



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112624954 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(21) 申请号 202011563825.6

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理

(22) 申请日 2017.05.24

有限责任公司 11204

(30) 优先权数据

代理人 王达佐 何可

62/342,141 2016.05.26 US

(51) Int.Cl.

C07D 209/08 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

C07D 209/34 (2006.01)

201780032202.6 2017.05.24

C07C 211/38 (2006.01)

(71) 申请人 里科瑞尔姆IP控股有限责任公司

C07D 403/04 (2006.01)

地址 美国加利福尼亚州

C07D 403/14 (2006.01)

(72) 发明人 凯文·杜安·邦克 黄琴华

A61K 31/506 (2006.01)

萨尼·亚伯拉罕

A61P 35/00 (2006.01)

约瑟夫·罗伯特·平奇曼

查德·丹尼尔·霍普金斯

黛博·海伦·斯利

权利要求书2页 说明书52页

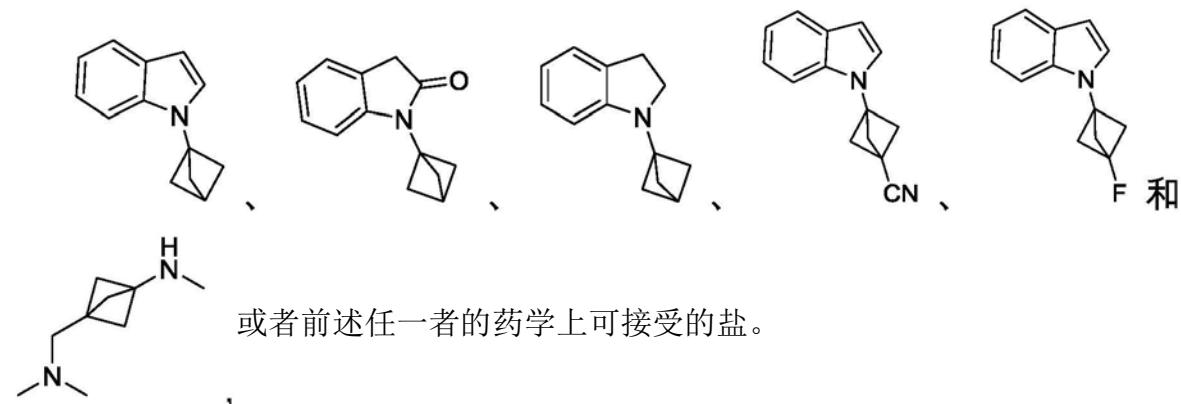
(54) 发明名称

EGFR抑制剂化合物

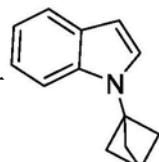
(57) 摘要

本文公开了含氮双环化合物连同药物组合物以及用本文所述的化合物中的一种或多种缓解和/或治疗本文所述的癌症的方法。

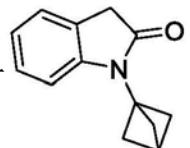
1. 化合物, 所述化合物选自:



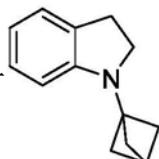
2. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有



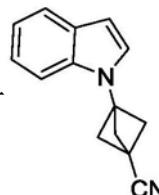
3. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有



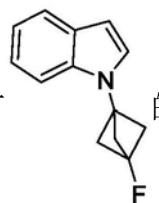
4. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有



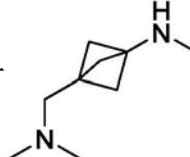
5. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有



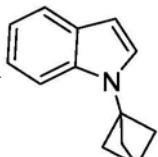
6. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有

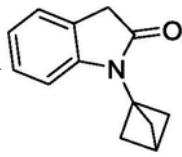


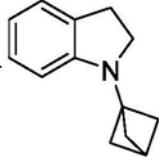
7. 化合物或其药学上可接受的盐, 所述化合物具有

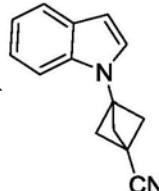


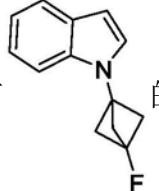
8. 化合物, 所述化合物具有

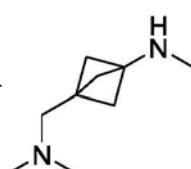


9. 化合物, 所述化合物具有  的结构。

10. 化合物, 所述化合物具有  的结构。

11. 化合物, 所述化合物具有  的结构。

12. 化合物, 所述化合物具有  的结构。

13. 化合物, 所述化合物具有  的结构。

EGFR抑制剂化合物

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 在例如与本申请一起提交的申请数据表或请求中鉴定到对其的国外或国内优先权要求的任何或所有申请均据此以引用方式在37CFR 1.57以及规则4.18和20.6下并入。

背景技术

技术领域

[0003] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。更具体地讲，本文公开了EGFR抑制剂化合物连同药物组合物以及其合成方法。本文还公开了用本文所述的一种或多种化合物缓解和/或治疗癌症的方法。

[0004] 描述

[0005] 已经在各种癌症(包括头颈癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌和肺癌)中鉴定到EGFR基因的过表达。除过表达之外，还在非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤的亚群中检测到了EGFR活性突变。对第一代和第二代EGFR抑制剂反应良好的大多数患者最终会对这些抑制剂产生抗性。最常见的抗性机制是EGFR基因中苏氨酸到甲硫氨酸(T790M)的获得性门卫突变。在人类癌症中观察到EGFR过表达或活化以及获得性EGFR T790M突变，并且其与癌细胞增殖和耐药性的高发生率相关联。

发明内容

[0006] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0007] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物，该药物组合物可包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0008] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的方法，该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于具有本文所述的癌症的受试者。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0009] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的方法，该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触该生长物或该肿瘤，其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如，式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含

本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药剂的制造中的用途,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0010] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括针对具有本文所述的癌症的受试者用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触恶性生长物或肿瘤。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途,该缓解或治疗本文所述的癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,该缓解或治疗本文所述的癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0011] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物提供给包含来自本文所述的癌症的癌细胞的样本。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0012] 本文所述的一些实施方案涉及使用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物来缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法包括抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中

的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于通过抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)来缓解或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于通过抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)来缓解或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

具体实施方式

[0013] 对EGFR的抑制可在癌症治疗中发挥治疗作用。已经表明,EGFR可突变并且可活化,从而驱动肿瘤生长。表皮生长因子受体(EGFR)具有细胞外配体结合结构域、跨膜部分和细胞内酪氨酸激酶和调节结构域。在与特异性配体结合时,EGFR经历构象变化并且出现细胞内结构域的磷酸化,从而导致出现调节细胞增殖的下游信号转导。EGFR的组成型活化导致细胞内通路活性增大,这最终导致细胞增殖、血管生成、入侵和/或癌细胞转移。

[0014] 已经在各种癌症(包括头颈癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌和肺癌)中鉴定到EGFR基因的过表达。已确定非小细胞肺癌中EGFR过表达的频率为40%至80%。除过表达之外,还在非小细胞肺癌(NSCLC)肿瘤的亚群中检测到了EGFR活性突变,其构成所有NSCLC的10%至30%。突变发生在EGFR基因的酪氨酸激酶结构域的外显子18、19、20和21中。外显子21中的大部分突变均为点突变,而外显子19则几乎全部由框内缺失组成。L858R点突变和外显子19中的缺失(诸如,delA740-A750)占所有EGFR突变的86%。另外,EGFR外显子20插入占所有EGFR突变的肺肿瘤的约4%至9.2% (Arcila等人,Mol Cancer Ther. (2013年),第12卷(第2期):第220至229页;Mitsudomi等人,FEBS J. (2010年),第277卷(第2期):第301至308页;以及Oxnard等人,J Thorac Oncol. (2013年),第8卷(第2期):第179至184页)。这些突变使得在不存在生长因子的情况下EGF受体的激酶活性增大。已表明,EGF受体中的上述突变是响应于EGFR酪氨酸激酶抑制剂的功效的预测生物标记。这些发现已经彻底改变了EGFR抑制剂用于具有活性EGFR突变的NSCLC患者的疗法。EGFR抑制剂厄洛替尼和吉非替尼(被认为是第一代EGFR抑制剂)最初作为二线疗法在美国获得批准。然而,EGFR抑制剂(包括第一代EGFR抑制剂(吉非替尼)和第二代EGFR抑制剂(阿法替尼))的后续临床试验表明,在一线环境中,具有EGFR活性突变的NSCLC患者中的总体响应速率显著改善。

[0015] 然而,对第一代和第二代EGFR抑制剂反应良好的大多数患者最终会对这些抑制剂产生抗性。最常见的抗性机制(在约50%的患者中观察到该抗性机制)是EGFR基因中苏氨酸到甲硫氨酸(T790M)的获得性门卫突变。该突变增大了受体对ATP的亲和力并降低了第一代

EGFR抑制剂的有效性。因此,折射在第一代EGFR抑制剂和第二代EGFR抑制剂上的NSCLC患者需要可以克服与T790M突变相关联的获得性抗性的新疗法。

[0016] 本文提供了可抑制EGFR的激酶活性的化合物。作为EGFR抑制剂,本文所述的化合物可用于缓解和/或治疗各种癌症(包括用获得性EGFR T790M突变、L858R处的突变、外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失的那些方式、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化),诸如非小细胞肺癌、头颈癌、脑癌、乳腺癌和结肠癌。

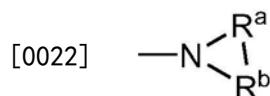
[0017] 定义

[0018] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、公开申请和其他公开全文均以引用方式并入。在本文的术语存在多个定义的情况下,除非另有说明,否则以该部分中的术语为准。

[0019] 每当基团被描述为“任选地取代的”时,该基团可以是未取代的,或者被一个或多个所指示的取代基取代。同样,当基团被描述为“未取代或取代的”时,如果是取代的,则取代基可选自所指示的取代基中的一个或多个。如果未指明取代基,则意味着所指出的“任选地取代的”或“取代的”基团可被一个或多个基团取代,该一个或多个基团单独且独立地选自D(氘)、卤素、羟基、C₁₋₄烷氧基、C₁₋₄烷基、C₃₋₈环烷基、芳基、杂芳基、C₁₋₆卤代烷基、氰基、烯基、炔基、环烯基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)、杂环基(烷基)、酰基、硫代酰基、O-氨基酰基、N-氨基酰基、O-硫代氨基酰基、N-硫代氨基酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、C-硫代酰氨基、N-硫代酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、亚氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷氧基、氨基、单取代的胺基团和二取代胺基团。

[0020] 如本文所用,“C_a至C_b”,其中“a”和“b”为指示基团中碳原子数量的整数。所指出的基团可含有“a”至“b”个碳原子,其中包括“a”和“b”。因此,例如,“C₁至C₄烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。如果未指定“a”和“b”,则假定为这些定义中所述的最宽范围。

[0021] 如果两个“R”基团被描述为“合在一起”,则R基团和它们所连接的原子可形成环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环。例如但不限于,如果NR^aR^b基团的R^a和R^b被指示为“合在一起”,则意味着它们通过中间原子间接地或者直接地彼此共价键合以形成环,例如:



[0023] 如本文所用,术语“烷基”是指完全饱和脂族烃基团。烷基部分可以是支链或直链。支链烷基基团的示例包括但不限于异丙基、仲丁基、叔丁基等。直链烷基基团的示例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基等。烷基基团可具有1至30个碳原子(每当它在本文中出现,数值范围诸如“1至30”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至30个碳原子”意指该烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,最多并且包含30个碳原子,但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”)。烷基基团也可为具有1至12个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可为具有1至6个碳原子的低级烷基。芳基基团可为取代的或未取代的。

[0024] 本文所用术语“烯基”是指含有一个或多个碳双键的单价直链或支链自由基。烯基

基团可具有2至30个碳原子、2至12个碳原子或2至6个碳原子。烯基的示例包括但不限于1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等。烯基基团可为未取代的或取代的。

[0025] 本文所用术语“炔基”是指含有一个或多个碳三键的单价直链或支链自由基。炔基基团可具有2至30个碳原子、2至12个碳原子或2至6个碳原子。炔基的示例包括但不限于1-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基等。炔基基团可为未取代的或取代的。

[0026] 如本文所用，“环烷基”是指完全饱和(无双键或三键)单环或多环烃环体系。当环由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。环烷基基团可在环中含有3至30个原子，在环中含有3至20个原子，在环中含有3至10个原子，在环中含有3至8个原子，或者在环中含有3至6个原子。环烷基基团可以是未取代的或取代的。

[0027] 如本文所用，术语“稠合”是指在两个环之间的连接性，其中两个相邻原子共享至少一个键(饱和或不饱和)在对于环是常见的。例如，在以下结构中，环A和B是稠合的

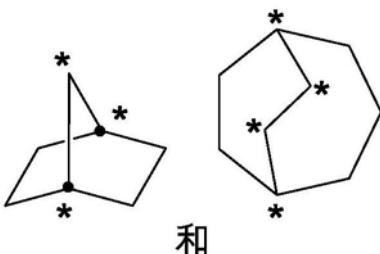


稠合环结构的示例包括但不限于萘烷、1H-吲哚、喹诺酮、色烷、双环[2.1.0]

。

戊烷以及6,7,8,9-四氢-5H-苯并[7]轮烯。

[0028] 如本文所用，术语“桥接”是指其中三个或更多个原子在两个环之间共享的连接



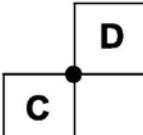
性。以下结构

为“桥接”环的示例，因为所指示的原子在至少两

和

个环之间共享。桥接环结构的示例包括但不限于双环[1.1.1]戊烷、2-氧杂双环[1.1.1]戊烷、5-氮杂双环[2.1.1]己烷、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷、金刚烷和降莰烷。

[0029] 如本文所用，术语“螺旋”是指在两个环之间的连接性，其中环仅具有一个共用的

原子。例如，在结构  中环C和D通过螺旋连接结合。螺旋连接环结构的示例包括但

不限于螺[3.3]庚烷、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、螺[4.5]癸烷以及2,6-二氧杂螺[3.3]庚烷。

[0030] 如本文所用，“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环体系；但是，如果不止一个双键，则该双键无法形成遍及所有环的完全离域的π电子体系(否则该基团将为如本文所定义的“芳基”)。环烯基基团可在环中含有3至30个原子，在环中含有3至20个原子，在环中含有3至10个原子，在环中含有3至8个原子，或者在环中含有3至6个原子。当环由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式连接在一起。环烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0031] 如本文所用，“环炔基”是指在至少一个环中含有一个或多个三键的单环或多环烃

环体系；如果存在不止一个三键，则该三键无法形成遍及所有环的完全离域的 π 电子体系。环炔基基团可在环中含有8至30个原子，在环中含有8至20个原子，或者在环中含有8至10个原子。当环由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。环炔基基团可以是未取代的或取代的。

[0032] 如本文所用，“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域 π 电子体系的碳环（所有碳单环或多环的芳环体系（包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系）。芳基基团中的碳原子数可变化。例如，芳基基团可为C₆至C₁₄芳基基团、C₆至C₁₀芳基基团或C₆芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和薁。芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0033] 如本文所用，“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子（例如，1、2、3、4或5个杂原子）的单环、双环和三环芳环体系（具有完全离域 π 电子体系的环体系），杂原子即除碳之外的元素，包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可变化。例如，杂芳基基团可在环中含有4至14个原子，在环中含有5至10个原子，或者在环中含有5至6个原子。此外，术语“杂芳基”包括稠环体系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、呋咱、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吲哚、吲唑、吡唑、苯并吡唑、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0034] 如本文所用，“杂环基”或“杂脂环基”是指三元、四元、五元、六元、七元、八元、九元、十元、最多18元单环、双环和三环环体系，其中碳原子连同1至5个杂原子一起构成所述环体系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域 π 电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂原子是除碳之外的元素，包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团，以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系，诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当环由两个或更多个环构成时，这些环可以稠合、桥接或螺旋的方式结合在一起。另外，杂脂环中的任何氮可以是季铵化的。杂环基或杂脂环基团可以是未取代的或取代的。此类“杂环基”或“杂脂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二氧杂环己烯、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噁嗪、2H-1,2-噁嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噁唑啉、异噁唑烷、噁唑啉、噁唑烷、噁唑烷酮、噁唑啉、噁唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑烷、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噁喃、噁吗啉、噁吗啉亚砜、噁吗啉砜以及它们的苯并稠合类似物（例如，苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和/或3,4-亚甲基二氧基苯基）。桥接杂环化合物的示例包括但不限于1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷和1,4-二氮杂双环[3.1.1]庚烷。螺旋连接杂环化合物的示例包括但不限于2-氮杂螺[3,3]庚烷、2,6-二氧杂螺[3,3]庚烷和2-氧杂-6-氮杂螺[3,3]庚烷。

[0035] 如本文所用，“芳烷基”和“芳基（烷基）”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳烷基的低级亚烷基和芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基烷基、3-苯基烷基和萘基烷基。

[0036] 如本文所用,“杂芳烷基”和“杂芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂芳基基团。杂芳烷基的低级亚烷基和杂芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基烷基、3-噻吩基烷基、呋喃基烷基、噻吩基烷基、吡咯基烷基、吡啶基烷基、异恶唑基烷基、咪唑基烷基以及它们的苯并稠合类似物。

[0037] “杂脂环基(烷基)”和“杂环基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环或杂脂环基团。(杂脂环基)烷基的低级亚烷基和杂环基可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0038] “低级亚烷基基团”是形成键以经由其末端碳原子连接分子片段的直链-CH₂-系链基团。示例包括但不限于亚甲基(-CH₂-)、亚乙基(-CH₂CH₂-)、亚丙基(-CH₂CH₂CH₂-)和亚丁基(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)。低级亚烷基基团可被替代低级亚烷基基团中的一个或多个氢并且/或者

通过用环烷基基团(例如, )取代相同碳上的两个氢来取代。

[0039] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0040] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R是本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0041] 如本文所用,“酰基”是指经由羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)和杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是取代的或未取代的。

[0042] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0043] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”意指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一者,诸如氟、氯、溴和碘。

[0044] “硫代羰基”基团是指其中R可与相对于0-羧基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羰基可以是取代的或未取代的。

[0045] “0-氨基甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=O)N(R_AR_B)”基团。0-氨基甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0046] “N-氨基甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=O)N(R_A)”基团。N-氨基甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0047] “0-硫代氨基甲酰基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=S)-N(R_AR_B)”基团。0-硫代氨基甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0048] “N-硫代氨基甲酰基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=S)N(R_A)”基团。N-硫代氨基甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0049] “C-酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=O)N(R_AR_B)”基团。C-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0050] “N-酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)N(R_A)⁻”基团。N-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0051] “C-硫代酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=S)N(R_AR_B)”基团。C-硫代酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0052] “N-硫代酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=S)N(R_A)⁻”基团。N-硫代酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0053] “S-磺酰氨基”基团是指其中R_A和R_B可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SO₂N(R_AR_B)”基团。S-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0054] “N-磺酰氨基”基团是指其中R和R_A可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RSO₂N(R_A)⁻”基团。N-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0055] “0-羧基”基团是指其中R可以是本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)O⁻”基团。0-羧基可以是取代的或未取代的。

[0056] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于0-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可以是取代的或未取代的。

[0057] “氧代”基团是指“=O”基团。

[0058] “亚氧硫基”基团是指其中R可以是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可以是取代的或未取代的。

[0059] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0060] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO₂R”基团。磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0061] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可以是取代的或未取代的。

[0062] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中一个或多个氢原子被卤素替代的烷氧基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0063] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0064] “单取代的胺”基团是指其中R可为本文所定义的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NHR”基团。单取代的氨基可以是取代的或未取代的。单取代的氨基基团的示例包括但不限于-NH(甲基)、-NH(苯基)等。

[0065] “二取代胺”基团是指其中R_A和R_B可独立地为本文所定义的烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、环烷基(烷基)、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-NR_AR_B”基团。二取代氨基可以是取代的或未取代的。二取代氨基基团的示例包括但不限于-N(甲基)₂、-N(苯基)(甲基)、-N(乙基)(甲基)等。

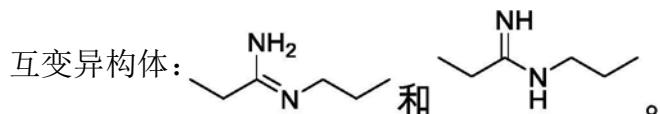
[0066] 当未指定取代基的数量(例如,卤代烷基)时,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包括一个或多个相同或不同的卤素。又如,“C₁至C₃烷氧基苯基”可包括一个或多个相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团。

[0067] 如本文所用,自由基指具有单个未成对电子的物质,使得含有自由基的物质可共价键合到另一种物质。因此,在该上下文中,自由基不一定是游离的自由基。相反,自由基指较大分子的特定部分。术语“自由基”可与术语“基团”互换使用。

[0068] 术语“药学上可接受的盐”是指不会对其施用到的生物体引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和特性的化合物的盐。在一些实施方案中,该盐为化合物的酸加成盐。药物盐可通过使化合物与无机酸(诸如,氢卤酸(例如盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸(诸如,2,3-二羟丙基二氢磷酸盐))反应来获得。药物盐还可通过使化合物与有机酸诸如脂族或芳族羧酸或磺酸(例如,甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、苯甲酸、水杨酸、2-氧代戊二酸或萘磺酸)反应来获得。药物盐还可通过使化合物与碱反应以形成盐来获得,诸如铵盐、碱金属盐(诸如,钠、钾或锂盐)、碱土金属盐(诸如,钙或镁盐)、碳酸盐、碳酸氢盐、有机碱(诸如,二环己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐以及与氨基酸(诸如,精氨酸和赖氨酸)反应形成的盐。对于式(I)的化合物,本领域技术人员理解,当盐由基于氮的基团(例如,NH₂)的质子化形成时,基于氮的基团可与正电荷缔合(例如,NH₂可变成NH₃⁺)并且该正电荷可由带负电的抗衡离子(诸如,Cl⁻)平衡。

[0069] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果未明确地指出绝对立体化学,则每个中心可独立地为R构型或S构型或它们的混合物。因此,本文所提供的化合物可为对映体纯的对映体富集的外消旋混合物或非对映体纯的非对映体富集的立体异构混合物。此外,应当理解,在本文所述的具有生成可被定义为E或Z的几何异构体的一个或多个双键的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z或它们的混合物。

