



(10) 授权公告号 CN 109640987 B

(45) 授权公告日 2022.12.02

(21) 申请号 201780030449.4

(22) 申请日 2017.03.15

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109640987 A

(43) 申请公布日 2019.04.16

(30) 优先权数据

62/309,362 2016.03.16 US

62/431,387 2016.12.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.11.16

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/022535 2017.03.15

(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/161002 EN 2017.09.21

(73) 专利权人 库拉肿瘤学公司
地址 美国加利福尼亚州
专利权人 密歇根大学董事会

(72) 发明人 吴涛 李连生 王毅 任平达
J·格雷姆贝卡 T·切尔皮基
希蒙·克洛索夫斯基
乔纳森·波洛克
德米特里·博尔金

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

专利代理师 贺淑东

(51) Int.Cl.

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2015154039 A2, 2015.10.08

US 2007078133 A1, 2007.04.05

CN 105188705 A, 2015.12.23

CN 102984941 A, 2013.03.20

CN 103833759 A, 2014.06.04

US 2013035347 A1, 2013.02.07

WO 2015191701 A1, 2015.12.17

Borkin, D等. "Property Focused Structure-Based Optimization of Small Molecule Inhibitors of the Protein-Protein Interaction between Menin and Mixed Lineage Leukemia (MLL)".《JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY》.2016,第59卷(第3期),第892-913页.

审查员 周陈林

权利要求书2页 说明书80页

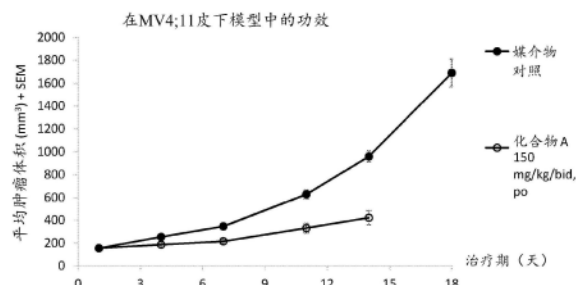
序列表11页 附图3页

(54) 发明名称

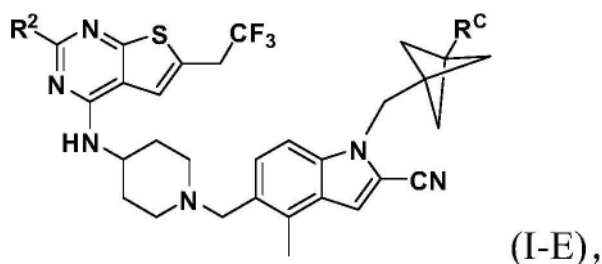
MENIN-MLL的桥联双环抑制剂及使用方法

(57) 摘要

本发明提供抑制menin与MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白的相互作用的方法。该方法可用于治疗白血病、实体癌、糖尿病及依赖于MLL1、MLL2、MLL融合蛋白和/或menin的活性之其他疾病。本发明亦提供用于该方法中的组合物。



1. 一种式 (I-E) 的化合物,



或其药学上可接受的盐,其中:

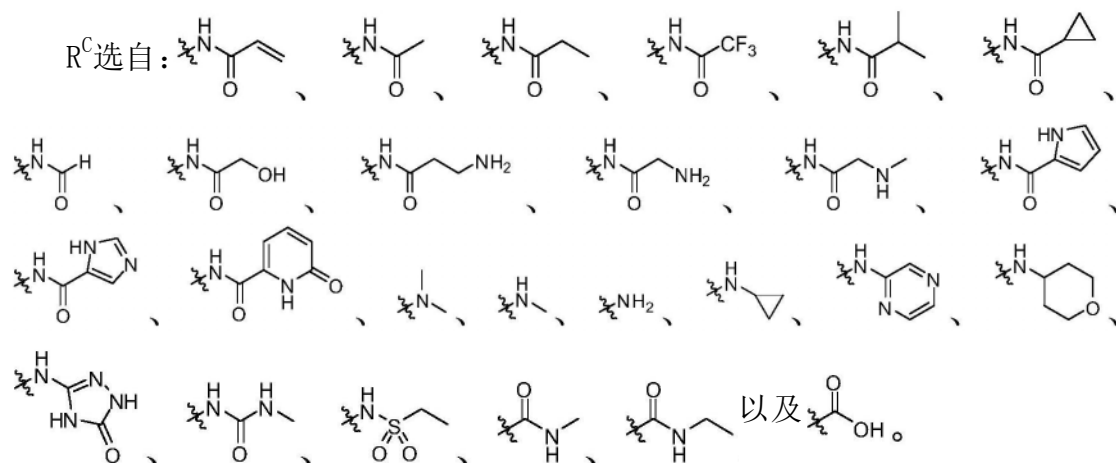
R^2 选自 $-N(R^{52})_2$ 及 C_{1-3} 烷基;

R^C 选自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$;

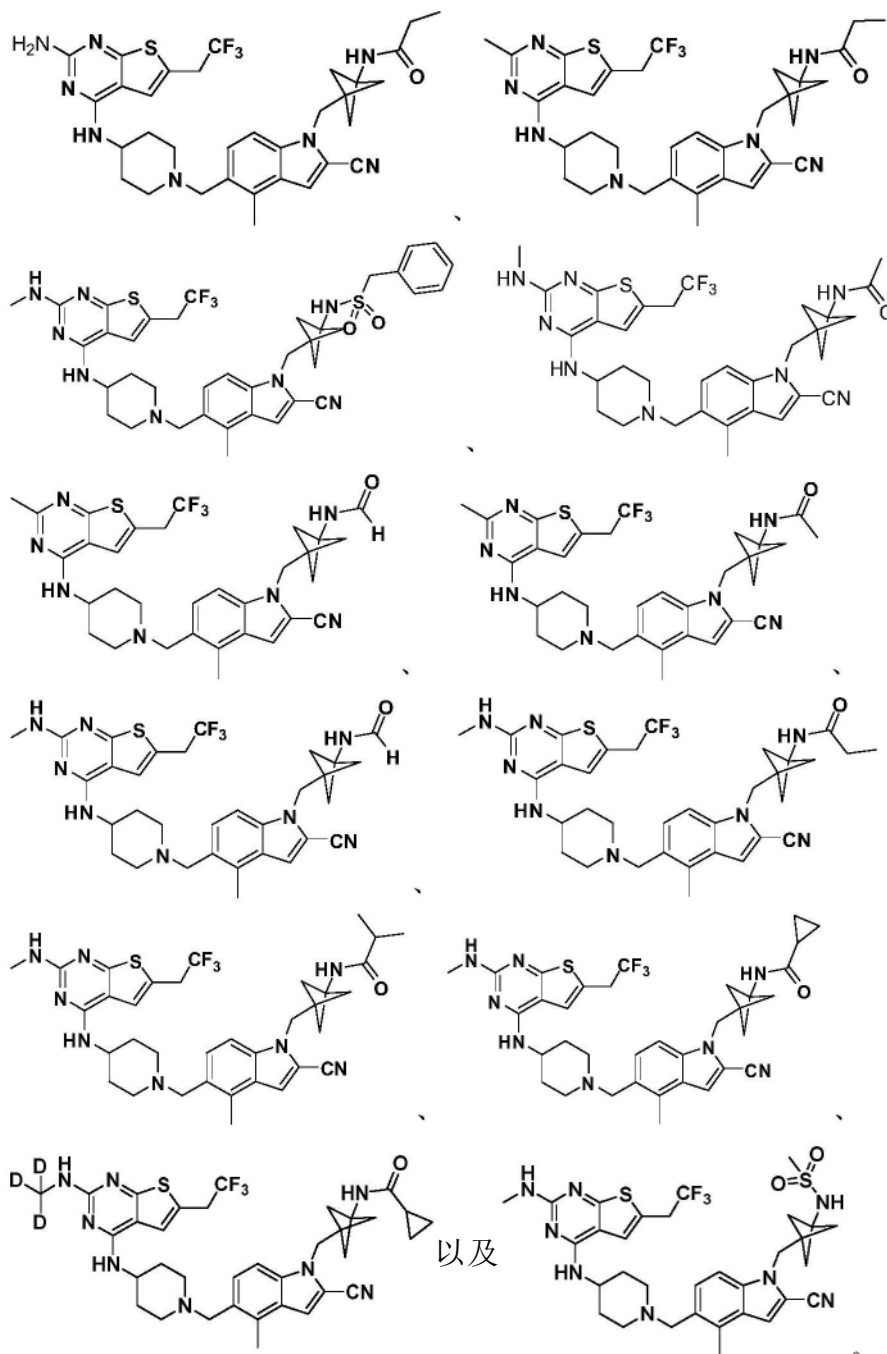
R^{52} 在每次出现时独立地选自氢;及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、2至6元杂烷基、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环,其各自任选地由卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳环或3至6元杂环取代;且

R^{53} 及 R^{54} 与其附接之氮原子一起形成杂环。

2. 如权利要求1的化合物,其中:



3. 如权利要求1的化合物,其中所述化合物选自:



4. 一种药物组合物, 其包含如前述权利要求中任一项的化合物及药学上可接受的载体。

5. 如权利要求1-3中任一项的化合物在制备用于治疗白血病的药物中的应用。

MENIN-MLL的桥联双环抑制剂及使用方法

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请案主张于2016年3月16日提交的第62/309,362号美国临时申请及于2016年12月7日提交的第62/431,387号美国临时申请之权益,该申请案以引用方式并入本文中。

背景技术

[0003] 混合谱系白血病(mixed-lineage leukemia;MLL)蛋白是对于基因转录之后表现遗传调控至关重要的组织蛋白甲基转移酶。许多急性白血病(包括急性骨髓母细胞性白血病(acute myeloblastic leukemia;AML)、急性淋巴母细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia;ALL)及混合谱系白血病(MLL))的特征均在于存在嵌合MLL融合蛋白,该嵌合MLL融合蛋白系位于第11条染色体q23带(11q23)的MLL基因因为染色体易位而产生。嵌合MLL融合蛋白保留MLLN-末端的约1,400个氨基酸,但与约80种配偶体蛋白(例如,AF4、AF9、ENL、AF10、ELL、AF6、AF1p、GAS7)中之一融合。MLL融合蛋白无MLL C-末端的初始组织蛋白甲基转移酶活性,并获得调控多种致癌基因(包括HOX及MEIS1)转录的能力,从而引起细胞增殖增加及细胞分化减少,最终导致白血病生成。

[0004] 由多发性内分泌肿瘤(MEN)基因编码的menin蛋白为遍在表达的核蛋白,其参与与DNA加工的相互作用并修复蛋白质、染色质改性蛋白及各种转录因子(Agarwal等人;Horm Metab Res,2005,37(6):369-374)。menin与MLL融合蛋白N-末端相结合对于MLL融合蛋白所观察到的致癌活性是必需的。已显示此结合可以组成型上调HOX及MEIS1致癌基因表达并损害造血细胞的增殖及分化,从而导致白血病发生。由于已显示menin可用作MLL相关白血病中的一般致癌辅因子,故menin及MLL融合蛋白及MLL之间的相互作用代表了潜在的化学治疗靶标。

[0005] 患有具有MLL基因染色体易位的白血病患者、尤其婴儿具有不良预后,五年存活率小于40%(Slany;Haematologica,2009,94(7):984-993)。迫切需要新颖治疗策略以治疗该白血病。因此,阻断menin-MLL相互作用之小分子抑制剂为用于治疗涉及MLL融合蛋白的疾病的价值目标。

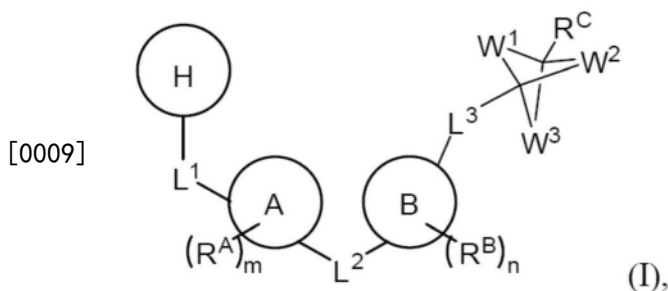
发明内容

[0006] 本发明藉由提供用于抑制menin与MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白之蛋白质-蛋白质相互作用的组合物及方法来解决业内需要。本文中的组合物及方法可用于治疗依赖于MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、和/或menin活性的疾病,例如白血病、实体癌及糖尿病。在一些实施方案中,本公开的化合物与menin非共价相互作用并抑制menin与MLL的相互作用。在一些实施方案中,本公开的化合物共价结合menin并抑制menin与MLL的相互作用。

[0007] 在本文所提供化合物的一些实施方案中,化合物非共价或共价方式结合至menin的任何一种或多种同种型,例如,menin之同种型1(SEQ ID NO:1)、同种型2(SEQ ID NO:2)或同种型3(SEQ ID NO:3)。在某些实施方案中,menin蛋白与同种型1(SEQ ID NO:1)、同种型2(SEQ ID NO:2)或同种型3(SEQ ID NO:3)共享60%或更高、70%或更高、75%或更高、

80%或更高、85%或更高、90%或更高、95%或更高或99%或更高序列一致性。

[0008] 在某些方面中,本发明提供式(I)化合物:



[0010] 或其药学上可接受的盐、同位素形式或前药,其中:

[0011] H选自 C_{5-12} 碳环及5至12元杂环,其各自任选地经一个或多个 R^{50} 取代;

[0012] A选自键、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环;

[0013] B选自 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环;

[0014] L^1 、 L^2 及 L^3 各自独立地选自键、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{51})-、-C(O)N(R^{51})C(O)-、-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)O-、-OC(O)N(R^{51})-、-C(NR⁵¹)-、-N(R^{51})C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(NR⁵¹)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)-、-S(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-;亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚杂烯基及亚杂炔基,其各自任选地经一个或多个 R^{50} 取代;

[0015] R^A 、 R^B 及 R^C 在每次出现时各自独立地选自 R^{50} ,或衔接至相同原子或不同原子上的两个 R^A 基团或两个 R^B 基团可一起任选地形成桥或环;

[0016] m及n各自独立地为0至6的整数;

[0017] W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基;

[0018] W^2 选自键;及任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基;

[0019] W^3 选自不存在;及任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基;

[0020] R^{50} 在每次出现时各自独立地选自:

[0021] 卤素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R^{52})₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R^{52})₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R^{52})₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R^{52})₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R^{52})₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R^{52})₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、=O、=S、=N(R^{52});

[0022] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基,其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R^{52})₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)₂N(R^{52})₂、-S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-NR⁵²S(=O)₂N(R^{52})₂、-NR⁵²S(=O)₂NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-OC(O)OR⁵²、-OC(O)N(R^{52})₂、-OC(O)NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R^{52})₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R^{52})₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、-P(O)(OR⁵²)₂、-P(O)(R⁵²)₂、=O、=S、=N(R^{52})、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环;及

[0023] C_{3-12} 碳环及3至12元杂环,

[0024] 其中 R^{50} 中的 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环各自独立地任选地经一个或多个选自以下的

取代基取代: 卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基;

[0025] R^{51} 在每次出现时独立地选自:

[0026] 氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$;

[0027] C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基,其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环;及

[0028] C_{3-12} 碳环及3至12元杂环,

[0029] 其中 R^{51} 中的 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{SR}^{52}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{52})_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^{52})_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基;

[0030] R^{52} 在每次出现时独立地选自氢;及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、2至6元杂烷基、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环,其各自任选地由卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 C_{3-12} 碳环或3至6元杂环取代;且

[0031] R^{53} 及 R^{54} 与其附接之氮原子一起形成任选地经一个或多个 R^{50} 取代的杂环,

[0032] 其中对于式(I)化合物或盐而言,在 W^3 不存在时:

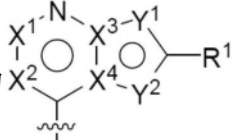
[0033] W^1 为 C_1 亚烷基, W^2 为键,且 L^3 不为键;

[0034] W^1 为 C_{2-4} 亚烷基且 W^2 为键;或

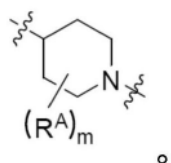
[0035] W^1 及 W^2 各自为 C_1 亚烷基且 L^3 不为键,其中每一 C_1 亚烷基皆独立地任选地经一个或多个 R^{50} 取代。

[0036] 对于式(I)化合物而言, W^1 、 W^2 及 W^3 可各自独立地选自 C_{1-4} 亚烷基,其中每一 C_{1-4} 亚烷基皆任选地经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中, W^1 、 W^2 及 W^3 各自为 C_1 亚烷基。在一些实施方案中, W^1 及 W^2 各自为 C_1 亚烷基且 W^3 不存在。在一些实施方案中, R^c 选自 $-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{R}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{52}$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{NR}^{52}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 及 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{53}\text{R}^{54}$ 。

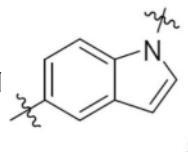
[0037] 在一些实施方案中,对于式(I)化合物而言,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的5至12元杂环;A为3至12元杂环;且B为3至12元杂环。在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的6至12元双环杂环。在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的噻吩并嘧啶基。

[0038] 在一些实施方案中,对于式(I)化合物而言,H为 X¹及X²各自独立地选自CR²及N;X³及X⁴各自独立地选自C及N;Y¹及Y²各自独立地选自CR³、N、NR⁴、O及S;R¹、R²及R³在每次出现时各自独立地选自氢及R⁵⁰;且R⁴选自R⁵¹。在一些实施方案中,X³及X⁴各自为C。在一些实施方案中,X¹为CR²,且R²选自氢、卤素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃卤代烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基。在一些实施方案中,X²为N。在一些实施方案中,X¹为CR²,且R²选自氢、卤素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R⁵²)₂、-CN、C₁₋₃烷基、-CH₂OH、-CH₂OR⁵²、-CH₂NH₂、-CH₂N(R⁵²)₂、C₁₋₃烷基-N(R⁵²)₂、C₁₋₃卤代烷基、C₂₋₃烯基及C₂₋₃炔基。在一些实施方案中,Y²为CR³,且R³选自氢、卤素、-OH、-N(R⁵²)₂、-CN、-C(O)OR⁵²、C₁₋₃烷基及C₁₋₃卤代烷基。在一些实施方案中,R¹为C₁₋₃卤代烷基。

[0039] 对于式(I)化合物而言,A可为5至8元杂环,例如6元单环杂环。在一些实施方案中,杂环包含至少一个氮原子。在一些实施方案中,A选自亚哌啶基及亚哌嗪基,例如



[0040] 对于式(I)化合物而言,B可为6至12元双环杂环。在一些实施方案中,杂环包含至少一个氮原子。在一些实施方案中,B为亚吲哚基,例如



个R^B取代。

[0041] 在一些实施方案中,对于式(I)化合物而言,H为经一个或多个R⁵⁰取代的噻吩并嘧啶基;A选自亚哌啶基及亚哌嗪基;且B为亚吲哚基。

[0042] 在一些实施方案中,对于式(I)化合物而言,H经-CH₂CF₃取代。在一些实施方案中,m为0。在一些实施方案中,n为1至3的整数。在一些实施方案中,L¹包含少于10个原子。在一些实施方案中,L¹为-N(R⁵¹)-。在一些实施方案中,L²包含少于10个原子。在一些实施方案中,L²为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₄亚烷基。在一些实施方案中,L²选自-CH₂-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-N(R⁵¹)C(O)-及-N(R⁵¹)S(O)₂-。在一些实施方案中,L³包含少于20个原子。在一些实施方案中,L³为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₄亚烷基。在一些实施方案中,L³为-CH₂-。在一些实施方案中,式(I)化合物选自表1。

[0043] 在某些方面中,本发明提供包含式(I)化合物或盐及药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物经配制用于经口给予。在一些实施方案中,药物组合物经配制用于注射。

[0044] 在某些方面中,本发明提供抑制menin与MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及MLL部分串联重复中的一个或多个的相互作用的方法,其包含使menin与有效量的式(I)化合物或盐接触。在某些方面中,本发明提供抑制menin-MLL相互作用的方法,其包含使menin与有效量的式(I)化合物或盐接触,其中相互作用的抑制藉由MLL融合蛋白靶基因表达减少所证明。在

某些方面中,本发明提供稳定menin的方法,其包含使menin与式(I)化合物或盐接触。

[0045] 在实践目标方法中的任一者中,MLL融合蛋白靶基因可为H0XA9、DLX2或MEIS1。接触可包含接触表达menin的细胞。在一些实施方案中,该方法包含给予第二治疗剂。在一些实施方案中,接触在体内发生。在一些实施方案中,接触在体外发生。

[0046] 在某些方面中,本发明提供治疗与MLL融合蛋白相关的疾病或病况的方法,其包含向有需要的个体给予有效量的式(I)化合物或盐。在某些方面中,本发明提供治疗个体的疾病或病况的方法,其包含向个体给予治疗有效量的式(I)化合物或盐的药物组合物。在一些实施方案中,疾病或病况包含白血病、血液恶性病、实体肿瘤癌、前列腺癌、乳癌、肝癌、脑瘤或糖尿病。在一些实施方案中,白血病包含AML、ALL、混合谱系白血病或具有MLL的部分串联重复的白血病。

[0047] 在某些方面中,本发明提供治疗有需要的个体因染色体11q23上的染色体重排介导的病况的方法,该方法包含向个体给予治疗有效量的式(I)化合物或盐。在某些方面中,本发明提供治疗由menin与另一蛋白质之间的相互作用介导的病况的方法,其包含向有需要的个体给予治疗有效量的式(I)化合物或盐。在某些实施方案中,个体为人类。

[0048] 在某些方面中,本发明提供药盒,其包含本文所述药物组合物及使用该组合物以治疗患有由menin与另一蛋白质的相互作用介导的疾病或病况的个体的说明书。

[0049] 援引并入

[0050] 本说明书中所提及的所有公开案、专利及专利申请案均以引用方式并入本文中,其并入程度如同明确地及个别地指出将每一个别公开案、专利或专利申请案以引用方式并入一般。

附图说明

[0051] 本发明的新颖特征详细陈述于随附权利要求书中。藉由参考阐述其中利用本发明原理的说明性实施方案的以下详细说明及附图将获得对本发明的特征及优点的更佳理解,在附图中:

[0052] 图1系人类menin同种型1之氨基酸序列(SEQ ID NO:1)。

[0053] 图2系人类menin同种型2之氨基酸序列(SEQ ID NO:2)。

[0054] 图3系人类menin同种型3之氨基酸序列(SEQ ID NO:3)。

[0055] 图4描绘媒介物及化合物A处理的小鼠中MV4;11肿瘤的体积变化。

[0056] 图5描绘媒介物及化合物B处理的小鼠中MV4;11肿瘤的体积变化。

具体实施方式

[0057] 除非另外定义,否则本文所用之所有技术及科学术语皆具有与本领域技术人员通常所了解的意义相同的意义。

[0058] “MLL融合蛋白”系指具有与配偶体蛋白融合之MLL之N-末端片段的蛋白。配偶体蛋白之非限制性实施例包括11q23、11q23.3、11q24、1p13.1、1p32 (EPS15)、21q22、9p13.3、9p22 (MLLT3/AF9)、ABI1、ABI2、ACACA、ACTN4、AFF1/AF4、AFF3/LAF4、AFF4/AF5、AKAP13、AP2A2、ARHGEF12、ARHGEF17、BCL9L、BTBD18、BUD13、C2CD3、CASC5、CASP8AP2、CBL、CEP164、CEP170B、CREBBP、DCP1A、DCPS、EEFSEC/SELB、ELL、EPS15、FLNA、FBNP1、FOXO3、GAS7、GMPS、

KIAA1524、LAMC3、LOC100131626、MAML2、ME2、MLLT1/ENL、MLLT10/AF10、MLLT11/AF1Q、MLLT3/AF9、MLLT4/AF6、MLLT6/AF17、MYH11、MYO1F、NA、NEBL、NRIP3、PDS5A、PICALM、PRPF19、PTD、RUNDC3B、SEPT11、SEPT2、SEPT5、SEPT6、SEPT9、SMAP1、TET1、TNRC18、TOP3A、VAV1及Xq26.3 (CT45A2)。MLL融合蛋白可通过接合编码MLL蛋白的基因与编码配偶体蛋白的基因从而产生融合基因来产生。此融合基因的转译可产生具有源自初始蛋白中的每一个的功能性质之单一个或多个多肽。

[0059] 术语“C_{x-y}”或“C_x-C_y”在与化学部分(例如烷基、烯基或炔基)结合使用时意指包括链中含有x至y个碳的基团。举例而言,术语“C_{x-y}烷基”系指经取代或未经取代的饱和烃基团,包括链中含有x至y个碳之直链烷基及具支链烷基。术语“C_{x-y}烯基”及“C_{x-y}炔基”系指分别含有至少一个双键或三键之经取代或未经取代的直链或具支链不饱和烃基团。除非说明书中另外明确指明,否则C_{x-y}烷基、C_{x-y}烯基或C_{x-y}炔基任选地由一个或多个取代基(例如本文所述那些取代基)取代。

[0060] “碳环”系指环之每一原子皆系碳原子之饱和、不饱和或芳香族环。碳环可包括3至10元单环、6至12元双环及6至12元桥联环。双环碳环之每一环皆可选自饱和、不饱和及芳香族环。在一些实施方案中,碳环系芳基。在一些实施方案中,碳环系环烷基。在一些实施方案中,碳环系环烯基。在示例性实施方案中,芳香族环(例如苯基)可稠合至饱和或不饱和环(例如环己烷、环戊烷或环己烯)。若化合价允许,则碳环之定义中包括饱和、不饱和及芳香族双环之任何组合。示例性碳环包括环戊基、环己基、环己烯基、金刚烷基、苯基、二氢茛基及萘基。除非说明书中另外明确指明,否则碳环任选地由一个或多个取代基(例如本文所述那些取代基)取代。

[0061] “杂环”系指包含一个或多个杂原子之饱和、不饱和或芳香族环。示例性杂原子包括N、O、Si、P、B及S原子。杂环包括3至10元单环、6至12元双环及6至12元桥联环。双环杂环之每一环皆可选自饱和、不饱和及芳香族环。杂环可通过杂环的任何原子(化合价允许,例如杂环之碳或氮原子)附接至分子的其余部分。在一些实施方案中,杂环系杂芳基。在一些实施方案中,杂环系杂环烷基。在示例性实施方案中,杂环(例如吡啶基)可稠合至饱和或不饱和环(例如环己烷、环戊烷或环己烯)。

[0062] “杂芳基”系指包含至少一个杂原子之3至12元芳香族环,其中每一杂原子可独立地选自N、O及S。如本文所用,杂芳基环可选自单环或双环及稠合或桥联环系统环,其中环系统中的至少一个环系芳香族,即,根据Hückel理论,其含有环状、非定域(4n+2) π -电子系统。杂芳基中的杂原子可任选地经氧化。一个或多个氮原子(若存在)任选地经季铵化。杂芳基可通过杂芳基的任何原子(化合价允许,例如杂芳基之碳或氮原子)附接至分子的其余部分。杂芳基的实例包括(但不限于)氮杂萘基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂萘基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧杂环己基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二氧杂环己烯基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothienyl、benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻啉基、环戊[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-

环戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]𠵽啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、𠵽唑基、𠵽噪基、𠵽唑基、异𠵽噪基、二氢𠵽噪基、异二氢𠵽噪基、异喹啉基、𠵽嗪基、异噁唑基、5,8-亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、萘啶基、1,6-萘啶酮基、噁二唑基、2-氧杂氮杂茺基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、呔嗪基、喋啶基、嘌吟基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基及噻吩基(thiophenyl、thienyl)。除非说明书中另外明确指明,否则术语“杂芳基”意指包括如上文所定义之杂芳基,其任选地由一个或多个取代基(例如本文所述那些取代基)取代。

[0063] 本发明化合物亦包括那些化合物、药学上可接受的盐之结晶及无定形、及具有相同类型的活性的该化合物的活性代谢物,包括(例如)化合物的多晶型、拟态多晶型、溶剂合物、水合物、非溶剂化多晶型(包括无水物)、构象多晶型及无定形、以及其混合物。

[0064] 本文所述化合物可展现其天然同位素丰度,或可以人工方式使一个或多个原子富集具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于主要在自然界中发现之原子质量或质量数的特定同位素。本发明之范畴内涵盖本发明化合物所有同位素变化形式(不管是否具有放射性)。举例而言,氢具有三种天然同位素,表示为¹H(氕)、²H(氘)及³H(氚)。氕系自然界中最丰富的氢之同位素。富集氘可提供某些治疗优点,例如延长体内半衰期和/或暴露,或可提供可用于研究体内药物消除及代谢途径的化合物。同位素富集的化合物可藉由本领域技术人员熟知之常规技术来制备。

[0065] “异构体”系具有相同分子式之不同化合物。”立体异构体”系仅原子空间布置方式不同之异构体。”镜像异构体”系一对彼此不可重迭镜像之立体异构体。镜像异构体对1:1混合物为”外消旋”混合物。若适当,则术语“(±)”用于指示外消旋混合物。“非镜像异构体”(“diastereoisomers”或“diastereomers”)系具有至少两个不对称原子但彼此并非镜像之立体异构体。根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统来指定绝对立体化学。当化合物系纯镜像异构体时,每一手性碳之立体化学可指定为R或S。绝对构形未知的已拆分的化合物可视其在钠D线波长下旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)而指定为(+)或(-)。本文所述之某些化合物含有一个或多个不对称中心,且可由此产生镜像异构体、非镜像异构体及其他立体异构形式,该形式之不对称中心可根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。本化学实体、药物组合物及方法意指包括所有该可能之立体异构体,包括外消旋混合物、光学纯形式、非镜像异构体的混合物及中间体混合物。可使用手性合成子或手性试剂来制备旋光活性(R)-及(S)-异构体或使用常规技术来进行拆分。可通过任何适宜方法(包括但不限于手性层析及偏振测定法)分析化合物之光学活性,且可测定一种立体异构体相对于另一异构体之优势

程度。

[0066] 具有碳-碳双键或碳-氮双键之化学实体可以Z-或E-形式(或顺式-或反式-形式)存在。此外,一些化学实体可以各种互变异构形式存在。除非另外规定,否则本文所述之化学实体亦意欲包括所有Z-、E-及互变异构形式。

[0067] 术语“经取代”系指具有置换结构之一个或多个碳或杂原子上的氢的取代基的部分。应了解,“取代”或“经取代”包括以下隐含条件:该取代系按照取代原子及取代基之允许化合价,且该取代产生稳定化合物,例如,其无法藉由(例如)重排、环化、消除等自发地经历转变。预期如本文所用术语“经取代”包括有机化合物之所有允许的取代基。在一个广泛的方面中,可允许取代基包括有机化合物之非环状及环状、具支链及无支链、碳环及杂环、芳香族及非芳香族取代基。适当有机化合物之可允许取代基可为一个或多个且相同或不同。出于本公开的目的,杂原子(例如氮)可具有氢取代基和/或任何满足杂原子化合价之本文所述有机化合物之可允许取代基。取代基可包括本文所述任何取代基,例如,卤素、羟基、羰基(例如羧基、烷氧基羰基、甲酰基或酰基)、硫代羰基(例如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酰基、磷酸酯、膦酸酯、亚膦酸酯、氨基、酰胺基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、硫氢基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、胺磺酰基、磺酰胺基、磺酰基、杂环基、芳烷基、碳环、杂环、环烷基、杂环烷基、芳香族及杂芳香族部分。在一些实施方案中,取代基可包括本文所述任何取代基,例如:卤素、羟基、氧代(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胼基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t系1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t系1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t系1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t系1或2);及烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基及杂芳基烷基,其中任一者皆可任选地由以下基团取代:烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胼基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t系1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t系1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t系1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t系1或2);其中每一R^a皆独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基、或杂芳基烷基,其中每一R^a(若化合物允许)可任选地经以下基团取代:烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胼基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t系1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t系1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t系1或2)及-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t系1或2);且其中每一R^b皆独立地选自直接键或直链或具支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链,且每一R^c皆系直链或具支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链。

[0068] 本领域技术人员应了解,若适当,取代基可自身经取代。除非另外阐述为“未经取代”,否则本文中提及之化学部分时应理解为包括经取代的变体。举例而言,在提及“杂芳

基”或部分时暗指包括经取代及未经取代的变体。

[0069] 在取代基基团自左至右由其常规化学式指定之情形下,其同样涵盖可从自右至左书写结构产生之化学相同取代基,例如-CH₂O-等效于-OCH₂-。

[0070] 术语“盐”或“药学上可接受的盐”系指源自业内熟知之各种有机及无机相对离子之盐。药学上可接受的酸加成盐可利用无机酸及有机酸形成。可自其衍生盐的无机酸包括(例如)盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及诸如此类。可自其衍生盐的有机酸包括(例如)乙酸、丙酸、羟乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苯乙醇酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、柳酸及诸如此类。药学上可接受之碱加成盐可用无机碱及有机碱来形成。可自其衍生盐之无机碱包括(例如)钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝及诸如此类。可自其衍生盐之有机碱包括(例如)一级、二级及三级胺、经取代胺(包括天然存在之经取代胺)、环状胺、碱离子交换树脂及诸如此类,特定而言,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。在一些实施方案中,药学上可接受之碱加成盐选自铵、钾、钠、钙及镁盐。

[0071] 术语“有效量”或“治疗有效量”系指足以影响预期应用(包括但不限于疾病治疗)之本文所述化合物的量,如下文所定义。治疗有效量可视预期治疗应用(体内)、或所治疗的个体及疾病病况(例如个体之体重及年龄、疾病病况之严重程度)、给予方式及诸如此类而变化,其可由本领域技术人员容易地测定。该术语亦适于将诱导靶细胞中的特定反应(例如血小板黏着和/或细胞迁移减少)的剂量。具体剂量将视所选特定化合物、欲遵循的剂量方案(不管是否与其他化合物组合给予)、给予时间、其欲给予之组织及携带其之物理递送系统而变化。

[0072] 如本文所用,“治疗”(“treatment”或“treating”)系指获得关于疾病、病症或医学病况之有益或期望结果(包括但不限于治疗益处和/或预防性益处)的方法。治疗益处意指消灭或改善所治疗之潜在病症。而且,可藉由以下方式达成治疗益处:消灭或改善一或多种与潜在病症相关之生理学症状,以使得在个体中观察到改良,但该个体仍可患有该潜在病症。在某些实施方案中,对于预防性益处,向处于发生特定疾病之风险的个体或向报告疾病之一或多种生理学症状的个体给予组合物,即使可能无法诊断此疾病。

[0073] “治疗效应”在该术语在本文中使用时涵盖如上文所述治疗益处和/或预防性益处。预防性效应包括延迟或消除疾病或病况之出现、延迟或消除疾病或病况之症状之发作、减缓、停止或逆转疾病或病况之进展或其任一组合。

[0074] 如本文所用术语“共给予”、“与……组合给予”及其语法等效形式涵盖向动物(包括人类)给予两种或更多种药剂,以使两种药剂和/或其代谢物同时存于个体中。共给予包括在分开组合物中同时给予、在分开组合物中不同时间给予或在存在两种药剂之组合物中给予。

[0075] 术语“拮抗剂”及“抑制剂”可互换使用,且其系指具有抑制靶蛋白(例如,menin、MLL1、MLL2和/或MLL融合蛋白)之生物功能(例如,活性、表达、结合、蛋白-蛋白相互作用)之能力的化合物。相应地,在靶蛋白的生物作用的上下文中定义术语“拮抗剂”及“抑制剂”。尽管本文中的较佳拮抗剂与靶标特异性相互作用(例如,结合),但此定义内亦明确包括藉由与其中靶蛋白为其成员的信号转导路径的其他成员相互作用来抑制靶蛋白的生物活性的化合物。由拮抗剂抑制之较佳生物活性与肿瘤之发生、生长或扩散相关。

