



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117940424 A

(43) 申请公布日 2024. 04. 26

(21) 申请号 202280056858.2

(22) 申请日 2022.06.21

(30) 优先权数据

63/213,386 2021.06.22 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.02.20

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/034247 2022.06.21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/271630 EN 2022.12.29

(71) 申请人 缆图药品公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 T·A·蒂尼恩 M·S·伊诺

J·L·金 B·D·威廉姆斯

D·威尔逊 K·J·威尔逊

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

专利代理师 陈文平 谌侃

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

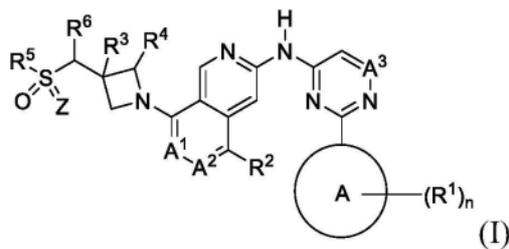
权利要求书3页 说明书67页

(54) 发明名称

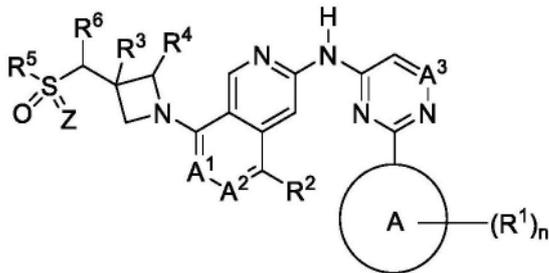
EGFR抑制剂

(57) 摘要

本公开提供了一种可用于治疗癌症的由结构式 (I) 表示的化合物或其药学上可接受的盐。



1. 一种式 (I) 化合物



(I),

或其药学上可接受的盐, 其中:

Z为O或NH;

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>和A<sup>3</sup>各自独立地为N或CR; 其中每个R独立地为H、卤素或CH<sub>3</sub>;

环A为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烯基或5-10元杂芳基;

每个R<sup>1</sup>独立地为卤素、CN、OH、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或-O-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基, 其中由R<sup>1</sup>表示或由R<sup>1</sup>表示的基团中的所述烷基、烷氧基或环烷基任选地经1至3个选自氘、卤素、OH、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基的基团取代; 和/或两个R<sup>1</sup>当连接至同一碳原子时形成=O, 或与其均连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或4至6元杂环基;

n为0、1、2、3、4、5或6;

R<sup>2</sup>为H、卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基, 其中由R<sup>2</sup>表示的所述烷基、烷氧基或环烷基任选地经1至3个选自卤素和OH的基团取代;

R<sup>3</sup>为H或甲基;

R<sup>4</sup>为H或甲基;

R<sup>5</sup>为H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基或4-6元单环杂环基, 其中由R<sup>5</sup>表示的所述烷基、环烷基或杂环基任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基的基团取代;

R<sup>6</sup>为H或任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基;

并且

每个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地为H或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

A<sup>3</sup>为CR;

R<sup>2</sup>为任选地经OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 并且

Z为O。

3. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中

R<sup>5</sup>为甲基;

A<sup>3</sup>为CH;

R<sup>2</sup>为任选地经OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基; 并且

Z为O。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 其中R<sup>2</sup>为任选地经OH取代的异丙基。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。

6. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为环丙基并且n为0,或n为1或2并且R<sup>1</sup>为卤素、OH、=O或任选地经一至三个卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

7. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为环丁基并且n为0,或n为1或2并且R<sup>1</sup>为卤素、OH、=O或任选地经一至三个卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

8. 如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A选自由环丁烷基、环丁酮基和双环[1.1.1]戊烷基组成的组,其中每一者任选地经卤素、OH或任选地经OH或一至三个卤素取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基取代。

9. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为C<sub>6</sub>环烯基,其中两个R<sup>1</sup>当连接至同一碳原子时一起形成3至6元环烷基或4至6元杂环基。

10. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯基。

11. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为任选地经1至3个卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、经OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基取代的5-6元杂芳基。

12. 如权利要求11所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中环A为噻唑基、吡唑基或吡啶基,其中每一者任选地经1至3个卤素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、经OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基、或C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷氧基取代。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>3</sup>为H并且R<sup>4</sup>为H。

14. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>3</sup>为H并且R<sup>4</sup>为甲基。

15. 如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>5</sup>为任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>烷氧基的基团取代的C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>烷基。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R<sup>5</sup>为甲基。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>和A<sup>3</sup>为CH。

18. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中每个A<sup>1</sup>为N,并且A<sup>2</sup>和A<sup>3</sup>为CH。

19. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:

A<sup>3</sup>为CH;

环A为噻唑基、吡唑基、吡啶基、环丙基、环丁基、环己基或双环[1.1.1]戊烷基;

每个R<sup>1</sup>为甲基、CHF<sub>2</sub>、OH、CH<sub>2</sub>OH、甲氧基、Cl、F,或两个R<sup>1</sup>当连接至同一碳时一起形成=O,或与其均连接的碳原子一起形成二氧杂环戊烷基;

n为0、1或2;

R<sup>2</sup>为异丙基或经羟基取代的异丙基;

R<sup>3</sup>为H;

R<sup>4</sup>为H或甲基;并且

R<sup>5</sup>为甲基或乙基。

20. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体和权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

21. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求20所述的药物组合物。

22. 如权利要求21所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌。

23. 如权利要求21或22所述的方法,其中所述有需要的受试者的所述癌症已转移。

24. 如权利要求21-23中任一项所述的方法,其中所述癌症的特征在于:i) 表皮生长因子受体EGFR L858R突变和/或外显子19缺失;以及ii) T790M突变。

25. 如权利要求24所述的方法,其中所述癌症的进一步特征在于表皮生长因子受体(EGFR) C797S突变。

26. 如权利要求21-25中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述有需要的受试者施用有效量的阿法替尼、奥希替尼、埃罗替尼或吉非替尼。

27. 一种抑制表皮生长因子受体(EGFR)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的权利要求1-19中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求20所述的药物组合物。

## EGFR抑制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年6月22日提交的美国临时申请号63/213,386的优先权。前述申请的全部内容以引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本公开涉及可用于治疗与EGFR的某些突变形式相关的病症的化合物和组合物。

### 背景技术

[0004] EGFR (表皮生长因子受体) 是erbB受体家族的成员, 其包括跨膜蛋白酪氨酸激酶受体。通过结合至其配位体 (诸如表皮生长因子 (EGF)), EGFR可以在细胞膜上形成同二聚体或与家族中的其它受体 (诸如erbB2、erbB3或erbB4) 形成异二聚体。形成这些二聚体可以引起EGFR细胞中的关键酪氨酸残基磷酸化, 从而活化细胞中的多条下游信号传导路径。这些细胞内信号传导路径在细胞增殖、存活和抗细胞凋亡方面起重要作用。EGFR信号转导路径的紊乱 (包括配位体和受体的表达增加、EGFR基因扩增和改变, 诸如突变、缺失等等) 可以促进细胞的恶性转化并且在肿瘤细胞增殖、侵袭、转移和血管生成方面起重要作用。举例来说, 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 肿瘤中发现EGFR基因的改变, 诸如突变和缺失。在NSCLC肿瘤中发现的两种最频繁的EGFR改变是外显子19中的短框内缺失 (de119) 和外显子21中的单一误义突变L858R (Cancer Discovery 2016 6 (6) 601)。这两种改变导致配位体非依赖性EGFR活化, 并且在EGFR突变型NSCLC (EGFR M+) 中称作原发性或活化型突变。临床经验显示在用EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 埃罗替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、阿法替尼 (afatinib) 和奥希替尼 (osimertinib) 进行一线 (1L) 治疗的EGFR M+NSCLC患者中约60% - 85%的客观反应率 (ORR) (Lancet Oncol. 2010第11卷, 121; Lancet Oncol. 2016第17卷, 577; N. Engl. J. Med. 2017年11月18日 Doi: 10.1056/NEJMoa1713137; Lancet Oncol. 2011第12卷, 735), 由此证实EGFR突变型NSCLC肿瘤的存活和增殖依赖于致癌EGFR活性, 并且确立de119和L858R突变的EGFR作为疾病的致癌驱动者, 并且因此验证了用于治疗NSCLC的药物靶标和生物标志物。

[0005] 然而, 在用第一代 (埃罗替尼和吉非替尼) 和第二代 (阿法替尼) EGFR TKI平均治疗10-12个月后, 在几乎所有的NSCLC患者中已观察到对这些小分子抑制剂的抗性 (Lancet Oncol. 2010年2月; 11 (2) : 121-8.; Lancet Oncol. 2016年5月; 17 (5) : 577-89; Lancet Oncol. 2011年8月; 12 (8) : 735-42)。对第一代和第二代EGFR TKI最突出的抗性机制归因于EGFR中T790M的继发性突变, 在50%至70%对第1代和第2代EGFR抑制剂进展的患者中出现。(Blakely, Cancer Discov; 2 (10) : 872-5, 2012; Kobayashi, Cancer Res., 65: (16), 2005)。这种继发性突变降低药物与靶标的亲和力, 从而产生抗药性, 并且导致肿瘤复发或疾病进展。

[0006] 鉴于在靶向肺癌EGFR的疗法所产生的抗药性中普遍存在这种突变, 许多公司已尝试开发新的小分子EGFR抑制剂, 以通过抑制抗性突变型EGFR-T790M来治疗这些患有抗药性

肺癌的患者。举例来说,如果癌细胞对原发性EGFR突变de119或L858R呈阳性并且在编码EGFR的基因中存在或不存在T790M突变,那么奥希替尼(Tagrisso®)作为第三代EGFR TKI,已被开发用于治疗NSCLC患者。

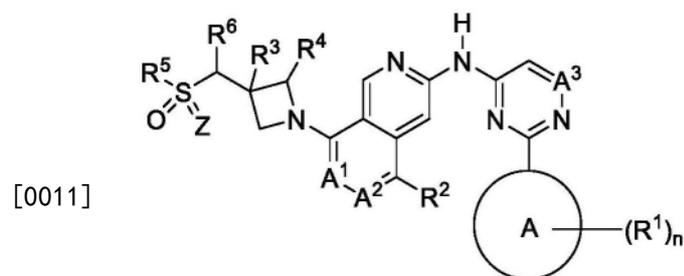
[0007] 尽管第三代EGFR TKI,奥希替尼,已对NSCLC患者显示出功效,但不幸的是,由EGFR中的外显子20 C797突变介导的抗性通常在大约10个月内发生(European Journal of Medicinal Chemistry 2017第142卷:32-47),并且占奥希替尼抗性病例的大多数(Cancer Letters2016第385卷:51-54)。EGFR de119/L858R T790M C797S顺式突变型激酶变体通常在用奥希替尼治疗后的二线(2L)患者中出现,并且常常称作“三重突变”EGFR,并且不能再受第一代、第二代或第三代EGFR抑制剂所抑制。

[0008] 没有获批准的EGFR TKI可以抑制三重突变型变体。因此,需要开发新的EGFR抑制剂,所述抑制剂可以高选择性地抑制具有三重突变体de119/L858R T790M C797S的EGFR突变体,同时对野生型EGFR无活性或有低活性。除了治疗目前不存在疗法的EGFR突变形式外,由于与野生型EGFR抑制相关的毒理学(腹泻、皮疹)减少,这类选择性EGFR抑制剂可能更适合作为治疗剂,特别是用于治疗癌症。

### 发明内容

[0009] 本申请者已发现作为EGFR的某些突变形式的有效抑制剂的新颖化合物(参见合成实施例1-26)。具体地,已证明本公开的化合物有效地抑制EGFR的某些突变形式。本公开的化合物(在本文中称作“所公开的化合物”)或其药学上可接受的盐有效地抑制具有一个或多个改变的EGFR,所述改变包括L858R和/或外显子19缺失突变、T790M突变和/或C797S突变。本公开的化合物或其药学上可接受的盐有效地抑制具有L858R和/或外显子19缺失突变、T790M突变和C797S突变的EGFR-(下文中是“具有LRTMCS突变的EGFR”或“三重突变型EGFR”)(参见生物实施例1),并且可以用于治疗多种癌症,例如,肺癌(参见生物实施例2)。重要的是,所公开的化合物是选择性EGFR抑制剂,即,所公开的化合物对野生型EGFR和激酶组(kinome)无活性或有低活性。与这种选择性相关的优点可以包括促进有效给药以及降低EGFR介导的中靶毒性。一些所公开的化合物展现出良好的脑和血脑屏障渗透(例如,PGP流出比小于5)。因此,预期本公开的化合物或其药学上可接受的盐有效地治疗转移性癌症,包括脑转移,包括软脑膜疾病和其它全身性转移。一些所公开的化合物还具有高微粒体稳定性的优点。本公开的化合物还可以具有与其它非激酶靶标相关的有利毒性概况。

[0010] 在一个方面,本公开提供了一种由以下结构式(I)表示的化合物:



(I),

[0012] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0013] Z为O或NH;

[0014]  $A^1$ 、 $A^2$ 和 $A^3$ 各自独立地为N或CR;其中每个R独立地为H、卤素或 $CH_3$ ;

[0015] 环A为 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烯基或5-10元杂芳基;

[0016] 每个 $R^1$ 独立地为卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或- $O$ - $C_3$ - $C_6$ 环烷基,其中由 $R^1$ 表示或由 $R^1$ 表示的基团中的所述烷基、烷氧基或环烷基任选地经1至3个选自氘、卤素、OH、 $NR^aR^b$ 、 $C_1$ - $C_2$ 烷基和 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的基团取代;和/或两个 $R^1$ 当连接至同一碳原子时形成=O,或与其均连接的碳原子一起形成3至6元环烷基或4至6元杂环基;

[0017] n为0、1、2、3、4、5或6;

[0018]  $R^2$ 为H、卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基或 $C_3$ - $C_6$ 环烷基,其中由 $R^2$ 表示的所述烷基、烷氧基或环烷基任选地经1至3个选自卤素和OH的基团取代;

[0019]  $R^3$ 为H或甲基;

[0020]  $R^4$ 为H或甲基;

[0021]  $R^5$ 为H、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基或4-6元单环杂环基,其中由 $R^5$ 表示的所述烷基、环烷基或杂环基任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 、 $C_1$ - $C_2$ 烷基和 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的基团取代;

[0022]  $R^6$ 为H或任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 和 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的基团取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基;并且

[0023] 每个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地为H或 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

[0024] 在另一个方面,本公开提供了一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体或稀释剂和一种或多种本文所公开的化合物或其药学上可接受的盐(“本公开的药物组合物”)

[0025] 本公开提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。在一个实施方案中,癌症是非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,受试者的癌症已转移至脑部。在另一个实施方案中,受试者患有来自非小细胞肺癌的脑转移。

[0026] 在一个实施方案中,待治疗的癌症具有表皮生长因子受体(EGFR)L858R突变和/或外显子19缺失突变和T790M突变。在另一个实施方案中,待治疗的癌症可以进一步具有表皮生长因子受体(EGFR)L858R突变和/或外显子19缺失突变和T790M突变和C797S突变。在另一个实施方案中,任一前述实施方案中待治疗的癌症是肺癌,例如,非小细胞肺癌。在特定实施方案中,癌症是具有脑转移的非小细胞肺癌。

[0027] 本文所公开的治疗方法还包括向受试者施用有效量的阿法替尼、奥希替尼、埃罗替尼或吉非替尼。

[0028] 本公开还提供了一种抑制有需要的受试者的表皮生长因子受体(EGFR)的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物。

[0029] 本公开还提供了有效量的本公开的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物的用途,其用于制备用以治疗癌症的药剂。

[0030] 在另一个方面,本文提供了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐或本公开的

药物组合物,其用于治疗癌症。

## 具体实施方式

[0031] 定义

[0032] 如本文所用的术语“卤基”意指卤素并且包括氯、氟、溴和碘。

[0033] 单独使用或作为较大部分(诸如“烷氧基”等等)的一部分使用的术语“烷基”意指饱和脂族直链或分支链单价烃基。除非另有说明,否则烷基通常具有1-4个碳原子,即, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。如本文所用的“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基”基团意指在直链或分支链排列中具有1至4个碳原子的基团。实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基等等。

[0034] 术语“烯基”意指其中一个或多个碳/碳单键由双键置换的烷基。

[0035] 术语“烷氧基”意指经由氧连接原子连接的烷基,由-O-烷基表示。举例来说,“(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷氧基”包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和丁氧基。

[0036] 术语“芳基”是指芳香族烃环系统的单价基团。代表性芳基包括完全芳香族环系统,诸如苯基、萘基和蒽基,以及其中芳香族碳环与一个或多个非芳香族碳环稠合的环系统,诸如茚满基、邻苯二甲酰亚胺基、萘酰亚胺基或四氢萘基等等。

[0037] 术语“环烷基”是指单环饱和烃环系统。除非另有说明,否则环烷基具有3-6个碳原子。举例来说,C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。除非另有描述,否则“环烷基”具有三至六个碳原子。

[0038] “杂芳基”是指5至12元(或5至10元)杂芳香族环系统的单价基团。杂芳基具有环碳原子和1至4个独立地选自O、N和S的环杂原子。代表性杂芳基包括如下环系统(例如,单环、双环或多环),其中:(i) 每个环包含杂原子并且是芳香族,例如,咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、嘌呤基、嘧啶基和喹啶基;(ii) 每个环是芳香族或碳环基,至少一个芳香族环包含杂原子并且至少一个其它环是烃环,例如,吡啶基、异吡啶基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吡啶并[2,3-b]-1,4-噁嗪-3-(4H)-酮、5,6,7,8-四氢喹啉基和5,6,7,8-四氢异喹啉基;以及(iii) 每个环是芳香族或碳环基,并且至少一个芳香族环与另一个芳香族环共享桥头杂原子,例如,4H-喹啉基。

[0039] 术语“杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的4至12元(或4至10元)饱和或部分饱和环系统的基团(“4-12元杂环基”或“4-10元杂环基”),其中每个杂原子独立地选自氮、季氮、氧化氮(例如,NO)、氧和硫,包括亚砷和砷。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,当化合价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂环包括至少一个含有杂原子的饱和或部分饱和环。杂环基可以是单环(“单环杂环基”)或多环(例如,双环系统(“双环杂环基”)或三环系统(“三环杂环基”);并且双环和多环系统包括稠合、桥接或螺环系统)。示例性单环杂环基包括氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡喃基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、四氢吡啶基等等。杂环基多环系统可以在多环系统中的一个或多个环中包括杂原子。取代基(例如, R<sup>1</sup>)可以存在于多环系统中的一个或多个环上。

[0040] 代表性杂环基包括如下环系统,其中:(i) 每个环是非芳香族并且至少一个环包含

杂原子,例如,四氢呋喃基、四氢吡喃基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢噻吩基、吡咯烷基、吡咯烷酮基、哌啶基、吡咯啉基、十氢喹啉基、噁唑烷基、哌嗪基、二噁烷基、二氧杂环戊烷基、二氮杂环庚烷基、氧氮杂环庚烷基、硫氮杂环庚烷基、吗啉基、奎宁环基和(3aR,6aS)-六氢-1 $\lambda^2$ -呋喃并[3,4-b]吡咯;(ii)至少一个环是非芳香族并且包含杂原子,并且至少一个其它环是芳香族碳环,例如,1,2,3,4-四氢喹啉基、1,2,3,4-四氢异喹啉基;以及(iii)至少一个环是非芳香族并且包含杂原子,并且至少一个其它环是芳香族并且包含杂原子,例如,6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑。

[0041] 在一些实施方案中,杂环基是8-12元双环杂环基,例如,其中饱和或部分饱和杂环基与芳香族或杂芳香族环稠合。术语“杂环基”还可以包括8-12元双环杂环基,其中饱和或部分饱和环烷基与芳香族或杂芳香族环稠合。杂环基与分子其余部分的连接点可以经由饱和或部分饱和杂环基或环烷基,或经由芳香族或杂芳香族环。

[0042] 在一些实施方案中,桥接双环系统具有两个非芳香族环,这些环含有7-12个环原子(杂环基或环烷基)并且共享三个或更多个原子,其中两个桥头原子由含有至少一个原子的桥分开。“桥接杂环基”包括双环或多环烃或氮杂-桥接烃基团;实例包括2-氮杂双环[2.2.1]庚基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基、6-氧杂-2-氮杂双环[3.2.1]辛基、6-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基和8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛基。

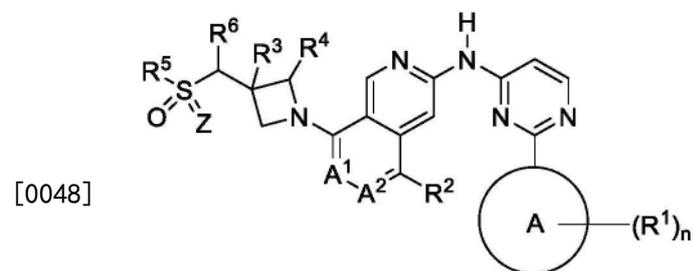
[0043] 在一些实施方案中,稠合双环系统具有含有7-12个环原子并且共享两个相邻环原子的两个非芳香族环(杂环基或环烷基)。稠合双环系统的实例包括六氢-1H-呋喃并[3,4-b]吡咯基、六氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯基、6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-c]咪唑、(3aR,6aS)-六氢-1 $\lambda^2$ -呋喃并[3,4-b]吡咯。

[0044] 在一些实施方案中,螺双环系统具有含有7-12个环原子并且共享一个环原子的两个非芳香族环(杂环基或环烷基)。螺双环系统的实例包括1-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸-8-基和1,4-二氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷-9-基。

[0045] 本公开的化合物

[0046] 本文公开了具有式(I)的一般结构的化合物的实施方案。这些化合物是LRTM和LRTMCS EGFR的选择性抑制剂。与不可逆地结合EGFR的其它EGFR抑制剂(诸如奥希替尼)成对比,本公开的化合物是非共价抑制剂。

[0047] 在第一个实施方案中,本公开提供了一种由以下结构式(Ia)表示的化合物:



(Ia),

[0049] 或其药学上可接受的盐,其中变量的值如针对式(I)所描述。

[0050] 在一些实施方案中,本公开提供了一种由上述结构式(I)表示的化合物,其中每个A<sup>1</sup>和A<sup>2</sup>各自独立地为N或CR并且A<sup>3</sup>为CR;其中每个R独立地为H、卤素或CH<sub>3</sub>。在一些实施方案

