 环烷基任选被 R₆ 取代;



R₁ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、C₂₋₆ 烯基氧基和 C₃₋₆ 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 10 R₂ 选自 H、卤素、CN、OH、NO₂、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基, 其中, 所述 NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₁₄ 环烷基、C₃₋₆ 环烯基、C₄₋₆ 环炔基、苯基和 3~14 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₃ 选自 H、卤素、C₁₋₆ 烷基氧基、C₂₋₆ 烯基氧基、C₃₋₆ 环烷基氧基、-OC(=O)NH₂、-OC(=O)NHR、-OC(=O)NRR、-NRC(=O)OR、-NHC(=O)OR、-NHC(=O)OH、-O(CH₂)_nNR_aR_b、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基, 其中, 所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 环烷基和含 1、2 或 3 个 N 或 O 原子的 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

n 选自 0、1、2、3 和 4;

R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基, 所述 C₁₋₅ 烷基和 C₁₋₅ 杂烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

- 20 或者 R_a 和 R_b 连接在一起形成 5~6 元杂环;

R₄ 和 R₅ 分别独立地选自 H、卤素、CN、NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基, 其中, 所述 NH₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 杂烷基、C₃₋₆ 环烷基、苯基和 5~6 元杂环基任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

或者, R₄ 和 R₅ 连接在一起, 形成含 1、2 或 3 个独立地选自 N、S 和 O 原子的 5~6 元环, 其中, 所述

- 25 5~6 元环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

R₆ 分别独立地选自 H、卤素、CN、OH、NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 杂烷基、=O 和=S;

R₇ 和 R₈ 分别独立地选自 H 和 C₁₋₆ 烷基;

或者, R_7 和 R_8 连接在一起形成一个 5~6 元杂环, 所述 5~6 元杂环任选被 1、2 或 3 个 R 取代;

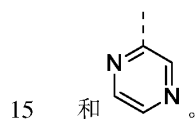
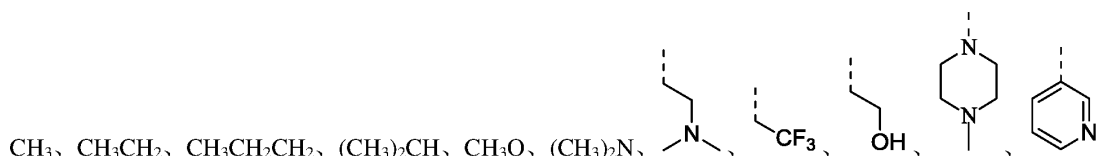
R 选自卤素、CN、OH、 NH_2 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基, 其中, 所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烯基、 C_{4-6} 环炔基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、苯基和 5~6 元杂芳基任选被 1、2 或 3 个 R' 取代;

R' 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 CF_3 、 CHF_2 和 CH_2F ;

“杂”表示杂原子或杂原子团, 所述 5~6 元杂环基、5~6 元杂环、5~7 元杂环烷基、3~14 元杂环基、 C_{1-4} 杂烷基、 C_{1-5} 杂烷基、 C_{1-6} 杂烷基、3~6 元杂环烷基、5~6 元杂芳基之“杂”, 分别独立地选自 $-C(=O)N(R)-$ 、 $-N(R)-$ 、 $-C(=NR)-$ 、 $-(R)C=N-$ 、 $-S(=O)_2N(R)-$ 、 $-S(=O)N(R)-$ 、N、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 和 $-N(R)C(=O)N(R)-$;

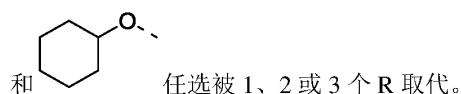
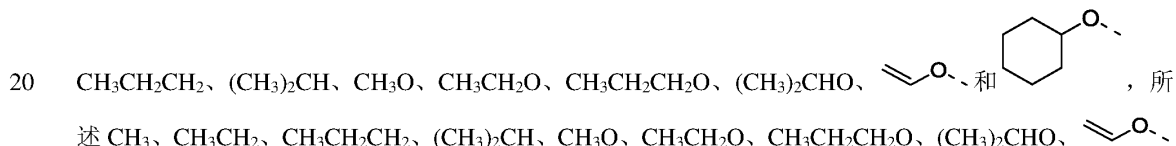
以上任何一种情况下, 杂原子或杂原子团的数目分别独立地选自 1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R 选自 F、Cl、Br、I、CN、OH、 NH_2 、



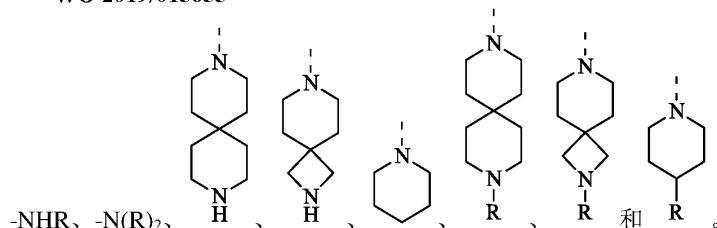
3. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基, 其中, 所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 杂烷基、 C_{2-5} 烯基氧基和 C_{4-6} 环烷基氧基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

4. 根据权利要求 3 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 、 CH_3CH_2 、

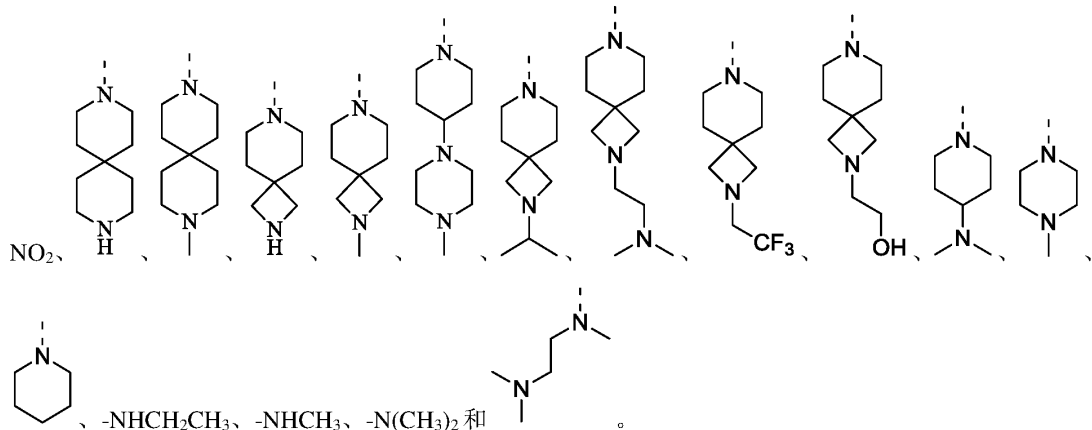


5. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NO_2 、 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基, 所述 NH_2 、 C_{3-12} 环烷基和 3~12 元杂环烷基任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