[0070] 应当理解,在所述的任何化合物中,也旨在包括所有互变异构形式。例如,以下为



[0071] 应当理解,在本文所公开的化合物具有未满价化合价的情况下,用氢或其同位素(例如,氢-1(氕)和氢-2(氘))来补满。

[0072] 应当理解,本文所述的化合物可同位素标记。用同位素诸如氘取代可得到因代谢稳定性提高而产生的某些治疗优势,诸如例如,体内半衰期增大或者剂量需求降低。构成化

合物结构的每种化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物中可能存在氢原子的任何位置处,氢原子可为氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文中另有明确规定,否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0073] 应当理解,本文所述的方法和组合包括晶体形式(也称为多晶型体,其包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列)非晶相、盐、溶剂化物和水合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物与药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)以溶剂化形式存在。在其他实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且可在与药学上可接受的溶剂(诸如,水、乙醇等)的结晶过程中形成。溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。此外,本文所提供的化合物可以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。一般来讲,溶剂化形式被认为等同于用于本文所提供的化合物和方法的目的的非溶剂化形式。

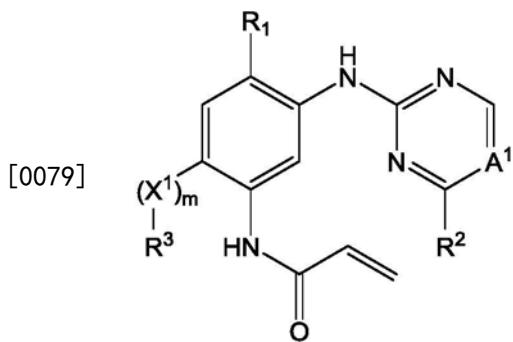
[0074] 对于所提供的范围值,应当理解,上限和下限以及范围的上限和下限之间的每个居间值均涵盖在实施方案内。

[0075] 对于本申请中尤其是所附权利要求书中所用的术语和短语及其变型,除非另有明确规定,否则应理解为开放式的而非限制性的。对于前述示例,术语“包括”应被理解为“包括但不受限制”、“包括但不限于”等;本文所用的术语“包括”与“包含”、“含有”或“被表征为”同义且是包容性的或开放式的,并且不排除另外的未列出的元素或方法步骤;术语“具有”应解释为“具有至少”;术语“包括”应解释为“包括但不限于”;术语“示例”用于提供所讨论的项目的示例性实例,而不是其详尽的或限制性的列表;以及术语如“优选地”、“优选”、“期望”和“期望的”和类似语义的词语的使用不应被理解为暗指某些特征对于结构或功能是关键性的、必需的或甚至是重要的,而是仅旨在突出可用于或不可用于特定实施方案中的替代或另外的特征。此外,术语“包括”应被解释为与短语“具有至少”或“包括至少”同义。当用于化合物、组合物或设备的上下文中时,术语“包括”意指化合物、组合物或设备包括至少所述的特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。同样,除非上下文中另外指明,否则用连接词“和”连接的一组项目不应被理解为要求这些项目中的每一个均存在于分组中,而是应被理解为“和/或”。类似地,除非上下文中另外指明,否则用连接词“或”连接的一组项目不应被理解为要求这组项目之间的互斥性,而是应被理解为“和/或”。

[0076] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数,只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见,可在本文中明确地表述各种单数/复数置换。不定冠词“一”或“一个”不排除多个。单个处理器或其他单元可实现在权利要求中叙述的若干个项目的功能。在相互不同的权利要求中提及某些措施的这一事实并不指示这些措施的组合不能被用于使得优点更加突出。权利要求中的任何参考标记不应被理解为限制其范围。

[0077] 化合物

[0078] 本文所述的一些实施方案通常涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)具有以下结构:



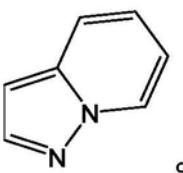
[0080] R^1 可选自氢、卤素、羟基、氨基、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基、任选地取代的 C_{1-4} 烷氧基和任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷氧基； R^2 可为任选地取代的6至15元杂芳基或任选地取代的6至15元杂环基，其中杂芳基和杂环基可独立地含有选自N、O和S的1至4个杂原子； R^3 可选自氢、卤素、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{3-8} 环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环基，其中在取代时， R^3 可被一个或多个取代基取代，该一个或多个取代基选自卤素、氨基、未取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的芳基、 $-C(O)R^{5A}$ 、 $-SO_2R^{5B}$ 、 $-NHC(O)R^{5C}$ 和 $-(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}$ ； X^1 可为O(氧)、S(硫)或NR⁴； R^4 可选自氢、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基和任选地取代的 C_{3-8} 环烷基； R^{5A} 、 R^{5B} 和 R^{5C} 可独立地选自氢、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基、任选地取代的 C_{3-8} 环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环基； R^{6A} 和 R^{6B} 可独立地选自氢、卤素、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基和任选地取代的 C_{3-8} 环烷基； R^{7A} 和 R^{7B} 可独立地选自氢、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基和任选地取代的 C_{3-8} 环烷基； A^1 可为N(氮)或CR⁸； R^8 可选自氢、卤素、氨基、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基和任选地取代的 C_{3-8} 环烷基； m 可为0或1；并且 n 可为0、1、2或3。

[0081] 在一些实施方案中， R^2 可为任选地取代的6至15元杂芳基。在其他实施方案中， R^2 可为任选地取代的6至15元杂环基。各种杂原子可存在于任选地取代的6至15元杂芳基和/或任选地取代的6至15元杂环基的一个或多个环中。杂原子的数量也可变化。在一些实施方案中，1个杂原子可存在于任选地取代的6至15元杂芳基和/或任选地取代的6至15元杂环基的一个或多个环中。在其他实施方案中，2个杂原子可存在于任选地取代的6至15元杂芳基和/或任选地取代的6至15元杂环基的一个或多个环中。在另外的实施方案中，3个杂原子可存在于任选地取代的6至15元杂芳基和/或任选地取代的6至15元杂环基的一个或多个环中。在另外的实施方案中，4个杂原子可存在于任选地取代的6至15元杂芳基和/或任选地取代的6至15元杂环基的一个或多个环中。在一些实施方案中，杂原子可独立地选自N(氮)、O(氧)和S(硫)。

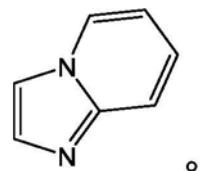
[0082] 6至15元杂芳基和/或任选地取代的6至15元杂环基中环的数量可变化。在一些实施方案中，6至15元杂芳基和/或任选地取代的6至15元杂环基可为单环。在其他实施方案中，6至15元杂芳基和/或任选地取代的6至15元杂环基可为双环。在一些实施方案中， R^2 可为任选地取代的5或6元单环杂芳基。在其他实施方案中， R^2 可为任选地取代的9或10元双环杂芳基。在另外的实施方案中， R^2 可为任选地取代的5或6元单环杂环基。在另外的实施方案中， R^2 可为任选地取代的9或10元双环杂环基。

[0083] 在一些实施方案中， R^2 可为任选地取代的吲哚基。在其他实施方案中， R^2 可为任选地取代的吲唑基。在另外的实施方案中， R^2 可为任选地取代的4,5,6,7-四氢吲唑基。在另外

的实施方案中, R^2 可为任选地取代的



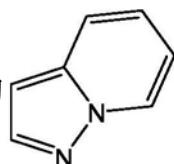
在一些实施方案中, R^2 可为任选地取代的



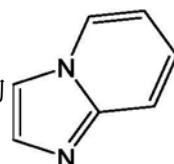
任选地取代的吲哚基、任选地取代的吲唑基、任选地取代的4,5,6,7-四氢吲

。

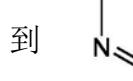
唑基、任选地取代的



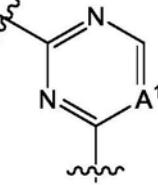
和任选地取代的



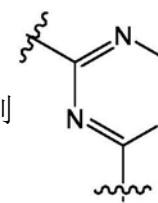
可在任何合适的位置处连接



到



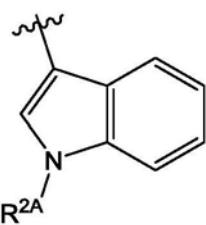
在一些实施方案中, R^2 可经由碳原子连接到



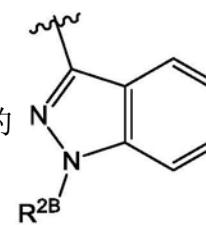
在一些实

式(I)。

施方案中, R^2 可为任选地取代的



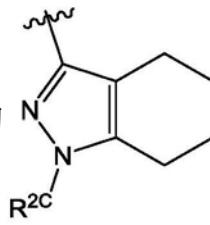
任选地取代的



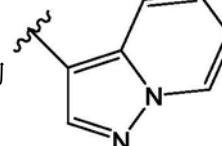
任选地取



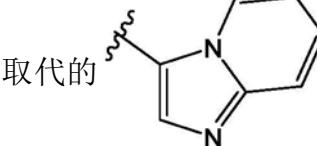
代的



任选地取代的

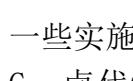


或任选地取代的



在

、



任选地取代的



、

一些实施方案中, R^{2A} 、 R^{2B} 和 R^{2C} 可独立地为卤素、氰基、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基、任选地取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选地取代的 C_{3-8} 环烷基、未取代的单取代的胺和未取代的二取代的胺。在一些实施方案中, R^{2A} 、 R^{2B} 和/或 R^{2C} 可被任选地取代的 C_{3-8} 环烷基(例如,任选地取代的双环[1.1.1]戊基)取代。当 R^{2A} 、 R^{2B} 和/或 R^{2C} 被取代时,可能的取代基包括但不限于卤素(诸如,氟代和/或氯代)、氰基以及任选地取代的 C_{1-4} 烷基(例如,取代或未取代的甲基、取代的或未取代的乙基、取代的或未取代的正丙基、取代的或未取代的异丙基、取代的或未取代的正丁基、取代的或未取代的异丁基或者取代的或未取代的叔丁基)。

[0084] 当 R^2 被取代时,可存在各种取代基,并且取代基的数量也可变化。在一些实施方案中,当 R^2 被取代时, R^2 可被一个或多个取代基取代,该一个或多个取代基选自卤素、氰基、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基、任选地取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选地取代的 C_{3-8} 环烷基、未取代的单取代的胺和未取代的二取代的胺。在一些实施方案中, R^2 可被任选地取代的 C_{3-8} 环烷基取代。例如, R^2 可为任选地取代的双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案

中, R^2 可为未取代的双环[1.1.1]戊基。在其他实施方案中, R^2 可为取代的双环[1.1.1]戊基。取代的双环[1.1.1]戊基部分的示例包括氟取代的双环[1.1.1]戊基、氯取代的双环[1.1.1]戊基和氰基取代的双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案中, R^2 可被任选地取代的 C_{1-4} 烷基取代。例如, R^2 可被未取代的 C_{1-4} 烷基取代。 C_{1-4} 烷基的示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。

[0085] 在一些实施方案中, m 可为 0, 使得 R^3 直接键合到式(I)中所示的苯环。在其他实施方案中, m 可为 1, 并且 R^3 可通过 X^1 连接到式(I)中所示的苯环。在一些实施方案中, X^1 可为 0 (氧)。在其他实施方案中, X^1 可为 S (硫)。在另外的实施方案中, X^1 可为 -NH。在另外的实施方案中, X^1 可为 -N(任选地取代的 C_{1-4} 烷基)。在一些实施方案中, X^1 可为 -N(未取代的 C_{1-4} 烷基)。例如, X^1 可为 -N(CH₃)。在一些实施方案中, X^1 可为 -N(任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基)。在一些实施方案中, X^1 可为 -N(未取代的 C_{1-4} 卤代烷基), 诸如 N(CF₃)。在其他实施方案中, X^1 可为 -N(任选地取代的 C_{3-8} 环烷基)。在一些实施方案中, X^1 可为 -N(未取代的 C_{3-8} 环烷基)。

[0086] 在一些实施方案中, R^3 可为取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中, R^3 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。合适的任选地取代的 C_{1-4} 烷基的示例在本文中有所描述。在一些实施方案中, R^3 可为取代的 C_{3-8} 环烷基。在其他实施方案中, R^3 可为未取代的 C_{3-8} 环烷基。作为非限制性示例, R^3 可为任选地取代的 C_5 环烷基, 诸如任选地取代的双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案中, R^3 可为取代的芳基, 诸如取代的苯基。在其他实施方案中, R^3 可为未取代的芳基, 例如, 未取代的苯基。在一些实施方案中, R^3 可为取代的杂芳基。在其他实施方案中, R^3 可为未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^3 可为取代的杂环基。在其他实施方案中, R^3 可为未取代的杂环基。

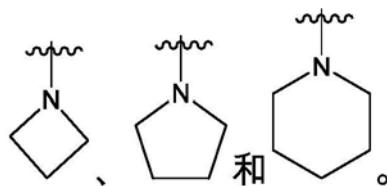
[0087] 当 R^3 为任选地取代的杂芳基或任选地取代的杂环基时, 该杂芳基和/或杂环基可为单环或双环。例如, 任选地取代的杂芳基和/或任选地取代的杂环基可为任选地取代的 4 元单环杂芳基、任选地取代的 4 元单环杂环基、任选地取代的 5 元单环杂芳基、任选地取代的 5 元单环杂环基、任选地取代的 6 元单环杂芳基、任选地取代的 6 元单环杂环基、任选地取代的 9 元双环杂芳基、任选地取代的 9 元双环杂环基、任选地取代的 10 元双环杂芳基或任选地取代的 10 元双环杂环基。

[0088] 如本文所述, 杂芳基和/或杂环基可在杂芳基和/或杂环基的环中包含一个或多个杂原子。在一些实施方案中, R^3 可为含有 1 个杂原子的任选地取代的杂芳基。在其他实施方案中, R^3 可为含有 1 个杂原子的任选地取代的杂环基。在另外的实施方案中, R^3 可为含有 2 个杂原子的任选地取代的杂芳基。在另外的实施方案中, R^3 可为含有 2 个杂原子的任选地取代的杂环基。在一些实施方案中, R^3 可为含有 3 个或更多个杂原子的任选地取代的杂芳基。在其他实施方案中, R^3 可为含有 3 个或更多个杂原子的任选地取代的杂环基。各种杂原子可存在于 R^3 的任选地取代的杂芳基和/或任选地取代的杂环基中。合适的杂原子的示例包括 N(氮)、O(氧) 和 S(硫)。

[0089] 在一些实施方案中, R^3 可为任选地取代的 4 元含氮杂环基。在其他实施方案中, R^3 可为任选地取代的 5 元含氮杂环基。在另外的实施方案中, R^3 可为任选地取代的 6 元含氮杂环基。以下是合适的含氮单环杂环基的示例: 任选地取代的吖丁啶基、任选地取代的吡咯烷基和任选地取代的哌嗪基。

[0090] 任选地取代的杂芳基和/或任选地取代的杂环基可在任何合适的位置处连接到 X^1 或式(I)中所示的苯环。在一些实施方案中, 任选地取代的杂芳基和/或任选地取代的杂环

基可经由碳连接到X¹或式(I)中所示的苯环。在其他实施方案中,任选地取代的杂芳基和/或任选地取代的杂环基可经由氮连接到X¹或式(I)中所示的苯环。在一些实施方案中,R³可



为以下各项中的一者,其中所示的任何部分可任选地取代:

[0091] 当R³被取代时,可存在各种和多种取代基。在一些实施方案中,R³可被1个取代基取代。在其他实施方案中,R³可被2个取代基取代。在另外的实施方案中,R³可被3个或更多个取代基取代。当R³上存在不止1个取代基时,一个取代基可与另外的取代基相同或者可与另外的取代基不同。

[0092] 在一些实施方案中,R³可被卤素取代,诸如氟代和/或氯代。在一些实施方案中,R³可被氰基取代。在一些实施方案中,R³可被未取代的C₁₋₄烷基取代。未取代的C₁₋₄烷基的示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一些实施方案中,R³可被任选地取代的芳基取代,诸如,任选地取代的苯基和/或任选地取代的萘基。

[0093] 在一些实施方案中,R³可被任选地取代的酰基取代。任选地取代的酰基可具有式-C(0)R^{5A},其中R^{5A}可为氢、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基、任选地取代的C₃₋₈环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基或任选地取代的杂环基。在一些实施方案中,R³可被C(0)-(任选地取代的C₁₋₄烷基)取代。合适的任选地取代的C₁₋₄烷基在本文中有所描述。在一些实施方案中,R^{5A}可为未取代的C₁₋₄烷基。当R^{5A}为未取代的C₁₋₄烷基时,可取代在R³上的酰基基团的示例为-C(0)CH₃。在其他实施方案中,R^{5A}可为取代的C₁₋₄烷基。例如,R^{5A}可为被单烷基取代的胺和/或二烷基取代的胺取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,R³可被-C(0)CH₂N(CH₃)₂取代。

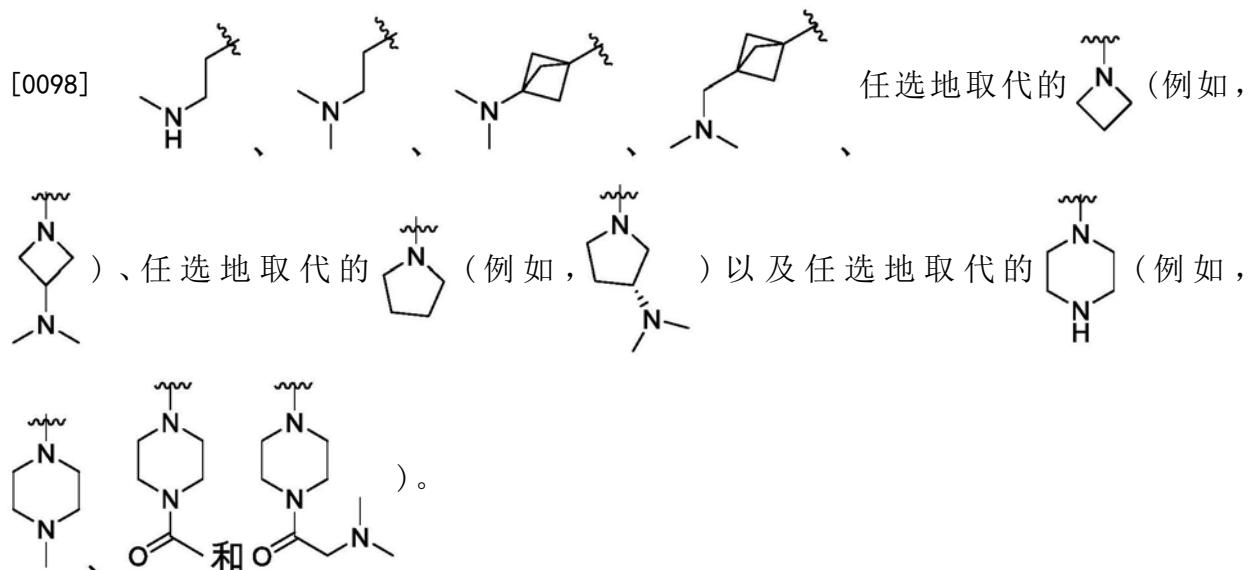
[0094] 在一些实施方案中,R³可被任选地取代的C₁₋₄烷基取代,该任选地取代的C₁₋₄烷基可被单烷基取代的胺和/或二烷基取代的胺取代。可存在于单烷基取代的胺和/或二烷基取代的胺上的烷基基团包括未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,被二烷基取代的胺取代的任选地取代的C₁₋₄烷基可具有结构-(CH₂)₂N(CH₃)₂。

[0095] 在一些实施方案中,R³可被-SO₂R^{5B}取代,其中R^{5B}可选自氢、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基、任选地取代的C₃₋₈环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环基。在一些实施方案中,R³可被-NHC(0)R^{5C}取代,其中R^{5C}可选自氢、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基、任选地取代的C₃₋₈环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环基。

[0096] 在一些实施方案中,R³可被-(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}取代,其中R^{6A}和R^{6B}可独立地选自氢、卤素、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基和任选地取代的C₃₋₈环烷基;R^{7A}和R^{7B}可独立地选自氢、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基和任选地取代的C₃₋₈环烷基;并且n可为0、1、2或3。在一些实施方案中,n可为0。在其他实施方案中,n可为1。在另外的实施方案中,n可为2。在另外的实施方案中,n可为3。在一些实施方案中,各R^{6A}和各R^{6B}可独立地为氢、卤素或未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,各R^{6A}和各R^{6B}可独立地为氢或未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中,R^{6A}和R^{6B}中的至少一个可为氢。在一些实施方案中,各R^{6A}和各R^{6B}可为氢。在一些实施方案中,R^{7A}和R^{7B}可独立地为氢或任选地取代的C₁₋₄烷基。在

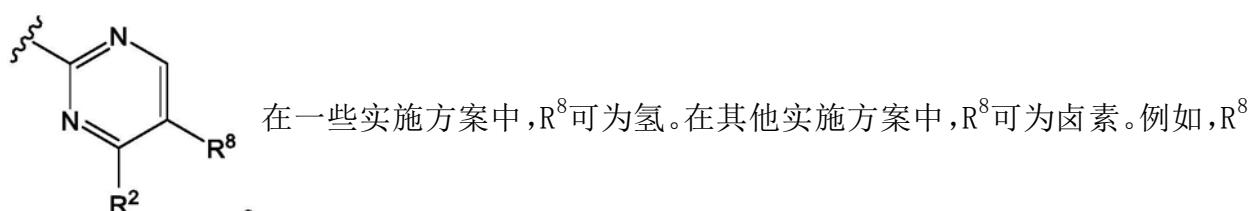
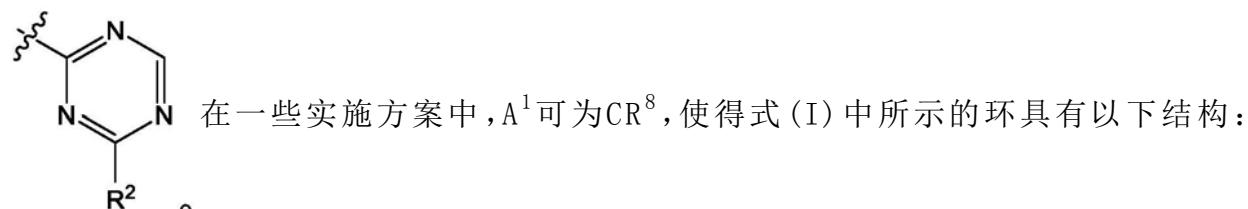
一些实施方案中, R^{7A} 和 R^{7B} 中的至少一个可为氢。在一些实施方案中, R^{7A} 和 R^{7B} 可各自为任选地取代的 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{7A} 和 R^{7B} 可各自为未取代的 C_{1-4} 烷基。当 R^3 被 $(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}$ 取代时, $-(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}$ 可为 $-N(CH_3)_2$ 、 $-(CH_2)N(CH_3)_2$ 或 $-(CH_2)_2N(CH_3)_2$ 。在一些实施方案中, R^3 可为低级亚烷基- (单取代的烷基胺)。在一些实施方案中, R^3 可为低级亚烷基- (二取代烷基胺)。

