



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114555589 B

(45) 授权公告日 2024.10.25

(21) 申请号 202180005903.7

(22) 申请日 2021.08.10

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 114555589 A

(43) 申请公布日 2022.05.27

(66) 本国优先权数据
PCT/CN2020/108213 2020.08.10 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.04.15

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/CN2021/111910 2021.08.10

(87) PCT国际申请的公布数据
W02022/033492 EN 2022.02.17

(73) 专利权人 诺华公司
地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 代璇 迈克·多尔 顾祥巨 李玲
刘康志 麦星洋 米沅 欧阳孔德
朱利恩·帕皮伦 费琦 严小霞
郁征天 张继跃 赵克浩

(74) 专利代理机构 北京市汉坤律师事务所
11602
专利代理师 张琳琳 李英

(51) Int.Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2021057853 A1, 2021.04.01
审查员 陆涛

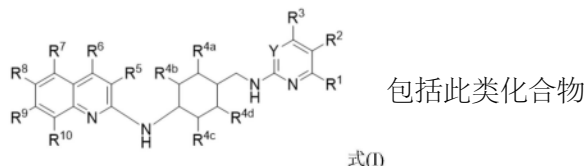
权利要求书4页 说明书33页

(54) 发明名称

用于抑制EZH2的化合物和组合物

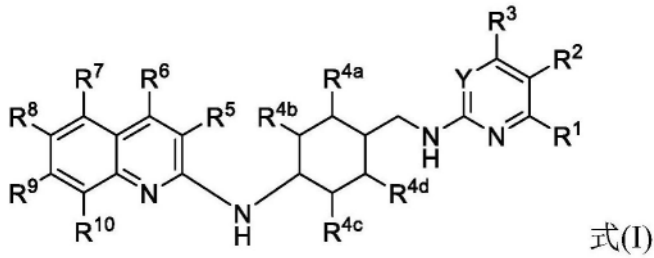
(57) 摘要

本发明涉及式(I)的氮杂-喹啉化合物，



的药物组合物；以及此类化合物用于治疗由
Zeste同源物增强子2 (EZH2)、多梳抑制复合体2
(PRC2) 或其组合介导的疾病或病症的用途。

1. 一种具有式(I)结构的化合物:



或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;

其中:

Y是N或CR^a;

R^a、R¹、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立地是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

R²是-(CH₂)₁₋₂C(=O)NR¹¹R¹⁵或-(CR¹³R¹⁴)-C(=O)NR¹¹R¹⁵;

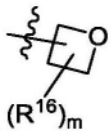
R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}独立地是H或-C₁-C₄烷基;

R¹⁰是H、卤素、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄烷氧基、-C₁-C₄卤代烷氧基或-NH(C₁-C₄烷基);

R¹¹是H、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-氰基C₁-C₄亚烷基或被-C₁-C₄烷氧基取代的-C₁-C₄烷基;

R¹³是H、卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基或-羟基C₁-C₄亚烷基;

R¹⁴是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

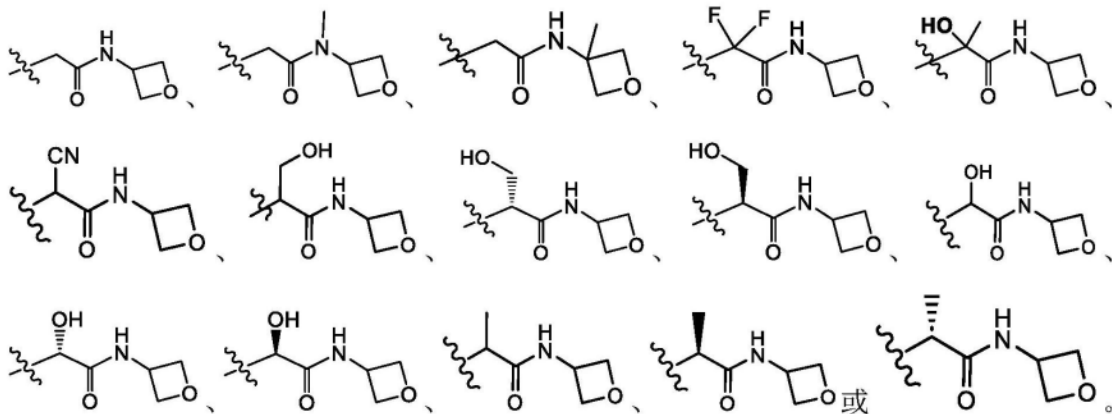
R¹⁵是  -C₃-C₆环烷基或具有1-2个独立地选自O、S、S(=O)₂和N的杂原子的4-至

6-元杂环烷基;其中R¹⁵的所述-C₃-C₆环烷基或4-至6-元杂环烷基是未经取代的或被1-2个选自-OH、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-C₁-C₄烷氧基、-SO₂(C₁-C₄烷基)和-N(C₁-C₄烷基)₂的取代基取代;

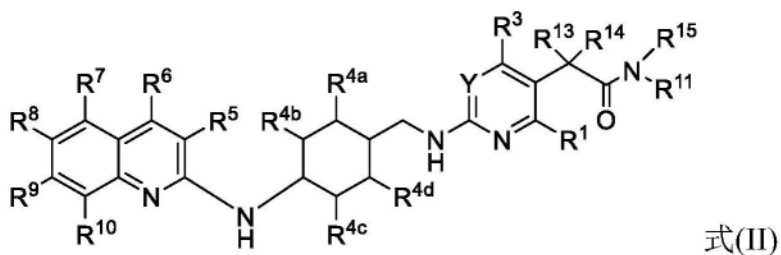
R¹⁶,如果存在,是选自卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基和-羟基C₁-C₄亚烷基的取代基;

m是0、1或2。

2. 根据权利要求1所述的化合物,或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中,R²是



3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



其中：

Y是CH或N；

R^1 、 R^3 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 、 R^{4d} 和 R^{11} 独立地是H或-C₁-C₄烷基；

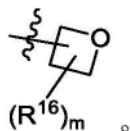
R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地是H、卤素或-C₁-C₄烷基；

R^{13} 是H、卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基或-羟基C₁-C₄亚烷基；

R^{14} 是H、卤素或-C₁-C₄烷基；并且

R^{15} 是具有1-2个独立地选自O、S和N的杂原子的4-至6-元杂环烷基；并且其中 R^{15} 是未被取代的或被1-2个选自-OH、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-C₁-C₄烷氧基、-SO₂(C₁-C₄烷基)和-N(C₁-C₄烷基)₂的取代基取代。

4. 根据权利要求1所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中， R^{15} 是



5. 根据权利要求4所述的化合物，或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；其中m是1并且 R^{16} 是-C₁-C₄烷基。

6. 根据权利要求1所述的化合物，其中所述化合物选自：

2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺；

2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺；

2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺；

2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氰基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺；

2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺；

2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺；

2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺；和

2-(6-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺；

或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-

N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-

N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氰基-

N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-

N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

(S)-2-(2-(((1R,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

(R)-2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-

N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

(S)-2-(2-(((1R,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

(R)-2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

(S)-2-(2-(((1R,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

(R)-2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;和

2-(6-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

或其对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺,或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺,或其对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺,或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是(S)-2-(2-(((1R,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺或(R)-2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺,或其对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是2-(6-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺,或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是2-(6-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺,或其对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物,所述药物组合物包括如权利要求1至13中任一项所述的化合物,或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

15. 一种组合,所述组合包括如权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐,以及一种或多种治疗活性剂。

16. 根据权利要求15所述的组合,其中所述一种或多种治疗活性剂选自抗癌剂、免疫调节剂、抗过敏剂、止吐剂、止痛药和细胞保护剂。

17. 如权利要求1至13中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐在制备用于治疗由Zeste同源物增强子2(EZH2)、多梳抑制复合体2(PRC2)或Zeste同源物增强子2(EZH2)和多梳抑制复合体2(PRC2)的组合介导的疾病或病症的药物中的用途。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中所述疾病或病症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳癌、胆管和胆囊癌、膀胱癌、神经母细胞瘤、神经鞘瘤、神经胶瘤、子宫颈癌、大肠癌、黑色素瘤、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰脏癌、肾细胞癌、甲状腺癌、副甲状腺肿瘤、子宫肿瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤或Ewing氏肉瘤。

19. 根据权利要求17所述的用途,其中所述疾病或病症是神经胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、直肠癌或子宫内膜癌。

20. 权利要求1-13中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐与第二治疗剂组合在制备用于治疗由Zeste同源物增强子2(EZH2)、多梳抑制复合体2(PRC2)或Zeste同源物增强子2(EZH2)和多梳抑制复合体2(PRC2)的组合介导的疾病或病症的药物中的用途。

用于抑制EZH2的化合物和组合物

技术领域

[0001] 本发明涉及用于抑制Zeste同源物增强子 (EZH2)、多梳抑制复合体2 (PRC2) 或其组合的化合物、组合物和方法。

背景技术

[0002] 组蛋白上的位点特异性赖氨酸甲基化是控制和介导许多基本生物学过程的重要表观遗传机制之一。多梳抑制复合体2 (PRC2) 通过在靶基因的基因组区域甲基化组蛋白H3赖氨酸27 (H3K27), 从而抑制基因转录。PRC2需要最少三个核心亚基, 包括SUZ12 (zeste12的抑制因子)、EED (胚胎外胚层发育) 和催化亚基EZH1或EZH2 (Zeste同源物增强子1/2)。EZH1和EZH2是同源蛋白, 尽管具有不同的组织分布和时间分布, 但二者可以分别整合到PRC2中。在PRC2中, EZH2可以直接结合辅因子S-腺苷蛋氨酸 (SAM), 并将甲基基团转移到组蛋白H3K27位点以形成单甲基化赖氨酸、二甲基化赖氨酸和三甲基化赖氨酸 (H3K27me1、H3K27me2和H3K27me3), 从而抑制基因转录。PRC2-EZH2具有比PRC2-EZH1更高的活性, 主要催化H3K27me1和一些H3K27me2的生成。EED可以与H3K27me2/3结合并且变构激活PRC2的酶活性, 以促进抑制性标记的扩散。

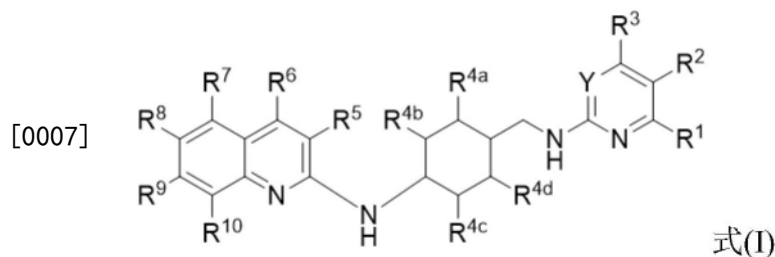
[0003] EZH2在发育和成人组织稳态中起着重要作用, 并与多种疾病密切相关。EZH2、SUZ12和EED在许多癌症中过度表达, 包括但不限于乳腺癌、前列腺癌和肝细胞癌。已经在DLBCL (弥漫性大B细胞淋巴瘤)、FL (滤泡性淋巴瘤)、黑素瘤和副甲状腺癌患者中发现了EZH2的激活突变。在DLBCL中, 化合物通过与辅因子SAM竞争或直接与EED结合, 抑制了PRC2甲基转移酶的活性, 逆转了高H3K27me3状态、重新激活了靶基因的表现并抑制了肿瘤生长/增殖。此外, EZH2抑制剂可以释放肿瘤细胞中的Th1趋化因子的抑制, 并且可增强卵巢癌和结肠直肠癌中的T细胞浸润。

[0004] 因此, EZH2为DLBCL和其他癌症提供了药理学靶标。此外, EZH2还在自身免疫性疾病和其他障碍中发挥重要作用。总之, 对抑制EZH2活性的小分子有很大的需求。

发明内容

[0005] 本发明提供了抑制EZH2的化合物; 和用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的疾病或病症的组合物及方法。

[0006] 在一方面, 本发明提供了具有式 (I) 的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐:



[0008] 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；

[0009] 其中：

[0010] Y是N或CR^a；

[0011] R^a、R¹、R³、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸和R⁹独立地是H、卤素或-C₁-C₄烷基；

[0012] R²是-CN、-C₁-C₆烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-C₁-C₄烷氧基、被1-2个羟基取代的-C₂-C₄烷氧基；

[0013] $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{15}$ ；

[0014] $-(\text{CR}^{13}\text{R}^{14})_n\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ；

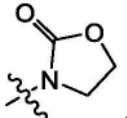
[0015] $-(\text{CR}_2)_n\text{NR}^{11}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CR}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ ；

[0016] $-(\text{CR}_2)_n\text{NR}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{NR}-\text{C}(=\text{O})\text{O}-(\text{CR}_2)_n-\text{R}^{15}$ ；

[0017] $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})(\text{CR}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ ；

[0018] $-(\text{CR}_2)_n\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{NR}^{11}(\text{CR}_2)_n\text{R}^{15}$ ；

[0019] $-(\text{CR}_2)_n\text{OR}^{15}$ 、 $-(\text{CR}_2)_n\text{R}^{15}$ ；

[0020]  或者具有1至4个独立地选自O、S和N的杂原子的5-至6-元杂芳基；

[0021] R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}和R^{4d}独立地是H或-C₁-C₄烷基；

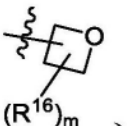
[0022] R¹⁰是H、卤素、-C₁-C₄烷基、-C₁-C₄烷氧基、-C₁-C₄卤代烷氧基或-NH(C₁-C₄烷基)；

[0023] R¹¹是H、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-氰基C₁-C₄亚烷基或被-C₁-C₄烷氧基取代的-C₁-C₄烷基；

[0024] R¹²是H或-C₁-C₄烷基；

[0025] R¹³是H、卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基或-羟基C₁-C₄亚烷基；

[0026] R¹⁴是H、卤素或-C₁-C₄烷基；

[0027] R¹⁵是  -C₃-C₆环烷基或具有1-2个独立地选自O、S、S(=O)₂和N的杂原子的

4-至6-元杂环烷基；其中R¹⁵的所述-C₃-C₆环烷基或4-至6-元杂环烷基是未经取代的或被1-2个选自-OH、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-C₁-C₄烷氧基、-SO₂(C₁-C₄烷基)和-N(C₁-C₄烷基)₂的取代基取代；

[0028] R¹⁶，如果存在，是选自卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基和-羟基C₁-C₄亚烷基的取代基；