6. 根据权利要求 5 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自 H、卤素、CN、OH、 NH_2 、 NO_2 、

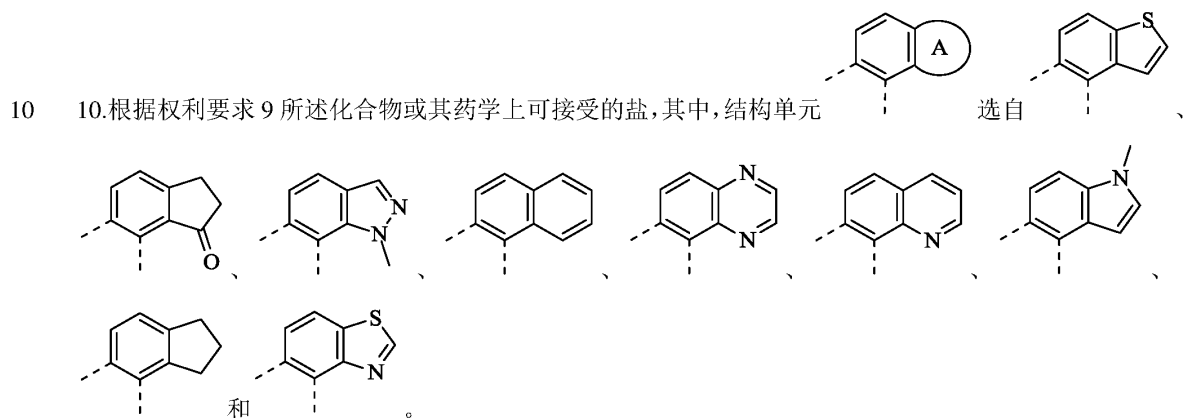


7. 根据权利要求 6 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、

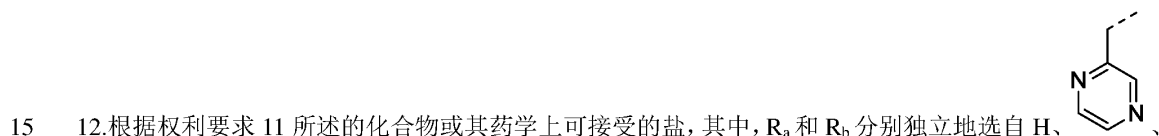


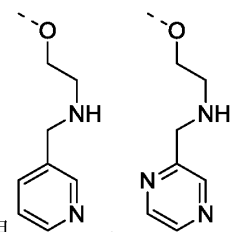
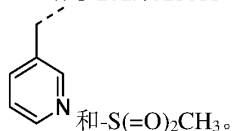
5 8. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_6 选自 H、F、Cl、Br、CN、OH、 NH_2 、 CH_3 、 CH_3CH_2 、 $CH_3CH_2CH_2$ 、 $(CH_3)_2CH$ 、 CH_3O 、 $=S$ 和 $=O$ 。

9. 根据权利要求 1 或 2 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 环 A 选自苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基, 所述苯基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、环戊酮基、环戊烯基、噻唑基、异噻唑基和吡咯基任选被 R_6 取代。

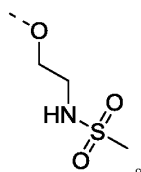


11. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_a 和 R_b 分别独立地选自 H、 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$, 所述 CH_3 、 CH_3CH_2 和 $-S(=O)_2CH_3$ 任选被 1、2 或 3 个 R 取代。

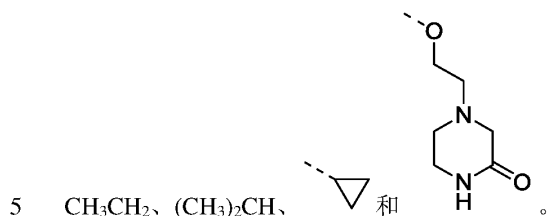




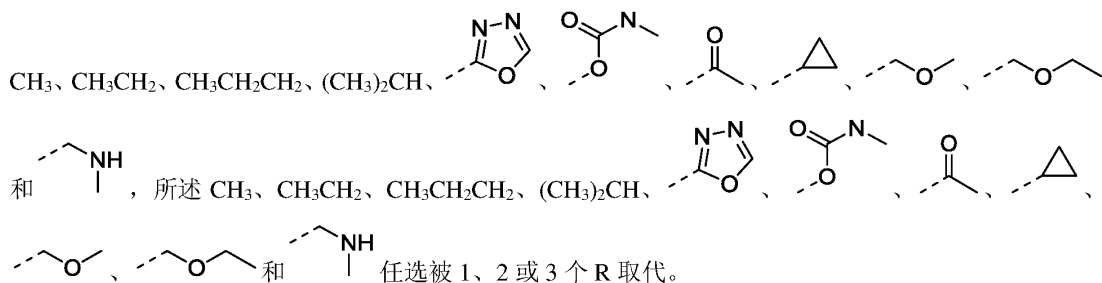
13. 根据权利要求 12 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₃ 选自