中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $A^3$ 为CR并且 $A^1$ 和 $A^2$ 两者均为CR,或 $A^1$ 和 $A^2$ 中的一者为N并且 $A^1$ 和 $A^2$ 中的一者为CR;其中每个R独立地为H、卤素或 $CH_3$ 。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $A^3$ 为CR并且 $A^1$ 和 $A^2$ 两者均为CR,其中每个R独立地为H、卤素或 $CH_3$ 。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $A^3$ 为CR并且 $A^1$ 为N并且 $A^2$ 为CR;其中每个R独立地为H、卤素或 $CH_3$ 。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $A^3$ 为CR并且 $A^2$ 为N并且 $A^1$ 为CR;其中每个R独立地为H、卤素或 $CH_3$ 。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $A^3$ 为CH并且 $A^2$ 为CH并且 $A^1$ 为N。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $A^1$ 为CH并且 $A^2$ 为CH并且 $A^3$ 为CH。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $A^1$ 为N并且 $A^2$ 为CH并且 $A^3$ 为CH。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $A^1$ 为CH并且 $A^2$ 为N并且 $A^3$ 为CH。

[0051] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中n为0、1、2、3、4、5或6并且每个 $R^1$ 独立地为卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 或 $C_1-C_4$ 烷基,其中所述烷基任选地经1至3个选自氘、卤素、OH、 $NR^aR^b$ 、 $C_1-C_2$ 烷基和 $C_1-C_2$ 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中n为0、1、2、3、4、5或6并且每个 $R^1$ 独立地为OH、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基,其中所述烷基或烷氧基任选地经1至3个选自氘、卤素、OH、 $NR^aR^b$ 、 $C_1-C_2$ 烷基和 $C_1-C_2$ 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中n为0、1、2、3、4、5或6并且每个 $R^1$ 独立地为F、任选地经一个或多个F或OH取代的甲基、或甲氧基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中n为2或3,并且每个 $R^1$ 独立地为F、OH或任选地经OH或一个或多个F取代的甲基。

[0052] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^2$ 为H、卤素、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_3-C_6$ 环烷基,其中由 $R^2$ 表示的所述烷基、烷氧基或环烷基任选地经1至3个选自卤素和OH的基团取代。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^2$ 为卤素、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_1-C_4$ 烷氧基或 $C_3-C_6$ 环烷基,其中由 $R^2$ 表示的所述烷基、烷氧基或环烷基任选地经1至3个选自卤素和OH的基团取代。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^2$ 为任选地经1至3个选自卤素和OH的基团取代的 $C_1-C_4$ 烷基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^2$ 为任选地经OH取代的 $C_1-C_4$ 烷基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^2$ 为任选地经OH取代的异丙基。

[0053] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^3$ 为H并且 $R^4$ 为H。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^3$ 为H并且 $R^4$ 为甲基。

[0054] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^5$ 为H、 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基或4-6元单环杂环基,其中由 $R^5$ 表示的所述烷基、环烷基或杂环基任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 、 $C_1-C_2$ 烷基和 $C_1-C_2$ 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^5$ 为 $C_1-C_4$ 烷基、 $C_3-C_6$ 环烷基或4-6元单环杂环基,其中由 $R^5$ 表示的所述烷基、环烷基或杂环基任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 、 $C_1-C_2$ 烷基和 $C_1-C_2$ 烷氧基的基团取代。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^5$ 为H。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^5$ 为任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 、 $C_1-C_2$ 烷基和 $C_1-C_2$ 烷氧基的基团取代的 $C_1-C_4$ 烷基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^5$ 为甲基。

[0055] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地为H或 $C_1-C_4$ 烷

基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中每个 $R^a$ 为H或甲基并且每个 $R^b$ 独立地为H或甲基。

[0056] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中Z为O或NH。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中Z为O。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中Z为NH。

[0057] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^6$ 为H或任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 和 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的基团取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^6$ 为H。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^6$ 为甲基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中 $R^6$ 为任选地经1至3个选自卤素、CN、OH、 $NR^aR^b$ 和 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基的基团取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

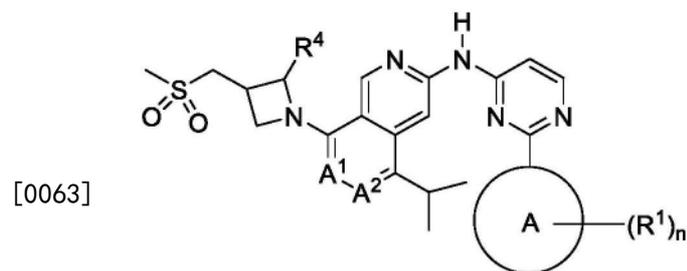
[0058] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中环A为 $C_3$ - $C_6$ 环烷基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中环A为环丙基并且n为0,或n为1或2并且 $R^1$ 为卤素、OH、=O或任选地经一至三个卤素取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中环A为环丁基并且n为0,或n为1或2并且 $R^1$ 为卤素、OH、=O或任选地经一至三个卤素取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中环A选自自由环丁烷、环丁酮和双环[1.1.1]戊烷组成的组,其中每一者任选地经卤素、OH或任选地经OH或一至三个卤素取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基取代。

[0059] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中环A为 $C_6$ 环烯基,其中两个 $R^1$ 当连接至同一碳原子时一起形成3至6元环烷基或4至6元杂环基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中环A为1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯基。

[0060] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中环A为任选地经1至3个卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、经OH取代的 $C_1$ - $C_4$ 烷基、或 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基取代的5-6元杂芳基。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物,其中环A为噻唑基、吡唑基或吡啶基,其中每一者任选地经1至3个卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、经OH取代的 $C_1$ - $C_4$ 、或 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基取代。

[0061] 在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物、 $A^3$ 为CR; $R^2$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基;并且Z为O。在一些实施方案中,化合物是上述式(I)化合物, $R^5$ 为甲基; $A^3$ 为CH; $R^2$ 为 $C_1$ - $C_4$ 烷基;并且Z为O。

[0062] 在一些实施方案中,化合物是式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐,



(Ib),

[0064] 其中 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^1$ 、n、 $R^4$ 和环A如上文关于式(I)所定义。在一些实施方案中,化合物是式(Ia)化合物,其中 $R^4$ 为H或甲基, $A^1$ 为N或CH并且 $A^2$ 为CH或 $A^1$ 为CH并且 $A^2$ 为N或CH,并且环A、 $R^1$ 和n如上文关于式(I)所定义。

[0065] 在一些实施方案中,化合物是式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐,其中: $A^3$ 为CH;环A为噁唑基、吡唑基、吡啶基、环丙基、环丁基、环己基或双环[1.1.1]戊烷基;每个 $R^1$ 为甲基、 $CHF_2$ 、OH、 $CH_2OH$ 、甲氧基、Cl、F,或两个 $R^1$ 当连接至同一碳时一起形成=O,或与其均连接的碳原子一起形成二氧杂环戊烷基;n为0、1或2; $R^2$ 为异丙基或经羟基取代的异丙基; $R^3$ 为H; $R^4$ 为H或甲基;并且 $R^5$ 为甲基或乙基。

[0066] 在一个实施方案中,本公开的化合物是实施例和表1中所公开的化合物中的任一者或其药学上可接受的盐。

[0067] 术语“药学上可接受的盐”是指在合理医学判断的范围内,适合用于与人类和低等动物的组织接触而无过度毒性、刺激和过敏反应并且与合理效益/风险比相称的药用盐。药学上可接受的盐在本领域中是众所周知的。举例来说,S.M.Berge等人在J.Pharm.Sci., 1977, 66, 1-19中描述了药理学上可接受的盐。

[0068] 本文所公开的化合物的药学上可接受的盐包括在本教示中。具有碱性基团的化合物可以与药学上可接受的酸形成药学上可接受的盐。本文所描述的化合物的适合的药学上可接受的酸加成盐包括无机酸(诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、偏磷酸、硝酸和硫酸)的盐以及有机酸(诸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、乙磺酸、甲磺酸和琥珀酸)的盐。具有酸性基团(诸如羧酸)的本教示的化合物可以与药学上可接受的碱形成药学上可接受的盐。适合的药学上可接受的碱性盐包括铵盐、碱金属盐(诸如钠盐和钾盐)以及碱土金属盐(诸如镁盐和钙盐)。

[0069] 具有一个或多个手性中心的化合物可以呈多种立体异构形式存在,即,每个手性中心可以具有R或S构型,或可以是两者的混合物。立体异构体是仅在空间排列方面不同的化合物。立体异构体包括化合物的所有非对映异构和对映异构形式。对映异构体是作为彼此镜像的立体异构体。非对映异构体是不相同并且不为彼此镜像的具有两个或更多个手性中心的立体异构体。

[0070] 当具有一个或多个手性中心的化合物中手性中心处的立体化学构型由其化学名称(例如,其中构型在化学名称中由“R”或“S”指示)或结构(例如,构型由“楔形”键指示)来描绘时,所指示的构型相对于相反构型的富集度大于50%、60%、70%、80%、90%、99%或99.9%(除非在结构或名称中附带“rac”或“外消旋体”的命名时,如以下两段中所解释)。“所指示的构型相对于相反构型的富集度”是摩尔百分比,并且通过用手性中心处具有所指示的立体化学构型的化合物数除以混合物中具有相同或相反立体化学构型的所有化合物总数来确定。

[0071] 当化合物中手性中心处的立体化学构型由化学名称(例如,其中构型在名称中由“R”或“S”指示)或结构(例如,构型由“楔形”键指示)来描绘,并且在结构中附带或在化学名称中指定“rac”或“外消旋体”的命名时,预期是外消旋混合物。

[0072] 当两种立体异构体由其化学名称或结构来描绘,并且名称或结构由“或”连接时,预期是两种立体异构体中的一者或另一者而非两者。

[0073] 当具有手性中心的所公开的化合物由结构描绘而未显示那个手性中心处的构型时,所述结构意图涵盖在那个手性中心处具有S构型的化合物、在那个手性中心处具有R构型的化合物、或在那个手性中心处具有R和S构型的混合物的化合物。当具有手性中心的所公开的化合物由其化学名称描绘而未用“S”或“R”指示那个手性中心处的构型时,所述名称意图涵盖在那个手性中心处具有S构型的化合物、在那个手性中心处具有R构型的化合物、

或在那个手性中心处具有R和S构型的混合物的化合物。

[0074] 外消旋混合物意指50%的一种对映异构体和50%的其相应对映异构体的混合物。本教示涵盖本文所公开的化合物的所有对映异构纯的混合物、对映异构富集的混合物、非对映异构纯的混合物、非对映异构富集的混合物和外消旋混合物以及非对映异构混合物。

[0075] 对映异构和非对映异构混合物可以通过众所周知的方法拆分成其组分对映异构体或立体异构体,所述方法诸如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法、使化合物结晶为手性盐络合物或使化合物在手性溶剂中结晶。对映异构体和非对映异构体还可以通过众所周知的不对称合成方法从非对映异构纯或对映异构纯的中间体、试剂和催化剂获得。

[0076] 实验部分中的“峰1”是指从色谱分离/纯化获得的预期反应产物化合物,所述化合物比来自相同先前反应的第二预期反应产物化合物更早洗脱。第二预期产物化合物称作“峰2”。

[0077] 当所公开的化合物由指示单一对映异构体的名称或结构指定时,除非另有指示,否则所述化合物为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%光学纯(也称作“对映异构纯”)。光学纯度是所命名或描绘的对映异构体的混合物重量除以两种对映异构体的混合物总重量。

[0078] 当所公开的化合物的立体化学由结构命名或描绘,并且所命名或描绘的结构涵盖一种以上立体异构体(例如,如在非对映异构对中)时,应理解,除非另有指示,否则包括所涵盖的立体异构体之一或所涵盖的立体异构体的任何混合物。应进一步理解,所命名或描绘的立体异构体的立体异构纯度以重量计为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%。在这种情况下,立体异构纯度是通过用名称或结构所涵盖的立体异构体的混合物总重量除以所有立体异构体的混合物总重量来确定。

[0079] 在本公开的化合物中,特定地指定为“D”或“氘”的任何位置应理解为具有50%、80%、90%、95%、98%或99%的氘富集度。“氘富集度”是摩尔百分比并且通过用在所指示位置处具有氘的化合物数除以所有化合物的总数来确定。当某一位置指定为“H”或“氢”时,所述位置具有其天然丰度的氢。当某一位置未说明是存在氢还是氘时,所述位置具有其天然丰度的氢。一个特定替代性实施方案关于本公开的化合物,其在未特定地指定为“D”或“氘”的一个或多个位置处具有至少5%、10%、25%、50%、80%、90%、95%、98%或99%的氘富集度。

[0080] 如本文所用的许多部分(例如,烷基、烷氧基、环烷基或杂环基)称作“经取代”或“任选地经取代”。当某一部分由这些术语中的一者修饰时,除非另有注明,否则应表示本领域技术人员已知可用于取代的所述部分的任何部分可以经取代,其包括一个或多个取代基。如果存在一个以上取代基,那么每个取代基可以经独立地选择。这类取代方式在本领域中是众所周知的和/或由本公开教示。任选的取代基可以是适合于与部分连接的任何取代基。

[0081] 本公开的化合物是选择性EGFR抑制剂。如本文所用的术语“选择性EGFR抑制剂”意指与野生型EGFR和激酶组相比,选择性地抑制某些突变型EGFR激酶的化合物。换句话说,选择性EGFR抑制剂对野生型EGFR和激酶组无活性或有低活性。根据 $IC_{50}$ 值,与选择性EGFR抑制剂对野生型EGFR和许多其它激酶的抑制活性相比,这种选择性EGFR抑制剂对某些突变型EGFR激酶的抑制活性更强效(即, $IC_{50}$ 值为亚纳摩尔浓度)。效力可以使用已知的生物化学测

定来测量。

[0082] 本公开的一些化合物具有良好脑渗透的优点。可以使用多种已知的方法或这类方法的组合来评价特定化合物穿过BBB并渗透脑部的能力。常用于预测化合物的体内脑渗透的一种体外方法是P-gp流出比。P-糖蛋白(P-gp)在血脑屏障(BBB)处表达并且限制其基质渗透至中枢神经系统(CNS)中。据发现作为体外良好P-gp基质(即,具有高流出比)的化合物经预测具有较差的体内脑渗透。为了测量P-gp流出比,使用过度表达P-gp的马丁-达比(Madin-Darby)犬肾细胞(MDCK-MDR1细胞),确定化合物的表观顶端至底侧渗透率( $P_{app}[A-B]$ )和表观底侧至顶端渗透率( $P_{app}[B-A]$ )。P-gp流出比为 $P_{app}[B-A]/P_{app}[A-B]$ 比率的量度。在一些实施方案中,本公开的化合物具有小于2、小于3、小于4、小于5的P-gp流出比。

[0083] 本公开的一些化合物具有良好代谢稳定性的优点。良好代谢稳定性的一个指标是高微粒体稳定性。肝代谢是小分子药物的主要消除途径。肝代谢对化合物的清除率可以在体外使用人类肝脏微粒体(HLM)或人类肝细胞来评价。将化合物与HLM加适当辅因子或人类肝细胞一起孵育并且测量化合物消耗以确定体外固有清除率( $Cl_{int}$ )。将 $Cl_{int}$ 按比例扩展至全身清除率(CL),并且通过用CL除以标准人类肝血流量来确定肝提取率(ER)。具有低肝提取率的化合物应视为具有良好代谢稳定性。在一些实施方案中,本公开的化合物具有 $<0.3$ 、 $<0.4$ 、 $<0.5$ 、 $<0.6$ 的经计算ER。

[0084] 药物组合物

[0085] 本公开的药物组合物(在本文中也称作“所公开的药物组合物”)包含一种或多种药学上可接受的载体或稀释剂和本公开的化合物(例如,式(I)化合物)或其药学上可接受的盐。

[0086] “药学上可接受的载体”和“药学上可接受的稀释剂”是指帮助配制活性剂和/或将活性剂施用于受试者和/或由受试者吸收,并且可以纳入本公开的药物组合物中而不会对受试者产生显著不良的毒理学作用的物质。药学上可接受的载体和/或稀释剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸化林格氏溶液(lactated Ringer's)、普通蔗糖、普通葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣、甜味剂、调味剂、盐溶液(诸如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物(诸如乳糖、直链淀粉或淀粉)、羟甲基纤维素、脂肪酸酯、聚乙烯基吡咯烷和着色剂等等。此类制剂可以经灭菌,并且如有需要,与不会与本文所提供的化合物发生有害反应或干扰这些化合物的活性的辅助剂混合,所述辅助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香族物质等等。本领域普通技术人员将认识到,其它药物赋形剂适合于与所公开的化合物或其药学上可接受的盐一起使用。

[0087] 本公开的药物组合物任选地包括一种或多种药学上可接受的载体和/或稀释剂,诸如乳糖、淀粉、纤维素和右旋糖。还可以包括其它赋形剂,诸如调味剂、甜味剂和防腐剂,诸如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯和对羟基苯甲酸丁酯。适合的赋形剂的更完整清单可见于Handbook of Pharmaceutical Excipients(第5版, Pharmaceutical Press(2005))。本领域技术人员将知晓制备适合于各种类型的施用途径的制剂的方法。用于选择和制备适合制剂的常规程序和成分描述于例如Remington's Pharmaceutical Sciences(2003-第20版)和The United States Pharmacopeia:The National Formulary(USP 24NF19)(1999年公开)中。载体、稀释剂和/或赋形剂在与药物组

化合物的其它成分相容并对其接受者无害的意义上是“可接受的”。

[0088] 治疗方法

[0089] 本公开提供了一种抑制有需要的受试者的表皮生长因子受体 (EGFR) 的某些突变形式的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。EGFR的突变形式包括例如具有LRTMCS突变(外显子19缺失(del19)或外显子21(L858R)取代突变、T790M突变和C797S突变)的EGFR。“需要抑制EGFR”的受试者是患有可以通过抑制至少一种突变型EGFR而达成有益治疗作用的疾病的受试者,所述治疗作用为例如减缓疾病进展、缓和与疾病相关的一种或多种症状或根据疾病延长受试者的寿命。

[0090] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗与突变型EGFR相关或由其调节的疾病/疾患/或癌症的方法,其中抑制突变型EGFR具有治疗效益,包括但不限于治疗有需要的受试者的癌症。所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。

[0091] 在另一个实施方案中,本公开提供了一种治疗患有癌症的受试者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物。有待根据所公开的方法治疗的癌症包括肺癌、结肠癌、尿路上皮癌、乳腺癌、前列腺癌、脑癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌、头颈癌、膀胱癌和间皮瘤,包括列出的所有癌症的转移(特别是脑转移)。通常,癌症的特征在于本文所描述的一种或多种EGFR突变。在特定实施方案中,癌症已在EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)疗法时或之后进展。在特定实施方案中,疾病已在一线奥希替尼时或之后进展。

[0092] 在特定实施方案中,待治疗的癌症是肺癌。在更特定实施方案中,癌症是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,肺癌是局部晚期或转移性NSCLC、NSCLC腺癌、具有鳞状组织学的NSCLC和具有非鳞状组织学的NSCLC。在另一个实施方案中,肺癌是NSCLC腺癌。在另一个特定实施方案中,肺癌(或非小细胞肺癌)已转移至脑部。

[0093] 在另一个实施方案中,与突变型EGFR相关或由其调节的疾病/疾患/或癌症的特征在于选自下表的基因型1-17的EGFR基因型(del18=外显子18缺失,特定地,例如del E709\_T710 insD;del19=外显子19缺失,特定地,例如delE746\_A750(最常见)、delE746\_S752insV、del1747\_A750insP、del1747\_P753insS和delS752\_I759;ex20ins-外显子20插入,特定地,例如D761-E762insX、A763-Y764insX、Y764-V765insX、V765-M766insX、A767-S768insX、S768-D769insX、V769-D770insX、N771-P772insX、P772-H773insX、H773-V774insX和V774-C775insX):

[0094] EGFR基因型

[0095]

1	EGFR del19
2	EGFR del19 T790M
3	EGFR del19 C797S
4	EGFR del19 C797X (C797G 或 C797N)
5	EGFR del19 T790M C797S
6	EGFR del19 T790M C797S Q791P
7	EGFR del19 T790M (C797G 或 C797N)
8	EGFR del19 L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
9	EGFR del19 T790M L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
10	EGFR del19 G796R (G796S)
11	EGFR del19 T790M G796R (G796S) C797S L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
12	EGFR del19 L792R (L792V 或 L792P)
13	EGFR del19 L718Q (L718V)
14	EGFR del19 T790M L718Q (L718V) L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
15	EGFR del19 T790M G796R (G796S)
16	EGFR del19 T790M L792R (L792V 或 L792P)
17	EGFR del19 T790M L718Q (L718V)
18	EGFR del19 T790M C797S L718Q (L718V)

[0096]

19	EGFR del19 G724S
20	EGFR del19 T790M G724S
21	EGFR del19 S768I (SV768IL)
22	EGFR del19 T790M S768I (SV768IL)
23	EGFR del19 T790M C797S/G L792X (L792F、L792H、L792R 或 L792Y)
24	EGFR del 19 V834L
25	EGFR del 19 T790M V834L
27	EGFR del19 T790M L792X (L792F、L792H、L792R 或 L792Y)
28	EGFR del19 C797S L718Q (L718V)
29	EGFR del19 L718Q (L718V) A750P
30	EGFR del19 T790M L718Q (L718V) A750P L792V G796R
31	EGFR L858R
32	EGFR L858R T790M
33	EGFR L858R C797S
34	EGFR L858R C797X (797G 或 C797N)
35	EGFR L858R T790M C797S
36	EGFR L858R T790M C797S Q791P
37	EGFR L858R T790M C797X (C797G 或 C797N)
38	EGFR L858R L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
39	EGFR L858R T790M L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
40	EGFR L858R G796R (G796S)
41	EGFR L858R T790M G796R (G796S) C797S L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
42	EGFR L858R L792R (L792V 或 L792P)
43	EGFR L858R L718Q (L718V)
44	EGFR L858R T790M G796R (G796S)
45	EGFR L858R T790M L792R (L792V 或 L792P)
46	EGFR L858R T790M L718Q (L718V)
47	EGFR L858R T790M C797S L718Q (L718V)
48	EGFR L858R T790M L718Q (L718V) L792X (L792F、L792H 或 L792Y)
49	EGFR L858R G724S
50	EGFR L858R T790M G724S
51	EGFR L858R S768I (SV768IL)
52	EGFR L858R T790M S768I (SV768IL)
53	EGFR L858R T790M C797S/G L792X (L792F、L792H、L792R 或 L792Y)
54	EGFR L858R V834L