[0029] 每个R独立地是H或-C₁-C₄烷基；

[0030] m是0、1或2；并且

[0031] 每个n独立地选自0、1和2。

[0032] 在另一方面，本发明提供了一种药物组合物，所述药物组合物包括具有式(I)或其子式的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0033] 在又另一方面，本发明提供了一种组合，特别是一种药物组合，所述组合包括具有式(I)或其子式的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐；以及一种或多种治疗活性剂。

[0034] 本发明的化合物,单独或与一种或多种治疗活性剂组合,可用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的疾病或病症。

具体实施方式

[0035] 本发明提供了用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的疾病或病症的组合物及其方法。

[0036] 定义

[0037] 出于解释本说明书的目的,将应用以下的定义,并且在适当情况下,以单数形式使用的术语还包括复数形式,反之亦然。

[0038] 如本文所用,术语“-C₁-C₆烷基”或“-C₁₋₆烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,该基团没有不饱和度,具有一至六个碳原子,并且通过单键与分子的其余部分连接。术语“-C₁-C₄烷基”或“-C₁₋₄烷基”也相应地进行解释。-C₁-C₆烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基和1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

[0039] 如本文所用,术语“-C₁-C₄烷氧基”是指具有式-OR_a的基团,其中R_a是如以上通常所定义的C₁₋₄烷基基团。C₁₋₆烷氧基的实例包括但不限于,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、异丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0040] 如本文所用,术语“环烷基”是指饱和、单环、稠合双环、稠合三环或桥接多环的环状体系。稠合双环或桥接多环的环状体系的非限制性实例包括双环[1.1.1]戊烷、双环[2.1.1]己烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷和金刚烷基。如本文所用,术语“C₃-C₆环烷基”是指具有至少3个且最多6个碳原子的饱和单环基团。所述“C₃-C₆环烷基”基团的非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基基团。

[0041] “卤代”或“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

[0042] 如本文所用,术语“-羟基C₁₋₄亚烷基”是指如以上所定义的-C₁₋₄烷基基团,其中C₁₋₄烷基基团的任意一个氢原子被OH替代。羟基C₁₋₄烷基的实例包括但不限于:1-乙醇、2-甲基丙-1-醇基、羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、和3-羟丙基。

[0043] 如本文所用,术语“-氰基C₁₋₄亚烷基”是指如以上所定义的-C₁₋₄烷基基团,其中-C₁₋₄烷基基团的任意一个氢原子被CN替代。

[0044] 如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指连接氧的卤代烷基,还可以表示为-O-R',其中R'表示卤代烷基基团。“C₁-C₄卤代烷氧基”是包括C₁、C₂、C₃和C₄的卤代烷氧基基团。卤代烷氧基基团的实例包括但不限于,氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基、三氯甲氧基、五氟乙氧基、五氯乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、七氟丙氧基、七氯丙氧基、二氟氯甲氧基、二氯氟甲氧基、二氟乙氧基、三氟乙氧基、二氟丙氧基、二氯乙氧基和二氯丙氧基。

[0045] 如本文所用,术语“杂环基”或“杂环的”是指包括1、2或3个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的稳定的4-7元非芳族单环基团。杂环基团可以通过碳原子或杂原子连接。术语“5-6元杂环基”也相应地进行解释。杂环基的实例包括但不限于,氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吡咯啉基、吡咯啉基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、四氢哌喃基或吗啉基或全氢氮杂基。

[0046] 如本文所用,术语“杂环基C₀₋₆烷基”是指如以上所定义的杂环,所述杂环通过单键

或通过如以上所定义的C₁₋₆烷基与分子的其余部分连接。

[0047] 如本文所用,术语“杂芳基”是指包括1、2、3或4个独立地选自氮、氧和硫的杂原子的5-9元芳族单环或稠环的基团。杂芳基基团可以通过碳原子或杂原子连接。术语“5-6元杂芳基”也相应地进行解释。5-6元单环杂芳基的实例包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、三唑基、四唑基、哌嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基。稠合杂芳基的实例包括但不限于9元杂芳基,例如苯并呋喃基;2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-二氢异苯并呋喃基;苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基;咪唑并[1,2-a]吡啶基;吡唑并[1,5-a]吡啶基;1H-吡唑基和1H-苯并[d]-咪唑基。

[0048] “EZH2”是指Zeste同源物增强子2。

[0049] “PRC2”是指多梳抑制复合体2。

[0050] 术语“PRC2介导的疾病或病症”是指由PRC2直接或间接调控的疾病或病症。包括但不限于由EZH2直接或间接调控的任何疾病或病症。

[0051] 术语“由Zeste同源物增强子(EZH2)、多梳抑制复合体2(PRC2)或Zeste同源物增强子2(EZH2)和多梳抑制复合体2(PRC2)的组合介导的疾病或病症”或术语“由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症”是指由EZH2、PRC2或EZH2和PRC2直接或间接调控的疾病或病症。

[0052] 如本文所用,术语“受试者”是指哺乳动物、灵长类动物(例如,人(男性或女性))、狗、兔、豚鼠、猪、大鼠和小鼠。在某些实施方式中,受试者是灵长类动物。在其他的实施方式中,受试者是人。

[0053] 如本文所用,术语“抑制”是指减少或抑制给定的条件、症状或障碍、或疾病,或在生物活性或过程中的基线活性的显著降低。

[0054] 如本文所用,术语任何疾病或障碍的“治疗”是指缓解或改善疾病或障碍(即,减慢或阻止疾病或其至少一种临床症状的发展);或缓解或改善与该疾病或障碍相关的至少一种物理参数或生物标记,包括患者可能无法辨别的物理参数或生物标记。

[0055] 如本文所用,术语任何疾病或障碍的“预防”是指疾病或障碍的预防性治疗;或延迟疾病或障碍的发作或进展。

[0056] 如本文所用,如果受试者将在生物学上、医学上或生活质量上从治疗中获益,则这名受试者是“需要”这种治疗的。

[0057] 如本文所用,术语本发明的化合物的“治疗有效量”是指将诱导受试者的生物或医学反应(例如,酶或蛋白活性的减小或抑制,或改善症状、缓解病症、减慢或延迟疾病进展或预防疾病等)的本发明的化合物的量。

[0058] 如本文所用,术语“药物组合物”是指适合于口服或胃肠道给药的本发明化合物、或药学上可接受的盐,以及至少一种药学上可接受的载体。

[0059] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指可用于制备或使用药物组合物的物质,包括例如适合的稀释剂、溶剂、分散介质、表面活性剂、抗氧化剂、防腐剂、等渗剂、缓冲剂、乳化剂、吸收延迟剂、盐、药物稳定剂、黏合剂、赋形剂、崩散剂、润滑剂、润湿剂、甜味剂、调味剂、染料及其组合,如本领域技术人员所知(参见,例如,Remington The Science and Practice of Pharmacy(雷明顿:药物科学与实践),第22版,Pharmaceutical Press(药物出版社)2013,第1049-1070页)。

[0060] 如本文所用,术语“一个/种”、“该”以及在本发明的上下文中使用的类似术语(尤其是在权利要求书的上下文中)应被解释为涵盖单数和复数两种形式,本文中另有指示或与上下文明显相矛盾除外。

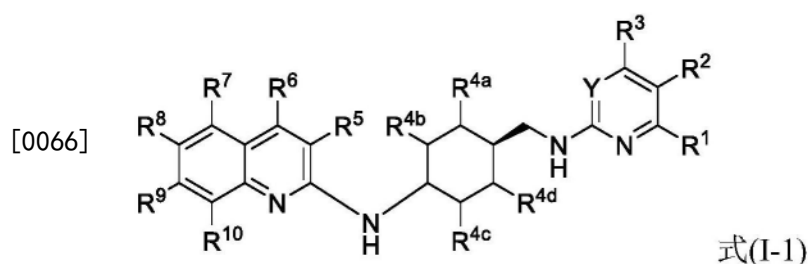
[0061] 较优实施方式的说明

[0062] 本发明提供了抑制EZH2的化合物;还提供了用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的疾病的组合物及其方法。

[0063] 本文描述了本发明的各种列举的实施方式。每个实施方式中指定的特征可以与其他指定特征相组合来提供本发明的其他实施方式。

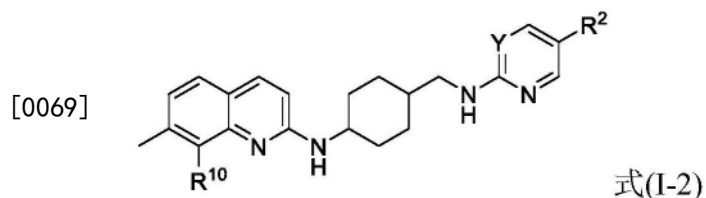
[0064] 实施方式1.一种具有式(I)的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;如上所述。

[0065] 实施方式2.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-1),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



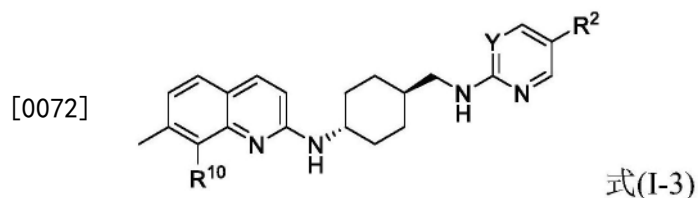
[0067] 其中R¹、R²、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰如式(1)中所定义。

[0068] 实施方式3.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-2),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



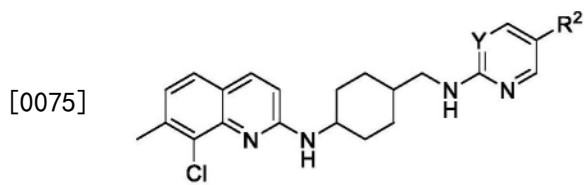
[0070] 其中Y、R²和R¹⁰如式(1)中所定义。

[0071] 实施方式4.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-3),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



[0073] 其中Y、R²和R¹⁰如式(1)中所定义。

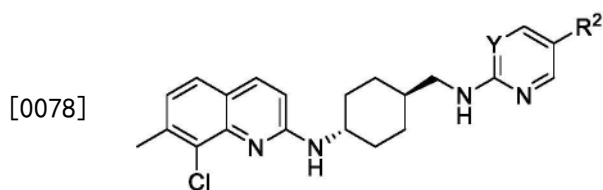
[0074] 实施方式5.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-4),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



式(I-4)

[0076] 其中Y和R²如式(1)中所定义。

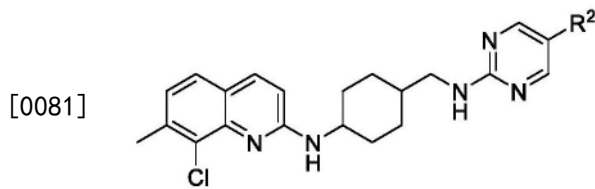
[0077] 实施方式6. 根据实施方式1所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-5), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



式(I-5)

[0079] 其中Y和R²如式(1)中所定义。

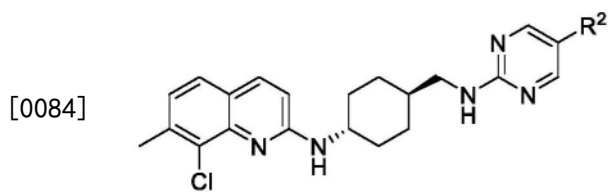
[0080] 实施方式7. 根据实施方式1所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-6), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



式(I-6)

[0082] 其中R²如式(1)中所定义。

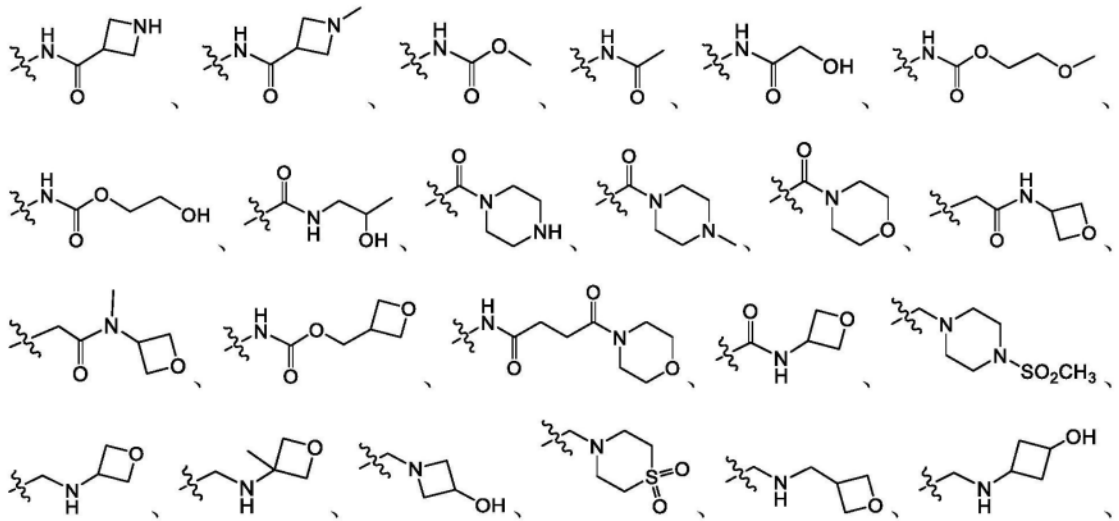
[0083] 实施方式8. 根据实施方式1所述的化合物, 其中所述化合物具有式(I-7), 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