[0076] 如本文所用术语“激动剂”系指具有起始或增强靶蛋白之生物功能之能力的化合物,不管是否藉由抑制靶蛋白的活性或表达。相应地,在靶多肽的生物作用的上下文中定义术语“激动剂”。尽管本文中的较佳激动剂与靶标特异性相互作用(例如,结合),但此定义内亦明确包括藉由与靶多肽为其成员的信号转导路径的其他成员相互作用来引起或增强靶多肽的生物活性的化合物。

[0077] “信号转导”系期间刺激性或抑制性信号传递至细胞中及细胞内以引发细胞内反应之过程。信号转导路径之调节剂系指调节一或多种定位至相同特定信号转导路径的细胞蛋白的活性的化合物。调节剂可增加(激动剂)或抑制(拮抗剂)信号传导分子的活性。

[0078] “抗癌剂”、“抗肿瘤剂”或“化学治疗剂”系指任何可用于治疗赘瘤形成病况之药剂。一类抗癌剂包含化学治疗剂。“化学疗法”意指藉由各种方法(包括静脉内、经口、肌内、腹膜内、膀胱内、皮下、经皮、经颊、或吸入或以栓剂形式)向癌症患者给予一或多种化学治疗药物和/或其他药剂。

[0079] “个体”系指动物,例如哺乳动物,例如人类。本文所述方法可用于人类治疗及兽医应用二者。在一些实施方案中,个体系哺乳动物,且在一些实施方案中,个体系人类。“哺乳动物”包括人类及家畜(例如实验室动物及家庭宠物(例如,猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔))及非家畜(例如野生动物)及诸如此类。

[0080] “前药”意欲指示可在生理条件下或藉由溶剂分解转化成本文所述生物活性化合物(例如,式(I)化合物)的化合物。因此,术语“前药”系指药学上可接受的生物活性化合物之前体。在一些方面,前药在给予个体时无活性,但藉由(例如)水解在体内转化成活性化合物。前药化合物通常在哺乳动物生物体中提供溶解性、组织相容性或延迟释放的优点(例如,参见Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), 第7-9、21-24页(Elsevier, Amsterdam); Higuchi, T. 等人, “Pro-drugs as Novel Delivery Systems,” (1987) A.C.S. Symposium Series, 第14卷; 及 Bioreversible Carriers in Drug Design, 编辑 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press), 其各自以引用方式全部并入本文中。术语“前药”亦意指包括任何共价键结的载体,在该前药给予哺乳动物个体时,其在体内释放活性化合物。如本文所述活性化合物之前药通常藉由修饰存在于活性化合物中的官能团制备,以此方式修饰形式在常规处理中或在体内解离成母体活性化合物。前药包括其中羟基、氨基或巯基键结至在活性化合物之前药给予哺乳动物个体时解离以分别形成游离羟基、游离氨基或游离巯基之任何基团的化合物。前药的实例包括(但不限于)活性化合物中的羟基官能团之乙酸酯、甲酸酯及苯甲酸酯衍生物、或胺官能团之乙酰胺、甲酰胺及苯甲酰胺衍生物及诸如此类。

[0081] 术语“体内”系指在个体体内发生之事件。

[0082] 术语“体外”系指在个体体外发生之事件。举例而言,体外分析涵盖在个体外运行之任何分析。体外分析涵盖基于细胞的分析,其中利用活细胞或死细胞。体外分析亦涵盖无细胞的分析,其中不利用完整细胞。

[0083] “可选的”或“任选地”意指可发生或可不发生随后所述之事件或情况,且该说明包括事件或情况发生之情形及不发生之情形。举例而言,“任选地经取代的芳基”意指芳基可经取代或可不经取代且该说明包括经取代芳基及无取代的芳基二者。

[0084] “药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括(但不限于)已由美国食品药品管理

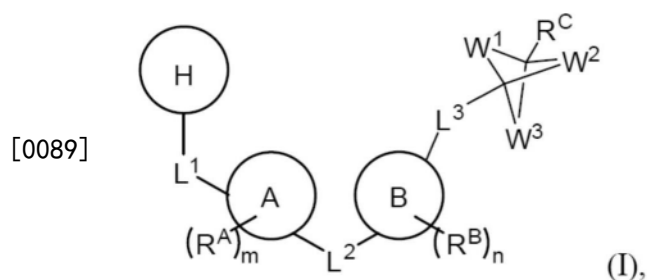
局(United States Food and Drug Administration)批准为接受用于人类或家畜中的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料、着色剂、风味增强剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0085] 本发明提供用于调节menin与蛋白质(例如MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白)的相互作用的化合物。在某些实施方案中,本揭示内容提供用于抑制menin与其上游或下游信号传导分子(包括但不限于MLL1、MLL2及MLL-融合致癌蛋白)的相互作用的化合物及方法。本公开的化合物可用于治疗众多种癌症及与MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及menin中的一个或多个相关之其他疾病的方法中。在某些实施方案中,本公开的化合物共价结合menin并抑制menin与MLL的相互作用。在某些实施方案中,本公开的化合物与menin非共价相互作用且抑制menin与MLL的相互作用。

[0086] 本公开的化合物可用于治疗众多种与MLL1、MLL2、MLL融合蛋白及menin相关的疾病的方法中。在某些实施方案中,本公开的化合物与menin非共价相互作用且抑制menin与MLL的相互作用。在某些实施方案中,本公开的化合物共价结合menin并抑制menin与MLL的相互作用。

[0087] 在一些方面,本发明提供选择性结合至menin蛋白和/或调节menin与MLL蛋白质(例如、MLL1、MLL2或MLL融合蛋白)的相互作用的化合物或盐。在某些实施方案中,化合物藉由与一或多种氨基酸和/或一或多种金属离子结合或相互作用来调节menin蛋白。某些化合物可占据蛋白质之F9和/或P13袋。本文揭示的化合物的结合可破坏menin或MLL(例如,MLL1、MLL2或MLL融合蛋白)下游信号传导。

[0088] 在某些方面中,本发明提供式(I)化合物:



[0090] 或其药学上可接受的盐、同位素形式或前药,其中:

[0091] H选自C₅₋₁₂碳环及5至12元杂环,其各自任选地经一个或多个R⁵⁰取代;

[0092] A选自键、C₃₋₁₂碳环及3至12元杂环;

[0093] B选自C₃₋₁₂碳环及3至12元杂环;

[0094] L¹、L²及L³各自独立地选自键、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R⁵¹)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)O-、-OC(O)N(R⁵¹)-、-C(NR⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(NR⁵¹)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)-、-S(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)N(R⁵¹)-;亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚杂烯基及亚杂炔基,其各自任选地经一个或多个R⁵⁰取代;

[0095] R^A、R^B及R^C在每次出现时各自独立地选自R⁵⁰,或附接至相同原子或不同原子上的两个R^A基团或两个R^B基团可一起任选地形成桥或环;

[0096] m及n各自独立地为0至6的整数；

[0097] W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基；

[0098] W^2 选自键；及任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基；

[0099] W^3 选自不存在；及任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基；

[0100] R^{50} 在每次出现时各自独立地选自：

[0101] 卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

[0102] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环；及

[0103] C_{3-12} 碳环及3至12元杂环，

[0104] 其中 R^{50} 中的 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

[0105] R^{51} 在每次出现时独立地选自：

[0106] 氢、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

[0107] C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环；及

[0108] C_{3-12} 碳环及3至12元杂环，

[0109] 其中 R^{51} 中的 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

[0110] R^{52} 在每次出现时独立地选自氢；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、2至6元杂烷基、

C_{3-12} 碳环及3至12元杂环,其各自任选地由卤素、-CN、-NO₂、-NH₂、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、 C_{3-12} 碳环或3至6元杂环取代;且

[0111] R^{53} 及 R^{54} 与其附接之氮原子一起形成任选地经一个或多个 R^{50} 取代的杂环,

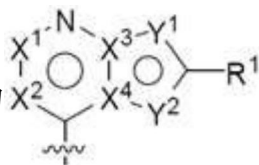
[0112] 其中对于式(I)化合物或盐而言,在 W^3 不存在时:

[0113] W^1 为 C_1 亚烷基, W^2 为键,且 L^3 不为键;

[0114] W^1 为 C_{2-4} 亚烷基且 W^2 为键;或

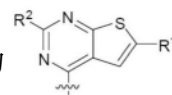
[0115] W^1 及 W^2 各自为 C_1 亚烷基且 L^3 不为键,其中每一 C_1 亚烷基皆独立地任选地经一个或多个 R^{50} 取代。

[0116] 在一些实施方案中,H为5至12元杂环,例如6至12元双环杂环,其任选地经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中,H含有一个或多个杂原子,例如1、2、3、4、5或6个环杂原子。在一些实施方案中,H含有至少1、2、3、4或5个环氮原子。在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的噻吩并嘧啶基。在一些实施方案中,H经 C_{1-4} 卤代烷基(例如-CH₂CF₃)取代。在一些实施方案中,H经一个或多个 R^{50} 取代(例如,藉由用与 R^{50} 的键置换连接至环原子的氢)。H可经0、1、2、3、4、5、6或更多个 R^{50} 基团取代。H可经1、2、3、4、5或6个 R^{50} 基团取代,例如H经1或2个 R^{50} 基团取代。在一些实施方案中,H经至少1、2、3、4、5或6个 R^{50} 基团取代。在一些实施方案中,H经最多6、5、4、3、2或1个 R^{50} 基团取代。

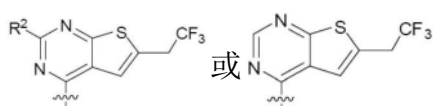


[0117] 在一些实施方案中,H为 其中 X^1 及 X^2 各自独立地选自 CR^2 及N; X^3

及 X^4 各自独立地选自C及N; Y^1 及 Y^2 各自独立地选自 CR^3 、N、 NR^4 、O及S; R^1 、 R^2 及 R^3 在每次出现时各自独立地选自氢及 R^{50} ;且 R^4 选自 R^{51} 。在一些实施方案中, X^3 及 X^4 各自为C。在一些实施方案中, X^1 为 CR^2 ,且 R^2 选自氢、卤素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R^{52})₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、-CH₂OH、-CH₂OR⁵²、-CH₂NH₂、-CH₂N(R^{52})₂、 C_{1-3} 烷基-N(R^{52})₂、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些实施方案中, X^2 为N。在一些实施方案中, Y^2 为 CR^3 ,且 R^3 选自氢、卤素、-OH、-N(R^{52})₂、-CN、-C(O)OR⁵²、 C_{1-3} 烷基及 C_{1-3} 卤代烷基。在一些实施方案中, Y^1 系S。在一些实施方案中, Y^1 及 Y^2 中的至少一者选自N、 NR^4 、O及S。在一些实施方案中, R^1 为 C_{1-3} 卤代烷基,例如-CH₂CF₃。在一些实施方案中, X^1 为 CR^2 , X^2 为N, X^3 及 X^4 各自为C, Y^1 系S, Y^2 为 CR^3 ,且 R^1 选自 R^{50} 。在一些实施方案中, X^1 为 CR^2 ; X^2 为N; X^3 及 X^4 各自为C; Y^1 系S; Y^2 为CH; R^1 为 C_{1-3} 卤代烷基;且 R^2 选自氢、卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些实施方案中,H为

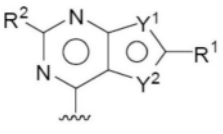


例如



在一些实施方案中,H为 且 R^2 选自氢、卤

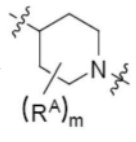
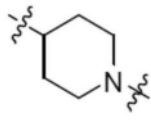
素、-OH、-OR⁵²、-NH₂、-N(R^{52})₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、-CH₂OH、-CH₂OR⁵²、-CH₂NH₂、-CH₂N(R^{52})₂、 C_{1-3} 烷基-N(R^{52})₂、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。

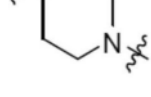
[0118] 在一些实施方案中, H为  其中R¹选自H、卤基、羟基、氨基、氰基、二

烷基膦氧化物、氧代、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基及卤代烷基, 例如选自烷基及卤代烷基; R²选自H、卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基膦氧化物、氧代、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、胺基烷基、羟基烷基、烷氧基及烷基氨基, 例如选自H、卤基、羟基及胺基; 且Y¹及Y²各自独立地选自S、CR³、N、NR⁴及O。在某些实施方案中, Y¹及Y²中最多一者系O或S。

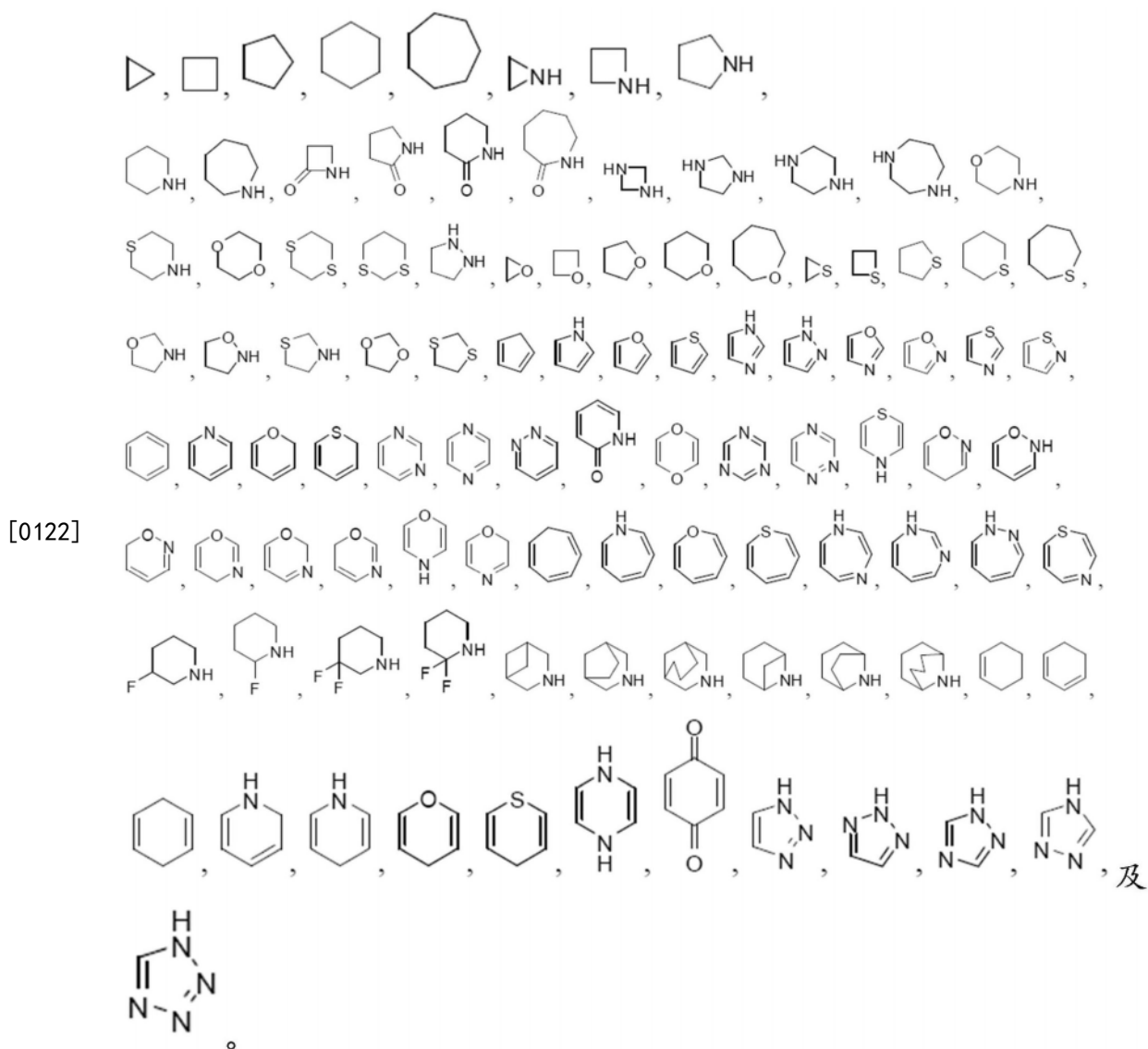
[0119] 在一些实施方案中, L¹包含少于20个原子、例如少于10个原子。在一些实施方案中, L¹包含少于20、15、10、9、8、7、6、5、4或少于3个原子。在一些实施方案中, L¹包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20个原子。在一些实施方案中, L¹包含至少一个杂原子, 例如L¹包含至少一个氮。在一些实施方案中, L¹经一个或多个R⁵⁰取代。在一些实施方案中, L¹未经取代。在一些实施方案中, L¹选自键、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、亚烷基、亚烯基、亚杂烷基及亚杂烯基。在一些实施方案中, L¹选自键、-O-、-S-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)C(O)N(R⁵¹)-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)S(O)₂N(R⁵¹)-、C₁₋₆亚烷基及C₂₋₆亚烯基, 其中C₁₋₆亚烷基及C₂₋₆亚烯基各自任选地经一个或多个R⁵⁰取代。在一些实施方案中, L¹为-N(R⁵¹)-, 例如-NH-。在一些实施方案中, L¹选自-O-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)-、-C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基及C₁₋₄亚杂烷基。在一些实施方案中, L¹为-N(R⁵¹)-, 其中R⁵¹选自氢及烷基。

[0120] 在一些实施方案中, A为3至12元杂环, 例如5至8元杂环。在一些实施方案中, A为6元单环杂环。在一些实施方案中, 杂环包含至少一个氮原子。在一些实施方案中, A包含至少

一个环氮。在一些实施方案中, A选自亚哌啶基及亚哌嗪基, 例如  在一些实施方案中, A为  。

案中, A为  在一些实施方案中, A为芳香族、非芳香族、饱和或不饱和环。在一些实施方案中, A选自亚芳基、亚环烷基、亚杂环烷基、N-亚杂环烷基、亚杂芳基及N-亚杂芳基。在一些实施方案中, A为5至8元杂环, 其中杂环包含至少1、2、3或4个选自N、O及S之环杂原子。

[0121] 在一些实施方案中, A选自



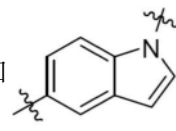
[0123] 在一些实施方案中, A经一个或多个 R^A 取代(例如, 藉由用与 R^A 的键置换连接至环原子的氢)。A可经0、1、2、3、4、5、6或更多个 R^A 基团取代。A可经1、2、3、4、5或6个 R^A 基团取代, 例如A经1或2个 R^A 基团取代。在一些实施方案中, A经至少1、2、3、4、5或6个 R^A 基团取代。在一些实施方案中, A未经取代。在一些实施方案中, A经m个 R^A 基团取代, 其中m为0至6的整数。在一些实施方案中, m为0、1、2、3、4、5或6。在一些实施方案中, m为至少1、2、3、4、5或6。在一些实施方案中, m为最多6、5、4、3、2或1。在一些实施方案中, m为0。

[0124] 在一些实施方案中, R^A 在每次出现时各自独立地选自卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基膦氧化物、氧代、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、胺基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基胺基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基胺基、环烷基烷基胺基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基胺基、杂环基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基胺基及杂芳基烷基胺基。在一些实施方案中, 附接至相同原子或不同原子上的两个 R^A 基团可一起形成环。

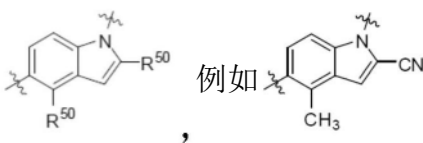
[0125] 在一些实施方案中, L^2 包含少于20个原子、例如少于10个原子。在一些实施方案中, L^2 包含少于20、15、10、9、8、7、6、5、4或少于3个原子。在一些实施方案中, L^2 包含至少1、2、

3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20个原子。在一些实施方案中， L^2 包含至少一个杂原子，例如 L^2 包含至少一个氮。在一些实施方案中， L^2 为 C_{1-10} 亚烷基，例如 C_{1-4} 亚烷基，其任选地经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中， L^2 经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中， L^2 未经取代。在一些实施方案中， L^2 选自键、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、亚烷基、亚烯基、亚杂烷基及亚杂烯基。在一些实施方案中， L^2 选自键、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、 C_{1-6} 亚烷基及 C_{2-6} 亚烯基，其中 C_{1-6} 亚烷基及 C_{2-6} 亚烯基各自任选地经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中， L^2 选自-O-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、 C_{1-4} 亚烷基及 C_{1-4} 亚杂烷基。在一些实施方案中， L^2 选自-CH₂-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-N(R^{51})C(O)-及-N(R^{51})S(O)₂-。在一些实施方案中， L^2 为-CH₂-。

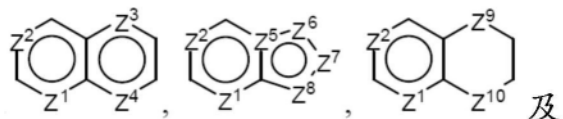
[0126] 在一些实施方案中，B为3至12元杂环，例如6至12元双环杂环。在一些实施方案中，杂环包含至少一个氮原子。在一些实施方案中，B为6至12元杂环，其中杂环包含至少1、2、3或4个选自N、O及S之环杂原子。在一些实施方案中，B为6,5-或6,6-双环杂环。在一些实施方案中，B包含至少一个环氮。在一些实施方案中，B为亚吲哚基，例如



经一个或多个 R^B 取代。在一些实施方案中，B为

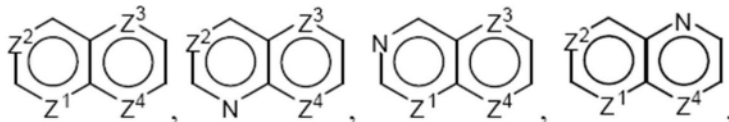


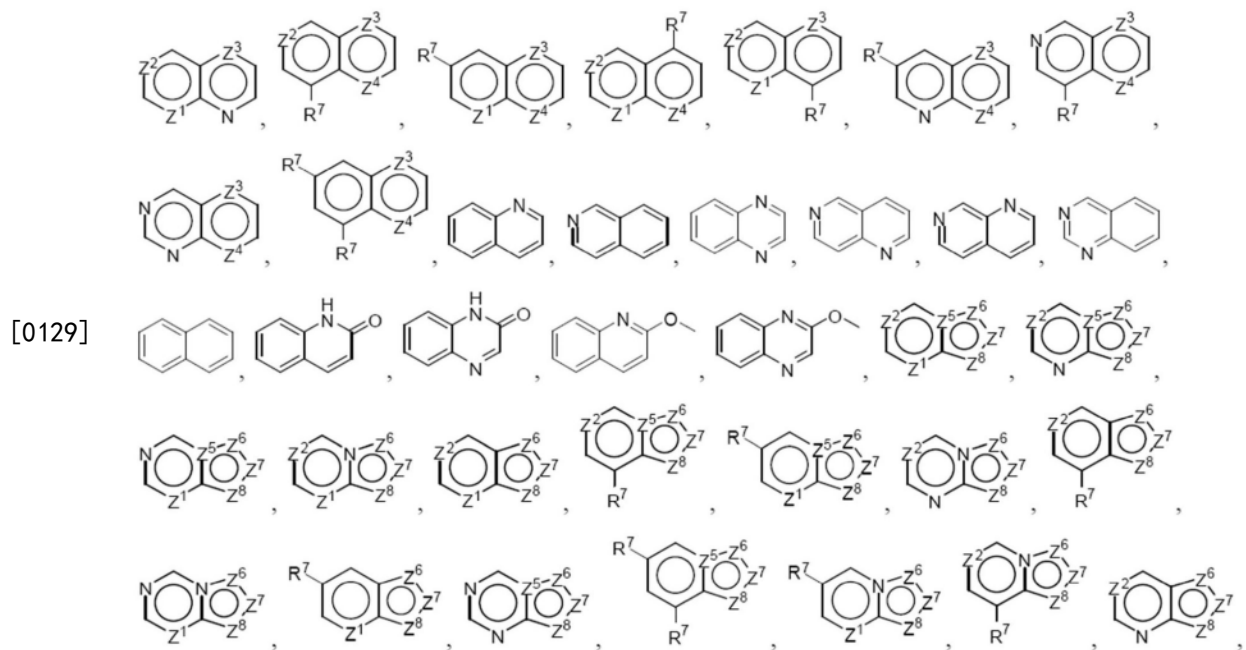
[0127] 在一些实施方案中，B选自



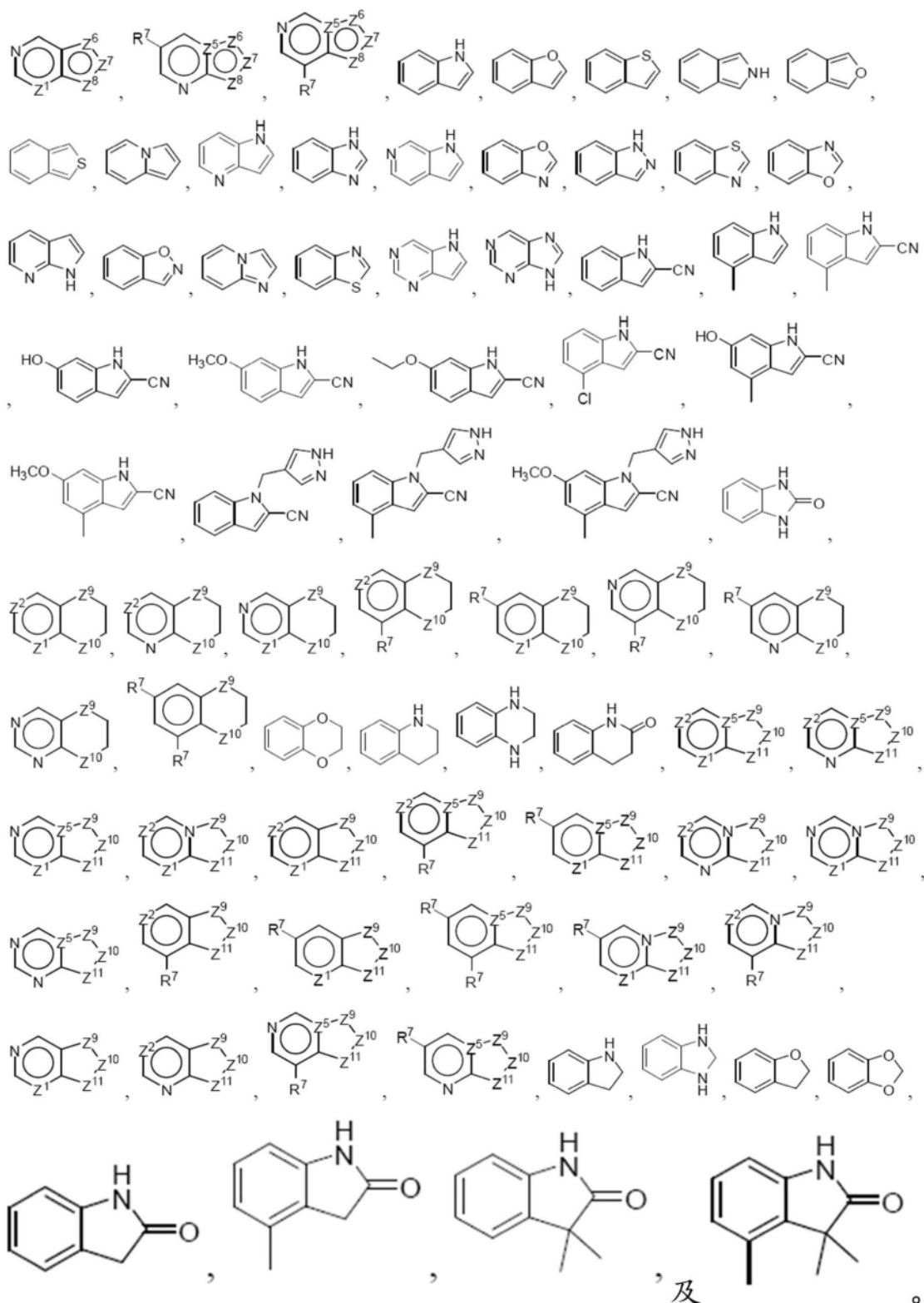
其中 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及 Z^4 各自独立地选自 CR^7 、N及 NR^9 ； Z^5 选自C及N； Z^6 、 Z^7 及 Z^8 各自独立地选自 CR^8 、N、 NR^9 、O及S； Z^9 、 Z^{10} 及 Z^{11} 各自独立地选自 CR^{10} 、 $CR^{11}R^{12}$ 、 NR^{13} 、O及S； R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 R^{11} 及 R^{12} 各自独立地选自氢及 R^{50} ；且 R^9 及 R^{13} 各自独立地选自 R^{51} ，其中B可在任何环原子处连接至 L^2 或 L^3 （例如，藉由与 L^2 或 L^3 的键置换连接至环原子的氢）。

[0128] 在一些实施方案中，B选自





[0130]

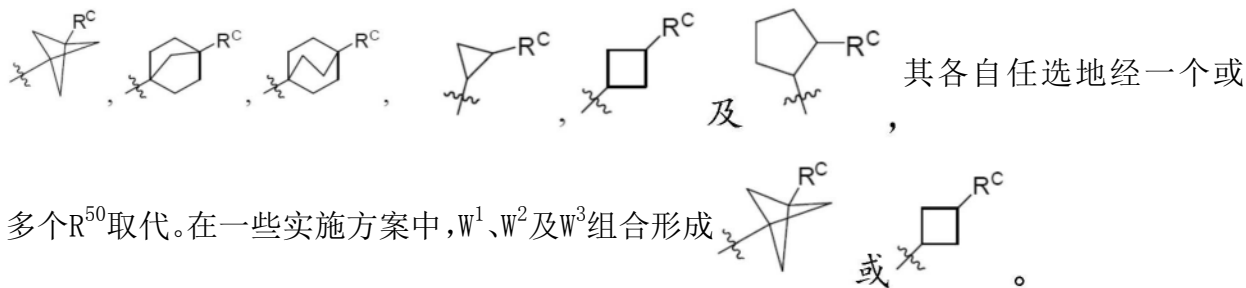


[0131] 在一些实施方案中, B经一个或多个 R^B 取代(例如, 藉由用与 R^B 的键置换连接至环原子的氢)。B可经0、1、2、3、4、5、6或更多个 R^B 基团取代。B可经1、2、3、4、5或6个 R^B 基团取代, 例如B经1或2个 R^B 基团取代。在一些实施方案中, B经至少1、2、3、4、5或6个 R^B 基团取代。在一些实施方案中, B经n个 R^B 基团取代, 其中n为0至6的整数。在一些实施方案中, n为0、1、2、3、4、5或6。在一些实施方案中, n为至少1、2、3、4、5或6。在一些实施方案中, n为最多6、5、4、3、2或1。在一些实施方案中, n为1至3。

[0132] 在一些实施方案中, R^B 在每次出现时各自独立地选自卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基膦氧化物、氧代、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、胺基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基胺基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基胺基、环烷基烷基胺基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基胺基、杂环基烷基胺基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基胺基、芳烷基胺基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基胺基及杂芳基烷基胺基。在一些实施方案中, R^B 在每次出现时各自独立地选自卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基膦氧化物、氧代、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、胺基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基胺基、杂环基烷基及杂芳基烷基。在一些实施方案中, 附接至相同原子或不同原子上的两个 R^B 基团可一起形成环。

[0133] 在一些实施方案中, L^3 包含少于30个原子、例如少于20个原子。在一些实施方案中, L^3 包含少于30、25、20、15、10、9、8、7、6、5、4或少于3个原子。在一些实施方案中, L^3 包含至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15或至少20个原子。在一些实施方案中, L^3 包含至少一个杂原子, 例如 L^3 包含至少一个氮。在一些实施方案中, L^3 为 C_{1-10} 亚烷基, 例如 C_{1-4} 亚烷基, 其任选地经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中, L^3 经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中, L^3 未经取代。在一些实施方案中, L^3 选自键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、亚烷基、亚烯基、亚杂烷基及亚杂烯基。在一些实施方案中, L^3 选自 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 及 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 。在一些实施方案中, L^3 为 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ 。在一些实施方案中, L^3 为 $-CH_2CH(CH_3)-$ 。在一些实施方案中, L^3 经 C_{1-4} 烷基或 C_{1-4} 卤代烷基 (例如 $-CH_3$) 取代。

[0134] 在一些实施方案中, W^1 、 W^2 及 W^3 各自独立地选自 C_{1-4} 亚烷基, 其中每一 C_{1-4} 亚烷基皆任选地经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中, W^1 、 W^2 及 W^3 各自为 C_1 亚烷基。在一些实施方案中, W^1 及 W^2 各自为 C_1 亚烷基且 W^3 不存在。在一些实施方案中, W^1 、 W^2 及 W^3 形成选自以下之环:



[0135] 在一些实施方案中, R^C 选自:

[0136] 卤素、 $-OR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$;

[0137] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基, 其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)$

12元杂环;B为6至12元双环杂环; W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基; W^2 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基; W^3 选自不存在;及任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基;m为0至3的整数;且n为1至3的整数。

[0144] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的6至12元双环杂环;A为3至12元杂环;B为6至12元双环杂环; W^1 为 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为 C_{1-2} 亚烷基; W^3 选自不存在及 C_{1-2} 亚烷基;m为0至3的整数;且n为1至3的整数。

[0145] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的5至12元杂环;A为3至12元杂环;B为3至12元杂环; W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基;且 W^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基。

[0146] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的5至12元杂环;A为3至12元杂环;B为3至12元杂环; W^1 为 C_1 亚烷基; W^2 为 C_1 亚烷基;且 W^3 为 C_1 亚烷基。

[0147] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的5至12元杂环;A为3至12元杂环;B为3至12元杂环; W^1 为 C_1 亚烷基; W^2 为 C_1 亚烷基;且 W^3 不存在。

[0148] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的6至12元双环杂环;A为3至12元杂环;B为6至12元双环杂环; W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基;且 W^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基。

[0149] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的6至12元双环杂环;A为3至12元杂环;B为6至12元双环杂环; W^1 为 C_1 亚烷基; W^2 为 C_1 亚烷基;且 W^3 为 C_1 亚烷基。

[0150] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的6至12元双环杂环;A为3至12元杂环;B为6至12元双环杂环; W^1 为 C_1 亚烷基; W^2 为 C_1 亚烷基;且 W^3 不存在。

[0151] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的6至12元双环杂环;A选自亚哌啶基及亚哌嗪基;B为6至12元双环杂环; W^1 为 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为 C_{1-2} 亚烷基;且 W^3 选自不存在及 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的6至12元双环杂环;A选自亚哌啶基及亚哌嗪基;B为6至12元双环杂环; W^1 为 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为 C_{1-2} 亚烷基; W^3 选自不存在及 C_{1-2} 亚烷基;m为0至3的整数;且n为1至3的整数。

[0152] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的噻吩并嘧啶基;A为3至12元杂环;B为6至12元双环杂环; W^1 为 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为 C_{1-2} 亚烷基;且 W^3 选自不存在及 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的噻吩并嘧啶基;A为3至12元杂环;B为6至12元双环杂环; W^1 为 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为 C_{1-2} 亚烷基; W^3 选自不存在及 C_{1-2} 亚烷基;m为0至3的整数;且n为1至3的整数。