[0097] R^3 部分的示例包括但不限于以下各项:



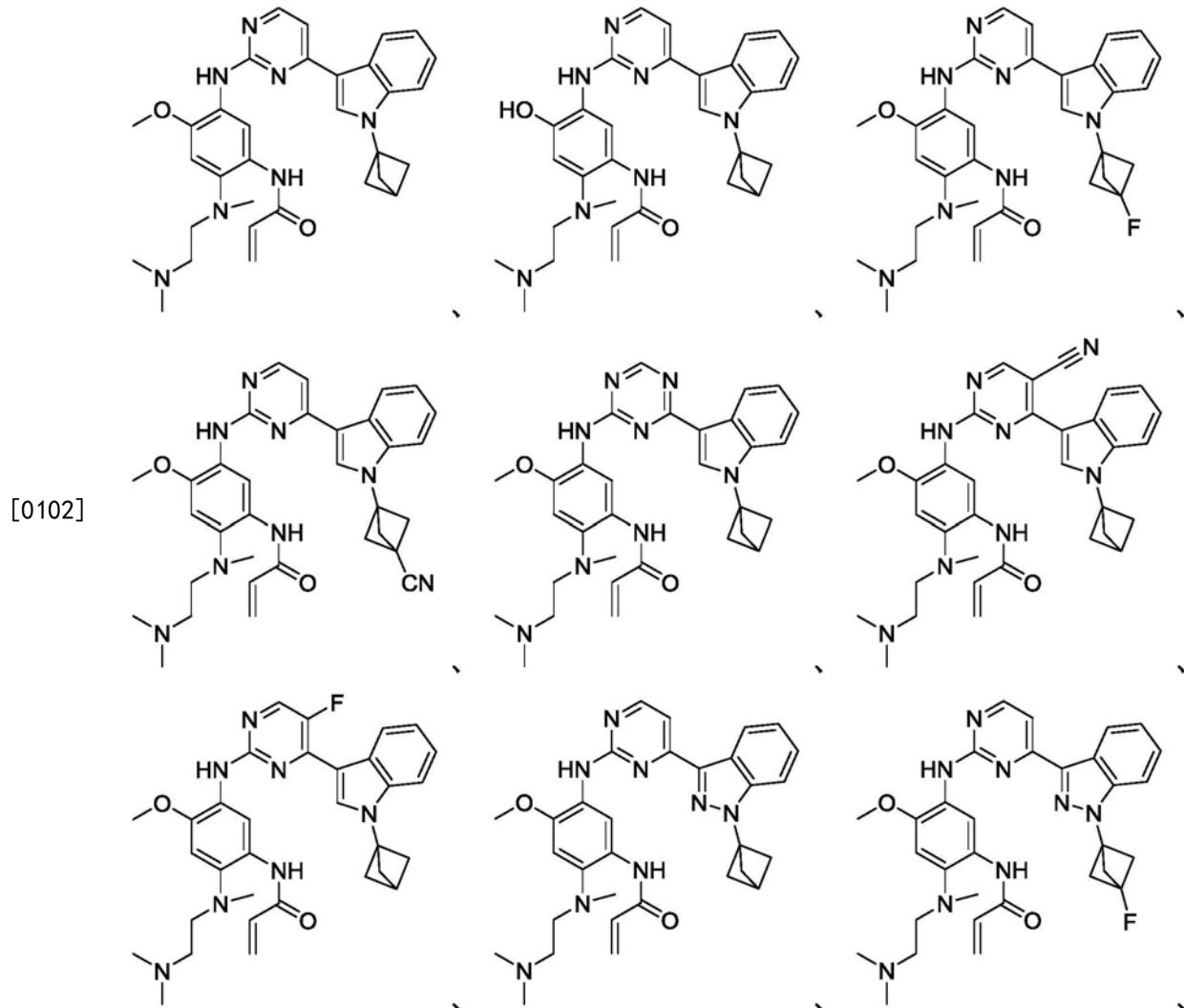
[0099] 在一些实施方案中, R^1 可为氢。在其他实施方案中, R^1 可为卤素。在另外的实施方案中, R^1 可为羟基。在另外的实施方案中, R^1 可为氰基。在一些实施方案中, R^1 可为取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中, R^1 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。在另外的实施方案中, R^1 可为取代的 C_{1-4} 卤代烷基。在另外的实施方案中, R^1 可为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 可为取代的 C_{1-4} 烷氧基。在其他实施方案中, R^1 可为未取代的 C_{1-4} 烷氧基。在另外的实施方案中, R^1 可为取代的 C_{1-4} 卤代烷氧基。在另外的实施方案中, R^1 可为未取代的 C_{1-4} 卤代烷氧基。合适的 R^1 部分的示例包括但不限于以下各项: 氯代、氟代、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 和 $-OCH_2CF_3$ 。

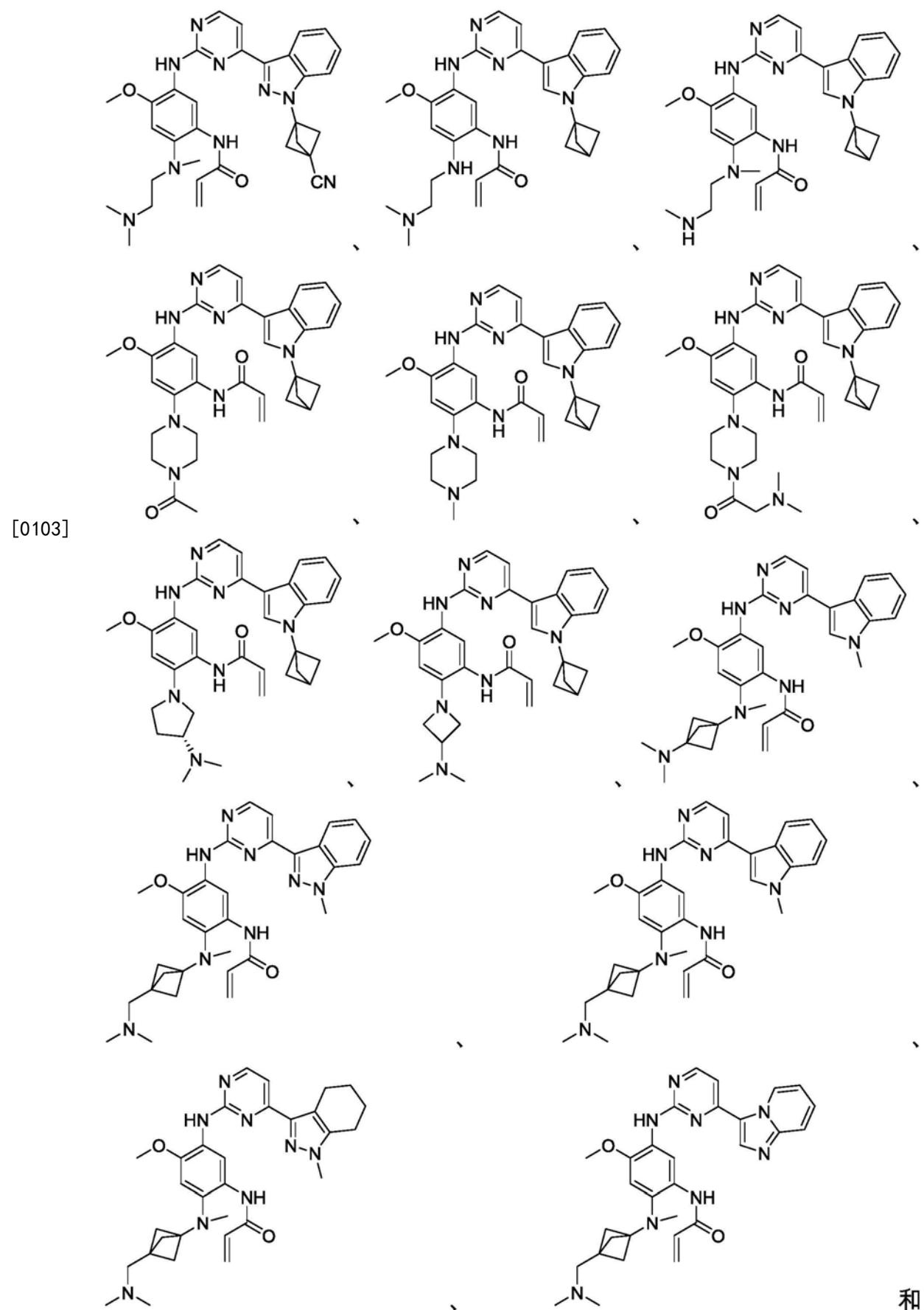
[0100] 在一些实施方案中, A^1 可为 N (氮), 使得式 (I) 中所示的环具有以下结构:

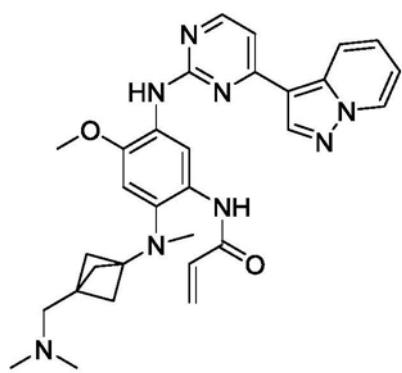


代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中，R⁸可为未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中，R⁸可为未取代的C₁₋₄卤代烷基或取代的C₁₋₄卤代烷基。合适的C₁₋₄卤代烷基的示例为CF₃。在一些实施方案中，R⁸可为任选地取代的C₃₋₈环烷基。任选地取代的C₃₋₈环烷基的示例在本文中有所描述，并且包括但不限于任选地取代的环丙基、任选地取代的环丁基、任选地取代的环戊基、任选地取代的双环[1.1.1]戊基、任选地取代的环己基、任选地取代的环庚基和任选地取代的环辛基。

[0101] 式(I)的化合物的示例包括以下各项：







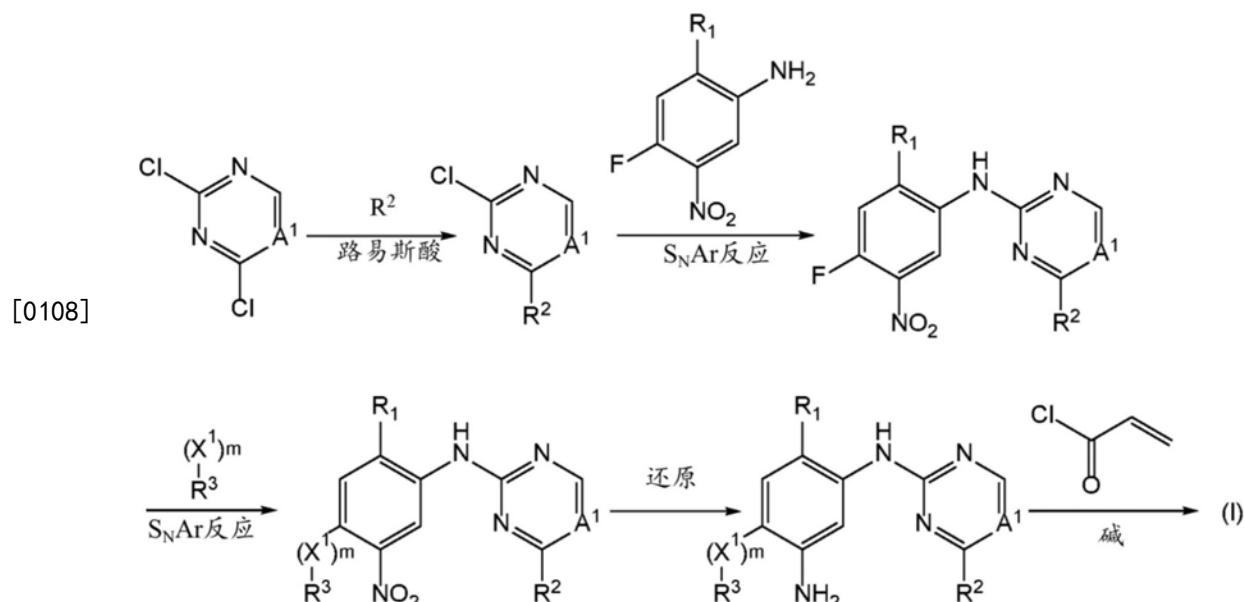
或者前述任一者的药学上可接受的盐。

[0104] 在一些实施方案中, R^2 可被双环[1.1.1]戊基取代。在一些实施方案中, R^3 可为取代的双环[1.1.1]戊基。

[0105] 合成

[0106] 可以各种方式制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及本文所述的那些。可利用已知的合成过程来获得式(I)的一些化合物或其药学上可接受的盐。本文示出并描述了用于式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的一般合成路线以及用于合成式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的起始物的一些示例。下文方案1中示出了一个示例。本文所示和所述的路线仅仅是例示性的, 并且不旨在或者不应被理解为以任何方式限制权利要求的范围。本领域技术人员将能够识别对所公开的合成的修改并且能够基于本文的公开内容来设计替代路线; 所有此类修改和替代路线均在权利要求的范围内。

[0107] 方案1



[0109] 药物组合物

[0110] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物, 该药物组合物可包含有效量的本文所述的一种或多种化合物(例如, 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0111] 术语“药物组合物”是指本文所公开的一种或多种化合物与其他化学组分(诸如, 稀释剂或载体)的混合物。药物组合物有利于向生物体施用化合物。药物组合物还可通过使化合物与无机酸或有机酸(诸如, 盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、甲磺酸, 乙磺酸、对甲苯磺

酸和水杨酸)反应来获得。药物组合物通常将根据特定的预期施用途径进行调制。

[0112] 术语“生理上可接受的”定义不会消除化合物的生物活性和特性且不会引起对该组合物旨在递送到的动物的明显的损伤或伤害的载体、稀释剂或赋形剂。

[0113] 如本文所用,“载体”是指有利于将化合物结合到细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是有利于将许多有机化合物摄取到受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0114] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合物中不具有明显药物活性但在药学上可能是必须的或期望的成分。例如,稀释剂可用于增大其质量太小而无法制造和/或施用的强效药品的体积。它也可为用于待通过注射、摄取或吸入施用的药品的溶解的液体。本领域中稀释剂的常见形式为缓冲水溶液,诸如但不限于模仿人类血液的pH和等渗性的磷酸盐缓冲盐水。

[0115] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物以向组合物提供但不限于体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等的基本上惰性的物质。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0116] 本文所述的药物组合物可施用于人类患者本身,或者施用到组合物中,其中该药物组合物与其他活性成分混合(如在组合疗法中),或者与载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合混合。正确的制剂取决于所选的施用途径。用于制剂和施用本文所述的化合物的技术是本领域技术人员已知的。

[0117] 本文所公开的药物组合物可以本身已知的方式制造,例如,通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、封装、包埋或制片工艺的方式。另外,以有效实现其预期用途的量含有活性成分。用于本文所公开的药物组合中的许多化合物可作为具有药学上相容的抗衡离子的盐来提供。

[0118] 本领域中存在施用化合物的多种技术,包括但不限于口服、直肠、肺部、局部、气溶胶、注射和肠胃外递送(包括肌内、皮下、静脉内注射、髓内注射、鞘内、直接心室内给药、腹腔内注射、鼻内给药和眼内注射)。

[0119] 也可以局部方式而非系统方式施用化合物,例如,经由以贮库或缓释制剂的形式将该化合物直接注射或植入到受影响区域中。此外,可将化合物施用于靶向药品递送体系中,例如,施用于涂覆有组织特异性抗体的脂质体中。脂质体将靶向到器官并且由器官选择性地摄取。例如,可能期望的鼻内给药或肺部递送以靶向呼吸道感染。

[0120] 如本文所述,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可通过各种方法施用。在本文所述的一些方法中,施用可通过注射、输液和/或静脉内注射施用在1分钟、5分钟、10分钟、30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时、24小时或更长或者任何中间时间的过程中进行。本文所述的其他方法可包括口服、静脉内注射和/或腹膜内施用到对其有需要的受试者,例如,施用到受试者以响应于EGFR抑制剂治疗本文所述的癌症。

[0121] 该组合物可(如果期望)存在于包装或分配器设备中,该包装或分配器设备可包含含有活性成分的一个或多个单位剂量形式。包装可例如包括金属或塑料箔,诸如泡罩包装。包装或分配器设备可附随施用说明。包装或分配器还可附随调节药物的制造、使用或销售的政府机构所规定的与容器形式相关联的通知,该通知反映该机构对用于人类或兽医施用的药品的形式的批准。例如,此类通知可为美国食品和药品管理局批准的用于处方药品的

标签或经批准的产品插页。可包含本文所述的配制在相容药物载体中的化合物的组合物也可在适当容器中制备和放置,并且被标记为用于治疗所指示的病症。

[0122] 使用方法

[0123] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物施用于具有本文所述的癌症的受试者。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解和/或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0124] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触该生长物或该肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药剂的制造中的用途,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0125] 本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括针对具有本文所述的癌症的受试者用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触恶性生长物或肿瘤。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于缓解或治疗癌症的药剂的制造中的用途,该缓解或治疗癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。本文所述的其他实施方案涉及用于缓解或治疗癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,该缓解或治疗癌症可包括接触恶性生长物或肿瘤,其中恶性生长物或肿瘤起因于本文所述的癌症。

[0126] 本文所述的一些实施方案涉及用于抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)

的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物提供给包含来自本文所述的癌症的癌细胞的样本。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的一些实施方案涉及用于抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物提供给来自本文所述的癌症的癌细胞。本文所述的其他实施方案涉及用于抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触来自本文所述的癌症的癌细胞,并由此抑制EGFR的活性。

[0127] 本文所述的一些实施方案涉及缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括使用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)。本文所述的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于通过抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)来缓解或治疗本文所述的癌症的药剂的制造中的用途。本文所述的其他实施方案涉及用于通过抑制EGFR的活性(例如,用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过

表达或活化)来缓解或治疗本文所述的癌症的有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物。本文所述的一些实施方案涉及用于缓解或治疗本文所述的癌症的方法,该方法可包括用有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物接触癌细胞,其中化合物抑制EGFR的活性(例如,本文所述的化合物可用获得性EGFR T790M突变来抑制EGFR的活性、用外显子19(诸如,A740-A750)中的缺失来抑制EGFR的活性、用外显子20中的插入来抑制EGFR的活性、用L858R处的突变来抑制EGFR的活性、抑制野生型EGFR的活性并且/或者其中EGFR过表达或活化)。

[0128] 本文所公开的一些实施方案涉及用于抑制EGFR的活性的方法,该方法可包括将有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物提供给具有癌细胞的受试者或样本,该癌细胞选自肺癌细胞、胰腺癌细胞、结肠癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞、头颈癌细胞、卵巢癌细胞、脑癌细胞和肾癌细胞,并且其中EGFR具有选自外显子19中的缺失、外显子20中的插入、L858R处的突变和获得性EGFR T790M突变的一者或者多者。本文所公开的其他实施方案涉及有效量的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物在用于抑制EGFR的活性的药剂的制造中的用途,其中EGFR可具有选自外显子19中的缺失、外显子20中的插入、L858R处的突变和获得性EGFR T790M突变的一者或者多者。本文所公开的其他实施方案涉及用于抑制EGFR的活性的本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物,其中EGFR可具有选自外显子19中的缺失、外显子20中的插入、L858R处的突变和获得性EGFR T790M突变的一者或者多者。

[0129] 合适的癌症的示例包括但不限于:肺癌(例如,肺腺癌和非小细胞肺癌)、胰腺癌(例如,胰腺恶性肿瘤,诸如外分泌胰腺恶性肿瘤)、结肠癌(例如,结肠直肠恶性肿瘤,诸如结肠腺癌和结肠腺瘤)、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌(例如,头颈的鳞状细胞癌)、卵巢癌、脑癌(例如,神经胶质瘤,诸如多形性胶质细胞瘤)以及肾恶性肿瘤。

[0130] 如本文所述,癌症可耐受一种或多种抗癌剂。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)或包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)的药物组合物可用于治疗和/或缓解已经耐受一种或多种抗癌剂(诸如,一种或多种EGFR抑制剂)的癌症。受试者可能已经对其产生抗性的抗癌剂的示例包括但不限于第一代EGFR抑制剂(诸如吉非替尼和厄洛替尼)和第二代EGFR抑制剂(例如,阿法替尼)。在一些实施方案中,已经耐受一种或多种抗癌剂的癌症可为本文所述的癌症。

[0131] 几种已知的EGFR抑制剂可在被治疗的受试者中引起一种或多种非期望的副作用。这些副作用的两个示例是高血糖和皮疹。皮疹可表征为轻度脱屑、丘疹、粗糙感、紧绷感、瘙痒和/或灼热。在一些实施方案中,本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)可降低与已知EGFR抑制剂相关联的一种或多种副作用的数量和/或严重程度。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可使得副作用(诸如,本文中所述

的那些中的一者)的严重程度相比于接受已知EGFR抑制剂(诸如,吉非替尼、厄洛替尼和/或阿法替尼)的受试者所经历的相同副作用的严重程度少25%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐使得副作用的数量相比于接受已知EGFR抑制剂(例如,吉非替尼、厄洛替尼和/或阿法替尼)的受试者所经历的副作用的数量少25%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐使得副作用(诸如,本文中所述的那些中的一者)的严重程度相比于接受已知EGFR抑制剂(诸如,吉非替尼、厄洛替尼和/或阿法替尼)的受试者所经历的相同副作用的严重程度少约10%至约30%。在一些实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐使得副作用的数量相比于接受已知EGFR抑制剂(例如,吉非替尼、厄洛替尼和/或阿法替尼)的受试者所经历的副作用的数量少约10%至约30%。