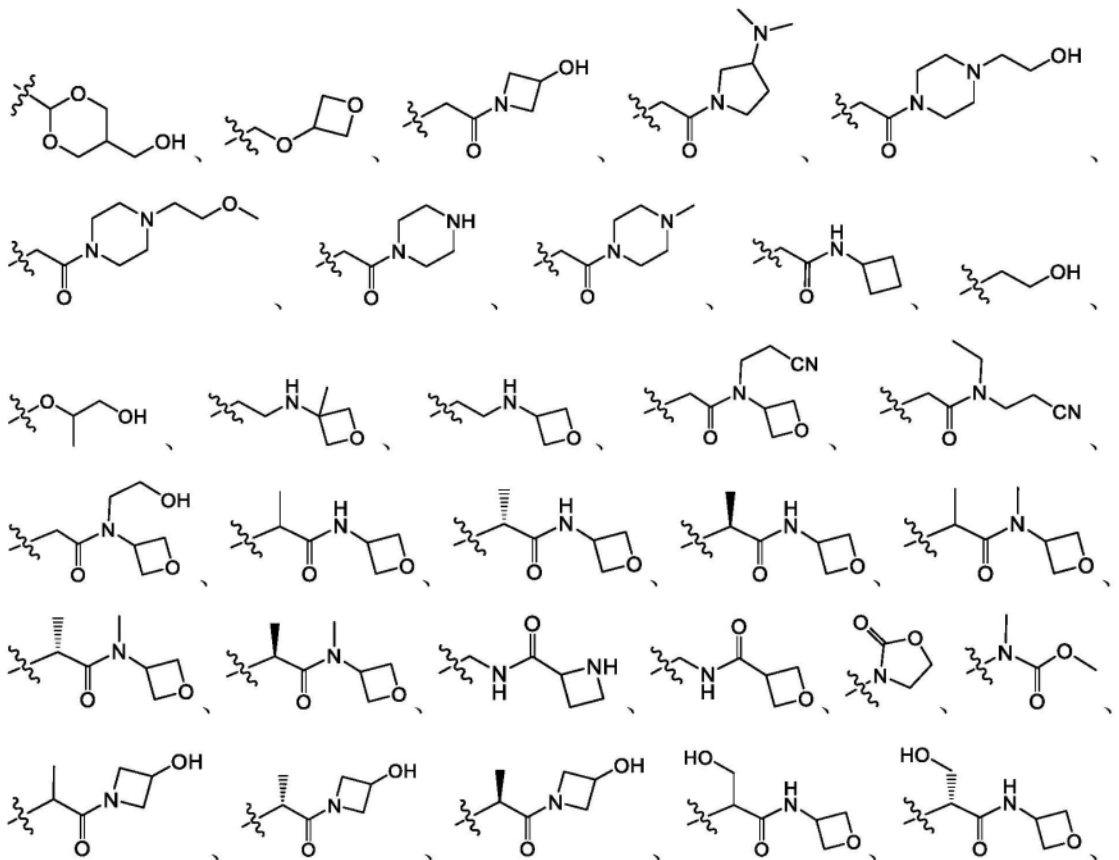
式(I-7)

[0085] 其中R²如式(1)中所定义。

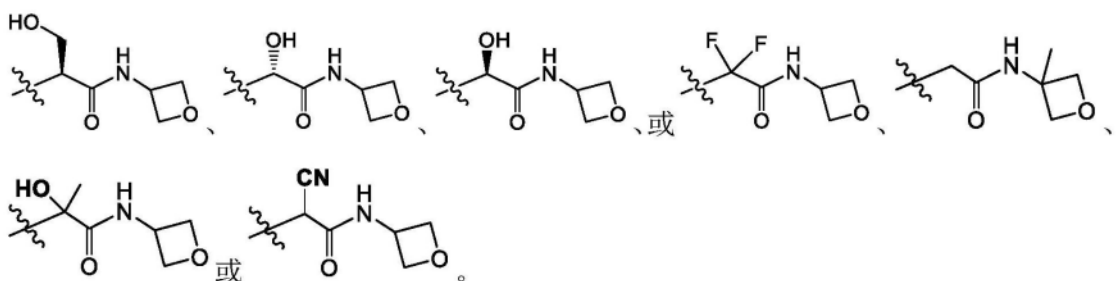
[0086] 实施方式9. 根据实施方式1-8中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐; 其中R²是-CN、-NH₂、-C(=O)NH₂、三唑基、



[0087]



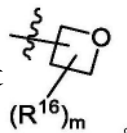
[0088]



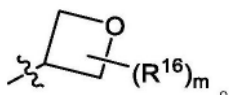
[0089] 实施方式10. 根据实施方式1-8中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中 R^2 是 $-(CH_2)_{1-2}C(=O)NR^{11}R^{15}$ 或 $-(CR^{13}R^{14})-C(=O)NR^{11}R^{15}$ 。

[0090] 实施方式11.根据实施方式10所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R¹⁵是指具有1-2个独立地选自O、S和N的杂原子的4至6元杂环烷基;其中所述4至6元杂环烷基是未经取代的或被1-2个选自-OH、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-C₁-C₄烷氧基、-SO₂(C₁-C₄烷基)和-N(C₁-C₄烷基)₂的取代基取代;

[0091] 实施方式12.根据实施方式10或11所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R¹⁵是

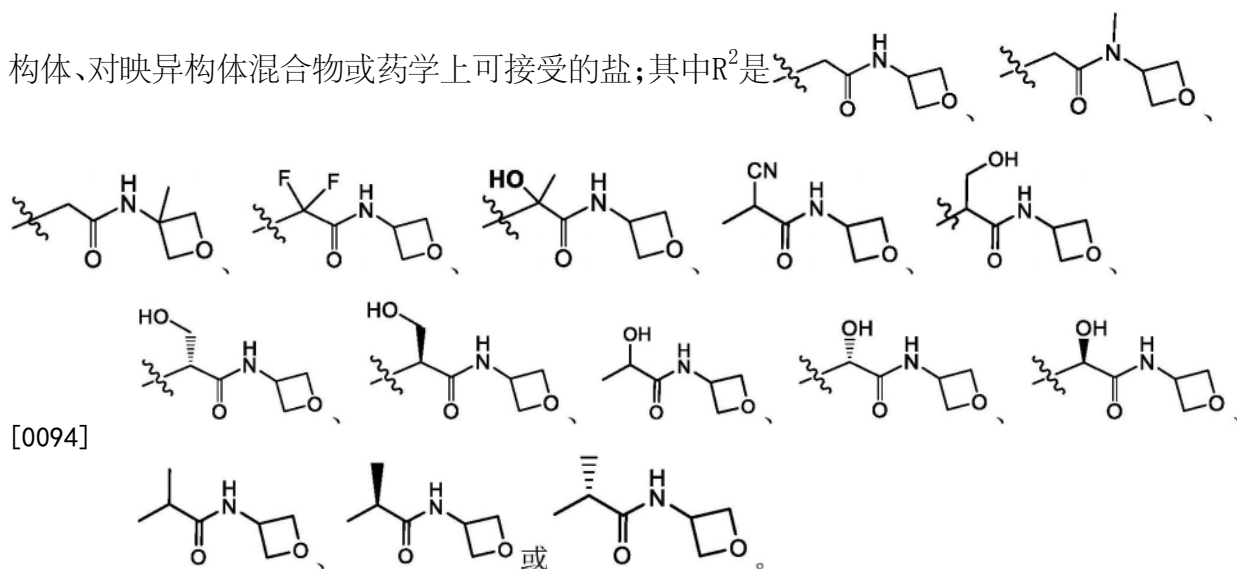


在特定的实施例中,R¹⁵是

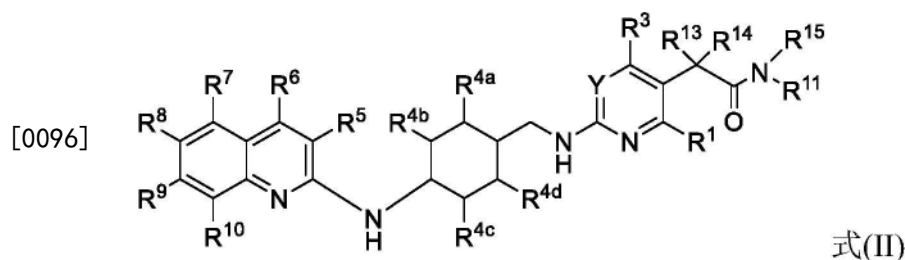


[0092] 实施方式13.根据实施方式12所述的化合物,其中m是1;并且R¹⁶是-C₁-C₄烷基。

[0093] 实施方式14.根据实施方式1-13中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中R²是



[0095] 实施方式15.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物具有式(II),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



[0097] 其中:

[0098] Y是CH或N;

[0099] R¹、R³、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、R^{4d}和R¹¹独立地是H或C₁-C₄烷基;

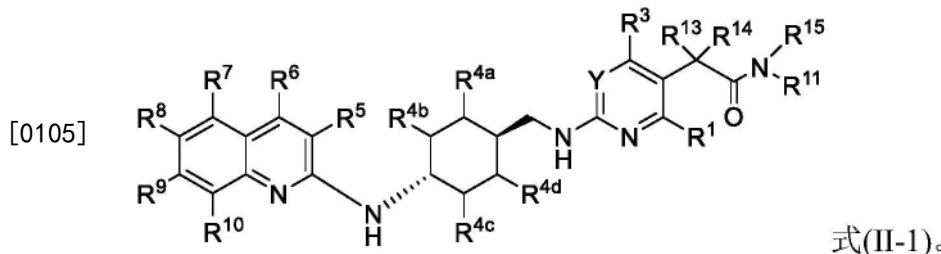
[0100] R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地是H、卤素或C₁-C₄烷基;

[0101] R¹³是H、卤素、-CN、-OH、-C₁-C₄烷基或-羟基C₁-C₄亚烷基;

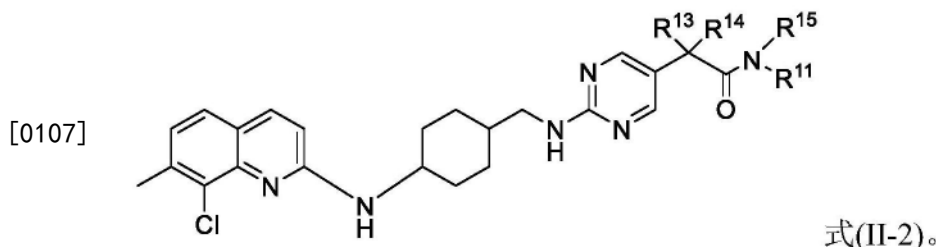
[0102] R¹⁴是H、卤素或-C₁-C₄烷基;

[0103] R^{15} 是具有1-2个独立地选自O、S和N的杂原子的4至6元杂环烷基；并且其中 R^{15} 是未经取代的或被1-2个选自-OH、-C₁-C₄烷基、-羟基C₁-C₄亚烷基、-C₁-C₄烷氧基、-SO₂(C₁-C₄烷基)和-N(C₁-C₄烷基)₂的取代基取代。

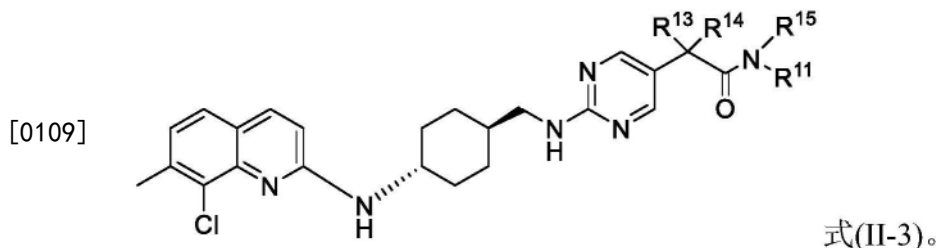
[0104] 实施方式16.根据实施方式15所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-1),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



[0106] 实施方式17.根据实施方式15所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-2),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;

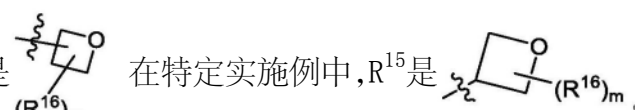
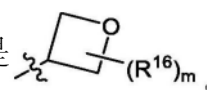


[0108] 实施方式18.根据实施方式15所述的化合物,其中所述化合物具有式(II-3),或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;



[0110] 实施方式19.根据实施方式15-18中任一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中 R^{15} 是氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基,其中每一个氮杂环丁烷基或氧杂环丁烷基是未经取代的或被-OH、-C₁-C₄烷基或-羟基C₁-C₄亚烷基取代。

[0111] 实施方式20.根据实施方式19所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐;其中 R^{15} 是

 在特定实施例中, R^{15} 是 。

[0112] 实施方式21.根据实施方式20所述的化合物,其中m是1;并且 R^{16} 是-C₁-C₄烷基。

[0113] 实施方式22.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物选自:

[0114] 2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0115] 2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,

2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0116] 2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

[0117] 2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氰基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0118] 2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

[0119] 2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0120] 2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;和

[0121] 2-(6-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0122] 或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0123] 实施方式23.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物选自:

[0124] 2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0125] 2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0126] 2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

[0127] 2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氰基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0128] 2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

[0129] (S)-2-(2-(((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

[0130] (R)-2-(2-(((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

[0131] 2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0132] (S)-2-(2-(((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0133] (R)-2-(2-(((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0134] 2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

[0135] (S)-2-(2-(((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;

[0136] (R)-2-(2-(((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;和

[0137] 2-(6-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;

[0138] 或其对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0139] 实施方式24.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0140] 实施方式25.根据实施方式24所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;或其对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0141] 实施方式26.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物是2-(2-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0142] 实施方式27.根据实施方式26所述的化合物,其中所述化合物是(S)-2-(2-(((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺或(R)-2-(2-(((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺;或其对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0143] 实施方式28.根据实施方式1所述的化合物,其中所述化合物是2-(6-(((4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;或其立体异构体、对映异构体、对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0144] 实施方式29.根据实施方式25所述的化合物,其中所述化合物是2-(6-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺;或其对映异构体混合物或药学上可接受的盐。

[0145] 实施方式30.一种药物组合物,所述药物组合物包括根据实施方式1-29中任一项所述的化合物、以及一种或多种药学上可接受的载体。

[0146] 实施方式31.一种组合,所述组合包括根据实施方式1-29中任一项所述的化合物、以及一种或多种其他的治疗活性剂。

[0147] 实施方式32.根据实施方式31所述的组合,其中所述一种或多种其他的治疗活性剂是抗癌剂、镇痛药、抗炎剂、免疫调节剂、或其组合。

[0148] 实施方式33.根据实施方式1-29中任一项所述的化合物,可选地,与第二治疗剂组合,用于治疗由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症。

[0149] 实施方式34.根据实施方式33所述的化合物,其中所述第二治疗剂是抗癌剂、镇痛药、抗炎剂或其组合。

[0150] 实施方式35.根据实施方式1-29中任一项所述的化合物,可选地,与第二治疗剂组合,在制备用于治疗由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症的药物中的用途。

[0151] 实施方式36.一种用于治疗由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方式1-29中任一项所述的化

合物,可选地,与第二治疗剂组合;由此治疗上述由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症。

[0152] 实施方式37.一种用于通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2可获益或可治疗的疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的根据实施方式1-29中任一项所述的化合物,可选地,与第二治疗剂组合;由此治疗上述通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2可获益或可治疗的疾病或病症。

[0153] 实施方式38.根据实施方式35所述的化合物的用途、或根据实施方式36或37所述的方法,其中所述由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症、或所述通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2可获益或可治疗的疾病或病症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳癌、胆管和胆囊癌、膀胱癌、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、子宫颈癌、大肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰脏癌、肾细胞癌、直肠癌、甲状腺癌、副甲状腺肿瘤、子宫肿瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤和Ewing氏肉瘤。