	55	EGFR L858R T790M V834L
	57	EGFR L858R T790M L792X (L792F、L792H、L792R 或 L792Y)
	58	EGFR L858R C797S L718Q (L718V)
	59	EGFR L858R L718Q (L718V) A750P
	60	EGFR L858R T790M L718Q (L718V) A750P L792V G796R
	61	EGFR L861Q
	62	EGFR L861Q T790M
	63	EGFR L861Q T790M C797S/G/N
	64	EGFR L861Q C797S/G/N
	65	EGFR del18
[0097]	66	EGFR G719X (G719A、G719S、G719C、G719R、G719D 或 G719V)
	67	EGFR E709X (E709K、E709H 或 E709A)
	68	EGFR E709X (E709K、E709H 或 E709A) (G719A、G719S、G719C、G719D、G719R 或 G719V)
	69	EGFR G719X (G719A、G719S、G719C、G719D、G719R 或 G719V) S768I
	70	EGFR ex20ins
	71	EGFR ex20ins L718Q
	72	EGFR ex20ins T790M
	73	EGFR ex20ins C797S
	74	EGFR S768I
	75	EGFR T790M
	76	EGFR T790M C797S/G L792X (L792F、L792H、L792R 或 L792Y)

[0098] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR del19的EGFR。

[0099] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 T790M的EGFR。

[0100] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 C797S的EGFR。

[0101] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 C797X (C797G或C797N)的EGFR。

[0102] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR del19 T790M C797S的EGFR。

[0103] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR de119 T790M (C797G或C797N)的EGFR。

[0104] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR de119 L792X (L792F、L792H或L792Y)的EGFR。

[0105] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR de119 T790M L792X (L792F、L792H或L792Y)的EGFR。

[0106] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR de119 G796R (G796S)的EGFR。

[0107] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR-de119 L792R (L792V或L792P)的EGFR。

[0108] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR de119 L718Q (L718V)的EGFR。

[0109] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所描述的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR de119 T790M G796R (G796S)的EGFR。

[0110] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所描述的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR de119 T790M L792R (L792V或L792P)的EGFR。

[0111] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所描述的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR de119 T790M L718Q (L718V)的EGFR。

[0112] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R的EGFR。

[0113] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R T790M的EGFR。

[0114] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R C797S的EGFR。

[0115] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R C797X (797G或C797N)的EGFR。

[0116] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的

药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R T790M C797S的EGFR。

[0117] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R T790M C797X(797G或C797N)的EGFR。

[0118] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R L792X(L792F、L792H或L792Y)的EGFR。

[0119] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R L790M L792X(L792F、L792H或L792Y)的EGFR。

[0120] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R G796R(G796S)的EGFR。

[0121] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R L792R(L792V或L792P)的EGFR。

[0122] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R L718Q(L718V)的EGFR。

[0123] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R T790M G796R(G796S)的EGFR。

[0124] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R T790M L792R(L792V或L792P)的EGFR。

[0125] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR L858R T790M L718Q(L718V)的EGFR。

[0126] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR del18的EGFR。

[0127] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR G719X(G719A、G719S、G719C、G719R、G719D或G719V)的EGFR。

[0128] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR E709X(E709K、E709H或E709A)的EGFR。

[0129] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如, NSCLC)的特征在于包含EGFR E709X(E709K、

E709H或E709A) (G719A、G719S、G719C、G719D、G719R或G719V) 的EGFR。

[0130] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR G719X (G719A、G719S、G719C、G719D、G719R或G719V) S768I的EGFR。

[0131] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR ex20ins的EGFR。

[0132] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR ex20ins L718Q的EGFR。

[0133] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR ex20ins T790M的EGFR。

[0134] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR ex20ins C797S的EGFR。

[0135] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR S768I的EGFR。

[0136] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR T790M的EGFR。

[0137] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于包含EGFR T790M C797S/G L792X (L792F、L792H、L792R或L792Y) 的EGFR。

[0138] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于选自基因型1-76的EGFR基因型。

[0139] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对奥希替尼的抗性的EGFR突变。

[0140] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对阿法替尼的抗性的EGFR突变。

[0141] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对达克替尼(dacomitinib)的抗性的EGFR突变。

[0142] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对吉非替尼的抗性的EGFR突变。

[0143] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对埃罗替尼的抗性的

EGFR突变。

[0144] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对奥希替尼和阿法替尼的抗性的EGFR突变。

[0145] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对奥希替尼和达克替尼的抗性的EGFR突变。

[0146] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对奥希替尼和吉非替尼的抗性的EGFR突变。

[0147] 在另一个实施方案中,用所公开的化合物、药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物治疗的疾病/疾患/或癌症(例如,NSCLC)的特征在于赋予对奥希替尼和埃罗替尼的抗性的EGFR突变。

[0148] 另一个实施方案是治疗患有转移性NSCLC的受试者,所述受试者的肿瘤携带活化型外显子19缺失或L858R EGFR突变以及本文所公开的抗性突变,如通过经批准的分子测试方法所检测。另一个实施方案是所公开的化合物,其与适用于治疗患有转移性NSCLC的受试者的第1代或第3代TKI组合使用,所述受试者的肿瘤携带T790M和C797S突变,如通过经批准的测试所检测,并且所述受试者的疾病已在至少2种先前EGFR TKI疗法时或之后进展。

[0149] 另一个实施方案是所公开的化合物,其用于治疗患有转移性NSCLC的受试者,所述受试者的具有中靶EGFR抗性的疾病已在任何EGFR TKI时或之后进展。在特定实施方案中,所公开的化合物与适用于治疗患有转移性NSCLC的受试者的第1代或第3代TKI组合使用。

[0150] 另一个实施方案是所公开的化合物,其用于治疗患有转移性EGFR C797S突变阳性NSCLC的受试者,如通过经批准的分子测试所检测,所述受试者的疾病已在一线奥希替尼时或之后进展。在特定实施方案中,所公开的化合物与适用于治疗患有转移性NSCLC的受试者的第1代或第3代TKI组合使用。

[0151] 在特定实施方案中,本文所公开的缺失、突变和插入通过FDA批准的测试来检测。

[0152] 使用检测方法,本领域普通技术人员可以容易地确定受试者在细胞、癌症、基因或基因产物中具有某些EGFR改变,例如,受试者是否具有本文所描述的一种或多种突变或缺失,所述检测方法选自诸如以下的本领域中已知的那些方法:基于杂交的方法、基于扩增的方法、微阵列分析、流式细胞术分析、DNA测序、下一代测序(NGS)、引物延伸、PCR、原位杂交、荧光原位杂交、斑点印迹和南方印迹(Southern blot)。

[0153] 为了检测一种或多种EGFR缺失和/或突变,可以从受试者收集原发性肿瘤样品、循环肿瘤DNA(ctDNA)、循环肿瘤细胞(CTC)和/或循环外泌体。对样品进行处理,使用本领域中已知的技术分离核酸,然后使用本领域中已知的方法对核酸进行测序。然后将序列映射至个别的外显子,并且对转录表达的量度(诸如RPKM,或所映射的每百万读数的每千碱基读数)进行定量。原始序列和外显子阵列数据可从诸如TCGA、ICGC和NCBI基因表达合集(Gene Expression Omnibus,GEO)的来源获得。对于给定的样品,用基因标识符信息标注个别的外显子座标,并且标记属于激酶结构域的外显子。然后对所有肿瘤样品的外显子水平进行z-评分归一化。

[0154] 本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可以用于治疗已对用一种或多种其它EGFR抑制剂治疗变得难治的受试者。“难治”意指受试者的癌症先前对药物有反应,但后来反应较差或根本无反应。在一些实施方案中,受试者已对一种或多种第一代EGFR抑制剂(诸如埃罗替尼、吉非替尼、埃克替尼(icotinib)或拉帕替尼(lapatinib))变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第二代EGFR抑制剂(诸如阿法替尼、达克替尼、波齐替尼(poziotinib)或来那替尼(neratinib))治疗变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第一代抑制剂和一种或多种第二代抑制剂治疗变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第三代抑制剂(诸如奥希替尼、那扎替尼(nazartinib)或艾维替尼(avitinib))治疗变得难治。在一个实施方案中,受试者已对用一种或多种第一代EGFR抑制剂和一种或多种第三代EGFR抑制剂治疗变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第二代EGFR抑制剂和一种或多种第三代EGFR抑制剂治疗变得难治。在一些实施方案中,受试者已对用一种或多种第一代抑制剂和一种或多种第三代EGFR抑制剂治疗变得难治。

[0155] 组合

[0156] 本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可以与一种或多种额外的药理学活性物质组合使用。举例来说,本公开包括治疗疾患/疾病/或癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本公开的化合物或药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物与以下的组合:EGFR(或EGFR突变体)抑制剂,诸如阿法替尼、奥希替尼、拉帕替尼、埃罗替尼、达克替尼、波齐替尼、来那替尼、吉非替尼JBJ-04-125-02、艾氟替尼(alflutinib,AST 2818)、阿莫替尼(almonertinib,HS10296)、BBT-176、BI-4020、CH7233163、吉利替尼(gilitertinib)、JND-3229、拉泽替尼(lazertinib)、那扎替尼(EGF 816)、PCC-0208027、瑞齐替尼(rezivertinib,BPI-7711)、TQB3804、佐利替尼(zorifertinib,AZ-3759)或DZD9008;EGFR抗体,诸如西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、耐昔妥珠单抗(necitumumab)、HLX07、JMT101;或双特异性EGFR和MET抗体(例如,埃万妥单抗(amivantamab,JNJ-61186372、JNJ-372))。对于治疗癌症(例如,NSCLC),使用本公开的化合物或其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物与一线疗法(例如,第一代、第二代或第三代EGFR抑制剂,即,作为癌症变得难治前的初始治疗)的组合可以预先阻止或延迟癌症变得难治。通常,癌症的特征在于本文所描述的一种EGFR基因型。

[0157] 或者,本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本文所公开的药物组合物可以与并非EGFR抑制剂的其它抗癌剂组合施用,例如,与以下组合施用:MEK,包括突变型MEK抑制剂(曲美替尼(trametinib)、考比替尼(cobimetinib)、比尼替尼(binimetinib)、司美替尼(selumetinib)、雷莫替尼(refametinib));c-MET,包括突变型c-Met抑制剂(赛沃替尼(savolitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、福瑞替尼(oretinib)、谷美替尼(glumetinib)、特泊替尼(tepotinib))和MET抗体(依玛妥珠单抗(emibetuzumab)、特利妥珠单抗维多汀(telisotuzumab vedotin,ABBV 339));有丝分裂激酶抑制剂(CDK4/6抑制剂,诸如帕博西尼(palbociclib)、瑞博西尼(ribociclib)、阿贝西尼(abemaciclib)、GIT38);抗血管生成剂,例如,贝伐单抗(bevacizumab)、尼达尼布(nintedanib);细胞凋亡诱导剂,诸如Bcl-2抑制剂,例如维奈托克(venetoclax)、奥巴克拉(obatoclax)、那维克拉(navitoclax)、帕西克拉(palcitoclax,APG-1252),以及Mc1-1抑制剂,例如AZD-5991、AMG-

176、S-64315；mTOR抑制剂，例如雷帕霉素(rapamycin)、替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus)、利达福莫司(ridoforolimus)；RET抑制剂，如普拉替尼(pralsetinib)和赛尔帕替尼(selpercatinib)，以及PI3K抑制剂达克利司(dactolisib, BEZ235)、匹替利司(pictilisib, GDC-0941)、LY294002、艾代拉利司(idelalisib, CAL-101)；JAK抑制剂(例如, AZD4205、伊他替尼(itacitinib))、Aurora A抑制剂(例如, 阿利塞替(alisertib))；BCR/ABL和/或Src家族酪氨酸激酶抑制剂(例如, 达沙替尼(dasatinib))；VEGF抑制剂(例如, MP0250；雷莫芦单抗(ramucirumab))；多激酶蛋白抑制剂(例如, 安罗替尼(anlotinib)、米哌妥林(midostaurin))；PARP抑制剂(例如, 尼拉帕尼(niraparib))；铂疗法(例如, 顺铂(cisplatin, CDDP)、卡铂(carboplatin, CBDCA)或奈达铂(nedaplatin, CDGP)；PD-L1抑制剂(例如, 德瓦鲁单抗(durvalumab, MEDI 4736))；HER2/neu受体抑制剂(例如, 曲妥珠单抗(trastuzumab))；抗HER2或抗HER3抗体-药物缀合物(例如, 帕曲妥珠单抗德鲁替康(patritumab deruxtecan, U3-1402)、曲妥珠单抗艾坦辛(trastuzumab emtansine))；或免疫基因疗法(例如, 奥康普瑞(oncoprex))。

[0158] “受试者”是需要治疗的人类。

[0159] 施用方法和剂型

[0160] 经施用以向受试者提供“有效量”的化合物的精确量将取决于施用模式、癌症的类型和严重程度以及受试者的特征, 诸如一般健康状况、年龄、性别、体重和对药物的耐受性。技术人员将取决于这些和其它因素能够确定适当剂量。当与其它治疗剂组合施用, 例如, 当与抗癌剂组合施用, 任何额外治疗剂的“有效量”将取决于所用药物的类型。经批准的治疗剂的适合剂量是已知的并且可以由技术人员根据受试者的状况、所治疗疾患的类型和所用式(I)化合物的量, 通过遵循例如文献中所报导和Physician's Desk Reference(第57版, 2003)中所推荐的剂量来调节。

[0161] “治疗(treating)”或“治疗(treatment)”是指获得期望的药理学和/或生理学作用。作用可以是治疗作用, 其包括部分地或基本上达成以下结果中的一者或多者: 部分地或基本上降低疾病、疾患或癌症的程度; 改善或改良与疾病、疾患或癌症相关的临床症状或指标; 延迟、抑制或减小疾病、疾患或癌症进展的可能性; 或减小疾病、疾患或癌症复发的可能性。

[0162] 术语“有效量”意指在施用于受试者时产生有益或期望结果(包括临床结果, 例如, 与对照相比, 抑制、阻抑或减轻受试者的所治疗疾患的症状)的量。举例来说, 治疗有效量可以按单位剂型给予(例如, 0.1mg至约50g/天, 替代地1mg至约5克/天; 以及在另一替代方案中10mg至1克/天)。

[0163] 如本文所用的术语“施用(administer)”、“施用(administering)”、“施用(administration)”等等是指可以用于使组合物能够递送至期望的生物作用位点的方法。这些方法包括但不限于关节内(在关节中)、静脉内、肌内、肿瘤内、真皮内、腹膜内、皮下、经口、局部、鞘内、吸入、穿皮、直肠等等。可以与本文所描述的剂和方法一起使用的施用技术见于例如Goodman和Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 当前版; Pergamon; 以及Remington's, Pharmaceutical Sciences(当前版), Mack Publishing Co., Easton, Pa。

[0164] 另外, 本公开的化合物、其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物可以与其它

治疗剂共同施用。如本文所用的术语“共同施用”、“与……组合施用”及其语法等效形式意图涵盖向单个受试者施用两种或更多种治疗剂,并且意图包括其中通过相同或不同的施用途径或在相同或不同时间施用剂的治疗方案。在一些实施例中,本公开的一种或多种化合物、其药学上可接受的盐或本公开的药物组合物将与其它剂共同施用。这些术语涵盖向受试者施用两种或更多种剂,以使得两种剂和/或其代谢物同时存在于受试者中。所述术语包括以单独组合物同时施用、以单独组合物在不同时间施用和/或以其中存在两种剂的组合物施用。因此,在一些实施例中,本文所描述的化合物和其它剂以单一组合物施用。在一些实施例中,本文所描述的化合物和其它剂在组合物中混合。

[0165] 具体施用模式和剂量方案将由主治临床医师根据病例的具体情况(例如,受试者、疾病、所涉及的疾病状态、具体治疗)来选择。治疗可以涉及在几天至数月或甚至数年的时段内每日或多日或少于每日(例如,每周或每月等)给药。然而,考虑使用所公开的EGFR抑制剂治疗疾病的经批准组合物的剂量作为指南,本领域普通技术人员将立即认识到适当和/或等效的剂量。

[0166] 如本领域技术人员应理解,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以取决于所选施用途以多种形式施用于患者。本公开的化合物可以例如通过经口、肠道外、颊侧、舌下、鼻、直肠、贴片、泵或穿皮施用来施用,并且相应地配制药物组合物。肠道外施用包括静脉内、腹膜内、皮下、肌内、经上皮、鼻、肺内、鞘内、直肠和局部施用模式。肠道外施用可以通过在所选时间段内连续输注来进行。

[0167] 本公开的药物组合物经配制以与其预期施用途相容。在一个实施方案中,组合物根据常规程序以适于静脉内、皮下、肌内、经口、鼻内或局部施用于人类的药物组合物配制。在优选实施方案中,药物组合物经配制用于静脉内施用。

[0168] 通常,对于经口治疗施用,本公开的化合物或其药学上可接受的盐可以与赋形剂合并,并且以可吸收片剂、颊侧片剂、糖锭、胶囊、酞剂、悬浮液、糖浆、糯米纸囊剂等形式使用。

[0169] 通常,对于肠道外施用,一般可以在适宜地与表面活性剂(诸如羟丙基纤维素)混合的水中制备本公开的化合物或其药学上可接受的盐的溶液。还可以在甘油、液体聚乙二醇、DMSO及其含或不含醇的混合物中以及在油中制备分散体。在普通储存和使用条件下,这些制剂含有防止微生物生长的防腐剂。

[0170] 通常,对于可注射用途,本公开的化合物的无菌水溶液或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的本公开的化合物的无菌粉末是适当的。

[0171] 以下实施例意图具有说明性并且不意图以任何方式限制本公开的范围。

[0172] 范例

[0173] 实施例

[0174] 示例性化合物的制备

[0175] 定义

[0176] 本文所用的缩写和首字母缩略词包括以下:

[0177] AcOH意指乙酸;

[0178] AIBN意指2,2'-偶氮双(2-甲基丙腈);

[0179] Aq.意指水溶液;

- [0180] BBr<sub>3</sub>意指三溴化硼；
- [0181] BINAP意指(±)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘；
- [0182] Bn意指苯甲基；
- [0183] Boc意指叔丁氧基羰基；
- [0184] BOP意指六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷鎓；
- [0185] (BPin)<sub>2</sub>意指4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-联-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷；
- [0186] br意指宽峰；
- [0187] BrettPhos Pd G3或BrettP Pd G3意指甲磺酸[(2-二环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐；
- [0188] n-Bu<sub>4</sub>NI意指四正丁基碘化铵；
- [0189] n-BuOH意指丁-1-醇；
- [0190] t-BuOH意指叔丁醇；
- [0191] t-BuOK意指叔丁醇钾；
- [0192] °C意指摄氏度；
- [0193] cataCXium®A意指二(1-金刚烷基)-正丁基膦；
- [0194] CDCl<sub>3</sub>意指氘代氯仿；
- [0195] CDI意指1,1'-羰基二咪唑；
- [0196] CPhos意指2-二环己基膦基-2',6'-双(N,N-二甲基氨基)联苯；
- [0197] Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>意指碳酸铯；
- [0198] CuI意指碘化铜；
- [0199] δ意指化学位移；
- [0200] d意指二重峰；
- [0201] dd意指双二重峰；
- [0202] DAST意指二乙基氨基三氟化硫；
- [0203] DBU意指1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯；
- [0204] DCM意指二氯甲烷；
- [0205] DCE意指1,2-二氯乙烷；
- [0206] DEA意指二乙胺；
- [0207] DEAD意指偶氮二甲酸二乙酯；
- [0208] DIAD意指偶氮二甲酸二异丙酯；
- [0209] DIPEA意指N-乙基二异丙胺或N,N-二异丙基乙胺；
- [0210] DMA意指N,N-二甲基乙酰胺；
- [0211] DMAP意指4-(二甲基氨基)吡啶；
- [0212] DMF意指N,N-二甲基甲酰胺；
- [0213] DMSO意指二甲亚砜；
- [0214] DMSO-d<sub>6</sub>意指六氘代二甲亚砜；
- [0215] EDC.HCl和EDC意指N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐；
- [0216] Et意指乙基；
- [0217] Et<sub>2</sub>O意指乙醚；

- [0218] EtOH意指乙醇；
- [0219] EtOAc意指乙酸乙酯；
- [0220] Eq. 意指当量；
- [0221] g意指克；
- [0222] HATU意指六氟磷酸1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物；
- [0223] HBTU意指六氟磷酸N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓；
- [0224] HCl意指盐酸；
- [0225] HCOH意指甲醛；
- [0226] HCO<sub>2</sub>H意指甲酸
- [0227] <sup>1</sup>H NMR意指质子核磁共振；
- [0228] H<sub>2</sub>O意指水；
- [0229] H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>意指过氧化氢；
- [0230] HOBt意指1-羟基苯并三唑水合物；
- [0231] HPLC意指高压液相色谱法；
- [0232] h意指小时；
- [0233] IPA意指2-丙醇；
- [0234] K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>意指碳酸钾；
- [0235] KI意指碘化钾；
- [0236] KOH意指氢氧化钾；
- [0237] K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>意指磷酸三钾；
- [0238] L意指升；
- [0239] LCMS意指液相色谱质谱法；
- [0240] LiCl意指氯化锂；
- [0241] LiOH意指氢氧化锂；
- [0242] LiAlH<sub>4</sub>意指氢化铝锂；
- [0243] m意指多重峰；
- [0244] M意指摩尔浓度；
- [0245] Me意指甲基；
- [0246] MeMgBr意指甲基溴化镁；
- [0247] MeCN意指乙腈；
- [0248] MeI意指碘甲烷；
- [0249] MeLi意指甲基锂；
- [0250] MeOH意指甲醇；
- [0251] MeOH-d<sub>4</sub>意指氘代甲醇；
- [0252] mg意指毫克；
- [0253] MgSO<sub>4</sub>意指硫酸镁；
- [0254] MHz意指兆赫兹；
- [0255] mins意指分钟；

