



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118715226 A

(43) 申请公布日 2024.09.27

(21) 申请号 202380022776.0

(22) 申请日 2023.02.20

(66) 本国优先权数据

202210157227.1 2022.02.21 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/077089 2023.02.20

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/155905 ZH 2023.08.24

(71) 申请人 上海岸阔医药科技有限公司

地址 201112 上海市闵行区联航路1588号  
基泓4号楼

(72) 发明人 刘世岚 曾文琴 李文晰 张诗宜

(74) 专利代理机构 上海巛石知识产权代理事务  
所(普通合伙) 31309

专利代理师 张琤 张怡

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/61 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

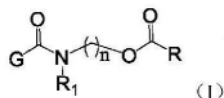
A61P 1/04 (2006.01)

(54) 发明名称

化合物及其用途

(57) 摘要

本申请涉及式(I)的化合物及其用途,还涉及用于制备所述化合物的方法。



# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2023年8月24日 (24.08.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/155905 A1**

(51) 国际专利分类号:

*C07D 487/04* (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)  
*A61K 47/36* (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)  
*A61K 47/61* (2017.01) *A61P 1/04* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2023/077089

(22) 国际申请日: 2023年2月20日 (20.02.2023)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202210157227.1 2022年2月21日 (21.02.2022) CN

(71) 申请人: 上海岸阔医药科技有限公司(ONQUALITY PHARMACEUTICALS CHINA LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201100 (CN)。

(72) 发明人: 刘世岚(LIU, Shilan); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201100 (CN)。 曾文琴(ZENG, Wenqin); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201100 (CN)。 李文晰(LI, Wenxi); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201100 (CN)。 张诗宜(ZHANG, Shiyi); 中国上海市闵行区联航路1588号基泓4号楼, Shanghai 201100 (CN)。

(74) 代理人: 上海巔石知识产权代理事务所(普通合伙)等(SHANGHAI DIANSHI PARTNERS, P.C. et al.); 中国上海市浦东新区盛夏路608号2号楼103室, Shanghai 201210 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

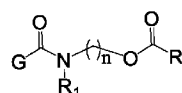
(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: COMPOUND AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 化合物及其用途



(57) Abstract: The present application relates to a compound of formula (I) and use thereof, and also relates to a method for preparing the compound.

(57) 摘要: 本申请涉及式(I)的化合物及其用途, 还涉及用于制备所述化合物的方法。

WO 2023/155905 A1

## 化合物及其用途

### 技术领域

本申请涉及医药领域，具体的涉及一种 JAK 抑制剂的前药，及其医药用途。

### 背景技术

Janus 激酶(JAK)是一种胞内非受体酪氨酸激酶，介导各种细胞因子的信号传导和激活。JAK 激酶家族分为 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 四个亚型，各亚型分别介导不同类型的细胞因子信号通路，JAK-1、JAK-2 和 TYK-2 在人体各组织细胞中均有表达，JAK-3 主要表达于各造血组织细胞中。细胞因子受体的共同特点是受体本身不具有激酶活性，但受体胞内段具有酪氨酸激酶 JAK 的结合位点。当细胞因子受体与其配体结合后，激活受体偶联的 JAK，进而使受体被磷酸化，经磷酸化的酪氨酸位点可与含有 SH2 结构域的 STAT 蛋白结合，从而使 STAT 被募集到受体并通过 JAK 磷酸化，随后磷酸酪氨酸介导 STAT 二聚化，激活的 STAT 二聚体转移到细胞核内并激活其靶点基因转录，进而调控多种细胞的生长、活化、分化等多种功能。

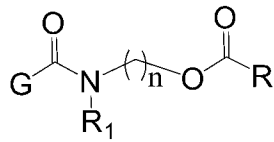
JAK/STAT 信号通路介导细胞内大多数细胞因子的信号传导，在免疫调节、免疫细胞增殖等生物学过程中起关键作用。JAK/STAT 信号通路功能广泛，参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程，与多种炎症性疾病如类风湿性关节炎、皮炎、银屑病、炎症性肠病(溃疡性结肠炎及克罗恩病)等密切相关；同时 JAK/STAT 信号通路与肿瘤性疾病如骨髓纤维化、真性红细胞增多症及原发性血小板增多症密切相关，JAK 分子自身的突变也会导致急性骨髓细胞性白血病(AML)、急性淋巴细胞性白血病(ALL)、乳腺导管癌及非小细胞肺癌(NSCLC)等肿瘤性疾病。

目前上市和在研的 JAK 抑制剂主要是竞争激酶结构域与 ADP 的结合而发挥作用，因此普遍存在选择性不高的问题，即使是对 JAK 某个亚型的选择性抑制剂同样存在严重的靶点相关副作用问题。

鉴于 JAK 抑制剂的良好疗效和多种靶点相关性严重副作用，开发一种安全性更高的 JAK 抑制剂药物成为目前急需解决的问题。此外，针对不同的临床需求，开发一种提高药物局部暴露量的前药成为提高安全性的良好策略。

## 发明内容

一方面，本申请提供了式 (I) 的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，



(I), 其中:

G 为 JAK 抑制剂,  $\text{R}_1$  和 R 各自独立地选自: 氢、氘、氚、任选被取代的烷基、任选被取代的氘代烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的烷氧基、任选被取代的卤代烷氧基、卤素和任选被取代的环基; 且 n 为 1-5。在某些实施方式中, 所述 n 为 2-4。在某些实施方式中, 所述 n 为 1。在某些实施方式中, 所述 n 为 2。在某些实施方式中, 所述 n 为 3。在某些实施方式中, 所述 n 为 4。在某些实施方式中, 所述 n 为 5。

在某些实施方式中, 所述  $\text{R}_1$  和 R 各自独立地选自:  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{ORa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{SRa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{ORa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{S}(\text{O})_{m1}\text{Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NRaRb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{C}(\text{O})\text{NRaRb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NRaC}(\text{O})\text{Rb}$  和  $-(\text{CH}_2)_{n1}\text{NRaS}(\text{O})_{m1}\text{Rb}$ ; 其中:

所述 Ra 和 Rb 可以相同或不同, 且各自独立地选自氢、氘、氚、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自下组的一种或多种基团取代: 氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

或者, 所述 Ra 和 Rb 连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自下组的一种或多种基团取代: 氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基;

$n1$  为 0-5, 例如, 所述  $n1$  可以为 0,1,2,3,4 或 5; 且

$m1$  为 0, 1 或 2。

在某些实施方式中, 所述  $\text{R}_1$  为高分子化合物, 例如, 具有多个重复单元的高分子化合

物，例如，通过交联获得的高分子化合物。

在某些实施方式中，所述 R 为高分子化合物，例如，具有多个重复单元的高分子化合物，例如，通过交联获得的高分子化合物。

在某些实施方式中，所述环基选自：环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基和杂芳基。在某些实施方式中，所述环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基和杂芳基任选被选自下组的一种或多种基团取代：氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

在某些实施方式中，所述 R<sub>1</sub> 为氢，任选被取代的烷基或任选被取代的氘代烷基。

在某些实施方式中，所述 R<sub>1</sub> 为氢，任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 氘代烷基。

在某些实施方式中，所述 R<sub>1</sub> 为氢，任选被取代的甲基或任选被取代的氘代甲基。

在某些实施方式中，所述 R 选自：任选被取代的烷基，任选被取代的氘代烷基，任选被取代的环烷基，任选被取代的杂环烷基，任选被取代的芳基和任选被取代的杂芳基。

在某些实施方式中，所述 R 选自：任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基，任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 氘代烷基，任选被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 环烷基，任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂环烷基，任选被取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 芳基和任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂芳基。

在某些实施方式中，所述 n 为 2。

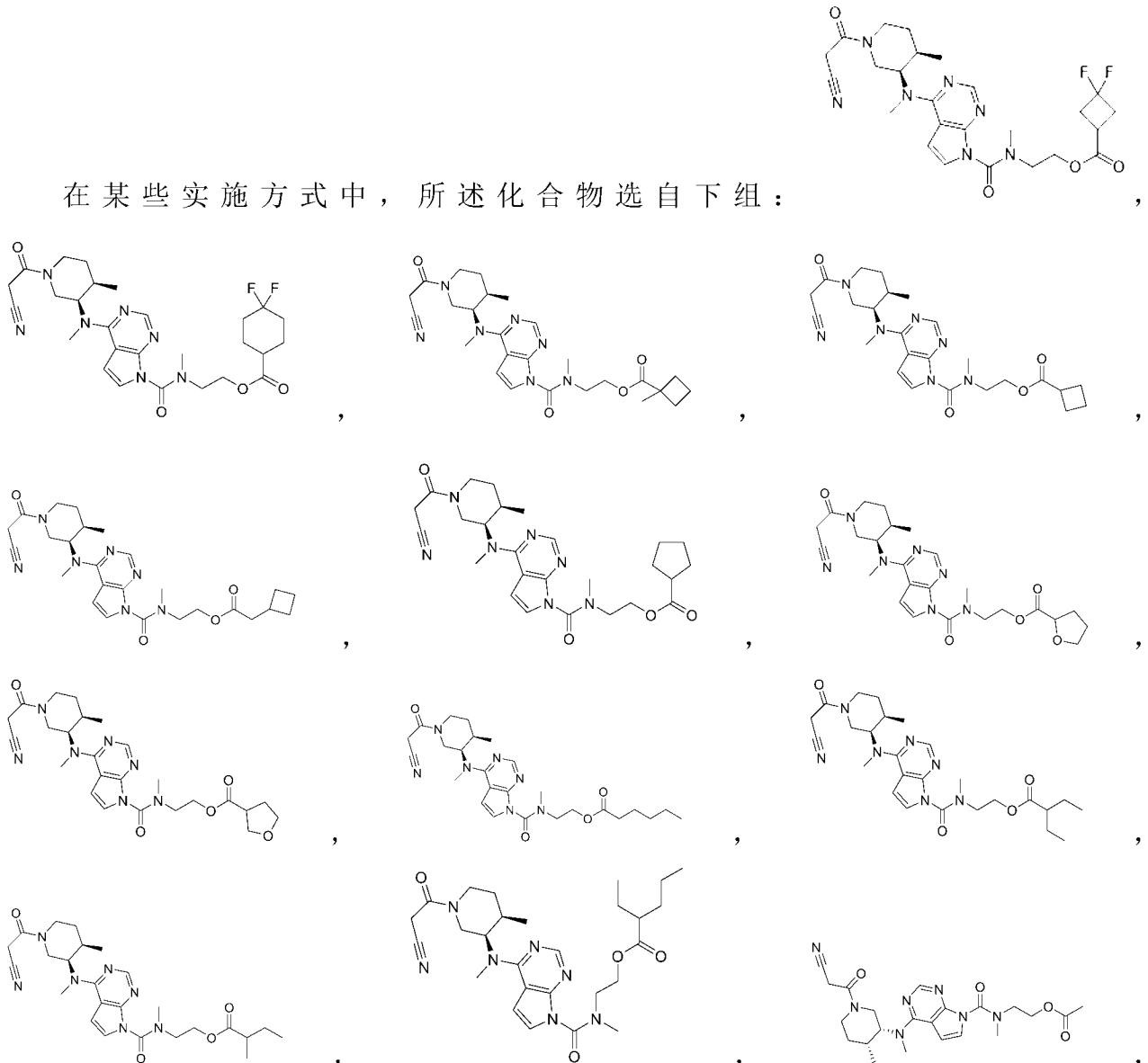
在某些实施方式中，所述 R<sub>1</sub> 为氢，任选被取代的甲基或任选被取代的氘代甲基，所述 n 为 2，且所述 R 为任选被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 环烷基或任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂环烷基。

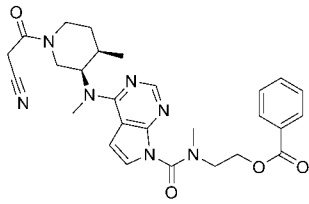
在某些实施方式中，所述 G 为选自下组的 JAK 抑制剂：芦可替尼 (Ruxolitinib)、托法替尼 (Tofacitinib)、Oclacitinib、fedratinib、peficitinib、upadacitinib、baricitinib、fligotinib、decernotinib、cerdulatinib、lestaurtinib、pacritinib、momelotinib、Gandotinib、Abrocitinib、Solcitinib、SHR-0203、itacitinib、PF-06651600、BMS-986165、abrocitinib、Cucurbitacin I、CHZ868、TD-1473、zotiraciclib、alkotinib、jaktinib、AZD-4205、DTRMHS-07、KL130008、WXSH-0150、TQ05105、WXFL10203614、GLPG0634、CEP-33779、R-348、itacitinib、ritlecitinib、brepocitinib、Tasocitinib、Deucravacitinib、INCB-039110、Izencitinib、Entrectinib、Ivarmacitinib、Deuruxolitinib、Adelatinib、NDI-034858、Nezulcitinib、ATI-01777、TD-8236、INCB-054707、Ropsacitinib、AGA-201、ATI50001、Gusacitinib、Cerdulatinib、Roniciclib、AT-9283、FMX-114、OST-122、TT-00420、

Repotrectinib、INCB-052793、CT-340、BMS-911543、Ilginatinib、BGB-23339、ICP-332、ESK-001、SYHX-1901、VTX-958、TLL-018、CEE-321、CJ-15314、TD-5202、ABBV-712、GLPG-3667、CPL-116、AZD-4604、TAS-8274、MAX-40279、TD-3504、KN-002、AZD-0449、R-548、AC-410、Spebrutinib、ONX-0805、AEG-41174、XL-019、CR-4、WP-1066、GDC-0214、INCB-047986、PF-06263276、R-333、AZD-1480、Tozasertib、CS-12192 和 AC-1101。

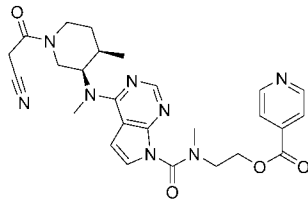
在某些实施方式中，所述 G 为选自下组的 JAK 抑制剂：托法替尼、鲁索替尼、巴瑞替尼、培非替尼、帕克替尼、德尔戈西替尼、Pf-04965842、乌帕达替尼、菲尔戈替尼、伊他替尼、费德拉替尼、Decernotinib、SHR-0302、ASN-002、Cerdulatinib、BMS-986165、PF-06700841、INCB-52793、ATI-502、PF-06651600、AZD-4205、氙修饰鲁索替尼类似物、ATI-501、R-348、NS-018、盐酸雅克替尼和 KL-130008。

在某些实施方式中，所述化合物选自下组：

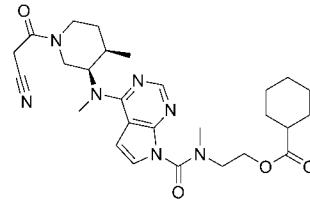




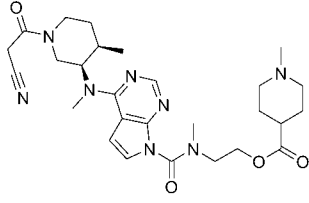
,



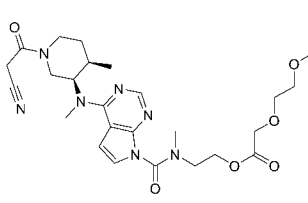
,



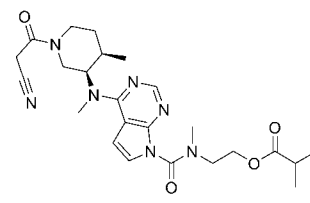
,



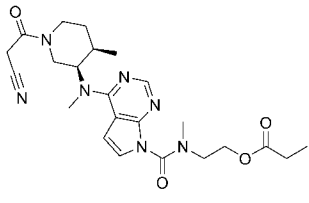
,



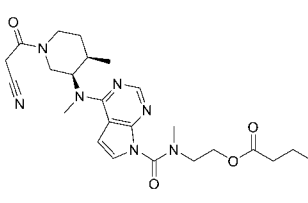
,



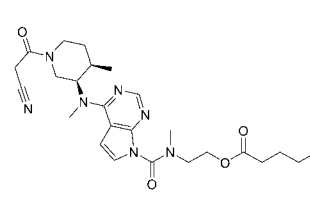
,



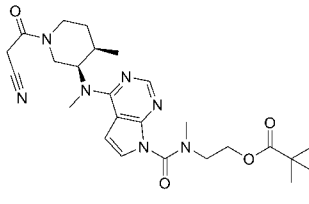
,



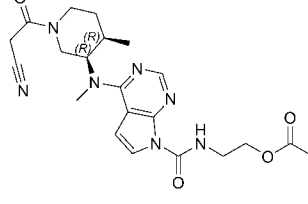
,



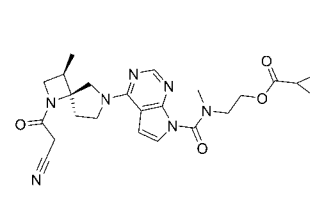
,



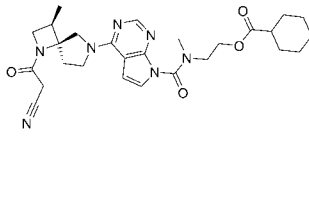
,



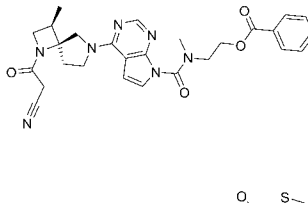
,



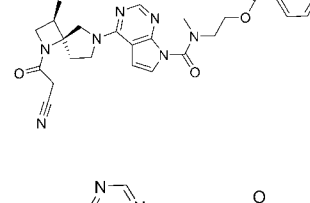
,



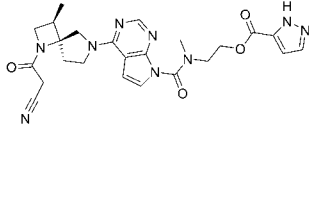
,



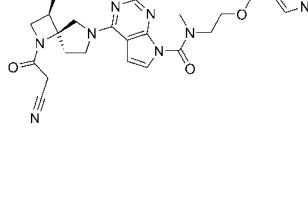
,



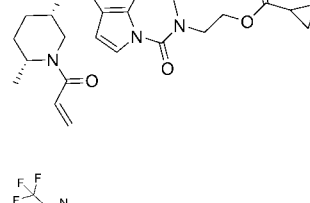
,



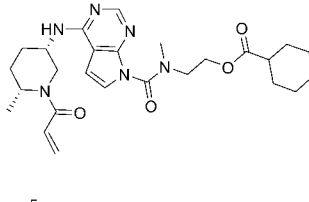
,



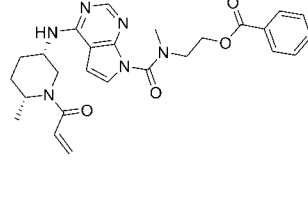
,



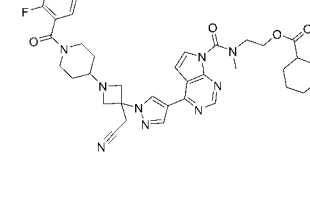
,



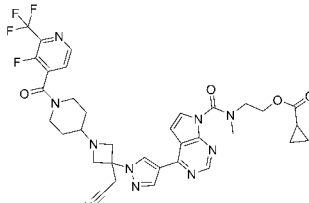
,



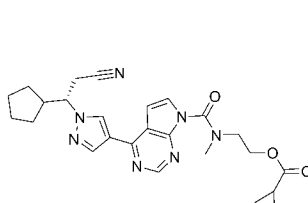
,



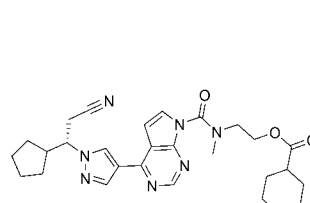
,



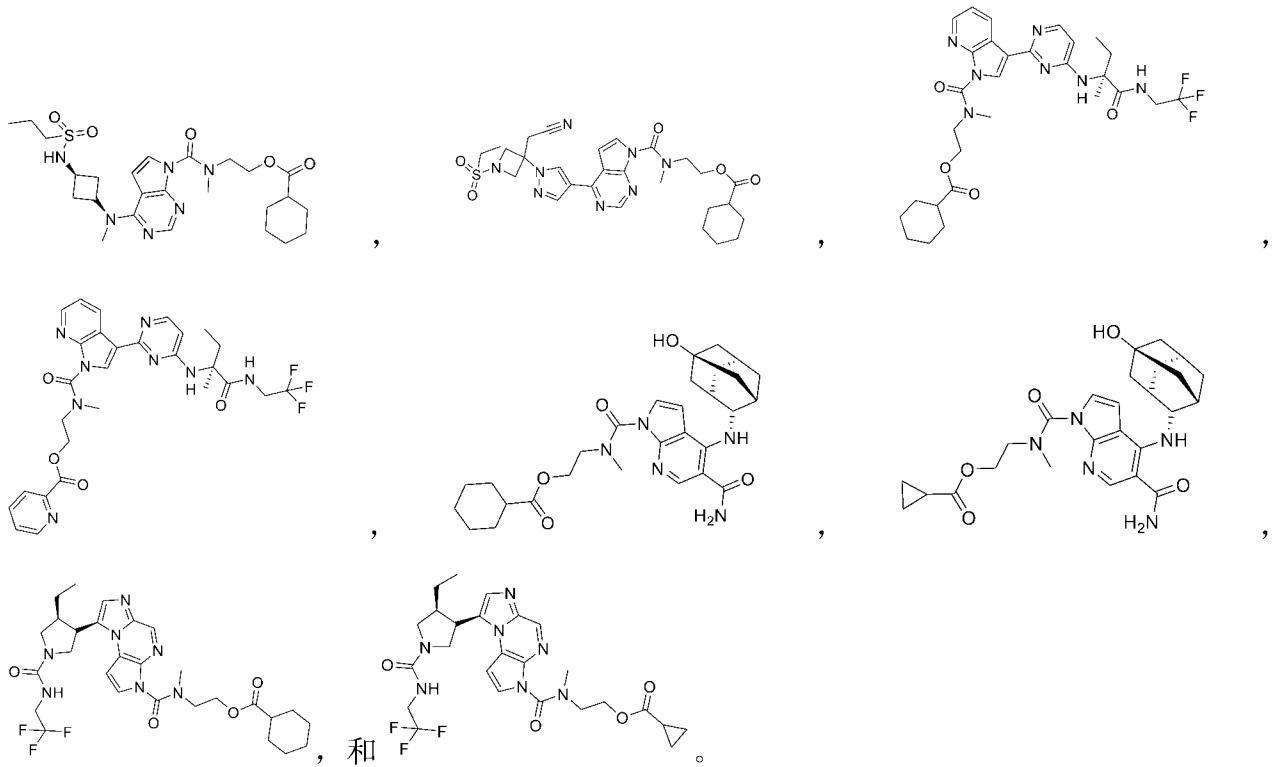
,



,



,



另一方面，本申请提供了制备本申请所述化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体的方法。

另一方面，本申请提供了一种组合物，其包含本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体。

在某些实施方式中，所述组合物为药物组合物，且包含药学上可接受的载体。

在某些实施方式中，所述组合物中所述化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体的浓度为约 0.001%w/w 至约 40%w/w。

在某些实施方式中，所述组合物为适用于局部施用的制剂。在某些实施方式中，所述组合物为为软膏剂。

另一方面，本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者本申请所述的组合物，可用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

另一方面，本申请提供了所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者所述的组合物用于制备药物的用途，所述药物用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

另一方面，本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者本申请所述的组合物可用于制备 JAK 抑制剂。

另一方面，本申请提供了一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病



或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者本申请所述的组合物。

另一方面，本申请提供了一种在有需要的受试者中预防、治疗和/或缓解 JAK 介导的疾病或病症的方法，所述方法包括：向所述受试者施用有效量的本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者本申请所述的组合物。所述有效量可以为能够有效预防、治疗和/或缓解所述 JAK 介导的疾病或病症的剂量。

在某些实施方式中，所述方法还包括施用另外的治疗剂。所述另外的治疗剂可以为能够有效预防、治疗和/或缓解 JAK 介导的疾病或病症的试剂。在某些实施方式中，所述另外的治疗剂选自：芦可替尼 (Ruxolitinib)、托法替尼 (Tofacitinib)、Oclacitinib、fedratinib、peficitinib、upadacitinib、baricitinib、fligotinib、decernotinib、cerdulatinib、lestaurtinib、pacritinib、momelotinib、Gandotinib、Abrocitinib、Solcitinib、SHR-0203、itacitinib、PF-06651600、BMS-986165、abrocitinib、Cucurbitacin I、CHZ868、TD-1473、zotiraciclib、alkotinib、jaktinib、AZD-4205、DTRMHS-07、KL130008、WXSH-0150、TQ05105、WXFL10203614、GLPG0634、CEP-33779、R-348、itacitinib、ritlecitinib、brepocitinib、Tasocitinib、Deucravacitinib、INCB-039110、Izencitinib、Entrectinib、Ivamacitinib、Deuruxolitinib、Adelatinib、NDI-034858、Nezulcitinib、ATI-01777、TD-8236、INCB-054707、Ropsacitinib、AGA-201、ATI50001、Gusacitinib、Cerdulatinib、Roniciclib、AT-9283、FMX-114、OST-122、TT-00420、Repotrectinib、INCB-052793、CT-340、BMS-911543、Ilginatinib、BGB-23339、ICP-332、ESK-001、SYHX-1901、VTX-958、TLL-018、CEE-321、CJ-15314、TD-5202、ABBV-712、GLPG-3667、CPL-116、AZD-4604、TAS-8274、MAX-40279、TD-3504、KN-002、AZD-0449、R-548、AC-410、Spebrutinib、ONX-0805、AEG-41174、XL-019、CR-4、WP-1066、GDC-0214、INCB-047986、PF-06263276、R-333、AZD-1480、Tozasertib、CS-12192 和 AC-1101。