[0154] 实施方式39.根据实施方式35所述的化合物的用途、或根据实施方式36或37所述的方法,其中所述由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症、或所述通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2可获益或可治疗的疾病或病症是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌瘤和肝细胞癌。

[0155] 实施方式40.一种用于抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2的方法,所述方法包括施用如实施方式1-29中任一项所述的化合物;由此抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2。

[0156] 除非另有指明,否则术语“本发明的化合物”是指具有式(I)的化合物、具有其子式的化合物及示例化合物、及其盐,以及所有的立体异构体(包括非对映异构体和对映异构体)、旋转异构体、互变异构体和同位素标记的化合物(包括氘取代物)以及固有形成的部分。“本发明的化合物”进一步包括此类化合物的N-氧化物衍生物。

[0157] 根据起始材料和程序的选择,该化合物能够以可能的立体异构体形式或作为其混合物形式存在,例如作为纯的光学异构体或作为立体异构体混合物,例如外消旋体和非对映异构体混合物,这取决于不对称碳原子的数目。本发明旨在包括所有该种可能的立体异构体,包括外消旋混合物、非对映异构体混合物和光学纯形式。光学活性(R)-和(S)-立体异构体可以通手性合成或使用手性试剂制备,或使用常规技术拆分。如果可能,在具有不饱和双键的原子上的取代基可以以顺式-(Z)-或反式-(E)-形式存在。如果化合物含有二取代的环烷基,则环烷基取代基可以具有顺式或反式构型。

[0158] 本发明的一种或多种化合物的任何非对称原子(例如,碳等)可以以外消旋或对映异构体富集的形式存在,例如,(R)-、(S)-或(R,S)-构型。在一些实施方式中,每个非对称原子具有至少50%对映异构体过量、至少60%对映异构体过量、至少70%对映异构体过量、至少80%对映异构体过量、至少90%对映异构体过量、至少95%对映异构体过量、或至少99%对映异构体过量的(R)-或(S)-构型。

[0159] 因此,如本文所用,本发明的化合物能够以可能的立体异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物之一的形式存在,例如,作为基本上纯的几何(顺式或反式)立体异构体、非对映异构体、旋光异构体(对映异构体)、外消旋体或其混合物。

[0160] 可以基于组分的物理化学差异,例如通过色谱法和/或分级结晶法将任何所得的立体异构体混合物分离成纯的或基本上纯的几何或旋光异构体、非对映异构体、外消旋体。

[0161] 可以通过已知方法将本发明所得的任何化合物或中间体的外消旋体拆分成旋光对映体,例如可以通过分离其非对映异构体盐,获得光学活性酸或碱,并释放出光学活性的酸性或碱性化合物。特别地,可以利用碱性基团将本发明的化合物拆分成它们的光学对映体,例如可以采用光学活性酸形成的盐的分步结晶法,所述光学活性酸可以为酒石酸、联苯甲酰酒石酸、二乙酰酒石酸、二-0,0'-对甲苯甲酰酒石酸、扁桃酸、苹果酸或樟脑-10-磺酸。本发明的外消旋化合物或外消旋中间体还可以通过手性色谱法(例如,利用包括手性吸附剂的高效液相色谱法(HPLC)拆分。

[0162] 本发明所述的任何化学式代表化合物的未标记形式以及同位素标记形式。除了一个或多个原子被具有选择的原子质量或质量数的原子替换外,同位素标记的化合物具有本发明所述的化学式的结构。能够掺入本发明化合物的同位素包括氢的同位素。

[0163] 此外,掺入某些同位素,特别是氘(即²H或D)可以通过提高代谢稳定性来提供某些治疗优势,例如增加体内半衰期或减少剂量需求或提高治疗指数和耐受性。应理解,在此上下文中的氘被认为是式(I)或其子式的化合物的取代基。氘的浓度可以由同位素富集因子定义。如本发明所述,术语“同位素富集因子”是指同位素丰度与指定同位素的天然丰度之间的比值。如果本发明的化合物中的取代基为氘,则这种化合物具有的针对每个指定的氘原子的同位素富集因子为至少3500(在每个指定的氘原子上有52.5%的氘掺入)、至少4000(60%的氘掺入)、至少4500(67.5%的氘掺入)、至少5000(75%的氘掺入)、至少5500(82.5%的氘掺入)、至少6000(90%的氘掺入)、至少6333.3(95%的氘掺入)、至少6466.7(97%的氘掺入)、至少6600(99%的氘掺入)、或至少6633.3(99.5%的氘掺入)。应当理解,术语“同位素富集因子”可以以与氘描述的相同方式应用于任何同位素。

[0164] 可以掺入本发明化合物的其他同位素实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,分别为³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²P、³⁵S、³⁶Cl、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁵I。因此,应当理解,本发明包括掺入任何上述一种或多种同位素的化合物,包括放射性同位素,例如³H和¹⁴C,或也包括掺入非放射性同位素²H和¹³C的部分。此类同位素标记化合物可用于代谢研究(用¹⁴C)、反应动力学研究(例如用²H或³H)、检测或成像技术(例如包括药物或底物组织分布测定的正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)),或用于患者的放射性治疗。特别地,PET或SPECT研究对于¹⁸F或标记化合物的需求很大。同位素标记的具有式(I)或其子式的化合物通常可以由本领域技术人员通过已知的常规技术或通过所述实例中的类似方法,使用适当的同位素标记试剂来代替未标记试剂制备得到。

[0165] 本发明的化合物是以游离形式或其盐形式获得。如本发明所述,术语“盐”是指本发明化合物的酸加成盐或碱加成盐。“盐”特别包括“药学上可接受的盐”。术语“药学上可接受的盐”是指保留本发明化合物的生物有效性和特性,通常不是指生物学上或其他方面不需要的盐。在许多情况下,由于氨基和/或羧基基团或与其类似的基团的存在,本发明的化合物能够形成酸盐和/或碱盐。

[0166] 可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。可以生成所述盐的无机酸包括,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。可以生成所述盐的有机酸包括,例如乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、延胡索酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺

酸、乙磺酸、甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

[0167] 可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。可以生成所述盐的无机碱包括,例如铵盐和来自元素周期表第I至XII列的金属。在某些实施方式中,盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜;优选的盐包括铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。可衍生盐的有机碱包括,例如伯胺、仲胺和叔胺;取代胺(包括天然存在的取代胺);环胺;碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括异丙胺、苄星(benzathine)、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺、哌嗪和氨丁三醇。

[0168] 在另一个方面,本发明提供了以下形式的本发明化合物:乙酸盐、抗坏血酸盐、己二酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、癸酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡萄糖醛酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、乙醇酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、十二烷基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、粘液酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、十八烷酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、癸二酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐、三苯乙酸盐、三氟乙酸盐或昔萘酸盐形式。

[0169] 药理学及效用

[0170] 在一方面,本发明提供了对治疗有效的具有式(I)或其子式的化合物或药学上可接受的盐;特别地,用于治疗或预防由EZH2、PRC2或其组合介导的疾病或病症。

[0171] 在另一方面,本发明提供了具有式(I)或其子式的化合物或药学上可接受的盐用于治疗通过抑制EZH2、PRC2或其组合可获益或可治疗的疾病或病症的用途;和在制备用于治疗通过抑制EZH2、PRC2或其组合可治疗的疾病或病症的药物中的用途。

[0172] 由EZH2、PRC2或EZH2/PRC2介导的疾病或病症、或通过抑制EZH2、PRC2或EZH2/PRC2可获益或可治疗的疾病或病症包括但不限于:弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤、胃癌、恶性横纹肌瘤、肝细胞癌、前列腺癌、乳癌、胆管和胆囊癌、膀胱癌、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、神经胶质母细胞瘤和星形细胞瘤、子宫颈癌、大肠癌、黑色素瘤、子宫内膜癌、食管癌、头颈癌、肺癌、鼻咽癌、卵巢癌、胰脏癌、肾细胞癌、直肠癌、甲状腺癌、副甲状腺肿瘤、子宫肿瘤、横纹肌肉瘤、卡波西肉瘤、滑膜肉瘤、骨肉瘤和Ewing氏肉瘤。

[0173] 药物组合物、剂型(dosage)和给药

[0174] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括本发明化合物或药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

[0175] 在另一些实施方式中,所述组合物包括至少两种如本发明所述的药学上可接受的载体。药物组合物可以配制用于特定的给药途径,例如口服给药、肠胃道外给药(例如通过注射、滴注、透皮或局部给药)和直肠给药。局部给药也包括吸入或鼻内给药。本发明的药物组合物可以制成固体形式(包括但不限于胶囊、片剂、丸剂、颗粒、粉末或栓剂)、或液体形式(包括但不限于溶液、混悬液或乳液)。片剂可以根据本领域已知的方法添加薄膜包衣或肠溶包衣。典型地,所述药物组合物是包括活性成分和以下一种或多种辅料的片剂或明胶胶囊:

[0176] a) 稀释剂,例如乳糖、右旋糖、蔗糖、甘露糖醇、山梨糖醇、纤维素和/或甘氨酸;

[0177] b) 润滑剂,例如二氧化硅、滑石、硬脂酸、其镁盐或钙盐和/或聚乙二醇;就片剂而言还包括

[0178] c) 黏合剂,例如硅酸镁铝、淀粉糊、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;如果需要的话

[0179] d) 崩散剂,例如淀粉、琼脂、海藻酸或其钠盐,或泡腾混合物;和

[0180] e) 吸收剂、着色剂、调味剂及甜味剂。

[0181] 在另一方面,将本发明化合物与其他治疗剂组合,如其他抗癌剂、抗过敏剂、止吐剂(或镇吐药)、止痛药、细胞保护剂、免疫调节剂及其组合。

[0182] 在一个实施方式中,所述其他治疗剂是指抗癌剂或化学治疗剂。考虑联合疗法中的一般化学治疗剂,包括阿那曲唑(Arimidex®)、比卡鲁胺(Casodex®)、硫酸博来霉素(Blenoxane®)、白消安(Myleran®)、白消安注射液(Busulfex®)、卡培他滨(Xeloda®)、N4-戊氧羰基-5-脱氧-5-氟胞苷、卡铂(Paraplatin®)、卡莫司汀(BiCNU®)、苯丁酸氮芥(Leukeran®)、顺铂(Platinol®)、克拉屈滨(Leustatin®)、环磷酰胺(Cytosan®或Neosar®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂质体注射液(DepoCyt®)、达喀尔巴(DTIC-Dome®)、更生霉素(放线菌素D、Cosmegen)、盐酸柔红霉素(Cerubidine®)、柠檬酸柔红霉素脂质体注射液(DaunoXome®)、地塞米松、多西他赛(Taxotere®)、盐酸阿霉素(Adriamycin®、Rubex®)、依托泊苷(Vepesid®)、磷酸氟达拉滨(Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(Eulexin®)、替扎他滨(tezacitibine)、吉西他滨(双氟脱氧胞苷)、羟基脲(Hydra®)、伊达比星(Idamycin®)、依弗酰胺(IFEX®)、伊立替康(Camptosar®)、L-天冬酰胺酶(ELSPAR®)、醛叶酸钙、霉法兰(Alkeran®)、6-巯嘌呤(Purinethol®)、胺甲喋呤(Folex®)、米托蒽醌(Novantrone®)、吉妥单抗(mylotarg)、紫杉醇(Taxol®)、白蛋白结合型紫杉醇(Abraxane®)、phoenix(Yttrium90/MX-DTPA)、喷司他丁(pentostatin)、聚苯丙生(polifeprosan)20与卡莫司汀的植入物(Gliadel®)、枸橼酸它莫西芬(Nolvadex®)、替尼泊苷(Vumon®)、6-硫代鸟嘌呤、噻替派、替拉扎明(Tirazone®)、注射用盐酸托泊替康(Hycamptin®)、长春花碱(Velban®)、长春新碱(Oncovin®)和长春瑞滨(Navelbine®)。

[0183] 用于与本发明化合物组合的特别有潜力的抗癌剂包括:

[0184] 周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂:(Chen,S.等人,Nat Cell Biol.(自然细胞生物学),12(11):1108-14(2010);Zeng,X.等人,Cell Cycle(细胞周期),10(4):579-83(2011))阿洛新A(Aloisine A);阿沃西地(Alvocidib)(也称为黄酮吡多或HMR-1275,2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(3S,4R)-3-羟基-1-甲基-4-哌啶基]-4-色满酮,在美国专利案号5,621,002中被描述);克佐替尼(Crizotinib)(PF-02341066,CAS 877399-52-5);2-(2-氯苯基)-5,7-二羟基-8-[(2R,3S)-2-(羟甲基)-1-甲基-3-吡咯啶基]-4H-1-苯并哌喃-4-酮盐酸盐(P276-00,CAS 920113-03-7);1-甲基-5-[[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑-2-基]-4-吡啶基]氧基]-N-[4-(三氟甲基)苯基]-1H-苯并咪唑-2-胺(RAF265,CAS 927880-90-8);英迪舒兰(Indisulam)(E7070);罗斯可维汀(Roscovitine)(CYC202);6-乙酰基-8-环戊基-5-甲

基-2-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-基氨基)-8H-吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮盐酸盐(PD0332991);地那西利(Dinaciclib)(SCH727965);N-[5-[[5-叔丁基恶唑-2-基]甲基]噻唑-2-基]哌啶-4-甲酰胺(B 387032,CAS 345627-80-7);4-[[9-氯-7-(2,6-二氟苯基)-5H-嘧啶并[5,4-d][2]苯并氮杂环庚三烯-2-基]氨基]-苯甲酸(MLN8054,CAS 869363-13-3);5-[3-(4,6-二氟-1H-苯并咪唑-2-基)-1H-吡唑-5-基]-N-乙基-4-甲基-3-吡啶甲胺(AG-024322,CAS 837364-57-5);4-(2,6-二氯苯甲酰氨基)-1H-吡唑-3-甲酸N-(哌啶-4-基)酰胺(AT7519,CAS 844442-38-2);4-[2-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-咪唑-5-基]-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-2-嘧啶胺(AZD5438,CAS 602306-29-6);帕博西尼(PD-0332991);以及(2R,3R)-3-[[2-[[3-[[S(R)]-S-环丙基磺酰亚胺酰基]-苯基]氨基]-5-(三氟甲基)-4-嘧啶基]氧基]-2-丁醇(BAY 10000394)。