- [0256] mL意指毫升；
- [0257] mmol意指毫摩尔；
- [0258] MS m/z意指质谱峰；
- [0259] MsCl意指甲磺酰氯；
- [0260] MTBE意指叔丁基甲基醚；
- [0261] N<sub>2</sub>意指氮气；
- [0262] NaBH<sub>4</sub>意指硼氢化钠；
- [0263] NaBH(OAc)<sub>3</sub>意指三乙酰氧基硼氢化钠；
- [0264] NaBH<sub>3</sub>CN意指氰基硼氢化钠；
- [0265] NaCN意指氰化钠；
- [0266] Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>意指碳酸钠；
- [0267] NaH意指氢化钠；
- [0268] NaHCO<sub>3</sub>意指碳酸氢钠；
- [0269] NaOH意指氢氧化钠；
- [0270] Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>意指硫酸钠；
- [0271] Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>意指亚硫酸钠；
- [0272] NBS意指N-溴代琥珀酰亚胺；
- [0273] NH<sub>3</sub>意指氨；
- [0274] NH<sub>4</sub>Cl意指氯化铵；
- [0275] NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>意指肼；
- [0276] NH<sub>4</sub>OH为氢氧化铵；
- [0277] NIS意指N-碘代琥珀酰亚胺；
- [0278] PE意指石油醚；
- [0279] Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>意指双(二叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)；
- [0280] Pd(OAc)<sub>2</sub>意指乙酸钯；
- [0281] Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>意指三(二苯亚甲基丙酮)二钯(0)；
- [0282] Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>意指[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)；
- [0283] Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub>意指[1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)；
- [0284] Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>意指四(三苯基膦)钯(0)；
- [0285] Pd/C意指钯/木炭；
- [0286] Pd(OH)<sub>2</sub>意指氢氧化钯；
- [0287] PPh<sub>3</sub>意指三苯基膦；
- [0288] POCl<sub>3</sub>意指氧氯化磷；
- [0289] PtBu<sub>3</sub>HBF<sub>4</sub>意指四氟硼酸三叔丁基磷鎓；
- [0290] PtO<sub>2</sub>意指氧化铂(II)；
- [0291] q意指四重峰；
- [0292] Rockphos Pd G3意指甲磺酸[(2-二叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)；
- [0293] rt意指室温；

- [0294] RT意指保留时间;
- [0295] RuPhos Pd G3意指甲磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);
- [0296] s意指单峰;
- [0297] sat.意指饱和;
- [0298] Selectfluor意指1-氯甲基-4-氟-1,4-二叠氮双环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐);
- [0299] SFC意指超临界流体色谱法;
- [0300] soln.意指溶液;
- [0301] t意指三重峰;
- [0302] tBuXPhos意指2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯;
- [0303] TEA意指三乙胺;
- [0304] TESCl意指氯三乙基硅烷;
- [0305] TFA意指三氟乙酸;
- [0306] Tf<sub>2</sub>O意指三氟甲磺酸酐;
- [0307] THF意指四氢呋喃;
- [0308] TLC意指薄层色谱法;
- [0309] TsCl意指对甲苯磺酰氯;
- [0310] μL意指微升;
- [0311] μmol意指微摩尔;
- [0312] Xantphos意指4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽;
- [0313] Xantphos Pd G2意指氯[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);
- [0314] Xantphos Pd G3意指甲磺酸[(4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧杂蒽)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);
- [0315] XPhos Pd G2意指氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);
- [0316] XPhos Pd G3意指甲磺酸(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);并且
- [0317] Zn(CN)<sub>2</sub>意指氰化锌。
- [0318] 用于制备本发明化合物的方法可以在可容易地由有机合成技术人员选择的适合溶剂中进行。在反应进行的温度(例如,可以在溶剂冰点至溶剂沸点范围内的温度)下,适合的溶剂可能基本上不与起始材料(反应物)、中间体或产物反应。给定的反应可以在一种溶剂或一种以上溶剂的混合物中进行。取决于具体反应步骤,可以由技术人员选择适合于具体反应步骤的溶剂。
- [0319] 本发明化合物的制备可以涉及各个化学基团的保护和去保护。本领域技术人员可以容易地确定对保护和去保护的需要以及适当保护基的选择。保护基化学可以见于例如 Wuts和Greene,Protective Groups in Organic Synthesis,第5版,John Wiley&Sons:New Jersey,(2014),其全文以引用的方式并入本文中。
- [0320] 可以根据本领域中已知的任何适合方法来监测反应。举例来说,可以通过光谱手

段(诸如核磁共振(NMR)光谱法(例如, $^1\text{H}$ 或 $^{13}\text{C}$ )、红外(IR)光谱法、分光光度法(例如,UV-可见光)、质谱法(MS))或通过色谱方法(诸如高效液相色谱法(HPLC)或薄层色谱法(TLC))来监测产物形成。用于化合物表征的分析仪器和方法:

[0321] LC-MS:液相色谱-质谱(LC-MS)数据(分析样品的纯度和属性)用Agilent 1260型LC系统获得,所述系统使用利用ES-API电离的Agilent 6120型质谱仪,配备有Agilent Poroshel 120(EC-C18,2.7 $\mu\text{m}$ 粒度,3.0 $\times$ 50mm尺寸)反相柱,在22.4摄氏度下。流动相由溶剂含0.1%甲酸的水和含0.1%甲酸的乙腈的混合物组成。利用在4分钟内从95%水性/5%有机至5%水性/95%有机流动相的恒定梯度。流速恒定在1mL/min。或者,液相色谱-质谱(LC-MS)数据(分析样品的纯度和属性)用Shimadzu LCMS系统获得,所述系统使用利用ESI电离的Shimadzu LCMS质谱仪,配备有Agilent(Poroshel HPH-C18 2.7 $\mu\text{m}$ 粒度,3.0 $\times$ 50mm尺寸)反相柱,在22.4摄氏度下。流动相由溶剂含5mM  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ (或0.05%TFA)的水和乙腈的混合物组成。利用在2分钟内从90%水性/10%有机至5%水性/95%有机流动相的恒定梯度。流速恒定在1.5mL/min。

[0322] 制备型LC-MS:制备型HPLC在Shimadzu Discovery VP®制备型系统上进行,所述系统配备有Luna 5u C18(2)100A,AXIA填充,250 $\times$ 21.2mm反相柱,在22.4摄氏度下。流动相由溶剂含0.1%甲酸的水和含0.1%甲酸的乙腈的混合物组成。利用在25分钟内从95%水性/5%有机至5%水性/95%有机流动相的恒定梯度。流速恒定在20mL/min。在微波中进行的反应在Biotage Initiator微波单元中完成。或者,制备型HPLC在配备有以下柱的Waters制备型系统上进行:Xbridge Shield RP18 OBD柱,30 $\times$ 150mm,5 $\mu\text{m}$ ;流动相由溶剂水(10mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ +0.05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ )和乙腈的混合物组成。利用在11分钟内从95%水性/5%有机至5%水性/95%有机流动相的恒定梯度。流速恒定在60mL/min。在微波中进行的反应在Biotage Initiator微波单元中完成。

[0323] 硅胶色谱法:硅胶色谱法在Teledyne Isco CombiFlash® Rf单元、Biotage® Isolera Four单元或Biotage® Isolera Prime单元上进行。

[0324] 质子NMR: $^1\text{H}$  NMR光谱使用以下获得:Varian 400MHz Unity Inova 400MHz NMR仪器(获取时间=3.5秒,延迟1秒;16至64次扫描),或Avance 400MHz Unity Inova 400MHz NMR仪器(获取时间=3.99秒,延迟1秒;4至64次扫描),或Avance 300MHz Unity Inova300MHz NMR仪器(获取时间=5.45秒,延迟1秒;4至64次扫描)。除非另有指示,否则所有质子在DMSO-d<sub>6</sub>溶剂中报告为相对于残余DMSO(2.50ppm)的百万分率(ppm)。

[0325] SFC:Waters制备型系统。

[0326] 手性HPLC:Agilent 1260制备型系统。

[0327] 本领域普通技术人员将认识到,可以对梯度、柱长度和流速进行修改,并且一些条件可能比其它条件更适合用于化合物表征,这取决于所分析的化学物质。

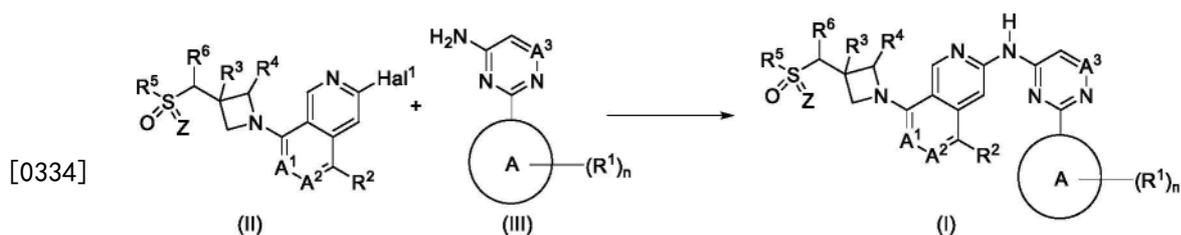
[0328] 制备型HPLC纯化

[0329] 以下代码是指如实施例和制备部分中所指示而使用的制备型HPLC条件。适当时对每种化合物的个别梯度进行优化。

[0330]	制备型 HPLC 代码	条件
	HPLC-1	Xbridge C18 OBD, 30 × 150 mm, 5 mm; MeCN/H <sub>2</sub> O (0.05% NH <sub>4</sub> OH)
	HPLC-2	Xselect CSH OBD; 30 × 150 mm, 5 mm; MeCN/H <sub>2</sub> O (10 mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> )
	HPLC-3	Xbridge C18 OBD, 30 × 150 mm, 5 mm; MeCN/H <sub>2</sub> O (10 mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> + 0.1% NH <sub>4</sub> OH)
[0331]	HPLC-4	Xbridge C18 OBD, 30 × 150 mm, 5 mm; MeCN/H <sub>2</sub> O (10 mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> )
	HPLC-5	Xselect CSH OBD; 30 × 150 mm, 5 mm; MeCN/H <sub>2</sub> O (10 mM NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> + 0.1% NH <sub>4</sub> OH)

[0332] 一般合成流程

[0333] 根据第一个过程,如流程1所说明,可以从式(II)和式(III)化合物制备式(I)化合物。

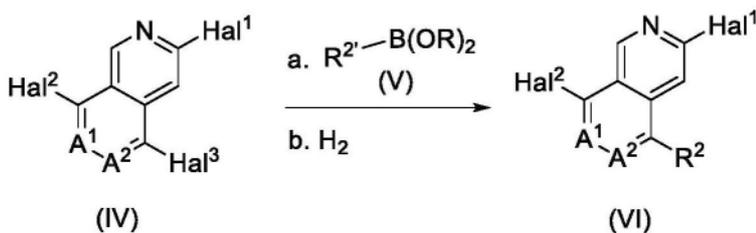


流程 1

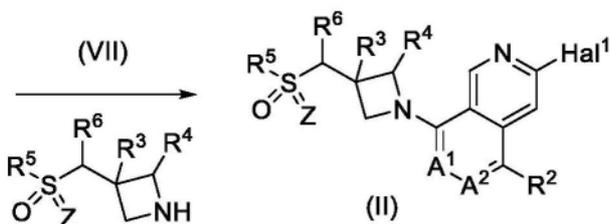
[0335] Hal<sup>1</sup>为离去基卤素,优选Cl。

[0336] 可以通过使用适合的亲核取代反应,诸如在热或过渡金属催化条件下的S<sub>N</sub>Ar来制备式(I)化合物。优选使用布赫瓦尔德-哈特维希交叉偶联反应(Buchwald-Hartwig cross coupling reaction)。典型条件包括在高温下,于适合的溶剂中,在适合的无机碱、适合的钯催化剂存在下,使式(II)的卤化物与式(III)的胺反应。优选条件包括在介于90℃与130℃之间,于诸如二噁烷或甲苯的适合溶剂中,在RuPhos Pd G3、BrettPhos Pd G3或BrettPhos Pd G4存在下,在诸如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的适合碱存在下,使式(II)和式(III)化合物反应。

[0337] 根据第二个过程,如流程2所说明,可以从式(IV)、式(V)、式(VI)和式(VII)化合物制备式(II)化合物。



[0338]



## 流程 2

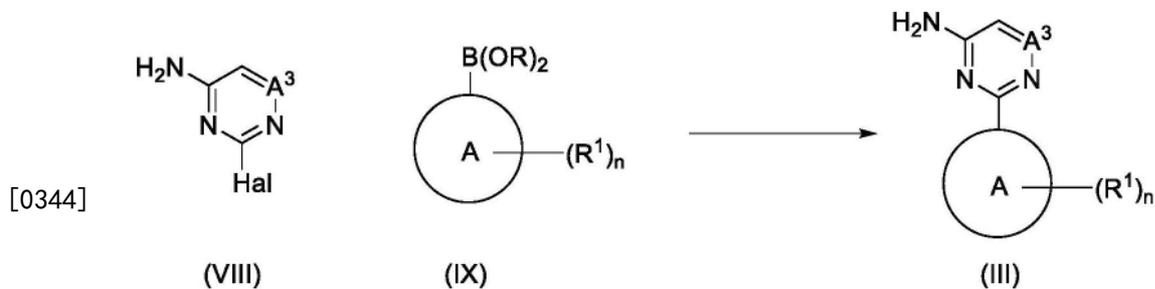
[0339] Hal<sup>1</sup>、Hal<sup>2</sup>和Hal<sup>3</sup>为卤素或其它类似的离去基,诸如三氟甲磺酸酯基或甲磺酸酯基

[0340] R<sup>2'</sup>为R<sup>2</sup>的不饱和类似物

[0341] 可以使用包括适合的有机金属催化交叉偶联偶联反应,诸如铃木反应(Suzuki reaction),继之以适合的氢化的2步程序,从式(IV)化合物和式(V)化合物制备式(VI)化合物。典型交叉偶联条件包括在介于室温与高温之间,于诸如DMA、DME、二噁烷、二噁烷水溶液或DMF的适合溶剂中,在硼亲核试剂(V)存在下,任选地在诸如Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的无机或有机碱存在下,含有诸如Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>或Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>的适合膦配体的钯催化剂。通常可以在约室温下,于H<sub>2</sub>氛围下,于诸如EtOAc的适合溶剂中,在诸如Pd/C或PtO<sub>2</sub>的适合催化剂存在下进行氢化反应。

[0342] 可以通过亲核取代反应,诸如在热或过渡金属催化条件下的S<sub>N</sub>Ar来制备式(II)化合物。典型条件包括在高温下,任选地在微波辐照下,于适合的溶剂中,在适合的无机碱、适合的钯催化剂存在下,在适合的膦配体存在下,式(VII)的胺与式(VI)的卤化物的布赫瓦尔德-哈特维希反应。优选条件包括在介于90°C与130°C之间,于诸如二噁烷或甲苯的适合溶剂中,在RuPhos Pd G3、BrettPhos Pd G3或BrettPhos Pd G4存在下,在诸如Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的适合碱存在下,使式(VI)和式(VII)化合物反应。

[0343] 根据第三个过程,如流程3所说明,可以从式(VIII)和式(IX)化合物制备式(III)化合物。



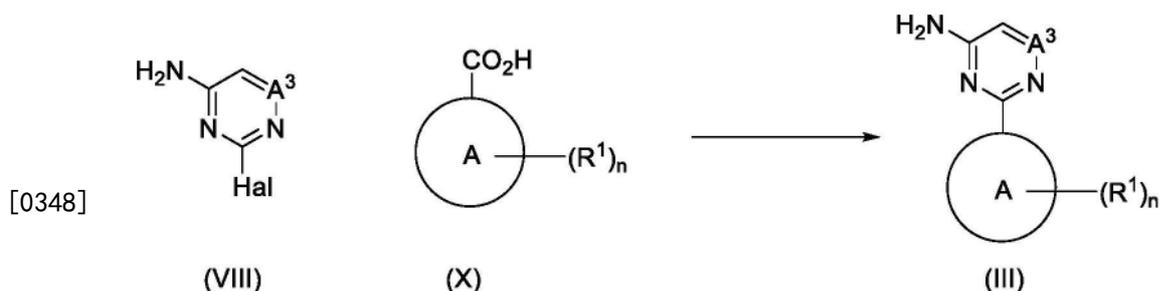
[0344]

## 流程 3

[0345] Hal为卤素;B(OR)<sub>2</sub>为硼亲核试剂;A为杂芳基

[0346] 可以使用适合的金属催化交叉偶联偶联反应,诸如铃木反应,从式(VIII)和式(IX)化合物制备式(III)化合物。典型交叉偶联条件包括在介于室温与高温之间,于诸如DMA、DME、二噁烷、二噁烷水溶液或DMF的适合溶剂中,在硼亲核试剂(IX)存在下,任选地在诸如Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>或Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>的无机或有机碱存在下,含有诸如Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>或XPhos Pd G2的适合膦配体的钯催化剂。

[0347] 根据第四个过程,如流程4所说明,可以从式(VIII)和式(X)化合物制备式(III)化合物。



#### 流程 4

[0349] Hal为卤素;A为C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>环烷基

[0350] 可以通过式(VIII)的卤化物和式(X)的羧酸的脱羧交叉偶联反应来制备式(III)化合物。典型条件包括在诸如室温至高温(优选80℃)的适合温度下,于诸如水的适合溶剂中,在适合的金属盐(优选硝酸银)和适当氧化剂(优选过硫酸铵)存在下,式(VIII)的卤化物与式(X)的羧酸反应。

[0351] 式(IV)、式(V)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)和式(X)化合物是可商购的,或可以通过文献中已知的方法的类似方法或以下实验部分中所描述的方法来制备。

[0352] 可以通过本领域技术人员已知的标准化学转化,使式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(VI)和式(VII)化合物转化为替代性式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(VI)和式(VII)化合物。

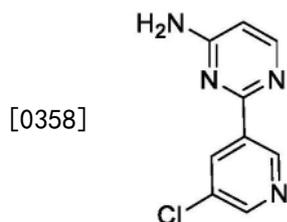
[0353] 本领域技术人员将了解,可能有必要利用适合的保护基策略来制备式(I)化合物。

[0354] 将进一步了解,可能有必要或需要以不同于流程中所描述的顺序进行转化,或对一种或多种转化进行修改,以得到所需的本发明化合物。

[0355] 中间体的合成

[0356] 制备1.

[0357] 2-(5-氯吡啶-3-基)嘧啶-4-胺



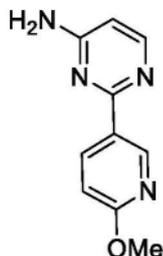
[0359] 在100℃下于N<sub>2</sub>下将2-氯嘧啶-4-胺(90mg,0.694mmol)、(5-氯吡啶-3-基)硼酸(109mg,0.694mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(287mg,2.08mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(151mg,0.208mmol)于二噁烷

(8mL) 和  $H_2O$  (2mL) 中的混合物搅拌2小时。将反应混合物在真空中蒸发至干,并且通过制备型TLC (10:1DCM/MeOH) 纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物 (80mg, 56%)。LCMS  $m/z = 207 [M+H]^+$ 。

[0360] 制备2

[0361] 2-(6-甲氧基吡啶-3-基) 嘧啶-4-胺

[0362]

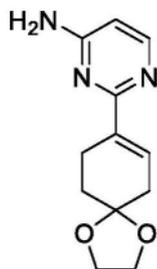


[0363] 使用与针对制备1所描述的方法类似的方法,从2-氯嘧啶-4-胺和(6-甲氧基吡啶-3-基) 硼酸制备标题化合物。黄色油状物 (90mg, 68%)。LCMS  $m/z = 203 [M+H]^+$ 。

[0364] 制备3

[0365] 2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基) 嘧啶-4-胺

[0366]

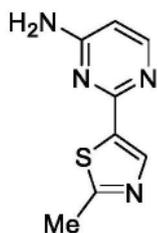


[0367] 使用与针对制备1所描述的方法类似的方法,从2-氯嘧啶-4-胺和4,4,5,5-四甲基-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷制备标题化合物。黄色固体 (150mg, 34%)。LCMS  $m/z = 234 [M+H]^+$ 。

[0368] 制备4

[0369] 2-(2-甲基噻唑-5-基) 嘧啶-4-胺

[0370]

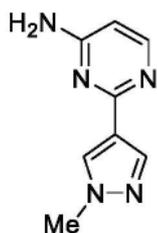


[0371] 在  $80^\circ C$  下于  $N_2$  下将2-氯嘧啶-4-胺 (172mg, 1.33mmol)、2-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-噻唑 (300mg, 1.33mmol)、Xphos Pd G2 (104mg, 0.133mmol) 和  $Cs_2CO_3$  (1.30g, 3.99mmol) 于1,4-二噁烷/ $H_2O$  (10mL) 中的混合物加热3小时。用  $H_2O$  淬灭反应物并且用 EtOAc 萃取。将经合并的萃取物蒸发至干,并且通过柱色谱法 ( $SiO_2$ , 5:1PE/EtOAc) 纯化残余物,得到呈棕色固体状的标题化合物 (220mg, 85%)。LCMS  $m/z = 193 [M+H]^+$ 。

[0372] 制备5

[0373] 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 嘧啶-4-胺

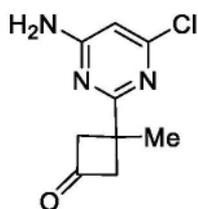
[0374]



[0375] 使用与针对制备4所描述的方法类似的方法,从2-氯嘧啶-4-胺和1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑制备标题化合物。黄色固体(1.2g, 29%)。LCMS  $m/z=176[M+H]^+$ 。

[0376] 制备6[0377] 3-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-酮

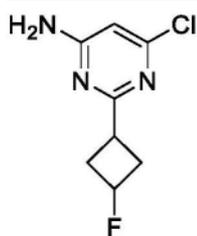
[0378]



[0379] 将1-甲基-3-氧代环丁烷甲酸(2.97g, 23.16mmol)、6-氯嘧啶-4-胺(1.0g, 7.72mmol)、过硫酸铵(3.52g, 15.44mmol)和硝酸银(2.62g, 15.44mmol)于 $H_2O$ (25mL)和MeCN(25mL)中的混合物用 $N_2$ 吹扫并且加热至80℃持续18小时。将反应混合物在 $H_2O$ 与EtOAc之间分配,并且通过Celite®垫过滤来去除所得固体。分离滤液并且用盐水洗涤经合并的有机物,干燥( $Na_2SO_4$ )并且在真空中蒸发至干。通过ISCO色谱法( $SiO_2$ , 20-100%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(250mg, 15.3%)。 $^1H$  NMR(400MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 7.25(s, 2H), 6.34(s, 1H), 3.55(d, 1H), 3.00(d, 1H), 1.62(s, 3H)。

[0380] 制备7[0381] 6-氯-2-(3-氟环丁基)嘧啶-4-胺

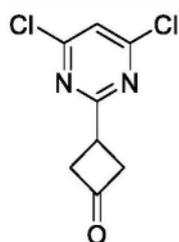
[0382]