另一方面，本申请提供了本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，或者本申请所述的组合物用于制备药物的用途，所述药物用于预防、治疗和/或缓解有需要的受试者中 JAK 介导的疾病或病症。

在某些实施方式中，所述 JAK 介导的疾病或病症选自：自身免疫紊乱或自身免疫应答、免疫应答的广泛激活、细菌感染、病毒感染、炎症、慢性和/或急性炎性紊乱或病况、和/或自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、赘生物、或者心血管紊乱或脑血管紊乱、皮肤紊乱、

瘙痒、毛发缺损紊乱、癌症或恶性肿瘤、自身免疫性结缔组织病和自身免疫病况；斯蒂尔病、成年起病型斯蒂尔病、Th17 相关性炎症、多软骨炎(例如，复发性多软骨炎)；肌炎、多肌炎、自身免疫性肌炎、皮肌炎、幼年型皮肌炎；重症肌无力；关节炎(例如，类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身起病型幼年类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、炎症性关节炎、炎性肠病相关性关节炎、特发性关节炎、幼年型特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、银屑病性关节炎)、脊椎炎/脊椎关节炎/脊椎关节病(强硬性脊椎炎)、痛风、硬皮病(全身性硬皮病、幼年型硬皮病)、赖特综合征/反应性关节炎、莱姆病、狼疮/系统性红斑狼疮(SLE)(红斑狼疮、儿童系统性红斑狼疮、皮肤狼疮(亚急性皮肤狼疮、慢性皮肤狼疮/盘状狼疮、冻疮样红斑狼疮))、风湿性多肌痛、起止点炎、混合型结缔组织病、起止点病、心脏炎、心肌炎、血管生成紊乱、骨髓增生异常综合征、动脉粥样硬化、再狭窄(动脉粥样硬化性冠状动脉再狭窄)、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植血管病变、移植性动脉病；血管炎(大血管血管炎、小血管血管炎、巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎、血管炎综合征，所述血管炎综合征包含大动脉炎、韦格纳肉芽肿、白塞病)、干扰素基因刺激蛋白(STING)相关的婴儿期起病型血管病变(SAVI)；胃肠道紊乱、小肠结肠炎、结肠炎、炎性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病)、肠易激综合征、肠炎综合征/痉挛性结肠、乳糜泻；急性胰腺炎和慢性胰腺炎；原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、黄疸、肝硬化(例如，原发性胆汁性肝硬化、或归因于脂肪性肝病(例如，酒精性脂肪变性和非酒精性脂肪变性)的肝硬化)；食管炎、胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡、腹膜炎；肾病、免疫介导的肾小球性肾病、自身免疫性肾病、膜性肾小球病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾脏疾病/糖尿病性肾病、肾纤维化、肾缺血/再灌注损伤、HIV 相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、肾病是免疫介导的肾病、自身免疫性肾病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、肾纤维化、缺血性/再灌注损伤相关性肾病、HIV 相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球肾炎、慢性肾脏疾病(例如，糖尿病性肾病)、高血压诱导的肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、糖尿病性肾脏疾病、狼疮性肾炎；间质性膀胱炎；牙周炎、龈炎；肺部炎症、鼻窦炎、肺炎、支气管炎、哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、非变应性哮喘、变应性支气管肺真菌病、阿斯匹林诱导的哮喘、成年起病型哮喘、固定气流阻塞型哮喘、运动诱导的哮喘、咳嗽变异性哮喘、工作相关性哮喘、夜间哮喘、哮喘并发肥胖症、嗜酸性粒细胞性哮喘、激素抵抗型哮喘/重度哮喘、外源性哮喘、内源性哮喘/隐源性哮喘、丘-施综合征、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺疾病(肺纤维化、特发性肺纤维化)、急性肺损伤、肺纤维化(例如，特发性肺纤维化

或囊性纤维化)、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤；梅尼埃病；眼部紊乱，所述眼部紊乱包含(例如)眼部炎症、葡萄膜炎、干眼/干燥性角膜结膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、角膜炎/角膜病、脉络膜炎、视网膜血管炎、视神经炎、视网膜病变(糖尿病性视网膜病变、免疫介导的视网膜病变、黄斑变性、湿性黄斑变性、干性(老年性)黄斑变性)；肥大细胞增生病、缺铁性贫血、尿毒症、嗜酸细胞增多综合征(HES)、系统性肥大细胞病(SMCD)、骨髓增生异常综合征、特发性血小板减少性紫癜；骨吸收疾病；神经退行性紊乱、神经紊乱/神经肌肉紊乱(例如)，多发性硬化、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)(家族性 ALS、散发性 ALS)、阿尔茨海默病、重症肌无力、兰-伊肌无力综合征(LEMS)、格林-巴利综合征、脑膜炎、脑炎、创伤性脑损伤；神经系统损害、寄生虫妄想症、神经元过程和感觉知觉的调节异常、中风/神经元缺血、脊髓损伤、外周神经病变、触幻觉、脊髓损伤、精神疾病；感觉异常性疼痛(急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、或纤维肌痛)、神经刺激、外周神经病变；瘙痒/痒病(特应性瘙痒、干燥性瘙痒、与银屑病相关的瘙痒/银屑病性痒病/银屑病相关性痒病)、急性瘙痒、慢性瘙痒、特发性瘙痒、慢性特发性痒病、胆汁性痒病、肝胆相关性痒病、肾相关性痒病/肾痒病、尿毒症性痒病、胆汁郁积、妊娠期肝内胆汁郁积、慢性单纯性苔藓相关性瘙痒、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、结节性痒疹、特应性皮炎相关性痒病、特应性痒病/特应性瘙痒、大疱性痒病、肱桡肌瘙痒、神经原性痒病、神经性痒病、感觉异常性背痛、HIV 相关性瘙痒性丘疹、精神性痒病、游泳者痒病、瘙痒或尿毒症性痒病、荨麻疹性痒病；皮肤病(例如)，皮肤病药物反应/药疹、干燥病/皮肤干燥、皮疹、皮肤致敏、皮肤刺激、晒斑、修面、体虱、头虱/虱病、阴虱、皮肤幼虫移行症、疥疮、寄生虫感染、昆虫感染、荨麻疹/荨麻疹、丘疹性荨麻疹、昆虫咬伤、昆虫刺伤、头皮屑、皮肤上的异物或装置、真菌感染、疱疹、水痘/水痘、嗜酸性毛囊炎、妊娠皮肤病/妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病(PUPP)、炎性皮肤病、嗜中性皮肤病、组织细胞样嗜中性皮肤病、肠旁路综合征皮肤病、银屑病/寻常型银屑病、扁平苔藓、硬化性萎缩性苔藓、痤疮(寻常型痤疮、粉刺型痤疮、炎性痤疮、结节囊肿性痤疮、瘢痕性痤疮、颈项部疤痕疙瘩性痤疮)、特应症(变应性接触性致敏、变应性皮炎)、皮炎(特应性皮炎/湿疹、接触性皮炎、光照性皮炎、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎)、急性发热性嗜中性皮肤病(斯威特综合征)、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征(CANDLE 综合征)、化脓性汗腺炎、荨麻疹、坏疽性脓皮病、脱发(眉毛脱落、鼻内毛发脱落、瘢痕性脱发(例如，疤痕性脱发、中央离心性疤痕性脱发、毛发扁平苔藓、前额纤维化性脱发、脱发性毛囊炎)、非瘢痕性脱发(斑秃(AA)(斑块型 AA、全秃(AT)、普秃(AU)、蛇形斑秃、马蹄形斑秃))、雄激素源性/雄激素性脱发(AGA)/男性及女性型 AGA)、静止期脱

发、头癣、稀毛症(单纯性遗传性稀毛症)、毛发扁平苔藓(前额纤维化性脱发)、点状掌跖角皮病、持久隆起性红斑(EED)、嗜中性外分泌性汗腺炎、栅栏状嗜中性肉芽肿性皮炎、嗜中性荨麻疹皮肤病、白癜风, 所述白癜风包含节段型白癜风(单节段型白癜风、双节段型白癜风、多节段型白癜风)、非节段型白癜风(肢端型白癜风、面部型白癜风、或肢端面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风)、混合型白癜风/非节段型白癜风伴发节段型白癜风、局限型白癜风、孤立性粘膜型白癜风、或者伴有或不伴有白发(身体毛发受累)的白癜风; 大疱性疾病、免疫性大疱性疾病(大疱性类天疱疮、疤痕性类天疱疮、寻常型天疱疮、线性 IgA 疾病)、妊娠性类天疱疮、着色性干皮病; 纤维化和瘢痕形成的紊乱: 纤维瘤、肝纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化、诸如硬皮病、纤维化增加、疤痕疙瘩、术后瘢痕的低度瘢痕形成; 伤口愈合、手术瘢痕形成、辐射诱导的纤维化(例如, 头颈部、胃肠道或肺部)、中枢神经系统瘢痕形成、消化道或胃肠道纤维化、肾纤维化、肝脏纤维化或胆管纤维化、肝纤维化(例如, 非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、或肝细胞癌)、心脏纤维化(例如, 心内膜心肌纤维化或心房纤维化)、眼部瘢痕形成、纤维硬化、瘢痕生长、伤口或痂愈合、疤痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化/奥蒙德病、进行性大块纤维化、肾源性系统性纤维化; 斯耶格伦综合征、结节病、家族性地中海热、冷吡啉相关周期性综合征(默-韦综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征/家族性寒冷性荨麻疹/TNF 受体相关周期性综合征、新生儿起病多系统炎性疾病)、氧过多诱导的炎症、再灌注损伤、术后创伤、组织损伤、高温综合征; 糖尿病(I 型糖尿病、II 型糖尿病)/糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、艾迪生病、卡斯尔门病、甲状旁腺功能亢进、绝经期、肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良、代谢综合征、甲状腺疾病、垂体炎; 系统性免疫衰老; 自身免疫性萎缩性胃炎、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、斯耶格伦综合征、自身免疫性血小板减少、交感性眼炎; 自身免疫性疾病的继发血液学表现(例如, 贫血)、自身免疫性溶血综合征(自身免疫性溶血性贫血)、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV 相关的自身免疫性综合征、金属诱导的自身免疫、自身免疫性聋、自身免疫性甲状腺紊乱; 过敏反应和变态反应, 所述过敏反应和变态反应包含超敏反应, 如 I 型超敏反应(例如, 包含过敏症)、II 型超敏反应(例如, 古德帕斯彻病、自身免疫性溶血性贫血)、III 型超敏反应疾病(例如, 阿图斯反应、血清病)和 IV 型超敏反应(例如, 接触性皮炎、同种异体移植排斥); 急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、

外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征); 急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征); 排斥反应: 移植物抗宿主反应/移植物抗宿主病、同种异体移植排斥(例如, 急性同种异体移植排斥或慢性同种异体移植排斥)、早期移植排斥; 恶性肿瘤、癌症、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、实体瘤、畸胎瘤、转移性紊乱和骨紊乱、内部癌症、骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如, 非小细胞肺癌或小细胞肺癌)、肝癌(肝脏癌)、胰腺癌、神经癌、脑癌(例如, 神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、和神经鞘瘤)、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌(肾脏癌)、乳腺癌、胆囊癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、眼癌(眼部恶性肿瘤)、和皮肤癌(黑素瘤、角化棘皮瘤); 以及纤维化癌症、纤维瘤、纤维腺瘤、纤维肉瘤、骨髓增生性紊乱、赘生物(造血组织赘生物、脊髓赘生物、淋巴组织赘生物(骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多、原发性血小板增多))、白血病(急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、或前髓细胞白血病)、多发性骨髓瘤及其他骨髓性恶性肿瘤(骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、特发性骨髓纤维化(IMF))、淋巴瘤(霍奇金病、皮肤淋巴瘤(皮肤 T 细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿病))、淋巴瘤(例如, B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病、或非霍奇金病); 卡波西肉瘤、横纹肌肉瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、甲状腺滤泡状癌; 外源性阿片类药物或合成阿片类药物的增加的累积、感觉异常性背痛、强迫性障碍、与强迫性障碍相关的怀旧症、及其组合。

本领域技术人员能够从下文的详细描述中容易地洞察到本申请的其它方面和优势。下文的详细描述中仅显示和描述了本申请的示例性实施方式。如本领域技术人员将认识到的, 本申请的内容使得本领域技术人员能够对所公开的具体实施方式进行改动而不脱离本申请所涉及发明的精神和范围。相应地, 本申请的附图和说明书中的描述仅仅是示例性的, 而非为限制性的。

## 附图说明

本申请所涉及的发明的具体特征如所附权利要求书所显示。通过参考下文中详细描述示例性实施方式和附图能够更好地理解本申请所涉及发明的特点和优势。对附图简要说明如下:

图 1 显示的是使用抗肿瘤剂后的小鼠皮疹模型。

图 2 显示的是对照组、给药组中典型大鼠的左侧、背部和右侧的照片。

图 3 显示的是实验终点时给药组和对照组的皮疹等级。

图 4 显示的是实验终点时给药组和对照组的皮疹等级。

图 5 显示的是对照组、给药组中典型大鼠的左侧、背部和右侧的照片。

图 6 显示的是实验终点时给药组和对照组的皮疹等级。

图 7 显示的是实验终点时给药组和对照组的皮疹等级。

## 具体实施方式

以下由特定的具体实施例说明本申请发明的实施方式，熟悉此技术的人士可由本说明书所公开的内容容易地了解本申请发明的其他优点及效果。

## 术语定义

在本申请中，术语“前药”也成为“前体药物”，通常指在体内转化成母体药物或活性药物分子的药剂或化合物。例如，所述“前药”可以是另一药物活性分子的前体，其在施用给受试者后，通过诸如溶剂分解或酶促裂解之类的化学或生理过程，或者在生理条件下，体内产生该另一药物活性分子。

如本文所使用的，术语“任选被取代的烷基”包括不含任何取代基的直链或支链烷基，也包括含有一个或多个非氢取代基的直链或支链烷基。例如，所述烷基通常包括具有指定数量碳原子的饱和脂族烃基，可以是分支的或直链的。术语“烷基”还指非芳族环烷基。例如，所述烷基可具有 1-20 个碳(即，C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)。例如，如“C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基”中的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 被定义为包括具有直链的、支链的或环状排列(即环烷基)的 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 个碳的基团。术语“环烷基”是指具有指定数量碳原子的单环饱和的脂族烃基。例如，“烷基”具体包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基等等，以及环烷基，包括环丙基、甲基-环丙基、2,2-二甲基-环丁基、2-乙基-环戊基、环己基等等。

在本申请中，术语“生物活性代谢物”通常是指化合物(例如本申请的化合物)通过在人或动物体或细胞内进行代谢而被体内加工，从而产生代谢物。例如，所述“生物活性代谢物”可包括在施用母体化合物后在个体体内产生的任何结构式的衍生物。这些衍生物可以通过个体体内的各种生物化学转化例如氧化、还原、水解或结合由母体化合物产生，并且包括例如氧化物和去甲基衍生物。可以用现有技术中已知的常规技术鉴定本发明化合物的代谢

物。参见例如, Bertolini, G.等人, J.Med.Chem.40: 2011-2016(1997); Shan, D.等人, J.Pharm.Sci.86(7): 765-767; Bagshawe K., Drug Dev.Res.34: 220-230(1995); Bodor, N., Advances in Drug Res.13: 224-331(1984); Bundgaard, H., Design of Prodrugs(Elsevier Press1985); 和 Larsen, I.K., Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development(Krogsgaard-Larsen 等人, 编辑, Harwood Academic Publishers, 1991)。应当清楚的是, 作为式(I)化合物或它们的互变异构体、前药和立体异构体以及它们中任何一种的可药用的盐、酯和前药的代谢物的化学化合物都包括在本申请中。

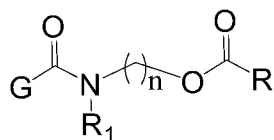
在本申请中, 术语“JAK 抑制剂”通常是指 Janus 酪氨酸激酶抑制剂, 其涉及靶向、降低或抑制 Janus 酪氨酸激酶的化合物, 其可以直接或间接靶向一种或多种 JAK, 可以在转录水平, 翻译水平和/或蛋白的翻译后修饰水平抑制所述 JAK, 可以抑制所述 JAK 的数量或表达量, 也可以抑制所述 JAK 的活性。

在本申请中, 术语“可药用盐”通常是指, 保留了游离碱或游离酸的生物有效性和性质的盐, 而且在生物学上或在其他方面也是符合需要的。所述盐可以是与无机酸形成的盐, 也可以是与有机酸形成的盐。此外, 可通过向游离酸中加入无机碱或有机碱制得所述可药用盐。

本申请中, 术语“药学上可接受的”通常是指在合理的医学判断范围内适宜用于与人和动物的组织接触而无过度的毒性、刺激、过敏反应或者其他问题或并发症, 具有合理的收益/风险比的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。在一些实施方式中, 药学上可接受的化合物、材料、组合物和/或剂型指由管理机构批准(如美国食品药品监督管理局、中国食品药品监督管理局或欧洲药品局)或者列于普遍认可的药典中(如美国药典、中国药典或欧洲药典)的用于动物(更特别地用于人)的那些。

## 发明详述

一方面, 本申请提供了一种式(I)的化合物, 还提供了该化合物的可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体,



(I), 其中:

G 为 JAK 抑制剂,

R<sub>1</sub> 和 R 各自独立地选自: 氢、氘、氚、任选被取代的烷基、任选被取代的氘代烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的烷氧基、任选被取代的卤代烷氧基、卤素和任选被取代的环基; 且 n 为 1,2,3,4 或 5。

另一方面，本申请提供了制备上述本申请的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体的方法。

另一方面，本申请提供了一种组合物，其包含本申请的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体。

在某些实施方式中，本申请的组合物是药物组合物。例如，其可包含一种或多种药学上可接受的载体。例如，所述药学上可接受的载体可以选自下组：填充剂、粘合剂、崩解剂、缓冲液、防腐剂、润滑剂、搅味剂、增稠剂、着色剂和乳化剂。

在某些实施方式中，所述药物组合物或本申请的所述化合物被制备为适用于局部给药。例如，所述药物或所述化合物可被制备为适用于透皮给药。在一些实施方式中，所述药物或所述化合物被制备为用于局部皮肤施用。在某些实施方式中，所述药物被制备为乳膏，洗液，凝胶，软膏，油膏，喷剂，脂质体制剂，擦剂和/或气雾剂。在某些实施方式中，所述药物或所述化合物可以被制备为软膏剂。

在一些实施方式中，所述药物组合物或所述化合物为口服制剂。在一些实施方式中，所述药物组合物或所述化合物可以为注射制剂。在一些实施方式中，所述药物组合物或所述化合物可以用于口腔局部施用。

在所述药物组合物中，所述化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体的浓度可以为约 0.0001% 至约 50%。例如，所述化合物的浓度可以为约 0.0001% (w/w) 至约 40% (w/w)，例如，可以在约 0.0001% (w/w) 至约 30% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 20% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 15% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 10% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 9.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 9% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 8.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 8% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 7.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 7% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 6.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 6% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 5.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 4.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 4% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 3.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 3% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 2.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 2% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 1.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 1% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.01% (w/w) 或更小的范围内变动。在本申请的所述组合物中，所述化合物、其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体的浓度可以为约 0.0001% (w/w) 至约 5% (w/w)、约 0.0001%



(w/w) 至约 4% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 3% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 2.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 2% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 1.5% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 1% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.9% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.8% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.7% (w/w)、约 0.0001% (w/w) 至约 0.6% (w/w)、约 0.05% (w/w) 至约 0.5% (w/w)、约 0.05% (w/w) 至约 0.4% (w/w)、约 0.05% (w/w) 至约 0.3% (w/w)、约 0.05% (w/w) 至约 0.2% (w/w)、约 0.1% (w/w) 至约 0.2% (w/w) 或更小的范围内变动。例如，所述化合物的浓度可以为约 0.05% (w/w) 至约 10% (w/w)。在某些实施方式中，所述化合物的浓度为约 5% (w/w)。在某些实施方式中，所述化合物的浓度为约 2.5% (w/w)。在某些实施方式中，所述化合物的浓度为约 1% (w/w)。

在本申请中，所述组合物中还可以包括一种或多种其他活性成分。例如，所述活性成分可以指具有医疗效用或者生理活性的单体化合物。例如，所述其他活性成分可以选自下组：抗炎剂、止痛剂、局部麻醉剂、抗生素、抗组胺剂、防腐剂、免疫抑制剂和抗出血剂。

另一方面，本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，或者本申请所述的组合物（例如，药物组合物）可用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

例如，本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，或者本申请所述的组合物（例如，药物组合物）可用于制备药物（例如，经包装的药物），所述药物可用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

另一方面，本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，或者本申请所述的组合物（例如，药物组合物）可用于制备 JAK 抑制剂，或者包含 JAK 抑制剂的组合物（例如，药物组合物）。

另一方面，本申请还提供了一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，或者本申请所述的组合物（例如，药物组合物）。

另一方面，本申请提供了一种在有需要的受试者中预防、治疗和/或缓解 JAK 介导的疾病或病症的方法，所述方法包括：向所述受试者施用有效量的本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者本申请所述的组合物。所述有效量可以为能够有效预防、治疗和/或缓解所述 JAK 介导的疾病或病

症的剂量。

在某些实施方式中，所述方法还包括施用另外的治疗剂。所述另外的治疗剂可以为能够有效预防、治疗和/或缓解 JAK 介导的疾病或病症的试剂。在某些实施方式中，所述另外的治疗剂选自：芦可替尼 (Ruxolitinib)、托法替尼 (Tofacitinib)、Oclacitinib、fedratinib、peficitinib、upadacitinib、baricitinib、fligotinib、decernotinib、cerdulatinib、lestaurtinib、pacritinib、momelotinib、Gandotinib、Abrocitinib、Solcitinib、SHR-0203、itacitinib、PF-06651600、BMS-986165、abrocitinib、Cucurbitacin I、CHZ868、TD-1473、zotiraciclib、alkotinib、jaktinib、AZD-4205、DTRMHS-07、KL130008、WXSH-0150、TQ05105、WXFL10203614、GLPG0634、CEP-33779、R-348、itacitinib、ritlecitinib、brepocitinib、Tasocitinib、Deucravacitinib、INCB-039110、Izencitinib、Entrectinib、Ivamacitinib、Deuruxolitinib、Adelatinib、NDI-034858、Nezulcitinib、ATI-01777、TD-8236、INCB-054707、Ropsacitinib、AGA-201、ATI50001、Gusacitinib、Cerdulatinib、Roniciclib、AT-9283、FMX-114、OST-122、TT-00420、Repotrectinib、INCB-052793、CT-340、BMS-911543、Ilginatinib、BGB-23339、ICP-332、ESK-001、SYHX-1901、VTX-958、TLL-018、CEE-321、CJ-15314、TD-5202、ABBV-712、GLPG-3667、CPL-116、AZD-4604、TAS-8274、MAX-40279、TD-3504、KN-002、AZD-0449、R-548、AC-410、Spebrutinib、ONX-0805、AEG-41174、XL-019、CR-4、WP-1066、GDC-0214、INCB-047986、PF-06263276、R-333、AZD-1480、Tozasertib、CS-12192 和 AC-1101。

另一方面，本申请提供了本申请所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，或者本申请所述的组合物用于制备药物的用途，所述药物用于预防、治疗和/或缓解有需要的受试者中 JAK 介导的疾病或病症。

### 化合物

在本申请的化合物中，所述 R<sub>1</sub> 可以为氢，任选被取代的烷基或任选被取代的氘代烷基。例如，所述 R<sub>1</sub> 可以为氢，任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 氘代烷基。例如，所述 R<sub>1</sub> 可以为氢，任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基或任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 氘代烷基。在某些实施方式中，R<sub>1</sub> 为氢，任选被取代的甲基或任选被取代的氘代甲基。

例如，所述 R<sub>1</sub> 可以是不经取代的烷基（例如，不经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，不经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，如不经取代的甲基）。

在某些实施方式中，所述 R<sub>1</sub> 也可以为经取代的烷基（例如，经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基，如经取代的甲基）。当所述 R<sub>1</sub> 为经取代的烷基时，其可以被任意其他基团取代，例如其可以被选自下组的一种或多种基团取代：氢、烷基、烷氧基、环烷基、杂

环烷基、芳基、杂芳基、烷基羰基、烷氧基羰基、环烷基羰基、杂环烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、羟基、卤素、羧基、氨基、氰基和/或磺酰基。

在某些实施方式中，所述  $R_1$  选自： $-(CH_2)_{n1}Ra$ 、 $-(CH_2)_{n1}ORa$ 、 $-(CH_2)_{n1}SRa$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)Ra$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)ORa$ 、 $-(CH_2)_{n1}S(O)_{m1}Ra$ 、 $-(CH_2)_{n1}NRaRb$ 、 $-(CH_2)_{n1}C(O)NRaRb$ 、 $-(CH_2)_{n1}NRaC(O)Rb$  和  $-(CH_2)_{n1}NRaS(O)_{m1}Rb$ ；其中：所述  $Ra$  和  $Rb$  可以相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、氚、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自下组的一种或多种基团取代：氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；或者，所述  $Ra$  和  $Rb$  连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自下组的一种或多种基团取代：氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基； $n1$  为 0-5，例如，所述  $n1$  可以为 0,1,2,3,4 或 5；且  $m1$  为 0, 1 或 2。