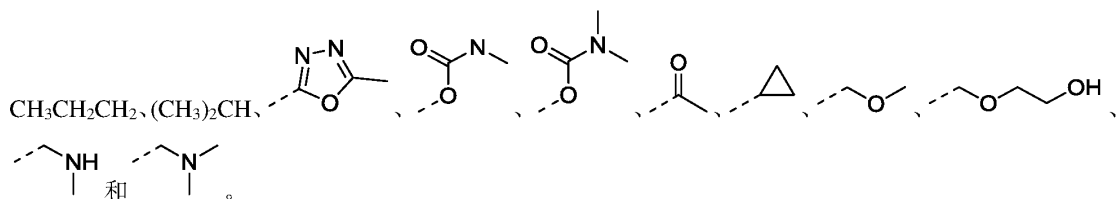
14. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₃ 选自 H、F、Cl、Br、CH₃、



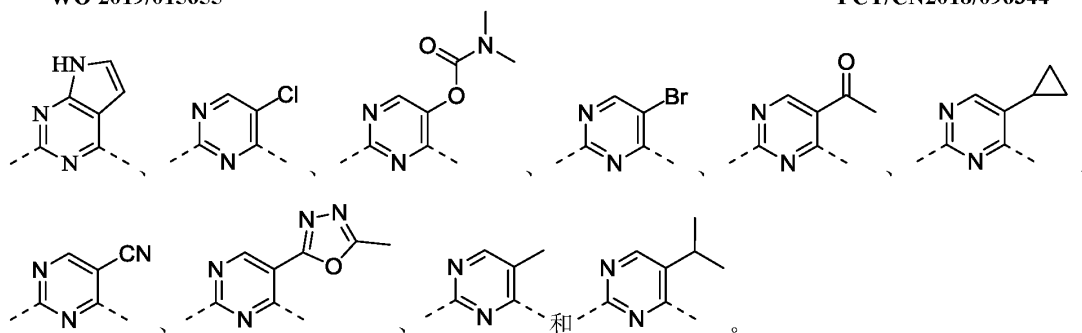
15. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₅ 选自 H、F、Cl、Br、I、CN、



10 16. 根据权利要求 15 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₅ 选自 H、Cl、Br、CN、CH₃、CH₃CH₂、

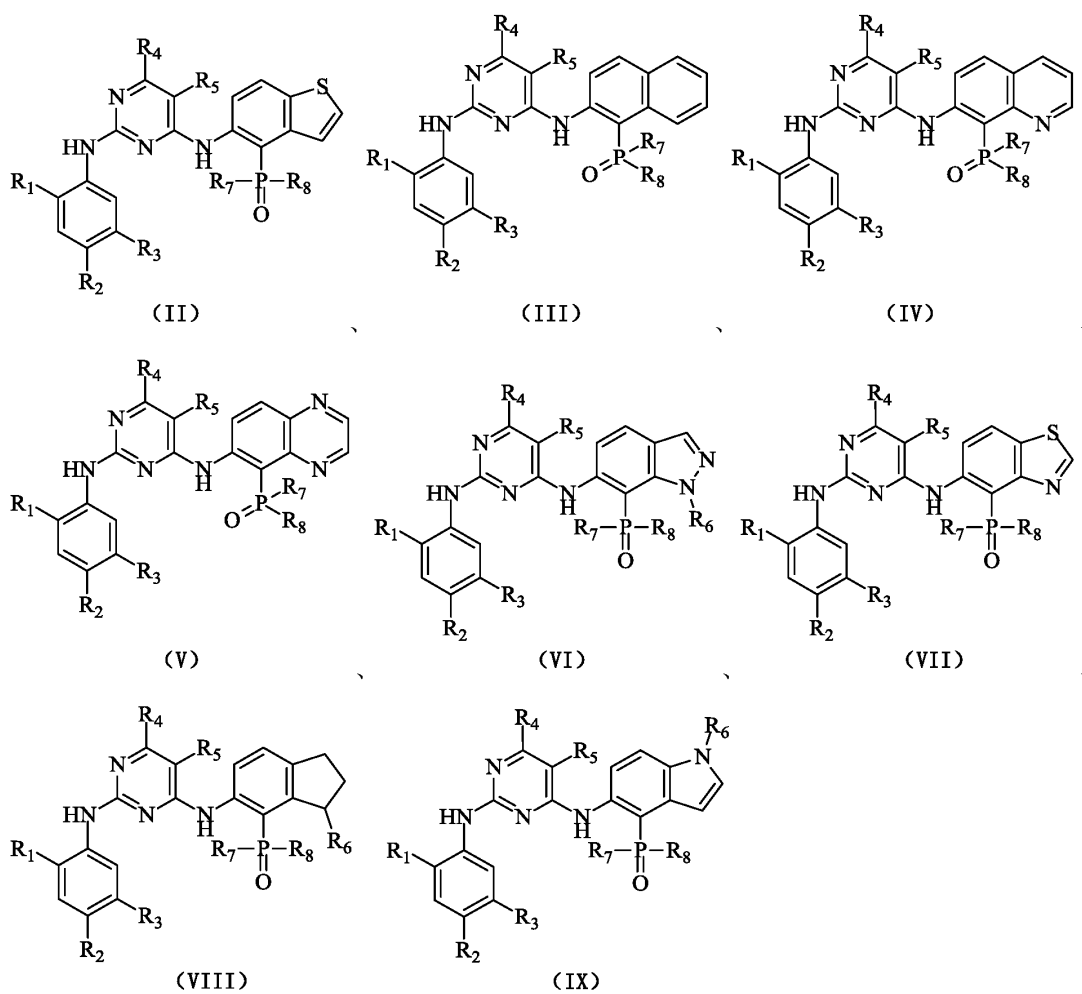


17. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, 结构单元 选自



18. 根据权利要求 1 或 2 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_7 和 R_8 分别独立地选自 H 和 CH_3 。

5 19. 根据权利要求 1-18 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其选自



其中,

- 10 R_1 如权利要求 1-4 任意一项所定义,
 R_2 如权利要求 1-2 或 5-7 任意一项所定义,
 R_3 如权利要求 1-2 或 13-14 任意一项所定义,