[0185] 检查点激酶(CHK)抑制剂:(Wu,Z.等人,Cell Death Differ.(细胞死亡和分化),18(11):1771-9(2011))7-羟基星形孢菌素(UCN-01);6-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-(3R)-3-哌啶基-吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺(SCH900776,CAS 891494-63-6);5-(3-氟苯基)-3-脲基噻吩-2-羧酸N-[(S)-哌啶-3-基]酰胺(AZD7762,CAS 860352-01-8);4-(((3S)-1-氮杂二环[2.2.2]辛-3-基)氨基)-3-(1H-苯并咪唑-2-基)-6-氯喹啉-2(1H)-酮(CHIR 124,CAS 405168-58-3);7-氨基更生霉素(7-AAD)、Isogranulatimide、debromohymenialdisine;N-[5-溴-4-甲基-2-[(2S)-2-吗啉基甲氧基]-苯基]-N'-(5-甲基-2-吡嗪基)脲(LY2603618,CAS 911222-45-2);萝卜硫素(CAS 4478-93-7、4-甲基亚磺酰基丁基异硫氰酸盐);9,10,11,12-四氢-9,12-环氧-1H-二吡啶并[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]吡咯并[3,4-i][1,6]苯并二氮芳辛-1,3(2H)-二酮(SB-218078,CAS 135897-06-2);和TAT-S216A(YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL)、和CBP501((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqr);以及(α R)- α -氨基-N-[5,6-二氢-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-氧基-1H-吡咯并[4,3,2-ef][2,3]苯并二氮杂环庚三烯-8-基]-环己烷乙酰胺(PF-0477736)。

[0186] 蛋白激酶B(PKB)或AKT抑制剂:(Rojanasakul,Y.,Cell Cycle(细胞周期),12(2):202-3(2013);Chen B.等人,Cell Cycle(细胞周期),12(1):112-21(2013))8-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-9-苯基-1,2,4-三唑并[3,4-f][1,6]萘啶-3(2H)-酮(MK-2206,CAS 1032349-93-1);哌立福辛(Perifosine)(KRX0401);4-十二烷基-N-1,3,4-噻二唑-2-基-苯磺酰胺(PHT-427,CAS 1191951-57-1);4-[2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[(3S)-3-哌啶基甲氧基]-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基]-2-甲基-3-丁炔-2-醇(GSK690693,CAS 937174-76-0);8-(1-羟基乙基)-2-甲氧基-3-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]-6H-二苯并[b,d]哌喃-6-酮(palomid 529,P529或SG-00529);曲西立滨(Tricirbine)(6-氨基-4-甲基-8-(β -D-呋喃核糖基)-4H,8H-吡咯并[4,3,2-de]嘧啶并[4,5-c]哒嗪);(α S)- α -[[[5-(3-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-吡啶基]氧基]甲基]-苯乙胺(A674563,CAS 552325-73-2);4-[(4-氯苯基)甲基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-哌啶胺(CCT128930,CAS 885499-61-6);4-(4-氯苯基)-4-[4-(1H吡唑-4-基)苯基]-哌啶(AT7867,CAS 857531-00-1);和Archexin(RX-0201,CAS 663232-27-7)。

[0187] C-RAF抑制剂:(Chang,C.等人,Cancer Cell(癌细胞),19(1):86-100(2011))索拉非尼(Sorafenib)(Nexavar®);3-(二甲基氨基)-N-[3-[(4-羟基苯甲酰基)氨基]-4-甲基苯基]-苯甲酰胺(ZM336372,CAS 208260-29-1);以及3-(1-氰基-1-甲基乙基)-N-[3-[(3,4-

二氢-3-甲基-4-氧-6-喹唑啉基)氨基]-4-甲基苯基]-苯甲酰胺(AZ628,CAS 1007871-84-2)。

[0188] 磷酸肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂:(Gonzalez,M.等人,Cancer Res.(癌症研究),71(6):2360-2370(2011))4-[2-(1H-吡唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基]甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉(也称为GDC 0941,并且描述于PCT公开案号W0 09/036082和W0 09/055730中);2-甲基-2-[4-[3-甲基-2-氧-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基]丙腈(描述于PCT公开案号W0 06/122806中,也称为达托昔布(dactolisib));4-(三氟甲基)-5-(2,6-二吗啉代嘧啶-4-基)吡啶-2-胺(描述于PCT公开案号W0 2007/084786,也称为布帕昔布(buparlisib));托扎舍替(Tozasertib)(VX680或MK-0457,CAS 639089-54-6);(5Z)-5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮(GSK1059615,CAS 958852-01-2);(1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(乙酰氧基)-1-[(二-2-丙烯基氨基)亚甲基]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-八氢-11-羟基-4-(甲氧基甲基)-4a,6a-二甲基-环戊二烯并[5,6]萘并[1,2-c]哌喃-2,7,10(1H)-三酮(PX866,CAS 502632-66-8);8-苯基-2-(吗啉-4-基)-色原烯-4-酮(LY294002,CAS 154447-36-6);2-氨基-8-乙基-4-甲基-6-(1H-吡唑-5-基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮(SAR 245409或XL 765);1,3-二氢-8-(6-甲氧基-3-吡啶基)-3-甲基-1-[4-(1-哌嗪基)-3-(三氟甲基)苯基]-2H-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮、(2Z)-2-丁烯二酸酯(1:1)(BGT 226);5-氟-3-苯基-2-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-4(3H)-喹唑啉酮(CAL101);2-氨基-N-[3-[N-[3-[(2-氯-5-甲氧基苯基)氨基]喹喔啉-2-基]胺磺酰基]苯基]-2-甲基丙酰胺(SAR 245408或XL 147);和(S)-吡咯啉-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)(BYL719)。

[0189] BCL-2抑制剂:(Béguelin,W.等人,Cancer Cell(癌细胞),23(5):677-92(2013))4-[4-[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[(1R)-3-(4-吗啉基)-1-(苯基硫)甲基]丙基]氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基]苯甲酰胺(也称为ABT-263并且描述于PCT公开案号W0 09/155386中);四制癌素A;抗霉素;棉子酚((-)BL-193);奥巴妥拉(Obatoclox);乙基-2-氨基-6-环戊基-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧乙基)-4H色酮-3-甲酸酯(HA14-1);奥利默森(Oblimersen)(G3139, Genasense®);Bak BH3肽;(-)-棉子酚乙酸(AT-101);4-[4-[(4'-氯[1,1'-二苯基]-2-基)甲基]-1-哌嗪基]-N-[[4-[(1R)-3-(二甲基氨基)-1-(苯基硫)甲基]丙基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-苯甲酰胺(ABT-737,CAS 852808-04-9);和那维托克莱克斯(Navitoclox)(ABT-263,CAS 923564-51-6)。

[0190] 丝裂原激活蛋白激酶(MEK)抑制剂:(Chang,C.J.等人,Cancer Cell(癌细胞),19(1):86-100(2011))XL-518(也称为GDC-0973,CAS号1029872-29-4,可从ACC公司(ACC Corp.)获得);司美替尼(Selumetinib)(5-[(4-溴-2-氯苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺,也称为AZD6244或ARRY 142886,描述于PCT公开案号W0 2003077914中);比美替尼(Benimetinib)(6-(4-溴-2-氟苯基氨基)-7-氟-3-甲基-3H-苯并咪唑-5-羧酸(2-羟基乙氧基)-酰胺,也称为MEK162,CAS 1073666-70-2,描述于PCT公开案号W0 2003077914中);2-[(2-氯-4-碘苯基)氨基]-N-(环丙基甲氧基)-3,4-二氟-苯甲酰胺(也称为CI-1040或PD184352,并且描述于PCT公开案号W0 2000035436中);N-[(2R)-2,

3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-苯甲酰胺(也称为PD0325901,并且描述于PCT公开案号W0 2002006213中);2,3-双[氨基[(2-氨基苯基)硫代]亚甲基]-丁二腈(也称为U0126,并描述于美国专利案号2,779,780中);N-[3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-6-甲氧基苯基]-1-[(2R)-2,3-二羟基丙基]-环丙烷磺酰胺(也称为RDEA119或BAY869766,并描述于PCT公开案号W0 2007014011中);(3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(乙基氨基)-8,9,16-三羟基-3,4-二甲基-3,4,9,19-四氢-1H-2-苯并氧杂环四癸炔-1,7(8H)-二酮(也称为E6201,并且描述于PCT公开案号W0 2003076424中);2'-氨基-3'-甲氧基黄酮(也称为PD98059,可从德国比亚芬股份有限公司(Biaffin GmbH&Co.,KG)获得);威罗菲尼(PLX-4032,CAS 918504-65-1);(R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮(TAK-733,CAS 1035555-63-5);匹玛舍替(Pimasertib)(AS-703026,CAS 1204531-26-9);二甲基亚砷曲美替尼(GSK-1120212,CAS 1204531-25-80);2-(2-氟-4-碘苯基氨基)-N-(2-羟乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺(AZD 8330);以及3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘苯基)氨基]-N-(2-羟乙氧基)-5-[(3-氧基[1,2]唑烷-2-基)甲基]苯甲酰胺(CH 4987655或Ro 4987655)。

[0191] 芳香化酶抑制剂:(Pathiraja,T.等人,Sci.Transl.Med.(科学转化医学),6(229):229ra41(2014))伊析美斯坦(Exemestane)(**Aromasin®**);利妥唑(Letrozole)(**Femara®**);以及阿那曲唑(**Arimidex®**)。

[0192] 拓扑异构酶II抑制剂:(Bai,J.等人,Cell Prolif.(细胞增殖),47(3):211-8(2014))依托泊苷(VP-16和依托泊苷磷酸酯、**Toposar®**、**VePesid®**和**Etopophos®**);替尼泊苷(VM-26,**Vumon®**);和他弗泊苷(Tafluposide)。

[0193] SRC抑制剂:(Hebbard,L.,Oncogen(癌基因),30(3):301-12(2011))达沙替尼(Dasatinib)(**Sprycel®**);塞卡替尼(Saracatinib)(AZD0530,CAS 379231-04-6);博舒替尼(Bosutinib)(SKI-606,CAS 380843-75-4);5-[4-[2-(4-吗啉基)乙氧基]苯基]-N-(苯基甲基)-2-吡啶乙酰胺(KX2-391,CAS 897016-82-9);和4-(2-氯-5-甲氧基苯氨基)-6-甲氧基-7-(1-甲基哌啶-4-基甲氧基)喹唑啉(AZM475271,CAS 476159-98-5)。

[0194] 组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂:(Yamaguchi,J.等人,Cancer Sci.(癌症科学),101(2):355-62(2010))伏尼诺他(Voninostat,**Zolinza®**);洛米迪星(Romidepsin)(**Istodax®**);曲古抑菌素A(Treichostatin A)(TSA);Oxamflatin;伏立诺他(Vorinostat)(**Zolinza®**,辛二酰苯胺异羟肟酸);Pyroxamide(syberoyl-3-氨基吡啶酰胺异羟肟酸);Trapoxin A(RF-1023A);Trapoxin B(RF-10238);环[(α S,2S)- α -氨基- η -氧-2-环氧乙烷辛酰基-0-甲基-D-酪胺酰基-L-异白胺酰基-L-脯胺酰基](Cy1-1);环[(α S,2S)- α -氨基- η -氧-2-环氧乙烷辛酰基-0-甲基-D-酪胺酰基-L-异亮胺酰基-(2S)-2-哌啶羰基](Cy1-2);环[L-丙胺酰-D-丙胺酰-(2S)- η -氧-L- α -氨基环氧乙烷辛酰基-D-脯胺酰](HC-毒素);环[(α S,2S)- α -氨基- η -氧-2-环氧乙烷辛酰基-D-苯丙胺酰基-L-亮胺酰基-(2S)-2-哌啶羰基](WF-3161);氯洁霉素(Chlamydocin)((S)-环(2-甲基丙胺酰-L-苯基丙胺酰-D-脯胺酰- η -氧-L- α -氨基环氧乙烷辛酰基));组蛋白去乙酰酶抑制剂(Apicidin)(环(8-氧-L-2-氨基癸酰基-1-甲氧基-L-色胺酰基-L-异亮胺酰基-D-2-哌啶羰基));洛米迪星(**Istodax®**,FR-901228);4-苯基丁酸酯;Spiruchostatin A;Mylproin(丙戊酸);恩诺司他(Entinostat)(-

275,N-(2-氨基苯基)-4-[N-(吡啶-3-基-甲氧基羰基)-氨基-甲基]-苯甲酰胺);和蒂普德新(Depudecin)(4,5:8,9-双酞-1,2,6,7,11-五脱氧-D-苏式-D-ido-十一-1,6-二烯醇)。

[0195] 抗肿瘤抗生素:(Bai,J.等人,Cell Prolif.(细胞增殖),47(3):211-8(2014))多柔比星(Adriamycin®和Rubex®);博莱霉素(lenoxane®);柔红霉素(盐酸柔红霉素、道诺霉素和盐酸红比霉素、Cerubidine®);柔红霉素脂质体(柠檬酸柔红霉素脂质体、DaunoXome®);米托蒽醌(DHAD、Novantrone®);表柔比星(Ellence™);伊达比星(Idamycin®、Idamycin PFS®);丝裂霉素C(Mutamycin®);格尔德霉素(geldanamycin);除莠霉素(herbimycin);近灰霉素(ravidomycin);和去乙酰近灰霉素(Desacetylavidomycin)。

[0196] 去甲基化剂:(Musch,T.等人,PLoS One(公共科学图书馆综合), (5):e10726(2010))5-阿扎胞苷(Vidaza®);和地西他滨(Dacogen®)。

[0197] 抗雌激素:(Bhan,A.等人,J Mol Biol.(分子生物学杂志),S0022-2836(14)00373-8(2014))它莫西芬(Novaldex®);托瑞米芬(Toremifene)(Fareston®);和氟维司群(Faslodex®)。

[0198] 用于与本发明化合物组合的特别有潜力的免疫调节剂包括以下一种或多种:共刺激分子的激动剂或免疫检查点分子的抑制剂(例如PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或CTLA4的一种或多种抑制剂)或其任何组合。

[0199] 在一些实施方式中,所述免疫调节剂是共刺激分子的激动剂。在一个实施方式中,所述共刺激分子的激动剂选自OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKp80、CD160、B7-H3或CD83配位基(例如,激动性抗体或其抗原结合片段、或可溶性融合物)。