[0132] 在标题“化合物”下的段落[0073]至[0094]中所述的任何实施方案中提供了一种或多种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其可用于治疗、缓解和/或抑制癌症的生长,其中抑制EGFR的活性是有益的。

[0133] 如本文所用,“受试者”是指动物,其为治疗、观察或实验的对象。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物,诸如鱼、贝类、爬行动物以及特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类(例如,猴子、黑猩猩和猿类)以及特别是人。在一些实施方案中,受试者可为人。在一些实施方案中,受试者可为儿童和/或婴儿,例如,发烧的儿童或婴儿。在其他实施方案中,受试者可为成人。

[0134] 如本文所用,术语“治疗”(“treat,”“treating,”“treatment,”“therapeutic,”)和“疗法”不一定意指完全治愈或消除疾病或病症。对疾病或病症的任何非期望迹象或症状的任何程度的减轻均可被认为是治疗和/或疗法。此外,治疗可包括可能使受试者对健康或外貌的总体感觉变坏的行为,并且可对疾病的一个或多个症状或方面产生积极影响,同时对疾病的其他方面或不相关系统具有可能被认为是非期望的作用。

[0135] 术语“治疗有效量”和“有效量”用于指示引起所指示的生物或药物响应的活性化合物或药剂的量。例如,化合物的治疗有效量可为治疗、减轻或缓解疾病的一个或多个症状或病症或者延长正接受治疗的受试者的生存期所需的量。该响应可发生在组织、系统、动物或人中并且包括对正在治疗的疾病的迹象或症状的减轻。根据本文所提供的公开内容,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0136] 例如,化合物或辐射的有效量是导致以下效果的量:(a)癌症引起的一个或多个症状的减少、减轻或消失、(b)肿瘤尺寸的减少、(c)肿瘤的消除和/或(d)肿瘤长期的疾病稳定(生长停滞)。在治疗肺癌(诸如,非小细胞肺癌)中,治疗有效量是减轻或消除咳嗽、呼吸短促和/或疼痛的量。又如,EGFR抑制剂的有效量或治疗有效量是使得EGFR活性和/或磷酸化减少的量。EGFR活性的减少是本领域技术人员已知的,并且可通过分析EGFR固有激酶活性和下游底物磷酸化来确定。

[0137] 本文所公开的化合物的治疗有效量(被要求为剂量)将取决于施用途径、被治疗的动物类型(包括人)以及考虑的特定动物的物理特性。可调制该剂量以实现期望作用,但该剂量将取决于以下因素:如体重、饮食、并存的药物治疗以及医学领域技术人员将认识到的其他因素。

[0138] 用于确定治疗癌症的方法的有效性的各种指标是本领域技术人员已知的。合适的指标的示例包括但不限于癌症引起的一个或多个症状的减少、减轻或消失、肿瘤尺寸的减

少、肿瘤的消除和/或肿瘤长期的疾病稳定(生长停滞)。

[0139] 如对本领域技术人员而言将是显而易见的,待施用的可用体内剂量和具体的施用模式将根据年龄、体重、痛苦的严重程度以及接受治疗的哺乳动物的物种、采用的具体化合物以及采用这些化合物的特定用途而变化。有效剂量水平的确定(即实现期望结果所必需的剂量水平)可由本领域技术人员使用常规方法来完成,例如,人临床试验和体外研究。

[0140] 剂量可广范围地变化,这取决于期望作用和治疗指征。另选地,剂量可基于患者的表面积并且可根据患者的表面积计算,如本领域技术人员所理解的那样。尽管确切剂量将基于药品与药品来确定,但在大多数情况下,可对剂量进行一定程度的普遍化。用于成人人类患者的日剂量方案可为例如每种活性成分介于0.01mg和3000mg之间的口服剂量,优选地介于1mg和700mg(例如,5mg至200mg)之间。剂量可为在一天或更多天的过程中提供的单剂量或者一系列的两个或更多个剂量,如受试者所需的那样。在一些实施方案中,化合物将施用连续疗法的周期,例如施用一周或更长或者施用几个月或几年。

[0141] 在其中已经针对化合物建立至少一些条件下的人类剂量的情况下,可使用那些相同剂量或者介于已建立的人类剂量的约0.1%和500%之间更优选地介于已建立的人类剂量的约25%至250%之间的剂量。在未建立人类剂量的情况下,如将对于新发现的药物组合物的情况,合适的人类剂量可根据 ED_{50} 或 ID_{50} 值或源自体外或体内研究的其他适当值来推断,如通过动物中的毒性研究和功效研究来定量。

[0142] 在施用药学上可接受的盐的情况下,可以游离碱来计算剂量。如本领域技术人员将理解的那样,在某些情况下,可能有必要以超过或甚至远远超过上文所述的优选剂量范围的量施用本文所公开的化合物,以便有效地且侵袭性地治疗特别具有侵袭性的疾病或感染。

[0143] 可单独地调整剂量和间隔时间,以提供活性部分足以维持调节作用或最小有效浓度(MEC)的血浆水平。每种化合物的MEC将变化,但可根据体外数据来估计。实现MEC所必需的剂量将取决于个体特性征和施用途径。然而,HPLC测定或生物测定可用于确定血浆浓度。还可使用MEC值来确定剂量间隔时间。应使用将血浆水平保持为比MEC高10%至90%的时间、优选地介于30%至90%之间、最优选地介于50%至90%之间的方案来施用组合物。在局部施用或选择性摄取的情况下,药品的有效局部浓度可不与血浆浓度相关。

[0144] 应注意,在出现起因于毒性或器官功能障碍的情况下,主治医师将会知道如何和何时终止、中断或调整施用。相反地,在临床响应不够充分的情况下(排除毒性),主治医师也将知道将治疗调整到更高水平。在感兴趣的障碍的管理中施用剂量的量值将根据待治疗病症的严重程度和施用途径而变化。例如,病症的严重程度可部分地通过标准预后评估方法来评估。此外,剂量和可能的剂量频率也将根据年龄、体重和个体患者的响应而变化。与上文所讨论的程序相当的程序可用于兽医学。

[0145] 可使用已知方法来评估本文所公开的化合物的功效和毒性。例如,特定化合物或该化合物的子集(共享某些化学部分)的毒理学可通过确定其对细胞系(诸如,哺乳动物并且优选地人类细胞系)的体外毒性来建立。此类研究的结果通常预测在动物(诸如,哺乳动物或更特别地人类)中的毒性。另选地,可使用已知方法来确定特定化合物在动物模型(诸如小鼠、大鼠、兔子或猴子)中的毒性。可使用几种公认的方法(诸如体外方法、动物模型或人临床试验)来建立特定化合物的功效。在选择模型来确定功效时,技术人员可遵循现有技

术来选择适当的模型、剂量、施用途径和/或方案。

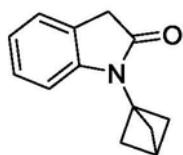
[0146] 实施例

[0147] 在以下实施例中更详细地公开了另外的实施方案,其不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

[0148] 中间体1

[0149] 1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)吲哚啉-2-酮

[0150]



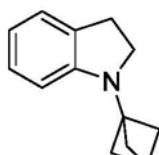
[0151] 步骤1:用N,N-二异丙基乙基胺(53.47mL,306.97mmol)处理0℃下的2-(2-溴苯基)乙酸(22.0g,102.32mmol)的DCM(400mL)溶液,随后用N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(29.42g,153.48mmol)、HOt(21.41g,153.48mmol)和双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(14.6g,122.78mmol)处理。将反应物升温到室温(RT)并且搅拌过夜。将反应物真空浓缩、吸附到二氧化硅上,并且通过柱色谱法(SiO₂,己烷/EtOAc)纯化以将N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(2-溴苯基)乙酰胺(23.0g,80%)提供为白色固体。LC/MS(APCI)m/z 280.0[M+H]⁺。

[0152] 步骤2:在具有搅拌棒的经火焰干燥的小瓶添加化合物N-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-2-(2-溴苯基)乙酰胺(5.0g,17.92mmol),然后添加Pd(OAc)₂(1.2g,1.79mmol)、三叔丁基鏌四氟硼酸盐(1.03g,3.58mmol)和Cs₂CO₃(8.75g,26.88mmol)。用Ar吹扫反应小瓶,并且添加脱气的甲苯(180mL)。在100℃下加热混合物4小时。将反应物冷却至室温并真空浓缩以提供粗产物。通过柱色谱法(SiO₂,己烷/EtOAc)纯化粗产物,得到为黄色固体的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)吲哚啉-2-酮(2.88g,81%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.26-7.19(m,2H)、7.09(d,J=8.0Hz,1H)、7.01(t,J=7.6,1H)、3.46(s,2H)、2.59(s,1H)、2.46(s,6H);LC/MS(APCI)m/z 200.1[M+H]⁺。

[0153] 中间体2

[0154] 1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-吲哚啉

[0155]



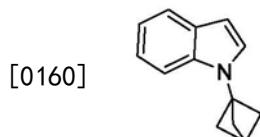
[0156] 步骤1:在经火焰干燥的压力管中装入1,1-二溴-2,2-双(氯甲基)环丙烷(15g,50.5mmol)和二丁醚(15mL)。将反应物冷却至-45℃,并且经由注射器缓慢添加苯基锂(53.2mL,101mmol,在二丁醚中1.8M)。在相同温度下将混合物搅拌5分钟。允许反应温度升温至0℃,并且在冰浴中搅拌2小时,此时,反应物达到室温,以提供粗制[1.1.1]螺烷溶液。

[0157] 步骤2:在单独的烧瓶中,在室温下经由滴液漏斗用iPrMgCl·LiCl(92mL,102mmol,在THF中1.11M)处理吲哚啉(11.4mL,101mmol)的二丁醚(15mL)的溶液。在室温下搅拌2小时之后,将该溶液分批添加到前述粗制[1.1.1]螺烷溶液。用TeflonTM压力盖将反

应容器封盖。将反应物转移到油浴并在60℃下搅拌16小时。然后从油浴中取出该反应物,将其在冰浴中冷却并用饱和含水NH₄Cl缓慢淬灭。然后用EtOAc稀释反应物,并且将其转移到分离漏斗中。分离各层,并且合并有机层用Na₂SO₄干燥、过滤并在减压下浓缩。在真空下去除残余溶剂,并且通过柱色谱法(SiO₂,己烷/EtOAc)纯化粗物质,以提供为黄色油状的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)吲哚啉(2.20g,23%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.13-6.89(m,2H)、6.76(d,J=7.8Hz,1H)、6.67(dt,J=7.4、0.9Hz,1H)、3.36(t,J=8.4Hz,2H)、2.93(t,J=8.4Hz,2H)、2.48(s,1H)、2.10(s,6H)。

[0158] 中间体3

[0159] 1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚



[0161] 方法A:

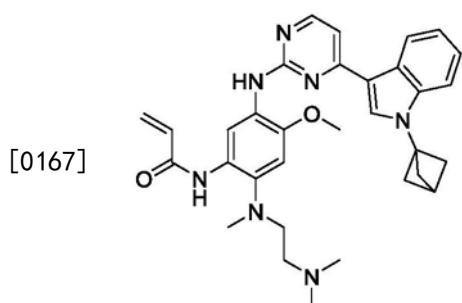
[0162] 将1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)吲哚啉-2-酮(3.6g,18.09mmol)的溶液冷却至0℃,并且用逐滴的二异丁基氢化铝(在甲苯中1M,20.3mL,32.6mmol)处理。将反应物升温至室温并搅拌2小时。将该混合物冷却至0℃并且用MeOH(10mL)淬灭。用二氯甲烷通过硅藻土垫过滤混合物,在Na₂SO₄上干燥混合物并真空浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,己烷/EtOAc)纯化残余物,得到为淡黄色油状的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚(1.98g,60%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.62(d,J=7.8Hz,1H)、7.56(d,J=8.2Hz,1H)、7.22-7.18(m,1H)、7.13-7.08(m,1H)、7.07(d,J=3.2Hz,1H)、6.46(d,J=3.2Hz,1H)、2.67(s,1H)、2.42(s,6H);LC/MS(APCI)m/z 184.1[M+H]⁺。

[0163] 方法B:

[0164] 用MnO₂处理化合物1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)吲哚啉(100mg,0.54mmol)的CH₂Cl₂(5mL)的溶液并且在室温下搅拌。20小时之后,在硅藻土上过滤反应物,并且用CH₂Cl₂洗涤硅藻土。在真空下浓缩合并的滤液,以获得为棕色油状的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚(79mg,80%)。

[0165] 实施例1

[0166] N-(5-((4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺



[0168] 步骤1:向室温下的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚(580mg,3.27mmol)的DME(10mL)的搅拌的溶液添加2,4-二氯嘧啶(430mg,3.27mmol)和氯化铝(654mg,4.90mmol)。将反应物加热至80℃并搅拌16小时。然后将混合物倾倒到冰冷的水(100mL)中,并且通过过滤

收集沉淀,以得到为灰白色固体的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(500mg,1.69mmol,53%)。LC/MS (ESI) m/z 296.1 [M+H]⁺。

[0169] 步骤2:向室温下的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚(525mg,1.77mmol)的2-戊醇(20mL)的搅拌的溶液添加4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(331mg,1.77mmol)和对甲苯磺酸(33mg,0.17mmol)。将反应物加热至80℃并搅拌16小时。然后将混合物倾倒到冰冷的水(100mL)中,并且通过过滤收集沉淀,以得到为灰白色固体的4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(400mg,0.89mmol,80%)。LC/MS (ESI) m/z 446.1 [M+H]⁺。

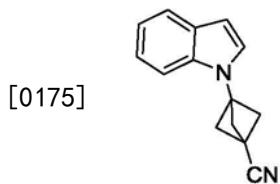
[0170] 步骤3:向室温下的4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(420mg,0.943mmol)的DMA(15mL)的搅拌的溶液添加N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.2mL,1.42mmol)和DIPEA(0.3mL,1.22mmol)。将混合物升温至90℃。5小时之后,将反应物冷却至室温,用水(40mL)稀释并用乙酸乙酯(3×30mL)提取。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,并浓缩以得到为亮红色固体的N1-(4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(350mg,0.66mmol,70%)。LC/MS (ESI) m/z 528.1 [M+H]⁺。

[0171] 步骤4:向N1-(4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯-1,4-二胺(380mg,0.72mmol)的THF:EtOAc(1:1,10mL)的搅拌的溶液添加10%Pd/C(150mg),并且在室温下在氢气(1atm)下将反应物搅拌2小时。通过硅藻土过滤混合物并且真空浓缩,以得到为灰白色固体的N4-(4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基苯-1,2,4-三胺(350mg,0.70mmol,96%)。LC/MS (ESI) m/z 498.4 [M+H]⁺。

[0172] 步骤5:向在0℃下N4-(4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-N1-(2-(二甲氨基)乙基)-5-甲氧基-N1-甲基苯-1,2,4-三胺(200mg,0.40mmol)的THF和水(1:1,10mL)的搅拌的溶液添加DIPEA(0.2mL,0.80mmol),随后添加丙烯酰氯(0.05mL,0.60mmol)。30分钟之后,用水(30mL)稀释混合物,并且用乙酸乙酯(3×20mL)提取。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥并真空浓缩。用乙腈中的30%含水甲酸(0.1%)通过Reveleris C-18反相柱纯化所得的残余物,以得到为灰白色固体的N-(5-(4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(70mg,0.12mmol,35%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.1 (s, 1H)、8.84 (s, 1H)、8.32-8.16 (m, 3H)、7.99 (s, 1H)、7.66 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.26 (d, J=5.4Hz, 1H)、7.19 (dd, J=7.2、7.2Hz, 1H)、7.09 (dd, J=7.2、7.8Hz, 1H)、7.01 (s, 1H)、6.44-6.35 (m, 1H)、6.19 (dd, J=1.8、16.8Hz, 1H)、5.70 (dd, J=1.8、10.2Hz, 1H)、3.80 (s, 3H)、2.88 (t, J=5.4Hz, 2H)、2.70 (s, 3H)、2.69 (s, 1H)、2.43 (s, 6H)、2.32 (t, J=5.4Hz, 2H)、2.21 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 552.5 [M+H]⁺。

[0173] 中间体4

[0174] 3-(1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈



[0176] 步骤1: 向2- (2-溴苯基) 乙酸 (1.17g, 5.44mmol) 的DCM (18.14mL) 的溶液添加N,N-二异丙基乙胺 (2.369mL, 13.60mmol) , 随后添加N- (3-二甲基氨基丙基) -N' -乙基碳二亚胺 (1.267g, 8.16mmol) 和HOt (一水合物) (1.250g, 8.16mmol) 。向该混合物添加3-氨基双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯盐酸盐 (0.966g, 5.44mmol) 。在室温下将混合物搅拌过夜。LCMS示出了产物的形成。用乙酸乙酯和水稀释反应物。分离有机层, 并且用饱和含水氯化铵洗涤有机层。在Na₂SO₄上干燥有机层, 将其浓缩, 并通过柱色谱法 (SiO₂, 己烷/EtOAc) 纯化有机层, 以得到3- (2- (2-溴苯基) 乙酰氨基) 双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (1.51g, 4.46mmol, 82%) 。LC/MS (ESI) m/z 338.0 [M+H]⁺。

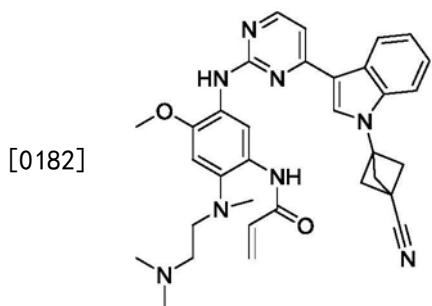
[0177] 步骤2: 向3- (2- (2-溴苯基) 乙酰氨基) 双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (1.58g, 4.67mmol) 、99%的三叔丁基鏌四氟硼酸盐 (0.271g, 0.934mmol) 、乙酸钯 (II) (0.105g, 0.467mmol) 和碳酸铯 (1.352g, 7.01mmol) 的混合物添加甲苯 (23.36mL) 。用N₂冲洗混合物几分钟, 并且然后在100℃下加热4小时。然后通过硅藻土的垫将混合物过滤。将滤液真空浓缩、吸附到硅藻土上, 并且通过柱色谱法 (SiO₂, 己烷/EtOAc) 纯化滤液, 以得到3- (2- 氧代吲哚啉-1-基) 双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (639mg, 2.484mmol, 53.2%) 。LC/MS (ESI) m/z 258.1 [M+H]⁺。

[0178] 步骤3: 在0℃下, 向3- (2- 氧代吲哚啉-1-基) 双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯 (1.28g, 4.98mmol) 的THF (24.88mL) 的溶液添加二异丁基氢化铝溶液 (THF中1M, 29.9mL, 29.9mmol) 。将反应物缓慢升温至室温并搅拌1小时。用MeOH (6mL) 灭反应物, 并且然后用乙酸乙酯和饱和含水氯化铵稀释反应物。形成乳状液, 通过硅藻土垫过滤了该乳状液。收集滤液、浓缩, 并且通过柱色谱法 (SiO₂, 己烷/EtOAc) 纯化滤液, 以得到 (3- (1H-吲哚-1-基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲醇 (720mg, 3.38mmol, 67%) 。LC/MS (ESI) m/z 214.1 [M+H]⁺。

[0179] 步骤4: 向 (3- (1H-吲哚-1-基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 甲醇 (100mg, 0.469mmol) 的乙腈 (1407μl) 和水 (156μl) 的溶液添加2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧化自由基 (7.33mg, 0.047mmol) 和乙酸铵 (181mg, 2.344mmol) 。然后添加亚碘酰苯I, I-二乙酸盐 (332mg, 1.032mmol) 。在室温下将混合物搅拌2小时, 并且然后真空浓缩。用乙酸乙酯和水稀释粗产物。分离有机层, 用饱和含水硫代硫酸钠洗涤有机层, 在Na₂SO₄上干燥有机层并将其浓缩, 然后通过柱色谱法 (SiO₂, 己烷/EtOAc) 纯化有机层, 以得到3- (1H-吲哚-1-基) 双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈 (21mg, 0.101mmol, 21%) 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.60 (m, 1H) 、7.42-7.40 (m, 1H) 、7.26-7.25 (m, 1H) 、7.16-7.14 (m, 1H) 、6.97 (s, 1H) 、6.50 (s, 1H) 、2.87 (s, 6H) ; LC/MS (ESI) m/z 209.1 [M+H]⁺。

[0180] 实施例2

[0181] N- (5- ((4- (1- (3-氰基双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H-吲哚-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -2- ((2- (二甲氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4- 甲氧基苯基) 丙烯酰胺



[0183] 步骤1: 向2,4-二氯嘧啶(172mg, 1.152mmol)的DME(3201 μ l)的溶液添加3-(1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(200mg, 0.960mmol)和三氯化铝(192mg, 1.441mmol)。将混合物加热至80℃并搅拌10小时。用乙酸乙酯和水稀释混合物，并且然后将混合物通过硅藻土的垫。分离所收集到的滤液中的有机层，在Na₂SO₄上干燥有机层，将其浓缩，然后通过柱色谱法(SiO₂,己烷/EtOAc)纯化有机层，以得到3-(3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(168mg, 0.524mmol, 54%)。LC/MS (ESI) m/z 321.1 [M+H]⁺。

[0184] 步骤2: 向3-(3-(2-氯嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(168mg, 0.524mmol)的2-丙醇(5.23mL)的溶液添加4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(97mg, 0.524mmol)，然后添加4-甲基苯磺酸水合物(19.92mg, 0.105mmol)。在80℃下将混合物加热10小时。将另外的4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(19.4mg, 0.104mmol)和2-丙醇(2mL)添加到反应物，并且在80℃下将混合物加热3小时。将反应物冷却至室温并真空浓缩。用乙酸乙酯和水稀释所得残余物。分离有机层并用饱和含水碳酸氢钠和盐水洗涤有机层，在Na₂SO₄上干燥并浓缩有机层。用二乙醚研磨所得残余物，以得到3-(3-(2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(182mg, 0.387mmol, 73%)。LC/MS (ESI) m/z 471.1 [M+H]⁺。