[0383] 使用与针对制备6所描述的方法类似的方法,从6-氯嘧啶-4-胺和3-氟环丁烷甲酸制备标题化合物。LCMS  $m/z=202[M+H]^+$ 。

[0384] 制备8[0385] 3-(4,6-二氯嘧啶-2-基)环丁-1-酮

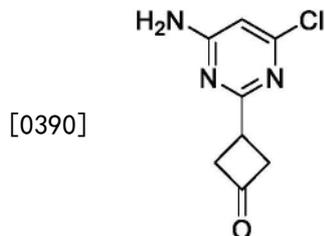
[0386]



[0387] 使用与针对制备6所描述的方法类似的方法,从4,6-二氯嘧啶和3-氧代环丁烷甲酸制备标题化合物。白色固体 (1g, 11.5%) ;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.31 (s, 1H) , 3.88 (tt, 1H) , 3.67-3.40 (m, 4H) 。

[0388] 制备9

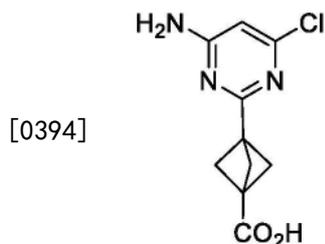
[0389] 3-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)环丁-1-酮



[0391] 将含3-(4,6-二氯嘧啶-2-基)环丁-1-酮(制备8, 1.19g, 5.50mmol)的氨(12mL)和二噁烷(12mL)加热至60℃持续4小时。将反应混合物蒸发至干,并且通过柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物(840mg, 78%)。LCMS  $m/z = 198$  [M+H]<sup>+</sup>。

[0392] 制备10

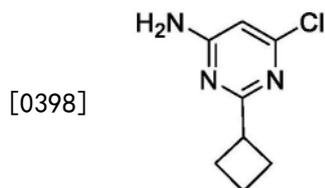
[0393] 3-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸



[0395] 使用与针对制备6所描述的方法类似的方法,从3-(甲氧基羰基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸和6-氯嘧啶-4-胺制备标题化合物。RP-ISCO ( $\text{SiO}_2$ , 10-50% $\text{H}_2\text{O}$ /MeCN (+0.1% TFA)) ; 淡黄色固体 (126mg, 31%)。LCMS  $m/z = 240$  [M+H]<sup>+</sup>。

[0396] 制备11

[0397] 6-氯-2-环丁基嘧啶-4-胺

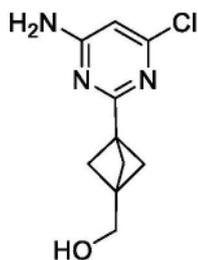


[0399] 使用与针对制备6所描述的方法类似的方法,从环丁烷甲酸和6-氯嘧啶-4-胺制备标题化合物。淡黄色固体 (145mg, 20%)。LCMS  $m/z = 184$  [M+H]<sup>+</sup>。

[0400] 制备12

[0401] (3-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇

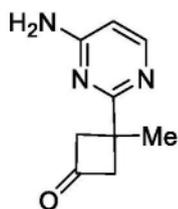
[0402]



[0403] 在0°C下于N<sub>2</sub>下将LAH(47.5mg,1.252mmol)添加至3-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(制备10,100mg,0.417mmol)于THF(4mL)中的溶液中,并且在室温下搅拌所得混合物3小时。将反应混合物冷却至0°C并且通过添加固体十水合硫酸钠来淬灭,随后经Celite®柱塞过滤并且用10%MeOH/DCM冲洗。将经合并的滤液在真空中蒸发至干,得到呈白色固体状的标题化合物(90mg,96%),其未经进一步纯化即使用。

[0404] 制备13[0405] 3-(4-氨基嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-酮

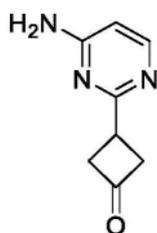
[0406]



[0407] 将Pd/C(126mg,0.118mmol)添加至3-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-酮(制备6,250mg,1.181mmol)于MeOH(3.5mL)中的溶液中并且置于H<sub>2</sub>气球下,并且在室温下搅拌90分钟。通过Celite®柱塞过滤来去除固体并且用MeOH洗涤。将经合并的有机物在真空中蒸发至干,得到呈白色固体状的标题化合物(200mg,96%),其未经进一步纯化即使用。

[0408] 制备14[0409] 3-(4-氨基嘧啶-2-基)环丁-1-酮

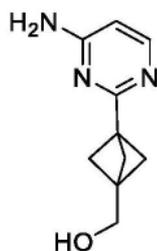
[0410]



[0411] 使用与针对制备13所描述的方法类似的方法,从3-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)环丁-1-酮(制备9)制备标题化合物。LCMS m/z=164[M+H]<sup>+</sup>。

[0412] 制备15[0413] (3-(4-氨基嘧啶-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇

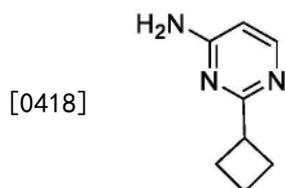
[0414]



[0415] 使用与针对制备13所描述的方法类似的方法,从(3-(4-氨基-6-氯嘧啶-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇(制备12)制备标题化合物。白色固体(31.6mg,41%)。

[0416] 制备16

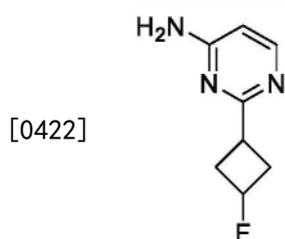
[0417] 2-环丁基嘧啶-4-胺



[0419] 使用与针对制备13所描述的方法类似的方法,从6-氯-2-环丁基嘧啶-4-胺(制备11)制备标题化合物。白色固体(69mg,58%)。

[0420] 制备17

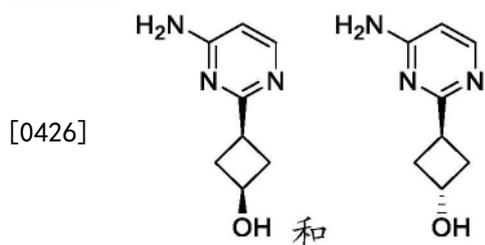
[0421] 2-(3-氟环丁基)嘧啶-4-胺



[0423] 使用与针对制备13所描述的方法类似的方法,从6-氯-2-(3-氟环丁基)嘧啶-4-胺(制备7)制备标题化合物。白色固体(57.8mg,61%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.82(d,2H),8.11(d,1H),6.59(d,1H),5.11(dt,1H),3.12(dd,1H),2.79-2.63(m,2H)。<sup>[NB. 额外的多重峰在残留DMSO峰下方]</sup>。

[0424] 制备18和19

[0425] (1s,3s)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环丁-1-醇和(1r,3r)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环丁-1-醇



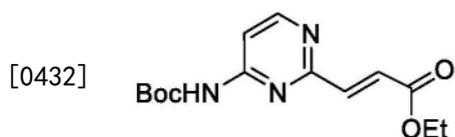
[0427] 在0℃下将NaBH<sub>4</sub>(68.4mg,1.80mmol)添加至3-(4-氨基嘧啶-2-基)环丁-1-酮(制备14,293mg,1.80mmol)于MeOH(5mL)中的溶液中,并且在此温度下搅拌混合物1小时。用NH<sub>4</sub>Cl(1mL)淬灭反应物并且通过过滤去除沉淀物。将滤液在真空中蒸发至干,并且通过制备型TLC(DCM/MeOH=10:1)纯化残余物,得到标题化合物。相对立体化学由NOE NMR光谱法指定。

[0428] 制备18呈无色糖浆状的(1s,3s)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环丁-1-醇(140mg,47%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:7.96(d,1H),6.66(s,2H),6.19(d,1H),5.01(d,1H),3.99(ddt,1H),2.76(tt,1H),2.40(dddd,2H),2.08(dtd,2H)。

[0429] 制备19呈白色固体状的(1r,3r)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环丁-1-醇(10mg,2.4%)。

[0430] 制备20

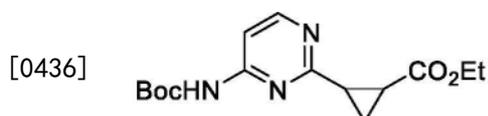
[0431] (E)-3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯



[0433] 向用惰性N<sub>2</sub>氛围吹扫并维持的40-mL压力罐反应器中放入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙-2-烯酸乙酯(500mg,2.21mmol)、N-(2-氯嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(508mg,2.21mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(616mg,4.42mmol)、H<sub>2</sub>O(1.00mL)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(162mg,0.221mmol)和二噁烷(5mL),并且在80℃下搅拌反应混合物1小时。用EtOAc(3×5mL)萃取所得溶液并且将经合并的有机物在真空中蒸发至干。通过硅胶色谱法(15:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到呈浅黄色油状的标题化合物(250mg,20%)。LCMS m/z=307[M+H]<sup>+</sup>。

[0434] 制备21

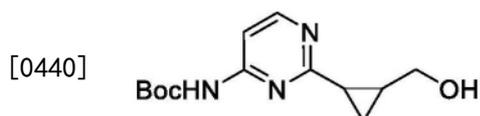
[0435] 2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯



[0437] 向用惰性氮气氛围吹扫并维持的40-mL压力罐反应器中放入DMF(5mL)、(E)-3-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-2-基)丙烯酸乙酯(制备20,250mg,0.852mmol,1)、碘三甲基-λ-6-硫酮(469mg,2.13mmol)、NaH(40.9mg,1.705mmol),并且在50℃下搅拌所得溶液3小时。通过添加H<sub>2</sub>O(1mL)淬灭反应物并且用EtOAc(3×5mL)萃取。将经合并的有机物在真空中蒸发至干,并且通过硅胶色谱法(9:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色油状的标题化合物(80mg,31%)。LCMS m/z=308[M+H]<sup>+</sup>。

[0438] 制备22

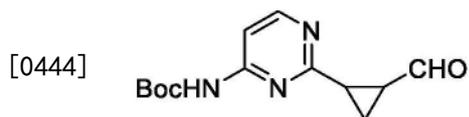
[0439] (2-(2-(羟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[0441] 将LiBH<sub>4</sub>(0.1mL,2M溶液,于THF中)添加至含2-(4-((叔丁氧基羰基)氨基)嘧啶-2-基)环丙烷-1-甲酸乙酯(制备21,30mg,0.098mmol)的THF(5mL)中,并且在50℃下搅拌所得溶液3小时。然后通过添加H<sub>2</sub>O(1mL)淬灭反应物并且用EtOAc(3×5mL)萃取,并且将经合并的有机物在真空中蒸发至干。通过硅胶色谱法(9:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色油状的标题化合物(15mg,58%)。LCMS m/z=266[M+H]<sup>+</sup>。

[0442] 制备23

[0443] (2-(2-甲酰基环丙基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯

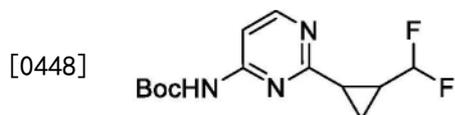


[0445] (2-(2-(羟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(制备22,100mg,0.377mmol)和戴斯-马丁过碘烷(Dess-Martin Periodinane)(320mg,0.754mmol)于DCM(10mL)中的混

合物并且在0℃下搅拌所得溶液2小时。通过添加H<sub>2</sub>O (10mL水)淬灭反应物并且用DCM萃取,并且将经合并的有机物在真空中蒸发至干。通过硅胶色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到呈固体状的标题化合物(80mg,81%)。LCMS m/z=264[M+H]<sup>+</sup>。

[0446] 制备24

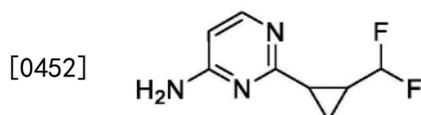
[0447] (2-(2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯



[0449] 在0℃下将(2-(2-甲酰基环丙基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(制备23,200mg,0.760mmol)和DAST(306mg,1.90mmol)于DCM(5mL)中的混合物搅拌1小时。用Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>(1mL)淬灭反应物并且用EtOAc(3×5mL)萃取,并且将经合并的萃取物在真空中蒸发至干。通过硅胶色谱法(9:1PE/EtOAc)纯化残余物,得到呈淡黄色油状的标题化合物(80mg,37%)。LCMS m/z=286[M+H]<sup>+</sup>。

[0450] 制备25

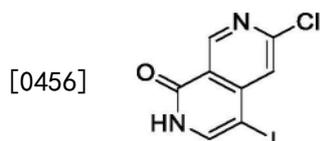
[0451] 2-(2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-胺



[0453] 将TFA-(1mL)添加至含(2-(2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)氨基甲酸叔丁酯(制备24,80mg)的DCM(5mL)中,并且在0℃下搅拌所得溶液1小时。将反应混合物在真空中蒸发至干,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(100mg),其未经进一步纯化即使用。LCMS m/z=186[M+H]<sup>+</sup>。

[0454] 制备26

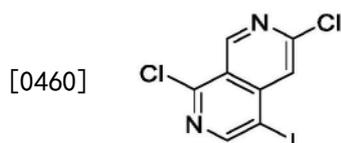
[0455] 6-氯-4-碘-2,7-萘啶-1(2H)-酮



[0457] 在0℃下向6-氯-1,2-二氢-2,7-萘啶-1-酮(50g,0.276mol)于DMF(300mL)中的溶液中添加NIS(74g,0.33mol),并且在室温下搅拌混合物过夜。过滤反应混合物,并且用水洗涤滤饼并在真空下干燥,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(60g,70%)。LCMS m/z=307[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:12.0(s,1H),9.02(s,1H),7.89(d,1H),7.44(s,1H)。

[0458] 制备27

[0459] 1,6-二氯-4-碘-2,7-萘啶

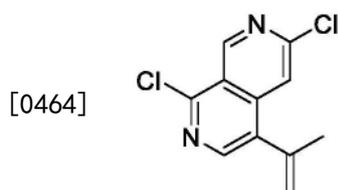


[0461] 在100℃下将6-氯-4-碘-2,7-萘啶-1(2H)-酮(制备26,60g,0.196mol)于POCl<sub>3</sub>(320mL)中的混合物搅拌1.5小时。浓缩混合物并且用经冷却的饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液中和。用

EtOAc (3×300mL) 萃取混合物,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机层,过滤并且在减压下蒸发,得到标题化合物,53g (84%),呈黄色固体状。LCMS m/z=325 [M+H]<sup>+</sup>。

[0462] 制备28

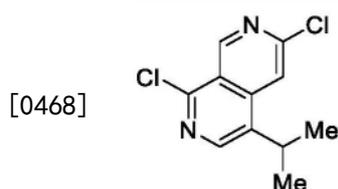
[0463] 1,6-二氯-4-(丙-1-烯-2-基)-1,2-二氢-2,7-萘啶



[0465] 向1,6-二氯-4-碘-2,7-萘啶(制备27,30g,92.5mmol)于二噁烷/H<sub>2</sub>O(300/70mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(15g,93mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(37.8g,276mmol)和Pd(amphos)Cl<sub>2</sub>(3g,4.2mmol),并且在50℃下搅拌溶液0.5小时。将混合物冷却至室温,用水(200mL)稀释并且用EtOAc(2×300mL)萃取。用盐水(200mL)洗涤经合并的有机层,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法,用EtOAc:PE(1:10)洗脱来纯化粗产物,得到标题化合物,15g,68.1%,呈白色固体状。LCMS m/z=239 [M+H]<sup>+</sup>。

[0466] 制备29

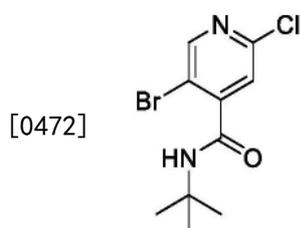
[0467] 1,6-二氯-4-异丙基-2,7-萘啶



[0469] 向1,6-二氯-4-(丙-1-烯-2-基)-2,7-萘啶(制备28,4g,16.8mmol)于EtOAc(300mL)中的溶液中添加PtO<sub>2</sub>(5g,22mmol),并且在25℃下于H<sub>2</sub>氛围下搅拌所得混合物24小时。滤除固体并且在真空中浓缩滤液。通过硅胶柱色谱法(EtOAc:PE,1:8)纯化残余物,得到标题化合物,3g,75%,呈白色固体状。LCMS m/z=241 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 3.64 (p, 1H), 1.33 (d, 6H)。

[0470] 制备30

[0471] 5-溴-N-叔丁基-2-氯异烟酰胺

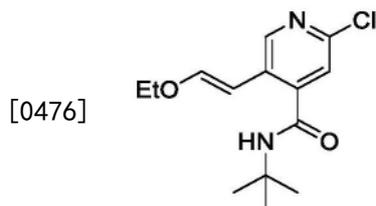


[0473] 在室温下于N<sub>2</sub>下将5-溴-2-氯吡啶-4-甲酸(4g,16.9mmol)、2-甲基丙-2-胺(1.47g,20.2mmol)、EDC HCl(4.85g,25.3mmol)和HOBT(3.41g,25.3mmol)于DMF(30mL)中的溶液搅拌过夜。用水稀释反应物,用EtOAc萃取,合并有机层,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶柱色谱法(PE/EtOAc,2:1)纯化残余物,得到标题化合物,3g(60.9%),呈白色固体状。LCMS m/z=293 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.64 (s, 1H), 8.30 (s, 1H),

7.58 (s, 1H), 1.36 (s, 9H)。

[0474] 制备31

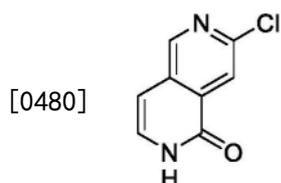
[0475] (E)-N-(叔丁基)-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)异烟酰胺



[0477] 在80℃下将5-溴-N-叔丁基-2-氯吡啶-4-甲酰胺(制备30, 2g, 6.85mmol)、2-[(E)-2-乙氧基乙烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.49g, 7.53mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.46g, 13.7mmol)和Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(501mg, 0.685mmol)于二噁烷(30mL)和H<sub>2</sub>O(6mL)中的溶液搅拌2小时。用水稀释经冷却的溶液并且用EtOAc萃取,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥经合并的有机层并且在真空中浓缩。通过硅胶色谱法,用PE/EtOAc(2:1)洗脱来纯化残余物,得到标题化合物,1.2g(62.1%),呈黄色固体状。LCMS m/z=283[M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.55(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.35(d, 1H), 7.28(s, 1H), 5.79(d, 1H), 3.90(q, 2H), 1.35(s, 9H), 1.26(t, 3H)。

[0478] 制备32

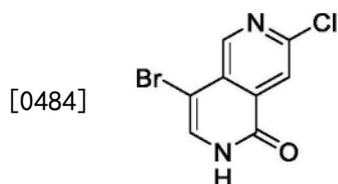
[0479] 7-氯-2,6-萘啶-1(2H)-酮



[0481] 在100℃下将(E)-N-(叔丁基)-2-氯-5-(2-乙氧基乙烯基)异烟酰胺(制备31, 1.2g, 4.24mmol)于TFA(20mL)中的溶液搅拌过夜。冷却所得混合物并且在减压下蒸发,得到标题化合物,600mg,呈红色固体状。粗产物未经任何进一步纯化即直接使用。LCMS m/z=181[M+H]<sup>+</sup>。

[0482] 制备33

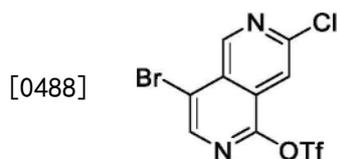
[0483] 4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1(2H)-酮



[0485] 在室温下将7-氯-2,6-萘啶-1(2H)-酮(制备32, 3g, 16.6mmol)和NBS(3.54g, 19.9mmol)于DCM(40mL)中的溶液搅拌1小时。通过过滤收集所得固体,得到标题化合物,3g(69.7%),呈白色固体状。LCMS m/z=261[M+H]<sup>+</sup>

[0486] 制备34

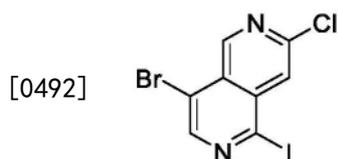
[0487] 三氟甲磺酸4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1-基酯



[0489] 将4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1(2H)-酮(制备33, 1g, 3.85mmol)和TEA(777mg, 7.70mmol)于DCM(15mL)中的溶液冷却至-78℃,然后经10分钟逐滴添加Tf<sub>2</sub>O(4.34g, 15.4mmol)。在-78℃下搅拌反应物0.5小时,然后升温至室温并且搅拌0.5小时。用冰水(2mL)淬灭反应物,用DCM萃取,合并有机层,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在真空中浓缩。通过硅胶柱,用EtOAc:PE(0-10%)洗脱来纯化残余物,得到标题化合物,1g(66.6%),呈白色固体状。LCMS m/z=393[M+H]<sup>+</sup>

[0490] 制备35

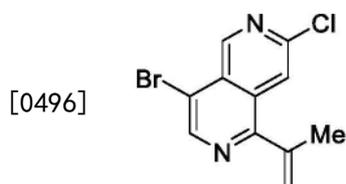
[0491] 4-溴-7-氯-1-碘-2,6-萘啶



[0493] 将三氟甲磺酸4-溴-7-氯-2,6-萘啶-1-基酯(制备34, 500mg, 1.27mmol)和NaI(952mg, 6.35mmol)于MeCN(9mL)中的混合物冷却至0℃,并且经10分钟逐滴添加三氟甲磺酸(381mg, 2.54mmol)于MeCN(1mL)中的溶液。然后在室温下搅拌反应物1.5小时。用EtOAc萃取反应混合物,合并有机层,用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下蒸发,得到标题化合物,500mg,呈深色固体状。LCMS m/z=369[M+H]<sup>+</sup>。

[0494] 制备36

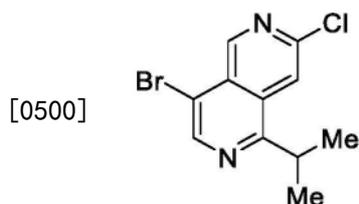
[0495] 4-溴-7-氯-1-(丙-1-烯-2-基)-2,6-萘啶



[0497] 按照制备28中所描述的程序,从4-溴-7-氯-1-碘-2,6-萘啶(制备35)和4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷获得呈浅黄色油状的标题化合物,200mg,52.3%产率。LCMS m/z=285[M+H]<sup>+</sup>。

[0498] 制备37

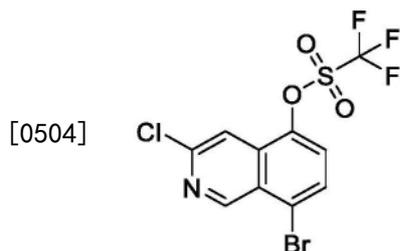
[0499] 4-溴-7-氯-1-异丙基-2,6-萘啶



[0501] 按照制备29中所描述的程序,从4-溴-7-氯-1-(丙-1-烯-2-基)-2,6-萘啶(制备36)获得呈黄色固体状的标题化合物,100mg,62.1%产率。LCMS m/z=287[M+H]<sup>+</sup>。