[0153] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的9至10元双环杂环;A为5-至7元杂环;B为9元双环杂环; W^1 为 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为 C_{1-2} 亚烷基;且 W^3 选自不存在及 C_{1-2} 亚烷基,其中该杂环中的每一个皆包含至少一个氮原子。在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的9至10元双环杂环;A为5-至7元杂环;B为9元双环杂环; W^1 为 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为 C_{1-2} 亚烷基; W^3 选自不存在及 C_{1-2} 亚烷基;m为0至3的整数;且n为1至3的整数,其中该杂环中的每一个皆包含至少一个氮原子。

[0154] 在一些实施方案中,H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的9至10元双环杂环;A为5-至7元杂环;B为9元双环杂环; W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基; W^2 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基;且 W^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基,其中该杂

环中的每一个皆包含至少一个氮原子。

[0155] 在一些实施方案中, H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的9至10元双环杂环; A为5-至7元杂环; B为9元双环杂环; W^1 为 C_1 亚烷基; W^2 为 C_1 亚烷基; 且 W^3 为 C_1 亚烷基, 其中该杂环中的每一个皆包含至少一个氮原子。

[0156] 在一些实施方案中, H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的9至10元双环杂环; A为5-至7元杂环; B为9元双环杂环; W^1 为 C_1 亚烷基; W^2 为 C_1 亚烷基; 且 W^3 不存在, 其中该杂环中的每一个皆包含至少一个氮原子。

[0157] 在一些实施方案中, L^1 包含少于10个原子, L^2 包含少于10个原子, 且 L^3 包含少于20个原子。在一些实施方案中, L^1 、 L^2 及 L^3 各自包含少于10个原子。在一些实施方案中, L^1 、 L^2 及 L^3 各自独立地选自键、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、亚烷基、亚烯基、亚杂烷基及亚杂烯基。在一些实施方案中, L^1 、 L^2 及 L^3 各自独立地选自-CH₂-、-CH₂CH₂-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-N(R^{51})C(O)-及-N(R^{51})S(O)₂-。在一些实施方案中, L^1 选自-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-S(O)-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、亚烷基、亚烯基、亚杂烷基及亚杂烯基; 且 L^2 及 L^3 独立地选自任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 、 L^2 及 L^3 各自独立地选自-O-、-S-、-N(R^{51})-; C_{1-4} 亚烷基及1-至4元亚杂烷基, 其各自任选地经一个或多个 R^{50} 取代。在一些实施方案中, L^1 为-NH-, L^2 为-CH₂-, 且 L^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基。

[0158] 在某些方面中, 对于式(I)化合物而言:

[0159] H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的5至12元双环杂环;

[0160] A为3至12元杂环;

[0161] B为3至12元杂环;

[0162] L^1 、 L^2 及 L^3 各自独立地选自键、-O-、-S-、-N(R^{51})-、-N(R^{51})CH₂-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)N(R^{51})-、-C(O)N(R^{51})C(O)-、-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)-、-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(O)O-、-OC(O)N(R^{51})-、-C(NR⁵¹)-、-N(R^{51})C(NR⁵¹)-、-C(NR⁵¹)N(R^{51})-、-N(R^{51})C(NR⁵¹)N(R^{51})-、-S(O)₂-、-OS(O)-、-S(O)O-、-S(O)-、-OS(O)₂-、-S(O)₂O-、-N(R^{51})S(O)₂-、-S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)-、-S(O)N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)₂N(R^{51})-、-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-; 亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚杂烯基及亚杂炔基, 其各自任选地经一个或多个 R^{50} 取代;

[0163] R^A 、 R^B 及 R^C 在每次出现时各自独立地选自 R^{50} , 或附接至相同原子或不同原子上的两个 R^A 基团或两个 R^B 基团可一起任选地形成桥或环;

[0164] m为0至3的整数;

[0165] n为1至3的整数;

[0166] W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基;

[0167] W^2 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基;

[0168] W^3 选自不存在; 及任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基;

[0169] R^{50} 在每次出现时各自独立地选自:

[0170] 卤素、-NO₂、-CN、-OR⁵²、-SR⁵²、-N(R^{52})₂、-NR⁵³R⁵⁴、-S(=O)R⁵²、-S(=O)₂R⁵²、-S(=O)

$_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ ；

[0171] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基及 C_{2-10} 炔基，其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环；及

[0172] C_{3-12} 碳环及3至12元杂环，

[0173] 其中 R^{50} 中的 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

[0174] R^{51} 在每次出现时独立地选自：

[0175] 氢、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ ；

[0176] C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基，其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环；及

[0177] C_{3-12} 碳环及3至12元杂环，

[0178] 其中 R^{51} 中的 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代：卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-SR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-S(=O)R^{52}$ 、 $-S(=O)_2R^{52}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-OC(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)N(R^{52})_2$ 、 $-OC(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-P(O)(OR^{52})_2$ 、 $-P(O)(R^{52})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{52})$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基；

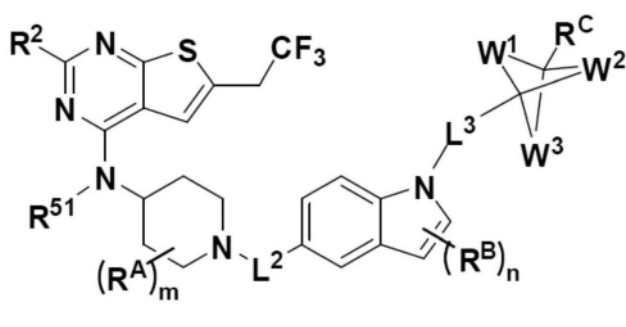
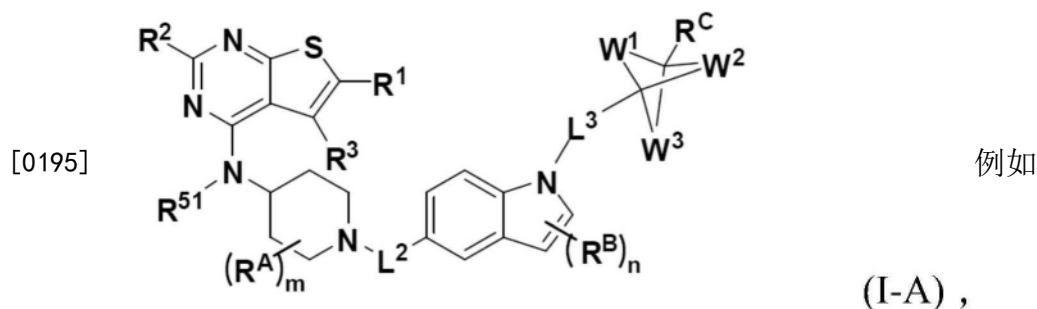
[0179] R^{52} 在每次出现时独立地选自氢；及 C_{1-20} 烷基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、2至6元杂烷基、 C_{3-12} 碳环及3至12元杂环，其各自任选地由卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-NHCH_2CH_3$ 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 C_{3-12} 碳环或3至6元杂环取代；且

[0180] R^{53} 及 R^{54} 与其附接之氮原子一起形成任选地经一个或多个 R^{50} 取代的杂环，

[0181] 其中对于式(I)化合物或盐而言，在 W^3 不存在时， W^1 及 W^2 各自为 C_1 亚烷基且 L^3 不为键，其中每一 C_1 亚烷基皆独立地任选地经一个或多个 R^{50} 取代。

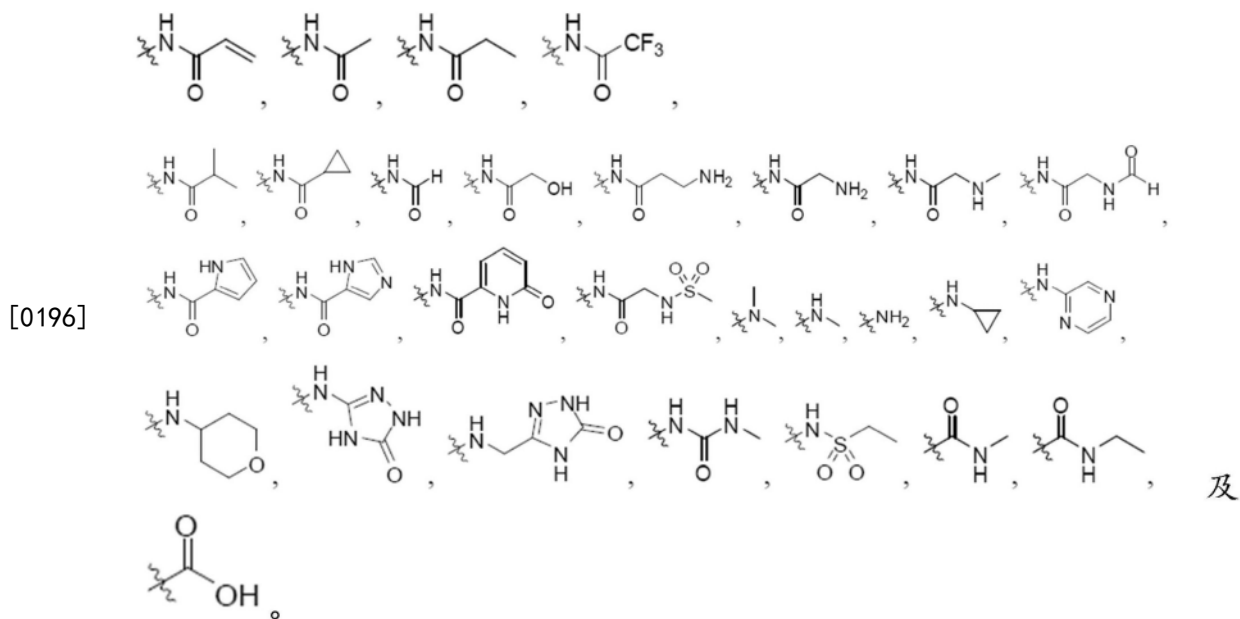
[0182] 在某些方面中，对于式(I)化合物而言：

- [0183] H为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的噻吩并嘧啶基；
- [0184] A选自亚哌啶基及亚哌嗪基；
- [0185] B为亚吡啶基；
- [0186] L^1 及 L^2 各自独立地选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 及 $-CH_2-$ ；
- [0187] L^3 选自键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)-$ 、 $-N(R^{51})C(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})-$ 、 $-C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})C(NR^{51})N(R^{51})-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)-$ 、 $-S(O)N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)_2N(R^{51})-$ 、 $-N(R^{51})S(O)N(R^{51})-$ ；亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚杂烷基、亚杂烯基及亚杂炔基，其各自任选地经一个或多个 R^{50} 取代；
- [0188] R^A 、 R^B 及 R^C 在每次出现时各自独立地选自 R^{50} ，或附接至相同原子或不同原子上的两个 R^A 基团或两个 R^B 基团可一起任选地形成桥或环；
- [0189] m为0至3的整数；
- [0190] n为1至3的整数；
- [0191] W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基；
- [0192] W^2 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基；且
- [0193] W^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基。
- [0194] 在某些方面中，式(I)化合物可由以下代表：

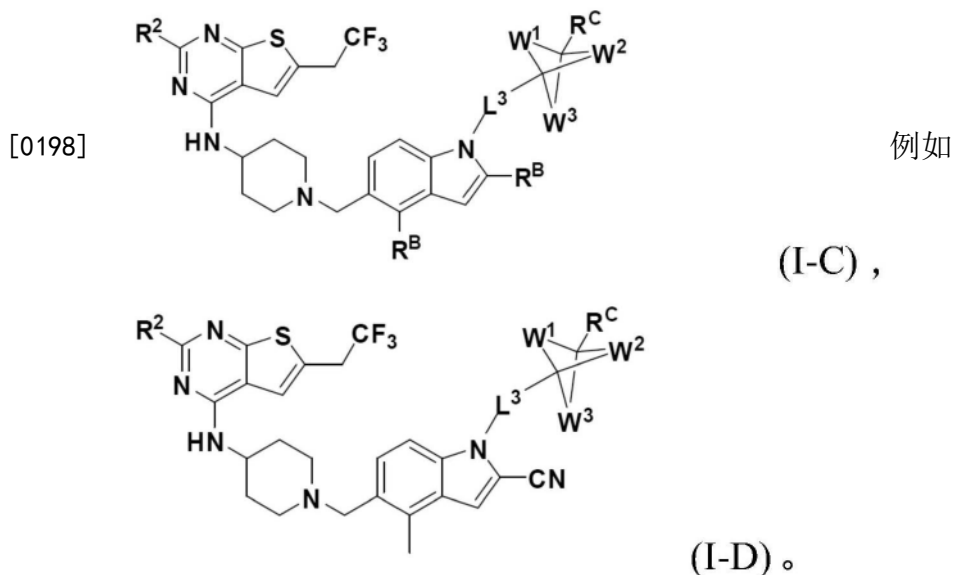


在一些实施方案中， R^1 选自 R^{50} 。在一些实施方案中， R^1 为 C_{1-3} 卤代烷基，例如 $-CH_2CF_3$ 。在一些实施方案中， R^2 选自 R^{50} 。在一些实施方案中， R^2 选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些实施方案中， R^2 选自卤素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基，例如 R^2 选自 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 及 C_{1-2} 烷基。任选地， R^2 选自 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 及

NHCH₃。在一些实施方案中, R³选自氢、卤素、-OH、-N(R⁵²)₂、-CN、-C(O)OR⁵²、C₁₋₃烷基及C₁₋₃卤代烷基。在一些实施方案中, R⁵¹选自氢及烷基, 例如R⁵¹系氢。在一些实施方案中, R^A选自卤素、-CN、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)R⁵²、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、=O、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、任选地经取代的C₁₋₁₀烷基、任选地经取代的C₂₋₁₀烯基及任选地经取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中, m为0至3的整数。在一些实施方案中, m为0。在一些实施方案中, L²选自-O-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-C(O)N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)C(O)-、-N(R⁵¹)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁵¹)-、C₁₋₄亚烷基及C₁₋₄亚杂烷基。在一些实施方案中, L²为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₄亚烷基。在一些实施方案中, L²为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₂亚烷基。在一些实施方案中, L²选自-CH₂-、-N(R⁵¹)-、-N(R⁵¹)CH₂-、-N(R⁵¹)C(O)-及-N(R⁵¹)S(O)₂-。在一些实施方案中, L²为-CH₂-。在一些实施方案中, R^B存于吡啶之一个或多个位置, 例如吡啶之2、3、4或6位。在一些实施方案中, R^B选自卤素、-CN、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-OC(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)R⁵²、-C(O)N(R⁵²)₂、-C(O)NR⁵³R⁵⁴、=O、C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、任选地经取代的C₁₋₁₀烷基、任选地经取代的C₂₋₁₀烯基及任选地经取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中, R^B选自卤素、-CN、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、C₁₋₃烷基及任选地经取代的C₁₋₃烷基, 例如R^B选自卤素、-CN、-OR⁵²、-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴及C₁₋₂烷基。在一些实施方案中, n为1至4的整数, 例如2至3的整数。在一些实施方案中, n为2。在一些实施方案中, L³为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₄亚烷基。在一些实施方案中, L³为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₂亚烷基。在一些实施方案中, L³为-CH₂-。在一些实施方案中, W¹为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₄亚烷基。在一些实施方案中, W¹为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₂亚烷基。在一些实施方案中, W¹为C₁₋₂亚烷基, 例如C₁亚烷基或-CH₂-。在一些实施方案中, W²为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₄亚烷基。在一些实施方案中, W²为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₂亚烷基。在一些实施方案中, W²为C₁₋₂亚烷基, 例如C₁亚烷基或-CH₂-。在一些实施方案中, W³不存在。在一些实施方案中, W³为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₄亚烷基。在一些实施方案中, W³为任选地经一个或多个R⁵⁰取代的C₁₋₂亚烷基。在一些实施方案中, W³为C₁₋₂亚烷基, 例如C₁亚烷基或-CH₂-。在一些实施方案中, R^C选自-N(R⁵²)₂、-NR⁵³R⁵⁴、-NR⁵²S(=O)₂R⁵²、-C(O)R⁵²、-C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)R⁵²、-NR⁵²C(O)OR⁵²、-NR⁵²C(O)N(R⁵²)₂、-NR⁵²C(O)NR⁵³R⁵⁴、-C(O)N(R⁵²)₂及-C(O)NR⁵³R⁵⁴。在一些实施方案中, R^C选自

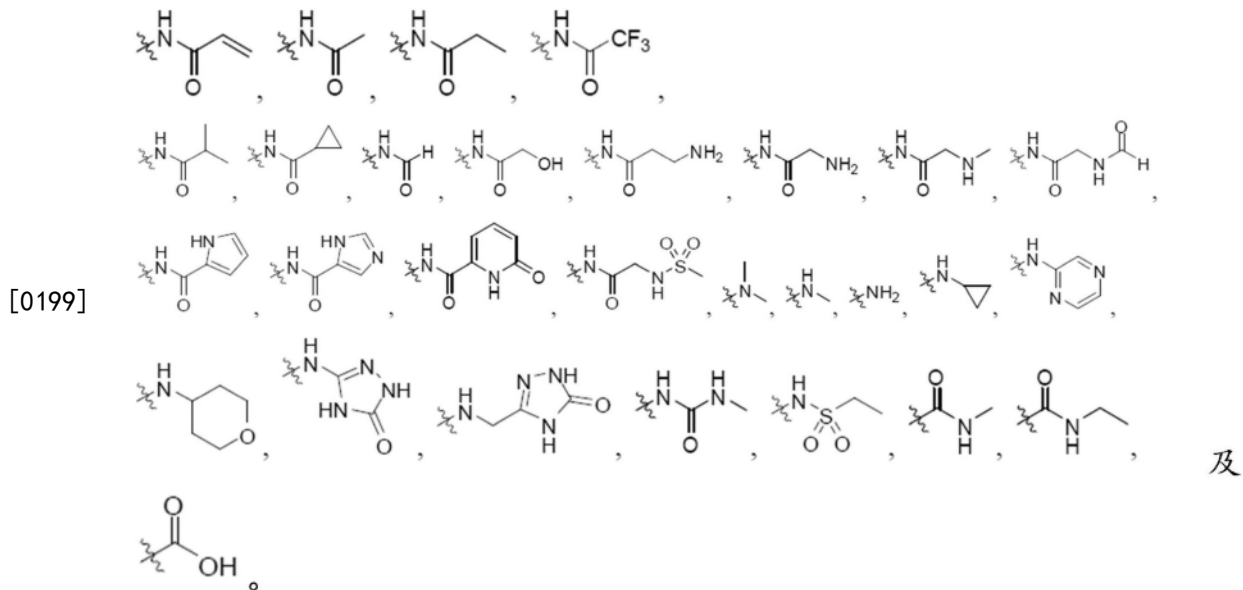


[0197] 在某些方面中,式(I)化合物可由以下代表:

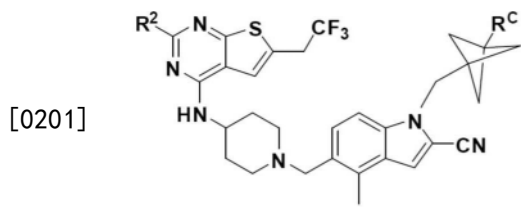


在一些实施方案中, R^2 选自 R^{50} 。在一些实施方案中, R^2 选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些实施方案中, R^2 选自卤素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基, 例如 R^2 选自 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 及 C_{1-2} 烷基。任选地, R^2 选自 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 及 $-NHCH_3$ 。在一些实施方案中, R^B 选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-OC(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $=O$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、任选地经取代的 C_{1-10} 烷基、任选地经取代的 C_{2-10} 烯基及任选地经取代的 C_{2-10} 炔基。在一些实施方案中, R^B 选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 C_{1-3} 烷基及任选地经取代的 C_{1-3} 烷基, 例如 R^B 选自卤素、 $-CN$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 及 C_{1-2} 烷基。在一些实施方案中, L^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基。在一些实施方案中, L^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中, L^3 为 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取

代的 C_{1-4} 亚烷基。在一些实施方案中, W^1 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中, W^1 为 C_{1-2} 亚烷基,例如 C_1 亚烷基或 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, W^2 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基。在一些实施方案中, W^2 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中, W^2 为 C_{1-2} 亚烷基,例如 C_1 亚烷基或 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, W^3 不存在。在一些实施方案中, W^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-4} 亚烷基。在一些实施方案中, W^3 为任选地经一个或多个 R^{50} 取代的 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中, W^3 为 C_{1-2} 亚烷基,例如 C_1 亚烷基或 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中, R^C 选自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些实施方案中, R^C 选自

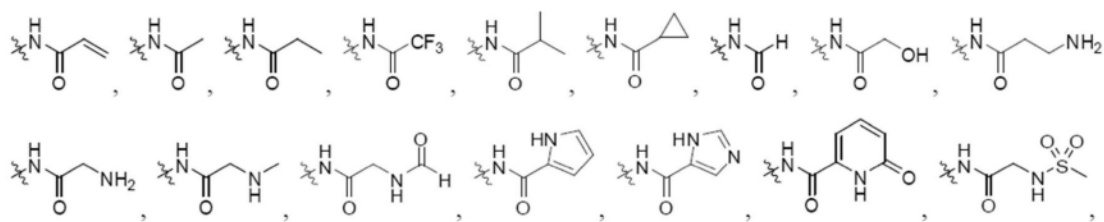


[0200] 在某些方面中,式(I)化合物可由以下代表

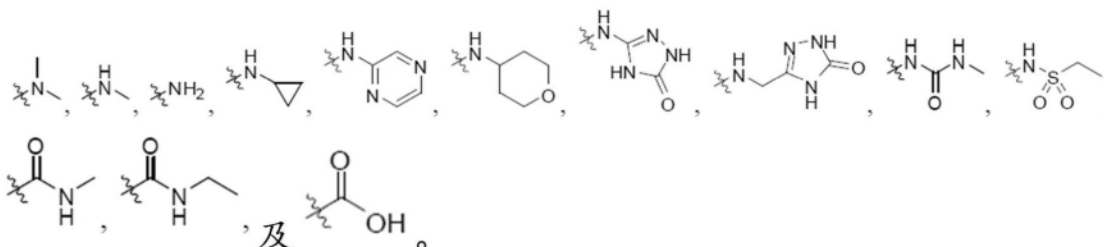


(I-E)。

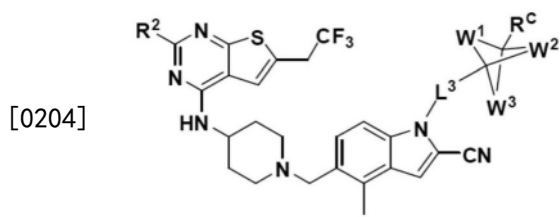
在一些实施方案中, R^2 选自 R^{50} 。在一些实施方案中, R^2 选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基- OR^{52} 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基。在一些实施方案中, R^2 选自卤素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基,例如 R^2 选自 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 及 C_{1-2} 烷基。任选地, R^2 选自 $-NH_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_2OH$ 及 $-NHCH_3$ 。在一些实施方案中, R^C 选自 $-N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{53}R^{54}$ 、 $-NR^{52}S(=O)_2R^{52}$ 、 $-C(O)R^{52}$ 、 $-C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)R^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)OR^{52}$ 、 $-NR^{52}C(O)N(R^{52})_2$ 、 $-NR^{52}C(O)NR^{53}R^{54}$ 、 $-C(O)N(R^{52})_2$ 及 $-C(O)NR^{53}R^{54}$ 。在一些实施方案中, R^C 选自



[0202]



[0203] 在某些方面中,式(I)化合物可由以下代表:



[0204]

在一些实施方案中, R^2 选自氢、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^{52}$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 烷基- $N(R^{52})_2$ 、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{2-3} 烯基及 C_{2-3} 炔基,例如 R^2 选自 $-OH$ 、 $-OR^{52}$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{52})_2$ 、 $-CN$ 及 C_{1-2} 烷基。在一些实施方案中, R^2 为甲基或 $-NHCH_3$ 。在一些实施方案中, R^2 为H。

[0205] 在某些方面中,本公开的化合物共价结合至menin并抑制menin与MLL的相互作用。该键结可引起化合物对menin之亲和力增加,此系许多应用(包括治疗及诊断用途)中的有益性质。在一些实施方案中,本公开的化合物包含能与menin蛋白中存在之亲核基团反应之亲电子基团。贯穿本申请案阐述适宜亲电子基团,而适宜亲核基团包括(例如)menin蛋白的结合结构域中存在之半胱氨酸部分。不期望受限于理论,menin结合结构域中的半胱氨酸残基可与本公开的化合物之亲电子基团反应,从而引起形成偶联物产物。在一些实施方案中,本公开的化合物能共价键结至menin同种型2之329位之半胱氨酸残基(SEQ ID NO:2)或menin同种型1中的半胱氨酸334(SEQ ID NO:1)。在一些实施方案中,本揭示内容提供本公开的化合物与menin蛋白之偶联物。举例而言,本揭示内容提供本公开的化合物与menin之偶联物,其结合于menin同种型2之半胱氨酸残基329(SEQ ID NO:2)或menin同种型1中的半胱氨酸334(SEQ ID NO:1)。

[0206] 在一些实施方案中, R^A 、 R^B 及 R^C 中的一个或多个(若存在)包含与menin上之一或多个残基共价反应之官能团。在一些实施方案中,官能团与menin上之一或多个半胱氨酸残基共价反应。在一些实施方案中,官能团与在最佳比对时相对于SEQ ID NO:2在329位或在最佳比对时相对于SEQ ID NO:1在334位之menin上之半胱氨酸共价反应。在一些实施方案中,官能团与选自在最佳比对时相对于SEQ ID NO:2在menin上之半胱氨酸329、半胱氨酸241和/或半胱氨酸230之menin上之一或多个残基共价反应。在一些实施方案中,官能团与在最佳比对时相对于SEQ ID NO:2之半胱氨酸329共价反应。

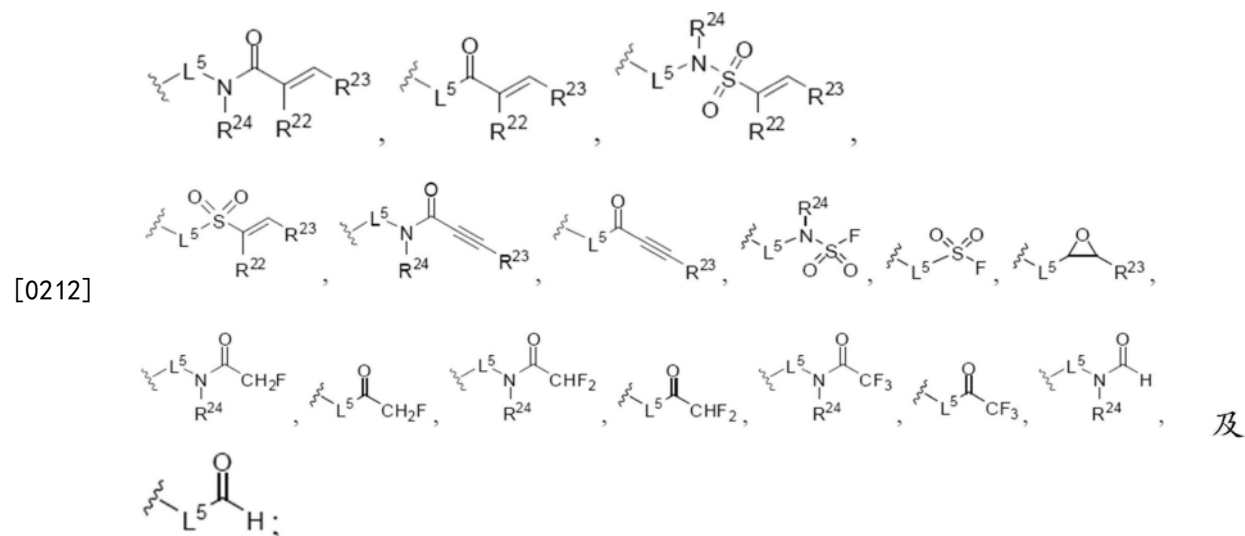
[0207] 在一些实施方案中，R^A、R^B及R^C中的一个或多个(若存在)包含与menin上之一个或多个残基共价反应的部分。在一些实施方案中，R^A、R^B及R^C中的一个或多个(若存在)包含与menin之一或多种同种型(例如，menin之同种型1(SEQ ID NO:1)、同种型2(SEQ ID NO:2)或同种型3(SEQ ID NO:3))共价反应的部分。在某些实施方案中，R^A、R^B及R^C中的一个或多个(若存在)包含与menin共价反应在部分，其中menin蛋白与同种型1(SEQ ID NO:1)、同种型2(SEQ ID NO:2)或同种型3(SEQ ID NO:3)共享60%或更高、70%或更高、75%或更高、80%或更高、85%或更高、90%或更高、95%或更高或99%或更高序列一致性。

[0208] 在一些实施方案中, R^A 、 R^B 及 R^C 中的一个或多个(若存在)包含易受来自menin上的残基亲核攻击的亲电子基团。本文涵盖本领域技术人员已知结合至亲核残基的任何适宜亲电子部分(例如已知结合至半胱氨酸残基的任何亲电子部分)。在一些实施方案中, R^A 、 R^B 及 R^C 中的一个或多个(若存在)包含除亲电子剂外的部分, 其中该部分能与menin上的残基结合或共价反应。在一些实施方案中, 式(I)化合物或盐能(a)共价结合至menin且(b)抑制menin与MLL相互作用。

[0209] 在一些实施方案中, R^C包含与menin上之一个或多个残基共价反应之官能团。在一些实施方案中, 官能团与menin上之一个或多个半胱氨酸残基共价反应。在一些实施方案中, 官能团与在最佳比对时相对于SEQ ID NO:2在329位或在最佳比对时相对于SEQ ID NO:1在334位之menin上之半胱氨酸共价反应。

[0210] 在一些实施方案中, R^C为包含以下的部分: α, β-不饱和羰基; α, β-不饱和磺酰基; 环氧化物; 醛; 磺酰氟; 卤基甲基羰基、二卤基甲基羰基或三卤基甲基羰基。

[0211] 在一些实施方案中, R^C 选自:



[0213] 其中：

[0214] L⁵选自键;及C₁₋₆亚烷基、C₁₋₆亚杂烷基、C₂₋₆亚烯基及C₂₋₆亚炔基,其各自独立地任选地经一个或多个R³²取代;

[0215] R^{22} 及 R^{23} 各自独立地选自:

[0216] 氢、卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 及 $-CN$;

[0217] C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基,其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环及3至10元杂环;及

[0218] C_{3-10} 碳环及3至10元杂环,

[0219] 其中 R^{22} 及 R^{23} 之每一 C_{3-10} 碳环及3至10元杂环独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基;或 R^{22} 及 R^{23} 与其附接之碳原子一起形成碳环;

[0220] R^{24} 选自:

[0221] 氢、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 及 $-S(O)_2N(R^{20})_2$;

[0222] C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基,其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环及3至10元杂环;及

[0223] C_{3-10} 碳环及3至10元杂环,

[0224] 其中 R^{24} 之每一 C_{3-10} 碳环及3至10元杂环独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基;

[0225] R^{20} 在每次出现时各自独立地选自 R^{52} ;且

[0226] R^{32} 在每次出现时各自独立地选自 R^{50} 。

[0227] 在一些实施方案中, L^5 为键。在一些实施方案中, L^5 为任选地经取代的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^5 选自亚甲基、亚乙基或亚丙基。在一些实施方案中, L^5 经一个或多个选自卤素、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 及 $-N(R^{20})_2$ 的取代基取代。

[0228] 在一些实施方案中, R^{23} 选自:

[0229] 氢;

[0230] C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基,其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环及3至10元杂环;及

[0231] C_{3-10} 碳环及3至10元杂环,

[0232] 其中 C_{3-10} 碳环及3至10元杂环各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

[0233] 在一些实施方案中, R^{23} 选自:

[0234] 氢;

[0235] C_{1-6} 烷基,其任选地经一个或多个选自卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 及 $-CN$ 的取代基取代;及

[0236] 3至10元杂环,其任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

[0237] 在一些实施方案中, R^{23} 选自氢及任选地经一个或多个选自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 及 $-CN$ 。

[0238] 在一些实施方案中, R^{22} 选自:

[0239] 氢及 $-CN$;

[0240] C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基,其在每次出现时各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环及3至10元杂环;及

[0241] C_{3-10} 碳环及3至10元杂环,

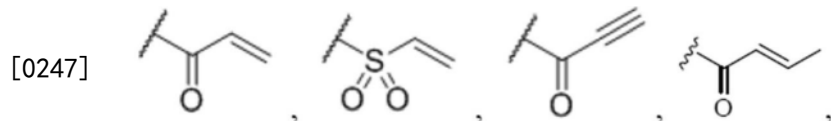
[0242] 其中 C_{3-10} 碳环及3至10元杂环各自独立地任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-OC(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)_2N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})S(O)_2R^{20}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{20})$ 、 $-P(O)(OR^{20})_2$ 、 $-P(O)(R^{20})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{20})_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基及 C_{2-6} 炔基。

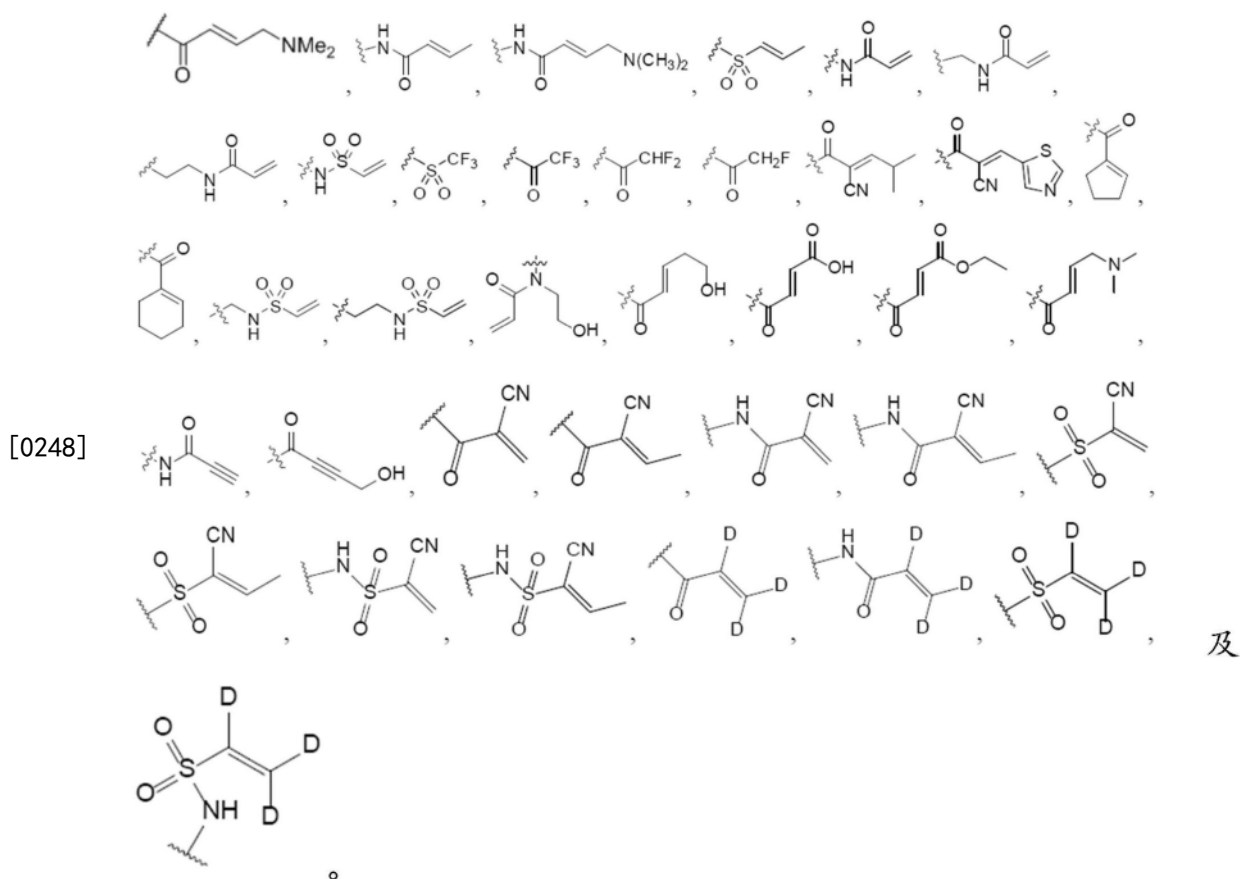
[0243] 在一些实施方案中, R^{22} 选自氢、 $-CN$;及 C_{1-6} 烷基,其任选地经一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 及 $-N(R^{20})_2$ 。