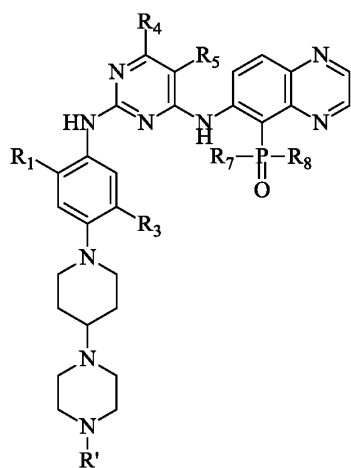
R₄如权利要求1-2或17所定义，

R₅如权利要求1-2或15-17任意一项所定义，

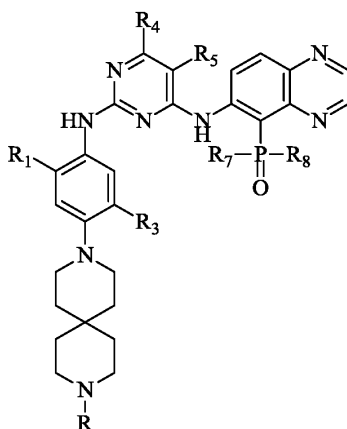
R₆如权利要求1-2或8任意一项所定义，

R₇和R₈如权利要求1-2或18任意一项所定义。

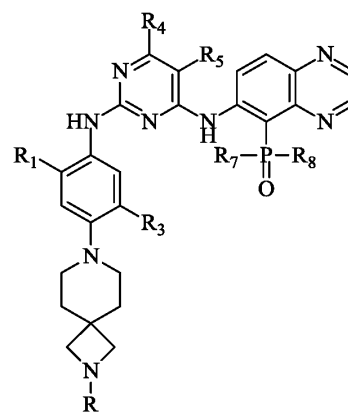
5 20. 根据权利要求19所述的化合物或其药学上可接受的盐，其选自



(V-1)



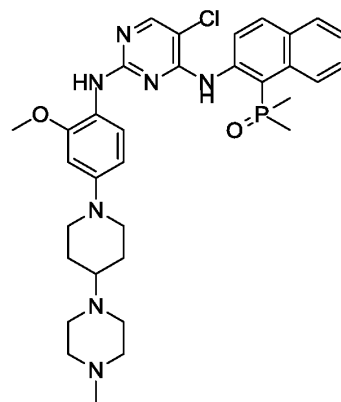
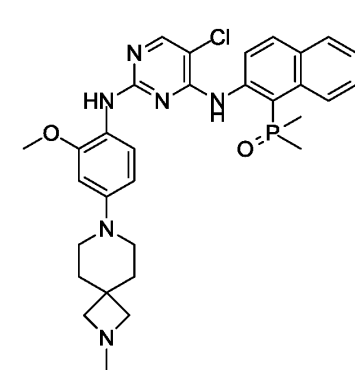
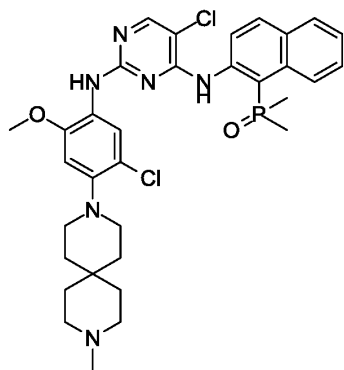
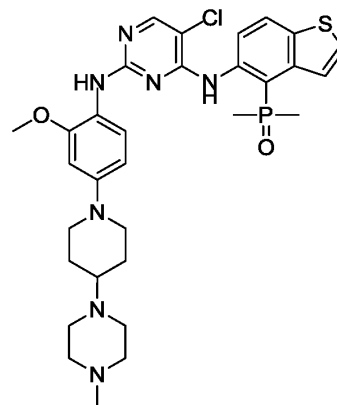
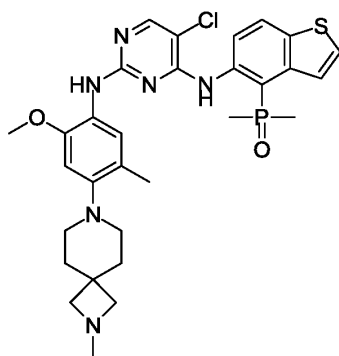
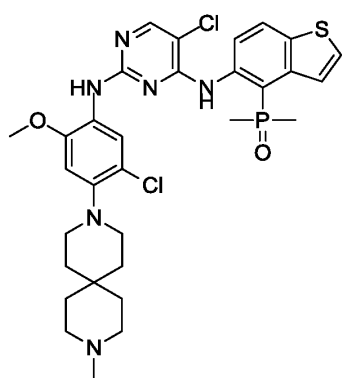
(V-2)



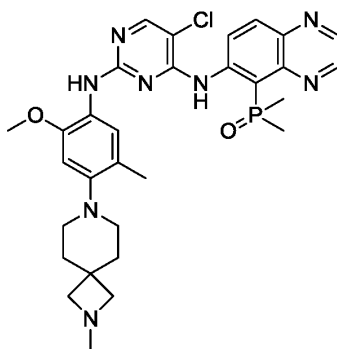
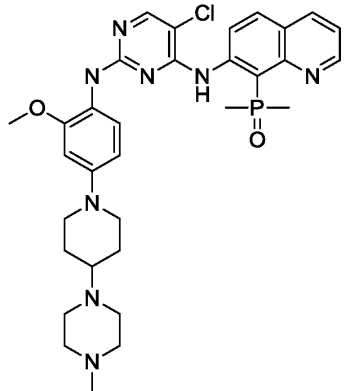
(V-3)