[0502] 制备38

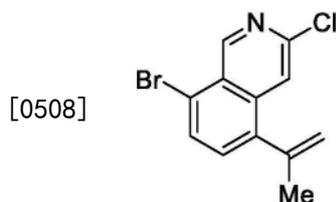
[0503] 三氟甲磺酸8-溴-3-氯异喹啉-5-基酯



[0505] 在-60℃下将三氟甲磺酰基三氟甲磺酸酯(45.7g,162mmol)逐滴添加至含8-溴-3-氯异喹啉-5-醇(14g,54.1mmol)和TEA(21.8g,216mmol)的DCM(400mL)中。使所得混合物自然地升温至室温,并且在室温下搅拌1小时。在真空下浓缩混合物。通过硅胶柱,用PE:EA=5:1纯化残余物,得到18g(85%)呈白色固体状的标题化合物。LCMS  $m/z=392[M+H]^+$ 。

[0506] 制备39

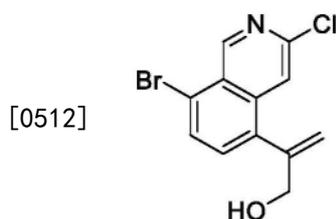
[0507] 8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉



[0509] 将4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.925ml,10.24mmol)、三氟甲磺酸8-溴-3-氯异喹啉-5-基酯(制备38,4g,10.24mmol)、 $K_2CO_3$ (1.415g,10.24mmol)和Pd(dppf) $Cl_2$ ·DCM加合物(0.836g,1.024mmol)于二噁烷(23mL)和 $H_2O$ (2mL)中的溶液用 $N_2$ 吹扫5分钟,随后在45℃下加热过夜。用EtOAc(50mL)稀释反应混合物并且用盐水(2×20mL)洗涤。干燥( $Na_2SO_4$ )经合并的萃取物并且在真空中蒸发至干,并且通过ISCO色谱法( $SiO_2$ ,0-10%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(1.36g,47%)。 $^1H$ NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ :9.34(s,1H),8.00(d,1H),7.90(s,1H),7.59(d,1H),5.53(t,1H),5.07(s,1H),2.15(s,3H)。

[0510] 制备40

[0511] 2-(8-溴-3-氯异喹啉-5-基)丙-2-烯-1-醇

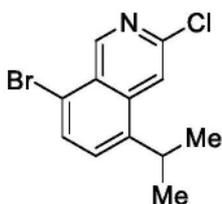


[0513] 使用与针对制备39所描述的方法类似的方法,从三氟甲磺酸8-溴-3-氯异喹啉-5-基酯(制备38)和2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)丙-2-烯-1-醇制备标题化合物。产量:2.1g,55%;LCMS  $m/z=298[M]^+$ 。

[0514] 制备41

[0515] 8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉

[0516]



[0517] 使用与针对制备29所描述的方法类似的方法,通过8-溴-3-氯-5-(丙-1-烯-2-基)异喹啉(制备39)的氢化来制备标题化合物。白色固体(451mg,69%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:9.22(s,1H),8.09(s,1H),7.86(d,1H),7.53(d,1H),3.60(p,1H),1.18(d,8H)。

[0518] 制备42[0519] 外消旋-2-(8-溴-3-氯异喹啉-5-基)丙-1-醇

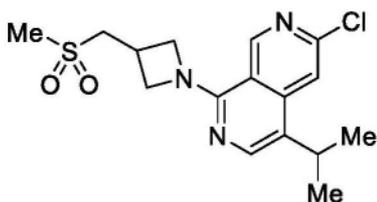
[0520]



[0521] 使用与针对制备29所描述的方法类似的方法,从2-(8-溴-3-氯异喹啉-5-基)丙-2-烯-1-醇(制备40)制备标题化合物。产量:1.80g,90%;LCMS m/z=300[M]<sup>+</sup>。

[0522] 制备43[0523] 6-氯-4-异丙基-1-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶

[0524]



[0525] 向1,6-二氯-4-异丙基-2,7-萘啶(制备29,300mg,1.24mmol)于IPA中的溶液中添加3-(甲磺酰基甲基)氮杂环丁烷(202mg,1.36mmol)和TEA(500mg,4.96mmol),并且在100℃下搅拌所得溶液4小时。用H<sub>2</sub>O(30mL)稀释反应混合物并且用EtOAc(2×30mL)萃取。用盐水(20mL)洗涤经合并的有机物,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且在真空中蒸发至干。通过色谱法2:1PE/EtOAc纯化残余物,得到呈黄色固体状的标题化合物(350mg,80%)。LCMS m/z=354[M+H]<sup>+</sup>。

[0526] 制备44[0527] 7-氯-1-异丙基-4-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,6-萘啶

[0528]

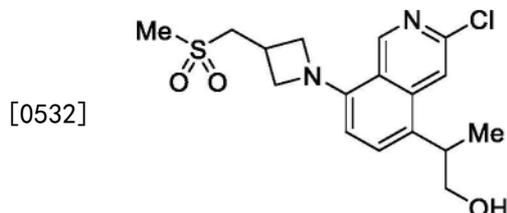


[0529] 在室温下将4-溴-7-氯-1-异丙基-2,6-萘啶(制备37,500mg,1.75mmol)添加至含3-(甲磺酰基甲基)氮杂环丁烷盐酸盐(388mg,2.09mmol)、XantPhos Pd G2(155mg,175μmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(854mg,2.62mmol)的二噁烷中,并且在100℃下加热所得混合物3小时。用EtOAc(100mL)稀释反应混合物,用盐水(2×100mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且在真空中蒸发至

干。通过色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , 20:1DCM/MeOH) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (300mg)。呈黄色固体状的7-氯-4-[3-(甲磺酰基甲基)氮杂环丁烷-1-基]-1-(丙-2-基)-2,6-萘啶。LCMS  $m/z=354[M+H]^+$ 。

[0530] 制备45

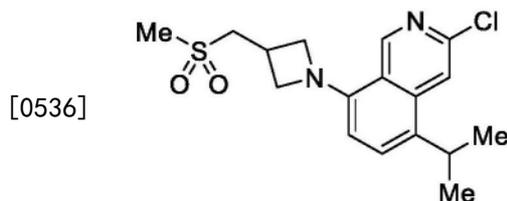
[0531] 2-(3-氯-8-(3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-5-基)丙-1-醇



[0533] 使用与针对制备44所描述的方法类似的方法, 从2-(8-溴-3-氯异喹啉-5-基)丙-1-醇(制备42)和3-(甲磺酰基甲基)氮杂环丁烷盐酸盐制备标题化合物。黄色固体 (190mg, 51%); LCMS  $m/z=369[M+H]^+$ 。

[0534] 制备46

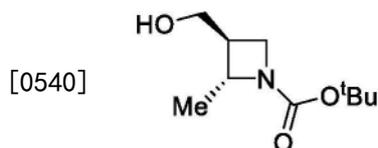
[0535] 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉



[0537] 将3-((甲磺酰基)甲基)氮杂环丁烷 (118mg, 0.791mmol)、8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉 (制备41, 225mg, 0.791mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (36.2mg, 0.040mmol)、BINAP (49.2mg, 0.079mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (773mg, 2.372mmol) 于二噁烷 (6.5mL) 中的混合物用  $\text{N}_2$  脱气并且在  $80^\circ\text{C}$  下搅拌过夜。用 EtOAc 稀释反应物, 用  $\text{H}_2\text{O}$ 、盐水洗涤, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且在真空中蒸发至干。通过 ISCO 色谱法 ( $\text{SiO}_2$ , 0-100% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物 (117mg, 42%)。LCMS  $m/z=353[M+H]^+$ 。

[0538] 制备47

[0539] 反式-外消旋-(2R,3S)-3-(羟甲基)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0541] 反式-外消旋体

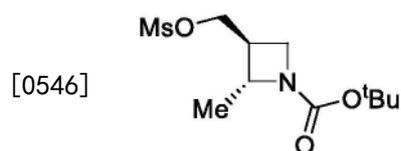
[0542] 第1部分. 向 (2R,3S)-2-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸 (2.20g, 19.11mmol) 于二噁烷 (15mL) 和  $\text{H}_2\text{O}$  (25mL) 中的悬浮液中添加  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6.08g, 57.3mmol), 继而添加  $\text{Boc}_2\text{O}$  (5.0g, 22.93mmol) 于二噁烷 (10mL) 中的溶液, 并且在室温下剧烈搅拌所得混合物约3小时。用  $\text{H}_2\text{O}$  (20mL) 稀释反应物并且以 10mL 分批倾倒入 1M HCl (40mL) 中。通过过滤去除固体, 并且通过添加 1M HCl 将所得两相混合物的 pH 调节至 pH 约 5-6。用 EtOAc ( $\times 2$ ) 萃取混合物, 并且用盐水洗涤经合并的有机物, 干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并且在真空中蒸发至干, 得到呈无色油状的反式-外消旋-(2R,3S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸 (3.73g), 其未经进一步纯化即

使用。

[0543] 第2部分.在0℃下于N<sub>2</sub>下将硼烷:THF(14.77mL,1M溶液,14.77mmol)逐滴添加至反式-外消旋-(2R,3S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-甲基氮杂环丁烷-3-甲酸(第1部分,1.59g,7.39mmol)于THF(30mL)中的溶液中.使反应混合物缓慢升温至5℃,随后冷却回到0℃并且通过缓慢添加MeOH来淬灭直至H<sub>2</sub>停止释出.通过添加过量MeOH进一步稀释反应混合物并且在真空中蒸发至干.将残余物再溶解于MeOH中并且蒸发至干(×2),并且在高真空下完全干燥,得到呈无色油状的标题化合物(1.48g,100%),其未经额外纯化即使用.LCMS m/z=224[M+Na]<sup>+</sup>.

[0544] 制备48

[0545] 反式-外消旋-(2R,3S)-2-甲基-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

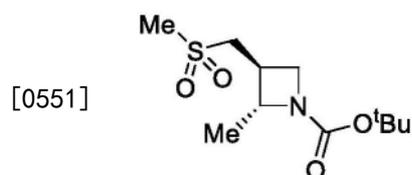


[0547] 反式-外消旋体

[0548] 将甲磺酰氯(1.553g,13.55mmol)逐滴添加至反式-外消旋-(2R,3S)-3-(羟甲基)-2-甲基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(制备47,2.48g,12.32mmol)和TEA(1.87g,18.48mmol)的冰冷溶液中,并且搅拌所得混合物2小时.用DCM稀释反应混合物,洗涤(H<sub>2</sub>O×2),干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且在真空中蒸发至干,得到呈黄色油状的标题化合物(3.48g,100%).LCMS m/z=302[M+Na]<sup>+</sup>.

[0549] 制备49

[0550] 反式-外消旋-(2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

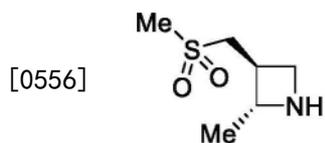


[0552] 反式-外消旋体

[0553] 将甲烷亚磺酸钠(2.80g,27.4mmol)和KI(4.55g,27.4mmol)依序添加至反式-外消旋-(2R,3S)-2-甲基-3-(((甲基磺酰基)氧基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(制备48,2.55g,9.13mmol)于DMF(25mL)中的溶液中,并且将所得混合物加热至100℃持续45分钟.用H<sub>2</sub>O稀释反应混合物并且用EtOAc(×2)萃取.用(H<sub>2</sub>O×3)、盐水洗涤经合并的有机物,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并且在真空中蒸发至干.通过ISCO色谱法(0-75%EtOAc/己烷)纯化残余物,得到呈无色油状的标题化合物(1.20g,50%).LCMS m/z=286[M+Na]<sup>+</sup>.

[0554] 制备50

[0555] 反式-外消旋-(2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷

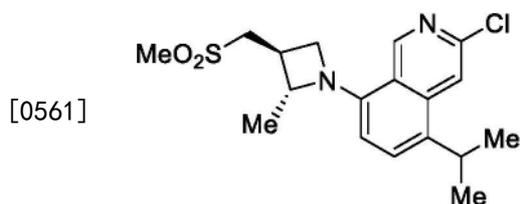


[0557] 反式-外消旋体

[0558] 将TFA- (649mg, 5.70mmol)添加至反式-外消旋- (2R,3S) -2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(制备49, 150mg, 0.57mmol)于DCM(1.2mL)中的溶液中,并且在室温下搅拌混合物1小时。通过在真空中蒸发来去除挥发物,并且将残余物溶解于MeOH(2mL)中,冷却至0°C,随后与MP碳酸酯树脂一起搅拌直至pH达到约9。通过过滤去除固体并且将滤液在真空中蒸发至干,得到呈粘性黄色油状的标题化合物(79.8mg, 86%)。

[0559] 制备51

[0560] 反式-外消旋-3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉

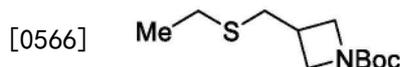


[0562] 反式-外消旋体

[0563] 使用与针对制备46所描述的方法类似的方法,从反式-外消旋- (2R,3S) -2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷(制备50)和8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉(制备41)制备标题化合物。黄色油状物(53mg, 63%)。<sup>1</sup>HNMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.13(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.58(d, 1H), 6.78(d, 1H), 4.72(t, 1H), 4.25(p, 1H), 3.70(t, 1H), 3.64-3.47(m, 3H), 3.01(s, 3H), 2.92(q, 1H), 1.45(d, 3H), 1.29(dd, 5H)。

[0564] 制备52

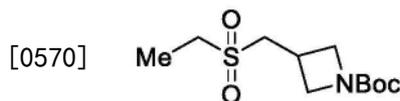
[0565] 3-((乙硫基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯



[0567] 将3-(碘甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(2g, 6.73mmol)和(乙基硫烷基)钠(1.12g, 13.4mmol)溶解于溶剂混合物(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O=3:1, 20mL)中,并且在60°C下搅拌所得溶液18小时。将反应混合物在真空中蒸发至干,并且通过色谱法(30:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到呈灰白色固体状的标题化合物(1.4g, 90%)。LCMS m/z=176[M-56+H]<sup>+</sup>。

[0568] 制备53

[0569] 3-((乙基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

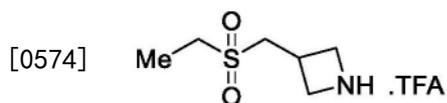


[0571] 将Oxone®(11.1g, 18.1mmol)于H<sub>2</sub>O(0.5mL)中的溶液添加至3-((乙硫基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(制备52, 1.4g, 6.05mmol)于THF(5mL)和EtOH(5mL)中的溶液中,并且在0°C下搅拌所得溶液10分钟,然后在室温下搅拌2小时。将反应混合物在真空中蒸发至干,并且通过色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到呈白色固体状的标题化合物

(1.3g, 81%)。LCMS  $m/z = 286 [M+Na]^+$ 。

[0572] 制备54

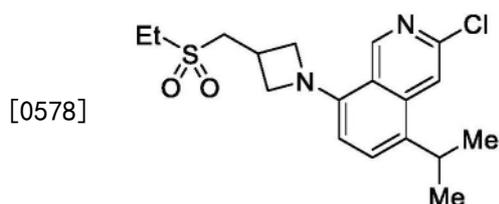
[0573] 3-((乙基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷三氟乙酸盐



[0575] 将TFA- (3.36g, 29.5mmol) 添加至3-((乙基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(制备53, 1.3g, 4.93mmol) 于DCM(8mL) 中的溶液中, 并且在室温下搅拌所得溶液3小时。将反应混合物在真空中蒸发至干, 并且用MTBE洗涤残余物, 得到呈白色固体状的标题化合物(800mg, 62%)。LCMS  $m/z = 164 [M+H]^+$ 。

[0576] 制备55

[0577] 3-氯-8-(3-((乙基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-5-异丙基异喹啉

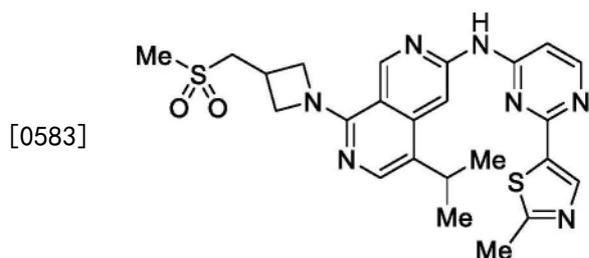


[0579] 在100℃下将8-溴-3-氯-5-异丙基异喹啉(制备41, 1g, 3.51mmol)、3-((乙基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷盐酸盐(制备55, 572mg, 3.51mmol)、BINAP Pd G2(65.4mg, 70.2μmol) 和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(596mg, 1.83mmol) 于二噁烷(25mL) 中的混合物搅拌2小时。将反应混合物在真空中蒸发至干, 并且通过制备型TLC(1:1EtOAc/PE) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物(480mg), 呈黄色固体状。LCMS  $m/z = 367 [M+H]^+$ 。

[0580] 示例性化合物的合成

[0581] 实施例1

[0582] 5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-基)-2,7-萘啶-3-胺



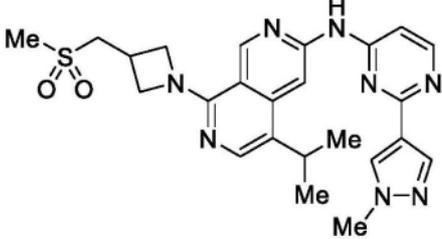
[0584] 在100℃下于N<sub>2</sub>下将6-氯-4-异丙基-1-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶(制备43, 200mg, 0.565mmol)、2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-胺(制备4, 119mg, 0.622mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(550mg, 1.69mmol) 和BrettPhos Pd G3(51.2mg, 56.5μmol) 于二噁烷中的混合物搅拌2小时。用H<sub>2</sub>O(30mL) 稀释反应混合物并且用EtOAc(2×40mL) 萃取。用盐水(20mL) 洗涤经合并的有机物, 干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并且在真空中蒸发至干。通过制备型HPLC-1(梯度(有机%):30-45%) 纯化残余物, 得到呈黄色固体状的标题化合物(60mg, 21%)。LCMS  $m/z = 510 [M+H]^+$ 。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:10.55(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.42(d, 1H), 8.36(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.23(d, 1H), 4.56(t, 2H), 4.22(dd, 2H), 3.54(dd, 4H),

2.99 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.36 (d, 6H)。

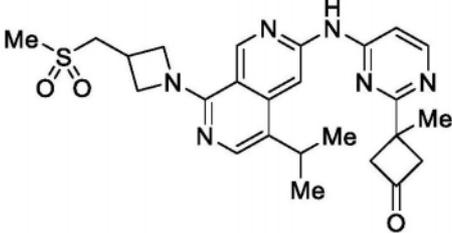
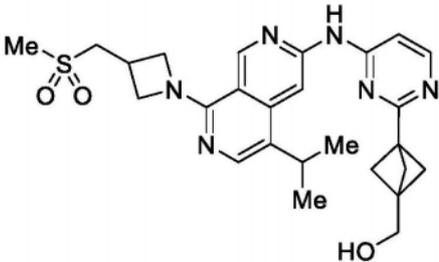
[0585] 实施例2-15

[0586] 使用与针对实施例1所描述的方法类似的方法,使用下表中所提到的适当催化剂系统,从适当芳基卤化物 (R-Cl) 和芳基胺 (RNH<sub>2</sub>) 制备标题化合物。

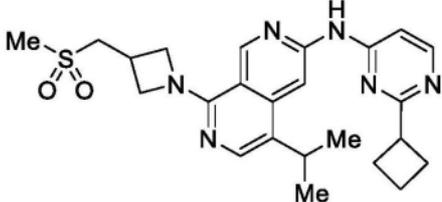
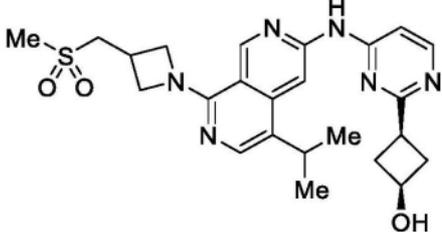
[0587]

实施例 编号	名称/结构/RCl/催化剂/HPLC/数据
2	<p>5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-胺</p>  <p>RCl: 6-氯-4-异丙基-1-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶(制备 43); RNH<sub>2</sub>: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(制备 5)</p> <p>BrettPhos Pd G3, 120°C</p> <p>HPLC-2; 梯度(有机%): 25-38%</p> <p>白色固体(28.3 mg); LCMS m/z = 493 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.38 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.22 (t, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.58 (d, 2H), 3.32 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (d, 6H)。</p>

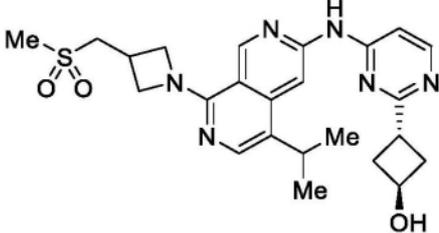
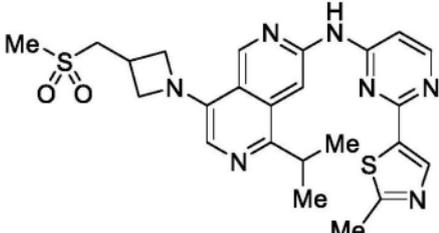
[0588]

3	<p>3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-酮</p>  <p>RCI: 6-氯-4-异丙基-1-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶(制备 43); RNH<sub>2</sub> 3-(4-氨基嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-酮(制备 13)</p> <p>BrettPhos Pd G4 + BrettPhos, 100°C</p> <p>ISCO (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM)</p> <p>黄色固体(114 mg, 79%)。LCMS m/z = 495 [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.43 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.21 (dd, 2H), 3.79-3.65 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.98-2.89 (m, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.29 (d, 6H)。</p>
4	<p>(3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇</p>  <p>RCI: 6-氯-4-异丙基-1-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶(制备 43); RNH<sub>2</sub> (3-(4-氨基嘧啶-2-基)双环[1.1.1]戊-1-基)甲醇(制备 15)</p> <p>BrettPhos Pd G4 + BrettPhos, 100°C</p> <p>ISCO (SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH/DCM)</p> <p>黄色固体(32 mg, 42%)。LCMS m/z = 509 [M+H]<sup>+</sup>  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.39 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.59 (t, 3H), 4.24 (dd, 2H), 3.61 (d, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.41 (dt, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.37 (d, 6H)。</p>