在某些实施方式中，所述  $R_1$  为高分子化合物，例如，具有多个重复单元的高分子化合物，例如，通过交联获得的高分子化合物。

在本申请的化合物中，所述  $R$  可以选自：任选被取代的烷基，任选被取代的氘代烷基，任选被取代的环烷基，任选被取代的杂环烷基，任选被取代的芳基和任选被取代的杂芳基。

例如，所述  $R$  可以选自：任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  烷基，任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  氘代烷基，任选被取代的  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基，任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基，任选被取代的  $C_6$ - $C_{20}$  芳基和任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  杂芳基。例如，所述  $R$  可以选自：任选被取代的  $C_1$ - $C_{10}$  烷基，任选被取代的  $C_1$ - $C_{10}$  氘代烷基，任选被取代的  $C_3$ - $C_{10}$  环烷基，任选被取代的  $C_1$ - $C_{10}$  杂环烷基，任选被取代的  $C_6$ - $C_{10}$  芳基和任选被取代的  $C_1$ - $C_{10}$  杂芳基。

例如，所述  $R$  可以是不经取代的烷基，氘代烷基，环烷基，杂环烷基，芳基或杂芳基。在某些实施方式中，所述  $R$  是不经取代的  $C_1$ - $C_{20}$  烷基， $C_1$ - $C_{20}$  氘代烷基， $C_3$ - $C_{20}$  环烷

基, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂环烷基, C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂芳基。在某些实施方式中, 所述 R 是不经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 氘代烷基, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 杂环烷基, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 杂芳基。

在某些实施方式中, 所述 R 也可以是经取代的烷基, 经取代的氘代烷基, 经取代的环烷基, 经取代的杂环烷基, 经取代的芳基或经取代的杂芳基。在某些实施方式中, 所述 R 是经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 烷基, 经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 氘代烷基, 经取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 环烷基, 经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂环烷基, 经取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub> 芳基或经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂芳基。在某些实施方式中, 所述 R 是经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基, 经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 氘代烷基, 经取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基, 经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 杂环烷基, 经取代的 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 芳基或经取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 杂芳基。当所述 R 为经取代的烷基, 经取代的氘代烷基, 经取代的环烷基, 经取代的杂环烷基, 经取代的芳基或经取代的杂芳基时, 其可以被任意其他基团取代, 例如其可以被选自下组的一种或多种基团取代: 氢、烷基、烷氧基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基、烷基羰基、烷氧基羰基、环烷基羰基、杂环烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基、羟基、卤素、羧基、氨基、氰基和/或磺酰基。

在某些实施方式中, 所述 R 选自:  $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{ORa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{SRa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C(O)Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C(O)ORa}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{S(O)}_{m_1}\text{Ra}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NRaRb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{C(O)NRaRb}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NRaC(O)Rb}$  和  $-(\text{CH}_2)_{n_1}\text{NRaS(O)}_{m_1}\text{Rb}$ ; 其中: 所述 Ra 和 Rb 可以相同或不同, 且各自独立地选自氢、氘、氚、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基, 其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自下组的一种或多种基团取代: 氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基; 或者, 所述 Ra 和 Rb 连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自下组的一种或多种基团取代: 氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基; n<sub>1</sub> 为 0-5, 例如, 所述 n<sub>1</sub> 可以为 0,1,2,3,4 或 5; 且 m<sub>1</sub> 为 0, 1 或 2。

在某些实施方式中, 所述 R 为高分子化合物, 例如, 具有多个重复单元的高分子化合物, 例如, 通过交联获得的高分子化合物。

在本申请中，所述烷基可包括：甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊烷基、叔戊烷基、己基、异己基、甲基戊基、二甲基丁基、庚基、辛基、壬基或癸基。所述被取代的烷基可被选自下组的基团取代：羟基、卤素、酯基、腈基和羰基。

在本申请的某些实施方式中，所述环基（例如，饱和的环基，部分饱和的环基，或不饱和的环基，含有或不含杂原子）可以为三元环、四元环、五元环、六元环，桥环，和/或稠环。在某些实施方式中，所述被取代的环基（例如，环烷基，杂环烷基，芳基或杂芳基）可被选自下组的基团取代：羟基、卤素、酯基、腈基和羰基。

当所述 R 为任选被取代的杂环烷基（例如，任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂环烷基，如任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 杂环烷基）时，或任选被取代的杂芳基（例如，任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂芳基，如任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 杂芳基）时，其可包括选自下组的杂原子（例如，下述杂原子的单价基团）：氟、氧、硫和氮。

在某些实施方式中，所述杂环基（例如，杂环烷基或杂芳基）可以为任选被取代的六元含氮杂环。在某些实施方式中，所述杂环基（例如，杂环烷基或杂芳基）可选自：咪唑、噁吩、吡咯、噻唑、咪唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吡啶、喹啉、蝶啶和吡啶。

在某些实施方式中，所述环基选自：环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基和杂芳基。在某些实施方式中，所述环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基和杂芳基任选被选自下组的一种或多种基团取代：氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

在某些实施方式中，所述任选被取代的芳基为任选被取代的苯基。例如，所述芳基（例如，苯基）可以被选自下组的基团取代：羟基、卤素、酯基、腈基和羰基。

在某些实施方式中，所述 n 为 1-5。在某些实施方式中，所述 n 为 2-4。在某些实施方式中，所述 n 为 1,2 或 3。在某些实施方式中，所述 n 为 1。在某些实施方式中，所述 n 为 2。在某些实施方式中，所述 n 为 3。在某些实施方式中，所述 n 为 4。在某些实施方式中，所述 n 为 5。

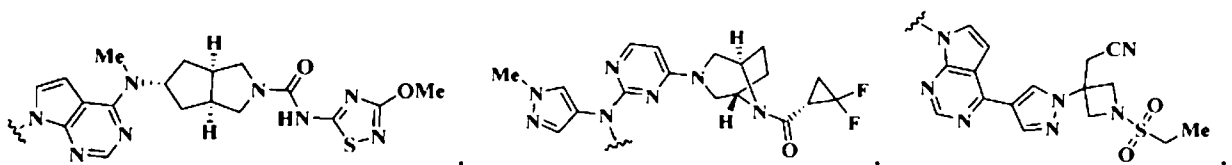
在本申请的化合物的某些实施方式中，所述 R<sub>1</sub> 为氢，任选被取代的甲基或任选被取代的氘代甲基，所述 n 为 2，且所述 R 为任选被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub> 环烷基或任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> 杂环烷基。

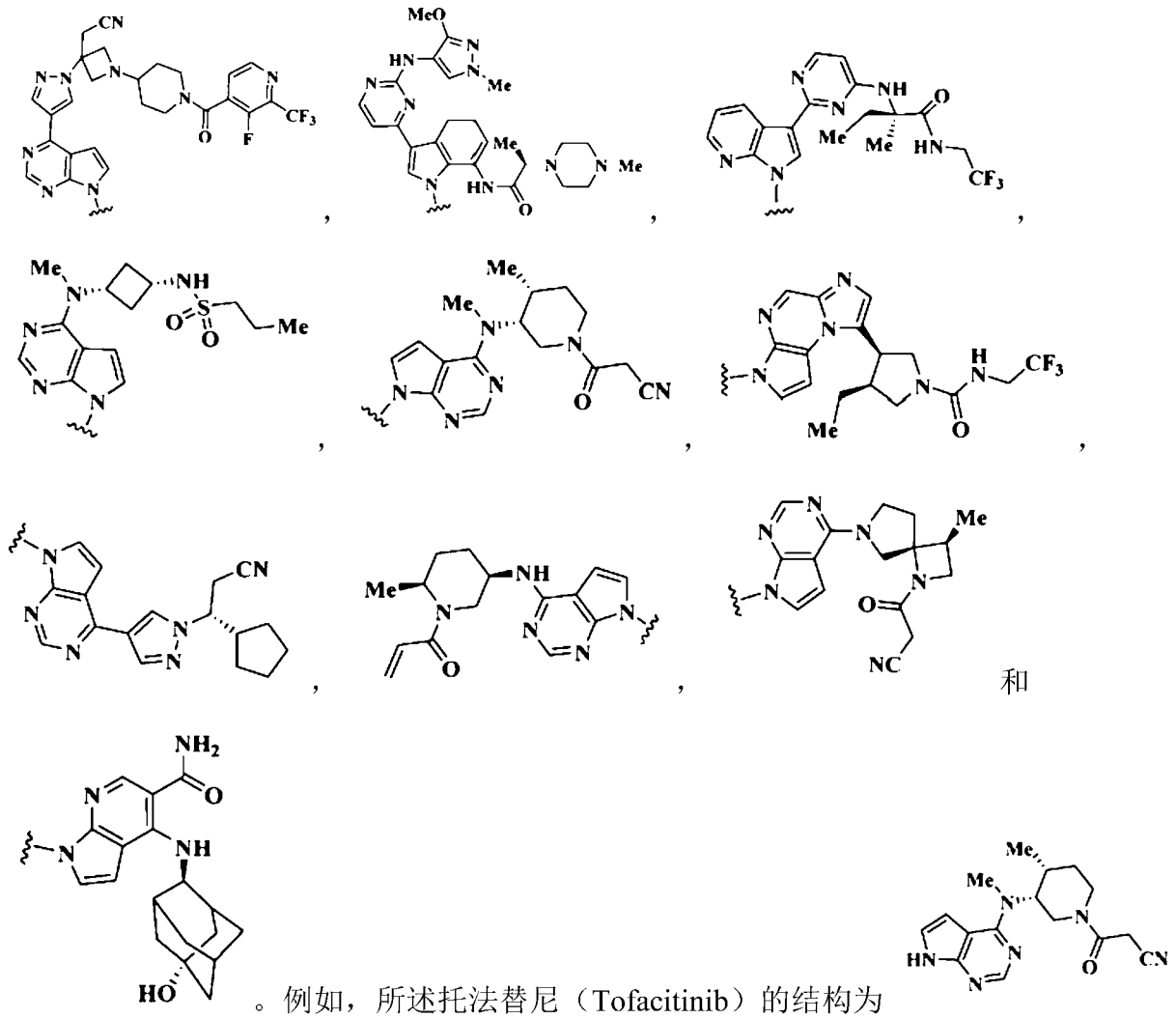
在本申请的化合物的某些实施方式中，所述 R<sub>1</sub> 为氢，任选被取代的甲基或任选被取代的氘代甲基，所述 n 为 2，且所述 R 为任选被取代的 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 环烷基或任选被取代的 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 杂环烷基。

在本申请的化合物的某些实施方式中，所述 G 为选自下组的 JAK 抑制剂：芦可替尼（Ruxolitinib）、托法替尼（Tofacitinib）、Oclacitinib、fedratinib、peficitinib、upadacitinib、baricitinib、fligotinib、decernotinib、cerdulatinib、lestaurtinib、pacritinib、momelotinib、Gandotinib、Abrocitinib、Solcitinib、SHR-0203、itacitinib、PF-06651600、BMS-986165、abrocitinib、Cucurbitacin I、CHZ868、TD-1473、zotiraciclib、alkotinib、jaktinib、AZD-4205、DTRMHS-07、KL130008、WXSH-0150、TQ05105、WXFL10203614、GLPG0634、CEP-33779、R-348、itacitinib、ritlecitinib、brepocitinib、Tasocitinib、Deucravacitinib、INCB-039110、Izencitinib、Entrectinib、Ivamacitinib、Deuruxolitinib、Adelatinib、NDI-034858、Nezulcitinib、ATI-01777、TD-8236、INCB-054707、Ropsacitinib、AGA-201、ATI50001、Gusacitinib、Cerdulatinib、Ronicielib、AT-9283、FMX-114、OST-122、TT-00420、Repotrectinib、INCB-052793、CT-340、BMS-911543、Ilginatib、BGB-23339、ICP-332、ESK-001、SYHX-1901、VTX-958、TLL-018、CEE-321、CJ-15314、TD-5202、ABBV-712、GLPG-3667、CPL-116、AZD-4604、TAS-8274、MAX-40279、TD-3504、KN-002、AZD-0449、R-548、AC-410、Spebrutinib、ONX-0805、AEG-41174、XL-019、CR-4、WP-1066、GDC-0214、INCB-047986、PF-06263276、R-333、AZD-1480、Tozasertib、CS-12192 和 AC-1101。

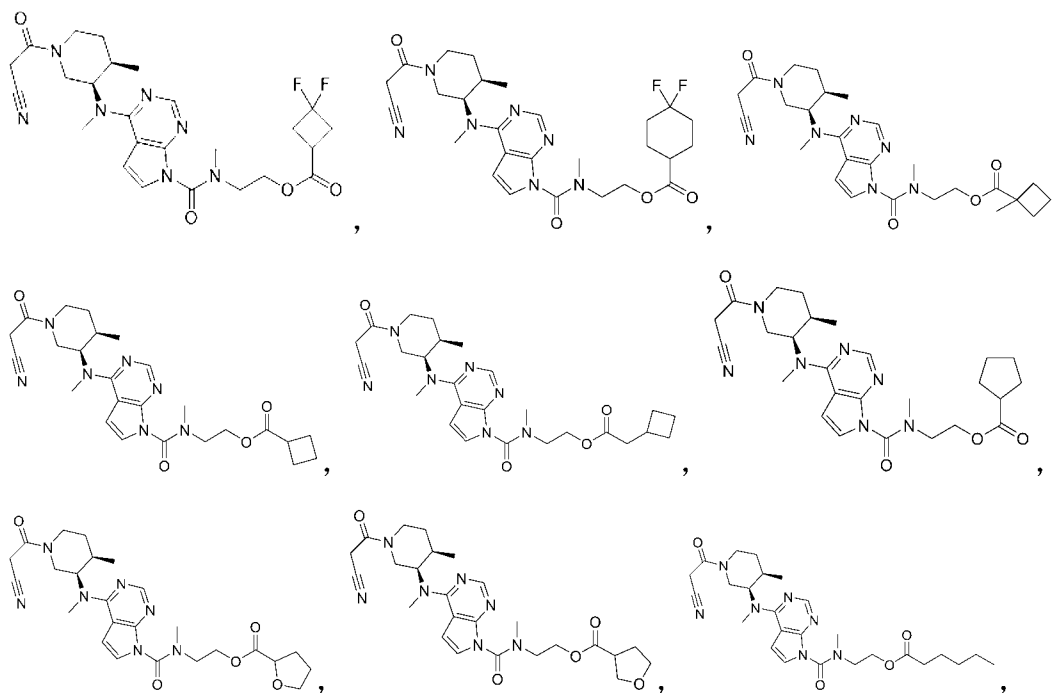
在本申请的化合物的某些实施方式中，所述 G 为选自下组的 JAK 抑制剂：托法替尼（Tofacitinib），鲁索替尼（Ruxolitinib），巴瑞替尼（Baricitinib），培非替尼（Peficitinib），帕克替尼（Pacritinib），德尔戈西替尼（Delgocitinib），Pf-04965842，乌帕达替尼（Upadacitinib），菲尔戈替尼（Filgotinib），伊他替尼（Itacitinib），费德拉替尼（Fedratinib），Decernotinib，SHR-0302，ASN-002，Cerdulatinib，BMS-986165，PF-06700841，INCB-52793，ATI-502，PF-06651600，AZD-4205，氘修饰鲁索替尼类似物，ATI-501，R-348，NS-018，盐酸雅克替尼和 KL-130008。

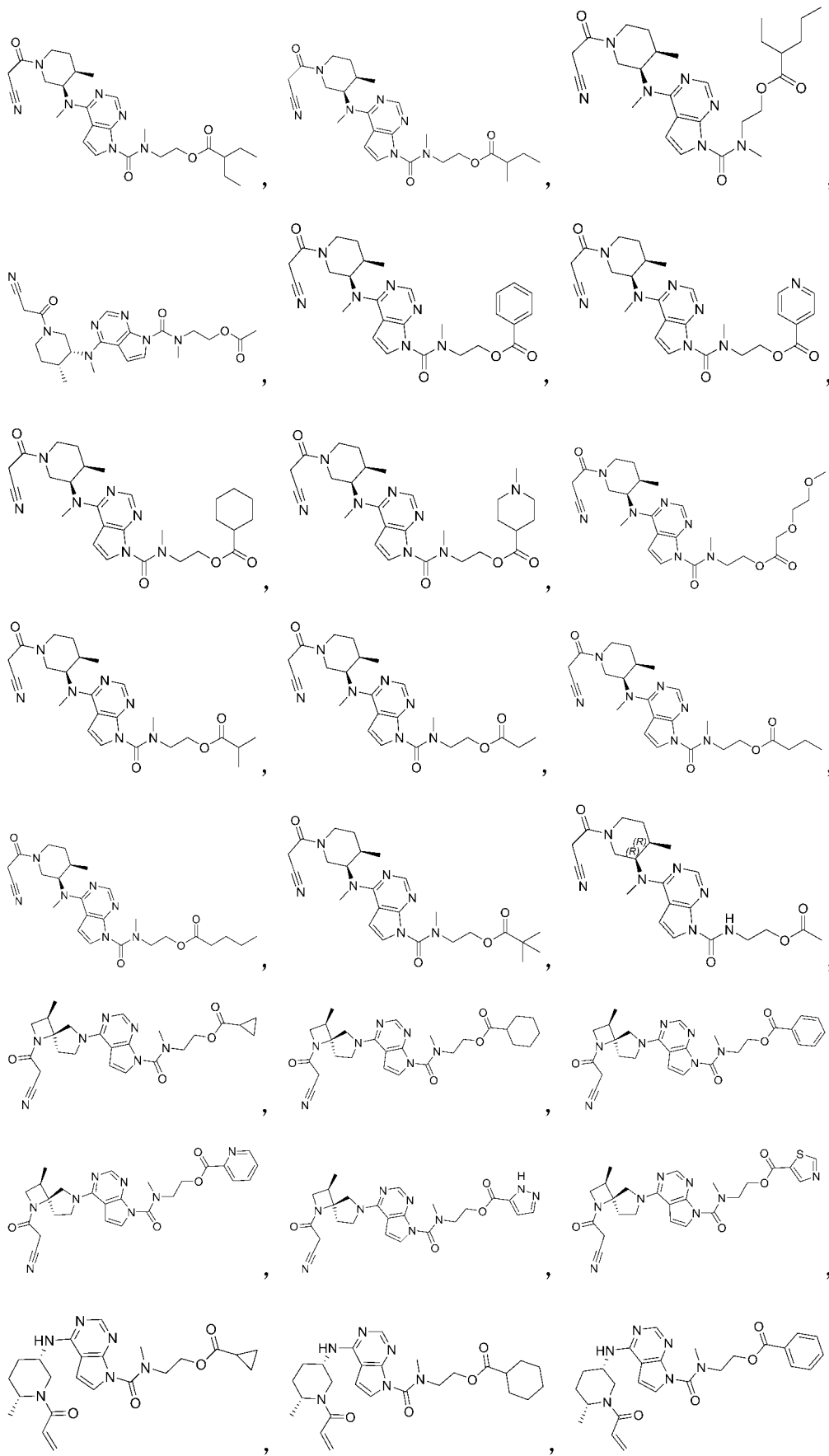
例如，所述 G 可以包含（或具有）选自下组的结构：



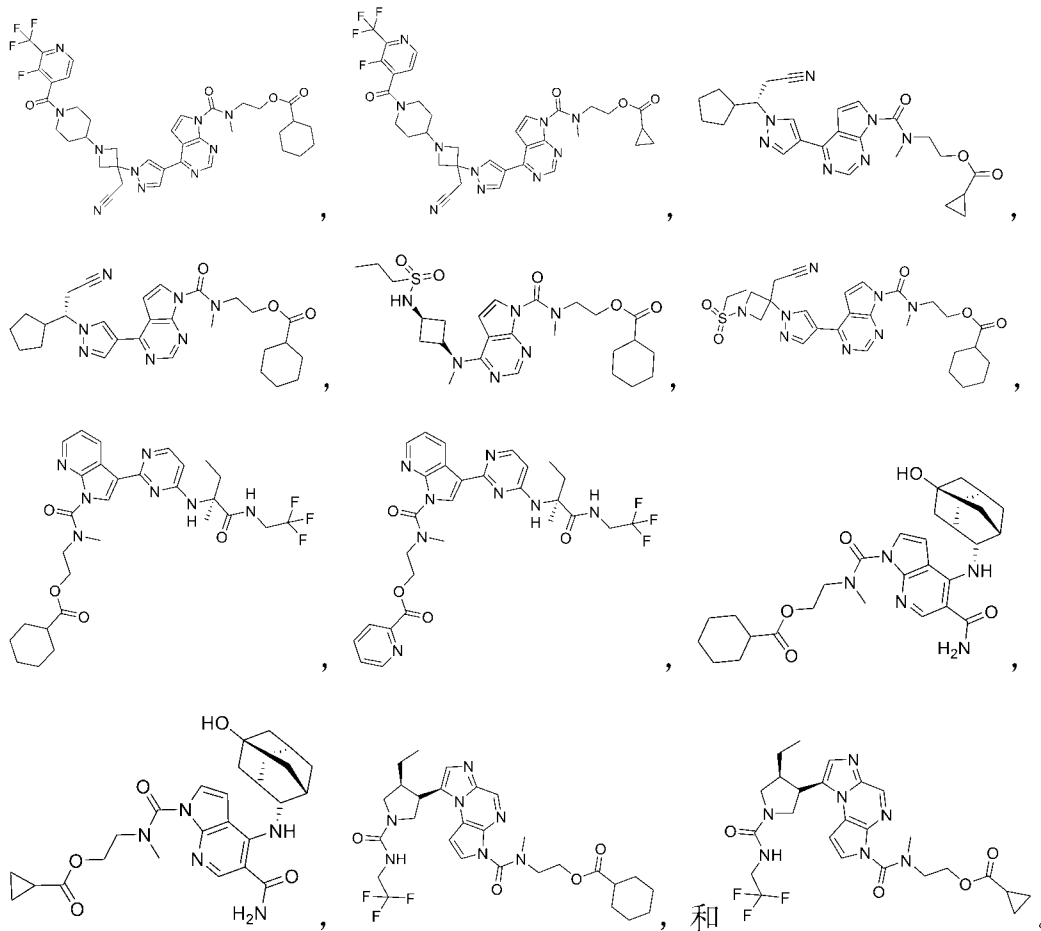


在某些实施方式中，本申请的化合物选自下组：









### 抗肿瘤剂

根据本申请的任一方面，所述抗肿瘤剂可包括小分子化合物，小分子偶联物，蛋白质和/或多核苷酸。

例如，所述抗肿瘤剂可包括化疗剂，靶向治疗剂和/或免疫治疗剂。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂为靶向治疗剂。所述靶向治疗剂可包括小分子化合物和/或抗体或其抗原结合片段。所述抗体可包括单克隆抗体，多特异性抗体，嵌合抗体，人源化抗体，全人源抗体和/或抗体药物偶联物。所述抗原结合片段可包括 Fab, Fab', F(ab)<sub>2</sub>, Fv 片段, F(ab')<sub>2</sub>, scFv, di-scFv 和/或 dAb。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂靶向肿瘤细胞内部，肿瘤细胞表面和/或肿瘤微环境中的分子。例如，所述靶向治疗剂可靶向蛋白质和/或核酸分子。例如，所述靶向治疗剂可靶向肿瘤相关抗原。

在某些实施方式中，所述靶向治疗剂靶向选自下组的一个或多个靶标：VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR,

FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 以及它们的突变体。

例如, 所述靶向治疗剂可抑制选自下组的一个或多个靶标的活性: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 以及它们的突变体。

例如, 所述靶向治疗剂可降低选自下组的一个或多个靶标的表达: VEGF, EGFR, EGFR1, EGFR2, EGFR3, EGFR4, HER2, HER3, HER4, VEGFR, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, VEGFR4, PDGFR, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$ , KIT, c-Kit, Ret, Raf, Raf-1, Abl, FGFR, FGFR1, MET, c-MET, Tie2, Src, c-Src, AXL, Ret, BCR-ABL, CSF-1R, FGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, mTOR, TORC, BRaf, MEK, MEK1, MEK2, ALK, ABL, CDK, JAK, PI3K, NTRK, MSI, HDAC, FAK, PYK2, 以及它们的突变体。

例如, 所述靶向治疗剂可包括激素, 信号转导抑制剂, 基因表达调节剂, 细胞凋亡诱导剂, 血管生成抑制剂和/或毒素递送分子。

在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为酪氨酸酶抑制剂。

在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂。例如, 所述 VEGFR 抑制剂可抑制 VEGFR1、VEGFR2 和/或 VEGFR3。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 EGFR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 BRAF 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 PDGFR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 FGFR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 mTOR 抑制剂。在某些实施方式中, 所述靶向治疗剂为 HER2 抑制剂。

例如, 在本申请任一方面的实施方式中, 所述 EGFR (e.g., Her2) 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐: 阿法替尼, 奥木替尼, 拉帕替尼, 吉非替尼和达克替尼。

例如, 在本申请任一方面的实施方式中, 所述 VEGFR 抑制剂和/或 VEGF 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐: 雷莫芦单抗, 贝伐珠单抗, 安罗替尼, 瑞戈非尼, 卡博替尼, 乐伐替尼, 索拉非尼, 呋喹替尼, 法米替尼, 阿帕替尼, 阿昔替尼和尼达尼布。