其中，R₁、R₃、R₄、R₅、R₇、R₈、R和R'如权利要求19所定义。

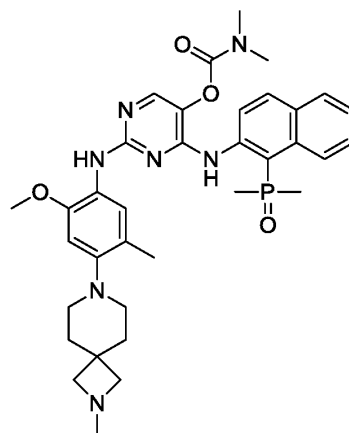
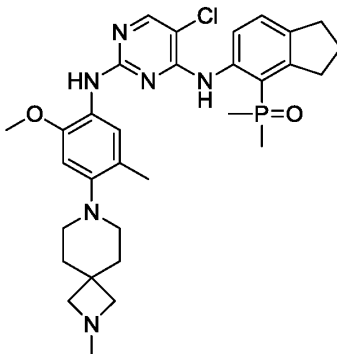
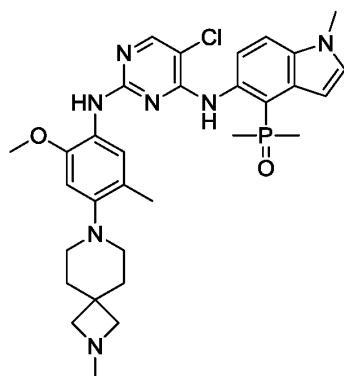
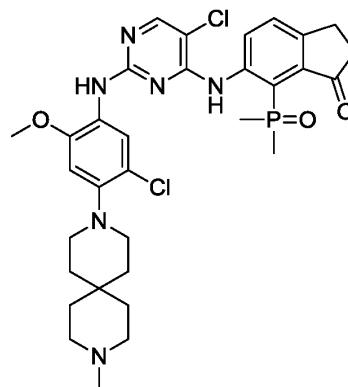
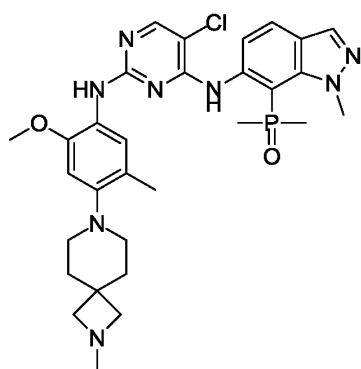
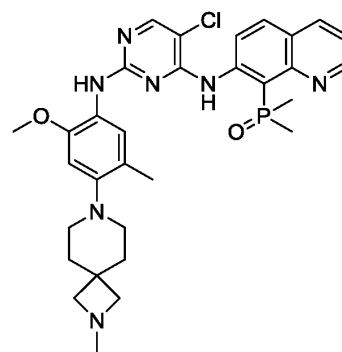
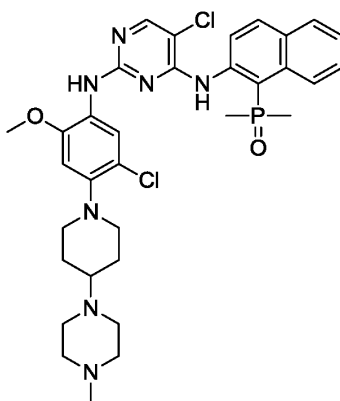
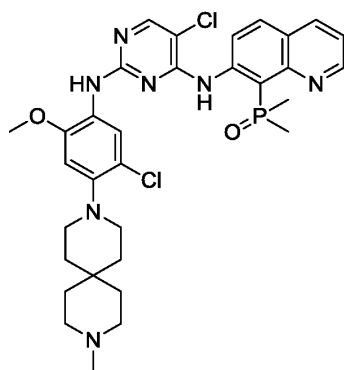
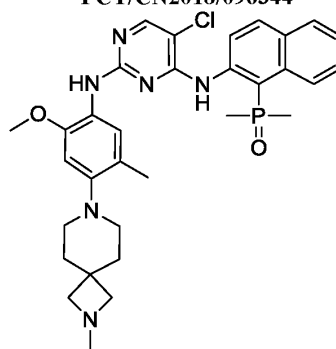
21. 化合物或其药学上可接受的盐，选自