[0200] 在一些实施方式中,所述免疫调节剂是免疫检查点分子的抑制剂。在一个实施方式中,所述免疫调节剂是PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4和/或TIGRβ的抑制剂。在一个实施方式中,所述免疫检查点分子的抑制剂抑制PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3或CTLA4、或其任何组合。术语“抑制”或“抑制剂”包括使指定分子(例如免疫检查点抑制剂)的某些参数(例如活性)降低。例如,该术语包括抑制(例如PD-1或PD-L1活性)至少5%、10%、20%、30%、40%或更多的活性。因此,抑制不需要抑制100%的活性。

[0201] 在另一方面,本发明提供了一种药物组合物,所述药物组合物包括至少一种本发明的化合物(例如,具有式(I)或其子式的化合物)或药学上可接受的盐以及适于向人或动物受试者给药的药学上可接受的载体,单独地或与其他抗癌剂组合用药。

[0202] 在组合疗法中,组合物将作为组合治疗剂或作为分开的组合物配制在一起。本发明化合物和其他治疗剂可以由相同或不同的制造商制造和/或配制。通过编号、通用名或商品名命名的治疗剂的结构可以取自标准纲要“默克索引(The Merck Index)”或数据库(例如,国际专利(例如IMS世界出版物))。与本发明化合物组合使用的其他治疗剂可以通过本领域所述的方法(如在上面引用的文献中)制备和给药。

[0203] 可选地,药物组合物包括如上所述的药学上可接受的载体。本发明的药物组合物或组合,例如,对于约50-70kg的受试者可以给与0.5mg至1000mg的一种或多种活性成分的单位剂量。

[0204] 在另一方面,本发明提供了治疗患有细胞增殖性疾病(如癌症)的人或动物受试者的方法,所述方法包括向所述受试者单独或与其他抗癌剂组合施用治疗有效量的本发明化合物或药学上可接受的盐。在组合疗法中,本发明化合物和一种或多种其他抗癌剂可以同时、并行或依序(没有特定的时间限制)给药,其中,所述给药方式在患者体内提供了这两种化合物的治疗有效水平。此外,还可以通过下述方式将本发明化合物和其他治疗剂一起形成组合疗法:(i)在将组合产品给与医师之前(例如在包括本发明化合物和其他治疗剂的试剂盒情况下);(ii)在给药前不久,由医师自己(或在医师的指导下)进行;(iii)由患者自己进行,例如在依序给与本发明的化合物和其他治疗剂期间。

[0205] 在一个实施方式中,本发明化合物和一种或多种其他抗癌剂通常通过输注或口服以任何顺序依序给药。给药方案可以根据疾病的阶段、患者的身体健康、单个药物的安全性、单个药物的耐受性、以及施用该组合的主治医师和一个或多个执业医师熟知的其他标准而变化。本发明化合物和一种或多种其他抗癌剂可以在彼此数分钟、数小时、数天或甚至数周内给药,这取决于治疗的特定周期。另外,所述周期包括在治疗周期期间,相较于一种药物,更频繁地给与另一种药物,并且每次给与的药物剂量可不同。

[0206] 在另一方面,本发明化合物可以与其他抗癌剂、抗过敏剂、止吐剂(或镇吐药)、止痛药、细胞保护剂及其组合相组合。

[0207] 在一些情况下,一些患者在给药期间或之后可能会对本发明化合物和/或一种或多种其他抗癌剂产生过敏反应。因此,可给与抗过敏剂以将过敏反应的风险降到最低。合适的抗过敏剂包括皮质类固醇,如地塞米松(例如,DECADRON®)、倍氯米松(例如,BECLOVENT®)、氢化可体松(也称为可体松、氢化可体松琥珀酸钠、氢化可体松磷酸钠;例如,ALA-CORT®,氢化可体松磷酸盐,Solu-CORTEF®,HYDROCORTAcetate®和LANACORT®)、去氢皮质醇(例如,DELTA-Cortel®,ORAPRED®,PEDIAPRED®和PRELONE®)、强体松(例如,DELTASONE®,LIQUIDRED®,METICORTEN®和ORASONE®)、甲基去氢皮质醇(也称为6-甲基去氢皮质醇、甲基去氢皮质醇乙酸盐、甲基去氢皮质醇琥珀酸钠;例如,DURALONE®,MEDRALONE®,MEDROL®,M-PREDNISOL®和SOLU-MEDROL®);抗组织胺,如苯海拉明(例如,BENADRYL®)、羟吡、和赛庚啶;和支气管扩张剂,如 β -肾上腺素能受体促效剂、沙丁胺醇(例如,PROVENTIL®)、和特布他林(BRETHINE®)。

[0208] 在其他情况下,一些患者在给与本发明的化合物和/或一种或多种其他抗癌剂期间和之后可能会出现恶心。因此,可以在预防恶心(上胃)和呕吐方面给与镇吐药。合适的镇吐药包括阿瑞匹坦(EMEND®)、安坦息吐(ZOFRAN®)、HCl 格拉司琼(KYTRIL®)、劳拉西泮(ATIVAN®)、地塞米松(DECADRON®)、丙氯拉吡(COMPAZINE®)、卡索匹坦(casopitant)(REZONIC®和Zunrisa®)、及其组合。

[0209] 在其他情况下,给与缓解治疗期间疼痛的药物可以使患者感觉更加舒适。通常使用常见的非处方镇痛药,如TYLENOL®。阿片类镇痛药如氢可酮/对乙酰氨基酚或氢可酮/醋胺酚(例如,VICODIN®)、吗啡(例如,ASTRAMORPH®或AVINZA®)、羟考酮(例如,OXYCONTIN®或PERCOCET®)、盐酸氧化吗啡酮(OPANA®)和芬太尼(例如,DURAGESIC®)也可用于中度或重度疼痛。

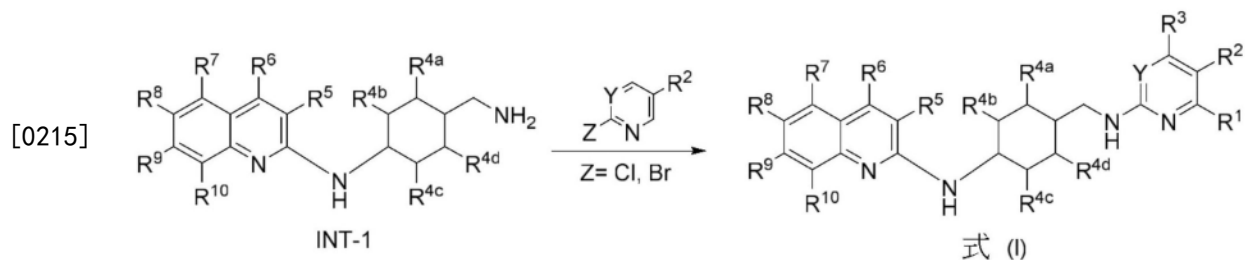
[0210] 此外,细胞保护剂(如神经保护剂、自由基清除剂、心脏保护剂、蒽环霉素外渗中和剂、营养素等)可作为辅助疗法保护正常细胞免受治疗毒性影响并且限制器官毒性。合适的细胞保护剂包括胺磷汀(ETHYOL®)、麸酰胺酸、地美司钠(dimesna)(TAVOCEPT®)、美司纳(mesna)(MESNEX®)、右丙亚胺(dexrazoxane)(ZINECARD®或TOTECT®)、扎利罗登(xaliproden)(XAPRILA®)、和甲酰四氢叶酸(也称为甲酰四氢叶酸钙、嗜橙菌(citrovorum)因子和醛叶酸)。

[0211] 在另一方面,本发明化合物可以和已知治疗方法组合使用,例如,用于激素或放射疗法。在某些情况下,本发明的化合物可以用作放射增敏剂,尤其可用于治疗对放射疗法表现出低敏感性的肿瘤。

[0212] 在另一方面,本发明提供了包括一种或多种本发明的化合物和如本发明所述的另一种治疗剂的套组。代表性套组包括(a)具有式(I)或其子式的化合物或药学上可接受的盐;和(b)例如如本发明所述的至少一种其他治疗剂;所述套组可以进一步包括包装说明书或包括给药说明的其他标签。本发明的套组可以用于施用不同的药型,例如,口服和肠胃道外给药;用于通过不同的剂量间隔施用两种或更多种分开的药物组合物;或用于针对彼此分开滴定的组合物;其中至少一种药物组合物包括具有式(I)或其子式的化合物。

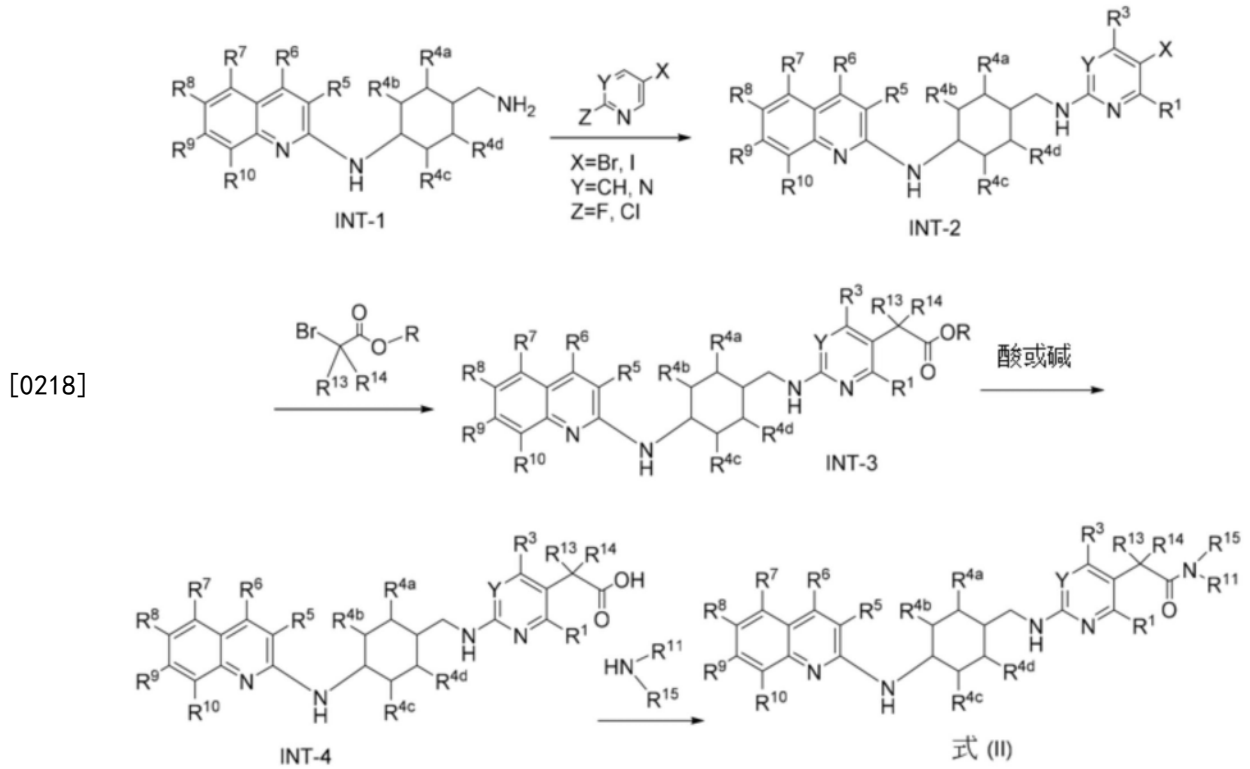
[0213] 用于制备本发明的化合物的方法

[0214] 本发明的化合物可以使用下述方法或通过有机合成领域的技术人员所理解的其它类似方法来制备。可以通过使用基本上光学纯的原材料或通过分离色谱法、重结晶或本领域熟知的其他分离方法来制备基本上光学纯的拥有手性中心的式(I)化合物。



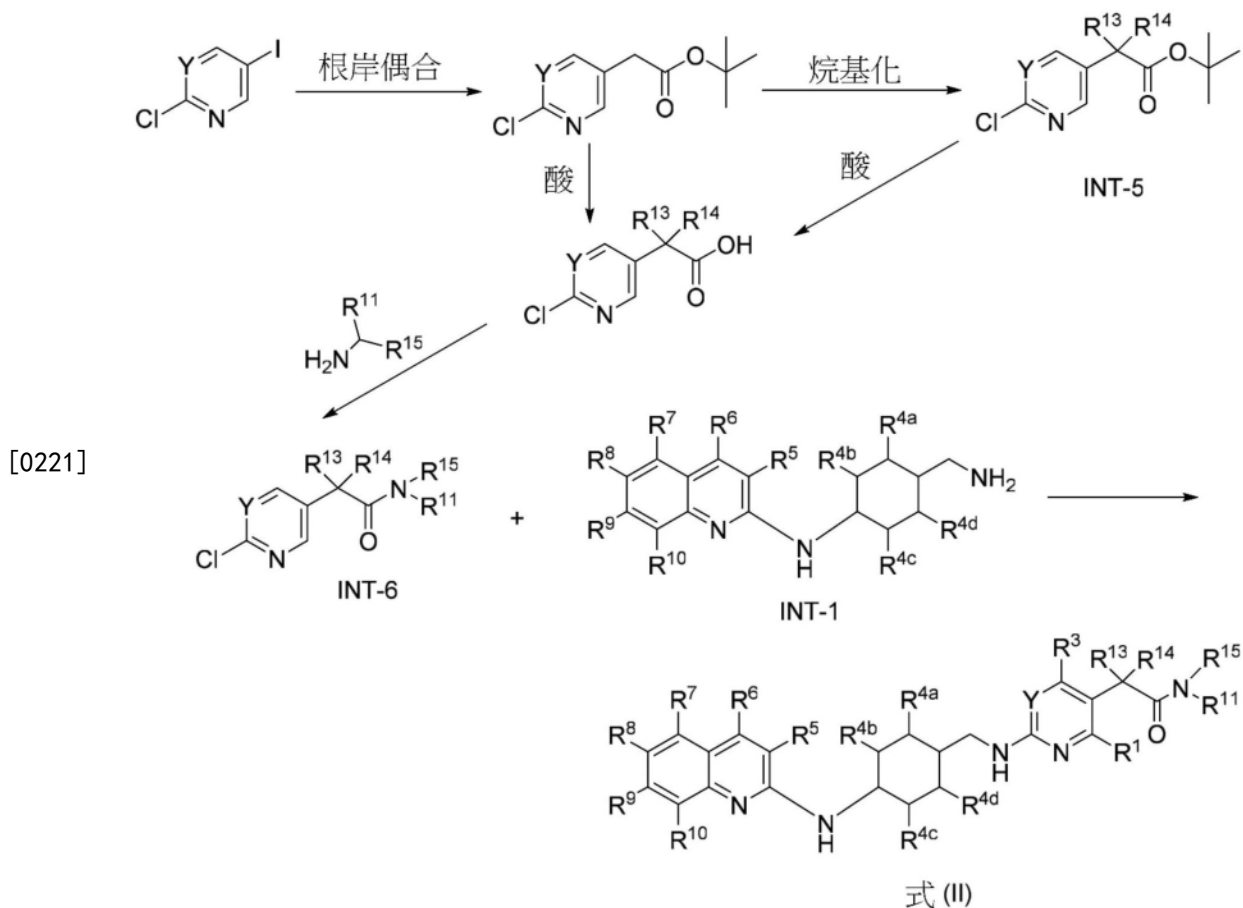
[0216] 方案1

[0217] 如方案1中所述,具有式(I)的化合物可以通过相应的胺(INT-1)与适当取代的2-卤代-取代的嘧啶或吡啶的置换反应制备得到。



[0219] 方案2

[0220] 如方案2中所述,胺INT-1与适当的吡啶或嘧啶卤化物反应得到相应的卤代中间体INT-2。随后,卤代中间体INT-2与适当的溴化物偶合得到酯中间体INT-3,所述酯中间体可在酸性或碱性条件下水解为酸性中间体INT-4。通过将酸性中间体INT-4与适当取代的胺偶合可制备具有式(I)的化合物。