[0185] 步骤3: 向3-(3-(2-((4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(180mg, 0.383mmol)的DMA(3826 μ L)的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(133 μ L, 0.765mmol)，然后添加N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(58.6mg, 0.574mmol)。在70℃下将混合物加热2小时。然后将混合物倾倒到冷水中并且用乙酸乙酯(3×50mL)提取。用水和盐水洗涤合并的有机层，在Na₂SO₄上干燥，并浓缩。粗产物通过柱色谱法(SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH)纯化，以得到3-(3-(2-((4-((2-二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(120mg, 0.217mmol, 56%)。LC/MS (ESI) m/z 553.3 [M+H]⁺。

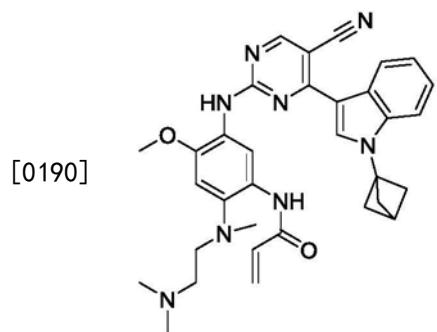
[0186] 步骤4: 向3-(3-(2-((4-((2-二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈(50mg, 0.090mmol)的6N含水HCl(1.81mL)的溶液添加铁(50.5mg, 0.905mmol)。在60℃下将混合物加热45分钟。然后将反应物冷却至室温并过滤。蒸发溶剂，并且用乙醚研磨残余物。过滤并干燥形成的沉淀，以得到3-(3-(2-((5-氨基-4-((2-二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈盐酸盐(50mg, 0.089mmol, 99%)，其用于下一步骤而无需进一步纯化。LC/MS (ESI) m/z 523.3 [M+H]⁺。

[0187] 步骤5: 在0℃下，向3-(3-(2-((5-氨基-4-((2-二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)-1H-吲哚-1-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲腈盐酸盐(50mg,

0.089mmol)的THF (1.72mL) 和DMF (0.52mL) 的溶液添加DIPEA (156 μ l, 0.894mmol)。向该混合物添加丙烯酰氯 (8.09mg, 0.089mmol) THF (0.2mL) 溶液。在0℃下将混合物搅拌10分钟, 并且然后用乙酸乙酯和水稀释混合物。分离有机层, 在Na₂SO₄上干燥并浓缩。通过HPLC (10:90至80:20的0.1% HCO₂H (aq) : MeCN) 纯化粗产物, 以得到N- (5- ((4- (1- (3- 氯基双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋噪-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -2- ((2- (二甲氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4- 甲氧基苯基) 丙烯酰胺 (6mg, 10.40 μ mol, 11%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (s, 1H)、8.81 (s, 1H)、8.40-8.30 (m, 3H)、8.19 (s, 1H)、7.72-7.70 (m, 1H)、7.33-7.31 (m, 2H)、7.29-7.27 (m, 1H)、7.06 (s, 1H)、6.55-6.47 (m, 1H)、5.81-5.78 (m, 1H)、3.87 (s, 3H)、3.02-3.01 (m, 8H)、2.75 (s, 3H)、2.60-2.28 (m, 9H) ; LC/MS (ESI) m/z 577.3 [M+H]⁺。

[0188] 实施例3

[0189] N- (5- ((4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋噪-3-基) -5- 氯基噻啶-2-基) 氨基) -2- ((2- (二甲氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4- 甲氧基苯基) 丙烯酰胺



[0191] 步骤1: 向2,4-二氯噻啶-5-甲腈 (500mg, 2.87mmol) 的二甲氧基乙烷 (14.4mL) 的溶液添加1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋噪 (527mg, 2.87mmol, 来自实施例1步骤-3) 和三氯化铝 (575mg, 4.31mmol)。在80℃下将混合物加热2小时, 冷却至室温并且用乙酸乙酯/水稀释混合物。分离有机层并且将其在Na₂SO₄上干燥, 浓缩并使用0%至20%的乙酸乙酯的己烷溶液通过柱色谱法纯化, 以得到不纯的产物 (与二烷基化产物一起洗脱)。通过硅胶色谱法 (SiO₂, 己烷/EtOAc) 再次纯化该不纯的化合物, 以得到4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋噪-3-基) -2- 氯噻啶-5- 甲腈 (195mg, 0.608mmol, 21%)。LC/MS (ESI) m/z 321.1 [M+H]⁺。

[0192] 步骤2: 向4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋噪-3-基) -2- 氯噻啶-5- 甲腈 (20mg, 0.062mmol) 的2-丙醇 (0.623mL) 的溶液添加4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (11.61mg, 0.062mmol), 然后添加4-甲基苯磺酸水合物 (2.372mg, 0.012mmol)。在80℃下将混合物加热6小时。将反应物冷却至室温。过滤所得沉淀, 用冷的2-丙醇洗涤沉淀, 并且干燥沉淀, 以得到4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋噪-3-基) -2- ((4- 氟-2- 甲氧基-5- 硝基苯基) 氨基) 噻啶-5- 甲腈 (21mg, 0.045mmol, 71%), 其用于下一个步骤而无需纯化。LC/MS (ESI) m/z 471.2 [M+H]⁺。

[0193] 步骤3: 向4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋噪-3-基) -2- ((4- 氟-2- 甲氧基-5- 硝基苯基) 氨基) 噻啶-5- 甲腈 (100mg, 0.213mmol) 的DMA (3mL) 的溶液添加N,N-二异丙基乙胺 (0.074mL, 0.425mmol), 随后添加N1,N1,N2- 三甲基乙烷-1,2- 二胺 (21.72mg, 0.213mmol) 的DMA溶液 (0.2mL)。在70℃下将混合物加热1小时。然后将混合物冷却至室温, 并且将其倾倒到冷水中并用乙酸乙酯提取。用盐水洗涤合并的有机层, 并将其在Na₂SO₄上干燥, 浓缩并通过柱色谱法 (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH) 纯化, 以得到4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -

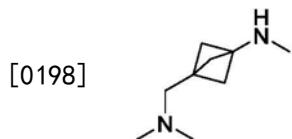
1H-吲哚-3-基)-2-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈(78mg,0.141mmol,66%)。LC/MS (ESI) m/z 553.1 [M+H]⁺。

[0194] 步骤4:向4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)-2-((4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基-5-硝基苯基)氨基)嘧啶-5-甲腈(50mg,0.090mmol)的含水HCl(2mL,12.0mmol)的溶液添加铁(50mg,0.895mmol)。将混合物加热到70℃。30分钟之后,将反应物冷却至室温。真空浓缩反应物,并且用醚研磨所得残余物。收集并干燥沉淀,以得到2-((5-氨基-4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-5-甲腈盐酸盐(50mg,0.089mmol,99%),其用于下一步骤而无需进一步纯化。LC/MS (ESI) m/z 523.1 [M+H]⁺。

[0195] 步骤5:在0℃下,向2-((5-氨基-4-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-2-甲氧基苯基)氨基)-4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-5-甲腈(47mg,0.090mmol)的四氢呋喃(4mL)的溶液添加N,N-二异丙基乙胺(0.078mL,0.450mmol),然后添加丙烯酰氯(8.14mg,0.090mmol)的THF(0.2mL)溶液。在0℃下将混合物搅拌10分钟,此时,在0℃下添加另外的丙烯酰氯(1.62mg,0.018mmol)。10分钟之后,用乙酸乙酯和水稀释反应物。用水和盐水洗涤有机层并将其在Na₂SO₄上干燥,浓缩并通过HPLC(10:90至80:20的0.1% HCO₂H (aq) : MeCN)纯化,以得到N-((5-((4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)-5-氰基嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(15mg,0.026mmol,28.9%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.08 (s, 1H)、9.47 (s, 1H)、8.70 (s, 1H)、8.38-8.35 (m, 2H)、7.71-7.69 (m, 1H)、7.23-7.20 (m, 1H)、7.07-7.05 (m, 1H)、6.43-6.39 (m, 1H)、6.20-6.16 (m, 1H)、5.74-5.71 (m, 1H)、3.73 (s, 3H)、2.93-2.92 (m, 2H)、2.76 (s, 3H)、2.75 (s, 1H)、2.49 (s, 6H)、2.48-2.38 (m, 2H)、2.21 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 577.3 [M+H]⁺。

[0196] 中间体5

[0197] 3-((二甲氨基)甲基)-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺



[0199] 步骤1:向0℃下的3-(甲氧基羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(5g,29.4mmol)的溶液添加乙二酰氯(7.57mL,88mmol)和二甲基甲酰胺(0.023mL,0.294mmol)。在室温下将混合物搅拌2小时。蒸发溶剂。将粗产物重新溶解在二氯甲烷(50mL)中,并且在0℃下添加二甲胺(MeOH中2M,29.4mL,58.8mmol)的二氯甲烷(50mL)的溶液。在0℃下将混合物搅拌1小时,并且然后在DCM/水之间分配。分离有机层并将其在Na₂SO₄上干燥,并真空浓缩,以得到为灰白色固体的3-(二甲基氨基甲酰基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(5.67g,28.7mmol,98%)。LC/MS (APCI) m/z 198.1 [M+H]⁺。

[0200] 步骤2:在0℃下,向3-(二甲基氨基甲酰基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸甲酯(5.67g,28.7mmol)的四氢呋喃(40.0mL)和H₂O(13.3mL)的溶液添加氢氧化锂一水合物(1.810g,43.1mmol)。将混合物升温至室温并搅拌2天。真空去除有机溶剂,并且用水稀释反应物。向该混合物添加Dowex[®] MarathonTMC氢形式(60g),并且将反应物搅拌1小时。过滤该反应物,并且浓缩滤液,以得到为白色固体的3-(二甲基氨基甲酰基)双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸

(5.1g, 27.8mmol, 97%)。LC/MS (APCI) m/z 184.1 [M+H]⁺。

[0201] 步骤3: 向3- (二甲基氨基甲酰基) 双环[1.1.1]戊烷-1-羧酸(331mg, 1.81mmol) 的tBuOH(9.0mL) 的溶液添加3Å分子筛(400mg), 随后添加三乙胺(0.504mL, 3.61mmol) 和叠氮磷酸二苯酯(0.466mL, 2.17mmol)。在30℃下将混合物搅拌2小时, 并且然后加热到85℃, 过夜。真空浓缩反应物, 并通过柱色谱法(SiO₂, DCM/MeOH) 纯化, 以得到为无色油状的(3- (二甲基氨基甲酰基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯(160mg, 1.81mmol, 35%)。LC/MS (APCI) m/z 155.1 [C₁₃H₂₂N₂O₃-C₅H₉O₂+H]⁺。

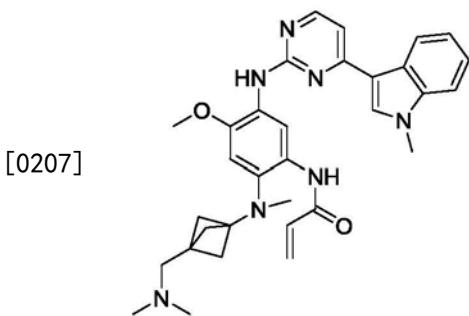
[0202] 步骤4: 将(3- (二甲基氨基甲酰基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯(350mg, 1.38mmol) 的THF(6.9mL) 的溶液冷却到0℃并且用NaH(矿物油中的60%分散体, 83mg, 2.06mmol) 处理。10分钟之后, 添加碘甲烷(258μL, 4.1mmol)。16小时之后, 添加另外的碘甲烷(258μL, 4.1mmol)。2小时之后, 通过添加水淬灭反应物。用EtOAc和H₂O稀释混合物, 并且用EtOAc提取。在Na₂SO₄上干燥合并的有机层, 并真空浓缩以得到粗产物, 通过柱色谱法(SiO₂, DCM/MeOH) 纯化该粗产物, 以得到为无色油状的(3- (二甲基氨基甲酰基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(209.4mg, 57%)。LC/MS (APCI) m/z 169.1 [C₁₄H₂₄N₂O₃-C₅H₉O₂+H]⁺。

[0203] 步骤5: 将(3- (二甲基氨基甲酰基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(209.0mg, 1.38mmol) 的THF(3.1mL) 的溶液冷却到0℃, 并且然后用BH₃ • THF (THF中1M, 3.12mL, 3.12mmol) 处理。将反应物升温至35℃并搅拌3小时, 并且然后在45℃下搅拌4天。通过添加MeOH在0℃下淬灭反应物。真空浓缩该混合物, 用MeOH稀释并且再次浓缩(3x)。使用20%至60%的乙腈水溶液通过反相HPLC纯化粗产物, 以得到为无色油状的(3- ((二甲氨基) 甲基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(196mg, 99%)。LC/MS (APCI) m/z 255.2 [M+H]⁺。

[0204] 步骤6: 将(3- ((二甲氨基) 甲基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(198mg, 0.778mmol) 的EtOAc(3.89mL) 的溶液冷却到0℃并且用氯化氢(二氧杂环乙烷中4M, 1.95mL, 7.78mmol) 处理。在室温下将混合物搅拌2小时。然后浓缩反应物, 以提供为灰白色固体的3- ((二甲氨基) 甲基) -N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺二盐酸盐(170mg, 96%)。LC/MS (APCI) m/z 155.2 [M+H]⁺。

[0205] 实施例4

[0206] N- (2- ((3- ((二甲氨基) 甲基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) (甲基) 氨基) -4-甲氧基-5- ((4- (1- 甲基-1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺



[0208] 步骤1: 通过遵循实施例1中的步骤1中所述的相同过程来合成3- (2-氯噻啶-4-基) -1-甲基-1H- 呋哚, 其中通过与1- 甲基-1H- 呋哚而不是1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H-

吲哚反应以得到3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚(15%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : δ 8.43 (d, J=5.2Hz, 1H,)、8.31-8.30 (m, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.46 (d, J=5.2Hz, 1H)、7.40-7.32 (m, 3H)、3.86 (s, 3H)。

[0209] 步骤2:向3-(2-氯嘧啶-4-基)-1-甲基-1H-吲哚(50mg, 0.205mmol)和4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺(40mg, 0.215mmol)的异丙醇(10mL)的溶液添加4-甲基苯磺酸(45mg, 0.261mmol)。在105°C下将所得混合物加热2.5小时。将混合物冷却至室温。通过过滤收集沉淀并用2-戊醇(50mL)洗涤,并且在真空下干燥,以得到为黄色固体的N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(51mg, 62%)。LC/MS (ESI) m/z 394.1 [M+H]⁺。

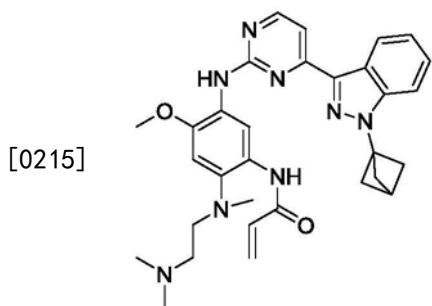
[0210] 步骤3:向N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(200mg, 0.508mmol)和二异丙基乙胺(0.328mg, 2.54mmol)的二甲基亚砜(4mL)的溶液添加3-((二甲氨基)甲基)-N-甲基双环[1.1.1]戊烷-1-胺(117mg, 0.762mmol)。在100°C下将混合物加热24小时。将混合物冷却至室温并用二氯甲烷和水稀释。分离有机层,在Na₂SO₄上干燥并真空浓缩有机层。通过HPLC (10:90至80:20的0.1%HCO₂H (aq) : MeCN) 纯化粗产物,以得到N1-(3-((二甲氨基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-2-硝基苯-1,4-二胺(140mg, 52%)。LC/MS (ESI) m/z 528.6 [M+H]⁺。

[0211] 步骤4:向氩下的N1-(3-((二甲氨基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-2-硝基苯-1,4-二胺(50mg, 0.095mmol)的乙酸(1mL)的溶液添加铁粉(27mg, 0.475mmol)。在50°C下将混合物搅拌1小时。然后将混合物冷却至室温并过滤,以得到N1-(3-((二甲氨基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺的乙酸溶液,其用于下一步骤而无需进一步纯化。LC/MS (ESI) m/z 498.7 [M+H]⁺。

[0212] 步骤5:向0°C下的N1-(3-((二甲氨基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺的乙酸的溶液(在步骤4中获得)添加丙烯酰氯(8.59mg, 0.095mmol)的DCM(0.2mL)溶液。15分钟之后,用乙酸乙酯和水稀释反应混合物。分离有机层并将其在Na₂SO₄上干燥,浓缩并通过HPLC (10:90至80:20的0.1%HCO₂H (aq) : MeCN) 纯化,以得到N-(2-((3-((二甲氨基)甲基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)氨基-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(20mg, 42%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : 89.38 (s, 1H)、9.20 (s, 1H)、8.97 (s, 1H)、8.69 (s, 1H)、8.32 (d, J=5.6Hz, 1H)、8.25 (m, 1H)、7.54 (d, J=8.4Hz, 1H)、7.29-7.24 (m, 2H)、7.17 (t, J=7.2Hz, 1H)、6.92 (s, 1H)、6.80-6.73 (m, 1H)、6.24 (dd, J=16.8, 1.6Hz, 1H)、5.73 (d, J=10.0Hz, 1H)、3.92 (s, 3H)、3.86 (s, 3H)、3.29 (d, J=4.8Hz, 2H)、2.73 (s, 9H)、1.87 (s, 6H) ; LC/MS (ESI) m/z 552.6 [M+H]⁺。

[0213] 实施例5

[0214] N-(5-((4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺



[0216] 步骤1: 将氢化钠(矿物油中的60%分散体, 598mg, 14.94mmol)添加到4-氯-2-甲基硫代嘧啶(1.45mL, 12.45mmol)、2-氟-苯甲醛(1.57mL, 14.94mmol)和1,3-二甲基碘化咪唑鎓(4.15mmol)的搅拌溶液。在回流下将所得混合物加热4小时。将混合物冷却至室温, 并且然后在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥, 过滤, 并且在减压下蒸发。通过柱色谱法(SiO_2 , 己烷/EtOAc)纯化粗残余物, 以得到为淡黄色固体的(2-氟苯基)-(2-甲基磺酰基-嘧啶-4-基)-甲酮(2g, 64%)。LC/MS (ESI) m/z 249.2 [M+H]⁺。

[0217] 步骤2: 在150℃下将(2-氟-苯基)-(2-甲基磺酰基-嘧啶-4-基)-甲酮(50mg, 0.2mmol)、双环[1.1.1]戊烷-1-基肼(23.5mg, 0.24mmol)和碳酸铯(282.25mg, 0.8mmol)的混合物的二甲基乙酰胺(3mL)溶液加热8小时。然后用二氯甲烷(50mL)稀释混合物, 并且用水(2×20mL)洗涤。分离有机层, 在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。通过HPLC(10:90至80:20的0.1% HCO_2H (aq) : MeCN)纯化残余物, 以得到为红色油状的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(2-(甲基硫代)嘧啶-4-基)-1H-吲唑(30mg, 0.097mmol, 48%)。LC/MS (ESI) m/z 309.4 [M+H]⁺。

[0218] 步骤3: 向1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(2-(甲基硫代)嘧啶-4-基)-1H-吲唑(1.2g, 3.89mmol)的二氯甲烷(10mL)的溶液添加2-氯苯甲酸(1.21g, 7.78mmol)。在室温下将混合物搅拌过夜。过滤所得悬浮液, 并且用二氯甲烷洗涤。浓缩滤液, 以得到为淡黄色固体的1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-1H-吲唑(1.25g, 3.68mmol, 94%), 其直接用于下一步骤中。LC/MS (ESI) m/z 341.4 [M+H]⁺。

[0219] 步骤4: 向1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-3-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-1H-吲唑(340mg, 1.0mmol)和4-氟-2-甲氧基-5-硝基-苯胺(223.2mg, 1.2mmol)的无水THF(5mL)的溶液添加氢化钠(60mg, 1.5mmol, 矿物油中60%的分散体)。在60℃下将混合物搅拌过夜。然后用水稀释混合物, 并且用DCM提取。在 Na_2SO_4 上干燥有机层, 并浓缩。通过HPLC(10:90至80:20的0.1% HCO_2H (aq) : MeCN)纯化残余物, 以得到4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(98mg, 0.22mmol, 22%)。LC/MS (ESI) m/z 447.5 [M+H]⁺。

[0220] 步骤5: 向4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)-N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)嘧啶-2-胺(100mg, 0.224mmol)的二甲基乙酰胺(3mL)的溶液添加 $\text{N}^1,\text{N}^1,\text{N}^2$ -三甲基乙烷-1,2-二胺(45.7mg, 0.448mmol)。在100℃下将混合物搅拌2小时, 并且然后冷却至室温。用水稀释混合物, 并且用二氯甲烷(2×50mL)提取。在 Na_2SO_4 上干燥合并的有机层, 并浓缩。通过HPLC(10:90至80:20的0.1% HCO_2H (aq) : MeCN)纯化残余物, 以得到N1-(4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2-基)-N4-(2-(二甲氨基)乙基)-2-甲氧基-N4-甲基-5-硝基苯基-1,4-二胺(60mg, 0.114mmol, 50%)。LC/MS (ESI) m/z 529.3 [M+H]⁺。

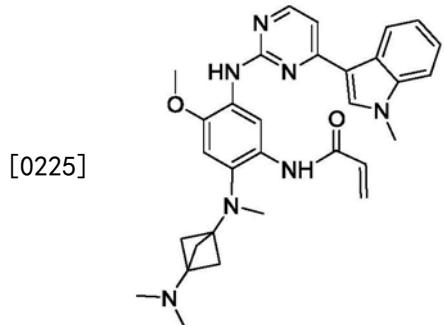
[0221] 步骤6: 向Ar下的N1-(4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲唑-3-基)嘧啶-2-

基) -N4- (2- (二甲氨基) 乙基) -2- 甲氧基 -N4- 甲基 -5- 硝基苯基 -1,4- 二胺 (60mg, 0.114mmol) 的乙酸 (2mL) 的溶液添加铁粉 (31mg, 0.57mmol)。在60℃下将混合物搅拌1小时。然后将混合物冷却至室温并过滤。它直接用作N4- (4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呃唑-3-基) 噻啶-2-基) -N1- (2- (二甲氨基) 乙基) -5- 甲氧基 -N1- 甲基苯-1,2,4- 三胺的乙酸的溶液。LC/MS (ESI) m/z 499.7 [M+H]⁺。