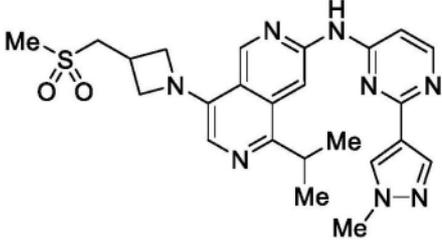
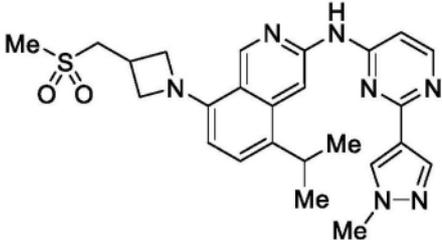
[0589]

5	<p>N-(2-环丁基嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-胺</p>  <p>RCI: 6-氯-4-异丙基-1-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶(制备 43); RNH<sub>2</sub> 2-环丁基嘧啶-4-胺(制备 16)</p> <p>BrettPhos Pd G4 + BrettPhos, 85°C ISCO (SiO<sub>2</sub>, 0-10% MeOH/DCM)</p> <p>白色固体(15.2 mg, 29%)。LCMS m/z = 467 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.39 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.25 (dd, 2H), 3.76-3.64 (m, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.48 (dd, 2H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.11 (dt, 1H), 1.90 (d, 1H), 1.37 (d, 6H)。</p>
6	<p>(1s,3s)-3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)环丁-1-醇</p>  <p>RCI: 6-氯-4-异丙基-1-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶(制备 43); RNH<sub>2</sub> (1s,3s)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环丁-1-醇(制备 18)</p> <p>RuPhos Pd G3 100°C HPLC-1; 梯度(有机%): 17-37%</p> <p>白色固体(46.8 mg, 44%)。LCMS m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.40 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 5.12 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.25 (dd, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.37 (td, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.23 (dtd, 2H), 1.32 (d, 6H)。</p>

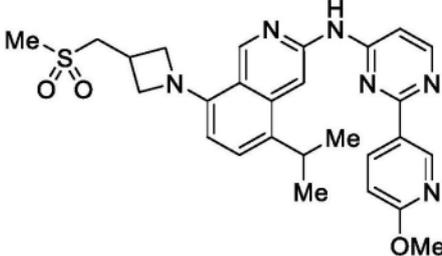
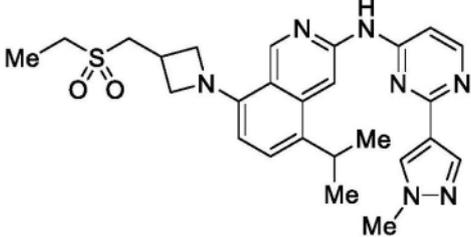
[0590]

7	<p>(1r,3r)-3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)环丁-1-醇</p>  <p>RCI: 6-氯-4-异丙基-1-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶(制备 43); RNH<sub>2</sub> (1r,3r)-3-(4-氨基嘧啶-2-基)环丁-1-醇(制备 19)</p> <p>RuPhos Pd G3 100°C</p> <p>HPLC-1; 梯度(有机%): 17-37%</p> <p>白色固体(5 mg, 21%)。LCMS m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.34 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.42 (q, 1H), 4.22 (dd, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.53 (dq, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.62 (dtd, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.34 (d, 6H)。</p>
8	<p>5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-基)-2,6-萘啶-3-胺</p>  <p>RCI: 7-氯-1-异丙基-4-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,6-萘啶(制备 44); RNH<sub>2</sub>: 2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-胺(制备 4)。RuPhos Pd G3, 100°C</p> <p>HPLC-2; 梯度(有机%): 25-45%</p> <p>黄色固体(40 mg); LCMS m/z = 510 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.61 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.46-8.37 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 4.51 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.95 (p, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 1.38 (d, 6H)。</p>

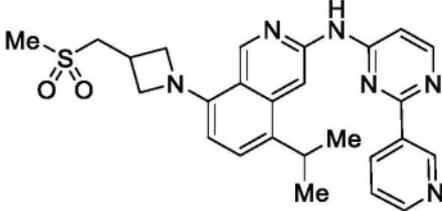
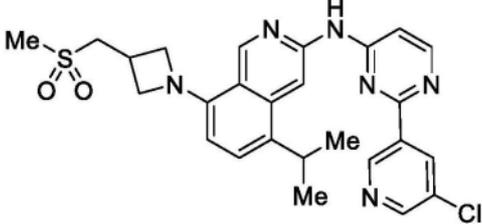
[0591]

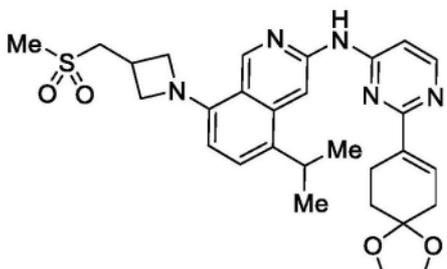
9	<p>5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,6-萘啶-3-胺</p>  <p>RCI: 7-氯-1-异丙基-4-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,6-萘啶(制备 44); RNH<sub>2</sub>: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(制备 5)。BrettPhos Pd G3, 120°C HPLC-2; 梯度(有机%): 25-40% 白色固体(40 mg); LCMS m/z = 493 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.43 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.50 (t, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.62 (d, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.37 (d, 6H)。</p>
10	<p>5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺</p>  <p>RCI: 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备 46); RNH<sub>2</sub>: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(制备 5)。BrettPhos Pd G3, 100°C HPLC-2; 梯度(有机%): 33-44% 黄色固体(38 mg); LCMS m/z = 491 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.18 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 3.96 (d, 5H), 3.60 (d, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.37 (d, 6H)。</p>

[0592]

11	<p>5-异丙基-N-(2-(6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺</p>  <p>RCI: 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备 46); RNH<sub>2</sub>: 2-(6-甲氧基吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(制备 2)。CPhos, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub></p> <p>HPLC-3; 梯度(有机%): 51-61%</p> <p>黄色固体(31 mg, 17%)。LCMS m/z = 519 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.33 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 3.96 (d, 5H), 3.58 (d, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.36 (d, 6H)。</p>
12	<p>8-(3-((乙基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺</p>  <p>RCI: 3-氯-8-(3-((乙基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-5-异丙基异喹啉(制备 55); RNH<sub>2</sub>: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(制备 5)。CPhos, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub></p> <p>HPLC-4; 梯度(有机%): 38-48%</p> <p>黄色固体(21.7 mg, 16%)。LCMS m/z = 506 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.19 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40-8.25 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.41 (t, 2H), 3.96 (d, 5H), 3.60 (dd, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.13 (q, 2H), 1.37 (d, 6H), 1.25 (t, 3H)。</p>

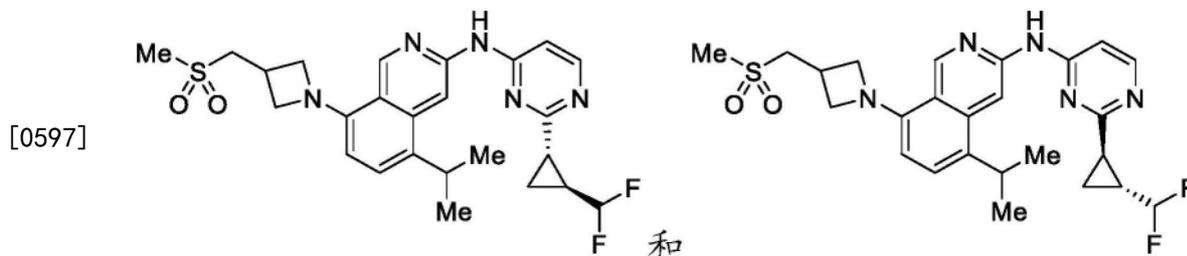
[0593]

13	<p>5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺</p>  <p>RCI: 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备 46); RNH<sub>2</sub>: 2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺。RuPhos Pd G3, 100°C</p> <p>HPLC-3; 梯度(有机%): 40-50%</p> <p>黄色固体(8.2 mg); LCMS m/z = 489 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.43 (s, 1H), 9.65-9.58 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.80-8.66 (m, 2H), 8.54 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.62 (dd, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.38 (d, 6H)。</p>
14	<p>N-(2-(5-氯吡啶-3-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺</p>  <p>RCI: 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备 46); RNH<sub>2</sub>: 2-(5-氯吡啶-3-基)嘧啶-4-胺(制备 1)。BrettPhos Pd G3, 100°C</p> <p>HPLC-5; 梯度(有机%): 52-62%</p> <p>黄色固体(5.5 mg); LCMS m/z = 523 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.50 (s, 1H), 9.52 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.83 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.46 (d, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 3.60 (d, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.37 (d, 6H)。</p>

<p>[0594]</p>	<p>15</p> <p>N-(2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺</p>  <p>RCI: 3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备 46); RNH<sub>2</sub>: 2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)嘧啶-4-胺(制备 3)。CPhos, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> HPLC-2; 梯度(有机%): 45-55%</p> <p>黄色固体(10 mg, 6%)。LCMS m/z = 550 [M+H]<sup>+</sup> <sup>1</sup>HNMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 10.16 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.40 (t, 2H), 4.00-3.96 (m, 6H), 3.59 (t, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 1.86 (t, 2H), 1.32 (d, 6H)。</p>
---------------	--

[0595] 实施例16和17

[0596] N-(2-((1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺和-N-(2-((1R,2R)-2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺



[0598] 第1部分:在100℃下于N<sub>2</sub>下将3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备46,20.00mg,0.057mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(74mg,0.227mmol)、2-(2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-胺(制备25,10.5mg,0.057mmol)、Brettphos Pd G3(10.3mg,0.011mmol)于二噁烷(2mL)中的混合物搅拌12小时。然后用H<sub>2</sub>O(1mL)淬灭反应物并且用EtOAc(3×5mL)萃取,并且将经合并的有机物在真空中蒸发至干。通过硅胶色谱法(20:1DCM/MeOH)纯化残余物,得到呈浅黄色固体状的外消旋N-(2-(2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺。

[0599] 第2部分:通过手性HPLC(Chiralpak IE-3,4.6×50mm,3mm;7%MeOH/MTBE(+0.1%DEA))纯化第1部分的化合物,得到:

[0600] 峰1(7mg)(实施例16).N-(2-((1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)-5-异丙

基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺或N-(2-((1R,2R)-2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺

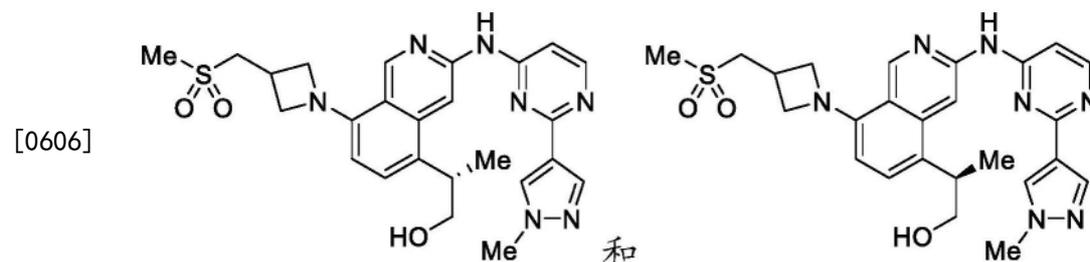
[0601] LCMS  $m/z=502[M+H]^+$ HNMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.55-3.47 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.38 (dd, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.41 (s, 1H), 1.33 (d, 7H), 1.24 (s, 1H)。

[0602] 峰2(8mg)(实施例17). N-(2-((1S,2S)-2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺或N-(2-((1R,2R)-2-(二氟甲基)环丙基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺

[0603] LCMS  $m/z=502[M+H]^+$ HNMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.20 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.39 (t, 2H), 4.01-3.93 (m, 2H), 3.59 (d, 2H), 3.51 (p, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.38 (dt, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H), 1.42 (s, 1H), 1.33 (d, 7H), 1.24 (s, 1H)。

[0604] 实施例18和19

[0605] (S)-2-(3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-5-基)丙-1-醇和(R)-2-(3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-5-基)丙-1-醇



[0607] 使用与针对实施例16和17所描述的方法类似的方法,从2-(3-氯-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-5-基)丙-1-醇(制备45)和2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-胺(制备5)制备标题化合物。手性HPLC(Chiralpak IE-3, 4.6×50mm, 3mm; 50% EtOH/MTBE(+0.1%DEA))得到:

[0608] 峰1(11mg)(实施例18). (S)-2-(3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-5-基)丙-1-醇或(R)-2-(3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-5-基)丙-1-醇

[0609] LCMS  $m/z=508[M+H]^+$ HNMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.18 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.39-8.29 (m, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.42 (d, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.95 (d, 5H), 3.69 (s, 1H), 3.58 (d, 4H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.34 (d, 3H)。

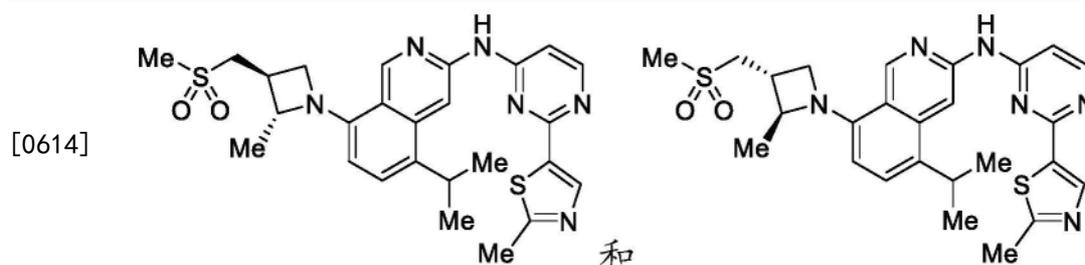
[0610] 峰2(12mg)(实施例19). (S)-2-(3-((2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-5-基)丙-1-醇或(R)-2-(3-((2-

(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-4-基)氨基)-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-5-基)丙-1-醇

[0611] LCMS  $m/z=508$   $[M+H]^+$ HNMR (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.15 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.39-8.29 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.89 (t, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.95 (d, 5H), 3.69 (d, 1H), 3.58 (d, 4H), 3.26 (d, 1H), 3.00 (s, 3H), 1.35 (s, 3H)。

[0612] 实施例20和21

[0613] 5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺和5-异丙基-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺



[0615] 使用与针对实施例16和17所描述的方法类似的方法,从外消旋-3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备51)和2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-胺(制备4)和XPhos Pd G4制备标题化合物。手性HPLC(Chiralpak IF, 20×250mm, 5mm; 20% MeOH/MTBE (10mM NH<sub>3</sub>/MeOH))得到:

[0616] 峰1黄色固体(2.9mg)(实施例20). 5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺或5-异丙基-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺

[0617] LCMS  $m/z=523$   $[M+H]^+$ HNMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.40 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.39 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.21 (p, 1H), 3.74 (p, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.54 (qd, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (q, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.37 (dd, 6H)。

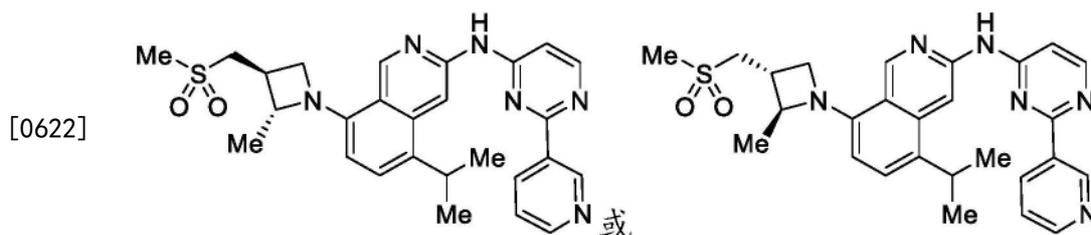
[0618] 峰2黄色固体(3.7mg)(实施例21). 5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺或5-异丙基-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(2-甲基噻唑-5-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺

[0619] LCMS  $m/z=523$   $[M+H]^+$ HNMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 10.40 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.39 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.61 (d, 1H), 4.68 (t, 1H), 4.21 (p, 1H), 3.74 (p, 1H), 3.66 (t, 1H), 3.54 (qd, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (q, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.43 (d, 3H), 1.37 (dd, 6H)。

[0620] 实施例22

[0621] 5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺或5-异丙基-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)

甲基)氮杂环丁烷-1-基)-N-(2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-基)异喹啉-3-胺

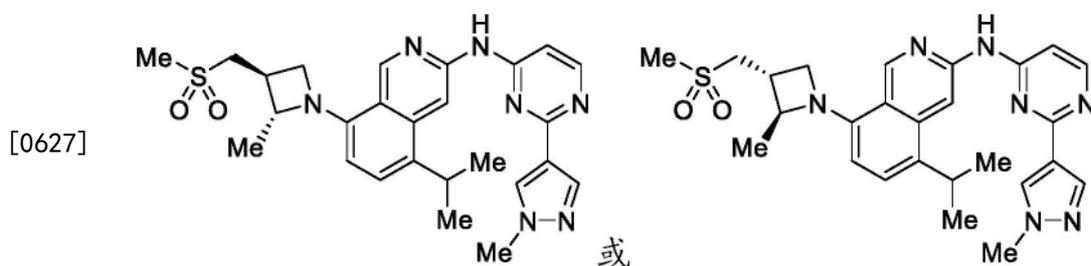


[0623] 使用与针对实施例16和17所描述的方法类似的方法,从外消旋-3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备51)和2-(吡啶-3-基)嘧啶-4-胺和XPhos Pd G4制备标题化合物。手性HPLC(Chiralpak IA-3,4.6×50mm,3mm;50%EtOH/(1:1己烷/DCM(+0.1%DEA)))得到:

[0624] 峰1白色固体(7mg)。LCMS  $m/z=503[M+H]^+$ HNMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ :10.49(s,1H),9.59(d,1H),9.11(s,1H),8.87(s,1H),8.80-8.67(m,2H),8.53(d,1H),7.62(dd,1H),7.45(d,1H),7.30(d,1H),6.59(d,1H),4.68(t,1H),4.25-4.15(m,1H),3.71-3.50(m,4H),2.98(s,3H),2.88(q,1H),1.46-1.31(m,9H)。

[0625] 实施例23

[0626] 5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺或5-异丙基-N-(2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-基)-8-((2S,3R)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺

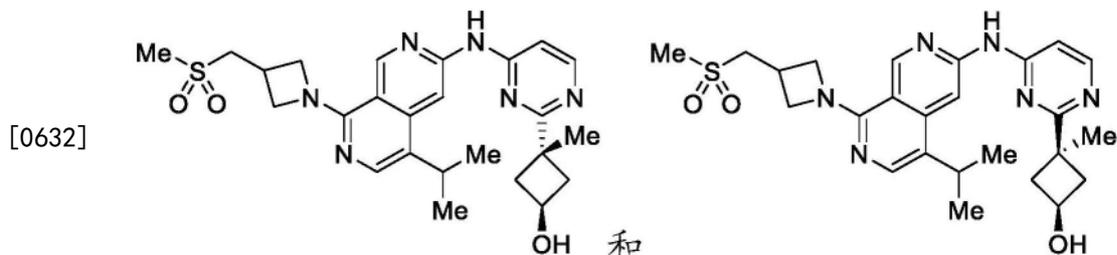


[0628] 使用与针对实施例16和17所描述的方法类似的方法,从外消旋-3-氯-5-异丙基-8-((2R,3S)-2-甲基-3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备51);RNH<sub>2</sub>:2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-4-胺(制备5)和XPhos Pd G4制备标题化合物。手性HPLC(Chiralpak IG-3,4.6×50mm,3mm;50%EtOH/(1:1己烷/DCM(+0.1%DEA)))得到:

[0629] 峰1白色固体(42mg)。LCMS  $m/z=506[M+H]^+$ HNMR(300MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ :9.11(s,1H),8.80(s,1H),8.40-8.27(m,2H),8.09(s,1H),7.47(d,1H),7.14(d,1H),6.60(d,1H),4.69(t,1H),4.23(q,1H),3.95(s,3H),3.59(ddq,4H),3.01(s,3H),2.90(q,1H),1.44(d,3H),1.37(dd,6H)。

[0630] 实施例24和25

[0631] (1r,3r)-3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-醇和(1s,3s)-3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-醇



[0633] 第1部分.将 $\text{NaBH}_4$  (8.41mg, 0.222mmol) 添加至3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-酮(实施例3, 100mg, 0.202mmol) 于DCM (1.5mL) 和MeOH (0.5mL) 中的溶液中,并且在室温下于 $\text{N}_2$ 下搅拌所得混合物1小时.再添加 $\text{NaBH}_4$  (8.41mg, 0.222mmol) 并且再继续搅拌1小时.用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液淬灭反应物并且用DCM (+5% MeOH) 萃取.干燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 经合并的有机物并且在真空中蒸发至干,得到黄色固体 (34mg, 34%)。

[0634] 第2部分.通过制备型HPLC (Chiralpak IC; 20×250mm, 5mm; 50% IPA/ (3:1己烷/DCM (+10mM  $\text{NH}_3$ /MeOH))) 纯化第1部分的化合物,得到标题化合物。

[0635] 峰1. (实施例24) (1r, 3r)-3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-醇或(1s, 3s)-3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-醇

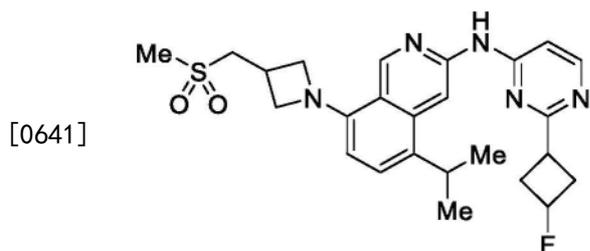
[0636] 白色固体 (4.8mg, 4.8%) ; LCMS  $m/z = 497 [M+H]^+$ HNMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.35 (s, 1H), 9.06-9.02 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.22 (dd, 2H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.17 (d, 3H), 3.03-2.93 (m, 4H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, 6H)。

[0637] 峰2. (实施例25) (1r, 3r)-3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-醇或(1s, 3s)-3-(4-((5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)-2,7-萘啶-3-基)氨基)嘧啶-2-基)-3-甲基环丁-1-醇

[0638] 白色固体 (10.5mg, 10.5%) ; LCMS  $m/z = 497 [M+H]^+$ HNMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 10.35 (s, 1H), 9.06-9.02 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.98 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.22 (dd, 2H), 4.13-3.98 (m, 1H), 3.59 (d, 2H), 3.17 (d, 3H), 3.03-2.93 (m, 4H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.33 (d, 6H)。