[0222] 方案3

[0223] 如方案3中所述的,2-氯-5-碘嘧啶/吡啶与相应的溴乙酸盐根岸(Negishi)偶合,并且随后通过烷基化得到中间体INT-5。INT-5水解后与相应胺偶合得到相应的氯-嘧啶或吡啶酰胺中间体INT-6。具有式(II)的化合物可以通过相应的胺(INT-1)与适当取代的氯-嘧啶或吡啶酰胺中间体INT-6的置换反应制备得到。

[0224] 实施例

[0225] 温度通过摄氏度表示。终产物、中间体和起始物质的结构通过标准分析方法(例如,微量分析和光谱特征(例如,MS、IR、NMR))确认。使用的缩写是本领域常规的缩写。

[0226] 用于合成本发明的化合物的所有起始材料、结构单元、试剂、酸、碱、脱水剂、溶剂和催化剂可商购获得或可由熟悉该项技术的技术人员通过已知的有机合成方法合成(Houben-Weyl第4版1952,Methods of Organic Synthesis(有机合成方法),Thieme(蒂梅出版社)第21卷)。除非另有说明,起始材料通常可从商业来源获得。

[0227] 以下实施例仅是对本发明的说明,并且不限制另外要求保护的本发明的范围。此外,本发明的化合物可以由熟悉该项技术的技术人员通过已知的有机合成方法合成,如下实例所示。需要时,根据标准惯例,使用常规保护基团来保护反应官能团,例如,参见T.W.Greene和P.G.M.Wuts的“Protecting Groups in Organic Synthesis(有机合成中的保护基)”,约翰·威利父子出版公司,1991。

[0228] 缩写

[0229] 本文所用的缩写定义如下:“1x”表示一次,“2x”表示两次,“3x”表示三次,“°C”表示摄氏度,“aq”表示水性,“FCC”表示快速柱层析法,“eq”表示当量(equivalent或

equivalents), “g”表示克(gram或grams), “mg”表示毫克(milligram或milligrams), “L”表示升(liter或liters), “mL”表示毫升(milliliter或milliliters), “ μ L”表示微升(microliter或microliters), “N”表示正常, “M”表示摩尔, “nM”表示纳摩尔, “mol”表示摩尔(mole或moles), “mmol”表示毫摩尔(millimole或millimoles), “min”表示分钟(minute或minutes), “h”或“hrs”表示小时(hour或hours), “RT”表示室温, “ON”表示过夜, “atm”表示大气压, “psi”表示每平方英寸磅数, “conc.”表示浓度, “sat”或“sat’d”表示饱和的, “MW”表示分子量, “mw”或“ μ wave”表示微波, “mp”表示熔点, “Wt”表示重量, “MS”或“Mass Spec”表示质谱分析法, “ESI”表示电喷雾电离质谱, “HR”表示高分辨率, “HRMS”表示高分辨质谱法, “LCMS”或“LC-MS”表示液相色谱质谱, “HPLC”表示高效液相色谱, “RP HPLC”表示反向HPLC, “TLC”或“tlc”表示薄层色谱, “NMR”表示核磁共振光谱, “n0e”表示核欧沃豪斯效应谱, “ ^1H ”表示质子, “ δ ”表示 δ (delta), “s”表示单峰, “d”表示双重峰, “t”表示三重峰, “q”表示四重峰, “m”表示多重峰, “br”表示宽峰, “Hz”表示赫兹, “ee”表示“对映异构物过量”, 并且“ α ”、“ β ”、“R”、“r”、“S”、“s”、“E”、和“Z”是本领域技术人员熟知的立体化学命名。

[0230] 下文使用的缩写具有的对应含义:

[0231]	Boc	叔丁氧基羰基
	DCM/ CH_2Cl_2	二氯甲烷
	DIEA/DIPEA	<i>N</i> -乙基- <i>N</i> -异丙基丙-2-胺
	DMSO	二甲亚砜
	EA/EtOAc	乙酸乙酯
	EDCI	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

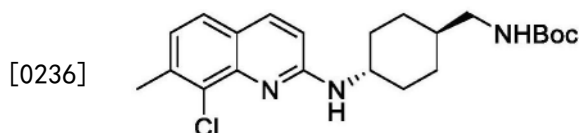
[0232]	EtOH	乙醇
	<i>i</i> -PrOH	异丙基
	MeOH	甲醇
	MeNH ₂	甲胺
	MnO ₂	二氧化锰
	Pd ₂ dba ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
	TFA	三氟乙酸
	TMSCl	三甲基氯硅烷
	X-Phos	2-(二环己基膦基)-2',4',6'-三异丙基联苯

[0233] 使用Bruker 400MHz NMR进行核磁共振(NMR)分析。光谱参考TMS或溶剂的已知化学位移。

[0234] 中间体

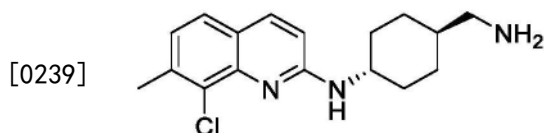
[0235] 中间体1.叔丁基(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨

基甲酸酯



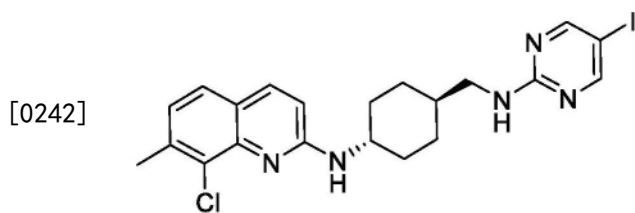
[0237] 在2,8-二氯-7-甲基喹啉 (CAS 1690692-63-7, 1.95g, 9.22mmol) 和叔丁基 ((1R, 4R) -4-氨基环己基) 甲基氨基甲酸酯 (CAS 192323-07-2, 2.07g, 9.68mmol) 的NMP (20mL) 溶液中添加K₂CO₃ (3.82g, 27.7mmol)。将混合物在150℃下搅拌5h, 并且冷却至室温。向混合物中添加水 (30mL) 并且将水相用EtOAc (3×30mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在减压条件下浓缩。残余物通过硅胶快速柱层析法纯化, 用石油醚/EtOAc (15%至25%) 洗脱, 得到叔丁基 ((1R, 4R) -4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基) 甲基氨基甲酸酯。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 0.97-1.09 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.45 (br. s., 1H), 1.75 (d, J=11.80Hz, 2H), 2.13 (d, J=11.04Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.82 (t, J=6.02Hz, 2H), 3.83-3.96 (m, 1H), 6.72 (d, J=8.78Hz, 1H), 6.87 (br. s., 1H), 7.08 (d, J=8.03Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.28Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.78Hz, 1H)。LCMS: 404.2

[0238] 中间体2. (1R, 4R) -N1- (8-氯-7-甲基喹啉-2-基) 环己烷-1, 4-二胺



[0240] 在叔丁基 ((1R, 4R) -4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基) 甲基氨基甲酸酯 (1.25g, 3.22mmol) 的DCM (15mL) 溶液中加入TFA (5mL)。将混合物在30℃下搅拌2h。将溶剂在减压条件下蒸发, 并将残余物溶解于DCM/i-PrOH (3:1, 50mL) 中, 用水性NaHCO₃将pH调节至9。将水相用DCM/i-PrOH (3:1, 3×20mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在减压条件下浓缩。残余物通过硅胶快速柱层析法纯化, 用石油醚/EtOAc (35%至55%) 洗脱, 得到(1R, 4R) -N1- (8-氯-7-甲基喹啉-2-基) 环己烷-1, 4-二胺。

[0241] 中间体3. 8-氯-N-((1R, 4R) -4-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-7-甲基喹啉-2-胺

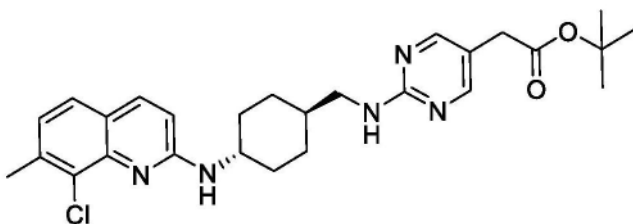


[0243] 向(1R, 4R) -N1- (8-氯-7-甲基喹啉-2-基) 环己烷-1, 4-二胺 (805mg, 2.78mmol) 的EtOH (10mL) 溶液中加入2-氯-5-碘嘧啶 (CAS: 32779-38-7, 702mg, 2.92mmol) 和DIPEA (1.08g, 8.34mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌过夜。将溶剂蒸发, 并且将残余物溶解于DCM (50mL) 和水 (30mL) 中。将水相用DCM (3×30mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在减压条件下浓缩。残余物通过硅胶快速柱层析法纯化, 用石油醚/EtOAc (15%至25%) 洗脱, 得到8-氯-N-((1R, 4R) -4-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-7-甲基喹啉-2-胺。

[0244] 中间体4. 叔丁基2- (2-(((1R, 4R) -4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲

基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸盐

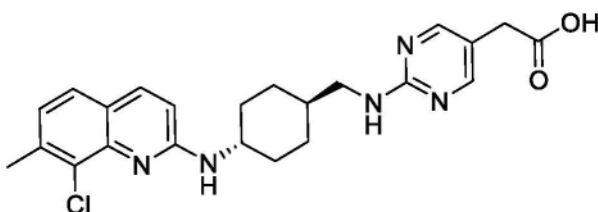
[0245]



[0246] 将TMSCl (0.03mL, 0.29mmol) 加入到锌粉 (11.3g, 173mmol) 的干燥THF (270mL) 悬浮液中。室温下搅拌20min后, 添加叔丁基2-溴乙酸盐 (CAS: 5292-43-3, 16.8mL, 115mmol) 溶液。将混合物在60℃下搅拌1h, 然后冷却至室温。室温下将悬浮液添加到8-氯-N-((1R,4R)-4-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-7-甲基喹啉-2-胺 (2.93g, 5.77mmol)、Pd₂(dba)₃ (260mg, 0.28mmol) 和X-Phos (266mg, 0.56mmol) 的混合物中, 然后在N₂下以60℃加热过夜。将混合物用NH₄Cl (100mL) 淬灭。将水相用EtOAc (3×100mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并在减压条件下浓缩。残余物通过硅胶快速柱层析法纯化, 用石油醚/EtOAc (30%至80%) 洗脱, 得到叔丁基2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸盐。

[0247] 中间体5. 8-氯-N-((1R,4R)-4-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-7-甲基喹啉-2-胺

[0248]

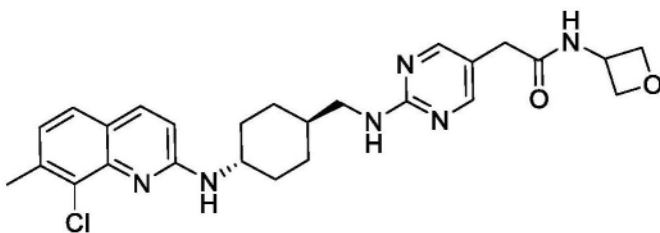


[0249] 将叔丁基2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)乙酸盐 (4.20g, 8.46mmol) 加入到DCM (20mL) 和TFA (20mL) 溶液中在室温下静置1h。溶剂在减压下蒸发, 将残余物溶解于DCM/iPrOH (3:1, 50mL) 中, 并将pH调节至5和6之间。将水相用DCM/iPrOH (3:1, 3×50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并在减压条件下浓缩, 得到8-氯-N-((1R,4R)-4-((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-7-甲基喹啉-2-胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 1.00-1.25 (m, 4H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.9 (m, 1H), 6.7 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 8.15 (s, 2H), 12.25-12.50 (br. s, 1H)。MS: [M+H]⁺ = 440, 442

[0250] 实施例

[0251] 实施例1. 2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺

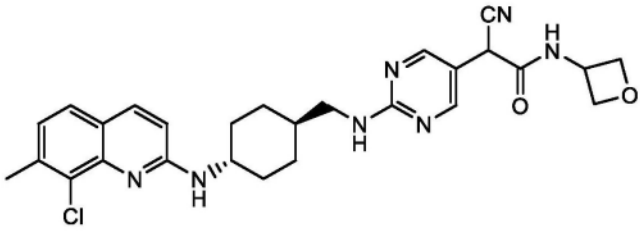
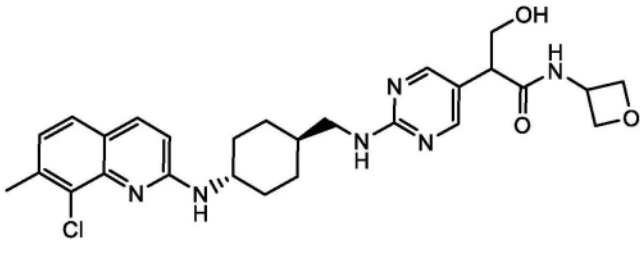
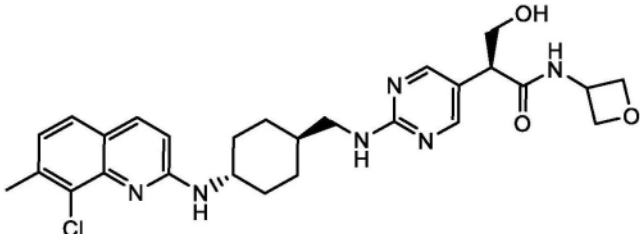
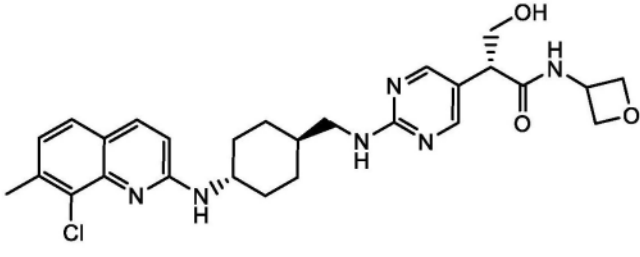
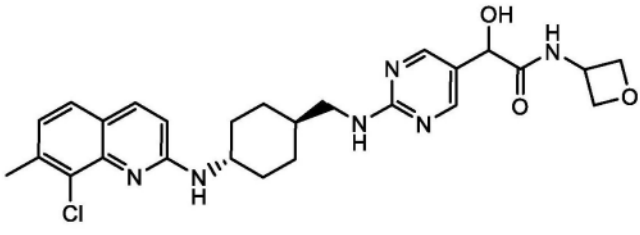
[0252]