[0244] 在一些实施方案中, R^{22} 及 R^{23} 与其附接之碳原子一起形成5-、6-或7元碳环。

[0245] 在一些实施方案中, R^{24} 选自氢及任选地经一个或多个选自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基:卤素、 $-OR^{20}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 及 $-CN$ 。

[0246] 在一些实施方案中, R^{21} 选自





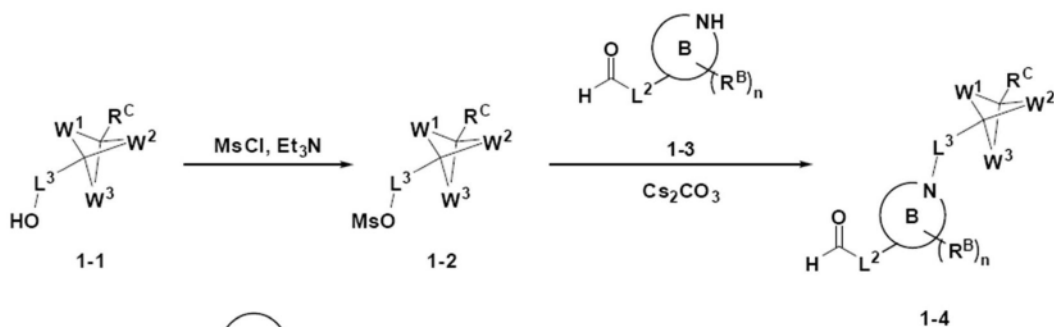
[0249] 本文涵盖上文针对各种变量所述的基团之任何组合。在整个说明书中,基团及其取代基可经选择以提供稳定部分及化合物。

[0250] 本文所述之化学实体可根据本文中的一个或多个阐释性方案和/或业内已知之技术来合成。本文所用材料有市售或藉由业内通常已知之合成方法来合成。该方案并不限于实施例中所列举的化合物或任何特定取代基,其用于阐释性目的。尽管在方案1及实施例1-6中阐述并描绘各个步骤,但在一些情形下,步骤可以并非方案1及实施例1-6中所示之次序之不同次序实施。可对该合成反应方案进行各种修改且本领域技术人员建议参照本申请案中所含有之本揭示内容。每一方案中的编号或R基团无需对应于本文中的权利要求书或其他方案或表中者。

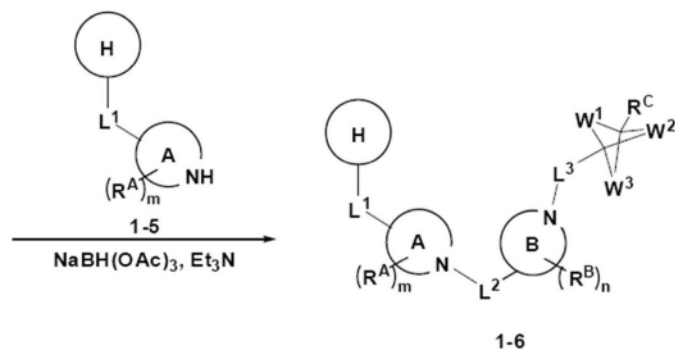
[0251] 除非指明相反而情形,否则本文所述反应系在大气压下、通常在-10℃至200℃之温度范围内发生。此外,除非另外指明,否则反应时间及条件意欲适当,例如在约大气压下在约-10℃至约110℃之温度范围内在约1至约24小时之时段内发生;使反应运行过夜平均约16小时之时段。

[0252] 一般而言,本公开的化合物可藉由以下反应方案来制备:

[0253] 方案1



[0254]



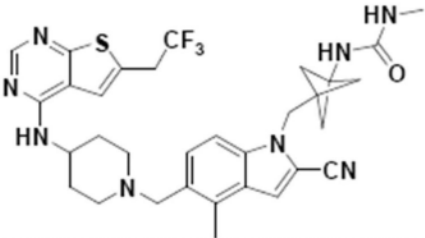
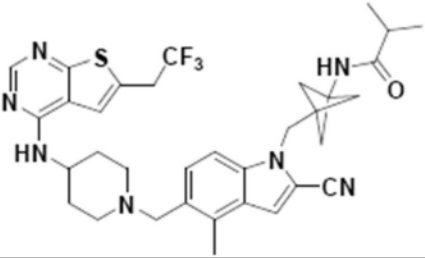
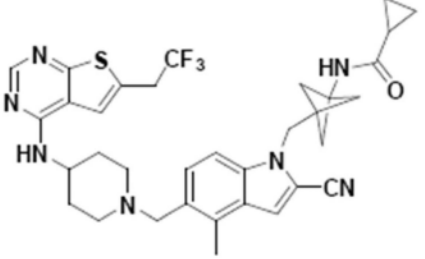
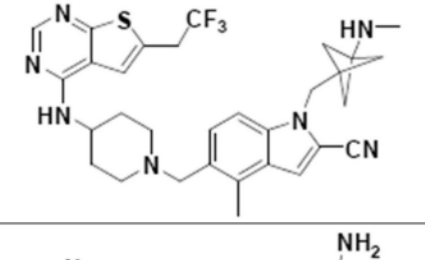
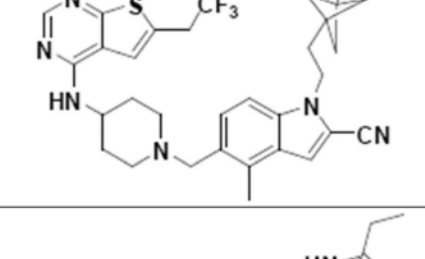
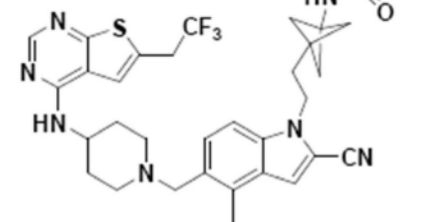
[0255] 在一些实施方案中,式1-6化合物可根据方案1来制备。举例而言,可向醇1-1及三乙胺的溶液中添加甲磺酰氯以得到甲磺酸盐1-2。向 Cs_2CO_3 及胺1-3中的溶液中添加甲磺酸盐1-2可提供式1-4化合物。醛1-4与胺1-5之偶合可在适宜还原剂(例如 NaBH(OAc)_3)存在下进行,以产生式1-6化合物。

[0256] 在一些实施方案中,本发明化合物(例如表1中给出之式的化合物)系根据方案1、实施例1-6中概述之一般途径中之一或藉由业内通常已知的方法来合成。在一些实施方案中,示例性化合物可包括(但不限于)选自表1的化合物或其盐。

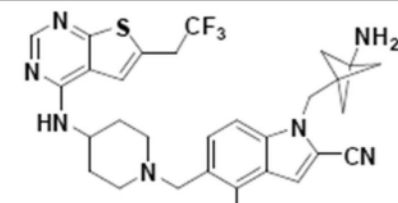
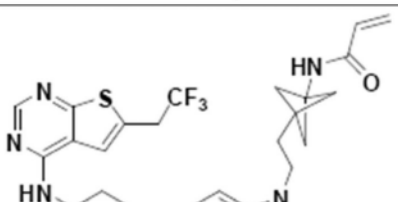
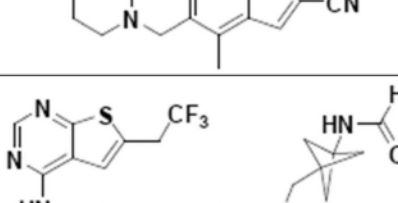
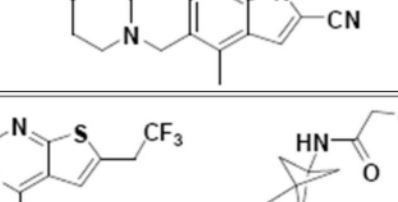
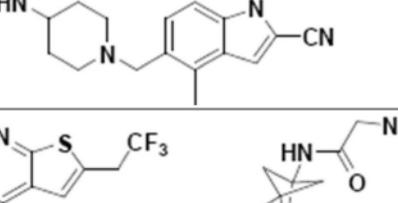
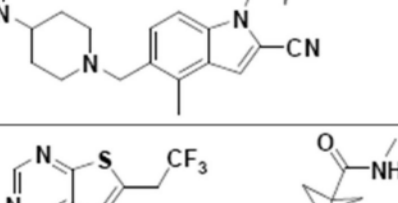
[0257] 表1

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
1		633.73	634.45 [M+H] ⁺
2		621.72	622.40 [M+H] ⁺
3		635.75	636.45 [M+H] ⁺
4		671.8	672.45 [M+H] ⁺
5		607.74	608.55 [M+H] ⁺
6		675.69	676.40 [M+H] ⁺

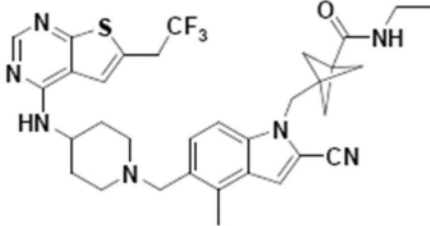
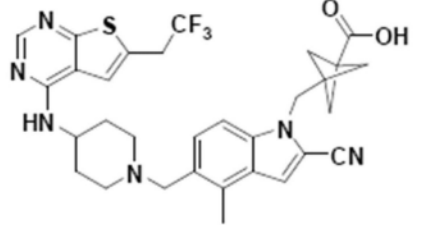
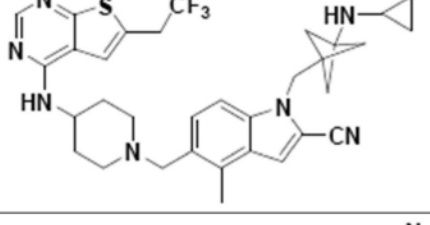
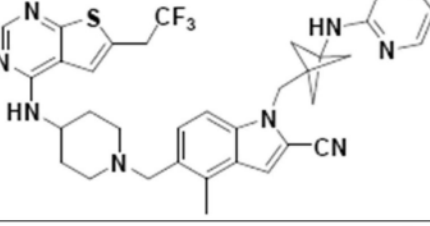
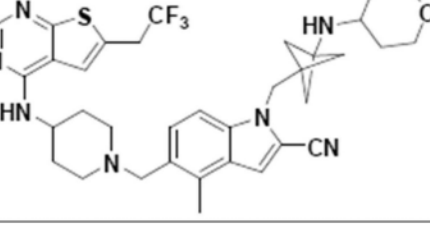
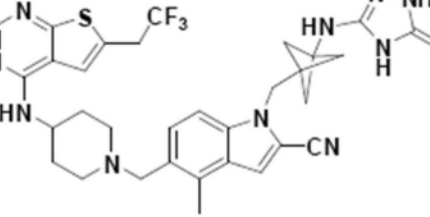
[0258]

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
7		636.73	637.30 [M+H] ⁺
8		649.77	650.30 [M+H] ⁺
9		647.76	648.30 [M+H] ⁺
10		593.71	594.30 [M+H] ⁺
11		593.71	594.35 [M+H] ⁺
12		649.77	650.35 [M+H] ⁺

[0259]

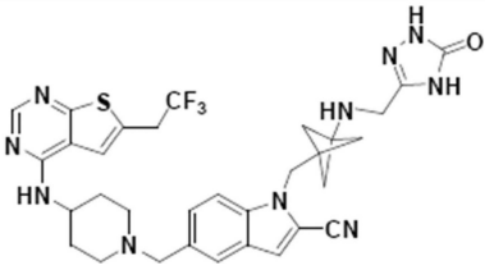
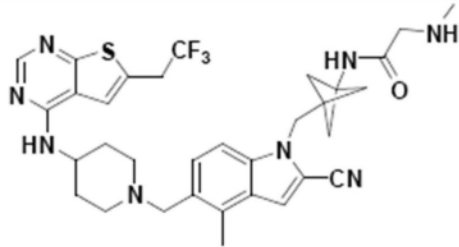
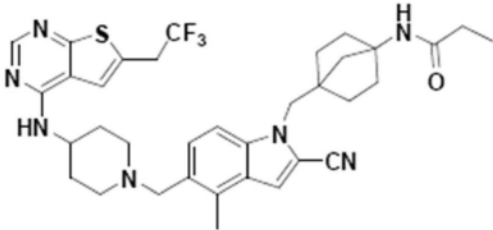
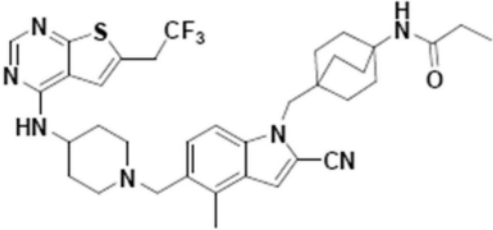
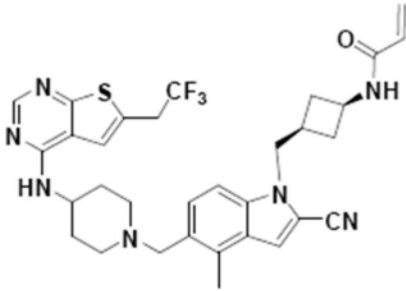
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
13		579.68	580.25 [M+H] ⁺
14		647.76	648.35 [M+H] ⁺
15		607.69	608.30 [M+H] ⁺
16		637.72	638.30 [M+H] ⁺
17		636.73	637.30 [M+H] ⁺
18		621.72	622.35 [M+H] ⁺

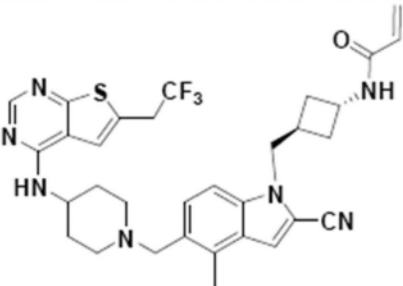
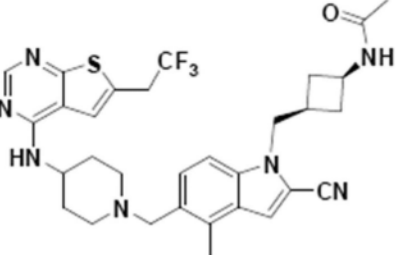
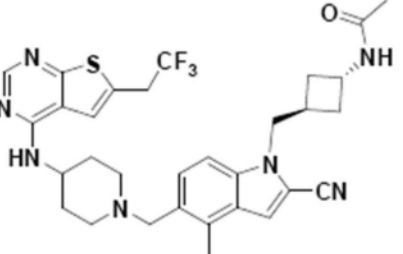
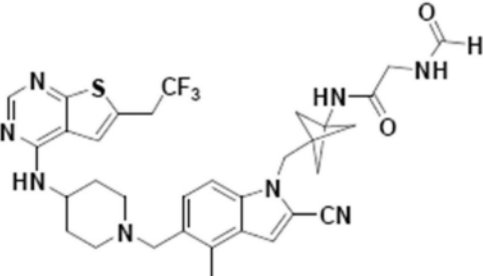
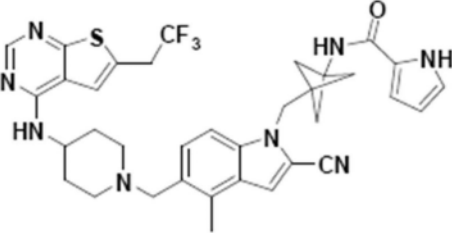
[0260]

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
19			
20		608.68	609.20 [M+H] ⁺
21			
22			
23			
24			

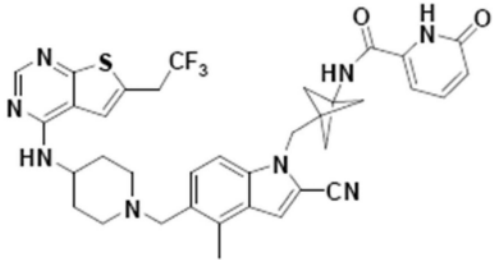
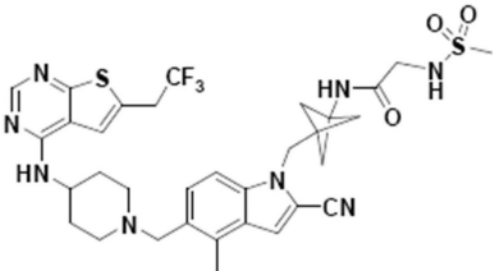
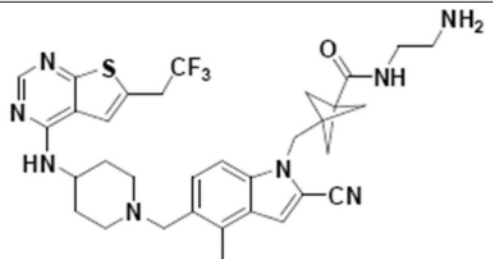
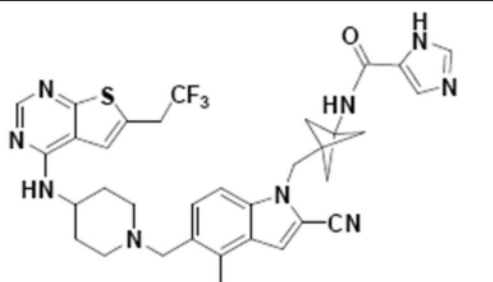
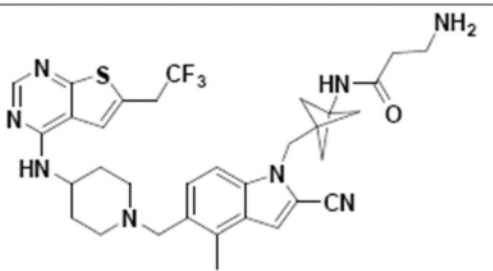
[0261]

[0262]

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
25			
26			
27			
28			
29		621.72	622.40 [M+H] ⁺

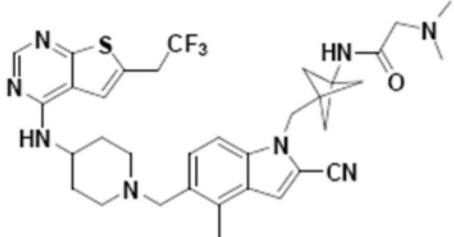
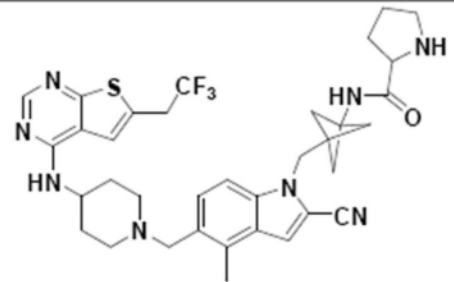
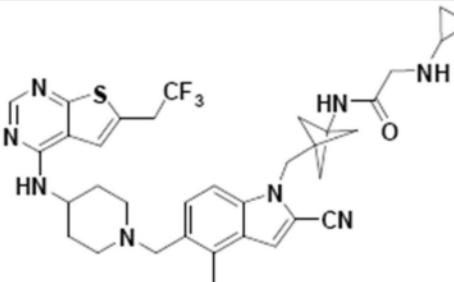
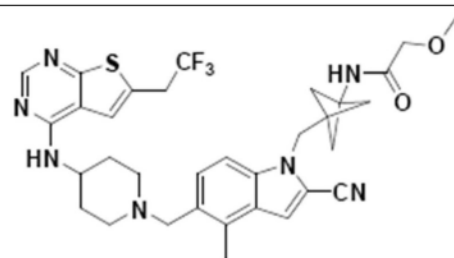
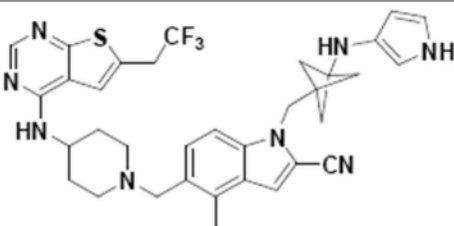
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
30		621.72	622.40 [M+H] ⁺
31		609.71	610.40 [M+H] ⁺
32		609.71	610.40 [M+H] ⁺
33		664.74	665.55 [M+H] ⁺
34		672.77	673.45 [M+H] ⁺

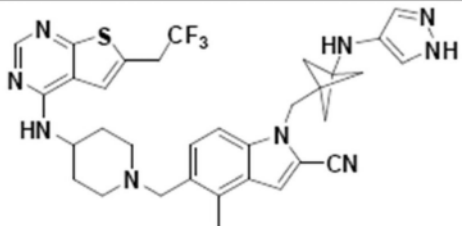
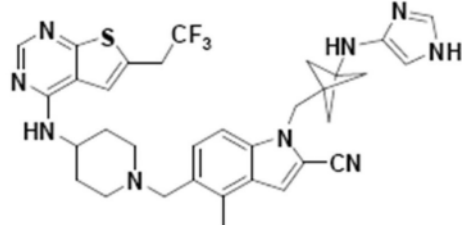
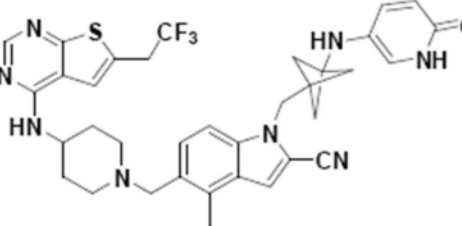
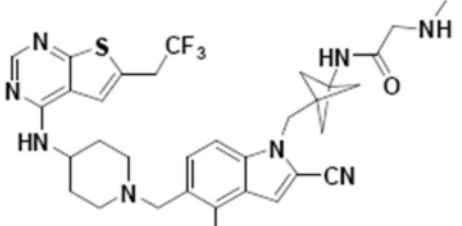
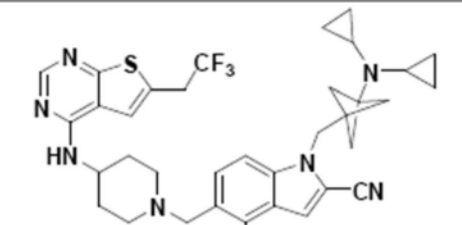
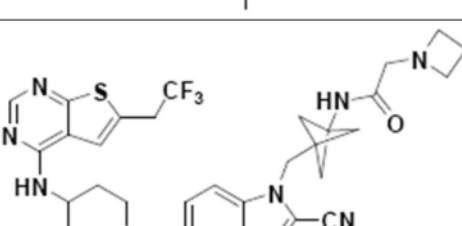
[0263]

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
35		700.78	699.45 [M-H] ⁻
36		714.82	715.40 [M+H] ⁺
37		650.76	651.45 [M+H] ⁺
38		673.75	674.35 [M+H] ⁺
39		650.76	651.25 [M+H] ⁺

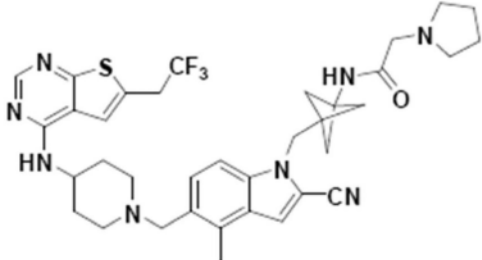
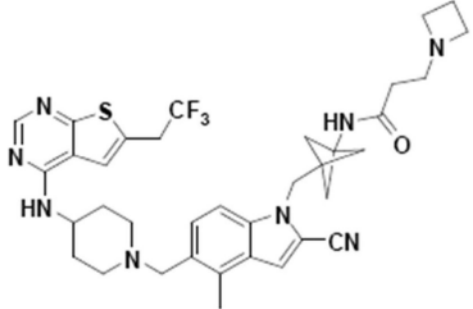
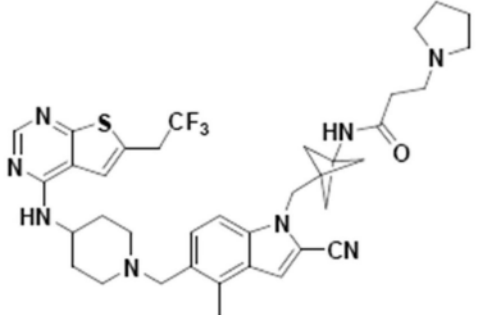
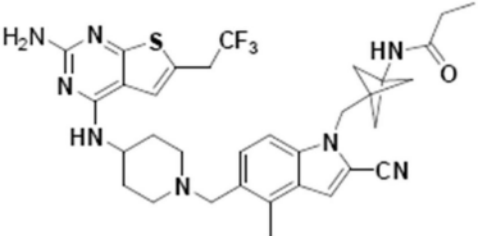
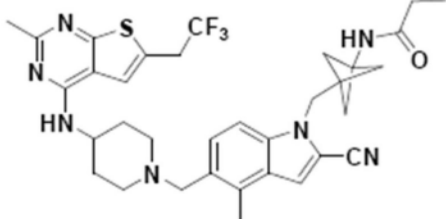
[0264]

[0265]

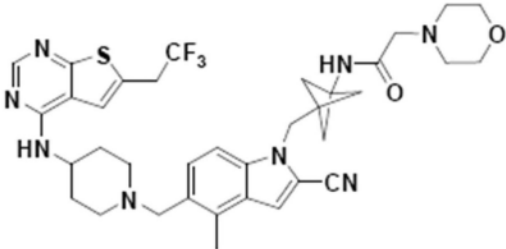
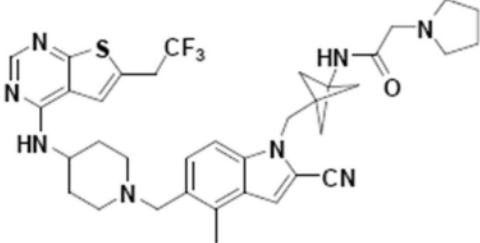
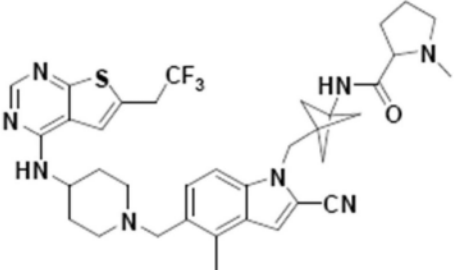
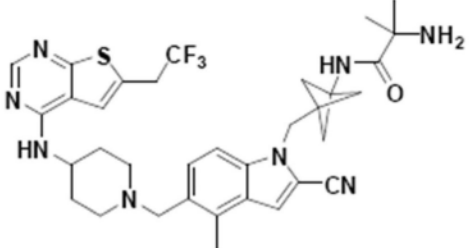
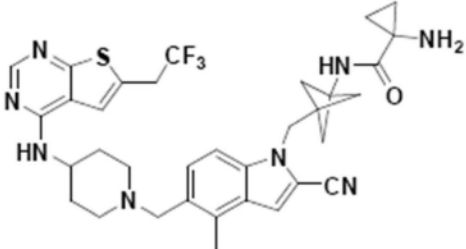
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
40		664.29	665.35 [M+H] ⁺
41		676.29	677.45 [M+H] ⁺
42		676.29	677.40 [M+H] ⁺
43		651.26	652.30 [M+H] ⁺
44			

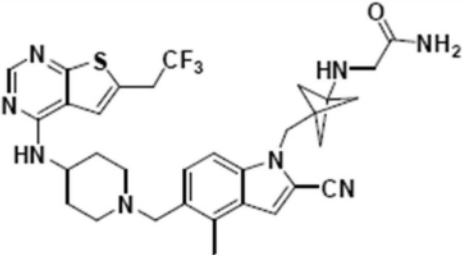
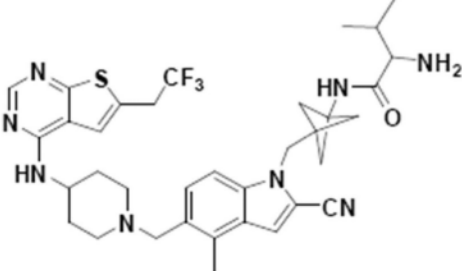
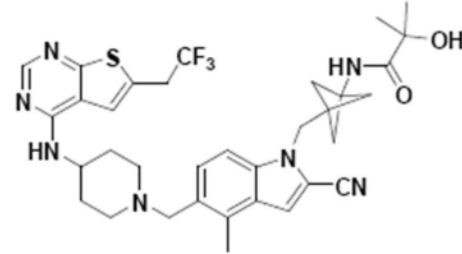
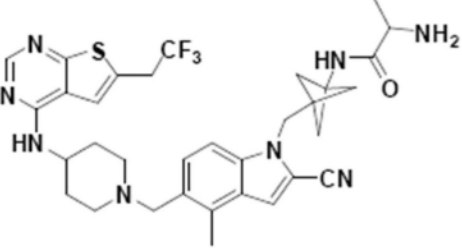
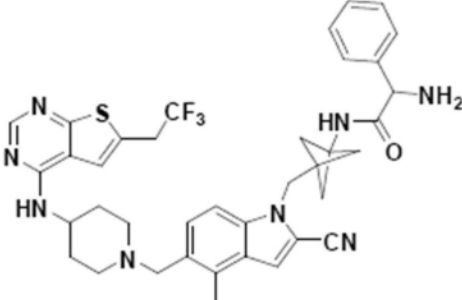
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
45			
46			
47			
48		650.28	651.40 [M+H] ⁺
49		659.30	660.30 [M+H] ⁺
50			

[0266]

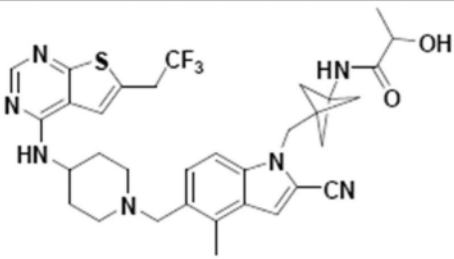
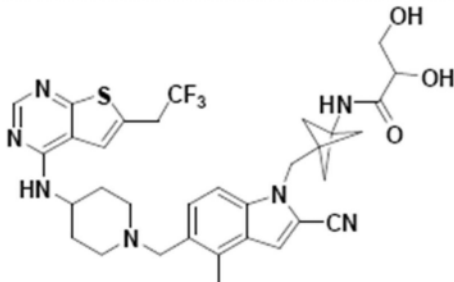
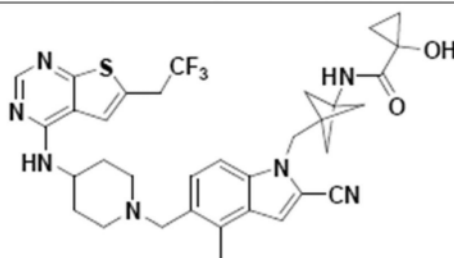
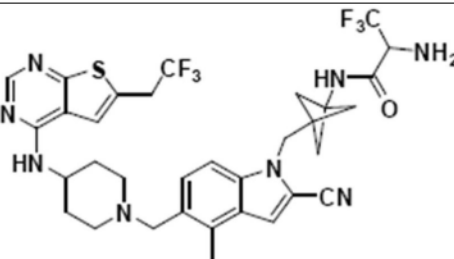
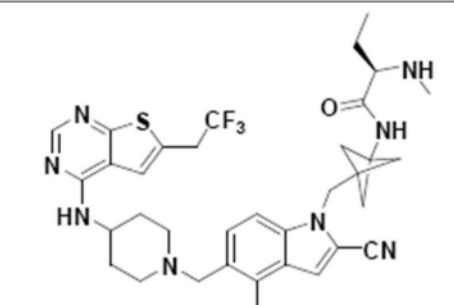
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
51			
52			
[0267] 53			
54		650.28	651.25 [M+H] ⁺
55		649.28	650.45 [M+H] ⁺

[0268]

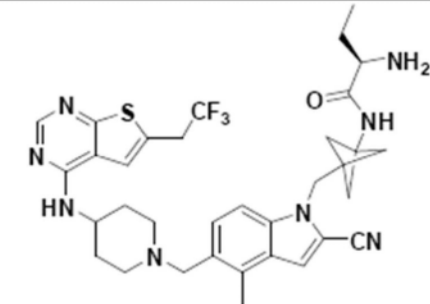
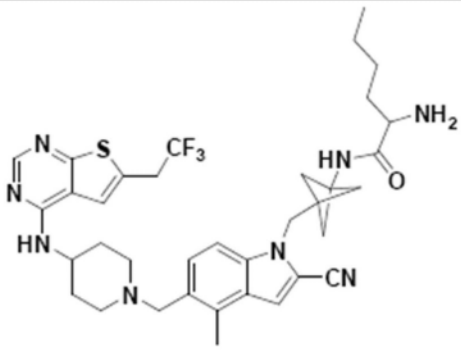
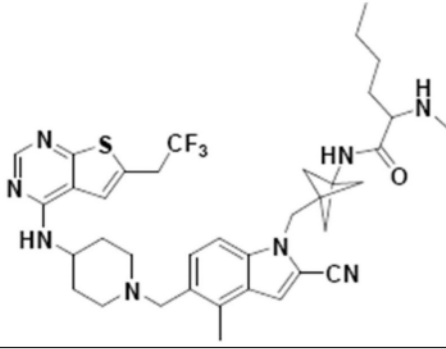
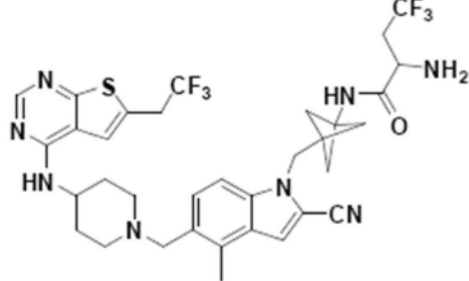
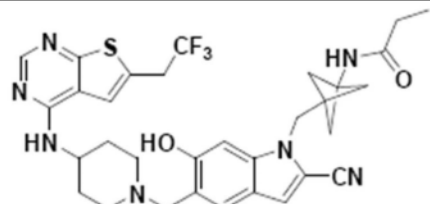
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
56		706.30	707.45 [M+H] ⁺
57		690.31	691.50 [M+H] ⁺
58		690.31	691.50 [M+H] ⁺
59		664.29	665.45 [M+H] ⁺
60		662.28	663.40 [M+H] ⁺