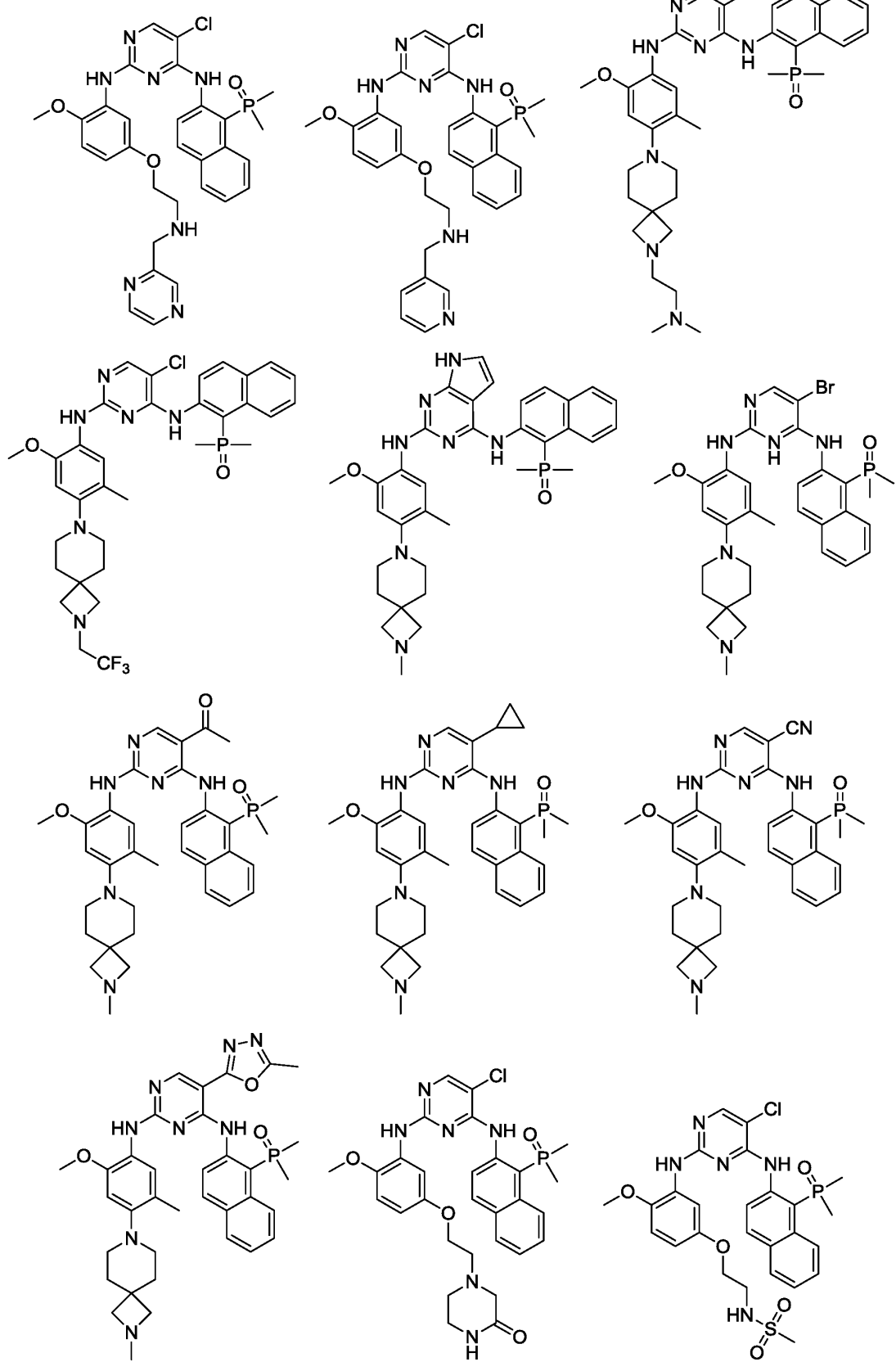


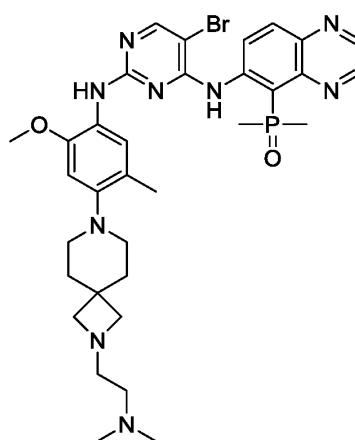
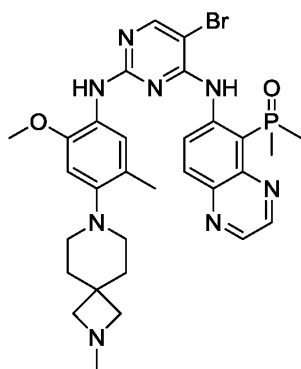
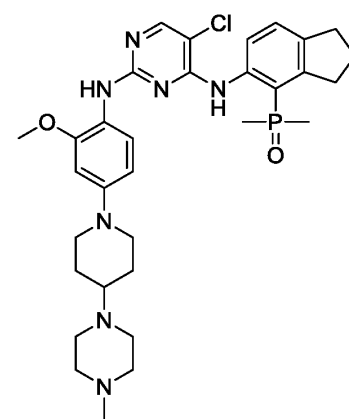
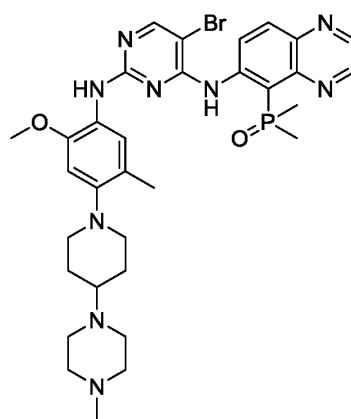
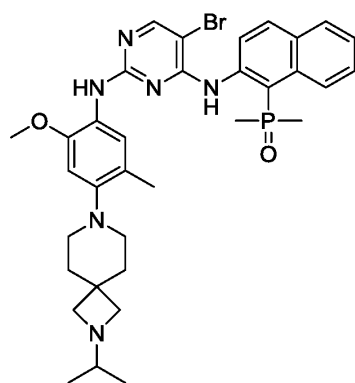
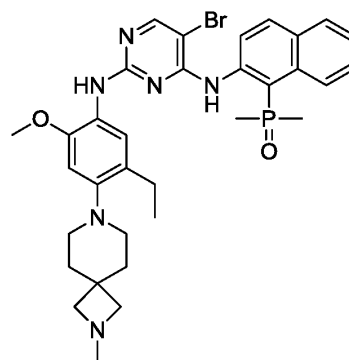
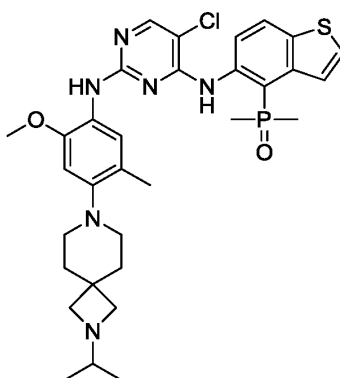
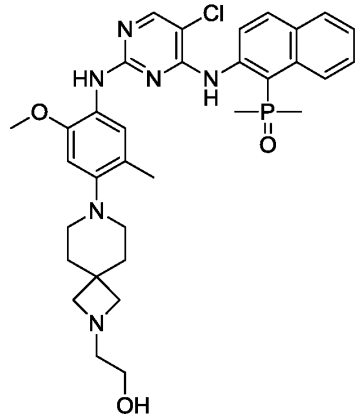
WO 2019/015655