例如, 在本申请任一方面的实施方式中, 所述 BRAF 抑制剂可选自下述化合物及其可药

用盐：威罗非尼，恩科拉非尼，司美替尼和达拉非尼。

例如，在本申请任一方面的实施方式中，所述 PDGFR 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐：舒尼替尼和尼达尼布。

例如，在本申请任一方面的实施方式中，所述 FGFR 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐：厄达替尼和英菲格拉替尼。

例如，在本申请任一方面的实施方式中，所述 mTOR 抑制剂可选自下述化合物及其可药用盐：依维莫司。

例如，本申请所述的靶向治疗剂可选自下组中的一种或多种：阿法替尼，达克替尼，奥希替尼，EAI045，吉非替尼，阿莫替尼，吡罗替尼，布加替尼，来那替尼，奥木替尼，博舒替尼，埃克替尼，凡德他尼，拉帕替尼，阿氟替尼，BPI-7711，莫波替尼，多维替尼，佐立替尼，瓦利替尼，奥布替尼，拉布替尼，布鲁替尼依鲁替尼，达沙替尼，pirtobrutinib，tolebrutinib，rilzabrutinib，fenebrutinib，evobrutinib，司美替尼（selumetinib），tivozanib，dovitinib，索凡替尼，binimetinib，cobimetinib，trametinib，瑞戈非尼（regorafenib），GSK-1120212，alpelisib，duvelisib，copanlisib，idelalisib，去甲替林，inavolisib，dactolisib，apitolisib，parsaclisib，buparlisib，rigosertib，enzastaurin，paxalisib，leniolisib，ipatasertib，zotarolimus，sirolimus，依维莫司，temsirolimus，索拉非尼（sorafenib），阿帕替尼（apatinib），乐伐替尼（lenvatinib），舒尼替尼（sunitinib），卡博替尼（cabozantinib），阿昔替尼（axitinib），尼达尼布（nintedanib），brivanib，vatalanib，呋喹替尼（fruquintinib），达拉非尼（dabrafenib），威罗非尼（vemurafenib），恩科拉非尼（encorafenib），pazopanib，crizotinib，panobinostat，erlotinib，rituximab，panitumumab，cetuximab，erfonrilimab，efactinib，cadonilimab，ramucirumab，bevacizumab，安罗替尼（anlotinib），ponatinib，法米替尼（famitinib），厄达替尼（erdafitinib），AZD4547，英菲格拉替尼（infigratinib，在本申请中也称为英飞替尼），BCD-217，amivantamab，MCLA-129，EMB-01，LY3164530，JNJ-61186372，抗 EGFR 及 cMet 双特异性抗体，GB263，它们的可药用盐以及它们的任意组合。其中，所述 EGFR 及 cMet 双特异性抗体可以如 WO2010115551A1，WO2014081954A1，或 WO2015016559A1 所描述的。

根据本申请的任一方面，所述靶向治疗剂可与一种或多种其它疗法联合施用。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂为化疗剂。例如，所述化疗剂可包括嘧啶核苷类似物和/或其前药。

在某些实施方式中，所述化疗剂包括选自下组中的一种或多种：卡培他滨、阿糖胞苷、多西他赛、阿霉素、氟尿嘧啶（5-FU）、氟尿苷、替加氟、伊达比星、紫杉醇、表柔比星、Acelarin

(NUC-1031)、多柔比星、亚叶酸、顺铂、紫杉醇、环磷酰胺、长春新碱和 5-FU 药物前体。

在某些实施方式中，所述化疗剂包括选自下组中的一种或多种：喃氟啶、5'-脱氧氟尿苷、氟尿苷、2'-脱氧氟尿苷、氟尿苷的药物前体衍生物、2'-脱氧氟尿苷的药物前体衍生物、三氟-甲基-2'-脱氧尿苷、6-氮杂尿苷和 3-脱氮杂尿苷。

例如，所述的化疗剂可与一种或多种其它疗法联合施用。在某些实施方式中，所述一种或多种其它疗法包括一种或多种其它本申请所述的抗肿瘤疗法（e.g.，抗肿瘤剂）。

例如，所述抗肿瘤剂（例如细胞毒抗癌剂）可以包括烷基化剂如氮芥、氮芥 N-氧化物盐酸盐、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、噻替派、异硫氰酸酯、白消安、盐酸尼莫司汀、米托溴铵、美法仑、达卡巴嗪、雷莫司汀、丙米酚磷酸钠、亚乙基三胺、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲佐菌素、哌泊溴烷（pipobroman）、依托格鲁（ethoglucid）、卡铂、顺铂、米铂、奈达铂、替奈特胺、奥莫司汀、二氯吡啶、氟匹司坦、泼尼匹昔汀、嘌嘧替派（pumitepa）、盐酸苯达莫司汀（Ribomustin）、替莫唑胺、双氯芬酸、曲伐沙星、津诺他汀、辛伐他汀、青霉烯素、半胱胺亚硝脲（cystemustine）和比折来新（bizelesin）；抗代谢药物如巯嘌呤、6-巯基嘌呤核糖苷、硫代肌苷、甲氨蝶呤、培美曲塞、恩替西汀、阿糖胞苷、奥沙利铂、盐酸替沙巴汀、5-FU 及其衍生物（例如，氟尿嘧啶、替加氟、UFT、多西葫芦、卡莫氟、卡培他滨等）、氨基嘌呤、奈唑硫胺、甲酰四氢叶酸钙、小叶菌、叶酸钙、左派芬酸钙、克拉屈滨、埃米特福尔、氟达拉滨、吉西他滨、羟基脲、喷司他丁、吡曲克辛（piritrexim）、碘尿苷、米托胍酮、噻唑呋喃、维马司他和苯达莫司汀；抗肿瘤抗生素如放线菌素 D、放线菌素 C、丝裂霉素 C、色霉素 A3、博来霉素盐酸盐、硫酸博来霉素、盐酸西替霉素、盐酸柔比星、盐酸米托蒽醌和盐酸伊达比星；和/或，依托泊苷、依托泊甙磷酸盐、硫酸长春碱、硫酸长春新碱、替尼泊苷、紫杉醇、多西他赛和长春瑞滨等植物来源的细胞毒抗肿瘤剂；VEGF 抑制剂如贝伐珠单抗、以及在 PCT 专利申请 WO 2005/012359、WO 2005/044853、WO 98/45332、WO 96/30046、WO 94/10202、美国专利 US7,060,269、US6,582,959、US6,703,020、US6,054,297、美国专利申请 US2006/009360、US2005/0186208、US2003/0206899、US2003/0190317、US2003/0203409 和 US2005/0112126 中公开的那些 VEGF 抑制剂。

在某些实施方式中，所述抗肿瘤剂可以为免疫治疗抗肿瘤剂，其可以包括，例如：布比奈尼、克雷司汀、依托呋喃、香菇多糖、乌苯美辛、干扰素、白细胞介素、巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素、淋巴毒素、BCG 疫苗、小棒状杆菌、依维莫司、左旋咪唑、多糖 K、丙考达唑（procodazole）和/或免疫检查点抑制剂（例如，CTLA4 抑制剂、TIM-3 抑制剂、PD-1 抑制剂（例如，Nivolumab（纳武单抗）、Pembrolizumab（派姆单抗）、

Pidilizumab、AMP514 (Amplimmune)、AMP-224、以及在 PCT 专利申请 WO2006/121168、WO2009/114335、WO2009/101611、美国专利 US 8609089、美国专利申请 US2010/028330、US2012/0114649 中公开的其它 PD-1 抑制剂)、PD-L1 抑制剂 (例如, YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、MDX-1105、以及在 PCT 专利申请 WO2010/077634 和美国专利 US7,943,743 中公开的其它 PD-L1 抑制剂))。

在某些实施方式中, 所述抗肿瘤剂可以包括激素治疗抗肿瘤剂。例如, 可以包括夫司他丁、己烯雌酚、氯代木香烯、醋酸甲羟孕酮、乙酸甲地孕酮、乙酸环丙孕酮、醋酸环丙孕酮、丹那唑、烯丙雌醇、孕酮、美帕曲星 (mepartricin)、雷洛昔芬或美洛昔芬、左旋氧氟沙星、抗雌激素 (例如, 他莫昔芬柠檬酸盐、托瑞米芬柠檬酸盐等)、避孕药、前列环烷烷、甾酮内酯、氨基丁二酰亚胺、LH-RH 激动剂 (例如, 醋酸戈舍瑞林、布舍瑞林、亮丙瑞林等)、屈洛昔芬、表雄甾醇、炔雌醇磺酸酯、盐酸咪苯唑、阿那曲唑、来曲唑、依西美坦、伏罗唑、抗雄激素 (例如, 氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁他胺等)、 $5\alpha$ -还原酶抑制剂 (例如, 非那雄胺、爱普列特 (Epristeride))、皮质类固醇 (例如, 地塞米松、泼尼松龙、倍他米松、曲安奈德等) 和/或雄激素合成抑制剂 (例如, 阿比特龙等)。

#### 与抗肿瘤剂相关的疾病或病症

根据本申请的任一方面, 与施用所述抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以是由所述抗肿瘤单独引起的, 也可以是由多种治疗方案引起的, 但是其中包括所述抗肿瘤剂。

在某些实施方式中, 所述疾病或病症是由施用所述抗肿瘤剂引起的。例如, 所述疾病或病症可在施用所述抗肿瘤剂之后出现或加重。

在某些实施方式中, 在施用所述抗肿瘤剂之前, 所述受试者未患有所述疾病或病症。

例如, 所述疾病或病症可包括上皮组织疾病或病症。所述上皮组织疾病或病症可包括与内皮细胞病变相关的疾病或病症, 和/或与上皮细胞病变相关的疾病或病症。例如, 所述上皮细胞可包括皮肤上皮细胞, 口腔上皮细胞, 鼻腔上皮细胞, 胃上皮细胞和/或肠上皮细胞。

在某些实施方式中, 所述内皮细胞包括血管内皮细胞。血管内皮细胞的病变可包括内皮功能障碍。例如, 所述血管内皮细胞病变可以包括退行性变性血管疾病 (例如, 动脉粥样硬化、动脉中层硬化以及小动脉硬化 (例如, 透明变性型小动脉硬化和增生型小动脉硬化))、炎症性血管疾病 (例如, 感染性动脉炎、梅毒性动脉炎、巨细胞性动脉炎、血栓闭塞性脉管炎以及风湿性动脉炎)、功能性血管疾病 (例如, 雷诺氏病、手足发绀以及红斑肢痛症) 和/或先天性血管疾病 (例如, 先天性动静脉瘘) 等。

在本申请中, 所述上皮细胞可包括皮肤上皮细胞、口腔上皮细胞、鼻腔上皮细胞、胃上

皮细胞和/或肠上皮细胞。例如，所述上皮细胞病变可以包括皮肤上皮细胞病变（例如，皮疹、痤疮、酒糟鼻、异位性皮炎、接触性皮炎、脂溢性皮炎、狼疮、硬皮病、天疱疮、色素沉淀、黑斑病、白癜风、荨麻疹、体癣、皮肤瘙痒、脱发、毛发改变、红斑、甲沟炎及甲裂、皮肤干燥、超敏反应以及牛皮癣）、口腔上皮细胞病变（例如，天疱疮、唇疱疹、疱疹性口炎、肉芽肿性唇炎、口腔溃疡、类天疱疮、舍格林氏综合征、贝赫切特综合征以及口腔结节病等）、鼻腔上皮细胞病变（鼻衄、鼻窦炎、鼻疖以及鼻息肉等）、胃上皮细胞病变（例如，胃炎、肠化生、胃穿孔、胃痿、胃溃疡以及胃肠道息肉）和/或小肠上皮细胞病变（例如，肠炎、克罗恩病、肠穿孔、肠痿、肠溃疡、溃疡性结肠炎以及 NSAIDs 肠病）等。

本申请的发明人发现，抗肿瘤剂会导致内皮细胞、内皮组织受损，从而引起皮肤组织、口腔组织、鼻腔组织和/或胃肠道组织的疾病或病症。在这些疾病或病症的发生及发展过程中，通常从内皮细胞、内皮组织的受损/病变开始发展病程，而上皮细胞也会有病变表现，并最终将与施用抗肿瘤剂相关的内皮细胞病变，和/或与施用抗肿瘤剂相关的上皮细胞病变的形式表现于患者。

例如，所述疾病或病症可包括皮肤疾病或病症，五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症。

在某些实施方式中，所述皮肤疾病或病症包括脱发症，体臭，大疱性皮炎，皮肤干燥，湿疹，多形性红斑，红皮病，脂肪萎缩症，发色改变，毛发质地异常，多毛症（hirsutism），多汗症（hyperhidrosis），角化过度症，肥大症（hypertrichosis），少汗症（hypohidrosis），脂肥大，指甲改变，指甲变色，指甲丢失，指甲隆起，皮肤疼痛，手足综合征，光敏感性，瘙痒症，紫癜，痤疮样皮疹，斑丘疹，头皮疼痛，皮肤萎缩，皮肤色素沉着过多（skin hyperpigmentation），皮肤色素减退（skin hypopigmentation），皮肤硬结，皮肤溃疡，Stevens-Johnson 综合征，皮下气肿，毛细血管扩张，中毒性表皮坏死，皮疹和/或荨麻疹。

在某些实施方式中，所述皮肤疾病或病症为手足综合征。

在某些实施方式中，本申请涉及使用本申请的化合物（例如，本申请式（I）的化合物）来预防，缓解和/或治疗受试者中与施用所述抗肿瘤剂（例如，EGFR 抑制剂）相关的疾病或病症（例如，皮疹）。

在某些实施方式中，所述皮肤疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE 中的第 1 级或其以上，第 2 级或其以上，第 3 级或其以上，第 4 级或其以上，或者第 5 级。

在某些实施方式中，所述受试者包括癌症患者。在某些实施方式中，所述皮肤疾病或病症的患处与癌症的患处不同。

在本申请中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以与抗肿瘤剂存在统计学上显著

的相关性。在某些实施方式中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以是由抗肿瘤剂引起的。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可包括与施用抗肿瘤剂相关的皮肤疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的皮肤疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症可以包括所述皮肤组织、五官和/或胃肠道中与施用抗肿瘤剂相关的上皮组织疾病或病症。在某些实施方式中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可包括因施用抗肿瘤剂而引起的副作用或不良反应。

在本申请中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以为一种新的适应症，其可以不同于以往的任意一种其他的疾病或病症。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的诊断方式、治疗方式和/或症状均是独特的。例如，红霉素软膏可以治疗皮疹，但是对与施用抗肿瘤剂相关的皮疹没有治疗作用。

在某些实施方式中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症可以包括与施用抗肿瘤剂相关的皮疹、与施用抗肿瘤剂相关的手足综合征、与施用抗肿瘤剂相关的瘙痒、与施用抗肿瘤剂相关的红斑、与施用抗肿瘤剂相关的皮肤干燥、与施用抗肿瘤剂相关的脱发、与施用抗肿瘤剂相关的甲沟炎、与施用抗肿瘤剂相关的色素沉积紊乱、与施用抗肿瘤剂相关的口腔溃疡、与施用抗肿瘤剂相关的口干、与施用抗肿瘤剂相关的鼻衄、与施用抗肿瘤剂相关的鼻咽炎、与施用抗肿瘤剂相关的唇炎、与施用抗肿瘤剂相关的食管黏膜炎、与施用抗肿瘤剂相关的胃黏膜炎、与施用抗肿瘤剂相关的胃溃疡、与施用抗肿瘤剂相关的腹泻、与施用抗肿瘤剂相关的呕吐、与施用抗肿瘤剂相关的恶心、与施用抗肿瘤剂相关的厌食、与施用抗肿瘤剂相关的便秘，和/或，与施用抗肿瘤剂相关的腹痛。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症包括与施用抗肿瘤剂相关的手足综合征。例如，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的严重程度为依据 NCI-CTCAE V5.0 中的第 1 级或以上、第 2 级或以上、第 3 级或以上、第 4 级或以上，和/或第 5 级。

在某些实施方式中，所述疾病或病症可以包括皮疹、手足综合征、瘙痒、红斑、皮肤干燥、脱发、甲沟炎、色素沉积紊乱、口腔溃疡、口干、鼻衄、鼻咽炎、唇炎、食管黏膜炎、胃黏膜炎、胃溃疡、腹泻、呕吐、恶心、厌食、便秘和/或腹痛。例如，所述疾病或病症包括手足综合征。

在某些实施方式中，所述与抗肿瘤剂相关的疾病或病症基本上无法通过施用选自下组的药剂而被治疗或缓解：1%西地那非、尿素霜、凡士林软膏、尿素软膏、溴莫尼定软膏、维生素 B6 软膏、尼古丁软膏、地塞米松软膏、氢化可的松软膏、维生素 K1 软膏（0.1%）、红霉素软膏和曲安奈德软膏。

在本申请中，所述疾病或病症的严重程度可以在所述施用抗肿瘤剂之后增加。例如，所述疾病或病症的严重程度可以增加约 5%或以上，约 10%或以上，约 15%或以上，约 20%或以上，约 25%或以上，约 30%或以上，约 35%或以上，约 40%或以上，约 45%或以上，约 50%或以上，约 60%或以上，约 70%或以上，约 80%或以上，约 90%或以上，约 100%或以上，约 200%或以上或更多。

在本申请中，在所述施用抗肿瘤剂之前，所述受试者可以未患有所述疾病或病症。在本申请中，术语“所述受试者未患有所述疾病或病症”通常是指受试者没有涉及所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的既往病史。例如，在所述施用抗肿瘤剂之前 1 天以上、1 周以上、1 个月以上、1 年以上、10 年以上或所述受试者出生以来，未患有本申请所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

### **JAK 介导的疾病或病症**

根据本申请的任一方面，所述 JAK 介导的疾病或病症可选自：自身免疫紊乱或自身免疫应答、免疫应答的广泛激活、细菌感染、病毒感染、炎症、慢性和/或急性炎性紊乱或病况、和/或自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、赘生物、或者心血管紊乱或脑血管紊乱、皮肤紊乱、瘙痒、毛发缺损紊乱、癌症或恶性肿瘤、自身免疫性结缔组织病和自身免疫病况；斯蒂尔病、成年起病型斯蒂尔病、Th17 相关性炎症、多软骨炎(例如，复发性多软骨炎)；肌炎、多肌炎、自身免疫性肌炎、皮肌炎、幼年型皮肌炎；重症肌无力；关节炎(例如，类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身起病型幼年类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、炎症性关节炎、炎性肠病相关性关节炎、特发性关节炎、幼年型特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、银屑病性关节炎)、脊椎炎/脊椎关节炎/脊椎关节病(强直性脊椎炎)、痛风、硬皮病(全身性硬皮病、幼年型硬皮病)、赖特综合征/反应性关节炎、莱姆病、狼疮/系统性红斑狼疮(SLE)(红斑狼疮、儿童系统性红斑狼疮、皮肤狼疮(亚急性皮肤狼疮、慢性皮肤狼疮/盘状狼疮、冻疮样红斑狼疮))、风湿性多肌痛、起止点炎、混合型结缔组织病、起止点病、心脏炎、心肌炎、血管生成紊乱、骨髓增生异常综合征、动脉粥样硬化、再狭窄(动脉粥样硬化性冠状动脉再狭窄)、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植物血管病变、移植性动脉病；血管炎(大血管血管炎、小血管血管炎、巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎、血管炎综合征，所述血管炎综合征包含大动脉炎、韦格纳肉芽肿、白塞病)、干扰素基因刺激蛋白(STING)相关的婴儿期起病型血管病变(SAVI)；胃肠道紊乱、小肠结肠炎、结肠炎、炎性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病)、肠易激综合征、肠炎综合征/痉挛性结肠、乳糜泻；急性胰腺炎和慢性胰腺炎；原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、黄疸、肝硬化(例如，原发性胆汁性肝硬化、或归



因于脂肪性肝病(例如, 酒精性脂肪变性和非酒精性脂肪变性)的肝硬化); 食管炎、胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡、腹膜炎; 肾病、免疫介导的肾小球性肾病、自身免疫性肾病、膜性肾小球病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾脏疾病/糖尿病性肾病、肾纤维化、肾缺血/再灌注损伤、HIV 相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、肾病是免疫介导的肾病、自身免疫性肾病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、肾纤维化、缺血性/再灌注损伤相关性肾病、HIV 相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球肾炎、慢性肾脏疾病(例如, 糖尿病性肾病)、高血压诱导的肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、糖尿病性肾脏疾病、狼疮性肾炎; 间质性膀胱炎; 牙周炎、龈炎; 肺部炎症、鼻窦炎、肺炎、支气管炎、哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、非变应性哮喘、变应性支气管肺真菌病、阿司匹林诱导的哮喘、成年起病型哮喘、固定气流阻塞型哮喘、运动诱导的哮喘、咳嗽变异性哮喘、工作相关性哮喘、夜间哮喘、哮喘并发肥胖症、嗜酸性粒细胞性哮喘、激素抵抗型哮喘/重度哮喘、外源性哮喘、内源性哮喘/隐源性哮喘、丘-施综合征、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺疾病(肺纤维化、特发性肺纤维化)、急性肺损伤、肺纤维化(例如, 特发性肺纤维化或囊性纤维化)、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤; 梅尼埃病; 眼部紊乱, 所述眼部紊乱包含(例如)眼部炎症、葡萄膜炎、干眼/干燥性角膜结膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、角膜炎/角膜病、脉络膜炎、视网膜血管炎、视神经炎、视网膜病变(糖尿病性视网膜病变、免疫介导的视网膜病变、黄斑变性、湿性黄斑变性、干性(老年性)黄斑变性); 肥大细胞增生病、缺铁性贫血、尿毒症、嗜酸性粒细胞增多综合征(HES)、系统性肥大细胞病(SMCD)、骨髓增生异常综合征、特发性血小板减少性紫癜; 骨吸收疾病; 神经退行性紊乱、神经紊乱/神经肌肉紊乱(例如), 多发性硬化、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS) (家族性 ALS、散发性 ALS)、阿尔茨海默病、重症肌无力、兰-伊肌无力综合征(LEMS)、格林-巴利综合征、脑膜炎、脑炎、创伤性脑损伤; 神经系统损害、寄生虫妄想症、神经元过程和感觉知觉的调节异常、中风/神经元缺血、脊髓损伤、外周神经病变、触幻觉、脊髓损伤、精神疾病; 感觉异常性疼痛(急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、或纤维肌痛)、神经刺激、外周神经病变; 瘙痒/痒病(特应性瘙痒、干燥性瘙痒、与银屑病相关的瘙痒/银屑病性痒病/银屑病相关性痒病)、急性瘙痒、慢性瘙痒、特发性瘙痒、慢性特发性痒病、胆汁性痒病、肝胆相关性痒病、肾相关性痒病/肾痒病、尿毒症性痒病、胆汁郁积、妊娠期肝内胆汁郁积、慢性单纯性苔癣相关性瘙痒、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、结节性痒疹、特应性皮炎相关性痒病、特应性痒病/特应性瘙痒、大疱性痒病、肱桡肌瘙痒、神经原性痒病、

神经性痒病、感觉异常性背痛、HIV 相关性瘙痒性丘疹、精神性痒病、游泳者痒病、瘙痒或尿毒症性痒病、荨麻疹性痒病；皮肤病(例如)，皮肤病药物反应/药疹、干燥病/皮肤干燥、皮疹、皮肤致敏、皮肤刺激、晒斑、修面、体虱、头虱/虱病、阴虱、皮肤幼虫移行症、疥疮、寄生虫感染、昆虫感染、荨麻疹/荨麻疹、丘疹性荨麻疹、昆虫咬伤、昆虫刺伤、头皮屑、皮肤上的异物或装置、真菌感染、疱疹、水痘/水痘、嗜酸性毛囊炎、妊娠皮肤病/妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病(PUPP)、炎性皮肤病、嗜中性皮肤病、组织细胞样嗜中性皮肤病、肠旁路综合征皮肤病、银屑病/寻常型银屑病、扁平苔藓、硬化性萎缩性苔藓、痤疮(寻常型痤疮、粉刺型痤疮、炎性痤疮、结节囊肿性痤疮、瘢痕性痤疮、颈项部疤痕疙瘩性痤疮)、特应症(变应性接触性致敏、变应性皮炎)、皮炎(特应性皮炎/湿疹、接触性皮炎、光照性皮炎、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎)、急性发热性嗜中性皮肤病(斯威特综合征)、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征(CANDLE 综合征)、化脓性汗腺炎、荨麻疹、坏疽性脓皮病、脱发(眉毛脱落、鼻内毛发脱落、瘢痕性脱发(例如，疤痕性脱发、中央离心性疤痕性脱发、毛发扁平苔藓、前额纤维化性脱发、脱发性毛囊炎)、非瘢痕性脱发(斑秃(AA) (斑块型 AA、全秃(AT)、普秃(AU)、蛇形斑秃、马蹄形斑秃))、雄激素源性/雄激素性脱发(AGA)/男性及女性型 AGA)、静止期脱发、头癣、稀毛症(单纯性遗传性稀毛症)、毛发扁平苔藓(前额纤维化性脱发)、点状掌跖角皮病、持久隆起性红斑(EED)、嗜中性外分泌性汗腺炎、栅栏状嗜中性肉芽肿性皮炎、嗜中性荨麻疹性皮肤病、白癜风，所述白癜风包含节段型白癜风(单节段型白癜风、双节段型白癜风、多节段型白癜风)、非节段型白癜风(肢端型白癜风、面部型白癜风、或肢端面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风)、混合型白癜风/非节段型白癜风伴发节段型白癜风、局限型白癜风、孤立性粘膜型白癜风、或者伴有或不伴有白发(身体毛发受累)的白癜风；大疱性疾病、免疫性大疱性疾病(大疱性类天疱疮、疤痕性类天疱疮、寻常型天疱疮、线性 IgA 疾病)、妊娠性类天疱疮、着色性干皮病；纤维化和瘢痕形成的紊乱：纤维瘤、肝纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化、诸如硬皮病、纤维化增加、疤痕疙瘩、术后瘢痕的低度瘢痕形成；伤口愈合、手术瘢痕形成、辐射诱导的纤维化(例如，头颈部、胃肠道或肺部)、中枢神经系统瘢痕形成、消化道或胃肠道纤维化、肾纤维化、肝脏纤维化或胆管纤维化、肝纤维化(例如，非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、或肝细胞癌)、心脏纤维化(例如，心内膜心肌纤维化或心房纤维化)、眼部瘢痕形成、纤维硬化、瘢痕生长、伤口或痂愈合、疤痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化/奥蒙德病、进行性大块纤维化、肾源性系统性纤维化；斯耶格伦综合征、结节病、家族性地中