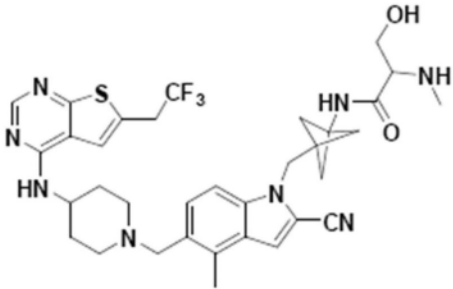
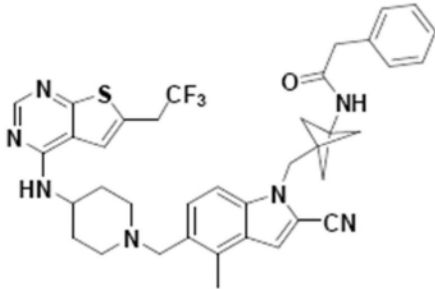
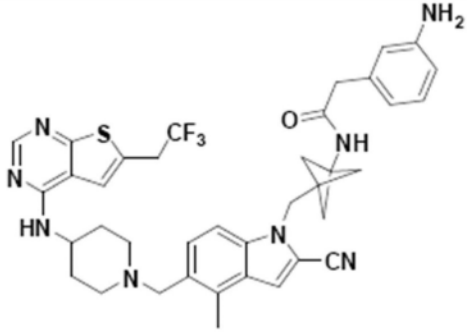
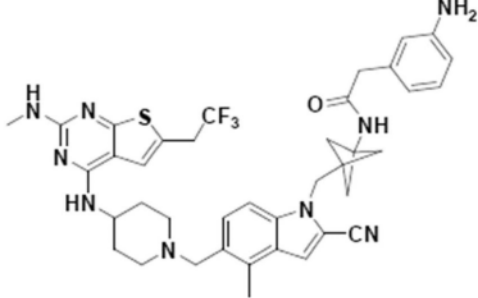
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
61		636.26	637.40 [M+H] ⁺
62		678.31	679.45 [M+H] ⁺
63		665.28	666.40 [M+H] ⁺
64		650.28	651.40 [M+H] ⁺
65		712.29	713.45 [M+H] ⁺

[0269]

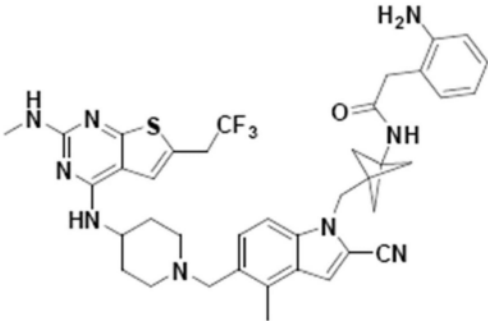
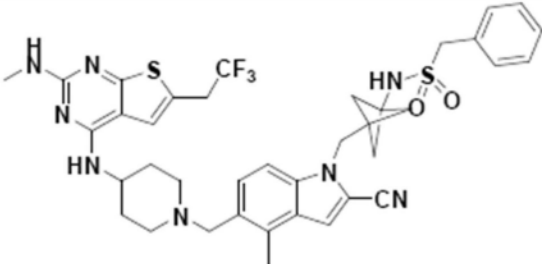
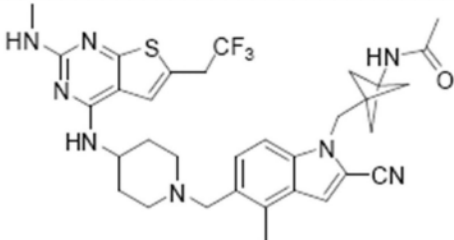
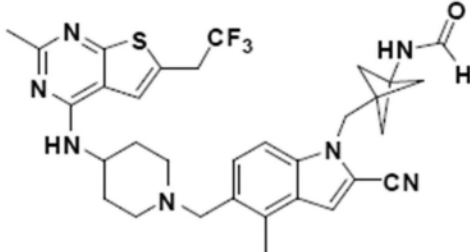
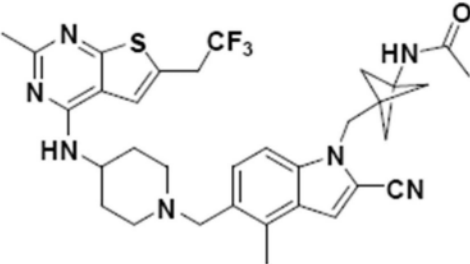
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
66		651.26	652.35 [M+H] ⁺
67		667.26	668.35 [M+H] ⁺
68		663.26	664.45 [M+H] ⁺
69		704.25	705.40 [M+H] ⁺
70		678.31	679.3 [M+H] ⁺

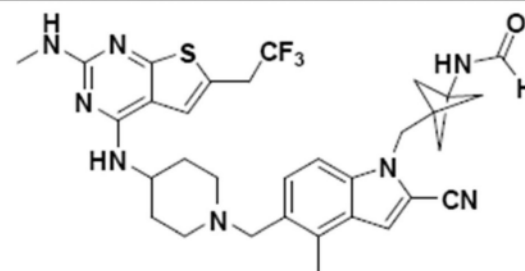
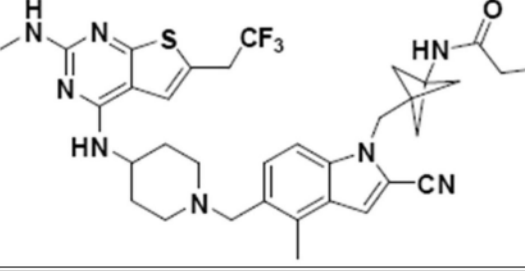
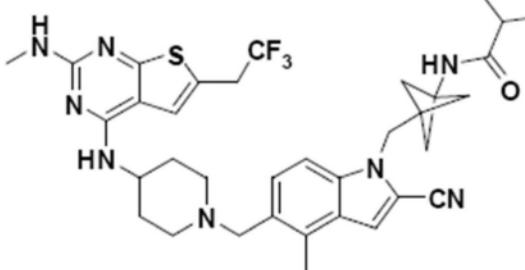
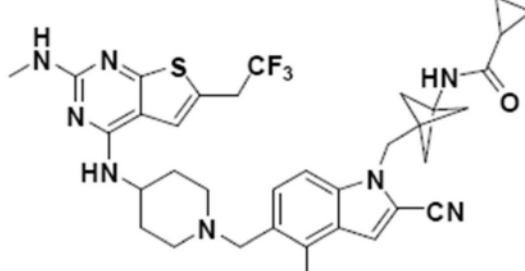
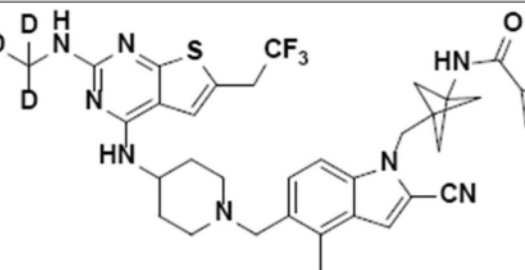
[0270]

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
71		664.29	665.2 [M+H] ⁺
72		692.32	693.3302
[0271] 73		706.34	707.3461
74		718.26	719.40 [M+H] ⁺
75		637.24	638.35 [M+H] ⁺

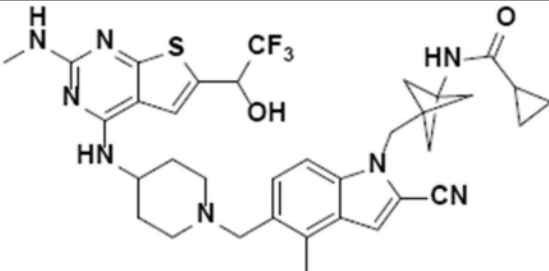
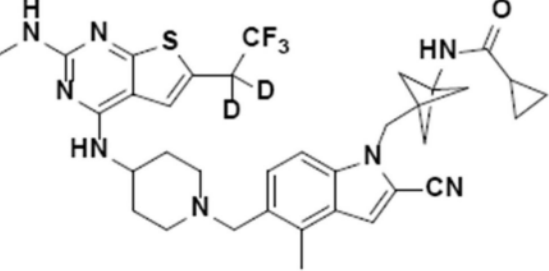
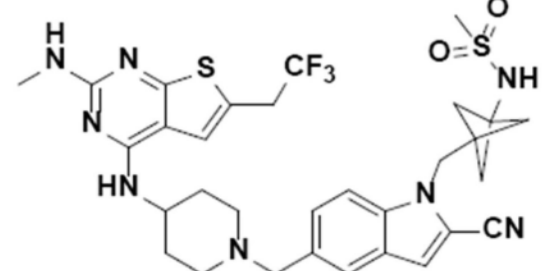
编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
76		680.29	681.3 [M+H] ⁺
77		697.28	698.2879
78		712.29	713.2988
79		741.32	742.3 [M+H] ⁺

[0272]

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
80		741.32	742.3 [M+H] ⁺
81		762.27	
[0273] 82		650.28	651.45 [M+H] ⁺
83		621.25	622.26 [M+H] ⁺
84		635.27	636.27 [M+H] ⁺

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
85		636.26	637.27 [M+H] ⁺
86		664.29	665.30 [M+H] ⁺
87			
88			
89			

[0274]

编号	结构	MW (计算值)	m/z (实验值)
90			
91			
92			

[0276] 药物组合物

[0277] 本发明之组合物及方法可用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中，个体系哺乳动物，例如人类或非人类哺乳动物。在给予动物（例如人类）时，组合物或化合物较佳系以包含（例如）式（I）化合物或盐及药学上可接受的载体的药物组合物形式给予。

[0278] 在一些实施方案中，药物组合物经配制用于经口给予。在其他实施方案中，药物组合物经配制用于注射。在其他实施方案中，药物组合物包含如本文揭示的化合物及其他治疗剂（例如，抗癌剂）。下文阐述该治疗剂之非限制性实施例。

[0279] 适宜给予途径包括（但不限于）经口、静脉内、直肠、气溶胶、非经肠、眼部、肺、经黏膜、经皮、阴道、耳、鼻及局部给予。另外，仅举例而言，非经肠递送包括肌内、皮下、静脉内、髓内注射以及鞘内、直接心室内、腹膜腔内、淋巴内及鼻内注射。

[0280] 在某些实施方案中，式（I）化合物或盐之组合物系以局部而非全身方式通过（例如）将化合物直接注射至器官中、经常以储积制剂或持续释放配制物形式给予。在具体实施方案中，长效配制物藉由植入（例如皮下或肌内）或藉由肌内注射给予。此外，在其他实施方案中，式（I）化合物或盐系以靶向药物递送系统（例如，以涂布有器官特异性抗体之脂质体）递送。在该实施方案中，使脂质体靶向器官并由其选择性地吸收。在又一些实施方案中，组合物系以快速释放配制物形式、以延迟释放配制物形式或以即刻释放配制物形式提供。在其他实施方案中，组合物系局部给予。

[0281] 式(I)化合物或其药学上可接受的盐可在宽剂量范围内有效。举例而言,在一些实施方案中,在成年人类之治疗中,0.01至1000mg/天、0.5至100mg/天、1至50mg/天及5至40mg/天的剂量系可使用的剂量的实例。精确剂量将视给予途径、给予化合物的形式、欲治疗的个体、欲治疗的个体之体重及主治医师之偏好及经验而定。

[0282] 在一些实施方案中,式(I)化合物或盐系以单一剂量给予。通常,该给予将藉由注射(例如静脉内注射)以快速引入药剂。然而,若适当,使用其他途径。在一些实施方案中,式(I)化合物或盐之单一剂量用于治疗急性病况。

[0283] 在一些实施方案中,式(I)化合物或盐系以多个剂量给予。在一些实施方案中,剂量系约每天一次、两次、三次、四次、五次、六次或六次以上。在其他实施方案中,剂量系约每月一次、每两周一次、每周一次或每隔一天一次。在另一实施方案中,式(I)化合物或盐及另一药剂系每天一次至约每天6次一起给予。在另一实施方案中,式(I)化合物或盐及药剂之给予继续少于约7天。在另一实施方案中,给予继续超过约6天、超过约10天、超过约14天、超过约28天、超过约2个月、超过约6个月或一年或更长时间。在一些情形下,只要需要,即达成并维持连续给药。

[0284] 只要需要,即可继续式(I)化合物或盐之给予。在一些实施方案中,本公开的化合物给予超过1天、超过2天、超过3天、超过4天、超过5天、超过6天、超过7天、超过14天或超过28天。在一些实施方案中,本公开的化合物给予28天或更少、14天或更少、7天或更少、6天或更少、5天或更少、4天或更少、3天或更少、2天或更少、或1天或其部分。在一些实施方案中,在持续基础上,长期给予式(I)化合物或盐用于(例如)治疗慢性效应。

[0285] 在一些实施方案中,式(I)化合物或盐系以剂量给予。业内已知由于化合物药物动力学的个体间变化,需要给药方案的个体化用于最佳疗法。可鉴于本发明藉由常规实验发现式(I)化合物或盐之给药。

[0286] 在一些实施方案中,将式(I)化合物或盐配制成药物组合物。在具体实施方案中,药物组合物系以常规方式使用一或多种生理上可接受的载体加以配制,该载体包含有助于将活性化合物处理成可在医药上使用之制剂的赋形剂及助剂。合适配制物视所选给予途径而定。若适宜,可使用任何药学上可接受之技术、载体及赋形剂来配制本文所述药物组合物:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.及Lachman,L.编辑,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第17版(Lippincott Williams&Wilkins1999)。

[0287] 本文提供包含式(I)化合物或盐及药学上可接受之稀释剂、赋形剂或载体的药物组合物。在某些实施方案中,所述化合物或盐系以式(I)化合物或盐与其他活性成份混合的药物组合物形式作为组合疗法给予。本文涵盖下文及贯穿本公开的组合治疗部分中所述活性成份的所有组合。在具体实施方案中,药物组合物包括一或多种式(I)化合物或其药学上可接受的盐。

[0288] 如本文所用药物组合物系指式(I)化合物或盐与其他户型组份(例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂)的混合物。在某些实施方案中,药物组合

物有助于向生物体给予化合物。在一些实施方案中,实践本文提供之治疗或使用的方法,将治疗有效量的式(I)化合物或盐于药物组合中给予患有欲治疗之疾病、病症或医学病况之哺乳动物。在具体实施方案中,哺乳动物系人类。在某些实施方案中,治疗有效量会视疾病之严重程度、个体之年龄及相对健康状况、所用化合物之有效性及其他因素而变化。式(I)化合物或盐可单独或与一或多种作为混合物之组份之治疗剂组合形式使用。

[0289] 在一个实施方案中,将式(I)化合物或盐配制于水溶液中。在具体实施方案中,水溶液选自(仅举例而言)生理学相容的缓冲液,例如汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液。在其他实施方案中,式(I)化合物或盐经配制用于经黏膜给予。在具体实施方案中,经黏膜配制物包括对于欲透过屏障适宜之渗透剂。在其中式(I)化合物或盐经配制用于其他非经肠注射之其他实施方案中,适当配制物包括水溶液或非水溶液。在具体实施方案中,该溶液包括生理上相容之缓冲液和/或赋形剂。

[0290] 在另一实施方案中,式(I)化合物或盐经配制用于经口给予。式(I)化合物或盐可藉由组合活性化合物与(例如)药学上可接受的载体或赋形剂来配制。在各实施方案中,以经口剂型配制式(I)化合物或盐,该剂型包括(仅举例而言)锭剂、粉剂、丸剂、糖衣锭、胶囊、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液及诸如此类。

[0291] 在某些实施方案中,经口使用之医药制剂藉由以下获得:将一或多种固体赋形剂与式(I)化合物或盐混合,任选地研磨所得混合物,且若需要在添加适宜助剂后处理颗粒混合物以获得锭剂或糖衣锭核心。具体而言,适宜赋形剂系填充剂,例如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制剂,例如,玉米淀粉、小麦淀粉、水稻淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他赋形剂,例如聚乙烯基吡咯啉酮(PVP或聚维酮(povidone))或磷酸钙。在具体实施方案中,任选地添加崩解剂。崩解剂包括(仅举例而言)交联之交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯基吡咯啉酮、琼脂、或海藻酸或其盐(例如海藻酸钠)。

[0292] 在一个实施方案中,提供具有一个或多个适宜涂层之剂型,例如糖衣锭核心及锭剂。在具体实施方案中,使用浓糖溶液来涂布剂型。糖溶液任选地含其他组份,例如仅举例而言,阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯基吡咯啉酮、卡波普(carbopol)凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆料溶液及适宜有机溶剂或溶剂混合物。亦任选地将染料和/或颜料添加至涂层中以用于鉴别目的。另外,任选地使用染料和/或颜料来表征活性化合物剂量之不同组合。

[0293] 在某些实施方案中,将治疗有效量的式(I)化合物或盐配制成其他经口剂型。经口剂型包括由明胶制成之配合推入胶囊以及由明胶及增塑剂(例如甘油或山梨醇)制成之软质密封胶囊。在具体实施方案中,配合推入胶囊含有与一或多种填充剂混合的活性成份。填充剂包括(仅举例而言)乳糖、黏合剂(例如淀粉)和/或润滑剂(例如滑石粉或硬脂酸镁)及任选地稳定剂。在其他实施方案中,软质胶囊含有一或多种溶解或悬浮于适宜液体中的活性化合物。适宜液体包括(仅举例而言)一或多种脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。另外,任选地添加稳定剂。

[0294] 在其他实施方案中,治疗有效量的式(I)化合物或盐经配制用于经颊或舌下给予。适用于经颊或舌下给予之配制物包括(仅举例而言)锭剂、菱形锭剂或凝胶。在其他实施方案中,式(I)化合物或盐经配制用于非经肠给予,包括适于浓注注射或连续输注之配制物。在具体实施方案中,注射用配制物系以单位剂型(例如,以安瓿)或以多剂量容器提供。任选

地将防腐剂添加至注射配制物中。在其他实施方案中,药物组合物系以适用于非经肠注射的形式作为无菌悬浮液、溶液或乳液在油性或水性媒介物中配制。非经肠注射配制物任选地含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂等配制剂。在具体实施方案中,用于非经肠给予之医药配制物包括呈水溶性形式的活性化合物的水溶液。在其他实施方案中,式(I)化合物或盐之悬浮液制备为适当油性注射悬浮液。适宜用于本文所述药物组合物之亲脂性溶剂或媒介物包括(仅举例而言)脂肪油(例如芝麻油)或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酸酯)或脂质体。在某些具体实施方案中,水性注射悬浮液含有增加悬浮液黏度之物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨醇或葡聚糖。任选地,悬浮液含有适宜稳定剂或增加化合物溶解性的试剂以允许制备高度浓缩溶液。在某些实施方案中,活性剂系呈粉剂形式,以便在使用前用适宜媒介物(例如无菌无热原水)构造。

[0295] 在其他实施方案中,式(I)化合物或盐系局部给予。可将式(I)化合物或盐配制成多种可局部给予组合物,例如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、膏剂、药棒、香膏、乳霜或软膏。该药物组合物任选地含有增溶剂、稳定剂、增渗剂、缓冲剂及防腐剂。

[0296] 在其他实施方案中,式(I)化合物或盐经配制用于经皮给予。经皮配制物可采用经皮递送装置及经皮递送贴剂且可为亲脂乳液或经缓冲水溶液,溶解和/或分散于聚合物或黏合剂中。在各种实施方案中,该贴剂经构造用于连续、脉动或按需递送医药试剂。在其他实施方案中,式(I)化合物或盐之经皮递送系藉助离子电渗疗法贴剂及诸如此类来完成。在某些实施方案中,经皮贴剂提供式(I)化合物或盐之控制递送。在具体实施方案中,藉由使用速率控制膜或藉由将化合物捕获于聚合物基质或凝胶中来减慢吸收速率。在替代实施方案中,使用吸收增强剂增加吸收。吸收增强剂或载体包括有助于穿过皮肤之可吸收之药学上可接受的溶剂。举例而言,在一个实施方案中,经皮装置呈绷带形式,其包含背衬部件、含有式(I)化合物或盐(任选地具有载体)之储液器、任选地用于以受控且预定速率经长时期将化合物递送至宿主皮肤之速率控制屏障以及将装置固定至皮肤之构件。

[0297] 在其他实施方案中,式(I)化合物或盐经配制用于藉由吸入给予。适于藉由吸入给予之各种形式包括(但不限于)气溶胶、雾剂或粉剂。式(I)化合物或盐的药物组合物便利地以自加压包或喷雾器呈递之气溶胶喷雾剂形式来递送,其中使用适宜推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适宜气体)。在具体实施方案中,藉由提供阀门递送经计量量来确定加压气溶胶的剂量单位。在某些实施方案中,用于吸入器或吹入器中的诸如(仅举例而言)明胶等胶囊及弹射剂配制为含有式(I)化合物或盐与适宜粉末基质(例如乳糖或淀粉)的粉剂混合物。

[0298] 在其他实施方案中,将式(I)化合物或盐配制于直肠组合物中,例如灌肠剂、直肠凝胶、直肠发泡体、直肠气溶胶、栓剂、胶状栓剂或滞留灌肠剂,其含有常规栓剂基质(例如可可脂或其他甘油酯)以及合成聚合物(例如聚乙烯基吡咯啉酮、PEG及诸如此类)。在栓剂形式之组合物中,首先熔化低熔点蜡(例如但不限于脂肪酸甘油酯任选地与可可脂组合的混合物)。

[0299] 在某些实施方案中,药物组合物系以任何常规方式使用一或多种生理上可接受的载体加以配制,该载体包含有助于将活性化合物处理成可在医药上使用之制剂的赋形剂及助剂。合适配制物视所选给予途径而定。若适宜,可任选地使用任何药学上可接受之技术、载体及赋形剂。以常规方式、仅举例而言藉助常规混合、溶解、制粒、制糖衣錠、研碎、乳化、

囊封、包封或压缩过程制造包含式 (I) 化合物或盐的药物组合物。

[0300] 药物组合物包括至少一种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂及在本文中有时称作活性剂或成分之式 (I) 化合物或盐。活性成份可呈游离酸或游离碱形式或呈药学上可接受的盐形式。另外,式 (I) 化合物或盐可与药学上可接受之溶剂(例如水及乙醇)呈非溶剂化或溶剂化形式。另外,药物组合物任选地包括其他医学或医药剂、载体、佐剂(例如防腐剂、稳定剂、润湿剂或乳化剂)、溶液促进剂、调节渗透压之盐、缓冲液和/或其他在治疗上有价值之物质。

[0301] 制备包含式 (I) 化合物或盐之组合物的方法包括用一或多种惰性、药学上可接受之赋形剂或载体配制该化合物以形成固体、半固体或液体。固体组合物包括(但不限于)粉剂、锭剂、可分散颗粒、胶囊、扁囊剂及栓剂。液体组合物包括溶解有化合物的溶液、包含化合物之乳液、或含有包含式 (I) 化合物或盐之脂质体、胶束或纳米粒子的溶液。半固体组合物包括(但不限于)凝胶、悬浮液及乳膏。式 (I) 化合物或盐的药物组合物的形式包括液体溶液或悬浮液、适于在使用之前溶解或悬浮于液体中或呈乳液形式的固体形式。该组合物亦任选地含有微量非毒性辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等等。

[0302] 在一些实施方案中,包含式 (I) 化合物或盐的药物组合物采取液体形式,其中药剂存于溶液、悬浮液或二者中。通常在作为溶液或悬浮液给予组合物时,第一部分药剂存于溶液中并且第二部分药剂以颗粒形式存于液体基质中的悬浮液中。在一些实施方案中,液体组合物包括凝胶配制物。在其他实施方案中,液体组合物系水性组合物。

[0303] 在某些实施方案中药水性悬浮液含有一或多种作为悬浮剂之聚合物。聚合物包括水溶性聚合物(例如纤维素聚合物,例如羟丙基甲基纤维素)及水不溶性聚合物(例如含羧基之交联聚合物)。本文所述某些药物组合物包含黏膜黏着聚合物,其选自(例如)羧甲基纤维素、卡波姆(carbomer)(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波非(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠及葡聚糖。

[0304] 药物组合物亦任选地包括有助于本文所述化合物溶解之增溶剂。术语“增溶剂”通常包括导致形成药剂之胶粒溶液或真溶液的试剂。某些可接受之非离子型表面活性剂(例如聚山梨醇酯80)用作增溶剂,如可为眼科上可接受之二醇、聚二醇,例如聚乙二醇400及二醇醚。

[0305] 药物组合物任选地包括一或多种pH调节剂或缓冲剂,其包括酸,例如乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸及氢氯酸;碱,例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠及参-羟基甲基胺基甲烷;及缓冲剂,例如柠檬酸盐/右旋糖、碳酸氢钠及氯化铵。以将组合物之pH维持在可接受范围内所需的量包括该酸、碱及缓冲剂。

[0306] 另外,有用之组合物亦任选地包括使组合物之渗透压在可接受范围内所需的量之一或多种盐。该盐包括那些具有钠、钾或铵阳离子及氯、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子者;适宜盐包括氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠及硫酸铵。

[0307] 药物组合物任选地包括一或多种防腐剂以抑制微生物活性。适宜防腐剂包括含汞物质,例如硼酸苯汞及硫柳汞;稳定二氧化氯;及季铵化合物,例如苄索氯铵(benzalkonium chloride)、十六烷基三甲基溴化铵及氯化十六烷基吡啶。

[0308] 药物组合物可包括一或多种表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。适宜

非离子型表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯及植物油,例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油;及聚氧乙烯烷基醚及烷基苯基醚,例如辛苯醇醚10、辛苯醇醚40。

[0309] 若需要,药物组合物可包括一或多种抗氧化剂以增强化学稳定性。适宜抗氧化剂包括(仅举例而言)抗坏血酸及偏亚硫酸氢钠。

[0310] 在某些实施方案中,水性悬浮液组合物包装于单剂量不可反复开合容器中。或者,使用多剂量可反复开合容器,在此一情形下通常在组合物中包括防腐剂。

[0311] 在某些实施方案中,采用疏水医药化合物之递送系统。脂质体及乳液系本文中有用之递送媒介物或载体的实施例。在某些实施方案中,亦采用有机溶剂,例如N-甲基吡咯啉酮。在其他实施方案中,使用持续释放系统(例如含有治疗剂之固体疏水性聚合物的半透性基质)递送式(I)化合物或盐。本文中可使用各种持续释放材料。在一些实施方案中,持续释放胶囊释放化合物达几周至超过100天。根据治疗剂之化学性质及生物稳定性,采用另外的蛋白质稳定策略。

[0312] 在某些实施方案中,本文所述配制物包含一或多种抗氧化剂、金属螯合剂、含硫醇的化合物和/或其他一般稳定剂。该稳定剂的实例包括(但不限于): (a) 约0.5%至约2%w/v的甘油、(b) 约0.1%至约1%w/v的甲硫胺酸、(c) 约0.1%至约2%w/v的单硫代甘油、(d) 约1mM至约10mM的EDTA、(e) 约0.01%至约2%w/v的抗坏血酸、(f) 0.003%至约0.02%w/v的聚山梨醇酯80、(g) 0.001%至约0.05%w/v的聚山梨醇酯20、(h) 精胺酸、(i) 肝素、(j) 硫酸葡聚糖、(k) 环糊精、(l) 多硫酸戊聚糖酯及其他类肝素、(m) 二价阳离子(例如镁及锌)或(n) 其组合。

[0313] 在一些实施方案中,药物组合物中所提供的式(I)化合物或盐的浓度以w/w、w/v或v/v计小于约:100%、90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%。

[0314] 在一些实施方案中,药物组合物中提供之式(I)化合物或盐的浓度以w/w、w/v或v/v计大于约:90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、19.75%、19.50%、19.25%、19%、18.75%、18.50%、18.25%、18%、17.75%、17.50%、17.25%、17%、16.75%、16.50%、16.25%、16%、15.75%、15.50%、15.25%、15%、14.75%、14.50%、14.25%、14%、13.75%、13.50%、13.25%、13%、12.75%、12.50%、12.25%、12%、11.75%、11.50%、11.25%、11%、10.75%、10.50%、10.25%、10%、9.75%、9.50%、9.25%、9%、8.75%、8.50%、8.25%、8%、7.75%、7.50%、7.25%、7%、6.75%、6.50%、6.25%、6%、5.75%、5.50%、5.25%、5%、4.75%、4.50%、4.25%、4%、3.75%、3.50%、3.25%、3%、2.75%、2.50%、2.25%、2%、1.75%、1.50%、1.25%、1%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%、0.09%、0.08%、0.07%、0.06%、0.05%、0.04%、0.03%、0.02%、0.01%、0.009%、0.008%、0.007%、0.006%、0.005%、0.004%、0.003%、0.002%、0.001%、0.0009%、0.0008%、0.0007%、0.0006%、0.0005%、0.0004%、0.0003%、0.0002%或0.0001%。

[0315] 在一些实施方案中,式(I)化合物或盐的浓度范围以w/w、w/v或v/v计系约

0.0001%至约50%、约0.001%至约40%、约0.01%至约30%、约0.02%至约29%、约0.03%至约28%、约0.04%至约27%、约0.05%至约26%、约0.06%至约25%、约0.07%至约24%、约0.08%至约23%、约0.09%至约22%、约0.1%至约21%、约0.2%至约20%、约0.3%至约19%、约0.4%至约18%、约0.5%至约17%、约0.6%至约16%、约0.7%至约15%、约0.8%至约14%、约0.9%至约12%、约1%至约10%。

[0316] 在一些实施方案中,式(I)化合物或盐的浓度范围以w/w、w/v或v/v计系约0.001%至约10%、约0.01%至约5%、约0.02%至约4.5%、约0.03%至约4%、约0.04%至约3.5%、约0.05%至约3%、约0.06%至约2.5%、约0.07%至约2%、约0.08%至约1.5%、约0.09%至约1%、约0.1%至约0.9%。

[0317] 在一些实施方案中,式(I)化合物或盐的量等于或小于约:10g、9.5g、9.0g、8.5g、8.0g、7.5g、7.0g、6.5g、6.0g、5.5g、5.0g、4.5g、4.0g、3.5g、3.0g、2.5g、2.0g、1.5g、1.0g、0.95g、0.9g、0.85g、0.8g、0.75g、0.7g、0.65g、0.6g、0.55g、0.5g、0.45g、0.4g、0.35g、0.3g、0.25g、0.2g、0.15g、0.1g、0.09g、0.08g、0.07g、0.06g、0.05g、0.04g、0.03g、0.02g、0.01g、0.009g、0.008g、0.007g、0.006g、0.005g、0.004g、0.003g、0.002g、0.001g、0.0009g、0.0008g、0.0007g、0.0006g、0.0005g、0.0004g、0.0003g、0.0002g或0.0001g。

[0318] 在一些实施方案中,式(I)化合物或盐的量超过约:0.0001g、0.0002g、0.0003g、0.0004g、0.0005g、0.0006g、0.0007g、0.0008g、0.0009g、0.001g、0.0015g、0.002g、0.0025g、0.003g、0.0035g、0.004g、0.0045g、0.005g、0.0055g、0.006g、0.0065g、0.007g、0.0075g、0.008g、0.0085g、0.009g、0.0095g、0.01g、0.015g、0.02g、0.025g、0.03g、0.035g、0.04g、0.045g、0.05g、0.055g、0.06g、0.065g、0.07g、0.075g、0.08g、0.085g、0.09g、0.095g、0.1g、0.15g、0.2g、0.25g、0.3g、0.35g、0.4g、0.45g、0.5g、0.55g、0.6g、0.65g、0.7g、0.75g、0.8g、0.85g、0.9g、0.95g、1g、1.5g、2g、2.5g、3g、3.5g、4g、4.5g、5g、5.5g、6g、6.5g、7g、7.5g、8g、8.5g、9g、9.5g或10g。

[0319] 在一些实施方案中,本公开的一或多种化合物的量在0.0001-10g、0.0005-9g、0.001-8g、0.005-7g、0.01-6g、0.05-5g、0.1-4g、0.5-4g或1-3g范围内。

[0320] 为用于本文所阐述之治疗应用,亦提供药盒及制品。在一些实施方案中,该药盒包含载体、包装或间隔成可容纳一个或多个容器(例如小瓶、管及诸如此类)的容器,各容器包含一个欲用于本文所述方法中的单独组件。适宜容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器及试管。容器系由多种材料(例如玻璃或塑料)形成。

[0321] 本文所提供之制品含有包装材料。用于包装医药产品之包装材料包括于(例如)U.S.Pat.No.5,323,907、5,052,558及5,033,252中所述之那些。医药包装材料的实例包括(但不限于)泡罩包装、瓶子、管、吸入器、帮浦、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子及任何适用于所选配制物及预期给予及治疗模式之包装材料。举例而言,容器包括任选地存于组合物中或与本文所揭示之另一药剂组合中的式(I)化合物或盐。容器任选地具有无菌入口孔(举例而言,容器可为静脉内溶液袋或具有可由皮下注射针刺穿之塞子之小瓶)。该药盒任选地包含化合物及与其在本文所阐述方法中的使用有关之鉴别说明或标记或说明书。

[0322] 举例而言,药盒通常包括一个或多个其他容器,各容器具有一或多种自商业及使用者角度考虑使用本文所阐述的化合物所期望之各种材料(例如任选地呈浓缩形式的试剂和/或装置)。该材料之非限制性实施例包括(但不限于)缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射

器;载体、包装、容器、小瓶和/或管、列示含量和/或使用说明之标记及带有使用说明之包装插页。通常亦包括一套说明。标记任选地位于容器上或伴随容器提供。举例而言,当构成标记之字母、数字或其他符号附着、模制或蚀刻至容器本身中时,标记在容器上;当容纳容器的贮器或载体内亦含有标记(例如,作为包装插页)时,标记系与容器相连。另外,使用标记来指示欲用于特定治疗应用之内含物。另外,标记指示内容物(例如)在本文所阐述的方法中的使用说明。在某些实施方案中,药物组合物存于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置含有一个或多个含有本文所提供化合物之单位剂型。包装含有(例如)金属或塑料箔,例如泡罩包装。或者,该包装或分配器装置带有给予说明书。或者,包装或分配器在容器上带有管控药物制造、使用或销售之政府机构所规定形式的注意事项,该注意事项反映该机构对用于人类或兽医给予之药物形式之批准。例如,该注意事项为美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration)对于处方药物批准之标记或批准之产品插页。在一些实施方案中,制备含有配制在相容性医药载体中的本文所提供化合物的组合物,将其置于适当容器中,并经标记用于治疗指示病况。

[0323] 方法

[0324] 本发明提供抑制menin与一或多种蛋白质(例如MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、或MLL部分串联重复)的相互作用的方法,其包含使细胞与有效量的式(I)化合物或盐接触。menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、或MLL部分串联重复)的相互作用的抑制可藉由业内已知之众多种方式评价及展现。非限制性实施例包括显示(a)menin与一或多种蛋白质或蛋白质片段(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白、MLL部分串联重复或其肽片段)的结合降低;(b)细胞增殖和/或细胞存活率降低;(c)细胞分化增加;(d)MLL1、MLL2、MLL融合蛋白和/或MLL部分串联重复之下游靶标(例如,Hoxa9、DLX2及Meis1)之含量减少;和/或(e)肿瘤体积和/或肿瘤体积生长速率减少。药盒及市售分析可用于测定上述中的一个或多个。

[0325] 本揭示内容亦提供使用本发明的化合物或药物组合物治疗疾病病况(包括但不限于由menin、MLL、MLL1、MLL2、和/或MLL融合蛋白参与之病况(例如,癌症))的方法。

[0326] 在一些实施方案中,提供治疗癌症的方法,该方法包含向有需要的个体给予有效量的包含式(I)化合物或盐之上述药物组合物中的任一者。在一些实施方案中,癌症系由MLL融合蛋白介导。在其他实施方案中,癌症系白血病、乳癌、前列腺癌、胰脏癌、肺癌、肝癌、皮肤癌或脑瘤。在某些实施方案中,癌症系白血病。在一些实施方案中,癌症包含实体肿瘤。

[0327] 在一些实施方案中,本揭示内容提供治疗有需要的个体之病症的方法,其中该方法包含确定个体是否具有MLL融合蛋白,且若个体经确定具有MLL融合蛋白,则向该个体给予治疗有效剂量之式(I)化合物或盐。