[0639] 实施例26

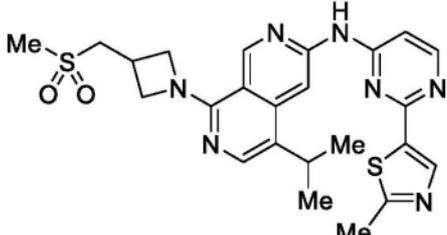
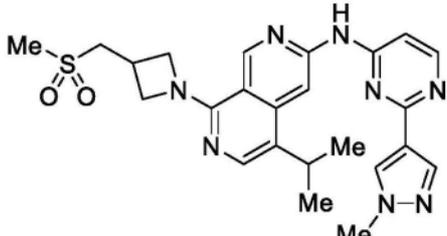
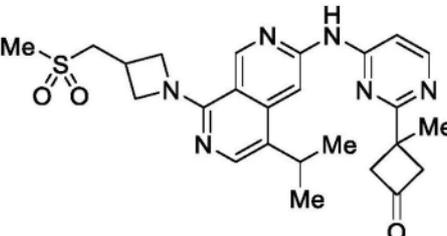
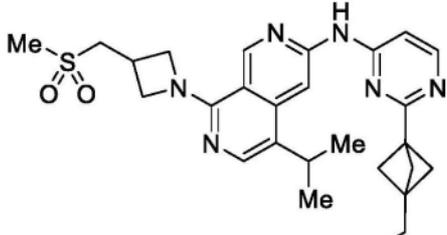
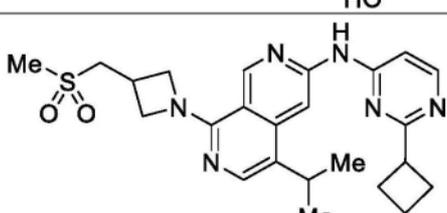
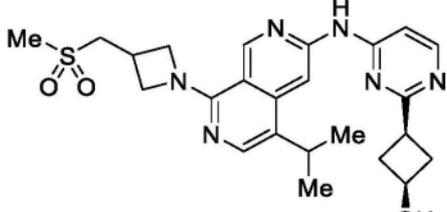
[0640] N-(2-(3-氟环丁基)嘧啶-4-基)-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉-3-胺



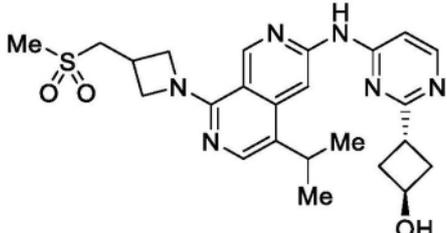
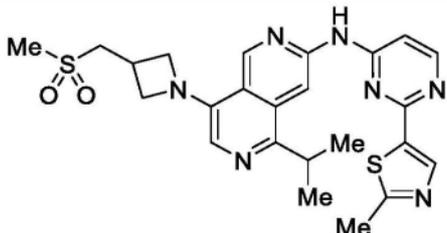
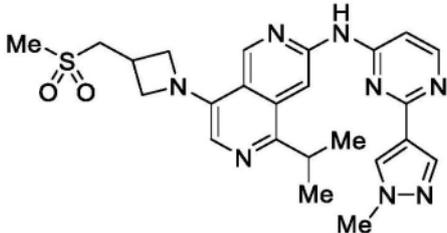
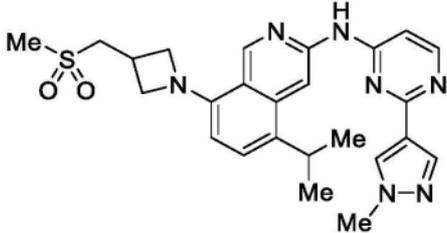
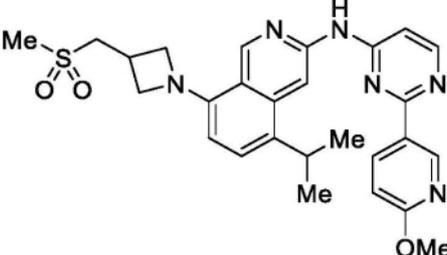
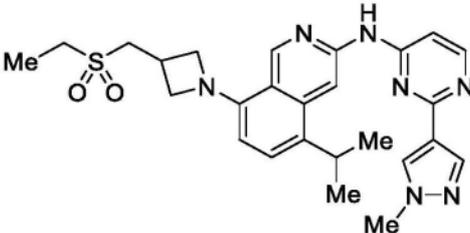
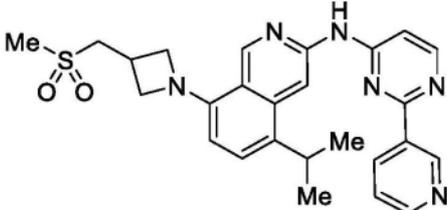
[0642] 使用与针对实施例16和17所描述的方法类似的方法,从3-氯-5-异丙基-8-(3-((甲基磺酰基)甲基)氮杂环丁烷-1-基)异喹啉(制备46)、2-(3-氟环丁基)嘧啶-4-胺(制备17)和XPhos Pd G4制备标题化合物。手性HPLC(Chiralpak IA,30×250mm,5mm;35%EtOH/(3:1己烷/DCM(+10mM NH<sub>3</sub>/MeOH)))得到浅棕色固体(1.3mg)。LCMS m/z=484[M+H]<sup>+</sup>HNMR (300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:10.23(s,1H),9.09(s,1H),8.79(s,1H),8.32(d,1H),7.43(d,1H),7.19(d,1H),6.43(d,1H),5.14(dt,1H),4.40(t,2H),3.98(t,2H),3.59(t,3H),3.17-3.06(m,1H),2.74(dd,4H),2.85-2.54(m,4H),1.32(d,6H)。

[0643] 通过上文所公开的合成方法制备的化合物表

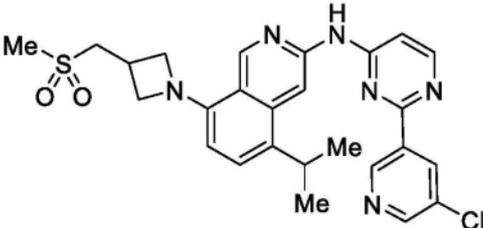
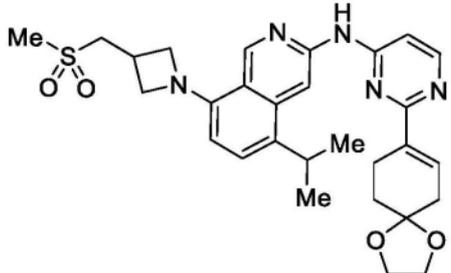
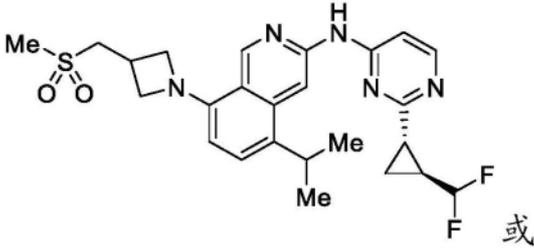
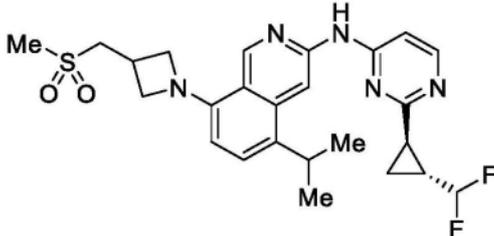
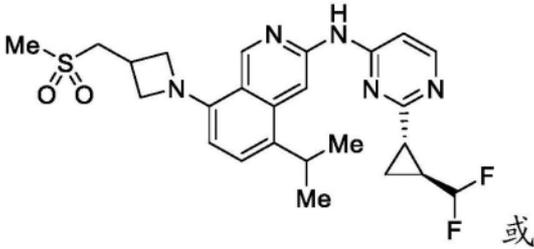
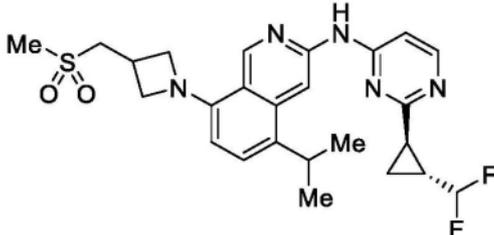
[0644] 表1

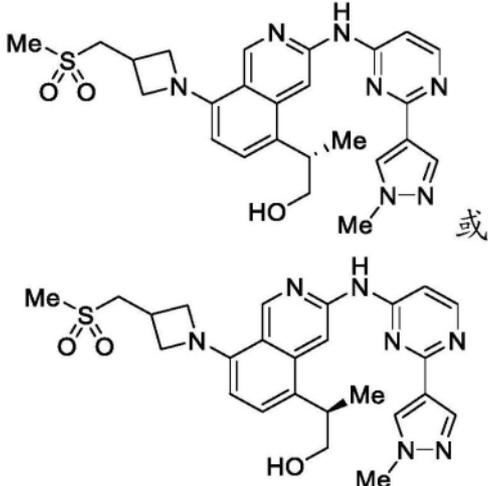
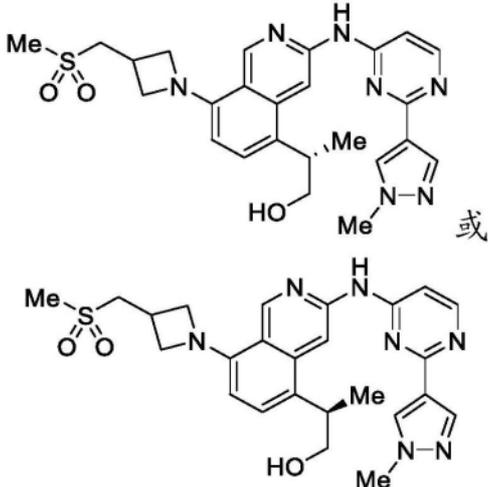
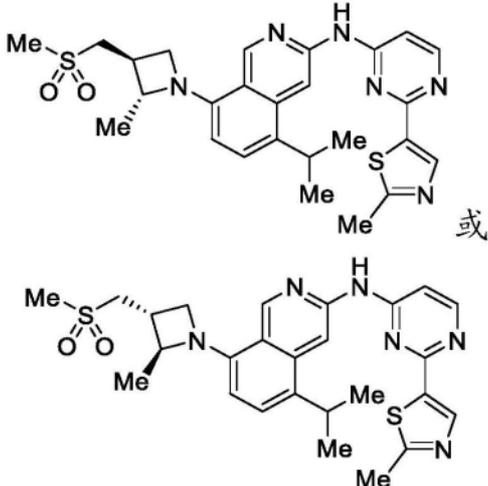
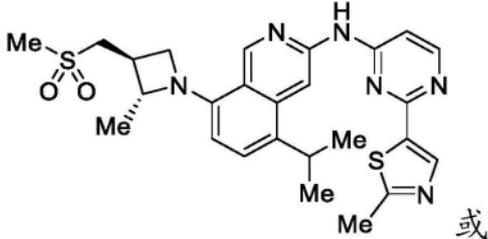
实施例	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	

[0645]

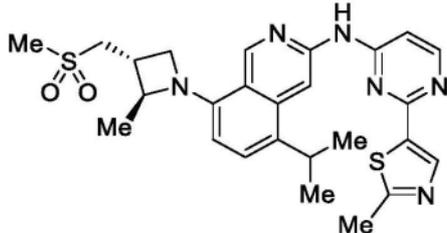
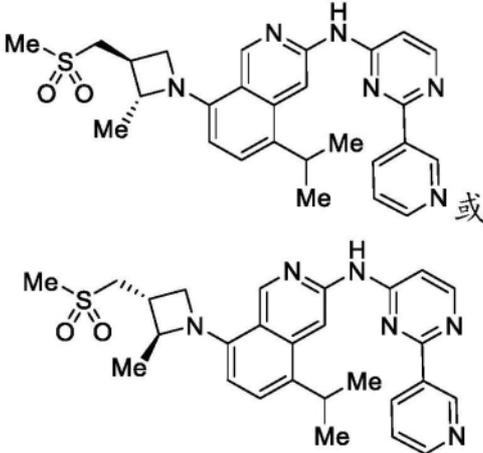
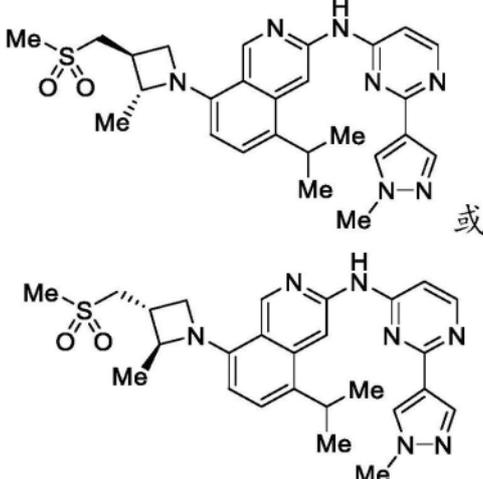
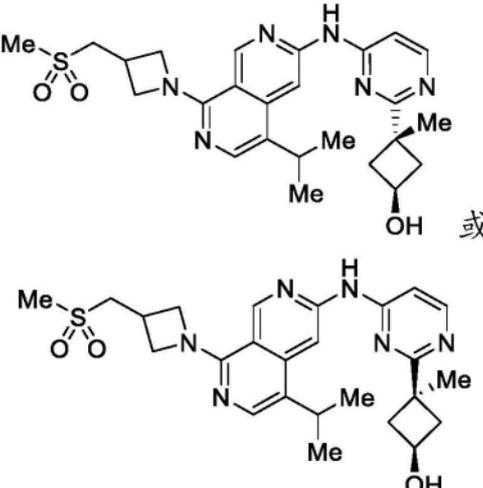
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

[0646]

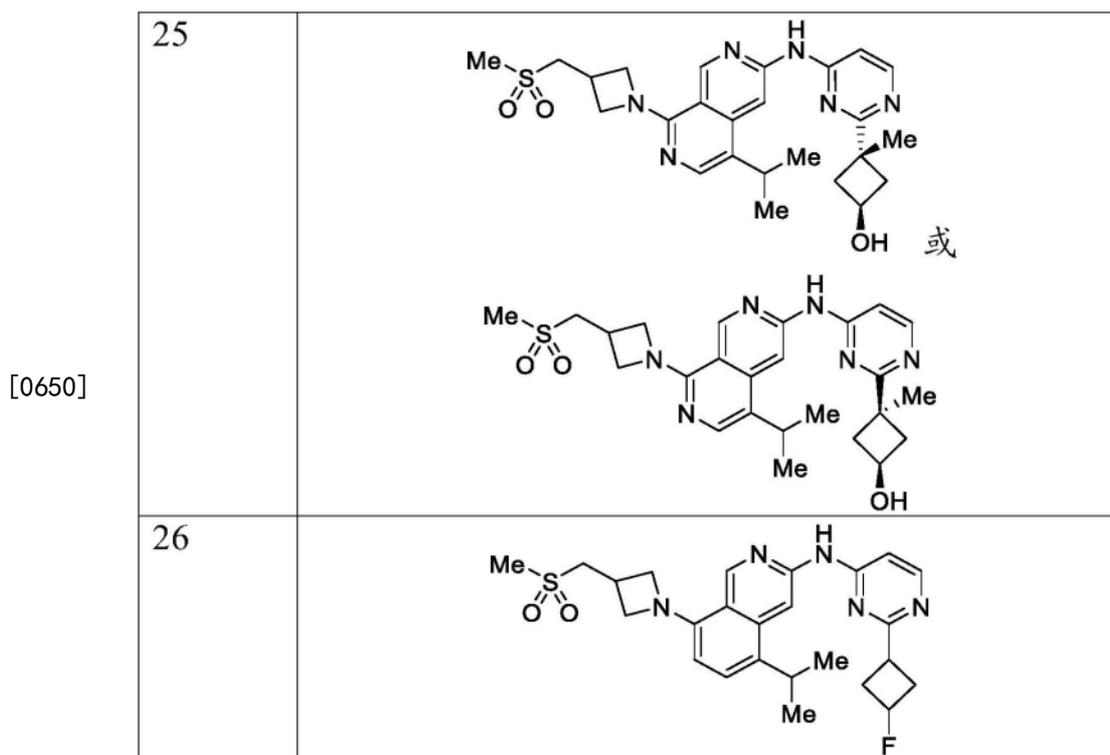
14	
15	
16	[0647]  或 
17	 或 

18	 <p>Chemical structures for entry 18. The top structure shows a pyridine ring substituted with a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, and a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group. The bottom structure is identical to the top one, but the methyl group on the pyridine ring is shown with a different stereochemistry. The two structures are separated by the Chinese character '或' (or).</p>
19	 <p>Chemical structures for entry 19. The top structure shows a pyridine ring substituted with a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, and a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group. The bottom structure is identical to the top one, but the methyl group on the pyridine ring is shown with a different stereochemistry. The two structures are separated by the Chinese character '或' (or).</p>
20	 <p>Chemical structures for entry 20. The top structure shows a pyridine ring substituted with a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, and a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group. The bottom structure is identical to the top one, but the methyl group on the pyridine ring is shown with a different stereochemistry. The two structures are separated by the Chinese character '或' (or).</p>
21	 <p>Chemical structures for entry 21. The top structure shows a pyridine ring substituted with a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group, and a 2-methyl-2-(methylsulfonyl)ethylamino group. The bottom structure is identical to the top one, but the methyl group on the pyridine ring is shown with a different stereochemistry. The two structures are separated by the Chinese character '或' (or).</p>

[0648]

	
<p>22</p>	
<p>23</p>	
<p>24</p>	

[0649]



[0651] 生物实施例1.生物化学EGFR抑制测定

[0652] 在生物化学测定中测量本公开的化合物的抑制作用,所述生物化学测定测量了在腺苷-5'-三磷酸(ATP)和不同浓度的测试化合物存在下,在100mM 2-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]乙磺酸(HEPES)(pH 7.5)、10mM MgCl<sub>2</sub>、0.015%Brij-35、1mM二硫苏糖醇(DTT)、1.0%二甲基亚砜(DMSO)中,EGFR酶使2.5微摩尔浓度的5-FAM-EEPLYWSFPAKKK-CONH<sub>2</sub>肽底物(FL-肽22,PerkinElmer,760366)磷酸化的磷酸化活性。在1.0mM ATP下或在EGFR酶的ATP Km下进行测定。反应一直进行到10%至20%的总肽在室温(25℃)下磷酸化并且用35mM 2,2',2'',2'''-(乙烷-1,2-二基二氨基)四乙酸(EDTA)终止。使用电泳分离并测量磷酸化肽(产物)和底物的Caliper迁移率变动检测方法检测产物。针对化合物的浓度对数值和点将活性百分比进行绘图以生成表观IC<sub>50</sub>。EGFR的以下酶形式是这些测定中所用的实例:

[0653] EGFR WT(SignalChem,E10-112G)

[0654] EGFR(L858R T790M C797S)(SignalChem,E10-122VG)

[0655] EGFR(d746-750)T790M C797S(SignalChem,E10-122UG)

[0656] EGFR L858R(SignalChem,E10-122BG)

[0657] EGFR(d746-750)(SignalChem,E10-122JG)

[0658] 生物实施例2.NCI-H1975 pEGFR AlphaLISA测定

[0659] 在细胞测定中评估本公开的化合物的抑制作用,所述细胞测定使用AlphaLISAsureFire ultra p-EGFR(Tyr1068)测定试剂盒(PerkinElmer,ALSU-PEGFR-A50K)来测量EGFR在具有EGFR L858RT790M突变的NCI-H1975细胞系(ATCC,CRL-5908)中细胞内磷酸化的水平。将NCI-H1975细胞以12.5K/孔于22μL中接种至384孔opti板(PerkinElmer,6007299)中,并且在37C/5%CO<sub>2</sub>下粘附过夜。第二天,将测试化合物和DMSO对照添加至H1975细胞板中,继而在37C/5%CO<sub>2</sub>下孵育4-5小时。然后使细胞在384孔板中旋转减速,并且用10μL 1×AlphaLISA裂解缓冲液裂解,继而在室温下以600rpm振荡10分钟。

此后,将5 $\mu$ L受体珠粒混合物添加至每个孔中,继而在室温下于黑暗中孵育1.5-2小时。然后将5 $\mu$ L供体珠粒混合物添加至每个孔中,继而在室温下于黑暗中孵育过夜。第二天,在兼容的读板器上读取板以获得pEGFR信号。针对化合物的浓度对数值将pEGFR抑制百分比进行绘图以生成IC<sub>50</sub>值。

[0660] 下表2中提供了测试化合物的生物测定数据。对于针对EGFR LRTMCS突变体的抑制活性,使用以下指定: $\leq 15\text{nM}=\text{A}$ ;  $>15-20\text{nM}=\text{B}$ ;  $>20-30\text{nM}=\text{C}$ ;  $>30-100\text{nM}=\text{D}$ ; 并且  $>100\text{nM}=\text{E}$ 。对于细胞中突变型EGFR的磷酸化的抑制: $\leq 10\text{nM}=\text{A}$ ;  $>10-20\text{nM}=\text{B}$ ;  $>20-30\text{nM}=\text{C}$ ;  $>30-50\text{nM}=\text{D}$ ; 并且  $>50\text{nM}=\text{E}$ 。

[0661] 在生物实施例1和2中所描述的测定中还测试了本文未公开的属于式(I)范围内的额外化合物。所有那些化合物在任一种测定中的抑制活性都小于10微摩尔浓度。

[0662] 表2. 列表数据:

[0663]

实施例	LRTMCS (PH) IC50 (nM) 按照 1 mM ATP (Num)	Ext pEGFR H1975 G 平均值 IC50 (nM) 方案: 按照 Pharmaron AlphaLISA (Num)
1	A	B
2	A	B
3	E	E
4	B	E
5	D	E
6	D	E
7	B	E
8	A	A
9	A	D
10	A	B
11	D	E
12	A	B
13	A	B
14	D	E
15	B	D
16	E	E
17	E	E
18	A	E
19	A	E
20	A	A
21	E	E
22	A	A
23	A	B
24	D	E
25	E	E
26	D	E

[0664] 援引并入

[0665] 本文所提到的所有出版物和专利在此以全文引用的方式并入,如同每个单独的出版物或专利具体地并单独地指示以引用的方式并入一样。

[0666] 等同物

[0667] 本领域技术人员仅使用常规实验将认识到或能够确定本文所描述的本发明的特

定实施方案的许多等同物。此类等同物意图由以下内容所涵盖。