海热、冷吡啉相关周期性综合征(默-韦综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征/家族性寒冷性荨麻疹/TNF 受体相关周期性综合征、新生儿起病多系统炎性疾病)、氧过多诱导的炎症、再灌注损伤、术后创伤、组织损伤、高温综合征；糖尿病(I 型糖尿病、II 型糖尿病)/糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、艾迪生病、卡斯尔门病、甲状旁腺功能亢进、绝经期、肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良、代谢综合征、甲状腺疾病、垂体炎；系统性免疫衰老；自身免疫性萎缩性胃炎、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、斯耶格伦综合征、自身免疫性血小板减少、交感性眼炎；自身免疫性疾病的继发血液学表现(例如，贫血)、自身免疫性溶血综合征(自身免疫性溶血性贫血)、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV 相关的自身免疫性综合征、金属诱导的自身免疫、自身免疫性聋、自身免疫性甲状腺紊乱；过敏反应和变态反应，所述过敏反应和变态反应包含超敏反应，如 I 型超敏反应(例如，包含过敏症)、II 型超敏反应(例如，古德帕斯彻病、自身免疫性溶血性贫血)、III 型超敏反应疾病(例如，阿图斯反应、血清病)和 IV 型超敏反应(例如，接触性皮炎、同种异体移植排斥)；急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征)；急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征)；排斥反应：移植物抗宿主反应/移植物抗宿主病、同种异体移植排斥(例如，急性同种异体移植排斥或慢性同种异体移植排斥)、早期移植排斥；恶性肿瘤、癌症、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、实体瘤、畸胎瘤、转移性紊乱和骨紊乱、内部癌症、骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如，非小细胞肺癌或小细胞肺癌)、肝癌(肝脏癌)、胰腺癌、神经癌、脑癌(例如，神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、和神经鞘瘤)、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌(肾脏癌)、乳腺癌、胆囊癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、眼癌(眼部恶性肿瘤)、和皮肤癌(黑素瘤、角化棘皮瘤)；以及纤维化癌症、纤维瘤、纤维腺瘤、纤维肉瘤、骨髓增生性紊乱、赘生物(造血组织赘生物、脊髓赘生物、淋巴组织赘生物(骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多、原发性血小板增多))、白血病(急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、或前髓细胞白血病)、多发性骨髓瘤及其他骨髓性恶性肿瘤(骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、特发性骨髓纤维化(IMF))、

淋巴瘤(霍奇金病、皮肤淋巴瘤(皮肤 T 细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿病))、淋巴瘤(例如, B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病、或非霍奇金病); 卡波西肉瘤、横纹肌肉瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、甲状腺滤泡状癌; 外源性阿片类物质或合成阿片类物质的增加的累积、感觉异常性背痛、强迫性障碍、与强迫性障碍相关的怀旧症、及其组合。

### 药物组合及药物组合物

另一方面, 本申请提供了一种药物组合, 其包含: 1) 抗肿瘤剂; 以及 2) 式 (I) 的化合物。在某些实施方式中, 在所述药物组合中, 所述抗肿瘤剂与本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 彼此不混合。在某些实施方式中, 在所述药物组合中, 所述抗肿瘤剂与本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 各自独立地存在于单独的容器中。在某些实施方式中, 在所述药物组合中, 本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 被制备为适用于透皮给药。在某些实施方式中, 在所述药物组合中, 本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 被制备为软膏剂。在某些实施方式中, 在所述药物组合中, 本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 的浓度为约 0.005% w/w 至约 40% w/w。在某些实施方式中, 在所述药物组合中, 本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 的浓度为约 0.05% w/w 至约 10% w/w。

根据本申请的任何方面, 所述组合物或化合物基本上不影响所述抗肿瘤剂的治疗效果。

在本申请中, 所述“基本上不影响”可以指, 与单独使用所述抗肿瘤剂的治疗效果相比, 使用本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 和所述抗肿瘤剂的治疗效果相当, 或者不产生显著的劣势。例如, 对任意的受试者, 与单独使用所述抗肿瘤剂的治疗效果相比, 使用本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 和所述抗肿瘤剂所导致的肿瘤体积减少的程度是相同的, 或者, 减少的程度不小于约 5%、不小于约 4%、不小于约 3%、不小于约 2%、不小于约 1%、不小于约 0.5%、不小于约 0.1%、不小于约 0.01%、不小于约 0.001% 或更小。

在某些实施方式中, 所述药物的给药部位和所述抗肿瘤剂的给药部位不同。在某些实施方式中, 所述药物的给药部位不为癌症的发生部位或癌症的潜在转移部位。

在某些实施方式中, 所述药物的给药方式和所述抗肿瘤剂的给药方式不同。

在本申请的药物组合和/或试剂盒中, 在某些实施方式中, 所述抗肿瘤剂与本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物) 彼此不混合。

在某些实施方式中, 所述抗肿瘤剂与本申请的化合物(例如, 本申请式 (I) 的化合物)

各自独立地存在于单独的容器中。例如，所述药物组合中可以包括 2 种或更多种彼此独立包装的药物，其中至少一种所述药物包含本申请所述的抗肿瘤剂，且其中至少一种另外的药物包含本申请所述的式 (I) 的化合物。

在某些实施方式中，在所述药物组合中，其中 2) 中的本申请的化合物（例如，本申请式 (I) 的化合物）能够预防，缓解和/或治疗与 1) 中的所述抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

在某些实施方式中，2) 中的本申请的化合物（例如，本申请式 (I) 的化合物）基本上不影响 1) 中的所述抗肿瘤剂的治疗效果。

在某些实施方式中，在本申请的药物组合中，在施用 1) 的所述抗肿瘤剂之前、同时或者之后施用 2) 的本申请的化合物（例如，本申请式 (I) 的化合物）。

### 预防和/或治疗方法

在本申请中，所述受试者可以包括人或非人动物。例如，所述非人动物可以选自下组：猴、鸡、鹅、猫、狗、小鼠和大鼠。此外，非人动物也可以包括任何除人以外的动物物种，例如家畜动物，或啮齿类动物，或灵长类动物，或家养动物，或家禽动物。所述人可以是高加索人、非洲人、亚洲人、闪族人，或其他种族，或各种种族的杂合体。又例如，所述人可以是老年、成年、青少年、儿童或者婴儿。

可以根据在实验动物中的有效量推测在人类中的有效量。例如，Freireich 等人描述了动物和人的剂量的相互关系(基于每平方米身体表面的毫克数)(Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep.* 50, 219 (1966))。身体表面积可以从患者的身高和体重近似确定。参见例如 *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970)。

在本申请的所述方法中，所述抗肿瘤剂可以由向所述受试者施用抗肿瘤剂引起。

例如，可以在向所述受试者施用所述抗肿瘤剂之前、同时或者之后施用本申请的化合物（例如，本申请式 (I) 的化合物）。当本申请所述的抗肿瘤剂与本申请的化合物（例如，本申请式 (I) 的化合物）同时施用时，本申请的化合物（例如，本申请式 (I) 的化合物）以相对于总剂量约 0.0001-10%（例如约 0.005-10%、约 0.01-10%、约 0.05-10%、约 0.1-10%、约 0.2-10%、约 0.3-10%、约 0.4-10%、约 0.5-10%、约 0.6-10%、约 0.7-10%、约 0.8-10%、约 0.9-10%、约 0.95-10%、约 1-10%、约 2-10%、约 3-10%、约 5-10%、约 6-10%、约 8-10%或更小范围）的剂量水平施用。在本申请的化合物（例如，本申请式 (I) 的化合物）与所述抗肿瘤剂间隔给药的实施方式中，本申请的化合物（例如，本申请式 (I) 的化合物）可以在施用所述抗肿瘤剂之前或之后间隔给药。所述间隔的时间可以为 1 分钟、2 分钟、5 分钟、10 分钟、20 分钟、30 分钟、45 分钟、1 小时、2 小时、3 小时、4 小时、5 小时、6 小时、12 小时、18

小时、1天、2天、3天、1周、2周、3周、1个月、2个月、3个月或更长。

本申请还提供一种方法，其包括向受试者施用式(I)的化合物，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用抗肿瘤剂且患有或易患有与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

本申请还提供一种用于预防或治疗疾病或病症的方法，包括向易患有或患有所述疾病或病症的受试者施用式(I)的化合物，其中所述受试者曾经、正在和/或将来被施用抗肿瘤剂。

在本申请中，所述受试者可以已经患有与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症，或者，所述受试者可具备较大概率患有与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。

本申请还提供一种方法，其包括下述步骤：1) 监测被施用抗肿瘤剂的受试者的一种或多种副作用，例如皮肤组织、五官和/或胃肠道特征；2) 当所述监测显示所述受试者出现与施用所述抗肿瘤剂相关的副作用，例如皮肤疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症时，向所述受试者施用式(I)的化合物。

在本申请中，所述方法还可包括继续监控所述皮肤疾病或病症、五官疾病或病症和/或胃肠道疾病或病症，以及任选地减少或停用所述抗肿瘤剂。例如，所述继续监控可以指在施用所述抗肿瘤剂之后约至少1天、至少1周、至少10天、至少2周、至少3周、至少1个月、至少3个月或更长时间进行监控。例如，所述减少或停用可以指向所述受试者施用所述抗肿瘤剂的剂量较所述方法步骤1)中所述抗肿瘤剂的剂量相比，减少约至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少99%或100%。

在本申请中，所述与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的严重程度可以在所述施用抗肿瘤剂之后增加。例如，所述严重程度可以为增加至少5%、至少10%、至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%或更多。

在本申请中，在所述施用抗肿瘤剂之前，所述受试者可以未患有所述疾病或病症。

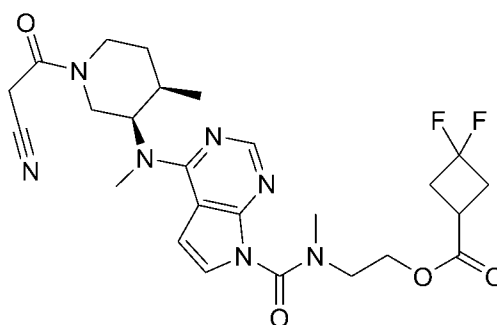
在本申请中，可以向所述受试者局部施用本申请的化合物(例如，本申请式(I)的化合物)。例如，可以向所述受试者中基本不含癌细胞的部位局部施用本申请的化合物(例如，本申请式(I)的化合物)。又例如，可以向所述受试者中的非癌症部位施用本申请的化合物(例如，本申请式(I)的化合物)。

不欲被任何理论所限，下文中的实施例仅仅是为了阐释本申请的化合物、制备方法和用途等，而不用来限制本申请发明的范围。

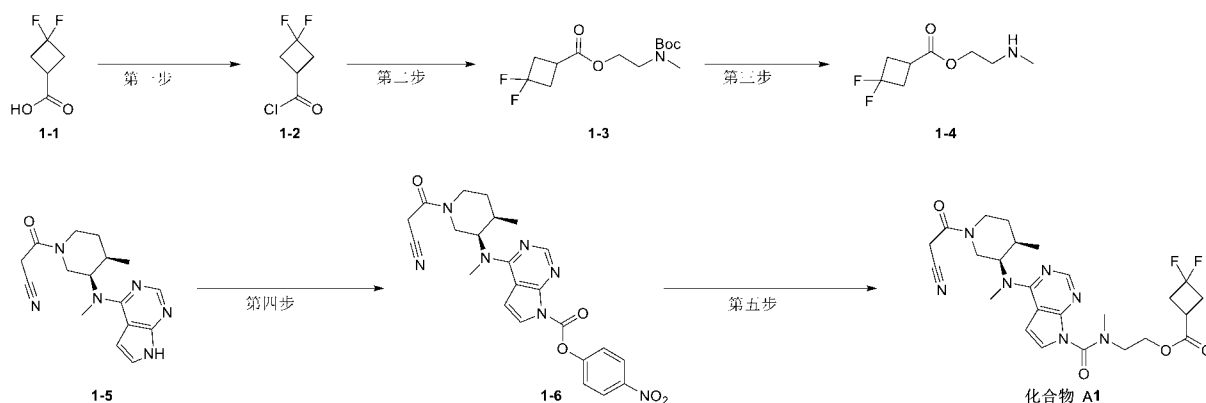
## 实施例

### 化合物的制备

**化合物 A1: 2- (4- ((3R, 4R) -1- (2-氰基乙酰基) -4-甲基哌啶-3-基) (甲基) 氨基) -N-甲基-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-7-甲酰胺基) 乙基 3,3-二氟环丁烷-1-羧酸酯的合成**



化合物 A1



### 第一步

#### 3,3-二氟环丁烷甲酰氯 (1-2)

0 °C 下向 3,3-二氟环丁基甲酸(3.0 g, 22.0 mmol, 1.0 eq), N,N-二甲基甲酰胺(161.1 mg, 2.2 mmol, 169.6  $\mu$ L, 0.1 eq) 的二氯甲烷(20 mL) 中加入草酰氯(4.2 g, 33.1 mmol, 2.9 mL, 1.5 eq), 室温搅拌 2 小时。减压蒸馏除去溶剂得到 3,3-二氟环丁基甲酰氯粗产品(3.4 g), 不经纯化直接用于下一步。

### 第二步

#### 2-[叔丁氧羰基 (甲基) 氨基]乙基 3,3-二氟环丁烷甲酸酯 (1-3)

向 N-BOC-N-甲基氨基乙醇(2.5 g, 14.3 mmol, 1.0 eq) 和三乙胺(14.4 g, 142.7 mmol, 19.9 mL, 10.0 eq) 的二氯甲烷(20 mL)中加入 3,3-二氟环丁基甲酰氯(3.3 g, 21.4 mmol, 1.5 eq)。25 °C 搅拌 3 小时。减压蒸馏除去溶剂得到 2-[叔丁氧羰基 (甲基) 氨基]乙基 3,3-二氟环丁烷甲酸酯

粗产物(4.0 g)，不经纯化直接用于下一步。

### 第三步

#### 2-(甲氨基)乙基-3,3-二氟环丁酯(1-4)

向 2-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]乙基 3,3-二氟环丁烷甲酸酯(1.8 g, 6.1 mmol, 1.0 eq) 的二氯甲烷(9 mL)溶液中加入三氟乙酸(4.6 g, 40.5 mmol, 3.0 mL)。0 °C 下搅拌 2 小时，减压蒸馏后得到 2-(甲氨基)乙基-3,3-二氟环丁酯黄色固体粗产物(1.1 g)，不经纯化直接用于下一步。

### 第四步

#### (4-硝基苯基) 4-[(3R, 4R)-1-(2-氰基乙酰基)-4-甲基-3-哌啶基]-甲基氨基]吡咯[2,3-d]嘧啶-7-羧酸盐(1-6)

向 3-[(3R, 4R)-4-甲基-3-[甲基(7H 吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]-1-哌啶基]-3-氧代丙腈(10.0 g, 32.0 mmol, 1.0 eq) 的二氯甲烷(50 mL) 中加入三乙胺(6.5 g, 64.0 mmol, 8.9 mL, 2.0 eq) 和对硝基苯基氯甲酸酯(9.7 g, 48.0 mmol, 1.5 eq)。20 °C 下搅拌反应 4 小时，过滤，滤液旋蒸后得到黄色油状物(4-硝基苯基) 4-[(3R, 4R)-1-(2-氰基乙酰基)-4-甲基-3-哌啶基]-甲基氨基]吡咯[2,3-d]嘧啶-7-羧酸盐粗产品(15.1 g)，不经纯化直接用于下一步。

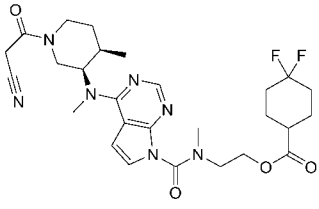
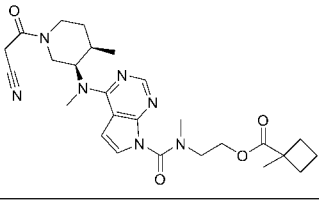
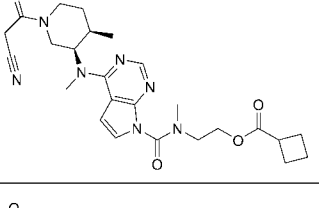
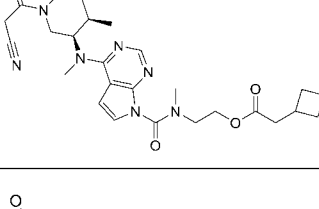
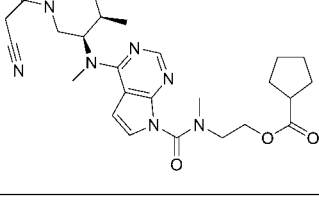
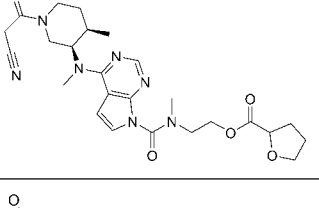
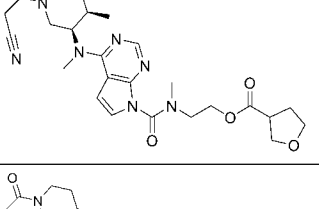
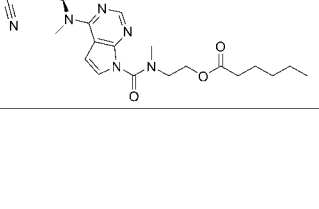
### 第五步

#### 2-[[4-[(3R, 4R)-1-(2-氰基乙酰基)-4-甲基-3-哌啶基]-甲基氨基]吡咯[2,3-d]嘧啶-7-羧基]-甲基氨基]乙基 3,3-二氟环丁酯(实施例 A1)

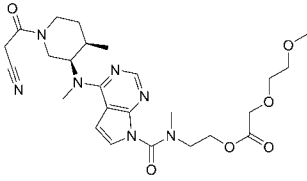
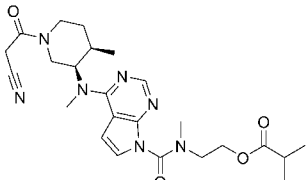
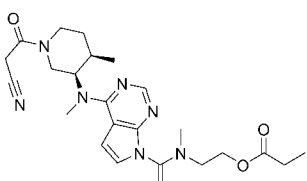
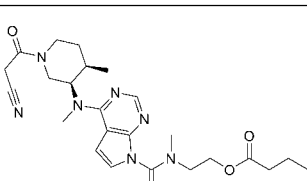
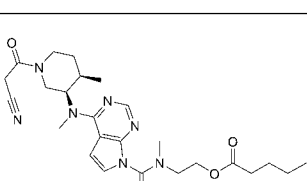
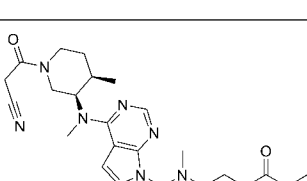
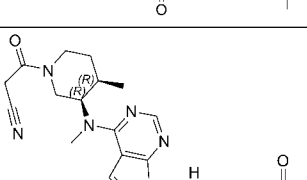
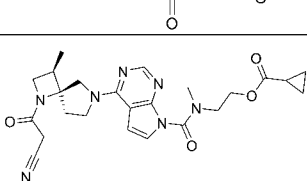
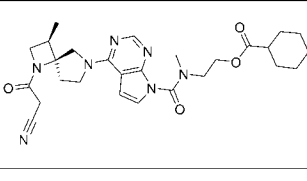
向 2-[叔丁氧羰基(甲基)氨基]乙基 3,3-二氟环丁烷甲酸酯(2.7 g, 5.7 mmol, 1.0 eq) 和 2-(甲氨基)乙基-3,3-二氟环丁酯(1.1 g, 5.7 mmol, 1.0 eq)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入三乙胺(2.9 g, 28.5 mmol, 3.9 mL, 5.0 eq)，25 °C 搅拌 6 小时。减压蒸馏去除溶剂后经反相 HPLC(column: Xtimate C18 150\*40mm\*10um; mobile phase: [water(FA)-ACN]; B%: 25%-60%,10min)制备得到 2-[[4-[(3R, 4R)-1-(2-氰基乙酰基)-4-甲基-3-哌啶基]-甲基氨基]吡咯[2,3-d]嘧啶-7-羧基]-甲基氨基]乙基 3,3-二氟环丁酯(2.1 g, 3.9 mmol, 68% yield, 98% purity)，白色固体。LC-MS: (M+H)<sup>+</sup>, 532.3. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ (ppm) 8.26-8.16 (m, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.82 (br s, 1H), 4.86 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.22-3.96 (m, 3H), 3.86-3.62 (m, 3H), 3.50-3.41 (m, 3H), 3.34 (br s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.97-2.51 (m, 5H), 2.42-2.34 (m, 1H), 1.96-1.68 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H)。

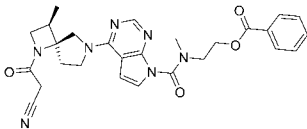
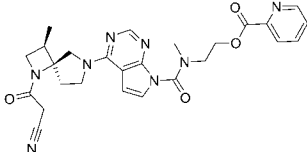
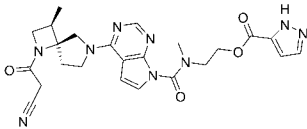
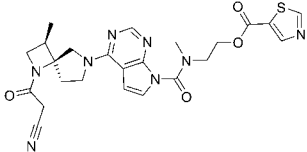
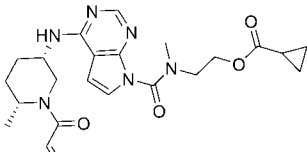
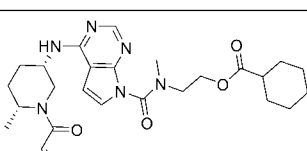
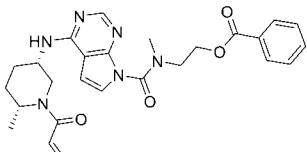
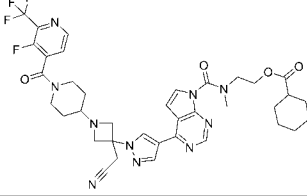
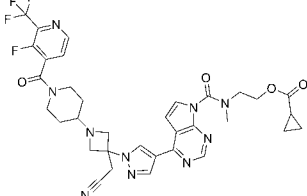
利用适当的反应物，按照本发明化合物的合成方法，参照化合物 A1 的操作步骤类似地合成下表中的其他化合物，并对这些化合物进行了表征。

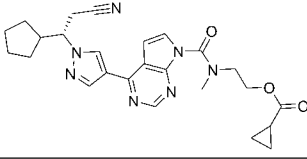
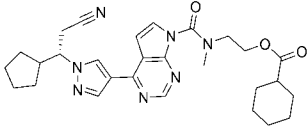
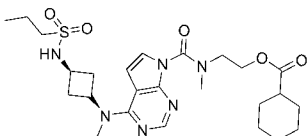
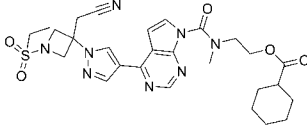
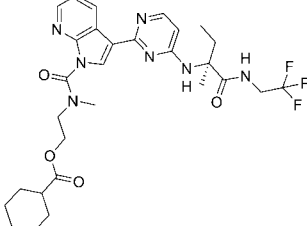
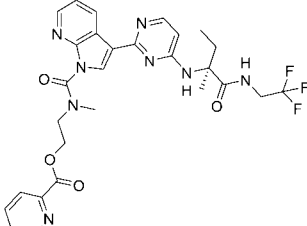
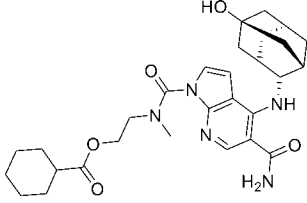
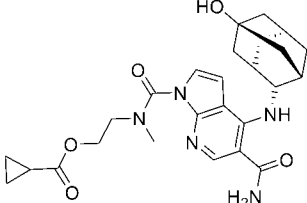


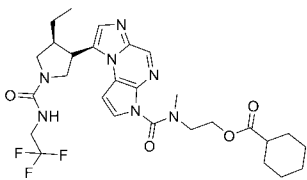
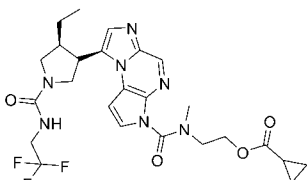
编号	结构	性状	Ms (M+H <sup>+</sup> )
A2		白色固体	560.0
A3		白色固体	510.3
A4		黄色固体	496.3
A5		黄色固体	510.3
A6		白色固体	510.9
A7		白色固体	512.2
A8		黄色固体	512.5
A9		黄色固体	512.3