[0328] 亦已在血液恶性病(例如,影响血液、骨髓和/或淋巴结之癌症)中鉴别出MLL融合蛋白。因此,某些实施方案系关于向需要治疗血液恶性病之患者给予式(I)化合物或盐。该恶性病包括(但不限于)白血病及淋巴瘤。举例而言,本文揭示的化合物可用于治疗诸如急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性单核球性白血病(AMoL)、毛细胞白血病和/或其他白血病等疾病。在其他实施方案中,化合物可用于治疗淋巴瘤,例如霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)或非霍奇金氏淋巴瘤之所有亚型。

[0329] 可藉由评价编码MLL融合蛋白之核苷酸序列、藉由评价MLL融合蛋白之氨基酸序列

或藉由评价假定MLL融合蛋白之特征来确定肿瘤或癌症是否包含MLL融合蛋白。

[0330] 检测MLL融合蛋白核苷酸序列的方法为本领域技术人员已知。该方法包括(但不限于)聚合酶链式反应-限制性片段长度多形性(PCR-RFLP)分析、聚合酶链式反应-单链构象多型性(PCR-SSCP)分析、实时PCR分析、PCR测序、突变体等位基因特异性PCR扩增(MASA)分析、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接分析、杂交分析、TaqMan分析、SNP基因分型分析、高分辨率熔解分析及微阵列分析。在一些实施方案中,藉由(例如)MLL或融合伴侣基因中的特异性区域(例如,外显子2和/或外显子3)之直接测序方法鉴别MLL融合蛋白。此技术将鉴别所测序区域中所有可能之突变。

[0331] 检测MLL融合蛋白的方法为本领域技术人员已知。该方法包括(但不限于)使用对融合蛋白具有特异性的结合剂(例如,抗体)检测MLL融合蛋白、蛋白质电泳及西方印记法及直接肽测序。

[0332] 用于确定肿瘤或癌症包含MLL融合蛋白的方法可使用多种试样。在一些实施方案中,试样系取自患有肿瘤或癌症的个体。在一些实施方案中,试样系取自患有癌症或肿瘤的个体。在一些实施方案中,试样系新鲜肿瘤/癌症试样。在一些实施方案中,试样系冷冻肿瘤/癌症试样。在一些实施方案中,试样为经福尔马林(formalin)固定之石蜡包埋之试样。在一些实施方案中,试样经处理成细胞溶解物。在一些实施方案中,试样经处理成DNA或RNA。

[0333] 本揭示内容亦系关于治疗哺乳动物之过度增殖病症的方法,其包含向哺乳动物给予治疗有效量的式(I)化合物或盐。在一些实施方案中,该方法系关于治疗癌症,例如急性骨髓性白血病、青少年之癌症、儿童期肾上腺皮质癌、AIDS相关之癌症(例如,淋巴瘤及卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma))、肛门癌、阑尾癌、星细胞瘤、非典型畸胎样、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干胶质瘤、脑瘤、乳癌、支气管肿瘤、柏基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)、类癌肿瘤、非典型畸胎样、胚胎肿瘤、生殖细胞瘤、原发性淋巴瘤、子宫颈癌、儿童期癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性病症、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神经胚细胞瘤、尤恩氏肉瘤(ewing sarcoma)、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨之纤维性组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌肿瘤、胃肠基质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、妊娠滋养层肿瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰脏神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、隐性原发性转移性鳞状颈癌、中线管癌、口癌多发性内分泌肿瘤症候群、多发性骨髓瘤/浆细胞赘瘤、蕈样真菌病、骨髓发育不良症候群、骨髓发育不良/骨髓增殖性赘瘤、多发性骨髓瘤、默克尔细胞癌(merkel cell carcinoma)、恶性间皮瘤、骨之恶性纤维性组织细胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻窦癌、鼻咽癌、神经胚细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰脏癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻窦及鼻腔癌、副甲状腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(stomach, gastric)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲状腺癌、肾盂及输尿管之移行细胞癌、滋养层肿瘤、儿童期不常见癌、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病

毒诱导之癌症。在一些实施方案中,该方法系关于非癌性过度增殖病症(例如皮肤之良性增生(例如,牛皮癣)、再狭窄或前列腺之良性增生(例如,良性前列腺肥大(BPH)))之治疗。在一些情形下,该方法系关于白血病、血液恶性病、实体肿瘤癌、前列腺癌(例如,阉割抗性前列腺癌)、乳癌、尤恩氏肉瘤、骨肉瘤、原发性骨肉瘤、T细胞前淋巴球白血病、胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝癌(例如,肝细胞癌)或糖尿病之治疗。在一些情形下,白血病包含AML、ALL、混合谱系白血病或具有MLL的部分串联重复的白血病。

[0334] 在某些特定实施方案中,本揭示内容系关于治疗肺癌的方法,该方法包含向有需要的个体给予有效量的上述化合物(或包含其的药物组合物)中的任一者。在某些实施方案中,肺癌系非小细胞肺癌(NSCLC),例如腺癌、鳞状细胞肺癌或大细胞肺癌。在其他实施方案中,肺癌系小细胞肺癌。可利用所揭示化合物治疗之其他肺癌包括(但不限于)腺瘤、类癌肿瘤及未分化癌。

[0335] 根据本公开的方法,可利用本公开的化合物或该化合物之药学上可接受的盐、酯、前药、溶剂合物、互变异构体、立体异构体、同位素体、水合物或衍生物治疗的个体包括(例如)经诊断患有以下疾病的个体:急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年中的癌症、儿童期肾上腺皮质癌、AIDS相关之癌症(例如,淋巴瘤及卡波西氏肉瘤)、肛门癌、阑尾癌、星细胞瘤、非典型畸胎样、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干胶质瘤、脑瘤、乳癌、支气管肿瘤、柏基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎样、胚胎肿瘤、生殖细胞瘤、原发性淋巴瘤、子宫颈癌、儿童期癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓增殖性病症、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎肿瘤、CNS癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、敏感性神经胚细胞瘤、尤恩氏肉瘤、颅外生殖细胞瘤、性腺外生殖细胞瘤、眼癌、骨之纤维性组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌肿瘤、胃肠基质瘤(GIST)、生殖细胞瘤、妊娠滋养层肿瘤、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝癌、霍奇金氏淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰脏神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇及口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、隐性原发性转移性鳞状颈癌、中线管癌、口癌多发性内分泌肿瘤症候群、多发性骨髓瘤/浆细胞赘瘤、蕈样真菌病、骨髓发育不良症候群、骨髓发育不良/骨髓增殖性赘瘤、多发性骨髓瘤、默克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨之恶性纤维性组织细胞瘤及骨肉瘤、鼻腔及鼻旁窦癌、鼻咽癌、神经胚细胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇及口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰脏癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻旁窦及鼻腔癌、副甲状腺癌、阴茎癌、咽癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(stomach, gastric)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睪丸癌、喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、甲状腺癌、肾盂及输尿管之移行细胞癌、滋养层肿瘤、儿童期不常见癌、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、病毒诱导之癌症、白血病、血液恶性病、实体肿瘤癌、前列腺癌、阉割抗性前列腺癌、乳癌、尤恩氏肉瘤、骨肉瘤、原发性骨肉瘤、T细胞前淋巴球白血病、胶质瘤、神经胶母细胞瘤、肝细胞癌、肝癌或糖尿病。在一些实施方案中,利用本公开的化合物治疗的个体包括经诊断为患有非癌性过度增殖病症(例如皮肤之良性增生(例如,牛皮癣)、再狭窄或前列腺之良性增生(例如,良性前列腺肥大(BPH)))的个体。

[0336] 本揭示内容进一步提供藉由使menin与有效量的式(I)化合物或盐接触来调节

menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法。调节可为抑制或活化menin、一个或多个其结合配偶体、和/或menin之一或多个下游靶标或一个或多个其结合配偶体之蛋白质活性。在一些实施方案中,本揭示内容提供藉由使menin与有效量的式(I)化合物或盐接触来抑制menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法。在一些实施方案中,本揭示内容提供藉由接触表达menin、MLL1、MLL2、MLL融合蛋白和/或MLL部分串联重复之细胞、组织或器官来抑制menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法。在一些实施方案中,本揭示内容提供藉由向个体(包括但不限于啮齿类动物及哺乳动物(例如,人类))给予有效量的式(I)化合物或盐来抑制个体中的蛋白质活性的方法。在一些实施方案中,调节%超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。在一些实施方案中,抑制%超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0337] 在一些实施方案中,本揭示内容提供抑制细胞中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法,其藉由使细胞与足以抑制细胞中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的量的本公开的化合物接触来达成。在一些实施方案中,本揭示内容提供抑制组织中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法,其藉由使组织与足以抑制组织中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的量的式(I)化合物或盐接触来达成。在一些实施方案中,本揭示内容提供抑制生物体中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法,其藉由使生物体与足以抑制生物体中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的量的式(I)化合物或盐接触来达成。在一些实施方案中,本揭示内容提供抑制动物中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法,其藉由使动物与足以抑制动物中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的量的本公开的化合物接触来达成。在一些实施方案中,本揭示内容提供抑制哺乳动物中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法,其藉由使哺乳动物与足以抑制哺乳动物中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的量的本公开的化合物接触来达成。在一些实施方案中,本揭示内容提供抑制人类中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的方法,其藉由使人类与足以抑制人类中menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用的量的本公开的化合物接触来达成。本发明提供治疗需要该治疗的个体之由menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用介导的疾病的方法。

[0338] 本揭示内容亦提供藉由向有需要的个体给予治疗有效量的式(I)化合物或盐来治疗由menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用介导的疾病的方法。

[0339] 本揭示内容进一步提供藉由向有需要的个体给予治疗有效量的式(I)化合物或盐来治疗该个体因染色体11q23上的染色体重排介导的病症的方法。

[0340] 本揭示内容亦提供藉由向患有疾病或病况的个体给予有效量的式(I)化合物或盐来治疗疾病或病况的方法。

[0341] 本揭示内容进一步提供藉由向患有疾病或病况的个体给予式(I)化合物或盐来治疗疾病或病况的方法,其中该化合物结合至menin且抑制menin与一或多种蛋白质(例如,MLL1、MLL2、MLL融合蛋白或MLL部分串联重复)的相互作用。

[0342] 本揭示内容进一步提供稳定menin的方法,其包含使menin与式(I)化合物或盐接触。在一些实施方案中,接触步骤包含使menin与足以稳定menin的量的化合物接触。在一些实施方案中,接触步骤在体内发生。在一些实施方案中,接触步骤在体外发生。在一些实施方案中,接触步骤在细胞中发生。

[0343] 本发明亦提供组合疗法的方法,其中使用已知可调节其他路径的试剂、或相同路径之其他组份、或甚至靶酶之重迭组与式(I)化合物或盐的组合。在一方面,该包括(但不限于)一或多种本公开的化合物与化学治疗剂、治疗性抗体及辐射治疗之组合,以提供协同或加和治疗效应。

[0344] 若期望,本发明的化合物或药物组合物可与Notch抑制剂和/或c-Myb抑制剂组合使用。若期望,本发明的化合物或药物组合物可与MLL-WDR5抑制剂和/或Dot11抑制剂组合使用。

[0345] 目前业内已知许多化学治疗剂且其可与本公开的化合物组合使用。在一些实施方案中,化学治疗剂选自以下组成之群:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物反应调节剂、抗激素、血管生成抑制剂及抗雄激素。

[0346] 非限制性实施例系化学治疗剂、细胞毒性剂及非肽小分子,例如**Gleevec®**(甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate))、**Velcade®**(硼替佐米(bortezomib))、可苏多(Casodex)(比卡鲁胺(bicalutamide))、**Iressa®**(吉非替尼(gefitinib))及阿德力霉素(Adriamycin)以及化学治疗剂之宿主。化学治疗剂之非限制性实施例包括烷基化剂,例如噻替派(thiotepa)及环磷酰胺(CYTOXANTM);磺酸烷基酯,例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶(aziridine),例如苯并多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美妥替派(meturedopa)及乌瑞替派(uredopa);次乙亚胺及甲基三聚氰胺,包括六甲蜜胺、三乙烯三聚氰胺、三乙烯磷酰胺、三乙烯硫代磷酰胺及三羟甲基三聚氰胺;氮芥,例如氮芥苯丁酸、蔡氮芥、氯磷酰胺、雌氮芥、异环磷酰胺、甲基二氯乙基胺、甲基二氯乙基胺氧化物盐酸盐、美法仑(melphalan)、新氮芥、胆甾醇对苯乙酸氮芥、泼尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofوسفamide)、尿嘧啶氮芥;硝基脲,例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine);抗生素,例如阿克拉霉素(aclacinomycin)、放线菌素(actinomycin)、氨苄霉素(authramycin)、偶氮丝胺酸(azaserine)、博来霉素(bleomycin)、c放线菌素(cactinomycin)、卡奇霉素(calicheamicin)、卡拉霉素(carabycin)、洋红霉素(carminomycin)、嗜癌霉素(carzinophilin)、CasodexTM、色霉素(chromomycin)、放线菌素D(dactinomycin)、道诺霉素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正白胺酸、多柔比星

(doxorubicin)、泛艾霉素(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊达比星(idarubicin)、麻西罗霉素(marcellomycin)、丝裂霉素(mitomycin)、霉酚酸(mycophenolic acid)、诺拉霉素(nogalamycin)、橄榄霉素(olivomycin)、培洛霉素(peplomycin)、泊非霉素(potfiromycin)、嘌呤霉素(puromycin)、三铁阿霉素(quelamycin)、罗多比星(rodorubicin)、链黑霉素(streptonigrin)、链脉霉素(streptozocin)、杀结核菌素(tubercidin)、乌苯美司(ubenimex)、净司他汀(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin);抗代谢物,例如胺甲喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)(5-FU);叶酸类似物,例如二甲叶酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶罗呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate);嘌呤类似物,例如氟达拉滨(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,例如安西他滨(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮杂尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脱氧尿苷、脱氧氟尿苷(doxifluridine)、依诺他滨(enocitabine)、氟尿苷,雄激素,例如卡普唑酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolonepropionate)、环硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾内酯(testolactone);抗肾上腺素,例如胺鲁米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,例如亚叶酸;醋葡醛内酯;醛磷酰胺糖苷;胺基乙酰丙酸;安吡啶;倍思塔布(bestrabucil);比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);秋水仙胺(demecolcine);地吡醌(diaziquone);依氟鸟胺酸(elfomithine);依利醋铵(elliptinium acetate);依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟基脲;香菇多醣(lentinan);氯尼达明(lonidamine);米托胍脲(mitoguanzone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidamol);二胺硝吡啶(nitracrine);喷司他汀(pentostatin);蛋胺氮芥(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);鬼臼酸(podophyllinic acid);2-乙基酰肼;丙卡巴肼(procarbazine);PSK.RTM.;雷佐生(razoxane);西左非兰(sizofiran);锗螺胺(spirogermanium);替奴佐酸(tenuazonic acid);三亚胺醌(triaziquone);2,2',2"-三氯三乙胺;乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达喀尔巴嗪(dacarbazine);甘露莫司汀(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);加赛特辛(gacytosine);阿糖胞苷(arabinoside)("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷(taxane),例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)(TAXOLTM,Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.)及多西他赛(docetaxel)(TAXOTERETM,Rhone-Poulenc Rorer,Antony,France);视黄酸;埃斯培拉霉素(esperamicin);卡培他滨(capecitabine);及上述中任一者之药学上可接受的盐、酸或衍生物。亦包括作为适宜化学治疗细胞调理因子之用于调控或抑制对肿瘤之激素作用之抗激素剂,例如抗雌激素,包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、(NolvadexTM)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、可莫昔芬(keoxifene)、LY 117018、奥那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(弗瑞斯(Fareston));及抗雄激素剂,例如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、柳培林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin);氮芥苯丁酸;吉西他滨(gemcitabine);6-巯鸟嘌呤;巯嘌呤;胺甲喋呤;铂类似物,例如顺铂(cisplatin)及卡铂(carboplatin);长春碱(vinblastine);铂;依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺(ifosfamide);丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱(vincristine);长春瑞滨(vinorelbine);

温诺平 (navelbine); 能灭瘤 (novantrone); 替尼泊苷 (teniposide); 道诺霉素; 胺喋呤; 截瘤达 (xeloda); 伊班膦酸盐 (ibandronate); 喜树碱-11 (CPT-11); 拓朴异构酶抑制剂 RFS 2000; 二氟甲基鸟胺酸 (DMF0)。若期望, 本发明的化合物或药物组合物可与常规处方之抗癌药物组合使用, 该药物系例如 **Herceptin®**、**Avastin®**、

Erbix®、**Rituxan®**、**Taxol®**、**Arimidex®**、**Taxotere®**、ABVD、

AVICINE、阿巴伏单抗 (Abagovomab)、吡啶甲酰胺、阿德木单抗 (Adecatumumab)、17-N-丙烯胺基-17-去甲氧基格尔德霉素 (17-N-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin)、阿发镭 (Alpharadin)、阿伏昔地 (Alvocidib)、3-胺基吡啶-2-甲醛缩胺基硫脲、胺蔡非特 (Amonafide)、蒽二酮、抗CD22免疫毒素、抗瘤、抗致瘤草药、阿帕兹醌 (Apaziquone)、阿替莫德 (Atiprimod)、硫唑嘌呤 (Azathioprine)、贝洛替康 (Belotecan)、苯达莫司汀 (Bendamustine)、BIBW 2992、比立考达 (Biricodar)、伯斯坦尼辛 (Brostallicin)、苔藓虫素 (Bryostatin)、丁胱磺酰亚胺 (Buthionine sulfoximine)、CBV (化学疗法)、花萼海绵诱癌素 (Calyculin)、细胞周期非特异性抗瘤剂、二氯乙酸、迪莫利德 (Discodermolide)、依沙芦星 (Elsamitrucin)、依诺他滨 (Enocitabine)、埃博霉素 (Epothilone)、埃雷布尔 (Eribulin)、依维莫司 (Everolimus)、依沙替康 (Exatecan)、依昔舒林 (Exisulind)、弥罗松酚 (Ferruginol)、氟罗德辛 (Forodesine)、磷雌酚 (Fosfestrol)、ICE化学疗法方案、IT-101、伊美克 (Imexon)、咪喹莫特 (Imiquimod)、咧啉并咪唑、伊罗夫文 (Irofulven)、拉尼喹达 (Laniquidar)、拉洛他赛 (Larotaxel)、雷利宾迈 (Lenalidomide)、硫蒽酮 (Lucanthone)、勒托替康 (Lurtotecan)、马磷酰胺 (Mafosfamide)、米托唑胺 (Mitozolomide)、奈福昔定 (Nafoxidine)、奈达铂 (Nedaplatin)、奥拉帕尼 (Olaparib)、奥他赛 (Ortaxel)、PAC-1、Pawpaw、匹杉琼 (Pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素 (Rebeccamycin)、雷西莫特 (Resiquimod)、卢比替康 (Rubitecan)、SN-38、盐孢菌酰胺A (Salinosporamide A)、沙帕他滨 (Sapacitabine)、斯坦福V (Stanford V)、苦马豆素 (Swainsonine)、他拉泊芬 (Talaporfin)、塔利圭达 (Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶 (Tegafur-uracil)、特莫多 (Temodar)、替司他赛 (Tasetaxel)、四硝酸三铂、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨 (Troxacitabine)、乌拉莫司汀 (Uramustine)、瓦帝莫泽 (Vadimezan)、长春氟宁 (Vinflunine)、ZD6126或唑喹达 (Zosuquidar)。

[0347] 本揭示内容进一步系关于使用本文提供之式 (I) 化合物或盐或药物组合物与放射疗法之组合的方法, 其在哺乳动物中用于抑制异常细胞生长或治疗过度增殖病症。用于给予放射疗法之技术为业内已知, 且该技术可用于本文所述组合疗法中。此组合疗法中本公开的化合物之给予可如本文所述测定。

[0348] 放射疗法可通过若干方法中之一、或方法之组合来给予, 包括但不限于外束疗法、内放射疗法、植入辐射、立体定位放射手术、全身性放射疗法、放射疗法及永久或暂时插种近接治疗。如本文所用术语“近接治疗”系指由在肿瘤或其他增殖组织疾病部位处或附近插入体内之空间限制之放射性材料递送的放射疗法。该术语意欲包括但不限于暴露于放射性同位素 (例如, At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32及Lu之放射性同位素)。适用作本发明之细胞调理因子之辐射源包括固体及液体二者。作为非限制性实施例, 辐射源可为放射性核种, 例如I-125、I-131、Yb-169、Ir-192作为固体源、I-125作为

固体源、或发射光子、 β 粒子、 γ 辐射或其他治疗性射线之其他放射性核种。放射性材料亦可为自放射性核种之任何溶液(例如I-125或I-131的溶液)制得之流体,或放射性流体可使用含有固体放射性核种(例如Au-198、Y-90)之小粒子之适宜流体之浆液来产生。此外,放射性核种可包括于凝胶或放射性微球体中。

[0349] 本公开的化合物或药物组合物可与一定量之一或多种选自以下之物质组合使用:抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增殖剂、醣酵解抑制剂或自体吞噬抑制剂。

[0350] 抗血管生成剂(例如MMP-2(基质-金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质-金属蛋白酶9)抑制剂及COX-11(环加氧酶11)抑制剂)可与本公开的化合物及本文所述药物组合物结合使用。抗血管生成剂包括(例如)雷帕霉素(rapamycin)、替西罗莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依维莫司(everolimus)(RAD001)、索拉菲尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)及贝伐珠单抗(bevacizumab)。有用COX-II抑制剂的实例包括CELEBREXTM(阿来昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecoxib)及罗非昔布(rofecoxib)。有用基质金属蛋白酶抑制剂的实例阐述于以下中:WO 96/33172(于1996年10月24日公开)、WO 96/27583(于1996年3月7日公开)、欧洲专利申请案第97304971.1号(于1997年7月8日申请)、欧洲专利申请案第99308617.2号(于1999年10月29日申请)、WO 98/07697(于1998年2月26日公开)、WO 98/03516(于1998年1月29日公开)、WO 98/34918(于1998年8月13日公开)、WO 98/34915(于1998年8月13日公开)、WO 98/33768(于1998年8月6日公开)、WO 98/30566(于1998年7月16日公开)、欧洲专利公开案606,046(于1994年7月13日公开)、欧洲专利公开案931,788(于1999年7月28日公开)、WO 90/05719(于1990年5月31日公开)、WO 99/52910(于1999年10月21日公开)、WO 99/52889(于1999年10月21日公开)、WO 99/29667(于1999年6月17日公开)、PCT国际申请案第PCT/IB98/01113号(于1998年7月21日申请)、欧洲专利申请案第99302232.1号(于1999年3月25日申请)、英国专利申请案第9912961.1号(于1999年6月3日申请)、美国临时申请案第60/148,464号(于1999年8月12日申请)、美国专利5,863,949(于1999年1月26日颁发)、美国专利5,861,510(于1999年1月19日颁发)及欧洲专利公开案780,386(于1997年6月25日公开),所有案件之全部内容皆以引用方式并入本文中。较佳MMP-2及MMP-9抑制剂系具有极小或无活性抑制MMP-1之那些。更佳者系相对于其他基质-金属蛋白酶(例如,MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12及MMP-13)选择性抑制MMP-2和/或AMP-9之那些。本揭示内容中可用之MMP抑制剂之一些具体实施例系AG-3340、RO 32-3555及RS 13-0830。

[0351] 自体吞噬抑制剂包括(但不限于)氯喹、3-甲基腺嘌呤、羟基氯喹(PlaquenilTM)、巴弗洛霉素A1(bafilomycin A1)、5-胺基-4-咪唑甲酰胺核糖苷(AICAR)、冈田酸(okadaic acid)、抑制2A型或1型蛋白磷酸酶之自体吞噬抑制性海藻毒素、cAMP之类似物、及升高cAMP含量之药物,例如腺苷、LY204002、N6-巯嘌呤核糖苷及长春碱。另外,亦可使用抑制蛋白质表达之反义或siRNA,包括但不限于ATG5(其参与自体吞噬)。

[0352] 在一些实施方案中,本文所述化合物系结合液体或固体组织屏障(亦称为润滑剂)配制或给予。组织屏障的实例包括(但不限于)多醣、多聚醣、赛普膜(seprafilm)、因特隙(interceed)及玻尿酸。

[0353] 在一些实施方案中,结合本文所述化合物给予之药剂包括藉由吸入有用地递送之任何适宜药物,例如止痛药,例如可待因(codeine)、二氢吗啡(dihydromorphine)、麦角胺

(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或吗啡(morphine);抗心绞痛制剂,例如地尔硫卓(diltiazem);抗变应性药,例如色甘酸盐(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多罗米(nedocromil);抗感染药,例如头孢菌素(cephalosporin)、青霉素(penicillin)、链霉素(streptomycin)、磺酰胺、四环素(tetracycline)或喷他脒(pentamidine);抗组织胺,例如美沙吡啶(methapyrilene);抗发炎药,例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、布地奈德(budesonide)、替泼尼旦(tipredane)、丙酮曲安奈德(triamcinoloneacetone)或氟替卡松(fluticasone);镇咳剂,例如那可丁(noscapine);支气管扩张剂,例如麻黄碱(ephedrine)、肾上腺素、非诺特罗(fenoterol)、福莫特罗(formoterol)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、异丙喘宁(metaproterenol)、苯福林(phenylephrine)、苯基丙醇胺、吡布特罗(pirbuterol)、瑞普特罗(reproterol)、利米特罗(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特罗(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、异他林(isoetharine)、妥洛特-加龙省罗(tulobuterol)、奥西那林(orciiprenaline)或(-)-4-胺基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-胺基]甲基]苯甲醇;利尿剂,例如阿米洛利(amiloride);抗副交感神经药,例如异丙托铵(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托品(oxitropium);激素,例如可体松(cortisone)、氢化可体松(hydrocortisone)或普赖苏浓(prednisolone);黄嘌呤,例如氨茶碱、胆碱茶碱、离胺酸茶碱或茶碱;及治疗性蛋白质及肽,例如胰岛素或升糖素。本领域技术人员应明了,若适当,药剂系以盐形式(例如,以碱金属或胺盐形式或以酸加成盐形式)或以酯(例如,低碳烷基酯)形式或以溶剂合物(例如,水合物)形式使用以优化药剂的活性和/或稳定性。

[0354] 可用于组合疗法之其他示例性治疗剂包括(但不限于)如上文所述药剂、放射疗法、激素拮抗剂、激素及其释放因子、甲状腺及抗甲状腺药物、雌激素及助孕素、雄激素、促肾上腺皮质激素;肾上腺皮质类固醇及其合成类似物;肾上腺皮质激素之合成及作用之抑制剂、胰岛素、口服降血糖剂及内分泌腺之药理学、影响钙化及骨更新之药剂:钙、磷酸盐、副甲状腺激素、维生素D、降钙素、维生素(例如水溶性维生素)、维生素B复合物、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素A、K及E、生长因子、细胞介素、趋化介素、毒蕈碱受体激动剂及拮抗剂;抗胆碱酯酶剂;作用于神经肌肉关节和/或自主神经节之药剂;儿茶酚胺、拟交感神经药、及肾上腺素受体激动剂或拮抗剂;及5-羟色胺(5-HT,血清素)受体激动剂及拮抗剂。

[0355] 治疗剂亦可包括用于疼痛及发炎之药剂,例如组织胺及组织胺拮抗剂、缓激肽及缓激肽拮抗剂、5-羟色胺(血清素)、由膜磷脂之选择性水解产物之生物转变产生之脂质物质、类花生酸、前列腺素、凝血脂素、白三烯、阿斯匹林(aspirin)、非类固醇抗炎剂、止痛-退热剂、抑制前列腺素及凝血脂素之合成之药剂、可诱导型环加氧酶之选择性抑制剂、可诱导型环加氧酶-2之选择性抑制剂、自泌素、旁分泌激素、体抑素、胃泌素、介导参与体液及细胞免疫反应的相互作用之细胞介素、脂质源自泌素、类花生酸、 β -肾上腺素性激动剂、异丙托铵、糖皮质激素、甲基黄嘌呤、钠通道阻断剂、类鸦片受体激动剂、钙通道阻断剂、膜稳定剂及白三烯抑制剂。

[0356] 本文涵盖之其他治疗剂包括利尿剂、加压素、影响肾脏水分保存之药剂、凝乳酶、血管收缩肽、可用于治疗心肌缺血之药剂、抗高血压剂、血管收缩肽转化酶抑制剂、 β -肾上腺素受体拮抗剂、用于治疗高胆固醇血症之药剂及用于治疗异常血脂症之药剂。

[0357] 所涵盖之其他治疗剂包括用于控制胃酸性之药物、用于治疗消化性溃疡之药剂、

用于治疗胃食道逆流病之药剂、促动力学药剂、止吐药、用于刺激性肠症候群中的药剂、用于腹泻之药剂、用于便秘之药剂、用于发炎性肠病之药剂、用于胆道疾病之药剂及用于胰脏疾病之药剂。用于治疗原生动物感染之治疗剂、用于治疗疟疾、阿米巴病 (Amebiasis)、梨形鞭毛虫症 (Giardiasis)、滴虫病 (Trichomoniasis)、锥虫病 (Trypanosomiasis) 和/或利什曼体病 (Leishmaniasis) 之药物和/或用于蠕虫病 (helminthiasis) 之化学疗法中的药物。其他治疗剂包括抗微生物剂、磺酰胺、甲氧苄啶-磺胺甲噁唑喹啉酮、及用于尿路感染之药剂、青霉素、头孢菌素、及其他 β -内酰胺抗生素、包含胺基糖苷之药剂、蛋白质合成抑制剂、用于结核症、鸟复合分枝杆菌 (mycobacterium avium complex) 疾病及麻疯病之化学疗法中的药物、抗真菌剂、抗病毒剂 (包括非反转录病毒剂及抗反转录病毒剂)。

[0358] 可与本公开的化合物组合之治疗性抗体的实例包括 (但不限于) 抗受体酪胺酸激酶抗体 (西妥昔单抗 (cetuximab)、帕尼单抗 (panitumumab)、曲妥珠单抗 (trastuzumab))、抗CD20抗体 (利妥昔单抗 (rituximab)、托西莫单抗 (tositumomab)) 及其他抗体 (例如阿伦单抗 (alemtuzumab)、贝伐珠单抗及吉妥珠单抗 (gemtuzumab))。

[0359] 此外,本文方法中涵盖用于免疫调节之治疗剂 (例如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原及免疫刺激剂)。另外,作用于血液及血液形成器官之治疗剂、造血剂、生长因子、矿物质、及维生素、抗凝剂、溶血栓药及抗血小板药。

[0360] 对于治疗肾癌而言,可组合本发明化合物与索拉菲尼 (sorafenib) 和/或癌思停 (avastin)。对于子宫内膜病症而言,可组合本发明化合物与多柔比星、克癌易 (taxotere) (紫杉醇 (taxol)) 和/或顺铂 (卡铂)。对于治疗卵巢癌而言,可组合本发明化合物与顺铂 (卡铂)、克癌易、多柔比星、托泊替康 (topotecan) 和/或他莫昔芬。对于治疗乳癌而言,可组合本发明化合物与克癌易 (紫杉醇)、吉西他滨 (卡培他滨)、他莫昔芬、来曲唑 (letrozole)、得舒缓 (tarceva)、拉帕替尼 (lapatinib)、PD0325901、癌思停、贺癌平 (herceptin)、OSI-906 和/或OSI-930。对于治疗肺癌而言,可组合本发明化合物与克癌易 (紫杉醇)、吉西他滨、顺铂、培美曲塞 (pemetrexed)、得舒缓、PD0325901和/或癌思停。

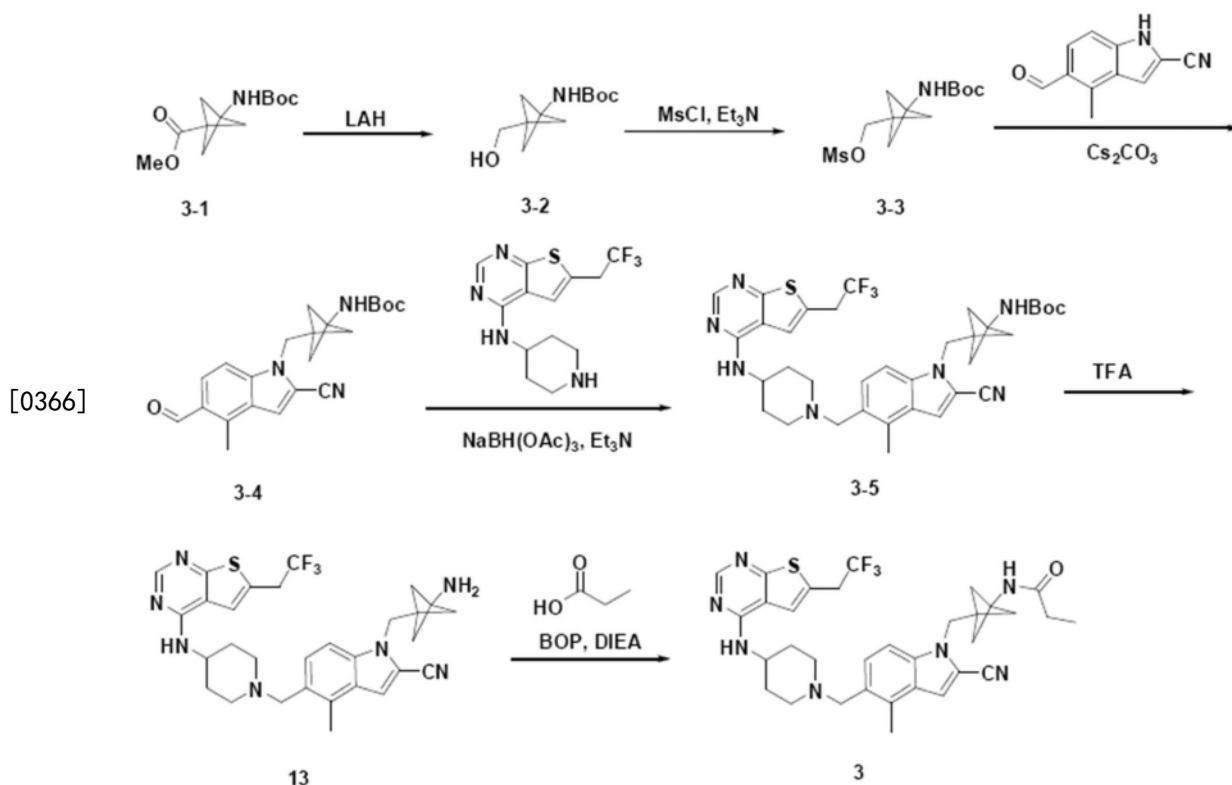
[0361] 可与本公开的化合物组合之其他治疗剂可参见Goodman及Gilman之“The Pharmacological Basis of Therapeutics”,第10版,由Hardman,Limbird及Gilman编辑或the Physician's Desk Reference,二者之全部内容皆以引用方式并入本文中。

[0362] 视所治疗病况而定,本文所述化合物可与本文揭示之药剂或其他适宜药剂组合使用。因此,在一些实施方案中,本公开的一或多种化合物将与如上文所述其他药剂共给予。在组合疗法中使用时,本文所述化合物系与第二药剂同时或分开给予。此组合给予可包括以相同剂型同时给予两种药剂、以单独剂型同时给予及分开给予。亦即,本文所述化合物及任一上述药剂可在相同剂型中配制在一起且同时给予。或者,本公开的化合物及任一上述药剂可同时给予,其中两种药剂存于单独配制物中。在另一替代方案中,可在给予本发明化合物后立即给予上述药剂中的任一者,或反之亦然。在单独给予方案的一些实施方案中,本公开的化合物及任一上述药剂系隔开几分钟、或隔开几小时或隔开几天给予。

[0363] 以下实施例系处于阐释本公开的各个实施方案之目的给出且并不意欲以任何方式限制本发明。目前代表较佳实施方案之本发明实施例以及本文所述的方法及组合物系例示性的且并非意欲限制本公开的范畴。那些本领域技术人员将构想出本文之变化及其他用途,其涵盖于本公开的精神中,如藉由权利要求书之范畴所界定。

[0364] 实施方案

[0365] 实施例1:表1中化合物13及3之合成.