[0222] 步骤7:向步骤6(实施例5)中获得的N4- (4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呃唑-3-基) 噻啶-2-基) -N1- (2- (二甲氨基) 乙基) -5- 甲氧基 -N1- 甲基苯-1,2,4- 三胺的乙酸溶液添加丙烯酰氯 (12.32mg, 0.137mmol) 的二氯甲烷 (0.2mL) 的溶液。在室温下将混合物搅拌15分钟。然后将混合物过滤，并浓缩滤液。通过HPLC (10:90至80:20的0.1% HCO₂H (aq) : MeCN) 纯化残余物，以得到为棕色固体的N- (5- ((4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呃唑-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -2- ((2- (二甲氨基) 乙基) (甲基) 氨基) -4- 甲氧基苯基) 丙烯酰胺 (20mg, 0.036mmol, 31% 在两步中)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ 9.61 (s, 1H) 、8.58 (s, 1H) 、8.47-8.44 (m, 2H) 、8.34 (s, 1H) 、7.83 (d, J=8.4Hz, 1H) 、7.46-7.43 (m, 2H) 、7.21-7.18 (m, 1H) 、7.02 (s, 1H) 、6.68-6.60 (m, 1H) 、6.28 (d, J=16.8Hz, 1H) 、5.78 (d, J=10.0Hz, 1H) 、3.86 (s, 3H) 、3.33-3.27 (m, 4H) 、2.82-2.81 (m, 6H) 、2.76 (s, 1H) 、2.52 (s, 3H) 、2.51 (s, 6H) ; LC/MS (ESI) m/z 553.4 [M+H]⁺。

[0223] 实施例6

[0224] N- (2- ((3- (二甲氨基) 双环[1.1.1]戊烷-1-基) (甲基) 氨基) -4- 甲氧基 -5- ((4- (1- 甲基 -1H- 呃唑-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺



[0226] 步骤1:在10℃下,向2,4二氯嘧啶 (2.637g, 20.13mmol) 的二甲氧基乙烷 (30mL) 的搅拌的悬浮液添加三氯化铝 (2.67g, 20.134mmol)。在10℃下将混合物搅拌15分钟。添加1-甲基-1H- 呃唑 (3.0g, 20.13mmol) , 并且在回流下将混合物加热2小时。将混合物冷却至室温,倾倒到水 (30mL) 中并用乙酸乙酯 (3×50mL) 提取。用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥,并浓缩以得到3- (2- 氯嘧啶-4-基) -1- 甲基 -1H- 呃唑 (3.0g, 12.34mmol, 61%)。LC/MS (ESI) m/z 244.3 [M+H]⁺。

[0227] 步骤2:向3- (2- 氯嘧啶-4-基) -1- 甲基 -1H- 呃唑 (4g, 16.46mmol) 的2- 戊酮 (40mL) 的搅拌的溶液添加4- 氟-2- 甲氧基 -5- 硝基苯胺 (3.06g, 16.46mmol) 和对甲苯磺酸 (0.312g, 1.65mmol)。将反应物加热到80℃。16小时之后,将混合物冷却至室温并用水 (40mL) 稀释。过滤所得固体,并干燥以得到N- (4- 氟-2- 甲氧基 -5- 硝基苯基) -4- (1- 甲基 -1H- 呃唑-3-基) 噻啶-2- 胺 (4.0g, 10.18mmol, 62%)。LC/MS (ESI) m/z 394.20 [M+H]⁺。

[0228] 步骤3:向N- (4- 氟-2- 甲氧基 -5- 硝基苯基) -4- (1- 甲基 -1H- 呃唑-3-基) 噻啶-2- 胺 (1.0g, 2.54mmol) 的二甲基亚砜 (50mL) 的搅拌的溶液添加N1,N1,N3- 三甲基双环[1.1.1] 戊

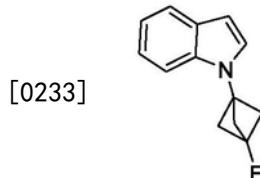
烷-1,3-二胺盐酸盐(0.537g,3.05mmol,中间体1,步骤-10)和碳酸钾(0.701g,5.08mmol)。在65℃下将混合物加热16小时。然后将混合物冷却至室温、倾倒到水(20mL)中,并用乙酸乙酯(3×50mL)提取。用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤合并的有机层,在硫酸钠上干燥并浓缩以得到N1-(5-甲氧基-4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)-2-硝基苯基)-N1,N3,N3-三甲基双环[1.1.1]戊烷-1,3-二胺(0.420g,0.818mmol,32%)。LC/MS (ESI) m/z 514.1 [M+H]⁺。

[0229] 步骤4:向N1-(5-甲氧基-4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基氨基)-2-硝基苯基)-N1,N3,N3-三甲基双环[1.1.1]戊烷-1,3-二胺(0.400g,0.779mmol)的乙酸乙酯:四氢呋喃(10mL)的搅拌的溶液添加10%湿的Pd/C(100mg)。在氢气气氛(60psi)的室温下将反应物搅拌6小时。通过硅藻土过滤混合物,并且浓缩有机部分,以得到N1-(3-(二甲氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺(260g,0.538mmol,69%)。LC/MS (ESI) m/z 484.1 [M+H]⁺。

[0230] 步骤5:向N1-(3-(二甲氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)-5-甲氧基-N1-甲基-N4-(4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,2,4-三胺(0.270g,0.559mmol)的四氢呋喃:水(25mL)的搅拌的悬浮液添加3-氯丙酰氯(7.10mg,0.559mmol)。在5℃下将反应物搅拌15分钟。向该混合物添加氢氧化钠(89.0mg,2.236mmol),并且在室温下将混合物搅拌16小时。将混合物倾倒到水(5mL)中并用乙酸乙酯(3×30mL)提取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤合并的有机层在硫酸钠上干燥并浓缩以得到N-(2-((3-(二甲氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-基)(甲基)氨基)-4-甲氧基-5-((4-(1-甲基-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯基)丙烯酰胺(0.110g,0.204mmol,37%)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 9.86 (s, 1H)、9.07 (s, 1H)、8.78 (s, 1H)、8.38 (d, J=5.6Hz, 1H)、8.14-8.04 (m, 2H)、7.81 (s, 1H)、7.40 (d, J=7.2Hz, 1H)、7.28-7.26 (m, 1H)、7.22 (d, J=5.2Hz, 1H)、6.71 (s, 1H)、6.45-6.37 (m, 2H)、5.77 (dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H)、4.0 (s, 3H)、3.88 (s, 3H)、2.70 (s, 3H)、2.27 (s, 6H)、1.82 (s, 6H); LC/MS (ESI) m/z 538.5 [M+H]⁺。

[0231] 中间体6

[0232] 1-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚



[0234] 步骤1:向0℃下的2-(2-溴苯基)乙酸(2.0g,9.30mmol)的CH₂Cl₂(40mL)的溶液添加N,N-二异丙基乙基胺(4.8mL,27.90mmol)、N1-((乙基亚氨基)亚甲基)-N3,N3-二甲基丙烷-1,3-二胺(2.67g,13.95mmol)和HOBT(2.1g,13.90mmol),随后添加双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(1.52g,11.16mmol)。在室温下将混合物搅拌16小时。在反应完成之后,在减压下浓缩混合物以得到在SiO₂(100目至200目,洗脱液:15%乙酸乙酯的石油醚溶液)上通过色谱法纯化的残余物,以得到为白色固体的2-(2-溴苯基)-N-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(1.2g,43%)。MS (ESI) m/z 298.11 [M+H]⁺。

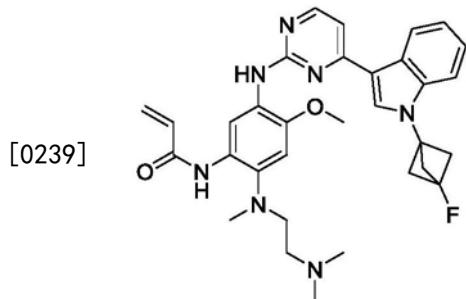
[0235] 步骤2:向具有搅拌棒的经火焰干燥的小瓶添加2-(2-溴苯基)-N-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)乙酰胺(0.85g,2.86mmol),然后添加Pd(OAc)₂(0.19g,0.28mmol)、三叔

丁基鏌四氟硼酸盐 (0.16g, 0.57mmol) 和 Cs_2CO_3 (1.39g, 4.29mmol)。用氩气吹扫反应小瓶。添加脱气的甲苯 (30mL), 并且在100℃将混合物加热4小时。在反应完成之后 (TLC), 通过硅藻土的垫过滤混合物, 并用 EtOAc (30mL) 洗涤。在减压下浓缩滤液以得到在 SiO_2 (100目至200目, 洗脱液: 5% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 上通过色谱法纯化的残余物, 以得到为灰白色固体的1- (3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) 吲哚啉-2-酮 (0.37g, 60%)。MS (ESI) m/z 218.32 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0236] 步骤3: 向-78℃下的1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) 吲哚啉-2-酮 (0.5g, 2.48mmol) 的 THF (10mL) 的溶液逐滴的添加DIBAL-H (1M甲苯, 6.2mL, 6.21mmol)。在-78℃下将混合物搅拌2小时。在反应完成之后 (TLC), 将混合物冷却至0℃, 并且用 MeOH (10mL)淬灭反应物。通过硅藻土的垫过滤混合物并用 EtOAc (30mL) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 并在减压下浓缩。在 SiO_2 (100目至200目, 洗脱液: 2% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 上通过色谱法纯化所得残余物, 以得到为淡黄色液体的1- (3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H-吲哚 (0.27g, 58%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)、7.42 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)、7.21 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、7.13 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)、6.98 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)、6.50 (d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H)、2.73 (s, 6H); MS (ESI) m/z 202.1 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0237] 实施例7

[0238] $\text{N}-(2-((2-(\text{二甲氨基})\text{乙基})(\text{甲基})\text{氨基})-5-((4-(1-(3-\text{氟双环}[1.1.1]\text{戊烷-1-基})-1\text{H-吲哚-3-基})\text{嘧啶-2-基})\text{氨基})-4-\text{甲氧基苯基}$ 丙烯酰胺



[0240] 步骤1: 向室温下的1- (3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H-吲哚 (100mg, 0.49mmol) 的 DME (1.6mL) 的搅拌的溶液添加2,4-二氯嘧啶 (74mg, 0.49mmol), 然后添加 AlCl_3 (99mg, 0.74mmol)。在80℃下将混合物搅拌16小时。在反应完成之后 (TLC), 用二氯甲烷 (5mL)稀释混合物, 用水洗涤, 然后用盐水洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 并在减压下浓缩。在 SiO_2 (100目至200目, 洗脱液: 10% 乙酸乙酯的石油醚溶液) 上通过色谱法纯化残余物, 以得到为黄色固体的3- (2-氯嘧啶-4-基) -1- (3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H-吲哚 (80mg, 51%)。MS (ESI) m/z 313.92 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0241] 步骤2: 向室温下的3- (2-氯嘧啶-4-基) -1- (3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H-吲哚 (180mg, 0.57mmol) 的2-戊醇 (8mL) 的搅拌的溶液添加4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯胺 (107mg, 0.57mmol) 和PTSA (10mg, 0.05mmol)。在80℃下将混合物搅拌16小时。在反应完成之后, 用 EtOAc (5mL)稀释混合物, 用 H_2O ($2 \times 5\text{mL}$) 和盐水 (5mL) 洗涤, 在 Na_2SO_4 上干燥, 并在减压下浓缩。在 SiO_2 (100目至200目, 洗脱液: 20% 乙酸乙酯的石油溶液) 上通过色谱法纯化残余物, 以得到为深绿色固体的N- (4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基) -4- (1- (3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H-吲哚-3-基) 嘧啶-2-胺 (160mg, 60%)。MS (ESI) m/z 464.01 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0242] 步骤3: 向室温下的N- (4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基) -4- (1- (3-氟双环[1.1.1]戊

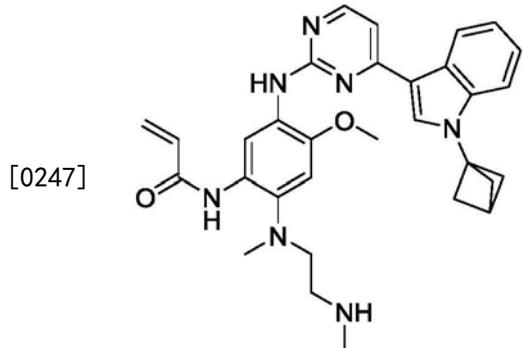
烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺(160mg,0.34mmol)的DMA(6mL)的搅拌的溶液添加N1,N1,N2-三甲基乙烷-1,2-二胺(0.06mL,0.51mmol),随后添加DIPEA(0.08mL,0.44mmol)。在85°C下将混合物搅拌5小时。在反应完成之后,用EtOAc(10mL)稀释混合物,用冰冷的H₂O(10mL)和盐水(5mL)洗涤,在Na₂SO₄上干燥并浓缩。在SiO₂(100目至200目,洗脱液:5%甲醇的二氯甲烷溶液)上通过色谱法纯化残余物,以得到160mg(85%)的为亮红色固体的N-(4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基)-4-(1-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-胺。MS(ESI)m/z 546.09[M+H]⁺。

[0243] 步骤4:向N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N4-(4-(1-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N1-甲基-2-硝基苯-1,4-二胺(160mg,0.294mmol)的THF:EtOAc(1:1,10mL)的搅拌的溶液添加Pd/C(10%w/w,湿的,80mg)。在H₂(1atm)和室温下将混合物搅拌2小时。在反应完成之后,通过硅藻土的垫过滤混合物,用EtOAc(50mL)洗涤并在减压下浓缩。在SiO₂(100目至200目,洗脱液:15%甲醇的二氯甲烷溶液)上通过色谱法纯化残余物,以得到为淡棕色固体的N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N4-(4-(1-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N1-甲基苯-1,2,4-三胺(140mg,92%)。MS(ESI)m/z 516.43[M+H]⁺。

[0244] 步骤5:向N1-(2-(二甲氨基)乙基)-N4-(4-(1-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)-5-甲氧基-N1-甲基苯-1,2,4-三胺(140mg,0.26mmol)的THF(10mL)的搅拌的溶液添加DIPEA(0.14mL,0.89mmol),然后添加丙烯酰氯(0.02mL,0.26mmol)。在0°C下将混合物搅拌10分钟。在反应完成之后,用水(30mL)淬灭反应物,并且用EtOAc(3×20mL)提取。用水(10mL)和盐水(10mL)洗涤合并的有机层,在Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。使用乙腈(含有0.05%甲酸)的水溶液(含有0.05%甲酸)通过反相HPLC纯化残余物,以得到为灰白色固体的N-(2-(2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-5-((4-(1-(3-氟双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基苯基)丙烯酰胺(13mg,8.4%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ10.14(s,1H)、8.87(s,1H)、8.39-8.30(m,2H)、8.27(s,1H)、8.04(s,1H)、7.66(d,J=7.8Hz,1H)、7.28(d,J=5.4Hz,1H)、7.24(d,J=7.5Hz,1H)、7.13(t,J=7.5Hz,1H)、7.03(s,1H)、6.41(dd,J=16.8、10.2Hz,1H)、6.19(dd,J=16.8、2.0Hz,1H)、5.74(dd,J=10.2、2.0Hz,1H)、3.82(s,3H)、2.94-2.81(m,8H)、2.73(s,3H)、2.36-2.26(m,2H)、2.21(s,6H);MS(ESI)m/z 570.43[M+H]⁺。

[0245] 实施例8

[0246] N-(5-((4-(1-(双环[1.1.1]戊烷-1-基)-1H-吲哚-3-基)嘧啶-2-基)氨基)-4-甲氧基-2-(甲基(2-(甲基氨基)乙基)氨基)苯基)丙烯酰胺



[0248] 步骤1:在室温下向4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) -N- (4-氟-2-甲氧基-5-硝基苯基) 噻啶-2-胺(3.0g, 6.73mmol) 的DMA (100mL) 的搅拌的溶液添加N1,N2-二甲基乙烷-1,2-二胺(1.09mL, 10.09mmol) 和DIPEA (1.45mL, 8.75mmol)。在85°C下搅拌5小时之后, 用EtOAc (300mL) 稀释混合物, 用冰冷的H₂O (100mL) 和盐水 (50mL) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。在SiO₂ (100目至200目, 洗脱液: 5% 甲醇的CH₂Cl₂溶液) 上通过色谱法纯化残余物, 以得到为亮红色固体的N1- (4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) -2- 甲氧基-N4- 甲基-N4- (2- (甲基氨基) 乙基) -5- 硝基苯-1,4- 二胺(1.9g, 55%)。MS (ESI) m/z 514.14 [M+H]⁺。

[0249] 步骤2:向N1- (4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) -2- 甲氧基-N4- 甲基-N4- (2- (甲基氨基) 乙基) -5- 硝基苯-1,4- 二胺(1.9g, 3.69mmol) 的THF (50mL) 的搅拌的溶液添加Et₃N (1.56mL, 11.08mmol)、(Boc)₂O (0.85mL, 3.69mmol) 和DMAP (45mg, 0.36mmol)。在70°C下搅拌8小时之后, 将混合物冷却至室温, 用EtOAc (100mL) 稀释并用H₂O (25mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 在Na₂SO₄上干燥, 并浓缩。在SiO₂ (100目至200目, 洗脱液: 5% 甲醇的CH₂Cl₂溶液) 上通过色谱法纯化残余物, 以得到为淡黄色固体的(2- ((4- ((1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -5- 甲氧基-2- 硝基苯基) (甲基) 氨基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 61%)。MS (ESI) m/z 614.10 [M+H]⁺。

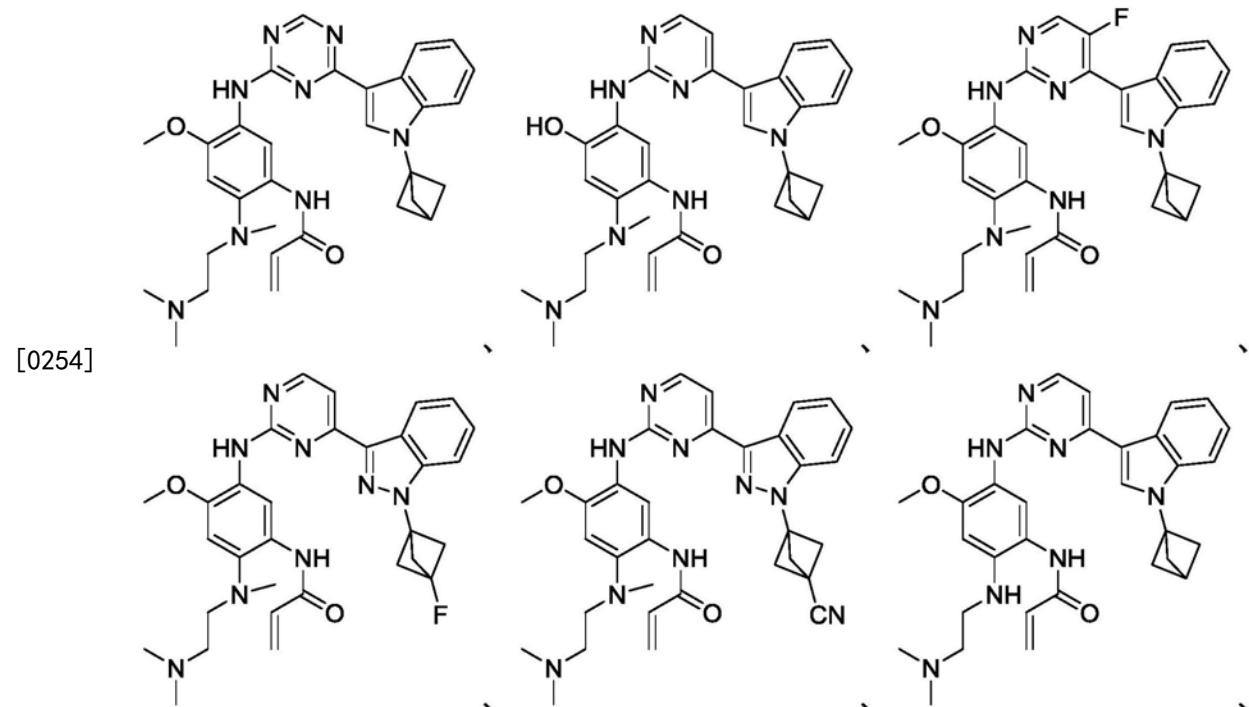
[0250] 步骤3:向(2- ((4- ((1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -5- 甲氧基-2- 硝基苯基) (甲基) 氨基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(1.4g, 2.28mmol) 的THF:EtOAc (1:1比率, 40mL) 的搅拌的溶液添加Pd/C (10% w/w, 湿的, 400mg)。在H₂ (1atm) 和室温下搅拌8小时之后, 通过硅藻土的垫过滤混合物, 用EtOAc (100mL) 洗涤并在减压下浓缩。在SiO₂ (100目至200目, 洗脱液: 15% 甲醇的二氯甲烷溶液) 上通过色谱法纯化残余物, 以得到为淡黄色固体的(2- ((2- 氨基-4- ((4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -5- 甲氧基苯基 (甲基) 氨基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(1.0g, 75%)。MS (ESI) m/z 584.08 [M+H]⁺。