编号	结构	性状	Ms (M+H <sup>+</sup> )
A10		黄色油状	512.4
A11		黄色固体	498.5
A12		黄色固体	526.1
A13		黄色固体	456.4
A14		黄色固体	519.2
A15		黄色固体	519.3
A16		黄色固体	524.5
A17		黄色固体	539.2

编号	结构	性状	Ms (M+H <sup>+</sup> )
A18		白色固体	531.3
A19		白色固体	484.3
A20		白色固体	470.2
A21		白色固体	484.3
A22		绿色固体	498.3
A23		绿色固体	498.2
A24		白色固体	442.3
A27		白色固体	480.2
A28		白色固体	521.1

编号	结构	性状	Ms (M+H <sup>+</sup> )
A29		白色固体	518.0
A30		白色固体	519.0
A31		白色固体	506.4
A32		黄色固体	523.3
A33		黄色固体	455.3
A34		黄色固体	497.2
A35		白色固体	491.2
A36		白色固体	765.5
A37		白色固体	723.3

编号	结构	性状	Ms (M+H <sup>+</sup> )
A38		黄色固体	475.1
A39		黄色固体	518.4
A40		黄色固体	535.2
A41		黄色固体	583.3
A42		黄色固体	604.2
A43		黄色固体	599.3
A44		黄色固体	538.2
A45		黄色固体	496.1

编号	结构	性状	Ms (M+H <sup>+</sup> )
A46		黄色固体	592.2
A47		黄色固体	550.3

此外，还测定了上述化合物的溶解度及 log D 数据。简要地，测定方法如下：

#### 热力学溶解度检测

称量不少于 2 毫克的样品粉末于 Whatman miniuniprep 的小瓶中。如果要求测试在多个缓冲溶液中测试样品热力学溶解度，则每个测试都需要一个单独的小瓶；分别添加 450  $\mu\text{L}$  缓冲液到每个 Whatman miniuniprep 小瓶中；加入缓冲液后，将 Whatman miniuniprep 带过滤的活塞盖装上并压至液面上方，使在震荡过程中过滤网与缓冲溶液液接触；涡旋摇动溶解度样品 1 分钟。并记录溶液现象；以 600 转每分钟的速度室温（约 25 $^{\circ}\text{C}$ ）震荡 24 小时；按压 Whatman Miniunipreps 过滤瓶盖至底部，获得样品溶解度溶液的滤液，所有样品小瓶都应进行过滤前后不溶物质及其渗漏现象；缓冲液稀释 100 倍得到样品稀释液。

从低浓度到高浓度注入 3 个紫外标准液至 HPLC 中，然后注入待测化合物的稀释液和上清，待测样品一式两份；对紫外色谱峰进行积分。模拟标准曲线并计算样品的热力学溶解度。

检测热力学溶解度时，用 pH=6.5 的 PBS 缓冲液，肉豆蔻酸异丙酯中的热力学稳定性用肉豆蔻酸异丙酯做溶媒。

#### LogD 检测

将待测化合物（DMSO 储备液 10mM，2  $\mu\text{L}$ /孔）和 QC（DMSO 的 10mM，2  $\mu\text{L}$ /孔）各两份从存储管转移至 96 孔 cluster tube 管中。在每个孔中加入缓冲液饱和的正辛醇（149  $\mu\text{L}$ /孔）和正辛醇饱和的磷酸缓冲液（149  $\mu\text{L}$ /孔）；将 cluster tube 管涡旋混合 1 分钟，采用摇板机以 880 rpm/min 的转速震荡混合一小时，再用离心机以 4000 rpm/min 的转速离心 10 分钟。除掉盖垫，精密量取一定量正辛醇层样品（4  $\mu\text{L}$ /孔）至一含正辛醇内标稀释液（796  $\mu\text{L}$ /孔）的 96 孔板中，精密量取一定量的缓冲盐层样品（30  $\mu\text{L}$ /孔）至一含缓冲液内标稀释液溶液中（570  $\mu\text{L}$ /孔）的 96 孔板中；样品稀释倍数可以根据样品的性质不同相应调整。采用三重四极杆质谱仪进行样品分析。采用快速等度方法小柱子保留方法分析处理的样品溶液，

通过稀释倍数和内标进行浓度校正,校正后的峰面积之比用以计算的最终结果(LogD/LogP 值)。

测定的结果如下表所示:

编号	LogD7.4 (Oct/buff)	热力学溶解度 pH=6.5 (μg/mL)	在肉豆蔻酸异丙酯中的热力学溶解度 (μg/mL)
A1	1.45	644.96	877.79
A2	1.86	239.96	1016.96
A3	2.10	304.24	2336
A4	2.35	486.15	1250.18
A5	2.05	147.35	1200.12
A6	1.95	299.95	1526.04
A7	0.63	4390.1	374.94
A8	0.56	2943.6	208.18
A9	1.69	234.05	1375.42
A10	2.07	233.17	1831.44
A11	1.87	169.53	1591.97
A12	2.72	15.96	339.38
A18	0.23	>4844.81	54.66
A20	0.97	2433.39	778.62
A29	2.35	223.23	876.82
A30	0.94	1235.57	286.36

此外,还测定了上述化合物的血浆稳定性。简要地,所述测定方法包括如下步骤:

- 1) 实验前将冰冻的混合血浆在 37°C 下水浴解冻,然后在 4000 rpm 下离心 5 分钟除去血块;
- 2) 在 96 孔反应板里每孔加入 98μL 空白血浆;
- 3) 除了空白样品外,在每个孔中再加入 2μL 100μM 受试化合物工作液;
- 3) 将反应板于 37°C 下孵育,并开始计时。孵育时间分别为 0、10、30、60 和 120 分钟,每个时间点两个复孔;
- 4) 在相应时间点终止孵育,加入 400μL 含 200 ng/mL 甲苯磺丁脲和 200 ng/mL 拉贝洛尔 乙腈溶液沉淀蛋白;
- 5) 每块板振摇 20 分钟,然后在 4000rpm 下离心 20 分钟,取 50μL 上清液转移到另一块

96 孔板中，每个样品加 100 $\mu$ L 纯水稀释；

6) 采用 LC-MS/MS 法分析样品。

实验结果如下所示，从实验结果看，所选化合物在人血浆中均较容易代谢成目标化合物。

结果如下表所示：

化合物	时 刻 (min)	% 存留		T <sub>1/2</sub> (min)		%形成	
		小型猪	人	小型猪	人	小型猪	人
A13	0	100.0	100.0	>289.1	32.5	0.9	1.1
	10	85.3	77.1			1.0	4.2
	30	91.0	48.2			2.4	16.1
	60	91.0	28.1			4.9	35.2
	120	77.6	7.4			11.9	73.3
A16	0	100.0	100.0	2.8	2.2	23.0	25.6
	10	8.3	4.5			59.4	58.9
	30	0.1	0.0			83.7	56.7
	60	0.0	0.0			76.7	83.6
	120	0.0	0.0			86.0	84.5
A17	0	100.0	100.0	66.8	25.0	1.6	1.6
	10	<b>100.9</b>	<b>83.4</b>			2.6	4.1
	30	76.0	50.7			9.5	13.6
	60	52.2	20.4			23.7	30.0
	120	30.7	3.8			36.2	44.7
A19	0	100.0	100.0	24.3	2.6	3.6	18.7
	10	73.0	5.1			20.9	61.3
	30	46.2	<b>0.0</b>			42.7	69.9
	60	18.5	0.0			70.2	76.3
	120	3.3	0.0			77.6	95.7
A22	0	100.0	100.0	6.3	3.1	12.3	2.1
	10	25.5	4.5			57.5	48.7
	30	1.8	0.1			70.8	81.0



化合物	时 刻 (min)	% 存留		T <sub>1/2</sub> (min)		%形成	
		小型猪	人	小型猪	人	小型猪	人
	60	0.1	<b>0.1</b>			77.5	110.8
	120	<b>0.1</b>	<b>0.0</b>			98.7	118.3
<b>A23</b>	0	100.0	100.0	41.1	20.8	1.7	2.3
	10	75.1	60.2			11.1	12.2
	30	51.3	40.1			24.2	35.9
	60	39.2	18.5			42.2	72.4
	120	12.0	1.6			52.8	84.5
<b>A29</b>	0	100.0	100.0	46.4	16.4	0.4	0.4
	10	79.4	67.2			16.2	23.8
	30	66.8	32.2			42.7	49.4
	60	41.2	9.6			57.8	78.4
	120	16.1	0.6			80.9	107.6
<b>A15</b>	0	100.0	100.0	71.5	4.8	2.0	1.4
	10	88.3	20.6			5.9	38.4
	30	75.9	0.9			14.3	54.1
	60	57.6	0.0			26.6	61.7
	120	30.8	0.0			37.8	72.0
<b>A18</b>	0	100.0	100.0	9.1	1.9	1.1	0.6
	10	57.3	2.6			26.9	40.9
	30	13.5	0.0			50.1	48.7
	60	1.3	0.0			64.3	54.0
	120	0.0	0.0			64.9	66.7

在大鼠动物模型上验证本申请的化合物局部给药预防小分子 **EGFR** 抑制剂产生皮疹的实验

构建大鼠动物模型。通过每日灌胃的方式给予 6 周雌性 SD 大鼠小分子 **EGFR** 抑制剂,若干天后,大鼠的背部大面积出现皮疹(照片如图 1 所示)。出现皮疹的部位没有左右的差异,

两侧出现皮疹的程度相似。与在人体上类似，大鼠在口服小分子 EGFR 抑制剂之后面部、身上会产生皮疹。两者病因完全相同，而病症也非常相似。因此，大鼠是非常好的用于模拟 EGFR 抑制剂引起的皮疹动物模型。

SD 大鼠饲养适应一周（约 200 g）后，将大鼠分成每组 10 只。实验前一天将大鼠后背的毛发用电动剃发刀轻轻除去，然后进行灌胃给药试验。EGFR 抑制剂溶解在无菌水溶液中，用 PBS 缓冲溶液稀释，每次灌胃量不超过 2mL，给药剂量如表 1 所示。实验分为给药组和对照组。灌胃后，对给药组大鼠的背部（约 3cm\*3cm）涂抹本申请的化合物软膏（种类和浓度如表 1 所示）；对照组大鼠的背部（约 3cm\*3cm）涂抹空白基质软膏（约 0.5g）；涂药后用固定筒将大鼠固定约 4 小时，4 小时后放出大鼠，并用清水擦去涂药部位残留药物，放回鼠笼。EGFR 抑制剂的灌胃频率如表 1 所示，但本申请的化合物和空白基质软膏每天只涂药一次。每日重复灌胃和涂抹试验，直到对照组出现明显的皮疹，此时将给药组皮肤保持正常或明显轻于对照组皮疹的大鼠只数计算为有效抑制皮疹大鼠的只数。

表 1 列出了各种小分子 EGFR 抑制剂和本申请的化合物软膏的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=给药组皮疹轻于对照组的大鼠只数/给药组大鼠的总数量×100%）。

表 1：实施例 1-24 的实验条件和实验结果

实施例	抑制剂	抑制剂类别	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
1	Afatinib	第二代 EGFR 小分 子抑制剂	40 mg/kg	一天 1 次	A7 药 膏	0.1%	14	20%
						0.3%		50%
						1.0%		70%
						3.0%		75%
						5.0%		80%
						10.0%		60%
2	Gefitinib	第一代 EGFR 小分 子抑制剂	80 mg/kg	一天 2 次	A7 药 膏	0.3%	15	10%
						1.0%		50%
						3.0%		60%
						5.0%		60%

实施例	抑制剂	抑制剂类别	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
3	Dacomitinib	第二代 EGFR 小分子抑制剂	10 mg/kg	一天 1 次	A7 药膏	1.0%	12	40%
						5.0%		80%
4	Osimertinib	第三代 EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 2 次	A7 药膏	0.3%	10	20%
						5.0%		70%
5	EAI045	第四代 EGFR 小分子抑制剂	80 mg/kg	一天 1 次	A7 药膏	1.0%	11	30%
						10.0%		60%
6	Erlotinib	第一代 EGFR 小分子抑制剂	70 mg/kg	一天 1 次	A12 药膏	0.3%	14	20%
						3.0%		50%
7	Afatinib	第二代 EGFR 小分子抑制剂	40 mg/kg	一天 1 次	A12 药膏	1.0%	14	60%
						3.0%		75%
						5.0%		90%
8	Osimertinib	第三代 EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 2 次	A12 药膏	0.3%	10	50%
						5.0%		80%
9	EAI045	第四代 EGFR 小分子抑制剂	80 mg/kg	一天 1 次	A12 药膏	1.0%	11	60%
						10.0%		70%
10	Dacomitinib	第二代 EGFR 小分子抑制剂	10 mg/kg	一天 1 次	A14 药膏	1.0%	12	50%
						5.0%		65%
11	Osimertinib	第三代 EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 2 次	A14 药膏	0.3%	10	30%
						10.0%		80%
12	Zorifertin	EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 1 次	A14	3.0%	14	50%

实施例	抑制剂	抑制剂类别	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
	ib	子抑制剂			药膏			
13	BPI-7711	EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 1 次	A14 药膏	5.0%	12	70%
14	Erlotinib	第一代 EGFR 小分子抑制剂	70 mg/kg	一天 1 次	A16 药膏	0.3%	14	30%
						3.0%		50%
15	Afatinib	第二代 EGFR 小分子抑制剂	40 mg/kg	一天 1 次	A16 药膏	1.0%	14	60%
						5.0%		80%
						10.0%		100%
16	Zorifertin ib	EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 1 次	A16 药膏	1.0%	14	30%
17	BPI-7711	EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 1 次	A16 药膏	1.0%	12	50%
18	EAI045	第四代 EGFR 小分子抑制剂	80 mg/kg	一天 1 次	A18 药膏	0.3%	11	30%
						3.0%		70%
						5.0%		90%
19	Zorifertin ib	EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 1 次	A18 药膏	3.0%	12	60%
20	BPI-7711	EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 1 次	A18 药膏	3.0%	14	70%
21	Osimertin ib	第三代 EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 2 次	A39 药膏	0.1%	10	10%
						3.0%		30%
22	EAI045	第四代 EGFR 小分子抑制剂	80 mg/kg	一天 1 次	A39 药膏	1.0%	11	20%
						5.0%		65%
23	Zorifertin	EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 1 次	A39	5.0%	14	40%

实施例	抑制剂	抑制剂类别	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
	ib	子抑制剂			药膏			
24	BPI-7711	EGFR 小分子抑制剂	60 mg/kg	一天 1 次	A39 药膏	5.0%	12	90%

图 2 显示了表 1 中对照组、给药组中典型大鼠的左侧、背部和右侧的照片。图 3 显示了实验终点时给药组和对照组的皮疹等级。

从表 1 和图 2-3 的结果可以看出：本申请的化合物的药膏能够有效地预防小分子 EGFR 抑制剂引起的皮疹。

### 在大鼠动物模型上验证本申请的化合物的局部给药预防单抗类 EGFR 抑制剂产生皮疹的实验

SD 大鼠饲养适应一周（约 200g）后，将大鼠分成每组 10 只。实验前一天将大鼠的后背的毛发用电动剃发刀轻轻除去，然后进行给药试验。实验分为本申请的化合物组和对照组。将用生理盐水稀释后的 EGFR 单抗溶液每周尾静脉注射 2 次，注射速度及时间见表 2。注射给药后，本申请的化合物组每天对大鼠背部（约 3 cm\*3 cm）涂本申请的化合物软膏，对照组对大鼠背部（约 3 cm\*3 cm）涂空白基质软膏（约 0.5g），涂药后用固定筒将大鼠固定 4 小时，4 小时后放出大鼠并用清水擦去涂药部位残留药物，放鼠回笼。每周尾静脉注射 2 次单抗类 EGFR 抑制剂，本申请的化合物的和空白软膏每日涂抹一次，直到对照组出现明显的皮疹。统计涂药 10-14 天后，本申请的化合物组皮肤保持正常或明显轻于对照组皮疹的大鼠只数计算为有效抑制皮疹大鼠的只数。

表 2 列出了各种单抗类 EGFR 抑制剂和本申请的化合物软膏的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=本申请的化合物组皮疹轻于对照组的大鼠只数/本申请的化合物组大鼠的总数量×100%）。

表 2：实施例 25-34 的实验条件和实验结果

实施例	EGFR 抑制剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
25	Cetuximab	100mg/kg ， 15min，每次注 射速度为 1.3 ml/kg/min	每 周 尾 静 脉 注 射 2 次	A12 药 膏	0.3%	10	20%
					3.0%		70%

实施例	EGFR 抑制剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
					10.0%		85%
26	Panitumumab	10mg/kg	每周 尾静 脉注 射2次	A12 药 膏	1.0%	14	50%
					5.0%		60%
					10.0%		60%
27	Cetuximab	100mg/kg , 15min, 每次注 射速度为 1.3 ml/kg/min	每周 尾静 脉注 射2次	A16 药 膏	0.3%	10	10%
					3.0%		50%
					10.0%		70%
28	Panitumumab	10mg/kg	每周 尾静 脉注 射2次	A16 药 膏	1.0%	14	50%
					5.0%		80%
					10.0%		60%
29	Cetuximab	100mg/kg , 15min, 每次注 射速度为 1.3 ml/kg/min	每周 尾静 脉注 射2次	A22 药 膏	0.3%	10	20%
					5.0%		40%
30	Panitumumab	10mg/kg	每周 尾静 脉注 射2次	A22 药 膏	1.0%	14	30%
					10.0%		65%
31	Cetuximab	100mg/kg , 15min, 每次注 射速度为 1.3 ml/kg/min	每周 尾静 脉注 射2次	A27 药 膏	0.2%	10	20%
					3.0%		40%
32	Panitumumab	10mg/kg	每周	A27 药	1.0%	14	45%

实施例	EGFR 抑制剂	药量	频次	涂药	浓度 wt%	天数	控制率
			尾 静 脉 注 射 2 次	膏	5.0%		70%
33	Cetuximab	100mg/kg , 15min, 每次注 射速度为 1.3 ml/kg/min	每 周 尾 静 脉 注 射 2 次	A28 药 膏	0.2%	10	30%
					5.0%		70%
34	Panitumumab	10mg/kg	每 周 尾 静 脉 注 射 2 次	A28 药 膏	0.2%	14	45%
					5.0%		100%

图 4 显示了实验终点时本申请的化合物组和对照组(单抗类 EGFR 抑制剂)的皮疹等级。

从表 2 和图 4 的结果可以看出：本申请的化合物软膏能够有效的预防单抗类 EGFR 抑制剂引起的皮疹。

### 在大鼠动物模型上验证本申请的化合物的局部给药治疗小分子 EGFR 抑制剂产生皮疹的实验

SD 大鼠饲养适应一周(约 200g)后,将大鼠分成每组 10 只。实验前一天将大鼠的后背的毛发用电动剃发刀轻轻除去,然后进行灌胃给药试验。EGFR 抑制剂溶解在无菌水溶液中,用 PBS 缓冲溶液稀释,每次灌胃量不超过 2mL,给药剂量如表 3 所示。每天持续灌胃,直到大鼠出现皮疹的症状,此时开始进行治疗实验。实验分为本申请的化合物组和对照组。治疗实验过程中,持续每日灌胃 EGFR 抑制剂,灌胃后,本申请的化合物组对大鼠的背部(约 3cm\*3cm)涂抹本申请的化合物软膏,对照组大鼠的背部(约 3cm\*3cm)涂抹空白基质软膏;涂药后用固定筒将大鼠固定约 4 小时,4 小时后放出大鼠并用清水擦去涂药部位残留药物,放回鼠笼。EGFR 抑制剂的灌胃频率如表 3 所示,但本申请的化合物的和空白软膏每天只涂药一次。每日重复用 EGFR 抑制剂灌胃,将实验终点时本申请的化合物组皮肤恢复正常或明显轻于对照组皮疹的大鼠只数计算为有效治疗皮疹大鼠的只数。

表 3 列出了各种小分子 EGFR 抑制剂和本申请的化合物软膏的动物实验组合,以及相应的实验结果(其中,控制率栏的数值=本申请的化合物组皮疹轻于对照组的大鼠只数/本申请

的化合物组大鼠的总数量 $\times 100\%$ )。

表 3：实施例 35-58 的实验条件和实验结果

实施例	EGFR 抑制剂	抑制剂类别	药量	频次	给药建 模天数	涂药	浓度 wt%	控制率
35	Afatinib	第 二 代 EGFR 小分 子抑制剂	40mg/kg	一天 1 次	6	A31 药膏	0.1%	10%
							1.0%	60%
							3.0%	70%
							5.0%	90%
							10.0%	90%
36	Gefitinib	第 一 代 EGFR 小分 子抑制剂	80mg/kg	一天 2 次	10	A31 药膏	0.3%	20%
							3.0%	40%
							10.0%	90%
37	Osimertinib	第 三 代 EGFR 小分 子抑制剂	60mg/kg	一天 2 次	7	A31 药膏	0.5%	40%
							1.0%	60%
							5.0%	70%
38	EAI045	第 四 代 EGFR 小分 子抑制剂	80mg/kg	一天 1 次	8	A31 药膏	0.1%	20%
							5.0%	70%
							10.0%	90%
39	Afatinib	第 二 代 EGFR 小分 子抑制剂	40mg/kg	一天 1 次	6	A36 药膏	0.5%	20%
							5.0%	60%
40	Osimertinib	第 三 代 EGFR 小分 子抑制剂	60mg/kg	一天 2 次	7	A36 药膏	1.0%	30%
							10.0%	50%
41	EAI045	第 四 代 EGFR 小分 子抑制剂	80mg/kg	一天 1 次	8	A36 药膏	0.5%	20%
							5.0%	40%
42	Larotinib	第 四 代 EGFR 小分	20mg/kg	一天 1 次	6	A36 药膏	5.0%	60%



实施例	EGFR 抑制剂	抑制剂类别	药量	频次	给药建模天数	涂药	浓度 wt%	控制率
		子抑制剂						
43	BPI-7711	EGFR 小分子抑制剂	60mg/kg	一天1次	6	A36药膏	5.0%	30%
44	Dacomitinib	第二代EGFR小分子抑制剂	10mg/kg	一天1次	5	A28药膏	0.2%	30%
							2.0%	60%
							5.0%	80%
							10.0%	60%
45	Gefitinib	第一代EGFR小分子抑制剂	80mg/kg	一天2次	10	A28药膏	1.0%	30%
							5.0%	30%
46	Osimertinib	第三代EGFR小分子抑制剂	60mg/kg	一天2次	7	A28药膏	0.5%	20%
							5.0%	60%
47	EAI045	第四代EGFR小分子抑制剂	80mg/kg	一天1次	8	A28药膏	1.0%	40%
							10.0%	100%
48	Larotininib	第四代EGFR小分子抑制剂	20mg/kg	一天1次	6	A28药膏	3.0%	40%
49	BPI-7711	EGFR小分子抑制剂	60mg/kg	一天1次	6	A28药膏	3.0%	80%
50	Afatinib	第二代EGFR小分子抑制剂	40mg/kg	一天1次	6	A7药膏	0.1%	20%
							3.0%	60%
51	Osimertinib	第三代EGFR小分子抑制剂	60mg/kg	一天2次	7	A7药膏	3.0%	10%
							10.0%	70%

实施例	EGFR 抑制剂	抑制剂类别	药量	频次	给药建模天数	涂药	浓度 wt%	控制率
52	EAI045	第四代 EGFR 小分子抑制剂	80mg/kg	一天 1 次	8	A7 药膏	1.0%	50%
							5.0%	80%
53	Larotinib	第四代 EGFR 小分子抑制剂	20mg/kg	一天 1 次	6	A7 药膏	3.0%	6%
54	BPI-7711	EGFR 小分子抑制剂	60mg/kg	一天 1 次	6	A7 药膏	3.0%	70%
55	Osimertinib	第三代 EGFR 小分子抑制剂	60mg/kg	一天 2 次	7	A27 药膏	0.2%	40%
							4.0%	100%
56	EAI045	第四代 EGFR 小分子抑制剂	80mg/kg	一天 1 次	8	A27 药膏	1.0%	60%
							3.0%	80%
57	Osimertinib	第三代 EGFR 小分子抑制剂	60mg/kg	一天 2 次	7	A33 药膏	3.0%	30%
							10.0%	70%
58	EAI045	第四代 EGFR 小分子抑制剂	80mg/kg	一天 1 次	8	A33 药膏	1.0%	30%
							5.0%	60%

图 5 显示了表 3 中对照组、本申请的化合物组中典型大鼠的左侧、背部和右侧的照片。

图 6 显示了实验终点时本申请的化合物组和对照组的皮疹等级。

从表 3 和图 6 中的结果可以看出：本申请的化合物的药膏能够有效的治疗小分子 EGFR 抑制剂引起的皮疹。

**在大鼠动物模型上验证本申请的化合物的局部给药治疗单抗类 EGFR 抑制剂产生皮疹的实验**

SD 大鼠饲养适应一周（约 200g）后，将大鼠分成每组 10 只。实验前一天将大鼠的后背

的毛发用电动剃发刀轻轻除去，然后进行给药试验。生理盐水稀释后的 EGFR 单抗溶液每周尾静脉注射 2 次，注射速度及时间见表 4；连续给药 1-2 周至大鼠出现皮疹，此时开始进行治疗实验。实验分为本申请的化合物组和对照组。治疗实验过程中，持续注射单抗 EGFR 抑制剂一周 2 次，每日对本申请的化合物组大鼠的背部(约 3cm\*3cm)涂抹本申请的化合物软膏，对照组大鼠的背部(约 3cm\*3cm)涂抹空白基质软膏；涂药后用固定筒将大鼠固定约 4 小时，4 小时后放出大鼠并用清水擦去涂药部位残留药物，放回鼠笼。统计涂药 10 天后，本申请的化合物组皮肤保持正常或明显轻于对照组皮疹的大鼠只数计算为有效抑制皮疹大鼠的只数。