[0367] 步骤A:化合物3-2的制备:于0℃下以小份向3-1 (6g, 25mmol) 于THF (100mL) 中的溶液中添加LiAlH₄ (1.5g, 37mmol)。搅拌反应直至TLC显示反应完成(约2h)。将反应混合物藉由添加EtOAc淬灭并分配在EtOAc与H₂O之间。将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂,从而产生黄色固体状3-2 (5.2g, 产率:97%)。

[0368] 步骤B:化合物3-4的制备:于0℃下向3-2 (800mg, 3.7mmol) 及Et₃N (740mg, 7.4mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中添加MsCl (428mg, 4.4mmol)。将反应物于室温下搅拌30min,随后藉由添加NaHCO₃淬灭,用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂,从而产生3-3,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0369] 向Cs₂CO₃ (3.0g, 9.3mmol) 及5-甲酰基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈 (800mg, 4.4mmol) 于DMF (10mL) 中的混合物中添加DMF中的3-3。将反应混合物于100℃下搅拌10h。随后将反应混合物分配在EtOAc与H₂O之间。将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂并藉由硅胶管柱层析(石油醚/EtOAc=5:1~3:1)纯化残余物,从而产生黄色固体状3-4 (600mg, 产率:根据醇为42%)。

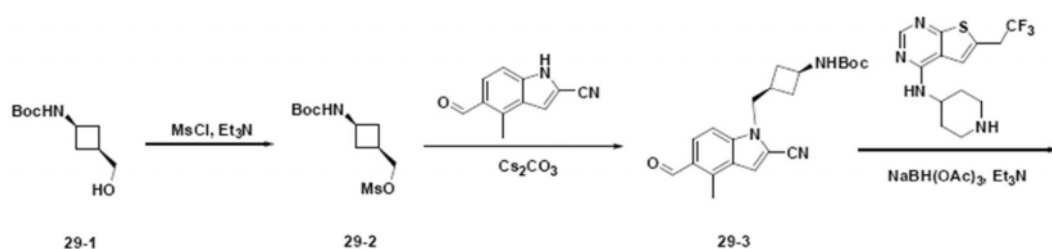
[0370] 步骤C:化合物3-5的制备:将3-4 (2.2g, 5.8mmol)、6-(2,2,2-三氟乙基)-N-(哌啶-4-基)噻吩并-[2,3-d]嘧啶-4-胺 (2.3g, 6.9mmol) 及Et₃N (3.5g, 34mmol) 于CH₂Cl₂ (50mL) 中的混合物于室温下搅拌1小时,之后向反应中添加NaBH(OAc)₃ (7.3g, 34mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。随后反应混合物分配在CH₂Cl₂与NaHCO₃之间。将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂并藉由硅胶管柱层析(CH₂Cl₂:MeOH=50:1~20:1)纯化残余物,从而产生黄色固体状3-5 (3.9g, 产率:98%)。

[0371] 步骤D:化合物13的制备:向3-5 (3.9g, 5.7mmol) 于CH₂Cl₂ (30mL) 中的溶液中添加

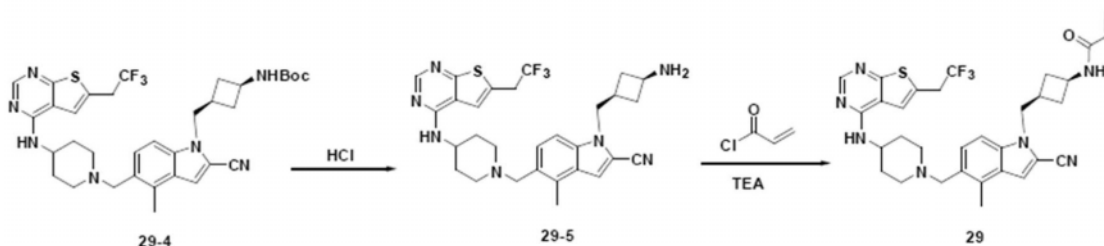
TFA (20mL)。在室温下将反应混合物搅拌4h。在真空下移除溶剂,从而得到残余物,将其用 CH_2Cl_2 稀释并用 NaHCO_3 洗涤。将有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下移除溶剂并藉由硅胶管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$)纯化残余物,从而产生白色泡沫状化合物13 (2.6g,产率:79%)。

[0372] 步骤E:化合物3的制备:向丙酸(450mg,6.0mmol)、BOP(3.0g,6.9mmol)及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (3.0g,23mmol)于 CH_2Cl_2 (30mL)中的溶液中添加化合物13(2.7g,4.6mmol)。将反应混合物于室温下搅拌30min,之后将其藉由 NaHCO_3 淬灭,用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。移除溶剂并藉由硅胶管柱层析($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}=10:1$)纯化残余物,从而得到化合物3(1.8g,产率:61%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3):8.49(s,1H),7.34(d,1H),7.21(s,1H),7.11(d,1H),7.08(s,1H),5.78(s,1H),5.07(d,1H),4.45(s,2H),4.25(m,1H),3.61-3.70(m,4H),2.93(m,2H),2.57(s,3H),2.33-2.20(m,2H),2.00-2.13(m,2H),2.02(s,6H),1.90(s,3H),1.50-1.70(m,2H)。

[0373] 实施例2:表1中化合物29之合成。



[0374]



[0375] 步骤A:化合物29-2的制备:于 0°C 下向29-1(200mg,1.0mmol)及 Et_3N (202mg,2.0mmol)于 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中添加 MsCl (172mg,1.5mmol)。将反应混合物于室温下搅拌过夜,之后向反应中添加水。将溶液混合物用 CH_2Cl_2 萃取3次。将有机层用盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。过滤并浓缩溶液,从而产生白色固体状29-2(250mg,产率:90%)。

[0376] 步骤B:化合物29-3的制备:将29-2(250mg,0.9mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈(82mg,0.45mmol)及 Cs_2CO_3 (438mg,1.35mmol)于DMF(6mL)中的混合物于 60°C 下搅拌6小时,之后添加水(15mL)。用乙酸乙酯($20\text{mL} \times 3$)萃取反应混合物。将合并之有机溶液用盐水洗涤且经 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。藉由硅胶管柱层析(33%石油醚中的 EtOAc 至50%石油醚中的 EtOAc)纯化残余物,从而产生黄色固体状29-3(110mg,产率:33%)。

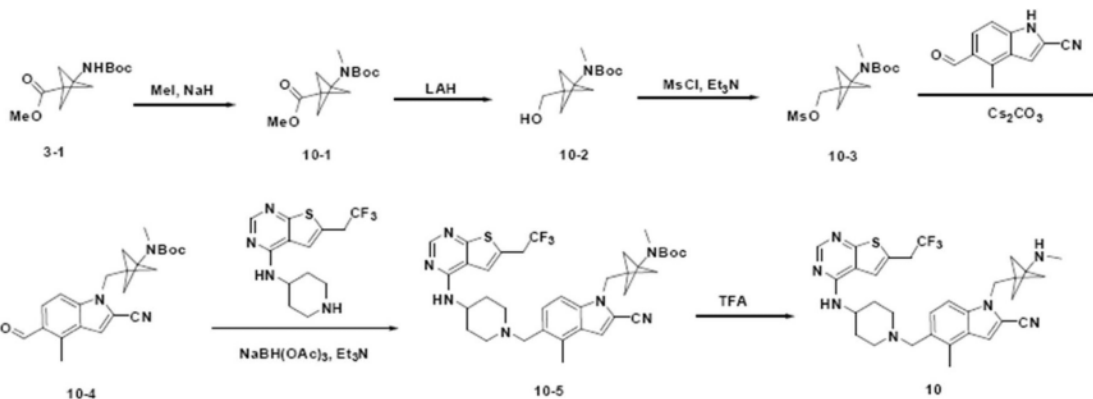
[0377] 步骤C:化合物29-4的制备:将29-3(110mg,0.3mmol)、6-(2,2,2-三氟乙基)-N-(哌啶-4-基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(116mg,0.3mmol)及 Et_3N (185mg,1.8mmol)于 CH_2Cl_2 (20mL)中的混合物于室温下搅拌1小时,之后在冰浴下向反应中添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (381mg,1.8mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。藉由真空移除溶剂并藉由硅胶管柱层析(2.5% CH_2Cl_2 中的 MeOH)纯化残余物,从而产生固体状29-4(180mg,产率:90%)。

[0378] 步骤D:化合物29-5的制备:将氨基甲酸叔丁基酯29-4(180mg,0.27mmol)于 HCl/MeOH (10mL)中的溶液于室温下搅拌2小时。移除溶剂并添加 NH_3 (7N)于 MeOH (10mL)中的溶

液。将反应混合物搅拌10分钟,之后移除溶剂并藉由硅胶管柱层析(10%CH₂Cl₂中的MeOH)纯化残余物,从而产生油状29-5(100mg,产率:65%)。

[0379] 步骤E:化合物29的制备:于-78℃下在N₂下向29-5(100mg,0.17mmol)及Et₃N(27mg,0.26mmol)于CH₂Cl₂/THF(10mL,1:1)中的混合物中缓慢添加丙烯酰氯(19mg,0.21mmol)。将混合物于室温下搅拌15min,随后添加NH₃·MeOH。移除溶剂并藉由硅胶管柱层析(10%CH₂Cl₂中的MeOH)纯化残余物,从而产生固体状最终产物29(78mg,产率:71%)。¹H NMR(400MHz,DMSO):δ:8.32(s,1H),7.81~7.80(d,1H),7.64(s,1H),7.55(s,1H),7.39(s,1H),7.34~7.32(m,2H),6.16~6.01(m,2H),5.57~6.54(m,1H),4.33~4.31(d,2H),4.09~4.00(m,4H),3.68(s,3H),2.86~2.85(m,2H),2.45~2.41(m,1H),2.26~2.24(m,2H),2.10(brs,2H),1.99(s,1H),1.89(brs,2H),1.75~1.67(m,2H),1.57(brs,2H);ESI-MS m/z:622.40(M+H)。

[0380] 实施例3:表1中化合物10之合成。



[0382] 步骤A:化合物10-1的制备:于0℃下向3-1(300mg,1.24mmol)于DMF(15mL)中的溶液中添加NaH(210mg,2.5mmol)。将反应混合物于相同温度下搅拌20min,之后添加碘甲烷(50mg,2.5mmol)。将所得混合物于室温下搅拌3h,之后添加水。用乙酸乙酯萃取反应混合物。将合并的有机层浓缩至干燥。藉由硅胶管柱(石油醚/EtOAc=5:1)纯化残余物,从而产生无色油状10-1(310mg,产率:97%)。

[0383] 步骤B:化合物10-2的制备:于0℃下向甲基酯10-1(310mg,1.21mmol)于THF(10mL)中的混合物中缓慢添加LiAlH₄。将反应混合物于室温下搅拌1h,之后添加水(0.2mL),之后添加EtOAc。将反应混合物过滤并浓缩至干燥。藉由硅胶管柱(石油醚/EtOAc=3:1)纯化残余物,从而产生10-2(237mg,产率:86%)。

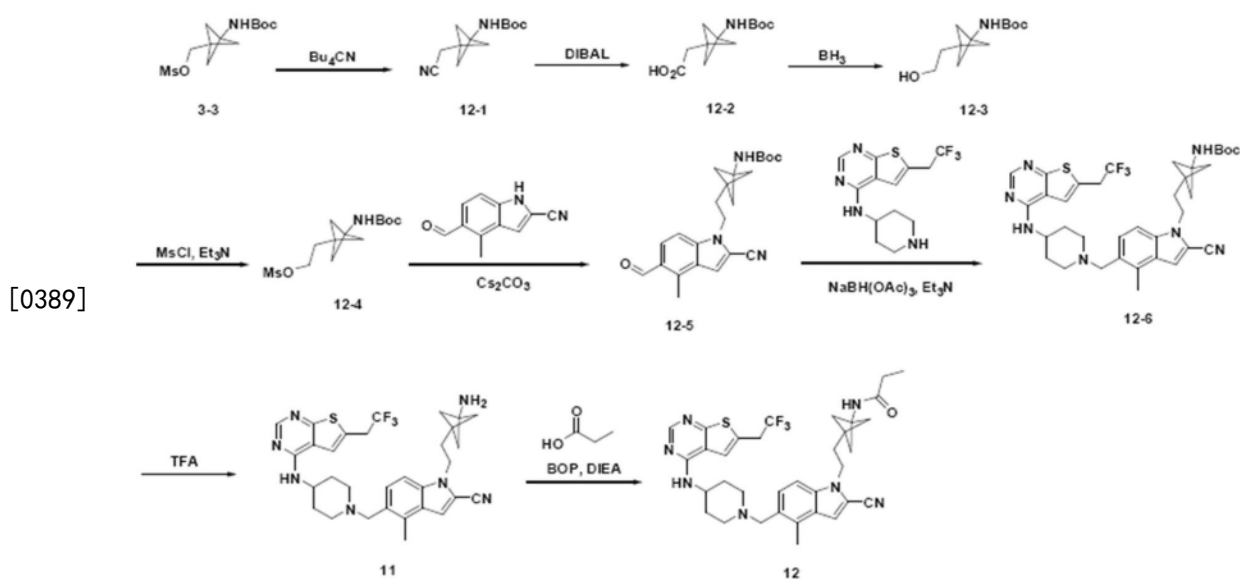
[0384] 步骤C:化合物10-3的制备:于0℃下向10-2(230mg,1.01mmol)于CH₂Cl₂中的溶液中添加Et₃N(0.42mL,3.03mmol),之后添加甲磺酰氯(231mg,2.02mmol)。将所得混合物于室温下搅拌1h。添加CH₂Cl₂,将混合物用NaHCO₃洗涤,并将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。移除溶剂,从而产生褐色油状10-3(330mg)。

[0385] 步骤D:化合物10-4的制备:将粗制10-3(330mg)、5-甲酰基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈(200mg,1.08mmol)及Cs₂CO₃(1g,3.24mmol)于DMF(10mL)中的混合物于100℃下搅拌过夜。添加水并用乙酸乙酯萃取反应混合物。将有机层经Na₂SO₄干燥并浓缩至干燥。藉由硅胶管柱(石油醚/EtOAc=4:1)纯化残余物,从而产生10-4(177mg,产率:41%)。ESI-MS m/z:394(M+H)。

[0386] 步骤E:化合物10-5的制备:将10-4 (177mg, 0.45mmol)、N-(哌啶-4-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐 (238mg, 0.68mmol)、Et₃N (0.2mL, 1.3mmol) 及 NaBH(OAc)₃ 于CH₂Cl₂中的混合物于室温下搅拌过夜。将反应混合物用CH₂Cl₂稀释,用盐水洗涤,并浓缩。藉由硅胶管柱(CH₂Cl₂/MeOH=30:1)纯化残余物,从而产生10-5 (210mg, 产率:67%)。ESI-MS m/z:694 (M+H)。

[0387] 步骤F:化合物10的制备:将10-5 (100mg, 0.14mmol)、TFA (1mL) 于CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液于室温下搅拌3h。将混合物浓缩并将残余物溶解于CH₂Cl₂中,用NaHCO₃洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩。藉由硅胶管柱(CH₂Cl₂/MeOH=30:1)纯化残余物,从而产生10 (50mg, 产率:58%)。ESI-MS m/z:594 (M+H)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ:8.48 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.23 (brs, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.26-4.28 (m, 1H), 3.62-3.69 (m, 4H), 2.97 (d, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.31-2.37 (m, 5H), 2.08-2.14 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 8H)。

[0388] 实施例4:表1中化合物11及12之合成。



[0390] 步骤A:化合物12-1的制备:将3-3及Bu₄CN (3.5g, 13mmol) 于CH₃CN (30mL) 中的混合物在回流下搅拌10h直至TLC显示反应完成。移除溶剂并藉由硅胶管柱层析(石油醚/EtOAc=3:1)纯化残余物,从而产生白色固体状12-1 (1.0g, 产率:根据醇为86%)。

[0391] 步骤B:化合物12-2的制备:于-78℃下向12-1 (460mg, 2mmol) 于CH₂Cl₂中的溶液中逐滴添加DIBAL-H (6mmol) 并将反应混合物于相同温度下搅拌2h。将反应物用NH₄Cl淬灭并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂并藉由硅胶管柱层析(石油醚/EtOAc=5:1~3:1)纯化残余物,从而产生白色固体状12-2 (200mg, 产率:44%)。

[0392] 步骤C:化合物12-3的制备:于-78℃下向12-2 (200mg, 1mmol) 于THF中的溶液中逐滴添加BH₃/THF (4mmol)。将反应搅拌10h,之后藉由MeOH将其淬灭。在真空下移除溶剂,从而产生白色固体状12-3 (200mg, 产率:99%),其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0393] 步骤D:化合物12-5的制备:于0℃下向12-3 (120mg, 0.54mmol) 及Et₃N (109mg, 1.0mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中添加MsCl (73mg, 0.63mmol)。将反应于室温下搅拌30min。将反应物藉由NaHCO₃淬灭,用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂,从而产生粗制12-4,其不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0394] 向Cs₂CO₃ (400mg, 1.2mmol) 及5-甲酰基-4-甲基-1H-吡啶-2-甲腈 (70mg, 0.3mmol)

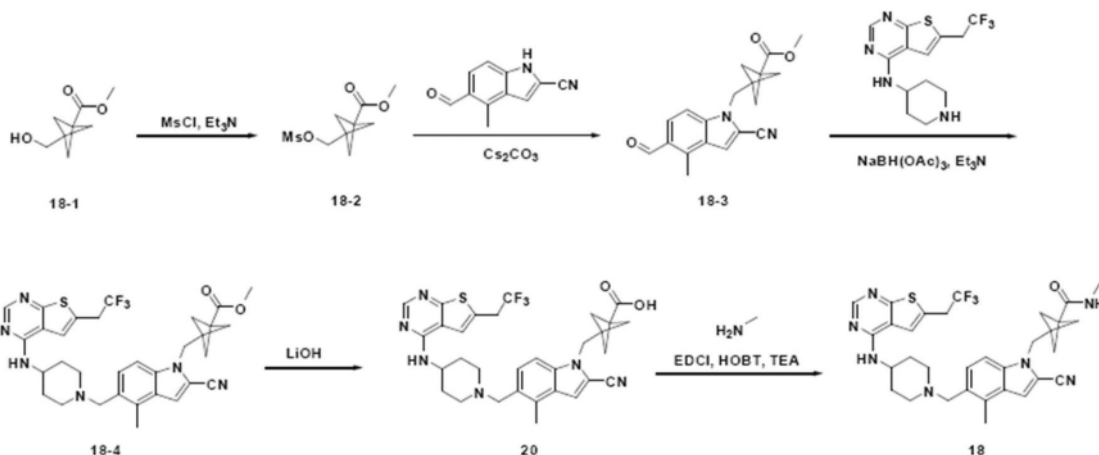
于DMF (10mL) 中的混合物中添加DMF中的12-4。将反应于100℃下搅拌10h。将反应混合物分配在EtOAc与H₂O之间。将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂以得到残余物,藉由硅胶管柱层析(石油醚/EtOAc=5:1~3:1)对其进行纯化,从而产生白色固体状12-5 (100mg,产率:2个步骤为52%)。

[0395] 步骤E:化合物12-6的制备:将12-5 (30mg, 0.1mmol)、6-(2,2,2-三氟乙基)-N-(哌啶-4-基)噻吩并-[2,3-d]嘧啶-4-胺 (50mg, 0.12mmol) 及Et₃N (60mg, 0.6mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的混合物于室温下搅拌1小时,之后添加NaBH(OAc)₃ (130mg, 0.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。将反应物分配在CH₂Cl₂与NaHCO₃之间,且将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂以产生残余物,藉由硅胶管柱层析(CH₂Cl₂:MeOH=50:1~20:1) 对其进行纯化,从而产生黄色固体状12-6 (40mg, 产率:60%)。

[0396] 步骤F:化合物11的制备:向12-6 (130mg, 0.19mmol) 于CH₂Cl₂ (3mL) 中的溶液中添加TFA (2mL)。在室温下将反应物搅拌4h。在真空下移除溶剂以产生残余物,将其用CH₂Cl₂稀释并用NaHCO₃洗涤。将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂,从而产生黄色泡沫状化合物11 (100mg, 粗制)。

[0397] 步骤G:化合物12的制备:向丙酸 (6mg, 0.07mmol)、BOP (40g, 0.09mmol) 及iPr₂NEt (40mg, 0.3mmol) 于CH₂Cl₂ (10mL) 中的溶液中添加化合物11 (35mg, 0.06mmol), 随后将反应物于室温下搅拌30min。将反应物藉由添加NaHCO₃淬灭,用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。移除溶剂,产生残余物,藉由Prep-TLC (CH₂Cl₂:MeOH=10:1) 对其进行纯化,从而产生12 (10mg, 产率:30%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 8.46 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.17~7.22 (m, 3H), 5.85 (s, 1H), 5.79 (br, 1H), 4.23~4.32 (m, 3H), 3.86 (s, 2H), 3.66 (q, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.53~2.40 (m, 2H), 2.20~2.14 (m, 6H), 1.99 (s, 6H), 1.86~1.90 (m, 2H), 1.12 (t, 3H)。ESI-MS m/z: 650.25 (M+H)。

[0398] 实施例5:表1中化合物20及18之合成。



[0400] 步骤A:化合物18-2的制备:将18-1及Et₃N (600mg, 6mmol) 于CH₂Cl₂中的混合物于0℃下搅拌,之后缓慢添加MsCl (460mg, 4mmol)。将反应混合物于0℃下在N₂下搅拌2hr。TLC显示反应完成。将反应混合物分配在CH₂Cl₂与H₂O之间,且将有机层用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在真空下移除溶剂且所得化合物(18-2)不经进一步纯化即以黄色油状使用(460mg, 产率:99%)。

[0401] 步骤B:化合物18-3的制备:将粗制18-2 (460mg, 2mmol)、5-甲酰基-4-甲基-1H-吡

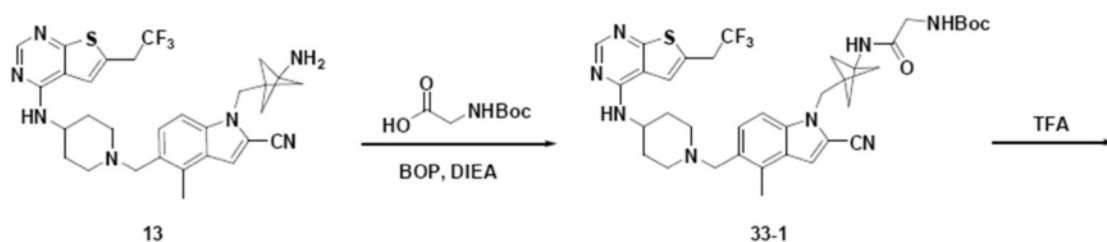
噪-2-甲腈(440mg, 2.4mmol)及 Cs_2CO_3 (1.3g, 4mmol)于DMF(10mL)中的混合物于60℃下搅拌4小时。冷却反应并藉由过滤移除固体。将反应混合物分配在EtOAc与 H_2O 之间,且将有机层藉由盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下移除溶剂以产生残余物,藉由硅胶管柱层析(石油醚:EtOAc=10:1~4:1)对其进行纯化,从而产生浅黄色固体状18-3(280mg, 产率:43%)。ESI-MS m/z :323(M+H)。

[0402] 步骤C:化合物18-4的制备:将18-3(280mg, 0.87mmol)、N-(哌啶-4-基)-6-(2,2,2-三氟乙基)噻吩并[2,3-d]嘧啶-4-胺盐酸盐(435mg, 1.35mmol)及 Et_3N (400mg, 4mmol)于 CH_2Cl_2 (30mL)中的混合物于室温下搅拌2小时,之后在冰浴冷却下添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (570mg, 2.7mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。将反应物分配在 CH_2Cl_2 与 NaHCO_3 之间,且将有机层藉由盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下移除溶剂以产生残余物,藉由硅胶管柱层析(石油醚:EtOAc=10:1~1:1)对其进行纯化,从而产生黄色固体状18-4(300mg, 产率:56%)。ESI-MS m/z :623(M+H)。

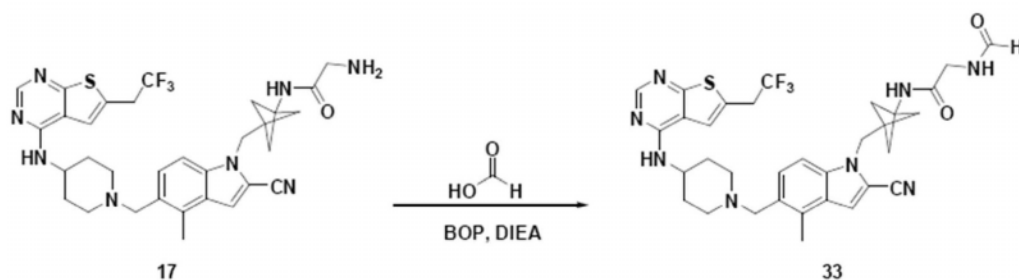
[0403] 步骤D:化合物20的制备:向18-4(180mg, 0.3mmol)于水(4mL)及THF(10mL)中的溶液中添加LiOH(24mg, 0.6mmol)。将反应于室温下搅拌16h。TLC显示反应完成。用HCl(a.q., 1N)将混合物之pH调节至pH 4。将反应混合物用EtOAc稀释并将有机层经 Na_2SO_4 干燥。在真空下移除溶剂,从而产生化合物20,其不经进一步纯化即以黄色固体状使用(130mg, 产率:75%)

[0404] 步骤E:化合物18的制备:将粗制化合物20(40mg, 0.07mmol)、甲胺盐酸盐(30mg, 0.44mmol)、EDCI(40mg, 0.28mmol)、HOBT(15mg, 0.11mmol)及 Et_3N (50mg, 0.5mmol)于 CH_2Cl_2 (10mL)中的混合物于室温下搅拌40小时。将反应混合物分配在 CH_2Cl_2 与 NaHCO_3 之间,且将有机层藉由盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。在真空下移除溶剂以产生残余物,藉由prep-TLC(CH_2Cl_2 :MeOH=10:1)对其进行纯化,以提供白色固体状化合物18(15mg, 产率:35%)。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) 8.31(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.41~7.32(m, 3H), 4.45(s, 2H), 4.24~4.17(m, 1H), 3.89~3.81(m, 2H), 3.74(s, 2H), 3.08~3.05(m, 2H), 2.66(s, 3H), 2.60(s, 3H), 2.40~2.34(m, 2H), 2.07~2.03(m, 2H), 1.88(s, 6H), 1.76~1.70(m, 2H)。ESI-MS m/z :622(M+H)。

[0405] 实施例6:表1中化合物17及33之合成。



[0406]

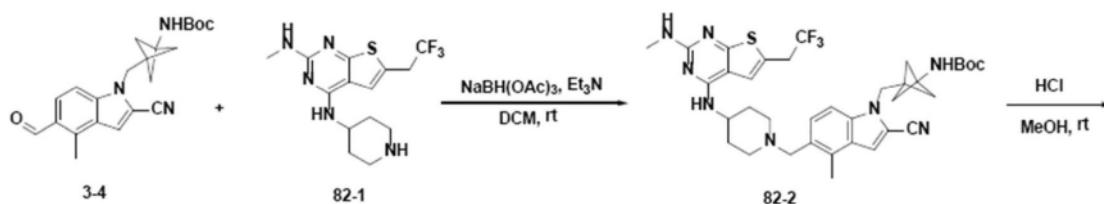


[0407] 步骤A:化合物33-1的制备:将化合物13 (190mg, 0.33mmol)、2-(第三丁氧基羰基)乙酸 (79mg, 0.43mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)-磷 (229mg, 0.5mmol) 及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.3mL, 1.65mmol) 于 CH_2Cl_2 (10mL) 中的混合物于室温下搅拌30min。添加水并将所得混合物用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层浓缩并藉由硅胶管柱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=20:1$) 纯化残余物,从而产生固体状33-1 (210mg, 产率:87%)。ESI-MS m/z :737 (M+H)。

[0408] 步骤B:化合物17的制备:将33-1 (230mg, 0.34mmol) 于 CH_2Cl_2 (5mL) 及三氟乙酸 (5mL) 中的混合物于室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩至干燥并将残余物溶解于 NH_3/MeOH (7N) 中。将混合物浓缩至干燥。藉由硅胶管柱纯化残余物,从而产生黄色固体状化合物17 (210mg, 产率:83%)。ESI-MS m/z :637 (M+H)。

[0409] 步骤C:化合物33的制备:将化合物17 (50mg, 0.08mmol)、甲酸 (8mg, 0.16mmol)、六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基三(二甲基胺基)-磷 (52mg, 0.12mmol) 及 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (0.07mL, 0.4mmol) 于 CH_2Cl_2 (5mL) 中的混合物于室温下搅拌30min。添加水并将所得反应混合物用 CH_2Cl_2 萃取。将有机层浓缩并藉由硅胶管柱 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=15:1$) 纯化残余物,从而产生固体状化合物33 (40mg, 产率:77%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ :8.30 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.67-3.85 (m, 6H), 3.07-3.10 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.34-2.44 (m, 2H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.62-1.76 (m, 2H)。ESI-MS m/z :664 (M+H)。

[0410] 实施例7:表1中化合物82之合成。



[0411]



[0412] 步骤A:化合物82-2的制备:于室温下向化合物3-4 (1.0g, 2.6mmol) 及化合物82-1 (1.0g, 2.9mmol) 于DCM (30mL) 中的混合物中添加三乙胺 (1.6g, 15.8mmol)。将反应混合物于室温下搅拌1h,之后缓慢添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.35g, 15.8mmol)。将反应物于室温下搅拌过夜。TLC显示反应完成。将反应混合物用水洗涤并将水层用50mL DCM萃取。将合并之有机溶液用50mL盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。藉由硅胶管柱层析(用2.5-5%DCM中的MeOH溶析)纯化残余物,从而产生白色固体状化合物82-2 (1.4g, 产率:75%)。ESI-MS m/z :709.50 (M+H)。

[0413] 步骤B:化合物82-3的制备:将82-2 (1.4g, 1.98mmol) 于 HCl/MeOH (20mL) 中的溶液于室温下搅拌1h,随后藉由真空浓缩溶液。添加 NH_3 -MeOH溶液以将pH调节至中性。移除溶剂并藉由硅胶管柱层析(用2.5%DCM中的MeOH溶析)纯化残余物,从而产生白色固体状82-3 (1.0g, 产率:83%)。ESI-MS m/z :609.40 (M+H)。

[0414] 步骤C:化合物82的制备:向82-3 (900mg, 1.48mmol)、DIEA (573mg, 4.44mmol) 及 AcOH (177mg, 2.96mmol) 于15mL DCM中的混合物中添加BOP (1.25g, 2.96mmol) 并将混合物于室温下搅拌2小时。TLC显示反应完成。将反应物用水洗涤并将水层用50mL DCM萃取。将合并之有机溶液用50mL盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。藉由硅胶管柱层析 (用3-5% DCM中的 MeOH溶析) 纯化残余物, 从而产生固体状化合物82 (475mg, 产率:49%)。ESI-MS m/z:651.45 (M+H)。

[0415] 实施例8:荧光偏振分析. 此实施例阐释可有效监测MLL与menin的结合的分析。实施荧光偏振 (FP) 竞争实验以测定化合物抑制menin-MLL相互作用的有效性, 报告为IC₅₀值。含有MLL中发现之高亲和力menin结合基元之荧光黄标记的肽系根据Yokoyama等人 (Cell, 2005, 123 (2):207-218) 来产生, 其全部内容以引用方式并入本中。经标记肽 (1.7kDa) 与更大得多的menin (约67kDa) 的结合伴随荧光团之旋转相关时间之显著变化, 从而引起荧光偏振及荧光各向异性 (于500nm激发, 于525nm发射) 明显增加。在FP竞争实验中量测化合物抑制menin-MLL相互作用的有效性, 其中荧光各向异性之减小与相互作用的抑制相关且用作IC₅₀测定之读数。

[0416] 表2显示荧光偏振分析中所选化合物的生物活性。化合物编号对应于表1及实施例1-7中提供之编号及结构。

[0417] 表2

	小于50 nM (++++)	50 nM至小于 250 nM (+++)	250 nM至 1000 nM (++)	大于1000 nM (+)
[0418] Menin MLL 4- 43 IC ₅₀ (nM)	7、15、17、 35、37、39、 40、41、48、 54、56、57、 58、59、62、 64、65、70、 71、76、79、 80、82、83、 84、85、86	1、2、3、8、 9、10、13、 16、18、29、 30、32、34、 36、38、42、 43、55、60、 63、66、67、 68、72、73、 75	4、5、6、 11、14、31、 33、61、69、 74、77、78	12、20、49

[0419] 实施例9:均相时间解析荧光 (HTRF) 分析. 利用均相时间解析荧光 (HTRF) 分析作为次要分析以确认FP分析之结果。在一些实施方案中, HTRF分析系原发性分析且使用FP分析作为次要分析以确认结果。HTRF系基于自镧穴状化合物 (Eu³⁺-穴状化合物) 供体至别藻蓝蛋白 (XL665) 受体之历时长久之发射之非放射性能量转移, 以及时间解析检测。Eu³⁺-穴状化合物供体与小鼠抗6His单株抗体 (其结合His标记之menin) 偶联, 且XL665-受体与链霉抗生物素蛋白 (其结合生物素化MLL肽) 偶联。在该两个荧光团藉由与MLL肽的相互作用合在一起时, 至受体之能量转移引起665nm下之荧光发射增加及增加之HTRF比率 (665nm下之发射强度/620nm下之发射强度)。menin-MLL相互作用的抑制分开供体与受体, 从而引起665nm下之发射减少及减小之HTRF比率。

[0420] 实施例10:Menin参与分析.试样制备:将2.5 μ L 100 μ M化合物添加至47.5 μ L 526nM PBS中的menin中(5%DMSO最终浓度中的5 μ M化合物500nM menin)。将反应物于室温下培育不同时间长度并用2.5 μ L4%甲酸(FA,0.2%最终浓度)淬灭。方法:使用Thermo Finnigan Surveyor自动取样器、PDA加UV检测器及MS帮浦以及LTQ线性离子捕获质谱仪以在XCalibur软件控制下收集试样数据。于45℃下将5 μ L试样以“无废物”模式注射至Phenomenex Jupiter 5u 300A C5(保护管柱)2 \times 4.00mm上。流动相组合物:缓冲液A(95:5水:乙腈,0.1%FA)及缓冲液B(乙腈,0.1%FA)。使用梯度洗脱与85:15(缓冲液A:B)的初始流动相及250 μ L/min的流速。在注射时,保持85:15A:B 1.3min,在3.2min内将缓冲液B增加至90%,保持1min,且随后在0.1min内恢复至初始条件并保持2.4min。总运行时间系8min。在试样方法之前2min使用用于将空隙体积盐引导至废物之管柱后转向阀。在试样注射之每一个之间使用缓冲液A之空白注射。使用1:1乙腈:具有0.1%FA之水的洗针。电喷雾离子化(ESI)源使用300℃毛细管温度、40单位鞘气流量、20单位辅助气流量、3单位吹扫气流量、3.5kV喷雾电压、120V管透镜。数据采集:数据采集系以正离子全扫描模式550-1500Da、10微秒、200ms最大离子时间来实施。数据分析:将蛋白质质谱作为XCalibur数据文件获得。使用XCalibur Qual Browser将最佳扫描添加在一起。使用“具有显示选项以显示所有峰的视图/光谱列表”显示光谱。编辑/复制单元格菜单用于将质谱图复制至PC剪贴板中。将PC剪贴板中的光谱黏贴至Excel中。保留前两列(m/z及强度),且删除第三列(相对)。随后将其余两列作为制表符分隔之文件(m/z及强度)保存为Excel之文件名.txt。随后使用Masslynx Databridge程序将filename.txt制表符分隔之文件转换为Masslynx格式。在一些情形下,在Masslynx中使用(类似转换之)肌红蛋白光谱进行外部校准,以校正menin蛋白质m/z数据之m/z值。来自MassLynx套装软件之MaxEnt1软件用于质谱之去卷积以产生蛋白质之平均MW。共价加合物形成百分比系自去卷积光谱确定,且用于计算共价反应之反应速率(k)。