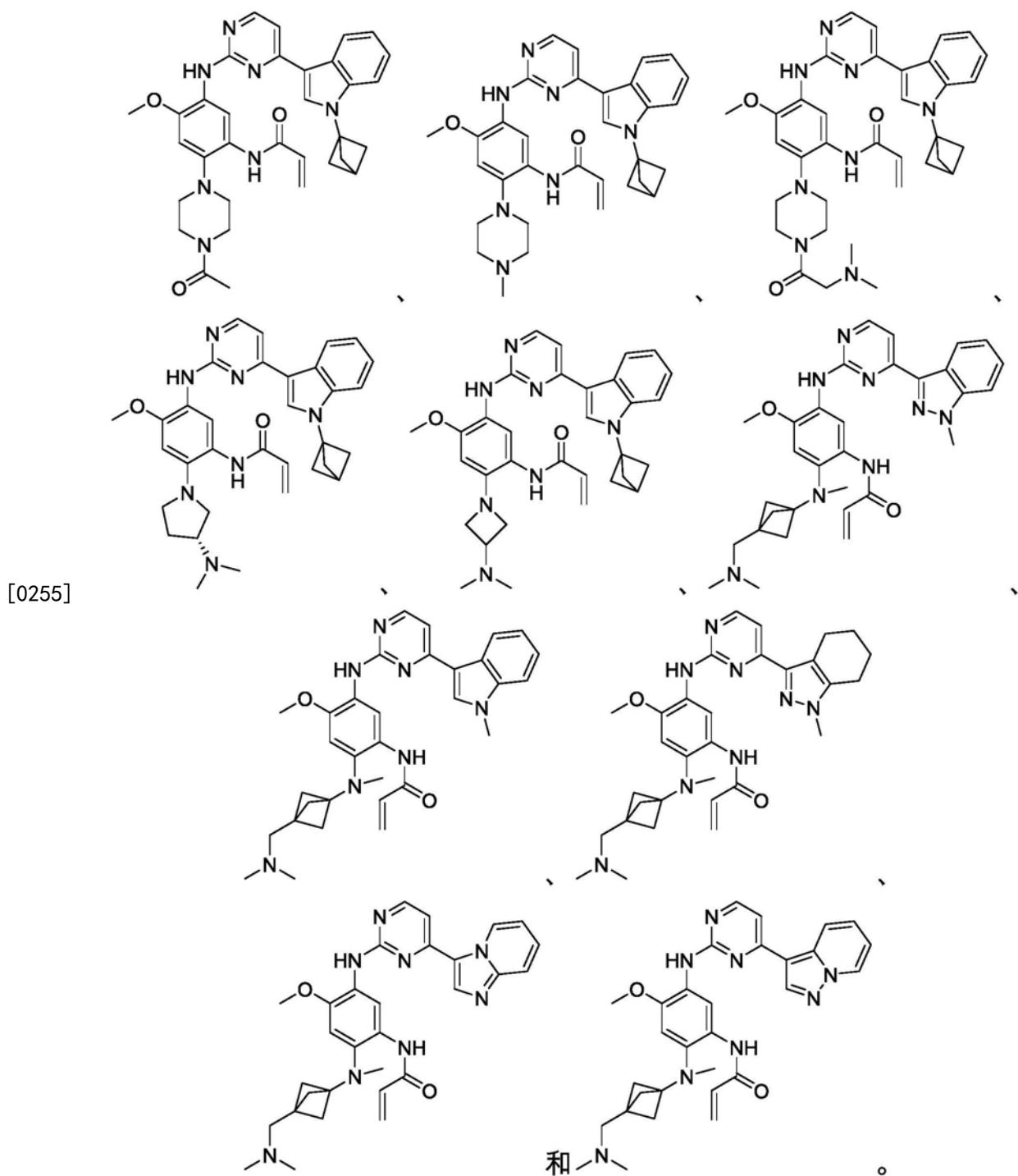
[0251] 步骤4:向(2- ((2- 氨基-4- ((4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -5- 甲氧基苯基) (甲基) 氨基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(400mg, 0.68mmol) 的THF (100mL) 的搅拌的溶液添加DIPEA (0.36mL, 2.05mmol) 和丙烯酰氯 (0.044mL, 0.54mmol)。在0°C下搅拌10分钟之后, 用水 (50mL) 淬灭反应物, 并且用EtOAc (5×20mL) 提取混合物。用水 (30mL) 和盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 在Na₂SO₄上干燥, 并在减压下浓缩。通过色谱法 (Grace- 正相, 洗脱液: 10% 甲醇的CH₂Cl₂溶液) 纯化残余物, 以得到为灰白色固体的(2- ((2- 丙烯酰氨基-4- ((4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -5- 甲氧基苯基) (甲基) 氨基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(360mg, 82%)。MS (ESI) m/z 638.11 [M+H]⁺。

[0252] 步骤5:在0°C下, 向(2- ((2- 丙烯酰氨基-4- ((4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋哚-3-基) 噻啶-2-基) 氨基) -5- 甲氧基苯基) (甲基) 氨基) (甲基) 氨基甲酸叔丁酯(260mg, 0.407mmol) 的CH₂Cl₂ (5mL) 的搅拌的溶液添加TFA (0.3mL, 4.07mmol)。在0°C下搅拌1小时之后, 通过饱和含水NaHCO₃溶液 (5mL) 淬灭反应物, 并且用CH₃OH:CH₂Cl₂ (10:1比率, 3×10mL) 提取混合物。用水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤合并的有机层, 在Na₂SO₄上干燥, 并在减压下浓缩。通过制备型HPLC [流动相: (A) 含有0.1% 甲酸的水 (B) 含有0.1% 甲酸的乙腈; 流速:

19mL/min; 梯度- (T/%B) : 0/10、0.1/25、11/25、11.1/98、13/98、13.1/10、15/10; 溶解度: ACN+H₂O+THF; 使用的柱: Symmetry C18 (300×19) mm 7u] 纯化残余物, 以得到为灰白色固体的N- (5- ((4- (1- (双环[1.1.1]戊烷-1-基) -1H- 呋噪-3-基) 嘧啶-2-基) 氨基) -4- 甲氧基-2- (甲基 (2- (甲基氨基) 乙基) 氨基) 苯基) 丙烯酰胺 (51mg, 23%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.12 (s, 1H) 、8.8 (s, 1H) 、8.4-8.2 (m, 4H) 、8.02 (s, 1H) 、7.68 (d, J=8.1Hz, 1H) 、7.28 (d, J=5.4Hz, 1H) 、7.21 (t, J=7.2Hz, 1H) 、7.11 (t, J=7.2Hz, 1H) 、6.96 (s, 1H) 、6.7-6.58 (m, 1H) 、6.19 (d, J=16.2Hz, 1H) 、5.71 (d, J=12.0Hz, 1H) 、3.83 (s, 3H) 、3.02-2.94 (m, 2H) 、2.8-2.72 (m, 2H) 、2.71 (s, 1H) 、2.67 (s, 3H) 、2.45 (s, 6H) 、2.42 (s, 3H) 。MS (ESI) m/z 538.17 [M+H]⁺。

[0253] 本文描述了用于制备式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的一般方法和条件。可使用本文所述方法中的一种或多种来制备的式 (I) 的另外的化合物或其药学上可接受的盐包括以下化合物:





[0256] 实施例A

[0257] EGFR生化酶测定方案:

[0258] 用CisBio HTRF (均相时间分辨荧光) KinEASE TK (#62TKOPEC) 来确定化合物对EGFR (T790M/L858R) 的抑制活性。酶反应物含有重组的N-末端GST标记的人EGFR (T790M/L858R) ,其磷酸化HTRF酪氨酸激酶生物素酰化底物。

[0259] 该底物序列是CisBio专有的。在100% (v/v) DMSO中连续稀释测试化合物,然后将其在声学上从Echo 555 (Labcyte) 分配到黑色的Corning 1536孔测定板。在3μL/孔的总反应物体积中进行激酶活性测定。1.5μL的酶反应物由1.6nM的EGFR (T970M、L858R) 、1mM的DTT 和10mM的MgCl₂组成。1.5μL的底物混合物由1μM的TK底物、30μM的ATP、1mM的DTT 和10mM的

MgCl₂组成。在孵育50分钟之后,添加3μL的终止液,其由250nM的Strep-XL665和稀释在试剂盒检测缓冲液中的TK Ab-Cryptate组成。将板孵育1小时,然后使用标准HTRF设置在Pherastar上读取。从Millipore获得N-末端GST标记的重组人EGF受体以及含有T790M和L858R突变的氨基酸696-端。

[0260] 在该测定中,式(I)的化合物是具有活性的,如表1中所提供的那样,其中A=IC₅₀≤10nM;B=IC₅₀>10nM并且<100nM;以及C=IC₅₀≥100nM。

[0261] 表1

实施例#	T790M/L858R (nM)	L858R (nM)	Del-19 (nM)	重量 (nM)	IGF1R (nM)	INSR (nM)
[0262]	1	A	A	A	C	C
	2	A	--	A	C	C
	3	A	--	A	C	C
	4	C	--	C	B	C
	5	A	--	A	A	C
	6	A	C	C	C	C
	7	A	A	A	--	--
	8	A	--	A	B	C

[0263] 实施例B

[0264] p-EGFR:靶向结合测定(基于细胞的磷酸-EGFR测定)蛋白质印迹

[0265] 使用以下细胞系:A431 (WT)、H1975 (L858R/T790M)、PC9 (E746-A750缺失):细胞在12孔板中生长至汇合度达90%,并且然后在低血清(0.1%FBS)培养基中温育16小时至18小时。然后用不同浓度的测试化合物(5μM、1.25μM、0.31μM、0.078μM、0.020μM)或0.5%DMSO将细胞在低血清(0.1%FBS)培养基中处理1小时。然后用50ng/mL的EGF刺激A431细胞15分钟。处理之后,用冷的PBS洗涤细胞单层并且立即通过刮擦到补充有罗氏蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的冷的50μL细胞提取缓冲液中将其裂解。通过BCA测定确定裂解物蛋白浓度,并且通过4%-12%梯度SDS-PAGE分离约50μg的各裂解物,将其转移到硝酸纤维素膜并用特异性抗体探测。磷蛋白质信号通过蛋白质印迹检测系统可视化或者使用Odyssey红外成像(Li-Cor Biosciences (Lincoln, NE))定量。为了评估磷酸信号传导,用磷酸和用于EGFR (Y1068)、AKT、pS6RP和Erk1/2的所有抗体来免疫印迹印迹。将磷酸信号归一化为每个生物标记的总蛋白质表达。结果以%DMSO对照表示。使用具有可变Hill斜率的S形曲线分析程序(Graph Pad Prism,版本5)拟合归一化数据,以确定EC₅₀值。

[0266] 抗体:所有主要抗体均得自Cell Signaling (Danvers, MA) 且以1:1000使用。二级抗体则以1:20,000使用。山羊抗-小鼠IgG IRDye 800CW抗体得自LiCor Biosciences (Lincoln, NE),并且山羊抗-兔IgG Alexa Fluor 680得自Invitrogen (Carlsbad, CA)。

[0267] 实施例C

[0268] EGFR细胞增殖测定

[0269] 细胞系:A431 (WT)、H1975 (L858R/T790M)、PC9 (E746-A750缺失):A431细胞在补充有10%FBS (HyClone, South Logan, UT) 和1%青霉素-链霉素(P/S, Lonza, Walkersville, MD)的DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) 中生长。H1975细胞在补充有10%FBS和1%P/S的RPMI 1640 (Invitrogen) 中生长。培养物保藏(Manassas, VA),并且PC-9细胞得自日本。所有

细胞均作为单层培养物保持在37°C的5%CO₂的潮湿温育箱中并且在其中增殖。根据建议培养所有细胞。

[0270] 为了概括EGFR抑制剂在各种肿瘤细胞系中的作用,在细胞增殖测定中测试了表现出不同EGFR突变状态的细胞系。使用CellTiter-Glo[®]发光细胞活力测定测量细胞增殖。该测定涉及将单一试剂(CellTiter-Glo[®]试剂)直接添加到在补充有血清的培养基中培养的细胞。该测定使用单步添加来诱导细胞裂解并产生与存在的ATP量成正比的发光信号,其直接与存在于培养物中的代谢活性细胞的数量成正比。

[0271] 将评估的每种化合物制备为DMSO储备溶液(10mM)。在每个板上以一式两份的方式测试化合物,其中具有11个点的系列稀释曲线(1:3稀释)。将化合物处理液(50μL)从化合物稀释板添加到细胞板。最高化合物浓度为1μM或10μM(最终浓度),具有0.3%的最终DMSO(#D-5879, Sigma, St Louis, MO)浓度。然后在37°C和5%CO₂下温育板。化合物处理3至5天之后,以两种方式中的一种制备CellTiter-Glo[®]试剂(#G7573, Promega, Madison, WI)。如果解冻CellTiter-Glo[®]试剂的冷冻等分试样,则在使用前将等分试样解冻并平衡至室温,同时保持其不受光照。另选地,使用前,解冻新瓶的CellTiter-Glo[®]缓冲液和CellTiter-Glo[®]底物,并平衡至室温。将CellTiter-Glo[®]缓冲液(100mL)转移到含有CellTiter-Glo[®]底物的琥珀色瓶中,以重构冻干的酶/底物混合物,从而形成CellTiter-Glo[®]试剂。通过轻轻倒置内容物来混合重构的试剂以获得均一的溶液,并且易于在不到1分钟成为溶液。立即等分任何未使用的重构CellTiter-Glo[®]试剂并将其冷冻在-20°C下,并且避光保存。在室温下将细胞板平衡约30分钟。向每个孔添加等体积量的CellTiter-Glo[®]试剂(100μL)。在轨道式震荡器上将板混合2分钟以诱导细胞裂解,并且然后允许板在室温下温育10分钟以稳定发光信号。使用用于发光检测的端点读取的PerkinElmer EnVision Excite Multilabel Reader(Waltham, MA)记录发光。使用Microsoft Excel中的四参数拟合来分析数据。

[0272] 在该测定中,式(I)的化合物是具有活性的,如表2中所提供的那样,其中A=IC₅₀≤50nM;B=IC₅₀>50nM并且<300nM;以及C=IC₅₀≥300nM。

[0273] 表2

实施例#	H1975 (nM)	PC9 (nM)	A431 (nM)
1	A	A	C
2	B	B	C
3	A	A	B
4	C	C	C
5	A	B	C

实施例#	H1975 (nM)	PC9 (nM)	A431 (nM)
6	C	C	C
7	A	C	C
8	A	A	C

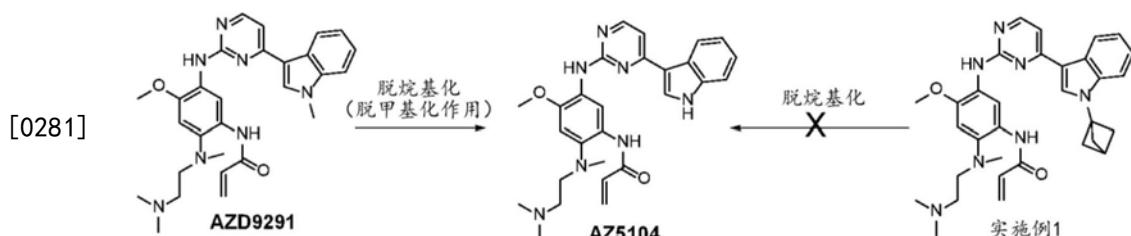
[0276] 实施例D

[0277] 小鼠、大鼠、狗和人类肝细胞中的代谢物鉴定

[0278] 在足够的温育培养基中悬浮培养肝细胞,以得到约 1.5×10^6 细胞/mL。将199 μ L的活肝细胞或煮沸的肝细胞吸取到96孔非涂覆板的每个孔中。将板放置在轨道式振荡器上的温育箱中,以允许肝细胞温热10分钟。将2mM测试化合物中的1 μ L吸取到96孔非涂覆板的相应孔中,从而以10 μ M的终浓度开始反应。将板放回到温育箱中并放置在轨道式振荡器上。在37°C、5%的CO₂浓度以及90%至95%的相对湿度下温育,其中在振荡器上以500rpm振荡240分钟。温育之后,将培养基从每个孔转移到含有400 μ L冷甲醇的试管中并用200 μ L的冷甲醇洗涤该孔,并且然后将培养基转移到相应的试管。以16,000g将试管离心10分钟。将200 μ L上清液的等分试样与200 μ L的纯水混合并且用于LC-MS/MS分析。使用Dionex UltiMate 3000UHPLC系统(Thermo Fisher Scientific, USA)和配有HESI探针的Thermo Scientific Q Exactive(Thermo Fisher Scientific, USA)进行UHPLC-MS/MS分析。使用Xcaliur® v3.0软件(Thermo Fisher Scientific)获得数据,并且使用Xcaliur® v3.0软件(Thermo Fisher Scientific)和Metworks® v1.3软件(Thermo Fisher Scientific)处理数据,并且通过MassFrontier® v7.0预测分裂软件(Thermo Fisher Scientific)来阐明代谢物。

[0279] 如表3中的结果所示,实施例1的化合物不会导致人肝细胞中形成较少的选择性代谢物AZ5104。

[0280] 表3-代谢物鉴定研究:AZ5104经由吲哚环上的脱烷基化形成。



[0282]

在肝细胞中温育的化合物	代谢物 AZ5104			
	小鼠	大鼠	狗	人
AZD9291	-	-	-	观察到
实施例 1	未观察到	未观察到	未观察到	未观察到

[0283] 已经表明,对野生型EGFR(WT EGFR)的抑制可引起副作用,诸如皮疹和痢疾。在体外和体内均观察到AZD9291的主要人代谢物AZ5104。如表4中的数据所示,相比于AZD9291,AZ5104是更有效的WT EGFR抑制剂。据信,在AZD9291和AZ5104之间的这种效能差异可解释并且/或者可造成AZD9291治疗中观察到的痢疾(42%)和皮疹(41%)临床副作用。当未观察到AZ5104(如实施例1的化合物的代谢物)时,式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐具有较少的副作用(例如,皮疹和/或痢疾)并且/或者副作用的严重程度为程度较低。

[0284] 表4-AZD9291及其代谢物AZ5104*的体外和体内数据

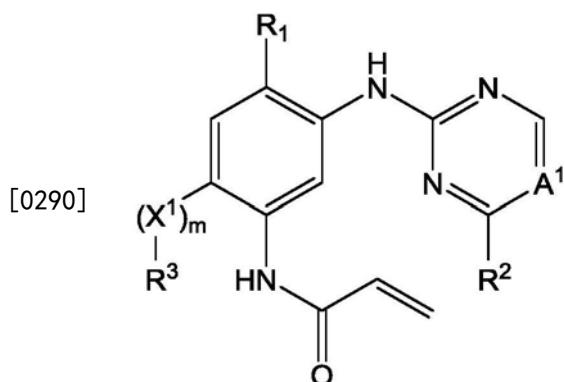
化合物	WT EGFR 细胞 IC ₅₀ (nM)	H1975 细胞 IC ₅₀ (nM)	小鼠暴露	人类暴露
AZD9291	480	15	-	-
AZ5104	33	2	约 10%的 AZD9291 暴露	约 10%的 AZD9291 暴露

[0286] *来自以下的数据:Raymond等人,J.Med.Chem.(2014年),第57卷(第20期):第8249至8267页;以及Cross等人,Cancer Discovery,(2014年),第4卷(第9期):第1046至1061页

[0287] 此外,尽管前述已出于清楚和理解的目的通过举例说明和示例的方式进行了一些详细描述,但本领域技术人员将会理解,在不脱离本公开的精神的情况下,可进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文所公开的形式仅是例示性的,并且不旨在限制本公开的范围,而是还涵盖与本发明的真实精神和范围一致的所有修改和替代方案。

[0288] 本发明涉及以下按顺序编号的段落中定义的主题:

[0289] 1.式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其中式(I)具有以下结构:



[0291] R¹选自氢、卤素、羟基、氰基、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基、任选地取代的C₁₋₄烷氧基和任选地取代的C₁₋₄卤代烷氧基;

[0292] R²为任选地取代的6至15元杂芳基或任选地取代的6至15元杂环基,其中所述杂芳基和所述杂环基独立地含有选自N、O和S的1至4个杂原子;

[0293] R³选自氢、卤素、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₃₋₈环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环基,其中在取代时,R³被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素、氰基、未取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的芳基、-C(0)R^{5A}、-SO₂R^{5B}、-NHC(0)R^{5C}和-(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B};

[0294] X¹为O、S或NR⁴;

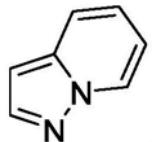
[0295] R⁴选自氢、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基和任选地取代的C₃₋₈环烷基;

[0296] R^{5A}、R^{5B}和R^{5C}独立地选自氢、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基、任选地取代的C₃₋₈环烷基、任选地取代的芳基、任选地取代的杂芳基和任选地取代的杂环基;

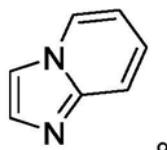
[0297] R^{6A}和R^{6B}独立地选自氢、卤素、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基和任选地取代的C₃₋₈环烷基;

[0298] R^{7A}和R^{7B}独立地选自氢、任选地取代的C₁₋₄烷基、任选地取代的C₁₋₄卤代烷基和任选地取代的C₃₋₈环烷基;

- [0299] A^1 为 N 或 CR^8 ;
- [0300] R^8 选自氢、卤素、氰基、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基和任选地取代的 C_{3-8} 环烷基;
- [0301] m 为 0 或 1; 并且
- [0302] n 为 0、1、2 或 3; 并且
- [0303] 前提条件是, R^2 被双环 [1.1.1] 戊基取代, 或者 R^3 为取代的双环 [1.1.1] 戊基。
- [0304] 2. 根据段落 1 所述的化合物, 其中 R^2 选自任选地取代的 呋 哌 基、任选地取代的 呋 哌 哌 基、任选地取代的 4,5,6,7-四氢 呋 哌 哌 基、任选地取代的



基、任选地取代的 4,5,6,7-四氢 呋 哌 哌 基 和任选地取代的



3. 根据段落 1 或 2 所述的化合物, 其中当 R^2 被取代时, R^2 被一个或多个取代基取代, 所述一个或多个取代基选自卤素、氰基、任选地取代的 C_{1-4} 烷基、任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基、任选地取代的 C_{1-4} 烷氧基、任选地取代的 C_{3-8} 环烷基、未取代的单取代的胺和未取代的二取代的胺。