表 4 列出了单抗类 EGFR 抑制剂和本申请的化合物软膏的动物实验组合，以及相应的实验结果（其中，控制率栏的数值=本申请的化合物组皮疹轻于对照组的大鼠只数/本申请的化合物组大鼠的总数量×100%）。

表 4：实施例 59-68 的实验条件和实验结果

实施例	EGFR 抑制剂	药量	频次	建模天数	涂药	浓度 wt%	涂药天数	控制率
59	Cetuximab	100 mg/kg, 每次注射速度为 1.3 ml/kg/min	每周尾静脉注射 2 次	10(3-4 次)	A33 药膏	0.1%	10	20%
						1.0%		50%
						5.0%		80%
						10.0%		100%
60	Panitumumab	6mg/kg, 90 min	每周尾静脉注射 2 次	14(4 次)	A33 药膏	0.1%	8	30%
						1.0%		70%
						5.0%		70%
						10.0%		100%
61	Cetuximab	100 mg/kg, 每次注射速度	每周尾静脉注射 2 次	10(3-4 次)	A39 药膏	0.1%	10	20%
						1.0%		40%

实施例	EGFR 抑制剂	药量	频次	建模 天数	涂药	浓度 wt%	涂药天数	控制率
		度为 1.3 ml/kg/min				5.0%		80%
						10.0%		100%
62	Panitumumab	6mg/kg,90 min	每周尾 静脉注 射 2 次	14 (4 次)	A39 药膏	0.1%	8	20%
						1.0%		30%
						5.0%		60%
						10.0%		70%
63	Cetuximab	102 mg/kg, 每 次注射速 度为 1.3 ml/kg/min	每周尾 静脉注 射 2 次	10(3- 4 次)	A28 药膏	0.3%	10	40%
						5.0%		70%
64	Panitumumab	6mg/kg,90 min	每周尾 静脉注 射 2 次	14 (4 次)	A28 药膏	2.0%	8	60%
						10.0%		100%
65	Cetuximab	102 mg/kg, 每 次注射速 度为 1.3 ml/kg/min	每周尾 静脉注 射 2 次	10(3- 4 次)	A27 药膏	1.0%	10	30%
						5.0%		80%
66	Panitumumab	6mg/kg,90 min	每周尾 静脉注 射 2 次	14 (4 次)	A27 药膏	0.1%	8	60%
						3.0%		90%
67	Cetuximab	102 mg/kg, 每 次注射速	每周尾 静脉注 射 2 次	10(3- 4 次)	A14 药膏	1.0%	10	20%
						5.0%		60%

实施例	EGFR 抑制剂	药量	频次	建模 天数	涂药	浓度 wt%	涂药天数	控制率
		度为 1.3 ml/kg/min						
68	Panitumumab	6mg/kg,90 min	每周尾 静脉注 射 2 次	14 (4 次)	A14 药膏	0.1%	8	40%
						3.0%		70%

图 7 显示了实验终点时本申请的化合物的组和对照组（单抗类 EGFR 抑制剂）的皮疹等级。

从表 4 和图 7 结果可以看出：本申请的化合物的药膏能够有效的治疗单抗类 EGFR 抑制剂引起的皮疹。

#### 本申请的化合物的局部给药在小鼠皮肤接触性迟发型超敏反应应答试验中的治疗效果

鼠皮肤接触性迟发型超敏反应（DTH）应答被认为是临床接触性皮炎及其他 T-淋巴细胞介导的皮肤免疫疾病的有效模型，如特应性皮炎、银屑病等。鼠 DTH 与这些皮肤免疫疾病有多种共同特征，包括免疫浸润、伴有炎性细胞因子的增加和角化细胞的过度增值。

在 0 天和第 1 天，通过在小鼠剃毛的背部局部给予抗原 2,4,二硝基-氟代苯（DNFB）使 Balb/c 小鼠致敏。在第 5 天，使用工程测微计测量耳朵的厚度。记录该测量并用作基线。然后通过局部给予动物的两只耳朵总共 20  $\mu$ L DNFB（10  $\mu$ L 给予内耳廓和 10  $\mu$ L 给予外耳廓）进行攻击，浓度为 0.2%。攻击后 24-72 小时，再次测量耳朵。在整个过敏期和攻击期（-1 天至第 7 天）或攻击前或整个攻击期（通常为第 4 天至第 7 天）局部施于动物耳朵本申请的化合物的软膏进行治疗。治疗效果通过与空白软膏的情况比较，耳朵肿胀的减少来表示。化合物引起 20%或以上的减少被认为是有效的。

表 5 列出了本申请的化合物的治疗小鼠皮肤接触性迟发型超敏反应实验结果。

实施例序号	本申请的化合物药膏	浓度 wt%	耳肿胀减少率
69	A7 药膏	0.05%	18%
		0.1%	22%
		1.0%	27%
		5.0%	35%
		10.0%	42%
70	A16 药膏	0.1%	25%
		1.0%	35%

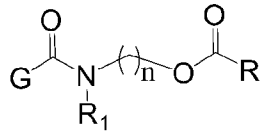
实施例序号	本申请的化合物药膏	浓度 wt%	耳肿胀减少率
		5.0%	39%
		10.0%	42%
71	A18 药膏	0.1%	23%
		1.0%	29%
		5.0%	37%
		10.0%	45%
72	A31 药膏	1.0%	16%
		5.0%	28%
73	A36 药膏	1.0%	29%
		5.0%	34%
74	A33 药膏	1.0%	22%
		5.0%	32%

从表 5 结果可以看出：本申请的化合物的药膏能够有效的治疗小鼠皮肤接触性迟发型超敏反应。

取小鼠耳组织进行福尔马林固定和石蜡埋置制备耳切片，通过免疫组化分析显示，本申请的化合物的药膏可减少组织中浸润细胞的数量。

## 权利要求书

1. 式 (I) 的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，



(I)，其中：

G 为 JAK 抑制剂，

R<sub>1</sub> 和 R 各自独立地选自：氢、氘、氚、任选被取代的烷基、任选被取代的氘代烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的烷氧基、任选被取代的卤代烷氧基、卤素和任选被取代的环基；且

n 为 1, 2, 3, 4 或 5。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中所述 R<sub>1</sub> 和 R 各自独立地选自：-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>ORa、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>SRa、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>C(O)Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>C(O)ORa、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>S(O)<sub>m1</sub>Ra、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>NRaRb、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>C(O)NRaRb、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>NRaC(O)Rb 和 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n1</sub>NRaS(O)<sub>m1</sub>Rb；其中：

所述 Ra 和 Rb 可以相同或不同，且各自独立地选自氢、氘、氚、烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基，其中所述的烷基、氘代烷基、卤代烷基、烷氧基、羟烷基、卤代烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选进一步被选自下组的一种或多种基团取代：氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

或者，所述 Ra 和 Rb 连接形成环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选被选自下组的一种或多种基团取代：氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基；

n<sub>1</sub> 为 0,1,2,3,4 或 5；且

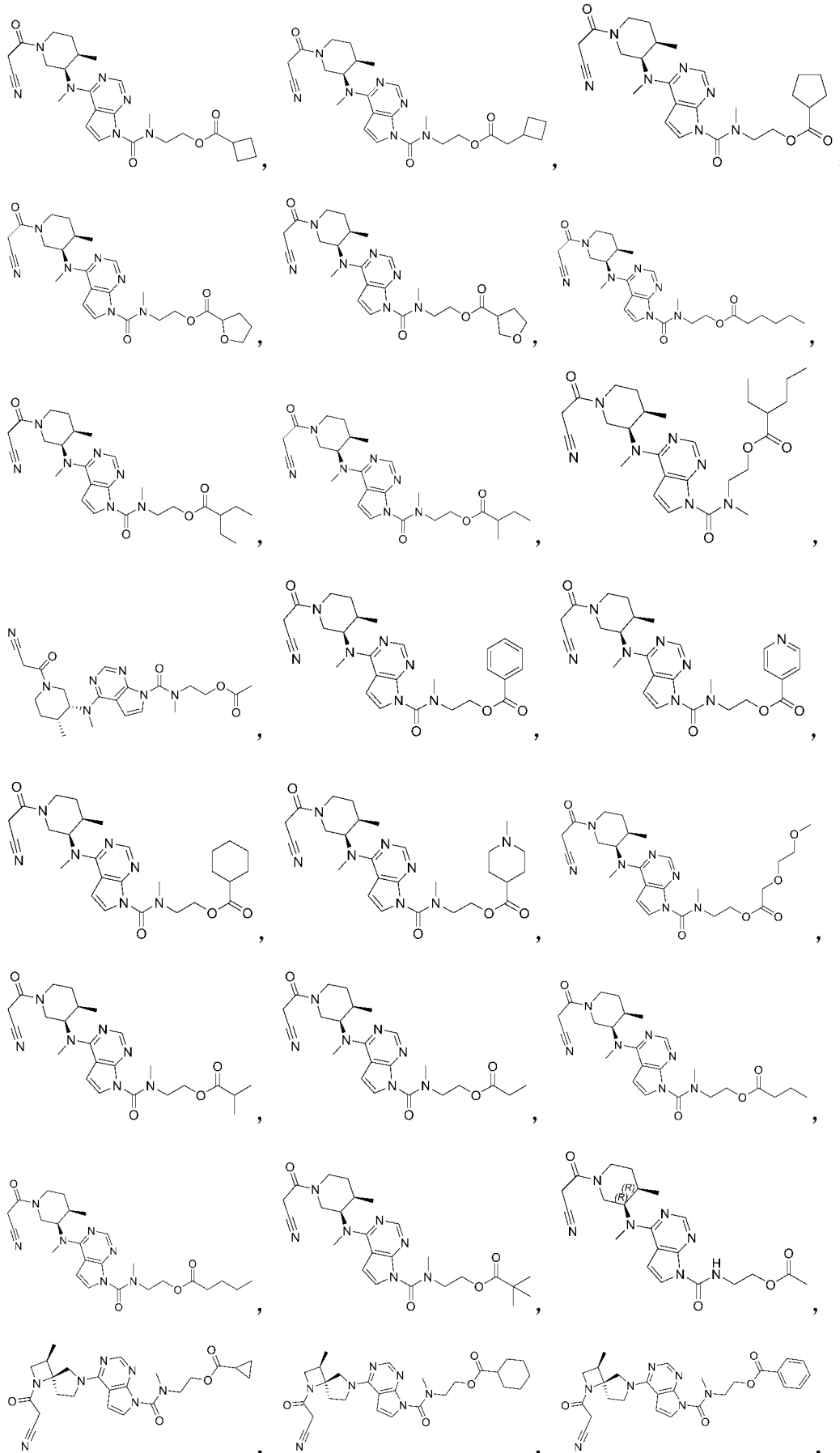
m<sub>1</sub> 为 0, 1 或 2。

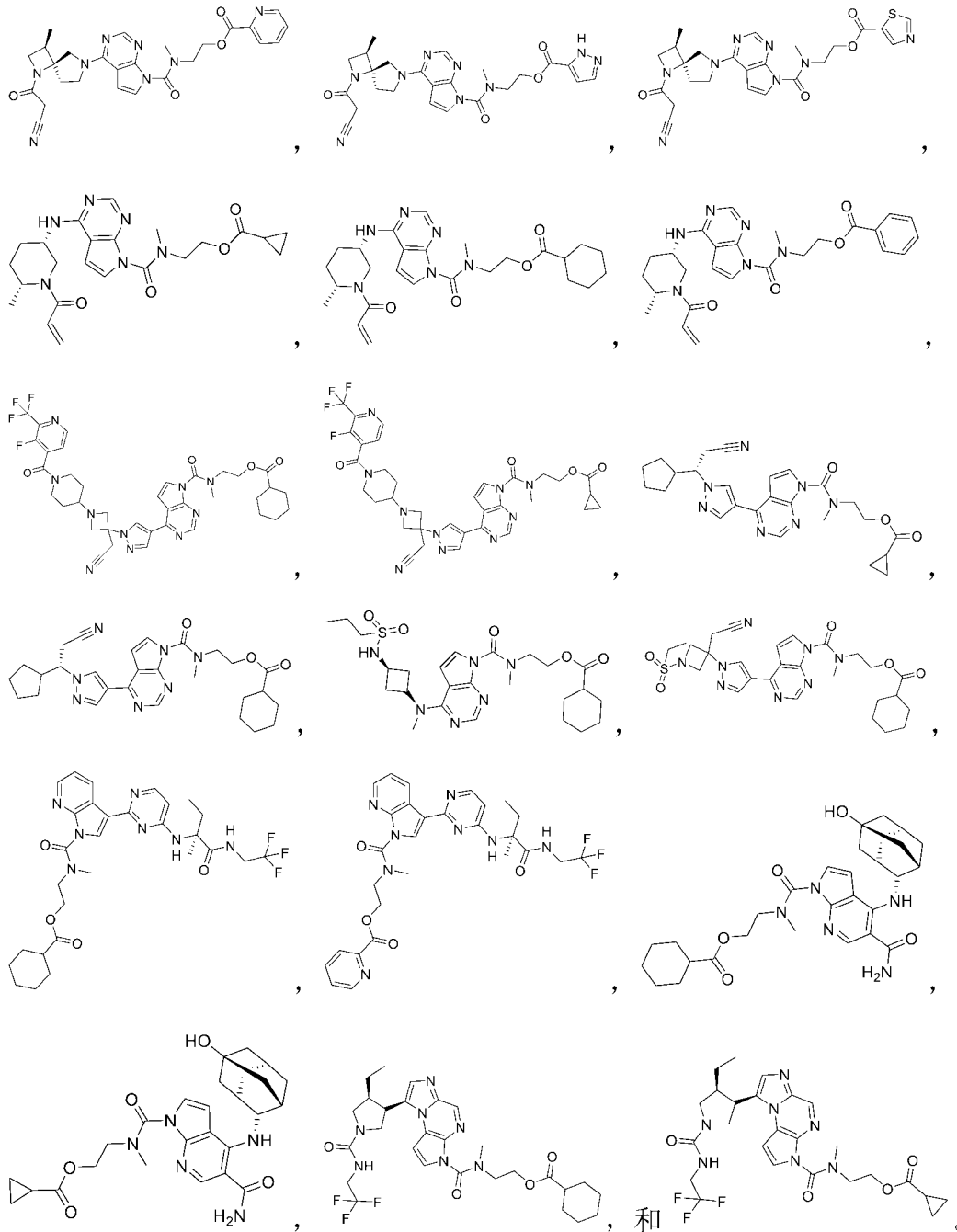
3. 根据权利要求 1-2 中任一项所述的化合物，其中所述环基选自：环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环基、芳基和杂芳基，且所述环烷基、杂环基、氧代杂环基、硫代杂环

- 基、芳基和杂芳基任选被选自下组的一种或多种基团取代：氢、氘、取代或未取代的烷基、卤素、羟基、取代或未取代的氨基、氧代基、硝基、氰基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的羟烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，其中所述  $R_1$  为氢，任选被取代的烷基或任选被取代的氘代烷基。
  5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，其中所述  $R_1$  为氢，任选被取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基或任选被取代的  $C_1$ - $C_6$  氘代烷基。
  6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，其中所述  $R_1$  为氢，任选被取代的甲基或任选被取代的氘代甲基。
  7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，其中所述  $R$  选自：任选被取代的烷基，任选被取代的氘代烷基，任选被取代的环烷基，任选被取代的杂环烷基，任选被取代的芳基和任选被取代的杂芳基。
  8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，其中所述  $R$  选自：任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  烷基，任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  氘代烷基，任选被取代的  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基，任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基，任选被取代的  $C_6$ - $C_{20}$  芳基和任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  杂芳基。
  9. 根据权利要求 1-8 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，其中所述  $n$  为 2。
  10. 根据权利要求 1-9 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，其中：  
所述  $R_1$  为氢，任选被取代的甲基或任选被取代的氘代甲基，  
所述  $n$  为 2，且  
所述  $R$  为任选被取代的  $C_3$ - $C_{20}$  环烷基或任选被取代的  $C_1$ - $C_{20}$  杂环烷基。
  11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体，其中所述  $G$  为选自下组的 JAK 抑制









14. 制备权利要求 1-13 中任一项所述化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体的方法。
15. 组合物，其包含权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体。
16. 根据权利要求 15 所述的组合物，其为药物组合物，且包含药学上可接受的载体。
17. 根据权利要求 15-16 中任一项所述的组合物，其中所述化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体的浓度为约 0.001%w/w 至约 40%w/w。

18. 根据权利要求 15-17 中任一项所述的组合物，其为适用于局部施用的制剂。
19. 根据权利要求 15-18 中任一项所述的组合物，其为软膏剂。
20. 权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者权利要求 15-19 中任一项所述的组合物，其用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。
21. 权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者权利要求 15-19 中任一项所述的组合物用于制备药物的用途，所述药物用于预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症。
22. 权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者权利要求 15-19 中任一项所述的组合物用于制备 JAK 抑制剂的用途。
23. 一种预防，缓解和/或治疗受试者中与施用抗肿瘤剂相关的疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的受试者施用权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者权利要求 15-19 中任一项所述的组合物。
24. 一种在有需要的受试者中预防、治疗和/或缓解 JAK 介导的疾病或病症的方法，所述方法包括：向所述受试者施用有效量的权利要求 1-13 中任一项所述的化合物，其可药用盐、生物活性代谢物、溶剂化物、水合物、前药、外消旋体、对映体或立体异构体；或者权利要求 15-19 中任一项所述的组合物。
25. 根据权利要求 24 所述的方法，所述方法还包括施用另外的治疗剂。
26. 根据权利要求 24-25 中任一项所述的方法，其中所述 JAK 介导的疾病或病症选自：自身免疫紊乱或自身免疫应答、免疫应答的广泛激活、细菌感染、病毒感染、炎症、慢性和/或急性炎性紊乱或病况、和/或自身炎性紊乱、纤维化紊乱、代谢紊乱、赘生物、或者心血管紊乱或脑血管紊乱、皮肤紊乱、瘙痒、毛发缺损紊乱、癌症或恶性肿瘤、自身免疫性结缔组织病和自身免疫病况；斯蒂尔病、成年起病型斯蒂尔病、Th17 相关性炎症、多软骨炎(例如，复发性多软骨炎)；肌炎、多肌炎、自身免疫性肌炎、皮肌炎、幼年型皮肌炎；重症肌无力；关节炎(例如，类风湿性关节炎、幼年型类风湿性关节炎、全身起病型幼年类风湿性关节炎、骨关节炎、感染性关节炎、炎症性关节炎、炎症肠病相关性关节炎、特发性关节炎、幼年型特发性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、银屑病性关节炎

炎)、脊椎炎/脊椎关节炎/脊椎关节病(强硬性脊椎炎)、痛风、硬皮病(全身性硬皮病、幼年型硬皮病)、赖特综合征/反应性关节炎、莱姆病、狼疮/系统性红斑狼疮(SLE)(红斑狼疮、儿童系统性红斑狼疮、皮肤狼疮(亚急性皮肤狼疮、慢性皮肤狼疮/盘状狼疮、冻疮样红斑狼疮))、风湿性多肌痛、起止点炎、混合型结缔组织病、起止点病、心脏炎、心肌炎、血管生成紊乱、骨髓增生异常综合征、动脉粥样硬化、再狭窄(动脉粥样硬化性冠状动脉再狭窄)、急性冠状动脉综合征、心肌梗死、心脏移植物血管病变、移植性动脉病;血管炎(大血管血管炎、小血管血管炎、巨细胞动脉炎、结节性多动脉炎、血管炎综合征,所述血管炎综合征包含大动脉炎、韦格纳肉芽肿、白塞病)、干扰素基因刺激蛋白(STING)相关的婴儿期起病型血管病变(SAVI);胃肠道紊乱、小肠结肠炎、结肠炎、炎症性肠病(溃疡性结肠炎、克罗恩病)、肠易激综合征、肠炎综合征/痉挛性结肠、乳糜泻;急性胰腺炎和慢性胰腺炎;原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、黄疸、肝硬化(例如,原发性胆汁性肝硬化、或归因于脂肪性肝病(例如,酒精性脂肪变性和非酒精性脂肪变性)的肝硬化);食管炎、胃炎、胃溃疡和十二指肠溃疡、腹膜炎;肾病、免疫介导的肾小球性肾病、自身免疫性肾病、膜性肾小球病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾脏疾病/糖尿病性肾病、肾纤维化、肾缺血/再灌注损伤、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、肾病是免疫介导的肾病、自身免疫性肾病、慢性进行性肾病、糖尿病性肾病、肾纤维化、缺血性/再灌注损伤相关性肾病、HIV相关性肾病、输尿管梗阻性肾病、肾小球肾炎、慢性肾脏疾病(例如,糖尿病性肾病)、高血压诱导的肾病、肾小球硬化症、蛋白尿、肾病综合征、多囊性肾脏疾病、常染色体显性多囊性肾脏疾病、糖尿病性肾脏疾病、狼疮性肾炎;间质性膀胱炎;牙周炎、龈炎;肺部炎症、鼻窦炎、肺炎、支气管炎、哮喘、支气管哮喘、变应性哮喘、非变应性哮喘、变应性支气管肺真菌病、阿斯匹林诱导的哮喘、成年起病型哮喘、固定气流阻塞型哮喘、运动诱导的哮喘、咳嗽变异性哮喘、工作相关性哮喘、夜间哮喘、哮喘并发肥胖症、嗜酸性粒细胞性哮喘、激素抵抗型哮喘/重度哮喘、外源性哮喘、内源性哮喘/隐源性哮喘、丘-施综合征、细支气管炎、闭塞性细支气管炎、慢性阻塞性肺病(COPD)、间质性肺疾病(肺纤维化、特发性肺纤维化)、急性肺损伤、肺纤维化(例如,特发性肺纤维化或囊性纤维化)、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征、急性肺损伤、药物诱导的肺损伤;梅尼埃病;眼部紊乱,所述眼部紊乱包含(例如)眼部炎症、葡萄膜炎、干眼/干燥性角膜结膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎、角膜炎/角膜病、脉络膜炎、视网膜血管炎、视神经炎、视网膜病变(糖尿病性视网膜病变、免疫

介导的视网膜病变、黄斑变性、湿性黄斑变性、干性(老年性)黄斑变性); 肥大细胞增生病、缺铁性贫血、尿毒症、嗜酸细胞增多综合征(HES)、系统性肥大细胞病(SMCD)、骨髓增生异常综合征、特发性血小板减少性紫癜; 骨吸收疾病; 神经退行性紊乱、神经紊乱/神经肌肉紊乱(例如), 多发性硬化、帕金森病、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化(ALS) (家族性 ALS、散发性 ALS)、阿尔茨海默病、重症肌无力、兰-伊肌无力综合征(LEMS)、格林-巴利综合征、脑膜炎、脑炎、创伤性脑损伤; 神经系统损害、寄生虫妄想症、神经元过程和感觉知觉的调节异常、中风/神经元缺血、脊髓损伤、外周神经病变、触幻觉、脊髓损伤、精神疾病; 感觉异常性疼痛(急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、或纤维肌痛)、神经刺激、外周神经病变; 瘙痒/痒病(特应性瘙痒、干燥性瘙痒、与银屑病相关的瘙痒/银屑病性痒病/银屑病相关性痒病)、急性瘙痒、慢性瘙痒、特发性瘙痒、慢性特发性痒病、胆汁性痒病、肝胆相关性痒病、肾相关性痒病/肾痒病、尿毒症性痒病、胆汁郁积、妊娠期肝内胆汁郁积、慢性单纯性苔藓相关性瘙痒、淋巴瘤相关性痒病、白血病相关性痒病、结节性痒疹、特应性皮炎相关性痒病、特应性痒病/特应性瘙痒、大疱性痒病、肱桡肌瘙痒、神经原性痒病、神经性痒病、感觉异常性背痛、HIV 相关性瘙痒性丘疹、精神性痒病、游泳者痒病、瘙痒或尿毒症性痒病、荨麻疹性痒病; 皮肤病(例如), 皮肤病药物反应/药疹、干燥病/皮肤干燥、皮疹、皮肤致敏、皮肤刺激、晒斑、修面、体虱、头虱/虱病、阴虱、皮肤幼虫移行症、疥疮、寄生虫感染、昆虫感染、荨麻疹/荨麻疹、丘疹性荨麻疹、昆虫咬伤、昆虫刺伤、头皮屑、皮肤上的异物或装置、真菌感染、疱疹、水痘/水痘、嗜酸性毛囊炎、妊娠皮肤病/妊娠瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块病(PUPP)、炎性皮肤病、嗜中性皮肤病、组织细胞样嗜中性皮肤病、肠旁路综合征皮肤病、银屑病/寻常型银屑病、扁平苔藓、硬化性萎缩性苔藓、痤疮(寻常型痤疮、粉刺型痤疮、炎性痤疮、结节囊肿性痤疮、瘢痕性痤疮、颈项部疤痕疙瘩性痤疮)、特应症(变应性接触性致敏、变应性皮炎)、皮炎(特应性皮炎/湿疹、接触性皮炎、光照性皮炎、脂溢性皮炎、瘀滞性皮炎)、急性发热性嗜中性皮肤病(斯威特综合征)、慢性非典型中性粒细胞与脂肪代谢障碍性皮肤病和高温综合征(CANDLE 综合征)、化脓性汗腺炎、荨麻疹、坏疽性脓皮病、脱发(眉毛脱落、鼻内毛发脱落、瘢痕性脱发(例如, 疤痕性脱发、中央离心性疤痕性脱发、毛发扁平苔藓、前额纤维化性脱发、脱发性毛囊炎)、非瘢痕性脱发(斑秃(AA) (斑块型 AA、全秃(AT)、普秃(AU)、蛇形斑秃、马蹄形斑秃))、雄激素源性/雄激素性脱发(AGA)/男性及女性型 AGA)、静止期脱发、头癣、稀毛症(单纯性遗传性稀毛症)、毛发扁平苔藓(前额纤维化性脱发)、点状掌跖角皮病、持久隆起性红斑(EED)、嗜