[0421] 实施例11:细胞增殖分析.使用细胞存活率分析(例如Promega CellTiter-Glo®发光细胞存活率分析(Promega Technical Bulletin,2015,“CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay”:1-15,其全部内容以引用方式并入本文中))测试本发明化合物抑制细胞(例如人类白血病、VCaP、LNCaP、22RV1、DU145、LNCaP-AR、MV4;11、KOPN-8、ML-2、MOLM-13、RS4;11、SEM、骨髓细胞(BMC)、MLL-AF9、MLL-AF4、MLL-ENL、MLL-CBP、MLL-GAS7、MLL-AF1p、MLL-AF6、HM-2、E2A-HLF、REH、U937、K562、KG-1、HL-60及NB4细胞)生长之能力。将细胞以相关浓度、例如约 1×10^5 - 2×10^5 个细胞/孔平铺于96孔板中。以高达约2 μ M的浓度添加本发明化合物,且每一化合物进行8个2倍连续稀释。将细胞于37℃下培育一段时间(例如72小时),随后对对照孔中的细胞进行计数。更换培养基以将活细胞数恢复至初始浓度,且再供应化合物。约72小时后使用Promega CellTiter-Glo®试剂根据药盒说明书量测增殖。

[0422] 实施例12:MLL融合蛋白下游靶标之RT-PCR分析.藉由RT-PCR评价本发明化合物对一或多种MLL融合蛋白下游靶标之表达之效应。将细胞(例如VCaP、LNCaP、22RV1、DU145、LNCaP-AR、MV4;11、KOPN-8、ML-2、MOLM-13、RS4;11、SEM、骨髓细胞(BMC)、MLL-AF9、MLL-AF4、MLL-ENL、MLL-CBP、MLL-GAS7、MLL-AF1p、MLL-AF6、HM-2、E2A-HLF、REH、U937、K562、KG-1、HL-60及NB4细胞)用有效浓度之本文揭示的化合物处理约7天或更少,随后使用任何可用药盒

(例如RNeasy mini kit (QIAGEN)) 根据制造商之说明书自细胞萃取总RNA。使用高容量cDNA反转录药盒 (Applied Biosystems) 反转录总RNA, 且藉由实时PCR测定相关基因转录物 (例如, Hoxa9、DLX2及Meis1) 之相对量化。预计menin-MLL相互作用之有效抑制可下调MLL之下游靶标 (包括Hoxa9、DLX2及Meis1)。

[0423] 实施例13: 小鼠中的药物动力学研究在以15mg/kg静脉内 (iv) 给药及以30mg/kg经口给药 (po) 后, 在雌性C57BL/6小鼠中测定menin-MLL抑制剂之药物动力学。将化合物溶解于含有25% (v/v) DMSO、25% (v/v) PEG-400及50% (v/v) PBS之媒介物中。在24小时内收集连续血样 (50μL), 以15,000rpm离心10min并保存用于分析。藉由本研究开发及验证之LC-MS/MS方法测定化合物之血浆浓度。LC-MS/MS方法由Agilent 1200 HPLC系统组成, 且使用Agilent Zorbax Extend-C18管柱 (5cm×2.1mm, 3.5μm; Waters) 实现测试化合物之层析分离。使用配有电喷雾离子源 (ABI-Sciex, Toronto, Canada) 之AB Sciex QTrap 3200质谱仪以正离子多反应监测 (MRM) 模式进行检测。所有药物动力学参数皆藉由非隔室方法使用WinNonlin®3.2版 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA, USA) 来计算。

[0424] 实施例14: 小鼠异种移植物肿瘤模型中的有效性研究. 根据IACUC批准之指南使用免疫缺陷小鼠 (例如8-10周龄雌性裸 (nu/nu) 小鼠) 进行体内有效性研究。将白血病细胞 (例如可获自ATCC之人类MV4-11白血病细胞) 通过针皮下植入雌性裸小鼠中 (5×10^6 个细胞/小鼠)。当肿瘤在小鼠中达到约150至250mm³之大小, 将带有肿瘤的小鼠随机分配至媒介物对照或化合物处理组 (每组8只动物)。藉由经口胃管灌食或腹膜内注射以本领域技术人员可确定而无需过多实验之适当量及频率利用本发明化合物对动物进行处理。每周两次量测裸小鼠之皮下肿瘤体积及小鼠体重。藉由用测径器量测两个垂直直径来计算肿瘤体积 ($V = (\text{长度} \times \text{宽度}^2) / 2$)。使用肿瘤生长抑制百分比 (%TGI = $1 - [\text{治疗组中的肿瘤体积变化} / \text{对照组中的肿瘤体积变化}] \times 100$) 以评估抗肿瘤有效性。使用单尾两个试样t测试来评估统计学显著性。认为P<0.05在统计上显著。

[0425] 实施例15: 前列腺肿瘤异种移植物模型中的有效性研究. 根据IACUC批准之指南使用免疫缺陷小鼠 (例如4-6周龄雄性CB17严重合并性免疫缺失病 (SCID) 小鼠) 进行体内有效性研究。将亲代前列腺癌细胞 (例如VCaP或LNCaP-AR细胞) 皮下植入雄性CB.17.SCID小鼠 (50%基质胶中的3-4×10⁶个细胞)。当肿瘤达到约80mm³之可触及大小时, 将带有肿瘤的小鼠随机分配至媒介物对照或化合物处理组 (每组6只或更多动物)。藉由经口腹膜内注射以本领域技术人员可确定而无需过多实验之适当量及频率利用本发明化合物对动物进行处理。在一个实施例中, 每天用40mg/kg本发明化合物藉由i.p.注射处理小鼠达两周, 随后每周5天。每周两次量测皮下肿瘤体积及小鼠体重。藉由用测径器量测两个垂直直径来计算肿瘤体积 ($V = (\text{长度} \times \text{宽度}^2) / 2$)。

[0426] 实施例16: 阉割抗性前列腺肿瘤异种移植物模型 (VCaP) 中的有效性研究. 根据IACUC批准之指南使用免疫缺陷小鼠 (例如4-6周龄雄性CB17严重合并性免疫缺失病 (SCID) 小鼠) 进行体内有效性研究。将亲代前列腺癌细胞 (例如VCaP细胞) 皮下植入雄性CB.17.SCID小鼠 (50%基质胶中的3-4×10⁶个细胞)。在肿瘤达到约200-300mm³之大小, 将带有肿瘤的小鼠物理阉割且观察肿瘤消退及再生长至约150mm³。将带有肿瘤的小鼠随机分配至媒介物对照或化合物处理组 (每组6只或更多动物)。藉由经口腹膜内注射以本领域技术人员可确定而无需过多实验之适当量及频率利用本发明化合物对动物进行处理。在一个

实施例中,每天用40mg/kg本发明化合物藉由i.p.注射处理小鼠。每周两次量测皮下肿瘤体积及小鼠体重。藉由用测径器量测两个垂直直径来计算肿瘤体积($V = (\text{长度} \times \text{宽度}^2) / 2$)。

[0427] 实施例17: 阉割抗性前列腺肿瘤异种移植模型(LNCaP-AR)中的有效性研究. 根据IACUC批准之指南使用免疫缺陷小鼠(例如4-6周龄雄性CB17严重合并性免疫缺失病(SCID)小鼠)进行体内有效性研究。将CB.17.SCID小鼠手术阉割并允许恢复2-3周,之后将亲代前列腺癌细胞(例如LNCaP-AR细胞)皮下植入(50%基质胶中 $3-4 \times 10^6$ 个细胞)。当肿瘤达到约80-100mm³之大小,将带有肿瘤的小鼠随机分配至媒介物对照或化合物处理组(每组6只或更多动物)。藉由经口腹膜内注射以本领域技术人员可确定而无需过多实验之适当量及频率利用本发明化合物对动物进行处理。在一个实施例中,每天用60mg/kg本发明化合物藉由i.p.注射处理小鼠达27天。每周两次量测皮下肿瘤体积及小鼠体重。藉由用测径器量测两个垂直直径来计算肿瘤体积($V = (\text{长度} \times \text{宽度}^2) / 2$)。

[0428] 实施例18: 细胞热转移分析(CETSA). 对于细胞溶解物CETSA实验,收获来自细胞系(例如HEK293、骨髓样品)之培养细胞并用PBS洗涤。将细胞稀释于激酶缓冲液(KB) (25mM三(羟基甲基)-胺基甲烷盐酸盐(Tris-HCl, pH 7.5)、5mMβ-甘油磷酸盐、2mM二硫苏糖醇(DTT)、0.1mM氧化钒钠、10mM氯化镁)或磷酸盐缓冲盐水(PBS) (10mM磷酸盐缓冲液(pH7.4)、2.7mM氯化钾及137mM氯化钠)中。所有缓冲液均补充有全蛋白酶抑制剂混合剂。将细胞悬浮液用液氮冷冻-解冻三次。藉由在4℃下以20000×g离心20分钟将可溶性部分(溶解物)与细胞碎片分离。将细胞溶解物用适当缓冲液稀释并分成两等份试样,其中一份等份试样用药物处理,且另一份等份试样用抑制剂之稀释剂(对照)处理。在室温下培育10-30分钟后,将各别溶解物分成较小的(50μL)等份试样并在不同温度下个别地加热3分钟,然后在室温下冷却3分钟。在初步CETSA实验中测定适当温度。将加热之溶解物在4℃下以20000×g离心20分钟,以将可溶性部分与沉淀物分离。将上清液转移至新的微管,并藉由十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进行分析,之后进行西方印迹分析。

[0429] 对于完整细胞实验而言,如前文所述加热来自上述体外实验之经药物处理之细胞,之后添加KB (30μL)并使用2个利用液氮之冷冻-解冻循环来溶解。分离可溶部分并藉由西方印迹进行分析。

[0430] 对于体内小鼠实验而言,使用冷冻组织之溶解物。将冷冻器官(例如,肝或肾)在冰上解冻并用PBS简单冲洗。使用组织研磨且将器官在冷PBS中均质化,之后使用液氮进行3个冷冻-解冻循环。自细胞碎片及脂质分离组织溶解物。将组织溶解物用含有蛋白酶抑制剂之PBS稀释,分成50μL等份试样并于不同温度下加热。分离可溶部分并藉由西方印迹进行分析。

[0431] 预计与对照等份试样相比,用一或多种本文揭示的化合物处理之等份试样显示出增加之menin热稳定性。

[0432] 实施例19: 纯化蛋白上之CETSA样点-印迹实验. 向PCR板之孔中添加纯化蛋白(0.5 μg)并根据实验设定,藉由添加缓冲液或细胞溶解物及配体将体积调节至50μL。于指定温度下将试样在温度循环器中加热指定时间。加热后,立即将试样以3000x g离心15min,并使用0.65μm Multiscreen HTS 96孔滤板过滤。将3μL每一滤液印迹至硝化纤维素膜上。使用一抗及二级偶联物进行免疫印迹。将所有膜用阻断缓冲液阻断;使用制造商推荐之标准转移及西方免疫印迹方案。将所有抗体在封闭缓冲液中稀释。使点-印迹显影。检测化学发光强

度并使其成像。处理原始点印迹影像。减去背景并量化强度。使用S形剂量-反应(可变斜率)绘制并拟合图形。

[0433] 实施例20:细胞增殖分析.使用MTT细胞增殖分析(ATCC®30-1010K)在MLL白血病细胞系(例如,MV4;11)中测试本发明化合物抑制细胞生长的能力。本文揭示之一或多种化合物、例如表2中提供之 IC_{50} 值小于 $1\mu M$ 、较佳 $50nM$ 或更低(反映化合物破坏menin-MLL相互作用之能力的量测,按照实施例8量测)的化合物抑制MV4;11细胞之增殖。将细胞以约 1×10^5 个细胞/孔接种于96孔板中。以高达约 $2\mu M$ 的浓度添加本发明化合物,且每一化合物进行7个2倍连续稀释。将细胞于 $37^\circ C$ 下培育72小时,随后对对照孔中的细胞进行计数。更换培养基以将活细胞数恢复至初始浓度,且再供应化合物。按照试剂盒说明书,96小时后使用MTT试剂量测增殖。本发明化合物(例如图4的化合物A)之 GI_{50} 值在MV4;11细胞中为 $40nM$,如藉由MTT细胞增殖分析所量测。如本文实施例及图中所使用,化合物A为指表1中的化合物3。如实施例中所用,化合物之 GI_{50} 值系细胞增殖之最大抑制之50%的化合物的浓度。

[0434] 实施例21:小鼠异种移植物肿瘤模型中的有效性研究.本文揭示之一或多种化合物、例如表2中提供之 IC_{50} 值小于 $1\mu M$ 、较佳 $50nM$ 或更低(反映化合物破坏menin-MLL相互作用之能力的量测,按照实施例8量测)的化合物在小鼠异种移植物模型中提供MV4;11(人类白血病)肿瘤生长之抑制。免疫受损之8-10周龄雌性裸(nu/nu)小鼠根据IACUC指南用于体内有效性研究。将可自ATCC获得之人类MV4;11白血病细胞皮下植入雌性裸小鼠(5×10^6 个细胞/小鼠)。当肿瘤达到约 150 至 $250mm^3$ 之大小,将带有肿瘤的小鼠随机分配至媒介物对照或化合物处理组(每组8只小鼠)。通过经口胃管灌食($150mg/kg, bid$)向处理组中的小鼠给予本发明化合物。每周两次量测皮下肿瘤体积及小鼠体重。藉由用测径器量测两个垂直直径来计算肿瘤体积($V = (\text{长度} \times \text{宽度}^2) / 2$)。如图4中所示, IC_{50} 值为 $50nM$ 或更小(反映化合物破坏menin-MLL相互作用之能力的量测,根据实施例8量测)之表2中提供的化合物、即图中标记的化合物A相对于媒介物对照组以剂量依赖性方式抑制肿瘤生长并诱导肿瘤消退。如图5中所示, IC_{50} 值为 $50nM$ 或更小(反映化合物破坏menin-MLL相互作用之能力的量测,根据实施例8量测)之表2中提供的化合物、即图中标记的化合物B相对于媒介物对照组以剂量依赖性方式抑制肿瘤生长并诱导肿瘤消退。如本文实施例及图中所使用,化合物B为指表1中的化合物82。

[0435] 实施例22:MLL白血病之异种移植小鼠模型中的有效性研究.本文揭示之一或多种化合物、例如表2中提供之 IC_{50} 值小于 $1\mu M$ 、较佳 $50nM$ 或更低(反映化合物破坏menin-MLL相互作用之能力的量测,按照实施例8量测)的化合物在MLL白血病之异种移植小鼠模型中提供MV4;11肿瘤生长之抑制。免疫受损之8-10周龄雌性NSG小鼠根据IACUC指南用于体内有效性研究。藉由尾静脉注射(1×10^7 个细胞/动物)静脉内植入表达荧光素酶的人类MV4;11白血病细胞(MV4;11-luc)。当细胞之平均发光达到约 1.5×10^6 时,将带有肿瘤小鼠随机分配至媒介物对照或化合物处理组(每组5只动物)。以选择剂量量藉由经口胃管灌食向治疗组中的动物给予本发明不同化合物。每日量测体重,而在用化合物或媒介物开始治疗后6天量测平均发光。

[0436] 在处理第7天处死动物,且收集骨髓试样并制备用于基因表达分析。藉由qRT-PCR量测MLL融合蛋白靶基因H0XA9,DLX2及MEIS1之表达程度并表示为归一化为GAPDH表达之倍数变化。

[0437] 实施例23:MLL白血病之异种移植小鼠模型中的存活研究.对于异种移植MV4;11异种移植物模型中的存活研究,向6至8周龄雌性NSG小鼠静脉注射 1×10^7 个具有MLL-AF4易位之表达荧光素酶之MV4;11细胞。在移植后第12天,用本文揭示的化合物、例如表2中提供之 IC_{50} 值小于 $1\mu M$ 、较佳 $50nM$ 或更低(反映化合物破坏menin-MLL相互作用之能力的量测,根据实施例8量测)的化合物 $120mg/kg$ 、b.i.d.、p.o.或媒介物(20%2-羟丙基- β -环糊精与5%克列莫佛)开始治疗并继续连续22天。

[0438] 对于异种移植MOLM13异种移植物模型中的存活研究,向6至8周龄雌性NSG小鼠静脉注射 0.5×10^6 个具有MLL-AF9易位之MOLM13细胞。在移植后第4天,用本文揭示的化合物、例如表2中提供之 IC_{50} 值小于 $1\mu M$ 、较佳 $50nM$ 或更低(反映化合物破坏menin-MLL相互作用之能力的量测,根据实施例8量测)的化合物 $75mg/kg$ 、b.i.d.、p.o.或媒介物(20%2-羟丙基- β -环糊精与5%克列莫佛)开始治疗并在化合物处理的小鼠中继续连续16天或直至媒介物处理的小鼠中发生末期白血病。

[0439] 尽管已在本文中显示并描述了本发明之较佳实施方案,但那些本领域技术人员将清楚该实施方案仅以实施例方式来提供。那些本领域技术人员现将构想出许多变化、改变及替代,此并不背离本揭示内容。应了解,可在实践本发明中采用本文所述之本公开的实施方案之各种替代。以下权利要求书意欲界定本发明之范畴并由此涵盖该权利要求书及其等效内容范畴内的方法及结构。

- <110> 库拉肿瘤学公司
密歇根大学董事会
- <120> MENIN-MLL 的桥联双环抑制剂及使用方法
- <130> 47535-716.601
- <140> PCT/US2017/022535
<141> 2017-03-15
- <150> 62/309,362
<151> 2016-03-16
- <150> 62/431,387
<151> 2016-12-07
- <160> 3
- <170> PatentIn version 3.5

[0001] <210> 1
<211> 615
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe
130 135 140

Ser Phe Ile Thr Gly Trp Ser Pro Val Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser
145 150 155 160

[0002]

Gly Val Ala Phe Ala Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg
165 170 175

Asp Val His Leu Ala Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly
180 185 190

Pro Asn Gly Glu Gln Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn
195 200 205

Glu Asp Arg Arg Gly Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser
210 215 220

Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu
225 230 235 240

Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr

	245		250		255
Asp Ser Leu Glu Leu Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu					
	260		265		270
Tyr Asp Leu Gly His Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu					
	275		280		285
Ala Asp Leu Glu Glu Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu					
	290		295		300
Thr Leu Tyr His Lys Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp					
305		310		315	320
Glu His Ile Tyr Pro Tyr Met Tyr Leu Ala Gly Tyr His Cys Arg Asn					
	325		330		335
[0003]					
Arg Asn Val Arg Glu Ala Leu Gln Ala Trp Ala Asp Thr Ala Thr Val					
	340		345		350
Ile Gln Asp Tyr Asn Tyr Cys Arg Glu Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Glu					
	355		360		365
Phe Phe Glu Val Ala Asn Asp Val Ile Pro Asn Leu Leu Lys Glu Ala					
	370		375		380
Ala Ser Leu Leu Glu Ala Gly Glu Glu Arg Pro Gly Glu Gln Ser Gln					
385		390		395	400
Gly Thr Gln Ser Gln Gly Ser Ala Leu Gln Asp Pro Glu Cys Phe Ala					
	405		410		415
His Leu Leu Arg Phe Tyr Asp Gly Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser					
	420		425		430

Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu
595 600 605

Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu
610 615

<210> 2
<211> 610
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro
20 25 30

Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu
35 40 45

[0005]

Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln
50 55 60

Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val
65 70 75 80

Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln
85 90 95

Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val
100 105 110

Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser
115 120 125

Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe

130	135	140	
Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala			
145	150	155	160
Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala			
	165	170	175
Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Val Val Phe Gly Pro Asn Gly Glu Gln			
	180	185	190
Thr Ala Glu Val Thr Trp His Gly Lys Gly Asn Glu Asp Arg Arg Gly			
	195	200	205
Gln Thr Val Asn Ala Gly Val Ala Glu Arg Ser Trp Leu Tyr Leu Lys			
	210	215	220
[0006]			
Gly Ser Tyr Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val			
225	230	235	240
Cys Ala Ile Asn Pro Ser Ile Asp Leu His Thr Asp Ser Leu Glu Leu			
	245	250	255
Leu Gln Leu Gln Gln Lys Leu Leu Trp Leu Leu Tyr Asp Leu Gly His			
	260	265	270
Leu Glu Arg Tyr Pro Met Ala Leu Gly Asn Leu Ala Asp Leu Glu Glu			
	275	280	285
Leu Glu Pro Thr Pro Gly Arg Pro Asp Pro Leu Thr Leu Tyr His Lys			
	290	295	300
Gly Ile Ala Ser Ala Lys Thr Tyr Tyr Arg Asp Glu His Ile Tyr Pro			
305	310	315	320

Lys Pro Ala Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser
500 505 510

Gly Pro Pro Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly
515 520 525

Pro Glu Gly Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro
530 535 540

Pro Pro Glu Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly
545 550 555 560

Met Lys Glu Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys
565 570 575

Leu Gln Leu Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val
580 585 590

[0008]

Ser Thr Pro Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys
595 600 605

Gly Leu
610

<210> 3

<211> 575

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Met Gly Leu Lys Ala Ala Gln Lys Thr Leu Phe Pro Leu Arg Ser Ile
1 5 10 15

Asp Asp Val Val Arg Leu Phe Ala Ala Glu Leu Gly Arg Glu Glu Pro

20	25	30
Asp Leu Val Leu Leu Ser Leu Val Leu Gly Phe Val Glu His Phe Leu		
35	40	45
Ala Val Asn Arg Val Ile Pro Thr Asn Val Pro Glu Leu Thr Phe Gln		
50	55	60
Pro Ser Pro Ala Pro Asp Pro Pro Gly Gly Leu Thr Tyr Phe Pro Val		
65	70	75
Ala Asp Leu Ser Ile Ile Ala Ala Leu Tyr Ala Arg Phe Thr Ala Gln		
85	90	95
Ile Arg Gly Ala Val Asp Leu Ser Leu Tyr Pro Arg Glu Gly Gly Val		
100	105	110
[0009]		
Ser Ser Arg Glu Leu Val Lys Lys Val Ser Asp Val Ile Trp Asn Ser		
115	120	125
Leu Ser Arg Ser Tyr Phe Lys Asp Arg Ala His Ile Gln Ser Leu Phe		
130	135	140
Ser Phe Ile Thr Gly Thr Lys Leu Asp Ser Ser Gly Val Ala Phe Ala		
145	150	155
Val Val Gly Ala Cys Gln Ala Leu Gly Leu Arg Asp Val His Leu Ala		
165	170	175
Leu Ser Glu Asp His Ala Trp Ser Trp Leu Tyr Leu Lys Gly Ser Tyr		
180	185	190
Met Arg Cys Asp Arg Lys Met Glu Val Ala Phe Met Val Cys Ala Ile		
195	200	205

	Asn	Pro	Ser	Ile	Asp	Leu	His	Thr	Asp	Ser	Leu	Glu	Leu	Leu	Gln	Leu	
	210						215					220					
	Gln	Gln	Lys	Leu	Leu	Trp	Leu	Leu	Tyr	Asp	Leu	Gly	His	Leu	Glu	Arg	
	225					230					235				240		
	Tyr	Pro	Met	Ala	Leu	Gly	Asn	Leu	Ala	Asp	Leu	Glu	Glu	Leu	Glu	Pro	
				245						250					255		
	Thr	Pro	Gly	Arg	Pro	Asp	Pro	Leu	Thr	Leu	Tyr	His	Lys	Gly	Ile	Ala	
			260						265					270			
	Ser	Ala	Lys	Thr	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Glu	His	Ile	Tyr	Pro	Tyr	Met	Tyr	
		275						280					285				
[0010]	Leu	Ala	Gly	Tyr	His	Cys	Arg	Asn	Arg	Asn	Val	Arg	Glu	Ala	Leu	Gln	
	290						295					300					
	Ala	Trp	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Val	Ile	Gln	Asp	Tyr	Asn	Tyr	Cys	Arg	
	305					310					315				320		
	Glu	Asp	Glu	Glu	Ile	Tyr	Lys	Glu	Phe	Phe	Glu	Val	Ala	Asn	Asp	Val	
					325					330					335		
	Ile	Pro	Asn	Leu	Leu	Lys	Glu	Ala	Ala	Ser	Leu	Leu	Glu	Ala	Gly	Glu	
				340						345					350		
	Glu	Arg	Pro	Gly	Glu	Gln	Ser	Gln	Gly	Thr	Gln	Ser	Gln	Gly	Ser	Ala	
		355						360					365				
	Leu	Gln	Asp	Pro	Glu	Cys	Phe	Ala	His	Leu	Leu	Arg	Phe	Tyr	Asp	Gly	
	370						375					380					

	Ile Cys Lys Trp Glu Glu Gly Ser Pro Thr Pro Val Leu His Val Gly	
	385 390 395 400	
	Trp Ala Thr Phe Leu Val Gln Ser Leu Gly Arg Phe Glu Gly Gln Val	
	405 410 415	
	Arg Gln Lys Val Arg Ile Val Ser Arg Glu Ala Glu Ala Ala Glu Ala	
	420 425 430	
	Glu Glu Pro Trp Gly Glu Glu Ala Arg Glu Gly Arg Arg Arg Gly Pro	
	435 440 445	
	Arg Arg Glu Ser Lys Pro Glu Glu Pro Pro Pro Pro Lys Lys Pro Ala	
	450 455 460	
[0011]	Leu Asp Lys Gly Leu Gly Thr Gly Gln Gly Ala Val Ser Gly Pro Pro	
	465 470 475 480	
	Arg Lys Pro Pro Gly Thr Val Ala Gly Thr Ala Arg Gly Pro Glu Gly	
	485 490 495	
	Gly Ser Thr Ala Gln Val Pro Ala Pro Thr Ala Ser Pro Pro Pro Glu	
	500 505 510	
	Gly Pro Val Leu Thr Phe Gln Ser Glu Lys Met Lys Gly Met Lys Glu	
	515 520 525	
	Leu Leu Val Ala Thr Lys Ile Asn Ser Ser Ala Ile Lys Leu Gln Leu	
	530 535 540	
	Thr Ala Gln Ser Gln Val Gln Met Lys Lys Gln Lys Val Ser Thr Pro	
	545 550 555 560	
[0012]	Ser Asp Tyr Thr Leu Ser Phe Leu Lys Arg Gln Arg Lys Gly Leu	
	565 570 575	

人menin同种型1的氨基酸序列 (SEQ ID NO: 1):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGWSPVGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHL
ALSEDHAWVVFPGNGEQTA EVTWHGKGNE DRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKME
VAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGR
PDPLTLYHKGIASAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCR
EDEEIIYKEFFE VANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLR
FYDGICKWEEGSPTPVLHV GWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEFPWGEEA
REGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGT VAGTARGPEGGSTA
QVPAPTASPPPEGPVLT FQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTP
SDYTLSFLKRQRKGL

图1

人menin同种型2的氨基酸序列 (SEQ ID NO: 2):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSRELVKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGTKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSED
HAWVVFPGNGEQTA EVTWHGKGNE DRRGQTVNAGVAERSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMV
CAINPSIDLHTDSLELLQLQQKLLWLLYDLGHLERYPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLT
LYHKGIASAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVREALQAWADTATVIQDYNCREDEE I
YKEFFE VANDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQGTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGI
CKWEEGSPTPVLHV GWATFLVQSLGRFEGQVRQKVRIVSREAEAAEAEFPWGEEAREGRR
RGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPPRKPPGT VAGTARGPEGGSTAQVPAP
TASPPPEGPVLT FQSEKMKGMKELLVATKINSSAIKLQLTAQSQVQMKKQKVSTP SDYTL
SFLKRQRKGL

图2

人menin同种型3的氨基酸序列 (SEQ ID NO: 3):

MGLKAAQKTLFPLRSIDDVVRLFAAELGREEPDLVLLSLVLGFVEHFLAVNRVIPTNVPE
LTFQPSPAPDPPGGLTYFPVADLSIIAALYARFTAQIRGAVDLSLYPREGGVSSREL VKK
VSDVIWNSLSRSYFKDRAHIQSLFSFITGKLDSSGVAFAVVGACQALGLRDVHLALSED
HAWSWLYLKGSYMRCDRKMEVAFMVCAINPSIDLHTDSLELLQLQOKLLWLLYDLGHLER
YPMALGNLADLEELEPTPGRPDPLTLYHKGIASAKTYRDEHIYPMYLAGYHCRNRNVR
EALQAWADTATVIQDYNCREDEEIIYKEFFEVDNDVIPNLLKEAASLLEAGEERPGEQSQ
GTQSQGSALQDPECFAHLLRFYDGICKWEEGSPTPVLHVGWATFLVQSLGRFEGQVRQKV
RIVSREAEAAEAEEPWGEEAREGRRRGPRRESKPEEPPPPKKPALDKGLGTGQGAVSGPP
RKPPGTVAGTARGPEGGSTAQVPAPTASPPPEGPVLTFFQSEKMKGMKELLVATKINSSAI
KLQLTAQSQVQMKKQKVSTPSDYTLSFLKRQRKGL

图3

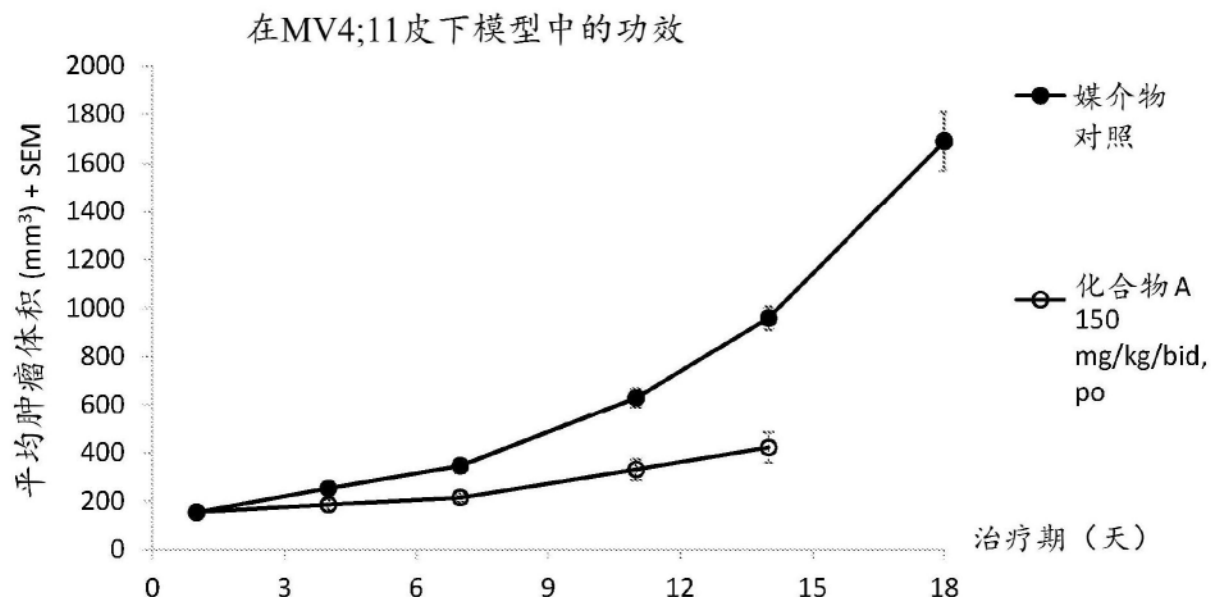


图4

在MV4;11模型中的抗肿瘤功效

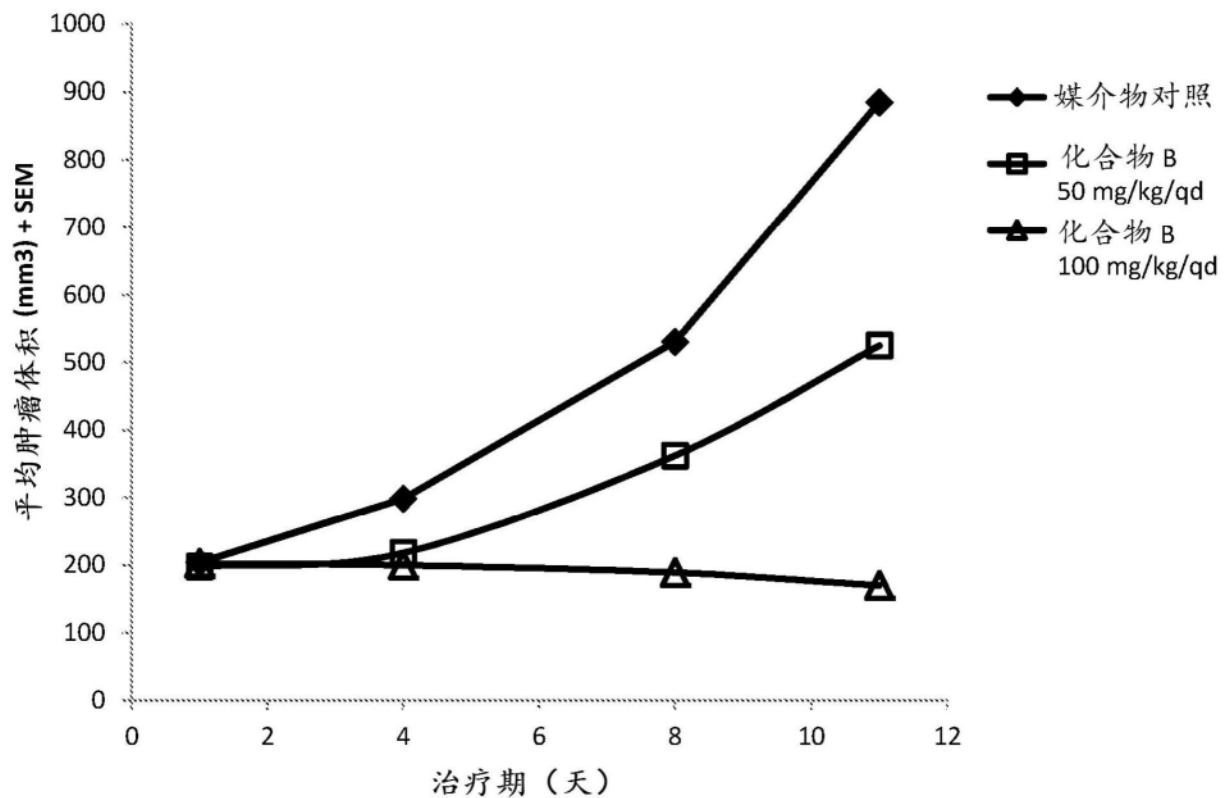


图5