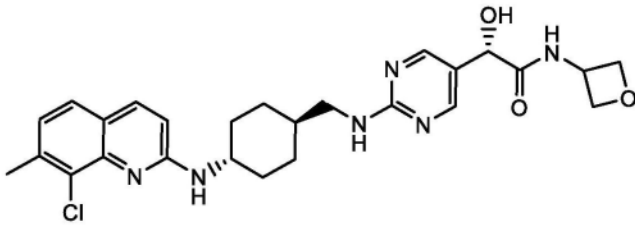
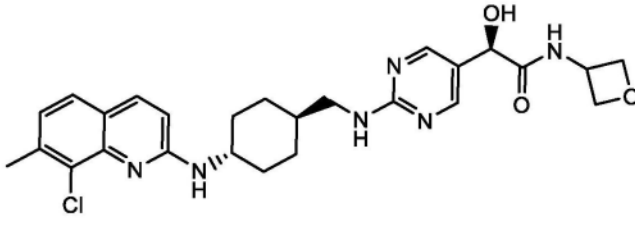
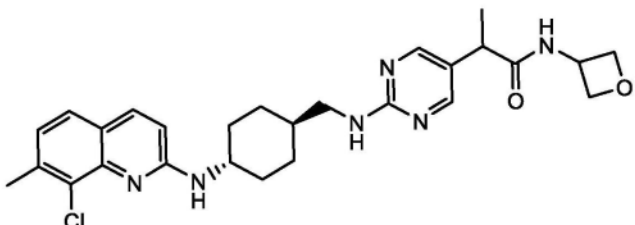
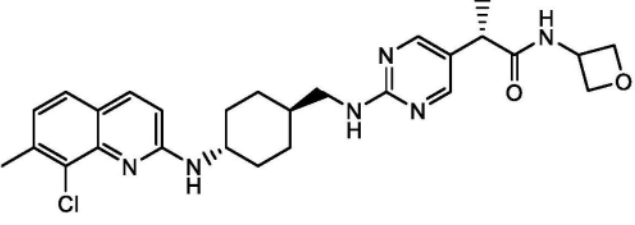
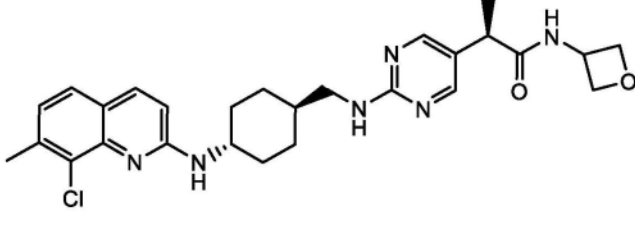
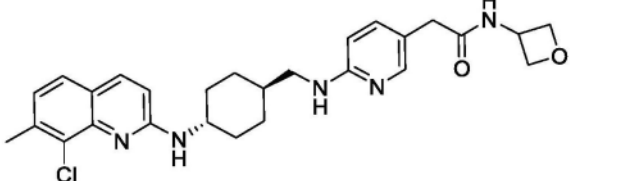


[0253] 将8-氯-N-((1R,4R)-4-(((5-碘嘧啶-2-基)氨基)甲基)环己基)-7-甲基喹啉-2-胺(中间体5)(2.50g,5.68mmol)、氧杂环丁烷-3-胺(CAS:21635-88-1,513mg,8.52mmol)、DMAP(693mg,5.68mmol)和EDCI(2.17g,11.4mmol)的DCM(40mL)混合物在25℃下搅拌16h。将混合物调节至pH 6。水相用DCM(3×30mL)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃洗涤,用盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并在减压条件下浓缩。残余物通过柱层析法纯化,首先用石油醚/EtOAc(40%至100%)洗脱,然后用溶解在DCM中的溶剂A(2N NH₃于MeOH/MeOH/DCM 1:10:100中)(20%至40%)洗脱,得到2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δppm 1.05-1.25(m,4H),1.55-1.65(m,1H),1.80-1.85(m,2H),2.10-2.15(m,2H),2.45(s,3H),3.15(t,2H),3.25(s,2H),3.85-3.95(br s,1H),4.40(t,2H),4.70(t,2H),4.75-4.80(m,1H),6.75(d,1H),7.05(d,2H),7.15(t,1H),7.45(d,1H),7.80(d,1H),8.12(s,2H),8.72(d,1H)。MS:[M+H]⁺=495,497。

[0254] 以下化合物可以按照类似于实例1的方法,或根据方案1-3所述的方法,用相应的中间体制备。

实施例		MS
2		[M+H] ⁺ = 509,511
[0255] 3		[M+H] ⁺ = 531,533
4		[M+H] ⁺ = 525

实施例		MS
5		[M+H] ⁺ = 520,522
6		[M+H] ⁺ = 525, 527
7		[M+H] ⁺ = 525,527
8	<p style="text-align: center;">或者</p> 	
9		[M+H] ⁺ = 511

实施例		MS	
10		[M+H] ⁺ = 511,513	
11	或者 		
[0257]	12		[M+H] ⁺ = 509,511
	13		[M+H] ⁺ = 509
	14	或者 	
实施例		MS	
[0258]	15		[M+H] ⁺ = 594,496

[0259] 试验

[0260] 可以使用以下实验方法中的任一种来证明本发明化合物的功能。

[0261] EZH2 LC-MS试验

[0262] 将本发明的代表性化合物在DMSO中连续分开稀释3倍,以获得十二种浓度。然后将每种浓度的测试化合物(各120nL)由Mosquito转移到384孔的珀金埃尔默公司(Perkin Elmer)ProxiPlate 384plus板中。将含有80nM野生型PRC2(wtPRC2)复合体和60 μ M SAM的反应缓冲液(20mM Tris,pH 8.0,0.1%BSA,0.01%Triton,0.5mM DTT)溶液(6 μ L)加入到各孔中,然后和测试化合物孵育20min。将含有3 μ M底物肽H3K27me1(组蛋白H3[21-44]-K27me1-生物素)和6 μ M调节肽H3K27me3(组蛋白H3[21-44]-K27me3)的6 μ L反应缓冲液溶液加入到各孔中,以触发每个反应。反应溶液中的最终组分包括40nM wtPRC2复合体、30 μ M SAM、1.5 μ M H3K27me1肽和3 μ M H3K27me3肽与不同浓度的化合物。阳性对照由40nM酶、30 μ M SAM、1.5 μ M H3K27me1和3 μ M H3K27me3组成,不包括测试化合物,阴性对照仅由30 μ M SAM、1.5 μ M H3K27me1和3 μ M H3K27me3组成。将每种反应物在室温下孵育120min,然后添加3 μ L淬灭溶液(含有320nM d4-SAH的2.5%TFA)终止。反应混合物以2000rpm离心(埃彭道夫(Eppendorf)离心机5810,转子A-4-62)2min,并在安装有与Prominence UFLC(岛津公司(Shimadzu))耦合的Turbulon Spray(应用生物系统公司(Applied Biosystem))的API 4000三重四极质谱仪上读数。基于阳性和阴性对照的值对SAH产生水平进行归一化处理,得到百分比酶活性。使用Helios程序将数据拟合为剂量反应方程以获得测试化合物的IC₅₀值。

[0263] ELISA(H3K27甲基化)试验

[0264] 将本发明的代表性化合物在D0中连续且分开稀释3倍,以获得总计八种或十二种浓度。然后将化合物加入到G401细胞中,用1:500稀释的384孔板培养,以获得20 μ M的最高浓度。在ELISA程序前,将细胞进一步培养48h。

[0265] 组蛋白萃取:将384孔板中的细胞用PBS(10 \times PBS缓冲液(80g NaCl(西格玛公司(Sigma),S3014)、2g KCl(西格玛公司,60128)、14.4g Na₂HPO₄(西格玛公司,S5136)、2.4g KH₂PO₄(西格玛公司,P9791)至1L水,pH至7.4)洗涤并通过添加裂解缓冲液(0.4N HCl;45 μ L/孔)裂解。将板在4 $^{\circ}$ C下温和搅动30min。细胞裂解液用中和缓冲液(0.5M磷酸氢二钠,pH 12.5,1mM DTT;36 μ L/孔)中和。搅动板以确保裂解液在ELISA之前充分混合。

[0266] ELISA方案:将细胞裂解液转移到384孔板的各孔中,并用PBS将最终体积调节至每孔50 μ L。将板密封,以2000rpm离心2min,并在4 $^{\circ}$ C下孵育约16h。将板用TBST缓冲液(含0.1%吐温20的1 \times TBS(10 \times TBS:24.2g Tris(西格玛公司,T6066)、80g NaCl(西格玛公司,S3014)至1L水并用HCl调节pH至7.6))洗涤。添加封闭缓冲液(TBST,5%BSA;50 μ L/孔)并将板在室温下孵育1h。去除封闭缓冲液并添加一抗(30 μ L/孔)。用封闭缓冲液进行以下稀释:对于抗H3K27me3抗体(细胞传讯技术公司(Cell Signaling Technology),#9733),稀释度为1:1000;对于抗H3K27me2抗体(细胞传讯技术公司,#9288),稀释度为1:100;对于抗H3抗体(艾博抗公司(Abcam),目录号24834),稀释度为1:1000。在室温下将一抗在板中孵育1h。将孔用TBST洗涤并在室温下与二抗一起孵育1h。对于二抗,用封闭缓冲液进行以下稀释:抗兔抗体(杰克逊免疫研究公司(Jackson ImmunoResearch),#111-035-003),稀释度为1:2000;抗小鼠抗体(细胞传讯技术公司,#7076),稀释度为1:1000。

[0267] 室温下孵育1h后,将孔用TBST洗涤。每孔添加30 μ L的ECL底物(皮尔斯公司

(Pierce), #34080), 并将板以2000rpm离心2min。使用珀金埃尔默公司(PerkinElmer)的Envision读取器读取信号。使用H3信号将H3K27甲基化读数归一化, 然后计算经D0处理的样本的抑制百分率。使用Helios程序将数据拟合为剂量反应曲线以获得测试化合物的IC₅₀值。

[0268] 细胞增殖分析

[0269] 使用标准细胞培养条件, 将B细胞淋巴瘤细胞KARPAS422在补充有15%FBS(英杰公司(Invitrogen), 目录号10099-141)的RPMI-1640(英杰公司, 目录号11875)的37°C、5%CO₂的潮湿培养箱中培养。为了评估PRC2抑制对细胞增殖的影响, 将指数生长的细胞以1×10⁵个细胞/毫升的密度接种于12孔板(康宁公司(Corning), 目录号CLS3513)中。细胞接种后, 将本发明化合物加入到细胞培养基中(浓度范围为0至100μM, 3x稀释系列)。使用Vi-CELL(贝克曼库尔特公司(Beckman Coulter))每3-4天检测一次存活细胞数目, 持续长达14天。在细胞计数日, 补充新鲜的生长培养基和化合物, 使得细胞分裂回到1×10⁵个细胞/毫升的密度。总细胞数表示为每mL分裂-调整的存活细胞。使用Prism生成剂量反应曲线和IC₅₀值。

[0270] 在上文所述的EZH2 LC-和/或EZH2 ELISA试验中测试下文所述的示例性实施例, 并发现其具有EZH2抑制活性。

[0271] 表3列出了在EZH2 (a) LC合格和/或 (b) ELISA合格试验中以下实施例的IC₅₀值。

[0272] 表3

[0273]

实施例		EZH2 LC-MS (μM)	ELISAH3K27 甲基化 (μM)
1	2-(2-(((1R,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	+++	+++
2	2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	+++	+++
3	2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2,2-二氟-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	+++	+++
4	2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺	+++	+
5	2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-氰基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	+++	+++

[0274]

实施例		EZH2 LC-MS (μM)	ELISAH3K27 甲基化 (μM)
6	2-(2-((((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺	+++	+++
7	(S)-2-(2-((((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺; 或者 (R)-2-(2-((((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺	++	++
8	(S)-2-(2-((((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺; 或者 (R)-2-(2-((((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-3-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺	+++	+++
9	2-(2-((((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	+++	+++
10	(S)-2-(2-((((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺; 或者 (R)-2-(2-((((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	++	++
11	(S)-2-(2-((((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺; 或者	+++	+++

实施例		EZH2 LC-MS (μM)	ELISAH3K27 甲基化 (μM)
	(R)-2-(2-(((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-2-羟基-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺		
12	2-(2-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺	+++	+++
[0275] 13	(S)-2-(2-(((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺；或者 (R)-2-(2-(((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺	+++	n.d.
14	(S)-2-(2-(((1r,4S)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺；或者 (R)-2-(2-(((1r,4R)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)嘧啶-5-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)丙酰胺	+++	n.d.
15	2-(6-(((1r,4r)-4-((8-氯-7-甲基喹啉-2-基)氨基)环己基)甲基)氨基)吡啶-3-基)-N-(氧杂环丁烷-3-基)乙酰胺	+++	+++

[0276] n.d. = 未确定

图例:	“+++”	“++”	“+”
LCMS	<0.05 μM	0.05-0.10 μM	>0.10 μM
ELISA H3K27	<0.01 μM	0.01-0.1 μM	>0.1 μM

[0278] 应当理解的是, 本文所述的实施例和实施方式仅用于举例说明目的, 各种修饰或改变对于本领域技术人员而言将是明了的, 这些修改包括在本申请的精神和主旨以及所附权利要求述的范围内。将本文中所引用的所有出版物、专利和专利申请引入本文作为参考用于所有目的。