中性外分泌性汗腺炎、栅栏状嗜中性肉芽肿性皮炎、嗜中性荨麻疹皮肤病、白癜风，所述白癜风包含节段型白癜风(单节段型白癜风、双节段型白癜风、多节段型白癜风)、非节段型白癜风(肢端型白癜风、面部型白癜风、或肢端面部型白癜风、面部中央型白癜风、粘膜型白癜风、碎纸样白癜风、三色白癜风、边缘性炎性白癜风、四色白癜风、蓝色白癜风、凯布内现象、寻常型白癜风、泛发型白癜风、普发型白癜风)、混合型白癜风/非节段型白癜风伴发节段型白癜风、局限型白癜风、孤立性粘膜型白癜风、或者伴有或不伴有白发(身体毛发受累)的白癜风；大疱性疾病、免疫性大疱性疾病(大疱性类天疱疮、疤痕性类天疱疮、寻常型天疱疮、线性 IgA 疾病)、妊娠性类天疱疮、着色性干皮病；纤维化和瘢痕形成的紊乱：纤维瘤、肝纤维化、肺纤维化、特发性肺纤维化、诸如硬皮病、纤维化增加、疤痕疙瘩、术后瘢痕的低度瘢痕形成；伤口愈合、手术瘢痕形成、辐射诱导的纤维化(例如，头颈部、胃肠道或肺部)、中枢神经系统瘢痕形成、消化道或胃肠道纤维化、肾纤维化、肝脏纤维化或胆管纤维化、肝纤维化(例如，非酒精性脂肪性肝炎、丙型肝炎、或肝细胞癌)、心脏纤维化(例如，心内膜心肌纤维化或心房纤维化)、眼部瘢痕形成、纤维硬化、瘢痕生长、伤口或痂愈合、疤痕疙瘩、纵隔纤维化、骨髓纤维化、腹膜后纤维化/奥蒙德病、进行性大块纤维化、肾源性系统性纤维化；斯耶格伦综合征、结节病、家族性地中海热、冷吡啉相关周期性综合征(默-韦综合征、家族性寒冷性自身炎性综合征/家族性寒冷性荨麻疹/TNF 受体相关周期性综合征、新生儿起病多系统炎性疾病)、氧过多诱导的炎症、再灌注损伤、术后创伤、组织损伤、高温综合征；糖尿病(I 型糖尿病、II 型糖尿病)/糖尿病、桥本甲状腺炎、格雷夫斯病、艾迪生病、卡斯尔门病、甲状旁腺功能亢进、绝经期、肥胖症、类固醇耐药性、葡萄糖耐受不良、代谢综合征、甲状腺疾病、垂体炎；系统性免疫衰老；自身免疫性萎缩性胃炎、恶性贫血的自身免疫性萎缩性胃炎、自身免疫性脑脊髓炎、自身免疫性睾丸炎、古德帕斯彻病、斯耶格伦综合征、自身免疫性血小板减少、交感性眼炎；自身免疫性疾病的继发血液学表现(例如，贫血)、自身免疫性溶血综合征(自身免疫性溶血性贫血)、自身免疫性肝炎和炎性肝炎、自身免疫性卵巢衰竭、自身免疫性血小板减少、硅酮植入相关的自身免疫性疾病、药物诱导的自身免疫、HIV 相关的自身免疫性综合征、金属诱导的自身免疫、自身免疫性聋、自身免疫性甲状腺紊乱；过敏反应和变态反应，所述过敏反应和变态反应包含超敏反应，如 I 型超敏反应(例如，包含过敏症)、II 型超敏反应(例如，古德帕斯彻病、自身免疫性溶血性贫血)、III 型超敏反应疾病(例如，阿图斯反应、血清病)和 IV 型超敏反应(例如，接触性皮炎、同种异体移植排斥)；急性感染和慢性感染、脓毒症

综合征(脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征)；急性感染和慢性感染、脓毒症综合征(脓毒症、脓毒性休克、内毒素性休克、外毒素诱导的中毒性休克、革兰氏阴性脓毒症、革兰氏阳性脓毒症、真菌性脓毒症、中毒性休克综合征)；排斥反应：移植物抗宿主反应/移植物抗宿主病、同种异体移植排斥(例如，急性同种异体移植排斥或慢性同种异体移植排斥)、早期移植排斥；恶性肿瘤、癌症、淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、实体瘤、畸胎瘤、转移性紊乱和骨紊乱、内部癌症、骨癌、口腔癌/咽癌、食管癌、喉癌、胃癌、肠癌、结肠癌、直肠癌、肺癌(例如，非小细胞肺癌或小细胞肺癌)、肝癌(肝脏癌)、胰腺癌、神经癌、脑癌(例如，神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、神经母细胞瘤、和神经鞘瘤)、头颈癌、咽喉癌、卵巢癌、子宫癌、前列腺癌、睾丸癌、膀胱癌、肾癌(肾脏癌)、乳腺癌、胆囊癌、宫颈癌、甲状腺癌、前列腺癌、眼癌(眼部恶性肿瘤)、和皮肤癌(黑素瘤、角化棘皮瘤)；以及纤维化癌症、纤维瘤、纤维腺瘤、纤维肉瘤、骨髓增生性紊乱、赘生物(造血组织赘生物、脊髓赘生物、淋巴组织赘生物(骨髓纤维化、原发性骨髓纤维化、真性红细胞增多、原发性血小板增多))、白血病(急性淋巴细胞白血病、急性髓细胞白血病和慢性髓细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性粒-单核细胞型白血病(CMML)、或前髓细胞白血病)、多发性骨髓瘤及其他骨髓性恶性肿瘤(骨髓纤维化伴髓样化生(MMM)、原发性骨髓纤维化(PMF)、特发性骨髓纤维化(IMF))、淋巴瘤(霍奇金病、皮肤淋巴瘤(皮肤 T 细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿病))、淋巴瘤(例如，B 细胞淋巴瘤、T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、毛细细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、肥大细胞瘤、霍奇金病、或非霍奇金病)；卡波西肉瘤、横纹肌肉瘤、精原细胞瘤、畸胎瘤、骨肉瘤、甲状腺滤泡状癌；外源性阿片类药物或合成阿片类药物的增加的累积、感觉异常性背痛、强迫性障碍、与强迫性障碍相关的怀乡症、及其组合。



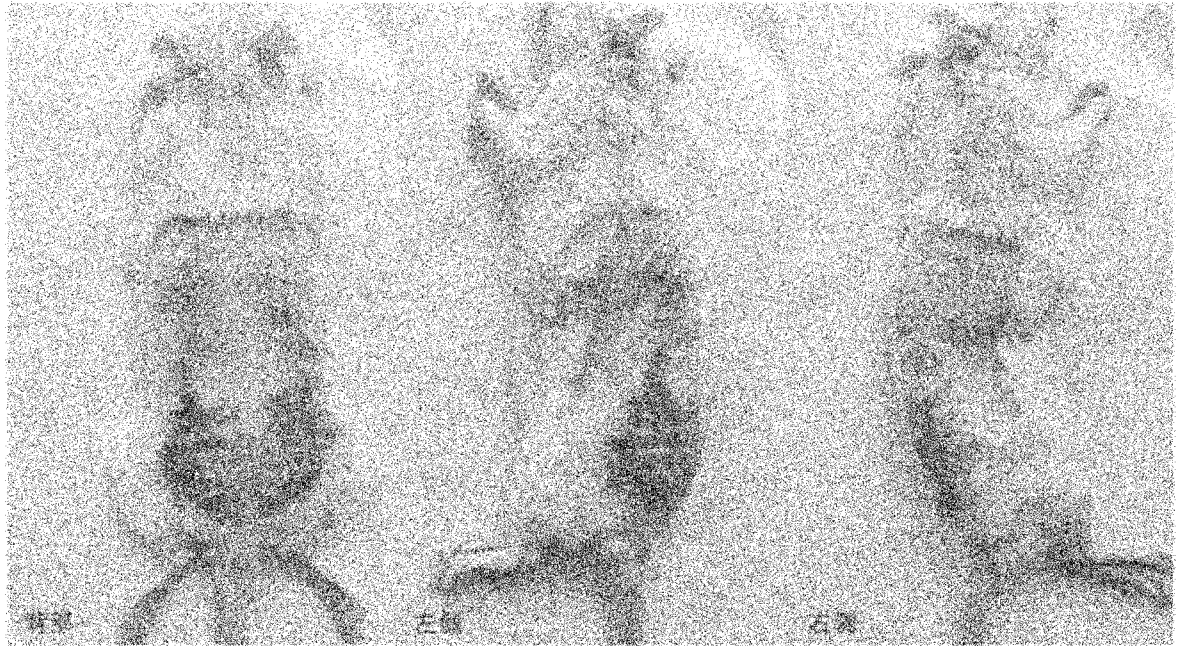


图 1

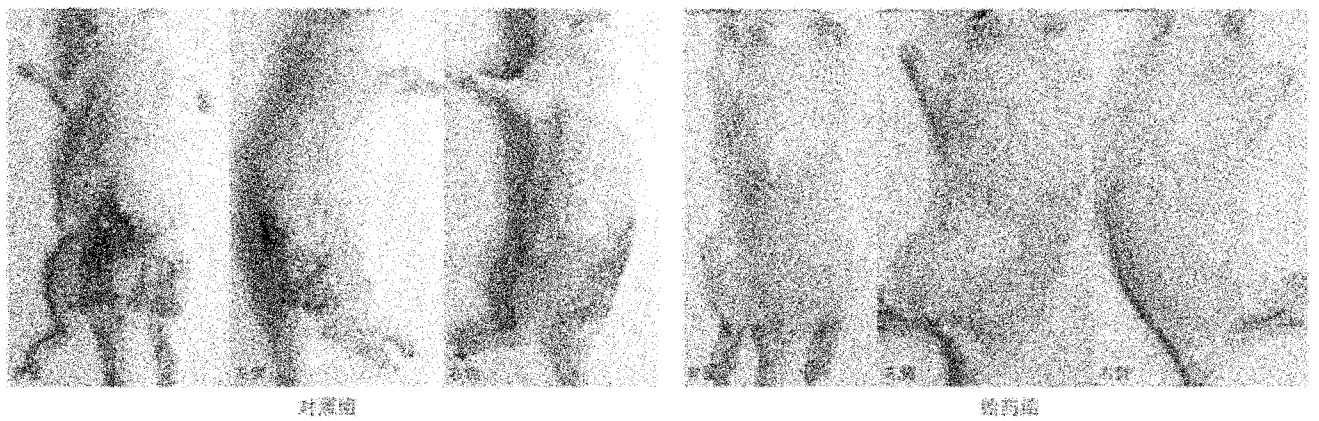


图 2



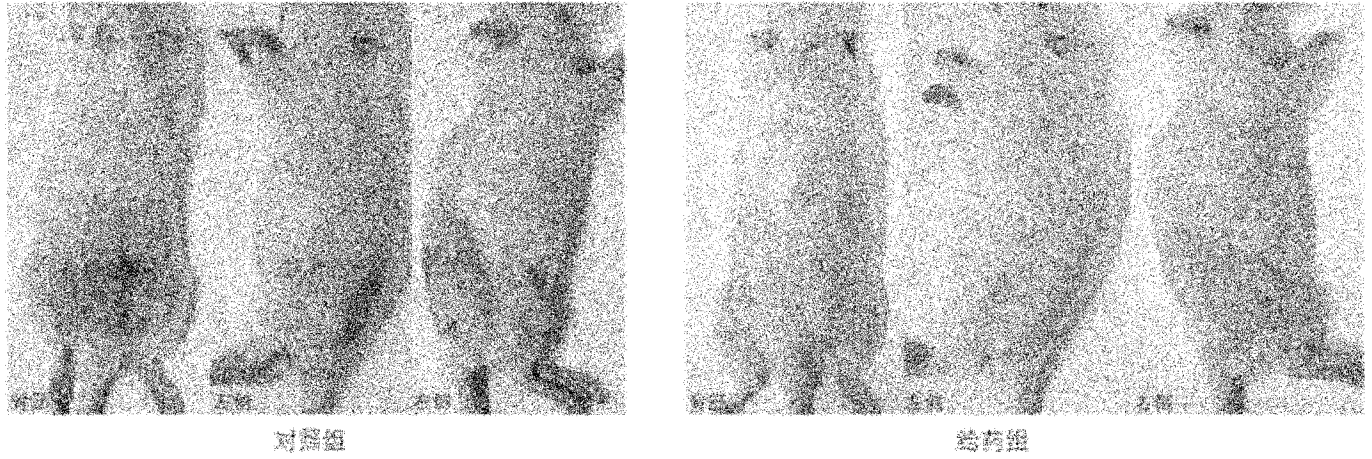


图 5

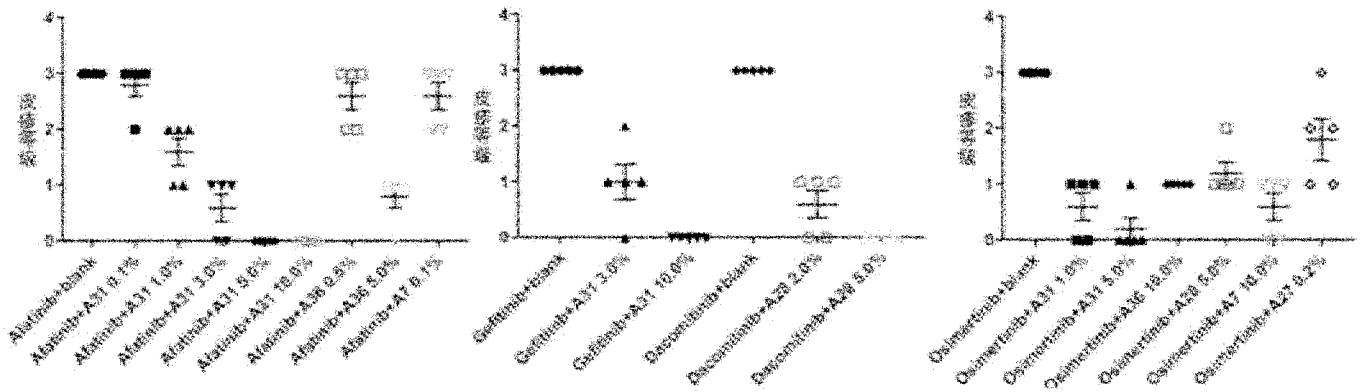


图 6

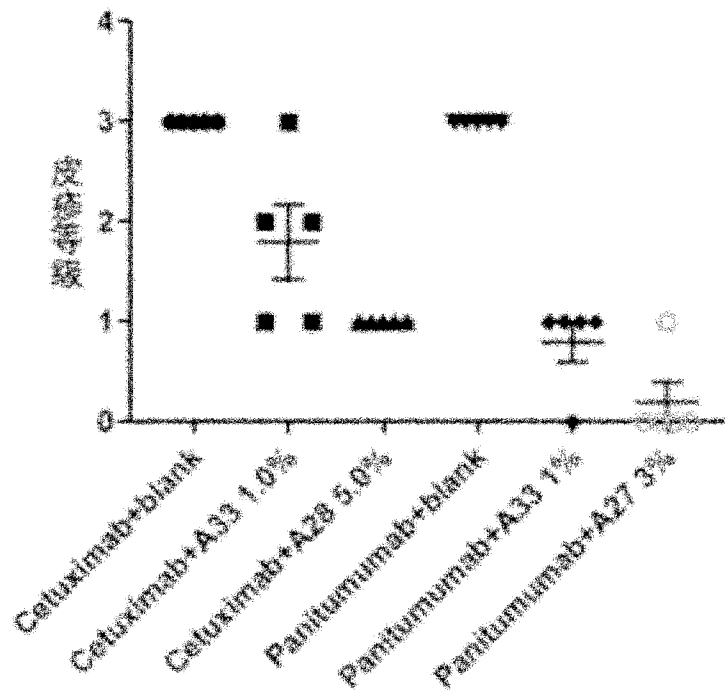


图 7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/077089

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D487/04(2006.01);A61K47/36(2006.01);A61K47/61(2017.01);A61P29/00(2006.01);A61P35/00(2006.01);A61P1/04(2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D; A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT; WPABS; WPABSC; ENTXT; DWPI; VEN; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS: 上海岸阔医药科技有限公司, 刘世岚, 曾文琴, 李文晰, 张诗宜, JAK, 前药, 托法替尼, 替尼, 根据通式(I)的结构检索, search according to structural formula (I), Janus Kinase Inhibitor, Prodrug, Tofacitinib, Oclacitinib, Fedratinib, Peficitinib, +tinib		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEI, Xin et al. "Development of a Janus Kinase Inhibitor Prodrug for the Treatment of Rheumatoid Arthritis" <i>Mol. Pharmaceutics</i> , Vol. 15, No. (8), 02 July 2018 (2018-07-02), 3456-3467 abstract, Scheme 1, Table 1	1-26
A	WO 2022012492 A1 (COVAL BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.) 20 January 2022 (2022-01-20) entire document	1-26
A	CN 110662747 A (THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC) 07 January 2020 (2020-01-07) entire document	1-26
A	CN 110662755 A (THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP LLC) 07 January 2020 (2020-01-07) entire document	1-26
A	WO 2014194195 A2 (CERULEAN PHARMA INC.) 04 December 2014 (2014-12-04) entire document	1-26
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>19 April 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>20 May 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b>		Authorized officer  Telephone No.

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **23-26**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
The subject matter of claims 23-26 is a disease treatment method that is practiced on a living human body or animal body for the direct purpose of disease treatment, which falls within the category of methods for treatment of the human or animal body by therapy, and falls within the cases set forth in PCT Rule 39.1(iv) for which an international search is not required.  
  
The search and the written opinion with regard to claims 23-26 are provided on the basis of the following reasonable expectation:  
  
the subject matter of claims 23-26 is correspondingly amended to the use in preparation of a drug for treatment of related diseases.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2023/077089**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2022012492	A1	20 January 2022	AU	2021310171	A1	10 November 2022
				IL	297377	A	01 December 2022
				CA	3179897	A1	20 January 2022
CN	110662747	A	07 January 2020	US	2018339990	A1	29 November 2018
				US	10745405	B2	18 August 2020
				KR	20200010440	A	30 January 2020
				RU	2019142472	A	24 June 2021
				AU	2018273866	A1	19 December 2019
				AU	2018273866	B2	30 September 2021
				JP	2020520955	A	16 July 2020
				EP	3609899	A1	19 February 2020
				WO	2018217700	A1	29 November 2018
				CA	3063963	A1	29 November 2018
				BR	112019024509	A2	23 June 2020
				SG	11201910828	A1	30 December 2019
				IN	201917050137	A	03 January 2020
				MX	2019014054	A1	05 February 2020
				HK	40015193	A0	28 August 2020
PH	12019502605	A1	26 October 2020				
CN	110662755	A	07 January 2020	US	2018339980	A1	29 November 2018
				US	10233174	B2	19 March 2019
				WO	2018217699	A1	29 November 2018
				EP	3609903	A1	19 February 2020
WO	2014194195	A2	04 December 2014	US	2014357557	A1	04 December 2014
				WO	2014194195	A3	22 January 2015
				JP	2016528174	A	15 September 2016
				AU	2014273983	A1	17 December 2015
				CA	2913752	A1	04 December 2014

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D487/04(2006.01)i;A61K47/36(2006.01)i;A61K47/61(2017.01)i;A61P29/00(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61P1/04(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																				
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称,和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNTXT;WPABS;WPABSC;ENTXT;DWPI;VEN;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS: 上海岸阔医药科技有限公司,刘世岚,曾文琴,李文晰,张诗宜, JAK, 前药,托法替尼,替尼,根据通式(I)的结构检索, Janus Kinase Inhibitor, Prodrug, Tofacitinib, Oclacitinib, Fedratinib, Peficitinib, +tinib</p>																				
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件,必要时,指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WEI, Xin 等. "Development of a Janus Kinase Inhibitor Prodrug for the Treatment of Rheumatoid Arthritis" Mol. Pharmaceutics, 第15卷, 第8期, 2018年7月2日 (2018-07-02), 3456-3467 摘要, Scheme 1, Table 1</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2022012492 A1 (COVAL BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.) 2022年1月20日 (2022-01-20) 全文</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110662747 A (施万生物制药研发IP有限责任公司) 2020年1月7日 (2020-01-07) 全文</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110662755 A (施万生物制药研发IP有限责任公司) 2020年1月7日 (2020-01-07) 全文</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014194195 A2 (CERULEAN PHARMA INC.) 2014年12月4日 (2014-12-04) 全文</td> <td>1-26</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          "D" 申请人在国际申请中引证的文件          "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利          "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件,或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)          "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件          "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件          "T" 在申请日或优先权日之后公布,与申请不相抵触,但为了理解发明之理论或原理的在后文件          "X" 特别相关的文件,单独考虑该文件,认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性          "Y" 特别相关的文件,当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时,要求保护的发明不具有创造性          "&amp;" 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求	A	WEI, Xin 等. "Development of a Janus Kinase Inhibitor Prodrug for the Treatment of Rheumatoid Arthritis" Mol. Pharmaceutics, 第15卷, 第8期, 2018年7月2日 (2018-07-02), 3456-3467 摘要, Scheme 1, Table 1	1-26	A	WO 2022012492 A1 (COVAL BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.) 2022年1月20日 (2022-01-20) 全文	1-26	A	CN 110662747 A (施万生物制药研发IP有限责任公司) 2020年1月7日 (2020-01-07) 全文	1-26	A	CN 110662755 A (施万生物制药研发IP有限责任公司) 2020年1月7日 (2020-01-07) 全文	1-26	A	WO 2014194195 A2 (CERULEAN PHARMA INC.) 2014年12月4日 (2014-12-04) 全文	1-26
类型*	引用文件,必要时,指明相关段落	相关的权利要求																		
A	WEI, Xin 等. "Development of a Janus Kinase Inhibitor Prodrug for the Treatment of Rheumatoid Arthritis" Mol. Pharmaceutics, 第15卷, 第8期, 2018年7月2日 (2018-07-02), 3456-3467 摘要, Scheme 1, Table 1	1-26																		
A	WO 2022012492 A1 (COVAL BIOPHARMA (SHANGHAI) CO., LTD.) 2022年1月20日 (2022-01-20) 全文	1-26																		
A	CN 110662747 A (施万生物制药研发IP有限责任公司) 2020年1月7日 (2020-01-07) 全文	1-26																		
A	CN 110662755 A (施万生物制药研发IP有限责任公司) 2020年1月7日 (2020-01-07) 全文	1-26																		
A	WO 2014194195 A2 (CERULEAN PHARMA INC.) 2014年12月4日 (2014-12-04) 全文	1-26																		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																			
2023年4月19日	2023年5月20日																			
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																			
中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	黄清昌																			
	电话号码 (+86) 0512-88996877																			



## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 23-26  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
权利要求23-26涉及的主题是以有生命的人体或动物体为实施对象，以治疗疾病为直接目的的疾病的治疗方法，属于处置人体或动物体的治疗方法的范畴，即属于PCT细则39.1(iv)所列的无需进行国际检索的情形。  
针对权利要求23-26的检索和书面意见是基于如下合理预期作出的：  
将权利要求23-26的保护主题相应地修改为在制备用于治疗相关疾病的药物中的用途。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/077089

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2022012492	A1	2022年1月20日	AU	2021310171	A1	2022年11月10日
				IL	297377	A	2022年12月1日
				CA	3179897	A1	2022年1月20日
CN	110662747	A	2020年1月7日	US	2018339990	A1	2018年11月29日
				US	10745405	B2	2020年8月18日
				KR	20200010440	A	2020年1月30日
				RU	2019142472	A	2021年6月24日
				AU	2018273866	A1	2019年12月19日
				AU	2018273866	B2	2021年9月30日
				JP	2020520955	A	2020年7月16日
				EP	3609899	A1	2020年2月19日
				WO	2018217700	A1	2018年11月29日
				CA	3063963	A1	2018年11月29日
				BR	112019024509	A2	2020年6月23日
				SG	11201910828	A1	2019年12月30日
				IN	201917050137	A	2020年1月3日
				MX	2019014054	A1	2020年2月5日
HK	40015193	A0	2020年8月28日				
PH	12019502605	A1	2020年10月26日				
CN	110662755	A	2020年1月7日	US	2018339980	A1	2018年11月29日
				US	10233174	B2	2019年3月19日
				WO	2018217699	A1	2018年11月29日
				EP	3609903	A1	2020年2月19日
WO	2014194195	A2	2014年12月4日	US	2014357557	A1	2014年12月4日
				WO	2014194195	A3	2015年1月22日
				JP	2016528174	A	2016年9月15日
				AU	2014273983	A1	2015年12月17日
				CA	2913752	A1	2014年12月4日