- [0305] 4. 根据段落 3 所述的化合物, 其中 R^2 被任选地取代的 C_{3-8} 环烷基取代。
- [0306] 5. 根据段落 4 所述的化合物, 其中所述任选地取代的 C_{3-8} 环烷基为任选地取代的双环 [1.1.1] 戊基。
- [0307] 6. 根据段落 3 所述的化合物, 其中 R^2 被任选地取代的 C_{1-4} 烷基取代。
- [0308] 7. 根据段落 6 所述的化合物, 其中 R^2 被未取代的 C_{1-4} 烷基取代。
- [0309] 8. 根据段落 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中 m 为 0。
- [0310] 9. 根据段落 1 至 7 中任一项所述的化合物, 其中 m 为 1。
- [0311] 10. 根据段落 9 所述的化合物, 其中 X^1 为 0。
- [0312] 11. 根据段落 9 所述的化合物, 其中 X^1 为 S。
- [0313] 12. 根据段落 9 所述的化合物, 其中 X^1 为 NR^4 。
- [0314] 13. 根据段落 12 所述的化合物, 其中 R^4 为 氢。
- [0315] 14. 根据段落 12 所述的化合物, 其中 R^4 为 任选地取代的 C_{1-4} 烷基。
- [0316] 15. 根据段落 12 所述的化合物, 其中 R^4 为 任选地取代的 C_{1-4} 卤代烷基。
- [0317] 16. 根据段落 12 所述的化合物, 其中 R^4 为 任选地取代的 C_{3-8} 环烷基。
- [0318] 17. 根据段落 1 至 16 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为 任选地取代的 C_{1-4} 烷基。
- [0319] 18. 根据段落 1 至 16 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为 任选地取代的 C_{3-8} 环烷基。
- [0320] 19. 根据段落 18 所述的化合物, 其中所述任选地取代的 C_{3-8} 环烷基为任选地取代的双环 [1.1.1] 戊基。
- [0321] 20. 根据段落 1 至 16 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为 任选地取代的 芳基。
- [0322] 21. 根据段落 1 至 16 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为 任选地取代的 杂芳基。
- [0323] 22. 根据段落 1 至 16 中任一项所述的化合物, 其中 R^3 为 任选地取代的 杂环基。

[0325] 23. 根据段落22所述的化合物, 其中所述任选地取代的杂环基为任选地取代的单环杂环基。

[0326] 24. 根据段落23所述的化合物, 其中所述任选地取代的单环杂环基为任选地取代的4元含氮杂环基、任选地取代的5元含氮杂环基或任选地取代的6元含氮杂环基。

[0327] 25. 根据段落24所述的化合物, 其中所述任选地取代的4元含氮杂环基、所述任选地取代的5元含氮杂环基或所述任选地取代的6元含氮杂环基选自任选地取代的吖丁啶基、任选地取代的吡咯烷基和任选地取代的哌嗪基。

[0328] 26. 根据段落17至25中任一项所述的化合物, 其中R³被卤素取代。

[0329] 27. 根据段落17至25中任一项所述的化合物, 其中R³被氰基取代。

[0330] 28. 根据段落17至25中任一项所述的化合物, 其中R³被未取代的C₁₋₄烷基取代。

[0331] 29. 根据段落17至25中任一项所述的化合物, 其中R³被任选地取代的芳基取代。

[0332] 30. 根据段落17至25中任一项所述的化合物, 其中R³被-C(O)R^{5A}取代。

[0333] 31. 根据段落30所述的化合物, 其中R^{5A}为任选地取代的C₁₋₄烷基。

[0334] 32. 根据段落31所述的化合物, 其中所述任选地取代的C₁₋₄烷基为未取代的C₁₋₄烷基。

[0335] 33. 根据段落31所述的化合物, 其中所述任选地取代的C₁₋₄烷基为取代的C₁₋₄烷基, 被单烷基取代的胺或二烷基取代的胺取代的取代的C₁₋₄烷基。

[0336] 34. 根据段落17至25中任一项所述的化合物, 其中R³被-SO₂R^{5B}取代。

[0337] 35. 根据段落17至25中任一项所述的化合物, 其中R³被-NHC(O)R^{5C}取代。

[0338] 36. 根据段落17至25中任一项所述的化合物, 其中R³被-(CR^{6A}R^{6B})_nNR^{7A}R^{7B}取代。

[0339] 37. 根据段落36所述的化合物, 其中n为0。

[0340] 38. 根据段落36所述的化合物, 其中n为1。

[0341] 39. 根据段落36所述的化合物, 其中n为2。

[0342] 40. 根据段落36所述的化合物, 其中n为3。

[0343] 41. 根据段落36至40中任一项所述的化合物, 其中R^{6A}和R^{6B}中的至少一个为氢。

[0344] 42. 根据段落36至40中任一项所述的化合物, 其中R^{6A}和R^{6B}各自为氢。

[0345] 43. 根据段落36至42中任一项所述的化合物, 其中R^{7A}和R^{7B}独立地为氢或任选地取代的C₁₋₄烷基。

[0346] 44. 根据段落36至42中任一项所述的化合物, 其中R^{7A}和R^{7B}中的至少一个为氢。

[0347] 45. 根据段落36至42中任一项所述的化合物, 其中R^{7A}和R^{7B}各自为任选地取代的C₁₋₄烷基。

[0348] 46. 根据段落45所述的化合物, 其中所述任选地取代的C₁₋₄烷基为未取代的C₁₋₄烷基。

[0349] 47. 根据段落1至46中任一项所述的化合物, 其中R¹为任选地取代的C₁₋₄烷氧基。

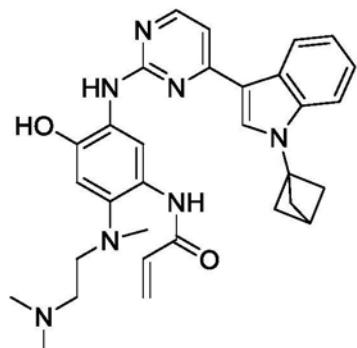
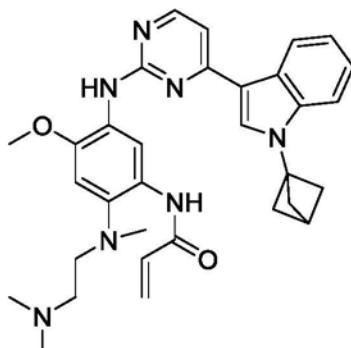
[0350] 48. 根据段落47所述的化合物, 其中所述任选地取代的C₁₋₄烷氧基为未取代的C₁₋₄烷氧基。

[0351] 49. 根据段落48所述的化合物, 其中所述未取代的C₁₋₄烷氧基为甲氧基。

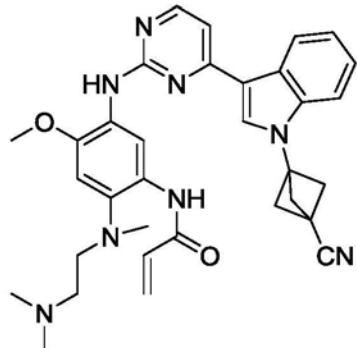
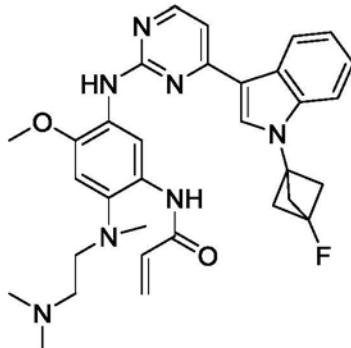
[0352] 50. 根据段落1至46中任一项所述的化合物, 其中R¹为羟基。

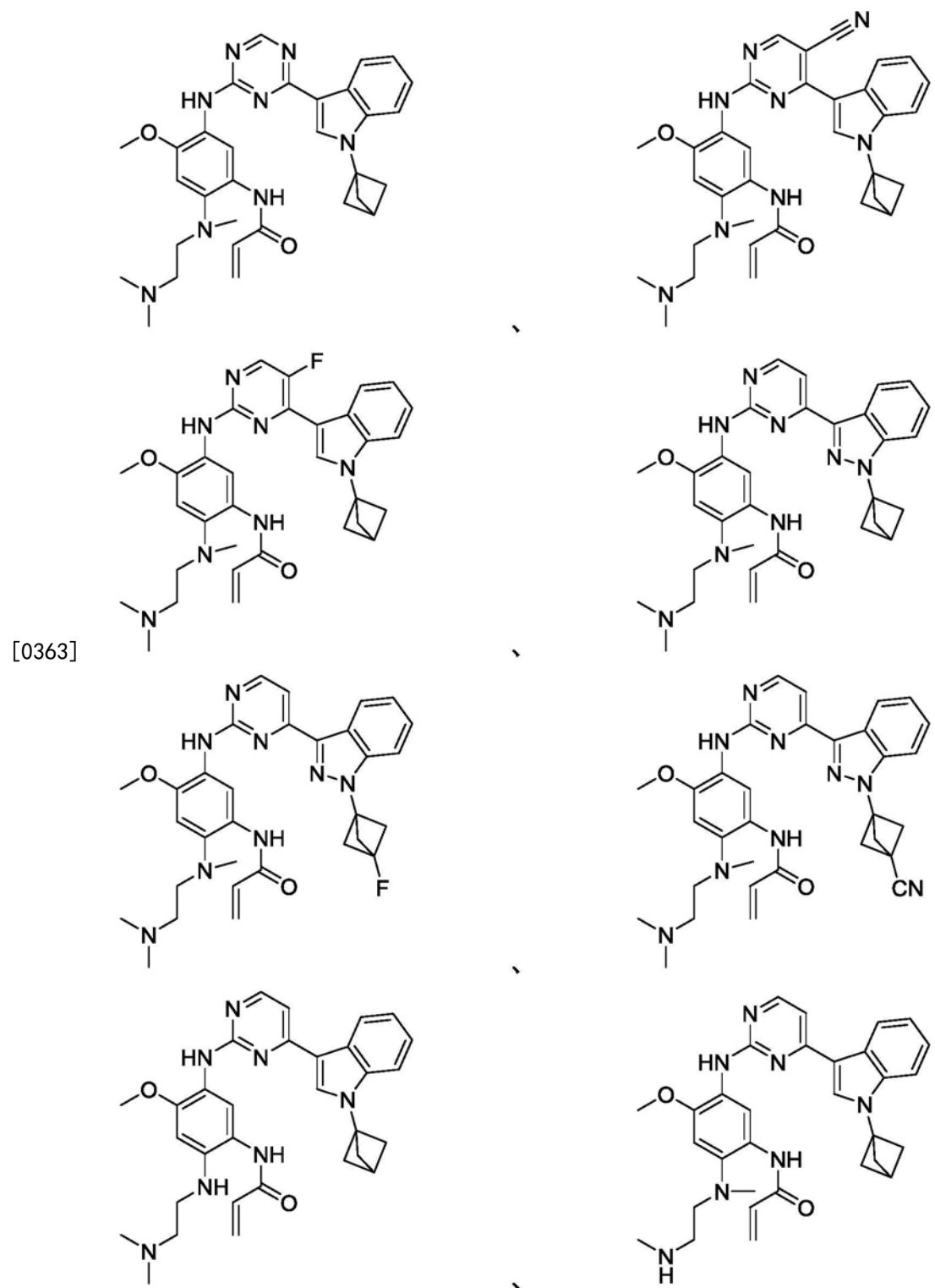
[0353] 51. 根据段落1至50中任一项所述的化合物, 其中A¹为N。

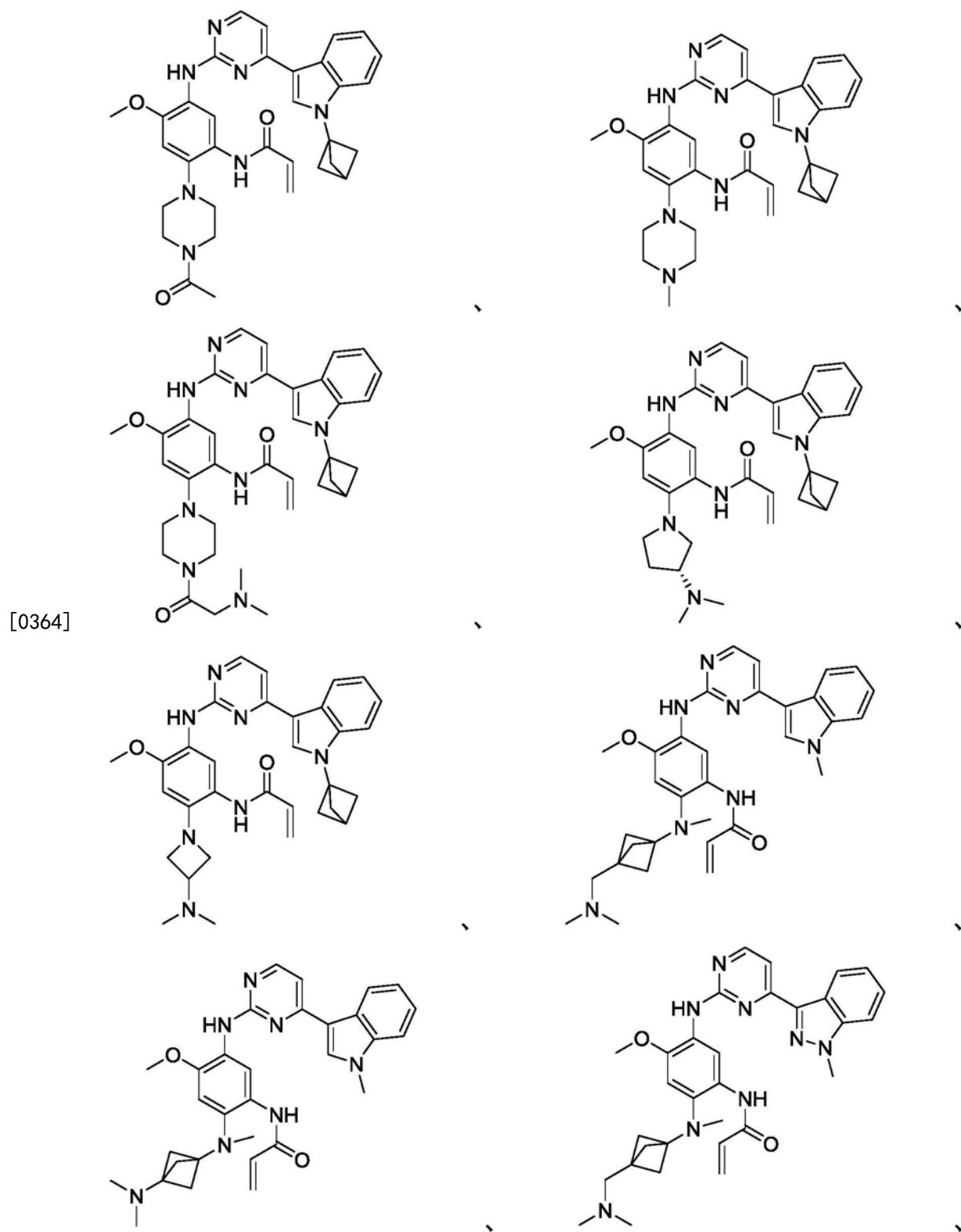
- [0354] 52. 根据段落1至50中任一项所述的化合物,其中A¹为CR⁸。
- [0355] 53. 根据段落52所述的化合物,其中R⁸为氢。
- [0356] 54. 根据段落52所述的化合物,其中R⁸为卤素。
- [0357] 55. 根据段落52所述的化合物,其中R⁸为氰基。
- [0358] 56. 根据段落52所述的化合物,其中R⁸为任选地取代的C₁₋₄烷基。
- [0359] 57. 根据段落52所述的化合物,其中R⁸为任选地取代的C₁₋₄卤代烷基。
- [0360] 58. 根据段落52所述的化合物,其中R⁸为任选地取代的C₃₋₈环烷基。
- [0361] 59. 根据段落1所述的化合物,其中所述化合物选自:

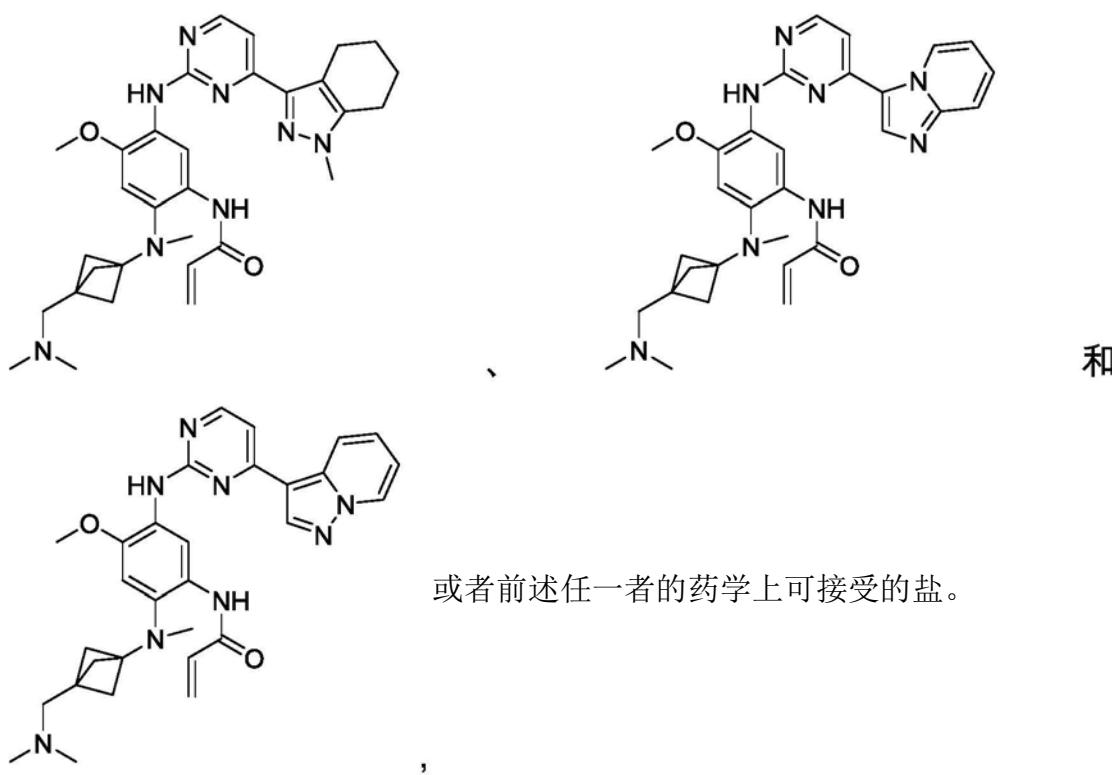


[0362]

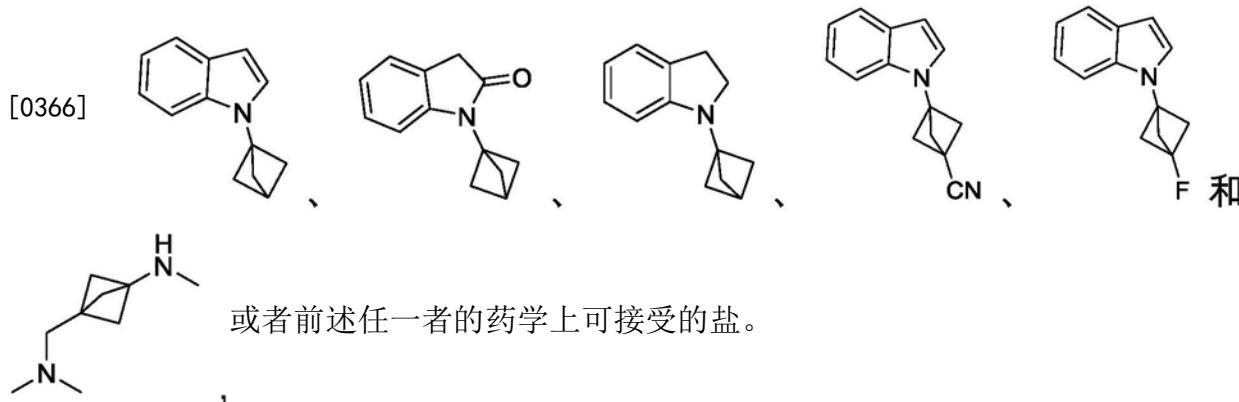








[0365] 60. 化合物, 所述化合物选自:



[0367] 61. 药物组合物, 所述药物组合物包含有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂或它们的组合。

[0368] 62. 用于缓解或治疗癌症的方法, 所述方法包括将有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物施用于具有所述癌症的受试者, 其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、卵巢癌、脑癌和肾癌。

[0369] 63. 用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的方法, 所述方法包括用有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物接触所述生长物或所述肿瘤, 其中所述恶性生长物或肿瘤起因于癌症, 所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、卵巢癌、脑癌和肾癌。

[0370] 64. 用于缓解或治疗癌症的方法, 所述方法包括用有效量的根据段落1至59中任一

项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物接触恶性生长物或肿瘤,其中所述恶性生长物或肿瘤起因于癌症,所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结肠癌、前列腺癌、头颈癌、卵巢癌、脑癌和肾癌。

[0371] 65. 用于抑制EGFR的活性的方法,所述方法包括将有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物提供给包含癌细胞的样本,其中所述癌细胞选自肺癌细胞、胰腺癌细胞、结肠癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞、头颈癌细胞、卵巢癌细胞、脑癌细胞和肾癌细胞。

[0372] 66. 用于抑制EGFR的活性的方法,所述方法包括将有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物提供给具有癌细胞的受试者或样本,所述癌细胞选自肺癌细胞、胰腺癌细胞、结肠癌细胞、乳腺癌细胞、前列腺癌细胞、头颈癌细胞、卵巢癌细胞、脑癌细胞和肾癌细胞,并且其中所述EGFR具有选自外显子19中的缺失、外显子20中的插入、L858R处的突变和获得性EGFR T790M突变的一者或更多者。

[0373] 67. 有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物在用于缓解或治疗癌症的药剂的制造中的用途,其中所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、卵巢癌、脑癌和肾癌。

[0374] 68. 有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物在用于抑制恶性生长物或肿瘤的复制的药剂的制造中的用途,其中所述恶性生长物或肿瘤起因于癌症,所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、卵巢癌、脑癌和肾癌。

[0375] 69. 有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物在用于缓解或治疗恶性生长物或肿瘤的药剂的制造中的用途,其中所述恶性生长物或肿瘤起因于癌症,所述癌症选自肺癌、胰腺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺癌、头颈癌、卵巢癌、脑癌和肾癌。

[0376] 70. 有效量的根据段落1至59中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据段落61所述的药物组合物在用于抑制EGFR的活性的药剂的制造中的用途,其中所述EGFR具有选自外显子19中的缺失、外显子20中的插入、L858R处的突变和获得性EGFR T790M突变的一者或更多者。