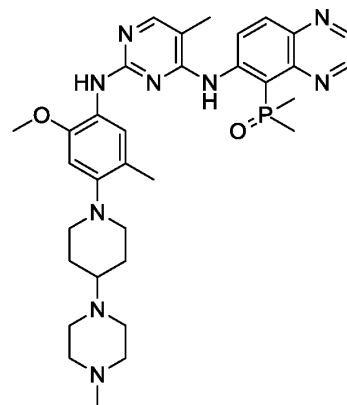
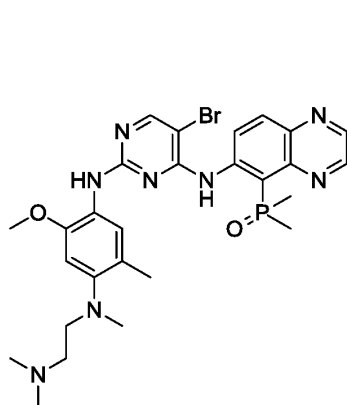
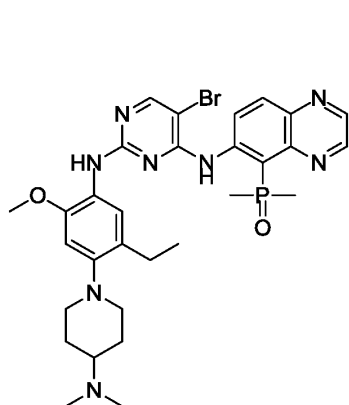
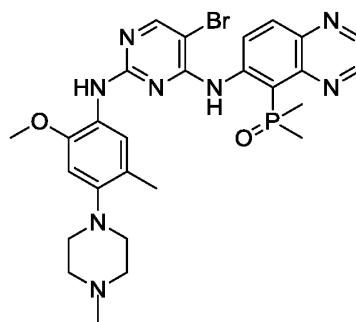
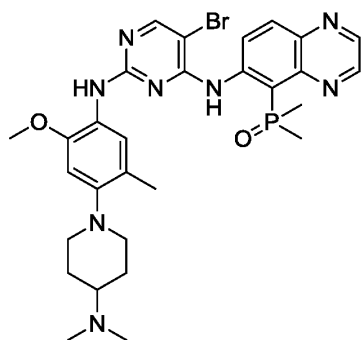
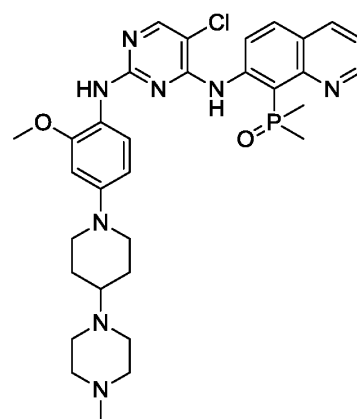
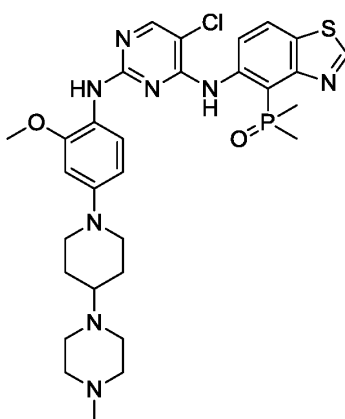
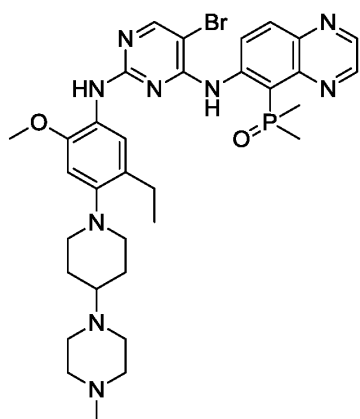
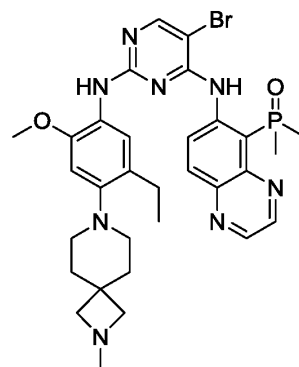
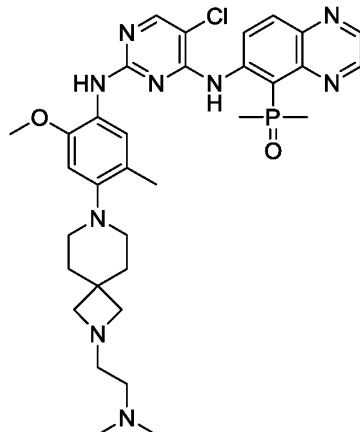
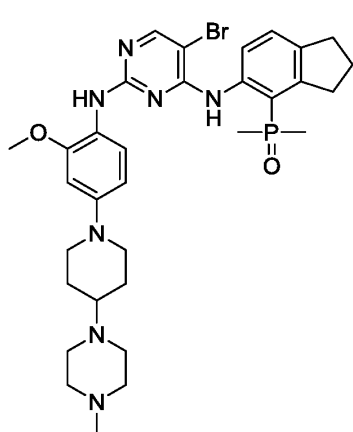


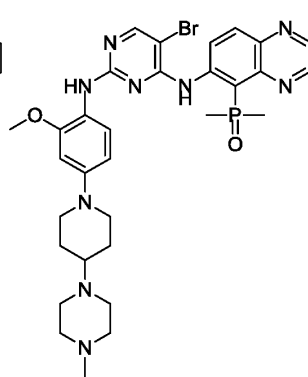
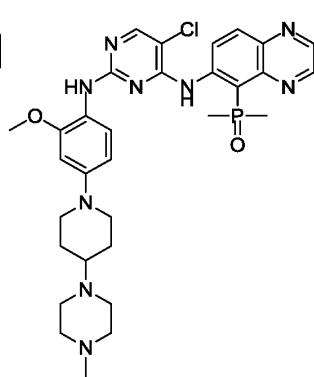
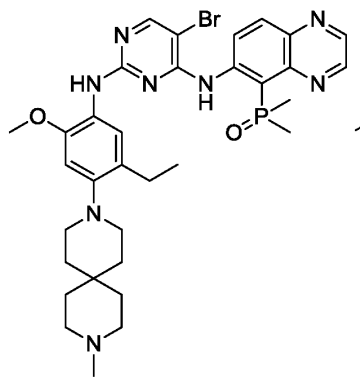
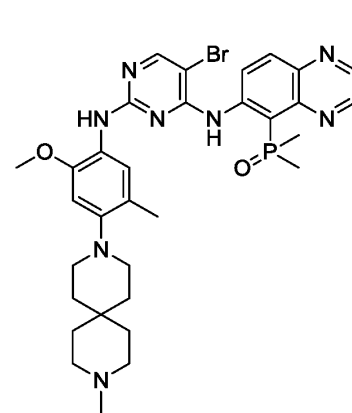
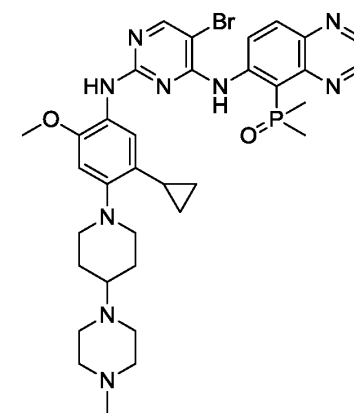
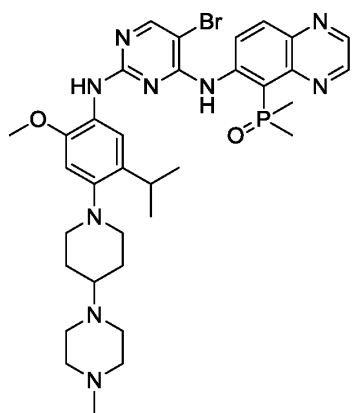
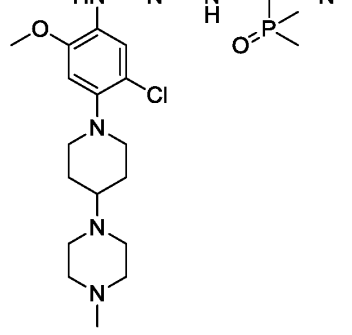
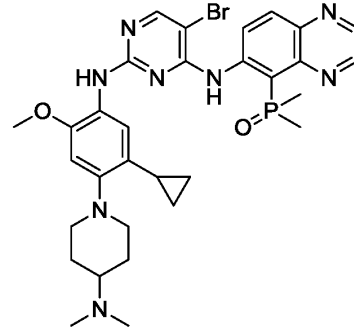
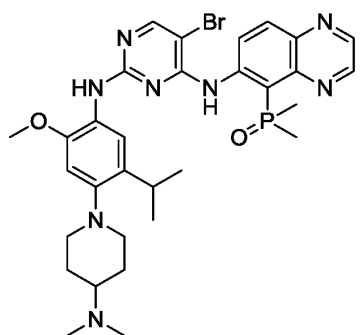
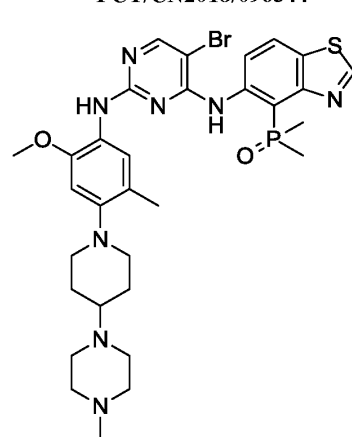
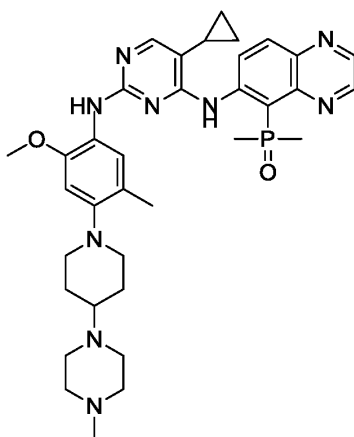
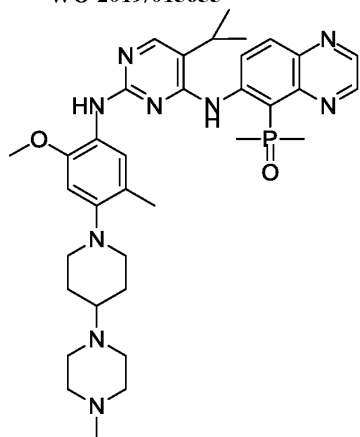
PCT/CN2018/096344

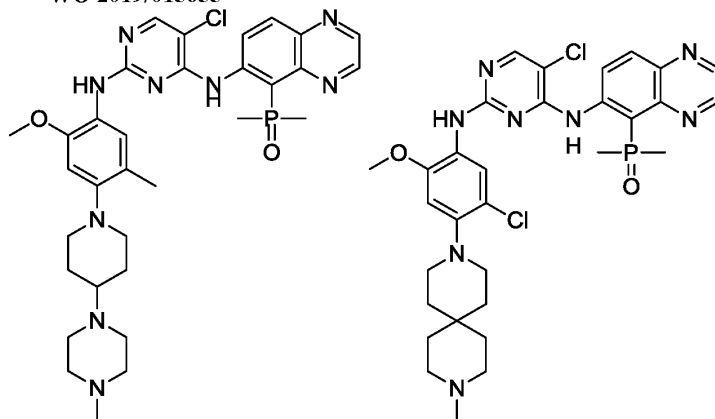












- 22.一种药物组合物，包含有治疗有效量的根据权利要求 1-21 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或药学上可接受的载体。
- 23.根据权利要求 1-21 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 22 所述的药物组合物在制备治疗癌症药物中的应用。
- 24.根据权利要求 23 所述的应用，其中，所述癌症为肺癌。
- 25.根据权利要求 1-21 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 22 所述的药物组合物与 EGFR 单抗联用在制备治疗癌症药物中的应用。
- 26.一种治疗癌症的方法，包括对受试者给予治疗有效量权利要求 1-21 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 22 所述的药物组合物。
- 27.一种治疗癌症的方法，包括对受试者给予治疗有效量权利要求 1-21 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 22 所述的药物组合物和 EGFR 单抗。
- 28.根据权利要求 27 所述的方法，其中，EGFR 单抗是指西妥昔单抗。
- 29.一种治疗癌症的方法，包括对受试者给予治疗有效量权利要求 1-21 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求 22 所述的药物组合物和 MEK 抑制剂。